C.E.F.Y B.
JUNIN 956
964-8246

# Genética

## *Un enfoque conceptual*

2ª EDICIÓN

**Benjamin A. Pierce**

***Baylor University***

EDITORIAL MEDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO
www.medicapanamericana.com

# Índice resumido


| | | |
|---|---|---|
| Capítulo 1 | Introducción a la genética | 1 |
| Capítulo 2 | Cromosomas y reproducción celular | 17 |
| Capítulo 3 | Principios básicos de la herencia | 46 |
| Capítulo 4 | Determinación del sexo y características ligadas al sexo | 75 |
| Capítulo 5 | Extensiones y modificaciones de los principios básicos | 101 |
| Capítulo 6 | Análisis del pedigrí y sus aplicaciones | 132 |
| | INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS Fenilcetonuria parte 1 | 156 |
| Capítulo 7 | Ligamiento, recombinación y mapeo de genes eucariontes | 160 |
| Capítulo 8 | Sistemas genéticos bacterianos y virales | 198 |
| Capítulo 9 | Variación cromosómica | 235 |
| Capítulo 10 | DNA: naturaleza química de los genes | 266 |
| Capítulo 11 | Estructura de los cromosomas y elementos transponibles | 287 |
| Capítulo 12 | Replicación y recombinación del DNA | 318 |
| Capítulo 13 | Transcripción | 348 |
| Capítulo 14 | Moléculas de RNA y procesamiento del RNA | 372 |
| Capítulo 15 | El código genético y la traducción | 402 |
| Capítulo 16 | Control de la expresión génica | 433 |
| Capítulo 17 | Mutaciones génicas y reparación del DNA | 473 |
| | INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS Fenilcetonuria parte 2 | 506 |
| Capítulo 18 | Tecnología de DNA recombinante | 509 |
| Capítulo 19 | Genómica | 552 |
| Capítulo 20 | DNA de los orgánulos | 587 |
| Capítulo 21 | Temas avanzados de genética: genética del desarrollo, inmunogenética y genética del cáncer | 607 |
| Capítulo 22 | Genética cuantitativa | 642 |
| Capítulo 23 | Genética poblacional evolutiva | 676 |
| | INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS Fenilcetonuria parte 3 | 716 |

# Índice


**Prefacio** xv

## Capítulo 1 Introducción a la genética 1

**La hemofilia real y el DNA de los Romanov** 1
**Importancia de la genética** 4
Papel de la genética en la biología 5
Diversidad genética y evolución 5
Divisiones de la genética 6
Organismos genéticos modelo 6
**Breve historia de la genética** 7
Prehistoria 8
Primeros registros escritos 8
El surgimiento de la genética 10
La genética moderna 11
El futuro de la genética 11
**Conceptos básicos de genética** 12

**Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología**
**Elección del sexo de su niño por Ron Green** 13

## Capítulo 2 Cromosomas y reproducción celular 17

**El acertijo de los hombres ciegos** 17
**Tipos celulares básicos: estructuras y relaciones evolutivas** 18
**Reproducción celular** 20
Reproducción de la célula procarionte 20
Reproducción de la célula eucarionte 20
El ciclo celular y la mitosis 23
Movimiento de los cromosomas en la mitosis 26
Consecuencias genéticas del ciclo celular 27
Control del ciclo celular 28
**Integración de conceptos Recuento de cromosomas y moléculas de DNA** 28
**Reproducción sexual y variación genética** 29
Meiosis 30
Consecuencias de la meiosis 31
**Integración de conceptos Comparación de la mitosis y la meiosis** 34
Separación de las cromátidas hermanas y cromosomas homólogos 36
La meiosis en los ciclos vitales de las plantas y los animales 37

## Capítulo 3 Principios básicos de la herencia 46

**La orina negra y los primos hermanos** 46
**Mendel: el padre de la genética** 47
El éxito de Mendel 48
Terminología genética 48
**Cruzamientos monohíbridos** 49
Qué revelan los cruzamientos monohíbridos 50
**Integración de conceptos Relación de los cruzamientos genéticos con la meiosis** 52
Predicción de los resultados de los cruzamientos genéticos 52
Cruzamiento de prueba 57
Dominancia incompleta 57
Símbolos genéticos 58
**Integración de conceptos Proporciones en los cruzamientos simples** 58
**Cruzamientos de loci múltiples** 59
Cruzamientos dihíbridos 59
Principio de la distribución independiente 60
Relación entre el principio de la distribución independiente y la meiosis 60
Aplicación de las probabilidades y el diagrama ramificado a los cruzamientos dihíbridos 61
Cruzamiento dihíbrido de prueba 62
**Proporciones observadas y esperadas** 64
La prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ 64

**Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología**
**¿Descansa en paz, Sr. Lincoln? por Arthur L. Caplan y Ron Green** 67

## Capítulo 4 Determinación del sexo y características ligadas al sexo 75

**La guerra de los sexos en los isópodos** 75
**Determinación del sexo** 77
Sistemas cromosómicos de determinación del sexo 77

Sistemas genéticos de determinación del sexo 79
Determinación ambiental del sexo 80
Determinación del sexo en *Drosophila melanogaster* 80
Determinación del sexo en los seres humanos 81

**Características ligadas al sexo 83**
Ojos blancos ligados al X en *Drosophila* 83
La no disyunción y la teoría de la herencia cromosómica 84
Organismo modelo: la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* 86
Daltonismo ligado al X en seres humanos 88
Símbolos para los genes ligados al cromosoma X 89
Compensación de la dosis 90
Características ligadas al cromosoma Z 92
Características ligadas al cromosoma Y 92

**Integración de conceptos Reconocimiento de la herencia ligada al sexo 94**

## Capítulo 5 Extensiones y modificaciones de los principios básicos 101

**Peso al nacer e impronta genómica 101**
**Revisión de la dominancia 102**
**Penetrancia y expresividad 104**
**Alelos letales 104**
**Alelos múltiples 105**
Patrones de las plumas de pato 105
El sistema AB0 de grupos sanguíneos 105
**Interacción génica 106**
Interacción génica que produce fenotipos nuevos 107
Interacción génica con epistasis 108
**Integración de conceptos Interpretación de las proporciones producidas por la interacción génica 111**
La genética compleja del color del pelaje de los perros 112
Complementación: determinar si las mutaciones están en los mismos loci o en loci diferentes 114
**Interacción entre sexo y herencia 115**
Características influidas por el sexo y limitadas por él 115
Herencia citoplasmática 117
Efecto genético materno 119
Impronta genómica 119
**Anticipación 121**
**Interacción entre genes y ambiente 121**
Efectos ambientales sobre la expresión génica 122
Herencia de características continuas 123

## Capítulo 6 Análisis del pedigrí y sus aplicaciones 132

**Lou Gehrig y los radicales libres superóxido 132**
**Estudio de las características genéticas humanas 133**
**Análisis de pedigríes 134**
Rasgos autosómicos recesivos 135
Rasgos autosómicos dominantes 136
Rasgos recesivos ligados al X 137
Rasgos dominantes ligados al X 138
Rasgos ligados al Y 139
**Estudios de gemelos 141**
Concordancia 141
Estudios de gemelos y obesidad 142
**Estudios de adopción 144**
Estudios de adopción y obesidad 144
Estudios de adopción y alcoholismo 145
**Consejo genético 145**
**Evaluación genética 146**
Pruebas genéticas prenatales 147
Pruebas genéticas posnatales 149

Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología
**¿Hermano salvador o niño de diseño? por Ron Green 150**

INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS **Fenilcetonuria parte I 156**
Fenilcetonuria y dominancia 156
Alelos múltiples en el locus de *PAH* 157
Fenilcetonuria como rasgo multifactorial 157
Tratamiento de la fenilcetonuria 158
Fenilcetonuria como efecto materno genético 158
Detección sistemática de fenilcetonuria en el recién nacido 159
Riesgo genético y consejo genético para fenilcetonuria 159

## Capítulo 7 Ligamiento, recombinación y mapeo de genes eucariontes 160

**Alfred Sturtevant y el primer mapa genético 160**
**Los genes que se distribuyen de manera independiente y los que no lo hacen 161**

**Ligamiento y recombinación entre dos genes 163**
Notación para cruzamientos con ligamiento 163
Comparación entre el ligamiento completo y la distribución independiente 164
Entrecruzamiento con genes ligados 164
Cálculo de la frecuencia de recombinación 167
Acoplamiento y repulsión 167
**Integración de conceptos Relación entre distribución independiente, ligamiento y entrecruzamiento 169**
Evidencia de bases físicas de la recombinación 169
Predicción del resultado de cruzamientos con genes ligados 170
Prueba de la distribución independiente 171
Mapeo de genes con frecuencias de recombinación 172
Construcción de un mapa genético con cruzamientos de prueba de dos puntos 174
**Ligamiento y recombinación entre tres genes 175**
Mapeo de genes mediante el cruzamiento de prueba de tres puntos 175
**Integración de conceptos Cruzamiento de tres puntos: pasos por seguir 180**
Mapeo de genes en seres humanos 182
Mapeo con marcadores moleculares 183
**Mapeo físico del cromosoma 183**
Mapeo por deleción 184
Hibridación de células somáticas 184
Hibridación in situ 185
Mapeo mediante secuenciación del DNA 185

**Capítulo 8 Sistemas genéticos bacterianos y virales 198**

**Viajeros vigorosos 198**
**Genética bacteriana 200**
Técnicas para el estudio de las bacterias 200
Genoma bacteriano 202
Plásmidos 202
Transferencia genética en las bacterias 203
Conjugación 204
Transferencia génica natural y resistencia a los antibióticos 210
Transformación en las bacterias 211
Secuencias del genoma bacteriano 213
Organismo modelo: la bacteria *Escherichia coli* 214
**Genética viral 215**
Técnicas para el estudio de los bacteriófagos 216
Mapeo génico de los fagos 216
Transducción: utilización de fagos para mapear los genes bacterianos 218
**Integración de conceptos Tres métodos para el mapeo génico de las bacterias 222**
Análisis de la estructura fina de los genes de los bacteriófagos 222
Genes superpuestos 225
Virus con RNA 226
Priones: patógenos sin genes 228

**Capítulo 9 Variación cromosómica 235**

**Un caso entre un millón 235**
**Variación cromosómica 236**
Morfología cromosómica 236
Tipos de mutaciones cromosómicas 238
**Reordenamientos cromosómicos 238**
Duplicaciones 238
Deleciones 240
Inversiones 242
Translocaciones 244
Sitios frágiles 245
**Aneuploidía 247**
Tipos de aneuploidía 247
Efectos de la aneuploidía 248
Aneuploidía en los seres humanos 249
Disomía uniparental 252
Mosaicismo 253
**Poliploidía 253**
Autopoliploidía 253
Alopoliploidía 254
Importancia de la poliploidía 255
**Mutaciones cromosómicas y cáncer 256**
**Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología**
**¿Hay obligación de advertir? por Ron Green 260**

**Capítulo 10 DNA: naturaleza química de los genes 266**

**La refinada estabilidad de la doble hélice: el DNA del hombre de hielo 266**
**Características del material genético 267**
**Base molecular de la herencia 268**

Primeros estudios del DNA 268
DNA como fuente de información genética 269
Descubrimiento de Watson y Crick de la estructura tridimensional del DNA 273
RNA como material genético 274

**Estructura del DNA** 275

Estructura primaria del DNA 275
Estructuras secundarias del DNA 277

**Integración de conceptos Consecuencias genéticas de la estructura del DNA** 279

**Estructuras especiales del DNA y del RNA** 280

Metilación del DNA 282
Torsiones del DNA 282

## Capítulo 11 Estructura de los cromosomas y elementos transponibles 287

**¿Cuánto DNA se necesita para producir un organismo?** 287

**Empaquetamiento del DNA en espacios pequeños** 288

**Cromosoma bacteriano** 290

**Cromosoma eucarionte** 290

Estructura de la cromatina 291
Estructura del centrómero 294
Estructura del telómero 296
Cromosomas artificiales 298

**Modificaciones en las secuencias de DNA de los eucariontes** 298

Desnaturalización y renaturalización del DNA 298
Tipos de secuencias de DNA presentes en los eucariontes 299

**Naturaleza de los elementos transponibles** 300

Características generales de los elementos transponibles 300
Transposición 301
Mecanismos de transposición 301
Efectos mutagénicos de la transposición 303
Regulación de la transposición 304

**Estructura de los elementos transponibles** 304

Elementos transponibles en las bacterias 305
Elementos transponibles en los eucariontes 306

**Integración de conceptos Clases de elementos transponibles** 311

**Evolución de los elementos transponibles** 311

## Capítulo 12 Replicación y recombinación del DNA 318

**Prevención de los "descarrilamientos de trenes" durante la replicación** 318

**Problema central de la replicación** 319

**Replicación semiconservativa** 320

Experimento de Meselson y Stahl 320
Modos de replicación 321
Requisitos para la replicación 324
Dirección de la replicación 325

**Mecanismo de replicación** 328

Replicación del DNA bacteriano 328

**Integración de conceptos Reglas básicas de la replicación** 333

Replicación del DNA eucarionte 334
Replicación en las arqueobacterias 338

**Fundamento molecular de la recombinación** 339

Modelos de recombinación 340
Enzimas necesarias para la recombinación 340

## Capítulo 13 Transcripción 348

**RNA en el mundo primitivo** 348

**Moléculas de RNA** 349

Estructura del RNA 349
Clases de RNA 350

**Transcripción: síntesis del RNA a partir de un molde de DNA** 351

El molde 351
El sustrato para la transcripción 354
El aparato de transcripción 355

**Proceso de transcripción en las bacterias** 356

Iniciación 356
Elongación 359
Terminación 359

**Integración de conceptos Reglas básicas de la transcripción** 361

**Proceso de transcripción en los eucariontes** 361

Transcripción y estructura del nucleosoma 361

Iniciación de la transcripción 361
Promotores de la RNA polimerasa II 362
Promotores de la RNA polimerasa I y III 364

**Integración de conceptos Características de los promotores eucariontes y de los factores de transcripción** 364

Elongación 365
Terminación 365

**Proceso de transcripción en las arqueobacterias** 365

## Capítulo 14 Moléculas del RNA y procesamiento del RNA 372

**El inmenso gen de la distrofina** 372

Estructura de los genes 373
Organización de los genes 373
Intrones 375
Revisión del concepto del gen 375

**RNA mensajero** 376

Estructura del RNA mensajero 376
Procesamiento del pre-mRNA 377
Adición casquete 5' 377
Adición de la cola de poli(A) 378
Corte y empalme del RNA 379
Vías de procesamiento alternativos 385
Edición del RNA 386

**Integración de conceptos Estructura del gen eucarionte y procesamiento del pre-mRNA** 387

**RNA de transferencia** 388

Estructura del RNA de transferencia 389
Estructura y procesamiento de los genes del RNA de transferencia 390

**RNA ribosómico** 391

Estructura del ribosoma 391
Estructura y procesamiento de los genes del RNA ribosómico 392

**RNA interferentes pequeños y micro RNA** 393

Interferencia por RNA 393
Organismo modelo: el nematodo *Caenorhabditis elegans* 394

## Capítulo 15 El código genético y la traducción 402

**La toxina diftérica letal** 402

**La relación molecular entre el genotipo y el fenotipo** 403

La hipótesis de un gen, una enzima 403
La estructura y la función de las proteínas 407

**El código genético** 409

Interpretación del código genético 410
La degeneración del código 411
El marco de lectura y los codones de iniciación 412
Codones de terminación 413
La universalidad del código 413

**Integración de conceptos Características del código genético** 414

**El proceso de traducción** 414

La unión de los aminoácidos a los RNA de transferencia 414
La iniciación de la traducción 415
Elongación 418
Terminación 419

**Integración de conceptos Comparación entre la traducción en bacterias y en eucariontes** 420

**Consideraciones adicionales sobre la síntesis de proteínas** 422

La estructura tridimensional del ribosoma 422
Interacciones RNA-RNA en la traducción 422
Polirribosomas 423
Vigilancia por RNA mensajero 424
Modificaciones postraduccionales de las proteínas 425
Traducción y antibióticos 425
Síntesis de proteínas no estándar 426

## Capítulo 16 Control de la expresión génica 433

**La creación de ratones gigantes mediante regulación génica** 433

**Principios generales de la regulación génica** 434

Niveles de control génico 435
Genes y elementos reguladores 435
Proteínas que se unen al DNA 436

**Regulación génica en las bacterias** 436

Estructura del operón 436
Control negativo y positivo: operones inducibles y reprimibles 438
El operón *lac* de *E. coli* 441
Mutaciones *lac* 443
Control positivo y represión por catabolitos 446

El operón *trp* de *E. coli* 447
Atenuación: la terminación prematura de la transcripción 447
El RNA antisentido en la regulación génica 451
Represión mediada por RNA e interruptores ribosómicos 451
Control de la transcripción en el bacteriófago lambda 452

**Regulación génica en los eucariontes 454**

La estructura de la cromatina y la regulación génica 454
Control transcripcional en las células eucariontes 457
Control génico a través del procesamiento del RNA mensajero 460
Control génico a través de la estabilidad del RNA 461
Silenciamiento del RNA 462
Control traduccional y postraduccional 463

**Integración de conceptos Comparación del control génico en bacterias y eucariontes 464**

Organismo modelo: *Arabidopsis thaliana* 464

## Capítulo 17 Mutaciones génicas y reparación del DNA 473

**El legado genético de Chernobyl 473**

**Naturaleza de las mutaciones 474**

Importancia de las mutaciones 474
Categorías de las mutaciones 475
Tipos de mutaciones genéticas 476
Tasas de mutaciones 481

**Causas de las mutaciones 483**

Errores espontáneos de replicación 483

**Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología**
**Buscando un niño discapacitado por Ron Green 484**

Cambios químicos espontáneos 486
Mutaciones inducidas químicamente 487
Radiación 490

**Estudio de las mutaciones 491**

Análisis de las mutaciones inversas 491
Detección de mutaciones mediante la prueba de Ames 492
Exposición a radiaciones en los seres humanos 493

**Reparación del DNA 494**

Reparación de los errores de apareamiento 495
Reparación directa 496
Reparación por escisión de bases 496
Reparación por escisión de nucleótidos 497
Otros tipos de reparación del DNA 497

**Integración de conceptos Vía básica de la reparación del DNA 498**

Enfermedades genéticas y defectos en la reparación del DNA 498

INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS **Fenilcetonuria parte II 506**

El locus *PAH* 506
Secuencias reguladoras 506
Mutaciones en el locus de *PAH* 507
Factores complicantes 507
Otros loci 508

## Capítulo 18 Tecnología de DNA recombinante 509

**Alimentación de la población futura del mundo 509**

**Conceptos básicos de la tecnología de DNA recombinante 510**

Impacto de la tecnología de DNA recombinante 511
Trabajo a nivel molecular 511

**Técnicas de DNA recombinante 512**

Corte y unión de fragmentos de DNA 512
Visualización de los fragmentos de DNA 514
Localización de los fragmentos de DNA con Southern blot y sondas 516
Clonación génica 516
Hallazgo de genes 523

**Integración de conceptos Estrategias de clonación 528**

Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el DNA 530
Análisis de las secuencias de DNA 532

Organismo modelo: el ratón *Mus musculus* 536

**Aplicaciones de la tecnología de DNA recombinante 538**

Productos farmacéuticos 538
Bacterias especializadas 538
Productos para agricultura 538
Oligonucleólidos 539
Pruebas genéticas 539
Terapia génica 540
Mapeo génico 542
Fingerprinting del DNA 543
Preocupaciones acerca de la tecnología de DNA recombinante 545

## Capítulo 19 Genómica 552

**Desintegración del genoma de *Mycobacterium leprae* 552**

**Genómica estructural 554**
- Mapas genéticos 554
- Mapas físicos 555
- Métodos de secuenciación de DNA 557
- Secuenciación de un genoma completo 560
- Proyecto Genoma Humano 563
- Polimorfismos de un nucleótido único 564

**Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología**

**El proyecto Genoma Humano: ¿el libro de la vida o la caja de Pandora? por Ron Green 565**

- Secuencia indicadora de expresión 565
- Bioinformática 566

**Genómica funcional 566**
- Predicción de la función a partir de la secuencia 566
- Expresión génica y micromatrices 569
- Expresión génica y secuencias indicadoras 571
- Mutagénesis extensa del genoma *(genomewide)* 571

**Genómica comparada 573**
- Genomas de procariontes 573
- Genomas de eucariontes 573

**Futuro de la genómica 580**

## Capítulo 20 DNA de los orgánulos 587

**El burro: ¿asno salvaje o semiasno? 587**

**Biología de las mitocondrias y los cloroplastos 589**
- Estructura de la mitocondrias y los cloroplastos 589
- Genética de los rasgos codificados por los orgánulos 590
- La teoría endosimbiótica 591

**DNA mitocondrial 592**
- Estructura genética y organización del mtDNA 593
- Codones no universales en el mtDNA 595
- Replicación, transcripción y traducción del mtDNA 595
- Evolución del mtDNA 596

Organismo modelo: la levadura *Saccharomyces cerevisiae* 596

**DNA de los cloroplastos 598**
- Estructura génica y organización del cpDNA 599
- Replicación, transcripción y traducción del cpDNA 600
- Evolución del cpDNA 600

**Integración de conceptos Comparaciones genómicas 600**

**Intercambio intergenómico de la información genética 601**

**DNA mitocondrial y envejecimiento en los seres humanos 602**

## Capítulo 21 Temas avanzados de genética: genética del desarrollo, inmunogenética y genética del cáncer 607

**Moscas con ojos supernumerarios 607**

**Genética del desarrollo 608**
- Experimentos de clonación 608
- La genética de la formación de patrones en *Drosophila* 609
- Genes de caja homeótica en otros organismos 616

**Integración de conceptos Control del desarrollo 616**
- La genética del desarrollo de las flores en *Arabidopsis* 616
- Muerte celular programada en el desarrollo 619
- Evo-devo: Estudio de la evolución y el desarrollo 620

**Inmunogénetica 620**
- Organización del sistema inmunitario 620
- Estructura de las inmunoglobulinas 622
- La generación de la diversidad de anticuerpos 623
- Diversidad del receptor de la célula T 624
- Genes del complejo mayor de histocompatibilidad 626
- Genes y trasplantes de órganos 627

**Genética del cáncer 627**
- La naturaleza del cáncer 627
- El cáncer como enfermedad genética 627
- Cambios genéticos que contribuyen al desarrollo del cáncer 630
- Genética molecular del cáncer colorrectal 635

**Nueva genética: Ética • Ciencia • Tecnología**

**Comerciales de TV para pruebas genéticas por Ron Green 637**

## Capítulo 22 Genética cuantitativa 642

**Cerdos más productivos mediante la genética cuantitativa 642**

**Características cuantitativas** 643
Relación entre el genotipo y el fenotipo 644
Clases de características cuantitativas 645
Herencia poligénica 646
Color del grano de trigo 646
Determinación del número de genes para una característica poligénica 648

**Métodos estadísticos para el análisis de la características cuantitativas** 648
Distribuciones 649
Muestras y poblaciones 649
La media 650
Varianza y desviación estándar 650
Correlación 652
Regresión 653
Aplicación de la estadística al estudio de una característica poligénica 655

**Heredabilidad** 655
Varianza fenotípica 655
Tipos de heredabilidad 657
Cálculo de la heredabilidad 657
Limitaciones de la heredabilidad 660
Localización de los genes que afectan las características cuantitativas 661

**Respuesta a la selección** 663
Predicción de la respuesta a la selección 663
Límites de la respuesta a la selección 664
Respuestas correlacionadas 665

## Capítulo 23 Genética poblacional y evolutiva 676

**Antecedentes genéticos de Tristán da Cunha** 676
Variación genética 677
Cálculo de frecuencias genotípicas 678
Cálculo de frecuencias alélicas 678

**Ley de Hardy-Weinberg** 680
Examen más profundo de los supuestos de la ley de Hardy-Weinberg 681
Consecuencias de la ley de Hardy-Weinberg 681
Extensiones de la ley de Hardy-Weinberg 682
Prueba para las proporciones de Hardy-Weinberg 682
Estimación de las frecuencias alélicas con la ley de Hardy-Weinberg 683

**Apareamiento no aleatorio** 683

**Cambios en las frecuencias alélicas** 686
Mutación 686
Migración 687
Deriva genética 689
Selección natural 692

**Integración de conceptos Efectos generales de las fuerzas evolutivas** 697

**Evolución molecular** 697
Variación de las proteínas 699
Variación de la secuencia de DNA 700
Filogenias moleculares 703
Tasas de variación molecular 706
Reloj molecular 707
Evolución del genoma 708

INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS **Fenilcetonuria parte III** 716
Incidencia de la fenilcetonuria en poblaciones humanas 716
Mutaciones de *PAH* en poblaciones humanas 716
Mutaciones y haplotipos *PAH* 716
Origen y propagación de las mutaciones *PAH* en las poblaciones europeas 718
Cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas en el locus *PAH* 719
Equilibrio entre mutación y selección natural en mutaciones de fenilcetonuria 719
Otras causas posibles de la alta frecuencia de fenilcetonuria en poblaciones europeas 720

**Glosario** G-1

**Lecturas recomendadas** L-1

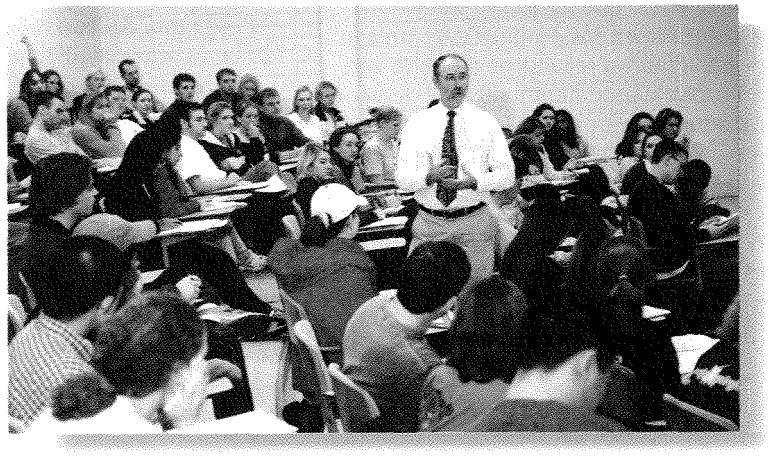
**Respuestas a las preguntas y los problemas seleccionados** R-1

**Índice analítico** I-1

# Prefacio

Esta carta que dediqué a los estudiantes y a los profesores en el Prefacio de la primera edición todavía refleja mis objetivos como profesor de genética. Estos objetivos han servido como base para las revisiones realizadas con el fin de publicar la segunda edición de *Genética. Un enfoque conceptual.*

Cuando tenía 14 años realicé un viaje en canoa durante dos semanas a través del Quetico, una vasta región yerma del sur de Canadá que cuenta con miles de lagos interconectados. El guía, un hombre con gran experiencia en la vida al aire libre que había viajado muchas veces por esa región, nos enseñó a encontrar caminos que conectaban los lagos, a usar nuevos implementos y el equipo necesario para esta travesía, y a sobrevivir en esa zona desierta. Nos mantuvo motivados con historias de tramperos y traficantes de pieles que habían recorrido esa región en el pasado. Tal vez lo más destacable sea que este excelente maestro y motivador nunca acarreó nuestros equipos ni manejó nuestros remos en las canoas, ya que consideraba que cada uno de nosotros era responsable de su aventura.



Mi objetivo como maestro es convertirme en un guía fiable del viaje que introducirá a los alumnos en la genética. He enseñado esta materia durante más de 24 años y uno de mis mayores logros reside en ayudar a los estudiantes a crear su propio mapa mental de la genética: un mapa que les muestre dónde hemos estado, hacia dónde vamos y cómo haremos para llegar hasta allí. Los aconsejo y apoyo en temas que suelen ser complejos para ellos, les relato historias de personas y de lugares, y les explico los experimentos genéticos –pasados y presentes– que mantienen vivo el interés por esta disciplina. Ayudo a los estudiantes a aprender los detalles, los conceptos y las habilidades necesarias para resolver problemas, pero también los estimulo a ver la belleza general de la materia.

## Explicación de los elementos clave

En esta nueva edición de *Genética. Un enfoque conceptual* he mantenido el énfasis original en los elementos clave que hicieron de la primera edición un éxito: la concentración en conceptos y conexiones, una presentación clara y accesible, la importancia de la resolución de problemas y excelentes ilustraciones.

• **Conceptos clave e integración de conceptos:** Al igual que en el original, la segunda edición de *Genética. Un enfoque conceptual* se concentra en los conceptos importantes que brindan al alumno un panorama global, sin abrumarlo con los detalles. Los conceptos principales culminan con "Conceptos clave" breves, que aparecen inmediatamente después de un tema y resumen los puntos más importantes. Los conceptos principales vuelven a consolidarse gracias a la aparición de un "Resumen" al final de cada capítulo, en el que se ofrece una lista de los elementos esenciales presentados allí. En la segunda edición se proporciona un mapa de ruta mental claro que indica lo estudiado y la dirección hacia dónde se dirige la enseñanza de los temas. Al comienzo de cada capítulo se describe su organización en forma resumida; dentro de los capítulos, los recuadros de "Integración de conceptos" permiten que el estudiante se detenga e integre los elementos nuevos. Los recuadros de "Relación de conceptos entre capítulos" al final de cada capítulo destacan las conexiones entre el material presentado en el capítulo y los temas mencionados en las otras secciones del libro.

### UN ENFOQUE CONCEPTUAL

• CONCEPTOS CLAVE: Recuadros que contienen afirmaciones importantes comentadas en el texto para resumir conceptos destacados y consolidar el mensaje del tema.
• INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS: Estos recuadros, que aparecen en todos los capítulos, consideran el "panorama global" para sintetizar los conceptos nuevos aprendidos e integrarlos con temas ya analizados.
• RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS: Estas secciones aparecen al final de cada capítulo y sirven para reforzar los temas importantes del capítulo y destacar las conexiones con materiales pertenecientes a otros capítulos.
• RESUMEN: Lista de conceptos importantes que aparece al final de cada capítulo.

## RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

• PROBLEMAS DENTRO DEL TEXTO Y AL FINAL DE LOS CAPÍTULOS: Los problemas guían a los estudiantes hacia la solución a través de varios pasos con el fin de enseñarles a resolver los tipos de problemas que requerirán más práctica.
• PREGUNTAS Y PROBLEMAS AL FINAL DE LOS CAPÍTULOS: Al final de cada capítulo se presentan preguntas evaluadas en clase y problemas originales y únicos, que se clasifican en Preguntas de comprensión, Preguntas y problemas de aplicación y Preguntas avanzadas.

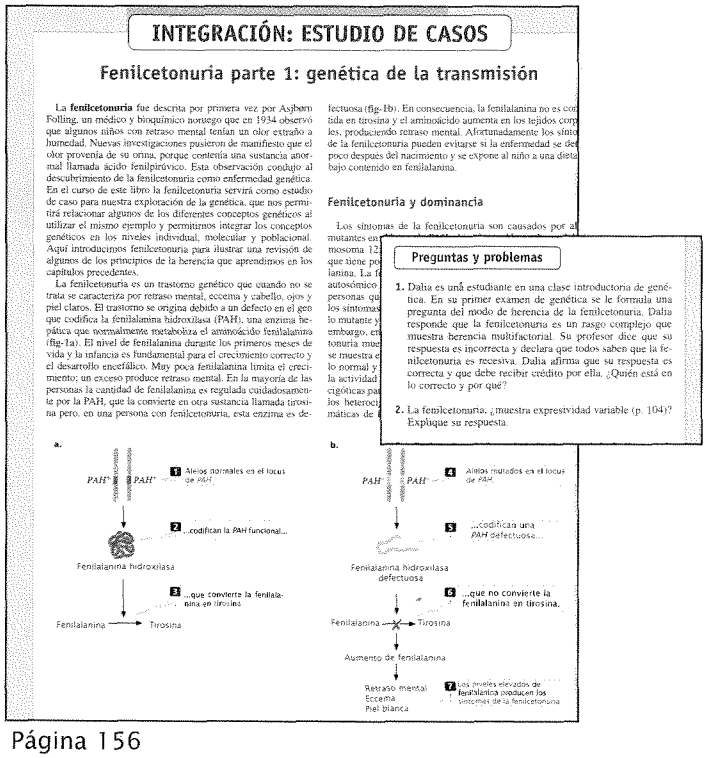
## ILUSTRACIONES

• TEXTO INTEGRADO A LAS FIGURAS: Gran parte de la información que explica las ilustraciones, que en forma tradicional se ha colocado en los epígrafes, se presenta en este libro en recuadros de texto que conducen al estudiante a través de procesos complejos paso a paso.
• RECUADROS DE CONCLUSIONES: Al final de muchas de las ilustraciones se presenta un recuadro con conclusiones que destaca el concepto importante ilustrado en la figura.

• **Accesibilidad** Al igual que la primera edición, la segunda utiliza un estilo de escritura vívido y coloquial que captura la atención del estudiante y lo motiva. Las populares viñetas que abren todos los capítulos y ayudan al lector a introducirse en el tema continúan en la segunda edición, con viñetas nuevas en muchos de los capítulos. En los artículos "Nueva genética" escritos por expertos en bioética se vuelven a presentar preguntas y aplicaciones éticas relacionadas con la genética. En el sitio web del libro **www.whfreeman.com/pierce2e** se puede obtener información adicional sobre muchos temas.

• **Énfasis en la resolución de problemas** Gracias a haber enseñado los conceptos introductorios de la genética durante 24 años, he aprendido que la resolución de problemas es esencial para dominar la genética. La segunda edición continúa con el aporte de problemas, muchos basados en experimentos genéticos verdaderos, que se desarrollaron en forma específica para este libro y se sometieron a comprobaciones extensas. Las guías de Nueva genética: Extracción de datos del genoma y Experimentos clásicos en genética, disponibles en la página web del libro, proporcionan a los estudiantes la posibilidad de adquirir experiencia adicional en el uso de las herramientas de bioinformática más modernas y en la interpretación de los experimentos más importantes que dieron forma al campo de la genética.

• **Programa de ilustraciones simple y claro** El programa de ilustraciones tan aclamado en la primera edición sigue siendo una característica importante de la segunda edición. Muchos estudiantes tienen memoria visual, y las ilustraciones claras y simples son esenciales para comprender los conceptos de genética. Trabajé con los dibujantes para desarrollar todas las figuras del libro, de manera que permitan la integración del texto con las ilustraciones y se obtengan figuras comprensibles e instructivas. Epígrafes extensos conducen al alumno paso a paso a través de las ilustraciones y permiten que se expliquen por sí mismas. Muchas ilustraciones poseen una conclusión que destaca el mensaje de la figura; los experimentos principales se presentan con ilustraciones especiales que comienzan con una pregunta y finalizan con la respuesta.


INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS

Fenilcetonuria parte 1: genética de la transmisión

La **fenilcetonuria** fue descrita por primera vez por Asjborn Folling, un médico y bioquímico noruego que en 1934 observó que algunos niños con retraso mental tenían un olor extraño a humedad. Nuevas investigaciones pusieron de manifiesto que el olor provenía de su orina, porque contenía una sustancia anormal llamada ácido fenilpirúvico. Esta observación condujo al descubrimiento de la fenilcetonuria como enfermedad genética. En el curso de este libro la fenilcetonuria servirá como estudio de caso para nuestra exploración de la genética, que nos permitirá relacionar algunos de los diferentes conceptos genéticos al utilizar el mismo ejemplo y permitirnos integrar los conceptos genéticos en los niveles individual, molecular y poblacional. Aquí introducimos fenilcetonuria para ilustrar una revisión de algunos de los principios de la herencia que aprendimos en los capítulos precedentes.

La fenilcetonuria es un trastorno genético que cuando no se trata se caracteriza por retraso mental, eccema y cabello, ojos y piel claros. El trastorno se origina debido a un defecto en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH), una enzima hepática que normalmente metaboliza el aminoácido fenilalanina (fig-1a). El nivel de fenilalanina durante los primeros meses de vida y la infancia es fundamental para el crecimiento correcto y el desarrollo encefálico. Muy poca fenilalanina limita el crecimiento; un exceso produce retraso mental. En la mayoría de las personas la cantidad de fenilalanina es regulada cuidadosamente por la PAH, que la convierte en otra sustancia llamada tirosina pero, en una persona con fenilcetonuria, esta enzima es defectuosa (fig-1b). En consecuencia, la fenilalanina no es co
tida en tirosina y el aminoácido aumenta en los tejidos cor
les, produciendo retraso mental. Afortunadamente los sínto
de la fenilcetonuria pueden evitarse si la enfermedad se det
poco después del nacimiento y se expone al niño a una dieta
bajo contenido en fenilalanina.

Fenilcetonuria y dominancia

Los síntomas de la fenilcetonuria son causados por al
mutantes en
mosoma 12
que tiene po
lanina. La fe
autosómico
personas qu
los síntomas
lo mutante y
embargo, el
tonuria mue
se muestra d
lo normal y
la actividad
cigóticas pa
los heteroci
máticas de

Preguntas y problemas

1. Dalia es una estudiante en una clase introductoria de genética. En su primer examen de genética se le formula una pregunta del modo de herencia de la fenilcetonuria. Dalia responde que la fenilcetonuria es un rasgo complejo que muestra herencia multifactorial. Su profesor dice que su respuesta es incorrecta y declara que todos saben que la fenilcetonuria es recesiva. Dalia afirma que su respuesta es correcta y que debe recibir crédito por ella. ¿Quién está en lo correcto y por qué?

2. La fenilcetonuria, ¿muestra expresividad variable (p. 104)? Explique su respuesta.



Página 156

## Novedades de la segunda edición

Creada sobre los atributos de la primera edición, esta presentación de *Genética. Un enfoque conceptual* agrega nuevas características que fortalecen, mejoran y actualizan el libro.

• **Integración: Estudio de casos:** En la primera edición se puso énfasis en ayudar a los estudiantes a comprender las conexiones entre los distintos temas y apreciar el panorama global de la genética. En la segunda edición este énfasis aumenta gracias al agregado de la sección Integración: Estudio de casos, que se concentra en la enfermedad genética fenilcetonuria. Al final de cada sección principal del libro un comentario sobre fenilcetonuria ilustra muchos de los principios y conceptos presentados en los capítulos con un ejemplo recurrente simple e integra los conceptos de genética en los niveles individual, molecular y poblacional. Por ejemplo, en la sección de Fenilcetonuria parte 1 (después del capítulo 6) se consideran los síntomas de la fenilcetonuria, su transmisión como enfermnedad autosómica recesiva y su tratamiento. Veremos que la fenilcetonuria no es un verdadero rasgo autosómico recesivo, sino una enfermedad multifactorial compleja. En la sección de Fenilcetonuria parte 2 (después del capítulo 17) se examina la organización molecular del locus de la fenilalanina hidroxilasa (*PAH*) y la forma en que se produce la enfermedad a partir de mutaciones que pueden aparecer en cualquiera de los cientos de sitios

C.E.F.Y B.
JUNIN 956
964-8246

diferentes de este locus. En la parte 3 (después del capítulo 23) se comenta la fenilcetonuria en relación con la genética poblacional, la forma en que las frecuencias de mutaciones causantes de fenilcetonuria varían en las distintas poblaciones y algunas razones posibles que explican por qué la fenilcetonuria es frecuente en algunas poblaciones específicas. Creo que los estudiantes hallarán que esta sección de Integración: Estudio de casos es relevante, interesante y útil para comprender e integrar conceptos de genética importantes.

• **Organismos modelo:** En el apogeo de la genómica los organismos modelo reciben cada vez más atención como herramientas importantes para explicar conceptos y procesos de genética. En la segunda edición de *Genética. Un enfoque conceptual*, seis organismos modelo –*Escherichia coli* (bacteria), *Saccaharomyces cerevisiae* (levadura), *Arabidopsis thaliana* (vegetal), *Caenorhabditis elegans* (nematodo), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) y *Mus musculus* (ratón dosmético)– reciben un tratamiento especial. Los modelos se presentan en el capítulo 1 junto con un comentario sobre su importancia para la investigación genética. Luego se describe cada organismo modelo en una sección especial *Drosophila melanogaster* se presenta en el capítulo 4 con la explicación de la herencia ligada al cromosoma X del color de los ojos de las moscas de la fruta, *Escherichia coli* se presenta en el capítulo 8 con el comentario sobre la genética de las bacterias, *Caenorhabditis elegans* se presenta en el capítulo 14 con el análisis del RNAi, *Arabidopsis thaliana* se describe en el capítulo 16 con la explicación de la forma en que la acetilación afecta la estructura de la cromatina y la expresión de los genes que controlan la floración de las plantas, *Mus musculus* se presenta en el capítulo 18 con el estudio de los ratones con inactivación génica y *Saccharomyces cerevisiae* se comenta en el capítulo 20 con la presentación de los genes mitocondriales. Cada sección con organismos modelo presenta información sobre las ventajas del modelo, su ciclo de vida y su genoma, y sobre los métodos genéticos desarrollados para ese modelo. Para obtener un detalle rápido, una ilustración que ocupa toda una página resume la información esencial relacionada con el modelo.

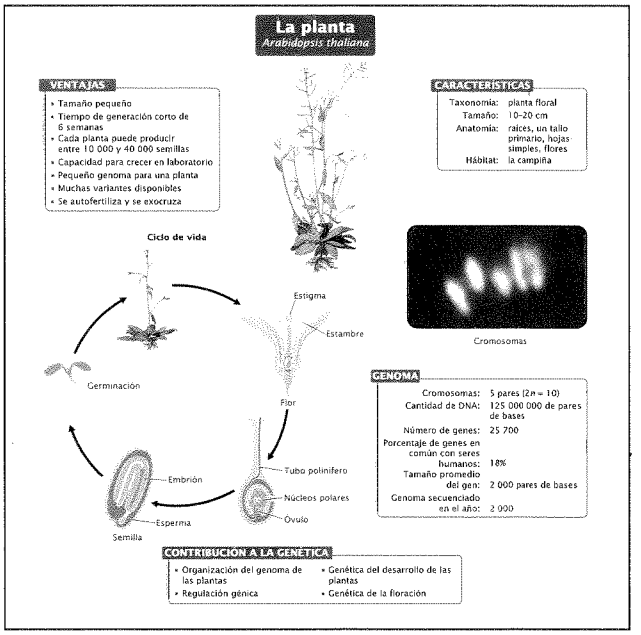



Fig. 16-33, p. 465

• **Cobertura actualizada:** Todos los temas se actualizaron con los últimos hallazgos de las investigaciones. Varios temas se ampliaron y actualizaron, como por ejemplo:

- puntos de control del ciclo celular (cap. 2)
- movimiento y segregación de los cromosomas (cap. 2)
- cromosomas artificiales (cap. 11)
- estructura y función de la cromatina (cap. 11)
- DNA polimerasas propensas a cometer errores (cap. 12)
- interferencia de RNA pequeños, de micro RNA y de RNA (cap. 14)
- empalme del RNA (cap. 14)
- estructura de los ribosomas (cap. 15)
- cambios en los ribosomas y expresión génica mediada por RNA (cap. 16)
- mutación adaptativa (cap. 17)
- fingerprinting (huella o impronta) del DNA (cap. 18)
- secuencias de genes indicadores (cap. 19)
- genómica comparativa (cap. 19)
- haplotipos humanos (cap. 19)
- genética del cáncer y genes que reparan el DNA (cap. 21)
- control de la floración en *Arabidopsis* (cap. 21)
- variación de la secuencia del DNA (cap. 23)
- filogenia molecular (cap. 23)
- evolución del genoma (cap. 23)

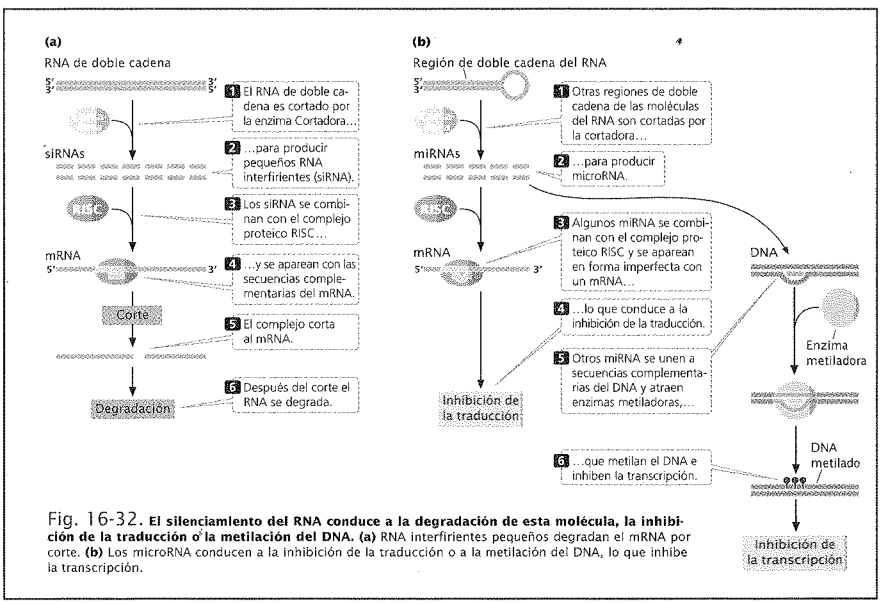
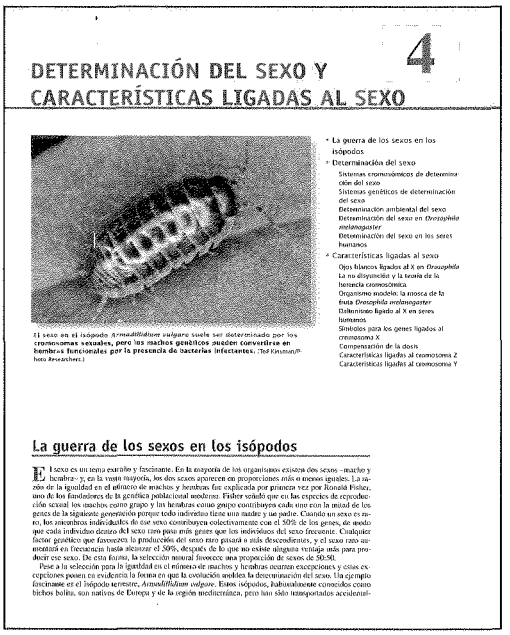



Fig. 16-32. **El silenciamiento del RNA conduce a la degradación de esta molécula, la inhibición de la traducción o la metilación del DNA. (a)** RNA interferientes pequeños degradan el mRNA por corte. **(b)** Los microRNA conducen a la inhibición de la traducción o a la metilación del DNA, lo que inhibe la transcripción.



4

DETERMINACIÓN DEL SEXO Y CARACTERÍSTICAS LIGADAS AL SEXO

- La guerra de los sexos en los isópodos
- Determinación del sexo
  - Sistemas cromosómicos de determinación del sexo
  - Sistemas genéticos de determinación del sexo
  - Determinación ambiental del sexo
  - Determinación del sexo en *Drosophila melanogaster*
  - Determinación del sexo en los seres humanos
- Características ligadas al sexo
  - Ojos blancos ligados al X en *Drosophila*
  - La no-disyunción y la teoría de la herencia cromosómica
  - Organismo modelo: la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*
  - Daltonismo ligado al X en seres humanos
  - Símbolos para los genes ligados al cromosoma X
  - Compensación de la dosis
  - Características ligadas al cromosoma Z
  - Características ligadas al cromosoma Y

El sexo en el isópodo *Armadillidium vulgare* suele ser determinado por los cromosomas sexuales, pero los machos genéticos pueden convertirse en hembras funcionales por la presencia de bacterias infectantes. (Ted Kinman/Photo Researchers.)

**La guerra de los sexos en los isópodos**

El sexo es un tema extraño y fascinante. En la mayoría de los organismos existen dos sexos –macho y hembra– y, en la vasta mayoría, los dos sexos aparecen en proporciones más o menos iguales. La razón de la igualdad en el número de machos y hembras fue explicada por primera vez por Ronald Fisher, uno de los fundadores de la genética poblacional moderna. Fisher señaló que en las especies de reproducción sexual los machos como grupo y las hembras como grupo contribuyen cada uno con la mitad de los genes de la siguiente generación porque todo individuo tiene una madre y un padre. Cuando un sexo es raro, los miembros individuales de ese sexo contribuyen colectivamente con el 50% de los genes, de modo que cada individuo dentro del sexo raro pasa más genes que los individuos del sexo frecuente. Cualquier factor genético que favorezca la producción del sexo raro pasará a más descendientes, y el sexo raro aumentará en frecuencia hasta alcanzar el 50%, después de lo que no existe ninguna ventaja más para producir ese sexo. De esta forma, la selección natural favorece una proporción de sexos de 50:50.

Pese a la selección para la igualdad en el número de machos y hembras ocurren excepciones y estas excepciones ponen en evidencia la forma en que la ovulación modela la determinación del sexo. Un ejemplo fascinante es el isópodo terrestre, *Armadillidium vulgare*. Estos isópodos, bastantemente conocidos como bichos bolita, son nativos de Europa y de la región mediterránea, pero han sido transportados accidental-

• **Nuevas historias introductorias:** Los estudiantes y los profesores han comentado lo mucho que disfrutaron las historias al comienzo de cada capítulo, que le dan un marco al concepto y ayudan a que el lector se introduzca en el tema. Hay diez capítulos que comienzan con historias nuevas escritas en forma específica para esta edición, con títulos llamativos, como por ejemplo *"El acertijo de los hombres ciegos"*, *"La guerra de los sexos en los isópodos"*, *"Prevención de los "descarrilamientos" durante la replicación"* y *"El burro: ¿asno salvaje o semiasno?"*.

• **Nuevas ilustraciones en los experimentos:** Una característica afamada de la primera edición fue el énfasis en los métodos de investigación y de experimentación. Las ilustraciones de los experimentos destacan los exámenes y las técnicas principales utilizados en genética. La segunda edición presenta mayor cantidad de ilustraciones con experimentos; éstos se rediseñaron de manera de exponer una pregunta, describir el proceso experimental, mostrar los resultados y llegar a una conclusión sobre el concepto en cuestión.

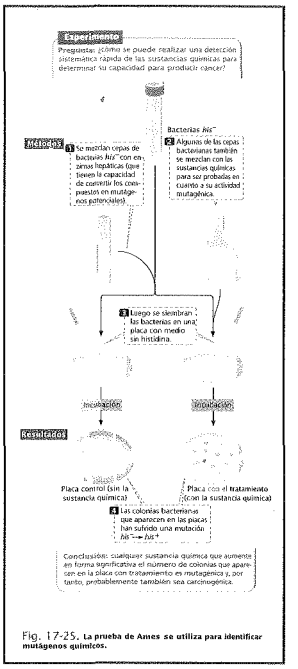



Fig. 17-25. **La prueba de Ames se utiliza para identificar mutágenos químicos.**

Página 493

• **Nueva genética: Ética – Ciencia – Tecnología:** En respuesta a las sugerencias de los profesores y de los estudiantes se mejoró esta característica reconocida de la primera edición por medio de la actualización y de la simplificación. Se agregaron preguntas para estimular a los estudiantes a pensar y para proporcionar una base que permita el análisis en clase.

• **Nuevas preguntas y problemas al final de los capítulos:** Para continuar con el énfasis dado a la resolución de problemas como característica distintiva de la primera edición se agregaron muchas preguntas y problemas nuevos al final de cada capítulo.

En el sitio web de **Genética, www.whfreeman.com/pierce2e**, el lector encontrará el siguiente material en inglés.

• **Genética animada *(The Time-Saver series: Genetics in Motion)*** es un conjunto de clases animadas que reven y sintetizan los conceptos principales de un capítulo. Ayuda a los estudiantes a relacionar los conceptos principales y los detalles de procesos importantes, como por ejemplo la transcripción, la traducción, la meiosis, la mitosis y la replicación. Además, las animaciones mejoran el aprendizaje a través de su estilo accesible de enseñanza progresiva que introduce a los estudiantes en el tema y les exige una evaluación crítica del proceso. Por ejemplo, después de explicar los pasos de la traducción bacteriana (iniciación, elongación y terminación) se les pregunta a los estudiantes "*¿Cuáles son las consecuencias de las mutaciones en la región que codifica proteínas?*" Las opciones permiten que los estudiantes diseñen una mutación y descubran su efecto sobre la proteína producida. Esta interactividad permitirá a los estudiantes manejar con rapidez tanto los conceptos como sus aplicaciones. Los principales conceptos animados son:

Estadios del ciclo celular

Mitosis

Meiosis

No disyunción

Distribución independiente y entrecruzamiento (en la meiosis)

Cruzamientos con loci múltiples

Dominancia y dominancia incompleta

Replicación

Transcripción en procariontes

Transcripción en eucariontes

Procesamiento del RNA

Traducción

Expresión de los genes: regulación (operón *lac*)

Expresión de los genes: atenuación (operón *trp*)

Técnicas: clonación de plásmidos

Técnicas: método didesoxi

Técnica: PCR

Genética de poblaciones: Hardy-Weinberg, supuestos de H-W, frecuencias genotípicas y alélicas, sobredominancia, selección direccional y endogamia

Segregación: herencia ligada al cromosoma X

Recombinación homóloga

Mapeo de un cruzamiento de prueba de tres puntos

Superenrollamiento del DNA

Mutación del DNA

Conjugación bacteriana

RNAi

- **Nueva genética: Extracción de datos del genoma (The New Genetics: Mining Genomes)** es un conjunto de diez clases interactivas que guían al estudiante a través del análisis y de la investigación de las bases de datos en línea y le permiten adquirir experiencia con las últimas herramientas de la bioinformática. Cada paso explica de manera simple y clara lo que se observa en la pantalla, y dirige al alumno al paso siguiente.

- **Experimentos clásicos en Genética (Classic Experiments in Genetics)** es un conjunto de clases que ayudan a los estudiantes a aprender los conceptos de genética esenciales al conducirlos a través de los experimentos clásicos que le dieron forma al campo de la genética.

- Los **enlaces** citados en el libro aportan actualizaciones recientes y relevantes sobre los temas de cada capítulo.

## Agradecimientos

Estoy en deuda con los miles de estudiantes de genética que han llenado mis clases durante los últimos veinticuatro años, primero en el *Connecticut College* y después en la *Baylor University*. Su inteligencia, entusiasmo, curiosidad y buen humor han sido una fuente constante de motivación y placer en mi carrera profesional. Agradezco a mis maestros, el doctor Raymond Canham y el doctor Jeffrey Mitton, que me iniciaron en la genética y me enseñaron a continuar este aprendizaje durante toda mi vida.

La *Baylor University* me brindó su apoyo continuo durante el desarrollo de este libro. Mis jefes de departamento, W. Keith Hartberg y Robert Doyle, me han estimulado y proporcionado asistencia durante el proceso de elaboración de ambas ediciones del libro. Estoy especialmente agradecido a Wallace Daniel, decano del *College of Arts and Sciences*, que ha sido mi amigo, mi apoyo y mi modelo a seguir durante los últimos 10 años. Aprecio también la amistad, la camaradería y el consejo técnico experto de mis colegas del Departamento de Biología de *Baylor University*.

Los libros modernos de ciencias son el resultado del trabajo de equipo y me siento bendecido por contar con un equipo sobresaliente. Jason Noe y Sara Tenney condujeron este proyecto en W. H. Freeman and Company; aprecio su compromiso con esta segunda edición y sus muchas contribuciones creativas. Randi Rossignol aportó con habilidad su vasto conocimiento sobre genética para el desarrollo de esta segunda edición del libro. Su buen humor, su apoyo y su capacidad hicieron grato este trabajo. Agradezco a los dibujantes de J/B Woolsey Associates y Dragonfly por el excelente programa de diseño. Estoy en deuda con Elaine Palucki y Deena Goldman por la organización de los materiales complementarios en Internet, con Bradley Umbaugh de W. H. Freeman y con Cathy Townsend y Becky Dodson de Seven Worldwide Publishing Solutions por el manejo de la producción, con Patricia Zimmerman por la excelente edición del texto y por las muchas sugerencias, con Diana Blume por el diseño, con Ted Szczepanski y Vikii Wong por la investigación fotográfica, y con Sarah Martin por dirigir la comercialización de este libro.

Las habilidades creativas y el excepcional conocimiento técnico de Brigitte Raumann, Tanya Awabdy y Tracy Washburn produjeron las maravillosas animaciones que acompañan al libro. Gregory Copenhaver, Susan Elrod y Rodney Mauricio crea-

ron el Banco de pruebas, Jung Choi y Mark McCallum escribieron el Manual de soluciones, Lianna Johnson y John Merriam idearon las clases interactivas con resolución de problemas, Mark Wilson escribió las clases interactivas y los ejercicios de Nueva genética: Extracción de datos del genoma (*The New Genetics: Mining Genomes*) y Ronald Green, Art Caplan y Kelly Carroll redactaron los ensayos de este medio informático.

Numerosos colegas actuaron como revisores y examinadores del texto en el aula; además, me prestaron generosamente sus conocimientos técnicos y su experiencia docente, por lo que les estoy muy agradecido. Cualquier error remanente es solo mi responsabilidad.

Durante las fases finales del proceso de elaboración de esta edición, mi esposa tuvo un accidente automovilístico grave y estuvo internada durante tres semanas. La preocupación, la comprensión y la generosidad de las personas que trabajan en Baylor, W. H. Freeman y Seven Worldwide en este período significaron mucho más de lo que puedo expresar. En ambas ediciones del libro, mi familia –Marlene, Sarah y Michael– han sido una fuente continua de inspiración, estimulación y apoyo.

Deseo expresar mi gratitud a los correctores de la segunda edición:

| | |
|---|---|
| Lucy Andrews | *University of Alabama en Birmingham* |
| John Belote | *Syracuse University* |
| Susan Bergeson | *University of Texas en Austin* |
| Andrew Bohanak | *San Diego State University* |
| Nancy Brooker | *Pittsburg State University* |
| Mary Bryk | *Texas A & M University* |
| Mary Colavito | *Santa Monica College* |
| Georgina Cornwall | *Metropolitan State College of Denver* |
| Susan Elrod | *California Polytechnic State University en San Luis Obispo* |
| Les Erickson | *Salisbury State University* |
| Robert Farrell | *Pennsylvania State University en York* |
| Julia Frugoli | *Clemson University* |
| Paul Gauss | *Western State College* |
| Elliot Goldstein | *Arizona State University* |
| Paul Goldstein | *University of Texas en El Paso* |
| Peter Hart | *University of Massachusetts en Dartmouth* |
| Kaius Helenurm | *University of South Dakota* |
| A. L. Henriksen | *Bellevue University* |
| Leslie Hickok | *University of Tennessee en Knoxville* |
| Bruce Hofkin | *University of New Mexico* |
| Margaret Hollingsworth | *State University of New York en Buffalo* |
| Richard Imberski | *University of Maryland en College Park* |
| Ikhide Imumorin | *Valdosta State University* |
| Mitrick Johns | *Northern Illinoïs State University* |
| Lee Johnson | *Ohio State University* |
| Spencer J. Johnson | *Texas A & M University* |
| Chris Korey | *College of Charleston* |
| Margaret Kovach | *University of Tennessee en Chattanooga* |
| Patrick H. Masson | *University of Wisconsin en Madison* |
| Mary Montgomery | *Macalester College* |
| James Morris | *Clemson University* |
| David Muir | *Stanford University* |
| John Nambu | *University of Massachusetts en Amherst* |
| John Osterman | *University of Nebraska en Lincoln* |
| Francisco Pelegri | *University of Wisconsin en Madison* |
| Michael Polymenis | *Texas A & M University* |
| Dennis Ray | *University of Arizona* |
| Leslie Rye | *University of Guelph* |
| Jeffrey Sekelsky | *University of North Carolina at Chapel Hill* |
| Stephanie Schroeder | *Webster University* |
| E. Shokraii | *Virginia Polytechnic Institute and State University* |
| Ken Shull | *Appalachian State University* |
| Raymond St. Leger | *University of Maryland en College Park* |
| Jim Straka | *Macalester College* |
| Martin Tracey | *Florida International University* |
| Alan Waldman | *University of South Carolina en Columbia* |
| Fred Whipple | *California State University en Fullerton* |
| Michael Windelspecht | *Appalachian State University* |
| Andrew J. Wood | *Southern Illinois University* |

Desearía agradecer a los correctores y a los que examinaron la primera edición en clase:

Joan Abramowitz, *University of Houston, Downtown;* James Allan, *Edinburgh University;* James O. Allen, *Florida International University;* Fred Allendorf, *University of Montana;* Ross Anderson, *Master's College;* Pablo Arenaz, *University of Texas en El Paso;* Alan Atherly, *Iowa State University;* Charles Atkins, *Ohio University;* Vance Baird, *Clemson University;* Stephanie Baker, *Erskpine College;* Phillip T. Barnes, *Connecticut College;* George Bates, *Florida State University*; Amy Bejsovec, *Duke University*; John Belote, *Syracuse University*; David Benner, *East Tennessee State University;* Spencer Benson, *University of Maryland en College Park;* Dan Bergey, *Montana State University;* Andrew Bohonak, *San Diego State University;* J. Hoyt Bowers, *Wayland Baptist University;* Jane Bradley, *Des Moines Area Community*

*College;* Elizabeth Bryda, *Marshall University;* Michael Buratovich, *Spring Arbor University;* Peter Burgers, *Washington University en St. Louis;* Jeffrey Byrd, *St. Mary's College of Maryland*; Patrick Calie, *Eastern Kentucky University en Richmond;* Arthur Champlin, *Colby College;* Lee Anne Chaney, *Whitworth College;* Bruce Chase, *University of Nebraska en Omaha;* Christian Chavret, *Indiana University en Kokomo;* Carol Chihara, *University of San Francisco;* Joseph Chinnici, *Virginia Commonwealth University;* Jung H. Choi, *Georgia Institute of Technology;* Craig Coates, *Texas A & M University;* John Condie, *Fort Lewis College;* Patricia Conklin, *State University of New York College en Cortland;* Victor Corces, *Johns Hopkins University;* Victor Cox, *Parkland College;* Drew Cressman, *Sarah Lawrence College*; David Crowley, *Mercer Community College;* Laszlo Csonka, *Purdue University;* Michael R. Culbertson, *University of Wisconsin en Madison;* Mike Dalbey, *University of California en Santa Cruz;* Alix Darden, *The Citadel;* Terry Davin, *Penn Valley Community College;* Sandra Davis, *University of Louisiana en Monroe;* Thomas Davis, *University of New Hampshire;* Ann Marie Davison, *Kwantlen University College;* Steven Denison, *Eckerd College;* Carter Denniston, *University of Wisconsin en Madison;* Myra Derbyshire, *Mount Saint Mary's College;* Andrew A. Dewees, *Sam Houston State University;* AnnMarie DiLorenzo, *Montclaire State University;* Judith A. Dilts, *William Jewell College;* Stephen DiNardo, *University of Pennsylvania;* Linda Dixon, *University of Colorado en Denver;* Frank Doe, *University of Dallas;* Diana Downs, *University of Wisconsin en Madison;* Richard Duhrkopf, *Baylor University;* Maureen Dunbar, *Pennsylvania State University, Berks College*; Lynn Ebersole, *Northern Kentucky University;* Larry Eckroat, *Pennsylvania State University, Erie;* Johnny El-Rady, *University of South Florida;* Ted English, *North Carolina State University;* Scott Erdman, *Syracuse University;* Asim Esen, *Virginia Polytechnic Institute and State University;* Paul Evans, *Brigham Young University;* Elsa Q. Falls, *Randolph-Macon College;* Robert Farrell, *Pennsylvania State University, York;* Kathleen M. Fisher, *San Diego State University;* Valerie Flechtner, *John Carroll University;* Mary Flynn, *MCP Hahnemann University;* Thomas Fogle, *Saint Mary's College;* Rosemary Ford, *Washington College;* Laurie Freeman, *Fulton-Montgomery Community College;* Julia Frugoli, *Clemson University;* Maria Galb-Meagher, *University of Florida;* Arupa Ganguly, *University of Pennsylvania;* Dan Garza, Novartis Pharmaceutiçal Company; Ivan Gepner, *Mommouth University;* Elliot S. Goldstein, *Arizona State University;* Paul Goldstein, *University of Texas en El Paso;* Javier González, *University of Texas en Brownsville;* Deborah Good, *University of Massachusetts;* Harvey F. Good, *University of Le Verne;* Myron Goodman, *University of Southern California;* Richard L Gourse, *University of Wisconsin en Madison;* Michael W. Gray, *Dalhousie University;* Michael Grotewiel, *Michigan State University;* James Haber, *Brandeis University;* Randall Harris, *William Carey College;* Stan Hattman, *University of Rochester;* Martha Haviland, *Rutgers University;* John Hays, *Oregon State University;* James L. Hayward, *Andrews University;* Donna Hazelwood, *Dakota State University;* Kaius Helenurm, *University of South Dakota;* Curtis Henderson, *MacMurray College;* Jerald Hendrix, *Kennesaw State University;* Richard P. Hershberger, *Carlow College;* Karen Hicks, *Kenyon College;* Jerry Higginbotham, *Transylvania University;* David Hillis, *University of Texas;* Alan Hinnebusch, National Institutes of Health; Deborah Hinson, *Dallas Baptist University;* Margaret Hollingsworth, *State University of New York en Buffalo;* George Hudock, *Indiana University;* Kim Hunter, *Salisbury State University;* David Hyde, *University of Notre Dame;* Colleen Jacks, *Gustavus Adolphus College;* William Jackson, *University of South Carolina en Aiken;* Tony Jilek, *University of Wisconsin en River Falls;* Rick Johns, *Northern Illinois University;* Casonya M. Johnson, *Morgan State University;* Hugh Johnson, *Southern Arkansas University;* J. Spencer Johnston, *Texas A & M University;* Greg Jones, *Santa Fe Community College;* Michael Jones, *Indiana University;* Gregg Jongeward, *of the Pacific;* Chris Kapicka, *Northwest Nazarene University*; Clifford Kiel, *University of Delaware;* Hai Kinal, *Springfield College;* Olga Ruiz Kopp, *University of Tennessee;* Gae Kovalik, *University of Texas of the Permian Basin;* Rhonda J. Kuykindoll, *Rust College;* Trip Lamb, *East Carolina University;* Franz Lang, *Université de Montréal;* Allan Larsen, *Washington University, St. Louis;* Chris Lawrence, *University of Rochester*; Alicia Lesnikowska, *Georgia Southwestern State University;* Ricki Lewis, *University of Albany;* Alice Lindgren, *Bemidji State University;* Malcolm Lippert, *Saint Michael's College;* John Locke, *University of Alberta;* Pat Lord, *Wake Forest University;* Charles Louis, *Georgia State University;* Carl Luciano, *Indiana University of Pennsylvania;* Paul Lurquin, *Washington State University;* Aldons Lusis, *University of Calofornia en Los Angeles;* Peter Luykx, *University of Miami;* J. David MacDonald, *Wichita State University;* Paul Mangum, *Midland College;* Michael Markovitz, *Midland Lutheran College;* Marcie Marston, *Roger Williams University;* Alfred Martin, *Benedictine University;* Robert Martínez, *Quinnipiac College;* David Matthes, *San Jose State University;* Joyce Maxwell, *California Institute of Technology;* Mark McCallum, *Pfeiffer University;* Jim McGivern, *Gannon University;* Denise McGuire, *Saint Cloud State University;* Lauren McIntyre, *Purdue University;* Sandra Michael, *Bringhamton University;* Gail Miller, *York College;* John Mishler, *Delaware Valley College;* Jeffrey Mitton, *University of Colorado en Boulder;* Aaron Moe, *Concordia University;* Mary Montgomery, *Macalaster College;* Ammini Moorthy, *Wagner College;* Nancy Morvillo, *Florida Southern College;* Mary Murnik, *Ferris State College;* Jennifer Myka, *Brescia University;* Elbert Myles, *Tennessee State University;* William Nelson, *Morgan State University;* Bryan Ness, *Pacific Union College;* John Newell, *Shaw University;* Jeffrey Newman, *Lycoming College;* Harry Nickla, *Creighton University;* Timothy Nilsen, Center for RNA Molecular Biology; Donna Nofziger-Plank, *Pepperdine University;* Marcia O'Connell, *State University of New York en Stony Brook;* Ronald Ostrowski, *University of North Carolina en Charlotte;* Tony Palombella, *Longwood College;* Louise Paquin, *Western Maryland College;* Ann Paterson, *Williams Baptist College;* Jackie Peltier, *Houston Baptist University;* Dorene Petrosky, *Delaware State University;* Lynn Petrullo, *College of New Rochelle;* Bernie Possidente, *Skidmore College;* Daphne Preuss, *University of Chicago;* Jim Price, *Utah Valley State College;* Frank Pugh, *Pennsylvania State University;* Mary Puterbaugh, *University of Pittsburgh en Bradford;* Todd Rainey, *Bluffton College;* Wendy Raymond, *Williams College;* Peggy Redshaw, *Austin College;* William S. Reznikoff, *University of Wisconsin en Madison;* R. H. Richardson, *University of Texas en Austin;*

Todd Rimkus, *Marymount College;* John Ringo, *University of Maine;* Tara Robinson, *Oregon State University;* Torbert R. Rocheford, *University of Illinois;* Stephen Roof, *Fairmont State College;* Jim Sanders, *Texas A & M University;* Mark Sanders, *University of California en Davis;* Andrew Scala, *Dutchess Community College;* Joanne Scalzitti, *University of Nebraska en Kearney;* Marilyn Schendel, *Carroll College;* Jennifer Schisa, *Central Michigan University;* Kathy Schmeidler, *Irvine Valley College;* Malcolm Schug, *University of North Carolina en Greensboro;* Terry Schwaner, *Southern Utah University;* Ralph Seelke, *University of Wisconsin en Superior;* Jeanine Seguin, *Keuka College;* Jeff Sekelsky, *University of North Carolina;* David Sherratt, *University of Oxford;* DeWayne Shoemaker, *University of Wisconsin en Madison;* Nancy N. Shontz, *Grand Valley State University;* J Kenneth Shull, *Appalachian State University;* Laura Sigismondi, *University of Rio Grande;* Pat Singer, *Simpson College;* Laurie Smith, *University of California en San Diego;* Ken Spitze, *University of Illinois en Urbana-Champaign;* Martha Stauderman, *University of San Diego;* Todd Steck, *University of North Carolina en Charlotte;* Anne Stone, *University of New Mexico;* Susan Strome, *Indiana University;* Heidi Super, *Minot State University;* Chris Tachibana, *University of North Washington;* Jennifer Thomson, *University of Cape Town;* Grant Thorsett, *Willamette University;* Tammy Tobin-Janzen, *Susquehanna University;* John Tonzetich, *Bucknell University;* Andrew Travers, Medical Research Council, Cambridge, Inglaterra; Carol Trent, *Western Washington University;* Callie Vanderbilt, *San Juan College;* Albrecht von Arnim, *University of Tennessee;* Alan Waldman, *University of South Carolina;* Melinda Wales, *Texas A & M University;* Nancy Walker, *Clemson University;* Karen Weiler, *Idaho State University;* David Weber, *Illinois State University;* William Wellnitz, *Augusta State University;* Michelle Whaley, *University of Notre Dame;* Matt White, *Ohio University;* Betsy Wilson, *University of North Carolina en Ashville;* Mark Wilson, *Humboldt State University;* Tom Wiltshire, *Culver-Stockton College;* Mark Winey, *University of Colorado;* David Wing, *Shepherd College;* Darla Wise, *Concord College;* D. S. Wofford, *University of Florida;* Bonnie Wood, *University of Maine en Presque Isle;* Kathleen Wood, *University of Mary Hardin-Baylor;* David Woods, *Rhodes University;* Michael Wooten, *Auburn University;* Debbie Wygal, *College of Saint Catherine;* Krassimir (Joseph) Yankulov, *University of Guelph;* Jeff Young, *Western Washington University;* Malcolm Zellars, *Georgia State University;* Hong Zhang, *Texas Tech University;* Suzanne Ziesmann, *Sweet Briar College.*

# 1

# INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA

**Alexis, heredero del trono ruso, y su padre, el zar Nicolás Romanov II.**
(Hulton-Deutsch Collection/Corbis.)


- La hemofilia real y el DNA de los Romanov
- Importancia de la genética
  - Papel de la genética en la biología
  - Diversidad genética y evolución
  - Divisiones de la genética
  - Organismos genéticos modelo
- Breve historia de la genética
  - Prehistoria
  - Primeros registros escritos
  - El surgimiento de la genética
  - La genética moderna
  - El futuro de la genética
- Conceptos básicos de genética


## La hemofilia real y el DNA de los Romanov

El 12 de agosto de 1904 el zar Nicolás Romanov II de Rusia escribió en su diario: "Un gran día que no será olvidado jamás, cuando la gracia de Dios nos ha visitado tan claramente". Ese día había nacido Alexis, el primer hijo de Nicolás y heredero del trono.

Alexis era un bebé grande y vigoroso al nacer, con rulos rubios y ojos azules, pero a las 6 semanas de edad sufrió una hemorragia umbilical espontánea. El sangrado persistió durante varios días y provocó gran alarma. A medida que crecía y comenzaba a caminar, Alexis tropezaba y se caía con frecuencia, como todos los niños. Pero hasta las pequeñas raspaduras sangraban con abundancia y los golpes leves le causaban hemorragias internas importantes. Pronto fue evidente que Alexis padecía hemofilia.

La hemofilia se debe a una deficiencia genética en la coagulación. Cuando se rompe un vaso sanguíneo, se pone en marcha una cascada compleja de reacciones, que finalmente generan una proteína llamada fibrina. Las moléculas de fibrina se pegan entre sí para formar un coágulo que detiene el flujo de la sangre. Si algún componente en la cascada de la coagulación está ausente o es defectuoso se produce la hemofi-

lia, manifestada por una coagulación lenta y un sangrado excesivo. En los individuos con hemofilia las lesiones pequeñas pueden causar una pérdida de sangre que pone su vida en peligro. Además, las hemorragias espontáneas intraarticulares pueden desgastar el hueso con consecuencias incapacitantes.

Alexis padecía la hemofilia clásica, que es causada por una copia defectuosa de un gen del cromosoma X. Las mujeres poseen dos cromosomas X por célula y pueden ser portadoras sanas del gen de la hemofilia. Una portadora posee una versión normal y otra defectuosa del gen; la versión normal produce factor de coagulación suficiente para prevenir la hemofilia. Una mujer solo manifiesta hemofilia si hereda dos copias defectuosas del gen, lo que ocurre rara vez. Como los hombres poseen un solo cromosoma X por célula, si heredan una copia defectuosa del gen se desarrolla la hemofilia. En consecuencia, ésta es más común en los hombres que en las mujeres.

Alexis heredó el gen de la hemofilia de su madre, Alejandra, que era portadora. El gen parece haberse originado con la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901) **(fig. 1-1).** Uno de sus hijos varones, Leopoldo, tenía hemofilia y murió a los 31 años de una hemorragia cerebral producto de una caída de poca importancia. Al menos dos de las hijas de Victoria eran portadoras y, a través del matrimonio, diseminaron el gen en las familias reales de Prusia, España y Rusia. En total, 10 de los descendientes varones de la reina Victoria sufrieron hemofilia. Seis descendientes mujeres, incluida su nieta Alejandra (la madre de Alexis), fueron portadoras.

Nicolás y Alejandra se preocupaban constantemente por la salud de Alexis. Aunque prohibían su participación en deportes y otras actividades físicas, los cortes y las raspaduras eran inevitables y Alexis expe-

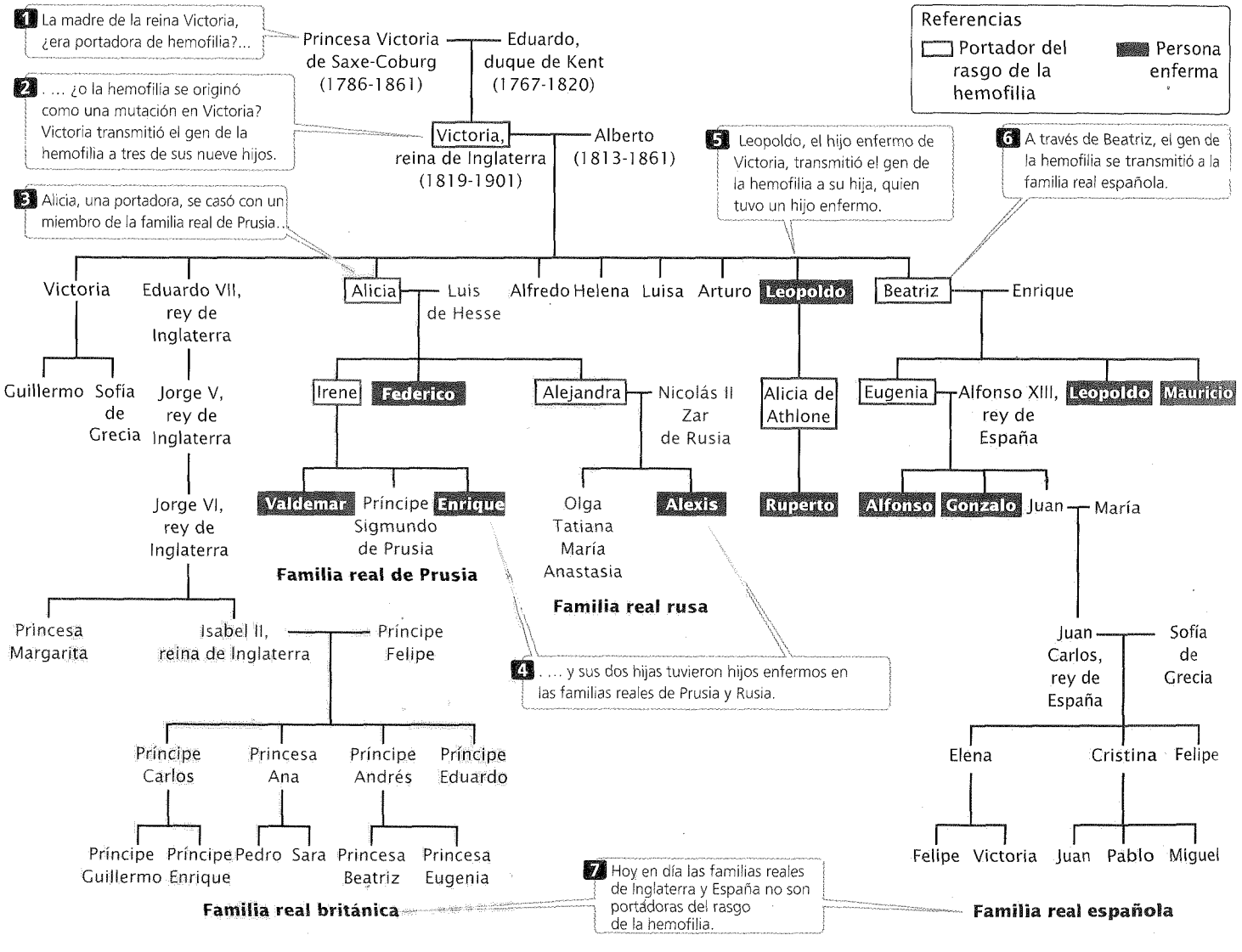



Fig. 1-1. **La hemofilia se transmitió a través de las familias de la realeza europea.**

rimentó varios episodios de hemorragia grave. Los médicos reales no podían ayudar durante estas crisis; no tenían ningún tratamiento que detuviera la hemorragia. Gregorio Rasputín, un monje y autoproclamado "hacedor de milagros", rezó al lado de Alexis durante una crisis hemorrágica, luego de la cual tuvo una recuperación notable. A partir de allí, Rasputín ganó gran influencia sobre la familia real.

En ese momento histórico estalló la Revolución Rusa. Los bolcheviques capturaron al zar y a su familia y los mantuvieron prisioneros en la ciudad de Ekaterimburgo. En la noche del 16 de julio de 1918 un pelotón de fusilamiento ejecutó a la familia real y a sus sirvientes, incluidos Alexis y sus cuatro hermanas. Ocho días más tarde un ejército prozarista se abrió paso dentro de Ekaterimburgo. Aunque los investigadores del ejército buscaron exhaustivamente los cuerpos de Nicolás y su familia, solo encontraron algunos efectos personales y un dedo solo. Finalmente, los bolcheviques ganaron la revolución e instituyeron el primer estado comunista del mundo.

Los historiadores han debatido acerca del papel que pudo haber desempeñado la enfermedad de Alexis en la Revolución Rusa. Algunos han argumentado que la revolución fue exitosa porque el zar y Alejandra estaban distraídos por la enfermedad de su hijo y bajo la influencia de Rasputín. Otros historiadores señalaron que muchos factores contribuyeron al derrocamiento del zar. Probablemente sea ingenuo atribuir completamente la revolución a un joven enfermo, pero está claro que un defecto genético, transmitido a través de la familia real, contribuyó a su éxito.

Más de ochenta años después de que el zar y su familia fueran ejecutados un artículo en el *Moscow News* informó sobre el descubrimiento de sus esqueletos en las afueras de Ekaterimburgo. Los restos se habían localizado por primera vez en 1979; sin embargo, debido al secreto que rodeaba a la ejecución del zar, la ubicación de las tumbas no se hizo pública hasta la disolución del gobierno soviético en 1989. Por último, los esqueletos fueron recuperados y examinados por un equipo de antropólogos forenses, quienes concluyeron que se trataba realmente de los restos del zar, de su esposa y de tres de sus cinco hijos, y del doctor, el cocinero, la sirvienta y el lacayo de la familia. Los cuerpos de Alexis y su hermana Anastasia aún no se han encontrado.

Para probar que los esqueletos eran los de la familia real se extrajo DNA mitocondrial (que se hereda únicamente de la madre) de los huesos y se amplificó con una técnica molecular denominada reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*). Las muestras de DNA que se creían pertenecientes a los esqueletos de Alejandra y de sus hijos fueron comparadas con DNA extraído del príncipe Felipe de Inglaterra, también un descendiente directo de la reina Victoria. El análisis mostró que el DNA mitocondrial del príncipe Felipe era idéntico al de los cuatro esqueletos.

El DNA que se creía perteneciente al zar Nicolás fue comparado con el de dos descendientes vivos de la línea Romanov. Las muestras eran completamente iguales con la excepción de la posición de un nucleótido: los parientes vivos poseían un residuo de citosina (C) en esa posición, mientras que algunos de los DNA de los esqueletos poseían un residuo de timina (T) y otros una C. Esta diferencia podría deberse a una variación normal en el DNA; por tanto los expertos concluyeron que el esqueleto era casi seguramente el del zar Nicolás. Sin embargo, el hallazgo quedó en duda hasta julio de 1994, cuando se exhumó el cuerpo del hermano menor de Nicolás (Jorge), muerto en 1899. El DNA mitocondrial de Jorge también contenía una C y una T en la posición controvertida, lo que probaba que el esqueleto era, sin dudas, del zar Nicolás.

Este capítulo es una introducción en la genética y en él se revisan algunos conceptos que usted probablemente ya haya estudiado. Comenzaremos por considerar la importancia de la genética para cada uno de nosotros, para toda la sociedad y para los estudiantes de biología. Luego nos centraremos en la historia de la genética, en cómo se desarrolló el campo en su conjunto. En la parte final del capítulo se vuelven a explicar algunos términos fundamentales y principios de la genética que se utilizarán a lo largo del libro.

Ningún otro momento ha sido más excitante para emprender el estudio de la genética que éste. La genética es una de las fronteras de la ciencia. Si el lector revisa cualquier diario importante o revista de actualidad, las posibilidades de que encuentre algo relacionado con la genética son altas: el descubrimiento de genes que provocan cáncer; el uso de la terapia génica para el tratamiento de las enfermedades o los informes acerca de las posibles influencias hereditarias en la inteligencia, la personalidad y la orientación sexual. Estos hallazgos suelen tener repercusiones económicas y éticas significativas, lo que torna el estudio de la genética relevante, oportuno e interesante.

www.whfreeman.com/pierce Más información acerca de la historia de Nicolás II y otros zares de Rusia y acerca de la hemofilia.

## Importancia de la genética

La hemofilia de Alexis ilustra el papel importante que desempeña la genética en la vida de un individuo. La diferencia en un gen, de los 20 000 a 25 000 que posee cada ser humano, cambió la vida de Alexis, afectó a su familia y probablemente haya alterado el curso de la historia. Todos poseemos genes que influyen en nuestra vida. Afectan nuestra altura, peso, el color del cabello y la pigmentación de la piel. También nuestra susceptibilidad a muchas enfermedades y trastornos (**fig. 1-2**), y hasta contribuyen a nuestra inteligencia y personalidad. Los genes son fundamentales para determinar lo que somos.

Aunque la ciencia de la genética es relativamente nueva, las personas comprendieron la naturaleza hereditaria de los rasgos y han practicado la genética durante miles de años. La agricultura surgió cuando los seres humanos empezaron a aplicar los principios de la genética al cultivo de las plantas y domesticación de los animales. Hoy, los principales productos agropecuarios fueron sometidos a grandes alteraciones genéticas que incrementan ampliamente sus rendimientos y producen muchas características deseadas, como la resistencia a las enfermedades y a las pestes, las calidades nutricionales especiales y las cualidades que facilitan la cosecha. La Revolución Verde, que expandió la producción global de alimentos en las décadas de 1950 y 1960, se basó en gran medida en la aplicación de la genética (**fig. 1-3**). En la actualidad el maíz, los porotos de soja y otros cultivos modificados por ingeniería genética constituyen una parte significativa del alimento producido en el mundo.

La industria farmacéutica constituye otra área en la cual la genética desempeña un papel importante. Muchos fármacos y aditivos de los alimentos son sintetizados por hongos y bacterias manipula-

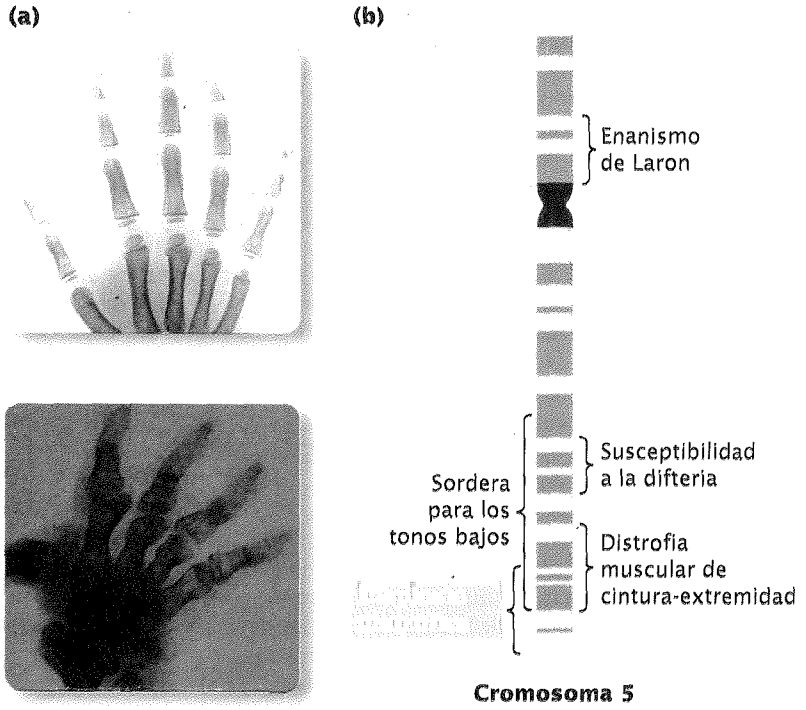



Fig. 1-2. Los genes influyen en la susceptibilidad a muchas enfermedades y trastornos. **(a)** Radiografía de la mano de una persona con displasia distrófica (abajo), un trastorno hereditario del crecimiento que ocasiona curvatura de los huesos, acortamiento de las extremidades y deformidades de las manos, en comparación con una radiografía de una mano normal (arriba). **(b)** Este trastorno se debe a un defecto en un gen del cromosoma 5. Las llaves indican las regiones del cromosoma 5 en las que se localizan los genes que originan otras enfermedades. (Parte a: [arriba], Biophoto Associates/Science Source/Photo Researchers; [abajo], cortesía de Eric Lander, Whitehead Institute, MIT.)

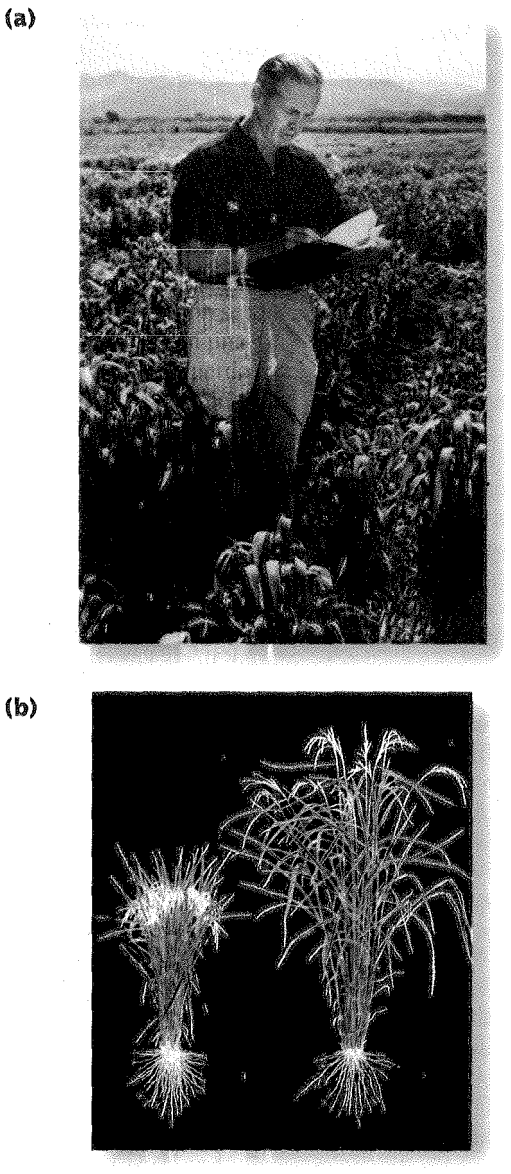



Fig. 1-3. **La Revolución Verde utilizó técnicas genéticas para desarrollar nuevas cepas de cultivos que incrementaron ampliamente la producción mundial de alimentos durante las décadas de 1950 y 1960. (a)** Norman Borlaug, un líder en el desarrollo de nuevas cepas de trigo que condujeron a la Revolución Verde. Borlaug recibió el Premio Nobel de la Paz en 1970. **(b)** Una planta de arroz moderna de alto rendimiento (izquierda) y una planta de arroz tradicional (derecha). (Parte a, UPI/Corbis-Bettman, parte b: IRRI.)

dos genéticamente, que se convierten en productores eficientes de estas sustancias. La industria biotecnológica emplea técnicas de genética molecular para desarrollar y producir en forma masiva sustancias de valor comercial. La hormona del crecimiento, la insulina y los factores de la coagulación ahora se producen por bacterias modificadas por ingeniería genética (**fig. 1-4**). Las técnicas de genética molecular también se emplearon para producir bacterias que extraen los minerales de la mena, destruyen los químicos tóxicos e impiden la formación de la escarcha dañina sobre los cultivos.

La genética también desempeña un papel sustancial en la medicina. Los médicos reconocen que muchas enfermedades y trastornos tienen un componente hereditario, incluidos algunos trastornos genéticos bien conocidos, como la anemia falciforme y la enfermedad de Huntington, y muchas enfermedades comunes, como el asma, la diabetes y la hipertensión. Los avances en la genética molecular han permitido esclarecer el origen del cáncer y la creación de numerosas pruebas diagnósticas. La terapia génica –la alteración directa de genes para el tratamiento de enfermedades humanas– se ha practicado hasta hoy en miles de pacientes.

## Papel de la genética en la biología

Si bien la comprensión de la genética es interesante para el público en general, es fundamental para el estudiante de biología.

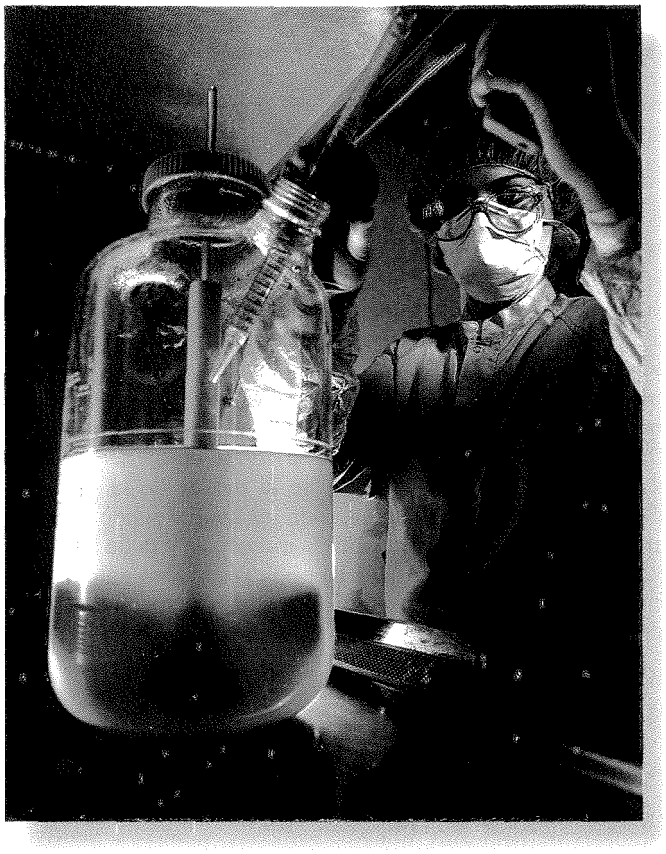


Fig. 1-4. **La industria biotecnológica utiliza métodos de genética molecular para producir sustancias de valor económico.** En los frascos, células de mamíferos cultivadas para la producción comercial de proteínas recombinantes. (James Holmes/Celltech Ltd./Science Photo Library/Photo Researchers.)

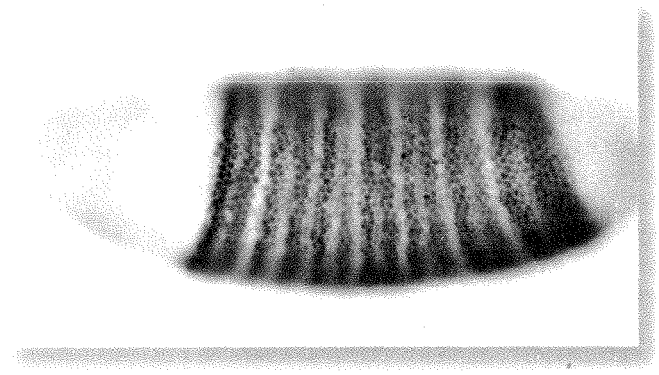


Fig. 1-5. **La clave para el desarrollo está en la regulación de la expresión génica.** Este embrión temprano de la mosca de la fruta ilustra la producción localizada de proteínas de dos genes, *ftz* (teñido de gris) y *eve* (teñido de marrón). Éstos determinan el desarrollo de los segmentos corporales en la mosca adulta. (Peter Lawrence, *1992. The Making of a Fly,* Blackwell Scientific Publications.)

La genética provee uno de los principios unificadores de la biología: todos los organismos utilizan el mismo sistema genético. La genética también apuntala el estudio de muchas otras disciplinas de la biología. La evolución, por ejemplo, es el cambio en la genética a través del tiempo; entonces, el estudio de la evolución requiere la comprensión de la genética básica. La biología del desarrollo descansa fuertemente en la genética: los tejidos y los órganos se forman gracias a la expresión regulada de los genes (**fig. 1-5**). Hasta en áreas como la taxonomía, la ecología y el comportamiento animal se emplean cada vez más los métodos genéticos. El estudio de casi cualquier campo de la biología o la medicina está incompleto sin una comprensión acabada de los genes y de los métodos genéticos.

## Diversidad genética y evolución

La vida en la Tierra existe con una diversidad impresionante de formas y características que ocupan casi todo medio ambiente imaginable. La vida también se caracteriza por la adaptación: muchos organismos se encuentran sumamente amoldados al ambiente que habitan. La historia de la vida es una crónica del surgimiento de nuevas formas de vida, la desaparición de las viejas y el cambio de las existentes.

Pese a esta enorme diversidad los organismos vivos tienen una característica importante en común: todos ellos usan el mismo sistema genético. El conjunto completo de instrucciones genéticas de cualquier organismo es su **genoma**, y todos los genomas están codificados en ácidos nucleicos, sea DNA o RNA. El sistema de codificación de la información genética también es común a todas las formas de vida: las instrucciones genéticas se encuentran en un mismo formato y, con raras excepciones, las palabras del código son idénticas. En forma semejante, el proceso por el cual la información genética se copia y decodifica es notablemente similar para todas las formas de vida. Este sistema genético universal sugiere que toda la vida sobre la Tierra evolucionó a partir del mismo ancestro primordial que surgió hace unos 3.500 a 4.000 millones de años El biólogo Richard Dawkins describe la

vida como un río de DNA que corre a través del tiempo y conecta a todos los organismos pasados y presentes.

El hecho de que todos los organismos tienen un sistema genético en común significa que el estudio de los genes de un organismo dado revela principios aplicables a otros organismos. Por ejemplo, las investigaciones sobre el modo en que se copia (replica) el DNA de las bacterias proveen información que se aplica a la replicación del DNA humano. Esto también significa que los genes funcionarán en células extrañas, lo que torna posible la ingeniería genética. Lamentablemente este sistema genético común también es base de enfermedades como el SIDA (el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida), en el cual los genes virales son capaces de funcionar –en ocasiones con una eficiencia alarmante– en las células humanas.

La diversidad y la adaptación de la vida son un producto de la evolución, que es simplemente el cambio genético a través del tiempo. La evolución es un proceso de dos pasos: primero, surgen variantes genéticas al azar y luego, la proporción de estas variantes aumenta o disminuye. Por tanto, la variación genética es el fundamento de todo cambio evolutivo y es finalmente la base de la vida como la conocemos. La genética, el estudio de la variación genética, es materia crítica para la comprensión del pasado, el presente y el futuro de la vida.

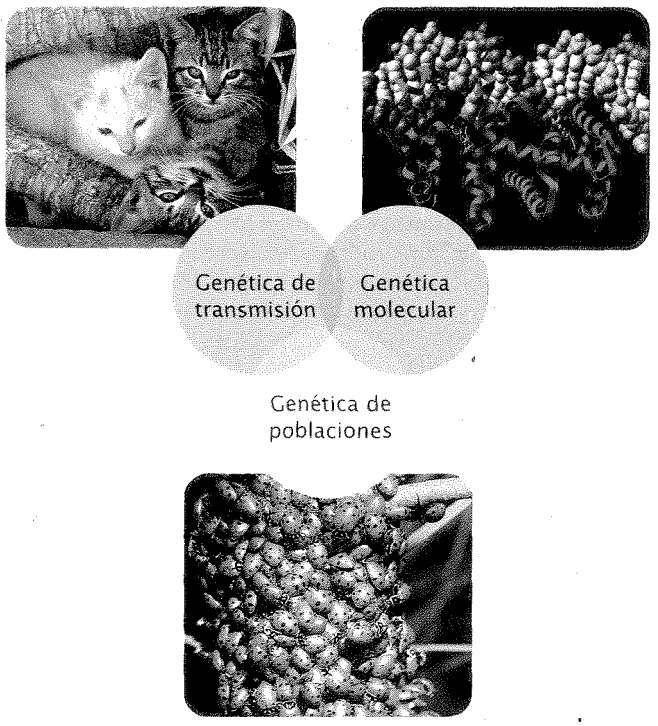



Fig. 1-6. **La genética puede subdividirse en tres campos interrelacionados.** (Arriba a la izquierda: Alan Carey/Photo Researchers: arriba a la derecha: archivo de MONA M0214602tif; abajo, J. Alcock/Visuals Unlimited.)

**CONCEPTOS CLAVE**

La herencia afecta muchos de nuestros rasgos físicos, así como nuestra susceptibilidad a numerosas enfermedades y trastornos. La genética contribuye a los avances en la agricultura, la industria farmacéutica y la medicina, y es esencial para la biología moderna. Todos los organismos tienen el mismo sistema genético y la variación genética es el fundamento de la diversidad de la vida.

## Divisiones de la genética

Tradicionalmente el estudio de la genética se dividió en tres grandes subdisciplinas: la genética de transmisión, la genética molecular y la genética poblacional (**fig. 1-6**). También llamada genética clásica, la **genética de transmisión** comprende los principios básicos de la genética y el modo de transmisión de los rasgos de una generación a la siguiente. Esta área se ocupa de la relación entre los cromosomas y la herencia, el ordenamiento de los genes en los cromosomas y el mapeo génico. Aquí el objetivo es el organismo individual, cómo hereda su composición genética y cómo se transmiten sus genes a la generación siguiente.

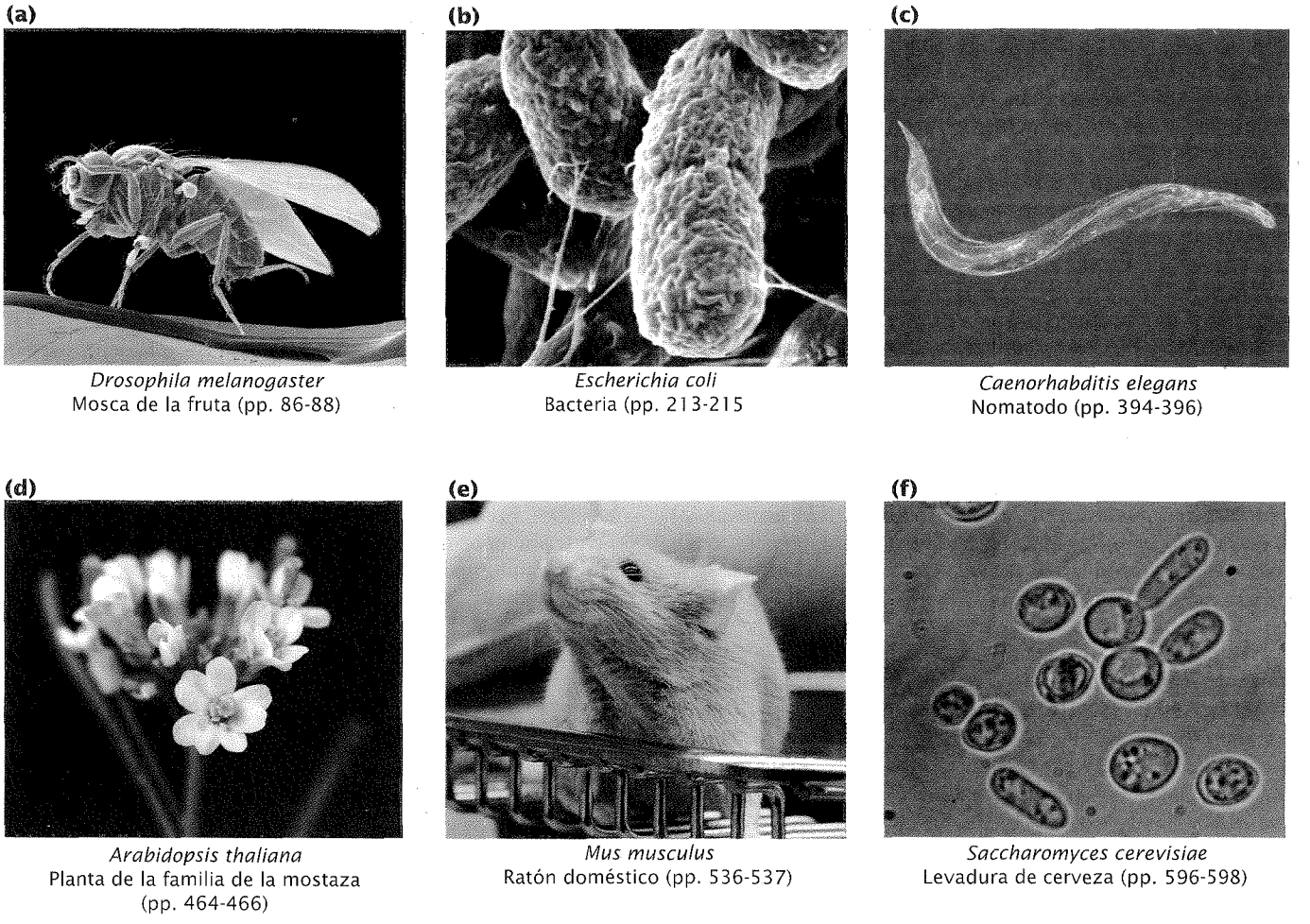
La **genética molecular** se ocupa de la naturaleza química del propio gen: cómo se codifica, se replica y se expresa la información genética. Incluye los procesos celulares de duplicación, transcripción y traducción (mediante los cuales la información genética se transfiere de una molécula a otra) y la regulación génica, los procesos que controlan la expresión de la información genética. El centro de atención de la genética molecular es el gen, su estructura, organización y función.

La **genética de poblaciones** explora la composición de grupos de miembros individuales de la misma especie (poblaciones) y cómo esa composición cambia con el tiempo y el espacio geográfico. Dado que la evolución es el cambio genético, la genética de poblaciones es fundamentalmente el estudio de la evolución. Su objetivo es el grupo de genes que se encuentran en una población.

Si bien es oportuno y tradicional dividir el estudio de la genética en estos tres grupos, debemos reconocer que los campos se superponen y que cada división principal puede a su vez dividirse en varias áreas más especializadas, como la genética cromosómica, la genética bioquímica, la genética cuantitativa y así sucesivamente. La genética puede dividirse de manera alternativa por organismos (la genética de la mosca de la fruta, del maíz o de las bacterias), cada uno de los cuales puede estudiarse por la genética de transmisión, la molecular y la de poblaciones. La genética moderna es un campo extremadamente amplio, que comprende muchas subdisciplinas y especializaciones interrelacionadas.

## Organismos genéticos modelo

Durante años los estudios genéticos se han llevado a cabo en miles de especies diferentes, entre ellas casi todos los grupos principales de bacterias, hongos, protistas, plantas y animales. Sin embargo, unas pocas especies han surgido como **organismos genéticos modelo**. Los seis organismos modelo que han sido objeto de estudios genéticos intensivos son *Escherichia coli,* una bacteria presente en el intestino de los seres humanos y de otros mamíferos; *Saccharomyces cerevisiae,* la levadura de cerveza; *Arabidopsis thaliana,* una planta de la familia de la mostaza; *Caenorhabditis elegans,* un nematodo; *Drosophila mela-*




*Drosophila melanogaster*
Mosca de la fruta (pp. 86-88)

*Escherichia coli*
Bacteria (pp. 213-215

*Caenorhabditis elegans*
Nomatodo (pp. 394-396)

*Arabidopsis thaliana*
Planta de la familia de la mostaza (pp. 464-466)

*Mus musculus*
Ratón doméstico (pp. 536-537)

*Saccharomyces cerevisiae*
Levadura de cerveza (pp. 596-598)

Fig. 1-7. **Los organismos genéticos modelo son especies con características que los vuelven útiles para el análisis genético.** (Parte a: SPL/Photo Researchers. Parte b: Gary Gaugler/Visuals Unlimited. Parte c: Natalie Pujol/Visuals Unlimited. Parte d: Peggy Greb/ARS. Parte e: Joel Page/AP. Parte f: T.E. Adams/Visuals Unlimited.)

*nogaster,* la mosca de la fruta y *Mus musculus,* el ratón doméstico (**fig. 1-7**). Estas especies son organismos de elección para muchos genetistas, y sus genomas se secuenciaron como parte del Proyecto Genoma Humano.

A primera vista este grupo de criaturas humildes y en ocasiones despreciadas parecerían candidatos poco probables para organismos modelo. Sin embargo, todos poseen ciclos vitales y rasgos que los tornan particularmente aptos para estudios genéticos, incluidos un tiempo de generación corto, número de descendientes manejable, adaptabilidad al ambiente de laboratorio y capacidad de ser mantenidos y reproducidos con bajo costo. Los ciclos vitales, características genómicas y rasgos que hacen a estos organismos modelo útiles para los estudios genéticos, se incluyen en ilustraciones especiales de organismos modelo, que aparecen en todo este libro. Otras especies que a menudo son objeto de estudios genéticos incluyen al moho del pan (*Neurospora crassa),* el maíz *(Zea mays*), el pez cebra (*Danio rerio*) y la rana de uñas (*Xenopus laevis*). Si bien en general no se los considera organismos genéticos modelo, los seres humanos se hallaron sujetos a un escrutinio genético intensivo. En el capítulo 6 se analizan las técnicas especiales para el análisis genético de los seres humanos.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las tres divisiones principales de la genética son la genética de transmisión, la genética molecular y la genética de poblaciones. La genética de transmisión examina los principios de la herencia; la genética molecular se ocupa de los genes y los procesos celulares mediante los cuales se transmite y se expresa la información genética; la genética de poblaciones trata de la composición genética de los grupos de organismos y cómo esa composición cambia con el tiempo y el espacio geográfico. Los organismos genéticos modelo son especies que han recibido especial atención en la investigación genética; tienen características que las vuelven útiles para el análisis genético.

## Breve historia de la genética

Aunque la ciencia de la genética es joven (casi completamente un producto de los últimos cien años), sus principios se utilizaron durante miles de años.

## Prehistoria

La primera evidencia de que los seres humanos comprendían los principios de la herencia y los aplicaban se encuentra en el cultivo de las plantas y las domesticación de los animales, que comenzó hace aproximadamente 10 000-12 000 años. Los hombres nómades primitivos dependían de la caza y de la recolección para sobrevivir, pero a medida que las poblaciones humanas crecieron, decreció la disponibilidad de alimentos silvestres. Esta disminución generó la necesidad de descubrir nuevas fuentes de alimento; se comenzó entonces a manipular las plantas y los animales silvestres, lo que dio origen a la agricultura primitiva y a las primeras colonias sedentarias.

Al principio, simplemente se seleccionaban y cultivaban plantas y animales silvestres que poseían rasgos deseables. La evidencia arqueológica de la velocidad y la dirección del proceso de domesticación muestra que las personas aprendieron rápidamente una regla simple pero crucial de la herencia: *like breeds like* (que puede traducirse como el proverbio español que reza "quien a los suyos se parece en nada los desmerece"). Seleccionando y criando ciertas plantas o animales con rasgos apreciados se podían reproducir esos mismos rasgos en las generaciones siguientes.

Se cree que el desarrollo de la agricultura se inició en Medio Oriente, en los territorios actuales de Turquía, Irak, Irán, Siria, Jordania e Israel. Hace 10 000 años las plantas y los animales domésticos eran los componentes principales de la dieta de muchas poblaciones. Las primeras plantas y animales utilizados incluían el trigo, los guisantes, las lentejas, la cebada, los perros, las cabras y las ovejas. La cruza selectiva generó cabras y ovejas con más lana y más dóciles, y semillas de cereales más grandes y fáciles de cosechar. Hace unos 4000 años en Medio Oriente ya se usaban técnicas genéticas complejas. Los asirios y los babilonios desarrollaron varios cientos de variedades de palmeras datileras que diferían en el tamaño de la fruta, el color, el sabor y el tiempo de maduración. Un bajorrelieve asirio de hace 2880 años retrata el uso de la fertilización artificial para el control de los cruzamientos entre las palmeras datileras (**fig. 1-8**). En el mismo período culturas de Asia, África y América desarrollaron otros cultivos y domesticaron diversos animales.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los seres humanos aplicaron la genética por primera vez para el estudio de plantas y la domesticación de animales hace aproximadamente unos 10 000 a 12 000 años. Esta domesticación dio lugar al surgimiento de la agricultura y de las colonias humanas sedentarias.

## Primeros registros escritos

Existen escrituras antiguas que revelan que los seres humanos primitivos eran conscientes de su propia herencia. Escrituras hindúes sagradas de hace 2 000 años atribuyen muchos rasgos al padre y sugieren que las diferencias entre los hermanos pueden tener un origen materno. Estas escrituras aconsejan no casarse con alguien que tenga rasgos no deseados pasibles de ser transmitidos a los hijos. En el Talmud, el libro judío de reglas religiosas basado en tradiciones orales que datan de hace miles de años, se halla una comprensión misteriosamente acertada acerca de la herencia de la hemofilia. En él se establece que si una mujer da a luz a

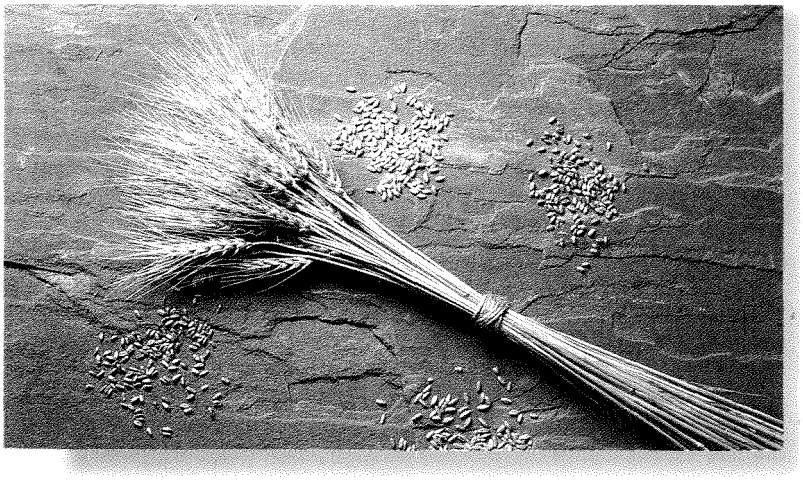


Fig. 1-8. **Los seres humanos primitivos practicaban técnicas genéticas en la agricultura.** (Izquierda) Trigo moderno, con semillas más grandes y más numerosas que no se dispersan antes de la cosecha; se produjeron mediante el cruzamiento entre por los menos tres especies salvajes diferentes. (Arriba) Bajorrelieve asirio que muestra la polinización artificial de palmeras datileras en los tiempos del rey Assurnasirpalli II, quien reinó en los años 883-859 a. C. (Izquierda: Scott Bauer/ARS/USDA. Arriba: The Metropolitan Museum of Art, obsequio de John D. Rockefeller, Jr., 1932 [32.143.3] Photograph © 1996 Metropolitan Museum of Art.)

dos hijos que mueren por hemorragia después de la circuncisión, cualquier otro hijo que engendre no debe ser circuncidado. Tampoco debe ser circuncidado ningún hijo de sus hermanas, pero sí los hijos de sus hermanos. Este consejo refleja con exactitud el patrón de herencia ligada al cromosoma X de la hemofilia (detallado más adelante en el capítulo 6).

Los antiguos griegos se ocuparon en forma cuidadosa de la reproducción y de la herencia humana. El médico griego Alcmaeon (hacia 520 a. C.) realizó disecciones de animales y propuso que el cerebro era no solo el sitio principal de la percepción, sino también el origen del semen. Esta estipulación motivó un prolongado debate filosófico acerca del sitio de producción del semen y su papel en la herencia. El debate culminó en el concepto de **pangénesis**, que establece que ciertas partículas específicas, posteriormente denominadas gémulas, transportaban información de varias partes del cuerpo hacia los órganos reproductores, desde los cuales eran transmitidas al embrión en el momento de la concepción (**fig. 1-9a**). El concepto de pangénesis, aunque era incorrecto, influyó muchísimo hasta finales del siglo XIX.

La pangénesis condujo a los antiguos griegos a proponer la idea de la **herencia de las características adquiridas**, según la cual los rasgos adquiridos durante la vida se incorporan a la información genética y se transmiten a la descendencia. Por ejemplo, la persona que logró una habilidad musical a través del estudio aplicado daría origen a hijos dotados en forma innata con esas habilidades. La idea de la herencia de las características adquiridas también dejó de aceptarse, aunque siguió siendo popular durante el siglo XX.

El filósofo griego Aristóteles (384-322 a. C.) estaba muy interesado en la herencia. Rechazaba tanto el concepto de pangénesis como el de herencia de las características adquiridas, y señalaba que las personas a veces se parecen más a sus antepasados que a sus padres y que las características adquiridas, como las partes del cuerpo mutiladas, no se transmiten. Creía que tanto los machos como las hembras contribuían con la descendencia y que había una controversia entre el aporte de ambos sexos.

Aunque los antiguos romanos contribuyeron poco a la comprensión de la herencia humana, desarrollaron con éxito varias técnicas para la reproducción de animales y plantas. Las técnicas se basaban en pruebas y errores y no incluían ningún concepto general de la herencia. En los mil años siguientes no hubo aportes importantes en la comprensión de la genética. Las viejas ideas de la pangénesis y de la herencia de características adquiridas, junto con las técnicas de crianza de plantas y animales, persistieron hasta el surgimiento de la ciencia moderna en los siglos XVII y XVIII.

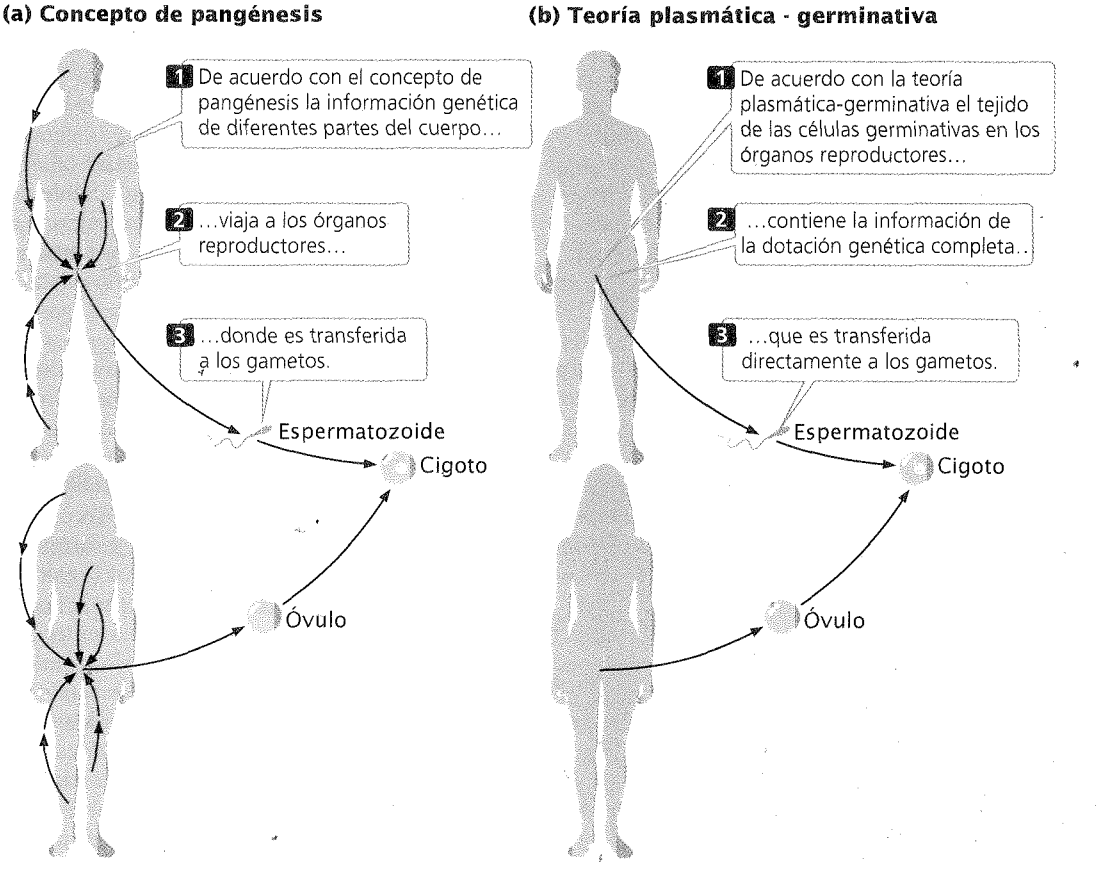



Fig. 1-9. **Pangénesis, un concepto primitivo de la herencia, en comparación con la teoría plasmática-germinativa moderna.**

## El surgimiento de la genética

Los fabricantes de lentes holandeses comenzaron a armar microscopios simples hacia finales del siglo XVI. Esto posibilitó que Robert Hooke (1635-1703) descubriera las células en 1665. Los microscopios proveyeron a los naturalistas panoramas nuevos y excitantes de la vida, y tal vez fue el entusiasmo excesivo por este mundo nuevo de lo muy pequeño lo que originó la idea del **preformacionismo**. De acuerdo con esta idea, dentro del huevo o del esperma existe un adulto en miniatura, un *homúnculo*, que simplemente crece durante el desarrollo. Los "ovulistas" argumentaban que el homúnculo residía en el óvulo, mientras que los "espermistas" insistían en que estaba en el espermatozoide (**fig. 1-10**). El preformacionismo significaba que todos los rasgos serían heredados de un solo progenitor (del padre si el homúnculo se hallaba en el espermatozoide o de la madre si estaba en el óvulo). Aunque muchas observaciones sugerían que la descendencia poseía una mezcla de rasgos de ambos padres, el preformacionismo permaneció como un concepto popular durante la mayor parte de los siglos XVII y XVIII.

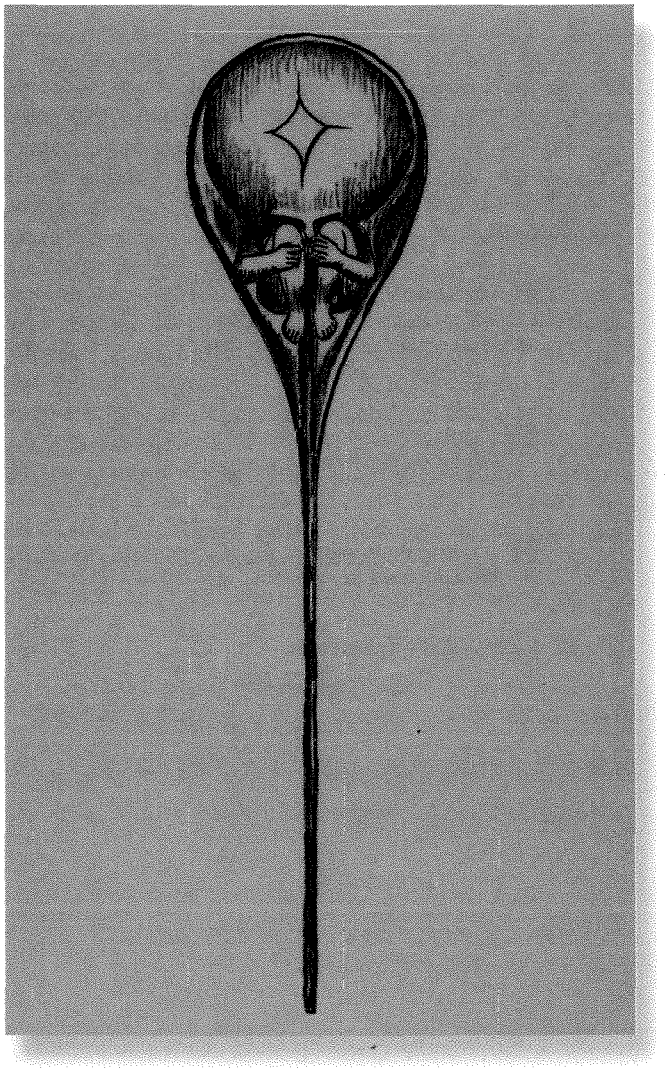


Fig. 1-10. **El preformacionismo fue una idea popular de la herencia durante los siglos XVII y XVIII.** *Dibujo* de un homúnculo dentro de un espermatozoide. (Science VU/ Visuals Unlimited.)

Otra idea primitiva acerca de la herencia fue la de la **herencia combinada**, que proponía que la descendencia era una combinación, o mezcla, de rasgos de ambos padres. Esta idea sugería que el material genético se mezclaba, así como lo hacen los pigmentos azul y amarillo para dar una pintura verde. Una vez mezcladas, las diferencias genéticas no podían separarse en las generaciones futuras, de igual modo que la pintura verde no puede separarse en los pigmentos azul y amarillo. Algunos rasgos *parecen* exhibir una herencia combinada. Sin embargo, hoy sabemos que los genes individuales no se mezclan.

Nehemiah Grew (1641-1712) informó que las plantas se reproducían en forma sexual mediante la utilización del polen de las células sexuales masculinas. Con esta información, varios botánicos comenzaron a experimentar cruzando plantas y creando híbridos. Uno de los primeros cultivadores de plantas fue Joseph Gottleib Kölreuter (1733-1806), quien realizó varios cruzamientos y estudió el polen con el microscopio. Observó que varios híbridos eran un intermedio entre las variedades parentales. Como cruzó plantas que diferían en muchos rasgos, Kölreuter no pudo distinguir ningún patrón general de herencia. Pese a esta limitación el trabajo de Kölreuter sentó las bases del estudio de la genética moderna. Con posterioridad a su trabajo, otros varios botánicos comenzaron entonces a experimentar con la hibridación, entre ellos Gregor Mendel (1822-1884) (**fig. 1-11**), el descubridor de los principios básicos de la herencia. Las conclusiones de Mendel, despreciadas durante 35 años, sentaron las bases para nuestra comprensión moderna de la herencia, por lo que es reconocido hoy como el padre de la genética.

Los desarrollos en citología (el estudio de las células) en el siglo XIX tuvieron gran influencia sobre la genética. Robert Brown (1773-1858) describió el núcleo celular en 1833. Sobre la base del trabajo de otros, Matthias Jacob Schleiden (1804-1881) y Theodor Schwann (1810-1882) propusieron el concepto de la **teoría celular** en 1839. De acuerdo con esta teoría todas las formas de vida están compuestas de células, éstas surgen solo a partir de células preexistentes y la célula es la unidad estructural y funcional fundamental de los organismos vivos. Los biólogos comenzaron a examinar las células para ver cómo se transmitían los rasgos durante el proceso de la división celular.

Charles Darwin (1809-1882), uno de los biólogos más influyentes del siglo XIX, aplicó la teoría de la evolución a través de la selección natural y publicó sus ideas en *On the Origin of Species* (El origen de las especies) en 1859. Reconoció que la herencia era fundamental para la evolución y dirigió numerosos cruzamientos genéticos con palomas y otros organismos. Sin embargo, no llegó a comprender la naturaleza de la herencia y esa falta de comprensión fue una gran omisión en su teoría de la evolución.

En la segunda mitad del siglo XIX la invención del micrótomo (que se utiliza para cortar secciones de tejido para su estudio con el microscopio) y el mejoramiento de las tinciones histológicas estimularon las investigaciones citológicas. Varios citólogos demostraron que el núcleo desempeñaba un papel en la fertilización. Walter Flemming (1843-1905) observó la división de los cromosomas en 1879 y publicó una descripción extraordinaria de la mitosis. Hacia 1855 todos los investigadores aceptaban que el núcleo contenía la información de la herencia.

Hacia finales del siglo XIX un experimento realizado por August Weismann (1834-1914) sepultó la idea de la herencia de características adquiridas. Este investigador cortó las colas de rato-

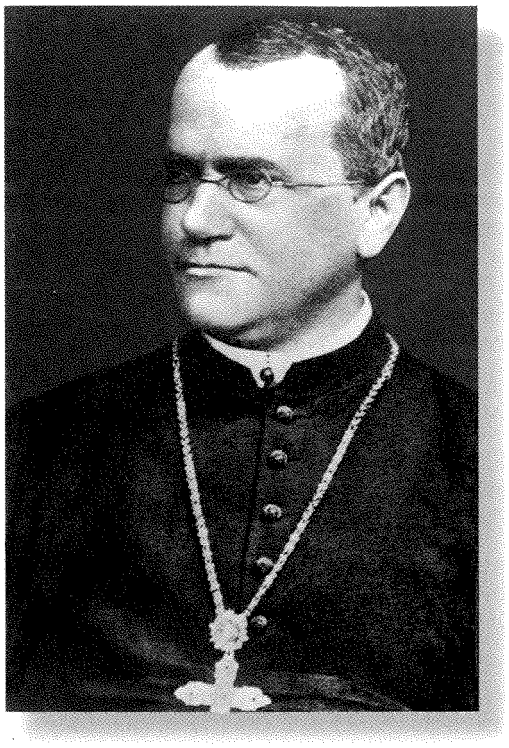


Fig. 1-11. **Gregor Mendel fue el fundador de la genética moderna.** Mendel fue el primero en descubrir los principios de la herencia mediante el cruzamiento de diferentes variedades de plantas de guisantes al analizar el patrón de transmisión de los rasgos en las generaciones siguientes. (Hulton Archive / Getty Images.)

nes por 22 generaciones consecutivas y demostró que la longitud de la cola de los descendientes no variaba. Weismann propuso la **teoría plasmática-germinativa**, que sostenía que las células de los órganos reproductores portaban una dotación de información genética que era transmitida al óvulo y al espermatozoide, como se ilustra en la **figura 1.9b**.

## La genética moderna

El año 1900 representó una bisagra en la historia de la genética. Ese año se redescubrió la publicación crucial de Gregor Mendel de 1866 sobre experimentos con plantas de guisantes, que había revelado los principios de la herencia (se analiza con más detalle en el capítulo 3). Se reconoció la importancia de sus conclusiones y otros biólogos comenzaron inmediatamente a dirigir estudios genéticos similares con ratones, pollos y otros organismos. Los resultados de estas investigaciones confirmaron que realmente muchos rasgos seguían las leyes de Mendel.

En 1902 Walter Sutton (1877-1916) propuso que los genes se localizaban en los cromosomas. Thomas Hunt Morgan (1866-1945) descubrió el primer mutante genético de las moscas de la fruta en 1910 y utilizó estas moscas para esclarecer muchos detalles de la genética de transmisión. Ronald A. Fisher (1890-1962), John B. S. Haldane (1892-1964) y Sewall Wright (1889-1988) sentaron las bases de la genética de poblaciones en los años 1930 al unir la genética mendeliana con la teoría de la evolución.

Los genetistas comenzaron a usar las bacterias y los virus en la década de 1940. La reproducción acelerada y los sistemas genéticos simples de estos organismos permitieron el estudio detallado de la organización y la estructura de los genes. Hasta ese momento se habían acumulado evidencias de que el DNA era el almacén de la información genética. En 1953 James Watson (n. 1928) y Francis Crick (1916-2004) describieron la estructura tridimensional del DNA, con lo que se inauguró la era de la genética molecular.

Hacia 1966 se había dilucidado la estructura química del DNA y el sistema por el cual ésta determina la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Los avances en la genética molecular condujeron a los primeros experimentos de DNA recombinante en 1973, los que a su vez desencadenaron otra revolución en las investigaciones genéticas. Walter Gilbert (n. 1932) y Frederick Sanger (n. 1918) crearon métodos para la secuenciación del DNA en 1977. En 1983 Kary Mullis (n. 1944) y col. desarrollaron la reacción en cadena de la polimerasa, una técnica que permite la amplificación rápida de pequeñísimas cantidades de DNA. En 1990, en los Estados Unidos, se utilizó la terapia génica por primera vez para tratar una enfermedad genética humana **(fig. 1-12)** y se lanzó el Proyecto Genoma Humano. Hacia 1995 se determinó la primera secuencia de DNA completa de un organismo vivo, la bacteria *Haemophilus influenzae*, y un año más tarde se dio a conocer la primera secuencia completa de un organismo eucarionte (las levaduras). En el año 2000 se dio a conocer un borrador de la secuencia del genoma humano, tarea que esencialmente se completó en 2003, ocasión en que se inauguró una nueva era en la genética. En la actualidad ya se secuenciaron, analizaron y compararon los genomas de numerosos organismos.

## El futuro de la genética

El contenido de información de la genética aumenta a paso rápido. Cada año las secuencias genómicas de muchos organismos se agregan a las bases de datos de DNA. Además, los nuevos detalles de la estructura y la función de los genes amplían continuamente nuestro conocimiento acerca de la herencia. Toda esta información nos permite una mayor comprensión de muchos procesos biológicos y relaciones evolutivas. El aluvión de nueva información genética requiere el desarrollo continuo de programas de computación complejos para guardar, recuperar, comparar y analizar los datos genéticos y ha dado origen al campo de la bioinformática, una fusión de la biología molecular y de la informática.

En el futuro el objetivo de los esfuerzos de la secuenciación del DNA dejará de ser el de los genomas de especies diferentes para centrarse en las diferencias individuales dentro de las especies. Es razonable aceptar que algún día cada persona pueda poseer una copia de la secuencia completa de su genoma. Habrá nuevos microchips genéticos que analicen de manera simultánea miles de moléculas de RNA para proveer información acerca de la actividad de miles de genes en una célula determinada. Esto permitirá realizar una descripción detallada de cómo responden las células a señales externas, al estrés ambiental y a estados patológicos. Con el objeto de confeccionar modelos acerca de la estructura y la función de las proteínas se emplean poderosos programas de computación a partir de la información que provee la secuencia de DNA. La utilización de la genética en los campos de

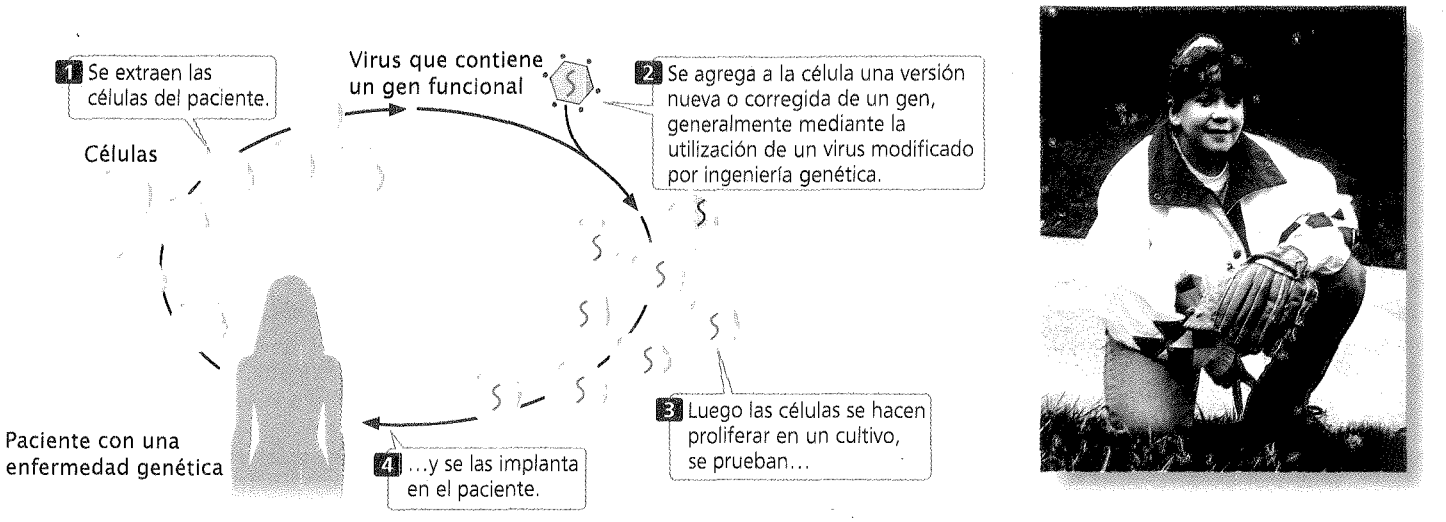



Fig. 1-12. **La terapia génica aplica la ingeniería genética al tratamiento de enfermedades humanas.** Método (izquierda) utilizado para tratar al primer paciente con terapia génica (derecha) en 1990. Hoy en día este paciente se encuentra saludable y se beneficia con el tratamiento. (Fotografía de J. Coate, MDBD/Science VU/Visuals Unlimited.)

la agricultura, la química y el cuidado de la salud continuará expandiéndose. Algunos autores predicen que la biotecnología será para el siglo XXI lo que la industria electrónica fue para el siglo XX. La constante ampliación de los alcances de la genética planteará nuevos aspectos éticos, sociales y económicos relevantes.

Esta breve apreciación de la historia de la genética no pretende ser exhaustiva. En realidad, ha sido diseñada para proveer una idea del paso acelerado de los avances de ese campo. En los próximos capítulos aprenderemos más acerca de los experimentos y de los científicos que ayudaron a delinear la disciplina de la genética.

### CONCEPTOS CLAVE

Los descubrimientos en la hibridación de plantas y la citología durante los siglos XVIII y XIX sentaron las bases de la genética moderna. Luego del redescubrimiento del trabajo de Mendel en 1900 la genética creció con rapidez y es hoy una de las áreas más activas de la ciencia.

## Conceptos básicos de genética

Seguramente usted ya aprendió algunos principios de genética en otras clases de biología. Repasemos algunos de estos conceptos fundamentales.

**Existen células de dos tipos básicos: eucariontes y procariontes.** Desde el punto de vista estructural las células pueden dividirse en dos tipos básicos, aunque desde una óptica evolutiva la historia sea más compleja (véase cap. 2). Las células procariontes carecen de membrana nuclear y no poseen orgánulos celulares rodeados por membranas. Por el contrario, las células eucariontes son más complejas porque poseen un núcleo y orgánulos limitados por membranas, como los cloroplastos o las mitocondrias.

**El gen es la unidad fundamental de la herencia.** A menudo varía la forma precisa en la que se define un gen. La forma más sencilla es pensar en él como una unidad de información que codifica una característica genética. Ampliaremos esta definición cuando aprendamos más acerca de qué son los genes y su funcionamiento.

**Los genes se presentan en múltiples formas denominadas alelos.** Un gen que define una característica puede existir en varias formas llamadas alelos. Por ejemplo, un gen para el color del pelaje de los gatos puede existir como alelos que codifiquen el pelaje negro o el pelaje naranja.

**Los genes codifican los fenotipos.** Uno de los conceptos más importantes en genética es la distinción entre los rasgos y los genes. Los rasgos no se heredan directamente. En realidad se heredan los genes y, junto con factores ambientales, determinan la expresión de los rasgos. La información genética que posee un organismo individual es el genotipo; el rasgo es el fenotipo. Por ejemplo, el grupo sanguíneo A es un fenotipo; la información genética que codifica el antígeno del grupo A de la sangre es el genotipo.

**La información genética es transportada por el DNA y el RNA.** La información genética está codificada en la estructura molecular de los ácidos nucleicos, de los cuales hay dos tipos: ácido desoxirribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA). Los ácidos nucleicos son polímeros formados por unidades repetitivas llamadas nucleótidos; cada nucleótido está constituido por un azúcar, un fosfato y una base nitrogenada. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el DNA (abreviadas como A, C, G y T), y la secuencia de estas bases codifica la información genética. La mayor parte de los organismos llevan su información genética en el DNA, pero algunos pocos virus la llevan en el RNA. Las cuatro bases nitrogenadas del RNA se abrevian como A, C, G y U.

**Los genes se localizan en los cromosomas.** Los vehículos de la información genética dentro de la célula son los cromosomas (**fig. 1-13**), los cuales están constituidos por DNA y proteínas asociadas. Las células de cada especie poseen un número característico de cromosomas. Por ejemplo, las bacterias suelen poseer

**Nueva genética**
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## Elección del sexo de su niño

**Ron Green**

En marzo de 2003 una mujer británica que viajó a España para concebir una niña dio a luz mellizas. Nicola Chenery se sometió a fertilización in vitro (FIV) en una clínica española. Después de los estudios genéticos solo se le transfirieron embriones femeninos. Nicola y su marido Mike ya tenían cuatro hijos varones de 3, 4, 9 y 10 años. La pareja debió viajar a España porque el empleo del diagnóstico genético preimplantación (DGP), para determinar el sexo de un embrión obtenido por FIV, es ilegal en Gran Bretaña, a menos que se lo realice para evitar enfermedades graves asociadas con el cromosoma X.

El problema de la selección del sexo en ausencia de posibles enfermedades (cuando no existe una afección ligada al cromosoma X) ha sido el centro de controversia tanto en los Estados Unidos como en otros lugares de todo el mundo. La práctica está siendo muy difundida en la India y en China, donde se lleva a cabo por estudios con ultrasonido y aborto. Sus críticos sostienen que la preferencia por los varones en esos países conduce a una proporción de nacimientos de hombres y mujeres significativamente desigual. Pero incluso donde la selección del sexo es menos común y se utiliza solo para el equilibrio familiar (como en el caso Chenery que se describe aquí) hay muchos opositores. Hay quienes sostienen que la elección del sexo promueve actitudes sexistas dado que las preferencias subyacentes por un sexo o el otro provienen de creencias estereotipadas acerca de las diferencias entre los niños y las niñas.

Otros autores se lamentan de que la elección del sexo nos pondrá en una "pendiente resbaladiza" de esfuerzos paternos crecientes por moldear la herencia genética de sus hijos. Si pudiéramos usar el DGP para elegir el sexo, se preguntan, ¿por qué no emplearlo para el color del cabello o de los ojos del niño? ¿La elección del sexo abrirá las puertas a una era de "bebés diseñados"?

Los profesionales de la genética estadounidenses han sido renuentes a rechazar pedidos como éste. Una encuesta de los genetistas de ese país indicó que cerca de un tercio de los encuestados consentiría el pedido de los padres. Otro tercio no proveería el servicio, pero se sentiría obligado a derivar a la pareja a un asesor que sí lo hiciera. Los resultados de la encuesta ilustran la importancia del principio del respeto por la autonomía del paciente en el pensamiento de los asesores genetistas.

El uso del DGP para elegir el sexo hace surgir además la pregunta de si es correcto crear y luego descartar embriones porque no son del sexo deseado. En el futuro cercano, sin embargo, los desarrollos científicos dejarán este asunto de lado. Una nueva tecnología llamada citometría de flujo torna posible seleccionar los espermatozoides que llevan los cromosomas masculinos o femeninos, para concebir un niño del sexo deseado. Dado que esta tecnología es más económica que la FIV puede incrementar en gran medida la práctica de la elección del sexo, con sus cuestiones morales asociadas.

Nada de este debate pareció molestar a los Chenery. Después del nacimiento la señora Chenery declaró a la prensa: "Estamos emocionados y no tenemos nada de qué lamentarnos por haber ido al extranjero para un resultado tan maravilloso"

### Preguntas para el análisis

- ¿Cree usted que es moralmente correcto que las personas elijan el sexo de sus hijos para "equilibrar" las familias? Fundamente su respuesta.
- ¿La elección del sexo conducirá a otro tipo de solicitudes para seleccionar genéticamente características no relacionadas con la enfermedad? Si así fuera, ¿es este resultado bueno o malo?
- En términos morales generales, ¿qué consideraciones apoyan la autonomía paterna en este sentido? ¿Qué consideraciones se oponen?

un solo cromosoma; las células humanas poseen 46 cromosomas; las células de paloma poseen 80. Cada cromosoma transporta un gran número de genes.

**Los cromosomas se separan a través de los procesos de mitosis y meiosis.** Los procesos de mitosis y meiosis garantizan que cada célula hija de un organismo determinado reciba una dotación cromosómica completa. La mitosis consiste en la separación de los cromosomas duplicados durante la división de las células somáticas (no sexuales); la meiosis en el apareamiento y la separación de los cromosomas duplicados durante la división de las células sexuales para producir gametos (células reproductoras).

**La información genética es transmitida desde el DNA al RNA y de éste a la proteína.** Muchos genes codifican rasgos mediante la especificación de la estructura de las proteínas. La información genética en primer lugar se transcribe de DNA a RNA, y luego el RNA se traduce en la secuencia de aminoácidos de una proteína.

**Las mutaciones son cambios permanentes y heredables en la información genética.** Las mutaciones génicas afectan únicamente la información genética de un solo gen; las mutaciones cro-

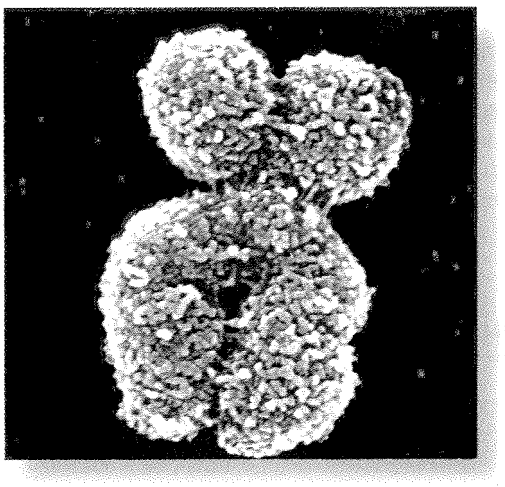


Fig. 1-13. **Los genes se encuentran en los cromosomas.** (Biophoto Associates/Science Source/Photo Researchers.)

mosómicas alteran el número o la estructura de los cromosomas y por tanto suelen afectar muchos genes.

**Algunos rasgos se ven afectados por múltiples factores.** Algunos rasgos son influidos por múltiples genes que interactúan en forma compleja con factores ambientales. La altura de los seres humanos, por ejemplo, se ve afectada tanto por cientos de genes como por factores ambientales, como la nutrición.

**La evolución es el cambio genético.** Ésta puede verse como un proceso de dos pasos: primero, surge la variación genética y, luego, algunas variantes genéticas aumentan en frecuencia, mientras que otras disminuyen.

## RESUMEN

- La genética es central para la vida de todo individuo: influye sobre los rasgos físicos, la susceptibilidad a muchas enfermedades, la personalidad y la inteligencia.
- La genética desempeña un papel importante en la agricultura, la industria farmacéutica y la medicina. Es clave para el estudio de la biología.
- Todos los organismos usan el mismo sistema genético. La variación genética es el fundamento de la evolución y es fundamental para la comprensión de toda forma de vida.
- El estudio de la genética puede dividirse en la genética de transmisión, la genética molecular y la genética de poblaciones.
- Los organismos genéticos modelo son especies con características que los tornan particularmente asequibles al análisis genético y acerca de los cuales existe mucha información genética.
- La utilización de la genética por los seres humanos comenzó con el cultivo de las plantas y la domesticación de los animales.
- Los antiguos griegos crearon los conceptos de pangénesis y de la herencia de características adquiridas.
  Los antiguos romanos implementaron medidas prácticas para la cruza de las plantas y de los animales.
- En el siglo XVII, los biólogos propusieron la idea del preformacionismo según la cual dentro del óvulo o del espermatozoide había un adulto en miniatura y la persona heredaba todos los rasgos de uno de sus padres.
- Otra idea primitiva, la herencia combinada, proponía que la información genética se mezclaba durante la reproducción y que la descendencia era una mezcla de los rasgos parentales.
- Gregor Mendel descubrió los principios de la herencia mediante el estudio de la descendencia originada por los cruzamientos entre variedades de guisantes.
- Darwin formuló el concepto de la evolución por selección natural en 1800, pero ignoró el trabajo de Mendel y no incorporó la genética en su teoría.
- Durante el siglo XIX los descubrimientos en citología dieron lugar a la comprensión de que el núcleo celular era el sitio de la herencia.
- En 1900 se redescubrieron las leyes de la herencia de Mendel. Al comienzo de la década de 1930 se estableció la genética de poblaciones, seguida de cerca por la genética bioquímica, y las genéticas bacteriana y viral. El descubrimiento de la estructura del DNA por Watson y Crick en 1953 estimuló el surgimiento de la genética molecular.
- Los avances en genética molecular han dado lugar a la terapia génica y al Proyecto Genoma Humano.
- Existen células de dos tipos básicos: procariontes y eucariontes.
- La genética es el estudio de los genes, que son las unidades fundamentales de la herencia.
- Los genes que determinan un rasgo se denominan el genotipo; el rasgo que producen es el fenotipo.
- Los genes se encuentran en los cromosomas, los cuales están formados por ácidos nucleicos y proteínas y se reparten a las células hijas a través de los procesos de mitosis o meiosis.
- La información genética se expresa a través de la transferencia de la información desde el DNA al RNA y de éste a las proteínas.
- La evolución requiere el cambio genético en las poblaciones.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

genoma (p. 5)
genética de transmisión (p. 6)
genética molecular (p. 6)
genética de poblaciones (p. 6)
organismos genéticos modelo (p. 6)
pangénesis (p. 9)
herencia de las características adquiridas (p. 9)
preformacionismo (p. 10)
herencia combinada (p. 10)
teoría celular (p. 10)
teoría plasmática-germinativa (p. 11)

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

Al final del libro se encuentran las respuestas a las preguntas y problemas que están precedidos por un asterisco.

1. Describa algunas de las formas por las cuales la genética es importante para cada uno de nosotros.

*2. Dé por lo menos tres ejemplos del papel de la genética en la sociedad moderna.

3. Explique brevemente por qué la genética es crucial para la biología moderna.

4. Todos los organismos tienen el mismo sistema genético universal. ¿Cuáles son las consecuencias de este sistema genético universal?

*5. Enumere las tres subdisciplinas tradicionales de la genética y resuma qué abarca cada una.

6. ¿Cuáles son algunas de las características de los organismos genéticos modelo que los tornan útiles para los estudios genéticos?

7. ¿Cuándo y dónde surgió la agricultura por primera vez? ¿Qué papel desempeñó la genética en el desarrollo de las primeras plantas y de los primeros animales domesticados?

*8. Describa la idea de la pangénesis y explique cómo difiere de la teoría plasmática-germinativa.

*9. ¿Qué propone el concepto de la herencia de características adquiridas y cómo se relaciona con la idea de la pangénesis?

*10. ¿Qué es el preformacionismo? ¿Qué dice acerca del modo de herencia de los rasgos?

11. Defina herencia combinada y compárela con el preformacionismo.

12. ¿Cómo contribuyeron los desarrollos de la botánica durante los siglos XVII y XVIII con el surgimiento de la genética moderna?

13. ¿Cómo contribuyeron los descubrimientos de la citología durante el siglo XIX al surgimiento de la genética moderna?

*14. ¿Quién descubrió por primera vez los principios básicos que dieron lugar a las bases de nuestro conocimiento actual acerca de la herencia?

15. Enumere algunos avances en la genética ocurridos en el siglo XX.

*16. Defina brevemente los siguientes términos: **a**) gen; **b**) alelo; **c**) cromosoma; **d**) DNA; **e**) RNA; **f**) genética; **g**) genotipo; **h**) fenotipo; **i**) mutación; **j**) evolución.

17. ¿Cuáles son los dos tipos celulares básicos (desde el punto de vista estructural) y en qué difieren?

18. Describa la relación entre los genes, el DNA y los cromosomas.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*19. Se dice que la genética es una ciencia muy antigua y a la vez muy joven. Explique qué se entiende por esta declaración.

20. Vincule la teoría o el concepto que aparece en la columna de la izquierda con la descripción correcta de la columna de la derecha.

| | |
|---|---|
| Preformacionismo | **(a)** Cada célula reproductiva contiene un conjunto completo de información. |
| Pangénesis | **(b)** Todas las características se heredan de uno de los padres. |
| Teoría plasmática-germinativa | **(c)** La información genética puede alterarse por el uso de una característica. |
| Herencia de características adquiridas | **(d)** Las células de tejidos diferentes contienen información genética diferente. |

*21. Para cada uno de los siguientes temas de genética indique si se enfoca en la genética de la herencia, en la genética molecular o en la genética de poblaciones.

**a.** Análisis de linaje para determinar la probabilidad de que alguien herede una característica.

**b.** Estudio de la historia genética de las personas de una pequeña isla para determinar la razón por la que una forma genética de asma es tan prevalente en esa isla.

**c.** Influencia del apareamiento no azarosa en la distribución de los genotipos entre un grupo de animales.

**d.** Examen de las secuencias de nucleótidos encontradas en los extremos de los cromosomas.

**e.** Mecanismos que garantizan un grado alto de precisión durante la replicación del DNA.

**f.** Estudio de cómo la herencia de características codificadas por los genes en los cromosomas sexuales (características ligadas al sexo) difiere de la herencia de las características codificadas por genes de cromosomas no sexuales (características autosómicas).

22. Los siguientes conceptos fueron plenamente aceptados alguna vez, pero ya no se aprueban más como teorías genéticas válidas. ¿Qué evidencia experimental sugiere que estos conceptos son incorrectos y qué teorías tomaron su lugar? **(a)** pangénesis; **(b)** herencia de características adquiridas; **(c)** preformacionismo; **(d)** herencia combinada.

## PREGUNTAS AVANZADAS

23. Describa algunas de las formas en las cuales su propio perfil genético lo afecta como persona. Sea tan específico como pueda.

*24. Suponga que la vida existe en todo el universo. Todas las formas de vida deben contener algún tipo de información genética, pero los genomas de las especies del espacio exterior no consisten en ácidos nucleicos y tienen algunas características de las que se encuentran en los genomas de la vida en la Tierra ¿Cuáles piensa usted que deberían ser las características comunes a todos los genomas, sin importar de dónde provengan?

25. Tome uno de los siguientes problemas éticos o sociales y opine sobre él. Para obtener información acerca del tema puede leer alguno de los artículos sobre ética que se listan y se marcan con un asterisco en Lecturas sugeridas para el capítulo 1 al final del libro.

**a.** ¿Debe utilizarse el perfil genético de una persona para determinar si reúne los requisitos para un seguro de vida?

**b.** ¿Las compañías biotecnológicas deben estar habilitadas para patentar genes secuenciados en forma reciente?

**c.** ¿Debería utilizarse la terapia génica en personas?

**d.** ¿Deben hallarse disponibles las pruebas genéticas para diagnosticar enfermedades hereditarias para las cuales no existe tratamiento ni curación?

**e.** ¿Los gobiernos deben proscribir la clonación de personas?

26. Sabemos de genética humana tanto como de cualquier otro organismo, y los seres humanos son el foco de muchos estudios genéticos. ¿Cree que los seres humanos deben considerarse como un organismo genético modelo? Justifique su respuesta.

# 2

# CROMOSOMAS Y REPRODUCCIÓN CELULAR

**Cromosomas en mitosis, proceso por el cual cada célula nueva recibe una copia completa de material genético.** (Fotografía de Conly L. Rieder/Biological Photo Service.)


- El acertijo de los hombres ciegos
- Tipos celulares básicos: estructura y relaciones evolutivas
- Reproducción celular
  - Reproducción de la célula procarionte
  - Reproducción de la célula eucarionte
  - El ciclo celular y la mitosis
  - Movimiento de los cromosomas en la mitosis
  - Consecuencias genéticas del ciclo celular
  - Control del ciclo celular
- Reproducción sexual y variación genética
  - Meiosis
  - Consecuencias de la meiosis
  - Separación de las cromátidas hermanas y cromosomas homólogos
  - La meiosis en los ciclos vitales de las plantas y los animales


## El acertijo de los hombres ciegos

En un acertijo conocido dos hombres ciegos entran por casualidad a un almacén al mismo tiempo, se dirigen al mismo mostrador y ambos ordenan cinco pares de medias, cada par de diferente color. El vendedor está tan aturdido por esta extraña coincidencia que coloca los diez pares (dos pares negros, dos pares azules, dos pares grises, dos pares marrones y dos pares verdes) en una única bolsa de compras y le da la bolsa con los diez pares a uno de los hombres ciegos y una bolsa vacía al otro. Los dos hombres ciegos se encuentran en la calle afuera, donde descubren que una de sus bolsas contiene los diez pares de medias. ¿De qué forma los dos hombres ciegos, sin ver y sin ninguna ayuda exterior, seleccionan las medias para que cada hombre se dirija a su casa exactamente con cinco pares de medias de diferente color? ¿Puede usted llegar a una solución al acertijo?

Por una interesante coincidencia las células tienen el mismo dilema que los hombres ciegos en el acertijo. La mayoría de los organismos poseen dos conjuntos de información genética, uno heredado de cada padre. Antes de la división celular el DNA en cada cromosoma se replica. Después de la replicación existen dos copias –llamadas cromátidas hijas– de cada cromosoma. Al final de la división celular es fundamental que cada nueva célula reciba una copia completa del material genético, al igual que cada hombre ciego debía llegar a su hogar con un conjunto completo de medias.

La solución al acertijo es simple. Las medias se venden de a pares; las dos medias de un par suelen estar unidas por un hilo. A medida que se retira un par de la bolsa, cada uno de los hombres toma una media diferente del par y tira en direcciones opuestas. Con las medias estiradas uno de los hombres toma una navaja y corta el hilo que une el par. Cada uno de los hombres deposita luego su única media en su bolsa. Al final del proceso la bolsa de cada hombre contendrá exactamente dos medias negras, dos medias azules, dos medias grises, dos medias marrones y dos medias verdes.[1]

Cabe destacar que las células emplean una solución similar para separar sus cromosomas en nuevas células hijas. Como aprenderemos en este capítulo, los cromosomas replicados se colocan en fila en el centro de una célula que va a sufrir una revisión y, al igual que las medias del acertijo, las cromátidas hijas de cada cromosoma son traccionadas en direcciones opuestas. En forma similar al hilo que conecta las dos medias de un par, una molécula llamada *cohesina* mantiene las cromátidas hijas unidas hasta que son cortadas por una navaja molecular llamada *separasa*. Los dos cromosomas resultantes se separan y la célula se divide, lo que garantiza que un conjunto completo de cromosomas se deposite en cada célula.

En esta analogía los hombres ciegos y las células difieren en un aspecto crítico: si los hombres ciegos cometen un error, un hombre termina con una media extra y el otro tiene una media menos, pero no ocurre un gran daño. No se puede decir lo mismo de las células humanas. Los errores en la separación de los cromosomas, que producen células con demasiados cromosomas o con muy pocos cromosomas, a menudo son catastróficos y conducen a cáncer, fracaso reproductivo, o a veces un niño con graves minusvalías.

En este capítulo se exploran el proceso de la reproducción celular y la forma en que se transmite un conjunto completo de información genética a las células nuevas. En las células procariontes este proceso es simple porque estas células generalmente poseen un solo cromosoma. En las células eucariontes deben copiarse múltiples cromosomas que deben distribuirse en cada una de las células nuevas; por tanto, el proceso es más complejo. En los eucariontes la división celular tiene lugar a través de la mitosis y la meiosis, procesos que sirven como base de gran parte de la genética.

Para comprender la mitosis y la meiosis se requiere algo más que el simple hecho de memorizar las secuencias de sucesos que tienen lugar en cada estadio, aunque estos sucesos sean importantes. La clave es entender cómo se distribuye la información genética durante la reproducción celular a través de una interacción dinámica entre la síntesis de DNA, el movimiento cromosómico y la división celular. Estos procesos generan la transmisión de la información genética y son las bases de las semejanzas y las diferencias existentes entre padres e hijos.

www.whfreeman.com/pierce Información sobre la forma en que se dividen las células, que incluye animaciones de la división celular.

## Tipos celulares básicos: estructura y relaciones evolutivas

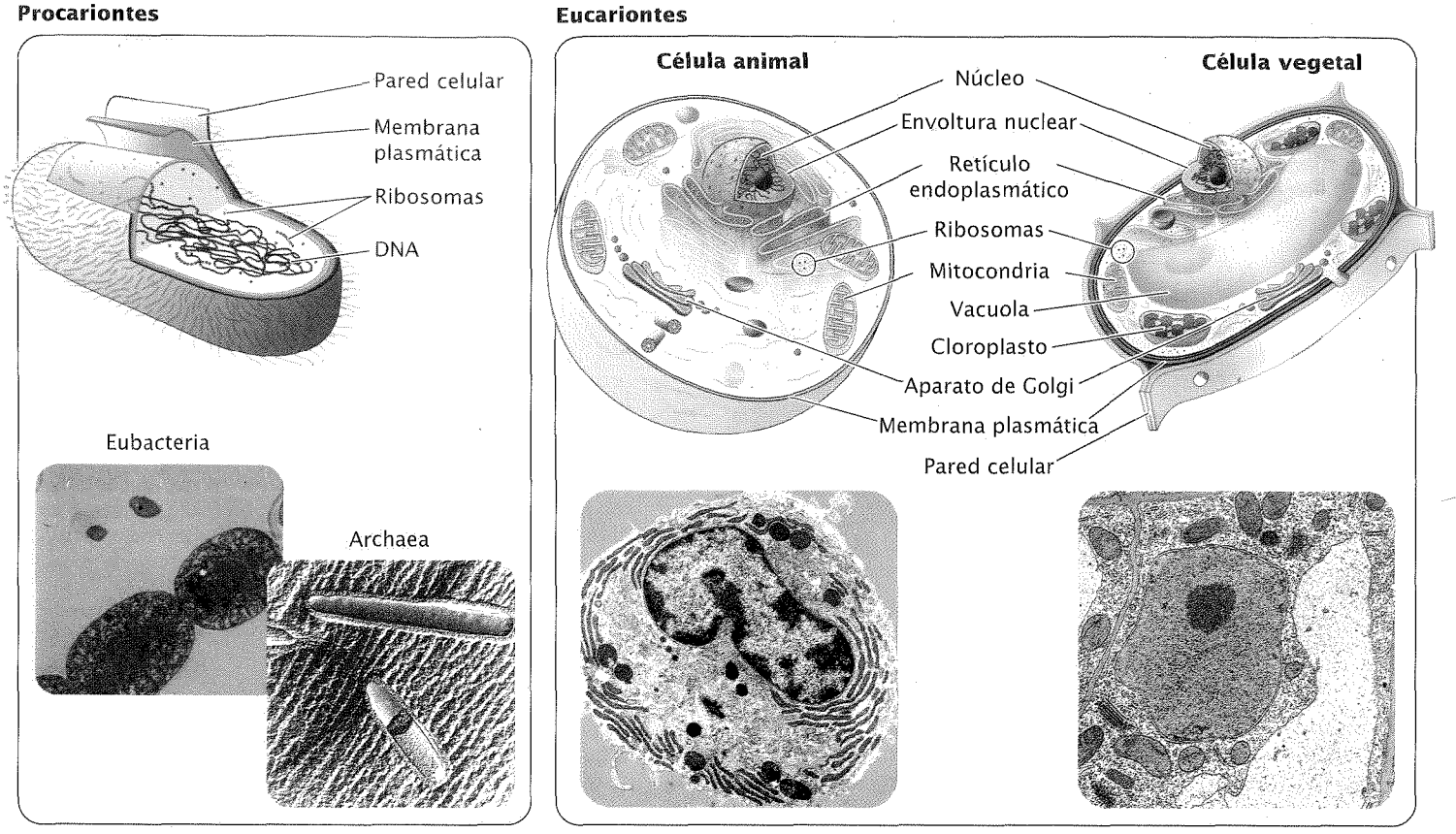
Tradicionalmente los biólogos clasificaron a todos los organismos vivos en dos grupos principales, los *procariontes* y los *eucariontes*. Un **procarionte** es un organismo unicelular con una estructura celular relativamente simple **(fig. 2-1)**. Un **eucarionte** tiene una estructura celular compartimentada dividida por membranas intracelulares; los eucariontes pueden ser unicelulares o multicelulares.

La investigación ha indicado que no es tan simple dividir los seres vivos en dos grupos principales, los procariontes y los eucariontes. Aunque son similares en su estructura celular, los procariontes incluyen al menos dos tipos de bacterias fundamentalmente distintas: **eubacterias** (bacterias verdaderas) y **archaea** (bacterias antiguas). El análisis de secuencias de DNA equivalentes revela que las eubacterias y las archaea se relacionan entre sí en forma tan lejana como lo hacen con los eucariontes. Pese a que las eubacterias y las archaea son similares en su estructura celular, algunos procesos genéticos de las archaea (como la transcripción) son similares a los de los eucariontes, y en realidad desde el punto de vista evolutivo las archaea podrían hallarse más cerca de los eucariontes que de las eubacterias. Entonces, desde una perspectiva evolutiva, existen tres grupos principales de organismos: eubacterias, archaea y eucariontes. En este libro se utilizará con frecuencia la distinción entre procariontes y eucariontes, pero también se destacarán diferencias importantes entre eubacterias y archaea.

Desde el punto de vista de la genética una diferencia importante entre las células procariontes y las eucariontes es que estas últimas poseen una *envoltura nuclear* que rodea el material genético para formar un **núcleo** y separa el DNA del resto del contenido celular. En las células procariontes el material genético está en contacto estrecho con otros componentes de la célula; una propiedad que tiene consecuencias importantes sobre el modo en el que se controlan los genes.

Otra diferencia fundamental entre los procariontes y los eucariontes reside en el empaquetamiento de su DNA. En los eucariontes el DNA se asocia de forma estrecha con una clase especial de proteínas, las **histonas**, para formar cromosomas densamente empaquetados. Este complejo de DNA e histonas se denomina **cromatina**, que es el material que forma los cromosomas

[1]Esta analogía está adaptada de K. Nasmyth. 2001. Disseminating the genome: joining, resolving, and separating sister chromatids, during mitosis and meiosis. *Annual Review of Genetics* 35:673-745.




| | Células procariontes | Células eucariontes |
|---|---|---|
| **Núcleo** | Ausente | Presente |
| **Diámetro celular** | Relativamente pequeño, de 1 a 10 μm | Relativamente grande, de 10 a 100 μm |
| **Genoma** | Generalmente una molécula de DNA circular | Múltiples moléculas de DNA lineal |
| **DNA** | No forma complejos con histonas en las eubacterias; algunas histonas en las archaea | Forma complejos con las histonas |
| **Cantidad de DNA** | Relativamente pequeña | Relativamente grande |
| **Orgánulos unidos a la membrana** | Ausentes | Presentes |
| **Citoesqueleto** | Ausente | Presente |

Fig. 2-1. **Las células procariontes y eucariontes difieren en su estructura.** (De izquierda a derecha: T. J. Beveridge/Visuals Unlimited; W. Baumeister/Science Photo Library/Photo Researchers; Biophoto Associates/Photo Researchers.)

eucariontes (**fig. 2-2**). Las histonas limitan el acceso de enzimas y otras proteínas que copian y leen el DNA, pero permiten que el DNA se adapte al núcleo. El DNA eucarionte debe separarse de las histonas antes de que sea posible acceder a la información en el DNA. Las archaea también poseen algunas histonas que forman complejos con el DNA, pero la estructura de su cromatina es diferente de la que se encuentra en los eucariontes. Sin embargo, las eubacterias no poseen histonas, de modo que su DNA no se encuentra en la disposición altamente ordenada y fuertemente compacta que existe en las células eucariontes (**fig. 2-3**). Por tanto, el copiado y la lectura del DNA son procesos más simples en las eubacterias.

Los genes de las células procariontes generalmente se encuentran en una sola molécula de DNA circular, el cromosoma de la célula procarionte. En las células eucariontes los genes se localizan en moléculas de DNA múltiples y generalmente lineales (cromosomas múltiples). En consecuencia, las células eucariontes requieren mecanismos que garanticen que una copia de cada cro-

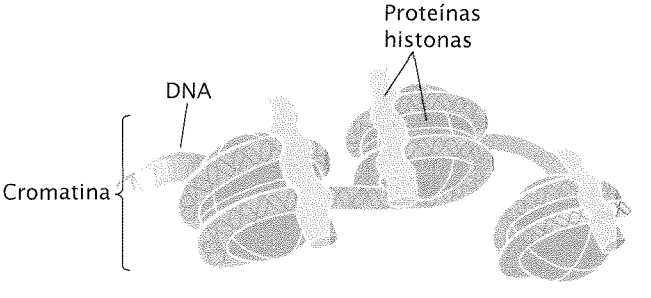



Fig. 2-2. **En las células eucariontes, el DNA forma un complejo con las proteínas histonas para constituir la cromatina.**

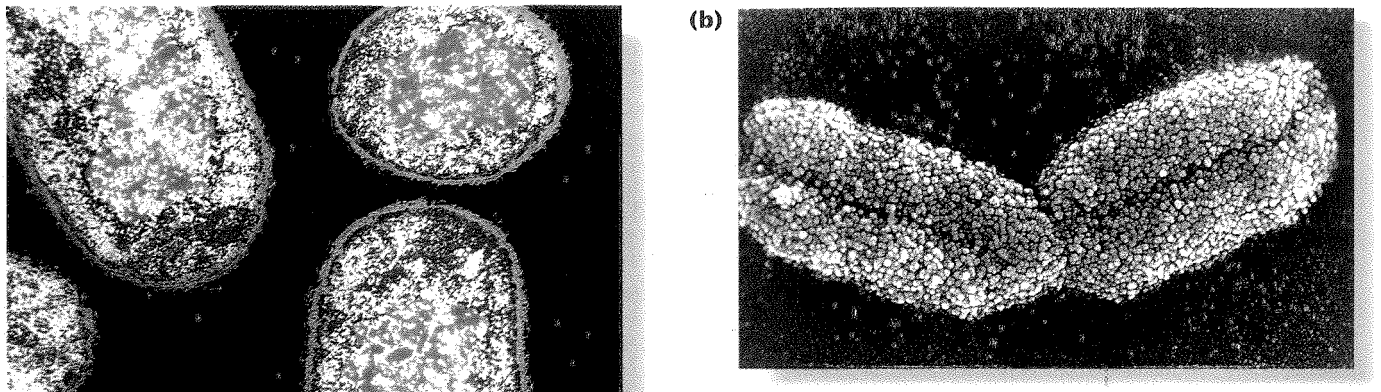



Fig. 2-3. **Comparación de DNA procarionte y eucarionte. (a)** El DNA procarionte (que se muestra en rojo) no está rodeado por una membrana nuclear ni forma complejos con las histonas. **(b)** El DNA eucarionte forma un complejo con las histonas para constituir los cromosomas que se localizan en el núcleo. (Parte a: A. B. Dowsett/Science Photo Library/Photo Researchers. Parte b: Biophoto Associates/Photo Researchers.)

mosoma se transmita correctamente a cada célula nueva. Esta generalización –un cromosoma único circular en los procariontes y cromosomas lineales múltiples en los eucariontes– no siempre es correcta. Algunas bacterias poseen más de un cromosoma y algunos genes bacterianos importantes se encuentran con frecuencia en otras moléculas de DNA llamadas *plásmidos*. Además, en algunos eucariontes ciertos genes se localizan en moléculas de DNA circulares que se encuentran fuera del núcleo (véase cap. 20).

### CONCEPTOS CLAVE

Los organismos se clasifican en procariontes o eucariontes y los procariontes incluyen archaea y eubacterias. Un procarionte es un organismo unicelular que carece de núcleo, su DNA no forma complejos con proteínas histonas y su genoma generalmente es un cromosoma único. Los eucariontes son unicelulares o multicelulares, sus células poseen núcleo, su DNA forma complejos con proteínas histonas y sus genomas están constituidos por cromosomas múltiples.

Los virus son estructuras relativamente simples compuestas por una cubierta proteica externa que rodea ácido nucleico (DNA o RNA; fig. 2-4). Los virus no son células ni formas de vida primitivas: solo pueden reproducirse dentro de células huésped, lo que significa que deben haber evolucionado después y no antes que las células. Además, los virus no constituyen un grupo distinto desde el punto de vista evolutivo, sino que se encuentran más estrechamente relacionados con sus huéspedes: los genes de un virus vegetal son más parecidos a los de una célula vegetal que a los de los virus animales, lo que indica que los virus evolucionaron a partir de sus huéspedes y no de otros virus. La relación cercana entre los genes de un virus y el huésped determina que los virus sean útiles para el estudio de la genética de los organismos huéspedes.

## Reproducción celular

Para que una célula se reproduzca en forma exitosa deben producirse tres fenómenos fundamentales: 1) debe copiarse su información genética, 2) las copias de la información genética deben separarse y 3) la célula debe dividirse. Toda reproducción celular incluye estos tres fenómenos, pero los procesos que conducen a ellos son diferentes en las células procariontes y eucariontes.

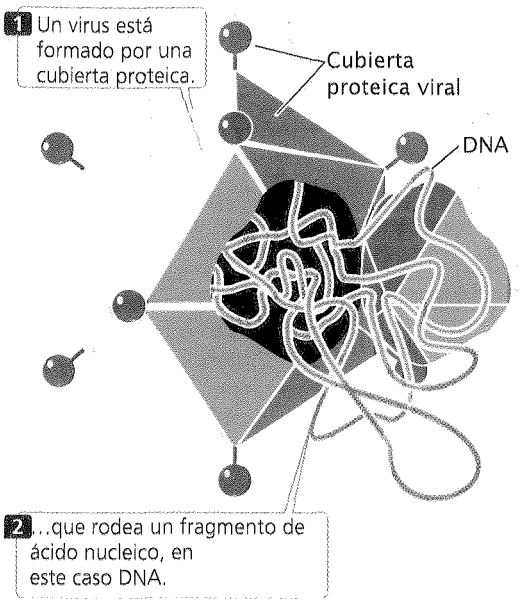
### Reproducción de la célula procarionte

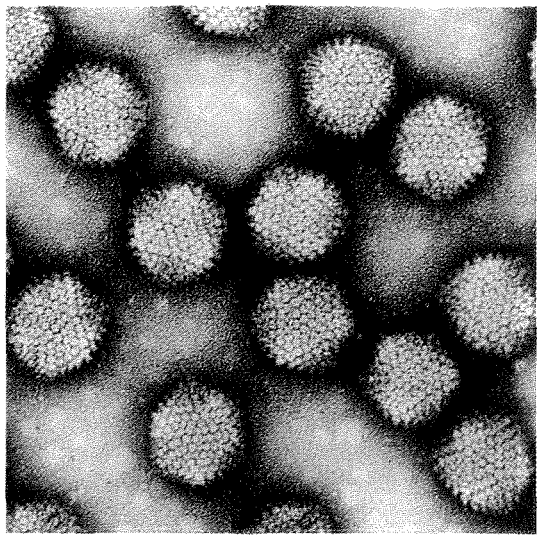
Cuando las células procariontes se reproducen, se duplica el cromosoma circular de la bacteria (fig. 2-5). La replicación habitualmente se inicia en un sitio específico sobre el cromosoma bacteriano, llamado origen de replicación. En un proceso que no se conoce del todo, los orígenes de los dos cromosomas que se acaban de replicar se separan y se dirigen hacia los extremos opuestos de la célula. Por último, se forma la pared de una nueva célula entre los dos cromosomas, lo que produce dos células, cada una con una copia idéntica del cromosoma. En condiciones óptimas algunas células bacterianas se dividen cada 20 minutos. A esta velocidad una sola bacteria podría producir mil millones de bacterias en tan solo 10 horas.

### Reproducción de la célula eucarionte

Al igual que la reproducción de la célula procarionte, la célula eucarionte requiere los procesos de duplicación del DNA, la separación de las copias y la división del citoplasma. Sin embargo, la presencia de múltiples moléculas de DNA exige un mecanismo más complejo para asegurar que llegue una copia de cada molécula a cada una de las células nuevas.

Los cromosomas eucariontes están separados del citoplasma por la envoltura nuclear. Alguna vez se pensó que el núcleo era un saco lleno de líquido en el que flotaban los cromosomas, pero ahora sabemos que posee una estructura interna altamente organizada llamada *matriz nuclear*. Esta matriz está constituida por



Adenovirus

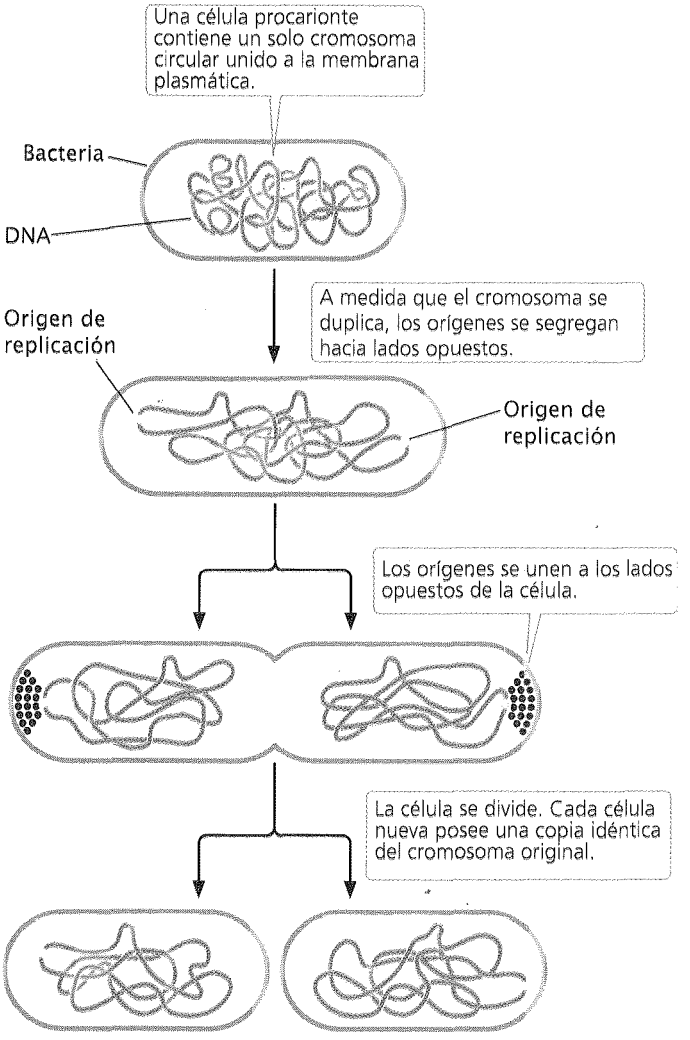
Fig. 2-4. **Un virus es una estructura replicativa simple constituida por proteína y ácido nucleico.** (Microfotografía, Hans Gelderblom/Visuals Unlimited.)

una red de fibras proteicas que mantiene relaciones espaciales precisas entre los componentes nucleares e interviene en la replicación del DNA, la expresión de los genes y la modificación de productos génicos antes de que éstos abandonen el núcleo. A continuación analizaremos con mayor detalle la estructura de los cromosomas eucariontes.

***Cromosomas eucariontes.*** Cada especie eucarionte posee un número característico de cromosomas por célula: las papas poseen 48, las moscas de la fruta 8 y los seres humanos 46. La relación entre la complejidad de un organismo y su número de cromosomas por célula no parece tener importancia especial.

En la mayor parte de las células eucariontes hay dos *conjuntos* de cromosomas, cuya presencia es consecuencia de la reproducción sexual: un conjunto se hereda del padre y el otro de la madre. Cada cromosoma de un conjunto tiene su correspondiente en el otro juego y juntos constituyen un **par homólogo** (fig. 2-6). Las células humanas, por ejemplo, poseen 46 cromosomas que comprenden 23 pares homólogos.

En general los dos cromosomas de un par homólogo se parecen en su estructura y tamaño y cada uno contiene información gené-



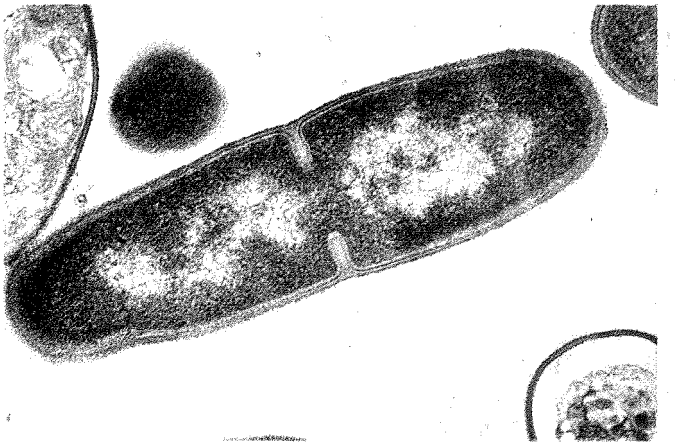



Fig. 2-5. **Las células procariontes se reproducen por división simple.** (Microfotografía, Lee D. Simon/Photo Researchers.)

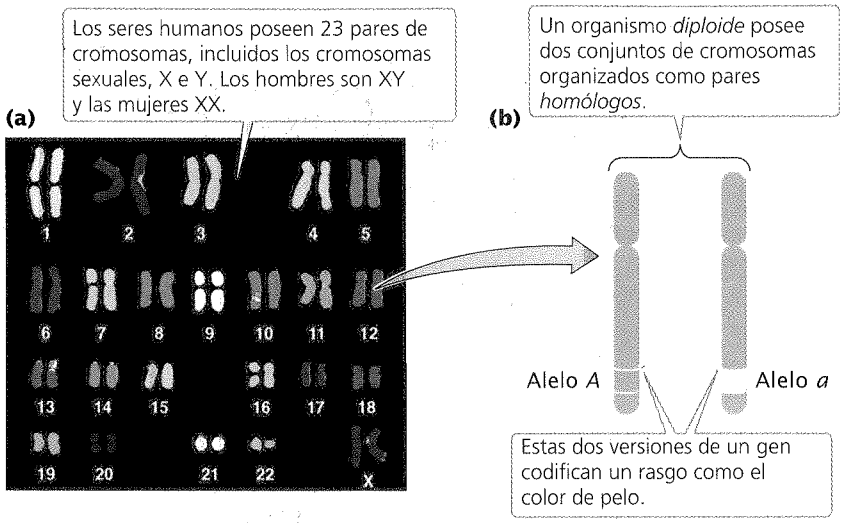



Fig. 2-6. **Las células eucariontes diploides tienen dos conjuntos de cromosomas.** **(a)** Un conjunto de cromosomas de una célula humana femenina. Cada par de cromosomas se hibrida con una sonda de un color singular que le da un color distinto. **(b)** Los cromosomas se presentan como pares de homólogos, que consisten en cromosomas que se parecen en tamaño y estructura y portan información para las mismas características. (Parte a: cortesía de los doctores Thomas Ried y Evelin Schrock.)

tica para el mismo conjunto de características hereditarias. (Los cromosomas sexuales representan una excepción que se analizará en el capítulo 4.). Por ejemplo, si un gen de un cromosoma particular codifica una característica como el color del cabello, otro gen (denominado alelo) en la misma posición en su cromosoma homólogo *también* codifica el color del cabello. Sin embargo, no es necesario que estos dos alelos sean idénticos: uno puede producir cabello pelirrojo y el otro cabello rubio. Entonces, la mayor parte de las células contiene doble información genética; estas células son **diploides**. Pero no todas las células eucariontes son diploides: las células reproductoras (como los óvulos, los espermatozoides y las esporas) y en algunos organismos hasta las células no reproductoras pueden contener un solo conjunto de cromosomas. Las células con un solo conjunto de cromosomas son **haploides**. Las células haploides poseen una copia de cada gen.

## CONCEPTOS CLAVE

Para reproducirse las células copian y separan su información genética y luego se dividen. Dado que los eucariontes poseen múltiples cromosomas, existen mecanismos que garantizan que cada célula nueva reciba una copia de cada cromosoma. La mayor parte de las células eucariontes son diploides y sus dos conjuntos de cromosomas pueden disponerse en pares homólogos. Las células haploides poseen un solo conjunto de cromosomas.

***Estructura cromosómica.*** Los cromosomas de las células eucariontes son más grandes y más complejos que los que se encuentran en los procariontes, pero cada cromosoma no duplicado está constituido por una sola molécula de DNA. Pese a ser lineales las moléculas de DNA de los cromosomas eucariontes están intensamente plegadas y condensadas; si se los estirara, algunos cromosomas humanos tendrán una longitud de varios centímetros; serían miles de veces más largos que el espacio que ocupa un núcleo típico. Para condensar una longitud tan inmensa de DNA dentro de este pequeño volumen cada molécula de DNA debe enrollarse una y otra vez y condensarse en forma compacta alrededor de las histonas hasta constituir los cromosomas con forma de bastón. La mayor parte de las veces los cromosomas son delgados y difíciles de observar pero, antes de la división celular, se condensan más para formar estructuras gruesas que se observan sin dificultad; por lo general los cromosomas se estudian en este estadio.

Un cromosoma funcional posee tres elementos esenciales: un centrómero, un par de telómeros y orígenes de replicación (o duplicación). El *centrómero* es el punto de anclaje de los *microtúbulos del huso*, que son los filamentos responsables del movimiento de los cromosomas durante la división celular (**fig. 2-7**). El centrómero aparece como una región estrangulada que a menudo se tiñe más débilmente que el resto del cromosoma. Antes de la división celular un complejo proteico denominado *cinetocoro* se ensambla en el centrómero, al que más tarde se unirán los microtúbulos del huso. Los cromosomas sin centrómero no pueden dirigirse al núcleo recién formado; estos cromosomas se pierden, a menudo con consecuencias catastróficas para la célula.

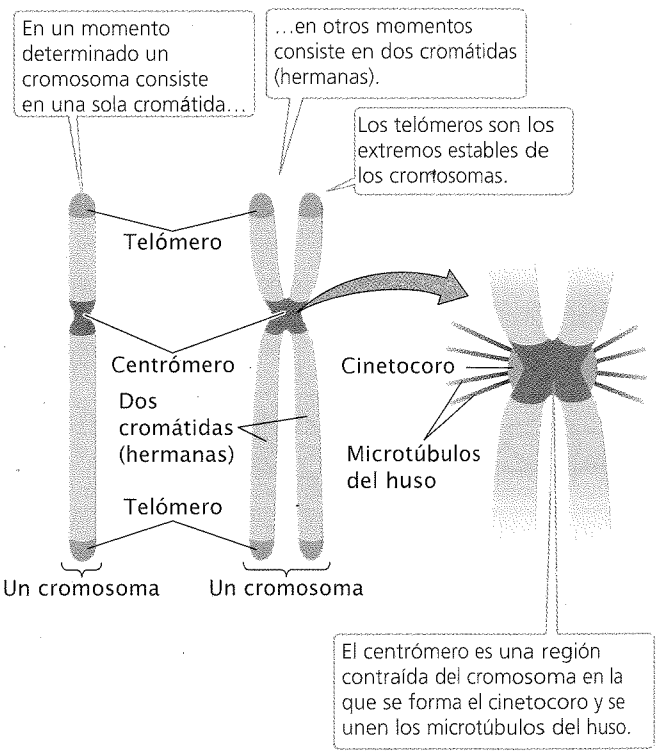



Fig. 2-7. **Estructura de un cromosoma eucarionte.**

C.E.F.Y B.
JUNIN 956
964-8246



Los cromosomas se clasifican en cuatro tipos de acuerdo con la localización del centrómero: metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos **(fig. 2-8)**. Uno de los dos brazos del cromosoma (el brazo corto de los cromosomas submetacéntricos o de los acrocéntricos) se designa con la letra p y el otro brazo con la letra q.

Los **telómeros** son los extremos naturales, las puntas, de los cromosomas lineales (véase fig. 2-7); sirven para estabilizar los extremos de los cromosomas. Si un cromosoma se rompe y produce nuevos extremos éstos tienden a pegarse entre sí y el cromosoma se degrada en los extremos recién rotos. Los telómeros proveen estabilidad a los cromosomas. Los resultados de las investigaciones realizadas (que se analizan en el cap. 12) sugieren que los telómeros también participan en la limitación de la división celular y pueden desempeñar papeles importantes en el envejecimiento y el cáncer.

Los **orígenes de replicación** son los sitios en donde comienza la síntesis del DNA; no se observan fácilmente por microscopia. Su estructura y su función se analizarán con mayor detalle en el capítulo 12. Durante la preparación para la división celular cada cromosoma se duplica y produce una copia de sí mismo. Estas dos copias inicialmente idénticas, llamadas **cromátidas hermanas,** quedan unidas en el centrómero (véase fig. 2-7). Cada cromátida hermana está formada por una sola molécula de DNA.

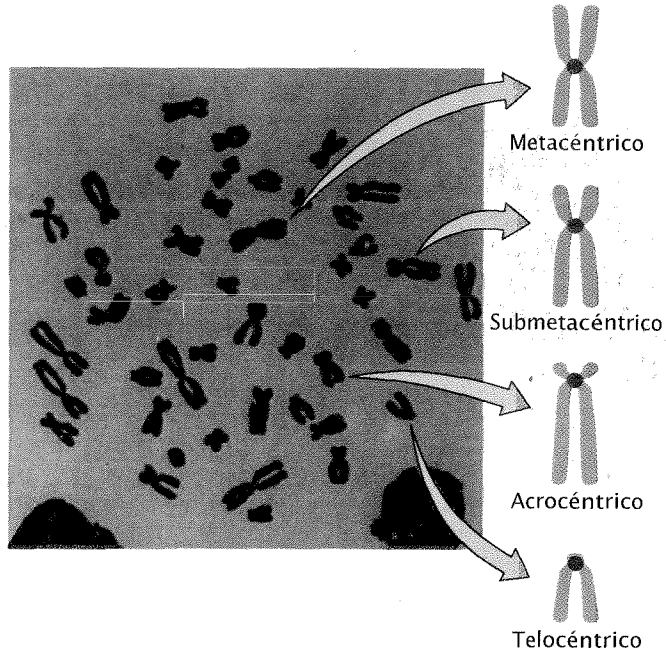


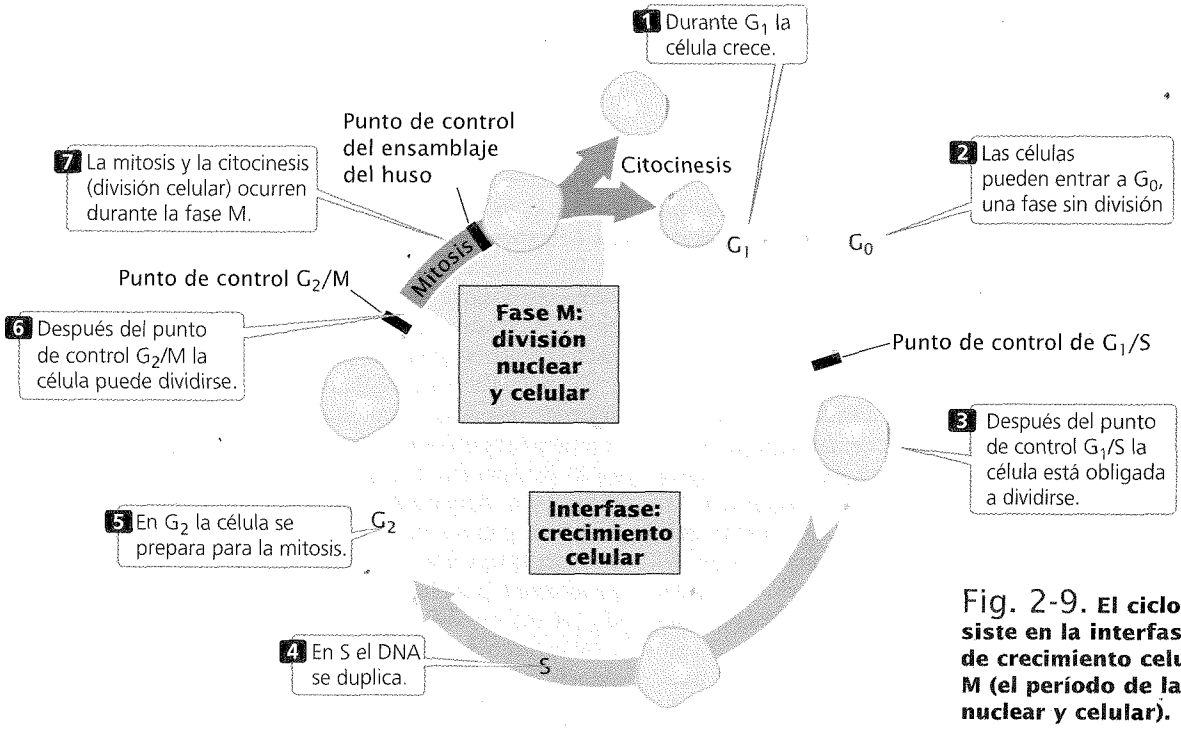

Fig. 2-8. **Existen cuatro tipos principales de cromosomas eucariontes de acuerdo con la posición del centrómero.** (Microfotografía, L. Lisco, D. W. Fawcett/Visuals Unlimited.)

## CONCEPTOS CLAVE

Las cromátidas hermanas son copias de un cromosoma unidas en el centrómero. Los cromosomas funcionales poseen centrómeros, telómeros y orígenes de replicación. El cinetocoro es el punto de anclaje de los microtúbulos del huso; los telómeros son los extremos estabilizadores de un cromosoma; los orígenes de replicación son los sitios en donde comienza la síntesis del DNA.

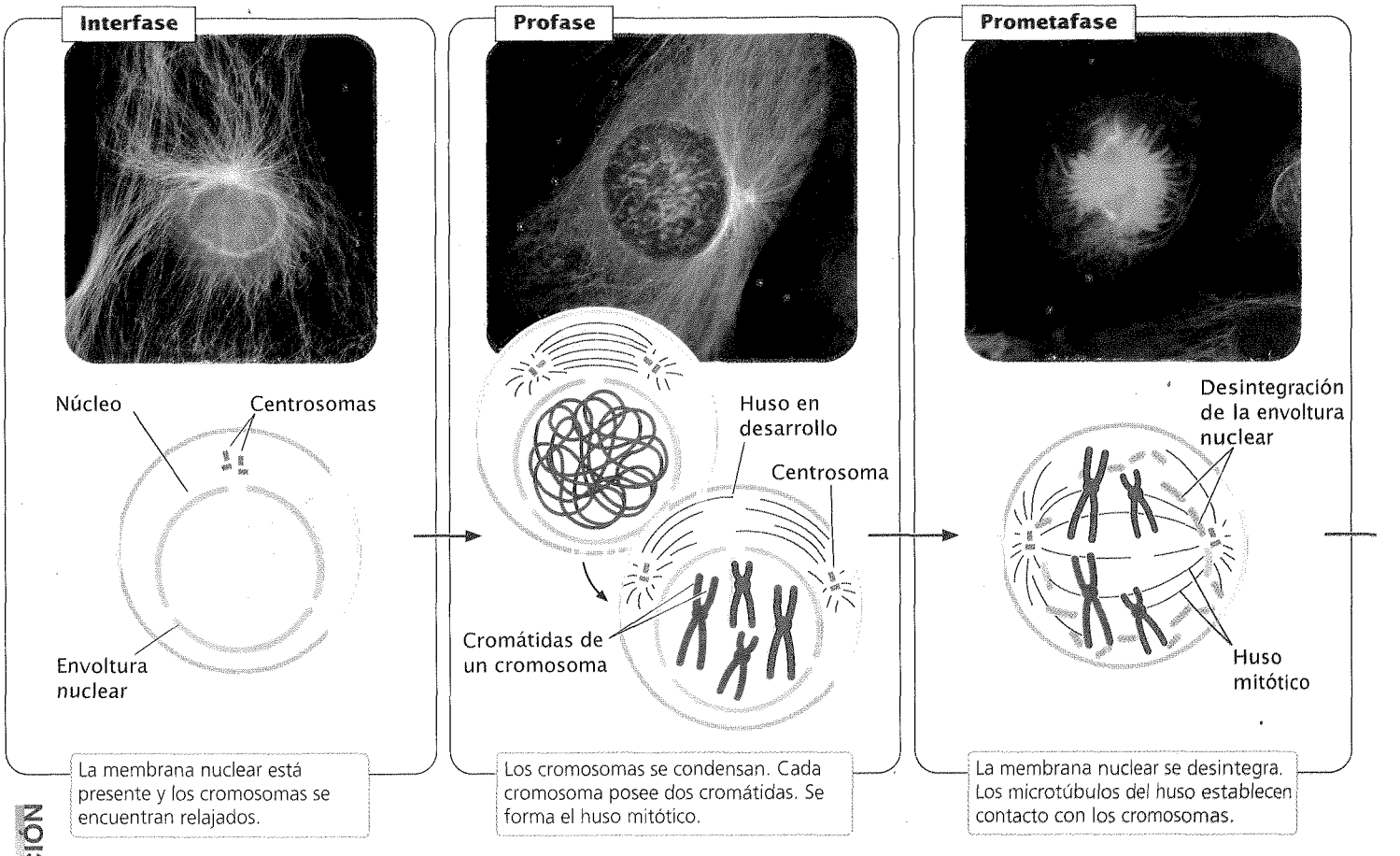
## El ciclo celular y la mitosis

El **ciclo celular** es la historia de la vida de una célula, los estadios por los cuales pasa desde una división a la siguiente **(fig. 2-9).** Este proceso es crítico para la genética porque a través del ciclo celular las células progenitoras pasan a las células hijas las instrucciones genéticas para todas las características. Se inicia un ciclo nuevo después de que una célula se ha dividido y ha producido dos




ANIMACIÓN

Fig. 2-9. **El ciclo celular consiste en la interfase (un período de crecimiento celular) y la fase M (el período de las divisiones nuclear y celular).**




ANIMACIÓN

Fig. 2-10. **El ciclo celular se divide en estadios.** (Fotografías de Conly L. Rieder/Biological Photo Service.)

células nuevas. Una célula nueva metaboliza, crece y se desarrolla. Al final de su ciclo la célula se divide para producir dos células, las que luego pueden atravesar ciclos celulares adicionales. La progresión a través del ciclo celular es regulada en puntos de transición clave llamados **puntos de control**.

El ciclo celular consta de dos fases principales. La primera es la **interfase**, el período entre las divisiones celulares en el que la célula crece, se desarrolla y se prepara para su división. La segunda es la **fase M** (fase mitótica), el período de división celular activa. La fase M incluye la **mitosis**, es decir, el proceso de división nuclear, y la **citocinesis** o división citoplasmática. A continuación analizaremos los detalles de la interfase y la fase M.

***Interfase.*** La interfase es el período de crecimiento y desarrollo que se extiende entre las divisiones celulares. Aunque con el microscopio óptico solo pueda observarse una actividad escasa, la célula está muy ocupada: se está sintetizando el DNA, se está produciendo RNA y tienen lugar cientos de reacciones bioquímicas.

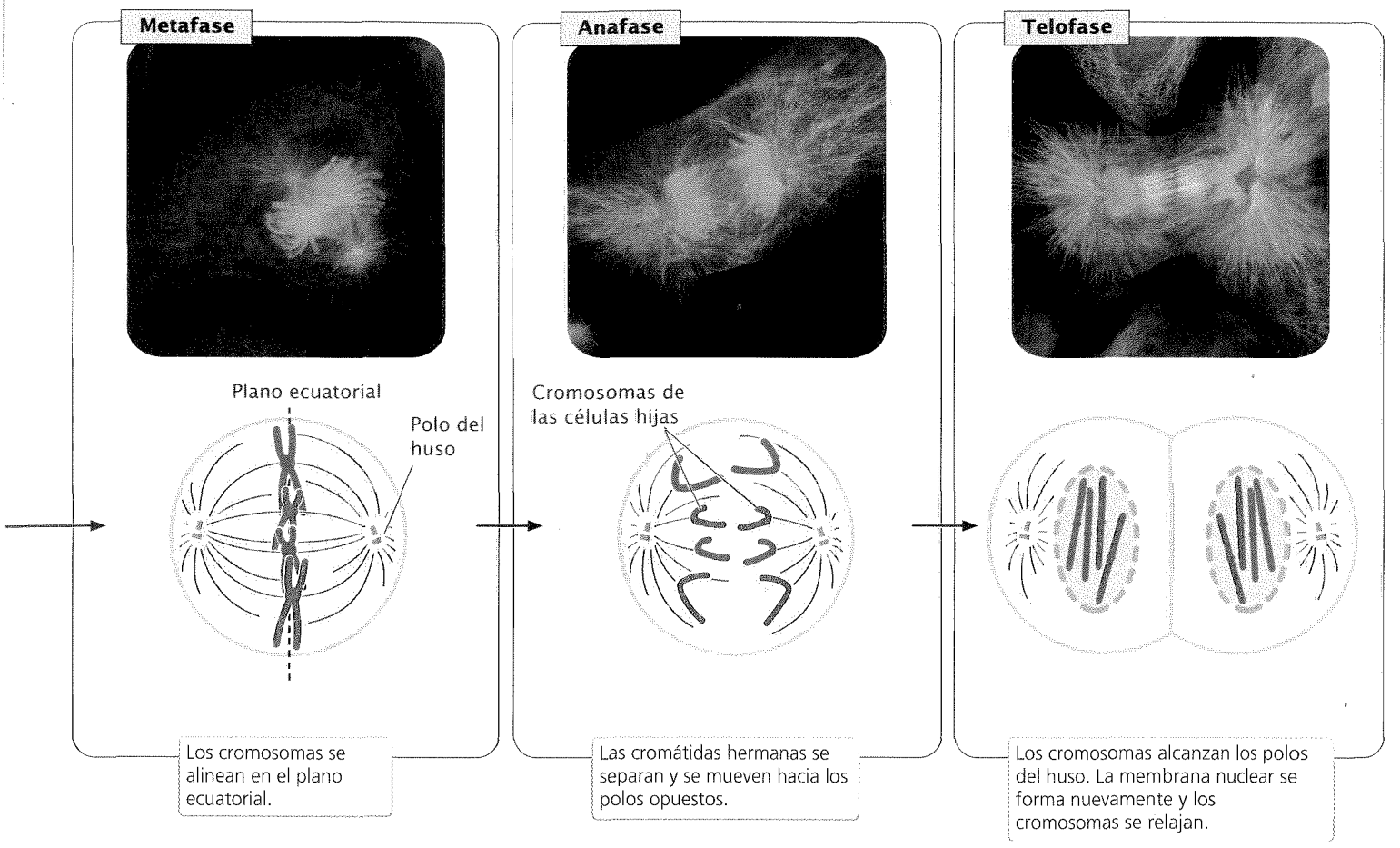
Por convención la interfase se divide en tres fases: $G_1$, S y $G_2$ (véase fig. 2-9). La interfase comienza con $G_1$ (del inglés *gap* 1 o primer espacio). En $G_1$ la célula crece y se sintetizan las proteínas requeridas para la división celular; esta fase tiene una duración típica de varias horas. Existe un punto crítico en el ciclo celular, el llamado *punto de control de $G_1$/S*, en $G_1$; después de haber pasado este punto de control la célula se ve obligada a dividirse.

Antes de alcanzar el punto de control de $G_1$/S las células pueden salir del ciclo celular activo en respuesta a señales reguladoras y pasar a una fase indivisible llamada $G_0$, que es un estado estable durante el cual las células generalmente mantienen un tamaño constante. Las células pueden permanecer en $G_0$ durante un período prolongado (incluso indefinidamente), o bien entrar otra vez en $G_1$ y en el ciclo celular activo. Muchas células nunca entran en $G_0$ sino que atraviesan ciclos en forma continua.

Después de $G_1$ la célula entra en la fase S (de síntesis de DNA), en la cual cada cromosoma se duplica. Aunque la célula se ve obligada a dividirse después de haber pasado por el punto de control de $G_1$/S, antes de que pueda proseguir camino hacia la mitosis debe producirse la síntesis de DNA. Si se bloquea la síntesis de DNA (mediante drogas o por una mutación) la célula no será capaz de pasar a la mitosis. Antes de la fase S cada cromosoma está compuesto por una cromátida; después de atravesar la fase S cada cromosoma está compuesto por dos cromátidas.

Después de la fase S la célula entra en $G_2$ (del inglés *gap* 2 o segundo espacio). En esta fase tienen lugar varios acontecimientos bioquímicos adicionales necesarios para la división celular. El importante *punto de control de $G_2$/M* se alcanza en $G_2$; después de haber atravesado este punto la célula está lista para dividirse y entra en la fase M. Aunque la duración de la interfase varía de un tipo celular a otro, una célula de mamífero típica en división pasa unas 10 horas en $G_1$, 9 horas en S y 4 horas en $G_2$ (véase fig. 2-9).

A lo largo de la interfase los cromosomas se encuentran en un estado relajado, pero de ninguna manera desenrollados, y no se pueden ver los cromosomas individuales mediante el uso del mi-




croscopio. Esta condición cambia de manera espectacular cuando la interfase termina y la célula entra en la fase M.

***Fase M.*** La fase M es la parte del ciclo celular en la cual las copias de los cromosomas celulares (las cromátidas hermanas) se separan y la célula se divide. La separación de las cromátidas hermanas para proveer un juego completo de información genética a cada una de las células resultantes es un proceso crítico en la fase M. Los biólogos suelen dividir la fase M en seis estadios: los cinco estadios de la mitosis (profase, prometafase, metafase, anafase y telofase) y la citocinesis (**fig. 2-10**). Es importante tener presente que la fase M es un proceso continuo y su separación en seis estadios es de algún modo artificial.

Durante la interfase los cromosomas están relajados y solo son visibles como cromatina difusa, pero durante la **profase** se condensan y pueden verse con el microscopio óptico. Cada cromosoma posee dos cromátidas porque se ha duplicado en la fase S precedente. Se forma el *huso mitótico*, una matriz organizada de microtúbulos que mueven los cromosomas en la mitosis. En las células animales el huso se origina en un par de *centrosomas* que migran a los lados opuestos de la célula. Dentro de cada centrosoma hay un orgánulo especial, el *centríolo*, que también está compuesto por microtúbulos. Las células de algunas plantas superiores no tienen centrosomas ni centríolos pero sí tienen husos mitóticos.

La desintegración de la membrana nuclear marca el comienzo de la **prometafase**. Los microtúbulos del huso, que hasta ese momento habían permanecido fuera del núcleo, ingresan en la región nuclear. Los extremos de ciertos microtúbulos entran en contacto con el cromosoma y se fijan al cinetocoro de *una* de las cromátidas hermanas; luego un microtúbulo del centrosoma opuesto se une a la *otra* cromátida hermana y, por tanto, cada cromosoma está unido a ambos centrosomas. Los microtúbulos se alargan y se acortan, de modo que empujan y "tironean" de los cromosomas. Algunos microtúbulos se extienden desde cada centrosoma hacia el centro del huso pero no se unen a ningún cromosoma.

Durante la **metafase** los cromosomas se ordenan en un solo plano, el *plano ecuatorial*, entre ambos centrosomas. Los centrosomas, ahora en los extremos opuestos de la célula con microtúbulos que irradian hacia afuera y se encuentran en el medio de la célula, están centrados en los polos del huso. Un *punto de control del ensamblaje del huso* garantiza que cada cromosoma se encuentre alineado sobre la placa ecuatorial y fijado a las fibras del huso de polos opuestos. La **anafase** comienza cuando las cromátidas hermanas se separan y se mueven hacia los polos opuestos del huso. Después de la separación de las cromátidas cada una se considera un cromosoma separado. La **telofase** es señalada por la llegada de los cromosomas a los polos del huso. La membrana nuclear se recompone alrededor de cada juego cromosómico y aparecen dos núcleos separados dentro de la célula. Los cromosomas se relajan y se estiran de modo que se tornan invisibles una vez más. En muchas células la división citoplasmática (citocinesis) ocurre de forma simultánea con la telofase. En el cuadro 2-1 se resumen las características más importantes del ciclo celular.

## Cuadro 2-1 Características del ciclo celular

| Estadio | Principales características |
|---|---|
| Fase $G_0$ | Período estable, sin división, de duración variable |
| Interfase | |
| Fase $G_1$ | Crecimiento y desarrollo de la célula; punto de control de $G_1$/S |
| Fase S | Síntesis de DNA |
| Fase $G_2$ | Preparación para la división; punto de control de $G_2$/S |
| Fase M | |
| Profase | Los cromosomas se condensan y se forma el huso mitótico |
| Prometafase | Se desintegra la envoltura nuclear y los microtúbulos del huso se fijan a los cinetocoros |
| Metafase | Los cromosomas se alinean sobre el punto de control del ensamblaje del huso |
| Anafase | Las cromátidas hermanas se separan y se convierten en cromosomas individuales que migran hacia los polos del huso |
| Telofase | Los cromosomas alcanzan los polos del huso, la envoltura nuclear se forma nuevamente y los cromosomas condensados se relajan |
| Citocinesis | El citoplasma se divide; en las células vegetales se forma la pared celular |

## CONCEPTOS CLAVE

Las fases activas del ciclo celular son la interfase y la fase M. La interfase comprende los estadios $G_1$, S y $G_2$. En $G_1$ la célula crece y se prepara para su división; en la fase S tiene lugar la síntesis de DNA; en $G_2$ ocurren otros acontecimientos bioquímicos necesarios para la división celular. Algunas células entran en una fase de reposo llamada $G_0$. La fase M incluye la mitosis y la citocinesis, y se divide en profase, prometafase, metafase, anafase y telofase.

## Movimiento de los cromosomas en la mitosis

Cada microtúbulo del huso está compuesto por subunidades de una proteína llamada tubulina y cada microtúbulo posee una dirección o polaridad. Como en la batería de una linterna eléctrica, un extremo se designa más (+) y el otro menos (–). El extremo "–" siempre se orienta en dirección al centrosoma y el extremo "+" siempre se orienta hacia afuera del centrosoma (**fig. 2-11**); los microtúbulos se alargan y se acortan mediante la adición y la eliminación de subunidades en sus extremos.

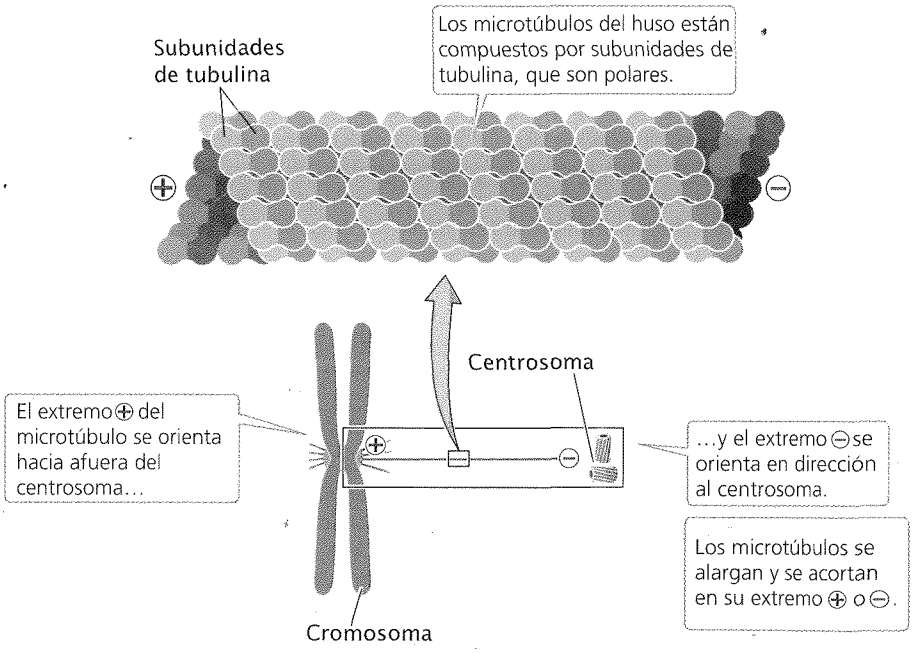



Fig. 2-11. **Los microtúbulos están compuestos por subunidades de tubulina y tienen un extremo "+" en el cinetocoro y un extremo "–" en el centrómero.**

En la prometafase los extremos "+" de los microtúbulos entran en contacto con los cinetocoros y fijan los cromosomas a los microtúbulos. Como en el juego en el que dos bandos tiran de una soga, la adición y eliminación de moléculas de tubulina de los microtúbulos hace avanzar y retroceder los cromosomas y conduce por último a su alineación sobre la placa ecuatorial. Durante toda la profase, la prometafase y la metafase las cromátidas hermanas se mantienen unidas por un material similar a un pegamento llamado **cohesina**. Al inicio de la anafase la cohesina se degrada y permite que las dos cromátidas se separen y que los cromosomas recién formados se muevan hacia el polo del huso.

¿Qué fuerzas explican el movimiento de los cromosomas hacia el polo durante la anafase? Tradicionalmente se propusieron dos modelos diferentes. En el modelo del enrollado, las moléculas de tubulina son eliminadas primariamente en el extremo "–" del microtúbulo, lo que determina que los cromosomas sean traccionados (enrollados) hacia el polo del huso (**fig. 2-12a**). En el modelo Pac-Man (llamado así por un popular juego de vídeo) el cinetocoro elimina la tubulina en el extremo "+", y mastica el microtúbulo a medida que se mueve hacia el polo del huso (**fig. 2-12b**). Los hallazgos experimentales sugieren que ambos modelos son correctos. Hay proteínas de cinesina especializadas en los extremos "+" y "–" del microtúbulo. Estas proteínas funcionan como **motores moleculares**, que eliminan moléculas de tubulina y generan fuerzas que enrollan un cromosoma desde el polo del huso y tiran del cromosoma a lo largo del microtúbulo en el cinetocoro (**fig. 2-12c**). Otros motores moleculares en el cinetocoro también pueden contribuir al movimiento de los cromosomas durante la anafase. Aunque los microtúbulos del cromosoma se acortan, otros microtúbulos se alargan, lo que aleja los dos polos del huso. A medida que los cromosomas se aproximan a los polos del huso, se contraen hasta formar una masa compacta.

## Consecuencias genéticas del ciclo celular

¿Cuáles son los resultados del ciclo celular que tienen importancia desde el punto de vista genético? A partir de una célula única el ciclo celular produce dos células que contienen las mismas instrucciones genéticas. Estas dos células son idénticas entre sí e idénticas a la célula que les dio origen. Son idénticas porque la síntesis de DNA en la fase S crea una copia exacta de cada molécula de DNA, lo que genera dos cromátidas hermanas genéticamente idénticas. Luego la mitosis garantiza que pase una cromátida de cada cromosoma duplicado a cada célula nueva.

Otro resultado del ciclo celular importante desde el punto de vista genético es que cada una de las células producidas contiene un juego completo de cromosomas: no hay reducción neta ni aumento del número de cromosomas. Además, cada célula contiene cerca de la mitad del citoplasma y del contenido de orgánulos de la célula madre original, si bien no existe un mecanismo preciso análogo a la mitosis que garantice que los orgánulos se distribuyan en forma pareja. En consecuencia, no todas las células que surgen del ciclo celular son idénticas en cuanto al contenido citoplasmático.

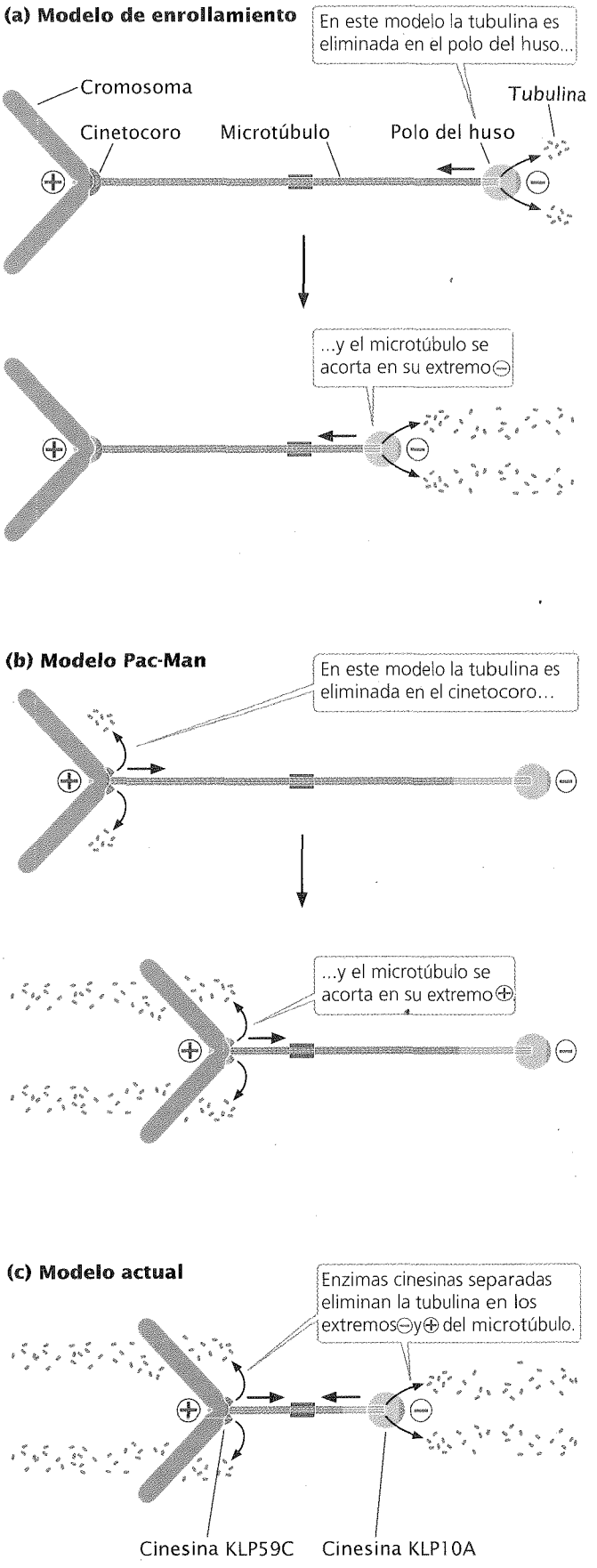



Fig. 2-12. **Se han propuesto varios modelos para el movimiento de los cromosomas hacia los polos durante la anafase.** Los hallazgos experimentales recientes sugieren que las subunidades de tubulina se eliminan tanto en el polo del huso como en el cinetocoro (parte c).

## Control del ciclo celular

Durante muchos años los sucesos bioquímicos que controlan la progresión de las células a través del ciclo celular no se conocieron de forma completa, pero los hallazgos experimentales actuales han revelado muchos detalles de este proceso. Muchos de los acontecimientos del ciclo celular son controlados por *cinasas dependientes de ciclina* (CDK), que son enzimas que activan o inactivan a otras proteínas al agregarles grupos fosfato. Como su nombre implica, las CDK solo son funcionales cuando se asocian con otra proteína denominada *ciclina*. La concentración de ciclina oscila durante el ciclo celular; cuando está ligada a CDK, la ciclina especifica qué proteínas de la enzima serán fosforiladas. Las ciclinas y las CDK reciben diferentes nombres en los distintos organismos, pero aquí usaremos los términos asignados a las moléculas en las levaduras.

Comencemos analizando la transición $G_2$/M. Esta transición está regulada por la ciclina B, que se combina con CDK para formar el *factor promotor de la mitosis* (MPF). Una vez formado el MPF debe ser activado por la eliminación del grupo fosfato de uno de los aminoácidos de la CDK (**fig. 2-13a**).

Mientras que la cantidad de ciclina B cambia a través del ciclo celular, la cantidad de CDK se mantiene constante. Durante $G_1$ los niveles de ciclina B son bajos de modo que la cantidad de MPF también es baja (**fig. 2-13b**). A medida que se produce más ciclina B, ésta se combina con la CDK para formar cantidades crecientes de MPF. Cerca del final de $G_2$ la cantidad de MPF activo alcanza un nivel crítico que obliga a la célula a dividirse. La concentración de MPF continúa aumentando y llega a un pico en la mitosis.

La forma activa del MPF fosforila a otras proteínas que luego provocan muchos de los fenómenos asociados con la mitosis, como por ejemplo la ruptura de la membrana nuclear, la formación del huso mitótico y la condensación de los cromosomas. Hacia el final de la metafase la ciclina se degrada en forma abrupta, lo que disminuye la cantidad de MPF y, con el comienzo de la anafase, pone en marcha una cadena de acontecimientos que finalizan con la mitosis (véase fig. 2-13b). Paradójicamente, el MPF activo genera su propio fin mediante la destrucción de la ciclina. En síntesis, los niveles altos de MPF activo estimulan la mitosis y los niveles bajos determinan el retorno a las condiciones de la interfase.

Algunos factores estimulan la síntesis de ciclina B y la activación del MPF mientras que otros inhiben el MPF. La acción conjunta de estos factores garantiza que la mitosis no se inicie hasta que las condiciones sean apropiadas para la división celular. Por ejemplo, el daño del DNA inhibe la activación del MPF; la célula se detiene en $G_2$ y no se divide.

El punto de control $G_1$/S se regula de modo similar. En células de levadura en fisión (*Shizosaccharomyces pombe*) se utiliza la misma CDK pero se combina con ciclinas de $G_1$, lo que determina que la CDK fosforile un conjunto diferente de proteínas requeridas para la duplicación del DNA. El nivel de CDK se mantiene constante mientras que el nivel de las ciclinas de $G_1$ aumenta a lo largo de $G_1$. Cuando el complejo activado de CDK-$G_1$-ciclina alcanza una concentración crítica, las proteínas necesarias para la replicación se activan y la célula entra en la fase S.

Como mencionamos antes, la progresión del ciclo celular se regula en varios puntos de control que garantizan que todos los componentes celulares se encuentran presentes y funcionen en el orden correcto antes de que la célula prosiga al estadio siguiente. Los puntos de control son necesarios para prevenir la proliferación de células con daño o falta de cromosomas.

Un punto de control importante, el punto de control $G_1$/S, se produce justo antes de que la célula entre en la fase S y duplique su DNA. Después de haber atravesado este punto, el DNA se duplica y la célula se ve obligada a dividirse. Un segundo punto de control crítico, llamado punto de control $G_2$/M, tiene lugar al final de $G_2$, antes de que la célula ingrese en la mitosis.

Otro punto de control, llamado punto de control del ensamblaje del huso, se encuentra en la metafase. Este punto de control difiere el inicio de la anafase hasta que todos los cromosomas estén alineados sobre la placa ecuatorial y los cinetocoros hermanos estén fijados a las fibras del huso de los polos opuestos. Si todos los cromosomas no se encuentran correctamente alineados, el punto de control bloquea la destrucción de la ciclina B. La persistencia de ciclina B mantiene activo al MPF y mantiene a la célula en un estado mitótico. Otro punto de control controla la salida de la célula de la mitosis.

Muchos cánceres son causados por defectos de la maquinaria reguladora del ciclo celular. Por ejemplo, las mutaciones del gen que codifica la ciclina D, que desempeña un papel en el punto de control $G_1$/S humano, contribuyen a la aparición del linfoma de células B. La sobreexpresión de este gen se asocia con cáncer de mama y cáncer de esófago. De igual modo, el gen supresor de tumores *p53*, que está mutado en alrededor del 75% de los cánceres de colon, regula un potente inhibidor de la actividad de CDK.

### CONCEPTOS CLAVE

El ciclo celular produce dos células idénticas desde el punto de vista genético, sin cambio neto del número de cromosomas. La progresión del ciclo celular es controlada en los puntos de control, los que son regulados por la interacción entre ciclinas y cinasas dependientes de las ciclinas.

### INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

## Recuento de cromosomas y moléculas de DNA

Las relaciones entre los cromosomas, las cromátidas y las moléculas de DNA a menudo generan confusión. En ciertos momentos los cromosomas no están duplicados; en otros cada uno posee dos cromátidas (véase fig. 2-7). En algunas ocasiones los cromosomas están constituidos por una sola molécula de DNA y en otras contienen dos. ¿De qué manera se puede seguir con atención el número de estas estructuras en un ciclo celular?

Existen dos reglas simples para contar los cromosomas y las moléculas de DNA: 1) para determinar el número de cromosomas se cuenta el número de centrómeros funcionales y 2) para determinar el número de moléculas de DNA se cuenta el número de cromátidas. Examinemos una célula hipotética a medida que atraviesa el ciclo celular (**fig. 2-14**). Al comienzo de $G_1$ esta célula diploide posee un conjunto completo de cuatro cromosomas heredado de su célula progenitora. Cada cromosoma consiste en una cromátida única –una sola molécula de DNA– de modo que hay cuatro moléculas de DNA en la célula durante $G_1$. En la fase S se copia cada molécula de DNA. Las dos moléculas de DNA resultantes se combinan con histonas y otras proteínas para for-

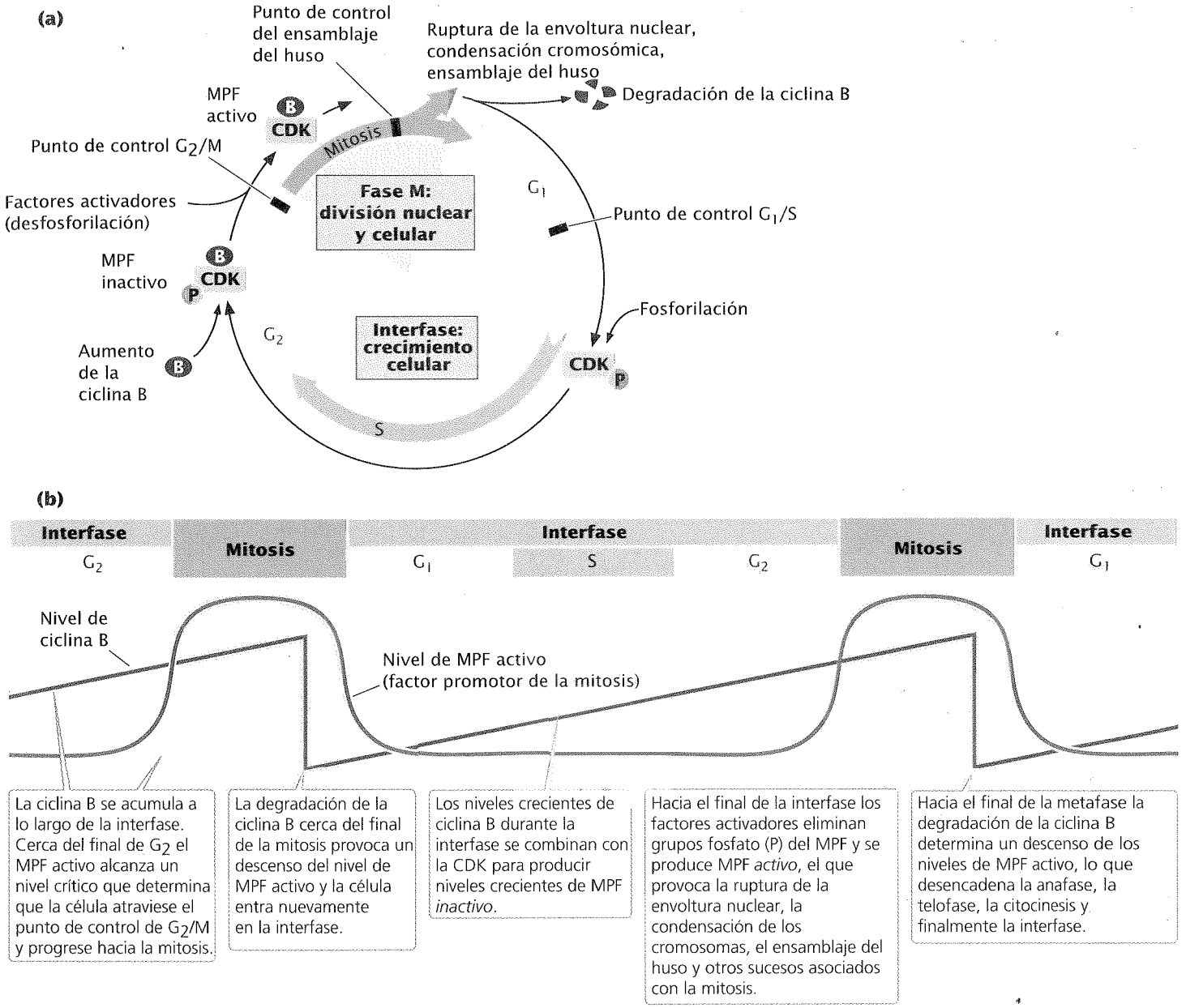



Fig. 2-13. **La progresión a través del ciclo celular es regulada por las ciclinas y las CDK.** Aquí se muestra la regulación del punto de control de $G_2$/M en levaduras.

mar cromátidas hermanas. Si bien la cantidad de DNA se duplica durante la fase S, el número de cromosomas se mantiene constante porque las dos cromátidas hermanas comparten un solo centrómero funcional. Al final de la fase S esta célula aún contiene cuatro cromosomas, cada uno con dos cromátidas; por tanto, hay ocho moléculas de DNA.

Durante la profase, la prometafase y la metafase la célula tiene cuatro cromosomas y ocho moléculas de DNA. Sin embargo, en la anafase las cromátidas hermanas se separan. Ahora cada una posee su propio centrómero funcional y, por tanto, cada una se considera un cromosoma separado. Hasta la citocinesis cada célula contiene ocho cromosomas, cada uno formado por una sola cromátida; por ende, todavía hay ocho moléculas de DNA. Después de la citocinesis los ocho cromosomas (ocho moléculas de DNA) se distribuyen en forma equitativa entre las dos células; entonces cada célula nueva contiene cuatro cromosomas y cuatro moléculas de DNA, el número presente al comienzo del ciclo celular.

## Reproducción sexual y variación genética

Si toda la reproducción se lograra mediante el ciclo celular, la vida sería muy aburrida porque la mitosis solo produce progenie genéticamente idéntica. Si solo existiera la mitosis, usted, sus hijos, sus padres, sus hermanos y sus hermanas, sus primos y muchas personas que ni siquiera ha conocido serían clones, uno copia del otro. Solo una mutación ocasional introduciría alguna va-

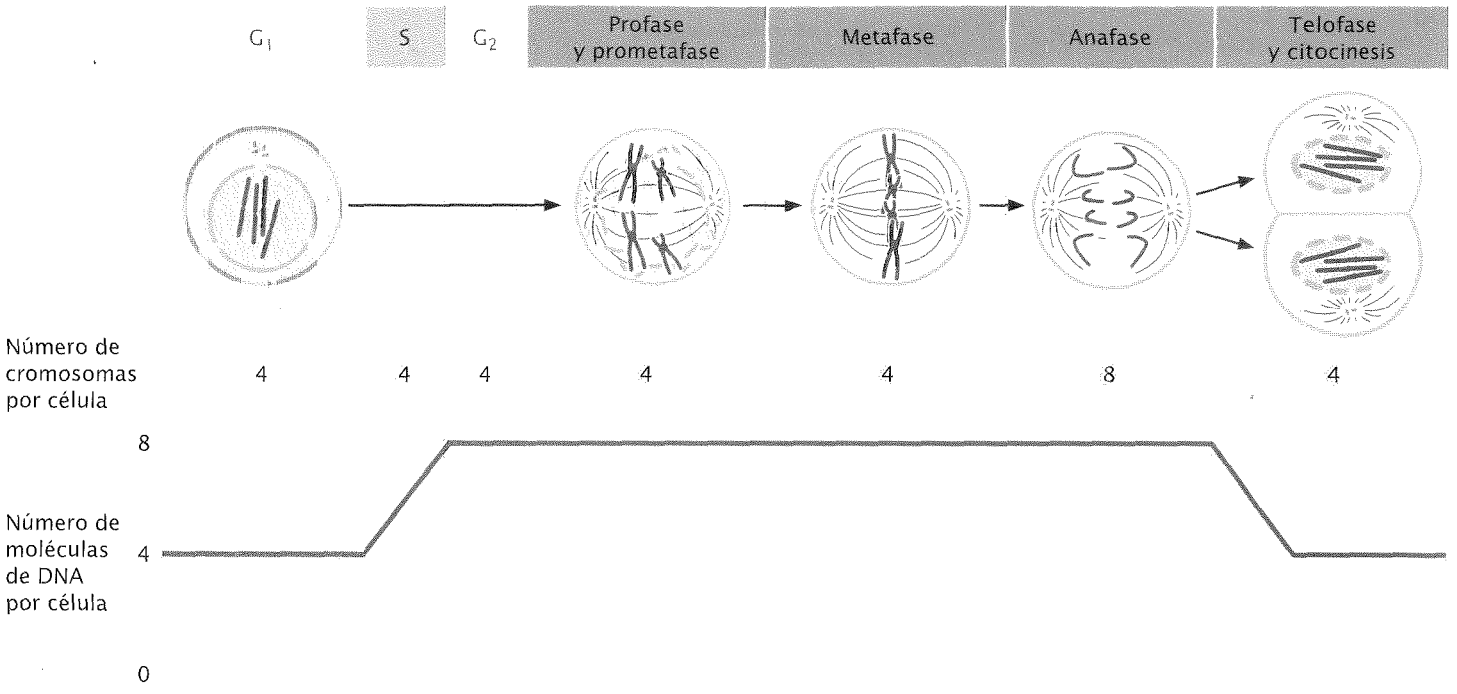



Fig. 2-14. **El número de cromosomas y de moléculas de DNA cambia durante el curso del ciclo celular.** El número de cromosomas por célula es igual al número de centrómeros funcionales y el número de moléculas de DNA por célula equivale al número de cromátidas.

riabilidad genética. Ésta es la forma en que se reprodujeron todos los organismos durante los primeros 2000 millones de años de existencia de la Tierra (y el modo en que algunos organismos se siguen reproduciendo). Luego, hace alrededor de 1500 a 2000 millones de años se desarrolló algo notable: células que producen una descendencia variable desde el punto de vista genético a través de la reproducción sexual.

La evolución de la reproducción sexual es uno de los acontecimientos más significativos en la historia de la vida. Como se explicará en los capítulos 22 y 23, el paso de la evolución depende de la cantidad de variación genética presente. Mediante la mezcla de la información genética de dos padres la reproducción sexual aumenta en gran medida el grado de variación genética y permite una evolución acelerada. La mayor parte de la inmensa diversidad de la vida sobre la Tierra es resultado directo de la reproducción sexual.

La reproducción sexual consiste en dos procesos. El primero es la **meiosis**, que origina gametos en los cuales el número de cromosomas está reducido a la mitad. El segundo proceso es la **fertilización**, en la cual dos gametos haploides se fusionan y restablecen el número de cromosomas a su valor diploide original.

## Meiosis

Las palabras *mitosis* y *meiosis* a veces se confunden. Ambas suenan en forma parecida y se refieren a la división cromosómica y la citocinesis. No permita que esto lo engañe. Los resultados de la mitosis y la meiosis son radicalmente diferentes y varios sucesos únicos con consecuencias genéticas importantes tienen lugar exclusivamente durante la meiosis.

¿En qué se diferencia la meiosis de la mitosis? La mitosis consiste en una sola división nuclear y generalmente se acompaña de una sola división celular. La meiosis, por el contrario, consiste en dos divisiones. Después de la mitosis el número de cromosomas en la célula nueva es el mismo que en la célula original, mientras que la meiosis determina que el número de cromosomas en esta célula se reduzca a la mitad. Por último, la mitosis produce células idénticas desde el punto de vista genético, mientras que la meiosis produce células genéticamente variables. Veamos cómo surgen estas diferencias.

Al igual que la mitosis, la meiosis es precedida por un estadio de interfase que incluye las fases $G_1$, S y $G_2$. La meiosis consiste en dos fases distintas, la *meiosis I* y la *meiosis II*, cada una de las cuales incluye una división celular. La primera división que ocurre al final de la meiosis I se denomina división reductora porque el número de cromosomas por célula se reduce a la mitad **(fig. 2-15)**. La segunda división que ocurre al final de la meiosis II a veces se llama división equilibrada. Los eventos de la meiosis II son similares a los de la mitosis. Sin embargo, la meiosis II difiere de la mitosis en que el número de cromosomas ya se ha reducido a la mitad en la meiosis I y la célula no comienza con el mismo número de cromosomas como lo hace en la mitosis (véase fig. 2-15).

En la **figura 2-16** se ilustran los estadios de la meiosis. Durante la interfase los cromosomas se encuentran relajados y se visualizan como cromatina difusa. La **profase I** es un estadio largo dividido en cinco subestadios **(fig. 2-17)**. En el *leptotene* los cromosomas se contraen y se tornan visibles. En el *cigotene* los cromosomas continúan condensándose; los cromosomas homólogos comienzan a aparearse y se inicia la **sinapsis**, una asociación de apareamiento muy estrecha. Cada par homólogo de cromosomas de una sinapsis está formado por cuatro cromátidas y se denomina **bivalente** o **tétrada**. En el *paquitene* los cromosomas se vuelven más cortos y más gruesos y se desarrolla un *complejo sinaptonémico* de tres partes entre los cromosomas homólogos. Tiene

lugar el **entrecruzamiento**, proceso durante el cual los cromosomas homólogos intercambian información genética. Los centrómeros de los cromosomas apareados se apartan durante el *diplotene*; los dos homólogos permanecen unidos a cada *quiasma*, que es resultado de la recombinación cruzada. En la *diacinesis* continúa la condensación cromosómica y los quiasmas se mueven hacia los extremos de los cromosomas a medida que las cadenas se deslizan y se separan; en consecuencia, los cromosomas homólogos permanecen apareados únicamente en las puntas. Cerca del final de la profase I se rompe la membrana nuclear y se forma el huso.

La **metafase I** se inicia cuando los pares de cromosomas homólogos se alinean a lo largo del plano ecuatorial (véase fig. 2-16). Un microtúbulo de un polo se une a un cromosoma de un par homólogo y un microtúbulo del otro polo se une al otro miembro del par. La **anafase I** es señalada por la separación de los cromosomas homólogos. Los cromosomas de un par homólogo son atraídos hacia los polos opuestos. Aunque los cromosomas homólogos se separan, las cromátidas hermanas permanecen unidas y viajan juntas. En la **telofase I** los cromosomas llegan a los polos del huso y el citoplasma se divide.

El período comprendido entre la meiosis I y la meiosis II es la **intercinesis**, en la cual la membrana nuclear se forma nuevamente alrededor de los cromosomas agrupados en cada polo, el huso se desarma y los cromosomas se relajan. Estas células atraviesan luego la **profase II**, en la cual estos eventos se invierten: los cromosomas se condensan otra vez, el uso se vuelve a formar y la envoltura nuclear se rompe nuevamente. En algunos tipos de células, durante las intercinesis, los cromosomas permanecen condensados y el huso no se desarma. Estas células pasan directamente de la citocinesis a la **metafase II**, que es similar a la metafase de la mitosis: los cromosomas individuales se alinean sobre el plano ecuatorial, con las cromátidas hermanas frente a los polos opuestos.

En la **anafase II** los cinetocoros de las cromátidas hermanas se separan y las cromátidas son atraídas hacia polos opuestos. Ahora cada cromátida es un cromosoma distinto. En la **telofase II** los cromosomas alcanzan los polos del huso, se forma otra vez una envoltura nuclear alrededor de los cromosomas y el citoplasma se divide. Los cromosomas se relajan y ya no son visibles. Los sucesos más importantes de la meiosis se resumen en el cuadro 2-2.

## Consecuencias de la meiosis

¿Cuáles son las consecuencias generales de la meiosis? En primer lugar, la meiosis comprende dos divisiones; por tanto, cada célula original produce cuatro células (existen excepciones a esta generalización, como por ejemplo en muchos animales hembras; véase fig. 2-24b). En segundo lugar, el número de cromosomas se reduce a la mitad, de modo que las células producidas por la meiosis son haploides. En tercer lugar, las células generadas por meiosis son genéticamente diferentes unas de otras y de la célula progenitora.

Las diferencias genéticas entre las células son resultado de dos procesos propios de la meiosis. El primero es el entrecruzamiento que tiene lugar en la profase I. El término entrecruzamiento se refiere al intercambio de genes entre cromátidas no hermanas (cromátidas de diferentes cromosomas homólogos). En un tiempo se pensaba que este proceso sucedía durante el paquitene y se creía que el complejo sinaptonémico era un requisito para el entrecruzamiento. Sin embargo, las evidencias recientes provenientes de las levaduras sugieren que la situación sería más compleja, como se muestra en la figura 2-17. El entrecruzamiento se inicia

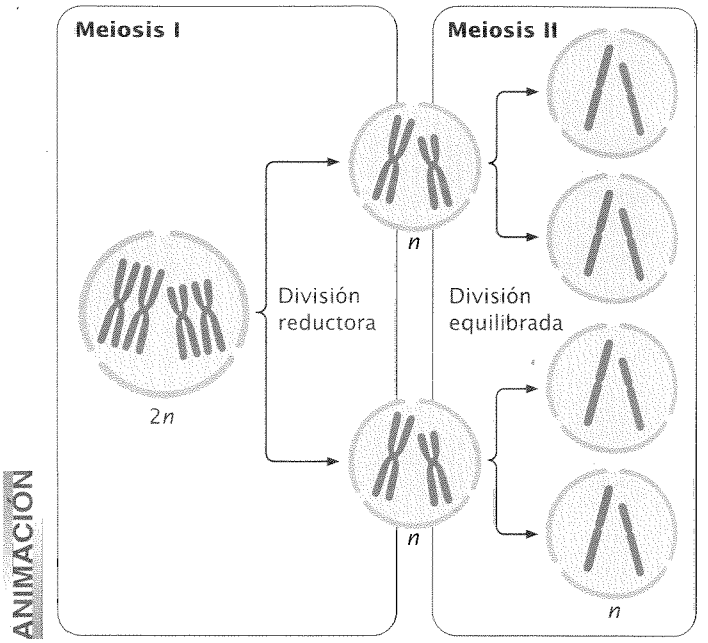


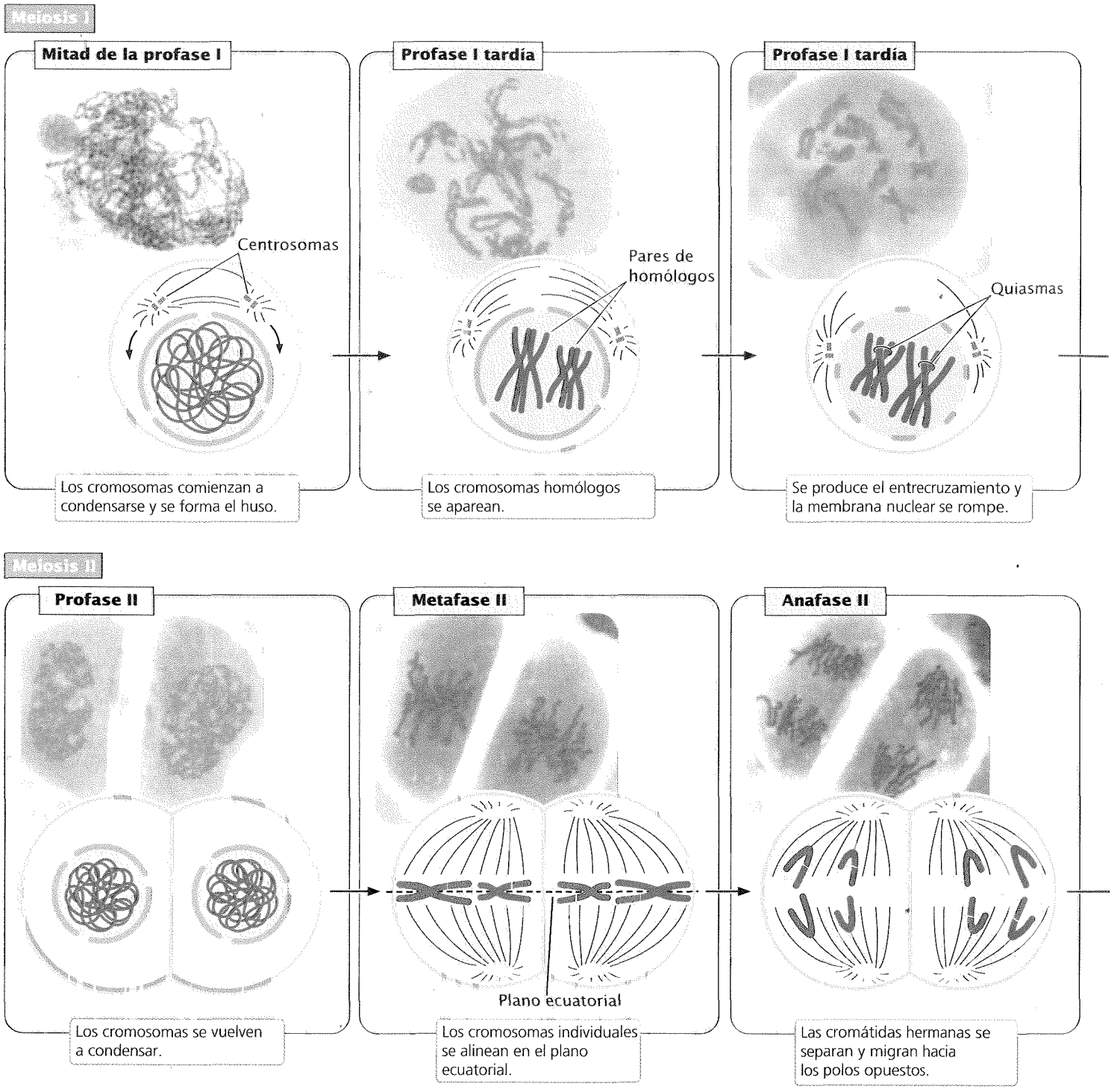

Fig. 2-15. **La meiosis involucra dos divisiones celulares.** En esta figura la célula original es $2n = 4$. Después de dos divisiones meióticas cada célula resultante es $1n = 2$.

en cigotene, antes de que se desarrolle el complejo sinaptonémico, y no se completa hasta cerca del final de la profase I. En otros organismos la recombinación se inicia después de la formación del complejo sinaptonémico y en otros no existe ningún complejo sinaptonémico.

Una vez ocurrido el entrecruzamiento las cromátidas hermanas pueden dejar de ser idénticas. Este proceso es la base de la **recombinación** intracromosómica dado que crea nuevas combinaciones de alelos en una cromátida. Para comprender la forma en que el entrecruzamiento produce variaciones genéticas consideraremos dos pares de alelos que serán abreviados como *Aa* y *Bb*. Supondremos que un cromosoma posee los alelos *A* y *B* y que su homólogo posee los alelos *a* y *b* **(fig. 2-18a)**. Cuando se duplica el DNA en el estadio S cada cromosoma se duplica y las dos cromátidas hermanas resultantes son idénticas **(fig. 2-18b)**.

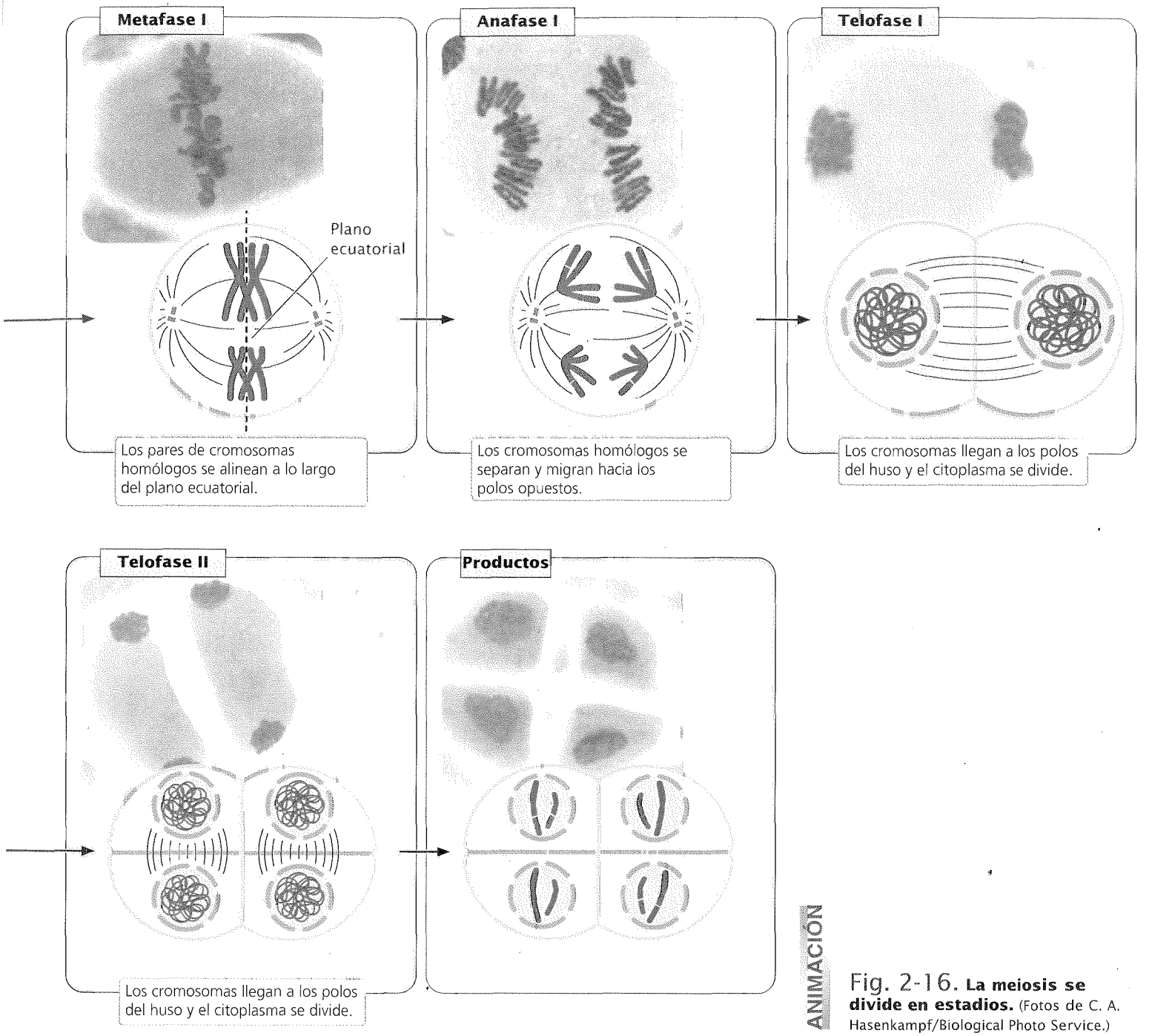
En el proceso de entrecruzamiento se producen rupturas de las cadenas de DNA que son reparadas de modo que se intercambian segmentos de cromátidas no hermanas **(fig. 2-18c)**. Las bases moleculares de este proceso serán descritas con más detalle en el capítulo 12; lo importante aquí es que después del entrecruzamiento las dos cromátidas hermanas ya no son idénticas: una cromátida posee los alelos *A* y *B* mientras que su cromátida hermana (la que sufrió el proceso de entrecruzamiento) tiene los alelos *a* y *B*. De igual modo, una cromátida del otro cromosoma posee los alelos *a* y *b* y la otra los alelos *A* y *b*. Ahora cada una de las cromátidas porta una combinación de alelos única: *AB*, *aB*, *Ab* y *ab*. Finalmente los dos cromosomas homólogos se separarán y cada uno de ellos se dirigirá a una célula diferente. En la meiosis II las dos cromátidas de cada cromosoma se separan y, por tanto, cada una de las cuatro células resultantes de la meiosis porta una combinación de alelos diferente **(fig. 2-18d)**.

El segundo proceso de la meiosis que contribuye a la variación genética es la distribución aleatoria de los cromosomas en la anafase I de la meiosis que sigue a su alineamiento al azar durante la metafase I. Para ilustrar este proceso consideraremos una célula




con tres pares de cromosomas, I, II y III (**fig. 2-19a**). Un cromosoma de cada par es de origen materno ($I_m$, $II_m$ y $III_m$) y el otro es de origen paterno ($I_p$, $II_p$ y $III_p$). Los pares cromosómicos se alinean en el centro de la célula en la metafase I y, en la anafase I, los cromosomas de cada par homólogo se separan.

La alineación y la separación de cada par de homólogos se producen al azar y no dependen de la forma en que se alinean y se separan otros pares de cromosomas (**fig. 2-19b**). Podría darse la casualidad de que todos los cromosomas maternos migraran hacia un lado mientras que todos los cromosomas paternos migraran hacia el otro. Después de la división una célula contendría cromosomas $I_m$, $II_m$ y $III_m$, y la otra $I_p$, $II_p$ y $III_p$. Como alternativa, los cromosomas $I_m$, $II_m$ y $III_p$ podrían moverse hacia un lado y los cromosomas $I_p$, $II_p$ y $III_m$ hacia el otro. Las diferentes migraciones producirían diferentes combinaciones de cromosomas en las células resultantes (**fig. 2-19c**). Existen cuatro formas en las que una célula diploide con tres pares de cromosomas puede dividirse y producir un total de ocho combinaciones diferentes de cromosomas en los gametos. En general el número de combinaciones posibles es $2^n$, en donde $n$ es igual al número de pares homólogos. A medida que se incrementa el número de pares de cromosomas el número de combinaciones aumenta rápidamente. En los seres humanos, que poseen 23 pares de cromosomas, existen 8 388 608 combinaciones de cromosomas posibles por la separa-




ANIMACIÓN

Fig. 2-16. **La meiosis se divide en estadios.** (Fotos de C. A. Hasenkampf/Biological Photo Service.)

ción al azar de los cromosomas homólogos. A través de la distribución aleatoria de los cromosomas en la anafase I los alelos localizados en diferentes cromosomas se ordenan en distintas combinaciones. Las consecuencias genéticas de este proceso, denominado segregación independiente, serán exploradas con mayor detalle en el capítulo 3.

En síntesis, el entrecruzamiento mezcla los alelos en el *mismo* cromosoma y da lugar a nuevas combinaciones, mientras que la distribución aleatoria de los cromosomas maternos y paternos mezcla los alelos de *diferentes* cromosomas para dar origen a nuevas combinaciones. En conjunto estos dos procesos pueden producir una inmensa variación genética entre las células que surgen de la meiosis.

## CONCEPTOS CLAVE

La meiosis consiste en dos procesos distintos: la meiosis I y la meiosis II. La meiosis (generalmente) produce cuatro células haploides que son variables desde el punto de vista genético. Los dos mecanismos responsables de la variación genética son el entrecruzamiento y la distribución aleatoria de los cromosomas maternos y paternos.

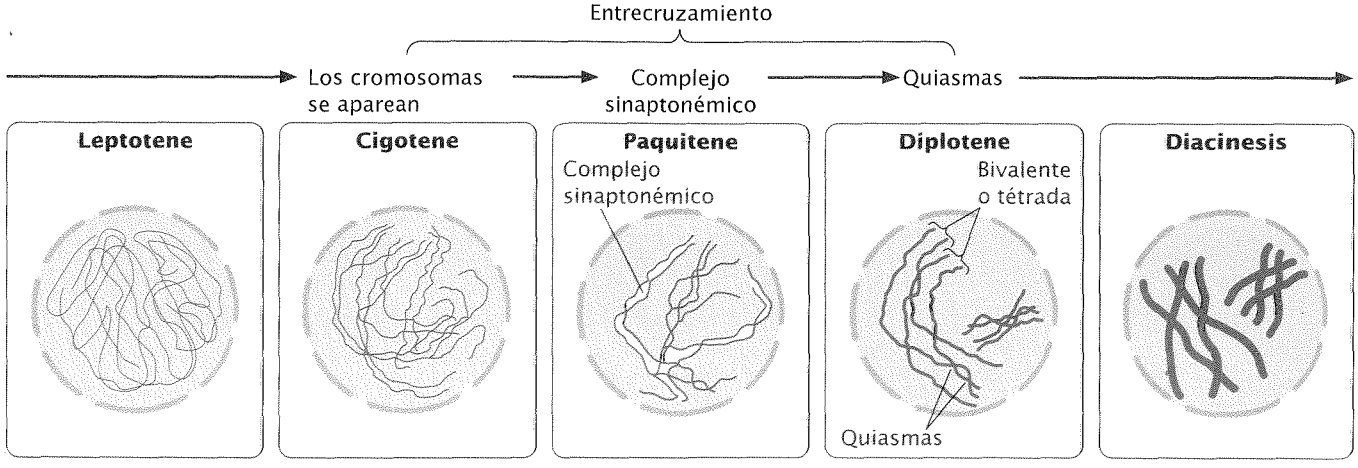



Fig. 2-17. **El entrecruzamiento se produce durante la profase I.** En las levaduras el apareamiento entre los cromosomas comienza en leptotene y continúa en cigotene. El complejo sinaptonémico se forma en paquitene. El entrecruzamiento se inicia en cigotene, antes de que se desarrolle el complejo sinaptonémico, y recién se completa cerca del final de la profase I.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Comparación de la mitosis y la meiosis

Hasta aquí hemos examinado los detalles de la mitosis y la meiosis y ahora compararemos los dos procesos (**fig. 2-20**). Tanto en la mitosis como en la meiosis los cromosomas se contraen y se tornan visibles; ambos procesos incluyen el movimiento de los cromosomas hacia los polos del huso y ambos son acompañados por la división celular. Más allá de estas semejanzas los procesos son muy diferentes.

La mitosis implica una sola división celular y generalmente produce dos células hijas. La meiosis, por el contrario, comprende dos divisiones celulares y habitualmente produce cuatro célu-

**Cuadro 2-2** Principales acontecimientos en cada estadio de la meiosis

| Estadio | Principales acontecimientos |
|---|---|
| Meiosis I | |
| Profase I | Los cromosomas se condensan, los cromosomas homólogos establecen sinapsis, se produce el entrecruzamiento, se rompe la envoltura nuclear y se forma el huso mitótico |
| Metafase I | Los pares de cromosomas homólogos se alinean sobre el plano ecuatorial |
| Anafase I | Los dos cromosomas (cada uno con dos cromátidas) de cada par homólogo se separan y se mueven hacia polos opuestos |
| Telofase I | Los cromosomas alcanzan los polos del huso |
| Citocinesis | El citoplasma se divide para producir dos células, cada una con la mitad del número original de cromosomas |
| Intercinesis | En algunas células el huso se rompe, los cromosomas se relajan y se forma una envoltura nuclear nueva, pero no hay síntesis de DNA |
| Meiosis II | |
| Profase II* | Los cromosomas se condensan, se forma el huso y la envoltura nuclear se desintegra |
| Metafase II | Los cromosomas individuales se alinean sobre el plano ecuatorial |
| Anafase II | Las cromátidas hermanas se separan y migran como cromosomas individuales hacia los polos del huso |
| Telofase II | Los cromosomas alcanzan los polos del huso; el huso se rompe y la envoltura nuclear se forma nuevamente |
| Citocinesis | Se divide el citoplasma |

*Solo en células en las cuales el huso se ha roto, los cromosomas se han relajado y la membrana nuclear se ha formado nuevamente en la telofase I. Otros tipos de células pasan directamente a la metafase II después de la citocinesis.

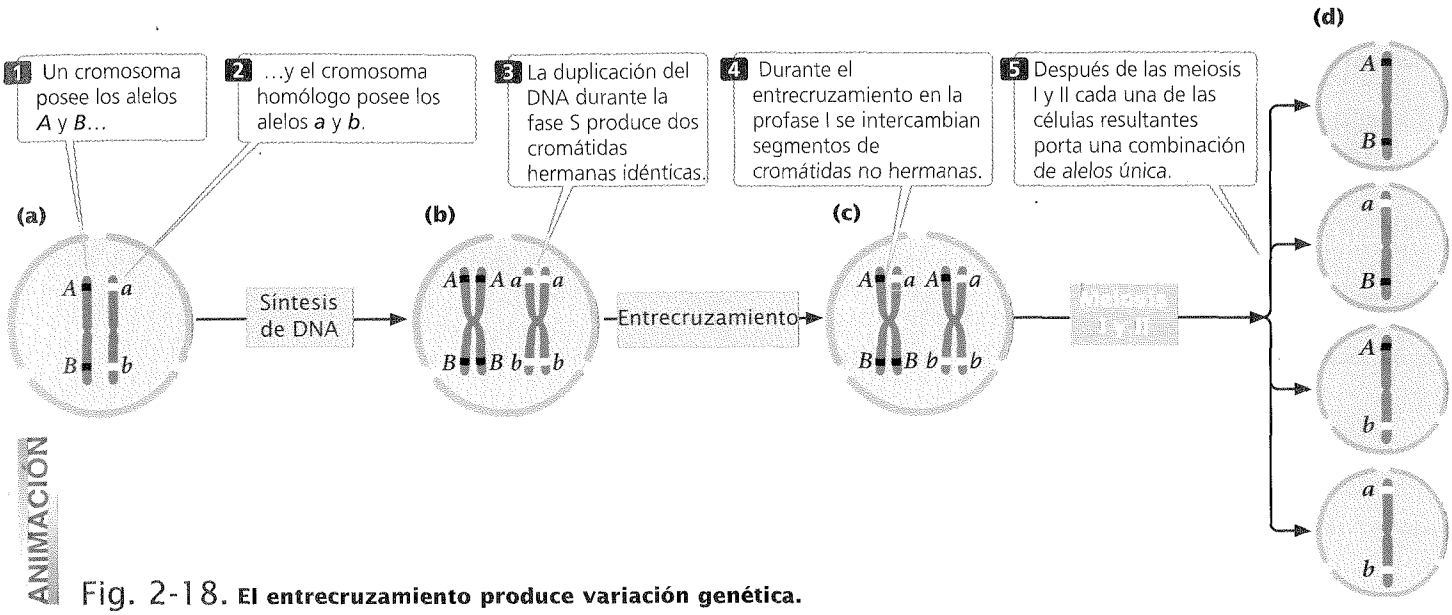



Fig. 2-18. **El entrecruzamiento produce variación genética.**

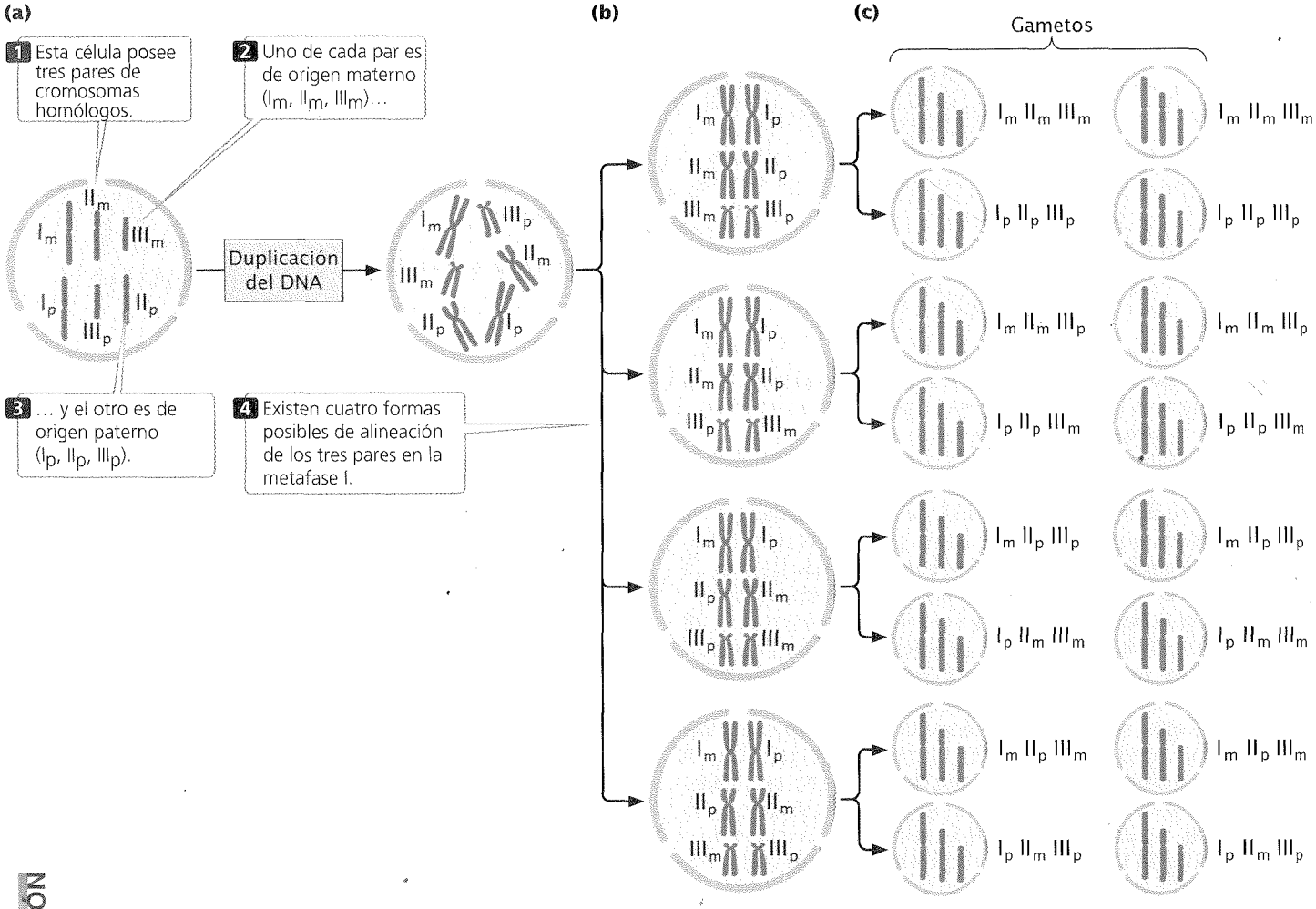



Fig. 2-19. **Se produce variación genética a través de la distribución aleatoria de los cromosomas durante la meiosis.** En este ejemplo la célula posee tres pares de cromosomas homólogos.

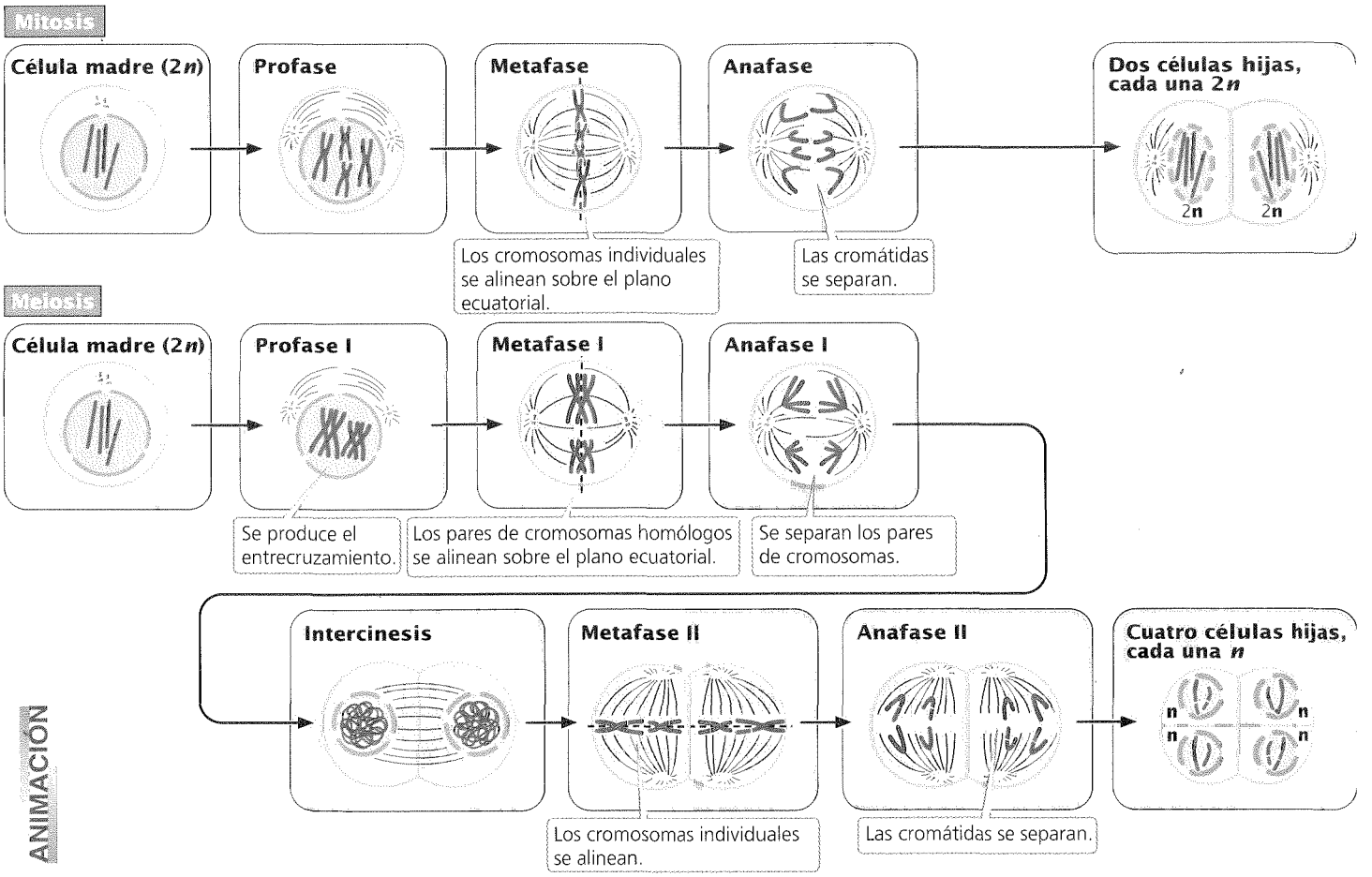



Fig. 2-20. **Comparación de la mitosis y la meiosis.**

las. En las células diploides los cromosomas homólogos están presentes antes de la meiosis y la mitosis pero el apareamiento de los homólogos solo ocurre en la meiosis.

Otra diferencia es que en la meiosis el número de cromosomas se reduce a la mitad en la anafase I, mientras que en la mitosis no hay reducción cromosómica. Además, la meiosis se caracteriza por dos procesos que producen variación genética: el entrecruzamiento (en la profase I) y la distribución aleatoria de los cromosomas maternos y paternos (en la anafase I). Normalmente no existen procesos equivalentes en la mitosis.

La mitosis y la meiosis también se diferencian en el comportamiento de los cromosomas durante la metafase y la anafase. En la metafase I de la meiosis son los *pares* de cromosomas *homólogos* los que se alinean en el plano ecuatorial mientras que en la metafase de la mitosis (y la metafase II de la meiosis) son los *cromosomas individuales* los que se alinean en ese plano. En la anafase I de la meiosis los *cromosomas apareados* se separan y cada uno de los cromosomas que migran hacia el polo posee dos cromátidas unidas en el centrómero. Por el contrario, en la anafase de la mitosis (y en la anafase II de la meiosis) las *cromátidas hermanas* se separan y cada cromosoma que se mueve hacia uno de los polos del huso está constituido por una sola cromátida.

## Separación de las cromátidas hermanas y cromosomas homólogos

En años recientes se han identificado algunas de las moléculas necesarias para la unión y separación de las cromátidas y los cromosomas homólogos. La cohesina, que mantiene unidas a las cromátidas, es clave para el comportamiento de los cromosomas en mitosis y meiosis. En la metafase de la mitosis, los cinetocoros de las cromátidas hermanas se orientan hacia polos opuestos y se fijan a microtúbulos de polos opuestos (**fig. 2-21a**). Las cromátidas hermanas se mantienen unidas por la cohesina, que se establece en la fase S y persiste durante $G_2$ y la mitosis temprana. Durante la anafase la cohesina a lo largo de toda la longitud del cromosoma es degradada por la **separasa**. Durante toda la interfase y en la mitosis temprana la separasa es mantenida inactiva por otra molécula llamada **securina** pero, al final de la metafase, la securina es degradada y libera separasa, la que entonces degrada la cohesina. La destrucción de la cohesina permite que las cromátidas hijas se separen durante la anafase de la mitosis.

Como hemos visto, la mitosis y la meiosis se diferencian fundamentalmente en el comportamiento de los cromosomas durante la anafase (fig. 2-20). ¿Por qué los homólogos se separan en la anafase I de la meiosis, mientras que las cromátidas se separan en la anafase de la mitosis y en la anafase II de la meiosis? Al co-

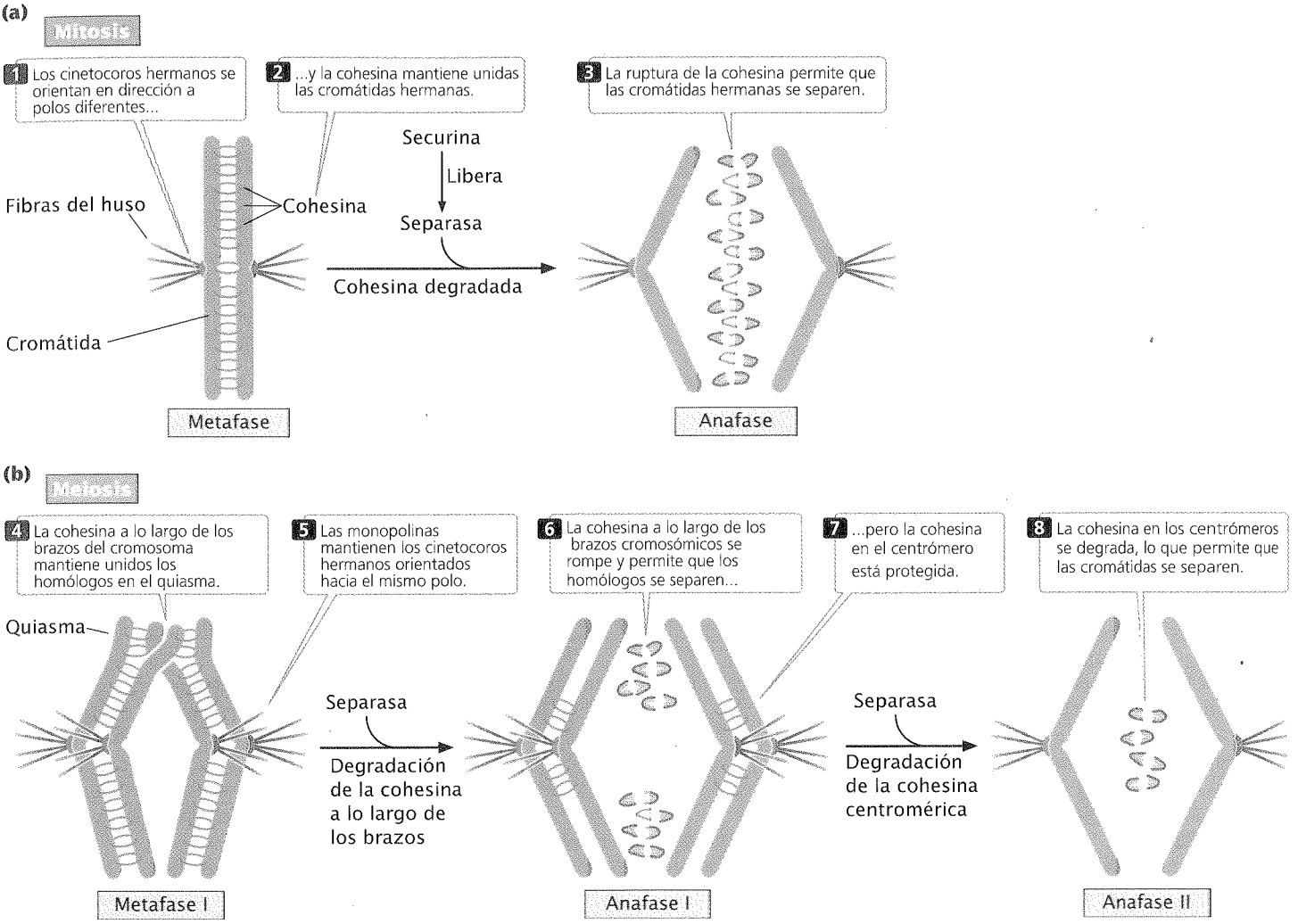



Fig. 2-21. **La cohesina y las monopolinas controlan la separación de las cromátidas y los cromosomas en (a) mitosis y (b) meiosis.**

mienzo de la meiosis la cohesina específica de la meiosis se encuentra a lo largo de toda la longitud de los brazos de un cromosoma y facilita la formación del complejo sinaptonémico (fig. 2-21b). La cohesina también actúa sobre los brazos del cromosoma de homólogos en los quiasmas, uniendo los dos homólogos unidos en sus extremos. Un grupo de proteínas llamadas *monopolinas* determina que los dos cinetocoros de las cromátidas hijas se orienten hacia el mismo polo en la metafase I y se fijen solo a los microtúbulos del mismo polo.

En la anafase I la cohesina a lo largo de los brazos del cromosoma es degradada por la separasa, lo que permite que los dos homólogos se separen, pero la cohesina en el centrómero está protegida de la acción de la separasa; la cohesina centromérica se mantiene intacta e impide la separación de las dos cromátidas hermanas durante la anafase I de la meiosis. La combinación de cohesina centromérica y monopolinas asegura que los cromosomas homólogos y no las cromátidas hermanas se separen durante la anafase I (fig. 2-21b). Al final de la metafase II la cohesina centromérica ya no está protegida y se rompe bajo la acción de la separasa, lo que permite que las cromátidas hermanas se separen en la anafase II, al igual que lo hacen en la mitosis.

**CONCEPTOS CLAVE**

La cohesina mantiene unidas las cromátidas hermanas durante la primera parte de la mitosis. En la anafase la separasa degrada la cohesina, lo que permite que las cromátidas hermanas se separen. La cohesina específica de la meiosis en el centrómero mantiene unidas las cromátidas hermanas durante la anafase I y las monopolinas orientan los cinetocoros hermanos hacia el mismo polo de modo que los cromosomas homólogos y no las cromátidas hermanas se separen en la meiosis I. La degradación de la cohesina centromérica permite que las cromátidas hermanas se separen en la anafase II de la meiosis.

## La meiosis en los ciclos vitales de las plantas y los animales

El resultado global de la meiosis consiste en cuatro células haploides que son genéticamente variables. Veamos ahora cómo

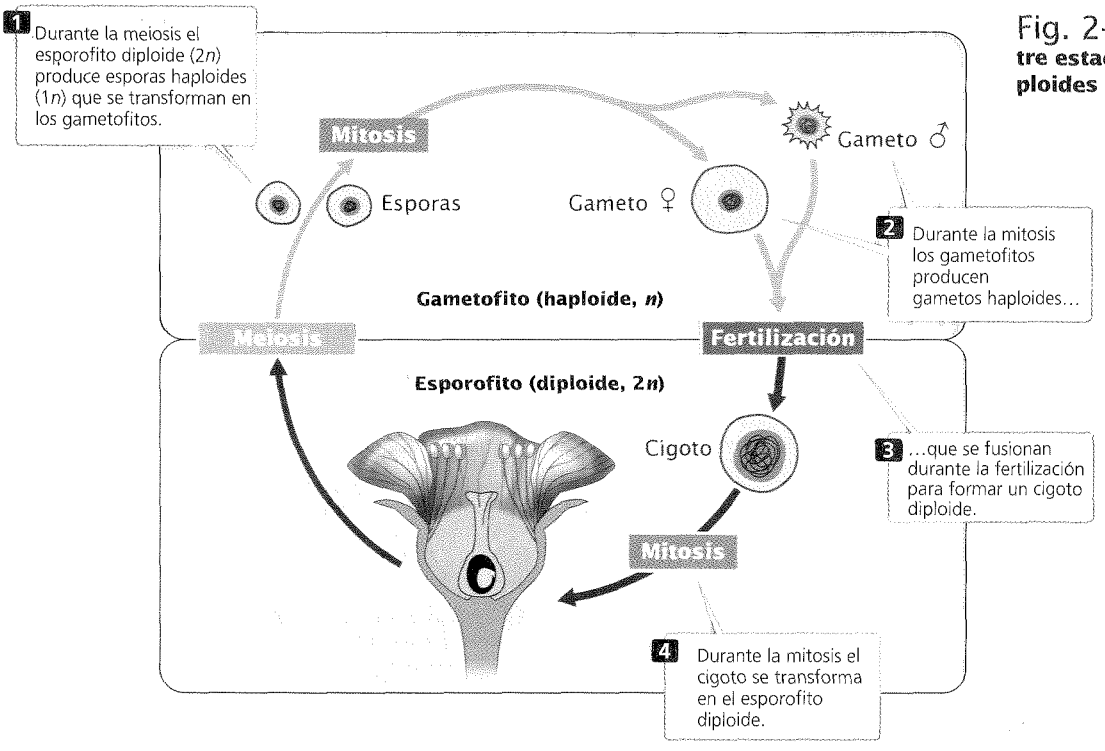



Fig. 2-22. **Las plantas alternan entre estadios de vida diploides y haploides (femenino, / ; masculino, ? ).**

participa la meiosis en el ciclo vital de las plantas multicelulares y los animales multicelulares.

***La meiosis en las plantas.*** Casi todas las plantas tienen un ciclo vital complejo que incluye dos generaciones (estadios) distintas: el *esporofito* diploide y el *gametofito* haploide. Estos dos estadios se alternan: los esporofitos producen esporas haploides mediante la meiosis y los gametofitos producen gametos haploides mediante la mitosis **(fig. 2-22)**. Algunas veces este tipo de ciclo vital se denomina *alternancia de generaciones*. En su transcurso los productos directos de la meiosis se llaman esporas, no gametos; las esporas atraviesan una o más divisiones mitóticas para producir los gametos. Aunque los términos utilizados para aludir a este proceso son algo diferentes de los que se emplean en forma habitual en relación con los animales (y de algunos de los utilizados hasta ahora en este capítulo), los procesos en las plantas y los animales son básicamente los mismos: en ambos casos la meiosis da lugar a una reducción del número de cromosomas que produce células haploides.

En las plantas que dan flores el esporofito es la parte vegetativa obvia de la planta; el gametofito consiste solo en algunas células haploides dentro del esporofito. La flor, que es parte del esporofito, contiene las estructuras reproductivas. En algunas plantas se hallan estructuras reproductivas masculinas y femeninas en la misma flor; en otras, estas estructuras se localizan en flores diferentes. En cualquiera de los casos la parte masculina de la flor, el estambre, contiene células reproductivas diploides llamadas **microsporocitos**, cada una de las cuales atravesará la meiosis para producir cuatro **microsporas** haploides **(fig. 2-23a)**. Cada microspora se divide por mitosis para producir un grano de polen inmaduro constituido por dos núcleos haploides. Uno de estos núcleos, llamado núcleo del tubo, dirige el crecimiento de un tubo polínico. El otro, denominado núcleo generativo, se divide por mitosis para producir dos células espermáticas. El grano de polen, con sus dos núcleos haploides, es el gametofito masculino.

La parte femenina de la flor, el ovario, contiene células diploides llamadas **megasporocitos**; cada uno de los megasporocitos sufre una meiosis para producir cuatro **megasporas** haploides **(fig. 2-23b)**, de las cuales solo sobrevivirá una. El núcleo de la megaspora superviviente se divide tres veces por mitosis para producir un total de ocho núcleos haploides que forman el gametofito femenino, el saco embrionario. Entonces, la división del citoplasma produce células separadas, una de las cuales se convierte en el *huevo*.

Cuando la planta florece, los estambres se abren y liberan los granos de polen. El polen alcanza el estigma de una flor: una plataforma pegajosa situada en la punta de un tallo largo llamado estilo. En la base del estilo está el ovario. Si un grano de polen germina, da lugar a un tubo que crece a lo largo del estilo hacia el ovario. Las dos células espermáticas atraviesan este tubo y entran en el saco embrionario **(fig. 2-23c)**. Una de ellas fertiliza a la célula huevo y se produce un cigoto diploide que se desarrolla hasta convertirse en un embrión. La otra célula espermática se fusiona con dos núcleos incluidos en una misma célula para dar lugar a un endospermo $3n$ (triploide) que almacena material nutricional y que será utilizado más tarde por la planta embrionaria. Estos dos acontecimientos de fertilización se denominan *fertilización doble*.

## CONCEPTOS CLAVE

En el estambre de una planta que da flores la meiosis produce microsporas haploides que se dividen por mitosis para producir una célula espermática haploide en un grano de polen. Dentro del ovario la meiosis produce cuatro megasporas haploides, de las cuales solo una se dividirá tres veces por mitosis para producir ocho núcleos haploides. Durante la polinización una célula espermática fertiliza la célula huevo para producir un cigoto diploide; la otra se fusiona con dos núcleos para formar el endospermo.

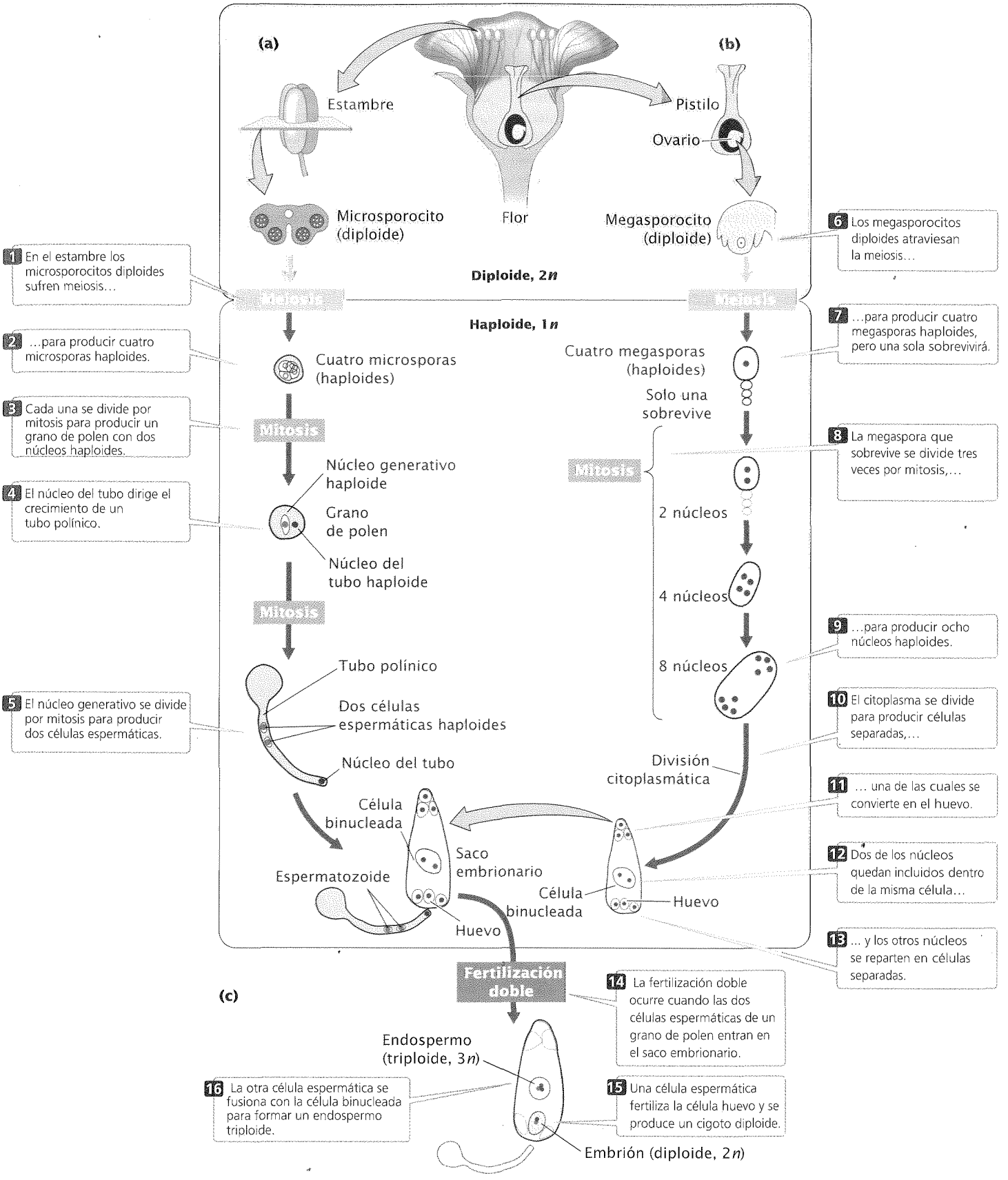



Fig. 2-23. **Reproducción sexual en las plantas que dan flores.**

***La meiosis en los animales.*** La producción de gametos en el macho, llamada **espermatogénesis**, tiene lugar en los testículos. Allí, las células primordiales diploides se dividen por mitosis para producir células diploides llamadas **espermatogonias** (fig. 2-24a). Cada espermatogonia puede sufrir mitosis repetidas, que dan origen a numerosas espermatogonias adicionales. Como alternativa, una espermatogonia puede iniciar la meiosis y entrar en la profase I. La célula, llamada ahora **espermatocito primario**, sigue siendo diploide porque los cromosomas homólogos aún no se han separado. Cada espermatocito primario completa la meiosis I para dar origen a dos **espermatocitos secundarios** haploides que luego atravesarán la meiosis II y producirán dos **espermátidas** haploides cada uno. Por tanto cada espermatocito primario genera un total de cuatro espermátidas haploides que maduran y se convierten en espermatozoides.

La producción de gametos en la hembra, llamada **ovogénesis**, comienza en forma muy similar a la espermatogénesis. Dentro de los ovarios las células germinales primordiales diploides se dividen por mitosis para producir **ovogonias** (fig. 2-24b). Al igual que las espermatogonias, las ovogonias pueden sufrir mitosis repetidas o bien entrar en la meiosis. Una vez en la profase I estas células aún diploides se denominan **ovocitos primarios**. Cada ovocito primario completa la meiosis I y se divide.

En este momento el proceso de ovogénesis comienza a diferir del proceso de espermatogénesis. En la ovogénesis, la citocinesis es desigual: la mayor parte del citoplasma es cedida a una de las dos células haploides, el **ovocito secundario**. La célula menor, que contiene la mitad de los cromosomas pero solo una pequeña parte del citoplasma, se llama **primer cuerpo polar**, el que puede seguir dividiéndose o no. El ovocito secundario completa la meiosis II y, otra vez, la citocinesis es desigual: la mayor parte del citoplasma pasa a una de las células. La célula mayor, que adquiere la mayor cantidad de citoplasma, es el **óvulo**, el gameto femenino maduro. La célula más pequeña es el **segundo cuerpo polar**. Solo el óvulo puede ser fertilizado y los cuerpos polares generalmente se desintegran. La ovogéne-

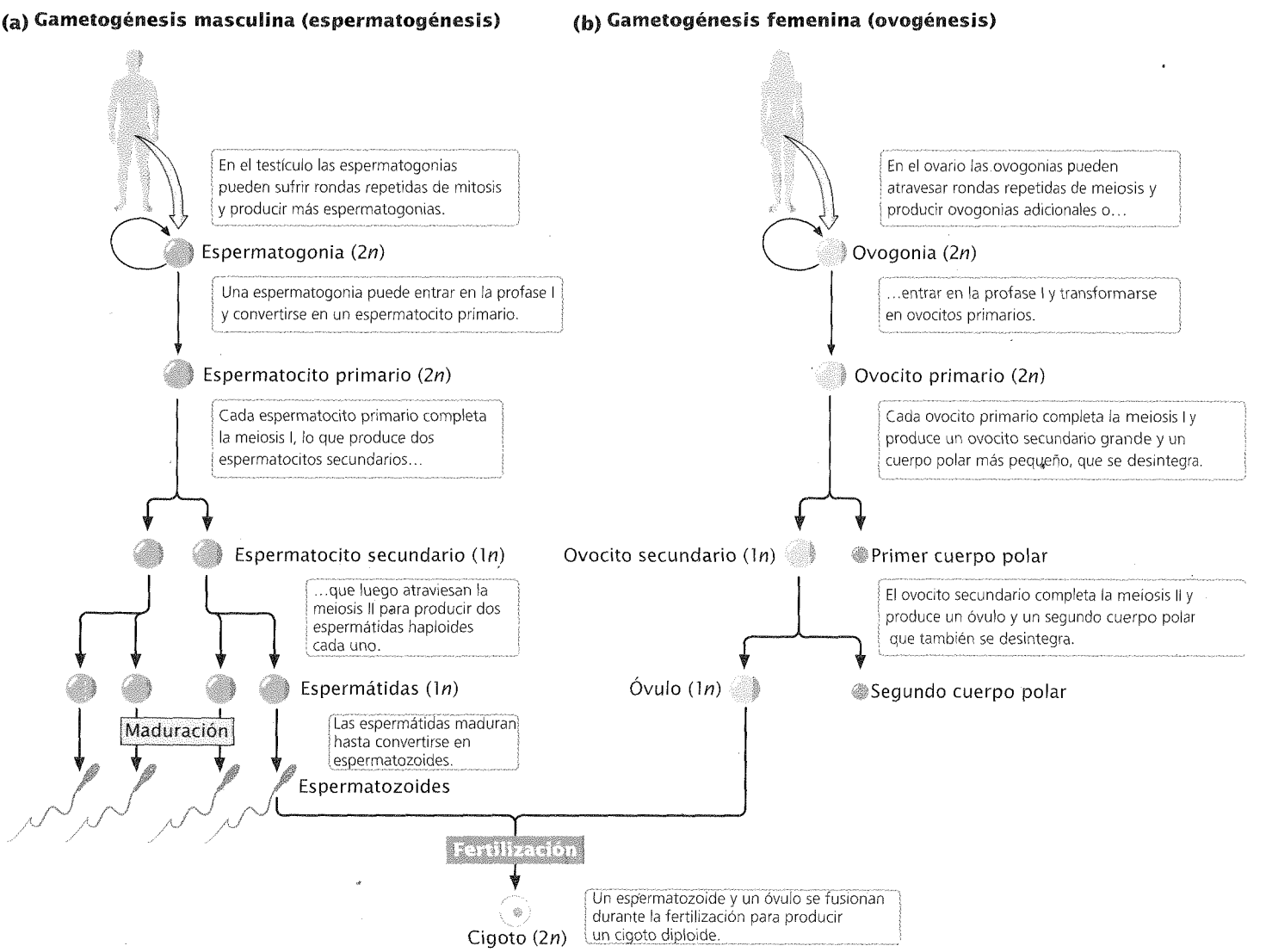



Fig. 2-24. **Formación de gametos en los animales.**

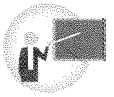
sis, entonces, produce un solo gameto maduro a partir de cada ovocito primario.

Hemos examinado el lugar de la meiosis en el ciclo sexual de dos organismos, las plantas que dan flores y un animal multicelular típico. Estos ciclos son solo dos de las tantas variedades encontradas entre los organismos eucariontes. Aunque los sucesos celulares que generan las células reproductivas en las plantas y los animales difieren en el número de divisiones celulares, en el número de gametos haploides producidos y en el tamaño relativo de los productos finales, el resultado global es el mismo: la meiosis origina células haploides genéticamente variables que luego se fusionan durante la fertilización para producir la progenie diploide.

## CONCEPTOS CLAVE

En los testículos una espermatogonia diploide atraviesa la meiosis y produce un total de cuatro células espermáticas haploides. En el ovario una ovogonia diploide atraviesa la meiosis y produce un solo óvulo grande y cuerpos polares más pequeños que a menudo se desintegran.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS



En este capítulo se analizan los procesos que dan lugar a la reproducción celular, el punto de partida de la genética. Hemos examinado cuatro conceptos principales: 1) las diferencias que existen entre los procariontes y los eucariontes en cuanto a la organización y la condensación del material genético, 2) el ciclo celular y sus consecuencias genéticas, 3) la meiosis, sus consecuencias genéticas y cómo difiere del ciclo celular de la mitosis y 4) qué papel desempeña la meiosis dentro del ciclo reproductivo de las plantas y los animales.

Varios de los conceptos presentados en este capítulo sirven como base importante para el estudio de los temas analizados en otros capítulos del libro. Las diferencias fundamentales en la organización del material genético de los procariontes y los eucariontes son importantes cuando exploremos el funcionamiento molecular del DNA. La presencia de las histonas en los eucariontes afecta la forma en que se copia (cap. 12) y se lee (cap. 13) el DNA. El contacto directo entre el DNA y los orgánulos citoplasmáticos en los procariontes, y la separación del DNA por la membrana nuclear en los eucariontes, tienen consecuencias importantes para la regulación génica (cap. 16) y el modo en que se modifican los productos génicos antes de traducirse a proteínas (cap. 14). La menor cantidad de DNA por célula en los procariontes también afecta la organización de los genes en los cromosomas (cap. 11).

Un concepto crítico en este capítulo es la meiosis, que sirve como base celular de los cruzamientos genéticos en la mayor parte de los organismos eucariontes. Es la base de las reglas de la herencia presentadas en los capítulos 3 a 6 y también el fundamento de casi todos los demás capítulos de este libro.

## RESUMEN

- Una célula procarionte posee una estructura simple, sin envoltura nuclear, y generalmente un solo cromosoma circular. La estructura de una célula eucarionte es más compleja, con un núcleo y múltiples cromosomas lineales constituidos por DNA acoplado con histonas.

- La reproducción celular requiere el copiado del material genético, la separación de las copias y la división celular.

- El único cromosoma de una célula procarionte se duplica y cada copia se mueve hacia lados opuestos de la célula y se produce la división celular.

- En las células eucariontes la reproducción es más compleja que en las células procariontes, puesto que se requieren los procesos de mitosis y meiosis para garantizar la transferencia de un juego completo de información genética a cada célula nueva.

- En las células eucariontes los cromosomas se encuentran en pares homólogos.

- Cada cromosoma funcional está constituido por un centrómero, un telómero y múltiples orígenes de replicación. Los centrómeros son los puntos en los que se ensambla el cinetocoro y a los que se unen los microtúbulos. Los telómeros son los extremos estables de los cromosomas. Después de que se ha copiado un cromosoma las dos copias permanecen unidas por el centrómero y se forman las cromátidas hermanas.

- El ciclo celular, que está formado por los estadios por los que pasa una célula eucarionte entre sus divisiones, consiste en: 1) la interfase, en la que la célula crece y se prepara para la división, y 2) la fase M, en la que tienen lugar las divisiones nuclear y celular. Esta fase incluye la mitosis, el proceso de división nuclear, y la citocinesis, la división del citoplasma.

- La interfase comienza con $G_1$, fase durante la cual la célula crece y sintetiza las proteínas necesarias para su división, seguida de la fase S, durante la cual se duplica el DNA celular. La célula entra luego en la fase $G_2$, en la cual ocurren otros acontecimientos bioquímicos necesarios para la división celular. Algunas células salen de la fase $G_1$ y entran en un estado de no división llamado $G_0$.

- La fase M comprende la profase, la prometafase, la metafase, la anafase, la telofase y la citocinesis. En estos estadios los cromosomas se contraen, la membrana nuclear se rompe y se forma el huso. Los cromosomas se alinean en el centro de la célula. Las cromátidas hermanas se separan y se convierten en

cromosomas independientes que luego migran a los extremos opuestos de la célula. La membrana nuclear se forma nuevamente alrededor de los cromosomas en cada extremo de la célula y el citoplasma se divide.

- El resultado habitual de la mitosis es la producción de dos células idénticas desde el punto de vista genético.

- Los microtúbulos están compuestos por tubulina y tienen extremos "+" y "–". El movimiento de los cromosomas durante la anafase es a través de la eliminación de tubulina en los extremos "+" y "–".

- La progresión a lo largo del ciclo celular es controlada por la interacción de ciclinas con cinasas dependientes de las ciclinas.

- La reproducción sexual, que produce una progenie genéticamente variable y contribuye a una evolución acelerada, incluye la meiosis, en la cual se producen células sexuales haploides, y la fertilización, la fusión de células sexuales. La meiosis comprende dos divisiones celulares. Durante la meiosis I ocurre el entrecruzamiento y se separan los cromosomas homólogos. En la meiosis II se separan las cromátidas hermanas.

- El resultado habitual de la meiosis es la producción de cuatro células haploides que son variables desde el punto de vista genético.

- La variación genética en la meiosis se produce por el entrecruzamiento y por la distribución aleatoria de los cromosomas maternos y paternos.

- La cohesina mantiene unidas a las cromátidas hermanas. En la metafase de la mitosis y la metafase II de la meiosis la hidrólisis de la cohesina permite que las cromátidas hermanas se separen. En la meiosis I la cohesina centromérica se mantiene intacta y mantiene unidas a las cromátidas hermanas de modo que en la anafase I se separan los cromosomas homólogos y no las cromátidas hermanas.

- En las plantas los microsporocitos diploides de los estambres sufren la meiosis y cada uno produce cuatro microsporas haploides. Cada microspora se divide por mitosis para producir un núcleo del tubo haploide y dos células espermáticas haploides. En el ovario los megasporocitos diploides atraviesan la meiosis y cada uno de ellos produce cuatro macrosporas haploides, una sola de las cuales sobrevivirá. La megaspora que sobrevive se divide tres veces por mitosis para producir ocho núcleos haploides, uno de los cuales forma el huevo. Durante la polinización, una célula espermática fertiliza a la célula huevo y la otra se fusiona con dos núcleos haploides para formar un endospermo $3n$.

- En los animales las espermatogonias diploides inician la meiosis y dan origen a espermatocitos primarios diploides, los que luego completan la meiosis I para producir dos espermatocitos secundarios haploides. Cada espermatocito secundario atraviesa la meiosis II y produce un total de cuatro células espermáticas haploides a partir de cada espermatocito primario. Las ovogonias diploides del ovario entran en la meiosis y se convierten en ovocitos primarios diploides, cada uno de los cuales completa la meiosis I para producir un ovocito secundario haploide grande y un cuerpo polar haploide pequeño. El ovocito secundario completa la meiosis II y produce un óvulo grande haploide y un segundo cuerpo polar más pequeño.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

procarionte (p. 18)
eucarionte (p. 18)
eubacteria (p. 18)
archaea (p. 18)
núcleo (p. 18)
histona (p. 18)
cromatina (p. 18)
par homólogo (p. 21)
diploide (p. 22)
haploide (p. 22)
telómero (p. 23)
origen de replicación (p. 23)
cromátida hermana (p. 23)
ciclo celular (p. 23)
punto de control (p. 24)
interfase (p. 24)
fase M (p. 24)
mitosis (p. 24)
citocinesis (p. 24)
profase (p. 25)
prometafase (p. 25)
metafase (p. 25)
anafase (p. 25)
telofase (p. 25)
cohesina (p. 27)
motor molecular (p. 27)
meiosis (p. 30)
fertilización (p. 30)
profase I (p. 30)
sinapsis (p. 30)
bivalente (p. 30)
tétrada (p. 30)
entrecruzamiento (p. 31)
metafase I (p. 31)
anafase I (p. 31)
telofase I (p. 31)
intercinesis (p. 31)
profase II (p. 31)
metafase II (p. 31)
anafase II (p. 31)
telofase II (p. 31)
recombinación (p. 31)
separasa (p. 36)
securina (p. 36)
microsporocito (p. 38)
microspora (p. 38)
megasporocito (p. 38)
megaspora (p. 38)
espermatogénesis (p. 40)
espermatogonia (p. 40)
espermatocito primario (p. 40)
espermatocito secundario (p. 40)
espermátida (p. 40)
ovogénesis (p. 40)
ovogonia (p. 40)
ovocito primario (p. 40)
ovocito secundario (p. 40)
primer cuerpo polar (p. 40)
óvulo (p. 40)
segundo cuerpo polar (p. 40)

## Problemas

**1.** Una estudiante que examina una sección fina de la punta de una raíz de cebolla y registra el número de células que están en cada estadio del ciclo celular observa 94 células en la interfase, 14 células en la profase, 3 células en la prometafase, 3 células en la metafase, 5 células en la anafase y 1 célula en la telofase. Si un ciclo celular completo en la punta de la raíz de la cebolla requiere 22 horas, ¿cuánto dura en promedio cada estadio del ciclo? Suponga que todas las células se encuentran en un ciclo celular activo (no en $G_0$).

## • Solución

Este problema se resuelve en dos pasos. Primero se calculan las proporciones de células en cada estadio del ciclo celular, que se corresponden con el tiempo que pasa una célula promedio en cada estadio. Por ejemplo, si las células pasan el 90% de su tiempo en la interfase, entonces, en cualquier momento dado, el 90% de las células estarán en la interfase. El segundo paso consiste en convertir las proporciones en intervalos, lo que se consigue multiplicando estas proporciones por el tiempo de duración total del ciclo celular (22 horas).

**Paso 1. Calcule la proporción de células en cada estadio.** La proporción de células en cada estadio es igual al número de células que se encuentran en ese estadio dividido por el número total de células examinadas:

| | |
|---|---|
| Interfase | $^{94}/_{120} = 0{,}783$ |
| Profase | $^{14}/_{120} = 0{,}117$ |
| Prometafase | $^{3}/_{120} = 0{,}025$ |
| Metafase | $^{3}/_{120} = 0{,}025$ |
| Anafase | $^{5}/_{120} = 0{,}042$ |
| Telofase | $^{1}/_{120} = 0{,}008$ |

Ahora podemos corroborar nuestros cálculos asegurándonos de que las proporciones sumen 1, lo que es cierto.

**Paso 2. Determine la duración promedio de cada estadio.** Para determinar la duración promedio de cada estadio multiplique la proporción de células en cada estadio por el tiempo de duración del ciclo completo:

| | |
|---|---|
| Interfase | $0{,}783 \times 22$ horas = 17,23 horas |
| Profase | $0{,}117 \times 22$ horas = 2,57 horas |
| Prometafase | $0{,}025 \times 22$ horas = 0,55 horas |
| Metafase | $0{,}025 \times 22$ horas = 0,55 horas |
| Anafase | $0{,}042 \times 22$ horas = 0,92 horas |
| Telofase | $0{,}008 \times 22$ horas = 0,18 horas |

**2.** Una célula en $G_1$ de la interfase posee 8 cromosomas. ¿Cuántos cromosomas y cuántas moléculas de DNA se encontrarán por célula a medida que esta célula progrese a través de los siguientes estadios: $G_2$, metafase de la mitosis, anafase de la mitosis, después de la citocinesis en la mitosis, metafase I de la meiosis, metafase II de la meiosis y después de la citocinesis de la meiosis II?

## • Solución

Recuerde las reglas acerca del recuento de cromosomas y moléculas de DNA: 1) para determinar el número de cromosomas cuente el número de centrómeros funcionales y 2) para determinar el número de moléculas de DNA cuente las cromátidas. Piense cuidadosamente cuándo y cómo cambian los números de cromosomas y de moléculas de DNA en el curso de la mitosis y la meiosis.

El número de moléculas de DNA solo se incrementa en la fase S, cuando el DNA se duplica, y solo disminuye cuando la célula se divide. El número de cromosomas se incrementa únicamente cuando las cromátidas hermanas se separan en la anafase de la mitosis y la anafase II de la meiosis (los cromosomas homólogos, no las cromátidas, se separan en la anafase I de la meiosis). El número de cromosomas, al igual que el número de moléculas de DNA, se reduce solo mediante la división celular.

Apliquemos ahora estos principios al problema. Una célula en $G_1$ posee 8 cromosomas, cada uno constituido por una sola cromátida; entonces, en $G_1$ encontramos 8 moléculas de DNA. El DNA se duplica en el estadio S; entonces, en $G_2$, hay 16 moléculas de DNA por célula. Sin embargo, las dos copias de cada molécula de DNA permanecen unidas por el centrómero y, por tanto, sigue habiendo solo 8 cromosomas. Mientras la célula atraviesa la profase y la metafase del ciclo celular, el número de cromosomas y de moléculas de DNA se mantiene constante; entonces, en la metafase, hay 16 moléculas de DNA y 8 cromosomas. En la anafase las cromátidas se separan y cada una se convierte en un cromosoma independiente; en este punto el número de cromosomas aumenta de 8 a 16. Este aumento es temporal puesto que solo dura hasta que la célula se divide en la telofase o después de ella. El número de moléculas de DNA sigue siendo de 16 en la anafase. El número de moléculas de DNA y de cromosomas por célula se reduce por citocinesis después de la telofase, porque los 16 cromosomas y moléculas de DNA se distribuyen en este punto entre dos células. Por tanto, después de la citocinesis, cada célula posee 8 moléculas de DNA y 8 cromosomas, los mismos números que había al comienzo del ciclo celular.

Ahora busquemos los números de moléculas de DNA y de cromosomas a lo largo de la meiosis. En $G_1$ hay 8 cromosomas y 8 moléculas de DNA. El número de moléculas de DNA aumenta a 16 en el estadio S pero el número de cromosomas se mantiene en 8 (cada cromosoma está formado por dos cromátidas). Por tanto, la célula entra en la metafase I con 16 moléculas de DNA y 8 cromosomas. En la anafase I de la meiosis los cromosomas homólogos se separan, pero el número de cromosomas se mantiene en 8. Tras la citocinesis, los 8 cromosomas originales se distribuyen entre dos células, de modo que el número de cromosomas por célula desciende a 4 (cada uno con dos cromátidas). Las 16 moléculas de DNA originales también se distribuyen entre dos células de manera que el número de moléculas de DNA por célula es 8. No hay síntesis de DNA durante la intercinesis y cada célula aún conserva 4 cromosomas y 8 moléculas de DNA durante la metafase II. En la anafase II las dos cromátidas de cada cromosoma se separan, lo que eleva el número de cromosomas por célula a 8 en forma temporaria, mientras que el número de moléculas de DNA por célula se mantiene en 8. Después de la citocinesis, los cromosomas y las moléculas de DNA se distribuyen nuevamente entre dos células, lo que da origen a 4 cromosomas y 4 moléculas de DNA por célula. Estos resultados se resumen en el siguiente cuadro:

| Estadio | Número de cromosomas por célula | Número de moléculas de DNA por célula |
|---|---|---|
| $G_1$ | 8 | 8 |
| $G_2$ | 8 | 16 |
| Metafase de la mitosis | 8 | 16 |
| Anafase de la mitosis | 16 | 16 |
| Tras la citocinesis de la mitosis | 8 | 8 |
| Metafase I de la meiosis | 8 | 16 |
| Metafase II de la meiosis | 4 | 8 |
| Tras la citocinesis de la meiosis II | 4 | 4 |

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

1. Mencione algunas diferencias genéticas entre las células procariontes y las eucariontes.

2. ¿Por qué los virus que infectan las células de mamíferos son útiles para el estudio de la genética en estos animales?

*3. Enumere tres sucesos fundamentales que deben ocurrir durante la reproducción sexual.

4. Describa el proceso de reproducción de las células procariontes.

5. Nombre tres elementos estructurales esenciales de un cromosoma eucarionte funcional y describa sus funciones.

*6. Esquematice y denomine cuatro tipos de cromosomas diferentes según la posición del centrómero.

7. Enumere los estadios de la interfase y los acontecimientos principales que tienen lugar en cada uno.

*8. Enumere los estadios de la mitosis y los eventos principales que tienen lugar en cada uno.

9. Describa brevemente cómo se mueven los cromosomas hacia los polos del huso durante la anafase.

*10. ¿Cuáles son los resultados del ciclo celular que tienen importancia desde el punto de vista genético?

11. ¿Por qué las dos células producidas por el ciclo celular son genéticamente idénticas?

12. ¿Qué son los puntos de control? Mencione algunos de los puntos de control importantes en el ciclo celular. ¿Cuáles son las dos clases generales de componentes que regulan la progresión a través del ciclo celular?

13. ¿Cuáles son los estadios de la meiosis y cuáles son los acontecimientos más importantes que tienen lugar en cada uno?

*14. ¿Cuáles son los resultados principales de la meiosis?

15. ¿Qué dos procesos propios de la meiosis explican la variación genética? ¿En qué punto de la meiosis tienen lugar estos procesos?

*16. Enumere semejanzas y diferencias entre la mitosis y la meiosis. ¿Qué diferencias considera más importantes y por qué?

17. Explique brevemente por qué las cromátidas hermanas se mantienen unidas en la anafase I pero se separan en la anafase de la mitosis y la anafase II de la meiosis.

18. Describa el proceso por el cual se producen los gametos masculinos en las plantas. Describa el proceso de formación de gametos femeninos en las plantas.

19. Describa el proceso de espermatogénesis en los animales. Describa el proceso de ovogénesis en los animales.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

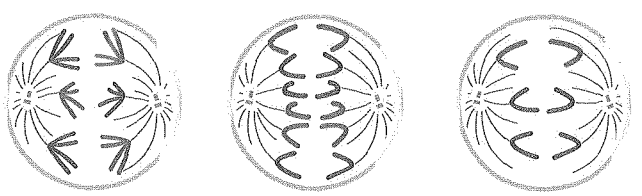
20. Una especie determinada tiene tres pares de cromosomas: un par acrocéntrico, un par metacéntrico y un par submetacéntrico. Dibuje una célula de esta especie como se vería si estuviera en la metafase de la mitosis.

21. Un biólogo examina una serie de células y cuenta 160 células en interfase, 20 células en profase, 6 células en prometafase, 2 células en metafase, 7 células en anafase y 5 células en telofase. Si el ciclo celular completo requiere de 24 horas, ¿cuál es la duración promedio de la fase M de estas células? ¿Y de la metafase?

*22. Una célula en $G_1$ de la interfase posee 12 cromosomas. ¿Cuántos cromosomas y cuántas moléculas de DNA se encontrarán por célula cuando esta célula original progrese hacia los siguientes estadios?

**a.** $G_2$ de la interfase
**b.** Metafase I de la meiosis
**c.** Profase de la mitosis
**d.** Anafase I de la meiosis
**e.** Anafase II de la meiosis
**f.** Profase II de la meiosis
**g.** Tras la citocinesis que sigue a la mitosis
**h.** Tras la citocinesis que sigue a la meiosis II

*23. Todas las siguientes células, que se muestran en varios estadios de la mitosis y la meiosis, provienen de una misma especie de planta extraña. ¿Cuál es el número diploide de cromosomas en esta planta? Indique el nombre de cada estadio mostrado de la mitosis o la meiosis.



24. Una célula posee $x$ cantidad de DNA en $G_1$ de la interfase. ¿Cuánto DNA (en múltiplos o fracciones de $x$) habrá por célula en los siguientes estadios?
**a.** $G_2$
**b.** Anafase de la mitosis
**c.** Profase II de la meiosis
**d.** Tras la citocinesis asociada con la meiosis II

25. Indique si los siguientes eventos tienen lugar en la mitosis, la meiosis o en ambas. Marque todos los estadios posibles.

| Acontecimiento | Estadio(s) |
|---|---|
| Segregación independiente | _____ |
| Separación de las cromátidas | _____ |
| Entrecruzamiento | _____ |
| Los pares bivalentes se alinean en la placa ecuatorial | _____ |

**26.** Una célula en la profase II de la meiosis posee 12 cromosomas. ¿Cuántos cromosomas habría en una célula del mismo organismo si estuviera en la profase de la mitosis? ¿Y en la profase I de la meiosis?

***27.** La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* posee cuatro pares de cromosomas, mientras que la mosca del hogar *Musca domestica* posee seis. Suponiendo que el resto de las características sean iguales, ¿en qué especie esperaría ver más variación genética entre la progenie de un cruzamiento? Explique su respuesta.

***28.** Una célula posee dos pares de cromosomas submetacéntricos que llamaremos $I_a$, $I_b$, $II_a$ y $II_b$ (los cromosomas $I_a$ y $I_b$ son homólogos y los cromosomas $II_a$ y $II_b$ también). El alelo *M* está localizado en el brazo largo del cromosoma $I_a$ y el alelo *m* se encuentra en la misma posición en el cromosoma $I_b$. El alelo *P* está localizado en el brazo corto del cromosoma $I_a$ y el alelo *p* se encuentra en la misma posición en el cromosoma $I_b$. El alelo *R* se localiza en el cromosoma $II_a$ y el alelo *r* en la misma posición del cromosoma $II_b$.

**a.** Dibuje estos cromosomas y señale los genes *M*, *m*, *P*, *p*, *R* y *r* según como aparecerían en la metafase I de la meiosis. Suponga que no hay entrecruzamiento.

**b.** Considerando la separación aleatoria de los cromosomas en la anafase I dibuje los cromosomas presentes (con los genes señalados) en todos los tipos posibles de gametos que se originarían a partir de esta célula después de la meiosis. Suponga que no hay entrecruzamiento.

**29.** Un caballo posee 64 cromosomas y un burro 62. Un cruce entre una yegua y un burro produce una mula, que generalmente es estéril. ¿Cuántos cromosomas posee una mula? ¿Se le ocurre alguna razón que explique el hecho de que la mayoría de las mulas sean estériles?

**30.** Las células somáticas normales de los caballos poseen 64 cromosomas ($2n = 64$). ¿Cuántos cromosomas y moléculas de DNA se presentarán en los siguientes tipos de células de caballo?

| Tipo celular | Número de cromosomas | Número de moléculas de DNA |
|---|---|---|
| **a.** Espermatogonia | _____ | _____ |
| **b.** Primer cuerpo polar | _____ | _____ |
| **c.** Ovocito primario | _____ | _____ |
| **d.** Espermatocito secundario | _____ | _____ |

## PREGUNTAS AVANZADAS

**31.** Entre el 80 y el 90% de las anomalías cromosómicas más frecuentes en los seres humanos surgen porque los cromosomas no se dividen correctamente en la ovogénesis. ¿Se le ocurre alguna razón que explique el hecho de que la falta de división de los cromosomas pueda ser más frecuente en la gametogénesis femenina que en la gametogénesis masculina?

**32.** En promedio, ¿qué proporción del genoma de las siguientes parejas de seres humanos sería exactamente igual si no ocurriera el entrecruzamiento? (Solo para el propósito de esta pregunta ignoraremos el caso especial de los cromosomas sexuales X e Y y supondremos que todos los genes están localizados en cromosomas no sexuales.)

**a.** Padre e hijo
**b.** Madre e hijo
**c.** Dos hermanos (hijos de los mismos padres biológicos)
**d.** Medio hermanos (descendencia que posee solo un padre biológico en común)
**e.** Tío y sobrino
**f.** Abuelo y nieto

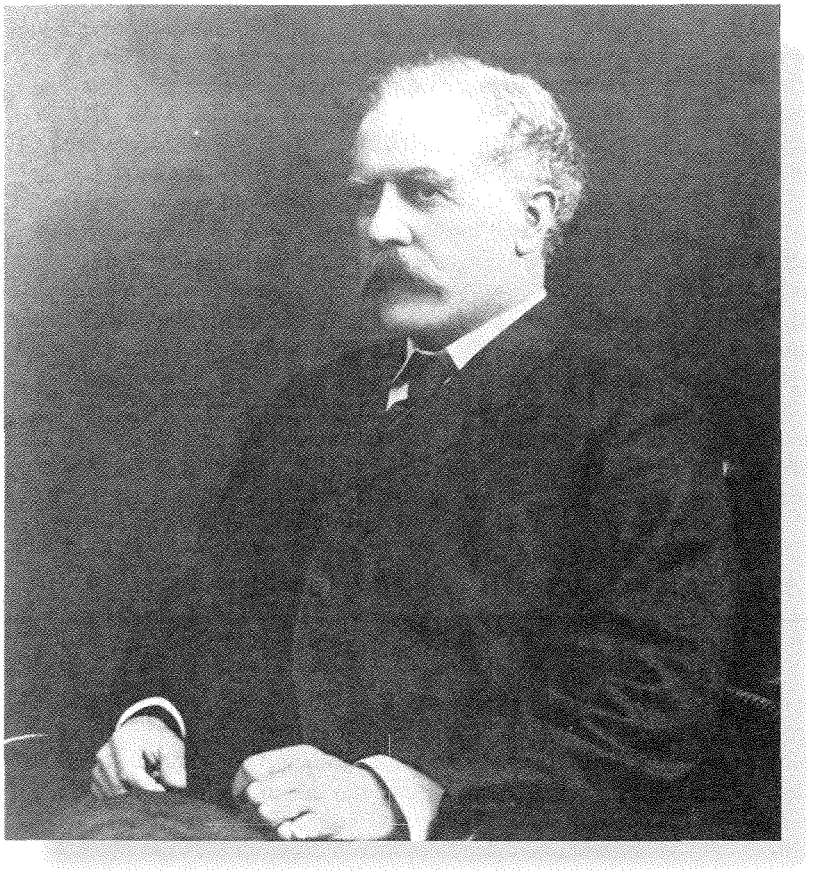
**33.** Las abejas hembras son diploides y los machos son haploides. Los machos haploides producen esperma y pueden aparearse en forma exitosa con las hembras diploides. Los huevos fertilizados se desarrollan en hembras y los huevos no fertilizados se desarrollan en machos. ¿En qué piensa que difiere el proceso de producción de esperma en las abejas macho del mismo proceso en otros animales?

**34.** Rec8 es una proteína que se encuentra en los brazos y los centrómeros de los cromosomas de las levaduras. Rec8 persiste a través de la meiosis I, pero se destruye en la anafase II. Cuando se anula el gen que codifica Rec8 las cromátidas hermanas se separan en la anafase I.

**a.** A partir de estas observaciones proponga un mecanismo para el papel de Rec8 en la meiosis que permita explicar por qué las cromátidas hermanas normalmente se separan en la anafase II y no en la anafase I.
**b.** Formule una predicción acerca de la presencia o la ausencia de Rec8 durante los diferentes estadios de la mitosis.

# 3

# PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA HERENCIA



**Archibald Garrod fue un científico inglés de principios del siglo XX cuyos descubrimientos en la genética, a pesar de haber pasado inadvertidos durante muchos años, contribuyeron significativamente a nuestro conocimiento de la naturaleza de los genes.** (Cortesía de Cold Spring Harbor Laboratory Archives.)


- La orina negra y los primos hermanos
- Mendel: el padre de la genética
  - El éxito de Mendel
  - Terminología genética
- Cruzamientos monohíbridos
  - Qué revelan los cruzamientos monohíbridos
  - Predicción de los resultados de los cruzamientos genéticos
  - Cruzamiento de prueba
  - Dominancia incompleta
  - Símbolos genéticos
- Cruzamientos de loci múltiples
  - Cruzamientos dihíbridos
  - Principio de la distribución independiente
  - Relación entre el principio de la distribución independiente y la meiosis
  - Aplicación de las probabilidades y del diagrama ramificado a los cruzamientos dihíbridos
  - Cruzamiento dihíbrido de prueba
- Proporciones esperadas y observadas
  - La prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$


## La orina negra y los primos hermanos

La excreción de orina negra es un rasgo peculiar y poco frecuente. En 1902, Archibald Garrod descubrió las bases hereditarias de la orina negra y durante ese proceso contribuyó a nuestra comprensión acerca de la naturaleza de los genes.

Garrod era un médico inglés que estaba más interesado en la explicación química de las enfermedades que en el ejercicio de la medicina. Se preocupó por varios de sus pacientes que producían orina negra, un trastorno conocido como alcaptonuria. La orina de los alcaptonúricos contiene ácido homogentísico, un compuesto que se oxida al exponerse al aire y oscurece la orina. Garrod observó que la alcaptonuria aparecía después del nacimiento y persistía durante toda la vida. Descubrió que podían estar afectados varios niños de una misma familia: de los 32 casos que él conoció, 19 aparecieron en solo siete familias. Además, los padres de estos niños alcaptonúricos eran casi siempre primos hermanos. Con la ayuda del gene-

tista William Bateson descubrió que este patrón de herencia era precisamente el producido por la transmisión de un gen recesivo poco frecuente.

Garrod propuso más tarde que algunos otros trastornos humanos, incluidos el albinismo y la cistinuria, se heredaban de la misma manera que la alcaptonuria. Concluyó que cada gen codificaba una enzima que controla una reacción bioquímica. Cuando ocurre un defecto en ese gen, su enzima es insuficiente y esto deriva en un trastorno bioquímico. Designó estos cambios "errores innatos del metabolismo". Este autor fue el primero en aplicar los principios básicos de la genética a la herencia de las enfermedades humanas, los cuales estudiaremos en este capítulo. Su idea de que los genes codifican las enzimas fue revolucionaria y acertada. Lamentablemente, no se la consideró importante en ese momento y recién se la apreció al ser descubierta nuevamente treinta años más tarde.

Este capítulo trata los principios de la herencia: cómo se transmiten los genes de una generación a otra. Dado que fueron puestos en evidencia por primera vez por Gregor Mendel, comenzaremos examinando sus logros científicos. Luego veremos los cruzamientos genéticos simples, aquellos en los que se examina una única característica. Aprenderemos algunas técnicas para predecir el resultado de los cruzamientos genéticos y los cruzamientos en los cuales se examinan dos o más características. Veremos cómo los principios que se aplican a los cruzamientos genéticos simples y las relaciones de descendencia que éstos producen son la clave para comprender los cruzamientos más complicados. Finalizaremos el capítulo considerando las pruebas estadísticas para analizar los cruzamientos.

En este capítulo se interconectan varios conceptos: los principios de Mendel de la segregación y la distribución independiente, la probabilidad y el comportamiento de los cromosomas. Si bien en un comienzo no parecen estar relacionados, en realidad son visiones diferentes de un mismo fenómeno, porque los genes que experimentan la segregación y la distribución independiente se localizan en los cromosomas. El principal objetivo de este capítulo es examinar estas perspectivas diferentes y aclarar sus relaciones.

www.whfreeman.com/pierce Artículo original de Archibald Garrod sobre la genética de la alcaptonuria

## Mendel: el padre de la genética

En 1902, los principios básicos de la genética que Archibald Garrod aplicó con éxito a la herencia de la alcaptonuria acababan de hacerse conocidos entre los biólogos. Sorprendentemente, estos principios habían sido descubiertos alrededor de treinta y cinco años antes por Johann Gregor Mendel (1822-1884).

Mendel nació en lo que hoy en día es parte de la República Checa. Aunque sus padres eran simples granjeros con escasos recursos económicos, pudo acceder a una buena educación y fue admitido en el monasterio augustiniano de Brno, en septiembre de 1843. Después de graduarse en el seminario, Mendel fue ordenado párroco y se lo asignó a una posición de maestro en una escuela local. Fue un excelente maestro y el abad del monasterio lo recomendó para realizar estudios superiores en la Universidad de Viena, a la cual concurrió entre 1851 y 1853. Mendel se inscribió en el recién inaugurado Instituto de Física, donde tomó clases de matemática, química, entomología, paleontología, botánica y fisiología vegetal. Probablemente allí adquirió el método científico que luego aplicaría con tanto éxito a sus experimentos de genética. Tras dos años de estudios en Viena, regresó a Brno, donde enseñó en la escuela y comenzó su trabajo experimental con las plantas de arveja. Desde 1856 hasta 1863 llevó a cabo los experimentos de reproducción y en 1865 presentó públicamente sus resultados en las reuniones de la Brno Natural Science Society. En 1866 se publicó un trabajo con estas conferencias. A pesar del gran interés que existía por la herencia, el efecto que produjeron estas investigaciones en la comunidad científica fue mínimo. En aquel momento nadie parecía darse cuenta de que Mendel había descubierto los principios básicos de la herencia.

En 1868 fue elegido abad de su monasterio; el incremento de las actividades administrativas puso fin a sus tareas de maestro y a sus experimentos de genética. Murió a los 61 años, el 6 de enero de 1884, sin haber sido reconocido por su contribución a la genética.

La relevancia de los descubrimientos de Mendel no fue apreciada hasta 1900, cuando tres botánicos (Hugo de Vries, Erich von Tschermak y Carl Correns) comenzaron independientemente a realizar experimentos similares con plantas y llegaron a conclusiones similares a las de Mendel. Habiendo tomado contacto con el trabajo escrito por éste, interpretaron sus resultados partiendo de sus principios e hicieron notar su trabajo pionero.

### CONCEPTOS CLAVE

Gregor Mendel sentó los principios básicos de la herencia y publicó sus descubrimientos en 1866. La relevancia de su trabajo no fue apreciada ampliamente hasta 1900.

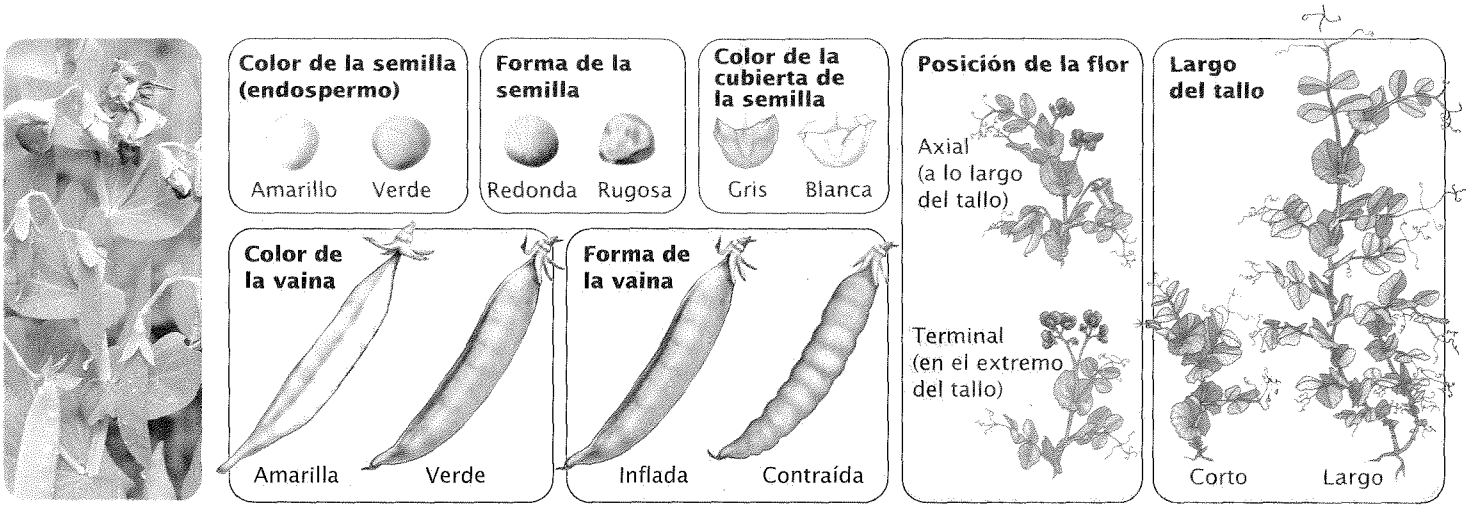



Fig. 3-1. **Mendel utilizó la planta de arveja, *Pisum sativum*, en sus estudios sobre la herencia.** Examinó siete características que aparecían en las semillas y en las plantas que crecían de las semillas. (Fotografía, Wally Eberhart/ Visuals Unlimited.)

## El éxito de Mendel

El enfoque de Mendel para el estudio de la herencia fue eficaz por varias razones. La principal fue su elección del sujeto experimental, la planta de arveja *Pisum sativum* (**fig. 3-1**), que ofrecía diversas ventajas para la investigación genética. Era fácil de cultivar y Mendel tenía el jardín y el vivero del monasterio a su disposición. Las arvejas crecen bastante rápido y completan una generación en una única estación de crecimiento. Para los estándares actuales, una generación por año resulta temerosamente lenta (la mosca de la fruta completa una generación en 2 semanas y las bacterias, en 20 minutos), pero Mendel no estaba presionado por publicar y pudo seguir la herencia de las características individuales durante varias generaciones. Si hubiese elegido trabajar en un organismo con tiempos generacionales mayores (p. ej., el caballo), nunca hubiese descubierto las bases de la herencia. La planta de arveja también produce muchos descendientes (sus semillas), lo cual le permitió detectar proporciones matemáticas significativas en los rasgos que observaba en la progenie.

Las numerosas variedades de plantas de arvejas disponibles también fueron cruciales, porque diferían en varios rasgos y eran genéticamente puras. Por lo tanto, Mendel pudo comenzar con plantas de composición genética variable y conocida.

Gran parte de su éxito puede atribuirse a las siete características que eligió para estudiar (véase fig. 3-1). Evitó las características que mostraban un rango de variación; en cambio centró su atención en las que existían en dos formas fácilmente distinguibles, como la cubierta de la semilla blanca o la gris, las semillas lisas o las rugosas o las vainas infladas o las contraídas.

Por último, Mendel tuvo éxito gracias a que adoptó una perspectiva experimental. A diferencia de muchos de los primeros investigadores, que simplemente describían los *resultados* de los cruzamientos, formuló *hipótesis* basándose en sus observaciones iniciales y luego condujo cruzamientos adicionales para probarlas. Tomó registros cuidadosos de los individuos de la progenie que presentaban cada tipo de rasgo y calculó las proporciones de los diferentes tipos. Prestó particular atención a cada detalle, era experto en ver patrones en ellos; además era paciente y tenaz, y condujo sus experimentos durante diez años antes de intentar escribir sus resultados.

## Terminología genética

Antes de examinar los cruzamientos de Mendel y las conclusiones que extrajo de ellos, es útil revisar algunos términos frecuentes de genética (cuadro 3-1). *Gen* es una palabra que Mendel nunca conoció. No fue introducida hasta 1909, cuando el ge-

**Cuadro 3-1** Resumen de los términos genéticos importantes

| Término | Definición |
|---|---|
| Gen | Factor genético (una región del DNA) que ayuda a determinar una característica |
| Alelo | Una de las dos o más formas alternativas de un gen |
| Locus | Lugar específico ocupado por un alelo en un cromosoma |
| Genotipo | Conjunto de alelos que posee un organismo individual |
| Heterocigoto | Un individuo que posee dos alelos diferentes en un determinado locus |
| Homocigoto | Un individuo que posee dos alelos iguales en un determinado locus |
| Fenotipo o rasgo | Apariencia o manifestación de una característica |
| Carácter o característica | Atributo o cualidad |

netista danés Wilhelm Johannsen la utilizó por primera vez. La definición de gen varía según el contexto, de manera que su definición cambiará a medida que exploremos los distintos aspectos de la herencia. Para nuestro uso actual, en el contexto de los cruzamientos genéticos, definiremos el **gen** como el factor hereditario que determina una característica.

Los genes suelen presentarse en versiones diferentes denominadas **alelos** (**fig. 3-2**). En los cruzamientos de Mendel, la forma de las semillas estaba determinada por un gen que existía en dos alelos diferentes: un alelo codifica la semilla redonda y el otro alelo la rugosa. Todos los alelos para un gen en particular se localizan en un sitio específico del cromosoma denominado **locus** de ese gen. Entonces, existe un sitio específico (un locus) en un cromosoma de la planta de arveja donde está determinada la forma de la semilla. Ese locus puede estar ocupado por un alelo para semilla lisa o uno para semilla rugosa. Utilizaremos el término *alelo* cuando aludimos a una versión específica de un gen y el término *gen*, para referirnos de manera general a cualquier alelo ubicado en un locus determinado.

El **genotipo** es el conjunto de alelos que posee un organismo individual. Un organismo diploide que posee dos alelos idénticos es **homocigótico** para ese locus. Uno que posee dos alelos diferentes es **heterocigótico** para ese locus.

Otro término importante es **fenotipo**, que significa la manifestación o aparición de una característica. Un fenotipo puede referirse a una característica de cualquier tipo: física, fisiológica, bioquímica o conductual. Entonces, el hecho de tener semillas lisas es un fenotipo, un peso corporal de 50 kg es un fenotipo, padecer anemia de células falciformes es un fenotipo. En este libro el término *característica* se refiere a un concepto general; por ejemplo el color de los ojos; en tanto que el término *rasgo* o *fenotipo* se refiere a una manifestación específica de esa característica; por ejemplo, ojos azules u ojos marrones.

Un fenotipo determinado surge de un genotipo que se desarrolla dentro de un ambiente en particular. El genotipo determina el potencial para el desarrollo y establece ciertos límites o fronteras de ese desarrollo. La manera como el fenotipo se desarrolla dentro de esos límites está determinada por el efecto de otros genes y los factores ambientales, y el balance entre estas influencias varía de una característica a otra. Para algunas características las diferencias entre los fenotipos están determinadas principalmente por las diferencias en los genotipos; en otras palabras, los límites genéticos para ese fenotipo son estrechos. La forma de las semillas en las arvejas de Mendel es un buen ejemplo de una característica para la cual los límites genéticos son estrechos y las diferencias fenotípicas son principalmente genéticas. Para otras características, las diferencias ambientales son más importantes; en este caso se dice que los límites impuestos por el genotipo son amplios. La altura que un árbol de roble alcanza en la madurez es un fenotipo muy influido por factores ambientales, como la disponibilidad de agua, la luz solar y los nutrientes. Sin embargo, el genotipo del árbol impone siempre algunos límites en su altura: un árbol de roble nunca crecerá hasta los 300 metros (300 m), cualquiera que sea la cantidad de luz solar, el agua y el fertilizante que se le provea. Por lo tanto, su altura está determinada en cierta medida por sus genes. Para muchas características, los genes y el ambiente son importantes para determinar las diferencias fenotípicas.

Un concepto obvio pero sustancial es que solo puede heredarse el genotipo. Aunque el fenotipo está influido, al menos en parte, por el genotipo, los organismos no le transmiten el fenotipo a la siguiente generación. La distinción entre genotipo y fenotipo es uno de los principios cruciales de la genética moderna. La siguiente sección describe la observación minuciosa de fenotipos que Mendel realizó a través de varias generaciones de experimentos de reproducción. Estos experimentos le permitieron deducir no solo los genotipos de cada planta, sino también las reglas que gobiernan su herencia.

### CONCEPTOS CLAVE

Cada fenotipo es el resultado de un genotipo desarrollado en un ambiente específico. Se hereda el genotipo, pero no el fenotipo.

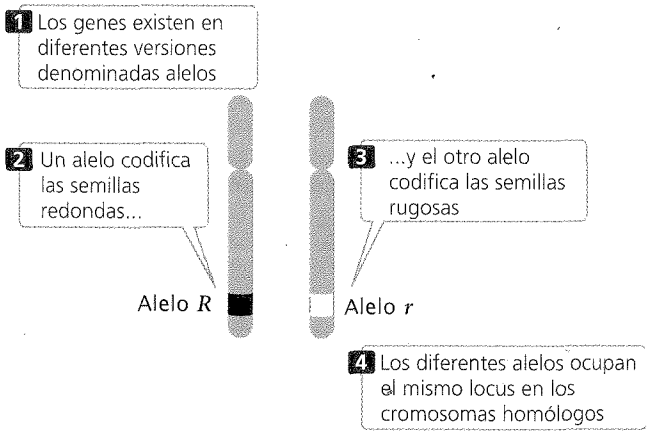



Fig. 3-2. **Un organismo diploide posee dos alelos para cada locus ubicados en diferentes cromosomas homólogos.**

## Cruzamientos monohíbridos

Mendel comenzó con 34 variedades de arvejas y pasó dos años seleccionando las que usaría luego en sus experimentos. Verificó que cada variedad fuese genéticamente pura (homocigótica para cada uno de los rasgos que eligió para estudiar) cultivando las plantas durante dos generaciones y confirmando que toda la descendencia fuese igual que sus progenitores. Efectuó entonces una serie de cruzamientos entre las diferentes variedades. A pesar de que las arvejas suelen autofecundarse (cada planta se cruza consigo misma), realizó cruzamientos entre las distintas plantas abriendo sus capullos antes de que las anteras estuviesen desarrolladas por completo, eliminando las anteras y colocando luego sobre el estigma el polen de una planta diferente.

Comenzó estudiando los **cruzamientos monohíbridos**, es decir aquellos entre progenitores que diferían en una única característica. En un experimento, cruzó una planta de arveja homocigótica para semillas redondas con otra homocigótica para semillas rugosas (**fig. 3-3**). La primera generación de un cruzamiento es la **generación P (parental)**.

Después de cruzar las dos variedades de la generación P, observó la descendencia resultante de ese cruzamiento. En relación

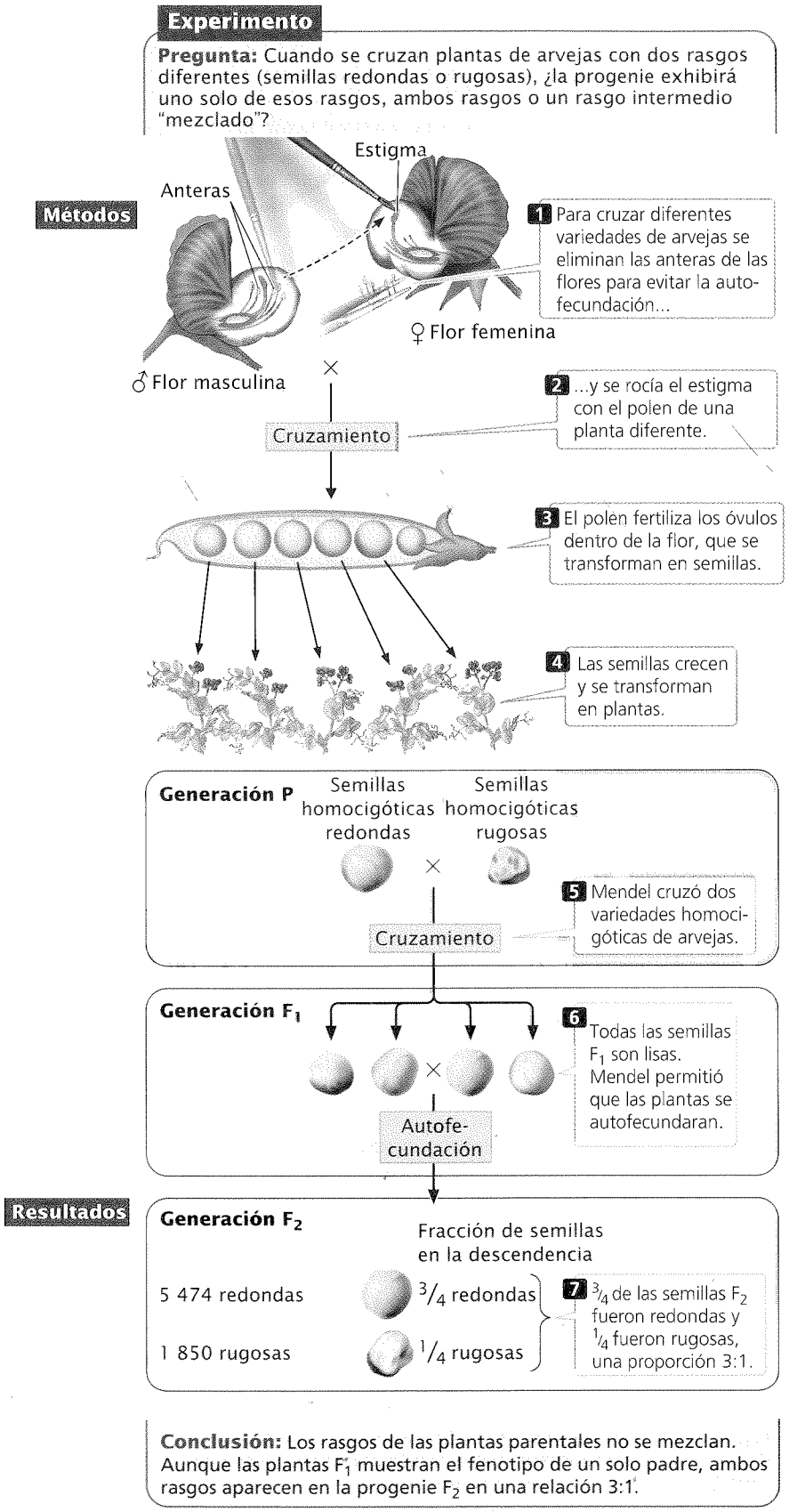



Fig. 3-3. **Mendel llevó a cabo cruzamientos monohíbridos.**

con las características de la semilla, como la forma, el fenotipo se desarrolla apenas la semilla madura porque los rasgos de la semilla están determinados por el embrión recién formado dentro de ella. Para las características asociadas con la propia planta, como el largo del tallo, el fenotipo no se desarrolla hasta que la planta brota de la semilla. Por lo tanto, para observar estas características Mendel debía esperar hasta la primavera siguiente, plantar las semillas y observar los fenotipos de las plantas germinadas a partir de ellas.

La descendencia de los progenitores en la generación P se denomina **generación $F_1$ (primera generación filial)**. Cuando Mendel examinó la $F_1$ de su cruzamiento encontró que las semillas expresaban solo el fenotipo presente en la generación parental: todas las semillas de la $F_1$ eran redondas. Realizó 60 de estos cruzamientos y el resultado siempre fue el mismo. Además realizó **cruzamientos recíprocos**: en uno de los cruzamientos el polen (gameto masculino) provenía de una planta de semillas redondas y en el cruzamiento recíproco, de una planta de semillas rugosas. Estos cruzamientos recíprocos dieron el mismo resultado: todas las semillas de la $F_1$ fueron redondas.

Mendel no se conformó con el análisis de las semillas producidas por estos cruzamientos monohíbridos. La primavera siguiente plantó las semillas $F_1$, cultivó las plantas que brotaron y dejó que se autofecundaran, lo que produjo una segunda generación (la **generación $F_2$**). Los dos rasgos presentes en la generación P aparecieron en la $F_2$; Mendel contó 5474 semillas redondas y 1850 semillas rugosas en la $F_2$ (véase fig. 3-3). Notó que el número de semillas redondas y rugosas aparecía en una proporción aproximada de 3 a 1; es decir que alrededor de tres cuartos de las semillas de la $F_2$ eran redondas y un cuarto eran rugosas. Realizó cruzamientos monohíbridos para las siete características que estudió en la planta de arveja y obtuvo en todos el mismo resultado: toda la $F_1$ se parecía solo a uno de los individuos de la generación parental, pero los dos rasgos parentales aparecían en la generación $F_2$ en una proporción aproximada de 3:1.

## Qué revelan los cruzamientos monohíbridos

Mendel estableció varias conclusiones importantes a partir de los resultados de sus cruzamientos monohíbridos. Primero, si bien las plantas de la $F_1$ presentaban el fenotipo de uno solo de sus progenitores, debían heredar los factores genéticos de ambos porque les transmitían los dos fenotipos a la generación $F_2$. La presencia de semillas redondas y rugosas en la generación $F_2$ solo podía explicarse si las plantas $F_1$ poseían

los factores genéticos para ambos tipos de semillas, redondas y rugosas, que habían sido heredados de la generación P. Concluyó entonces que cada planta debía poseer dos factores genéticos codificantes para una característica.

Los factores genéticos que Mendel descubrió (llamados alelos) se designan, por convención, con letras; el alelo para la semilla redonda suelen representarse con una *R* (*round*) y el alelo para la semilla rugosa con una *r*. Las plantas de la generación P de los cruzamientos de Mendel poseían dos alelos idénticos: *RR* en el progenitor de semillas redondas y *rr* en el de semillas rugosas (**fig. 3-4a**).

Una segunda conclusión que obtuvo fue que los dos alelos de una planta se separaban en el momento de formarse los gametos y que cada alelo iba a un gameto diferente. Cuando dos gametos (uno de cada progenitor) se unían para formar un cigoto, el alelo materno y el alelo paterno se juntaban para producir el genotipo de la descendencia. Entonces las plantas de la $F_1$ de Mendel heredaban un alelo *R* de la planta de semillas redondas y un alelo *r* de la planta de semillas rugosas (**fig. 3-4b**). Sin embargo, solo el rasgo codificado por el alelo redondo (*R*) se *observaba* en la $F_1$: toda la progenie $F_1$ tenía semillas redondas. A los rasgos que aparecían sin modificarse en la descendencia $F_1$ heterocigótica los denominó **dominantes** y a los que desaparecían, los llamó **recesivos**. Cuando un alelo dominante y uno recesivo están juntos, el alelo recesivo se encuentra enmascarado o suprimido. Este concepto de dominancia fue la tercera conclusión importante que Mendel derivó de sus cruzamientos monohíbridos.

La cuarta conclusión fue que los dos alelos de una planta individual se separan con iguales probabilidades dentro de los gametos. Cuando las plantas de la $F_1$ heterocigótica (con genotipo *Rr*) producían los gametos, la mitad de los gametos recibían el alelo *R* para semillas redondas y la otra mitad el alelo *r* para semillas rugosas. Los gametos luego se apareaban al azar para formar los siguientes genotipos en proporciones equivalentes en la $F_2$: *RR, Rr, rR, rr* (**fig. 3-4c**). Dado que redondo (*R*) es dominante sobre rugoso (*r*), en la $F_2$ aparecían tres semillas redondas (*RR, Rr, rR*) por cada semilla rugosa (*rr*). Esta relación 3:1 entre redonda y rugosa solo podía ocurrir si ambos alelos de un genotipo se separaban en los gametos con igual probabilidad.

Las conclusiones que Mendel extrajo sobre la herencia a partir de los cruzamientos monohíbridos han sido mejor desarrolladas y formalmente expresadas en el principio de segregación y el concepto de dominancia. El **principio de segregación** (la primera ley de Mendel) establece que cada organismo diploide posee dos alelos para una característica determinada. Estos dos alelos se segregan (separan) cuando se forman los gametos y un alelo va hacia cada gameto. Los dos alelos se segregan en los gametos en proporciones iguales. El **concepto de dominancia** establece que cuando dos alelos diferentes están presentes en un genotipo, en el fenotipo se observa solo el rasgo codificado por uno de ellos (el alelo "dominante").

Mendel confirmó estos principios al permitir que sus plantas $F_2$ se autofecundaran produciendo la generación $F_3$. Encontró que las plantas derivadas de las semillas $F_2$ rugosas, es decir que mostraban el rasgo recesivo (*rr*) producían una $F_3$ con todas las semillas rugosas. Dado que estas plantas de semillas rugosas eran homocigóticas para los alelos de semillas rugosas (*rr*) solo podían transmitir a su descendencia el alelo rugoso (**fig. 3-4d**).

Las plantas $F_2$ crecidas a partir de semillas redondas (el alelo dominante) podían ser de dos tipos (véase fig. 3-4c). Después de la autofecundación, dos tercios de las plantas de la $F_2$ producían ambos tipos de semillas, redondas y rugosas, en la $F_3$. Estas plan-

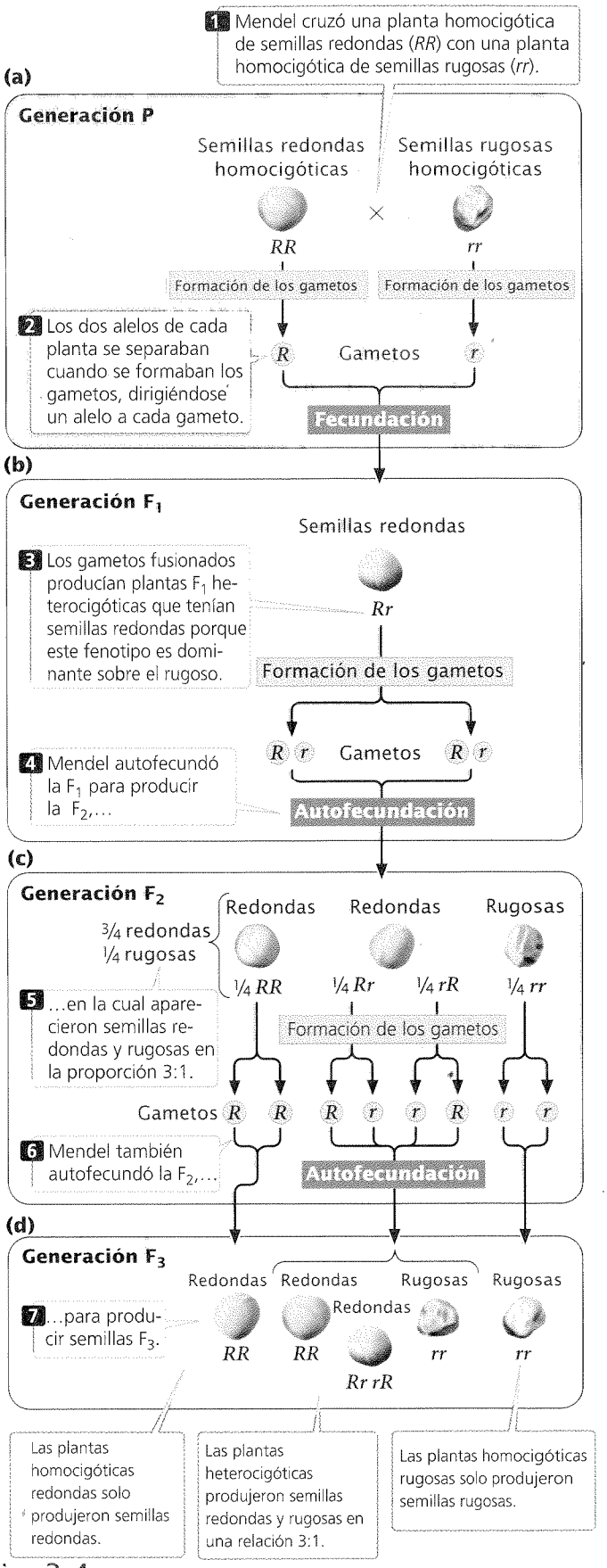



Fig. 3-4. **Los cruzamientos monohíbridos de Mendel pusieron en evidencia el principio de segregación y el concepto de dominancia.**

tas $F_2$ eran heterocigóticas (*Rr*), por lo tanto producían un cuarto de semillas *RR* (redondas), un medio de *Rr* (redondas) y un cuarto de *rr* (rugosas), con una relación 3:1 de semillas redondas y rugosas en la $F_3$. Cerca de un tercio de las plantas $F_2$ eran del segundo tipo: producían solo semillas redondas en la $F_3$. Estas plantas de la $F_2$ eran homocigóticas para el alelo dominante liso (*RR*), por consiguiente solo podían transmitir este alelo a su descendencia y producir semillas redondas en la generación $F_3$. Mendel plantó estas semillas obtenidas en la $F_3$ y llevó a cabo tres ruedas más de autofecundación. En cada generación dos tercios de las plantas crecidas de semillas redondas producían ambas semillas, redondas y rugosas, mientras que un tercio producía solo semillas redondas. Estos resultados son completamente compatibles con el principio de segregación.

### CONCEPTOS CLAVE

El principio de segregación establece que cada organismo individual posee dos alelos que codifican una característica determinada. Estos alelos se segregan cuando se forman los gametos y cada alelo va a un gameto diferente. El concepto de dominancia establece que cuando los dos alelos son diferentes, solo se observa el rasgo determinado por uno de ellos, el del alelo "dominante".

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Relación de los cruzamientos genéticos con la meiosis

Hemos visto cómo los resultados de los cruzamientos monohíbridos se explican mediante el principio de segregación de Mendel. Muchos estudiantes encuentran entretenido el trabajo con los cruzamientos genéticos pero se frustran ante la naturaleza abstracta de los símbolos. Quizás usted sienta lo mismo con respecto a este punto. Tal vez se esté preguntando qué representan realmente estos símbolos, qué significa el genotipo *RR* en relación con la biología de un organismo. Las respuestas a estas preguntas residen en relacionar los símbolos abstractos de los cruzamientos con la estructura y el comportamiento de los cromosomas, portadores de la información genética (cap. 2).

En 1900, cuando el trabajo de Mendel fue redescubierto y los biólogos comenzaron a aplicar sus principios de la herencia, la relación entre los genes y los cromosomas no estaba clara aún. La teoría de que los genes se localizan en los cromosomas (**teoría de la herencia cromosómica**) fue postulada a principios de 1900 por Walter Sutton, por entonces un estudiante graduado de la Columbia University. Mediante el estudio cuidadoso de la meiosis en los insectos, Sutton documentó que cada par de cromosomas homólogos estaba compuesto de un cromosoma materno y otro paterno. Mediante la demostración de que este par se segregaba independientemente en los gametos durante la meiosis, concluyó que este proceso era la base biológica para los principios de la herencia de Mendel. El citólogo y embriólogo alemán Theodor Boveri arribó a conclusiones similares en la misma época.

Sutton sabía que las células diploides tenían dos conjuntos de cromosomas. Cada cromosoma tiene un compañero correspondiente, su cromosoma homólogo. En cada par homólogo uno de los cromosomas se hereda de la madre y el otro del padre. Asimismo, las células diploides poseen dos alelos para cada locus, que constituyen el genotipo de ese locus. El principio de segregación indica que un alelo del genotipo se hereda de cada uno de los padres.

Esta similitud entre el número de cromosomas y el número de alelos no es accidental: los dos alelos de un genotipo están ubicados en cromosomas homólogos. Los símbolos utilizados en los cruzamientos genéticos, como *R* y *r*, son simplemente notaciones para las secuencias particulares de DNA de los cromosomas que codifican los fenotipos determinados. Los dos alelos de un genotipo se encuentran en cromosomas diferentes pero homólogos. Durante el estadio S de la interfase meiótica, cada cromosoma se duplica y produce dos copias de cada alelo, una en cada cromátida (**fig. 3-5a**). Los cromosomas homólogos se segregan durante la anafase I, separando de esta manera los dos alelos (**fig. 3-5b y c**). Esta segregación de los cromosomas homólogos es la base del principio de segregación. Durante la anafase II de la meiosis, se separan las dos cromátidas de cada cromosoma duplicado, de modo que cada gameto generado durante la meiosis porta un único alelo para cada locus, como lo predice el principio de segregación de Mendel.

Si durante la profase I de la meiosis ocurre un entrecruzamiento de los cromosomas homólogos, entonces las dos cromátidas de cada cromosoma duplicado ya no son idénticas y durante la anafase I y la anafase II se produce la segregación de alelos diferentes (véase fig. 3-5c). Por supuesto Mendel, que desconocía la existencia de los cromosomas, formuló sus principios de la herencia basándose por completo en los resultados obtenidos a partir de sus cruzamientos. Sin embargo, no debemos olvidar que estos principios funcionan porque se basan en el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis.

### Predicción de los resultados de los cruzamientos genéticos

Uno de los objetivos de Mendel al realizar sus experimentos con la planta de arveja era desarrollar un método para predecir el resultado de los cruzamientos entre plantas de diferentes fenotipos. En esta sección aprenderemos inicialmente un método sencillo para predecir los resultados de los cruzamientos genéticos (el cuadrado de Punnett) y luego veremos cómo utilizar las probabilidades para predecir el resultado de los cruzamientos.

***El cuadrado de Punnett.*** Para explicar el cuadrado de Punnett examinaremos otro cruzamiento que realizó Mendel. Mediante el cruzamiento de dos variedades de arvejas de diferente altura, estableció que el rasgo alto (*T*) era dominante sobre el enano (*t*). Puso a prueba su teoría acerca de la herencia de rasgos dominantes cruzando una planta heterocigótica $F_1$ (*Tt*) que era alta, con otra parental de la variedad homocigótica enana (*tt*). Este tipo de cruzamiento entre un genotipo $F_1$ y algunos de los genotipos parentales se denomina **cruzamiento retrógrado**.

Para predecir el tipo de descendencia que resultará de este cruzamiento, se debe determinar primero cuáles serán los gametos producidos por cada uno de los progenitores (**fig. 3-6a**). El principio de segregación dice que los dos alelos de cada progenitor se separan y que un alelo va hacia cada gameto. Todos los gametos producidos por la planta homocigótica enana *tt* recibirán un ale-

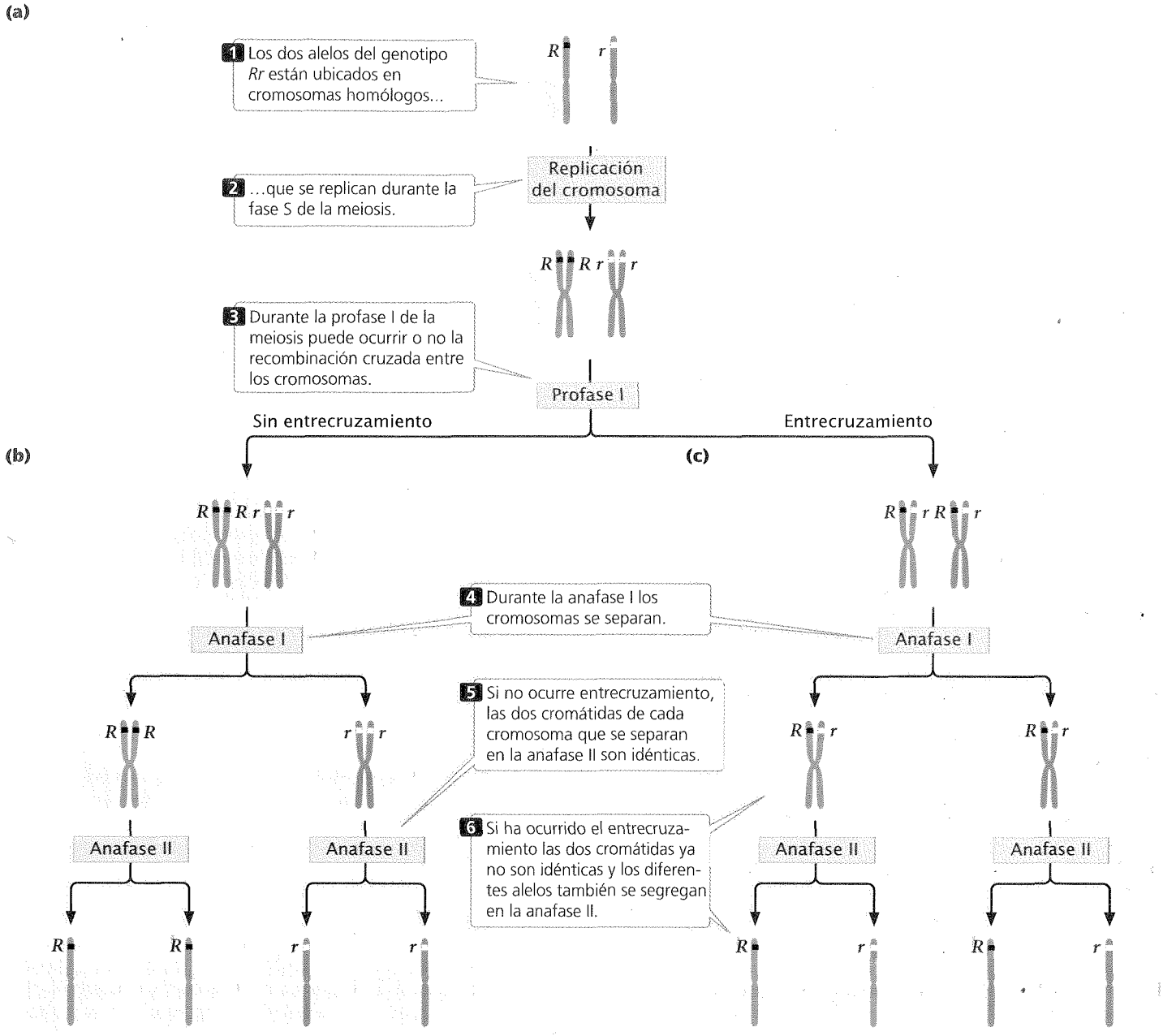



Fig. 3-5. **La segregación ocurre porque los cromosomas homólogos se separan durante la meiosis.**

lo *t*, enano. La planta alta de este cruzamiento es heterocigótica (*Tt*), entonces el 50% de sus gametos recibirá el alelo *T*, alto y el otro 50% el alelo *t*, enano.

Para construir un **cuadrado de Punnett** se dibuja una grilla y se colocan los gametos producidos por uno de los padres a lo largo del borde superior y los gametos producidos por el otro padre en el borde izquierdo (**fig. 3-6b**). Cada celda (representada por un casillero del cuadrado de Punnett) contiene un alelo proveniente de uno de los gametos correspondientes y da origen al genotipo de la progenie que surge de la fusión de esos gametos. En la celda superior izquierda del cuadrado de la figura 3-6b se representa la unión de un gameto proveniente de la planta alta que contiene *T* con un gameto que contiene *t*, proveniente de la planta enana, que da lugar a la progenie con el genotipo *Tt*. Es útil escribir en cada celda el fenotipo expresado por cada genotipo; en este ejemplo la progenie será alta, porque el alelo alto es dominante sobre el alelo enano. Este proceso se repite para todas las celdas del cuadrado de Punnett.

Simplemente contando se pueden determinar los tipos de progenie producidos y sus proporciones. En la figura 3-6b, dos celdas poseen progenie alta (*Tt*) y otras dos celdas, progenie enana (*tt*); entonces la proporción genotípica esperada para este cruzamiento es 2 *Tt* cada 2 *tt* (relación 1:1). Otra manera de expresar este concepto es decir que se espera que la mitad de la progenie tenga genotipo *Tt* (y fenotipo alto) y la otra mitad tenga genotipo *tt* (fenotipo enano). En este caso las proporciones genotípicas y

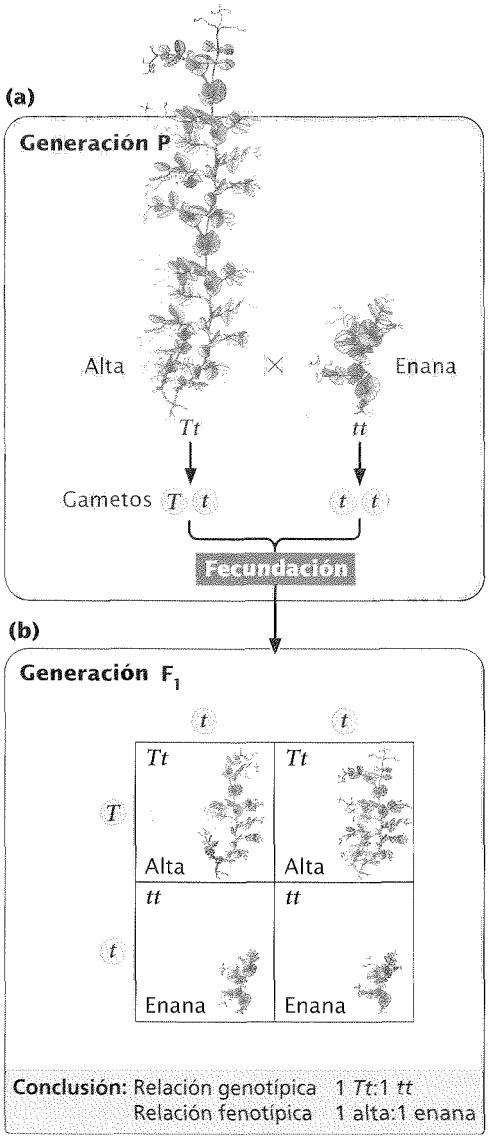



Fig. 3-6. **El cuadrado de Punnett se puede utilizar para determinar el resultado de un cruzamiento genético.**

fenotípicas son iguales, pero no siempre ocurre así. Intente completar un cuadrado de Punnett para el cruzamiento de la figura 3-4, en el cual las plantas $F_1$ de semillas redondas experimentan autofecundación (deberá obtener las proporciones fenotípicas de 3 semillas redondas por cada semilla rugosa y proporciones genotípicas de 1 *RR*, 2 *Rr* y 1 *rr*).

## CONCEPTOS CLAVE

El cuadrado de Punnett, creado por el genetista inglés Reginald C. Punnett en 1917, es un método sencillo para predecir las proporciones genotípicas y fenotípicas esperadas en la progenie de un cruzamiento genético.

***La probabilidad como herramienta en la genética.*** Otro método para determinar los resultados de un cruzamiento genético es utilizar las reglas de la probabilidad, como lo hizo Mendel con sus cruzamientos. La **probabilidad** expresa la posibilidad de que ocurra un determinado suceso. Es el número de veces que ocurre un evento particular dividido por el número total de resultados posibles. Por ejemplo, un mazo de 52 cartas contiene un solo rey de corazones; la probabilidad de extraer del mazo una carta al azar y sacar el rey de corazones es de $^1/_{52}$, porque una sola carta es el rey de corazones (un evento) y hay 52 cartas en el mazo (52 resultados posibles). La probabilidad de extraer una carta y obtener un as es de $^4/_{52}$, porque hay cuatro cartas que son ases (cuatro eventos) de un total de 52 cartas (resultados posibles). La probabilidad puede expresarse como una fracción (1/52, en este ejemplo) o como un número decimal (0,019).

La probabilidad de que ocurra un evento en particular puede determinarse si se conoce *cómo* y *con qué frecuencia* se produce. Sabemos, por ejemplo, que la probabilidad de tirar un dado de seis caras y obtener un cuatro es de $^1/_6$, porque el dado tiene seis caras y todas las caras tienen igual oportunidad de quedar hacia arriba. Entonces, en este caso comprender la naturaleza del evento (la forma del dado arrojado) permite determinar la probabilidad. En otros casos para determinar esa probabilidad se requieren numerosas observaciones. Cuando el servicio meteorológico anuncia que existe un 40% de probabilidad de lluvias en un día determinado, esa probabilidad fue calculada por la observación de numerosos días de condiciones atmosféricas similares y encontrando que llueve en el 40% de esos días. En ese caso, la probabilidad ha sido determinada empíricamente (por observación).

***La regla de la multiplicación.*** Para predecir las proporciones en la descendencia producida por cruzamientos genéticos se utilizan dos reglas de probabilidades. La primera es la **regla de la multiplicación**, que establece que la probabilidad de que dos o más eventos independientes ocurran simultáneamente se calcula multiplicando sus probabilidades independientes.

Para ilustrar el uso de la regla de la multiplicación utilizaremos nuevamente el ejemplo de arrojar el dado. La probabilidad de arrojar un dado y obtener un cuatro es $^1/_6$. Para calcular la probabilidad de arrojar el dado dos veces y obtener un cuatro las dos veces podemos aplicar la regla de la multiplicación. La probabilidad de obtener un cuatro en el primer tiro es $^1/_6$ y la probabilidad de obtener un cuatro en el segundo tiro es $^1/_6$; entonces la probabilidad de obtener un cuatro en ambos tiros es $^1/_6 \times {}^1/_6 = {}^1/_{36}$ **(fig. 3-7a)**. El indicador clave para aplicar la regla de la multiplicación es la conjunción *y;* en el ejemplo que acabamos de considerar quisimos averiguar la probabilidad de obtener un cuatro en el primer tiro *y* un cuatro en el segundo tiro.

Para que la regla de la multiplicación sea válida los eventos cuya probabilidad conjunta se quiere calcular deben ser independientes: el resultado de uno no debe alterar el resultado del otro. Por ejemplo, el número que aparece en el primer tiro del dado no tiene ninguna influencia sobre el número que sale en el segundo tiro y, por lo tanto, estos eventos son independientes. Sin embargo, si quisiéramos calcular la probabilidad de ser golpeados con un martillo en la cabeza e ir al hospital ese mismo día, no podríamos simplemente multiplicar la probabilidad de ser golpeados por la probabilidad de ir al hospital. Aquí no puede aplicarse la regla de la multiplicación, porque estos eventos no son independientes: ser golpeado en la cabeza con un martillo influye sin duda sobre la probabilidad de ir al hospital.

***La regla de la adición.*** La segunda regla de probabilidad usada con frecuencia en la genética es la **regla de la adición**, que establece que la probabilidad de ocurrencia de uno solo de dos eventos mutuamente excluyentes se calcula sumando las probabilidades de cada uno de ellos. Veamos esta regla en términos concretos. Para calcular la probabilidad de tirar un dado una sola vez y obtener ya sea un tres *o* un cuatro podemos usar la regla de la adición, sumando la probabilidad de obtener un tres ($^1/_6$) más la probabilidad de obtener un cuatro ($^1/_6$), es decir $^1/_6 + {}^1/_6 = {}^2/_6 = {}^1/_3$ **(fig. 3-7b)**. El indicador clave para aplicar la regla de la adición es la conjunción *o*.

Para que la regla de la adición sea válida los eventos cuya probabilidad se quiere calcular deben ser mutuamente excluyentes: uno de los eventos excluye la posibilidad de que ocurra el otro. Por ejemplo, no podemos arrojar el dado una sola vez y obtener ambos números, el tres y el cuatro, porque solo puede quedar hacia arriba una cara del dado. Estos eventos son mutuamente excluyentes.

## CONCEPTOS CLAVE

La regla de la multiplicación establece que la probabilidad de que ocurran simultáneamente dos o más eventos independientes se calcula multiplicando sus probabilidades independientes. La regla de la adición establece que la probabilidad de que ocurran uno de dos o más eventos mutuamente excluyentes se calcula sumando sus probabilidades.

***La aplicación de la probabilidad a los cruzamientos genéticos.*** Las reglas de la multiplicación y de la adición pueden utilizarse en lugar del cuadrado de Punnett para predecir las proporciones esperadas en la progenie de un cruzamiento genético. Consideremos primeramente un cruzamiento entre dos plantas de arveja heterocigóticas para el locus que determina la altura, $Tt \times Tt$. La mitad de los gametos producidos por cada una de las plantas llevará el alelo $T$ en tanto que la otra mitad llevará el alelo $t$; entonces la probabilidad para cada tipo de gameto es $^1/_2$.

Los gametos de los dos padres pueden combinarse de cuatro maneras diferentes para producir la descendencia. Utilizando la regla de la multiplicación, podemos determinar la probabilidad para cada tipo posible. Por ejemplo, para calcular la probabilidad de obtener descendientes $TT$ multiplicamos la probabilidad de obtener un alelo $T$ del primer padre ($^1/_2$) por la de obtener el alelo $T$ del segundo padre ($^1/_2$). En este caso corresponde utilizar la regla de la multiplicación porque se quiere calcular la probabilidad de recibir el alelo $T$ del primer padre *y* el alelo $T$ del segundo padre: dos eventos independientes. Los cuatro tipos de progenie de este cruzamiento y sus probabilidades asociadas son las siguientes:

| | | |
|---|---|---|
| $TT$ | (gameto $T$ y gameto $T$) | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ alto |
| $Tt$ | (gameto $T$ y gameto $t$) | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ alto |
| $TT$ | (gameto $t$ y gameto $T$) | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ alto |
| $Tt$ | (gameto $t$ y gameto $t$) | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ enano |

Nótese que existen dos formas de generar una progenie heterocigótica: un heterocigoto puede recibir el alelo $T$ del primer padre y el alelo $t$ del segundo padre, o recibir el alelo $t$ del primer padre y el alelo $T$ del segundo padre.

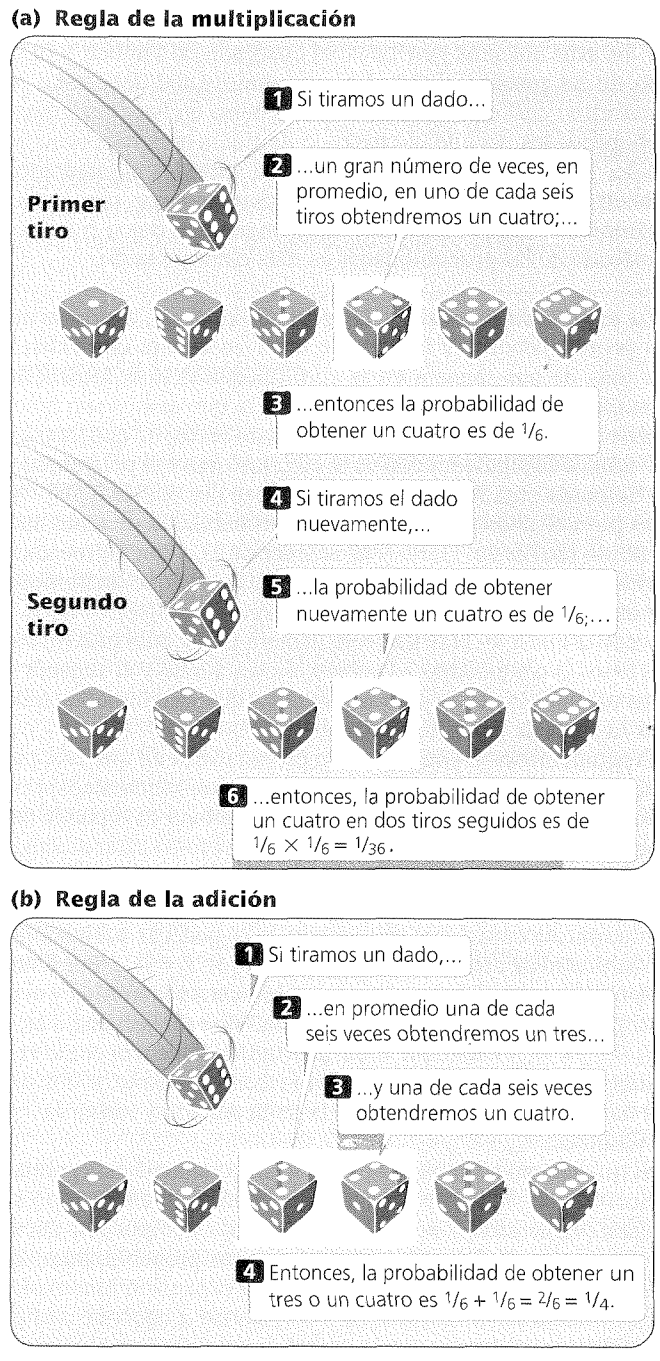



Fig. 3-7. **Las reglas de la multiplicación y de la adición pueden utilizarse para determinar la probabilidad de ciertas combinaciones de eventos.**

Después de determinar las probabilidades de obtener cada tipo de progenie podemos utilizar la regla de la adición para especificar las proporciones fenotípicas resultantes. Debido a la dominancia, una planta alta puede poseer el genotipo $TT$, $Tt$ *o* $tT$; entonces utilizando la regla de la adición podemos calcular la probabilidad de la progenie alta, que será $^1/_4 + {}^1/_4 + {}^1/_4 = {}^3/_4$. Dado que un único genotipo ($tt$) codifica el fenotipo enano, la probabilidad de obtener una progenie enana es de $^1/_4$.

Hasta el momento hemos introducido dos métodos para resolver los cruzamientos genéticos: el cuadrado de Punnett y el método de las probabilidades. En este punto usted debe estar preguntándose cuál es el sentido de molestarse en hacer cálculos de probabilidades, ya que el cuadrado de Punnett es más sencillo y rápido. Para cruzamientos simples monohíbridos el cuadrado de Punnett es más simple y fácil de usar. Sin embargo, para analizar cruzamientos más complicados que involucran dos o más locus, el método de las probabilidades es más claro y rápido.

***La expansión binomial y las probabilidades.*** Cuando se utilizan probabilidades es importante tener en cuenta que existe tal vez más de una manera en la cual pueden ocurrir los eventos. Consideremos una pareja de padres en la que ambos son heterocigóticos para el albinismo, un trastorno recesivo que causa reducción de la pigmentación de la piel, los ojos y el pelo en los seres humanos (**fig. 3-8**). Cuando se aparean dos padres heterocigóticos para el albinismo ($Aa \times Aa$), la probabilidad de tener un hijo albino ($aa$) es un cuarto y la de tener un hijo con pigmentación normal ($AA$ o $Aa$) es tres cuartos. Supongamos que queremos saber cuál es la probabilidad de que esta pareja tenga tres hijos, todos con albinismo. Hay una sola manera por la cual pueden tener tres hijos con albinismo: el primer hijo es albino *y* el segundo hijo es albino *y* el tercer hijo es albino. Aquí simplemente aplicamos la regla de la multiplicación: $^1/_4 \times {}^1/_4 \times {}^1/_4 = {}^1/_{64}$.

Preguntémonos ahora cuál es la probabilidad de que esta pareja tenga un hijo albino y otros dos hijos con pigmentación normal. La situación es más complicada. El primer hijo puede tener albinismo mientras que el segundo y el tercero no estar afectados; la probabilidad para esta secuencia de eventos es $^1/_4 \times {}^3/_4 \times {}^3/_4 = {}^9/_{64}$. Alternativamente, el primero y el tercer hijo pueden tener pigmentación normal y el segundo hijo padecer albinismo; la probabilidad de esta secuencia es: $^1/_4 \times {}^3/_4 \times {}^3/_4 = {}^9/_{64}$. Por último, los primeros dos hijos pueden tener pigmentación normal y el tercero padecer albinismo; la probabilidad de esta secuencia es: $^3/_4 \times {}^3/_4 \times {}^1/_4 = {}^9/_{64}$. Dado que *tanto* la primera secuencia como la segunda o la tercera producen un hijo con albinismo y dos hijos normales podemos aplicar la regla de la adición y sumar las probabilidades: $^9/_{64} + {}^9/_{64} + {}^9/_{64} = {}^{27}/_{64}$.

Si quisiéramos calcular la probabilidad que tiene esta pareja de concebir cinco hijos, de los cuales dos padezcan albinismo y tres tengan pigmentación normal, se torna más complicado deducir las diferentes combinaciones de hijos y sus probabilidades. Esta tarea puede simplificarse si aplicamos la expansión binomial.

El binomio toma la forma $(a + b)^n$, donde $a$ equivale a la probabilidad de un evento, $b$ a la probabilidad del evento alternativo y $n$ al número de veces que ocurre el evento. Para deducir la probabilidad de que dos de cinco hijos tengan albinismo:

$a$ = la probabilidad que tiene un hijo de padecer albinismo = $^1/_4$
$b$ = la probabilidad que tiene un hijo de presentar pigmentación normal = $^3/_4$

El binomio para esta situación es $(a + b)^5$ porque la pareja tiene cinco hijos ($n = 5$). La expansión es:

$$(a + b)^5 = a^5 + 5a^4b + 10a^3b^2 + 10a^2b^3 + 5ab^4 + b^5$$

El primer término de la expansión ($a^5$) equivale a la probabilidad de que los cinco hijos tengan albinismo, dado que $a$ es la probabilidad de tenerlo. El segundo término ($5a^4b$) equivale a la probabilidad de tener cuatro hijos con albinismo y uno con pigmentación normal, el tercer término ($10a^3b^2$) equivale a la probabilidad de tener tres hijos con albinismo y dos con pigmentación normal y así sucesivamente.

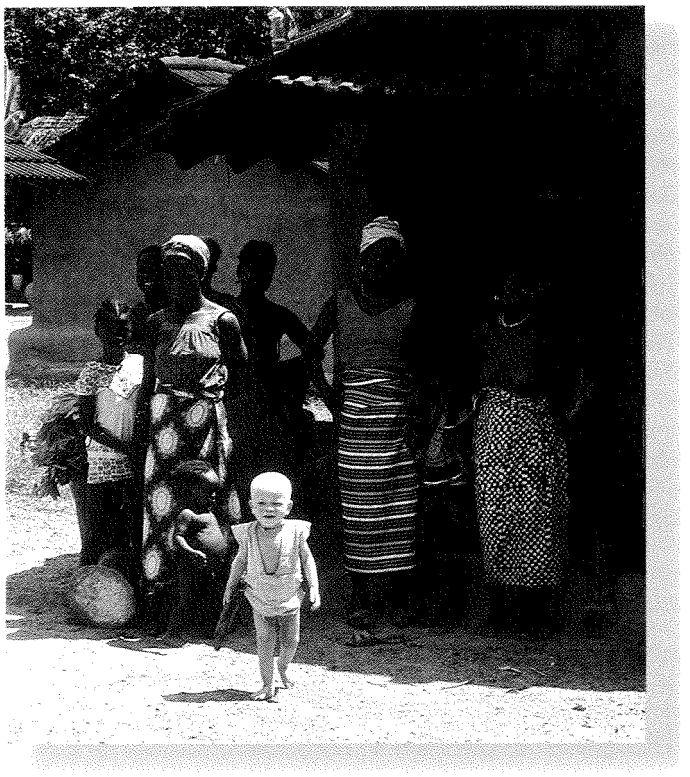


Fig. 3-8. **El albinismo en los seres humanos suele heredarse como una característica recesiva.** (Richard Dranitzke/SS/Photo Researchers.)

Para obtener la probabilidad de cualquier combinación de eventos, insertamos los valores de $a$ y $b$; entonces la probabilidad de tener dos de cinco hijos con albinismo es:

$$10a^2b^3 = 10(^1/_4)^2(^3/_4)^3 = {}^{270}/_{1024} = 0{,}26$$

Utilizando los otros términos de la expansión podemos determinar fácilmente la probabilidad de cualquier combinación deseada de albinismo y pigmentación.

¿Cómo expandimos el binomio en este ejemplo? En general, la expansión de cualquier binomio $(a + b)^n$ consiste en una serie de términos $n + 1$. En el ejemplo anterior con $n = 5$, entonces $n + 1 = 6$ términos: $a^5$, $5a^4b$, $10a^3b^2$, $10a^2b^3$, $5ab^4$ y $b^5$. Para escribir estos términos primero hay que determinar sus exponentes. El exponente de $a$ en el primer término siempre comienza con la potencia del binomio, es decir $n$. En nuestro ejemplo $n = 5$, entonces el primer término es $a^5$. El exponente de $a$ decrece de a uno en cada término sucesivo; entonces el exponente de $a$ es 4 en el segundo término ($a^4$), 3 en el tercer término ($a^3$) y así sucesivamente. El exponente de $b$ es cero en el primer término (sin $b$) y va aumentando de a uno en cada término sucesivo, en nuestro ejemplo aumenta de 0 hasta 5.

El siguiente paso es determinar el coeficiente de cada término. El coeficiente del primer término siempre es 1, por lo tanto en nuestro ejemplo queda $1a^5$, o simplemente $a^5$. El coeficiente del

segundo término es siempre el mismo que la potencia del binomio ($n$), en nuestro ejemplo este valor es 5 y el término queda $5a^4b$. Para obtener el coeficiente del tercer término se debe mirar el término precedente; multiplicar el coeficiente (en nuestro ejemplo es 5) por el exponente de $a$ en ese término (4) y luego dividirlo por el número de término (en este caso es 2, por ser el segundo término). Entonces el coeficiente del tercer término de nuestro ejemplo es $(5 \times 4)/2 = {}^{20}/_{2} = 10$ y el término queda $10a^3b^2$. Se debe seguir el mismo procedimiento para obtener cada término sucesivo.

Otra manera de determinar la probabilidad de una combinación particular de eventos es utilizar la siguiente fórmula:

$$P = \frac{n!}{s!t!}\ a^s b^t$$

donde $P$ equivale a la probabilidad total de un evento $X$ con la probabilidad $a$ de ocurrir $s$ veces y de un evento $Y$ con probabilidad $b$ de ocurrir $t$ veces. Para nuestro ejemplo del albinismo el evento $X$ sería la ocurrencia de un hijo con albinismo (${}^1/_4$) y el evento $Y$ sería la aparición de un hijo con pigmentación normal (${}^3/_4$); $s$ igualaría al número de hijos con albinismo (2) y $t$ al número de hijos con pigmentación normal (3). El símbolo ! se denomina factorial y significa el producto de todos los intermedios desde $n$ hasta 1. En este ejemplo $n = 5$; entonces $n! = 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1$. Aplicando esta fórmula para obtener la probabilidad de dos hijos con albinismo de un total de cinco hijos, obtenemos:

$$P = \frac{5!}{2!3!}\ ({}^1/_4)^2({}^3/_4)^3$$

$$P = \frac{5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1}{2 \times 1 \times 3 \times 2 \times 1}\ ({}^1/_4)^2({}^3/_4)^3 = 0{,}26$$

Este valor es el mismo que el obtenido con la expansión binomial.

## Cruzamiento de prueba

Una herramienta útil para analizar los cruzamientos genéticos es el **cruzamiento de prueba**, en el cual un individuo de genotipo desconocido se cruza con otro de genotipo homocigótico recesivo para el rasgo en cuestión. En la figura 3-6 se ilustra un cruzamiento de prueba (también llamado cruzamiento retrógrado), el cual revela el genotipo del primer individuo.

Suponga que le entregan una planta de arveja alta sin ninguna información sobre sus padres. Dado que el fenotipo alto es un rasgo dominante en la planta de arveja, su planta podría ser tanto homocigótica (*TT*) como heterocigótica (*Tt*), hecho que no sería posible distinguir. Se podría determinar su genotipo a partir de un cruzamiento de prueba. Si la planta fuese homocigótica (*TT*), el cruzamiento de prueba producirá toda la progenie alta ($TT \times tt \rightarrow$ todos *Tt*); si fuese de genotipo heterocigótico (*Tt*), el cruzamiento de prueba producirá la mitad de la progenie alta y la otra mitad enana ($Tt \times tt \rightarrow {}^1/_2\ Tt$ y ${}^1/_2\ tt$). Cuando se realiza un cruzamiento de prueba, cualquier alelo recesivo en el genotipo desconocido se expresará en la progenie porque será apareado con un alelo recesivo del padre homocigótico recesivo.

### CONCEPTOS CLAVE

La expansión binomial puede utilizarse para determinar la probabilidad de una serie de eventos en particular. Un cruzamiento de prueba es un cruzamiento entre un individuo de genotipo desconocido y otro con genotipo homocigótico recesivo. El resultado del cruzamiento de prueba puede revelar el genotipo desconocido.

## Dominancia incompleta

Las siete características que Mendel eligió para estudiar extensamente en las plantas de arveja mostraban dominancia, pero observó que no todas las características tenían rasgos que exhibían dominancia. Llevó a cabo algunos cruzamientos relacionados con el tiempo que tardaban las plantas de arveja en florecer. Cuando cruzó dos variedades homocigóticas que diferían en su tiempo de floración en un promedio de 20 días, el tiempo que demoraron en florecer las $F_1$ fue intermedio entre los tiempos de floración de ambos padres. Cuando el heterocigoto presenta un fenotipo intermedio entre los dos homocigotos se dice que ese rasgo muestra **dominancia incompleta**.

El color del fruto de la planta de berenjena también exhibe dominancia incompleta. Cuando una planta homocigótica que produce frutos de color púrpura (*PP*) se cruza con una planta homocigótica que produce frutos blancos (*pp*) toda la progenie $F_1$ heterocigótica (*Pp*) produce frutos violáceos (**fig. 3-9a**). Cuando las plantas $F_1$ se cruzan entre sí, la progenie $F_2$ produce ${}^1/_4$ de frutos color púrpura (*PP*), ${}^1/_2$ de frutos violáceos (*Pp*) y ${}^1/_4$ de frutos blancos (*pp*), como se muestra en la **figura 3-9b**. Esta relación 1:2:1 es diferente de la relación 3:1 que se esperaría observar si el color del fruto de la berenjena exhibiera dominancia completa. Cuando un rasgo muestra dominancia incompleta las relaciones genotípicas y fenotípicas de la descendencia son *iguales*, porque cada genotipo tiene su propio fenotipo. Es imposible obtener plantas de berenjena puras para el fruto violáceo porque todas las plantas con frutos de este color son heterocigóticas.

Otro ejemplo de dominancia incompleta es el color de las plumas de los pollos. Un cruzamiento entre un pollo homocigótico negro y un pollo homocigótico blanco produce una $F_1$ de pollos grises. Si estos $F_1$ grises son cruzados entre sí, producen pollos $F_2$ en la relación 1 negro:2 grises:1 blanco. En los caballos, las manchas de leopardo en el pelaje blanco presentan dominancia incompleta sobre el pelaje blanco sin manchas. Los caballos *LL* son blancos con muchas manchas oscuras, los heterocigotos *Ll* tienen menos manchas y los homocigotos *ll* son completamente blancos, sin manchas (**fig. 3-10**). En el capítulo 5 se analizan con mayor profundidad el concepto de dominancia y algunas de sus variantes.

### CONCEPTOS CLAVE

La dominancia incompleta aparece cuando el individuo heterocigótico presenta un fenotipo intermedio entre los dos fenotipos homocigóticos. Cuando un rasgo exhibe dominancia incompleta, el cruzamiento entre dos heterocigotos produce en la progenie las proporciones fenotípicas de 1:2:1.

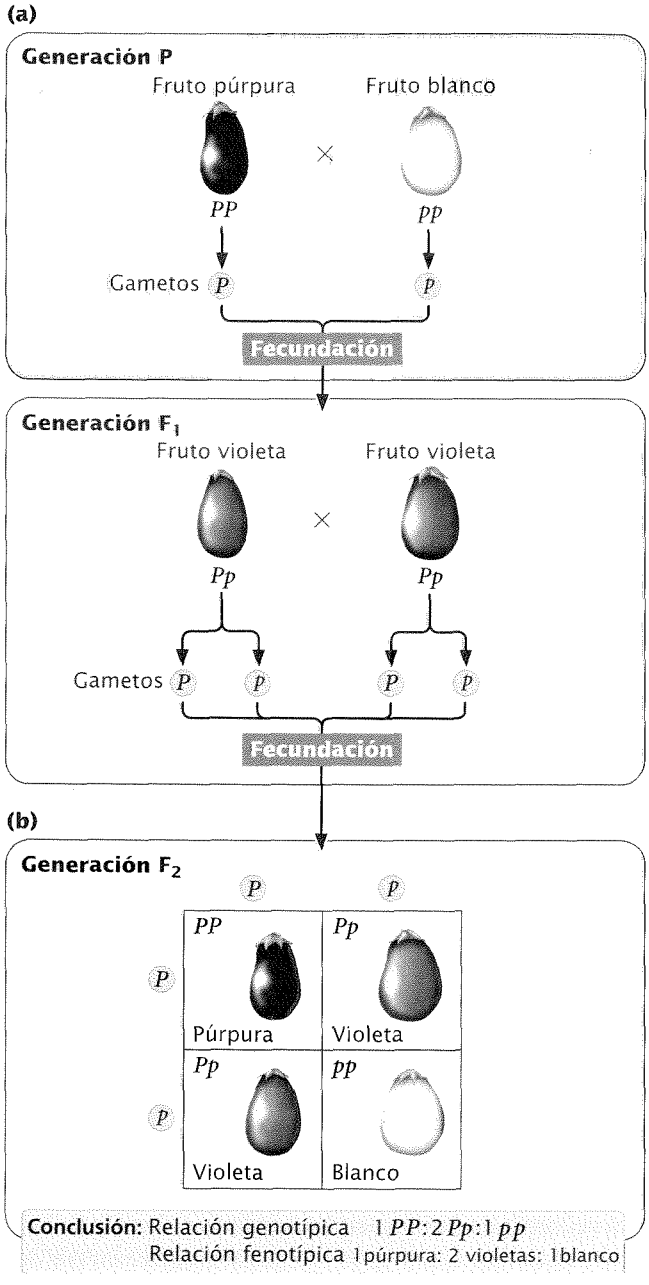



Fig. 3-9. **El color del fruto en la planta de berenjena se hereda como un rasgo de dominancia incompleta.**

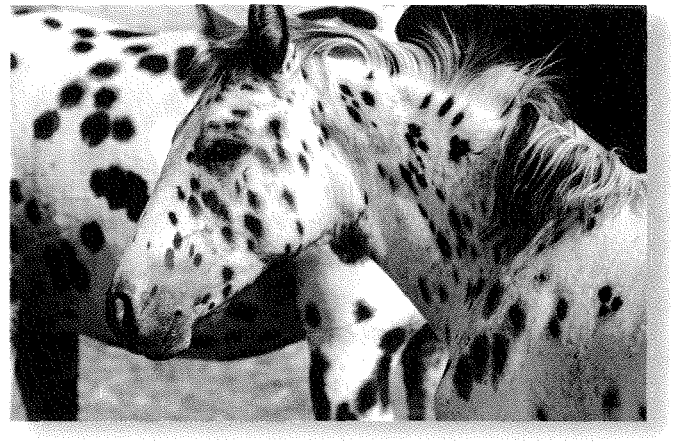


Fig. 3-10. **El pelaje de los caballos con manchas de leopardo exhibe dominancia incompleta.** (PhotoDisc.)

## Símbolos genéticos

Como ya hemos visto, los cruzamientos genéticos suelen representarse con símbolos para designar los diferentes alelos. Tradicionalmente se utilizan las letras minúsculas para designar los alelos recesivos y las mayúsculas para los alelos dominantes. Para un mismo alelo pueden utilizarse dos o más letras: el alelo recesivo que da forma de corazón a las hojas del pepino se designa como *hl* y el alelo recesivo que da forma anormal a la cabeza del espermatozoide del ratón se designa *azh*.

El alelo más común para una característica (denominado **silvestre** o ***wild type***, porque es el más frecuente en la naturaleza) suele simbolizarse con una o más letras y un signo positivo (+). Las letras elegidas se basan en el fenotipo mutante (atípico). Por ejemplo, el alelo mutante que produce ojos amarillos en la mosca de la fruta oriental se representa como *ye* (por *yellow*, que significa amarillo en inglés), en tanto que el alelo para el color de ojos silvestre se representa como $ye^+$. En otra manera de distinguir los alelos, si el fenotipo mutante es recesivo, la primera letra es minúscula y si el fenotipo mutante es dominante, es mayúscula: por ejemplo, la hojuela angosta (*ln*) de la soja es recesiva en relación con la hojuela ancha (*Ln*). Algunas veces, en el alelo silvestre no se colocan las letras y solo se utiliza el signo positivo (+). En algunos casos se utilizan superíndices o subíndices para distinguir entre los genes: $Lfr_1$ y $Lfr_2$ representan dos alelos dominantes en diferentes locus, que producen hojas de márgenes lacerados en la planta de amapola; $El^R$ representa un alelo que restringe el largo de las orejas en las cabras.

Para distinguir los alelos presentes en un genotipo individual se puede utilizar una barra oblicua. El genotipo de una cabra heterocigótica para orejas pequeñas puede escribirse como $El^+/El^R$, o simplemente $+/El^R$. Si se escriben los genotipos correspondientes a más de un locus se los puede separar con un espacio. Una cabra heterocigótica para un par de alelos que producen orejas pequeñas y heterocigótica para otro par de alelos que producen bocio puede designarse como $El^+/El^R$ *G/g* (del inglés *goiter*, bocio).

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Proporciones en los cruzamientos simples

Ahora que hemos tenido alguna experiencia con los cruzamientos genéticos podemos revisar las proporciones en que aparece la progenie de los cruzamientos simples, en los cuales se tiene en cuenta un único locus. Comprender estas proporciones y los genotipos parentales que las producen nos permitirá analizar cruzamientos simples rápidamente, sin necesidad de realizar un cuadrado de Punnett. Luego utilizaremos estas proporciones para trabajar en cruzamientos más complejos que involucran varios loci.

Solo hay que entender cuatro proporciones fenotípicas (cuadro 3-2). La proporción 3:1 surge del cruzamiento genético simple de ambos padres heterocigóticos para un rasgo dominante (*Aa* × *Aa*). La segunda proporción fenotípica es 1:2:1, que aparece en la

**Cuadro 3-2** Proporciones fenotípicas para los cruzamientos genéticos simples (cruzamientos para un solo locus)

| Proporción | Genotipos parentales | Genotipos de la progenie | Tipo de dominancia |
|---|---|---|---|
| 3:1 | $Aa \times Aa$ | $^3/_4$ A_: $^1/_4$ *aa* | Dominancia |
| 1:2:1 | $Aa \times Aa$ | $^1/_4$ *AA*: $^1/_2$ *Aa*: $^1/_4$ *aa* | Dominancia incompleta |
| 1:1 | $Aa \times aa$ | $^1/_2$ *Aa*: $^1/_2$ *aa* | Dominancia o dominancia incompleta |
| | $Aa \times AA$ | $^1/_2$ *Aa*: $^1/_2$ *AA* | Dominancia incompleta |
| Progenie uniforme | $AA \times AA$ | Todos *AA* | Dominancia o dominancia incompleta |
| | $Aa \times aa$ | Todos *aa* | Dominancia o dominancia incompleta |
| | $AA \times aa$ | Todos *Aa* | Dominancia o dominancia incompleta |
| | $AA \times Aa$ | Todos A_ | Dominancia |

Nota: una línea en el genotipo, como en A_, indica que cualquiera de los alelos es posible.

progenie resultante del cruzamiento de dos padres heterocigóticos para una característica que exhibe dominancia incompleta ($Aa \times Aa$). La tercera proporción fenotípica es 1:1, resultante del apareamiento de un padre homocigótico con un padre heterocigótico. Si la característica exhibe dominancia, para producir una proporción de 1:1 el padre homocigótico de este cruzamiento debe portar los dos alelos recesivos ($Aa \times aa$), porque el cruzamiento de un padre homocigótico dominante y otro heterocigótico ($AA \times Aa$) produciría toda la progenie con el rasgo dominante. Para una característica con dominancia incompleta, la proporción fenotípica 1:1 resulta del cruzamiento de un heterocigótico con cualquier homocigótico ($Aa \times aa$, o $Aa \times AA$).

La cuarta proporción fenotípica no es realmente una proporción, ya que toda la progenie presenta el mismo fenotipo. Varias combinaciones parentales producen este resultado (cuadro 3-2). Un cruzamiento entre dos padres homocigóticos, ya sean idénticos ($AA \times AA$ o $aa \times aa$) o diferentes ($AA \times aa$), producirá siempre una progenie con fenotipos iguales entre todos los individuos. Una progenie con fenotipo igual también puede resultar de un cruzamiento de un padre homocigótico dominante y un padre heterocigótico ($AA \times Aa$).

Si nos interesan las proporciones genotípicas en lugar de las fenotípicas, solo hay tres resultados para recordar (cuadro 3-3): la proporción 1:2:1, producida por un cruzamiento entre dos heterocigotos; la proporción 1:1 producida por un cruzamiento entre un homocigoto y un heterocigoto; y la progenie uniforme producida por el cruzamiento entre dos homocigotos. Estas simples proporciones genotípicas y fenotípicas, y los genotipos parentales que las producen nos proveen la clave para comprender los cruzamientos de un único locus y de loci múltiples, como se verá en la próxima sección.

# Cruzamientos de loci múltiples

Ahora extenderemos el principio de segregación de Mendel a los cruzamientos más complejos de alelos en loci múltiples. La comprensión de la naturaleza de estos cruzamientos requerirá un principio adicional: el de la distribución independiente.

## Cruzamientos dihíbridos

Además de sus trabajos en cruzamientos monohíbridos, Mendel se dedicó a cruzar variedades que diferían en dos características (**cruzamientos dihíbridos**). Por ejemplo, tenía una variedad de arvejas homocigóticas que producía semillas redondas y con el endospermo amarillo y otra variedad homocigótica que producía semillas rugosas y con el endospermo verde. Cuando cruzó las dos variedades, toda la progenie $F_1$ poseía semillas redondas y con el endospermo amarillo. Luego autofecundó la $F_1$ y obtuvo la siguiente progenie $F_2$: 315 semillas redondas y amarillas; 101 semillas rugosas y amarillas; 108 semillas redondas y verdes, y 32 semillas rugosas y verdes. Reconoció que estos rasgos aparecían en una proporción aproximada de 9:3:3:1; es decir que $^9/_{16}$ de la progenie eran redondas y amarillas, $^3/_{16}$ eran redondas y verdes, $^3/_{16}$ eran rugosas y amarillas y $^1/_{16}$ eran rugosas y verdes.

**Cuadro 3-3** Proporciones genotípicas para los cruzamientos genéticos simples (cruzamientos para un solo locus)

| Proporción | Genotipos parentales | Genotipos de la progenie |
|---|---|---|
| 1:2:1 | $Aa \times Aa$ | $^1/_4$ *AA*: $^1/_2$ *Aa*: $^1/_4$ *aa* |
| 1:1 | $Aa \times aa$ | $^1/_2$ *Aa*: $^1/_2$ *aa* |
| | $Aa \times AA$ | $^1/_2$ *Aa*: $^1/_2$ *AA* |
| Progenie uniforme | $AA \times AA$ | Todos *AA* |
| | $aa \times aa$ | Todos *aa* |
| | $AA \times aa$ | Todos *Aa* |

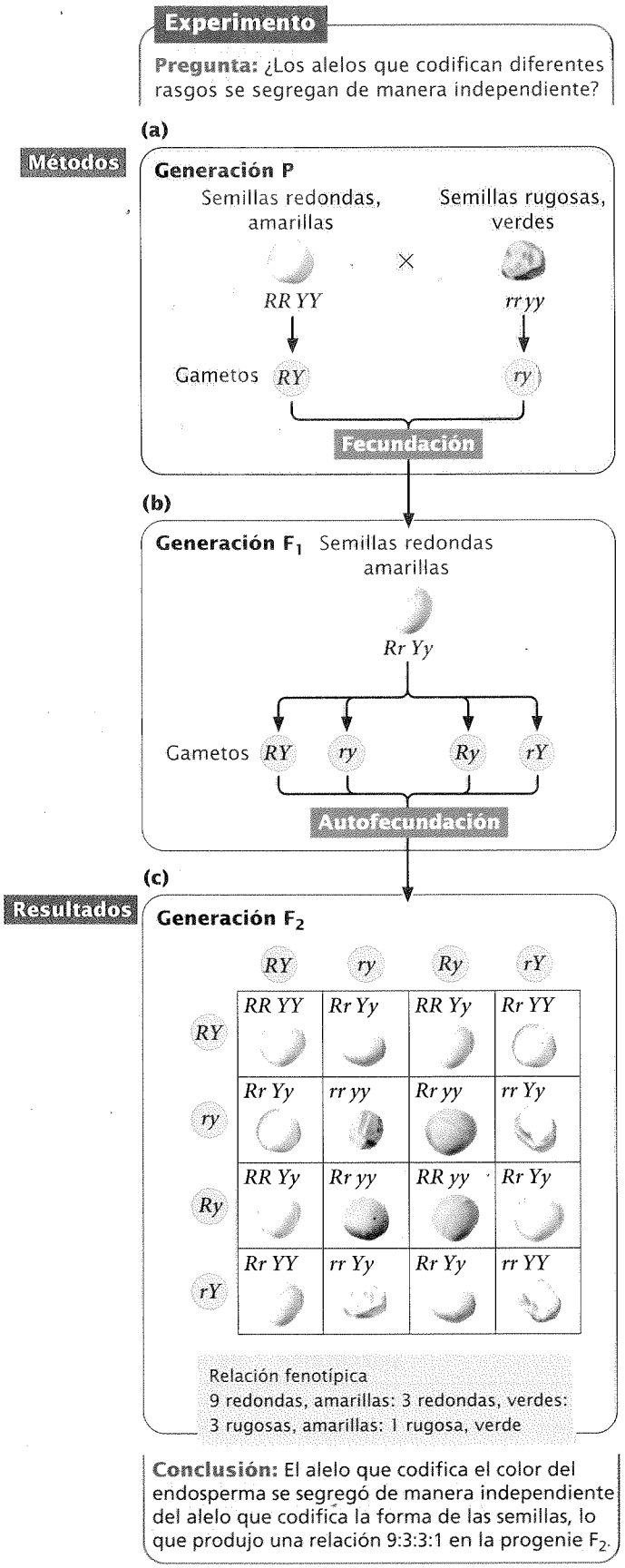



Fig. 3-11. **Los cruzamientos dihíbridos de Mendel revelaron el principio de la distribución independiente.**

## Principio de la distribución independiente

Mendel llevó a cabo un número de cruzamientos dihíbridos para pares de características y siempre obtuvo una proporción de 9:3:3:1 en la $F_2$. Esta proporción tiene un perfecto sentido con respecto a la segregación y la dominancia si le agregamos un tercer principio que reconoció en sus cruzamientos dihíbridos: el **principio de la distribución independiente** (la segunda ley de Mendel). Este principio establece que los alelos que se encuentran en loci diferentes se separan en forma independiente uno de otro.

Un error frecuente es suponer que el principio de segregación y el de distribución independiente se refieren a dos procesos diferentes. El principio de la distribución independiente es en realidad una extensión del principio de segregación. El principio de segregación establece que los dos alelos de un locus se separan al formarse los gametos; el principio de la distribución independiente establece que cuando esos dos alelos se separan, su separación es independiente de la separación de los alelos ubicados en *otros* loci.

Veamos ahora cómo el principio de la distribución independiente explica los resultados que obtuvo Mendel en sus cruzamientos dihíbridos. Cada planta posee dos alelos que codifican cada característica, de manera que las plantas parentales deberían portar los genotipos *RR YY* y *rr yy* (**fig. 3-11a**). El principio de segregación indica que los alelos de cada locus se separan y que un alelo de cada locus pasa a cada gameto. Los gametos producidos por la planta de semillas redondas y amarillas contendrán entonces los alelos *RY*, en tanto que los gametos provenientes de la planta parental de semillas rugosas y verdes contendrán los alelos *ry*. Al unirse estos dos tipos de gametos se produce una $F_1$ en que todos los individuos poseen genotipo *Rr Yy*. Dado que el redondo es dominante sobre el rugoso y el amarillo es dominante sobre el verde, el fenotipo de toda la $F_1$ será redondo y amarillo.

Cuando Mendel autofecundó las plantas de la $F_1$ para producir la $F_2$, se separaron los alelos de cada locus dirigiéndose un alelo hacia cada gameto. Aquí es donde cobra relevancia el principio de la distribución independiente. Cada par de alelos puede separarse de dos maneras: 1) *R* se separa junto con *Y* y *r* se separa junto con *y* dando lugar a los gametos *RY* y *ry*; o 2) *R* se separa junto con *y* y *r* se separa junto con *Y* dando lugar a los gametos *Ry* y *rY*. El principio de la distribución independiente dice que los alelos de cada locus se separan en forma independiente; es decir que ambos tipos de separación pueden ocurrir igualmente y los cuatro tipos de gametos (*RY, ry, Ry, rY*) pueden ser producidos en proporciones equivalentes (**fig. 3-11b**). Cuando estos cuatro tipos de gametos se combinan para producir la generación $F_2$, la progenie queda constituida por $^9/_{16}$ semillas redondas y amarillas; $^3/_{16}$ rugosas y amarillas; $^3/_{16}$ redondas y verdes, y $^1/_{16}$ rugosas y verdes, lo cual resulta en las proporciones fenotípicas de 9:3:3:1 (**fig. 3-11c**).

## Relación entre el principio de la distribución independiente y la meiosis

Una peculiaridad importante del principio de la distribución independiente es que se aplica a las características codificadas en loci ubicados en cromosomas diferentes porque, al igual que el principio de segregación, se basa por completo en el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis. En la anafase I de la meiosis, cada par de cromosomas homólogos se separa inde-

pendientemente de los otros pares (véase fig. 2-19); entonces los genes ubicados en diferentes pares de cromosomas homólogos se distribuirán de manera independiente. Los genes que se localizan en el mismo cromosoma viajarán juntos durante la anafase I y llegarán al mismo destino, dentro del mismo gameto (a menos que ocurra el entrecruzamiento). De esta manera, los genes ubicados en el mismo cromosoma no se distribuyen de manera independiente (a menos que estén ubicados lo suficientemente alejados como para que ocurra el entrecruzamiento en cada división meiótica, como se verá en el capítulo 7).

## CONCEPTOS CLAVE

El principio de la distribución independiente establece que los genes que codifican diferentes características se separan independientemente uno de otros cuando se forman los gametos, debido a la separación independiente de los cromosomas homólogos durante la meiosis. Sin embargo, los genes localizados en zonas cercanas dentro del mismo cromosoma no se separan de manera independiente.

## Aplicación de las probabilidades y del diagrama ramificado a los cruzamientos dihíbridos

Cuando los genes de los dos loci se separan independientemente, los cruzamientos dihíbridos pueden analizarse como dos cruzamientos monohíbridos. Examinaremos los cruzamientos dihíbridos de Mendel (*Rr Yy* × *Rr Yy*) considerando por separado cada característica (**fig. 3-12a**). Si consideramos solo la forma de las semillas, el cruzamiento sería *Rr* × *Rr*, lo cual daría en una proporción fenotípica de 3:1 ($^3/_4$ de semillas redondas y $^1/_4$ de semillas rugosas, véase cuadro 3-2). Luego consideremos la otra característica, el color del endospermo. El cruzamiento sería entonces *Yy* × *Yy*, lo cual produciría una proporción fenotípica de 3:1 ($^3/_4$ de semillas amarillas y $^1/_4$ de semillas verdes en la progenie).

Ahora podemos combinar las proporciones de estos cruzamientos monohíbridos mediante la regla de la multiplicación para obtener la proporción de la progenie esperada con las diferentes combinaciones de forma y color de las semillas. La proporción de progenie con semillas redondas y amarillas es: $^3/_4$ (la probabilidad de semilla redonda) × $^3/_4$ (la probabilidad de semilla amarilla) = $^9/_{16}$. La proporción de progenie con semillas redondas y verdes es de $^3/_4 \times {}^1/_4 = {}^3/_{16}$; la proporción de progenie con semillas rugosas y amarillas es de $^1/_4 \times {}^3/_4 = {}^3/_{16}$; y la proporción de progenie con semillas rugosas y verdes es de $^1/_4 \times {}^1/_4 = 1/_{16}$.

Los diagramas ramificados constituyen un método conveniente para organizar todas las combinaciones de características (**fig. 3-12b**). En la primera columna, se enumeran las proporciones de los fenotipos para una característica (en este ejemplo es $^3/_4$ redonda y $^1/_4$ rugosa). En la segunda columna, se enumeran las proporciones de los fenotipos para la segunda característica ($^3/_4$ amarilla y $^1/_4$ verde), a continuación de cada uno de los fenotipos de la primera columna: colocar $^3/_4$ amarilla y $^1/_4$ verde al lado del fenotipo redonda y nuevamente al lado del fenotipo rugosa. Luego se dibujan líneas entre los fenotipos de la primera columna y cada uno de los fenotipos de la segunda columna. Ahora se debe seguir el trazado de cada una de las ramas del diagrama, multiplicando las probabilidades de cada rasgo a lo largo de esa rama. Una rama conduce de redondo a amarillo, lo que produce una progenie de semillas redondas y amarillas. Otra rama conduce de redondo a verde, dando por resultado una progenie redonda y verde, y así sucesivamente. La probabilidad de obtener una progenie con determinada combinación de rasgos se calcula utilizando la regla de la multiplicación: la probabilidad de obtener semillas redondas ($^3/_4$) y amarillas ($^3/_4$) es de $^3/_4 \times {}^3/_4 = {}^9/_{16}$. La ventaja del diagrama ramificado reside en que permite tener en cuenta todas las posibles combinaciones de los rasgos que pueden aparecer en la progenie. Puede utilizarse para determinar las proporciones genotípicas y fenotípicas de cualquier número de características.

Para los cruzamientos que involucran loci múltiples es mucho más rápido utilizar las probabilidades que el cuadrado de Punnett. Las proporciones genotípicas y fenotípicas pueden calcular-

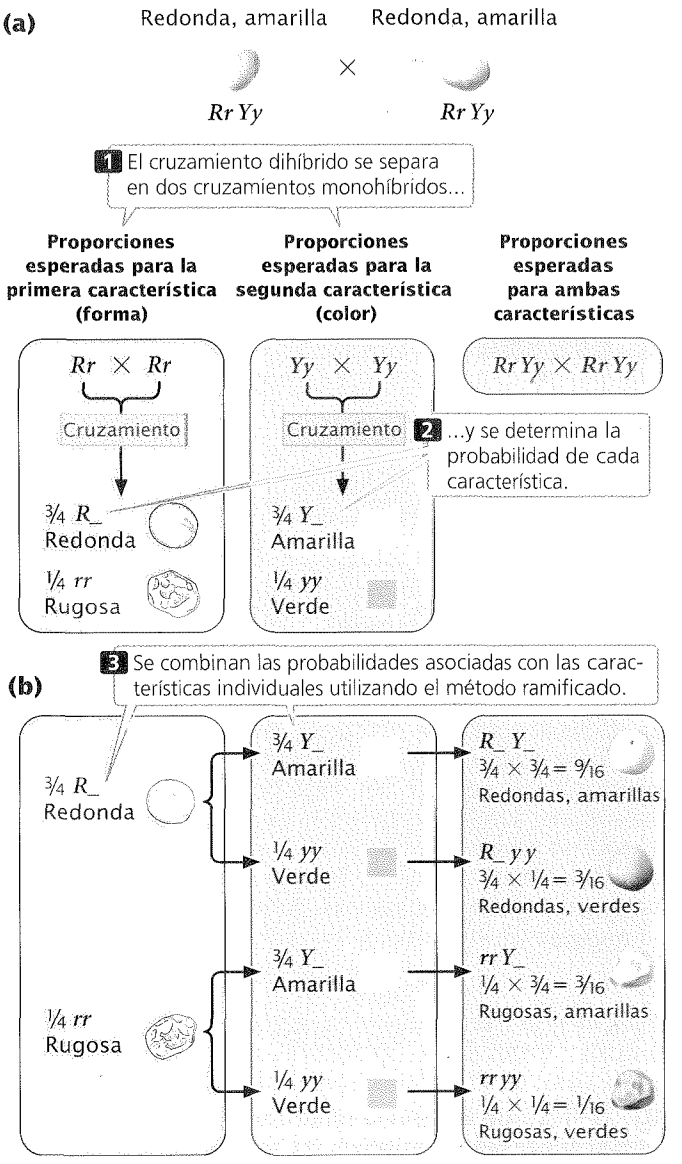



Fig. 3-12. **Para determinar los fenotipos y las proporciones esperadas en la descendencia de un cruzamiento dihíbrido (*Rr Yy* × *Rr Yy*) puede utilizarse un diagrama ramificado.**

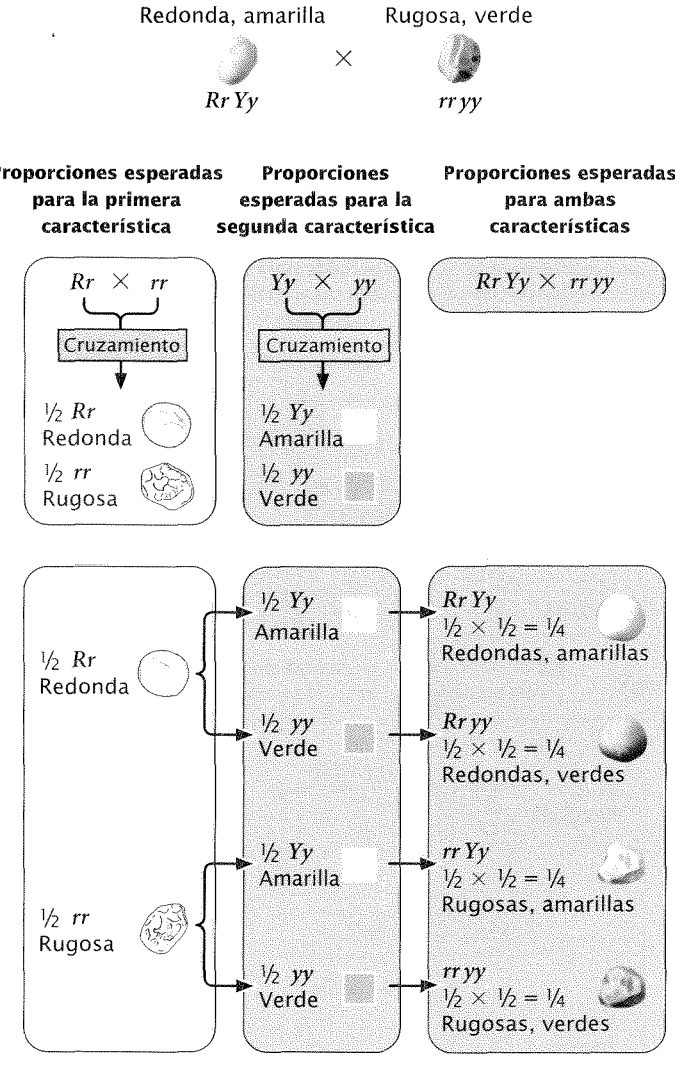



Fig. 3-13. **Un diagrama ramificado puede utilizarse para determinar los fenotipos y las proporciones esperadas en la descendencia de un cruzamiento dihíbrido de prueba (*Rr Yy* × *rr yy*).**

se rápidamente combinando, mediante la regla de la multiplicación, las proporciones simples de los cuadros 3-2 y 3-3. El método de las probabilidades es muy eficiente si necesitamos calcular la probabilidad de ocurrencia de un fenotipo o genotipo *en particular* dentro de la progenie de un cruzamiento. Supongamos que necesitamos conocer la probabilidad de obtener el genotipo *Rr yy* en la $F_2$ del cruzamiento dihíbrido de la figura 3-11. La probabilidad de obtener el genotipo *Rr* en un cruzamiento *Rr* × *Rr* es de $^1/_2$ y la de obtener el genotipo *yy* en un cruzamiento *Yy* × *Yy* es de $^1/_4$ (véase cuadro 3-3). Aplicando la regla de la multiplicación, calculamos que la probabilidad de obtener el genotipo *Rr yy* es de $^1/_2 \times {}^1/_4 = {}^1/_8$.

Para ilustrar la ventaja del método de las probabilidades, consideremos el cruzamiento *Aa Bb cc Dd Ee* × *Aa Bb Cc dd Ee*. Supongamos que queremos calcular la probabilidad de obtener una descendencia con el genotipo *aa bb cc dd ee*. Si utilizáramos el cuadrado de Punnett para calcular esta probabilidad estaríamos trabajando durante meses hasta encontrar la solución. Sin embargo, podemos obtenerla rápidamente si dividimos este cruzamiento en una serie de cruzamientos de locus simple:

| Cruzamiento | Genotipo de la progenie | Probabilidad |
|---|---|---|
| *Aa* × *Aa* | *aa* | $^1/_4$ |
| *Bb* × *Bb* | *bb* | $^1/_4$ |
| *cc* × *Cc* | *cc* | $^1/_2$ |
| *Dd* × *dd* | *dd* | $^1/_2$ |
| *Ee* × *Ee* | *ee* | $^1/_4$ |

La probabilidad de que un descendiente de este cruzamiento tenga un genotipo *aa bb cc dd ee* puede ahora calcularse con facilidad utilizando la regla de la multiplicación: $^1/_4 \times {}^1/_4 \times {}^1/_2 \times {}^1/_2 \times {}^1/_4 = {}^1/_{256}$. Este cálculo presume que los genes de los cinco loci se distribuyen de manera independiente.

## CONCEPTOS CLAVE

Un cruzamiento que incluye varias características puede analizarse dividiéndolo en varios cruzamientos de locus único y utilizando la regla de la multiplicación para determinar las proporciones de cada combinación de características (siempre que los genes se distribuyan de manera independiente).

## Cruzamiento dihíbrido de prueba

Vamos a practicar el uso del diagrama ramificado para determinar los tipos y proporciones fenotípicas en un cruzamiento dihíbrido de prueba, entre las plantas $F_1$ de semillas redondas y amarillas (*Rr Yy*) que Mendel obtuvo de sus cruzamientos dihíbridos y las plantas de semillas rugosas y verdes (*rr yy*) (**fig. 3-13**). Dividiremos el cruzamiento en varios cruzamientos de locus único. El cruzamiento *Rr* × *rr* produce $^1/_2$ de la progenie redonda (*Rr*) y $^1/_2$ de la progenie rugosa (*rr*). El cruzamiento *Yy* × *yy* produce $^1/_2$ de la progenie amarilla (*Yy*) y $^1/_2$ de la progenie verde (*yy*). Utilizando la regla de la multiplicación, encontramos que la proporción de progenie redonda y amarilla será de $^1/_2$ (la probabilidad de redonda) × $^1/_2$ (la probabilidad de amarilla) = $^1/_4$. En la descendencia aparecerán cuatro combinaciones de rasgos con las siguientes proporciones: $^1/_4$ de *RrYy*, redondas y amarillas; $^1/_4$ de *Rr yy*, redondas y verdes; $^1/_4$ de *rr Yy*, rugosas y amarillas; y $^1/_4$ de *rr yy*, rugosas y verdes.

## Problema

Los principios de la segregación y de la distribución independiente son importantes no solo porque explican cómo funciona la herencia, sino porque también proveen los medios para predecir el resultado de los cruzamientos genéticos. Esta capacidad predictiva ha hecho de la genética una herramienta poderosa en la agricultura y en otros campos, y la posibilidad de aplicar estos principios es importante para todos los estudiantes de genética. La práctica es esencial; ninguna lectura ni memorización pueden

sustituir la experiencia que se adquiere buscando las soluciones a los problemas específicos de genética.

Los estudiantes pueden tener algunas dificultades cuando no están seguros por dónde comenzar o cómo organizar el problema y planear la solución. En genética cada problema es diferente, por lo tanto no hay una serie de pasos comunes que puedan aplicarse a todos. Es necesario utilizar la lógica y el sentido común para analizar el problema y llegar a la solución. Sin embargo, algunos pasos pueden facilitar el proceso; resolver el problema siguiente servirá como ilustración.

En los ratones, el pelaje de color negro (*B*) es dominante respecto del color marrón (*b*) y un patrón liso (*S*) es dominante respecto del moteado blanco (*s*). Tanto el color como el patrón de moteado están controlados por genes que se distribuyen en forma independiente. Se cruza un ratón negro moteado con uno marrón liso, ambos homocigotos. Todos los ratones de la $F_1$ son negros y lisos. Luego se realiza un cruzamiento de prueba mediante el apareamiento de los ratones de la $F_1$ con ratones marrones moteados.

**a.** Describa los genotipos de los padres y los ratones de la $F_1$.
**b.** Describa los genotipos y fenotipos, junto con sus proporciones, que se esperan de la progenie del cruzamiento de prueba.

### • Solución

**Paso 1. Determine las preguntas para ser respondidas.** ¿Cuál es la pregunta o las preguntas que se formulan en este problema? ¿Se está preguntando acerca de los genotipos, las proporciones genotípicas o las proporciones fenotípicas? Este problema le pide que describa los *genotipos* de los padres y de la $F_1$, los *genotipos* y *fenotipos esperados* de la progenie del cruzamiento de prueba y sus *proporciones esperadas*.

**Paso 2. Anote la información básica que da el problema.** Este problema provee información importante acerca de las relaciones de dominancia de las características y de los ratones que están siendo cruzados. El negro es dominante respecto del marrón y el patrón liso es dominante respecto del moteado blanco. Además, los genes codificantes para estas dos características se distribuyen de manera independiente. Aquí se dan los símbolos para los diferentes alelos (*B* para el negro, *b* para el marrón, *S* para el liso y *s* para el moteado). Si no estuvieran, habría que elegirlos. Es útil registrarlos al comienzo de la solución:

| | |
|---|---|
| *B*—negro | *S*—liso |
| *b*—marrón | *s*—moteado blanco |

Luego, escriba los cruzamientos que se plantean en el problema.

| | | | |
|---|---|---|---|
| P | homocigoto negro, moteado | × | homocigoto marrón, liso |
| | ↓ | | |
| $F_1$ | negro, liso | | |

Cruzamiento de prueba: negro, liso × marrón, moteado

**Paso 3. Anote cualquier información genética que pueda determinarse a partir de los fenotipos aislados.** Por los fenotipos y conociendo que son homocigóticos, usted sabe que los ratones de la generación P deben ser *BB ss* y *bb SS*. Los ratones de la F1 son negros y lisos, ambos rasgos dominantes, y por lo tanto deben poseer por lo menos un alelo negro (*B*) y un alelo liso (*S*). Hasta este momento usted no puede estar seguro acerca de los otros alelos, entonces represente los genotipos de la F1 como *B? S?* Los ratones marrones moteados en el cruzamiento de prueba deben ser *bb ss*, porque tanto el color marrón como el patrón moteado son rasgos recesivos que solo se expresarán si se presentan dos alelos recesivos. Registre estos genotipos en los cruzamientos que ha escrito en el paso 2:

| | | | |
|---|---|---|---|
| P | homocigoto negro, moteado *BBss* | × | homocigoto marrón, liso *bb SS* |
| | ↓ | | |
| $F_1$ | negro, liso *B? S?* | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Cruzamiento de prueba | negro, liso | × | marrón, moteado |
| | *B? S?* | × | *bb ss* |

**Paso 4. Fragmente el problema en partes más pequeñas.** Primero, determine el genotipo de la $F_1$. Luego de determinar este genotipo, puede predecir los resultados del cruzamiento de prueba y determinar los genotipos y los fenotipos de la progenie del cruzamiento. En segundo lugar, debido a que este cruzamiento involucra a dos loci que se distribuyen en forma independiente, sería conveniente desglosarlo en dos cruzamientos de locus único: uno para el color del pelaje y otro para el patrón de moteado del color. Tercero, utilice un diagrama ramificado para determinar la proporción de la progenie del cruzamiento de prueba con diferentes combinaciones de los dos rasgos.

**Paso 5. Trabaje en las diferentes partes del problema.** Comience determinando el genotipo de la progenie $F_1$. La primera ley de Mendel indica que los dos alelos de un locus se separan y cada uno va hacia otro gameto. Por eso, los gametos producidos por el padre negro y moteado contienen los alelos *Bs* y los producidos por el padre marrón liso contienen los *bS*, los cuales se combinan para producir la progenie $F_1$ con el fenotipo *BbSs*:

| | | | |
|---|---|---|---|
| P | homocigoto negro, moteado *BB ss* | × | homocigoto marrón, moteado *bb ss* |
| | ↓ | | ↓ |
| Gametos | (*Bs*) | | (*bs*) |
| | ↘ | | ↙ |
| $F_1$ | *Bb Ss* | | |

Utilice el genotipo de la $F_1$ para trabajar con el cruzamiento de prueba (*Bb Ss* × *bb ss*) disgregándolo en dos cruzamientos de locus únicos. Primero considere el cruzamiento para el color del pelaje: *Bb* × *bb*. Cualquier cruzamiento entre un heterocigoto y un genotipo homocigótico recesivo produce una progenie con una relación fenotípica 1:1 (véase cuadro 3-2):

$$Bb \times bb$$
$$\downarrow$$
$$^1/_2\ Bb \text{ negro}$$
$$^1/_2\ bb \text{ marrón}$$

Luego realice el cruzamiento para el patrón de moteado: $Ss \times ss$. Este cruzamiento también es entre un heterocigoto y un genotipo homocigótico recesivo y producirá una progenie $^1/_2$ lisa (*Ss*) y $^1/_2$ moteada (*ss*) (véase cuadro 3-2).

$$Ss \times ss$$
$$\downarrow$$
$$^1/_2\ Ss \text{ liso}$$
$$^1/_2\ ss \text{ moteado}$$

Por último, determine las proporciones de la progenie con combinaciones de estas características utilizando el diagrama ramificado.

$^1/_2$ *Bb* negro
- $^1/_2$ *Ss* liso → *Bb Ss* negro, liso; $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$
- $^1/_2$ *ss* moteado → *Bb ss* negro, moteado; $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$

$^1/_2$ *bb* marrón
- $^1/_2$ *Ss* liso → *bb Ss* marrón, liso; $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$
- $^1/_2$ ss moteado → *bb ss* marrón, moteado; $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$

**Paso 6. Verifique el trabajo.** Como último paso, relea el problema, controlando para ver si sus respuestas son congruentes con la información provista. Usted ha utilizado los genotipos *BB ss* y *bb SS* en la generación P. ¿Estos genotipos codifican los fenotipos dados en el problema? ¿Los fenotipos de la progenie $F_1$ son compatibles con los genotipos que usted le ha asignado? Las respuestas son consistentes con la información.

## Proporciones observadas y esperadas

Cuando se cruzan dos individuos de genotipo conocido, en la progenie se esperan ciertas proporciones de genotipos y fenotipos; estas proporciones esperadas se basan en los principios de Mendel de la segregación, la distribución independiente y la dominancia. Las proporciones de los genotipos y de los fenotipos observadas *realmente* en la progenie pueden desviarse de estas expectativas.

Por ejemplo, en las cucarachas alemanas el cuerpo de color marrón (*Y*) es dominante sobre el cuerpo de color amarillo (*y*). Si cruzamos una cucaracha heterocigótica marrón (*Yy*) con una cucaracha amarilla (*yy*), esperaremos una proporción en la progenie de 1:1 de marrón (*Yy*) y amarillo (*yy*). Entre 40 individuos de la progenie, esperaríamos encontrar 20 marrones y 20 amarillos. Sin embargo, los valores observados podrían desviarse de los valores esperados. Por ejemplo, podríamos obtener 22 individuos marrones y 18 amarillos.

El azar desempeña un papel crítico en los cruzamientos genéticos, como cuando se lanza una moneda. Al lanzar la moneda, se esperaría una proporción de 1:1 ($^1/_2$ de caras y $^1/_2$ de cecas). Si se lanzara la moneda 1 000 veces, seguramente la proporción de caras y cecas obtenida sería muy cercana a la proporción esperada de 1:1. Sin embargo, si se la lanza 10 veces, la proporción de caras y cecas puede ser algo diferente de 1:1. Podrían obtenerse 6 caras y 4 cecas, o 3 caras y 7 cecas, sólo debido al azar. Hasta es posible que se obtengan 10 caras y 0 cecas. Lo mismo ocurre en los cruzamientos genéticos. Esperaríamos 20 cucarachas amarillas y 20 marrones, pero debido al azar *podrían* aparecer 22 marrones y 18 amarillas.

## La prueba de bondad de ajuste de $\chi 2$

Si usted espera una proporción de cucarachas marrones y amarillas de 1:1, pero el cruzamiento produce 22 cucarachas marrones y 18 amarillas, probablemente no se sorprendería demasiado, aunque no haya resultado en una proporción perfecta de 1:1. En este caso, parece razonable suponer que el azar produjo la desviación entre las proporciones esperadas y las observadas. Pero si usted observara 25 cucarachas marrones y 15 amarillas, ¿podría decirse aún que la proporción es de 1:1? Algo diferente del azar podría haber causado esa desviación. Quizá la herencia de esa característica sea más complicada de lo que se creía, o quizás una parte de la progenie amarilla murió antes de ser contabilizada. Sin duda, necesitamos algún método para evaluar cuán posible es que el azar sea el responsable de la desviación entre los números observados y los esperados.

Para evaluar el efecto del azar en las desviaciones ocurridas entre los valores observados y los esperados se utiliza una prueba estadística denominada la **prueba de bondad de ajuste de $\chi 2$ (chi-cuadrado)**. Esta prueba nos brinda información acerca de cuán correctamente se ajustan los valores observados a los valores esperados. Antes de aprender a calcular el chi-cuadrado es importante entender qué indica esta prueba y qué no indica acerca de los cruzamientos genéticos.

La prueba de la $\chi^2$ no puede decirnos si el cruzamiento genético se ha realizado en forma correcta, si los resultados son correctos ni si hemos elegido la explicación correcta para esos resultados. Lo que sí puede indicarnos es la *probabilidad* de que las diferencias entre los valores observados y los esperados se deban al azar. Es decir, indica la probabilidad de que sea únicamente el azar el que haya producido las desviaciones entre los valores esperados y los observados.

Si en la progenie de un cruzamiento genético esperábamos 20 cucarachas marrones y 20 amarillas, y obtuvimos 25 cucarachas marrones y 15 amarillas, la prueba de la $\chi^2$ nos da la probabilidad de que la desviación de la proporción esperada de 20:20 se deba simplemente al azar. Cuando la probabilidad calculada mediante esta prueba es alta, presumimos que el azar produjo la diferencia. Cuando la probabilidad es baja, presumimos que otro factor distinto del azar (algún factor significativo) produjo la desviación.

Para utilizar la prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$,debemos determinar primero cuáles son los resultados esperados. La prueba de la $\chi^2$ siempre debe aplicarse a los números de la progenie, nunca a las proporciones ni a los porcentajes. Consideremos un locus para el color del pelaje en los gatos domésticos, para el cual el color negro (*B*) es dominante sobre el gris (*b*). Si cruzamos dos gatos negros heterocigóticos ($Bb \times Bb$), esperaríamos una proporción de gatitos negros y grises de 3:1. Una serie de cruzamientos de este tipo produjo un total de 50 gatitos, 30 negros y 20 grises.

Estos números son nuestros valores *observados*. Podemos obtener los valores *esperados* multiplicando las proporciones esperadas por el número total de la progenie. En este caso el número esperado de gatitos negros sería $^3/_4 \times 50 = 37{,}5$; y el número esperado de gatitos grises sería $^1/_4 \times 50 = 12{,}5$. El valor de la $\chi^2$ se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\chi^2 = \Sigma \frac{(\text{observados} - \text{esperados})^2}{\text{esperados}}$$

donde $\Sigma$ representa la sumatoria de las diferencias entre los valores observados y los esperados, elevadas al cuadrado y divididas por los valores esperados. Para calcular el valor de $\chi^2$ para los gatitos negros y grises, en primer lugar deberíamos restar el número de gatitos negros *observados* menos el número de gatitos negros *esperados* ($30 - 37{,}5 = -7{,}5$) y elevar este número al cuadrado: $-7{,}5^2 = 56{,}25$. Luego dividimos este resultado por el número de gatitos negros esperados: $56{,}25/37{,}5 = 1{,}5$. Repetimos los cálculos para los gatitos grises: $(20 - 12{,}5)^2/12{,}5 = 4{,}5$. Para obtener el valor final de $\chi^2$ sumamos los valores (observados-esperados)$^2$/esperados: $1{,}5 + 4{,}5 = 6{,}0$.

El paso siguiente consiste en determinar la probabilidad asociada con este valor de $\chi^2$ calculado, que es la probabilidad de que la desviación entre los valores esperados y los observados se deba al azar. Este paso requiere la comparación del valor obtenido de $\chi^2$ (6,0) con los valores teóricos que poseen los mismos grados de libertad en una tabla de $\chi^2$. Los grados de libertad representan el número de formas en las cuales las clases observadas son libres para variar. En la prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ los grados de libertad son iguales a $n - 1$, donde $n$ es el número de fenotipos diferentes esperados. En nuestro ejemplo tenemos dos fenotipos esperados (negro y gris); entonces $n = 2$ y los grados de libertad son $2 - 1 = 1$.

Ahora que ya hemos calculado el valor de $\chi^2$ y obtenido los grados de libertad asociados, podemos obtener la probabilidad mediante una tabla de $\chi^2$ (cuadro 3-4). Los grados de libertad están indicados en la columna de la izquierda y las probabilidades, en la parte superior del cuadro; en el cuerpo del cuadro se indican los valores de $\chi^2$ asociados con estas probabilidades. Primero encontremos la fila correspondiente a los grados de libertad apropiados; en nuestro ejemplo con 1 grado de libertad corresponde a la primera fila del cuadro. Luego, debemos encontrar a lo largo de esa fila el valor teórico que mejor coincide con nuestro valor de $\chi^2$ calculado (6,0). Los valores teóricos de $\chi^2$ aumentan de izquierda a derecha a lo largo de la fila y los valores de las probabilidades disminuyen en ese mismo sentido. Nuestro valor de $\chi^2$ de 6,0 se ubica entre el valor de 5,024, asociado con una probabilidad de 0,025; y el valor de 6,635, asociado con una probabilidad de 0,01.

Entonces la probabilidad asociada con nuestro valor de $\chi^2$ es menor de 0,025 y es mayor de 0,01. Esto significa que existe menos del 2,5% de probabilidad de que la desviación obtenida entre los valores observados y esperados de gatitos negros y grises se deba al azar.

La mayor parte de los científicos utiliza un nivel de probabilidad de 0,05 como su valor de línea de corte: si la probabilidad de que el azar sea el responsable de la desviación observada es igual

**Cuadro 3-4** Valores críticos de la distribución $\chi^2$

| | *P* | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **GL** | **0,995** | **0,975** | **0,9** | **0,5** | **0,1** | **0,05** | **0,025** | **0,01** | **0,005** |
| 1 | 0,000 | 0,000 | 0,016 | 0,455 | 2,706 | 3,841 | 5,024 | 6,635 | 7,879 |
| 2 | 0,010 | 0,051 | 0,211 | 1,386 | 4,605 | 5,991 | 7,378 | 9,210 | 10,597 |
| 3 | 0,072 | 0,216 | 0,584 | 2,366 | 6,251 | 7,815 | 9,348 | 11,345 | 12,838 |
| 4 | 0,207 | 0,484 | 1,064 | 3,357 | 7,779 | 9,488 | 11,143 | 13,277 | 14,860 |
| 5 | 0,412 | 0,831 | 1,610 | 4,351 | 9,236 | 11,070 | 12,832 | 15,086 | 16,750 |
| 6 | 0,676 | 1,237 | 2,204 | 5,348 | 10,645 | 12,592 | 14,449 | 16,812 | 18,548 |
| 7 | 0,989 | 1,690 | 2,833 | 6,346 | 12,017 | 14,067 | 16,013 | 18,475 | 20,278 |
| 8 | 1,344 | 2,180 | 3,490 | 7,344 | 13,362 | 15,507 | 17,535 | 20,090 | 21,955 |
| 9 | 1,735 | 2,700 | 4,168 | 8,343 | 14,684 | 16,919 | 19,023 | 21,666 | 23,589 |
| 10 | 2,156 | 3,247 | 4,865 | 9,342 | 15,987 | 18,307 | 20,483 | 23,209 | 25,188 |
| 11 | 2,603 | 3,816 | 5,578 | 10,341 | 17,275 | 19,675 | 21,920 | 24,725 | 26,757 |
| 12 | 3,074 | 4,404 | 6,304 | 11,340 | 18,549 | 21,026 | 23,337 | 26,217 | 28,300 |
| 13 | 3,565 | 5,009 | 7,042 | 12,340 | 19,812 | 22,362 | 24,736 | 27,688 | 29,819 |
| 14 | 4,075 | 5,629 | 7,790 | 13,339 | 21,064 | 23,685 | 26,119 | 29,141 | 31,319 |
| 15 | 4,601 | 6,262 | 8,547 | 14,339 | 22,307 | 24,996 | 27,488 | 30,578 | 32,801 |

*p*, probabilidad; GL, grados de libertad.

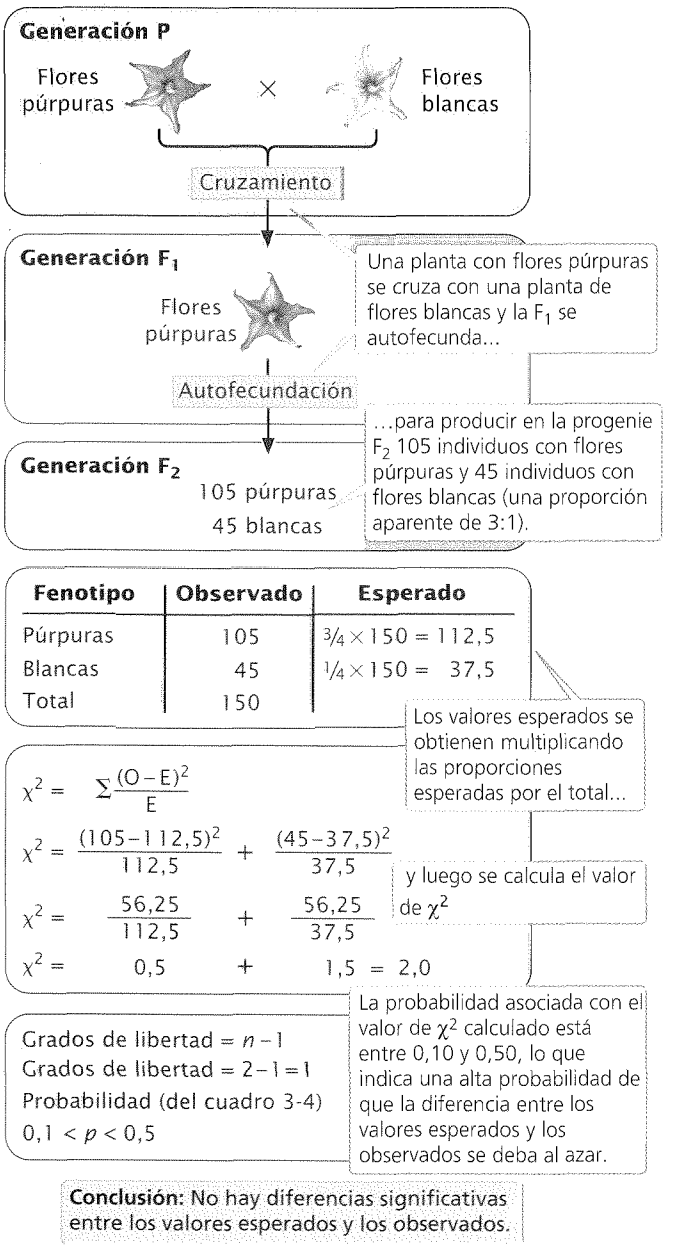



Fig. 3-14. **La prueba de la $\chi^2$ se utiliza para determinar la probabilidad de que la diferencia entre los valores observados y los esperados se deba al azar.**

o mayor de 0,05 suponen que las diferencias observadas se deben al azar. Cuando esta probabilidad es menor de 0,05 los científicos aceptan que el azar no es el responsable de la desviación y existe una diferencia significativa. La expresión *diferencia significativa* quiere decir que algún factor distinto del azar es responsable de que los valores observados sean diferentes de los esperados. Respecto de nuestros gatitos, quizás uno de los genotipos experimentó mayor tasa de mortalidad antes de que la progenie haya sido contabilizada o quizás haya otro factor que afecta las proporciones observadas.

Al elegir 0,05 como valor de corte, los científicos se han puesto de acuerdo en aceptar que el azar es el responsable de las variaciones entre los valores observados y los esperados, a menos que exista una fuerte evidencia que indique lo contrario. Es importante tener en cuenta que aunque obtengamos una probabilidad de, por ejemplo, 0,01, aun existe un 1% de probabilidad de que las diferencias entre los valores observados y los esperados se deban solo al azar. En la **figura 3-14** se ilustra el cálculo del valor de $\chi^2$.

## CONCEPTOS CLAVE

Las diferencias entre las proporciones esperadas y las observadas pueden ocurrir debido al azar. La prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ puede utilizarse para evaluar si las desviaciones entre los números observados y los esperados se deben al azar o a algún otro factor significativo.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

En este capítulo se han introducido varios conceptos importantes de la herencia y se han presentado técnicas para hacer predicciones sobre el tipo de descendencia que producirán los padres. Se han introducido dos principios clave de la herencia: los de segregación y de distribución independiente. Estos principios sirven como fundamento para comprender gran parte de la herencia. También se proporcionaron ciertos términos esenciales y técnicas para la discusión y el análisis de cruzamientos genéticos. Un concepto crítico es la conexión entre el comportamiento cromosómico durante la meiosis (cap. 2) y los símbolos aparentemente abstractos utilizados en los cruzamientos genéticos.

Los principios explicados proveen conexiones importantes con gran parte del contenido que sigue en este libro. En los capítulos 4 a 7, aprenderemos acerca de factores adicionales que afectan el resultado de los cruzamientos genéticos: el sexo, las interacciones entre los genes, el ligamiento entre los genes y el medio ambiente. Estos factores se basan en los principios de segregación y distribución independiente. En los capítulos 10 a 21, en los cuales nos centramos en los aspectos moleculares de la herencia, la importancia de estos principios no es tan obvia, pero la mayoría de los procesos nucleares se basan en la herencia de los genes cromosómicos. En los capítulos 22 y 23, viraremos hacia la genética cuantitativa y poblacional. Estos capítulos se basan en forma directa en los principios de la herencia y solo pueden comprenderse teniendo un conocimiento afianzado del mecanismo de herencia de los genes. Por lo tanto, el material presentado aquí sirve como fundamento para casi toda la herencia.

Por último, este capítulo introduce la resolución de problemas, la cual se encuentra en el corazón de la genética. El desarrollo de hipótesis que expliquen fenómenos genéticos (como el tipo y las proporciones de la progenie producida en un cruzamiento genético) y la prueba de estas hipótesis mediante los cruzamientos genéticos y recolectando datos adicionales, son comunes a toda la genética. A lo largo de este libro se hace hincapié en la capacidad para pensar analíticamente y formular conclusiones lógicas a partir de las observaciones.

**Nueva genética**
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## ¿Descansa en paz, Sr. Lincoln?

**Arthur L. Caplan y Ron Green**

¿Los muertos tienen derecho a la privacidad genética?

Una ilustración destacada de los problemas éticos que rodean a esta pregunta es la propuesta de los "biohistoriadores" de utilizar el DNA del presidente Abraham Lincoln para saber si pudo haber sufrido el síndrome de Marfan. Durante toda su vida, Lincoln experimentó ataques repetidos de depresión. A los biógrafos y a los estudiantes de este hombre les gustaría conocer si estos ataques pudieron haber estado relacionados con los síntomas dolorosos, de tipo artríticos asociados a veces con el síndrome de Marfan.

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante que ha sido ligado al gen *FBN1* en el cromosoma 15. *FBN1* codifica una proteína llamada fibrilina, esencial para la formación de las fibras elásticas en el tejido conectivo. Cuando la fibrilina está malformada, como sucede en el caso del síndrome de Marfan, el tejido conectivo del cuerpo se torna poco elástico y conduce a los huesos alargados y la debilidad tisular potencialmente fatal en pulmones, ojos, corazón y vasos sanguíneos. Las piernas muy largas de Lincoln y otras características de su aspecto han llevado a que algunos se preguntaran si podía haber sufrido este síndrome.

Después del asesinato de Lincoln el 14 de abril de 1865, se le realizó una necropsia. Se guardaron muestras del cabello, huesos y sangre en el National Museum of Health and Medicine en Washington, D.C. Si se pudiera encontrar el DNA suficiente en buen estado en estas muestras se podría determinar si Lincoln sufría de síndrome de Marfan.

Algunos personas que apoyan esta investigación se preguntan por qué alguien la objetaría. Se ha efectuado el escrutinio de muchos otros detalles de la vida privada de Lincoln. ¿Por qué deben estar exentos sus genes? Es cierto que Lincoln no puede dar su consentimiento para esta investigación, pero es difícil imaginar que el presidente fallecido desde hace tanto tiempo se preocupe por lo que se hace con su DNA. Tampoco tiene sentido solicitar el consentimiento de sus descendientes. Los supervivientes inmediatos que tienen en común el DNA con una persona fallecida razonablemente podrían considerar que su propia privacidad está en riesgo con esta investigación. Pero el hecho de que han pasado muchas generaciones desde la muerte de Lincoln y de que no tiene ningún descendiente directo vivo reduce la relación de cualquier hallazgo con las vidas de sus descendientes.

The Granger Collection, New York.

Los que se oponen plantean muchas preocupaciones. Temen la tendencia al "esencialismo genético" que reduciría a Lincoln a sus genes y tal vez sobresimplificaría nuestro conocimiento de su vida. Se preocupan de que la prueba sin consentimiento pueda sentar el precedente para otras formas de pruebas sin permiso. ¿Nuestra privacidad genética será invadida por cualquier propósito socialmente útil? ¿Es realmente cierto que los muertos no tienen derechos? Como persona viva que anticipa su muerte, ¿deseo que otras personas, sin mi consentimiento, expongan asuntos que intenté mantener en secreto durante mi vida?

Luego están las opiniones de los que sufren el síndrome de Marfan. Algunos consideran la investigación propuesta como un precedente peligroso para la invasión de la privacidad. Sin embargo, otros dan la bienvenida a cualquier luz que pudieran arrojar los hallazgos sobre su enfermedad. Una persona que sufre de ese síndrome señala: "El mejor presidente que hemos tenido y el segundo mejor presidente, Franklin Roosevelt, tenían discapacidades físicas". Ella se pregunta ¿qué puede estar mal en aprender cuánto pueden lograr personas con su trastorno?

### Preguntas para el análisis

- En su opinión, ¿se debe someter al DNA de Lincoln a un análisis para síndrome de Marfan? ¿O se debe dejar a Lincoln "descansar en paz"?
- ¿Cuándo se debe solicitar el consentimiento de miembros de la familia supervivientes u otras personas relacionadas con el fallecido para la investigación genética?
- ¿Debe existir un límite temporal para este consentimiento?
- ¿Existen algunas razones mejores que otras para esta investigación? ¿En algún momento se debe abrir el DNA de una persona al escrutinio público?

## RESUMEN

- Gregor Mendel, un monje austríaco que vivía en lo que hoy es la República Checa, fue el primero en descubrir los principios de la herencia dirigiendo experimentos con plantas de arvejas.
- El éxito de Mendel puede atribuirse a su elección de la planta de arveja como organismo experimental, a la utilización de características con algunos fenotipos fácilmente distinguibles, a su enfoque experimental y a su atención cuidadosa a los detalles.

- Los genes son factores heredados que determinan una característica. Las formas alternativas de los genes se llaman alelos. Los alelos se localizan en un lugar específico, un locus, en un cromosoma, y el conjunto de genes que un individuo posee es su genotipo. El fenotipo es la manifestación o apariencia de una característica, que puede ser física, bioquímica o conductual.

- Los fenotipos se producen por los efectos combinados de genes y factores ambientales. Solo se hereda el genotipo y no el fenotipo.

- El principio de segregación establece que un organismo individual posee dos alelos que codifican un rasgo y que estos dos alelos se separan en proporciones iguales cuando se forman los gametos.

- El concepto de dominancia indica que cuando están presentes dos alelos diferentes en un heterocigoto, solo se observa en el fenotipo el rasgo de uno de ellos, el alelo "dominante". Se dice que el otro alelo es "recesivo".

- Los dos alelos de un genotipo se localizan en cromosomas homólogos, los cuales se separan durante la anafase I de la meiosis. La separación de los cromosomas homólogos provoca la segregación de los alelos.

- Los tipos de progenie producidos a partir de un cruzamiento genético pueden predecirse mediante la aplicación del cuadrado de Punnet o de las probabilidades.

- La probabilidad es la posibilidad de que ocurra un evento determinado. La regla de la multiplicación de las probabilidades establece que la probabilidad de que dos o más eventos independientes ocurran simultáneamente se calcula multiplicando sus probabilidades independientes. La regla de la adición de las probabilidades establece que la probabilidad de que ocurra alguno de dos o más eventos mutuamente excluyentes se calcula mediante la suma de las probabilidades de los eventos.

- La expansión binomial puede utilizarse para determinar la probabilidad de una combinación determinada de eventos.

- Un cruzamiento de prueba revela el genotipo (homocigótico o heterocigótico) de un individuo que posee un rasgo dominante y consiste en cruzar a ese individuo con otro que posee el genotipo homocigótico recesivo.

- La dominancia incompleta se produce cuando un heterocigoto posee un fenotipo que es intermedio entre los fenotipos de los dos homocigotos.

- El principio de la distribución independiente establece que los genes que codifican diferentes características se distribuyen en forma independiente cuando se forman los gametos.

- La distribución independiente se basa en la separación al azar de los pares de cromosomas homólogos durante la anafase I de la meiosis. Se produce cuando los genes que codifican dos características se localizan en diferentes pares de cromosomas.

- Cuando los genes se distribuyen en forma independiente, puede utilizarse la regla de la multiplicación de las probabilidades para obtener la probabilidad de heredar más de un rasgo. Es decir que un cruzamiento que incluya más de un rasgo puede ser disgregado en cruzamientos simples y la probabilidad de cada combinación de rasgos puede obtenerse multiplicando las probabilidades para cada rasgo.

- Las proporciones de la progenie observadas en un cruzamiento genético pueden desviarse de las esperadas debido al azar. Se puede utilizar la prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ para determinar la probabilidad de que la diferencia entre los números observados y los esperados se deba al azar.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

gen (p. 49)
alelo (p. 49)
locus (p. 49)
genotipo (p. 49)
homocigoto (p. 49)
heterocigoto (p. 49)
fenotipo (p. 49)
cruzamiento monohíbrido (p. 49)
generación P (parental) (p. 49)
generación $F_1$ (filial 1) (p. 50)
cruzamientos recíprocos (p. 50)
generación $F_2$ (filial 2) (p. 50)
dominante (p. 51)
recesivo (p. 51)
principio de segregación (primera ley de Mendel) (p. 51)
concepto de dominancia (p. 51)
teoría de la herencia cromosómica (p. 52)
cruzamiento retrógrado (p. 53)
cuadrado de Punnet (p. 53)
probabilidad (p. 54)
regla de la multiplicación (p. 54)
regla de la adición (p. 55)
cruzamiento de prueba (p. 57)
dominancia incompleta (p. 57)
silvestre (*wild type*) (p. 58)
cruzamiento dihíbrido (p. 59)
principio de la distribución independiente (segunda ley de Mendel) (p. 60)
prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ (p. 64)

## Problemas

**1.** En los conejos, el pelo corto *(S)* es dominante sobre el pelo largo *(s)*. Se llevan a cabo los siguientes cruzamientos que producen la progenie mostrada. Nombre todos los genotipos posibles de los padres de cada cruzamiento.

| | Padres | Progenie |
|---|---|---|
| **a.** | corto × corto | 4 cortos y 2 largos |
| **b.** | corto × corto | 8 cortos |
| **c.** | corto × largo | 12 cortos |
| **d.** | corto × largo | 3 cortos y 1 largo |
| **e.** | largo × largo | 2 largos |

### Solución

Para este problema, es útil primero recolectar tanta información acerca de los genotipos de los padres como sea posible, basándonos en su fenotipo. Luego podemos mirar los tipos de progenie que producen, para obtener la información que nos falta. Tenga en cuenta que el problema pregunta por *todos* los genotipos posibles de los padres.

**a.** corto × corto 4 cortos y 2 largos

Como el pelo corto es dominante sobre el pelo largo, un conejo con pelo corto podría ser tanto *SS* como *Ss*. Los dos descendientes de pelo largo deben ser homocigóticos (*ss*) porque el pelo largo es recesivo y solo aparecerá en el fenotipo cuando ambos alelos presentes sean para el pelo largo. Debido a que cada padre contribuye con uno de los dos alelos de la progenie, cada padre debe portar el alelo s y, por lo tanto, debe ser *Ss*.

**b.** corto × corto 8 cortos

Los padres de pelo corto pueden ser *SS* o *Ss*. Los 8 descendientes son todos de pelo corto (*S_*), y por lo tanto al menos uno de los padres debería ser homocigótico (*SS*). Si ambos padres fueran heterocigóticos, se esperaría $^1/_4$ de progenie de pelo largo (*ss*), hecho que no observamos. El otro padre podría ser homocigótico (*SS*) o heterocigótico (*Ss*). Como uno de los padres es homocigótico, toda la descendencia será de pelo corto. Teóricamente es posible, aunque poco probable, que ambos padres sean heterocigóticos (*Ss* × *Ss*). Si éste fuera el caso, esperaríamos que 2 de los 8 descendientes fueran de pelo largo. Aunque no se observa progenie de pelo largo, es posible que solo por casualidad no se hayan producido conejos de pelo largo entre la progenie de 8 miembros de este cruzamiento.

**c.** corto × largo 12 cortos

El padre de pelo corto podría ser *SS* o *Ss*. El padre de pelo largo debe ser *ss*. Si el padre de pelo corto fuera heterocigótico (*Ss*), se esperaría que la mitad de la descendencia fuera de pelo largo, sin embargo no observamos este tipo de progenie. Por lo tanto, es más probable que este padre sea homocigótico (*SS*). En teoría es posible, aunque poco probable, que el padre sea heterocigótico y que solo por casualidad no se hubiera producido progenie de pelo largo.

**d.** corto × largo 3 cortos y 1 largo

Sobre la base de su fenotipo, el padre de pelo corto podría ser homocigótico (*SS*) o heterocigótico (*Ss*), pero la presencia de un descendiente de pelo largo indica que el padre de pelo corto debe ser heterocigótico (*Ss*). El padre de pelo largo debe ser homocigótico (*ss*).

**e.** largo × largo 2 largos

Como el pelo largo es un rasgo recesivo, ambos padres deben ser homocigóticos para el alelo de pelo largo (*ss*).

**2.** En los gatos, el pelaje negro es dominante sobre el gris. Se aparea una hembra de pelo negro cuya madre es gris con un macho gris. Si esta hembra tiene una camada de seis gatitos, ¿cuál es la probabilidad de que tres sean negros y tres grises?

### Solución

Como negro *(G)* es dominante sobre gris *(g)*, un gato negro puede ser homocigótico *(GG)* o heterocigótico *(Gg)*. La hembra negra de este problema debe ser heterocigótica *(Gg)* porque su madre es gris *(gg)* y ella tuvo que heredar uno de los alelos de su madre. El macho gris es homocigótico *(gg)* porque el gris es recesivo. Por lo tanto el cruzamiento es:

*Gg* × *gg*
hembra negra ↓ macho gris
$^1/_2$ *Gg* negro
$^1/_2$ *gg* gris

Podemos utilizar la expansión binomial para determinar la probabilidad de obtener tres gatitos negros y tres grises en la camada de seis. Llamemos *a* a la probabilidad de que un gatito sea negro y *b* a la probabilidad de que un gatito sea gris. El binomio es $(a + b)^6$ y su expansión es:

$$(a + b)^6 = a^6 + 6a^5b + 15a^4b^2 + 20a^3b^3 + 15a^2b^4 + 6a^1b^5 + b^6$$

(Véase el texto para una explicación de cómo expandir el binomio.) La probabilidad de obtener tres gatitos negros y tres grises en una camada de seis está dada por el término $20a^3b^3$. La probabilidad de *a* y *b* es de $^1/_2$ para ambas, entonces la probabilidad global es $20(^1/_2)^3(^1/_2)^3 = {}^{20}/_{64} = {}^5/_{16}$.

**3.** Se cruzan los siguientes genotipos:
*Aa Bb Cc Dd* × *Aa Bb Cc Dd.*
Determine la proporción de la progenie de este cruzamiento que tenga los siguientes genotipos:
**(a)** *Aa Bb Cc Dd*, **(b)** *aa bb cc dd*, **(c)** *Aa Bb cc Dd.*

### Solución

Este problema es fácil de resolver si se separa el cruzamiento en cruzamientos simples y se aplica la regla de la multiplicación para encontrar las diferentes combinaciones de genotipos:

| | |
|---|---|
| Locus 1 | $Aa \times Aa = {}^1/_4\ AA,\ {}^1/_2\ Aa,\ {}^1/_4\ aa$ |
| Locus 2 | $Bb \times Bb = {}^1/_4\ BB,\ {}^1/_2\ Bb,\ {}^1/_4\ bb$ |
| Locus 3 | $Cc \times Cc = {}^1/_4\ CC,\ {}^1/_2\ Cc,\ {}^1/_4\ cc$ |
| Locus 4 | $Dd \times Dd = {}^1/_4\ DD,\ {}^1/_2\ Dd,\ {}^1/_4\ dd$ |

Para encontrar la probabilidad de cualquiera de las combinaciones de los genotipos, simplemente se deben multiplicar las probabilidades de los diferentes genotipos:

**a.** *Aa Bb Cc Dd* ${}^1/_2\ (Aa) \times {}^1/_2\ (Bb) \times {}^1/_2\ (Cc) \times {}^1/_2\ (Dd) = {}^1/_{16}$

**b.** *aa bb cc dd* ${}^1/_4\ (aa) \times {}^1/_4\ (bb) \times {}^1/_4\ (cc) \times {}^1/_4\ (dd) = {}^1/_{256}$

**c.** *Aa Bb cc Dd* ${}^1/_2\ (Aa) \times {}^1/_2\ (Bb) \times {}^1/_4\ (cc) \times {}^1/_2\ (Dd) = {}^1/_{32}$

**4.** En el maíz, los granos púrpuras son dominantes sobre los amarillos y los llenos sobre los encogidos. Se cruza una planta de maíz de granos púrpuras y llenos con una planta de granos amarillos y encogidos y se obtiene la siguiente progenie:

| | |
|---|---|
| púrpuras, llenos | 112 |
| púrpuras, encogidos | 103 |
| amarillos, llenos | 91 |
| amarillos, encogidos | 94 |

¿Cuáles son los genotipos más probables de los padres y de la progenie? Ponga a prueba su hipótesis genética con una prueba de la $\chi^2$.

## • Solución

La mejor forma de empezar este problema es disgregando este cruzamiento en cruzamientos simples para una sola característica (el color de la semilla o su forma):

| | | |
|---|---|---|
| P | púrpura × amarillo | lleno × encogido |
| $F_1$ | 112 + 103 = 215 púrpuras | 112 + 91 = 203 llenos |
| | 91 + 94 = 185 amarillos | 103 + 94 = 197 encogidos |

Púrpura × amarillo produce aproximadamente ${}^1/_2$ púrpura y ${}^1/_2$ amarillo. El cruzamiento entre un heterocigoto y un homocigoto suele producir una proporción de 1:1. Como el púrpura es dominante, el padre púrpura debe ser heterocigótico (*Pp*) y el padre amarillo homocigótico (*pp*). La progenie púrpura producida por este cruzamiento será heterocigótica (*Pp*) y la progenie amarilla homocigótica (*pp*).

Ahora examinemos la otra característica. Lleno × encogido produce ${}^1/_2$ lleno y ${}^1/_2$ encogido, o una relación de 1:1, y por lo tanto estos fenotipos también son producidos por un cruzamiento entre un heterocigoto (*Ff*) y un homocigoto (*ff*); la progenie de granos llenos será heterocigótica (*Ff*) y la de granos encogidos será homocigótica (*ff*).

Ahora combinemos los dos cruzamientos y utilicemos la regla de la multiplicación para obtener los genotipos globales y las proporciones de cada genotipo:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| P | púrpura, lleno | × | amarillo, encogido | |
| | *Pp Ff* | × | *pp ff* | |
| $F_1$ | *Pp Ff* = ${}^1/_2$ púrpura | × | ${}^1/_2$ lleno | = ${}^1/_4$ púrpura, lleno |
| | *Pp ff* = ${}^1/_2$ púrpura | × | ${}^1/_2$ encogido | = ${}^1/_4$ púrpura, encogido |
| | *Pp Ff* = ${}^1/_2$ amarillo | × | ${}^1/_2$ lleno | = ${}^1/_4$ amarillo, lleno |
| | *Pp ff* = ${}^1/_2$ amarillo | × | ${}^1/_2$ encogido | = ${}^1/_4$ amarillo, encogido |

Nuestra explicación genética predice que, de este cruzamiento, deberíamos ver ${}^1/_4$ de progenie de granos púrpuras y llenos; ${}^1/_4$ de progenie de granos púrpuras y encogidos; ${}^1/_4$ de progenie de granos amarillos y llenos; ${}^1/_4$ de progenie de granos amarillos y encogidos. Se produjeron un total de 400 descendientes. Entonces se espera ${}^1/_4 \times 400 = 100$ de cada fenotipo. Los números observados no encajan exactamente con los esperados. ¿Puede ser que la diferencia entre lo que observamos y lo que esperamos se deba al azar? Si la probabilidad de que el azar solo sea responsable de la diferencia entre lo observado y lo esperado es alta, presumiremos que la progenie se ha producido en la relación 1:1:1:1 esperada para este cruzamiento. Si la probabilidad de que la diferencia entre lo observado y lo esperado se deba al azar es baja, los descendientes realmente no están en la relación esperada y algún otro factor *significativo* debe ser responsable de la desviación.

Los números observados y esperados son:

| **Fenotipo** | **Observado** | **Esperado** |
|---|---|---|
| púrpura lleno | 112 | ${}^1/_4 \times 400 = 100$ |
| púrpura encogido | 103 | ${}^1/_4 \times 400 = 100$ |
| amarillo lleno | 91 | ${}^1/_4 \times 400 = 100$ |
| amarillo encogido | 94 | ${}^1/_4 \times 400 = 100$ |

Para determinar la probabilidad de que la diferencia entre lo observado y lo esperado se deba al azar, calcularemos un valor $\chi^2$ mediante la fórmula $\chi^2 = \Sigma\ [(\text{observado} - \text{esperado})^2/\text{esperado}]$:

$$\chi^2 = \frac{(112 - 100)^2}{100} + \frac{(103 - 100)^2}{100} + \frac{(91 - 100)^2}{100} + \frac{(94 - 100)^2}{100}$$

$$= \frac{12^2}{100} + \frac{3^2}{100} + \frac{9^2}{100} + \frac{6^2}{100}$$

$$= \frac{144}{100} + \frac{9}{100} + \frac{81}{100} + \frac{36}{100}$$

$$= 1{,}44 + 0{,}09 + 0{,}81 + 0{,}36 = 2{,}70$$

Ahora que tenemos el valor de $\chi^2$, debemos determinar la probabilidad de que ese valor se deba al azar. Para obtener esta probabilidad, primero calculamos los grados de libertad, los cuales para una prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ son $n - 1$, donde $n$ es igual al número esperado de clases fenotípicas. En este caso, hay cuatro clases de fenotipos esperados, entonces los grados de libertad son igual a $4 - 1 = 3$. Ahora debemos buscar el valor de $\chi^2$ en una tabla de $\chi^2$ (véase cuadro 3-4). Seleccionamos la hilera que corresponde a 3 grados de libertad y buscamos a lo largo para encontrar nuestro valor de $\chi^2$ calculado. El valor de $\chi^2$ de 2,7 se encuentra entre 2,366 (una probabilidad de 0,5) y 6,251 (una probabilidad de 0,1). Por lo tanto, la probabilidad asociada ($p$) con el valor de $\chi^2$ calculado es $0{,}5 < p < 0{,}1$. Ésta es la probabilidad de que la diferencia entre lo que observamos y lo que esperamos se deba al azar, la cual en este caso es relativamente alta y por lo tanto es probable que el azar sea responsable de la desviación. Podemos concluir que la progenie *sí* aparece en la proporción 1:1:1:1, predicha por nuestra explicación genética.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

1. ¿Por qué el enfoque de Mendel del estudio de la herencia fue tan exitoso?

2. ¿Cuál es la relación entre los términos *alelo, locus, gen* y *genotipo*?

*3. ¿Cuál es el principio de segregación? ¿Por qué es importante?

4. ¿Cuál es el concepto de dominancia? ¿En qué difiere la dominancia de la dominancia incompleta?

5. Indique cuáles son las proporciones fenotípicas que pueden aparecer entre la progenie de cruzamientos simples y los genotipos de los padres que pueden originar cada proporción.

6. Indique cuáles son las proporciones genotípicas que pueden aparecer entre la progenie de cruzamientos simples y los genotipos de los padres que pueden originar cada proporción.

*7. ¿Cuál es la teoría de la herencia cromosómica? ¿Por qué es importante?

8. ¿Qué es el principio de la distribución independiente? ¿Cómo se relaciona con el principio de segregación?

9. ¿Cómo se relaciona el principio de la distribución independiente con la meiosis?

10. ¿Cómo es la prueba de bondad de ajuste de $\chi^2$ que se utiliza para analizar los cruzamientos genéticos? ¿Qué indica la probabilidad asociada con un valor de $\chi^2$ acerca de los resultados de los cruzamientos?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

11. ¿Qué características de un organismo lo harían apropiado para estudiar los principios de la herencia? ¿Puede nombrar varios organismos con estas características?

*12. En los pepinos, el color naranja de la fruta (*R*) es dominante sobre el color crema (*r*). Una planta de pepinos homocigótica para las frutas naranjas se cruza con una planta homocigótica para las frutas color crema. Se cruza la $F_1$ consigo misma para producir la $F_2$.
**a.** Determine los genotipos y fenotipos de los padres, de la $F_1$, y de la $F_2$.
**b.** Determine los genotipos y fenotipos de la descendencia de un cruzamiento retrógrado entre la $F_1$ y los padres naranjas.
**c.** Determine los genotipos y fenotipos de un cruzamiento retrógrado entre la $F_1$ y los padres crema.

*13. En los conejos, el color del pelaje es una característica determinada genéticamente. Algunas hembras negras siempre producen progenie negra, mientras que otras producen tanto progenie negra como blanca. Explique cómo puede producirse este resultado.

*14. En los gatos, el grupo sanguíneo A está producido por un alelo ($I^A$) que es dominante sobre uno ($i^B$) que produce el grupo B. No existe el grupo 0. A continuación se dan los grupos sanguíneos de los gatos machos y hembras apareados y los grupos sanguíneos de sus crías. Determine los genotipos más probables para los padres de cada camada.

| | Progenitor macho | Progenitor hembra | Crías |
|---|---|---|---|
| **a.** | grupo sanguíneo A | grupo sanguíneo B | 4 gatitos con grupo sanguíneo A, 3 con grupo sanguíneo B |
| **b.** | grupo sanguíneo B | grupo sanguíneo B | 6 gatitos con grupo sanguíneo B |
| **c.** | grupo sanguíneo B | grupo sanguíneo A | 8 gatitos con grupo sanguíneo A |
| **d.** | grupo sanguíneo A | grupo sanguíneo A | 7 gatitos con grupo sanguíneo A, 2 con grupo sanguíneo B |
| **e.** | grupo sanguíneo A | grupo sanguíneo A | 10 gatitos con grupo sanguíneo A |
| **f.** | grupo sanguíneo A | grupo sanguíneo B | 4 gatitos con grupo sanguíneo A, 1 con grupo sanguíneo B |

15. Joe tiene un gato blanco llamado Sam. Cuando Joe cruza a Sam con un gato negro, obtiene $^1/_2$ de gatitos blancos y $^1/_2$ de gatitos negros. Cuando se cruzan los gatitos negros entre ellos, todos los gatitos que producen son negros. Sobre la base de estos resultados, ¿arribaría a la conclusión de que el color del pelaje blanco o negro en los gatos es un rasgo recesivo? Explique su razonamiento.

16. En la oveja, la lana brillante (*L*) es producida por un alelo que es dominante sobre el alelo para la lana normal (*l*). Una oveja adulta (femenina) con lana brillante se aparea con un macho adulto de lana normal. Luego la oveja da a luz a un solo cordero con lana normal. ¿Es posible determinar el genotipo de los dos padres a partir de esta única camada? ¿Por qué? Si fuera posible, determine sus genotipos. Si no, ¿por qué no?

*17. En los seres humanos, la alcaptonuria es una alteración metabólica en la cual las personas afectadas producen orina negra (véase la introducción en este capítulo). La alcaptonuria está determinada por un alelo (*a*) que es recesivo respecto del alelo para el metabolismo normal (*A*). Sally tiene un metabolismo normal, pero su hermano tiene alcaptonuria. El padre de Sally tiene alcaptonuria y su madre tiene un metabolismo normal.

**a.** Determine los genotipos de Sally, su madre, su padre y su hermano.
**b.** Si los padres de Sally tuvieran otro hijo, ¿cuál es la probabilidad de que ese hijo tenga alcaptonuria?
**c.** Si Sally se casa con un hombre con alcaptonuria, ¿cuál es la probabilidad de que su primer hijo tenga alcaptonuria?

18. Suponga que está criando gerbos mongoles. Usted nota que algunos tienen puntos blancos, mientras otros tienen un pelaje liso. ¿Qué tipo de cruzamientos podría llevar a cabo para determinar si los puntos blancos se deben a un alelo recesivo o a uno dominante?

*19. El fenotipo pelado de los terriers enanos *(rat terriers)* americanos es recesivo respecto de la presencia de pelo. Suponga que usted tiene un terrier enano con pelo. ¿Cómo podría determinar si este perro es homocigótico o heterocigótico para este fenotipo?

20. En las bocas de dragones, el color rojo (*R*) de la flor muestra dominancia incompleta sobre el color blanco (*r*). Las heterocigóticas producen flores rosas. Una boca de dragón roja se cruza con una blanca y las $F_1$ se cruzan para producir la $F_2$.

**a.** Determine los genotipos y fenotipos de las $F_1$ y $F_2$, junto con las proporciones esperadas.
**b.** Si se realiza un cruzamiento retrógrado de la $F_1$ con el padre blanco, ¿cuáles serán los genotipos y los fenotipos de la descendencia?
**c.** Si se realiza un cruzamiento retrógrado de la $F_1$ con el padre rojo, ¿cuáles serán los genotipos y los fenotipos de la descendencia?

21. ¿Cuál es la probabilidad de arrojar un dado de seis lados y obtener los siguientes números?

**a.** 2
**b.** 1 o 2
**c.** Un número par
**d.** Cualquier número menos un 6

*22. ¿Cuál es la probabilidad de arrojar dos dados de seis lados y obtener los siguientes números?

**a.** 2 y 3
**b.** 6 y 6
**c.** Al menos un 6
**d.** Dos números iguales (dos 1, o dos 2, o dos 3, etc.)
**e.** Un número par en ambos dados
**f.** Un número par en al menos un dado

*23. En una familia de siete hijos, ¿cuál es la probabilidad de obtener los siguientes números de niños y niñas?

**a.** Todos niños varones
**b.** Todos los niños del mismo sexo
**c.** Seis niñas y un niño
**d.** Cuatro niños y tres niñas
**e.** Cuatro niñas y tres niños

24. La fenilcetonuria es una enfermedad producida por un gen recesivo. Dos padres normales tienen un hijo con la enfermedad.

**a.** ¿Cuál es la probabilidad de que un espermatozoide del padre contenga el alelo de la fenilcetonuria?
**b.** ¿Cuál es la probabilidad de que un óvulo de la madre contenga el alelo de la fenilcetonuria?
**c.** ¿Cuál es la probabilidad de que su próximo hijo tenga fenilcetonuria?
**d.** ¿Cuál es la probabilidad de que su próximo hijo sea heterocigótico para el gen de la fenilcetonuria?

*25. En las cucarachas alemanas, las alas curvas (*cv*) son recesivas respecto de las alas normales ($cv^+$). Se cruza una cucaracha homocigótica de alas normales con una cucaracha homocigótica de alas curvas. Se cruzan las $F_1$ para producir la $F_2$. Suponga que el par de cromosomas que contiene el locus para la forma de las alas es metacéntrico. Dibuje este par de cromosomas como aparecería en los padres, en la $F_1$ y en cada clase de progenie $F_2$ durante la metafase I de la meiosis. Suponga que no se produce entrecruzamiento. En cada estadio, marque un lugar para los alelos de la forma de las alas (*cv* y $cv^+$) sobre los cromosomas.

*26. En los cobayos, el alelo para el pelaje negro (*B*) es dominante sobre el alelo para el marrón (*b*). Se cruza un cobayo negro con uno marrón y producen cinco cobayos $F_1$ negros y seis marrones.

**a.** ¿Cuántas copias del alelo negro (*B*) habrá en *cada* célula de un cobayo $F_1$ negro en los siguientes estadios: $G_1$, $G_2$, metafase de la mitosis, metafase I de la meiosis, metafase II de la meiosis y después de la segunda citocinesis que sigue a la meiosis? Suponga que no se produce entrecruzamiento.
**b.** ¿Cuántas copias del alelo marrón (*b*) habrá en cada célula de un cobayo $F_1$ marrón en esos mismos estadios? Suponga que no se produce entrecruzamiento.

27. En las sandías, el fruto amargo (*B*) es dominante sobre el dulce (*b*) y las manchas amarillas (*S*) son dominantes sobre la ausencia de manchas (*s*). Los genes para estas dos características se distribuyen en forma independiente. Se cruza una planta homocigótica que tiene fruto amargo y manchas amarillas con una homocigótica de fruto dulce y sin manchas. Se cruzan las $F_1$ para producir la $F_2$.

**a.** ¿Cuáles serán las proporciones fenotípicas de la $F_2$?
**b.** Si se realiza un cruzamiento retrógrado de una planta $F_1$ con el padre amargo, de manchas amarillas, ¿qué fenotipos y en qué proporciones se esperan en la descendencia?
**c.** Si se realiza un cruzamiento retrógrado de una planta $F_1$ con el padre dulce y sin manchas, ¿qué fenotipos y en qué proporciones se esperan en la descendencia?

28. En los gatos, las orejas enrolladas (*Cu*) son producidas por un alelo que es dominante sobre un alelo para las ore-

jas normales (*cu*). El color negro se produce por un alelo que se distribuye en forma independiente (*G*), que es dominante sobre un alelo para el color gris (*g*). Un gato gris homocigótico para las orejas enrolladas se aparea con uno negro homocigótico de orejas normales. Todos los gatos de la $F_1$ son negros y poseen orejas enrolladas.

**a.** Si se aparean dos de los gatos de la $F_1$, ¿qué fenotipos y en qué proporciones se esperan en la $F_2$?
**b.** Un gato de la $F_1$ se aparea con un gato callejero que es gris y posee orejas normales. ¿Qué fenotipos y en qué proporciones se esperan para la progenie de este cruzamiento?

*29. Se cruzan los siguientes genotipos: *Aa Bb Cc dd Ee* × *Aa bb Cc Dd Ee*. ¿Cuáles serán las proporciones de los siguientes genotipos entre la progenie de este cruzamiento?

**a.** *Aa Bb Cc Dd Ee*
**b.** *Aa bb Cc dd ee*
**c.** *aa bb cc dd ee*
**d.** *AA BB CC DD EE*

30. En los ratones, un alelo para los ojos color damasco (*a*) es recesivo respecto del marrón ($a^+$). En un locus que se distribuye en forma independiente, un alelo para el color tostado (*t*) del pelaje es recesivo respecto del pelaje negro ($t^+$). Se cruza un ratón que es homocigótico para los ojos marrones y el color del pelaje negro, con otro que posee ojos de color damasco y pelaje tostado. Los $F_1$ resultantes se cruzan entre sí para producir la $F_2$. En una camada de ocho ratones $F_2$, ¿cuál es la probabilidad de que dos de ellos tengan ojos color damasco y pelaje tostado?

31. En los pepinos, el fruto opaco (*D*) es dominante sobre el brilloso (*d*), el fruto naranja (*R*) es dominante sobre el crema (*r*) y los cotiledones amargos (*B*) son dominantes sobre los no amargos (*b*). Las tres características están codificadas por genes localizados en diferentes pares de cromosomas. Se cruza una planta homocigótica para el fruto opaco y naranja y cotiledones amargos con una de fruto brilloso y color crema y de cotiledones no amargos. Los $F_1$ se cruzan entre sí para producir la $F_2$.

**a.** Determine los fenotipos y sus proporciones esperadas de la $F_2$.
**b.** Se cruza un planta $F_1$ con una de frutos brillosos y color crema y cotiledones no amargos. Determine los fenotipos junto con las proporciones esperadas entre la progenie de este cruzamiento.

*32. *A* y *a* son alelos localizados en un par de cromosomas metacéntricos. *B* y *b* son alelos que se localizan en un par de cromosomas acrocéntricos. Se realiza un cruzamiento entre individuos que poseen los siguientes genotipos: *Aa Bb* × *aa bb*.

**a.** Dibuje los cromosomas tal como aparecerían en cada tipo de gameto producido por los individuos de este cruzamiento.
**b.** Para cada tipo de progenie resultante de este cruzamiento, dibuje los cromosomas tal como aparecerían en una célula en $G_1$, en $G_2$ y en la metafase de la mitosis.

33. En el topote de velo negro *(sailfin molly)*, el color dorado se debe a un alelo (*g*) que es recesivo respecto del alelo para el color normal (*G*). Se cruza un pez dorado con un pez normal. Entre la descendencia, 88 son normales y 82 son dorados.

**a.** ¿Cuáles son los genotipos más probables de los padres de este cruzamiento?
**b.** Evalúe la verosimilitud de su hipótesis realizando una prueba de la $\chi^2$.

34. En los cobayos, el alelo para el pelaje negro (*B*) es dominante sobre el del pelaje blanco (*b*). En un locus que se distribuye en forma independiente, un alelo para el pelaje áspero (*R*) es dominante sobre el del pelaje suave (*r*). Se cruza un cobayo homocigótico para el pelaje áspero de color negro con otro de pelaje suave de color blanco. En una serie de apareamientos, se cruzan los $F_1$ con cobayos de pelaje blanco y suave. De estos apareamientos surgen los siguientes fenotipos en la descendencia: 24 cobayos negros con el pelaje áspero; 26 negros y suaves; 23 blancos y ásperos, y 5 blancos y suaves.

**a.** Compare los números observados en la progenie con los esperados para este cruzamiento, utilizando la prueba de la $\chi^2$.
**b.** ¿Qué conclusiones pueden extraerse de los resultados de la prueba de la $\chi^2$?
**c.** Sugiera una explicación para estos resultados.

## PREGUNTAS AVANZADAS

35. El enanismo es un rasgo recesivo en el ganado vacuno Hereford. Un ganadero del oeste de Texas descubre que varios de los terneros de su rebaño son enanos y quiere eliminar cuanto antes este rasgo no deseado de la colonia. Suponga que el ganadero lo contrata como consultor genético para aconsejarlo sobre la manera de eliminar el rasgo del enanismo de su rebaño. ¿Qué cruzamientos le aconsejaría que realice para asegurar que se ha eliminado el alelo que causa el enanismo?

36. Un genetista descubre un ratón obeso en la colonia de su laboratorio y lo aparea con un ratón normal. Todos los $F_1$ de este cruzamiento son de tamaño normal. Cuando se cruzan dos $F_1$, ocho de los ratones $F_2$ son de tamaño normal y dos son obesos. El genetista luego cruza dos de sus ratones obesos y encuentra que toda la progenie de este cruzamiento es obesa. Estos resultados lo llevan a concluir que la obesidad en los ratones es causada por un alelo recesivo.

Una segunda genetista de otra universidad también descubre un ratón obeso en la colonia de su laboratorio. Realiza los mismos cruzamientos que el otro genetista y obtiene

idénticos resultados. Ella también concluye que la obesidad en los ratones es causada por un alelo recesivo. Un día los dos genetistas se encuentran en una conferencia de genética, se enteran de los experimentos del otro y deciden intercambiar los ratones. Ambos hallan que cuando cruzan dos ratones obesos de diferentes laboratorios, toda la progenie es normal. Sin embargo, cuando cruzan dos ratones obesos del mismo laboratorio, toda la descendencia es obesa. Explique sus resultados.

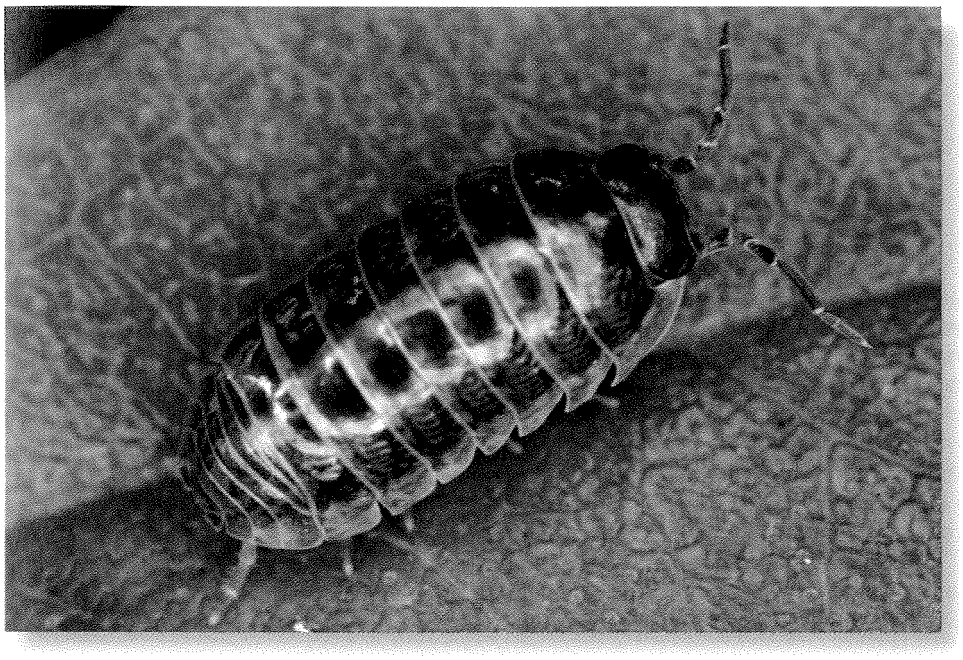
**37.** El albinismo es un rasgo recesivo en los seres humanos. Un genetista estudia una serie de familias en las cuales ambos padres son normales y por lo menos un hijo es albino. El genetista razona que en estas familias ambos padres deben ser heterocigóticos y que el albinismo debería aparecer en un cuarto de los hijos. Para su sorpresa, el genetista encuentra que la frecuencia de albinismo entre los hijos de estas familias es considerablemente mayor de un cuarto. ¿Podría pensar en alguna explicación para la aparición de una frecuencia mayor de la esperada para el albinismo entre estas familias?

**38.** En la salamandra *Plethodon cinereus* se distinguen dos fenotipos: la forma roja y la forma negra. Algunos biólogos sugirieron que el fenotipo rojo se debe a un alelo autosómico que es dominante sobre uno negro. Lamentablemente, estas salamandras no se aparean en cautiverio y, por lo tanto, la hipótesis de que el rojo es dominante sobre el negro nunca ha sido probada.

Un estudiante de biología encuentra en el bosque 30 salamandras hembras, algunas rojas y otras negras, que están poniendo huevos. Coloca cada hembra con sus huevos (alrededor de 20–30 huevos por hembra) en bolsas de plástico separadas y se las lleva al laboratorio. Allí, cría los huevos hasta que nacen las salamandras, y registra sus fenotipos junto con el de sus madres. Así, el estudiante tiene el fenotipo de 30 hembras y su progenie, pero no posee ninguna información acerca del fenotipo de los padres.
Explique cómo puede determinar el estudiante si el rojo es dominante sobre el negro con esta información del fenotipo de las madres y su descendencia.

# 4

# DETERMINACIÓN DEL SEXO Y CARACTERÍSTICAS LIGADAS AL SEXO



**El sexo en el isópodo *Armadillidium vulgare* suele ser determinado por los cromosomas sexuales, pero los machos genéticos pueden convertirse en hembras funcionales por la presencia de bacterias infectantes.** (Ted Kinsman/Photo Researchers.)


- La guerra de los sexos en los isópodos
- Determinación del sexo
  - Sistemas cromosómicos de determinación del sexo
  - Sistemas genéticos de determinación del sexo
  - Determinación ambiental del sexo
  - Determinación del sexo en *Drosophila melanogaster*
  - Determinación del sexo en los seres humanos
- Características ligadas al sexo
  - Ojos blancos ligados al X en *Drosophila*
  - La no disyunción y la teoría de la herencia cromosómica
  - Organismo modelo: la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*
  - Daltonismo ligado al X en seres humanos
  - Símbolos para los genes ligados al cromosoma X
  - Compensación de la dosis
  - Características ligadas al cromosoma Z
  - Características ligadas al cromosoma Y


## La guerra de los sexos en los isópodos

El sexo es un tema extraño y fascinante. En la mayoría de los organismos existen dos sexos –macho y hembra– y, en la vasta mayoría, los dos sexos aparecen en proporciones más o menos iguales. La razón de la igualdad en el número de machos y hembras fue explicada por primera vez por Ronald Fisher, uno de los fundadores de la genética poblacional moderna. Fisher señaló que en las especies de reproducción sexual los machos como grupo y las hembras como grupo contribuyen cada uno con la mitad de los genes de la siguiente generación porque todo individuo tiene una madre y un padre. Cuando un sexo es raro, los miembros individuales de ese sexo contribuyen colectivamente con el 50% de los genes, de modo que cada individuo dentro del sexo raro pasa más genes que los individuos del sexo frecuente. Cualquier factor genético que favorezca la producción del sexo raro pasará a más descendientes, y el sexo raro aumentará en frecuencia hasta alcanzar el 50%, después de lo que no existe ninguna ventaja más para producir ese sexo. De esta forma, la selección natural favorece una proporción de sexos de 50:50.

Pese a la selección para la igualdad en el número de machos y hembras ocurren excepciones y estas excepciones ponen en evidencia la forma en que la evolución moldea la determinación del sexo. Un ejemplo fascinante es el isópodo terrestre, *Armadillidium vulgare*. Estos isópodos, habitualmente conocidos como bichos bolita, son nativos de Europa y de la región mediterránea, pero han sido transportados accidental-

mente a todo el mundo por los seres humanos y son habitantes frecuentes de jardines y céspedes en muchas áreas templadas, que incluyen gran parte de los Estados Unidos. El sexo en los seres humanos, otros mamíferos y muchos otros organismos es determinado por la presencia de cromosomas sexuales, en que las hembras poseen dos cromosomas X y los machos poseen un cromosoma X y un cromosoma Y mucho más pequeño. En *A. vulgare* la situación está invertida: las hembras poseen dos cromosomas sexuales diferentes, llamados Z y W y los machos poseen dos cromosomas Z similares. Sin embargo, en muchas poblaciones de *A. vulgare* este sistema natural de determinación del sexo por los cromosomas sexuales ha sido usurpado por un grupo singular de bacterias. Estas bacterias *Wolbachia* residen en las células de los isópodos y, de una forma que no es totalmente conocida, determinan que los machos se infecten con la bacteria para desarrollarse como hembras. Estos isópodos de sexo invertido son genéticamente machos, con dos cromosomas Z, pero desarrollan rasgos de hembra y se reproducen como hembras completamente funcionales.

¿Por qué las bacterias *Wolbachia* se toman el trabajo de convertir a los isópodos macho en hembras? La respuesta reside en la forma en que las bacterias se transmiten. *Wolbachia* se encuentra en el citoplasma de las células de los isópodos y se transmite de un isópodo a otro estrictamente a través del citoplasma del óvulo de un isópodo; como el espermatozoide contiene escaso citoplasma o ninguno, las bacterias no son transmitidas por los machos. Por tanto, las bacterias que terminan en el interior de un isópodo macho se encuentran en un extremo muerto. La selección natural, al actuar sobre las bacterias, favorece cualquier rasgo que haga que las bacterias lleguen a una hembra y ha conducido a la capacidad de las bacterias para convertir los machos en hembras. No obstante, la selección natural actuando sobre el isópodo favorece una proporción de sexo de 50:50 (como se explicó antes) y, en un sentido evolutivo, los isópodos han contraatacado desarrollando un gen autosómico dominante que a veces supera los efectos feminizantes de las bacterias. En esta situación fascinante los isópodos y las bacterias están trabados en un tira y afloje evolutivo, en el que el efecto de la selección sobre las bacterias favorece a los isópodos hembra y sobre los isópodos favorece a igual número de machos y hembras. El sexo en los bichos bolita es solo un ejemplo de las formas variadas en que se determina el sexo y cómo influye en la herencia.

En el capítulo 3 estudiamos los principios de segregación y distribución independiente de Mendel y vimos que estos principios explican mucho acerca de la naturaleza de la herencia. Después del redescubrimiento de los principios de Mendel en 1900 los biólogos comenzaron a realizar estudios genéticos sobre una gran serie de organismos diferentes. Cuando aplicaron los principios de Mendel más ampliamente se observaron excepciones, y por ello fue necesario crear extensiones de los principios básicos de la herencia. En este capítulo exploraremos una de las extensiones principales de los principios de Mendel: la herencia de características codificadas por genes localizados en los cromosomas sexuales, que difieren entre hombres y mujeres (fig. 4-1). Se dice que estas características y los genes que las producen están ligados al sexo. Para comprender la herencia de las características ligadas al sexo primero debemos saber cómo se determina el sexo: por qué algunos miembros de las especies son machos y otros son hembras. La determinación del sexo es el tema central de la primera parte del capítulo. En la segunda parte se examina cómo se heredan las características codificadas por genes de los cromosomas sexuales. En el capítulo 5 exploraremos algunas otras formas de interacción del sexo y la herencia.

Cuando consideremos la determinación del sexo y las características ligadas al sexo será útil pensar en dos principios importantes. En primer lugar, existen varios mecanismos diferentes de determinación del sexo y, fundamentalmente, el tipo de mecanismo controla el modo de herencia de las características ligadas al sexo. En segundo lugar, los cromosomas sexuales X e Y, como otros pares de cromosomas, pueden aparearse durante la meiosis y distribuirse, pero no son homólogos (sus secuencias génicas no codifican las mismas características): la mayor parte de los genes del cromosoma X son diferentes de los genes del cromosoma Y. En consecuencia, los machos y las hembras no poseen el mismo número de alelos en los locus ligados al sexo. Esta diferencia de número produce los distintos patrones de herencia en ambos sexos.

www.whfreeman.com/pierce

Información adicional sobre determinación del sexo e isópodos.

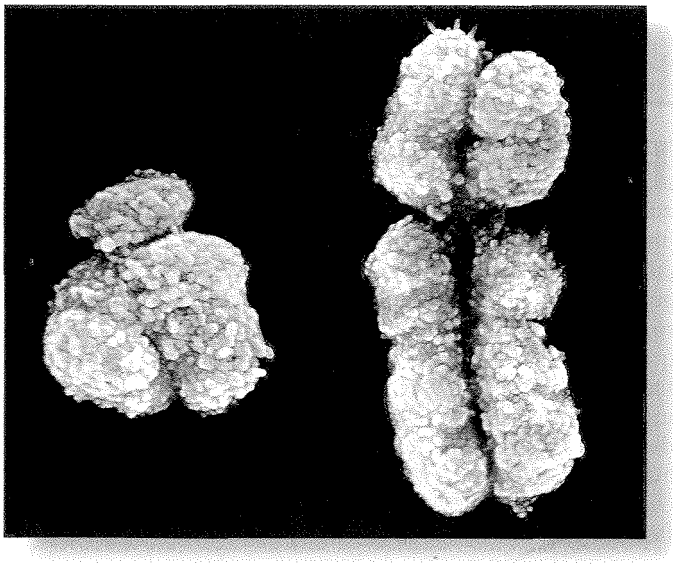


Fig. 4-1. **Los cromosomas sexuales de los machos (y) y las hembras (x) tienen tamaño y forma diferentes.** (Biophoto Associates/Photo Researchers.)

## Determinación del sexo

La reproducción sexual es la formación de descendientes que son distintos de sus padres desde el punto de vista genético; normalmente dos padres aportan los genes para su descendencia. En casi todos los eucariontes la reproducción sexual consiste en dos procesos que conducen a una alternancia de células haploides y diploides: la meiosis produce gametos haploides y la fertilización genera cigotos diploides (**fig. 4-2**).

El término **sexo** se refiere al fenotipo sexual. La mayoría de los organismos poseen solo dos fenotipos sexuales: el masculino y el femenino. La diferencia fundamental entre los machos y las hembras es el tamaño de los gametos: los machos producen gametos pequeños, mientras que las hembras producen gametos relativamente grandes (**fig. 4-3**).

El mecanismo por el cual se establece el sexo se denomina **determinación del sexo**. Definimos el sexo de un individuo en términos de su fenotipo. Algunas veces un individuo posee cromosomas o genes que se asocian en condiciones normales con un sexo, pero presenta una morfología que corresponde al sexo opuesto. Por ejemplo, las células de las mujeres contienen normalmente dos cromosomas X, y las células de los hombres portan un cromosoma X y uno Y. Unas pocas personas presentan anatomía masculina, aunque sus células contengan dos cromosomas X. Si bien estas personas son mujeres desde el punto de vista genético, nos referiremos a ellas como hombres porque su fenotipo sexual es masculino. Estos hombres XX suelen tener un pequeño pedazo de cromosoma Y unido a otro cromosoma, como explicaremos más adelante en este capítulo.

### CONCEPTOS CLAVE

En la reproducción sexual los padres aportan los genes para producir una descendencia genéticamente distinta de ellos dos. En los eucariontes la reproducción sexual consiste en la meiosis, que produce gametos haploides, y la fertilización, que genera un cigoto diploide.

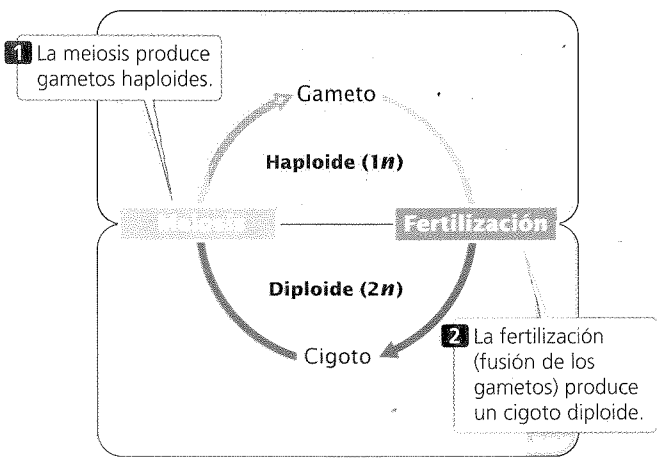



Fig. 4-2. **En la mayoría de los organismos eucariontes la reproducción sexual consiste en una alternancia de células haploides (1*n*) y diploides (2*n*).**

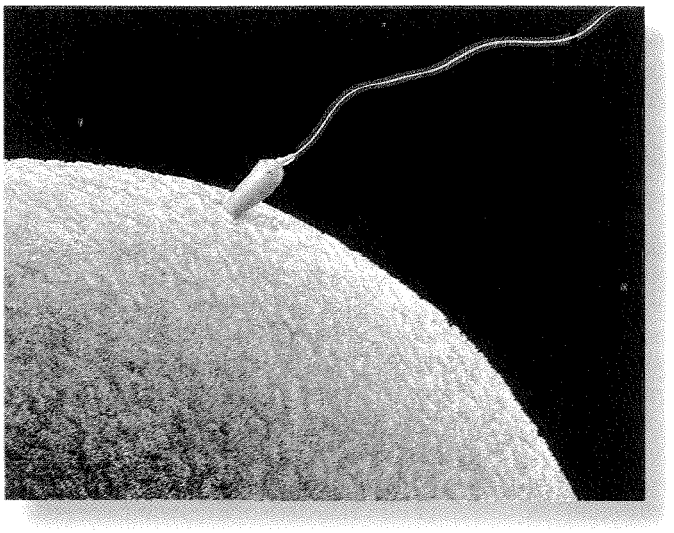


Fig. 4-3. **Los gametos masculino y femenino (espermatozoide y óvulo, respectivamente) difieren en el tamaño.** En esta fotografía un espermatozoide humano (con flagelo) penetra en un óvulo humano. (Francis Leroy, Biocosmos/Science Photo Library/Photo Researchers.)

Existen muchas formas de aparición de las diferencias sexuales. En algunas especies es posible que un mismo individuo presente ambos sexos, una entidad que se denomina **hermafroditismo**; se dice que los organismos que presentan estructuras reproductoras tanto masculinas como femeninas son **monoicos** (que significa "una casa"). Las especies en las cuales un individuo posee solo estructuras reproductoras masculinas o femeninas se denominan **dioicas** ("dos casas"). Los seres humanos son dioicos. Entre las especies dioicas el sexo de un individuo puede ser determinado desde punto de vista cromosómico, genético o ambiental.

## Sistemas cromosómicos de determinación del sexo

La teoría de la herencia cromosómica (analizada en el capítulo 3) establece que los genes se localizan en los cromosomas, que sirven como vehículos para la distribución de los genes durante la meiosis. Una prueba definitiva de esta teoría fue aportada por el descubrimiento de que el sexo de ciertos insectos es determinado por la presencia o la ausencia de cromosomas específicos.

En 1891 Hermann Henking advirtió una estructura peculiar en los núcleos de las células de insectos de sexo masculino y, sin comprender su función ni su relación con el sexo, llamó a esta estructura cuerpo X. Más tarde Clarence E. McClung estudió el cuerpo X de Henking en los saltamontes y reconoció que era un cromosoma. McClung lo llamó cromosoma accesorio, pero finalmente fue reconocido como cromosoma X por la denominación original de Henking. McClung observó que las células de los saltamontes hembras poseían un cromosoma más que las de los machos, y llegó a la conclusión de que los cromosomas accesorios desempeñaban un papel en la determinación del sexo. En 1905 Nettie Stevens y Edmund Wilson demostraron que en los saltamontes y otros insectos las células de las hembras poseen dos cromosomas X, mientras que las de los machos tienen uno solo.

En algunos insectos contaron el mismo número de cromosomas en las células de los machos y las hembras, pero observaron que un par cromosómico era diferente: en las células de las hembras existían dos cromosomas X, mientras que en las de los machos había un solo cromosoma X y un cromosoma más pequeño que denominaron Y.

Stevens y Wilson también demostraron que los cromosomas X e Y se separan en diferentes células durante la formación de los espermatozoides; la mitad de estos recibe un cromosoma X y la otra mitad un cromosoma Y. Todas las células huevo producidas por la hembra durante la meiosis reciben un cromosoma X. Un espermatozoide que contiene un cromosoma Y se une a un óvulo portador de un cromosoma X para producir un macho XY, mientras que un espermatozoide que contiene un cromosoma X se une a un óvulo portador de un cromosoma X para formar una hembra XX. Esto explica la relación de sexos 50:50 que se observa en la mayoría de los organismos **dioicos (fig. 4-4)**. Como el sexo se hereda igual que cualquier otra característica determinada genéticamente, el descubrimiento de Stevens y Wilson acerca de que el sexo se asociaba con la herencia de un cromosoma determinado también reveló que los genes están en los cromosomas.

Como Stevens y Wilson observaron en los insectos, el sexo con frecuencia es determinado por un par de cromosomas, los **cromosomas sexuales**, que difieren entre machos y hembras. Los cromosomas no sexuales, que son los mismos para ambos sexos, se denominan **autosomas**. Nosotros pensamos que el sexo en estos organismos es determinado por la presencia de los cromosomas sexuales pero, en realidad, son los genes individuales localizados en estos cromosomas los que generalmente son responsables de los fenotipos sexuales.

***Determinación del sexo XX-XO.*** El mecanismo de determinación del sexo en los saltamontes estudiado por McClung es uno de los mecanismos de determinación del sexo más simple y se denomina sistema XX-XO. En este sistema las hembras poseen dos cromosomas X (XX) y los machos uno solo (XO). No existe un cromosoma O sino que esta letra representa la ausencia de un cromosoma sexual.

En la meiosis de las hembras los dos cromosomas X se aparean, y luego se separan y un cromosoma X ingresa en cada óvulo haploide. En los machos el único cromosoma X se segrega en la meiosis a la mitad de las células espermáticas; la otra mitad no recibe cromosoma X. Debido a que los machos producen dos tipos de gametos diferentes con respecto a los cromosomas sexuales se dice que son el **sexo heterogamético**. Las hembras, que producen gametos que son todos iguales con respecto a los cromosomas sexuales, constituyen el **sexo homogamético**. Por tanto, en el sistema XX-XO el sexo de un individuo es determinado por el tipo de gameto masculino que fertiliza el óvulo. La unión de un espermatozoide portador del cromosoma X con un óvulo portador del mismo cromosoma producirá cigotos XX, que finalmente se desarrollarán como hembras. Los espermatozoides que carecen del cromosoma X y se unen con huevos portadores de dicho cromosoma producirán cigotos XO, que se desarrollarán como machos.

***Determinación del sexo XX-XY.*** En muchas especies las células de ambos sexos poseen el mismo número de cromosomas, pero mientras las células de las hembras poseen dos cromosomas X (XX), las de los machos solo poseen uno y otro más pequeño denominado cromosoma Y (XY). En los seres humanos y en muchos otros organismos el cromosoma Y es acrocéntrico **(fig. 4-5)** y no con forma de Y como se supone habitualmente. En este tipo de sistema determinante del sexo el macho es el sexo heterogamético: la mitad de sus gametos poseen el cromosoma X y la otra mitad el Y. La hembra es el sexo homogamético: todos sus óvu-

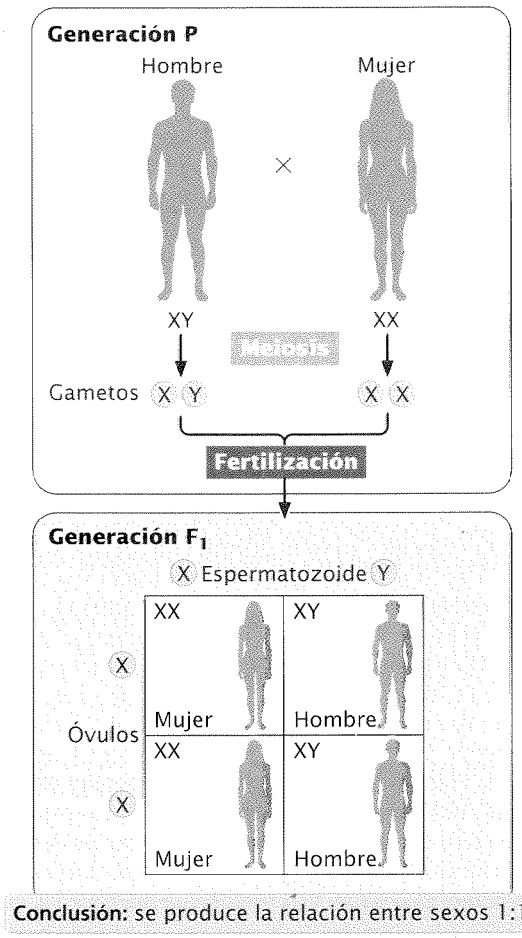



Fig. 4-4. **La herencia del sexo en los organismos con cromosomas X e Y genera números equivalentes de descendientes masculinos y femeninos.**

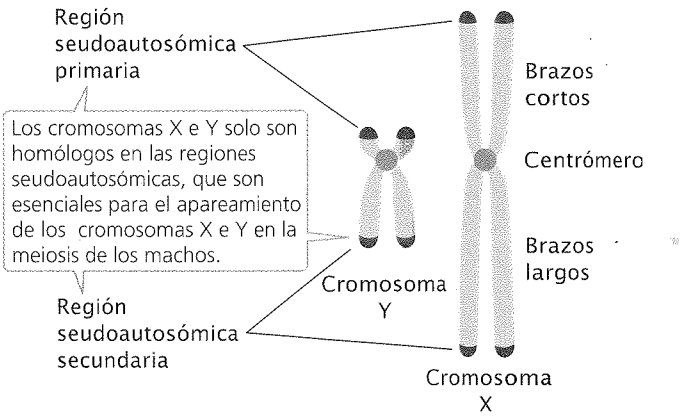



Fig. 4-5. **Los cromosomas X e Y de los seres humanos difieren en el tamaño y el contenido genético.** Solo son homólogos en las regiones seudoautosómicas.

los contienen un solo cromosoma X. Muchos organismos, incluidas algunas especies de plantas, insectos y reptiles, y todos los mamíferos (incluidos los seres humanos) poseen el sistema determinante del sexo XX-XY.

Aunque los cromosomas X e Y generalmente no son homólogos, se aparean y son segregados a diferentes células durante la meiosis. Pueden aparearse porque son homólogos en pequeñas regiones llamadas **regiones seudoautosómicas** (véase fig. 4-5), en las que presentan los mismos genes. Los genes que se encuentran en estas regiones mostrarán el mismo patrón de herencia que los genes localizados en los cromosomas autosómicos. En los seres humanos existen regiones seudoautosómicas en ambas puntas de los cromosomas X e Y.

***Determinación del sexo ZZ-ZW.*** En este sistema la hembra es heterogamética y el macho homogamético. Para evitar confusiones con el sistema XX-XY los cromosomas sexuales de este sistema se identifican con la Z y la W pero los cromosomas no se parecen a las Z ni a las W. En este sistema las hembras son ZW; después de la meiosis la mitad de los óvulos poseen un cromosoma Z y, la otra mitad, cromosoma W. Los machos son ZZ; todos los espermatozoides contienen un solo cromosoma Z. El sistema ZZ-ZW se encuentra en las aves, las polillas, algunos isópodos, algunos anfibios y algunos peces.

## CONCEPTOS CLAVE

En la determinación del sexo XX-XO el macho es XO y heterogamético y la hembra es XX y homogamética. En la determinación del sexo XX-XY el macho es XY y la hembra es XX; en este sistema el macho es heterogamético. En la determinación del sexo ZZ-ZW la hembra es ZW y el macho es ZZ; en este sistema la hembra es el sexo heterogamético.

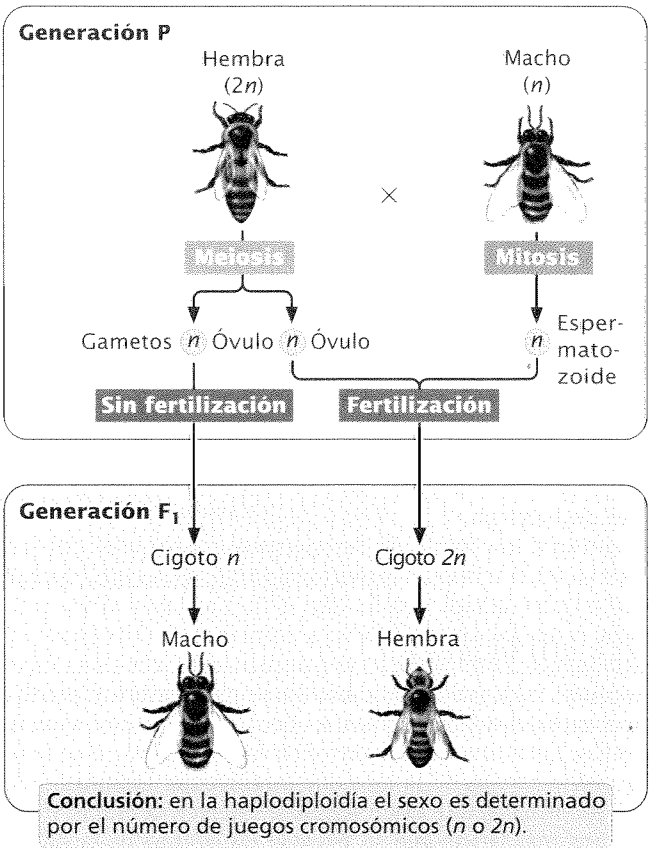



Fig. 4-6. **Entre los insectos con haplodiploidía los machos se desarrollan a partir de óvulos no fertilizados y son haploides; mientras que las hembras se desarrollan a partir de óvulos fertilizados y son diploides.**

***Haplodiploidía.*** Algunos insectos del orden Hymenoptera (abejas, avispas y hormigas) carecen de cromosomas sexuales; en cambio, el sexo se basa en el número de juegos cromosómicos que se encuentra en el núcleo de cada célula. Los machos se desarrollan a partir de óvulos no fertilizados y las hembras a partir de óvulos fertilizados. Las células de los himenópteros machos poseen un solo juego de cromosomas (son haploides) heredado de la madre. Por el contrario, las células de las hembras poseen dos juegos de cromosomas (son diploides), un juego heredado de la madre y el otro del padre **(fig. 4-6)**.

El método de determinación del sexo haplodiploide produce varias relaciones genéticas extrañas. Cuando ambos padres son diploides, los hermanos poseen en promedio la mitad de sus genes en común porque tienen un 50% de probabilidades de recibir el mismo alelo de cada padre. Sin embargo, en los insectos con determinación del sexo haplodiploide los machos producen espermatozoides por mitosis (ya son haploides); por ello, toda la descendencia recibe el mismo juego de genes paternos. Las hembras diploides producen óvulos por meiosis normal. En consecuencia, las hermanas tienen un 50% de probabilidades de recibir el mismo alelo de su madre y un 100% de probabilidades de recibir el mismo alelo de su padre; por tanto, su parentesco promedio es del 75%. Los hermanos tienen un 50% de probabilidades de recibir la misma copia de cada uno de los alelos de su madre en cualquier locus particular; por ello, su parentesco promedio es del 50%. En los insectos el mayor parentesco genético entre las hermanas con determinación del sexo haplodiploide puede contribuir al alto grado de cooperación social que existe entre las hembras (las trabajadoras) de estos insectos.

## CONCEPTOS CLAVE

Algunos insectos presentan una determinación del sexo haplodiploide en la cual los machos se desarrollan a partir de óvulos no fertilizados y son haploides, y las hembras se desarrollan a partir de huevos fertilizados y son diploides.

## Sistemas genéticos de determinación del sexo

En algunas plantas y protozoos el sexo es determinado genéticamente, pero no existen diferencias obvias entre los cromosomas de los machos y las hembras: no existen cromosomas sexuales. Estos organismos sufren una **determinación genética del sexo**; los genotipos en uno o más loci determinan el sexo de una planta o protozoo individual.

Es importante comprender que aun en los sistemas cromosómicos de determinación del sexo éste es determinado en realidad por genes individuales. Por ejemplo, en los mamíferos un gen (*SRY*, que se analizará más adelante en este capítulo) localizado en el cromosoma Y determina el fenotipo masculino. Tanto en la determinación genética como en la determinación cromosómica, el sexo es controlado por genes individuales; la diferencia radica en que, en la determinación cromosómica del sexo, los cromosomas que portan esos genes tienen una apariencia diferente en los machos y las hembras.

## Determinación ambiental del sexo

Los genes desempeñan un papel en todos los ejemplos de determinación del sexo descritos hasta ahora pero en algunos organismos el sexo es determinado en forma completa o parcial por factores ambientales.

Un ejemplo fascinante de determinación ambiental del sexo se observa en el molusco marino *Crepidula fornicata*, también conocido como la lapa común (**fig. 4-7**). Las lapas viven apiladas unas sobre las otras. Cada lapa comienza su vida como una larva nadadora. La primera larva que se asienta sobre una superficie sólida desocupada se desarrolla como hembra y produce sustancias químicas que atraen a otras larvas, que se asientan sobre ella. Estas larvas se desarrollan como machos, que luego sirven como parejas de la lapa que está debajo. Después de un tiempo los machos que están arriba se vuelven hembras y, a su vez, atraen más larvas que se asientan en la cima de la pila, se convierten en machos y sirven como parejas de las lapas que están debajo. Los moluscos pueden formar pilas de doce o más animales; los animales que están arriba de todo siempre son machos. Este tipo de desarrollo sexual se denomina **hermafroditismo secuencial**; cada animal puede ser tanto macho como hembra, aunque no ambos sexos al mismo tiempo. En *Crepidula fornicata* el sexo es determinado por el ambiente según la posición de la lapa en la pila.

Los factores ambientales también son importantes en la determinación del sexo en muchos reptiles. Aunque la mayor parte de las serpientes y los lagartos poseen cromosomas sexuales, en muchas tortugas, cocodrilos y caimanes es la temperatura imperante durante el desarrollo embriológico la que determina el fenotipo sexual. En las tortugas, por ejemplo, la temperatura cálida produce hembras durante determinadas épocas del año, mientras que el frío produce machos. En los caimanes sucede lo contrario.

### CONCEPTOS CLAVE

En su determinación genética el sexo es determinado por los genes de uno o más loci, pero no existen diferencias obvias entre los cromosomas de los machos y las hembras. En su determinación ambiental el sexo es determinado en forma completa o parcial por factores ambientales.

## Determinación del sexo en *Drosophila melanogaster*

La mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, posee ocho cromosomas: tres pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Así, tiene dos conjuntos haploides de autosomas y dos cromosomas sexuales, un conjunto de autosomas y un cromosoma sexual heredados de cada progenitor. Normalmente las hembras poseen dos cromosomas X y los machos un cromosoma X y un cromosoma Y. Sin embargo, la presencia del cromosoma Y no determina el sexo masculino en *Drosophila,* sino que cada sexo es determinado por un equilibrio entre los genes de los autosomas y los genes del cromosoma X. Este tipo de determinación del sexo se denomina **sistema de equilibrio génico**. En este sistema algunos genes parecen influir en el desarrollo sexual. El cromosoma X contiene genes que producen efectos feminizantes mientras que los autosomas contienen genes que inducen la masculinización. En consecuencia, el sexo de una mosca es determinado por la **proporción X:A**, el número de cromosomas X dividido por el número de juegos haploides de cromosomas autosómicos.

Una proporción X:A de 1,0 produce una mosca hembra; una proporción X:A de 0,5 produce un macho. Si la proporción X:A es menor de 0,5 se produce un fenotipo masculino pero la mosca es débil y estéril; a veces las moscas de este tipo se llaman metamachos. Una proporción X:A de entre 1,0 y 0,5 produce una mosca intersexual, con una mezcla de características masculinas y femeninas. Si la proporción X:A es mayor de 1,0 se produce un fenotipo femenino pero estas moscas (llamadas metahembras)

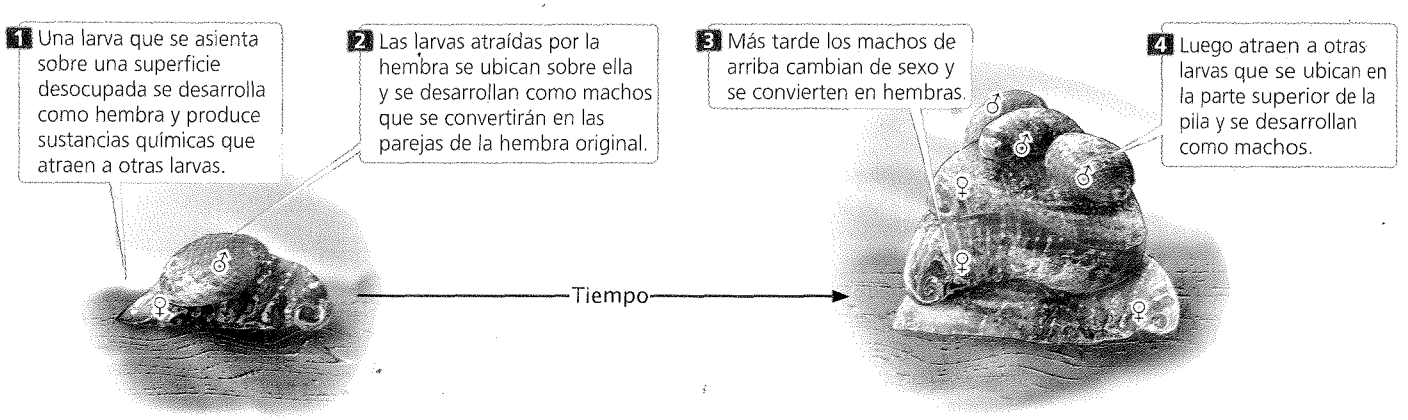



Fig. 4-7. **En *Crepidula fornicata*, la lapa común, el sexo es determinado por un factor ambiental, la posición de la lapa en una pila de lapas.**

## Cuadro 4-1 Complementos cromosómicos y fenotipos sexuales en *Drosophila*

| Complemento cromosómico sexual | Juegos haploides de los autosomas | Proporción X:A | Fenotipo sexual |
|---|---|---|---|
| XX | AA | 1,0 | Hembra |
| XY | AA | 0,5 | Macho |
| XO | AA | 0,5 | Macho |
| XXY | AA | 1,0 | Hembra |
| XXX | AA | 1,5 | Metahembra |
| XXXY | AA | 1,5 | Metahembra |
| XX | AAA | 0,67 | Fenotipo intersexual |
| XO | AAA | 0,33 | Metamacho |
| XXXX | AAA | 1,3 | Metahembra |

presentan graves problemas de desarrollo y muchas no emergen nunca de la pupa. En el cuadro 4-1 se presentan algunos complementos cromosómicos diferentes en *Drosophila* y sus fenotipos sexuales asociados. Las hembras normales poseen dos cromosomas X y dos conjuntos de autosomas (XX,AA) y por eso su proporción X:A es de 1,0. Por otra parte, los machos normalmente tienen un único X y dos conjuntos de autosomas (XY,AA) y por tanto su proporción X:A es de 0,5. Las moscas con cromosomas sexuales XXY y dos juegos de autosomas (una proporción X:A de 1,0) se desarrollan como moscas hembras completamente fértiles, pese a la presencia de un cromosoma Y. Las moscas con un solo cromosoma X (una proporción X:A de 0,5) se desarrollan como machos, aunque son estériles. Estas observaciones confirman que el cromosoma Y no determina el sexo en *Drosophila*.

Se han aislado mutaciones en genes que afectan el fenotipo sexual en *Drosophila*. Por ejemplo, la mutación *transformer* convierte a una hembra con una proporción X:A de 1,0 en un fenotipo masculino, mientras que la mutación *doublesex* transforma a los machos y las hembras normales en moscas con fenotipos intersexuales. Los factores ambientales, como la temperatura de las condiciones de cría, también pueden afectar el desarrollo de las características sexuales.

**CONCEPTOS CLAVE**

El fenotipo sexual de una mosca de la fruta es determinado por la relación entre el número de cromosomas X y el número de juegos haploides de cromosomas autosómicos (la proporción X:A).

## Determinación del sexo en los seres humanos

En los seres humanos, al igual que en *Drosophila*, la determinación del sexo depende de XX-XY aunque la presencia de un gen en el cromosoma Y determina la masculinidad. Los fenotipos que derivan de números anormales de cromosomas sexuales, que surgen cuando los cromosomas sexuales no se segregan apropiadamente durante la meiosis o la mitosis, ilustran la importancia del cromosoma Y en la determinación del sexo en los seres humanos.

***Síndrome de Turner.*** Las personas con **síndrome de Turner** son mujeres y a menudo tienen características sexuales secundarias subdesarrolladas. Este síndrome se observa en 1 de cada 3 000 nacimientos de mujeres. Las mujeres afectadas en general son de escasa estatura y presentan baja implantación del cabello, tórax relativamente ancho y pliegues de la piel en el cuello (**fig. 4-8**). Su

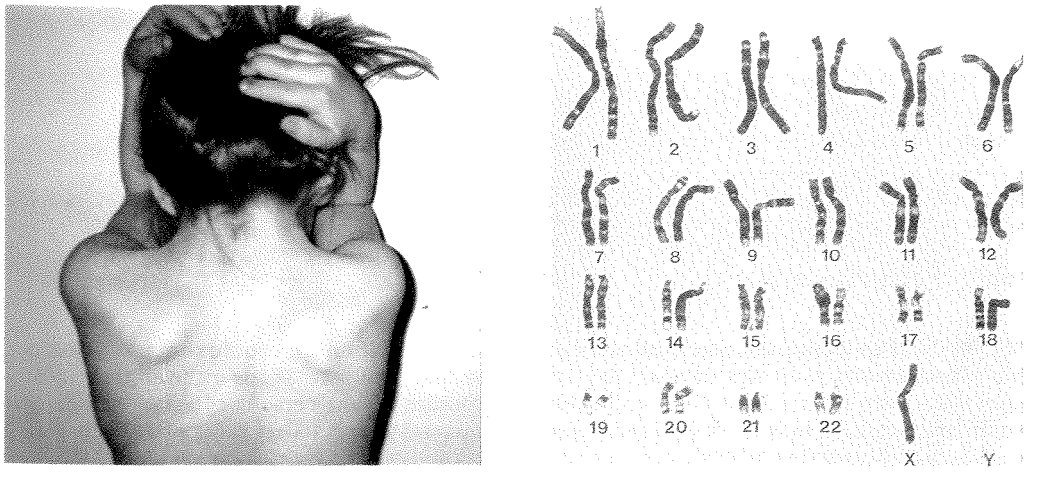



Fig. 4-8. **Las personas con síndrome de Turner poseen un solo cromosoma X en sus células. (a)**. Los rasgos físicos característicos incluyen la implantación baja del cabello y los pliegues de la piel en el cuello. **(b)**. Cromosomas de una persona con síndrome de Turner. (Parte a: cortesía del doctor Daniel C. Postellon, DeVos Children's Hospital; Parte b: Departamento de Citogenética Clínica, Addenbrookes Hospital/Science Photo Library/Photo Researchers.)

inteligencia suele ser normal. La mayoría de las mujeres con síndrome de Turner son estériles. En 1959, C. E. Ford utilizó técnicas nuevas para estudiar los cromosomas humanos y descubrió que las células de una joven de 14 años con síndrome de Turner tenían un solo cromosoma X; este complemento cromosómico suele llamarse XO.

No existen casos conocidos de personas que no tengan ningún cromosoma X, un indicador de que se requiere al menos un cromosoma X para el desarrollo humano. Se presume que los embriones con ausencia de ambos cromosomas X son abortados espontáneamente en los estadios tempranos del desarrollo.

***Síndrome de Klinefelter.*** Las personas con **síndrome de Klinefelter**, que ocurre con una frecuencia de alrededor de 1 por cada 1 000 nacimientos de varones, poseen células con uno o más cromosomas Y y múltiples cromosomas X. Las células de la mayoría de los hombres con este trastorno son XXY, pero existen algunos casos en los que son XXXY, XXXXY o XXYY. Los individuos con este síndrome son hombres que suelen presentar testículos pequeños y una reducción del bello facial y pubiano (**fig. 4-9**). A menudo su altura es superior a la normal y son estériles; la mayoría posee inteligencia normal.

***Mujeres poli-X.*** En alrededor de 1 por cada 1 000 nacimientos de mujeres las células de la niña poseen tres cromosomas X, un cuadro que a menudo se conoce con el nombre de **síndrome del X triple**. Estas mujeres no presentan rasgos distintivos excepto una tendencia a ser altas y delgadas. Algunas son estériles, pero muchas menstrúan regularmente y son fértiles. La incidencia de retraso mental entre las mujeres con el síndrome del X triple es un poco mayor que en la población general, aunque casi todas ellas poseen una inteligencia normal. Es poco usual encontrar mujeres con cuatro o cinco cromosomas X. Estas mujeres generalmente poseen una anatomía femenina normal; no obstante, sufren retraso mental y tienen muchos problemas físicos. La gravedad del retraso mental se acrecienta cuando el número de cromosomas X es mayor de tres.

***El papel de los cromosomas sexuales.*** Los fenotipos asociados con las anomalías de los cromosomas sexuales nos permiten establecer varias conclusiones acerca del papel de estos cromosomas en la determinación del sexo en los seres humanos.

1. El cromosoma X contiene información genética esencial para ambos sexos; se requiere al menos una copia de un cromosoma X para el desarrollo humano.
2. El gen determinante de la masculinización se localiza en el cromosoma Y. Una sola copia de este cromosoma, aun en presencia de varios cromosomas X, produce un fenotipo masculino.
3. La ausencia del cromosoma Y deriva en un fenotipo femenino.
4. Existen genes que afectan a la fertilidad en los cromosomas X e Y. Una mujer requiere al menos dos copias del cromosoma X para ser fértil.
5. Las copias adicionales del cromosoma X pueden perturbar el desarrollo normal tanto en los hombres como en las mujeres, con problemas físicos y mentales que aumentan a medida que lo hace el número de cromosomas X extras.

***El gen determinante de la masculinización en los seres humanos.*** En los seres humanos, y en todos los otros mamíferos, el cromosoma Y tiene una importancia capital para la producción del fenotipo masculino. Sin embargo, los científicos descubrieron algunos casos raros de hombres XX cuyas células aparentemente carecían del cromosoma Y. Durante muchos años estos hombres representaron un verdadero enigma: ¿cómo podía existir un fenotipo masculino en ausencia del cromosoma Y? Un examen más exhaustivo finalmente reveló una pequeña parte del cromosoma Y unida a otro cromosoma. Este hallazgo indica que no es el cromosoma Y entero el que determina la masculinización en los seres humanos sino un gen contenido en este cromosoma.

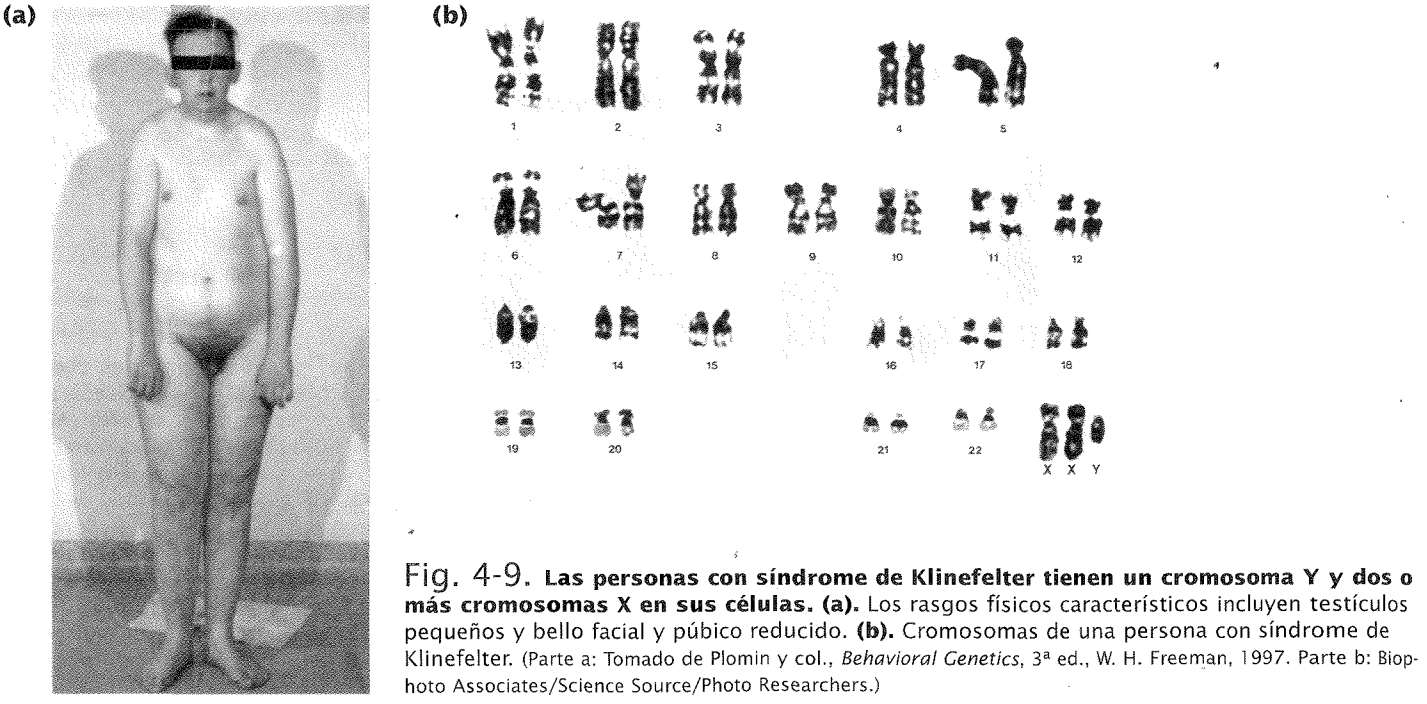



Fig. 4-9. **Las personas con síndrome de Klinefelter tienen un cromosoma Y y dos o más cromosomas X en sus células. (a).** Los rasgos físicos característicos incluyen testículos pequeños y bello facial y púbico reducido. **(b).** Cromosomas de una persona con síndrome de Klinefelter. (Parte a: Tomado de Plomin y col., *Behavioral Genetics*, 3ª ed., W. H. Freeman, 1997. Parte b: Biophoto Associates/Science Source/Photo Researchers.)

Durante el desarrollo temprano todos los seres humanos poseen gonadas indiferenciadas y conductos reproductores masculinos y femeninos. Más tarde, alrededor de 6 semanas después de la fertilización, se activa un gen en el cromosoma Y. Mediante un mecanismo desconocido este gen determina que las gonadas neutrales se desarrollen como testículos, que comienzan a secretar dos hormonas: testosterona y factor de inhibición mülleriano. La testosterona induce el desarrollo de las características masculinas y el factor de inhibición mülleriano causa la degeneración de los conductos reproductores femeninos. En ausencia de este gen determinante de la masculinización las gónadas neutrales se transforman en ovarios y se desarrollan los rasgos femeninos.

En 1990 se descubrió un nuevo candidato para el gen determinante de la masculinización denominado **gen de la región Y determinante del sexo** (*SRY*, *sex-determining region Y gene*) (**fig. 4-10**). Este gen se encuentra en todos los machos XX y falta en todas las hembras XY; además, se halla en el cromosoma Y de todos los mamíferos examinados hasta la fecha. La prueba definitiva de que *SRY* es el gen determinante de la masculinización apareció cuando los científicos colocaron una copia de este gen dentro de ratones XX mediante ingeniería genética. Los ratones XX que recibieron el gen, aunque eran estériles, se desarrollaron como machos desde el punto de vista anatómico.

El gen *SRY* codifica una proteína que se une al DNA y causa un acodamiento agudo de la molécula. Esta alteración de la estructura del DNA puede afectar la expresión de otros genes que codifican la formación testicular. Aunque el *SRY* es el principal determinante de la masculinización en los seres humanos, otros genes (algunos ligados al cromosoma X, otros ligados al cromosoma Y, y hasta otros autosómicos) también desempeñan un papel en la fertilidad y en el desarrollo de las diferencias sexuales.

## CONCEPTOS CLAVE

La presencia del gen *SRY* en el cromosoma Y determina que un embrión humano se desarrolle como varón. En ausencia de este gen un embrión humano se desarrolla como mujer.

***Síndrome de resistencia a los andrógenos.*** Varios genes, además del *SRY*, influyen en el desarrollo sexual de los seres humanos, como lo muestra el caso de las mujeres con el síndrome de resistencia a los andrógenos. Estas personas presentan características sexuales externas y orientación psicológica femeninas. De hecho, la mayoría de ellas ignoran su condición hasta que llegan a la pubertad y no menstrúan. El examen realizado por un ginecólogo revela que la vagina tiene un extremo ciego y que hay ausencia de útero, trompas y ovarios. Dentro de la cavidad abdominal se encuentra un par de testículos que producen los niveles de testosterona normalmente alcanzados por los hombres. Las células de las mujeres con síndrome de resistencia a los andrógenos contienen un cromosoma X y un cromosoma Y.

¿Cómo es posible que una persona tenga apariencia femenina cuando sus células contienen un cromosoma Y y posee testículos que producen testosterona? La respuesta se encuentra en la relación compleja que existe entre los genes y el sexo en los seres humanos. En un embrión humano con un cromosoma Y el gen *SRY* determina que las gónadas se desarrollen como testículos, los que producirán testosterona. La testosterona estimula a los tejidos embrionarios para que desarrollen las características masculinas. Sin embargo, para que esta hormona produzca su efecto, debe unirse a un receptor de andrógenos. Este receptor es defectuoso en las mujeres con síndrome de resistencia a los andrógenos; por lo tanto, sus células son resistentes a la testosterona y desarrollan características femeninas. El gen para el receptor de andrógenos se localiza en el cromosoma X, razón por la cual las personas con este cuadro siempre lo heredan de sus madres. (Todas las personas XY heredan el cromosoma X de sus madres.)

El síndrome de resistencia a los andrógenos ilustra varios puntos importantes acerca de la influencia de los genes sobre el sexo de una persona. En primer lugar, este trastorno demuestra que el desarrollo sexual humano es un proceso complejo en el que no solo incide el gen *SRY* ubicado en el cromosoma Y sino también otros genes localizados en otros sitios. En segundo lugar, revela que la mayoría de las personas portan genes tanto para las características masculinas como para las femeninas, como lo ilustra el hecho de que los que padecen el síndrome de resistencia a los andrógenos puedan producir características femeninas aunque posean cromosomas masculinos. En realidad, los genes correspondientes a la mayor parte de los caracteres sexuales secundarios masculinos y femeninos no se encuentran en los cromosomas sexuales sino en los autosomas. La clave de la masculinidad y la feminidad no reside en los genes sino en el control de su expresión.

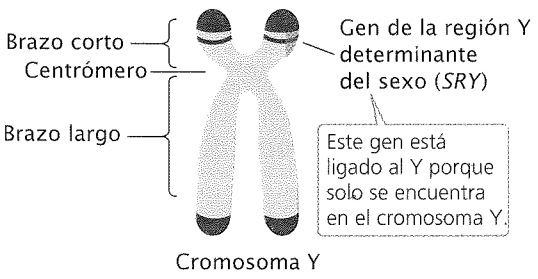



Fig. 4-10. **El gen *SRY* está en el cromosoma Y e induce el desarrollo de las características masculinas.**

## Características ligadas al sexo

Las **características ligadas al sexo** son determinadas por genes que se localizan en los cromosomas sexuales. Los genes del cromosoma X determinan **características ligadas al X** y los del cromosoma Y determinan **características ligadas al Y**. Como en muchos organismos existe poca información genética en el cromosoma Y, la mayor parte de las características ligadas al sexo están ligadas al X. Los machos y las hembras difieren en sus cromosomas sexuales de modo que el patrón de herencia de las características ligadas al sexo difiere del presentado por los genes localizados en los cromosomas autosómicos.

### Ojos blancos ligados al X en *Drosophila*

La primera persona que explicó la herencia ligada al sexo fue el biólogo norteamericano Thomas Hunt Morgan (**fig. 4-11**). Morgan comenzó su carrera como embriólogo pero al descubrir los principios de Mendel se sintió inspirado y empezó a realizar experimentos genéticos, al principio en ratones y ratas. En 1909

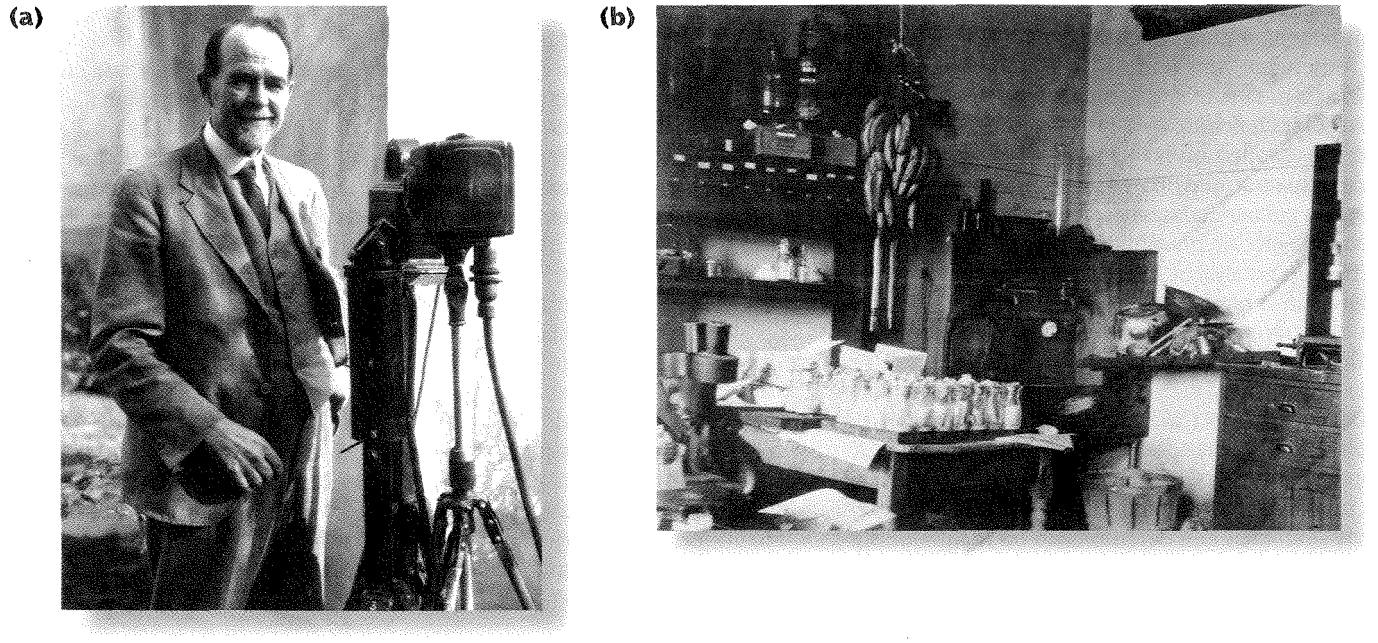



Fig. 4-11. **El trabajo de Thomas Hunt Morgan con *Drosophila* ayudó a develar muchos principios básicos de la genética, incluido el de la herencia ligada al cromosoma X. (a).** Morgan. **(b).** El Cuarto de las Moscas, donde Morgan y sus estudiantes realizaban investigaciones genéticas. (Parte a: Wide World Photos. Parte b: American Philosophical Society.)

Morgan desvió su interés hacia *Drosophila melanogaster* y un año más tarde descubrió entre las moscas de la colonia de su laboratorio un macho único que tenía ojos blancos, en absoluto contraste con los ojos rojos de las moscas de la fruta normales. Esta mosca tendría un efecto tremendo sobre el futuro de la genética y sobre la carrera de Morgan como biólogo.

Para explicar la herencia de la característica de los ojos blancos en las moscas de la fruta Morgan llevó a cabo sistemáticamente una serie de cruzamientos genéticos. Primero cruzó hembras puras de ojos rojos con su macho de ojos blancos, lo que produjo una progenie $F_1$ con ojos rojos en todos los casos (fig. 4-12a). (En realidad Morgan encontró tres machos de ojos blancos entre una progenie de 1 237, pero supuso que los ojos blancos se debían a mutaciones nuevas.) Los resultados obtenidos por Morgan de este cruzamiento inicial eran compatibles con los principios de Mendel: un cruzamiento entre un individuo homocigótico dominante y un individuo homocigótico recesivo produce una descendencia heterocigótica que exhibe el rasgo dominante. Sus resultados sugerían que los ojos blancos constituían un rasgo recesivo simple. Sin embargo, cuando Morgan cruzó las moscas $F_1$ entre sí encontró que todas las moscas $F_2$ hembras tenían ojos rojos pero que en la mitad de las moscas $F_2$ machos los ojos eran rojos y en la otra mitad blancos. Evidentemente este hallazgo no era el resultado que se esperaba para un rasgo recesivo simple, que debería aparecer en $^1/_4$ de la descendencia $F_2$ masculina y $^1/_4$ de la femenina.

Para explicar este resultado inesperado Morgan propuso que el locus que afectaba el color de los ojos estaba en el cromosoma X (que el color de ojos estaba ligado al X). Reconoció que los alelos correspondientes al color de los ojos solo estaban presentes en el cromosoma X; no existía un alelo homólogo en el cromosoma Y. Dado que las células de las hembras poseen dos cromosomas X, éstas podían ser homocigóticas o heterocigóticas para los alelos del color de los ojos. Las células de los machos, por otro lado, solo poseen un cromosoma X y pueden portar solo un único alelo del color de ojos. Por tanto, los machos no pueden ser homocigóticos ni heterocigóticos sino que se dice que son **hemicigotos** para los loci ligados al X.

Para verificar su hipótesis de que el rasgo de los ojos blancos estaba ligado al X, Morgan realizó cruzamientos adicionales. Predijo que el cruzamiento entre una hembra de ojos blancos y un macho de ojos rojos produciría todas hembras de ojos rojos y todos machos de ojos blancos (fig. 4-12b) y cuando realizó el cruzamiento, los resultados fueron exactamente los predichos. Nótese que este cruzamiento es la recíproca del original y que los dos cruzamientos recíprocos produjeron diferentes resultados en las generaciones $F_1$ y $F_2$. Morgan también cruzó las hembras $F_1$ heterocigóticas con su padre de ojos blancos, las hembras $F_2$ de ojos rojos con machos de ojos blancos y hembras de ojos blancos con machos de ojos blancos. En todos estos cruzamientos los resultados fueron compatibles con la conclusión de Morgan de que la característica de los ojos blancos estaba ligada al X.

## La no disyunción y la teoría de la herencia cromosómica

Cuando Morgan cruzó su mosca macho original de ojos blancos con hembras de ojos rojos homocigóticas toda la progenie de 1 237 moscas tuvo ojos rojos con la excepción de tres machos de ojos blancos. Como se mencionó con anterioridad, Morgan atribuyó estos machos $F_1$ de ojos blancos al surgimiento de más mu-

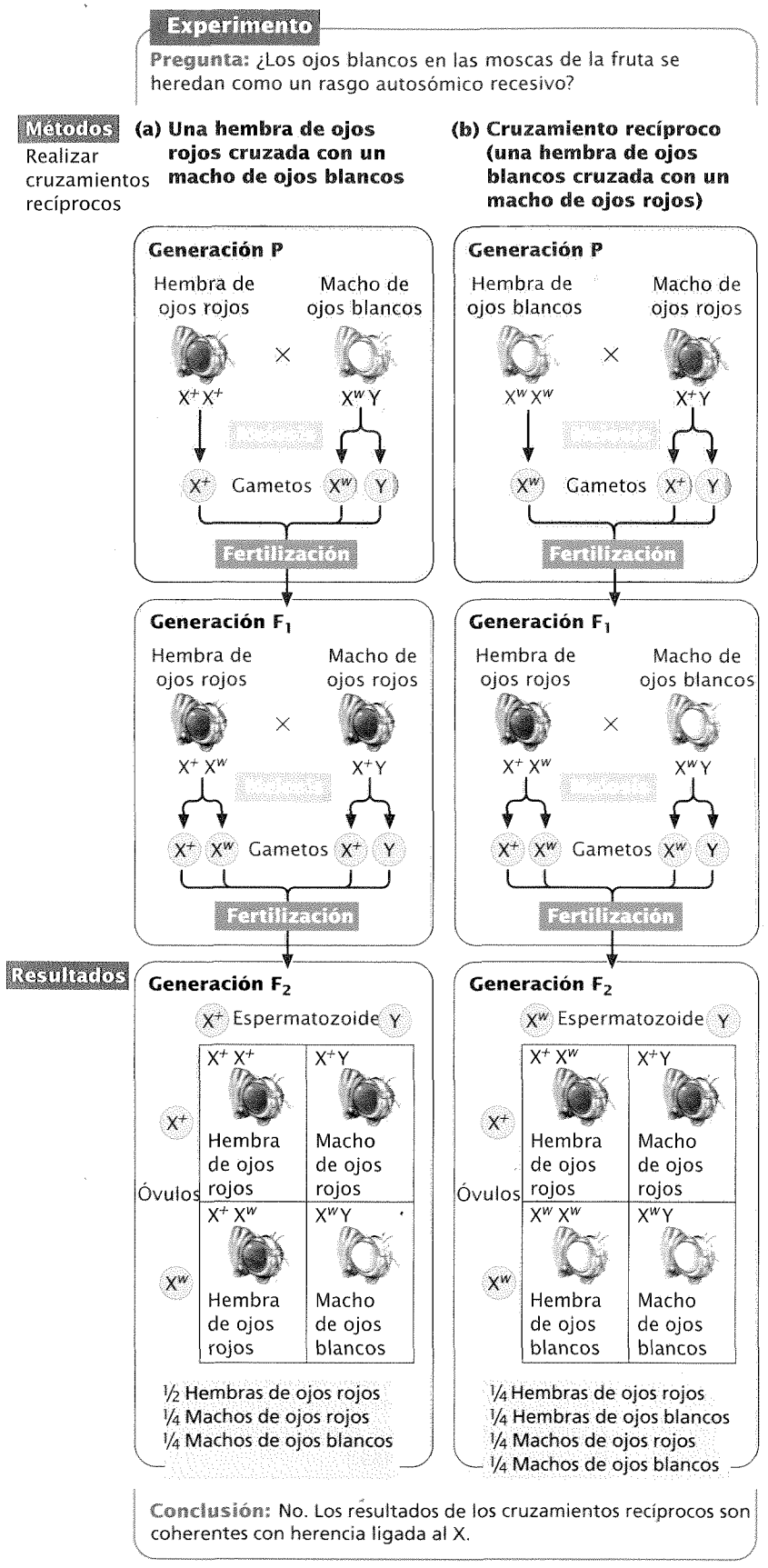



Fig. 4-12. **Cruzamientos de Morgan para el rasgo ligado al X de los ojos blancos en las moscas de la fruta. (a).** Cruzamientos original y de la generación $F_1$. **(b).** Cruzamientos recíprocos.

taciones. Sin embargo, en sus cruzamientos continuaron apareciendo moscas con estos fenotipos inesperados. Aunque eran poco comunes, parecían demasiado frecuentes como para ser causados por mutaciones. Calvin Bridges, uno de los estudiantes de Morgan, empezó a investigar las bases genéticas de estas excepciones.

Bridges encontró que cuando cruzaba una hembra de ojos blancos ($X^wX^w$) con un macho de ojos rojos ($X^+Y$) alrededor del 2,5% de la descendencia masculina tenía ojos rojos y cerca del 2,5% de la femenina tenía ojos blancos. En este cruzamiento cada mosca debía heredar el cromosoma X de su madre y debía ser $X^wY$ con ojos blancos (**fig. 4-13a**). Cada mosca hembra debía heredar un alelo de ojos rojos dominante en el cromosoma X de su padre, junto con un alelo de ojos blancos en el cromosoma X de su madre; por tanto, toda la progenie femenina debía ser $X^+X^w$ de ojos rojos. Por ende, la aparición de machos de ojos rojos y hembras de ojos blancos en este cruzamiento era inesperada.

Para explicar estos resultados Bridges postuló la hipótesis de que, ocasionalmente, en las hembras no se producía la separación de los dos cromosomas X durante la anafase I de la meiosis, falla que denominó **no disyunción**. Cuando ocurre la no disyunción algunos de los óvulos reciben dos copias del cromosoma X mientras que otros no reciben ningún cromosoma X (**fig. 4-13b**). Si estos óvulos son fertilizados por un espermatozoide de un macho de ojos rojos se producen cuatro combinaciones de cromosomas sexuales. Cuando un óvulo portador de dos cromosomas X es fertilizado por un espermatozoide que posee un cromosoma Y el cigoto resultante es $X^wX^wY$. En *Drosophila* el sexo es determinado por la relación X:A (véase cuadro 4-1); en este caso la relación X:A es de 1,0, de modo que el cigoto $X^wX^wY$ se desarrolla hasta convertirse en una hembra de ojos blancos. Un óvulo con dos cromosomas X que es fertilizado por un espermatozoide portador de un cromosoma X produce un $X^wX^wX^+$, que generalmente muere. Un huevo sin cromosomas X que es fertilizado por un espermatozoide con un cromosoma X produce un $X^+O$ que se desarrolla hasta convertirse en un macho de ojos rojos. Si el óvulo sin cromosomas X es fertilizado por un espermatozoide portador de un cromosoma Y, el cigoto resultante con un solo cromosoma Y y ningún cromosoma X muere. Por tanto, la extraña no disyunción de los cromosomas X entre las hembras de ojos blancos produce algunos machos de ojos rojos y algunas hembras de ojos blancos, que es exactamente lo que Bridges encontró en sus cruzamientos.

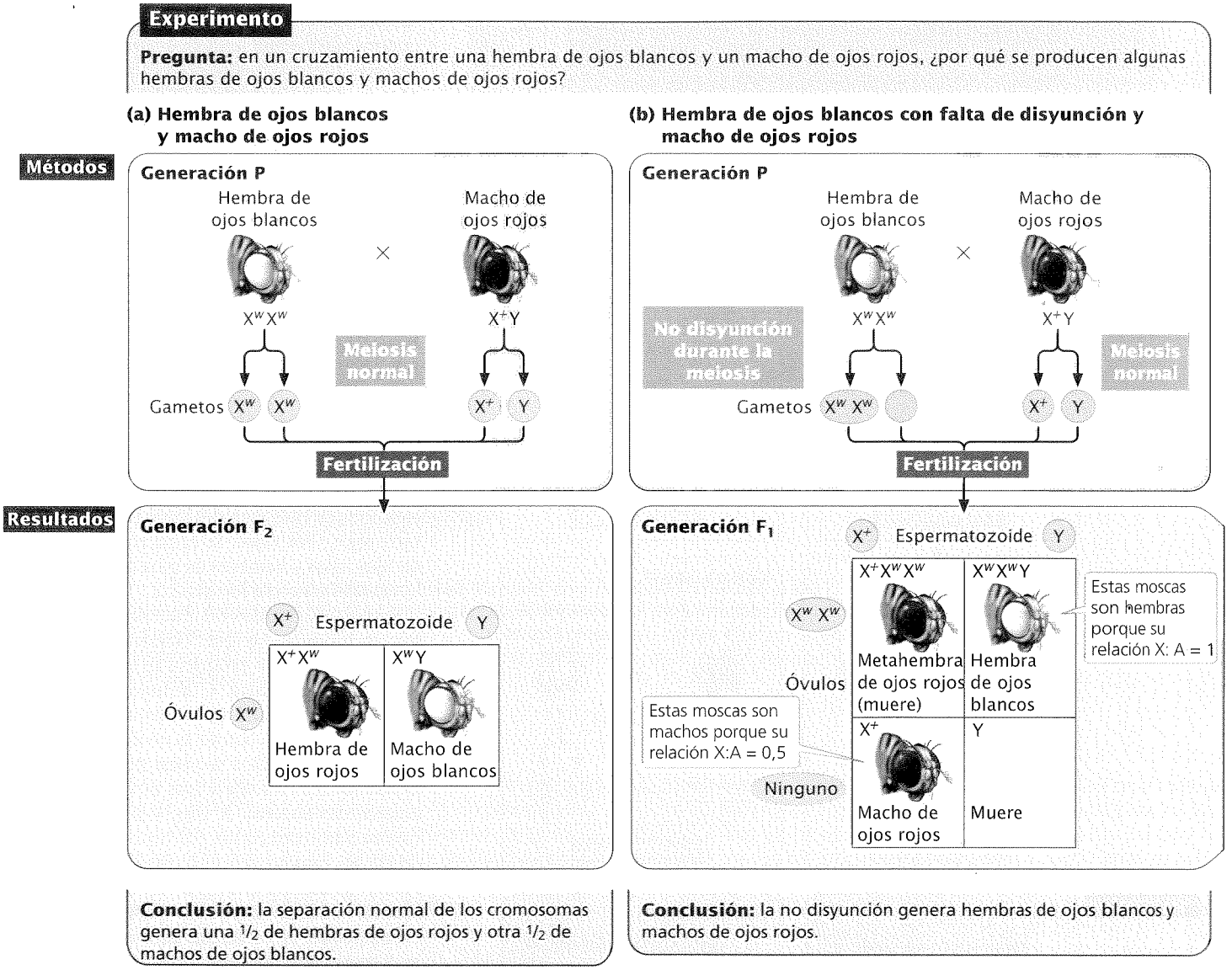



Fig. 4-13. **Bridges llevó a cabo experimentos que probaron que el gen para los ojos blancos se localiza en el cromosoma X. (a).** Una hembra de ojos blancos se cruzó con un macho de ojos rojos. **(b).** Una rara no disyunción produjo algunos huevos con dos copias del cromosoma $X^w$ y otros huevos sin ningún cromosoma X.

La hipótesis de Bridges predecía que las hembras de ojos blancos tendrían dos cromosomas X y un cromosoma Y y que los machos de ojos rojos poseerían un solo cromosoma X. Para verificar esta hipótesis Bridges examinó los cromosomas de sus moscas y halló justamente lo que había predicho. La importancia del estudio de Bridges no radicaba en que explicaba la aparición ocasional de una mosca extraña en su cultivo sino en que podía predecir la composición cromosómica de la mosca sobre la base del genotipo del color de ojos. Esta asociación entre el genotipo y los cromosomas aportó evidencias inequívocas de que los genes ligados al sexo estaban localizados en el cromosoma X y confirmó la teoría de la herencia cromosómica.

## CONCEPTOS CLAVE

Bridges probó que los genes ligados al sexo se localizan en el cromosoma X y que la teoría de la herencia cromosómica es correcta mediante la demostración de que la aparición de fenotipos raros se asociaba con la herencia de ciertos cromosomas.

## Organismo modelo: la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*

*Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta (**fig.4-14**), fue uno de los primeros organismos utilizados para el análisis gené-

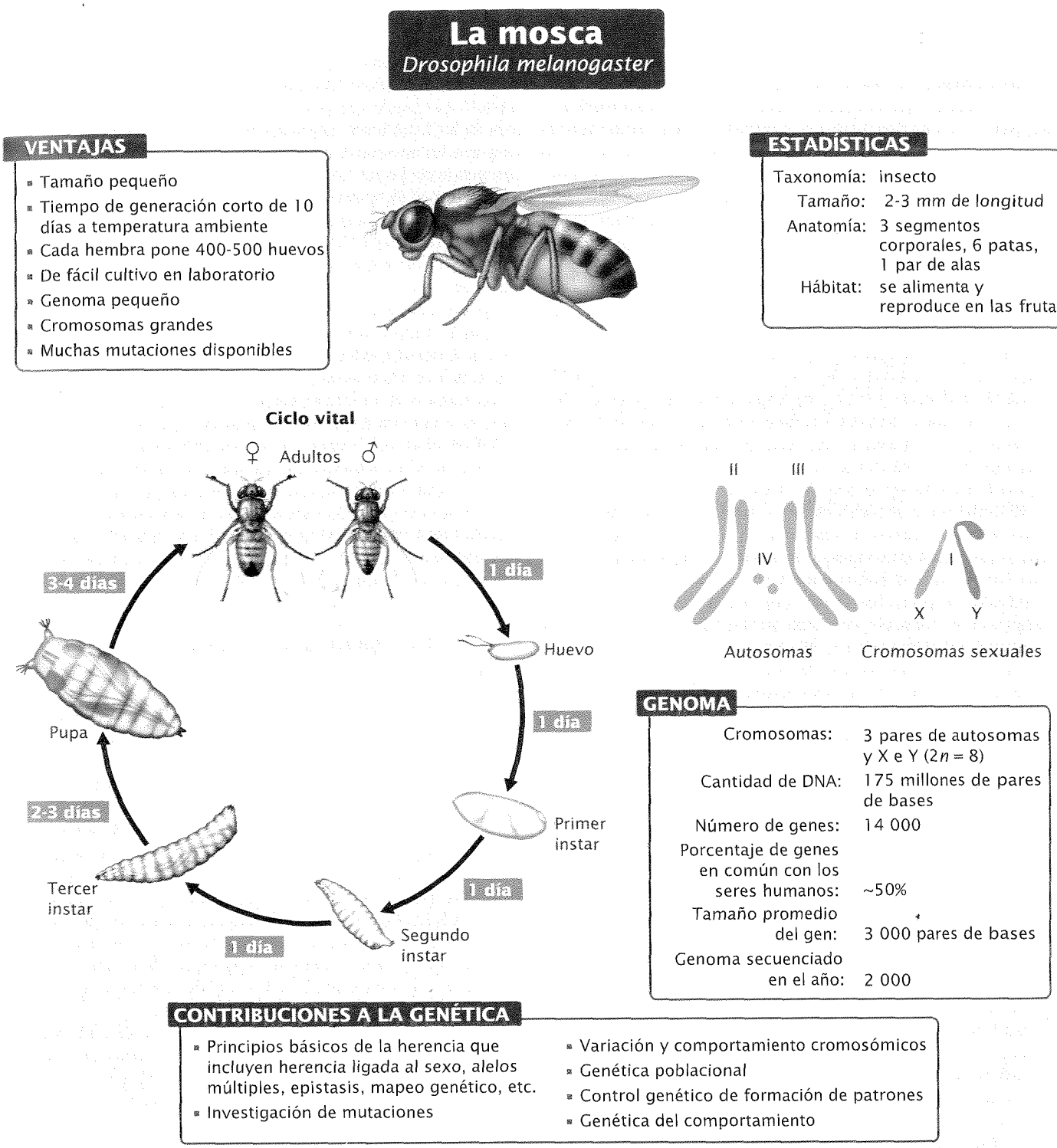



Fig. 4-14. ***Drosophila melanogaster* es un organismo genético modelo.**

tico y actualmente es uno de los organismos eucariontes más utilizados y mejor conocidos desde el punto de vista genético. Ha desempeñado un papel importante en estudios de ligamiento, epistasis, genética cromosómica, desarrollo, comportamiento y evolución. Dado que todos los organismos utilizan un sistema genético común el conocimiento de un proceso como la reproducción o la transcripción en las moscas de la fruta nos ayuda a comprender estos mismos procesos en los seres humanos y otros eucariontes.

*Drosophila* es un género de más de 1 000 especies descritas de moscas pequeñas (de cerca de 1 a 2 mm de longitud) que a menudo se alimentan y se reproducen en la fruta, aunque pocas veces provoca daño y no son consideradas plagas económicas. La mosca de la fruta mejor conocida y más estudiada es *D. melanogaster*, pero los estudios genéticos también se han extendido a muchas otras especies del género.

*D. melanogaster* comenzó a aparecer en los laboratorios biológicos alrededor del año 1900. Después de realizar por primera vez experimentos de cría con ratones y ratas Thomas Hunt Morgan comenzó a utilizar las moscas de la fruta en estudios experimentales de herencia en la Columbia University.

El laboratorio de Morgan, localizado en el último piso del Schermerhorn Hall en la Universidad de Columbia, se conocía como el Cuarto de las Moscas (**fig. 4-11b**). Decir que aquel cuarto no daba una buena impresión es minimizar los hechos. El cuarto repleto, de solo alrededor de 5 × 7 m, contenía ocho escritorios, cada uno ocupado por un estudiante y sus experimentos. El equipo de laboratorio primitivo consistía en poco más que botellas de leche para alimentar a las moscas y lentes portátiles para observar sus rasgos. Más tarde los microscopios reemplazaron las lentes portátiles y se agregaron incubadoras precarias para mantener los cultivos de moscas, pero ni siquiera estos agregados contribuyeron a aumentar la sofisticación física del laboratorio. Morgan y sus estudiantes eran desordenados: abundaban las cucarachas (que vivían de la comida derramada de *Drosophila*), las botellas de leche sucias llenaban las piletas, las bananas maduras –comida para las moscas– colgaban del techo y las moscas que escapaban revoloteaban por todos lados.

Pese sus limitaciones físicas, el Cuarto de las Moscas fue la fuente de algunas de las investigaciones más importantes en la historia de la biología. Existía excitación diaria entre los estudiantes, algunos de los cuales habían llegado al laboratorio como estudiantes no graduados. El convivir cuerpo a cuerpo promovía la informalidad y el flujo libre de ideas. Morgan y el Cuarto de las Moscas ilustran la enorme importancia de la "atmósfera" en la producción de buena ciencia. Morgan y sus estudiantes finalmente utilizaron la *Drosophila* para dilucidar muchos principios básicos de la herencia, que incluyeron herencia ligada al sexo, epistasis, alelos múltiples y mapeo genético.

***Ventajas de* Drosophila melanogaster *como organismo genético modelo:*** el uso difundido de *Drosophila* en los estudios genéticos no es accidental. La mosca de la fruta tiene algunas características que la convierten en un tema ideal para las investigaciones genéticas. Posee un tiempo de generación relativamente corto; las moscas de la fruta completan una generación entera en aproximadamente 10 días a temperatura ambiente de modo que pueden estudiarse varias generaciones en algunas semanas. Aunque *D. melanogaster* tiene un tiempo de generación corto, posee un ciclo vital complejo, que atraviesa varios estadios evolutivos diferentes, que incluyen huevo, larva, pupa y adulto. Una mosca de la fruta hembra es capaz de aparearse dentro de las ocho horas de su aparición y de modo característico comienza a poner huevos después de unos dos días. Las moscas de la fruta también producen gran cantidad de descendientes; ponen hasta 400 a 500 huevos en un período de 10 días. Por tanto, se puede obtener gran número de progenie de un único cruzamiento genético.

Otra ventaja es que las moscas de la fruta son fáciles de cultivar en el laboratorio. Habitualmente se crían en pequeños frascos de vidrio o botellas (como mencionamos antes, al principio se utilizaron las botellas de leche) con un alimento similar a una pasta de fácil preparación que consiste en bananas o un cereal y melaza. Los machos y las hembras se distinguen fácilmente y las hembras vírgenes se aíslan con facilidad, lo que facilita los cruzamientos genéticos. Las moscas son pequeñas y requieren poco espacio –se pueden criar varios cientos en un pequeño frasco de menos de $^1/_4$ de litro– pero son lo suficientemente grandes como para que se puedan observar con facilidad muchas mutaciones con una lente portátil o un microscopio de disección.

Por último, *D. melanogaster* es un organismo de elección para muchos genetistas porque tiene un genoma relativamente pequeño que consiste en 175 millones de pares de bases de DNA, lo que es solo alrededor del 5% del genoma humano. Tiene cuatro pares de cromosomas: tres pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. El cromosoma X (designado cromosoma 1) es grande y acrocéntrico, mientras que el cromosoma Y es grande y submetacéntrico, aunque contiene muy poca información genética. Los cromosomas 2 y 3 son grandes y metacéntricos; el cromosoma 4 es un cromosoma acrocéntrico muy pequeño. En las glándulas salivales, los cromosomas son muy grandes (véase p. 294 en cap. 11), lo que convierte a *Drosophila* en un excelente tema para los estudios cromosómicos. En el año 2000 se secuenció el genoma completo de *D. melanogaster*. En la actualidad *Drosophila* continúa siendo uno de los organismos modelo genético más versátiles y poderosos. En el capítulo 19 presentamos una información más detallada sobre la organización del genoma de *Drosophila*.

## Daltonismo ligado al X en seres humanos

Para seguir examinando la herencia ligada al cromosoma X consideremos otra característica ligada a ese cromosoma: el daltonismo (ceguera para los colores rojo y verde) en los seres humanos. Dentro del ojo humano el color es percibido por células sensibles a la luz, los conos, que se encuentran en la retina. Cada cono contiene uno de tres pigmentos capaces de absorber luz de una longitud de onda particular: uno absorbe la luz azul, otro la luz roja y un tercero la luz verde. El ojo humano, en realidad, detecta solo tres colores –rojo, verde y azul– pero el cerebro mezcla las señales de diferentes conos para crear el amplio espectro de colores que percibimos. Cada uno de los tres pigmentos es codificado por un locus separado; el locus del pigmento azul se encuentra en el cromosoma 7, y los loci de los pigmentos verde y rojo se encuentran cerca en el cromosoma X.

En los seres humanos el tipo más frecuente de daltonismo es causado por defectos en los pigmentos rojo y verde; nos referiremos a este cuadro como ceguera para los colores rojo y verde. Las mutaciones que producen una visión defectuosa de los colores generalmente son recesivas y como los genes que codifican los pigmentos rojo y verde se localizan en el cromosoma X, la ceguera para estos colores se hereda como una característica recesiva ligada al X.

Utilizaremos el símbolo $X^c$ para representar un alelo de la ceguera para los colores rojo y verde y el símbolo $X^+$ para representar un alelo de la visión normal de los colores. Las mujeres poseen dos cromosomas X y, por tanto, existen tres genotipos posibles entre ellas: $X^+X^+$ y $X^+X^c$, que producen visión normal, y $X^cX^c$, que produce ceguera para los colores. Los hombres poseen un solo cromosoma X y dos genotipos posibles: $X^+Y$, que produce visión normal, y $X^cY$, que produce ceguera para los colores.

Analicemos la posible descendencia de un hombre con ceguera para los colores y una mujer homocigótica para la visión normal de los colores (**fig. 4-15a**). Todos los gametos producidos por la mujer contendrán un alelo normal para la visión de los colores. La mitad de los gametos del hombre recibirán el cromosoma X con el alelo de la ceguera para los colores y la otra mitad recibirá el cromosoma Y, que no contiene alelos que afecten la visión del color. Cuando un espermatozoide portador de un cromosoma $X^c$ se una con un óvulo portador de un cromosoma X, se producirá una mujer heterocigótica con visión normal ($X^+X^c$) y cuando un espermatozoide portador de un cromosoma Y se una con un óvulo portador de un cromosoma $X^+$ se producirá un hombre hemicigótico con visión normal ($X^+Y$).

En el cruzamiento recíproco entre una mujer con ceguera para los colores y un hombre con visión normal de los colores (**fig. 4-15b**) la mujer solo produce gametos portadores del cromosoma $X^c$. El hombre produce algunos gametos que contienen el cromosoma X y otros que contienen el cromosoma Y. Los hombres heredan el cromosoma X de sus madres y como en este caso los dos cromosomas X de la madre contienen el alelo $X^c$, toda la descendencia masculina tendrá ceguera para los colores. Por el contrario, las mujeres heredan un cromosoma X de ambos padres y entonces toda la descendencia femenina de este cruzamiento recíproco será heterocigótica con visión normal de los colores. Las mujeres son ciegas para los colores solo cuando han heredado los alelos con esta alteración de ambos padres; en cambio, para que un hombre presente este trastorno basta con que herede el alelo de la ceguera para los colores de su madre. Por esta razón la ceguera para los colores y la mayor parte de las otras raras características recesivas ligadas al X son más frecuentes en los hombres.

Obsérvese que en estos cruzamientos de la ceguera para los colores una mujer afectada transmite el rasgo recesivo ligado al X a sus hijos pero no a sus hijas, mientras que un hombre afectado transmite el rasgo a sus nietos varones a través de sus hijas pero nunca a sus hijos varones. Las características recesivas ligadas al X parecen alternar entre los sexos y aparecer en las hembras en una generación y en los machos en la siguiente. Por eso, este patrón de herencia que exhiben las características recesivas ligadas al X a veces recibe el nombre de *herencia entrecruzada*.

## CONCEPTOS CLAVE

Las características determinadas por los genes ubicados en los cromosomas sexuales se denominan características ligadas al sexo. Las hembras diploides poseen dos alelos en cada locus ligado al cromosoma X, mientras que los machos diploides poseen uno solo. Las hembras heredan los alelos ligados al cromosoma X de ambos padres mientras que los machos heredan un solo alelo ligado al cromosoma X de sus madres.

## Símbolos para los genes ligados al cromosoma X

Existen diferentes formas de registrar los genotipos para rasgos ligados al X. A veces los genotipos se registran la misma manera que las características autosómicas –a los machos hemicigóticos se les asigna un alelo solo: el genotipo de una *Drosophila* hembra de ojos blancos sería *ww* y el genotipo de un macho hemicigótico de ojos blancos sería *w*–. Otro método consiste en incluir el cromosoma Y y designarlo con una barra diagonal (/). En este método el genotipo de una hembra de ojos blancos seguiría sien-

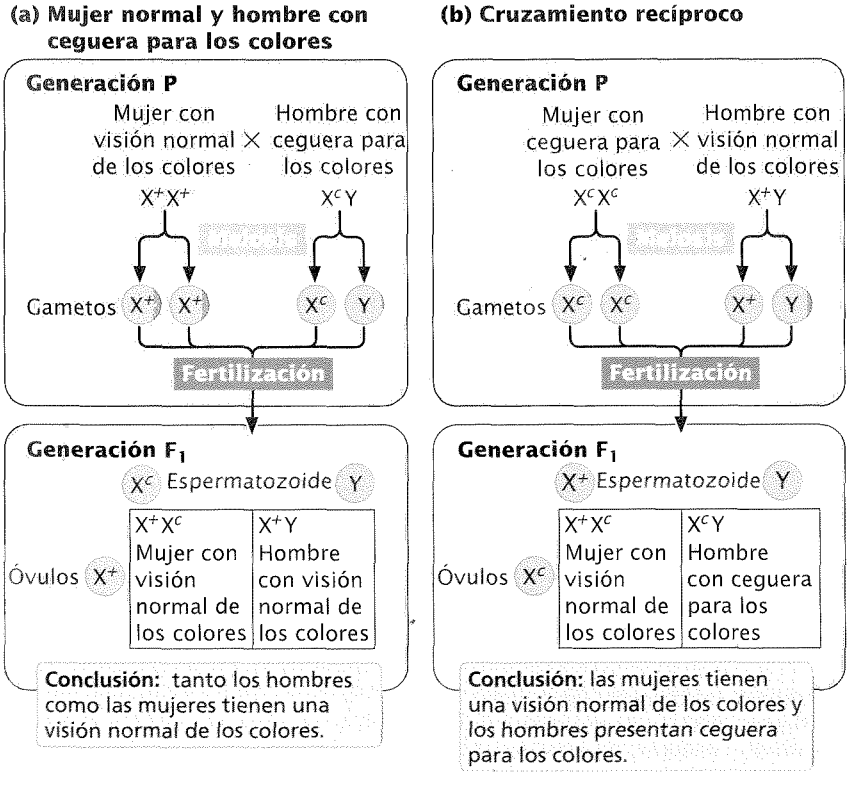



Fig. 4-15. **En los seres humanos la ceguera para los colores verde y rojo se hereda como un rasgo recesivo ligado al X.**

do *ww* y el genotipo de un macho de ojos blancos sería *w/*. Tal vez el método más útil sea escribir los genotipos en los cromosomas X e Y, designar a los alelos ligados al cromosoma X con un superíndice, como lo hemos hecho en este capítulo. Con este método una hembra de ojos blancos sería $X^wX^w$ y un macho de ojos blancos sería $X^wY$. La utilización de las X y las Y en el genotipo presenta la ventaja de recordarnos que los genes están ligados al X y que el macho siempre debe poseer un solo alelo, heredado de su madre.

## Compensación de la dosis

La presencia de diferentes números de cromosomas X en los machos y las hembras constituye un problema especial en el desarrollo. Dado que las hembras poseen dos copias de cada gen ligado al X y los machos solo una la cantidad de producto génico (la proteína) de los genes ligados al X diferiría en ambos sexos (las hembras generarían el doble de producto génico que los machos). Esta diferencia podría ser muy perjudicial porque la concentración de proteínas desempeña un papel crítico durante el desarrollo. Los animales contrarrestan este problema potencial mediante la **compensación de la dosis**, que iguala la cantidad de proteína producida por los genes ligados al X en ambos sexos. En las moscas de la fruta la compensación de la dosis se alcanza duplicando la actividad de los genes del cromosoma X de los machos. En el gusano *Caenorhabditis elegans* la compensación se logra disminuyendo a la mitad la actividad de los genes de ambos cromosomas X en la hembra. Los mamíferos placentarios utilizan otro mecanismo de compensación de la dosis: los genes de uno de los cromosomas X de las hembras se inactivan completamente.

En 1949 Murray Barr observó cuerpos condensados que se teñían intensamente en los núcleos de las células de gatos hembras (**fig. 4-16**). Esta estructura oscura comenzó a conocerce como **corpúsculo de Barr**. En 1961 Mary Lyon propuso que el corpúsculo de Barr era un cromosoma X inactivado y su hipótesis (ahora probada) se conoció como la **hipótesis de Lyon**. Esta investigadora sugirió que dentro de cada célula femenina uno de los dos cromosomas X se inactivaría al azar. Si la célula contuviera más de dos cromosomas X se inactivarían todos menos uno. El número de corpúsculos de Barr presentes en las células humanas con diferentes complementos de cromosomas sexuales se muestra en el cuadro 4-2.

**Cuadro 4-2** Número de corpúsculos de Barr en células humanas con diferentes complementos de cromosomas sexuales

| Cromosomas sexuales | Síndrome | Número de corpúsculos de Barr |
|---|---|---|
| XX | Ninguno | 1 |
| XY | Ninguno | 0 |
| XO | de Turner | 0 |
| XXY | de Klinefelter | 1 |
| XXYY | de Klinefelter | 1 |
| XXXY | de Klinefelter | 2 |
| XXXXY | de Klinefelter | 3 |
| XXX | del cromosoma X triple | 2 |
| XXXX | de la mujer poli-X | 3 |
| XXXXX | de la mujer poli-X | 4 |

Como resultado de la inactivación del cromosoma X las hem-

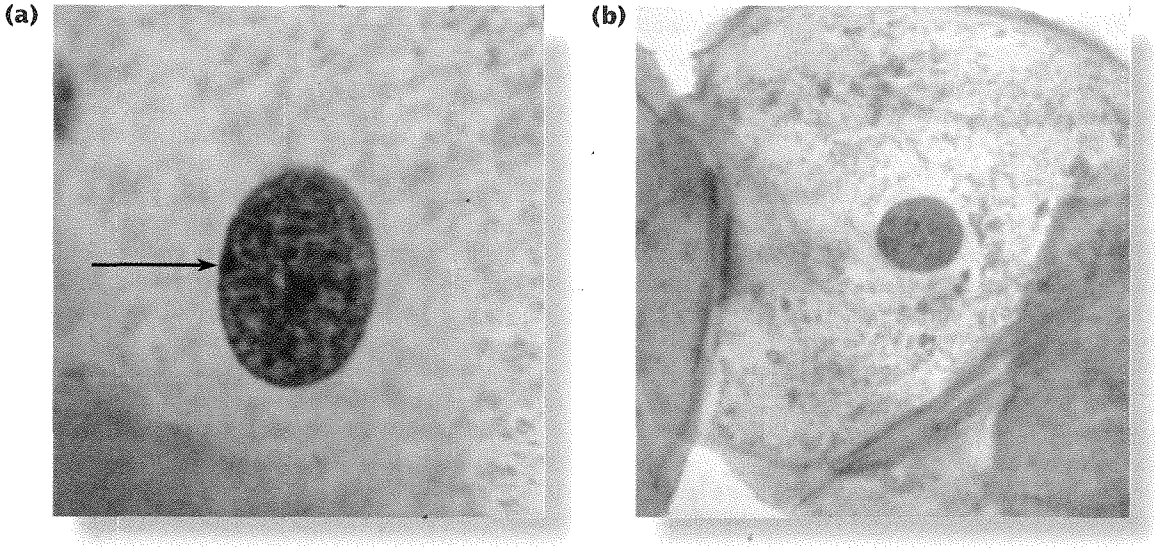



Fig. 4-16. **Un corpúsculo de Barr es un cromosoma X inactivado. (a).** Célula femenina con un corpúsculo de Barr (señalado con una flecha). **(b).** Célula masculina sin corpúsculo de Barr. (Parte a: George Wilder/Visuals Unlimited. Parte b: M. Abbey/Photo Researchers.)

bras son funcionalmente hemicigóticas a nivel celular para los genes ligados a ese cromosoma. En las hembras que son heterocigóticas para un locus ligado al X, aproximadamente el 50% de las células expresarán un alelo y el 50% expresará el otro alelo; entonces, en las hembras heterocigóticas se producen las proteínas codificadas por ambos alelos, aunque no dentro de la misma célula. Esta hemicigosidad funcional significa que en las hembras las células no son idénticas con respecto a la expresión de los genes del cromosoma X; las hembras son mosaicos para la expresión de estos genes.

La inactivación del cromosoma X tiene lugar en una etapa relativamente temprana del desarrollo; en los seres humanos, dentro de las primeras semanas. Cuando un cromosoma X se inactiva en una célula no vuelve a activarse y además, se inactiva en todas las células somáticas que descienden de esa célula. Por ende, las células vecinas tienden a tener el mismo cromosoma X inactivado, lo que produce un patrón en parches (mosaico) de la expresión de las características ligadas al cromosoma X en las hembras heterocigóticas.

Esta distribución en parches puede verse en los gatos caparazón de tortuga o carey **(fig. 4-17)**. Aunque muchos genes contribuyen al color y al patrón del pelaje en los gatos domésticos, un solo locus ligado al cromosoma X determina la presencia del color naranja. Existen dos alelos posibles en este locus: $X^+$, que produce un color de pelaje distinto del naranja (generalmente negro), y $X^o$ que produce la piel naranja. Los machos son hemicigóticos y, por tanto, pueden ser negros ($X^+Y$) o naranjas ($X^oY$) pero no negros *y* naranjas (aunque es muy raro, pueden surgir gatos caparazón de tortuga machos por la presencia de dos cromosomas X, $X^+X^oY$). Las hembras pueden ser negras ($X^+X^+$), naranjas ($X^oX^o$) o caparazón de tortuga ($X^+X^o$) (este último patrón proviene de la mezcla en parches de piel negra y naranja). Cada parche naranja es un clon de células derivado de una célula original con el alelo negro inactivado y cada parche negro es un clon de células derivado de una célula original con el alelo naranja inactivado.

La hipótesis de Lyon sugiere que la presencia de números variables de cromosomas X no debe ser perjudicial en los mamíferos porque cuando existe más de un cromosoma X se inactivan todos menos uno. Sin embargo, las personas con síndrome de Turner (XO) difieren de las mujeres normales, y las personas con síndrome de Klinefelter (XXY) difieren de los hombres normales. ¿Cómo surgen estos cuadros a pesar de la compensación de la dosis? El motivo puede consistir en parte en el hecho de que existe un período breve y muy temprano en el desarrollo durante el cual todos los cromosomas X están activos. Si el número de cromosomas X es anormal, cualquier gen ligado al X expresado durante este período temprano producirá niveles anormales de producto génico. Más aún, las anormalidades fenotípicas pueden surgir porque algunos genes ligados al X escapan de esta inactivación, aunque se ignora cómo lo hacen.

La inactivación del cromosoma X es producida por la acción del gen *XIST* (*X inactive-specific transcript*, transcripto específico del cromosoma X inactivado), localizado en el cromosoma X. La mayor parte de los genes en un cromosoma X inactivado no son expresados, pero *Xist* es una excepción. Es interesante señalar que *XIST* no codifica una proteína sino que produce una molécula de RNA que cubre el cromosoma X e induce su inactivación. Solo se expresa con fuerza el gen *Xist* en el cromosoma X inactivado; presuntamente un agente bloqueante se une al cromosoma X activo y bloquea la expresión de su gen *Xist*. Si existe más de un cromosoma X dentro de una célula (como en las mujeres XX o los hombres XXY con síndrome de Klinefelter), se considera que las múltiples X compiten por una cantidad limitada del agente bloqueante de modo que solo un cromosoma X seleccionado al azar en cualquier célula almacena una cantidad suficiente del agente como para convertirse en un cromosoma X activo. De esta forma, todos los cromosomas X se inactivan a excepción de uno. Otras distintas secuencias en el gen *Xist* y a su alrededor también afectan la unión del agente bloqueante y la expresión del gen *Xist*.

El revestimiento del cromosoma X con RNA de *Xist* ocasiona una serie de cambios en la estructura de la cromatina, que incluyen la eliminación de grupos acetilo de proteínas histonas, metilación de las histonas y la alteración de la composición de las histonas, todos los cuales afectan la estructura de la cromatina y suprimen la expresión de los genes. En los capítulos 11 y 16 analizaremos mejor el papel de la estructura de la cromatina en la expresión genética.

Algunos otros genes del cromosoma X, que incluyen muchos en la región seudoautosómica, escapan a los efectos silenciadores de la inactivación del cromosoma X. Se desconoce el mecanismo por el cual la inactivación del cromosoma X respeta estos genes, pero su expresión puede explicar los efectos fenotípicos de los cromosomas X faltantes o extras observados en personas con síndrome de Turner, Klinefelter y hembras poli-X.

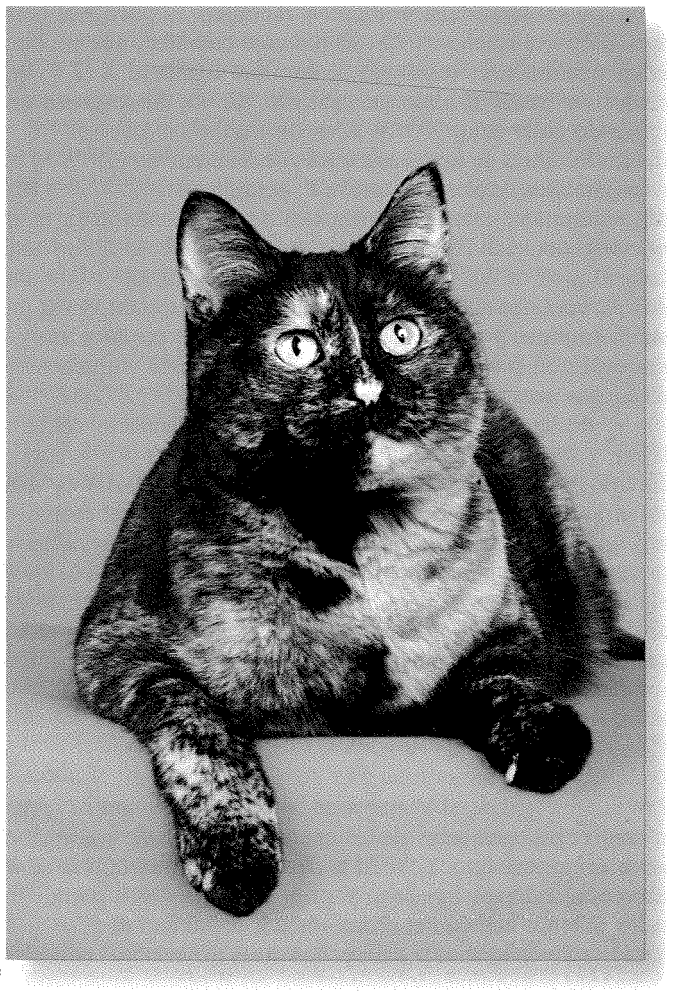


Fig. 4-17. **La distribución del color en parches en los gatos caparazón de tortuga se debe a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en las hembras.** (Chanan Photography.)

## CONCEPTOS CLAVE

En los mamíferos la compensación de la dosis garantiza que se sintetice la misma cantidad de producto de genes ligados al X en las células de los machos y las hembras. En cada célula se inactivan todos los cromosomas X menos uno. Qué cromosoma X se inactiva es una cuestión aleatoria y varía de una célula a otra.

## Características ligadas al cromosoma Z

En los organismos con determinación del sexo ZZ-ZW los machos son el sexo homogamético (ZZ) y portan dos alelos ligados al sexo (en general se dice que están ligados al Z); por ende, los machos pueden ser homocigóticos o heterocigóticos. Las hembras constituyen el sexo heterogamético (ZW) y poseen un solo alelo ligado al cromosoma Z. La herencia de las características ligadas al Z es la misma que la de las características ligadas al X, excepto que se invierte el patrón de herencia en los machos y las hembras.

Un ejemplo de una característica ligada al Z es el del fenotipo camafeo en el pavo real de la India (*Pavo cristatus*). En estas aves el plumaje salvaje es azul brillante y metálico. El pavo real hembra es ZW y el macho es ZZ. El plumaje camafeo, que produce plumas marrones, es resultado de un alelo ligado al Z ($Z^{ca}$) que es recesivo frente al alelo salvaje azul ($Z^{ca+}$). Si se cruza una hembra de color azul ($Z^{Ca+}W$) con un macho camafeo ($Z^{ca}Z^{ca}$), todas las hembras de la generación $F_1$ serán camafeo ($Z^{ca}W$) y todos los machos de esa generación $F_1$ serán azules ($Z^{Ca+}Z^{ca}$) (**fig. 4-18**). Cuando se cruzan pavos reales de la generación $F_1$ $^1/_4$ de los de la generación $F_2$ son machos azules ($Z^{Ca+}Z^{ca}$), $^1/_4$ son hembras azules ($Z^{Ca+}W$), $^1/_4$ son machos camafeo ($Z^{ca}Z^{ca}$) y $^1/_4$ son hembras camafeo ($Z^{ca}W$). El cruzamiento recíproco entre una hembra camafeo y un macho azul homocigótico produce una generación $F_1$ en la cual toda la descendencia es azul y una generación $F_2$ que consiste en $^1/_2$ de machos azules ($Z^{Ca+}Z^{ca}$ y $Z^{Ca+}Z^{Ca+}$), $^1/_4$ de hembras azules ($Z^{Ca+}W$) y $^1/_4$ de hembras camafeo ($Z^{ca}W$).

En los organismos con determinación del sexo ZZ-ZW la hembra siempre hereda el cromosoma W de su madre y el cromosoma Z, junto con cualquier alelo ligado a él, de su padre. En este sistema el macho hereda los cromosomas Z, junto con cualquier alelo ligado al Z, tanto de su madre como de su padre. Este patrón de herencia es el opuesto al de los alelos ligados al X en los organismos con determinación del sexo XX-XY.

## Características ligadas al cromosoma Y

Los rasgos ligados al Y muestran un patrón diferente de herencia y solo están presentes en los machos porque solo los machos poseen un cromosoma Y. Toda la descendencia masculina de un macho con un rasgo ligado al Y presentará ese rasgo porque todos los machos heredan el cromosoma Y de su padre.

En los seres humanos y en muchos otros organismos existe relativamente poca información genética en el cromosoma Y y hay pocas características que exhiban una herencia ligada al Y. En la actualidad se ha determinado la secuencia de la mayor parte del cromosoma Y humano como parte del Proyecto Genoma Humano (cap. 19). Esta investigación pone en evidencia que aproximadamente dos tercios del cromosoma Y es heterocromatina, que consiste en secuencias cortas de DNA que se repiten muchas veces y no contienen genes activos. El otro tercio consiste en eucromatina, pero hay pocos genes presentes. Con excepción de aquellos de la región seudoautosómica, solo se ha identificado un poco más de 150 genes del cromosoma Y humano, en comparación

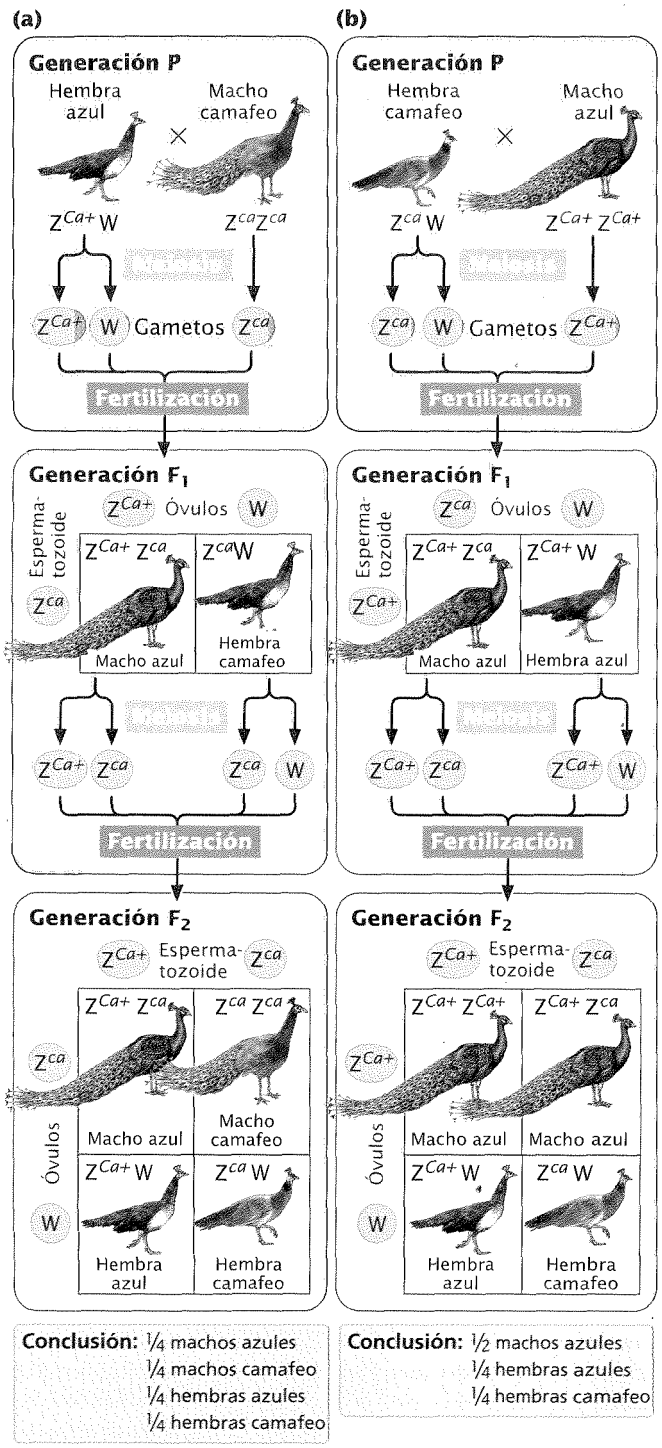



Fig. 4-18. **En el pavo real de la India el fenotipo camafeo se hereda como un rasgo recesivo ligado al Z. (a).** Una hembra azul cruzada con un macho camafeo. **(b).** Cruzamiento recíproco de la hembra camafeo con el macho azul homocigótico.

con miles de la mayoría de los cromosomas y solo un 50% de los identificados en el cromosoma Y codifican proteínas. La función de la mayoría de los genes ligados al Y se conoce poco, pero muchos parecen influir en el desarrollo sexual masculino y la fertilidad. Si bien algunos se expresan en todo el cuerpo, muchos se expresan en forma predominante o exclusiva en los testículos.

Una característica sorprendente que puso en evidencia la secuenciación es la presencia de ocho secuencias palindrómicas masivas en el cromosoma Y. Un palíndromo es definido como una palabra, como "rotor" o una oración que se lee igual hacia delante y hacia atrás. Una secuencia palindrómica en el DNA se lee igual en ambas cadenas de la doble hélice y crea dos copias casi idénticas que se extienden desde un punto central, como:

Brazo 1

5'-TGGGAG . . . CTCCCA-3'
3'-ACCCTC . . . GAGGGT-5'

Brazo 2

Así, una secuencia palindrómica en el DNA aparece dos veces, de forma muy parecida a las dos copias de una secuencia de DNA que se encuentran en dos cromosomas homólogos. Como los cromosomas X e Y no son homólogos en la gran mayoría de sus secuencias, la mayor parte del cromosoma Y no sufre entrecruzamiento con el cromosoma X. La evidencia sugiere que la recombinación X-Y ha sido reemplazada por la recombinación Y-Y entre los dos brazos de los palíndromos en un proceso llamado conversión génica, que puede ayudar a mantener las secuencias y funciones de los genes en los cromosomas Y.

## CONCEPTOS CLAVE

Las características ligadas al Y muestran un patrón particular de herencia: solo están presentes en los machos, y toda la descendencia masculina de un macho con un rasgo ligado al Y heredará ese rasgo.

La secuencia de DNA en el cromosoma Y sufre mutaciones a través del tiempo y varía entre los individuos. Como los rasgos ligados al Y, estas variantes denominadas marcadores genéticos se transmiten del padre al hijo y pueden ser utilizadas para estudiar el linaje masculino. Aunque los marcadores no codifiquen por sí mismos ningún rasgo físico, pueden ser detectados con métodos moleculares. Una gran parte del cromosoma Y es afuncional de modo que las mutaciones se acumulan fácilmente. Muchas de estas mutaciones son únicas: surgen solo una vez y se transmiten a través de las generaciones sin recombinación. Por tanto, los individuos que poseen el mismo juego de mutaciones están emparentados y la distribución de estos marcadores genéticos en el cromosoma Y aporta claves acerca de las relaciones genéticas de los individuos vivos.

Los marcadores ligados al Y se han utilizado para estudiar la descendencia de Thomas Jefferson, principal autor de la Declaración de la Independencia y tercer presidente de los Estados Unidos. En 1802 Jefferson fue acusado por un enemigo político de engendrar un hijo con su esclava Sally Hemings, pero las evidencias eran circunstanciales. Hemings, que trabajaba en la casa de Jefferson y lo acompañó en un viaje a París, tenía cinco hijos. Jefferson fue acusado de engendrar al primero, Tom, pero también circulaban rumores acerca de la paternidad de los otros niños. El último hijo de Hemings, Eston, se parecía en forma impresionante a Jefferson y su cuarto hijo, Madison, testificó cuando era grande que Jefferson era el padre de todos los hijos de Hemings. Los descendientes de los hijos de Hemings sostenían que eran consanguíneos de los familiares de Jefferson pero algunos de los descendientes de éste se negaron a reconocerlos.

Para resolver esta controversia de larga data los genetistas examinaron los marcadores de los cromosomas Y de los descendientes masculinos de la línea del primer hijo de Hemings (Thomas Woodson), del último (Eston Hemings) y de un tío paterno de Thomas Jefferson con el cual Jefferson tenía el cromosoma Y en común. (Se utilizaron descendientes del tío de Jefferson porque Jefferson no había dejado descendencia masculina.) Los genetistas determinaron que Jefferson poseía una dotación de marcadores genéticos raros y distintivos en su cromosoma Y. También se encontraron los mismos marcadores en la línea de descendientes masculinos de Eston Hemings. La probabilidad de que esta coincidencia surja por casualidad es menor del 1%. (Los marcadores no fueron encontrados en los cromosomas Y de los descendientes de Thomas Woodson.) Junto con las evidencias históricas circunstanciales, estas coincidencias sugieren fuertemente que Jefferson era el padre de Eston Hemings pero no de Thomas Woodson.

Otro estudio en el que se utilizaron los marcadores genéticos ligados al Y se concentró en los orígenes de los lemba, una tribu africana constituida por 50 000 personas residentes en Sudáfrica y algunas partes de Zimbabwe. Los miembros de la tribu de los lemba a menudo son llamados judíos negros de Sudáfrica. Este nombre deriva de algunas prácticas culturales de la tribu, entre ellas la circuncisión y ciertas restricciones alimentarias que se parecen superficialmente a las del pueblo judío. La tradición oral de los lemba sugiere que la tribu habría llegado "en bote desde Sena, por el norte", e identifica Sena como Sanaa en Yemen, Judea, Egipto o Etiopía. La leyenda dice que el grupo original estaba formado únicamente por hombres, que la mitad de ellos se perdieron en el mar y que los sobrevivientes se abrieron camino hasta la costa de África, en donde se asentaron.

Hoy en día la mayoría de los lemba pertenecen a iglesias cristianas, son musulmanes o dicen ser de la religión de los lemba. Sus prácticas religiosas tienen poco en común con el judaísmo y, con la excepción de su tradición oral y algunas prácticas culturales, hay pocas evidencias que sugieran un origen judío.

Para revelar el origen genético de los lemba los científicos examinaron marcadores genéticos en sus cromosomas Y. Se tomaron muestras de las células de la mucosa yugal de 399 hombres de varias poblaciones: los lemba de África, los bantúes (otra tribu sudafricana), dos grupos de Yemen y varios grupos de judíos. Se extrajo el DNA y se analizaron alelos de 12 loci. Este análisis de los marcadores genéticos reveló que los cromosomas Y de los lemba eran de dos tipos: unos de origen bantú y otros similares a los que se hallaron en las poblaciones judías y de Yemen. Más importante aún, los miembros de un clan de lemba portaban un gran número de cromosomas Y que tenían una combinación rara de alelos que también se encontró en los cromosomas Y de miembros del clero judío. Se cree que esta dotación de alelos es un indicador importante del origen judaico. Estos hallazgos son compatibles con la tradición oral de los lemba y sugieren fuertemente una contribución genética de las poblaciones judías.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Reconocimiento de la herencia ligada al sexo

¿Qué aspectos deberíamos buscar para identificar un rasgo como ligado al sexo? Un error común consiste en creer que cualquier característica genética en la cual los fenotipos masculino y femenino difieren debe estar ligada al sexo. En realidad la expresión de muchas características *autosómicas* difiere entre los machos y las hembras. Los genes que codifican estas características son los mismos en ambos sexos pero su expresión es influida por las hormonas sexuales. Las diferentes hormonas sexuales de ambos sexos determinan que los mismos genes produzcan diferentes fenotipos en los machos y las hembras.

Otra idea equivocada sostiene que cualquier característica que se encuentre con mayor frecuencia en uno de los sexos está ligada al sexo. Varios rasgos autosómicos se expresan más a menudo en un sexo que en el otro; se dice que estos rasgos son influidos por el sexo. Algunos rasgos autosómicos se expresan solo en un sexo; se dice que estos rasgos son limitados por el sexo. Tanto las características influidas por el sexo como las limitadas por el sexo se analizarán con mayor detalle en el capítulo 5.

Algunos aspectos de las características ligadas al sexo facilitan su reconocimiento. Los rasgos ligados al Y solo se encuentran en machos, pero este hecho no garantiza que un rasgo sea ligado al Y porque algunas características autosómicas solo se expresan en machos. Sin embargo, un rasgo ligado al Y es único por el hecho de que toda la descendencia masculina de un macho afectado expresará el fenotipo del padre, y un rasgo ligado al Y solo puede heredarse del lado paterno de la familia, es decir, un rasgo ligado al Y solo puede heredarse del abuelo paterno (el padre del padre) y nunca del abuelo materno (el padre de la madre).

Las características ligadas al X también muestran un patrón particular de herencia. Cuando los resultados de los cruzamientos recíprocos difieren, una explicación posible es el ligamiento al cromosoma X. Si una característica está ligada al X el cruzamiento entre un macho afectado y una hembra no afectada no dará los mismos resultados que el cruzamiento entre una hembra afectada y un macho no afectado. Para casi todas las características autosómicas los resultados de los cruzamientos recíprocos son iguales. Sin embargo, no se debe llegar a la conclusión de que cuando los cruzamientos recíprocos dan resultados diferentes, la característica está ligada al cromosoma X. Otras formas de herencia asociadas con el sexo, analizadas en el capítulo 5, también producen diferentes resultados en los cruzamientos recíprocos. La clave para reconocer la herencia ligada al cromosoma X es recordar que el macho siempre hereda el cromosoma X de su madre, no de su padre. Por tanto, una característica ligada al X no se transmite directamente del padre al hijo macho; si un macho hereda claramente una característica de su padre –y su madre no es heterocigótica– esa característica no puede estar ligada al X.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

En este capítulo hemos examinado la determinación del sexo y la herencia de rasgos codificados por genes que se localizan en los cromosomas sexuales. Un tema importante ha sido que el sexo es determinado en varias formas diferentes (no todos los organismos poseen el sistema familiar XX-XY que se encuentra en los seres humanos). Aun entre los organismos con determinación del sexo XX-XY el fenotipo sexual de un individuo puede ser determinado por mecanismos muy diferentes.

La explicación de la determinación del sexo brinda las bases para comprender la herencia ligada al sexo, abordada en la última parte del capítulo. Como los machos y las hembras difieren en los cromosomas sexuales, que no son homólogos, no poseen el mismo número de alelos en los loci ligados al sexo y el patrón de herencia de las características ligadas al sexo es diferente del de las características autosómicas. Este material amplía los principios de la herencia presentados en el capítulo 3. La teoría de la herencia cromosómica, que establece que los genes se encuentran en los cromosomas, se explicó por primera vez a través del estudio de los rasgos ligados al sexo. Esta teoría proporcionó las primeras claves acerca de las bases físicas de la herencia, que exploraremos con mayor detalle en los capítulos 10 y 11.

Las formas en las que interactúan el sexo y la herencia se exploran en el capítulo 5, en el que se consideran otras excepciones a los principios de Mendel, incluidos los rasgos limitados y los rasgos influidos por el sexo, la herencia citoplasmática, el efecto genético materno y la impronta genómica. La herencia de características humanas ligadas al sexo se analizará en el capítulo 6 y en el capítulo 9 se describirán en forma más detallada las anormalidades cromosómicas, incluidos los cromosomas sexuales anormales.

## RESUMEN

- La reproducción sexual es la producción de descendientes que son genéticamente distintos de sus padres. Entre los eucariontes diploides la reproducción sexual consiste en dos procesos: la meiosis, que produce gametos haploides, y la fertilización, en la cual los gametos se unen para producir cigotos diploides.

- La mayoría de los organismos tienen dos fenotipos sexuales, los machos y las hembras. Los machos producen gametos pequeños y las hembras producen gametos grandes. El sexo de un individuo normalmente se refiere a su fenotipo sexual y no a su composición genética.

- El mecanismo por el cual se define el sexo se denomina determinación sexual. El sexo puede determinarse por diferencias en cromosomas específicos, por el nivel de ploidía, por los genotipos o por el ambiente.

- Los cromosomas sexuales difieren en número y apariencia entre los machos y las hembras; los cromosomas no sexuales se deno-

minan autosomas. En los organismos con el sistema cromosómico de determinación del sexo, el sexo homogamético produce gametos que son todos idénticos respecto de los cromosomas sexuales; el sexo heterogamético produce dos tipos de gametos que difieren en la composición de sus cromosomas sexuales.

- En el sistema XX-XO las hembras poseen dos cromosomas X y los machos solo uno.
- En el sistema XX-XY las hembras poseen dos cromosomas X y los machos poseen un cromosoma X y un cromosoma Y. Los cromosomas X e Y no son homólogos, salvo en la región seudoautosómica, lo que resulta esencial para el apareamiento durante la meiosis y la mitosis en los machos.
- En el sistema de determinación del sexo ZZ-ZW los machos poseen dos cromosomas Z y las hembras poseen un cromosoma Z y un cromosoma W.
- En algunos organismos el nivel de ploidía determina el sexo; los machos se desarrollan a partir de óvulos no fertilizados (y son haploides) y las hembras se desarrollan a partir de óvulos fertilizados (y son diploides). Otros organismos poseen una determinación génica del sexo, en la cual los genotipos de uno o más loci determinan el sexo de un individuo. Otros poseen una determinación ambiental del sexo.
- En *Drosophila melanogaster* el sexo es determinado por un balance entre los genes localizados en los cromosomas X y los genes ubicados en los autosomas, la relación X:A. Una relación X:A de 1,0 produce una hembra, una relación X:A de 0,5 produce un macho y una relación X:A de entre 1,0 y 0,5 produce un fenotipo intersexual.
- En los seres humanos el sexo es determinado en última instancia por la presencia o la ausencia del gen *SRY* localizado en el cromosoma Y.
- Las características ligadas al sexo son determinadas por genes localizados en los cromosomas sexuales; las características ligadas al X son codificadas por genes ubicados en el cromosoma X y las características ligadas al Y lo son por genes situados en el cromosoma Y.
- Una hembra hereda los alelos ligados al X de ambos progenitores; un macho hereda los alelos ligados al X solo de su madre.
- La mosca de la fruta *Drosphila melanogaster* tiene algunas características que la convierten en un organismo modelo ideal para los estudios genéticos, que incluyen tiempo de generación corto, gran cantidad de progenie, tamaño pequeño, facilidad de reproducción y un genoma pequeño.
- La compensación de la dosis iguala la cantidad de proteína producida por los genes ligados al cromosoma X en machos y hembras. En los mamíferos placentarios uno de los dos cromosomas X de las hembras normalmente se inactiva. La elección del cromosoma X que se va a inactivar es aleatoria y difiere de una célula a otra. La inactivación del cromosoma X es controlada por el gen *Xist*.
- Las características ligadas al Y solo se encuentran en los machos y son transmitidas por el padre a todos sus hijos. Los marcadores genéticos ligados al Y pueden ser utilizados para estudiar el linaje masculino.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

sexo (p. 77)
determinación del sexo (p. 77)
hermafroditismo (p. 77)
monoico (p. 77)
dioico (p. 77)
cromosoma sexual (autosoma) (p. 78)
sexo heterogamético (p. 78)
sexo homogamético (p. 78)
región seudoautosómica (p. 79)
determinación genética del sexo (p. 79)
hermafroditismo secuencial (p. 80)
sistema de equilibrio génico proporción X:A (p. 80)
síndrome de Turner (p. 81)
síndrome de Klinefelter (p. 82)
síndrome del X triple (p. 82)
gen de la región Y determinante del sexo (*SRY*) (p. 83)
característica ligada al sexo (p. 83)
característica ligada al X (p. 83)
característica ligada al Y (p. 83)
hemicigoto (p. 84)
no disyunción (p. 85)
compensación de la dosis (p. 90)
corpúsculo de Barr (p. 90)
hipótesis de Lyon (p. 90)

## Problemas

**1.** Una mosca de la fruta posee los cromosomas sexuales XXXYY; todos los cromosomas autosómicos son normales. ¿Cuál será el fenotipo sexual de esta mosca?

### Solución

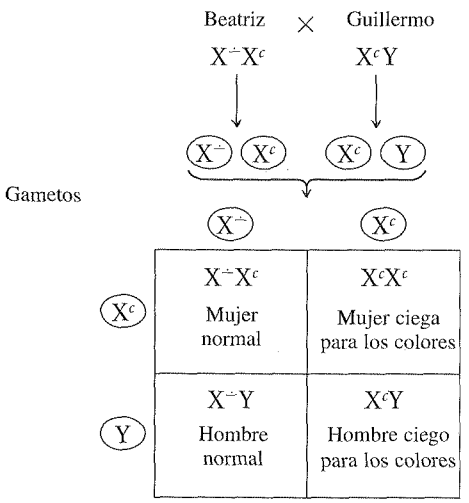
El sexo de las moscas de la fruta es determinado por la relación X:A, es decir, por la relación entre el número de cromosomas X y el número de juegos haploides de cromosomas autosómicos. Una relación X:A de 1,0 produce una mosca hembra; una relación de 0,5 produce un macho. Si la relación es mayor a 1,0 la mosca es una metahembra y si es menor de 0,5, la mosca es un metamacho; si la relación X:A oscila entre 1,0 y 0,5 el fenotipo de la mosca es intersexual.

Esta mosca tiene tres cromosomas X y autosomas normales. Las moscas diploides normales tienen dos juegos de cromosomas autosómicos; entonces la relación X:A en este caso es $^3/_2$ o 1,5. Por tanto, esta mosca es una metahembra.

**2.** Lo más común es que la ceguera para los colores que afecta a los seres humanos se deba a un alelo recesivo ligado al X. Beatriz tiene una visión normal pero su madre es ciega para los colores. Guillermo es ciego para los colores. Si Guillermo y Beatriz se casan y tienen hijos juntos, ¿cuál es la probabilidad de que los hijos padezcan ceguera para los colores?

## • Solución

Dado que la ceguera para los colores es una característica recesiva ligada al X la madre de Beatriz, que padece este cuadro, debe ser homocigótica para el alelo afectado ($X^cX^c$). Las mujeres heredan un cromosoma X de cada uno de sus padres; de modo que Beatriz debe haber heredado un alelo de la ceguera para los colores de su madre. Debido a que Beatriz tiene una visión normal de los colores debe haber heredado de su padre un alelo para la visión normal ($X^+$); en consecuencia, Beatriz es heterocigota ($X^+X^c$). Guillermo es ciego para los colores y como los hombres son hemicigotos para los alelos ligados al X él debe ser ($X^cY$). Un cruzamiento entre Beatriz y Guillermo se representa como:

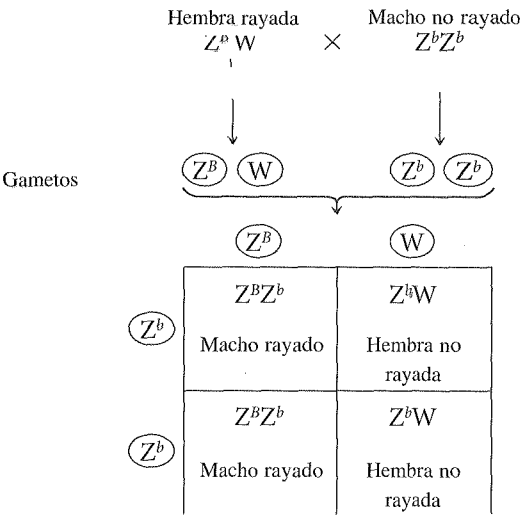



Por tanto, se espera que $^1/_4$ de los hijos sean mujeres con visión normal de los colores, $^1/_4$ mujeres con ceguera para los colores, $^1/_4$ hombres con visión normal de los colores y $^1/_4$ hombres con ceguera para los colores.

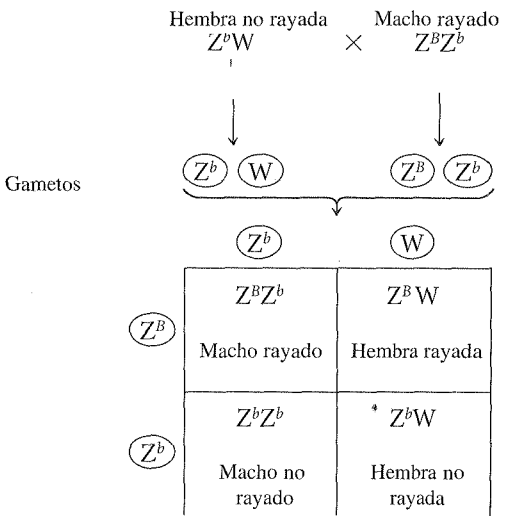
**3.** En los pollos, como en todas las aves, el sexo es determinado por los cromosomas ZZ-ZW. El plumaje a rayas de los pollos es causado por un alelo ligado al Z que es dominante sobre el alelo de los plumajes no rayados. Una hembra rayada se cruza con un macho no rayado. Los pollos de la generación $F_1$ de este cruzamiento son cruzados entre sí para producir los de la generación $F_2$. ¿Cuáles serán los fenotipos y sus proporciones en las progenies de la generación $F_1$ y $F_2$?

## • Solución

En el sistema de determinación del sexo ZZ-ZW las hembras son el sexo heterogamético y poseen un cromosoma Z y un cromosoma W. Los machos son el sexo homogamético, con dos cromosomas Z. En este problema la hembra rayada es hemicigótica para el fenotipo rayado ($Z^BW$). Como el fenotipo rayado domina sobre el no rayado, los machos no rayados deben ser homocigóticos para el alelo no rayado ($Z^bZ^b$). Al cruzar estos dos pollos obtendremos:




Por tanto, todos los machos de la generación $F_1$ serán rayados ($Z^BZ^b$) y ninguna hembra será rayada ($Z^bW$).
Ahora los pollos de la generación $F_1$ se cruzan para producir los de la generación $F_2$:



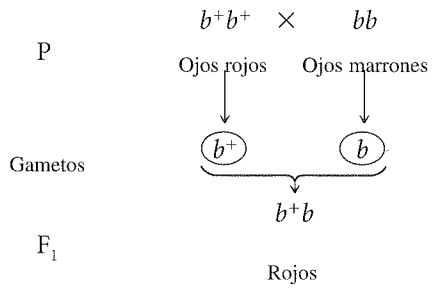

Entonces, $^1/_4$ de los pollos de la generación $F_2$ son machos rayados, $^1/_4$ son machos no rayados, $^1/_4$ son hembras rayadas y $^1/_4$ son hembras no rayadas.

**4.** En *Drosophila melanogaster* las cerdas bifurcadas son determinadas por un alelo ($X^f$) que está ligado al X y es recesivo respecto de un alelo para cerdas normales ($X^+$). Los ojos marrones son determinados por un alelo (*b*) que es autosómico y recesivo respecto de un alelo para los ojos rojos ($b^+$). Una mosca hembra que es homocigótica para las cerdas normales y los ojos rojos se aparea con una mosca macho que posee cerdas bifurcadas y ojos marrones. Se cruzan los $F_1$ entre sí para producir los $F_2$. ¿Cuáles serán los fenotipos y las proporciones de las moscas $F_2$ de este cruzamiento?

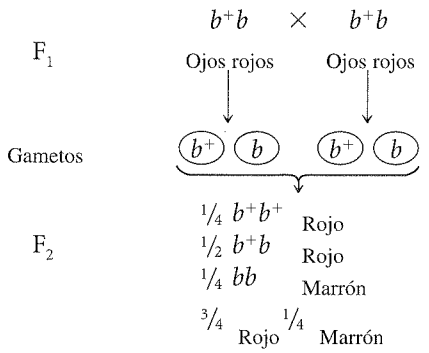
## • Solución

Para resolver mejor este problema separaremos el cruzamiento en dos cruzamientos diferentes, uno para los genes ligados al X que determinan el tipo de cerdas y otro para los genes autosómicos que determinan el color de los ojos.

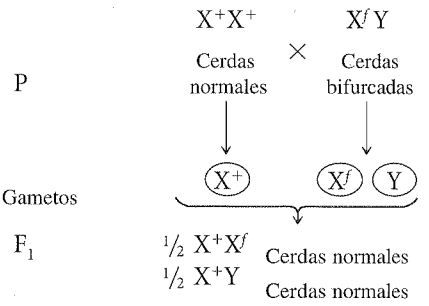
Comencemos por las características autosómicas. Una mosca hembra que es homocigótica para los ojos rojos ($b^+b^+$) se cruza con un macho de ojos marrones. Como los ojos marrones son recesivos, la mosca macho debe ser homocigótica para el alelo de los ojos marrones ($bb$). Toda la descendencia de este cruzamiento será heterocigótica ($b^+b$) y tendrá ojos rojos:



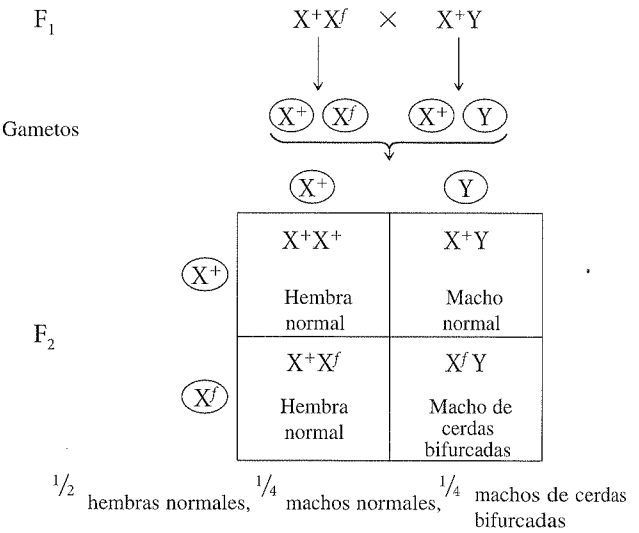

Luego, las moscas de la generación $F_1$ se cruzan entre sí para producir la generación $F_2$. Cada vez que se cruzan dos individuos heterocigóticos para una característica autosómica recesiva $^3/_4$ de la descendencia tendrá el rasgo dominante y $^1/_4$ tendrá el rasgo recesivo; entonces, $^3/_4$ de las moscas de la generación $F_2$ tendrán ojos rojos y $^1/_4$ tendrá ojos marrones:



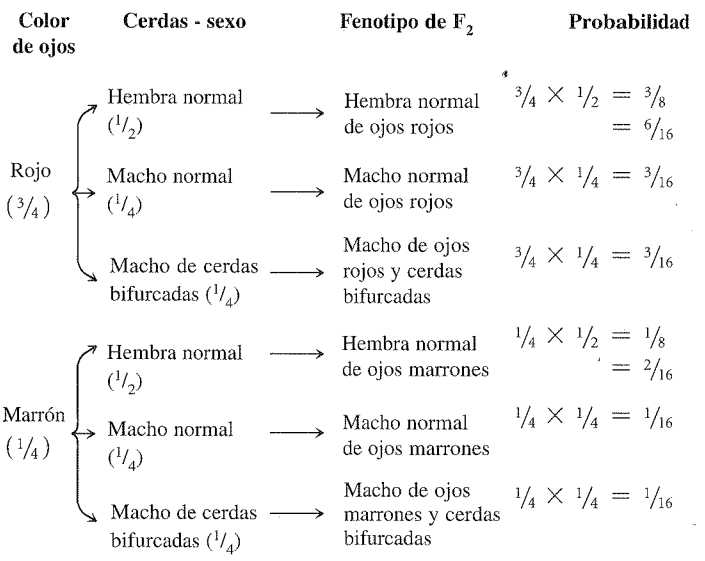

A continuación buscaremos los resultados correspondientes a las características ligadas al X. Se cruza una hembra que es homocigótica para las cerdas normales ($X^+X^+$) con un macho que posee cerdas bifurcadas ($X^fY$). Las hembras de la generación $F_1$ de este cruzamiento son heterocigóticas ($X^+X^f$) y han recibido un cromosoma X con un alelo para las cerdas normales de su madre ($X^+$) y un cromosoma X con el alelo para las cerdas bifurcadas ($X^f$) de su padre. Los machos $F_1$ son hemicigóticos ($X^+Y$), puesto que han recibido un cromosoma X con un alelo para las cerdas normales de su madre ($X^+$) y un cromosoma Y de su padre:




Cuando estas moscas de la generación $F_1$ se crucen entre sí, la mitad de las de la generación $F_2$ serán hembras de cerdas normales, $^1/_4$ serán machos de cerdas normales y $^1/_4$ serán machos de cerdas bifurcadas:




Para obtener la relación fenotípica en la generación $F_2$ combinaremos estos dos cruzamientos con la regla de la multiplicación de la probabilidad y un diagrama ramificado:



## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

*1. ¿Cuál es la principal diferencia que define a los machos y las hembras?

2. ¿En qué difieren los organismos monoicos de los dioicos?

3. Describa el sistema de determinación del sexo XX-XO. En este sistema, ¿cuál es el sexo heterogamético y cuál el homogamético?

4. ¿En qué difiere la determinación del sexo en los sistemas XX-XY y ZZ-ZW?

*5. ¿Cuál es la región seudoautosómica? ¿En qué se diferencia la herencia de los genes localizados en esta región de la herencia de las características ligadas al cromosoma Y?

*6. ¿Cómo se determina el sexo en los insectos con determinación del sexo haplodiploide?

7. ¿Qué se entiende por determinación génica del sexo?

8. ¿En qué difiere la determinación del sexo en *Drosophila* de la determinación del sexo en los seres humanos?

9. Nombre los cromosomas sexuales presentes en forma habitual en las células de las personas con síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter y síndrome de resistencia a los andrógenos así como en las mujeres poli-X.

*10. ¿Qué características presenta un rasgo ligado al X?

11. Explique de qué manera el estudio de Bridges sobre la no disyunción en *Drosophila* ayudó a probar la teoría de la herencia cromosómica.

12. ¿Cuáles son algunas de las características que hacen que *Drosophila melanogaster* sea un buen organismo genético modelo?

13. Explique por qué los gatos caparazón de tortuga casi siempre son hembras y por qué su pelo tiene una distribución en parches naranjas y negros.

14. ¿Qué es un corpúsculo de Barr? ¿Cómo se relaciona con la hipótesis de Lyon?

*15. ¿Qué características presenta un rasgo ligado al Y?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*16. ¿Cuál es el fenotipo sexual de las moscas de la fruta que poseen los siguientes cromosomas?

| | Cromosomas sexuales | Cromosomas autosómicos |
|---|---|---|
| a. | XX | Todos normales |
| b. | XY | Todos normales |
| c. | XO | Todos normales |
| d. | XXY | Todos normales |
| e. | XYY | Todos normales |
| f. | XXYY | Todos normales |
| g. | XXX | Todos normales |
| h. | XX | Cuatro juegos haploides |
| i. | XXX | Cuatro juegos haploides |
| j. | XXX | Tres juegos haploides |
| k. | X | Tres juegos haploides |
| l. | XY | Tres juegos haploides |
| m. | XX | Tres juegos haploides |

17. En las partes *a* a *g* del problema 16, ¿cuál sería el fenotipo sexual (hombre o mujer) en un ser humano?

18. Una *Drosophila* hembra normal produce óvulos anormales que contienen todos (una dotación diploide completa) sus cromosomas. Se aparea con una *Drosophila* macho normal que produce espermatozoides normales. ¿Cuál será el sexo de la progenie de este cruzamiento?

19. La hemofilia es el resultado de un gen recesivo ligado al X. Julia tiene hemofilia. Se casa con Guillermo que posee una coagulación sanguínea normal. ¿Qué proporción de sus hijos se espera que tengan hemofilia?

*20. José presenta una hemofilia clásica, enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. ¿Podría José haber heredado el gen para esta enfermedad de las siguientes personas?

| | Sí | No |
|---|---|---|
| a. La madre de su madre | _____ | _____ |
| b. El padre de su madre | _____ | _____ |
| c. La madre de su padre | _____ | _____ |
| d. El padre de su padre | _____ | _____ |

*21. En *Drosophila* el cuerpo amarillo se debe a un gen ligado al X que es recesivo respecto de un gen para el cuerpo gris.

**a.** Una hembra gris homocigótica se cruza con un macho amarillo. Las moscas de la generación $F_1$ se cruzan entre sí para producir la progenie $F_2$. Detalle los genotipos y los fenotipos, junto con las proporciones esperadas, de las progenies $F_1$ y $F_2$.

**b.** Una hembra amarilla se cruza con un macho gris. Los $F_1$ se cruzan entre sí para producir la $F_2$. Detalle los genotipos y fenotipos, junto con las proporciones esperadas, de las progenies de las generaciones $F_1$ y $F_2$.

**c.** Una hembra amarilla se cruza con un macho gris. Las hembras de la generación $F_1$ se retrocruzan con machos grises. Detalle los genotipos y los fenotipos, junto con las proporciones esperadas, de la progenie $F_2$.

**d.** Si las moscas de la generación $F_2$ de la parte *b* se aparean al azar, ¿cuáles son las proporciones de los fenotipos esperadas de las moscas de la generación $F_3$?

***22.** Juan y Catalina tienen una visión normal de los colores. Después de diez años de estar casada con Juan, Catalina dio a luz una hija con ceguera para los colores. Juan pidió el divorcio alegando que él no era el padre de la niña. ¿Es justo el reclamo de Juan acerca de la falsa paternidad? Explique por qué. Si Catalina hubiera dado a luz un varón con ceguera para los colores, ¿hubiera sido justificado el reclamo de Juan?

**23.** La ceguera para los colores rojo y verde que afecta a los seres humanos se debe a un gen recesivo ligado al X. Una mujer cuyo padre padece ceguera para los colores posee un ojo con visión normal de los colores y el otro con ceguera para los colores.

**a.** Proponga una explicación de este patrón de visión de la mujer.

**b.** ¿Sería posible que un hombre tuviera un ojo con visión normal de los colores y el otro con ceguera para los colores?

***24.** Roberto tiene los cromosomas XXY (síndrome de Klinefelter) y es ciego para los colores. Su madre y su padre tienen una visión normal de los colores pero su abuelo materno es ciego para los colores. Suponga que la anormalidad cromosómica de Roberto fue causada por no disyunción durante la meiosis. ¿En cuál de los padres y en qué división meiótica ocurrió la no disyunción? Explique su respuesta.

**25.** En ciertas salamandras es posible alterar el sexo de una hembra genética y convertirla en un macho funcional; estas salamandras se conocen como machos de sexo invertido. Cuando un macho de sexo invertido se aparea con una hembra normal, aproximadamente $^2/_3$ de la descendencia son hembras y $^1/_3$ son machos. ¿Cómo se determina el sexo en estas salamandras? Explique los resultados de este cruzamiento.

**26.** En algunos ácaros los genes de los machos pasan a sus nietos machos pero nunca a sus hijos machos. Explique por qué.

**27.** El Talmud, un antiguo libro de leyes civiles y religiosas judías, establece que si una mujer da a luz dos hijos que mueren por hemorragia después de la circuncisión (extirpación del prepucio), los próximos hijos que tenga no deberán ser circuncidados. (Lo más probable es que la hemorragia se deba a la hemofilia, enfermedad ligada al X.) Además, el Talmud establece que los hijos de sus hermanas no deben ser circuncidados mientras que los hijos de sus hermanos deben serlo. ¿Esta ley religiosa es compatible con principios genéticos legítimos? Explique su respuesta.

***28.** Las alas en miniatura ($X^m$) de *Drosophila* son determinadas por un alelo ligado al X que es recesivo respecto del alelo para las alas largas ($X^+$). Establezca los genotipos de los padres en los siguientes cruzamientos.

| Progenitor macho | Progenitor hembra | Descendientes machos | Descendientes hembras |
|---|---|---|---|
| **a.** Largas | Largas | 231 largas, 250 en miniatura | 560 largas |
| **b.** En miniatura | Largas | 610 largas | 632 largas |
| **c.** En miniatura | Largas | 410 largas, 417 en miniatura | 412 largas 415 en miniatura |
| **d.** Largas | En miniatura | 753 en miniatura | 761 largas |
| **e.** Largas | Largas | 625 largas | 630 largas |

***29.** En los pollos la calvicie congénita es causada por un gen recesivo ligado al Z. Se aparea un gallo calvo con una gallina normal. Los $F_1$ de este cruzamiento se cruzan entre sí para producir la $F_2$. Determine los genotipos y los fenotipos, junto con las proporciones esperadas, para las progenies $F_1$ y $F_2$.

***30.** ¿Cuántos corpúsculos de Barr esperaría ver en células humanas que contuvieran los siguientes cromosomas?

| | | |
|---|---|---|
| **a.** XX | **d.** XXY | **g.** XYY |
| **b.** XY | **e.** XXYY | **h.** XXX |
| **c.** XO | **f.** XXXY | **i.** XXXX |

**31.** Una mujer con cromosomas normales se aparea con un hombre que también tiene cromosomas normales.

**a.** Suponga que en el curso de la ovogénesis los cromosomas sexuales de la mujer sufren no disyunción en la meiosis I; los cromosomas del hombre se separan normalmente. Establezca todas las combinaciones posibles de cromosomas sexuales que podrían heredar los hijos de esta pareja y el número de corpúsculos de Barr que esperaría ver en las células de cada hijo.

**b.** ¿Qué combinaciones de cromosomas y qué cantidad de corpúsculos de Barr esperaría encontrar si los cromosomas se separaran normalmente en la ovogénesis, pero si ocurre una no disyunción de los cromosomas sexuales en la meiosis I de la espermatogénesis?

**32.** La ceguera para los colores rojo y verde que afecta a los seres humanos es un rasgo recesivo ligado al X. La polidactilia (dedos extra en las manos y los pies) es un rasgo autosómico dominante. Marta tiene los dedos de las manos y los pies normales y una visión normal para los colores. Su madre es normal en todos los aspectos pero su padre padece ceguera para los colores y polidactilia. Guillermo padece ceguera para los colores y polidactilia mientras que su madre tiene una visión normal de los colores y los dedos de las manos y los pies normales. Si Guillermo y Marta se casan, ¿qué tipos de hijos pueden producir y en qué proporciones?

**33.** Se cruzan los dos genotipos siguientes: *Aa Bb Cc* $X^+X^r \times$ *Aa BB cc* $X^+Y$, donde *a*, *b* y *c* representan alelos de genes autosómicos y $X^+$ y $X^r$ representan alelos ligados al X en un organismo con determinación de sexo XY. ¿Cuál es la probabilidad de obtener el genotipo *aa Bb Cc* $X^+X^+$ en la progenie?

***34.** Las alas en miniatura de *Drosophila melanogaster* son determinadas por un gen ligado al X ($X^m$) que es recesivo

respecto de un alelo para las alas largas ($X^+$). Los ojos sepia son producidos por un gen autosómico (*s*) que es recesivo respecto de un alelo para los ojos rojos (*s*+).

**a.** Se cruza una mosca hembra que posee alas en miniatura y ojos sepia con un macho que posee alas normales y es homocigótico para los ojos rojos. Las moscas de la generación $F_1$ se cruzan entre sí para producir la $F_2$. Determine los fenotipos y las proporciones esperadas en las moscas de las generaciones $F_1$ y $F_2$ de este cruzamiento.

**b.** Se cruza una mosca hembra que es homocigótica para las alas normales y posee ojos sepia con un macho que tiene alas en miniatura y es homocigótico para los ojos rojos. Las moscas de la generación $F_1$ se cruzan entre sí para producir la $F_2$. Determine los fenotipos y las proporciones esperadas en las moscas de las generaciones $F_1$ y $F_2$ de este cruzamiento.

*35. En los organismos con sistema de determinación de sexo ZZ-ZW, ¿de cuál de las siguientes posibilidades una hembra puede heredar su cromosoma Z?

| | Sí | No |
|---|---|---|
| La madre de su madre | _____ | _____ |
| El padre de su madre | _____ | _____ |
| La madre de su padre | _____ | _____ |
| El padre de su padre | _____ | _____ |

36. Suponga que un gen recesivo que produce una cola corta en los ratones se encuentra en la región seudoautosómica. Se aparea un macho de cola corta con una hembra homocigótica para una cola normal. Los ratones de la generación $F_1$ se cruzan entre sí para dar la progenie $F_2$. ¿Cuáles serán los fenotipos y las proporciones de los ratones de las generaciones $F_1$ y $F_2$ de este cruzamiento?

*37. Una mujer ciega para los colores y un hombre con visión normal de los colores tienen tres hijos y seis hijas. Todos los hijos padecen ceguera para los colores. Cinco de las hijas tienen visión normal de los colores mientras que una padece ceguera para los colores. Esta última tiene 16 años, es baja para su edad y nunca entró en la pubertad. Proponga un mecanismo que explique cómo heredó esta joven su ceguera para los colores.

## PREGUNTAS AVANZADAS

38. Los antibióticos matan a las bacterias *Wolbachia* que a veces infectan a los isópodos y determinan que los machos ZZ se conviertan en hembras (véase La guerra de los sexos en los isópodos al comienzo del capítulo). Una bióloga recoge algunos isópodos de una población natural que muestra una proporción por sexo con sesgo a favor de las hembras. Agrega antibióticos al alimento de los isópodos para destruir a todas las bacterias. Cruza varios isópodos machos y hembras y cría a su descendencia en el laboratorio. Para su sorpresa, todos los descendientes de muchos de sus cruzamientos son machos. ¿Puede explicar este resultado?

39. En promedio, ¿qué proporción de genes ligados al X en el primer individuo es la misma que en el segundo individuo?

**a.** Un macho y su madre
**b.** Una hembra y su madre
**c.** Un macho y su padre
**d.** Una hembra y su padre
**e.** Un macho y su hermano
**f.** Una hembra y su hermana
**g.** Un macho y su hermana
**h.** Una hembra y su hermano

40. Un genetista que descubre un ratón macho con testículos muy aumentados de tamaño en la colonia de su laboratorio sospecha que este rasgo se debe a una mutación nueva que está ligada al Y o bien es autosómica dominante. ¿Cómo podría determinar si el rasgo es autosómico dominante o ligado al Y?

41. Amanda es una estudiante de genética en una pequeña universidad de Connecticut. Una tarde, mientras contaba sus moscas de la fruta en el laboratorio, observó una especie extraña de mosca en el cuarto. Amanda capturó algunas de las moscas de esa especie y comenzó a criarlas. Después de criar varias generaciones de moscas descubrió una mutación en su colonia que producía ojos amarillos, en contraposición con los ojos rojos normales, y determinó que este rasgo era definitivamente recesivo y ligado al X. Debido a que los ojos amarillos están ligados al X Amanda decidió que esta especie poseía el sistema de determinación del sexo XX-XY con equilibrio génico similar a *Drosophila* o poseía el sistema de determinación del sexo XX-XO.

¿Cómo puede descifrar Amanda si la determinación del sexo en esta especie es XX-XY o XX-XO? Los cromosomas de esta especie de mosca son muy pequeños y como a Amanda le resulta difícil ver con su microscopio de estudiante solo puede utilizar los resultados de los cruzamientos para estudiar el modo de determinación del sexo. Describa los cruzamientos que debe realizar Amanda y explique cómo probarán la determinación del sexo XX-XY o la XX-XO en esta especie.

42. Ocasionalmente un cromosoma X de ratón se rompe en dos partes y cada parte se une a un cromosoma autosómico diferente. En este evento solo los genes de una de las dos partes sufren inactivación del cromosoma X. ¿Qué indica esta observación acerca del mecanismo responsable de la inactivación del cromosoma X?

# 5

# EXTENSIONES Y MODIFICACIONES DE LOS PRINCIPIOS BÁSICOS

**El peso al nacer en los seres humanos se ve influido por genes que muestran impronta genómica, una excepción a las reglas de la herencia de Mendel.** (PhotoDisc.)


- Peso al nacer e impronta genómica
- Revisión de la dominancia
- Penetrancia y expresividad
- Alelos letales
- Alelos múltiples
  - Patrones de las plumas de pato
  - El sistema ABO de grupos sanguíneos
- Interacción génica
  - Interacción génica que produce fenotipos nuevos
  - Interacción génica con epistasis
  - La genética compleja del color del pelaje de los perros
  - Complementación: determinar si las mutaciones están en los mismos loci o en loci diferentes
- Interacción entre sexo y herencia
  - Características influidas por el sexo y limitadas por él
  - Herencia citoplasmática
  - Efecto genético materno
  - Impronta genómica
- Anticipación
- Interacción entre genes y ambiente
  - Efectos ambientales sobre la expresión génica
  - Herencia de características continuas

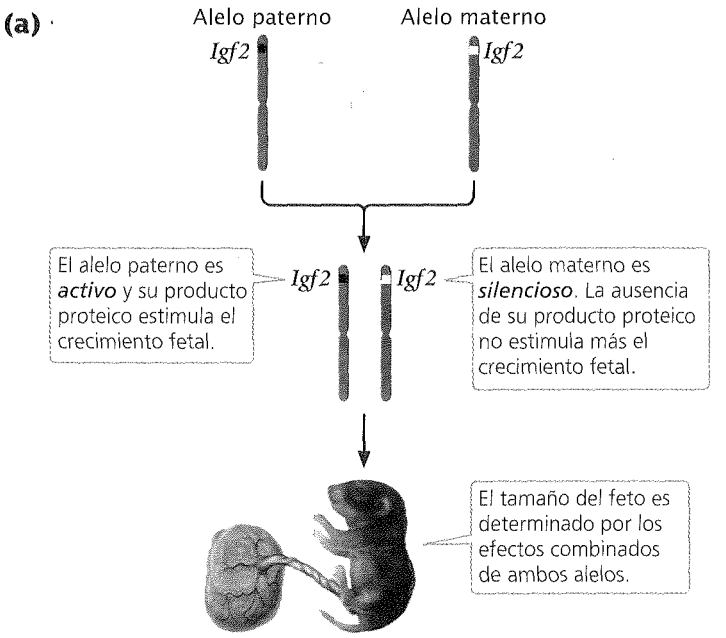

## Peso al nacer e impronta genómica

Cuando llega un nuevo niño, una de las primeras preguntas que se formulan las personas es "¿Cuánto pesa?". Esta preocupación con el peso al nacer no es sorprendente: el peso al nacer está fuertemente asociado con la salud y la supervivencia del niño en los primeros meses de vida. Y los efectos del nacimiento continúan mucho después del primer año de vida; la investigación muestra que el peso al nacer se correlaciona con peso corporal del adulto, presión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes y varias otras enfermedades del adulto.

Uno de los genes que afecta el peso al nacer en ratones y seres humanos es *Igf2*, que codifica para una proteína llamada factor de crecimiento insulinosímil II. Este gen, junto con algunos otros hallados en los mamíferos, muestra un modo peculiar de expresión llamado impronta genómica. Un principio fundamental de la herencia mendeliana es que el origen parental de un gen autonómico no importa (los cruzamientos recíprocos determinan resultados idénticos). Sin embargo, *Igf2* y otros genes producto de la impronta genómica violan claramente este principio fundamental de la genética. ¿Estaba equivocado Mendel?

El gen *Igf2* se ubica en el cromosoma humano 11, y los descendientes heredan un alelo *Igf2* de su madre y uno de su padre (**fig 5-1**). La copia paterna es expresada activamente en el feto y la placenta, pero la copia materna es completamente silenciosa. De una forma no completamente conocida el alelo *Igf2* paterno (pero no el alelo materno) promueve el crecimiento de la placenta y del feto; cuando la copia paterna de *Igf2* sufre deleción en los ratones, aparece una placenta pequeña y un descendiente de bajo peso al nacimiento.

¿Por qué ocurre la impronta genómica? Una respuesta posible es la hipótesis del conflicto génico que sugiere que existe un conflicto entre los alelos maternos y paternos por



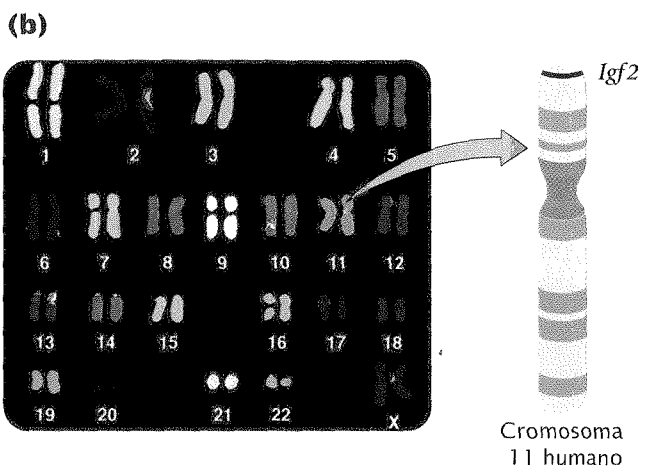




Fig. 5-1. **La impronta genómica del gen *Igf2* en los ratones y seres humanos afecta el crecimiento fetal. (a)** El alelo *Igf2* paterno es activo en el feto y la placenta, mientras que el alelo materno es silencioso. **(b)** El locus *Igf2* humano se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11; el locus en los ratones está en el cromosoma 7. (Cortesía del Dr. Thomas Ried y la Dra. Evelin Schrock.)

los genes (como *Igf2*) que afectan el crecimiento fetal. Desde un punto de vista evolutivo, se favorecen los alelos paternos que aumentan al máximo el tamaño de los descendientes porque el peso al nacimiento está fuertemente asociado con la mortalidad del lactante y la salud del adulto. Por tanto, es ventajoso para el padre pasar los alelos que promueven un crecimiento fetal máximo de sus descendientes. Por el contrario, los alelos maternos que producen un crecimiento fetal más limitado se favorecen porque el compromiso de muchos nutrientes maternos con cualquier feto puede limitar su capacidad para reproducirse en el futuro y porque dar a luz niños muy grandes es difícil y riesgoso para la madre. Esta hipótesis predice que evolucionará la impronta genómica: las copias paternas de los genes que afectan el crecimiento fetal deben tener una expresión máxima, mientras que las copias maternas de los mismos genes deben tener una expresión menos activa o incluso ser silenciosas. En efecto, *Igf2* sigue este patrón: el alelo paterno es activo y promueve el crecimiento; el alelo materno es silencioso y no contribuye al crecimiento. Algunos hallazgos recientes demuestran que la copia paterna de *Igf2* promueve el crecimiento fetal al dirigir más nutrientes maternos hacia el feto a través de la placenta.

Como lo demuestra *Igf2*, la **impronta genómica** es la expresión diferencial de un gen que depende de que sea heredado de la madre o del padre. Al igual que algunos otros fenómenos genéticos la impronta genómica no adhiere a los principios de la herencia de Mendel. Esta falta de adherencia no significa que Mendel estuviera equivocado; más bien significa que los principios de Mendel no son por si solos suficientes para explicar la herencia de todas las características genéticas. Nuestro conocimiento moderno de la genética se ha enriquecido mucho con el descubrimiento de algunas modificaciones y extensiones de los principios básicos de Mendel que constituyen el tema central de este capítulo.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre la impronta genómica.

## Revisión de la dominancia

Una de las contribuciones importantes de Mendel al estudio de la herencia es el concepto de *dominancia*: la idea de que un individuo posee dos alelos diferentes para una característica, pero que en el fenotipo solo se observa el rasgo codificado por uno de los alelos. Con la dominancia, un heterocigoto posee el mismo fenotipo que un homocigoto. Cuando los biólogos comenzaron a aplicar los principios de Mendel a organismos distintos de los guisantes, pronto se vio que muchas características no exhiben este tipo de dominancia. De hecho, el propio Mendel se dio cuenta de que la dominancia no es universal dado que observó que una planta de guisantes heterocigótica para los tiempos de floración largos y cortos tenía un tiempo de floración intermedio entre los de sus progenitores homocigóticos. Esta situación en la que el heterocigoto tiene un fenotipo intermedio entre los de dos homocigotos se denomina *dominancia incompleta*.

La dominancia puede comprenderse respecto de cómo el feno-

tipo de un heterocigoto se relaciona con los fenotipos de los homocigotos. En el ejemplo presentado en la **figura 5-2** el color de la flor puede ubicarse entre el rojo y el blanco. Un genotipo homocigótico, $A^1A^1$, codifica para flores rojas y el otro, $A^2A^2$, para flores blancas. El tipo de dominancia queda indicado por el color del heterocigoto dentro del espectro de fenotipos posibles. Si el heterocigoto $(A^1A^2)$ tiene flores de igual color que el homocigoto $A^1A^1$ (rojas), entonces el alelo $A1$ es *completamente dominante* sobre el alelo $A^2$; es decir, el rojo es dominante sobre el blanco. Si, por el contrario, el heterocigoto tiene flores del mismo color que el homocigoto $A^2A^2$ (blancas), entonces el alelo $A^2$ es completamente dominante y el blanco es dominante sobre el rojo. Cuando el heterocigoto tiene un fenotipo intermedio entre el de los dos homocigotos, la dominancia es incompleta. En la dominancia incompleta, el heterocigoto no necesita ser exactamente intermedio (rosado en nuestro ejemplo) entre los dos homocigotos; puede ser un rojo levemente claro o un blanco levemente rosado. En tanto y en cuanto el fenotipo del heterocigoto pueda diferenciarse y se ubique dentro del espectro de los dos homocigotos, la dominancia es incompleta. Lo importante para recordar sobre la dominancia es que afecta el fenotipo que producen los genes, pero no la forma en que esos genes se *heredan*.

Otro tipo de interacción entre alelos es la **codominancia**, en la que el fenotipo del heterocigoto no es intermedio entre los fenotipos de los homocigotos, sino que expresa simultáneamente ambos fenotipos. Un ejemplo de codominancia es el de los tipos sanguíneos MN.

El locus MN codifica para uno de los tipos de antígenos eritrocitarios. A diferencia de los antígenos extraños a los grupos AB0 y Rh (que también codifican para antígenos eritrocitarios), los antígenos MN no propios no disparan una fuerte reacción inmunitaria; por tanto, los tipos MN no suelen tenerse en cuenta en las transfusiones sanguíneas. El locus MN contiene dos alelos: el alelo $L^M$, que codifica para el antígeno M, y el alelo $L^N$, que codifica para el antígeno N. Los homocigotos con genotipo $L^ML^M$ expresan el antígeno M en sus glóbulos rojos y tienen tipo sanguíneo M. Los homocigotos con genotipo $L^NL^N$ expresan el antígeno N y tienen tipo sanguíneo N. Los heterocigotos con genotipo $L^ML^N$ exhiben codominancia, expresan los antígenos M y N, y tienen tipo sanguíneo MN. En el cuadro 5-1 se resumen las diferencias entre dominancia, dominancia incompleta y codominancia.

**Cuadro 5-1** Diferencias entre dominancia, dominancia incompleta y codominancia

| Tipo de dominancia | Definición |
|---|---|
| Dominancia | El fenotipo del heterocigoto es igual al de uno de los homocigotos |
| Dominancia incompleta | El fenotipo del heterocigoto es intermedio (cae dentro del espectro) entre los fenotipos de los dos homocigotos |
| Codominancia | El fenotipo del heterocigoto incluye los fenotipos de ambos homocigotos |

El tipo de dominancia que exhibe un carácter suele depender del nivel del fenotipo examinado. Un ejemplo es la fibrosis quística, uno de los trastornos genéticos más frecuentes en los individuos de raza blanca y habitualmente considerado una enfermedad recesiva. Las personas con fibrosis quística producen grandes cantidades de moco espeso y pegajoso, que obstruye las vías respiratorias pulmonares y los conductos que van del páncreas al intestino y que causa infecciones respiratorias frecuentes y problemas digestivos. Aun con tratamiento médico estos pacientes sufren problemas médicos crónicos y potencialmente fatales.

El gen responsable de la fibrosis quística, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, codifica una proteína denominada *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística,* afortunadamente abreviado CFTR, que actúa como una puerta en la membrana celular y regula el movimiento de iones cloruro hacia adentro y afuera de la célula. Los pacientes afectados tienen una forma mutada y disfuncionante de CFTR que determina que el canal se mantenga cerrado y que los iones cloruro se acumulen en la célula. Esta acumulación conduce a la formación de moco espeso y produce los síntomas de la enfermedad.

La mayoría de las personas tienen dos copias del alelo normal de CFTR y solo producen proteína CFTR funcional. Los pacientes con fibrosis quística tienen dos copias del alelo mutado de CFTR y solo producen la proteína CFTR defectuosa. Los heterocigotos, que poseen un alelo de CFTR normal y otro defectuoso, producen tanto proteína funcional como defectuosa. Por lo tanto, a nivel molecular ambos alelos son codominantes ya que se expresan en los heterocigotos. Sin embargo, dado que un alelo normal produce suficiente proteína CFTR funcional para permitir el

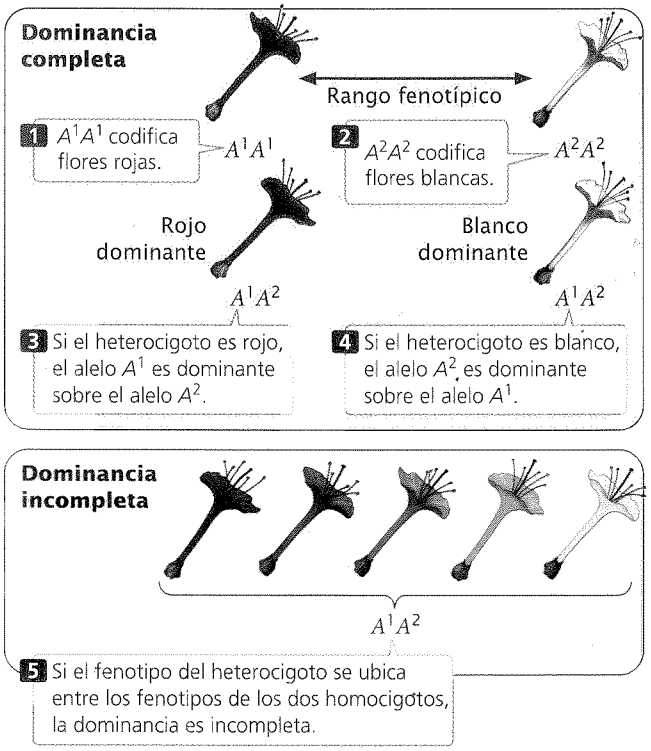



Fig. 5-2. **El tipo de dominancia que exhibe un rasgo depende de cómo se relaciona el fenotipo del heterocigoto con los fenotipos de los homocigotos.**

transporte normal de cloruro los heterocigotos no tienen efectos adversos y el alelo CFTR mutado parece ser recesivo a nivel fisiológico.

En resumen, deben destacarse varias características importantes de la dominancia. En primer lugar, la dominancia es resultado de interacciones entre genes de un mismo locus; en otras palabras, la dominancia es una interacción *alélica*. En segundo lugar, la dominancia no altera la forma en la que se heredan los genes; solo influye en su manera de expresarse en el fenotipo. Por lo tanto, la interacción alélica que caracteriza la dominancia es una interacción entre los *productos* de los genes. Por último, la dominancia depende del ojo con que se mire, es decir que su clasificación depende del nivel en el cual se examina el fenotipo. Como vimos en la fibrosis quística, un alelo puede exhibir codominancia en un nivel y ser recesivo en otro nivel.

**CONCEPTOS CLAVE**

La dominancia implica interacciones entre genes de un mismo locus (genes alélicos) y es un aspecto del fenotipo; la dominancia no afecta la manera en la que se heredan los genes. El tipo de dominancia de una determinada característica depende a menudo del nivel fenotípico evaluado.

## Penetrancia y expresividad

En los cruzamientos genéticos presentados hasta ahora hemos considerado solo las interacciones de alelos y hemos supuesto que todo organismo individual que tiene un genotipo particular expresa el fenotipo esperado. Por ejemplo, supongamos que el genotipo *Rr* siempre produce semillas redondas y que el genotipo *rr* siempre produce semillas rugosas. Sin embargo para algunas características esta suposición es incorrecta: el genotipo no siempre produce el fenotipo esperado, fenómeno denominado **penetrancia incompleta**.

La penetrancia incompleta se observa en la polidactilia humana, trastorno en que se presentan dedos extras en los pies y las manos **(fig. 5-3)**. No obstante existen varias formas diferentes de polidactilia humana, el rasgo suele ser causado por un alelo dominante. En ocasiones las personas poseen el alelo para la polidactilia (como lo evidencia el hecho de que sus hijos heredan este trastorno) pero pese a eso tienen un número normal de dedos en las manos y los pies. En estos casos el gen para la polidactilia no tiene una penetrancia completa. La **penetrancia** se define como el porcentaje de individuos con un genotipo específico que expresa el fenotipo esperado. Por ejemplo, si examinamos a 42 personas que tienen un alelo para polidactilia y observamos que 38 de ellas son polidactílicas, la penetrancia sería de $^{38}/_{42} = 0{,}90$ (90%).

Un concepto relacionado es el de la **expresividad**, el grado en el cual se expresa una característica. Además de la penetrancia incompleta, la polidactilia muestra una expresividad variable. Algunas personas polidactílicas poseen dedos extras en manos y pies que son completamente funcionales, mientras que otras poseen solo un pequeño colgajo de piel extra.

La penetrancia incompleta y la expresividad variable se deben a los efectos de otros genes y a los factores ambientales que pueden alterar o suprimir completamente el efecto de un gen particular. Por ejemplo, un gen puede codificar un enzima que produce un fenotipo particular solo dentro de un rango limitado de temperatura. A temperaturas más altas o más bajas la enzima no funciona y el fenotipo no es expresado; de este modo el alelo que codifica esta enzima es penetrante solo dentro de un rango particular de temperatura. Muchas características muestran penetrancia incompleta y expresividad variable; así, la simple presencia de un gen no garantiza su expresión.

**CONCEPTOS CLAVE**

La penetrancia es el porcentaje de individuos que tienen un genotipo específico que expresa el fenotipo asociado. Expresividad es el grado en el cual se expresa un rasgo. La penetrancia incompleta y la expresividad variable son resultado de la influencia de otros genes y de los factores ambientales sobre el fenotipo.

## Alelos letales

En 1905 Lucien Cuenot informó un patrón particular de herencia en el ratón. Cuando apareaba dos ratones amarillos, cerca de dos tercios de la prole era amarilla y un tercio era de otro color. Cuando cruzó ratones amarillos halló que todos los descendientes eran heterocigotos; nunca fue capaz de obtener un ratón amarillo que verdaderamente se reprodujera. Más tarde los investigadores reconocieron que el alelo amarillo debe ser letal en los homocigotos **(fig. 5-4)**. Un **alelo letal** es el que causa la muerte en una etapa temprana del desarrollo –a menudo antes del nacimiento– por lo que algunos genotipos pueden no aparecer en la progenie.

Cuenot cruzó originalmente dos ratones heterocigóticos para el color amarillo: $Yy \times Yy$. En condiciones normales se esperaría que este cruzamiento produjera $^1/_4$ *YY*, $^1/_2$ *Yy* y $^1/_4$ *yy* (véase fig.

Fig. 5-3. **La polidactilia humana (dedos adicionales) exhibe penetrancia incompleta y expresividad variable.** (Biophoto Associates/Science Source/Photo Researchers.)

5-4). Los ratones homocigóticos *YY* son concebidos pero nunca completan su desarrollo, lo que deja una relación 2:1 de ratones *Yy* (amarillos) y ratones *yy* (no amarillos) en la prole observada; todos los ratones amarillos son heterocigóticos (*Yy*).

Otro ejemplo de alelo letal, descrito originalmente por Erwin Baur en 1907, se encuentra en las plantas conocidas como boca de dragón. La cepa *aurea* de estas plantas tiene hojas amarillas. Cuando se cruzan dos plantas con hojas amarillas, dos tercios de la progenie tiene hojas amarillas y un tercio tiene hojas verdes. Cuando se cruza verde con verde, toda la progenie tiene hojas verdes, pero cuando se cruza amarillo con verde, la mitad de la progenie es verde y la otra mitad es amarilla, lo que confirma que todas las boca de dragón con hojas amarillas son heterocigóticas. La relación 2:1 casi siempre es producida por un alelo letal recesivo, por lo que la observación de esta relación en la progenie de un cruzamiento entre individuos con igual fenotipo es una fuerte indicación de que uno de los alelos es letal.

En los dos ejemplos presentados los alelos letales son recesivos porque producen la muerte solo en los homocigotos. A diferencia de este efecto sobre la *supervivencia* el efecto del alelo sobre el *color* es dominante; tanto en los ratones como en las boca de dragón una sola copia del alelo en el heterocigoto es suficiente para producir color amarillo. Los alelos letales también pueden ser dominantes; en este caso los homocigotos y los heterocigotos para el alelo mueren. Los alelos letales verdaderamente dominantes no pueden transmitirse, a menos que se expresen después del inicio de la reproducción, como en la enfermedad de Huntington.

**CONCEPTOS CLAVE**

Un alelo letal causa la muerte, con frecuencia en etapas tempranas del desarrollo, por lo que uno o más genotipos están ausentes en la progenie de un cruzamiento. Los alelos letales pueden modificar la relación de la progenie resultante de un cruzamiento.

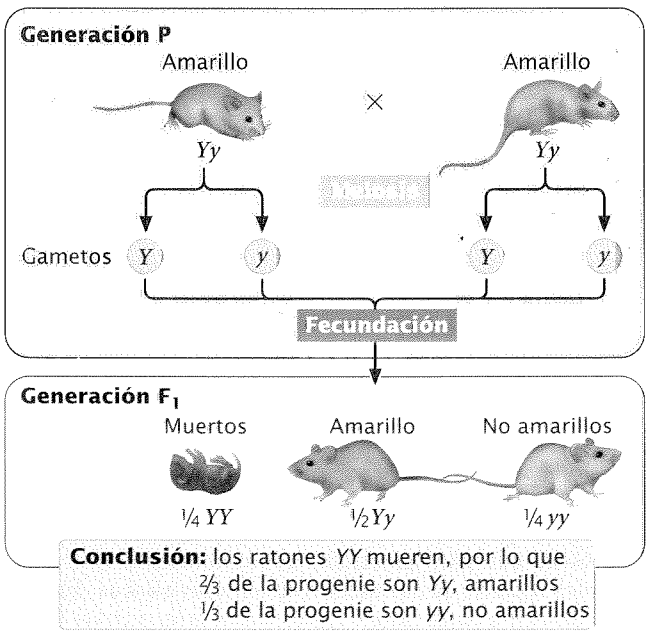



Fig. 5-4. **Una proporción de 2:1 entre la progenie de un cruzamiento es resultado de la segregación de un alelo letal.**

## Alelos múltiples

La mayoría de los sistemas genéticos que hemos examinado hasta ahora comprenden dos alelos. En los guisantes de Mendel, por ejemplo, un alelo codifica para semillas redondas y otro para semillas rugosas; en los gatos un alelo produce pelaje negro y otro pelaje gris. Para algunos loci existen más de dos alelos dentro de un grupo de individuos –el locus tiene **alelos múltiples**–. (Los alelos múltiples pueden también denominarse *series alélicas*.) Aunque a veces hay más de dos alelos en un *grupo*, el genotipo de cada individuo diploide consiste en solo dos alelos. La herencia de las características codificadas por alelos múltiples no difiere de la herencia de características codificadas por dos alelos, salvo que es posible una mayor variedad de genotipos y fenotipos.

### Patrones de las plumas de pato

Un ejemplo de alelos múltiples es el del locus que determina el patrón de las plumas de los patos ánades reales. Un alelo, *M*, produce el patrón *ánade real* silvestre. Un segundo alelo, $M^R$, produce un patrón diferente denominado *restringido*, y un tercer alelo, $m^d$, produce un patrón denominado *oscuro*. En esta serie alélica el restringido es dominante sobre el ánade real y el oscuro, y el ánade real es dominante sobre el oscuro: $M^R > M > m^d$. Los seis genotipos posibles de estos tres alelos y sus fenotipos resultantes son:

| Genotipo | Fenotipo |
|---|---|
| $M^RM^R$ | restringido |
| $M^RM$ | restringido |
| $M^Rm^d$ | restringido |
| $MM$ | ánade real |
| $Mm^d$ | ánade real |
| $m^dm^d$ | oscuro |

En general el número de genotipos posible será $[n(n+1)]/2$, donde $n$ es el número de alelos diferentes en un mismo locus. Los cruzamientos con alelos múltiples no difieren de los cruzamientos de trabajo con dos alelos; los principios de segregación de Mendel siguen siendo aplicables, como se muestra en el cruzamiento entre un pato de patrón restringido y un ánade real (**fig. 5-5**).

### El sistema ABO de grupos sanguíneos

Otro sistema de alelos múltiples es el correspondiente al locus para los grupos sanguíneos AB0. Este locus determina el grupo sanguíneo AB0 de la persona y, como en el caso del locus MN, codifica para antígenos eritrocitarios. Los tres alelos comunes para el locus AB0 son: $I^A$, que codifica para el antígeno A; $I^B$, que codifica para el antígeno B, y el alelo *i*, que codifica la ausencia de antígeno (0). Las relaciones de dominancia entre los alelos AB0 pueden presentarse así: $I^A > i$, $I^B > i$, $I^A = I^B$. Los alelos $I^A$ e $I^B$ son dominantes sobre el alelo *i* y son codominantes entre sí; el fenotipo AB se debe a la presencia de un alelo $I^A$ y un alelo $I^B$, lo que conduce a la producción de los antígenos A y B en los eritrocitos. Un individuo con genotipo *ii* no produce ninguno de es-

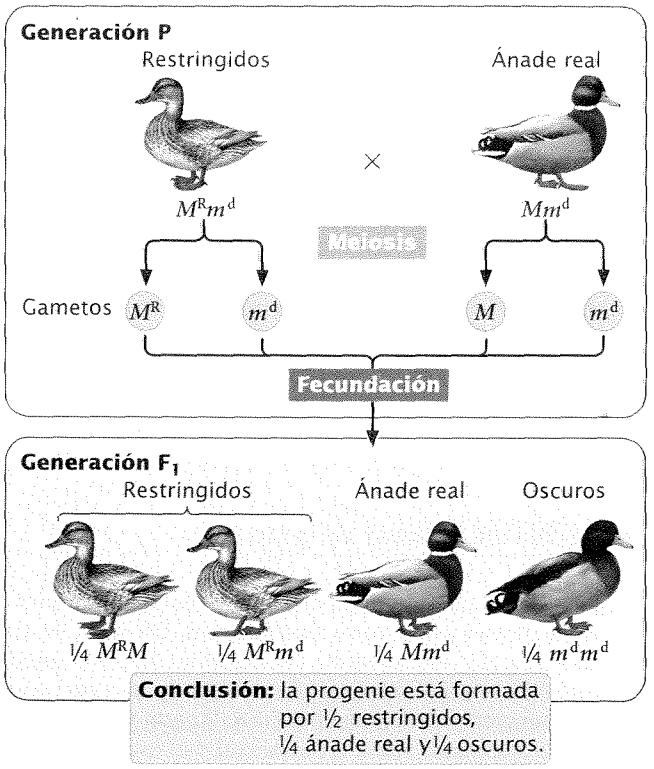



Fig. 5-5. **El principio de Mendel de la segregación es aplicable a cruzamientos con alelos múltiples.** En este ejemplo tres alelos determinan el tipo de plumaje de los patos ánades reales: $M^R$ (restringido) > $M$ (ánade real) > $m^d$ (oscuro).

tos antígenos y tiene tipo sanguíneo 0. Los seis genotipos comunes en este locus y sus fenotipos se muestran en la **figura 5-6a**.

Se producen anticuerpos contra cualquier antígeno extraño (véase fig. 5-6a). Por ejemplo, una persona con tipo sanguíneo A produce anticuerpos contra el antígeno B dado que este último le es extraño. Una persona con tipo sanguíneo B produce anticuerpos contra el antígeno A y las personas con tipo AB no producen ninguno de estos anticuerpos dado que ni el antígeno A ni el antígeno B le son extraños. Una persona con grupo sanguíneo 0 no posee antígeno A ni B, por lo que produce anticuerpos contra A y contra B. La presencia de anticuerpos contra antígenos AB0 extraños determina que las transfusiones sanguíneas exitosas solo sean posibles entre personas con ciertos tipos sanguíneos compatibles **(fig. 5-6b)**.

La herencia de alelos del locus AB0 puede ilustrarse con un juicio de paternidad que involucró al famoso actor de cine Charlie Chaplin. En 1941 Chaplin conoció a una joven actriz llamada Joan Barry, con la que tuvo un romance que duró hasta febrero de 1942, pero 20 meses más tarde Barry dio a luz a una beba y reclamó que Chaplin era el padre, por lo que entabló un juicio por manutención de la criatura. En esa época se estaba generalizando la tipificación de grupos sanguíneos y los abogados de Chaplin solicitaron que se hiciera esa determinación en Chaplin, Barry y la niña. Barry tenía grupo sanguíneo A; la niña tenía grupo B y Chaplin tenía grupo 0. ¿Pudo haber sido Chaplin el padre de la hija de Barry?

Su respuesta debe ser no. Joan Barry tenía tipo sanguíneo A, el que puede ser producido por los genotipos $I^AI^A$ o $I^Ai$. Su hija poseía tipo B, que puede ser generado por los genotipos $I^BI^B$ o $I^Bi$. La niña no podría haber heredado el alelo $I^B$ de Barry (Barry no podía portar un alelo $I^B$ al tener tipo sanguíneo A); por tanto, la niña debe haber heredado de su madre el alelo $i$. Barry debe haber tenido genotipo $I^Ai$, y la niña un genotipo $I^Bi$. Dado que la niña heredó el alelo $i$ de Barry tuvo que haber heredado el alelo $I^B$ de su padre. Con un tipo sanguíneo 0, solo producido por el genotipo $ii$, Chaplin no pudo haber sido el padre de la hija de Barry. Durante el juicio de paternidad se llamó al estrado a tres patólogos que declararon que era genéticamente imposible que Chaplin fuera el padre de la niña. No obstante, el jurado dictaminó que lo era y le ordenó pagar la manutención de la niña y las costas legales de Barry.

**CONCEPTOS CLAVE**

Si bien dentro de un grupo de individuos es posible que se presenten más de dos alelos (alelos múltiples), cada individuo diploide sigue teniendo solo dos alelos en ese locus.

## Interacción génica

En los cruzamientos dihíbridos examinados en el capítulo 3 cada locus tenía un efecto independiente sobre el fenotipo. Cuando Mendel cruzó una planta homocigótica para redondo y amarillo (*RR YY*) con una planta homocigótica para rugoso y verde (*rr yy*) y luego autofertilizó a la generación F1, obtuvo una progenie F2 en las siguientes proporciones:

| | | |
|---|---|---|
| $^9/_{16}$ | *R_Y_* | redonda, amarilla |
| $^3/_{16}$ | *R_yy* | redonda, verde |
| $^3/_{16}$ | *rr Y_* | rugosa, amarilla |
| $^1/_{16}$ | *rr yy* | rugosa, verde |

En este ejemplo los genes mostraban dos clases de independencia. Primero, los genes de cada locus son independientes respecto de su *segregación* en la meiosis, que es lo que produce la relación 9:3:3:1 en los fenotipos de la progenie, de acuerdo con el principio de segregación independiente de Mendel. Segundo, los genes son independientes en su *expresión fenotípica*; los alelos *R* y *r* afectan solo la forma de la semilla y no influyen sobre el color del endosperma; los alelos *Y* e *y* afectan solo el color y no influyen sobre la forma de la semilla.

Con frecuencia los genes exhiben distribución independiente pero no actúan en forma independiente respecto de su expresión fenotípica, sino que los efectos de los genes de un locus dependen de la presencia de genes en otros loci. Este tipo de interacción entre los efectos de los genes de distintos loci (genes no alélicos) se denomina **interacción génica**. Cuando existe interacción génica, los productos de los genes de distintos loci se combinan para producir nuevos fenotipos que no son predecibles a partir de los efectos de un único locus. En nuestra consideración de la interacción génica centraremos la atención en la interacción entre los efectos de los genes de dos loci, aunque son habituales las interacciones entre los genes de tres, cuatro o más loci.

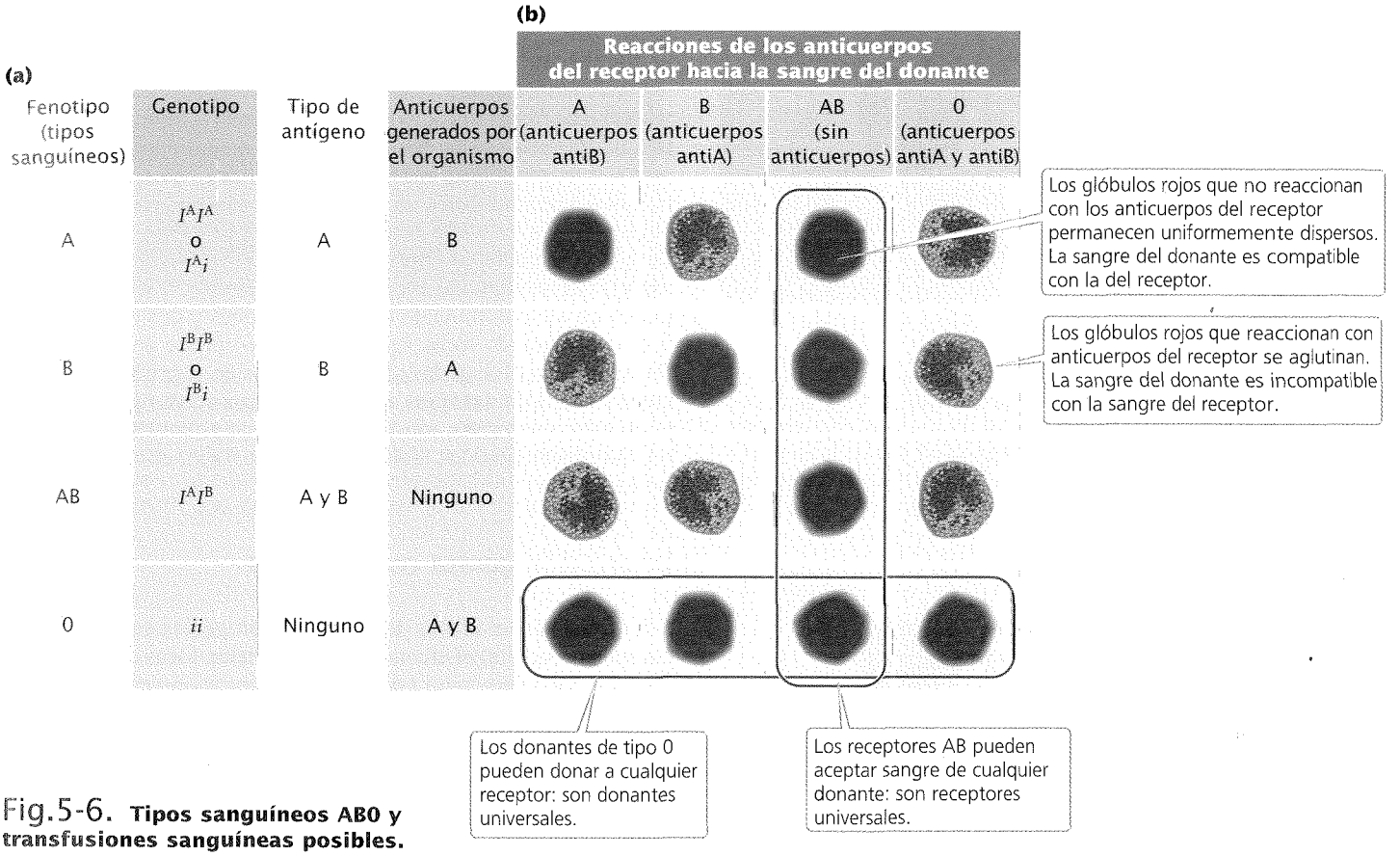



Fig.5-6. **Tipos sanguíneos ABO y transfusiones sanguíneas posibles.**

## CONCEPTOS CLAVE

En la interacción génica los genes de distintos loci contribuyen a determinar una única característica fenotípica.

## Interacción génica que produce fenotipos nuevos

Examinemos primero la interacción génica en la que los genes de dos loci interaccionan para producir una única característica, como ocurre con el color del fruto del pimiento *Capsicum annuum*. Esta planta produce pimientos con uno de cuatro colores posibles: rojo, marrón, amarillo o verde. Si una planta homocigótica de pimientos rojos es cruzada con una planta homocigótica de pimientos verdes, todas las plantas de la generación $F_1$ tienen pimientos rojos **(fig. 5-7a)**. Cuando se cruzan entre sí plantas de la generación $F_1$, la relación en la generación $F_2$ es 9 rojos:3 marrones:3 amarillos:1 verde **(fig. 5-7b)**. Esta relación dihíbrida (cap. 3) es producida por un cruzamiento entre dos plantas que son heterocigóticas para dos loci (*Rr Cc* × *Rr Cc*). En los pimientos un alelo *R* dominante en el primer locus produce pigmento rojo; el alelo recesivo *r* en ese locus determina que no se produzca pigmento rojo. Un alelo dominante *C* en el segundo locus determina la descomposición del pigmento verde clorofila, mientras que el alelo recesivo *c* permite que la clorofila persista. Entonces, los genes de ambos loci interactúan para producir los colores vistos en la generación $F_2$ de pimientos:

| Genotipo | Fenotipo |
|---|---|
| *R_C_* | rojo |
| *R_cc* | marrón |
| *rr C_* | amarillo |
| *rr cc* | verde |

A fin de ilustrar cómo pueden usarse las reglas de la herencia de Mendel para entender la herencia de las características determinadas por la interacción génica consideremos el cruzamiento de prueba entre una planta $F_1$ del cruzamiento mostrado en la figura 5-7 (*Rr Cc*) y una planta de pimientos verdes (*rr cc*). Como se describió en el capítulo 3 (pp. 61-62) en el caso de los loci independientes, este cruzamiento puede resolverse descomponiéndolo en dos cruzamientos simples. En el primer locus el genotipo heterocigótico *Rr* es cruzado con el homocigótico *rr*, lo que produce una progenie mitad *Rr* y mitad *rr*. Asimismo, en el segundo locus el genotipo heterocigótico *Cc* es cruzado con el genotipo homogótico *cc* y produce una progenie mitad *Cc* y mitad *cc*. De acuerdo con los principios de Mendel de distribución independiente estas proporciones de cada locus pueden combinarse usando la regla de la multiplicación: la probabilidad de obtener el genotipo *Rr Cc* es la probabilidad de *Rr* ($^1/_2$) multiplicada

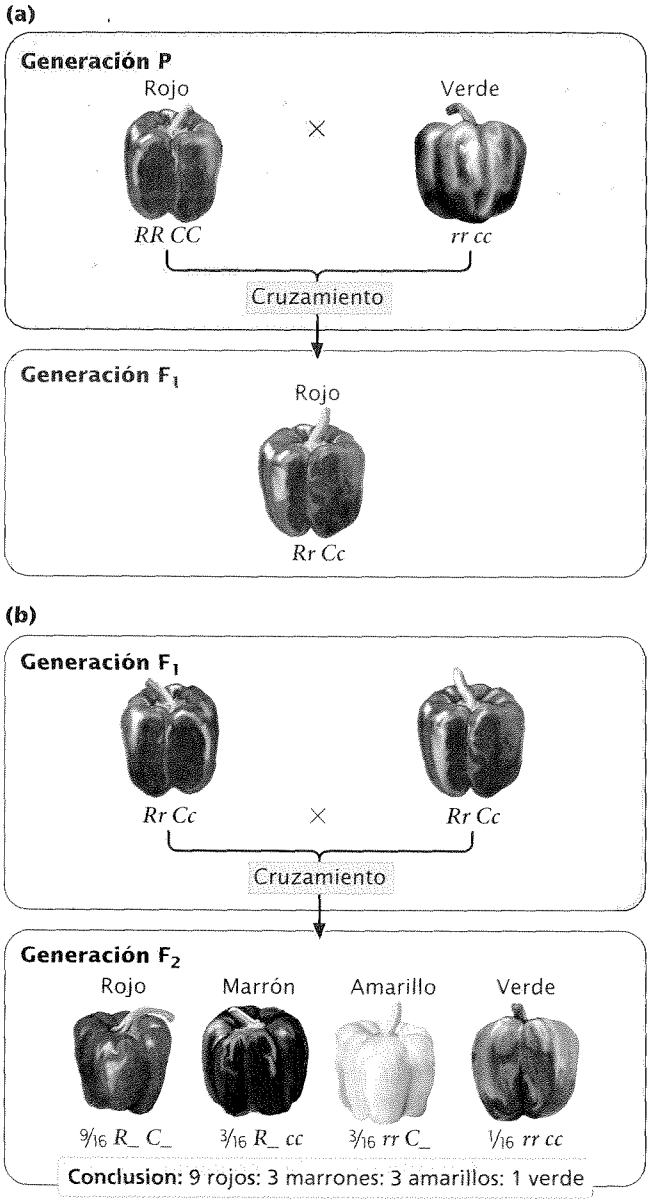



Fig. 5-7. **Interacción génica en la que dos loci determinan una misma característica, el color del fruto, en el pimiento *Capsicum annuum*.**

por la probabilidad de *Cc* ($^1/_2$), es decir $^1/_4$. La probabilidad de cada genotipo en la progenie resultante del cruzamiento de prueba es:

| Genotipo de la progenie | Probabilidad en cada locus | Probabilidad global | Fenotipo |
|---|---|---|---|
| *Rr Cc* | $^1/_2 \times {}^1/_2$ | $^1/_4$ | pimientos rojos |
| *Rr cc* | $^1/_2 \times {}^1/_2$ | $^1/_4$ | pimientos marrones |
| *rr Cc* | $^1/_2 \times {}^1/_2$ | $^1/_4$ | pimientos amarillos |
| *rr cc* | $^1/_2 \times {}^1/_2$ | $^1/_4$ | pimientos verdes |

Cuando se resuelven problemas que incluyen la interacción génica es muy importante determinar las probabilidades de los genotipos de cada locus y multiplicar las probabilidades de los *genotipos*, no las de los fenotipos, ya que los fenotipos no pueden determinarse sin considerar los efectos de los genotipos en todos los loci contribuyentes.

Otro ejemplo de interacción génica que produce fenotipos nuevos es la de los genes que determinan la forma de la cresta en los pollos. La cresta es la estructura carnosa sobre la cabeza de los pollos. Los genes de dos loci (*R, r* y *P, p*) interaccionan para determinar los cuatro tipos de crestas mostrados en la **figura 5-8**. Se produce una cresta con forma de nuez cuando hay al menos un alelo *R* dominante en el primer locus y al menos un alelo dominante *P* en el segundo locus (genotipo *R_P_*). Un pollo con al menos un alelo dominante en el primer locus y dos alelos recesivos en el segundo locus (genotipo *R_ pp*) posee una cresta con forma de rosa. Si hay dos alelos recesivos en el primer locus y al menos uno dominante en el segundo locus (genotipo *rr P_*), el pollo tiene una cresta con forma de guisante. Por último, si ambos loci contienen dos alelos recesivos (*rr pp*), el ave tiene una cresta simple.

## Interacción génica con epistasis

En ocasiones el efecto de la interacción génica es que un gen enmascara (oculta) el efecto de otro gen de un locus diferente, fenómeno conocido como **epistasis**. Este fenómeno es similar a la dominancia, salvo que la dominancia implica el enmascaramiento de genes del *mismo* locus (genes alélicos). En la epistasis el gen que enmascara es denominado **gen epistático** y el gen cuyo efecto es enmascarado se denomina **gen hipostático**. Los genes epistáticos pueden ser recesivos o dominantes en cuanto a sus efectos.

***Epistasis recesiva.*** La epistasis recesiva se observa en los genes que determinan el color del pelaje de los perros labradores. Estos perros pueden ser negros, marrones o amarillos; los distintos colores de su pelaje son determinados por interacciones entre genes de dos loci (aunque algunos otros loci también contribuyen a determinar el color del pelaje; véanse pp. 112-115). Un locus determina el tipo de pigmento producido por las células cutáneas: un alelo dominante *B* codifica para el pigmento negro, mientras que el alelo recesivo *b* codifica para el pigmento marrón. Los alelos de un segundo locus afectan el *depósito* del pigmento en la vaina del pelo; el alelo *E* permite que se deposite el pigmento oscuro (negro o marrón), mientras que el alelo recesivo *e* previene el depósito del pigmento oscuro y determina que el pelo sea amarillo. Por tanto, la presencia de un genotipo *ee* en el segundo locus enmascara la expresión de los alelos negro y marrón del primer locus. Los genotipos que determinan el color del pelaje y sus fenotipos son:

| Genotipo | Fenotipo |
|---|---|
| *B_E_* | negro |
| *bb E_* | marrón (a menudo llamado chocolate) |
| *B_ee* | amarillo |
| *bb ee* | amarillo |

Si cruzamos un labrador negro homocigótico para los alelos dominantes con un labrador amarillo homocigótico para los alelos recesivos y luego entrecruzamos a la progenie $F_1$, obtenemos una progenie $F_2$ con una proporción de 9:3:4:

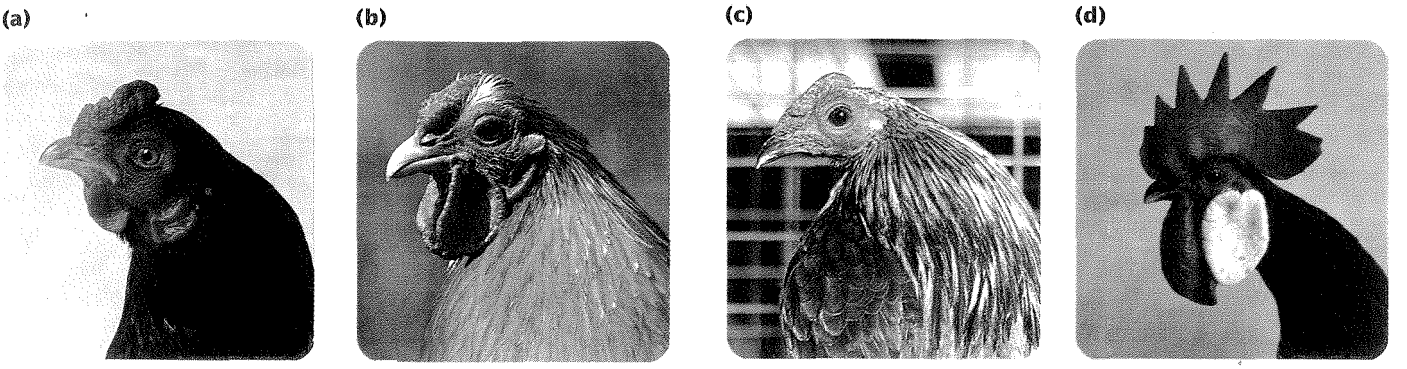



Fig. 5-8. **La cresta del pollo es determinada por la interacción de los genes de dos loci. (a)** Se produce una cresta en forma de nuez cuando hay un alelo dominante en cualquiera de ambos loci (*R_P_*). **(b)** Se produce una cresta en forma de rosa cuando hay un alelo dominante sólo en el primer locus (*R_pp*). **(c)** La cresta con forma de guisante surge cuando hay un alelo dominante únicamente en el segundo locus (*pp R_*). **(d)** Una cresta simple es producida por la presencia de alelos solo recesivos en ambos loci (*rr pp*). (Partes a y d: R. OSF Dowling/Animals Animals. Parte b, Robert Maier/Animals Animals. Parte c: George Godfrey/Animals Animals.)

P *BB EE* × *bb ee*
negro amarillo

↓

$F_1$ *Bb Ee*
negro

↓ Entrecruzamiento

$F_2$ $^9/_{16}$ *B_E_*negro
$^3/_{16}$ *bb E_*marrón
$^3/_{16}$ *B_ee* amarillo
$^1/_{16}$ *bb ee* amarillo
} $^4/_{16}$ amarillo

Nótese que los perros amarillos pueden portar alelos para pigmento negro o marrón, pero estos alelos no se expresan en el color de su pelaje.

En este ejemplo de interacción génica el alelo *e* es epistático al *B* y al *b*, ya que enmascara la expresión de los alelos para los pigmentos negro y marrón, mientras que los alelos *B* y *b* son hipostáticos al alelo *e*. En este caso *e* es un alelo epistático recesivo, ya que se requieren dos copias de *e* para enmascarar los pigmentos negro y marrón.

***Epistasis dominante.*** La espistasis dominante se observa en la interacción entre dos loci que determinan el color del fruto en el zapallo de verano, que suele hallarse en uno de tres colores: amarillo, blanco o verde. Cuando una planta homocigótica que produce zapallo blanco es cruzada con una planta homocigótica que produce zapallo verde y luego se cruzan entre sí las plantas de la generación $F_1$ se obtienen los siguientes resultados:

P plantas con zapallo blanco × plantas con zapallo verde

↓

$F_1$ plantas con zapallo blanco

↓ Entrecruzamiento

$F_2$ $^{12}/_{16}$ plantas con zapallo blanco
$^3/_{16}$ plantas con zapallo amarillo
$^1/_{16}$ plantas con zapallo verde

¿Cómo explica estos resultados la interacción génica?

En la generación $F_2$ $^{12}/_{16}$ o $^3/_4$ de las plantas producen zapallo blanco y $^3/_{16} + {}^1/_{16} = {}^4/_{16} = {}^1/_4$ de las plantas producen zapallo coloreado. Este resultado es la familiar proporción 3:1 producida por un cruzamiento entre dos individuos heterocigóticos, lo que sugiere que el alelo dominante en un locus inhibe la producción de pigmento y genera una progenie blanca. Si usamos el símbolo *W* para representar el alelo dominante que inhibe la producción de pigmentos, entonces el genotipo *W_* inhibe la síntesis de pigmentos y genera zapallos blancos, mientras que el genotipo *ww* permite la producción de pigmentos y genera zapallos coloreados.

Entre las plantas de la generación $F_2$ con genotipo *ww* y fruto pigmentado se observa que $^3/_{16}$ son amarillas y $^1/_{16}$ son verdes (proporción 3:1). Este resultado se debe a que un segundo locus determina el tipo de pigmento producido en el zapallo, con el amarillo (*Y_*) dominante sobre el verde (*yy*). Este locus se expresa solo en las plantas *ww*, que carecen del alelo *W* inhibidor dominante. Podemos asignar el genotipo *wwY_* a las plantas que producen zapallo amarillo y el genotipo *ww yy* a las que producen zapallo verde. Los genotipos y sus fenotipos asociados son:

| | |
|---|---|
| *W_Y_* | zapallo blanco |
| *W_yy* | zapallo blanco |
| *ww Y_* | zapallo amarillo |
| *ww yy* | zapallo verde |

El alelo *W* es epistático al *Y* y al *y* –suprime la expresión de estos genes productores de pigmento–. *W* es un alelo epistático do-

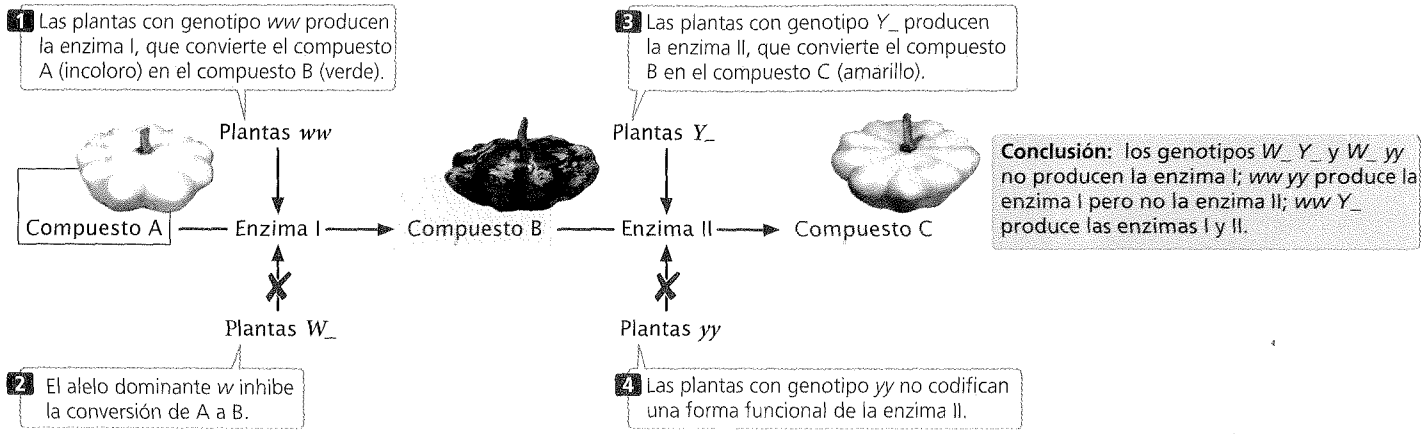



Fig. 5-9. **El pigmento amarillo en el zapallo de verano es producido en una vía sintética de dos pasos.**

minante ya que, a diferencia del *e* en el pelaje del perro Labrador, una sola copia del alelo es suficiente para inhibir la producción de pigmento.

El zapallo de verano provee una buena oportunidad para considerar cómo surge la epistasis a menudo cuando los genes afectan una serie de pasos en una vía bioquímica. Es muy probable que el pigmento amarillo del zapallo sea producido en un proceso bioquímico de dos pasos (**fig. 5-9**). Un compuesto incoloro (blanco, designado A en la figura 5-9) es convertido por la enzima I en el compuesto verde B, el que luego es convertido en el compuesto C por la enzima II. El compuesto C es el pigmento amarillo de la fruta.

Las plantas con genotipo *ww* producen la enzima I y los zapallos pueden ser verdes o amarillos, según si existe además producción de la enzima II. Cuando está presente el alelo *Y* en el segundo locus, se produce la enzima II y el compuesto B se convierte en el compuesto C, lo que genera una fruta amarilla. Cuando la planta tiene dos copias de *y*, que no codifica una forma funcional de la enzima II, el zapallo sigue siendo verde. La presencia de *W* en el primer locus inhibe la conversión del compuesto A en el compuesto B; las plantas con genotipo *W_* no producen el compuesto B y la fruta se mantiene blanca, independientemente de cuáles sean los alelos presentes en el segundo locus.

Muchos casos de epistasis surgen de esta forma. Un gen (como el *W*) que tiene efecto en un paso inicial de una vía bioquímica será espistático para los genes (como el *Y* y el *y*) que afectan los pasos siguientes, ya que el efecto de la enzima en el paso más tardío depende del producto de la primera reacción.

***Epistasis recesiva doble.*** Consideremos un ejemplo más detallado de epistasis. El albinismo es la ausencia de pigmento, y es un rasgo genético frecuente en muchas plantas y animales. El pigmento se produce casi siempre a través de una vía bioquímica de pasos múltiples; por tanto, el albinismo involucra en ocasiones una interacción génica. Robert T. Dillon y Amy R. Wethington hallaron que el albinismo en el caracol común de agua dulce *Physa heterostroha* puede ser resultado de la presencia de cualquiera de dos alelos recesivos en dos loci diferentes. Se recolectaron caracoles inseminados de una población natural y se los colocó en tazas con agua, donde depositaron huevos. De algunos de los huevos nacieron caracoles albinos. Cuando se cruzaron dos caracoles albinos, toda la generación $F_1$ fue pigmentada. Al entrecruzar a esta progenie, la generación $F_2$ consistió en $^9/_{16}$ de caracoles pigmentados y $^7/_{16}$ de caracoles albinos. ¿Cómo se obtuvo esta proporción 9:7?

La proporción 9:7 observada en la generación $F_2$ de caracoles puede verse como una modificación de la proporción 9:3:3:1 obtenida al cruzar 2 individuos heterocigóticos para dos loci. La proporción 9:7 se obtiene cuando los alelos dominantes de ambos loci (*A_B_*) producen caracoles pigmentados; todo otro genotipo produce caracoles albinos:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| P | *aa BB* | × | *AA bb* | |
| | albino | | albino | |
| | ↓ | | | |
| $F_1$ | *Aa Bb* | | | |
| | Pigmentado | | | |
| | ↓ Entrecruzamiento | | | |
| $F_2$ | $^9/_{16}$ *A_B_* | pigmentado | | |
| | $^3/_{16}$ *aa B_* | albino | } $^7/_{16}$ albino | |
| | $^3/_{16}$ *A_bb* | albino | | |
| | $^1/_{16}$ *aa bb* | albino | | |

Es probable que la proporción 9:7 en estos caracoles sea resultado de una vía de dos pasos en la producción de pigmento (**fig. 5-10**). El pigmento (compuesto C) se produce solo después de que el compuesto A es convertido en el compuesto B por la enzima I y de que el compuesto B es convertido en el compuesto C por la enzima II. Se requiere al menos un alelo *A* dominante en el primer locus para producir la enzima I; de manera similar se requiere al menos un alelo *B* dominante en el segundo locus para producir la enzima II. Se produce albinismo cuando no hay producción de compuesto C, lo que puede ocurrir de tres maneras. Primero, dos alelos recesivos en el primer locus (genotipo *aa B_*) pueden prevenir la producción de la enzima I, por lo que nunca se sintetiza el compuesto B. Otra posibilidad es que dos alelos recesivos en el segundo locus (genotipo *A_bb*) prevengan la producción de la enzima II, con lo que el compuesto B nunca se convierte en el compuesto C. Por último, la presencia de dos alelos recesivos en ambos loci (genotipo *aa bb*) conduce en ocasiones a la ausencia de las enzimas I y II. En este ejemplo de interacción

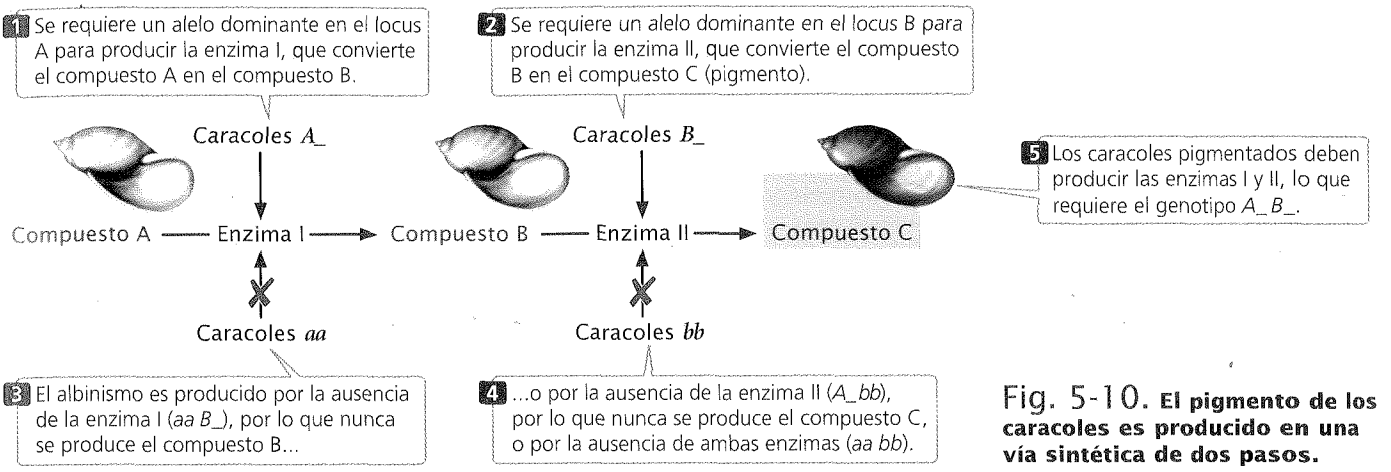



Fig. 5-10. **El pigmento de los caracoles es producido en una vía sintética de dos pasos.**

génica, *a* es epistático a *B* y *b* es epistático a *A*; *ambos* son alelos epistáticos recesivos dado que se requiere la presencia de dos copias de *a* o dos copias de *b* para suprimir la producción de pigmento. Este ejemplo difiere de la supresión del color de pelaje en el perro labrador, ya que la presencia de alelos recesivos en cualquiera de ambos loci es capaz de suprimir la producción de pigmento en los caracoles, mientras que en el caso de los perros la expresión del pigmento es suprimida por la presencia de alelos recesivos en un único locus.

## CONCEPTOS CLAVE

La epistasis es el enmascaramiento de la expresión de un gen por otro gen en un locus diferente. El gen epistático produce el enmascaramiento y el gen hipostático es el enmascarado. Los genes epistáticos pueden ser dominantes o recesivos.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Interpretación de las proporciones producidas por la interacción génica

En el cuadro 5-2 se muestran varias proporciones modificadas que son resultado de la interacción génica. Cada uno de estos ejemplos representa una modificación de la proporción dihíbrida básica 9:3:3:1. Al interpretar las bases genéticas de las proporciones modificadas debemos tener en cuenta varios puntos. Primero, la herencia de los genes que producen estas características no difiere de la herencia de genes que codifican para caracteres genéticos simples. Los principios de Mendel de segregración y distribución independiente siguen siendo aplicables; cada individuo posee dos alelos en cada locus, que se separan en la meiosis y genes en distintos loci que se distribuyen de manera independiente. La única diferencia es la forma en que interactúan los *productos* de los genotipos para producir el fenotipo. Por tanto, no se puede considerar separadamente la expresión de los genes de cada locus, sino que se debe tener en cuenta cómo interactúan los genes de distintos loci.

Otro punto es que, en los ejemplos que hemos considerado, las proporciones fenotípicas siempre están expresadas en dieciseisavos, ya que en todas los cruzamientos segregaron pares de alelos de dos loci con distribución independiente. La probabilidad de heredar uno de los dos alelos de un locus es $^1/_2$. Dado que hay dos loci, cada uno con dos alelos, la probabilidad de heredar una combinación particular de genes es de $(^1/_2)^4 = {}^1/_{16}$. Enel caso de los cruzamientos trihíbridos las proporciones en la progenie deben expresarse en sesentaicuatroavos, ya que $(^1/_2)^6 = {}^1/_{64}$. En general las proporciones de la progenie deben ser fracciones de $(^1/_2)^{2n}$, donde $n$ es el número de loci con dos alelos que segregan en el cruzamiento.

Los cruzamientos pocas veces producen progenies de exactamente 16 individuos, por lo que no siempre son obvias las modificaciones en la proporción dihíbrida. Las proporciones dihíbridas modificadas se observan con mayor facilidad si el número de individuos con cada fenotipo se expresa en dieciseisavos:

$$\frac{x}{16} = \frac{\text{número de individuos de la progenie con un fenotipo dado}}{\text{número total de individuos en la progenie}}$$

donde $^x/_{16}$ es la proporción de progenie con un fenotipo particular. Si despejamos $x$ (la proporción del fenotipo en dieciseisavos), tenemos:

$$x = \frac{\text{número de individuos de la progenie con el fenotipo} \times 16}{\text{número total de individuos en la progenie}}$$

Supongamos, por ejemplo, que se cruzan dos individuos homocigóticos, se entrecruza la progenie $F_1$ y se obtiene una generación $F_2$ con 63 rojos, 21 marrones y 28 blancos. Según la fórmula anterior la proporción fenotípica en la generación $F_2$ es: rojo = $(63 \times 16)/112 = 9$; marrones = $(21 \times 16)/112 = 3$; blancos = $(28 \times 16)/112 = 4$. La proporción fenotípica es 9:3:4.

Un último punto para considerar es cómo asignar los genotipos a los fenotipos en las proporciones modificadas que resultan de la interacción génica. No trate de *memorizar* los genotipos asociados con todas las proporciones modificadas como se muestra en el cuadro 5-2. En cambio, intente relacionar las proporciones modificadas con las proporciones conocidas, como la proporción dihíbrida 9:3:3:1. Suponga que en el cruzamiento entre dos plantas obtiene una progenie con $^{15}/_{16}$ individuos verdes y $^1/_{16}$ blancos. Si comparamos esta proporción 15:1 con la proporción dihíbrida es-

**Cuadro 5-2** Proporciones fenotípicas dihíbridas modificadas por interacción génica

| Proporción | Genotipo *A_B_* | *A_bb* | *aaB_* | *aabb* | Tipo de interacción | Ejemplo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9:3:3:1 | 9 | 3 | 3 | 1 | Ninguna | Forma de las semillas y color del endosperma en los guisantes |
| 9:3:4 | 9 | 3 | 4 | | Epistasis recesiva | Color del pelaje en los perros labradores |
| 12:3:1 | 12 | | 3 | 1 | Epistasis dominante | Color del zapallo |
| 9:7 | 9 | | 7 | | Epistasis recesiva doble | Albinismo en los caracoles |
| 9:6:1 | 9 | 6 | | 1 | Interacción duplicada | – |
| 15:1 | 15 | | | 1 | Epistasis dominante doble | – |
| 13:3 | 13 | | 3 | | Espistasis dominante y recesiva | – |

*Cada proporción es producida por un cruzamiento dihíbrido (*Aa Bb* × *Aa Bb*). Las barras sombreadas representan combinaciones de genotipos que dan el mismo fenotipo.

tándar 9:3:3:1, vemos que $^{9}/_{16} + {}^{3}/_{16} + {}^{3}/_{16}$ es igual a $^{15}/_{16}$. Todos los genotipos asociados con estas proporciones en el cruzamiento dihíbrido (*A_B_*, *A_bb* y *aa B_*) deben dar el mismo fenotipo, una progenie verde. El genotipo *aa bb* representa $^{1}/_{16}$ de la progenie en un cruzamiento dihíbrido, la progenie blanca en este cruzamiento.

Al asignar genotipos a los fenotipos en las proporciones modificadas los estudiantes se confunden en ocasiones respecto de qué letra asignar a qué fenotipo. Suponga que obtiene las siguientes proporciones fenotípicas: $^{9}/_{16}$ negros:$^{3}/_{16}$ marrones:$^{4}/_{16}$ blancos. ¿Qué genotipo asignamos a la progenie marrón, *A_bb* o *aa B_*? Cualquier respuesta es correcta porque las letras son solo símbolos arbitrarios para la información genética. Lo importante para darse cuenta de esta proporción es que el fenotipo marrón surge cuando existen dos alelos recesivos en un mismo locus.

**CONCEPTOS CLAVE**

La interacción génica produce a menudo proporciones fenotípicas modificadas. Estas proporciones pueden comprenderse si se las relaciona con otras proporciones conocidas.

## La genética compleja del color del pelaje de los perros

La genética del color del pelaje en los perros es un ejemplo excelente de cómo pueden intervenir interacciones complejas entre genes en la determinación del fenotipo. Los perros domésticos exhiben una cantidad sorprendente de formas, tamaños y colores. Durante miles de años los seres humanos cruzaron perros para obtener rasgos particulares y produjeron los diversos tipos que vemos hoy. Cada cruzamiento entre perros aporta una selección de genes de un conjunto de genes ancestrales; estos genes definen las características de una raza particular.

Una de las diferencias más obvias entre los perros es el color del pelaje. La genética del color del pelaje es bastante compleja; participan muchos genes y se producen numerosas interacciones entre genes de distintos loci. Consideraremos siete loci (en la lista que sigue) que son importantes para producir muchas de las notables diferencias de color y dibujo entre las razas. Al interpretar la base genética de las diferencias de color del pelaje de los perros considere cómo se modifica la expresión de un gen particular por los efectos de los otros genes. Tenga en cuenta que otros loci no listados aquí pueden modificar los colores producidos por estos siete loci y que no todos los genetistas están de acuerdo acerca de la genética de la variación del color en algunas razas.

1. **Locus Agouti (A):** este locus tiene cinco alelos comunes que determinan la profundidad y distribución del color en el pelaje de un perro:

   - $A^{s}$ Pigmento negro homogéneo
   - $a^{w}$ Agouti o gris de tipo lobo. Los pelos codificados por este alelo tienen aspecto de "sal y pimienta", producido por una banda de pigmento amarillo sobre un pelo negro.
   - $a^{y}$ Amarillo. El pigmento negro está sustancialmente reducido; por lo que todo el pelo es amarillo.
   - $a^{s}$ Marcas en silla de montar (color oscuro en el lomo, con marcas tostadas extensas sobre la cabeza y las patas).
   - $a^{t}$ Bicolor (color oscuro sobre la mayor parte del cuerpo, con marcas tostadas sobre las patas y las cejas).

Si bien $A^s$ y $a^y$ suelen ser dominantes sobre los otros alelos, las relaciones de dominancia son complejas y no están dilucidadas por completo.

**2. Locus negro (B):** este locus determina si puede formarse el pigmento negro. El color final del pelaje de un perro depende de los efectos de genes en otros loci (como los loci A, C, D y E). Son comunes dos alelos:

| | |
|---|---|
| *B* | Permite que se produzca el pigmento negro; el perro será negro si también posee ciertos alelos en los loci A, C, D y E. |
| *b* | No puede producirse el pigmento negro; los perros pigmentados pueden ser de color chocolate, hígado, tostado o rojo. |

*B* es dominante sobre *b*.

**3. Locus albino (C)**: este locus determina si se expresará todo el color. Hay cinco alelos en este locus:

| | |
|---|---|
| *C* | Color totalmente expresado. |
| $c^{ch}$ | Chinchilla. Se expresa menos color; el pigmento está completamente ausente en la base de los pelos largos y produce un pelaje pálido. |
| $c^d$ | Pelaje totalmente blanco con hocico y ojos oscuros. |
| $c^b$ | Pelaje totalmente blanco con ojos azules. |
| *c* | Totalmente albino. Los perros tienen un pelaje totalmente blanco con ojos y hocico rosados. |

Se presume que las relaciones de dominancia entre estos alelos es $C > c^{ch} > c^d > c^b > c$, no obstante los alelos $c^{ch}$ y *c* son raros y no se han completado cruzamientos que incluyan todos los genotipos posibles.

**4. Locus de dilución (D):** este locus, con dos alelos, determina si el color será diluido. Por ejemplo, el pigmento negro diluido aparece azulado y el amarillo diluido aparece color crema. El efecto de dilución se produce por una distribución irregular del pigmento en la vaina del pelo:

| | |
|---|---|
| *D* | Pigmentación intensa. |
| *d* | Dilución del pigmento. |

*D* es dominante sobre *d*.

**5. Locus de extensión (E):** cuatro alelos de este locus determinan dónde se expresa el genotipo del locus A. Por ejemplo, si un perro tiene el alelo $A^s$ (negro homogéneo) en el locus A, el pigmento negro se extiende por todo el pelaje o se ve restringido a algunas áreas según los alelos presentes en el locus E. Las áreas donde no se expresa el locus A pueden aparecer de color amarillo, rojo o tostado según la presencia de genes particulares en otros loci. Cuando está presente el alelo $A^s$ en el locus A, los cuatro alelos del locus E tienen los siguientes efectos:

| | |
|---|---|
| $E^m$ | Máscara negra con pelaje tostado. |
| *E* | Se expresa el locus A en todo el pelaje (negro homogéneo). |
| $e^{br}$ | Moteado, en el que los colores negro y amarillo aparecen en capas para dar un aspecto atigrado. |
| *e* | Ausencia de negro en el pelaje, no obstante el hocico y los ojos pueden ser negros. |

Las relaciones de dominancia entre estos alelos son poco conocidas.

**6. Locus de manchado (S):** los alelos de este locus determinan si aparecerán manchas blancas. Existen cuatro alelos comunes:

| | |
|---|---|
| *S* | Sin manchas. |
| $s^i$ | Manchado irlandés; numerosas manchas blancas. |
| $s^p$ | Manchado piebaldo; diversas cantidades de blanco. |
| $s^w$ | Manchado piebaldo extremo; casi todo blanco. |

*S* es completamente dominante sobre $s^i$, $s^p$ y $s^w$; $s^i$ y $s^p$ son dominantes sobre $s^w$ ($S > s^i$, $s^p > s^w$). La relación entre $s^i$ y $s^p$ está poco definida e incluso puede no tratarse de alelos separados. Los genes de otros loci poco conocidos también pueden modificar el patrón de manchado.

**7. Locus de moteado (T):** este locus determina la presencia de pequeñas manchas coloreadas en las áreas blancas, lo que se denomina moteado:

| | |
|---|---|
| *T* | Moteado; pequeñas manchas coloreadas en las áreas blancas. |
| *t* | Sin moteado. |

*T* es dominante sobre *t*. El moteado no puede expresarse si un perro tiene pelaje homogéneo *(S_)*.

Para ilustrar cómo interactúan los genes de estos loci para determinar el color del pelaje en los perros consideremos algunos ejemplos:

**Labrador.** Los labradores perdigueros **(fig. 5-11a)** pueden ser negros, marrones o amarillos. La mayoría son homocigotos *ASAS CC DD SS tt*; por tanto, varían solo en los loci B y E. Los alelos *AS*, *C* y *D* permiten que se exprese el pigmento oscuro; que un perro sea negro depende de qué genes se expresan en los loci B y E. Como ya se dijo antes en este capítulo, todos los labradores negros deben portar al menos un alelo *B* y un alelo *E* (*B_E_*). Los perros marrones son *bb* homocigóticos y tienen al menos un alelo *E* (*bb E_*). Los perros amarillos son resultado de la presencia de *ee* (*B_ee* o *bb ee*). Los labradores son homocigóticos para el alelo *S*, que produce un color homogéneo; las pocas manchas blancas que aparecen en algunos perros de esta raza se deben a otros genes modificadores. Se presume que el alelo para las motas (*ticking* o *T*) no existe en los labradores; sin embargo, estos perros tienen pelajes homogéneos y las motas se expresan solo en los perros manchados; por ende, la ausencia del alelo *T* es incierta.

**Beagle.** Casi todos los beagles **(fig. 5-11b)** son homocigóticos $a^sas$ *BB CC DD* $s^Ps^P$ *tt*, aunque en ocasiones se presentan otros alelos en estos loci. El alelo $a^s$ produce el dibujo en forma de silla de montar –lomo y flancos oscuros, con cabeza y patas tostadas– característico de esta raza. Los alelos *B*, *C* y *D* permiten que se produzca el color negro, si bien su distribución se ve limitada por el alelo $a^s$. El genotipo *ee* se produce a veces y genera unos pocos beagles totalmente tostados. La aparición de manchas blancas en los beagles se debe al alelo $s^P$. Aunque a veces aparece moteado, la mayoría de los beagles son *tt*.

**Dálmata.** Los dálmatas **(fig. 5-11c)** tienen una composición genética interesante. Casi todos son homocigóticos $A^sA^s$ *CC DD*

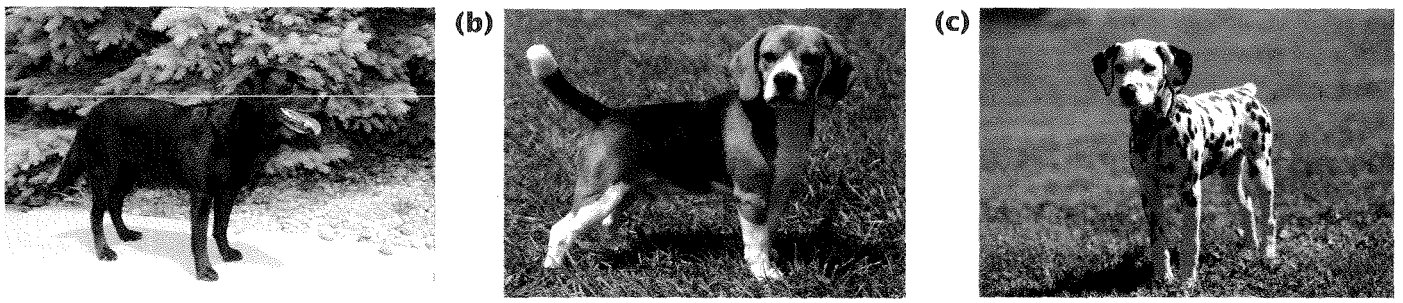



Fig. 5-11. **El color del pelaje de los perros es determinado por interacciones entre genes de varios loci.** (a) La mayor parte de los labradores tienen genotipo $A^sA^s$ *CC DD SS tt* que varía solo en los loci *B* y *E*. (b) La mayor parte de los beagle tienen genotipo $a^sa^s$ *BB CC DD* $s^ps^p$ *tt*. (c) Los dálmatas tienen genotipo $A^sA^s$ *CC DD EE* $s^ws^w$ *TT*, con variaciones en el locus *B* de manera que los perros son negros (*B_*) o marrones (*bb*). (Parte a: Kent y Donna Dannen. Parte b: Tara Darling. Parte C: PhotoDisc).

*EE* $s^ws^w$ *TT*, por lo que solo varían en el locus B. Nótese que estos perros poseen un genotipo $A^sA^s$ *CC DD EE*, lo que permite la formación de un pelaje homogéneo, que será negro si está presente el genotipo *B_* o marrón (llamado hígado) si está presente el genotipo *bb*. Sin embargo, la presencia del alelo $s^w$ produce pelaje blanco y enmascara la expresión del color homogéneo. El color del perro solo aparece en las manchas pigmentadas, que se deben a la presencia del alelo *T* de moteado. En el cuadro 5-3 se muestran los genotipos comunes de otras razas de perros.

## Complementación: determinar si las mutaciones están en los mismos loci o en loci diferentes

¿Cómo sabemos si las distintas mutaciones que afectan una característica ocurren en el mismo locus (son alélicas) o en loci diferentes? En la mosca de la fruta, por ejemplo, *blanco* es una mutación ligada al X que produce ojos blancos en lugar de los ojos rojos hallados en las moscas silvestres. *Albaricoque* es una mutación recesiva ligada al X que produce ojos de color naranja cla-

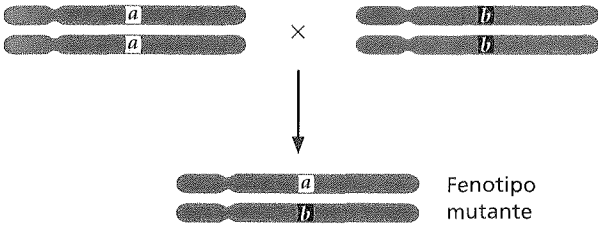
**Cuadro 5-3** Genotipos frecuentes en distintas razas de perros

| Raza | Genes homocigóticos usuales* | Otros genes presentes en estas razas |
|---|---|---|
| Basset hound | *BB CC DD EE tt* | $a^y$, $a^t$ *S*, $s^p$, $s^i$ |
| Beagle | $a^sa^s$ *BB CC DD* $s^ps^p$ *tt* | *E, e* |
| Bulldog inglés | *BB CC DD tt* | $A^s$, $a^y$, $a^t$ $E^m$, *E*, $e^{br}$ *S*, $s^i$, $s^p$, $s^w$ |
| Chihuahua | *tt* | $A^s$, $a^y$, $a^s$, $a^t$ *B*, *b C*, $c^{ch}$ *D*,*d* $E^m$,*E* $e^{br}$, *e S*, $s^i$, $s^p$, $s^w$ |
| Collie | *BB CC EE tt* | $a^y$,$a^t$ *D*,*d* $s^i$, $s^w$ |
| Dálmata | $A^sA^s$ *CC DD EE* $s^ws^w$ *TT* | *B, b* |
| Doberman | $a^ta^t$ *CC EE SS tt* | *B, b D, d* |
| Pastor alemán | *BB DD SS tt* | $a^y$, *a*, $a^s$, $a^t$ *C*, $c^{ch}$ $E^m$, *E, e* |
| Golden retriever | $A^sA^s$ *BB DD SS tt* | *C*, $c^{ch}$ *E, e* |
| Galgo | *BB tt* | $A^s$, $a^y$ *C*, $c^{ch}$ *D*, *d E*, $e^{br}$, *e S*, $s^p$, $s^w$, $s^i$ |
| Setter irlandés | *BB CC DD ee SS tt* | *A*, $a^t$ |
| Labrador retriever | $A^sA^s$ *CC DD SS tt* | *B, b E, e* |
| Poodle | *SS tt* | $A^s$, $a^t$ *B*, *b C*, $c^{ch}$ *D*, *d E, e* |
| Rottweiler | $a^ta^t$ *BB CC DD EE SS tt* | |
| San Bernardo | $a^ya^y$ *BB CC DD tt* | $E^m$, *E* $s^i$, $s^p$, $s^w$ |

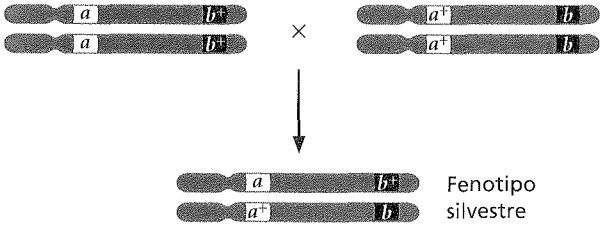
*La mayoría de los perros de cada raza son homocigóticos para estos genes; unos pocos individuos poseen otros alelos en estos loci..
Fuente: datos de M. B. Willis, *Genetics of the dogs* (Londres: Witherby, 1989.)

ro. ¿Las mutaciones blanco y albaricoque ocurren en el mismo locus o en loci diferentes? Podemos usar la prueba de complementación para responder esta pregunta.

Para llevar a cabo una **prueba de complementación** se efectúa un cruzamiento de padres que sean homocigóticos para diferentes mutaciones, lo que produce una progenie heterocigótica. Si las mutaciones son alélicas (ocurren en el mismo locus), la progenie heterocigótica tendrá solo alelos mutados (*a b*) y exhibirá un fenotipo mutado:




Si, por el contrario, las mutaciones ocurren en loci diferentes, cada uno de los padres homocigóticos posee genes silvestres en el otro locus (*aa* $b^+b^+$ y $a^+a^+$ *bb*); en consecuencia, la progenie heterocigótica hereda un alelo mutante y uno silvestre en cada locus. En este caso las mutaciones se complementan entre sí y la progenie heterocigótica tiene fenotipo silvestre:




La **complementación** ocurre cuando un individuo que posee dos genes mutantes tiene un fenotipo silvestre y es un indicador de que las mutaciones involucran genes no alélicos.

Cuando se aplica la prueba de complementación a las mutaciones blanco y albaricoque, toda la progenie heterocigótica tiene ojos de color claro, lo que demuestra que las mutaciones ocurren en el mismo locus y son alélicas.

## Interacción entre sexo y herencia

En el capítulo 4 consideramos las características codificadas por genes localizados en los cromosomas sexuales y cómo difiere su herencia de la herencia de rasgos codificados por genes autosómicos. Ahora examinaremos otras influencias del sexo, incluido el efecto del sexo sobre la expresión de genes localizados en cromosomas autosómicos, características determinadas por genes localizados en el citoplasma y características para las cuales solo el genotipo de la madre determina el genotipo de la prole. Finalmente consideraremos situaciones en las que la expresión de genes de cromosomas autosómicos es afectada por el sexo del progenitor del cual se heredan.

### Características influidas por el sexo y limitadas por él

Las **características influidas por el sexo** son determinadas por genes autosómicos y se heredan según los principios de Mendel, pero se expresan de manera diferente en machos y hembras. En este caso un rasgo particular es expresado con mayor facilidad en uno de los sexos; en otras palabras, el rasgo tiene mayor penetrancia en uno de los sexos.

Por ejemplo, la presencia de barba en algunas cabras es determinada por un gen autosómico ($B^b$) que es dominante en los machos y recesivo en las hembras. En los machos se requiere un único alelo para la expresión de este rasgo: tanto los homocigotos ($B^bB^b$) como los heterocigotos ($B^bB^+$) tienen barba, mientras que los machos $B^+B^+$ no la tienen. En las hembras, en cambio, se requieren dos alelos para expresar este rasgo: las homocigotas $B^bB^b$ tienen barba, mientras que las heterocigotas ($BbB^+$) y las otras homocigotas ($B^+B^+$) no. La clave para entender la expresión del gen de la barba se encuentra en los heterocigotos. En los machos (para los cuales la presencia de la barba es dominante) el genotipo heterocigótico produce barba pero, en las hembras (para las que la presencia de la barba es recesiva y su ausencia es dominante), el genotipo heterocigótico tiene como resultado una cabra sin barba.

En la **figura 5-12a** se esquematiza un cruzamiento entre un macho sin barba ($B^+B^+$) y una hembra con barba ($B^bB^b$). Los alelos se separan en los gametos de acuerdo con el principio de segregación de Mendel y toda la generación $F_1$ es heterocigótica ($B^bB^+$). Dado que el rasgo es dominante en los machos y recesivo en las hembras todos los machos $F_1$ tendrán barba y todas las hembras $F_1$ no tendrán barba. Cuando se entrecruzan los individuos $F_1$, $^1/_4$ de la progenie $F_2$ será $B^bB^b$, $^1/_2$ será $B^bB^+$ y $^1/_4$ será $B^+B^+$ **(fig. 5-12b)**. Dado que los machos heterocigóticos tienen barba, $^3/_4$ de los machos en la generación $F_2$ tendrán barba; dado que las hembras heterocigóticas carecen de barba solo $^1/_4$ de las hembras $F_2$ la tendrán.

Un ejemplo de característica influida por el sexo en los seres humanos es el patrón masculino de calvicie, en el que se pierde pelo prematuramente de la frente y de la parte superior de la cabeza **(fig. 5-13)**. El patrón masculino de calvicie es un carácter autosómico que se cree que es dominante en los varones y recesivo en las mujeres, igual que la barba de las cabras. En contra de una creencia popular errada, el varón no hereda el patrón de calvicie de la rama materna de su familia (que sería el caso si fuera un carácter ligado al X, pero no lo es). Este patrón de calvicie es autosómico; los hombres y las mujeres pueden heredarlo de sus padres o de sus madres. Los hombres requieren un solo alelo de calvicie para ser calvos, mientras que las mujeres requieren dos alelos, por lo que es mucho más habitual en los varones. Más aún, el patrón se expresa débilmente en las mujeres; aquellas con el rasgo suelen tener solo un adelgazamiento leve del cabello, mientras que los hombres pierden casi siempre todo el pelo en la parte superior de la cabeza. La expresión del alelo para el patrón masculino de calvicie se incrementa claramente por las hormonas sexuales masculinas; los varones castrados a una edad temprana rara vez se vuelven calvos (aunque no se recomienda la castración como método para prevenir la calvicie).

Una forma extrema de herencia influida por el sexo, denominada **característica limitada por el sexo**, es codificada por genes autosómicos que solo se expresan en uno de los sexos; el rasgo tiene penetrancia cero en el otro sexo. En los pollos domésticos

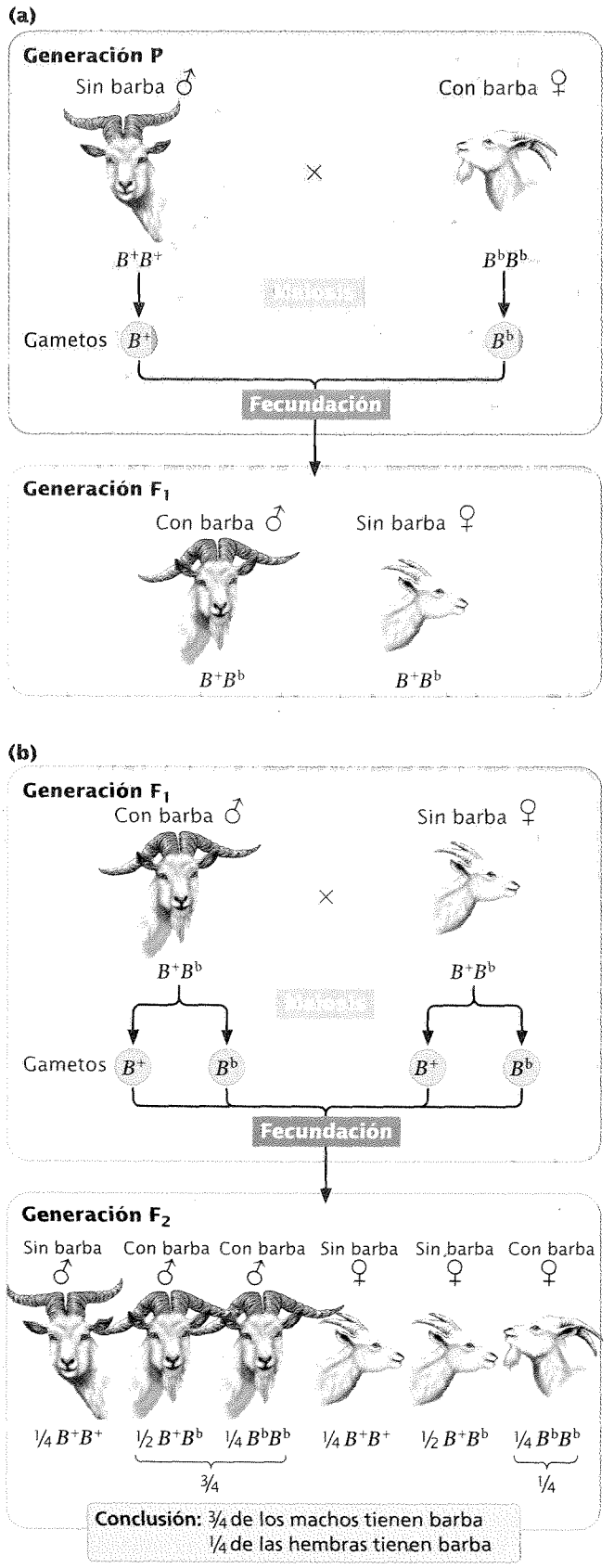



Fig. 5-12. **Los genes que codifican rasgos influidos por el sexo se heredan de acuerdo con los principios de Mendel pero se expresan de manera diferente en machos y hembras.**

algunos machos tiene un patrón de plumaje denominado plumaje de gallo (**fig. 5-14a**). Otros machos y todas las hembras tienen un patrón denominado plumaje de gallina (**fig. 5-14b y c**). El plumaje de gallo es un rasgo autosómico recesivo limitado sexualmente a los machos. Dado que el rasgo es autosómico los genotipos de machos y hembras son los mismos, pero los fenotipos producidos por estos genotipos difieren en ambos sexos:

| Genotipo | Fenotipo masculino | Fenotipo femenino |
|---|---|---|
| *HH* | plumaje de gallina | plumaje de gallina |
| *Hh* | plumaje de gallina | plumaje de gallina |
| *hh* | plumaje de gallo | plumaje de gallina |

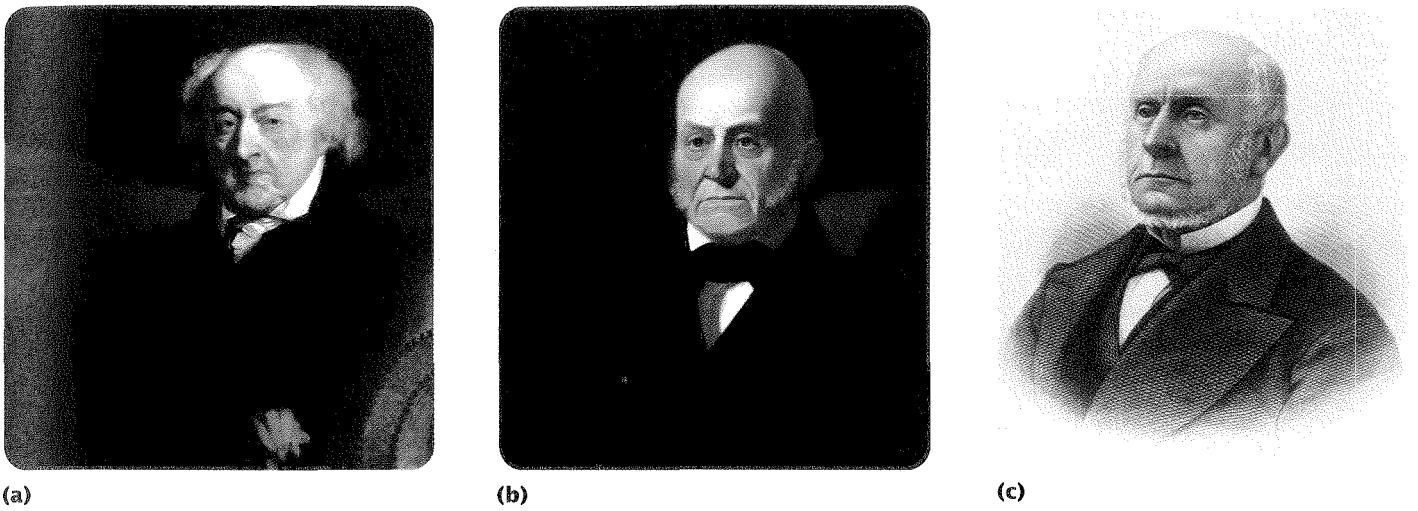
En los seres humanos un ejemplo de característica limitada por el sexo es la pubertad precoz limitada al varón. Existen diversos tipos de pubertad precoz en el hombre, muchos de los cuales no son genéticos. En cambio, la pubertad precoz limitada al varón deriva de un alelo autosómico dominante (*P*) que solo se expresa en los varones; las mujeres con el gen tienen fenotipo normal. Los varones con pubertad precoz entran en la pubertad a edad temprana, casi siempre antes de los 4 años. A esta edad se agranda el pene, se engruesa la voz y se desarrolla el vello pubiano. No se deteriora la función sexual; los varones afectados son normalmente fértiles. La mayoría son de corta estatura en la edad adulta, ya que los huesos largos dejan de crecer después de la pubertad.

Dado que este rasgo es raro los varones afectados suelen ser heterocigóticos (*Pp*). Un hombre con pubertad precoz que se aparea con una mujer sin antecedentes familiares de este trastorno transmitirá el alelo de la pubertad precoz a la mitad de sus hijos (**fig. 5-15a**), pero el rasgo se expresará solo en los hijos varones. Si una de las hijas heterocigóticas (*Pp*) se aparea con un varón que tuvo pubertad normal (*pp*), la mitad de los hijos varones exhibirán pubertad precoz (**fig. 5-15b**). Así, una característica limitada sexualmente puede heredarse de cualquiera de los progenitores si bien el rasgo solo aparecerá en uno de los sexos.

Los resultados de los estudios moleculares revelan que el defecto genético subyacente en la pubertad precoz limitada al varón afecta al receptor de la hormona luteinizante (LH). Esta hormona se une normalmente a receptores localizados en ciertas células testiculares, en las que estimula la producción de testosterona. Durante la pubertad normal en el varón altos niveles de LH estimulan el aumento en la producción de testosterona, lo que, a su vez, estimula los cambios anatómicos y fisiológicos asociados con la pubertad. El alelo *P* de la pubertad precoz codifica un receptor de LH defectuoso, que estimula la producción de testosterona aun en ausencia de LH. Los niños con ese alelo producen altos niveles de testosterona a una edad temprana, cuando los niveles de LH son bajos. Las niñas portadoras del gen de la pubertad precoz también tienen receptores LH defectuosos, no obstante su presencia no produce pubertad precoz dado que hacen falta otras hormonas además de la LH para inducir la pubertad en las niñas.

## CONCEPTOS CLAVE

Las características influidas por el sexo son rasgos codificados por genes autosómicos que son más fácilmente expresados en uno de los sexos. Las características limitadas por el sexo son codificadas por genes autosómicos cuya expresión se limita a uno de los sexos.



(a) (b) (c)

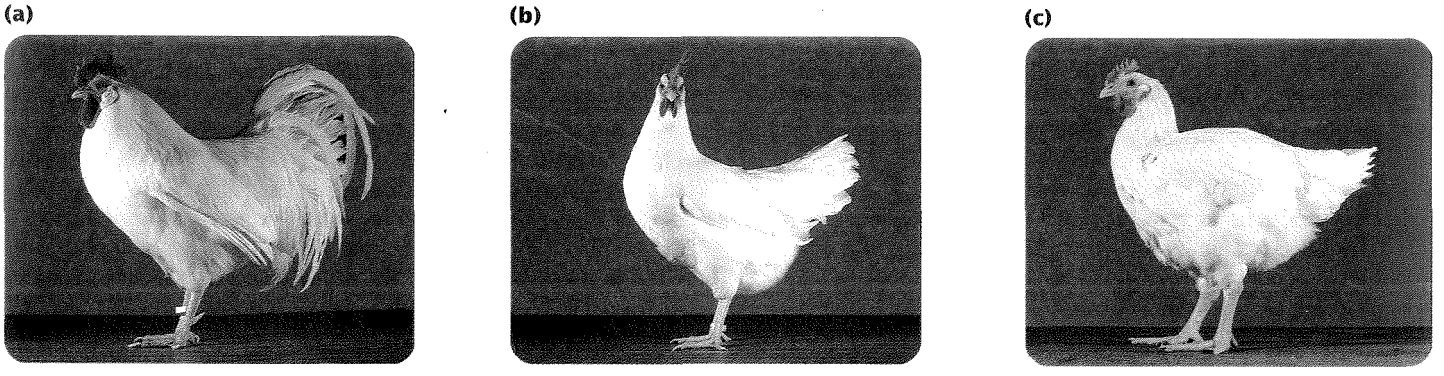
Fig. 5-13. **El patrón masculino de calvicie es un rasgo influido por el sexo.** Se observa este rasgo en tres generaciones de la familia Adams: **(a)** John Adams (1735-1826), segundo presidente de los Estados Unidos, fue el padre de **(b)** John Quincy Adams (1767-1848), que fue el padre de **(c)** Charles Francis Adams (1807-1886). El patrón masculino de calvicie es producido por un alelo autosómico que, se cree, es dominante en los varones y recesivo en las mujeres. (Parte a: National Museum of American Art, Washington, D.C./Art Resource, NY. Parte b: National Portrait Gallery, Washington, D.C./Art Resource, N.Y. Parte c, Bettmann/Corbis.)

## Herencia citoplasmática

Los principios de Mendel de segregación y distribución independiente se basan en la presunción de que los genes se localizan en los cromosomas en los núcleos celulares. Esta suposición es válida para la mayor parte de las características genéticas y los principios de Mendel nos permiten predecir el tipo de progenie que se generará en un cruzamiento genético. Sin embargo, no todo el material genético de una célula se ubica en el núcleo; algunas características son codificadas por genes localizados en el citoplasma. Esas características exhiben **herencia citoplasmática.**

Unos pocos organúlos, como los cloroplastos y las mitocondrias, contienen DNA. Cada mitocondria humana contiene cerca de 15 000 nucleótidos de DNA, que codifican 37 genes. En comparación con el DNA nuclear, que contiene cerca de 3 000 millones de nucleótidos que codifican unos 30 000 genes, la cantidad de DNA mitocondrial (mtDNA) es muy pequeña; no obstante, los genes de mitocondrias y cloroplastos codifican algunas características importantes. Los detalles moleculares de este DNA extranuclear se analizan en el capítulo 20; aquí nos centraremos en los *patrones* de herencia citoplasmática.

La herencia citoplasmática difiere en varios aspectos de la he-



(a) (b) (c)

Fig. 5-14. **Una característica limitada por el sexo es codificada por genes autosómicos que se expresan solo en uno de los sexos.** Un ejemplo es el plumaje del tipo gallo en los pollos, un rasgo autosómico recesivo que se limita a los machos. **(a)** Macho con plumaje del tipo gallo. **(b)** Hembra con plumaje del tipo gallina. **(c)** Macho con plumaje del tipo gallina. (Larry Lefever/Grant Heilman Photography.)

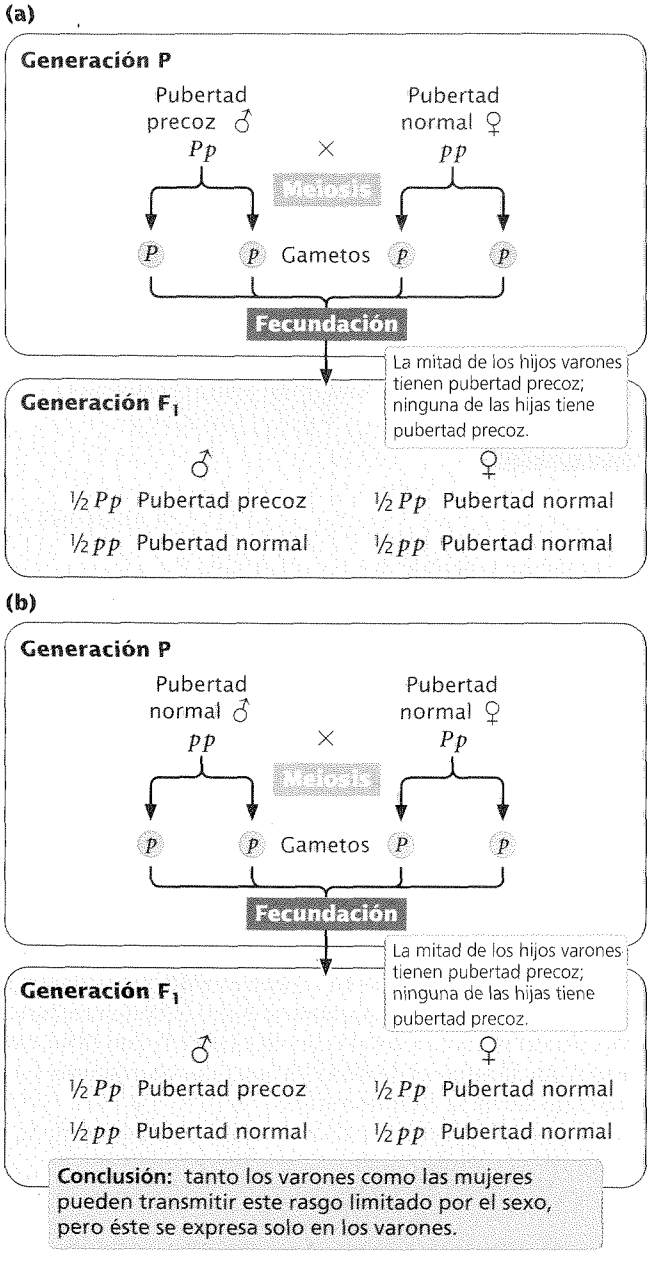



Fig. 5-15. **Las características limitadas por el sexo se heredan según los principios de Mendel.** La pubertad precoz es un rasgo autosómico dominante limitado a los varones.

rencia de características codificadas por los genes nucleares. Un cigoto hereda los genes nucleares de ambos progenitores, pero todas sus organelas citoplasmáticas y por tanto todos sus genes citoplasmáticos, provienen de uno solo de los gametos, casi siempre del óvulo. El espermatozoide suele aportar solo un juego de genes nucleares del padre. En el caso de unos pocos organismos los genes citoplasmáticos se heredan del macho o de ambos padres; sin embargo, en el caso de la mayoría de los organismos todo el citoplasma proviene del óvulo. En este caso los rasgos ligados al citoplasma están presentes en machos y hembras y pasan a la prole a partir de la madre, nunca del padre. Por tanto, los cruzamientos recíprocos dan resultados diferentes cuando los genes citoplasmáticos codifican un rasgo.

Las características heredadas a partir del citoplasma exhiben con frecuencia una gran variación fenotípica dado que no existe mecanismo análogo a la mitosis o la meiosis para garantizar que los genes citoplasmáticos se distribuyan en forma pareja en la división celular. Por ende, distintas células y distintos individuos de la descendencia tendrán proporciones variadas de genes citoplasmáticos.

Considere el caso de los genes mitocondriales. Existen miles de mitocondrias en cada célula, y cada mitocondria contiene entre 2 y 10 copias de mtDNA. Suponga que la mitad de las mitocondrias de una célula contiene una copia normal silvestre de mtDNA y que la otra mitad contiene una copia mutada (**fig. 5-16**). En la división celular las mitocondrias se segregan al azar a las células hijas. Por azar una célula puede recibir mayoritariamente mtDNA mutado y otra célula puede recibir mayoritariamente mtDNA silvestre (véase la figura 5-16). De esta manera diferentes progenies de una misma madre, e incluso distintas células dentro de una misma progenie, pueden tener fenotipos diferentes. Los rasgos codificados por el DNA de cloroplastos (cpDNA) exhiben la misma variabilidad.

En 1909 la herencia citoplasmática fue reconocida por Carl Correns como una de las primeras excepciones a los principios de Mendel. Correns, uno de los biólogos que redescubrió el trabajo de Mendel, estudió la herencia del veteado de las hojas en la planta de las cuatro en punto, *Mirabilis jalapa*. Halló que las hojas y los brotes de una variedad de esta planta eran veteados y exhibían una mezcla de manchas verdes y blancas. También notó que algunas ramas de la cepa veteada tenían hojas totalmente verdes; otras ramas tenían hojas totalmente blancas. Cada rama producía flores; por lo que pudo cruzar las flores de las ramas veteadas, verdes y blancas en todas las combinaciones posibles (**fig. 5-17**). Las semillas de las ramas verdes siempre daban origen a progenie verde, sin importar si el polen era de una rama veteada, verde o blanca. De manera similar las flores de las ramas blancas siempre producían progenie blanca. Las flores de las ramas veteadas generaban progenie verde, blanca y veteada sin ninguna proporción en particular.

Los cruzamientos de Corren mostraron la existencia de herencia citoplasmática del veteado en la planta de las cuatro en punto. Los fenotipos de la progenie eran determinados totalmente por el progenitor femenino, nunca por el masculino (la fuente de polen). Más aún, la producción de los tres fenotipos por flores de las ramas veteadas concuerda con la existencia de herencia citoplasmática. El veteado en estas plantas es causado por un gen defectuoso del cpDNA, lo que conduce a una falla en la producción del pigmento verde clorofila. Las células de las ramas verdes contienen sólo cloroplastos normales, las células de las ramas blancas contienen solo cloroplastos anormales y las células de las ramas veteadas contienen una mezcla de cloroplastos normales y anormales. En las flores de las ramas veteadas la segregación al azar de los cloroplastos en el transcurso de la ovogénesis produce algunos óvulos con cpDNA normal, que dan lugar a una progenie verde; otros óvulos con cpDNA anormal dan lugar a la progenie blanca; y otros óvulos con una mezcla de cpDNA normal y anormal dan lugar a la progenie veteada.

En los últimos años se han identificado diversas enfermedades humanas (en su mayoría raras) que exhiben herencia citoplasmática. Estos trastornos son producto de mutaciones en el mtDNA, la mayoría de las cuales ocurren en genes que codifican para componentes de la cadena de transporte electrónico, la que genera la mayor parte del ATP (trifosfato de adenosina) en la respiración celular aeróbica. Una de estas enfermedades es la neuropa-

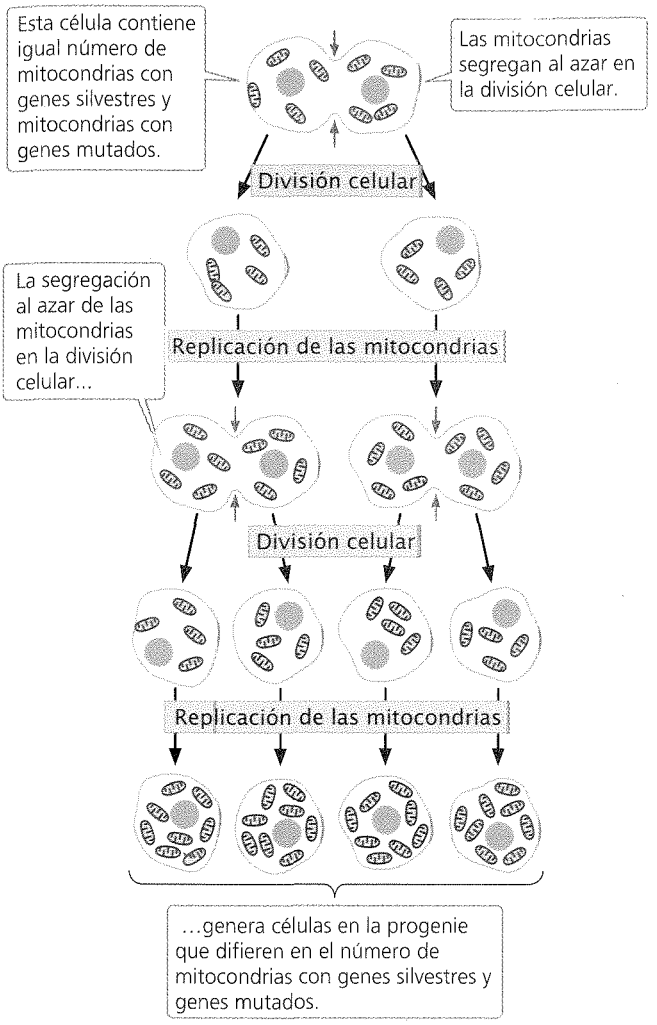



Fig. 5-16. **Las características con herencia citoplasmática suelen exhibir una variación fenotípica importante dado que las células y los individuos de la progenie contienen proporciones variadas de los genes citoplasmáticos.** Se muestran en rojo las mitocondrias con mtDNA del tipo silvestre y en azul aquellas con mtDNA mutante.

tía óptica hereditaria de Leber. Los pacientes con este trastorno experimentan una pérdida rápida de la visión en ambos ojos como resultado de la muerte de células del nervio óptico. La pérdida de visión ocurre típicamente en la vida adulta temprana (por lo general entre los 20 y los 24 años), pero puede aparecer en cualquier momento después de la adolescencia. La gravedad de esta enfermedad es muy variable, aun dentro de una misma familia. La neuropatía óptica hereditaria de Leber exhibe herencia materna: el rasgo siempre es pasado de la madre al niño.

## Efecto genético materno

Un fenómeno genético que en ocasiones se confunde con la herencia citoplasmática es el **efecto genético materno**, en el que el fenotipo de la prole es determinado por el genotipo de la madre. En la herencia citoplasmática los genes que codifican una característica son heredados a partir de uno solo de los padres, casi siempre la madre. En el efecto genético materno los genes se heredan de ambos padres, pero el fenotipo de la prole no es determinado por su propio genotipo sino por el de su madre.

El efecto genético materno suele aparecer cuando determinadas sustancias presentes en el citoplasma del huevo (codificadas por los genes maternos) son centrales para el desarrollo temprano. Un ejemplo excelente son las circunvoluciones de la concha del caracol *Limnaea peregra* (**fig. 5-18**). En la mayoría de los caracoles de esta especie la concha se enrolla hacia la derecha, lo que se denomina enrollamiento dextrógiro. Sin embargo, algunos caracoles exhiben enrollamiento hacia la izquierda, es decir enrollamiento levógiro. La dirección del enrollamiento es determinada por un par de alelos; el alelo para el enrollamiento dextrógiro ($s^+$) es dominante sobre el alelo de enrollamiento levógiro ($s$). No obstante, la dirección de enrollamiento es determinada no por el genotipo del propio caracol, sino por el genotipo de su *madre*. La dirección de enrollamiento se ve afectada por la forma en la que se divide el citoplasma después de la fertilización, lo que a su vez es determinado por una sustancia producida por la madre y transferida a la prole en el citoplasma del óvulo.

Si un macho homocigótico para el alelo dextrógiro ($s^+s^+$) se aparea con una hembra homocigótica para el alelo levógiro ($ss$), toda la generación $F_1$ es heterocigótica ($s^+s$) y tiene concha levógira dado que el genotipo materno ($ss$) codifica para el giro izquierdo (fig. 5-18). Si estos caracoles $F_1$ se autofecundan, la proporción genotípica de la generación $F_2$ es 1 $s^+s^+$:2 $s^+s$:1 $ss$. El fenotipo de todos los caracoles $F_2$ será dextrógiro sin importar sus genotipos dado que el genotipo de su madre ($s^+s$) codifica una concha enrollada hacia la derecha y determina su fenotipo.

Nótese que el fenotipo de la progenie no siempre es el mismo que el fenotipo de su madre debido a que el fenotipo de la progenie es determinado por el *genotipo* de la madre, no por su fenotipo. Ni el genotipo del progenitor masculino ni el de la propia progenie desempeñan algún papel en el fenotipo de la progenie. Un macho influye en el fenotipo de la generación $F_2$; al contribuir al genotipo de sus hijas afecta los fenotipos de su prole. Los genes que exhiben efecto genético materno son por tanto transmitidos por los machos a las generaciones futuras. En cambio, los genes que exhiben herencia citoplasmática son siempre transmitidos a través de uno solo de los sexos (por lo general el femenino).

### CONCEPTOS CLAVE

Las características que exhiben herencia citoplasmática son codificadas por genes localizados en el citoplasma y suelen heredarse de uno de los padres, casi siempre de la madre. En el efecto genético materno el genotipo de la madre determina el fenotipo de la prole.

## Impronta genómica

Uno de los principios básicos de la genética mendeliana es que el origen parental de un gen no afecta su expresión: cruzamientos recíprocos dan resultados idénticos. Hemos visto que hay algunas características genéticas –las codificadas por genes ligados al X y los genes citoplasmáticos– para las que los cruzamientos recíprocos no tienen los mismos resultados. En esos casos los machos y las hembras no aportan el mismo material genético a la

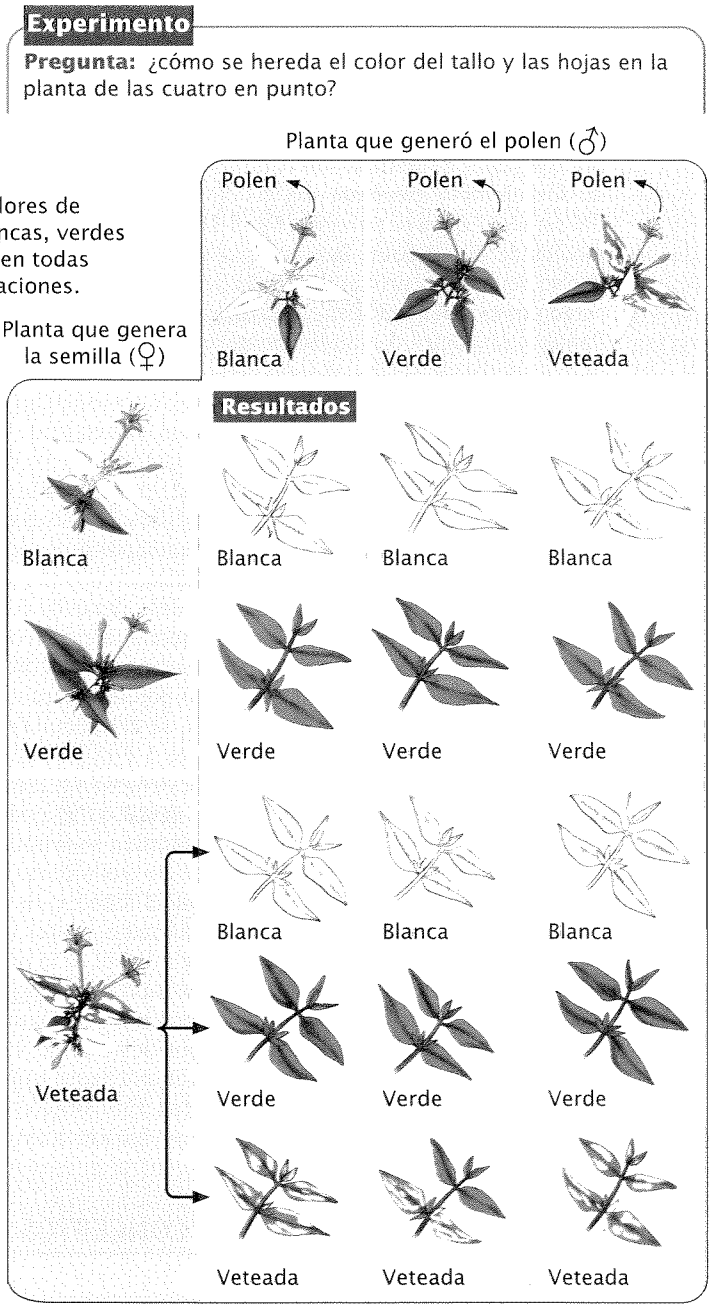



Fig. 5-17. **Los cruzamientos según el tipo de hoja en las plantas de las cuatro en punto ilustran la herencia citoplasmática.**

prole. En cuanto a los genes autosómicos machos y hembras aportan el mismo número de genes y se ha aceptado durante mucho tiempo que los genes maternos y paternos tienen iguales efectos. Como explicamos al comienzo del capítulo la expresión de algunos genes se ve afectada de manera significativa por su origen parental. Este fenómeno, la expresión diferencial del material genético según sea heredado de la madre o del padre, se llama impronta genómica.

Se ha observado impronta genómica en ratones en los que se insertó de manera artificial un gen particular en su DNA (para crear un ratón transgénico). En estos ratones el gen insertado es pasado fielmente de generación en generación, pero su expresión puede depender de cuál progenitor lo transmitió. Por ejemplo, cuando un macho transgénico transmite un gen con impronta a sus descendientes, éstos expresan el gen; pero cuando una hija transmite el mismo gen a su prole, éstos no lo expresan. A su vez, los descendientes de los hijos machos de esta hembra expresan el gen, pero los descendientes de sus hijas hembras no lo hacen. Tanto los descendientes masculinos como los femeninos poseen el gen para el rasgo; la clave para su expresión es el sexo del progenitor que transmitió el gen. En este ejemplo el gen solo se expresa cuando es transmitido por el padre. También ocurre la situación inversa, la expresión de un rasgo cuando el gen es transmitido por la madre.

La impronta genómica se ha visto implicada en varias enfermedades humanas, incluidos los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Los niños con síndrome de Prader-Willi tienen manos y pies pequeños, baja estatura, poco desarrollo sexual y retraso mental; desarrollan apetito voraz y a menudo se vuelven obesos. Muchas personas con síndrome de Prader-Willi carecen de una pequeña región del brazo largo del cromosoma 15. La deleción de esta región siempre se hereda del padre.

Las deleciones de la misma región del cromosoma 15 también pueden heredarse a partir de la *madre*, pero esta herencia produce un conjunto de síntomas totalmente diferentes y genera el síndrome de Angelman. Los niños con síndrome de Angelman exhiben risa frecuente, movimiento muscular descontrolado, boca grande y crisis comiciales inusuales. La deleción de esta región del cromosoma 15 tiene efectos graves sobre el fenotipo humano, pero los efectos específicos dependen de cuál progenitor transmite la deleción. Aparentemente, se requieren las copias de esta región del cromosoma 15 aportadas por padre y madre para que se produzca un desarrollo normal. Como explicamos al comienzo del capítulo, muchos genes con impronta en los mamíferos se asocian con el crecimiento normal. También se ha comunicado impronta genómica en las plantas, con una expresión diferencial de los genes del padre y de la madre en el endosperma que al igual que la placenta en los mamíferos provee nutrientes para el crecimiento del embrión.

El mecanismo de la impronta genómica se sigue investigando activamente, pero la metilación del DNA –la adición de grupos metilo ($CH_3$) a los nucleótidos del DNA (véanse caps. 10 y 16)– es esencial para el proceso. En los mamíferos la metilación es eliminada de las células germinales en cada generación y luego se restablece en el curso de la formación de los gametos, cuando el espermatozoide y el óvulo sufren niveles diferentes de metilación, lo que produce la expresión diferencial de los alelos masculinos y femeninos en la prole. Algunas de las formas de interacción entre el sexo y la herencia se resumen en el cuadro 5-4.

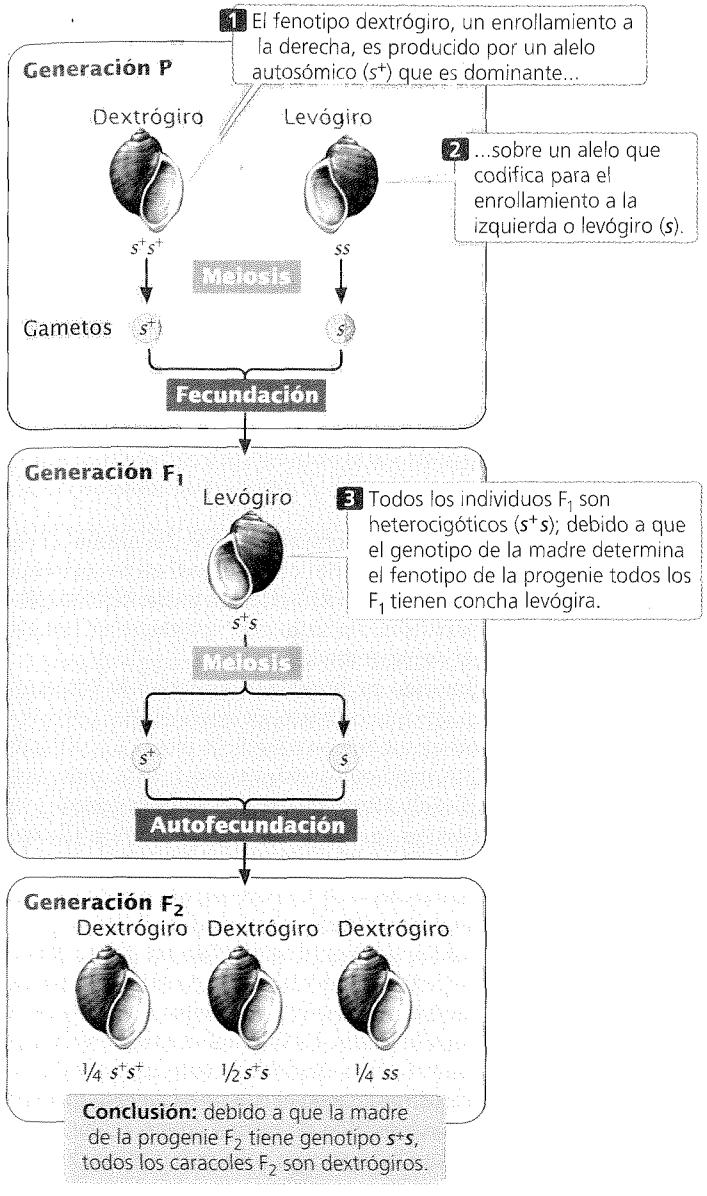



Fig. 5-18. **En el efecto genético materno el genotipo de la madre determina el fenotipo de la progenie.** El enrollamiento de las conchas en los caracoles es un rasgo que exhibe un efecto genético materno.

**CONCEPTOS CLAVE**

En la impronta genómica la expresión de un gen se ve influida por el sexo del progenitor que transmite el gen a la descendencia.

## Anticipación

Otro fenómeno genético no explicado por los principios de Mendel es la **anticipación**, en el que un rasgo genético adquiere una expresión más fuerte o se expresa a edad más temprana a medida que pasa de una generación a otra. A principios del siglo XX, varios médicos observaron que los pacientes con distrofia miotónica moderada a grave –un trastorno muscular autosómico dominante– solían tener antepasados que solo habían sido afectados levemente por la enfermedad. Estas observaciones condujeron al concepto de anticipación. Sin embargo, el concepto cayó rápidamente en el olvido cuando los genetistas no hallaron un mecanismo obvio para explicarlo; los genetistas tradicionales sostenían que los genes pasan inalterados de padres a hijos. Los genetistas tendían a atribuir la anticipación a un sesgo observacional.

Los resultados de investigaciones recientes han demostrado que la anticipación es un fenómeno genético legítimo. La mutación que causa la distrofia miotónica consiste en una región inestable de DNA que aumenta o disminuye de tamaño a medida que el gen es pasado de generación en generación. La edad de comienzo y la gravedad de la enfermedad se correlacionan con el tamaño de la región inestable; un aumento de tamaño a través de las generaciones produce anticipación. El fenómeno ha sido relacionado con varias enfermedades genéticas. Examinaremos estos tipos interesantes de mutaciones en más detalle en el capítulo 17.

**CONCEPTOS CLAVE**

La anticipación es la expresión más fuerte o más temprana de un rasgo genético a través de generaciones sucesivas. El fenómeno es producido por una región inestable de DNA que aumenta o disminuye de tamaño.

## Interacción entre genes y ambiente

En el capítulo 3 aprendimos que cada fenotipo es resultado de un genotipo que se expresa en un ambiente específico; el genotipo señala el potencial de desarrollo, pero la forma como realmente se expresa el fenotipo dentro de los límites impuestos por el genotipo depende de efectos ambientales. Dicho de otra manera, ca-

**Cuadro 5-4** Influencia del sexo sobre la herencia

| Fenómeno genético | Fenotipo determinado por |
|---|---|
| Característica ligada al sexo | genes localizados en el cromosoma sexual |
| Característica influida por el sexo | genes en cromosomas autosómicos que se expresan con mayor facilidad en uno de los sexos |
| Característica limitada por el sexo | genes autosómicos cuya expresión se limita a uno de los sexos |
| Efecto genético materno | genotipo nuclear de la madre |
| Herencia citoplasmática | genes citoplasmáticos, usualmente heredados por completo a partir de uno solo de los progenitores |
| Impronta genómica | genes cuya expresión se ve afectada por el sexo del progenitor que los transmite |

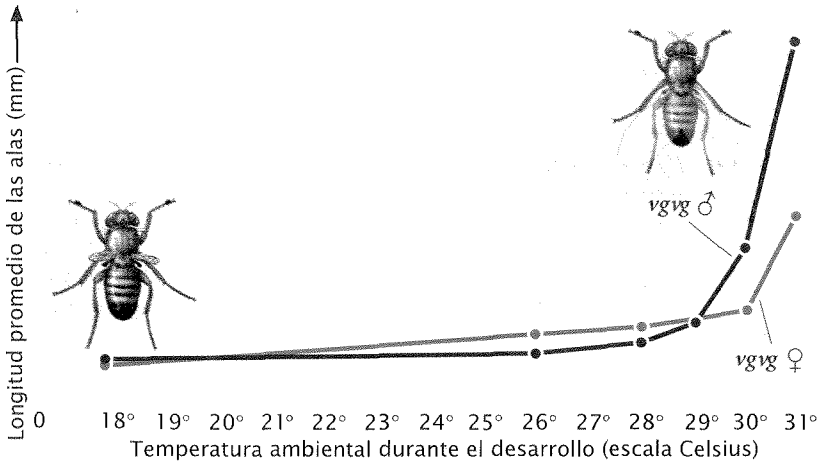



Fig. 5-19. **La norma de reacción es el espectro de fenotipos producidos por un genotipo en distintos ambientes.** Se muestra la norma de reacción para individuos homocigóticos para las alas vestigiales en *Drosophila melanogaster*. (Datos de M.H. Harnly, *Journal of Experimental Zoology* 56(1936):363-379.)

da genotipo puede producir varios fenotipos diferentes según las condiciones ambientales en las que ocurre el desarrollo. Por ejemplo, el genotipo *GG* puede producir una planta de 10 cm de altura cuando se la expone a 20°C, pero el mismo genotipo puede producir una planta de 18 cm si se la cultiva a 25°C. El espectro de fenotipos producidos por un genotipo en distintos ambientes (en este caso, la altura de la planta) se denomina **norma de reacción (fig. 5-19)**.

En el caso de la mayoría de las características detalladas hasta ahora el efecto del ambiente sobre el fenotipo ha sido leve. Por ejemplo, los guisantes de Mendel con genotipo *yy* desarrollaban endosperma amarillo independientemente del ambiente en que eran cultivados. De manera similar, las personas con genotipo $I^AI^A$ tienen antígeno A en sus eritrocitos sin importar su dieta, posición socioeconómica o ambiente familiar. Para otros fenotipos, en cambio, los efectos ambientales desempeñan un papel más importante.

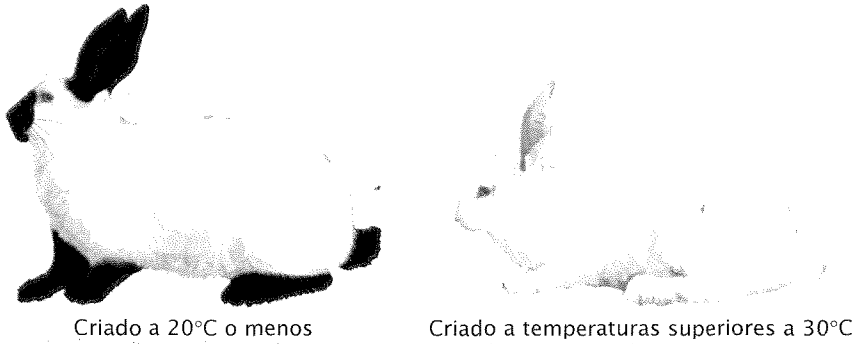
## Efectos ambientales sobre la expresión génica

La expresión de algunos genotipos depende de manera crítica de la presencia de un ambiente específico. Por ejemplo, el alelo *himalayo* de los conejos produce piel oscura en las extremidades: hocico, orejas y patas **(fig. 5-20)**. Sin embargo, el pigmento oscuro solo se desarrolla cuando el conejo se cría a 25°C o menos; si un conejo himalayo se cría a 30°C no se desarrollan las manchas oscuras. Por tanto, la expresión del alelo *himalayo* depende de la temperatura; una enzima necesaria para la producción del pigmento oscuro se inactiva a temperaturas elevadas. El pigmento está restringido al hocico, las patas y las orejas de los conejos himalayos porque la temperatura corporal central del animal suele ser superior a 25°C y la enzima solo es funcional en las extremidades relativamente frías. El alelo *himalayo* es un ejemplo de **alelo sensible a la temperatura**, un alelo cuyo producto es funcional solo a determinadas temperaturas.

Algunos tipos de albinismo en las plantas dependen de la temperatura. En la cebada un alelo autosómico recesivo inhibe la producción de clorofila y produce albinismo cuando la planta es cultivada por debajo de los 7°C. A temperaturas superiores a 18°C una planta homocigótica para el alelo albino desarrolla clorofila normal y es verde. De manera similar los ejemplares de moscas *Drosophila melanogaster* homocigóticas para la mutación autosómica *vestigial* desarrollan alas muy reducidas a 25°C, pero tienen alas de tamaño casi normal si se crían a temperaturas mayores (fig. 5-19).

Los factores ambientales también desempeñan un papel importante en la expresión de algunas enfermedades genéticas humanas. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una enzima involucrada en el suministro de energía a la célula. En el hombre existen variantes genéticas de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, algunas de las cuales destruyen los eritrocitos cuando el cuerpo se halla bajo estrés por una infección o por la ingestión de ciertas drogas o alimentos. Los síntomas de la enfermedad aparecen solo en presencia de estos factores ambientales específicos.

Otra enfermedad genética, la fenilcetonuria, se debe a un alelo autosómico recesivo que produce retraso mental. El trastorno se debe a un defecto en una enzima que metaboliza al aminoácido fenilalanina. Cuando la enzima es defectuosa, la fenilalanina no se metaboliza y su acumulación produce daño cerebral en los niños. Un simple cambio ambiental, que consiste en colocar al niño en una dieta con bajo contenido de fenilalanina, previene el retraso mental. La fenilcetonuria se explica con mayor detalle en el capítulo 6.



Criado a 20°C o menos

Criado a temperaturas superiores a 30°C

Fig. 5-20. **La expresión de algunos genotipos depende de ambientes específicos.** Se muestra la expresión de un alelo sensible a la temperatura, *himalayo*, en conejos criados a distintas temperaturas.

Estos ejemplos demuestran que los genes y sus productos no actúan en forma aislada, sino que suelen interactuar con factores ambientales. En ocasiones los factores ambientales pueden producir por sí solos un fenotipo igual al producido por un determinado genotipo; este fenómeno se denomina **fenocopia**. En la mosca de la fruta, por ejemplo, la mutación autosómica recesiva *sin ojos* produce ojos muy reducidos. El fenotipo sin ojos también puede producirse por exposición de las larvas de las moscas normales al metaborato de sodio.

**CONCEPTOS CLAVE**

La expresión de numerosos genes se modifica por el ambiente. El espectro de fenotipos producido por un genotipo en distintos ambientes se denomina norma de reacción. Una fenocopia es un rasgo producido por efectos ambientales que imitan el fenotipo debido a un genotipo.

## Herencia de características continuas

Hasta el momento hemos tratado principalmente características que tienen solo algunos fenotipos distintos. En los guisantes de Mendel, por ejemplo, las semillas eran lisas o rugosas, amarillas o verdes; los pelajes de los perros eran negros, marrones o amarillos; los tipos sanguíneos eran de cuatro tipos diferentes, A, B, AB o 0. Las características de este tipo, que tienen unos pocos fenotipos fácilmente distinguibles, se llaman **características discontinuas**.

No todas las características exhiben fenotipos discontinuos. La talla humana es un ejemplo de ese tipo de característica; las personas no presentan solo unas pocas tallas, sino que exhiben un espectro continuo de alturas. De hecho hay tantos fenotipos posibles de talla humana que debemos usar una medida para describir la altura de una persona. Las características que exhiben una distribución continua de fenotipos se denominan **características continuas**. Dado que estas características tienen muchos fenotipos posibles y deben describirse en términos cuantitativos, las características continuas también se conocen como **características cuantitativas**.

Las características continuas suelen aparecer porque los genes de muchos loci interactúan para producir los fenotipos. Cuando un único locus con dos alelos codifica una determinada característica, hay tres genotipos posibles: *AA*, *Aa* y *aa*. Con dos loci, cada uno con dos alelos, hay $3^2 = 9$ genotipos posibles. El número de genotipos que codifica una característica es $3^n$, donde $n$ es igual al número de loci con dos alelos que influyen sobre la característica. Por ejemplo, cuando una característica es determinada por ocho loci, cada uno con dos alelos, hay $3^8 = 6\,561$ genotipos diferentes posibles para ese carácter. Si cada genotipo produce un fenotipo diferente, serán posibles muchos fenotipos. Las pequeñas diferencias entre fenotipos serán indistinguibles, y la característica parecerá continua. Las características codificadas por genes ubicados en muchos loci se denominan **características poligénicas**.

Lo inverso de la poligenia es la **pleiotropía**, en la cual un gen afecta varias características. Muchos genes exhiben pleiotropía. La fenilcetonuria, antes mencionada, se debe a un alelo recesivo; las personas homocigóticas para este alelo que no reciben tratamiento exhiben retraso mental, tienen ojos azules y piel clara.

A menudo los fenotipos de las características continuas también son influidos por factores ambientales. Cada genotipo es capaz de producir un espectro de fenotipos; tiene una norma de reacción relativamente amplia. En esta situación el fenotipo particular resultante depende del genotipo y de las condiciones ambientales en que ese genotipo se expresa. Por ejemplo, puede haber solo tres genotipos que codifican para una característica pero, dado que cada genotipo tiene una norma de reacción amplia, el fenotipo de la característica exhibe una distribución continua. Muchas características continuas son tanto poligénicas como influidas por factores ambientales; esas características se denominan **multifactoriales** porque muchos factores contribuyen a determinar el fenotipo.

La herencia de características continuas puede parecer compleja, pero los alelos en cada locus siguen los principios de Mendel y se heredan de la misma manera que los alelos que codifican para características simples discontinuas. Sin embargo, como participan muchos genes, los factores ambientales influyen en el fenotipo y los fenotipos no se distribuyen en unos pocos tipos distintos, no podemos observar las proporciones características que nos han permitido interpretar las bases genéticas de las características discontinuas. Para analizar las características continuas debemos emplear herramientas estadísticas especiales, que se detallan en el capítulo 22.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las características discontinuas exhiben unos pocos fenotipos distintos; las características continuas exhiben un espectro de fenotipos. Una característica continua suele producirse cuando los genes de muchos loci y los factores ambientales se combinan para determinar el fenotipo.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

En este capítulo se presentaron diversas modificaciones y extensiones de los conceptos básicos de la herencia que aprendimos en el capítulo 3. Un tema central ha sido la expresión génica: de qué manera las interacciones entre los genes, las interacciones entre los genes y el sexo, y las interacciones entre los genes y el ambiente afectan la expresión fenotípica de los genes. Las modificaciones y las extensiones explicadas en este capítulo no alteran la forma en la que se heredan los genes, pero modifican la forma en la que los genes determinan el fenotipo.

Varios temas introducidos en este capítulo se explorarán con mayor profundidad en otros. Aquí hemos obviado intencionalmente muchos aspectos de la naturaleza de la expresión génica porque centramos la atención sobre el "cuadro general" de cómo afectan estas interacciones las proporciones fenotípicas en los cruzamientos genéticos. En capítulos posteriores exploraremos los detalles moleculares de la expresión génica, incluida la transcripción (cap. 13), la traducción (cap. 15) y el control de la expresión génica (capítulo 16). La naturaleza molecular de la anticipación se examinará con mayor detalle en el capítulo 17 y la metilación del DNA, que constituye la base de la impronta genómica, se verá en el capítulo 10. Las pruebas de complementación se retomarán en el capítulo 8 y el papel de múltiples genes y de los factores ambientales sobre la herencia de las características continuas se estudiará en el capítulo 22.

## RESUMEN

- La dominancia se refiere siempre a genes en un mismo locus (genes alélicos) y puede entenderse respecto de cómo se relaciona el fenotipo del heterocigoto con los fenotipos de los homocigotos.
- La dominancia es completa cuando un heterocigoto tiene el mismo fenotipo que un homocigoto. La dominancia es incompleta cuando el heterocigoto tiene un fenotipo intermedio entre los de dos homocigotos parentales. Existe codominancia cuando el heterocigoto exhibe rasgos de ambos homocigotos parentales.
- El tipo de dominancia no afecta la herencia de un alelo; sí afecta la expresión fenotípica del alelo. La clasificación de dominancia puede depender del nivel del fenotipo examinado.
- La penetrancia es el porcentaje de individuos con un genotipo específico que expresan el fenotipo esperado. La expresividad es el grado en que se expresa un rasgo. La penetrancia incompleta y la expresividad variable son resultado de la influencia de otros genes y los efectos ambientales sobre el fenotipo.
- Los alelos letales causan la muerte del individuo que los posee, casi siempre en un estadio temprano del desarrollo y a veces alteran las proporciones fenotípicas.
- Se denomina alelos múltiples a la presencia de más de dos alelos en un locus dentro de un grupo. Su presencia incrementa el número de genotipos y fenotipos posibles.
- Los alelos múltiples se refieren a la presencia de más de dos alelos en un locus en un grupo. Su presencia aumenta el número de genotipos y fenotipos posibles.
- Se denomina interacción génica a la interacción entre genes de loci diferentes para producir un fenotipo. Un gen epistático en un locus suprime o enmascara la expresión de genes hipostáticos en loci diferentes. La interacción génica suele producir proporciones fenotípicas que son modificaciones de proporciones dihíbridas.
- Una prueba de complementación, en la que se cruzan individuos homocigóticos para distintas mutaciones, puede usarse para determinar si las mutaciones ocurren en el mismo locus o en loci diferentes.
- Las características influidas por el sexo están codificadas por genes autosómicos que se expresan más fácilmente en uno de los sexos.
- Las características limitadas por el sexo están codificadas por genes autosómicos que se expresan solo en un sexo. Tanto machos como hembras tienen genes limitados por el sexo y los transmiten a su descendencia.
- En la herencia citoplasmática los genes para la característica considerada se localizan en el citoplasma y suelen heredarse de uno de los padres (casi siempre la madre).
- El efecto genético materno está presente cuando la prole hereda genes de ambos padres, pero los genes nucleares de la madre determinan el fenotipo de la descendencia.
- Se denomina impronta genómica a las características codificadas por genes autosómicos cuya expresión es afectada por el sexo del progenitor que transmite los genes.
- Se denomina anticipación al rasgo genético que es expresado con mayor fuerza o a una edad más temprana a medida que transcurren las generaciones.
- Los fenotipos suelen ser modificados por efectos ambientales. El espectro de fenotipos que puede producir un genotipo en distintos ambientes se llama norma de reacción. Una fenocopia es un fenotipo producido por un efecto ambiental que imita un fenotipo producido por un genotipo.
- Las características discontinuas son características con unos pocos fenotipos diferentes; las características continuas son aquellas que exhiben un amplio espectro de fenotipos. Las características continuas suelen producirse por los efectos combinados de muchos genes y efectos ambientales.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

impronta genómica (p. 102)
codominancia (p. 103)
penetrancia incompleta (p. 104)
penetrancia (p. 104)
expresividad (p. 104)
alelo letal (p. 104)
alelos múltiples (p. 105)
interacción génica (p. 106)
epistasis (p. 108)
gen espistático (p. 108)
gen hipostático (p. 108)
prueba de complementación (p. 115)
complementación (p. 115)
característica influida por el sexo (p. 115)
característica limitada por el sexo (p. 115)
herencia citoplasmática (p. 117)
efecto genético materno (p. 119)
anticipación (p. 121)
norma de reacción (p. 122)
alelo sensible a la temperatura (p. 122)
fenocopia (p. 123)
característica discontinua (p. 123)
característica continua (p. 123)
característica cuantitativa (p. 123)
característica poligénica (p. 123)
pleiotropía (p. 123)
característica multifactorial (p. 123)

## Problemas

**1.** El tipo de plumaje hallado en los patos ánade real está determinado por tres alelos en un único locus: $M^R$, que codifica para el plumaje restringido; $M$, que codifica para el plumaje ánade real y $m^d$, que codifica para el plumaje oscuro. El fenotipo restringido es dominante sobre el ánade real y el oscuro; el ánade real es dominante sobre el oscuro ($M^R > M > m^d$). Señale los fenotipos esperados y las proporciones en la descendencia producidas por los siguientes cruzamientos.

**a.** $M^RM \times m^dm^d$
**b.** $M^Rm^d \times Mm^d$
**c.** $M^Rm^d \times M^RM$
**d.** $M^RM \times Mm^d$

### • Solución

Podemos determinar los fenotipos y proporciones de la descendencia mediante 1) la determinación de los tipos de gametos producidos por cada padre y 2) la combinación de los gametos de los dos padres con el uso del cuadrado de Punnett.

**a.** Padres $M^RM \times m^dm^d$

Gametos $(M^R)$ $(M)$ $(m^d)$

| | $(M^R)$ | $(M)$ |
|---|---|---|
| $(m^d)$ | $M^Rm^d$ restringido | $Mm^d$ ánade real |

$1/2$ restringido, $1/2$ ánade real

**b.** Padres $M^Rm^d \times Mm^d$

Gametos $(M^R)$ $(m^d)$ $(M)$ $(m^d)$

| | $(M)$ | $(m^d)$ |
|---|---|---|
| $(M^R)$ | $M^RM$ restringido | $M^Rm^d$ restringido |
| $(m^d)$ | $Mm^d$ ánade real | $m^dm^d$ oscuro |

$1/2$ restringido, $1/4$ ánade real, $1/4$ oscuro

**c.** Padres $M^Rm^d \times M^RM$

Gametos $(M^R)$ $(m^d)$ $(M^R)$ $(M)$

| | $(M^R)$ | $(M)$ |
|---|---|---|
| $(M^R)$ | $M^RM^R$ restringido | $M^RM$ restringido |
| $(m^d)$ | $M^Rm^d$ restringido | $Mm^d$ ánade real |

$3/4$ restringido, $1/4$ mallard

**d.** Padres $M^RM \times Mm^d$

Gametos $(M^R)$ $(M)$ $(M)$ $(m^d)$

| | $(M)$ | $(m^d)$ |
|---|---|---|
| $(M^R)$ | $M^RM$ restringido | $M^Rm^d$ restringido |
| $(M)$ | $MM$ ánade real | $Mm^d$ ánade real |

$1/2$ restringido, $1/2$ ánade real

**2.** Se cruza una cepa homocigótica de maíz amarillo con una cepa homocigótica de maíz púrpura. Se entrecruza la generación $F_1$ que produce una mazorca de maíz con 119 granos púrpuras y 89 granos amarillos (progenie).

**a.** ¿Cuál es el genotipo de los granos amarillos?
**b.** Brinde una explicación genética para las diferencias en el color de los granos en este cruzamiento.

### • Solución

**a.** Debemos considerar en primer término si el cruzamiento entre cepas amarillas y púrpuras puede ser un cruzamiento monohíbrido para un rasgo dominante simple, lo que produciría una proporción de 3:1 en la generación $F_2$ ($Aa \times Aa \rightarrow {}^3/_4\ A_$ y ${}^1/_4\ aa$). De acuerdo con esta hipótesis esperaríamos 156 descendientes púrpura y 52 amarillos:

| Fenotipo | Genotipo | Número observado | Número esperado |
|---|---|---|---|
| púrpura | $A_$ | 119 | ${}^3/_4 \times 208 = 156$ |
| amarillo | $aa$ | 89 | ${}^1/_4 \times 208 = 52$ |
| total | | 208 | |

Podemos ver que los números observados no concuerdan en forma estrecha con los esperados. Si realizáramos la prueba de $\chi^2$ (véase cap. 3) obtendríamos un valor de $\chi^2$ calculado de 35,08, que tiene una probabilidad mucho menor de 0,05, lo que indica que es extremadamente improbable que, cuando esperemos una proporción de 3:1, obtengamos una progenie de 119 granos púrpura y 89 amarillos. Por tanto, podemos rechazar la hipótesis de que estos resultados fueron producidos por un cruzamiento monohíbrido.

Otra hipótesis posible es que la progenie $F_2$ observada tenga una proporción de 1:1. Sin embargo, hemos visto en el capítulo 3 que una proporción de 1:1 es producida por un cruzamiento entre un heterocigoto y un homocigoto (*Aa* × *aa*) y, de lo informado en el planteo del problema, surge que ese no es el caso, ya que las dos cepas parentales originales eran homocigotas. Es más, una prueba de chi al cuadrado en la que se comparen los números observados con la proporción 1:1 esperada reporta un valor de chi al cuadrado calculado de 4,32, con una probabilidad menor de 0,05.

A continuación deberíamos examinar si los resultados pueden explicarse por un cruzamiento dihíbrido (*Aa Bb* × *Aa Bb*). Estos cruzamientos resultan en proporciones fenotípicas de dieciseisavos. Podemos aplicar la fórmula antes vista para determinar el número de dieciseisavos de cada fenotipo:

$$x = \frac{\text{número de individuos con un determinado fenotipo} \times 16}{\text{número total de individuos en la progenie}}$$

$$x_{\text{(púrpura)}} = \frac{119 \times 16}{208} = 9{,}15$$

$$x_{\text{(amarillo)}} = \frac{89 \times 16}{208} = 6{,}85$$

Así, púrpura y amarillo aparecen en una proporción aproximada de 9:7. Podemos corroborar esta hipótesis con la prueba de chi al cuadrado:

| Fenotipo | Genotipo | Número observado | Número esperado |
|---|---|---|---|
| púrpura | ¿ ? | 119 | $^9/_{16} \times 208 = 117$ |
| amarillo | ¿ ? | 89 | $^7/_{16} \times 208 = 91$ |
| total | | 208 | |

$$\chi^2 = \Sigma \frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}}$$

$$= \frac{(119 - 117)^2}{117} + \frac{(89 - 91)^2}{91}$$

$$= 0{,}034 + 0{,}44 \doteq 0{,}078$$

Grados de libertad = $n - 1 = 2 - 1 = 1$

$p > 0{,}05$

La probabilidad asociada con el valor de chi cuadrado es mayor de 0,05, lo que indica que existe una concordancia relativamente buena entre los resultados observados y la proporción 9:7.

Ahora necesitamos determinar el modo en que un cruzamiento dihíbrido produce una proporción de 9:7 y qué genotipos corresponden a los dos fenotipos. Un cruzamiento dihíbrido sin epistasis produce una proporción de 9:3:3:1:

| *Aa Bb* | × | *Aa Bb* |
|---|---|---|
| | ↓ | |
| *A_B_* | | $^9/_{16}$ |
| *A_bb* | | $^3/_{16}$ |
| *aa B_* | | $^3/_{16}$ |
| *aa bb* | | $^1/_{16}$ |

Dado que $^9/_{16}$ de la progenie del cruzamiento de maíz es púrpura, el color púrpura debe ser producido por los genotipos *A_B_*; en otras palabras, los granos individuales que tienen al menos un alelo dominante en el primer locus y al menos un alelo dominante en el segundo locus son púrpura. Las proporciones de todos los otros genotipos (*A_bb*, *aa B_* y *aa bb*) suman $^7/_{16}$, que es la proporción de la progenie del cruzamiento de maíz que es amarilla, por lo que cada grano individual que no tenga un alelo dominante en el primero y el segundo alelo será amarillo.

**b.** El color de los granos es un ejemplo de epistasis recesiva doble, en que la presencia de dos alelos recesivos en el primero o el segundo locus o en ambos suprime la producción del pigmento púrpura.

**3.** Un genetista cruza dos ratones amarillos con pelo lacio y obtiene la siguiente progenie:

$^1/_2$ amarillo, lacio
$^1/_6$ amarillo, rizado
$^1/_4$ gris, lacio
$^1/_{12}$ gris, rizado

**a.** Proponga una explicación genética para los resultados y asigne genotipos a los padres y a la progenie de este cruzamiento.
**b.** ¿Qué cruzamientos adicionales podrían realizarse para determinar si su explicación es correcta?

## • Solución

**a.** Este cruzamiento involucra dos características separadas: color y tipo de pelo; por tanto, deberíamos comenzar examinando los resultados en el caso de cada característica en forma separada. En primer lugar observemos la herencia del color. El cruzamiento de dos ratones amarillos produce $^1/_2 + {}^1/_6 = {}^3/_6 + {}^1/_6 = {}^4/_6 = {}^2/_3$ de ratones amarillos y $^1/_4 + {}^1/_{12} = {}^3/_{12} + {}^1/_{12} = {}^4/_{12} = {}^1/_3$ de ratones grises. Hemos aprendido en este capítulo que una proporción de 2:1 se produce a menudo cuando está presente un gen letal recesivo:

| *Yy* | × | *Yy* |
|---|---|---|
| | ↓ | |
| *YY* | | $^1/_4$ muere |
| *Yy* | | $^1/_2$ amarillo, pasa a ser $^2/_3$ |
| *Yy* | | $^1/_4$ gris, pasa a ser $^1/_3$ |

Ahora examinemos la herencia del tipo de pelo. Se cruzan dos ratones con pelo lacio y producen $^1/_2 + {}^1/_4 = {}^2/_4 + {}^1/_4 = {}^3/_4$ de ratones con pelo lacio y $^1/_6 + {}^1/_{12} = {}^2/_{12} + {}^1/_{12} = {}^3/_{12} = {}^1/_4$ de ratones con pelo rizado. Hemos aprendido en el capítulo 3 que suele producirse una proporción 3:1 cuando se efectúa un cruzamiento entre dos individuos heterocigotos para un alelo dominante simple:

$$Ss \times Ss$$

$$\downarrow$$

| | | |
|---|---|---|
| *SS* | $^1/_4$ lacio | $^3/_4$ lacio |
| *Ss* | $^1/_2$ lacio | |
| *Ss* | $^1/_4$ rizado | |

Ahora podemos combinar ambos loci y asignar genotipos a todos los individuos en el cruzamiento:

P amarillo, lacio *Yy Ss* × amarillo, lacio *Yy Ss*

↓

| Fenotipo | Genotipo | Probabilidad en cada locus | Probabilidad combinada |
|---|---|---|---|
| amarillo lacio | *Yy S_* | $^2/_3 \times {}^3/_4$ | $= {}^6/_{12} = {}^1/_{12}$ |
| amarillo rizado | *Yy ss* | $^2/_3 \times {}^1/_4$ | $= {}^2/_{12} = {}^1/_6$ |
| gris lacio | *yy S_* | $^1/_3 \times {}^3/_4$ | $= {}^3/_{12} = {}^1/_4$ |
| gris rizado | *yy ss* | $^1/_3 \times {}^1/_4$ | $= {}^1/_{12}$ |

**b.** Podríamos realizar un número de cruzamientos diferentes para evaluar nuestra hipótesis de que el amarillo es un recesivo letal y el lacio es dominante sobre el rizado. Por ejemplo, un cruzamiento entre dos ratones amarillos cualesquiera debería producir siempre progenie $^2/_3$ amarillo y $^1/_3$ gris, y un cruzamiento entre dos ratones grises debería producir una progenie totalmente gris. Un cruzamiento entre dos individuos con pelo rizado debería producir siempre una progenie totalmente rizada.

**4.** En algunas ovejas la presencia de cuernos se debe a un alelo autosómico que es dominante en los machos y recesivo en las hembras. Una hembra con cuernos es cruzada con un macho sin cuernos. Una de las hembras de la progenie $F_1$ es cruzada con un macho sin cuernos. ¿Qué proporción de los machos y hembras de la progenie resultante de este cruzamiento tendrán cuernos?

## • Solución

La presencia de cuernos en estas ovejas es un ejemplo de característica influida por el sexo. Dado que los fenotipos asociados con los genotipos difieren según el sexo, comencemos a solucionar este problema escribiendo los genotipos y fenotipos para cada sexo. Tomaremos *H* para representar el alelo que codifica la presencia de cuernos y $H^+$ para representar el alelo de la ausencia de cuernos. En los machos el alelo *H* es dominante sobre el alelo $H^+$, lo que significa que los machos homocigóticos (*HH*) y heterocigóticos ($H^+H$) para este gen tendrán cuernos. Solo los machos homocigóticos para el alelo recesivo sin cuernos ($H^+H^+$) carecerán de cuernos. En las hembras el alelo *H* es recesivo, lo que significa que solo las hembras homocigóticas para este alelo (*HH*) tendrán cuernos; las hembras heterocigóticas ($H^+H$) y las homocigóticas para el alelo $H^+$ ($H^+H^+$) carecerán de cuernos. El siguiente cuadro resume los genotipos y los fenotipos asociados:

| Genotipo | Fenotipo masculino | Fenotipo femenino |
|---|---|---|
| *HH* | con cuernos | con cuernos |
| $HH^+$ | con cuernos | sin cuernos |
| $H^+H^+$ | sin cuernos | sin cuernos |

En el problema una hembra con cuernos es cruzada con un macho sin cuernos. Del cuadro se deduce que una hembra con cuernos debe ser homocigótica para el alelo H *(HH)* y que un macho sin cuernos debe ser homocigótico para el alelo $H^+$ ($H^+H^+$); por tanto, toda la generación $F_1$ será heterocigótica; los machos $F_1$ tendrán cuernos y las hembras $F_1$ carecerán de cuernos, como se muestra a continuación:

P $H^+H^+ \times HH$

↓

$F_1$ $H^+H$

Machos con cuernos y hembras sin cuernos

Una hembra $F_1$ heterocigótica sin cuernos ($H^+H$) se cruza luego con un macho sin cuernos ($H^+H^+$):

$H^+H$ hembra sin cuernos × $H^+H^+$ macho sin cuernos

↓

| | Machos | Hembras |
|---|---|---|
| $^1/_2$ $H^+H^+$ | sin cuernos | sin cuernos |
| $^1/_2$ $H^+H$ | con cuernos | sin cuernos |

Por tanto, mitad de la progenie masculina tendrá cuernos, pero ninguna de las hembras los tendrá.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** ¿En qué se diferencian la dominancia incompleta y la codominancia?

***2.** ¿Qué es la penetrancia incompleta y qué la produce?

**3.** Explique en qué se diferencian la dominancia y la epistasis.

**4.** ¿Qué es un gen epistático recesivo?

***5.** ¿Qué es una prueba de complementación y para qué se la usa?

**6.** ¿Qué es la impronta genómica?

**7.** ¿Qué características espera ver en un rasgo que exhibe anticipación?

***8.** ¿Qué características exhibe un rasgo con herencia citoplasmática?

**9.** ¿Cuál es la diferencia entre el efecto genético materno y la impronta genómica?

**10.** ¿Cuál es la diferencia entre un gen influido por el sexo y un gen que exhibe impronta genómica?

***11.** ¿Qué son las características continuas y cómo se producen?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

***12.** Los caballos palomino tienen un pelaje amarillo dorado, los caballos zainos tienen pelaje marrón y los caballos cremello tienen un pelaje casi blanco. Una serie de cruzamientos entre los tres tipos produce la siguiente descendencia:

| Cruzamiento | Descendencia |
|---|---|
| palomino × palomino | 13 palominos, 6 zainos, 5 cremellos |
| zaino × zaino | 16 zainos |
| cremello × cremello | 13 cremellos |
| palomino × zaino | 8 palominos, 9 zainos |
| palominox cremello | 11 palominos, 11 cremellos |
| zaino × cremello | 23 palominos |

**a.** Explique la herencia de los fenotipos palomino, zaino y cremello en los caballos.
**b.** Asigne símbolos a los alelos que determinan estos fenotipos y liste los genotipos de todos los padres y descendientes del cuadro anterior.

***13.** Los alelos $L^M$ y $L^N$ del locus de grupo sanguíneo MN exhiben codominancia. Señale los genotipos y fenotipos esperados y sus proporciones en las progenies resultantes de los siguientes cruzamientos:
**a.** $L^ML^M \times L^ML^N$
**b.** $L^NL^N \times L^NL^N$
**c.** $L^ML^N \times L^ML^N$
**d.** $L^ML^N \times L^NL^N$
**e.** $L^ML^M \times L^NL^N$

**14.** La ptosis (caída del párpado) se puede heredar como un rasgo humano dominante. Entre 40 personas heterocigóticas para el alelo de la ptosis, 13 presentan ptosis y 27 tienen párpados normales.
**a.** ¿Cuál es la penetrancia de la ptosis?
**b.** Si la ptosis exhibiera expresividad variable, ¿qué significaría?

**15.** El pez mosquito oriental (*Gambusia affinis holbrooki*) tiene determinación de sexo XX-XY. Sus manchas se heredan como un rasgo ligado al Y. El rasgo muestra una penetrancia del 100% cuando los peces se crían a 22°C, pero la penetrancia se reduce hasta el 42% cuando los peces se crían a 26°C. Se cruza un macho con manchas con una hembra sin manchas y la generación $F_1$ se cruza entre sí para producir la generación $F_2$. Si todos los descendientes se crían a 22°C, ¿qué proporción de las generaciones $F_1$ y $F_2$ tendrá manchas? Si todos los descendientes se crían a 26°C, ¿qué proporción de las generaciones $F_1$ y $F_2$ tendrá manchas?

**16.** En la planta de mijo perla el color es determinado por tres alelos en un único locus: $Rp^1$ (rojo), $Rp^2$ (púrpura) y *rp* (verde). El rojo es dominante sobre el púrpura y el verde, y el púrpura es dominante sobre el verde ($Rp^1 > Rp^2 > rp$). Señale los fenotipos esperados y las proporciones en la descendencia producida por los siguientes cruzamientos.
**a.** $Rp^1/Rp^2 \times Rp^1/rp$
**b.** $Rp^1/rp \times Rp^2/rp$
**c.** $Rp^1/Rp^2 \times Rp^1/Rp^2$
**d.** $Rp^2/rp \times rp/rp$
**e.** $rp/rp \times Rp^1/Rp^2$

***17.** Señale las proporciones genotípicas y fenotípicas esperadas para los siguientes cruzamientos de tipos sanguíneos AB0.
**a.** $I^Ai \times I^Bi$
**b.** $I^AI^B \times I^Ai$
**c.** $I^AI^B \times I^AI^B$
**d.** $ii \times I^Ai$
**e.** $I^AI^B \times ii$

**18.** Si hay cinco alelos en un locus, ¿cuántos genotipos puede haber en ese locus? ¿Cuántas clases diferentes de homocigotos habrá? ¿Cuántos genotipos y homocigotos habrá con ocho alelos?

**19.** Los pavos tienen plumaje negro, bronce o negro-bronce. Examine los resultados de los siguientes cruzamientos:

| Padres | Descendencia |
|---|---|
| Cruzamiento 1: negro y bronce | todo negro |
| Cruzamiento 2: negro y negro | $^3/_4$ negro, $^1/_4$ bronce |
| Cruzamiento 3: negro-bronce y negro-bronce | todo negro-bronce |
| Cruzamiento 4: negro y bronce | $^1/_2$ negro, $^1/_4$ bronce, $^1/_4$ negro-bronce |
| Cruzamiento 5: bronce y negro-bronce | $^1/_2$ bronce, $^1/_2$ negro-bronce |
| Cruzamiento 6: bronce y bronce | $^3/_4$ bronce, $^1/_4$ negro-bronce |

¿Cree usted que estas diferencias en el plumaje se deben a dominancia incompleta entre dos alelos en un mismo locus? Si es así, sustente su conclusión asignando símbolos a cada alelo y señalando los genotipos para todos los pavos en los cruzamientos. Si su respuesta es no, proponga una explicación alternativa y asigne genotipos a todos los pavos en los cruzamientos.

**20.** En los conejos una serie alélica contribuye a determinar el color del pelaje: *C* (color completo), $c^{ch}$ (chinchilla, color gris), $c^{h}$ (himalayo, blanco con extremidades negras) y *c* (albino, todo blanco). El alelo C es dominante sobre todos los otros, el $c^{ch}$ es dominante sobre el $c^{h}$ y el *c*, el $c^{h}$ es dominante sobre el *c* y el *c* es recesivo de todos los otros alelos. Esta jerarquía de dominancia puede resumirse como $C > c^{ch} > c^{h} > c$. Se cruzan los conejos de la siguiente lista y se obtienen las progenies señaladas. Indique los genotipos de los padres para cada cruzamiento:

| **Fenotipos de los padres** | **Fenotipos de la descendencia** |
|---|---|
| **a.** color completo × albino | $^1/_2$ color completo, $^1/_2$ albino |
| **b.** himalayo × albino | $^1/_2$ himalayo, $^1/_2$ albino |
| **c.** color completo × albino | $^1/_2$ color completo, $^1/_2$ chinchilla |
| **d.** color completo × himalayo | $^1/_2$ color completo, $^1/_4$ himalayo, $^1/_4$ albino |
| **e.** color completo × color completo | $^3/_4$ color completo, $^1/_4$ albino |

**21.** En este capítulo consideramos el juicio por paternidad de Joan Barry contra Charlie Chaplin y cómo, sobre la base de los tipos sanguíneos, Chaplin no pudo haber sido el padre del hijo de Barry.

**a.** ¿Qué tipos sanguíneos son posibles para el padre del hijo de Barry?
**b.** Si Chaplin hubiera tenido uno de esos tipos sanguíneos, ¿eso hubiera probado que él era el padre del hijo de Barry?

***22.** Una mujer tiene tipo sanguíneo A MM, y tiene un hijo con tipo AB MN. ¿Cuáles de los siguientes tipos sanguíneos *no* pueden corresponder al padre del niño? Explique su razonamiento.

| | | |
|---|---|---|
| George | 0 | NN |
| Tom | AB | MN |
| Bill | B | MN |
| Claude | A | NN |
| Henry | AB | MM |

**23.** El alelo *A* es epistático al alelo *B*. Indique si cada una de las siguientes afirmaciones es verdadera o falsa. Explique por qué.

**a.** Los alelos *A* y *B* están en el mismo locus.
**b.** Los alelos *A* y *B* están en loci diferentes.
**c.** Los alelos *A* y *B* se ubican siempre en el mismo cromosoma.
**d.** Los alelos *A* y *B* pueden localizarse en cromosomas diferentes homólogos.
**e.** Los alelos *A* y *B* pueden hallarse en cromosomas diferentes no homólogos.

***24.** En los pollos la forma de la cresta es determinada por alelos de 2 loci (*R, r* y *P, p*). Se produce una cresta en forma de nuez cuando existe al menos un alelo dominante *R* en un locus y al menos un alelo dominante *P* en el segundo locus (genotipo *R_P_*). Se produce una cresta en forma de rosa cuando existe al menos un alelo dominante en el primer locus y dos alelos recesivos en el segundo locus (*R_pp*). Se produce una cresta en forma de guisante cuando existen dos alelos recesivos en el primer locus y al menos un alelo dominante en el segundo locus (*rr P_*). Si hay dos alelos recesivos en cada locus (*rr pp*) se produce una cresta simple. ¿Qué tipo de descendencia respecto de la cresta y en qué proporciones resultarán de los siguientes cruzamientos?

**a.** *RR PP* × *rr pp*
**b.** *Rr Pp* × *rr pp*
**c.** *Rr Pp* × *Rr Pp*
**d.** *Rr pp* × *Rr pp*
**e.** *Rr pp* × *rr Pp*
**f.** *Rr pp* × *rr pp*

***25.** El color de ojos de la mosca de la fruta oriental (*Bactrocera dorsalis*) es determinado por diversos genes. Una mosca con ojos del tipo silvestre es cruzada con una mosca de ojos amarillos. Todas las moscas de la generación $F_1$ resultante de este cruzamiento tienen ojos del tipo silvestre. Cuando se entrecruza la generación $F_1$, $^9/_{16}$ de la generación $F_2$ tienen ojos del tipo silvestre, $^3/_{16}$ tienen ojos amatista (color azul brillante) y $^4/_{16}$ tienen ojos amarillos.

**a.** Señale los genotipos de todas las moscas en las generaciones P, $F_1$ y $F_2$.
**b.** ¿Explica la epistasis el color de los ojos de las moscas de la fruta orientales? Si es así, ¿qué gen es epistático y cuál es hipostático?

**26.** Se cruza una variedad de la amapola del opio (*Papaver somniferum* L.) de hojas laceradas con una variedad de hojas normales. Toda la generación $F_1$ tiene hojas laceradas. Se entrecruzan dos plantas $F_1$ para producir la generación $F_2$. En ésta, 249 plantas tienen hojas laceradas y 16 tienen hojas normales. Indique los genotipos para las plantas de las generaciones P, $F_1$ y $F_2$. Explique cómo se determinan las hojas laceradas en la amapola del opio.

***27.** A un criador de perros le gustaban los perros labradores amarillos y marrones. En un intento para producir crías amarillas y marrones compró un macho labrador amarillo y una hembra labrador marrón y los apareó. Lamentablemente, todas las crías resultantes de este cruzamiento fueron negras. (Véanse pp. 113-114 para un análisis de la base genética del color del pelaje en los perros labradores.)

**a.** Explique este resultado.
**b.** ¿Cómo podría lograr el criador la producción de perros labradores amarillos y marrones?

**28.** Cuando se apareó una hembra labrador amarilla con un macho marrón, la mitad de las crías fueron marrones y la mitad fueron amarillas. La misma hembra, al ser apareada con otro macho marrón, produjo todas crías marrones. Explique estos resultados.

***29.** En el zapallo de verano se cruza una planta que produce frutos en forma de disco con una planta que produce frutos alargados. Toda la generación $F_1$ tiene frutos en forma de disco. Cuando se entrecruza la generación $F_1$, la progenie $F_2$ exhibe las siguientes proporciones: $^9/_{16}$ frutos con forma de disco:$^6/_{16}$ frutos esféricos:$^1/_{16}$ frutos alargados. Indique los genotipos de la progenie $F_2$.

**30.** En los guisantes dulces algunas plantas tienen flores púrpuras y otras tienen flores blancas. Una variedad homocigótica de guisante que tiene flores púrpuras se cruza con una variedad homocigótica de flores blancas. Toda la generación $F_1$ tiene flores púrpuras. Cuando se autofecunda esta generación, la generación $F_2$ exhibe la proporción $^9/_{16}$ púrpuras:$^7/_{16}$ blanco.

**a.** Indique los genotipos de las flores púrpuras y las flores blancas en estos cruzamientos.
**b.** Dibuje una vía bioquímica hipotética para explicar la producción de flores púrpuras y blancas en los guisantes dulces.

**31.** Para las siguientes preguntas véanse las páginas 112-115 para una discusión de cómo están determinados el color y el patrón del pelaje en los perros.

**a.** Explique por qué los setter irlandeses son de color rojizo.
**b.** ¿Producirá un cruzamiento entre un beagle y un dálmata crías con pelaje moteado? ¿Por qué o por qué no?
**c.** ¿Puede el cruzamiento entre un poodle y cualquier otra raza producir crías manchadas? ¿Por qué o por qué no?
**d.** Si se cruza un perro de San Bernardo con un doberman, las crías ¿tendrán pelaje oscuro homogéneo, amarillo, en silla de montar o bicolor?
**e.** Si se cruza un rottweiler con un labrador, las crías ¿tendrán pelaje oscuro homogéneo, amarillo, en silla de montar o bicolor?

***32.** Cuando se cruza un hámster chino con manchas blancas con otro hámster sin manchas, aproximadamente $^1/_2$ de la prole tiene manchas blancas y $^1/_2$ no tiene manchas. Cuando se cruzan dos hámsteres con manchas blancas, $^2/_3$ de las crías tienen manchas blancas y $^1/_3$ carece de manchas.

**a.** ¿Cuál es la base genética del manchado blanco en los hámsteres chinos?
**b.** ¿Cómo podría usted producir hámsteres chinos que den descendencia con manchas blancas?

**33.** La pubertad precoz limitada a los varones deriva de un alelo autosómico raro limitado por el sexo (*P*) que es dominante sobre el alelo de la pubertad normal (*p*) y se expresa solo en los varones. Guillermo tiene pubertad precoz, pero su hermano Jacobo y su hermana Beatriz tienen pubertad a la edad normal, entre los 10 y los 14 años. Aunque la madre y el padre de Guillermo tuvieron pubertad normal, dos de sus tíos maternos (los hermanos de su madre) tuvieron pubertad precoz. Todos los abuelos de Guillermo tuvieron pubertad normal. Señale los genotipos más probables para todos los familiares mencionados.

***34.** El patrón masculino de calvicie es un rasgo influido por el sexo que es autosómico dominante en los varones y recesivo en las mujeres. Jacobo tiene su cabellera completa. Juana también la tiene, pero su madre es calva. (En las mujeres,este patrón de calvicie suele expresarse como un adelgazamiento del cabello.) Si Jacobo y Juana se casan, ¿qué proporción de sus hijos se espera que sean calvos?

**35.** En las cabras la barba es producida por un alelo autosómico que es dominante en los machos y recesivo en las hembras. Usaremos el símbolo $B^b$ para el alelo de la barba y el $B^+$ para el alelo de la ausencia de barba. Otro alelo autosómico de distribución independiente que produce un pelaje negro (*W*) es dominante sobre el alelo para el pelaje blanco (*w*). Indique los fenotipos y sus proporciones esperadas para los siguientes cruzamientos.

**a.** macho $B^+B^b$ *Ww* × hembra $B^+B^b$ *Ww*
**b.** macho $B^+B^b$ *Ww* × hembra $B^+B^b$ *ww*
**c.** macho $B^+B^+$ *Ww* × hembra $B^bB^b$ *Ww*
**d.** macho $B^+B^b$ *Ww* × hembra $B^bB^b$ *ww*

**36.** En el caracol *Limnaea peregra*, el enrollamiento de la concha resulta de un efecto genético materno. Un alelo autosómico para las conchas de giro hacia la derecha ($s^+$), llamadas dextrógiras, es dominante sobre el alelo para las conchas de giro hacia la izquierda (*s*), llamadas levógiras. Un caracol mascota llamado Martha es levógira y se reproduce sólo como hembra (los caracoles son hermafroditas). Indique cuáles de las siguientes afirmaciones son correctas y cuáles son falsas. Explique su razonamiento en cada caso.

**a.** El genotipo de Martha *debe* ser *ss*.
**b.** El genotipo de Martha *no puede* ser $s^+s^+$.
**c.** Toda la descendencia de Martha *debe* ser levógira.
**d.** Al menos parte de la progenie de Martha *debe* ser levógira.
**e.** La madre de Martha *debe* haber sido levógira.
**f.** Todos los hermanos de Martha *deben* ser levógiros.

**37.** El hipospadias, un defecto del nacimiento en los varones en los que la uretra se abre sobre el cuerpo del pene en lugar de hacerlo en el extremo, es resultado de un gen autosómico dominante en algunas familias. Las mujeres portadoras del gen no muestran ningún efecto. Este defecto del nacimiento, ¿es un ejemplo de a) un rasgo ligado al X, b) un rasgo ligado al Y, c) un rasgo limitado por el sexo, d) un rasgo influido por el sexo o e) efecto genético materno? Explique su respuesta.

**38.** En los unicornios dos loci autosómicos interactúan para determinar el tipo de cola. Un locus controla si la cola estará presente; el alelo para la presencia de cola (*T*) es dominante sobre el alelo para la ausencia de cola (*t*). Si el unicornio tiene cola, los alelos de un segundo locus determinan si la cola será enroscada o recta. El granjero Baldridge tiene dos unicornios con colas enroscadas. Cuando cruza a estos unicornios, la mitad de la progenie tiene colas enroscadas, $^1/_4$ tiene colas rectas y $^1/_4$ carece de cola. Señale los genotipos de los padres y la progenie en el cruzamiento del granjero Baldridge. Explique cómo obtuvo la proporción fenotípica 2:1:1 en este cruzamiento.

**39.** En 1983 un criador de ovejas de Oklahoma notó que un carnero de su rebaño tenía mayor masa muscular en sus cuartos traseros. Muchos de los hijos de este carnero tenían el mismo rasgo, que pasó a ser conocido como el mutante callipyge (*callipyge* es "nalgas hermosas" en griego). La mutación que producía el fenotipo callipyge fue mapeada finalmente en el cromosoma 18 de la oveja.

Cuando los machos callipyge hijos del carnero mutante original fueron cruzados con hembras normales, produje-

ron la siguiente progenie: $^1/_4$ machos callipyge, $^1/_4$ hembras callipyge, $^1/_4$ machos normales y $^1/_4$ hembras normales. Cuando las hembras callipyge hijas del carnero mutante original fueron cruzadas con machos normales, toda la progenie fue normal. El análisis de los cromosomas de esta prole de las hembras callipyge reveló que la mitad de los hijos había recibido un cromosoma 18 con el alelo *callipyge* de su madre. Proponga una explicación para la herencia del alelo *callipyge*. ¿Cómo podría corroborar su explicación?

## PREGUNTAS AVANZADAS

**40.** Suponga que está cuidando una colonia de ratones en un instituto de investigación genética y un día descubre un ratón con orejas torcidas. Usted procrea este ratón y halla que el rasgo es heredado. Tanto los machos como las hembras tienen orejas torcidas, pero cuando usted cruza un macho de orejas torcidas con una hembra de orejas normales obtiene resultados distintos de los obtenidos cuando cruza una hembra de orejas torcidas con un macho de orejas normales; los cruzamientos recíprocos dan resultados diferentes. Describa cómo haría para determinar si este rasgo es producido por un gen ligado al sexo, un gen influido por el sexo, un efecto genético materno, un gen con herencia citoplasmática o una impronta genómica. ¿Qué cruzamientos llevaría a cabo y qué resultados esperaría con estos distintos tipos de herencia?

# 6

# ANÁLISIS DEL PEDIGRÍ Y SUS APLICACIONES

**Lou Gehrig bateando.** Gehrig, que jugó béisbol para los Yankees de Nueva York entre 1923 y 1939, padecía esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad que a veces se hereda como rasgo autosómico dominante. (AP/Wide World Photos.)


- Lou Gehrig y los radicales libres superóxido
- Estudio de las características genéticas humanas
- Análisis de pedigríes
  - Rasgos autosómicos recesivos
  - Rasgos autosómicos dominantes
  - Rasgos recesivos ligados al X
  - Rasgos dominantes ligados al X
  - Rasgos ligados al Y
- Estudios de gemelos
  - Concordancia
  - Estudios de gemelos y obesidad
- Estudios de adopción
  - Estudios de adopción y obesidad
  - Estudios de adopción y alcoholismo
- Consejo genético
- Evaluación genética
  - Pruebas genéticas prenatales
  - Pruebas genéticas posnatales
- Integración: estudio de casos: fenilcetonuria
  - Fenilcetonuria y dominancia
  - Alelos múltiples en el locus de *PAH*
  - Fenilcetonuria como rasgo multifactorial
  - Tratamiento de la fenilcetonuria
  - Fenilcetonuria como efecto materno genético
  - Detección sistemática de fenilcetonuria en el recién nacido
  - Riesgo genético y consejo genético para fenilcetonuria


## Lou Gehrig y los radicales libres superóxido

Lou Gehrig, el primera base más talentoso que haya jugado en las ligas mayores de béisbol, era un bateador zurdo, que creció en Nueva York y jugó para los Yankees de Nueva York entre 1923 y 1939. A lo largo de su carrera vivió a la sombra de sus compañeros de equipo Babe Ruth y Joe Di Maggio, pero Gehrig fue un gran bateador por derecho propio: alcanzó un promedio de bateo de 0,340 y participó en más de 100 corridas en cada temporada durante 13 años. Durante su carrera bateó en 1 991 corridas y realizó un total de 23 *grand slams* (jonrones con base cargada). Pero el mayor récord de Gehrig en el béisbol, que se mantuvo por más de 50 años y solo fue superado una vez (por Cal Ripkin, hijo, en 1995), fue haber jugado 2 130 partidos en forma consecutiva.

En la temporada de 1938 Gehrig sufrió un raro colapso. Por primera vez desde su debut, su promedio de bateo cayó por debajo de 0,300 y, en la Serie Mundial de ese año, logró solo 4 bateos, todos simples. No obstante, finalizó la temporada convencido de que se trataba de una declinación temporaria que podría superar en la temporada siguiente. Retornó al entrenamiento en 1939 con mucho espíritu. Sin embargo, cuando comenzó la temporada quedó claro que algo andaba muy mal. Gehrig no tenía potencia en swing; era un jugador sin gracia y torpe en la primera

base. Su estado fue empeorando hasta que, el 2 de mayo, se retiró voluntariamente del equipo. Los Yankees enviaron a Gehrig a la Mayo Clinic y el 20 de junio su diagnóstico se hizo público: sufría una enfermedad rara y progresiva denominada esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Murió dos años más tarde. Desde entonces la ELA se conoce como la enfermedad de Lou Gehrig.

Gehrig experimentó síntomas típicos de la ELA: debilidad progresiva y desgaste de los músculos esqueléticos a causa de la degeneración de las neuronas motoras. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos y aparecen en personas sin antecedentes familiares de la enfermedad. Sin embargo, cerca del 10% de los casos ocurren en familias, y en esos casos la enfermedad se hereda como un rasgo autosómico dominante. En 1993 los genetistas descubrieron que algunos casos familiares de ELA son causados por defectos en un gen que codifica la enzima superóxido dismutasa (SOD1) **(fig. 6-1)**. Esta enzima ayuda a la célula a descomponer los radicales libres superóxido, que son muy reactivos y extremadamente tóxicos. En las familias evaluadas las personas con ELA presentaban un alelo de SOD1 defectuoso que producía una forma alterada de la enzima. No se ha establecido con firmeza cómo produce la enzima alterada los síntomas de la enfermedad.

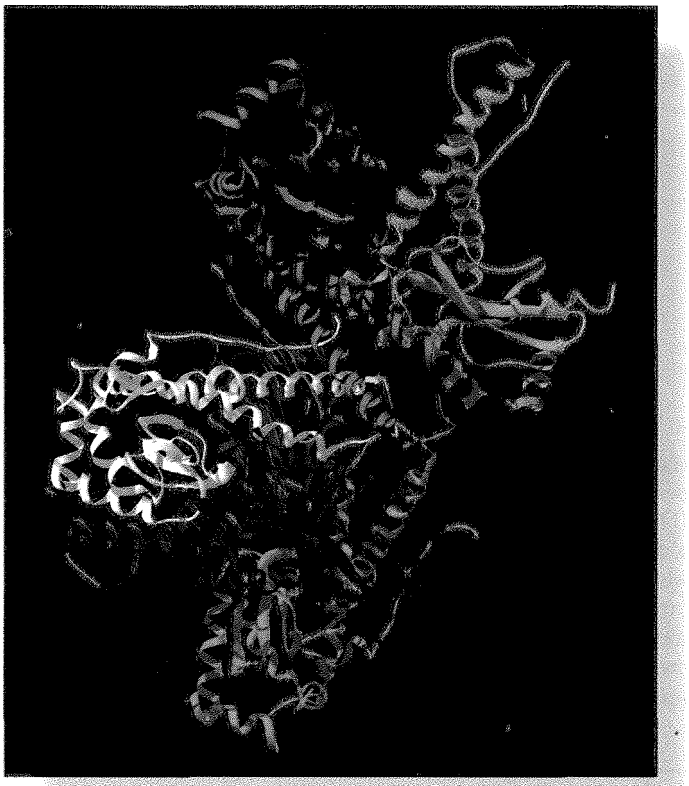


Fig. 6-1. **Algunos casos de esclerosis lateral amiotrófica son heredados y provienen de mutaciones en el gen que codifica la enzima superóxido dismutasa 1.** Modelo molecular de esta enzima.

La ELA es solo una de las muchas enfermedades humanas que actualmente son el centro de una investigación genética intensiva. En este capítulo se analizarán las características genéticas y algunas de las técnicas utilizadas para estudiar la herencia humana. Algunas de esas características se mencionaron en las descripciones de los principios generales de la herencia (caps. 3 a 5), por lo que el lector ya sabe que siguen las mismas reglas de la herencia que las características de otros organismos. Entonces, ¿por qué tratamos la herencia humana en un capítulo separado? La respuesta es que su estudio requiere técnicas especiales, sobre todo porque la biología y la cultura humanas imponen ciertas restricciones a los genetistas. En este capítulo consideraremos estas restricciones y examinaremos tres técnicas importantes que usan los genetistas para superar esos escollos: análisis del linaje (pedigrí), estudios de gemelos y estudios de adopción. Hacia el final del capítulo veremos cómo puede usarse la información obtenida para el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

A medida que avanza en el capítulo, tenga en cuenta que muchas características importantes se ven influidas por los genes y el ambiente, y que siempre es difícil separar estos factores en las personas. Los estudios en gemelos y en personas adoptadas están diseñados para distinguir los efectos de los genes de los del ambiente, pero se basan en presupuestos que, en el caso de algunas características humanas como las conductuales, pueden ser difíciles de cumplir. Por tanto, siempre es prudente interpretar con precaución los resultados de estos estudios.

www.whfreeman.com/pierce Información sobre la esclerosis lateral amiotrófica y más datos sobre Lou Gehrig, su destacada carrera en el béisbol y su lucha contra esta enfermedad.

## Estudio de las características genéticas humanas

Los seres humanos son al mismo tiempo los mejores y los peores organismos para el estudio genético. Por un lado, sabemos más sobre anatomía, fisiología y bioquímica humanas que lo que sabemos sobre otros organismos; para muchas familias contamos con registros detallados que datan de varias generaciones; y las consecuencias médicas del conocimiento genético en el hombre proveen un tremendo incentivo para los estudios genéticos. Por otra parte, el estudio de las características genéticas humanas presenta algunos obstáculos importantes.

En primer lugar, los apareamientos controlados son imposibles. En el caso de otros organismos los genetistas realizan cruzamientos específicos para evaluar sus hipótesis sobre la herencia. Hemos visto, por ejemplo, hasta qué punto los cruzamientos de prueba constituyen una forma conveniente de determinar si un individuo con un rasgo dominante es homocigótico o heterocigótico. Lamentablemente (al menos para los genetistas) el apareamiento entre seres humanos es determinado más a menudo por el romance, las expectativas familiares y, a

veces, por sucesos accidentales, más que por las necesidades de los genetistas.

Otro obstáculo es que los seres humanos tienen un tiempo de generación prolongado. La edad reproductiva del hombre no se alcanza normalmente hasta los 10 a 14 años, y la mayoría de las personas no generan descendencia hasta que tienen 18 años o más; por tanto, el tiempo de generación es de alrededor de 20 años. Esto implica que, aun si los genetistas pudieran controlar los cruzamientos humanos, tendrían que esperar en promedio unos 40 años para observar la generación $F_2$. En cambio, el tiempo de generación de *Drosophila* es de 2 semanas y el de las bacterias es de apenas 20 minutos.

Por último, el tamaño de la familia humana generalmente es reducido. La observación de las proporciones genéticas más simples que hemos aprendido en el capítulo 3 requeriría un número sustancial de descendientes en cada familia. Cuando los padres generan solo dos hijos es imposible detectar una proporción de 3:1. Aun una familia muy grande con 10 a 15 hijos no permitiría reconocer la proporción dihíbrida de 9:3:3:1.

Aunque estas restricciones especiales tornan más complejos los estudios genéticos humanos, la comprensión de la herencia humana es importantísima. Por ello, los genetistas se han visto forzados a desarrollar técnicas especialmente adecuadas a la biología y la cultura del hombre.

### CONCEPTOS CLAVE

Aunque los principios de la herencia son los mismos en el hombre y en otros organismos, el estudio de la herencia humana se ve limitado por la imposibilidad de controlar los cruzamientos genéticos, el tiempo de generación prolongado y el número reducido de descendientes.

## Análisis de pedigríes

Una técnica importante que usan los genetistas para estudiar la herencia humana es el pedigrí. Un **pedigrí** es una representación gráfica de la historia de una familia, esencialmente un árbol familiar que señala la herencia de una o varias características. Los símbolos utilizados habitualmente en los pedigríes se resumen en la **figura 6-2**. El pedigrí mostrado en la **figura 6-3a** ilustra el caso de una familia con síndrome de Waardenburg, un tipo autosómico recesivo de sordera que puede estar acompañado por piel blanca, flequillo canoso y problemas visuales (**fig. 6-3b**). Los varones se representan en el pedigrí con un cuadrado y las mujeres con un círculo. Una línea horizontal entre los símbolos de un hombre y una mujer significa apareamiento; los niños se conectan con sus progenitores mediante líneas verticales que se extienden debajo de los padres. Las personas que exhiben el rasgo de interés se representan con círculos y cuadrados llenos; en el pedigrí de la figura 6-3a los símbolos llenos representan a los miembros de la familia afectados de síndrome de Waardenburg. Las personas no afectadas se representan con círculos o cuadrados vacíos.

Inspeccionemos en forma detenida la figura 6-3 y consideremos algunas características adicionales del pedigrí. Cada genera-

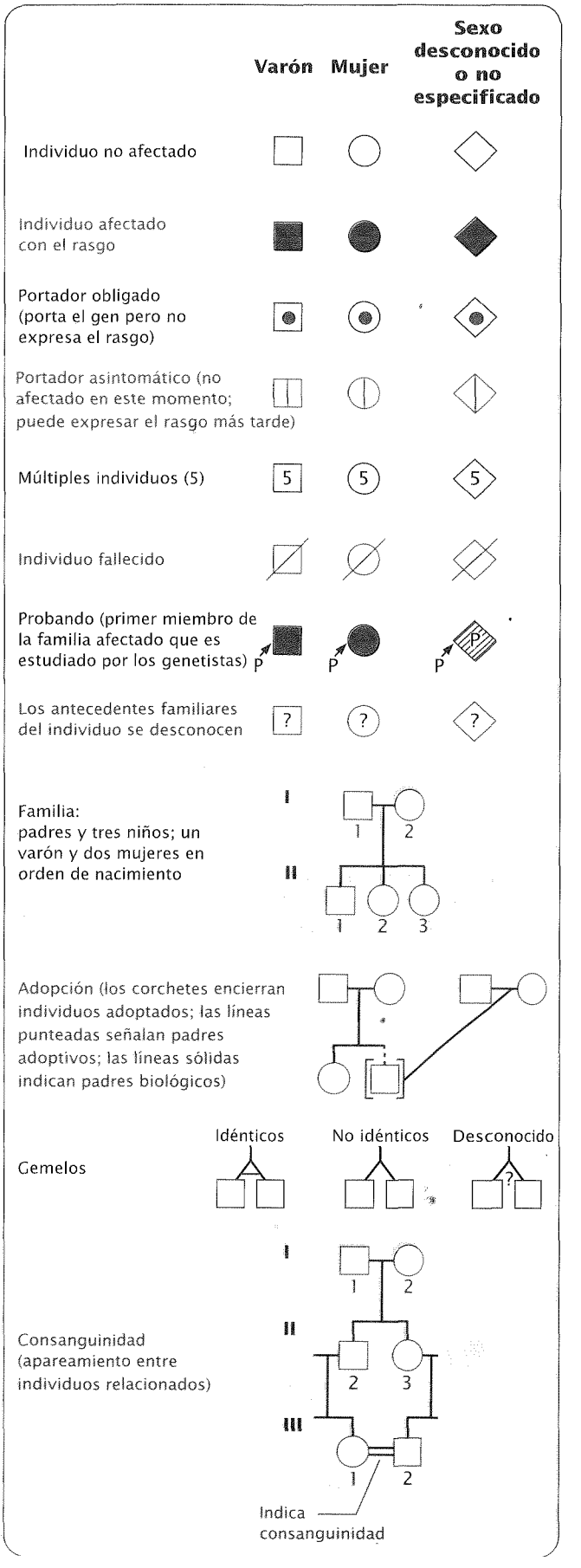



Fig. 6-2. **Símbolos estándares utilizados en los pedigríes.**

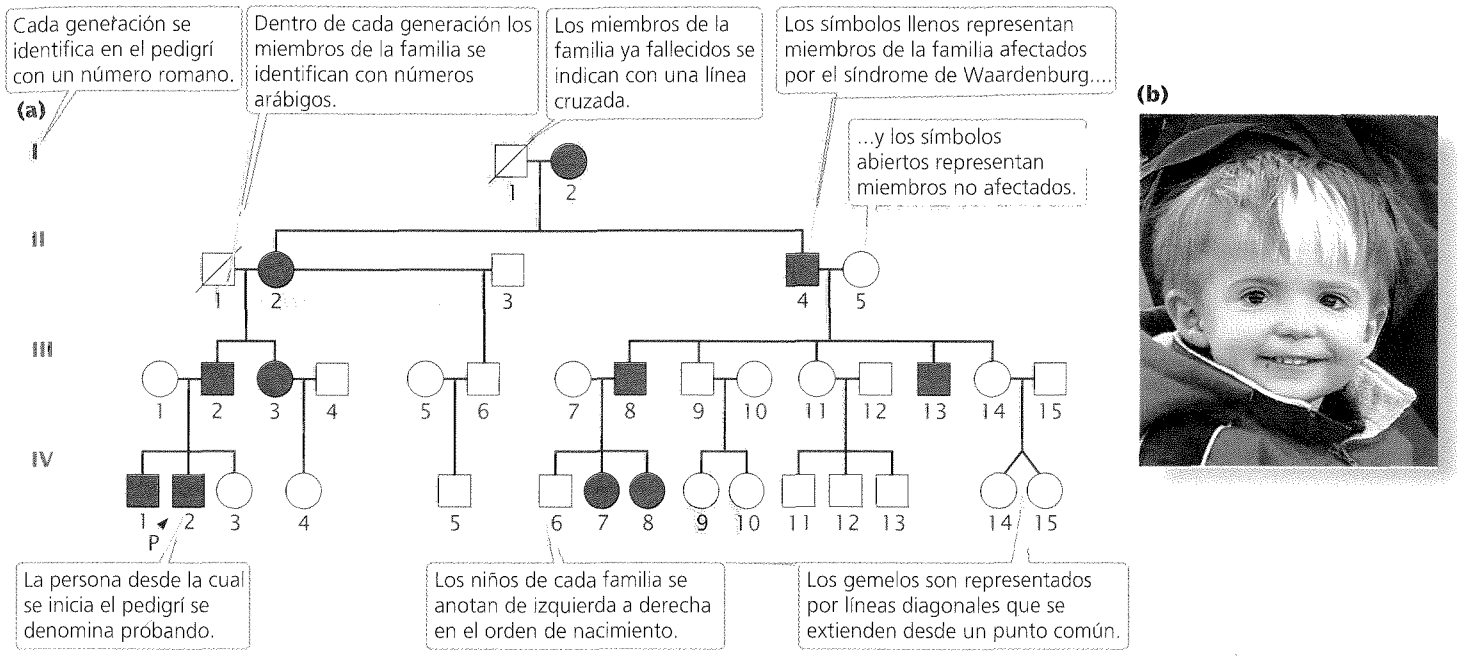



Fig. 6-3. **El síndrome de Waardenburg se (a) hereda como rasgo autosómico dominante y (b) se caracteriza por sordera, piel blanca, problemas visuales y flequillo canoso.** (Fotografía cortesía de Guy Rowland.)

ción se identifica con un número romano; dentro de cada generación los miembros de la familia se identifican con números arábigos y los niños se listan en el orden de nacimiento de izquierda a derecha. El individuo II-4, un hombre con síndrome de Waardenburg, se apareó con II-5, una mujer no afectada del síndrome y tuvieron cinco niños. El mayor de todos es III-8, un varón con síndrome de Waardenburg y el más joven es III-14, una mujer no afectada. Los miembros de la familia ya fallecidos se simbolizan con una línea cruzada a lo largo del círculo o del cuadrado, como es el caso de I-1 y II-1 en la figura 6-3a. Los gemelos se representan con líneas diagonales que se extienden a partir de un punto común (IV-14 y IV-15; gemelos no idénticos); si los gemelos son idénticos, una línea horizontal conecta las dos líneas diagonales (véase fig. 6-2).

Cuando se observa una característica o enfermedad particular en una persona, el genetista estudia la familia de esa persona y arma un pedigrí. La persona a partir de la cual se inicia el pedigrí se denomina **probando (caso índice)** y suele señalarse con una flecha (IV-2 en fig. 6-3a).

El limitado número de descendientes de la mayoría de las familias humanas conduce a que sea imposible determinar proporciones mendelianas claras en un único pedigrí. El análisis de pedigrí requiere cierto grado de investigación genética, basada en el reconocimiento de patrones asociados con distintas formas de herencia. Por ejemplo, los rasgos autosómicos dominantes deben aparecer con igual frecuencia en sujeto de uno y al otro sexo y no deben saltear generaciones, siempre que el rasgo tenga penetrancia completa (véase p. 104 en cap. 5) y no esté influido por el sexo (véase p. 115 en cap. 5).

Ciertos patrones pueden excluir la posibilidad de un modo particular de herencia. Por ejemplo, un hijo hereda su cromosoma X de su madre. Si observamos que un rasgo pasa de padre a hijo podemos excluir la posibilidad de herencia ligada al X. En las secciones siguientes se acepta que los rasgos que se tratan son raros y totalmente penetrantes.

## Rasgos autosómicos recesivos

Los rasgos autosómicos recesivos aparecen normalmente con igual frecuencia en ambos sexos (a menos que la penetrancia difiera en hombres y mujeres) y solo se expresan cuando la persona hereda dos alelos para el rasgo, uno de cada padre. Si el rasgo es infrecuente, la mayoría de los progenitores que porten el alelo serán heterocigóticos y no estarán afectados; en consecuencia, el rasgo parece saltear generaciones (**fig. 6-4**). Con frecuencia un alelo recesivo puede ser pasado por diversas generaciones sin que el rasgo aparezca en el pedigrí. Siempre que ambos padres sean

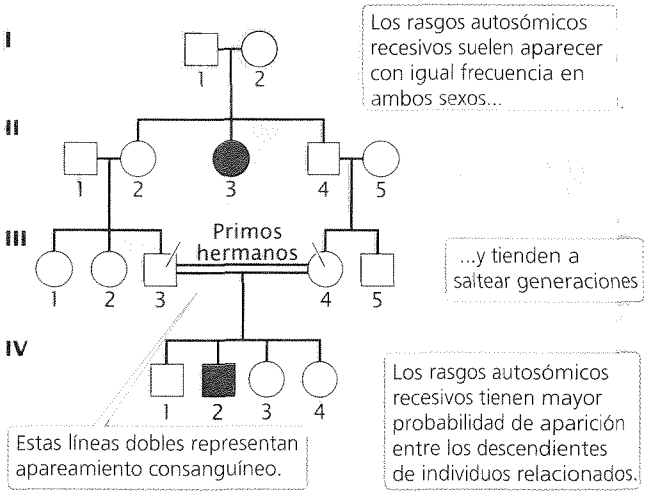



Fig. 6-4. **Los rasgos autosómicos recesivos aparecen normalmente con igual frecuencia en ambos sexos y parecen saltear generaciones.**

heterocigóticos se espera que un cuarto de la descendencia exprese el rasgo, pero esta proporción no será obvia a menos que la familia sea grande. En la rara situación en que ambos padres estén afectados por un rasgo autosómico recesivo toda su descendencia se verá afectada.

Cuando un rasgo recesivo es raro, las personas que no pertenecen a la familia suelen ser homocigóticas para el alelo normal. Por tanto, cuando una persona afectada tiene hijos con alguien fuera de la familia ($aa \times AA$) es habitual que ninguno de los niños exhiba el rasgo, aunque todos serán portadores (es decir, heterocigóticos). Es más probable que aparezca un rasgo recesivo en un pedigrí cuando se aparean dos personas de una misma familia, ya que hay mayor probabilidad de que ambos progenitores porten el mismo alelo recesivo. El matrimonio entre personas estrechamente relacionadas se denomina **consanguinidad**. En el pedigrí de la figura 6-4 los individuos III-3 y III-4 son primos hermanos y ambos son heterocigóticos para el alelo recesivo; cabe esperar como resultado de su apareamiento que 25% de sus hijos tengan el rasgo recesivo.

### CONCEPTOS CLAVE

Los rasgos autosómicos recesivos aparecen con igual frecuencia en hombres y mujeres. Por lo general los niños afectados son hijos de padres no afectados y el rasgo tiende a saltear generaciones. Los rasgos recesivos aparecen con mayor frecuencia en la descendencia de las parejas consanguíneas.

Algunas enfermedades metabólicas humanas se heredan como rasgos autosómicos recesivos. Una de ellas es la enfermedad de Tay-Sachs. Los niños con esta enfermedad parecen sanos al nacer pero se tornan apáticos y débiles alrededor de los 6 meses de vida. Sus aptitudes físicas y neurológicas empeoran gradualmente y conducen a la ceguera, la sordera y por último a la muerte entre los 2 y los 3 años de edad. La enfermedad es producida por una acumulación en el cerebro de un lípido denominado ganglióside $G_{M2}$. Este ganglióside, que es un componente normal de las células cerebrales, suele ser degradado por una enzima denominada hexosaminidasa A, que está ausente en los niños afectados por la enfermedad de Tay-Sachs. El exceso de $G_{M2}$ se acumula en el cerebro y causa edema y, en última instancia, síntomas neurológicos. Los heterocigotos tienen una sola copia normal del alelo de la hexosaminidasa A y producen sólo la mitad de la cantidad normal de esta enzima. No obstante, esa cantidad es suficiente para garantizar la degradación del ganglióside $G_{M2}$, por lo que los heterocigotos son casi siempre sanos.

## Rasgos autosómicos dominantes

Los rasgos autosómicos dominantes aparecen con igual frecuencia en ambos sexos, e individuos de uno y otro sexo son capaces de transmitirlos a la descendencia. Cada persona con un rasgo dominante debe heredar el alelo de al menos uno de sus padres; por tanto, estos rasgos no saltean generaciones (**fig. 6-5**). Se producen excepciones a esta regla cuando las personas adquieren el rasgo como resultado de una nueva mutación o cuando el rasgo tiene penetrancia reducida.

Si un alelo autosómico dominante es raro, la mayoría de las personas que exhiben el rasgo son heterocigotas. Cuando uno de los padres está afectado y es heterocigótico, y el otro padre no está afectado, aproximadamente la mitad de la descendencia se ve afectada. Si ambos padres tienen el rasgo y son heterocigóticos, aproximadamente $^3/_4$ de los niños serán afectados. Si el rasgo tiene penetrancia completa, las personas no afectadas no transmiten el rasgo a su descendencia. En la figura 6-5 vemos que ninguno de los descendientes de II-4 (que no se encuentra afectado) tiene el rasgo.

### CONCEPTOS CLAVE

Los rasgos autosómicos dominantes aparecen en ambos sexos con igual frecuencia. Las personas afectadas tienen un progenitor afectado (a menos que ellos porten una mutación nueva) y el rasgo no saltea generaciones. Las personas no afectadas no transmiten el rasgo.

Un rasgo que suele considerarse autosómico dominante es la hipercolesterolemia familiar, una enfermedad hereditaria en la

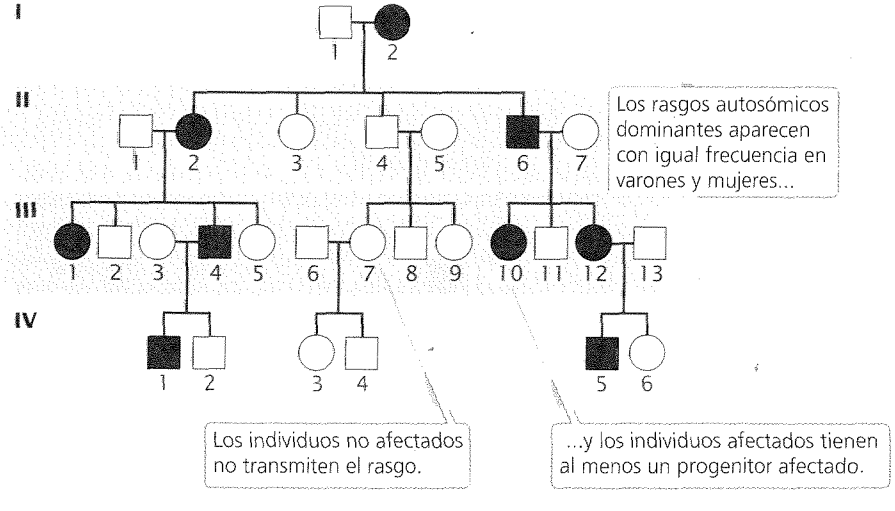



Fig. 6-5. **Los rasgos autosómicos dominantes aparecen normalmente con igual frecuencia en ambos sexos y no saltean generaciones.**

que el colesterol circulante se encuentra muy elevado a causa de un defecto en el transporte de colesterol. El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y se utiliza en la síntesis de sales biliares y de varias hormonas. La mayor parte de nuestro colesterol proviene de los alimentos, sobre todo de aquellos con alto contenido de grasas saturadas. Dado que el colesterol es un lípido (un compuesto no polar o no cargado) no es fácilmente soluble en sangre (una solución polar o cargada). Por tanto, el colesterol debe ser transportado a través del organismo en partículas solubles pequeñas denominadas lipoproteínas (**fig. 6-6**); una lipoproteína consiste en un núcleo lipídico rodeado de una cubierta de fosfolípidos y proteínas cargadas que se disuelven fácilmente en sangre. Una de las principales lipoproteínas que intervienen en el transporte de colesterol es la lipoproteína de baja densidad (LDL). Cuando una molécula de LDL alcanza una célula se une a un receptor de LDL que transporta la lipoproteína a través de la membrana celular hacia el citoplasma, donde es degradada y el colesterol liberado es utilizado por la célula.

La hipercolesterolemia familiar se debe a un defecto del gen (localizado en el cromosoma humano 19) que codifica para el receptor de LDL. La enfermedad suele considerarse autosómica dominante porque los heterocigotos tienen deficiencia en receptores de LDL. En estas personas se produce una eliminación escasa de colesterol sanguíneo, lo que conduce a una colesterolemia elevada y a mayor riesgo de enfermedad coronaria. Las personas heterocigotas para la hipercolesterolemia familiar tienen niveles sanguíneos de LDL que son el doble de lo normal y suelen sufrir infartos del miocardio alrededor de los 35 años. Cerca de 1 persona cada 500 es heterocigota para la hipercolesterolemia familiar y está predispuesta a la enfermedad coronaria temprana.

Muy rara vez una persona hereda dos alelos defectuosos para el receptor de LDL. Esta persona *no* produce receptores LDL funcionales, su colesterolemia es más de seis veces lo normal y puede sufrir infartos del miocardio a partir de los 2 años y casi inevitablemente alrededor de los 20 años de edad. Dado que los homocigotos tienen afección más grave que los heterocigotos se dice que la hipercolesterolemia familiar es incompletamente dominante. Sin embargo, los homocigotos son raros (con una frecuencia aproximada de 1 por cada millón de personas) y la forma heterocigótica habitual de la enfermedad aparece como un rasgo dominante simple en la mayoría de los pedigríes.

## Rasgos recesivos ligados al X

Los rasgos recesivos ligados al X tienen un patrón distintivo de herencia (**fig. 6-7**). En primer lugar, estos rasgos aparecen más a menudo en los varones, ya que éstos necesitan heredar una sola copia del alelo para exhibir el rasgo, mientras que las mujeres deben heredar dos copias del alelo, uno de cada padre, para verse afectadas. En segundo lugar, dado que un macho hereda su cromosoma X de su madre los varones afectados suelen ser hijos de madres no afectadas que portan un alelo para el rasgo. Debido a que el rasgo es transferido de una madre no afectada a un varón afectado y éste lo transfiere a una mujer no afectada el rasgo tiende a saltear generaciones (fig. 6-7). Cuando una mujer es heterocigótica, cerca de la mitad de sus hijos se verán afectados y la mitad de sus hijas serán portadoras sanas. Por ejemplo, sabemos que las mujeres I-2, II-2 y III-7 de la figura 6-7 son todas portadoras porque transmiten el rasgo a cerca de la mitad de sus hijos.

Una tercera característica importante de los rasgos recesivos ligados al X es que no se transmiten de padres a hijos, ya que el hijo hereda del padre el cromosoma Y, no el cromosoma X. En la figura 6-7 no se observan casos de un padre y su hijo que estén ambos afectados. Todas las hijas de un padre afectado, en cambio, serán portadoras (si su madre es homocigótica para el alelo normal). Cuando una mujer exhibe un rasgo ligado al X, debe ser homocigótica para el rasgo y todos sus hijos varones también exhibirán el rasgo.

### CONCEPTOS CLAVE

Los raros rasgos recesivos ligados al X aparecen con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres y no se transmiten de los padres a los hijos varones. Los varones afectados suelen ser hijos de madres no afectadas que son portadores del gen para el rasgo; por tanto, los rasgos recesivos ligados al X tienden a saltear generaciones.

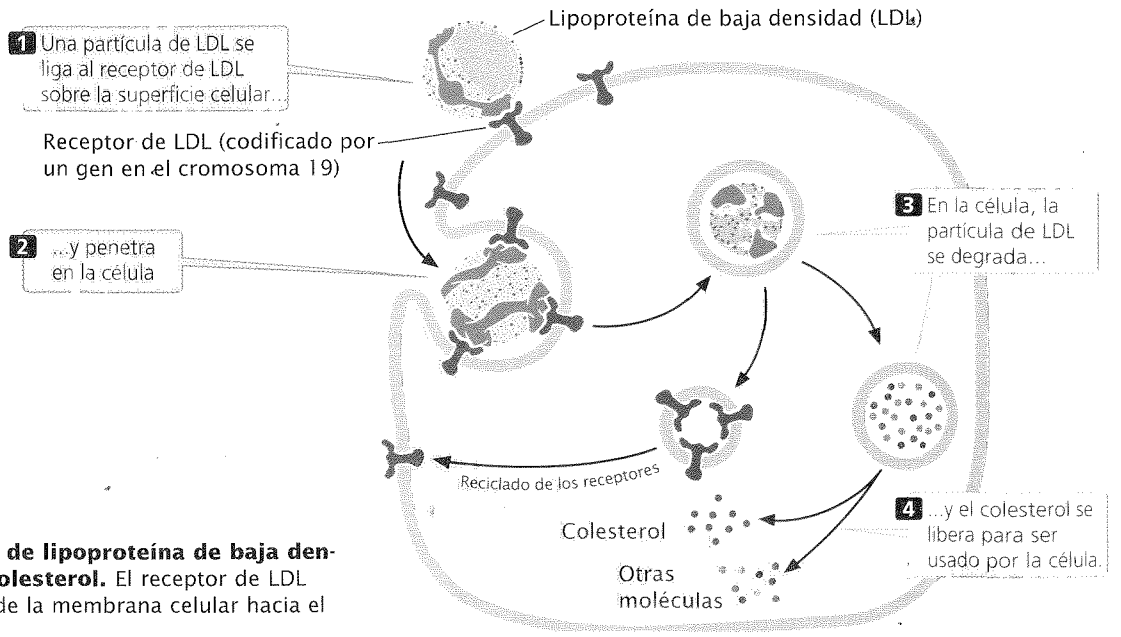



Fig. 6-6. **Las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL) transportan colesterol.** El receptor de LDL transporta a la LDL a través de la membrana celular hacia el citoplasma.

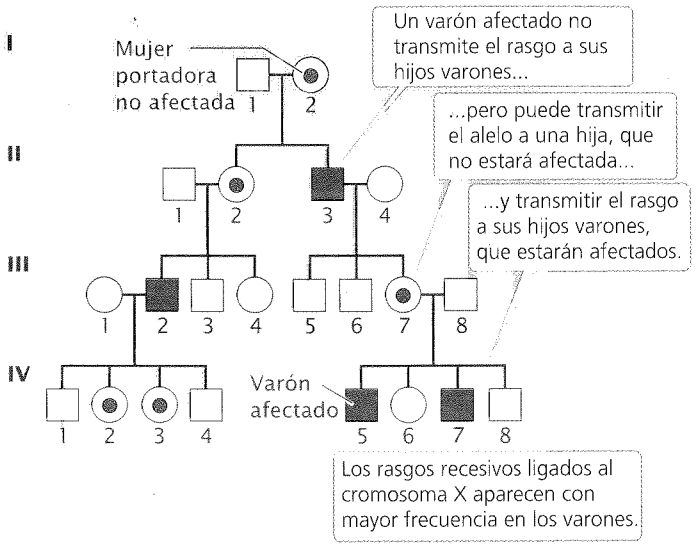



Fig. 6-7. **Los rasgos recesivos ligados al X aparecen con mayor frecuencia en los varones y no se transmiten de padres a hijos varones.**

Un ejemplo de rasgo recesivo ligado al X en el hombre es la hemofilia A, también llamada hemofilia clásica (**fig. 6-8**). Esta enfermedad se debe a la ausencia de una proteína requerida para la coagulación sanguínea. El complejo proceso de la coagulación sanguínea consiste en una cascada de reacciones que incluye más de 13 factores diferentes. Por esta razón, existen varios tipos de trastornos de la coagulación, cada uno de los cuales se debe a un defecto en un paso diferente de la cascada.

La hemofilia A se debe a la falta o a una forma anormal del factor VIII, una de las proteínas de la cascada de la coagulación. El gen que codifica el factor VIII se localiza en la punta del brazo largo del cromosoma X; por tanto, la hemofilia A es un trastorno recesivo ligado al X. Las personas con hemofilia A tienen sangrado excesivo; incluso cortes o hematomas pequeños pueden poner en peligro su vida. Se producen hemorragias espontáneas en articulaciones como codos, rodillas y tobillos, que provocan dolor, hinchazón y erosión del hueso. Por fortuna, actualmente puede controlarse el sangrado en las personas con hemofilia A mediante la administración de dosis concentradas del factor VIII.

## Rasgos dominantes ligados al X

Los rasgos dominantes ligados al X aparecen en hombres y mujeres, aunque suelen afectar con mayor frecuencia a estas

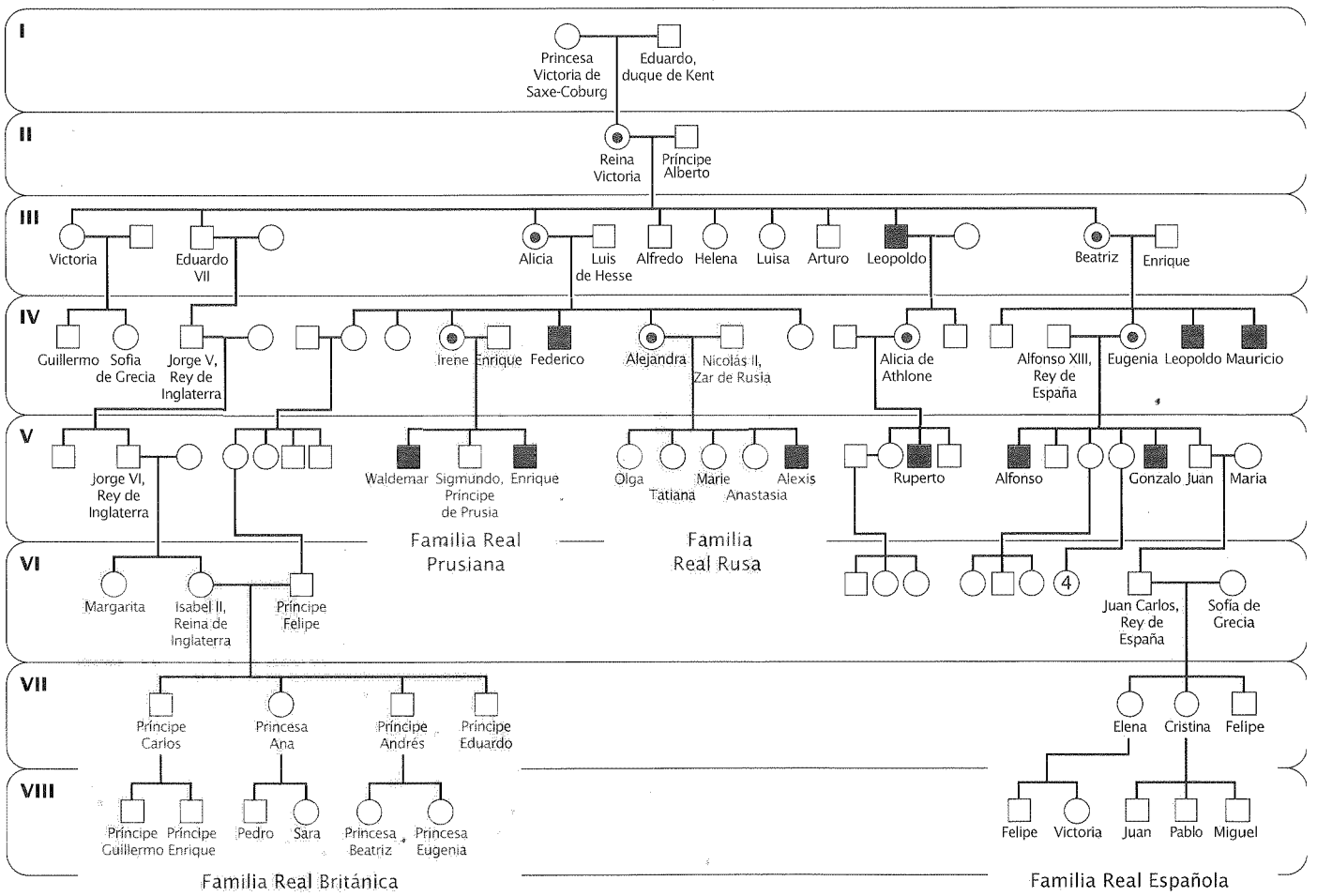



Fig. 6-8. **La hemofilia clásica se hereda como rasgo recesivo ligado al X.** Este pedigrí corresponde a la hemofilia en las familias reales de Europa.

últimas. Como en el caso de los rasgos recesivos ligados al X, un varón hereda un rasgo dominante ligado al X únicamente de su madre (el rasgo no pasa de padre a hijo varón). Por su parte, las mujeres heredan un cromosoma X de cada progenitor, por lo que pueden recibir un rasgo ligado al X de cada padre. Cada niño con un rasgo dominante ligado al X debe tener un padre afectado (a menos que el niño tenga una nueva mutación o que el rasgo tenga penetrancia reducida). Los rasgos dominantes ligados al X no saltean generaciones (**fig. 6-9**); los hombres afectados transmiten el rasgo a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos, como puede verse en los hijos de I-1 en la figura 6-9. En cambio, las mujeres afectadas (si son heterocigóticas) transmiten el rasgo a la mitad de sus hijos y la mitad de sus hijas, como puede verse en los descendientes de II-5 en el pedigrí.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los rasgos dominantes ligados al X afectan a hombres y mujeres. Los hombres afectados deben tener madres afectadas (a menos que éstos tengan una nueva mutación) y transmiten el rasgo a todas sus hijas.

Un ejemplo en el hombre de rasgo dominante ligado al X es la hipofosfatemia o raquitismo familiar resistente a la vitamina D. Las personas con este rasgo tienen características que se parecen superficialmente a las que produce el raquitismo: deformidades óseas, rigidez en la columna vertebral y las articulaciones, piernas arqueadas y deficiencias leves en el crecimiento. Sin embargo, este trastorno es resistente al tratamiento con vitamina D, el que normalmente cura el raquitismo. La hipofosfatemia ligada al X es producida por un defecto en el transporte de fosfato, sobre todo en las células renales. Las personas afectadas excretan gran cantidad de fosfato por orina, lo que se traduce en bajos niveles sanguíneos de fosfato y un depósito reducido de minerales en el hueso. Como suele ocurrir con otros rasgos dominantes ligados al X, los varones con hipofosfatemia tienen afección más grave que las mujeres.

## Rasgos ligados al Y

Los rasgos ligados al Y exhiben un patrón específico y fácilmente reconocible de herencia. Solo se ven afectados los varones y el rasgo es transmitido de padres a hijos varones. Si un hombre tiene el rasgo, toda su descendencia masculina deberá verse también afectada, como es el caso de I-1, II-4, II-6, III-6 y III-10 en el pedigrí de la **figura 6-10**. Los rasgos ligados al Y no saltean generaciones.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los rasgos ligados al Y aparecen solo en varones y pasan de un padre a todos sus hijos varones.

Las principales características de los rasgos autosómicos recesivos, autosómicos dominantes, recesivos ligados al X, dominantes ligados al X y rasgos ligados al Y se resumen en el cuadro 6-1.

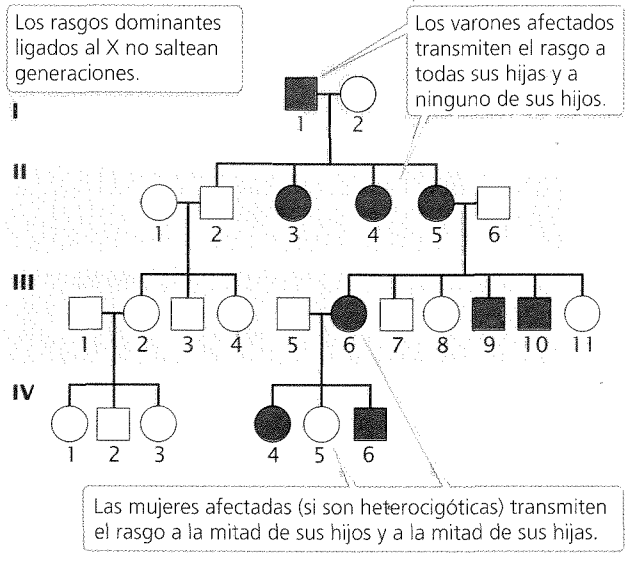



Fig. 6-9. **Los rasgos dominantes ligados al X afectan a varones y mujeres.** Un varón afectado debe tener una madre afectada.

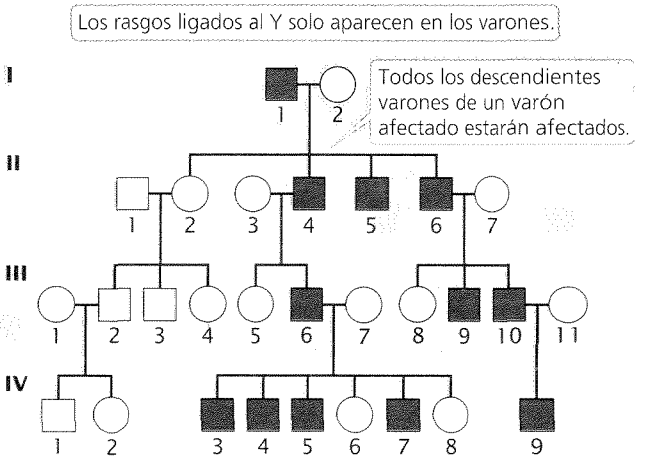



Fig. 6-10. **Los rasgos ligados al Y aparecen solo en los varones y se transmiten del padre a todos sus hijos varones.**

## Cuadro 6-1 Características del pedigrí de los rasgos autosómicos recesivos, autosómicos dominantes, recesivos ligados al X, dominantes ligados al X y ligados al Y

*Rasgo autosómico recesivo*

1. Aparece en ambos sexos con igual frecuencia
2. Tiende a saltear generaciones
3. Los descendientes afectados suelen tener padres no afectados
4. Cuando ambos padres son heterocigóticos, cerca de 25% de sus hijos estarán afectados
5. Aparece más a menudo en los hijos de matrimonios consanguíneos

*Rasgo autosómico dominante*

1. Aparece en ambos sexos con igual frecuencia
2. Ambos sexos transmiten el rasgo a sus descendientes
3. No saltea generaciones
4. Los hijos afectados deben tener un progenitor afectado, a menos que posean una mutación nueva
5. Cuando uno de los padres está afectado (heterocigoto) y el otro no, cerca de la mitad de los hijos estarán afectados
6. Los padres no afectados no transmiten el rasgo

*Rasgo recesivo ligado al X*

1. Afecta con mayor frecuencia a los hombres
2. Los varones afectados suelen ser hijos de madres no afectadas, por lo que el rasgo saltea generaciones
3. Cerca de la mitad de los hijos varones de una madre portadora (heterocigótica) estarán afectados
4. Nunca se transmite del padre al hijo varón
5. Todas las hijas de padres afectados son portadoras

*Rasgo dominante ligado al X*

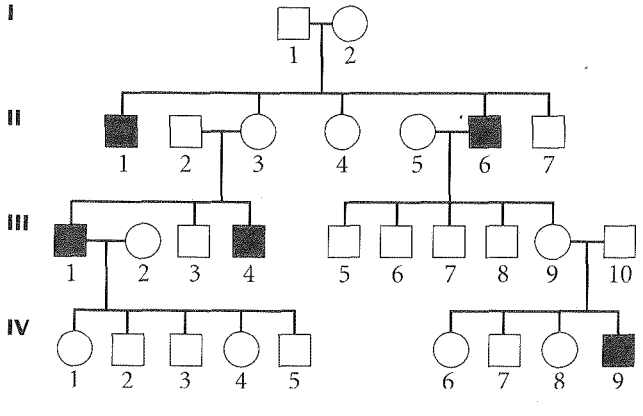
1. Están afectados ambos sexos, pero es más frecuente en las mujeres
2. El rasgo no saltea generaciones Los varones afectados deben tener una madre afectada; las mujeres afectadas deben tener una madre afectada o un padre afectado
3. Los padres afectados pasan el rasgo a todas sus hijas
4. Las madres afectadas (si son heterocigóticas) pasarán el rasgo a la mitad de sus hijos y a la mitad de sus hijas

*Rasgo ligado al Y*

1. Solo están afectados los varones
2. Se transmite del padre a todos los hijos varones
3. No saltea generaciones

## Problemas

El siguiente pedigrí representa la herencia de un trastorno raro en una gran familia. ¿Cuál es el modo más probable de herencia de esta enfermedad? (Suponga que el rasgo es completamente penetrante.)




### • Solución

Para responder esta pregunta debemos considerar cada modo de herencia y determinar cuál podemos eliminar. Dado que el rasgo solo aparece en los varones, es improbable que la herencia corresponda a los modos autosómico dominante y autosómico recesivo, ya que éstos ocurren por igual en hombres y mujeres. Además, puede eliminarse la dominancia autosómica porque algunas de las personas afectadas no tienen un progenitor afectado.

El rasgo se observa sólo en los varones de este pedigrí, lo que podría sugerir una herencia ligada al Y. Sin embargo, si ese fuera el caso, los hombres afectados transmitirían el rasgo a todos sus hijos varones, lo que no ocurre en este ejemplo; II-6 es un hombre afectado que tiene cuatro descendientes varones no afectados. Podemos eliminar la herencia ligada al Y.

La dominancia ligada al X puede eliminarse porque los hombres afectados deben transmitir un rasgo dominante ligado al X a todas sus descendientes femeninas y II-6 tiene una hija no afectada (III-9).

Los rasgos recesivos ligados al X suelen aparecer más a menudo en los varones, y los hombres afectados suelen ser hijos de madres portadoras sanas; el pedigrí exhibe este patrón de herencia. Con un rasgo ligado al X deben estar afectados cerca de la mitad de los hijos varones de una portadora heterocigótica. II-3 y III-9 son posibles portadoras y casi la mitad de sus hijos varones (tres de cinco) se encuentran afectados. Otra característica importante de un rasgo recesivo ligado al X es que no se transmite de padre a hijo varón. No se observa ningún caso de este tipo de transmisión en este pedigrí.

Por tanto, el modo más probable de herencia es la forma recesiva ligada al X.

## Estudios de gemelos

Otro método que usan los genetistas para analizar la genética de las características humanas es el estudio de gemelos. Existen dos tipos de gemelos: los **gemelos dicigóticos** (no idénticos) se generan cuando dos óvulos separados son fertilizados por dos espermatozoides diferentes, lo que produce cigotos genéticamente distintos; los **gemelos monocigóticos** (idénticos) surgen cuando un único óvulo, fertilizado por un único espermatozoide, se divide en dos embriones separados en una etapa temprana del desarrollo.

Debido a que los gemelos monocigóticos surgen de un mismo óvulo y un único espermatozoide (un cigoto único, "mono") son genéticamente idénticos, excepto por algunas mutaciones somáticas raras, y comparten el 100% de sus genes **(fig. 6-11a)**. Por su parte, los gemelos dicigóticos **(fig. 6-11b)** tienen en promedio solo el 50% de sus genes en común (el mismo porcentaje que cualquier par de hermanos). Al igual que otros hermanos los gemelos dicigóticos pueden ser del mismo sexo o de sexos diferentes. La única diferencia entre los gemelos dicigóticos y otros hermanos es que los primeros tienen la misma edad y compartieron un mismo ambiente uterino.

**(a)**

**(b)**

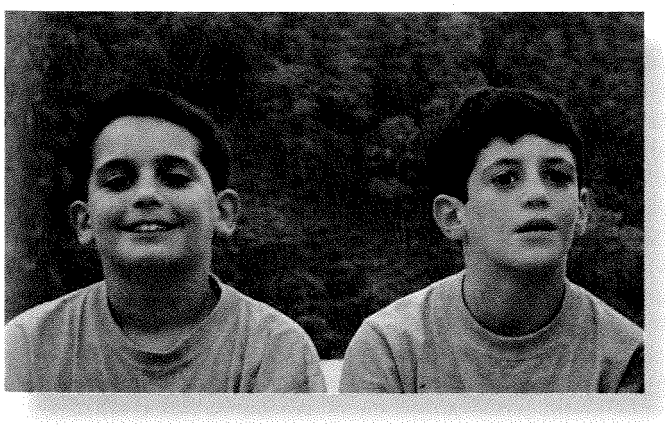


Fig. 6-11. **Los gemelos monocigóticos (a) son idénticos; los gemelos dicigóticos (b) no son idénticos.** (Parte a: Joe Carini/Index Stock Imagery/PictureQuest; Parte b: cortesía de Randi Rossignol.)

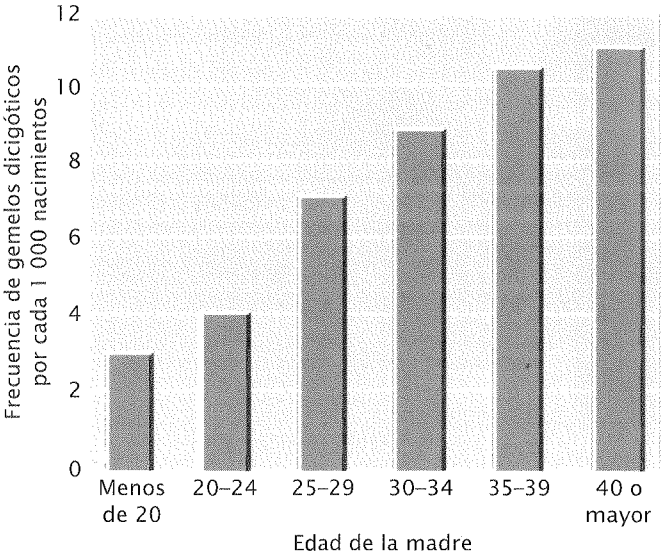



Fig. 6-12. **Las mujeres más añosas tienden a tener más gemelos dicigóticos que las mujeres más jóvenes.** Relación entre la tasa de concepción de gemelos dicigóticos y la edad materna. (Datos tomados de J. Yerushalmy y S. E. Sheeras, *Human Biology* 12[1940]:95-113.)

La frecuencia de nacimientos de gemelos dicigóticos varía entre las poblaciones. Entre los norteamericanos blancos nacen cerca de siete pares de gemelos dicigóticos por cada 1 000 nacimientos, pero entre los japoneses la tasa es de tan solo tres pares por cada 1 000 nacimientos; entre los nigerianos se registran 40 pares de gemelos dicigóticos por cada 1 000 nacimientos. La tasa de nacimientos de gemelos dicigóticos también varía con la edad materna **(fig. 6-12)** y la tendencia a estos nacimientos es más frecuente en algunas familias. En cambio, la tasa de gemelos monocigóticos es relativamente constante. La frecuencia de gemelos monocigóticos es cercana a 4 pares por cada 1 000 nacimientos y existe poca tendencia a que estos nacimientos se concentren en determinadas familias.

### CONCEPTOS CLAVE

Los gemelos dicigóticos surgen de dos óvulos fertilizados por dos espermatozoides separados, y comparten, en promedio, el 50% de sus genes. Los gemelos monocigóticos se desarrollan a partir de un único óvulo fertilizado por un único espermatozoide, el que se divide en dos embriones; tienen el 100% de sus genes en común.

## Concordancia

Las comparaciones entre gemelos dicigóticos y monocigóticos son útiles para estimar la importancia de los factores genéticos y ambientales en la aparición de diferencias en una determinada característica. Para ello suele calcularse la concordancia respecto de un rasgo. Si ambos miembros de un par de gemelos poseen el rasgo, se dice que son *concordantes*; si solo uno de los miembros tiene el rasgo, se dice que son *discordantes*. La **concordancia** es el porcentaje de pares de gemelos que son concordantes en un

**Cuadro 6-2** Concordancia de los gemelos monocigóticos y dicigóticos para diversos rasgos

| Rasgo | Concordancia en monocigóticos (%) | Concordancia en dicigóticos (%) |
|---|---|---|
| 1) Infarto de miocardio (varones) | 39 | 26 |
| 2) Infarto de miocardio (mujeres) | 44 | 14 |
| 3) Asma bronquial | 47 | 24 |
| 4) Cáncer (todas las localizaciones) | 12 | 15 |
| 5) Epilepsia | 59 | 19 |
| 6) Artritis reumatoide | 32 | 6 |
| 7) Esclerosis múltiple | 28 | 5 |

Referencias: (1 y 2) B Havald y M Hauge, Publicación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos 1103 (1963) pp 61-67 (3, 4 y 5) B. Havald y M Hauge, *Genetics and the Epidemiology of Chronic Diseases* (Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, 1965 (6) J. S. Lawrence, *Annals of Rheumatic Diseases* 26(1970):357-379 (7) G C. Eber y col. *American Journal of Human Genetics* 36(1984):495.

rasgo. Dado que los gemelos idénticos tienen el 100% de sus genes en común y que los dicigóticos solo comparten en promedio un 50% los rasgos influidos desde el punto de vista genético deben exhibir mayor concordancia en los gemelos monocigóticos. Por ejemplo, cuando un miembro de un par de gemelos monocigóticos tiene asma, en el 48% de los casos el otro gemelo también la tendrá, por lo que la concordancia es del 48%. En cambio, cuando un gemelo dicigótico tiene asma, el otro gemelo la padece solo en el 19% de los casos (19% de concordancia dicigótica). La mayor concordancia en los gemelos monocigóticos sugiere que los genes influyen sobre el asma, lo que se ve avalado por otros estudios familiares sobre esta enfermedad. En el cuadro 6-2 se muestran los valores de concordancia para varios rasgos y enfermedades humanas.

El distintivo de la influencia genética sobre una determinada característica es una mayor concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Sin embargo, una mayor concordancia en los gemelos monocigóticos *no* indica por sí misma una influencia genética. Los gemelos suelen compartir el mismo ambiente (son criados en el mismo hogar, tienen los mismos amigos, van a la misma escuela), por lo que una concordancia elevada puede deberse a genes en común *o* a un ambiente común. Si la alta concordancia obedece a factores ambientales, los gemelos dicigóticos, que también comparten el mismo ambiente, deben tener una concordancia tan elevada como los gemelos monocigóticos. Sin embargo, cuando los genes influyen sobre una característica, los gemelos monocigóticos deben exhibir una mayor concordancia que los dicigóticos, ya que los primeros tienen un mayor porcentaje de genes en común. Es importante destacar que cualquier discordancia entre los gemelos monocigóticos debe ser producto de factores ambientales, ya que ambos gemelos son genéticamente idénticos.

El uso de gemelos en la investigación genética se basa en la importante presunción de que cuando hay mayor concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, esto se debe a que los monocigóticos son genéticamente más similares y no a que han experimentado un ambiente más similar. Se supone que el grado de similitud ambiental entre los gemelos monocigóticos y los dicigóticos es el mismo. Esta presunción puede no ser siempre correcta, sobre todo en lo que respecta a ciertos comportamientos humanos. Dado que los gemelos idénticos se ven iguales pueden ser tratados de manera más similar por sus padres, maestros y pares en comparación con los gemelos no idénticos. Un ejemplo de este trato similar es la antigua tendencia de los padres de vestir de igual manera a los gemelos idénticos. Pese a esta posible complicación los estudios de gemelos han desempeñado un papel central en los estudios sobre genética humana.

## Estudios de gemelos y obesidad

Para ilustrar el uso de gemelos en la investigación genética consideremos un estudio genético sobre obesidad. La obesidad es un problema serio de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas en muchos países desarrollados. En los Estados Unidos el 30% de la población adulta es obesa y otro 35% tiene sobrepeso –el doble de los porcentajes de hace tan solo 20 años–. La obesidad incrementa el riesgo de varias enfermedades clínicas, entre ellas diabetes, litiasis vesicular, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, algunos tipos de cáncer y enfermedad cardíaca. Se estima que solo en los Estados Unidos fallecen 300 000 personas cada año por enfermedades relacionadas con la obesidad.

La obesidad es claramente familiar (suele aparecer en familias): cuando ambos progenitores son obesos, el 80% de sus hijos también lo serán; cuando ninguno de los padres es obeso, solo el 15% de los niños finalmente será obeso. La naturaleza familiar de la obesidad podría deberse a genes que influyen sobre el peso corporal; de manera alternativa, podría deberse por completo a factores ambientales ya que los miembros de una familia tienen por lo general dietas y hábitos de ejercicio similares.

Se han realizado algunos estudios genéticos en gemelos para tratar de desentrañar la contribución genética y ambiental a la obesidad. El mayor estudio de este tipo incluyó a más de 4 000

**Cuadro 6-3** Valores de concordancia para el peso corporal en gemelos monocigóticos (GM) y gemelos dicigóticos (GD) al ingresar en las fuerzas armadas y en un seguimiento posterior

| Porcentaje de sobrepeso* | Concordancia (%) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Al ingresar | | En el seguimiento en 1967 | |
| | GM | GD | GM | GD |
| 15 | 61 | 31 | 68 | 49 |
| 20 | 57 | 27 | 60 | 40 |
| 25 | 46 | 24 | 54 | 26 |
| 30 | 51 | 19 | 47 | 16 |
| 35 | 44 | 12 | 43 | 9 |
| 40 | 44 | 0 | 36 | 6 |

*El porcentaje de sobrepeso se determinó por comparación entre el peso real de cada hombre y el peso estándar recomendado para su talla
Fuente: A. J. Standard, T. T. Foch y Z. Hrubec A twin study of human obesity, *Journal of the American Medical Association* 256(1986):52.

pares de gemelos tomados del registro del National Academy of Sciences National Research Council. El registro es una base de datos de casi 16 000 pares de gemelos masculinos nacidos entre 1917 y 1927, que sirvieron en las fuerzas armadas norteamericanas durante la Segunda Guerra Mundial o la guerra de Corea. Albert Stunkard y col. obtuvieron datos de peso y talla de cada uno de los gemelos en el momento de su ingreso en las fuerzas armadas y recolectaron datos similares en 1967 cuando estos hombres tenían entre 40 y 50 años. Los investigadores determinaron luego el grado de sobrepeso de los gemelos en ambos puntos del estudio. Luego se calcularon los valores de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos para distintas categorías de peso (cuadro 6-3).

En cada categoría los gemelos monocigóticos tuvieron una concordancia mucho mayor que los dicigóticos, tanto al ingresar en las fuerzas armadas como 25 años más tarde. Los investigadores concluyeron que, entre los individuos evaluados el peso corporal parece ser muy influido por los factores genéticos. Mediante el empleo de métodos estadísticos que escapan al alcance de esta exposición los expertos determinaron que la genética explicaba el 77% de la variación de peso corporal en el momento del reclutamiento y el 84% en 1967. (Dado que características como el peso corporal cambian con la edad los efectos de los genes sobre estas características pueden variar con la edad.)

Este estudio muestra que los genes influyen en la variación en el peso corporal, aunque los genes no producen obesidad *por sí solos*. En sociedades menos desarrolladas la obesidad es rara y nadie puede desarrollar sobrepeso a menos que la ingesta calórica exceda el gasto de energía. No se hereda la obesidad, sino la predisposición a un peso corporal particular; los genetistas dicen

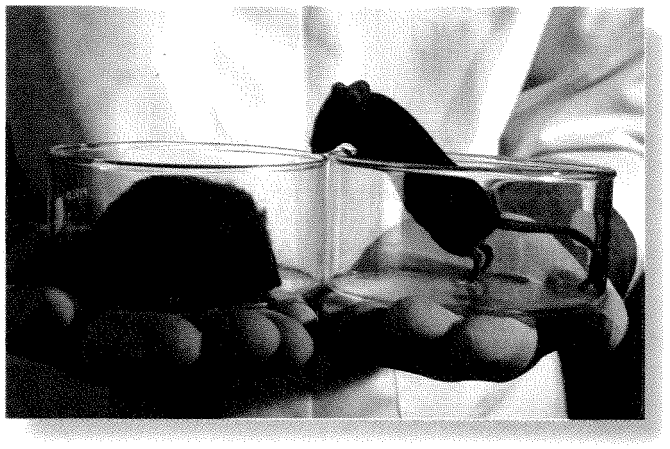


Fig. 6-13. **La obesidad en algunos ratones se debe a un defecto del gen que codifica la proteína leptina.** Un ratón obeso a la izquierda en comparación con un ratón de tamaño normal a la derecha. (Remi Banali/Liaison/Getty.)

que algunas personas corren mayor *riesgo* genético de obesidad que otras.

Todavía no se comprende por completo el modo en que los genes afectan el riesgo de obesidad. En 1994 científicos de la Rockefeller University aislaron un gen que produce una forma hereditaria de obesidad en los ratones **(fig. 6-13)**. Este gen codifica una proteína llamada leptina, nombre derivado del término griego que significa "delgado". La leptina es producida por el tejido adiposo y reduce el apetito por acción sobre el hipotálamo, una parte del encéfalo. Una disminución de la grasa corporal conduce a la reducción de la leptina, lo que estimula el apetito; un aumento de grasa corporal conduce a un aumento en los niveles de leptina, lo que reduce el apetito. Los ratones obesos poseen dos copias mutadas del gen de leptina y no producen leptina funcional; la administración de leptina a estos ratones promueve la reducción de peso.

El descubrimiento de la leptina creó la expectativa de que la obesidad en el hombre podría ser influida por defectos del mismo gen y que la administración de leptina podría ser un tratamiento eficaz contra la obesidad. Solo unos pocos casos raros de obesidad humana se han relacionado con defectos genéticos de la leptina pero lamentablemente en realidad la mayoría tienen niveles elevados de leptina y serían resistentes de alguna manera a sus efectos. Los resultados de estudios más recientes han revelado que el control genético y hormonal del peso corporal es muy complejo; se han identificado otros genes que también causan obesidad en el ratón y el hombre y aún se están esclareciendo las bases moleculares del control del peso.

## CONCEPTOS CLAVE

La mayor concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos indica que algunos factores genéticos determinan diferencias individuales en una característica. Una baja concordancia entre gemelos monocigóticos indica que los factores ambientales tienen una influencia significativa sobre la característica.

## Estudios de adopción

**CONCEPTOS CLAVE**

Las similitudes entre las personas adoptadas y sus padres adoptivos no relacionados genéticamente indican que la característica particular es afectada por factores ambientales; las similitudes entre personas adoptadas y sus padres biológicos sugieren que los factores genéticos influyen sobre la característica.

Una tercera técnica usada por los genetistas para analizar la herencia humana es el estudio de personas adoptadas. Esta estrategia es una de las más poderosas para distinguir los efectos de los genes y del ambiente sobre las características.

Por varias razones muchos niños son separados cada año de sus padres biológicos poco tiempo después del nacimiento y son adoptados por adultos con los que no tienen relación genética. Estas personas adoptadas no tienen más genes en común con sus padres adoptivos que los que tienen dos personas escogidas al azar; sin embargo, comparten un ambiente común. En cambio, las personas adoptadas tienen el 50% de los genes de cada uno de sus padres biológicos, pero no comparten un mismo ambiente con ellos. Si las personas adoptadas y sus padres adoptivos exhiben similitudes en una característica, esas similitudes pueden atribuirse a factores ambientales. Si, por el contrario, las personas adoptadas y sus padres biológicos exhiben similitudes, es probable que éstas se deban a factores genéticos. Por tanto, las comparaciones entre las personas adoptadas y sus padres adoptivos o sus padres biológicos pueden ayudar a definir el papel de los factores genéticos y ambientales en la determinación de la variabilidad humana.

Los estudios de adopción presuponen que los ambientes de las familias biológica y adoptiva son independientes (es decir, no más similares que lo esperable por el azar). Esta presunción puede no ser siempre correcta, debido a que las agencias de adopción seleccionan con cuidado a los padres adoptivos y pueden elegir una familia que se parezca a la familia biológica. Por tanto, algunas de las similitudes entre las personas adoptadas y sus padres biológicos pueden deberse a estos ambientes similares y no a factores genéticos comunes. Además, los hijos y la madre biológica comparten un ambiente común durante el desarrollo prenatal.

## Estudios de adopción y obesidad

Al igual que los estudios en gemelos, los estudios de adopción han desempeñado un papel importante en demostrar que la obesidad tiene influencia genética. En 1986 se publicaron los resultados de un estudio de 540 personas que habían sido adoptadas en Dinamarca entre 1924 y 1947. Los genetistas obtuvieron información sobre el peso y la talla corporal en la vida adulta de las personas adoptadas, junto con el peso y la talla en la adultez de sus padres biológicos y de sus padres adoptivos no relacionados.

Los genetistas usaron un parámetro denominado índice de masa corporal para analizar la relación entre el peso de las personas adoptadas y el de sus padres. (El índice de masa corporal, que es una medida del peso dividido por la talla, provee un valor de peso que resulta independiente de la talla.) Sobre la base del índice de masa corporal, el sexo y la edad las personas adoptadas fueron clasificadas en cuatro categorías: delgadas, de peso mediano, con sobrepeso y obesas. Se halló una fuerte relación entre la categoría de peso de las personas adoptadas y el índice de masa corporal de sus padres biológicos: los adoptados obesos tendían a tener padres biológicos de mayor peso, mientras que los adoptados delgados tendían a tener padres biológicos de menor peso **(fig. 6-14)**. Dado que la única conexión entre los adoptados y sus padres

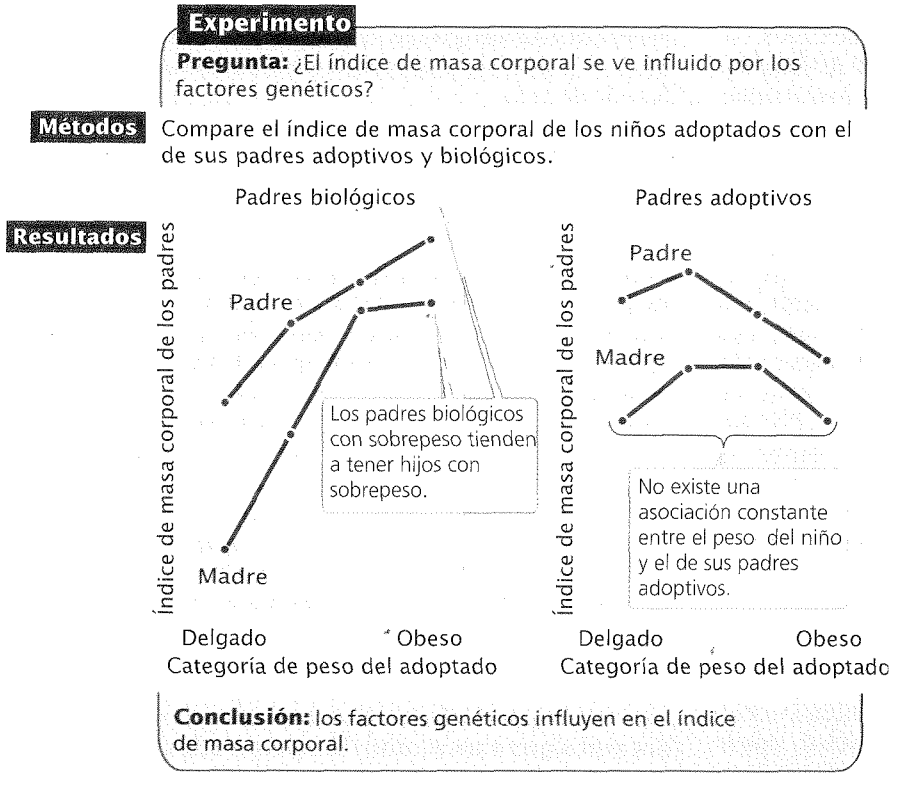



Fig. 6-14. **Los estudios de adopción demuestran que la obesidad tiene influencia genética.** (Redibujado con autorización del *New England Journal of Medicine* 314[1986]:195.)

biológicos eran los genes compartidos los investigadores concluyeron que los factores genéticos influyen sobre el peso corporal del adulto. No hubo una relación clara entre la categoría de peso de los adoptados y el índice de masa corporal de sus padres adoptivos (fig. 6-14), lo que sugiere que el ambiente de crianza tiene escaso efecto sobre el peso corporal del adulto.

### Estudios de adopción y alcoholismo

Los estudios de adopción también se han usado con éxito para evaluar la importancia de los factores genéticos en el alcoholismo. Aunque en el pasado solía considerárselo como una debilidad moral, hoy se trata el alcoholismo como una enfermedad o un trastorno psiquiátrico. Unos 10 millones de individuos tienen problemas con el alcohol en los Estados Unidos y unos 6 millones son adictos graves al alcohol. El 11% de la población norteamericana son grandes bebedores de alcohol y consumen cerca del 50% de todo el alcohol vendido.

Se realizó un gran estudio sobre alcoholismo en 1 775 personas suecas adoptadas que habían sido separadas de sus madres a edad temprana y criadas por padres adoptivos no relacionados biológicamente. Los resultados de este y otros estudios sugieren que existen al menos dos grupos de alcohólicos. Los alcohólicos de tipo I incluyen hombres y mujeres que suelen presentar problemas con el alcohol después de los 25 años (casi siempre en la mediana edad). Estos enfermos pierden la capacidad de beber con moderación –tienen atracones de alcohol– y tienden a ser no agresivos durante las borracheras. Los alcohólicos de tipo II suelen ser hombres que comienzan a beber antes de los 25 años (por lo general en la adolescencia); estos alcohólicos buscan el alcohol pero no se dan al abuso, tienden a ser impulsivos, buscan emociones fuertes y son agresivos mientras beben.

El estudio sueco de adopción también reveló que el abuso de alcohol entre los padres biológicos se asociaba con un mayor alcoholismo en las personas adoptadas. El alcoholismo de tipo I requería por lo general una predisposición genética y una exposición a un ambiente de crianza donde se consumiera alcohol. El alcoholismo de tipo II parecía ser altamente hereditario; se desarrollaba sobre todo en los hombres cuyos padres biológicos también eran alcohólicos de tipo II, sin importar si los padres adoptivos bebían. Un varón adoptado cuyo padre biológico era alcohólico de tipo II tenía 9 veces mayor probabilidad de volverse alcohólico que un hombre adoptado cuyo padre biológico no fuera alcohólico.

Los resultados del estudio sueco de adopción han sido corroborados por otras investigaciones y sugieren que algunas personas están genéticamente predispuestas al alcoholismo. Sin embargo, el alcoholismo es una característica conductual compleja que sin duda es influida por muchos factores; sería erróneo concluir que es estrictamente una característica genética. Aunque algunas personas pueden estar desde el punto de vista genético a abusar del alcohol, ningún gen fuerza a las personas a beber y nadie se vuelve alcohólico sin la presencia de un factor ambiental específico, es decir, el alcohol.

## Consejo genético

Nuestro conocimiento de las enfermedades y trastornos genéticos humanos se ha expandido con rapidez en los últimos veinte años. El libro *Online Mendelian Inheritance in Man* menciona más de 15 000 enfermedades, trastornos y rasgos genéticos humanos que tienen una base genética simple. La investigación aportó gran cantidad de información sobre herencia, localización cromosómica, base bioquímica y síntomas de muchos de estos rasgos genéticos. Esta información suele ser útil para las personas que tienen un problema genético.

**Cuadro 6-4** Razones habituales para la búsqueda de consejo genético

1. Una persona sabe que existe una enfermedad genética en su familia
2. Una pareja ha tenido un niño con una enfermedad genética, un defecto congénito o una anomalía cromosómica
3. Una pareja tiene un hijo o un familiar cercano con retraso mental
4. Una mujer madura queda embarazada o desea un embarazo. No existe acuerdo acerca de la edad con la cual una futura madre que no tiene otros factores de riesgo debe solicitar consejo genético; muchos expertos sugieren que toda mujer de 35 años o mayor que vaya a ser madre debe buscar consejo genético
5. Los esposos son familiares cercanos (p ej, primos hermanos)
6. Una pareja tiene dificultades para lograr un embarazo
7. Una mujer embarazada está preocupada por la exposición a una sustancia ambiental (droga, químico o virus) que produce defectos congénitos
8. Una pareja requiere ayuda para interpretar los resultados de una prueba prenatal o de otro tipo
9. Ambos padres son portadores conocidos de una enfermedad genética recesiva

El **consejo genético** es un campo que provee información a los pacientes y otras personas preocupadas por los trastornos hereditarios. También es un proceso educacional que ayuda a pacientes y miembros de la familia a enfrentar varios aspectos de una condición genética que incluye un diagnóstico; la provisión de información sobre síntomas, tratamiento y la información sobre el modo de herencia. El consejo genético también ayuda al paciente y su familia a manejar el estrés psicológico y físico que puede acompañar al trastorno. Es claro que todos estos aspectos no pueden ser atendidos por una sola persona; por tanto, el consejo genético está a cargo de un equipo que puede incluir consejeros, médicos, genetistas médicos y personal de laboratorio. En el cuadro 6-4 se muestran algunas de las razones habituales para la búsqueda de consejo genético.

El consejo genético suele iniciarse con un diagnóstico del trastorno. Sobre la base de exámenes físicos, pruebas bioquímicas, pruebas de DNA, análisis cromosómicos, antecedentes familiares y otras informaciones el médico determina la causa del trastorno. El diagnóstico preciso es crucial, ya que el tratamiento y la probabilidad de transmitir el rasgo pueden variar según el diagnóstico. Por ejemplo, existen varios tipos diferentes de enanismo que pueden ser causados por anomalías cromosómicas, mutaciones

en un único gen, desequilibrios hormonales o factores ambientales. Las personas con enanismo producido por un gen autosómico dominante tienen un 50% de probabilidad de transmitir el trastorno a sus hijos, mientras que las que presentan enanismo causado por un raro gen recesivo tienen baja probabilidad de transmitir el rasgo a su descendencia.

Cuando se conoce la naturaleza del trastorno, un consejero genético explica el diagnóstico al paciente y a los miembros de la familia. Puede construirse un pedigrí familiar y calcularse la probabilidad de transmisión del rasgo a futuras generaciones para los distintos miembros de la familia. El consejero ayuda a la familia a interpretar los riesgos genéticos y explica las distintas opciones reproductivas disponibles, incluidos el diagnóstico prenatal, la inseminación artificial y la fertilización in vitro. La decisión de la familia respecto de futuros embarazos depende con frecuencia de la magnitud del riesgo genético, la gravedad y los efectos del trastorno, la importancia de tener niños y las opiniones religiosas y culturales. A lo largo del proceso un buen consejero genético emplea la orientación *no dirigida*, lo que significa que provee información y facilita el análisis, pero no expresa su propia opinión o sus valores. El objetivo de la orientación no dirigida es que la familia tome su propia decisión sobre la base de la mejor información disponible.

Los trastornos genéticos suelen percibirse de forma diferente de otras enfermedades y problemas médicos porque son intrínsecos del individuo y a veces se transmiten a los hijos. Esas percepciones pueden producir sentimiento de culpa acerca de las elecciones reproductivas en el pasado y generar dilemas personales intensos acerca de las decisiones futuras. Los consejeros genéticos están entrenados para ayudar a los pacientes y sus familias a reconocer y enfrentar estos sentimientos.

**CONCEPTOS CLAVE**

El consejo genético es un proceso educacional que provee a los pacientes y a sus familias de información acerca de un trastorno genético, sus consecuencias médicas, las probabilidades de que otros integrantes de la familia puedan tener la enfermedad y las opciones reproductivas. También los ayuda a enfrentar el estrés psicológico y físico asociado con el trastorno genético.

## Evaluación genética

El objetivo final de las pruebas genéticas es reconocer el potencial para que ocurra un trastorno genético en una etapa temprana. En algunos casos la evaluación genética permite a las personas realizar elecciones informadas sobre la reproducción. En otros casos las pruebas genéticas permiten una intervención temprana que puede reducir o incluso prevenir el desarrollo de la afección.

**Cuadro 6-5** Ejemplos de enfermedades y trastornos genéticos que pueden detectarse en el período prenatal y de las técnicas usadas para su detección

| Trastorno | Método de detección |
|---|---|
| Anomalías cromosómicas | Examen del cariotipo de células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Paladar hendido y labio leporino | Ecografía |
| Fibrosis quística | Análisis de DNA de células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Enanismo | Ecografía o radiografías; algunas formas pueden detectarse mediante el estudio de DNA de células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Hemofilia | Muestras de sangre fetal* o estudio de DNA de células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Síndrome de Lesch-Nyhan (deficiencia en el metabolismo de purinas que produce espasmos, convulsiones y automutilación compulsiva) | Pruebas bioquímicas en células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Defectos del tubo neural | Detección sistemática inicial con pruebas en sangre materna seguidas por pruebas bioquímicas en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis bajo guía ecográfica |
| Osteogénesis imperfecta (huesos quebradizos) | Ecografía o radiografías |
| Fenilcetonuria | Estudio del DNA de células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Anemia de células falciformes | Muestra de sangre fetal o estudio de DNA de células obtenidas por amniocentesis o MVC |
| Enfermedad de Tay-Sachs | Pruebas bioquímicas en células obtenidas por amniocentesis o MVC |

*Se obtiene una muestra de sangre fetal mediante punción del cordón umbilical.

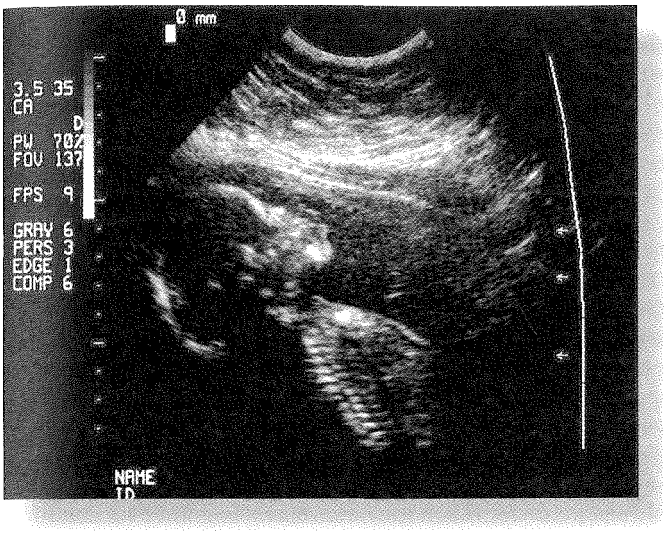



Fig. 6-15. **La ecografía puede usarse para detectar algunos trastornos genéticos en el feto y para localizar al feto durante la amniocentesis y la toma de muestras de las vellosidades coriónicas.** (PhotoDisc.)

Las pruebas genéticas alivian en ocasiones la ansiedad asociada con la incertidumbre de los que saben que corren riesgo de un trastorno genético. La evaluación genética incluye las pruebas prenatales y las pruebas posnatales.

## Pruebas genéticas prenatales

Las pruebas genéticas prenatales son las que se llevan a cabo antes del nacimiento y en la actualidad incluyen los procedimientos para el diagnóstico de varios cientos de enfermedades y trastornos genéticos (cuadro 6-5). El propósito principal de las pruebas prenatales es proveer a las familias de la información que requieren para efectuar elecciones durante los embarazos y, en algunos casos, prepararse para el nacimiento de un hijo con un trastorno genético. El Proyecto Genoma Humano (cap. 19) ha acelerado la velocidad de aislamiento de nuevos genes y el desarrollo de nuevas pruebas genéticas. Pese a estos avances todavía no se cuenta con pruebas prenatales para muchas enfermedades genéticas frecuentes y ningún ensayo puede garantizar el nacimiento de un niño "perfecto". En las siguientes secciones describimos distintos enfoques del diagnóstico prenatal.

***Ecografía.*** Algunos trastornos genéticos se detectan por visualización directa del feto, la que se realiza casi siempre mediante **ecografía**. En esta técnica se dispara sonido de alta frecuencia hacia el útero; cuando las ondas sonoras encuentran tejido denso rebotan y se transforman en imagen **(fig. 6-15)**. Así es posible determinar el tamaño del feto y trastornos genéticos como defectos del tubo neural (defectos del desarrollo de la columna vertebral y el cráneo) y anomalías esqueléticas.

***Amniocentesis.*** Muchas pruebas prenatales requieren tejido fetal, el que puede obtenerse de varias maneras. El método más utilizado es la **amniocentesis**, un procedimiento para obtener una muestra de líquido amniótico de una mujer embarazada **(fig. 6-16)**. El líquido amniótico –la sustancia que llena el saco amniótico y rodea al feto en desarrollo– contiene células fetales que a veces se emplean para la evaluación genética.

La amniocentesis se realiza habitualmente en consultorios externos, con anestesia local o sin ella. En primer lugar se utiliza ecografía para localizar la posición del feto en el útero. A continuación se inserta una larga aguja estéril a través de la pared abdominal dentro del saco amniótico (véase fig. 6-16), y se extrae una pequeña cantidad de líquido. Se separan de él las células fetales y se las coloca en un medio de cultivo que estimula su crecimiento y división. Luego se efectúan pruebas genéticas sobre esas células cultivadas. Las complicaciones de la amniocentesis (principalmente aborto) son raras y ocurren en 1 de cada 400 procedimientos.

***Muestras de las vellosidades coriónicas.*** Una de las principales desventajas de la amniocentesis es que suele realizarse en la semana 15 a 18 de gestación (aunque muchos obstetras la reali-

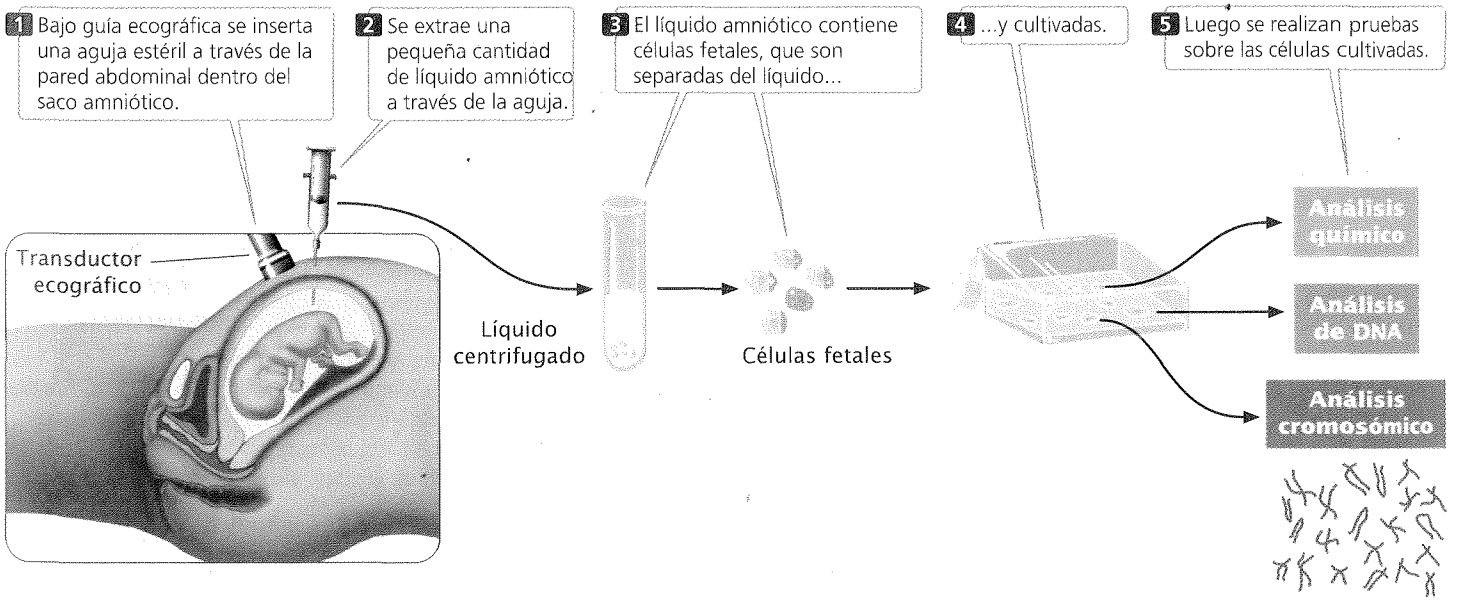



Fig. 6-16. **La amniocentesis es un procedimiento para obtener células fetales para la evaluación genética.**

zan actualmente con éxito varias semanas antes). Las células obtenidas en la amniocentesis deben después cultivarse antes de realizar los ensayos genéticos, lo que demanda tiempo adicional. Por estas razones, la información genética sobre el feto puede no hallarse disponible hasta la semana 17 o 18 de gestación. Para ese momento la realización de un aborto puede causar complicaciones y ser estresante para los padres. La toma de **muestras de vellosidades coriónicas (MVC)** es factible antes (entre las semanas 10 y 12 de gestación) y permite recolectar más tejido fetal, lo que elimina la necesidad de cultivar las células.

En la MVC se inserta un catéter –un tubo de plástico blando– en la vagina **(fig. 6-17)** y se lo introduce hasta el útero a través del cuello con la guía de imágenes ecográficas. Se coloca la punta del tubo en contacto con el corion, la capa más externa de la placenta, y se aplica succión hasta extraer una pequeña porción. Aunque el corion se compone de células fetales, es una parte de la placenta que se expulsa del útero luego del nacimiento, por lo que la extracción de una muestra pequeña no pone en peligro al feto. El tejido extraído contiene millones de células en división activa que pueden usarse directamente en varias pruebas genéticas. La MVC implica un riesgo algo mayor de complicaciones que la amniocentesis; los resultados de varios estudios sugieren que este procedimiento puede incrementar el riesgo de defectos en las extremidades del feto si se lo realiza antes de las 10 semanas de gestación.

Las células fetales obtenidas por amniocentesis o por MVC pueden usarse para elaborar el **cariotipo**, que es la imagen del conjunto de cromosomas en metafase. Los cariotipos pueden estudiarse para buscar anomalías cromosómicas (cap. 9). También pueden llevarse a cabo análisis bioquímicos en las células fetales para determinar la presencia de productos metabólicos particulares de los genes. En el caso de las enfermedades genéticas en las que ha determinado la secuencia de DNA del gen causal puede examinarse la secuencia de DNA para detectar alelos defectuosos (evaluación del DNA; cap. 18).

***Pruebas de sangre materna.*** Es posible detectar algunos problemas genéticos mediante análisis en la sangre materna **(pruebas de sangre materna)**. Por ejemplo, la α-fetoproteína suele ser producida por el feto durante el desarrollo y está presente en la sangre fetal, el líquido amniótico y la sangre de la madre durante la gestación. El nivel de α-fetoproteína es mucho mayor que lo normal cuando el feto tiene un defecto del tubo neural o alguno de otros varios trastornos. Algunas anormalidades cromosómicas derivan en la producción de niveles de α-fetoproteína *menores* de lo normal. La medición de los niveles de α-fetoproteína en sangre materna permite detectar estas anomalías. Sin embargo, dado que otros factores afectan el nivel de α-fetoproteína en sangre materna un nivel alto o bajo no indica por sí solo la existencia de un problema. Por tanto, cuando una prueba sanguínea indica que la cantidad de α-fetoproteína es anormal, suelen realizarse ensayos confirmatorios (mediciones adicionales de α-fetoproteína, ecografía, amniocentesis o todos ellos).

***Separación de células fetales.*** Las pruebas prenatales que usan solo sangre materna son muy convenientes porque no son invasivas y no significan un riesgo para el feto. Durante el embarazo se liberan unas pocas células fetales al sistema circulatorio materno, donde circulan mezcladas con la sangre materna. Los avances recientes han tornado posible separar las células fetales a partir de una muestra de sangre materna (procedimiento denominado **separación de células fetales**). Con el uso de láseres y de máquinas de separación celular automatizadas, es posible detectar y separar las células fetales de las células sanguíneas maternas. Las células fetales así obtenidas pueden cultivarse para análisis cromosómico o usarse como fuente de DNA fetal para el análisis molecular (cap. 18).

***Diagnóstico genético preimplantación.*** Las pruebas genéticas prenatales brindan a las parejas gran cantidad de información sobre la salud de sus futuros hijos. Las nuevas tecnologías reproductivas también les proveen opciones para el uso de esa información. Una de estas tecnologías es la fertilización in vitro. En este procedimiento se usan hormonas para inducir la ovulación. Los óvulos maduros son extraídos quirúrgicamente de la superfi-

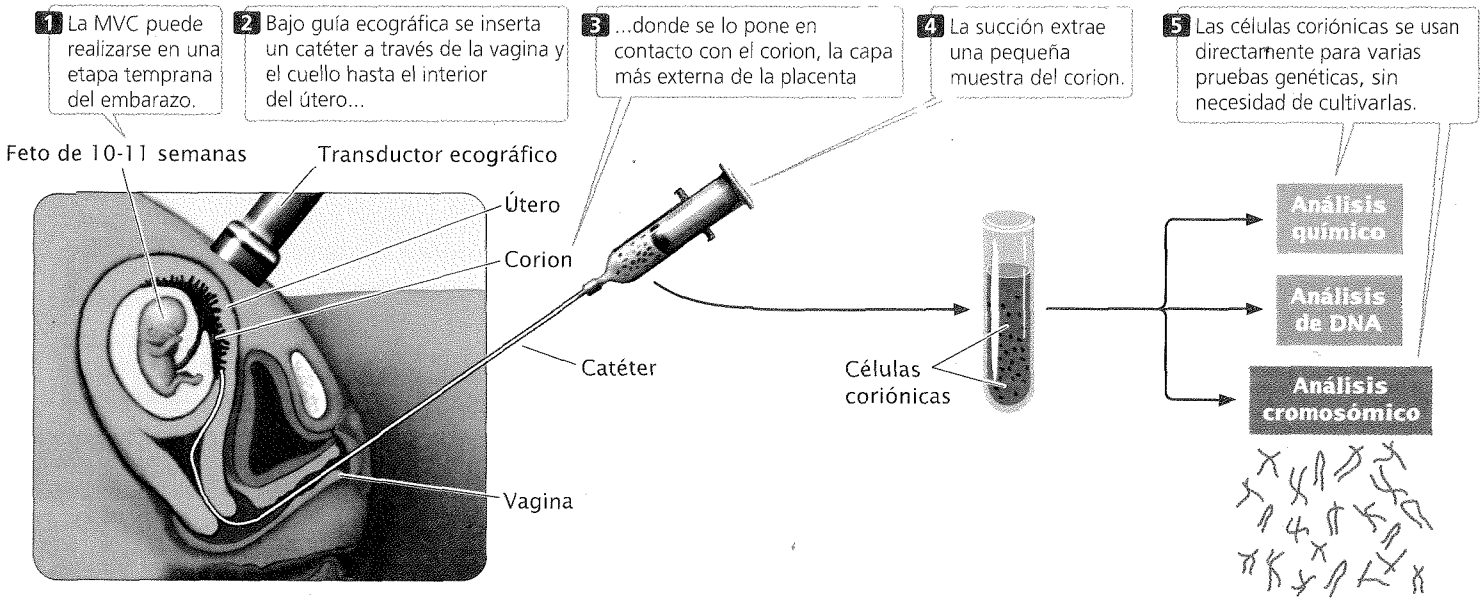



Fig. 6-17. **La toma de muestras de las vellosidades coriónicas (MVC) es otro procedimiento para obtener células fetales para la evaluación genética.**

cie del ovario, colocados en una placa de laboratorio y fertilizados con espermatozoides. El embrión resultante se implanta luego en el útero. Han nacido miles de niños por fertilización in vitro.

La evaluación genética puede combinarse con la fertilización in vitro para permitir la implantación de embriones que estén libres de un defecto genético específico. Esta técnica, denominada **diagnóstico genético preimplantación**, permite a los portadores de un defecto genético evitar la concepción de hijos con el mismo defecto. Por ejemplo, cuando una mujer es portadora de una enfermedad recesiva ligada al X, se espera que cerca de la mitad de sus hijos tengan la enfermedad. A través de la fertilización in vitro y la evaluación preimplantación es posible seleccionar un embrión que no presente el trastorno para implantarlo en el útero.

El procedimiento comienza con la producción de varios embriones unicelulares a través de la fertilización in vitro. Se deja que los embriones se dividan varias veces hasta que estén compuestos de 8 o 16 células. En este punto se extrae una célula de cada embrión y se la examina para detectar la anomalía genética. La extracción de una sola célula en este estadio temprano no daña al embrión. Luego de determinar qué embriones están libres del trastorno se selecciona un embrión sano y se lo implanta en el útero materno.

El diagnóstico genético preimplantación requiere la habilidad para dirigir la evaluación genética en una sola célula. Esta evaluación es posible con el uso de la reacción en cadena de la polimerasa, mediante la cual pueden amplificarse (replicarse) rápidamente cantidades minúsculas de DNA (cap. 18). Después de la amplificación del DNA celular se examina su secuencia. Aunque el diagnóstico preimplantación es relativamente nuevo se ha sido utilizado con éxito en más de 1 000 nacimientos. Su uso plantea algunas cuestiones éticas porque proporciona las herramientas para seleccionar con rapidez determinados rasgos genéticos (véase Nueva genética en p. 150).

## Pruebas genéticas posnatales

Las pruebas posnatales se llevan a cabo después del nacimiento e incluyen detección sistemática en recién nacidos, detección de heterocigotos y diagnóstico presintomático.

***Detección sistemática en recién nacidos.*** Las pruebas para trastornos genéticos en recién nacidos se denominan **detección sistemática en recién nacidos**. La mayor parte de los estados en Estados Unidos exigen que los recién nacidos sean evaluados para fenilcetonuria (véase Integración: estudio de casos al final de este capítulo) y galactosemia. Estas enfermedades metabólicas son causadas por alelos autosómicos recesivos; si no se las trata a una edad temprana, pueden producir retraso mental. Pero la intervención temprana mediante la administración de una dieta modificada previene el retraso. Las pruebas se realizan mediante el análisis de una gota de sangre del lactante recogida poco después del nacimiento. Gracias a una detección sistemática amplia ha disminuido enormemente la frecuencia de retraso mental debido a estos trastornos genéticos. También es frecuente la detección sistemática de otras enfermedades genéticas que se benefician con el tratamiento, como la anemia de células falciformes y el hipotiroidismo.

***Detección de heterocigotos.*** Se denomina **detección de heterocigotos** a la evaluación de miembros de la población para identificar portadores heterocigóticos de alelos recesivos causantes de enfermedades, los cuales son sanos pero pueden procrear niños con la enfermedad en cuestión.

La evaluación de la enfermedad de Tay-Sachs es un ejemplo exitoso de esa detección. En la población general de los Estados Unidos la frecuencia de enfermedad de Tay-Sachs es de solo 1 caso por cada 360 000 habitantes. Entre los judíos asquenazíes (descendientes de los judíos que se establecieron en Europa central y oriental) la frecuencia es 100 veces mayor. Se utiliza una prueba simple en sangre para detectar a los que portan el alelo de Tay-Sachs. Si un hombre y una mujer son heterocigóticos para el alelo, se espera que 1 de cada 4 de sus hijos tenga la enfermedad. También existe una prueba prenatal para la detección del alelo de Tay-Sachs. Los programas de detección han conducido a un descenso significativo del número de niños de ascendencia asquenazí que nacen con esa enfermedad (actualmente menos de 10 casos por año en los Estados Unidos).

***Prueba presintomática.*** Se denomina **prueba genética presintomática** a la evaluación de personas sanas para determinar si han heredado un alelo causante de enfermedad. Por ejemplo, existe la prueba presintomática de miembros de familias que presentan una forma autosómica dominante de cáncer de mama. En este caso la identificación temprana del alelo permite una vigilancia más estrecha y una detección temprana de los tumores. También se realiza la prueba presintomática de algunas enfermedades genéticas para las que no se dispone de tratamiento, como la enfermedad de Huntington, una enfermedad autosómica dominante que produce un lento deterioro físico y mental en la mediana edad. La prueba presintomática de trastornos intratables plantea diversas cuestiones sociales y éticas (cap. 18).

### CONCEPTOS CLAVE

La evaluación genética se usa para rastrear enfermedades genéticas en los recién nacidos, detectar personas heterocigotas para enfermedades recesivas, detectar alelos causantes de enfermedad en personas que todavía no han desarrollado síntomas de la afección y detectar alelos defectuosos en los niños en gestación. El diagnóstico genético preimplantación, combinado con la fertilización in vitro, permite la selección de embriones libres de enfermedades genéticas específicas.

### RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo se apoya en los principios básicos de la herencia introducidos en los capítulos 1 a 5, que se extienden a las características genéticas humanas. Un tema dominante del capítulo es que la herencia humana no difiere fundamentalmente de la herencia en otros organismos, pero las características biológicas y culturales únicas del hombre determinan que se requieran técnicas especiales para el estudio de las características humanas.

Varios temas presentados aquí se exploran con mayor profundidad en capítulos posteriores. Las técnicas moleculares usadas en la evaluación genética y algunas de las consecuencias éticas de las pruebas genéticas modernas se presentan en el capítulo 18.

**Nueva genética**
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## ¿Hermano salvador o niño de diseño?

**Ron Green**

Una pareja está buscando ayuda en un centro clínico que ofrece diagnóstico genético preimplantación, el cual combina fertilización in vitro con análisis molecular del DNA de una única célula del embrión en desarrollo y permite la selección y la transferencia al útero de embriones libres de una enfermedad genética. Antes del diagnóstico genético preimplantación las únicas alternativas para quienes deseaban prevenir el nacimiento de un niño con un trastorno genético grave eran la obtención temprana de muestras de las vellosidades coriónicas entre las 10 y las 12 semanas de embarazo o la amniocentesis a las 16 semanas, seguidas de aborto si el feto tenía el trastorno.

Considere el caso de una pareja que corre riesgo de tener un segundo niño con inmunodeficiencia grave combinada. Un niño que nace con esta afección tiene un sistema inmunitario muy deteriorado. Hace tan solo 20 años los afectados de esta enfermedad morían muy tempranamente. En la actualidad el trasplante de médula ósea o el uso de sangre de cordón umbilical de un donante recién nacido, que puede proveer al niño de células madre sanas, ha extendido en gran medida la supervivencia y mejorado la calidad de vida de los afectados. En general cuanto más temprano se realiza el procedimiento y más cercana es la compatibilidad tisular HLA (antígeno leucocitario humano) de la médula o la sangre de cordón umbilical del donante, mejores son las posibilidades del receptor.

La pareja le dice al médico genetista que necesita su ayuda para identificar y transferir solo embriones libres de la mutación que produce la inmunodeficiencia grave combinada, de manera de comenzar el embarazo sabiendo que el niño será sano. La pareja también revela otra razón para su interés en esta tecnología: la salud de su hija de 5 años, Amelia, que padece inmunodeficiencia grave combinada, está empeorando a pesar de haber recibido en forma temprana un trasplante de un donante parcialmente compatible. Ellos creen que la mayor esperanza de supervivencia para la niña es un nuevo trasplante de médula ósea usando tejido de un donante compatible, de preferencia un hermano. La pareja consulta si es posible evaluar la histocompatibilidad de los embriones sanos y transferir solo los que concuerden con el tipo de su hija.

El genetista contesta que si bien es factible desde el punto devista técnico, se pregunta si es éticamente apropiado ayudar a la pareja de esta manera. ¿Es correcto concebir un niño para este propósito? Además, dado que la histocompatibilidad no es una enfermedad, ¿atender este pedido sería un paso imprudente hacia un mundo de genética positiva o "mejoradora", en la que los deseos de los padres, y no el juicio médico, determinan el uso del conocimiento genético?

¿Y que pasa con respecto al futuro hijo? ¿Sentirá resentimiento por haber sido traído al mundo para salvar la vida de su hermana? Además, si la primera donación de sangre de cordón umbilical del recién nacido fracasara, el niño podría ser sometido a una serie de procedimientos de trasplante medular. Si bien estos procedimientos no son potencialmente fatales, pueden ser dolorosos. ¿Es correcto imponer estas cargas a un niño?

"Por favor ayúdenos", dicen los padres. "Amaremos a este hijo tanto como a Amelia. También consideramos que el niño estará agradecido por haber tenido la oportunidad de ayudar a salvar la vida de Amelia".

### Preguntas para el análisis

- Si usted fuera el médico de este caso, ¿ayudaría a los padres a tener un hijo compatible con los tejidos de Amelia? ¿Por qué sí o por qué no?
- En general, ¿hasta dónde cree que deben llegar los médicos para satisfacer las demandas de los padres de características genéticas específicas en su hijo?

Las mutaciones cromosómicas y los cariotipos se estudian en el capítulo 9. En el capítulo 22 se examinan otras técnicas para discriminar entre la contribución genética y la contribución ambiental a las características humanas y de otros organismos. Los aspectos moleculares de la fenilcetonuria se presentan en el capítulo 17 y la genética poblacional de la enfermedad se explica en el capítulo 23.

## RESUMEN

- Existen varias dificultades para la aplicación de las técnicas genéticas tradicionales al estudio de los rasgos humanos, entreellas la imposibilidad de realizar cruzamientos controlados, el tiempo de generación prolongado, el tamaño reducido de las familias y la dificultad para discriminar entre influencias genéticas y ambientales.
- Un pedigrí es una representación gráfica de la historia familiar que muestra la herencia de uno o varios rasgos a través de las generaciones.
- Los rasgos autosómicos recesivos aparecen típicamente con igual frecuencia en ambos sexos. Si un rasgo es infrecuente, los padres de un niño con un rasgo autosómico recesivo suelen ser heterocigóticos y no verse afectados; por tanto, el rasgo tiende a saltear generaciones. Cuando ambos padres son heterocigóticos, cerca de un cuarto de su descendencia tendrá el rasgo. La probabilidad de aparición de los rasgos recesivos es mayor en las familias con consanguinidad (apareamiento entre personas estrechamente relacionadas).

- Los rasgos autosómicos dominantes suelen aparecer igualmente en ambos sexos y no saltean generaciones. Cuando uno de los padres está afectado y es heterocigótico, cerca de la mitad de sus descendientes presentará el rasgo. Cuando ambos padres están afectados y son heterocigóticos, cerca de $^3/_4$ de los descendientes serán afectados. Las personas no afectadas no suelen transmitir un rasgo autosómico dominante a su descendencia.

- Los rasgos recesivos ligados al X aparecen con mayor frecuencia en los varones. Los afectados suelen ser hijos de mujeres portadoras sanas. Cuando una mujer es portadora heterocigótica y el varón no está afectado, cerca de la mitad de sus hijos varones tendrá el rasgo y cerca de la mitad de sus hijas mujeres serán portadoras sanas. Los rasgos ligados al X no son transmitidos del padre a sus hijos varones.

- Los rasgos dominantes ligados al X aparecen en hombres y mujeres, pero más a menudo en estas últimas y no saltean generaciones. Los hombres afectados pasan un rasgo dominante ligado al X a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos. Las mujeres heterocigóticas pasan el rasgo a la mitad de sus hijos varones y a la mitad de sus hijas mujeres.

- Los rasgos ligados al Y solo aparecen en los varones y son pasados del padre a todos sus hijos varones.

- El análisis de gemelos es una técnica importante para el estudio de las características genéticas humanas. Se producen gemelos dicigóticos cuando dos óvulos separados son fertilizados por dos espermatozoides distintos; surgen gemelos monocigóticos cuando un mismo óvulo, fertilizado por un único espermatozoide, se divide en dos embriones en una etapa temprana del desarrollo.

- La concordancia es el porcentaje de pares de gemelos en los que ambos miembros expresan el rasgo. Una mayor concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos indica una influencia genética sobre el rasgo; una concordancia menor del 100% en los gemelos monocigóticos indica influencia ambiental sobre el rasgo.

- Los estudios de adopción se utilizan para analizar la herencia de las características humanas. Las similitudes entre los niños adoptados y sus padres biológicos indican la importancia de los factores genéticos en la expresión del rasgo; las similitudes entre los niños adoptados y sus padres adoptivos no relacionados genéticamente indican la influencia de factores ambientales.

- El consejo genético provee información y apoyo a las personas preocupadas por las patologías hereditarias en su familia.

- La evaluación genética incluye el diagnóstico prenatal, la detección sistemática en recién nacidos de alelos causantes de enfermedades, la detección de heterocigóticos para alelos recesivos y la evaluación presintomática de la presencia de un alelo causante de enfermedad en personas con riesgo.

- Las técnicas usadas a menudo para el diagnóstico prenatal son la ecografía, la amniocentesis, la toma de muestras de las vellosidades coriónicas y la toma de muestras de sangre materna. El diagnóstico genético preimplantación puede usarse para seleccionar embriones libres de enfermedad genética.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

pedigrí (p. 134)
probando (caso índice) (p. 135)
consanguinidad (p. 136)
gemelos dicigóticos (p. 141)
gemelos monocigóticos (p. 141)
concordancia (p. 141)
consejo genético (p. 145)
ecografía (p. 147)
amniocentesis (p. 147)
muestra de vellosidades coriónicas (MVC) (p. 148)
cariotipo (p. 148)
pruebas de sangre materna (p. 148)
separación de células fetales (p. 148)
diagnóstico genético preimplantación (p. 149)
detección sistemática en recién nacidos (p. 149)
detección de heterocigotos (p. 149)
prueba genética presintomática (p. 149)

## Problemas

**1.** Joanna tiene "dedos cortos" (braquidactilia). Tiene dos hermanos mayores que son gemelos idénticos y que tienen dedos cortos. Joanna también tiene dos hermanas menores con dedos normales. La madre de Joanna tiene dedos normales y su padre tiene dedos cortos. La abuela paterna de Joanna tiene dedos cortos y su abuelo paterno, ya fallecido, tenía dedos normales. Los dos abuelos maternos de Joanna tienen dedos normales. Joanna se casa con Tomás, que tiene dedos normales, y ambos adoptan a un niño llamado Guillermo, que tiene dedos normales. Los padres biológicos de Guillermo tienen dedos normales. Luego de adoptar a Guillermo, Joanna y Tomás tienen dos hijos: la mayor es una niña con dedos cortos y el menor es un niño con dedos normales.

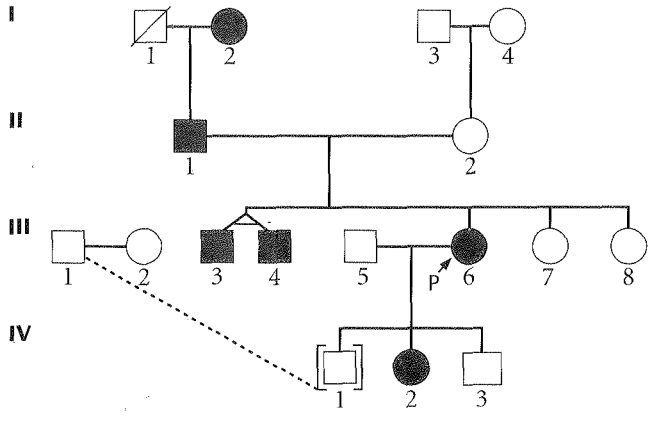
**a.** Dibuje un pedigrí que ilustre la herencia de los dedos cortos en la familia de Joanna mediante el empleo de símbolos y leyendas estándares.

**b.** ¿Cuál es el modo más probable de herencia de los dedos cortos en esta familia?

**c.** Si Joanna y Tomás tuvieran otro hijo biológico, ¿cuál es la probabilidad (sobre la base de su respuesta a la parte *b*) de que este niño tenga dedos cortos?

## • Solución

**a.** En el pedigrí de la familia note que las personas con el rasgo (dedos cortos) están indicadas con círculos llenos (mujeres) y con cuadrados llenos (varones). Los hermanos gemelos idénticos de Joanna se conectan con la línea superior con líneas diagonales que tienen entre sí una línea horizontal. El hijo adoptado de Joanna y Tomás se indica entre corchetes y se conecta con sus padres biológicos con una línea diagonal punteada.




**b.** El modo más probable de herencia de los dedos cortos en esta familia es autosómico dominante. El rasgo aparece con igual frecuencia en varones y mujeres y no saltea generaciones. Cuando uno de los progenitores tiene el rasgo, éste aparece aproximadamente en la mitad de sus hijos e hijas, aunque el número de niños por familia es pequeño. Podemos excluir la herencia ligada al Y ya que el rasgo también se observa en las mujeres. Si el rasgo fuera recesivo ligado al X, se esperaría que las mujeres con el rasgo lo transmitieran a todos sus hijos varones, pero Joanna (III-6), que tiene dedos cortos, tuvo un hijo varón con dedos normales. En el caso de los rasgos dominantes ligados al X los hombres afectados deberían pasar el rasgo a todas sus hijas; dado que el varón II-1 tiene dedos cortos y tuvo dos hijas sin dedos cortos (III-7 y III-8) sabemos que el rasgo no puede ser dominante ligado al X. Es improbable que el rasgo sea autosómico recesivo porque no saltea generaciones y cerca la mitad de los hijos de los afectados también presentan el rasgo.

**c.** Si tener dedos cortos es un rasgo autosómico dominante, Tomás debe ser homocigótico (*bb*) ya que tiene dedos normales. Joanna debe ser heterocigótica (*Bb*) dado que ella y Tomás tuvieron hijos con dedos cortos y con dedos normales. En un cruzamiento entre un heterocigoto y un homocigoto se espera que la mitad de la progenie sea heterocigótica y la mitad homocigótica ($Bb \times bb \rightarrow {}^1/_2$ *Bb*, ${}^1/_2$ *bb*), por lo que la probabilidad de que el próximo hijo biológico de Joanna y Tomás tenga dedos cortos es de ${}^1/_2$.

**2.** Se midieron los valores de concordancia de una serie de rasgos en gemelos monocigóticos y gemelos dicigóticos; los resultados se muestran en el cuadro que sigue. Indique en el caso de cada rasgo si las tasas de concordancia sugieren influencias genéticas, ambientales o ambas. Explique su razonamiento.

| Característica | Concordancia monocigótica (%) | Concordancia dicigótica (%) |
|---|---|---|
| **a.** Tipo sanguíneno AB0 | 100 | 65 |
| **b.** Diabetes | 85 | 36 |
| **c.** Consumo de café | 80 | 80 |
| **d.** Tabaquismo | 75 | 42 |
| **e.** Esquizofrenia | 53 | 16 |

## • Solución

**a.** La concordancia de los tipos sanguíneos AB0 en los gemelos monocigóticos es del 100%, lo que no indica por sí mismo que el rasgo tenga una base genética. Un indicador importante de influencia genética sobre el rasgo es la menor concordancia en los gemelos dicigóticos. Dado que la concordancia para el tipo AB0 es sustancialmente menor en estos últimos podemos concluir con seguridad que los genes desempeñan un papel en la determinación de diferencias en los tipos sanguíneos AB0.

**b.** La concordancia para la diabetes es sustancialmente mayor en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, por lo que es lícito deducir que los factores genéticos desempeñan algún papel en la susceptibilidad a la diabetes. Que los gemelos monocigóticos tengan una concordancia menor del 100% sugiere que los factores ambientales también desempeñan un papel en la diabetes.

**c.** Los gemelos monocigóticos y los dicigóticos exhiben la misma concordancia para el consumo de café, por lo que cabe inferir que la influencia genética sobre este hábito es pequeña. Que los gemelos monocigóticos tengan una concordancia menor del 100% sugiere que los factores ambientales también desempeñan un papel.

**d.** La concordancia para el tabaquismo es menor en los gemelos dicigóticos que en los monocigóticos, por lo que los factores genéticos influirían sobre la tendencia al tabaquismo. Que los gemelos monocigóticos exhiban una concordancia menor del 100% sugiere que los factores ambientales también desempeñan un papel en este hábito.

**e.** Los gemelos monocigóticos tienen una concordancia para la esquizofrenia sustancialmente mayor que los gemelos dicigóticos, lo que permite concluir que los factores genéticos influyen sobre este trastorno psiquiátrico. Dado que la concordancia en los gemelos monocigóticos es sustancialmente menor del 100% corresponde deducir que los factores ambientales también desempeñan un papel en este trastorno.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

*1. ¿Cuáles son los tres factores que complican la tarea de estudiar la herencia de las características humanas?

*2. Describa las características que serán exhibidas en un pedigrí en el cual un rasgo se segrega con cada uno de los siguientes modos de herencia: autosómico recesivo, autosómico dominante, recesivo ligado al X, dominante ligado al X, ligado al Y.

*3. ¿Cuáles son los dos tipos de gemelos y cómo se producen?

4. Explique cómo puede usarse una comparación de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos para determinar en qué medida se ve influida la expresión de un rasgo por los genes o por los factores ambientales.

5. ¿Cómo se usan los estudios de adopción para separar los efectos de los genes y los del ambiente en el estudio de las características humanas?

*6. ¿Qué es el consejo genético?

7. Defina brevemente la detección sistemática en recién nacidos, la detección de heterocigotos, la evaluación presintomática y el diagnóstico prenatal.

*8. ¿Cuáles son las diferencias entre amniocentesis y toma de muestra de las vellosidades coriónicas? ¿Cuál es el objetivo de estas técnicas?

9. ¿Qué es el diagnóstico genético preimplantación?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*10. José es daltónico. Sus padres tienen visión normal, pero su abuelo materno es daltónico. Todos los otros abuelos de José tienen visión normal para los colores. José tiene tres hermanas –Patricia, Beatriz y y Laura– todas con visión cromática normal. La hermana mayor de José, Patricia, está casada con un hombre con visión normal y tienen dos niños, un varón de 9 años daltónico y una niña de 4 años con visión cromática normal.

**a.** Dibuje un pedigrí de la familia de José mediante el empleo de símbolos y leyendas estándares.

**b.** ¿Cuál es el modo de herencia más probable del daltonismo en la familia de José?

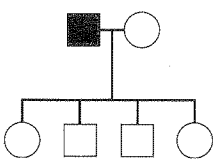
**c.** Si José se casa con una mujer sin antecedentes familiares de daltonismo, ¿cuál es la probabilidad de que su primer hijo sea un varón con la enfermedad?

**d.** Si José se casa con una mujer que es portadora del alelo de daltonismo, ¿cuál es la probabilidad de que su primer hijo sea un varón con el trastorno?

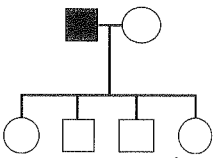
**e.** Si Patricia y su esposo tienen otro hijo, ¿cuál es la probabilidad de que éste sea un varón con la enfermedad?

11. Un hombre con un rasgo genético inusual específico se casa con una mujer no afectada y tienen cuatro hijos. Los pedigríes de esta familia se muestran en los gráficos *a-e*, pero no se indica la presencia o ausencia del rasgo en los niños. Para cada tipo de herencia indique cuántos niños de cada sexo expresarán el rasgo llenando los círculos y cuadrados apropiados. Considere que el rasgo es raro y tiene penetrancia completa.

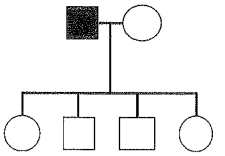
**a.** Rasgo autosómico recesivo



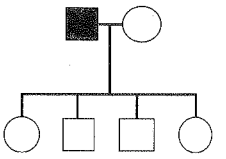
**b.** Rasgo autosómico dominante



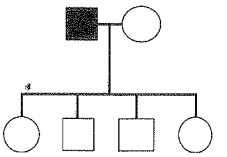
**c.** Rasgo recesivo ligado al X



**d.** Rasgo dominante ligado al X

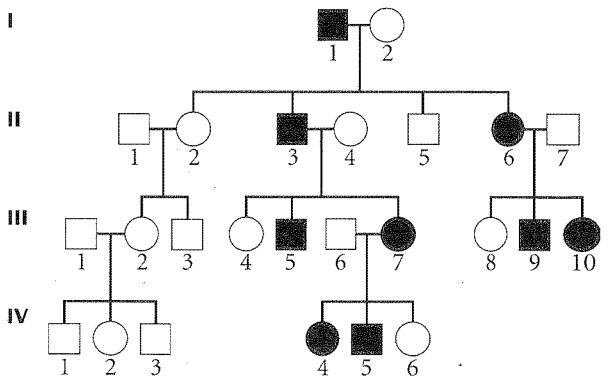


**e.** Rasgo ligado al Y

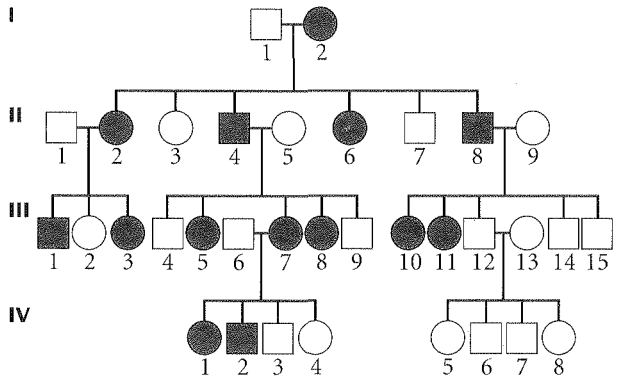


*12. Para cada uno de los siguientes pedigríes señale el modo más probable de herencia considerando que el rasgo es raro. Explique con cuidado su razonamiento.

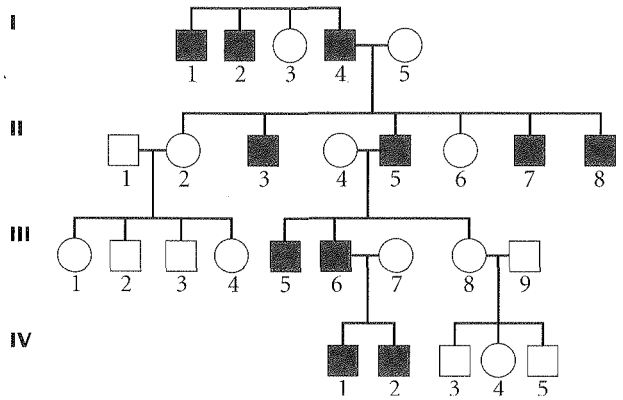
**a.**



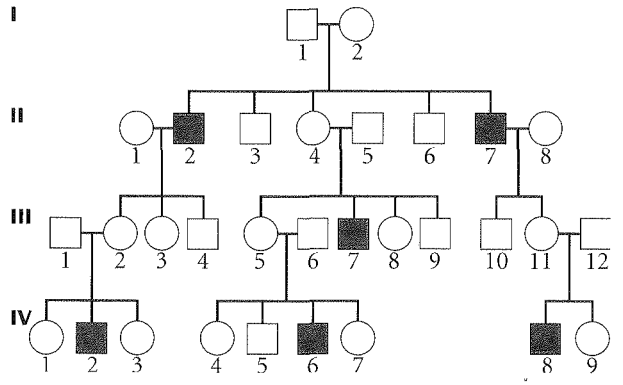
b.



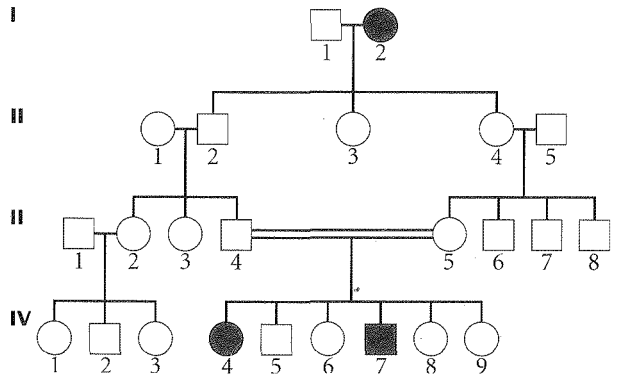
c.



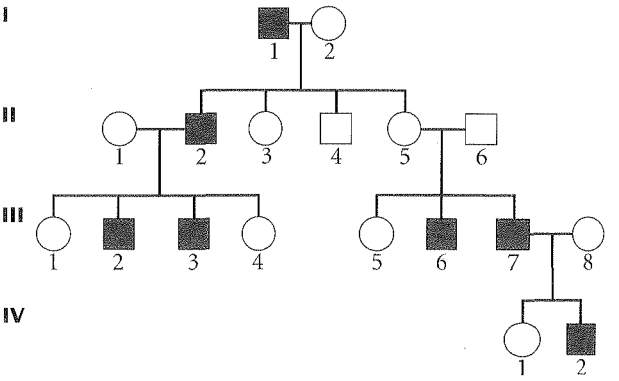
d.



e.



**13.** El rasgo representado en el siguiente pedigrí se expresa sólo en los varones de la familia. ¿Es un rasgo ligado al Y? ¿Por qué sí o por qué no? Si usted considera que no lo es proponga una explicación alternativa para su herencia.



***14.** Un genetista estudia una serie de características en los gemelos monocigóticos y dicigóticos y obtiene las siguientes concordancias. Para cada característica indique si las tasas de concordancia sugieren influencias genéticas, ambientales o ambas. Explique su razonamiento.

| **Característica** | **Concordancia monocigótica (%)** | **Concordancia dicigótica (%)** |
|---|---|---|
| Cefaleas migrañosas | 60 | 30 |
| Color de ojos | 100 | 40 |
| Sarampión | 90 | 90 |
| Pie equinovaro (zambo) | 30 | 10 |
| Hipertensión arterial | 70 | 70 |
| Dominancia manual | 70 | 70 |
| Tuberculosis | 5 | 5 |

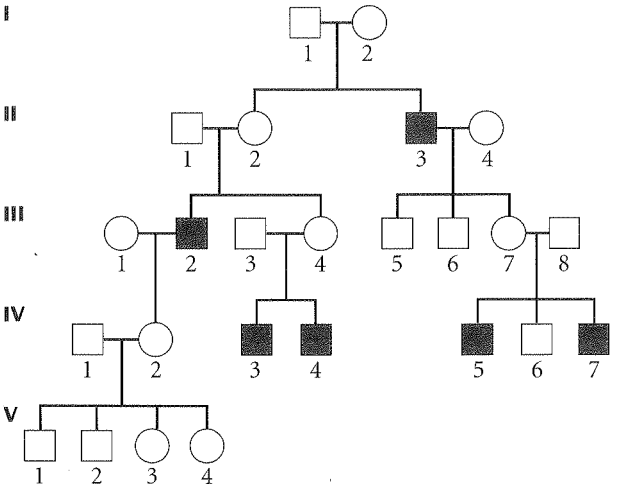
**15.** En un estudio sobre esquizofrenia (un trastorno mental con desorganización del pensamiento y aislamiento de la realidad) los investigadores examinaron la prevalencia de este trastorno en los padres biológicos y adoptivos de personas que fueron adoptadas siendo niños; se hallaron los siguientes resultados:

| | **Prevalencia de esquizofrenia (%)** | |
|---|---|---|
| **Personas adoptadas** | **Padres biológicos** | **Padres adoptivos** |
| Con esquizofrenia | 12 | 2 |
| Sin esquizofrenia | 6 | 4 |

(Fuente: S. S. Kety, y col. The biological and adoptive families of adopted individuals who become schizophrenic: prevalence of mental illness and other characteristics. En *The Nature of Schizophrenia: New Approaches to Research and Treatment*, L. C. Wynne, R. L. Cromwell y S. Matthysse, Directores. [New York: Wiley, 1978], pp. 25-37.)

¿Qué conclusión puede extraer de estos resultados respecto del papel de la genética en la esquizofrenia? Explique su razonamiento.

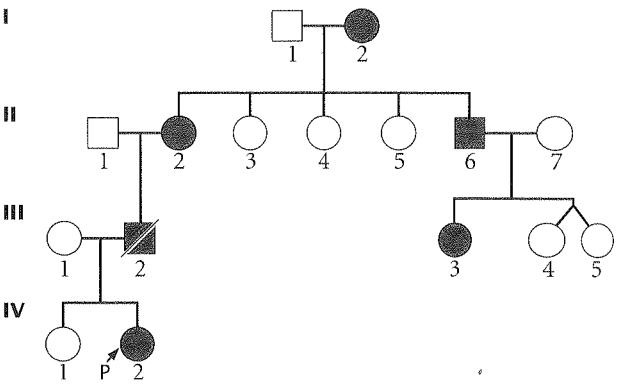
*16. El siguiente pedigrí ilustra la herencia del síndrome de Nance-Horan, una afección genética rara en la cual las personas afectadas sufren cataratas y presentan dientes con formas anormales.




(Pedigrí adaptado de D. Stambolian, R. A. Lewis, K. Buetow, A. Bond y R. Nussbam, 1990, *American Journal of Human Genetics* 47:15.)

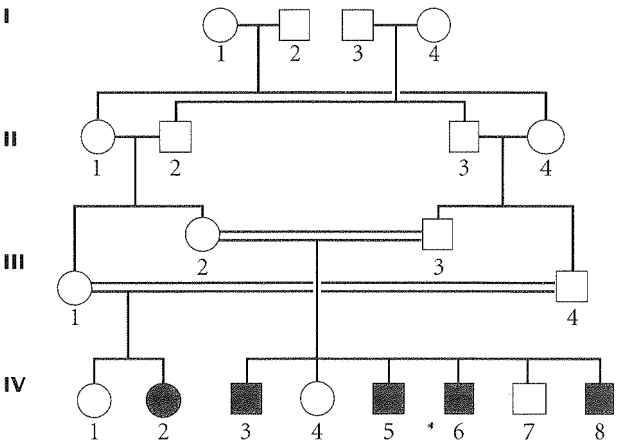
**a.** Sobre la base del pedigrí, ¿cuál cree que es el modo más probable de herencia del síndrome de Nance-Horan?
**b.** Si la pareja formada por III-7 y III-8 tiene otro hijo, ¿cuál es la probabilidad de que padezca el síndrome de Nance-Horan?
**c.** Si los individuos III-2 y III-7 tienen hijos, ¿cuál es la probabilidad de que uno de sus hijos presente el síndrome de Nance-Horan?

17. El siguiente pedigrí ilustra la herencia del pelo anillado, una condición en la cual cada cabello se diferencia en zonas claras y oscuras. ¿Qué modo o modos de herencia son posibles para el pelo anillado en esta familia?




(Pedigrí adaptado de L. M. Ashley y R. S. Jacques, 1950, *Journal of Heredity* 41:83.)

18. La ectodactilia es un trastorno raro en la que los dedos están ausentes y la mano está dividida. Esta afección suele heredarse como rasgo autosómico dominante. Ademar Freire-Maia informó la aparición de ectodactilia en una familia de San Pablo, Brasil, cuyo pedigrí se muestra aquí. ¿Concuerda este pedigrí con una herencia autosómica dominante? Si no, ¿qué modo de herencia es el más probable? Explique su razonamiento.




(Pedigrí adaptado de A. Freire-Maia, 1971, *Journal of Heredity* 62:53.)

## PREGUNTAS AVANZADAS

19. Dibuje un pedigrí que represente un rasgo autosómico dominante, limitado a los varones y que excluya la posibilidad de que se trate de un rasgo ligado al Y.

20. La insensibilidad a los andrógenos es un trastorno raro del desarrollo sexual en el cual las personas con un cariotipo XY, es decir genéticamente varones, desarrollan características externas femeninas. Todas las personas con insensibilidad a los andrógenos son estériles. En el pasado algunos investigadores propusieron que el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se hereda como rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. (Es limitado por el sexo porque las mujeres no pueden expresar el rasgo.) Otros investigadores sugirieron que se hereda como un rasgo recesivo ligado al X.

Dibuje un pedigrí que demuestre de manera concluyente que el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se hereda como rasgo recesivo ligado al X y que excluya la posibilidad de que se trate de un rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. Si cree que ningún pedigrí puede diferenciar de manera concluyente entre ambas opciones (autosómico recesivo ligado al X limitado por el sexo y autosómico dominante limitado por el sexo), explique por qué. Recuerde que todos los afectados son estériles.

# Fenilcetonuria parte 1: genética de la transmisión

La **fenilcetonuria** fue descrita por primera vez por Asjbørn Folling, un médico y bioquímico noruego que en 1934 observó que algunos niños con retraso mental tenían un olor extraño a humedad. Nuevas investigaciones pusieron de manifiesto que el olor provenía de su orina, porque contenía una sustancia anormal llamada ácido fenilpirúvico. Esta observación condujo al descubrimiento de la fenilcetonuria como enfermedad genética. En el curso de este libro la fenilcetonuria servirá como estudio de caso para nuestra exploración de la genética, que nos permitirá relacionar algunos de los diferentes conceptos genéticos al utilizar el mismo ejemplo y permitirnos integrar los conceptos genéticos en los niveles individual, molecular y poblacional. Aquí introducimos fenilcetonuria para ilustrar una revisión de algunos de los principios de la herencia que aprendimos en los capítulos precedentes.

La fenilcetonuria es un trastorno genético que cuando no se trata se caracteriza por retraso mental, eccema y cabello, ojos y piel claros. El trastorno se origina debido a un defecto en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH), una enzima hepática que normalmente metaboliza el aminoácido fenilalanina **(fig-1a)**. El nivel de fenilalanina durante los primeros meses de vida y la infancia es fundamental para el crecimiento correcto y el desarrollo encefálico. Muy poca fenilalanina limita el crecimiento; un exceso produce retraso mental. En la mayoría de las personas la cantidad de fenilalanina es regulada cuidadosamente por la PAH, que la convierte en otra sustancia llamada tirosina pero, en una persona con fenilcetonuria, esta enzima es defectuosa **(fig-1b)**. En consecuencia, la fenilalanina no es convertida en tirosina y el aminoácido aumenta en los tejidos corporales, produciendo retraso mental. Afortunadamente los síntomas de la fenilcetonuria pueden evitarse si la enfermedad se detecta poco después del nacimiento y se expone al niño a una dieta con bajo contenido en fenilalanina.

## Fenilcetonuria y dominancia

Los síntomas de la fenilcetonuria son causados por alelos mutantes en el locus de *PAH*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 12; los alelos mutantes codifican para una proteína que tiene poca o ninguna capacidad para metabolizar la fenilalanina. La fenilcetonuria generalmente se considera un rasgo autosómico recesivo (véanse pp. 135-136), porque solo las personas que son homocigóticas para alelos mutantes tienen los síntomas de fenilcetonuria; las personas que poseen un alelo mutante y un alelo normal están libres de la enfermedad. Sin embargo, en relación con la actividad de la enzima la fenilcetonuria muestra dominancia incompleta (véase p. 57). Como se muestra en la figura 2, los heterocigotos (que poseen un alelo normal y otro mutante) tienen aproximadamente el 50% de la actividad enzimática que se observa en las personas homocigóticas para el alelo normal. La cantidad reducida de PAH en los heterocigotos puede mantener aun concentraciones plasmáticas de fenilalanina en el rango normal **(fig. 2)**, a esto se

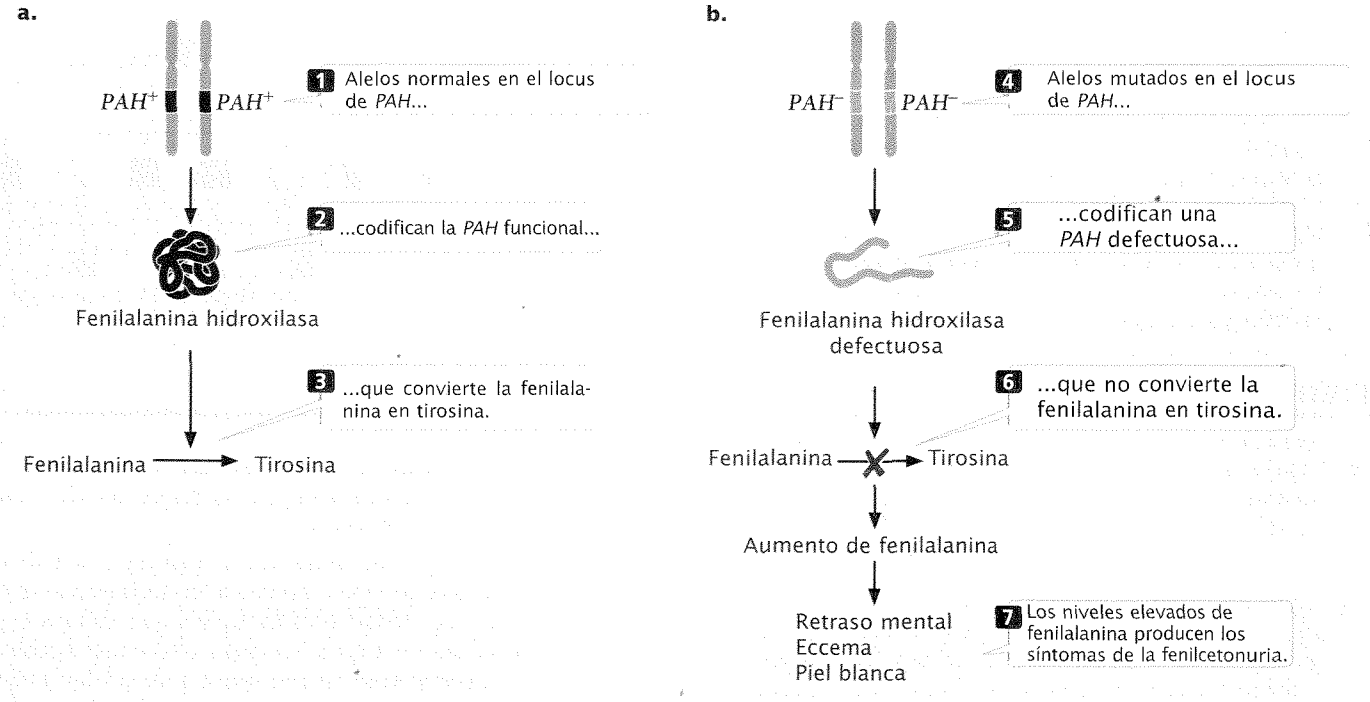



Fig. 1. **Una mutación en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) produce fenilcetonuria.**

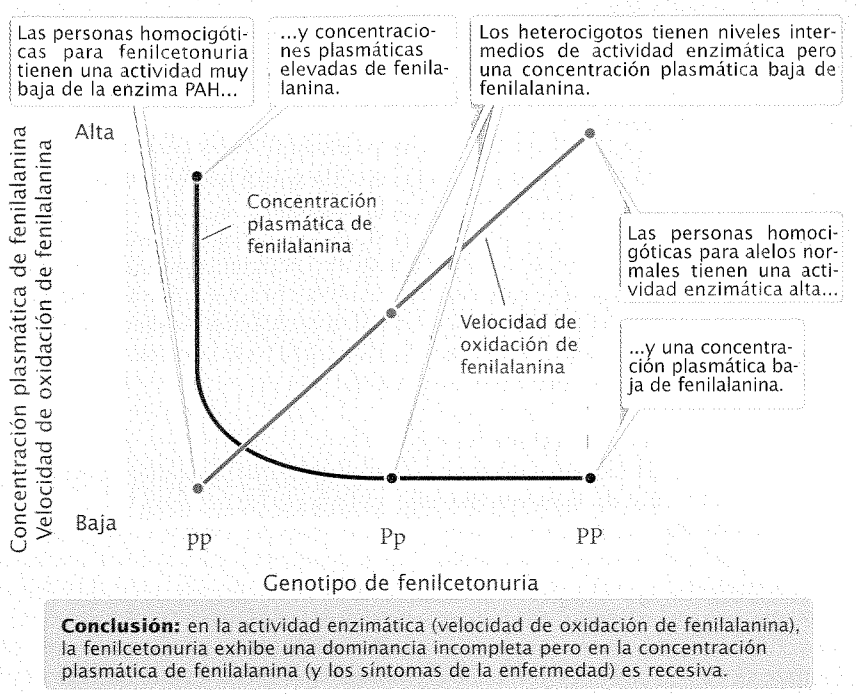



Fig. 2. **Actividad de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) y concentraciones plasmáticas de fenilalanina en personas con diferentes genotipos para fenilcetonuria.** En las concentraciones de fenilalanina la fenilcetonuria parece ser recesiva, pero en la actividad de PAH parece tener una dominancia incompleta.

debe que los heterocigotos estén libres de los síntomas de fenilcetonuria. Este ejemplo ilustra un punto importante acerca de la dominancia mencionada en el capítulo 5: el tipo de dominancia a menudo depende de la manera en que se observa el fenotipo.

La fenilcetonuria también ilustra una forma en la que la dominancia surge en el nivel molecular. Tanto los alelos normales como los mutantes en el locus de *PAH* codifican una proteína, pero la proteína mutante no funciona correctamente. El alelo normal es dominante, no porque suprima de alguna forma los efectos del alelo recesivo, sino porque la actividad de un único alelo normal es suficiente como para evitar los síntomas de la enfermedad. Por tanto, una persona heterocigótica es fisiológicamente similar a una persona homocigótica para el alelo normal.

## Alelos múltiples en el locus de *PAH*

La fenilcetonuria también ilustra el concepto de alelos múltiples (pp. 105-106), con más de 400 alelos diferentes observados en el locus de *PAH*. Las personas con fenilcetonuria muestran gran variabilidad en su capacidad para metabolizar fenilalanina y, si no son tratadas, en la gravedad de sus síntomas. Gran parte de esta gran variación individual es explicada por los alelos particulares que posee una persona con fenilcetonuria. Muchas personas con fenilcetonuria son **heterocigotos compuestos**, lo que indica que poseen dos alelos mutantes diferentes en el locus de *PAH*. En estas personas la gravedad de la enfermedad habitualmente es determinada por la menos grave de las dos mutaciones de *PAH*.

## Fenilcetonuria como rasgo multifactorial

Aunque la fenilcetonuria se suele describir como un trastorno mendeliano de locus único, una mirada más estrecha a la enfermedad muestra que es más compleja y en realidad es de naturaleza multifactorial (p. 123). El entorno claramente desempeña un papel porque los síntomas de la enfermedad sólo aparecen cuando el aminoácido fenilalanina está presente en la dieta. Por tanto, la expresión de la fenilcetonuria requiere la herencia de dos alelos recesivos *y* la exposición a un ambiente específico (fenilalanina en la dieta). La fenilcetonuria también es compleja ya que su expresión varía mucho y el genotipo de *PAH* aislado no es suficiente para predecir los síntomas clínicos de la enfermedad. Por ejemplo, algunas personas que tienen un genotipo para fenilcetonuria y no son tratadas presentan concentraciones sanguíneas elevadas de fenilalanina y una inteligencia normal. Se ha demostrado que algunos de estos pacientes con fenilcetonuria atípicos tienen concentraciones más bajas de fenilalanina en el encéfalo que los pacientes no trtados con síntomas típicos, lo que sugiere que las diferencias individuales en la entrada de fenilalanina en el encéfalo explican en parte de las diferencias en la inteligencia observadas entre los pacientes no tratados. Además, algunas personas

con el mismo genotipo de fenilcetonuria tienen concentraciones sanguíneas muy diferentes de fenilalanina, loque indica que factores distintos de la enzima *PAH* afectan el metabolismo de la fenilalanina.

## Tratamiento de la fenilcetonuria

La fenilcetonuria puede ser tratada eficazmente mediante una restricción dietética de la fenilalanina y las personas nacidas con fenilcetonuria pueden llevar vidas normales. Como la fenilalanina es un aminoácido esencial necesario para el crecimiento y el desarrollo normales, no puede eliminarse por completo de la dieta. El objetivo del tratamiento es controlar cuidadosamente la cantidad de fenilalanina en la dieta para que haya suficiente cantidad para las funciones esenciales pero para que las concentraciones sanguíneas de fenilalanina se mantengan bajas (dentro del rango de 120 a 360 micromoles [120-360 μmoles] por litro). Si la fenilalanina se eleva por encima de estas concentraciones, puede ocurrir un daño encefálico irreversible. El mantenimiento de concentraciones sanguíneas de fenilalanina dentro del rango normal en una persona con fenilcetonuria requiere una dieta pobre en fenilalanina, que debe iniciarse inmediatamente después del nacimiento. Debido a que la fenilalanina está presente en muchos alimentos, la dieta es muy restrictiva y requiere vigilancia constante. Las concentraciones sanguíneas de fenilalanina habitualmente son controladas una vez por semana o cada dos semanas durante el primer año de vida y la infancia.

Originariamente se creía que una dieta pobre en fenilalanina era necesaria solo durante el primer año de vida y la infancia y podía ser más libre durante la adolescencia y la vida adulta. Sin embargo, los resultados de algunos estudios muestran que los adultos que han retornado a una dieta normal suelen tener una capacidad de atención reducida, capacidades lentas de procesamiento de la información y un tiempo de reacción prolongado; también muestran en ocasiones hipertonía muscular y temblor. Muchos expertos sugieren que las personas con fenilcetonuria deben cumplir una dieta pobre en fenilalanina durante toda la vida; sin embargo, esta recomendación es controversial.

## Fenilcetonuria como efecto materno genético

Los hijos de mujeres que tienen fenilcetonuria y que han disminuido las restricciones o abandonado la dieta pobre en fenilalanina a menudo presentan bajo peso al nacimiento, anomalías del desarrollo y retraso mental. Estos síntomas en los niños podrían en un primer momento parecer sorprendentes porque los niños habitualmente son heterocigóticos para el alelo recesivo de fenilcetonuria y no deben tener la enfermedad. Los hijos de hombres con fenilcetonuria no tienen estos síntomas; los problemas solo surgen cuando la madre tiene fenilcetonuria. ¿Por qué los niños de genotipo normal hijos de mujeres con fenilcetonuria tienen estas características?

La respuesta es que la fenilcetonuria muestra un efecto genético materno (véanse pp.119-120 en el capítulo 5). Si una

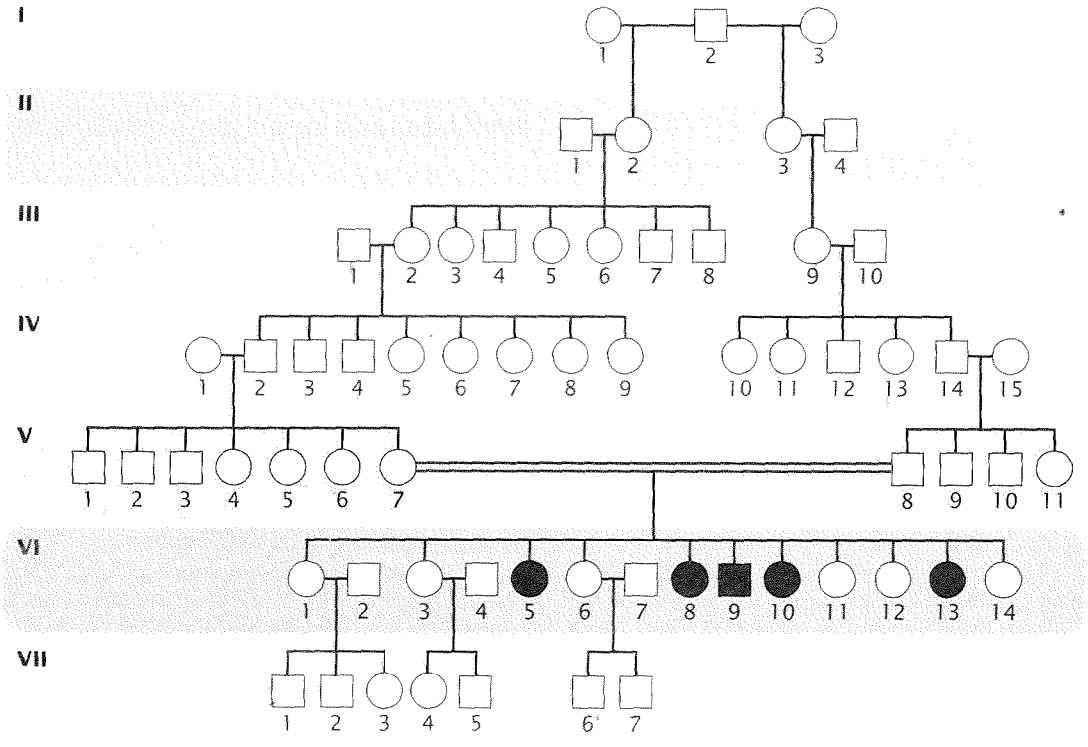



Fig. 3. **Los síntomas de la enfermedad en la fenilcetonuria se heredan como rasgo autosómico recesivo.** (F. J. King y B. H. Bowman, *Journal of Heredity* Vol. 51, 1960, p. 87.)

mujer embarazada ha abandonado o relajado su dieta pobre en fenilalanina, es probable que sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina sean altas y el feto en crecimiento se vea expuesto a una fenilalanina elevada, que atraviesa fácilmente la placenta y produce problemas mentales y de desarrollo en él. Por tanto, el genotipo de la madre (homocigótico para fenilcetonuria) afecta el fenotipo de los descendientes, un caso claro de efecto genético materno. Cuando el padre tiene fenilcetonuria, el niño no se encuentra afectado porque no está expuesto a las concentraciones elevadas de fenilalanina del padre. Se aconseja a las mujeres con fenilcetonuria que deseen un embarazo disminuir sus concentraciones sanguíneas de fenilalanina varios meses antes de la concepción.

## Detección sistemática de fenilcetonuria en el recién nacido

La fenilcetonuria es un ejemplo excelente de los beneficios que pueden obtenerse con la detección sistemática del recién nacido para enfermedades genéticas porque el retraso mental asociado con ella puede prevenirse si se detecta la fenilcetonuria al nacimiento y se inicia rápidamente un tratamiento dietético. Como ya mencionamos, todos lo estados de los Estados Unidos y muchos otros países tienen pruebas obligatorias para fenilcetonuria entre los recién nacidos. Debido a la evaluación genética difundida y al tratamiento los síntomas clásicos de la fenilcetonuria pocas veces se ven y se comunica menos de un caso en un millón en los Estados Unidos. Los pocos casos raros que aparecen suelen ser aquellos que por una razón u otra no fueron diagnosticados mediante la detección sistemática del recién nacido y no recibieron el tratamiento correcto.

Los lactantes suelen ser evaluados para fenilcetonuria a los pocos días del nacimiento, más frecuentemente mientras aún se encuentran en el hospital. La detección sistemática se realiza con el uso de la tarjeta Guthrie, llamada así en honor a Robert Guthrie que fue el primero que desarrolló una prueba simple en tarjeta para fenilcetonuria. Se punza el talón de un lactante y se coloca una gota de sangre sobre la tarjeta, que luego es enviada al laboratorio para la detección de concentraciones elevadas de fenilalanina. Si la prueba inicial es positiva, el lactante realiza pruebas de seguimiento para confirmar el diagnóstico y determinar el tipo de deficiencia de PAH.

## Riesgo genético y consejo genético para fenilcetonuria

Debido a que la fenilcetonuria es un trastorno recesivo tiende a producirse en familias, aunque a menudo saltea una o más generaciones (**fig. 3**). Se aconseja que las personas con fenilcetonuria y las que tienen un familiar cercano con esta enfermedad busquen consejo genético (pp. 145-146). En general los padres no afectados de un niño con fenilcetonuria son ambos portadores, y cada hijo futuro de estos padres tiene una posibilidad de $^1/_4$ de heredar la fenilcetonuria. Los hermanos no afectados de un niño con fenilcetonuria tienen una posibilidad de $^2/_3$ de ser portadores como sus padres. Si una persona con fenilcetonuria se casa con una persona con dos alelos normales (la mayor probabilidad), ninguno de los hijos tendrá fenilcetonuria, aunque todos serán portadores. (Sin embargo, si la madre es el progenitor con fenilcetonuria y no recibe una dieta con bajo contenido en fenilalanina, puede aparecer un efecto genético materno; véanse pp. 119-120.) Cuando uno de los progenitores tiene fenilcetonuria y el otro es heterocigótico, en promedio la mitad de los hijos tendrá fenilcetonuria.

Existen pruebas genéticas para determinar si una persona es portadora del alelo de la fenilcetonuria, aunque las pruebas se suelen restringir a los miembros de la familia de una persona con el trastorno. El estado de portador puede determinarse mediante análisis de DNA o con una prueba bioquímica. El tejido obtenido mediante toma de muestra de vellosidades coriónicas puede emplearse para el examen prenatal para fenilcetonuria.

## Preguntas y problemas

1. Dalia es una estudiante en una clase introductoria de genética. En su primer examen de genética se le formula una pregunta del modo de herencia de la fenilcetonuria. Dalia responde que la fenilcetonuria es un rasgo complejo que muestra herencia multifactorial. Su profesor dice que su respuesta es incorrecta y declara que todos saben que la fenilcetonuria es recesiva. Dalia afirma que su respuesta es correcta y que debe recibir crédito por ella. ¿Quién está en lo correcto y por qué?

2. La fenilcetonuria, ¿muestra expresividad variable (p. 104)? Explique su respuesta.

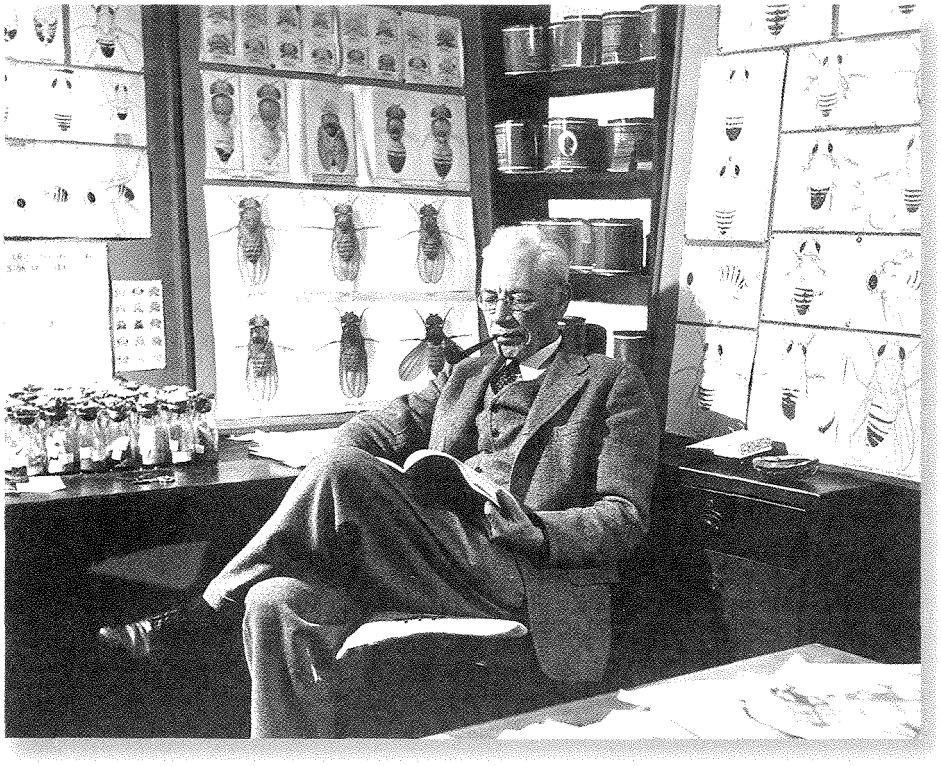
3. ¿Cuál es el tratamiento de la fenilcetonuria? ¿Cuáles son algunas de las dificultades con este tratamiento?

4. ¿Por qué algunas mujeres con fenilcetonuria tienen hijos con retraso mental, aun cuando los niños no tengan un genotipo que produzca fenilcetonuria? ¿Por qué los hombres con fenilcetonuria no tienen hijos afectados?

5. Miguel y Laura se han casado recientemente y desean tener hijos. Ninguno de los dos tiene fenilcetonuria y los padres de ambos tampoco están afectados. Sin embargo, Miguel tiene una hermana con fenilcetonuria y Laura un hermano con la enfermedad. ¿Cuál es la probabilidad de que el primer hijo de Miguel y Laura tenga fenilcetonuria? ¿La probabilidad cambiaría si se demostrara que la hermana de Miguel es un heterocigoto compuesto?

# 7

# LIGAMIENTO, RECOMBINACIÓN Y MAPEO DE GENES EUCARIONTES



**Alfred Henry Sturtevant, uno de los primeros genetistas, responsable del desarrollo del primer mapa genético.** (Archivos del Instituto, California Institute of Technology.)


- Alfred Sturtevant y el primer mapa genético
- Los genes que se distribuyen de manera independiente y los que no lo hacen
- Ligamiento y recombinación entre dos genes
  - Notación para cruzamientos con ligamiento
  - Comparación entre el ligamiento completo y la distribución independiente
  - Entrecruzamiento con genes ligados
  - Cálculo de la frecuencia de recombinación
  - Acoplamiento y repulsión
  - Evidencia de las bases físicas de la recombinación
  - Predicción del resultado de cruzamientos con genes ligados
  - Pruebas para la distribución independiente
  - Mapeo de genes con frecuencias de recombinación
  - Construcción de un mapa genético con cruzamientos de prueba de dos puntos
- Ligamiento y recombinación entre tres genes
  - Mapeo de genes mediante el cruzamiento de prueba de tres puntos
  - Mapeo de genes en seres humanos
  - Mapeo con marcadores moleculares
- Mapeo físico del cromosoma
  - Mapeo por deleción
  - Hibridación de células somáticas
  - Hibridación in situ
  - Mapeo mediante secuenciación del DNA


## Alfred Sturtevant y el primer mapa genético

En 1909 Thomas Hunt Morgan dictaba la materia de Introducción a la zoología en la Columbia University. Entre los presentes en el aula de conferencias estaban Alfred Henry Sturtevant –estudiante de segundo año– y Calvin Bridges, de primero. Sturtevant y Bridges quedaron encantados con el estilo de enseñanza de Morgan y muy intrigados por su interés en los problemas biológicos. Ambos le preguntaron a Morgan si les permitía trabajar en su laboratorio y, al año siguiente, los dos jóvenes ya tenían sus respectivos escritorios en la "sala de las moscas" del laboratorio de investigación de Morgan, donde el estudio de la composición genética de *Drosophila* se encontraba en su etapa inicial (véase p. 88 del capítulo 4). Sturtevant, Bridges y otros estudiantes del laboratorio de investigación de Morgan prácticamente vivían dentro del laboratorio, criando moscas de la fruta, diseñando experimentos y analizando los resultados obtenidos.

En el transcurso de su investigación Morgan y sus estudiantes observaron que algunos pares de genes no se segregaban al azar según el principio de segregación independiente de Mendel, sino que tendían a heredarse juntos. Morgan sugirió que posiblemente los genes estuvieran ubicados en el mismo cromosoma y por tanto se trasladaban de manera conjunta durante la meiosis. Además propuso que los genes estrechamente ligados –los que rara vez se separan cuando ocurre la recombinación– se encuentran juntos en el mismo cromosoma, mientras que los genes que están ligados de manera más laxa –los que sí se separan cuando ocurre la recombinación– están alejados los unos de los otros.

Fig. 7-1. **El mapa de Sturtevant incluía cinco genes dentro del cromosoma X de *Drosophila*.** Los genes son cuerpo amarillo (*y*), ojos blancos (*w*), ojos rojos (*v*), alas en miniatura (*m*) y alas rudimentarias (*r*). Los símbolos originales con que Sturtevant representó los genes se muestran sobre la línea; los símbolos modernos están colocados debajo de la línea con sus correspondientes ubicaciones dentro del cromosoma X.

Un día de 1911, mientras Sturtevant y Morgan debatían sobre la distribución independiente, Sturtevant tuvo un momento de inspiración: la variación en la fuerza del ligamiento indicaba la forma como los genes se ubicaban dentro del cromosoma, lo que posibilitaba una manera de llevar a cabo el mapeo de los genes. Sturtevant volvió a su casa y dejando a un lado sus obligaciones de estudiante pasó la mayor parte de la noche trabajando en el diseño del primer mapa genético **(fig. 7-1)**. El primer mapa cromosómico de Sturtevant era muy preciso y establecía la metodología básica que se sigue utilizando hoy en día para realizar el mapeo de genes.

Alfred Sturtevant llegó a convertirse en un importante referente entre los genetistas. Su investigación incluía el mapeo de los genes y los mecanismos básicos de la herencia de *Drosophila*, así como su citología, embriología y evolución. Su carrera se vio profundamente influida por esos primeros años de trabajo en la sala de las moscas, donde la personalidad incomparable de Morgan se había combinado con el trabajo en equipo para estimular el vuelo intelectual y el intercambio libre de ideas.

www.whfreeman.com/pierce Más detalles sobre la vida de Alfred Sturtevant.

En este capítulo se analiza la herencia de los genes que están ubicados dentro del mismo cromosoma. Estos genes ligados no obedecen de manera estricta al principio de segregación independiente de Mendel; por el contrario, tienden a heredarse en forma conjunta. Esta tendencia implica la necesidad de un nuevo enfoque para comprender el proceso de herencia estos genes y predecir los tipos de descendencia que resultarán a partir de ellos. Un dato de extrema relevancia para predecir los resultados de estos cruzamientos es la configuración de los genes dentro de los cromosomas; en consecuencia, es necesario considerar la relación que existe entre ellos. Una de las claves para comprender el proceso de herencia de los genes ligados es realizar una conexión conceptual entre los genotipos de un cruzamiento y el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis.

Comenzamos nuestro análisis del ligamiento comparando en primer lugar la herencia de dos genes ligados con la de dos que se distribuyen de manera independiente. Luego analizaremos la forma en que el entrecruzamiento separa genes ligados. Estos datos respecto del ligamiento y la recombinación servirán para predecir los resultados de cruzamientos genéticos en los que los genes están ligados y además podrán aplicarse al mapeo génico. La sección final del capítulo se centra en los métodos físicos para determinar las ubicaciones cromosómicas de los genes.

## Los genes que se distribuyen de manera independiente y los que no lo hacen

En el capítulo 3 se introdujeron los principios de segregación y de segregación independiente de Mendel. Antes de continuar revisaremos estos dos conceptos tan importantes. El principio de segregación establece que cada individuo diploide posee dos alelos que se separan durante la meiosis para quedar uno dentro de cada gameto. El principio de segregación independiente brinda información adicional respecto del proceso de segregación: establece que los dos alelos se separan de manera independiente de los *alelos* que están en otros loci.

La segregación independiente de alelos produce la *recombinación*, es decir la redistribución de alelos en nuevas combinaciones. Pensemos en un cruzamiento entre individuos homocigóticos para dos pares de alelos diferentes: *AA BB* × *aa bb*. El primer progenitor, *AA BB*, produce gametos con alelos *AB* y el segundo *aa bb*, produce gametos con alelos *ab*, lo que produce una progenie $F_1$ con genotipo *Aa Bb* **(fig. 7-2)**. La recombinación implica que, cuando un individuo de la progenie $F_1$ se reproduce, la combinación de alelos de sus gametos puede diferir de las combinaciones presentes en los gametos de sus padres. En otras palabras, los individuos de la generación $F_1$ pueden producir gametos con alelos *Ab* o *aB* además de los gametos con combinaciones *AB* o *ab*.

Los principios de segregación y segregación independiente de Mendel derivan de su observación de la progenie de cruzamientos genéticos, no obstante no conocía los procesos biológicos que producían esos fenómenos. En 1903 Walter Sutton propuso una base biológica para los principios mendelianos, denominada teoría de la herencia cromosómica (cap. 3). Esta teoría sostiene que los genes se encuentran en los cromosomas. A continuación reformularemos los dos principios de Mendel en función de la teoría de la herencia cromosómica. El principio de segregación establece que cada individuo diploide tiene dos alelos para una característica, cada unos de los cuales se sitúa en la misma ubicación, o locus, en cada uno de los dos cromosomas homólogos. Estos cromosomas se segregan durante la meiosis y cada gameto recibe un homólogo. El principio de segregación independiente establece que, durante la meiosis, cada par de cromosomas homólogos se separa de manera independiente de otros pares homólogos. A partir de este nuevo enfoque es simple comprender que el número de cromosomas en la mayoría de los organismos es limita-

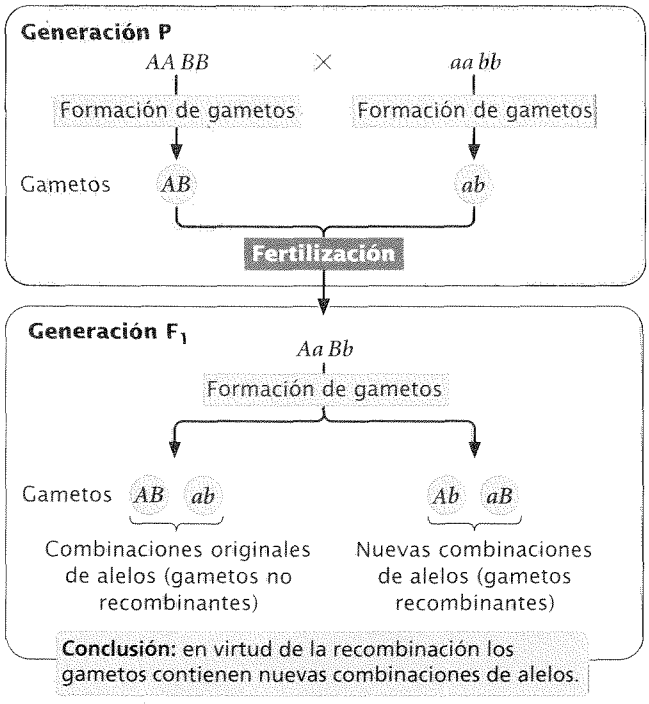



Fig. 7-2. **La recombinación es la distribución de los alelos en nuevas combinaciones.**

do y que ciertamente hay más genes que cromosomas; por tanto algunos genes deben estar presentes en el mismo cromosoma y no deben distribuirse de manera independiente.

Los genes que se ubican juntos dentro del mismo cromosoma se denominan **genes ligados** y pertenecen al mismo **grupo de ligamiento**. Como se mencionó, los genes ligados se trasladan juntos durante la meiosis llegan al mismo destino (el mismo gameto) y no se supone que se distribuyan de manera independiente. Sin embargo, todas las características examinadas por Mendel en los guisantes revelaban una segregación independiente y, después del redescubrimiento del trabajo de Mendel, las primeras características genéticas que se estudiaron en otros organismos también parecían segregarse de manera independiente. ¿Cómo es posible que los genes estén contenidos en un número limitado de cromosomas y aun así se separen de manera independiente?

Esta incoherencia aparente entre el principio de segregación independiente y la teoría de la herencia cromosómica pronto se desvaneció, cuando los biólogos comenzaron a descubrir características genéticas que *no* se distribuían de manera independiente. Uno de los primeros casos fue informado en 1905 por William Bateson, Edith Rebecca Saunders y Reginald C. Punnett respecto de los guisantes dulces. Estos investigadores cruzaron un tipo homocigótico de guisantes que daba flores color púrpura y tenía granos de polen alargados con otro tipo homocigótico que daba flores rojas y tenía granos de polen redondos. Toda la generación $F_1$ daba flores color púrpura y tenía granos de polen alargados, lo que indicaba que el púrpura era dominante sobre el rojo y que la característica del polen alargado era dominante respecto de la de polen redondo. Cuando entrecruzaron la generación $F_1$, la progenie $F_2$ resultante no mostró la proporción de 9:3:3:1 de distribución independiente que se esperaba (**fig. 7-3**). La gran mayoría de las plantas resultantes de la generación $F_2$ tenía flores púrpuras y polen alargado o bien flores rojas y polen redondo (correspondientes a los fenotipos de los progenitores). Aunque Bateson, Saunders y Punnett no pudieron explicar estos resultados, ahora sabemos que los dos loci que ellos examinaron se encuentran ubicados juntos en el mismo cromosoma y por tanto no se distribuyen de manera independiente.

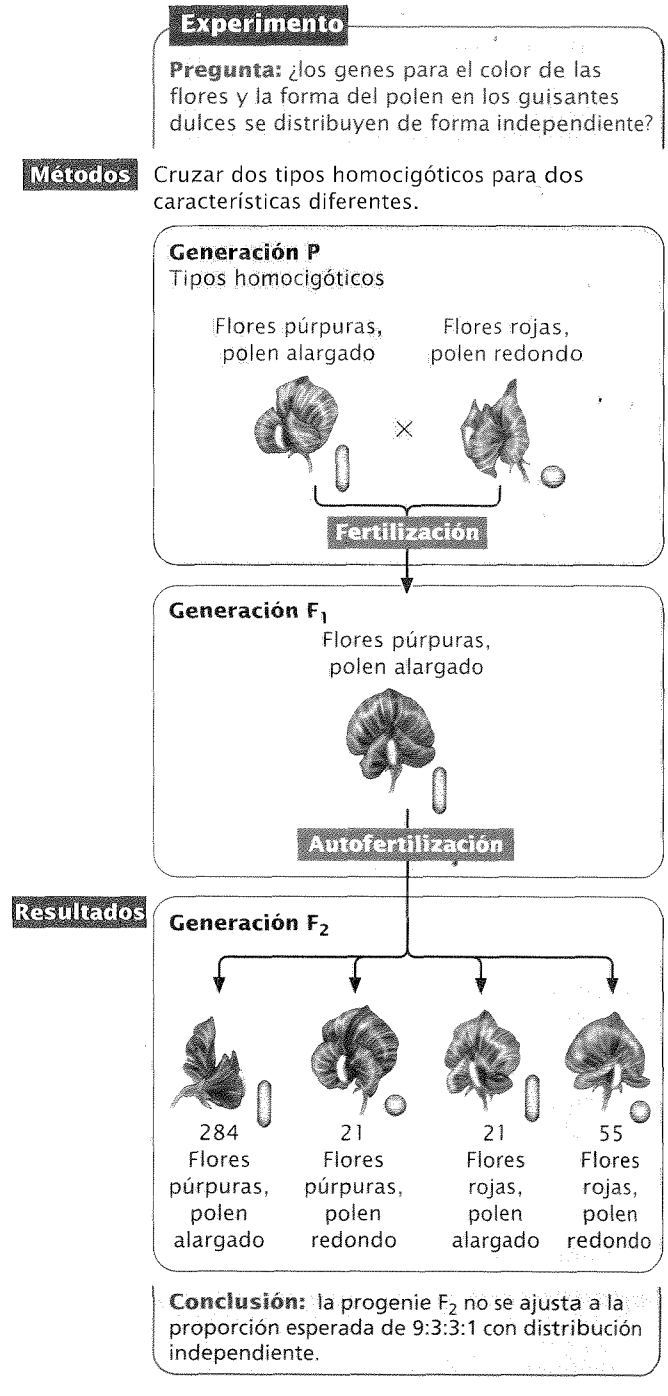



Fig. 7-3. **Distribución no independiente del color de la flor y la forma del polen de los guisantes dulces.**

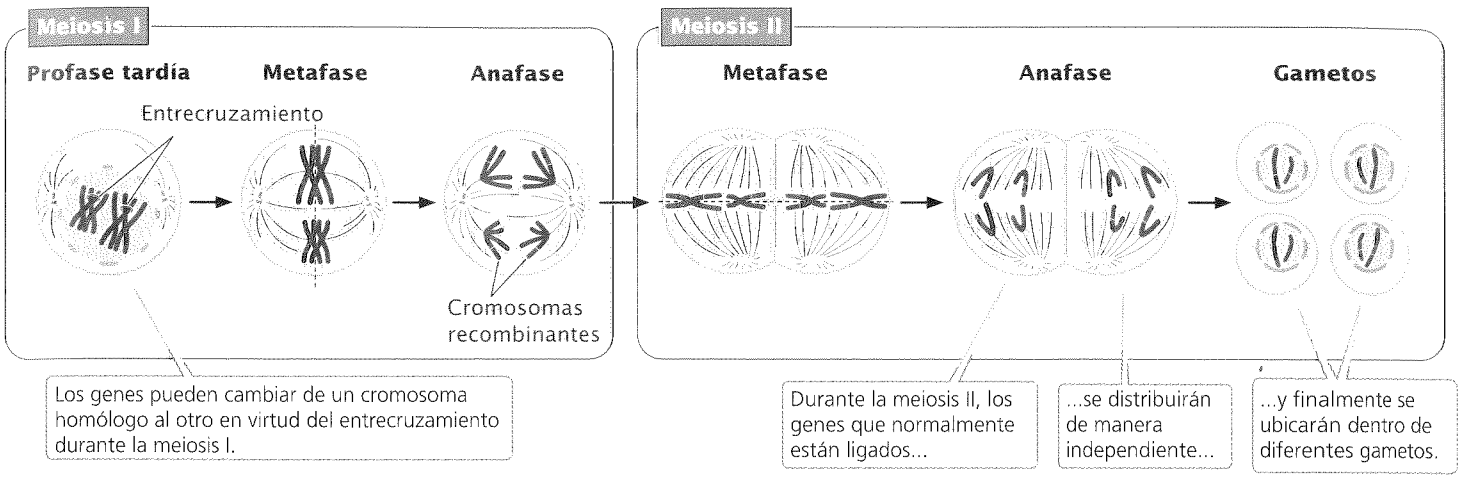



Fig. 7-4. **El entrecruzamiento se produce durante la meiosis y causa la recombinación.**

## Ligamiento y recombinación entre dos genes

Los genes que están muy juntos en el mismo cromosoma son como los turistas en un ómnibus: viajan juntos y en última instancia llegan al mismo punto de destino. Sin embargo, en algunas ocasiones los genes se mueven desde un cromosoma homólogo hacia otro durante el proceso de entrecruzamiento (cap. 2) (**fig. 7-4**). El entrecruzamiento produce la recombinación, es decir que rompe la asociación de genes que se encuentran muy juntos en el mismo cromosoma. Como se analizará más adelante, los genes que se ubican en el mismo cromosoma pueden distribuirse de manera independiente siempre y cuando se encuentren alejados los unos de los otros. En síntesis, el ligamiento determina que sea aún más complejo comprender los resultados de los cruzamientos genéticos. Si podemos entender la forma como el ligamiento afecta la herencia, podremos analizar los cruzamientos respecto de los genes ligados y predecir de manera acertada los tipos de progenie que se producirán.

### Notación para cruzamientos con ligamiento

Cuando se analizan los cruzamientos con genes ligados, se deben conocer no solo los genotipos de los individuos sometidos al cruzamiento, sino también la configuración de los genes dentro de los cromosomas. Para llevar el control en cuanto a esta configuración introduciremos un nuevo sistema de notación para representar los cruzamientos entre genes ligados. Tomemos por ejemplo un cruzamiento entre un individuo homocigótico para alelos dominantes en dos loci ligados y otro individuo homocigótico para alelos recesivos en los mismos loci. Antes hubiéramos representado los genotipos mediante la siguiente fórmula:

$$AA\ BB \times aa\ bb$$

Sin embargo, cuando se trata de genes ligados es necesario anotar los alelos específicos y la forma en que están dispuestos en cada cromosoma homólogo:

$$\frac{A\quad B}{A\quad B} \times \frac{a\quad b}{a\quad b}$$

En la fórmula anterior cada línea representa uno de los dos cromosomas homólogos. Cada cromosoma homólogo del primer progenitor del cruzamiento contiene alelos *A* y *B*; y cada cromosoma homólogo del otro progenitor del cruzamiento contiene alelos *a* y *b*. Al heredar un cromosoma de cada progenitor la progenie $F_1$ tendrá el siguiente genotipo:

$$\frac{A\quad B}{a\quad b}$$

En este caso la importancia de la configuración de los alelos en cada cromosoma es clara. Un cromosoma tiene los dos alelos dominantes A y B, mientras que el cromosoma homólogo tiene los dos alelos recesivos a y b. Esta notación puede simplificarse si se utiliza tan solo una línea, aceptando que los genes que se ubican del mismo lado de la línea están dentro del mismo cromosoma:

$$\frac{A\quad B}{a\quad b}$$

Se puede simplificar aún más si separamos los alelos que se encuentran en cada cromosoma por medio de una barra: *AB/ab*.

Cabe recordar que los dos alelos que están en el mismo locus siempre se ubican en cromosomas homólogos diferentes y por tanto se los debe poner en lados opuestos de la línea. En consecuencia, *no* se debe representar un genotipo de la siguiente manera:

$$\frac{A\quad a}{B\quad b}$$

debido a que los alelos *A* y *a nunca* pueden hallarse dentro del mismo cromosoma.

También es importante mantener siempre el mismo orden de los genes en ambos lados de la línea; es decir, *no* es lícito anotar:

$$\frac{A\quad B}{b\quad a}$$

dado que esto implicaría que los alelos *A* y *b* son alélicos (se encuentran en el mismo locus).

## Comparación entre el ligamiento completo y la distribución independiente

Primero consideraremos lo que ocurre con los genes que tienen ligamiento completo, es decir que se ubican muy próximos en el mismo cromosoma y no sufrieron el proceso de entrecruzamiento. Son pocas las veces en las que los genes tienen ligamiento completo pero, al aceptar que no ocurre ningún entrecruzamiento, sus efectos pueden observarse con mayor claridad. Luego nos referiremos a lo que ocurre con los genes que se distribuyen de manera independiente. Por último, analizaremos los resultados que se obtienen cuando los genes están ligados pero muestran algún entrecruzamiento.

Un cruzamiento de prueba revela los efectos del ligamiento. Por ejemplo, si un individuo heterocigótico es sometido a un cruzamiento con un individuo homocigótico recesivo (*Aa Bb* × *aa bb*), cualesquiera que sean los alelos que estén presentes en los gametos que aporte el progenitor heterocigótico, éstos se expresarán en el fenotipo de la descendencia resultante, puesto que es imposible que el progenitor homocigótico aporte alelos dominantes que puedan enmascarar los del progenitor heterocigótico. En consecuencia, las características que posea la progenie revelarán cuáles son los alelos que fueron transmitidos por el individuo heterocigótico.

Pensemos en un par de genes ligados de las plantas de tomate. Un par afecta el tipo de las hojas: un alelo para hojas moteadas (*m*) es recesivo respecto de uno que produce hojas normales (*M*). Cerca del anterior y dentro del mismo cromosoma se encuentra otro locus que determina la altura de la planta: un alelo que produce una planta enana (*d*) es recesivo respecto de otro que produce una planta alta (*D*).

La prueba para detectar el ligamiento puede realizarse mediante un cruzamiento de prueba, el cual requiere una planta heterocigótica para ambas características. Un genetista podría producir esa planta al cruzar una variedad de planta de tomate homocigótica para hojas normales y altura elevada con otra variedad homocigótica para hojas moteadas y baja altura:

$$\text{P}\quad \frac{M\quad D}{M\quad D} \times \frac{m\quad d}{m\quad d}$$

$$\downarrow$$

$$\text{F}_1\quad \frac{M\quad D}{m\quad d}$$

El genetista podría utilizar luego estos heterocigotos $F_1$ para efectuar un cruzamiento de prueba, cruzándolos con plantas homocigóticas para hojas moteadas y baja altura:

$$\frac{M\quad D}{m\quad d} \times \frac{m\quad d}{m\quad d}$$

Los resultados de este cruzamiento de prueba se exponen en la **figura 7-5a.** El heterocigoto produce dos tipos de gametos: algunos con el cromosoma $\underline{M\quad D}$ y otros con el cromosoma $\underline{m\quad d}$. Debido a que no se produce entrecruzamiento alguno estos gametos son los únicos tipos que produce el heterocigoto. Cabe considerar que estos gametos contienen tan solo las combinaciones de alelos que estaban presentes en los progenitores originales: sea el alelo para hojas normales combinado con el alelo para altura elevada (*M* y *D*) o el alelo para hojas moteadas combinado con el alelo para baja altura (*m* y *d*). Los gametos que contienen tan solo las combinaciones originales de alelos presentes en los progenitores son **gametos no recombinantes** o gametos *parentales.*

En un cruzamiento de prueba el progenitor homocigótico produce solo un tipo de gameto; éste contiene el cromosoma $\underline{m\quad d}$ y se aparea con uno de los dos gametos que produce el progenitor heterocigótico (fig. 7-5a). A partir de este cruzamiento resultan dos tipos de progenie: la mitad tiene hojas normales y son plantas altas:

$$\frac{M\quad D}{m\quad d}$$

y la otra mitad tiene hojas moteadas y son plantas bajas:

$$\frac{m\quad d}{m\quad d}$$

Esta progenie exhibe las combinaciones originales de características presentes en la generación P y se trata de una **progenie no recombinante**, o progenie *parental.* No se produce ninguna combinación nueva de las dos características, como hojas normales en plantas bajas u hojas moteadas en plantas altas, ya que los genes que afectan ambas características están completamente ligados y se heredan juntos. Solo podrían producirse nuevas combinaciones de características si se rompiera el ligamiento entre *M* y *D* o bien entre *m* y *d.*

Estos resultados son claramente distintos de los que se esperan cuando los genes se distribuyen de manera independiente **(fig. 7-5b).** Si ocurriera la distribución independiente, la planta heterocigótica (*Mm Dd)* produciría cuatro tipos de gametos: dos gametos no recombinantes con las combinaciones originales de alelos (*MD* y *md*) y dos gametos con las nuevas combinaciones de alelos (*Md* y *mD*). A los gametos que contienen nuevas combinaciones de alelos se los denomina **gametos recombinantes.** Con la distribución independiente, los gametos recombinantes y no recombinantes se producen en proporciones iguales. Estos cuatro tipos de gametos se unen con el único tipo de gameto que produce el progenitor homocigótico del cruzamiento de prueba y producen cuatro clases de progenie en proporciones iguales (fig. 7-5b). La progenie que posee las nuevas combinaciones de características que se formaron a partir de los gametos recombinantes se denomina **progenie recombinante.**

En síntesis, un cruzamiento de prueba en el que una de las plantas es heterocigótica para dos genes completamente ligados produce dos tipos de progenie, cada uno de los cuales exhibe una de las combinaciones originales de características presentes en la generación P. Por el contrario, la distribución independiente produce dos tipos de progenie recombinante y dos tipos de progenie no recombinante en iguales proporciones.

## Entrecruzamiento con genes ligados

Por lo general existe cierto grado de entrecruzamiento entre los genes ligados en el mismo cromosoma (ligamiento incompleto), lo que produce nuevas combinaciones de características. A continuación se explica la manera como se produce el proceso.

***Teoría.*** La **figura 7-6** muestra el efecto del entrecruzamiento en la herencia de dos genes ligados. El entrecruzamiento, que se produce durante la profase I de la meiosis, constituye el intercam-

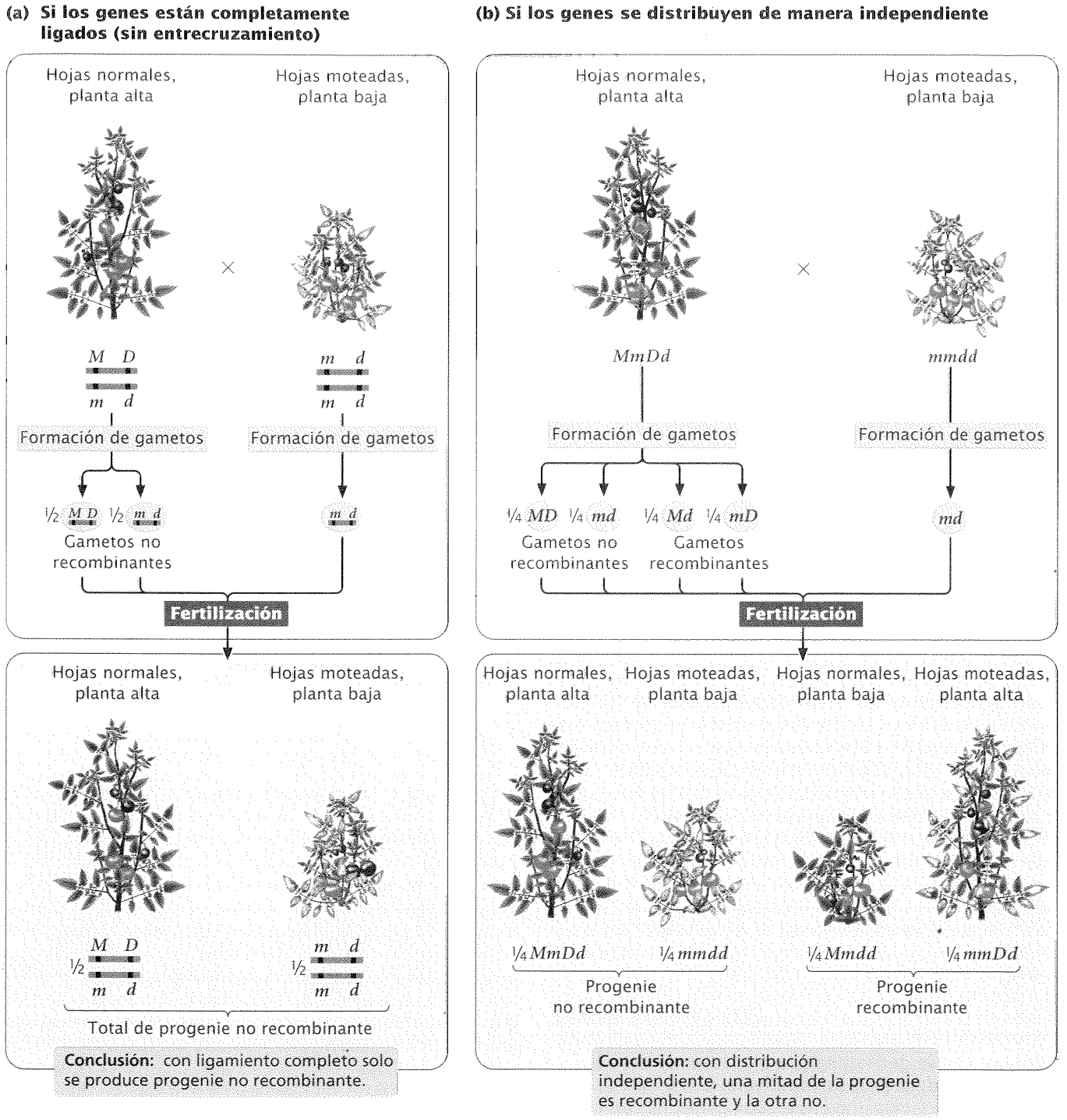



Fig. 7-5. **Un cruzamiento de prueba revela los efectos del ligamiento.** Resultados de un cruzamiento de prueba para dos loci del tomate que determinan el tipo de hoja y la altura de la planta.

bio de material genético entre cromátidas no hermanas (figs. 2-16 y 2-18). Después de haberse producido un entrecruzamiento único, las dos cromátidas que no participaron en el entrecruzamiento no sufrieron cambio alguno; los gametos que reciben esas cromátidas son no recombinantes. Las otras dos cromátidas, que sí participaron del entrecruzamiento, contienen, una vez que éste se ha producido, nuevas combinaciones de alelos; los gametos que reciben esas cromátidas son recombinantes. Después de cada meiosis, en la cual ocurre un solo entrecruzamiento, se producen dos gametos no recombinantes y dos recombinantes. Este resultado es el mismo que se produce con la distribución independiente (véase fig. 7-5b); por tanto, cuando ocurre el entrecruzamiento entre dos loci en todos los procesos de meiosis, es imposible determinar si los genes están ligados en el mismo cromosoma y se ha producido el entrecruzamiento o si los genes se encuentran en diferentes cromosomas.

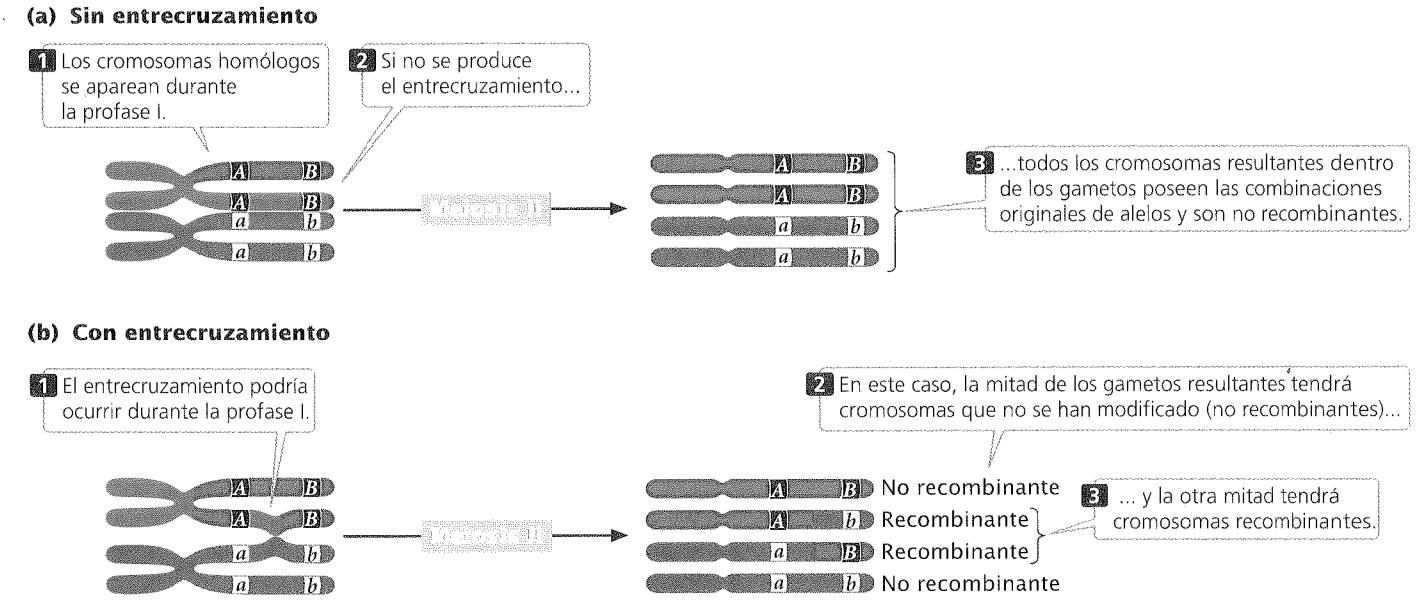



Fig. 7-6. **En un entrecruzamiento simple la mitad de los gametos producidos son no recombinantes y la otra mitad, recombinantes.**

Cuando se trata de genes estrechamente ligados, el entrecruzamiento no ocurre en todas las meiosis. En las meiosis en que no hay entrecruzamientos, solo se producen gametos no recombinantes. En las meiosis en las que ocurre un solo entrecruzamiento la mitad de los gametos son recombinantes y la otra mitad son no recombinantes (porque un solo entrecruzamiento afecta únicamente a dos de las cuatro cromátidas); por tanto, el porcentaje total de gametos recombinantes siempre se corresponde con la mitad del porcentaje de meiosis en las que ha ocurrido el entrecruzamiento. Incluso si el entrecruzamiento entre dos genes ocurriera en cada meiosis, solo un 50% de los gametos resultantes serían recombinantes. De esa manera la frecuencia de gametos recombinantes siempre equivale a la mitad de la frecuencia del entrecruzamiento y la máxima proporción de gametos recombinantes es de 50%.

## CONCEPTOS CLAVE

El ligamiento entre genes provoca que éstos se hereden en conjunto y reduce la recombinación; el entrecruzamiento rompe la asociación entre esos genes. En un cruzamiento de prueba para dos genes ligados, cada entrecruzamiento produce dos gametos recombinantes y dos no recombinantes. La frecuencia de gametos recombinantes es igual a la mitad de la frecuencia del entrecruzamiento y la máxima frecuencia de gametos recombinantes es de 50%.

***Aplicación.*** A continuación aplicaremos lo que se ha expuesto sobre el ligamiento y la recombinación a un cruzamiento entre plantas de tomate que difieren respecto de los genes que codifican para el tipo de hoja y la altura de la planta. Daremos por sentado que estos genes están ligados y que se produce algún entrecruzamiento entre ellos. Supongamos que un genetista realizó el cruzamiento de prueba definido antes:

$$\frac{M \quad D}{m \quad d} \times \frac{m \quad d}{m \quad d}$$

Cuando ocurre el entrecruzamiento entre los genes para el tipo de hoja y de altura, dos de los cuatro gametos que se producen serán recombinantes. Cuando no se produce entrecruzamiento alguno, los cuatro gametos resultantes serán no recombinantes. De este modo, teniendo en cuenta la totalidad de los gametos, la mayoría de ellos serán no recombinantes. Estos gametos se unen luego con gametos producidos por el progenitor homocigótico recesivo, que solo contienen alelos recesivos, lo que resulta en una progenie que en su mayoría es no recombinante y en unos pocos casos es recombinante (**fig. 7-7**). En este cruzamiento se observa que 55 individuos de la progenie resultante del cruzamiento de prueba tienen hojas normales y se trata de plantas altas y 53 individuos tienen hojas moteadas y son plantas bajas. Estas plantas son la progenie no recombinante, que contiene las combinaciones originales de las características que estaban presentes en los progenitores. De los 123 individuos de la progenie, 15 presentan nuevas combinaciones de características que no se daban en los progenitores: 8 tienen hojas normales y son bajos, y 7 tienen hojas moteadas y son altos. Estas plantas constituyen la progenie recombinante.

Los resultados de un cruzamiento como el que ilustra la figura 7-7 revelan varias cosas. Se espera que un cruzamiento de prueba para dos genes que se distribuyen de manera independiente produzca una proporción fenotípica de 1:1:1:1 en la progenie resultante. Es claro que la progenie de este cruzamiento no revela esta proporción; por consiguiente podría sospecharse que los genes no se distribuyen de manera independiente. Cuando genes ligados atraviesan el proceso de entrecruzamiento, el resultado es

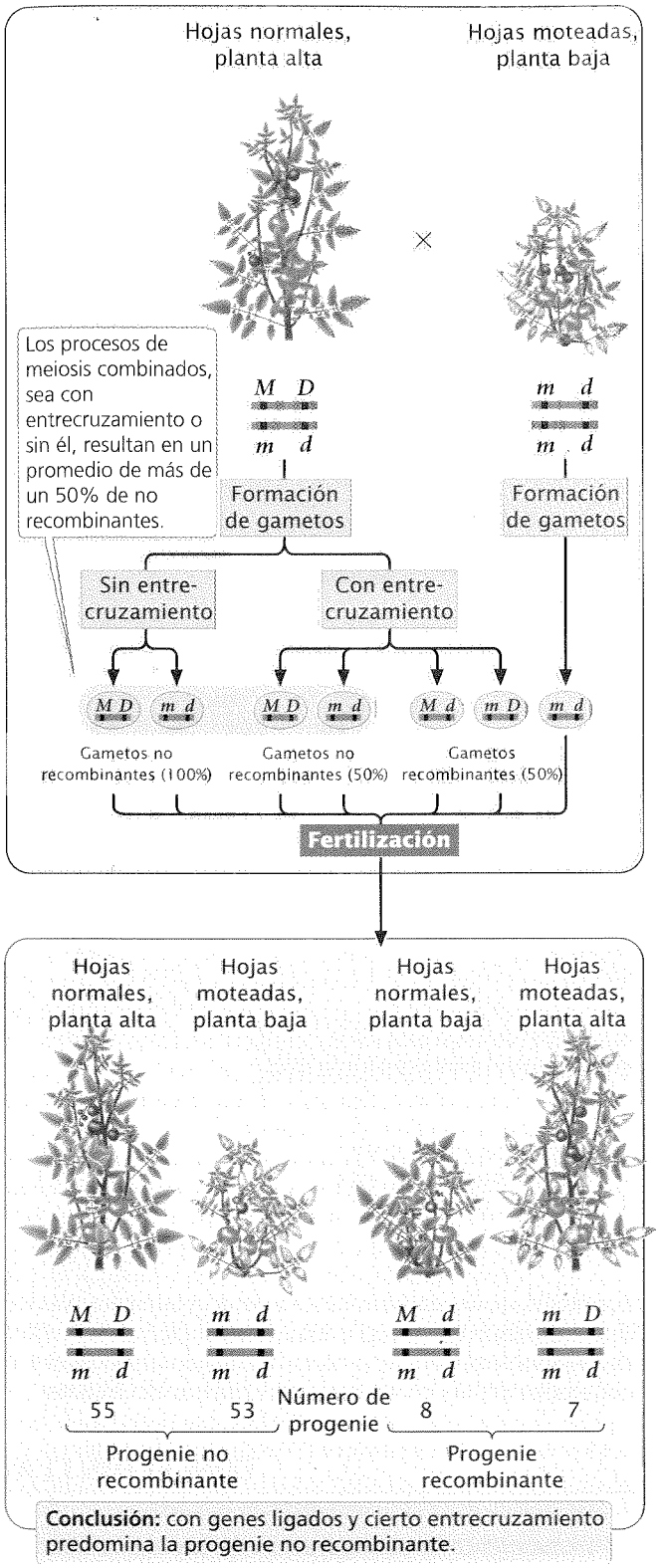



Fig. 7-7. **El entrecruzamiento entre genes ligados produce una descendencia con individuos no recombinantes y recombinantes.** En este cruzamiento de prueba los genes están ligados y hay cierto entrecruzamiento entre ellos. Si se los quisiera comparar, este cruzamiento es el mismo que el que ilustra la figura 7-5.

mayormente una progenie no recombinante y unos pocos casos de progenie recombinante. Este es el resultado que se observa entre la progenie del cruzamiento de prueba que ilustra la figura 7-7; por tanto se puede concluir que dos genes revelan evidencia de ligamiento con algún entrecruzamiento.

## Cálculo de la frecuencia de recombinación

El porcentaje de progenie recombinante que se produce a partir de un cruzamiento se denomina **frecuencia de recombinación,** la que se calcula de la siguiente manera:

$$\text{frecuencia recombinante} = \frac{\text{número de progenie recombinante}}{\text{número total de la progenie}} \times 100\%$$

En el cruzamiento de prueba que ilustra la figura 7-7, 15 individuos de la progenie tienen nuevas combinaciones de características; así la frecuencia de recombinación es:

$$\frac{8+7}{55+53+8+7} \times 100\% = \frac{5}{123} \times 100\% = 12\%$$

En consecuencia, el 12% de la progenie tiene combinaciones nuevas de características que resultan del entrecruzamiento.

## Acoplamiento y repulsión

En cruzamientos para genes ligados la disposición de los alelos dentro de los cromosomas homólogos es de gran relevancia para determinar el resultado del cruzamiento. Por ejemplo, consideremos la herencia de los dos genes ligados de la mosca azul australiana, *Lucilia cuprina.* En esta especie un locus determina el color del tórax: el tórax púrpura ($p$) es recesivo respecto del tórax verde normal ($p^+$). Un segundo locus determina el color del pupario: un pupario negro ($b$) es recesivo respecto de un pupario normal pardo ($b^+$). Estos loci se ubican muy cerca el uno del otro dentro de un segundo cromosoma. Supongamos que realizamos un cruzamiento de prueba entre una mosca que es heterocigótica en ambos loci y una mosca que es homocigótica recesiva también en ambos loci. Debido a que estos genes están ligados existen dos configuraciones posibles dentro de los cromosomas de la mosca heterocigótica. Los alelos dominantes para el tórax verde ($p^+$) y para el pupario pardo ($b^+$) podrían encontrarse dentro del mismo cromosoma, y los alelos recesivos para el tórax púrpura ($p$) y el pupario negro ($b$) podrían encontrarse en el otro cromosoma homólogo:

$$\frac{p^+ \quad b^+}{p \quad b}$$

Esta configuración en la que los alelos silvestres se encuentran dentro del cromosoma y los alelos mutantes dentro de otro cromosoma se denomina **acoplamiento** o **configuración cis.** De manera alternativa, un cromosoma puede contener los alelos para tórax verde ($p^+$) y para pupario negro ($b$), y el otro cromosoma los alelos para tórax púrpura ($p$) y para pupario pardo ($b^+$):

$$\frac{p^+ \quad b}{p \quad b^+}$$

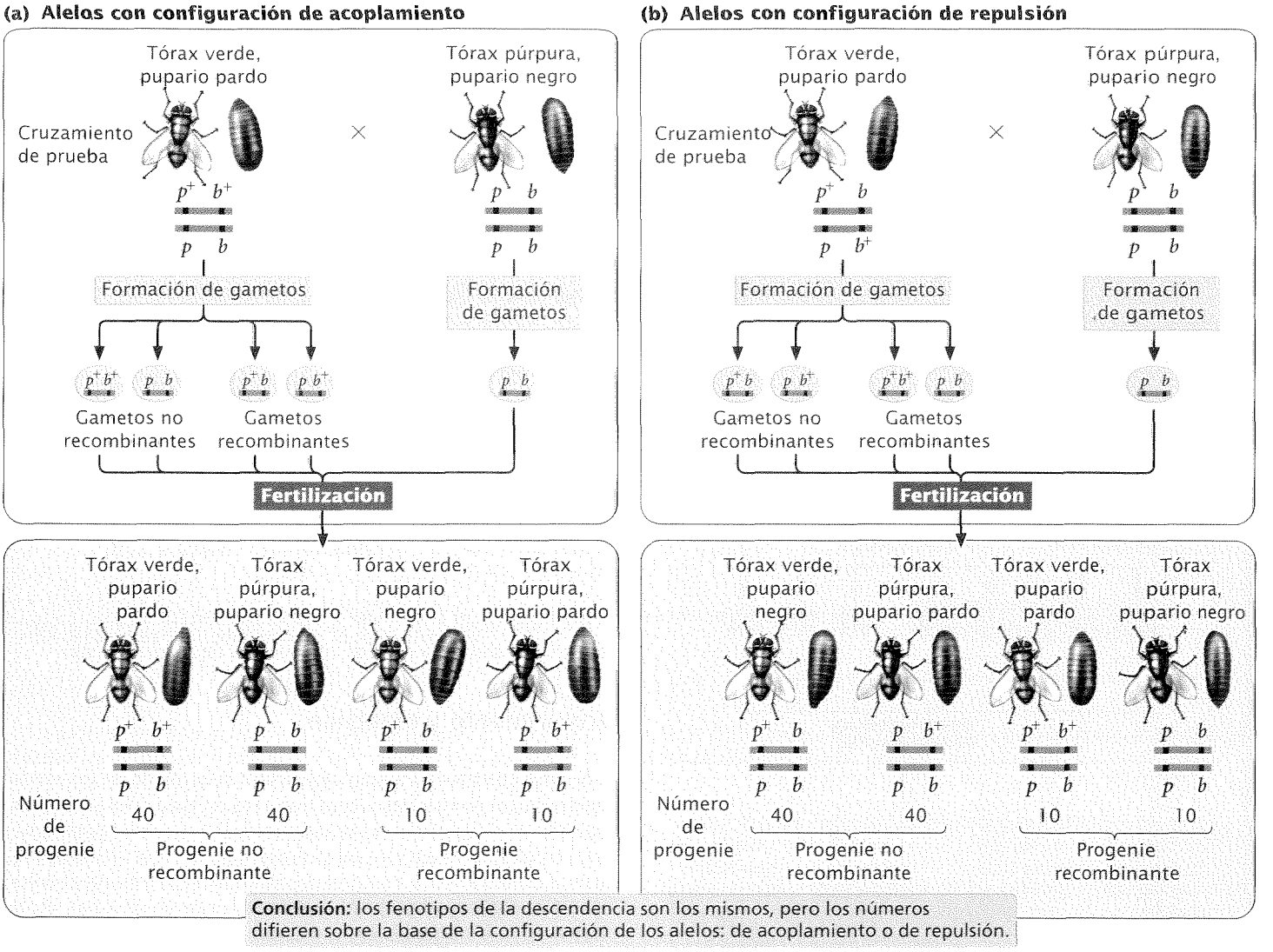



Fig. 7-8. **La configuración de los genes ligados dentro del cromosoma (de acoplamiento o repulsión) afecta los resultados de los cruzamientos de prueba.** Los loci ligados de la mosca azul australiana *Lucilia cuprina* determinan el color del tórax y del pupario.

Esta configuración, en la que cada cromosoma contiene un alelo silvestre y un alelo mutante, se denomina **repulsión** o **configuración trans**. La configuración de los alelos del progenitor heterocigótico, sea una configuración de acoplamiento o una de repulsión, determina cuáles serán los fenotipos que se expresarán con mayor frecuencia entre la progenie de un cruzamiento de prueba.

Cuando la configuración de los alelos es la de acoplamiento, los tipos de progenie que resultarán serán en su mayoría aquellos con tórax verde y pupario pardo y aquellos con tórax púrpura y pupario negro **(fig. 7-8a)**; pero si los alelos del progenitor heterocigótico tienen una configuración de repulsión, los tipos de progenie que resultarán serán en su mayoría aquellos con tórax verde y pupario negro y aquellos con tórax púrpura y pupario pardo **(fig. 7-8b)**. Nótese que los genotipos de los progenitores que se muestran en la figura 7-8a y b son los mismos ($p^+p\ b^+b \times pp\ bb$) y que la gran diferencia entre las proporciones de los fenotipos de la progenie de los dos cruzamientos se debe por completo a la configuración de los cromosomas ya de acoplamiento, ya de repulsión. Es esencial conocer la configuración de los alelos dentro de los cromosomas a fin de predecir de manera correcta el resultado de cruzamientos en los cuales los genes están ligados.

## CONCEPTOS CLAVE

En un cruzamiento la configuración de los alelos ligados dentro de los cromosomas es clave para determinar su resultado. Cuando dos alelos silvestres se encuentran dentro de un cromosoma homólogo y dos alelos mutantes dentro del otro, la configuración de los alelos es la de acoplamiento; en cambio, cuando cada cromosoma contiene un alelo silvestre y un alelo mutante, la configuración es la de repulsión.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Relación entre distribución independiente, ligamiento y entrecruzamiento

Hemos analizado tres situaciones que se refieren a los genes en diferentes loci. Primero, los genes pueden ubicarse dentro de cromosomas distintos; en ese caso se distribuyen de manera independiente y se combinan al azar cuando se forman los gametos. Un individuo heterocigótico en dos loci (*Aa Bb*) produce cuatro tipos de gametos (*AB, ab, Ab* y *aB*) en proporciones iguales: dos tipos de gametos no recombinantes y dos tipos de gametos recombinantes.

En segundo lugar, los genes pueden estar completamente ligados, lo que significa que se encuentran dentro del mismo cromosoma y que están tan cerca los unos de los otros que es muy poco probable que se produzca un entrecruzamiento entre ellos. En este caso los genes no se recombinan. Un individuo heterocigótico para dos genes estrechamente ligados con configuración de acoplamiento:

$$\frac{A \quad B}{a \quad b}$$

produce tan solo gametos no recombinantes que contienen alelos AB o ab. Los alelos no se separan para formar nuevas combinaciones, como Ab o aB.

La tercera situación, el ligamiento incompleto, es intermedia entre los dos extremos que constituyen la distribución independiente y el ligamiento completo. En este caso los genes están ligados físicamente dentro del mismo cromosoma, lo que evita que se produzca la distribución independiente. Sin embargo, entrecruzamientos ocasionales provocan que se rompa el ligamiento y permiten que los genes se recombinen. Un individuo heterocigótico en dos loci con ligamiento incompleto produce cuatro tipos de gametos –dos tipos recombinantes y dos tipos de gametos no recombinantes– pero los gametos no recombinantes se producen con mayor frecuencia que los recombinantes puesto que el entrecruzamiento no ocurre en todos los procesos de meiosis. El ligamiento y el entrecruzamiento son dos fuerzas que se oponen: mediante el ligamiento los alelos que están en diferentes loci se juntan, se restringe su capacidad para asociarse libremente, mientras que el entrecruzamiento rompe el ligamiento y permite que los alelos se separen y formen nuevas combinaciones.

En este capítulo ya hemos definido el término recombinación como la redistribución de los alelos en nuevas combinaciones. En este momento podemos distinguir entre dos tipos de recombinación que difieren respecto del mecanismo que da origen a estas nuevas combinaciones de alelos.

La **recombinación intercromosómica** es la que ocurre entre genes que se encuentran en cromosomas *diferentes*. Se origina a partir de la distribución independiente: la segregación al azar de los cromosomas durante la anafase I de la meiosis. La **recombinación intracromosómica** es la que ocurre entre genes que se encuentran dentro del *mismo* cromosoma. Se origina a partir del entrecruzamiento: el intercambio de material genético durante la profase I de la meiosis. Los dos tipos de recombinación producen nuevas combinaciones de alelos en los gametos; por tanto no se puede diferenciar la una de la otra examinando los tipos de gametos producidos. No obstante, a menudo es posible identificar el tipo de recombinación al considerar las *frecuencias* de los tipos de gametos: la recombinación intercromosómica produce un 50% de gametos no recombinantes y un 50% de gametos recombinantes, mientras que la recombinación intracromosómica por lo general produce menos de un 50% de gametos recombinantes. Sin embargo, cuando los genes se encuentran muy alejados los unos de los otros dentro del mismo cromosoma, la recombinación intracromosómica también produce un 50% de gametos recombinantes. Por ende, los dos mecanismos son indistinguibles desde el punto de vista genético.

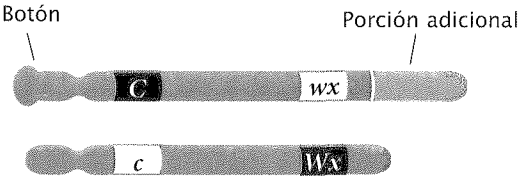
## Evidencia de las bases físicas de la recombinación

La teoría de la herencia cromosómica de William Sutton, que establecía que los genes se ubican físicamente dentro de los cromosomas, fue sustentada por el descubrimiento de Nettie Stevens y Edmund Wilson respecto de que el sexo en los insectos se asociaba con un determinado cromosoma (pp. 77-78 del cap. 4) y por la demostración de Calvin Bridges de que la no disyunción de los cromosomas X se relacionaba con la herencia del color de los ojos en *Drosophila* (pp. 84-85 del cap. 4). En 1931 aparecieron más evidencias en aval de la teoría de la herencia cromosómica cuando Harriet Creighton y Barbara McClintock **(fig. 7-9)** obtuvieron pruebas que demostraban que la recombinación intracromosómica era resultado del intercambio físico entre cromosomas. Creighton y McClintock descubrieron un tipo de maíz que tenía un cromosoma 9 anormal, que contenía un botón que se teñía densamente con el colorante en uno de los extremos y una pequeña porción de otro cromosoma unida al otro extremo. Este cromosoma aberrante les permitió distinguir visualmente las dos unidades que conformaban el par homólogo.

Ambas investigadoras se dedicaron a estudiar la herencia de dos características del maíz determinadas por genes del cromosoma 9: en un locus, un alelo dominante (*C*) producía granos con

Fig. 7-9. **Barbara McClintock (izquierda) y Harriet Creighton (derecha) aportaron evidencias respecto de que los genes se ubican dentro de los cromosomas.** (Karl Maramorosch/Cortesía de Cold Spring Harbor Laboratory Archives.)

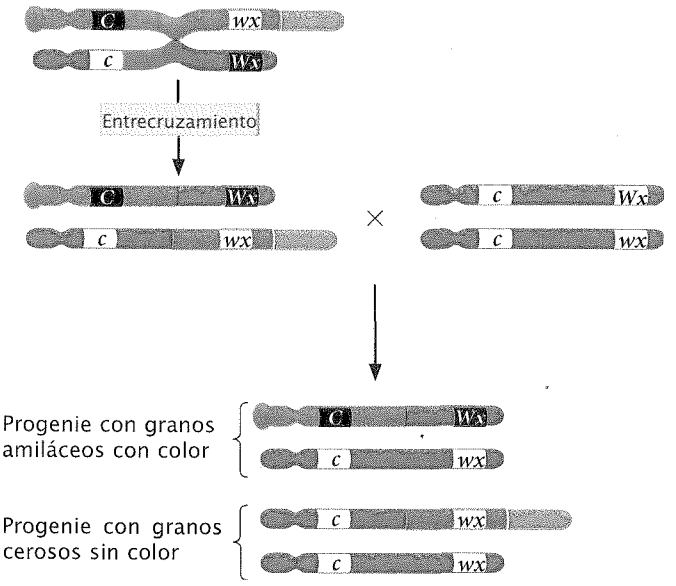
color, mientras que un alelo recesivo (*c*) producía granos sin color; en otro locus ligado un alelo dominante (*Wx*) producía granos amiláceos, mientras que un alelo recesivo (*wx*) producía granos cerosos. Creighton y McClintock obtuvieron una planta que era heterocigótica en ambos loci con configuración de repulsión, con los alelos para granos con color y cerosos en el cromosoma aberrante y los alelos para granos sin color y amiláceos en el cromosoma normal:




Cruzaron esta planta heterocigótica con una planta homocigótica para granos sin color y heterocigótica para granos cerosos:

$$\frac{C \quad wx}{c \quad Wx} \times \frac{c \quad Wx}{c \quad wx}$$

Este cruzamiento produciría diferentes combinaciones de características en la progenie, pero la única manera para que resulte una progenie con granos cerosos y sin color es a través de un entrecruzamiento en el progenitor doblemente heterocigótico:




Nota: no se muestran todos los genotipos de la progenie.

Debe tenerse en cuenta que si el entrecruzamiento supone un intercambio físico entre los cromosomas, la progenie con granos cerosos y sin color que resulta de la recombinación debe tener un cromosoma con una porción adicional, pero sin el botón; y algunos de los individuos de la progenie con granos amiláceos y con color deben tener un botón pero no la porción adicional de cromosoma. Este resultado es precisamente lo que observaron Creighton y McClintock, que confirmaron de esta manera la teoría de la herencia cromosómica. Curt Stern contribuyó con una demostración similar utilizando marcadores cromosómicos en *Drosophila* casi al mismo tiempo. Analizaremos las bases moleculares de la recombinación con mayor detalle en el capítulo 12.

## Predicción del resultado de cruzamientos con genes ligados

Conocer la configuración de los alelos dentro del cromosoma permite predecir los tipos de progenie que resultarán a partir de un cruzamiento con genes ligados y determinar cuáles de estos tipos serán los que se produzcan con mayor frecuencia. Para determinar las *proporciones* de los tipos de la descendencia requiere un dato adicional: la frecuencia de recombinación. Ésta brinda información respecto de cuán a menudo aparecen nuevas combinaciones de alelos en los gametos y permite predecir las proporciones de los fenotipos de la descendencia que resultarán a partir de un cruzamiento determinado con genes ligados.

En cuanto a los pepinos, el alelo que corresponde a la característica de fruta lisa (*t*) es recesivo respecto del de fruta rugosa (*T*), y el alelo que corresponde a la característica de fruta brillante (*d*) es recesivo respecto del de fruta opaca (*D*). Los genetistas determinaron que esos dos genes tienen una frecuencia de recombinación de 16%. Si por ejemplo, se cruza una planta homocigótica para las características de fruta rugosa y opaca con una planta homocigótica para las características de fruta lisa y brillante, y luego se realiza un cruzamiento de prueba utilizando la generación $F_1$:

$$\frac{T \quad D}{t \quad d} \times \frac{t \quad d}{t \quad d}$$

¿Qué tipos y qué proporciones de progenie resultarían de ese cruzamiento de prueba?

El progenitor heterocigótico produce cuatro tipos de gametos, como se ilustra en la **figura 7-10**: dos tipos de gametos no recombinantes (*T D* y *t d*) y dos tipos recombinantes (*T d* y *t D*). La frecuencia de recombinación indica que un 16% de los gametos producidos por el progenitor heterocigótico serán recombinantes. Puesto que hay dos tipos de gametos recombinantes, cada tipo debería producirse con una frecuencia de $^{16\%}/_{2}$ = 8%. El resto de los gametos serán no recombinantes; por ende deben producirse con una frecuencia de 100% – 16% = 84%. Puesto que hay dos tipos de gametos no recombinantes, cada tipo debe producirse con una frecuencia de $^{84\%}/_{2}$ = 42% . El otro progenitor de este cruzamiento es homocigótico y por consiguiente produce un solo tipo de gameto (*t d*) con una probabilidad de 1,00.

La progenie del cruzamiento resulta a partir de la unión de dos gametos y produce cuatro tipos de progenie (fig. 7-10). La proporción esperada para cada tipo puede calcularse utilizando la regla de la multiplicación, multiplicando en forma conjunta la probabilidad de cada gameto que pudiera participar de la unión. La progenie resultante del cruzamiento de prueba con las características de fruta rugosa y opaca

$$\frac{T \quad D}{t \quad d}$$

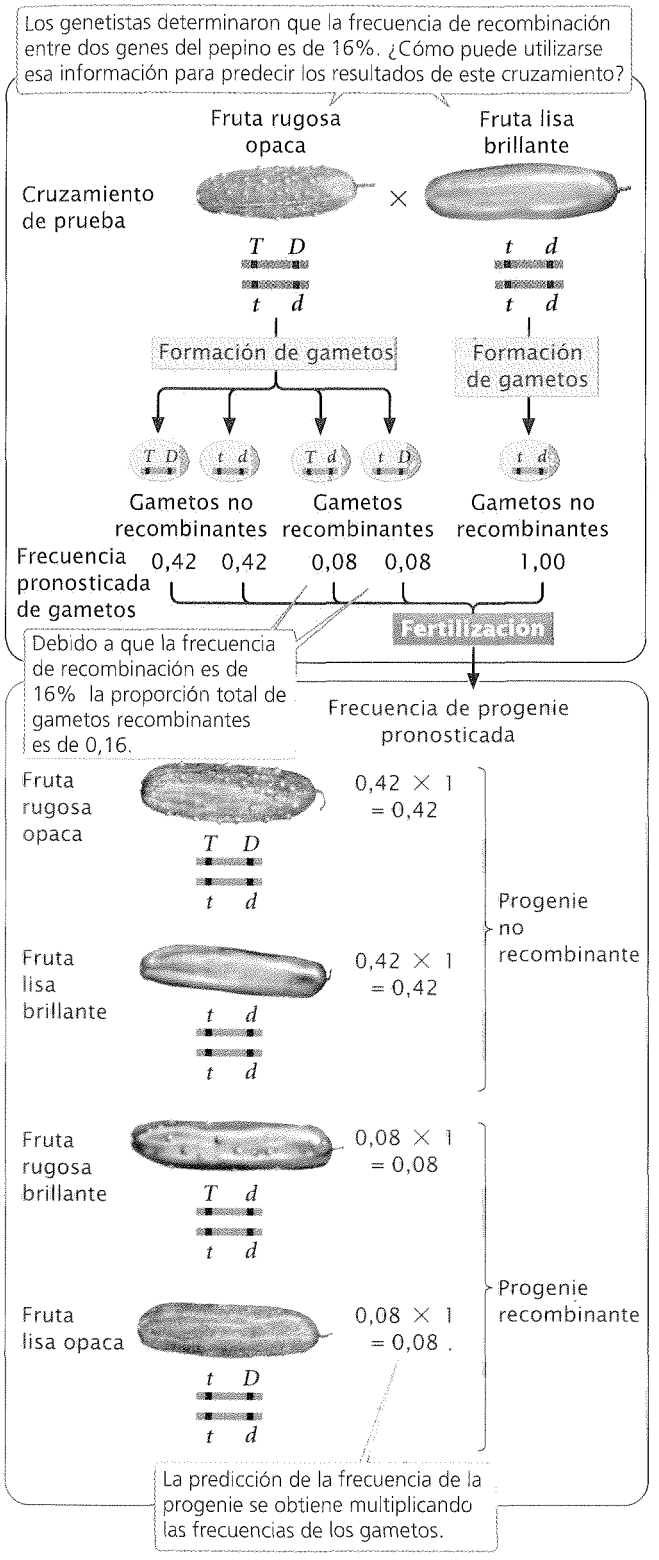



**Fig. 7-10. La frecuencia de recombinación permite predecir las proporciones de descendencia esperadas para un cruzamiento que incluye genes ligados.**

se produce con una frecuencia de 0,42 (la probabilidad de heredar un gameto con el cromosoma $\frac{T \quad D}{t \quad d}$ del progenitor heterocigótico) × 1,00 (la probabilidad de heredar un gameto con el cromosoma $\frac{t \quad d}{t \quad d}$ del progenitor recesivo) = 0,42. Las proporciones que corresponden a los otros tipos de la progenie $F_2$ pueden calcularse de manera similar (fig. 7-10). Este método puede utilizarse para predecir el resultado de cualquier cruzamiento con genes ligados cuando se conoce la frecuencia de recombinación.

## Prueba para la distribución independiente

En algunos cruzamientos los genes están obviamente ligados porque se observa con claridad que la cantidad de no recombinantes es mayor que la de recombinantes. En otros cruzamientos la diferencia entre la distribución independiente y el ligamiento no es tan obvia. Por ejemplo, supongamos que se realiza un cruzamiento de prueba para dos pares de genes, como *Aa Bb* × *aa bb* y se observan los siguientes números con respecto a la progenie: 54 *Aa Bb*, 56 *aa bb*, 42 *Aa bb* y 48 *aa Bb*. ¿Es éste el resultado de una proporción 1:1:1:1? No exactamente, pero la diferencia es pequeña. Es posible que estos genes se estén distribuyendo de manera independiente y el azar haya producido las leves diferencias entre los números que resultaron y la proporción 1:1:1:1 que se esperaba. De manera alternativa, los genes pueden estar ligados, con un nivel de entrecruzamiento considerable y por ende el número de no recombinantes es apenas superior al número de recombinantes. ¿Cómo saber si las diferencias respecto de los resultados que se esperaban para la distribución independiente son producto del azar o del ligamiento?

Nos encontramos con un problema similar en cruzamientos en los cuales los genes no estaban ligados; el problema de distinguir qué diferencias respecto de los resultados esperados se debían al azar y cuáles se debían a otros factores. Este problema se trató en el capítulo 3 con la prueba del $\chi^2$, la cual sirve para evaluar la posibilidad de que el azar sea el único responsable por las diferencias entre las cifras observadas y las que se esperaban. La prueba del $\chi^2$ también puede utilizarse para probar la correspondencia entre las cifras observadas y las esperables para la distribución independiente.

La prueba para la distribución independiente entre dos genes ligados requiere el cálculo de una serie de tres pruebas de $\chi^2$. A fin de ilustrar este análisis examinaremos los datos que surgen a partir de un cruzamiento entre cucarachas alemanas, en las que el gen para cuerpo amarillo (*y*) es recesivo respecto del de cuerpo pardo ($y^+$) y el de alas curvas (*cv*) es recesivo respecto del de alas rectas ($cv^+$). El cruzamiento de prueba ($y^+y\ cv^+cv \times yy\ cvcv$) produjo la siguiente progenie:

| | | |
|---|---|---|
| 63 | $y^+y\ cv^+cv$ | cuerpo pardo, alas rectas |
| 77 | $yy\ cvcv$ | cuerpo amarillo, alas curvas |
| 28 | $y^+y\ cvcv$ | cuerpo pardo, alas curvas |
| 32 | $yy\ cv^+cv$ | cuerpo amarillo, alas rectas |
| 200 | progenie total | |

***Prueba para determinar las proporciones en cada locus.*** A fin de determinar si los genes para el color del cuerpo y la forma de las alas se distribuyen de manera independiente se debe examinar cada locus y determinar si las cifras que se observan difieren de las que se esperaban (al final de esta sección nos referiremos a la importancia de este paso). Teniendo en cuenta el cruzamiento en-

tre un heterocigoto y un homocigoto ($y^+y \times yy$) en el primer locus (para el color del cuerpo) se espera que se produzca una progenie $^1/_2$ $y^+y$ pardo y $^1/_2$ $yy$ amarillo; es decir que se esperan 100 de cada tipo. Se observan 63 + 28 = 91 individuos con cuerpo pardo y 77 + 32 = 109 individuos con cuerpo amarillo. Si aplicamos la prueba de $\chi^2$ (véase cap. 3) a las cifras observadas y esperadas obtendremos:

$$\chi^2 = \Sigma \frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}}$$

$$\chi^2 = \frac{(91 - 100)^2}{100} + \frac{(109 - 100)^2}{100}$$

$$= \frac{81}{100} + \frac{81}{100} = 0{,}81 + 0{,}81 = 1{,}62$$

Los grados de libertad que se asocian con la prueba de $\chi^2$ (cap. 3) son $n - 1$, donde $n$ es igual al número de clases que se esperaban. En este caso se esperaban dos fenotipos; por tanto el grado de libertad es de 2 – 1 = 1. Al analizar los valores de la prueba de $\chi^2$ que se observa en el cuadro 3-4 advertimos que la probabilidad asociada con este valor de $\chi^2$ oscila entre 0,5 y 0,1. Debido a que la probabilidad está por encima de 0,05 (que es la probabilidad crítica para rechazar la hipótesis de que el azar produce las diferencias entre las cifras obtenidas y las esperadas) llegamos a la conclusión de que no existe una diferencia significativa entre la proporción de 1:1 que se esperaba para la progenie del cruzamiento de prueba y la proporción que se obtuvo.

A continuación se compararán las proporciones observadas y las esperadas para el segundo locus que determina el tipo de alas. En este locus, también se cruzaron un heterocigoto y un homocigoto ($cv^+cv \times cvcv$) y se espera que produzca $^1/_2$ $cv^+cv$ de progenie con alas rectas y $^1/_2$ $cvcv$ de progenie con alas curvas. Lo que en realidad se observa es lo siguiente: 63 + 32 = 95 individuos con alas rectas y 77 + 28 = 105 individuos con alas curvas; por consiguiente, el valor de la prueba de $\chi^2$ que se calculó es:

$$\chi^2 = \frac{(95 - 100)^2}{100} + \frac{(105 - 100)^2}{100}$$

$$= \frac{25}{100} + \frac{25}{100} = 0{,}25 + 0{,}25 = 0{,}50$$

El grado de libertad asociado con el valor de $\chi^2$ también es de 2 – 1 = 1, y la probabilidad asociada con él oscila entre 0,5 y 0,1. Nuevamente se considera que no existe una diferencia significativa entre lo que se obtuvo y lo que se esperaba para este locus tras el cruzamiento de prueba.

***Cocientes de prueba para determinar la distribución independiente.*** En esta instancia ya estamos en condiciones de realizar la prueba para la distribución independiente de los genes en los dos loci. Si los genes se distribuyen de manera independiente, puede utilizarse la regla de multiplicación a fin de obtener las probabilidades y las cifras de la progenie que heredará las diferentes combinaciones de fenotipos:

| Genotipos | Fenotipos esperados | Proporciones esperadas | Cifras esperadas | Cifras obtenidas |
|---|---|---|---|---|
| $y^+y\ cv^+\ cv$ | pardo, rectas | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ | 50 | 63 |
| $yy\ cvcv$ | amarillo, curvas | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ | 50 | 77 |
| $y^+y\ cvcv$ | pardo, curvas | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ | 50 | 28 |
| $yy\ cv^+\ cv$ | amarillo, rectas | $^1/_2 \times {}^1/_2 = {}^1/_4$ | 50 | 32 |

Ahora las cifras observadas para la progenie pueden compararse con las que se esperaban al emplear la prueba de $\chi^2$ :

$$\chi^2 = \frac{(63 - 50)^2}{50} + \frac{(77 - 50)^2}{50} + \frac{(28 - 50)^2}{50}$$

$$+ \frac{(32 - 50)^2}{50} = 34{,}12$$

En este caso existen cuatro clases de fenotipos esperados; por ende los grados de libertad equivalen a 4 – 1 = 3 y la probabilidad asociada es mucho menor que 0,001. Esta probabilidad tan pequeña indica que los fenotipos no se dan en las proporciones que se hubieran esperado si ocurriera la distribución independiente. En consecuencia, la conclusión es que en este caso los genes no se distribuyen de manera independiente y deben estar ligados.

En síntesis, la prueba para determinar el ligamiento entre dos genes requiere una serie de pruebas de $\chi^2$: una prueba de $\chi^2$ para la segregación de los alelos en cada locus en particular y luego una prueba para la distribución independiente entre los alelos en diferentes loci. Las pruebas de $\chi^2$ para la segregación en cada locus siempre deben llevarse a cabo antes de la de distribución independiente, ya que las probabilidades que se esperan respecto de la distribución independiente se basan en las que se esperan para cada locus. Supongamos que los alelos de la cucaracha que utilizamos como ejemplo se distribuyeran de manera independiente y que algunas de las cucarachas con alas curvas murieran durante su desarrollo embrionario; la proporción de individuos con alas curvas que se observaría sería de $^1/_3$ en lugar de $^1/_2$. En este caso la proporción de descendencia con cuerpo amarillo y alas curvas esperada sobre la base de la distribución independiente debería ser de $^1/_3 \times {}^1/_2 = {}^1/_6$ en lugar de $^1/_4$. Sin la prueba de $\chi^2$ inicial para la segregación en el locus para alas curvas no hubiera sido posible saber que lo que debía esperarse respecto de la distribución independiente era $^1/_6$ y no $^1/_4$. Si se llevara a cabo tan solo la prueba final para la distribución independiente y se aceptara una proporción esperada de 1:1:1:1, obtendríamos un valor de $\chi^2$ elevado y podríamos concluir de manera errónea que los genes estaban ligados.

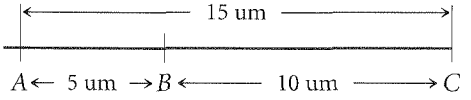
Si se obtuviera un valor de $\chi^2$ significativo (uno que tiene una probabilidad menor de 0,05) en cualquiera de las dos primeras pruebas para la segregación, no sería necesario realizar la prueba de $\chi^2$ final para la distribución independiente, ya que en ese caso se desconocen los valores esperados reales.

## Mapeo de genes con frecuencias de recombinación

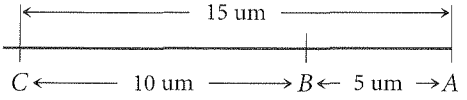
Morgan y sus estudiantes desarrollaron la idea de que las distancias físicas entre los genes dentro de un cromosoma se relacio-

nan con las tasas de recombinación. Construyeron la hipótesis de que los entrecruzamientos ocurren más o menos al azar, distribuidos en el cromosoma, y que dos genes que se ubican a cierta distancia el uno del otro tienen mayor probabilidad de entrecruzarse que dos genes que se encuentran juntos. Propusieron que las frecuencias de recombinación podían constituir un medio muy conveniente para determinar el orden de los genes dentro del cromosoma y que a partir de ellas se podrían estimar las distancias relativas entre los genes. Los mapas de cromosomas que se calculan utilizando las frecuencias de recombinación se denominan **mapas genéticos**. Por el contrario, los mapas de cromosomas que se basan en las distancias físicas dentro del cromosoma (que por lo general se expresan en términos de pares de bases) se denominan **mapas físicos**.

Las distancias en los mapas genéticos se miden en **unidades de mapa** (que se abrevia um); una unidad de mapa equivale a una recombinación del 1%. Las unidades de mapa también se denominan **centimorgan** (cM), en honor a Thomas Hunt Morgan; un **morgan** equivale a 100 um. Las distancias genéticas que se miden a partir de las tasas de recombinación son casi aditivas: si la distancia entre el gen *A* y el gen *B* es de 5 um, la distancia entre el gen *B* y el gen *C* es de 10 um, y la distancia del gen *A* al gen *C* es de 15 um, entonces el gen *B* debe estar ubicado entre los genes *A* y *C*. Sobre la base de las distancias de mapa dadas se puede construir un mapa genético simple respecto de los genes *A*, *B*, y *C*, como el que se muestra a continuación:



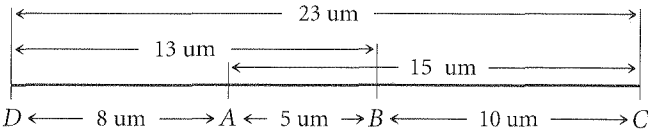

Asimismo, podríamos construir este mapa con *C* del lado izquierdo y *A* del lado derecho:




Los dos mapas son correctos y equivalentes porque con los datos en cuanto a las posiciones relativas de tan solo tres genes lo máximo que puede determinarse es cuál es el gen que se ubica en el medio. Si lográramos obtener la distancia que existe con respecto a otro gen, podríamos determinar la posición relativa de *A* y *C* respecto de ese gen. Un gen adicional *D*, examinado mediante cruzamientos genéticos, podría producir la siguientes frecuencias de recombinación:

| Par de genes | Frecuencia de recombinación (%) |
|---|---|
| *A* y *D* | 8 |
| *B* y *D* | 13 |
| *C* y *D* | 23 |

Nótese que *C* y *D* muestran los valores de recombinación más altos; por tanto, *C* y *D* deben ser los dos genes que se encuentran más alejados el uno del otro y *A* y *B* están en el medio de ambos. Si utilizamos las frecuencias de recombinación y no dejamos de recordar que 1 um = recombinación del 1% podemos agregar el gen *D* a nuestro mapa:




Mediante la realización de una serie de cruzamientos entre pares de genes es posible construir un mapa genético que indique la disposición de los ligamientos de un cierto número de genes.

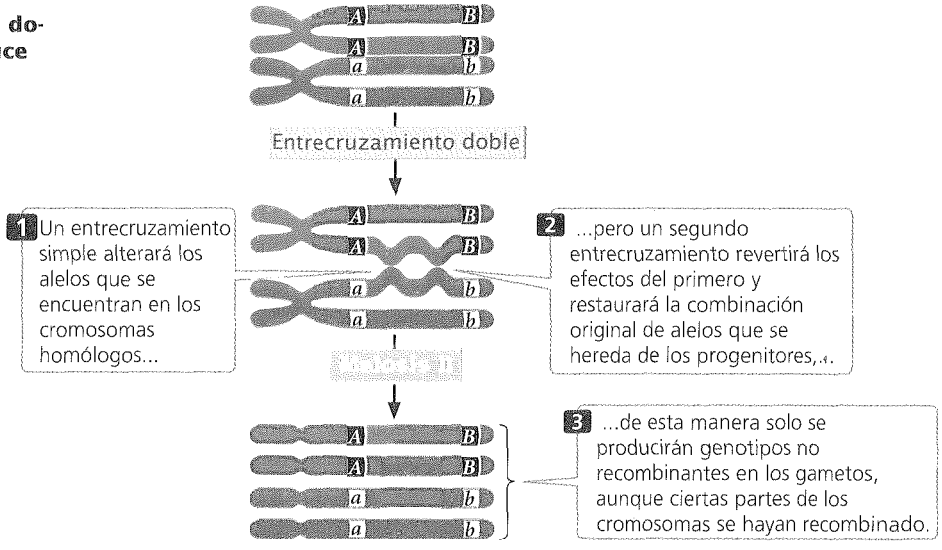
En cuanto al desarrollo de un mapa cromosómico a partir de las frecuencias de recombinación se deben destacar dós aspectos. Primero, debe recordarse que la frecuencia de recombinación entre dos genes no puede superar el 50% y que el 50% es también la tasa de recombinación para los genes ubicados en distintos cromosomas. En consecuencia, es imposible marcar la diferencia entre los genes ubicados en cromosomas distintos de los que se encuentran alejados pero dentro del mismo cromosoma. Si los genes tienen una recombinación del 50%, la máxima conclusión a la que puede llegarse en cuanto a ellos es que pertenecen a diferentes grupos de genes ligados (a distintos grupos de ligamiento), y sea dentro de cromosomas diferentes o dentro del mismo cromosoma pero alejados los unos de los otros.

El segundo aspecto que debe considerarse es que cuando se realiza un cruzamiento de prueba para dos genes relativamente alejados pero dentro del mismo cromosoma se tiende a subestimar la verdadera distancia física porque el cruzamiento no revela los entrecruzamientos dobles que pueden ocurrir entre los dos genes **(fig. 7-11)**. Un entrecruzamiento doble se produce cuando dos entrecruzamientos separados ocurren entre los mismos dos loci. Mientras que un entrecruzamiento simple produce combinaciones de alelos que no estaban presentes en los cromosomas de los progenitores, un segundo entrecruzamiento entre los mismos dos genes invierte el efecto del primero y restaura así las combinaciones originales de alelos de los progenitores (fig. 7-11). Los entrecruzamientos dobles producen tan solo gametos no recombinantes y por lo tanto no puede distinguirse entre la progenie que se produce a partir de entrecruzamientos dobles y la progenie que se produce cuando no hay entrecruzamiento alguno. Sin embargo, como veremos en la sección siguiente, es posible detectar entrecruzamientos dobles examinando un tercer gen que se encuentra entre los dos entrecruzamientos. Debido a que los entrecruzamientos dobles entre dos genes pasan inadvertidos las distancias de mapa serán subestimadas cada vez que ocurran estos entrecruzamientos. Los cruzamientos dobles se producen con mayor frecuencia entre genes que están alejados; por consiguiente los mapas genéticos que se realizan sobre la base de distancias cortas siempre son más precisos que los que se basan en distancias mayores.

## CONCEPTOS CLAVE

Un mapa genético revela el orden de los genes dentro del cromosoma y las distancias aproximadas entre los genes sobre la base de las frecuencias de recombinación. Cuando nos referimos a mapas genéticos, una recombinación del 1% equivale a 1 unidad de mapa, o 1 centimorgan. Los entrecruzamientos dobles entre dos genes pasan inadvertidos; así las distancias de mapa entre genes que están alejados los unos de los otros por lo general subestiman las distancias genéticas.

Fig. 7-11. **Un entrecruzamiento doble entre dos genes ligados produce solo gametos no recombinantes.**



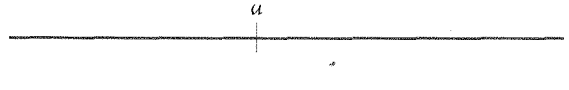

## Construcción de un mapa genético con cruzamientos de prueba de dos puntos

Los mapas genéticos pueden construirse realizando una serie de cruzamientos de prueba entre pares de genes y examinando las frecuencias de recombinación entre ellos. Un cruzamiento de prueba que se lleva a cabo entre dos genes se denomina **cruzamiento de prueba de dos puntos** o cruzamiento de dos puntos. Supongamos que se realizan una serie de cruzamientos de prueba de dos puntos para cuatro genes, *a*, *b*, *c*, y *d*, y que se obtuvieron las siguientes frecuencias de recombinación:

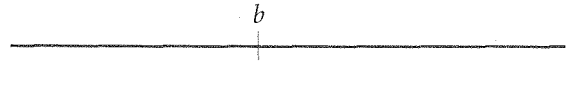
| Locus del gen en el cruzamiento de prueba | Frecuencia de recombinación (%) |
|---|---|
| *a* y *b* | 50 |
| *a* y *c* | 50 |
| *a* y *d* | 50 |
| *b* y *c* | 20 |
| *b* y *d* | 10 |
| *c* y *d* | 28 |

Podemos comenzar a construir un mapa genético para estos genes considerando las frecuencias de recombinación para cada par de genes. La frecuencia de recombinación entre *a* y *b* es de 50%, que es la frecuencia de recombinación que se espera cuando ocurre la distribución independiente. De este modo, los genes *a* y *b* pueden hallarse en cromosomas diferentes o muy alejados dentro del mismo cromosoma; en consecuencia debemos ubicarlos en grupos de ligamiento diferentes suponiendo que estén en el mismo cromosoma o no:

Grupo de ligamiento 1

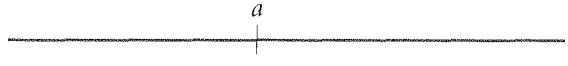



Grupo de ligamiento 2

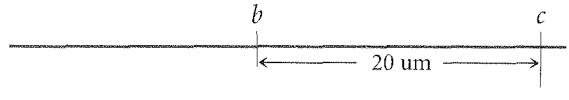



La frecuencia de recombinación entre *a* y *c* es de 50%, lo que indica que ellos también pertenecen a grupos de ligamiento diferentes. La frecuencia de recombinación entre *b* y *c* es de 20%; por consiguiente estos genes están ligados y separados por 20 unidades de mapa:

Grupo de ligamiento 1




Grupo de ligamiento 2




La frecuencia de recombinación entre *a* y *d* es de 50%, lo que indica que estos genes pertenecen a diferentes grupos de ligamiento, mientras que los genes *b* y *d* están ligados, con una frecuencia de recombinación de 10%. A fin de saber si el gen *d* se encuentra a 10 unidades de mapa a la derecha o a la izquierda del gen *b* debemos tener en cuenta la distancia entre *c* y *d*. Si el gen *d* se encuentra a 10 unidades de mapa a la izquierda del gen *b*, la distancia entre *d* y *c* debe ser de 20 um + 10 um = 30 um. Ésta es una distancia solo aproximada porque algún entrecruzamiento doble entre los dos genes pasará inadvertido y la distancia de mapa será subestimada. Si, por otra parte, el gen *d* estuviera a la derecha del gen *b*, la distancia entre el gen *d* y el gen *c* sería mucho más pequeña, aproximadamente:

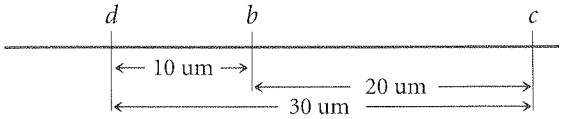
$$20 \text{ um} - 10 \text{ um} = 10 \text{ um}$$

Al examinar la frecuencia de recombinación entre *c* y *d* se puede distinguir entre estas dos posibilidades. La frecuencia de recombinación entre *c* y *d* es de 28%; por tanto el gen *d* debe ubicarse a la izquierda del gen *b*. Nótese que la suma de las recombinaciones entre *d* y *b* (10%) y entre *b* y *c* (20%) es mayor que la recombinación entre *d* y *c* (28%). (A esto nos referíamos al decir que las tasas de recombinación son *aproximadamente* aditivas.) Esta discrepancia surge porque los entrecruzamientos dobles en-

tre los dos genes en los extremos pasan inadvertidos, lo que produce una subestimación de la verdadera distancia de mapa. Ahora ya se ha completado el mapa genético de estos genes:

Grupo de ligamiento 1

Grupo de ligamiento 2




## Ligamiento y recombinación entre tres genes

Si bien los mapas genéticos pueden construirse a partir de una serie de cruzamientos de prueba para pares de genes, este método no es del todo eficaz porque para establecer el orden de los genes se deben realizar numerosos cruzamientos de prueba de dos puntos y además porque los entrecruzamientos dobles pasan inadvertidos. Un cruzamiento de prueba para tres genes (o **cruzamiento de prueba de tres puntos**) constituye una técnica de mapeo más eficaz. Mediante un cruzamiento de prueba de tres puntos el orden de los tres genes puede establecerse a partir de un solo conjunto de la progenie e incluso se pueden detectar algunos entrecruzamientos dobles, lo que permite obtener distancias de mapa más exactas.

Analicemos lo que ocurre cuando se produce un entrecruzamiento entre tres genes que hipotéticamente están ligados. La **figura 7-12** ilustra un par de cromosomas homólogos de un individuo que es heterocigótico en los tres loci (*Aa Bb Cc*). Debe tenerse en cuenta que los genes tienen la configuración de acoplamiento; es decir que todos los alelos dominantes están dentro de un cromosoma (*A B C*) y todos los alelos recesivos seencuentran dentro del otro cromosoma (*a b c*). Entre estos tres genes pueden producirse tres tipos de entrecruzamientos: dos tipos de entrecruzamientos simples (fig. 7-12a y b) y un tipo de entrecruzamiento doble (fig. 7-12c). En cada tipo de entrecruzamiento dos de los cromosomas resultantes son recombinantes y dos son no recombinantes.

Cabe recordar que en los cromosomas recombinantes que resultan del entrecruzamiento doble los dos alelos de los extremos son los mismos que en los cromosomas no recombinantes, pero el alelo del medio es diferente. Este resultado revela una clave importante respecto del orden de los genes. En la progenie que resulta de un entrecruzamiento doble el alelo del medio es el único que debería diferir de los alelos presentes en la progenie no recombinante.

## Mapeo de genes mediante el cruzamiento de prueba de tres puntos

A fin de analizar el mapeo de genes con el cruzamiento de prueba de tres puntos se considerarán tres mutaciones recesivas en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. En esta especie los ojos color escarlata (*st*) son recesivos respecto de los ojos rojos ($st^+$), el cuerpo color negro (*e*) es recesivo respecto del cuerpo gris ($e^+$) y la característica de pelos pequeños (*ss*) es recesiva respecto de la de pelos normales ($ss^+$). Estas tres mutaciones están ligadas y se ubican dentro del tercer cromosoma.

Nos referiremos a estos tres loci como *st, e* y *ss,* pero debe recordarse que tanto los alelos recesivos (*st, e* y *ss*) como los alelos dominantes ($st^+$, $e^+$ y $ss^+$) pueden estar presentes en cualquier locus. Por tanto, cuando se dice que hay 10 um entre *st* y *ss*, lo que en realidad se indica es que hay 10 um entre los loci en los que se producen estas mutaciones; de la misma manera podría decirse que entre $st^+$ y $ss^+$ hay 10 um.

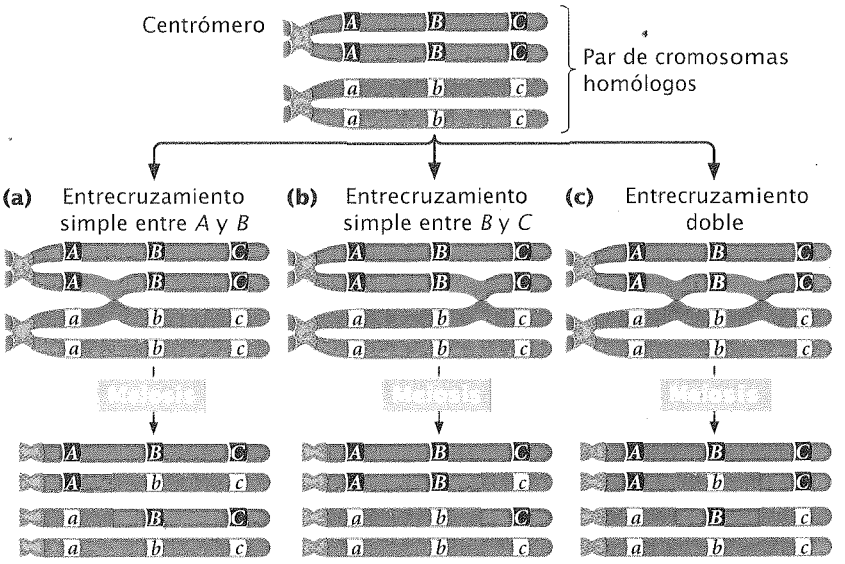



Fig. 7-12. **Entre tres loci ligados pueden producirse tres tipos de entrecruzamientos.**

**Conclusión:** los cromosomas recombinantes que resultan del entrecruzamiento doble se ven alterados solo en su gen medio.

Para realizar el mapeo de estos genes es necesario determinar en qué orden se ubican dentro del cromosoma y cuáles son las distancias genéticas entre ellos. En primer lugar, se debe establecer un cruzamiento de prueba de tres puntos, es decir un cruzamiento entre una mosca heterocigótica en los tres loci y una mosca homocigótica para alelos recesivos en los tres loci. Para producir moscas heterocigóticas para los tres loci se debería cruzar un conjunto de moscas homocigóticas para alelos normales en los tres loci con moscas homocigóticas para alelos recesivos en los tres loci:

$$\text{P}\quad \frac{st^+\ e^+\ ss^+}{st^+\ e^+\ ss^+} \times \frac{st\ e\ ss}{st\ e\ ss}$$

$$\text{F}_1\quad \frac{st^+\ e^+\ ss^+}{st\ e\ ss}$$

El orden de los genes se asignó de manera arbitraria porque en esta instancia aún no se sabe cuál es el gen del medio. Además, los alelos en estos individuos heterocigóticos tienen configuración de acoplamiento (porque todos los alelos silvestres dominantes fueron heredados de uno de los progenitores y todas las mutaciones recesivas se heredaron del otro), aunque el cruzamiento de prueba también puede realizarse con alelos con configuración en repulsión.

En el cruzamiento de prueba de tres puntos se cruza la generación $F_1$ heterocigótica con moscas que son homocigóticas para las tres mutaciones recesivas. En muchos organismos el hecho de que el progenitor heterocigótico del cruzamiento de prueba sea macho o hembra no tiene relevancia alguna (siempre que los genes sean autosómicos), pero en *Drosophila* el entrecruzamiento nunca ocurre en los machos. Ya que el entrecruzamiento en el progenitor heterocigótico es esencial para poder determinar las frecuencias de recombinación las moscas heterocigóticas del cruzamiento de prueba que estamos estudiando deberán ser hembras. Por tanto, se cruzarán moscas hembras de la generación $F_1$ que sean heterocigóticas para las tres características con moscas machos que sean homocigóticas para las tres características recesivas:

$$\frac{st^+\ e^+\ ss^+}{st\ e\ ss}\ \text{hembra} \times \frac{st\ e\ ss}{st\ e\ ss}\ \text{macho}$$

La progenie que se produce a partir de este cruzamiento se detalla en la **figura 7-13**. Se producen dos clases de progenie para cada locus: la progenie heterocigótica, que posee la característica dominante, y la progenie homocigótica, que posee la característica recesiva. Con estas dos clases de progenie posibles para cada uno de los tres loci, habrá $2^3 = 8$ clases de fenotipos posibles en la progenie. En el caso del ejemplo estudiado, las ocho clases de fenotipos están presentes pero, en algunos cruzamientos de prueba de tres puntos, uno o más fenotipos pueden perderse si el número de la progenie resultante es limitado. No obstante, la ausencia de una determinada clase fenotípica puede arrojar información importante respecto de cuál es la combinación de características que se produce con menor frecuencia y, en última instancia, el orden de los genes, como se verá más adelante.

Para realizar el mapeo de genes se requiere información en cuanto a la ubicación y la frecuencia con que se ha producido el entrecruzamiento. En el progenitor homocigótico recesivo los

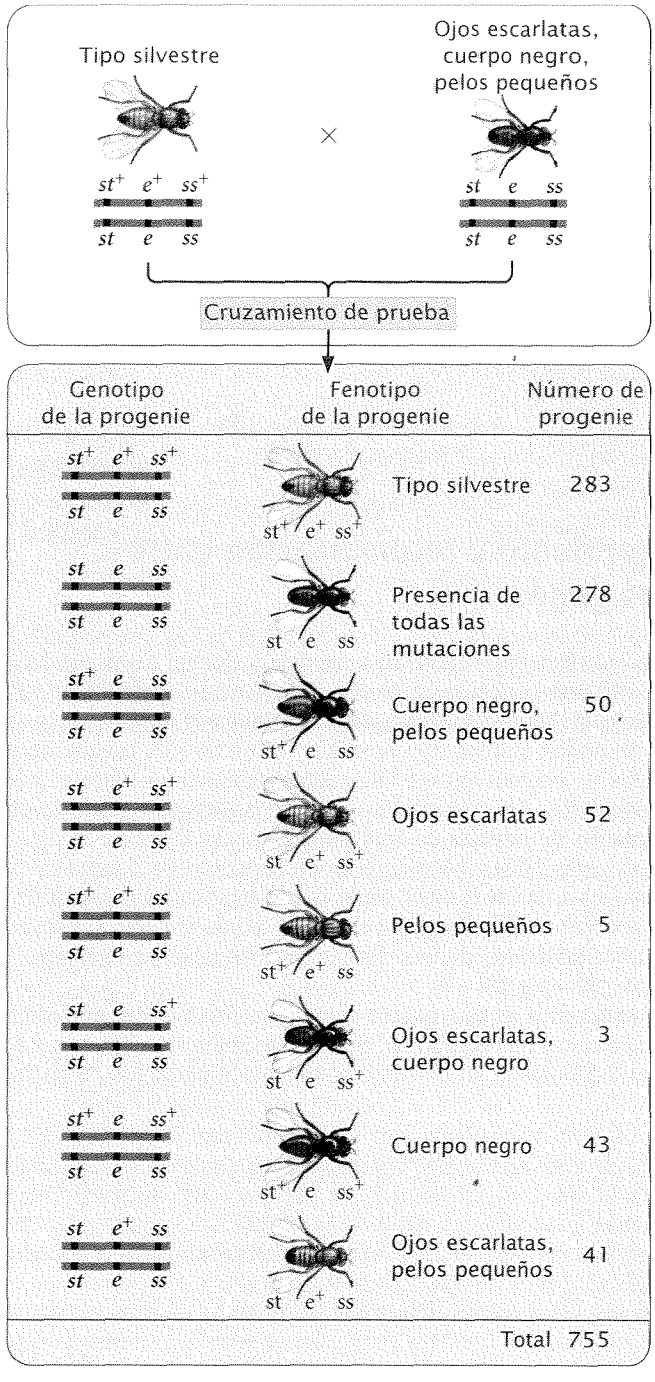



**Fig. 7-13. Los resultados de un cruzamiento de prueba de tres puntos pueden utilizarse para realizar el mapeo de genes ligados.** En este cruzamiento de prueba de tres puntos en *Drosophila melanogaster* las mutaciones recesivas de ojos escarlatas (*st*), cuerpo negro (*e*) y pelos pequeños (*ss*) se encuentran en tres loci ligados. El orden de los loci se estableció de manera arbitraria, así como el sexo de las moscas de la progenie.

dos alelos en cada locus son los mismos; y por ende, el entrecruzamiento no surtirá efecto alguno sobre los tipos de gametos que se producirán; con entrecruzamiento o sin él, todos los gametos del progenitor en cuestión tendrán un cromosoma con tres alelos recesivos (*st e ss*). Por el contrario, dentro de los dos cromoso-

mas del progenitor heterocigótico hay alelos diferentes, y en consecuencia será posible detectar el entrecruzamiento. De esta manera, la información requerida para realizar el mapeo correspondiente se encuentra exclusivamente en los gametos producidos por el progenitor heterocigótico. Cualesquiera que sean los alelos presentes en el cromosoma que aporta el progenitor heterocigótico, éstos se expresarán en la progenie resultante, ya que los cromosomas que aporta el progenitor homocigótico sólo poseen alelos recesivos.

A fin de simplificar el proceso por lo general no se anotan los genotipos completos de la progenie resultante del cruzamiento de prueba, sino que solo se detallan los alelos que se expresan en el fenotipo, que son los alelos que se heredan del progenitor heterocigótico. Esta convención se utiliza en la explicación que damos a continuación.

## CONCEPTOS CLAVE

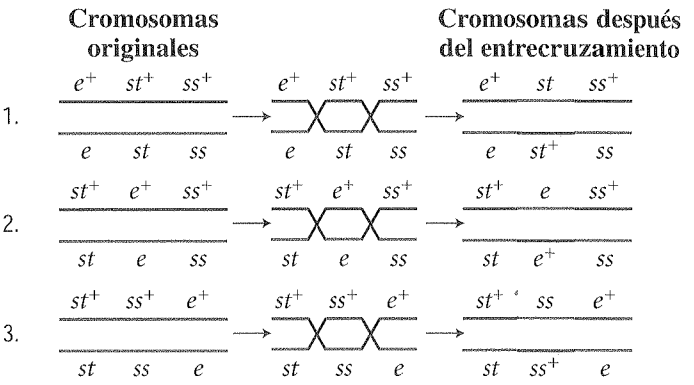
Para realizar el mapeo de genes se requiere información en cuanto a la ubicación y la cantidad de entrecruzamientos que ocurrieron en los gametos que originaron la progenie de un cruzamiento. Una forma eficaz para obtener esa información es realizar un cruzamiento de prueba de tres puntos, en el cual se cruza un individuo heterocigótico en tres loci ligados con uno homocigótico recesivo en los tres loci.

***Determinación del orden de los genes.*** El primer paso en el mapeo de genes es determinar el orden que guardan dentro del cromosoma. En la figura 7-13 los loci se dispusieron de manera arbitraria en el orden *st, e, ss,* pero no había manera de saber cuál de los tres loci se hallaba en el medio de los otros dos. Sin embargo, ahora ya estamos en condiciones de identificar el locus que se encuentra en el medio mediante el análisis de la progenie del entrecruzamiento doble.

En primer lugar, se deben identificar los tipos de progenie no recombinante, que serán las clases de progenie con mayor número de individuos. (Incluso si el entrecruzamiento se produjera en todos los procesos de meiosis, la progenie no recombinante constituirá al menos un 50% del total.) Entre la progenie del cruzamiento de prueba que se ilustra en la figura 7-13 los tipos con mayor número de individuos son aquellos con las tres características dominantes ($st^+$ $e^+$ $ss^+$) y aquellos con las tres características recesivas ($st$ $e$ $ss$).

Luego se debe identificar la progenie resultante del entrecruzamiento doble. Estos tipos de progenie siempre deben constituir los dos fenotipos con menor cantidad de individuos, ya que la probabilidad de un entrecruzamiento doble siempre es menor que la de un entrecruzamiento simple. Las progenies menos frecuentes entre las que muestra la figura 7-13 son la progenie con pelos pequeños ($st^+$ $e^+$ $ss$) y la progenie con ojos escarlatas y cuerpo negro ($st$ $e$ $ss^+$); por consiguiente, estas dos son las progenies resultantes del entrecruzamiento doble.

Los genes se ordenan de tres maneras posibles: el locus para color de ojos puede estar en el medio ($e$ $st$ $ss$), o el locus para color del cuerpo puede estar en el medio ($st$ $e$ $ss$), o bien el locus para pelos puede estar en el medio ($st$ $ss$ $e$). A fin de determinar cuál es el gen que se encuentra en el medio, se puede realizar un esquema de los cromosomas del progenitor heterocigótico con los genes ordenados de las tres maneras posibles y observar luego si un entrecruzamiento doble produce la combinación de genes que se presenta en la progenie que resulta del entrecruzamiento doble. Las tres maneras en que pueden ordenarse los genes y los tipos de progenie que se producen por los entrecruzamientos dobles de ellos son las siguientes:




El único ordenamiento de genes que produce cromosomas con alelos para las características que se observan en los entrecruzamientos dobles ($st^+$ $e^+$ $ss$ y $st$ $e$ $ss^+$) es el tercero, en el que el locus para la forma de los pelos se encuentra en el medio. Por tanto, este ordenamiento ($st$ $ss$ $e$) debe ser la secuencia correcta de genes dentro del cromosoma.

Con un poco de práctica se puede determinar rápidamente cuál es el locus que se encuentra en el medio sin necesidad de anotar todas las maneras en que los genes pueden estar ordenados. Los fenotipos de la progenie son expresiones de los alelos heredados del progenitor heterocigótico. Cabe recordar que cuando examinamos los resultados de los entrecruzamientos dobles (fig. 7-12), solo los alelos en el locus del medio diferían de los no recombinantes. Si comparamos la progenie no recombinante con la progenie que resulta del entrecruzamiento doble, solo deben diferir respecto de los alelos que se encuentran en el locus del medio.

Comparemos ahora los alelos de la progenie resultante del entrecruzamiento doble $st^+$ $e^+$ $ss$ con los de la progenie no recombinante $st^+$ $e^+$ $ss^+$. Se observa que ambos tienen un alelo para ojos rojos ($st^+$) y un alelo para cuerpo gris ($e^+$), pero los de la progenie no recombinante tienen un alelo para pelos normales ($ss^+$), mientras que los de la progenie de entrecruzamientos dobles tienen uno para pelos cortos ($ss$). En virtud de que el locus para pelos es el único que difiere, debe ser el que se ubica en el medio. Se obtendrán los mismos resultados si se compara la otra clase de progenie de entrecruzamiento doble ($st$ $e$ $ss^+$) con la otra progenie no recombinante ($st$ $e$ $ss$). Una vez más la única característica que difiere es la que corresponde a los pelos. No debe olvidarse que las progenies no recombinantes y las de entrecruzamientos dobles solo deben diferir en un locus; si se presentan diferencias en cuanto a dos loci, se estarían comparando clases incorrectas de progenies.

## CONCEPTOS CLAVE

A fin de determinar el locus que se encuentra en el medio en un cruzamiento de prueba de tres puntos se debe comparar la progenie del entrecruzamiento doble con la progenie no recombinante. Las que resultan del entrecruzamiento doble tendrán las dos clases fenotípicas menos frecuentes; por el contrario, las progenies no recombinantes tendrán las dos clases más frecuentes. La progenie resultante del entrecruzamiento doble tendrá los mismos alelos que los tipos no recombinantes en dos loci, y alelos diferentes en el locus del medio.

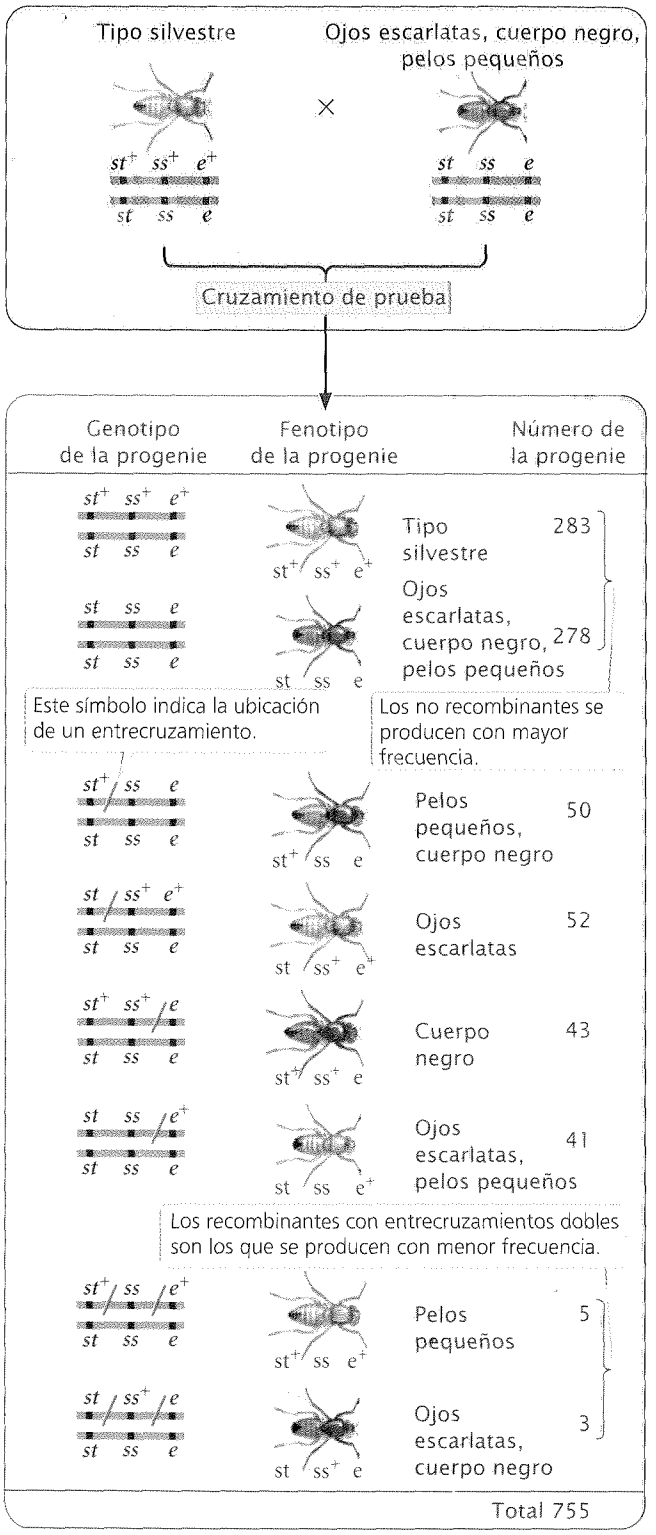
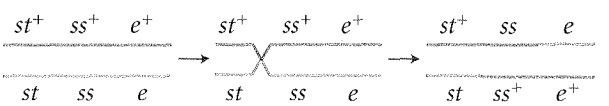



**Fig. 7-14. Anotar los resultados de un cruzamiento de prueba de tres puntos con los loci en su orden correcto permite determinar las ubicaciones de los entrecruzamientos.** Estos resultados pertenecen al cruzamiento de prueba que se ilustra en la figura 7-13, con los loci en su orden correcto. La ubicación de un entrecruzamiento se indica por medio de una barra (/). El sexo de las moscas de la progenie se determinó de manera arbitraria.

***Determinación de las ubicaciones de los entrecruzamientos.*** Una vez conocido el orden correcto de los loci dentro del cromosoma se deberían volver a anotar los fenotipos de la progenie del cruzamiento de prueba en la figura 7-13 con los loci en el orden correcto, a fin de poder determinar las ubicaciones en las que se han producido los entrecruzamientos (fig. 7-14).

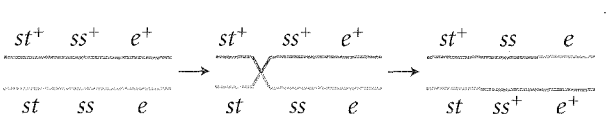
Entre las ocho clases de progenie ya hemos identificado dos clases no recombinantes (*st⁺ ss⁺ e⁺* y *st ss e*) y dos clases resultantes de entrecruzamientos dobles (*st⁺ ss e⁺* y *st ss⁺ e*). Las otras cuatro clases incluyen la progenie que resultó de un cromosoma en el que se produjo un entrecruzamiento simple: en dos se produjo un entrecruzamiento simple entre *st* y *ss*, y en las otras dos se produjo un entrecruzamiento simple entre *ss* y *e*.

Para determinar dónde ocurrieron los entrecruzamientos en estas progenies se deben comparar los alelos presentes en la progenie que resultó del entrecruzamiento simple con los presentes en la progenie no recombinante, como se hizo antes respecto de los entrecruzamientos dobles. Algunos de los alelos de la progenie de entrecruzamientos simples provienen de uno de los cromosomas (no recombinante) originales del progenitor heterocigótico, pero en algún lugar se ha producido un cambio (en virtud del entrecruzamiento) y por ello los alelos restantes provienen del cromosoma homólogo no recombinante. La posición del cambio indica la ubicación en que ocurrió el entrecruzamiento. Tomemos como ejemplo la progenie con cromosoma *st⁺ ss e*. El primer alelo (*st⁺*) proviene del cromosoma no recombinante *st⁺ ss⁺ e⁺* y los otros dos alelos (*ss* y *e*) deben provenir del otro cromosoma no recombinante *st ss e* en virtud del entrecruzamiento que se produjo:




Este mismo entrecruzamiento también produce la progenie *st ss⁺ e⁺*.

Se puede utilizar el mismo método para determinar la ubicación del entrecruzamiento en los otros dos tipos de progenie resultante de entrecruzamientos simples. El entrecruzamiento entre *ss* y *e* produce cromosomas *st⁺ ss⁺ e* y *st ss e⁺*:




Ahora conocemos las ubicaciones de todos los entrecruzamientos; éstas aparecerán marcadas por medio de una barra en la figura 7-14.

***Cálculo de las frecuencias de recombinación.*** A continuación se determinarán las distancias de mapa, que se basan en las frecuencias de recombinación. La frecuencia de recombinación se calcula sumando toda la progenie recombinante, dividiendo este número por la cifra total de la progenie del cruzamiento y multiplicando el valor obtenido por 100%. Para determinar las distancias de mapa de manera correcta, se deben incluir todos los entrecruzamientos (simples y dobles) que ocurren entre los genes.

La progenie recombinante que posee un cromosoma en el que se produjo un entrecruzamiento entre el locus para color de ojos ($st^+$) y el locus para pelos ($ss$) incluye los entrecruzamientos simples ($\frac{st^+}{}\ \frac{}{ss}\ \frac{}{e}$ y $\frac{st}{}\ \frac{}{ss^+}\ \frac{}{e^+}$) y los dos entrecruzamientos dobles ($\frac{st^+}{}\ \frac{}{ss}\ \frac{}{e^+}$ y $\frac{st}{}\ \frac{}{ss^+}\ \frac{}{e}$); véase la figura 7-14. El total de la progenie es de 755; así, la frecuencia de recombinación entre *ss* y *st* es la siguiente:

$$\text{frecuencia de recombinación } st - ss = \frac{(50 + 52 + 5 + 3)}{755} \times 100\% = 14{,}6\%$$

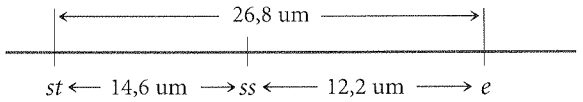
La distancia entre los loci *st* y *ss* puede expresarse a través del valor 14,6 um.

La distancia de mapa entre el locus para pelos (*ss*) y el locus para el cuerpo (*e*) se debe determinar de la misma manera. La progenie recombinante que posee un entrecruzamiento entre *ss* y *e* incluye los entrecruzamientos simples $\frac{st^+}{}\ \frac{}{ss^+}\ \frac{}{e}$ y $\frac{st}{}\ \frac{}{ss}\ \frac{}{e^+}$ y los entrecruzamientos dobles $\frac{st}{}\ \frac{}{ss}\ \frac{}{e^+}$ y $\frac{st}{}\ \frac{}{ss^+}\ \frac{}{e}$. La frecuencia de recombinación es:

$$\text{frecuencia de recombinación } ss - e = \frac{(43 + 41 + 5 + 3)}{755} \times 100\% = 12{,}2\%$$

Por consiguiente, la distancia de mapa entre *ss* y *e* es de 12,2 um.

Por último, se debe calcular la distancia de mapa entre los dos loci de los extremos, *st* y *e*. Esta distancia puede obtenerse sumando las distancias de mapa entre *st* y *ss* y entre *ss* y *e* (14,6 um + 12,2 um = 26,8 um). De esta manera podemos utilizar las distancias de mapa para construir el mapa de los tres genes dentro del cromosoma:




En la **figura 7-15**, se muestra el mapa genético de *D. melanogaster*.

***Interferencia y coeficiente de coincidencia.*** Las distancias de mapa brindan información no solo en cuanto a las distancias físicas entre los genes, sino también respecto de las proporciones de gametos recombinantes y no recombinantes que se producirán en un cruzamiento. Por ejemplo, saber que los genes *st* y *ss* en el tercer cromosoma de *D. melanogaster* están separados por una distancia de 14,6 um indica que un 14,6% de los gametos producidos por una mosca heterocigótica en estos dos loci serán recombinantes. De la misma manera, un 12,2% de los gametos producidos por una mosca heterocigótica para *ss* y *e* serán recombinantes.

En teoría deberíamos poder calcular la proporción de gametos doblemente recombinantes utilizando la regla de multiplicación de probabilidad (cap. 3), que establece que la probabilidad de que dos hechos independientes ocurran juntos se calcula multiplicando las probabilidades de cada uno. La aplicación de este principio resultará en que la proporción (probabilidad) de gametos con entrecruzamientos dobles entre *st* y *e* es igual a la probabilidad de recombinación entre *st* y *ss*, multiplicada por la probabilidad de recombinación entre *ss* y *e*, o $0{,}146 \times 0{,}122 = 0{,}0178$. La multiplicación de esta probabilidad por la cifra total de progenie resulta en el número *esperado* de progenie de entrecruzamiento doble a partir del cruzamiento: $0{,}0178 \times 755 = 13{,}4$. Tan solo se observaron 8 entrecruzamientos dobles –mucho menos de los 13 que se esperaban– en la progenie del cruzamiento (fig. 7-13).

Este fenómeno es frecuente cuando se trata de organismos eucariontes. Con el cálculo se presume que cada entrecruzamiento es independiente respecto de los otros y que el hecho de que ocurra un entrecruzamiento no tiene influencia alguna en cuanto a que ocurra otro. Sin embargo, los entrecruzamientos con frecuencia *no* son independientes los unos de los otros: que ocurra uno tiende a inhibir que se produzcan más entrecruzamientos en la misma región del cromosoma, y en consecuencia, los entrecruzamientos dobles son menos frecuentes de lo esperado.

El grado en el que interfiere un entrecruzamiento respecto de entrecruzamientos adicionales en la misma región del cromosoma se denomina **interferencia**. Para calcular la interferencia se debe determinar primero el **coeficiente de coincidencia**, que es la proporción entre los entrecruzamientos dobles observados y los esperados:

$$\text{coeficiente de coincidencia} = \frac{\text{número de entrecruzamientos dobles observados}}{\text{número de entrecruzamientos dobles esperados}}$$

En el caso de los loci que mapearon dentro del tercer cromosoma de *D. melanogaster* (fig. 7-14) se observa:

$$\text{coeficiente de coincidencia} = \frac{5 + 3}{0{,}146 \times 0{,}122 \times 755} = \frac{8}{13{,}4} = 0{,}6$$

el cual indica que en efecto solo se obtiene un 60% de los entrecruzamientos dobles que se esperaban sobre la base de las frecuencias de entrecruzamientos simples. La interferencia se calcula de la siguiente manera:

$$\text{interferencia} = 1 - \text{coeficiente de coincidencia}$$

Por consiguiente, la interferencia para el cruzamiento de prueba de tres puntos estudiado es de:

$$\text{interferencia} = 1 - 0{,}6 = 0{,}4$$

Este valor de interferencia indica que un 40% de la progenie de entrecruzamientos dobles que se esperaba no se producirá en virtud de la interferencia. Cuando la interferencia es completa y no se obtiene ninguna progenie con entrecruzamiento doble, el coeficiente de coincidencia es 0 y la interferencia es 1.

A veces un entrecruzamiento *aumenta* la probabilidad de que ocurra otro entrecruzamiento cercano y vemos *más* progenie con entrecruzamiento doble de lo que se esperaba. En este caso el coeficiente de coincidencia es mayor de 1 y la interferencia será negativa.

## CONCEPTOS CLAVE

El coeficiente de coincidencia equivale al número de entrecruzamientos dobles observados, dividido por el número de entrecruzamientos dobles que se esperaban sobre la base de las frecuencias de recombinación del entrecruzamiento simple. La interferencia es igual a 1 – el coeficiente de coincidencia e indica el grado en el que un entrecruzamiento interfiere respecto de cruzamientos adicionales.

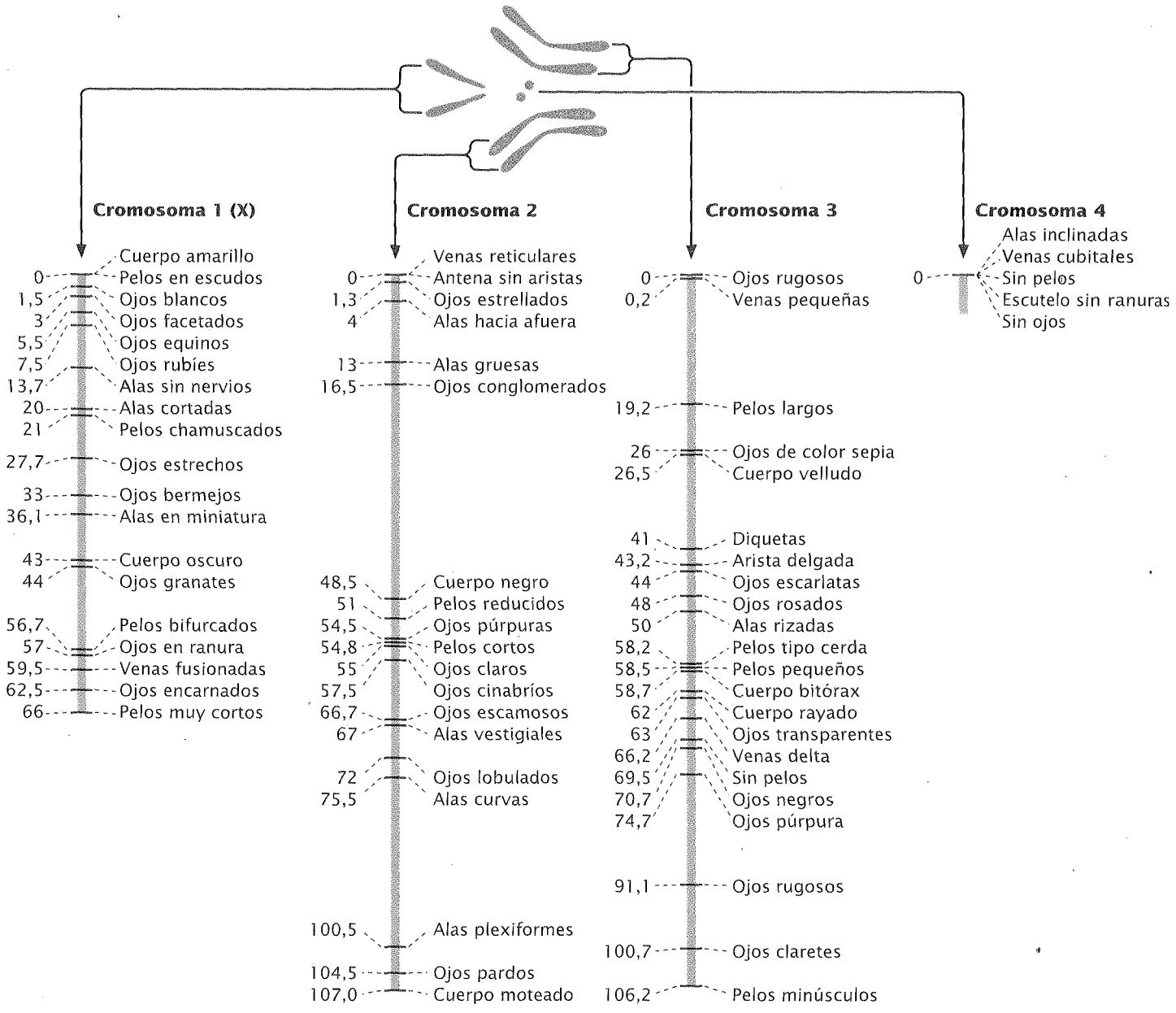



Fig. 7-15. ***Drosophila melanogaster* posee cuatro grupos de ligamiento que corresponden a sus cuatro pares de cromosomas.** Las distancias entre los genes dentro de un grupo de ligamiento se miden en distancias de mapa.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Cruzamiento de tres puntos: pasos por seguir

El cruzamiento de tres puntos ha sido examinado en detalle. Hemos visto cómo puede utilizarse la información que deriva de los cruzamientos para realizar el mapeo de series de tres genes ligados. A continuación revisaremos brevemente los pasos para hacer el mapeo de genes de un cruzamiento de tres puntos.

1. **Anotar los fenotipos y los números de la progenie producida en el cruzamiento de tres puntos.** Será más fácil interpretar los fenotipos de la progenie si se utilizan símbolos que representen a los alelos para las características (a saber, *st+ e+ ss*).
2. **Anotar los genotipos de los progenitores originales a partir de los cuales se produjo el individuo triplemente heterocigótico** del cruzamiento de prueba y, si se la conoce, anotar también la disposición de los alelos (de acoplamiento o repulsión) dentro de los cromosomas del individuo.
3. **Determinar qué clases fenotípicas entre la progenie son no recombinantes y cuáles son las que resultaron de entrecruzamientos dobles.** Las no recombinantes serán las dos clases fenotípicas más frecuentes; y las de entrecruzamientos dobles serán las dos clases menos frecuentes.

4. **Determinar cuál es el locus que se encuentra en el medio.** Comparar los alelos presentes en las clases con entrecruzamientos dobles con los presentes en las clases no recombinantes; cada clase de entrecruzamientos dobles debe coincidir con una de las clases no recombinantes respecto de dos loci y diferir respecto de un locus. Este último locus será el que se encuentra en el medio.
5. **Volver a anotar los fenotipos con los genes en el orden correcto.**
6. **Determinar en qué ubicaciones pueden haber ocurrido los entrecruzamientos para dar origen a los fenotipos de la progenie.** Para hacerlo, comparar cada fenotipo con el fenotipo de la progenie no recombinante.
7. **Determinar las frecuencias de recombinación.** Sumar las cifras de la progenie que posee un cromosoma con un entrecruzamiento entre un par de loci. Sumar los entrecruzamientos dobles a esta cifra. Dividir el resultado por el número total de la progenie del cruzamiento, y multiplicarlo por 100%; el resultado obtenido corresponde a la frecuencia de recombinación entre los loci, que es igual a la distancia de mapa.
8. **Construir un mapa de los tres loci,** indicando cuál es el que se encuentra en el medio y marcar las distancias entre ellos.
9. **Determinar el coeficiente de coincidencia y la interferencia.** El coeficiente de coincidencia es el valor que se obtiene al dividir el número de progenie con entrecruzamiento doble que se obtuvo por el número de progenie con entrecruzamiento doble que se esperaba. El número esperado puede calcularse multiplicando el producto de las dos probabilidades de recombinación simple por el número total de progenie del cruzamiento.

## Problemas

En *D. malanogaster* las alas de querubín (*ch*), el cuerpo negro (*b*) y los ojos bermellón (*cn*) resultan de alelos recesivos que se encuentran en el cromosoma 2. Se cruzó una mosca silvestre homocigótica con una que tenía alas de querubín, cuerpo negro y ojos de color bermellón, y luego se realizó un cruzamiento de prueba entre las hembras de la generación $F_1$ resultante y moscas machos con alas de querubín, cuerpo negro y ojos bermellón. De ese cruzamiento de prueba resultó la siguiente progenie:

| | | | |
|---|---|---|---|
| *ch* | $b^+$ | *cn* | 105 |
| $ch^+$ | $b^+$ | $cn^+$ | 750 |
| $ch^+$ | *b* | *cn* | 40 |
| $ch^+$ | $b^+$ | *cn* | 4 |
| *ch* | *b* | *cn* | 753 |
| *ch* | $b^+$ | $cn^+$ | 41 |
| $ch^+$ | *b* | $cn^+$ | 102 |
| *ch* | *b* | $cn^+$ | 5 |
| total | | | 1 800 |

**a.** Determinar el orden lineal de los genes dentro del cromosoma (cuál es el gen que está en el medio).
**b.** Calcular las distancias recombinantes entre los tres loci.
**c.** Determinar el coeficiente de coincidencia y la interferencia para estos tres loci.

## • Solución

**a.** En este problema los cruzamientos pueden representarse de la siguiente manera:

P $\quad \dfrac{ch^+ \quad b^+ \quad cn^+}{ch^+ \quad b^+ \quad cn^+} \times \dfrac{ch \quad b \quad cn}{ch \quad b \quad cn}$

$F_1$ $\quad \dfrac{ch^+ \quad b^+ \quad cn^+}{ch \quad b \quad cn}$

Cruzamiento de prueba $\quad \dfrac{ch^+ \; b^+ \; cn^+}{ch \quad b \quad cn} \times \dfrac{ch \quad b \quad cn}{ch \quad b \quad cn}$

Adviértase que en este punto aún no conocemos el orden de los genes; *b* se ha ubicado en el medio en forma arbitraria.
El paso siguiente es determinar cuál es la progenie no recombinante del cruzamiento de prueba y cuál es la que tiene entrecruzamientos dobles. Los individuos no recombinantes deben tener el fenotipo más frecuente; por consiguiente, deben ser la progenie con los fenotipos codificados por $\underline{ch^+ \quad b^+ \; cn^+}$ y $\underline{ch \; b \; cn}$. Estos genotipos se corresponden con los genotipos de los progenitores, ilustrados antes. Las clases de progenie con entrecruzamientos dobles tienen los fenotipos menos frecuentes y son codificados por $\underline{ch^+ \; b^+ \; cn}$ y $\underline{ch \; b \; cn^+}$ .
El orden de los genes puede determinarse comparando los alelos presentes en los entrecruzamientos dobles y los presentes en las clases no recombinantes. La progenie con entrecruzamientos dobles debe coincidir con una de las clases no recombinantes en dos loci y diferir en uno; el alelo respecto del que ambas clases difieren es el que estará en el medio. Comparemos la progenie con entrecruzamiento doble $\underline{ch \quad b \quad cn^+}$ con la progenie no recombinante $\underline{ch \quad b \quad cn}$. Ambas tienen alas de querubín (*ch*) y cuerpo negro (*b*), pero la progenie con entrecruzamiento doble tiene ojos silvestres ($cn^+$), mientras que la progenie no recombinante tiene ojos bermellón (*cn*). El locus que determina que los ojos sean bermellón debe estar en el medio.
**b.** Para calcular las frecuencias de recombinación entre los genes primero se deben anotar los fenotipos de la progenie con los genes que los codifican en el orden correcto. Ya hemos identificado las progenies de cruzamiento doble y las no recombinantes; por tanto los otros cuatro tipos de progenie deben haber resultado de entrecruzamientos simples. Para determinar *dónde* ocurrieron los entrecruzamientos simples se deben comparar los alelos presentes en la progenie con entrecruzamientos simples con los presentes en las progenies no recombinantes. El entrecruzamiento debe haberse producido en la ubicación en que hay un cambio entre los alelos que están en una de las progenies no recombinantes y los que están en la otra. Las ubicaciones correspondientes a los entrecruzamientos se marcan con una barra:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *ch* | | *cn* | / | $b^+$ | 105 | entrecruzamiento simple |
| $ch^+$ | | $cn^+$ | | $b^+$ | 750 | no recombinante |
| $ch^+$ | / | *cn* | | *b* | 40 | entrecruzamiento simple |
| $ch^+$ | / | *cn* | / | $b^+$ | 4 | entrecruzamiento doble |
| *ch* | | *cn* | | *b* | 753 | no recombinante |
| *ch* | / | $cn^+$ | | $b^+$ | 41 | entrecruzamiento simple |
| $ch^+$ | | $cn^+$ | / | *b* | 102 | entrecruzamiento simple |
| *ch* | π | $cn^+$ | / | *b* | 5 | entrecruzamiento doble |
| total | | | | | 1 800 | |

Luego se determinan las frecuencias de recombinación y se construye un mapa genético:

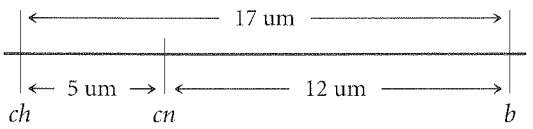
frecuencia de recombinación *ch-cn*

$$= \frac{40 + 4 + 41 + 5}{1\,800} \times 100\% = 5\%$$

frecuencia de recombinación *cn-b*

$$= \frac{105 + 4 + 102 + 5}{1\,800} \times 100\% = 12\%$$

distancia de mapa *ch-b* = 5% + 12% = 17%




**c.** El coeficiente de coincidencia corresponde al número de entrecruzamientos dobles observados dividido por el número de entrecruzamientos dobles esperados. El número de entrecruzamientos dobles esperados se obtiene multiplicando la probabilidad de un entrecruzamiento entre *ch* y *cn* (0,05) × la probabilidad de un entrecruzamiento entre *cn* y *b* (0,12) × el número total de progenie del cruzamiento (1 800):

$$\text{coeficiente de coincidencia} = \frac{4 + 5}{0{,}05 \times 0{,}12 \times 1\,800} = 0{,}83$$

Por último, la interferencia es igual a 1 – el coeficiente de coincidencia:

$$\text{interferencia} = 1 - 0{,}83 = 0{,}17$$

## Mapeo de genes en seres humanos

Los esfuerzos por mapear el genoma humano se ven obstaculizados por la incapacidad para realizar los cruzamientos deseados y el número reducido de progenie que se da en la mayoría de las familias humanas. Los genetistas deben restringir sus investigaciones al estudio de pedigríes, que por lo general son incompletos y arrojan información limitada. No obstante, se han mapeado con éxito gran cantidad de características humanas con el uso de los datos de pedigríes para analizar el ligamiento. En virtud de que la cantidad de progenie que surge de cualquier apareamiento suele ser pequeña, se combina información de varios pedigríes y familias a fin de realizar la prueba para la distribución independiente. Los métodos que se utilizan en este tipo de análisis se encuentran más allá del alcance de este libro, pero mediante un ejemplo explicaremos cómo se puede detectar el ligamiento a partir de la información que arroja el pedigrí.

Una de las primeras demostraciones documentadas respecto del ligamiento en seres humanos fue entre el locus para síndrome uña-rótula y el locus que determina los tipos sanguíneos AB0. El síndrome uña-rótula es una alteración autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de uñas anormales en los pies y por la ausencia de rótulas o bien rótulas rudimentarias. Los tipos sanguíneos AB0 son determinados por un locus autosómico con alelos múltiples (cap. 5). El ligamiento entre los genes que codifican estas características se identificó en familias en las que ambas características se segregaban. Parte de una de estas familias se ilustra en la **figura 7-16**.

El síndrome uña-rótula es relativamente extraño; por ende, puede suponerse que las personas que lo padecen son heterocigóticas (*Nn*) y las que no, son homocigotos (*nn*). Los genotipos AB0 pueden deducirse de los fenotipos y de los tipos de descendencia producida. La persona I-2, que se ilustra en la figura 7-16, por ejemplo, tiene el tipo sanguíneo B, el cual tiene dos genotipos posibles: $I^BI^B$ o $I^Bi$ (véase fig. 5-6). Debido a que parte de su

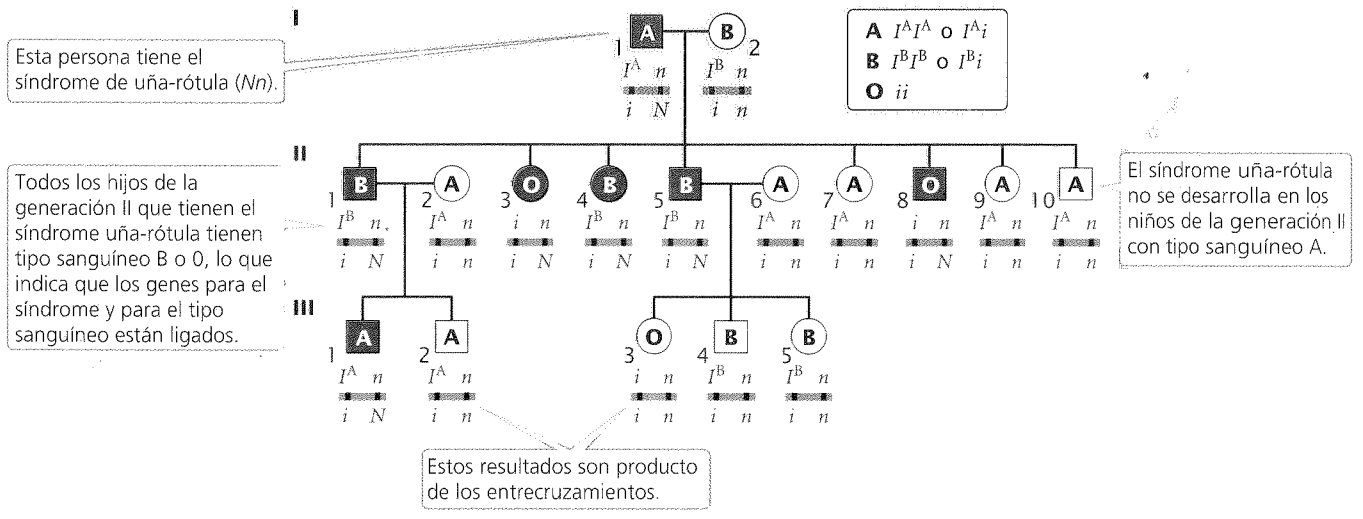



Fig. 7-16. **El ligamiento entre los tipos sanguíneos AB0 y el síndrome uña-rótula se estableció gracias al estudio de determinadas familias en las que ambas características se segregaban.** El pedigrí que se ilustra en la figura corresponde a una de esas familias. Los cuadrados y círculos rellenos indican la presencia del síndrome uña-rótula; los tipos sanguíneos AB0 están indicados en cada círculo o cuadrado. El genotipo que se infiere a partir del fenotipo se muestra debajo de cada círculo o cuadrado.

descendencia tiene tipo sanguíneo 0 (genotipo *ii*) y en consecuencia debe haber heredado un alelo *i* de cada padre, la mujer I-2 debe tener el genotipo $I^Bi$. De la misma manera, la presencia de descendencia con tipo sanguíneo 0 en la generación II indica que el hombre I-1, con tipo sanguíneo A, también debe tener un alelo *i* y por tanto posee el genotipo $I^Ai$. Los genotipos AB0 y de síndrome uña-rótula para todas las personas del linaje están marcados debajo de los cuadrados y los círculos.

Al considerar la generación II, podemos advertir que los genes para el síndrome de uña-rótula y para tipos sanguíneos parecen no distribuirse de manera independiente. Los padres en esta familia son:

$$I^Ai\ Nn \times I^Bi\ nn$$

Si los genes que codifican para el síndrome uña-rótula y para los tipos sanguíneos AB0 se distribuyeran de manera independiente, sería lógico esperar que algunos hijos en la generación II tuvieran tipo sanguíneo A y síndrome uña-rótula, ya que heredarían ambos genes $I^A$ y *N* del padre. Sin embargo, todos los hijos en la generación II que padecen el síndrome uña-rótula tienen tipo sanguíneo B o bien tipo sanguíneo 0; todos los que tienen tipo sanguíneo A tienen uñas y rótulas normales. Este resultado indica que las configuraciones de los alelos dentro de los cromosomas de los padres que se cruzaron son las siguientes:

$$\frac{I^A \quad n}{i \quad N} \times \frac{I^B \quad n}{i \quad n}$$

Si bien no hay recombinación entre la descendencia de estos padres (generación II), hay dos instancias de recombinación entre las personas de la generación III. Los individuos II-1 y II-2 poseen los siguientes genotipos:

$$\frac{I^B \quad n}{i \quad N} \times \frac{I^A \quad n}{i \quad n}$$

Su hijo III-2 tiene tipo sanguíneo A y no padece el síndrome uña-rótula; por consiguiente debe tener el genotipo:

$$\frac{I^A \qquad n}{i \qquad n}$$

y debe haber heredado tanto el alelo *i* como el alelo *n* del padre. Estos alelos se encuentran en diferentes cromosomas del padre; por tanto, debe haber ocurrido un entrecruzamiento. El entrecruzamiento también debe haber ocurrido cuando se produjo el hijo III-3.

En el pedigrí que muestra la figura 7-16 aparecen 13 hijos resultado de uniones en los que los genes que codifican el síndrome uña-rótula y los tipos sanguíneos AB0 se segregan; dos de ellos son recombinantes. Sobre esta base se puede suponer que los loci para el síndrome uña-rótula y para los tipos sanguíneos AB0 están ligados, con una frecuencia de recombinación de $^2/_{13}$ = 0,154. Sin embargo, es posible que estos genes *sí* se distribuyan de manera independiente y que sea el número reducido de hijos el factor que hace suponer que los genes están ligados. Para determinar la probabilidad de que los genes estén verdaderamente ligados los genetistas por lo general realizan el **análisis logarítmico de probabilidad** (*lod scores*).

Para realizar el análisis logarítmico de probabilidad se debe calcular la probabilidad de obtener las observaciones con la presunción de ligamiento con un grado específico de recombinación y la probabilidad de que las observaciones muestren que hay distribución independiente. Luego, se determina el cociente de estas dos probabilidades; el logaritmo de este cociente constituye lo que se llama el análisis logarítmico de probabilidad. Supongamos que es de 0,1 la probabilidad de que en un conjunto de observaciones se detecte ligamiento y una frecuencia de recombinación determinada, y que es de 0,0001 la probabilidad de que en ese conjunto de observaciones se detecte distribución independiente. El cociente entre estas probabilidades es de $^{0,1}/_{0,0001}$ = 1 000, y el logaritmo (*lod score*) de este valor es 3. Por tanto, la probabilidad de que se produzca el ligamiento con la recombinación especificada es de 1 000 veces lo observado como distribución independiente. Un análisis logarítmico de probabilidad que establece un valor de 3 o más alto se considera una prueba suficiente de ligamiento.

## Mapeo con marcadores moleculares

Durante muchos años el mapeo de genes de la mayoría de los organismos estuvo limitado por la escasa cantidad de **marcadores genéticos** disponible. Éstos son genes variables con fenotipos que pueden observarse fácilmente, y por ende se logró estudiar el proceso de su herencia. Los marcadores genéticos tradicionales incluyen los genes que codifican características fácilmente observables como el color de las flores, la forma de las semillas, los tipos sanguíneos y las diferencias bioquímicas. La escasez de estos tipos de características en muchos organismos limitaba los intentos de realizar mapeos genéticos.

Durante la década de 1980 nuevas técnicas moleculares tornaron posible examinar las variaciones dentro del DNA y pusieron un sinnúmero de marcadores genéticos al servicio de la construcción de los mapas genéticos y del estudio del ligamiento. Los primeros de estos marcadores moleculares eran poliformismos de longitud de fragmentos de restricción (PLFR), es decir, variaciones en la secuencia de DNA detectadas por los cortes que las enzimas de restricción realizan en el DNA (cap. 18). Más tarde, se desarrollaron métodos para detectar las cantidades variables de secuencias cortas de DNA repetidas en tándem, denominadas microsatélites. Más recientemente, con la secuenciación del DNA es posible la detección directa de variaciones individuales en los nucleótidos del DNA, denominadas poliformismo de un nucleótido único (SNP; véase cap. 19). Estos métodos han aumentado la cantidad de marcadores genéticos y facilitado en gran escala la creación de mapas genéticos.

El mapeo de genes con marcadores moleculares se realiza esencialmente de la misma manera que el mapeo con marcadores fenotípicos tradicionales: se estudia la cosegregación de dos o más marcadores y las distancias de mapa se basan sobre los tasas de recombinación entre los marcadores. Estos métodos y su aplicación al mapeo de genes se explicarán con mayor detalle en los capítulos 18 y 19.

## Mapeo físico del cromosoma

Los mapas genéticos revelan las posiciones relativas de los genes dentro del cromosoma sobre la base de las frecuencias de recombinación, pero no brindan información alguna que permita ubicar grupos de genes ligados dentro de un determinado cromosoma. Además, las unidades de un mapa genético no siempre se corresponden de manera exacta con las distancias físicas en el

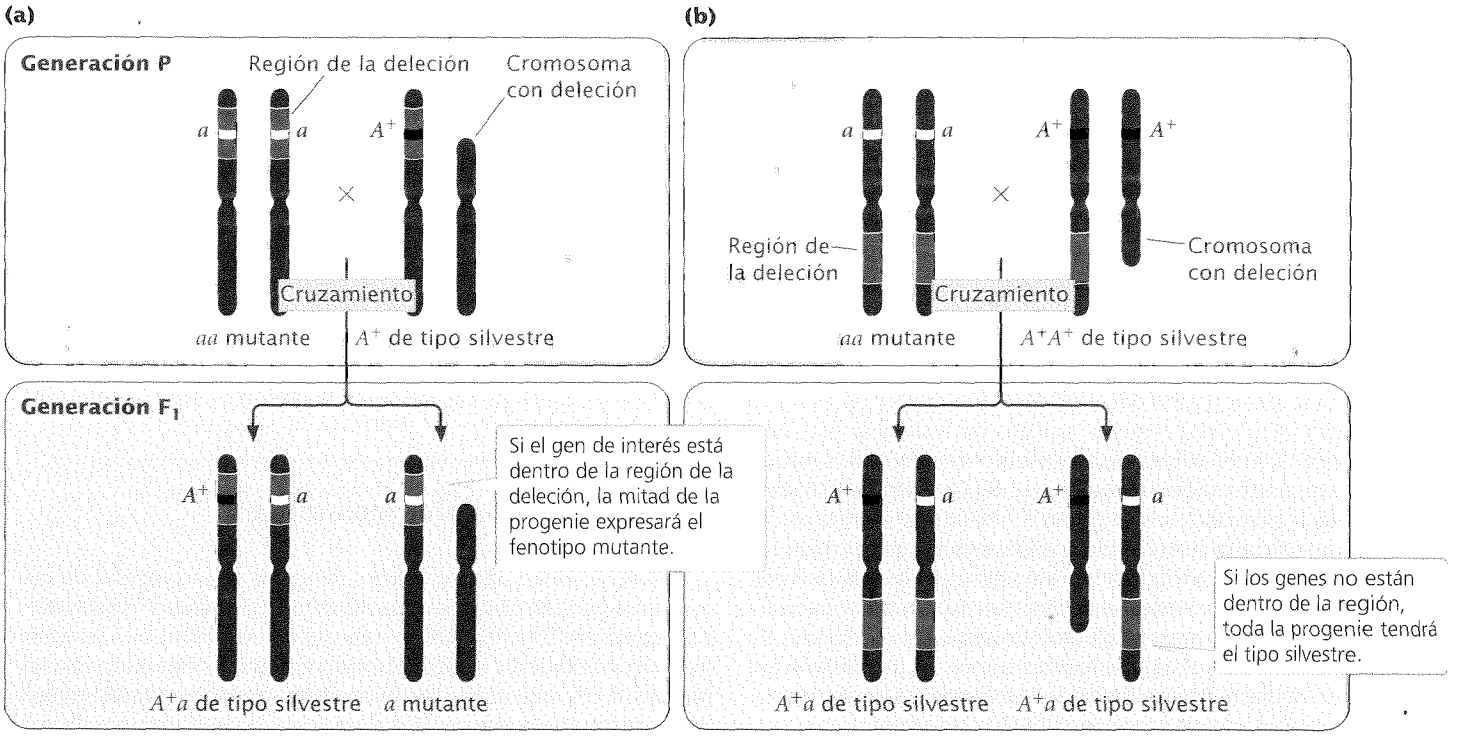



**Fig. 7-17. El mapeo por deleción puede utilizarse para determinar la ubicación cromosómica de un gen.** Un individuo homocigótico para una mutación recesiva en el gen de interés (*aa*) se cruza con un individuo heterocigótico para una deleción.

cromosoma, ya que existe una serie de factores más allá de las distancias físicas entre los genes (como el tipo y el sexo del organismo) que influyen sobre la recombinación. En virtud de estas limitaciones se han desarrollado métodos para realizar mapeos físicos que no se basan en las frecuencias de recombinación.

## Mapeo por deleción

Uno de los métodos para determinar la ubicación cromosómica de un gen es el **mapeo por deleción**. Se han creado métodos especiales de tinción que vuelven posible detectar deleciones en los cromosomas, es decir, mutaciones por las que falta una parte del cromosoma. Se asignan genes a regiones de determinados cromosomas mediante el estudio de la asociación del fenotipo o producto de un gen y de ciertas deleciones cromosómicas.

En el mapeo por deleción un individuo homocigótico para una mutación recesiva en el gen en estudio se cruza con un individuo heterocigótico para una deleción **(fig. 7-17)**. Si el gen de interés está en la región del cromosoma representada por la deleción (el área roja del cromosoma que se muestra en la figura 7-17), cerca de la mitad de la progenie expresará el fenotipo mutante (fig. 7-17a). Si el gen no se encuentra dentro del la región de la deleción, toda la progenie tendrá el tipo silvestre (fig. 7-17.b).

El mapeo por deleción se ha utilizado para determinar las ubicaciones cromosómicas de cierta cantidad de genes humanos. Por ejemplo, la distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad que causa debilitamiento y degeneración progresivos de los músculos. A partir de su patrón de herencia ligado al X se pudo determinar que el alelo mutante que la causaba se encontraba dentro del cromosoma X, pero se desconocía su ubicación exacta. Mediante el examen de numerosos pacientes que tenían la distrofia muscular de Duchenne y también pequeñas deleciones los investigadores pudieron ubicar la posición del gen en un pequeño segmento del brazo corto del cromosoma X.

## Hibridación de células somáticas

Otro método utilizado para determinar la ubicación de los genes dentro de los cromosomas es la **hibridación de células somáticas**, que requiere la fusión de diferentes tipos celulares. La mayoría de las células somáticas (no sexuales) adultas pueden dividirse tan solo una cantidad limitada de veces y de este modo no se las puede cultivar en forma continua. Sin embargo, las células modificadas por virus o las que derivan de tumores y han perdido las limitaciones normales para la división celular se dividirán infinitamente; estos tipos celulares pueden cultivarse en el laboratorio para producir una **línea celular**.

Las células que pertenecen a dos líneas celulares diferentes pueden fusionarse si se las trata con polietilenglicol o con otros compuestos químicos que alteran su membrana plasmática. Una vez producida la fusión, la célula posee dos núcleos y se la llama **heterocarion**. Los dos núcleos de un heterocarion finalmente también se funden y dan origen a una célula híbrida que contiene cromosomas de ambas líneas celulares. Si se mezclaran células humanas y células de ratón en presencia de polietilenglicol, esta fusión produciría células somáticas híbridas de humano-ratón **(fig. 7-18)**. Las células híbridas tienden a perder cromosomas a medida que se dividen y, por motivos que aún no pueden explicarse, los cromosomas de una de las especies tienen mayor tendencia a perderse. En las células somáticas híbridas de humano-

ratón los cromosomas que tienden a perderse son los humanos, mientras que los de ratón son conservados. Por último, el número de cromosomas se estabiliza cuando la mayoría de los cromosomas humanos se ha perdido y quedan solo algunos pocos. La pérdida de cromosomas ocurre al azar y cambia según la línea celular. La presencia de estos cromosomas humanos "adicionales" en el genoma del ratón torna posible asignar genes humanos a cromosomas específicos.

El mapeo de genes con hibridación de células somáticas requiere el uso de diferentes líneas celulares híbridas. Las líneas celulares del panel difieren en cuanto a los cromosomas humanos que han retenido. Por ejemplo, una línea celular puede tener los cromosomas humanos 2, 4, 7 y 8, mientras que otra puede tener los cromosomas 4, 19 y 20. Se examina cada línea celular del panel a fin de encontrar pruebas de la presencia de un determinado gen humano. Un gen humano en particular puede detectarse sea buscando la proteína que este produce o bien buscando el gen propiamente dicho mediante sondas moleculares (detallado en cap. 18). La correlación entre la presencia de un gen y la presencia de cromosomas humanos específicos con frecuencia permite asignar el gen al cromosoma correcto. Por ejemplo, si se detectara un gen en las dos líneas celulares previamente mencionadas, el gen estaría dentro del cromosoma 4, ya que este es el único cromosoma humano común a ambas líneas celulares **(fig. 7-19)**.

En ocasiones la hibridación de células somáticas puede utilizarse para ubicar un gen en una región específica de un cromosoma. Algunas líneas celulares híbridas contienen un cromosoma humano con una mutación cromosómica, a saber, una deleción o una translocación. Si el gen está presente en una línea celular que tiene el cromosoma intacto, pero no está en una línea celular que tiene una deleción cromosómica, entonces el gen se ubica en la región de la deleción **(fig. 7-20)**. De manera similar, si un gen suele faltar en un cromosoma pero aparece siempre que se presenta una translocación (es decir que una porción de otro cromosoma se separa y se une al cromosoma en cuestión), entonces el gen se ubica en la parte translocada del cromosoma.

## Hibridación in situ

La hibridación in situ, que se describe de manera más detallada en el capítulo 18, es otro de los métodos para determinar la ubicación cromosómica de un gen. Este método requiere una copia del DNA del gen o bien del producto de RNA de éste, los que se utilizan para crear una molécula (denominada sonda) que es complementaria con el gen en cuestión. Se transforma esta sonda en radiactiva o se la une a una molécula especial que se vuelve fluorescente cuando se la expone a la luz ultravioleta (UV) y se la une a cromosomas de células tratadas especialmente dispuestas sobre el portaobjetos del microscopio. La sonda se une a la secuencia de DNA complementario del gen dentro del cromosoma. La presencia de radiactividad o fluorescencia en la sonda unida revela la ubicación del gen dentro de un determinado cromosoma **(fig. 7-21a)**. La hibridación fluorescente in situ (FISH) ha sido muy utilizada para identificar la posición cromosómica de genes humanos. Cuando se realizan cariotipos espectrales **(fig. 7-21b)**, un conjunto de 24 sondas FISH, cada una específica para un cromosoma humano diferente y unidas a una molécula que se vuelve fluorescente o cambia de color, permite identificar cada uno de los cromosomas del cariotipo.

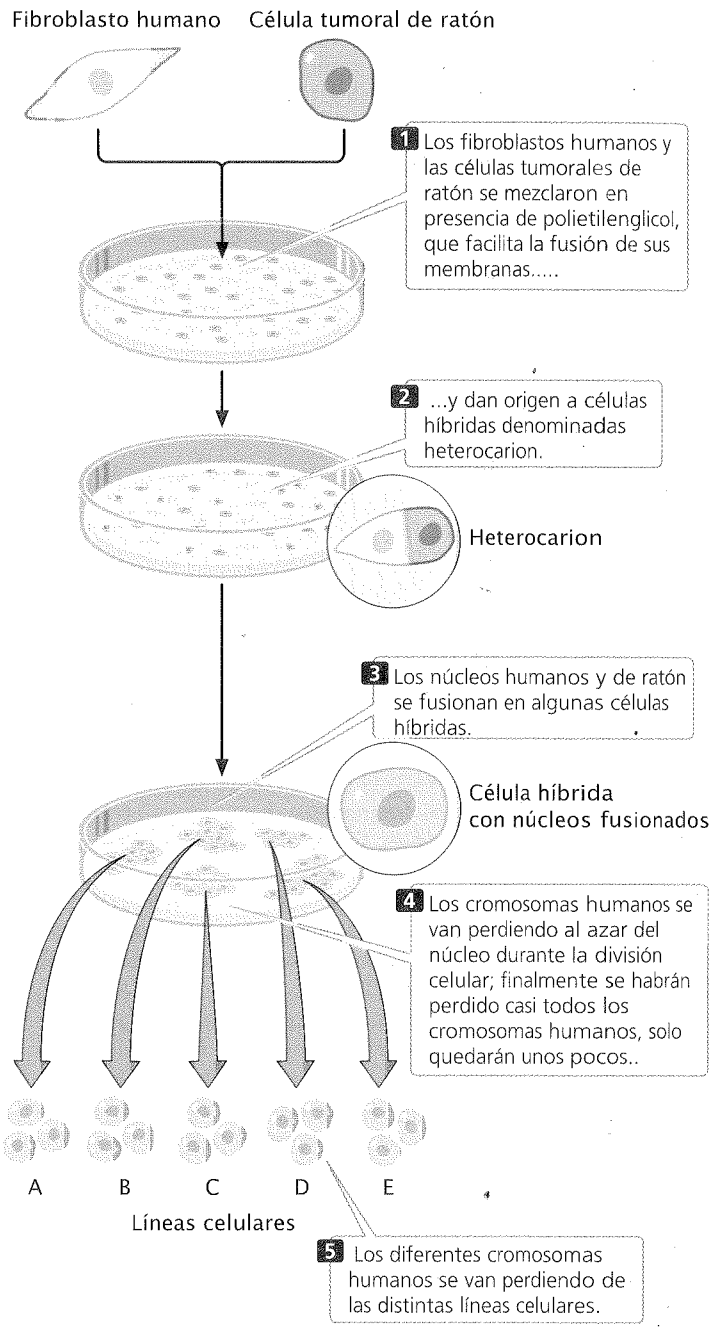



Fig. 7-18. **La hibridación de células somáticas puede utilizarse para determinar cuál es el cromosoma que contiene el gen de interés.**

## Mapeo mediante secuenciación del DNA

Otro medio para realizar el mapeo físico de genes es la determinación de la secuencia de nucleótidos del DNA (secuenciación del DNA, cap. 19). Mediante esta técnica, las distancias físicas entre los genes se miden en números de pares de bases. Las secuencias continuas pueden determinarse tan solo para fragmentos de DNA relativamente pequeños; por tanto, después de realizar la secuenciación, aún se requiere utilizar algún otro método para mapear los fragmentos individuales. Ese mapeo por lo general se

| Línea celular | Producto del gen presente | Cromosomas humanos presentes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | X |
| A | + | | + | | + | | | + | + | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | + | + | + | | + | | | | + | + | + | + | + | + | | | | | | | | | | |
| C | – | | | | | | | | | | | | | | | + | | + | | + | | | + | |
| D | + | | + | | + | | + | + | + | | | | | | | | | | | | | | | |
| E | – | | | | | | | | | | | | + | | | | | | | | + | | | |
| F | + | | | | + | | | | | | | | | | | | | | | + | + | | | |

Fig. 7-19. **La hibridación de células somáticas se utiliza para asignar un gen a un determinado cromosoma humano.** Se examina un panel de seis líneas celulares, cada una de las cuales contiene un subconjunto diferente de cromosomas humanos para detectar la presencia del producto de cierto gen (como una enzima). El signo (+) indica que el producto del gen está presente y el signo (–) indica que está ausente. El producto del gen aparece en cuatro de las líneas celulares (A, B, D y F), lo que indica que el gen está presente dentro de uno de los cromosomas que se encuentran en las líneas celulares mencionadas. El único cromosoma común a estas cuatro líneas es el cromosoma 4, en consecuencia, el gen se ubica dentro de este cromosoma.

lleva a cabo mediante el mapeo tradicional de genes, por el cual se examinan las tasas de recombinación entre los marcadores moleculares ubicados en los fragmentos. También es posible realizarlo generando una serie de fragmentos superpuestos, secuenciando cada uno de ellos y alineándolos luego a través de un programa informático que identifica la superposición en la secuencia de fragmentos adyacentes. En virtud de estos métodos se desarrollaron mapas físicos completos de genomas enteros (cap. 19).

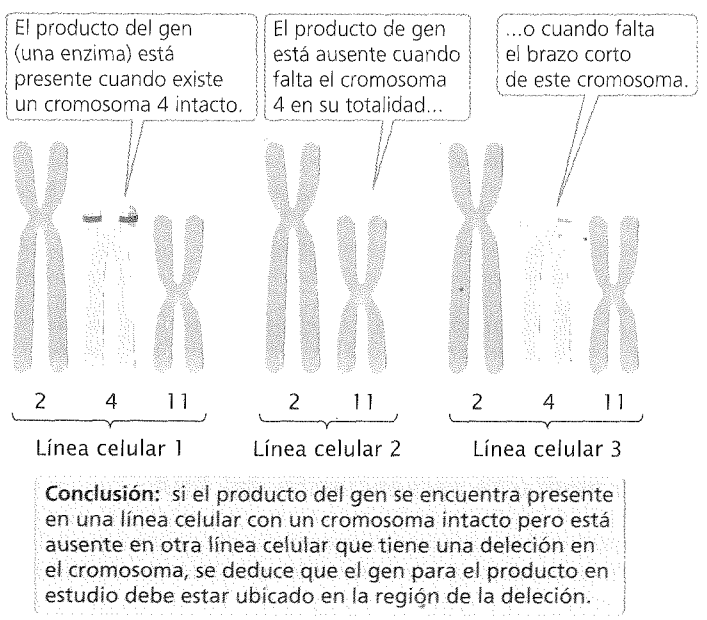



Fig. 7-20. **Los genes pueden localizarse en una región específica del cromosoma por medio de la hibridación de células somáticas.**

## CONCEPTOS CLAVE

Los métodos de mapeo físico sirven para determinar las ubicaciones físicas de los genes dentro de los cromosomas e incluyen el mapeo por deleción, la hibridación de células somáticas, la hibridación in situ y la secuenciación directa de DNA.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

El principio de segregación independiente (cap. 3) establece que los alelos en diferentes loci se distribuyen (separan) de manera independiente durante la meiosis, siempre y cuando los genes se ubiquen en cromosomas distintos o bien dentro del mismo cromosoma pero lo suficientemente alejados los unos de los otros. Este capítulo se ha centrado en la herencia de los genes que están ligados físicamente dentro del mismo cromosoma y que no se distribuyen de manera independiente. Para predecir el resultado de cruzamientos entre genes ligados se deben considerar no solo los genotipos de los progenitores sino también la disposición física de los alelos dentro de los cromosomas.

Un principio importante estudiado en este capítulo es que las tasas de recombinación se relacionan con las distancias físicas entre los genes. El entrecruzamiento ocurre con mayor frecuencia entre genes que se encuentran alejados que entre genes que están juntos. Este hecho constituye la base del mapeo de genes en organismos eucariontes: las frecuencias de recombinación se utilizan para determinar las distancias y el orden relativos entre genes ligados. Por tanto, el mapeo de genes requiere el desarrollo de cruzamientos en los cuales pueda detectarse la progenie recombinante.

En este capítulo también se analizaron varios métodos de mapeo físico que no se basan en las tasas de recombinación sino que

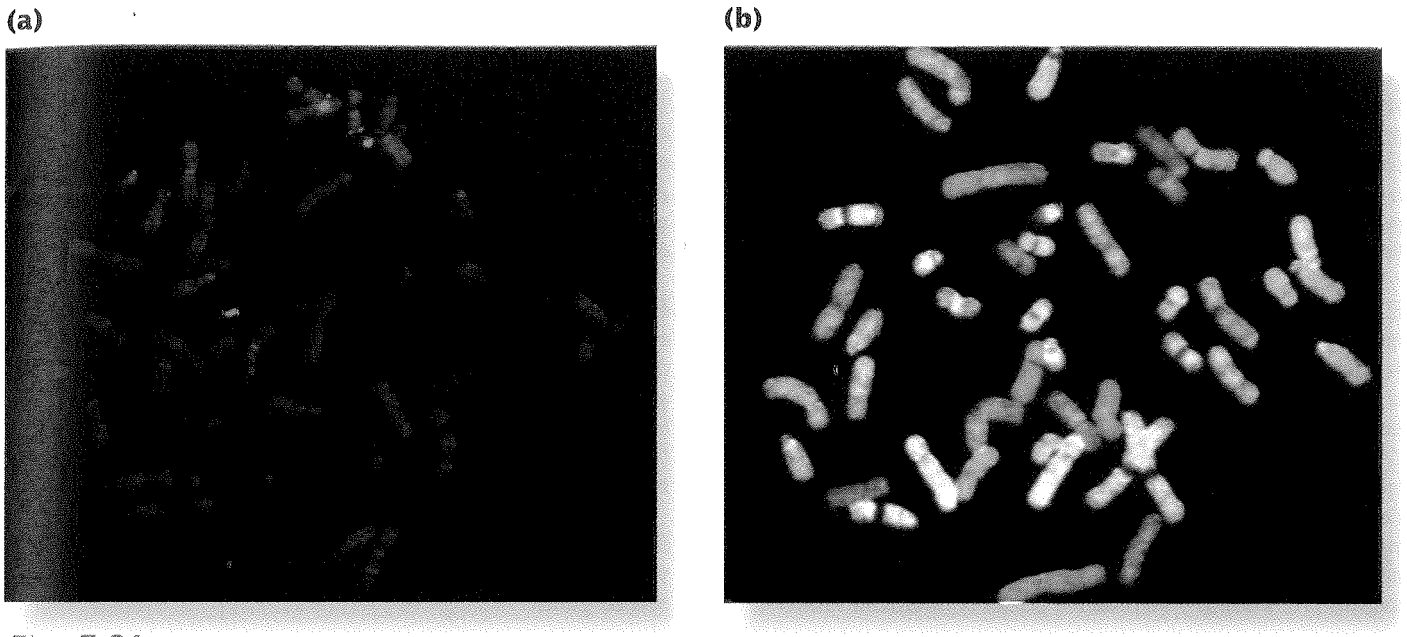



Fig. 7-21. **La hibridación in situ es otra de las técnicas para determinar la ubicación cromosómica de un gen. (a)** Técnica FISH: hibridación in situ fluorescente. La fluorescencia roja es producida por una sonda para secuencias dentro del cromosoma 9; la fluorescencia verde es producida por una sonda para secuencias dentro del cromosoma 22. **(b)** Técnica de cariotipo espectral: los diferentes cromosomas humanos se identifican mediante 24 sondas distintas, cada una específica para un cromosoma, que producen un color diferente cada una. (Parte a: imagen genética cortesía de Applied Imaging Corp. Parte b: cortesía de los doctores Hesed Padilla-Nash y Thomas Ried, NIH.)

se sirven de métodos para observar directamente la asociación entre genes y cromosomas determinados o bien para ubicar las posiciones de los genes determinando las secuencias de nucleótidos. Si bien las distancias genéticas y físicas son correlativas, no son idénticas dado que existen distintos factores, más allá de las distancias entre los genes, que influyen en las tasas de entrecruzamiento.

El mapeo de genes requiere un entendimiento profundo del comportamiento de los cromosomas (cap. 2) y de los principios básicos de la herencia (caps. 3 al 5). El debate sobre el mapeo de genes con pedigríes parte de la base de que se tiene pleno conocimiento respecto de la manera como las familias se disponen en pedigríes (cap. 6). En el capítulo 8 se consideran las técnicas de mapeo especializadas que se aplican a bacterias y virus; en el capítulo 18 se analizan con mayor detalle las técnicas para detectar marcadores moleculares utilizadas en el mapeo de genes. Las técnicas para el mapeo de genomas completos se describen en el capítulo 19. Asimismo, el capítulo 9 se refiere con mayor profundad a las mutaciones cromosómicas que cumplen una función determinada en el mapeo por deleción y la hibridación de células somáticas.

## RESUMEN

- Poco después del redescubrimiento de los principios mendelianos se descubrieron genes que no se distribuían de manera independiente. Luego se demostró que estos genes estaban ligados dentro del mismo cromosoma.
- En un cruzamiento de prueba para dos genes ligados completamente (que no exhiben entrecruzamiento alguno) solo se produce una progenie no recombinante que contiene las combinaciones de alelos originales presentes en los progenitores. Cuando dos genes se distribuyen de manera independiente, se producen proporciones iguales de progenie recombinante y no recombinante. Cuando dos genes están ligados y existe algún entrecruzamiento entre ellos, la cantidad de progenie no recombinante que se produce es mayor que la de progenie recombinante.
- Puesto que un entrecruzamiento simple entre dos genes ligados produce dos gametos recombinantes y dos gametos no recombinantes el entrecruzamiento y la distribución independiente producen los mismos resultados.
- La frecuencia de recombinación se calcula sumando el número de progenie recombinante, dividiendo esa cifra por el número total de progenie producida en el cruzamiento y multiplicando el valor obtenido por 100%.
- La frecuencia de recombinación es igual a la mitad de la frecuencia de entrecruzamiento y la frecuencia máxima de gametos recombinantes es de 50%.
- Cuando dos alelos silvestres se encuentran en un cromosoma

homólogo y sus alelos mutantes se encuentran en el otro cromosoma, se dice que los genes tienen configuración de acoplamiento. Cuando un alelo silvestre y un alelo mutante se encuentran en cada uno de los cromosomas homólogos, se dice que la configuración de los genes es de repulsión. El hecho de que la configuración de los genes sea de acoplamiento o de repulsión determina cuál será la combinación de fenotipos más frecuente en la progenie de un cruzamiento de prueba.

- El ligamiento y el entrecruzamiento son dos fuerzas que se oponen: en virtud del ligamiento los alelos en diferentes loci se mantienen juntos, mientras que el entrecruzamiento rompe el ligamiento entre los alelos y permite que éstos se recombinen y formen nuevas asociaciones.

- La recombinación intercromosómica ocurre entre genes ubicados en diferentes cromosomas y se produce por la segregación aleatoria de los cromosomas en la meiosis. La recombinación intracromosómica ocurre entre genes ubicados en el mismo cromosoma y se produce por el entrecruzamiento.

- La prueba para la distribución independiente entre genes requiere una serie de pruebas de $\chi^2$, en las que en primer lugar se examina la segregación en cada locus y luego se realiza la prueba para la distribución independiente entre los genes en diferentes loci.

- Las tasas de recombinación pueden utilizarse para determinar el orden relativo de los genes y las distancias entre ellos dentro de un cromosoma. Los mapas que se basan en las tasas de recombinación se denominan mapas genéticos; los que se basan en las distancias físicas se denominan mapas físicos.

- Una recombinación del 1% equivale a una unidad de mapa, que es también un centimorgan.

- Cuando los genes exhiben una recombinación del 50% pertenecen a grupos de ligamiento diferentes, que pueden estar en cromosomas distintos o bien alejados dentro del mismo cromosoma.

- Las tasas de recombinación entre dos genes subestimarán la verdadera distancia entre ellos ya que los entrecruzamientos dobles pasarán inadvertidos.

- Los mapas genéticos pueden construirse examinando las tasas de recombinación de una serie de cruzamientos de prueba de dos puntos o examinando la progenie resultante de un cruzamiento de prueba de tres puntos.

- El mapeo de genes en seres humanos puede llevarse a cabo examinando la cosegregación de las características en pedigríes, pero la incapacidad de controlar los cruzamientos y el número reducido de progenie presente en muchas familias obstaculizan el mapeo mediante esta técnica.

- El análisis logarítmico de probabilidad *(lod score)* se obtiene calculando el logaritmo del cociente entre la probabilidad de que en la progenie observada exista un grado específico de ligamiento y la probabilidad de que en esa progenie se observe la distribución independiente. Un análisis logarítmico de probabilidad de 3 o mayor se considera evidencia suficiente en cuanto al ligamiento.

- Las técnicas moleculares que permiten detectar diferencias variables en la secuencia de DNA facilitaron muchísimo mapeo de genes.

- En el mapeo por deleción los genes son asociados físicamente con determinados cromosomas mediante el estudio de la expresión de mutaciones recesivas en heterocigotos que poseen deleciones cromosómicas.

- En la hibridación de células somáticas, las células de dos líneas celulares diferentes (humana y de roedor) se fusionan. Las células híbridas resultantes contienen cromosomas de ambas especies pero pierden al azar distintos cromosomas humanos. Estas células híbridas son examinadas para verificar la presencia de genes específicos; si en la célula híbrida se detecta la presencia de un gen humano, entonces el gen debe estar presente en uno de los cromosomas humanos de la línea celular.

- Mediante la hibridación in situ se agrega una marca radiactiva o fluorescente a un fragmento de DNA que es complementario a un gen específico. Esta sonda se agrega luego a cromosomas especialmente preparados y dentro de ellos se aparea con el gen de interés. La presencia de la fluorescencia de esta marca dentro de un determinado cromosoma revela la ubicación física del gen.

- La secuenciación de nucleótidos es otro método posible para realizar el mapeo físico de genes.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

genes ligados (p. 162)
grupo de ligamiento (p. 162)
gameto no recombinante (parental) (p. 164)
progenie no recombinante (parental) (p. 164)
gameto recombinante (p. 164)
progenie recombinante (p. 164)
frecuencia de recombinación (p. 167)
acoplamiento o configuración (cis) (p. 167)
repulsión o configuración (trans) (p. 168)
recombinación intercromosómica (p. 169)
recombinación intracromosómica (p. 169)
mapa genético (p. 173)
mapa físico (p. 173)
unidad de mapa (um) (p.173)
centimorgan (p. 173)
morgan (p. 173)
cruzamiento de prueba de dos puntos (p. 174)
cruzamiento de prueba de tres puntos (p. 175)
interferencia (p. 179)
coeficiente de coincidencia (p. 179)
análisis logarítmico de probabilidad *(lod score)* (p. 183)
marcador genético (p. 183)
mapeo por deleción (p. 184)
hibridación de células somáticas (p. 184)
línea celular (p. 184)
heterocarion (p. 184)

## Problemas

**1.** En el conejillo de Indias el pelaje blanco (*w*) es recesivo respecto del pelaje negro (*W*) y el pelaje ondeado (*v*) es recesivo respecto del pelaje lacio (*V*). Un criador cruza un conejillo de Indias que es homocigótico para pelaje blanco y para pelaje ondeado con un conejillo de Indias que es negro y con pelaje lacio. Luego se cruza la generación $F_1$ con conejillos de Indias que tienen el pelaje blanco y ondeado en una serie de cruzamientos de prueba. El resultado de estos cruzamientos de prueba es la siguiente progenie:

| | |
|---|---|
| negro, lacio | 30 |
| negro, ondeado | 10 |
| blanco, lacio | 12 |
| blanco, ondeado | 31 |
| total | 83 |

**a.** ¿Los genes que en este caso determinan el color del pelaje y el tipo del pelaje se distribuyen de manera independiente? Desarrollar pruebas de $\chi^2$ para probar la hipótesis.

**b.** Si los genes no se distribuyen de manera independiente, ¿cuál es la frecuencia de recombinación entre ellos?

### • Solución

**a.** Suponga que los genes se distribuyen de manera independiente y diagrame los cruzamientos que llevó a cabo el criador:

P *www* × *WW VV*

↓

$F_1$ *Ww Vv*

↓

Cruzamiento de prueba *Ww Vv* × *ww vv*

↓

*Ww Vv* $^1/_4$ negro, lacio
*Ww vv* $^1/_4$ negro, ondeado
*ww Vv* $^1/_4$ blanco, lacio
*ww vv* $^1/_4$ blanco, ondeado

En virtud de que los cruzamientos de prueba produjeron un total de progenie de 83 individuos se espera $^1/_4 \times 83 = 20{,}75$ de cada uno. Los números observados en cuanto a la progenie de los cruzamientos de prueba (30, 10, 12, 31) no se corresponden con los números que se esperaban (20,75; 20,75; 20,75; 20,75); por tanto, es posible que la distribución independiente no se haya producido.

Para probar esta hipótesis se deben llevar a cabo una serie de tres pruebas de $\chi^2$. En primer lugar, obsérvese cada locus por separado para determinar si los números obtenidos se corresponden con los esperados para el cruzamiento de prueba. Para el locus que determina el color del pelaje se espera que el cruzamiento *Ww* × *ww* produzca una progenie $^1/_2$ *Ww* (negra) y $^1/_2$ *ww* (blanca), o 41,5 de una progenie total de 83. Dejando a un lado el tipo de pelaje observamos que se produjo: 30 + 10 = 40 –progenie con pelaje negro– y 12 + 31 = 43 –progenie con pelaje blanco–. Por tanto, los valores observados y los esperados respecto de esta prueba de $\chi^2$ son:

| Fenotipo | Observado | Esperado |
|---|---|---|
| Negro | 40 | 41,5 |
| Blanco | 43 | 41,5 |

El valor de $\chi^2$ es:

$$\chi^2 = \Sigma \frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}}$$

$$= \frac{(40 - 41{,}5)^2}{41{,}5} + \frac{(43 - 41{,}5)^2}{41{,}5} = 0{,}108$$

Los grados de libertad para esta prueba de bondad del ajuste de $\chi^2$ son de $n - 1$, siendo $n$ igual al número de clases esperadas. En este caso se esperaban dos clases (negra y blanca), por ende, el grado de libertad es 2 – 1 = 1. Sobre la base del valor de $\chi^2$ calculado en el cuadro 3-4 la probabilidad asociada con este valor de chi-cuadrado calculado es mayor de 0,05 (que es la probabilidad crítica para rechazar la hipótesis de que el azar pueda explicar las diferencias entre los números observados y los esperados); por consiguiente, las progenies negra y blanca se dan en una proporción de 1:1 esperada para un cruzamiento de prueba.

A continuación calcule un segundo valor de $\chi^2$ comparando el número de progenie con pelaje lacio y ondeado con los números esperados para el cruzamiento de prueba. A partir del cruzamiento *Vv* × *vv* se espera una progenie $^1/_2$ *Vv* (lacio) y $^1/_2$ *vv* (ondeado):

| Fenotipo | Observado | Esperado |
|---|---|---|
| Lacio | 42 | 41,5 |
| Ondeado | 41 | 41,5 |

$$\chi^2 = \frac{(42 - 41{,}5)^2}{41{,}5} + \frac{(41 - 41{,}5)^2}{41{,}5} = 0{,}012$$

grados de libertad = $n - 1 = 2 - 1 = 1$

En el cuadro 3-4 la probabilidad asociada con este valor de $\chi^2$ es mucho mayor de 0,05; por tanto, las progenies con pelaje lacio y con pelaje ondeado se dan en una proporción de 1:1.

Una vez que se ha establecido que los números observados para cada característica no difieren de los números que se esperaban para el cruzamiento de prueba se realiza la prueba para la distribución independiente. Con la distribución independiente, se esperan 20,75 para cada fenotipo; en consecuencia, los números observados y esperados y el valor de $\chi^2$ asociado son los siguientes:

| Fenotipo | Observado | Esperado |
|---|---|---|
| negro, lacio | 30 | 20,75 |
| negro, ondeado | 10 | 20,75 |
| blanco, lacio | 12 | 20,75 |
| blanco, ondeado | 31 | 20,75 |

$$\chi^2 = \frac{(30 - 20{,}75)^2}{20{,}75} + \frac{(10 - 20{,}75)^2}{20{,}75} + \frac{(12 - 20{,}75)^2}{20{,}75} + \frac{(31 - 20{,}75)^2}{20{,}75}$$

$$= 118{,}44$$

$$\text{grados de libertad} = n - 1 = 4 - 1 = 3$$

En el cuadro 3-4 la probabilidad asociada es mucho menor de 0,05, lo que indica que es muy poco probable que el azar explique las diferencias entre los números observados y esperados con distribución independiente. Por tanto, los genes para el color de pelaje y los genes para el tipo de pelaje no se han distribuido de manera independiente.

**b.** Para determinar las frecuencias de recombinación identifique la progenie recombinante. Haga el diagrama de los cruzamientos utilizando la notación para genes ligados:

P $\quad \frac{w \quad v}{w \quad v} \times \frac{w \quad v}{w \quad v}$

$\downarrow$

$F_1 \quad \frac{W \quad V}{w \quad v}$

Cruzamiento de prueba $\quad \frac{W \quad V}{w \quad v} \times \frac{w \quad v}{w \quad v}$

$\downarrow$

| | |
|---|---|
| $\frac{W \quad V}{w \quad v}$ | 30 individuos con pelaje negro, lacio (progenie no recombinante) |
| $\frac{w \quad v}{w \quad v}$ | 31 individuos con pelaje blanco, ondeado (progenie no recombinante) |
| $\frac{W \quad v}{w \quad v}$ | 10 individuos con pelaje negro, ondeado (progenie no recombinante) |
| $\frac{w \quad V}{w \quad v}$ | 12 individuos con pelaje blanco, lacio (progenie recombinante) |

La frecuencia de recombinación es de:

$$\frac{\text{número de progenie recombinante}}{\text{número total de progenie}} \times 100\%$$

o bien:

$$\text{frecuencia de recombinación} = \frac{10 + 12}{30 + 10 + 12 + 31} \times 100\%$$

$$= \frac{22}{83} \times 100 = 26{,}5\%$$

**2.** Una serie de cruzamientos de dos puntos que incluyen siete loci (*a, b, c, d, e, f,* y *g*) produjo las siguientes frecuencias de recombinación. Utilizando estas frecuencias de recombinación realice el mapeo de los siete loci e indique los grupos de ligamiento de los loci y el orden y las distancias entre los loci de cada grupo de ligamiento:

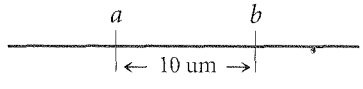
| Loci | Frecuencia de recombinación (%) | Loci | Frecuencia de recombinación (%) |
|---|---|---|---|
| *a* y *b* | 10 | *c* y *d* | 50 |
| *a* y *c* | 50 | *c* y *e* | 8 |
| *a* y *d* | 14 | *c* y *f* | 50 |
| *a* y *e* | 50 | *c* y *g* | 12 |
| *a* y *f* | 50 | *d* y *e* | 50 |
| *a* y *g* | 50 | *d* y *f* | 50 |
| *b* y *c* | 50 | *d* y *g* | 50 |
| *b* y *d* | 4 | *e* y *f* | 50 |
| *b* y *e* | 50 | *e* y *g* | 18 |
| *b* y *f* | 50 | *f* y *g* | 50 |
| *b* y *g* | 50 | | |

## • Solución

Para resolver este problema debe recordar que una recombinación del 1% equivale a 1 unidad de mapa y una frecuencia de recombinación del 50% indica que los genes en dos loci se distribuyen de manera independiente (se ubican en grupos de ligamiento diferentes).

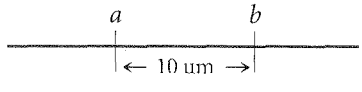
La frecuencia de recombinación entre *a* y *b* es de 10%; es decir que estos dos loci se encuentran en el mismo grupo de ligamiento, separados aproximadamente por 10 um.

Grupo de ligamiento 1




La frecuencia de recombinación entre *a* y *c* es de 50%; por tanto, *c* debe encontrarse en un segundo grupo de ligamiento.

Grupo de ligamiento 1

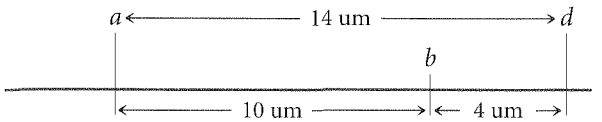



Grupo de ligamiento 2

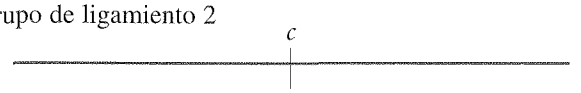
La frecuencia de recombinación entre *a* y *d* es de 14%; en consecuencia, *d* se ubica en el grupo de ligamiento 1. ¿El locus *d* se encuentra a 14 um a la derecha o a la izquierda del gen *a*? Si *d* está a 14 um a la izquierda del gen *a*, la distancia entre *b* y *d* debería ser 10 um + 14 um = 24 um. Por el contrario, si *d* se encuentra a la derecha del gen *a*, la distancia entre *b* y *d* debería ser 14

um – 10 um = 4 um. La frecuencia de recombinación *b*-*d* es de 4%; por ende, *d* está a 14 um a la derecha de *a*. El mapa actualizado es:

Grupo de ligamiento 1

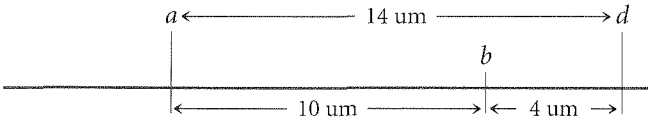



Grupo de ligamiento 2

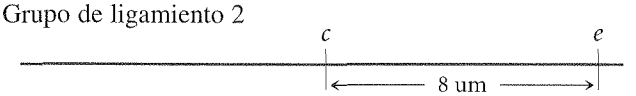



Las frecuencias de recombinación entre cada uno de los loci *a*, *b* y *d* y el locus *e* son todas de 50%; es decir que *e* no pertenece al grupo de ligamiento 1 como *a*, *b* y *d*. La frecuencia de recombinación entre *e* y *c* es de 8 um; por tanto, *e* se encuentra en el grupo de ligamiento 2:

Grupo de ligamiento 1

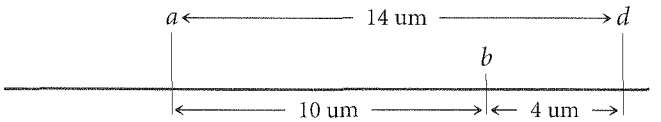



Grupo de ligamiento 2

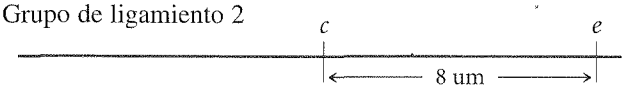



Existe una recombinación del 50% entre *f* y el resto de los genes; es decir que *f* debe pertenecer a un tercer grupo de ligamiento:

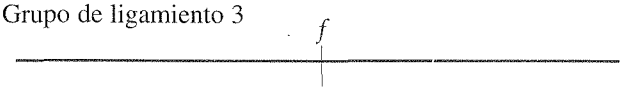
Grupo de ligamiento 1




Grupo de ligamiento 2

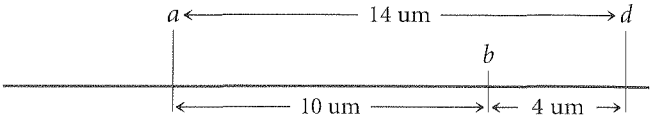



Grupo de ligamiento 3

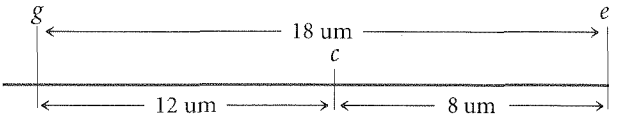



Por último, determine la posición del locus *g* con respecto a los otros genes. Las frecuencias de recombinación entre *g* y los locus *a*, *b* y *d* son todas de 50%; es decir que *g* no se encuentra en el grupo de ligamiento 1. La frecuencia de recombinación entre *g* y *c* es de 12 um; por tanto, *g* es parte del grupo de ligamiento 2. Para determinar si *g* se encuentra a 12 unidades de mapa a la derecha o a la izquierda de *c* observe la frecuencia de recombinación *g*-*e*. En virtud de que esa frecuencia de recombinación es de 18% *g* debe estar a la izquierda de *c*:

Grupo de ligamiento 1



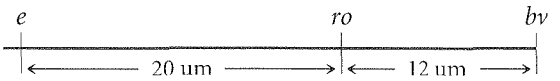

Grupo de ligamiento 2




Grupo de ligamiento 3

Hay que advertir que la distancia entre *g* y *e* (18 um) es menor que la suma de las distancias entre *g* y *c* (12 um) y entre *c* y *e* (8 um) porque los entrecruzamientos dobles entre *g* y *e* no pueden detectarse.

**3.** El color de cuerpo negro (*e*), los ojos rugosos (*ro*) y los pelos cortos (*bv*) son tres mutaciones recesivas que se producen en la mosca de la fruta. Se ha realizado el mapeo de los loci para estas mutaciones y están separados por las siguientes distancias de mapa:




La interferencia entre estos genes es de 0,4.

Una mosca con cuerpo negro, ojos rugosos y pelos cortos se cruza con una mosca homocigótica para las características silvestres. Las hembras de la generación $F_1$ resultante se cruzan, en un cruzamiento de prueba, con machos que tienen cuerpo negro, ojos rugosos y pelos cortos; se produce una progenie de 1 800 individuos. Averigüe los números que se esperan para los fenotipos de la progenie del cruzamiento de prueba.

## • Solución

Los cruzamientos son:

P $\quad \dfrac{e^+ \;\; ro^+ \;\; bv^+}{e^+ \;\; ro^+ \;\; bv^+} \times \dfrac{e \;\; ro \;\; bv}{e \;\; ro \;\; bv}$

$\downarrow$

$F_1 \quad \dfrac{e^+ \;\; ro^+ \;\; bv^+}{e \;\; ro \;\; bv}$

Cruzamiento de prueba $\quad \dfrac{e^+ \;\; ro^+ \;\; bv^+}{e \;\; ro \;\; bv} \times \dfrac{e \;\; ro \;\; bv}{e \;\; ro \;\; bv}$

En este caso se sabe que *ro* es el locus que se encuentra en el medio porque se realizó el mapeo de los genes. A partir de es-

te cruzamiento de prueba se producirán ocho clases de progenie:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $e^+$ | | $ro^+$ | | $bv^+$ | | no recombinante |
| $e$ | | $ro$ | | $bv$ | | no recombinante |
| $e^+$ | / | $ro$ | | $bv$ | | entrecruzamiento simple entre *e* y *ro* |
| $e$ | / | $ro^+$ | | $bv^+$ | | entrecruzamiento simple entre *e* y *ro* |
| $e^+$ | | $ro^+$ | / | $bv$ | | entrecruzamiento simple entre *ro* y *bv* |
| $e$ | | $ro$ | / | $bv^+$ | | entrecruzamiento simple entre *ro* y *bv* |
| $e^+$ | / | $ro$ | / | $bv^+$ | | entrecruzamiento doble |
| $e$ | / | $ro^+$ | / | $bv$ | | entrecruzamiento doble |

Utilice las distancias de mapa, comenzando con los entrecruzamientos dobles, para determinar los números de cada tipo. El número esperado de entrecruzamientos dobles es igual al producto de las probabilidades de los entrecruzamientos simples:

número esperado de entrecruzamientos dobles $= 0{,}20 \times 0{,}12 \times 1\,800$

$= 43{,}2$

Sin embargo, se produce cierta interferencia; por tanto, el número observado de entrecruzamientos dobles será menor de lo esperado. La interferencia es de 1 – coeficiente de coincidencia; es decir que el coeficiente de coincidencia es:

coeficiente de coincidencia = 1 – interferencia

En este caso la interferencia es de 0,4; por tanto, el coeficiente de coincidencia es igual a 1 – 0,4 = 0,6. Cabe recordar que el coeficiente de coincidencia es:

$$\text{coeficiente de coincidencia} = \frac{\text{número de entrecruzamientos dobles observados}}{\text{número de entrecruzamientos dobles esperados}}$$

Al reformular esta ecuación se obtiene que:

número de entrecruzamientos dobles observados = coeficiente de coincidencia × número de entrecruzamientos dobles esperados

número de entrecruzamientos dobles observados = 0,6 × 43,2 = 26

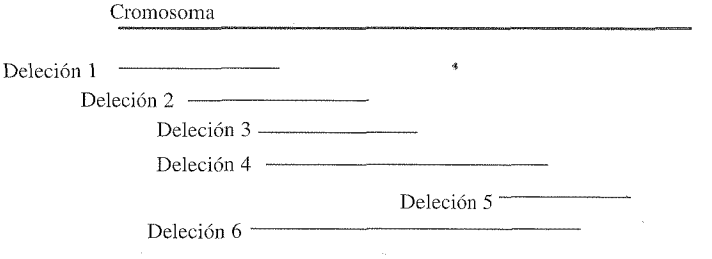
Debe observarse un total de 26 entrecruzamientos dobles. Puesto que hay dos clases de entrecruzamientos dobles ($e^+$ / *ro* / $bv^+$ y *e* / $ro^+$ / *bv*) es dable observar 13 de cada una.

A continuación se determina el número de progenie con entrecruzamiento simple. El mapa genético indica que hay 20 um entre *e* y *ro*; es decir que se espera que la recombinación entre estos dos loci produzca una progenie de 360 (el 20% de 1 800). Algunos individuos serán parte de la progenie con entrecruzamiento simple y otros serán parte de la progenie con entrecruzamiento doble. Ya se ha determinado que el número que corresponde a la progenie con entrecruzamiento doble es 26; por ende, el número de progenie que resulta de un entrecruzamiento simple entre *e* y *ro* es 360 – 26 = 334, el que se dividirá en partes iguales entre los dos fenotipos con entrecruzamiento simple (*e* / $ro^+$ $bv^+$ y $e^+$ / *ro bv*).

Hay 12 unidades de mapa entre *ro* y *bv*; en consecuencia, el número de progenie que resulta de la recombinación entre estos dos genes es 0,12 × 1 800 = 216. Nuevamente, algunos de estos recombinantes constituirán la progenie con entrecruzamiento simple y algunos otros, la progenie con entrecruzamiento doble. Para determinar el número de progenie que resultará de un entrecruzamiento simple deben restarse los entrecruzamientos dobles: 216 – 26 = 190. Estas progenies con entrecruzamiento simple se dividirán entre los dos fenotipos con entrecruzamiento simple ($e^+$ $ro^+$ / *bv* y *e ro* / $bv^+$); es decir que habrá $^{190}/_2$ = 95 de cada uno. El resto de la progenie será no recombinante y puede calcularse mediante una resta: 1 800 – 26 – 334 – 190 = 1 250; hay dos fenotipos no recombinantes ($e^+$ $ro^+$ $bv^+$ y *e ro bv*); es decir que habrá $^{1250}/_2$ = 625 de cada uno. Los números que corresponden a los diversos fenotipos son los siguientes:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $e^+$ | | $ro^+$ | | $bv^+$ | 625 | no recombinante |
| $e$ | | $ro$ | | $bv$ | 625 | no recombinante |
| $e^+$ | / | $ro$ | | $bv$ | 167 | entrecruzamiento simple entre *e* y *ro* |
| $e$ | / | $ro^+$ | | $bv^+$ | 167 | entrecruzamiento simple entre *e* y *ro* |
| $e^+$ | | $ro^+$ | / | $bv$ | 95 | entrecruzamiento simple entre *ro* y *bv* |
| $e$ | | $ro$ | / | $bv^+$ | 95 | entrecruzamiento simple entre *ro* y *bv* |
| $e^+$ | / | $ro$ | / | $bv^+$ | 13 | entrecruzamiento doble |
| $e$ | / | $ro^+$ | / | $bv$ | 13 | entrecruzamiento doble |
| total | | | | | 1 800 | |

**4.** Se ha realizado el mapeo de las ubicaciones de seis deleciones en el cromosoma de *Drosophila* según muestra el siguiente diagrama. Se sabe que las mutaciones recesivas *a, b, c, d, e, f,* y *g* se encuentran en las mismas regiones que las deleciones, pero se desconoce el orden de las mutaciones dentro del cromosoma. Cuando se cruzan moscas homocigóticas para las mutaciones recesivas con moscas homocigóticas para las deleciones, se obtienen los siguientes resultados (la letra "m" representa un fenotipo mutante y el signo (+) representa el tipo silvestre). Sobre la base de estos datos determine el orden relativo de los siete genes mutantes dentro del cromosoma:



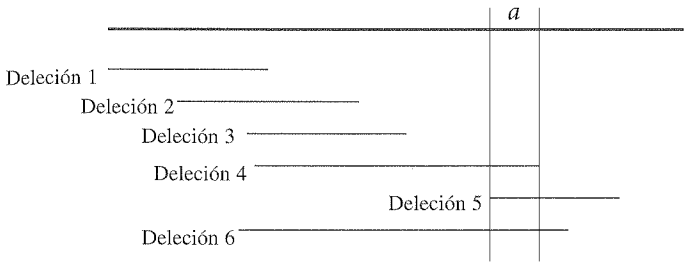

| | Mutaciones | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Deleción** | ***a*** | ***b*** | ***c*** | ***d*** | ***e*** | ***f*** | ***g*** |
| 1 | + | m | m | m | + | + | + |
| 2 | + | + | m | m | + | + | + |
| 3 | + | + | + | m | m | + | + |
| 4 | m | + | + | m | m | + | + |
| 5 | m | + | + | + | + | m | m |
| 6 | m | + | + | m | m | m | + |

## • Solución

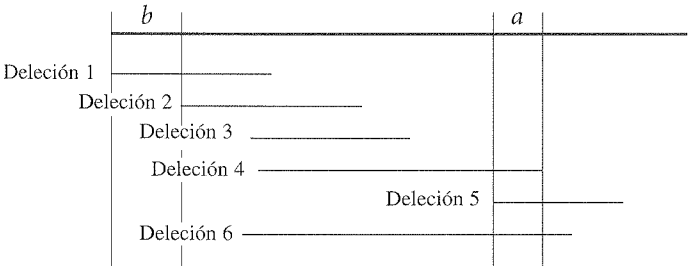
La descendencia del cruzamiento será heterocigótica y poseerá

un cromosoma con la deleción y los alelos silvestres y un cromosoma sin la deleción y los alelos mutantes recesivos. Respecto de los loci dentro de la región de la deleción, solo las mutaciones recesivas estarán presentes en la descendencia, la cual expresará el fenotipo mutante. Por tanto, la presencia de una característica mutante en la descendencia indica que el locus para esa característica se encuentra dentro de la región cubierta por la deleción. Se puede realizar el mapeo de los genes examinando la expresión de las mutaciones recesivas en las moscas con deleciones diferentes.

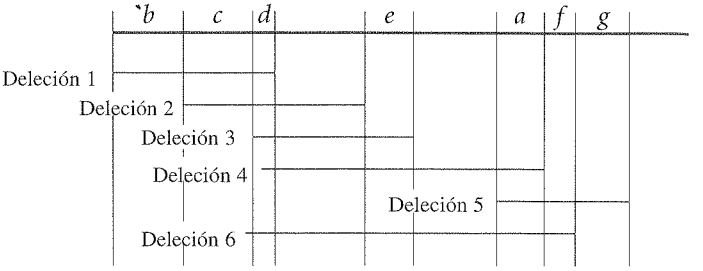
La mutación *a* se expresa en moscas con las deleciones 4, 5 y 6, pero no se expresa en moscas con otras deleciones; en consecuencia, *a* debe estar en el área que abarcan específicamente las deleciones 4, 5, y 6:




La mutación *b* se expresa tan solo cuando la deleción 1 está presente; es decir que la mutación *b* debe estar ubicada en la región del cromosoma cubierta únicamente por la deleción 1 y por ninguna otra:




Utilizando este procedimiento se puede realizar el mapeo del resto de las mutaciones. Para cada mutación se identifica el área de superposición entre las deleciones que expresan las mutaciones y se excluyen las áreas de superposición cubiertas por otras deleciones que no expresan la mutación:




**5.** Se creó un panel de líneas celulares a partir de fusiones de células somáticas humanas y de ratón. Se examinó cada línea a fin de detectar la presencia de cromosomas humanos y la producción de haptoglobina humana (una proteína). Se obtuvieron los siguientes resultados:

| | | Cromosomas humanos | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Línea celular** | **Haptoglobina humana** | **1** | **2** | **3** | **14** | **15** | **16** | **21** |
| A | – | + | – | + | – | + | – | – |
| B | + | + | – | + | – | – | + | – |
| C | + | + | – | – | – | + | + | – |
| D | – | + | + | – | – | + | – | – |

Sobre la base de estos resultados, ¿cuál es el cromosoma humano que contiene el gen para la haptoglobina?

## • Solución

Se deben examinar las líneas celulares que son positivas para la haptoglobina humana y observar cuáles son los cromosomas que esas líneas celulares tienen en común. Las líneas celulares B y C producen haptoglobina humana; y los cromosomas que estas líneas tienen en común son el 1 y el 16. Luego se examinan todas las líneas que poseen los cromosomas 1 y 16 y se determina si éstas producen haptoglobina. El cromosoma 1 se encuentra en las líneas celulares A, B, C, y D. Si el gen para haptoglobina humana se encontrara dentro del cromosoma 1, la haptoglobina humana estaría presente en todas las líneas celulares mencionadas. Sin embargo, las líneas A y D no producen haptoglobina humana; es decir que el gen no está dentro del cromosoma 1. El cromosoma 16 se encuentra tan solo en las líneas celulares B y C, y esas líneas son las únicas que producen haptoglobina humana; en consecuencia, el gen para haptoglobina humana se ubica dentro del cromosoma 16.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** ¿Qué significa el término recombinación? ¿Cuáles son las dos causas de la recombinación?

***2.** En un cruzamiento de prueba para dos genes, ¿qué tipos de gametos se producen con a) ligamiento completo, b) distribución independiente y c) ligamiento incompleto?

**3.** ¿Cuál es el efecto del entrecruzamiento respecto del ligamiento?

**4.** ¿Por qué la frecuencia de gametos recombinantes coincide siempre con la mitad de la frecuencia de entrecruzamiento?

***5.** ¿Cuál es la diferencia entre los genes con configuración de acoplamiento y los genes con configuración de repulsión? ¿Qué efecto tiene la configuración de los genes ligados (sea de acoplamiento o repulsión) en cuanto a los resultados del cruzamiento?

**6.** ¿Cómo se realiza la prueba para determinar si dos genes están ligados?

**7.** ¿Cuál es la diferencia entre un mapa genético y uno físico?

***8.** ¿Por qué las frecuencias de recombinación que se calculan entre pares de loci ubicados relativamente lejos el uno

del otro subestiman las verdaderas distancias genéticas entre los loci?

9. Explique cómo se puede determinar cuál de los tres loci ligados es el que está en el medio en la progenie resultante de un cruzamiento de prueba de tres puntos.

*10. Qué indica la interferencia acerca del efecto que tiene un entrecruzamiento sobre otro?

11. Enumere algunos de los métodos para el mapeo físico de genes y explique cómo se los utiliza para determinar la ubicación de los genes dentro de los cromosomas.

12. ¿Qué es el análisis logarítmico de probabilidad *(lod score)* y cómo se calcula?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

13. En la serpiente *Cepaea nemoralis* un alelo autosómico que determina la piel rayada ($B^B$) es recesivo respecto de un alelo para piel no rayada ($B^O$). Los genes que se encuentran en otro locus determinan el color de fondo de la piel; en este caso, amarillo ($C^Y$) es recesivo respecto de pardo ($C^{Bw}$). Una serpiente amarilla rayada se cruza con una serpiente homocigótica parda sin rayas. La generación $F_1$ resultante se cruzó luego con serpientes amarillas rayadas (mediante un cruzamiento de prueba).

**a.** ¿Cuáles serán los resultados del cruzamiento de prueba si los loci que determinan la característica de piel rayada y el color de la piel están ligados sin entrecruzamiento?
**b.** ¿Cuáles serán los resultados del cruzamiento de prueba si los loci se distribuyen de manera independiente?
**c.** ¿Cuáles serán los resultados del cruzamiento de prueba si los loci están ligados y separados por 20 unidades de mapa?

14. En la mariposa del gusano de seda (*Bombyx mori*) las características de ojos rojos (*re*) y alas con franjas blancas (*wb*) están codificadas por dos alelos mutantes que son recesivos respecto de los que producen las características silvestres (*re+* y *wb+*); estos dos genes se encuentran dentro del mismo cromosoma. Una mariposa homocigótica para ojos rojos y alas con franjas blancas se cruza con una mariposa homocigótica para las características silvestres. La generación $F_1$ resultante tiene ojos y alas normales. Esa $F_1$ es cruzada luego, a través de un cruzamiento de prueba, con mariposas que tienen ojos rojos y alas con franjas blancas. La progenie que resulta de este cruzamiento de prueba es la siguiente:

| | |
|---|---|
| ojos silvestres, alas silvestres | 418 |
| ojos rojos, alas silvestres | 19 |
| ojos silvestres, alas con franjas blancas | 16 |
| ojos rojos, alas con franjas blancas | 426 |

**a.** ¿Qué proporciones fenotípicas deberían esperarse si los genes para ojos rojos y para alas con franjas blancas estuvieran ubicados en cromosomas diferentes?
**b.** ¿Cuál es la distancia genética entre los genes para ojos rojos y los genes para alas con franjas blancas?

*15. Una genetista descubre una nueva mutación en *Drosophila melanogaster* que causa que las moscas tiemblen y se sacudan. La genetista le da a esta mutación la denominación de espástica (*sps*) y concluye que se debe a la presencia de un gen autosómico recesivo. Quiere determinar si el gen de la espástica está ligado a un gen recesivo para alas vestigiales (*vg*). Para ello cruza una mosca homocigótica para la mutación espástica y para características vestigiales con una mosca homocigótica para las características silvestres y luego utiliza las hembras de la generación $F_1$ resultante para realizar un cruzamiento de prueba. A partir de ese cruzamiento la genetista obtiene los siguientes individuos:

| | | |
|---|---|---|
| $vg^+$ | $sps^+$ | 230 |
| $vg$ | $sps$ | 224 |
| $vg$ | $sps^+$ | 97 |
| $vg^+$ | $sps$ | 99 |
| total | | 650 |

¿Están ligados los genes que causan la presencia de la mutación espástica y de las alas vestigiales? Realice una serie de pruebas de $\chi^2$ para determinar si los genes se han distribuido de manera independiente.

16. En los pepinos las hojas acorazonadas (*hl*) son recesivas respecto de las hojas normales (*Hl*) y la característica de abundancia de espinas en los frutos (*ns*) es recesiva respecto de la de pocas espinas (*Ns*). Los genes para la forma de las hojas y la cantidad de espinas se ubican dentro del mismo cromosoma; algunos hallazgos de experimentos de mapeo indican que estos genes están separados por 32,6 unidades de mapa. Se cruza una planta de pepino con hojas acorazonadas y muchas espinas con otra planta homocigótica para hojas normales y pocas espinas. Luego se cruza la generación $F_1$ resultante con plantas con hojas acorazonadas y muchas espinas. ¿Cuáles son los fenotipos y las proporciones que se esperan para la progenie de este cruzamiento?

*17. En el tomate la característica de planta alta (*D*) es dominante respecto de la de planta baja (*d*) y la de fruta lisa (*P*) es recesiva respecto de la de fruta pubescente (*p*), la cual está cubierta por una fina pelusa. Un granjero tiene dos plantas de tomate altas de frutas lisas, a las que llamaremos planta A y planta B. Este granjero cruza las plantas A y B con la misma planta baja de frutas pubescentes y obtiene los siguientes números de progenie:

| | Progenie de Planta A | Progenie de Planta B |
|---|---|---|
| *Dd Pp* | 122 | 2 |
| *Dd pp* | 6 | 82 |
| *dd Pp* | 4 | 82 |
| *dd pp* | 124 | 4 |

**a.** ¿Cuáles son los genotipos de las plantas A y B?
**b.** ¿Están ligados los loci que determinan la altura y la pubescencia de la planta? Si así fuera, ¿cuál es la distancia de mapa entre ellos?
**c.** Explique por qué se producen diferentes proporciones de progenie al cruzar las plantas A y B con la misma planta baja de frutas pubescentes.

**18.** Los alelos *A* y *a* están en un locus que se ubica dentro del mismo cromosoma que un locus con alelos *B* y *b*. Se cruza *Aa Bb* con *aa bb* y se produce la siguiente progenie:

| | |
|---|---|
| *Aa Bb* | 5 |
| *Aa bb* | 45 |
| *aa Bb* | 45 |
| *aa bb* | 5 |

¿Qué conclusión puede extraerse acerca de la configuración de los genes dentro del cromosoma en el progenitor *Aa Bb*?

**19.** Un cruzamiento entre individuos con genotipos $a^+\ a\ b^+b \times aa\ bb$ produce la siguiente progenie:

| | |
|---|---|
| $a^+a\ b^+b$ | 83 |
| $a^+a\ bb$ | 21 |
| $aa\ b^+b$ | 19 |
| $aa\ bb$ | 77 |

**a.** ¿Los datos mencionados sugieren que los locus *a* y *b* están ligados?
**b.** ¿Cuál es la distancia de mapa entre *a* y *b*?
**c.** ¿Los alelos del progenitor con genotipo $a^+\ a\ b^+b$ tienen configuración de acoplamiento o de repulsión? ¿Cómo saberlo?

**20.** En el tomate la característica para planta baja (*d*) es recesiva respecto de la de planta alta (*D*) y la de hojas opacas (color verde pálido) (*op*) es recesiva respecto de la de hojas verdes (*Op*). Los loci que determinan la altura y el color de las hojas están ligados y separados por una distancia de 7 um. Determine los fenotipos y las proporciones de progenie producida para cada uno de los siguientes cruzamientos.

**a.** $\frac{D\quad Op}{d\quad op} \times \frac{d\quad op}{d\quad op}$

**b.** $\frac{D\quad op}{d\quad Op} \times \frac{d\quad op}{d\quad op}$

**c.** $\frac{D\quad Op}{d\quad op} \times \frac{D\quad Op}{d\quad op}$

**d.** $\frac{D\quad op}{d\quad Op} \times \frac{D\quad op}{d\quad Op}$

**21.** En las cucarachas alemanas los ojos saltones (*bu*) son recesivos respecto de los ojos normales ($bu^+$) y las alas curvas (*cv*) son recesivas respecto de las alas rectas ($cv^+$). Las dos características son codificadas por genes autosómicos que están ligados. Una cucaracha tiene un genotipo $bu^+bu\ cv^+cv$ y los genes se encuentran en configuración de repulsión. ¿Cuál de los siguientes conjuntos de genes se encontrarán en los gamelos más frecuentes producidos por esta cucaracha?

**a.** $bu^+\ cv^+$
**b.** *bu cv*
**c.** $bu^+\ bu$
**d.** $cv^+\ cv$
**e.** $bu\ cv^+$

Explique su respuesta.

***22.** *En Drosophila melanogaster* el cuerpo negro (e) y los ojos rugosos (ro) son codificados por genes autosómicos recesivos que se encuentran en el cromosoma 3; estos genes están separados por 20 unidades de mapa. El gen que codifica para pelos bifurcados (f) está ligado al X, es recesivo y se distribuye de manera independiente respecto de e y de ro. Calcule los fenotipos de la progenie resultante y las proporciones que deberían esperarse para ellos si se sometiera cada uno de los siguientes genotipos a un cruzamiento de prueba.

**a.** $\frac{e^+\quad ro^+}{e\quad ro}\quad \frac{f^+}{f}$

**b.** $\frac{e^+\quad ro}{e\quad ro^+}\quad \frac{f^+}{f}$

***23.** Se llevaron a cabo una serie de cruzamientos de dos puntos entre siete loci (*a, b, c, d, e, f* y *g*) y se produjeron las siguientes frecuencias de recombinación. Realice el mapeo de los siete loci e indique sus grupos de ligamiento, el orden de los loci en cada grupo de ligamiento y las distancias entre los loci dentro de cada grupo:

| Locus recombinación | Frecuencia (%) | Locus recombinación | Frecuencia (%) |
|---|---|---|---|
| *a* y *b* | 50 | *b* y *c* | 10 |
| *a* y *c* | 50 | *b* y *d* | 50 |
| *a* y *d* | 12 | *b* y *e* | 18 |
| *a* y *e* | 50 | *b* y *f* | 50 |
| *a* y *f* | 50 | *b* y *g* | 50 |
| *a* y *g* | 4 | *d* y *g* | 8 |
| *c* y *d* | 50 | *e* y *f* | 50 |
| *c* y *e* | 26 | *e* y *g* | 50 |
| *c* y *f* | 50 | *f* y *g* | 50 |
| *c* y *g* | 50 | | |
| *d* y *e* | 50 | | |
| *d* y *f* | 50 | | |

***24.** El endosperma ceroso (*wx*), el endosperma encogido (*sh*) y el color amarillo para las plántulas (*v*) son tres características codificadas por tres genes recesivos del maíz que se encuentran ligados dentro del cromosoma 5. Una planta de maíz homocigótica para los tres alelos recesivos se cruza con una planta homocigótica para los tres alelos dominantes. La generación $F_1$ resultante se cruza luego, por medio de un cruzamiento de prueba de tres puntos, con una planta homocigótica para los tres alelos recesivos. La progenie del cruzamiento es la siguiente:

| | | | |
|---|---|---|---|
| *wx* | *sh* | *V* | 87 |
| *Wx* | *Sh* | *v* | 94 |
| *Wx* | *Sh* | *V* | 3 479 |
| *wx* | *sh* | *v* | 3 478 |
| *Wx* | *sh* | *V* | 1 515 |
| *wx* | *Sh* | *v* | 1 531 |
| *wx* | *Sh* | *V* | 292 |
| *Wx* | *sh* | *v* | 280 |
| total | | | 10 756 |

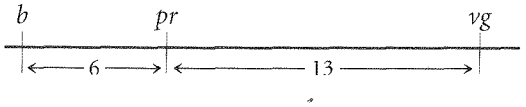
**a.** Determine el orden de estos genes dentro del cromosoma.
**b.** Calcule las distancias de mapa entre los genes.
**c.** Determine el coeficiente de coincidencia y la interferencia entre estos genes.

**25.** Espinas finas (*s*), fruto liso (*tu*) y color uniforme del fruto (*u*) son tres características recesivas del pepino cuyos genes están ligados dentro del mismo cromosoma. Una planta de pepino heterocigótica para las tres características se utiliza para realizar un cruzamiento de prueba; a partir de ese cruzamiento resulta la siguiente progenie:

| | | | |
|---|---|---|---|
| *S* | *U* | *Tu* | 2 |
| *s* | *u* | *Tu* | 70 |
| *S* | *u* | *Tu* | 21 |
| *s* | *u* | *tu* | 4 |
| *S* | *U* | *tu* | 82 |
| *s* | *U* | *tu* | 21 |
| *s* | *U* | *Tu* | 13 |
| *S* | *u* | *tu* | 17 |
| Total | | | 230 |

**a.** Determine el orden de estos genes dentro del cromosoma.
**b.** Calcule las distancias de mapa entre los genes.
**c.** Determine el coeficiente de coincidencia y la interferencia entre estos genes.
**d.** Enumere los genes presentes en cada cromosoma de los progenitores que se utilizaron en el cruzamiento de prueba.

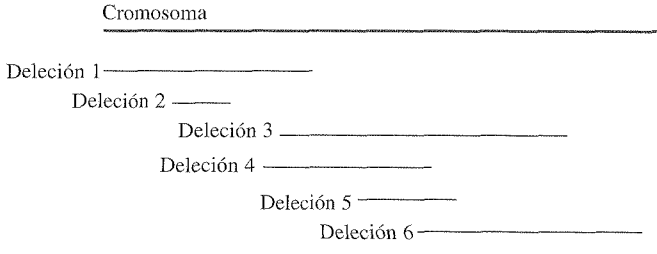
***26.** En *Drosophila melanogaster* el cuerpo negro (*b*) es recesivo respecto del cuerpo gris ($b^+$), los ojos púrpuras (*pr*) son recesivos respecto de los ojos rojos ($pr^+$) y las alas vestigiales (*vg*) son recesivas respecto de las alas normales ($vg^+$). Los loci que codifican para estas características están ligados, con las siguientes distancias de mapa:




La interferencia entre estos genes es de 0,5. Una mosca con cuerpo negro, ojos púrpuras y alas vestigiales se cruza con una mosca homocigótica para cuerpo gris, ojos rojos, y alas normales. La progenie de hembras resultante se cruza luego con machos que tienen cuerpo negro, ojos púrpuras y alas vestigiales. Si a partir de este cruzamiento de prueba se produce una progenie de 1 000 individuos, ¿cuáles serán los fenotipos y las proporciones para la progenie?

**27.** Un grupo de genetistas está interesado en identificar genes que pueden desempeñar un papel en la susceptibilidad al asma. Estudia la herencia de los marcadores genéticos en una serie de familias que tienen dos o más niños afectados por asma. Los genetistas encuentran una asociación en la presencia o ausencia de asma y un marcador genético sobre el brazo corto del cromosoma 20 y calculan un logaritmo de probabilidad (*lod score*) de 2 para esta asociación. ¿Qué indica este logaritmo sobre los genes que pueden influir en el asma?

***28.** Se mapearon las ubicaciones de seis deleciones del cromosoma de *Drosophila* que se muestra a continuación. Se sabe que las mutaciones recesivas *a, b, c, d, e* y *f* se ubican en la misma región de las deleciones, pero se desconoce el orden de las mutaciones dentro del cromosoma. Cuando moscas homocigóticas para las mutaciones recesivas se cruzan con moscas homocigóticas para las deleciones, se obtienen los siguientes resultados (la letra "m" representa un fenotipo mutante y el signo (+) representa el tipo silvestre). Sobre la base de estos datos determine el orden relativo de los siete genes mutantes dentro del cromosoma:




| | Mutaciones | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Deleción** | ***a*** | ***b*** | ***c*** | ***d*** | ***e*** | ***f*** |
| 1 | m | + | m | + | + | m |
| 2 | m | + | + | + | + | + |
| 3 | + | m | m | m | m | + |
| 4 | + | + | m | m | m | + |
| 5 | + | + | + | m | m | + |
| 6 | + | m | + | m | + | + |

**29.** Se creó un panel de líneas celulares a partir de fusiones de células somáticas humanas y de ratón. Se examinó cada línea para detectar la presencia de cromosomas humanos y de la producción de una enzima. Se obtuvieron los siguientes resultados:

| | | Cromosomas humanos | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Línea Celular** | **Enzima** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **17** | **22** |
| A | − | + | − | − | − | + | − | − | − | − | − | + | − |
| B | + | + | + | − | − | − | − | − | + | − | − | + | + |
| C | − | + | − | − | − | + | − | − | − | − | − | − | + |
| D | − | − | − | − | + | − | − | − | − | − | − | − | − |
| E | + | − | − | − | − | − | − | − | + | − | + | + | − |

Sobre la base de estos resultados, ¿cuál es el cromosoma que posee el gen que codifica para la enzima?

*30. Se crea un panel de líneas celulares a partir de fusiones de células somáticas humanas y de ratón. Se examina cada línea para detectar la presencia de cromosomas humanos y de la producción de tres enzimas. Se obtienen los siguientes resultados.

| Línea celular | Enzima | | | Cromosomas humanos | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 8 | 9 | 12 | 15 | 16 | 17 | 22 | X |
| A | + | − | + | − | − | + | − | + | + | − | − | + |
| B | + | − | − | − | − | + | − | − | + | + | − | − |
| C | − | + | + | + | − | − | − | − | − | + | − | + |
| D | − | + | + | + | + | − | − | − | + | − | − | + |

Sobre la base de los resultados expuestos determine la ubicación cromosómica de la enzima 1, la enzima 2 y la enzima 3.

## PREGUNTAS AVANZADAS

31. En cuanto al cálculo de las distancias de mapa no se prestó atención al hecho de que los entrecruzamientos dobles pueden ser de dos cadenas, de tres cadenas o de cuatro cadenas. Sin embargo, estos distintos tipos de entrecruzamientos dobles producen diferentes tipos de gametos. Explique por qué no es necesario determinar cuántas cadenas intervienen en los entrecruzamientos dobles de organismos diploides. (Clave: realizar el diagrama de los diferentes tipos de gametos producidos por los tipos distintos de entrecruzamientos dobles y observar cómo contribuyen para la determinación de las distancias de mapa.)

# 8

# SISTEMAS GENÉTICOS BACTERIANOS Y VIRALES

**Las migraciones humanas del pasado pueden registrarse mediante el examen de la diversidad genética presente en la actualidad de la bacteria *Helicobacter pylori*, que reside en el estómago de los seres humanos y causa úlcera péptica. Esta bacteria fue transportada por todo el mundo en el intestino de sus huéspedes humanos.** (© 2004 Gwendolyn Knight Lawrence/Artists Rights Society [ARS], New York/The Phillips Collection, Washington, D.C.)


- Viajeros vigorosos
- Genética bacteriana
  - Técnicas para el estudio de las bacterias
  - Genoma bacteriano
  - Plásmidos
  - Transferencia genética en las bacterias
  - Conjugación
  - Transferencia génica natural y resistencia a los antibióticos
  - Transformación en las bacterias
  - Secuencias del genoma bacteriano
  - Organismo modelo: la bacteria *Escherichia coli*
- Genética viral
  - Técnicas para el estudio de los bacteriófagos
  - Mapeo génico de los fagos
  - Transducción: utilización de fagos para mapear los genes bacterianos
  - Análisis de la estructura fina de los genes de los bacteriófagos
  - Genes superpuestos
  - Virus con RNA
  - Priones: patógenos sin genes


## Viajeros vigorosos

La úlceras pépticas son lesiones que dañan los tejidos del estómago y el tracto intestinal superior que afectan a 25 millones de estadounidenses y, en los casos graves, conducen a hemorragias que amenazan la vida. Durante muchos años las úlceras pépticas se atribuyeron al estrés y las comidas muy condimentadas y se las trataba alentando cambios en la dieta y el estilo de vida así como con fármacos que limitaban la producción de ácido por el estómago. Si bien estos tratamientos suelen acompañarse por alivio en el corto plazo, en muchos pacientes se producen recidivas y se crea un problema recurrente.

En la década de 1980 los investigadores en medicina hicieron un descubrimiento sorprendente: la mayoría de las úlceras pépticas en realidad son producidas por una bacteria, *Helicobacter pylori* **(fig. 8-1)**, que puede tolerar el ambiente ácido del estómago. El tratamiento para las úlceras cambió de una corrección en el estilo de vida a la administración de antibióticos que probaron ser eficaces en la eliminación de *H. pylori* y curar la enfermedad en forma permanente.

Es interesante destacar que casi la mitad de la población mundial está infectada por esta bacteria, si bien solo unas pocas personas padecen úlceras pépticas. Así, la infección sola no puede ser determinante de las úlceras pépticas y otros factores, como el estrés, la dieta, las diferencias genéticas entre cepas de *H. pylori* e incluso la constitución genética del huésped desempeñan papeles importantes en si se originan las úlceras pépticas.

La mayoría de las personas se infecta con *H. pylori* en la infancia o en la niñez temprana y permanece infectada de por vida. Las bacterias son comunes en el vómito y en las heces diarreicas y la fuente de infección para la mayoría de las personas es otro miembro familiar. Una cepa de *H. pylori* de un miembro de la familia puede diferenciarse de una cepa de otro familiar y así, como un

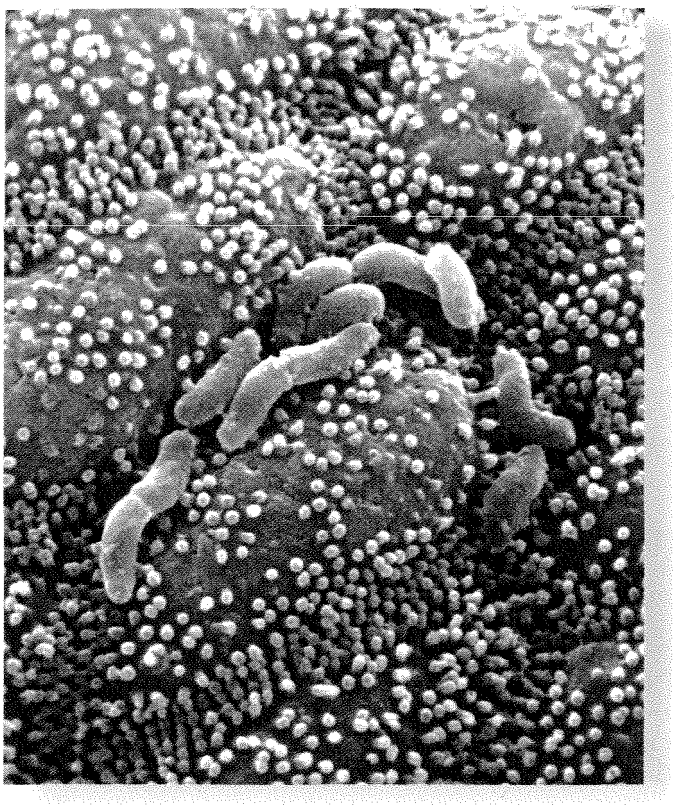


Fig. 8-1. ***Helicobacter pylori* es la bacteria que causa la úlcera péptica.** (Veronika Burmeister/Visuals Unlimited.)

apellido, proporciona un registro exacto de las conexiones familiares. En la actualidad, los genetistas están usando esta propiedad de *H. pylori* para rastrear las migraciones históricas de las poblaciones humanas.

En 2003 un equipo de genetistas dirigido por Mark Achtman en el Max Planck Institute for Infection Biology en Berlín examinó las secuencias del DNA en ocho genes de la bacteria *H. pylori* recolectada de seres humanos de todo el mundo. Estos profesionales observaron que las secuencias bacterianas se agrupaban en cuatro grupos principales –dos de África, uno de Asia oriental y uno de Europa– que tienen una buena correspondencia con las poblaciones humanas a partir de las cuales se aislaron las bacterias. El análisis posterior reveló afinidades entre las poblaciones humanas dentro de los grupos y entre ellos. Por ejemplo, las bacterias provenientes de los maoríes (un grupo de nativos de Nueva Zelanda) estaban estrechamente relacionadas con las de Polinesia, lo que corrobora otra evidencia de que los maoríes se originaron de los isleños del Pacífico del sur que emigraron a Nueva Zelanda hace varios miles de años. De manera similar las bacterias de los indios estadounidenses se agruparon con las cepas bacterianas del este de Asia, de manera coincidente con el origen asiático de los nativos estadounidenses. Los genes de las bacterias también encajaron junto con las migraciones humanas más recientes: las cepas africanas se encontraron muy a menudo entre los afronorteamericanos en Louisiana y Tennessee y se hallaron cepas europeas de bacterias entre las personas en Singapur, África del Sur y América del Norte.

Los resultados de estos estudios revelan que *H. pylori* viaja por el mundo en los intestinos de sus huéspedes humanos y pueden utilizarse para ayudar a resolver los detalles de las migraciones humanas pasadas. *H. pylori* es una bacteria extraordinariamente diversa y atractiva. Exhibe un grado alto de variación, con más alelos que se encuentra en la mayoría de otras especies bacterianas, pero también se relaciona con el intercambio y la recombinación genética frecuente y por eso las bacterias dentro de una cepa tienden a ser similares. Esta combinación de similitud dentro de las cepas y las diferencias entre ellas, junto con su transmisión vertical dentro de las familias humanas, hace de *H. pylori* particularmente conveniente para el estudio de afinidades humanas. En este capítulo examinaremos algunos de los mecanismos por los cuales las bacterias como *H. pylori* intercambian y recombinan sus genes.

**Cuadro 8-1** Ventajas de utilizar las bacterias y los virus para los estudios genéticos

1. La reproducción es rápida
2. Se producen muchas progenies
3. El genoma haploide permite que todas las mutaciones se expresen de modo directo
4. La reproducción asexual simplifica el aislamiento de cepas genéticamente puras
5. El cultivo en el laboratorio es fácil y requiere poco espacio
6. Los genomas son pequeños
7. Existen técnicas para aislar y manipular sus genes
8. Tienen importancia médica
9. Pueden ser modificados mediante ingeniería genética para producir sustancias de valor comercial

Desde la década de 1940 los sistemas genéticos de las bacterias y de los virus han contribuido al descubrimiento de muchos conceptos importantes en genética. En un principio el estudio de la genética molecular se centró casi por completo en sus genes; en la actualidad las bacterias y los virus son aún herramientas esenciales por comprobar la naturaleza de los genes en los microorganismos más complejos, en parte porque ellos poseen varias características que los hacen adecuados para los estudios genéticos (cuadro 8-1).

También se estudian los sistemas genéticos de bacterias y virus porque estos microorganismos desempeñan papeles importantes en la sociedad humana. Como se ilustró con *H. pylori*, muchas bacterias son una parte importante de la ecología humana. Fueron cosechadas para producir varias sustancias importantes desde el punto de vista económico, y tienen una importancia médica inmensa ya que causan muchas enfermedades humanas. En este capítulo nos centramos en varios aspectos singulares de sistemas genéticos bacterianos y virales. Se describirán los procesos importantes de transferencia y recombinación génica, como los que contribuyen a la estructura genética de *H. Pylori*, y veremos el modo en que estos procesos pueden usarse para mapear los genes bacterianos y virales.

www.whfreeman.com/pierce Información acerca de *H. pylori.*

## Genética bacteriana

Si bien la herencia en las bacterias es en esencia similar a la herencia en los organismos más complejos, el genoma haploide bacteriano y el tamaño pequeño de las bacterias (que dificulta la observación de sus fenotipos) requieren diferentes enfoques y métodos. Primero consideraremos cómo se estudian las bacterias y luego examinaremos los distintos procesos de transferencia de genes de una bacteria a otra.

### Técnicas para el estudio de las bacterias

Los microbiólogos han definido las necesidades nutricionales de numerosas bacterias y desarrollado medios de cultivo para su crecimiento en el laboratorio. Los medios de cultivo suelen contener una fuente de carbono, elementos esenciales como el nitrógeno y el fósforo, algunas vitaminas y otros iones y nutrientes necesarios. Las bacterias silvestres (protótrofas) pueden usar estos ingredientes simples para sintetizar todos los compuestos que requieren para su crecimiento y reproducción. Se denomina **medio mínimo** al que contiene solo los nutrientes requeridos por las bacterias protótrofas. Las cepas mutantes denominadas "auxótrofas" carecen de una o más de las enzimas necesarias para metabolizar los nutrientes o sintetizar las moléculas esenciales y solo crecen en un medio suplementado con uno o más nutrientes. Por ejemplo, las cepas auxótrofas que son incapaces de sintetizar el aminoácido leucina no crecen en un medio mínimo, pero *sí* lo hacen en un medio al que se le haya agregado leucina. Un **medio completo** es el que contiene todas las sustancias, como el aminoácido leucina, requeridas por las bacterias para crecer y reproducirse.

Los cultivos bacterianos suelen crecer en tubos de ensayo que contienen un medio líquido estéril **(fig. 8-2a)**. Al tubo se le agregan unas pocas bacterias, que crecen y se dividen hasta que se agotan los nutrientes o –con más frecuencia– hasta que la concentración de sus productos de desecho se torna tóxica. Las bacterias también se cultivan en placas de Petri **(fig. 8-2b)**. El medio de crecimiento suspendido en el agar se vierte hasta en la mitad inferior de la placa de Petri, lo que proporciona una base sólida, similar a un gel, para el crecimiento de la bacteria. La principal ventaja de este método es que permite aislar y contar las bacterias, que son individualmente demasiado pequeñas para observarse sin un microscopio. En un proceso denominado "plaqueo" se esparce una solución diluida de bacterias sobre la superficie de una placa de Petri con agar. A medida que las bacterias crecen y se dividen se va formando un grupo de bacterias genéticamente idénticas (una **colonia**). Las cepas genéticamente puras de la bacteria pueden aislarse mediante la recolección de bacterias provenientes

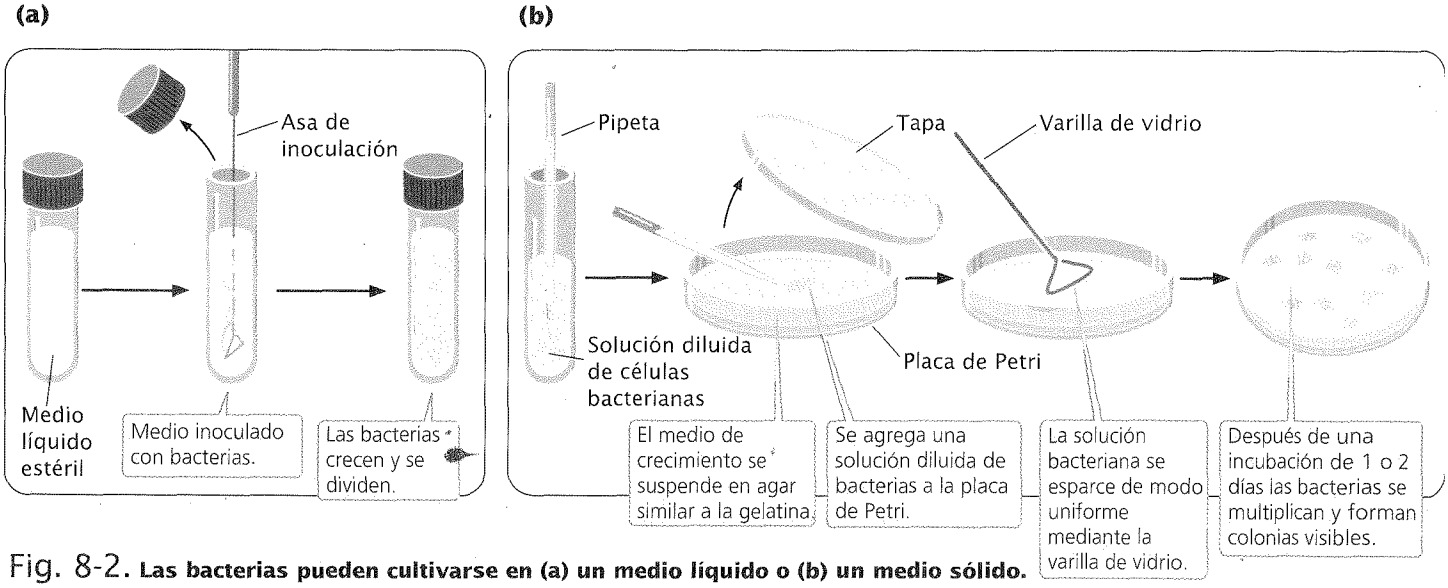



Fig. 8-2. **Las bacterias pueden cultivarse en (a) un medio líquido o (b) un medio sólido.**

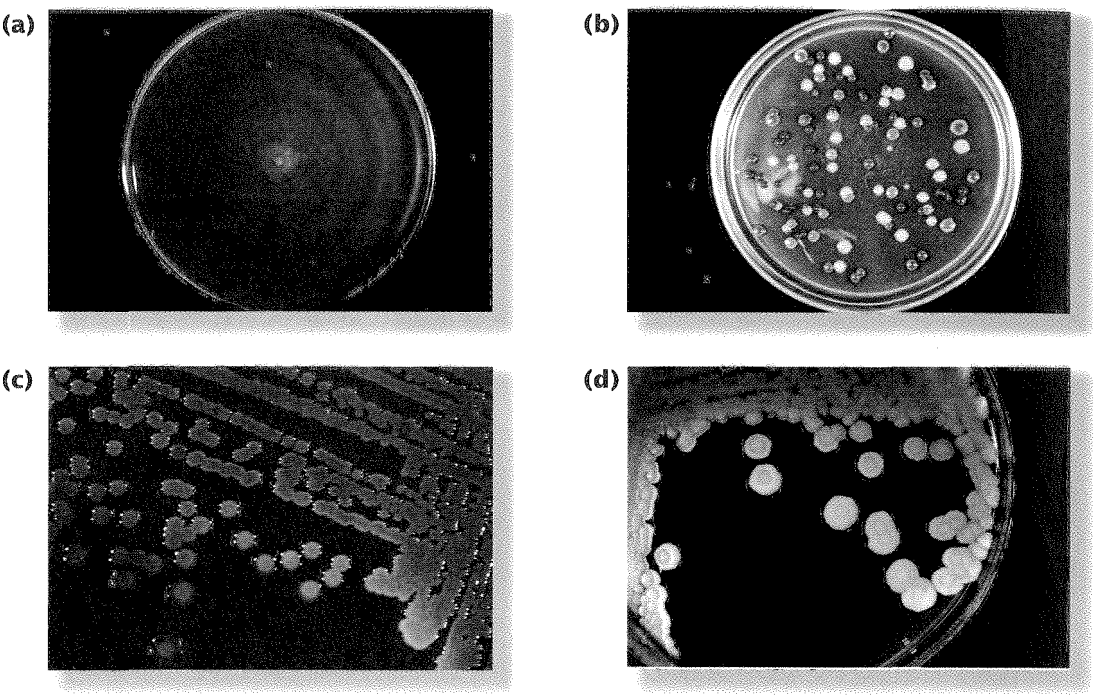



Fig. 8-3. **Las bacterias pueden desarrollarse en medios sólidos y presentar diversos fenotipos. (a)** *Proteus mirabilis.* **(b)** *Serratia marcescens* con variaciones de color. **(c)** *Staphylococcus aureus.* **(d)** *Bacillus cereus.* (Partes a y d, Biophoto Associates/Photo Researchers; parte b, doctor E. Bottone/Peter Arnold; parte c, Dr. Fred Hossler/Visuals Unlimited.)

de una colonia individual y transfiriéndolas a un tubo de ensayo o a una placa de Petri nuevos.

Dado que las bacterias individuales son demasiado pequeñas para observarlas en forma directa a menudo es más fácil estudiar los fenotipos que afectan el aspecto de la colonia **(fig. 8-3)** o pueden detectarse mediante pruebas químicas simples. Los auxótrofos suelen ser los fenotipos estudiados. Supongamos que se quieren detectar auxótrofos incapaces de sintetizar leucina (mutantes *leu*$^-$). Primero se siembran las bacterias en una placa de Petri que contiene un medio con leucina; sobre éste crecerán tanto los protótrofos que poseen el alelo *leu*$^+$ como los auxótrofos que poseen los alelos *leu*$^-$ **(fig. 8-4)**. A continuación, mediante una técnica conocida como siembra en placa de réplica, se transfieren unas pocas células de cada una de las colonias de la placa original a dos nuevas placas de réplica; una que contiene un medio al cual se le agregó leucina y la otra, con un medio selectivo; es decir, un medio que carece de leucina. Las bac-

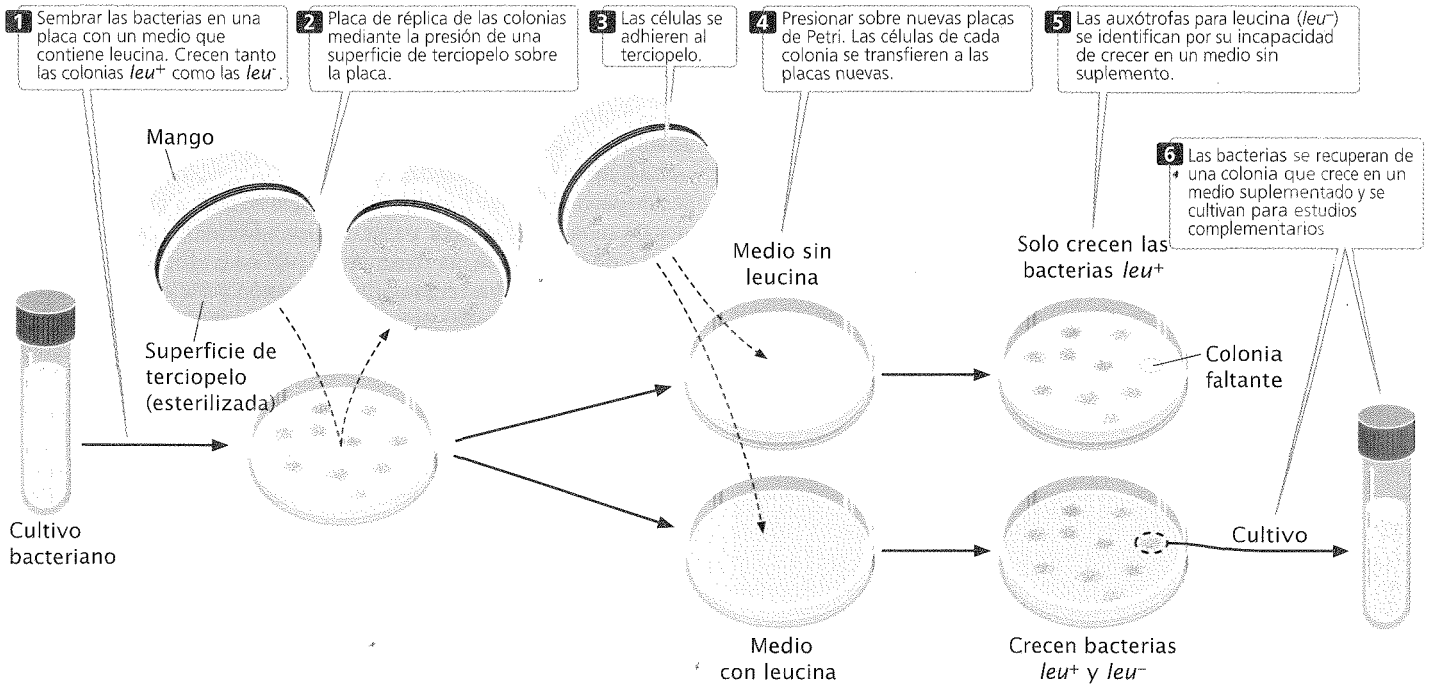



Fig. 8-4. **Las cepas bacterianas mutantes pueden aislarse sobre la base de sus requerimientos nutricionales.**

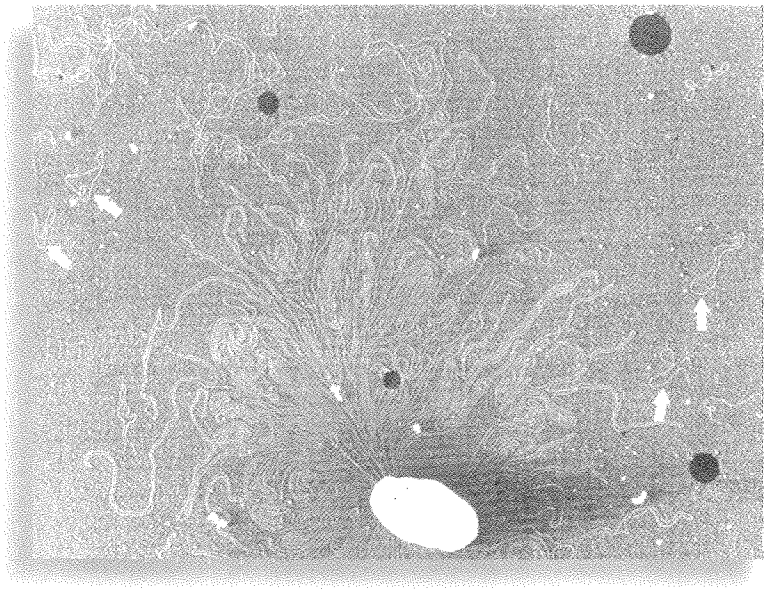


Fig. 8-5. **Casi todas las bacterias poseen un cromosoma único circular, que se observa aquí al emerger de una célula bacteriana rota.** (David L. Nelson y Michael M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry, 4 th. edition* (New York: Worth Publishers, 2004) de Huntington Potter y David Dressler, Harvard Medical School, Departamento de Neurobiología, fig. 24-4, p. 926.)

terias *leu*$^+$ crecerán en ambos medios, pero las mutantes *leu*$^-$ solo se desarrollarán en el medio suplementado por leucina, ya que no pueden sintetizar su propia leucina. Toda colonia que se desarrolle en el medio que contiene leucina, pero no en el medio que carece de ella, estará formada por bacterias *leu*$^-$. Los auxótrofos que crecen en un medio suplementado pueden entonces cultivarse para estudios adicionales.

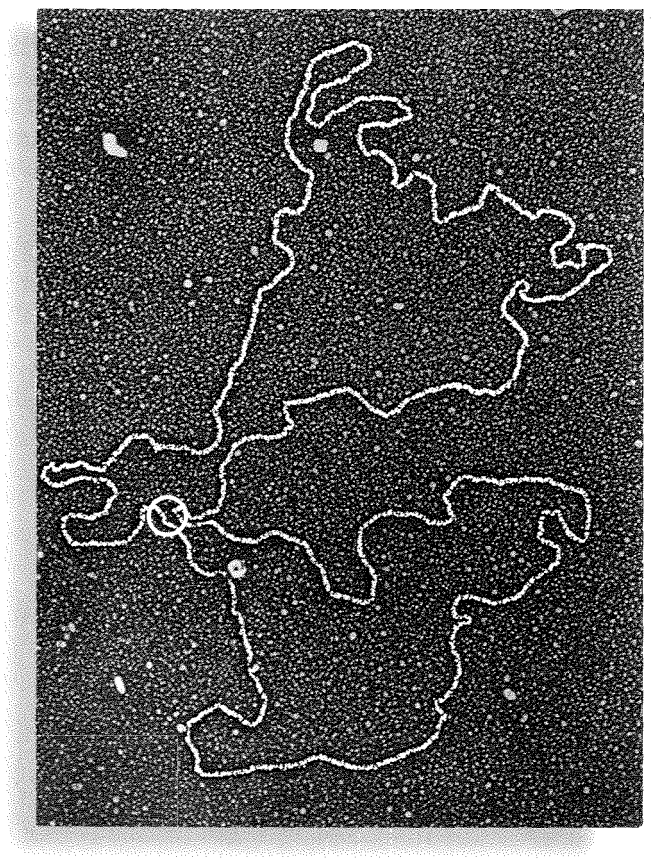


Fig. 8-6. **Muchas bacterias contienen plásmidos que son pequeñas moléculas circulares de DNA.** Microfotografía electrónica de dos plásmidos bacterianos producidos cuando un plásmido original sufrió replicación. La conexión restante entre los plásmidos está indicada por el círculo. (A.B. Dowsett/Science Photo Library/Photo Researchers.)

## Genoma bacteriano

Las bacterias son microorganismos unicelulares que carecen de membrana nuclear. La mayor parte de los genomas bacterianos consisten en un cromosoma circular que contiene una molécula de DNA única cuya longitud es de varios millones de pares de bases (**fig. 8-5**). Por ejemplo, el genoma de *E. coli* posee unos 4,6 millones de pares de bases (bp) de DNA. Sin embargo, algunas bacterias (como *V. cholerae*) contienen cromosomas múltiples, y unas pocas tienen, incluso, cromosomas lineales. Los cromosomas bacterianos suelen estar organizados de manera eficiente, con escasa cantidad de DNA entre los genes.

## Plásmidos

Además de tener un cromosoma, muchas bacterias poseen **plásmidos**, que son pequeñas moléculas circulares de DNA (**fig. 8-6**). Algunos plásmidos están presentes en muchas copias de una célula, mientras que otros solo presentan una o dos. En general los plásmidos poseen genes que no son esenciales para la función bacteriana, pero pueden desempeñar un papel importante en el ciclo de vida y en el crecimiento de sus huéspedes bacterianos. Algunos plásmidos estimulan el apareamiento entre bacterias; otros contienen genes que matan a otras bacterias. Es de destacar que los plásmidos se utilizan ampliamente en ingeniería genética (cap. 18) y algunos de ellos participan en la diseminación de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

La mayoría de los plásmidos son circulares y constan de varios miles de pares de bases de longitud, aunque se han encontrado plásmidos de cientos de miles de pares de bases. Dado que posee su propio origen de replicación, un plásmido se replica en forma independiente del cromosoma bacteriano. La replicación parte del origen en una o dos direcciones hasta que se copia el plásmido en su totalidad. En la **figura 8-7** el origen de replicación es *oriV*. Unos pocos plásmidos cuentan con múltiples orígenes de replicación.

Los **episomas** son plásmidos capaces de replicarse libremente o integrados a los cromosomas bacterianos. El **factor F** (fertilidad) de *E. coli* (**fig. 8-8**) es un episoma que controla el apareamiento y el intercambio génico entre células de *E. coli*, como se analizará en la próxima sección.

### CONCEPTOS CLAVE

El genoma bacteriano característico consta de un cromosoma circular único que contiene varios millones de pares de bases. Algunos genes bacterianos se encuentran presentes en plásmidos, pequeñas moléculas circulares de DNA que se replican en forma independiente del cromosoma bacteriano.

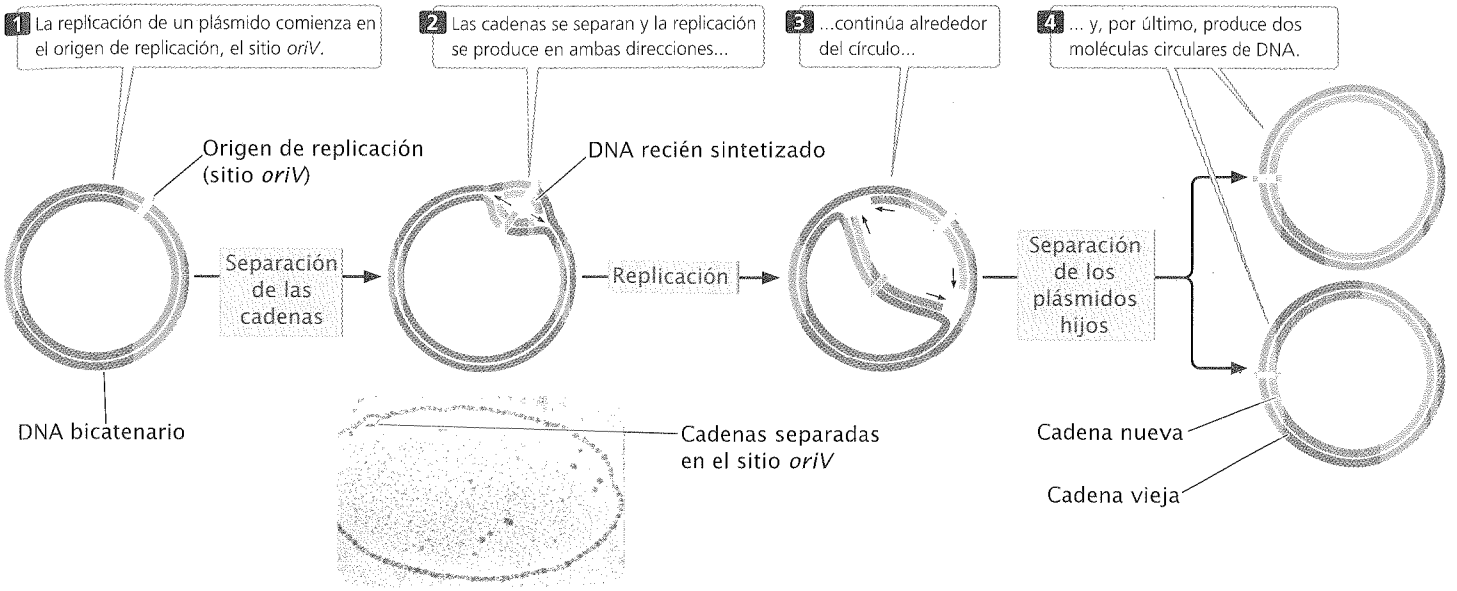



Fig. 8-7. **Un plásmido se replica en forma independiente de su cromosoma bacteriano.** La replicación comienza en el origen de replicación (*oriV*) y continúa alrededor del círculo. En este diagrama la replicación se produce en dos direcciones; en algunos plásmidos la replicación es solo unidireccional. (Fotografía de Photo Researchers.)

## Transferencia genética en las bacterias

Las bacterias intercambian el material genético mediante tres mecanismos distintos, cada uno de los cuales supone algún tipo de transferencia y recombinación de DNA entre el DNA transferido y el cromosoma bacteriano.

1. **La conjugación (fig. 8-9a)** tiene lugar cuando el material genético pasa en forma directa de una bacteria a otra. En la conjugación dos bacterias se encuentran próximas y se forma una conexión entre ellas. Un plásmido o una parte del cromosoma bacteriano pasa de una célula (donante) a otra célula (receptora). Después de la conjugación se produce el entrecruzamiento entre las secuencias homólogas del DNA transferido y el cromosoma de la célula receptora. En la conjugación el DNA se transfiere solo de la célula donante a la receptora, sin intercambio recíproco de material genético.
2. **La transformación (fig. 8-9b)** tiene lugar cuando una bacteria capta el DNA desde el medio en el cual desarrolla la bacteria. Después de la transformación es posible la recombinación entre los genes introducidos y los del cromosoma bacteriano.
3. **La transducción (fig. 8-9c)** tiene lugar cuando virus bacterianos (bacteriófagos) transportan el DNA de una bacteria a la otra. Una vez en el interior de la bacteria el DNA recién introducido puede sufrir una recombinación con el cromosoma bacteriano.

No todas las especies bacterianas exhiben los tres tipos de transferencia genética. La conjugación es más frecuente en algunas bacterias que en otras. En muchas bacterias la transformación se produce en una magnitud limitada, pero se han desarrollado técnicas de laboratorio que aumentan la tasa de DNA captado. La mayor parte de los bacteriófagos tienen un espectro limitado de huéspedes; por eso, la transducción suele realizarse solo entre bacterias de la misma especie o de especies estrechamente relacionadas.

Estos procesos de intercambio genético en las bacterias difieren de la reproducción sexual de los eucariontes diploides en dos aspectos importantes. Primero, el intercambio de DNA y la reproducción no están asociados en las bacterias. Segundo, el material genético donado que no se recombina dentro del DNA del huésped casi siempre se degrada y, de ese modo, la célula receptora permanece haploide. Cada tipo de transferencia genética puede

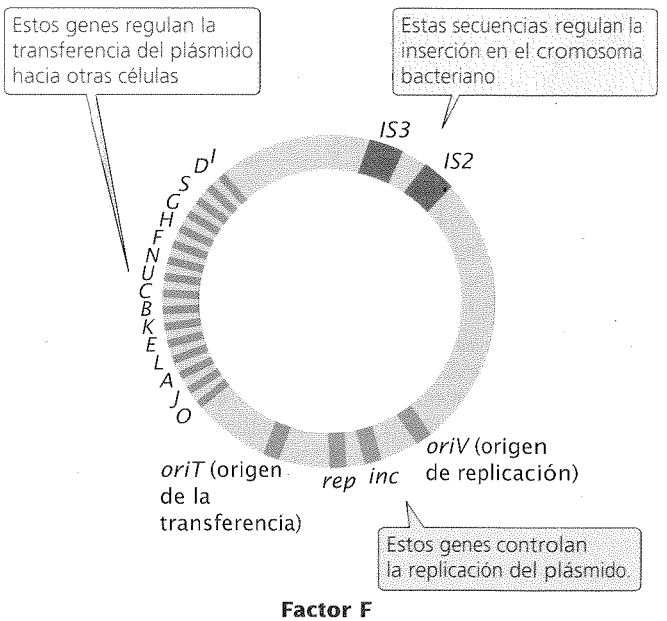



Fig. 8-8. **El factor F, un episoma circular de *E. coli*, contiene ciertos genes que regulan la transferencia dentro de la célula bacteriana, la replicación y la inserción en el cromosoma bacteriano.** La replicación se inicia en el sitio *oriV*. Las secuencias de inserción (cap. 11) *IS3* e *IS2* controlan la inserción en el cromosoma bacteriano y la escisión desde él.

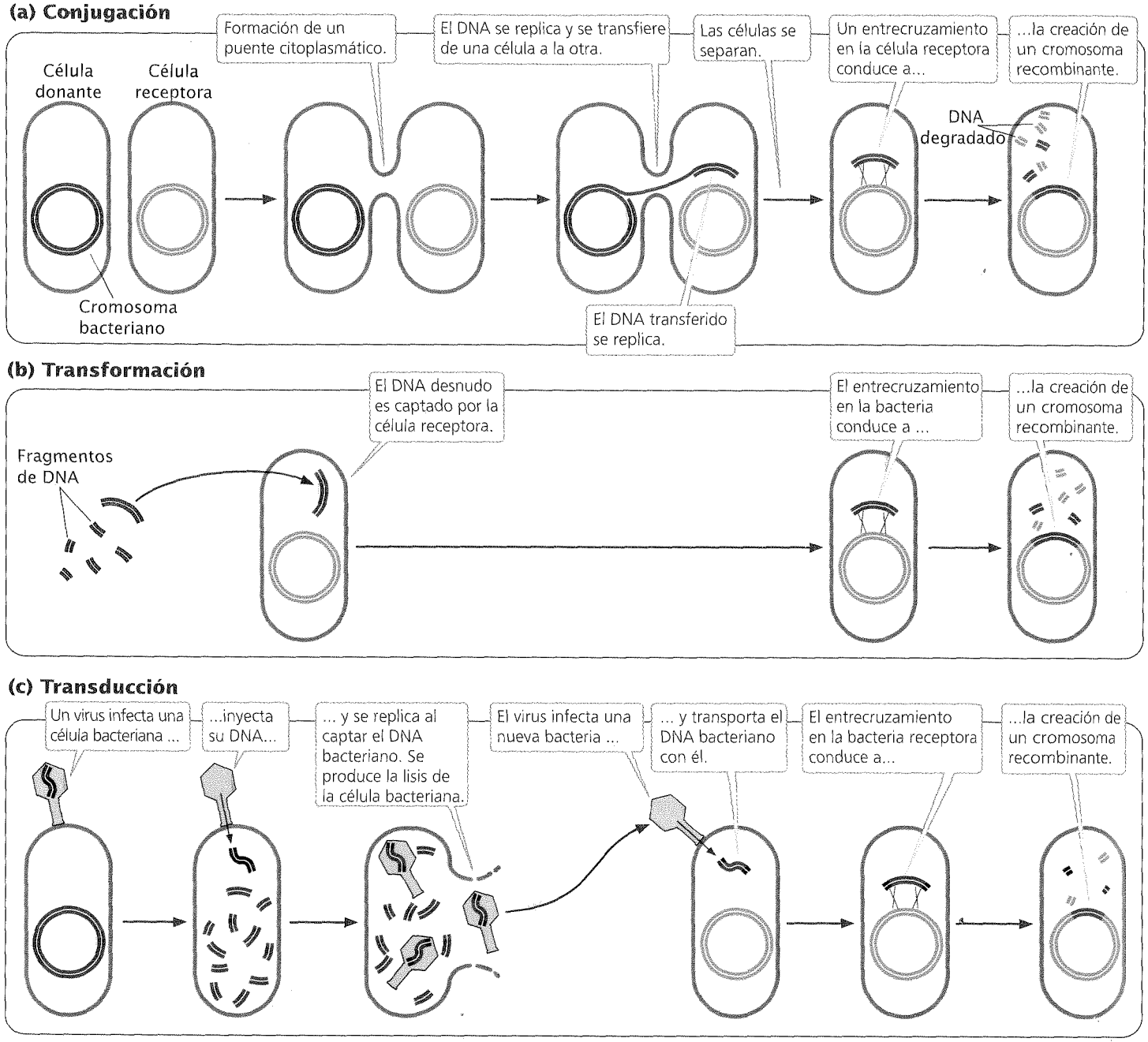



Fig. 8-9. **La conjugación, la transformación y la transducción son tres procesos de transferencia génica en las bacterias.** Los tres procesos requieren que el DNA transferido sufra recombinación con el cromosoma bacteriano para que el DNA transferido sea heredado de modo estable.

usarse para trazar mapas génicos, como se analizará en las secciones siguientes.

## CONCEPTOS CLAVE

El DNA puede transferirse entre las bacterias por conjugación, transformación o transducción. Cada tipo de transferencia génica consiste en un movimiento unidireccional de información genética hacia la célula receptora, a veces seguido por recombinación. Estos procesos no se relacionan con la reproducción celular de las bacterias.

## Conjugación

En el transcurso de su investigación Lederberg y Tatum estudiaron cepas auxótrofas de *E. coli*. Para su crecimiento la cepa Y10 requiere los aminoácidos treonina (y genotípicamente era $thr^-$) y leucina ($leu^-$) y la vitamina tiamina ($thi^-$), pero no necesita la vitamina biotina ($bio^+$) ni los aminoácidos fenilalanina ($phe^+$) ni cisteína ($cys^+$); el genotipo de esta cepa puede escribirse de la siguiente forma: $thr^- leu^- thi^- bio^+ phe^+ cys^+$. En cambio, la cepa Y24 requiere un medio que contenga biotina, fenilalanina y cisteína, pero puede prescindir de la treonina, la leucina y la tiamina; su genotipo es: $thr^+ leu^+ thi^+ bio^- phe^- cys^-$. Durante un ex-

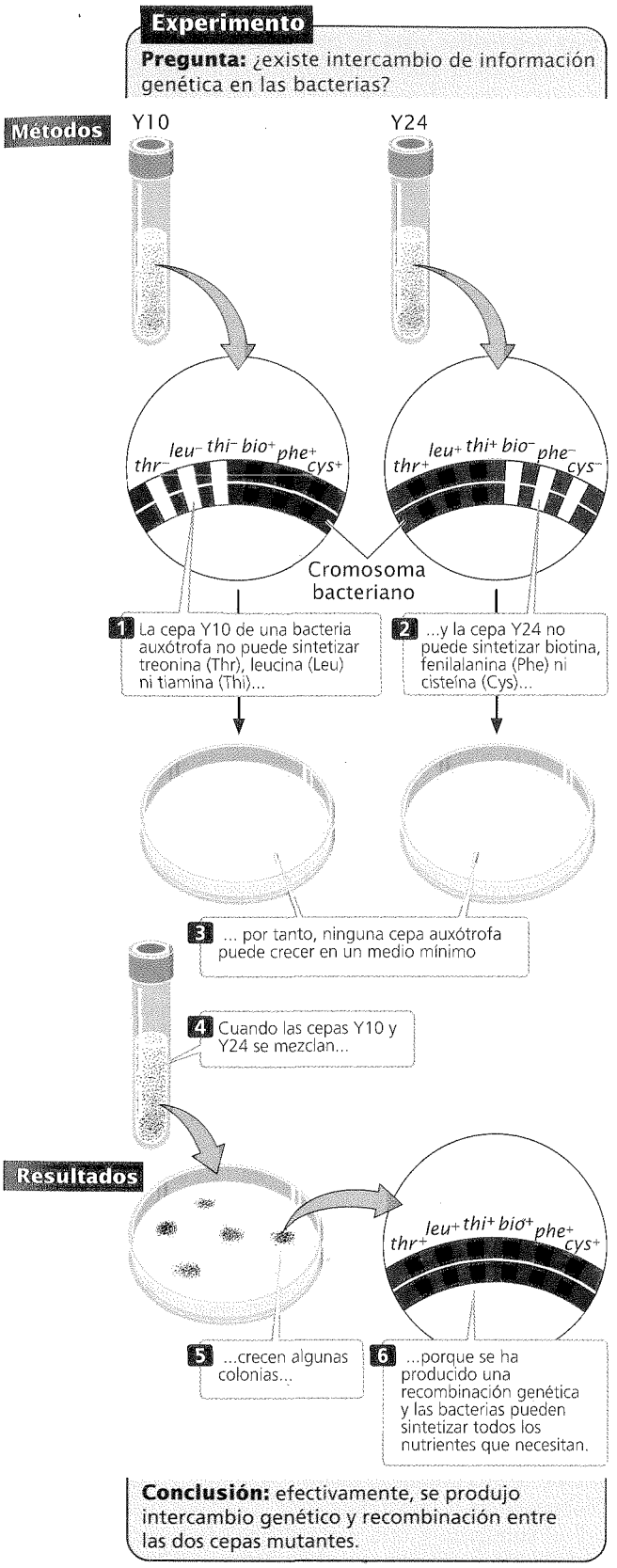
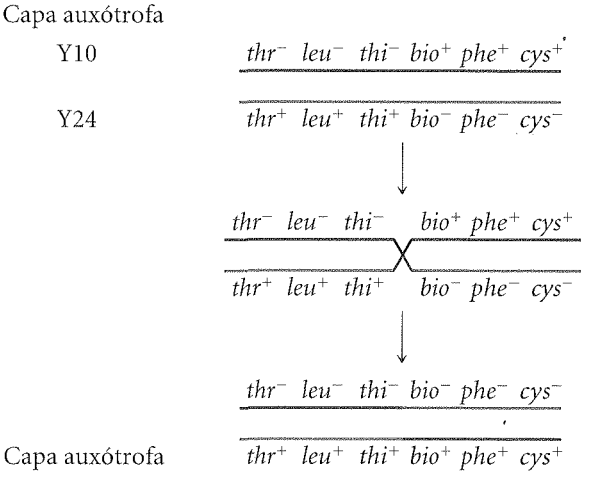



Fig. 8-10. **El experimento de Lederberg y Tatum demostró que las bacterias están sujetas al intercambio genético.**

perimento Lederberg y Tatum mezclaron bacterias Y10 e Y24 y las sembraron juntas en una placa de Petri con un medio mínimo **(fig. 8-10)**. Además, cada cepa se sembró en forma separada en placas que contenían un medio mínimo.

Por sí solas, ni la Y10 ni la Y24 crecieron en un medio mínimo. La cepa Y10 no creció porque requiere treonina, leucina y tiamina, que estaban ausentes en el medio mínimo; asimismo, la cepa Y24 no creció porque requiere biotina, fenilalanina y cisteína, de las que también carecía su medio mínimo. Sin embargo, cuando Lederberg y Tatum mezclaron las dos cepas observaron que algunas colonias habían crecido en el medio mínimo. Estas bacterias protótrofas deben haber pertenecido al genotipo *thr*$^+$ *leu*$^+$ *thi*$^+$ *bio*$^+$ *phe*$^+$*cys*$^+$. ¿Cuál fue su origen?

Si las mutaciones dieron origen a colonias protótrofas, entonces algunas colonias deberían haber crecido en las placas que contenían solo Y10 o Y24, pero allí no se verificó el crecimiento de bacterias. Se hubieran requerido múltiples mutaciones simultáneas (*thr*$^-$ → *thr*$^+$, *leu*– → *leu*$^+$ y *thi*– → *thi*$^+$ en la cepa Y10; o *bio*$^-$ → *bio*$^+$, *phe*$^-$ → *phe*$^+$ y *cys*$^-$ → *cys*$^+$ en la cepa Y24) para que cada cepa se volviera protótrofa por mutación, una condición muy improbable. Lederberg y Tatum llegaron a la conclusión de que se había producido algún tipo de transferencia y recombinación genética:




Lo que ellos no sabían era cómo se había producido.

Para estudiar este problema, Bernard Davis construyó un tubo con forma de U **(fig. 8-11)**, dividido en dos compartimientos por medio de un filtro de poros finos. Este filtro permitía el paso del medio líquido de un lado a otro del tubo, pero los poros del filtro eran tan pequeños que no permitían el paso de las bacterias. Se colocaron dos cepas auxótrofas de bacterias, una a cada lado del filtro, y se realizó una aspiración en forma alternativa en los extremos del tubo en U, lo que provocó que el medio fluyera en ambos sentidos entre un compartimiento y el otro. Pese a las horas de incubación en el tubo en U las bacterias sembradas en el medio mínimo no crecieron; no hubo intercambio genético entre las cepas. El intercambio de genes bacterianos requería, sin lugar a dudas, el contacto directo entre las bacterias. Este tipo de intercambio genético que supone el contacto célula a célula en las bacterias se denomina "conjugación".

***Células F*$^+$ *y F*$^-$** En la mayoría de las bacterias la conjugación depende del factor fertilidad (F) que está presente en la bacteria donante y ausente en la bacteria receptora. Las bacterias que contienen F se conocen como bacterias F$^+$ y las que carecen de F son las bacterias F$^-$.

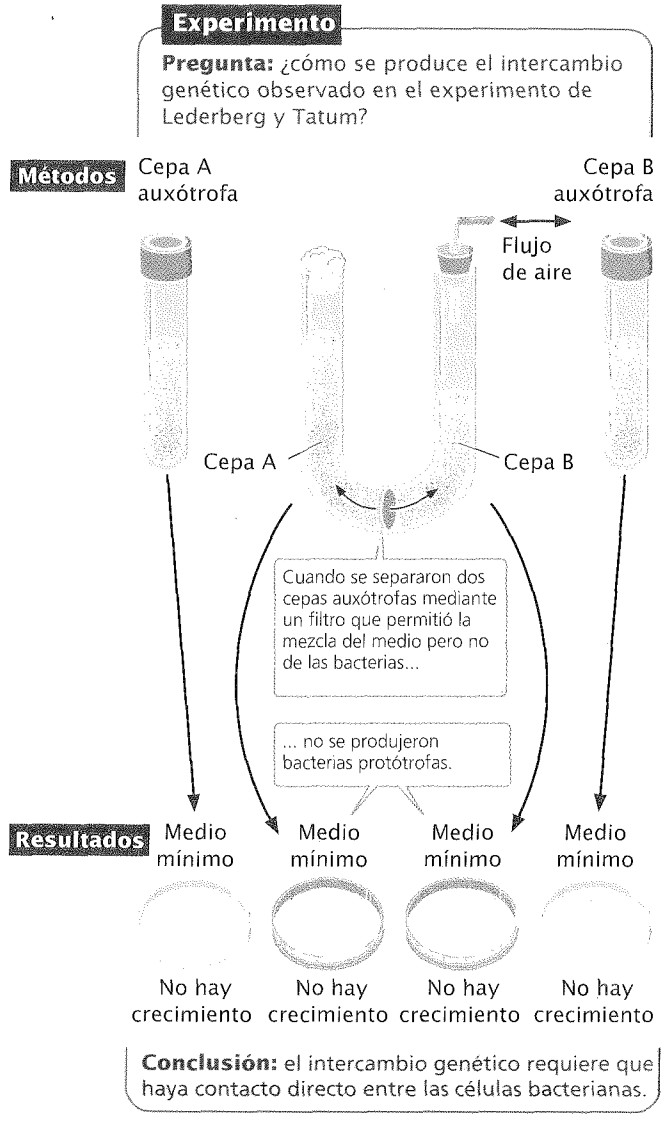
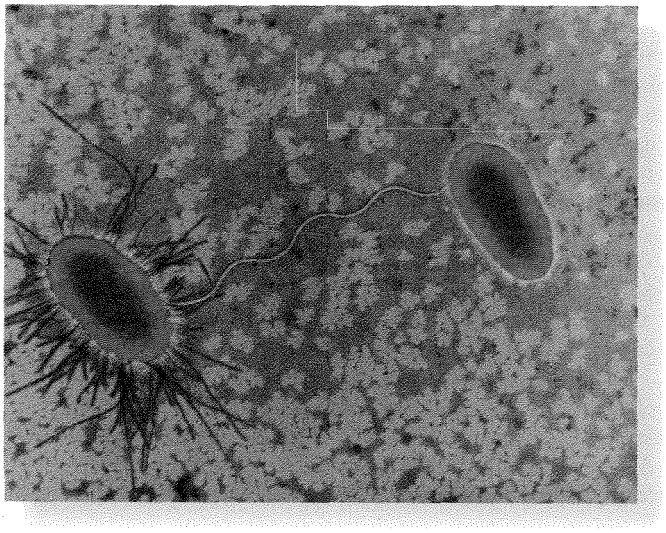



Fig. 8-11. **Experimento del tubo en forma de U de Davis.**



El factor F contiene un origen de replicación y cierto número de genes requeridos para la conjugación (véase fig. 8-8). Por ejemplo, algunos de estos genes codifican los **pili** sexuales (pilus, en singular), que son prolongaciones delgadas de la membrana celular. Toda célula que contiene el factor F produce los pili sexuales, que hacen contacto con un receptor de una bacteria $F^-$ **(fig. 8-12)** y une las dos células. Entonces, el DNA se transfiere desde la célula $F^+$ a la célula $F^-$. La conjugación sólo se produce entre una célula que posee el factor F y una bacteria que carece de él.

En la mayoría de los casos los únicos genes que se transfieren entre las bacterias $F^+$ y $F^-$ durante la conjugación son los que se encuentran en el factor F **(fig. 8-13 a y b)**. La transferencia se inicia cuando una de las cadenas del DNA del factor F forma una muesca en el sitio de origen (*ori*T). Un extremo del DNA roto se separa del círculo y pasa a la bacteria receptora **(fig. 8-13c)**. La replicación se produce en la cadena rota, alrededor del plásmido circular y en reemplazo de la cadena transferida **(fig. 8-13d)**. Dado que el plásmido de la célula $F^+$ siempre se rompe en el sitio *ori*T, este sitio siempre ingresa en la bacteria receptora en primer lugar, seguido por el resto del plásmido. Así, la transferencia de material genético tiene una dirección definida. Una vez dentro de la bacteria receptora la cadena simple se replica y produce una copia del plásmido F circular y bicatenario **(fig. 8-13e)**. Si el factor F completo se transfiere a la célula receptora $F^-$, esta célula se transforma en una célula $F^+$.

***Células Hfr*.** La conjugación transfiere el material genético del plásmido F desde una bacteria $F^+$ a una bacteria $F^-$, pero no determina la transferencia de los genes cromosómicos observada por Lederberg y Tatum. En las cepas Hfr (alta frecuencia) el factor F está integrado al cromosoma bacteriano **(fig. 8-14)**. Las células Hfr se comportan como células $F^+$, forman pili sexuales y se conjugan con las células $F^-$.

En la conjugación entre células Hfr y $F^-$ **(fig. 8-15a)**, el factor F integrado se rompe y el extremo de la cadena rota se mueve hacia la bacteria $F^-$ **(fig. 8-15b)**, como lo hace en la conjugación entre las células $F^+$ y $F^-$. En las células Hfr, el factor F se une al cromosoma bacteriano, de modo que el cromosoma lo sigue hasta la célula receptora. La cantidad de cromosoma bacteriano que se transfiere depende del tiempo en el que ambas células permanecen en la conjugación.

Una vez dentro de la célula receptora la cadena del DNA donante se replica **(fig. 8-15c)** y puede producirse un entrecruzamiento entre la cadena y el cromosoma original de la célula $F^-$ **(fig. 8-15d)**. Esta transferencia génica entre células Hfr y $F^-$ representa el modo en que se produjeron las células protótrofas recombinantes observadas por Lederberg y Tatum. Después de producido el entrecruzamiento en la célula receptora el cromosoma donado se degrada y el cromosoma receptor recombinante permanece **(fig. 8-15e)** para replicarse y pasar a las generaciones siguientes por fisión binaria.

En el apareamiento de Hfr × $F^-$ la célula $F^-$ casi nunca se convierte en $F^+$ o Hfr porque el factor F se rompe en la mitad durante el comienzo de la transferencia de la cadena, dejando una parte de F al comienzo y otra parte al final de la cadena que va a transferirse. Para convertirse en $F^+$ o Hfr la célula receptora debe

Fig. 8-12. **Un pilus sexual conecta las células $F^+$ y $F^-$ durante la conjugación bacteriana.** Células de *E. coli* en conjugación. (Dr. Dennis Kunkel/Phototake.)

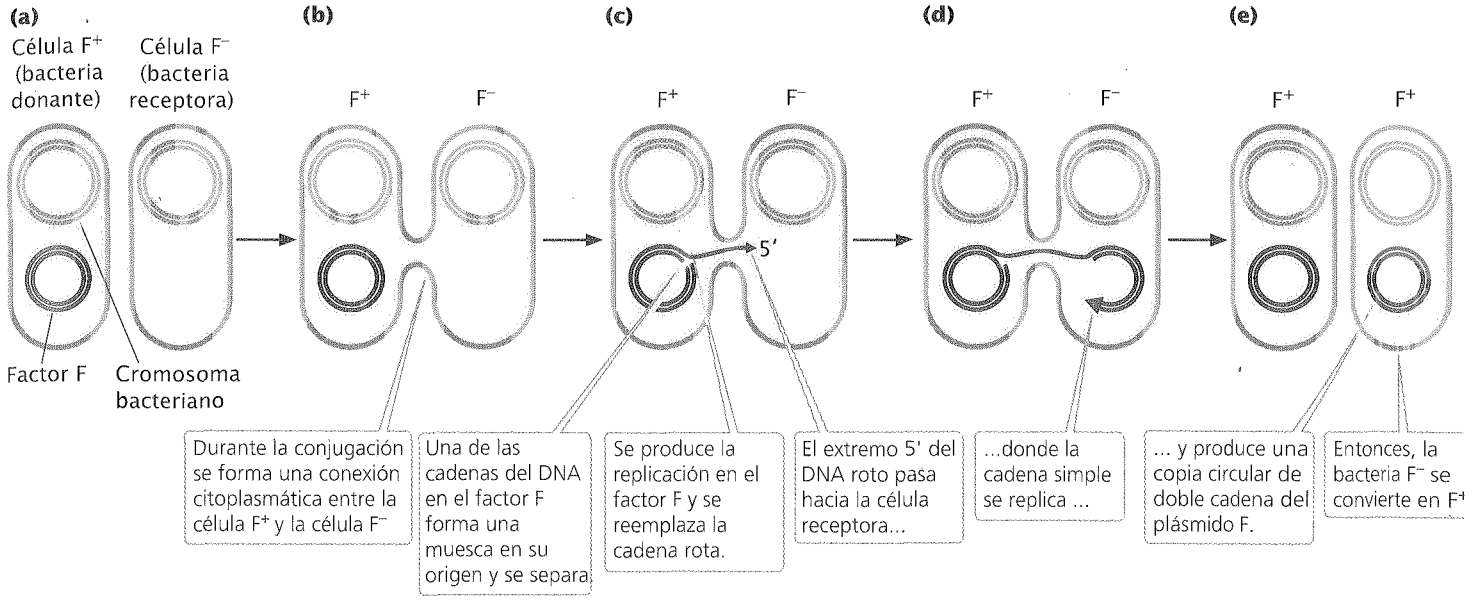



Fig. 8-13. **El factor F se transfiere durante la conjugación entre una célula F+ y una F−.**

recibir un factor F completo, que supone la transferencia completa del cromosoma bacteriano. Esto sucede rara vez, porque la mayoría de las bacterias que se conjugan se separan antes de que la transferencia del cromosoma se haya completado.

El plásmido F de las bacterias F+ se integra al cromosoma bacteriano, por lo que la bacteria F+ se convierte en Hfr, en una frecuencia aproximada de sólo $^{1}/_{10\,000}$. Esta frecuencia baja se corresponde con los índices de recombinación bajos observados por Lederberg y Tatum en sus células F+. El factor F se escinde del cromosoma bacteriano a una frecuencia baja similar, por lo que solo algunas células Hfr se convierten en F+.

***Células F'.*** Cuando un factor F se escinde del cromosoma bacteriano, una pequeña cantidad de cromosoma bacteriano puede eliminarse con él y estos genes cromosómicos se transportarán junto con el plásmido F **(fig. 8-16)**. Las células que contienen un plásmido F y algunos genes bacterianos se denominan F prima (F'). Por ejemplo, si un factor F se integra a un cromosoma adyacente a los genes *lac*, el factor F puede tomar los genes *lac* cuando se escinde y convertirse en F' *lac*. Las células F' pueden conjugarse con células F− dado que poseen el plásmido F con toda la información genética necesaria para la conjugación y la transferencia génica. En el cuadro 8-2 se resumen las características de los diferentes tipos de *E. coli* que pueden aparearse (bacterias con diferentes tipos de F).

Durante la conjugación entre una célula *F'lac* y una célula F−, el plásmido F se transfiere a la célula F− , lo que implica que cualquiera de los genes del plásmido F, incluso los provenientes del cromosoma bacteriano, pueden transferirse a las células F− receptoras. Este proceso se denomina sexducción. Produce diploides parciales o *merocigotas*, que son células que poseen dos copias de algunos genes, una en el cromosoma bacteriano y otra en el plásmido F recién introducido. Los resultados de la conjugación entre los diferentes tipos de *E. coli* susceptibles de aparearse se resumen en el cuadro 8-3.

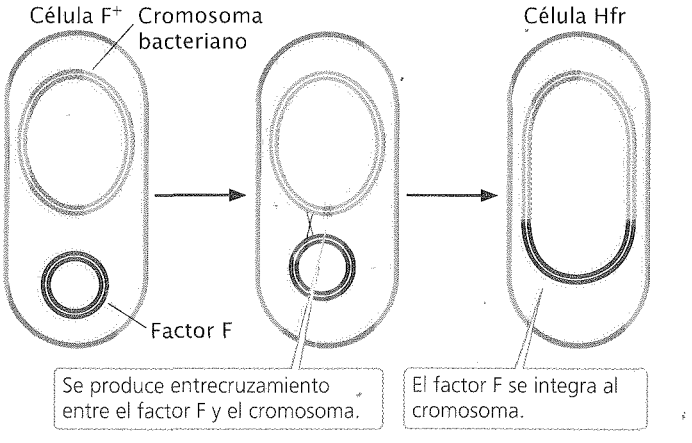



Fig. 8-14. **El factor F se integra al cromosoma bacteriano en una célula Hfr.**

**Cuadro 8-2** Características de las bacterias *E. coli* con diferentes tipos de factor F

| Tipo | Características del factor F | Papel en la conjugación |
|---|---|---|
| F+ | Presente como un DNA circular distinto | Donante |
| F− | Ausente | Receptor |
| Hfr | Presente, integrado al cromosoma bacteriano | Donante de alta frecuencia |
| F' | Presente como un DNA circular distinto, con algunos genes bacterianos | Donante |

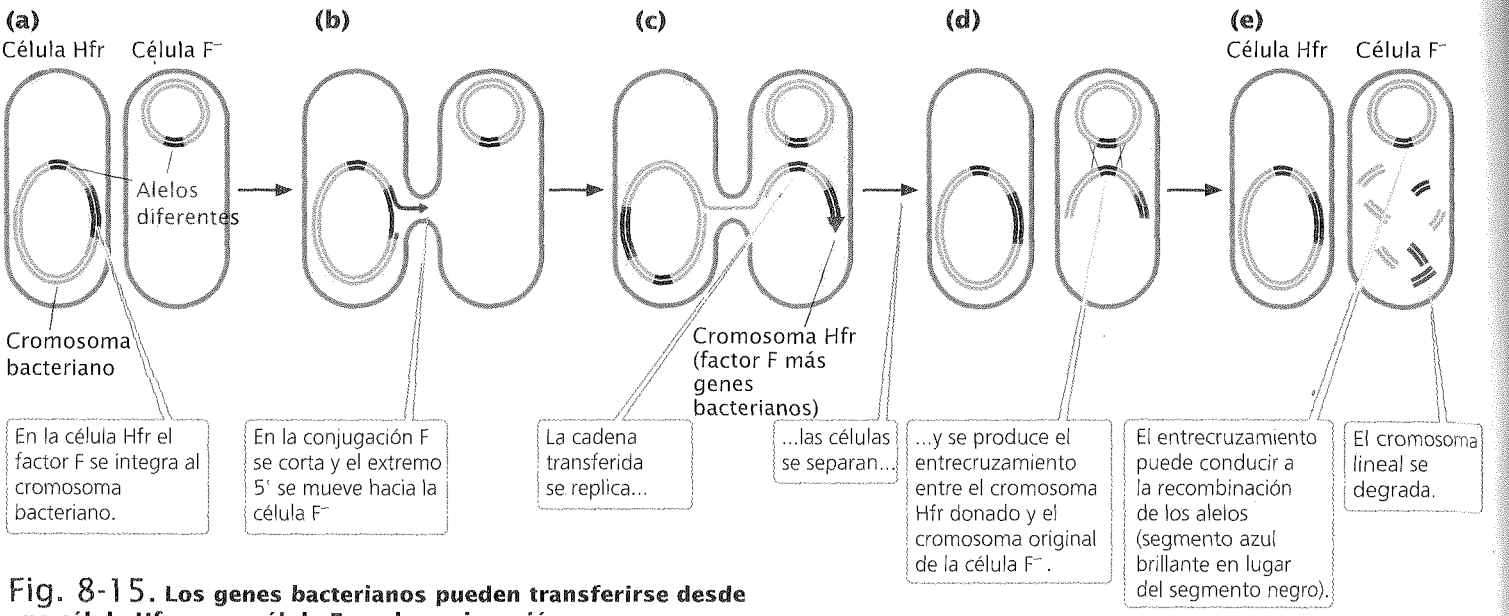



Fig. 8-15. **Los genes bacterianos pueden transferirse desde una célula Hfr a una célula F⁻ en la conjugación.**

## CONCEPTOS CLAVE

La conjugación en *E. coli* es controlada por un episoma denominado factor F. Las células que contienen F (células $F^+$) actúan como donantes durante la transferencia génica; las células que carecen de F (células $F^-$) son receptoras. Las células Hfr poseen F integrado en el cromosoma bacteriano; ellas donan DNA a las células $F^-$ con una frecuencia alta. Las células F' contienen una copia de F con algunos genes bacterianos.

***Mapeo de los genes bacterianos mediante la conjugación interrumpida.*** La transferencia de DNA que tiene lugar entre células Hfr y $F^-$ durante la conjugación permite trazar el mapa de los genes bacterianos. Durante la conjugación el cromosoma de la célula Hfr se transfiere a la célula $F^-$. La transferencia completa del cromosoma de *E. coli* requiere cerca de 100 minutos; si la conjugación se interrumpe antes de que hayan transcurrido los 100 minutos, solo una parte del cromosoma habrá pasado hacia la célula $F^-$ y tendrá la oportunidad de recombinarse con el cromosoma receptor. La transferencia del cromosoma siempre comienza dentro del factor F integrado y prosigue en una dirección continua; así, los genes se transfieren de acuerdo con su secuencia en el cromosoma. El tiempo requerido para que un gen sea transferido indica su posición relativa en el cromosoma. En la mayor parte de los mapas genéticos las distancias se expresan como porcentaje de recombinación, pero en los mapas bacterianos construidos con conjugación interrumpida la unidad básica de distancia es el minuto.

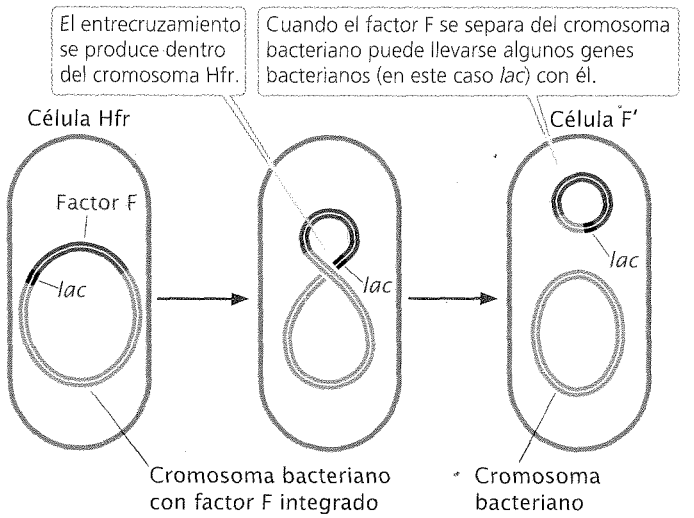



Fig. 8-16. **Una célula Hfr puede convertirse en una célula F' cuando el factor F se separa del cromosoma bacteriano y se lleva con él genes bacterianos.**

## Problemas

Para ilustrar el método de mapeo genético por conjugación interrumpida observemos el cruce analizado por François Jacob y

**Cuadro 8-3** Resultados de la conjugación entre células con diferentes factores F

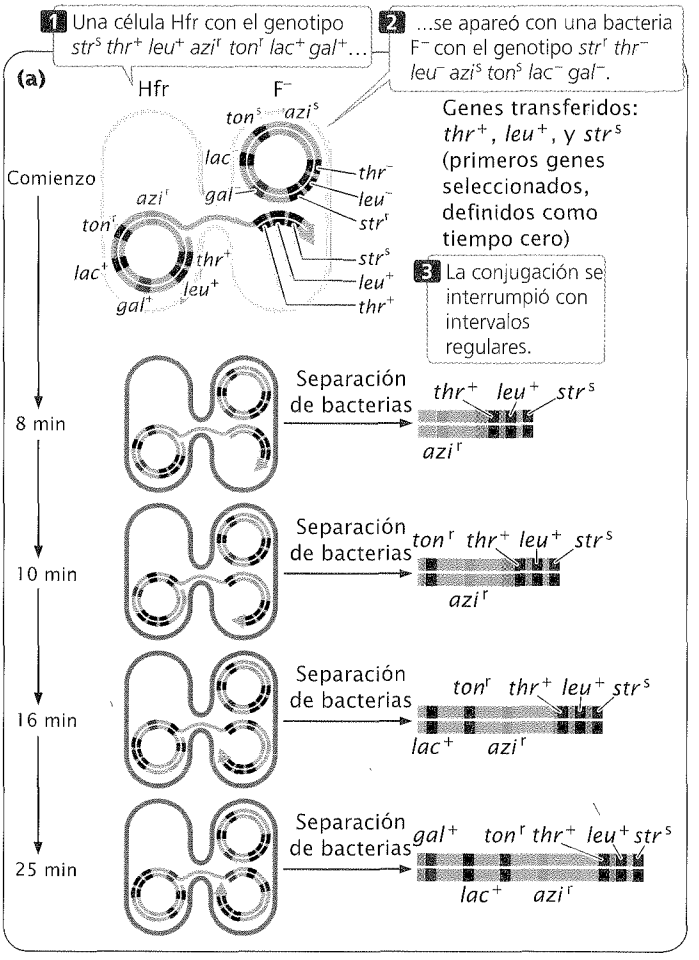
| Células que se conjugan | Tipos de células presentes después de la conjugación |
|---|---|
| $F^+ \times F^-$ | Dos células $F^-$ (la $F^-$ se convierte en $F^+$) |
| Hfr × $F^-$ | Una célula Hfr y una célula $F^-$ (no hay cambio)* |
| F' × $F^-$ | Dos células F' (la célula $F^-$ se convierte en F') |

*Raras veces, si durante la conjugación se transfiere todo el cromosoma, la célula $F^-$ se transforma en $F^+$ en una conjugación Hfr × $F^-$.

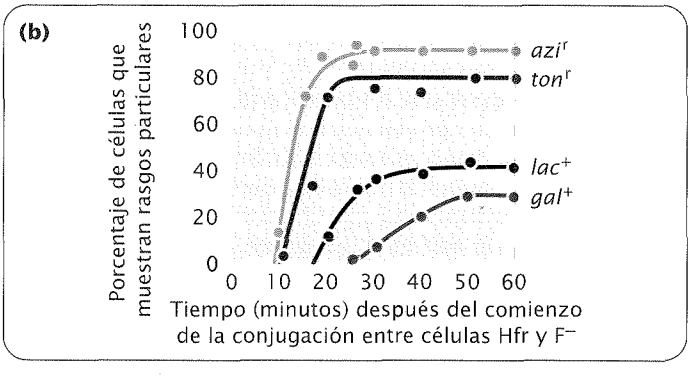
**Experimento**

**Pregunta:** ¿cómo puede utilizarse la conjugación interrumpida para mapear los genes bacterianos?

**Métodos**




**Resultados**




**Conclusión:** los tiempos de transferencia indican el orden y las distancias relativas de los genes que se utilizan para construir el mapa genético.

Fig. 8-17. **Jacob y Wollman utilizaron la conjugación interrumpida para mapear genes bacterianos.**

Elie Wollman, que fueron los primeros en desarrollar este método de mapeo genético **(fig. 8-17a)**. Estos investigadores utilizaron células donantes Hfr que eran sensibles al antibiótico estreptomicina (genotipo $str^s$); resistentes a la azida sódica ($azi^r$) y a la infección por bacteriófagos T1 ($ton^r$); protótrofas para la treonina ($thr^+$) y la leucina ($leu^+$), y capaces de degradar la lactosa ($lac^+$) y la galactosa ($gal^+$). Además, utilizaron bacterias receptoras $F^-$ que eran resistentes a la estreptomicina ($str^r$); sensibles a la azida sódica ($azi^r$) y a la infección por bacteriófagos T1 ($ton^s$); auxótrofas para la treonina ($thr^-$) y la leucina ($leu^-$), e incapaces de degradar la lactosa ($lac^-$) y la galactosa ($gal^-$). Así, los genotipos de las células donante y receptora eran:

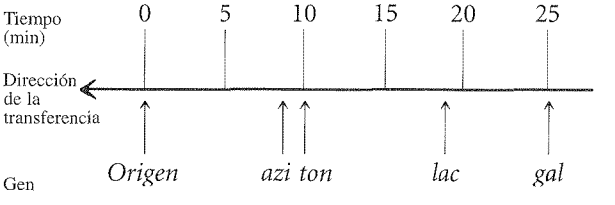
Células donantes Hfr: Hfr $str^s\ thr^+\ leu^+\ azi^r\ ton^r\ lac^+\ gal^+$
Células receptoras $F^-$: $F^-\ str^r\ thr^-\ leu^-\ azi^s\ ton^s\ lac^-\ gal^-$

Las dos cepas se mezclaron en un medio nutritivo que les permitió conjugarse. Después de unos minutos el medio se diluyó para impedir nuevos apareamientos. Con intervalos regulares se eliminó una muestra de las bacterias y se agitó de modo enérgico en una licuadora de cocina para interrumpir la conjugación y la transferencia de DNA. Las bacterias se sembraron en placas con un medio selectivo que contenía estreptomicina y carecía de leucina y treonina. Las células donantes originales eran sensibles a la estreptomicina ($str^s$) y no crecieron en este medio. Las células receptoras $F^-$ eran auxótrofas para la leucina y la treonina y tampoco crecieron en este medio. Solo las células que se conjugaron y recibieron como mínimo los genes $leu^+$ y $thr^+$ de las donantes Hfr pudieron crecer en él. Después se examinaron todas las bacterias $str^r\ leu^+\ thr^+$ para detectar la presencia de otros genes que podrían haberse transferido desde la cepa donante Hfr.

Todas las células que crecieron en el medio selectivo fueron $str^r\ leu^+\ thr^+$; de modo que sabemos que estos genes fueron transferidos. El porcentaje de células $str^r\ leu^+\ thr^+$ que recibieron alelos específicos ($azi^r$, $ton^r$, $lac^+$ y $gal^+$) de una cepa Hfr se estableció en un gráfico en función del tiempo de duración de la conjugación **(fig. 8-17b)**. ¿Cuál es el orden de transferencia de los genes y las distancias entre ellos?

## • Solución

El primer gen donante que apareció en todas las células receptoras (cerca de los 9 minutos) fue $azi^r$. El gen $ton^r$ fue el siguiente en aparecer (después de unos 10 minutos), seguido por el $lac^+$ (cerca de 18 minutos) y por el $gal^+$ (después de 25 minutos). Estos tiempos de transferencia indican el orden y las distancias relativas entre los genes **(fig. 8-17b)**.




Nótese que la frecuencia de la transferencia génica desde la célula donante a la célula receptora disminuye en el caso de los genes

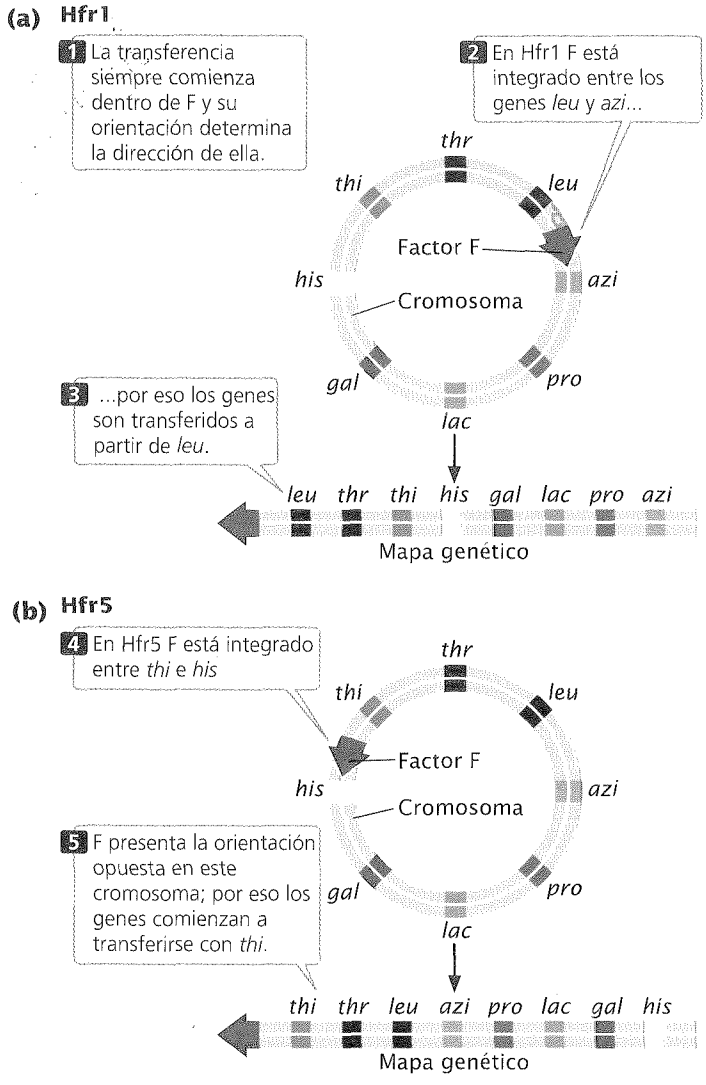



Fig. 8-18. **La orientación del factor F en una cepa Hfr determina la dirección de la transferencia génica.** Las puntas de flecha indican el origen y la dirección de la transferencia.

más distantes. Por ejemplo, cerca de 90% de las células receptoras recibió el alelo *azi*$^{r}$, pero solo un 30% recibió el alelo *gal*$^{+}$. El porcentaje más bajo de *gal*$^{+}$ se debe a que algunas bacterias conjugadas se rompen en forma espontánea antes de ser destruidas por la licuación. La probabilidad de que se produzca una destrucción espontánea aumenta con el tiempo; así, pocas bacterias tuvieron la oportunidad de recibir los genes que fueron transferidos más tarde.

***Transferencia direccional y mapeo.*** Diferentes cepas de Hfr poseen el factor F integrado en el cromosoma bacteriano en distintos sitios y con diferentes orientaciones. La transferencia génica siempre comienza dentro de F y su orientación y posición determinan la dirección y el punto inicial de la transferencia génica. La **figura 8-18a** muestra que en la cepa Hfr1 F está integrado entre el gen *leu* y el gen *azi*; la orientación de F en este sitio determina que la transferencia génica seguirá en dirección contraria a las agujas del reloj alrededor del cromosoma circular. Los genes de esta cepa se transferirán en este orden:

← *leu–thr–thi–his–gal–lac–pro–azi*

En la cepa Hfr5 F está integrado entre los genes *thi* e *his* **(fig. 8-18b)** en la orientación opuesta. Aquí la transferencia génica proseguirá en la dirección de las agujas del reloj:

← *thi–thr–leu–azi–pro–lac–gal–his*

Aunque el punto de inicio y la dirección de la transferencia pueden diferir entre las dos cepas, la distancia relativa en tiempo entre cualquier par de genes es constante.

Nótese que el orden de la transferencia génica no es el mismo en las diferentes cepas Hfr **(fig. 8-19a)**. Por ejemplo, el gen *azi* se transfiere inmediatamente después que el gen *leu* en la cepa HfrH, pero mucho después que el gen leu en la cepa Hfr1. Si se alinean las secuencias **(fig. 8-19b)** se observa que los dos genes a cada lado del gen *azi* son siempre los mismos: *leu* y *pro*. Esto cobra sentido si se advierte que el cromosoma bacteriano es circular y que el punto inicial de la transferencia varía de una cepa a otra. Estos datos proporcionan la primera evidencia de que el cromosoma bacteriano es circular **(fig. 8-19c)**.

## CONCEPTOS CLAVE

La conjugación puede utilizarse para trazar el mapa de los genes bacterianos mezclando las células Hfr y F$^{-}$ de distintos genotipos e interrumpiendo la conjugación con intervalos regulares. La cantidad de tiempo requerida para transferir genes individuales desde las células Hfr a las F$^{-}$ indica las posiciones relativas de los genes en el cromosoma bacteriano.

## Transferencia génica natural y resistencia a los antibióticos

Muchas bacterias patógenas desarrollaron resistencia a los antibióticos, en particular en ámbitos en los que se los utiliza en forma regular, como hospitales y piscifactorías. (A menudo, se utilizan grandes cantidades de antibióticos en los cultivos acuáticos para impedir que los peces se infecten y para estimular su crecimiento.) La presencia continua de antibióticos en estos ámbitos produce bacterias resistentes, lo que reduce la eficacia del tratamiento antibiótico en infecciones de importancia médica.

La resistencia a los antibióticos en las bacterias suele ser resultado de la acción de los genes localizados en los *plásmidos R*, plásmidos circulares pequeños que pueden transferirse por conjugación. Los plásmidos R han evolucionado en los últimos cincuenta años (desde que comenzó a generalizarse el uso de antibióticos) y algunos muestran resistencia a varios antibióticos simultáneamente. Resulta irónico, aunque verosímil, que las fuentes de algunos genes de la resistencia encontrados en los plásmidos R sean los mismos microbios que producen antibióticos.

Los resultados de estudios recientes muestran que los plásmidos R y sus genes de resistencia se transfieren entre las bacterias en diversos entornos naturales. En un estudio los plásmidos que portaban genes de resistencia a múltiples antibióticos se transfirieron desde la ubre de una vaca infectada por *E. coli* a una cepa humana de *E. coli* en una toalla de mano: si un granjero se limpia las manos después de ordeñar una vaca infectada puede transferir, sin proponérselo, la resistencia a los antibióticos desde un microbio que habita a los bovinos a un microbio que habita en los

C.E.F.Y.B.
JUJUY 956
964-8246

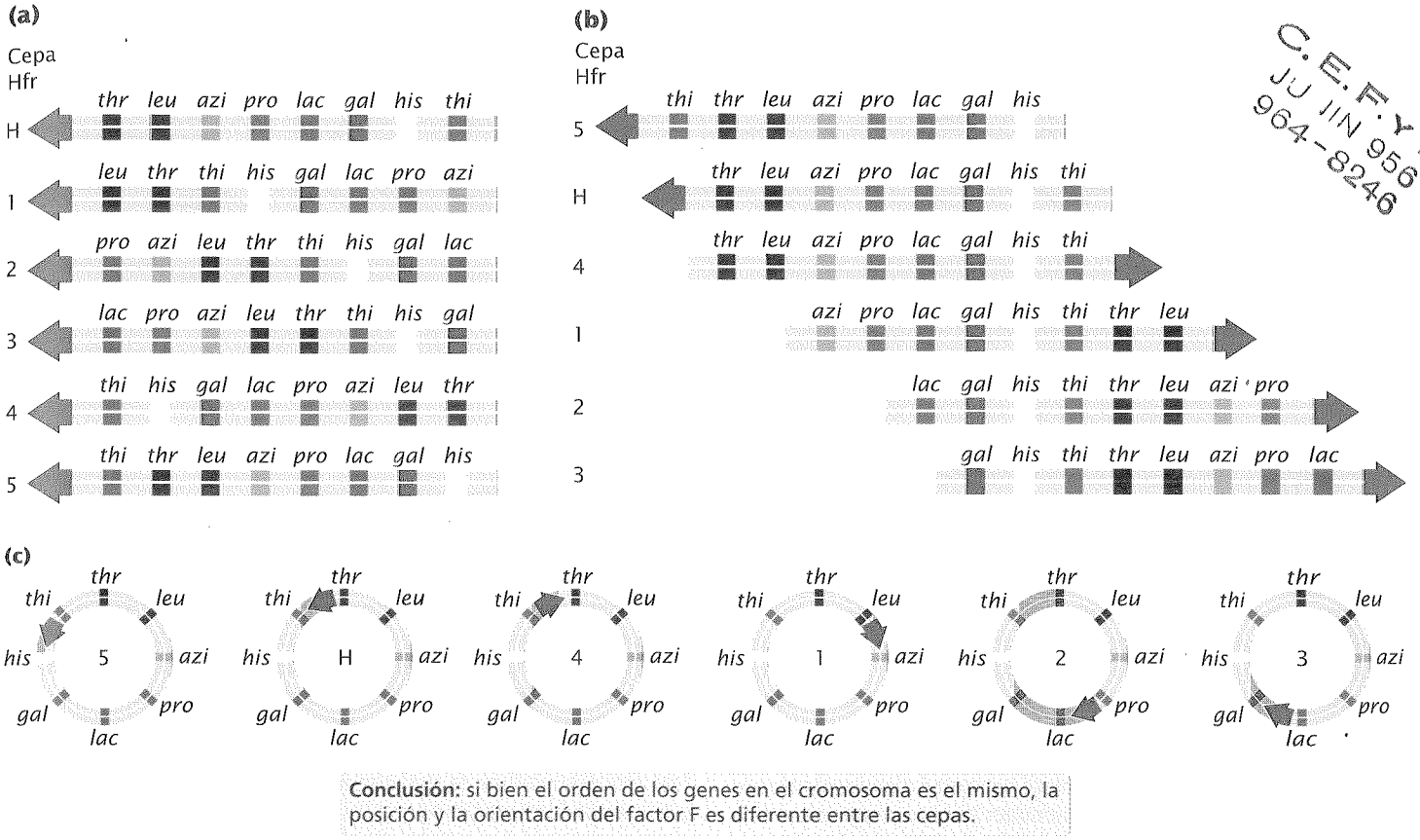



Fig. 8-19. **El orden de la transferencia génica en una serie de cepas Hfr diferentes indica que el cromosoma de *E. coli* es circular.**

seres humanos. La conjugación que tuvo lugar en una carne cortada sobre una tabla de picar permitió que los plásmidos R pasaran desde una bacteria *E. coli* de porcino (cerdo) hasta una bacteria *E. coli* de seres humanos. La transferencia de plásmidos R también se produce en las aguas servidas, el suelo, las aguas de lagos y los sedimentos marinos.

Tal vez resulte más significativo que la transferencia de plásmidos R no se restrinja a bacterias de la misma especie o, incluso, de especies relacionadas. Los plásmidos R que presentan resistencia a múltiples antibióticos fueron transferidos en aguas marinas desde *E. coli* y otras bacterias que habitan en los seres humanos (en aguas servidas) a la bacteria *Aeromona salmonicida* de los peces y, luego, otra vez a *E. coli* a través de un salmón crudo troceado sobre una tabla de picar. Estos resultados indican que los plásmidos R pueden propagarse con facilidad a través del ambiente y pasar entre bacterias relacionadas y no relacionadas en numerosas situaciones cotidianas. Este hecho destaca tanto la importancia de limitar el uso de antibióticos al tratamiento de infecciones de relevancia médica, como la importancia de la higiene en la vida cotidiana.

## Transformación en las bacterias

Una segunda forma de transferencia de DNA entre bacterias es la transformación (véase fig. 8-9b). La transformación desempeña un papel importante en la identificación inicial del DNA como material genético, como se analizará en el capítulo 10.

La transformación requiere tanto la captación del DNA desde el medio que rodea a la bacteria como su incorporación al cromosoma bacteriano o a un plásmido. Ésta puede producirse naturalmente cuando la bacteria muerta se degrada y libera fragmentos de DNA al entorno. En ambientes terrestres y marinos estos medios constituyen en ocasiones vías importantes de intercambio genético para algunas bacterias.

Se dice que las bacterias que captan el DNA son **competentes**. Algunas especies de bacterias captan el DNA con mayor facilidad que otras; la competencia se ve influida por el estadio de crecimiento, la concentración de DNA disponible y la composición del medio. El DNA que capta una célula competente no requiere ser bacteriano: en realidad casi cualquier tipo de DNA (bacteriano o de otro tipo) puede transferirse a bacterias competentes en las condiciones apropiadas.

A medida que el fragmento de DNA ingresa en la célula en el transcurso de la transformación **(fig. 8-20)** una de las cadenas se hidroliza, mientras la otra se mueve a través de la membrana y puede aparearse con una región homóloga e integrarse al cromosoma bacteriano. Esta integración requiere dos episodios de entrecruzamiento, después de los cuales el DNA monocatenario restante se degrada por acción de enzimas bacterianas.

Los especialistas en genética bacteriana han creado técnicas para incrementar la frecuencia de transformación en el laboratorio, con el fin de introducir fragmentos particulares de DNA en las células. Éstas han desarrollado cepas bacterianas que son más competentes que las bacterias silvestres. El tratamiento con cloruro de calcio, con shock térmico o con un campo eléctrico vuelve las membranas más porosas y permeables al DNA y la eficien-

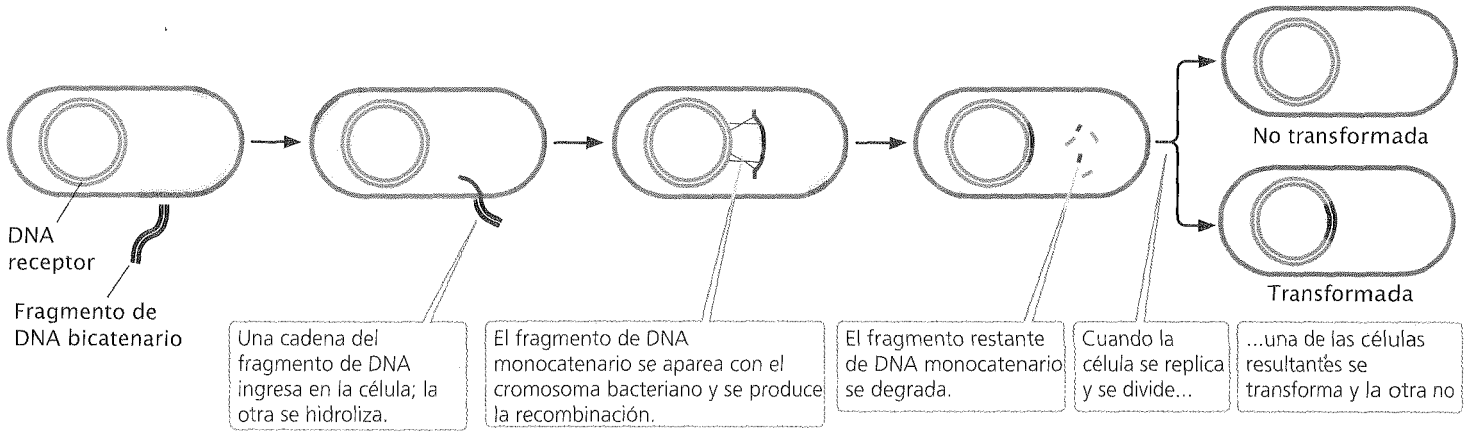



Fig. 8-20. **Los genes pueden transferirse entre bacterias mediante la transformación.**

cia de la transformación puede incrementarse también utilizando concentraciones elevadas de DNA. Estas técnicas posibilitan la transformación de bacterias como *E. coli* que no son naturalmente competentes.

La transformación, como la conjugación, se utiliza para mapear el genoma bacteriano, sobre todo en las especies que no sufren conjugación o transducción (véase fig. 8-9a y c). El mapeo por transformación requiere dos cepas de bacterias que posean varios rasgos genéticos diferentes; por ejemplo, la cepa receptora podría ser $a^- b^- c^-$ (auxótrofa para tres nutrientes), mientras que la cepa donante sería protótrofa con alelos $a^+ b^+ c^+$. El DNA de la cepa donador se aísla y se purifica. La cepa receptora se trata para aumentar su competencia y el DNA de la cepa donante se agrega al medio. Los fragmentos del DNA donante ingresan en las células receptoras y sufren recombinación con secuencias homólogas del DNA del cromosoma bacteriano. Las células que reciben material genético a través de la transformación se denominan **transformadas**.

El mapa genético puede trazarse mediante la observación de la frecuencia en la cual dos o más genes se transfieren juntos

## CONCEPTOS CLAVE

Se puede trazar un mapa de los genes bacterianos aprovechando el proceso de transformación, es decir la capacidad de las bacterias para captar el DNA del entorno e incorporarlo a sus cromosomas por entrecruzamiento. La frecuencia relativa a la que los pares de genes se cotransforman indica la distancia entre ellos: cuanto más alta sea la frecuencia de cotransformación, más cercanos se encontrarán los genes en el cromosoma bacteriano.

(**cotransformantes**) en la transformación. Cuando el DNA se fragmenta durante el aislamiento, los genes que se encuentran físicamente próximos en el cromosoma tienen mayor probabilidd de estar presentes en el mismo fragmento de DNA y ser transferidos juntos, como se observa en los genes $a^+$ y $b^+$ de la **figura 8-21**. Es improbable que los genes más distantes estén presentes en el mismo fragmento de DNA, y rara vez se transferirán juntos. Una vez dentro de la célula el DNA queda incor-

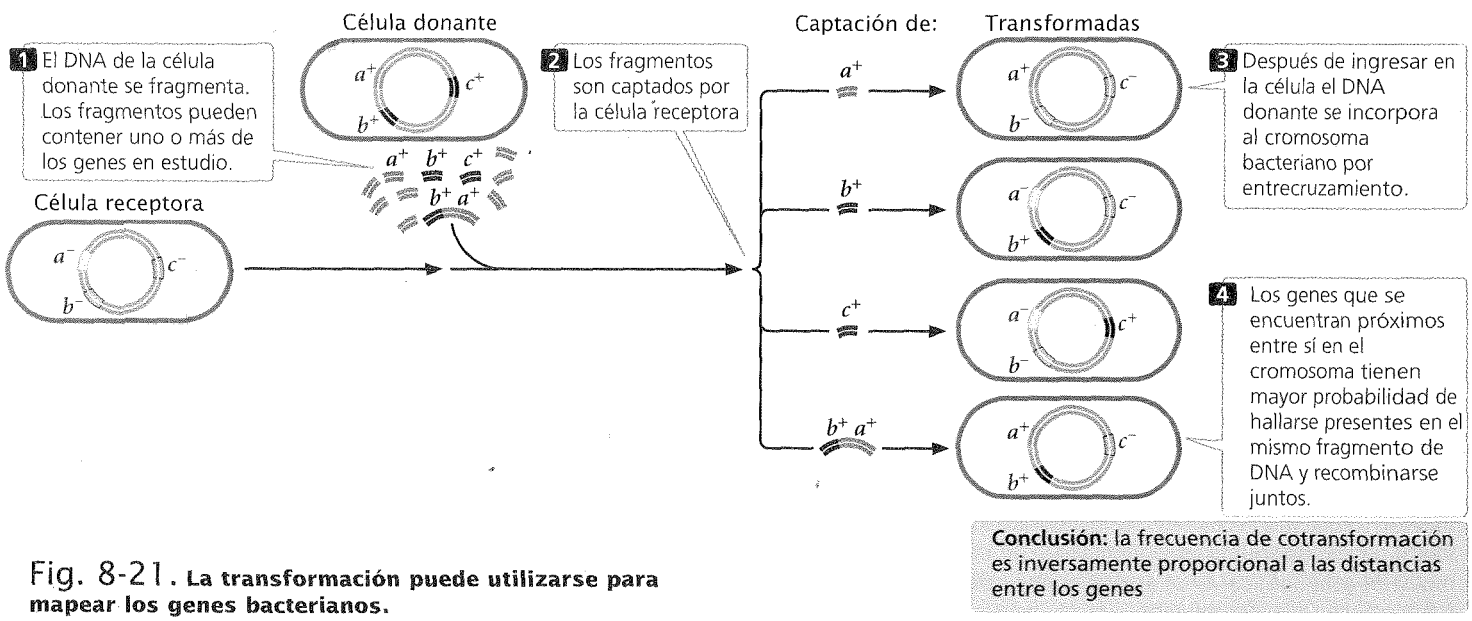



Fig. 8-21. **La transformación puede utilizarse para mapear los genes bacterianos.**

porado al cromosoma bacteriano por recombinación. Si dos genes se encuentran próximos dentro del mismo fragmento, puede producirse cualquiera de los entrecruzamientos a cada lado de ambos genes, lo que les permite a ambos formar parte del cromosoma receptor. Si los dos genes están distantes, puede haber solo un entrecruzamiento entre ellos, por lo que solo uno de los genes se recombinará con el cromosoma bacteriano. Así, es más probable que dos genes se transfieran juntos cuando estén próximos en el cromosoma y que los genes distantes rara vez sean cotransformantes. En consecuencia, puede utilizarse la frecuencia de cotransformación para trazar el mapa genético de las bacterias. Si los genes *a* y *b* así como los *b* y *c* se cotransforman con frecuencia, pero no así los genes *a* y *c,* entonces el gen *b* debe ubicarse entre *a* y *c* (el orden de los genes es *a b c*).

## Secuencias del genoma bacteriano

Los mapas genéticos sirven como fundamento de la información más detallada que la proporcionada por la secuenciación del DNA, como el contenido y la organización génica (véase cap. 19 para la descripción de la secuenciación génica). Los genetistas ya han determinado la secuencia completa de nucleótidos de numerosos genomas bacterianos (véase cuadro 19-2) y están en curso mucho proyectos adicionales de secuenciación microbiana.

La mayor parte de los genomas bacterianos contienen desde 1 hasta 4 millones de pares de bases en el DNA, si bien unos pocos son mucho más pequeños (p. ej., 580 000 pb en *Mycoplasma genitalium*) y algunos tienen una longitud considerablemente mayor (p. ej., más de 7 millones de pares de bases en *Mesorhizobium loti*). Se considera que el tamaño pequeño de los genomas bacterianos en relación con los encontrados en los eucariontes multicelulares, que a menudo tienen miles de millones de pares de bases en su DNA, es una adaptación para la división celular rápida dado que la velocidad de la división celular se ve limitada por el tiempo requerido para duplicar el DNA. Por otra parte, una falta de movilidad en la mayoría de las bacterias requiere flexibilidad metabólica y ambiental, y por eso es probable que el tamaño y el contenido del genoma estén en equilibrio entre las fuerzas evolutivas que se oponen de los genes perdidos para mantener la reproducción rápida y la adquisición de genes a fin de asegurar la flexibilidad.

La disponibilidad de las secuencias de genoma ha proporcionado evidencias de que muchas bacterias han adquirido información genética a partir de otras especies de bacterias –y algunas veces incluso de organismos eucariontes– en un proceso denominado **transferencia génica horizontal**. Por ejemplo, tanto como el 17% del genoma de *E. coli* se adquirió a partir de otras bacterias por transferencia génica horizontal. Por lo general los genes son transferidos solo entre miembros de la misma especies a través del proceso de reproducción; en la transferencia horizontal los genes pueden pasar entre miembros individuales de diferentes especies mediante mecanismos no reproductivos, como la transformación y la transferencia de genes por plásmidos y virus (denominada transducción, descrita más adelante en este capítulo). La transferencia génica horizontal tiene importancia médica: algunas bacterias patógenas adquirieron, mediante transferencia génica horizontal, los genes necesarios para la infección, mientras que otras adquirieron los genes que confieren resistencia a los antibióticos.

Una proporción sustancial de genes en todas las bacterias no tiene ninguna función conocida. Ciertos genes, en particular aquellos con funciones relacionadas, tienden a residir próximos entre sí, si bien estos grupos están en localizaciones muy distintas en las especies diferentes, lo que sugiere que los genomas bacterianos están en continua reorganización. Las comparaciones de las secuencias génicas de bacterias patógenas y no patógenas son de ayuda para identificar los genes implicados en enfermedades y pueden sugerir nuevos blancos para los antibióticos y otros agentes antimicrobianos.

En la actualidad se utilizan secuencias génicas para identificar cepas bacterianas y rastrear fuentes de contaminación e infección bacterianas. Este uso de secuencias de DNA queda demostrada por el estudio de las bacterias que causan el carbunco y que fueron utilizadas por los bioterroristas en los Estados Unidos en 2001. El carbunco es causado por las esporas, que permanecen viables durante períodos prolongados, de la bacteria *Bacillus anthracis*. Poco tiempo después de los ataques terroristas sobre el World Trade Center y el Pentágono en los Estados Unidos el 11 de septiembre de 2001 un empleado de una compañía de medios de comunicación en Florida contrajo carbunco por inhalación y falleció. Durante las semanas siguientes un total de 18 personas en Florida, Nueva York y Connecticut enfermaron de carbunco; finalmente 5 de ellos fallecieron, lo que creó una ansiedad generalizada y varios miles de millones de dólares de pérdida en la economía estadounidense. La fuente del carbunco se remontó a cartas enviadas a los senadores estadounidenses y a los periodistas de medios de comunicación –cartas que habían pasado por el Sistema Postal de Estados Unidos–.

Para determinar si las esporas del carbunco provenientes de las cartas contaminadas y las bacterias que infectaron a las 18 víctimas provenían de la misma fuente los investigadores recurrieron a la tipificación del DNA. Examinaron las repeticiones en tándem de número variable (VNTR, del inglés variable number of tandem repeats, también denominadas microsatélites), que son secuencias cortas de DNA que se repiten en cantidades diferentes de veces en las distintas cepas bacterianas (cap. 18). Este análisis mostró que todas las esporas encontradas en las cartas y las bacterias aisladas de las víctimas correspondían a la cepa Ames de *Bacillus anthracis*, una cepa que se aisló de una vaca muerta en Texas en 1981, que con posterioridad se envió al Instituto de Investigación Médica del Ejército de los Estados Unidos (U.S. Army Medical Research Institute) y de allí se proporcionó al laboratorios de Estados Unidos y Europa. La conclusión fue que todas las cartas contaminadas y los casos clínicos se relacionaban y se originarían de una sola fuente, aunque la persona o las personas responsables de este acto de bioterrorismo aún no se han identificado. El genoma completo de *Bacillus anthracis* se secuenció en 2003 y ahora proporciona un conjunto mucho mayor de secuencias variables de DNA que pueden usarse para rastrear de modo eficaz los orígenes de brotes futuros de la enfermedad.

Las secuencias genómicas también se utilizan para reconstruir comunidades bacterianas. Cuando se trabaja con bacterias, una dificultad que se presenta reside en que los métodos tradicionales para la identificación requieren la capacidad de cultivar los microorganismos en el laboratorio y los métodos para cultivar las bacterias están disponibles solo en el caso de una fracción pequeña de las especies encontradas en la naturaleza. Por esto, los análisis de comunidades microbianas naturales a menudo son difíciles. En los últimos tiempos los microbiólogos han sorteado este problema mediante el análisis de las comunidades microbianas directamente a partir de sus secuencias de DNA. En un estudio los microbiólogos recolectaron muestras biológicas de una mina de ácido en California, aislaron el DNA directamente de las

muestras y lo secuenciaron, sin cultivar las bacterias en el laboratorio. De los datos de la secuencia pudieron reconstruir casi por completo los genomas de dos especies dominantes –Eubacteria y Archaea– y secuencias parciales de otras tres especies. En otro estudio los investigadores secuenciaron el DNA microbiano filtrado proveniente de 1 500 litros de agua de mar recolectada del Océano Atlántico del Norte fuera de la costa de Bermudas. De la información de la secuencia identificaron 1,2 millón de nuevos genes de por lo menos 1 800 especies de bacterias, lo que muestra la tremenda diversidad que existe dentro del mundo microbiano.

## Organismo modelo: la bacteria *Escherichia coli*

El microorganismo procarionte estudiado con mayor profundidad y uno de los mejores caracterizados desde el punto de vista genético de todas las especies es la bacteria *Escherichia coli* **(fig. 8-22)**. Aunque algunas cepas de *E. coli* son tóxicas y causan enfermedad, en su mayor parte son benignas y residen naturalmente en el tracto intestinal de los seres humanos y de otros animales de sangre caliente. *E. coli* fue descrita por primera vez por Theodore Escherich en 1885 pero, durante muchos años se supuso que todas las bacterias solo se reproducían en forma asexual y que los cruzamientos genéticos eran imposibles. En 1946 Joshua Lederberg y Edward Tatum demostraron que *E. coli* sufre un tipo de reproducción sexual; su hallazgo inició el uso *E. coli* como un microorganismo genético modelo. Un año después Lederberg publicó el primer mapa genético de *E. coli* basado en las frecuencias de recombinación y, en 1952, el William Hays mostró que el apareamiento entre las bacterias es asimétrico, con una bacteria que actúa como donante genético y la otra como receptor genético.

***Ventajas de* E. coli *como un microorganismo modelo.*** *E. coli* es uno de los "caballitos de batalla" de la genética; su ventaja doble es la multiplicación rápida y el tamaño pequeño. En condiciones óptimas este microorganismo puede reproducirse cada 20 minutos y en apenas 7 horas, una célula bacteriana sola puede dar origen a más de 2 millones de descendientes. Uno de los valores de la rápida reproducción es la enorme cantidad de células que pueden crecer con rapidez, de modo que incluso mutaciones muy raras podrán aparecer en un período corto de tiempo. Por consiguiente, se han aislado y caracterizaron numerosas mutaciones en *E. coli* que afectan todo, desde el aspecto de la colonia hasta la resistencia a los fármacos.

*Escherichia coli* es fácil de cultivar en el laboratorio, en medios líquidos (véase fig. 8-2a) o en medios sólidos en placas de Petri (véase fig. 8-2b). En cultivos líquidos las células de *E. coli* crecen con una concentración de mil millones de células por mililitro y billones de células bacterianas pueden crecer con facilidad en un simple tubo de ensayo. Cuando las células de *E. coli* se diluyen y siembran en medio sólido en placas de Petri, las bacterias individuales se reproducen en forma asexual y dan origen a un grupo de 10 a 100 millones de células genéticamente idénticas, denominado colonia. Esta formación de colonias facilita el aislamiento de cepas de bacterias genéticamente puras.

***Genoma de* E. coli.** El genoma de *E. coli* está en un solo cromosoma y, en comparación con el de los seres humanos, los ratones, las plantas y otros organismos multicelulares, es relativamente pequeño y consta de 4 638 858 pares de bases. Si se lo estira, la molécula de DNA en el cromosoma único tendría 1,6 mm de largo, casi mil veces el largo de la célula de *E. coli* dentro de la cual reside (fig. 11-1). Para acomodar esta cantidad grande de DNA dentro de los confines de una sola célula el cromosoma de *E. coli* está muy enrollado y condensado. La información dentro del cromosoma de *E. coli* también está compactada, con poco DNA no codificante entre los genes y dentro de ellos y con pocas secuencias para las cuales haya más de una copia. Se estima que el genoma de *E. coli* contiene 4.300 genes, de los cuales más de la mitad no tiene ninguna función conocida. Estos "genes huérfanos" pueden desempeñar papeles importantes en la adaptación a entornos no habituales, la coordinación de las vías metabólicas, la organización del cromosoma y la comunicación con otras células bacterianas. El genoma haploide de *E. coli* facilita el aislamiento de mutaciones porque no hay genes dominantes en el mismo locus para suprimir y enmascarar las mutaciones recesivas.

***Ciclo de vida de* E. coli.** *E. coli* de tipo silvestre es protótrofa y puede crecer en un medio mínimo que solo contenga glucosa y algunas sales inorgánicas. En la mayoría de las condiciones *E. coli* se divide una vez por hora aunque, en un medio más enriquecido que contenga azúcares y aminoácidos, se dividirá cada 20 minutos. Por lo general se reproduce por fisión binaria simple, en la cual el cromosoma único de una bacteria se multiplica y migra a los extremos opuestos de la célula, seguido por la división celular, lo que da lugar a dos células hijas idénticas (véase fig. 2-5). El apareamiento entre las bacterias, denominado conjugación, es controlado por genes de fertilidad localizados en el plásmido F (véanse pp. 204-208). Como se estableció antes, en la conjugación una bacteria dona material genético a otra bacteria, seguido por recombinación genética que integra alelos nuevos en el cromosoma bacteriano. El material genético también puede intercambiarse entre cepas de *E. coli* a través de la transformación y la transducción (fig. 8-9).

***Técnicas genéticas con* E. coli.** *Escherichia coli* se utiliza en varios sistemas experimentales en los que se estudian en detalle los procesos genéticos fundamentales. Por ejemplo, los sistemas de traducción in vitro contienen dentro de un tubo de ensayo todos los componentes necesarios para traducir la información genética de un RNA mensajero en una cadena polipeptídica. De manera similar los sistemas in vitro basados en componentes provenientes de células *E. coli* permiten que se estudien y analicen la transcripción, la replicación, la expresión génica y muchas otras funciones genéticas importantes bajo condiciones de laboratorio controladas.

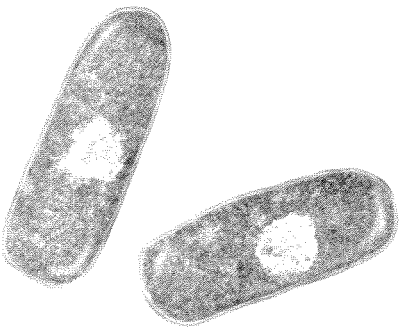
*Escherichia coli* también se utiliza mucho en ingeniería genética (DNA recombinante; véase cap. 18). Se han aislado plásmidos de *E. coli* y genéticamente modificados para crear vectores efectivos para la transferencia de genes a bacterias y células eucariontes. A menudo se ensamblan y clonan construcciones genéticas nuevas (secuencias de DNA creadas en laboratorio) en *E. coli* antes de transferirlas a otros organismos. Se han desarrollado métodos para introducir mutaciones específicas dentro de los genes de *E. coli* y por eso, el análisis genético ya no depende más del aislamiento de mutaciones que se producen al azar. Las secuencias nuevas de DNA producidas por el DNA recombinante pueden introducirse por transformación en cepas especiales de *E. coli* que tienen una eficacia particular (competentes) en captar el DNA.

Debido a sus ventajas poderosas como un microorganismo genético modelo *E. coli* ha desempeñado un papel fundamental en muchos descubrimientos fundamentales en genética, como el esclarecimiento del código genético, la comprobación de la naturaleza de la replicación y la resolución de los mecanismos básicos de la regulación génica.

# BACTERIA
*Escherichia coli*

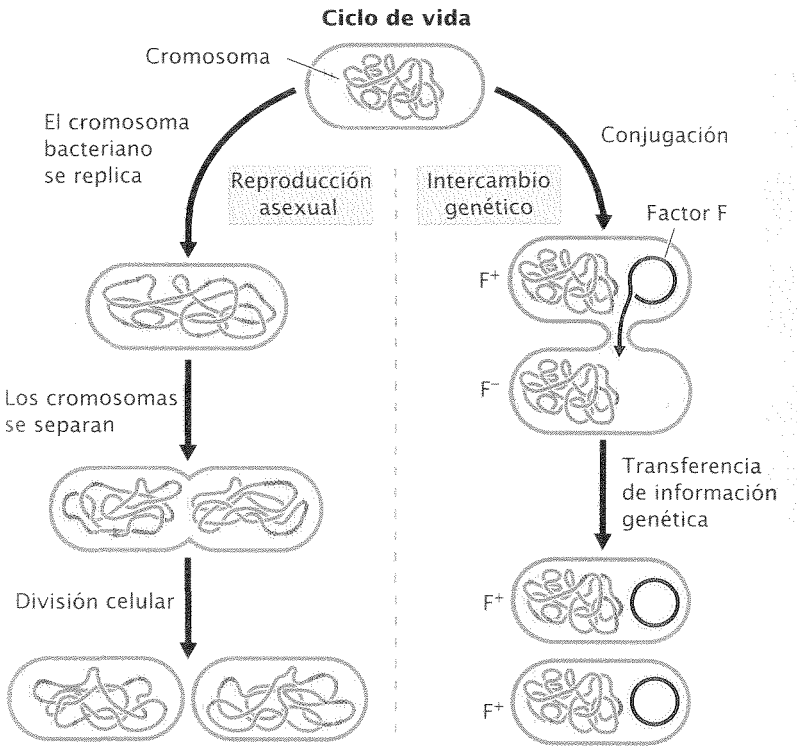
**VENTAJAS**

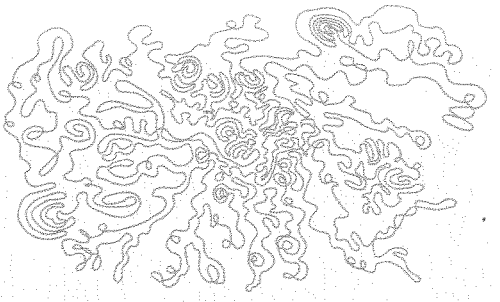
- Pequeño tamaño
- Reproducción rápida; en condiciones óptimas se divide cada 20 minutos
- Fácil de cultivar en medios líquidos o en placas de Petri
- Genoma pequeño
- Muchos mutantes disponibles
- Numerosos métodos disponibles de ingeniería genética



**CARACTERÍSTICAS**

| | |
|---|---|
| Taxonomía: | Eubacteria |
| Tamaño: | 1– 2 μm de largo |
| Anatomía: | célula individual rodeada una pared celular con una región correspondiente al nucleoide |
| Hábitat: | tracto intestinal de animales de sangre caliente |




**GENOMA**

| | |
|---|---|
| Cromosomas: | 1 cromosoma circular |
| Cantidad de DNA: | 4,64 millones de pares de bases |
| Número de genes: | 4 000 |
| Porcentaje de genes en común con los seres humanos: | 8% |
| Tamaño promedio del gen: | 1 000 pares de bases |
| Genoma secuenciado en: | 1997 |

**CONTRIBUCIÓN A LA GENÉTICA**

- Regulación génica
- Biología y bioquímica molecular de los procesos genéticos, como replicación, transcripción, traducción y recombinación
- Estructura génica y organización en las bacterias
- DNA recombinante de caballos de carga
- Mutaciones génicas

Fig. 8-22. ***Escherichia coli* es un microorganismo que sirve como modelo genético.**

## Genética viral

Todos los organismos –plantas, animales, hongos y bacterias– son infectados por virus. Un **virus** es una estructura replicante simple constituida por ácido nucleico rodeado por una cubierta proteica (véase fig. 2-4). Los virus poseen gran variedad de formas y tamaños (**fig. 8-23**). En algunos de ellos el material genético es el DNA, mientras que en otros corresponde al RNA; el ácido nucleico puede ser de cadena doble (bicatenario) o de cadena simple (monocatenario), lineal o circular. No sorprende que los virus se reproduzcan de varios modos diferentes.

Los bacteriófagos (fagos) han desempeñado un papel central en

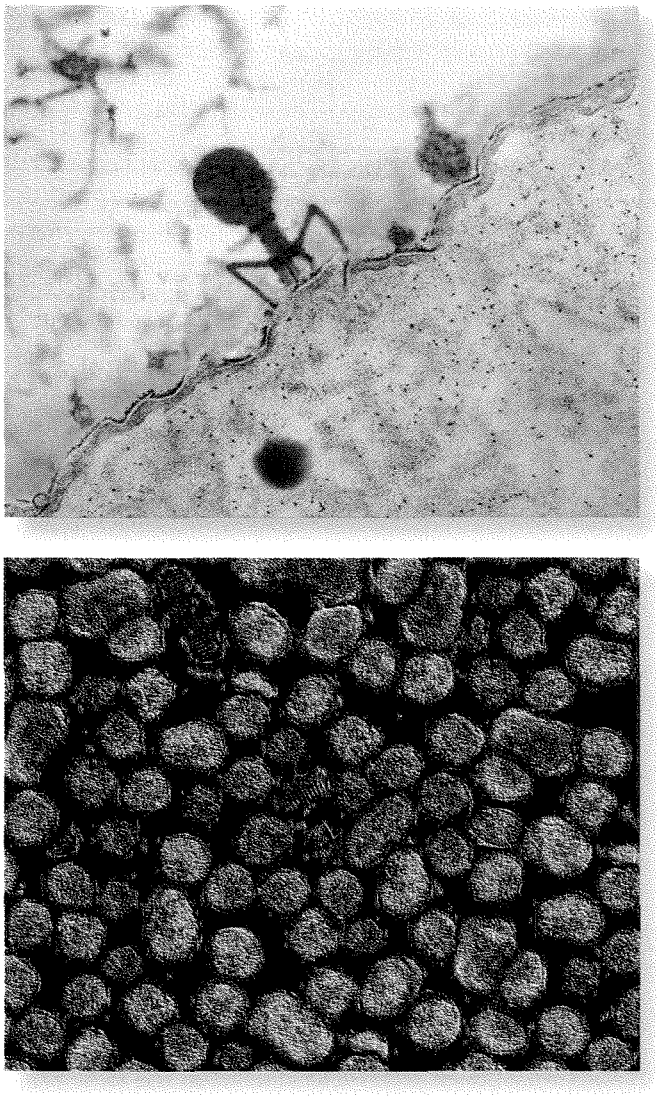


Fig. 8-23. **Los virus poseen distintas estructuras y tamaños.** (Arriba) Bacteriófago T4. (Abajo) Virus de influenza A. (Arriba: Biozentrum, University of Basel/Photo Researchers. Abajo: Eye of Science/Photo Researchers.)

la investigación genética desde fines de la década de 1940. Son ideales para muchos tipos de investigación genética porque poseen genomas pequeños y manejables con facilidad, se reproducen con rapidez y producen una progenie numerosa. Los bacteriófagos tienen dos ciclos de vida alternativos: el ciclo lítico y el ciclo lisogénico. En el ciclo lítico un fago se adhiere a un receptor en la pared celular de la bacteria e inyecta su DNA a la bacteria **(fig. 8-24)**. Una vez dentro de la bacteria el DNA del fago se replica, se transcribe y se traduce y produce más DNA y proteínas del fago. Las nuevas partículas del fago se ensamblan a partir de estos componentes. Los fagos producen entonces una enzima que rompe y abre la célula y libera los nuevos fagos. Los **fagos virulentos** se reproducen estrictamente a través del ciclo lítico y siempre destruyen sus células huéspedes.

Los **fagos atemperados** pueden utilizar tanto el ciclo lítico como el ciclo lisogénico. El ciclo lisogénico comienza del mismo modo que el ciclo lítico (véase fig. 8-24) pero, una vez dentro de la célula, el DNA del fago se integra al cromosoma bacteriano donde permanece como un **profago** inactivo. El profago se replica junto con el DNA bacteriano y pasa a la generación siguiente cuando la bacteria se divide. Ciertos estímulos determinan que el profago se disocie del cromosoma bacteriano y entre en el ciclo lítico, donde produce nuevas partículas de fagos y ocasiona la lisis de la célula.

## Técnicas para el estudio de los bacteriófagos

Los virus se reproducen solo dentro de las células huéspedes; por eso, los bacteriófagos deben cultivarse en bacterias. A tal fin los fagos y las bacterias se mezclan y se colocan en placas de Petri que contienen un medio sólido. Se utiliza una concentración alta de bacterias para que las nuevas colonias crezcan dentro de las otras y produzcan una capa continua de bacterias, o "césped", sobre el agar. Un fago individual infecta una sola bacteria y realiza su ciclo lítico. Una gran cantidad de fagos nuevos se liberan de la célula lisada e infectan células adicionales; es decir, el ciclo se repite. La bacteria crece en el medio sólido; por eso, la difusión de los fagos se encuentra restringida y solo se infectan las bacterias cercanas. Después de varios ciclos de reproducción de los fagos aparece una mancha clara de células lisadas (una **placa**) sobre la placa de Petri **(fig. 8-25)**. Cada placa representa a un fago único que se multiplicó y produjo la lisis de varias células. Si se coloca un volumen conocido de una solución diluida de fagos sobre un césped bacteriano en una placa de Petri y se cuentan las placas que se forman, es posible determinar la concentración original de fagos en la solución.

### CONCEPTOS CLAVE

Los genomas virales pueden ser DNA o RNA, circulares o lineales y monocatenarios o bicatenarios. Los bacteriófagos se utilizan en muchas clases de investigaciones genéticas.

## Mapeo génico de los fagos

El mapeo génico de un bacteriófago requiere la aplicación de los mismos principios que se aplican en el mapeo génico de los organismos eucariontes (cap. 7). Se recombinan virus que difieren en dos o más genes, y se identifican y cuentan los fagos de la progenie recombinante. La proporción de progenie recombinante se utiliza entonces para estimar las distancias entre genes y su orden lineal en el cromosoma.

En 1949, Alfred Hershey y Raquel Rotman examinaron las tasas de recombinación entre genes en dos cepas de bacteriófagos T2, que diferían en el aspecto de la placa y el espectro de huéspedes (las cepas bacterianas que los fagos podían infectar). Una de las cepas pudo infectar y lisar células de *E. coli* B, pero no células B/2 (espectro de huéspedes normal, $h^+$) y produjo una placa anormal, grande y de bordes bien definidos ($r$–). La segunda cepa pudo infectar y lisar las células B y B/2 (espectro de huéspedes mutantes, $h^-$) y produjo placas normales, pequeñas y de bordes difusos ($r^+$).

Hershey y Rotman recombinaron las cepas $h^+$ $r$– y $h^-$ $r^+$ de T2 e infectaron las células de *E. coli* B con una mezcla de las dos cepas. Utilizaron una concentración alta de fagos para que la mayor parte de las células resultaran infectadas simultáneamente por ambas cepas **(fig. 8-26)**. En ocasiones se realizó una recombinación homóloga entre los cromosomas de las distintas cepas, para producir cromosomas $h^+$ $r^+$ y $h^-$ $r^-$ que se incorporaron a nuevas partículas del fago. Cuando las células se lisaron, los fagos recombinantes se li-

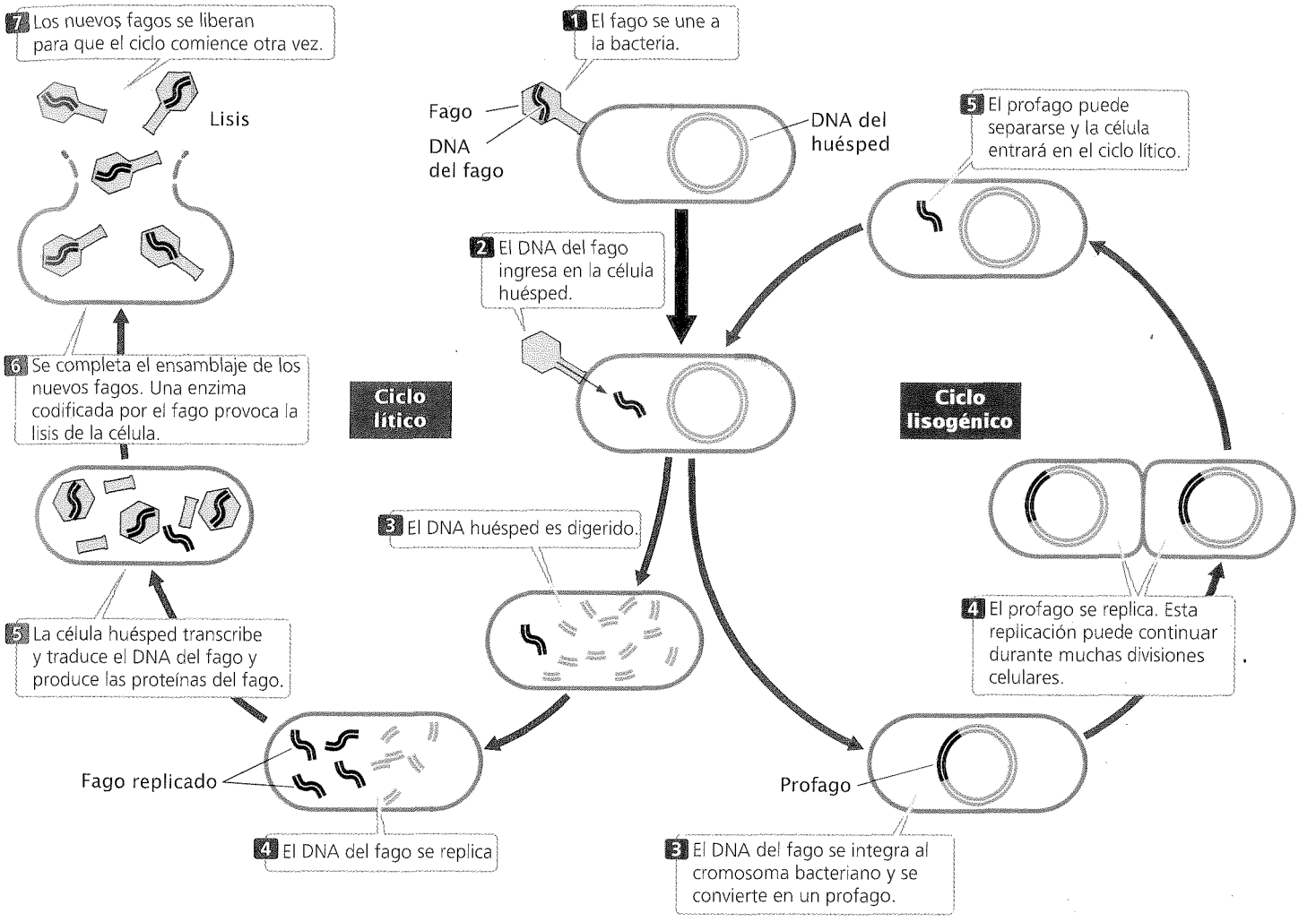



Fig. 8-24. **Los bacteriófagos poseen dos ciclos de vida que se alternan: lítico y lisogénico.**

beraron junto con los fagos no recombinantes $h^+ r^-$ y los fagos $h- r^+$.

Hershey y Rotman diluyeron los fagos de la progenie y los sembraron en placas de Petri sobre un césped bacteriano que consistía en una *mezcla* de células B y B/2. Los fagos que portaban el alelo $h^+$ (que les confiere la capacidad de infectar solo células B) produjeron una placa turbia porque las células B/2 no sufrieron lisis. Los fagos que portaban el alelo $h^-$ produjeron una placa clara porque todas las células se lisaron. Los fagos $r^+$ produjeron placas pequeñas y los fagos $r^-$ placas grandes. Los genotipos de estos fagos de la progenie pudieron determinarse por el aspecto de la placa (véanse fig. 8-26 y cuadro 8-4).

**Cuadro 8-4** Progenie de fagos producidos a partir de $h^- r^+ \times h^+ r^-$

| Fenotipo | Genotipo |
|---|---|
| Clara y pequeña | $h^- r^+$ |
| Turbia y grande | $h^+ r^-$ |
| Turbia y pequeña | $h^+ r^+$ |
| Clara y grande | $h^- r^-$ |

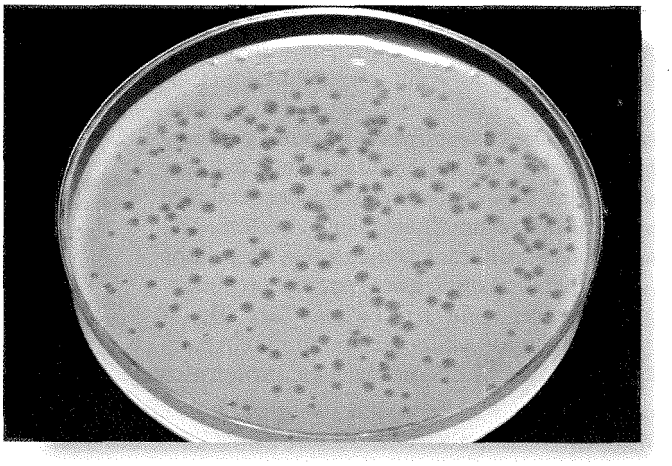


Fig. 8-25. **Las placas son manchas claras de células lisadas sobre un fondo ("césped") de bacterias.** (Carolina Biological/Visuals Unlimited.)

En este tipo de recombinación de fagos la frecuencia de recombinación (*FR*) entre dos genes puede calcularse por medio de la siguiente fórmula:

$$FR = \frac{\text{placas de recombinación}}{\text{total de placas}}$$

En la recombinación realizada por Hershey y Rotman las placas recombinantes fueron $h^+ r^+$ y $h^- r^-$; por tanto, la frecuencia de recombinación fue

$$FR = \frac{(h^+ r^+) + (h^- r^-)}{\text{total de placas}}$$

Las frecuencias de recombinación pueden utilizarse para determinar la distancia y el orden de los genes en el cromosoma del fago, del mismo modo en que se utilizan en el mapeo génico de los individuos eucariontes.

## CONCEPTOS CLAVE

Con el fin de trazar el mapa genético de los fagos, las bacterias se infectan con virus que difieren en dos o más genes. Se cuentan las placas recombinantes y se utilizan las frecuencias de recombinación para determinar el orden lineal de los genes en el cromosoma y la distancia entre ellos.

## Transducción: utilización de fagos para mapear los genes bacterianos

En el análisis de la genética de las bacterias, se identifican tres mecanismos de transferencia génica: conjugación, transformación y transducción (fig. 8-9). Observemos atentamente la transducción, en la que los genes son transferidos entre bacterias por los virus. En la **transducción generalizada** puede transferirse cualquiera de los genes, mientras que en la **transducción especializada**, solo algunos.

***Transducción generalizada.*** Joshua Lederberg y Norton Zinder descubrieron la transducción generalizada en 1952. Estos investigadores trataban de producir una recombinación en la bacteria *Salmonella typhimurium* por conjugación. Mezclaron una cepa de *S. typhimurium* (*phe*$^+$ *trp*$^+$ *tyr*$^+$ *met*$^-$ *his*$^-$) con una cepa *phe*$^-$ *trp*$^-$ *tyr*$^-$ *met*$^+$ *his*$^+$ **(fig. 8-27)** y las sembraron en un medio mínimo. Aparecieron unos pocos recombinantes protótrofos

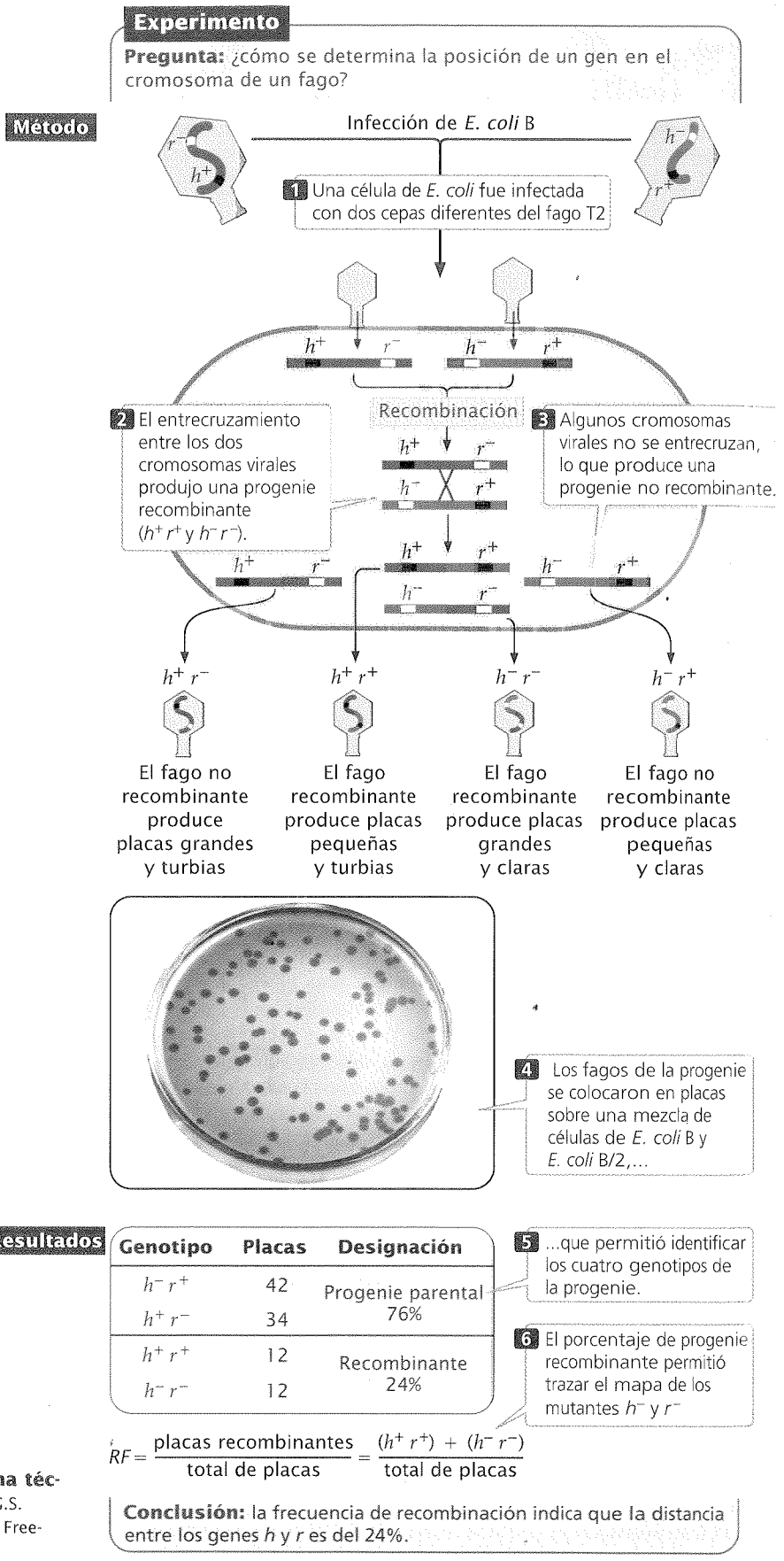



Fig. 8-26. **Hershey y Rotman desarrollaron una técnica para mapear los genes virales.** (Fotografía de G.S. Stent, *Molecular Biology of Bacterial Viruses*. © 1963 por W.H. Freeman and Company.)

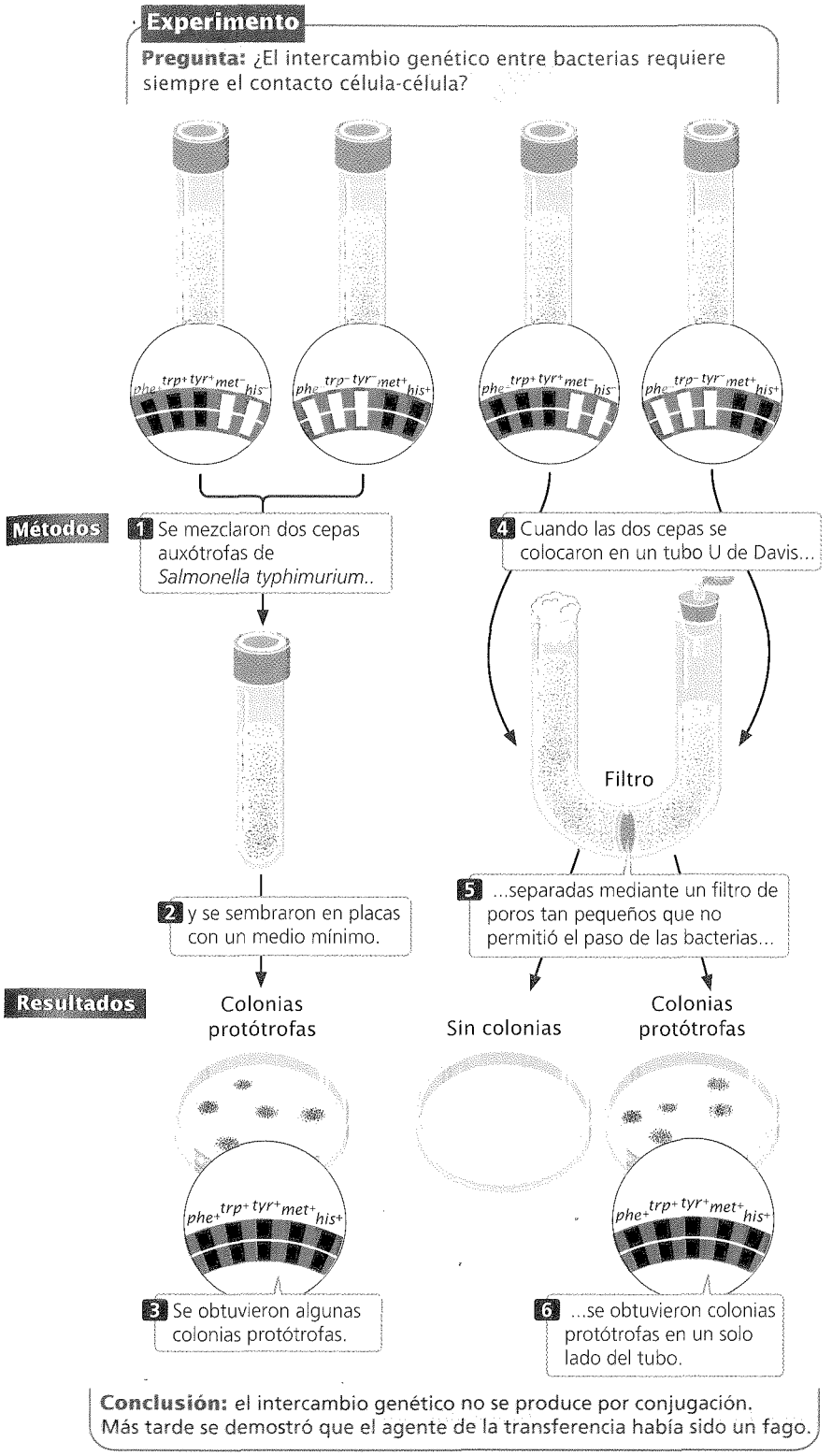



Fig. 8-27. **Experimento de Lederberg y Zinder.**

(*phe*$^+$ *trp*$^+$ *tyr*$^+$ *met*$^+$ *his*$^+$), lo que sugiere que la conjugación se produjo. Sin embargo, cuando hicieron la prueba con ambas cepas en un tubo en U similar al utilizado por Davis, se obtuvieron algunos protótrofos *phe*$^+$ *trp*$^+$ *tyr*$^+$ *met*$^+$ *his*$^+$ en uno de los lados del tubo (compárense figs. 8-27 y 8-11). Este aparato separó las dos cepas por medio de un filtro cuyos poros eran demasiado pequeños para permitir el paso de las bacterias; ¿cómo se transfirieron entonces los genes entre las bacterias en ausencia de la conjugación? Los resultados de estudios posteriores revelaron que un bacteriófago había actuado como agente de transferencia.

En el ciclo lítico de reproducción del fago el cromosoma bacteriano se rompe en fragmentos al azar **(fig. 8-28)**. En ciertos bacteriófagos es la cobertura del fago la que envuelve una porción de cromosoma bacteriano en lugar del DNA del fago; estas partículas del fago se denominan **fagos transductores**. El fago transductor infecta a una nueva célula y libera el DNA bacteriano; entonces, los genes introducidos se integran al cromosoma bacteriano mediante un entrecruzamiento doble. Por este proceso los genes bacterianos pueden moverse de una cepa bacteriana a otra y producir bacterias recombinantes denominadas **transductantes**.

No todos los fagos son capaces de transducir, ya que la transducción es un episodio raro que requiere que 1) el fago degrade al cromosoma bacteriano, 2) el proceso de empaquetamiento de DNA en la proteína del fago no sea específico del DNA del fago, y 3) los genes bacterianos transferidos por el virus se recombinen con el cromosoma en la célula receptora.

Debido al escaso tamaño de la partícula del fago apenas el 1% del cromosoma bacteriano puede transducirse. Se transferirán juntos solo los genes que se encuentran próximos en el cromosoma bacteriano (**cotransducción**). La tasa global de transducción oscila entre 1 en 100 000 y 1 en 1 000 000. Dado que la posibilidad de que una célula sea transducida por dos fagos separados es pequeñísima los genes cotransducidos suelen ser contiguos en el cromosoma bacteriano. Por ello las tasas de cotransducción, como las tasa de cotransformación, indican las distancias físicas entre los genes dentro del cromosoma bacteriano.

Para trazar el mapa genético mediante transducción se utilizan dos cepas bacterianas que posean diferentes alelos en varios loci. La cepa donante se infecta con fagos **(fig. 8-29)**, que se reproducen dentro de ella. Una vez que los fagos han lisado las células donantes se mezcla una suspensión de los fagos de la progenie con una cepa de bacterias receptora y luego se siembran en distintos tipos de medios sólidos para determinar los fenotipos de los fagos de la progenie transductora.

## CONCEPTOS CLAVE

En la transducción los genes bacterianos se empaquetan en una cobertura viral, son transferidos por el virus a otras bacterias y se incorporan al cromosoma bacteriano por entrecruzamiento. El mapa de los genes bacterianos puede trazarse por medio de la transducción generalizada.

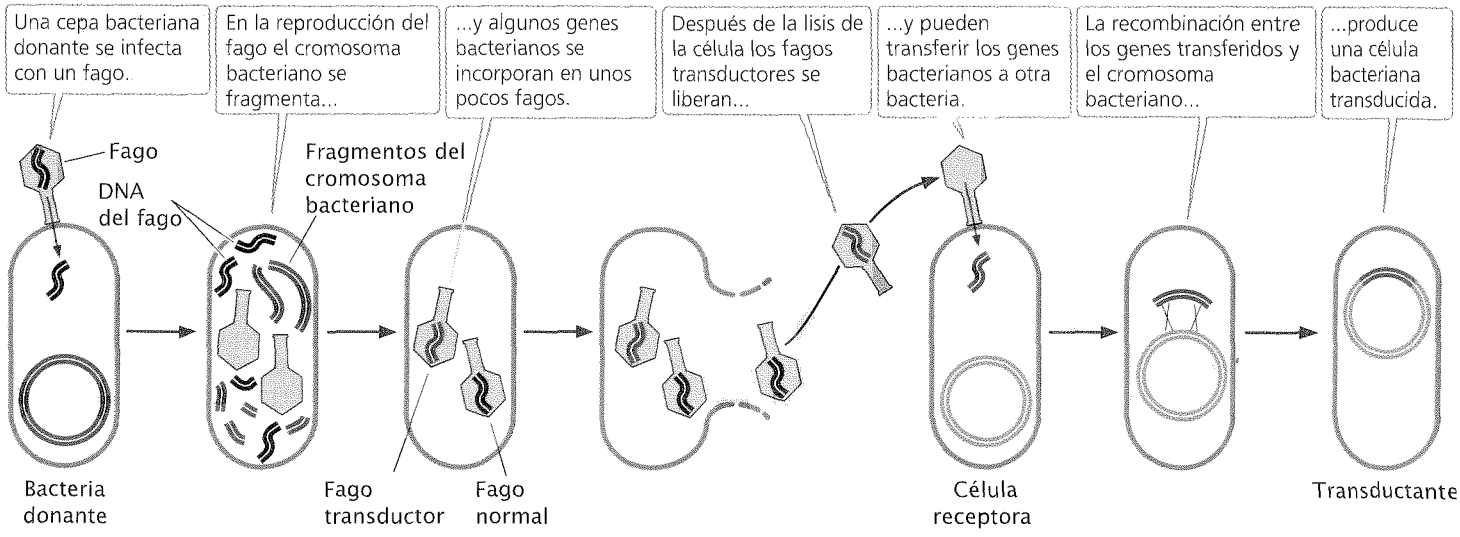



Fig. 8-28. **Los genes pueden transferirse de una bacteria a otra mediante la transducción generalizada.**

***Transducción especializada.*** Como la transducción generalizada, la transducción especializada requiere la transferencia de genes de una bacteria a otra por medio de fagos, pero aquí solo se transfieren los genes cercanos a determinados sitios del cromosoma bacteriano. Este proceso requiere bacteriófagos lisogénicos. Los profagos pueden escindirse del cromosoma bacteriano de manera imperfecta y transportar con ellos una porción pequeña del DNA bacteriano adyacente al sitio de la integración del profago. El fago que transporta este DNA lo inyectará luego en otra célula bacteriana en el ciclo siguiente de infección. Este proceso se parece a lo que sucede en las células F', en las que el plásmido F transporta genes de una bacteria a otra (véase fig. 8-16).

Uno de los ejemplos más estudiados de transducción especializada es el del bacteriófago lambda (λ), que se integra al cromo-

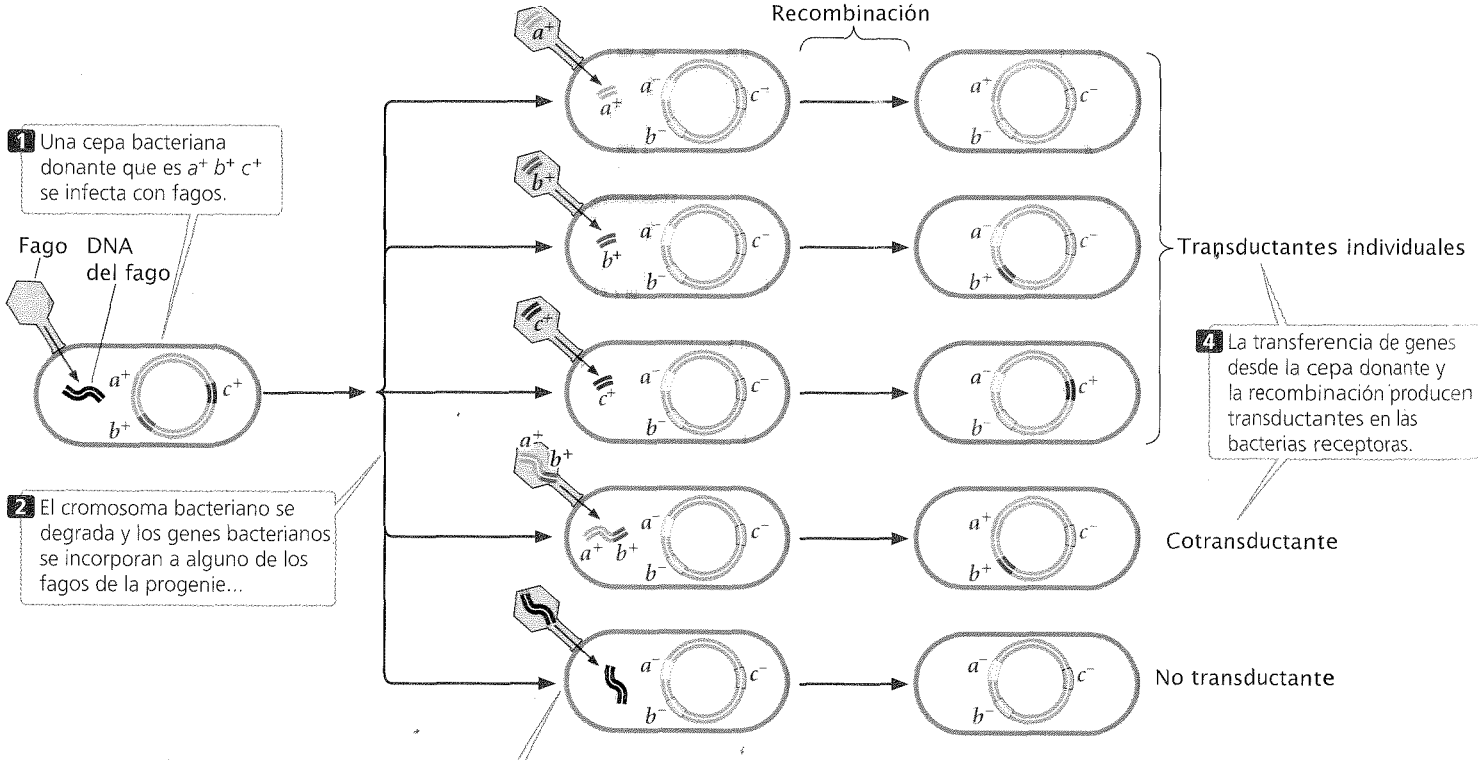



Fig. 8-29. **La transducción generalizada puede utilizarse para mapear genes.**

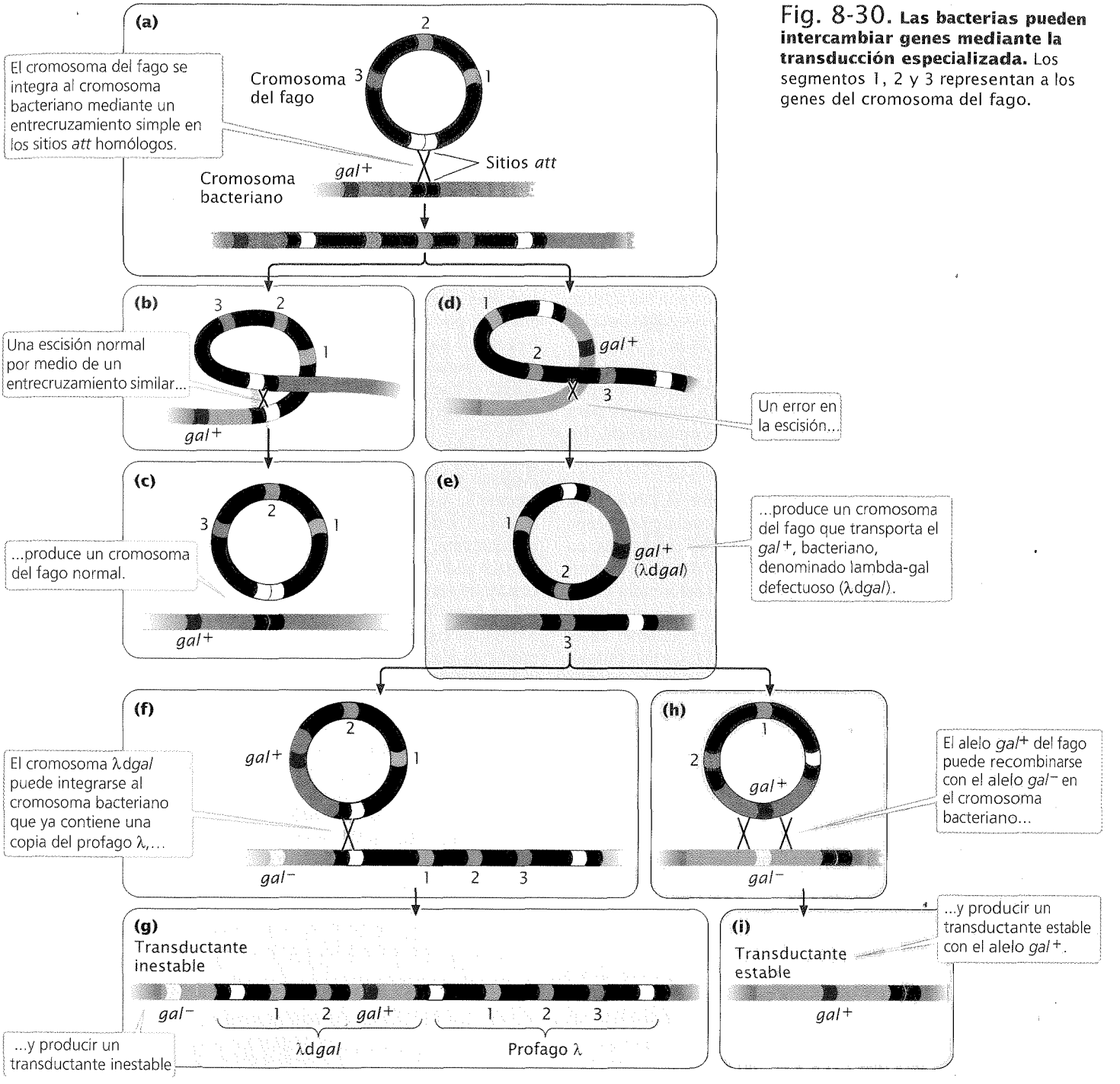



**Fig. 8-30. Las bacterias pueden intercambiar genes mediante la transducción especializada.** Los segmentos 1, 2 y 3 representan a los genes del cromosoma del fago.

soma de *E. coli* en el **sitio de inserción** (*att*). El DNA del fago contiene un sitio similar al sitio *att*; un entrecruzamiento simple integra el DNA del fago al cromosoma bacteriano **(fig. 8-30a)**. El profago λ se escinde mediante un entrecruzamiento similar que revierte el proceso **(fig. 8-30b y c)**.

Un error en la escisión puede provocar la escisión de los genes ubicados a ambos lados del sitio *att* de la bacteria junto con una porción del DNA del fago **(fig. 8-30d y e)**. En *E. coli* esto suele suceder con los genes *gal* (fermentación de la galactosa) y *bio* (biosíntesis de la biotina). Cuando el fago transductante que transporta al gen *gal* infecta a otra bacteria, el gen puede integrarse al cromosoma bacteriano junto con el profago **(fig. 8-30f)**, lo que proporciona al cromosoma bacteriano dos copias del gen *gal* **(fig. 8-30g)**. Estos transductantes son inestables, porque el DNA del profago puede escindirse del cromosoma y llevarse con él al gen introducido. Los transductantes que se producen cuando el gen *gal* del fago es intercambiado por el gen *gal* del cromosoma mediante un entrecruzamiento doble son estables **(fig. 8-30h-i)**.

## CONCEPTOS CLAVE

La transducción especializada transfiere solo los genes bacterianos ubicados cerca del sitio de inserción del profago.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Tres métodos para el mapeo génico de las bacterias

Hasta ahora se han descrito tres métodos para trazar el mapa genético de las bacterias: 1) conjugación interrumpida, 2) transformación y 3) transducción. Estos métodos tienen diferencias y similitudes importantes.

El método de mapeo mediante conjugación interrumpida se basa en el tiempo requerido para transferir los genes de una bacteria a otra mediante el contacto de célula a célula. La clave de esta técnica reside en que se transfiere el cromosoma bacteriano mismo, y el orden de los genes y del tiempo que demanda su transferencia proporciona información acerca de las posiciones de los genes en el cromosoma. Al contrario de lo que sucede con otros métodos de mapeo, la distancia entre los genes se mide mediante las unidades de tiempo que requieren los genes para ser transferidos y no por las frecuencias de recombinación. En este caso la unidad básica del método de conjugación es un minuto.

En el método que se basa en la transformación el DNA de la cepa donante se aísla, se degrada y luego se mezcla con la cepa receptora. Algunos fragmentos pasan a las células receptoras, en las que el DNA transformado puede recombinarse con el cromosoma bacteriano. En este caso la unidad de transferencia es un fragmento del cromosoma escogido al azar. Los loci que están muy cercanos en el cromosoma donante suelen hallarse en el mismo fragmento de DNA; esto permite que las tasas de cotransformación proporcionen información sobre la posición relativa de los genes en el cromosoma.

El trazado de mapas mediante transducción también se basa en la transferencia de genes entre bacterias que presenten dos o más rasgos diferentes pero, en este caso, el vehículo de transferencia génica es un bacteriófago. El método de transducción se asemeja al método de transformación en varios aspectos. Los fragmentos pequeños de DNA son transportados por el fago desde una bacteria donante a una bacteria receptora y las tasas de cotransducción, como las tasas de cotransformación, aportan información sobre las distancias relativas entre los genes.

Todos los métodos utilizan una estrategia común para mapear el genoma bacteriano. El movimiento de los genes desde la donante a la receptora se detecta utilizando cepas que posean dos o más rasgos diferentes y se examina la relación entre la transferencia de un gen y la transferencia de los otros. Además, los tres métodos se basan en la recombinación entre el DNA transferido y el cromosoma bacteriano. En el método con conjugación interrumpida el orden relativo y el momento en el que se efectúa la transferencia génica brindan la información requerida para realizar el mapa genético; en la transformación y la transducción esa información es proporcionada por la tasa de cotransferencia.

En conclusión, se utilizan las mismas estrategias básicas en los métodos con conjugación interrumpida, transformación y transducción. Los métodos difieren sobre todo en sus mecanismos de transferencia: en la conjugación el DNA es transferido a través del contacto entre las bacterias; en la transformación el DNA se transfiere como pequeños fragmentos desnudos y, en la transducción, el DNA es transferido por los bacteriófagos.

### Análisis de la estructura fina de los genes de los bacteriófagos

En las décadas de 1950 y 1960 Seymour Benzer desarrolló una serie de experimentos destinados a examinar la estructura de un gen. Como en ese momento no se disponía de técnicas moleculares para examinar directamente las secuencias de los nucleótidos, este investigador se vio obligado a inferir la estructura génica a partir del análisis de las mutaciones y de sus efectos. Los resultados de estos estudios mostraron que se podía trazar el mapa de diferentes sitios mutacionales *dentro* de un único gen (**mapeo intragénico**) utilizando técnicas similares a las recién descritas. Los diferentes sitios dentro de un mismo gen están muy próximos entre sí; por eso la recombinación entre ellos se produce a una frecuencia muy baja. Dado que se requiere una progenie muy numerosa para detectar estos episodios de recombinación Benzer utilizó el bacteriófago T4, que se reproduce con rapidez y produce una progenie numerosa.

***Técnicas de mapeo de Benzer.*** Los fagos T4 silvestres suelen producir placas pequeñas, normalmente con bordes rugosos cuando se los cultiva sobre un fondo ("césped") de la bacteria *E. coli.* Ciertos mutantes, llamados *r* porque experimentan lisis rápidamente, producen grandes placas de bordes mal definidos. Benzer aisló fagos con diferentes números de mutaciones *r* y se concentró en un determinado subgrupo denominado mutantes *rII.*

Los fagos T4 silvestres producen placas características **(fig. 8-31)** en las cepas B y K de *E. coli.* A la inversa, los mutantes *rII* producen placas *r* en la cepa B y no forman ninguna placa en la cepa K. Benzer reconoció los mutantes *r* por sus placas distintivas cuando crecieron en *E. coli* B. Después recolectó lisados de estas placas y los utilizó para infectar la cepa *E. coli* K. Los fagos que no produjeron placas sobre la cepa K de *E. coli* se definieron como fagos de *tipo rII.*

Benzer reunió miles de mutaciones *rII*; simultáneamente infectó bacterias con dos mutantes diferentes y buscó progenies recombinantes **(fig. 8-32)**. Considérense dos mutaciones *rII*, $a^-$ y $b^-$, y sus alelos de tipo silvestre $a^+$ y $b^+$. Benzer infectó las células *E. coli* B con dos cepas diferentes de fagos, una $a^- b^+$ y otra $a^+ b^-$ (fig. 8-32, paso 3). Mientras se reproducían dentro de las células B, algunos fagos de las dos cepas se recombinaron (fig. 8-32, paso 4). Un entrecruzamiento simple produce dos cromoso-

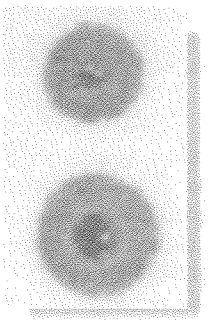


Fig. 8-31. **Los mutantes *rII* del fago T4 producen placas distintivas cuando crecen sobre células *E. coli* B.** Placa producida por un fago de tipo silvestre (arriba). Placa producida por una mutante rII (abajo). (Doctor D.P.: Snustad, College of Biological Sciences, University of Minnesota.)

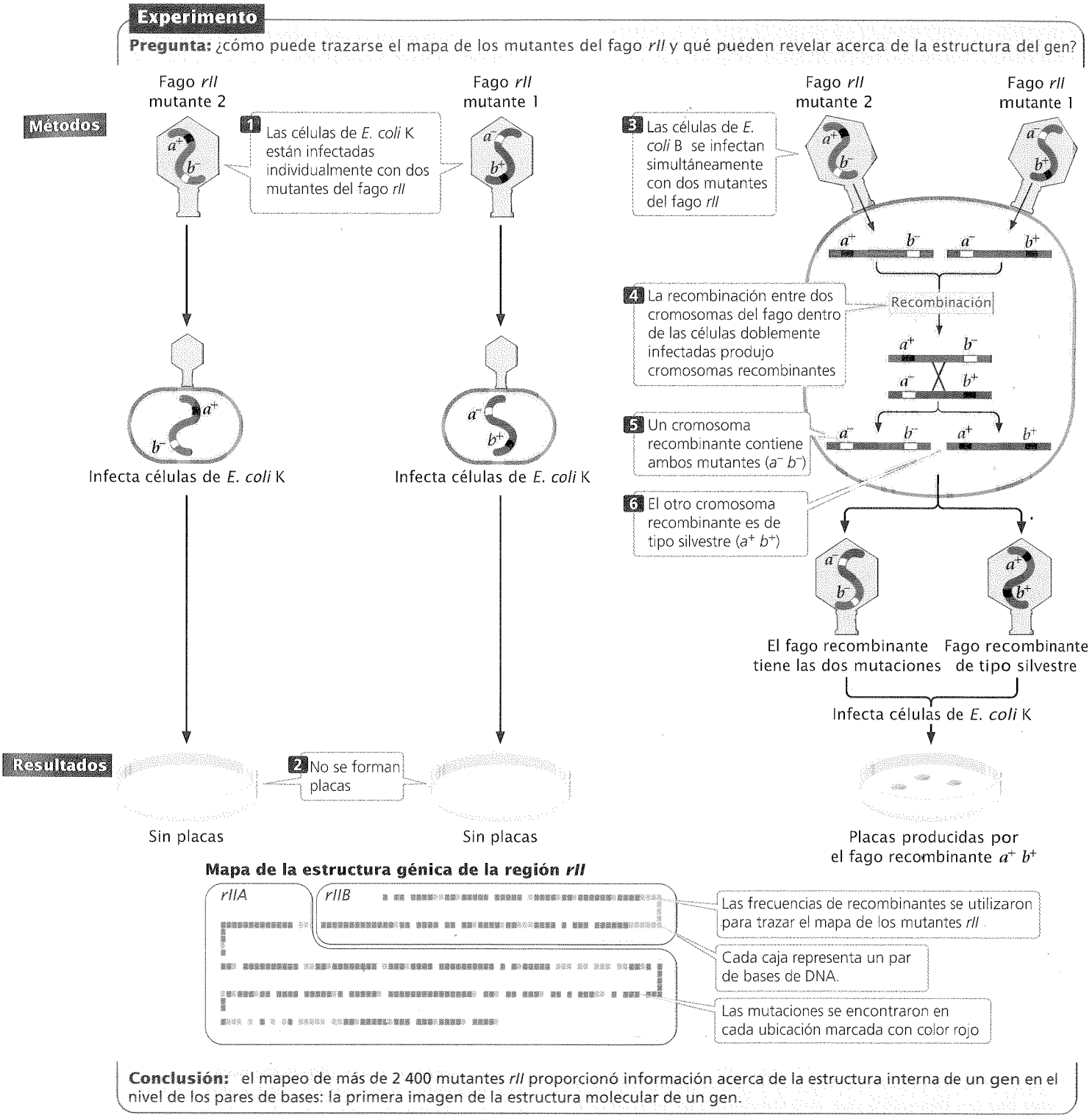
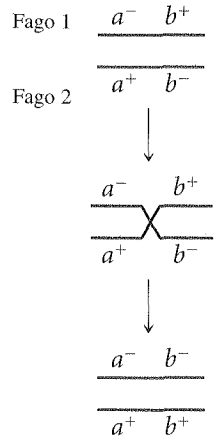



Fig. 8-32. **Benzer desarrolló un procedimiento para mapear las mutantes *rII*.** En *E. coli* B se aíslan dos mutantes *rII* diferentes ($a^- b^+$ y $a^+ b^-$). Ninguna de ellas crece sobre *E. coli* K. Solo el recombinante $a^+ b^+$ puede crecer sobre *E. coli* K, lo que permite la identificación de estos recombinantes. *rII*A y *rII*B se refieren a distintas partes del gen.

mas reçombinantes; uno con genotipo $a^+ b^+$ y el otro con genotipo $a^- b^-$:




Los cromosomas recombinantes resultantes, junto con los cromosomas no recombinantes (parentales), se incorporaron en los fagos de la progenie (fig. 8-32, pasos 5 y 6), que se usaron después para infectar las células de *E. coli* K. Las placas resultantes se examinaron para determinar el genotipo del fago infectante.

Los mutantes *rII* no crecieron en *E. coli* K (fig. 8-32, paso 2), pero sí lo hicieron los fagos silvestres; por eso los fagos de la progenie con el genotipo recombinante $a^+ b^+$ produjeron placas sobre *E. coli* K. Cada recombinación produce un número igual de mutantes dobles ($a^- b^-$) y cromosomas silvestres ($a^+ b^+$); por eso el número de la progenie recombinante debería ser el doble del número de placas de tipo silvestre que aparecieron sobre *E. coli* K. La frecuencia de recombinación entre los dos mutantes *rII* sería:

$$\text{Frecuencia de recombinación} = \frac{2 \times \text{número de placas en } E.\ coli\ \text{K}}{\text{número total de placas en } E.\ coli\ \text{B}}$$

Benzer pudo detectar un recombinante único entre miles de millones de fagos de la progenie, lo que permitió detectar frecuencias de recombinación muy bajas. Las frecuencias de recombinación son proporcionales a las distancias físicas dentro del cromosoma (p. 173, cap. 7), lo que revela las posiciones de las diferentes mutaciones dentro de la región *rII* del cromosoma del fago. De esta manera Benzer pudo trazar finalmente el mapa de más de 2 400 mutaciones *rII*, muchas de ellas correspondientes a pares de bases únicos en el DNA viral. Su trabajo proporcionó la primera imagen molecular de un gen.

## CONCEPTOS CLAVE

En una serie de experimentos con el bacteriófago T4 Seymour Benzer demostró que la recombinación se produce dentro de un único gen y creó el primer mapa molecular de un gen.

***Experimentos de complementación.*** Cuando Benzer realizaba sus experimentos se desconocía la relación entre los genes y la estructura del DNA. El gen se había definido como la unidad funcional de la herencia en la que se codificaba un fenotipo. Para probar si las diferentes mutaciones *rII* pertenecían a genes funcionales diferentes, Benzer utilizó la prueba de complementación (cis-trans) (véase p. 115, cap. 5).

Los heterocigóticos individuales para dos mutaciones pueden presentar mutaciones en trans,

$$\frac{a^+ \quad b^-}{a^- \quad b^+}$$

lo que significa que se ubican en cromosomas diferentes, o en cis, lo que significa que se ubican en el mismo cromosoma

$$\frac{a^- \quad b^-}{a^+ \quad b^+}$$

(véanse pp. 167-168, cap. 7). Supongamos que las mutaciones $a^-$ y $b^-$ se producen en diferentes locus, en los que se codifican diferentes proteínas. En el heterocigótico trans

$$\frac{a^+ \quad b^-}{a- \quad b^+}$$

un cromosoma presenta un alelo funcional en el locus *a* ($\underline{a}^+ \underline{b}^-$), y el otro cromosoma tiene un alelo funcional en el locus *b* ($\underline{a}^- \underline{b}^+$); dado que $a^-$ y $b^-$ son mutaciones recesivas se producirán proteínas A y proteínas B. Las dos mutaciones se complementan entre sí, por lo que la presencia de un rasgo silvestre en el heterocigótico trans indica que estas mutaciones pertenecen a diferentes grupos de complementación; es decir, provienen de loci diferentes.

Supongamos que dos mutaciones se producen dentro de un mismo locus donde se codifica una proteína. En el heterocigótico trans el cromosoma no produce una proteína funcional porque presenta un defecto en el sitio *b* ($\underline{a}^+ \underline{b}^-$), y el otro, porque presenta un defecto en el sitio *a* ($\underline{a}^- \underline{b}^+$). Ninguno de estos cromosomas produce una proteína funcional y el heterocigótico trans presenta un fenotipo mutante; es decir, las mutaciones no pudieron complementarse entre sí.

El individuo heterocigótico utilizado en la prueba de complementación debe presentar las mutaciones en la configuración trans:

$$\frac{a- \quad b^-}{a^+ \quad b^+}$$

los heterocigóticos presentarán un fenotipo de tipo silvestre, sea que las dos mutaciones se produzcan en el mismo locus o en loci diferentes, porque uno de los cromosomas ($\underline{a}^+ \underline{b}^+$) está exento de mutaciones.

Para llevar a cabo las pruebas de complementación en los bacteriófagos Benzer infectó *E. coli* K con un gran número de dos cepas mutantes del fago **(fig. 8-33, paso 1)**. Nos referiremos a las dos mutaciones como *rIIa* ($\underline{a}^- \underline{b}^+$) y *rIIb* ($\underline{a}^+ \underline{b}^-$). Las células infectadas con los dos mutantes

$$\frac{a- \quad b^+}{a^+ \quad b^-}$$

eran de hecho heterocigóticas para los genes del fago; las mutaciones se ubicaban en la configuración trans **(fig. 8-33, paso 2)**. En las pruebas de complementación los fenotipos de los fagos de la progenie no se examinaron en la cepa B sino en la cepa K, como se ilustra en la figura 8-32.

Si las mutaciones *rIIa* y *rIIb* se producen en loci diferentes que codifican para proteínas diferentes entonces, en las células bacterianas infectadas por ambos mutantes, las secuencias de tipo silvestre del cromosoma opuestas a cada mutación permitirán superar los efectos de las mutaciones recesivas; los fagos producirán placas normales en las bacterias *E. coli* K **(fig. 8-33, pasos 3, 4 y 5)**. (Benzer acuñó el término *cistrón* para designar al gen funcional definido mediante la prueba de complementación.). Si, por otra parte, las mutaciones se producen en el mismo locus, ninguno de los cromosomas produce una proteína funcional y no se desarrollan placas en las bacterias de *E. coli* K **(fig. 8-33 pasos 6, 7 y 8)**. Por tanto, la ausencia de placas indica que las dos mutaciones tuvieron lugar en el mismo locus.

En la prueba de complementación el heterocigótico cis se utiliza como control. Benzer infectó de modo simultáneo la bacteria con un fago silvestre ($\underline{a^+}\ \underline{b^+}$) y con un fago que portaba ambas mutaciones ($\underline{a^-}\ \underline{b^-}$). Esta prueba también produjo células que fueron heterocigóticas y cis para los genes del fago:

$$\frac{a^+ \qquad b^+}{a^- \qquad b^-}$$

Independientemente de si las mutaciones *rIIa* y *rIIb* se encuentran en la misma unidad funcional, estas células contienen una copia del cromosoma del fago silvestre ($\underline{a^+}\ \underline{b^+}$) y producirán placas normales en *E. coli* K.

Benzer realizó pruebas de complementación en un gran número de pares de mutantes *rII* y encontró que la región *rII* consiste en dos loci, designados *rIIA* y *rIIB*. Las mutaciones pertenecientes a los grupos *rIIA* y *rIIB* se complementaron entre sí, pero las mutaciones del grupo *rIIA* no se complementaron con otras mutaciones del mismo grupo; lo mismo sucedió con las distintas mutaciones del grupo *rIIB*.

## CONCEPTOS CLAVE

Benzer utilizó la prueba de complementación para diferenciar los genes (loci) funcionales.

En la época en que Benzer realizaba su investigación muchos genetistas creían que los genes eran indivisibles y que la recombinación no era factible en su interior. Benzer demostró que la recombinación intragénica se producía en forma efectiva (aunque con una frecuencia muy baja) y les proporcionó a los genetistas una primera aproximación a la estructura de un gen individual.

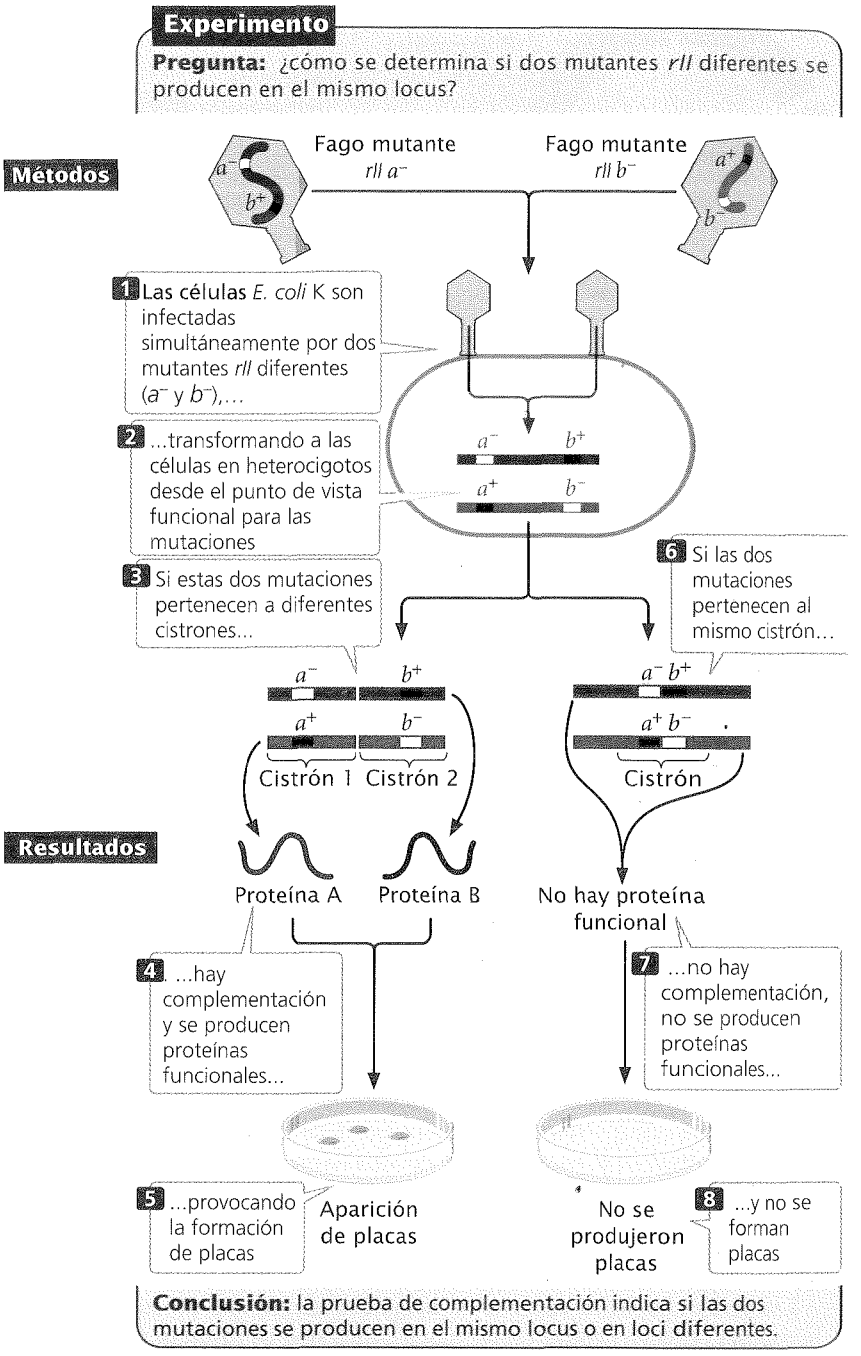



Fig. 8-33. **Las pruebas de complementación se utilizan para determinar si las diferentes mutaciones se encuentran en el mismo gen funcional.**

## Genes superpuestos

El primer genoma viral cuya secuencia se completó, la del bacteriófago ΦX174, reveló una información sorprendente: las secuencias de nucleótidos de varios genes se superponían. Este genoma codifica nueve proteínas **(fig. 8-34)**. Dos de los genes anidan dentro de otros genes; en ambos casos la misma secuencia de DNA codifica para dos proteínas diferentes utilizando marcos de lectura distintos (cap. 15). En cinco de los genes ΦX174 el codón de iniciación de un gen se superpone con el codón de terminación de otro gen.

Los resultados de los estudios posteriores revelaron que los genes superpuestos se encontraban en numerosos virus y bacterias. El tamaño del genoma viral está limitado estrictamente por la capacidad de la cubierta proteica viral; de ese modo, existe una fuerte presión selectiva para economizar en el uso del DNA.

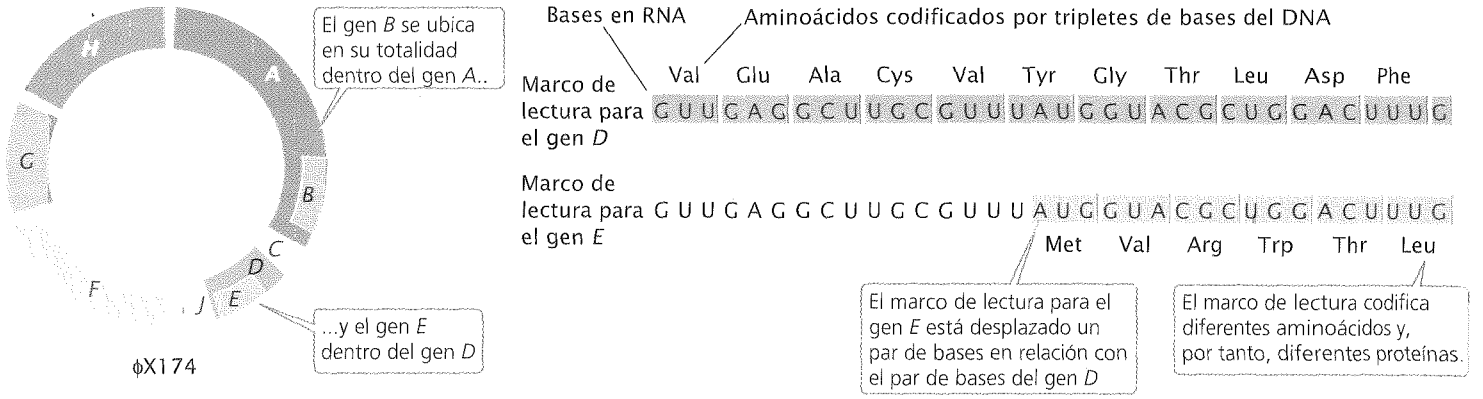



Fig. 8-34. **El genoma del bacteriófago ΦX174 contiene genes superpuestos.** El genoma contiene nueve genes (desde *A* hasta *J*).

## CONCEPTOS CLAVE

Algunos virus contienen genes superpuestos en los que la misma secuencia de bases especifica más de una proteína.

## Virus con RNA

Los genomas virales pueden estar codificados en el DNA o en el RNA. El RNA es el material genético de algunos virus humanos de importancia médica, entre ellos los que causan la influenza, el resfrío común, la poliomielitis y el SIDA. Casi todos los virus que infectan a las plantas poseen genomas de RNA. El estudio de los virus con RNA se ha visto fomentado por su importancia médica y económica.

Los virus con RNA, como los bacteriófagos, se reproducen al infectar células y elaboran copias de sí mismos. La mayoría utiliza RNA polimerasas dependientes de RNA, codificadas por sus propios genes. En los **virus con cadena positiva de RNA** la molécula genómica de RNA transporta en su interior los códigos de las partículas virales de las proteínas de los virus **(fig. 8-35a)**. En los **virus con cadena negativa de RNA** el virus elabora primero una copia complementaria de su genoma de RNA, que después se traduce en proteínas virales **(fig. 8-35b)**.

Los virus con RNA capaces de integrarse al genoma de sus huéspedes, muchos como fagos atemperados que se insertan al cromosoma bacteriano, se denominan **retrovirus (fig. 8-36a)**. Dado que el genoma retroviral es RNA, mientras que el del huésped es DNA, un retrovirus debe producir **transcriptasa inversa**, una enzima que sintetiza el DNA complementario (cDNA) a partir de una cadena molde de RNA o DNA. El retrovirus utiliza la transcriptasa inversa para crear una copia del DNA bicatenario a partir del genoma de un RNA monocatenario. La copia del DNA se integra entonces al cromosoma huésped para formar un **provirus**, que se replica por acción de las enzimas huéspedes cuando el cromosoma huésped se duplica **(fig. 8-36b)**.

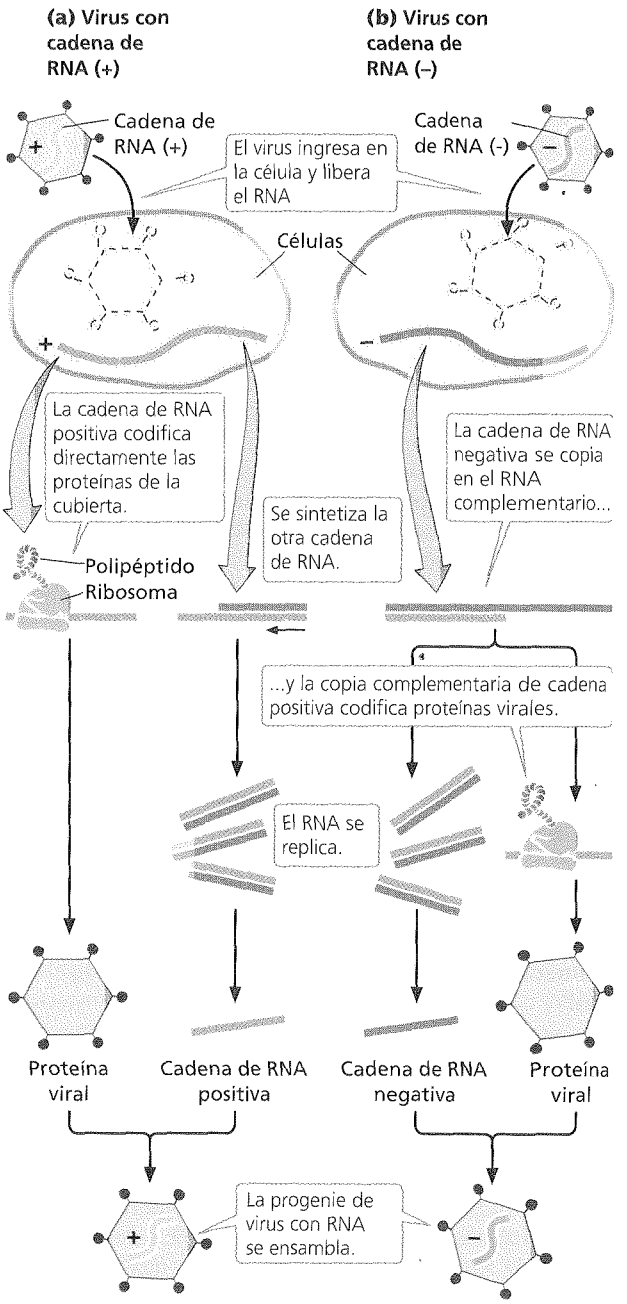



Fig. 8-35. **El proceso de reproducción difiere en los virus con cadena de RNA positiva y en los que tienen cadena de RNA negativa.**

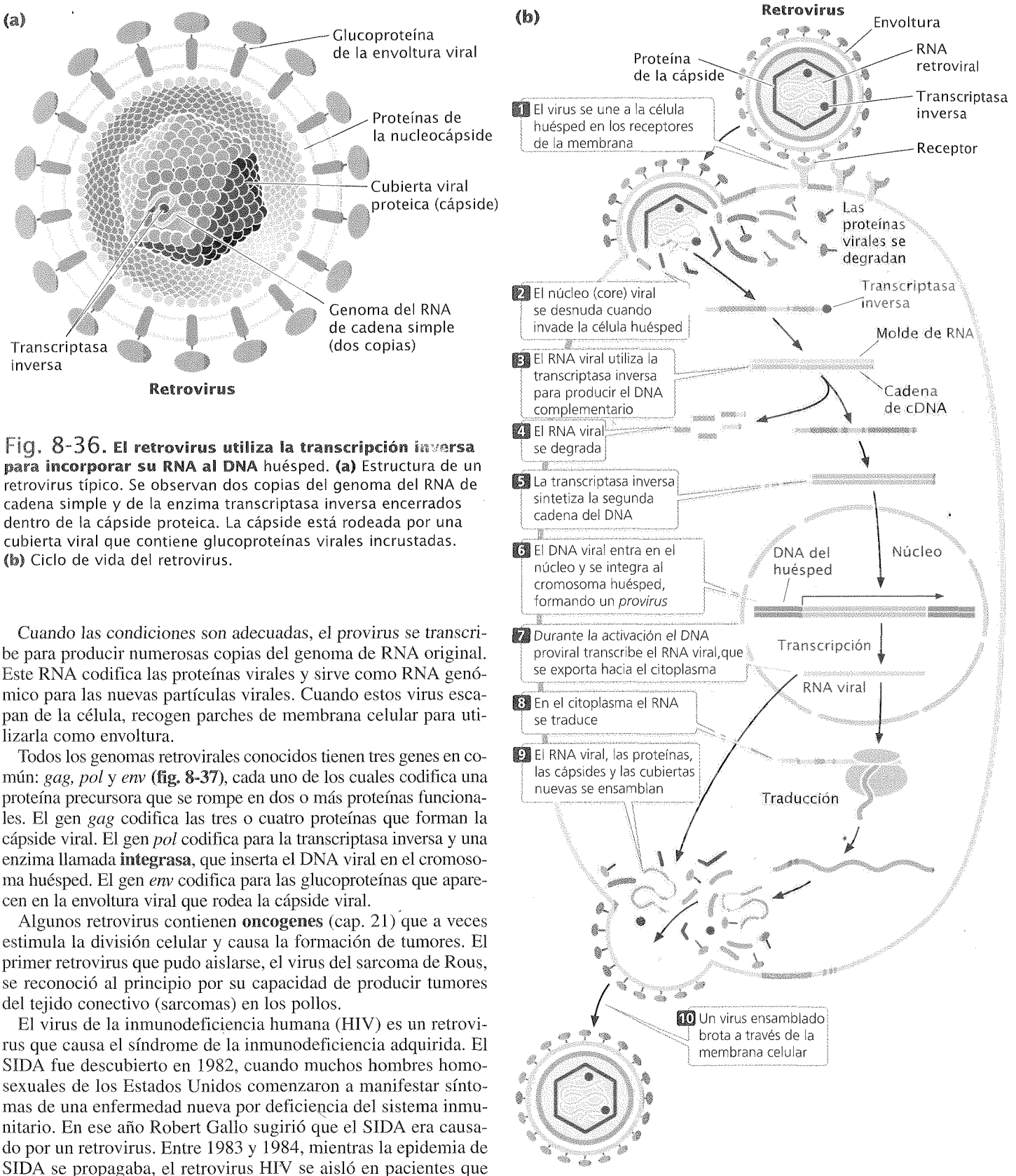



Fig. 8-36. **El retrovirus utiliza la transcripción inversa para incorporar su RNA al DNA** huésped. **(a)** Estructura de un retrovirus típico. Se observan dos copias del genoma del RNA de cadena simple y de la enzima transcriptasa inversa encerrados dentro de la cápside proteica. La cápside está rodeada por una cubierta viral que contiene glucoproteínas virales incrustadas. **(b)** Ciclo de vida del retrovirus.

Cuando las condiciones son adecuadas, el provirus se transcribe para producir numerosas copias del genoma de RNA original. Este RNA codifica las proteínas virales y sirve como RNA genómico para las nuevas partículas virales. Cuando estos virus escapan de la célula, recogen parches de membrana celular para utilizarla como envoltura.

Todos los genomas retrovirales conocidos tienen tres genes en común: *gag*, *pol* y *env* (**fig. 8-37**), cada uno de los cuales codifica una proteína precursora que se rompe en dos o más proteínas funcionales. El gen *gag* codifica las tres o cuatro proteínas que forman la cápside viral. El gen *pol* codifica para la transcriptasa inversa y una enzima llamada **integrasa**, que inserta el DNA viral en el cromosoma huésped. El gen *env* codifica para las glucoproteínas que aparecen en la envoltura viral que rodea la cápside viral.

Algunos retrovirus contienen **oncogenes** (cap. 21) que a veces estimula la división celular y causa la formación de tumores. El primer retrovirus que pudo aislarse, el virus del sarcoma de Rous, se reconoció al principio por su capacidad de producir tumores del tejido conectivo (sarcomas) en los pollos.

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es un retrovirus que causa el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. El SIDA fue descubierto en 1982, cuando muchos hombres homosexuales de los Estados Unidos comenzaron a manifestar síntomas de una enfermedad nueva por deficiencia del sistema inmunitario. En ese año Robert Gallo sugirió que el SIDA era causado por un retrovirus. Entre 1983 y 1984, mientras la epidemia de SIDA se propagaba, el retrovirus HIV se aisló en pacientes que presentaban esa enfermedad.

Se cree que el HIV apareció por primera vez en África en las décadas de 1950 o 1960. Está estrechamente relacionado con varios retrovirus encontrados en monos y puede haber evolucionado a partir de la mutación en uno de los retrovirus e infectado después a seres humanos. El HIV se transmite por contacto sexual entre seres humanos y a través de cualquier contacto de sangre a sangre, como el de compartir agujas no esterilizadas en el caso de los drogadictos. Hasta que las pruebas de detección sis-

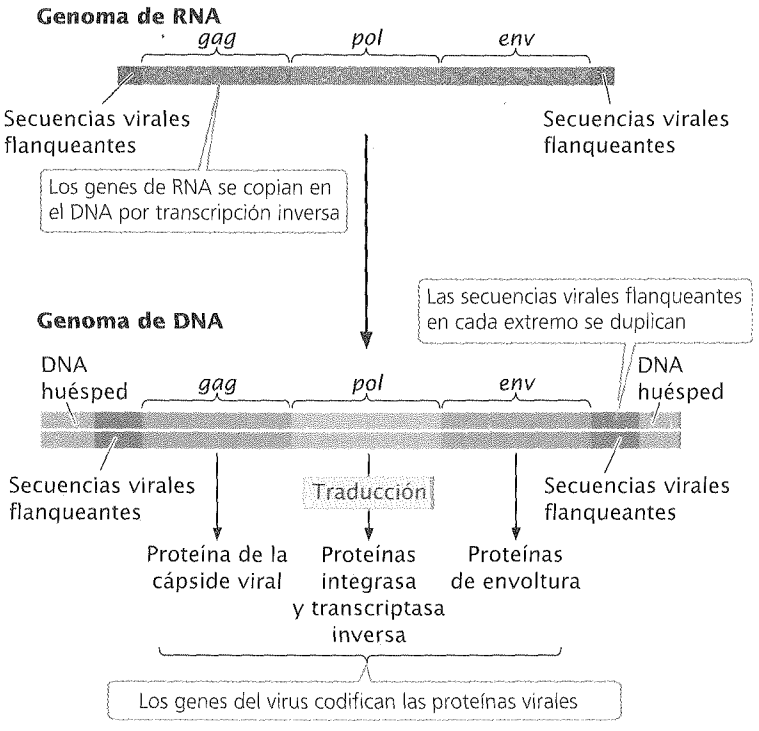



Fig. 8-37. **El genoma típico de un retrovirus contiene genes *gag, pol* y *env*.**

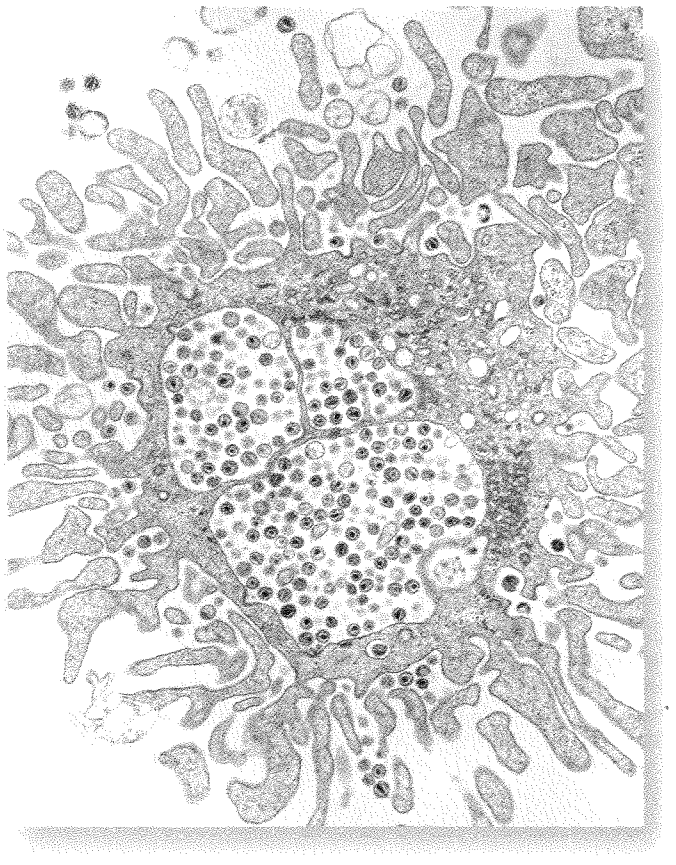


Fig. 8-38. **El HIV ataca sobre todo a los linfocitos T.** La microfotografía electrónica muestra una célula T infectada por HIV, que se observa como pequeños círculos con centros oscuros. (Gentileza del Dr. Hans Gelderblom.)

temática pudieron identificar la sangre infectada por HIV, las transfusiones y los factores de coagulación utilizados por los hemofílicos fueron también fuentes de infección.

El HIV ataca sobre todo a una clase de células sanguíneas denominadas linfocitos T helper o, simplemente células T helper **(fig. 8-38)**. El virus ingresa a una célula T helper, es sometido a una transcripción inversa y se integra al cromosoma. El virus se reproduce con rapidez y destruye la célula T a medida que partículas nuevas del virus escapan de la célula. Dado que las células T helper son esenciales en la función inmunitaria y que son destruidas por la infección los pacientes de SIDA presentan una respuesta inmunitaria deficiente: la mayoría fallece por infecciones secundarias que se desarrollan como consecuencia de haber perdido la capacidad de combatir los agentes patógenos.

El genoma del HIV tiene una longitud de 9 749 nucleótidos y porta los genes *gag, pol, env* y otros seis genes que regulan el ciclo de vida del virus. La transcriptasa inversa del HIV es muy propensa a cometer errores, lo que le otorga al virus una tasa de mutación elevada que le permite evolucionar con rapidez, aun dentro de un único huésped. Esta rápida evolución dificulta el desarrollo de una vacuna eficaz.

### CONCEPTOS CLAVE

El retrovirus es un virus con RNA que se integra al cromosoma de su huésped, creando una copia del DNA de su genoma de RNA mediante el proceso de transcripción inversa. El virus de la inmunodeficiencia humana, agente causal del SIDA, es un retrovirus.

## Priones: patógenos sin genes

En 1997 Stanley B. Prusiner obtuvo el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por su descubrimiento y caracterización de **priones**, una nueva clase de patógenos que causan varias enfermedades neurodegenerativas raras y que parecen replicarse sin la presencia de genes. En un primer momento se tomó con escepticismo la sugerencia de Prusiner de que los priones estaban compuestos en su totalidad por proteínas y que carecían de cualquier rastro de ácido nucleico. Uno de los fundamentos de la biología moderna es que todos los organismos vivientes poseen información heredable en forma de DNA o RNA. Entonces, ¿cómo se reproducen los priones si no poseen ácido nucleico?

Al principio, los priones se identificaron como agentes infecciosos poco comunes que causaban el "scrapie" (tembladera del carnero), una enfermedad de las ovejas que destruye el cerebro. En 1982 Prusiner purificó el patógeno del scrapie e informó que estaba compuesto en su totalidad por proteína. Prusiner y col. demostraron por último que la proteína prión (PrP) deriva de una proteína normal que está codificada por un gen que se encuentra en muchos eucariontes, entre ellos los seres humanos. La Prp normal ($PrP^{C}$) está plegada en forma de hélice, pero la proteína también puede plegarse en forma de una hoja β aplanada, que causa el scrapie ($PrP^{Sc}$) **(fig. 8-39)**. Cuando la $PrP^{Sc}$ está presente, interactúa con la $PrP^{C}$ y provoca su plegamiento hacia la for-

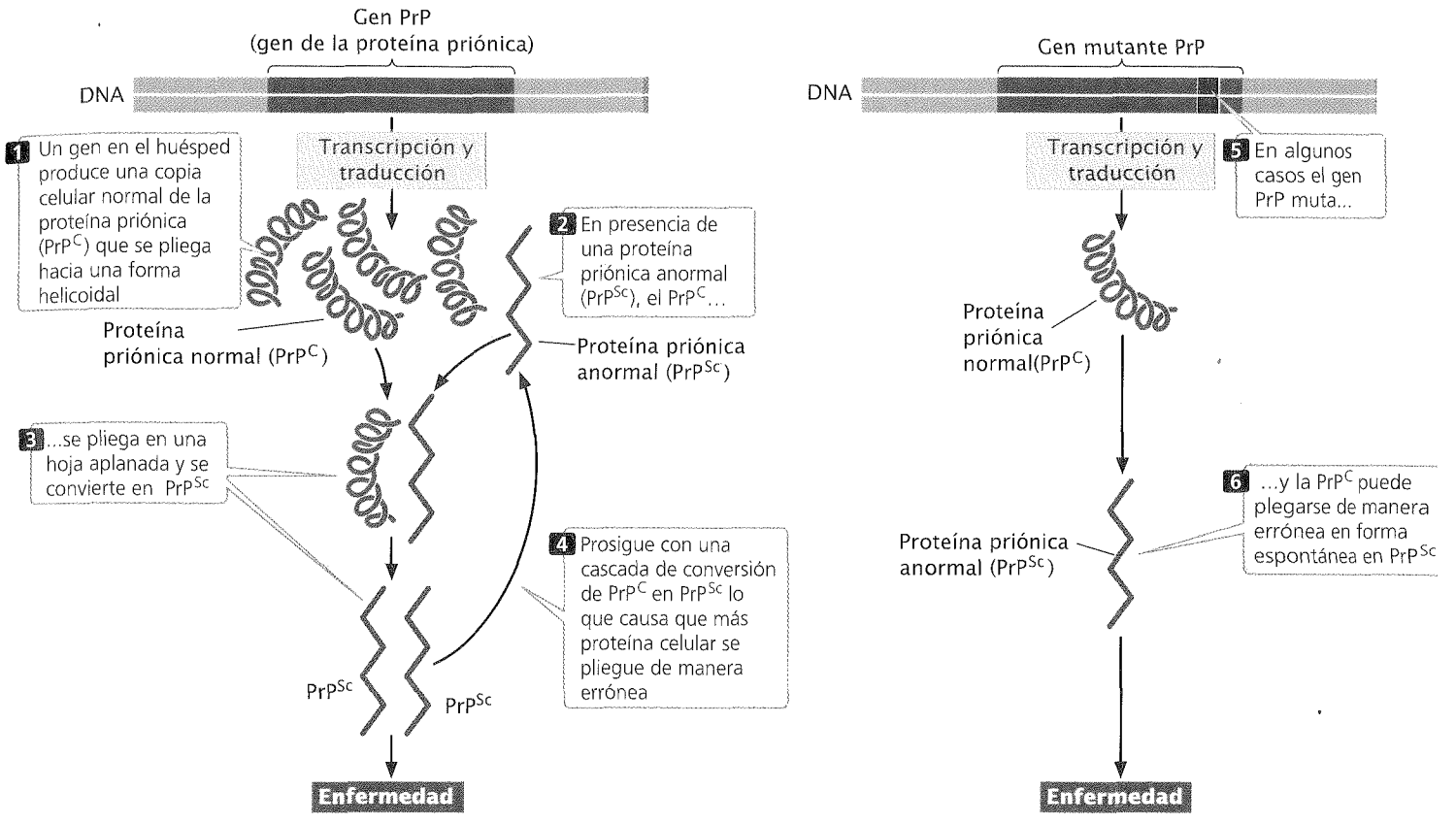



Fig. 8-39. **La hipótesis de solo-proteína describe un método para la replicación de priones.**

ma de la proteína que causa la enfermedad; la infección por $PrP^{Sc}$ convierte la proteína Prp normal de un individuo en una PrP anormal que forma priones. La acumulación de $PrP^{Sc}$ en el cerebro parece ser la causante de la degeneración neurológica asociada con las enfermedades provocadas por los priones. Esta explicación de las enfermedades causadas por un prión, llamada hipótesis de "solo proteína", no se ha aceptado en forma universal; algunos científicos todavía creen que estas enfermedades son causadas por un virus que hasta ahora no ha podido aislarse.

Los priones causan el scrapie, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, o enfermedad de la "vaca loca") y el kuru, un trastorno exótico que se propagó entre los aborígenes de Nueva Guinea a través de sus rituales de canibalismo. También intervienen en algunos trastornos neurodegenerativos humanos hereditarios, entre ellos las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob y de Gerstmann-Scheinker. En estas enfermedades hereditarias el gen del PrP muta y produce un tipo de PrP que es más susceptible de plegarse hacia la $PrP^{Sc}$. Casi todos los individuos que portan ese gen mutado finalmente producen priones y contraen la enfermedad.

Los orígenes de algunos casos de enfermedades por priones en seres humanos se han rastreado en inyecciones de la hormona del crecimiento, que hasta hace poco se obtenía del cerebro de cadáveres de seres humanos infectado por priones. En Inglaterra se desató una epidemia de la enfermedad de la vaca loca a fines de la década de 1980, cuyo origen se rastreó en el alimento del ganado que contenía restos de las ovejas infectadas con scrapie. En los Estados Unidos, Canadá y Japón han aparecido casos aislados de la enfermedad de la vaca loca.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Las bacterias y los virus se han usado extensamente en el estudio de la genética: su rápida reproducción, la progenie numerosa, los genomas haploides pequeños y la importancia médica hace de ellos los microorganismos ideales para muchos tipos de investigaciones genéticas.

En este capítulo se examinaron algunas de las técnicas utilizadas para estudiar y construir el mapa de los genomas bacteriano y viral. Algunos de estos métodos surgen como extensión de los principios de recombinación y del mapeo génico, analizados en el capítulo 7.

La reproducción bacteriana se analizó en el capítulo 2, y muchos de los principios y las técnicas explicados en este capítulo se conectan con temas de los capítulos siguientes. Los cromosomas bacterianos se analizarán con mayor detalle en el capítulo 11 y la replicación bacteriana, la transcripción, la traducción y la regulación génica serán los temas a tratar en los capítulos 12 a 16. El tema del capítulo 18 serán las bacterias esenciales en la tecnología del DNA recombinante, utilizada en la producción masiva de fragmentos de DNA específico. Muchas de las herramientas de la tecnología del DNA recombinante, entre ellas los plásmidos, las enzimas de restricción, las DNA polimerasas y otras numerosas enzimas, se han aislado y utilizado en ingeniería genética a partir de los componentes naturales de las células bacterianas. Los virus creados por ingeniería genética se utilizan con frecuencia como vehículos para transportar los genes hacia las células huésped.

Algunos elementos genéticos transponibles (analizados en cap. 11) están estrechamente relacionados con los virus, y existe una cantidad considerable de pruebas que sugieren que los virus evolucionaron a partir de ese tipo de elementos. Dado que sus mutaciones se aíslan con facilidad las bacterias también desempeñan un papel importante en el estudio de las mutaciones genéticas, un tema analizado en el capítulo 17. El capítulo 20 trata del DNA mitocondrial y cloroplástico, que en muchos aspectos es más similar al DNA bacteriano que al DNA nuclear de las células en las que se encuentran estos orgánulos. Por último, los virus causan algunos tipos de cáncer, por lo que se estudia el papel de los genes virales en el desarrollo del cáncer en el capítulo 21.

## RESUMEN

- Las bacterias y los virus se adaptan bien a los estudios genéticos: son pequeños, poseen un genoma haploide pequeño, se reproducen con rapidez y producen una progenie numerosa por reproducción asexual. Cuando se siembran en una placa de Petri, las bacterias crecen en colonias de células idénticas que pueden observarse con facilidad.
- El genoma bacteriano consta normalmente de una sola molécula circular de DNA bicatenario.
- Los plásmidos son fragmentos pequeños de DNA bacteriano que pueden replicarse en forma independiente de un cromosoma más grande. Los episomas son plásmidos que pueden existir en un estado de replicación libre o integrarse al cromosoma bacteriano.
- El DNA puede transferirse entre bacterias mediante las técnicas de conjugación, transformación y transducción.
- La conjugación consiste en la unión y la transferencia de material genético entre dos bacterias y es controlada por un factor de fertilidad denominado F, que es un episoma. Durante la conjugación las bacterias $F^+$ son donantes y las $F^-$ receptoras. Una bacteria Hfr tiene el factor F incorporado en el cromosoma bacteriano. Una bacteria F' posee un factor F que se ha escindido del genoma y porta los genes bacterianos.
- La tasa de transferencia de los genes individuales desde la bacteria Hfr a la bacteria $F^-$ durante la conjugación proporciona información acerca del orden y la distancia entre los genes del cromosoma bacteriano.
- En la transformación las bacterias captan el DNA de su entorno. Las frecuencias de cotransformación proporcionan información acerca de las distancias físicas entre los genes cromosómicos.
- Se han determinado las secuencias completas de DNA de varias especies bacterianas. La información indica que la transferencia genética horizontal –el movimiento del DNA entre especies– es común entre las bacterias.
- La bacteria *Escherichia coli* es un organismo genético modelo importante que tiene las ventajas de su pequeño tamaño, reproducción rápida y genoma pequeño.
- Los virus son estructuras que se replican y que poseen genomas de DNA o RNA que pueden ser bicatenarios o monocatenarios, lineales o circulares. Los bacteriófagos son virus que infectan a las bacterias. Un fago puede identificarse cuando invade la bacteria, se multiplica y, por último, produce una mancha de bacterias lisadas (una placa) sobre una placa de cultivo con agar.
- Es posible mapear los genes del fago mediante la infección de células bacterianas con dos cepas distintas de fagos. El número de placas recombinantes producidas por los fagos de la progenie se utiliza para calcular las tasas de recombinación entre sus genes.
- En la transducción generalizada los genes bacterianos quedan incorporados en la cubierta del fago y se transfieren a otras bacterias durante la infección por el fago. Las tasas de cotransducción pueden utilizarse para determinar el orden y la distancia entre genes en el cromosoma bacteriano.
- En la transducción especializada el DNA cercano al sitio de integración del fago en el cromosoma bacteriano se transfiere desde una bacteria a otra.
- Benzer trazó el mapa de un gran número de mutaciones producidas dentro de la región *rII* del fago T4 y demostró que se produce la recombinación intragénica. Los resultados de sus estudios de complementación revelaron que la región *rII* consta de dos unidades funcionales que denominó cistrones.
- Varios virus poseen genomas de RNA. En los virus de cadena positiva el genoma del RNA codifica directamente para las proteínas virales; en los virus de cadena negativa, se traduce una copia complementaria del genoma para formar las proteínas virales. Los retrovirus codifican la enzima transcriptasa inversa que se utiliza para crear una copia del DNA del genoma viral, que luego se integra al genoma huésped como un provirus.
- Los priones son agentes infecciosos que constan solo de proteínas; se cree que causan enfermedades porque alteran la forma de las proteínas codificadas por el genoma huésped.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

medio mínimo (p. 200)
medio completo (p. 200)
colonia (p. 200)
plásmido (p. 202)
episoma (p. 202)
factor F (p. 202)
conjugación (p. 203)
transformación (p. 203)
transducción (p. 203)
pili (singular, pilus) (p. 206)
célula competente (p. 211)
transformadas (p. 212)
cotransformantes (p. 212)
transferencia génica horizontal (p. 213)
virus (p. 215)
fago virulento (p. 216)
fago atemperado (p. 216)
profago (p. 216)
placa (p. 216)
transducción generalizada (p. 218)
transducción especializada (p. 218)
fago transductor (p. 219)
transductantes (p. 219)
cotransducción (p. 219)
sitio de inserción (p. 221)
mapeo intragénico (p. 222)
virus con cadena positiva de RNA (p. 226)
virus con cadena negativa de RNA (p. 226)
retrovirus (p. 226)
transcriptasa inversa (p. 226)
provirus (p. 226)
integrasa (p. 227)
oncogén (p. 227)
prión (p. 228)

## Problemas

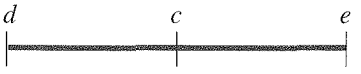
**1.** Se aisló el DNA de la cepa de una bacteria con el genotipo $a^+$ $b^+$ $c^+$ $d^+$ $e^+$ y se utilizó para transformar la cepa de una bacteria del tipo $a^-$ $b^-$ $c^-$ $d^-$ $e^-$. Se examinaron las células transformadas para buscar genes donados. Los siguientes genes fueron cotransformados:

$a^+$ y $d^+$
$b^+$ y $e^+$
$c^+$ y $d^+$
$c^+$ y $e^+$

¿Cuál es el orden de los genes *a*, *b*, *c*, *d*, y *e* en el cromosoma bacteriano?

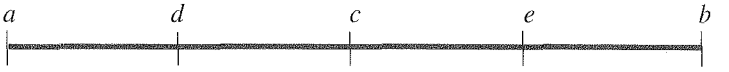
### • Solución

La tasa de cotransformación de los genes es inversamente proporcional a la distancia entre ellos: los genes que se encuentran próximos con frecuencia son cotransformados, mientras que los genes alejados rara vez lo son. En este experimento de transformación el gen $c^+$ es cotransformado con los genes $e^+$ y $d^+$, pero los genes $e^+$ y $d^+$ no lo son; en consecuencia, el locus *c* debe ubicarse entre los sitios de *d* y *e*:




El gen $e^+$ también es cotransformado con el gen $b^+$; por ello, los locus *e* y *b* deben ubicarse próximos entre sí. El locus *b* podría ubicarse a ambos lados del locus *e*. Para determinar si el locus *b* está del mismo lado de *e* como el locus *c* nos fijamos si los genes $b^+$ y $c^+$ están cotransformados. No lo están; por tanto, el locus *b* debe hallarse en el sitio opuesto de *e* desde *c*:

El gen $a^+$ es cotransformado con el gen $d^+$; por tanto, deben hallarse próximos entre sí. Si el locus *a* se encuentra en el mismo lado que *d* como el locus *c*, entonces los genes $a^+$ y $c^+$ se cotransformarían. Dado que estos genes no muestran cotransformación, el locus *a* debe estar en el lado opuesto del locus *d*:




**2.** Considérense tres genes en la bacteria *E. coli: thr*$^+$ (la capacidad para sintetizar la treonina), *ara*$^+$ (la capacidad para metabolizar arabinosa) y *leu*$^+$ (la capacidad para sintetizar leucina). Estos tres genes se encuentran próximos entre sí en el cromosoma de *E. coli*. Los fagos desarrollan en la cepa *thr*$^+$ *ara*$^+$ *leu*$^+$ de la bacteria (la cepa donante). Se recoge el lisado producido por el fago y se utiliza para infectar una cepa de bacteria que es *thr*$^-$ *ara*$^-$ *leu*$^-$. La bacteria receptora se examina entonces en un medio que carece de leucina. Las bacterias que crecen y forman colonias en este medio (transductantes *leu*$^+$) se siembran en una placa de réplica que contiene un medio que carece de treonina y un medio que carece de arabinosa, para comprobar cuál es *thr*$^+$ y cuál es *ara*$^+$.

Se prueba otro grupo de bacterias receptoras en un medio que carece de treonina. Las bacterias que crecen y forman colonias en este medio (transductantes *thr*$^+$) se siembran en una placa de réplica con un medio sin leucina y otro medio sin arabinosa, para ver cuáles son *ara*$^+$ y cuáles *leu*$^+$. Los resultados de estos experimentos son:

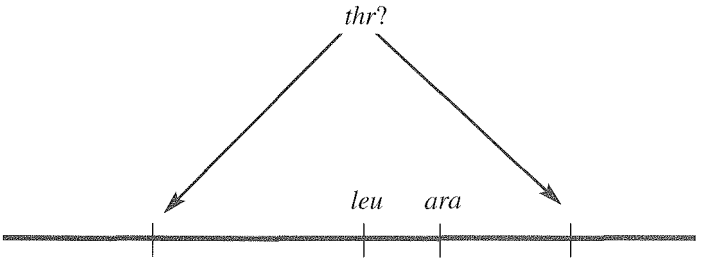
| Marcador seleccionado | Células con genes cotransducidos (3%) |
|---|---|
| *leu*$^+$ | 3 *thr*$^+$ |
| | 76 *ara*$^+$ |
| *thr*$^+$ | 3 *leu*$^+$ |
| | 0 *ara*$^+$ |

¿Cómo se encuentran dispuestos los loci en el cromosoma?

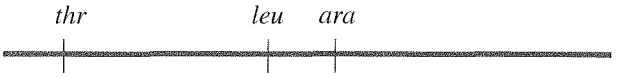
### • Solución

Nótese que cuando seleccionamos el gen *leu*$^+$ (mitad superior izquierda del cuadro), la mayoría de las células seleccionadas también son *ara*$^+$. Este hallazgo indica que los genes *leu* y *ara* se sitúan próximos entre sí porque suelen estar cotransducidos. Por el contrario, el *thr*$^+$ rara vez es cotransducido junto con el *leu*$^+$, lo que indica que *leu* y *thr* están mucho más alejados. Sobre la base de estas observaciones sabemos que *leu* y *ara* están más cercanos que *leu* y *thr*, pero todavía desconocemos el orden de los

tres genes: si *thr* se encuentra en el mismo lado que *ara* y *leu* o si está en el lado contrario, como se muestra aquí:




Podemos determinar la posición de *thr* respecto de los otros dos genes si observamos las frecuencias de cotransducción cuando se selecciona el $thr^+$ (mitad inferior del cuadro). Obsérvese que, aunque la frecuencia de cotransducción para *thr* y *leu* también es del 3%, no se observan cotransductantes como $thr^+ ara^+$. Este hallazgo indica que el gen *thr* está más próximo a *leu* que a *ara* y, por tanto, *thr* debe hallarse a la izquierda de *leu,* como se observa aquí:




## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** Enumere algunas características que convierten a las bacterias y a los virus en los microorganismos ideales para muchos tipos de estudios genéticos.

**2.** Explique cómo se aíslan las bacterias auxótrofas.

**3.** Explique brevemente las diferencias entre las células $F^+$, $F^-$, Hfr y F'.

***4.** ¿Qué tipos de apareamientos pueden realizarse entre las células $F^+$, $F^-$, Hfr y F'? ¿Cuáles son los resultados de estos apareamientos? ¿Qué papel desempeña el factor F en la conjugación?

***5.** Explique cómo pueden utilizarse la conjugación interrumpida, la transformación y la transducción para construir el mapa genético de las bacterias. ¿Cuáles son las similitudes y cuáles las diferencias entre estos métodos?

**6.** ¿Qué es la transferencia génica horizontal y cómo podría suceder?

**7.** ¿Qué tipos de genomas poseen los virus?

**8.** Describa brevemente las diferencias entre el ciclo lítico de los fagos virulentos y el ciclo lisogénico de los fagos moderados.

**9.** Explique brevemente cómo se construye el mapa genético de los fagos.

***10.** ¿En qué difieren la transducción especializada y la transducción generalizada?

***11.** Explique brevemente el método utilizado por Benzer para determinar si dos mutaciones diferentes se produjeron en el mismo locus.

**12.** ¿Cuál es la diferencia entre un virus con cadena positiva de RNA y un virus con cadena negativa de RNA?

***13.** Explique el modo en que un retrovirus, que posee un genoma de RNA, es capaz de integrar su material genético en el de su huésped que posee un genoma de DNA.

**14.** Describa brevemente la estructura genética de un retrovirus típico.

**15.** ¿Qué es un prión? ¿Cómo se explica que los priones carecen de ácidos nucleicos y son infecciosos?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

***16.** John Smith es un criador de cerdos que, en los últimos cinco años, ha estado añadiendo vitaminas y dosis bajas de antibióticos al alimento de los animales; cree que estos suplementos estimulan el crecimiento. Sin embargo, el año pasado varios cerdos murieron de infecciones por bacterias comunes, ya que no respondieron a dosis altas de antibióticos. ¿Puede explicar el aumento en la tasa de mortalidad por infección en los cerdos de Smith? ¿Qué consejo le daría para evitar este problema en el futuro?

**17.** No es habitual que la conjugación de bacterias Hfr y $F^-$ produzca dos bacterias Hfr. Explique el motivo.

**18.** Una cepa de bacterias Hfr que es sensible a la estreptomicina ($str^s$) posee el genotipo $gal^+$ $his^+$ $bio^+$ $pur^+$ $gly^+$. Estas bacterias se mezclaron con una cepa $F^-$ resistente a la estreptomicina ($str^r$) que posee el genotipo $gal^-$ $his^-$ $bio^-$ $pur^-$ $gly^-$. Se sometió a las bacterias a conjugación. A intervalos regulares se tomó una muestra de las bacterias y se interrumpió la conjugación colocando la muestra en una licuadora. Después se sembraron las bacterias en una placa con medio de cultivo que contenía estreptomicina. Las células que crecieron en este medio se probaron para detectar la presencia de genes transferidos desde la cepa Hfr. Genes de la cepa donante Hfr aparecieron primero en la cepa receptora $F^-$ en los tiempos detallados aquí. De acuerdo con estos datos ordene los genes en el cromosoma bacteriano e indique las distancias mínimas entre ellos:

| | |
|---|---|
| $gly^+$ | 3 minutos |
| $his^+$ | 14 minutos |
| $bio^+$ | 35 minutos |
| $gal^+$ | 36 minutos |
| $pur^+$ | 38 minutos |

***19.** Se mezclan una serie de cepas Hfr que poseen el genotipo $m^+$ $n^+$ $o^+$ $p^+$ $q^+$ $r^+$ con una cepa $F^-$ que posee el genotipo $m^-$ $n^-$ $o^-$ $p^-$ $q^-$ $r^-$. La conjugación se interrumpe a intervalos regulares y se determina el orden de aparición de

los genes desde la cepa Hfr en las células receptoras. El orden de la transferencia génica para cada cepa Hfr es:

| | |
|---|---|
| Hfr5 | $m^+ q^+ p^+ n^+ r^+ o^+$ |
| Hfr4 | $n^+ r^+ o^+ m^+ q^+ p^+$ |
| Hfr1 | $o^+ m^+ q^+ p^+ n^+ r^+$ |
| Hfr9 | $q^+ m^+ o^+ r^+ n^+ p^+$ |

¿Cuál es el orden de los genes en el cromosoma bacteriano circular? Proporcione la ubicación del factor F en el cromosoma y su polaridad para cada cepa Hfr.

***20.** Se llevan a cabo recombinaciones de las tres cepas diferentes de Hfr con muestras distintas de una cepa $F^-$ y se proporcionan los siguientes datos del mapa a partir de estudios mediante conjugación interrumpida:

**Aparición de los genes en las bacterias $F^-$**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Hfr1: Genes | $b^+$ | $d^+$ | $c^+$ | $f^+$ | $g^+$ |
| Tiempo | 3 | 5 | 16 | 27 | 59 |
| Hfr2: Genes | $e^+$ | $f^+$ | $c^+$ | $d^+$ | $b^+$ |
| Tiempo | 6 | 24 | 35 | 46 | 48 |
| Hfr3: Genes | $d^+$ | $c^+$ | $f^+$ | $e^+$ | $g^+$ |
| Tiempo | 4 | 15 | 26 | 44 | 58 |

Construya el mapa genético para estos genes, indicando su orden en el cromosoma bacteriano y las distancias entre ellos.

**21.** El DNA de una cepa de *Bacillus subtilis* con el genotipo $trp^+ tyr^+$ se utiliza para transformar una cepa receptora con el genotipo $trp^- tyr^-$. Se recuperaron las siguientes cantidades de bacterias transformadas:

| Genotipo | Número de células transformadas |
|---|---|
| $trp^+ tyr^-$ | 154 |
| $trp^- tyr^+$ | 312 |
| $trp^+ tyr^+$ | 354 |

¿Qué sugieren estos resultados acerca de la relación de los genes *trp* y *tyr*?

**22.** El DNA de una cepa de *Bacillus subtilis* con el genotipo $a^+ b^+ c^+ d^+ e^+$ se utiliza para transformar una cepa con el genotipo $a^- b^- c^- d^-, e^-$. Se examinaron los pares de genes para comprobar si se produjo cotransformación y se obtuvieron los siguientes resultados:

| Pares de genes | Cotransformación | Pares de genes | Cotransformación |
|---|---|---|---|
| $a^+$ y $b^+$ | no | $b^+$ y $d^+$ | no |
| $a^+$ y $c^+$ | no | $b^+$ y $e^+$ | sí |
| $a^+$ y $d^+$ | sí | $c^+$ y $d^+$ | no |
| $a^+$ y $e^+$ | sí | $c^+$ y $e^+$ | sí |
| $b^+$ y $c^+$ | sí | $d^+$ y $e^+$ | no |

Sobre la base de estos resultados, ¿cuál es el orden de los genes en el cromosoma bacteriano?

**23.** El DNA de la cepa bacteriana $his^+ leu^+ lac^+$ se utiliza para transformar la cepa $his^- leu^- lac^-$. Se transformaron los siguientes porcentajes de bacterias:

| Cepa donante | Cepa receptora | Genotipo de las células transformadas | Porcentaje |
|---|---|---|---|
| $his^+ leu^+ lac^+$ | $his^- leu^- lac-$ | $his^+ leu^+ lac^+$ | 0,02 |
| | | $his^+ leu^+ lac^-$ | 0,00 |
| | | $his^+ leu^- lac^+$ | 2,00 |
| | | $his^+ leu^- lac^-$ | 4,00 |
| | | $his^- leu^+ lac^+$ | 0,10 |
| | | $his^- leu^- lac^+$ | 3,00 |
| | | $his^- leu^+ lac^-$ | 1,50 |

**a.** ¿Qué conclusiones puede sacar acerca del orden de estos tres genes en el cromosoma?
**b.** ¿Cuáles son los dos cromosomas más cercanos?

**24.** Se aislaron dos mutaciones que afectan la morfología de las placas provocadas por los fagos ($a^-$ y $b^-$). Los fagos que poseen las dos mutaciones ($a^- b^-$) se mezclan con los fagos de tipo silvestres ($a^+ b^+$) y se agregan a un cultivo de células bacterianas. Después de la infección y la lisis se recogen las muestras del lisado producido por los fagos y se cultivan sobre bacterias. Se observaron las siguientes cantidades de placas:

| Fenotipo de las placas | Número |
|---|---|
| $a^+ b^+$ | 2 043 |
| $a^+ b^-$ | 320 |
| $a^- b^+$ | 357 |
| $a^- b^-$ | 2 134 |

¿Cuál es la frecuencia de recombinación entre los genes *a* y *b*?

***25.** Una genetista aísla dos mutaciones en un bacteriófago. Una mutación causa placas claras (c) y la otra placas diminutas (m). Los experimentos previos de mapeo establecieron que los genes que determinan estas dos mutaciones están separados por 8 unidades. La genetista mezcla los fagos con los genotipos $c^+ m^+$ y $c^- m^-$ y utiliza la mezcla para infectar bacterias. Después recoge los fagos de la progenie y cultiva una muestra de ellos en sobre un cultivo de bacterias. Se observaron 1 000 placas en total. ¿Cuántos tipos distintos de placa ($c^+ m^+$, $c^- m^-$, $c^+ m^-$ y $c^- m^+$) debería encontrar?

**26.** La genetista realiza el mismo experimento descrito en el problema 25, pero esta vez mezcla fagos con el genotipo $c^+ m^-$ y $c^- m^+$. ¿Qué resultados pueden esperarse en *esta* recombinación?

***27.** Un genetista aísla dos mutantes *r* ($r_{13}$ y $r_2$) que causan una lisis rápida. Después lleva a cabo las siguientes recombinaciones y cuenta las placas que se detallan aquí:

| Genotipo del fago parental | Progenie | Número de placas |
|---|---|---|
| $h^+ r^-_{13} \times h^- r^+_{13}$ | $h^+ r^+_{13}$ | 1 |
| | $h^- r^+_{13}$ | 104 |
| | $h^+ r^-_{13}$ | 110 |
| | $h^+ r+_{13}$ | 2 |
| | total | 216 |
| $h^+ r^-_2 \times h^- r^+_2$ | $h^+ r^+_2$ | 6 |
| | $h^- r^+_2$ | 86 |
| | $h^+ r^-_2$ | 81 |
| | $h^- r^-_2$ | 7 |
| | total | 180 |

**a.** Calcule las frecuencias de recombinación entre $r_2$ y $h$ y entre $r_{13}$ y $h$.
**b.** Dibuje todos los mapas de relación posibles para estos tres genes.

***28.** Las bacterias *E. coli* se infectan simultáneamente por dos cepas del fago λ. Una de las cepas presenta una gama de huéspedes mutantes, es sensible a la temperatura y produce placas claras (genotipo = *h st c*); la otra cepa porta alelos de tipo silvestre (genotipo = $h^+$ $st^+$ $c^+$). Se recolectan los fagos de la progenie generada en las células lisadas y se colocan en placas de cultivo que contienen bacterias. Los genotipos de los fagos de la progenie son:

| Genotipo del fago de la progenie | Número de placas |
|---|---|
| $h^+$ $c^+$ $st^+$ | 321 |
| *h c st* | 338 |
| $h^+$ *c st* | 26 |
| *h* $c^+$ $st^+$ | 30 |
| $h^+$ *c* $st^+$ | 106 |
| *h* $c^+$ *st* | 110 |
| $h^+$ $c^+$ *st* | 5 |
| *h c* $st^+$ | 6 |

**a.** Determine el orden de los tres genes en el cromosoma del fago.
**b.** Determine en el mapa las distancias entre los genes.
**c.** Determine el coeficiente de coincidencias y de interferencias (véanse pp. 179-180, cap.7).

**29.** La cepa donante de bacterias con los genes $a^+$ $b^+$ $c^+$ se infecta por fagos para mapear el cromosoma donante mediante transducción generalizada. Se recoge el lisado bacteriano producido por los fagos y se utiliza para infectar una segunda cepa de bacterias del tipo $a^-$ $b^-$ $c^-$. Se seleccionan las bacterias que poseen el gen $a^+$ y se registran los porcentajes de células con genes $b^+$ y $c^+$ cotransducidos.

| Donante | Receptor | Gen seleccionado | Células con genes cotransducidos (%) |
|---|---|---|---|
| $a^+$ $b^+$ $c^+$ | $a^-$ $b^-$ $c^-$ | $a^+$ | 25 $b^+$ |
| | | $a^+$ | 3 $c^+$ |

¿Cuál gen se encuentra más cerca de *a,* el *b* o el *c*? Justifique su razonamiento.

**30.** Una cepa donante de bacterias cuyo genotipo es $leu^+$ $gal^-$ $pro^+$ es infectado por fagos. Se recoge el lisado bacteriano producido por el fago y se utiliza para infectar a una segunda cepa de bacterias que son $leu^-$ $gal^+$ $pro^-$. Se selecciona la segunda cepa para $leu^+$ y se obtienen los siguientes datos de cotransducción:

| Donante | Receptor | Gen seleccionado | Células con genes cotransducidos (%) |
|---|---|---|---|
| $leu^+gal^-$ $pro^+$ | $leu^-$ $gal^+$ $pro^-$ | $leu^+$ | 47 $pro^+$ |
| | | $leu^+$ | 26 $gal^-$ |

¿Qué genes están más próximos, *leu* y *gal* o *leu* y *pro*?

**31.** Un genetista aísla dos nuevas mutaciones de la región *rII* de un bacteriófago T4 llamadas $rII_x$ y $rII_y$. Las células *E. coli* B se infectan simultáneamente por fagos que portan la mutación $rII_x$ y con fagos que portan la mutación $rII_y$. Después de producida la lisis celular se recogen muestras del lisado producido por los fagos. Se cultiva una muestra sobre bacterias *E. coli* K y una segunda muestra sobre bacterias *E. coli* B. Se encuentran 8 322 placas en *E. coli* B y 3 placas en *E. coli* K. ¿Cuál es la frecuencia de recombinación entre estas dos mutaciones?

**32.** Un genetista que trabaja con un bacteriófago nuevo denominado fago Y3 que infecta *E. coli* ha aislado ocho fagos mutantes que no produjeron placas cuando se los cultivó sobre *E. coli* K. Para determinar si las mutaciones se produjeron en el mismo gen funcional infectó simultáneamente células *E. coli* K con diferentes pares combinados de los mutantes e investigó si se habían formado placas. Obtuvo los siguientes resultados. (El signo positivo significa que se formaron placas sobre *E. coli* K; el signo negativo significa que no se formaron placas sobre *E. coli* K.)

| Mutante | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | | | | |
| 2 | + | | | | | | | |
| 3 | + | + | | | | | | |
| 4 | + | − | + | | | | | |
| 5 | − | + | + | + | | | | |
| 6 | − | + | + | + | − | | | |
| 7 | + | − | + | − | + | + | | |
| 8 | − | + | + | + | − | − | + | |

**a.** ¿A cuántos genes funcionales (cistrones) pertenecen estas mutaciones?
**b.** ¿Cuántas mutaciones pertenecen al mismo gen funcional?

## PREGUNTAS AVANZADAS

**33.** Como proyecto de verano, un estudiante de microbiología aisló por su cuenta dos mutaciones de *E. coli* que son auxótrofas para la glicina ($gly^-$). Quiere saber si esos dos mutantes se producen en la misma unidad funcional. Diseñe un procedimiento que pueda utilizar para determinar si estas dos mutaciones $gly^-$ se producen dentro de la misma unidad funcional.

**34.** Un grupo de estudiantes de genética mezcla dos cepas auxótrofas de bacterias: una es $leu^+$ $trp^+$ $his^-$ $met^-$ y la otra es $leu^-$ $trp^-$ $his^+$ $met^+$. Después de mezclar las dos cepas, siembran las bacterias sobre una placa que contenía un medio mínimo y observan algunas colonias protótrofas ($leu^+$ $trp^+$ $his^+$ $met^+$). Suponen que se ha producido alguna transferencia genética entre las dos cepas. ¿Cómo pueden determinar si la transferencia de genes se debe a conjugación, transducción o transformación?

# 9

# VARIACIÓN CROMOSÓMICA

**El cruzamiento entre una yegua con 64 cromosomas y un burro con 62 cromosomas produce una mula con 63 cromosomas.** Casi todas las mulas son estériles, pero a veces producen una descendencia viable. (Charles Palek/Animals Animals.)


- Un caso entre un millón
- Variación cromosómica
  - Morfología cromosómica
  - Tipos de mutaciones cromosómicas
- Reordenamientos cromosómicos
  - Duplicaciones
  - Deleciones
  - Inversiones
  - Translocaciones
  - Sitios frágiles
- Aneuploidía
  - Tipos de aneuploidía
  - Efectos de la aneuploidía
  - Aneuploidía en los seres humanos
  - Disomía uniparental
  - Mosaicismo
- Poliploidía
  - Autopoliploidía
  - Alopoliploidía
  - Importancia de la poliploidía
- Mutaciones cromosómicas y cáncer


## Un caso entre un millón

Uno de los hechos mejor conocidos de la genética es que el cruzamiento entre un caballo y un burro produce una mula. En realidad, es el cruzamiento entre una *yegua* y un *burro* lo que produce la mula; el cruzamiento recíproco –entre un caballo y una burra– produce un mulo, animal de orejas más pequeñas y cola más tupida como la del caballo **(fig. 9-1)**. Tanto las mulas como los mulos son estériles porque los caballos y los burros pertenecen a diferentes especies con distinto número de cromosomas: el caballo tiene 64 cromosomas mientras que el burro solo 62. Además, existen diferencias considerables entre el tamaño y la forma de los cromosomas que los caballos y los burros tienen en común. Una mula hereda 32 cromosomas de su madre (la yegua) y 31 cromosomas de su padre (el burro), por lo que su número de cromosomas es de 63. Los cromosomas maternos y paternos de la mula no son homólogos y, por tanto, no se aparean y se separan de manera adecuada en la meiosis; en consecuencia, los gametos de una mula son anormales y el animal es estéril.

Pese a la sabiduría popular ortodoxa que acepta que las mulas son estériles, a lo largo de los años se han conocido casos de mulas que produjeron potrillos, aunque muchos de ellos pueden atribuirse a errores de identificación. En varias ocasiones el control de los cromosomas de la supuesta mula fértil reveló que, en realidad, se trataba de una burra. En otros casos el análisis de los marcadores genéticos de la mula y el potrillo mostró que éste no era la cría de la mula; las mulas tienen la capacidad de amamantar a sus crías y, a veces, adoptan al potrillo de una yegua o burra vecinas.

En el verano de 1985 se observó que una mula llamada Krause –que pastoreaba junto a un burro– tenía un potrillo recién nacido. Dado que no había yeguas ni burros pastando junto a ellos, parecía imposible que la mula hubiera adoptado al potrillo. Entonces, se tomaron muestras de sangre de Krause, de sus padres –yegua y burro– y de su potrillo macho, al que de modo apro-

piado se lo llamó "Blue Moon" (en alusión al dicho *once in a blue moon* que en español significa "una vez entre un millón"). Un equipo de genetistas liderado por Oliver Ryder del zoológico de San Diego examinó su dotación cromosómica y analizó 17 marcadores genéticos de las muestras de sangre.

El cariotipo de Krause reveló que en realidad se trataba de una mula, con 63 cromosomas y genes del grupo sanguíneo que eran una mezcla de los que se encuentran en burros y caballos. Blue Moon también tenía 63 cromosomas y, como su madre, poseía genes de burro y de caballo (**fig. 9-2**). De manera sorprendente, parecía haber heredado el juego completo de cromosomas de caballo que estaba presente en su madre. Era de esperar que los cromosomas de caballo y burro de una mula se segregaran al azar, cuando la mula produce sus propios gametos; de ser así, Blue Moon *debe* haber heredado la mezcla cromosómica de caballo y burro de su madre. Los marcadores genéticos que estudiaron Ryder y col. sugirieron que no se había producido la segregación aleatoria. Por consiguiente, Krause y Blue Moon no eran solo madre e hijo sino también hermana y hermano, ya que compartían el mismo padre y habían heredado los mismos genes maternos. No se conoce el mecanismo que permitió que Krause le transmitiera solo los cromosomas de caballo a su hijo; quizá, todos los cromosomas de burro de Krause pasaron al cuerpo polar durante la primera división de la meiosis (véase fig. 2-24), produciendo un ovocito solo con cromosomas de caballo.

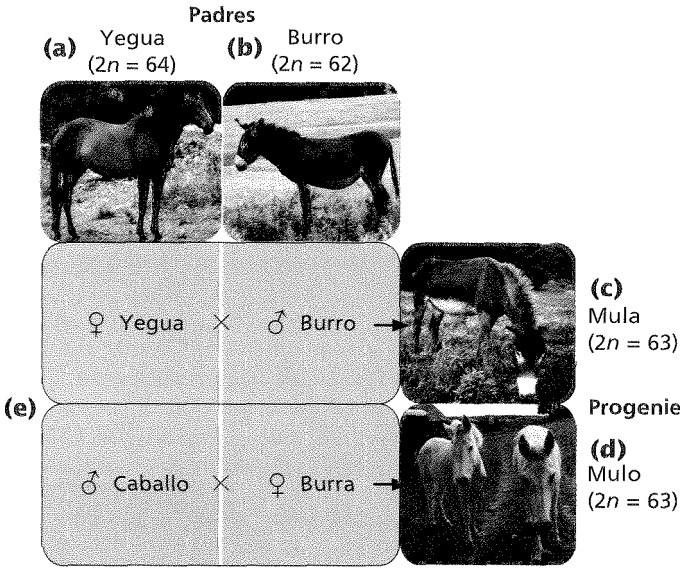



Fig. 9-1. **Un cruzamiento entre una yegua y un burro produce una mula; el cruzamiento entre un caballo y una burra produce un mulo.** (En el sentido de las agujas del reloj desde el extremo superior izquierdo, Bonnie Rauch/Photo Researchers; R.J. Erwin/Photo Researchers; Bruce Gaylord/Visuals Unlimited, Bill Kamin/Visuals Unlimited.)

Más tarde Krause parió otro potrillo al que llamaron White Lightning. Como su hermano, White Lightning poseía cromosomas de mula y parecía haber heredado solo cromosomas de caballo de su madre. Informes adicionales de mulas fértiles de China, Brasil y Marruecos apoyan la idea de que sus crías heredan solo cromosomas de caballo de sus madres. Cuando una mula se aparea con un caballo, la descendencia tiene un aspecto similar al de un caballo dado que en apariencia hereda los cromosomas de caballo de ambos progenitores. Sin embargo, cuando una mula se aparea con un burro, la cría tiene aspecto de mula porque hereda cromosomas de caballo de su madre mula y cromosomas de burro de su padre. En 2003 los científicos crearon la primera mula clonada, llamada Idaho Gem, mediante la eliminación del núcleo de un óvulo de yegua y fusionándolo con una célula de un feto de mulo.

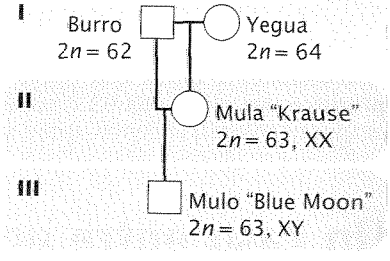



Fig. 9-2. **Blue Moon fue el producto del cruzamiento entre una mula fértil y un burro.** Se detalla el probable pedrigí de Blue Moon, el potrillo de una mula fértil.

La mayoría de las especies tienen un número característico de cromosomas, cada uno con su propio tamaño y estructura y, por lo general, todos los tejidos del organismo (excepto los gametos) tienen la misma dotación cromosómica. No obstante, cada tanto aparecen variaciones en el número y estructura de los cromosomas. Los cromosomas individuales pueden perder o ganar partes; puede alterarse la secuencia de los genes dentro de un cromosoma e incluso pueden perderse o ganarse cromosomas enteros. Estas variaciones en el número y la estructura de los cromosomas se denominan **mutaciones cromosómicas,** que suelen desempeñar un papel importante en la evolución.

Comenzamos este capítulo con una breve revisión de los conceptos básicos de la estructura cromosómica que aprendimos en el capítulo 2. Después consideraremos los diferentes tipos de mutaciones cromosómicas, sus definiciones, características y efectos fenotípicos. Por último, examinaremos el papel de las mutaciones cromosómicas en el cáncer.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre las mulas.

## Variación cromosómica

Antes de considerar los diferentes tipos de mutaciones cromosómicas, sus efectos y cómo se originan revisaremos los conceptos básicos de la estructura cromosómica.

### Morfología cromosómica

Cada cromosoma funcional posee un centrómero en el que se insertan las fibras del huso y dos telómeros que le proporcionan estabilidad (véase fig. 2-7). Los cromosomas se clasifican en cuatro tipos básicos:

1. **Metacéntrico:** el centrómero se ubica cerca del medio, por lo que el cromosoma posee dos brazos de la misma longitud.

2. **Submetacéntrico:** el centrómero está desplazado hacia un extremo, lo que produce un brazo largo y un brazo corto. (En los cromosomas humanos el brazo corto se designa por la letra p y el brazo largo por la letra q.)

3. **Acrocéntrico:** el centrómero está cerca de un extremo, lo que produce un brazo largo en ese lado y un botón o satélite en el otro extremo.

4. **Telocéntrico:** el centrómero está en el extremo del cromosoma o muy cercano a él (fig. 2-8).

Se denomina *cariotipo* al juego completo de cromosomas que posee un organismo, que suele representarse como un diagrama de los cromosomas metafásicos alineados en orden descendente según su tamaño **(fig. 9-3)**. Los cariotipos se preparan a partir de células en división activa como los glóbulos blancos, las células de la médula ósea o las células de los tejidos meristemáticos de las plantas. Después del tratamiento con una sustancia química (como la colchicina) que les impide entrar en la anafase, las células se preservan químicamente, se extienden sobre el portaobjetos de un microscopio, se tiñen y se fotografían. Luego, la fotografía se amplía y los cromosomas se recortan y se ordenan en un cariotipo. Los cariotipos de los seres humanos suelen prepararse mediante máquinas automatizadas que pueden escanear un portaobjetos con una cámara de vídeo adosada al microscopio, para buscar un extendido de cromosomas. Cuando se lo localiza, la cámara toma una foto de los cromosomas, la imagen se digitaliza y los cromosomas se clasifican y organizan electrónicamente mediante una computadora.

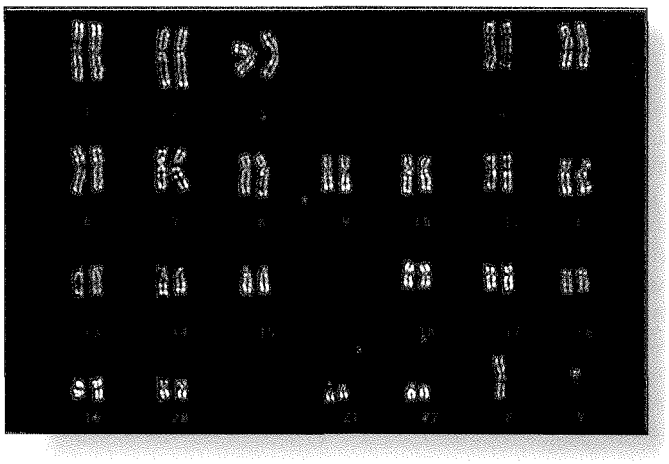


Fig. 9-3. **El cariotipo humano consta de 46 cromosomas.** En este caso se muestra el cariotipo de un varón; el cariotipo de una mujer tiene dos cromosomas X. (ISM/Phototake.)

Se han desarrollado técnicas de preparación y tinción para ayudar a distinguir entre cromosomas de tamaño y forma similares. Por ejemplo, pueden tratarse con enzimas que producen su digestión parcial o teñirlos con una técnica de coloración especial denominada Giemsa que revela las bandas G, que son las que permiten distinguir zonas de DNA con alto contenido en pares de bases adenina-timina **(fig. 9-4a)**. La tinción de los cromosomas con mostaza de quinacrina y la observación mediante la luz UV revelan las bandas Q **(fig. 9-4b)**. Otras técnicas revelan la presencia de bandas C **(fig. 9-4c)**, que son zonas de DNA ocupadas por heterocromatina centromérica y de bandas R **(fig. 9-4d)**, con alto contenido en pares de bases guanina-citosina.

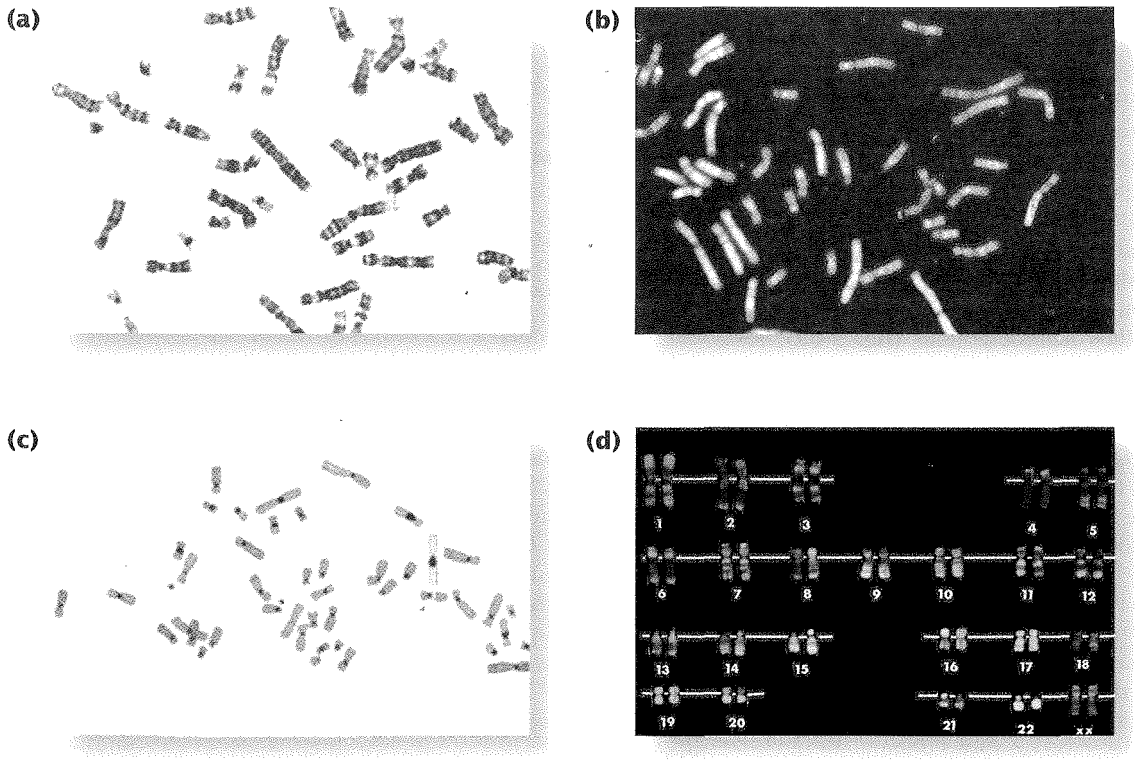



Fig. 9-4. **Las bandas de los cromosomas se revelan mediante técnicas especiales de tinción. (a)** Bandas G. **(b)** Bandas Q. **(c)** Bandas C. **(d)** Bandas R. (Parte a, Leonard Lessin/Peter Arnold. Partes b y c, University of Washington Pathology Department. Parte d, Dr. Ram Verma/Phototake.)

## Tipos de mutaciones cromosómicas

Las mutaciones cromosómicas pueden agruparse en tres categorías básicas: reordenamiento cromosómico, aneuploidías y poliploidías. El reordenamiento cromosómico altera la estructura de los cromosomas; por ejemplo, puede haber duplicación, deleción o inversión de una porción de un cromosoma. En la aneuploidía se altera el *número* de cromosomas: se agregan o se eliminan uno o más cromosomas individuales. En la poliploidía se agregan uno o más *juegos* completos de cromosomas. Algunos organismos (como la levadura) poseen un juego de cromosomas único ($1n$) para la mayoría de sus ciclos de vida y se denominan haploides, mientras que otros poseen dos juegos de cromosomas y se los conoce como diploides ($2n$). Un poliploide es cualquier organismo que posea más de dos juegos de cromosomas ($3n$, $4n$, $5n$ o más).

## Reordenamientos cromosómicos

Los **reordenamientos cromosómicos** son mutaciones que cambian la estructura de los cromosomas individuales. Los cuatro tipos básicos de reordenamiento son la duplicación, la deleción, la inversión y la translocación **(fig. 9-5)**.

### Duplicaciones

La **duplicación cromosómica** es una mutación en la que parte de un cromosoma se duplica (véase fig. 9-5a). Cabe considerar un cromosoma cuyos segmentos son segmentos AB•CDEFG, en los que • representa al centrómero. Una duplicación podría incluir los segmentos EF, generar un cromosoma con segmentos AB•CDEFEFG. Este tipo de duplicación, en la que la región duplicada seencuentra inmediatamente adyacente al segmento original, se denomina **duplicación en tándem**. Si el segmento duplicado se localiza a cierta distancia del segmento original, sea en el mismo cromosoma o en un cromosoma diferente, la duplicación se denomina **duplicación desplazada**. Un ejemplo de duplicación desplazada sería AB•CDEFGEF. La duplicación puede orientarse en la misma dirección que la secuencia original, como en los dos ejemplos anteriores, o en dirección inversa: AB•CDEFFEG. En este caso se la denomina **duplicación inversa**.

Un individuo homocigótico para una duplicación porta la duplicación (la secuencia mutada) en ambos cromosomas homólogos, mientras que un individuo heterocigótico para una duplicación presenta un cromosoma no mutado y un cromosoma con la duplicación. En los individuos heterocigóticos **(fig. 9-6a)**, los problemas se originan en el apareamiento de los cromosomas durante la profase I de la meiosis porque los dos cromosomas no son homólogos en toda su longitud. El apareamiento y la sinapsis de las regiones homólogas requiere que uno o ambos cromosomas formen un bucle y se retuerzan para permitir la alineación de estas regiones **(fig. 9-6b)**. Una de las formas de detectar duplicaciones durante la meiosis es a través del aspecto de esta estructura de bucle característica.

Las duplicaciones pueden tener efectos importantes sobre el fenotipo. Por ejemplo, en *Drosophila melanogaster* el ojo de una mutación *Bar* tiene un número reducido de facetas, que lo vuelve más pequeño y en forma de barra en vez de ovalado **(fig. 9-7)**. La mutación *Bar* es producto de una duplicación pequeña en el cromosoma X, que se hereda como un rasgo dominante incompleto ligado al X: las moscas hembras heterocigóticas tienen ojos algo más pequeños (el número de facetas es reducido; véase fig. 9-7b), mientras que las moscas hembras homocigóticas y las moscas machos hemicigóticos tienen un número muy reducido de facetas (fig. 9-7c). En algunos casos la mosca porta tres copias de la duplicación *Bar* en su cromosoma X; en este tipo de mutaciones, que se denomina *doble Bar*, el número de facetas es extremadamente reducido (fig. 9-7d). La mutación *Bar* se origina en un entrecruzamiento desigual, es decir, en un proceso de generación de duplicación **(fig. 9-8**; véase también fig. 17-15).

¿Cómo se produce la alteración del fenotipo por duplicación cromosómica? En realidad las secuencias genéticas no se alteran por las duplicaciones y no hay pérdida de información genética; el único cambio que se produce es la presencia de copias adicio-

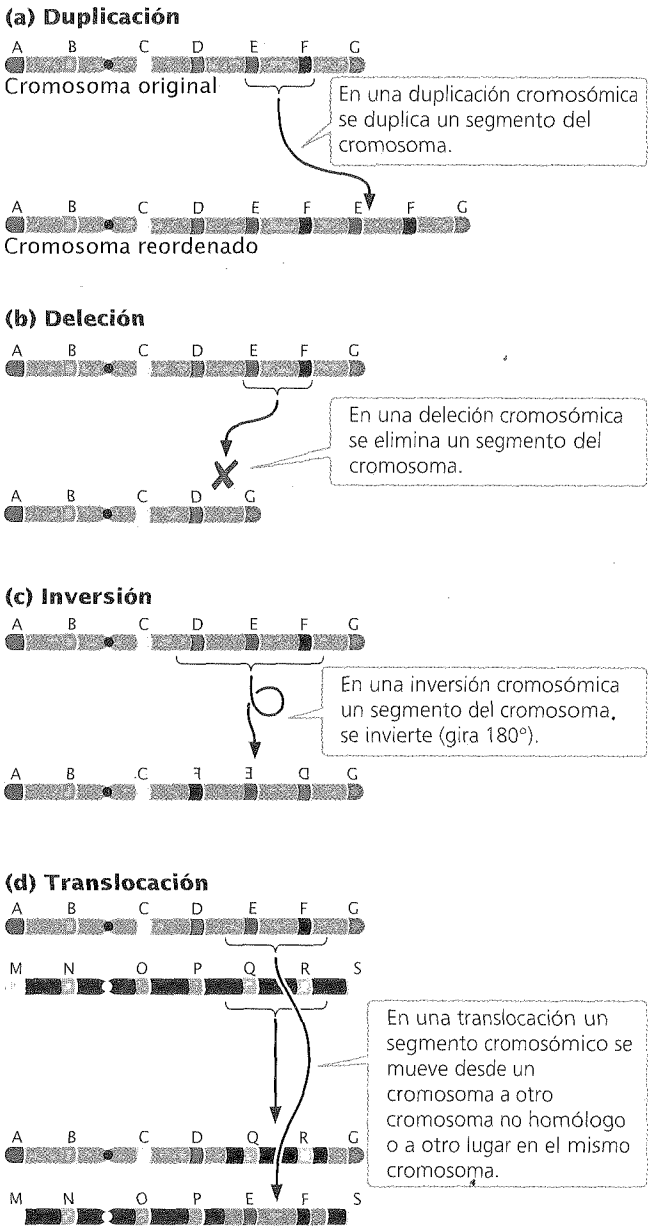



Fig. 9-5. **Los cuatro tipos básicos de reordenamiento cromosómico son la duplicación, la deleción, la inversión y la translocación.**

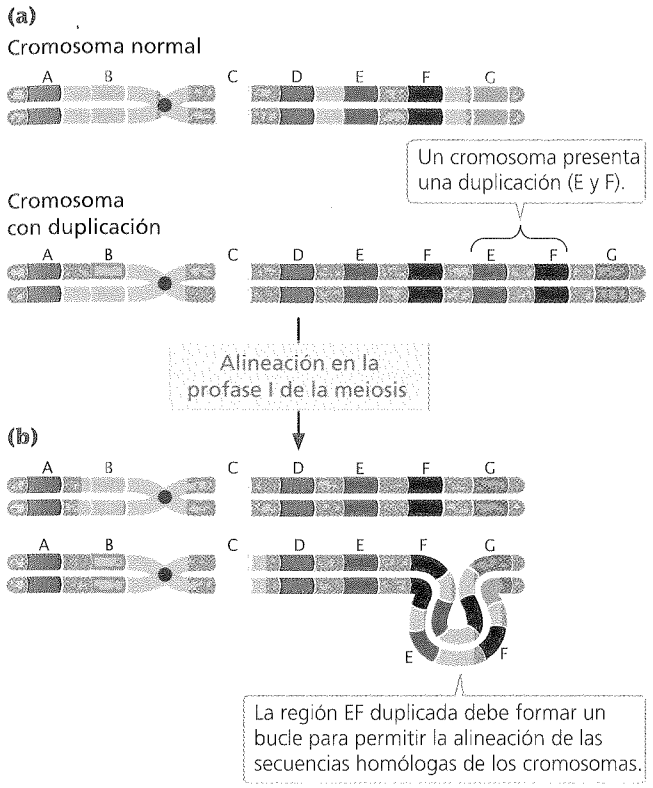



Fig. 9-6. **En un individuo heterocigótico para una duplicación el cromosoma duplicado forma un bucle durante el apareamiento en la profase I.**

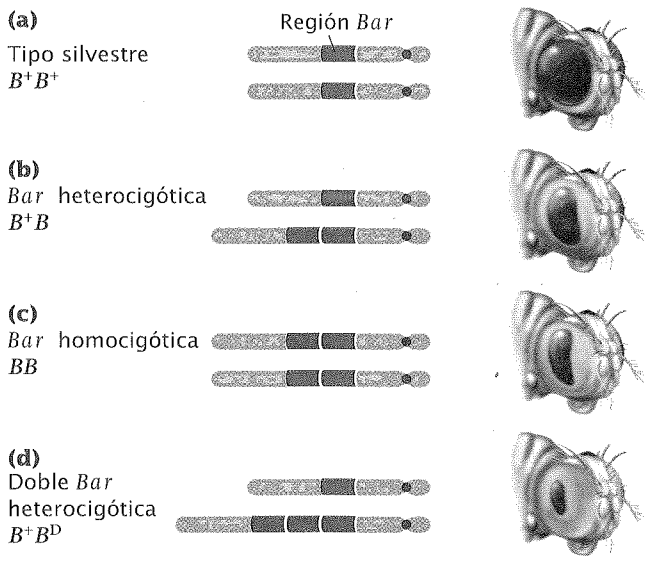



Fig. 9-7. **El fenotipo Bar de *Drosophila melanogaster* se origina en una duplicación ligada al cromosoma X. (a)** Los ejemplares silvestres de la mosca de la fruta poseen ojos de tamaño normal. **(b)** Las moscas heterocigóticas y **(c)** homocigóticas para la mutación *Bar* tienen ojos más pequeños, con forma de barra. **(d)** Las moscas con doble *Bar* presentan tres copias de la duplicación y ojos con forma de barra mucho más pequeños.

nales de secuencias normales. Si bien no existe una respuesta satisfactoria a esta pregunta, es posible que los efectos se deban a desequilibrios en la cantidad de productos génicos (dosis génica anormal). La cantidad de una proteína determinada sintetizada por una célula suele relacionarse directamente con el número de copias de su gen correspondiente; un individuo que posee tres copias funcionales de un gen a menudo produce 1,5 vez más de la proteína codificada por ese gen que la que produce un individuo con dos copias. Debido a que los procesos de desarrollo suelen requerir la interacción de muchas proteínas pueden depender fundamentalmente de sus cantidades relativas. Si la cantidad de una proteína aumenta mientras la de las otras permanece constante, pueden surgir problemas **(fig. 9-9)**. Si bien las duplicaciones pueden tener consecuencias graves cuando el equilibrio preciso de un producto génico es esencial para la función celular, con frecuencia se originan duplicaciones durante la evolución de numerosos organismos eucariontes y constituyen una fuente de nuevos genes que pueden proporcionar nuevas funciones. Por ejemplo, los seres humanos tienen una serie de genes que codifican diferentes cadenas de globinas, algunas de las cuales actúan como transportadoras de oxígeno durante los estadios adultos y otras actúan durante el desarrollo embrionario y fetal. La totalidad de estos genes de globina se originaron a partir de un gen ancestral original que sufrió una serie de duplicaciones. En el cuadro 9-1 se resumen los fenotipos humanos asociados con algunas duplicaciones.

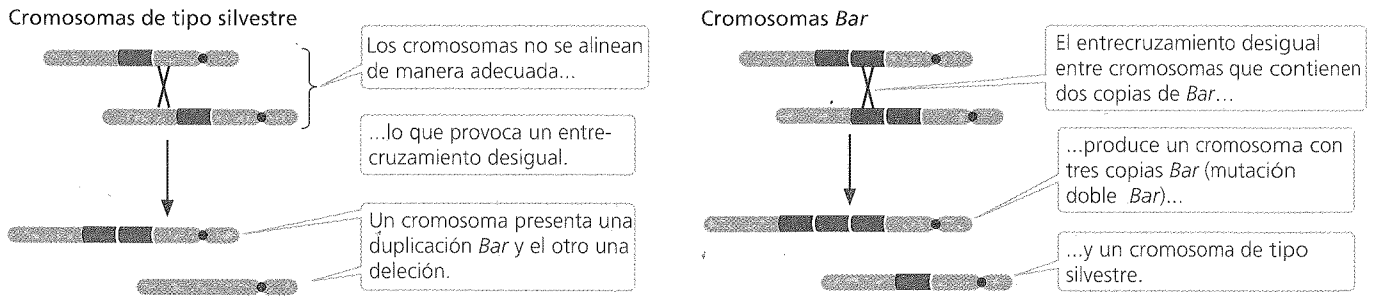



Fig. 9-8. **Entrecruzamiento desigual que produce las mutaciones *Bar* y doble *Bar*.**

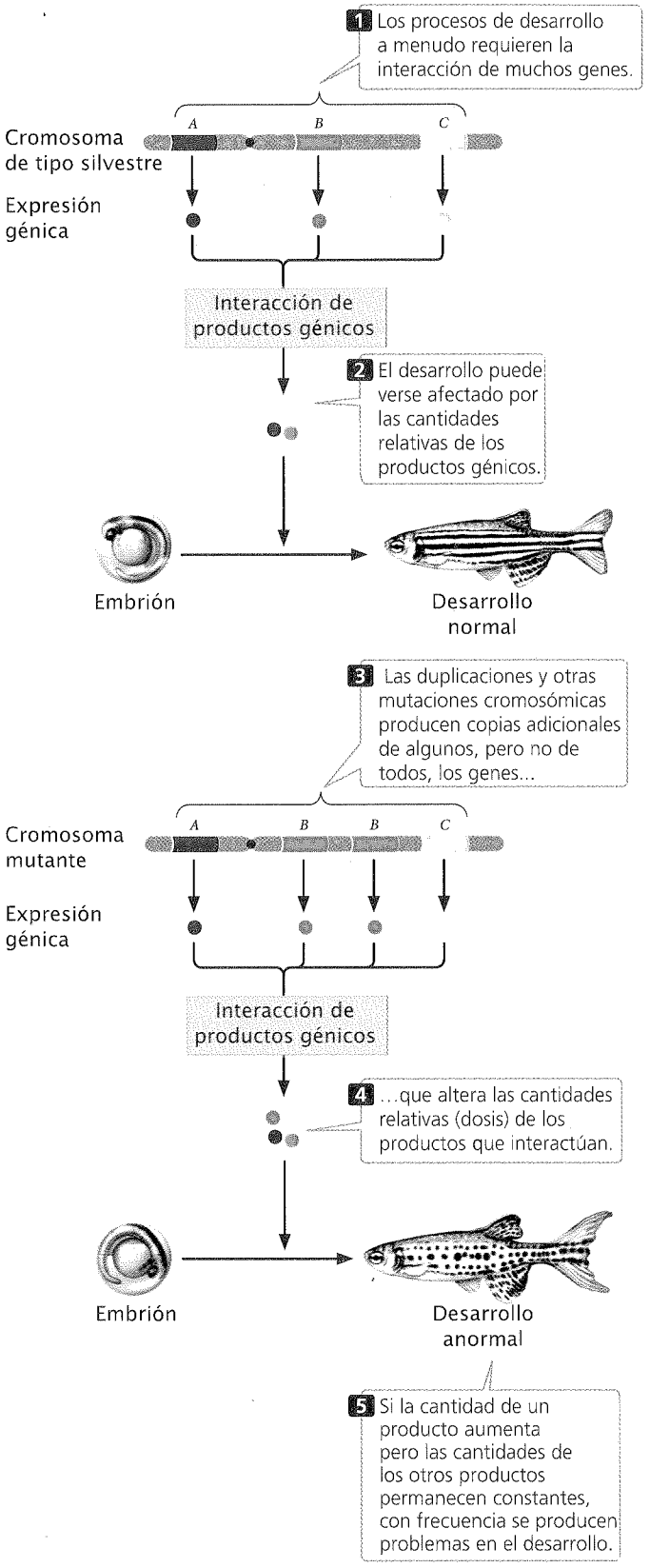



Fig. 9-9. **El desequilibrio de la dosis génica conduce a anomalías del desarrollo.**

## CONCEPTOS CLAVE

La duplicación cromosómica es una mutación en la que se duplica una parte de un cromosoma. En los individuos heterocigóticos para una duplicación cromosómica la región duplicada del cromosoma forma un bucle cuando los cromosomas homólogos se aparean en la profase I de la meiosis. Las duplicaciones suelen tener efectos importantes en el fenotipo, debido tal vez a la alteración de la dosis génica.

## Deleciones

Un segundo tipo de reordenamiento cromosómico es la **deleción cromosómica**, es decir, la pérdida de un segmento de cromosoma (fig. 9-5b). Si un cromosoma cuyos segmentos son AB•CDEFG sufre la deleción del segmento EF, generará el cromosoma mutado AB•CDG.

Cuando la deleción es grande, se puede detectar con facilidad porque el cromosoma está notablemente acortado. En individuos heterocigóticos para la deleción el cromosoma normal debe formar un bucle durante el apareamiento de los cromosomas homólogos en la profase I de la meiosis **(fig. 9-10)**, para permitir que las regiones homólogas de los dos cromosomas puedan alinearse y producir la sinapsis. Este bucle genera una estructura muy semejante a la que se observa en los individuos que son heterocigóticos para las duplicaciones.

Las consecuencias fenotípicas de una deleción dependen de cuáles son los genes ubicados en la región que sufrió la deleción. Si ésta incluye el centrómero, el cromosoma no se segregará en la meiosis ni en la mitosis y casi siempre se perderá. Muchas deleciones son letales en el estado homocigótico debido a la ausencia de todas las copias de cualquier gen esencial localizado en la región que sufrió la deleción. Los individuos heterocigóticos para la deleción pueden presentar también defectos múltiples por tres razones.

En primer lugar, la condición de heterocigótico puede desequilibrar la cantidad de productos génicos, como sucede con los desequilibrios producidos por la presencia de copias génicas adicionales. En segundo lugar, pueden expresarse las mutaciones recesivas del cromosoma carente de deleción cuando se produjo la deleción del alelo de tipo silvestre (y ya no se encuentra presente para ocultar la expresión del alelo recesivo). La expresión de una mutación recesiva se conoce como **seudodominancia** y es una indicación de que hay deleción en uno de los cromosomas. En tercer lugar, algunos genes deben hallarse presentes en dos copias para que la función sea normal. Cuando una sola copia de un gen no es suficiente para producir un fenotipo de tipo silvestre se dice que es un **gen haploinsuficiente**. Las mutaciones con pérdida de función en los genes haploinsuficientes son dominantes. Se denomina *Notch* a una serie de mutaciones ligadas al cromosoma X que afectan las alas de *Drosophila,* a menudo como resultado de deleciones cromosómicas. Las deleciones *Notch* se comportan como mutaciones dominantes: cuando el individuo es heterocigótico para la deleción *Notch,* las alas de la mosca presentan muescas en las puntas y a lo largo de los bordes **(fig. 9-11)**. Por tanto, el locus *Notch* es haploinsuficiente. Las hembras que son homocigóticas para la deleción *Notch* (o los machos que son hemicigóticos) mueren al comienzo del desarrollo embrionario. El gen *Notch* codifica un receptor que normalmente transmi-

## Cuadro 9-1 Efectos de algunos reordenamientos cromosómicos humanos

| Tipo de reordenamiento | Cromosoma | Trastorno | Manifestaciones |
|---|---|---|---|
| Duplicación | 4, brazo corto | — | Cabeza pequeña, cuello corto, nacimiento del cabello bajo, retraso mental y del crecimiento |
| Duplicación | 4, brazo largo | — | Cabeza pequeña, frente inclinada, anomalía en las manos |
| Duplicación | 7, brazo largo | — | Desarrollo retardado, asimetría de la cabeza, cuero cabelludo velloso, nariz pequeña, orejas de inserción baja |
| Duplicación | 9, brazo corto | — | Rostro característico, retraso mental variable, frente alta y ancha, anomalía en las manos |
| Deleción | 5, brazo corto | Síndrome del *maullido de gato* | Cabeza pequeña, llanto característico, ojos muy separados, cara redonda, retraso mental |
| Deleción | 4, brazo corto | Síndrome de Wolf-Hirschhorn | Cabeza pequeña con la frente alta, nariz ancha, labio leporino y paladar hendido, retraso mental grave |
| Deleción | 4, brazo largo | — | Cabeza pequeña, retraso mental leve a moderado, labio leporino y paladar hendido, anomalías en pies y manos |
| Deleción | 15, brazo largo | Síndrome de Prader-Willi | Dificultades de alimentación en edad temprana, pero con obesidad después del año de edad, retraso mental leve a moderado |
| Deleción | 18, brazo corto | — | Cara redonda, orejas grandes y de inserción baja, retraso mental leve a moderado |
| Deleción | 18, brazo largo | — | Forma de la boca característica, manos pequeñas, cabeza pequeña, retraso mental |

te señales recibidas desde el exterior de la célula hacia su interior y que es importante para el desarrollo de la mosca. La deleción actúa como letal recesiva porque la pérdida de todas las copias del gen *Notch* impide el desarrollo normal.

En los seres humanos una deleción del brazo corto del cromosoma 5 determina el síndrome "*cri-du-chat*". El nombre (del francés, "maullido de gato") se refiere al llanto peculiar de los lactantes con este síndrome, que se asemeja al maullido del gato. Un niño heterocigótico para esta deleción tiene cabeza pequeña, ojos muy espaciados, cara redonda y retraso mental. La deleción de parte del brazo corto del cromosoma 4 produce otro trastorno humano, el síndrome de Wolf-Hirschhorn, que se caracteriza por la presencia de convulsiones y retraso mental y de crecimiento graves.

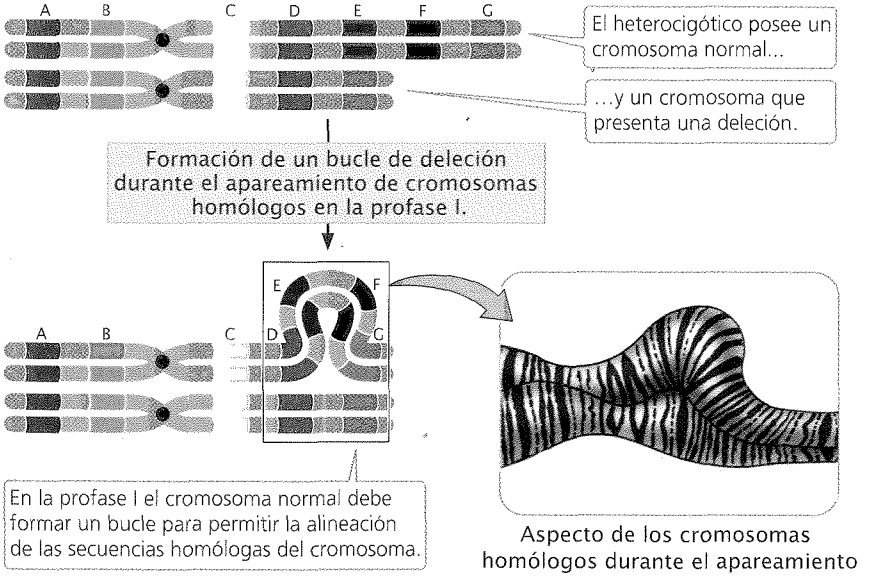



Fig. 9-10. **En un individuo heterocigótico para una deleción el cromosoma normal forma un bucle durante el apareamiento cromosómico en la profase I.**

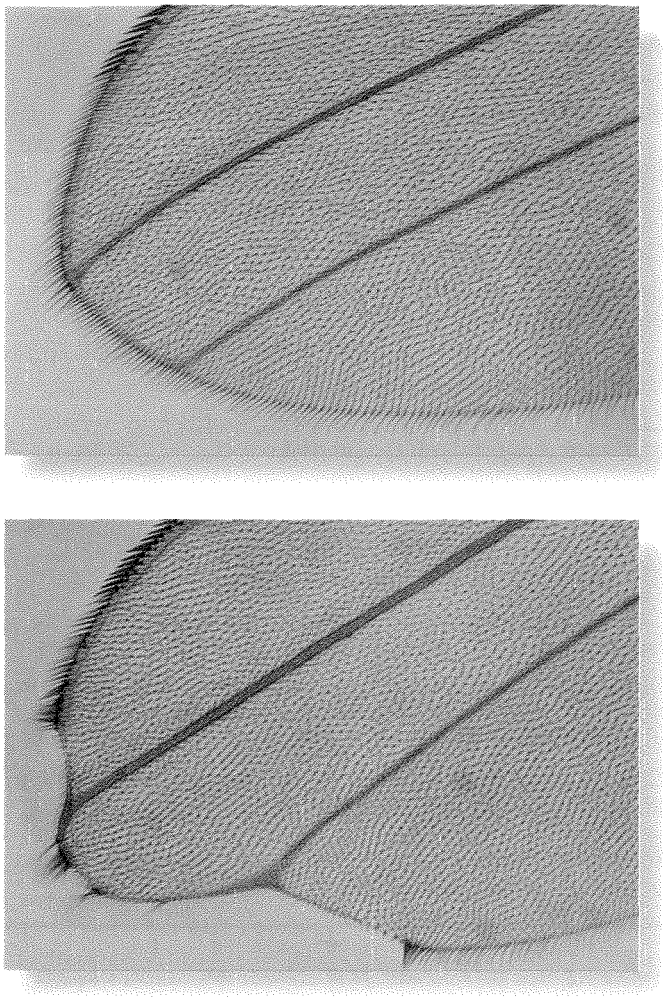


Fig. 9-11. **El fenotipo Notch se produce por una deleción cromosómica que incluye el gen *Notch*.** (Arriba) Distribución venosa normal del ala. (Abajo) Distribución venosa del ala producida por la mutación *Notch*. (Spyros Artavanis-Tsakonas, Kenji Matsuno y Mark E. Fortini.)

## CONCEPTOS CLAVE

Una deleción cromosómica es una mutación en la que se pierde parte del cromosoma. En individuos heterocigóticos para una deleción el cromosoma normal forma un bucle durante la profase I de la meiosis. Las deleciones causan la expresión de genes recesivos en el cromosoma homólogo y pueden causar desequilibrios en los productos génicos.

## Inversiones

Un tercer tipo de reordenamiento cromosómico es la **inversión cromosómica**, en la que un segmento del cromosoma se invierte: realiza un giro de 180 grados (véase fig. 9-5c). Si un cromosoma posee originalmente los segmentos AB•CDEFG, entonces el cromosoma AB•CFEDG representa una inversión que incluye segmentos DEF. Para que se produzca la inversión el cromosoma debe romperse en dos lugares. Las inversiones que no incluyen el centrómero, como la AB•CFEDG, se denominan **inversiones paracéntricas** (*para* significa "cerca de"), mientras que las inversiones que incluyen el centrómero, como la ADC•BEFG, se denominan **inversiones pericéntricas** (*peri* significa "alrededor").

En los individuos que presentan inversiones no hubo pérdida ni ganancia de material genético; solo se ha alterado el orden de los genes. No obstante, estas mutaciones poseen a menudo efectos fenotípicos importantes. Una inversión puede romper un gen en dos partes, con una parte que se mueve hacia una nueva ubicación y destruye la función de ese gen. Aun cuando las rupturas cromosómicas sean entre los genes, los efectos fenotípicos pueden tener su origen en la inversión del orden génico. Muchos genes están regulados en una forma dependiente de la posición; si sus posiciones se alteran por inversión, los genes pueden expresarse en momentos o en tejidos inadecuados. Este resultado se conoce como **efecto de posición**.

Cuando un individuo es homocigótico para una inversión determinada no surgen problemas especiales en la meiosis y los dos cromosomas homólogos pueden aparearse y separarse en forma normal. Sin embargo, cuando es heterocigótico para una inversión, el orden génico de los dos homólogos difiere y las secuencias homólogas pueden alinearse y aparearse solo si los dos cromosomas forman un bucle de inversión **(fig. 9-12)**. La presencia de un bucle de inversión en la meiosis indica la presencia de una inversión.

Los individuos heterocigóticos para las inversiones también exhiben recombinación reducida entre los genes ubicados en la región invertida. En realidad la frecuencia de entrecruzamiento dentro de una inversión no se encuentra disminuida pero, cuando se produce, da como resultado una tendencia a producir gametos inviables, por lo que no se observa progenie recombinante. Veamos ahora por qué sucede esto.

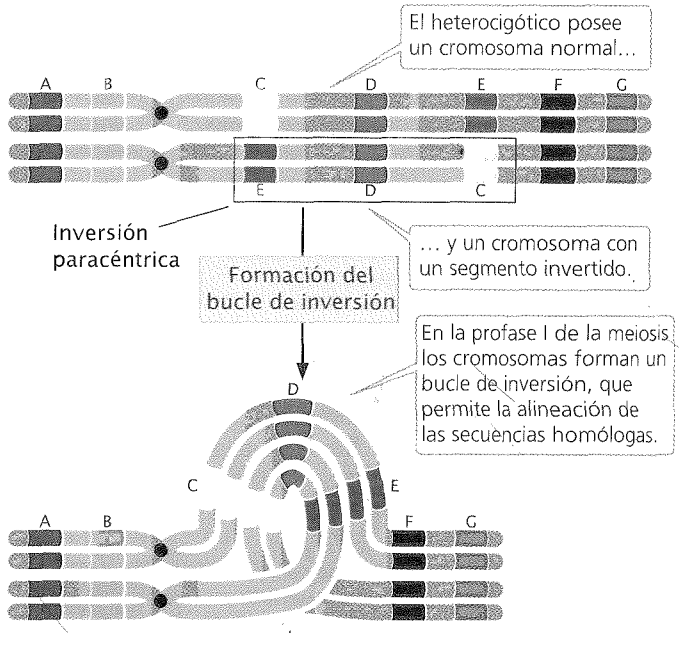
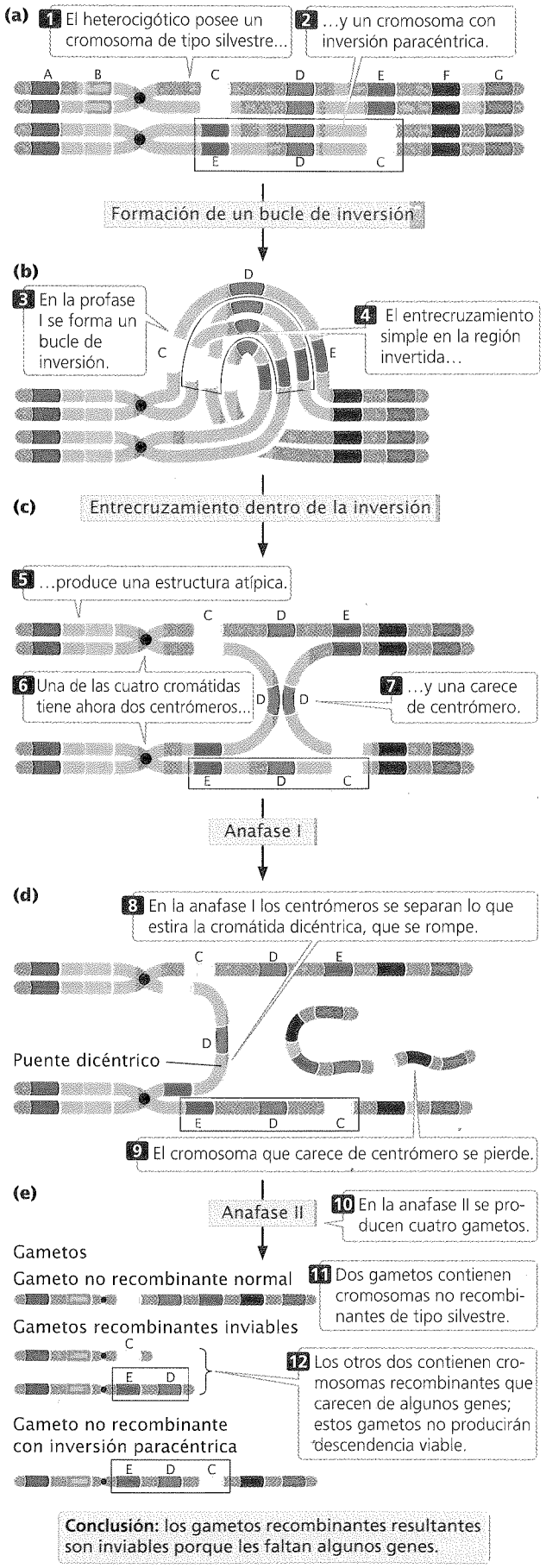



Fig. 9-12. **En un individuo heterocigótico para una inversión paracéntrica los cromosomas forman un bucle de inversión durante el apareamiento en la profase I.**




La **figura 9-13** ilustra los resultados del entrecruzamiento dentro de una inversión paracéntrica. El individuo es heterocigótico para la inversión (fig. 9-13a) con un cromosoma de tipo silvestre que no ha mutado (AB•CDEFG) y un cromosoma invertido (AB•EDCFG). En la profase I de la meiosis se forma un bucle de inversión que permite el apareamiento de las secuencias homólogas (fig. 9-13b). Si se produce un entrecruzamiento simple en la región invertida (entre los segmentos C y D de la fig. 9-13), se genera una estructura inusual (fig. 9-13c). Las dos cromátidas externas, que no participaron en el entrecruzamiento, contienen secuencias génicas no recombinantes originales. Las dos cromátidas internas, que se entrecruzaron, son muy anormales: cada una posee dos copias de algunos genes y ninguna copia de otros. Más aún, una de las cuatro cromátidas tiene ahora dos centrómeros y se denomina **cromátida dicéntrica**; la otra carece de centrómero, por lo que se la denomina **cromátida acéntrica**.

En la anafase I de la meiosis los centrómeros se desplazan hacia los polos opuestos y los dos cromosomas homólogos se separan. De este modo la cromátida dicéntrica se estira, atraviesa el centro del núcleo y forma una estructura denominada **puente dicéntrico** (fig. 9-13d). Por último, el puente dicéntrico se rompe, cuando los dos centrómeros se alejan uno del otro. El fragmento acéntrico no posee centrómero: las fibras del huso no se unen a él, por lo que este fragmento no se segrega hacia el núcleo durante la meiosis y casi siempre se pierde.

En la segunda división de la meiosis las cromátidas se separan y se producen cuatro gametos (fig. 9-13e). Dos contienen los cromosomas no recombinantes originales (AB•CDEFG y AB•EDCFG). Los otros dos contienen cromosomas recombinantes a los que les faltan algunos genes; estos gametos no producirán una descendencia viable. Por tanto, cuando el entrecruzamiento se produce dentro de una inversión paracéntrica no se observa progenie recombinante.

La recombinación está reducida también en la inversión pericéntrica **(fig. 9-14)**. Si bien no se producen puentes dicéntricos ni fragmentos acéntricos, los cromosomas recombinantes poseen demasiadas copias de algunos genes y ninguna copia de otros; por ende, los gametos que reciben los cromosomas recombinantes no pueden producir una progenie viable.

Las figuras 9-13 y 9-14 ilustran los resultados del entrecruzamiento simple dentro de las inversiones. Los entrecruzamientos dobles, en los ambos entrecruzamientos se producen en las mismas dos cadenas (entrecruzamiento doble, de doble cadena), producen cromosomas recombinantes funcionales. (Intente deducir los resultados de un entrecruzamiento doble.) Por eso, aun cuando la frecuencia de recombinación global se ve reducida en la inversión, es posible que se produzca alguna progenie recombinante viable por entrecruzamientos dobles de cadena doble.

En muchos organismos son comunes las inversiones heterocigóticas, entre ellos numerosas plantas, algunas especies de *Drosophila*, mosquitos y saltamontes. Las inversiones pueden haber desempeñado algún papel importante en la evolución humana: los patrones de bandas G revelan que varios cromosomas humanos difieren de los de los chimpancés en apenas una inversión pericéntrica **(fig. 9-15)**.

Fig. 9-13. **En un individuo heterocigótico un entrecruzamiento simple en una inversión paracéntrica da lugar a gametos anormales.**

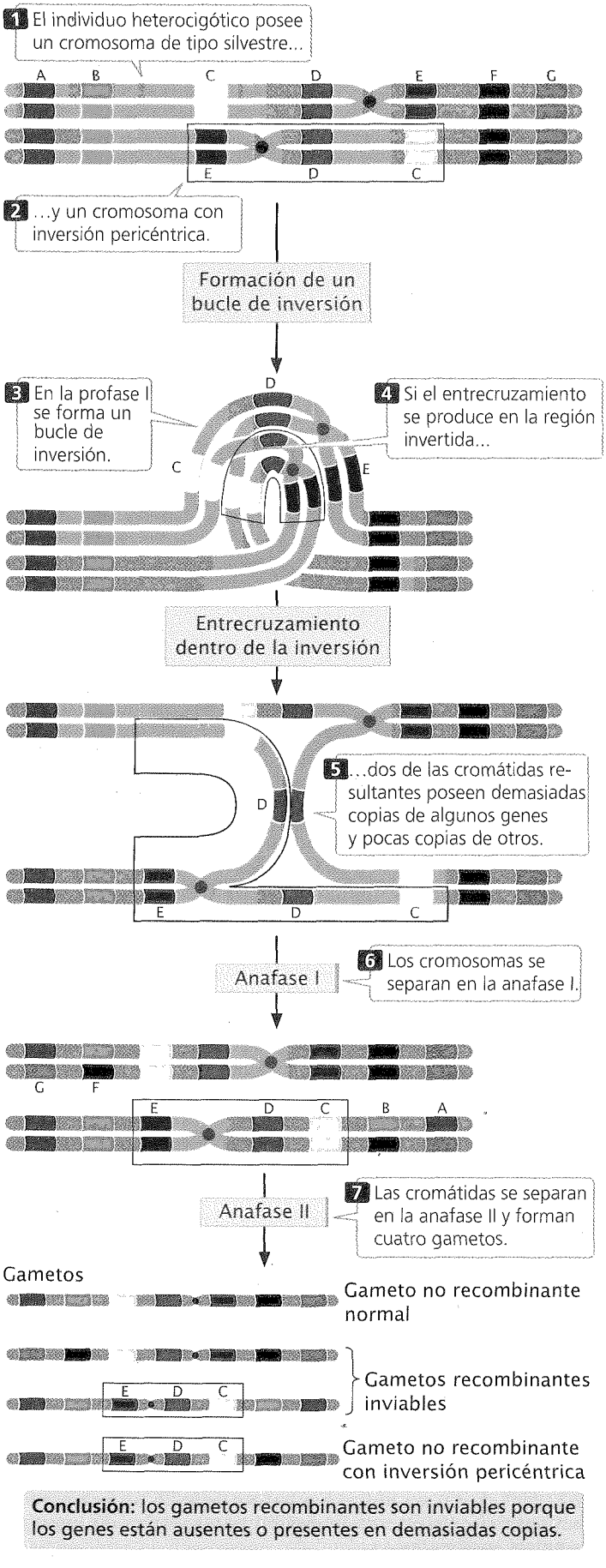



Fig. 9-14. **En un individuo heterocigótico, un entrecruzamiento simple dentro de una inversión pericéntrica produce gametos anormales.**

**CONCEPTOS CLAVE**

En una inversión se invierte un segmento de un cromosoma. Las inversiones pueden provocar rupturas en algunos genes o mover otros genes a nuevas localizaciones. En los individuos heterocigóticos para una inversión cromosómica los cromosomas forman bucles en la profase I de la meiosis. Cuando se produce un entrecruzamiento en la región de inversión por lo general los gametos son no viables, lo que da como resultado una disminución en las frecuencias de recombinación observadas.

## Translocaciones

Una **translocación** implica el movimiento de material genético entre cromosomas no homólogos (fig. 9-5d) o dentro del mismo cromosoma. No debe confundirse con el entrecruzamiento, en el cual existe un intercambio de material genético entre cromosomas *homólogos*.

En la **translocación no recíproca** el material genético se mueve de un cromosoma a otro sin que exista intercambio recíproco. Considérense los siguientes cromosomas no homólogos: AB•CDEFG y MN•OPQRS. Si el segmento cromosómico EF se mueve del primer cromosoma al segundo sin ninguna transferencia de segmentos del segundo cromosoma al primero, se produce una translocación no recíproca que produce cromosomas AB•CDG y MN•OPEFQRS. Es más común encontrar intercambios de segmentos cromosómicos en ambos sentidos, cuyo resultado es una **translocación recíproca**. La translocación recíproca entre los cromosomas AB•CDEFG y MN•OPQRS podría generar los cromosomas AB•CDQRG y MN•OPEFS.

La translocación puede afectar el fenotipo de varias maneras. Primero, puede crear relaciones de ligamientos nuevas que afec-

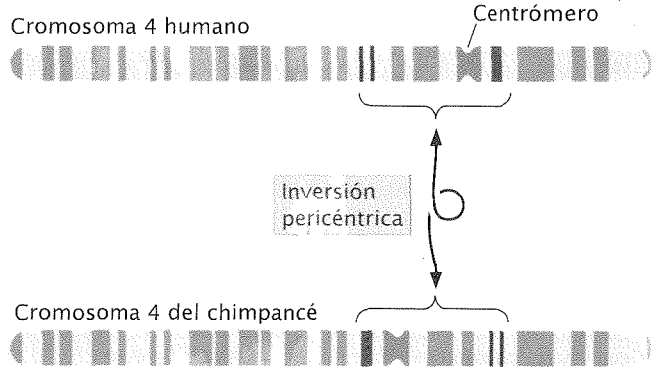



Fig. 9-15. **El cromosoma 4 difiere entre seres humanos y chimpancés en una inversión pericéntrica.**

ten la expresión de los genes (un efecto de posición): los genes translocados a localizaciones nuevas pueden quedar sujetos al control de diferentes secuencias reguladoras o a otros genes que afecten su expresión; un ejemplo es el linfoma de Burkitt, que se analizará más adelante en este capítulo.

Segundo, las rupturas cromosómicas que provocan las translocaciones pueden tener lugar dentro de un gen y alterar su función. Los genetistas moleculares han empleado estos tipos de efectos para mapear el genoma humano. La neurofibromatosis es una enfermedad genética caracterizada por numerosos tumores fibrosos de la piel y del tejido nervioso, consecuencia de una mutación autosómica dominante. Al principio los estudios de ligamiento situaron el locus para la neurofibromatosis en el cromosoma 17. Más tarde los genetistas identificaron a dos pacientes con neurofibromatosis que presentaban una translocación que afectaba el cromosoma 17. Se supuso que estos pacientes habían desarrollado neurofibromatosis porque una de las rupturas cromosómicas producidas durante la translocación alteró el gen particular que causa la enfermedad. Se determinó la secuencia del DNA que rodeaba a las regiones en las que se produjeron las rupturas que por último condujo a la identificación del gen determinante de la neurofibromatosis.

Con frecuencia las deleciones se acompañan por translocaciones. En la **translocación robertsoniana,** por ejemplo, los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos se unen a un centrómero común por translocación, lo que genera un cromosoma metacéntrico con dos brazos largos y otro cromosoma con dos brazos muy cortos **(fig. 9-16)**. El cromosoma más pequeño casi nunca se segrega, lo que provoca una reducción global del número de cromosomas. Como veremos más adelante, las translocaciones robertsonianas son causa de ciertos tipos de síndrome de Down.

Los efectos de la translocación sobre la segregación cromosómica en la meiosis dependen de la naturaleza de la translocación. Consideremos qué sucede en un individuo heterocigótico para una translocación recíproca. Supongamos que los cromosomas originales eran AB•CDEFG y MN•OPQRS (los que llamamos $N_1$ y $N_2$, respectivamente) y que tiene lugar una translocación recíproca que produce cromosomas AB•CDQRS y MN•OPEFG (los que llamamos $T_1$ y $T_2$, respectivamente). Un individuo heterocigótico para esta translocación tendría una copia normal de cada cromosoma y una copia translocada **(fig. 9-17a)**. Cada uno de estos cromosomas contiene segmentos que son homólogos para otros *dos* cromosomas. Cuando las secuencias homólogas se aparean en la profase I de la meiosis se forman configuraciones en cruz compuestas por los cuatro cromosomas **(fig. 9-17b)**.

Nótese que $N_1$ y $T_1$ poseen centrómeros homólogos (en ambos cromosomas el centrómero se encuentra entre los segmentos B y C); de manera similar $N_2$ y $T_2$ tienen centrómeros homólogos (entre los segmentos N y O). En condiciones normales los centrómeros homólogos se separan y se dirigen hacia los polos opuestos durante la anafase I de la meiosis. En la translocación recíproca los cromosomas pueden segregarse de tres modos diferentes. En la **segregación alternada (fig. 9-17c)** $N_1$ y $N_2$ se dirigen hacia un polo y $T_1$ y $T_2$ hacia el polo opuesto. En la **segregación adyacente de tipo 1** $N_1$ y $T_2$ se mueven hacia uno de los polos y $T_1$ y $N_2$ hacia el polo opuesto. En estas dos segregaciones, los centrómeros homólogos se segregan hacia los polos opuestos. La **segregación adyacente de tipo 2**, en la que $N_1$ y $T_1$ se mueven hacia uno de los polos y $T_2$ y $N_2$ hacia el polo opuesto, es infrecuente.

Los productos de los tres patrones de segregación se ilustran en la **figura 9-17d**. Como puede observarse, los gametos producidos por la segregación alternada poseen un juego completo de segmentos cromosómicos. Por consiguiente, estos gametos son funcionales y pueden producir una progenie viable. A la inversa, los gametos producidos por las segregaciones adyacentes de tipos 1 y 2 no son viables porque algunos segmentos cromosómicos se encuentran presentes en dos copias mientras que otros segmentos están ausentes. La segregación adyacente de tipo 2 es rara y, por tanto, la mayor parte de los gametos se producen por segregación alternada o adyacente de tipo 1. En consecuencia, es probable que casi la mitad de los gametos de un individuo heterocigótico para una translocación recíproca sean funcionales.

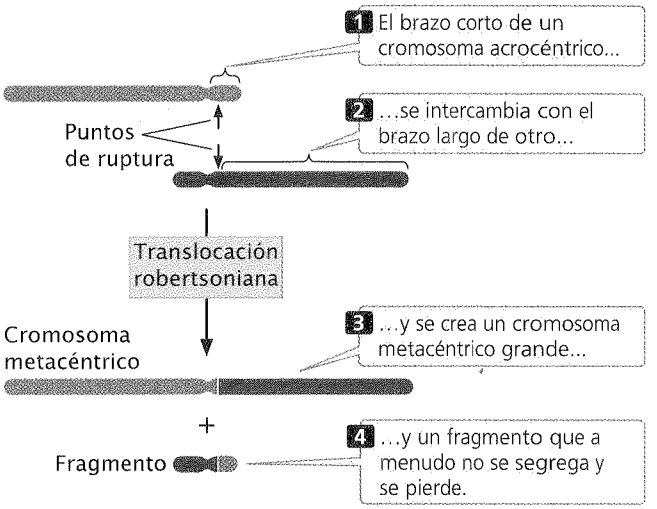



Fig. 9-16. **En una translocación robertsoniana el brazo corto de un cromosoma acrocéntrico se intercambia con el brazo largo de otro.**

Las translocaciones desempeñan un papel importante en la evolución de los cariotipos. Los chimpancés, los gorilas y los orangutanes poseen 48 cromosomas, mientras que los seres humanos poseen 46. El cromosoma humano 2 es grande y metacéntrico, con patrones de bandas G que equivalen a los que se encuentran en dos cromosomas acrocéntricos diferentes de los monos **(fig. 9-18)**. Al parecer, tuvo lugar una translocación robertsoniana en un ancestro humano, que creó un cromosoma metacéntrico grande a partir de los dos brazos largos de los cromosomas acrocéntricos ancestrales y un cromosoma pequeño formado por los dos brazos cortos. Con posterioridad, el cromosoma pequeño se perdió, lo que condujo a la reducción del número de cromosomas humanos.

**CONCEPTOS CLAVE**

En las translocaciones partes de los cromosomas se mueven a otros cromosomas no homólogos o a otras regiones del mismo cromosoma. Las translocaciones pueden afectar el fenotipo porque los genes se mueven a nuevas localizaciones en las que quedan bajo la influencia de nuevas secuencias reguladoras o porque los genes se rompen y alteran su función.

## Sitios frágiles

Los cromosomas de células cultivadas pueden desarrollar constricciones o brechas *(gaps)* en determinadas localizaciones llamadas **sitios frágiles (fig. 9-19)** porque son propensos a romperse en

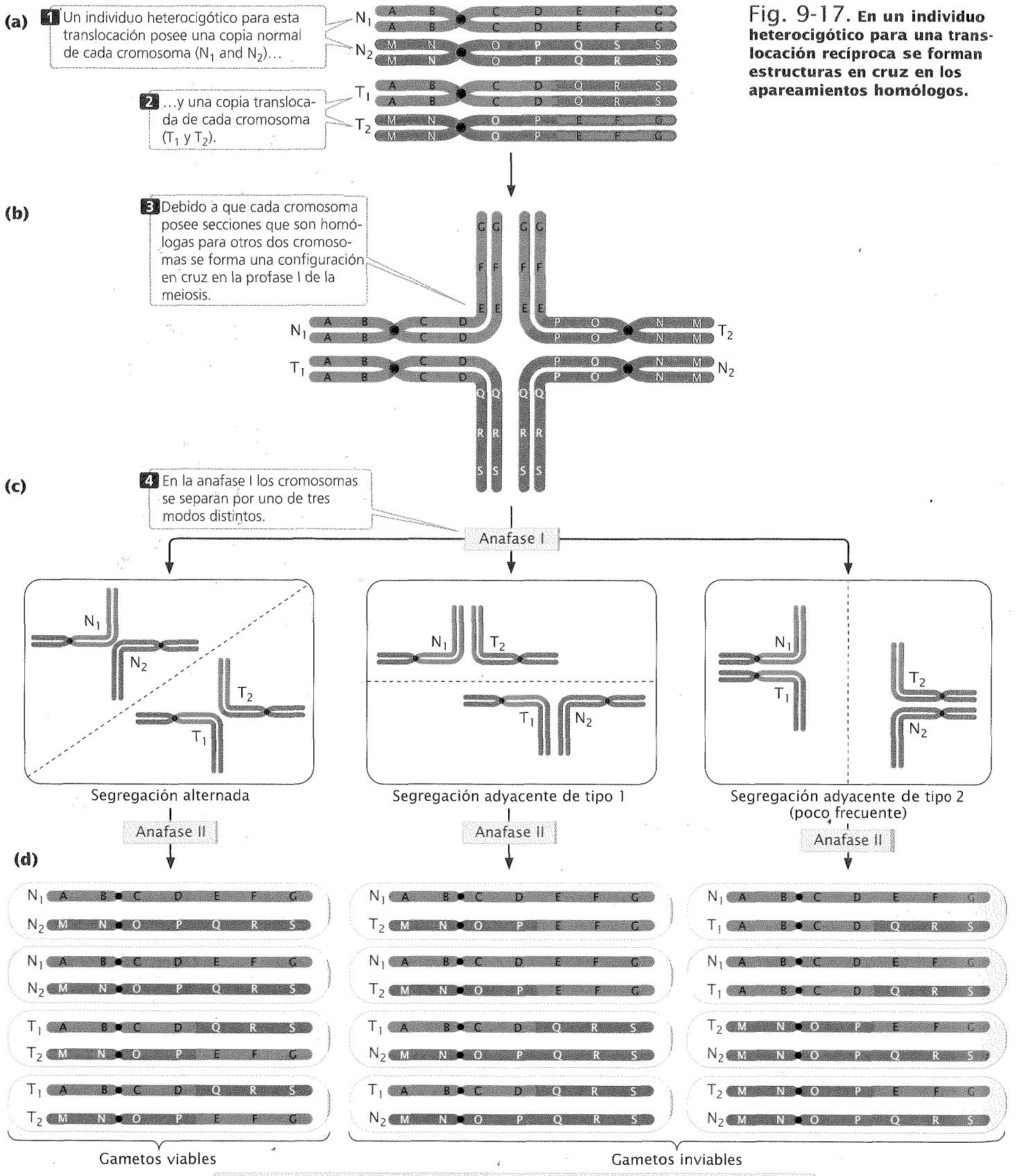



Fig. 9-17. **En un individuo heterocigótico para una translocación recíproca se forman estructuras en cruz en los apareamientos homólogos.**

**Conclusión:** los gametos resultantes de una segregación adyacente de tipo 1 o de tipo 2 son inviables debido a que algunos genes se encuentran presentes en dos copias mientras que otros están ausentes.

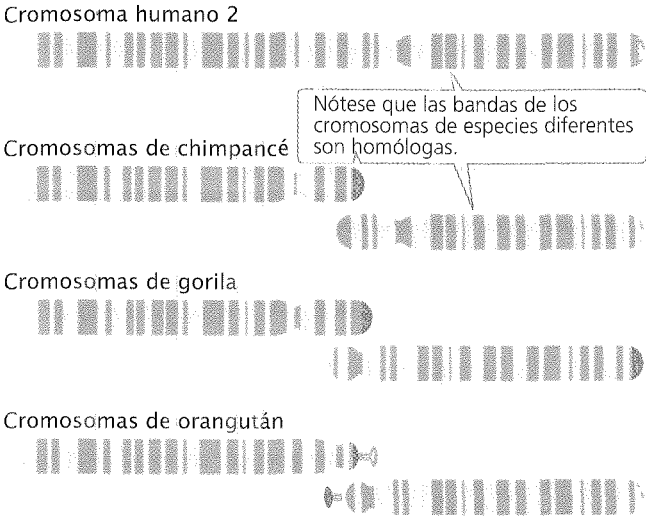



Fig. 9-18. **El cromosoma humano 2 contiene una translocación robertsoniana que no está presente en los chimpancés, gorilas ni orangutanes.** Las bandas G revelan que una translocación robertsoniana en un ancestro del hombre provocó un cambio en los brazos largo y corto de dos cromosomas acrocéntricos, que todavía se encuentran presentes en los otros tres primates. Esta translocación creó el cromosoma humano 2, que es grande y metacéntrico.

ciertas condiciones. Se ha identificado una cantidad de sitios frágiles en los cromosomas humanos. Uno de los sitios más estudiados es el **sitio frágil** del cromosoma X, un sitio asociado con retraso mental conocido como síndrome del X frágil. Se ha demostrado que este síndrome, que exhibe una herencia ligada al X y se manifiesta con una frecuencia de cerca de 1 cada 1 250 nacimientos de varones, es resultado de un aumento del número de repeticiones del trinucleótido CGG (cap. 17). Sin embargo, otros sitios frágiles comunes no se componen de repeticiones de trinucléotidos y su naturaleza no está dilucidada por completo.

## Aneuploidía

Además de los reordenamientos cromosómicos, las mutaciones incluyen también cambios en el *número* de cromosomas, que pueden clasificarse en dos tipos básicos: **aneuploidía**, que es un cambio en el número de cromosomas del individuo y **poliploidía**, que es el cambio en el número de juegos de cromosomas.

La aneuploidía puede producirse de diversas maneras. En primer lugar, en el transcurso de la mitosis o de la meiosis puede perderse un cromosoma si, por ejemplo, su centrómero se deleciona. La pérdida del centrómero impide que las fibras del huso se adhieran; entonces, el cromosoma no se desplaza hacia el polo del huso y no se incorpora al núcleo después de la división celular. En segundo lugar, el cromosoma pequeño generado por una translocación robertsoniana puede perderse en la mitosis o la meiosis. En tercer lugar, a veces se originan aneuploides por no disyunción, es decir, por una falta de separación de los cromosomas homólogos o de las cromátidas hermanas durante la meiosis o la mitosis (véase p. 85, cap. 4). La no disyunción produce algunos gametos o células que contienen un cromosoma adicional y otros a los que les falta un cromosoma (**fig. 9-20**).

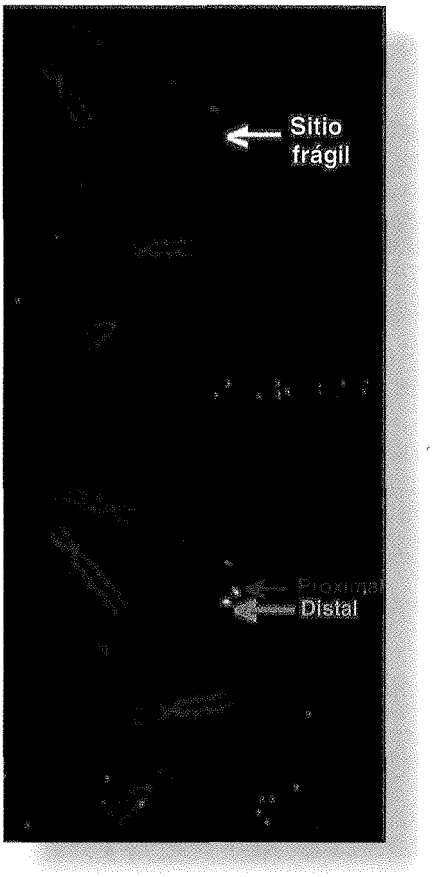



Fig. 9-19. **Los sitios frágiles son regiones del cromosoma susceptibles a ruptura en ciertas condiciones.** Aquí se observa un sitio frágil en el cromosoma humano 16. Una sonda fluorescente (blanco) identifica los extremos proximal y distal del sitio frágil. (Erica Woollatt, Women's and Children Hospital, Adelaide, Australia.)

### Tipos de aneuploidía

Consideraremos cuatro tipos de condiciones aneuploides relativamente comunes en individuos diploides: nulisomía, monosomía, trisomía y tetrasomía.

1. **Nulisomía** es la pérdida de ambos miembros de un par de cromosomas homólogos. Se representa como $2n - 2$, donde $n$ se refiere al número haploide de cromosomas. Así, entre los seres humanos, que normalmente poseen $2n = 46$ cromosomas, un individuo nulisómico posee 44 cromosomas.

2. **Monosomía** es la pérdida de un solo cromosoma, representada como $2n - 1$. Una persona monosómica tiene 45 cromosomas.

3. **Trisomía** es la ganancia de un solo cromosoma, representada como $2n + 1$. Una persona trisómica posee 47 cromosomas. La ganancia de un cromosoma significa que existen tres copias homólogas de un cromosoma.

4. **Tetrasomía** es la ganancia de dos cromosomas homólogos, representada como $2n + 2$. Una persona tetrasómica posee 48 cromosomas. La tetrasomía no es la ganancia de dos cromo-

somas cualesquiera, sino la ganancia de dos cromosomas homólogos; por tanto, habrá cuatro copias homólogas de un cromosoma determinado.

Puede producirse más de una mutación aneuploide en el mismo individuo. Un individuo que posee una copia adicional de dos cromosomas diferentes (no homólogos) se denomina trisómico doble y se representa como $2n + 1 + 1$. De manera similar, un monosómico doble tiene dos cromosomas no homólogos menos ($2n - 1 - 1$) y un tetrasómico doble posee dos pares de cromosomas homólogos adicionales ($2n + 2 + 2$).

## Efectos de la aneuplodía

Uno de los primeros aneuploides conocidos fue la mosca de la fruta, que posee un solo cromosoma X y ningún cromosoma Y descubierta por Calvin Bridges en 1913 (véanse pp. 85-86, cap. 4). Otro estudio temprano de aneuplodía se concentró en los mutantes del estramonio, *Datura stramonium*. A. Francis Blakeslee comenzó a cultivar esta planta en 1913 y observó que los cruzamientos entre varias mutantes de estramonio producían índices poco comunes de progenie. Por ejemplo, la mutante *globo* (cuya semilla tiene un envoltorio globular) resultó dominante aunque su herencia provenía sobre todo del lado materno. Cuando las plantas *globo* se autofertilizaron, solo el 25% de la progenie presentaba el fenotipo de globo, lo que constituye un índice infrecuente para un rasgo dominante. Blakeslee aisló 12 mutantes diferentes **(fig. 9-21)** que también exhibieron patrones peculiares de herencia. Por último, John Belling demostró que estos 12 mutantes son, en realidad, trisómicos. *Datura stramonium* posee 12 pares de cromosomas ($2n$=24) y cada uno de los 12 mutantes es trisómico para un par de cromosomas diferente. Los índices poco comunes que Blakeslee había observado en la progenie se explicaron por la naturaleza aneuploide de los mutantes. Muchos de los cromosomas adicionales presentes en los ejemplares trisómicos se perdieron en la meiosis, por lo que menos de 50% de los gametos portaban el cromosoma adicional y la proporción de individuos trisómicos en la progenie resultó baja. Además, el polen que contenía un cromosoma adicional no era tan exitoso en la fertilización y los cigotos trisómicos fueron menos viables.

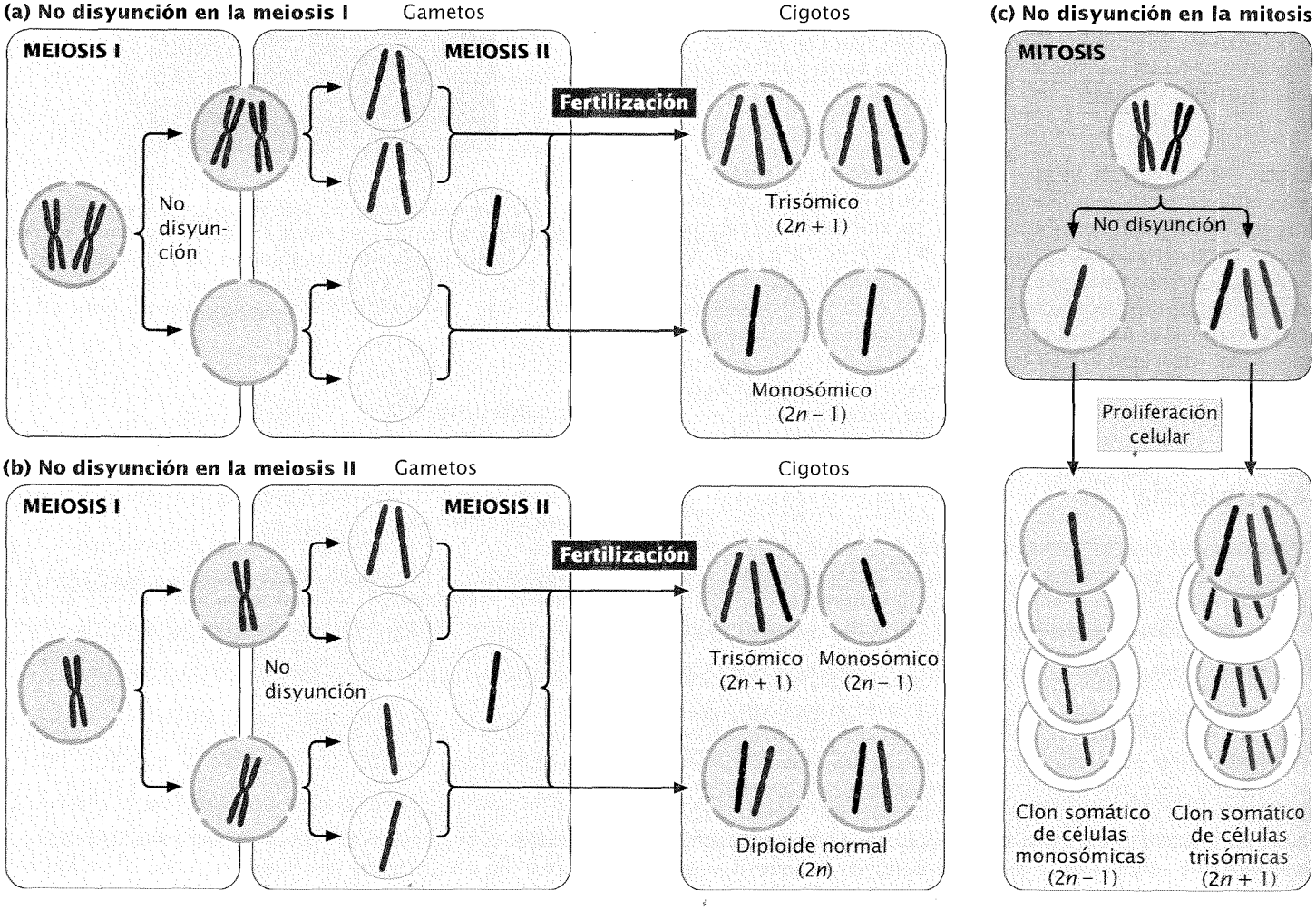



Fig. 9-20. **Los aneuploides pueden originarse por no disyunción en (a) la meiosis I, (b) la meiosis II o (c) la mitosis.** Los gametos resultantes de las meiosis con no disyunción se combinan con un gameto (con cromosoma azul) originado en una meiosis normal para producir cigotos.

Por lo general, la aneuploidía altera de manera espectacular el fenotipo. En la mayor parte de los animales y en muchas plantas las mutaciones aneuploides son letales. Dado que la aneuploidía afecta el número de copias de un gen, pero no su secuencia de nucleótidos, es probable que los efectos de la aneuploidía se deban a una dosis anormal de los genes. La aneuploidía altera la dosis de algunos genes, no de todos, lo que altera las concentraciones relativas de los productos génicos y a menudo interfiere en el desarrollo normal.

Una excepción importante en la relación entre el número de genes y la dosis de proteína es la que concierne a los genes del cromosoma X de los mamíferos. En éstos la inactivación del cromosoma X asegura que los machos (que tienen un solo cromosoma X) y las hembras (que tienen dos cromosomas X) reciban la misma dosis funcional de los genes ligados a ese cromosoma (véanse pp. 90-91, cap. 4 para profundizar el análisis de la inactivación del cromosoma X). Los cromosomas X adicionales de los mamíferos se inactivan; por eso, en este caso, es posible esperar que la aneuploidía de los cromosomas sexuales resulte menos perjudicial. De hecho, esta es la situación en ratones y seres humanos, para los que la aneuploidía de los cromosomas sexuales es la forma más común de aneuploidía observada en los organismos vivos. Es probable que la aneuploidía del cromosoma Y sea común, aunque existe escasa información acerca de este cromosoma.

## CONCEPTOS CLAVE

La aneuploidía, es decir la pérdida o la ganancia de uno o más cromosomas individuales, puede originarse en la pérdida de un cromosoma después de la translocación o en la no disyunción durante la meiosis o en la mitosis. Altera la dosis génica y con frecuencia produce efectos fenotípicos intensos.

## Aneuploidía en los seres humanos

Por razones desconocidas un porcentaje increíblemente elevado de todos los embriones humanos concebidos posee anomalías cromosómicas. Los estudios de mujeres que intentan embarazos sugieren que más del 30% de todas las concepciones sufre un aborto espontáneo (aborto natural). Los defectos cromosómicos están presentes en al menos el 50% de todos los fetos humanos abortados en forma espontánea y la mayoría de ellos es determinada por aneuploidía. Esta tasa de anomalías cromosómicas en los seres humanos es más elevada que en otros organismos estudiados; por ejemplo, la aneuploidía en ratones se encuentra en no más del 2% de los óvulos fertilizados. La aneuploidía en los seres humanos suele producir problemas graves del desarrollo que dan por resultado el aborto espontáneo. Solo alrededor del 2% de todos los fetos con defectos cromosómicos sobreviven al nacimiento.

***Aneuploidía de los cromosomas sexuales.*** La aneuploidía más común observada en los seres humanos se relaciona con los cromosomas sexuales. Como es característico de todos los mamíferos, la aneuploidía de los cromosomas sexuales humanos se tolera mejor que la de los cromosomas autosómicos. El síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter (véanse figs. 4-8 y 4-9) se producen como consecuencia de la aneuploidía de los cromosomas sexuales.

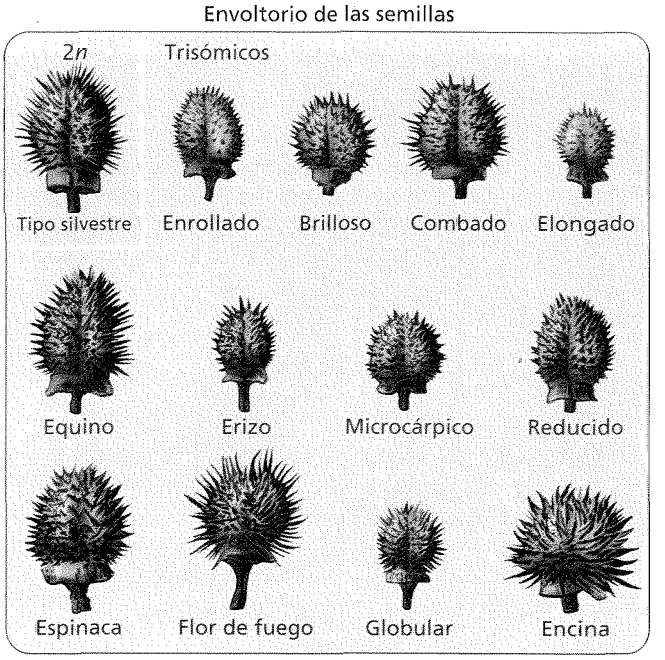



Fig. 9-21. **Las cápsulas mutantes del estramonio (*Datura stramonium*) son producto de diferentes trisomías.** Cada tipo de cápsula es un fenotipo que es trisómico para un cromosoma diferente.

***Aneuploidía autosómica.*** Entre los seres humanos los sujetos aneuploides autosómicos nacidos vivos son menos frecuentes que los aneuploides de los cromosomas sexuales, tal vez porque no existe un mecanismo de compensación de la dosis en los cromosomas autosómicos. La mayoría de los aneuploides autosómicos aborta en forma espontánea, con excepción de los aneuploides de algunos autosomas pequeños, como el cromosoma 21. Dado el tamaño pequeño de estos cromosomas y que portan menos genes la presencia de copias adicionales es menos perjudicial que en el caso de los cromosomas más grandes. Por ejemplo, la aneuploidía autosómica más común en los seres humanos es la **trisomía 21**, también conocida como **síndrome de Down**. Hasta ahora no se conoce con precisión la cantidad de genes que poseen los diferentes cromosomas humanos, pero los datos sobre la secuencia de DNA indican que el cromosoma 21 posee menos genes que cualquier otro autosoma, con quizá solo 300 genes de un total de 30 000 a 35 000 del genoma completo.

La incidencia del síndrome de Down en los Estados Unidos es de alrededor de 1 cada 700 nacimientos, aunque es mayor entre los niños nacidos de mujeres mayores. Los individuos con síndrome de Down **(fig. 9-22a)** muestran grados variables de retraso mental, con un coeficiente intelectual promedio cercano a 50 (en comparación con el cociente intelectual promedio de la población general que es de 100). Muchas personas con este síndrome tienen también rasgos faciales característicos, cierto grado de retraso en el crecimiento y el desarrollo y una incidencia mayor de defectos cardíacos, leucemia y otras anomalías.

Alrededor del 92% de los individuos con síndrome de Down posee tres copias completas del cromosoma 21 (y, por tanto, un total de 47 cromosomas), una enfermedad que se conoce como **síndrome de Down primario (fig. 9-22b)**. Esta forma del síndrome suele producirse por la no disyunción aleatoria durante la formación del huevo: cerca de 75% de los casos de no disyunción

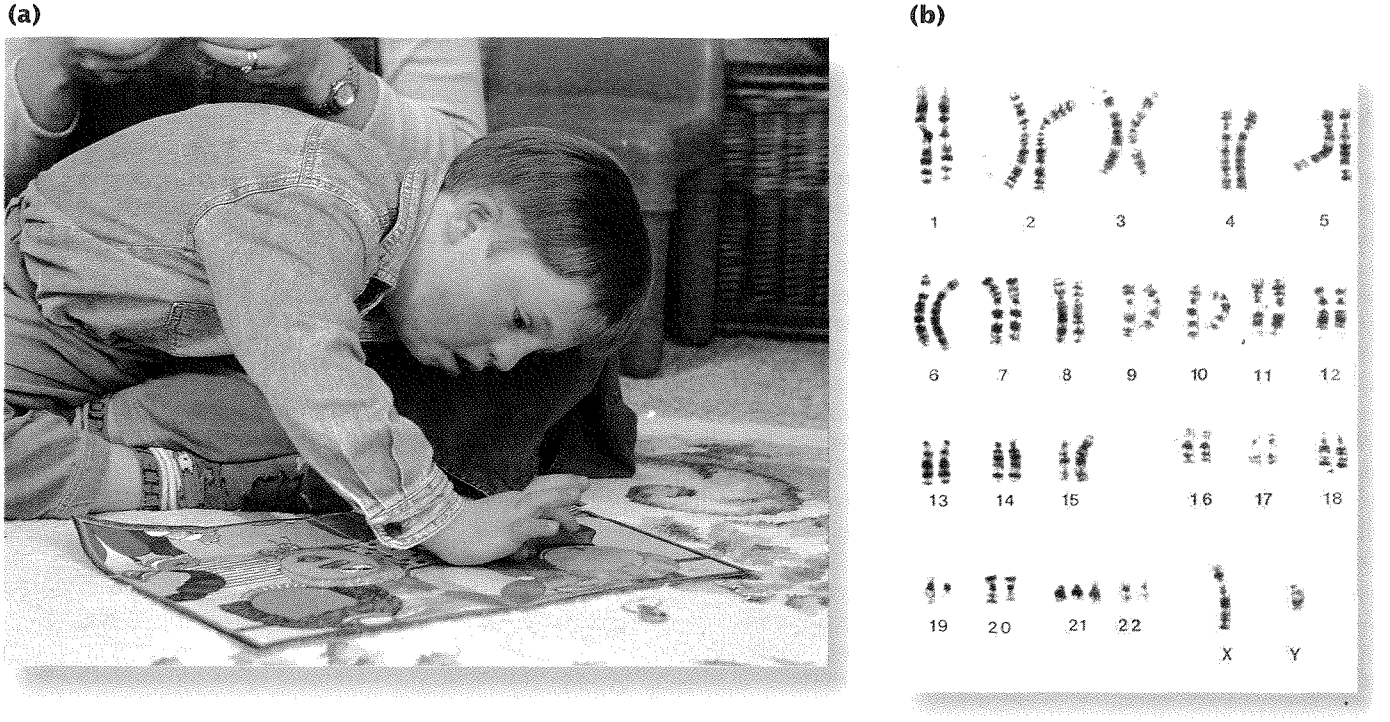



Fig. 9-22. **El síndrome de Down primario es causado por la presencia de tres copias del cromosoma 21. (a)** Niño con síndrome de Down. **(b)** Cariotipo de un individuo que tiene síndrome de Down primario. (Parte a, Hattie Young/Science Photo Library/Photo Researchers. Parte b, L. Willatt, East Anglian Regional Genetics Service/Science Photo Library/Photo Researchers.)

causado por este síndrome tienen origen materno y, en su mayor parte, se origina durante la meiosis I. La mayoría de los niños nacidos con este síndrome tiene progenitores normales y la falla en la división cromosómica indica una tendencia hereditaria baja. Si una pareja ha concebido un hijo con síndrome de Down primario, su riesgo de concebir un segundo hijo con el mismo síndrome es muy bajo (en comparación con otras parejas de la misma edad que no han tenido hijos con este síndrome). De manera similar, no es esperable que los parientes de la pareja tengan hijos con el mismo síndrome.

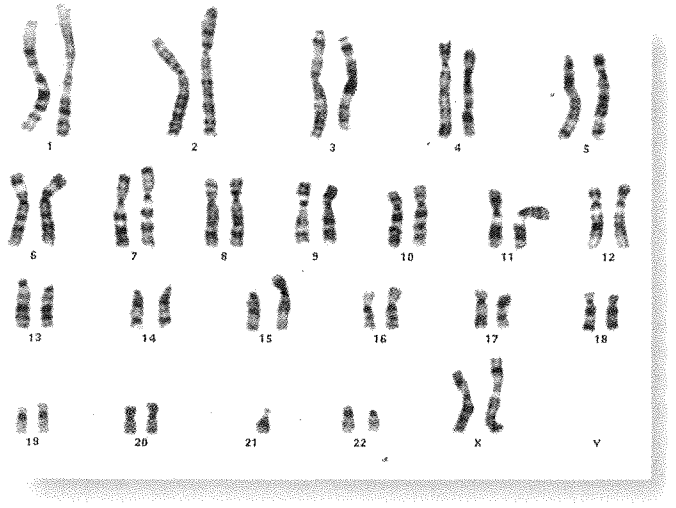



Fig. 9-23. **La translocación del cromosoma 21 hacia otro cromosoma provoca el síndrome de Down familiar.** En este caso el brazo largo del cromosoma 21 está unido al cromosoma 15. (Dra. Dorothy Warburton, HICCC, Columbia University.)

Cerca del 4% de las personas con síndrome de Down tiene 46 cromosomas, pero una copia adicional de parte del cromosoma 21 está adherida a otro cromosoma por translocación **(fig. 9-23)**. Esta enfermedad se conoce como **síndrome de Down familiar**, porque tiende a manifestarse en las familias. Las características fenotípicas de este síndrome son las mismas que las del síndrome primario.

El síndrome de Down familiar aparece en la descendencia de progenitores portadores de cromosomas que han sufrido una translocación robertsoniana, con mayor frecuencia entre los cromosomas 21 y 14: el brazo largo del cromosoma 21 y el brazo corto del cromosoma 14 intercambian las posiciones. Este intercambio produce un cromosoma que incluye los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 y un cromosoma muy pequeño formado por los brazos cortos de los mismos cromosomas. Por lo general el cromosoma pequeño se pierde después de varias divisiones celulares.

Los individuos que muestran translocación, denominados **portadores de translocación**, no tienen el síndrome de Down. Aunque poseen solo 45 cromosomas, sus fenotipos son normales porque tienen dos copias de los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 y, al parecer, los brazos cortos de esos cromosomas (que se perdieron) no portan información genética esencial. Si bien los portadores de translocación son individuos completamente sanos, tienen una probabilidad mayor de que sus hijos tengan el síndrome de Down.

Cuando el portador de una translocación produce gametos, el cromosoma de translocación puede segregarse de tres maneras distintas. Primero, puede separarse de los cromosomas 14 y 21

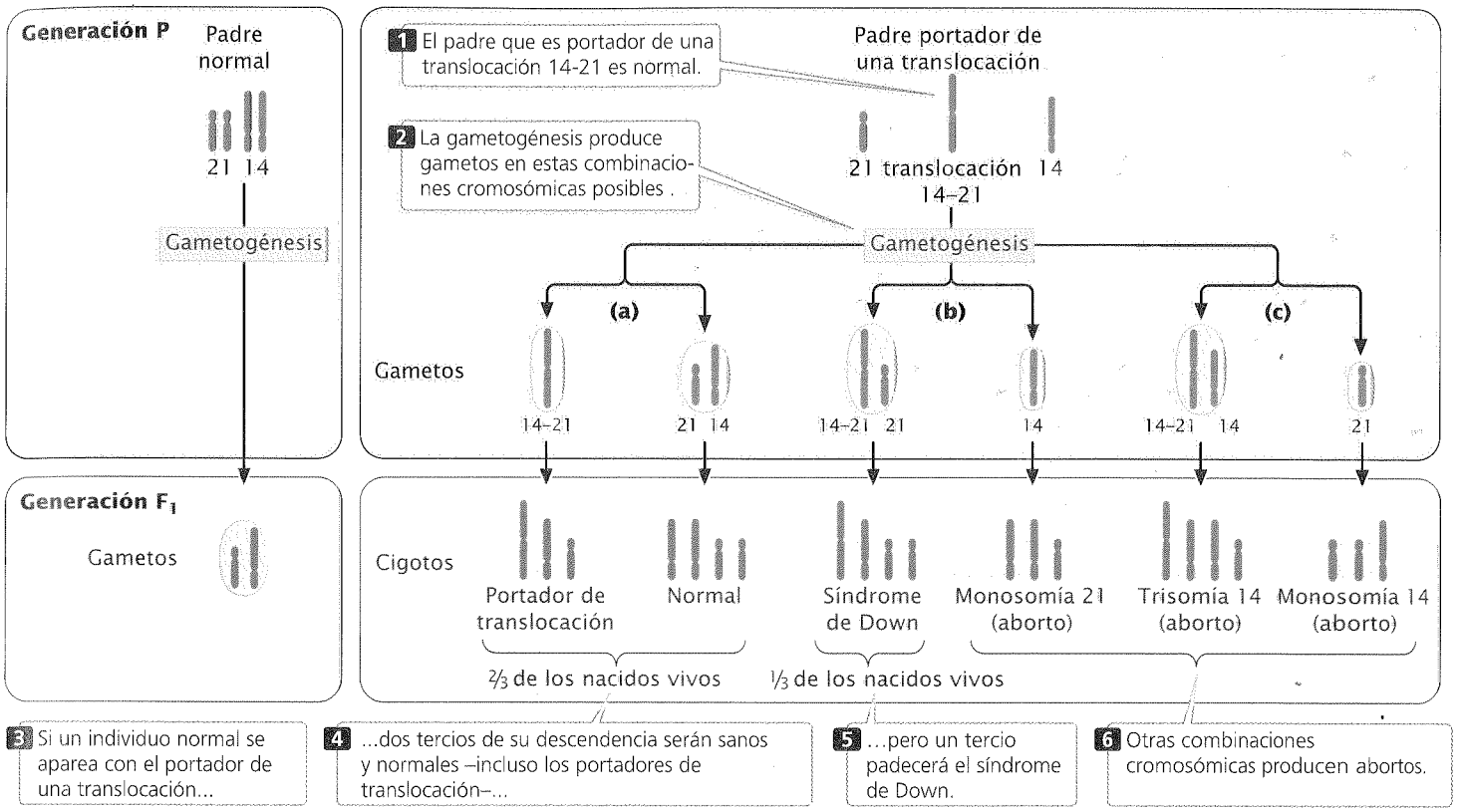



Fig. 9-24. **Los portadores de translocación corren un riesgo mayor de producir descendencia con síndrome de Down.**

normales en la anafase I de la meiosis (**fig. 9-24a**). En este tipo de segregación la mitad de los gametos tendrá el cromosoma de translocación y ninguna otra copia de los cromosomas 14 y 21; la fusión de este tipo de gameto con un gameto normal dará origen a un portador de translocación. La otra mitad de los gametos producidos por este tipo de segregación será normal, cada uno con una única copia de los cromosomas 21 y 14, por lo que producirán una descendencia normal.

De manera alternativa, el cromosoma de translocación puede separarse del cromosoma 14 y pasar a la misma célula con el cromosoma 21 normal (**fig. 9-24b**). Este tipo de segregación produce solo gametos anormales; la mitad tendrá dos copias funcionales del cromosoma 21 (una normal y otra unida al cromosoma 14) y la otra mitad carecerá del cromosoma 21. Los gametos que poseen las dos copias funcionales del cromosoma 21 producirán descendencia con el síndrome de Down familiar; los gametos que carecen del cromosoma 21 producirán cigotos con monosomía 21 y se abortarán en forma espontánea.

En el tercer tipo de segregación el cromosoma de translocación y la copia normal del cromosoma 14 se segregan juntos y el cromosoma 21 se segrega por separado (**fig. 9-24c**). Se supone que este patrón es poco frecuente debido a que ambos centrómeros provienen del cromosoma 14 y por lo general se separan uno del otro. En cualquiera de los casos todos los gametos producidos mediante este proceso son anormales: la mitad produce monosomía 14 y la otra mitad, trisomía 14 y todos se abortan en forma espontánea. Así, solo tres de los seis tipos de gametos que pueden ser producidos por el portador de una translocación darán como resultado el nacimiento de un niño y, teóricamente, estos gametos aparecerán con la misma frecuencia. Un tercio de la descendencia del portador de una translocación debería ser portador de una translocación como sus progenitores, un tercio debería presentar el síndrome de Down familiar y un tercio debería ser normal. Sin embargo, en realidad menos de un tercio de los niños nacidos de portadores de translocación presentan síndrome de Down, lo que sugiere que algunos de los embriones con síndrome de Down se abortan de modo espontáneo.[4]

En los seres humanos pocos individuos aneuploides autosómicos, además de los que poseen trisomía 21, nacen vivos. La **trisomía 18**, también conocida como **síndrome de Edward,** aparece con una frecuencia de alrededor de 1 cada 8 000 nacidos vivos. Los niños con este síndrome tienen retraso grave, orejas bajas, cuello corto, pies deformes, dedos en garra, problemas cardíacos y otras discapacidades. Pocos de ellos sobreviven más allá del año. En la **trisomía 13** los sujetos nacidos vivos se observan con una frecuencia de 1 en 15 000 y sus características se conocen en conjunto como **síndrome de Patau**. Entre ellas se cuentan retraso mental grave, cabeza pequeña, frente inclinada hacia atrás, ojos pequeños, labio leporino y paladar hendido, polidactilia en manos y pies, y otros numerosos trastornos. Casi la mitad de los niños que presentan trisomía 13 fallece durante el primer mes de vida y el 95% antes de los 3 años. Más rara aún es la **trisomía 8**, que aparece con una frecuencia aproximada de 1 cada 25 000 a 50 000 niños nacidos vivos. Las características de esta aneuploidía son retraso mental, dedos en garra en manos y pies, orejas bajas y mal formadas y frente prominente. Muchos de los individuos que padecen esta enfermedad tienen una expectativa de vida normal.

***Aneuploidía y edad materna.*** En los seres humanos la mayo-

ría de los casos del síndrome de Down y otros tipos de aneuploidía se originan a partir de una no disyunción materna y la frecuencia de la aneuploidía se correlaciona con la edad materna **(fig. 9-25)**. Aunque no se conoce con certeza la causa subyacente de la asociación entre la edad materna y la no disyunción, los resultados de estudios recientes indican una estrecha correlación entre la no disyunción y la recombinación meiótica aberrante. Casi ninguno de los cromosomas que no se separaron durante la meiosis I muestra algún indicio de haberse recombinado entre sí. A la inversa, los cromosomas que no se separaron en la meiosis II suelen mostrar indicios de recombinación en regiones que normalmente no se recombinan, en particular cerca del centrómero.

Si bien la recombinación aberrante parece intervenir en la no disyunción, el efecto de la edad materna es más complejo. Las hembras de los mamíferos nacen con ovocitos detenidos en el período diploténico. Justo antes de la ovulación se reanuda la meiosis y se completa la primera división dando origen a un ovocito secundario. En este momento la meiosis se suspende de nuevo y permanece así hasta que un espermatozoide penetra en el ovocito secundario. La segunda división meiótica tiene lugar inmediatamente antes de que los núcleos del óvulo y los espermatozoides se unan para formar el cigoto.

Durante muchos años una creencia común era que las hembras de mamíferos nacían con *todos* sus ovocitos primarios y que después del nacimiento no se no se formaban ovocitos nuevos. Si todos los ovocitos primarios humanos inician la meiosis antes del nacimiento, entonces los ovocitos en las mujeres mayores deberían haber estado detenidos en meiosis durante muchos años. Una explicación frecuente para el efecto de la edad materna fue que los componentes del huso y otras estructuras requeridas para la segregación cromosómica se alteran en el período de detención prolongada de la meiosis, lo que conduce a una aneuploidía mayor en los niños nacidos de madres mayores. Según esta teoría, no se observa un efecto de la edad en los machos debido a que los espermatozoides se producen de modo continuo después de la pubertad sin suspensiones prolongadas de las divisiones meióticas. Sin embargo, los científicos mostraron en forma reciente que en ratones (y quizá también en los seres humanos) los ovocitos se producen en forma continua durante toda la vida por las células madre en el interior del ovario, lo que sugiere que es poco probable que la edad de los ovocitos sola pueda explicar el efecto de la edad materna sobre el número de anomalías cromosómicas.

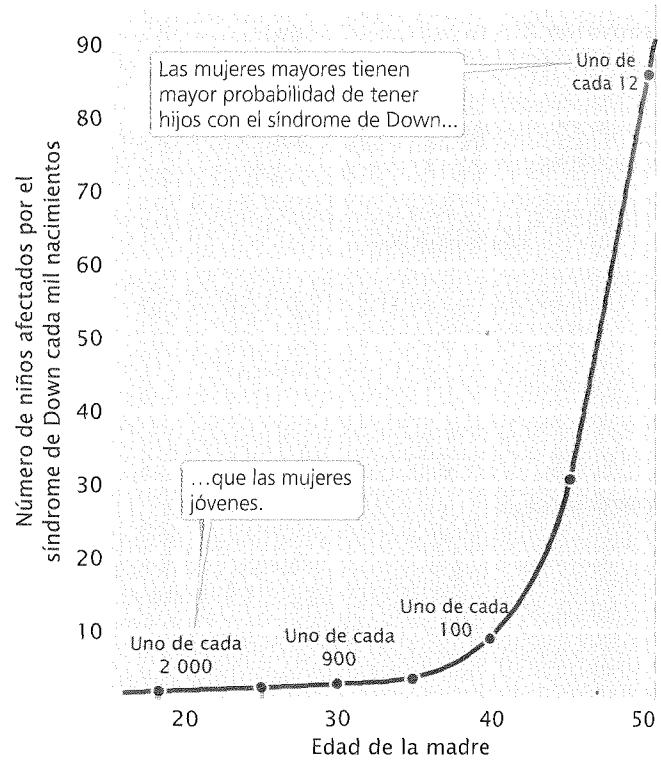



Fig. 9-25. **La incidencia del síndrome de Down primario y otras aneuploidías aumenta con la edad de la madre.**

## CONCEPTOS CLAVE

En los seres humanos las aneuploidías de los cromosomas sexuales son más frecuentes que las aneuploidías autosómicas. La inactivación del cromosoma X evita los problemas de dosis genética de los genes ligados a él. El síndrome de Down se produce por la presencia de tres copias funcionales del cromosoma 21, sea por trisomía (síndrome de Down primario) o por translocación robertsoniana (síndrome de Down familiar).

## Disomía uniparental

De modo habitual los dos cromosomas de un par homólogo se heredan de progenitores diferentes, uno del padre y uno de la madre. El desarrollo de las técnicas moleculares que facilitan la identificación de secuencias específicas de DNA (véase cap. 18) permitió determinar el origen parental de los cromosomas. Sin embargo, en ocasiones, ambos cromosomas pueden heredarse del mismo progenitor, una afección conocida como **disomía uniparental**.

La disomía uniparental incumple la regla de que los niños afectados por un trastorno recesivo aparecen solo en familias en las que ambos progenitores son portadores. La fibrosis quística, por ejemplo, es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza porque los dos progenitores del niño afectado son heterocigóticos para la mutación de fibrosis quística en el cromosoma 7. No obstante, una proporción pequeña de individuos con fibrosis quística tiene un solo progenitor heterocigótico para el gen de la fibrosis quística. ¿Cómo sucede esto? Estos individuos deben haber heredado de su progenitor heterocigótico dos copias del cromosoma 7 que porta el alelo defectuoso para la fibrosis quística y ninguna copia del alelo normal del otro progenitor. La disomía uniparental ha observado también en el síndrome de Prader-Willi, una afección rara que se produce cuando falta una de las copias paternas de un gen en el cromosoma 15. Aunque muchos casos del síndrome de Prader-Willi se producen por la deleción cromosómica que elimina una copia paterna del gen (véase pp. 120-121, cap. 5), del 20 al 30% se originan cuando ambas copias del cromosoma 15 se heredan de la madre y ninguna copia del padre.

Es probable que muchos casos de disomía uniparental se originen en una trisomía. Aunque las trisomías autosómicas son letales en su mayor parte, un embrión trisómico puede sobrevivir si uno de los tres cromosomas se pierde al comienzo del desarrollo.

Si, solo por azar, los dos cromosomas restantes son del mismo progenitor, se produce una disomía uniparental.

## Mosaicismo

La no disyunción en la división mitótica puede generar parches de células en los que todas las células presentan anomalías cromosómicas y otros parches en los que las células poseen un cariotipo normal. Este tipo de no disyunción produce regiones de tejido que presentan diferentes constituciones cromosómicas, una afección conocida como **mosaicismo**. Existen cada vez más indicios de que el mosaicismo es una enfermedad relativamente frecuente.

Solo alrededor del 50% de los diagnósticos de síndrome de Turner presenta el cariotipo 45,X (presencia de un solo cromosoma X) en todas sus células; el resto son en su mayor parte mosaicos que poseen algunas células 45,X y otras células 46,XX normales. Es posible incluso que algunas células muestren mosaicismo para dos o más tipos de cariotipos anormales. El mosaico 45,X/46,XX suele originarse cuando se pierde un cromosoma X en un embrión XX, poco después de la fertilización.

Las moscas de la fruta que son mosaicos XX/XO (O designa la ausencia de un cromosoma homólogo; XO significa que la célula tiene un solo cromosoma X y ningún cromosoma Y) desarrollan una mezcla de rasgos masculinos y femeninos porque en ellas la presencia de dos cromosomas X produce rasgos femeninos y la presencia de un solo cromosoma X produce rasgos masculinos **(fig. 9-26)**. El sexo de la mosca de la fruta se determina en forma independiente en cada célula durante el desarrollo. Las células XX expresan los rasgos femeninos y las XO, los rasgos masculinos. Ese tipo de mosaicos sexuales se denominan **ginandromorfos**. En las hembras heterocigóticas los genes recesivos ligados al cromosoma X suelen estar ocultos pero, en el caso de los mosaicos XX/XO, se expresan todos los genes recesivos ligados al cromosoma X presentes en las células con un solo cromosoma.

### CONCEPTOS CLAVE

En la disomía uniparental un individuo tiene dos copias de un cromosoma de uno de los progenitores y ninguna copia del otro. Puede producirse cuando un embrión trisómico pierde uno de los cromosomas triplicados al comienzo del desarrollo. En el mosaicismo las diferentes células del mismo individuo poseen distintas constituciones cromosómicas.

# Poliploidía

La mayor parte de los organismos eucariontes son diploides (*2n*) en casi todo su ciclo vital ya que poseen dos juegos de cromosomas. En algunos casos es el juego completo de cromosomas el que no se separa durante la meiosis o la mitosis, lo que conduce a la poliploidía, es decir, la presencia de más de dos conjuntos genómicos de cromosomas. Entre los organismos poliploides se cuentan los *triploides* (*3n*), los *tetraploides* (*4n*), los *pentaploides* (*5n*) e incluso conjuntos de cromosomas con mayor número.

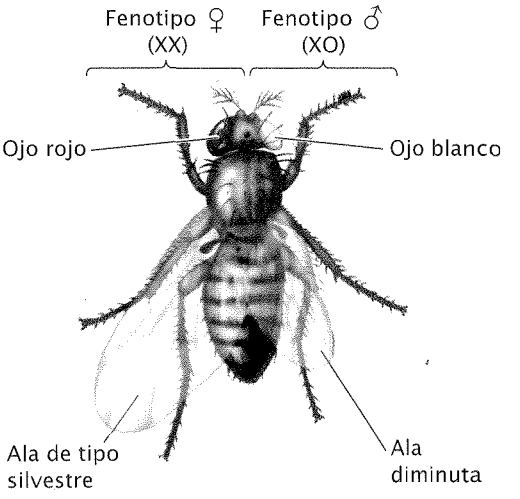



Fig. 9-26. **El mosaicismo para los cromosomas sexuales produce un individuo ginandromórfico.** Esta mosca de la fruta XX/XO ginandromórfica porta un cromosoma X de tipo silvestre y un cromosoma X con alelos recesivos para los ojos blancos y las alas diminutas. El lado izquierdo de la mosca muestra un fenotipo femenino normal porque las células son XX y los alelos recesivos de un cromosoma X están ocultos por la presencia de los alelos silvestres en el otro. El lado derecho de la mosca presenta un fenotipo masculino con ojos blancos y alas diminutas, porque las células perdieron el cromosoma X de tipo silvestre (son XO), lo que permite la expresión de los alelos para el color blanco y el tamaño diminuto.

La poliploidía es común en las plantas y se la considera un mecanismo fundamental en la evolución de especies nuevas. Alrededor del 40% de las especies de plantas florales y entre el 70 y 80% de las hierbas son poliploides, entre las que se cuentan muchas plantas importantes para la agricultura, como el trigo, la cebada, el algodón, la patata y la caña de azúcar. La poliploidía es menos frecuente entre los animales, pero se encuentra en algunos invertebrados, peces, salamandras, sapos y lagartos. Si bien no se conocen aves poliploides viables, en la naturaleza se ha comunicado al menos un mamífero poliploide, una rata de la Argentina.

Consideraremos dos tipos importantes de poliploidía: la **autopoliploidía**, en la que todos los conjuntos cromosómicos pertenecen a la misma especie y la **alopoliploidía,** en la que los conjuntos de cromosomas pertenecen a dos o más especies.

## Autopoliploidía

La autopoliploidía es resultado de accidentes en la meiosis o la mitosis que producen conjuntos adicionales de cromosomas, todos procedentes de una misma especie. La no disyunción de todos los cromosomas de un embrión *2n* precoz durante la mitosis, por ejemplo, duplica el número de cromosomas y produce un individuo autotetraploide (*4n*) **(fig. 9-27a)**. Un organismo autotriploide se origina cuando la no disyunción durante la meiosis produce un gameto diploide que luego se fusiona con un gameto haploide normal para producir un cigoto triploide **(fig. 9-27b)**. Por otra parte, los organismos triploides se originan en el cruzamiento entre un organismo autotetraploide que produce gametos *2n* y un organismo diploide que produce gametos *1n*.

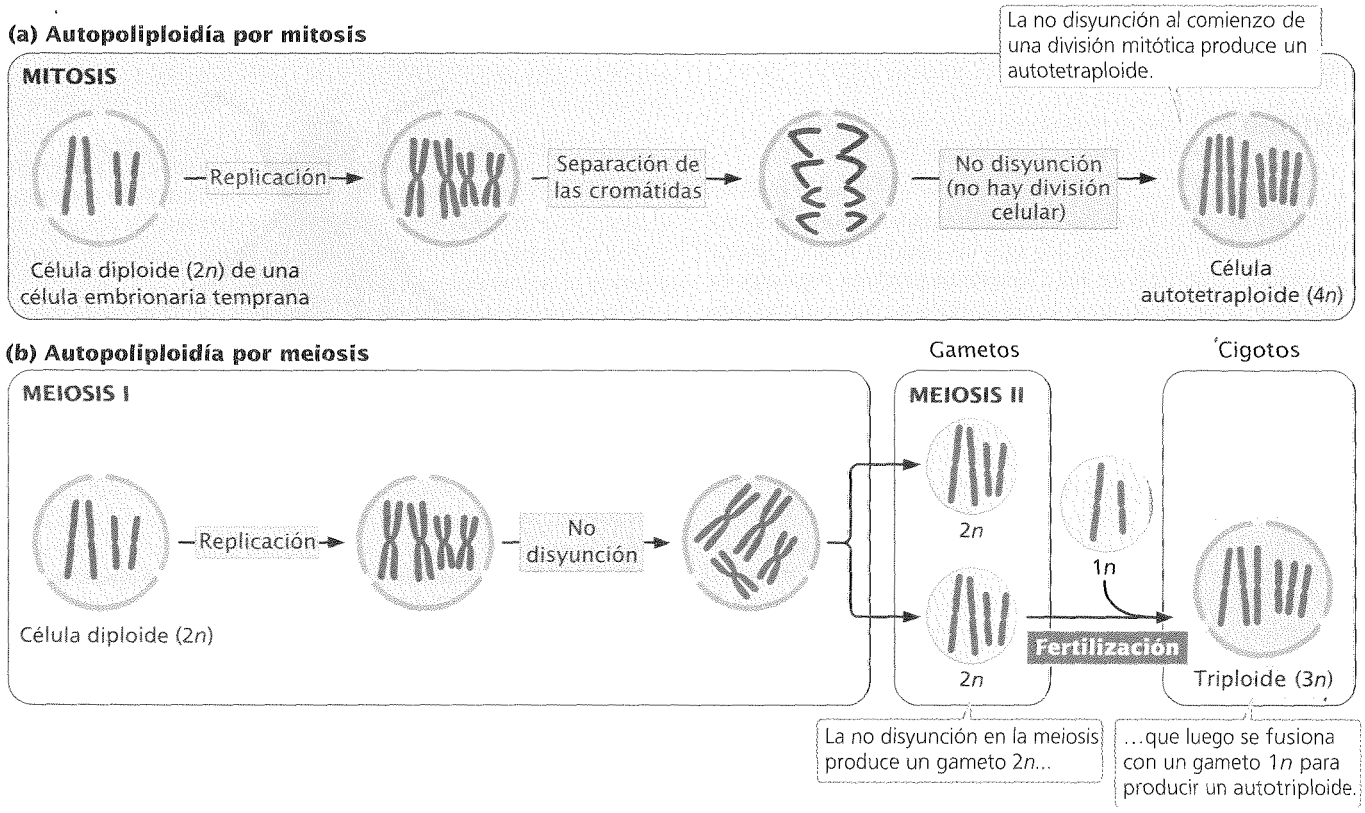



Fig. 9-27. **La autopoliploidía puede originarse por la no disyunción en la mitosis o la meiosis.**

Dado que todos los juegos de cromosomas de los autopoliploides pertenecen a la misma especie, son homólogos y tratan de alinearse durante la profase I de la meiosis, lo que suele producir esterilidad. Consideremos ahora la meiosis de un autotriploide **(fig. 9-28)**. En la meiosis de una célula diploide dos cromosomas homólogos se aparean y se alinean durante la meiosis pero, en los autotriploides, los cromosomas homólogos son tres. Es posible que uno de estos tres homólogos no se alinee junto con los otros dos y se segregue al azar (véase fig. 9-28a). El azar determinará cuál gameto recibirá el cromosoma adicional y esto difiere en cada grupo homólogo de cromosomas. Los gametos resultantes tendrán dos copias de algunos cromosomas y una copia de otros. Aun cuando los tres cromosomas se alineen, dos cromosomas deben segregarse hacia un gameto y un cromosoma hacia el otro (véase fig. 9-28b). A veces, la presencia de un tercer cromosoma interfiere en la alineación normal y los tres cromosomas se segregan hacia el mismo gameto (fig. 9-28c).

Más allá de cómo se alineen los tres cromosomas homólogos, la segregación al azar creará **gametos desequilibrados**, que poseerán un número variado de cromosomas. Un gameto producido por meiosis en un organismo autotriploide de este tipo podría recibir, por ejemplo, dos copias del cromosoma 1, una copia del cromosoma 2, tres copias del cromosoma 3 y ninguna copia del cromosoma 4. Cuando el gameto desequilibrado se fusiona con un gameto normal (o con otro gameto desequilibrado), el cigoto resultante posee cantidades diferentes de los cuatro tipos de cromosomas. La diferencia en el número de cromosomas crea una dosis genética desequilibrada en el cigoto, que a menudo resulta letal. Por esta razón, los triploides no suelen producir una descendencia viable.

En los autopoliploides de número par, como los autotetraploides, es teóricamente posible que los cromosomas homólogos formen pares y se dividan en partes iguales. Sin embargo, este hecho no ocurre con frecuencia; por eso, estos tipos de autotetraploides también producen gametos desequilibrados.

La esterilidad que suele acompañar a los organismos autopoliploides se ha aprovechado por la agricultura. Por ejemplo, las bananas diploides silvestres ($2n = 22$) producen semillas duras y no comestibles, en tanto que las bananas triploides ($3n = 33$) son estériles y no producen semillas: son las bananas que se comercializan. De modo similar, se han creado sandías triploides sin semillas, muy comercializadas en la actualidad.

## Alopoliploidía

La alopoliploidía se origina por la hibridación entre dos especies; el poliploide resultante porta conjuntos de cromosomas derivados de dos o más especies. La **figura 9-29** ilustra cómo los organismos alopoliploides pueden originarse de dos especies lo suficientemente relacionadas como para que se produzca la hibridación entre ellas. La especie I (AABBCC, $2n = 6$) produce gametos haploides con cromosomas ABC y la especie II (GGHHII, $2n = 6$) produce gametos con cromosomas GHI. Si los gametos de las especies I y II se fusionan, se creará un híbrido con seis cromosomas (ABCGHI). Este híbrido posee el mismo número de

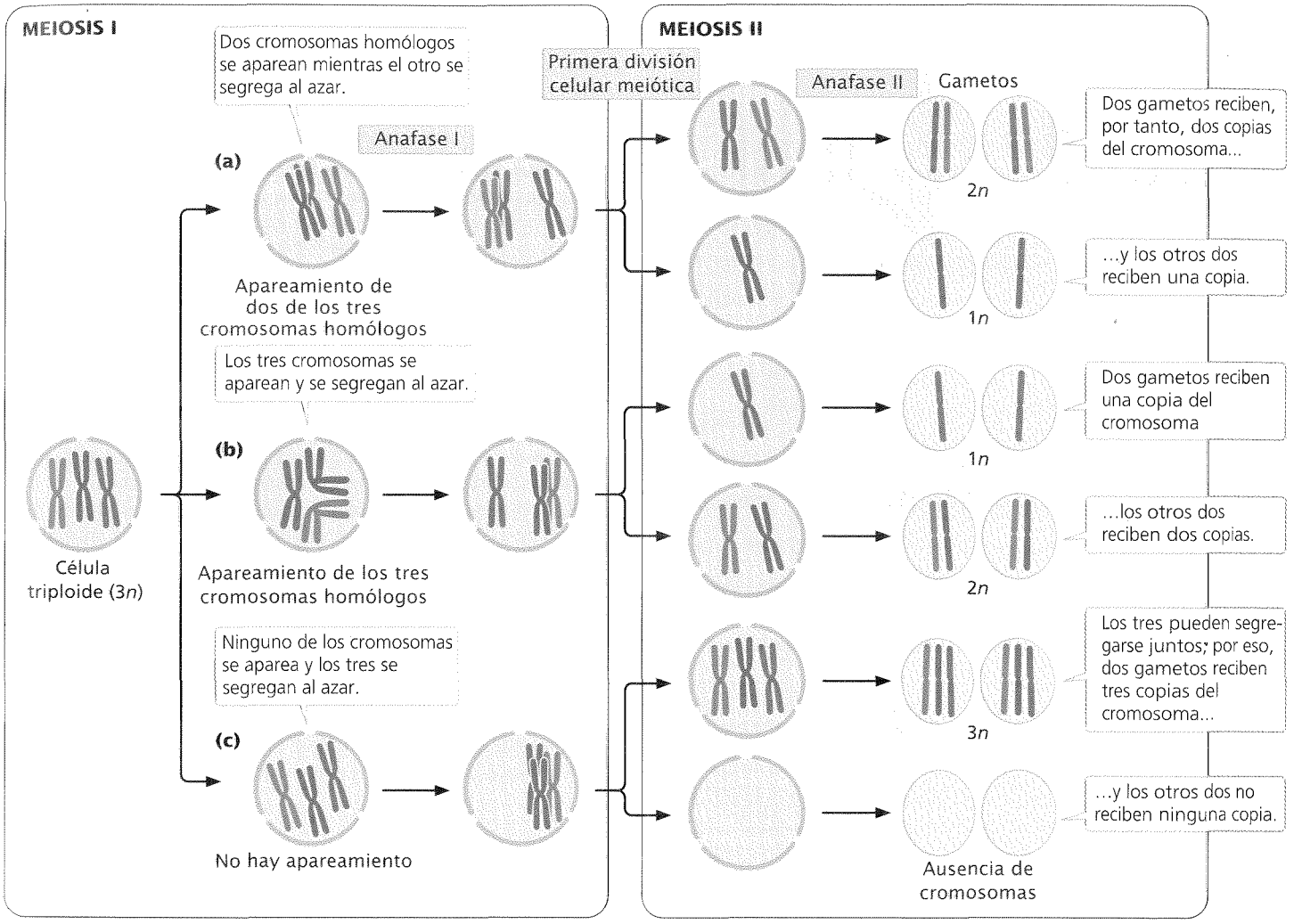



Fig. 9-28. **En la meiosis de un autotriploide, los cromosomas homólogos pueden aparearse o no aparearse de tres maneras posibles.** En este ejemplo se ilustra el apareamiento y la segregación de un conjunto de cromosomas homólogos único.

cromosomas que el de las dos especies diploides; por tanto, se lo considera diploide. Sin embargo, dado que los cromosomas de los híbridos no son homólogos no se aparean ni se segregan de modo adecuado en la meiosis; por ende, este híbrido es funcionalmente haploide y estéril.

El híbrido estéril es incapaz de producir gametos viables por meiosis, pero puede perpetuarse a sí mismo por mitosis (reproducción asexual). En contadas ocasiones la no disyunción se produce durante la división mitótica, lo que conduce a la duplicación de los cromosomas y produce un alotetraploide cuyos cromosomas son AABBCCGGHHII. Este tetraploide es *funcionalmente* diploide: cada cromosoma tiene uno y solo un compañero homólogo, que es el requerimiento propio de la meiosis para efectuar una segregación apropiada. Entonces, el organismo alopoliploide puede pasar por una meiosis normal para producir gametos equilibrados que tengan seis cromosomas.

En la década de 1920 George Karpechenko creó organismos poliploides en forma experimental. Como a principios del siglo XX, hoy en día el repollo (*Brassica oleracea,* $20n = 18$) y el rábano (*Raphanus sativa,* $2n = 18$) son plantas importantes para la agricultura, aunque suelen consumirse solo las hojas del repollo y las raíces del rábano. Karpechenko quiso producir una planta que tuviera las hojas del repollo y las raíces del rábano, de manera que la planta no tuviera desperdicio. Dado que tanto el repollo como el rábano poseen 18 cromosomas, pudo cruzarlos con éxito y produjo un híbrido con $2n = 18$ pero, lamentablemente, resultó estéril. Después de varios cruzamientos notó que una de sus plantas híbridas había producido algunas semillas. Cuando las plantó, crecieron plantas viables y fértiles. El análisis de sus cromosomas reveló que las plantas eran alotetraploides, con $2n = 36$ cromosomas. Sin embargo, Karpechenko se decepcionó: las nuevas plantas tenían raíces de repollo y hojas de rábano.

## Importancia de la poliploidía

En muchos organismos, el volumen celular se correlaciona con el volumen nuclear que, a su vez, es determinado por el tamaño del genoma. De este modo, un aumento del número de cromosomas en la poliploidía se asocia a menudo con un aumento del ta-

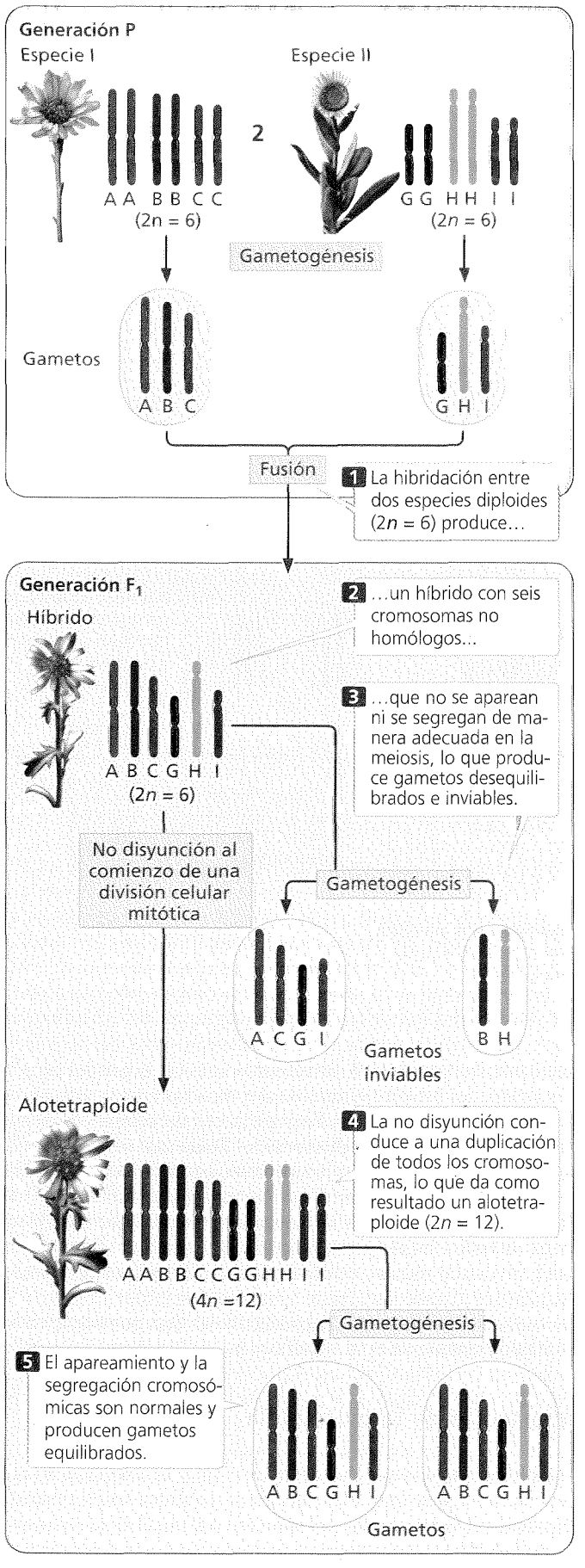



**Fig. 9-29. Los organismos alopoliploides suelen originarse por la hibridación de dos especies seguida por la duplicación cromosómica.**

maño celular; además, muchos poliploides son físicamente más grandes que los diploides. Los agricultores aprovecharon este efecto para producir plantas de hojas, flores, frutos y semillas de mayor tamaño. Es probable que el genoma hexaploide ($6n$=42) del trigo contenga cromosomas que provienen de tres especies silvestres diferentes **(fig. 9-30)**. Existen muchas otras plantas cultivadas que también son poliploides (cuadro 9-2).

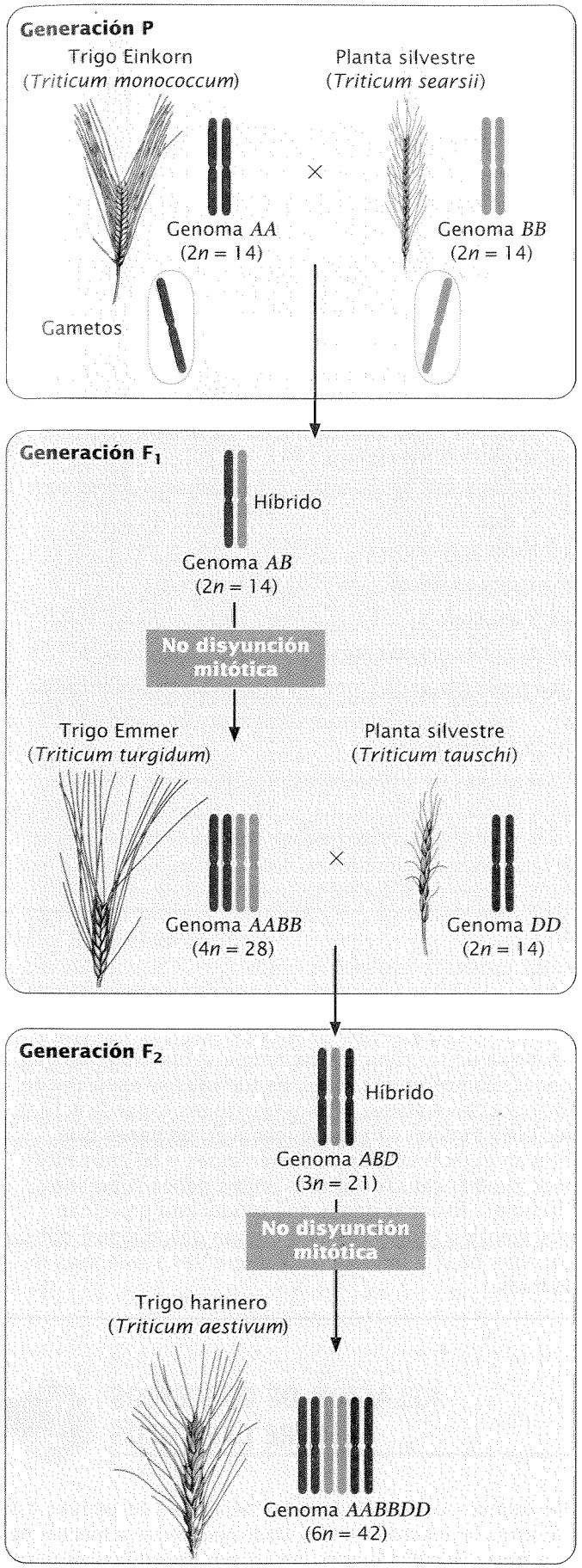
La poliploidía es menos común en los animales que en las plantas por varias razones. Como ya se describió, los organismos alopoliploides requieren la hibridación entre diferentes especies, lo que sucede con menor frecuencia en los animales que en las plantas. A menudo el comportamiento animal impide el cruzamiento entre especies y la complejidad del desarrollo provoca que la mayoría de los híbridos entre especies sean inviables. Muchos de los animales poliploides pertenecen a grupos que se reproducen por partenogénesis (un tipo de reproducción en la que el animal se desarrolla a partir de un huevo no fertilizado). Así, la reproducción asexual puede facilitar el desarrollo de los poliploides, tal vez porque la perpetuación de los híbridos por reproducción asexual proporciona más oportunidades para la no disyunción. Se conocen solo algunos recién nacidos humanos poliploides y la mayor parte fallece dentro de los pocos días del nacimiento. La poliploidía –casi siempre triploidía– se observa en casi el 10% de todos los fetos humanos abortados. En el cuadro 9-3 se detallan diferentes tipos de mutaciones cromosómicas.

**CONCEPTOS CLAVE**

La poliploidía es la presencia de conjuntos cromosómicos adicionales: en la autopoliploidía existen conjuntos de cromosomas adicionales de la misma especie; en la alopoliploidía los conjuntos cromosómicos adicionales pertenecen a dos o más especies. Los problemas que se suscitan en el apareamiento y la segregación cromosómica conducen a menudo a la esterilidad de los organismos autopoliploides, aunque muchos alopoliploides son fértiles.

## Mutaciones cromosómicas y cáncer

La mayoría de los tumores contienen células que presentan mutaciones cromosómicas. Durante años los genetistas discutieron acerca de si estas mutaciones cromosómicas eran la causa del cáncer o su resultado. Algunos tipos de tumores se asocian de manera sistemática con mutaciones cromosómicas *específicas*, lo que sugiere que en estos casos esta mutación específica desempeña un papel fundamental en el desarrollo del cáncer. Sin embargo, muchos tipos de cáncer no se asocian con tipos específicos de anomalías cromosómicas y ahora se sabe que son las mutaciones de un *gen* individual las que contribuyen a muchos tipos de cáncer. No obstante, la inestabilidad cromosómica es una característica general de las células cancerosas, que provoca una acumulación de mutaciones cromosómicas en ellas y que afecta después a los genes individuales que contribuyen con el proceso canceroso. Por eso, las mutaciones cromosómicas parecen ser tanto *causa* como *efecto* del cáncer.




**Cuadro 9-2** Ejemplos de poliploidía en plantas cultivadas

| Planta | Tipo de poliploidía | Ploidía | Número de cromosomas |
|---|---|---|---|
| Patata (papa) | Autopoliploidía | 4*n* | 48 |
| Banana | Autopoliploidía | 3*n* | 33 |
| Cacahuete | Autopoliploidía | 4*n* | 40 |
| Batata (boniato) | Autopoliploidía | 6*n* | 90 |
| Tabaco | Alopoliploidía | 4*n* | 48 |
| Algodón | Alopoliploidía | 4*n* | 52 |
| Trigo | Alopoliploidía | 6*n* | 42 |
| Cebada | Alopoliploidía | 6*n* | 42 |
| Caña de azúcar | Alopoliploidía | 8*n* | 80 |
| Frutilla (fresa) | Alopoliploidía | 8*n* | 56 |

Fuente: De F. C. Elliot, *Plant Breeding and Cytogenetics* (New York: McGraw-Hill, 1958).

Al menos tres tipos de reordenamiento cromosómico se asocian con ciertos tipos de cáncer: la deleción, la inversión y la translocación. Las deleciones pueden provocar la pérdida de uno o más de los genes que normalmente mantienen el control de la división celular. Cuando estos genes, denominados genes supresores de tumores (véase cap. 21), se pierden, la división celular no está regulada y puede aparecer el cáncer.

Las inversiones y las translocaciones contribuyen al desarrollo del cáncer de varias maneras. Primero, los puntos de ruptura del cromosoma que acompañan estas mutaciones pueden situarse dentro de los genes supresores del tumor, lo que altera su función y conduce a la proliferación celular. Segundo, las translocaciones y las inversiones pueden juntar las secuencias de dos genes diferentes, lo que genera una proteína fusionada que estimula algún aspecto del proceso canceroso. Esas fusiones se observan en la mayor parte de los casos de leucemia mieloide crónica, una forma de leucemia que afecta a las células de la médula ósea. Cerca del 90% de los pacientes con leucemia mieloide crónica presentan translocación recíproca entre el brazo largo del cromosoma 22 y la punta del brazo largo del cromosoma 9 (**fig. 9-31**). Esta translocación produce el acortamiento del cromosoma 22, denominado cromosoma Filadelfia, por ser ése el lugar donde se descubrió. En el extremo de un cromosoma 9 normal se encuentra un

Fig. 9-30. ***Triticum aestivum*, el trigo harinero moderno, es un hexaploide cuyos genes proceden de tres especies diferentes.** Dos especies diploides, *T. monococcum* (*n* = 14) y, tal vez, *T. searsii* (*n* = 14) se entrecruzaron originalmente para producir un híbrido diploide (2*n* = 14) que sufrió duplicación cromosómica para crear *T. turgidum* (4*n* = 28). La cruza entre *T. turgidum* y *T. tauschi* (2*n* = 14) produjo un híbrido triploide (3*n* = 21) que después sufrió la duplicación cromosómica para producir *T. aestivum*, que es hexaploide (6*n* = 42).

## Cuadro 9-3 Diferentes tipos de mutaciones cromosómicas

| Mutación cromosómica | Definición |
|---|---|
| Reordenamiento cromosómico | Cambio en la estructura cromosómica |
| Duplicación cromosómica | Duplicación de un segmento cromosómico |
| Deleción cromosómica | Deleción de un segmento cromosómico |
| Inversión | Segmento cromosómico invertido 180 grados |
| Inversión paracéntrica | Inversión que no incluye el centrómero en la región invertida |
| Inversión pericéntrica | Inversión que incluye el centrómero en la región invertida |
| Translocación | Movimiento de un segmento cromosómico hacia un cromosoma no homólogo o a otra región del mismo cromosoma |
| Translocación no recíproca | Movimiento de un segmento cromosómico hacia un cromosoma no homólogo o otra región del mismo cromosoma sin intercambio recíproco |
| Translocación recíproca | Intercambio entre segmentos de cromosomas no homólogos o entre regiones del mismo cromosoma |
| Aneuploidía | Cambios en el número de cromosomas individuales |
| Nulisomía | Pérdida de ambos miembros de un par homólogo |
| Monosomía | Pérdida de un miembro de un par homólogo |
| Trisomía | Ganancia de un cromosoma, que da como resultado tres cromosomas homólogos |
| Tetrasomía | Ganancia de dos cromosomas homólogos, que da como resultado cuatro cromosomas homólogos |
| Poliploidía | Adición de conjuntos completos de cromosomas |
| Autopoliploidía | Poliploidía en la que conjuntos adicionales de cromosomas proceden de la misma especie |
| Alopoliploidía | Poliploidía en la que conjuntos adicionales de cromosomas proceden de dos o más especies |

gen potencialmente cancerígeno llamado *c-ABL*. Como resultado de la translocación, parte del gen *c-ABL* se fusiona con el gen *BCR* del cromosoma 22. La proteína producida por esta fusión genética *BCR–c–ABL* es mucho más activa que la producida por el gen *c-ABL* normal; la proteína resultante de la fusión estimula el aumento de la división celular no regulada y, por último, conduce a la leucemia.

Un tercer mecanismo por el cual los reordenamientos cromosómicos pueden producir cáncer es la transferencia de un gen potencialmente cancerígeno a una nueva ubicación, donde se activa mediante secuencias reguladoras diferentes. El linfoma de Burkitt es un cáncer de las células B, que son los linfocitos productores de anticuerpos. Muchas personas con linfoma de Burkitt presentan translocación recíproca entre el cromosoma 8 y los cromosomas 2, 14 o 22 (**fig. 9-32**). Esta translocación traslada un gen llamado *c-MYC* desde la punta del cromosoma 8 a una posición en uno de los cromosomas antes mencionados, que está próximo a uno de los genes que codifica una de las proteínas inmunoglobulina. En esta nueva ubicación el gen *c-MYC*, un gen cancerígeno, queda bajo control de las secuencias reguladoras que normalmente activan la producción de inmunoglobulinas y se expresa en las células B. La proteína c-MYC estimula la división de las células B y conduce al linfoma de Burkitt.

### CONCEPTOS CLAVE

La mayoría de los tumores contienen varios tipos de mutaciones cromosómicas. Algunos tumores se asocian con deleciones, inversiones o translocaciones específicas. Las deleciones pueden eliminar o inactivar los genes que controlan el ciclo celular; las inversiones y las translocaciones pueden causar rupturas en los genes supresores de tumores, fusionar genes que producirán proteínas cancerígenas o mover genes a nuevas ubicaciones, donde quedan bajo la influencia de diferentes secuencias reguladoras.

### RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo se ha centrado en las variaciones del número y de la estructura de los cromosomas. Dado que afectan a muchos genes en forma simultánea estas mutaciones cromosómicas tienen

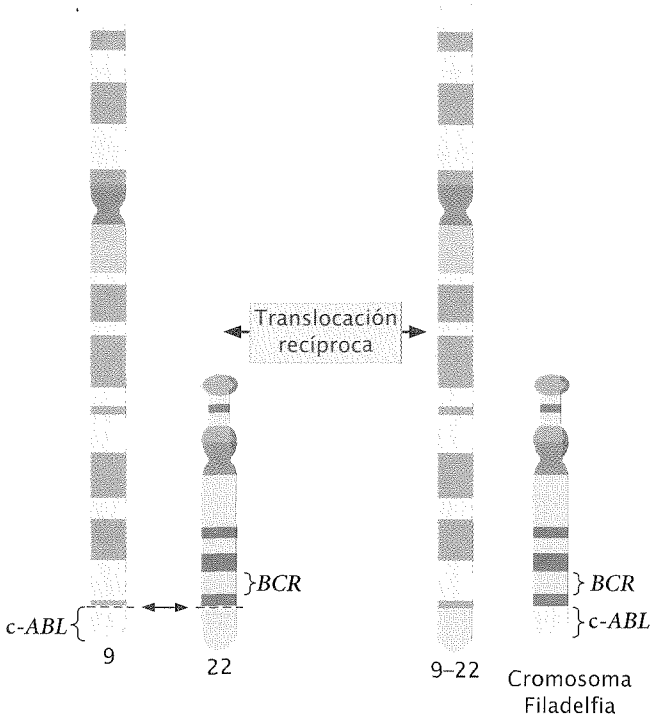



Fig. 9-31. **Translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que causa la leucemia mieloide crónica.**

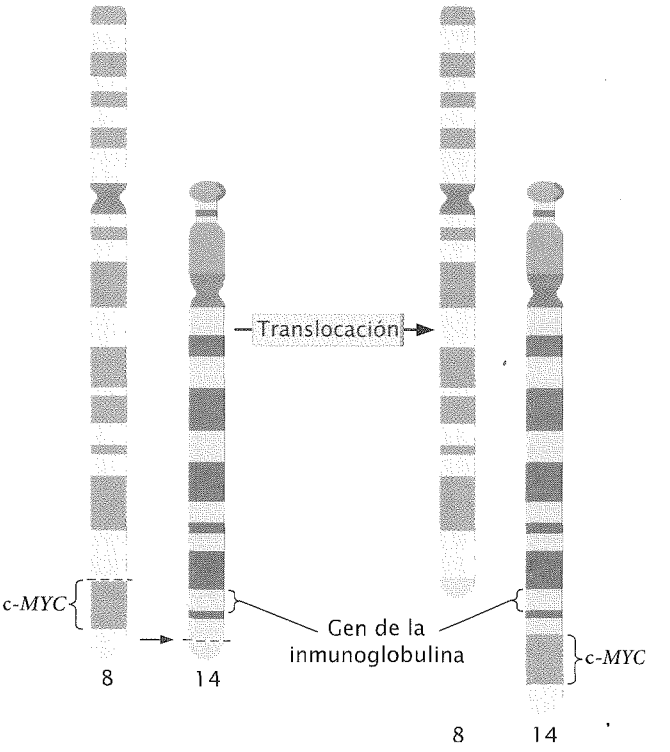



Fig. 9-32. **Translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14 que causa el linfoma de Burkitt.**

efectos importantes en los fenotipos y, a menudo, no son compatibles con el desarrollo. Uno de los principales temas de este capítulo ha sido que, aun cuando la estructura de un gen no se altere, los cambios en el número y la posición de los genes producidos por las mutaciones cromosómicas pueden tener efectos graves en la expresión génica.

Las mutaciones cromosómicas se originan con mayor frecuencia en errores durante la mitosis y la meiosis, por lo que una comprensión minuciosa de estos procesos y de la estructura cromosómica (tratados en cap. 2) es esencial para entender el material de este capítulo. El proceso de entrecruzamiento, analizado en los capítulos 2 y 7, también es útil en la comprensión de las consecuencias de la recombinación en los individuos heterocigóticos para los reordenamientos cromosómicos.

Este capítulo ha proporcionado los fundamentos para comprender la naturaleza molecular de la estructura cromosómica (analizada en cap. 11). El movimiento de los genes a través de un proceso denominado transposición suele producir mutaciones cromosómicas, por lo que el presente capítulo es también relevante en el análisis de la transposición que se efectúa en el capítulo 11. El análisis de la relación entre cromosomas y cáncer descrito en este capítulo se relaciona en forma estrecha con el análisis más extenso de la genética del cáncer que se realiza en el capítulo 21. La variación producida por las mutaciones cromosómicas, junto con las mutaciones y recombinaciones génicas, proporciona un material básico para los cambios en la evolución, que se trata en los capítulos 22 y 23.

## Nueva genética
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## ¿Hay obligación de advertir?

**Ron Green**

Usted es un médico genetista. Ricardo, un niño de 4 años, llega a su clínica de genética con Juana, su madre de 27 años. Ricardo sufre retraso del desarrollo y es hiperactivo. Juana le comentó que el niño había sido sometido a varias pruebas y todos los resultados fueron normales. Juana y su esposo Tomás desean tener otro hijo. No hay nada que llame la atención en los antecedentes familiares, con excepción del hijo de uno de los primos de Juana, que tiene 6 años y en apariencia es "lento". Juana manifiesta que su hermana de 25 años se acaba de enterar de que está embarazada de su primer hijo.

Usted determina que la causa del retraso de Ricardo es el síndrome del cromosoma X frágil. Este trastorno está ligado al X que portan las mujeres y afecta de modo más grave a los varones, en quienes puede ocasionar un retraso mental grave. Después de describirle las características genéticas del síndrome del cromosoma X frágil y los riesgos hereditarios, el genetista le solicita a Juana que le avise a su hermana y le informe de que puede realizarse un examen prenatal. Juana dice que lo pensará pero que no se lleva bien con sus hermanos y tiene poco contacto con ellos. Sus padres ya han fallecido.

A la semana siguiente el genetista telefonea a Juana; ella le comenta que no llamó a su hermana ni piensa hacerlo. Usted cree que la hermana de Juana tiene derecho a conocer sobre los riesgos a los que se enfrenta su hijo, sea con el objeto de prepararse para su nacimiento o para terminar con el embarazo. Usted puede tratar de persuadir a Juana para que le avise a su hermana. Si no lo logra, ¿puede alertar a la hermana de Juana sobre el riesgo que corre sin comprometer la confidencialidad que debe guardar en su relación con Juana? Si no tiene otro recurso, habrá que preguntarse si el genetista tiene el deber ético de romper la confidencialidad e informar a la hermana de Juana y, tal vez, a otros miembros de la familia sobre este riesgo.

Usted sabe que las bases legales respecto de estos temas no son claras. Por lo general se tiene la obligación de respetar la privacidad del paciente. En un caso legal se ha considerado a un psiquiatra responsable por no advertir a alguien del daño potencial a un paciente durante una sesión de asesoramiento. Para proteger la salud de las parejas sexuales de un paciente también se han aprobado leyes que exigen a los médicos notificar los casos de SIDA. Pero, ¿debe tratarse el riesgo genético como las amenazas causadas por hechos de violencia o por las enfermedades infecciosas? Dado que los miembros de la familia poseen genes en común, ¿un médico genetista o un asesor en genética deben informar a todos los miembros de una familia que corren riesgo de una enfermedad genética grave? Y, ¿debe el genetista hacer caso omiso de los propios deseos del paciente?

### Preguntas para el análisis

- ¿Qué haría si usted fuese el médico en este caso? ¿Por qué?
- ¿Considera usted que el médico genetista o el asesor en genética deben advertir de manera sistemática a los miembros de la familia de los riesgos genéticos graves descubiertos en el examen médico del paciente?
- Algunos autores han argumentado que respecto de la genética el paciente real no es la persona que presenta la enfermedad sino la familia. ¿Usted. está de acuerdo con esta manera de pensar?

## RESUMEN

- Los tres tipos básicos de mutaciones cromosómicas son 1) los reordenamientos cromosómicos, que implican cambios en la estructura de los cromosomas, 2) la aneuploidía, que supone un aumento o disminución en el número de cromosomas y 3) la poliploidía, que es la presencia de conjuntos adicionales de cromosomas.

- Los reordenamientos cromosómicos incluyen la duplicación, la deleción, la inversión y la translocación.

- Las duplicaciones cromosómicas se producen cuando se duplica un segmento de un cromosoma. El segmento puede ser adyacente al segmento original (duplicación en tándem) o distante del segmento original (duplicación desplazada). Las duplicaciones inversas poseen la secuencia duplicada en orden inverso. En los individuos heterocigóticos para la duplicación la región duplicada formará un bucle cuando los cromosomas homólogos se apareen en la meiosis. Por lo general las duplicaciones tienen efectos pronunciados sobre el fenotipo debido a una dosis genética desequilibrada.

- La deleción cromosómica es la pérdida de parte de un cromosoma. En los individuos heterocigóticos para una deleción uno de los cromosomas formará un bucle durante el apareamiento en la meiosis. Muchas deleciones cromosómicas son letales en el estado homocigótico y causan efectos perjudiciales en el estado heterocigótico debido a una dosis génica desequilibrada. Las deleciones pueden causar la expresión de alelos recesivos.

- Una inversión cromosómica consiste en la inversión de un segmento cromosómico. Las inversiones pericéntricas incluyen el centrómero, no así las inversiones paracéntricas. Los efectos fenotípicos causados por las inversiones se deben a la ruptura de los genes y a su movimiento hacia nuevas ubicaciones, donde quedan bajo la influencia de diferentes secuencias reguladoras. En los individuos heterocigóticos para una inversión los cromosomas forman bucles de inversión en la meiosis, con una recombinación reducida dentro de la región invertida.

- En la translocación parte de un cromosoma se adhiere a un

cromosoma no homólogo. En la translocación heterocigótica los cromosomas forman estructuras en cruz durante la meiosis y la segregación cromosómica produce gametos desequilibrados.

- Los sitios frágiles son constricciones o brechas que aparecen en regiones particulares de los cromosomas de células cultivadas, con una predisposición a romperse en determinadas condiciones.

- La aneuploidía es la ganancia o pérdida de cromosomas individuales. La nulisomía se refiere a la pérdida de dos cromosomas homólogos; la monosomía es la pérdida de un cromosoma homólogo; la trisomía es la ganancia de un cromosoma homólogo; la tetrasomía es la ganancia de dos cromosomas homólogos.

- La aneuploidía suele causar efectos fenotípicos espectaculares porque conduce a un desequilibrio de la dosis génica. En los seres humanos la aneuploidía de los cromosomas sexuales es menos perjudicial que la aneuploidia autosómica porque la inactivación del cromosoma X reduce los problemas que produce el desequilibrio de la dosis génica.

- El caso más común de aneuploidía autosómica en los seres humanos vivos es la trisomía 21, que produce el síndrome de Down. El síndrome de Down primario es causado por la presencia de tres copias completas del cromosoma 21, mientras que el síndrome de Down familiar es causado por la presencia de dos copias normales del cromosoma 21 y una tercera copia que está unida a otro cromosoma por translocación.

- La disomía uniparental es la presencia de dos copias de un cromosoma de un progenitor y ninguna copia del otro.

- El mosaicismo es causado por la no disyunción en el comienzo de la división mitótica que conduce a la manifestación de diferentes constituciones cromosómicas en diferentes células de un mismo individuo.

- La poliploidía consiste en la presencia de más de dos juegos completos de cromosomas. En la autopoliploidía todos los cromosomas provienen de una misma especie; en la alopoliploidía los cromosomas provienen de dos o más especies.

- La autopoliploidía se produce por una no disyunción durante la meiosis o la mitosis. En este caso los problemas relacionados con la alineación y la segregación cromosómicas producen gametos inviables.

- La alopoliploidía se origina por una no disyunción que sigue a la hibridación entre dos especies. Los individuos alopoliploides suelen ser fértiles.

- Algunos tipos de cáncer se asocian con deleciones, inversiones o translocaciones cromosómicas específicas. Las deleciones pueden causar cáncer porque se eliminan o alteran los genes supresores de tumores; las inversiones y las translocaciones pueden romper los genes supresores de tumores o mover genes a posiciones cercanas a diferentes secuencias reguladoras, lo que altera su expresión.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

mutación cromosómica (p. 236)
cromosoma metacéntrico (p. 237)
cromosoma submetacéntrico (p. 237)
cromosoma acrocéntrico (p. 237)
cromosoma telocéntrico (p. 237)
reordenamiento cromosómico (p. 238)
duplicación cromosómica (p. 238)
duplicación en tándem (p. 238)
duplicación desplazada (p. 238)
duplicación inversa (p. 238)
deleción cromosómica (p. 240)
seudodominancia (p. 240)
gen haploinsuficiente (p. 240)
inversión cromosómica (p. 242)
inversión paracéntrica (p. 242)
inversión pericéntrica (p. 242)
efecto de posición (p. 242)
cromátida dicéntrica (p. 243)
cromátida acéntrica (p. 243)
puente dicéntrico (p. 243)
translocación (p. 244)
translocación no recíproca (p. 244)
translocación recíproca (p. 244)
translocación robertsoniana (p. 245)
segregación alternada (p. 245)
segregación adyacente de tipo 1 (p. 245)
segregación adyacente de tipo 2 (p. 245)
sitio frágil (p. 247)
aneuploidía (p. 247)
poliploidía (p. 247)
nulisomía (p. 248)
monosomía (p. 248)
trisomía (p. 248)
tetrasomía (p. 247)
síndrome de Down (trisomía 21) (p. 249)
síndrome de Down primario (p. 249)
síndrome de Down familiar (p. 250)
portador de translocación (p. 250)
síndrome de Edward (trisomía 18) (p. 251)
síndrome de Patau (trisomía 13) (p. 251)
trisomía 8 (p. 251)
disomía uniparental (p. 252)
mosaicismo (p. 253)
ginandromorfo (p. 253)
autopoliploidía (p. 253)
alopoliploidía (p. 253)
gametos desequilibrados (p. 254)

## Problemas

**1.** Un cromosoma tiene los siguientes fragmentos, donde • representa el centrómero.

A B C D E • F G

¿Qué tipos de mutación cromosómica se requieren para transformar este cromosoma en cada uno de los cromosomas siguientes? (En algunos casos se requiere más de una mutación cromosómica.)

**a.** A B E • F G
**b.** A E D C B • F G
**c.** A B A B C D E • F G
**d.** A F • E D C B G
**e.** A B C D E E D C • F G

### • Solución

Los tipos de mutación cromosómica se identifican mediante la comparación del cromosoma mutado con el cromosoma original, el cromosoma silvestre.
**a.** El cromosoma mutado (A B E • F G) ha perdido el segmento C D; por tanto, esta mutación es una deleción.
**b.** El cromosoma mutado (A E D C B • F G) posee una y solo una copia de todos los segmentos del gen, pero el segmento B C D E se ha invertido 180 grados. Dado que la ubicación del centrómero no ha cambiado y que no se encuentra en la región invertida esta mutación cromosómica es una inversión paracéntrica.
**c.** El cromosoma mutado (A B A B C D E • F G) es más largo de lo normal y observamos que el segmento A B se ha duplicado. Esta mutación es una duplicación en tándem.
**d.** El cromosoma mutado (A F • E D C B G) posee una longitud normal, pero el orden génico y la ubicación del centrómero han cambiado; esta mutación es, por ende, una inversión pericéntrica de la región (B C D E • F).
**e.** El cromosoma mutado (A B C D E E D C • F G) contiene una duplicación (C D E) que también está invertida; por lo que este cromosoma ha sufrido una duplicación y una inversión paracéntrica.

**2.** La especie I es diploide ($2n = 4$) y sus cromosomas son AABB; la especie relacionada II es diploide ($2n = 6$) y sus cromosomas son MMNNOO. Explique qué cromosomas podrían encontrarse en individuos que presenten las siguientes mutaciones cromosómicas.

**a.** Autotriploidía en la especie I
**b.** Alotetraploidía en las especies I y II
**c.** Monosomía en la especie I
**d.** Trisomía en la especie II para el cromosoma M
**e.** Tetrasomía en la especie I para el cromosoma A
**f.** Alotriploidía en las especies I y II
**g.** Nulisomía en la especie II para el cromosoma N

### • Solución

Para resolver este problema primero debemos determinar el complemento genómico haploide para cada especie. Para la especie I, $n = 2$ para los cromosomas AB y, en la especie II, $n = 3$ para los cromosomas MNO.
**a.** Un autotriploide es $3n$ y sus cromosomas provienen de una misma especie; por lo tanto, un autotriploide de la especie I tendrá cromosomas AAABBB ($3n = 6$).
**b.** Un alotetraploide es $4n$ y sus cromosomas provienen de más de una especie. Un alotetraploide podría consistir en $2n$ para la especie I y $2n$ para la especie II, lo que proporciona cromosomas alotetraploides ($4n = 2 + 2 + 3 + 3 = 10$) AABBMMNNOO. Otro alotetraploide podría tener $3n$ para la especie I y $1n$ para la especie II ($4n = 2 + 2 + 2 + 3 = 9$; AAABBBMNO) o $1n$ para la especie I y $3n$ para la especie II ($4n = 2 + 3 + 3 + 3 = n$; ABMMMNNNOOO).
**c.** Un monosómico ha perdido un solo cromosoma; por tanto, un monosómico para la especie I sería $2n - 1 = 4 - 1 = 3$. La monosomía podría incluir cualquiera de los dos pares de cromosomas, ABB o AAB.
**d.** La trisomía requiere un cromosoma adicional; por tanto, un trisómico de la especie II para el cromosoma M sería $2n + 1 = 6 + 1 = 7$ (MMMNNOO).
**e.** Un tetrasómico posee dos cromosomas homólogos adicionales; por tanto un tetrasómico de la especie I para el cromosoma A sería $2n + 2 = 4 + 2 = 6$ (AAAABB).
**f.** Un alotriploide es $3n$ para los cromosomas que provienen de dos diferentes especies; por eso, un alotriploide podría ser $3n = 2 + 2 + 3 = 7$ (AABBMNO) o $3n = 2 + 3 + 3 = 8$ (ABMMNNOO).
**g.** Un nulisómico ha perdido los dos cromosomas de un par homólogo; por tanto, un nulisómico de la especie II para el cromosoma N sería $2n - 2 = 6 - 2 = 4$ (MMOO).

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** Enumere y defina los diferentes tipos de mutaciones cromosómicas.
***2.** Explique por qué las copias adicionales de los genes pueden producir efectos fenotípicos drásticos.
**3.** Dibuje un par de cromosomas como el que aparecería durante la sinapsis en la profase I de la meiosis de un individuo heterocigótico para una duplicación cromosómica.
**4.** ¿Cómo se produce la seudodominancia por deleción?
***5.** Cuál es la diferencia entre la inversión paracéntrica y la inversión pericéntrica?
**6.** ¿Cómo se producen los efectos fenotípicos por inversión?
***7.** Dibuje un par de cromosomas como el que aparecería durante la sinapsis en la profase I de la meiosis de un individuo heterocigótico para la inversión paracéntrica.
**8.** Explique por qué se suprime la recombinación en individuos heterocigóticos para la inversión paracéntrica y pericéntrica.
***9.** ¿De qué manera las translocaciones producen efectos fenotípicos?
**10.** Esquematice un apareamiento cromosómico y de los diferentes patrones de segregación que pueden presentarse en un individuo heterocigótico para una translocación recíproca.
**11.** ¿Qué es la translocación robertsoniana?
**12.** Mencione cuatro tipos importantes de aneuploidía.

*13. ¿Por qué es más común encontrar en los seres humanos aneuploidía de los cromosomas sexuales que aneuploidía autosómica?

*14. ¿Cuál es la diferencia entre síndrome de Down primario y síndrome de Down familiar? ¿Cómo se producen?

*15. ¿Qué es y cómo se produce la disomía uniparental?

16. ¿Qué es el mosaicismo y cómo se produce?

*17. ¿Cuál es la diferencia entre autopoliploidía y alopoliploidía? ¿Cómo se producen?

18. Explique por qué los autopoliploides suelen ser estériles mientras que los alopoliploides a menudo son fértiles.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*19. Qué tipos de mutaciones cromosómicas

**a.** aumentan la cantidad de material genético de un cromosoma determinado
**b.** aumentan la cantidad de material genético de todos los cromosomas
**c.** disminuyen la cantidad de material genético de un cromosoma determinado
**d.** cambian la posición de las secuencias de DNA en un mismo cromosoma sin cambiar la cantidad de material genético
**e.** mueven el DNA de un cromosoma a un cromosoma no homólogo

*20. Un cromosoma tiene los siguientes segmentos, en los que • representa el centrómero:

A B • C D E F G

¿Qué tipos de mutación cromosómica se requieren para transformar este cromosoma en cada uno de los siguientes cromosomas? (En algunos casos se requiere más de una mutación cromosómica.)
**a.** A B A B • C D E F G
**b.** A B • C D E A B F G
**c.** A B • C F E D G
**d.** A • C D E F G
**e.** A B • C D E
**f.** A B • E D C F G
**g.** C • B A D E F G
**h.** A B • C F E D F E D G
**i.** A B • C D E F C D F E G

21. Un cromosoma tiene inicialmente los siguientes fragmentos:

A B • C D E F G

Dibuje y marque el cromosoma que produciría cada una de las siguientes mutaciones.
**a.** Duplicación en tándem de DEF
**b.** Duplicación desplazada de DEF
**c.** Deleción de FG
**d.** Inversión paracéntrica que incluye DEFG
**e.** Inversión pericéntrica de BCDE

22. El siguiente diagrama representa dos cromosomas no homólogos:

A B • C D E F G
R S • T U V W X

¿Qué tipo de mutación cromosómica producirían los siguientes cromosomas?
**a.** A B • C D
R S • T U V W X E F G
**b.** A U V B • C D E F G
R S • T W X
**c.** A B • T U V F G
R S • C D E W X
**d.** A B • C W G
R S • T U V D E F X

*23. Una especie tiene $2n = 16$ cromosomas. ¿Cuántos cromosomas por célula se encontrarán en cada una de los mutantes de esta especie?

**a.** Monosómico
**b.** Autotriploide
**c.** Autotetraploide
**d.** Trisómico
**e.** Monosómico doble
**f.** Nulisómico
**g.** Autopentaploide
**h.** Tetrasómico

*24. La mutación *Notch* es la deleción del cromosoma X de *Drosophila melanogaster.* Las hembras heterocigóticas para la mutación *Notch* de esta mosca presentan una indentación en el borde de sus alas; *Notch* es letal para las situaciones homocigóticas y hemicigóticas. La deleción *Notch* cubre la región del cromosoma X que contiene el locus para los ojos blancos, un rasgo recesivo ligado al X. Describa los fenotipos y las proporciones de la progenie producidos en los cruzamientos siguientes.

**a.** Una hembra Notch de ojos rojos se aparea con un macho de ojos blancos.
**b.** Una hembra Notch de ojos blancos se aparea con un macho de ojos rojos.
**c.** Una hembra Notch de ojos blancos se aparea con un macho de ojos blancos.

25. Un genetista examina las células de plantas que están en meiosis y nota que algunas de las células contienen puentes dicéntricos. ¿Qué implica esta observación acerca de los cromosomas de las plantas a partir de las cuales se tomaron las células?

26. La mosca de nariz verde posee normalmente seis cromo-

somas, dos metacéntricos y cuatro acrocéntricos. Un genetista examina los cromosomas de una mosca de este tipo de aspecto extraño y descubre que tiene solo cinco cromosomas; tres de ellos son metacéntricos y dos, acrocéntricos. Explique cómo podría haber sucedido este cambio en los cromosomas.

**27.** La especie I es diploide ($2n = 8$) y sus cromosomas son AABBCCDD; la especie II relacionada también es diploide ($2n = 8$) y sus cromosomas son MMNNOOPP. ¿Qué tipo de mutaciones cromosómicas sufrieron los individuos que presentan los siguientes conjuntos de cromosomas?

**a.** AAABBCCDD
**b.** MMMNNOOOOPP
**c.** AABBCDD
**d.** AAABBBCCCDDD
**e.** AAABBCCDDD
**f.** AABBDD
**g.** AABBCCDDMMNNOOPP
**h.** AABBCCDDMNOP

**28.** La especie I tiene cromosomas $2n = 8$ cromosomas y la especie II tienen $2n = 14$ cromosomas. ¿Qué números de cromosomas se esperarían en individuos con las siguientes mutaciones cromosómicas? Dé respuestas posibles.

**a.** Alotriploidía que incluyen las especies I y II
**b.** Autotetraploidía en la especie II
**c.** Trisomía en la especie I
**d.** Monosomía en la especie II
**e.** Tetrasomía en la especie I
**f.** Alotetraploidía que incluye las especies I y II

***29.** Un cromosoma de tipo silvestre presenta los siguientes segmentos:

A B C • D E F G H I

Un individuo es heterocigótico para las mutaciones cromosómicas que se detallan. En el caso de cada mutación esquematice cómo se aparearían en la profase I de la meiosis los cromosomas silvestres y los cromosomas mutados y detalle todas las hebras cromosómicas.
**a.** A B C • D E F D E F G H I
**b.** A B C • D H I
**c.** A B C • D G F E H I
**d.** A B E D • C F G H I

**30.** Un individuo que es heterocigótico para una inversión pericéntrica posee los siguientes dos cromosomas:

A B C D • E F G H I
A B C F E • D G H I

**a.** Esquematice el apareamiento de estos dos cromosomas en la profase I de la meiosis y muestre las cuatro cadenas.
**b.** Deduzca las cromátidas que resultarían de un entrecruzamiento simple entre los segmentos E y F.
**c.** ¿Qué sucederá cuando se separen los cromosomas en la anafase I de la meiosis?

**31.** Establezca las cromátides que resultarían de un entrecruzamiento doble de doble cadena entre E y F del problema 30.

***32.** Un individuo heterocigótico para la translocación recíproca posee los siguientes cromosomas:

A B • C D E F G
A B • C D V W X
R S • T U E F G
R S • T U V W X

**a.** Dibuje el ordenamiento del apareamiento de estos cromosomas en la profase I de la meiosis.
**b.** Diagrame los patrones de segregación alternada, adyacente de tipo 1 y adyacente de tipo 2 de la anafase I de la meiosis.
**c.** Proporcione los productos que resultan de la segregación alternada, adyacente de tipo 1 y adyacente de tipo 2.

**33.** La ceguera para los colores rojo y verde en los seres humanos es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Un hombre joven con un cariotipo 47,XXY (síndrome de Klinefelter) presenta ceguera a los colores. Su hermano, que es 46,XY, también la presenta. Ambos progenitores poseen visión normal. ¿Dónde se produjo la no disyunción que dio origen al hombre joven con síndrome de Klinefelter?

**34.** Algunos individuos con síndrome de Turner poseen el mosaico 45,X/46,XY. Explique cómo se origina este caso de mosaicismo.

**35.** ¿Cuál sería el número de cromosomas de la progenie que resulta de los siguientes cruzamientos del trigo (fig. 9-30)? ¿Qué tipo de poliploidía (alotriploidía, alotetraploidía, etc.) resultaría de cada cruzamiento?

**a.** Trigo carraón y trigo escanda
**b.** Trigo candial y trigo escanda
**c.** Trigo carraón y trigo candial

***36.** Carlos y Beatriz tienen dos hijos con síndrome de Down. El hermano de Carlos tiene síndrome de Down y su hermana tiene dos hijos con este mismo síndrome. Sobre la base de estas observaciones, ¿cuáles de las siguientes afirmaciones parecen las más correctas? Explique su deducción.

**a.** Carlos tiene 47 cromosomas.
**b.** Beatriz tiene 47 cromosomas.
**c.** Los hijos de Carlos y Beatriz tienen 47 cromosomas cada uno.
**d.** La hermana de Carlos tiene 45 cromosomas.
**e.** Carlos tiene 46 cromosomas.
**f.** Beatriz tiene 45 cromosomas.
**g.** El hermano de Carlos tiene 45 cromosomas.

***37.** La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno autosómico recesivo que causa ceguera, sordera, macroencefalia y muerte prematura en los niños. Se puede identificar los

portadores de la enfermedad mediante un análisis de sangre. Miguel y Susana se sometieron a las pruebas genéticas para la enfermedad de Tay-Sachs; Miguel es un portador heterocigótico para Tay-Sachs, pero Susana es homocigótica para el alelo normal. El niño varón de Miguel y Susana nació completamente normal, pero a los 2 años desarrolló la enfermedad. Suponiendo que no se ha producido una nueva mutación, ¿cómo puede haber heredado la enfermedad el hijo de la pareja?

**38.** En los mamíferos la aneuploidía para los cromosomas sexuales es más frecuente que la aneuploidía autosómica pero, en los peces, ambas aneuploidías se encuentran con la misma frecuencia. Explique estas diferencias.

***39.** Una pareja joven planea tener un hijo. Consultan a un genetista porque en la familia del esposo ha habido mortinatos, abortos espontáneos y problemas de fertilidad. El análisis cromosómico revela que mientras la esposa posee un cariotipo normal, el esposo posee solo 45 cromosomas y es portador de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 22 y 13.

**a.** Enumere los diferentes tipos de gametos que podría producir el hombre.

**b.** ¿Qué tipos de cigotos se desarrollarán cuando cada gameto producido por el esposo se fusione con un gameto normal de la esposa?

**c.** Si las trisomías y las monosomías que involucran a los cromosomas 13 y 22 son letales, ¿qué proporción de los niños nacidos vivos portarán la translocación?

## PREGUNTAS AVANZADAS

**40.** El daltonismo (ceguera para los colores rojo y verde) es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X de los seres humanos. Cristina posee visión normal para los colores, pero su padre presenta daltonismo. Cristina se casa con Tomás, que también posee visión normal para los colores. Cristina y Tomás tienen una hija con síndrome de Turner y daltonismo.

**a.** ¿Cómo heredó el trastorno la hija?

**b.** ¿De quién heredó el cromosoma X, de su padre o de su madre?

**41.** Los seres humanos y muchos organismos complejos son diploides, que poseen dos conjuntos de genes, uno heredado de su madre y otro de su padre. Sin embargo, varios organismos eucariontes pasan la mayor parte de sus ciclos de vida en un estado haploide. Muchos de estos eucariontes, como *Neurospora* (un hongo) y las levaduras, aun sufren meiosis y reproducción sexual, si bien las células que forman el organismo en su mayoría son haploides.

Si se considera que los organismos haploides son totalmente capaces de realizar la reproducción sexual y la generación de variación genética, ¿por qué son diploides la mayor parte de los eucariontes? En otras palabras, ¿cuál podría ser la ventaja evolutiva de la existencia en un estado diploide en lugar de un estado haploide? Y, ¿por qué unos pocos organismos, como *Neurospora* y las levaduras, existen como haploides?

# 10

# DNA: NATURALEZA QUÍMICA DE LOS GENES

**El hombre de hielo (Ice Man) es un cadáver congelado de 5 300 años de antigüedad encontrado en los Alpes.** El análisis del DNA mitocondrial reveló que se trata de un cazador de la época neolítica emparentado con los europeos actuales que viven al norte de los Alpes. (Brando Quilici.)


- La refinada estabilidad de la doble hélice: el DNA del hombre de hielo
- Características del material genético
- Base molecular de la herencia
  - Primeros estudios del DNA
  - DNA como fuente de información genética
  - Descubrimiento de Watson y Crick de la estructura tridimensional del DNA
  - RNA como material genético
- Estructura del DNA
  - Estructura primaria del DNA
  - Estructuras secundarias del DNA
- Estructuras especiales del DNA y del RNA
  - Metilación del DNA
  - Torsiones del DNA


## La refinada estabilidad de la doble hélice: el DNA del hombre de hielo

El DNA, una espiral delicada de doble cadena, es una de las biomoléculas más refinadas. Pero la doble hélice no es solo una bella estructura: también proporciona una increíble estabilidad y permanencia al DNA, como lo demuestra la historia del hombre de hielo.

El 19 de septiembre de 1991 un grupo de turistas alemanes que participaban de una excursión por los Alpes tiroleses cerca de la frontera entre Austria e Italia encontraron un cadáver atrapado en un glaciar. Junto al cadáver había un hacha de cobre, una daga, un arco y un carcaj con 14 flechas. Sin advertir su antigüedad, los habitantes del lugar intentaron infructuosamente liberar el cuerpo del hielo. Cuatro días después, un equipo de peritos forenses recuperó el cuerpo y lo trasladó a la Universidad de Innsbruck. Una vez allí, el cuerpo momificado, conocido como el hombre de hielo, fue congelado nuevamente y sometido a pruebas científicas.

La datación por carbono 14 indicó que el hombre de hielo tenía unos 5 000 años de antigüedad. Nuevas evidencias provenientes del museo de arqueología del sur del Tirol llevaron a la conclusión de que había muerto poco después de recibir un flechazo en el pecho. El cuerpo se deshidrató por el aire frío de las altas montañas, quedó cubierto por la nieve que se volvió hielo, y permaneció congelado durante 5 000 años.

Algunos expertos cuestionaron el origen del hombre de hielo y sugirieron que podía tratarse de una momia de Sudamérica colocada en el glaciar como parte de un engaño deliberado.

Para establecer su autenticidad y su origen étnico los científicos tomaron ocho muestras de músculo, tejido conectivo y hueso de la cadera izquierda. En condiciones estériles extrajeron el DNA de las muestras y utilizaron la reacción en cadena de la polimerasa (véase cap. 18) para amplificar una pequeñísima región del DNA mitocondrial un millón de veces. Determinaron la secuencia de bases de este DNA amplificado y la compararon con las secuencias mitocondriales del hombre actual.

El análisis reveló que las secuencias del DNA mitocondrial del hombre de hielo se parecían a las de los europeos que habitan el norte de los Alpes y que era bastante diferente de las de los habitantes de la zona subsahariana de África, de Siberia y de los nativos americanos. En conjunto la datación por carbono 14, los artefactos y el análisis de DNA indican que el hombre de hielo era un cazador del Neolítico que murió mientras intentaba cruzar los Alpes hace 5 000 años. El hecho de que parte del DNA de este hombre persista y siga portando de manera confiable las instrucciones genéticas, aún después de tantos años, es un testimonio de la notable estabilidad de la doble hélice. Se han aislado porciones de DNA aún más antiguas de los huesos fosilizados del hombre de Neanderthal que se remontan cuanto menos a treinta mil años atrás.

En este capítulo se explica cómo se determinó que el DNA es la fuente de información genética y cómo esta elegante molécula codifica las instrucciones genéticas. Comenzamos con el tratamiento de los requisitos básicos del material genético y de la historia de nuestro conocimiento del DNA: el descubrimiento de su relación con los genes y cómo se determinó su estructura. La historia del DNA ilustra varios puntos importantes sobre la naturaleza de la investigación científica. Como ocurre con muchos adelantos científicos valiosos, la estructura del DNA y su papel como material genético no fueron descubiertos por una sola persona sino que se revelaron gradualmente durante un período de casi cien años gracias al trabajo de numerosos investigadores. Nuestra comprensión de la relación entre el DNA y los genes tomó gran impulso en 1953, cuando James Watson y Francis Crick propusieron la estructura tridimensional del DNA, que esclareció de manera brillante su papel en la genética. Como surge de su descubrimiento, los principales adelantos científicos suelen lograrse no a través de un conjunto de datos nuevos, sino de información ya conocida pero interpretada de manera novedosa.

Una vez reseñada la historia del DNA examinaremos su estructura. Esta estructura vale por sí misma, pero el concepto genético clave es la relación entre la estructura y la función: cómo la estructura le permite actuar como material genético.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre el hombre de hielo y el DNA antiguo.

## Características del material genético

Si bien la vida se caracteriza por una enorme diversidad, las instrucciones de codificación de todos los organismos vivientes están escritas en el mismo lenguaje genético: el lenguaje de los ácidos nucleicos. Sorpresivamente la idea de que los genes estaban compuestos de ácidos nucleicos no gozó de popularidad hasta después de 1950. Este reconocimiento tardío del papel de los ácidos nucleicos en la genética fue, sobre todo, resultado de la falta de conocimiento acerca de la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA). Antes de desentrañar por completo su estructura no se sabía con exactitud de qué modo el DNA almacenaba y transmitía la información genética. Aun antes de la identificación de los ácidos nucleicos como material genético los biólogos reconocieron que –más allá de su naturaleza– el material genético debe poseer tres características importantes.

1. **El material genético debe contener información compleja.** Primero y principal, el material genético debe poder almacenar gran cantidad de información: instrucciones para todos los rasgos y funciones de un organismo. Esta información debe tener la capacidad de variar porque las diferentes especies –e incluso cada miembro de una especie– poseen una dotación genética distinta. Al mismo tiempo, el material genético debe ser estable porque la mayor parte de las alteraciones de las instrucciones genéticas (mutaciones) suelen ser perjudiciales.

2. **El material genético debe replicarse fielmente.** La segunda característica necesaria es que el material genético debe tener la capacidad de copiarse fielmente. La vida de cualquier organismo comienza en una célula única, que debe sufrir miles de millones de divisiones celulares para producir una criatura multicelular compleja como cada uno de nosotros. En cada división celular las instrucciones genéticas deben transmitirse a las células de la descendencia con gran exactitud. Cuando los organismos se reproducen y pasan los genes a su progenie, las instrucciones de codificación deben copiarse con fidelidad.

3. **El material genético debe codificar fenotipos.** El material genético (el genotipo) debe ser capaz de "codificar para" (determinar) los rasgos (el fenotipo). El producto de un gen suele ser una proteína; por ende, debe existir un mecanismo para que las instrucciones genéticas puedan traducirse en la secuencia aminoacídica de una proteína.

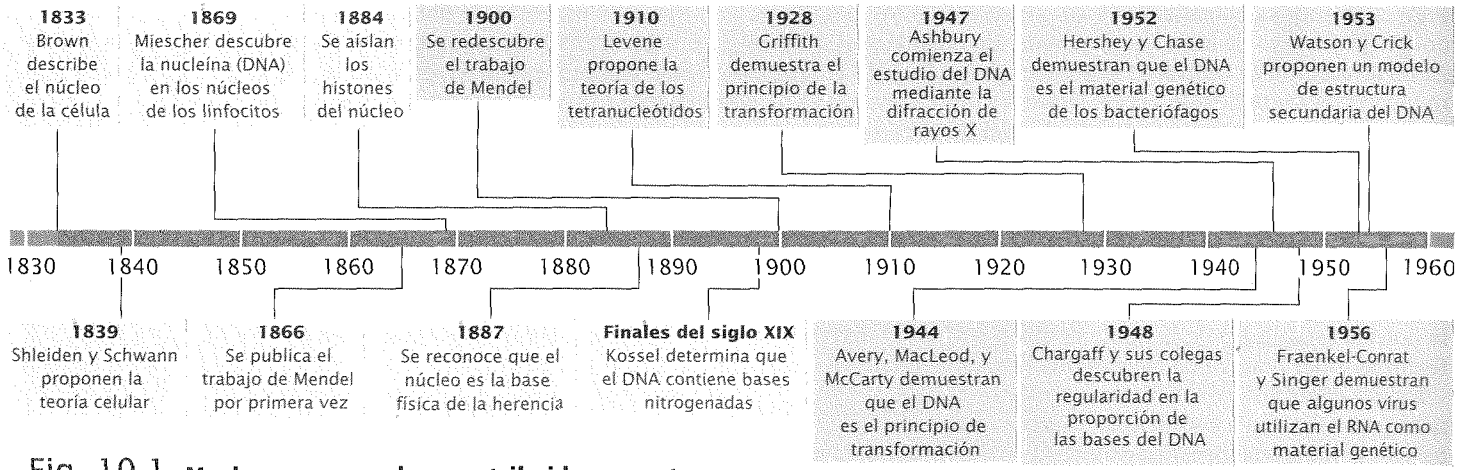



Fig. 10-1. **Muchas personas han contribuido a nuestra comprensión de la estructura y la función del DNA.**

## CONCEPTOS CLAVE

El material genético debe ser capaz de portar gran cantidad de información, replicarse fielmente y traducir sus instrucciones codificadas a fenotipos.

## Base molecular de la herencia

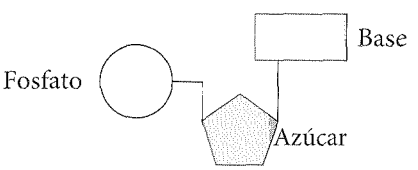
Aunque nuestra comprensión del modo en que el DNA codifica la información genética es bastante reciente, el estudio de la estructura del DNA se retrotrae a 100 años atrás **(fig. 10-1)**.

### Primeros estudios del DNA

En 1868 Johann Friedrich Miescher se recibió de médico en Suiza. Influido por un tío que creía que la clave para comprender las enfermedades se hallaba en la química de los tejidos Miescher viajó a Tubingen, Alemania, para estudiar con Ernst Felix Hoppe-Seyler, uno de los pioneros en el emergente campo de la bioquímica. Bajo su dirección Miescher se concentró en la química del pus, una sustancia de importancia médica indudable. El pus contiene linfocitos con grandes núcleos. Miescher creó un método para aislar estos núcleos. Las diminutas cantidades de material nuclear que obtuvo resultaron insuficientes para realizar un análisis químico riguroso, pero pudo establecer que contenían una nueva sustancia levemente ácida, con alto contenido de fósforo. A este material, que consistía en DNA y proteína, lo denominó *nucleína.* Más tarde, uno de sus estudiantes la renombró como *ácido nucleico.*

Hacia 1887 los investigadores habían llegado a la conclusión de que la base física de la herencia se hallaba en el núcleo. Se demostró que la cromatina consistía en ácidos nucleicos y proteínas, pero no se sabía con certeza cuál de las dos sustancias era realmente la información genética. A finales del siglo XIX, Albrecht Kossel continuó trabajando en la química del DNA y determinó que el DNA contiene cuatro bases nitrogenadas: adenina, citosina, guanina y timina (cuyas abreviaturas son A, C, G y T).

A comienzos del siglo XX, el Instituto Rockefeller de Nueva York se convirtió en un centro de investigación de los ácidos nucleicos. Phoebus Aaron Levene ingresó en el instituto en 1905 y dedicó cuarenta años al estudio de la química del DNA. Descubrió que el DNA consiste en un gran número de unidades repetidas y ligadas, cada una de las cuales contiene un azúcar, un fosfato y una base (que unidas forman un **nucleótido**).




**Nucleótido**

Levene propuso en forma equivocada, que el DNA consiste en una serie de unidades de cuatro nucleótidos, cada una de las cuales contiene las cuatro bases –adenina, guanina, citosina y timina– en una secuencia fija. Este concepto, conocido como teoría del tetranucleótido, implicaba que la estructura del DNA era demasiado regular como para servir de material genético. Esta teoría contribuyó a la idea de que la *proteína* es el material genético porque –gracias a sus 20 aminoácidos diferentes– la estructura proteica podía ser muy variable.

Una vez completados los estudios complementarios sobre la química del DNA en las décadas de 1940 y 1950, la noción de que el DNA es una molécula simple e invariable comenzó a cambiar. Erwin Chargaff y col. midieron cuidadosamente las cantidades de las cuatro bases del DNA de diversos organismos y encontraron que su composición variaba mucho de un organismo a otro. Este hallazgo refutó la teoría del tetranucleótido. Descubrieron que dentro de cada especie existe cierta regularidad en la proporción de las bases: la cantidad total de adenina es siempre igual a la cantidad de timina (A = T) y la cantidad de guanina es siempre igual a la cantidad de citosina (G = C; cuadro 10-1). Estos hallazgos se conocieron como **reglas de Chargaff**.

**Cuadro 10-1** Composición de las bases del DNA de diferentes fuentes y proporciones de bases

| Fuente del DNA | A | T | G | C | Proporción A/T | Proporción G/C | Proporción A + G/T + C |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *E. coli* | 26 | 23,9 | 24,9 | 25,2 | 1,09 | 0,99 | 1,04 |
| Levadura | 31,3 | 32,9 | 18,7 | 17,1 | 0,95 | 1,09 | 1 |
| Erizo de mar | 32,8 | 32,1 | 17,7 | 18,4 | 1,02 | 0,96 | 1 |
| Rata | 28,6 | 28,4 | 21,4 | 21,5 | 1,01 | 1 | 1 |
| Ser humano | 30,3 | 30,3 | 19,5 | 19,9 | 1 | 0,98 | 0,99 |

## CONCEPTOS CLAVE

Los detalles de la estructura del DNA fueron descritos por numerosos científicos. Al principio se creía que el DNA tenía una estructura demasiado regular como para portar información genética, pero en la década de 1940 se demostró que la composición de las bases del DNA variaba de un organismo a otro.

## DNA como fuente de información genética

Mientras los químicos procuraban resolver la estructura del DNA, los biólogos trataban de identificar la fuente de información genética. Se llevaron a cabo dos series de experimentos, una con bacterias y otra con virus, que proporcionaron la evidencia fundamental de que el material genético no era la proteína sino el DNA.

***Descubrimiento del principio de transformación.*** La primera clave de que el DNA era el portador de la información hereditaria se obtuvo con la demostración de que era responsable de un fenómeno llamado *transformación.* Este fenómeno fue observado por primera vez en 1928 por Fred Griffith, un médico inglés cuyo principal interés era la bacteria que causa la neumonía, *Streptococcus pneumoniae,* de la que pudo aislar varias cepas diferentes (tipos I, II, III y así sucesivamente). En las formas virulentas de una cepa (causante de la enfermedad) cada bacteria está rodeada por una cubierta de polisacáridos que brinda a la colonia bacteriana un aspecto liso cuando se la cultiva en una placa con agar; estas formas se nombran con una S, por su nombre en inglés (*smooth*). Griffith encontró que estas formas virulentas podían mutar a formas no virulentas que carecían de la cubierta de polisacáridos y producían una colonia de aspecto rugoso en la placa con agar; estas formas se identifican con una R, por rugoso.

Griffith estaba interesado en el origen de las distintas cepas de *S. pneumoniae* y en el porqué de la existencia de cepas virulentas y no virulentas. Observó que si se inyectaban cantidades pequeñas de bacterias vivas de tipo IIIS a ratones, éstos se enfermaban de neumonía y se morían; en la necropsia encontró grandes cantidades de bacterias de tipo IIIS en la sangre de los ratones (**fig. 10-2a**). Cuando inyectó bacterias de tipo IIR, los ratones vivieron y no se encontraron rastros de bacterias en la sangre (**fig. 10-2b**). Griffith concluyó que las bacterias se morían por ebullición y que su virulencia desaparecía. Cuando inyectó grandes cantidades de bacterias de tipo IIIS muertas por acción del calor, los ratones sobrevivían y no se recuperaban restos de esas bacterias de la sangre (**fig. 10-2c**).

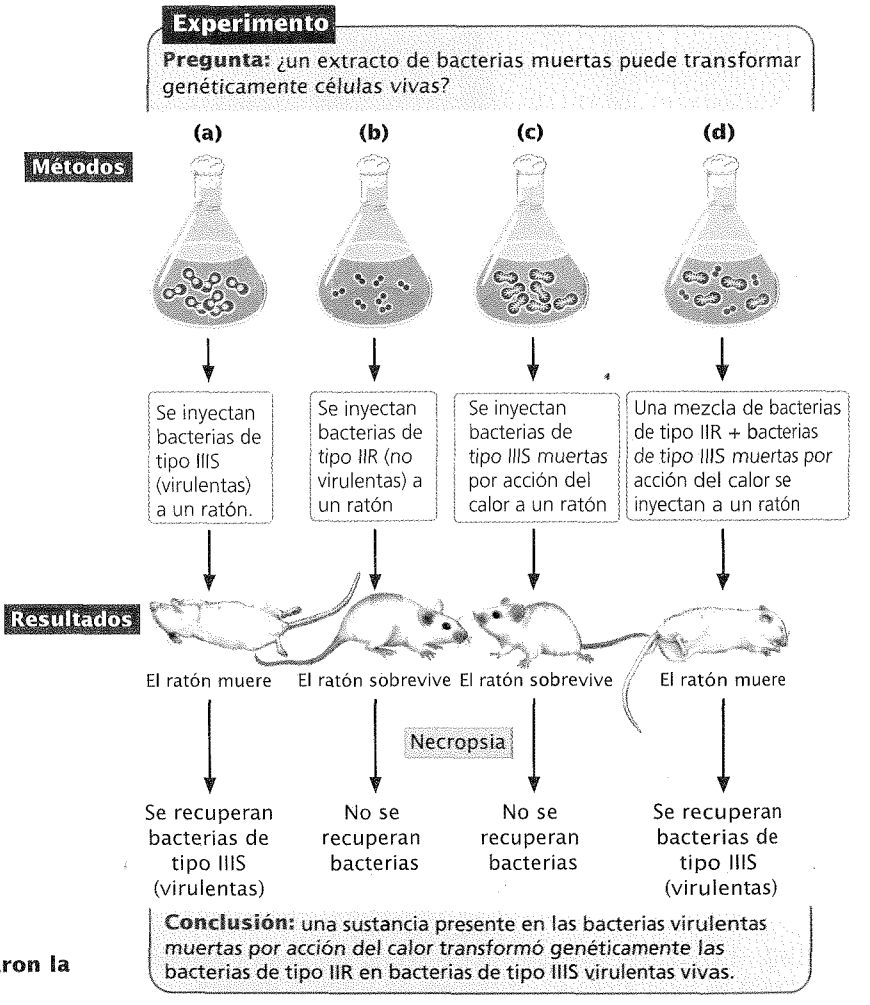



Fig. 10-2. **Los experimentos de Griffith demostraron la transformación de las bacterias.**

Los resultados de estos experimentos fueron usuales. Sin embargo, Griffith se sorprendió cuando infectó los ratones con cantidades pequeñas de bacterias vivas de tipo IIR junto con grandes cantidades de bacterias de tipo IIIS muertas por acción del calor. Dado que ambos tipos de bacteria eran no virulentos, supuso que los ratones sobrevivirían. Sin embargo, 5 días después de inyectarlos los ratones se infectaron con neumonía y murieron **(fig. 10-2d)**. Cuando examinó la sangre del corazón de estos ratones observó rastros de bacterias vivas de tipo IIIS. Más aún, estas bacterias retuvieron las características del tipo IIIS a través de varias generaciones, de modo que la infectividad era transmisible a través de la herencia.

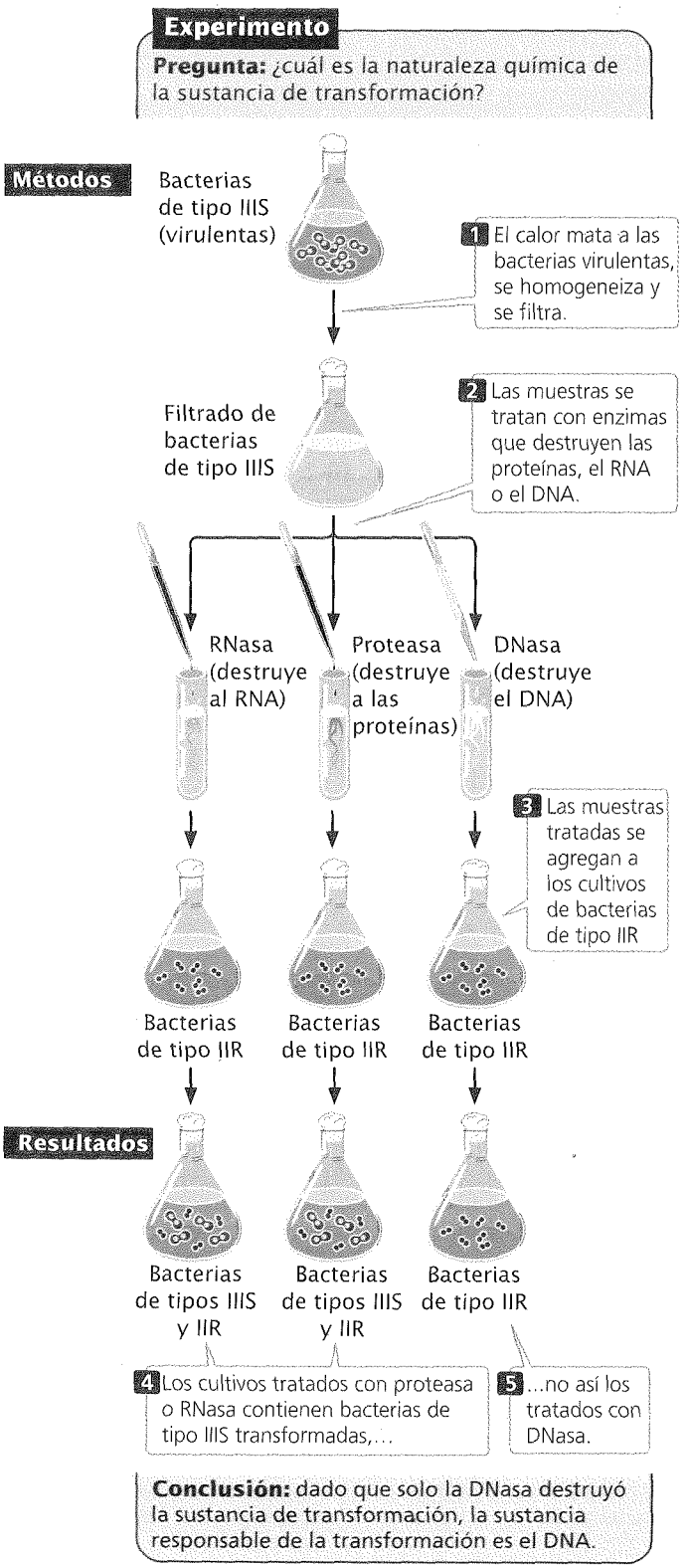



Fig. 10-3. **El experimento de Avery, MacLeod y McCarty reveló la naturaleza del principio de transformación.**

Griffith consideró todas las posibles interpretaciones de los resultados hallados. En primer lugar, podría haber sucedido que las bacterias de tipo IIIS no hubieran estado lo suficientemente esterilizadas, de manera que algunas bacterias del cultivo siguieran vivas. Toda bacteria viva inyectada a los ratones se habría multiplicado y, por ende, causado la neumonía. Griffith sabía que esta posibilidad era improbable, porque –en el experimento de control– solo había utilizado bacterias de tipo IIIS muertas por acción del calor y no habían producido neumonía en los ratones.

La segunda interpretación fue que las bacterias vivas de tipo IIR habían mutado a la forma S virulenta. Esta mutación causaría neumonía en los ratones, pero hubiera producido bacterias de tipo IIS y no IIIS, como las encontradas en los ratones muertos. Se hubieran requerido muchas mutaciones para que las bacterias de tipo II mutaran al tipo III y, además, la posibilidad de que las mutaciones ocurrieran simultáneamente era bajísima.

Por último, Griffith llegó a la conclusión de que las bacterias de tipo IIR se habían *transformado* de algún modo y habían adquirido la virulencia genética de las bacterias muertas de tipo IIIS. Esta transformación produjo un cambio genético permanente en las bacterias y aunque Griffith no comprendió la naturaleza de la transformación, supuso que alguna sustancia de la cubierta de polisacáridos de las bacterias muertas podría explicar el cambio. A esta sustancia la denominó **principio de transformación**.

***Identificación del principio de transformación.*** Para la época en que Griffith publicó su informe, Oswald Avery (véase fig. 10-1) trabajaba como microbiólogo en el Instituto Rockefeller. Al principio, se mostró escéptico respecto de los experimentos de Griffith pero, después de que otros microbiólogos los repitieran exitosamente utilizando otras bacterias y demostraran que la transformación había existido, Avery se propuso identificar la naturaleza de la sustancia de transformación.

Tras 10 años de investigación Avery junto con Colin MacLeod y Maclyn McCarty pudieron aislar y purificar esa sustancia. Demostraron que su composición química era casi equivalente a la del DNA y bastante diferente de la de las proteínas. De hecho, enzimas como la tripsina y la quimotripsina –que, como se sabe, actúan en la degradación de las proteínas– no tenían ningún efecto sobre esta sustancia. Lo mismo sucedía con la ribonucleasa, una enzima que destruye el RNA. Sin embargo, las enzimas capaces de destruir el DNA eliminaron la actividad biológica de la sustancia de transformación **(fig. 10-3)**. Avery, MacLeod y McCarty demostraron que la sustancia de transformación purificada se precipitaba con la misma velocidad que el DNA purificado y absorbía la luz ultravioleta en la misma longitud de onda que el DNA. Estos resultados, publicados en 1944, brindaron una evidencia convincente de que el principio de transformación –y, por tanto, la información genética– reside en el DNA. Sin embargo, muchos biólogos todavía se resistían a aceptar esta idea y preferían la hipótesis de que el material genético es la proteína.

## CONCEPTOS CLAVE

El proceso de transformación indica que alguna sustancia –el principio de transformación– es capaz de alterar genéticamente las bacterias. Avery, MacLeod y McCarty demostraron que el principio de transformación es el DNA y proporcionaron la primera evidencia de que el DNA es el material genético.

***Experimento de Hershey-Chase.*** La segunda evidencia de que el DNA es el material genético fue un estudio del virus T2, llevado a cabo por Alfred Hershey y Martha Chase. T2 es un *bacteriófago* (fago) que infecta la bacteria *Escherichia coli* **(fig. 10-4a)**. Como se indicó en el capítulo 8, un fago se reproduce uniéndose a la pared externa de una bacteria, inyecta su DNA dentro de ella, donde se replica y dirige la síntesis de las proteínas del fago. El DNA del fago se encapsula dentro de las proteínas y produce los fagos de la progenie que lisan (rompen) la célula y se escapan **(fig. 10-4b)**.

En el momento de la publicación del estudio de Hershey y Chase en 1952 los biólogos todavía no comprendían con exactitud cómo se reproducen los fagos. Sí sabían que los fagos T2 se componían un 50% de proteínas y un 50% de ácidos nucleicos, que el fago infecta una célula uniéndose primero a la pared celular y que se producen, finalmente, los fagos de la progenie dentro de la célula. Dado que la progenie portaba los mismos rasgos que el fago de infección, el material genético de éste debía transmitirse a la progenie, pero se desconocía el mecanismo de transmisión.

Hershey y Chase idearon una serie de experimentos para determinar qué se transmite durante la reproducción del fago: la *proteína* o el DNA. Para rastrear el destino de la proteína y del DNA utilizaron formas radiactivas (**isótopos**) de fósforo y azufre. Un isótopo radiactivo puede utilizarse como marcador para identificar la ubicación de una molécula específica porque cualquier molécula que contenga el isótopo es radiactiva y, por ende, fácil de detectar. El DNA contiene fósforo, pero no azufre; por tanto, Hershey y Chase utilizaron $^{32}P$ para marcar el DNA del fago durante la reproducción. A la inversa, la proteína contiene azufre pero no fósforo, por lo que utilizaron $^{35}S$ para marcarla.

Al comienzo cultivaron bacterias *E. coli* en un medio que contenía $^{32}P$ e infectaron las bacterias con T2, de manera que todos los nuevos fagos tuvieran un DNA marcado con $^{32}P$ **(fig. 10-5)**. Después cultivaron una segunda tanda de *E. coli* en un medio que contenía $^{35}S$ e infectaron las bacterias con T2, de modo que todos los nuevos fagos tuvieran una proteína marcada con $^{35}S$. Más tarde infectaron lotes separados de *E. coli* sin marcar con fagos marcados con $^{32}P$ y $^{35}S$ y esperaron que los fagos infectaran las células; colocaron entonces las bacterias *E. coli* en una licuadora, para que se separaran las cubiertas proteicas ya vacías (fantasmas) de las paredes celulares. Separaron las cubiertas proteicas y cultivaron las bacterias infectadas, que finalmente estallaron y dejaron salir nuevas partículas del fago.

Cuando los fagos marcados con $^{35}S$ infectaron las bacterias, la mayor parte de la radiactividad se separó junto con los fantasmas de la proteína y solo una pequeña parte permaneció en las bacterias. Asimismo, cuando los nuevos fagos emergieron de la bacteria, casi no contenían radiactividad (fig. 10-5). Este resultado indicó que aunque el componente proteico de un fago era necesario para la infección, no había entrado en la bacteria y no se había transmitido a los fagos de la progenie.

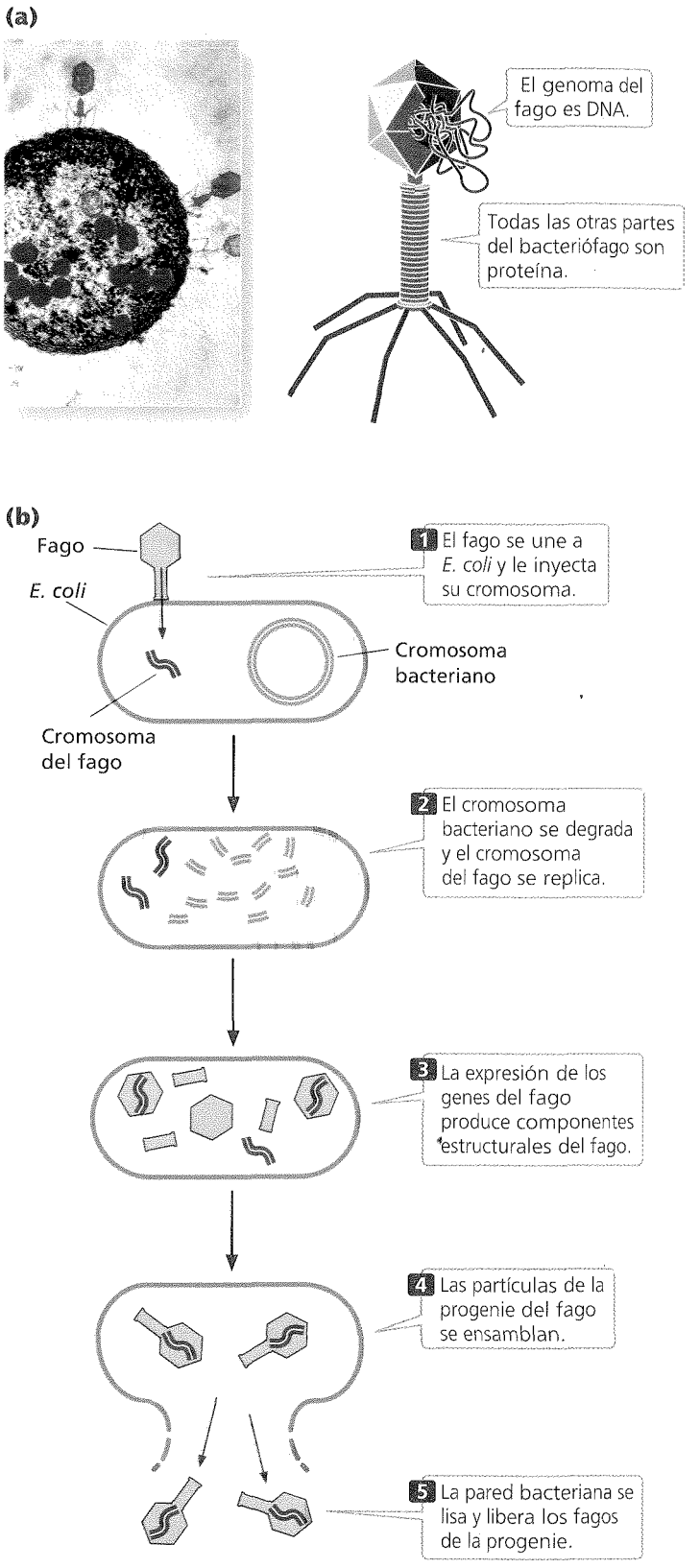
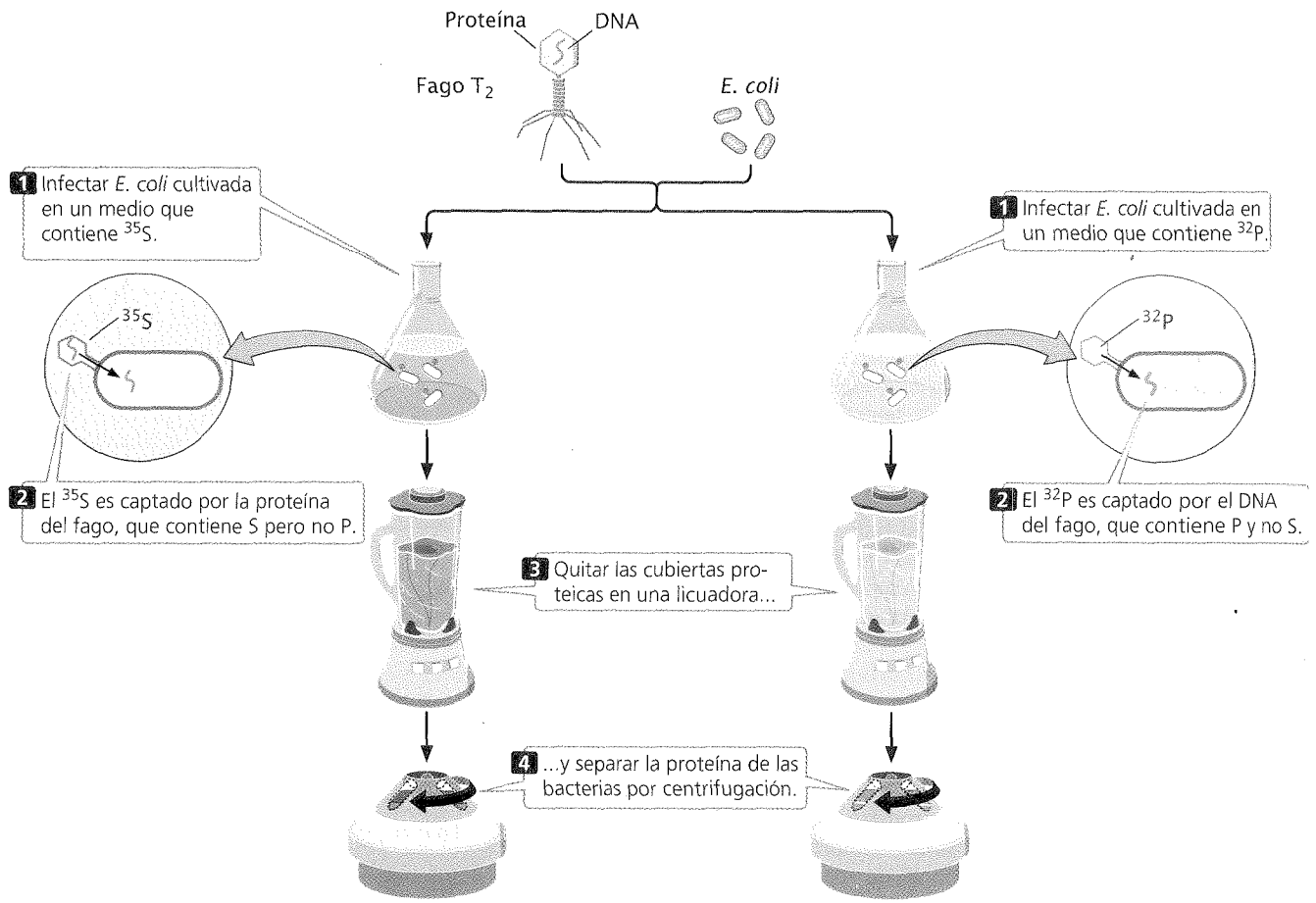



Fig. 10-4. **T2 es un bacteriófago que infecta las bacterias *E. coli*. (a)** Fago T2. **(b)** Ciclo vital. (Parte a: © Lee D. Simon/Photo Researchers, Inc.)

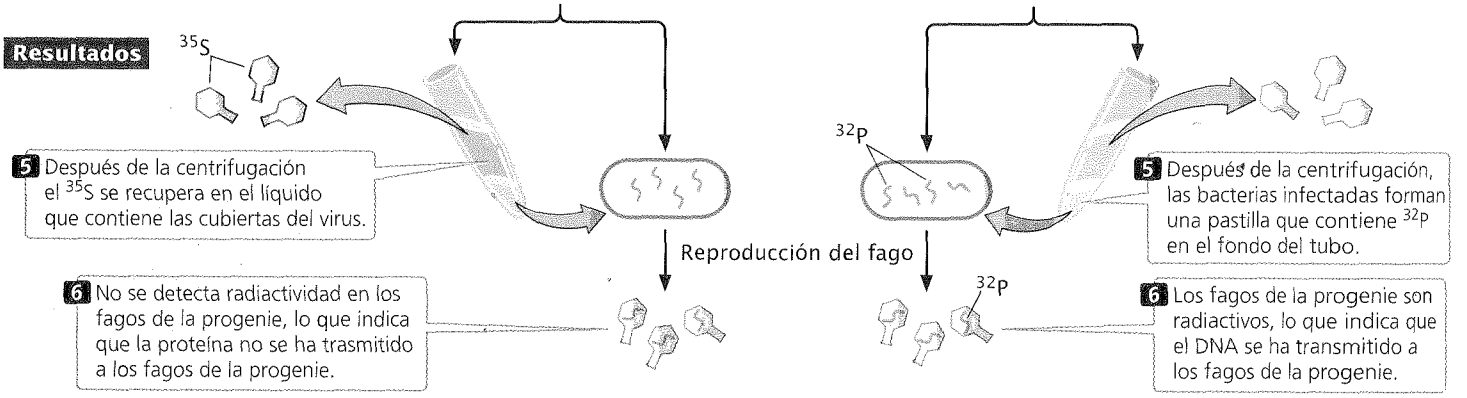
**Experimento**

**Pregunta:** ¿qué parte del fago –el DNA o la proteína– sirve como material genético y se transmite a su progenie?

**Métodos**




**Resultados**




**Conclusión:** el material genético de los bacteriófagos no es la proteína sino el DNA.

Fig. 10-5. **Hershey y Chase demostraron que el DNA porta la información genética de los bacteriófagos.**

Por el contrario, cuando infectaron las bacterias con los fagos marcados con $^{32}P$ y eliminaron los fantasmas proteicos, las bacterias seguían siendo radiactivas. Más importante aún, después de que las bacterias se lisaron y emergieron los nuevos fagos de la progenie, muchos de esos fagos emitían radiactividad de $^{32}P$, lo que demostró que el DNA de los fagos de infección había pasado a la progenie (véase fig. 10-5). Estos resultados confirmaron que el material genético de los fagos no es la proteína sino el DNA.

## CONCEPTOS CLAVE

Hershey y Chase rastrearon con isótopos radiactivos el movimiento del DNA y de la proteína durante la infección por fagos y demostraron que el DNA, y no la proteína, entra en la bacteria durante la reproducción del fago y que solo el DNA se transmite a los fagos de la progenie.

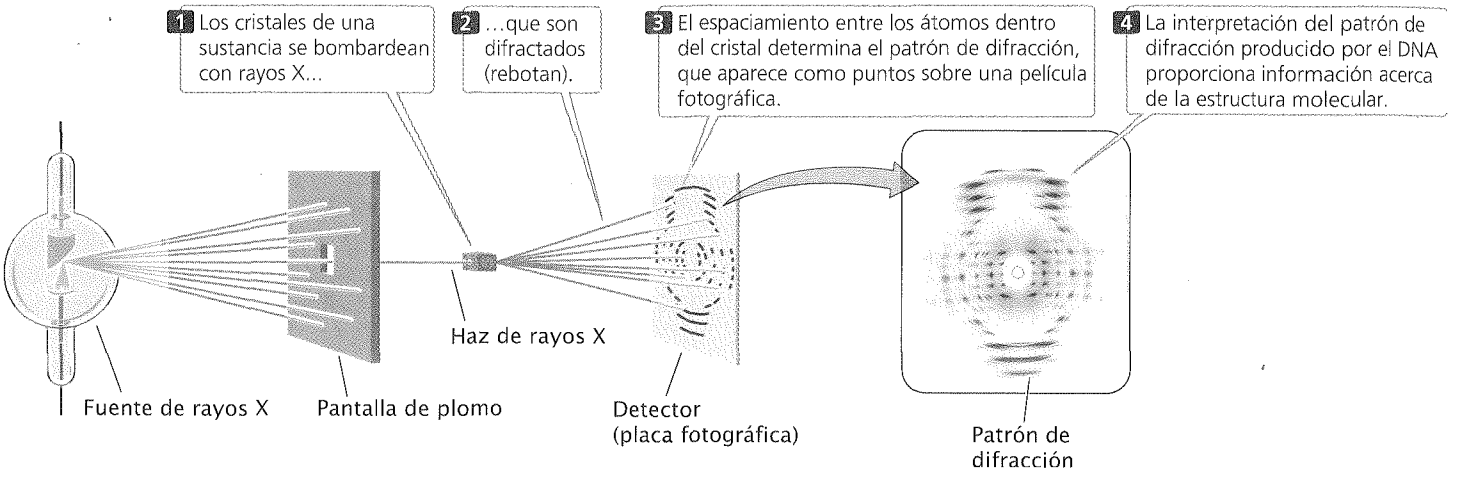



Fig. 10-6. **La difracción de rayos X proporciona información acerca de las estructuras moleculares.** (Foto de M. H. F. Wilkins, Departamento de Biofísica, King's College, Universidad de Londres.)

## Descubrimiento de Watson y Crick de la estructura tridimensional del DNA

Los experimentos relacionados con la naturaleza del material genético sentaron las bases de uno de los principales progresos en la historia de la biología: el descubrimiento de la estructura tridimensional del DNA realizado por James Watson y Francis Crick en 1953.

Watson había dedicado su tesis de doctorado a los bacteriófagos y, además, estaba familiarizado con el trabajo de Avery, por lo que comprendió la tremenda importancia del DNA en el ámbito de la genética. Poco después de doctorarse Watson se presentó en el laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge en Inglaterra, donde muchos investigadores estaban dedicados a la investigación de la estructura tridimensional de las grandes moléculas. Uno de ellos era Francis Crick, que todavía trabajaba en su tesis doctoral. Casi de inmediato, Watson y Crick se hicieron amigos y colegas.

Gran parte de la química básica del DNA ya había sido determinada por Miescher, Kossel, Levene, Chargaff y otros científicos, que habían establecido que el DNA consistía en nucleótidos y que cada nucleótido contenía un azúcar, una base y un grupo fosfato. Sin embargo, no quedaba claro cómo encajaban los nucleótidos en la estructura tridimensional de la molécula.

En 1947 William Ashbury comenzó a estudiar la estructura tridimensional del DNA utilizando una técnica denominada **difracción de rayos X (fig. 10-6)**, en la cual los rayos X dirigidos sobre una molécula se reflejan en un patrón específico que revela aspectos de la estructura de la molécula en cuestión. Sin embargo, las imágenes de difracción que obtuvo carecían de la resolución suficiente para revelar la estructura. Un grupo de investigación liderado por Maurice Wilkins y Rosalind Franklin, en el King's College de Londres, se dedicó también al estudio de la estructura del DNA mediante esta misma técnica y obtuvo imágenes de la molécula sorprendentemente superiores. A pesar de ello, Wilkins y Franklin no pudieron terminar de desentrañar la estructura completa de la molécula por desavenencias personales.

Watson y Crick investigaron la estructura del DNA, pero no buscaron nueva información sino que utilizaron la disponible sobre la química del DNA para construir modelos moleculares (**fig. 10-7**). Limitaron el número de las posibles estructuras que podía asumir el DNA mediante la aplicación de las leyes de la química estructural. Probaron varias estructuras y construyeron modelos con alambre y placas metálicas. Sobre la base de esos modelos pudieron observar si una estructura era compatible con los principios químicos y las imágenes de rayos X.

La clave para resolver la estructura del DNA surgió cuando Watson se dio cuenta de que una base de adenina podía unirse a una base de timina y que una base de guanina podía unirse a una

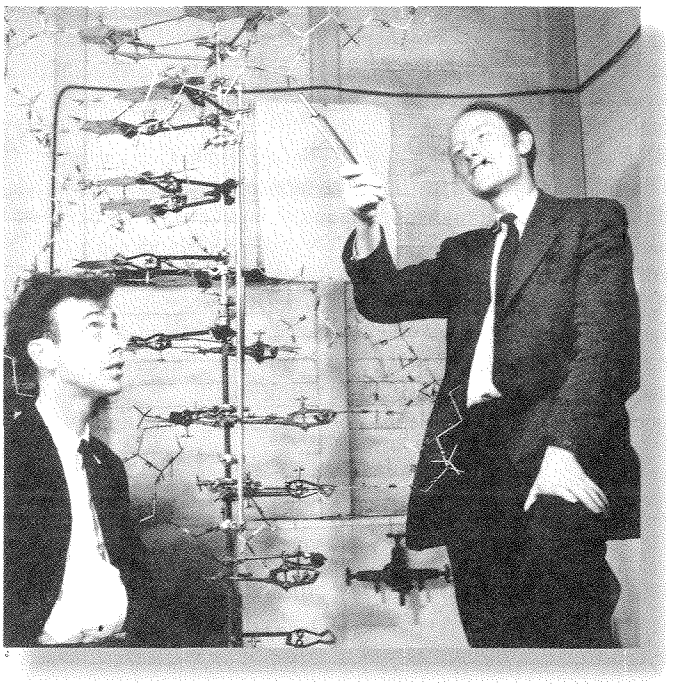


Fig. 10-7. **Watson y Crick proporcionaron un modelo tridimensional de la estructura del DNA.** (A. Barrington Brown/Science Photo Library/Photo Researchers.)

base de citosina. Estos apareamientos explicaban la proporción de las bases descubierta por Chargaff. El modelo de Watson y Crick mostró que el DNA consiste en dos cadenas de nucleótidos enrolladas entre sí que forman una hélice dextrógira, que contiene azúcares y fosfatos en su exterior y las bases en su interior. En 1953 publicaron una espectacular descripción de su modelo en la revista *Nature*. Al mismo tiempo, Wilkins y Franklin publicaron la información que poseían sobre la difracción de rayos X, que sirvió para demostrar experimentalmente la teoría de que la estructura del DNA era helicoidal.

En general se considera que el descubrimiento de la estructura del DNA es el hallazgo biológico más importante del siglo XX. Por este descubrimiento se otorgó el Premio Nobel de 1962 a Watson y Crick por un lado y a Maurice Wilkins, por el otro. (Dado que Rosalind Franklin murió de cáncer en 1957, no se la consideró candidata a compartir el premio.)

**CONCEPTOS CLAVE**

Mediante la recolección de los datos sobre la química del DNA y la construcción de modelos moleculares Watson y Crick descubrieron la estructura tridimensional de la molécula de DNA.

## RNA como material genético

En la mayoría de los organismos el DNA lleva la información genética. Sin embargo, algunos virus utilizan el RNA en vez del DNA como material genético **(fig. 10-8)**. Este hecho fue demostrado en 1956 por Heinz Fraenkel-Conrat y Bea Singer, que trabajaron con el virus del mosaico del tabaco (TMV), un virus que infecta y enferma a las plantas de tabaco. El virus del mosaico del tabaco posee una molécula única de RNA rodeada por un cilindro helicoidal de moléculas proteicas. Fraenkel-Conrat encontró que, después de separar el RNA y la proteína del TMV, podía volver a mezclarlos y obtener partículas virales infecciosas intactas.

Junto con Singer, Fraenkel-Conrat creó virus híbridos mezclando el RNA y la proteína de diferentes cepas de TMV. Cuando estos virus híbridos infectaron las hojas de tabaco, se produjeron nuevas partículas virales. La nueva progenie del virus era idéntica a la cepa de la que se había aislado el RNA y no exhibía las características de la cepa que donó la proteína. Estos resultados mostraron que el RNA porta la información genética del TMV.

También en 1956 Alfred Gierer y Gerhard Schramm demostraron que el RNA aislado del TMV es suficiente para infectar las plantas de tabaco y dirigir la producción de nuevas partículas de TMV, con lo que se confirma que el RNA porta las instrucciones genéticas.

**CONCEPTOS CLAVE**

En algunos virus el RNA sirve como material genético.

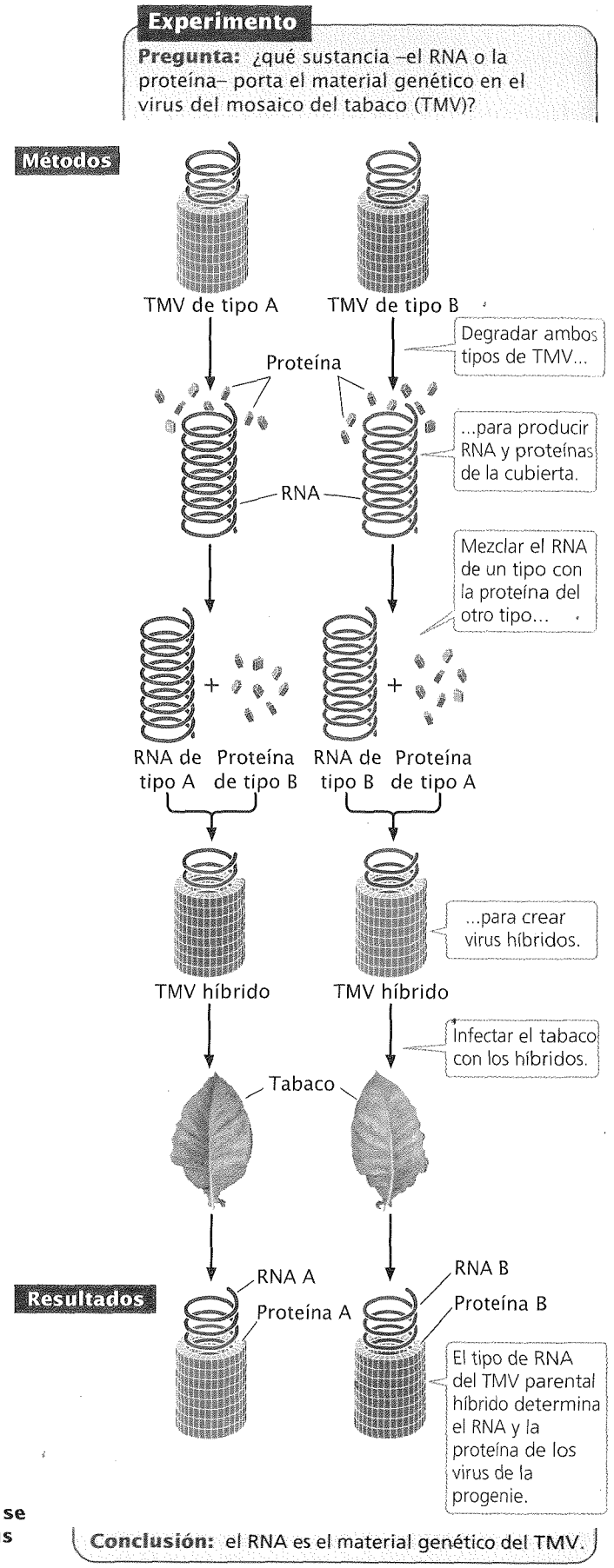



Fig. 10-8. **Con el experimento de Fraenkel-Conrat y Singer se demostró que el RNA porta la información genética en el virus del mosaico del tabaco.**

## Estructura del DNA

Aunque de estructura relativamente simple, el DNA posee una belleza y elegancia nunca superadas por otras grandes moléculas. Es útil considerar la estructura del DNA en tres niveles de complejidad progresiva, conocidos como estructuras primaria, secundaria y terciaria. La estructura primaria del DNA se refiere a la estructura de nucleótidos y a la forma como los nucleótidos se unen entre sí. La estructura secundaria es la configuración tridimensional estable del DNA, esto es, la estructura helicoidal descifrada por Watson y Crick. En el capítulo 11 consideraremos las estructuras terciarias del DNA, que son los complejos empaquetamientos del DNA de cadena doble en los cromosomas.

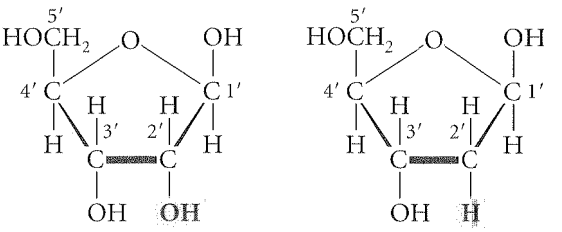



Fig. 10-9. **Un nucleótido contiene una ribosa (en el RNA) o una desoxirribosa (en el DNA).** El número de cada carbono lleva el símbolo (').

## Estructura primaria del DNA

La estructura primaria del DNA consiste en una cadena de nucleótidos unidos entre sí por uniones fosfodiéster.

***Nucleótidos.*** En general el DNA es una molécula muy larga, por lo que se la llama macromolécula. Por ejemplo, dentro de cada cromosoma humano existe una molécula simple de DNA que, si se la estirara al máximo, podría tener varios centímetros de largo. A pesar de su gran tamaño el DNA posee una estructura relativamente simple: es un polímero, es decir, una cadena compuesta de muchas unidades repetidas unidas entre sí. Como ya se mencionó, las unidades repetidas del DNA son los *nucleótidos*, cada uno de los cuales comprende tres partes: 1) un azúcar, 2) un fosfato y 3) una base nitrogenada.

Los azúcares de los ácidos nucleicos –llamados pentosas– poseen cinco átomos de carbono, numerados 1', 2', 3' y así sucesivamente **(fig. 10-9)**. Cuatro de los átomos de carbono están unidos por un átomo de oxígeno para formar un anillo de cinco lados; el quinto átomo de carbono (5') se proyecta hacia arriba desde el anillo. Los átomos de hidrógeno o los grupos hidroxilo (OH) se unen a cada átomo de carbono.

Los azúcares del DNA y del RNA son levemente diferentes en cuanto a su estructura. La **ribosa** del RNA posee un grupo hidroxilo unido al átomo de carbono 2', mientras que el azúcar del DNA –llamado **desoxirribosa**– tiene un átomo de hidrógeno en esa posición y contiene un átomo de oxígeno menos en total. Esta diferencia da origen a los nombres de ácido ribonucleico (RNA) y ácido *desoxi*rribonucleico (DNA). Esta ínfima diferencia química es reconocida por todas las enzimas celulares que interactúan con el DNA y el RNA, lo que genera funciones específicas para cada ácido nucleico. Asimismo, el átomo de oxígeno adicional del nucleótido del RNA lo torna más reactivo y menos estable químicamente que el DNA. Por esta razón, el DNA está mejor dotado para servir como repositorio de la información genética a largo plazo.

El segundo componente de un nucleótido es su **base nitrogenada**, que puede ser de dos tipos: una **purina** o una **pirimidina (fig. 10-10)**. Cada purina consiste en un anillo de seis lados uni-

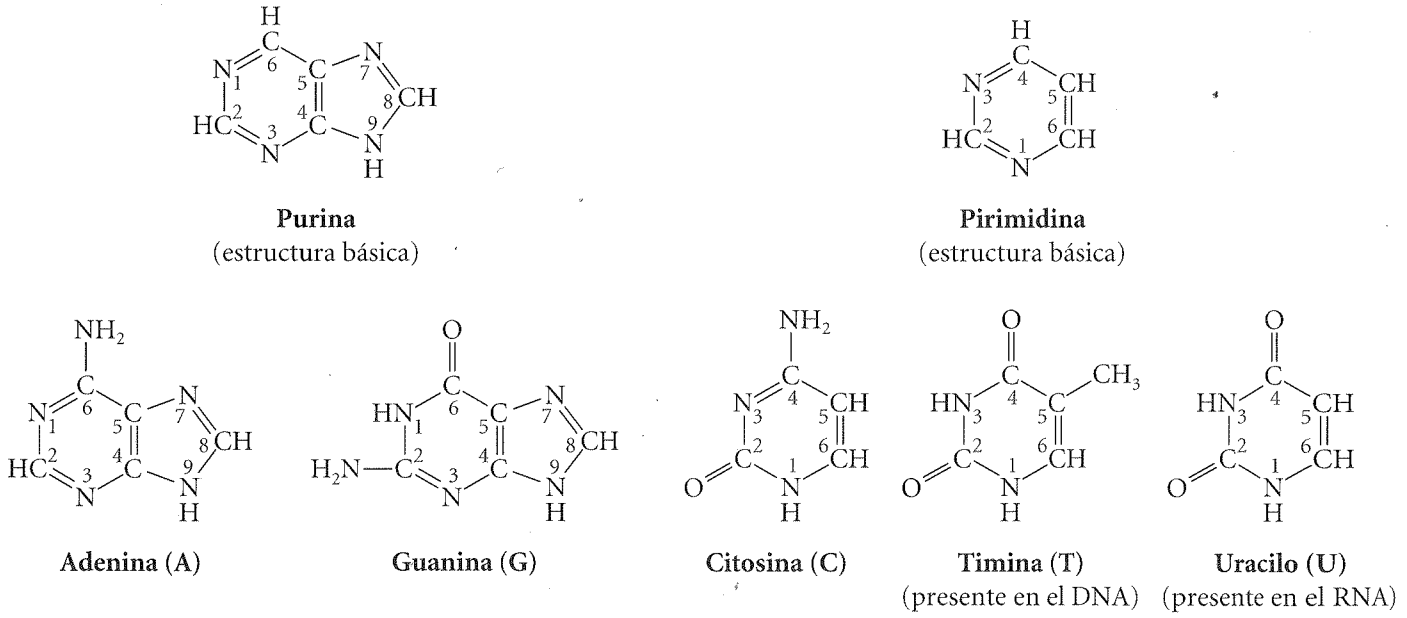
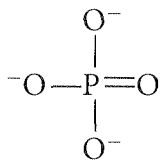



Fig. 10-10. **Un nucleótido contiene una base purídica o una base pirimídica.** Los números de los átomos de los anillos de las bases no llevan el símbolo (').



Fosfato

Fig. 10-11. **Un nucleótido contiene un grupo fosfato.**

do a un anillo de cinco lados, mientras que la pirimidina consiste solo en un anillo de seis lados. Tanto el DNA como el RNA contienen dos purinas, la **adenina** y la **guanina** (A y G), que difieren en las posiciones de sus uniones dobles y en los grupos unidos al anillo de seis lados. Por otro lado, existen tres pirimidinas en los ácidos nucleicos: la **citosina** (C), la **timina** (T) y el **uracilo** (U). La citosina está presente en el DNA y en el RNA, pero la timina se ve restringida al DNA y el uracilo solo se encuentra en el RNA. Las tres pirimidinas difieren en los grupos o átomos que se unen a los átomos de carbono del anillo y en el número de uniones dobles de este último. En un nucleótido la base nitrogenada siempre forma una unión covalente con el átomo de carbono 1' del azúcar (fig. 10-9). La unión de la desoxirribosa (o ribosa) y una base se denomina **nucleósido**.

El tercer componente del nucleótido es el **grupo fosfato**, que consiste en un átomo de fósforo unido a cuatro átomos de oxígeno (**fig. 10-11**). Los grupos fosfato forman parte de todos los nucleótidos y suelen portar una carga negativa que convierte el DNA en acídico. El grupo fosfato siempre se une al átomo de carbono 5' del azúcar (fig. 10-9) de un nucleótido.

El nombre correcto de los nucleótidos del DNA es **desoxirribonucleótidos** o desoxirribonucleósido 5'–monofosfato. Dado que existen cuatro tipos de bases hay por tanto cuatro clases diferentes de nucleótidos del DNA (**fig. 10-12**). Los nucléotidos equivalentes del RNA se denominan **ribonucleótidos** o ribonucleósido 5'–monofosfatos. A veces las moléculas de RNA contienen otras bases atípicas, que son formas modificadas de las cuatro bases comunes. Estas bases modificadas se analizarán con mayor detalle cuando se examine la función de las moléculas de RNA en el capítulo 14.

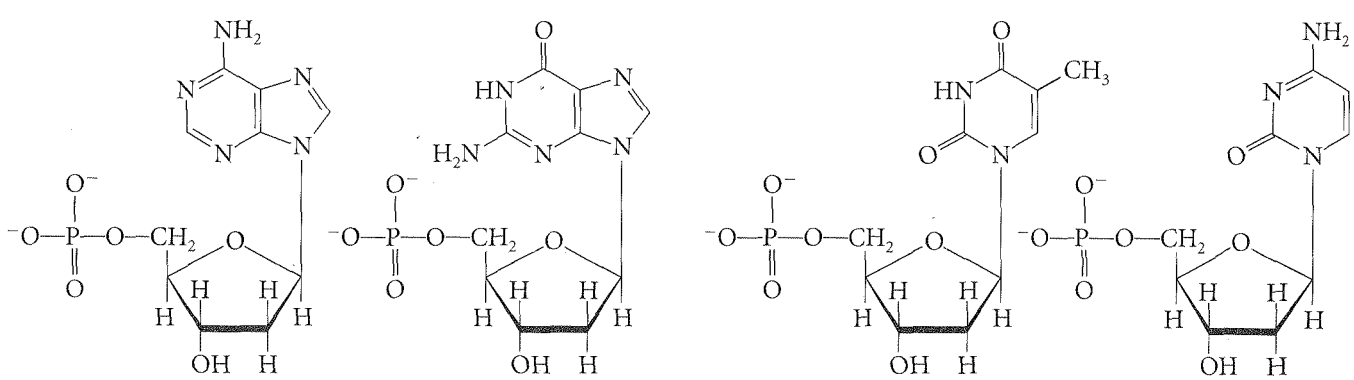
## CONCEPTOS CLAVE

La estructura primaria del DNA consiste en una cadena de nucleótidos. Cada nucleótido consiste en un azúcar de 5 carbonos (pentosa), un fosfato y una base. Existen dos tipos de bases de DNA: las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (timina y citosina).

***Cadenas polinucleotídicas.*** El DNA está compuesto de muchos nucleótidos conectados por enlaces covalentes, que unen el grupo 5'–fosfato de un nucleótido con el átomo de carbono 3' del nucleótido siguiente (**fig. 10-13**). Estos enlaces, denominados **uniones fosfodiéster**, son uniones covalentes relativamente fuertes; una serie de nucleótidos ligados de esta manera constituyen una **cadena polinucleotídica**. La columna vertebral de la cadena polinucleotídica está compuesta de azúcares y fosfatos alternados; las bases se proyectan hacia afuera del eje longitudinal de la cadena. Las cargas negativas de los grupos fosfato son neutralizadas con frecuencia por la asociación de cargas positivas de las proteínas, de los metales o de otras moléculas.

Una característica importante de la cadena polinucleotídica es su dirección o polaridad. En un extremo de la cadena un grupo fosfato se une solo al átomo de carbono 5' del azúcar del nucleótido. Este extremo de la cadena se denomina entonces **extremo 5'**. En el otro extremo de la cadena, llamado **extremo 3'**, un grupo OH se une al átomo de carbono 3' del azúcar.

Los nucleótidos del RNA también están conectados mediante uniones fosfodiéster para formar cadenas polinucleotídicas similares (fig. 10-13).



**Desoxiadenosina 5'–monofosfato** (dAMP)

**2) Desoxiguanosina 5'–monofosfato** (dGMP)

**Desoxitimidina 5'–monofosfato** (dTMP)

**Desoxicitidina 5'–monofosfato** (dCMP)

Fig. 10-12. **Existen cuatro tipos de nucleótidos del DNA.**

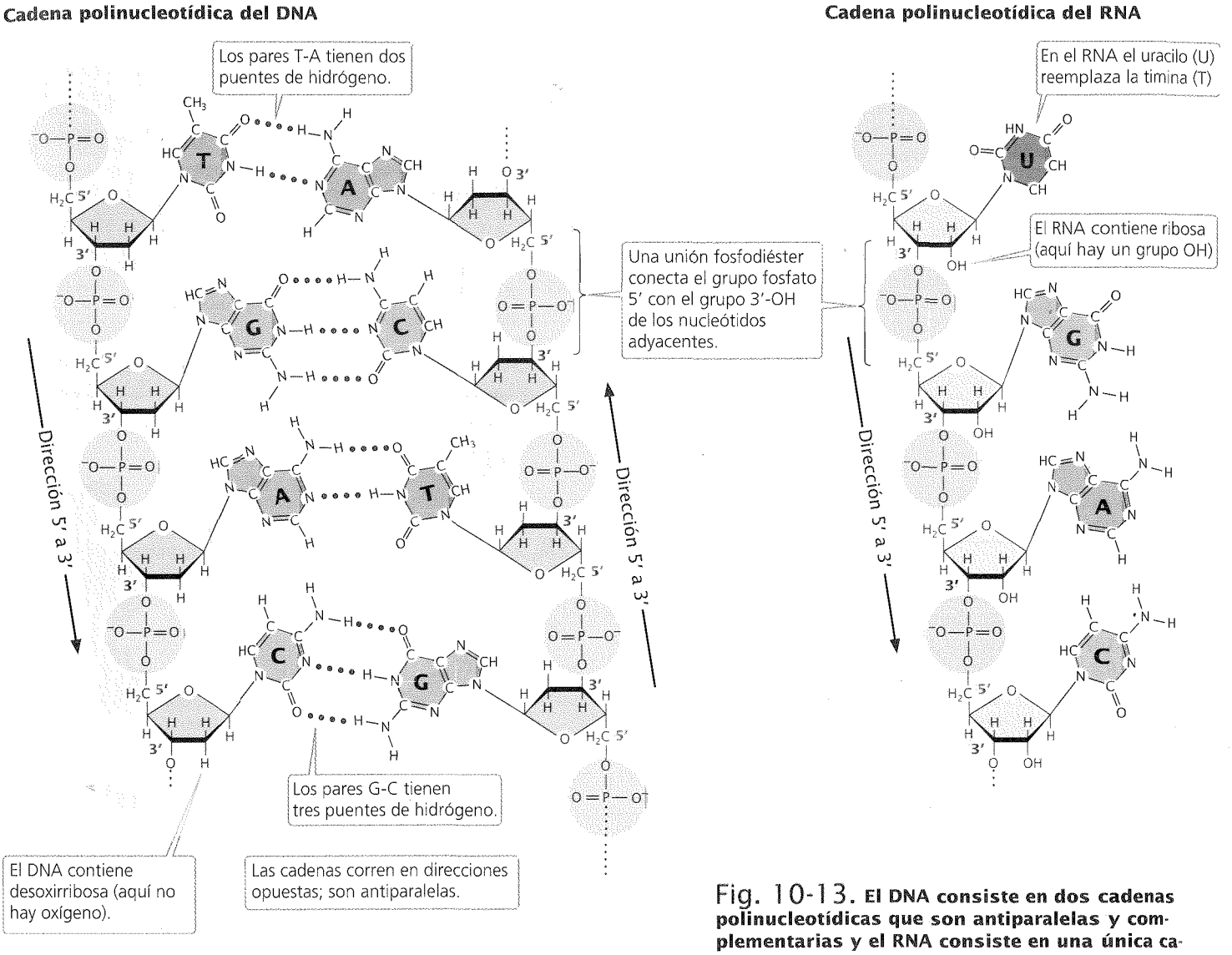



Fig. 10-13. **El DNA consiste en dos cadenas polinucleotídicas que son antiparalelas y complementarias y el RNA consiste en una única cadena de nucleótidos.**

## CONCEPTOS CLAVE

En las cadenas polinucleotídicas los nucleótidos del DNA se unen por medio de uniones fosfodiéster que conectan el átomo de carbono 3' de un nucleótido con el grupo fosfato 5' del nucleótido siguiente. Las cadenas polinucleotídicas tienen polaridad, es decir, cuentan con un extremo 5' y un extremo 3'.

## Estructuras secundarias del DNA

La estructura secundaria del DNA se relaciona con su configuración tridimensional: su estructura helicoidal básica. La estructura secundaria del DNA puede asumir diversas configuraciones de acuerdo con su secuencia de bases y las condiciones en las que se halla.

***La doble hélice.*** Una característica fundamental de la estructura secundaria del DNA es que consiste en dos cadenas polinucleotídicas enrolladas entre sí: una doble hélice. Los enlaces azúcar-fosfato se ubican en la parte externa de la hélice y las bases se apilan en el interior de la molécula (fig. 10-13). Las dos cadenas polinucleotídicas corren en direcciones opuestas: son **antiparalelas**, lo que significa que el extremo 5' de una cadena se ubica en oposición al extremo 3' de la segunda cadena.

Las cadenas se mantienen juntas mediante dos tipos de fuerzas moleculares. Los puentes de hidrógeno unen las bases de las cadenas opuestas (fig. 10-13). Estas uniones son relativamente débiles en comparación con las uniones fosfodiéster covalentes que conectan el azúcar con los grupos fosfato de los nucleótidos adyacentes. Como veremos más adelante, varias funciones importantes del DNA requieren la separación de sus dos cadenas de nucleótidos; esta separación puede lograrse simplemente debido a la relativa facilidad de ruptura y de restablecimiento de los puentes de hidrógeno.

La naturaleza de los puentes de hidrógeno impone una limitación a los tipos de bases que pueden aparearse. Normalmente la

adenina solo se aparea con la timina mediante dos puentes de hidrógeno y la citosina solo con la guanina mediante tres puentes de hidrógeno (véase fig. 10-13). Dado que se forman tres puentes de hidrógeno entre C y G y solo dos puentes de hidrógeno entre A y T el apareamiento C-G es más fuerte que el par A-T. La especificidad del apareamiento de las bases implica que, siempre que una A se halle presente en una cadena, debe haber una T en la posición respectiva de la otra cadena, y que siempre que se halle una G en una cadena, debe haber una C en la otra. Por tanto, las dos cadenas polinucleotídicas de la molécula de DNA no son idénticas sino **complementarias**.

La segunda fuerza que mantiene unidas las dos cadenas del DNA es la interacción entre los pares de bases apiladas. Estas interacciones por apilamiento contribuyen a proporcionar estabilidad a la molécula de DNA y no requieren que ninguna base específica siga a continuación de la otra. De este modo la secuencia de bases de la molécula de DNA puede variar libremente, lo que le permite portar la información genética.

## CONCEPTOS CLAVE

El DNA consiste en dos cadenas polinucleotídicas. Los grupos azúcar-fosfato de cada cadena polinucleotídica se encuentran en el exterior de la molécula y las bases en su interior. Los puentes de hidrógeno unen las bases de las dos cadenas: la guanina se aparea con la citosina y la adenina, con la timina. Las dos cadenas polinucleotídicas de la molécula de DNA son complementarias y antiparalelas.

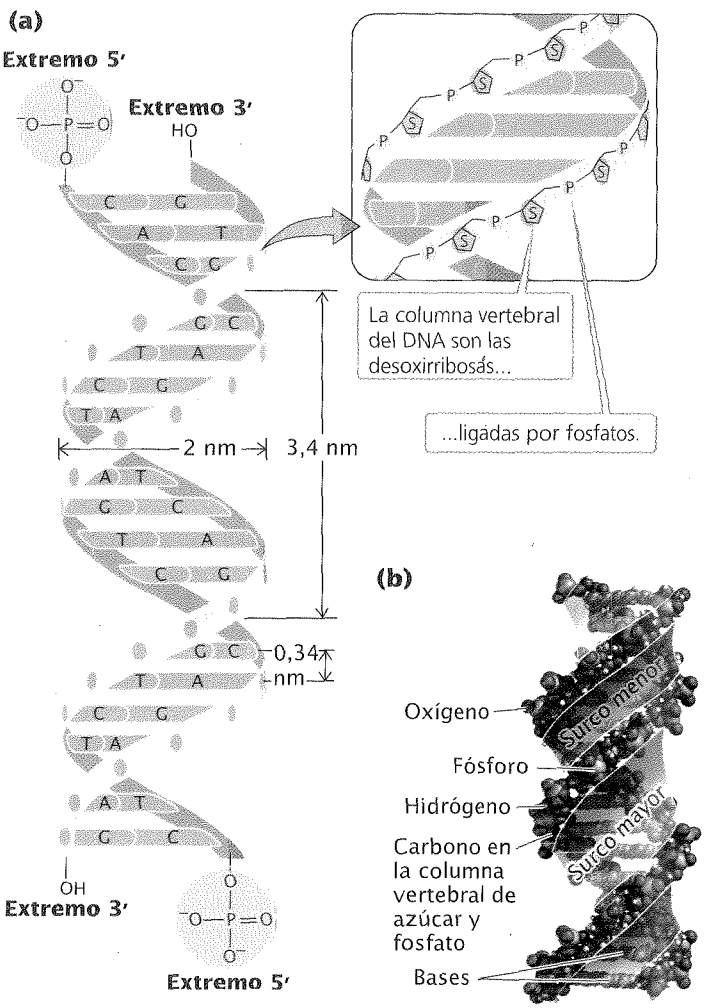



Fig. 10-14. **La forma B-DNA consiste en una alfa hélice que presenta alrededor de 10 bases por giro. (a)** Representación diagramática que muestra que las bases se encuentran a 0,34 nanómetros (nm) de distancia, que cada rotación abarca 3,4 nm y que el diámetro de la hélice es de 2 nm. **(b)** Modelo de esferas del B-DNA que muestra los surcos mayor y menor.

***Diferentes estructuras secundarias.*** Como vimos, el DNA consiste normalmente en dos cadenas polinucleotídicas que son antiparalelas y complementarias, las excepciones son las moléculas de DNA de cadena simple presente en algunos pocos virus. No obstante, la típica forma tridimensional de la molécula puede variar de acuerdo con las condiciones en que se halle el DNA y, en algunos casos, con la propia secuencia de bases.

La estructura tridimensional del DNA descrita por Watson y Crick se denomina estructura **B-DNA (fig. 10-14)**. La existencia de esta estructura depende de que la molécula esté rodeada por abundante agua y de que no haya ninguna secuencia de base inusual en el DNA: estas condiciones suelen hallarse presentes en todas las células. La estructura B-DNA es la configuración más estable para una secuencia aleatoria de nucleótidos en condiciones fisiológicas y casi todas las evidencias permiten suponer que se trata de la estructura predominante en la célula.

La forma B-DNA es una hélice alfa, es decir, una espiral dextrógira (o que gira en el sentido de las agujas del reloj). Posee alrededor de 10 pares de bases (pb) por cada giro de 360 grados de la hélice, de manera que cada par de bases está girado 36 grados con relación a las bases adyacentes (véase fig. 10-14a). Los pares de bases se encuentran a 0,34 nanómetros (nm) de distancia, de modo que cada rotación completa de la molécula ocupa 3,4 nm. El diámetro de la hélice es de 2 nm y las bases son perpendiculares al eje longitudinal de la molécula de DNA. En un modelo de esferas se observa que la forma B-DNA posee una estructura relativamente delgada y alargada (véase fig. 10-14b). Las torsiones de las cadenas de nucleótidos crean un surco mayor y un surco menor en la hélice, características importantes en la unión de algunas proteínas que unen DNA y que regulan la expresión de la información genética (cap. 16). En el cuadro 10-2 se detallan algunas características de la estructura B-DNA, junto con las de otras estructuras secundarias que existen en ciertas condiciones o con secuencias de bases atípicas.

Otra estructura secundaria que puede asumir el DNA es la estructura **A-DNA**, que se verifica cuando la cantidad de agua presente es inferior. Al igual que la estructura B-DNA, la forma A-DNA es una hélice alfa (dextrógira) **(fig. 10-15a)**, pero más corta y más ancha **(fig. 10-15b)**, y sus bases se inclinan alejándose del eje principal de la molécula. Hay escasas evidencias de que el A-DNA exista en condiciones fisiológicas.

Existe otra estructura secundaria radicalmente diferente llamada **Z-DNA (fig. 10-15c)**, que forma una hélice levógira. En esta forma la columna vertebral de azúcar-fosfato zigzaguea hacia

## Cuadro 10-2 Características de las estructuras secundarias del DNA

| Característica | A-DNA | B-DNA | Z-DNA |
|---|---|---|---|
| Condiciones requeridas para producir la estructura | 75% $H_2O$ | 92% $H_2O$ | Bases de purina y pirimidina alternadas |
| Dirección de la hélice | Dextrógira | Dextrógira | Levógira |
| Promedio de pares de bases por giro | 11 | 10 | 12 |
| Rotación por cada par de bases | 32,7° | 36° | –30° |
| Distancia entre las bases adyacentes | 0,26 nm | 0,34 nm | 0,37 nm |
| Diámetro | 2,3 nm | 1,9 nm | 1,8 nm |
| Forma general | Corta y ancha | Larga y angosta | Alargada y angosta |

Nota: dentro de cada estructura los parámetros pueden diferir un poco debido a la variación local y al método de análisis.

adelante y atrás, lo que da origen a su nombre (por zigzag). Las estructuras Z-DNA pueden generarse en condiciones fisiológicas, cuando secuencias de bases específicas –como segmentos de secuencias alternadas de C y G– se encuentran presentes. El Z-DNA está formado por partes de algunos genes activos, lo que sugiere que puede desempeñar algún papel en la regulación de la transcripción genética.

Pueden existir otras estructuras secundarias en ciertas condiciones o con secuencias de bases especiales, cuyas características se detallan en el cuadro 10-2. Es infrecuente, en el caso de que existan, hallar estructuras que no sean las del tipo B-DNA.

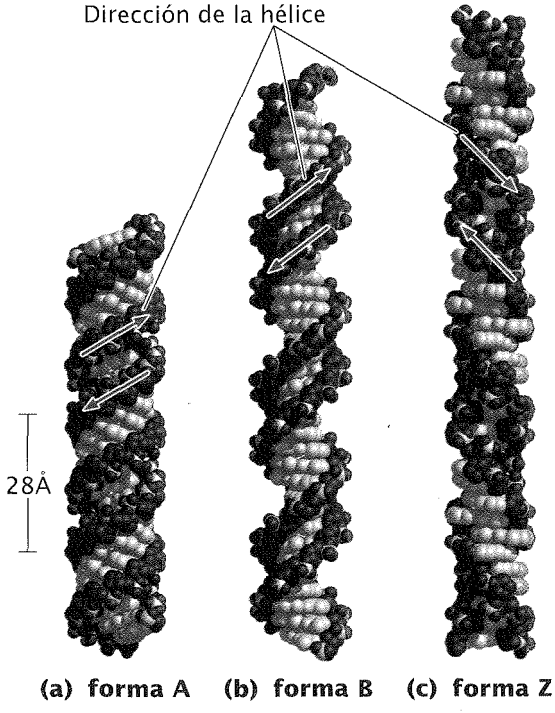



Fig. 10-15. **El DNA *puede* adoptar varias estructuras secundarias diferentes.** Estas estructuras dependen de la secuencia de bases del DNA y de las condiciones en las que se halla. (De J.M.Berg, J.L. Tymoczko, y L. Stryer, *Biochemistry*, 5th ed. [New York: W.H. Freeman and Company, 2002], pp. 747, 749.)

***Variación local en las estructuras secundarias.*** El DNA suele presentarse como una estructura rígida y estática, que no ofrece variantes en su estructura secundaria. En realidad los números que describen los parámetros del B-DNA en la figura 10-14 son valores promedio, en tanto que las mediciones reales varían levemente de una parte de la molécula a otra. La torsión entre los pares de bases dentro de una misma molécula de B-DNA, por ejemplo, puede variar desde 27 grados hasta un máximo de 42 grados. Esta **variación local** en la estructura del DNA es consecuencia de diferencias en las condiciones ambientales locales, como la presencia de proteínas, metales o iones que pueden unirse al DNA. La secuencia de bases también influye en la estructura local del DNA.

### CONCEPTOS CLAVE

El DNA puede adoptar diferentes estructuras secundarias, de acuerdo con las condiciones en las que se halla y con su secuencia de bases. Se cree que la forma B-DNA es la configuración más común en la célula. La variación local del DNA se genera como resultado de factores ambientales y de la secuencia de bases.

### INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

#### Consecuencias genéticas de la estructura del DNA

Después de que Oswald Avery y sus colegas demostraran que el principio de transformación es el DNA, resultó evidente que el genotipo reside en su estructura química. La gran contribución de Watson y Crick fue la elucidación de la estructura química del genotipo, lo que les permitió a los genetistas observar los genes directamente sin tener que limitarse al análisis de las consecuencias fenotípicas de la acción genética. La determinación de la estructura del DNA posibilitó el nacimiento de la genética molecular: el estudio de la naturaleza química y molecular de la información genética.

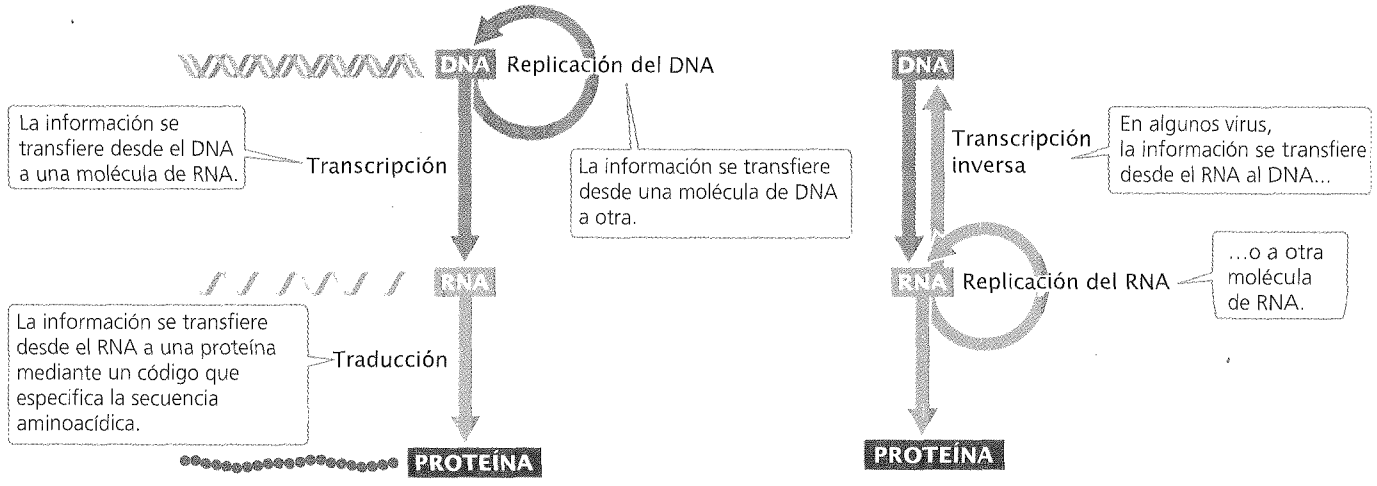



Fig. 10-16. **Las tres vías importantes de transferencia de información dentro de la célula son la replicación, la transcripción y la traducción del DNA.**

La estructura de Watson y Crick no solo permitió el comienzo de los estudios de genética molecular, fue también una fuente inmediata para profundizar en los procesos genéticos clave. Al comienzo de este capítulo se identificaron tres propiedades fundamentales del material genético. Primero, que debe ser capaz de portar grandes cantidades de información, lo que implica que debe variar su estructura. El modelo de Watson y Crick permitió suponer que las instrucciones genéticas se codifican en una secuencia de bases, que es la única parte variable de la molécula. La secuencia de cuatro bases –adenina, guanina, citosina y timina– a lo largo de la hélice codifica la información que finalmente determina el fenotipo. Watson y Crick no pudieron dilucidar de manera fehaciente cómo determina el fenotipo la secuencia de bases del DNA, pero su estructura indicó con claridad que las instrucciones genéticas estaban codificadas en las bases.

Una segunda propiedad necesaria del material genético es que debe poder replicarse fielmente. Las cadenas polinucleotídicas complementarias del DNA tornan posible esta replicación. Watson y Crick escribieron: "No escapó a nuestra atención que el apareamiento específico de las bases que postulamos sugiere a primera vista la posible existencia de un mecanismo de copia del material genético". Propusieron que durante la replicación las dos cadenas polinucleotídicas se desenrollan y rompen los puentes débiles de hidrógeno entre las cadenas y que cada cadena sirve como molde para la síntesis de una nueva cadena. La especificidad del apareamiento de las bases significa que –para cada molde– puede sintetizarse solo una secuencia de bases: la secuencia complementaria. En consecuencia, las moléculas de DNA de cadena doble recién duplicadas serán idénticas a la molécula original de DNA de cadena doble (véase cap. 12 sobre replicación del DNA).

La tercera propiedad esencial del material genético es la capacidad de traducir sus instrucciones al fenotipo. Para la mayoría de los rasgos, el fenotipo inmediato es producto de una proteína, por lo tanto, el material genético debe ser capaz de codificar proteínas. Las proteínas, al igual que el DNA, son polímeros; pero, en las proteínas, las unidades que se repiten son aminoácidos en lugar de nucleótidos. La función de una proteína depende de su secuencia aminoacídica; por tanto, el material genético debe especificar esa secuencia de manera que pueda transferirse en el transcurso de la síntesis proteica.

El DNA expresa sus instrucciones genéticas transfiriendo primero su información a la molécula de RNA en un proceso denominado **transcripción** (véase cap. 13). El término *transcripción* es apropiado porque, aunque la información se transfiere desde el DNA al RNA, ella permanece en el lenguaje de los ácidos nucleicos. La molécula de RNA transfiere la información genética a una proteína y especifica la secuencia aminoacídica. Este proceso se denomina **traducción** (véase cap. 15) porque la información debe *traducirse* del lenguaje de los nucleótidos al lenguaje de los aminoácidos.

Podemos identificar ahora tres vías importantes de flujo de información dentro de la célula (**fig. 10-16**): en la **replicación**, la información pasa desde una molécula de DNA a otras moléculas de DNA; en la transcripción, la información pasa del DNA al RNA y en la traducción, la información pasa del RNA a la proteína. Este concepto de flujo de información fue formalizado por Francis Crick en un concepto que llamó el **dogma central** de la biología molecular. Este dogma afirma que la información genética pasa del DNA a la proteína en una vía de información unidireccional. Es decir, el genotipo codifica para el fenotipo, pero el fenotipo no puede codificar para el genotipo. Sin embargo, en la actualidad consideramos que el dogma central es una simplificación excesiva. Además de las tres vías de información –replicación, transcripción y traducción– en ciertos organismos existen otras transferencias en circunstancias especiales, entre ellas la transferencia de información del RNA al DNA (en la **transcripción inversa**) y la transferencia de información de un RNA a otro RNA (en la **replicación del RNA**; véase fig. 10-16). La transcripción inversa tiene lugar en los retrovirus y en algunos elementos transponibles; la replicación del RNA se produce en algunos virus del RNA (véase cap. 8).

## Estructuras especiales del DNA y del RNA

En el DNA de cadena doble el apareamiento de las bases en cadenas opuestas de nucleótidos proporciona estabilidad y produce una molécula de estructura secundaria helicoidal. El DNA y el RNA de cadena simple (este último es casi siempre de cadena

simple) carecen de la influencia estabilizadora de las cadenas con nucleótidos apareados; por tanto, no exhiben una estructura secundaria común. Las secuencias *dentro* de una cadena simple de nucleótidos pueden ser complementarias entre sí y aparearse para formar puentes de hidrógeno, que producen regiones de cadena doble (**Fig. 10-17**). El apareamiento interno de bases imparte una estructura secundaria a la molécula de cadena doble. De hecho, este apareamiento dentro de las cadenas simples de nucleótidos puede generar una gran variedad de estructuras secundarias.

Un tipo común de estructura secundaria presente en las cadenas simples de los nucleótidos es una **horquilla** que se forma cuando las secuencias nucleotídicas de una misma cadena son estructuras complementarias invertidas. La secuencia 5'-TGCGAT-3' y la secuencia 5' – ATCGCA– 3' son ejemplos de complementos invertidos; cuando estas secuencias se encuentran en la misma cadena de nucleótidos, pueden aparearse y formar una horquilla (fig. 10-17a). Una horquilla consiste en una región de bases apareadas (el tronco) y, a veces, incluye bases no apareadas intermedias (el bucle). Cuando las estructuras complementarias son contiguas, la horquilla presenta un tronco pero no un bucle (fig. 10-17b). Con frecuencia las horquillas controlan ciertos aspectos de la transferencia de información. Las moléculas de RNA pueden contener numerosas horquillas, lo que les permite plegarse y formar estructuras complejas (fig. 10-17c).

En el DNA de cadena doble las secuencias que son réplicas invertidas de otras se denominan **repeticiones invertidas**. Las siguientes secuencias de cadena doble son un ejemplo de repetición invertida:

5' – AAAG . . . CTTT –3'
3' – TTTC . . . GAAA –5'

Obsérvese que las secuencias de las dos cadenas son iguales cuando se las lee de 5' a 3' pero, debido a que las polaridades de las dos cadenas son opuestas, sus secuencias están invertidas de izquierda a derecha. Una repetición invertida, que es complementaria de sí misma, como:

5' – ATCGAT –3'
3' – TAGCTA –5'

es también un **palíndromo**, que se define como la palabra u oración que se lee igual de adelante hacia atrás y viceversa, como por ejemplo "rodador". Las repeticiones invertidas son palíndromos porque las secuencias de las dos cadenas son iguales y su orientación es inversa. Cuando una repetición invertida forma un palíndromo perfecto, la secuencia de cadena doble se lee igual en ambos sentidos.

Otra estructura secundaria, llamada estructura **cruciforme**, puede formarse a partir de una repetición invertida cuando la horquilla se forma dentro de cada una de las secuencias de cadena simple (fig. 10-17d).

## CONCEPTOS CLAVE

En el DNA y el RNA el apareamiento de las bases entre los nucleótidos de una misma cadena produce estructuras secundarias especiales, como las estructuras en horquilla y cruciformes.

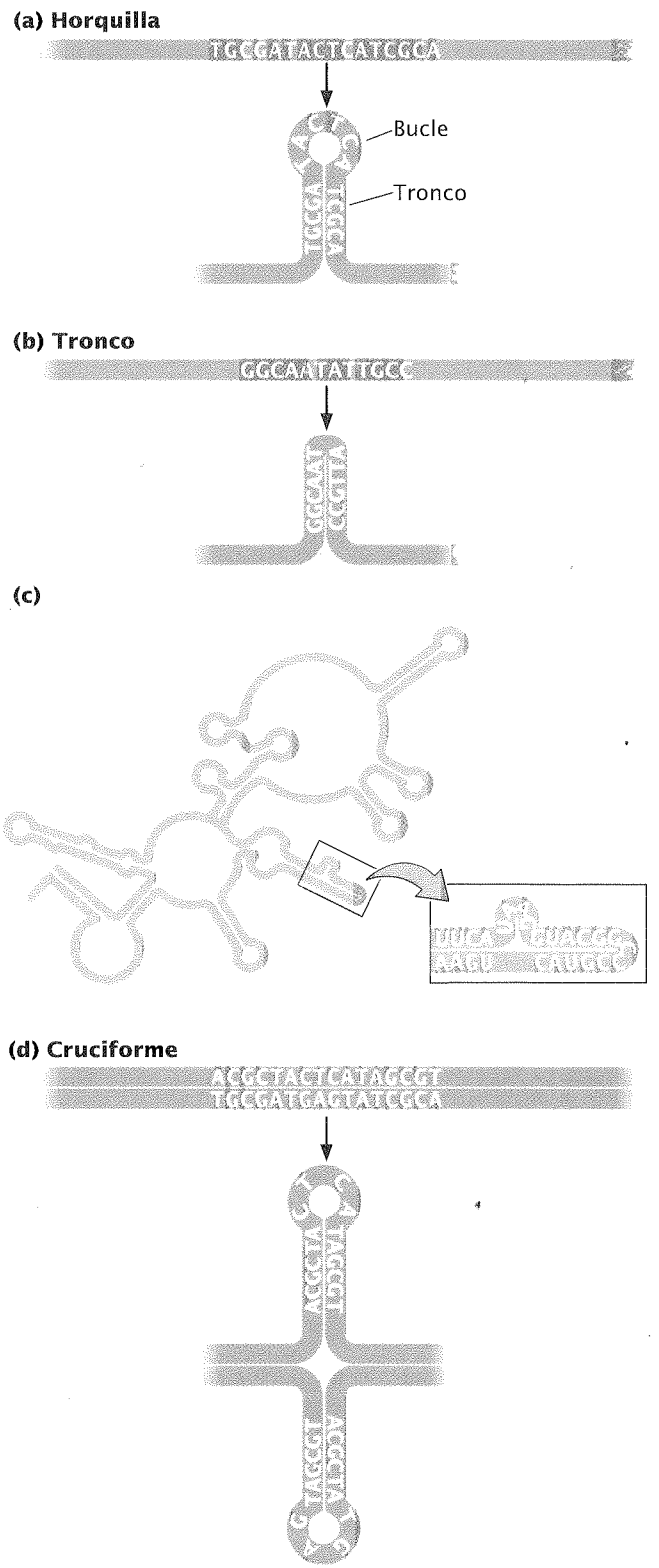
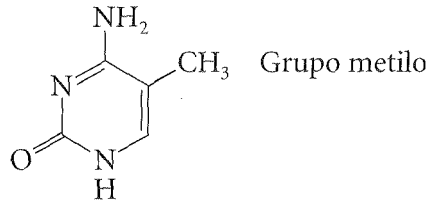



Fig. 10-17. **Tanto el DNA como el RNA pueden formar estructuras secundarias especiales. (a)** Horquilla, que consiste en una región de bases apareadas (que forma el tronco) y una región de bases no apareadas entre las secuencias complementarias (que forman un bucle en el extremo del tronco). **(b)** Tronco sin bucle. **(c)** Estructura secundaria del componente RNA de una RNasa P de *E. coli*. Las moléculas de RNA suelen tener estructuras secundarias complejas. **(d)** Estructura cruciforme.




5-metilcitosina

Fig. 10-18. **En el DNA eucarionte las bases citosina suele metilarse para formar 5-metilcitosina.**

## Metilación del DNA

La estructura primaria del DNA puede modificarse de varias maneras. Estas modificaciones son importantes para la expresión del material genético, como veremos en los capítulos siguientes. Una de esas modificaciones es la **metilación del DNA**, un proceso en el que los grupos metilo ($-CH_3$) se agregan (mediante enzimas específicas) a ciertas posiciones en las bases nucleotídicas.

En las bacterias la adenina y la citosina suelen metilarse, mientras que en los eucariontes, la citosina es la base que se metila con mayor frecuencia. El DNA bacteriano se metila a menudo para distinguirse de un DNA no metilado y extraño, que puede ser introducido por algún virus; las bacterias usan proteínas llamadas enzimas de restricción para cortar cualquier DNA viral no metilado (cap. 18).

En el DNA eucarionte la citosina se metila a menudo para formar la **5-metilcitosina (fig. 10-18)**. El grado de metilación de la citosina varía: en la mayoría de las células animales alrededor de 5% de las citosinas están metiladas mientras que en algunas plantas la cantidad de citosinas metiladas supera el 50%. Por otra parte, no se detectó metilación de citosina en las células de las levaduras y solo se encontraron niveles muy bajos de metilación (cerca de 1 base de citosina metilada por 12 500 nucleótidos) en *Drosophila.* No resulta claro por qué el grado de metilación de los organismos eucariontes es tan diferente.

La metilación se produce con mayor frecuencia en las citosinas que se asientan cerca de las guaninas de la misma cadena:

. . . GC . . .
. . . CG . . .

En las células eucariontes la metilación suele relacionarse con la expresión génica. Las secuencias que se metilan muestran casi siempre niveles bajos de transcripción, mientras que las secuencias que carecen de metilación se transcriben activamente (véase cap. 16). La metilación puede afectar también la estructura tridimensional de la molécula de DNA.

### CONCEPTOS CLAVE

Los grupos metilo pueden agregarse a ciertas bases del DNA, de acuerdo con las posiciones que ocupen en la molécula. Tanto el DNA procarionte como el eucarionte pueden metilarse. En los eucariontes la citosina suele metilarse para formar 5-metilcitosina y la metilación se relaciona casi siempre con la expresión génica.

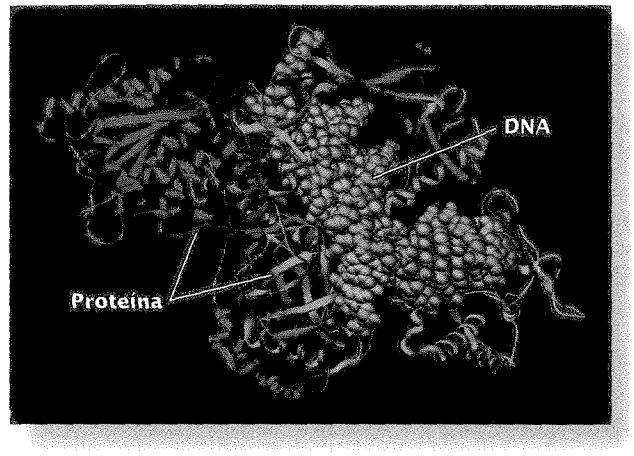



Fig. 10-19. **La hélice del DNA puede torcerse por efecto de la unión de las proteínas a la molécula de DNA.** La proteína que aquí se muestra es el heterodímero Ku, que ayuda a llevar a cabo la reparación del DNA.

## Torsiones del DNA

Algunas secuencias específicas de bases, como una serie de cuatro o más pares de bases adenina-timina, provocan la torsión de la doble hélice del DNA. La torsión afecta la forma en que el DNA se une a ciertas proteínas y puede ser importante en el control de la transcripción de algunos genes.

La hélice del DNA puede torcerse también por la unión de las proteínas a secuencias específicas del DNA **(fig. 10-19)**. La proteína SRY, que está codificada por un gen ligado al cromosoma Y y es responsable de la determinación del sexo de los mamíferos (véase cap. 4), se une a ciertas secuencias de DNA (a lo largo del surco menor) y activa los genes cercanos que codifican para los rasgos masculinos. Cuando la proteína SRY se une al DNA, curva a la molécula alrededor de 80 grados. La distorsión de la hélice del DNA parece facilitar la unión de otras proteínas que activan la transcripción de los genes que codifican las características masculinas.

### RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

En este capítulo hemos modificado el centro de estudio hacia la genética molecular. Los primeros nueve capítulos trataron acerca de los diversos aspectos de la transmisión genética. El interés está puesto sobre el individuo: qué fenotipo es producto de un genotipo individual, cómo se transmiten los genes de un individuo a la generación siguiente y qué tipo de descendencia se produce cuando se cruzan dos individuos. En la genética molecular la atención se centra en los genes: cómo están codificados en el DNA, cómo se replican y cómo se expresan.

Lo que sigue dependerá de cuál es su nivel de conocimiento del DNA. La comprensión de los procesos importantes de transferencia de información –replicación, transcripción y traducción– requiere entender la estructura de los ácidos nucleicos; el análisis del DNA recombinante, la mutación, la expresión génica, la genética del cáncer e incluso la genética de las poblaciones suponen la comprensión de la estructura básica y de la función del DNA.

Por eso, la información de este capítulo es la base esencial para lo que resta del libro.

Se ha destacado aquí la historia del descubrimiento de la estructura y la función del DNA; ese relato ilustra cómo se llevaron a cabo los principales descubrimientos científicos sobre él. No fue el trabajo solitario de un científico lo que permitió descubrir y comprender la estructura del DNA, sino la contribución de muchas personas durante largo tiempo. La propuesta de Watson y Crick de la estructura de la doble hélice se destaca como una contribución especial porque combina numerosos hechos ya conocidos en un nuevo modelo que permitió extraer conclusiones importantes acerca de la naturaleza fundamental de los genes. El relato rescata también la enseñanza de que la ciencia es una empresa influida por la personalidad, las relaciones y la motivación de muchos investigadores.

## RESUMEN

- El material genético debe contener información compleja, replicarse fielmente y ser capaz de traducirse en el fenotipo.
- Las evidencias de que el DNA es la fuente de la información genética provinieron del hallazgo de Avery, McLeod y McCarty de que la transformación –la alteración genética de las bacterias– dependía del DNA y de la demostración realizada por Hershey y Chase de que el DNA viral se transmite a los fagos de la progenie. Los resultados de los experimentos con el virus del mosaico del tabaco mostraron que el RNA porta la información genética en algunos virus.
- James Watson y Francis Crick propusieron un nuevo modelo de estructura tridimensional del DNA en 1953.
- El nucleótido del DNA está formado por una desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada. El RNA consiste en una ribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada.
- Las bases del nucleótido del DNA son de dos tipos: purinas (adenina y guanina) o pirimidinas (citosina y timina). El RNA contiene la pirimidina uracilo en lugar de timina.
- Los nucleótidos se unen mediante uniones fosfodiéster en una cadena polinucleotídica. Cada cadena de polinucleótidos posee un extremo 5' con un fosfato y un extremo 3' con un grupo hidroxilo.
- El DNA consiste en dos cadenas de nucleótidos que se enrollan entre sí para formar una doble hélice. Los azúcares y los fosfatos se encuentran en el exterior de la hélice y las bases se apilan en su interior. Las bases de las dos cadenas se unen mediante puentes de hidrógeno y son antiparalelas y complementarias.
- Las moléculas de DNA pueden formar numerosas estructuras secundarias diferentes, de acuerdo con las condiciones en que se halla el DNA y con su secuencia de bases. El B-DNA, que consiste en una hélice dextrógira con alrededor de 10 bases por giro, es la forma más común de DNA en las células.
- La estructura del DNA tiene varias consecuencias genéticas importantes. La información genética reside en la secuencia de bases del DNA, que finalmente especifica la secuencia aminoacídica de las proteínas. La complementaridad de las bases en las dos cadenas de DNA permite la replicación de la información genética.
- Las vías importantes que permiten transmitir la información desde el DNA a otras moléculas son 1) la replicación, en la que una molécula de DNA sirve como molde para la síntesis de dos nuevas moléculas de DNA, 2) la transcripción, en la que el DNA sirve como molde para la síntesis de la molécula de RNA y 3) la traducción, en la que el RNA codifica para las proteínas.
- El dogma central de la biología molecular propone que la información fluye en una sola dirección, del DNA al RNA y a la proteína. Hoy en día se reconoce la existencia de excepciones claras a este dogma.
- El apareamiento entre bases de una misma cadena de nucleótidos puede producir estructuras en horquilla y otros tipos de estructuras secundarias. Las repeticiones invertidas son secuencias de la misma cadena que están invertidas y son complementarias; pueden producir estructuras cruciformes.
- La metilación del DNA es la adición de grupos metilo a las bases de nucleótidos. En las bacterias la adenina y la citosina suelen metilarse. En los eucariontes la citosina suele metilarse a la forma 5-metilcitosina.
- Algunas secuencias, como las series de cuatro o más pares de bases adenina-timina, pueden provocar la torsión del DNA que, a su vez, puede afectar la expresión génica.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

nucleótido (p. 268)
reglas de Chargaff (p. 268)
principio de transformación (p. 270)
isótopos (p. 271)
difracción de rayos X (p. 273)
ribosa (p. 275)
desoxirribosa (p. 275)
base nitrogenada (p. 275)
purina (p. 275)
pirimidina (p. 275)
adenina (A) (p. 276)
guanina (G) (p. 276)
citosina (C) (p. 276)
timina (T) (p. 276)
uracilo (U) (p. 276)
nucleósido (p. 276)
grupo fosfato (p. 276)
desoxirribonucleótido (p. 276)
ribonucleótido (p. 276)
unión fosfodiéster (p. 276)
cadena polinucleotídica (p. 276)
extremo 5' (p. 276)

extremo 3' (p. 276)
antiparalela (p. 277)
cadenas de DNA complementarias (p. 278)
B-DNA (p. 278)
A-DNA (p. 278)
Z-DNA (p. 278)
variación local (p. 279)
transcripción (p. 280)
traducción (p. 280)
replicación (p. 280)
dogma central (p. 280)
transcripción inversa (p. 280)
replicación del RNA (p. 280)
horquilla (p. 281)
repetición invertida (p. 281)
palíndromo (p. 281)
cruciforme (p. 281)
metilación del DNA (p. 282)
5-metilcitosina (p. 282)

## Problemas

**1.** El porcentaje de citosina de una molécula de DNA de cadena doble es de 40%. ¿Cuál es el porcentaje de timina?

### • Solución

En el DNA de cadena doble A se aparea con T mientras que G se aparea con C; por tanto, el porcentaje de A es equivalente al porcentaje de T y el porcentaje de G es equivalente al porcentaje de C. Si C = 40%, entonces G también debe ser 40%. El porcentaje total de C + G es entonces 40% + 40% = 80%. Todas las bases restantes deben ser A o T; por lo que el porcentaje de A + T = 100% − 80% = 20%; dado que el porcentaje de A equivale al porcentaje de T, el porcentaje de T es $^{20\%}/_{2} = 10\%$.

**2.** ¿Cuál de las relaciones siguientes será verdadera para el porcentaje de bases del DNA de doble cadena?

**a.** C + T = A + G **b.** $\frac{C}{A} = \frac{T}{G}$

### • Solución

Una forma fácil de determinar si las relaciones son verdaderas es asignar porcentajes arbitrarios a las bases al recordar que, en el DNA de cadena doble, A = T y G = C. Por ejemplo, si los porcentajes de A y T son de 30% cada uno, entonces los porcentajes de G y C son de 20% cada uno. Podemos sustituir esos valores en las ecuaciones para ver si las relaciones son verdaderas.

**a.** 20 + 30 = 30 + 20; por ende, esta relación es verdadera.

**b.** $\frac{20}{30} \neq \frac{20}{30}$ por ende, esta relación no es verdadera.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

*1. ¿Cuáles son las tres características generales que debe poseer el material genético?
2. Resuma la historia de nuestro conocimiento de la estructura del DNA hasta la época de Watson y Crick. ¿Cuáles considera que fueron las contribuciones y los desarrollos principales?
*3. ¿Qué experimentos demostraron que el DNA es el material genético?
4. ¿Qué es la transformación? ¿Cómo demostraron Avery y sus colegas que el principio de transformación es el DNA?
*5. ¿Cómo demostraron Hershey y Chase que el DNA se transmite a los nuevos fagos en la reproducción?
6. ¿Por qué fue tan importante el descubrimiento de Watson y Crick?
*7. Dibuje y rotule las tres partes de un nucleótido del DNA.
8. ¿En qué difieren el nucleótido del RNA y el del DNA?
9. ¿En qué difiere una purina de una pirimidina? ¿Qué purinas y qué pirimidinas encontramos en el DNA y en el RNA?
*10. Dibuje un segmento corto de una cadena polinucleotídica simple que incluya al menos tres nucleótidos. Indique la polaridad de la cadena marcando el extremo 5' y el extremo 3'.
11. ¿Qué bases son capaces de formar puentes de hidrógeno entre sí?
12. ¿Qué clases de enlaces químicos se encuentran en el DNA y dónde se los encuentra?
*13. ¿Qué es la variación local de la estructura del DNA y qué la causa?
14. ¿Cuáles son algunas de las principales consecuencias genéticas de la estructura del DNA?
*15. ¿Cuáles son las principales transferencias de información genética?
16. ¿Qué son las horquillas y cómo se forman?
17. ¿Qué es la metilación del DNA?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

18. Un estudiante mezcla algunas bacterias *Streptococcus pneumoniae* de tipo IIS muertas por calor con bacterias tipo IIR vivas e inyecta la mezcla a un ratón. El ratón se enferma de neumonía y muere. El estudiante recupera algunas bacterias de tipo IIS del ratón muerto. Si es el único experimento que realiza el estudiante, ¿ha podido demostrar que la transformación se ha producido? ¿De qué otra forma puede explicarse la presencia de bacterias de tipo IIS en el ratón muerto?

**19.** Explique de qué manera, en el experimento de Griffith, las bacterias de tipo IIIS, muertas por el calor, alteraron genéticamente a las bacterias vivas de tipo IIR (Ayuda: vea el análisis acerca de la tranformación del capítulo 8).

***20.** (a) ¿Por qué eligieron Hershey y Chase el $^{32}P$ y el $^{35}S$ para usarlos en su experimento? (b) ¿Podrían haber usado, en lugar de ellos, isótopos radiactivos de carbono (C) y oxígeno (O)? ¿Por qué sí y por qué no?

**21.** ¿Qué resultados esperaría si el experimento de Hershey y Chase se hubiera realizado con el virus del mosaico del tabaco?

**22.** La electroforesis es una técnica que se usa con frecuencia para separar moléculas de DNA de distinto tamaño (véase cap. 18). Mediante esta técnica las moléculas de DNA se colocan en un gel al que se le aplica luego una corriente eléctrica, y el DNA migra hacia el polo positivo (+) de la corriente. ¿Qué característica de la estructura del DNA determina que la molécula migre hacia el polo positivo?

***23.** Cada par de nucleótidos de una hélice doble de DNA pesa alrededor de $1 \times 10^{-21}$ g. El cuerpo humano contiene alrededor de 0,5 g de DNA. ¿Cuántos pares de nucleótidos de DNA hay en el cuerpo humano? Si supone que todo el DNA de las células de los seres humanos está en la forma B-DNA, ¿qué largo alcanzaría el DNA si se lo estirara de extremo a extremo?

**24.** ¿Qué aspectos de su estructura contribuyen a la estabilidad de la molécula de DNA? ¿Por qué el RNA es menos estable que el DNA?

***25.** ¿Cuáles de las siguientes relaciones encontraremos en los porcentajes de las bases de una molécula de DNA de cadena doble?

**a.** $A + T = G + C$

**b.** $A + G = T + C$

**c.** $A + C = G + T$

**d.** $\dfrac{A + T}{C + G} = 1$

**e.** $\dfrac{A + G}{C + T} = 1$

**f.** $\dfrac{A}{C} = \dfrac{G}{T}$

**g.** $\dfrac{A}{G} = \dfrac{T}{C}$

**h.** $\dfrac{A}{T} = \dfrac{G}{C}$

***26.** Si una molécula de DNA de cadena doble tiene 15% de timina, ¿cuáles son los porcentajes de las otras bases?

**27.** Un virus contiene 10% de adenina, 24% de timina, 30% de guanina y 36% de citosina. ¿Cómo es el material genético de este virus: DNA de cadena doble, DNA de cadena simple, RNA de cadena doble o RNA de cadena simple? Justifique su respuesta.

**28.** Suponga que cada una de las bases del DNA fueran capaces de aparearse con cualquier otra base. ¿Qué efecto tendría esta capacidad sobre la aptitud del DNA para servir como fuente de información genética?

***29.** Una molécula de B-DNA posee un millón de pares de nucleótidos.

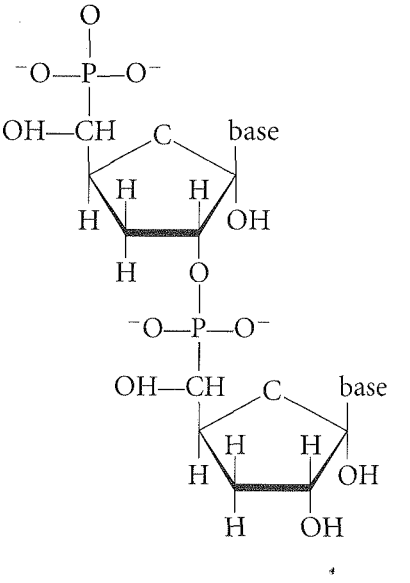
**a.** ¿Cuántos giros completos hay en esta molécula?

**b.** Si esta misma molécula tuviera la configuración Z-DNA, ¿cuántos giros completos tendría?

**30.** Para entretenerlos un viernes a la noche, un profesor de genética propuso a sus hijos que diagramaran una cadena polinucleotídica de DNA. Dado que había estudiado el DNA en el preescolar, su hija de 5 años pudo dibujar la cadena polinucleotídica, pero cometió algunos errores. Este diagrama (representado aquí) contiene al menos 10 errores.

**a.** Haga una lista de todos los errores en la estructura de esta cadena polinucleotídica de DNA.

**b.** Dibuje la estructura correcta de la misma cadena.




***31.** En el capítulo 1 se consideró la teoría de la herencia de características adquiridas y se observó que esta teoría ya no se acepta. ¿Existe compatibilidad entre el dogma central y la teoría de la herencia de características adquiridas? Explique por qué sí o por qué no.

**32.** Escriba una secuencia de bases de una molécula de RNA capaz de producir una estructura en horquilla.

***33.** La siguiente secuencia está presente en una cadena de una molécula de DNA:

5' – CATTGACCGA – 3'

Escriba la secuencia de la misma cadena que produce una repetición invertida y la secuencia de la cadena complementaria.

**34.** Escriba una secuencia de nucleótidos sobre una cadena de DNA que formará una estructura en horquilla.

## PREGUNTAS AVANZADAS

**35.** Los investigadores han propuesto que la vida primitiva en la Tierra empleó el RNA como fuente de información genética y que el DNA finalmente reemplazó el RNA en este papel. ¿Qué aspectos de la estructura del DNA podrían volverlo más apto que el RNA para ser el material genético?

***36.** Supongamos que se envía al espacio una sonda espacial automática, no tripulada, para investigar la vida extraterrestre. Después de vagar durante varios años luz por los confines del universo la sonda arriba a un planeta distante y detecta que hay vida. La composición química de la vida en este planeta es completamente diferente de la de la vida en la Tierra y su material genético no está compuesto de ácidos nucleicos. ¿Qué predicciones podría realizar acerca de las propiedades químicas del material genético de este planeta?

**37.** ¿Cómo podrían utilizarse el $^{32}P$ y el $^{35}S$ para demostrar que el principio de transformación es el DNA? Diseñe brevemente un experimento que pueda demostrar que el principio de transformación no es la proteína sino el DNA.

**38.** Los científicos aislaron fragmentos cortos de DNA de huesos fosilizados de dinosaurio de cientos de millones de años de antigüedad. La técnica utilizada para aislar este DNA es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que es capaz de amplificar un millón de veces cantidades muy pequeñas de DNA (véase cap. 18). Los críticos han argumentado que el DNA aislado de los huesos de dinosaurio no tiene un origen antiguo, sino que representa la contaminación de las muestras con DNA de organismos actuales como bacterias, moho o seres humanos. ¿Qué precauciones, análisis o experimentos de control podrían realizarse para asegurar que el DNA recuperado de los fósiles tiene un origen realmente antiguo?

# ESTRUCTURA DE LOS CROMOSOMAS Y ELEMENTOS TRANSPONIBLES

# 11

**El lirio trompeta (*Lillium longiflorum*) tiene alrededor de 90 mil millones de pares de bases de DNA en su genoma, casi 30 veces la cantidad hallada en los seres humanos.** Entre las especies eucariontes multicelulares se observa escasa relación entre el tamaño del genoma y la complejidad del organismo. (PhotoDisc.)


- ¿Cuánto DNA se necesita para producir un organismo?
- Empaquetamiento del DNA en espacios pequeños
- Cromosoma bacteriano
- Cromosoma eucarionte
  - Estructura de la cromatina
  - Estructura del centrómero
  - Estructura del telómero
  - Cromosomas artificiales
- Modificaciones en las secuencias de DNA de los eucariontes
  - Desnaturalización y renaturalización del DNA
  - Tipos de secuencias de DNA presentes en los eucariontes
- Naturaleza de los elementos transponibles
  - Características generales de los elementos transponibles
  - Transposición
  - Mecanismos de transposición
  - Efectos mutagénicos de la transposición
  - Regulación de la transposición
- Estructura de los elementos transponibles
  - Elementos transponibles en las bacterias
  - Elementos transponibles en los eucariontes
- Evolución de los elementos transponibles


## ¿Cuánto DNA se necesita para producir un organismo?

"Cuánto DNA se necesita para producir un organismo?" Esta pregunta en apariencia simple tiene una respuesta compleja. En principio, se podría suponer que cuanto más complejo es el organismo mayor es la cantidad de información genética que se requiere; por consiguiente, las especies inteligentes más complejas, como por ejemplo el ser humano, tendrían genomas más grandes que los de organismos más simples como las bacterias, los gusanos y las moscas. De hecho, los seres humanos poseen 3,2 mil millones de pares de bases de DNA en sus genomas mientras que la bacteria *E. coli* solo cuenta con 4,6 millones de pares de bases, los nematodos tienen 103 millones y la mosca de la fruta 170 millones. No obstante, en comparación con otros organismos que parecen ser mucho menos complejos, los seres humanos tenemos una cantidad total de DNA relativamente escasa. El lirio de Pascua (*Lillium longiflorum*) tiene una cantidad de DNA 30 veces mayor (alrededor de 90 mil millones de pares de bases) que los seres humanos y la humilde ameba *Amoeba dubia* tiene 670 mil millones de pares de bases, una cantidad que supera en más de 200 veces la hallada en los seres humanos. En relación con el tamaño del genoma es evidente que la complejidad y la inteligencia no lo son todo.

¿Cuáles son los factores responsables de estas grandes variaciones en el tamaño del genoma de los organismos eucariontes? Durante muchos años esta pregunta, denominada paradoja del valor C, careció por completo de respuesta. (Por razones técnicas que se analizarán más adelante el valor C es un término técnico que representa el tamaño del genoma.) Todavía no conocemos bien los procesos evolutivos que determinan el tamaño del genoma pero la información proveniente de proyectos recientes relacionados con la secuenciación del DNA ha aportado datos

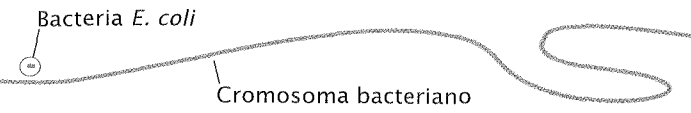



Fig. 11-1. **El DNA de *E. coli* tiene una longitud alrededor de mil veces mayor que la de la propia célula.**

interesantes para responder esta pregunta. Un factor que contribuye a determinar el tamaño del genoma es la extensión de las secuencias de DNA que son capaces de moverse dentro del genoma. Las secuencias que pueden moverse han recibido varios nombres, como por ejemplo transposones, elementos genéticos transponibles, DNA móvil, genes móviles, elementos de control y genes saltarines, pero en este libro las encontraremos como **elementos transponibles**, término que alude a cualquier secuencia de DNA capaz de cambiar de localización dentro del genoma. La genetista Barbara McClintock describió por primera vez estos elementos a fines de la década de 1940, pero recién en la década de 1980 se los reconoció en forma completa, cuando se comprendió que eran portadores de intrucciones que les permitían realizar sus propios movimientos y que muchos se replicaban mientras se movían, el resultado de lo cual es su tendencia a aumentar su núcleo con el paso del tiempo.

Los genomas de muchos eucariontes poseen remanentes evolutivos de los elementos transponibles y éstos son responsables de parte de las grandes diferencias en el tamaño del genoma observadas entre los eucariontes multicelulares. Por ejemplo, alrededor del 50% del genoma humano está compuesto por elementos transponibles y muchos genomas grandes lo son gracias a su abundancia de estas secuencias. Consideradas durante mucho tiempo como DNA "basura", en la actualidad se sabe que las secuencias repetidas producidas por los elementos genéticos transponibles cumplen una función importante en la evolución del genoma. Todavía no sabemos cuánto DNA se necesita para producir un organismo o por qué algunos organismos tienen más DNA que otros pero está claro que hay distintos tipos de secuencias de DNA y que algunos podrían ser más importantes para determinar la complejidad que los otros.

En este capítulo examinaremos la estructura molecular de los cromosomas y abarcaremos los elementos transponibles. La primera mitad del capítulo se concentrará en un problema de almacenamiento: cómo se guarda una cantidad impresionante de DNA en los límites de una célula. Incluso en los organismos que poseen la mínima cantidad de DNA la longitud del material genético supera en gran medida la longitud de la célula. Por ende, el DNA celular debe plegarse mucho y empaquetarse en forma densa, pero este empaquetamiento produce problemas porque determina que el DNA sea inaccesible, es decir, imposible de ser copiado o leído. Para que el DNA participe en la función de la célula debe ser posible su desenrollamiento y expansión parcial con el fin de que ciertos genes puedan experimentar los procesos de replicación y transcripción. La naturaleza dinámica y flexible del empaquetamiento del DNA es un tema fundamental en este capítulo. En primer lugar consideraremos el superenrollamiento, que es una estructura terciaria del DNA importante que se encuentra tanto en las células procariontes como en las eucariontes. Después de una breve revisión del cromosoma bacteriano examinaremos la estructura de los cromosomas eucariontes y luego prestaremos una atención especial a las partes operativas del cromosoma, en forma específica los centrómeros y los telómeros. Además analizaremos los tipos de secuencias de DNA que se pueden hallar en muchos cromosomas eucariontes.

La segunda parte del capítulo se concentrará en los elementos transponibles. Comenzaremos con la consideración de algunas características generales de los elementos transponibles y de los procesos que les permiten moverse de un sitio a otro, para luego examinar los distintos tipos de elementos transponibles que se pueden hallar en los genomas de los organismos procariontes y eucariontes. Por último consideraremos la importancia evolutiva de los elementos transponibles.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre los tamaños de los genomas de diversos organismos.

## Empaquetamiento del DNA en espacios pequeños

El empaquetamiento de cantidades tan grandes de información genética para que quepa en el espacio pequeño que queda dentro de la célula se ha considerado el problema de almacenamiento más importante. Consideraremos el cromosoma de la bacteria *E. coli*, que tiene una sola molécula de DNA compuesta por alrededor de 4,6 millones de pares de bases. Si este DNA se estirara ocuparía un espacio aproximadamente 1 000 veces mayor que la célula en la que reside (**fig. 11-1**). Las células humanas contienen 6 mil millones de pares de bases de DNA, que medirían alrededor de 1,8 metros si se estiraran de extremo a extremo. Incluso el DNA que compone el cromosoma humano más pequeño ocuparía estirado una longitud 14 000 veces mayor que la del núcleo. Es evidente que las moléculas de DNA deben empaquetarse de manera muy densa para caber en espacios tan pequeños.

Pueden considerarse tres niveles jerárquicos en la estructura del DNA: la estructura primaria compuesta por la secuencia de nucleótidos, la estructura secundaria representada por la doble hélice y la estructura terciaria compuesta por plegamientos más complejos que permiten el empaquetamiento del DNA en el espacio limitado de una célula.

## CONCEPTOS CLAVE

El DNA cromosómico se presenta en forma de moléculas muy largas que deben empaquetarse en estructuras densas para que quepan en los confines limitados de una célula.

Un tipo de estructura terciaria del DNA es el **superenrollamiento,** que se produce cuando la hélice del DNA se somete a tensión por quedar demasiado enrollada o subenrollada. El estado de energía más bajo se presenta en el B-DNA cuando la hélice tiene alrededor de 10 pares de bases (pb) por vuelta. En su **estado relajado** un tramo de 100 pb de DNA formaría alrededor de 10 vueltas completas **(fig. 11-2a)**. Si se emplea energía para agregar o eliminar vueltas por medio de la rotación de una cadena alrededor de otra se genera tensión sobre la molécula y esto determina el superenrollamiento o giro de la hélice sobre sí misma **(fig. 11-2b y c)**. El superenrollamiento es una solución parcial del problema del empaquetamiento del DNA celular porque el DNA superenrollado ocupa menos espacio que el DNA relajado.

El superenrollamiento es una consecuencia natural de la rotación excesiva o de la subrotación de la hélice y solo se produce cuando la molécula es sometida a tensión. Las moléculas que giran en forma excesiva presentan **superenrollamiento positivo** (véase fig. 11-2b) mientras que las moléculas subgiradas muestran **superenrollamiento negativo** (véase fig. 11-2c)

El superenrollamiento se produce cuando la rotación excesiva o la subrotación de la hélice no se puede compensar con el giro de los extremos de la doble hélice, que es lo que se observa cuando el DNA es circular, o sea, que no tiene extremos libres. Si las cadenas *pueden* girar con libertad sus extremos solo lo harán a medida que se agreguen o eliminen giros y luego la molécula volverá a su estado relajado de manera espontánea. Algunos cromosomas virales se presentan en forma de círculos simples y desarrollan el superenrollamiento con facilidad. Las moléculas grandes de DNA bacteriano típicamente presentan una serie de bucles amplios cuyos extremos se mantienen unidos a través de proteínas. En condiciones normales el DNA de los eucariontes es lineal pero también tiende a plegarse en forma de bucles estabilizados por proteínas. En estos cromosomas las proteínas de anclaje evitan la rotación libre de los extremos del DNA y esto permite el superenrollamiento.

El superenrollamiento depende de las **topoisomerasas,** que son enzimas que agregan o quitan rotaciones a la hélice de DNA por medio de la ruptura transitoria de las cadenas de nucleótidos, de la rotación de los extremos sobre sí mismos y de la reunión de los extremos separados. En consecuencia las topoisomerasas pueden tanto inducir como eliminar el superenrollamiento. Hay dos clases de topoisomerasas: las de tipo I, que solo cortan una cadena de nucleótidos y reducen el superenrollamiento por medio de la eliminación de giros, y las

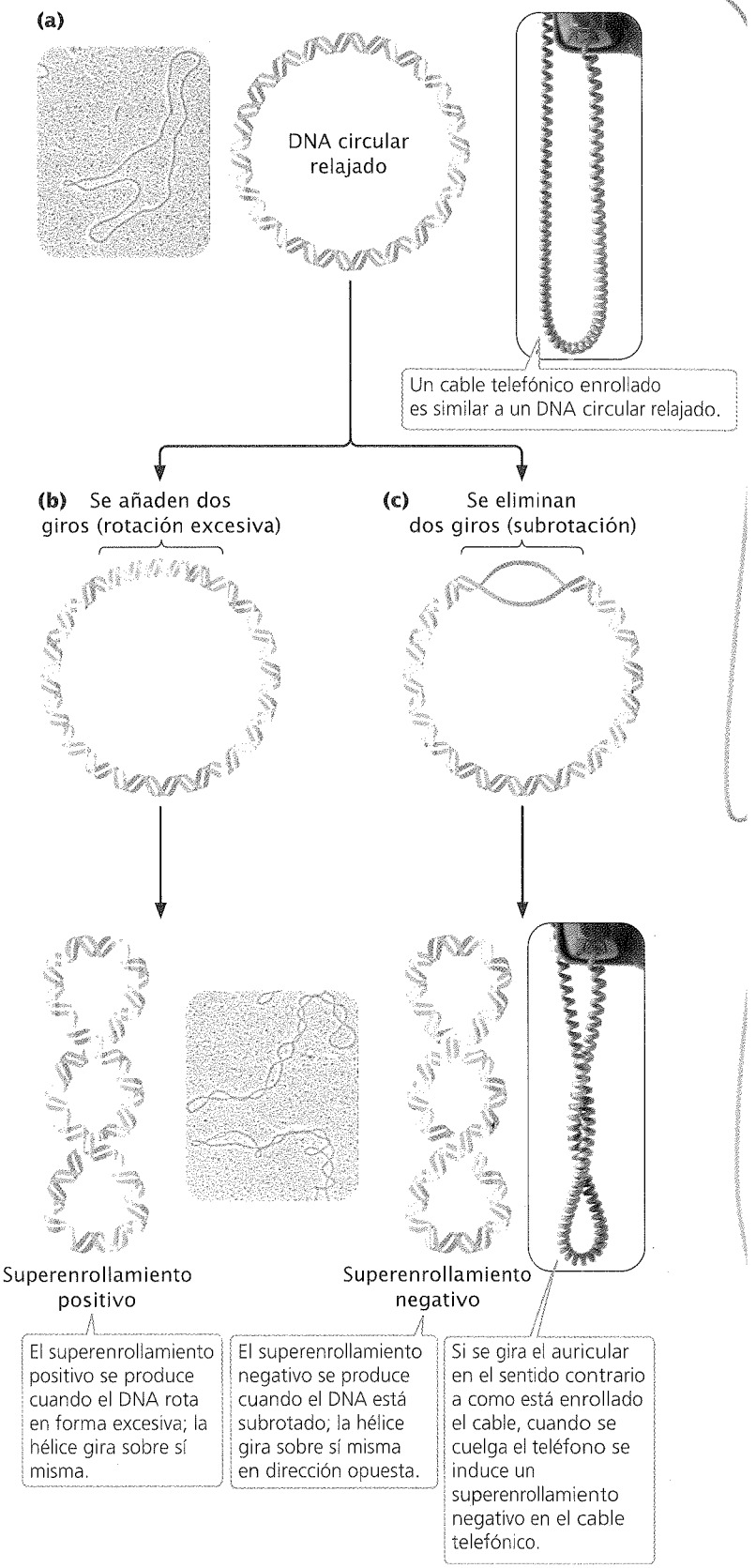



Fig. 11-2. **El DNA superenrollado está rotado en forma excesiva o subrotado, lo que provoca un retorcimiento sobre sí mismo.** Microfotografías electrónicas del DNA relajado (en la parte superior) y del DNA superenrollado (en la parte inferior). (Dr. Gopal Murti/Phototake.)

de tipo II, que agregan o quitan giros por medio del corte de ambas cadenas de nucleótidos.

La mayor parte del DNA de las células presenta un superenrollamiento negativo, lo que implica dos ventajas respecto del DNA carente de superenrollamiento. En primer lugar el superenrollamiento facilita la separación de las dos cadenas de DNA durante la replicación y la transcripción. El DNA con superenrollamiento negativo está subrotado; esto determina que la separación de las dos cadenas durante la replicación y la transcripción sea más rápida y requiera menos energía. En segundo lugar el DNA superenrollado ocupa un espacio más pequeño que el DNA relajado.

**CONCEPTOS CLAVE**

La rotación excesiva o la subrotación de una doble hélice de DNA genera tensión sobre la molécula y determina su superenrollamiento, cuyo control depende de las enzimas topoisomerasas. La mayor parte del DNA celular presenta superenrollamiento negativo, lo que facilita la separación de las cadenas de nucleótidos durante la replicación y la transcripción y permite el empaquetamiento del DNA en espacios pequeños.

## Cromosoma bacteriano

La mayor parte de los genomas bacterianos están compuestos por una sola molécula de DNA circular pero en algunas especies se han hallado moléculas de DNA lineales. En los cromosomas bacterianos circulares el DNA no se presenta en forma de círculo abierto y relajado porque los 3 a 4 millones de pares de bases de DNA presentes en un genoma bacteriano típico serían demasiado grandes para caber en una célula bacteriana (véase fig. 11-1). El DNA bacteriano no está unido a proteínas histonas (como el DNA eucarionte que se comentará más adelante en este capítulo). Por esa razón durante mucho tiempo el DNA bacteriano se denominó "DNA desnudo". Sin embargo, este término es inexacto porque el DNA bacteriano forma complejos con gran cantidad de proteínas que ayudan a mantener su estado compacto.

Cuando se observa una célula bacteriana con el microscopio electrónico su DNA suele aparecer como una acumulación bien definida, denominada **nucleoide**, que está confinada en una región específica del citoplasma. Si la célula bacteriana se abre por medio de un procedimiento delicado su DNA se esparce y forma una serie de bucles enrollados (**fig. 11-3a**). Es probable que los extremos de los bucles se mantengan en su sitio por medio de proteínas (**fig. 11-3b**). Muchas bacterias contienen DNA adicional en forma de moléculas circulares pequeñas denominadas plásmidos que se replican de manera independiente de la transcripción del cromosoma (véase cap. 8).

**CONCEPTOS CLAVE**

Un cromosoma bacteriano típico está compuesto por una molécula circular de DNA de gran tamaño formada por una serie de bucles enrollados. El DNA bacteriano aparece como una acumulación bien definida, conocida como nucleoide, dentro de la célula bacteriana.

## Cromosoma eucarionte

Los cromosomas eucariontes individuales contienen una enorme cantidad de DNA. Al igual que los cromosomas bacterianos, cada cromosoma eucarionte está compuesto por una sola molécula de DNA muy larga. Para que todo este DNA quepa en el nucleo debe sufrir un gran empaquetamiento y plegamiento, cuya extensión debe cambiar durante el ciclo celular. Los cromosomas presentan un estado elongado de descondensación relativa durante la interfase del ciclo celular (véase p. 24 del cap. 2), pero el término *relativa* tiene mucha importancia en esta situación. El DNA que forma los cromosomas durante la interfase está menos condensado que el DNA de los cromosomas que participan en la mitosis pero, aún así, sigue estando muy condensado. Durante el ciclo celular el nivel de empaquetamiento del DNA varía –los cromosomas pasan de un estado muy condensado a otro de condensación extrema–. El empaquetamiento del DNA también se modifica localmente durante la replicación y la transcripción, cuando dos nucleótidos deben desenrollarse para exponer secuencias específicas de pares de bases. En consecuencia, el empaquetamiento del DNA eucarionte (su estructura cromosómica terciaria)

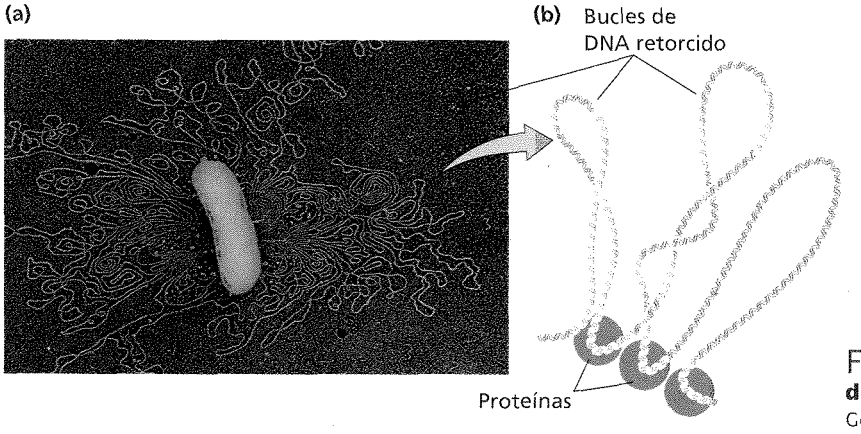



Fig. 11-3. **El DNA bacteriano está muy plegado en una serie de bucles enrollados.** (Parte a: Dr. Gopal Murti/Photo Researchers.)

no es estático sino que cambia de manera frecuente en respuesta a los procesos celulares.

## Estructura de la cromatina

Como se mencionó en el capítulo 2, el DNA eucarionte se asocia en forma estrecha con las proteínas para producir una estructura denominada *cromatina*. Hay dos tipos básicos de cromatina: la **eucromatina,** que sufre el proceso normal de condensación y descondensación durante el ciclo celular, y la **heterocromatina,** que permanece en un estado muy condensado durante todo el ciclo celular, incluso durante la interfase. La eucromatina constituye la mayor parte del material cromosómico y representa el principal participante en el proceso de transcripción. La heterocromatina se encuentra en los centrómeros y en los telómeros de todos los cromosomas, en otros sitios específicos de algunos cromosomas y en todo el cromosoma X inactivo presente en las hembras de los mamíferos (véanse pp. 90-91 del cap. 4). Casi toda la heterocromatina parece ser ajena al proceso de transcripción.

Las proteínas más abundantes en la cromatina son las *histonas,* que son proteínas con carga positiva relativamente pequeñas que pueden pertenecer a uno de cinco tipos principales: H1, H2A, H2B, H3 y H4 (cuadro 11-1). En los vertebrados se encuentran algunas variedades menores de estos cinco tipos principales que pueden reemplazar a uno de los tipos mayores en ciertos tejidos o en lugares específicos del cromosoma. Todas las histonas tienen un porcentaje elevado de arginina y lisina, que son aminoácidos con carga positiva que les dan a las histonas una carga neta positiva. Las cargas positivas atraen las cargas negativas presentes en los fosfatos del DNA; esta atracción mantiene el DNA en contacto con las histonas.

Alrededor de la mitad de la masa de proteínas del cromosoma corresponde a un surtido heterogéneo de **proteínas cromosómicas no histonas**. Un problema fundamental en el estudio de estas proteínas es que el núcleo está lleno de toda clase de proteínas; en consecuencia, cuando se intenta aislar la cromatina del núcleo puede estar contaminada con proteínas no cromatínicas. Además, los procedimientos de aislamiento también pueden eliminar proteínas *asociadas* con la cromatina. A pesar de estas dificultades

**Cuadro 11-1** Características de las proteínas histonas

| Proteína histona | Peso molecular | Número de aminoácidos |
|---|---|---|
| H1 | 21 130 | 223 |
| H2A | 13 960 | 129 |
| H2B | 13 774 | 125 |
| H3 | 15 273 | 135 |
| H4 | 11 236 | 102 |

Nota: el tamaño de las histonas H1, H2A y H2B varía un poco de una especie a otra. Los valores dados corresponden a histonas de bovino. Fuente: los datos son de A. L. Lehninger, D. L. Nelson y M. M. Cox, *Principles of Biochemistry*, 3ª ed. (New York: Worth Publishers, 1993), p. 924.

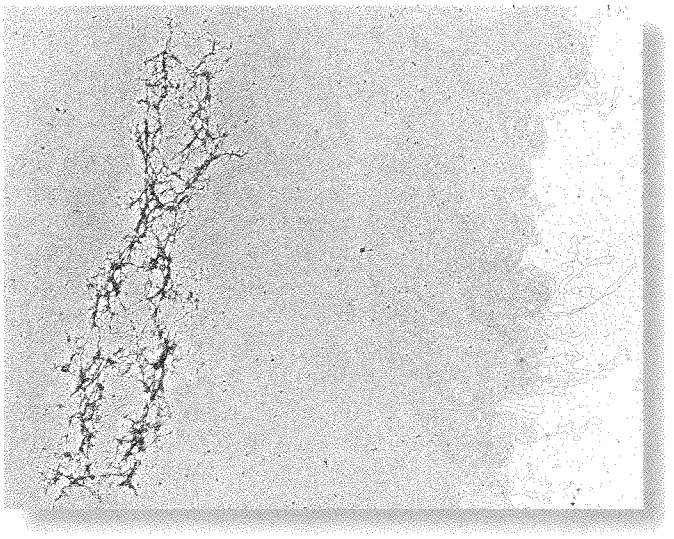


Fig. 11-4. **Las proteínas de ensamblaje desempeñan un papel en el plegamiento y el empaquetamiento de los cromosomas.** (Profesor U. Laemmli/ Photo Researchers.)

sabemos con certeza que algunos grupos de proteínas no histonas están relacionados con la cromatina.

Las proteínas cromosómicas no histonas pueden dividirse de acuerdo con una clasificación amplia en las que cumplen funciones estructurales y las que participan en procesos genéticos como la transcripción y la replicación. Las **proteínas de ensamblaje del cromosoma (fig. 11-4)** aparecen cuando se trata la cromatina con una solución salina concentrada que elimina las histonas y la mayor parte de las otras proteínas cromosómicas y deja un "esqueleto" cromosómico proteico al que se une el DNA. Estas proteínas de ensamblaje pueden ayudar a plegar y empaquetar el cromosoma. Otras proteínas estructurales constituyen el cinetocoro, cubren los extremos del cromosoma por medio de su unión con los telómeros y representan los motores moleculares que mueven los cromosomas durante la mitosis y la meiosis.

Hay otros tipos de proteínas cromosómicas no histonas que cumplen funciones en procesos genéticos y forman parte de la maquinaria replicativa (DNA polimerasas, helicasas, primasas; véase cap. 12) y proteínas que llevan a cabo y regulan la transcripción (RNA polimerasas, factores de transcripción, acetilasas; véase cap. 13). El **grupo de proteínas de alta movilidad** abarca proteínas pequeñas altamente cargadas que se presentan en cantidades y concentraciones variables de acuerdo con el tipo de tejido y con el estadio del ciclo celular. Varias de estas proteínas podrían tener una participación importante en la alteración del empaquetamiento de la cromatina durante la transcripción.

La estructura tan organizada de la cromatina puede examinarse mejor desde varios niveles. En las secciones siguientes abordaremos estos niveles de organización de la cromatina.

### CONCEPTOS CLAVE

La cromatina, que está compuesta por complejos de DNA y proteínas, es el material que forma los cromosomas de los organismos eucariontes. Las proteínas más abundantes son los cinco tipos de proteínas histonas que tienen carga positiva: H1, H2A, H2B, H3 y H4.

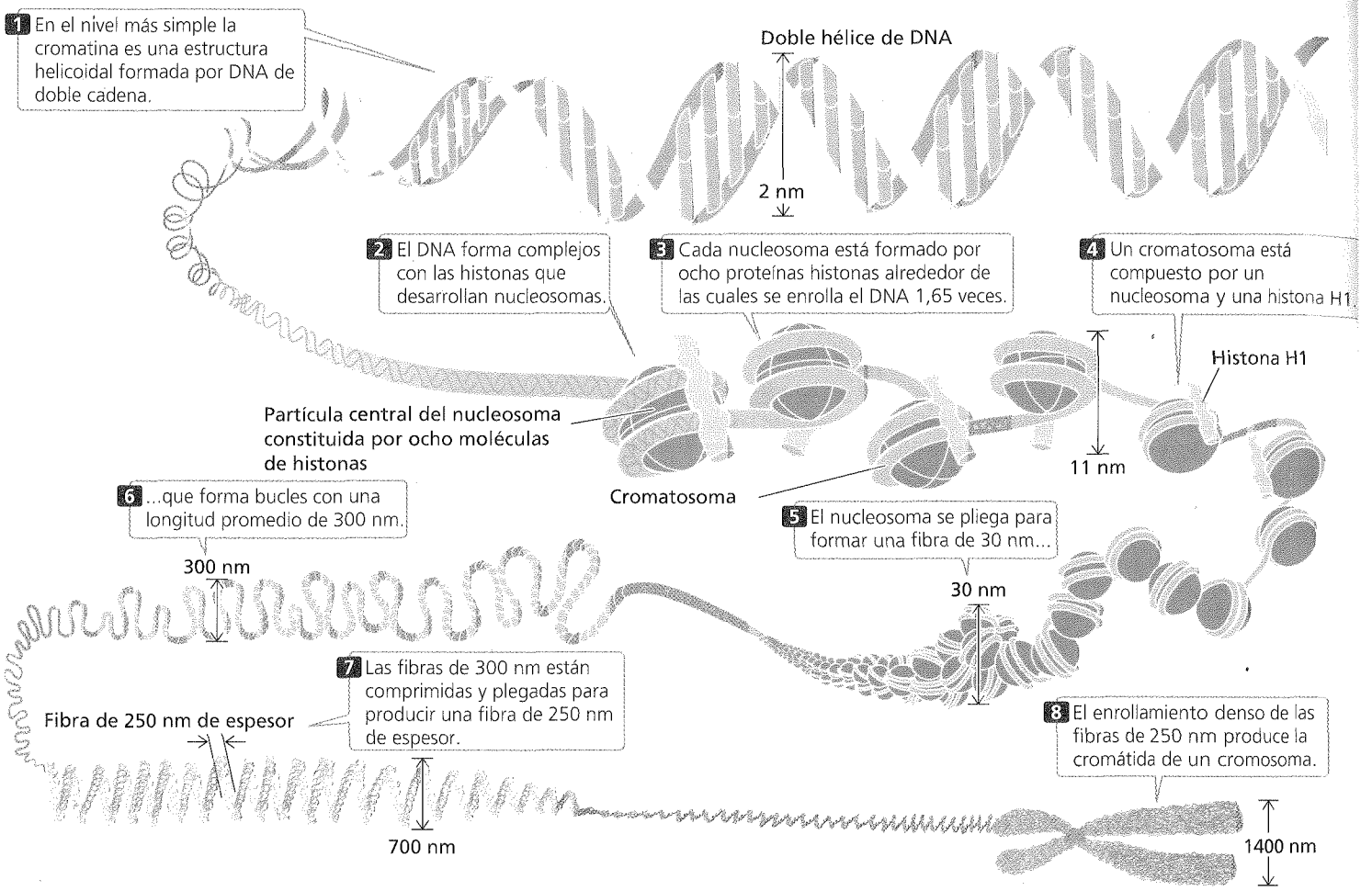



Fig. 11-5. **La cromatina tiene una estructura muy compleja con varios niveles de organización.**

***El nucleosoma.*** La cromatina tiene una estructura muy compleja con varios niveles de organización. El nivel más simple **(fig. 11-5)** es la estructura de doble hélice del DNA comentada en el capítulo 10. En un nivel más complejo la molécula de DNA se asocia con proteínas y se pliega para producir un cromosoma.

Cuando se aísla la cromatina del núcleo de una célula y se la observa con un microscopio electrónico suele tener el aspecto de un collar de cuentas **(fig. 11-6a)**. Si se coloca una pequeña cantidad de nucleasa en esta estructura la enzima digiere la "cuerda" entre las "cuentas" y deja cuentas individuales unidas a unos 200 pb de DNA **(fig. 11-6b)**. Si se agrega mayor cantidad de nucleasa la enzima "mastica" todo el DNA presente entre las cuentas y deja un núcleo de proteínas unido a un fragmento de DNA **(fig. 11-6c)**. Este tipo de experimento demostró que la cromatina no es una asociación aleatoria de proteínas y DNA sino que tiene una estructura básica repetitiva.

El núcleo de proteínas y DNA repetitivo que se obtuvo luego de la digestión de la cromatina con enzimas nucleasas representa el nivel más simple de estructura cromatínica, es decir el **nucleosoma** (véase fig. 11-5). El nucleosoma es una partícula central compuesta por DNA que forma aproximadamente dos vueltas alrededor de un octámero de ocho proteínas histonas (dos copias de H2A, H2B, H3 y H4), en forma bastante similar a un hilo que forma un ovillo alrededor de un carretel **(fig. 11-6d)**. El DNA que entra en contacto directo con el octámero de histonas tiene una longitud de entre 145 y 147 pb, se enrolla alrededor de las histonas en dirección levógira y está superenrollado. Este DNA no envuelve al octámero en forma regular sino que forma cuatro curvas o estrangulamientos a medida que rota alrededor de las histonas.

Cada proteína histona de la partícula central del nucleosoma posee una "cola" flexible que contiene entre 11 y 37 aminoácidos y se extiende fuera del nucleosoma. Los aminoácidos con carga positiva presentes en las colas de las histonas interactúan con las cargas negativas de los fosfatos del DNA y las colas de un nucleosoma pueden relacionarse con los nucleosomas vecinos. Las modificaciones químicas producidas en las colas de estas histonas determinan cambios en la estructura de la cromatina (que se comentarán en la próxima sección) necesarios para la expresión de los genes.

El quinto tipo de histona, H1, no forma parte de la partícula central pero desempeña un papel importante en la estructura del neucleosoma. La H1 se une al DNA en los sitios en los que éste se adhiere y se despega del octámero (véase fig. 11-5) y ayuda a que se mantenga in situ al funcionar como una traba alrededor del octámero del nucleosoma.

En conjunto, la partícula central y su H1 asociada se denominan **cromatosoma** (véase fig. 11-5), que es el siguiente nivel en la organización de la cromatina. La proteína H1 se fija a un segmento de DNA que tiene entre 20 y 22 pb y el nucleosoma abarca entre 145 y 147 pb de DNA adicionales; por ende, quedan alrededor de 167 pb de DNA dentro del cromatosoma. Los croma-

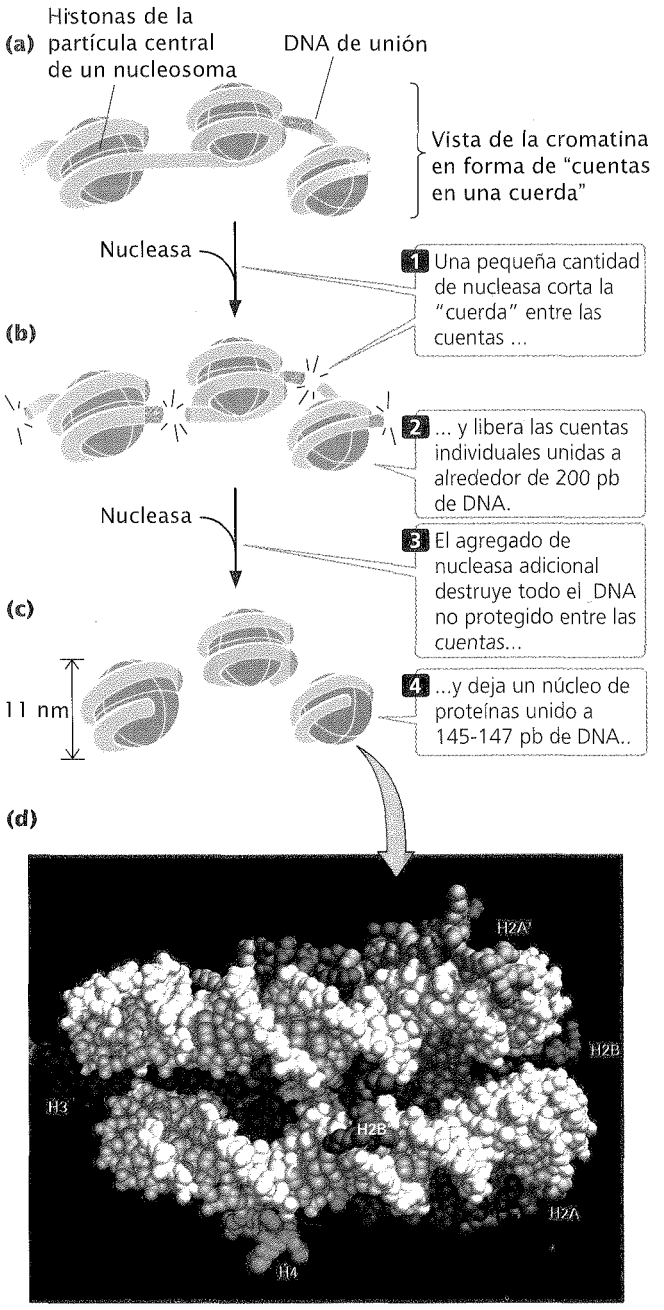



Fig. 11-6. **El nucleosoma es la unidad fundamental que se repite para formar la cromatina.** Este modelo de esferas muestra que la partícula central del nucleosoma está compuesta por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 alrededor de las cuales (estructuras de color blanco) se enrolla el DNA. (Parte d: de K. Luger y col., 1997, *Nature* 389:251; cortesía de T. H. Richmond.)

tosomas se localizan en la molécula de DNA a intervalos regulares y están separados por un **DNA de unión**, cuyo tamaño varía de acuerdo con el tipo de célula; pero en la mayoría de las células posee entre 30 y 40 pb. Las proteínas cromosómicas no histonas pueden asociarse con este DNA de unión y algunas también parecen adherirse a la partícula central en forma directa.

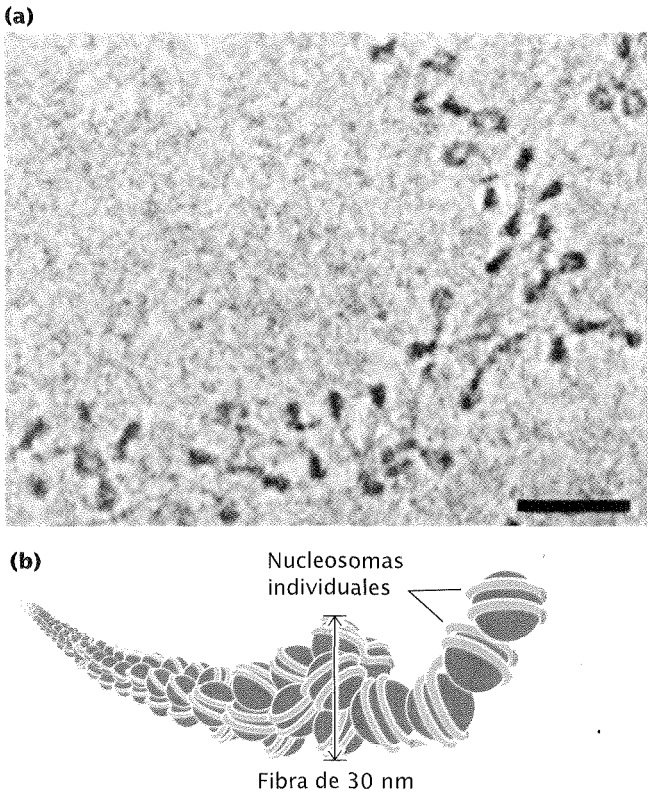



Fig. 11-7. **Los nucleosomas adyacentes se empaquetan juntos para formar una fibra de 30 nm. (a)** Microfotografía electrónica de los nucleosomas. **(b)** Modelo que muestra la manera en que los nucleosomas se asocian para formar la fibra de 30 nm. (Parte a: Jan Bednar, Rachel A. Horowitz, Sergei A. Grigoryev, Lenny M. Carruthers, Jeffrey C. Hansen, Abraham J. Koster y Christopher L. Woodcock. Nucleosomes, linker DNA, and linker histone form a unique structural motif that directs the higher-order folding and compaction of chromatin. PNAS 1998; 95: 14173-14178. Copyright 2004 National Academy of Sciences, USA.)

***Estructura cromatínica de orden superior.*** En los cromosomas los nucleosomas adyacentes no están separados por espacios equivalentes a la longitud del DNA de unión; en cambio, los nucleosomas se pliegan sobre sí mismos para formar una estructura densa empaquetada en forma apretada (véase fig. 11-5). Esta estructura se observa cuando se abre el núcleo con métodos delicados y se examina su contenido con microscopio electrónico; gran parte de la cromatina que se derrama tiene el aspecto de una fibra con un diámetro de alrededor de 30 nm (**fig. 11-7a**). En la **figura 11-7b** se ilustra un modelo de la formación de esta fibra de 30 nm.

El siguiente nivel en la estructura de la cromatina es una serie de bucles formados por fibras de 30 nm, cada uno anclado en su base por proteínas pertenecientes al ensamblaje nuclear (véase fig. 11-5). En promedio cada bucle contiene entre 20 000 y 100 000 pb de DNA y mide alrededor de 300 nm de longitud, pero estas características son bastante variables. Los bucles de 300 nm se empaquetan y pliegan para formar una fibra de 250 nm de espesor. Luego el enrollamiento helicoidal denso de la fibra de 250 nm produce la estructura observada en metafase: una cromátida individual que mide alrededor de 700 nm de espesor.

## CONCEPTOS CLAVE

El nucleosoma está compuesto por una partícula central formada por ocho histonas y DNA; el DNA mide alrededor de 146 pb de longitud y rodea a la partícula central. Los cromatosomas son nucleosomas unidos a una H1 y están separados por un DNA de unión. Los nucleosomas se pliegan para formar una fibra de cromatina de 30 nm que corresponde a una serie de bucles que se empaquetan para producir una fibra de 250 nm de espesor. El enrollamiento helicoidal de la fibra de 250 nm produce una cromátida de 700 nm de espesor.

Fig. 11-8. **Los cromosomas politénicos son cromosomas gigantes aislados de las glándulas salivales de larvas de *Drosophila*.** (Andrew Syred/Science Photo Library/Photo Researchers.)

***Cambios en la estructura de la cromatina.*** Aunque el DNA eucarionte debe empaquetarse en forma densa para entrar en el núcleo celular, también debe desenrollarse de manera periódica para someterse a los procesos de transcripción y replicación. Se observan evidencias de la naturaleza variable de la estructura de la cromatina en los "puffs" de los cromosomas politénicos y en la sensibilidad de los genes cuando a la digestión con DNasa I.

Los **cromosomas politénicos** son cromosomas gigantes que se encuentran en algunos tejidos de *Drosophila* y en otros organismos **(fig. 11-8)**. Estos cromosomas tan grandes se forman cuando se desarrollan varios ciclos de replicación del DNA sin divisiones celulares asociadas, lo que determina la producción de miles de copias de DNA ubicadas unas junto a las otras. Cuando los cromosomas politénicos se tiñen con colorantes se visualizan numerosas bandas. En ciertas condiciones las bandas pueden presentar **puffs cromosómicos** –que son engrosamientos localizados del cromosoma–. Cada puff es una región de la cromatina que tiene una estructura relajada y, en consecuencia, un estado más abierto. Si se agrega uridina (un precursor del RNA) marcada con isotópos radiactivos a una larva de *Drosophila* durante pocos instantes se acumula radiactividad en los puffs cromosómicos, lo que indica que estas regiones desarrollan transcripción activa. Además, se puede estimular la aparición de puffs cromosómicos en regiones específicas del cromosoma por medio de su exposición a hormonas y a otros compuestos conocidos por su capacidad de inducir la transcripción de los genes localizados en esos sitios. Esta correlación entre el desarrollo de la transcripción y la relajación de la cromatina en el puff indica que la estructura de la cromatina sufre modificaciones dinámicas asociadas con la actividad de los genes.

Otra evidencia de que la estructura de la cromatina cambia en función de la actividad de los genes es su sensibilidad a la DNasa I, una enzima que digiere el DNA. La capacidad de digerir el DNA de esta enzima depende de la estructura de la cromatina: cuando el DNA está unido a histonas en forma densa es menos sensible a la DNasa I mientras que el DNA libre es más sensible a este tipo de digestión. Según los resultados de los experimentos que examinaron el efecto de la DNasa I sobre genes específicos la sensibilidad a la DNasa se correlaciona con la actividad de los genes. Por ejemplo, los genes de la globina codifican la estructura de la hemoglobina presente en los eritroblastos (precursores de los eritrocitos) de los pollos. Las formas de hemoglobina producidas en los embriones de pollo y en los pollos son diferentes y están codificadas por genes distintos **(fig. 11-9)**. No obstante, el embrión de pollo no sintetiza hemoglobina durante las 24 horas posteriores a la fertilización. Si se aplica DNasa I a la cromatina de eritroblastos de pollitos durante este primer período de 24 horas todos los genes que codifican globina serán insensibles a la digestión por esta enzima. Entre el segundo y el sexto día posfertilización, después del comienzo de la síntesis de hemoglobina, los genes que codifican globina se tornan sensibles a la DNasa I y los que codifican la hemoglobina embrionaria son los más sensibles. Después de 14 días de desarrollo la hemoglobina embrionaria es sustituida por las formas adultas de hemoglobina y las regiones más sensibles pasan a ubicarse cerca de los genes que producen las hemoglobinas adultas. El DNA perteneciente a las células cerebrales, que no sintetizan hemoglobina, mantiene su insensibilidad a la digestión por DNasa I durante todo su desarrollo. En síntesis, cuando los genes comienzan a transcribirse también se tornan sensibles a la DNasa I, lo que indica que la estructura de la cromatina está más expuesta durante la transcripción.

¿Cuál es la naturaleza del cambio en la estructura de la cromatina que produce los puffs cromosómicos y la sensibilidad a la DNasa I? En ambos casos la cromatina se relaja; es probable que la unión de las histonas con el DNA se torne más laxa. Un proceso que altera la estructura de la cromatina es la acetilación. Las enzimas denominadas acetiltransferasas fijan grupos acetilo a los aminoácidos lisina presentes en las colas de las histonas. Esta modificación reduce las cargas positivas que tiene la lisina en condiciones normales y de esta manera desestabiliza la estructura del nucleosoma, de modo que las histonas se adhieren al DNA mediante uniones menos densas. Otros cambios químicos que se producen en las histonas, como por ejemplo la metilación y la fosforilación, también alteran la estructura de la cromatina, y estas modificaciones también pueden deberse a la acción de proteínas especiales remodeladoras de la cromatina que se unen al DNA. Todos estos cambios de la estructura de la cromatina comprometen la accesibilidad del DNA a las proteínas que participan en procesos genéticos como la transcripción y la replicación. Ofreceremos más información sobre la manera en que los cambios de la estructura de la cromatina se relacionan con la expresión de los genes en los capítulos 13 y 16.

## Estructura del centrómero

El centrómero es una región estrecha del cromosoma a la que se unen las fibras del huso y es esencial para que los cromosomas

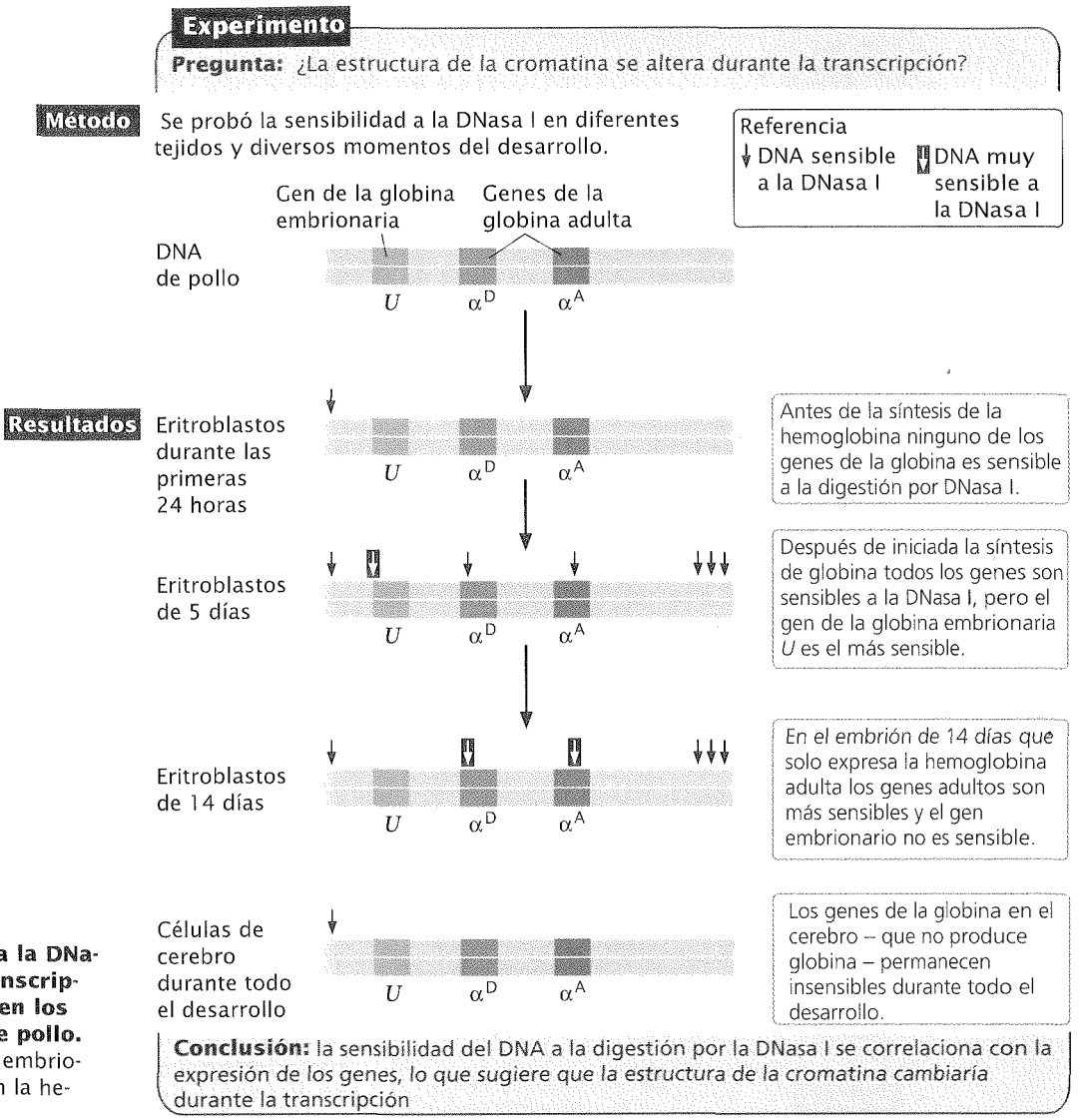



Fig. 11-9. **La sensibilidad a la DNasa I se correlaciona con la transcripción de los genes de globina en los eritroblastos de embriones de pollo.** El gen *U* codifica la hemoglobina embrionaria; los genes $\alpha^D$ y $\alpha^A$ codifican la hemoglobina adulta.

se muevan en forma apropiada durante la mitosis y la meiosis (cap. 2). Los primeros genetistas reconocieron el papel crucial del centrómero en el movimiento de los cromosomas y observaron lo que sucede cuando un cromosoma se quiebra en dos partes. La ruptura de un cromosoma produce dos fragmentos, uno con centrómero y otro sin centrómero **(fig. 11-10a)**. En la mitosis el fragmento del cromosoma que contiene el centrómero se une a las fibras del huso y se dirige al polo, mientras que el fragmento carente de centrómero nunca se conecta con una fibra del huso y por lo general se pierde porque no puede trasladarse al núcleo de una célula hija **(fig. 11-10b)**.

Los primeros centrómeros aislados y estudiados a nivel molecular provenían de levaduras, que tienen cromosomas lineales pequeños. Cuando los biólogos moleculares unieron secuencias de DNA provenientes de centrómeros de levaduras con plásmidos (moléculas pequeñas de DNA circular que no tienen centrómeros) los plásmidos se comportaron durante la mitosis como si fueran cromosomas eucariontes. Este hallazgo indica que las secuencias de DNA provenientes de la levadura, que se denominan **secuencias centrómericas (fig. 11-11)**, son centrómeros funcionales que permiten el desarrollo de la segregación. Las secuencias centrómericas son los sitios en donde se adhieren los *cinetocoros*, que son complejos de proteínas que se ensamblan sobre el centrómero. Las fibras del huso se fijan al cinetocoro.

Los centrómeros de los distintos organismos poseen secuencias bastante diferentes. Algunos organismos tienen cromosomas con centrómeros difusos y las fibras del huso se fijan a lo largo de toda la longitud de cada cromosoma. La mayoría de los organismos tienen cromosomas con centrómeros localizados; en ellos las fibras del huso se unen a un sitio específico del cromosoma pero también puede haber constricciones secundarias en sitios que no cumplen funciones centroméricas.

Hay dos clases principales de centrómeros localizados: los puntuales y los regionales. Los centrómeros puntuales son pequeños; el de la levadura de gemación (*Saccharomyces cerevisiae*) presenta 125 pb de DNA. Los centrómeros regionales se localizan en los cromosomas de la levadura de fisión (*Schizosaccharomyces pombe*) y de la mayoría de las plantas y los animales. En la levadura de fisión los centrómeros están compuestos por un núcleo central formado por 4000 a 7000 pb. Este núcleo está rodeado por bloques de secuencias específicas de los centrómeros que pueden repetirse varias veces. Algunos de estos bloques cum-

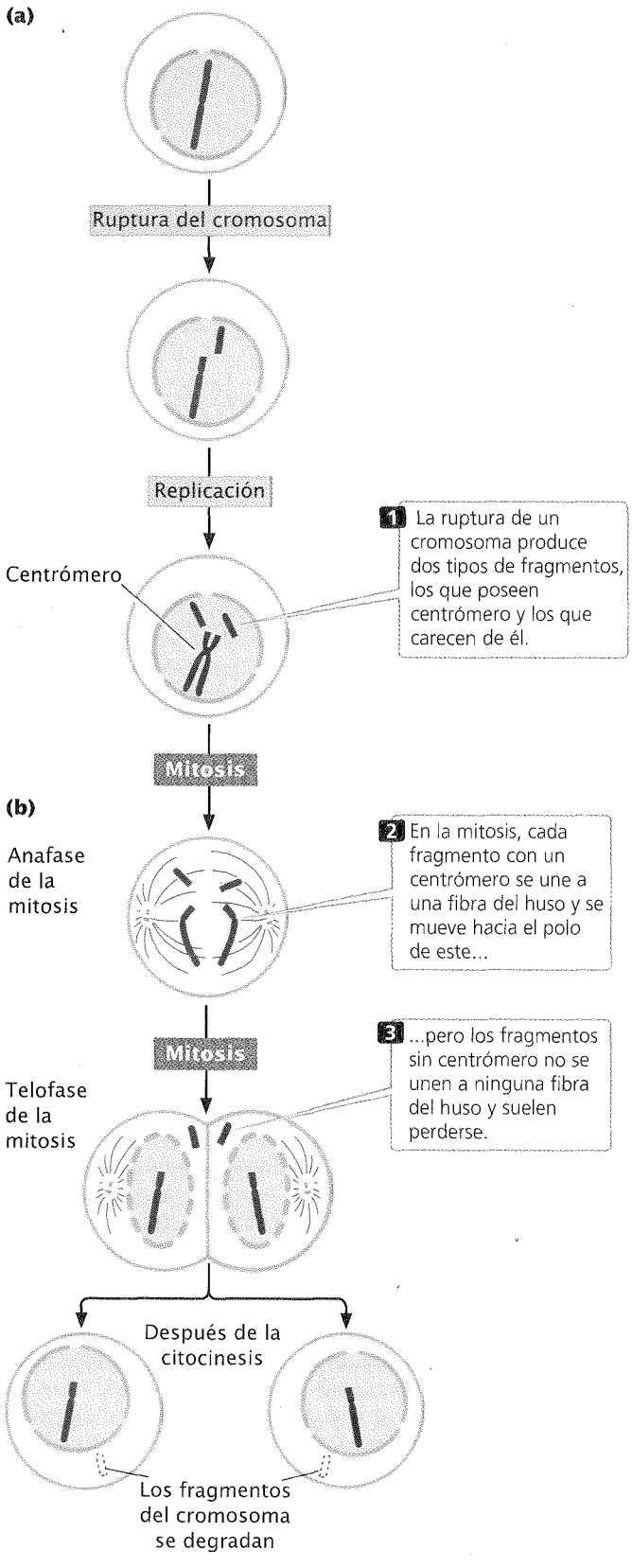



Fig. 11-10. **Los fragmentos cromosómicos que carecen de centrómero se pierden durante la mitosis.**

plen funciones especiales, como por ejemplo el movimiento del cromosoma durante la meiosis. En *Drosophila, Arabidopsis* y los seres humanos los centrómeros están compuestos por cientos de miles de pares de bases. La mayor parte del centrómero contiene secuencias cortas de DNA repetidas miles de veces una tras otra. Dentro de estas repeticiones hay "islas" formadas por secuencias más complejas, que sobre todo corresponden a secuencias de elementos transponibles. No obstante, no parece haber secuencias únicas del centrómero, por lo que nos preguntamos qué es exactamente lo que determina su localización. Una posibilidad es que la ubicación del centrómero no dependa de una secuencia específica sino de la estructura de la cromatina. Esta idea se basa en el hecho de que los nucleosomas presentes en los centrómeros de los eucariontes contienen una variedad de la proteína H3.

Además de sus funciones en la adhesión a las fibras del huso y en el movimiento de los cromosomas, los centrómeros también ayudan a controlar el ciclo celular (véase p. 28 del cap. 2). Durante la mitosis las fibras del huso se unen al cinetocoro del centrómero y orientan a los cromosomas en el plano ecuatorial en metafase. Si la anafase comienza antes de que todos los cromosomas se hayan unido a las fibras del huso no se moverán hacia el polo y se perderán. Los hallazgos de la investigación indican que una señal proveniente del centrómero inhibe la anafase. Esta señal inhibidora solo desaparece cuando los centrómeros de todos los cromosomas se han unido a las fibras del huso de los polos opuestos.

**CONCEPTOS CLAVE**

El centrómero es una región del cromosoma a la que se unen las fibras del huso. Los centrómeros tienen estructuras bastante variables. Además de su papel en el movimiento de los cromosomas también ayudan a controlar el ciclo celular al inhibir la anafase hasta que los cromosomas estén unidos a las fibras del huso de ambos polos.

## Estructura del telómero

Los telómeros son los extremos naturales del cromosoma (véase p. 23 del cap. 2). Los trabajos pioneros de Hermann Muller (en moscas de la fruta) y de Barbara McClintock (en maíz) demostraron que las rupturas de los cromosomas producen extremos inestables con tendencia a adherirse entre sí, lo que permite la degradación del cromosoma. Como los cromosomas con telómeros no se unen entre sí ni se degradan podemos considerar que los telómeros sirven como capuchones que estabilizan el cromosoma, en forma bastante similar a la punta de plástico que se coloca en los extremos de los cordones de los zapatos para evitar que se desarmen los nudos.

Los telómeros también proporcionan un medio para la replicación de los extremos de los cromosomas. Las enzimas que sintetizan DNA son incapaces de replicar los últimos nucleótidos presentes al final de cada nueva cadena de DNA sintetizada (véase cap. 12). En consecuencia, un cromosoma se acortará cada vez que se sintetice su DNA y este acortamiento progresivo finalmente afectará los genes presentes en el cromosoma. De hecho este acortamiento cromosómico se produce en las células somáticas, que solo son capaces de soportar una cantidad limitada de divisiones. En cambio, las células germinales y las células que com-

TCACATGATGATATTTGATTTTATTATATTTTTAAAAAAAGTAAAAAATAAAAAGTAGTTTATTTTTAAAAAATAAAATTTAAAATATTTCACAAAATGATTTCCGAA
AGTGTACTACTATAAACTAAAATAATATAAAAATTTTTTTCATTTTTTATTTTTCATCAAATAAAAATTTTTTATTTTAAATTTTATAAAGTGTTTTACTAAAGGCTT

Región I — Región II — Región III

80-90 pb, más del 90% A + T.

Fig. 11-11. **Los centrómeros están formados por secuencias específicas repetidas muchas veces.** Esta secuencia de nucleótidos se encuentra en el centrómero puntual de *Saccharomyces cerevisiae* y se repite muchas veces en la región del centrómero. Cada copia de la secuencia tiene alrededor de 110 pb y tres regiones. La región I (9 pb) y la región III (11 pb) se localizan en los extremos de la secuencia. La región II posee alrededor de 80 a 90 pares de bases (en forma principal, A–T) y se encuentra en el centro. Ninguna región de la secuencia centromérica codifica proteínas; las proteínas específicas del centrómero se unen a las secuencias centroméricas y proporcionan sitios de anclaje para las fibras del huso.

ponen los organismos unicelulares deben dividirse en forma continua. Los cromosomas que pertenecen a estas células no se acortan en forma progresiva ni se autodestruyen porque las células poseen una enzima denominada telomerasa que replica los telómeros. La capacidad de la telomerasa para replicar un extremo cromosómico depende de la estructura molecular única del telómero. En el capítulo 12 analizaremos este mecanismo de replicación.

Los telómeros, que se aislaron por primera vez del protozoo *Tetrahymena thermophila*, poseen muchas copias de la secuencia

5' –CCCCAA –3'
3' –GGGGTT –5'

Hasta el momento se han aislado telómeros de protozoos, plantas, seres humanos y otros organismos y la mayor parte de ellos presentan una estructura similar (cuadro 11-2). Estas **secuencias teloméricas** suelen consistir en una serie de nucleótidos de citosina seguida de varios nucleótidos de adenina, de timina o de ambas, que adquieren la forma de 5' $-C_n$ (A o T)$_m$ –3', en donde $n$ corresponde a 2 o más y $m$ corresponde a un valor de entre 1 y 4. Por ejemplo, la unidad que se repite en los telómeros humanos es CCCTAA, que puede presentarse entre 250 y 1 500 veces. La secuencia siempre se orienta con varias C y G hacia el extremo del cromosoma, como se ilustra a continuación:

| | | |
|---|---|---|
| Extremo del cromosoma | ← 5' –CCCTAA→<br>3' -GGGATT | hacia el centrómero |

Con frecuencia la cadena rica en G protruye más que la cadena complementaria rica en C en el extremo del cromosoma (**fig. 11-12**). Hay proteínas POT (para la protección del telómero) especiales que se unen a las secuencias ricas en G de cadena simple y evitan la degradación del telómero y la unión de los extremos de los cromosomas entre sí.

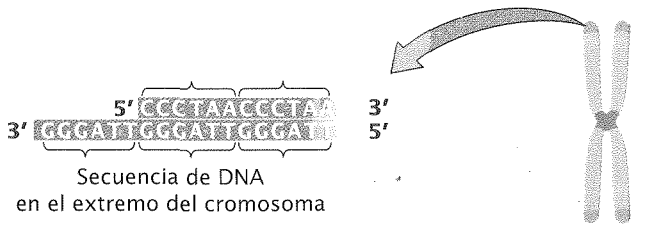



Fig. 11-12. **El DNA en los extremos de los cromosomas eucariontes corresponde a secuencias teloméricas.**

La longitud de la secuencia telomérica varía de un cromosoma a otro y de una célula a otra, lo que sugiere que cada telómero es una estructura dinámica que crece y se reduce en forma activa. Los telómeros de los cromosomas de *Drosophila* tienen una estructura diferente; están compuestos por muchas copias de dos elementos transponibles distintos, *Het-A* y *Tart*, que se repiten y están organizados uno tras otro. En *Drosophila* parece que la pérdida de las secuencias teloméricas durante la replicación se compensa por medio de la inserción de copias adicionales de los elementos *Het-A* y *Tart* en el telómero.

## Cuadro 11-2 Secuencias de DNA típicas que se encuentran en los telómeros de varios organismos

| Organismo | Secuencia |
|---|---|
| *Tetrahymena* (protozoo) | 5' –CCCCAA –3'<br>3' –GGGGTT –5' |
| *Oxytricha* (protozoo) | 5' – CCCCAAAA –3'<br>3' – GGGGTTTT –5' |
| *Trypanosoma* (protozoo) | 5' –CCCTAA –3'<br>3' –GGGATT –5' |
| *Saccharomyces* (levadura) | 5' $-C_{2-3}ACA_{1-6}$ –3'<br>3' $-G_{2-3}TGT_{1-6}$ –5' |
| *Neurospora* (hongo) | 5' –CCCTAA –3'<br>3' –GGGATT –5' |
| *Caenorhabditis* (nematodo) | 5' –CCCTAA –3'<br>3' –CGGATT –5' |
| *Bombyx* (insecto) | 5' –CCTAA –3'<br>3' –GGATT –5' |
| Vertebrado | 5' –CCCTAA –3'<br>3' –GGGATT –5' |
| *Arabidopsis* (vegetal) | 5' –CCCTAAA –3'<br>3' –GGGATTT –5' |

Fuente: V.A. Zakian, *Science* 270(1995): 1602.

Un poco más lejos de los extremos de los cromosomas están las **secuencias asociadas con los telómeros**, que están compuestas por varios miles a cientos de miles de pares de bases. Estas también contienen secuencias repetidas, pero las repeticiones son más largas, más variadas y más complejas que las halladas en las secuencias teloméricas.

**CONCEPTOS CLAVE**

Un telómero es el extremo estabilizador del cromosoma. Al final de cada telómero hay muchas secuencias teloméricas cortas y al lado de las secuencias teloméricas hay secuencias más largas y más complejas que son las secuencias asociadas con los telómeros.

### Cromosomas artificiales

En 1983 los genetistas construyeron los primeros cromosomas artificiales provenientes de partes escogidas de levaduras y protozoos. En 1987 David Burke y Maynard Olson (en Washington University, St. Louis) usaron levaduras para producir cromosomas artificiales mucho más grandes denominados cromosomas artificiales de levadura o YAC. También se han creado cromosomas artificiales a partir de componentes cromosómicos de bacterias (BAC) y de mamíferos (MAC). Todos los cromosomas artificiales eucariontes poseen los tres elementos esenciales de un cromosoma: un centrómero, un par de telómeros y un origen de replicación. Estos elementos garantizan que los cromosomas artificiales se segreguen durante la mitosis y la meiosis, no se degraden y se repliquen en forma exitosa. Se pueden agregar grandes trozos de DNA adicional (de hasta un millón de pares de bases) de cualquier origen y el cromosoma artificial nuevo se puede introducir en una célula. En la actualidad los BAC, los YAC y los MAC se emplean en forma sistemática en ingeniería genética para clonar fragmentos grandes de DNA y cumplieron una función importante en la secuenciación del genoma humano (véanse caps. 18 y 19).

## Modificaciones en las secuencias de DNA de los eucariontes

Las células procariontes y eucariontes poseen una cantidad de DNA por célula bastante diferente y esta cantidad se denomina **valor C** de un organismo (cuadro 11-3). Por ejemplo, todas las células de la mosca de la fruta tienen una cantidad de DNA 35 veces mayor que la cantidad que se encuentra en las células de la bacteria *E. coli*. Por lo general las células eucariontes contienen más DNA que las procariontes pero la variabilidad de los valores C de diferentes organismos eucariontes es enorme. Las células humanas contienen una cantidad de DNA más de 10 veces mayor que la hallada en las células de *Drosophila* mientras que las células de la salamandra poseen una cantidad de DNA 20 veces mayor que la cantidad presente en las células humanas. Es evidente que estas diferencias en el valor C no pueden explicarse solo a través de la diversidad en la complejidad de los organismos. Entonces, ¿para qué sirve todo el DNA excedente que aparece en las células eucariontes? Todavía no tenemos una respuesta completa a esa pregunta pero sabemos que las secuencias de DNA de las células eucariontes presentan una complejidad que no se observa en el DNA de las células procariontes.

**Cuadro 11-3** Tamaño de los genomas de distintos organismos

| Organismo | Tamaño aproximado del genoma (pares de bases, pb) |
|---|---|
| λ (bacteriófago) | 50 000 |
| *Escherichia coli* (bacteria) | 4 640 000 |
| *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) | 12 000 000 |
| *Arabidopsis thaliana* (vegetal) | 125 000 000 |
| *Drosophila melanogaster* (insecto) | 170 000 000 |
| *Homo sapiens* (ser humano) | 3 200 000 000 |
| *Zea mays* (maíz) | 4 500 000 000 |
| *Amphiuma* (salamandra) | 765 000 000 000 |

### Desnaturalización y renaturalización del DNA

Los primeros indicios de que el DNA de las células eucariontes contiene varios tipos de secuencias ausentes en el DNA de las células procariontes provinieron de estudios en los que se separaba el DNA de doble cadena y se permitía su reasociación. Cuando se calienta una solución con DNA de doble cadena las uniones hidrógeno que mantienen unidas las dos cadenas se debilitan y, con una cantidad de calor suficiente, las cadenas de nucleótidos se separan por completo, proceso que se denomina **desnaturalización** o "derretimiento" (**fig. 11-13**). El DNA típico se des-

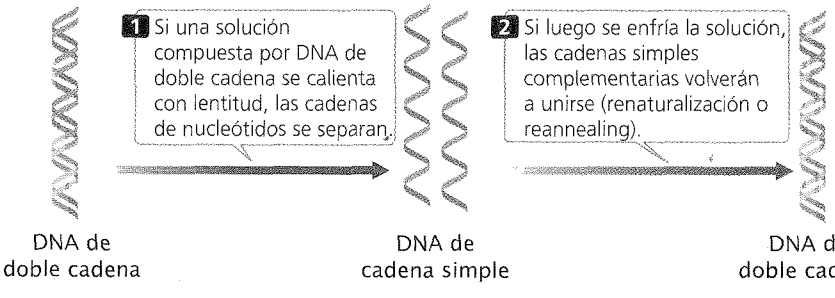



Fig. 11-13. **El calentamiento lento de la molécula de DNA determina que las dos cadenas se separen (se desnaturalicen).**

naturaliza dentro de un intervalo limitado de temperaturas. El punto medio de este intervalo, la **temperatura de desnaturalización** ($T_m$), depende de la secuencia de bases de la muestra específica de DNA: los pares de bases G – C tienen tres uniones hidrógeno mientras que los pares de bases A – T tienen solo dos; esto significa que la separación de los pares de bases G – C requiere más calor (energía) que la de los pares A – T. En consecuencia, una molécula de DNA con mayor porcentaje de pares de bases G – C tendrá una $T_m$ más elevada que otra con mayor cantidad de pares A – T.

La desnaturalización del DNA por calor es un proceso reversible; si se enfría la cadena simple de DNA en forma lenta las dos cadenas separadas entrarán en contacto y se volverán a formar uniones hidrógeno entre los pares de bases complementarios (véase fig. 11-13). Esta reacción se denomina **renaturalización, rehibridación o reapareamiento** o reannealing.

Dos moléculas de DNA de cadena simple provenientes de distintas fuentes, como por ejemplo de diferentes organismos, se acoplarán si son complementarias, un proceso denominado **hibridación**. Para que se desarrolle este proceso no es necesario que las dos cadenas sean complementarias en todas sus bases sino solo en la cantidad de bases insuficiente para permitir que se mantengan unidas. La extensión de la hibridación refleja la similitud entre los ácidos nucleicos provenientes de dos orígenes diferentes y es una herramienta común para determinar relaciones evolutivas. La velocidad con que se produce la hibridación también aporta información acerca de la complejidad de las secuencias de DNA.

## Tipos de secuencias de DNA presentes en los eucariontes

A partir de los resultados de las reacciones de renaturalización del DNA se sabe que el DNA eucarionte está compuesto por al menos tres tipos de secuencias: secuencias de DNA únicas, DNA moderadamente repetitivo y DNA altamente repetitivo. Las **secuencias de DNA únicas** están compuestas por grupos de nucleótidos que solo se repiten una vez o como máximo unas pocas veces en el genoma. Este DNA incluye secuencias que codifican proteínas y una gran cantidad de DNA cuya función se desconoce. Los genes solitarios representan entre el 25 y el 50% del total de genes que codifican proteínas en la mayoría de los organismos eucariontes multicelulares. En las secuencias de DNA únicas hay otros genes en forma de copias muy similares, aunque no idénticas, que surgieron de la duplicación de un gen preexistente y se denominan **familias génicas**. La mayoría de estas familias solo cuenta con unos pocos genes miembros, pero algunas, como por ejemplo las que codifican las proteínas inmunoglobulinas en los vertebrados, contienen cientos de miembros. Los genes que codifican las globinas de tipo β representan otro ejemplo de una familia génica. En los seres humanos hay siete genes que codifican β-globinas agrupados en el cromosoma 11. Los polipéptidos codificados por estos genes se unen con los polipéptidos de la α-globina para formar las moléculas de hemoglobina, que transportan oxígeno a través de la sangre.

Hay otras secuencias que se presentan muchas veces y se denominan **DNA repetitivo.** El **DNA moderadamente repetitivo** típico está compuesto por secuencias de entre 150 y 300 pb de longitud (aunque pueden ser más largas) repetidas varios miles de veces. Algunas de estas secuencias cumplen funciones importantes en las células; por ejemplo, los genes que codifican los RNA ribosómicos (rRNA) y los RNA de transferencia (tRNA) constituyen una parte del DNA moderadamente repetitivo. No obstante, se desconoce la función de gran parte de este tipo de DNA en la célula. El DNA moderadamente repetitivo puede caracterizarse por dos tipos de repeticiones. Las **secuencias repetidas en tándem** aparecen una después de otra y tienden a agruparse en unos pocos sitios del cromosoma. Las **secuencias repetidas y dispersas** están diseminadas por todo el genoma. Un ejemplo de las repeticiones dispersas es la secuencia *Alu*, que está compuesta por alrededor de 200 pb. La secuencia *Alu* se repite más de un millón de veces en el genoma humano y no parece cumplir funciones en la célula. Las repeticiones cortas, como por ejemplo las secuencias *Alu*, se denominan **SINE (secuencia de DNA nuclear corta y dispersa, *short interspersed elements*)**. Las repeticiones dispersas más largas están compuestas por varios miles de pares de bases y se denominan **LINE (elementos largos dispersos, *long interspersed elements*)**. La mayor parte de las repeticiones dispersas son elementos transponibles, o sea secuencias que se pueden multiplicar y mover (véase la sección siguiente).

Las otra clase importante de DNA repetitivo es el **DNA altamente repetitivo**. Estas secuencias cortas, que con frecuencia tienen menos de 10 pb, están repetidas cientos de miles a millones de veces en tándem y se encuentran agrupadas en regiones específicas del cromosoma, sobre todo en los centrómeros y en los telómeros. A menudo el DNA altamente repetitivo se denomina DNA satélite porque los porcentajes de las cuatro bases son diferentes de los observados en otras secuencias de DNA y, en consecuencia, se separan como una fracción satélite cuando se centrifugan a velocidades elevadas. Rara vez el DNA altamente repetitivo se transcribe en RNA. Aunque estas secuencias podrían contribuir al desarrollo de las funciones centroméricas y teloméricas, la mayor parte de este DNA no tiene una función conocida.

Las reacciones de renaturalización del DNA y, más recientemente, la secuenciación directa de los genomas eucariontes, también han aportado muchos datos acerca de la manera en que se organiza la información genética dentro de los cromosomas. Sabemos que la densidad de los genes varía en forma considerable entre los cromosomas y dentro de ellos. Por ejemplo, el cromosoma humano 19 tiene una densidad génica elevada, con alrededor de 26 genes por cada millón de pares de bases. En cambio, el cromosoma 13 tiene solo 6,5 genes por millón de pares de bases. La densidad génica también puede diferir dentro de las distintas regiones del mismo cromosoma: algunos sectores del brazo largo del cromosoma 13 tienen solo 3 genes por cada millón de pares de bases mientras que otros sectores tienen casi 30 genes por millón de pares de bases. El brazo corto del cromosoma 13 casi no contiene genes y solo está compuesto por heterocromatina.

### CONCEPTOS CLAVE

El DNA de las células eucariontes se clasifica en tres clases: secuencias de DNA únicas, DNA moderadamente repetitivo y DNA altamente repetitivo. Las secuencias de DNA únicas solo presentan una copia o unas pocas copias de la secuencia, el DNA moderadamente repetitivo está compuesto por secuencias que pueden medir varios cientos de pares de bases de longitud y repetirse miles o cientos de miles de veces y el DNA altamente repetitivo corresponde a secuencias muy cortas repetidas en tándem y presentes cientos de miles a millones de veces. La densidad de los genes varía en forma considerable entre los cromosomas e incluso dentro de ellos.

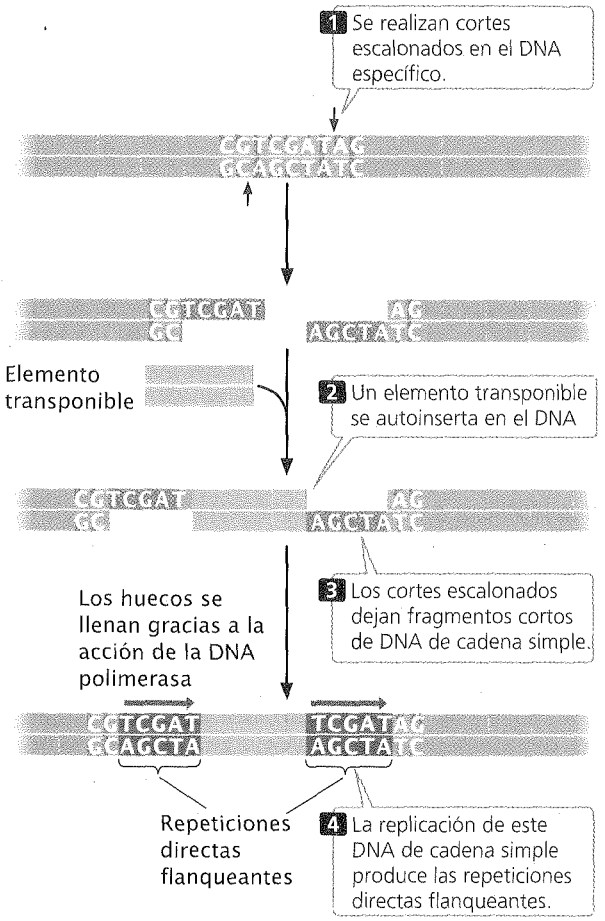



Fig. 11-14. **Las repeticiones directas flanqueantes se forman cuando un elemento transponible se inserta en el DNA.**

## Naturaleza de los elementos transponibles

Los elementos transponibles son secuencias de DNA móviles que aparecen en los genomas de todos los organismos. En muchos genomas son bastante abundantes: por ejemplo representan por lo menos el 50% del DNA humano. La mayoría de los elementos transponibles pueden insertarse en muchos sitios diferentes y esto depende de mecanismos distintos de los asociados con la recombinación homóloga. Con frecuencia estos elementos producen mutaciones, sea por medio de la inserción en otro gen o de su ruptura o de la inducción de reordenamientos en la secuencia de DNA, como por ejemplo deleciones, duplicaciones e inversiones (véase cap. 9).

## Características generales de los elementos transponibles

Hay muchos tipos diferentes de elementos transponibles: algunos tienen estructuras simples y solo cuentan con las secuencias necesarias para su propia transposición (movimiento), mientras que otros poseen estructuras complejas y codifican varias funciones que no se relacionan con la transposición de manera directa. A pesar de estas variaciones muchos elementos transponibles tienen ciertas características en común.

Las **repeticiones directas flanqueantes** cortas, que miden entre 3 y 12 pares de bases de longitud, pueden hallarse a ambos lados de la mayoría de los elementos transponibles. Estas secuencias no forman parte del elemento transponible y no se mueven con él. En cambio, se producen durante el proceso de transposición en el sitio en el que se inserta el elemento. Las secuencias de estas repeticiones son variables pero su longitud es constante para cada tipo de elemento transponible.

La presencia de repeticiones directas flanqueantes indica que cuando el elemento transponible se inserta a sí mismo produce cortes escalonados en el DNA en el que se inserta, como se ilustra en la **figura 11-14**. Los cortes escalonados dejan fragmentos cortos de DNA de cadena simple a cada lado del elemento transponible. Luego la replicación del DNA de cadena simple produce las repeticiones directas flanqueantes.

En los extremos de muchos elementos transponibles (aunque no de todos) hay **repeticiones terminales invertidas**, que son secuencias que miden entre 9 y 40 pb de longitud y se complementan entre sí en forma invertida. Por ejemplo, las siguientes secuencias son repeticiones invertidas:

5' –ACAGTTCAG...CTGAACTGT –3'

3' –TGTCAAGTC...GACTTGACA –5'

En la misma cadena las dos secuencias no son inversiones simples (como podría pensarse a partir de su nombre) sino secuencias tanto invertidas como complementarias. (Obsérvese que la secuencia de izquierda a derecha en la cadena superior es la misma que la secuencia de derecha a izquierda en la cadena inferior.) Las enzimas que catalizan la transposición reconocen las repeticiones terminales invertidas y estas secuencias son necesarias para que se produzca la transposición. En la **figura 11-15**

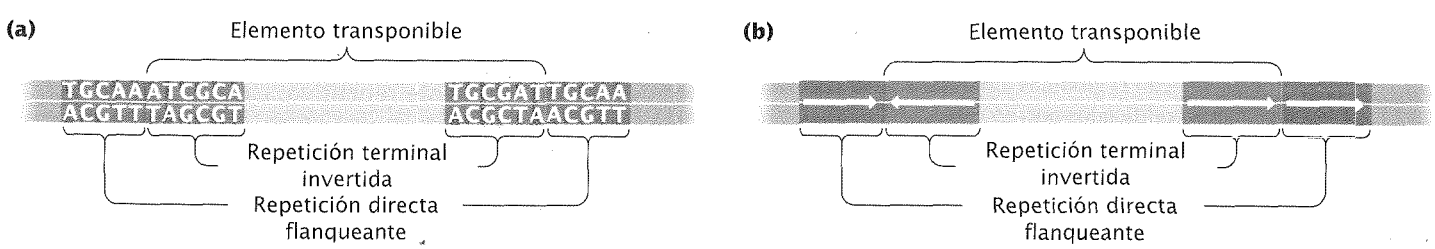



Fig. 11-15. **Muchos elementos transponibles tienen características comunes. (a)** La mayoría de los elementos transponibles generan repeticiones directas flanqueantes a cada lado del punto de inserción en el DNA. Muchos elementos transponibles poseen además repeticiones terminales invertidas. **(b)** Estas representaciones de las repeticiones directas e indirectas se usan en las ilustraciones de todo el capítulo.

se resumen las características generales de los elementos transponibles.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los elementos transponibles son secuencias de DNA móviles que con frecuencia producen mutaciones. Hay muchos tipos diferentes de elementos transponibles: la mayor parte de ellos producen repeticiones directas flanqueantes cortas en los sitios en los que se insertan. Muchos elementos transponibles también poseen repeticiones terminales invertidas cortas.

## Transposición

La **transposición** es el movimiento de un elemento transponible de un sitio a otro. Este proceso es mediado por varios mecanismos diferentes que funcionan tanto en las células procariontes como en las eucariontes. Sin embargo, todos los tipos de transposición tienen algunas características comunes: 1) en el DNA en el que se produce la inserción se generan cortes escalonados (véase fig. 11-14), 2) el elemento transponible se une a los extremos de cadena simple del DNA elegido y 3) el DNA presente en las brechas de cadena simple se replica.

## Mecanismos de transposición

Algunos elementos transponibles se movilizan en forma de DNA (en lugar de transcribirse primero a RNA como transposones) y se denominan **transposones de DNA** (conocidos también como elementos transponibles de clase I). Otros elementos transponibles se movilizan en forma de un RNA intermediario. En este caso el elemento transponible (DNA) se transcribe a RNA y luego se vuelve a copiar a DNA usando una enzima especial denominada transcriptasa inversa. Los elementos que se transponen a través de un RNA intermediario se denominan **retrotransposones** (o transposones de clase II). La mayoría de los elementos transponibles hallados en las bacterias son transposones de DNA. En los eucariontes se detectan tanto transposones de DNA como retrotransposones, aunque estos últimos son más frecuentes.

Los transposones de DNA pueden sufrir una transposición replicativa o no replicativa. La **transposición replicativa** consiste en la introducción de una copia nueva del elemento transponible en un sitio nuevo mientras que la copia vieja permanece en el sitio original, lo que determina el aumento del número de copias del elemento transponible como consecuencia de la transposición. La **transposición no replicativa** consiste en la escisión del elemento transponible del sitio donde se hallaba y su inserción en un sitio nuevo sin aumentar la cantidad de copias. La transposición no replicativa requiere la replicación de los pocos nucleótidos que constituyen las repeticiones directas. Los retrotransposones emplean solo la transposición replicativa.

***Transposición replicativa.*** La transposición replicativa, a menudo denominada transposición de copia y pegado, puede involucrar dos moléculas de DNA diferentes o dos partes de la misma molécula de DNA. En la **figura 11-16** se resumen los pasos de la transposición entre dos moléculas de DNA circular. Antes de la transposición (véase fig. 11-16a) hay una sola copia del elemento transponible sobre una molécula. En el primer paso se unen las dos moléculas de DNA y se replica el elemento transponible para producir la **estructura de cointegración** compuesta por las moléculas A y B fusionadas con dos copias del elemento transponible (véase fig. 11-16b). A continuación veremos cómo se produce la copia, pero primero analizaremos el segundo paso del proceso de transposición replicativa. Después de la formación de la estructura de cointegración el entrecruzamiento de regiones dentro de las copias del elemento transponible produce dos moléculas, cada una con una sola copia del elemento transponible (véase fig. 11-16c). Este segundo paso se denomina resolución de la cointegración.

¿Cómo se desarrollan los pasos de la transposición replicativa (formación y resolución de la cointegración)? La formación requiere que se produzcan cuatro fenómenos. En primer lugar una enzima **transposasa** (con frecuencia codificada por el elemento transponible) produce rupturas de una sola cadena en cada extremo del elemento transponible y a cada lado de la secuencia donde se desea insertar este elemento **(fig. 11-17 a y b)**. En segundo lugar los extremos libres del elemento transponible se unen a los

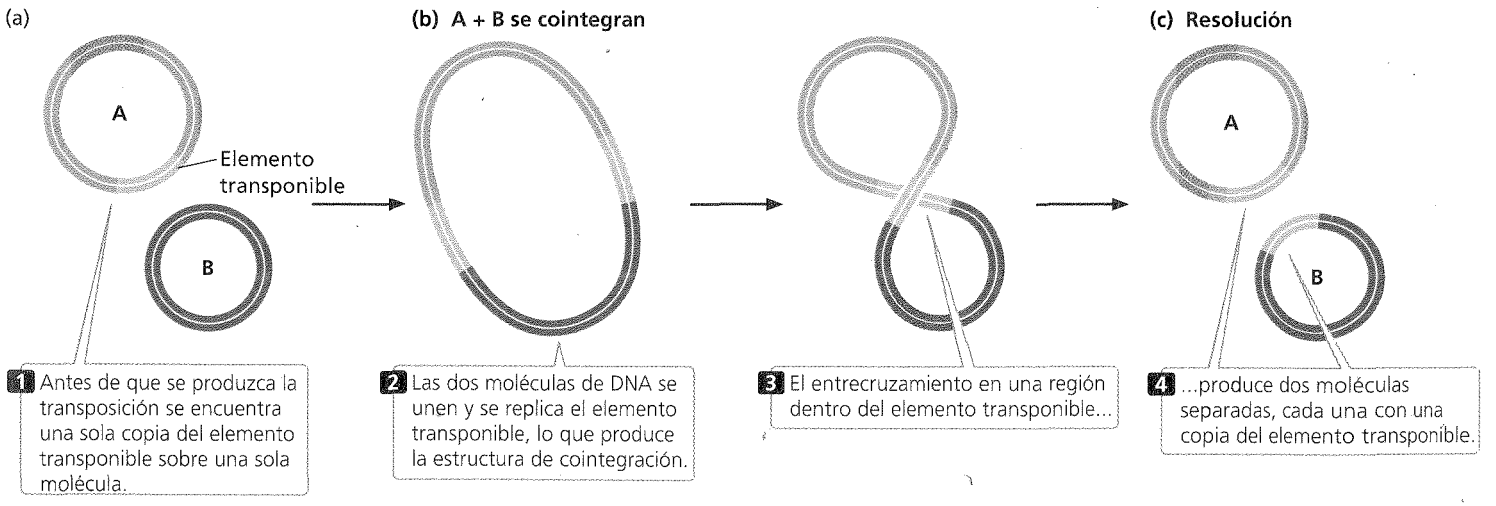



Fig. 11-16. **La transposición replicativa incrementa el número de copias del elemento transponible.**

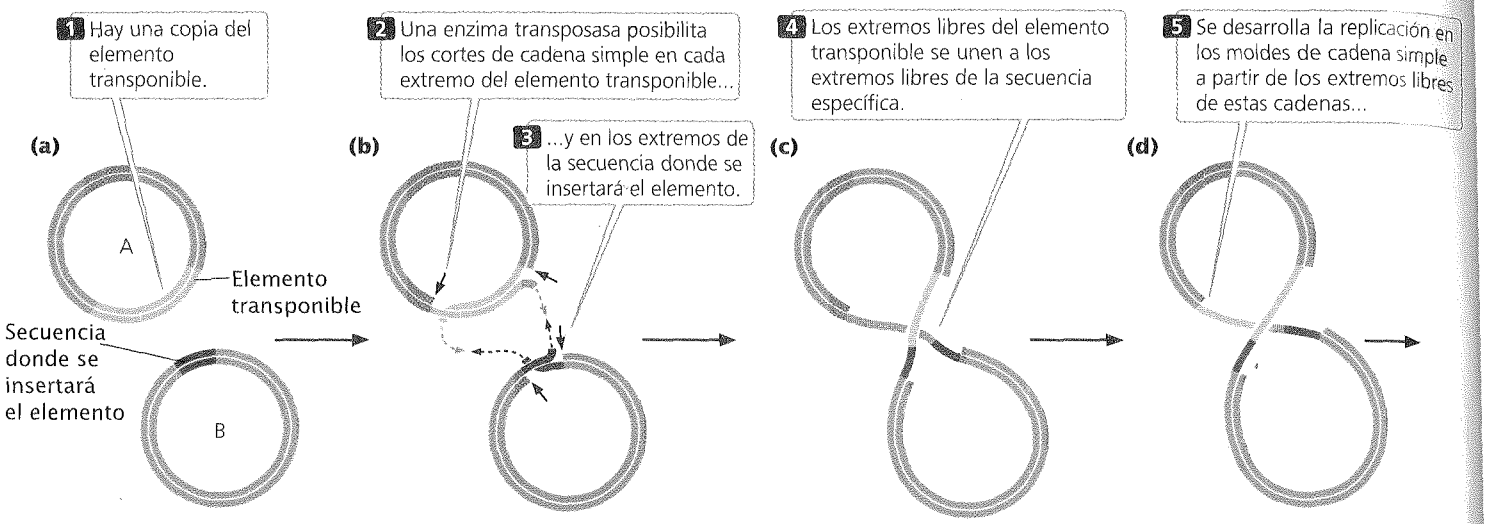



Fig. 11-17. **La transposición replicativa requiere procesos de corte, replicación y resolución de cadenas simples.**

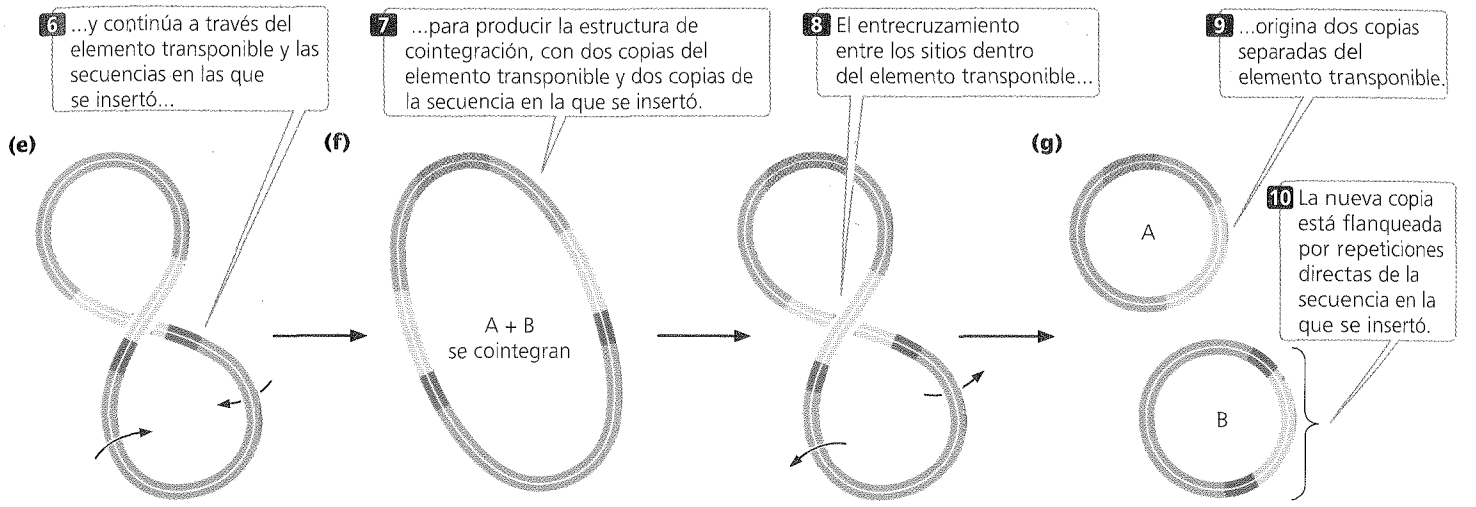
extremos libres de la secuencia en cuestión **(fig. 11-17c)**. En tercer lugar se produce la replicación sobre los moldes de cadena simple a partir de los extremos 3' de las cadenas simples y a través de los elementos transponibles **(fig. 11-17 d y e)**. Esta replicación genera la estructura de cointegración, con sus dos copias del elemento transponible y de la secuencia donde se va a realizar la inserción, que en este momento se ubican al lado de cada copia **(fig. 11-17f)**. Las enzimas que desempeñan las funciones de replicación y de ligadura son enzimas celulares que actúan en la replicación y la reparación del DNA. En cuarto lugar, después de la formación de la estructura de cointegración ésta es sometida al proceso de resolución, que requiere el entrecruzamiento de sitios localizados dentro del transposón. La resolución origina las dos copias del elemento transponible **(fig. 11-17g)**. El paso de resolución depende de las enzimas **resolvasas** (en algunos casos codificadas por el elemento transponible y en otros por un gen celular) que actúan en la recombinación homóloga.

***Transposición no replicativa.*** En la transposición no replicativa el elemento transponible se mueve de un sitio a otro sin replicarse en su totalidad, aunque sí se replican secuencias cortas en el DNA en el que se produce la inserción que determinan la producción de repeticiones directas flanqueantes. A menudo denominada transposición de corte y pegado, la transposición no replicativa solo requiere el corte y la readhesión del elemento transponible en el DNA en el que se producirá la inserción. La escisión requiere una enzima transposasa producida por el elemento transponible. Es probable que las enzimas que en condiciones normales intervienen en la replicación y la reparación desarrollen la unión del elemento transponible y el DNA específico. Si un elemento transponible se mueve a través de un mecanismo de transposición no replicativa, ¿cómo aumenta la cantidad de copias de ese elemento en el genoma? La respuesta proviene de la investigación del destino de la localización original del elemento. Después de la escisión queda un corte en el sitio de inserción original. Estos cortes son nocivos para la célula por lo que se reparan de manera eficiente (véase cap. 17). Un método habitual para reparar estas rupturas es eliminar y luego replicar el segmento de DNA roto a partir del empleo del molde homólogo presente en la cromátida hermana. Antes de la transposición ambas cromátidas tenían una copia del elemento transponible. Después de la transposición (en la que el elemento transponible se trasladó a otro sitio) y de la reparación de la ruptura (que restablece la copia original) la cantidad de copias del elemento transponible habrá aumentado en una unidad. Por ende, el número de copias de los elementos transponibles no aumenta durante la transposición pero tiende a incrementarse dentro del genoma debido al mecanismo de reparación.

***Transposición a través de un RNA intermediario.*** Como se mencionó con anterioridad los retrotransposones se movilizan a través de RNA intermediarios. El retrotransposón es una molécula de DNA **(fig. 11-18a)** que primero se transcribe a una secuencia de RNA **(fig. 11-18b)**, que puede sufrir algún tipo de procesamiento. El RNA procesado es sometido a transcripción inversa mediante la acción de una enzima transcriptasa inversa para producir una copia del RNA en forma de DNA de doble cadena **(fig. 11-18c)**. El DNA en el que se va a producir la inserción se corta con extremos escalonados **(fig. 11-18d)** y la copia del retrotransposón en forma de DNA se inserta en el genoma **(fig. 11-18e)**. La replicación llena los espacios cortos producidos por los cortes escalonados y genera repeticiones directas flanqueantes a ambos lados del retrotransposón.

## CONCEPTOS CLAVE

La transposición puede realizarse a través de DNA intermediario o de RNA intermediario. En la transposición replicativa se inserta una copia nueva del elemento transponible en una localización nueva y la copia anterior queda en su lugar; en la transposición no replicativa se extrae la copia antigua del sitio en el que estaba insertada y se mueve hacia su ubicación nueva. La transposición a través de un RNA intermediario requiere transcripción inversa, que consiste en la transcripción de un retrotransposón en RNA, en la copia del RNA para transformarse en DNA y en la integración de esta copia nueva de DNA al sitio elegido.




## Efectos mutagénicos de la transposición

Como los elementos transponibles pueden insertarse en otros genes y alterar su función la transposición en general es mutagénica. En realidad más de la mitad de todas las mutaciones espontáneas que se producen en *Drosophila* se deben a la inserción de un elemento transponible en un gen funcional o cerca de él. Aunque la mayor parte de estas mutaciones son nocivas, en ocasiones la transposición puede activar un gen o cambiar el fenotipo de la célula de una manera beneficiosa. Por ejemplo, un elemento bacteriano transponible puede ser portador de genes que codifican resistencia a los antibióticos.

En 1991 Francis Collins y col. descubrieron que un caso de neurofibromatosis en un hombre de 31 años se debía a una transposición de la secuencia *Alu*. La neurofibromatosis, una enfermedad que produce numerosos tumores en la piel y los nervios, es consecuencia de mutaciones en un gen denominado *NF1*. Collins y col. hallaron una copia de *Alu* en uno de los intrones del gen *NF1* de este paciente. La secuencia *Alu* produjo un error de empalme en el RNA que determinó que uno de los exones quedara fuera del mRNA de *NF1*. La ausencia del exón desencadenó un desvío en el marco de lectura y produjo una proteína anormal, que en definitiva causó la neurofibromatosis. El examen del DNA de la madre y del padre del paciente reveló que la secuencia *Alu* no estaba presente en sus genes *NF1*, lo que implica que la inserción era nueva. También se han asociado casos de hemofilia y de distrofia muscular con mutaciones producidas por una transposición.

Como la transposición implica el intercambio de secuencias de DNA y su recombinación, con frecuencia produce reordenamientos del DNA. La recombinación homóloga entre muchas copias de transposones también determina el desarrollo de duplicaciones, deleciones e inversiones, como se muestra en la **figura 11-19**. La mutación *Bar* detectada en *Drosophila* (véanse figs. 9-7 y 9-8) es una duplicación en tándem que se cree que proviene de la recombinación homóloga entre dos copias de un elemento transponible presentes en distintas localizaciones del cromosoma X.

Los reordenamientos del DNA también pueden ser resultado de la escisión de elementos transponibles en una transposición de corte y pegado. Si el DNA roto no se repara de manera apropiada se puede desencadenar un reordenamiento cromosómico. Este tipo de ruptura cromosómica condujo a que Barbara McClintock descubriera los elementos transponibles (que se describirán más

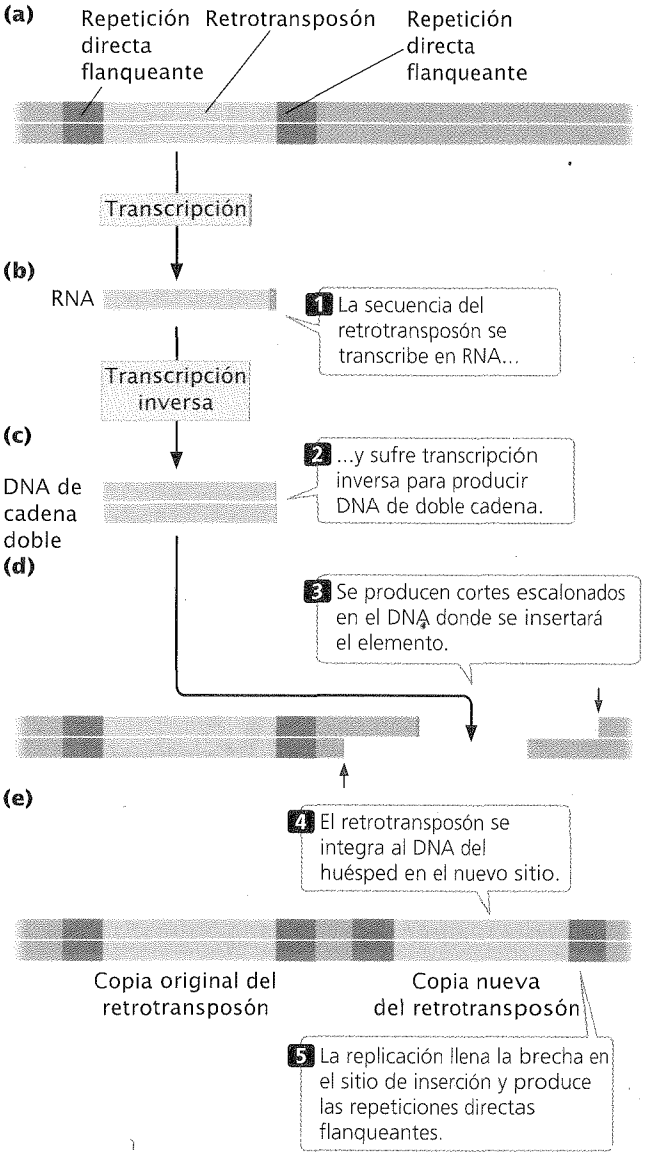



Fig. 11-18. **Los retrotransposones se mueven a través de RNA intermediario.**

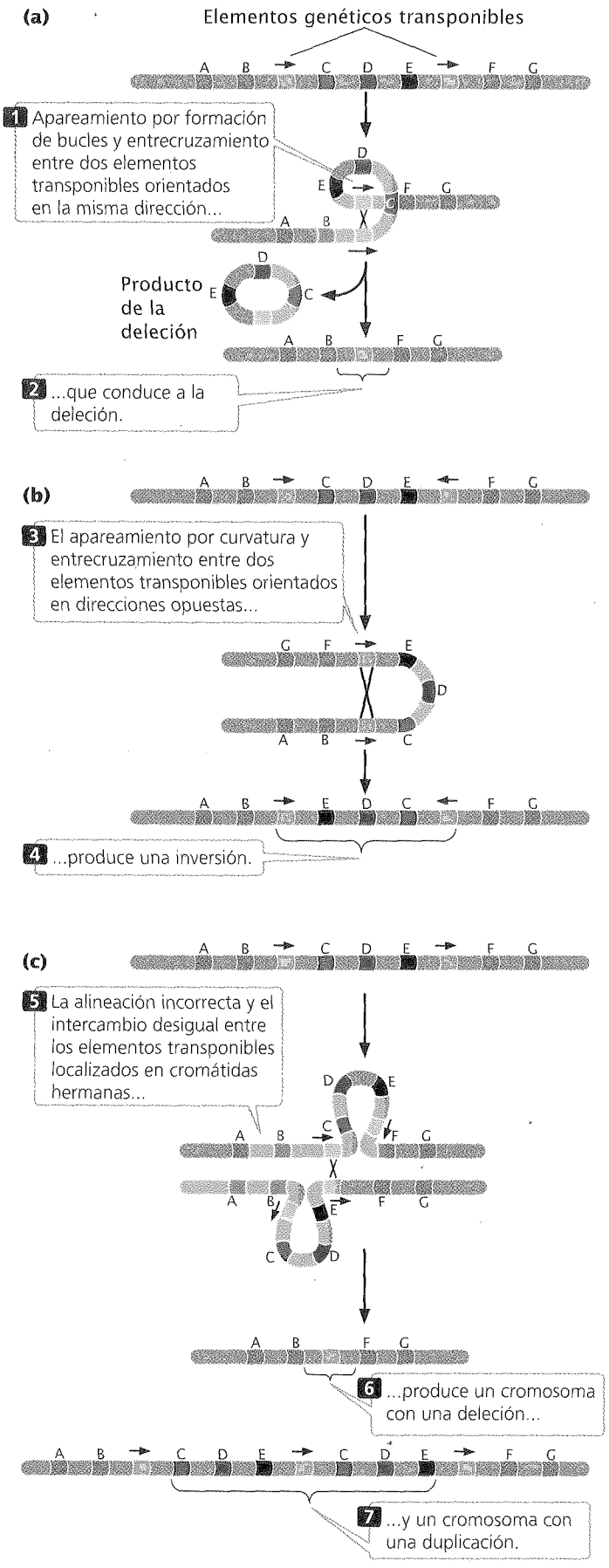



**Fig. 11-19. Los reordenamientos cromosómicos se producen con frecuencia a causa de la transposición.**

adelante en este capítulo). Esta autora denominó al gen que aparecía en estos sitios *Disociación ("Dissociation")* debido a su tendencia a producir la ruptura de los cromosomas y la pérdida de un fragmento.

## Regulación de la transposición

Muchos elementos transponibles se mueven por transposición replicativa y aumentan en cantidad con cada ciclo de transposición. A medida que el número de copias del transposón aumenta la velocidad de la transposición también aumenta porque la concentración de transposones en la célula es mayor (se debe recordar que el transposón produce la transposasa). Si ningún mecanismo limitara la transposición el número de copias de los elementos transponibles aumentaría de manera continua y el DNA huésped se lesionaría debido a la alta tasa de mutaciones resultante (producida por la inserción frecuente de elementos transponibles). Además, se necesitarían grandes cantidades de energía y de recursos para replicar el DNA "adicional" en los elementos transponibles proliferantes. Estas son las razones por las cuales no sorprende que las células hayan desarrollado mecanismos para regular la transposición, de la misma manera que crearon mecanismos para regular la expresión de los genes (véase cap. 16).

Cuando un elemento transponible ingresa por primera vez en una célula que no posee otras copias de ese elemento la transposición se desarrolla en forma frecuente. A medida que aumenta la cantidad de copias del elemento transponible la frecuencia de transposición disminuye hasta alcanzar un estado estable. Esta regulación de la transposición implica que la mayoría de las células tengan una cantidad característica de copias de un elemento transponible en particular.

Muchos elementos transponibles regulan la transposición a través de la limitación de la producción de la enzima transposasa necesaria para el movimiento. En ciertos casos se regula la *transcripción* del gen de la transposasa pero con mayor frecuencia se controla la *traducción* del mRNA de esa enzima (cap. 16). Hay otros mecanismos reguladores que no interfieren sobre la transposasa; en cambio, estos mecanismos inhiben la transposición en forma directa.

### CONCEPTOS CLAVE

Los elementos transponibles producen mutaciones y reordenamientos frecuentes del DNA. Muchos de estos elementos regulan su propia transposición, sea a través del control de la cantidad de transposasa sintetizada o de la inhibición directa de la transposición.

## Estructura de los elementos transponibles

Las bacterias y los organismos eucariontes poseen varios tipos diferentes de elementos transponibles y sus estructuras varían en forma considerable. En esta sección consideraremos las estructuras de los tipos principales de elementos transponibles.

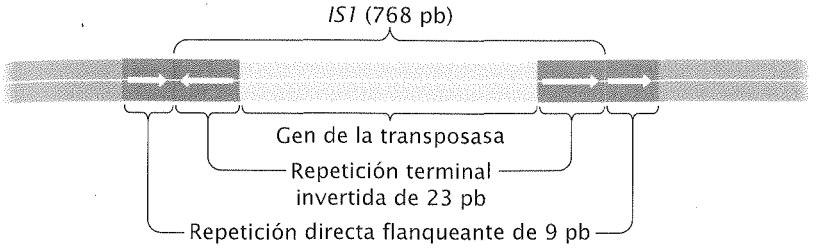



Fig. 11-20. **Las secuencias de inserción son elementos transponibles simples que se encuentran en las bacterias.**

## Elementos transponibles en las bacterias

Los transposones de DNA hallados en las bacterias (en las cuales no hay retrotransposones) constituyen dos grupos principales: 1) elementos transponibles simples que solo son portadores de la información necesaria para su movimiento y 2) elementos transponibles más complejos que contienen secuencias de DNA no relacionadas con la transposición en forma directa.

***Secuencias de inserción.*** El tipo de elemento transponible más simple presente en los cromosomas bacterianos y en los plásmidos es la **secuencia de inserción (IS)**. Este tipo de elemento solo posee la información genética necesaria para su movimiento. Las IS son componentes comunes de las bacterias; también pueden infectar plásmidos y virus y, de esta manera, pasar de una célula a otra. Cada tipo de IS recibe un número de identificación. Por ejemplo, *IS1* es una secuencia de inserción común en *E. coli*.

Se han descrito más de 20 tipos diferentes de IS en las bacterias. Las formas típicas tienen entre 800 y 2 000 pb de longitud y poseen las dos características distintivas de los elementos transponibles: repeticiones terminales invertidas y producción de repeticiones directas flanqueantes en el sitio en el que se insertan. La mayoría de las IS contienen uno o dos genes que codifican transposasas. La *IS1* es una IS típica que posee 768 pb y repeticiones terminales invertidas de 23 pb en cada extremo (**fig. 11-20**). Cada una de las repeticiones directas flanqueantes producidas por *IS1* tiene 9 pb, que es la longitud más frecuente en estas estructuras. En el cuadro 11-4 se resumen estas características en relación con varias IS bacterianas.

***Transposones compuestos.*** Cualquier segmento de DNA que posea dos copias de una IS (una a cada lado) puede trasladarse y pasar a denominarse **transposón compuesto**. Cada tipo de transposón compuesto recibe un nombre formado por la abreviatura *Tn* seguida por un número. *Tn10* es un transposón compuesto que tiene alrededor de 9 300 pb y porta un gen (de alrededor de 6 500 pb) que codifica la resistencia a la tetraciclina entre dos IS *IS10* (**fig. 11-21**). Las IS tienen repeticiones terminales invertidas; esto significa que el transposón compuesto también finaliza con repeticiones invertidas. Los transposones compuestos también producen repeticiones directas flanqueantes en los sitios en los que se insertan (véase fig. 11-21). Las IS presentes en los extremos de un transposón compuesto pueden tener la misma orientación o estar invertidas una con respecto a la otra (como en *Tn10*).

Las IS halladas en los extremos de un transposón compuesto son responsables de la transposición. El DNA entre las IS no es necesario para el movimiento y puede ser portador de información adicional (como por ejemplo relacionada con la resistencia a los antibióticos). Es probable que los transposones compuestos se formen cuando una IS se traslada a una localización cercana a la de otro transposón del mismo tipo. La transposasa producida por una de las IS cataliza la transposición de ambas IS, lo que permite que ambas se muevan en forma conjunta y transporten el

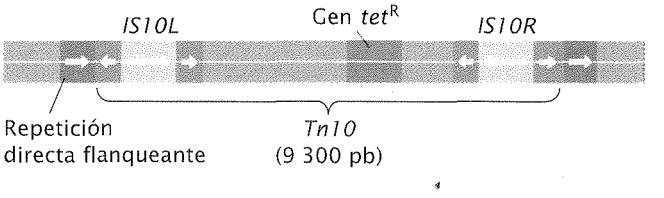



Fig. 11-21. ***Tn10* es un transposón compuesto presente en las bacterias.**

**Cuadro 11-4** Estructuras de algunas secuencias de inserción comunes

| Secuencia de inserción | Longitud total (pares de bases, pb) | Longitud de Repeticiones invertidas (pb) | Longitud de Repeticiones directas flanqueantes (pb) |
|---|---|---|---|
| *IS1* | 768 | 23 | 9 |
| *IS2* | 1 327 | 41 | 5 |
| *IS4* | 1 428 | 18 | 11 o 12 |
| *IS5* | 1 195 | 16 | 4 |

Fuente: B. Lewin, *Genes*, 3ª ed. (New York: Wiley,1987), p. 591.

**Cuadro 11-5** Características de varios transposones compuestos

| Transposón compuesto | Longitud total (pares de bases, pb) | Elementos IS asociados | Otros genes dentro del transposón |
|---|---|---|---|
| *Tn9* | 2 500 | *IS1* | Resistencia al cloranfenicol |
| *Tn10* | 9 300 | *IS10* | Resistencia a la tetraciclina |
| *Tn5* | 5 700 | *IS50* | Resistencia a la kanamicina |
| *Tn903* | 3 100 | *IS903* | Resistencia a la kanamicina |

DNA ubicado entre ellas. En algunos transposones compuestos (como por ejemplo en *Tn10*) una de las IS puede ser defectuosa; esto implica que su movimiento dependerá de la transposasa producida por la otra secuencia. En el cuadro 11-5 se enumeran las características de varios transposones compuestos.

***Transposones no compuestos.*** Como se comentó con anterioridad, las IS solo poseen información para su propio movimiento, mientras que los transposones bacterianos son más complejos. Algunos elementos transponibles presentes en las bacterias carecen de IS y se denominan transposones no compuestos. Por ejemplo, *Tn3* es un transposón no compuesto que mide alrededor de 5 000 pb, posee repeticiones invertidas terminales de 38 pb y produce repeticiones directas flanqueantes que miden 5 pb. *Tn3* está compuesto por genes para la transposasa y la resolvasa (mencionadas en una sección anterior de este capítulo), junto con un gen que codifica la enzima β-lactamasa que le aporta resistencia a la ampicilina.

Algunos genomas de bacteriófagos se reproducen por transposición y usan este proceso para insertarse en un cromosoma bacteriano durante su ciclo lisogénico; el bacteriófago mejor estudiado entre los que emplean la transposición es Mu **(fig. 11-22)**. Aunque Mu no posee repeticiones invertidas terminales, produce repeticiones directas flanqueantes cortas (5 pb) cuando se inserta en el DNA al azar. Mu se replica por transposición y determina el desarrollo de mutaciones en el sitio de inserción, propiedades que son características de los elementos transponibles.

## CONCEPTOS CLAVE

Las IS son elementos transponibles presentes en los procariontes que solo poseen la información necesaria para la transposición. Un transposón compuesto es un elemento más complejo formado por dos IS y DNA interpuesto. Los transposones no compuestos de las bacterias carecen de IS pero tienen repeticiones invertidas terminales y son portadores de información no relacionada con la transposición. Todos estos elementos transponibles producen repeticiones directas flanqueantes en los sitios donde se insertan.

## Elementos transponibles en los eucariontes

Los elementos transponibles presentes en los eucariontes pueden dividirse en dos grupos. Un grupo tiene una estructura similar a la de los elementos transponibles hallados en las bacterias, que por lo general finalizan con repeticiones invertidas cortas y se trasladan en forma de DNA. El otro grupo está formado por los retrotransposones (véase fig. 11-18), que usan RNA intermediario y en muchos casos tienen estructuras y movimientos similares a los de los retrovirus (véase p. 226 del cap. 8). Al considerar su estructura, su función y sus secuencias genómicas se puede determinar que algunos retrotransposones están relacionados con retrovirus desde el punto de vista evolutivo. Aunque su mecanismo para trasladarse es diferente del de otros elementos transponibles, los retrotransposones también producen repeticiones directas en el sitio en el que se insertan. Los retrotransposones incluyen los elementos *Ty* en las levaduras, los elementos *copia* en *Drosophila* y las secuencias *Alu* en los seres humanos.

***Elementos Ty en las levaduras.*** *Los elementos Ty* (sigla que corresponde a *t*ransposón de la levadura [*y*east en inglés]) constituyen una familia de elementos transponibles comunes en las levaduras; muchas células de levadura tienen 30 copias de los elementos *Ty*. Estos elementos son retrotransposones que poseen alrededor de 6 300 pb de longitud y producen repeticiones directas flanqueantes de 5 pb cuando se insertan en el DNA **(fig. 11-23)**. En cada extremo de un elemento *Ty* hay repeticiones directas denominadas **secuencias delta** que miden 334 pb de longitud. Las secuencias delta son análogas a las repeticiones terminales largas halladas en los retrovirus (véase p. 226 del cap. 8). Estas secuencias delta contienen promotores necesarios para la transcripción de los genes *Ty* y los promotores también pueden estimular la transcripción de genes localizados en dirección 3' con respecto al elemento *Ty*. Entre las secuencias delta presentes en cada extremo de un elemento *Ty* hay dos genes (*TyA* y *TyB*, que codifican varias enzimas) relacionados con los genes *gag* y *pol* hallados en los retrovirus (véase p. 227 del cap. 8). Muchos elementos *Ty* son defectuosos y esta alteración anula su capacidad de transposición.

***Elementos Ac y Ds en el maíz.*** Barbara McClintock identificó los elementos transponibles por primera vez en el maíz hace más de 50 años **(fig. 11-24)**. McClintock utilizó gran parte de su larga carrera para estudiar sus propiedades y su trabajo se encuentra entre los descubrimientos fundamentales de la genética. Sin embargo, sus resultados fueron malinterpretados e ignorados durante muchos años. Recién cuando se desarrollaron las técnicas moleculares a fines de la década de 1960 y en la década de 1970 se aceptó en forma universal la importancia de los elementos transponibles.

Nacida en 1902, Barbara McClintock concurrió a la Cornell University como estudiante y, luego, como graduada. Esta profesional estaba interesada sobre todo en la genética, pero esta ma-

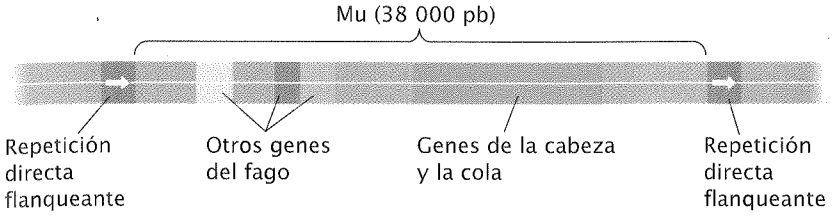



Fig. 11-22. **Mu es un bacteriófago sujeto al proceso de transposición.**

C.E.F.Y B.
JU IIN 956
964-8246

teria se enseñaba en el departamento de cruzamientos vegetales, que no aceptaba estudiantes de sexo femenino; en consecuencia, comenzó a estudiar botánica e investigó los cromosomas del maíz en su tesis para el doctorado.

Después de recibir su título, McClintock permaneció en Cornell, donde continuó su análisis citogenético de los cromosomas del maíz. Sus descubrimientos durante los siguientes 10 años permitieron identificar todos los cromosomas del maíz, la existencia de grupos de ligamiento en los cromosomas, la prueba del entrecruzamiento, el mapeo de genes en cromosomas por medio de la utilización de los reordenamientos y la asociación de los elementos cromosómicos con el nucléolo.

El descubrimiento de los elementos transponibles realizado por McClintock se basó en el estudio inicial de Rollins A. Emerson relacionado con los genes del maíz que producían granos jaspeados (de muchos colores). La mayoría de los granos de maíz presentan una pigmentación completa o son incoloros (amarillos), pero Emerson observó que algunos granos amarillos tenían manchas o rayas de color **(fig. 11-25)**. Este autor propuso que estos granos provenían de una mutación inestable: una mutación en el gen salvaje determinante del pigmento producía un grano incoloro; sin embargo, en algunas células la mutación se invertía y el gen volvía a su estado salvaje, lo que determinaba la producción de una mancha de pigmento. No obstante, Emerson no descubrió la razón por la cual estas mutaciones eran inestables.

McClintock descubrió que la causa de la mutación inestable era un gen que podía trasladarse y observó que con frecuencia se producía una ruptura en el cromosoma del maíz en un gen que denominó *Disociación (Dissociation, Ds)* pero solo en presencia de otro gen, el *Activador (Activator, Ac)*. *Ds* y *Ac* revelaron patrones de herencia inusuales; además, se observó que en ocasiones se movían juntos. McClintock denominó a estos genes móviles "elementos de control" porque controlaban la expresión de otros genes.

En 1948 la investigadora publicó su conclusión de que los elementos de control se movían. Aunque la mayoría de los genetistas no discutieron sus resultados, tampoco los entendieron ni los reconocieron. Con respecto a su trabajo Alfred Sturtevant, un genetista prominente de la época, afirmó: "No entiendo una palabra de lo que dice, pero si lo dice, ¡así será!" Este científico expresó la actitud de muchos genetistas de esa época. McClintock se sintió decepcionada por la reacción de la comunidad científica ante su investigación pero continuó con ella a pesar de todo. En la década de 1960 se demostró que las bacterias y los bacteriófagos poseían elementos transponibles y el desarrollo de las técnicas de DNA recombinante en las décadas de 1970 y 1980 permitió la demostración de la existencia de elementos transponibles en todos los organismos. La importancia de los descubrimientos iniciales de McClintock se reconoció por fin en 1983 cuando recibió el Premio Nobel de fisiología o de medicina.

En este momento contamos con un examen detallado de los elementos *Ac* y *Ds* del maíz y sabemos que su estructura y su función son similares a las de los elementos transponibles hallados en las bacterias: son transposones de DNA que poseen repeticiones terminales invertidas y producen repeticiones directas flanqueantes en los sitios en los que se insertan. Los elementos *Ac* miden alrededor de 4 500 pb de longitud, que incluyen las repeticiones terminales invertidas de 11 pb, y las repeticiones directas flanqueantes que generan miden 8 pb de longitud **(fig. 11-26a)**. Cada elemento *Ac* contiene un solo gen que codifica una enzima transposasa. Esto significa que los elementos *Ac* son *autónomos*, o sea que son capaces de transponerse. Los elementos *Ds* son elementos *Ac* con una o varias deleciones que inactivaron el gen que codifica la transposasa **(fig. 11-26b)**. Al no poder transponerse a sí mismos (*no son autónomos*) los elementos *Ds* solo pueden trasladarse en presencia de los elementos *Ac* que conservan las repeticiones terminales invertidas reconocidas por la *Ac* transposasa.

Cada grano de una espiga de maíz es un individuo separado que se origina como un óvulo fertilizado por un grano de polen. El patrón de pigmentación de un grano depende de la información presente en varios loci. Uno de los alelos codificadores de pigmento presente en uno de estos loci puede denominarse *C* y un alelo en el mismo locus que no confiere pigmento puede denominarse *c*. Cuando el grano tiene el genotipo *cc* es incoloro, es decir, amarillo o blanco **(fig. 11-27a)**; un grano con genotipo *CC* o *Cc* producirá pigmento y será de color púrpura **(fig. 11-27b)**.

Cuando un elemento *Ds* recibe la influencia de un elemento *Ac* aledaño y se transpone puede insertarse en el alelo *C* e inhibir su capacidad de producir pigmento **(fig. 11-27c)**. Cuando el alelo se

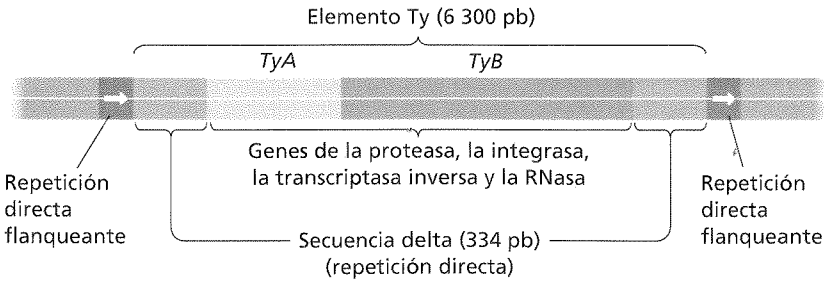



Fig. 11-23. ***Ty* es un elemento transponible de las levaduras.**

Fig. 11-24. **Barbara McClintock fue la descubridora de los elementos transponibles.** (Cortesía de Cold Spring Harbor Laboratory Archives.)

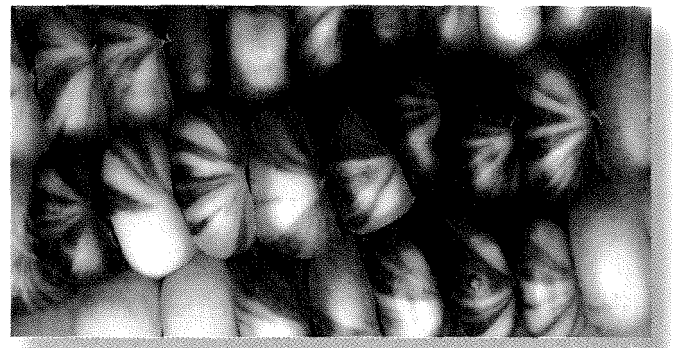


Fig. 11-25. **Los granos jaspeados (de muchos colores) del maíz son resultado de genes móviles.** El estudio del maíz jaspeado condujo a Barbara McClintock al descubrimiento de los elementos transponibles. (Matt Meadows/Peter Arnold.)

inactiva debido a la acción de un elemento transponible se le agrega una letra "t"; por consiguiente, en este caso se denominaría $C_t$. Después de la transposición de *Ds* en el alelo *C*, la célula del grano presenta el genotipo $C_t c$. Este grano será incoloro (amarillo o blanco) porque ni el alelo $C_t$ ni el *c* le conferirán pigmento.

A medida que el organismo crece y el embrión unicelular del maíz se divide por mitosis pueden producirse transposiciones adicionales en algunas células. En cualquier célula en la que el elemento transponible se separe del alelo $C_t$ y se traslade a una localización nueva el alelo *C* volverá a ser funcional: todas las células derivadas de la célula en la que se produjo este evento tendrán el genotipo *Cc* y serán de color púrpura. La presencia de estas células pigmentadas rodeadas por células incoloras ($C_t c$) determina la presencia de una mancha o una raya púrpura (denominada sector) en un grano que de lo contrario habría sido amarillo **(fig. 11-27d)**. El tamaño del sector varía de acuerdo con el momento en que se produce la escisión entre el elemento transponible y el alelo $C_t$. Si la escisión se produjo en un momento temprano del desarrollo muchas células conservarán el alelo *C* funcional y el sector pigmentado será grande; si la escisión se produjo en un momento tardío del desarrollo pocas células conservarán el alelo *C* funcional y el sector pigmentado será pequeño.

***Elementos transponibles de* Drosophila.** En *Drosophila* hay varios elementos transponibles diferentes. Uno de los mejor estudiados es la *copia*, que es un retrotransposón que mide alrededor de 5 000 pb de longitud **(fig. 11-28)**. El retrotransposón *copia* tiene repeticiones directas (o sea, *no* invertidas) de 276 pb en cada

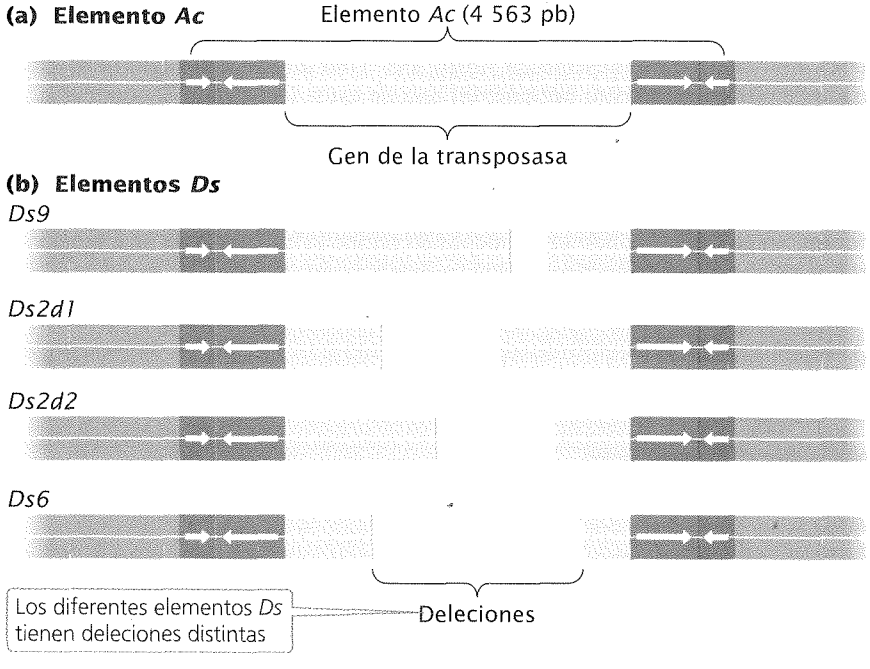



Fig. 11-26. ***Ac* y *Ds* son elementos transponibles del maíz.**

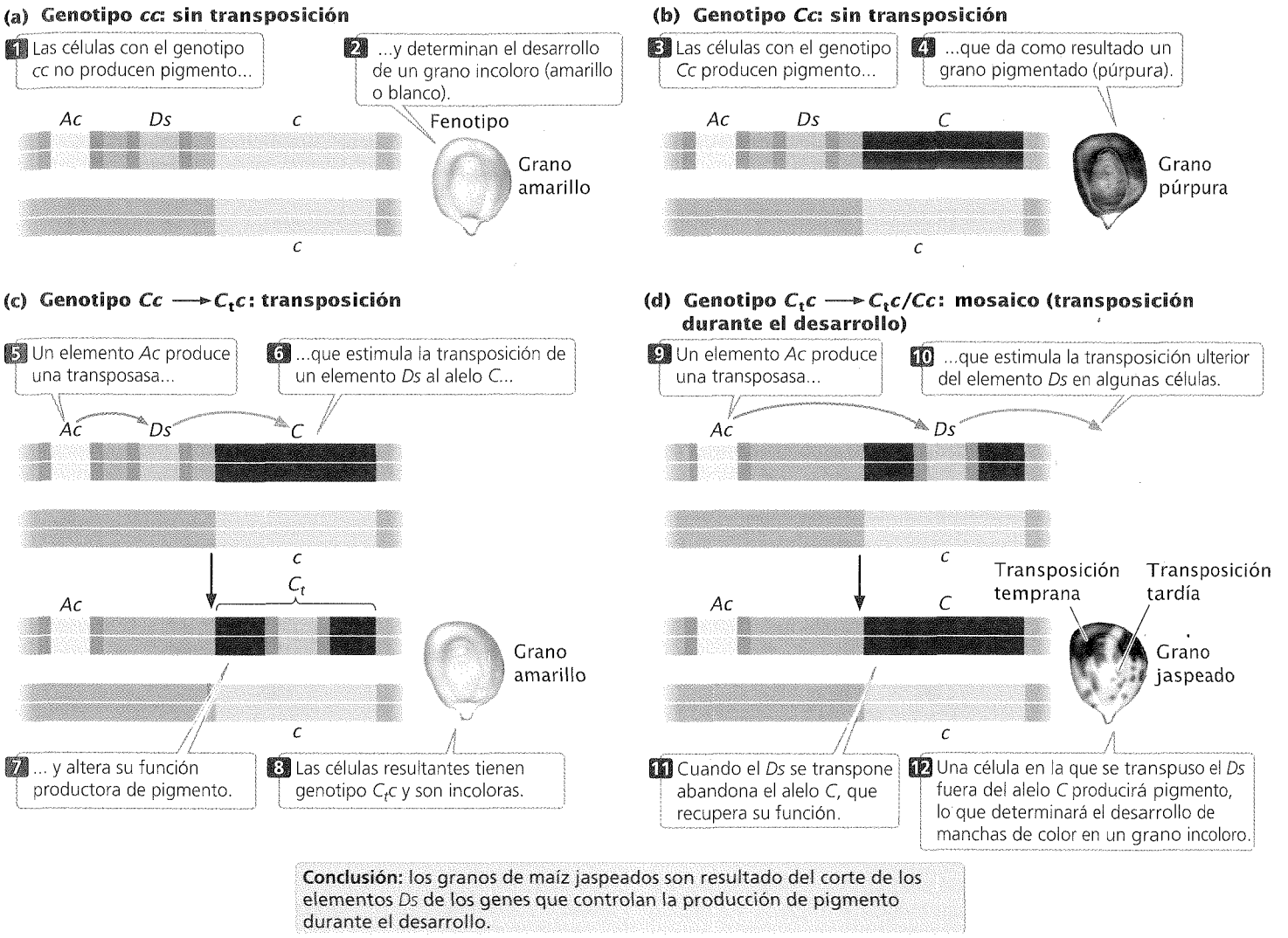



Fig. 11-27. **La transposición da como resultado granos de maíz jaspeados.**

extremo y dentro de cada repetición directa hay repeticiones terminales invertidas. Cuando el elemento *copia* se transpone produce repeticiones directas flanqueantes de 5 pb de longitud en el sitio de su inserción. Al igual que los elementos *Ty*, el elemento *copia* contiene secuencias similares a las halladas en los genes *gag* y *pol* de los retrovirus (véase fig. 8-37). La cantidad de elementos *copia* en el genoma típico de la mosca de la fruta oscila entre 20 y 60.

Otra familia de elementos transponibles descubierta en *Drosophila* corresponde a los elementos *P*. La mayoría de los elementos *P* funcionales miden alrededor de 2 900 pb de longitud, aunque también hay elementos *P* más cortos con deleciones. Todos los elementos *P* poseen repeticiones terminales invertidas que miden 31 pb de longitud y producen repeticiones directas flanqueantes de 8 pb en el sitio en el que se insertan. Al igual que los elementos transponibles presentes en las bacterias los elementos *P* son transposones de DNA que se movilizan en forma de DNA. Todos los elementos codifican tanto una transposasa como un represor de la transposición.

La función de este represor en el control de la transposición se demuestra en forma concluyente a través de la **disgenesia híbrida**, que es la aparición súbita de numerosas mutaciones, de abe-

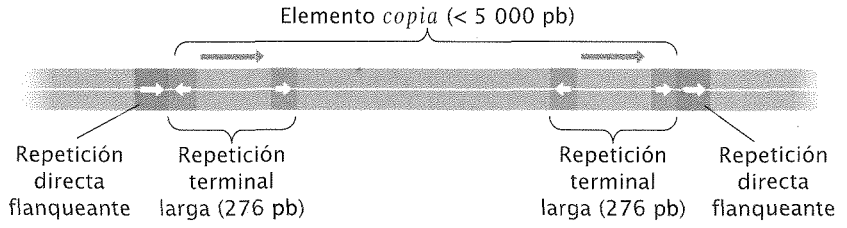



Fig. 11-28. **El elemento *copia* es un elemento transponible de *Drosophila*.**

rraciones cromosómicas y de esterilidad en la descendencia de un cruce entre una mosca macho $P^+$ (*con* elementos *P*) y una mosca hembra $P^-$ (*sin* elementos *P*). El cruce recíproco entre una mosca hembra $P^+$ y una mosca macho *P*- produce una descendencia normal.

La disgenesia híbrida proviene de un estallido de transposiciones que se desencadena cuando se introducen elementos *P* en una célula que no los poseía con anterioridad. Una célula que contiene elementos *P* produce un represor citoplasmático que inhibe la transposición. Cuando una mosca hembra $P^+$ produce óvulos la proteína represora se incorpora al citoplasma del óvulo y esto impide el desarrollo de transposiciones en el embrión y, por ende, la aparición de mutaciones. La descendencia resultante es fértil durante su adultez (**fig. 11-29a**). En cambio, una mosca hembra $P^-$ no produce el represor y no almacena este compuesto en el citoplasma de sus óvulos. Cuando se produce la fertilización de los óvulos con espermatozoides pertenecientes a moscas macho $P^+$ la ausencia de represión permite que los elementos *P* aportados por los espermatozoides desarrollen una transposición rápida en el embrión y determinen la producción de disgenesia híbrida (**fig. 11-29b**).

Los elementos *P* parecen haber invadido a *D. melanogaster* durante los últimos 50 años. En la actualidad casi todos los individuos pertenecientes a la especie *D. melanogaster* en estado salvaje poseen elementos *P*, pero estos elementos transponibles son infrecuentes en las colonias de moscas de laboratorio establecidas hace más de 30 años. En realidad, ninguna cepa de *D. melanogaster* obtenida antes de 1945 poseía estos elementos, lo que sugiere que los elementos *P* habrían invadido a *D. melanogaster* en una etapa reciente y se habrían diseminado con rapidez a través de la especie.

Como en la mayoría de los depósitos de los laboratorios no hay elementos *P*, éstos han sido utilizados experimentalmente como vectores con el fin de introducir DNA modificado o extraño en el genoma de *Drosophila*. Los elementos *P* han sido objeto de una extensa manipulación y se los ha transformado mediante ingeniería genética para utilizarlos en diversas formas.

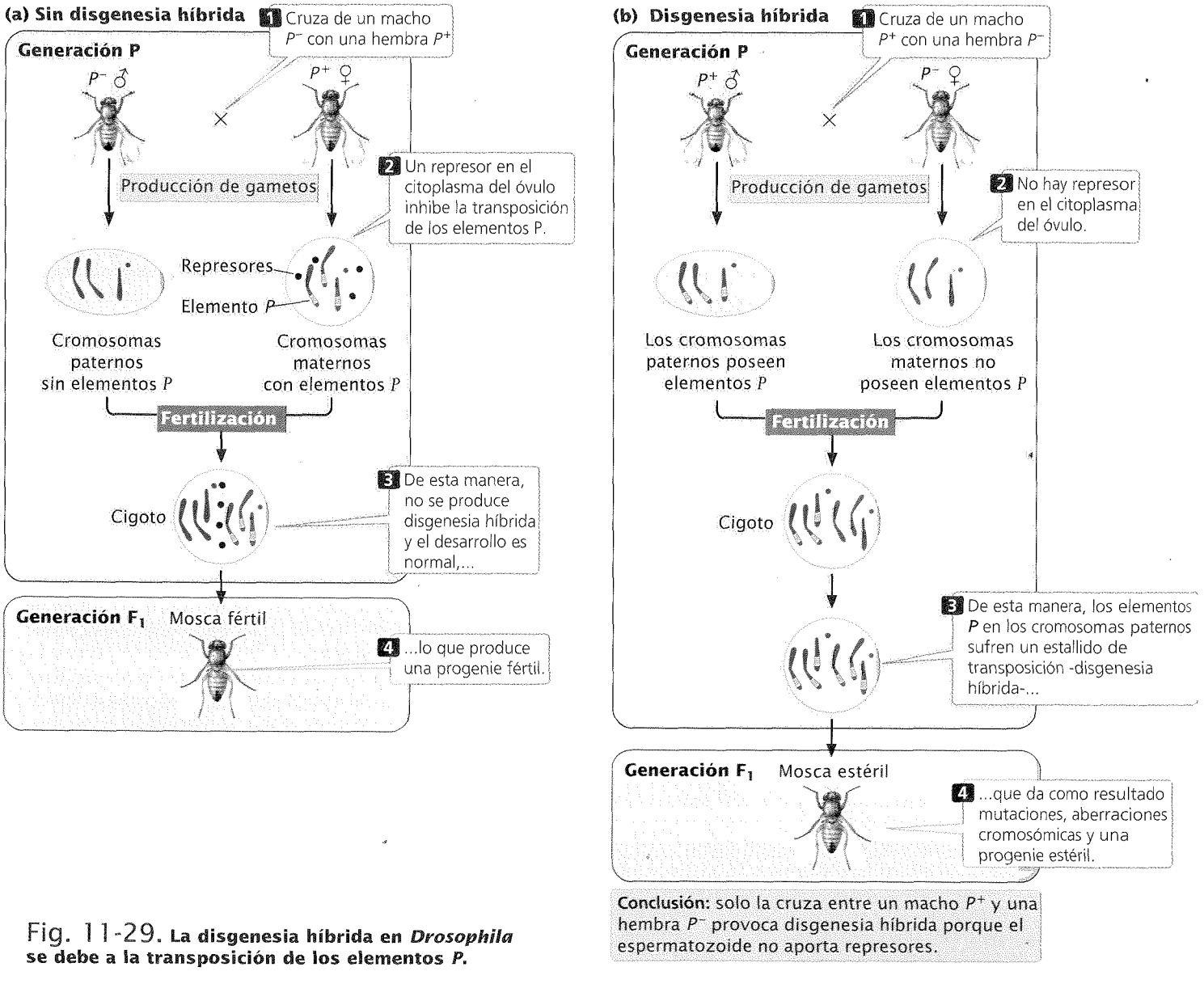



Fig. 11-29. **La disgenesia híbrida en *Drosophila* se debe a la transposición de los elementos *P*.**

Si los elementos *P* representan un agregado reciente en el genoma de *D. melanogaster*, ¿de dónde provienen? Una fuente probable es *Drosophila willistoni*, otra especie de mosca de la fruta. *Drosophila willistoni* parece tener elementos *P* largos que son casi idénticos a los hallados actualmente en *D. melanogaster*. Las investigadoras Marilyn Houck y Margaret Kidwell propusieron que los elementos *P* habrían saltado de *D. willistoni* a *D. melanogaster* a través de un ácaro.

Todas las moscas de la fruta sson infectadas por una variedad de ácaros. Una especie de ácaro, *Proctolaelaps regalis*, infesta tanto a *D. willistoni* como a *D. melanogaster*. Este ácaro tiene piezas bucales en forma de agujas que le permiten perforar los huevos y alimentarse de ellos y de las larvas de las moscas. Houck y Kidwell sugirieron que mientras se alimenta de *D. willistoni* el ácaro adquiere DNA de la mosca de la fruta con elementos *P* que luego inyecta en una *D. melanogaster* en vías de desarrollo. Esta hipótesis es respaldada por el hallazgo de que los ácaros adquieren DNA de elementos *P* de moscas de la fruta $P^+$.

***Elementos transponibles en los seres humanos.*** Casi el 50% del genoma humano está compuesto por secuencias derivadas de elementos transponibles, aunque hoy la mayor parte de estos elementos son inactivos y ya no pueden transponerse. Uno de los elementos transponibles más comunes en el genoma humano es *Alu*, que recibe ese nombre por una enzima de restricción (*Alu*I) encargada de dividir el elemento en dos partes. Todas las células humanas contienen más de 1 millón de copias de *Alu* relacionadas pero no idénticas en sus cromosomas. A diferencia de los retrotransposones descritos con anterioridad (elementos *Ty* en la levadura y elementos *copia* en *Drosophila*), las secuencias *Alu* no son similares a los retrovirus; no tienen genes semejantes a *gag* y *pol* y en consecuencia, no son autónomas. En cambio, las secuencias *Alu* son similares al gen que codifica la molécula de RNA 7S que transporta las proteínas recién sintetizadas a través del retículo endoplasmático. Las secuencias *Alu* producen repeticiones directas flanqueantes cortas cuando se insertan en el DNA y tienen características que sugieren que se habrían transpuesto a través de un RNA intermediario.

La secuencia *Alu* pertenece a una clase de secuencias repetitivas halladas con frecuencia en genomas de mamíferos y en algunos otros genomas. Estas secuencias se denominan en forma colectiva SINE, por lo general tienen entre 200 y 400 pb de longitud y representan en total alrededor del 11% del genoma humano. La mayor parte de las SINE están acortadas en el extremo 5', lo que probablemente se deba a que el proceso de transcripción inversa utilizado durante la transposición terminó antes de que se copiara la secuencia completa. Se ha determinado que las SINE producen las mutaciones observadas en más de 20 casos de enfermedades genéticas humanas.

El genoma humano también tiene muchas LINE, que en cierta medida poseen una estructura similar a la de los retrovirus, pero no tan similar como la de los elementos *Ty* o *copia*. Al igual que las SINE, la mayor parte de las LINE presentes en el genoma humano están truncadas en el extremo 5'. Las LINE completas suelen tener alrededor de 6 000 pb pero como la mayoría de las copias están acortadas la LINE promedio tiene solo alrededor de 900 pb. El DNA humano contiene tres familias de LINE principales con secuencias diferentes. Hay aproximadamente 900 000 copias de LINE en el genoma humano, que en conjunto representan el 21% del DNA humano total. Una de cada 600 mutaciones que producen enfermedades significativas en los seres humanos se producen debido a la transposición de una LINE o una SINE.

El genoma humano contiene evidencias de varias clases de elementos transponibles que se mueven en forma de DNA a través del mecanismo de corte y pegado. No obstante, todos estos elementos parecen haber permanecido inactivos durante alrededor de 50 millones de años; las secuencias no funcionales que perduran se denominan fósiles de DNA.

## CONCEPTOS CLAVE

Hay una gran variedad de elementos transponibles en los eucariontes. Algunos se asemejan a los elementos transponibles de los procariontes, con repeticiones terminales invertidas y transposición en forma de DNA. Otros son retrotransposones con repeticiones directas largas en sus extremos y transposición a través de un RNA intermediario.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Clases de elementos transponibles

Después de haber descrito el proceso de transposición revisaremos las principales clases de elementos transponibles (cuadro 11-6).

Los elementos transponibles se pueden dividir en dos clases principales de acuerdo con su estructura y su movimiento. La primera clase corresponde a los transposones de DNA que poseen repeticiones terminales invertidas y se mueven en forma de DNA. Todos estos elementos producen repeticiones directas flanqueantes en los sitios en los que se insertan. Todas las formas activas de estos elementos transponibles codifican una transposasa necesaria para su movimiento. Además, algunos elementos codifican una resolvasa, represores y otras proteínas. Su transposición puede ser replicativa o no replicativa pero nunca utilizan RNA intermediario. Son ejemplos de elementos transponibles de esta clase las IS y todos los transposones complejos presentes en las bacterias, los elementos *Ac* y *Ds* del maíz y los elementos *P* de *Drosophila*.

La segunda clase de elementos transponibles corresponde a los retrotransposones, que se transponen por intermedio de RNA. Estos elementos producen repeticiones directas flanqueantes donde se insertan cuando se transponen transformados en DNA. Los retrotransposones no codifican transposasas pero algunos tienen una estructura similar a la de los retrovirus y son portadores de secuencias que producen transcriptasa inversa. La transposición se desarrolla cuando la transcripción produce un RNA intermediario, que luego se transcribe en DNA gracias a la acción de la transcriptasa inversa y se inserta en el sitio elegido. Son ejemplos de retrotransposones los elementos *Ty* de la levadura, los elementos *copia* de *Drosophila* y las secuencias *Alu* de los seres humanos. Los retrotransposones no aparecen en los procariontes.

## Evolución de los elementos transponibles

Como se mencionó con anterioridad, los elementos transponibles pueden hallarse en todos los organismos, con frecuencia en forma abundante. ¿Por qué son tan frecuentes? Se han propuesto tres hipótesis principales para explicar esta aparición universal.

La *hipótesis de la función celular* postula que los elementos transponibles cumplen una función beneficiosa dentro de la célu-

**Cuadro 11-6** Características de las dos clases principales de elementos genéticos transponibles

| Elemento genético transponible | Estructura | Genes codificados | Transposición | Ejemplos |
|---|---|---|---|---|
| Clase I | Repeticiones invertidas terminales cortas; repeticiones directas flanqueantes cortas en el sitio donde se inserta el elemento | Gen de la transposasa (y en ocasiones otros) | Por un DNA intermediario (replicativo o no replicativo) | *IS1 (E. coli)*<br>*Tn3 (E. coli)*<br>*Ac, Ds* (maíz)<br>Elementos *P (Drosophila)* |
| Clase II (retrotransposón) | Repeticiones directas terminales largas; repeticiones directas flanqueantes cortas en el sitio donde se inserta el elemento | Gen de la transcriptasa inversa (y en ocasiones otros) | Por un RNA intermediario | *Ty* (levadura)<br>*copia (Drosophila)*<br>*Alu* (seres humanos) |

la, como por ejemplo el control de la expresión de los genes o la regulación del desarrollo. Aunque la inserción de un elemento transponible puede alterar la expresión de los genes, hay pocos datos que indiquen que la transposición cumple un papel habitual en algunos de estos procesos celulares o en algún otro proceso.

La *hipótesis de la variación genética* propone que los elementos transponibles se mantienen gracias a su actividad mutagénica y sugiere que cierto grado de variación genética es útil porque permite que las especies se adapten a los cambios ambientales. Aunque algunas mutaciones causadas por los elementos transponibles podrían permitir que las especies adquirieran rasgos beneficiosos, la mayor parte de las mutaciones producidas por transposiciones al azar ejercen efectos deletéreos. En consecuencia, aunque las mutaciones producidas por los elementos transponibles podrían ser útiles en el futuro, su efecto inmediato suele ser nocivo y será rechazado. El hecho de que muchos organismos hayan desarrollado mecanismos para regular la transposición sugiere la existencia de una presión selectiva para limitar su extensión. De hecho, si su único efecto fuera la generación de mutaciones cabría esperar que los elementos transponibles desaparecieran con el paso del tiempo.

La *hipótesis del DNA "egoísta"* sostiene que los elementos transponibles no cumplen función alguna en la célula y que solo existen porque son capaces de replicarse y de diseminarse. Se puede considerar que estos elementos son parásitos "egoístas" del DNA que no aportan beneficios a la célula y que incluso en cierta medida pueden ser nocivos. Su capacidad de reproducirse y de diseminarse es lo que los hace tan comunes.

No se sabe cuál de estas hipótesis es la explicación correcta de la existencia de los elementos transponibles, si es que alguna lo es. Son hipótesis que no se excluyen unas a otras y que podrían contribuir al desarrollo de los genes móviles. Más allá de las fuerzas evolutivas responsables de su existencia, los elementos transponibles han desempeñado un papel importante en la formación del genoma de muchos organismos. El gran tamaño de muchos genomas eucariontes es sobre todo el resultado de la abundancia de los elementos transponibles, en particular de los retrotransposones. Como se mencionó con anterioridad, alrededor del 50% de todas las mutaciones presentes en *Drosophila* se deben a transposiciones. La recombinación homóloga entre copias de elementos transponibles representa un determinante importante de la producción de duplicaciones de genes y de otros reordenamientos cromosómicos. Además, algunos elementos transponibles podrían transportar DNA adicional con ellos al trasladarse a un sitio nuevo, lo que les permitiría movilizar secuencias de DNA que regulan los genes presentes en estas localizaciones y de esta manera alterar su expresión.

En ciertos casos las células huésped adoptan los elementos transponibles con propósitos beneficiosos para ellas. Un ejemplo de esta clase es el mecanismo que produce la diversidad de anticuerpos en el sistema inmunitario de los vertebrados. Como se comentará en el capítulo 21, la capacidad del sistema inmunitario para reconocer y atacar sustancias extrañas (antígenos) depende de un mecanismo linfocítico que empalma varios segmentos de DNA con información para producir proteínas que reconocen antígenos. Hay tres segmentos de DNA, denominados V, D y J, que pueden adquirir muchas formas dentro de las células. Para el desarrollo de un linfocito los segmentos V, D y J se unen al azar para producir una proteína que reconoce un antígeno específico. Dentro de los diferentes linfocitos se pueden observar secuencias de unión distintas entre los segmentos V, D y J. La variedad de combinaciones determina la aparición de muchas formas y cada una reconoce un antígeno específico. El análisis meticuloso del proceso que permite la unión de V, D y J revela que su mecanismo es el mismo que se utiliza para la transposición. Los genes –denominados *RAG1* y *RAG2* – que participan en la unión de V, D y J podrían haber sido elementos transponibles que se insertaron en la línea germinal de un antecesor vertebrado hace alrededor de 450 millones de años.

Otra función celular que podría haberse originado como resultado de un elemento transponible es el proceso que mantiene los extremos de los cromosomas en los organismos eucariontes. Como se mencionó en una sección anterior de este capítulo, las DNA polimerasas son incapaces de replicar los extremos de los cromosomas. En las células germinales y en los organismos eucariontes unicelulares la longitud del cromosoma se mantiene gracias a la acción de la telomerasa, una enzima que extiende los extremos del cromosoma por medio de la copia de secuencias re-

petidas de DNA a partir de un molde de RNA que forma parte de la enzima telomerasa. El mecanismo empleado por esta enzima es similar al proceso de transcripción inversa usado para la retrotransposición y la telomerasa está relacionada desde el punto de vista evolutivo con las transcriptasas inversas codificadas por ciertos retrotransposones.

Estos hallazgos sugieren que un retrotransposón habría invadido una célula eucarionte ancestral para darle la capacidad de copiar los extremos de los cromosomas y luego evolucionar hasta convertirse en un gen que codifica la enzima telomerasa moderna. *Drosophila* carece de la enzima telomerasa; los retrotransposones parecen haber reasumido el papel del mantenimiento de los telómeros en este organismo.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

El material presentado en este capítulo se relaciona en forma importante con algunos temas ya comentados y con otros que se analizarán en capítulos posteriores. En el capítulo 2 se presentó la estructura macroscópica de los cromosomas y su comportamiento durante la mitosis y la meiosis. Este capítulo se basó en esa presentación al examinar los detalles moleculares de la estructura de los cromosomas y el nivel superior de plegamiento y empaquetamiento del DNA que permite que estas moléculas tan grandes mantengan sus funciones y a la vez se adapten a un espacio limitado dentro de la célula. La solución de este problema de almacenamiento y los elementos esenciales de los cromosomas eucariontes fueron los temas principales de este capítulo, que completó la explicación de la estructura del DNA iniciada en el capítulo 10.

Los elementos genéticos transponibles y las secuencias de DNA que transportan forman parte de la estructura de los cromosomas. En capítulos anteriores se analizó el tema del entrecruzamiento, en el cual secuencias de DNA homólogo intercambian sus lugares, y se explicaron los reordenamientos cromosómicos, que consisten en la ruptura y la reasociación de segmentos cromosómicos con el movimiento de bloques de genes hacia nuevas ubicaciones. El traslado de los elementos transponibles es muy diferente de otros mecanismos que permiten el movimiento de los genes porque los elementos transponibles poseen secuencias que facilitan este traslado. Para comprender la estructura de estos elementos genéticos transponibles se deben conocer los fundamentos de la estructura y la secuencia del DNA, temas que se comentaron en el capítulo 10.

Los elementos transponibles violan una premisa básica de la genética clásica –que los genes tienen una ubicación fija específica en un cromosoma–. Esta idea diferente del concepto mantenido durante tantos años explica por qué el descubrimiento de los elementos transponibles realizado por Barbara McClintock fue ignorado durante muchos años. Una característica común de la historia de la genética es que los descubrimientos fundamentales suelan pasarse por alto o no se reconozcan porque requieren un replanteamiento radical de los principios básicos. En la actualidad los elementos transponibles se consideran secuencias de DNA ubicuas con implicancias importantes para la medicina, la tecnología de DNA recombinante y la evolución, pero la razón de su amplia diseminación todavía no se comprende por completo.

En este capítulo se han revisado los fundamentos de los temas que se presentarán en varios capítulos posteriores del libro. La transposición requiere la replicación del DNA (cap. 12) o la transcripción inversa (cap. 14) y produce mutaciones en los genes (cap. 17). En el capítulo 16 analizaremos el control de la expresión de los genes, que requiere cambios en la estructura de la cromatina. La estructura condensada de la cromatina tiende a inhibir la transcripción de la información genética; se sabe que algunas de las proteínas que participan en la activación y la represión de la transcripción afectan la unión del DNA a las histonas. La regulación de la transposición se realiza a través de algunos de los mecanismos que controlan la expresión de otros genes y también se comentará en el capítulo 16. Otros temas que se comentarán con mayor detalle en los próximos capítulos son los orígenes de replicación (cap. 12) y la aplicación de las secuencias repetitivas al *fingerprinting* (huella o impronta) del DNA (cap. 18). Los elementos transponibles son importantes para la producción de la diversidad del sistema inmunitario (cap. 21) y para la evolución molecular (cap. 23).

## RESUMEN

- Los cromosomas contienen moléculas de DNA muy largas que están empaquetadas en forma densa. Este empaquetamiento se logra gracias al desarrollo de estructuras terciarias y de la unión del DNA a proteínas.

- El superenrollamiento es resultado de la tensión generada cuando se agregan o quitan giros a una molécula de DNA relajada. La rotación excesiva produce el superenrollamiento positivo y la subrotación produce el superenrollamiento negativo.

- Las topoisomerasas controlan el grado de superenrollamiento por medio del agregado o la eliminación de giros en el DNA.

- Un cromosoma bacteriano está compuesto por una sola molécula de DNA circular que está unida a proteínas y presenta una serie de bucles amplios. Por lo general se observa en la célula como una acumulación definida conocida como nucleoide.

- Todos los cromosomas eucariontes contienen una sola molécula de DNA lineal muy larga que está unida a proteínas cromosómicas histonas y no histonas. La eucromatina está sujeta al ciclo normal de descondensación y condensación que forma parte del ciclo celular. La heterocromatina permanece muy condensada durante todo el ciclo celular.

- El nucleosoma es una partícula central compuesta por ocho histonas (dos H2A, dos H2B, dos H3 y dos H4) y DNA (145-147 pb) que rota alrededor de la partícula central. La proteína H1 mantiene el DNA sobre el núcleo de histonas.

- Los nucleosomas se pliegan en fibras de 30 nm que forman una serie de bucles de 300 nm de longitud; estos bucles se fi-

jan en sus bases a través de proteínas asociadas con el ensamblaje nuclear. Los bucles de 300 nm se condensan para formar una fibra de 250 nm de diámetro que se enrolla sobre sí misma en forma densa hasta producir una cromátida de 700 nm de espesor.

- Los puffs cromosómicos son regiones localizadas en las que el DNA no está empaquetado que se asocian con la activación de la transcripción. Las regiones de los cromosomas que desarrollan este proceso son sensibles a la digestión por DNasa I, lo que indica que el DNA se desenrolla durante la transcripción.

- Los centrómeros son regiones estructurales donde se unen las fibras del huso; los cromosomas sin centrómeros suelen perderse durante la división celular. Los centrómeros desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo celular.

- Los telómeros estabilizan los extremos de los cromosomas. Las secuencias teloméricas están compuestas por muchas copias de secuencias cortas, que por lo general consisten en una serie de nucleótidos de citosina seguida por varios nucleótidos de adenina. Las secuencias asociadas con los telómeros, que son más largas, son contiguas a las secuencias teloméricas.

- El valor C es la cantidad de DNA presente en el genoma de un organismo.

- El DNA de los eucariontes presenta tres clases de secuencias. Las secuencias de DNA únicas muestran muy pocas copias. El DNA moderadamente repetitivo consiste en secuencias de longitud intermedia que se repiten entre cientos y miles de veces. El DNA altamente repetitivo representa secuencias muy cortas que se repiten una tras otra entre varios miles y millones de veces.

- Los elementos transponibles son secuencias de DNA móviles que se insertan en muchas localizaciones dentro de un genoma y con frecuencia producen mutaciones y reordenamientos del DNA.

- La mayor parte de los elementos transponibles tienen dos características en común: repeticiones terminales invertidas y la producción de repeticiones directas cortas que se desarrollan en el sitio donde se inserta el elemento en el DNA.

- La transposición puede producirse a través de una molécula de DNA o a través de la producción de una molécula de RNA que luego sufre una transcripción inversa para formar DNA. La transposición puede ser replicativa, en la que se produce la copia del elemento transponible y su movimiento hacia un sitio nuevo, o no replicativa, en la que el elemento transponible se separa del sitio original y se traslada a uno nuevo.

- Los retrotransposones se trasladan a través de moléculas de RNA que sufren una transcripción inversa para convertirse en DNA.

- En muchos elementos transponibles la transposición está sujeta a un control estricto.

- Las IS son elementos transponibles bacterianos pequeños que solo poseen la información necesaria para su propio movimiento. Los transposones compuestos presentes en las bacterias son elementos más complejos que poseen un fragmento de DNA interpuesto entre dos IS. Algunos elementos transponibles complejos presentes en las bacterias no contienen IS.

- Los transposones de DNA de las células eucariontes son similares a los hallados en las bacterias, porque finalizan con repeticiones invertidas cortas y producen repeticiones directas flanqueantes en el sitio en el que se insertan. Otros elementos transponibles de los eucariontes son los retrotransposones, que tienen una estructura similar a la de los retrovirus y dependen de RNA intermediarios para su transposición.

- La disgenesia híbrida es la aparición de numerosas mutaciones, reordenamientos cromosómicos y esterilidad cuando los elementos transponibles *P* sufren un estallido de transposiciones en *Drosophila*.

- El significado evolutivo de los elementos transponibles se desconoce pero se han propuesto tres hipótesis para explicar su aparición tan frecuente. La hipótesis de la función celular sugiere que los elementos transponibles desempeñarían alguna función importante en la célula, la hipótesis de la variación genética propone que los elementos transponibles aportan flexibilidad evolutiva al inducir mutaciones y la hipótesis del DNA "egoísta" sostiene que los elementos transponibles no benefician a la célula sino que son tan frecuentes porque pueden replicarse y diseminarse.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

elemento transponible (p. 288)
superenrollamiento (p. 289)
estado relajado del DNA (p. 289)
superenrollamiento positivo (p. 289)
superenrollamiento negativo (p. 289)
topoisomerasa (p. 289)
nucleoide (p. 290)
eucromatina (p. 291)
heterocromatina (p. 291)
proteína cromosómica no histona (p. 291)
proteína de ensamblaje del cromosoma (p. 291)
grupo de proteínas de alta movilidad (p. 291)
nucleosoma (p. 292)
cromatosoma (p. 292)
DNA de unión (p. 293)
cromosoma politénico (p. 294)
puff cromosómico (p. 294)
secuencia centromérica (p. 295)
secuencia telomérica (p. 297)
secuencia asociada con el telómero (p. 298)
valor C (p. 298)
desnaturalización (derretimiento) (p. 298)
temperatura de desnaturalización ($T_m$) (p. 299)
renaturalización (rehibridación o reapareamiento) (p. 299)
hibridación (p. 299)
secuencia de DNA única (p. 299)
familia génica (p. 299)
DNA repetitivo (p. 299)
DNA moderadamente repetitivo (p. 299)
secuencia repetida en tándem (p. 299)

secuencia repetida y dispersa (p. 299)
secuencias nucleares cortas y dispersas (SINE, *short interspersed element)* (p. 299)
elemento largo disperso (LINE, *long interspersed element)* (p. 299)
DNA altamente repetitivo (p. 299)
repetición directa flanqueante (p. 300)
repetición terminal invertida (p. 300)
transposición (p. 301)
transposón de DNA (p. 301)
retrotransposón (p. 301)
transposición replicativa (p. 301)
transposición no replicativa (p. 301)
estructura de cointegración (p. 301)
transposasa (p. 301)
resolvasa (p. 302)
secuencia de inserción (IS) (p. 305)
transposón compuesto (p. 305)
secuencia delta (p. 306)
disgenesia híbrida (p. 309)

## Problemas

**1.** Una célula vegetal diploide contiene 2 mil millones de pares de bases de DNA.

**a.** ¿Cuántos nucleosomas tiene la célula?
**b.** Nombrar la cantidad de moléculas de cada tipo de proteínas histonas asociadas con el DNA genómico.

### • Solución

Cada nucleosoma tiene alrededor de 200 pb de DNA: entre 144 y 147 pb de DNA que giran dos veces alrededor del núcleo de histonas, entre 20 y 22 pb de DNA asociados con la proteína H1 y otros 30 a 40 pb de DNA pertenecientes al DNA de unión.
**a.** Para determinar la cantidad de nucleosomas presentes en la célula debemos dividir la cantidad total de pares de bases de DNA ($2 \times 10^9$ pb) por la cantidad de pares de bases presentes en un nucleosoma:

$$\frac{2 \times 10^9 \text{ nucleótidos}}{2 \times 10^2 \text{ nucleótidos por nucleosoma}} = 1 \times 10^7 \text{ nucleosomas}$$

En consecuencia, hay alrededor de 10 millones de nucleosomas en la célula.

**b.** Cada nucleosoma posee dos moléculas de cada histona H2A, H2B, H3 y H4. Por ende, hay $2 \times 10^7$ moléculas de cada histona H2A, H2B, H3 y H4. Cada nucleosoma se asocia con una copia de la histona H1; esto significa que hay $1 \times 10^7$ moléculas de H1.

**2.** Algunas secuencias repetidas de los eucariontes poseen repeticiones directas cortas adyacentes, lo que sugiere que provendrían de elementos transponibles. Estas mismas secuencias carecen de intrones y poseen una cadena de nucleótidos de timina en sus extremos 3'. ¿Estos elementos se transpusieron a través de secuencias de DNA o de RNA? Explique su razonamiento.

### • Solución

La ausencia de intrones y la presencia de una cadena de nucleótidos de timina (que sería complementaria de los nucleótidos de adenina presentes en el RNA) en el extremo 3' son características del RNA procesado. Estas similitudes con el RNA sugieren que el elemento se habría transcripto originalmente a mRNA, habría sido procesado para eliminar los intrones y agregar la cola de poli(A) y luego habría sufrido una transcripción inversa para transformarse en un DNA complementario que se habría insertado en el cromosoma.

**3.** ¿Cuáles de los siguientes pares de secuencias podrían hallarse en los extremos de una secuencia de inserción?

| | | | |
|---|---|---|---|
| **a.** | 5' –TAAGGCCG –3' | y | 5' –TAAGGCCG –3' |
| **b.** | 5' –AAAGGGCTA-3' | y | 5' –ATCGGGAAA –3' |
| **c.** | 5' –GATCCCAGTT –3' | y | 5' –CTAGGGTCAA –3' |
| **d.** | 5' –GATCCAGGT –3' | y | 5' –ACCTGGATC –3' |
| **e.** | 5' –AAAATTTT –3' | y | 5' –TTTTAAAA –3' |
| **f.** | 5' –AAAATTTT –3' | y | 5'AAAATTTT –3' |

### • Solución

Las respuestas correctas son *d* y *f*. Los extremos de todas las IS tienen repeticiones invertidas, que son secuencias presentes en la misma cadena que están invertidas y son complementarias entre sí. Las secuencias de la opción *a* son repeticiones directas y se producen en la parte externa de una secuencia de inserción pero no forman parte del elemento transponible propiamente dicho. Las secuencias de la opción *b* están invertidas pero no son complementarias. Las secuencias de la opción *c* son complementarias pero no están invertidas. Las secuencias de la opción *d* están invertidas y son complementarias. Las secuencias de la opción *e* son complementarias pero no están invertidas y es interesante señalar que las secuencias de la opción *f* son tanto complementos invertidos como repeticiones directas.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** ¿Cómo se produce el superenrollamiento? ¿Cuál es la diferencia entre superenrollamiento positivo y negativo?

**2.** ¿Qué funciones cumple el superenrollamiento en la célula?

***3.** Describa la composición y la estructura del nucleosoma. ¿En qué se diferencian las partículas nucleares de los cromatosomas?

**4.** Describa los pasos a través los cuales la doble hélice de DNA, que mide 2 nm de espesor, da origen a un cromosoma de 700 nm de espesor.

5. ¿Qué son los cromosomas politénicos y los puffs cromosómicos?

*6. Describa la función y la estructura molecular del centrómero.

*7. Describa la función y la estructura molecular de un telómero.

8. ¿Qué es el valor C de un organismo?

*9. Describa los diferentes tipos de secuencias de DNA que existen en los eucariontes.

10. ¿Cuál es la diferencia entre la eucromatina y la heterocromatina?

*11. ¿Qué características generales pueden hallarse en muchos elementos transponibles? Describa las diferencias entre la transposición replicativa y no replicativa.

*12. ¿Qué es un retrotransposón y cómo se mueve?

*13. Describa el proceso de transposición replicativa a través de DNA. ¿Qué enzimas requiere?

*14. Dibuje y coloque los nombres de las partes de una secuencia de inserción típica.

15. Dibuje y coloque los nombres de las partes de la estructura de un transposón compuesto bacteriano típico.

16. ¿En qué se parecen y en qué se diferencian los transposones compuestos y los retrotransposones?

17. Explique la forma en que los elementos *Ac* y *Ds* producen los granos de maíz jaspeados.

18. Explique brevemente la disgenesia híbrida y la forma en que los elementos *P* desencadenan este proceso.

19. ¿Cuáles son algunas de las diferencias entre las LINE y las SINE?

*20. Resuma brevemente las tres hipótesis que explican la existencia diseminada de los elementos transponibles.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*21. Compare los cromosomas de las células procariontes con los de las células eucariontes. ¿En qué se parecen y en qué se diferencian?

22. (a) En una célula eucarionte típica, ¿esperaría hallar más moléculas de la H1 o de la H2A? Explique su razonamiento. (b) ¿Esperaría encontrar más moléculas de H2A o de H3? Explique su razonamiento.

23. Suponga que examinó los cromosomas politénicos de las glándulas salivales de larvas de moscas de la fruta y contó la cantidad de puffs cromosómicos en las distintas regiones del DNA.

**a.** ¿Esperaría observar más puffs en la eucromatina o en la heterocromatina? Explique su respuesta.

**b.** ¿Esperaría observar más puffs en las secuencias de DNA únicas, en el DNA moderadamente repetitivo o en el DNA altamente repetitivo? ¿Por qué?

*24. Una célula humana diploide contiene alrededor de 6 mil millones de pares de bases de DNA.

**a.** ¿Cuántos nucleosomas hay en esta célula? (Suponga que el DNA de unión posee 40 pb.)

**b.** ¿Cuántas histonas forman complejos con este DNA?

*25. ¿Esperaría ver un mayor grado de acetilación en las regiones de DNA sensibles a la digestión por DNasa I o un grado menor? ¿Por qué?

26. Suponga que un químico desarrolla un nuevo fármaco que neutraliza las cargas positivas en las colas de las histonas. ¿Cuál sería el efecto más probable de este nuevo fármaco sobre la estructura de la cromatina? ¿Ejercería este fármaco algún efecto sobre la expresión de los genes? Explique sus respuestas.

27. Un YAC que solo contiene DNA altamente repetitivo no esencial se agrega a células de ratón que proliferan en cultivo. Las células se dividen en dos grupos, A y B. Luego se usa láser para dañar el centrómero en los YAC de las células del grupo A. Los centrómeros de los YAC del grupo B no se lesionan. A pesar de que los YAC no contienen DNA esencial las células del grupo A se dividen con mayor lentitud que las del grupo B. Mencione una explicación posible.

*28. ¿Cuál de las siguientes dos moléculas de DNA tiene la menor temperatura de desnaturalización? ¿Por qué?

AGTTACTAAAGCAATACATC
TCAATGATTTCGTTATGTAG

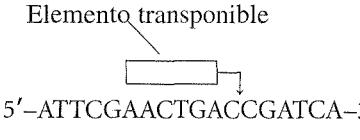
AGGCGGGTAGGCACCCTTA
TCCGCCCATCCGTGGGAAT

29. ¿Cuáles de los siguientes pares de secuencias podrían hallarse en los extremos de una secuencia de inserción?

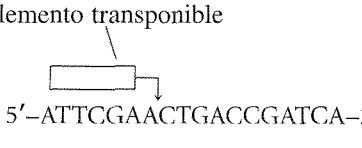
| | | | |
|---|---|---|---|
| **a.** | 5' –GGGCCAATT –3' | y | 5' –CCCGGTTAA –3' |
| **b.** | 5' –AAACCCTTT –3' | y | 5' –AAAGGGTTT –3' |
| **c.** | 5' –TTTCGAC –3' | y | 5' –CAGCTTT –3' |
| **d.** | 5' –ACGTACG –3' | y | 5' –CGTACGT –3' |
| **e.** | 5' –GCCCCAT –3' | y | 5' –GCCCAT –3' |

*30. Un elemento transponible produce repeticiones directas flanqueantes que miden 4 pb de longitud. Establezca la secuencia que encontrará a ambos lados del elemento transponible si este elemento se inserta en la posición indicada en cada una de las siguientes secuencias.

**a.**




**b.**




*31. *Drosophila melanogaster* con ojos blancos es resultado de una mutación recesiva ligada al cromosoma X. En

ocasiones los mutantes con ojos blancos originan una progenie que tiene ojos blancos con pequeñas manchas rojas. La cantidad, la distribución y el tamaño de las manchas rojas son variables. Explique la forma en que un elemento transponible podría ser responsable de este fenómeno de aparición de manchas.

**32.** Se aparean dos cepas diferentes de *Drosophila melanogaster* a través de cruces recíprocos. Cuando los machos del grupo A se cruzan con hembras del grupo B la progenie es normal. En cambio, cuando las hembras del grupo A se cruzan con machos del grupo B se producen muchas mutaciones y reordenamientos cromosómicos en los gametos de la progenie $F_1$ y la generación $F_1$ es estéril. Explique estos resultados.

***33.** Una secuencia de inserción contiene una gran deleción en su gen transposasa. ¿En qué circunstancias podría lograr la transposición esta secuencia de inserción?

***34.** ¿Qué factor cree que determina la longitud de las repeticiones directas flanqueantes producidas durante la transposición?

**35.** Un elemento transponible codifica a una enzima transposasa. De acuerdo con esta información, ¿a qué conclusiones puede arribar con respecto a la estructura probable y al método de transposición que utiliza este elemento?

**36.** La zidovudina (AZT) es un fármaco que se emplea para el tratamiento de los pacientes con SIDA. La AZT bloquea la enzima transcriptasa inversa usada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), que es el agente causante del SIDA. ¿Esperaría que la AZT ejerciera algún efecto sobre los elementos transponibles? Si es así, ¿qué tipo de elementos transponibles se comprometerían y cuál sería el efecto más probable?

**37.** Un elemento transponible codifica una enzima transcriptasa inversa. De acuerdo con esta información. ¿a qué conclusiones puede arribar con respecto a la estructura probable y al método de transposición que usa este elemento?

**38.** La transposición suele producir reordenamientos cromosómicos, como por ejemplo deleciones, inversiones y translocaciones. ¿Podría sugerir una razón por la cual la transposición ocasiona estas mutaciones cromosómicas?

**39.** Un genetista examina una espiga de maíz con la mayoría de los granos de color amarillo pero encuentra algunos granos con manchas de color púrpura, como se ilustra en la figura. Mencione una explicación posible de la aparición de las manchas de color púrpura en granos que de lo contrario serían amarillos, que explica sus diferentes tamaños. (Sugerencia: consulte la sección sobre los elementos *Ac* y *Ds* en el maíz en las pp. 306-308.)

**40.** Un genetista que estudiaba el DNA de moscas japonesas halló muchas copias de una secuencia que parecía similar al elemento transponible *copia* de *Drosophila*. Por medio de técnicas de DNA recombinante el genetista colocó un intrón en una copia de esta secuencia de DNA y lo insertó en el genoma de una mosca japonesa. Si la secuencia es un elemento transponible similar al elemento *copia*, ¿qué esperaría que ocurriera con la secuencia introducida en los genomas de la progenie proveniente de la mosca original?

## PREGUNTAS AVANZADAS

**41.** Un explorador descubre una nueva especie de planta rara y envía parte de su tejido a un genetista para que la evalúe. El genetista aísla cromatina de la planta y la examina con el microscopio electrónico, a través del cual observa una estructura similar a "cuentas sobre una cuerda". Luego agrega una pequeña cantidad de nucleasa, que degrada la "cuerda" en "cuentas" individuales que contienen 280 pb de DNA cada una. Después de la digestión con más nucleasa un fragmento de DNA compuesto por 120 pb queda unido a un núcleo de proteínas histonas. El análisis del núcleo de histonas revela las siguientes proporciones:

| | |
|---|---|
| H1 | 12,5% |
| H2A | 25% |
| H2B | 25% |
| H3 | 0% |
| H4 | 25% |
| H7 (una histona nueva) | 12,5% |

De acuerdo con estas observaciones, ¿qué conclusiones podría obtener el genetista acerca de la probable estructura del nucleosoma en la cromatina de esta planta?

**42.** Aunque el DNA altamente repetitivo es frecuente en los cromosomas de los eucariontes, no codifica proteínas; en realidad, es probable que nunca se transcriba en RNA. Si el DNA altamente repetitivo no codifica RNA ni proteínas, ¿por qué está presente en los genomas eucariontes? Sugiera algunas razones que expliquen la presencia diseminada del DNA altamente repetitivo.

**43.** Como se comentó en el capítulo, las secuencias *Alu* son retrotransposones frecuentes en el genoma humano. Se cree que las secuencias *Alu* evolucionaron a partir del gen del RNA de 7 S, que codifica una molécula de RNA que participa en el transporte de las proteínas recién sintetizadas a través del retículo endoplasmático. El gen del RNA de 7 S se transcribe gracias a la acción de la RNA polimerasa III, que utiliza un promotor interno (véase cap. 13). ¿Cómo podría explicar esta observación la gran cantidad de copias de las secuencias *Alu*?

**44.** Houck y Kidwell propusieron que los elementos *P* pasaban de *D. willistoni* a *D. melanogaster* a través de ácaros que se alimentaban en las moscas de la fruta. ¿Qué evidencias cree que serían necesarias para demostrar que *D. melanogaster* adquirió los elementos *P* de esta manera? Proponga una serie de experimentos que aporten estas evidencias.

# 12 REPLICACIÓN Y RECOMBINACIÓN DEL DNA

**Modelo molecular de la DNA polimerasa η, una polimerasa que saltea lesiones, o sea que es capaz de establecer cortocircuitos ante distorsiones en la estructura del DNA, aunque a menudo comete errores durante la síntesis del DNA que producen mutaciones.** [J. Trincao, R. E. Johnson, C. R. Escalante, S. Prakash, L. Prakash, A. K. Aggarwal, Structure of the Catalytic Core of *S. cerevisiae* DNA Polymerase Eta: Implications for Translesion DNA Synthesis Mol. Cell 8, p. 417 (2001). Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. PDB H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, The Protein Data Bank Nucleic Acids Research, 28, pp. 235-242 (2000). http://www.pdb.org.]


- Prevención de los "descarrilamientos" durante la replicación
- Problema principal de la replicación
- Replicación semiconservativa
  - Experimento de Meselson y Stahl
  - Modos de replicación
  - Requisitos para la replicación
  - Dirección de la replicación
- Mecanismo de replicación
  - Replicación del DNA bacteriano
  - Replicación del DNA eucarionte
  - Replicación en las arqueobacterias
- Fundamento molecular de la recombinación
  - Modelos de recombinación
  - Enzimas necesarias para la recombinación


## Prevención de los "descarrilamientos" durante la replicación

David tuvo una infancia difícil. Ya era bastante malo que su piel clara estuviera toda cubierta de pecas, pero lo que él odiaba de verdad eran las camisas de mangas largas, los pantalones largos y el gran sombrero de paja que su madre le obligaba a usar, incluso durante el verano, cuando los demás niños vestían bermudas y camisetas. Sin embargo, cuando David creció comenzó a entender que su madre no había sido irracional porque supo que padecía una enfermedad genética rara denominada xerodermia pigmentosa, caracterizada por una sensibi-

lidad aguda a la luz del sol y predisposición al cáncer de piel desencadenada por la exposición al sol. La xerodermia pigmentosa es una enfermedad autosómica recesiva producida por una deficiencia en uno de los varios genes que participan en la síntesis y en la reparación del DNA.

Las DNA polimerasas –las enzimas que sintetizan DNA– son máquinas moleculares hermosas y eficientes. Algunas de estas enzimas operan a una velocidad muy alta y sintetizan DNA a una velocidad superior a 1 000 nucleótidos por segundo, con menos de un error por cada mil millones de nucleótidos. Para lograr esta velocidad y precisión estas DNA polimerasas requieren, si se las comparara con un tren muy veloz, una vía muy regular. Si el molde de DNA está dañado o bloqueado –por ejemplo, por distorsiones de la estructura inducidas por la luz ultravioleta (UV)– la maquinaria encargada de la replicación se detiene y produce huecos en el DNA con consecuencias desastrosas para la célula.

Para superar este problema, las células adquirieron DNA polimerasas especializadas más lentas capaces de saltear estas distorsiones que suelen bloquear a las polimerasas de alta velocidad y de gran fidelidad que son las máquinas de replicación habituales. Sin embargo, el uso de estas polimerasas especiales "translesionales" tiene un precio: con frecuencia cometen errores en las secciones de DNA que sintetizan. No obstante, la mayor parte de los errores puede corregirse gracias a los mecanismos de reparación del DNA y es poco probable que los errores ocasionados por las polimerasas que tienen baja fidelidad sean tan nocivos como los huecos en el DNA producidos por la incapacidad de saltear la lesión.

La importancia de las polimerasas de baja fidelidad se confirma en los pacientes con xerodermia pigmentosa. Alrededor del 20% de los individuos con esta enfermedad tiene un defecto en el gen *POLH* que codifica para la DNA polimerasa η, una de las DNA polimerasas especializadas con capacidad para saltear las distorsiones en el molde de DNA. Una de estas distorsiones se caracteriza por la presencia de uniones entre bases de timina adyacentes en la misma cadena de DNA; la unión de dos bases de timina se denomina dímero de timina y se produce debido a radiación UV. Como en la luz solar hay radiación UV, la exposición al sol produce la formación de dímeros de timina. En la mayoría de las personas las polimerasas especializadas saltean los dímeros de timina, como la DNA polimerasa η. La mayoría de los errores producidos por la DNA polimerasa η cuando saltea la lesión se reparan más adelante a través de otros mecanismos. No obstante los pacientes con xerodermia pigmentosa tienen un defecto en la DNA polimerasa η y los dímeros de pirimidina no se saltean de la manera habitual, por lo que se desarrollan numerosas mutaciones que, en definitiva, pueden producir cáncer de piel.

La síntesis de DNA es un proceso complejo, fundamental para el funcionamiento y el mantenimiento de la salud de la célula, en el que docenas de proteínas, enzimas y estructuras de DNA participan en el copiado del DNA; un solo componente defectuoso, como la DNA polimerasa η, puede alterar todo el proceso y producir síntomas patológicos graves.

Este capítulo se centra en la replicación del DNA, proceso a través del cual una célula duplica su DNA antes de dividirse. Comenzaremos con el mecanismo básico de replicación basado en la estructura del DNA formulada por Watson y Crick. Luego examinaremos varios modos diferentes de replicación, los requisitos para ésta y la dirección universal de la síntesis de DNA. Analizaremos las enzimas y las proteínas que participan en el proceso y concluiremos el capítulo con la consideración de los detalles moleculares de la recombinación, que se relaciona en forma estrecha con la replicación, y es esencial para la segregación de los cromosomas homólogos, la producción de variación genética y la reparación del DNA.

www.whfreeman.com/pierce

Más información sobre los síntomas y la genética de la xerodermia pigmentosa y sobre las DNA polimerasas "translesionales".

## Problema principal de la replicación

En un juego escolar un niño le susurra a otro un mensaje, como "el perro marrón de Juan huyó de su casa", quien corre hacia un segundo niño para repetírselo. Este mensaje se transmite de un niño a otro a través del patio de la escuela hasta que regresa al mensajero original. En forma inevitable el último niño retorna con un mensaje muy diferente, como por ejemplo: "Juan Marrón tiene un cerdo que vive debajo de la entrada de su casa". Cuanto más niños intervengan en el juego, más distorsionado quedará el mensaje. Este juego ilustra un principio importante: siempre que se copia un mensaje surgen errores; cuantas más veces se copie, mayor será la cantidad de errores.

Un organismo multicelular complejo enfrenta un problema análogo al de los niños en el juego escolar: con qué precisión se transmiten las instrucciones genéticas cada vez que la célula se divide. La respuesta a este interrogante es fundamental para la replicación. Se necesitan una gran cantidad de información genética y un número enorme de divisiones celulares para producir un organismo multicelular adulto; incluso una tasa de error baja durante el copiado sería catastrófica. Un cigoto unicelular humano contiene 6 mil millones de pares de bases (pb) de DNA. Si solo se produjera un error de copiado cada millón de pares de bases se acumularían 6 000 errores cada vez que la célula se divide, errores que se volverían más complejos con las divisiones celulares por millones sucesivas que se producen durante el desarrollo humano.

No solo el copiado del mensaje debe ser muy preciso sino que además debe desarrollarse a gran velocidad. El cromosoma circular único de *E. coli* contiene alrededor de 4,6 millones de pares de bases. A una velocidad de más de 1 000 nucleótidos por minuto, la replicación de todo el cromosoma requeriría casi de 3

días. Sin embargo, como se mencionó antes, estas bacterias son capaces de dividirse cada 20 minutos. En realidad, *E. coli* replica su DNA a una velocidad de 1 000 nucleótidos por *segundo* con menos de un error cada mil millones de nucleótidos. ¿Cómo se logra este proceso tan rápido y exacto?

## Replicación semiconservativa

A partir del descubrimiento de la estructura tridimensional del DNA que propusieron Watson y Crick en 1953 (véase fig. 10-7) de inmediato se evidenciaron varios aspectos genéticos importantes. La naturaleza complementaria de las dos cadenas de nucleótidos en una molécula de DNA sugirió que, durante la replicación, cada cadena podía servir como molde para la síntesis de una cadena nueva. La especificidad del emparejamiento de bases (adenina con timina; citosina con guanina) implica que cada molde solo puede determinar una secuencia de bases y, de esta manera, que dos moléculas de DNA construidas sobre el par de moldes serán idénticas al DNA original. Este proceso se denomina **replicación semiconservativa** porque cada una de las cadenas de nucleótidos originales permanece intacta (conservada) a pesar de que ya no está combinada en la misma molécula; la molécula de DNA original se semiconserva durante la replicación.

En un principio se propusieron tres modelos alternativos para la replicación del DNA. En la replicación conservativa **(fig. 12-1a)** toda la molécula de DNA de doble cadena sirve como molde para una nueva molécula de DNA y la molécula de DNA original se conserva *en su totalidad* durante la replicación. En la replicación dispersiva, las dos cadenas de nucleótidos se dividen (dispersan) en fragmentos, que sirven como moldes para la síntesis de los nuevos fragmentos de DNA, que luego se vuelven a ensamblar de alguna manera para formar dos moléculas de DNA completas. En este modelo, cada molécula de DNA resultante está compuesta por fragmentos del DNA nuevo y del anterior; no se conserva ninguna parte de la molécula original. La replicación semiconservativa **(fig. 12-1c)** es un proceso intermedio entre los dos modelos anteriores; las dos cadenas de nucleótidos se desenrollan y sirven como moldes para formar una molécula de DNA nueva.

Estos tres modelos permiten realizar predicciones diferentes en relación con la distribución del DNA original y el DNA recién sintetizado después de la replicación. En la replicación conservativa, después de un ciclo de replicación, el 50% de las moléculas está compuesto por DNA original y el 50% corresponde a DNA nuevo. Después de un segundo ciclo de replicación, el 25% de las moléculas corresponde a DNA original y el 75% a DNA nuevo. Con cada ciclo adicional de replicación, la proporción de moléculas de DNA nuevo aumenta, aunque el número de moléculas de DNA original se mantiene constante. La replicación dispersiva siempre produce un híbrido con algunas moléculas de DNA original y algunas nuevas, pero la proporción de DNA nuevo dentro de las moléculas aumenta con cada evento de replicación. En cambio, en la replicación semiconservativa, un ciclo de replicación produce dos moléculas híbridas, cada una compuesta por un 50% de DNA original y un 50% de DNA nuevo. Después de un segundo ciclo de replicación, la mitad de las moléculas es híbrida y la otra mitad solo está compuesta por DNA nuevo. Los ciclos adicionales de replicación producen una cantidad creciente de moléculas solo compuestas por DNA nuevo y se caracterizan por la persistencia de unas pocas moléculas híbridas.

## Experimento de Meselson y Stahl

Para determinar cuál de los tres modelos de replicación corresponde a las células de *E. coli*, Matthew Meselson y Franklin Stahl necesitaron distinguir las moléculas de DNA nuevas de las viejas y lo hicieron por medio del uso de dos isótopos de nitrógeno, $^{14}N$ (la forma común) y $^{15}N$ (una forma pesada rara). Meselson y Stahl hicieron proliferar *E. coli* en un medio de cultivo que contenía $^{15}N$ como única fuente de nitrógeno; después de muchas generaciones todas las células de *E. coli* habían incorporado el $^{15}N$ en las bases de purina y de pirimidina que formaban el DNA

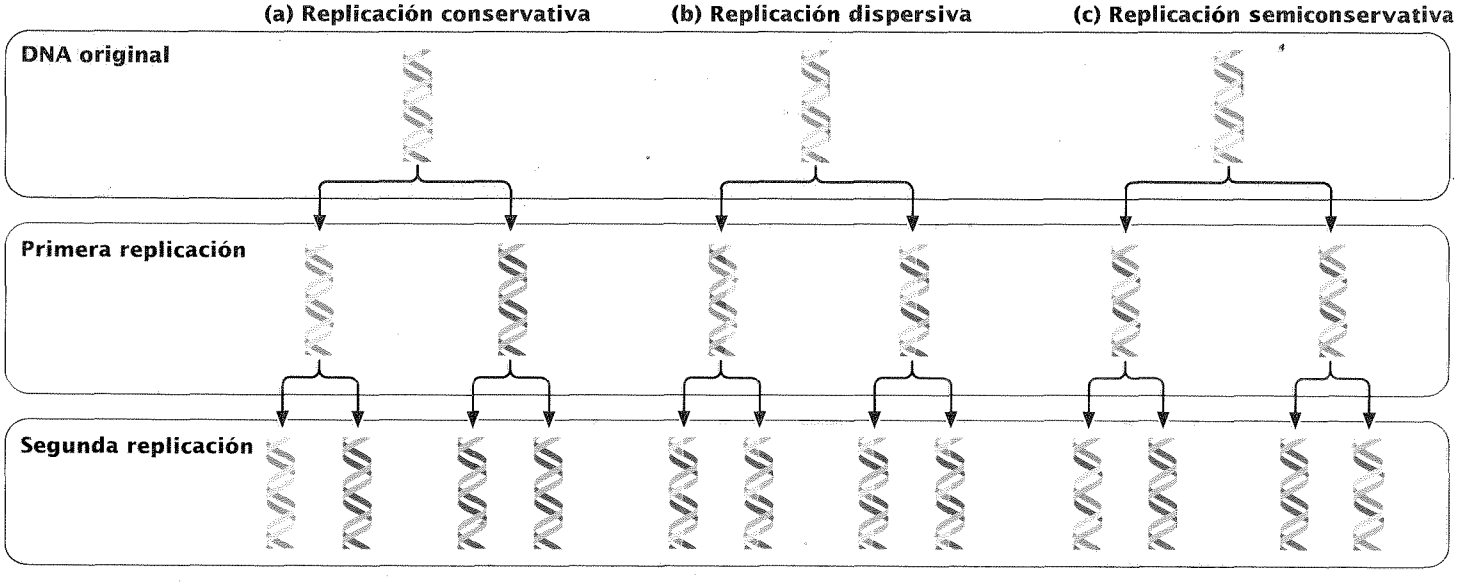



Fig. 12-1. **Los tres modelos de replicación propuestos son la replicación conservativa, la dispersiva y la semiconservativa.**

(véase fig. 10-10). Meselson y Stahl tomaron una muestra de las bacterias, sometieron al resto de las bacterias a un medio que solo contenía $^{14}N$ y obtuvieron muestras adicionales luego de unas pocas generaciones celulares. En cada muestra el DNA bacteriano sintetizado antes del cambio del medio poseía $^{15}N$ y era relativamente pesado, mientras que el DNA bacteriano sintetizado después de la modificación estaba compuesto por $^{14}N$ y era relativamente liviano.

Meselson y Stahl distinguieron el DNA pesado cargado con $^{15}N$ del DNA liviano cargado con $^{14}N$ por medio de **centrifugación en gradiente de densidad (fig. 12-2)**. Esta técnica consiste en llenar un tubo de centrifugación con una solución salina pesada y con la sustancia cuya densidad se desea medir –en este caso, fragmentos de DNA. Luego se hace girar el tubo en una centrífuga a velocidad elevada. Después de varios días de girar se desarrolla un gradiente de densidad dentro del tubo con la mayor densidad abajo y la menor densidad arriba. La densidad de los fragmentos de DNA se relaciona con la de la sal: las moléculas livianas suben y las pesadas se hunden.

Meselson y Stahl hallaron que el DNA de las bacterias que proliferaban en un medio con $^{15}N$ exclusivamente producía una sola banda en la posición específica del DNA con $^{15}N$ **(fig. 12-3a)**. El DNA de las bacterias transferidas al medio con $^{14}N$ y sometidas a un ciclo de replicación también producía una sola banda, pero en una posición intermedia entre la del DNA con solo $^{15}N$ y la del DNA con solo $^{14}N$ **(fig. 12-3b)**. Este resultado no es compatible con el modelo de replicación conservativa, que predice la existencia de una banda pesada (las moléculas de DNA originales) y una banda liviana (las moléculas de DNA nuevas). Tanto el modelo semiconservativo como el dispersivo predicen la aparición de una sola banda de densidad intermedia.

Para distinguir entre los dos modelos, Meselson y Stahl hicieron proliferar las bacterias en un medio con $^{14}N$ para obtener una segunda generación. Después del segundo ciclo de replicación en el medio con $^{14}N$, aparecieron dos bandas con la misma intensidad, una en posición intermedia y la otra en la posición del DNA que solo contiene $^{14}N$ **(fig. 12-3c)**. Todas las muestras obtenidas en los ciclos de replicación siguientes produjeron dos bandas y la banda que representaba al DNA liviano se tornó cada vez más intensa **(fig. 12-3d)**. Los resultados de Meselson y Stahl se relacionaron con la replicación semiconservativa y no son compatibles con los de las replicaciones conservativa y dispersiva.

**CONCEPTOS CLAVE**

La replicación es semiconservativa: cada cadena de DNA sirve como molde para la síntesis de una molécula de DNA nueva. Meselson y Stahl demostraron de manera concluyente que la replicación en *E. coli* es semiconservativa.

## Modos de replicación

Los investigadores, continuando con el trabajo de Meselson y Stahl, confirmaron que otros organismos también empleaban la replicación semiconservativa. No se hallaron evidencias de replicaciones conservativas o dispersivas. Sin embargo, la replicación semiconservativa puede desarrollarse de varias maneras diferentes, que difieren sobre todo en la naturaleza del molde de DNA –lineal o circular.

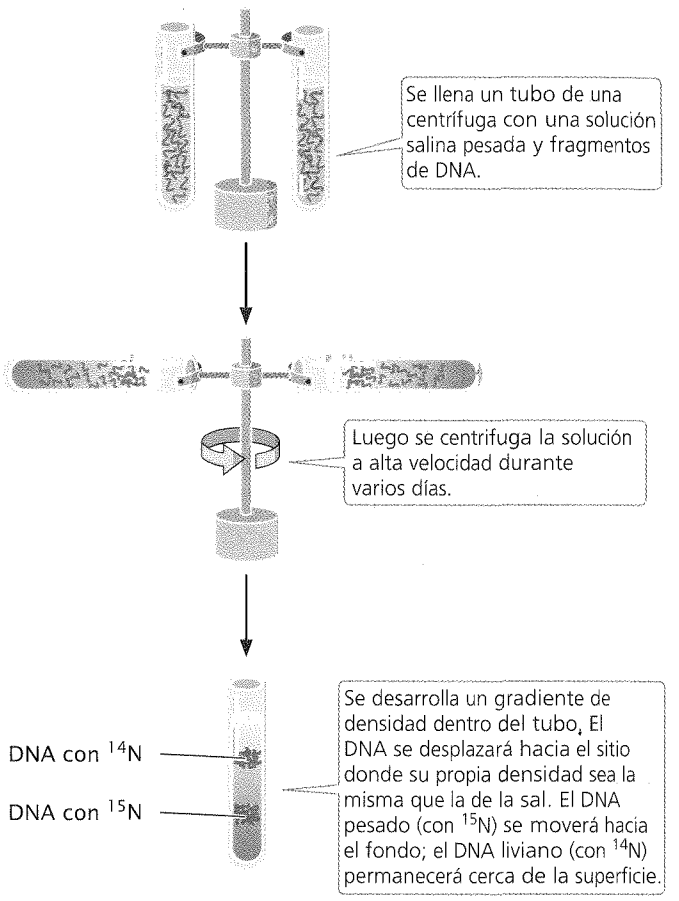



Fig. 12-2. **Meselson y Stahl utilizaron la centrifugación de equilibrio en gradiente de densidad para distinguir entre el DNA pesado cargado con $^{15}N$ y el DNA más liviano cargado con $^{14}N$.**

Las unidades de replicación se denominan **replicones** y cada uno contiene un **origen de replicación**. La replicación comienza en este origen y continúa hasta finalizada la replicación de toda la unidad. Los cromosomas bacterianos tienen un solo origen de replicación, mientras que los cromosomas eucariontes contienen varios de ellos.

***Replicación theta.*** Una forma frecuente de replicación que se desarrolla en el DNA circular, como por ejemplo el de *E. coli* y de otras bacterias, se denomina **replicación theta (fig. 12-4a)** porque produce una estructura similar a la letra griega theta (θ). En este tipo de replicación, la doble cadena de DNA comienza a desenrollarse en el origen de replicación para formar cadenas simples de nucleótidos que luego sirven como moldes sobre los que se puede sintetizar DNA nuevo. El desenrollamiento de la doble hélice produce un bucle denominado **burbuja de replicación**. Este desenrollamiento puede presentarse en uno de los extremos de la burbuja o en ambos, y se alarga en forma progresiva. La replicación del DNA en ambas cadenas que funcionan como moldes se produce de manera simultánea con el desenrollamiento. El punto de desenrollamiento, que es donde las dos cadenas de nucleótidos se separan de la doble hélice de DNA, se denomina **horquilla de replicación**.

Si hay dos horquillas de replicación, una en cada extremo de la burbuja de replicación, las horquillas proceden hacia afuera en

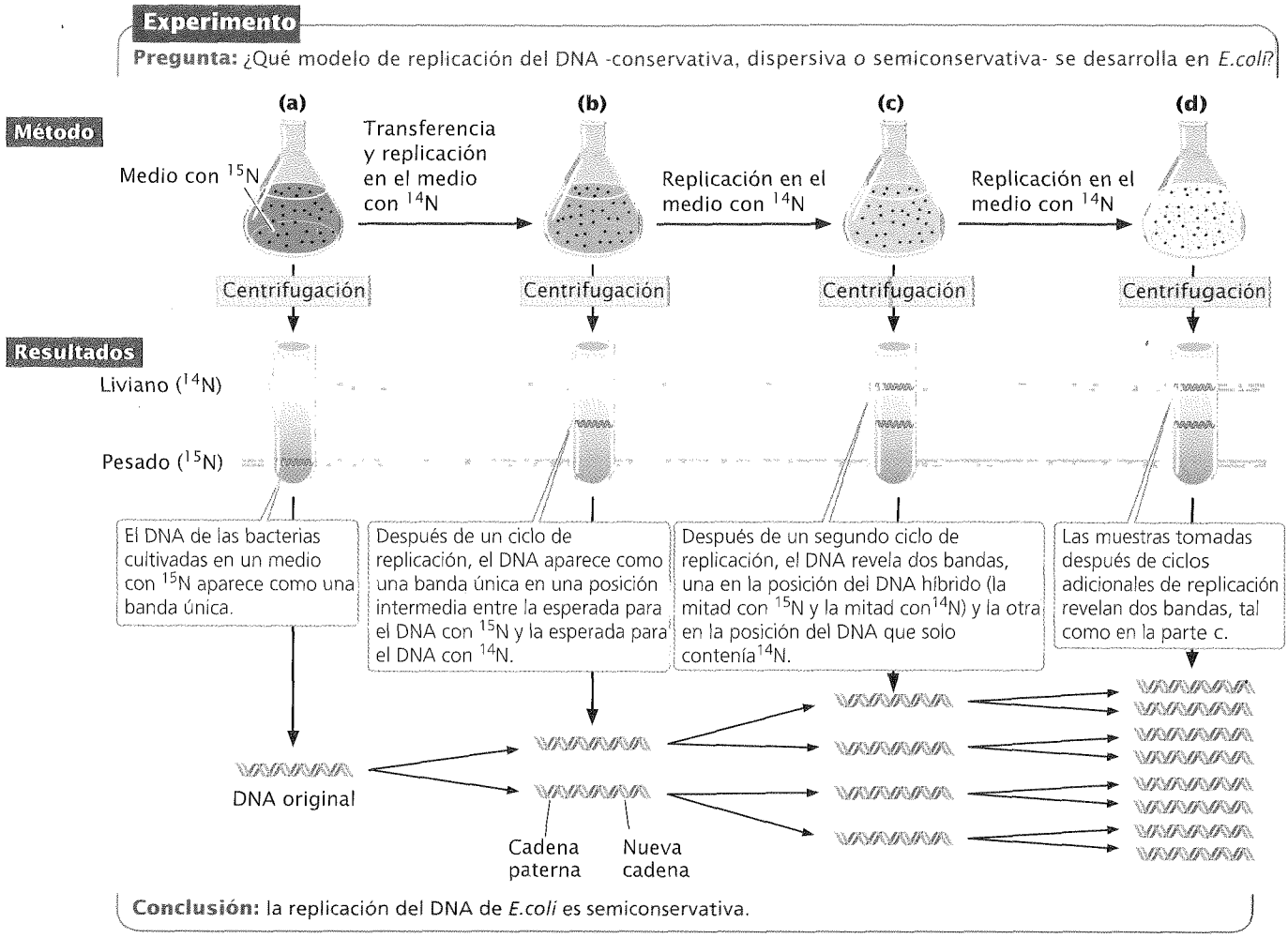



Fig. 12-3. **Meselson y Stahl demostraron que la replicación del DNA es semiconservativa.**

ambas direcciones en un proceso denominado **replicación bidireccional,** que consiste en el desenrollamiento y la replicación simultáneas del DNA hasta que las dos horquillas se reúnen. Si hay una sola horquilla de replicación proseguirá alrededor de todo el círculo para obtener dos moléculas de DNA circulares completas, cada una compuesta por una cadena de nucleótidos vieja y una nueva.

John Cairns aportó la primera evidencia compatible con la replicación theta en 1963 por medio de la proliferación de bacterias en presencia de nucleótidos radiactivos. Después de la replicación cada molécula de DNA presentó una cadena "caliente" (radiactiva) y una "fría" (no radiactiva). Cairns aisló DNA de las bacterias después de la replicación y lo colocó en una grilla de un microscopio electrónico, que luego cubrió con una emulsión fotográfica. La radiactividad presente en la muestra estimula la emulsión y produce una fotografía de la molécula (denominada autorradiografía), similar a la forma en que la luz estimula una película fotográfica. Como el DNA recién sintetizado tenía nucleótidos radiactivos, Cairns pudo obtener una microfotografía del proceso de replicación, similar a las observadas en la **figura 12-4b**.

***Replicación por círculos rodantes.*** Otra forma de replicación, denominada **replicación por círculos rodantes (fig. 12-5)**, se desarrolla en algunos virus y en el factor F (un pequeño círculo de DNA extracromosómico que controla el apareamiento, comentado en el cap. 8) de *E. coli*. Esta forma de replicación comienza con un corte en una de las cadenas de nucleótidos que produce un grupo 3'-OH y un grupo 5'-fosfato. Se agregan nucleótidos nuevos al extremo 3' escindido y se usa la cadena interna (no escindida) como molde. A medida que se agregan los nucleótidos nuevos al extremo 3', el extremo 5' de la cadena escindida se desplaza del molde, de la misma manera que un hilo se despliega de un carretel. El extremo 3' crece alrededor del círculo y le da el nombre de modelo por círculos rodantes.

La horquilla de replicación puede continuar alrededor del círculo varias veces y producir muchas copias de la misma secuencia. Cada vez que se cumple una vuelta alrededor del círculo el extremo 3' en crecimiento desplaza la cadena de nucleótidos sintetizada en el ciclo anterior. Luego la molécula lineal de DNA se separa del círculo y produce una molécula de DNA circular de doble cadena y una molécula de DNA lineal de cadena simple. La molécula lineal se circulariza antes o después de servir como molde para la síntesis de una cadena complementaria.

***Replicación eucarionte lineal.*** Las moléculas de DNA circular que sufren ciclos de replicación tetha o por círculos rodantes po-

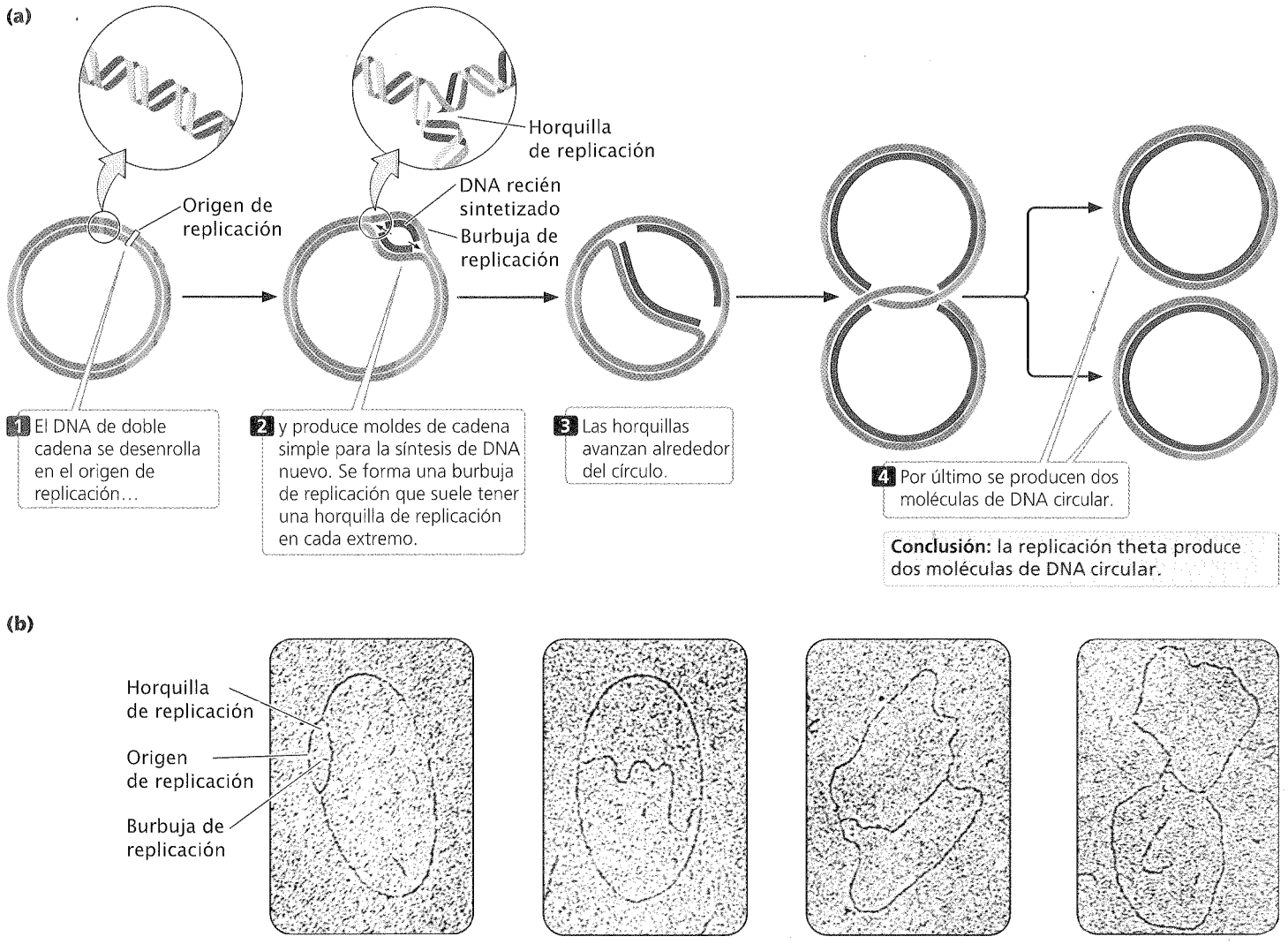



Fig. 12-4. **La replicación theta es un tipo de replicación común en *E. coli* y en otros organismos que poseen DNA circular.** (Microfotografías electrónicas de Bernard Hirt, L'Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer.)

seen un solo origen de replicación. Debido al tamaño limitado de estas moléculas de DNA, la replicación que se inicia en un origen puede abarcar todo el cromosoma en un período razonable. En cambio, los cromosomas lineales grandes de los organismos eucariontes contienen demasiado DNA para replicarlo con rapidez a partir de un solo origen. La replicación eucarionte se desarrolla a una velocidad que oscila entre 500 y 5 000 nucleótidos por minuto en cada horquilla de replicación (bastante más lenta que la replicación bacteriana). Incluso aunque se obtenga una velocidad de 5 000 nucleótidos por minuto en cada horquilla de replicación, la síntesis de DNA a partir de un solo origen requeriría 7 días para replicar un cromosoma humano típico compuesto por 100 millones de pares de bases de DNA. En realidad la replicación de los cromosomas eucariontes tarda algunos minutos u horas, pero no días. Esta velocidad es posible porque la replicación se desarrolla a partir de miles de orígenes en forma simultánea.

Los replicones eucariontes típicos poseen una longitud que oscila entre 20 000 y 300 000 pares de bases (cuadro 12-1). En cada origen de replicación el DNA se desenrolla y produce una burbuja de replicación. Se lleva a cabo la replicación en ambas cadenas en cada extremo de la burbuja y las dos horquillas de replicación se extienden hacia afuera. Finalmente, las horquillas de replicación pertenecientes a replicones adyacentes contactan y los replicones se fusionan para forman grandes extensiones de DNA recién sintetizado (**fig. 12-6**). La replicación y la fusión de todos los replicones conduce al desarrollo de dos moléculas de DNA idénticas. En el cuadro 12-2 se resumen las características importantes de la replicación tetha, la replicación por círculos rodantes y la replicación eucarionte lineal.

## CONCEPTOS CLAVE

La replicación theta, la replicación por círculos rodantes y la replicación lineal difieren en el establecimiento y la progresión de la replicación, pero coinciden en la producción de moléculas de DNA nuevas por medio de una replicación semiconservativa.

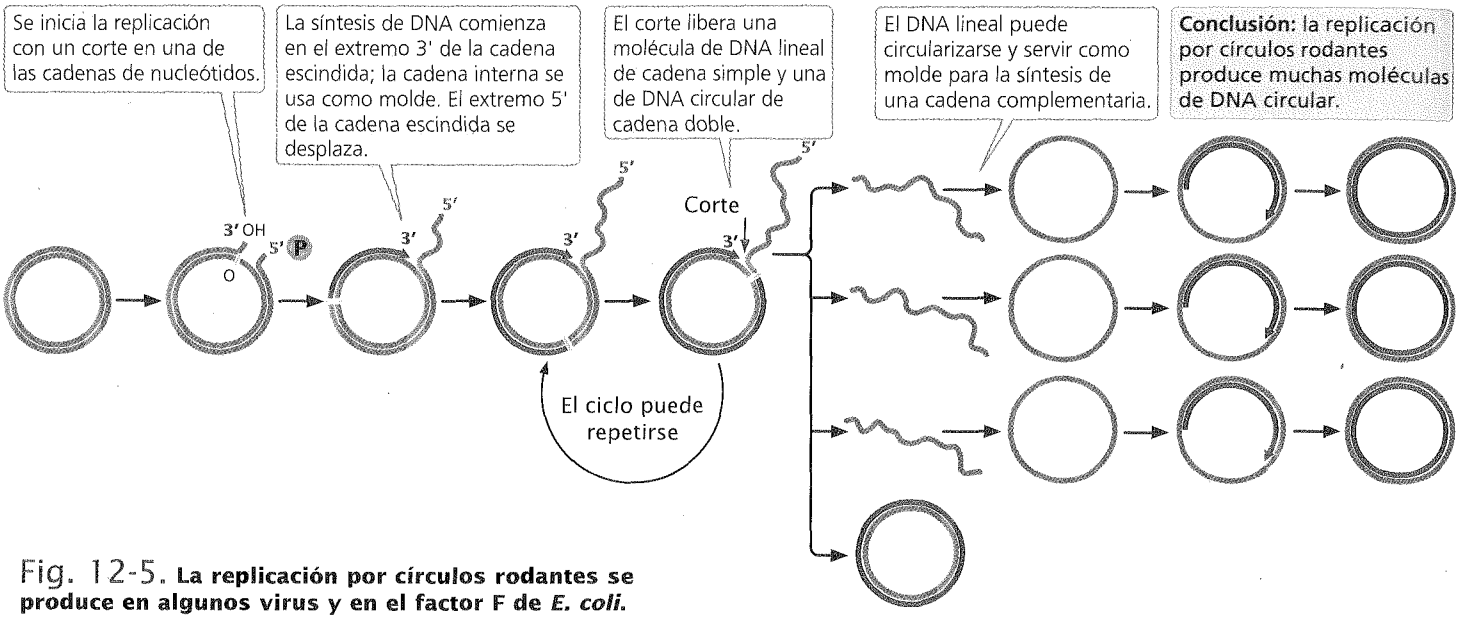



Fig. 12-5. **La replicación por círculos rodantes se produce en algunos virus y en el factor F de *E. coli*.**

## Requisitos para la replicación

Aunque el proceso de replicación posee muchos componentes, éstos se pueden combinar en tres grupos principales:

1. un molde compuesto por DNA de cadena simple
2. materia prima (sustratos) que se ensamblarán para formar una cadena de nucleótidos nueva y
3. enzimas y otras proteínas que "leen" el molde y ensamblan los sustratos para formar una molécula de DNA

Debido a la naturaleza semiconservativa de la replicación del DNA, una molécula de DNA de cadena doble se debe desenrollar para exponer las bases que actúan como molde para el ensamblaje de cadenas polinucleotídicas nuevas, que son complementarias y antiparalelas con respecto a las cadenas molde. La materia prima a partir de la que se sintetizarán las cadenas de DNA nuevas son desoxirribonucleósidos trifosfato (dNTP), cada uno compuesto por una azúcar desoxirribosa y una base (un nucleósido)

**Cuadro 12-1** Número y longitud de los replicones

| Organismo | Número de orígenes de replicación | Longitud promedio del replicón (pb) |
|---|---|---|
| *Escherichia coli* (bacteria) | 1 | 4 200 000 |
| *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) | 500 | 40 000 |
| *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) | 3 500 | 40 000 |
| *Xenopus laevis* (sapo) | 15 000 | 200 000 |
| *Mus musculus* (ratón) | 25 000 | 150 000 |

Fuente: Datos de B. L. Lewin, *Genes V* (Oxford: Oxford University Press, 1994), p. 536.

**Cuadro 12-2** Características de la replicación theta, por círculos rodantes y eucarionte lineal

| Modelo de replicación | Molde de DNA | Corte de la cadena de nucleótidos | Número de replicones | Unidireccional o bidireccional | Productos |
|---|---|---|---|---|---|
| Theta | Circular | No | 1 | Unidireccional o bidireccional | Dos moléculas de DNA circular |
| Por círculos rodantes | Circular | Sí | 1 | Unidireccional | Una molécula de DNA circular y una molécula de DNA lineal que puede circularizarse |
| Eucarionte lineal | Lineal | No | Muchos | Bidireccional | Dos moléculas lineales |

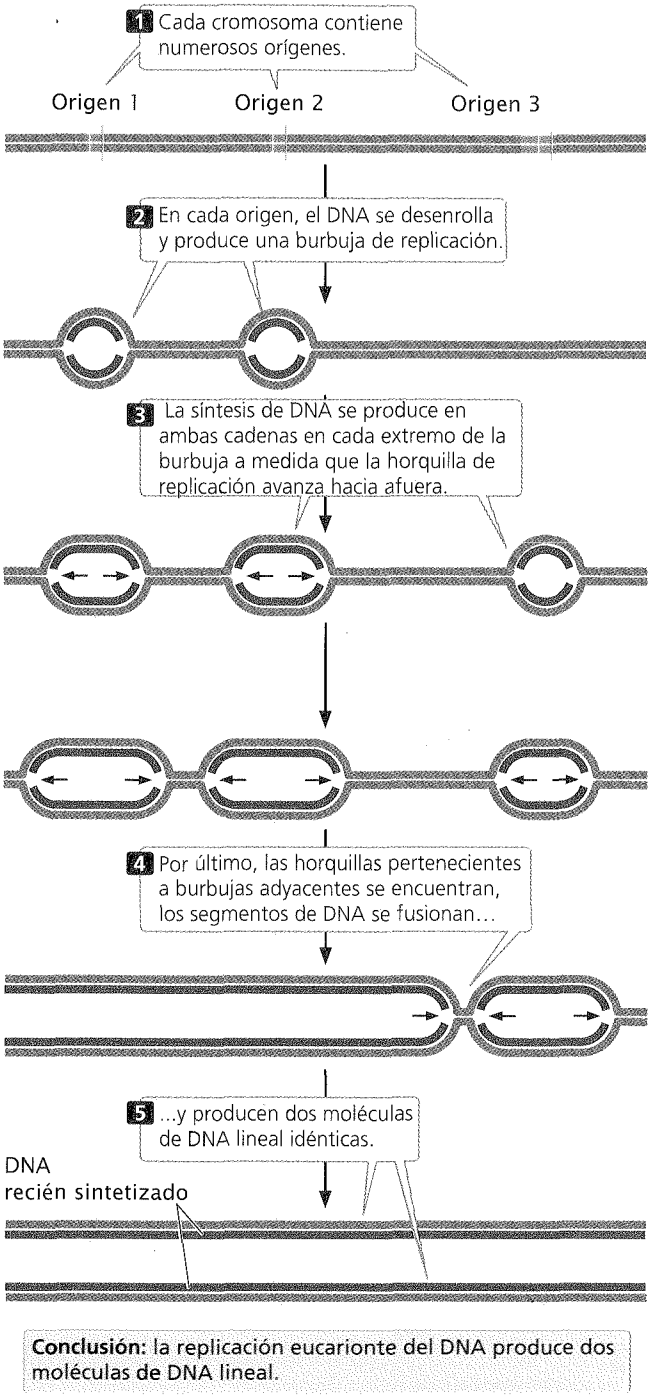



Fig. 12-6. **En los cromosomas eucariontes se desarrolla la replicación lineal del DNA.**

unido a tres fosfatos (**fig. 12-7a**). Durante la síntesis del DNA los nucleótidos se unen al grupo 3'-OH de la cadena nucleotídica en crecimiento (**fig. 12-7b**). El grupo 3'-OH del último nucleótido de la cadena ataca al grupo 5'-fosfato del dNTP que entra en el proceso. Dos fosfatos se separan del dNTP, y se forma una unión fosfodiéster entre los dos nucleótidos.

La síntesis de DNA no se produce en forma espontánea. En cambio, requiere de un conjunto de enzimas y de proteínas que funcionan en forma coordinada. A continuación examinaremos esta estructura compleja de proteínas y enzimas para evaluar el proceso de replicación de manera más detallada.

**CONCEPTOS CLAVE**

La síntesis de DNA requiere de un molde de DNA de cadena simple, de desoxirribonucleósidos trifosfato, de una cadena nucleotídica en crecimiento y de un grupo de enzimas y de proteínas.

## Dirección de la replicación

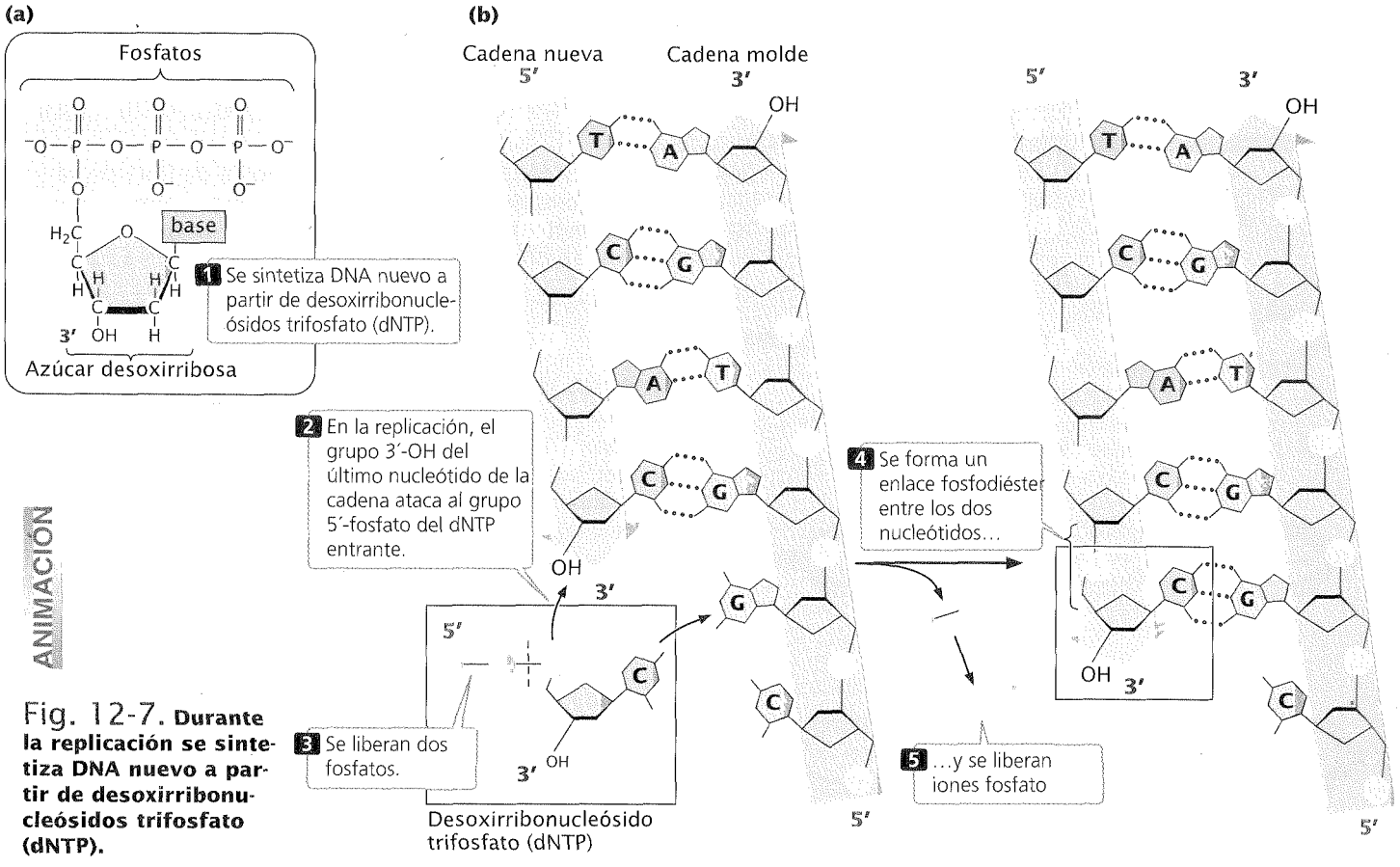
La síntesis de DNA consiste en la unión de nucleótidos nuevos de a uno por vez en el extremo 3' de una cadena recién sintetizada. Las **DNA polimerasas**, o sea las enzimas que sintetizan el DNA, *solo* pueden agregar nucleótidos al extremo 3' de la cadena proliferativa (no al 5') y esto implica que las cadenas de DNA nuevas siempre se alargan en la misma dirección 5' a 3' (5'→ 3'). Como los dos moldes de DNA de cadena simple son antiparalelos y la elongación de la cadena siempre respeta la dirección 5'→ 3', si la síntesis de un molde se produce, digamos, de derecha a izquierda, la síntesis sobre el otro molde deberá desarrollarse en dirección contraria, o sea de izquierda a derecha (**fig. 12-8**). A medida que el DNA se desenrolla durante la replicación, la naturaleza antiparalela de las dos cadenas de DNA implica que un molde se exponga en dirección 5'→ 3' y el otro en dirección 3'→ 5' (véase fig. 12-8); entonces, ¿cómo puede desarrollarse la síntesis en ambas cadenas de la horquilla de manera simultánea?

A medida que el DNA se desenrolla, la cadena (molde) que se expone en dirección 3'→ 5' (la cadena inferior en las figuras 12-8 y 12-9) permite una síntesis continua de la cadena nueva en la dirección 5'→ 3'. Esta cadena nueva, que se **replica en forma continua**, se denomina **cadena líder**.

La otra cadena que funciona como molde se expone en dirección 5'→ 3' (la cadena superior en las figuras 12-8 y 12-9). Luego de que se desenrolló un fragmento corto de DNA la síntesis debe desarrollarse en la dirección 5'→ 3'; esto implica que la síntesis debe producirse en la dirección *opuesta* al desenrollamiento (**fig. 12-9**). Como solo es necesario desenrollar un fragmento corto de DNA para iniciar la síntesis sobre esta cadena, la maquinaria replicativa comienza a funcionar sobre el molde con rapidez. En este punto, ya se ha desarrollado una longitud adicional de DNA, que representa un molde nuevo en el extremo 5' de la cadena nueva. La síntesis de DNA debe comenzar en la horquilla de replicación y continuar en la dirección opuesta al movimiento de la horquilla hasta encontrarse con el segmento de DNA replicado con anterioridad. Este proceso se repite una y otra vez e implica que la síntesis de esta cadena se desarrolle en salvas cortas y discontinuas. La cadena nueva que sufre **replicación discontinua** se denomina **cadena retrasada**.

Los fragmentos cortos de DNA producidos por la replicación discontinua de la cadena retrasada se denominan **fragmentos de Okazaki** (por Reiji Okazaki, quien los descubrió). En las células bacterianas, cada fragmento de Okazaki tiene entre 1 000 y 2 000 nucleótidos; en las células eucariontes, posee alrededor de 100 a 200 nucleótidos de longitud. Estos fragmentos de la cadena retrasada se unen para formar una molécula de DNA continua nueva.

Relacionemos la dirección de la síntesis del DNA con los modos de replicación examinados con anterioridad. En el modelo

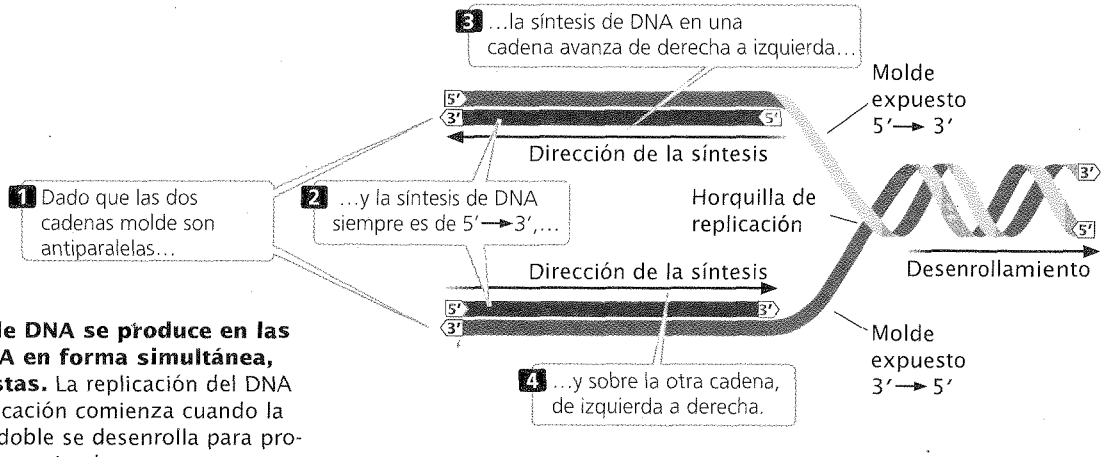



ANIMACIÓN

Fig. 12-7. **Durante la replicación se sintetiza DNA nuevo a partir de desoxirribonucleósidos trifosfato (dNTP).**

tetha (**fig. 12-10a**), el DNA se desenrolla en un sitio específico, que es el origen, y se forma una burbuja de replicación. Si la burbuja tiene dos horquillas, una en cada extremo, la síntesis se desarrolla de manera simultánea en ambas horquillas (replicación bidireccional). En cada horquilla la síntesis de una de las cadenas molde se realiza en la misma dirección al desenrollamiento; la cadena nueva es la cadena líder de la replicación continua. En la otra cadena molde, la síntesis se produce en dirección contraria al desenrollamiento; la cadena nueva es la cadena retrasada de la replicación discontinua. Nos concentraremos en una de las cadenas que funcionan como molde dentro de la burbuja. Se debe destacar que la síntesis sobre esta cadena molde es continua en una horquilla, pero discontinua en la otra. Esta diferencia se debe a que la síntesis del DNA siempre se produce en la misma dirección (5'→ 3'), pero las dos horquillas se mueven en direcciones contrarias.

La replicación en el modelo por círculos rodantes (**fig. 12-10b**) es un poco diferente porque no hay una burbuja de replicación. La replicación comienza en el extremo 3' de la cadena nucleotídica escindida. Se lleva a cabo la replicación continua sobre el




ANIMACIÓN

Fig. 12-8. **La síntesis de DNA se produce en las dos cadenas molde de DNA en forma simultánea, pero en direcciones opuestas.** La replicación del DNA en una sola horquilla de replicación comienza cuando la molécula de DNA de cadena doble se desenrolla para proporcionar dos moldes de cadena simple.

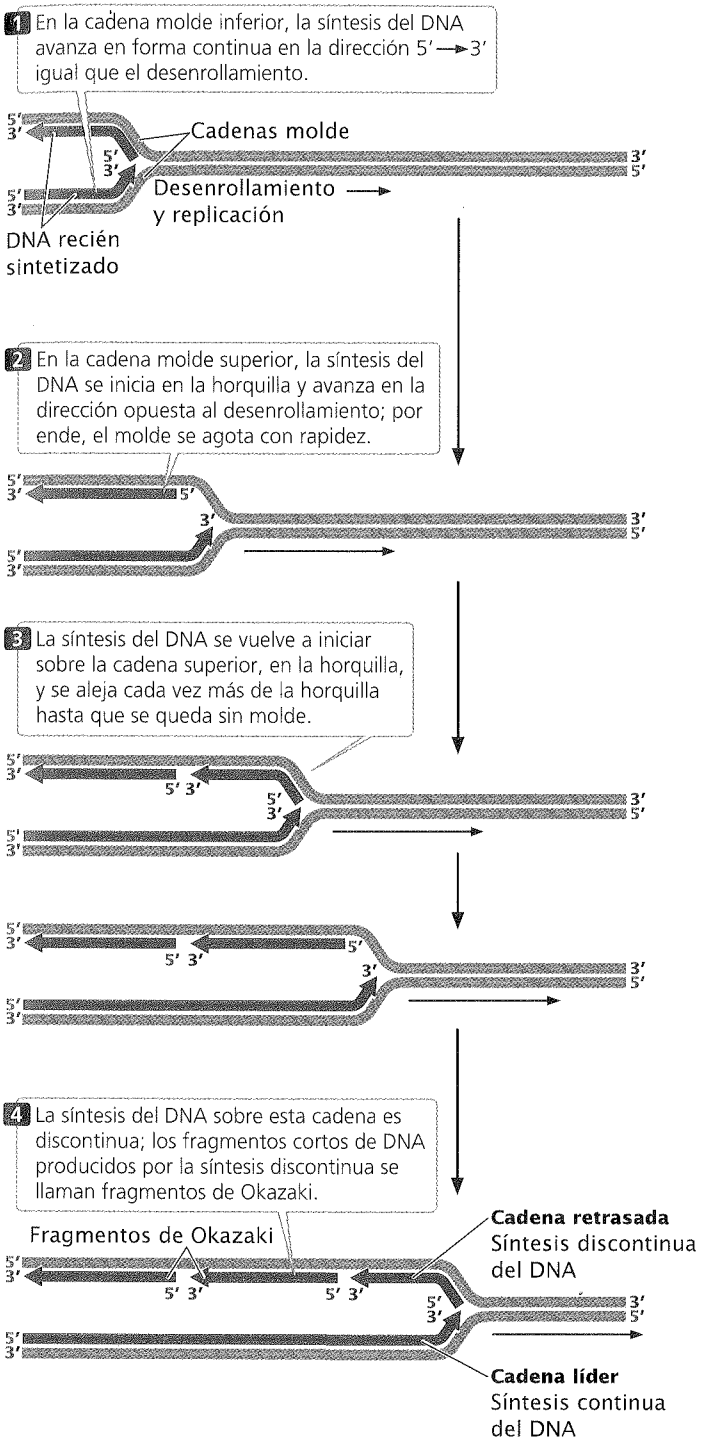



Fig. 12-9. **La síntesis de DNA es continua en una cadena molde de DNA y discontinua en la otra.**

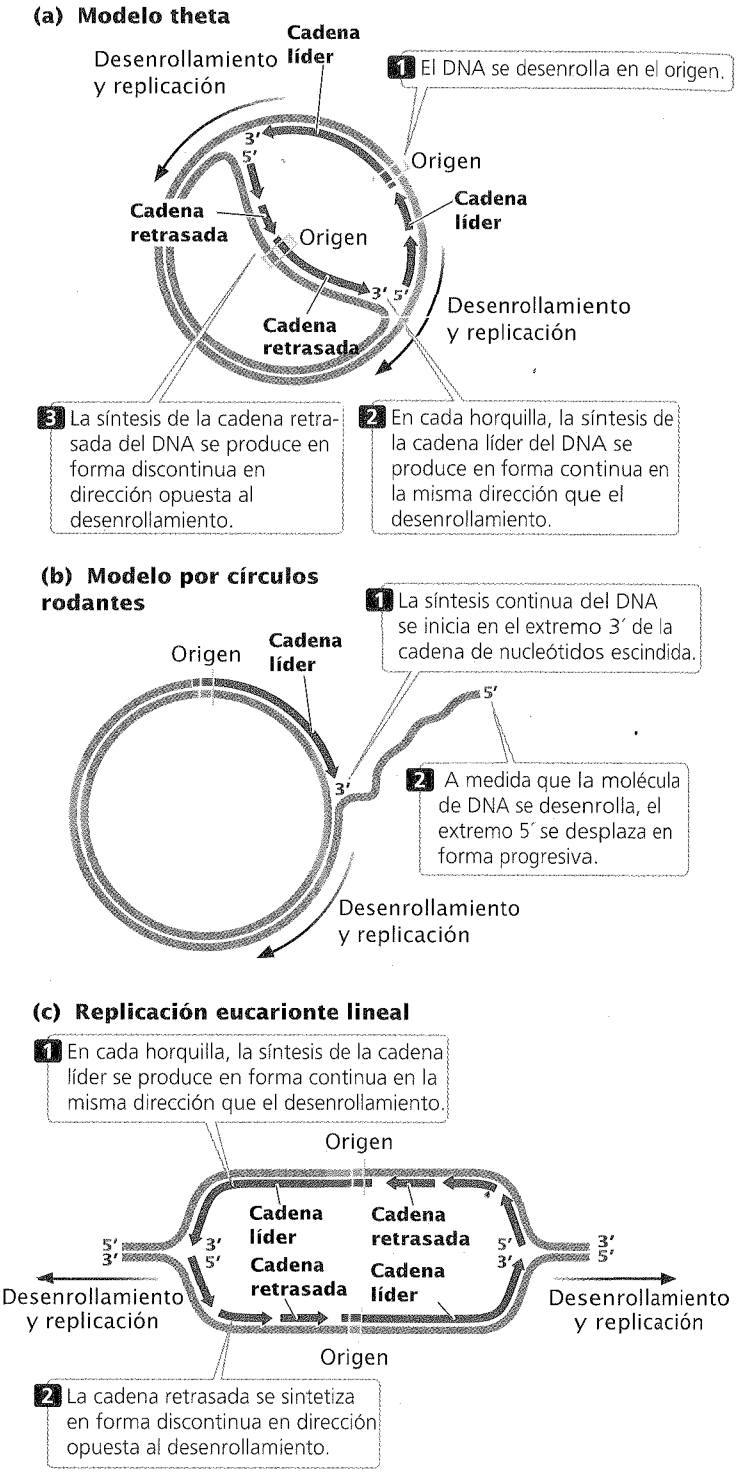



Fig. 12-10. **El proceso de replicación es diferente en la replicación theta, por círculos rodantes y lineal.**

molde circular a medida que se agregan nucleótidos nuevos en el extremo 3'.

La replicación de las moléculas lineales de DNA, como la que se produce en las células eucariontes, genera una serie de burbujas de replicación (**fig. 12-10c**). La síntesis de DNA en estas burbujas es igual a la que se observa en la replicación con una sola burbuja del modelo tetha; comienza en el centro de cada burbuja de replicación y continúa en dos horquillas, una en cada extremo de la burbuja. En ambas horquillas la síntesis de la cadena líder se lleva a cabo en la misma dirección que el desenrollamiento, mientras que la síntesis de la cadena retrasada se produce en la dirección contraria al desenrollamiento.

**CONCEPTOS CLAVE**

Toda la síntesis del DNA se produce de 5'→ 3', lo que significa que los nucleótidos nuevos siempre se agregan en el extremo 3' de la cadena de nucleótidos proliferativa. En cada horquilla de replicación, la síntesis de la cadena líder se produce en forma continua, mientras que la síntesis de la cadena retrasada se desarrolla de manera discontinua.

## Mecanismo de replicación

La replicación posee cuatro fases: inicio, desenrollamiento, elongación y terminación.

### Replicación del DNA bacteriano

El siguiente comentario sobre el proceso replicativo se concentrará en los sistemas bacterianos, donde la replicación se evaluó de manera más exhaustiva y se comprende mejor. Aunque muchos aspectos de la replicación en las células eucariontes son similares a los de las células procariontes, hay algunas diferencias importantes. En una sección posterior de este capítulo compararemos la replicación de las células bacterianas y de las eucariontes.

***Iniciación.*** El cromosoma circular de *E. coli* tiene un solo origen de replicación (*oriC*). La secuencia mínima necesaria para que funcione *oriC* mide 245 pares de bases y contiene varios sitios importantes. Las **proteínas de iniciación** se unen a *oriC* y producen el desenrollamiento de un fragmento corto de DNA. Este desenrollamiento permite que la helicasa y otras proteínas de unión a cadena simple se unan a la cadena polinucleotídica (**fig. 12-11**).

***Desenrollamiento.*** Como la síntesis del DNA requiere de un molde de cadena simple y como la doble cadena de DNA debe desenrollarse antes de que se lleve a cabo la síntesis la célula, depende de varias proteínas y enzimas para lograr este desenrollamiento. Las **DNA helicasas** rompen las uniones hidrógeno entre las bases de dos cadenas de nucleótidos de una molécula de DNA. Las helicasas no pueden *iniciar* el desenrollamiento de la doble cadena de DNA; las proteínas de iniciación primero separan las cadenas de DNA en el sitio de origen y exponen un fragmento pequeño de DNA de cadena simple al que se une una helicasa. Las helicasas se unen al molde de la cadena retrasada en cada horquilla de replicación y se mueven en dirección 5'→ 3' a lo largo de esta cadena, lo que también determina el movimiento de la horquilla de replicación (**fig. 12-12**).

Después de que la helicasa desenrolló el DNA, las cadenas nucleotídicas simples tienden a formar uniones hidrógeno y a renaturalizarse (volver a unirse). También se pueden formar estructuras secundarias, como horquillas (véase fig. 10-17), entre nucleótidos complementarios pertenecientes a la misma cadena. Para estabilizar el DNA de cadena simple el tiempo suficiente para que se desarrolle la replicación, las **proteínas de unión a cadena simple** (SSB, *single-strand-binding proteins*) forman uniones densas con el DNA de cadena simple expuesto (véase fig. 12-12). A diferencia de muchas proteínas que se unen al DNA, las SSB no dependen de la secuencia de bases: se unen a cualquier DNA de cadena simple. Las proteínas de unión a cadena simple forman tetrámeros (grupos de cuatro); cada tetrámero cubre entre 35 y 65 nucleótidos.

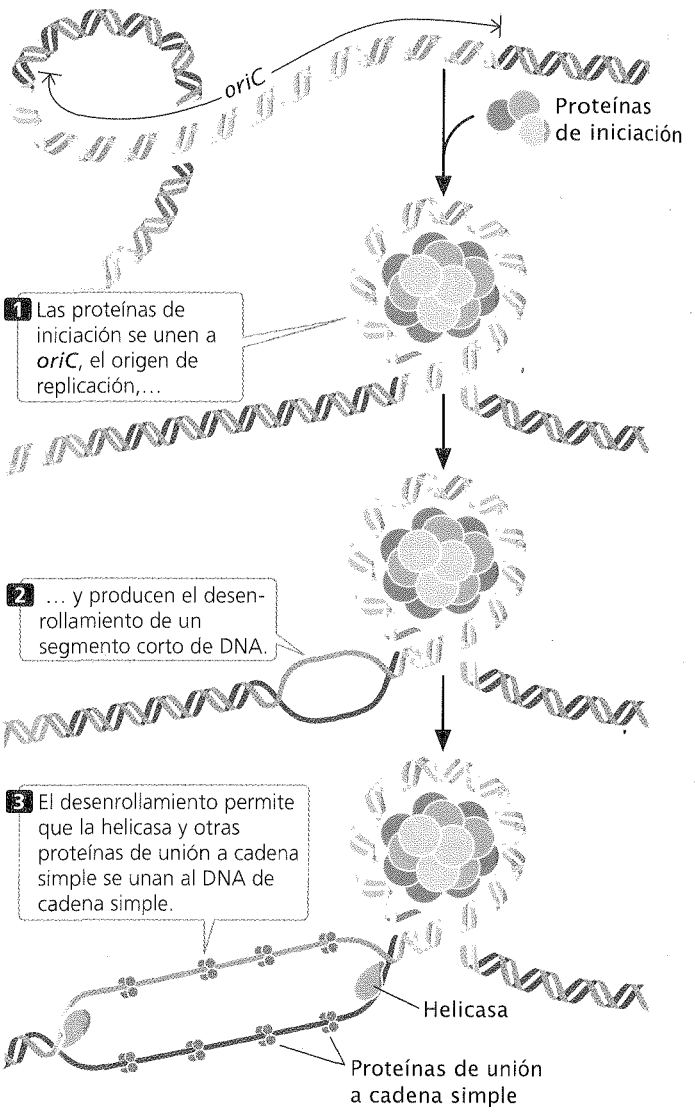
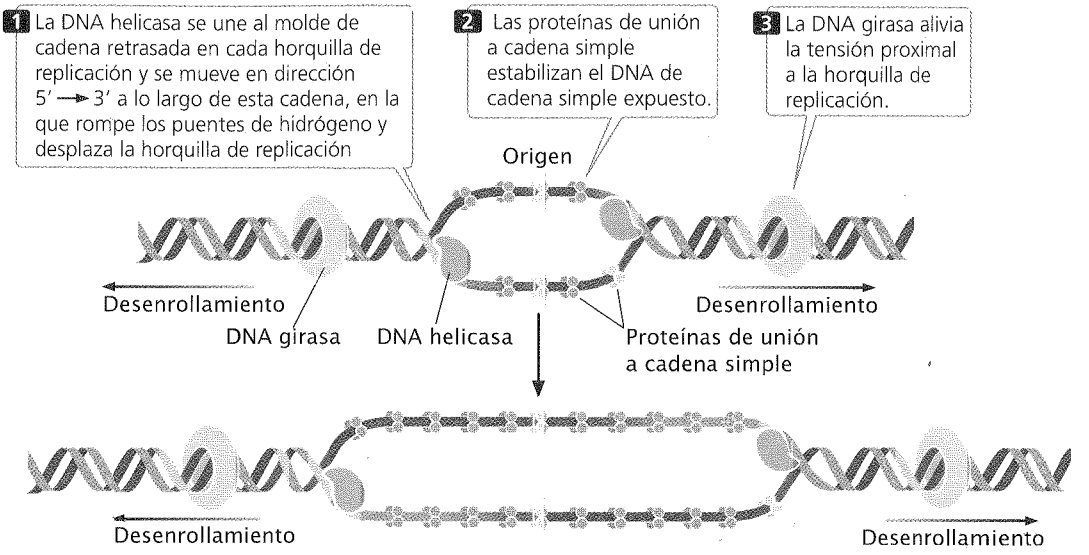



Fig. 12-11. **La replicación del DNA de *E. coli* comienza cuando las proteínas de iniciación se unen al *oriC*, que es el origen de replicación, lo que provoca el desenrollamiento de un fragmento corto de DNA.**

Otra proteína esencial para el proceso de desenrollamiento es la enzima **DNA girasa**, una topoisomerasa. Como se comentó en el capítulo 11, las topoisomerasas controlan el superenrollamiento del DNA. Durante la replicación una DNA girasa reduce las tensiones de torsión (torque) que se desarrollan proximales a la horquilla de replicación como resultado del desenrollamiento (véase fig. 12-12). Esta enzima disminuye la fuerza de torque por medio del corte de la doble cadena en un segmento de la hélice de DNA, el pasaje de otro segmento de la hélice a través de la brecha y la reasociación de los extremos escindidos del DNA. Esta acción elimina una vuelta de DNA y disminuye el superenrollamiento.

ANIMACIÓN

Fig. 12-12. **La DNA helicasa desenrolla el DNA a través de la unión a la cadena molde retrasada en cada horquilla de replicación y del movimiento en dirección 5′→3′ a lo largo de la cadena.**




## CONCEPTOS CLAVE

La replicación comienza en un origen de replicación, al que se une una proteína de iniciación que produce el desenrollamiento de una extensión corta de DNA. La DNA helicasa rompe las uniones hidrógeno de la horquilla de replicación y las proteínas de unión a cadena simple estabilizan las cadenas separadas. La DNA girasa reduce la fuerza de torsión que se genera cuando se desenrollan las dos cadenas del DNA.

***Cebadores (primers).*** Todas las DNA polimerasas requieren de un nucleótido con un grupo 3'-OH al que pueda agregarse el nucleótido nuevo. Debido a este requisito, las DNA polimerasas no pueden iniciar la síntesis sobre un molde desnudo; en cambio, necesitan un cebador –un grupo 3'-OH preexistente– para activarse. Entonces, ¿cómo comienza la síntesis de DNA?

Una enzima denominada **primasa** sintetiza extensiones cortas de nucleótidos (**cebadores o "*primers*"**) para que se inicie la replicación del DNA. La primasa sintetiza un fragmento breve de nucleótidos de RNA (con una longitud aproximada de 10 a 12 nucleótidos) que aporta el grupo 3'-OH al que la DNA polimerasa podrá unir los nucleótidos de DNA. (Como la primasa es una RNA polimerasa, no requiere un grupo 3'-OH preexistente a partir del cual puedan agregarse los nucleótidos.) Todas las moléculas de DNA tienen primero cebadores de RNA cortos unidos a la cadena; estos cebadores se eliminan más adelante y se sustituyen por nucleótidos de DNA.

En la cadena líder, donde la síntesis de DNA es continua, solo se necesita un cebador en el extremo 5' de la cadena recién sintetizada. En la cadena retrasada, donde la replicación es discontinua, se debe sintetizar un cebador nuevo en el comienzo de cada fragmento de Okazaki (**fig. 12-13**). La primasa forma un complejo con la helicasa en la horquilla de replicación y se mueve a lo largo del molde de la cadena retrasada. Es probable que el complejo primasa-helicasa presente en el molde de la cadena retrasada de la *otra* horquilla de replicación sintetice el único cebador necesario para la cadena líder, en el extremo opuesto de la burbuja de replicación.

## CONCEPTOS CLAVE

La primasa sintetiza un fragmento corto de nucleótidos de RNA (cebadores o *primers*) que aportan un grupo 3'-OH para que la unión de los nucleótidos de DNA permita el inicio de su síntesis.

***Elongación.*** Después del desenrollamiento del DNA y del agregado del cebador, las DNA polimerasas alargan la cadena de polinucleótidos por medio de la catalización de la polimerización del DNA. Las polimerasas mejor estudiadas son las de *E. coli*, que son por lo menos cinco. Dos de ellas, la DNA polimerasa I y la DNA polimerasa III, participan en la síntesis del DNA durante la replicación; las otras tres cumplen funciones especializadas en la reparación del DNA (cuadro 12-3).

La **DNA polimerasa III** es un complejo multiproteico grande que actúa como el encargado principal de la replicación. Esta enzima sintetiza cadenas de nucleótidos por medio del agregado de nucleótidos nuevos en el extremo 3' de las moléculas de DNA proliferativas y cumple dos tareas enzimáticas (véase cuadro 12-3). Su actividad de polimerasa de 5'→ 3' le permite agregar nucleótidos nuevos en dirección 5'→ 3'. Su actividad de exonucleasa de 3'→ 5' le permite eliminar nucleótidos en dirección 3'→ 5', lo que posibilita la corrección de errores. Si un nucleótido con una base incorrecta se inserta en la molécula de DNA proliferativa, la DNA polimerasa III emplea su actividad de exonucleasa de 3'→ 5' para retroceder y eliminar el nucleótido incorrecto. Luego retoma su actividad de polimerasa de 5'→ 3'. Las dos funciones juntas le permiten a la DNA polimerasa III sintetizar moléculas de DNA nuevas en forma eficiente y precisa. La DNA polimerasa III tiene una procesividad (*processivity*) elevada, lo que significa que es capaz de agregar muchos nucleótidos a la cadena de DNA proliferativa sin separarse del molde en condiciones normales se mantiene unida al molde y continúa la síntesis de DNA hasta su replicación completa.

La primera polimerasa descubierta en *E. coli*, la **DNA polimerasa I**, también cumple funciones de polimerasa de 5'→ 3' y de exonucleasa de 3'→ 5' (véase cuadro 12-3), lo que permite la síntesis de DNA y la corrección de errores. Sin embargo, a diferen-

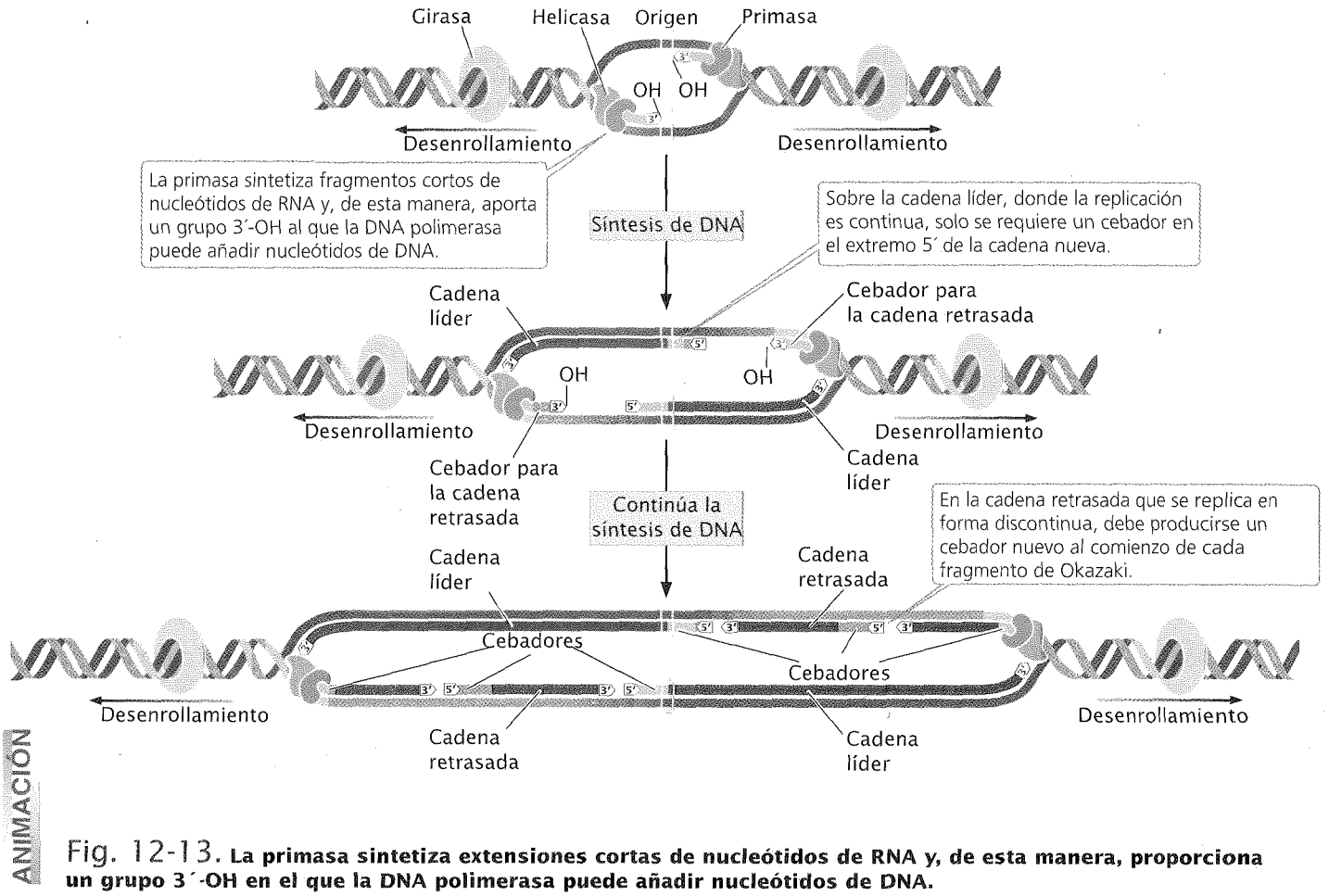



Fig. 12-13. **La primasa sintetiza extensiones cortas de nucleótidos de RNA y, de esta manera, proporciona un grupo 3′-OH en el que la DNA polimerasa puede añadir nucleótidos de DNA.**

cia de la DNA polimerasa III la DNA polimerasa I también posee actividad de exonucleasa de 5'→ 3', que utiliza para eliminar los cebadores introducidos por la primasa y para reemplazarlos por nucleótidos de DNA por medio de su movimiento en dirección 5'→ 3'. La DNA polimerasa I tiene una procesividad menor que la DNA polimerasa III. La eliminación y la sustitución del cebador parecen constituir las funciones principales de la DNA polimerasa I. Las DNA polimerasas II, IV y V actúan durante la reparación del DNA.

A pesar de sus diferencias, todas las DNA polimerasas de *E. coli*

1. sintetizan cualquier secuencia especificada por la cadena molde
2. sintetizan en dirección 5'→ 3' a través del agregado de nucleótidos a un grupo 3'-OH

**Cuadro 12-3** Características de las DNA polimerasas de *E. coli*

| DNA polimerasa | Polimerización de 5′→ 3′ | Exonucleasa de 3′→ 5′ | Exonucleasa de 5′→ 3′ | Función |
|---|---|---|---|---|
| I | Sí | Sí | Sí | Elimina y reemplaza a los cebadores |
| II | Sí | Sí | No | Repara el DNA; reinicia la replicación después de que el DNA dañado detiene la síntesis |
| III | Sí | Sí | No | Elonga el DNA |
| IV | Sí | No | No | Repara el DNA |
| V | Sí | No | No | Repara el DNA, sintetiza DNA con lesiones interpuestas |

3. usan dNTP para sintetizar el DNA nuevo

4. necesitan un cebador para iniciar la síntesis

5. catalizan la formación de una unión fosfodiéster por medio de la unión del grupo 5'-fosfato del nucleótido entrante con el grupo 3'-OH del nucleótido preexistente en la cadena proliferativa, proceso en el que se desprenden dos fosfatos

6. producen cadenas nuevas que son complementarias y antiparalelas con respecto a las cadenas molde y

7. se asocian con varias otras proteínas

## CONCEPTOS CLAVE

Las DNA polimerasas sintetizan DNA en dirección 5'→ 3' por medio del agregado de nucleótidos nuevos al extremo 3' de una cadena de nucleótidos proliferativa.

***DNA ligasa.*** Después de que la DNA polimerasa III une un nucleótido de DNA al grupo 3'-OH presente en el nucleótido precedente del RNA cebador, los nucleótidos nuevos que ingresan aportan el grupo 3'-OH necesario para la fijación del siguiente nucleótido de DNA. Este proceso continúa mientras se disponga de molde (**fig. 12-14a**). La DNA polimerasa I actúa después de la DNA polimerasa III y, por medio de su actividad de exonucleasa de 5'→ 3', elimina el cebador de RNA. Luego esta misma enzima emplea su actividad de polimerasa de 5'→ 3' para reemplazar los nucleótidos de RNA por nucleótidos de DNA. La DNA polimerasa I une el primer nucleótido al grupo OH en el extremo 3' del fragmento de Okazaki precedente y luego continúa en dirección 5'→ 3' a lo largo de la cadena de nucleótidos para eliminar y reemplazar los nucleótidos de RNA pertenecientes al cebador de a uno por vez (**fig. 12-14b**).

Una vez que la polimerasa I reemplazó el último nucleótido del cebador de RNA por un nucleótido de DNA, queda una muesca en la estructura de azúcares y fosfato de la nueva cadena de DNA. El grupo 3'-OH del último nucleótido agregado por la DNA polimerasa I no está unido al grupo 5'-fosfato del primer nucleótido agregado por la DNA polimerasa III (**fig. 12-14c**). La enzima **DNA ligasa** repara esta muesca al catalizar la formación de una unión fosfodiéster sin agregar otro nucleótido a la cadena (**fig. 12-14d**). En el cuadro 12-4 se presentan algunas de las enzimas y proteínas principales necesarias para la replicación.

## CONCEPTOS CLAVE

Una vez eliminados y sustituidos los cebadores, una DNA ligasa repara la muesca que queda en la unión del azúcar y el fosfato.

***Horquilla de replicación.*** Como ya se presentaron los componentes enzimáticos principales de la elongación –DNA polimerasas, helicasa, primasa y ligasa– consideraremos la forma en que estos componentes interactúan en la horquilla de replicación. Para que la síntesis de las dos cadenas se produzca en forma simultánea deben haber dos unidades de DNA polimerasa III en la horquilla de replicación, una para cada cadena. En un modelo del

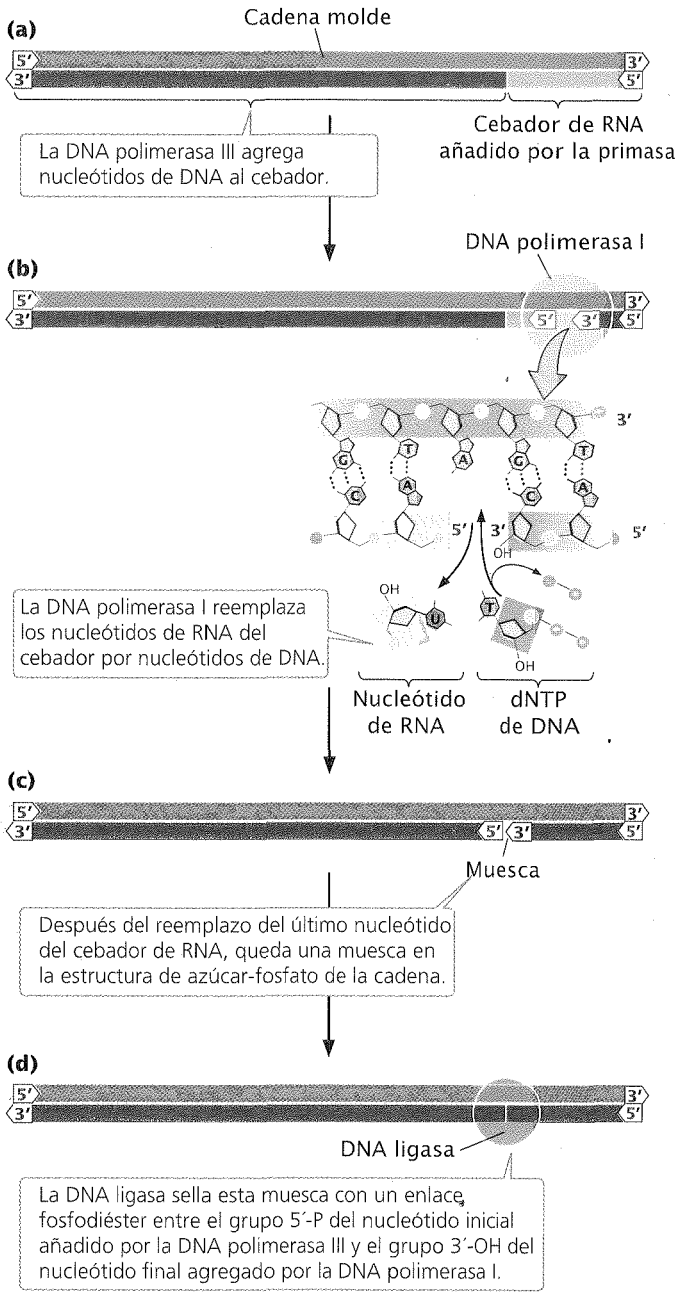



Fig. 12-14. **La DNA ligasa sella la muesca que deja la DNA polimerasa I en la estructura de azúcar-fosfato después de que la polimerasa añadió el nucleótido final.**

ANIMACIÓN

proceso de replicación, las dos unidades de DNA polimerasa III están conectadas (**fig. 12-15**); el molde de la cadena retrasada rota para quedar en una posición adecuada para la replicación de 5'→ 3' a medida que la DNA polimerasa se mueve sobre el DNA. De esta manera el complejo con la DNA polimerasa III puede desarrollar la replicación de 5'→ 3' en forma simultánea en ambos moldes, incluso aunque los procesos se realicen en direcciones contrarias. Después de que se sintetizaron alrededor de 1 000 pb de DNA nuevo, la DNA polimerasa III se separa del molde de cadena retrasada y se forma un bucle nuevo (véase fig. 12-15). La

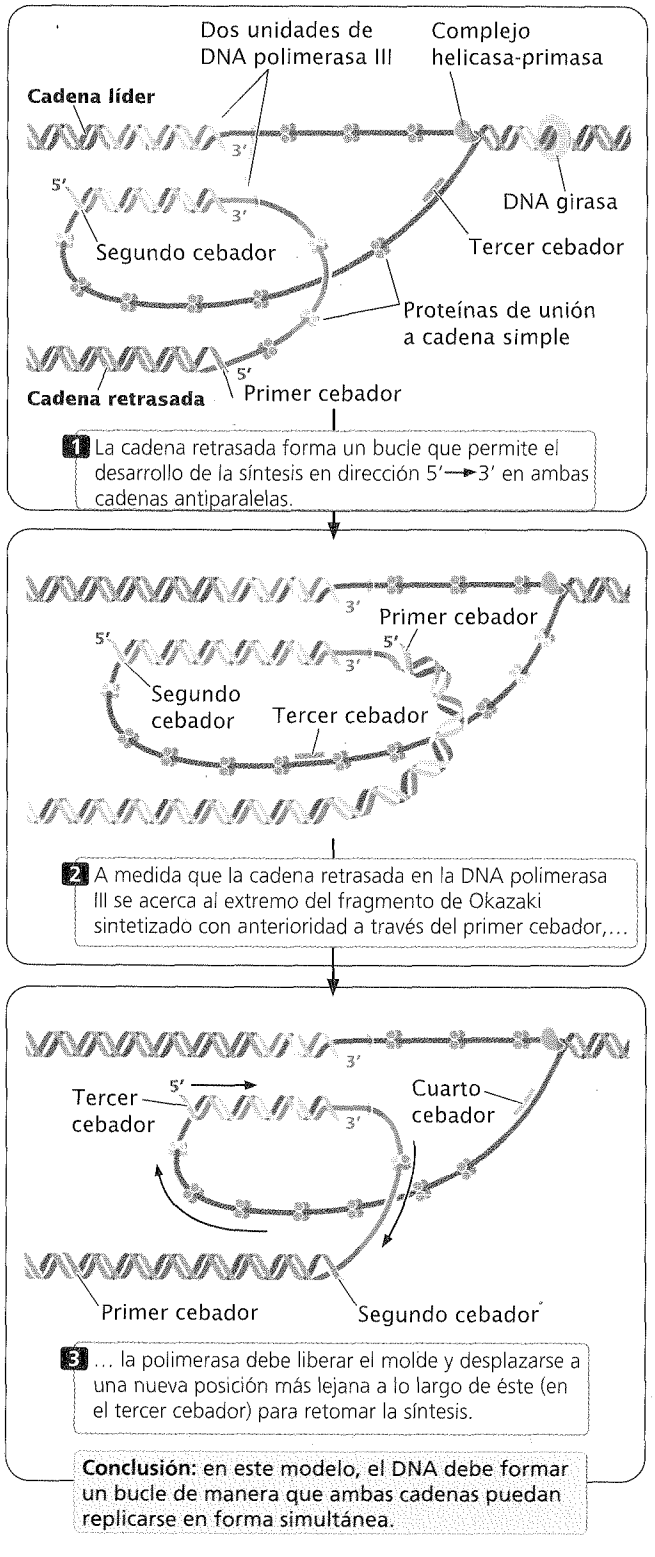



Fig. 12-15. **En un modelo de replicación del DNA de *E. coli*, las dos unidades de la DNA polimerasa III están conectadas y la cadena retrasada molde forma un bucle que permite que la replicación pueda producirse en las dos cadenas antiparalelas de DNA.** En la parte superior se ilustran los componentes de la maquinaria encargada de la replicación en la horquilla de replicación.

ANIMACIÓN

primasa sintetiza un cebador nuevo en la cadena retrasada y la DNA polimerasa crea un fragmento de Okazaki nuevo.

En resumen, cada horquilla de replicación activa necesita cinco componentes básicos:

1. helicasa para desenrollar el DNA
2. proteínas de unión a cadena simple para mantener separadas las cadenas de nucleótidos una longitud suficiente que permita la replicación
3. topoisomerasa girasa para eliminar la tensión proximal a la horquilla de replicación
4. primasa para sintetizar cebadores con un grupo 3'-OH en el comienzo de cada fragmento de DNA y
5. DNA polimerasa para sintetizar las cadenas de nucleótidos líder y retrasada

***Terminación.*** En algunas moléculas de DNA la replicación finaliza cuando se encuentran dos horquillas de replicación. En otros casos hay secuencias de terminación específicas que bloquean la continuación de la replicación. Hay una proteína de terminación, denominada Tus en *E. coli*, que se une a estas secuencias. Tus bloquea el movimiento de la helicasa y, de esta manera, obstruye a la horquilla de replicación e impide la replicación del DNA.

***Fidelidad de la replicación del DNA.*** En forma global, la tasa de error de la replicación es menor a uno cada mil millones de nucleótidos. ¿Cómo se logra esta precisión increíble?

Las DNA polimerasas son muy especiales para aparear los nucleótidos con sus complementos en la cadena molde. La DNA polimerasa solo comete errores en la selección de los nucleótidos en una oportunidad cada 100 000 nucleótidos. La mayoría de los errores que se producen en la selección de los nucleótidos se corrigen gracias a un segundo proceso denominado **corrección durante la lectura *(proofreading)*.** Cuando una DNA polimerasa introduce un nucleótido erróneo en la cadena proliferativa, el grupo 3'-OH del nucleótido equivocado no se ubica en el sitio correcto para aceptar al siguiente nucleótido. La acomodación inapropiada obstaculiza la reacción de polimerización y la actividad de exonucleasa de 3'→ 5' de la DNA polimerasa elimina al nucleótido apareado en forma incorrecta. Luego esta DNA polimerasa inserta el nucleótido correcto. En forma conjunta la corrección durante la lectura y la selección de los nucleótidos producen un error cada 10 millones de nucleótidos.

Un tercer proceso, denominado **reparación de los errores de apareamiento** (que se comentará con mayor detalle en el cap. 17), corrige los errores detectados cuando ya finalizó la replicación. La presencia de nucleótidos acoplados de manera incorrecta que persisten después de la replicación produce una deformidad en la estructura secundaria del DNA; las enzimas encargadas de eliminar nucleótidos apareados en forma incorrecta reconocen la deformidad y usan la cadena de nucleótidos original como molde para reemplazar el nucleótido erróneo. La reparación de los errores de apareamiento requiere que la enzima sea capaz de distinguir entre las cadenas de DNA antigua y nueva porque las enzimas necesitan alguna forma de determinar los pares de bases apareados de manera incorrecta para poder eliminarlos. En *E. coli* se agregan grupos metilo ($-CH_3$) a secuencias nucleotídicas específicas, pero solo *después* de la replica-

ción. Por lo tanto la metilación se desarrolla después de la replicación, de manera que inmediatamente después de la síntesis del DNA, solo la cadena de DNA antigua está metilada. Esto permite distinguir esta cadena de la recién sintetizada y la reparación de los errores de apareamiento se desarrolla sobre todo en la cadena de nucleótidos no metilada. Ningún proceso individual podría lograr este nivel de precisión; se necesita una serie de procesos y cada uno de ellos detecta los errores que pasaron inadvertidos en los procesos anteriores (**fig. 12-16**).

## CONCEPTOS CLAVE

La replicación es muy precisa, con menos de un error cada mil millones de nucleótidos. Su exactitud es el resultado de los procesos de selección de nucleótidos, corrección durante la lectura (*proofreading*) y reparación de los errores de apareamiento.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Reglas básicas de la replicación

La replicación bacteriana requiere de varias enzimas (véase cuadro 12-4), de proteínas y de secuencias de DNA que actúen en forma integrada para sintetizar una molécula de DNA nueva. Estos componentes son importantes, pero no debemos permitir que los detalles del proceso nos hagan olvidar los principios generales de la replicación.

1. La replicación siempre es semiconservativa.
2. La replicación comienza en secuencias denominadas orígenes.
3. La síntesis de DNA comienza en segmentos de RNA cortos denominados cebadores o *primers*.
4. La elongación de las cadenas de DNA siempre se produce en dirección 5'→ 3'.
5. El DNA nuevo se sintetiza a partir de dNTP; para que se polimerice el DNA se escinden dos fosfatos de un dNTP y el nucleótido resultante se agrega al grupo 3'-OH de la cadena de nucleótidos en crecimiento.
6. La replicación es continua en la cadena líder y discontinua en la cadena retrasada.
7. Las cadenas de nucleótidos nuevas son complementarias y antiparalelas con respecto a sus cadenas molde.
8. La replicación se desarrolla a una velocidad muy elevada y es sorprendentemente precisa, gracias a la selección exacta de los nucleótidos, a la corrección durante la lectura (*proofreading*) y a mecanismos de reparación.

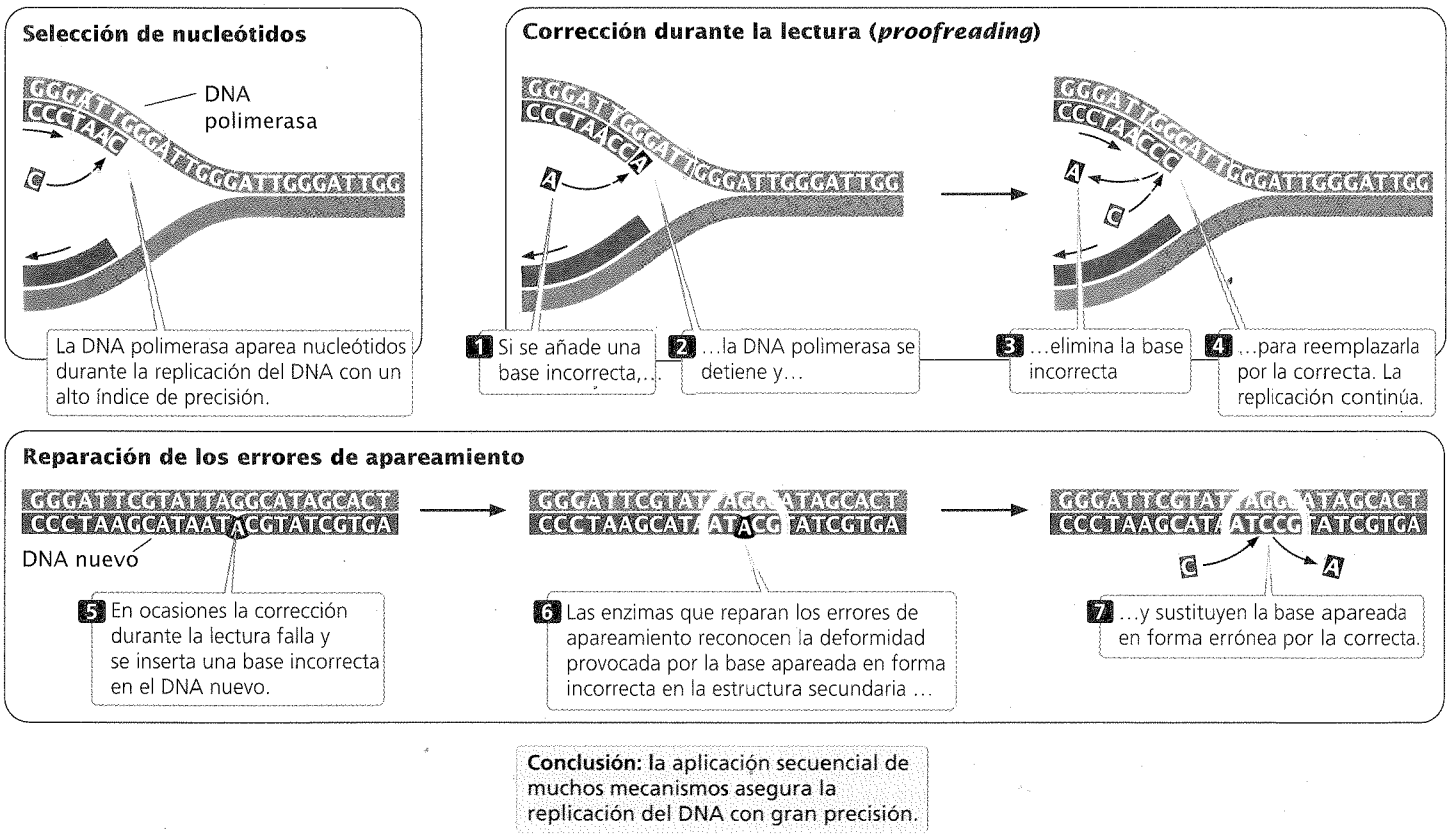



Fig. 12-16. **Se requiere una serie de procesos para asegurar la increíble precisión de la replicación del DNA.** Entre ellos se encuentran la selección del DNA, la corrección durante la lectura (*proofreading*) y la reparación de los errores de apareamiento.

**Cuadro 12-4** Componentes que se requieren para la replicación en las células bacterianas

| Componente | Función |
|---|---|
| Proteína de iniciación | Se une al origen y separa las cadenas de DNA para iniciar la replicación |
| DNA helicasa | Desenrolla el DNA en la horquilla de replicación |
| Proteínas de unión a cadena simple | Se une al DNA de cadena simple y evita la renaturalización |
| DNA girasa | Se mueve proximal a la horquilla de replicación, corta y vuelve a unir el DNA de doble hélice para liberar el torque que se produce como resultado del desenrollamiento en la horquilla de replicación |
| DNA primasa | Sintetiza cebadores cortos de RNA para proporcionar un grupo 3´-OH para la unión de los nucleótidos de DNA |
| DNA polimerasa III | Alarga una nueva cadena de nucleótidos a partir del grupo 3´-OH provisto por el cebador |
| DNA polimerasa I | Elimina los cebadores de RNA y los sustituye por moléculas de DNA |
| DNA ligasa | Une fragmentos de Okazaki por medio del sellado de las muescas en la estructura de azúcar-fosfato del DNA recién sintetizado. |

## Replicación del DNA eucarionte

Aunque la replicación en los eucariontes se asemeja a la replicación bacteriana en muchos aspectos, también presenta algunos desafíos adicionales. En primer lugar el tamaño mucho más grande de los genomas eucariontes requiere que el comienzo de la replicación se inicie en muchos orígenes. En segundo lugar, los cromosomas eucariontes son lineales, mientras que los cromosomas procariontes son circulares. En tercer lugar, el molde de DNA está asociado con proteínas histonas en nucleosomas y el ensamblaje de los nucleosomas se produce de inmediato después de la replicación del DNA.

***Orígenes eucariontes.*** Los investigadores aislaron los primeros orígenes de replicación en eucariontes en células de levadura por medio de la demostración de que ciertas secuencias de DNA conferían la capacidad de replicarse cuando se transferían de un cromosoma de levadura a fragmentos de DNA circulares pequeños (plásmidos). Estas **secuencias de replicación autónomas** (ARS) permitían la replicación de cualquier fragmento de DNA con el que se unieran. Luego se demostró que estas secuencias eran los orígenes de replicación de los cromosomas de las levaduras. Los orígenes de replicación presentes en los diversos organismos tienen secuencias bastante variables, aunque por lo general contienen numerosos pares de bases A – T. En la levadura los orígenes están formados por 100 a 200 pb de DNA. Un complejo multiproteico, el complejo de reconocimiento del origen (ORC), se fija en los orígenes y desenrolla el DNA en esas regiones. Es interesante señalar que los ORC también sirven para regular la transcripción.

### CONCEPTOS CLAVE

El DNA de las células eucariontes contiene muchos orígenes de replicación. En cada origen un complejo multiproteico de reconocimiento del origen se une para iniciar el desenrollamiento del DNA.

***Permiso de replicación del DNA.*** Las células eucariontes emplean miles de orígenes y de esta manera pueden replicar todo el genoma en un tiempo adecuado. Sin embargo, el uso de muchos orígenes crea un problema especial con la coordinación de la replicación: todo el genoma se debe replicar en forma precisa una sola vez en cada ciclo celular para que ningún gen quede sin replicar y ningún gen se replique más de una vez. ¿Cómo hace una célula para confirmar que inició la replicación en miles de orígenes solo una vez en cada ciclo celular?

Para lograr precisión durante la replicación del DNA, el inicio de la replicación se debe dividir en dos pasos distintos. En el primer paso se acreditan los orígenes, lo que significa que reciben una aprobación para iniciar la replicación. Este paso se produce en un momento inicial del ciclo celular cuando un **factor permisivo de la replicación** se une a un origen. En el segundo paso, las proteínas de iniciación producen la separación de las cadenas de DNA y el comienzo de la replicación en cada origen aprobado. La clave es que las proteínas de iniciación solo actúan en los orígenes *aprobados*. A medida que las horquillas de replicación se alejan del origen, el factor permisivo se desprende y deja al origen en estado "no aprobado", por lo que no puede reiniciarse la replicación hasta que se renueve el permiso. Para asegurar que el proceso solo se desarrolle una vez en cada ciclo celular, el factor permisivo solo puede actuar después que la célula completó la mitosis y antes de la activación de las proteínas de iniciación.

***Desenrollamiento.*** Se aislaron varias helicasas que separan el DNA de doble cadena de las células eucariontes; además se detectaron proteínas de unión a cadena simple y topoisomerasas (que cumplen una función similar a la DNA girasa de las células bacterianas). Se considera que estas enzimas y proteínas ejercen un papel en el desenrollamiento del DNA de los eucariontes bastante similar a sus contrapartidas bacterianas.

***DNA polimerasas eucariontes.*** Hay diferencias significativas entre los procesos de replicación en las bacterias y en los organismos eucariontes, sobre todo en la cantidad y en las funciones de las DNA polimerasas. Las células eucariontes contienen varias DNA polimerasas distintas que actúan en la replicación, en la re-

## Cuadro 12-5 DNA polimerasas de las células eucariontes

| DNA polimerasa | Actividad de polimerasa de 5´→ 3´ | Actividad de exonucleasa de 3´→ 5´ | Función celular |
|---|---|---|---|
| α (alfa) | Sí | No | Iniciación de la síntesis del DNA nuclear y reparación del DNA; tiene actividad de primasa |
| β (beta) | Sí | No | Reparación del DNA y recombinación del DNA nuclear |
| γ (gamma) | Sí | Sí | Replicación y reparación del DNA mitocondrial |
| δ (delta) | Sí | Sí | Síntesis de las cadenas líder y retrasada del DNA nuclear, reparación del DNA y síntesis de DNA con lesiones interpuestas |
| ε (épsilon) | Sí | Sí | Desconocida; probablemente reparación y replicación del DNA nuclear |
| ζ (zeta) | Sí | No | Síntesis de DNA con lesiones interpuestas |
| η (eta) | Sí | No | Síntesis de DNA con lesiones interpuestas |
| θ (theta) | Sí | No | Reparación del DNA |
| ι (iota) | Sí | No | Síntesis de DNA con lesiones interpuestas |
| κ (kappa) | Sí | No | Síntesis de DNA con lesiones interpuestas |
| λ (lambda) | Sí | No | Reparación del DNA |
| μ (mu) | Sí | No | Reparación del DNA |
| σ (sigma) | Sí | No | Replicación del DNA nuclear (posiblemente), reparación del DNA y cohesión de las cromátidas hermanas |

combinación y en la reparación del DNA (cuadro 12-5). La **DNA polimerasa** α, que posee actividad de primasa, inicia la síntesis del DNA nuclear a través de la producción de un cebador de RNA seguido por una cadena corta de nucleótidos de DNA. Una vez que la DNA polimerasa α colocó entre 30 y 40 nucleótidos, la **DNA polimerasa** δ completa la replicación sobre las cadenas líder y retrasada. Con una estructura y una función similares a las de la DNA polimerasa δ, la **DNA polimerasa** ε también parece participar en la replicación nuclear de las cadenas líder y retrasada, pero su función precisa no está clara. La **DNA polimerasa** β no forma parte de la replicación sino que se asocia con la reparación y la recombinación del DNA nuclear. La **DNA polimerasa** γ replica el DNA mitocondrial; la polimerasa símil-γ también replica el DNA de los cloroplastos. Otras DNA polimerasas cumplen funciones en la reparación del DNA (véase cuadro 12-5).

Como se comentó al principio del capítulo, algunas DNA polimerasas son capaces de replicar el DNA a velocidades elevadas y con gran fidelidad (pocos errores). Estas polimerasas son muy eficientes porque tienen sitios activos que solo permiten el ingreso estricto de cuatro nucleótidos de DNA normales (adenina, guanina, citosina y timina). Como consecuencia de esta especificidad, los moldes de DNA distorsionados y las bases anormales no pueden ingresar con facilidad dentro del sitio activo de la enzima. Cuando se encuentran estos errores en el molde de DNA, las DNA polimerasas que trabajan con gran fidelidad se detienen y no pueden saltear la lesión.

Otras DNA polimerasas tienen menor fidelidad, pero pueden saltear distorsiones en el molde de DNA. Estas DNA polimerasas "translesionales" especializadas suelen tener sitios activos más abiertos y pueden aceptar y copiar moldes con bases anormales, estructuras distorsionadas y lesiones voluminosas. Por ende, estas enzimas especializadas pueden saltear estos errores, pero, como sus sitios activos son más abiertos y accesibles, tienden a cometer más equivocaciones. Durante la replicación se suelen utilizar enzimas que funcionan muy rápido y con gran fidelidad hasta que aparece un bloqueo en la replicación. En ese punto toman el mando una o más polimerasas "translesionales" que saltean la lesión y continúan la replicación durante un fragmento corto de DNA. Luego estas polimerasas se separan de la horquilla de replicación y las enzimas que trabajan con gran fidelidad retoman la replicación con mucha precisión y velocidad elevada. Con frecuencia las enzimas que reparan el DNA arreglan errores producidos por las polimerasas que saltean lesiones, aunque algunos de estos errores pueden escapar a la detección y provocar mutaciones.

### CONCEPTOS CLAVE

Hay por lo menos 13 DNA polimerasas diferentes en las células eucariontes. Las DNA polimerasas α y δ se encargan de la replicación en las cadenas líder y retrasada. Las polimerasas especializadas en actuar ante la presencia de lesiones sirven para saltear distorsiones en el molde de DNA, que, de lo contrario, detendrían la actividad de las DNA polimerasas principales.

***Ensamblaje del nucleosoma.*** El DNA de los eucariontes forma complejos con las proteínas histonas para crear estructuras denominadas nucleosomas que contribuyen a mantener la estabilidad y el empaquetamiento de la molécula de DNA (véase fig. 11-6). Es probable que durante la replicación se produzca la desestructuración y el reensamblaje de los nucleosomas en el DNA

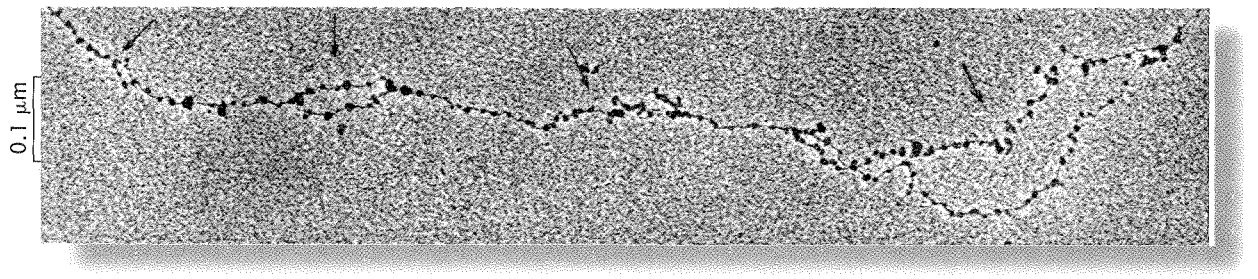



Fig. 12-17. **Esta microfotografía electrónica del DNA eucarionte en proceso de replicación muestra con claridad que el DNA recién replicado ya está cubierto con nucleosomas (círculos oscuros).** (Victoria Foe.)

recién sintetizado, pero el mecanismo preciso que permite estos procesos todavía no se ha determinado. El desenrollamiento de la doble cadena de DNA y el ensamblaje de las enzimas encargadas de la replicación sobre los moldes de cadena simple podrían requerir desarmar la estructura de los nucleosomas. Las microfotografías electrónicas obtenidas de DNA de células eucariontes, como la de la **figura 12-17**, muestra DNA recién replicado que ya está cubierto por nucleosomas, lo que indica que la estructura del nucleosoma se vuelve a formar con rapidez.

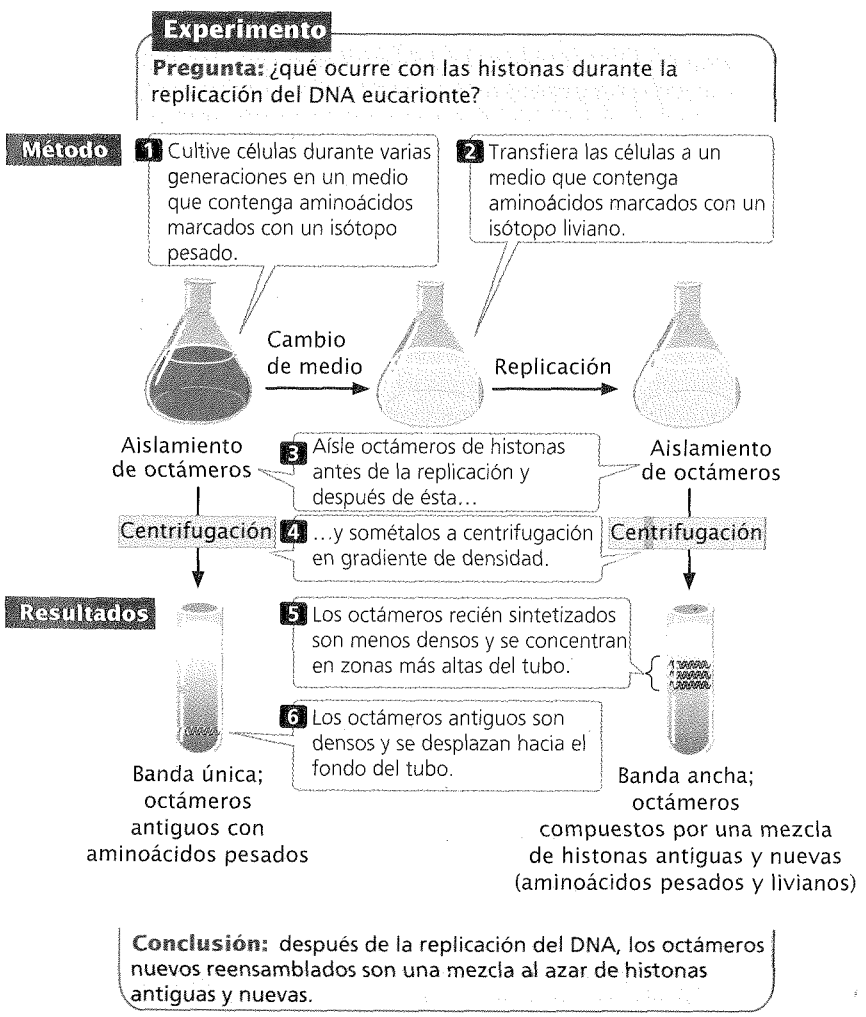



Fig. 12-18. **Experimento que permite estudiar el modo de disociación y de reasociación de los nucleosomas durante la replicación.**

Antes de la replicación hay una sola molécula de DNA asociada con proteínas histonas. Después de la replicación y del ensamblaje del nucleosoma hay dos moléculas de DNA asociadas con proteínas histonas. ¿Permanecen juntas las histonas originales, unidas a una de las moléculas de DNA nuevas, o se separan y se mezclan con histonas nuevas sobre ambas moléculas de DNA?

Se emplearon técnicas similares a las aplicadas por Meselson y Stahl para determinar el modo de replicación del DNA con el fin de responder a esta pregunta. Se cultivaron las células durante varias generaciones en un medio con aminoácidos marcados con un isótopo pesado. Las proteínas histonas incorporaron estos aminoácidos pesados y se tornaron densas (**fig. 12-18**). Luego se transfirieron las células a un medio de cultivo con aminoácidos marcados con un isótopo liviano. Las histonas que se ensamblaron después de la transferencia poseían los aminoácidos livianos nuevos y eran menos densas.

Después de la replicación, se aislaron los octámeros de histonas y se centrifugaron en función del gradiente de densidad. Los resultados demostraron que, después de la replicación, los octámeros formaban bandas continuas entre las de densidad elevada (que representaban octámeros antiguos) y las de densidad baja (que representaban octámeros nuevos). Este hallazgo sugiere que los octámeros nuevos están compuestos por una mezcla al azar de histonas nuevas y antiguas.

## CONCEPTOS CLAVE

Después de la replicación del DNA se vuelve a producir el ensamblaje inmediato de nucleosomas nuevos en la molécula de DNA. Se cree que los nucleosomas se destruyen durante la replicación y se vuelven a ensamblar a partir de una mezcla al azar de histonas antiguas y nuevas.

***Localización de la replicación dentro del núcleo.*** Suele considerarse que las DNA polimerasas que llevan a cabo la replicación son elementos que se mueven a través del molde de DNA, en forma bastante similar a una locomotora que viaja a través de las vías del tren. Evidencias recientes sugieren que esta teoría es incorrecta. Una versión más exacta indica que la polimerasa está fija en su sitio, el molde de DNA la atraviesa y las moléculas de DNA nuevas aparecen a través del otro extremo.

Las técnicas de microscopia de fluorescencia, que son capaces de revelar sitios activos de síntesis de DNA, de-

muestran que la mayor parte de la replicación en el núcleo de una célula eucarionte se produce en una cantidad limitada de sitios fijos, con frecuencia denominados fábricas de replicación. Las microfotografías tomadas a intervalos regulares revelan que el DNA recién duplicado sale de estos sitios específicos. En las células bacterianas se obtuvieron resultados similares.

***Síntesis de DNA en los extremos de los cromosomas.*** Una diferencia fundamental entre la replicación eucarionte y la procarionte es que los cromosomas eucariontes son lineales y, por ende, tienen extremos. Como ya se comentó, el grupo 3'-OH necesario para la replicación realizada por las DNA polimerasas proviene de cebadores de RNA que se encuentran en los orígenes de la replicación y que son sintetizados por primasas. Esta solución es temporaria porque finalmente los cebadores deben eliminarse y sustituirse por nucleótidos de DNA. En una molécula de DNA circular, la elongación alrededor del círculo hace que finalmente aparezca un grupo 3'-OH justo frente al cebador (**fig. 12-19a**). Una vez eliminado el cebador, los nucleótidos de DNA de reposición pueden unirse a este grupo 3'-OH.

En los cromosomas lineales que tienen muchos orígenes, la elongación del DNA en replicones adyacentes también aporta grupos 3'-OH antes de cada cebador (**fig. 12-19b**). No obstante, en el extremo del cromosoma lineal no hay un fragmento adyacente de DNA replicado que aporte este grupo 3'-OH crucial. Una vez eliminado el cebador en el extremo del cromosoma no puede sustituirse por nucleótidos de DNA y determina la aparición de un espacio en el extremo del cromosma, lo que sugiere que el cromosoma se acorta en forma progresiva con cada ciclo de replicación. El cromosoma sería más corto en cada generación y finalmente en algún momento se eliminaría el telómero por completo, lo que desestabilizaría el cromosoma y produciría la muerte de la célula. Pero los cromosomas no se acortan con cada ciclo ni se desestabilizan; entonces, ¿cómo se replican los extremos de los cromosomas lineales?

Los extremos de los cromosomas lineales –los telómeros– poseen varias características únicas, una de las cuales es la presencia de muchas copias de una secuencia corta repetida. En el protozoo *Tetrahymena*, esta repetición telomérica es CCCCAA (véase cuadro 11-2) y la cadena rica en G típica sobresale más que la cadena rica en C (**fig. 12-20a**):

| | | |
|---|---|---|
| Extremo del cromosoma | ← 5' –CCCCAA → 3' –GGGGTTGGGGTT | hacia el centrómero |

El extremo sobresaliente de la cadena simple que forma el telómero puede extenderse gracias a la acción de la **telomerasa**, una enzima compuesta tanto por una proteína como por RNA (también denominada ribonucleoproteína). La parte de la enzima compuesta por RNA contiene entre 15 y 22 nucleótidos complementarios con la secuencia de la cadena rica en G. Esta secuencia se aparea con el extremo 3' sobresaliente del DNA (**fig. 12-20b**) y se convierte en un molde para la síntesis de copias adicionales del DNA de las repeticiones. Los nucleótidos de DNA se agregan al extremo 3' de la cadena de a uno por vez (**fig. 12-20c**) y, después del agregado de muchos nucleótidos, el molde de RNA se traslada sobre el DNA en dirección 3' y se agregan más nucleótidos en este extremo (**fig. 12-20d**). Por lo general, se agregan entre 14 y 16 nucleótidos al extremo 3' de la cadena rica en G.

De esta manera la telomerasa puede extender el extremo 3' del cromosoma sin usar un molde de DNA complementario (**fig. 12-20e**). No está clara la manera en que se sintetiza la cadena rica en

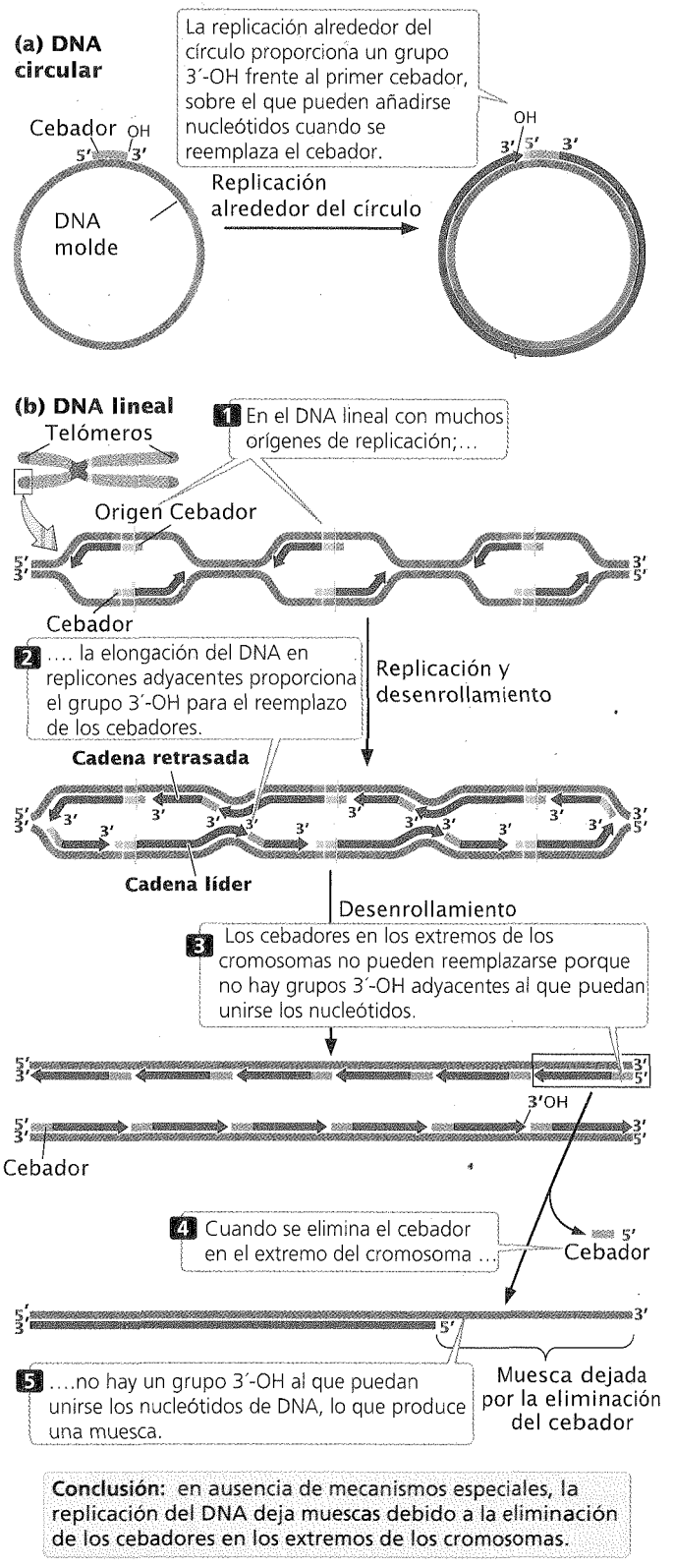



Fig. 12-19. **La síntesis del DNA en los extremos de los cromosomas circulares debe ser diferente de la de los extremos de los cromosomas lineales.**

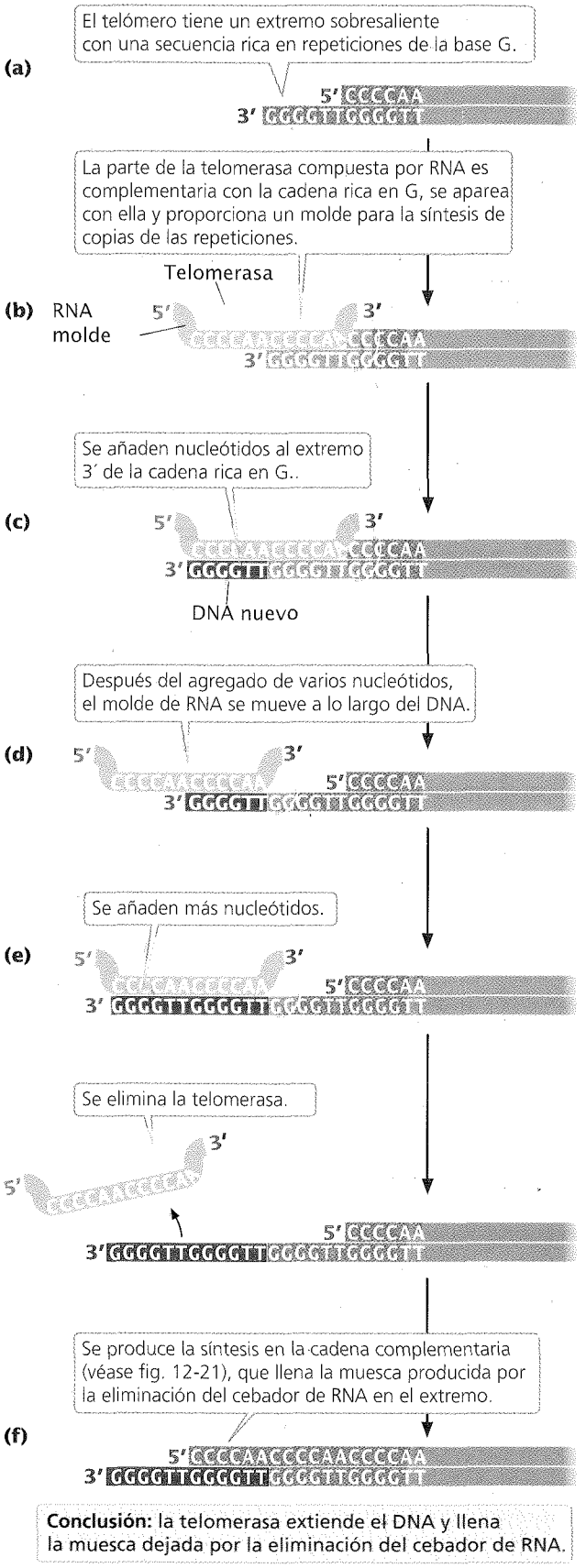



Fig. 12-20. **La enzima telomerasa es responsable de la replicación de los extremos de los cromosomas.**

C complementaria (**fig. 12-20f**). Ésta podría sintetizarse por medio de replicación convencional, con una DNA polimerasa α que sintetice un cebador de RNA en el extremo 5' del molde extendido (rico en G). La eliminación de este cebador vuelve a dejar un espacio en el extremo 5' del cromosoma, pero que no es importante porque el extremo del cromosoma se extiende con cada replicación gracias a la acción de la telomerasa; no se pierde información genética y el cromosoma no se acorta. El extremo extendido de la cadena simple puede plegarse sobre sí mismo y formar un bucle terminal por medio de un apareamiento de bases no convencional (**fig. 12-21**). Este bucle podría aportar un grupo 3'-OH para la unión de los nucleótidos de DNA a lo largo de la cadena rica en C.

La telomerasa está presente en los organismos unicelulares, en las células germinales, en las primeras células embrionarias y en algunas células somáticas proliferativas (como, por ejemplo, las células de la médula ósea y las células que cubren el intestino) y todas ellas deben dividirse en forma continua. La mayoría de las células somáticas tienen una actividad de telomerasa escasa o nula y los cromosomas presentes en estas células se acortan en forma progresiva con cada división celular. Estas células solo pueden dividirse una cantidad de veces limitada; cuando los telómeros se acortaron más allá de un punto crítico el cromosoma se torna inestable, tiende a sufrir reordenamientos y se degrada. Estos eventos conducen a la muerte de la célula.

El acortamiento de los telómeros podría contribuir al proceso de envejecimiento. Los telómeros de ratones sometidos a procesos de ingeniería genética que determinaron la falta de un gen funcional que codifique para la telomerasa (y, en consecuencia, la falta de expresión de telomerasa en las células somáticas o en las germinales) sufren acortamientos progresivos con las generaciones sucesivas. Después de varias generaciones estos ratones revelan algunos signos de envejecimiento prematuro, como pelaje de color gris, pérdida del pelaje y retraso de la cicatrización de las heridas. A través de ingeniería genética también se pueden producir células somáticas que expresen telomerasa. En estas células los telómeros no se acortan, se inhibe el envejecimiento celular y las células se dividen en forma indefinida.

Las telomerasas también parecen cumplir una función en el desarrollo del cáncer. Las células neoplásicas pueden dividirse en forma indefinida y muchas células tumorales expresan la enzima telomerasa. Como se comentará en el capítulo 21, el cáncer es un proceso complejo compuesto por muchos pasos y suele requerir mutaciones en por lo menos varios genes. La activación aislada de la telomerasa no produce la proliferación neoplásica en la mayoría de las células, pero parece ser necesaria junto con otras mutaciones para el desarrollo de esta enfermedad.

### CONCEPTOS CLAVE

Los extremos de los cromosomas eucariontes se replican gracias a la existencia de una enzima compuesta por proteínas y RNA denominada telomerasa. Esta enzima agrega nucleótidos adicionales a la cadena de DNA rica en G que forma el telómero.

## Replicación en las arqueobacterias

El proceso de replicación en las arqueobacterias comparte varias características con la replicación en las células eucariontes

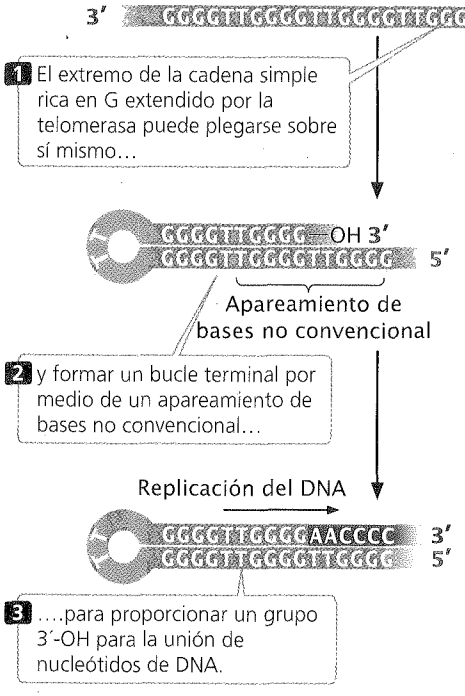



Fig. 12-21. **La cadena complementaria rica en G en el extremo del telómero debe unirse a un cebador para que la telomerasa pueda extender el extremo 3' del cromosoma.**

–muchas de las proteínas que participan son más parecidas a las de las células eucariontes que a las de las eubacterias. Aunque algunas arqueobacterias tienen un solo origen de replicación, como las eubacterias, este origen no posee las secuencias típicas reconocidas por las proteínas de iniciación bacterianas sino secuencias similares a las halladas en los orígenes de replicación de las células eucariontes. Estas similitudes en la replicación de las arqueobacterias y las células eucariontes refuerzan la conclusión de que las arqueobacterias están más relacionadas con las células eucariontes que con las eubacterias procariontes.

## Fundamento molecular de la recombinación

La recomnbinación es el intercambio de información genética entre moléculas de DNA; cuando el intercambio se produce entre moléculas de DNA homólogas se denomina **recombinación homóloga**. Este proceso se lleva a cabo durante el entrecruzamiento, que consiste en el intercambio de regiones homólogas de los cromosomas **(fig. 12-22)** y la mezcla de los genes para formar combinaciones nuevas. La recombinación es un proceso genético muy importante porque aumenta la diversidad genética. Las tasas de recombinación aportan información esencial acerca de las relaciones entre los genes, lo que se emplea para construir mapas genéticos (véanse figs. 7-13 a 7-14). La recombinación también es esencial en algunas formas de reparación del DNA (como se comentará en cap. 17).

La recombinación homóloga es un proceso notable: una cadena de nucleótidos se alinea junto a otra cadena de nucleótidos del cromosoma homólogo, aparecen cortes en regiones específicas de moléculas de DNA diferentes, partes de las moléculas se intercambian en forma precisa y luego se unen las piezas de manera correcta. En esta serie complicada de eventos no se pierde ni se gana información genética. Aunque el mecanismo molecular preciso de la recombinación homóloga solo se concoe en forma imprecisa, es probable que el intercambio se desarrolle a través de pares de bases complementarias. Una molécula de DNA de ca-

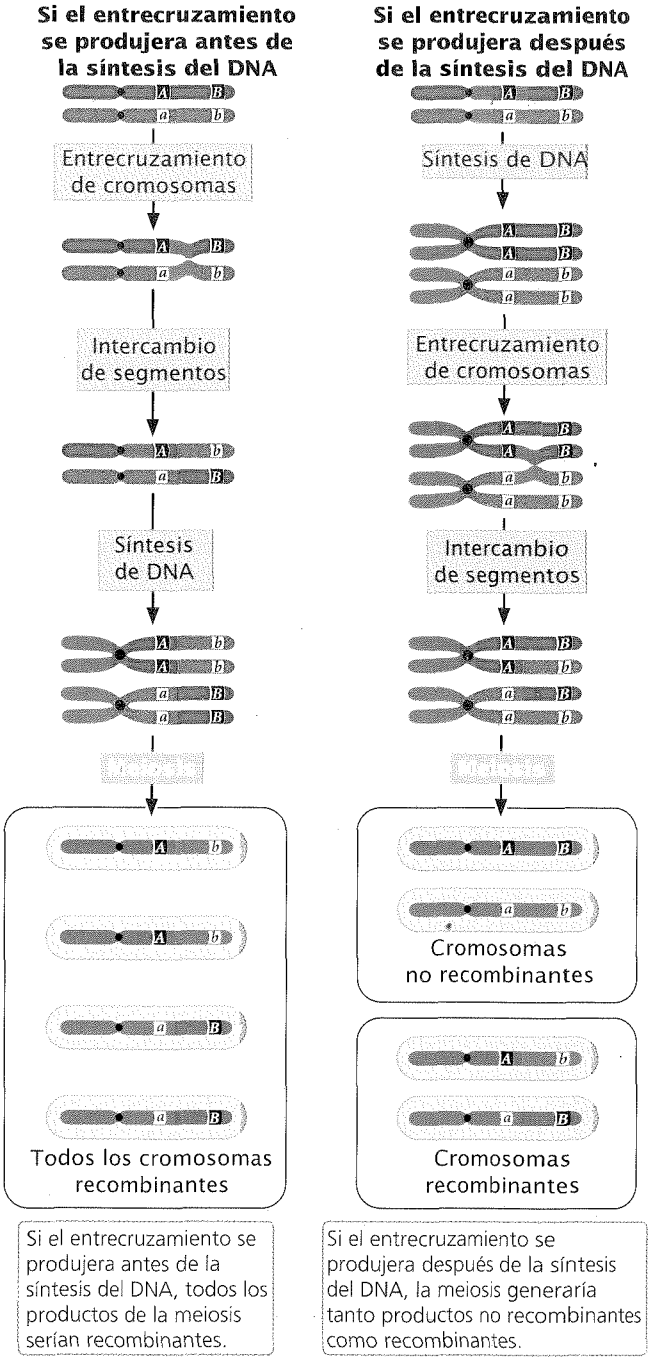



Fig. 12-22. **La evidencia genética sugiere que el entrecruzamiento se produce después de la síntesis del DNA.**

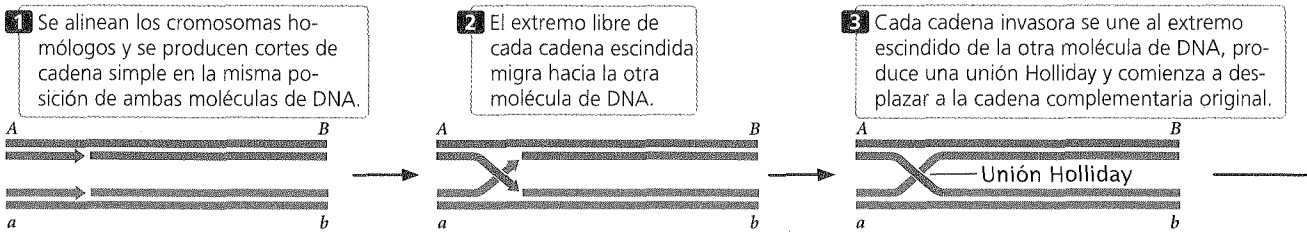



Fig. 12-23. **En el modelo de Holliday, la recombinación homóloga implica una corte de cadena simple en cada dúplex de DNA, el desplazamiento de la cadena, la migración de la rama y la resolución de una sola unión Holliday.**

dena simple de un cromosoma se aparea con una molécula de cadena simple de otro cromosoma para formar un **heterodúplex de DNA**.

Durante la meiosis, en teoría la recombinación homóloga (entrecruzamiento) podría desarrollarse antes, durante o después de la síntesis del DNA. Las evidencias citológicas, bioquímicas y genéticas indican que se produce en la profase I de la meiosis, mientras que la replicación del DNA se desarrolla en un período anterior, durante la interfase. Por ende, el entrecruzamiento debe implicar la ruptura y la reasociación de las cromátidas cuando los cromosomas homólogos se encuentran en el estadio de cuatro cadenas (véase fig. 12-22). Esta sección explorará algunas teorías relacionadas con la forma en que se lleva a cabo el proceso de recombinación.

## Modelos de recombinación

La recombinación homóloga puede producirse a través de varias vías diferentes. Una vía comienza con la ruptura de una cadena simple de DNA e implica la formación de una estructura especial denominada **unión Holliday (fig. 12-23)**. De acuerdo con este modelo, las moléculas de DNA de doble cadena provenientes de dos cromosomas homólogos se alinean de manera precisa. Un corte en una cadena simple aporta un extremo libre que invade y se une al extremo de la otra molécula de DNA. La invasión y la unión de la cadena se produce en ambas moléculas de DNA, lo que determina la formación de dos heterodúplex de DNA, cada uno compuesto por una cadena original y una cadena nueva proveniente de la otra molécula de DNA. El punto en el que las cadenas de nucleótidos pasan de una molécula de DNA a la otra es la unión Holliday (véase fig. 12-23). El intermediario se mueve junto con las moléculas en un proceso denominado migración de la rama. El intercambio de cadenas de nucleótidos y la migración de la rama producen una estructura terciaria denominada intermediario de Holliday, que puede separarse en una de dos formas. La escición puede producirse en el plano horizontal y asociarse con la unión de las cadenas, lo que determina el desarrollo de recombinantes no entrecruzados en los que los genes en cualquiera de los extremos de las moléculas son idénticos a los originales (gen *A* con gen *B* y gen *a* con gen *b*). La escición en el plano vertical también se asocia con la unión de las cadenas pero produce recombinantes entrecruzados, en los que los genes en cualquiera de los extremos de las moléculas son distintos de los originales (gen *A* con gen *b* y gen *a* con gen *B*).

Otra forma de recombinación se desarrolla cuando se producen esciciones de doble cadena en una de las dos moléculas de DNA alineadas **(fig. 12-24)**. De acuerdo con este modelo, la eliminación de algunos nucleótidos en los extremos de las cadenas escindidas –seguida por la invasión de la cadena, su desplazamiento y su replicación– produce dos moléculas heterodúplex de DNA unidas por dos uniones Holliday. Las moléculas interconectadas obtenidas en este modelo de corte de doble cadena pueden separarse si se realiza la escisión posterior y la reasociación de las cadenas de nucleótidos, de la misma manera en que el intermediario de Holliday se separa en el modelo de corte de cadena simple. El desarrollo del entrecruzamiento depende de si la escisión se lleva a cabo en el plano vertical u horizontal.

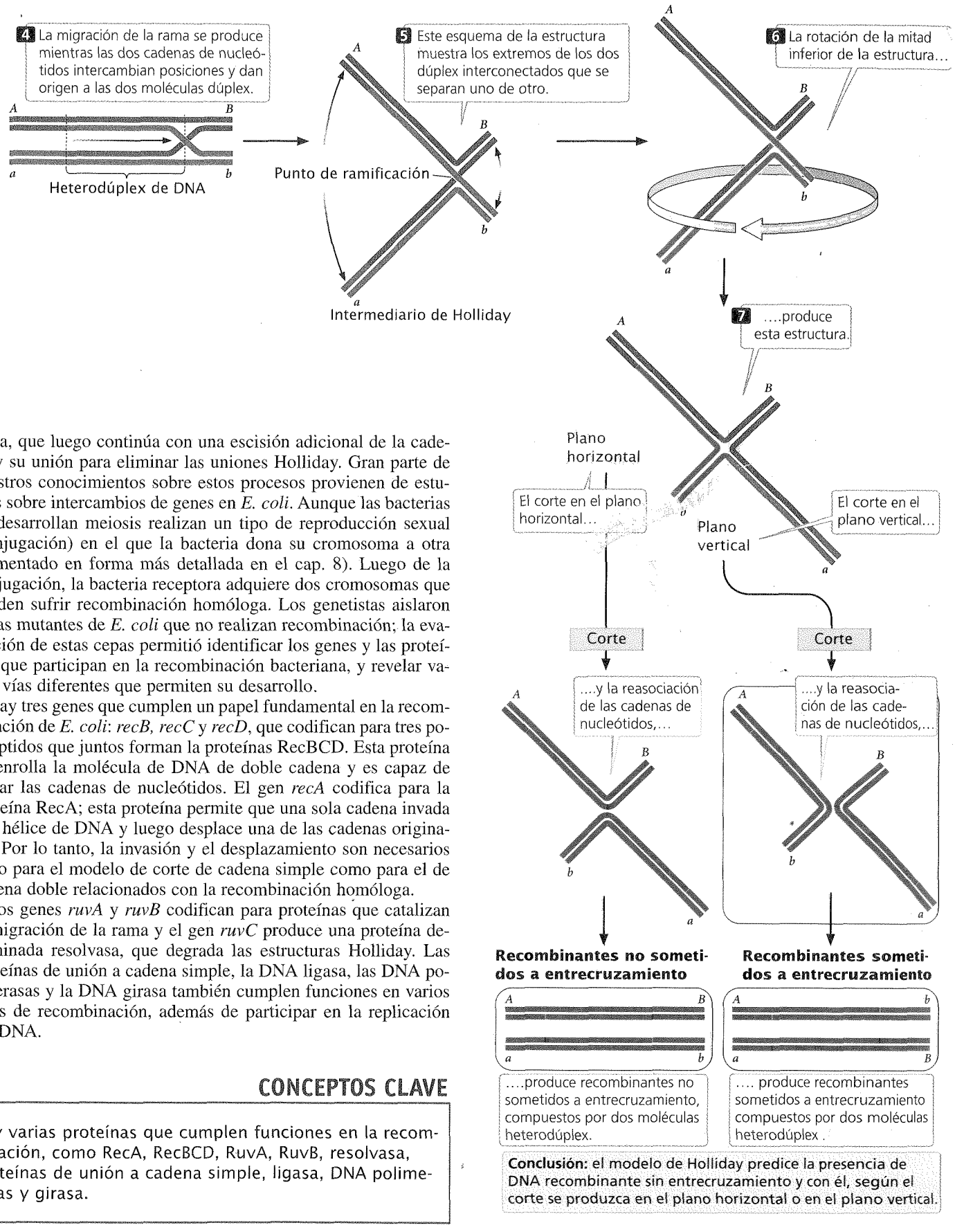
Las primeras evidencias a favor del modelo de corte de doble cadena provinieron de cruzamientos genéticos en levaduras que no podían explicarse con el modelo de Holliday. Las observaciones posteriores en levaduras demostraron que los cortes de doble cadena aparecen durante la profase I de la meiosis, en la que se desarrolla el entrecruzamiento, y que las cadenas mutantes incapaces de producir escisiones en la doble cadena no desarrollaban la recombinación meiótica. Aunque hay bastante evidencia que respalda el modelo de corte de doble cadena en la levadura, se desconoce hasta qué punto puede aplicarse en ótros organismos.

### CONCEPTOS CLAVE

La recombinación homóloga requiere de la formación de heterodúplex de DNA compuestos por una cadena de nucleótidos proveniente de cada uno de los dos cromosomas homólogos. En el modelo de Holliday, la recombinación homóloga se produce a través de un corte en la cadena simple de DNA, el desplazamiento de la cadena y la migración de la rama. En el modelo de corte de doble cadena, la recombinación se lleva a cabo a través de cortes en la doble cadena, el desplazamiento de las cadenas y la migración de la rama.

## Enzimas necesarias para la recombinación

La recombinación entre las moléculas de DNA requiere del desenrollamiento de las hélices de DNA, la ruptura de las cadenas de nucleótidos, la invasión de la cadena y la migración de la




rama, que luego continúa con una escisión adicional de la cadena y su unión para eliminar las uniones Holliday. Gran parte de nuestros conocimientos sobre estos procesos provienen de estudios sobre intercambios de genes en *E. coli*. Aunque las bacterias no desarrollan meiosis realizan un tipo de reproducción sexual (conjugación) en el que la bacteria dona su cromosoma a otra (comentado en forma más detallada en el cap. 8). Luego de la conjugación, la bacteria receptora adquiere dos cromosomas que pueden sufrir recombinación homóloga. Los genetistas aislaron cepas mutantes de *E. coli* que no realizan recombinación; la evaluación de estas cepas permitió identificar los genes y las proteínas que participan en la recombinación bacteriana, y revelar varias vías diferentes que permiten su desarrollo.

Hay tres genes que cumplen un papel fundamental en la recombinación de *E. coli*: *recB, recC* y *recD*, que codifican para tres polipéptidos que juntos forman la proteínas RecBCD. Esta proteína desenrolla la molécula de DNA de doble cadena y es capaz de cortar las cadenas de nucleótidos. El gen *recA* codifica para la proteína RecA; esta proteína permite que una sola cadena invada una hélice de DNA y luego desplace una de las cadenas originales. Por lo tanto, la invasión y el desplazamiento son necesarios tanto para el modelo de corte de cadena simple como para el de cadena doble relacionados con la recombinación homóloga.

Los genes *ruvA* y *ruvB* codifican para proteínas que catalizan la migración de la rama y el gen *ruvC* produce una proteína denominada resolvasa, que degrada las estructuras Holliday. Las proteínas de unión a cadena simple, la DNA ligasa, las DNA polimerasas y la DNA girasa también cumplen funciones en varios tipos de recombinación, además de participar en la replicación del DNA.

## CONCEPTOS CLAVE

Hay varias proteínas que cumplen funciones en la recombinación, como RecA, RecBCD, RuvA, RuvB, resolvasa, proteínas de unión a cadena simple, ligasa, DNA polimerasas y girasa.

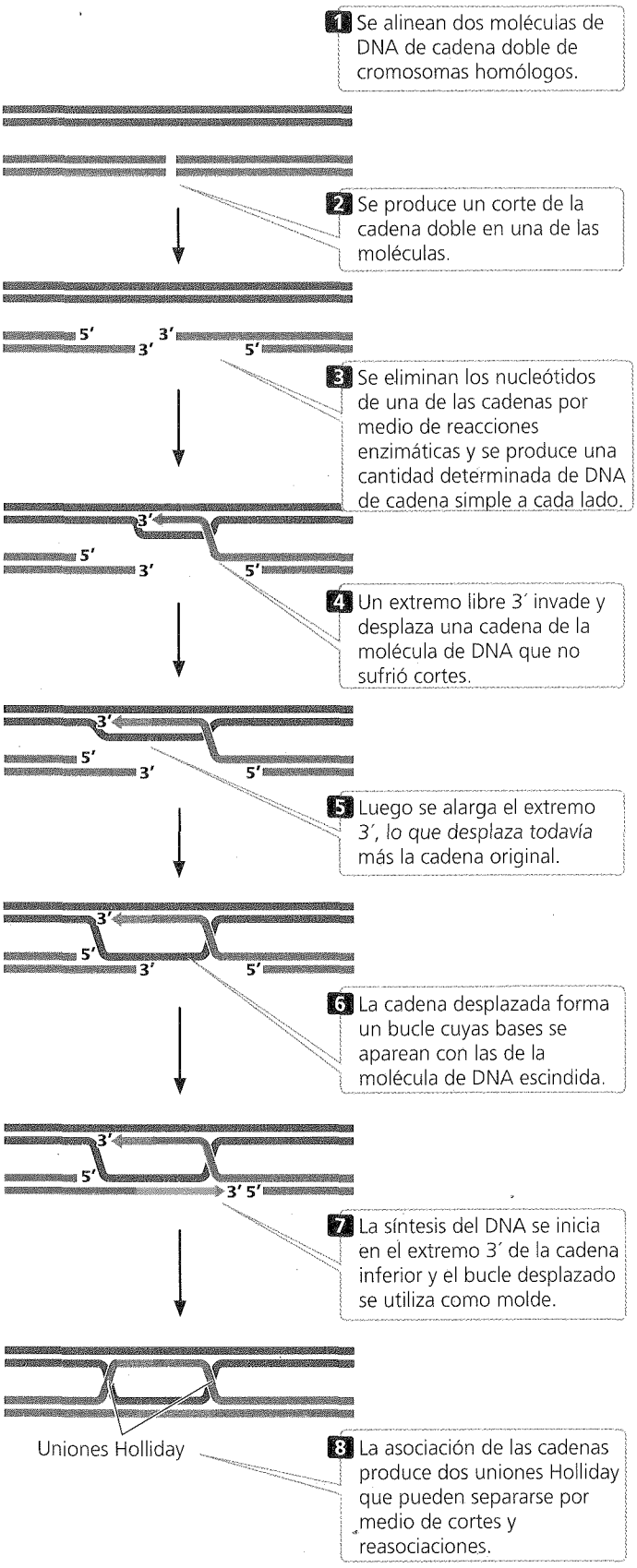



Fig. 12-24. **En el modelo de corte de la cadena doble, la recombinación implica un corte de la cadena doble en un dúplex de DNA, el desplazamiento de la cadena, la síntesis del DNA y la resolución de dos uniones Holliday.**

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo avanzó sobre un concepto central presentado en el capítulo 2, que indica que la división celular se produce después de la replicación del material genético. En el capítulo 2 aprendimos que la replicación del DNA se producía durante la fase S del ciclo celular y que varios pasos impedían la división en ausencia de replicación del DNA. El presente capítulo examinó el proceso de síntesis del DNA.

A menudo se considera que el DNA es una molécula que se autorreplica, pero nada podría estar más alejado de la verdad. La replicación requiere mucho más que un molde de DNA; también se necesita una gran cantidad de proteínas y enzimas. A pesar de esta complejidad unas pocas reglas resumen el proceso: 1) toda la replicación es semiconservativa, 2) las moléculas de DNA nuevas siempre se alargan desde el extremo 3' (la replicación se produce en dirección 5' → 3'), 3) la replicación comienza en secuencias denominadas orígenes y requiere cebadores de RNA para iniciar el proceso, 4) la síntesis de DNA se desarrolla de manera continua sobre una cadena y discontinua sobre la otra y 5) las cadenas de nucleótidos recién sintetizadas son antiparalelas y complementarias con sus moldes.

La replicación se desarrolla con un nivel elevado de precisión; esta precisión es esencial para mantener la integridad de la información genética a medida que las moléculas de DNA se copian una y otra vez. La precisión de la replicación se mantiene gracias a varios mecanismos diferentes, como, por ejemplo, la exactitud de la selección de los nucleótidos, la capacidad de las DNA polimerasas para corregir durante la lectura y para reparar los errores, y la detección y la reparación de los errores de apareamiento residuales después de la replicación (reparación de los errores de apareamiento).

El conocimiento del proceso de replicación del DNA aporta las bases de varios temas que se presentarán en capítulos próximos de este libro. En el capítulo 18 (sobre tecnología de DNA recombinante) se examinará la reacción en cadena de la polimerasa y otras técnicas (análisis y clonación de la secuencia de DNA) que requieren el conocimiento de la síntesis de DNA. En el capítulo 17 (sobre mutaciones genéticas y reparación del DNA) aprenderemos que, a pesar de la exactitud de la síntesis de DNA, surgen errores que a veces producen mutaciones. Estos errores se enfrentan a mecanismos que reparan el DNA, muchos de los cuales requieren la síntesis de DNA. El movimiento de elementos genéticos transponibles (cap. 11) también requiere la síntesis de DNA.

## RESUMEN

- La replicación es semiconservativa: las dos cadenas de nucleótidos de DNA se separan y cada una sirve como molde sobre el que se sintetiza una cadena nueva.
- Un replicón es una unidad de replicación que contiene un origen de replicación.
- En la replicación tetha del DNA las dos cadenas de nucleótidos de una molécula de DNA circular se desenrollan y producen una burbuja de replicación; en condiciones normales dentro de cada burbuja de replicación el DNA se sintetiza en ambas cadenas y en ambas horquillas de replicación y produce moléculas de DNA circulares.
- La replicación por círculos rodantes comienza en una muesca presente en una cadena del DNA circular que produce un grupo 3'-OH al que se agregan nucleótidos nuevos, mientras que el extremo 5' de la cadena escindida se desplaza del círculo. La replicación continúa alrededor del círculo y determina el desarrollo de una molécula de DNA circular y una molécula lineal de cadena simple.
- El DNA lineal de las células eucariontes contiene muchos orígenes de replicación. En cada origen el DNA se desenrolla y produce dos cadenas de nucleótidos que sirven como moldes. El desenrollamiento y la replicación se desarrollan en ambos moldes en los dos extremos de la burbuja de replicación hasta que los replicones adyacentes contactan, lo que determina la obtención de dos moléculas de DNA lineales.
- La síntesis de DNA requiere un molde de DNA de cadena simple, desoxirribonucleósidos trifosfato y un grupo de enzimas y de proteínas que llevan a cabo la replicación.
- Toda la síntesis del DNA se produce en la dirección 5' → 3'. Como las dos cadenas de nucleótidos del DNA son antiparalelas, la replicación se produce en forma continua en una cadena (la cadena líder) y discontinua en la otra (la cadena retrasada).
- La replicación comienza cuando una proteína de iniciación se une a un origen de replicación y desenrolla un fragmento corto de DNA, en el que se fija una DNA helicasa. La DNA helicasa desenrolla el DNA en la horquilla de replicación, las proteínas de unión a cadena simple se unen a cadenas de nucleótidos simples para evitar que se renaturalicen y la DNA girasa (una topoisomerasa) elimina la tensión proximal a la horquilla de replicación producida por el desenrollamiento.
- Durante la replicación, la primasa sintetiza cebadores cortos de nucleótidos de RNA que aportan un grupo 3'-OH al que la DNA polimerasa puede unir nucleótidos de DNA.
- La DNA polimerasa agrega nucleótidos nuevos al extremo 3' de una cadena polinucleotídica proliferativa. Las bacterias tienen dos DNA polimerasas que cumplen sus funciones principales en la replicación: la DNA polimerasa III, que sintetiza DNA nuevo sobre las cadenas líder y retrasada, y la DNA polimerasa I, que elimina y reemplaza a los cebadores.
- La DNA ligasa sella las muescas que permanecen en las estructuras de azúcar y fosfato cuando los cebadores de RNA son sustituidos por nucleótidos de DNA.
- Hay varios mecanismos que aseguran el índice de precisión elevado de la replicación, como la selección exacta de los nucleótidos, la reparación durante la lectura (*proofreading*) y la reparación de los errores de apareamiento.
- La replicación en las células eucariontes es similar a la replicación bacteriana, aunque los eucariontes poseen muchos orígenes de replicación y DNA polimerasas distintas.
- La replicación precisa en muchos orígenes es posible gracias a un factor permisivo que debe unirse a un origen para que comience la replicación. El factor permisivo se elimina después de iniciada la replicación y se renueva después de la división celular.
- Los nucleosomas eucariontes se ensamblan con rapidez sobre las moléculas de DNA nuevas; los nucleosomas recién ensamblados están compuestos por una mezcla al azar de proteínas histonas antiguas y nuevas.
- La enzima telomerasa replica los extremos de las moléculas lineales del DNA eucarionte.
- La replicación en las arqueobacterias comparte varias características con la replicación en las células eucariontes.
- La recombinación homóloga consiste en el intercambio de material genético entre moléculas de DNA homólogas. Puede comenzar con el corte de la cadena simple en las dos moléculas de DNA, seguido por el desplazamiento de la cadena, la migración de la rama y la resolución de la unión Holliday. Otra forma comienza con escisiones de doble cadena, que luego se asocian con el desplazamiento de la cadena, la síntesis del DNA y la resolución de las dos uniones Holliday.
- La recombinación homóloga en *E. coli* requiere varias enzimas, como RecA, RecBCD, resolvasa, proteínas de unión de cadena simple, ligasa, DNA polimerasas y girasa.

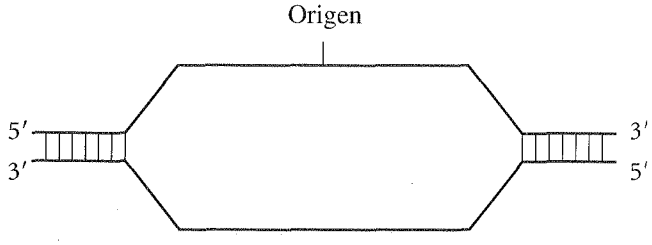
## TÉRMINOS IMPORTANTES

replicación semiconservativa (p. 320)
centrifugación en gradiente de densidad (p. 321)
replicón (p. 321)
origen de replicación (p. 321)
replicación theta (p. 321)
burbuja de replicación (p. 321)
horquilla de replicación (p. 321)
replicación bidireccional (p. 322)
replicación por círculos rodantes (p. 322)
DNA polimerasa (p. 325)
replicación continua (p. 325)
cadena líder (p. 325)
replicación discontinua (p. 325)
cadena retrasada (p. 325)
fragmento de Okazaki (p. 325)
proteína de iniciación (p. 328)
DNA helicasa (p. 328)
proteína de unión a cadena simple (SSB) (p. 328)
DNA girasa (p. 328)
primasa (p. 329)
cebador o *primer* (p. 329)
DNA polimerasa III (p. 329)
DNA polimerasa I (p. 329)
DNA ligasa (p. 331)
corrección durante la lectura (*proofreading*) (p. 332)
reparación de los errores de apareamiento (p. 332)

secuencia de replicación autónoma (ARS) (p. 334)
factor permisivo de la replicación (p. 334)
DNA polimerasa α (p. 335)
DNA polimerasa δ (p. 335)
DNA polimerasa ε (p. 335)
DNA polimerasa β (p. 335)
DNA polimerasa γ (p. 335)
telomerasa (p. 337)
recombinación homóloga (p. 339)
heterodúplex de DNA (p. 340)
unión Holliday (p. 340)

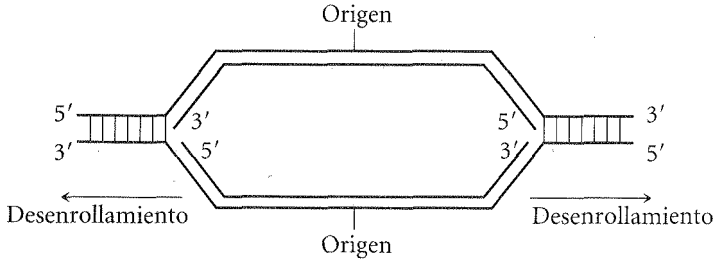
## Problemas

**1.** El siguiente diagrama representa las cadenas molde de una burbuja de replicación en una molécula de DNA. Dibuje las cadenas recién sintetizadas e identifique las cadenas líder y retrasada.

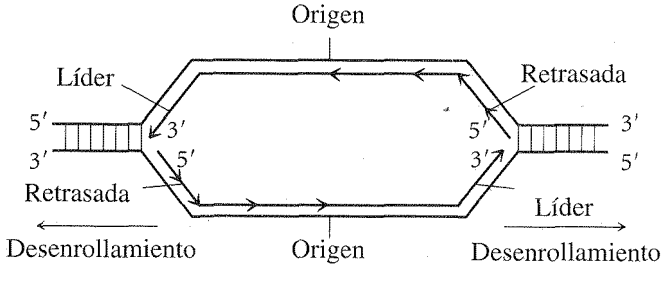



### • Solución

Para identificar las cadenas líder y retrasada primero debe determinarse cuál de los extremos de cada molde es 5' y cuál es 3'. Con un lápiz dibuje las cadenas que se sintetizan sobre estos moldes e identifique sus extremos 5' y 3', y recuerde que las cadenas recién sintetizadas deben ser antiparalelas con respecto a los moldes.




Luego, determine la dirección de la replicación en cada cadena nueva, que debe respetar la dirección 5' →?3'. Debe dibujar flechas sobre las cadenas nuevas para indicar la dirección de la replicación. Después de establecer la dirección de la replicación en cada cadena, mire ambas horquillas e indique si la dirección de replicación en cada cadena es la misma que la dirección del desenrollamiento. La cadena que mantiene la misma dirección que el desenrollamiento es la cadena líder. La cadena que se dirige en sentido contrario al desenrollamiento es la cadena retrasada. Confirme que tenga una sola cadena líder y una sola cadena retrasada en cada horquilla.

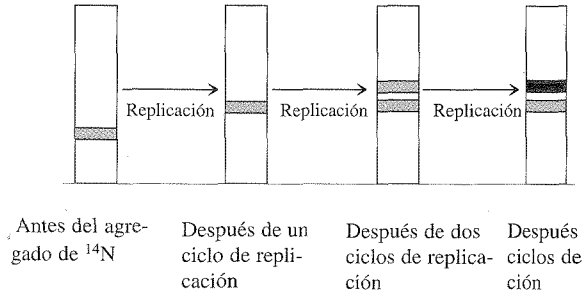



**2.** Considere el experimento realizado por Meselson y Stahl, en el que usaron $^{14}N$ y $^{15}N$ en cultivos de *E. coli* y centrifugación de equilibrio en gradiente de densidad. Dibuje y represente las bandas producidas por el DNA bacteriano en el tubo de acuerdo con el gradiente de densidad antes de introducir el medio con $^{14}N$ y después de uno, dos y tres ciclos de replicación posteriores a la introducción del medio con $^{14}N$. Use varias ilustraciones para mostrar las bandas que aparecerían si la replicación fuera (a) semiconservativa, (b) conservativa y (c) dispersiva.

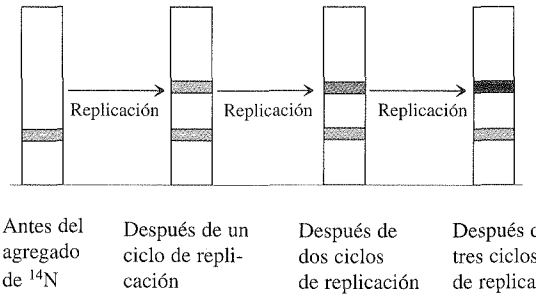
### • Solución

El DNA marcado con $^{15}N$ es más pesado que el marcado con $^{14}N$; por ende, el DNA marcado con $^{15}N$ desciende hasta un sector más bajo en el tubo en función del gradiente de densidad. Antes de cambiar al medio que contiene $^{14}N$, todo el DNA bacteriano posee $^{15}N$ y produce una sola banda en la parte inferior del tubo.

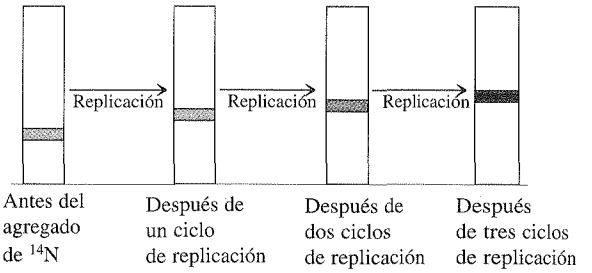
**a.** Cuando la replicación es semiconservativa las dos cadenas se separan y cada una sirve como molde sobre el que se sintetiza una cadena nueva. Después de un ciclo de replicación, la cadena molde original de cada molécula posee $^{15}N$ y la cadena nueva de cada molécula contiene $^{14}N$, de manera que aparece una sola banda en el gradiente de densidad que se ubica en una posición intermedia entre las posiciones esperadas para el DNA con $^{15}N$ y para el DNA con $^{14}N$. Durante el siguiente ciclo de replicación las dos cadenas se vuelven a separar y sirven como moldes para formar cadenas nuevas. Cada cadena nueva solo posee $^{14}N$, por lo que algunas moléculas de DNA contienen una cadena con $^{15}N$ original y una cadena con $^{14}N$ nuevo, mientras que otras moléculas poseen dos cadenas con $^{14}N$. Esta marcación produce dos bandas, una en posición intermedia y otra en un sitio superior del tubo. Los ciclos adicionales de replicación producirán mayor cantidad de DNA solo con $^{14}N$; de manera que la banda superior se tornará más oscura.



**b.** Cuando la replicación es conservativa, toda la molécula sirve como molde. Después de un ciclo de replicación, algunas moléculas solo poseen $^{15}N$ y otras solo están compuestas por $^{14}N$; esto implica la aparición de dos bandas. Los siguientes ciclos de replicación aumentan la fracción de DNA con $^{14}N$ nuevo; de esta manera, la banda superior se torna más oscura. Sin embargo, el DNA original con $^{15}N$ permanece, por lo que persisten las dos bandas.




**c.** Cuando la replicación es dispersiva, ambas cadenas de nucleótidos se disgregan en fragmentos para servir como moldes para la síntesis de DNA nuevo. Luego los fragmentos se vuelven a ensamblar y forman moléculas de DNA. Después de un ciclo de replicación, todo el DNA debe contener aproximadamente la mitad de $^{15}N$, y la mitad de $^{14}N$, y producir una sola banda que se encuentra en una posición intermedia entre la esperada para el DNA marcado con $^{15}N$ y la esperada para el DNA marcado con $^{14}N$. Al producirse ciclos de replicación adicionales, la proporción de $^{14}N$ en cada molécula aumenta y persiste una sola banda híbrida, pero su posición en el gradiente de densidad asciende. También se espera que la banda se oscurezca a medida que se incremente la cantidad total de DNA.




**3.** El cromosoma de *E. coli* tiene 4,7 millones de pares de bases de DNA. Si la síntesis en cada horquilla de replicación se realiza a una velocidad de 1 000 nucleótidos por segundo, ¿cuánto tarda la replicación de todo el cromosoma de *E. coli* mediante replicación theta?

## • Solución

Los cromosomas bacterianos poseen un solo origen de replicación y la replicación tetha suele emplear dos horquillas de replicación, que avanzan a través del cromosoma en direcciones opuestas. Esto determina una velocidad global de replicación para todo el cromosoma de 2000 nucleótidos por segundo. Si hay 4,7 millones de pares de bases de DNA, todo el cromosoma se replicará en:

$$4\,700\,000 \text{ pb} \times \frac{1 \text{ seg}}{2\,000 \text{ pb}} = 2\,350 \text{ seg} \times \frac{1 \text{ minuto}}{60 \text{ seg}}$$
$$= 39{,}17 \text{ minutos}$$

Al comienzo de este capítulo, se dijo que *E. coli* era capaz de dividirse cada 20 minutos. ¿Cómo es posible esta velocidad si tarda casi el doble en replicar su genoma? La respuesta es que un segundo ciclo de replicación comienza antes que finalice el primer ciclo. Por lo tanto, cuando una célula de *E. coli* se divide, los cromosomas que se transmiten a las células hijas ya se replicaron en forma parcial. En cambio, las células eucariontes replican todo su genoma una sola vez en cada ciclo celular.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

**1.** ¿Qué es la replicación semiconservativa?

***2.** ¿Cómo demostraron Meselson y Stahl que la replicación en *E. coli* se producía en forma semiconservativa?

***3.** Dibuje una molécula de DNA sujeta a replicación theta. En su ilustración identifique 1) el origen, 2) la polaridad (extremos 5' y 3') de todos los moldes y de las cadenas nuevas, 3) las cadenas líderes y las retrasadas, 4) los fragmentos de Okazaki y 5) la localización de los cebadores.

**4.** Dibuje una molécula de DNA sujeta a replicación por círculos rodantes. En su ilustración identifique 1) el origen, 2) la polaridad (extremos 5' y 3') de todos los moldes y de las cadenas nuevas, 3) las cadenas líderes y las retrasadas, 4) los fragmentos de Okazaki y 5) la localización de los cebadores.

**5.** Dibuje una molécula de DNA sujeta a replicación eucariote lineal. En su ilustración identifique 1) el origen, 2) la polaridad (extremos 5' y 3') de todos los moldes y de las cadenas nuevas, 3) las cadenas líderes y las retrasadas, 4) los fragmentos de Okazaki y 5) la localización de los cebadores.

**6.** ¿Cuáles son los requisitos principales para la replicación?

***7.** ¿Qué sustratos se utilizan para la reacción de síntesis del DNA?

**8.** Enumere las diferentes proteínas y enzimas que participan en la replicación bacteriana. Comente la función de cada una en el proceso de replicación.

**9.** Qué similitudes y diferencias pueden destacarse en las actividades enzimáticas de las DNA polimerasas I, II y III? ¿Cuál es la función de cada tipo de DNA polimerasa en las células bacterianas?

*10. ¿Por qué se necesita primasa para la replicación?

11. ¿Cuáles son los tres mecanismos que aseguran la precisión de la replicación en las bacterias?

12. ¿De qué manera los factores permisivos de la replicación aseguran que la replicación del DNA solo se produzca una vez por ciclo celular en cada origen?

*13. ¿En qué aspectos la replicación en los eucariontes es similar a la replicación bacteriana y en qué aspectos se diferencia?

14. Describa con palabras y con figuras la forma en que se replican los telómeros presentes en los extremos de los cromosomas eucariontes.

*15. ¿Cuáles son algunas de las enzimas que participan en la recombinación de *E. coli* y qué funciones cumplen?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*16. Suponga que en el futuro un científico explora un planeta distante y descubre una forma original de ácido nucleico de doble cadena. Cuando este ácido nucleico se expone a las DNA polimerasas de *E. coli* la replicación se produce en forma continua en ambas cadenas. ¿A qué conclusión puede arribar en relación con la estructura de este ácido nucleico diferente?

*17. Se necesita fósforo para sintetizar los desoxirribonucleósidos trifosfato utilizados en la replicación del DNA. Un genetista cultiva algunas bacterias *E. coli* en un medio con fósforo radiactivo durante muchas generaciones. Luego transfiere una muestra de la bacteria a un medio con un isótopo radiactivo del fósforo ($^{32}P$). Se retiran muestras de las bacterias inmediatamente después de la transferencia y después de uno y de dos ciclos de replicación. ¿Cuál será la distribución de la radiactividad en el DNA de las bacterias de cada muestra? ¿Se detectará radiactividad en ninguna, en una o en ambas cadenas de DNA?

18. Se cultiva una línea de células de ratón en un medio con $^{15}N$ durante muchas generaciones. Luego se toman células en fase $G_1$ y se cambian a un medio nuevo que contiene $^{14}N$. Dibuje un par de cromosomas homólogos pertenecientes a estas células en los siguientes estadios y muestre las dos cadenas de DNA halladas en los cromosomas. Use colores distintos para representar las cadenas con $^{14}N$ y con $^{15}N$.

**a.** Las células en $G_1$ antes de cambiarlas al medio con $^{14}N$

**b.** Las células en $G_2$ después de cambiarlas al medio con $^{14}N$

**c.** Las células en anafase de la mitosis después de cambiarlas al medio con $^{14}N$

**d.** Las células en metafase I de la meiosis después de cambiarlas al medio con $^{14}N$

**e.** Las células en anafase II de la meiosis después de cambiarlas al medio con $^{14}N$

*19. Una molécula de DNA circular contiene 1 millón de pares de bases. Si la velocidad de síntesis de DNA en una horquilla de replicación es de 100 000 nucleótidos por minuto, ¿cuánto tiempo tardará la replicación theta en replicar la molécula completa, si se asume que la replicación theta es bidireccional? ¿Cuánto tardará la replicación de este cromosoma circular por medio de replicación por círculos rodantes? Ignore la replicación de la cadena desplazada en el modelo por círculos rodantes.

20. Una bacteria sintetiza DNA en cada horquilla de replicación a una velocidad de 1 000 nucleótidos por segundo. Si esta bacteria replica todo su cromosoma circular por medio de replicación theta en 30 minutos, ¿cuántos pares de bases de DNA tendrá este cromosoma?

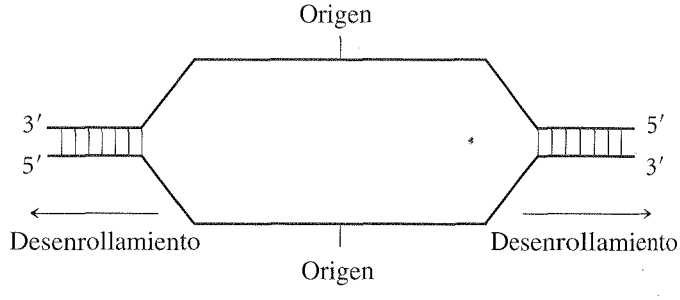
*21. El siguiente diagrama representa una molécula de DNA sujeta a replicación. Dibuje las cadenas de DNA nuevas e identifique los siguientes elementos:

**a.** Polaridad de las cadenas nuevas

**b.** Cadenas líderes y retrasadas

**c.** Fragmentos de Okazaki

**d.** Cebadores de RNA




*22. Qué efecto sobre la replicación del DNA producirían mutaciones destructoras de cada una de las siguientes actividades de la DNA polimerasa I?

**a.** actividad de exonucleasa 3' → 5'

**b.** actividad de exonucleasa 5' → 3'

**c.** actividad de polimerasa 5' → 3'

23. ¿Cómo se afectaría la replicación del DNA en una célula si careciera de topoisomerasa?

*24. Una línea de células de mamífero posee una mutación que destruye el factor permisivo de la replicación. ¿Qué

efecto ejercería esta mutación en las células? ¿Qué efecto ejercería si las células poseyeran una mutación que determina que el factor permisivo permanezca unido a los orígenes incluso después de la replicación?

25. Varios científicos que estudian tratamientos para el cáncer se interesaron en la telomerasa. ¿Por qué podrían estar interesados en la telomerasa? ¿Cómo podrían funcionar los tratamientos para el cáncer dirigidos a la telomerasa?

## PREGUNTAS AVANZADAS

26. Una mutación condicional expresa su fenotipo mutante solo en ciertas situaciones (condiciones restrictivas) y el fenotipo normal en otras circunstancias (condiciones permisivas). Un tipo de mutación condicional es una mutación sensible a la temperatura que expresa el fenotipo mutante solo en presencia de ciertas temperaturas.

Las cepas aisladas de *E. coli* contienen mutaciones sensibles a la temperatura en los genes que codifican diversos componentes de la maquinaria encargada de la replicación. En cada una de estas cepas, la proteína producida por el gen mutante no es funcional cuando se presenta la condición restrictiva. Estas cepas se cultivan en condiciones permisivas y luego el medio se modifica en forma abrupta para que se presente la condición restrictiva. Después de un ciclo de replicación con condiciones restrictivas, se aísla y se analiza el DNA de cada cadena. ¿Qué mutación sensible a la temperatura esperaría hallar en el DNA aislado de cada cepa de la siguiente lista?

**a.** En el gen que codifica la DNA ligasa

**b.** En el gen que codifica la DNA polimerasa I

**c.** En el gen que codifica la DNA polimerasa III

**d.** En el gen que codifica la primasa

**e.** En el gen que codifica a proteína de iniciación

*27. La regulación de la replicación es esencial para la estabilidad del genoma y, en condiciones normales, el DNA solo se replica una vez por ciclo celular (durante la fase S). Las células normales producen proteína A, que aumenta su concentración durante la fase S. Sin embargo, en las células que tienen una copia mutada del gen para la proteína A, la replicación se produce en forma continua durante todo el ciclo celular y esto determina que las células puedan tener una cantidad de DNA 50 veces mayor que la normal. En condiciones normales, la proteína B está presente en $G_1$, pero desaparece del núcleo celular durante la fase S. En las células con una copia mutada del gen para la proteína A, los niveles de proteína B no desaparecen durante la fase S y, en cambio, permanecen elevados durante todo el ciclo celular. Cuando el gen para la proteína B está mutado no se observa replicación. Proponga un mecanismo por medio del cual la proteína A y la proteína B podrían regular la transcripción en condiciones normales para que cada célula adquiera la cantidad apropiada de DNA. Explique cómo las mutaciones de estos genes producen los efectos descritos con anterioridad.

C.E.F.Y B.
JU IIN 956
964-8246

# 13

# TRANSCRIPCIÓN

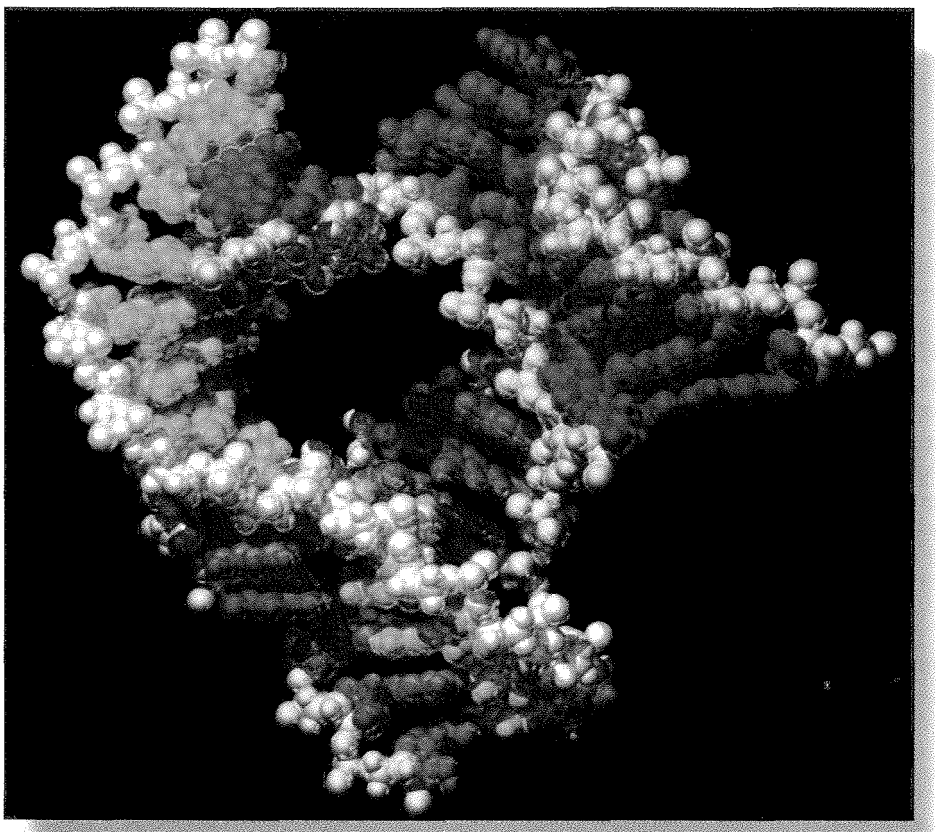


**Imagen molecular de la ribozima en cabeza de martillo (azul) unida al RNA (anaranjado).** Las ribozimas son moléculas catalíticas de RNA que pueden haber sido los primeros portadores de información genética. (K. Eward/Biografx/Photo Researchers.)


- RNA en el mundo primitivo
- Moléculas de RNA
  - Estructura del RNA
  - Clases de RNA
- Transcripción: síntesis del RNA a partir de un molde de DNA
  - El molde
  - El sustrato para la transcripción
  - El aparato de transcripción
- Proceso de transcripción en las bacterias
  - Iniciación
  - Elongación
  - Terminación
- Proceso de transcripción en los eucariontes
  - Transcripción y estructura del nucleosoma
  - Iniciación de la transcripción
  - Promotores de la RNA polimerasa II
  - Promotores de las RNA polimerasas I y III
  - Elongación
  - Terminación
- Proceso de transcripción en las arqueobacterias


## RNA en el mundo primitivo

La vida requiere dos funciones básicas. En primer lugar, los organismos vivos deben ser capaces de almacenar y transmitir información genética durante la reproducción en forma confiable. En segundo lugar, deben tener la capacidad de catalizar las transformaciones químicas para iniciar las reacciones que conducen los procesos vitales. Durante mucho tiempo se creyó que las funciones relacionadas con el almacenamiento de la información y con la transformación química eran responsabilidad de dos tipos completamente distintos de moléculas. La información genética está almacenada en los ácidos nucleicos. Antes se sostenía que la catálisis de las transformaciones químicas era dominio exclusivo de ciertas proteínas que actuaban como catalizadores biológicos o enzimas que determinaban que las reacciones se produjeran con rapidez dentro de las células. Esta dicotomía bioquímica –ácido nucleico para la información y proteínas para la catálisis– planteó un dilema en nuestra comprensión de las etapas iniciales de la evolución de la vida. ¿Qué apareció primero, las proteínas o los ácidos nucleicos? Si los ácidos nucleicos son portadores de las instrucciones necesarias para codificar las proteínas, ¿de qué manera se generaron las proteínas sin ellos? Por otra parte, dado que los áci-

dos nucleicos son incapaces de copiarse a sí mismos ¿de qué modo pudieron generarse sin proteínas? Si el DNA y las proteínas se necesitan mutuamente, ¿cómo pudo comenzar la vida?

Esta aparente paradoja desapareció en 1981, cuando Thomas Cech y col. descubrieron que el RNA puede servir como catalizador biológico. Estos científicos comprobaron que el RNA del protozoo *Tetrahymena thermophila* puede cortar 400 de sus propios nucleótidos en ausencia de toda proteína. Hasta la fecha se han descubierto otros ejemplos de RNA catalíticos en diferentes tipos de células. Estas moléculas de RNA, llamadas **ribozimas**, pueden cortar partes de sus propias secuencias, conectar ciertas moléculas de RNA entre sí, replicar otras e incluso catalizar la formación de enlaces peptídicos entre los aminoácidos. El descubrimiento de las ribozimas es otra evidencia que sugiere que el material genético original habría sido el RNA.

Es probable que las ribozimas que se autorreplican hayan surgido hace enre 3 500 y 4 000 millones de años y hayan iniciado la evolución de la vida sobre la Tierra. La vida primordial constituía un mundo de RNA, en el que las moléculas de RNA cumplían funciones de portadoras de la información genética también de catalizadoras que conducían las reacciones químicas necesarias para sostener y perpetuar la vida. Estos RNA catalíticos pueden haber adquirido la capacidad de sintetizar enzimas formuladas con proteínas, que son catalizadores más eficientes. Es probable que a medida que las enzimas fueron adquiriendo, cada vez más funciones catalíticas el papel del RNA se haya limitado al almacenamiento y la transferencia de información. El DNA, con su estabilidad química y su replicación confiable, finalmente reemplazó al RNA como portador primario de la información genética. En las células modernas el RNA aún desempeña un papel vital tanto en la replicación del DNA como en la síntesis de proteínas.

La *transcripción* es la síntesis de moléculas de RNA, con el DNA como molde, y es el primer paso en la transferencia de información genética del genotipo al fenotipo. El proceso es complejo y requiere varios componentes proteicos. A medida que examinemos las etapas de la transcripción trate de tener todos los detalles en perspectiva enfóquese en la comprensión de cómo los detalles contribuyen al propósito general de la transcripción: la síntesis selectiva de una molécula de RNA.

Iniciaremos el capítulo con una breve reseña de la estructura del RNA y un análisis de sus diferentes tipos. Luego consideraremos los componentes principales necesarios para la transcripción y por último exploraremos el proceso de la transcripción en eubacterias, células eucariontes y arqueobacterias. Nos detendremos en varios puntos del texto para asimilar los principios generales que emerjan de él.

www.whfreeman.com/pierce Investigación actual sobre las ribozimas.

## Moléculas de RNA

Antes de comenzar a estudiar la transcripción revisemos la estructura del RNA y consideremos los diferentes tipos de moléculas de RNA.

### Estructura del RNA

Al igual que el DNA, el RNA es un polímero compuesto por nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster (en el capítulo 10 se analiza la estructura del RNA). Sin embargo, existen algunas diferencias importantes entre las estructuras del DNA y del RNA. Mientras que los nucleótidos del DNA contienen azúcares desoxirribosa, los nucleótidos del RNA poseen azúcares ribosa (**fig. 13-1a**). Con el grupo hidroxilo libre en el átomo de carbono 2′ del azúcar ribosa el RNA se degrada con rapidez en condiciones alcalinas. El azúcar desoxirribosa del DNA carece de este grupo hidroxilo libre, razón por la cual el DNA es una molécula más estable. Otra diferencia importante es que la timina, una de las dos pirimidinas presentes en el DNA, es reemplazada por uracilo en el RNA.

Una diferencia final entre las estructuras del DNA y del RNA que el RNA es casi siempre es de cadena simple y tiene una única cadena polinucleotídica (**fig. 13-1b**), mientras que el DNA suele estar formado por dos cadenas de polinucleótidos unidas por puentes de hidrógeno entre las bases complementarias. Algunos virus contienen genomas de RNA de doble cadena, como se explicó en el capítulo 8. Si bien el RNA suele ser de cadena simple, dentro de una cadena de nucleótidos pueden aparearse regiones complementarias cortas y formar estructuras secundarias (véase fig. 13-1b). Estas estructuras secundarias de RNA se denominan lazos en forma de horquilla *(hairpin-loops)* u horquillas *(stem-loops)*. Cuando dos regiones dentro de una misma molécula de RNA se aparean, las cadenas de estas regiones deben ser antiparalelas y el apareamiento se efectuará entre la citosina y la guanina y entre la adenina y el uracilo (si bien en ocasiones la guanina se aparea con el uracilo).

La formación de estructuras secundarias desempeña un papel importante en la función del RNA. La estructura secundaria está determinada por la secuencia de bases de la cadena de nucleótidos; así, diferentes moléculas de RNA pueden asumir estructuras distintas. Dado que la estructura determina la función, las moléculas de RNA tienen el potencial de una enorme variación de funciones. Dado que sus dos cadenas complementarias forman una hélice, el DNA es mucho más limitado en el espectro de estructuras secundarias que puede asumir y por ende desempeña menos papeles funcionales dentro de la célula. En el cuadro 13.1

se resumen las similitudes y las diferencias en las estructuras del DNA y del RNA.

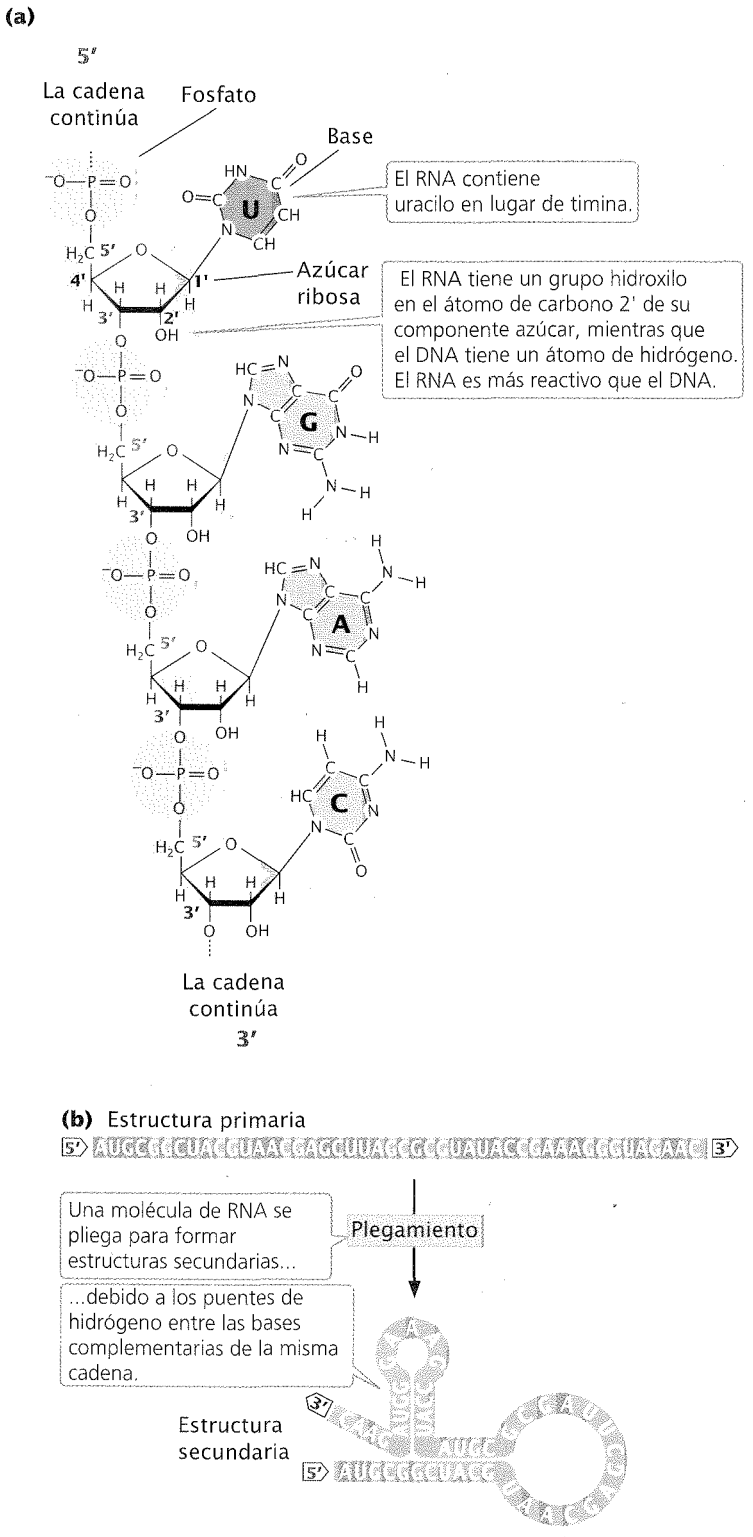



Fig. 13-1. **El RNA tiene una estructura primaria y una secundaria.**

**Cuadro 13-1** Comparación de las estructuras del DNA y el RNA

| Característica | DNA | RNA |
|---|---|---|
| Compuesto por nucleótidos | Sí | Sí |
| Tipo de azúcar | Desoxirribosa | Ribosa |
| Presencia del grupo 2'-OH | No | Sí |
| Bases | A, G, C, T | A, G, C, U |
| Nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster | Sí | Sí |
| Cadena doble o cadena simple | Habitualmente doble | Habitualmente simple |
| Estructura secundaria | Doble hélice | Muchos tipos |
| Estabilidad | Bastante estable | Se degrada con facilidad |

## Clases de RNA

Las moléculas de RNA desempeñan diversas funciones dentro de la célula. El **RNA ribosómico** (rRNA), junto con las subunidades proteicas ribosómicas, constituye el ribosoma, el sitio del ensamblaje de las proteínas. El ribosoma se analizará con más detalles en el capítulo 14. El **RNA mensajero** (mRNA) transporta las instrucciones de codificación de las cadenas polipeptídicas desde el DNA hasta el ribosoma. Después de unirse a un ribosoma una molécula de mRNA especifica la secuencia de los aminoácidos de la cadena polipeptídica y proporciona un molde para unirlos. Las moléculas precursoras grandes, que se conoce como **RNA premensajeros** (pre-mRNA), son los productos inmediatos de la transcripción en las células eucariontes. Los pre-mRNA son modificados en forma extensa antes de salir del núcleo para ser traducidos a proteínas. Las bacterias no poseen pre-mRNA, en ellas la transcripción ocurre junto con la traducción.

El **RNA de transferencia** (tRNA) sirve como enlace entre la secuencia codificante de nucleótidos del mRNA y la secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica. Cada tRNA se une a un tipo particular de aminoácido y ayuda a incorporarlo a una cadena polipeptídica (tema que se analiza en el capítulo 15).

En el núcleo de las células eucariontes se encuentran otros tipos de moléculas de RNA. Los **RNA nucleares pequeños** (snRNA) se combinan con subunidades proteicas nucleares pequeñas para formar las **ribonucleoproteínas nucleares pequeñas** (snRNP, conocidas como "snurps"). Las snRNP son análogas a los ribosomas en su estructura, solo que más pequeñas, y contienen una única molécula de RNA combinada con alrededor de 10 subunidades proteicas nucleares pequeñas. Algunos snRNA participan en el procesamiento de RNA y convierten el pre-mRNA en mRNA. Los **RNA nucleolares pequeños** (snoRNA) intervienen en el procesamiento del rRNA. También se encuentran moléculas pequeñas de RNA en el citoplasma de las células eucariontes; estas moléculas, que se conocen como **RNA citoplasmáticos pe-**

**queños** (scRNA), tienen funciones variadas y a menudo desconocidas.

Por último, en las células eucariontes hay una clase de moléculas de RNA muy pequeñas y abundantes llamadas **microRNA** (miRNA) y **RNA interferente pequeño** (siRNA) que llevan a cabo la interferencia del RNA (RNAi), proceso en el cual estas pequeñas moléculas de RNA ayudan a iniciar la degradación o la inhibición de la traducción de las moléculas de mRNA. En el capítulo 14 se explica con más detalle la interferencia del RNA. Los diferentes tipos de moléculas de RNA se presentan en el cuadro 13.2.

**CONCEPTOS CLAVE**

El RNA difiere del DNA en que posee un grupo hidroxilo en el átomo de carbono 2' de su azúcar, contiene uracilo en lugar de timina y suele ser de cadena simple. Existen varias clases de RNA dentro de las bacterias y de las células eucariontes.

## Transcripción: síntesis del RNA a partir de un molde de DNA

Todos los RNA celulares se sintetizan a partir de un molde de DNA mediante el proceso de transcripción (**fig. 13-2**). En muchos aspectos la transcripción es muy parecida al proceso de replicación pero existe una diferencia fundamental relacionada con la longitud del molde empleado. Durante la replicación se copian todos los nucleótidos del molde de DNA pero durante la transcripción solo pequeñas porciones de la molécula de DNA –casi siempre un gen único o a lo sumo algunos genes– se transcriben a RNA. Dado que no se necesitan todos los productos génicos al mismo tiempo o en la misma célula, sería muy ineficaz que una célula transcribiera en forma constante la totalidad de sus genes. Además, la mayor parte del DNA no codifica un producto funcional y la transcripción de estas secuencias sería inútil. La transcripción es, de hecho, un proceso altamente selectivo: se transcriben genes individuales solo cuando se requieren sus productos. Esta selectividad implica un problema fundamental para la célula: la identificación de genes individuales y su transcripción en el momento y el lugar adecuados.

Al igual que la replicación, la transcripción requiere tres componentes principales:

1. Un molde de DNA.
2. Los materiales en bruto (sustratos) necesarios para construir una nueva molécula de RNA.
3. El aparato de transcripción consistente en las proteínas necesarias para catalizar la síntesis del RNA.

### El molde

En 1970 Oscar Miller Jr., Barbara Hamkalo y Charles Thomas emplearon el microscopio electrónico para examinar el contenido de las células y demostraron que el RNA se transcribe a partir de un molde de DNA. Los resultados de este estudio revelaron la

**Cuadro 13-2** Ubicación y funciones de las diferentes clases de moléculas de RNA

| Clase de RNA | Tipo celular | Localización de la función en las células eucariontes* | Función |
|---|---|---|---|
| RNA ribosómico (rRNA) | Bacterianas y eucariontes | Citoplasma | Componentes estructurales y funcionales del ribosoma |
| RNA mensajero (mRNA) | Bacterianas y eucariontes | Núcleo y citoplasma | Es portador del código genético para las proteínas |
| RNA de transferencia (tRNA) | Bacterianas y eucariontes | Citoplasma | Ayuda a incorporar los aminoácidos a la cadena polipeptídica |
| RNA nuclear pequeño (snRNA) | Eucariontes | Núcleo | Procesamiento del pre-mRNA |
| RNA nucleolar pequeño (snoRNA) | Eucariontes | Núcleo | Procesamiento y ensamblaje del rRNA |
| RNA citoplasmático pequeño (scRNA) | Eucariontes | Citoplasma | Variable |
| MicroRNA (miRNA) | Eucariontes | Citoplasma | Inhibe la traducción del mRNA |
| RNA interferente pequeño (siRNA) | Eucariontes | Citoplasma | Desencadena la degradación de otras moléculas de RNA |

*Todos los RNA eucariontes se transcriben en el núcleo.

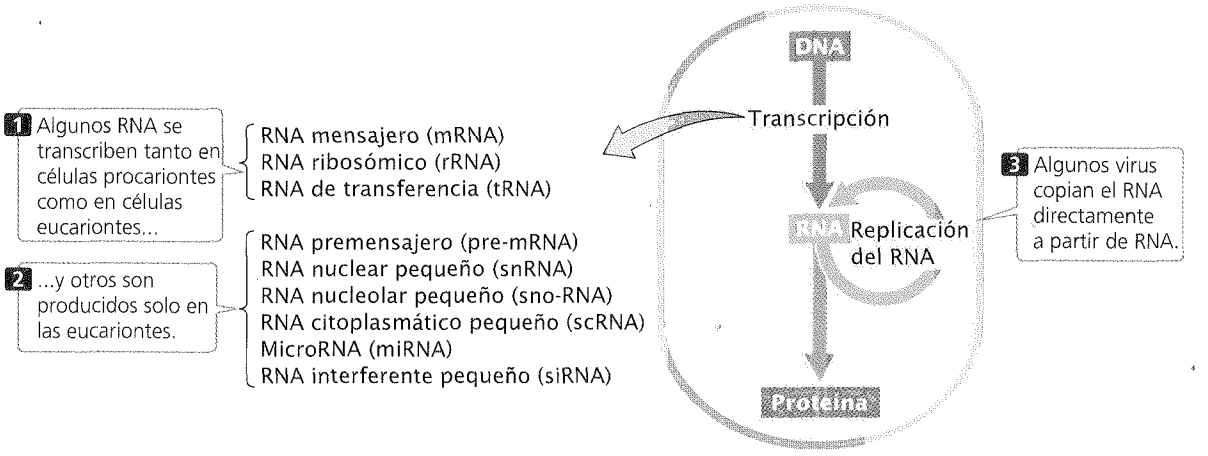



Fig. 13-2. **Todos los tipos celulares de RNA se transcriben a partir de DNA.**

presencia de estructuras con forma de árbol navideño en el interior de la célula; estas estructuras consistían en fibras centrales delgadas (el tronco del árbol) a la que se unían cadenas de gránulos (las ramas) (**fig. 13-3**). La adición de desoxirribonucleasa (una enzima que degrada el DNA) provocó la desaparición de las fibras centrales, lo que indicó que "los troncos de árbol" eran moléculas de DNA. La ribonucleasa (una enzima que degrada el RNA) eliminaba las cadenas de gránulos, de manera que las ramas eran RNA. La conclusión de estos científicos fue que cada árbol navideño representaba un gen en proceso de transcripción. La transcripción de cada gen comienza en la parte superior del árbol; allí se ha transcripto poco DNA y las ramas de RNA son cortas. A medida que el aparato de transcripción desciende por el árbol, transcribiendo una mayor parte del molde, las moléculas de RNA se alargan y producen las ramas largas de la parte inferior.

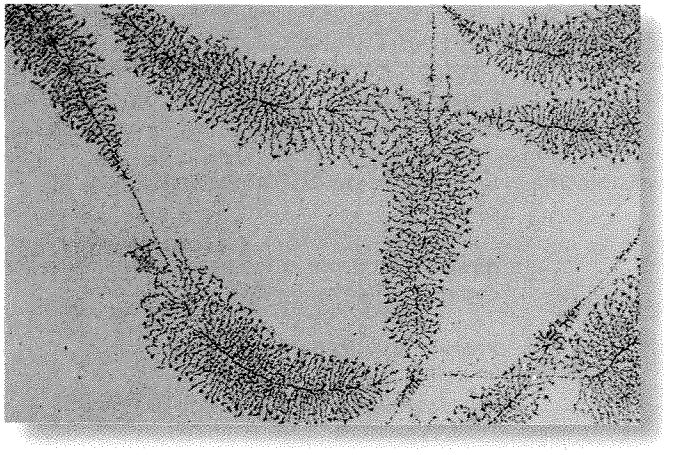


Fig. 13-3. **Al ser observadas con el microscopio electrónico las moléculas de DNA en proceso de transcripción muestran una estructura con forma de árbol navideño.** El tronco de cada "árbol de Navidad" (una unidad de transcripción) representa una molécula de DNA; las ramas del árbol (cadenas de gránulos unidas al DNA) son las moléculas de RNA que han sido transcriptas a partir del DNA. A medida que el aparato de transcripción se mueve a lo largo del DNA mientras transcribe la mayor parte del molde, las moléculas de RNA se vuelven cada vez más largas. (Dr. Thomas Broker/Phototake.)

***La cadena transcripta***. El molde para la síntesis de RNA, al igual que para la síntesis de DNA, es una cadena simple de la doble hélice de DNA. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la replicación, la transcripción suele ocurrir sobre una sola de las dos cadenas de nucleótidos del DNA (**fig. 13-4**). La cadena de nucleótidos utilizada para la transcripción se denomina **cadena molde**. La otra cadena, llamada cadena **no molde**, casi nunca se transcribe. De esta forma, en condiciones normales, en cualquier sector del DNA solo una de las cadenas de nucleótidos se transcribe a RNA (*hay* algunas excepciones a esta regla).

Las evidencias de que solo una de las cadenas del DNA sirve como molde fueron obtenidas en varios experimentos llevados a cabo por Julius Marmur y col. en 1963 sobre el DNA del bacteriófago SP8 que infecta a la bacteria *Bacillus subtilis*. Este fago porta la información genética en la forma de una molécula de DNA de doble cadena. Las dos cadenas tienen composiciones de bases distintas y por ende diferentes densidades, lo que permite separarlas por centrifugación de equilibrio en gradiente de densidad (véase fig. 12-2) en cadenas "pesada" y "liviana".

Marmur y col. colocaron cierta cantidad de *B. subtilis* en un medio que contenía un precursor de RNA marcado con isótopos radiactivos (**fig. 13-5**). Infectaron la bacteria con SP8 y el fago inyectó su DNA en las células bacterianas. La transcripción del DNA del fago dentro de las células incorporó el precursor radiactivo al RNA recién sintetizado y generó RNA marcado radiactivamente complementario del DNA del fago (paso 2), que luego fue aislado de estas células (paso 3).

Se aisló el DNA de otro cultivo de fago SP8 (paso 4) y las cadenas liviana y pesada del DNA fueron separadas (paso 5). Cuando el RNA marcado con isótopos radiactivos (obtenido en los pasos 1 a 3 de la figura 13-5) se combinó con la cadena pesada (paso 6), se hibridó con ella, lo que indicó que el RNA y el DNA eran complementarios (paso 7). En cambio, cuando el RNA marcado con isótopos radiactivos se añadió a la cadena liviana (paso 8) no hubo hibridación. Estos hallazgos condujeron a Marmur y col. a concluir que el RNA se transcribe solo a partir de una de las cadenas de DNA en el SP8 (en este caso, la cadena pesada).

El SP8 es atípico en el sentido de que todos sus genes se transcriben a partir de la misma cadena. En la mayoría de los organismos cada gen se transcribe a partir de una sola cadena pero pueden transcribirse genes distintos a partir de las dos cadenas (**fig. 13-6**). Nótese que una de las cadenas de la figura 13-6 se identi-

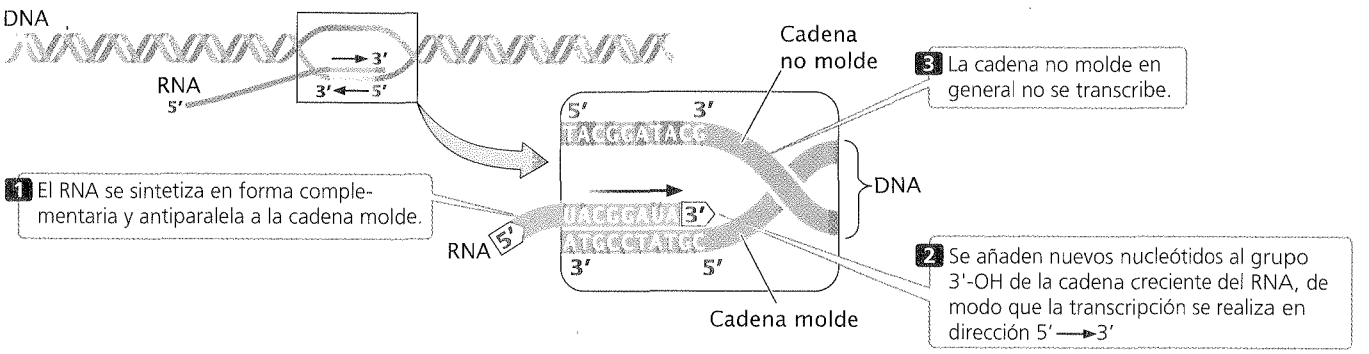



Fig. 13-4. **Se sintetizan moléculas de RNA complementarias y antiparalelas a una de las dos cadenas de nucleótidos del DNA, la cadena molde.**

fica con un signo más (+) y la otra con un signo menos (-). La cadena con el signo más es el molde para los genes *a* y *c* y la cadena con el signo menos es el molde para el gen *b*.

Durante la transcripción se sintetiza una molécula de RNA complementaria y antiparalela a la cadena molde de DNA (véase fig. 13-4). El RNA transcripto tiene la misma polaridad y secuencia de bases que la cadena no molde, salvo que el RNA contiene U en lugar de T.

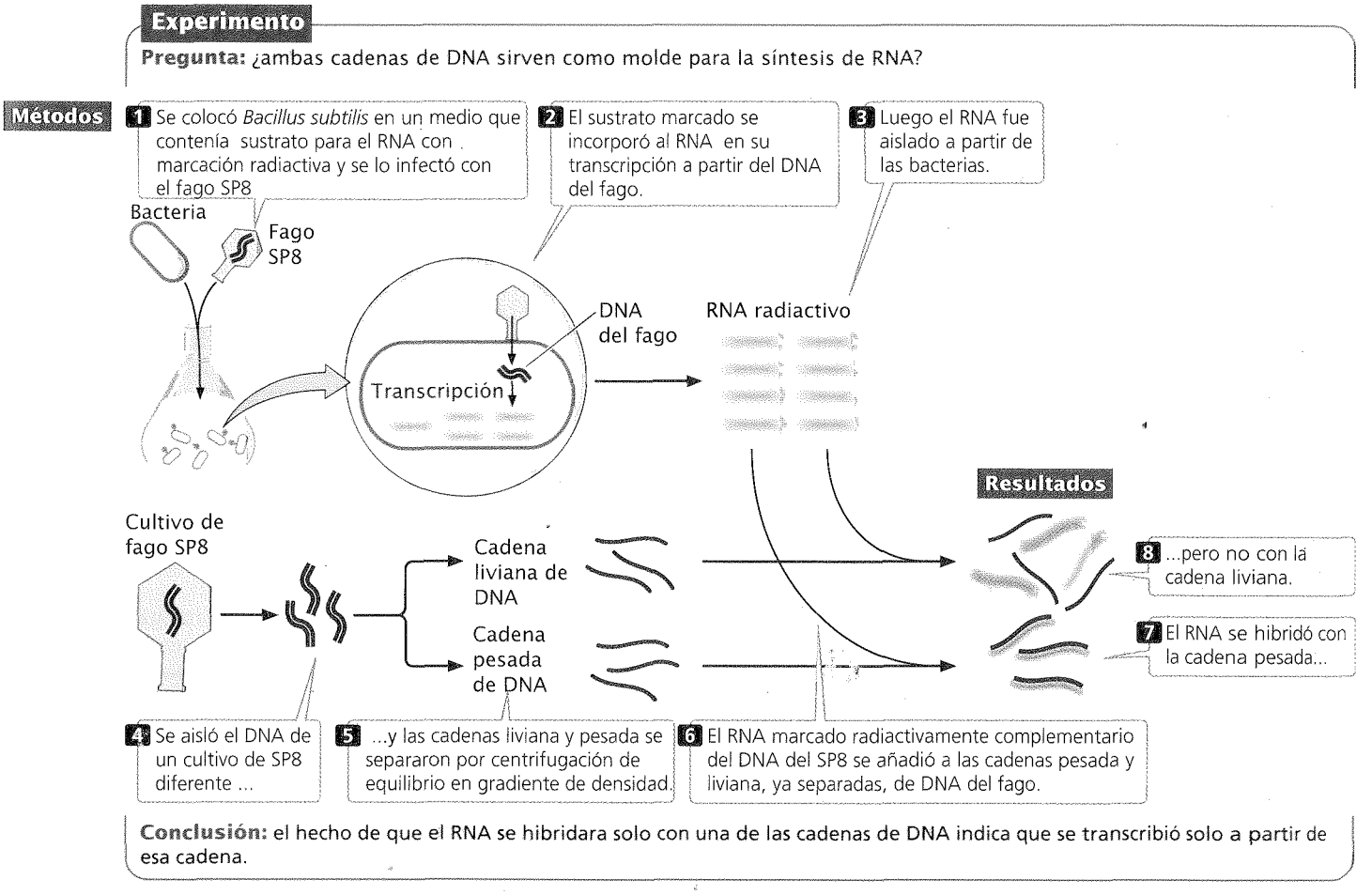



Fig. 13-5. **Marmur y col. demostraron que solo una cadena de DNA sirve como molde durante la transcripción.**

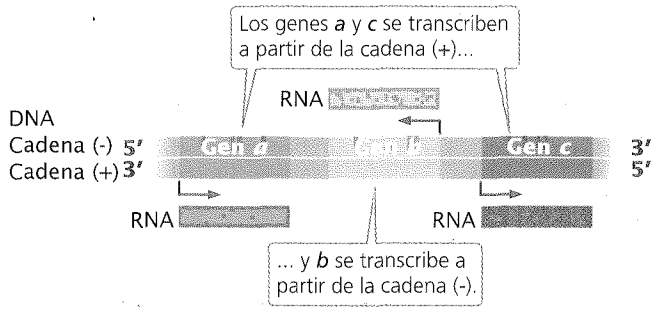



Fig. 13-6. **El RNA se transcribe a partir de una cadena de DNA.** En la mayor parte de los organismos cada gen se transcribe a partir de una cadena simple de DNA pero pueden transcribirse diferentes genes a partir de cualquiera de las dos cadenas de DNA.

## CONCEPTOS CLAVE

Dentro de un mismo gen solo una de las dos cadenas de DNA, la cadena molde, suele transcribirse a RNA.

***La unidad de transcripción.*** Una **unidad de transcripción** es un tramo de DNA que codifica una molécula de RNA y las secuencias necesarias para su transcripción. ¿De qué manera el complejo de enzimas y proteínas que lleva a cabo la transcripción –el aparato de transcripción– reconoce una unidad de transcripción? ¿Cómo "sabe" qué cadena de DNA leer y dónde comenzar y detenerse? Esta información es codificada por la secuencia de DNA.

Dentro de la unidad de transcripción hay tres sitios críticos: un promotor, una secuencia que codifica RNA y un terminador (**fig. 13-7**). El **promotor** es una secuencia de DNA que el aparato de transcripción reconoce y a la que se une. Indica cuál de las dos cadenas de DNA debe ser leída como molde y la dirección de la transcripción. El promotor también determina el sitio de iniciación de la transcripción, el primer nucleótido que será transcripto a RNA. En la mayor parte de las unidades de transcripción el promotor se localiza cerca del sitio de comienzo de la transcripción pero no se transcribe a sí mismo.

El segundo sitio crítico de la unidad de transcripción es la **región codificante de RNA**, una secuencia de nucleótidos de DNA que se copia a una molécula de RNA. El tercer componente de la unidad de transcripción es el **terminador**, una secuencia de nucleótidos que señala el sitio en el que debe finalizar la transcripción. Los terminadores suelen formar parte de la secuencia codificante, es decir, la transcripción solo se detiene una vez que el terminador ha sido copiado a RNA.

Los biólogos moleculares utilizan con frecuencia los términos *corriente arriba* (*upstream*) y *corriente abajo* (*downstream*) para referirse a la dirección de la transcripción y la localización de las secuencias de nucleótidos que rodean a la secuencia codificante de RNA. Se dice que el aparato de transcripción se mueve corriente abajo durante la transcripción: se une al promotor (que habitualmente se encuentra corriente arriba del sitio de iniciación) y se mueve hacia el terminador (que está corriente abajo de ese sitio).

Cuando se escriben las secuencias de DNA por lo general solo se indica la secuencia de una de las dos cadenas. Los biólogos moleculares siempre escriben la secuencia de la cadena que no es molde debido a que será la misma que la secuencia del RNA transcripto a partir del molde (con excepción del U que está presente en el RNA en lugar de la T en el DNA). Por convención, la secuencia sobre la cadena no utilizada como molde se escribe con el extremo 5' a la izquierda y el extremo 3' a la derecha. El primer nucleótido transcripto (el sitio de iniciación de la transcripción) se numera con +1; los nucleótidos que se encuentran corriente abajo del sitio de iniciación reciben números de posición positivos y los que se encuentran corriente arriba del sitio de iniciación reciben números negativos. De este modo, el nucleótido +34 estará 34 nucleótidos corriente abajo del sitio de iniciación mientras que el nucleótido –75 estará 75 nucleótidos corriente arriba del sitio de iniciación.

## CONCEPTOS CLAVE

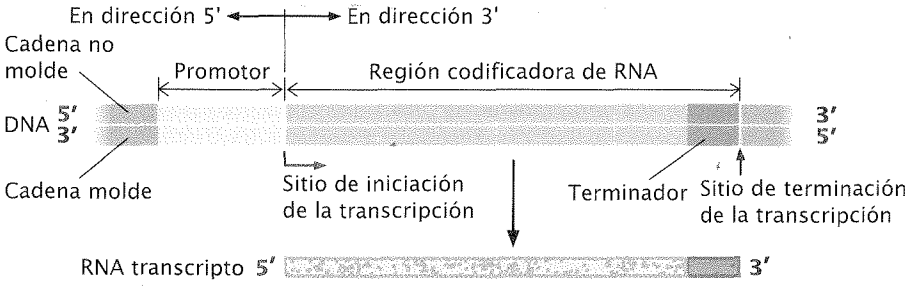
Una unidad de transcripción es un trozo de DNA que codifica una molécula de RNA y las secuencias necesarias para su transcripción adecuada. Cada unidad de transcripción incluye un promotor, una región que codifica RNA y un terminador.

## El sustrato para la transcripción

El RNA se sintetiza a partir de **ribonucleósidos trifosfatos** (rNTP; **fig. 13-8**). Durante la síntesis los nucleótidos se añaden uno por vez al grupo 3' -OH de la molécula creciente de RNA. Se cortan dos fosfatos del ribonucleósido trifosfato que ingresa; el fosfato restante participa en un enlace fosfodiéster que conecta el nucleótido a la cadena de RNA creciente. La reacción química total para la adición de cada nucleótido es:

$$RNA_n + rNTP \rightarrow RNA_{n+1} + PP_i$$

donde $PP_i$ representa dos átomos de fósforo inorgánico. Los nucleótidos se añaden siempre al extremo 3' de la molécula de RNA y por consiguiente la dirección de la transcripción es 5'→3' (**fig. 13-9**), la misma que la dirección de la síntesis del DNA durante




ANIMACIÓN

Fig. 13-7. **La unidad de transcripción incluye un promotor, una región que codifica RNA y un terminador.**

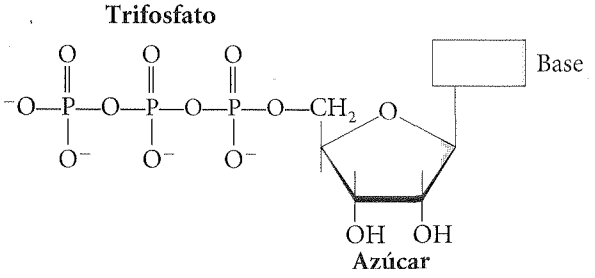



Fig. 13-8. **Los ribonucleótidos trifosfatos son los sustratos empleados para la síntesis del RNA.**

la replicación. El RNA se sintetiza en forma complementaria y antiparalela a una de las cadenas de DNA (la cadena molde). A diferencia de lo que ocurre en la síntesis de DNA, en la de RNA no se requiere un cebador *(primer)*.

**CONCEPTOS CLAVE**

El RNA se sintetiza a partir de ribonucleósidos trifosfatos. La transcripción es 5'→3': cada nuevo nucleótido se une al grupo 3'- OH del último nucleótido añadido a la molécula de RNA creciente.

## El aparato de transcripción

Cabe recordar que la replicación requiere la intervención de enzimas y proteínas diversas. En cuanto a la transcripción, si bien en un principio puede parecer muy diferente porque todos los pasos necesarios para que tenga lugar están a cargo de una sola enzima –la **RNA polimerasa**– con una inspección más cercana se comprueba que ambos procesos en realidad son similares. La actividad de la RNA polimerasa aumenta debido a numerosas proteínas accesorias que se unen y abandonan la polimerasa en diferentes etapas del proceso. Cada proteína accesoria desempeña una función especial o la regula. Por ende, la transcripción, al igual que la replicación, requiere un conjunto de proteínas.

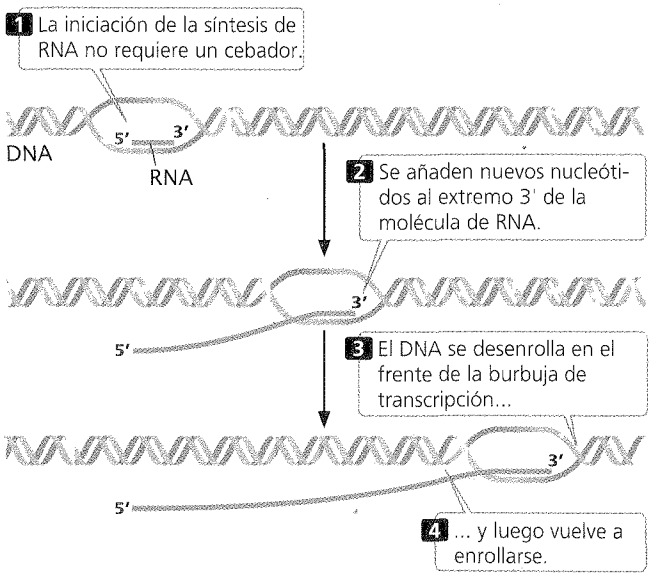
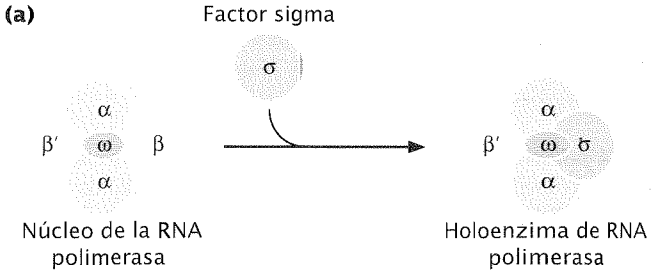



Fig. 13-9. **En la transcripción los nucleótidos siempre se añaden al extremo 3' de la molécula de RNA.**

***RNA polimerasa bacteriana.*** Las bacterias poseen un solo tipo de RNA polimerasa que cataliza la síntesis de todos los tipos de RNA bacteriano: mRNA, tRNA y rRNA. La RNA polimerasa bacteriana es una enzima grande y multimérica (lo que significa que consiste en varias cadenas polipeptídicas).

En el corazón de la RNA polimerasa de casi todas las bacterias hay cinco subunidades (cadenas polipeptídicas individuales) que constituyen la **enzima "core"**: dos copias de una subunidad llamada alfa (α), y copias únicas de las subunidades beta (β), beta prima (β') y omega (ω) (**fig. 13-10**). La subunidad ω no es fundamental para la transcripción pero contribuye a la estabilización de la enzima. La enzima "core" cataliza la elongación de la mo-



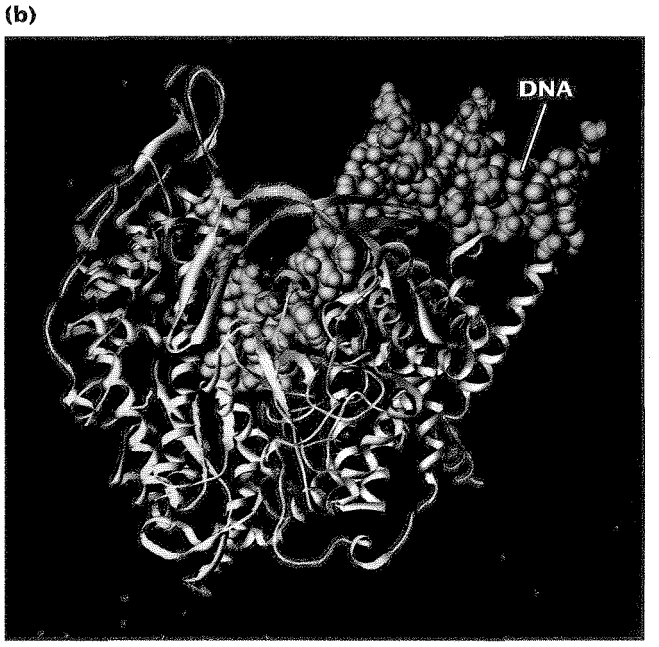




Fig. 13-10. **En la RNA polimerasa bacteriana la enzima "core" consta de cinco subunidades: dos copias de alfa (α), una copia de beta (β), una copia de beta prima (β') y una copia de omega (ω).** La enzima "core" cataliza la elongación de la molécula de RNA mediante la adición de nucleótidos de RNA. **(a)** El factor sigma (σ) se une al núcleo para formar la holoenzima, capaz de unirse a un promotor e iniciar la transcripción. **(b)** El modelo molecular muestra la RNA polimerasa (en amarillo) uniéndose al DNA.

lécula de RNA mediante la adición de nucleótidos de RNA. Hay otras subunidades funcionales que se unen a esta enzima y la abandonan en distintas etapas del proceso de transcripción. El **factor sigma** ($\sigma$) controla la unión de la RNA polimerasa al promotor. Sin sigma la RNA polimerasa iniciaría la transcripción en un punto al azar a lo largo del DNA. Después de que sigma se ha asociado con la enzima "core" (para formar una **holoenzima**), la RNA polimerasa se une en forma estable solo a la región del promotor y comienza la transcripción en el sitio de iniciación adecuado. El factor sigma solo es necesario para la unión al promotor y la iniciación; cuando se han unido algunos nucleótidos de RNA sigma se desprende de la enzima "core".

Muchas bacterias poseen múltiples tipos de factores sigma. *E. coli*, por ejemplo, posee los factores sigma 28 ($\sigma^{28}$), sigma 32 ($\sigma^{32}$), sigma 54 ($\sigma^{54}$) y sigma 70 ($\sigma^{70}$), que reciben su nombre de acuerdo con su peso molecular. Cada tipo de factor sigma inicia la unión de la RNA polimerasa a un conjunto particular de promotores. Por ejemplo, $\sigma^{32}$ se une a los promotores de los genes que protegen contra el estrés ambiental, $\sigma^{54}$ se une a los promotores de los genes utilizados durante la carencia de nitrógeno y $\sigma^{70}$ se une a numerosos promotores diferentes.

Otras subunidades le proporcionan a la RNA polimerasa "core" funciones adicionales. Rho ($\rho$) y NusA, por ejemplo, facilitan la terminación de la transcripción.

***RNA polimerasas eucariontes.*** Las células eucariontes poseen tres tipos distintos de RNA polimerasa, cada uno de los cuales es responsable de la transcripción de una clase diferente de RNA: la **RNA polimerasa I** transcribe rRNA, la **RNA polimerasa II** transcribe pre-mRNA, snoRNA y algunos snRNA y la **RNA polimerasa III** transcribe moléculas de RNA pequeñas, específicamente tRNA, rRNA pequeño y algunos snRNA (cuadro 13-3). Las tres polimerasas eucariontes son enzimas grandes y multiméricas que típicamente constan de más de una docena de subunidades. Algunas subunidades son comunes a las tres RNA polimerasas mientras que otras se limitan solo a una de ellas. Como ocurre en las bacterias, diversas proteínas accesorias se unen a la enzima "core" y afectan su función.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las bacterias poseen un único tipo de RNA polimerasa que consiste en una enzima "core" y otras subunidades que participan en diversas etapas de la transcripción. Las células eucariontes poseen tres tipos distintos de RNA polimerasa: la RNA polimerasa I transcribe rRNA, la RNA polimerasa II transcribe pre-mRNA, snoRNA y algunos snRNA y la RNA polimerasa III transcribe tRNA, rRNA pequeños y algunos snRNA.

## Proceso de transcripción en las bacterias

Después de haber considerado algunos de los componentes principales de la transcripción, estamos listos para analizar en forma detallada el proceso. La transcripción puede dividirse en tres etapas:

1. La etapa de iniciación, en la cual el aparato de transcripción se ensambla sobre el promotor y comienza la síntesis del RNA.
2. La etapa de elongación, en la cual la RNA polimerasa se mueve a lo largo del DNA, lo desenrolla y añade nuevos nucleótidos, uno por vez, al extremo 3' de la cadena creciente de RNA.
3. La etapa de terminación, en la que se produce el reconocimiento del extremo de la unidad de transcripción y la separación de la molécula de RNA del molde de DNA.

**Cuadro 13-3** RNA polimerasas eucariontes

| Tipo | Transcribe |
|---|---|
| RNA polimerasa I | rRNA grandes |
| RNA polimerasa II | pre-mRNA, algunos snRNA, snoRNA |
| RNA polimerasa III | tRNA, rRNA pequeño, algunos snRNA |

Examinaremos en primer lugar cada uno de estos pasos en las bacterias, en las que el proceso se comprende con mayor facilidad, y luego consideraremos la transcripción en los eucariontes.

### Iniciación

La iniciación comprende todos los pasos necesarios para comenzar con la síntesis de DNA, lo que incluye 1) el reconocimiento del promotor, 2) la formación de la burbuja de transcripción, 3) la creación de los primeros enlaces entre los rNTP y 4) el escape del aparato de transcripción desde el promotor.

La iniciación de la transcripción requiere que el aparato de transcripción reconozca al promotor y se una a él. En esta etapa la selectividad de la transcripción se ve reforzada; la unión de la RNA polimerasa al promotor determina cuáles serán las partes del molde de DNA que se transcribirán y con qué frecuencia. Distintos genes se transcriben con diferentes frecuencias y la unión al promotor determina la frecuencia de la transcripción de un gen particular. Los promotores también tienen diferentes afinidades por la RNA polimerasa. Aun dentro de un único promotor, la afinidad puede variar con el tiempo según su interacción con la RNA polimerasa y varios otros factores.

***Promotores bacterianos.*** Dentro de la secuencia de nucleótidos del promotor hay información esencial para la unidad de transcripción: dónde comenzará a transcribir, qué cadena deberá leer y en qué dirección se moverá la RNA polimerasa. Los promotores son secuencias de DNA reconocidas por el aparato de transcripción y requeridas para que ocurra este proceso. En las bacterias los promotores suelen estar al lado de una secuencia que codifica RNA. El examen de numerosos promotores de *E. coli* y otras bacterias muestra una característica general: aunque la mayoría de los nucleótidos presentes dentro de los promotores varían en cuanto a la secuencia, existen cortos tramos de nucleótidos comunes a muchos de ellos. Además, el espaciamiento y la localización de estos nucleótidos, en relación con el sitio de iniciación de la transcripción son similares en la mayor parte de los promotores. Estos tramos cortos de nucleótidos comunes se denominan **secuencias consenso**.

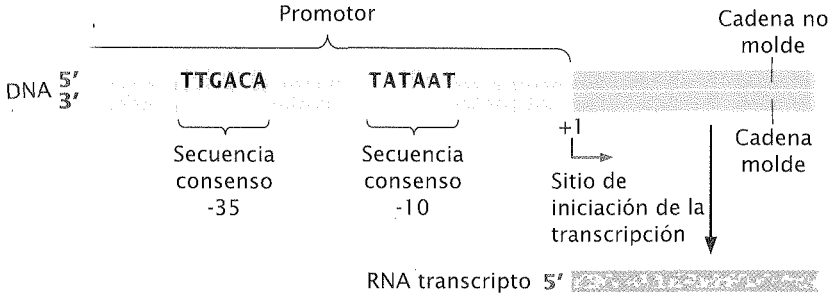



Fig. 13-11. **En los promotores bacterianos, las secuencias consenso se encuentran corriente arriba del sitio de iniciación, aproximadamente en las posiciones -10 y -35.**

El término "secuencia consenso" se refiere a las secuencias que poseen una similitud considerable o consenso. Por definición, la secuencia consenso comprende los nucleótidos que se encuentran con mayor frecuencia en una localización específica. Por ejemplo, consideremos los siguientes nucleótidos que se encuentran cerca del sitio de iniciación de la transcripción de cuatro genes procariontes.

5' – A A T A A A – 3'
5' – T T T A A T T – 3'
5' – T A T T T T – 3'
5' – T A A A A T – 3'
Secuencia consenso = 5' – T A T A A T – 3'

Si dos bases se presentan con igual frecuencia, se mencionan las dos separadas por una línea o una barra, como en el caso de 5'-T A T A A A/T- 3'. Las purinas pueden indicarse con la abreviatura R, las pirimidinas con esa Y y los nucleótidos con N. Por ejemplo, la secuencia consenso 5'-T A Y A R N A-3' significa que el tercer nucleótido de la secuencia consenso (Y) casi siempre es una pirimidina, pero existe la misma probabilidad de que sea cualquiera de ellas. Asimismo, es muy probable que el quinto nucleótido de la secuencia (R) sea una de las purinas, pero ambas se presentan con la misma frecuencia. En la sexta posición (N) no hay una base particular que sea más común que cualquiera de las otras. La presencia de consenso en un conjunto de nucleótidos por lo general implica que la secuencia se asocia con una función importante. Existe consenso en una secuencia porque la selección natural ha favorecido a un conjunto restringido de nucleótidos en esa posición.

La secuencia consenso más frecuente, que se encuentra en casi todos los promotores bacterianos, está localizada exactamente corriente arriba del sitio de iniciación y centrada en la posición -10. Llamada **secuencia consenso -10** o, en ocasiones la caja Pribnow, su secuencia es

5' TATAAT 3'
3' ATATTA 5'

que a menudo se escribe simplemente TATAAT (**fig. 13-11**). Cabe recordar que TATAAT es, simplemente, la secuencia *consenso* que representa a los nucleótidos que se encuentran más habitualmente en cada una de estas posiciones. En la mayoría de los promotores procariontes la secuencia real no es TATAAT (**fig. 13-12**).

Otra secuencia consenso común a casi todos los promotores bacterianos es TTGACA, que se encuentra a unos 35 nucleótidos corriente arriba de sitio de iniciación y se denomina **secuencia consenso -35** (véase fig. 13-11). Los nucleótidos presentes a cada lado de las secuencias consenso -10 y -35 y los que se encuentran entre ellas varían mucho de un promotor a otro, lo que sugiere que serían relativamente poco importantes en el reconocimiento del promotor.

La función de estas secuencias consenso en los promotores bacterianos se estudió mediante la inducción de mutaciones en

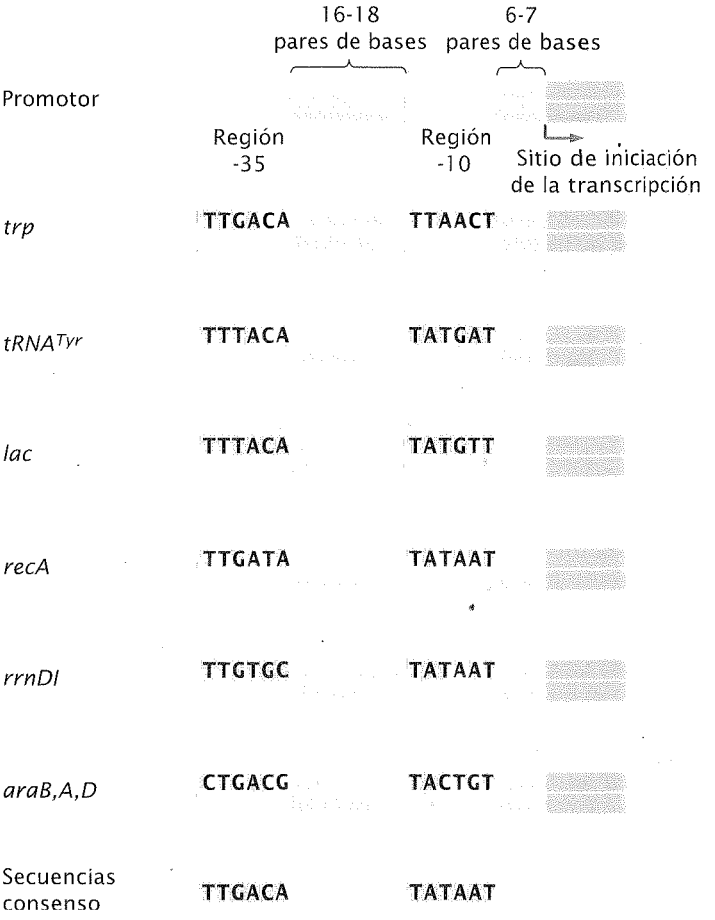



Fig. 13-12. **En la mayor parte de los promotores procariontes la secuencia real no es TATAAT.** Las secuencias que se muestran se encuentran en seis promotores de *E. coli*, incluidos los pertenecientes a los genes de la biosíntesis del triptófano (*trp*), del tRNA de la tirosina ($tRNA^{Tyr}$), del metabolismo de la lactosa (*lac*), de una proteína recombinante (recA), del rRNA (*rrnDI*) y del metabolismo de la arabinosa (*araB, A, D*). Estas secuencias se encuentran sobre la cadena no molde y se leen de 5'→3', de izquierda a derecha.

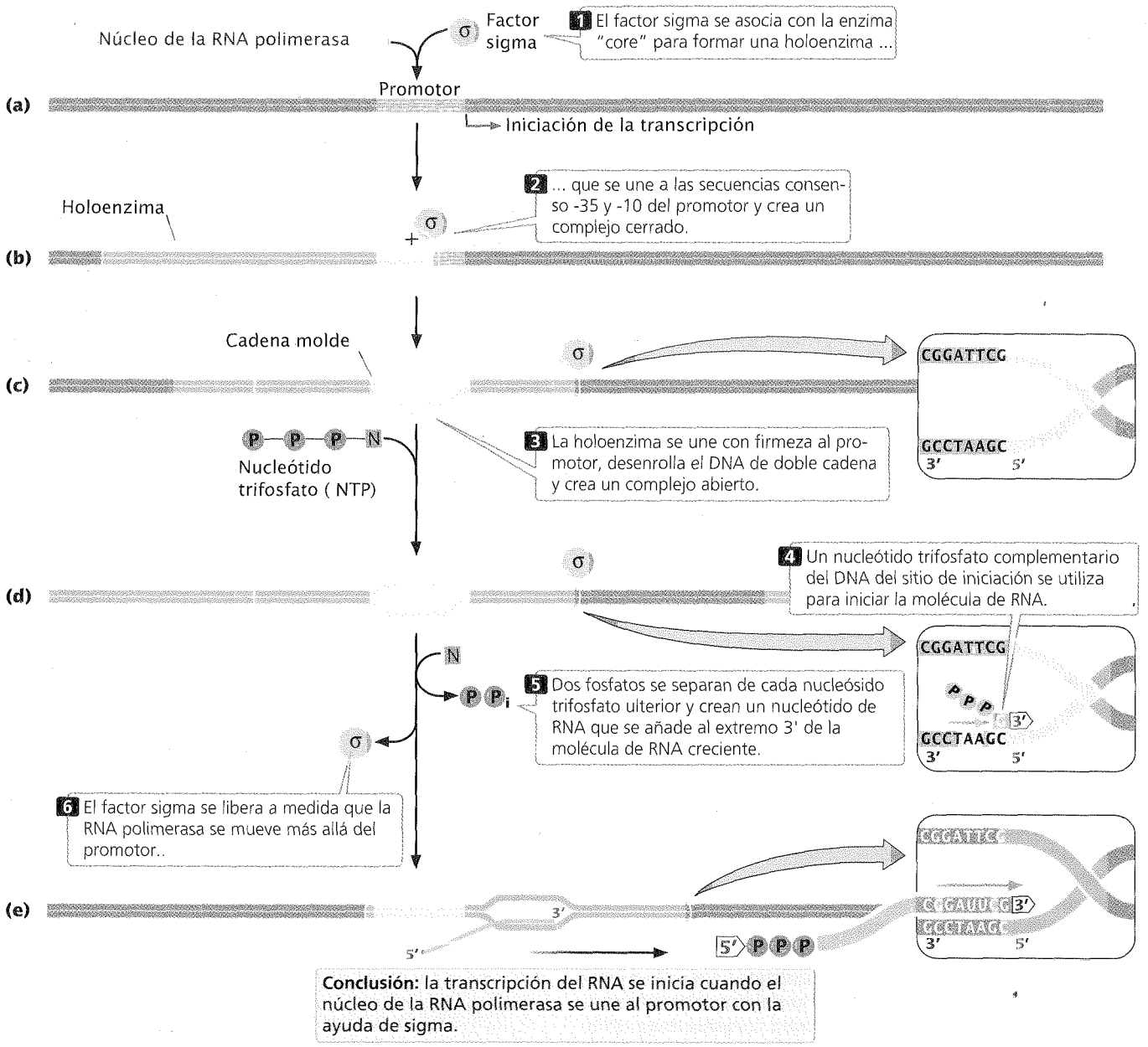



Fig. 13-13. **La transcripción en las bacterias es llevada a cabo por la RNA polimerasa, que debe unirse al factor sigma para iniciar la transcripción.**

distintas posiciones dentro de las secuencias consenso y la observación del efecto de esos cambios en la transcripción. Los resultados de estos estudios revelaron que la mayoría de las sustituciones de bases dentro de las secuencias consenso -10 y -35 reducen la velocidad de la transcripción; estas sustituciones se llaman *mutaciones represoras* (*down mutations*) porque disminuyen la velocidad de la transcripción. En ocasiones un cambio particular en una secuencia consenso aumenta la velocidad de la transcripción; ese cambio se denomina *mutación activadora* (*up mutation*).

El factor sigma se asocia con la enzima "core" (**fig. 13-13a**) para formar una holoenzima que se une a las secuencias consenso -35 y -10 en el promotor de DNA (**fig. 13-13b**). Si bien une solo los nucleótidos de la secuencia consenso, la enzima se extiende desde las posiciones -50 a +20 cuando está unida al promotor. Al principio la holoenzima se une al promotor en forma débil pero luego sufre una modificación estructural que le permite unirse más estrechamente y desenrollar la doble cadena de DNA (**fig. 13-13c**). El desenrollamiento se inicia dentro de la secuencia consenso -10 y se extiende corriente abajo alrededor de 14 nucleótidos, incluido el sitio de iniciación (desde los nucleótidos -12 a +2).

Algunos promotores bacterianos contienen una tercera secuencia consenso que también participa en la iniciación de la transcripción. Llamada **elemento en dirección 5'** (*upstream*), esta secuencia contiene cierto número de pares A-T y se encuentra, aproximadamente, entre las posiciones -40 y -60. La subunidad alfa de la RNA polimerasa interactúa en forma directa con este elemento que se halla en dirección 5', lo que aumenta en gran

medida la tasa de transcripción en los promotores bacterianos que lo poseen. Existen varias otras proteínas que pueden unirse a las secuencias dentro del promotor y cerca de él; algunas de ellas estimulan la velocidad de transcripción y otras la reprimen; consideraremos las proteínas que regulan la expresión génica en el capítulo 16.

**CONCEPTOS CLAVE**

Un promotor es una secuencia de DNA adyacente a un gen y necesaria para la transcripción. Los promotores contienen secuencias consenso cortas que son importantes para la iniciación de la transcripción.

***Síntesis inicial del RNA.*** Después de la unión de la holoenzima al promotor la RNA polimerasa se posiciona sobre el sitio de iniciación de la transcripción (en la posición +1) y desenrolla el DNA para producir un molde de cadena simple. La orientación y la separación espacial de las secuencias consenso sobre una cadena de DNA determinan qué cadena será el molde de la transcripción y, por tanto, la dirección de ésta.

El sitio de iniciación propiamente dicho no está marcado por una secuencia consenso pero a menudo tiene la secuencia CAT y el sitio de iniciación se encuentra en la A. La posición del sitio de iniciación no está determinada por las secuencias localizadas allí sino por la ubicación de las secuencias consenso, que posicionan la RNA polimerasa de modo que el sitio activo de la enzima esté alineado para la iniciación de la transcripción en +1. Si las secuencias consenso se mueven artificialmente hacia la dirección 5' o hacia la dirección 3', la localización del punto de iniciación de la transcripción cambia en forma correspondiente.

Para comenzar la síntesis de una molécula de RNA la RNA polimerasa aparea la base de un ribonucleótido trifosfato con su base complementaria en el sitio de iniciación de la cadena molde de DNA (**fig. 13-13d**). No se necesita cebador para iniciar la síntesis del extremo 5' de la molécula de RNA. Se cortan dos de los tres fosfatos del ribonucleótido trifosfato cuando se añade el nucleótidos al extremo 3' de la cadena creciente de RNA. Sin embargo, dado que el extremo 5' del primer ribonucleótido trifosfato no participa en la formación de un enlace fosfodiéster, los tres fosfatos permanecen unidos. Por ende una molécula de RNA posee, al menos al comienzo, tres fosfatos en su extremo 5' (**fig. 13-13e**).

A menudo durante el curso de la iniciación y mientras aún está ligada al promotor la RNA polimerasa genera en forma repetida transcripciones cortas (de 2 a 6 nucleótidos de longitud) y las libera. Luego de varios intentos fallidos la polimerasa sintetiza una molécula de RNA de 9 a 12 nucleótidos de longitud que le permite transitar hacia la etapa de elongación.

## Elongación

Al final de la iniciación la RNA polimerasa sufre un cambio de conformación (morfológico) y por ende ya no es capaz de unirse a las secuencias consenso del promotor. Esto le permite escaparse del promotor y comenzar a moverse en dirección 3'. La subunidad sigma suele ser liberada después de la iniciación, aunque algunas poblaciones de RNA polimerasa pueden retener el factor sigma durante toda la elongación.

A medida que la RNA polimerasa se mueve hacia el extremo 3' sobre el molde y desenrolla en forma progresiva el DNA en el extremo líder (en dirección 3') de la burbuja de transcripción une nucleótidos a la molécula de RNA de acuerdo con la secuencia presente en el molde y vuelve a enrollar el DNA en la dirección 5' de la burbuja. En las bacterias a 37°C se añaden unos 40 nucleótidos por segundo. Esta velocidad de síntesis del RNA es mucho menor que la velocidad de síntesis del DNA, que es de más de 1 500 nucleótidos por segundo en las bacterias.

La transcripción se produce dentro de un tramo de alrededor de 18 nucleótidos de DNA desenrollado: la burbuja de transcripción. Dentro de esta región el RNA se sintetiza en forma continua mediante el uso de DNA de cadena simple como molde. Se aparean alrededor de 8 nucleótidos de RNA recién sintetizado con los nucleótidos del molde de DNA en cualquier momento dado. A medida que el aparato de transcripción avanza sobre el molde de DNA genera un superenrollamiento positivo por delante de la burbuja de transcripción y un superenrollamiento negativo por detrás de ella. Es probable que las topoisomerasas alivien la tensión asociada con el desenrollamiento del DNA y su nuevo enrollamiento durante la transcripción, como lo hacen durante la replicación del DNA.

**CONCEPTOS CLAVE**

La transcripción comienza en el sitio de iniciación que, en las bacterias, está determinado por la unión de la RNA polimerasa a las secuencias consenso del promotor. Este proceso no requiere un cebador. La transcripción ocurre dentro de la burbuja de transcripción. El DNA se desenrolla por delante de la burbuja y vuelve a enrollarse por detrás de ella.

## Terminación

La RNA polimerasa se mueve sobre el molde y añade nucleótidos al extremo 3' de la cadena creciente de RNA hasta que transcribe un terminador. La mayor parte de los terminadores se encuentran corriente arriba del punto de terminación. Por ende, la polimerasa no detiene abruptamente la transcripción cuando llega a un terminador, como se detendría un automóvil frente un signo de alto. En realidad la transcripción finaliza una vez transcripto el terminador, como un automóvil que se detuviera después de haber pasado un lomo de burro. En el terminador se requieren varios eventos superpuestos para que finalice la transcripción: la RNA polimerasa debe dejar de sintetizar RNA, la molécula de RNA debe ser liberada de la RNA polimerasa, y la nueva molécula de RNA debe disociarse por completo del DNA y la RNA polimerasa debe desprenderse del molde de DNA.

Las bacterias poseen dos tipos principales de terminadores. Los **terminadores dependientes de rho** son capaces de provocar la terminación de la transcripción solo en presencia de una proteína auxiliar denominada **factor rho**. Los **terminadores independientes de rho** pueden provocar la finalización de la transcripción en ausencia de rho.

Los terminadores independientes de rho tienen dos características en común. En primer lugar, contienen repeticiones invertidas (secuencias de nucleótidos de una cadena que están invertidas y son complementarias). Cuando las repeticiones invertidas se transcriben al RNA se crea una estructura secundaria con forma de horquilla (**fig. 13-14**). En segundo lugar, en los terminado-

res independientes de rho, la segunda repetición invertida en el molde de DNA es seguida por una serie de alrededor de seis nucleótidos de adenina. Su transcripción produce una sucesión de nucleótidos de uracilo después de la horquilla en el RNA transcripto.

La presencia de una horquilla en un RNA transcripto determina que la RNA polimerasa actúe con mayor lentitud o detenga su actividad, lo que crea una oportunidad para la terminación. Los apareamientos de bases adenina-uracilo hacia la dirección 3' de la horquilla son relativamente inestables en comparación con otros apareamientos de bases y la formación de la horquilla puede, desestabilizar por sí misma, el apareamiento de DNA-RNA y ocasionar que la molécula de RNA se separe de su molde de DNA. Cuando el RNA transcripto se ha separado del molde la síntesis de RNA no puede continuar (véase fig. 13-14).

Los terminadores dependientes de rho tienen dos características: 1) secuencias de DNA que producen una pausa en la transcripción y 2) secuencias de DNA que codifican un tramo de RNA hacia la dirección 5' del terminador carente de estructuras secundarias. Este RNA desestructurado sirve como sitio de unión para la proteína rho que se une al RNA y se mueve hacia su extremo 3' siguiendo a la RNA polimerasa (**fig. 13-15**). Cuando la RNA polimerasa se encuentra con el terminador detiene su actividad, lo que permite que rho la alcance. La proteína rho posee actividad de helicasa, y la emplea para desenrollar el híbrido RNA-DNA en la burbuja de transcripción, lo que determina el final de la transcripción.

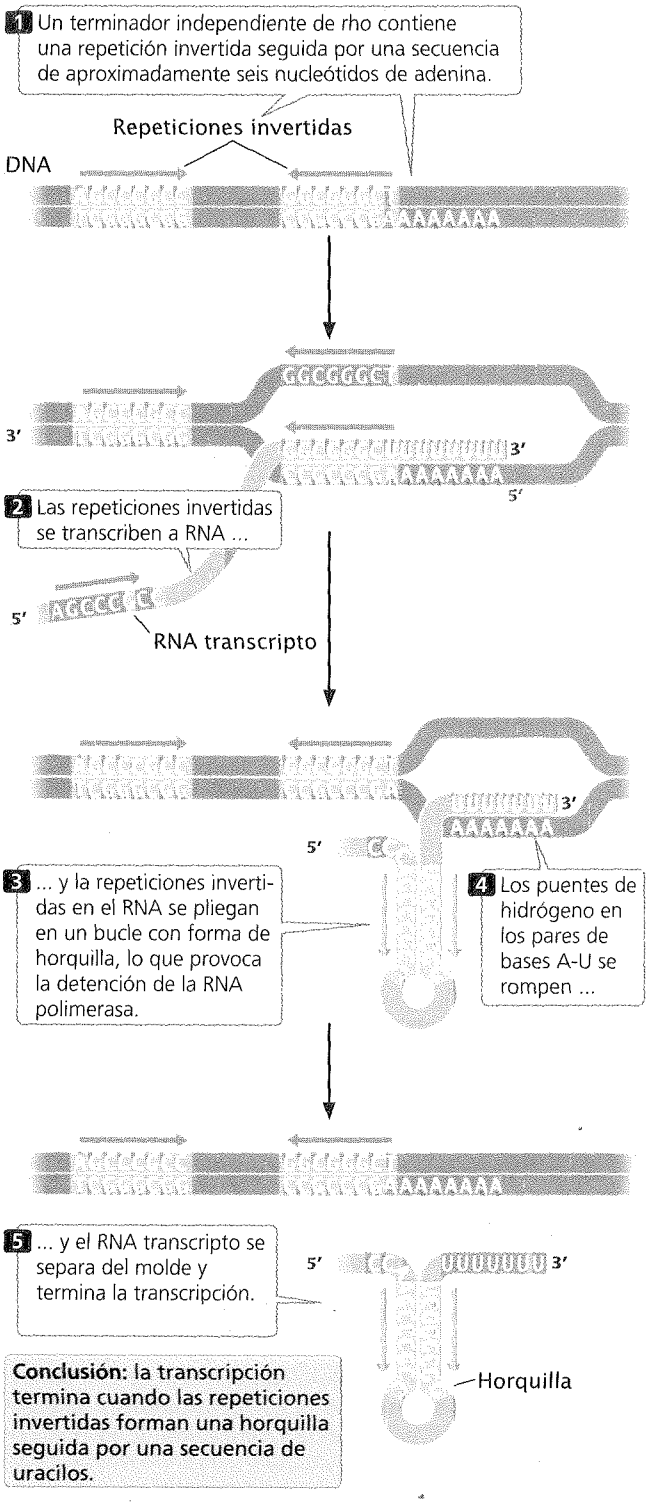



Fig. 13-14. **La terminación por acción de los terminadores independientes de rho bacterianos es un proceso de múltiples pasos.**

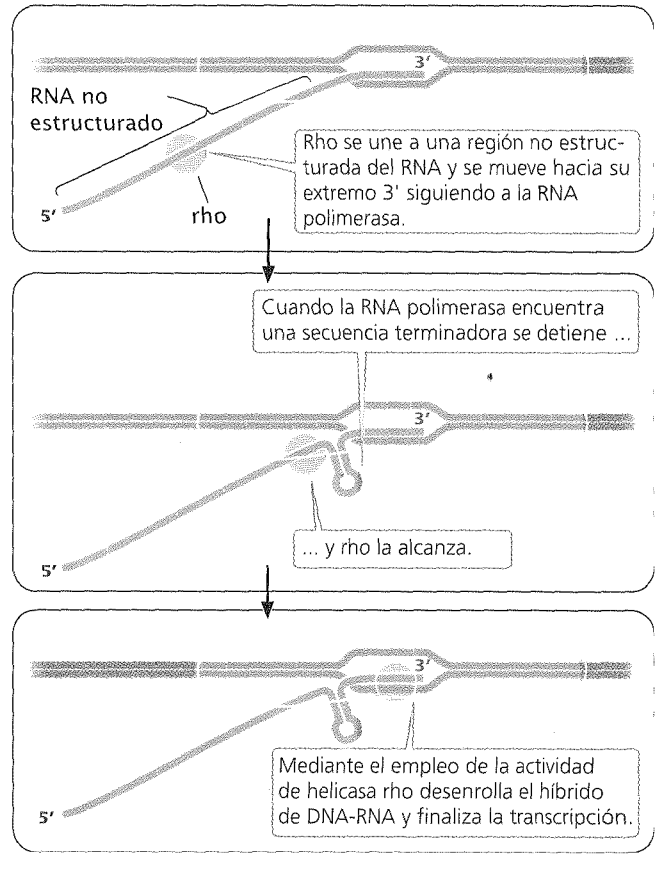



Fig. 13-15. **La terminación de la transcripción en algunos genes bacterianos requiere la presencia de la proteína rho.**

## CONCEPTOS CLAVE

La transcripción finaliza después de que la RNA polimerasa transcribe un terminador. Las bacterias poseen dos tipos de terminadores: un terminador independiente de rho que puede ser reconocido por la RNA polimerasa y un terminador dependiente de rho al que la RNA polimerasa solo puede reconocer con la ayuda de la proteína rho.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Reglas básicas de la transcripción

Antes de examinar el proceso de transcripción en los eucariontes detengámonos para resumir algunos de los principios generales de la transcripción en las bacterias.

### Reglas básicas de la transcripción

1. La transcripción es un proceso selectivo; solo se transcriben ciertas partes del DNA.

2. El RNA se transcribe a partir del DNA de cadena simple. En condiciones normales solo una de las dos cadenas de DNA –la cadena molde– se copia a RNA.

3. Los ribonucleótidos trifosfatos se emplean como sustratos en la síntesis de RNA. Se cortan dos fosfatos de un ribonucleósido trifosfato y el nucleótido resultante se une al grupo 3'- OH de la cadena creciente de RNA.

4. Las moléculas de RNA son antiparalelas y complementarias de la cadena molde de DNA. La transcripción siempre se produce en la dirección 5'→3', lo que significa que la molécula de RNA crece en el extremo 3'.

5. La transcripción depende de la RNA polimerasa, una enzima compleja y multimérica. La RNA polimerasa consiste en una enzima "core" capaz de sintetizar el RNA y otras subunidades que pueden unirse a ella en forma transitoria para cumplir funciones adicionales.

6. La enzima "core" de la RNA polimerasa requiere un factor sigma para poder unirse a un promotor e iniciar la transcripción.

7. Los promotores contienen secuencias cortas cruciales para la unión de la RNA polimerasa al DNA; estas secuencias consenso están entremezcladas con nucleótidos que no desempeñan ningún papel conocido en la transcripción.

8. La RNA polimerasa se une al DNA en un promotor, comienza a transcribir en el sitio de iniciación del gen y finaliza la transcripción después de haber transcripto un terminador.

## Proceso de transcripción en los eucariontes

El proceso de transcripción en los eucariontes es semejante al proceso de transcripción en las bacterias. La transcripción eucarionte también incluye iniciación, elongación y terminación y los principios básicos de la transcripción, ya reseñados, se aplican a ella. Sin embargo, existen algunas diferencias importantes. Las células eucariontes poseen tres RNA polimerasas distintas, cada una de las cuales transcribe una clase diferente de RNA y reconoce un tipo diferente de promotor. Por ende, no podemos describir un promotor genérico para las células eucariontes como lo hicimos en el caso de las células bacterianas; en realidad, la descripción del promotor depende de que sea reconocido por una RNA polimerasa I, II o III. Otra diferencia radica en la naturaleza del reconocimiento del promotor y la iniciación. Numerosas proteínas participan en la unión de las RNA polimerasas eucariontes a los moldes de DNA y los diferentes tipos de promotores requieren proteínas distintas.

### Transcripción y estructura del nucleosoma

La transcripción requiere que las secuencias de DNA sean accesibles para la RNA polimerasa y otras proteínas. Sin embargo, en los eucariontes el DNA forma un complejo con las histonas en una cromatina altamente comprimida (véase fig. 11-5). ¿De qué manera las proteínas necesarias para la transcripción pueden acceder al DNA eucarionte cuando forma un complejo con las histonas?

La respuesta a esta pregunta es que, antes de la transcripción, la estructura de la cromatina se modifica de modo tal que el DNA se encuentra en una configuración más abierta y resulta más accesible para la maquinaria de transcripción. Numerosos tipos de proteínas cumplen diversos papeles en la modificación de la cromatina. Las acetiltransferasas añaden grupos acetilo a los aminoácidos que se encuentran en los extremos de las histonas, lo que desestabiliza la estructura del nucleosoma y torna más accesible al DNA. Otras formas de modificación de las histonas también pueden afectar el empaquetamiento de la cromatina. Además, las proteínas conocidas como proteínas remodeladoras de la cromatina pueden unirse a la cromatina y desplazar a los nucleosomas de los promotores y de otras regiones importantes para la transcripción. En el capítulo 16 examinaremos con mayor detalle el papel desempeñado por los cambios de estructura de la cromatina asociados con la expresión de los genes.

### Iniciación de la transcripción

En las células eucariontes la iniciación de la transcripción es un proceso complejo debido a la variedad de secuencias de iniciación y a las numerosas proteínas que se unen a estas secuencias. Para que comience la transcripción son importantes dos grandes clases de secuencias de DNA: los promotores y los intensificadores. Un promotor siempre se encuentra próximo al gen que regula (o en ocasiones dentro de él) y tiene una localización fija con respecto al punto de iniciación de la transcripción. Por el contrario, un intensificador no necesita estar cerca del gen; los intensificadores pueden afectar la transcripción de genes que se encuentran a miles de nucleótidos de distancia y sus posiciones relativas con respecto a los sitios de iniciación pueden variar.

Una diferencia significativa entre la transcripción bacteriana y la transcripción eucarionte radica en la existencia de tres RNA polimerasas eucariontes distintas, que reconocen diferentes tipos de promotores. Como ya vimos, en las bacterias la holoenzima (RNA polimerasa más sigma) reconoce en forma directa las secuencias del promotor y se une a ellas. En las células eucariontes el reconocimiento del promotor está a cargo de proteínas accesorias que se unen al promotor y luego reclutan una RNA polimerasa específica (I, II o III) de él.

Un tipo particular de proteínas accesorias son los **factores de transcripción general**, que junto con la RNA polimerasa forman el **aparato de transcripción basal** que se ensambla cerca del sitio de iniciación y es suficiente para iniciar niveles mínimos de transcripción. Otro tipo de proteínas accesorias corresponde a las **proteínas activadoras de la transcripción**, que se unen a secuencias de DNA específicas y generan niveles más altos de transcripción al estimular el ensamblaje del aparato de transcripción basal en el sitio de iniciación.

**CONCEPTOS CLAVE**

En las células eucariontes existen dos clases de secuencias de DNA que afectan la transcripción: los intensificadores y los promotores. Un promotor está cerca del gen y tiene una posición fija en relación con el sitio de iniciación de la transcripción. Un intensificador puede estar lejos del gen y su localización es variable.

## Promotores de la RNA polimerasa II

Centraremos nuestra atención en los promotores reconocidos por la RNA polimerasa II que transcribe los genes que codifican proteínas. Un promotor típico de un gen transcripto por la RNA polimerasa II consta de dos partes primarias: el promotor mínimo y el promotor regulativo.

***Promotor mínimo (core promoter).*** El **promotor mínimo** se localiza inmediatamente corriente arriba del gen **(fig. 13-16)** y típicamente incluye una o más secuencias consenso. La más común de estas secuencias es la **caja TATA,** que tiene la secuencia consenso TATAAA y está localizada entre -25 y -30 pb corriente arriba del sitio de iniciación. Las mutaciones de la secuencia de la caja TATA afectan la velocidad de transcripción y un cambio en su posición altera la localización del sitio de iniciación de la transcripción.

Otra secuencia consenso común en el promotor mínimo es el elemento reconocedor de TFIIB (BRE), que posee la secuencia consenso G/C G/C G/C C G C C y se localiza entre -32 y -38 pb en dirección 5' con respecto al sitio de iniciación (TFIIB es la sigla en inglés de un factor de transcripción que se une a este elemento; véase la subsección siguiente). En lugar de una caja TATA algunos promotores mínimos tienen un elemento iniciador (Inr) que se superpone en forma directa al sitio de iniciación y tiene la secuencia consenso Y Y A N A/T Y Y. Otra secuencia consenso conocida como promotor mínimo en dirección 3' (*downstream core promoter element* o *DPE)* se encuentra aproximadamente +30 pb corriente abajo del sitio de iniciación en muchos promotores que también tienen Inr; la secuencia consenso de DPE es R G A/T C G T G. Todas estas secuencias consenso del promotor mínimo son reconocidas por factores de transcripción que se unen a ellas y sirven como plataforma para el ensamblaje del aparato de transcripción basal.

***Ensamblaje del aparato de transcripción basal.*** La maquinaria de transcripción básica que se une al DNA en el sitio de iniciación se llama aparato de transcripción basal y es necesaria para dar comienzo a niveles mínimos de transcripción. El aparato de transcripción basal está formado por una RNA polimerasa, una serie de factores de transcripción general y un complejo de proteínas conocido como mediador **(fig. 13-17)**. Los factores de transcripción general incluyen TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIF y TFIIH; TFII significa factor de transcripción para la RNA polimerasa II y las letras finales designan al factor individual.

El TFIID se une a la caja TATA y determina la posición del sitio activo de la RNA polimerasa II para que comience la transcripción en el lugar correcto. Este factor de transcripción consta de al menos nueve polipéptidos. Uno de ellos es la **proteína de unión a la caja TATA** (TBP), que reconoce a la caja TATA del molde de DNA y se une ella. Esta proteína se une al surco menor y se coloca a horcajadas sobre el DNA como una silla de montar molecular **(fig. 13-18)** y de esta manera lo curva y lo desenrolla en forma parcial. Otras proteínas, llamadas factores asociados con la TBP (TAF), se combinan con la TBP para formar el factor de transcripción TFIID completo.

Se cree que la gran holoenzima formada por la RNA polimerasa, los factores de transcripción adicionales y el mediador se ensamblan previamente y luego se unen al TFIID como una unidad. Los otros factores de transcripción desempeñan funciones adicionales: el TFIIA ayuda a estabilizar la interacción entre la TBP y el DNA, el TFIIB desempeña un papel en la selección del sitio de iniciación y el TFIIH tiene actividad de helicasa y desenrolla el DNA durante la transcripción. El mediador desempeña un papel en la comunicación entre el aparato de transcripción basal y las proteínas activadoras de la transcripción (véase la subsección siguiente).

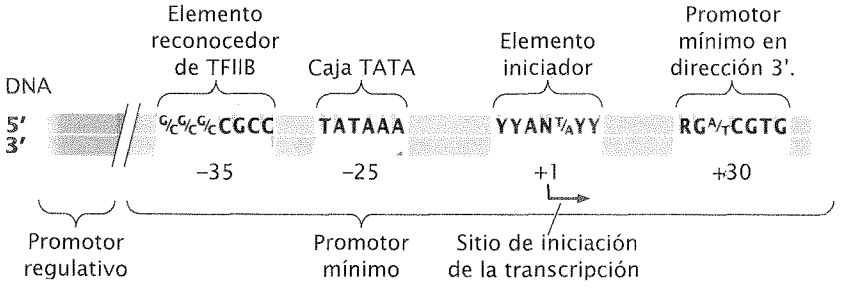
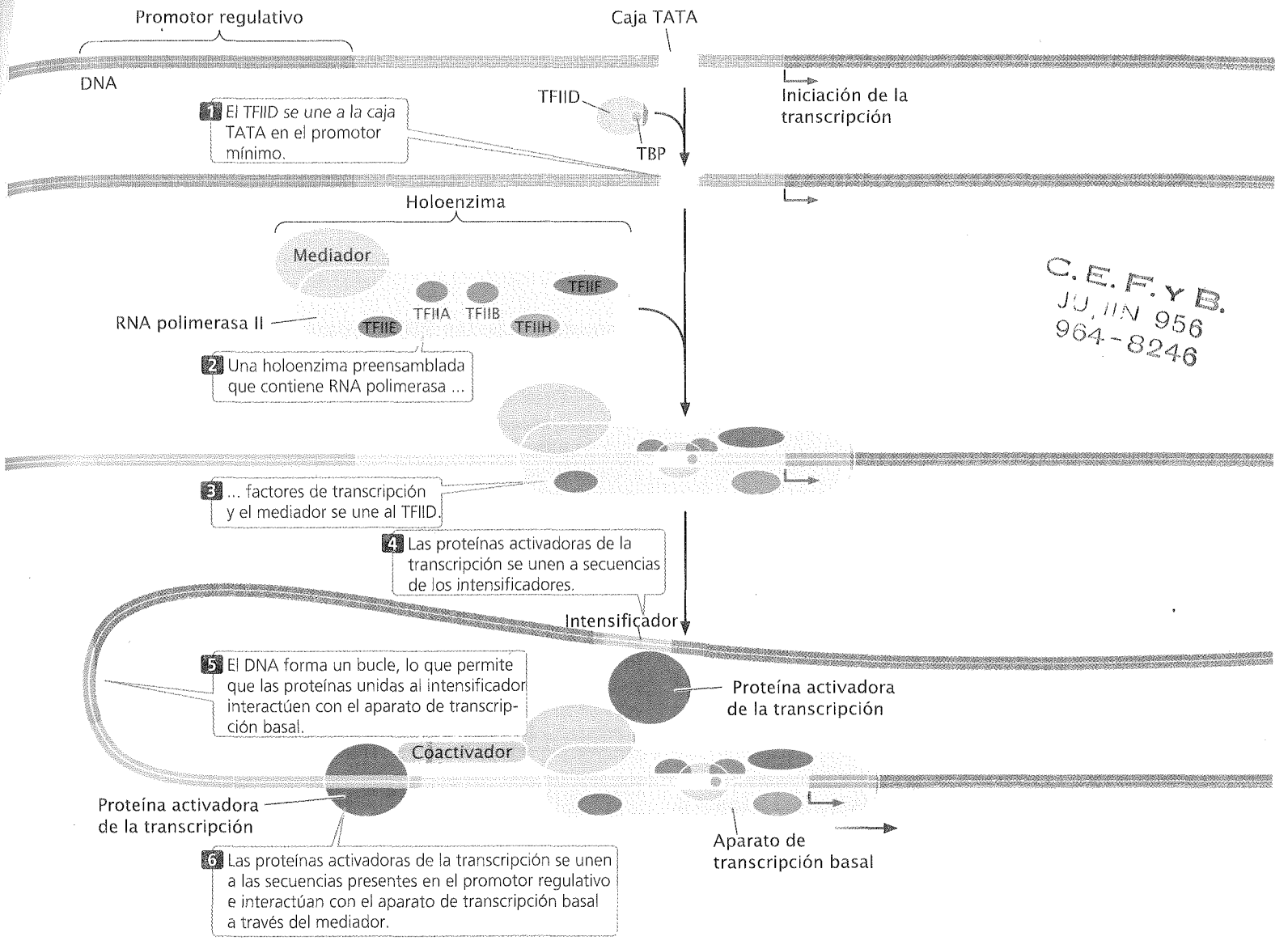
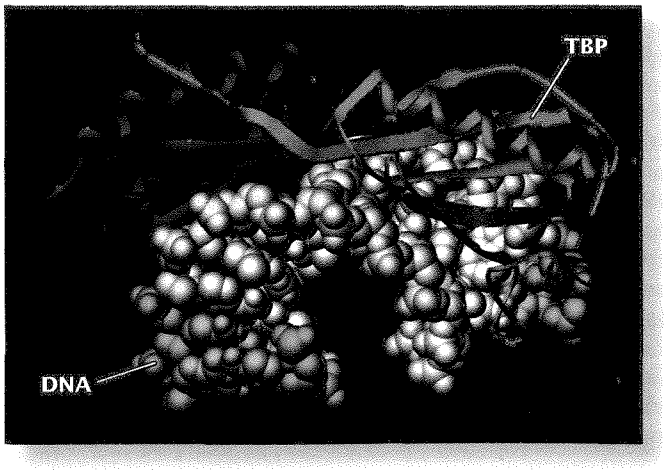



Fig. 13-16. **Los promotores de los genes transcriptos por la RNA polimerasa II consisten en un promotor mínimo y un promotor regulativo que contiene secuencias consenso.** No todas las secuencias consenso ilustradas aquí se encuentran en todos los promotores.




C.E.F.Y B.
JU, IN 956
964-8246

Fig. 13-17. **La transcripción se inicia en los promotores de la RNA polimerasa II cuando el factor de transcripción TFIID se une a la caja TATA, seguido por la unión de una holoenzima ensamblada en forma previa que contiene los factores de transcripción general, la RNA polimerasa II y el mediador.**




*Promotor regulativo*. El **promotor regulativo** se localiza inmediatamente corriente arriba del promotor mínimo 5'. En los promotores regulativos es posible encontrar diversas secuencias consenso que pueden estar mezcladas y apareadas en combinaciones diferentes (**fig. 13-19**). Las proteínas activadoras de la transcripción se unen a estas secuencias y, sea en forma directa o indirecta (por la mediación de proteínas coactivadoras; véase fig. 13-17), establecen contacto con el mediador en el aparato de transcripción basal y afectan la velocidad a la cual se inicia la transcripción. Algunos promotores regulativos también contienen secuencias represoras, a las que se unen proteínas que disminu-

Fig. 13-18. **La proteína ligadora de TATA (TBP) se une al surco menor del DNA y se coloca a horcajadas sobre la doble hélice del DNA de modo similar a una silla de montar.**

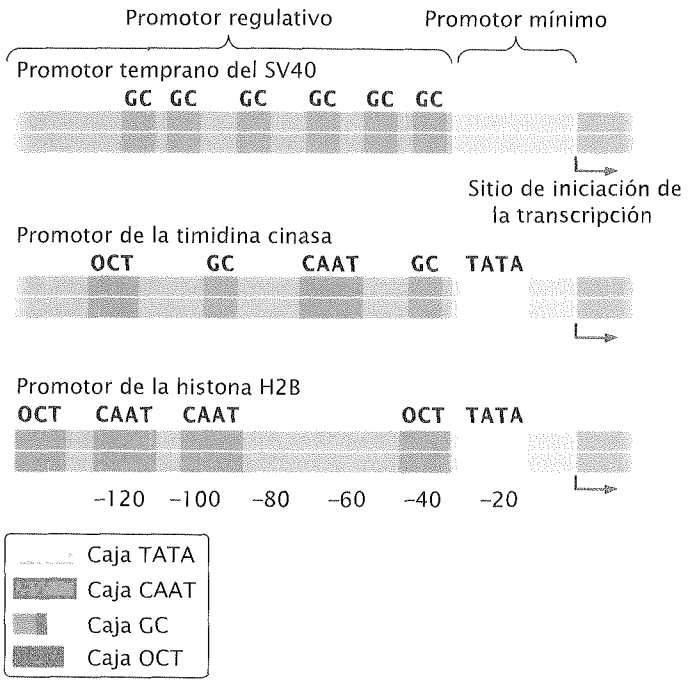



Fig. 13-19. **Las secuencias consenso de los promotores de tres genes eucariontes ilustran el principio que establece que diferentes secuencias pueden mezclarse y aparearse para dar origen a un promotor funcional.**

yen la velocidad de la transcripción a través de interacciones inhibitorias con el mediador.

***Intensificadores.*** Las secuencias de DNA que incrementan la velocidad de la transcripción en genes distantes se denominan **intensificadores**. La posición precisa de un intensificador en relación con el sitio de iniciación de la transcripción de un gen no es crítica; la mayoría de los intensificadores pueden estimular a cualquier promotor que se encuentre cerca y pueden encontrarse tanto corriente arriba como corriente abajo del gen afectado o en ocasiones dentro de un intrón del propio gen.

Los intensificadores también contienen secuencias que son reconocidas por proteínas activadoras de la transcripción. ¿De qué manera la unión de una de estas proteínas a un intensificador afecta la iniciación de la transcripción de un gen que está a miles de nucleótidos de distancia? La respuesta es que el DNA que se encuentra entre el intensificador y el promotor forma un bucle que permite acercarlos. Las proteínas activadoras de la transcripción unidas al intensificador interactúan con las proteínas unidas al promotor y estimulan la transcripción del gen adyacente (véase fig. 13-17). La formación del bucle de DNA entre el intensificador y el promotor explica el modo en que puede variar la posición de un intensificador con respecto al sitio de iniciación, dado que los intensificadores que están lejos de este sitio simplemente generan un bucle de DNA de mayor longitud.

Las secuencias que tienen muchas de las propiedades que poseen los intensificadores en ocasiones participan en la *represión* de la transcripción en lugar de intensificarla; estas secuencias se conocen como **silenciadores**. Si bien los intensificadores y los silenciadores son característicos del DNA eucarionte, en las bacterias se han encontrado algunas secuencias similares a los intensificadores.

## CONCEPTOS CLAVE

Los factores de transcripción general se ensamblan en el aparato de transcripción basal, el que se une al DNA cerca del sitio de iniciación, y es necesario para que la transcripción tenga lugar en niveles mínimos. Existen proteínas adicionales, llamadas activadoras de la transcripción, que se unen a otras secuencias consenso de los promotores y los intensificadores y que afectan la velocidad de la transcripción.

### Promotores de las RNA polimerasas I y III

La iniciación de la transcripción mediada por las RNA polimerasas I y III es similar a la mediada por la RNA polimerasa II, excepto en que cada tipo de polimerasa reconoce a un promotor distinto y utiliza factores de transcripción general diferentes.

La RNA polimerasa III reconoce diversas clases de promotores. Los promotores de los genes de snRNA transcriptos por la RNA polimerasa III contienen algunas secuencias consenso que también se encuentran en algunos promotores transcriptos por la RNA polimerasa II. Los promotores de los genes de rRNA y tRNA pequeños transcriptos por la RNA polimerasa III contienen **promotores internos** que están ubicados en dirección 3' con respecto al sitio de iniciación y que en realidad son transcriptos dentro del RNA.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Características de los promotores eucariontes y de los factores de transcripción

El dominio de los detalles de los promotores eucariontes y de los factores de transcripción asociados es una tarea enorme incluso para los investigadores con experiencia, cuanto más para el alumno que se inicia en el estudio de la genética. Retrocedamos por un momento más allá de los detalles e identifiquemos algunos principios generales de los promotores y de los factores de transcripción de los eucariontes:

1. Varios tipos de secuencias de DNA participan en la iniciación de la transcripción de las células eucariontes. Estas secuencias suelen servir como sitios de unión para las proteínas que interactúan con la RNA polimerasa e influyen en la iniciación de la transcripción.

2. Algunas secuencias que afectan la transcripción, llamadas promotores, se encuentran cerca de la región que codifica el RNA o dentro de ella y están relativamente fijas con respecto al sitio de iniciación de la transcripción. Los promotores constan de un promotor mínimo localizado cerca del gen y un promotor regulativo localizado a mayor distancia corriente arriba.

3. Otras secuencias, denominadas intensificadores, se encuentran lejos del gen y funcionan independientemente de la posición y de la dirección. Los intensificadores estimulan la transcripción.

4. Los factores de transcripción general se unen al promotor mínimo cerca del sitio de iniciación y junto con la RNA polimerasa se ensamblan en un aparato de transcripción basal. La proteína de unión a la caja TATA (TBP) es un factor de transcripción fundamental que determina la posición del sitio activo de la RNA polimerasa sobre el sitio de iniciación.

5. Las proteínas activadoras de la transcripción se unen a secuencias presentes en el promotor regulativo y en los intensificadores y afectan la transcripción al interactuar con el aparato de transcripción basal.

6. Las proteínas que se unen a los intensificadores interactúan con el aparato de transcripción basal y permiten que el DNA que se encuentra entre el promotor y el intensificador forme un bucle, lo que los acerca en forma estrecha.

## Elongación

Después de la unión de varios nucleótidos la RNA polimerasa abandona al promotor, se disocia de algunos de los factores de transcripción y se mueve en dirección 3' para continuar con la síntesis de RNA. Durante la elongación la RNA polimerasa mantiene una burbuja de transcripción en la que alrededor de ocho nucleótidos de RNA permanecen con sus bases apareadas con las de la cadena molde de DNA.

La estructura molecular de la RNA polimerasa II eucarionte se conoce con todo detalle y revela numerosos aspectos de su funcionamiento. En el curso de la elongación la doble hélice ingresa en una hendidura de la polimerasa y es atrapada por extensiones similares a mandúbulas que posee la enzima **(fig. 13-20)**. Las dos cadenas del DNA se desenrollan y los nucleótidos de RNA complementarios de la cadena molde se agregan al extremo 3' de la molécula de RNA creciente. A medida que atraviesa la polimerasa el híbrido de DNA-RNA choca contra una pared de aminoácidos y gira casi en ángulo recto; este giro coloca el extremo del híbrido en el sitio activo de la polimerasa y se agregan nuevos nucleótidos al extremo 3' de la molécula de RNA creciente. El RNA recién sintetizado se separa del DNA y atraviesa otra ranura antes de salir de la polimerasa.

## Terminación

La terminación de la transcripción en los genes eucariontes se conoce menos que en los genes bacterianos. Las tres RNA polimerasas eucariontes emplean diferentes mecanismos de terminación. La RNA polimerasa I requiere un factor de terminación, como el factor rho que se emplea en la terminación de algunos genes bacterianos. A diferencia de rho, que se une a la molécula de RNA recién transcripta, el factor de terminación para la RNA polimerasa I se une a una secuencia de DNA que se encuentra corriente abajo del sitio de terminación.

La RNA polimerasa III finaliza la transcripción después de transcribir una secuencia terminadora que produce una sucesión de nucleótidos de uracilo en la molécula de RNA similar a la producida por los terminadores independientes de rho de las bacterias. Sin embargo, a diferencia de éstos, la RNA polimerasa III no requiere una estructura en forma de horquilla que preceda a la sucesión de U.

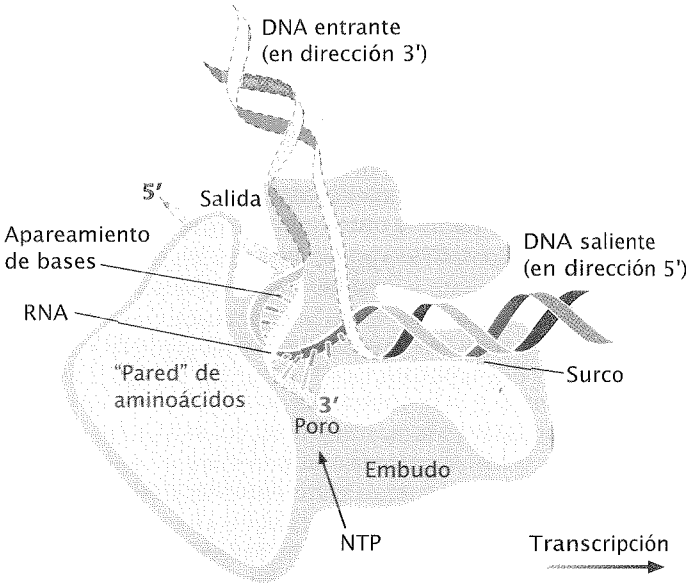



Fig. 13-20. **La estructura de la RNA polimerasa II es una fuente de datos acerca de su funcionamiento.** La doble hélice del DNA ingresa en la polimerasa a través de un surco y se desenrolla. La unión DNA-RNA gira en ángulo recto, lo que coloca el extremo 3' del RNA en el sitio activo de la enzima. Los nuevos nucleótidos se unen a ese extremo.

En muchos de los genes transcriptos por la RNA polimerasa II la transcripción puede terminar en múltiples sitios localizados dentro de una extensión de cientos o de miles de pares de bases. Como veremos en el capítulo 14, la transcripción de estos genes continúa mucho más allá de la secuencia codificante necesaria para producir el mRNA. Después de la transcripción el extremo 3' del pre-mRNA se corta en un sitio específico indicado por una secuencia consenso y se produce el mRNA maduro. Los hallazgos provenientes de trabajos de investigación sugieren que la terminación se acoplaría con el corte, que es producido por un complejo de corte que probablemente se asocie con la RNA polimerasa. Al seguir a la RNA polimerasa por detrás este complejo puede suprimir la terminación hasta que se encuentre la secuencia consenso que marca el sitio de corte. El pre-mRNA es cortado por el complejo y entonces finaliza la transcripción en dirección a la zona 3' terminal.

### CONCEPTOS CLAVE

Las diferentes RNA polimerasas de los eucariontes utilizan diversos mecanismos de terminación.

# Proceso de transcripción en las arqueobacterias

Hace alrededor de 2 000 a 3 000 millones de años la vida se diferenció en tres líneas diferentes de descendencia evolutiva: las

eubacterias, las arqueobacterias y los eucariontes (véase cap. 2). Si bien las eubacterias y las arqueobacterias poseen características superficiales similares –ambas son unicelulares y carecen de núcleo– los resultados de los estudios sobre sus secuencias de DNA y otras propiedades bioquímicas indican que la relación entre ellas es tan distante como su relación con los eucariontes. La diferenciación evolutiva entre arqueobacterias, eubacterias y eucariontes es clara; sin embargo, cabe preguntarse si los eucariontes fueron los primeros en diferenciarse a partir de un procarionte ancestral, con la separación posterior de los procariontes en eubacterias y arqueobacterias o si las arqueobacterias y las eubacterias se separaron primero y los eucariontes evolucionaron después a partir de uno de esos dos grupos.

Los estudios sobre la transcripción en las eubacterias, las arqueobacterias y los eucariontes proporcionaron datos importantes acerca de las relaciones entre estos organismos durante la evolución. Los resultados de los estudios efectuados en 1994 demostraron que las arqueobacterias poseen una proteína de unión a TATA, un factor de transcripción fundamental para las tres polimerasas eucariontes que no está presente en las eubacterias. En las arqueobacterias la TBP se une a la caja TATA con la ayuda de otro factor de transcripción, el TFIIB, que también se encuentra en las células eucariontes pero no en las eubacterias.

La transcripción, uno de los procesos más básicos de la vida, guarda fuertes similitudes en los eucariontes y las arqueobacterias, lo que sugiere que estos dos grupos tienen una relación más estrecha entre sí que con las eubacterias. Esta conclusión es avalada por otros datos, incluidos los obtenidos a partir de la comparación de secuencias de genes.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo se ha centrado en el proceso de transcripción, en cuyo transcurso se sintetiza una molécula de RNA que es complementaria de un molde de DNA y antiparalela a él. La transcripción es el primer paso de la expresión génica, la transferencia de la información genética del genotipo al fenotipo y, como veremos en el capítulo 16, un punto importante en el cual se regula la expresión de los genes. En muchos aspectos, la transcripción es similar a la replicación: emplea un molde de DNA, transcurre en dirección 5'→3', sintetiza una molécula antiparalela al molde y complementaria de él y utiliza nucleósidos trifosfatos como sustrato. Sin embargo, también existen diferencias importantes entre ambos procesos: en forma típica solo se transcribe una cadena, cada gen se transcribe por separado y el proceso está sujeto a numerosos mecanismos de regulación.

Los temas estudiados en este capítulo poseen una relación importante con temas tratados en otros capítulos. La transcripción es el primer paso en la transferencia molecular de la información genética del genotipo al fenotipo y por ende, es el punto de partida para el análisis del procesamiento del RNA en el capítulo 14 y de la traducción en el capítulo 15. El conocimiento de los detalles de la transcripción también es esencial para comprender la regulación genética (capítulo 16), porque la transcripción es un punto importante en el cual se controla la expresión de muchos genes. Además, dado que los factores de transcripción desempeñan un papel destacado en algunos tipos de cáncer, la información aportada por este capítulo será de utilidad cuando consideremos las bases moleculares del cáncer en el capítulo 21.

## RESUMEN

- Las moléculas de RNA pueden funcionar como catalizadores biológicos y muchas de ellas fueron los primeros transportadores de la información genética.
- El RNA es un polímero formado por nucleótidos que se mantienen unidos por enlaces fosfodiéster. Cada nucleótido de RNA consiste en un azúcar ribosa, un fosfato y una base. El RNA contiene la base uracilo; suele ser de cadena simple, lo que le permite formar estructuras secundarias.
- El RNA ribosómico es un componente del ribosoma, el RNA mensajero lleva instrucciones de codificación para las proteínas y el RNA de transferencia ayuda a incorporar los aminoácidos a una cadena polipeptídica. Otras moléculas de RNA que se encuentran en las células eucariontes incluyen el pre-mRNA, (el precursor del mRNA), los snRNA, (que participan en el procesamiento de los pre-mRNA), los snoRNA, (que procesan el rRNA), los scRNA, (que se encuentran en el citoplasma) y los miRNA, (cuyas funciones son la degradación del RNA y la inhibición de la traducción).
- El molde para la síntesis de RNA es una cadena simple de DNA. En la transcripción la síntesis de RNA es complementaria de la cadena molde de DNA y antiparalela a ella.
- La unidad de transcripción consiste en un promotor, una región que codifica el RNA y un terminador.
- Los sustratos para la síntesis de RNA son ribonucleósidos trifosfatos. En la transcripción se cortan dos fosfatos de un ribonucleósido trifosfato y el fosfato remanente participa en el enlace fosfodiéster con el grupo 3'-OH del extremo creciente de la molécula de RNA.
- La RNA polimerasa de las bacterias consiste en una enzima "core" que cataliza la adición de nucleótidos a una molécula de RNA y otras subunidades que se unen a la enzima "core" para proporcionarle funciones adicionales. El factor sigma controla la unión de la enzima "core" al promotor; el factor rho proporciona ayuda para la terminación de la transcripción.
- Las células eucariontes contienen tres RNA polimerasas: la RNA polimerasa I, (que transcribe el rRNA), la RNA polimerasa II, (que transcribe el pre-mRNA y algunos snRNA) y la RNA polimerasa III, (que transcribe los tRNA, el rRNA pequeño y algunos snRNA).
- El proceso de transcripción consta de tres etapas: iniciación, elongación y terminación.

- Los promotores son reconocidos por el aparato de transcripción y resultan necesarios para el proceso de transcripción. Contienen secuencias consenso cortas incluidas dentro de tramos más largos de DNA.
- La transcripción comienza en el sitio de iniciación, el que es determinado por las secuencias consenso. Se desenrolla un tramo corto de DNA cercano al sitio de iniciación, el RNA se sintetiza a partir de una cadena simple de DNA empleada como molde y el DNA vuelve a enrollarse en el extremo de la burbuja de transcripción.
- Los terminadores son secuencias que se encuentran dentro de la región codificadora del RNA; la síntesis de RNA se detiene después de la transcripción del terminador. Las bacterias poseen dos tipos de terminadores: los terminadores independientes de rho, que pueden reconocer la RNA polimerasa por sí mismos, y los terminadores dependientes de rho, que solo pueden reconocer la RNA polimerasa con ayuda de la proteína rho.
- En las células eucariontes el DNA forma un complejo con las histonas que interfiere en la unión de los factores de transcripción y la RNA polimerasa. La cromatina puede ser modificada por acetilación, por proteínas que la remodelan y por otros factores, lo que permite que los factores de transcripción y la RNA polimerasa se unan al DNA.
- Dos clases de secuencias afectan la transcripción en las células eucariontes: los promotores, que se encuentran cerca de los genes, y los intensificadores, que pueden estar lejos de los genes que afectan.
- Un promotor para la RNA polimerasa II consta de un promotor mínimo, que resulta necesario para que existan niveles mínimos de transcripción, y un promotor regulativo, que afecta la velocidad de transcripción.
- Los factores de transcripción general se unen al promotor mínimo y forman parte del aparato de transcripción basal. Las proteínas activadoras de la transcripción se unen a las secuencias presentes en los promotores regulativos y en los intensificadores e interactúan con el aparato de transcripción basal en el promotor mínimo.
- En las células eucariontes existen tres tipos de RNA polimerasas que reconocen diferentes tipos de promotores, todos los cuales presentan secuencias consenso que sirven como sitios de unión de los factores de transcripción.
- Las tres RNA polimerasas que se encuentran en las células eucariontes emplean diferentes mecanismos de terminación.
- La transcripción en las arqueobacterias posee muchas semejanzas con la transcripción en los eucariontes.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

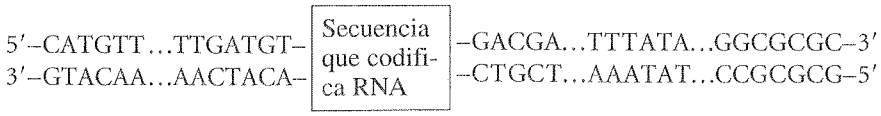
ribozima (p. 349)
RNA ribosómico (rRNA) (p. 350)
RNA mensajero (mRNA) (p. 350)
RNA premensajero (pre-mRNA) (p. 350)
RNA de transferencia (tRNA) (p. 350)
RNA nuclear pequeño (snRNA) (p. 350)
ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP) (p. 350)
RNA nucleolar pequeño (snoRNA) (p. 350)
RNA citoplasmático pequeño (scRNA) (pp. 350 - 351)
microRNA (miRNA) (p. 351)
RNA interferente pequeño (siRNA) (p. 351)
cadena molde (p. 352)
cadena no molde (p. 352)
unidad de transcripción (p. 354)
promotor (p. 354)
región codificante de RNA (p. 354)
terminador (p. 354)
ribonucleósido trifosfato (rNTP) (p. 354)
RNA polimerasa (p. 355)
enzima "core" (p. 355)
factor sigma (p. 356)
holoenzima (p. 356)
RNA polimerasa I (p. 356)
RNA polimerasa II (p. 356)
RNA polimerasa III (p. 356)
secuencia consenso (p. 356)
secuencia consenso -10 (caja Pribnow) (p. 357)
secuencia consenso -35 (p. 357)
elemento en dirección 5' (p. 358)
terminador dependiente de rho (p. 359)
factor rho (p. 359)
terminador independiente de rho (p. 359)
factor de transcripción general (p. 362)
aparato de transcripción basal (p. 362)
proteína activadora de la transcripción (p. 362)
promotor mínimo (p. 362)
caja TATA (p. 362)
proteína de unión a la caja TATA (TBP) (p. 362)
promotor regulativo (p. 363)
intensificador (p. 364)
silenciador (p. 364)
promotor interno (p. 364)

## Problemas

**1.** El siguiente diagrama representa una secuencia de nucleótidos que rodea a una secuencia que codifica RNA.

**a.** La secuencia que codifica RNA pertenece a una bacteria o a una célula eucarionte? ¿Cómo lo puede decir?

**b.** ¿Qué cadena de DNA servirá como cadena molde durante la transcripción de la secuencia que codifica RNA?



## • Solución

**a.** Las bacterias y las células eucariontes emplean las mismas bases de DNA (A, T, G y C) de modo que las bases propiamente dichas no aportan ninguna pista acerca del origen de la secuencia. La secuencia que codifica RNA debe tener un promotor y las células eucariontes y bacterianas difieren en las secuencias consenso que se encuentran en sus promotores; en consecuencia, debemos examinar las secuencias en busca de secuencias consenso familiares. En la cadena inferior, a la derecha de la secuencia que codifica RNA, hallamos una secuencia AAATAT, que escrita en la forma convencional (5' a la izquierda) sería 5'- TATAAA - 3'. Esta secuencia es la caja TATA presente en la mayoría de los promotores eucariontes. Sin embargo, la secuencia también es muy similar a la secuencia consenso -10 (5'- TATAAT-3') que se encuentra en los promotores bacterianos.

En la misma cadena pero más a la derecha también encontramos la secuencia 5'- GCGCGCC -3', que es el elemento reconocedor de TFIIB (BRE) de los promotores de la RNA polimerasa II de los eucariontes. No se encuentra una secuencia consenso similar de este tipo en los promotores bacterianos, por ende, podemos estar razonablemente seguros de que esta secuencia es un promotor eucarionte y una secuencia que codifica RNA.

**b.** La caja TATA y el BRE de los promotores de la RNA polimerasa II se encuentran corriente arriba de las secuencias que codifican el RNA; por consiguiente, la RNA polimerasa debe unirse a estas secuencias y luego seguir en dirección 3', mientras transcribe la secuencia que codifica el RNA. Por ende, la RNA polimerasa debe moverse de derecha (corriente arriba) a izquierda (corriente abajo). La molécula de RNA se sintetiza siempre en dirección 5'→3' y es antiparalela a la cadena molde de DNA; por consiguiente, la cadena molde debe leerse 3'→5'. Si la enzima avanza de derecha a izquierda y lee el molde en dirección 3'→5', la cadena superior debe ser el molde, como se muestra en el diagrama que aparece más adelante.

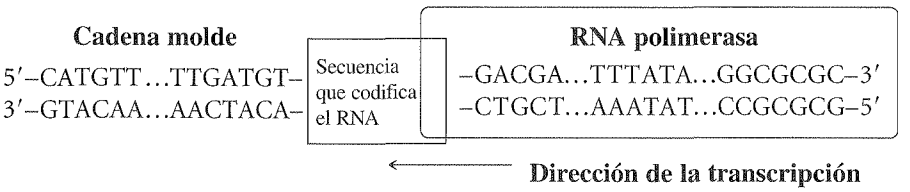
**2.** Suponga que una secuencia consenso del promotor regulativo de un gen que codifica la enzima A se hubiera suprimido. ¿Cuál de los siguientes efectos sería el resultado de esta deleción?

**a.** La enzima A tendría una secuencia de aminoácidos distinta.
**b.** El mRNA para la enzima A sería anormalmente corto.
**c.** La enzima A tendría algunos aminoácidos menos.
**d.** El mRNA para la enzima A se transcribiría pero no se traduciría.
**e.** La cantidad de mRNA transcripto se vería afectada.

Explique su razonamiento.

## • Solución

La respuesta correcta es la *e*. La proteína reguladora contiene sitios de unión para las proteínas activadoras de la transcripción. Estas secuencias no forman parte de la secuencia que codifica el RNA de la enzima A; por ende, la mutación no tendría efecto alguno sobre la longitud o la secuencia de aminoácidos de la enzima, lo que elimina las respuestas *a*, *b* y *c*. La caja TATA es el sitio de unión para el aparato de transcripción basal. Las proteínas activadoras de la transcripción se unen al promotor regulativo y afectan la cantidad de transcripción que se produce durante las interacciones con el aparato de transcripción basal en el promotor mínimo.




## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

**1.** Dibuje un nucleótido de RNA y uno de DNA y subraye las diferencias. ¿En qué se parece la estructura del RNA a la del DNA y en qué se diferencia?

**2.** ¿Cuáles son las principales clases de RNA celular? ¿Dónde esperaría encontrar cada clase de RNA dentro de las células eucariontes?

***3.** ¿Qué partes del DNA constituyen una unidad de transcripción? Dibuje y rotule una unidad de transcripción típica de una bacteria.

**4.** ¿Cuál es el sustrato para la síntesis de RNA? ¿De qué manera se modifica este sustrato y se une para producir una molécula de RNA?

**5.** Describa la estructura de la RNA polimerasa de las bacterias.

***6.** Nombre las tres RNA polimerasas que se encuentran en las células eucariontes y los tipos de RNA que transcriben.

**7.** ¿Cuáles son las cuatro etapas básicas de la transcripción? Describa lo que ocurre en cada una de ellas.

***8.** Dibuje y rotule un promotor bacteriano típico. Incluya cualquier secuencia consenso común.

**9.** ¿Cuáles son los dos tipos de terminadores básicos que se encuentran en las bacterias? Describa la estructura de cada tipo.

**10.** ¿De qué manera el proceso de transcripción de las células eucariontes difiere del de las bacterias?

*11. ¿En qué se parecen los promotores y los intensificadores? ¿En qué difieren?

12. ¿De qué manera un intensificador puede afectar la transcripción de un gen que está a miles de nucleótidos de distancia?

13. Compare el papel de los factores de transcripción general con el de las proteínas activadoras de la transcripción.

14. ¿Cuáles son algunas de las secuencias consenso comunes que se encuentran en los promotores de la RNA polimerasa II?

*15. ¿Qué proteína asociada con un factor de transcripción es común a todos los promotores eucariontes? ¿Cuál es su función en la transcripción?

*16. Compare y contraste la transcripción y la replicación. ¿En qué se parecen estos procesos y en qué difieren?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

17. La velocidad con la que las RNA polimerasas llevan a cabo la transcripción es mucho menor que la velocidad con la que las DNA polimerasas llevan a cabo la replicación. ¿Por qué la velocidad es más importante en la replicación que en la transcripción?

18. Escriba la secuencia consenso del siguiente conjunto de secuencias de nucleótidos:

AGGAGTT
AGCTATT
TGCAATA
ACGAAAA
TCCTAAT
TGCAATT

*19. Mencione al menos cinco de las propiedades que las DNA polimerasas y las RNA polimerasas tienen en común. Cite al menos tres diferencias.

20. Las moléculas de RNA tienen *tres* fosfatos en su extremo 5' pero las de DNA nunca tienen estos fosfatos. Explique esta diferencia.

21. Una molécula de RNA posee los siguientes porcentajes de bases:

A = 23%, U = 42%, C = 21% y G = 14%.
**a.** ¿El RNA es de cadena simple o de cadena doble? Justifique su respuesta.
**b.** ¿Cuál sería el porcentaje de bases en la cadena molde del DNA que contiene el gen para este RNA?

*22. El siguiente diagrama representa el DNA que forma parte de la secuencia que codifica el RNA de una unidad de transcripción. La cadena inferior es la cadena molde. Mencione la secuencia encontrada en la molécula de RNA transcripta a partir de este DNA y marque los extremos 5' y 3' del RNA.

5' – ATAGGCGATGCCA-3'
3' – TATCCGCTACGGT-5' ← cadena molde

23. La siguiente secuencia de nucleótidos se encuentra en un molde de DNA de cadena simple:

ATTGCCAGATCATCCCAATAGAT

Suponga que la RNA polimerasa avanza a lo largo de este molde de izquierda a derecha.
**a.** ¿Qué extremo del molde de DNA es 5' y cuál es 3'?
**b.** Escriba la secuencia y rotule los extremos 5' y 3' del RNA copiado a partir de este molde.

24. Escriba una secuencia hipotética de bases que podría encontrarse en los primeros 20 nucleótidos de un promotor de un gen bacteriano. Incluya las dos cadenas de DNA y marque los extremos 5' y 3' de ambas. Asegúrese de incluir el sitio de iniciación de la transcripción y cualquier secuencia consenso encontrada en el promotor.

25. El siguiente diagrama representa una unidad de transcripción de una molécula de DNA hipotética.

5'...TTGACA...TATAAT...3'
3'...AACTGT...ATATTA...5'

**a.** Sobre la base de la información dada, ¿este DNA es bacteriano o eucarionte?
**b.** Si se transcribe esta molécula de DNA, ¿qué cadena servirá de molde y cuál no?
**c.** ¿Dónde, en forma aproximada, se encontrará el sitio de la transcripción?

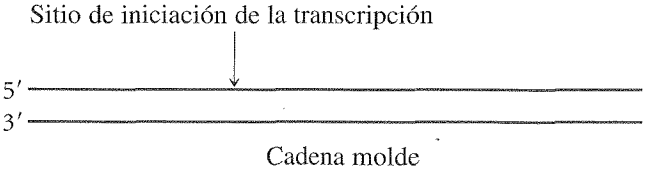
*26. ¿Cuál sería el efecto más probable de una mutación en las siguientes localizaciones de un gen de *E. coli*?

**a.** –8 **c.** –20
**b.** –35 **d.** Sitio de iniciación

27. Una cepa de bacteria posee una mutación termosensible en el gen que codifica el factor sigma. A temperaturas elevadas la bacteria mutante produce un factor sigma incapaz de unirse a la RNA polimerasa. ¿Qué efecto tendrá esta mutación sobre el proceso de transcripción cuando las bacterias sean cultivadas a temperaturas elevadas?

28. Programadores de computación que trabajaban junto con genetistas moleculares desarrollaron programas que pueden identificar genes dentro de largos tramos de secuencias de DNA. Imagine que usted trabaja con un programador en uno de estos proyectos. Sobre la base de lo que sabe acerca del proceso de transcripción ¿qué secuencias deberían utilizarse para identificar el principio y el final de un gen con este programa de computación?

*29. El siguiente diagrama representa una unidad de transcripción sobre una molécula de DNA.



**a.** Suponga que esta molécula de DNA pertenece a una bacteria. Dibuje en la localización aproximada el promotor y el terminador de esta unidad de transcripción.
**b.** Suponga que esta molécula de DNA pertenece a una célula eucarionte. Dibuje la localización aproximada de un promotor de la RNA polimerasa II.

**30.** Los siguientes nucleótidos de DNA se encuentran cerca del extremo de una unidad de transcripción bacteriana. Encuentre el terminador en esta secuencia.

3'- AGCATACAGCAGACCGTTGGTCTGAAAAAAGCATACA- 5'

**a.** Marque el punto en el cual terminará la transcripción.
**b.** ¿Este terminador es independiente o dependiente de rho?
**c.** Dibuje un diagrama del RNA que se transcribirá a partir de este DNA; incluya su secuencia de nucleótidos y cualquier estructura secundaria que pudiera formarse.

***31.** Una cepa de bacteria posee una mutación termosensible en el gen que codifica la subunidad rho de la RNA polimerasa. A altas temperaturas rho no es funcional. Si estas bacterias se cultivaran a alta temperatura, ¿cuál de los siguientes efectos esperaría ver?

**a.** No ocurre la transcripción.
**b.** Todas las moléculas de RNA son más cortas que lo normal.
**c.** Todas las moléculas de RNA son más largas que lo normal.
**d.** Algunas moléculas de RNA son más largas que lo normal.
**e.** El RNA se copia a partir de ambas cadenas de DNA.
Explique sus razones para aceptar o rechazar cada una de estas cinco opciones.

**32.** Suponga que una secuencia de nucleótidos A posterior a la repetición invertida en un terminador independiente de rho fuera suprimida pero la repetición invertida permaneciera intacta. ¿De qué manera esta deleción afectaría la terminación? ¿Qué ocurriría cuando la RNA polimerasa llegara a esta región?

***33.** Mediante ingeniería genética, un genetista muta el gen que codifica la TBP en células humanas en cultivo. Esta mutación anula la capacidad de la TBP para unirse a la caja TATA. Prediga el efecto de esta mutación sobre las células que la poseen.

**34.** Elaborados mecanismos de reparación se asocian con la replicación para evitar las mutaciones permanentes en el DNA; en cambio, no existen reparaciones similares asociadas con la transcripción. ¿Puede mencionar una razón de esta diferencia entre la replicación y la transcripción? (Pista: piense en los efectos relativos de una mutación permanente en una molécula de DNA y compárelos con los de una mutación en una molécula de RNA.)

## PREGUNTAS AVANZADAS

**35.** Los intensificadores son secuencias que afectan la iniciación de la transcripción de genes que están a cientos o a miles de nucleótidos de distancia. Las proteínas que se unen a los intensificadores suelen interactuar en forma directa con los factores de transcripción en los promotores y causar que el DNA que interviene en el proceso forme un bucle. El intensificador del bacteriófago T4 no actúa de esta manera (D.R. Herendeen y col., 1992, *Science* 256:1298-1303). Proponga algunos mecanismos adicionales (además de la formación de bucles en el DNA) mediante los cuales este intensificador pueda afectar la transcripción de un gen situado a miles de nucleótidos de distancia.

**36.** Muchos genes, tanto pertenecientes a bacterias como a células eucariontes, contienen numerosas secuencias que podrían producir, pausas en la transcripción o su finalización prematura. No obstante, la transcripción de estos genes dentro de una célula en condiciones normales produce múltiples moléculas de RNA de miles de nucleótidos de longitud sin pausas y ni terminaciones prematuras. En cambio, cuando se lleva a cabo una simple ronda de transcripción en un tubo de ensayo, la síntesis de RNA suele ser interrumpida por pausas y terminaciones anticipadas, lo que reduce la velocidad a la que se realiza la transcripción y con frecuencia acorta la longitud de la molécula de mRNA producida. La mayoría de estas pausas y terminaciones prematuras ocurren cuando la RNA polimerasa retrocede (es decir vuelve atrás) uno o dos nucleótidos sobre el DNA. Los hallazgos experimentales han demostrado que la mayoría de los retrasos en la transcripción y las terminaciones prematuras desaparecen si múltiples RNA polimerasas transcriben la molécula de DNA en forma simultánea. Explique por qué se producen una transcripción más veloz y un mRNA de mayor longitud cuando múltiples RNA polimerasas transcriben la cadena molde.

***37.** La localización de la caja TATA en dos especies de levaduras, *Saccharomyces pombe* y *S. cerevisiae*, difiere en forma notable. La caja TATA de S. pombe está localizada alrededor de 30 nucleótidos corriente arriba del sitio de iniciación, una localización similar a la de la mayor parte de estas cajas en las células eucariontes. En cambio, la caja TATA de *S. cerevisiae* puede estar hasta 120 nucleótidos corriente arriba del sitio de iniciación. Para comprender la manera en que funciona la caja TATA en estas dos especies se llevó a cabo una serie de experimentos con el propósito de determinar qué componentes del aparato de transcripción de ambas serían intercambiables. En estos experimentos se intercambiaron diferentes componentes del aparato de transcripción en *S. pombe* y en *S. cerevisiae* y se observaron los efectos de este intercambio sobre el nivel de síntesis de RNA y sobre el punto de iniciación de la transcripción. El TFIID de *S. pombe* pudo utilizarse en las células de *S. cerevisiae* y viceversa sin que se produjera ningún efecto sobre el sitio de iniciación en ninguno de los dos tipos de células. El intercambio del TFIIB, del TFIIE o de la RNA polimerasa alteró el nivel de transcripción. Sin embargo, los siguientes pares de

componentes pudieron ser cambiados de levadura sin que se alterara la transcripción: TFIIE junto con TFIIH y TFIIB junto con RNA polimerasa. El intercambio de TFIIE y TFIIH no alteró el punto de iniciación pero el intercambio de TFIIB y RNA polimerasa lo desplazó. (Y. Li y col., 1994, *Science* 263:805-807.)

Sobre la base de estos resultados, ¿qué conclusiones puede extraer acerca del modo en que interactúan los diferentes componentes del aparato de transcripción y sobre qué componentes establecen el sitio de iniciación? Proponga un mecanismo para la determinación del sitio de iniciación en los promotores de la RNA polimerasa II de los eucariontes.

**38.** La relación entre la estructura de la cromatina y la actividad de transcripción ha sido el centro de atención de investigaciones recientes. En un conjunto de experimentos se estudió el nivel de transcripción in vitro de un gen de *Drosophila* por acción de la RNA polimerasa II mediante el uso de DNA y varias combinaciones de histonas.

En primer lugar se midió el nivel de transcripción del DNA desnudo, sin histonas asociadas. A continuación se midió el nivel de transcripción después del agregado de octámeros de nucleosomas (sin H1) al DNA. La adición de los octámeros provocó una caída del 50% en el nivel de transcripción. Cuando se agregaron tanto octámeros de nucleosoma como proteínas H1 al DNA se produjo una represión importante de la transcripción y una caída a menos del 1% de la obtenida con el DNA desnudo (véase el cuadro más adelante).

GAL4-VP16 es una proteína que se une al DNA de ciertos genes eucariontes. Cuando GAL4-VP16 se añade al DNA, el nivel de transcripción de la RNA polimerasa II aumenta en forma importante. Aun en presencia de la proteína H1, GAL4 -VP16 estimula altos niveles de transcripción.

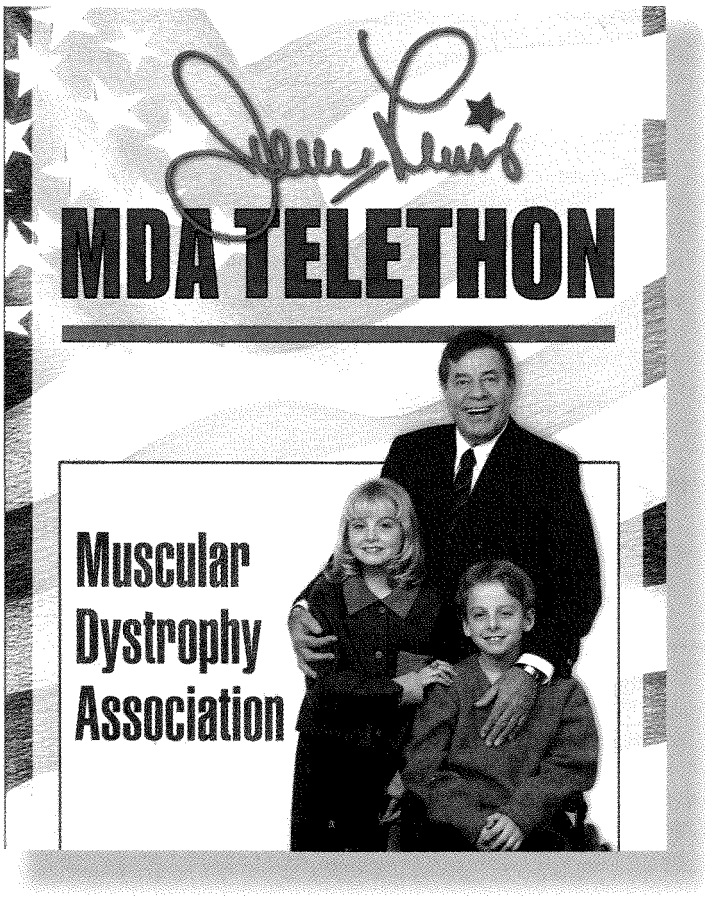
Proponga un mecanismo por medio del cual la proteína H1 reprima la transcripción y explique el modo en que GAL4-VP16 supera esta represión. Explique la forma en que el mecanismo propuesto por usted produciría los resultados obtenidos en estos experimentos.

| **Tratamiento** | **Cantidad relativa de transcripción** |
|---|---|
| DNA desnudo | 100 |
| DNA + octámeros | 50 |
| DNA + octámeros + H1 | < 1 |
| DNA + GAL4-VP16 | 1 000 |
| DNA + octámeros + GAL4-VP16 | 1 000 |
| DNA + octámeros + H1 + GAL4-VP16 | 1 000 |

(Sobre la base de los experimentos informados en un artículo de G. E. Croston y col. 1991, *Science* 251:643-649.)

# 14

# MOLÉCULAS DE RNA Y PROCESAMIENTO DEL RNA




**Durante casi cincuenta años, el actor Jerry Lewis ha actuado como líder nacional de la *Muscular Distrophy Association* de los Estados Unidos, un emprendimiento de científicos y ciudadanos destinado a luchar contra las enfermedades neuromusculares.** (Cortesía de la *Muscular Distrophy Association*).


- El inmenso gen de la distrofina
- Estructura de los genes
  - Organización de los genes
  - Intrones
  - Revisión del concepto de gen
- RNA mensajero
  - Estructura del RNA mensajero
  - Procesamiento del pre-mRNA
  - Adición del casquete 5'
  - Adición de la cola de poli(A)
  - Corte y empalme del RNA
  - Vías de procesamiento alternativo
  - Edición del RNA
- RNA de transferencia
  - Estructura del RNA de transferencia
  - Estructura y procesamiento de los genes del RNA de transferencia
- RNA ribosómico
  - Estructura del ribosoma
  - Estructura y procesamiento de los genes del RNA ribosómico
- RNA interferentes pequeños y micro RNA
  - Interferencia por RNA
  - Organismo modelo: el nematodo *Caenorhabditis elegans*


## El inmenso gen de la distrofina

De las distrofias musculares la más común y devastadora es la distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad fatal que afecta a casi 1 de cada 3 500 varones. Al nacer, los niños afectados tienen aspecto normal. El primer síntoma es debilidad muscular leve, que aparece entre los 3 y los 5 años: el niño se cae con frecuencia, tiene dificultad para subir escaleras y es incapaz de ponerse de pie desde la posición sedente. Con el tiempo, los músculos de los brazos y de las piernas se hacen cada vez más débiles. Alrededor de los 11 años, los afectados suelen estar confinados a una silla de ruedas, y alrededor de los 20 años, la mayoría de ellos ha muerto. En la actualidad no hay cura para esta enfermedad.

La distrofia muscular de Duchenne se descubrió en 1852 y en 1861 Benjamin A. Duchenne, un médico parisino, describió por completo la enfermedad. Aún antes de que se hubieran descubierto las leyes de Mendel, los médicos notaron el patrón de herencia ligado al cromosoma X de esta enfermedad; destacaron que la enfermedad se desarrollaba casi exclusivamente en

los varones y parecía heredarse de madres –en apariencia– no afectadas. A pesar de haber reconocido precozmente su característica hereditaria, la causa bioquímica de la distrofia muscular de Duchenne siguió siendo un misterio hasta 1987.

En 1985, Louis Kunkel y col., de la *Harvard Medical School*, observaron un niño con distrofia muscular de Duchenne cuyo cromosoma X tenía una deleción visible del brazo corto. Tomando como base de su razonamiento el hecho de que la enfermedad de este niño estaba provocada por la ausencia de un gen en la zona de la deleción, reconocieron que ésta señalaba la ubicación del gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne en el cromosoma X. Kunkel y col. localizaron y clonaron la porción de DNA causante de la enfermedad. Poco después se determinó la secuencia del gen y se aisló la proteína que codifica. Esta proteína grande, denominada distrofina, está formada por casi 4 000 aminoácidos y es un componente integral de las células musculares. Las personas con distrofia muscular de Duchenne carecen de distrofina funcional.

El gen de la distrofina está entre los más notables de todos los genes conocidos. Es *enorme*, ya que comprende más de dos millones de nucleótidos de DNA. Sin embargo, sólo aproximadamente 12 000 de sus nucleótidos codifican aminoácidos. ¿Por qué es tan grande este gen? ¿Qué hacen todos los demás nucleótidos?

Las propiedades inusuales del gen de la distrofina tienen sentido sólo en el contexto del procesamiento del RNA, la alteración del RNA después de que ha sido transcripto. El mRNA de la distrofina, al igual que muchos RNA eucariontes, sufre un extenso procesamiento después de la transcripción, que incluye la eliminación de grandes sectores que no se requieren para la traducción. En el capítulo 13 nos centraremos en la transcripción, el proceso de síntesis de RNA. En éste examinaremos la función y el procesamiento del RNA.

Comenzamos con una cuidadosa mirada a la naturaleza del gen. Luego examinamos el RNA mensajero (mRNA), su estructura y la forma en que se modifica en los eucariontes después de la transcripción. También veremos de qué manera, mediante vías alternativas de modificación del RNA, un gen puede producir varias proteínas diferentes. Luego, nos centraremos en el RNA de transferencia (tRNA), la molécula adaptadora que constituye la interfaz entre los aminoácidos y el mRNA en la síntesis proteica. Examinaremos el RNA ribosómico (rRNA), la estructura y organización de los genes del rRNA, y la manera en que se procesan los rRNA. Por último, consideraremos una clase de RNA muy pequeños, recientemente descubiertos, que desempeñan funciones importantes en la degradación e inhibición de la traducción del RNA y otras funciones.

A medida que exploremos el mundo del RNA y su papel en la función de los genes, veremos evidencia de dos características importantes de este ácido nucleico. En primer lugar, el RNA es extremadamente versátil, tanto desde el punto de vista estructural como bioquímico. Puede adquirir diversas estructuras secundarias, lo que proporciona las bases para su diversidad funcional. En segundo lugar, el procesamiento y la función del RNA suelen incluir interacciones entre dos o más moléculas de RNA.

www.whfreeman.com/pierce Más información acerca de la distrofia muscular de Duchenne y del gen de la distrofina.

## Estructura de los genes

¿Qué es un gen? En el capítulo 3 notamos que la definición de *gen* parecería cambiar a medida que se exploran diferentes aspectos de la herencia. Un gen se ha definido como un factor heredado que determina una característica. Esta definición puede parecer vaga porque no dice nada acerca de qué es el gen; sólo explica qué hace. Sin embargo, esta definición fue apropiada para nuestros propósitos en ese momento, porque nuestro interés estaba centrado en la manera en que los genes influyen en la herencia de las características. No era necesario considerar la naturaleza física del gen para aprender las reglas de la herencia.

Conociendo la estructura química del DNA y el proceso de la transcripción podemos ser más precisos acerca de qué es un gen. En el capítulo 10 describimos cómo la información genética está codificada en las secuencias de bases del DNA; por tanto, un gen consiste en un conjunto de nucleótidos de DNA. Pero, ¿cuántos nucleótidos están comprendidos en un gen y cómo se organiza la información en estos nucleótidos? En 1902, Archibald Garrod sugirió, adecuadamente, que los genes codifican proteínas (véanse pp. 47-48). Las proteínas están formadas por aminoácidos, de modo que un gen contiene los nucleótidos que especifican los aminoácidos de una proteína. Por consiguiente, podemos definir el gen como un conjunto de nucleótidos que especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína, la cual fue –de hecho– la definición operativa para un gen durante muchos años. Sin embargo, a medida que los genetistas conocieron más acerca de la estructura génica, resultó claro que este concepto era una sobresimplificación.

### Organización de los genes

El trabajo pionero sobre la estructura de los genes se realizó, en gran medida, mediante el examen de mutaciones en bacterias y virus. Esta investigación llevó a Francis Crick en 1958 a proponer que los genes y las proteínas son **colineales**; es decir, que hay una correspondencia directa entre la secuencia de nucleótidos del DNA y la secuencia de aminoácidos de una proteína (**fig. 14-1**). El concepto de colinealidad sugiere que el número de nucleótidos de un gen debería ser proporcional al número de aminoácidos de la proteína codificada por ese gen. En sentido general, este concepto es cierto para los genes que se encuentran en las bacterias y en muchos virus, aunque estos genes son ligeramente más largos de lo esperado, si la colinealidad se aplicara en sentido estricto (los mRNA codificados por los genes contienen secuencias en sus extremos que no especifican aminoácidos). En un principio también se supuso que los genes y las proteínas de

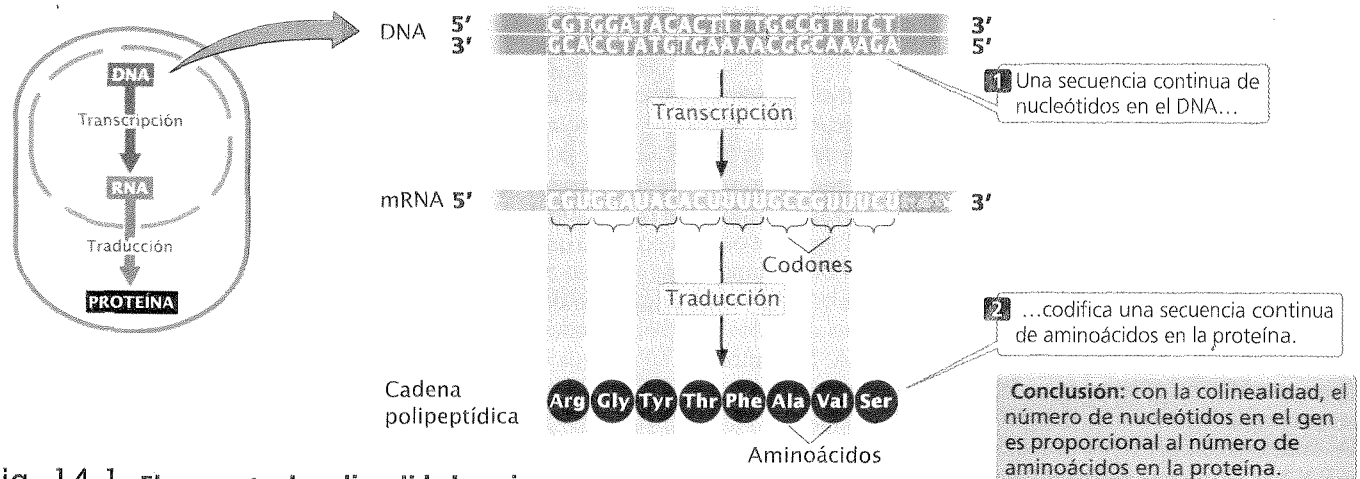



**Fig. 14-1. El concepto de colinealidad sugiere que una secuencia continua de nucleótidos del DNA codifica una secuencia continua de aminoácidos en una proteína.**

los eucariontes eran colineales, pero hubo indicaciones de que la estructura del gen eucarionte era fundamentalmente distinta. Las células eucariontes contienen mucho más DNA que el necesario para codificar proteínas (véase cap. 11). Además, muchas moléculas grandes de RNA observadas en el núcleo estaban ausentes en el citoplasma, lo cual sugiere que los RNA nucleares sufren algún tipo de cambio antes de salir hacia el citoplasma.

Sin embargo, la mayoría de los genetistas se sorprendieron por el anuncio efectuado en 1970 acerca de que cuatro secuencias codificantes en un gen de un virus de eucariontes se encontraban interrumpidas por nucleótidos que no especificaban aminoácido alguno. Esto se descubrió cuando el DNA del virus se hibridó con el mRNA transcripto a partir de él y la estructura hibridada se examinó mediante el microscopio electrónico **(fig. 14-2)**. El DNA era sin duda mucho más largo que el mRNA, dado que las regiones de DNA formaban bucles hacia afuera de la molécula hibridada. Estas regiones contenían nucleótidos en el DNA que estaban ausentes de los nucleótidos codificantes del mRNA. Más tarde se descubrieron muchos otros ejemplos de genes interrumpidos; pronto quedó claro que la mayor parte de los genes eucariontes comprenden zonas de nucleótidos codificantes y de no codificantes.

## CONCEPTOS CLAVE

Cuando una secuencia continua de nucleótidos en el DNA codifica una secuencia continua de aminoácidos de una proteína, se dice que ambos son colineales. El descubrimiento de regiones codificantes y no codificantes dentro de los genes eucariontes muestra que no todos los genes son colineales con las proteínas que codifican.

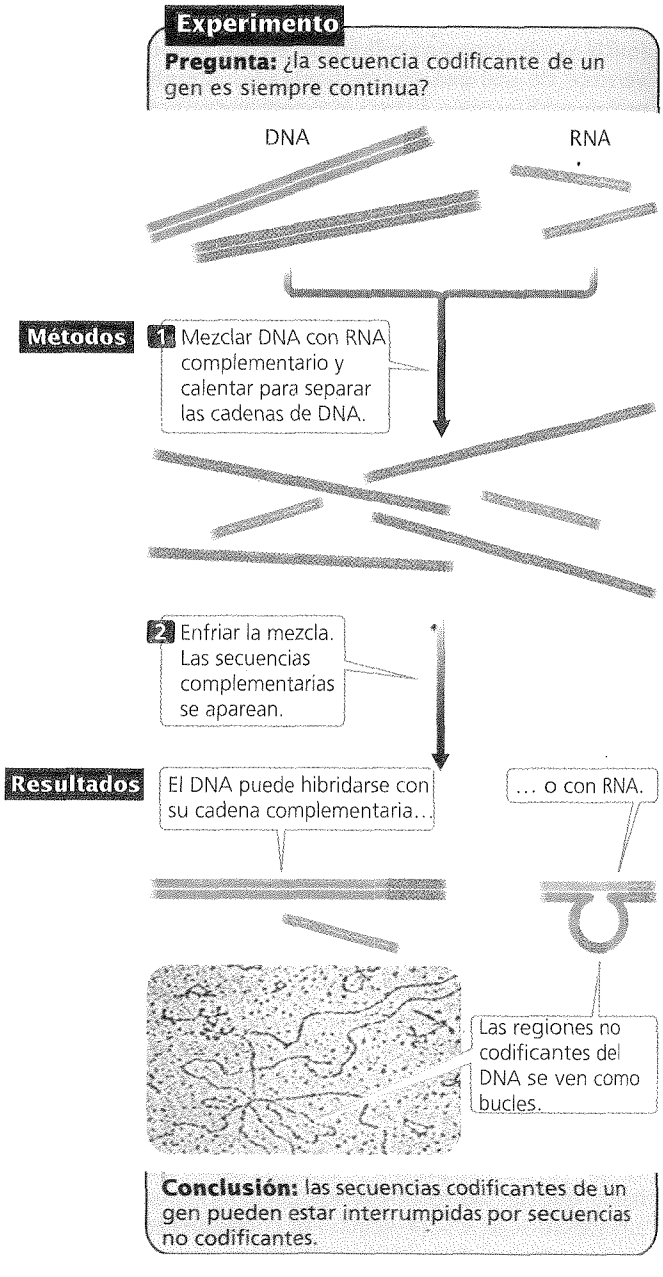



**Fig. 14-2. La no colinealidad de los genes eucariontes fue descubierta al hibridar DNA con mRNA.** (Microfotografía electrónica de O.L. Miller, B.R. Beatty, D.W. Fawcett/Visuals Unlimited.)

## Intrones

Muchos genes eucariontes contienen regiones codificantes llamadas **exones**, y regiones no codificantes llamadas secuencias intervinientes o **intrones**. Por ejemplo, el gen de la ovoalbúmina tiene ocho exones y siete intrones; el gen del citocromo *b* tiene cinco exones y cuatro intrones **(fig. 14-3)**. Inicialmente, todos los intrones y exones se transcriben al RNA, pero después de la transcripción los intrones se eliminan por corte y los exones se unen para dar como resultado el RNA maduro.

Los intrones son comunes en los genes eucariontes, pero raros en los genes bacterianos. Durante varios años después de su descubrimiento, se pensó que los intrones estaban absolutamente ausentes en los genomas procariontes, pero en la actualidad ya han sido observados en arqueobacterias, bacteriófagos e incluso algunas eubacterias. Los intrones están presentes en los genes de las mitocondrias y de los cloroplastos, así como en los genes nucleares. En los genomas eucariontes, el tamaño y el número de intrones parecen estar directamente relacionados con la complejidad creciente del organismo. Los genes de las levaduras contienen sólo unos pocos intrones cortos; los intrones de *Drosophila* son más largos y más numerosos; y la mayoría de los genes de los vertebrados están interrumpidos por intrones largos. Todas las clases de genes –los que codifican para rRNA, tRNA y proteínas– pueden contener intrones. El número y tamaño de los intrones varía ampliamente: algunos genes eucariontes no tienen intrones, mientras que otros pueden tener más de 60; la longitud del intrón varía desde menos de 200 nucleótidos a más de 50 000. Los intrones tienden a ser más largos que los exones y la mayor parte de los genes eucariontes contienen más nucleótidos no codificantes que nucleótidos codificantes. Por último, la mayor parte de los intrones no codifican proteínas (un intrón de un gen habitualmente no es el exón de otro), aunque hay excepciones.

Hay cuatro tipos principales de intrones (cuadro 14.1). Los **intrones del grupo I**, encontrados en algunos genes de rRNA, se autocortan y empalman (pueden catalizar su propia eliminación). Los **intrones del grupo II** están presentes en algunos genes codificantes de proteínas de las mitocondrias, de los cloroplastos y de algunas eubacterias; también se autocortan y empalman, pero el mecanismo difiere del de los intrones del grupo I. Los **intrones nucleares del pre-mRNA**, los mejor estudiados, incluyen intrones localizados en los genes nucleares que codifican proteínas. El mecanismo de corte y empalme por el cual se eliminan estos intrones es semejante al empleado por los intrones del grupo II, pero los intrones nucleares no se autoeliminan, su eliminación requiere la acción de los snRNA (que se analizará más adelante) y de varias proteínas. Los **intrones del RNA de transferencia**, encontrados en los genes de tRNA, utilizan incluso otro mecanismo de corte y empalme que requiere enzimas que cortan y vuelven a sellar el RNA. Además de estos grupos principales, hay otros varios tipos de intrones.

Veremos en detalle la química y los mecanismos de corte y empalme del RNA, más adelante en este capítulo. Por ahora tendremos en cuenta dos características generales del proceso de corte y empalme del RNA: 1) el proceso de corte y empalme de todos los intrones de los pre-mRNA ocurre en el núcleo; y 2) el orden de los exones del DNA suele mantenerse en el RNA que se cortó y se empalmó; las secuencias codificantes de un gen pueden separarse, pero casi nunca se desordenan.

### CONCEPTOS CLAVE

Muchos genes eucariontes contienen exones e intrones, ambos transcriptos a RNA, pero los intrones se eliminan luego mediante el procesamiento del RNA. El número y el tamaño de los intrones varían de un gen a otro; son comunes en muchos genes eucariontes, pero poco comunes en los genes bacterianos.

## Revisión del concepto de gen

¿De qué manera la presencia de intrones afecta nuestro concepto de gen? No parece apropiado, ahora, definir al gen como una secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos de una proteína porque esta definición excluye del gen a los intrones, secuencias que no especifican aminoácidos. Esta definición también excluye a los nucleótidos que codifican los extremos 5' y 3' de la molécula de mRNA, necesarios para la traducción, pero que no codifican aminoácidos. Por otra parte, definir un gen en estos términos excluye además, las secuencias que codifican rRNA, tRNA y otros RNA que no codifican proteínas. En vista de nuestra comprensión actual de la estructura del DNA y de su función, necesitamos una definición más satisfactoria de gen.

Muchos genetistas han ampliado el concepto de gen para incluir todas las secuencias del DNA que se transcriben a una única molécula de RNA. Definido de este modo, un gen incluye todos los exones, los intrones y aquellas secuencias, en ambos ex-

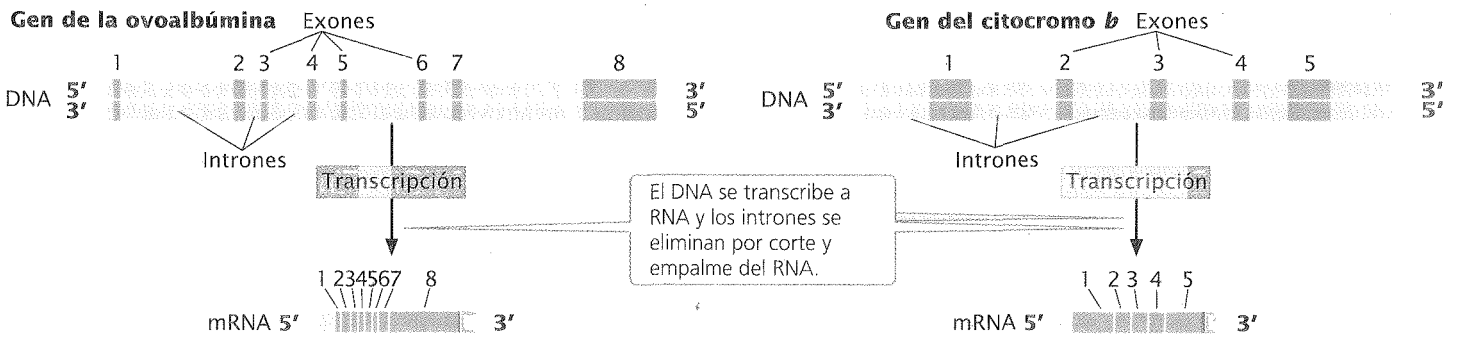



Fig. 14-3. **Las secuencias codificantes de muchos genes eucariontes están interrumpidas por intrones no codificantes.**

**Cuadro 14-1** Principales tipos de intrones

| Tipo de intrón | Localización | Tipo de corte y empalme |
|---|---|---|
| Grupo I | Algunos genes de rRNA | Autocorte y empalme |
| Grupo II | Genes que codifican proteínas en las mitocondrias y en los cloroplastos | Autocorte y empalme |
| Pre-mRNA nuclear | Genes que codifican proteínas en el núcleo | Del empalmosoma |
| tRNA | Genes del tRNA | Enzimático |

Nota: También hay varios tipos de intrones menores, que incluyen intrones del grupo III, "twintrones" e intrones arcaicos.

tremos del RNA, que no se traducen a una proteína. Esta definición incluye también las secuencias que codifican rRNA, tRNA y otros tipos de RNA no mensajeros. Muchos genetistas han extendido la definición de gen aún más, para incluir a toda la unidad de transcripción: el promotor, la secuencia que codifica RNA y el terminador.

**CONCEPTOS CLAVE**

El descubrimiento de los intrones forzó a revaluar la definición de gen. En la actualidad, un gen suele definirse como las secuencias de DNA que codifican una molécula de RNA o la secuencia completa de DNA requerida para transcribir y codificar una molécula de RNA.

## RNA mensajero

En cuanto se identificó que el DNA era la fuente de información genética, resultó claro que no podía codificar proteínas en forma directa. En las células eucariontes, el DNA reside en el núcleo y la mayor parte de la síntesis proteica se produce en el citoplasma. Los genetistas reconocieron que debería haber una molécula adicional que participara en la transferencia de la información genética.

Los resultados de los estudios sobre infección por bacteriófagos, llevados a cabo a finales de la década de los cincuenta y principios de los sesenta, señalaron al RNA como candidato probable para esta función de transporte. Los bacteriófagos le inyectan su DNA a las bacterias en las que éste se replica y se producen grandes cantidades de proteínas del fago en los ribosomas bacterianos. Ya en 1953, Alfred Hershey descubrió un tipo de RNA sintetizado rápidamente después de la infección de los bacteriófagos. Los hallazgos de estudios posteriores mostraron que el bacteriófago T2 producía un RNA de vida corta, que tenía una composición de nucleótidos semejantes a la del DNA del fago, pero lo suficientemente distinta de la del RNA bacteriano. Estas observaciones fueron compatibles con la idea de que el RNA se copiaba a partir del DNA y que este RNA era el que dirigía luego la síntesis proteica.

En ese entonces se sabía que los ribosomas estaban involucrados *de algún modo* en la síntesis proteica y que gran parte del RNA de una célula estaba en la forma de ribosomas. Se creía que cada gen dirigía la síntesis de un tipo especial de ribosoma en el núcleo, el cual luego se movía al citoplasma y producía una proteína específica. Utilizando centrifugación de equilibrio en gradiente de densidad (véase fig. 12.2), Sydney Brenner, François Jacob y Matthew Meselson demostraron, en 1961, que *no* se producen nuevos ribosomas durante el estallido de síntesis proteica que acompaña a la infección por el fago **(fig. 14-4)**. La información genética necesaria para producir las nuevas proteínas del fago no la portaban los ribosomas.

En un experimento relacionado, François Gros y col. infectaron bacterias *E. coli* con bacteriófagos mientras marcaban uracilo radiactivamente ("caliente") y lo añadían al medio (que entonces se incorporaría al nuevo RNA del fago producido). Después de algunos minutos, transfirieron las células a un medio que contenía uracilo no marcado ("frío"). Este tipo de experimento también se llama experimento de pulso y caza: las células se exponen a un pulso breve de precursor marcado, que luego se "caza" con un precursor frío, no marcado. Los experimentos de pulso y caza posibilitaron seguir las huellas de la presencia de la radiactividad en productos de eventos bioquímicos de corta duración, como la síntesis de RNA inmediatamente después de la infección por el fago.

Gros y col. encontraron que el RNA del fago recién producido era de vida breve, duraba sólo unos pocos minutos y estaba asociado con los ribosomas, pero era diferente de ellos. Concluyeron que el RNA de vida corta recién sintetizado llevaba la información genética de la estructura de las proteínas hasta el ribosoma. Se acuñó el término *RNA mensajero* para este transportador.

### Estructura del RNA mensajero

El RNA mensajero funciona como molde para la síntesis proteica; transporta la información genética desde el DNA hasta un ribosoma y ayuda a ensamblar los aminoácidos en el orden correcto. Cada aminoácido de una proteína está especificado por un conjunto de tres nucleótidos del mRNA llamado **codón**. Tanto los mRNA procariontes como los eucariontes contienen tres regiones primarias **(fig. 14-5)**. La **región 5′ no traducida** (5' UTR; en ocasiones llamada la líder) es una secuencia de nucleótidos del extremo 5' del mRNA, que no codifica la secuencia de aminoácidos de una proteína. En el mRNA bacteriano, esta región contiene una secuencia consenso denominada **secuencia Shine-Dalgarno**, que sirve como sitio de unión de los ribosomas durante la traducción; se encuentran aproximadamente siete nucleótidos en dirección 5' con respecto al primer codón traducido a aminoácido (llamado codón de iniciación). El mRNA eucarionte no tiene una secuencia consenso equivalente en su región 5' no traducida. En las células eucariontes los ribosomas se unen a un extremo 5' modificado de un mRNA, como se verá más adelante en este capítulo.

La siguiente sección de mRNA es **la región que codifica proteínas**, la cual comprende los codones que especifican la secuencia de aminoácidos de la proteína. La región que codifica proteínas comienza con un codón de iniciación y finaliza con un codón de terminación. La última región del mRNA és la **región 3' no traducida** (3' UTR; a veces llamada remolque), una secuencia de

nucleótidos en el extremo 3' del mRNA que no se traduce a proteína. La región 3' no traducida afecta la estabilidad del mRNA y la traducción de la secuencia de mRNA que codifica la proteína.

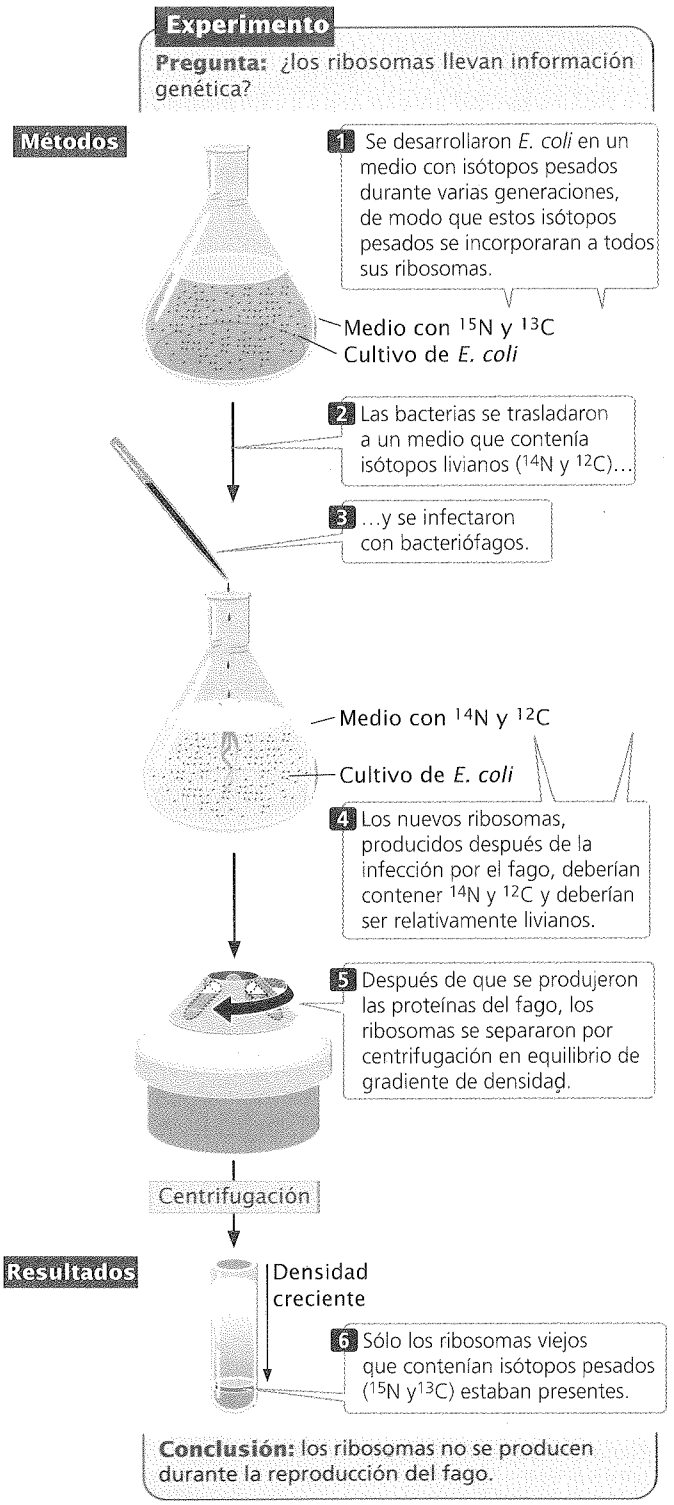



Fig. 14-4. **Brenner, Jacob y Meselson demostraron que los ribosomas no llevan información genética.**

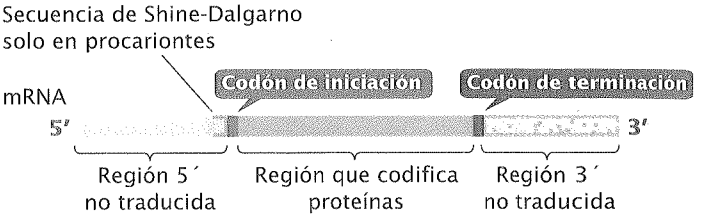



Fig. 14-5. **Tres regiones primarias del mRNA maduro son la región 5' no traducida, la región que codifica proteínas y la región 3' no traducida.**

## CONCEPTOS CLAVE

Las moléculas de mRNA mensajero contienen tres regiones principales: la región 5' no traducida, la región que codifica proteínas y la región 3' no traducida. Las regiones 5' y 3' no traducidas no codifican los aminoácidos de una proteína.

## Procesamiento del pre-mRNA

En las células bacterianas la transcripción y la traducción ocurren en forma simultánea; mientras se está transcribiendo el extremo 3' de un mRNA, los ribosomas se unen a la secuencia de Shine-Dalgarno cerca del extremo 5' e inician la traducción. Dado que la transcripción y la traducción están acopladas, hay pocas oportunidades para que el mRNA se modifique antes de la síntesis proteica. Por el contrario, en las células eucariontes la transcripción y la traducción están separadas en forma temporal y espacial. La transcripción curre en el núcleo, mientras que la mayor parte de la traducción se produce en el citoplasma; esta separación proporciona una oportunidad para que el mRNA eucarionte se modifique antes de ser traducido. De hecho, el mRNA eucarionte se altera extensamente después de la transcripción. Se hacen cambios en el extremo 5', en el extremo 3' y en la sección que codifica proteínas de la molécula de RNA. El transcripto inicial de los genes que codifican proteínas de las células eucariontes se conoce como pre-mRNA, mientras que el transcripto maduro procesado es el mRNA. Reservaremos el vocablo mRNA para las moléculas de RNA que han sido procesadas por completo y están listas para ser traducidas.

Los hallazgos de investigaciones recientes han demostrado que parte de la traducción de los organismos eucariontes ocurre en el núcleo. Por lo tanto, parte de la transcripción y de la traducción podría estar acoplada como en los procariontes. La importancia de este acoplamiento para el procesamiento del RNA aún no está clara.

## Adición del casquete 5'

Un tipo de modificación de los pre-mRNA eucariontes consiste en la adición, en la región 5', de una estructura denominada **casquete 5'**. Este proceso de adición del casquete consiste en añadir un nucleótido en el extremo 5' del mRNA y la metilación

–por la adición de un grupo metilo ($CH_3$)– de la base del nucleótido recién añadido, y la adición de un grupo 2'-OH, al azúcar de uno o más nucleótidos presentes en el extremo 5' **(fig. 14-6)**. El proceso de adición del casquete ocurre rápidamente después de la iniciación de la transcripción y, como se analizará con mayor profundidad en el capítulo 15, el casquete 5' funciona en la iniciación de la traducción. Las proteínas que se unen al casquete, lo reconocen y se adhieren a él; luego un ribosoma se une a estas proteínas y se mueve en dirección 3' a lo largo del mRNA, hasta que llega al codón de iniciación y comienza la traducción. La presencia de un casquete 5' también aumenta la estabilidad del mRNA e influye en la eliminación de los intrones.

En el análisis de la transcripción que efectuamos en el capítulo 13, se notó que en el extremo 5' de todas las moléculas de RNA hay tres fosfatos porque estos grupos no se separan del primer ribonucleósido trifosfato en la reacción de transcripción. En el extremo 5' del pre-mRNA puede representarse como 5'-pppNpNpN..., en el cual la letra N representa un ribonucleótido y la p, un fosfato. Poco después de la iniciación de la transcripción, uno de estos fosfatos se elimina y se añade un nucleótido guanina (véase fig. 14-6). Este nucleótido guanina se une al pre-mRNA por un enlace 5'-5' único, que es notablemente distinto del enlace fosfodiéster 5'-3' habitual, que une a todos los otros nucleótidos del RNA: esencialmente, el nucleótido guanina se fija al revés en el extremo 5' del pre-RNA. Luego se añaden uno o más grupos metilo al extremo 5'; el primero de estos grupos se añade a la posición 7 de la base del nucleótido guanina terminal, transformando la base en una 7-metilguanina. Un grupo metilo puede añadirse entonces a la posición 2' del azúcar, que se encuentra en el segundo y en el tercer nucleótido, como se muestra en la figura 14-6. En raras ocasiones, pueden unirse grupos metilo adicionales a las bases del segundo y del tercer nucleótido del pre-mRNA.

La adición del casquete 5' requiere la participación de varias enzimas distintas. El paso inicial lo lleva a cabo una enzima que se asocia con la RNA polimerasa II. Dado que ni la RNA polimerasa I ni la RNA polimersa III tienen asociada esta enzima, las moléculas de RNA transcriptas por estas polimerasas (rRNA, tRNA y algunos snRNA) no tienen casquete.

## Adición de la cola de poli(A)

Un segundo tipo de modificación al mRNA eucarionte consiste en la adición de entre 50 y 250 nucleótidos de adenina en el extremo 3', los que forman una **cola de poli(A)**. Estos nucleótidos no están codificados por el DNA, sino que se añaden después de la transcripción **(fig. 14-7)** en un proceso conocido como poliadenilación. La mayor parte de los genes eucariontes transcriptos por la RNA polimerasa II se transcriben más allá del extremo de la secuencia codificante (véase cap. 13); el material adicional

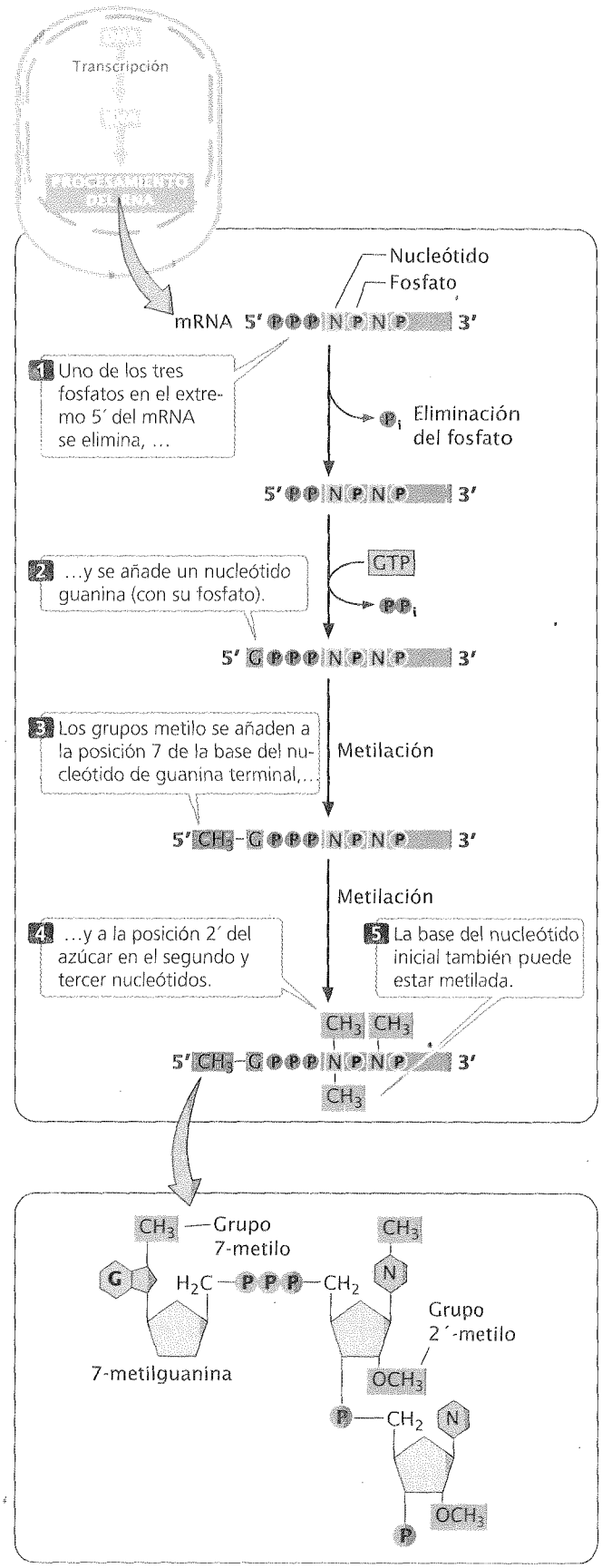
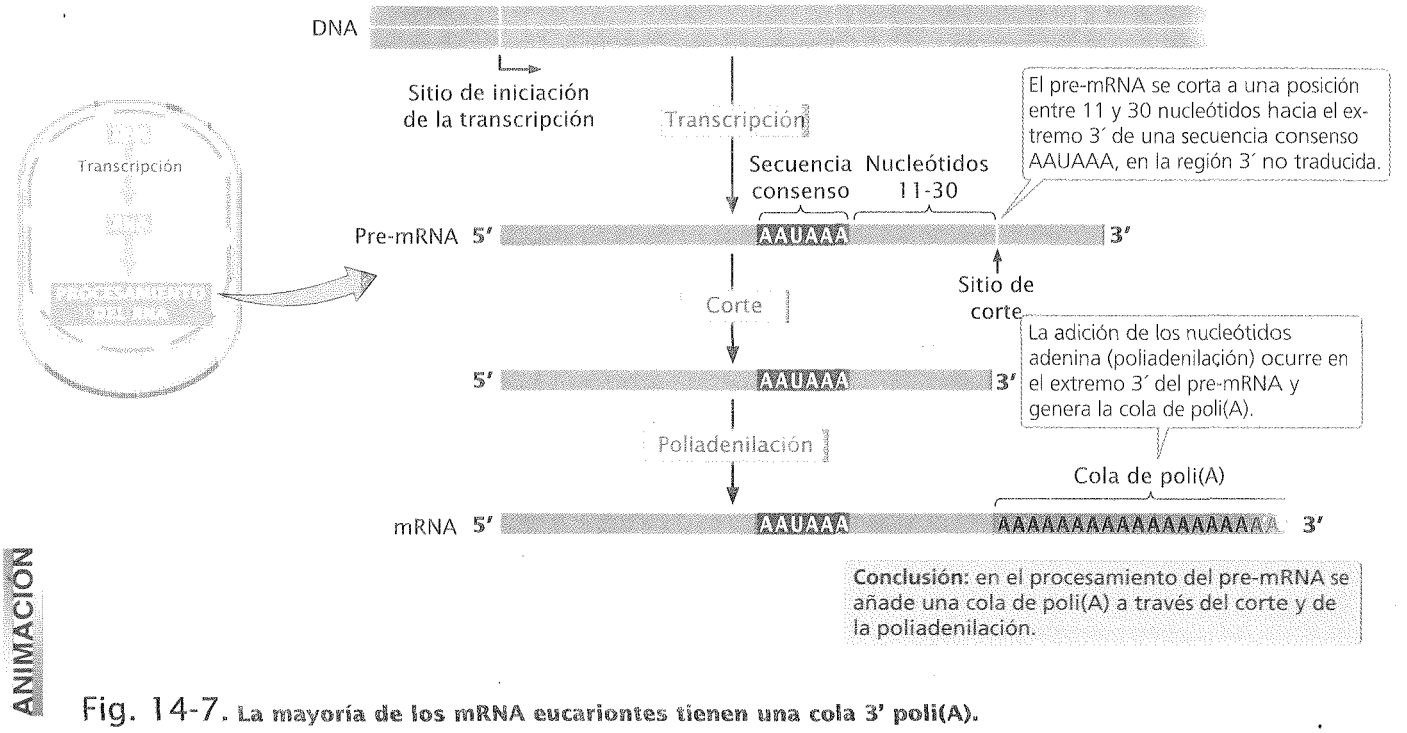



Fig. 14-6. **La mayoría de los mRNA eucariontes tienen un casquete 5'.** El casquete consiste en un nucleótido con una 7-metilguanina unida al pre-mRNA con un enlace 5'-5' único (que se muestra en detalle en el recuadro inferior). El casquete se añade poco después de la iniciación de la transcripción. Se agrega un grupo metilo a la posición 7 de la base guanina en el nucleótido recién añadido (ahora, el nucleótido terminal) y a la posición 2' de cada azúcar de los siguientes dos nucleótidos.




ANIMACIÓN

Fig. 14-7. **La mayoría de los mRNA eucariontes tienen una cola 3' poli(A).**

presente en el extremo 3' se corta y se añade la cola de poli(A). Sin embargo, para algunas moléculas de pre-mRNA pueden cortarse hasta 1 000 nucleótidos del extremo 3'.

El procesamiento del extremo 3' del pre-mRNA requiere secuencias tanto en dirección 5' como en dirección 3' con respecto al sitio de corte **(fig. 14-8)**. La secuencia consenso AAUAAA suele encontrarse entre 11 y 30 nucleótidos en la dirección 5' con respecto al sitio de corte (véase fig. 14-7) y determina el punto en el que ocurrirá el corte. Una secuencia rica en U (o G y U) siempre se encuentra en dirección 3' con respecto al sitio de corte.

En los mamíferos, el corte 3' y la adición de la cola de poli(A) requieren un complejo formado por varias proteínas: el factor de especificidad para el corte y la poliadenilación (CPSF); el factor de estimulación del corte (CstF); al menos dos factores de corte (CFI y CFII) y una poliadenilato polimerasa (PAP). El CPSF se une a una secuencia consenso AAUAAA en dirección 5', mientras que el CstF se une a la secuencia en dirección 3'. El pre-mRNA se corta y el CstF y los factores de corte abandonan el complejo; el extremo 3' cortado del pre-mRNA entonces se degrada. El CPSF y la PAP permanecen unidos al pre-mRNA y llevan a cabo la poliadenilación. Después de la adición de aproximadamente 10 nucleótidos de adenina, una proteína de unión a poli(A) (PABII) se une a la cola de poli(A) e incrementa la velocidad de la poliadenilación. A medida que se sintetiza mayor longitud de cola, se unen moléculas adicionales de PABII a ella.

La cola de poli(A) confiere estabilidad a la mayoría de los mRNA, aumentando el tiempo durante el cual esta molécula permanece intacta y disponible para el proceso de traducción, antes de ser degradada por enzimas celulares. La estabilidad conferida por la cola de poli(A) es dependiente de las proteínas que se unieron a esta cola. La cola de poli(A) también facilita la unión del ribosoma al mRNA.

Los mRNA eucariontes que codifican histonas del *core* son únicos (véase cap. 11) por el hecho de que carecen de una cola de poli(A) y dependen de un mecanismo diferente para el corte 3', que requiere la formación de una estructura en forma de horquilla en el pre-mRNA y de una pequeña partícula ribonucleoproteica (snRNP) llamada U7 **(fig. 14-9)**. La U7 contiene una snRNA con nucleótidos complementarios con una secuencia presente en la molécula de pre-mRNA, justo en dirección 3' con respecto al sitio de corte, y U7, muy probablemente, se une a esta secuencia. Una proteína que se une a la horquilla se añade entonces a la estructura de horquilla y estabiliza la unión de U7 a la secuencia complementaria presente en la molécula de pre-mRNA. La proteína que se une a la horquilla, además estabiliza al mRNA e incrementa su velocidad de traducción.

## CONCEPTOS CLAVE

Los pre-mRNA eucariontes se procesan en sus extremos 5' y 3'. Se añade un casquete, consistente en un nucleótido modificado y varios grupos metilo, al extremo 5'. El casquete facilita la unión de un ribosoma, incrementa la estabilidad del mRNA y puede afectar la eliminación de los intrones. El procesamiento en el extremo 3' incluye el corte 3' de una secuencia consenso AAUAAA en dirección 3' y la adición de una cola de poli(A).

## Corte y empalme del RNA

El otro tipo principal de modificación que se produce en el pre-mRNA eucarionte es la eliminación de los intrones por el **corte y empalme del RNA**. Esto ocurre en el núcleo habitualmente después de la transcripción y de la adición de la cola de poli(A), pero antes de que el RNA se mueva hacia el citoplasma.

***Secuencias consenso y el empalmosoma* (spliceosome).** El corte y empalme requiere la presencia de tres secuencias en el in-

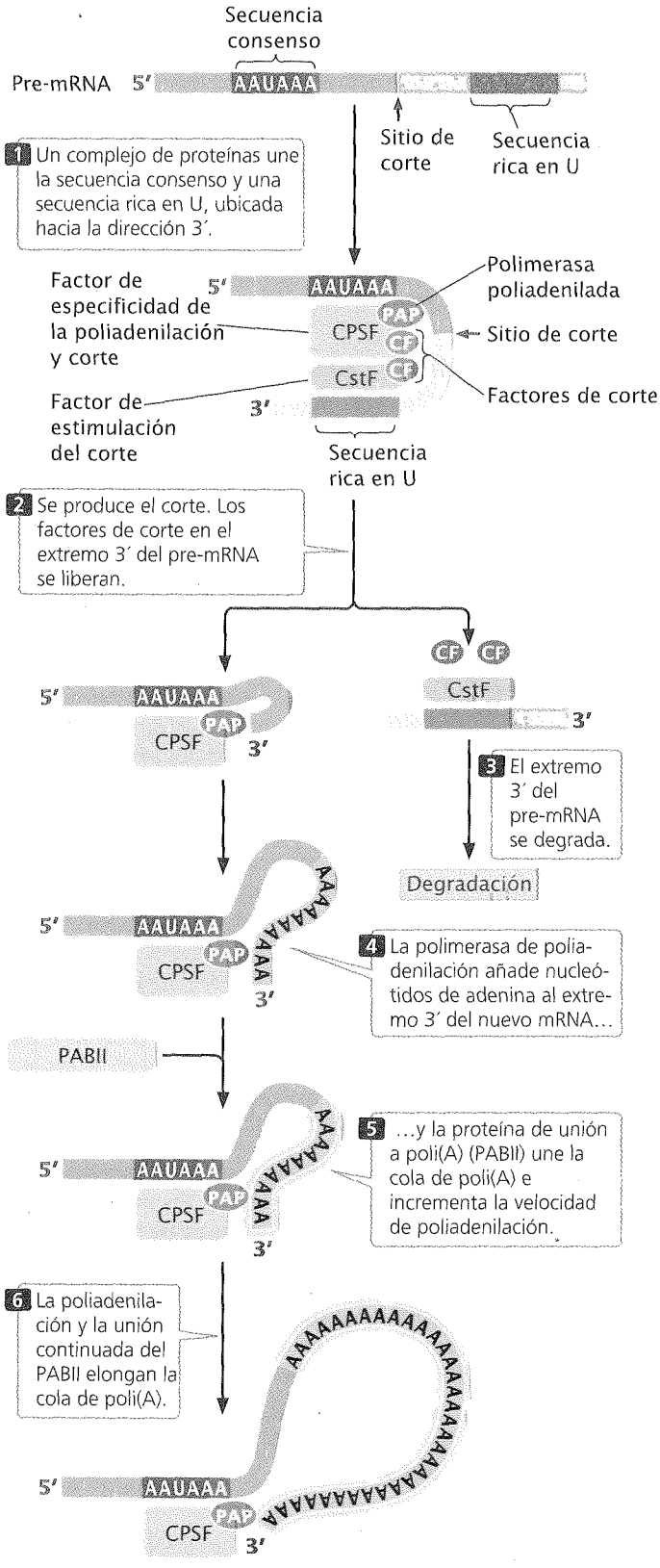



Fig. 14-8. **El procesamiento del extremo 3' del pre-mRNA requiere una secuencia consenso y varios factores.**

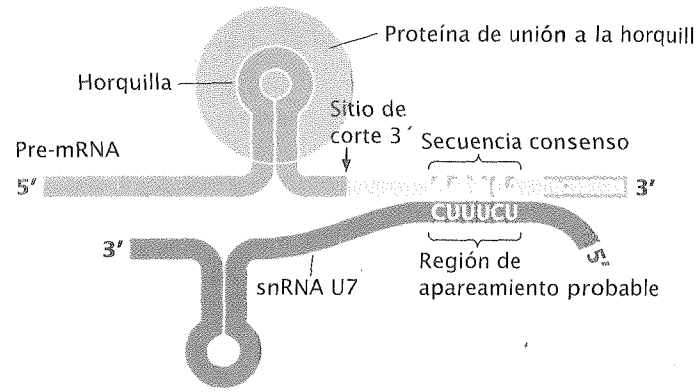



Fig. 14-9. **Los mRNA eucariontes que carecen de la cola de poli(A) dependen de un mecanismo diferente para el corte 3'.** El corte requiere la presencia de snRNA U7, que tiene bases complementarias con una secuencia consenso en dirección 3' del sitio de corte 3'. El corte depende de la formación de una estructura con forma de horquilla cercana al extremo 3' del pre-mRNA; el apareamiento de bases probablemente ocurre entre las regiones complementarias del pre-mRNA y el snRNA U7.

trón. Un extremo del intrón se conoce como **sitio de corte y empalme 5'** y el otro extremo es el **sitio de corte y empalme 3'** (**fig. 14-10**); estos sitios de corte y empalme poseen secuencias consenso cortas. La mayoría de los intrones del pre-mRNA comienzan con GU y terminan con AG, lo que sugiere que estas secuencias desempeñan un papel central en el corte y empalme. El cambio de un nucleótido único en cualquiera de estos sitios evita el corte y empalme. Pocos intrones del pre-mRNA comienzan con la secuencia AU y terminan con la secuencia AC. Estos intrones son cortados y empalmados mediante un proceso que resulta similar al que se ve en los intrones GU...AG, pero se utiliza un conjunto diferente de factores de corte y empalme. Este análisis se centrará en el corte y empalme de los intrones GU...AG más comunes.

La tercera secuencia importante para el corte y empalme está en el **punto de ramificación**, que es un nucleótido de adenina que se encuentra entre los nucleótidos 18 a 40 en dirección 5' con respecto al sitio de corte y empalme 3' (véase fig. 14-10). La secuencia que rodea al punto de ramificación no tiene un consenso fuerte, pero suele tomar la forma YNYYRAY (Y es una pirimidina, N es cualquier base, R es cualquier purina y A es adenina). La deleción o mutación del nucleótido adenina en el punto de ramificación evita el corte y empalme.

El corte y empalme ocurre dentro de un gran complejo conocido como **empalmosoma**, formado por varias moléculas de RNA y muchas proteínas. Los RNA componentes son RNA nucleares pequeños (cap. 13) cuya longitud oscila de 107 a 210 nucleótidos; estos snRNA se asocian con proteínas para formar partículas ribonucleoproteicas pequeñas (snRNP, que en inglés se pronuncia "*snurps*"). Cada snRNP contiene una única molécula de snRNA y múltiples proteínas. El empalmosoma está compuesto de cinco snRNP que reciben su nombre de los snRNA que contienen (U1, U2, U4, U5 y U6), y algunas proteínas que no están asociadas con un snRNA.

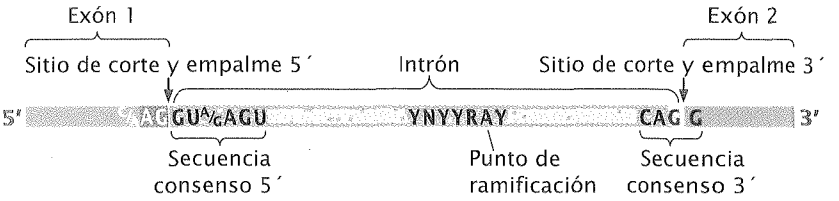



Fig. 14-10. **El corte y empalme del pre-mRNA requiere secuencias consenso.** Hay secuencias consenso críticas presentes en el sitio de corte y empalme 5', en el punto de ramificación y en el sitio de corte y empalme 3'. En la secuencia consenso que rodea al punto de ramificación (YNYYRAY), Y es una pirimidina, R es cualquier purina, A es adenina y N es cualquier base.

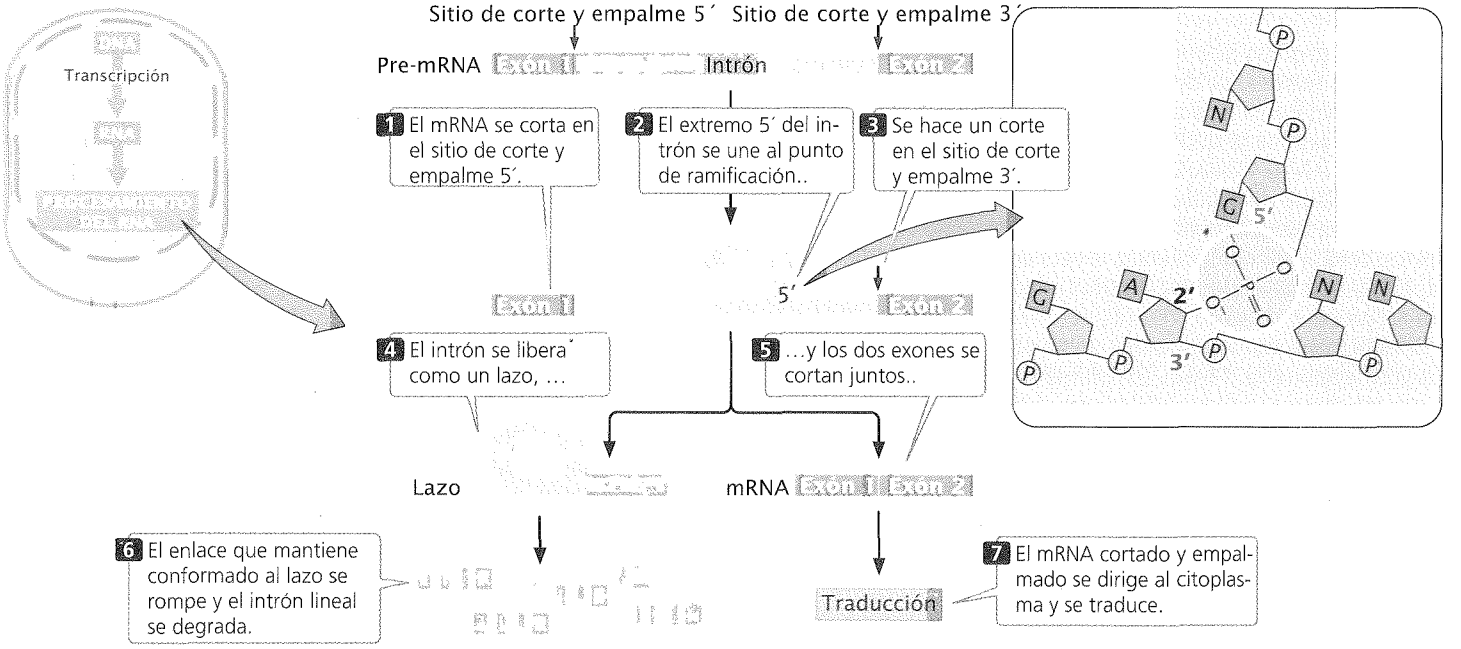
## CONCEPTOS CLAVE

Los intrones de los genes nucleares contienen tres secuencias consenso críticas para el corte y empalme: un sitio de corte y empalme 5', un sitio de corte y empalme 3' y un punto de ramificación. El corte y empalme del pre-mRNA ocurre dentro de un gran complejo llamado empalmosoma, que contiene snRNA y proteínas.

***El proceso de corte y empalme.*** Para ilustrar el proceso de corte y empalme del RNA, consideraremos las reacciones químicas que ocurren. Luego, veremos la forma en que estas reacciones de corte y empalme constituyen un conjunto de procesos coordinados dentro del contexto del empalmosoma.

Antes de que se produzca el corte y empalme, un exón que está en dirección 5' (exón 1) y un exón que está en dirección 3' (exón 2), se encuentran separados por un intrón (**fig. 14-11**). El pre-mRNA se corta y empalma en dos pasos distintos. En el primer paso, el pre-mRNA se corta en el sitio de corte y empalme 5'. Este corte libera al exón 1 del intrón y el extremo 5' del intrón se une al punto de ramificación; esto implica que el intrón se repliega sobre sí mismo para formar una estructura llamada **lazo**. El nucleótido de guanina de la secuencia consenso que se encuentra en el sitio de corte y empalme 5' se liga con el nucleótido de adenina que se encuentra en el punto de ramificación. Este enlace se lleva a cabo mediante un proceso de **transesterificación**, reacción química en la cual el grupo OH del átomo de carbono 2' del nucleótido de adenina del punto de ramificación ataca el enlace fosfodiéster 5' del nucleótido de guanina, que se encuentra en el sitio de corte y empalme 5', lo corta y forma un nuevo enlace 5'-2' fosfodiéster entre los nucleótidos de guanina y adenina.

En el segundo paso del proceso de corte y empalme del RNA, se hace un corte en el sitio de corte y empalme 3', y en forma simultánea el extremo 3' del exón 1 se une en forma covalente (corte y empalme) al extremo 5' del exón 2. Este enlace se forma,




ANIMACION

Fig. 14-11. **El corte y empalme de los intrones nucleares requiere un proceso de dos pasos.** En primer lugar ocurre un corte en el sitio de corte 5' y se forma un lazo por la unión del extremo 5' del intrón al punto de ramificación. En segundo lugar, ocurre un corte en el sitio de corte 3' y se empalman dos exones, uno junto a otro.

## Cuadro 14-2 Interacciones RNA-RNA en el corte y empalme del pre-mRNA

| Interacción | Función |
|---|---|
| U1 con sitio de corte y empalme 5' | U1 se une al extremo 5' del intrón; provoca el corte del intrón; no tiene un papel en el corte y empalme |
| U2 con punto de ramificación | Posiciona el extremo 5' del intrón cerca del punto de ramificación para la formación del lazo |
| U2 con U6 | Mantiene el extremo 5' del intrón cerca del punto de ramificación |
| U6 con sitio de corte y empalme 5' | Posiciona el extremo 5' del intrón cerca del punto de ramificación |
| U5 con extremo 3' del primer exón | Ancla el primer exón al empalmosoma después del corte; yuxtapone los dos extremos del exón para el empalme |
| U5 con extremo 3' de un exón y extremo 5' del otro | Yuxtapone los dos extremos del exón para el empalme |
| U4 con U6 | Entrega U6 al intrón; no tiene un papel directo en el corte y empalme |

también, mediante una reacción de transesterificación, en la que el grupo 3'-OH unido al extremo del exón 1, ataca el enlace fosfodiéster en el sitio de corte y empalme 3', lo corta y forma un nuevo enlace fosfodiéster entre el extremo 3' del exón 1 y el extremo 5' del exón 2; el intrón se libera como un lazo. El intrón se hace lineal cuando el enlace se corta en el punto de ramificación y luego se degrada con rapidez por acción de las enzimas nucleares. El mRNA maduro, formado por los exones que se han cortado y empalmado uno junto a otro, sale al citoplasma donde se traduce.

Si bien el proceso de corte y empalme se ilustra en la figura 14-11 como un proceso de dos pasos, las reacciones están coordinadas dentro del empalmosoma. Una característica clave del empalmosoma es una serie de interacciones que ocurren entre el mRNA y los snRNA, y entre diferentes snRNA (resumido en el cuadro 14-2). Estas interacciones dependen del apareamiento de bases en forma complementaria, entre las diferentes moléculas de RNA y lleva a los componentes esenciales del pre-mRNA transcripto y del empalmosoma en íntima proximidad, lo cual hace posible el proceso de corte y empalme.

El empalmosoma se ensambla sobre el transcripto de pre-mRNA paso a paso (**fig. 14-12**). En primer lugar el snRNP U1 se une al sitio de corte 5' y luego U2 se une al sitio de ramificación. Un complejo consistente en U4, U5 y U6 (que forman una única snRNP) une el empalmosoma. Esta adición provoca un cambio de conformación en el empalmosoma; el intrón forma un bucle, y el sitio de corte y empalme 5' se acerca al punto de ramificación. U1 y U4 se desagregan de la estructura del empalmosoma, con la formación ulterior de pares de bases entre U6 y U2 y entre U6 y el sitio de corte y empalme 5'. El sitio de corte y empalme 5', el sitio de corte y empalme 3' y el punto de ramificación se encuentran muy cercanos, y se mantienen unidos por el empalmosoma. Las dos reacciones de transesterificación se producen uniendo los dos exones y liberando el intrón en forma de lazo.

Las secuencias consenso que se encuentran en los extremos 5' y 3' de los intrones, son de clara importancia en el corte y empalme; sin embargo, en eucariontes más complejos con intrones largos, estas secuencias pueden no ser suficientes, para que la maquinaria de corte y empalme reconozca adecuadamente el extremo de lo intrones. En estos organismos, el reconocimiento adecuado de los sitios de corte y empalme 5' y 3' requiere las secuencias consenso, denominadas **intensificadores del corte y empalme exónico** (ESE), localizadas en los exones adyacentes. A diferencia de los intensificadores de la transcripción, considerados en el capítulo 13, un ESE debe encontrarse en una posición particular con relación al sitio de corte y empalme. En las reacciones de corte y empalme, las proteínas SR (ricas en serina) se unen a los ESE, y participan en reclutar la maquinaria de corte y empalme en los sitios de corte y empalme 5' y 3' y en el punto de ramificación.

La mayor parte de los mRNA se producen a partir de una sola molécula de pre-mRNA a partir de la cual los exones se escinden en conjunto. Sin embargo, en algunos organismos, los mRNA pueden ser producidos por el empalme de exones provenientes de dos o más pre-mRNA; a este proceso se lo conoce como **corte y empalme trans**.

***Organización nuclear***. El proceso de corte y empalme del RNA ocurre en el núcleo y la mayor parte se produce antes de que el RNA pueda moverse al citoplasma. Durante muchos años se consideró al núcleo una sopa bioquímica, en la que los componentes, como el empalmosoma, se difundían y reaccionaban al azar. En la actualidad, se cree que el núcleo tiene una estructura interna altamente ordenada y que la transcripción y el procesamiento del RNA ocurren en ubicaciones particulares dentro de él. Uniendo marcadores fluorescentes al pre-mRNA y utilizando técnicas de imágenes especiales, los investigadores han sido capaces de observar la localización del pre-mRNA, y la forma como se transcribe y procesa. Los resultados de estos estudios mostraron que la eliminación de los intrones y otras reacciones del procesamiento se producen en los mismos sitios que la transcripción (**fig. 14-13**), lo que sugiere que estos procesos pueden estar acoplados físicamente. Esta sugerencia tiene el apoyo de la observación de que parte de la RNA polimerasa II es necesaria para el corte y empalme, y también para el procesamiento en 3' del pre-mRNA.

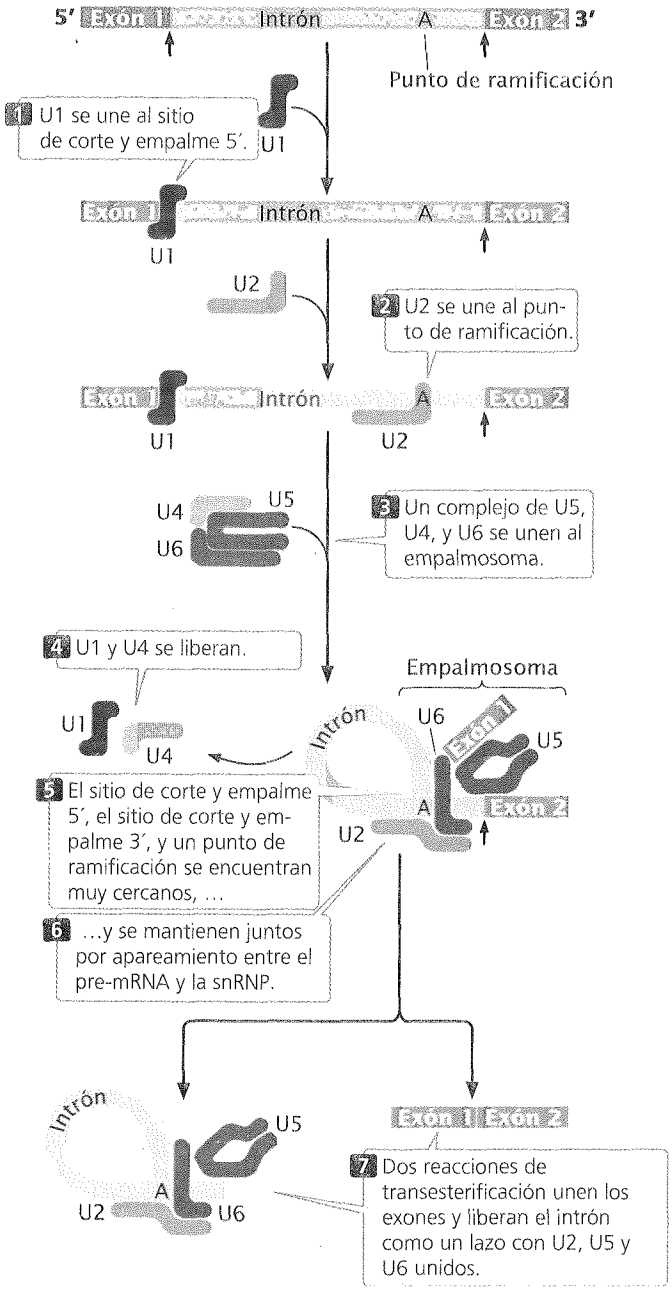



Fig. 14-12. **El corte y empalme del RNA ocurre dentro del empalmosoma.**

## CONCEPTOS CLAVE

El corte y empalme de intrones de los genes nucleares es un proceso de dos pasos: 1) el extremo 5' del intrón se corta y se une al punto de ramificación para formar un lazo, y 2) el extremo 3' del intrón se corta y los dos extremos del exón se empalman, uno junto a otro. Estas reacciones se producen dentro del empalmosoma.

***Intrones que se autocortan y empalman.*** Algunos intrones se autocortan y empalman; esto significa que poseen la capacidad de autoeliminarse de una molécula de RNA. Estos intrones caen en dos categorías principales. Los intrones del grupo I se encuentran en diversos genes, entre los que se incluyen algunos genes de rRNA en los protistas, algunos genes de las mitocondrias de los hongos e incluso algunos genes de los bacteriófagos. Si bien las longitudes de los intrones del grupo I pueden variar, todos ellos se pliegan en una estructura secundaria común con nueve tallos que forman bucles **(fig. 14-14a)**, necesarios para el proceso de corte y empalme. Se requieren reacciones de transesterificación para que se produzca el corte y empalme de los intrones del grupo I **(fig. 14-14b)**.

Los intrones del grupo II, presentes en algunos genes de las mitocondrias, también tienen la capacidad de autocortarse y empalmarse. Todos los intrones del grupo II se pliegan en estructuras secundarias similares **(fig. 14-15a)**. El corte y empalme de los intrones del grupo II se lleva a cabo mediante un mecanismo que tiene ciertas similitudes con el corte y empalme de genes nucleares mediado por el empalmosoma; el corte y empalme ocurre mediante dos reacciones de transesterificación que generan una estructura con forma de lazo **(fig. 14-15b)**. Dadas estas similitudes, los intrones del grupo II y los intrones del pre-mRNA nuclear, según se sugiere, poseen relaciones evolutivas, quizá los intrones nucleares evolucionaron del grupo II de intrones que se autocortan y empalman, y posteriormente adoptaron a las proteínas y a los snRNA del empalmosoma para llevar a cabo la reacción de corte y empalme.

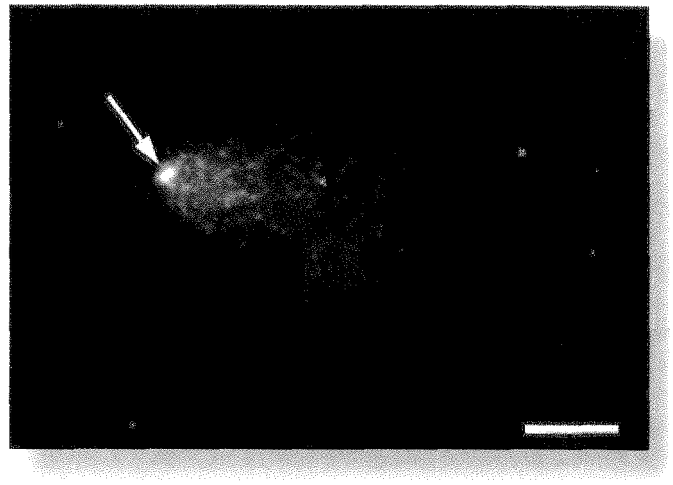


Fig. 14-13. **La eliminación de los intrones, el procesamiento y la transcripción ocurren en el mismo sitio.** Las huellas del RNA pueden verse en el núcleo de una célula eucarionte. Se unieron marcadores fluorescentes al DNA (rojo) y al RNA (verde). El RNA transcripto no se dispersa sino que se acumula cerca del sitio de síntesis y sigue una vía determinada durante el procesamiento. (R.W. Dirks, KC. Daniël y AK. Raap.)

## CONCEPTOS CLAVE

Los intrones que se autocortan y empalman pertenecen a dos tipos: los intrones del grupo I y los del grupo II. Estos intrones tienen estructuras secundarias complejas que les permiten catalizar su eliminación de moléculas de RNA sin el auxilio de enzimas u otras proteínas.

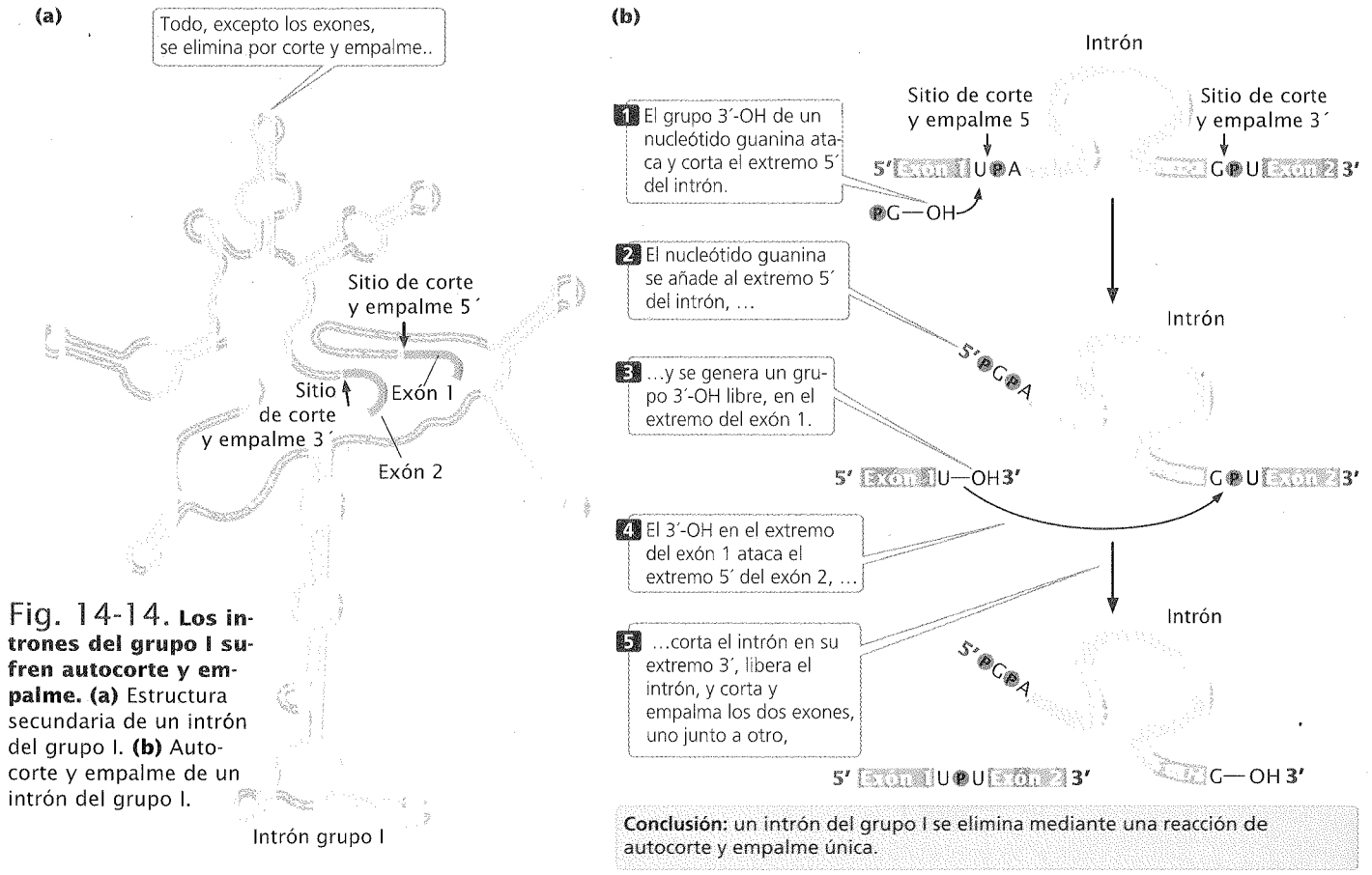



Fig. 14-14. **Los intrones del grupo I sufren autocorte y empalme. (a)** Estructura secundaria de un intrón del grupo I. **(b)** Autocorte y empalme de un intrón del grupo I.

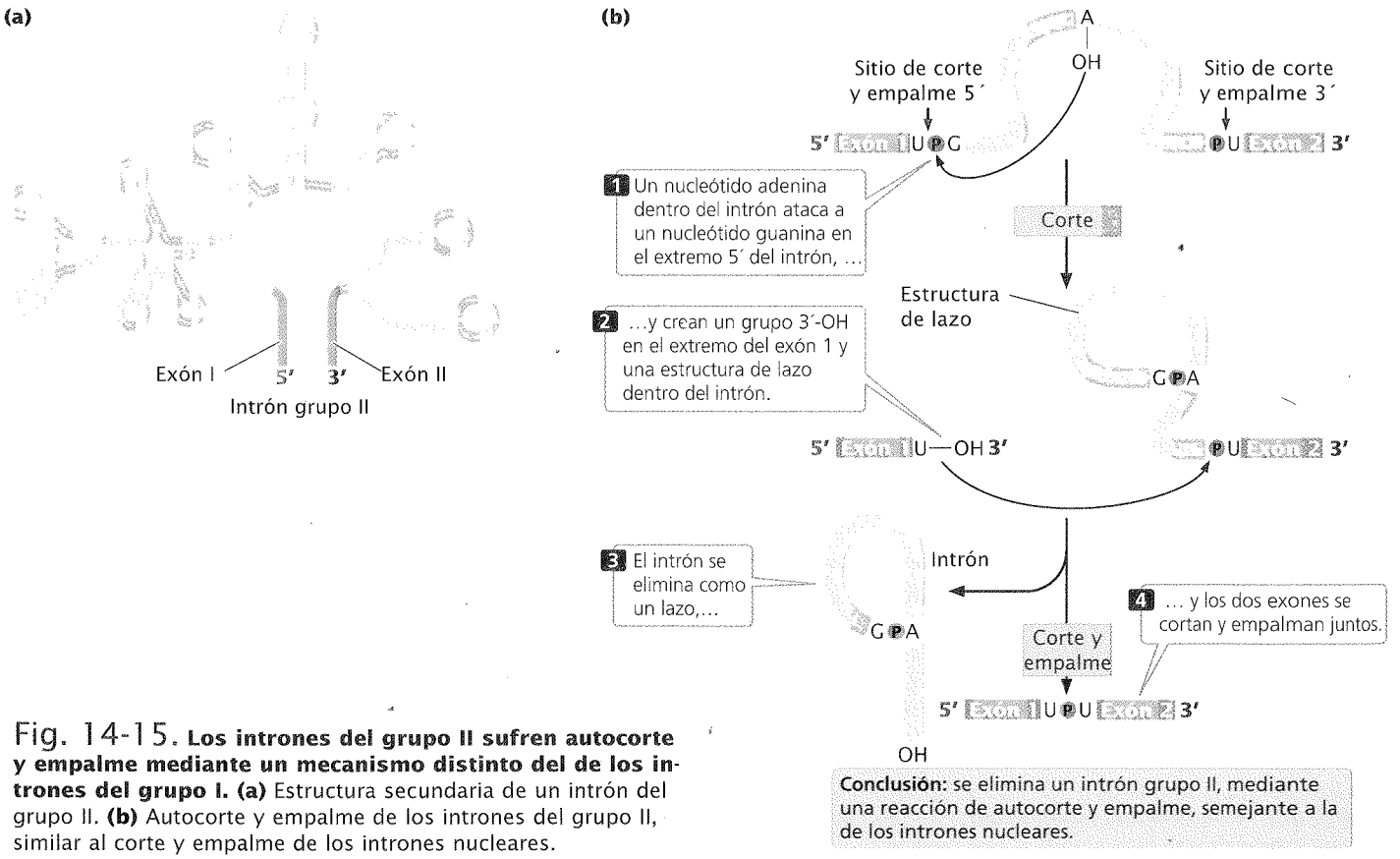



Fig. 14-15. **Los intrones del grupo II sufren autocorte y empalme mediante un mecanismo distinto del de los intrones del grupo I. (a)** Estructura secundaria de un intrón del grupo II. **(b)** Autocorte y empalme de los intrones del grupo II, similar al corte y empalme de los intrones nucleares.

## Vías de procesamiento alternativo

Otro hallazgo que complica la visión de un gen como una secuencia de nucleótidos que especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína es la existencia de las **vías de procesamiento alternativo**, en que una única molécula de pre-mRNA se procesa de diferente forma para producir tipos alternativos de mRNA que conducen a la producción de diferentes proteínas a partir de una misma secuencia de DNA.

Un tipo de procesamiento alternativo es el **corte y empalme alternativo**, en el cual la misma molécula de pre-mRNA puede cortarse y empalmarse de más de una manera, para dar como resultado múltiples mRNA que se traducen a proteínas con diferentes secuencias de aminoácidos **(fig. 14-16a)**. Otro tipo de procesamiento alternativo requiere el empleo de **múltiples sitios de corte 3' (fig. 14-16b)**; en el pre-mRNA se encuentran dos o más sitios potenciales para corte y poliadenilación. En nuestro ejemplo de la figura 14.16b, el corte en el primer sitio produce un mRNA relativamente corto, comparado con los mRNA producidos mediante el corte en el segundo sitio. El uso de un sitio de corte alternativo puede producir una proteína diferente o no producirla, según si el sitio se localiza antes o después del codón de terminación.

Tanto el corte y empalme alternativo como la existencia de múltiples sitios de corte 3' pueden coexistir en el mismo transcripto de pre-mRNA; ejemplo de ello se observa en el gen de la calcitonina de los mamíferos, que contiene seis exones y cinco intrones **(fig. 14-17a)**. La totalidad del gen se transcribe a un pre-mRNA **(fig. 14-17b)**. Hay dos sitios de corte 3' posibles. En las células de la glándula tiroides, el corte en 3' y la poliadenilación se producen después del cuarto exón, y los primeros tres intrones, por tanto, se eliminan para producir un mRNA maduro formado por los exones 1, 2, 3 y 4 **(fig. 14-17c)**. Este mRNA se traduce a la hormona calcitonina. En las células del cerebro, un pre-mRNA *idéntico* se transcribe a partir del DNA, pero se procesa en forma distinta. El corte y la poliadenilación ocurren después del sexto exón, dando como producto un transcripto inicial que incluye los seis exones. Durante el corte y empalme, el exón 4 (parte del mRNA de calcitonina) se elimina junto con todos los intrones; de modo tal que en la molécula madura de mRNA sólo están presentes los

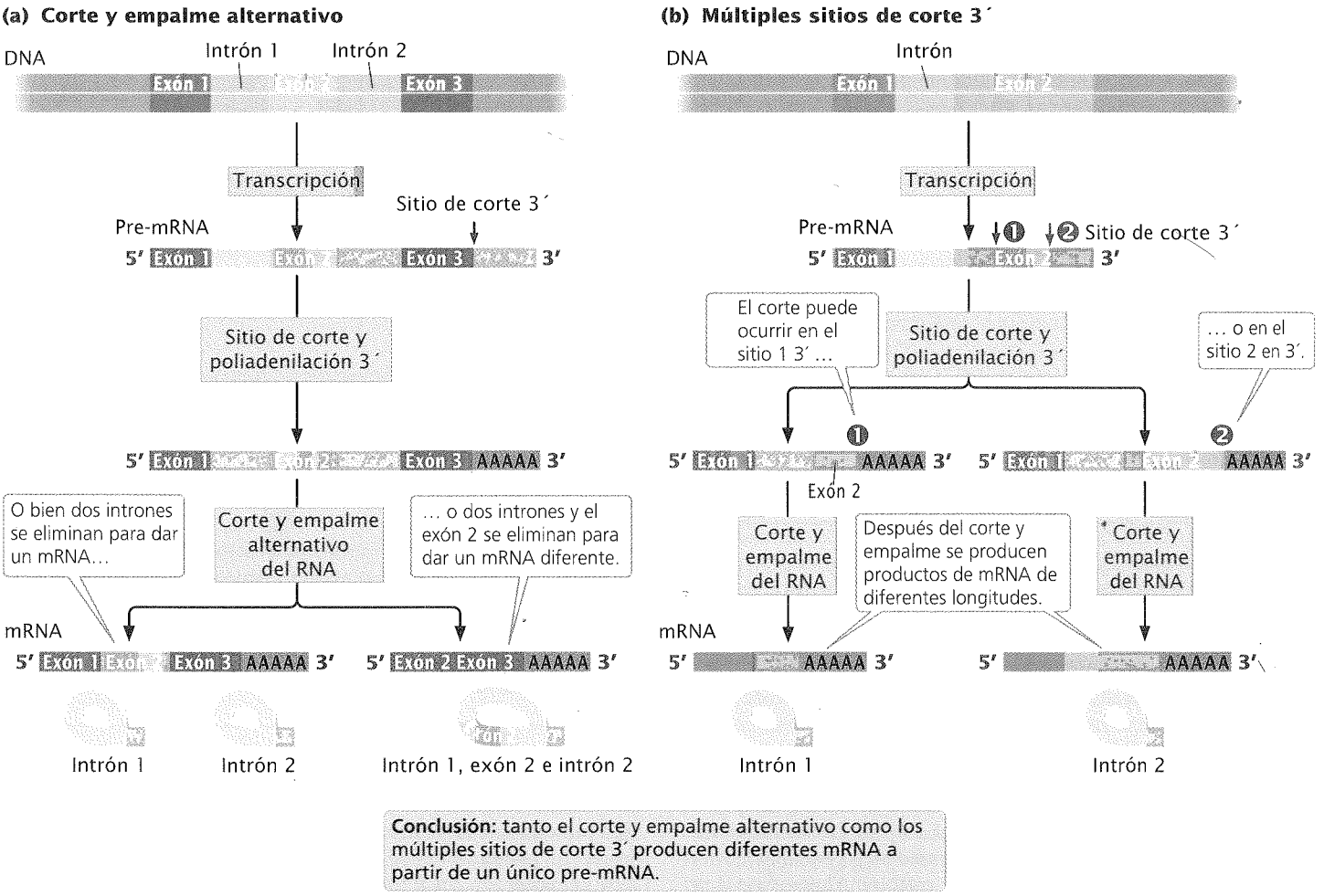



Fig. 14-16. **Las células eucariontes tienen vías alternativas para el procesamiento del pre-mRNA. (a)** Con el corte y empalme alternativo, el pre-mRNA puede cortarse y empalmarse de diferente modo para producir mRNA distintos. **(b)** Con la existencia de múltiples sitios de corte 3', hay dos o más sitios posibles para el corte y la poliadenilación; el uso de distintos sitios produce mRNA de diferentes longitudes.

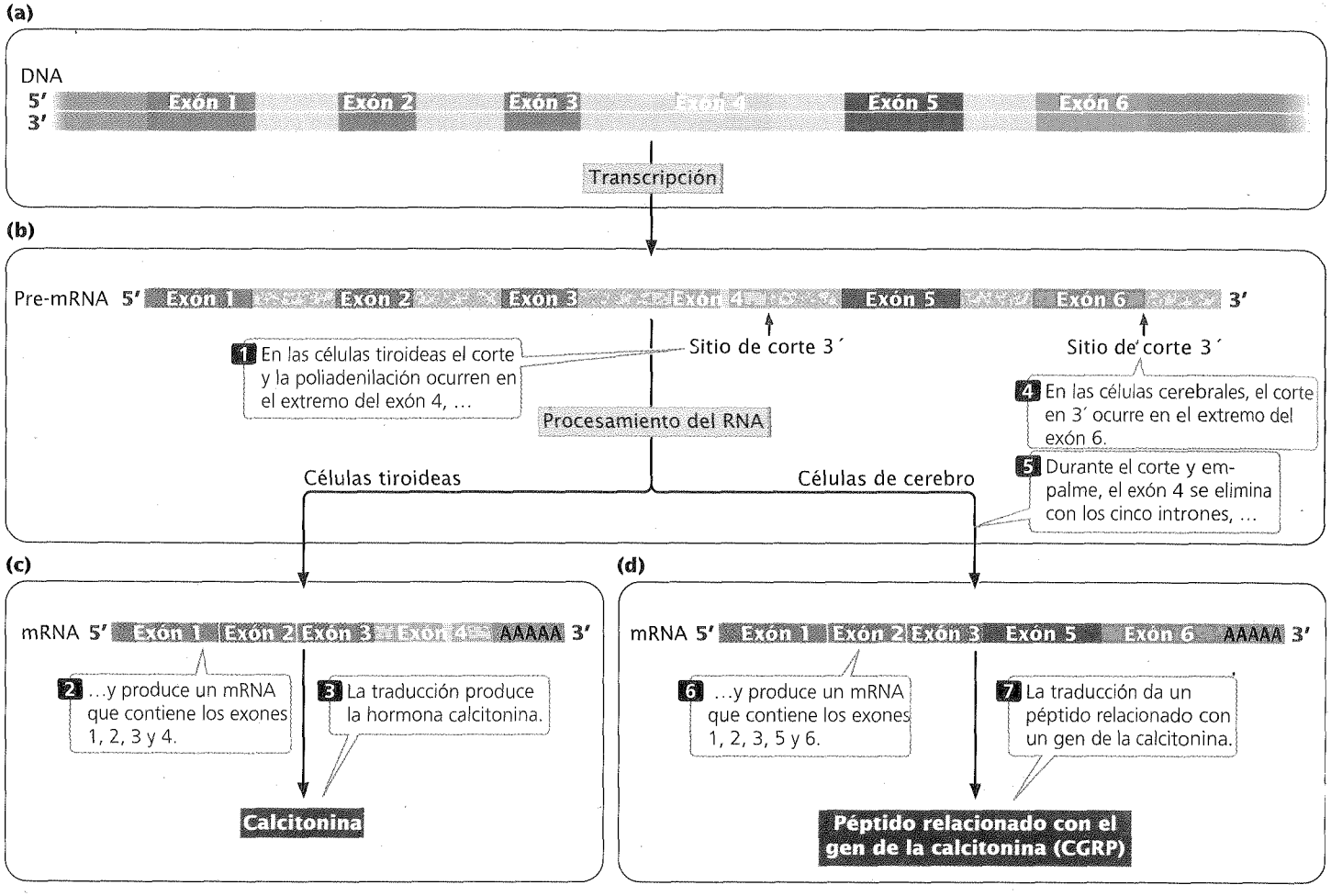



Fig. 14-17. **El pre-mRNA codificado por el gen de la calcitonina sufre procesamiento alternativo.**

exones 1, 2, 3, 5 y 6 (**fig. 14-17d**). Al ser traducido, este mRNA produce una proteína llamada péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que tiene una secuencia de aminoácidos bastante distinta de la calcitonina. El corte y empalme alternativo puede producir combinaciones distintas de los exones de un mRNA, pero el orden de estos exones, por lo general, se mantiene sin cambios. Diferentes vías de procesamiento contribuyen a la regulación de los genes, como se analizará en el capítulo 16.

El procesamiento alternativo es una importante fuente de la diversidad proteica en los vertebrados; se estima que entre el 40% y el 60% de la totalidad de los genes humanos sufren corte y empalme alternativo. Muchas enfermedades genéticas de los seres humanos surgen de mutaciones que afectan el corte y empalme del pre mRNA; de hecho, alrededor del 15% de las sustituciones de una sola base que resultan en enfermedades genéticas humanas alteran el corte y empalme del pre-mRNA. Algunas de estas mutaciones interfieren con el reconocimiento de los sitios normales de corte y empalme 5' y 3', mientras que otras crean nuevos sitios de corte y empalme. Las mutaciones en el interior de los exones también pueden interferir con la unión de las proteínas SR a los amplificadores de corte y empalme de los exones provocando la omisión de exones en el mRNA maduro.

## CONCEPTOS CLAVE

El corte y empalme alternativo permite que los exones se empalmen juntos en diferentes combinaciones, para dar como resultado mRNA que codifican diferentes proteínas. Los sitios 3' de cortes alternativos permiten que el pre-mRNA se corte en diferentes sitios para producir mRNA de diferentes longitudes.

## Edición del RNA

Un principio de larga data en la genética molecular es que la información genética reside en la secuencia de nucleótidos del DNA, a excepción del RNA en los virus (cap. 10). Esta información se transcribe a mRNA y el mRNA luego se traduce a una proteína. La suposición de que toda la información acerca de la secuencia de aminoácidos de una proteína reside en el DNA está violada por un proceso llamado **edición del RNA**. En este proceso, la secuencia codificante de una molécula de mRNA se altera después de la transcripción, de modo que la proteína tiene una secuencia de aminoácidos distinta de la codificada por el gen.

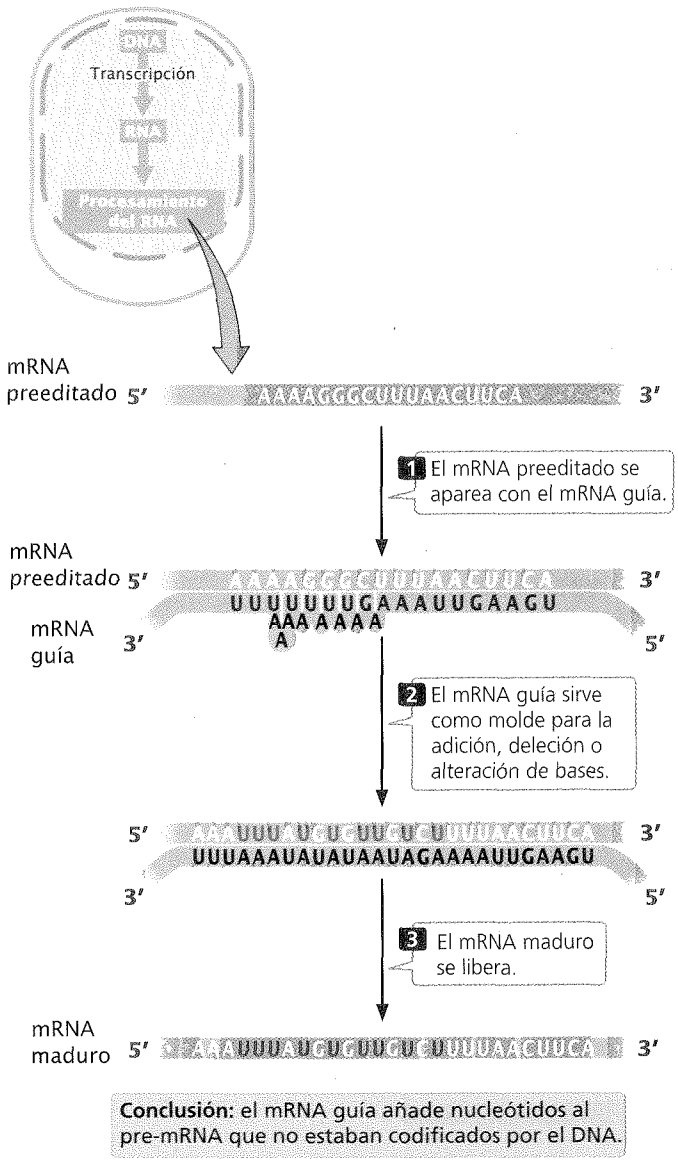



Fig. 14-18. **La edición del RNA es llevada a cabo por RNA guías.** El mRNA guía contiene secuencias que son parcialmente complementarias a las del mRNA preeditado y se aparea con ellas. Después del apareamiento, el mRNA se corta y se añaden nucleótidos nuevos, acción en la que las secuencias del gRNA sirven como molde. Luego, los extremos del mRNA se unen.

La edición del RNA se detectó por primera vez en 1986, cuando las secuencias codificantes de los mRNA se compararon con las secuencias codificantes de los DNA desde donde habían sido transcriptos. Se encontraron discrepancias para algunos genes nucleares de las células de mamífero y para los genes de las mitocondrias de las células vegetales. En estos casos hubo sustituciones en algunos de los nucleótidos del mRNA. Se ha encontrado una edición más extensa del mRNA en los mRNA de algunos genes mitocondriales de los tripanosomas (que provocan la enfermedad del sueño africana). En algunos mRNA de estos organismos, más del 60% de la secuencia está determinada por la edición del RNA. En la actualidad, ya se han observado diferentes tipos de edición del RNA en los mRNA, tRNA y rRNA de un amplio espectro de organismos que incluyen la inserción y la deleción de nucleótidos, y la conversión de una base en otra.

Si la secuencia modificada en moléculas de RNA editadas no proviene de un molde de DNA, ¿entonces cómo está especificada? Hay diversos mecanismos que pueden llevar a cabo cambios en las secuencias de RNA. En algunos casos, moléculas conocidas como **RNA guías** (gRNA) desempeñan un papel central. Los gRNA contienen secuencias que son parcialmente complementarias con segmentos del RNA preeditado, y las dos moléculas aparean las bases de esta secuencia (**fig. 14-18**). Después de que el mRNA se ha anclado al gRNA, el mRNA sufre cortes y se añaden nucleótidos, se delecionan, o bien se alteran, de acuerdo con el molde provisto por la gRNA. Luego se unen los extremos del mRNA.

En otros casos, la conversión de bases es llevada a cabo por las enzimas. En los seres humanos, por ejemplo, un gen se transcribe a un mRNA que codifica un polipéptido transportador de lípidos conocido como apolipoproteína-B100, que tiene 4 563 aminoácidos y se sintetiza en los hepatocitos. Una forma truncada de la proteína llamada apolipoproteína-B48 –que sólo tiene 2 153 aminoácidos– se sintetiza en las células intestinales. La proteína truncada se produce a partir de una versión editada del mismo mRNA, que codifica la apolipoproteína-B100. Durante el proceso de edición, una enzima desamina una citosina y la convierte en uracilo. Esta conversión cambia un codón que especifica el aminoácido glutamina a un codón de terminación, que termina en forma prematura la traducción, y deja como resultado la proteína acortada.

## CONCEPTOS CLAVE

Los nucleótidos individuales en el interior de un pre-mRNA pueden cambiarse, añadirse o delecionarse por el proceso de edición del RNA. La secuencia de aminoácidos producida por un mRNA editado no es la misma que la codificada por el DNA.

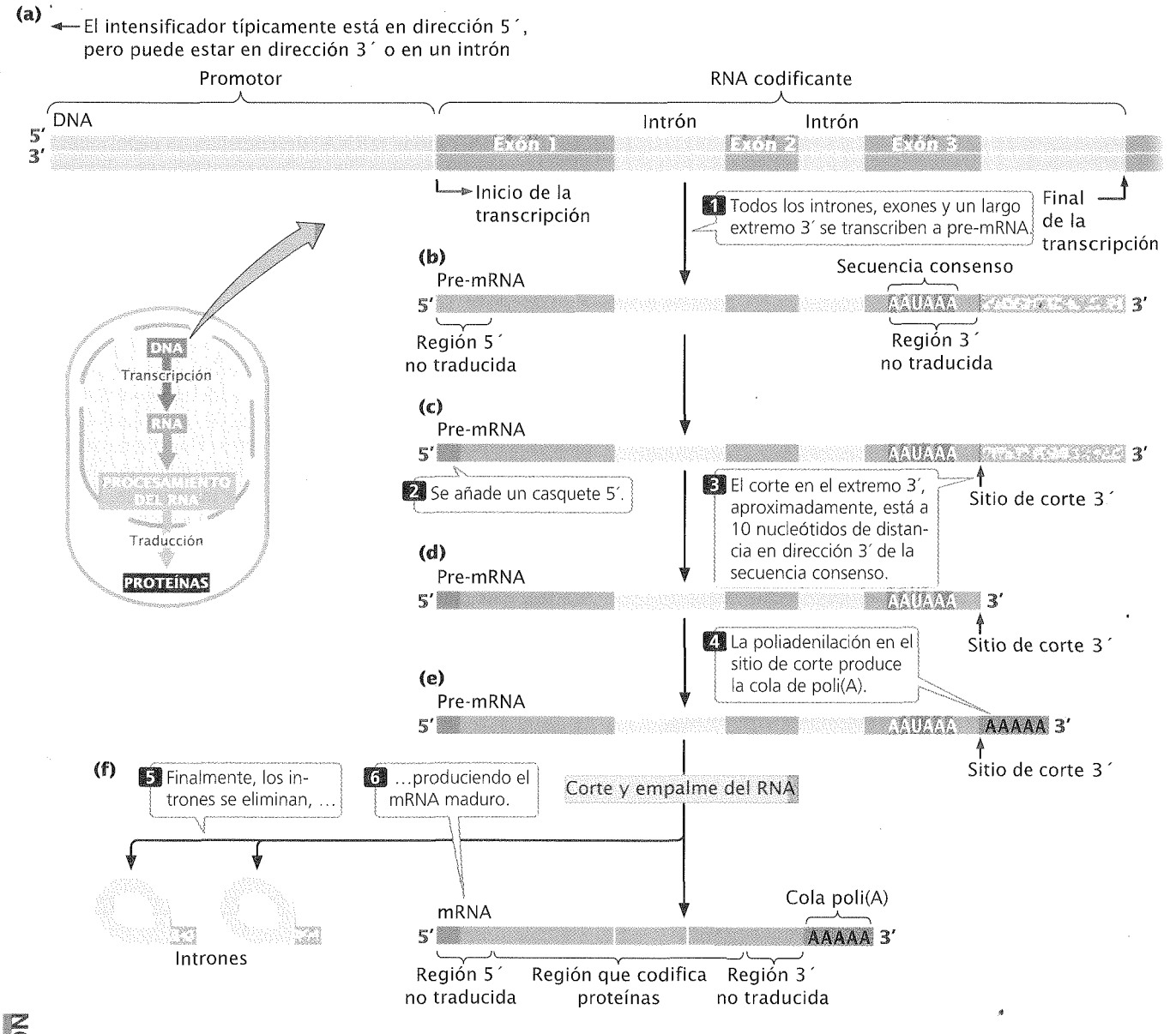
## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Estructura del gen eucarionte y procesamiento del pre-mRNA

En los capítulos 13 y 14 se ha presentado un número de componentes distintos de los genes y las moléculas de RNA, incluidos promotores, regiones 5' no traducidas, secuencias codificantes, intrones, regiones 3' no traducidas, colas de poli(A) y casquetes. Veamos el modo en que algunos de estos componentes se combinan para crear un gen eucarionte típico y cómo se produce un mRNA maduro a partir de ellos.

El promotor, que típicamente abarca unos 100 nucleótidos en dirección 5' con respecto al sitio de iniciación de la transcripción, resulta necesario para que se produzca la transcripción, pero habitualmente no se transcribe cuando se transcriben los genes codificantes de proteínas, por acción de la RNA polimerasa II (**fig. 14-19a**). Más lejos, en dirección 5' o 3' con relación al sitio de iniciación, puede haber intensificadores que también regulan la transcripción.

En el proceso de transcripción todos los nucleótidos entre el sitio de iniciación de la transcripción y el sitio de terminación se




ANIMACIÓN

Fig. 14-19. **El mRNA eucarionte maduro se produce cuando el pre-mRNA se transcribe y sufre varios tipos de procesamientos.**

transcriben a pre-mRNA, entre ellos exones, intrones y el extremo 3' largo que más tarde se corta de este transcripto **(fig. 14-19b)**. Nótese que el extremo 5' del primer exón contiene la secuencia que codifica la región 5' no traducida, y el extremo 3' del último exón contiene la secuencia que codifica la región 3' no traducida.

Luego, el pre-mRNA se procesa para dar como resultado un mRNA maduro. El primer paso en este procesamiento es la adición de un casquete al extremo 5' del pre-mRNA **(fig. 14-19c)**. Luego, el extremo 3' se corta en un sitio corriente abajo con respecto a la secuencia consenso AAUAAA del último exón **(fig. 14-19d)**. Inmediatamente después del corte, se añade una cola de poli(A) al extremo 3' **(fig. 14-19e)**. Por último, los intrones se eliminan para dar como resultado un mRNA maduro **(fig. 14-19f)**. El mRNA contiene ahora las regiones 5' y 3' no traducidas, que no se traducen a aminoácidos y los nucleótidos que llevan las secuencias codificantes de proteínas. Las secuencias de nucleótidos de un gen pequeño (el gen de la interleucina 2 humana), con estos componentes marcados, se presenta en la **figura 14-20**.

## RNA de transferencia

En 1956, Francis Crick propuso la idea de una molécula que transportara los aminoácidos al ribosoma e interactuara con los

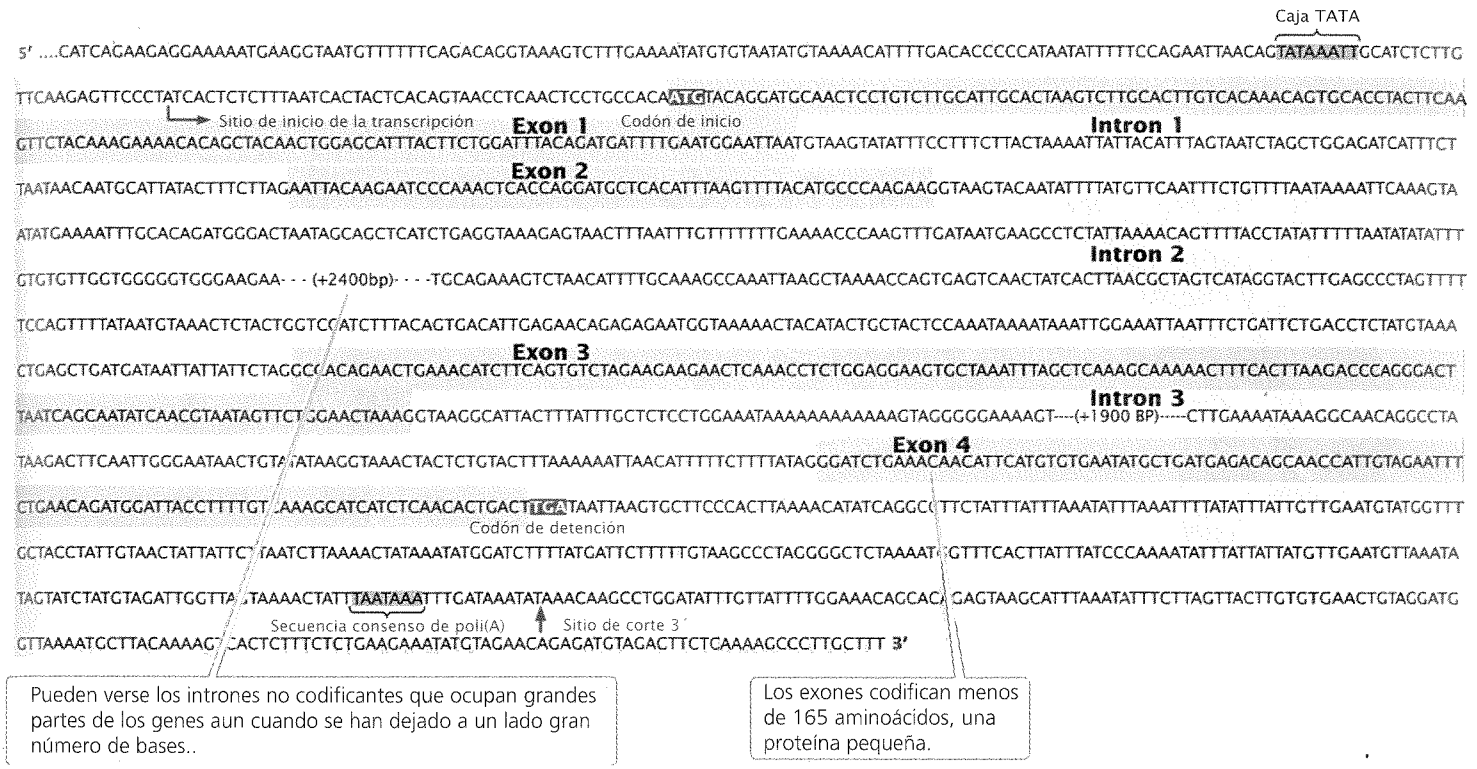



Fig. 14-20. **Esta representación de la secuencia de nucleótidos del gen de la interleucina 2 humana incluye la caja TATA, el sitio de iniciación de la transcripción, los codones de iniciación y de detención, intrones, exones, secuencias consenso poli(A) y sitios de corte 3'.**

codones del mRNA, colocando a los aminoácidos en el orden adecuado durante la síntesis proteica. Hacia 1963, se confirmó la existencia de una molécula adaptadora de este tipo, a la que se denominó RNA de transferencia. Éste sirve como enlace entre el código genético del mRNA y los aminoácidos que constituyen una proteína. Cada tRNA se une a un aminoácido particular y lo lleva hasta el ribosoma donde el tRNA lo añade a la cadena polipeptídica creciente en la posición especificada por las instrucciones genéticas presentes en el mRNA. Veremos más de cerca el mecanismo de este proceso en el capítulo 15.

Cada tRNA es capaz de unir sólo un tipo de aminoácido. El complejo de tRNA más su aminoácido puede escribirse en forma abreviada al añadir un supraíndice de tres letras que representa el aminoácido a la palabra tRNA. Por ejemplo, un tRNA que une el aminoácido alanina se escribe $tRNA^{Ala}$. Dado que se encuentran 20 aminoácidos distintos en las proteínas, debe de haber un mínimo de 20 tipos diferentes de tRNA. De hecho, la mayoría de los organismos poseen, al menos, entre 30 y 40 tipos distintos de tRNA, cada uno de ellos codificados por un gen distinto (o, en algunos casos, múltiples copias de un gen) en el DNA.

## Estructura del RNA de transferencia

Una característica única de los tRNA es la existencia de **bases modificadas** raras. Todos los RNA tienen las cuatro bases estándares (adenina, citosina, guanina y uracilo) especificadas por el DNA, pero los tRNA poseen bases adicionales que incluyen ribotimina, seudouracilo (que también, en ocasiones, está presente en los snRNA y rRNA) y docenas de otras bases. Las estructuras de algunas de estas bases modificadas se muestran en la **figura 14-21**.

Si hay sólo cuatro bases en el DNA y todas las moléculas del RNA se transcriben a partir de DNA, ¿de qué manera los tRNA adquieren estas bases adicionales? Las bases modificadas surgen de cambios químicos hechos a las cuatro bases estándares después de la transcripción. Estos cambios se llevan a cabo por **enzimas que modifican el tRNA**. Por ejemplo, la adición de un grupo metilo a un uracilo crea la base modificada ribotimina.

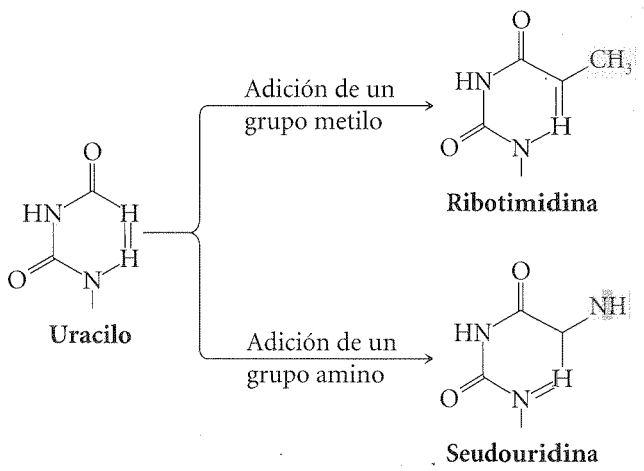



Fig. 14-21. **Dos de las bases modificadas que se encuentran en los tRNA.** Todas las bases modificadas del tRNA se producen por la alteración química de las cuatro bases estándares del RNA.

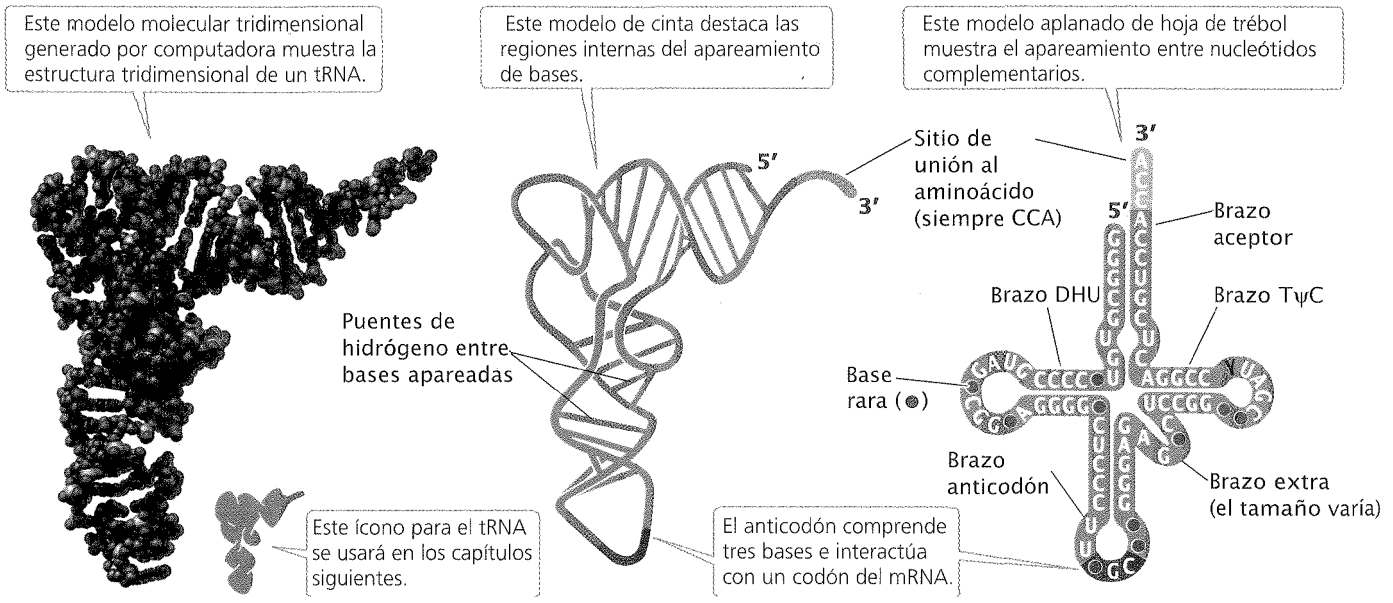



Fig. 14-22. **Todos los tRNA poseen una estructura secundaria común, la estructura de la hoja de trébol.** La secuencia de bases en el modelo aplanado es para el $tRNA^{Ala}$.

Las estructuras de todos los tRNA son similares, una característica crítica para la función del tRNA. La mayoría de los tRNA contienen entre 74 y 95 nucleótidos, parte de éstos son complementarios entre sí y forman puentes de hidrógeno intramoleculares. Como resultado, cada tRNA tiene una **estructura en hoja de trébol (fig. 14-22)**. La hoja de trébol tiene cuatro brazos principales. Si comenzamos en la parte superior y avanzamos en el sentido de las agujas del reloj alrededor del tRNA, que se muestra a la derecha en la figura 14-22, los cuatro brazos principales son el brazo aceptor, el brazo TψC, el brazo anticodón y el brazo DHU. Tres de los brazos (el TψC, el anticodón y el DHU) están formados por un tronco y un bucle. El tronco está formado por el apareamiento de nucleótidos complementarios y el bucle se ubica al final del tronco, lugar en el que no hay apareamiento de nucleótidos complementarios.

El brazo aceptor no tiene bucle, pero contiene los extremos 5' y 3' de la molécula de tRNA. Todos los tRNA tienen la misma secuencia (CCA) en el extremo 3', en la que el aminoácido se une al tRNA; por tanto, esta secuencia no especifica qué aminoácido se unirá al tRNA.

El brazo TψC recibe su nombre de acuerdo con las bases de los tres nucleótidos presentes en el bucle de este brazo: timina (T), seudouracilo (ψ) y citosina (C). El brazo anticodón se encuentra en la parte inferior del tRNA. Tres nucleótidos presentes en el extremo de este brazo constituyen el **anticodón**, que se aparea con el codón correspondiente del mRNA para asegurar que los aminoácidos se enganchen en el orden correcto. El brazo DHU recibe este nombre porque con frecuencia contiene la base modificada dihidrouridina.

Si bien cada molécula de tRNA se pliega en forma de hoja de trébol debido al apareamiento de las bases complementarias, la hoja de trébol no es la estructura tridimensional (terciaria) de los tRNA que se encuentran en las células. Los resultados de los estudios con cristalografía de rayos X han mostrado que la hoja de trébol se pliega sobre sí misma para formar una estructura con forma de L, según se ilustra en los modelos espacial y de cintas de la figura 14-22. Nótese que el tallo aceptor se ubica en un extremo de la estructura terciaria y el anticodón, en el otro extremo.

## Estructura y procesamiento de los genes del RNA de transferencia

Los genes que producen los tRNA pueden estar dispersos en el genoma o pueden estar agrupados. En *E. coli*, los genes para algunos tRNA están presentes en una sola copia, mientras que los genes para otros tRNA están presentes en varias copias; los genes eucariontes suelen tener muchas copias de cada gen de tRNA. Todas las moléculas de tRNA, tanto en bacterias como en células eucariontes, sufren procesamiento posterior a la transcripción.

En *E. coli*, habitualmente se transcriben varios tRNA juntos, como un tRNA precursor grande, que luego se corta en trozos que contienen un único tRNA. Luego, pueden eliminarse los nucleótidos adicionales, uno por vez de los extremos 5' y 3' del tRNA en un proceso conocido como *trimming* ("mondadura"). Las enzimas que modifican las bases pueden cambiar alguna de las bases estándares por bases modificadas y pueden añadirse bases adicionales (como CCA en el extremo 3') **(fig. 14-23)**. Diferentes tRNA se procesan de distinta manera; por lo tanto, no es posible reseñar un modo de procesamiento genérico para todos los tRNA. Los tRNA eucariontes se procesan de modo similar a los bacterianos: la mayor parte se transcriben como precursores de gran tamaño y luego se cortan, sufren *trimming* y se modifican para producir tRNA maduros.

Algunos genes eucariontes del tRNA poseen intrones de longitud variable que deben eliminarse durante el procesamiento. Por ejemplo, aproximadamente 40 de los 400 genes de tRNA de las levaduras contienen un único intrón que siempre se encuentra adyacente al sitio 3' del anticodón. Los intrones tRNA son más cortos que los hallados en el pre-RNA y no tienen las secuencias

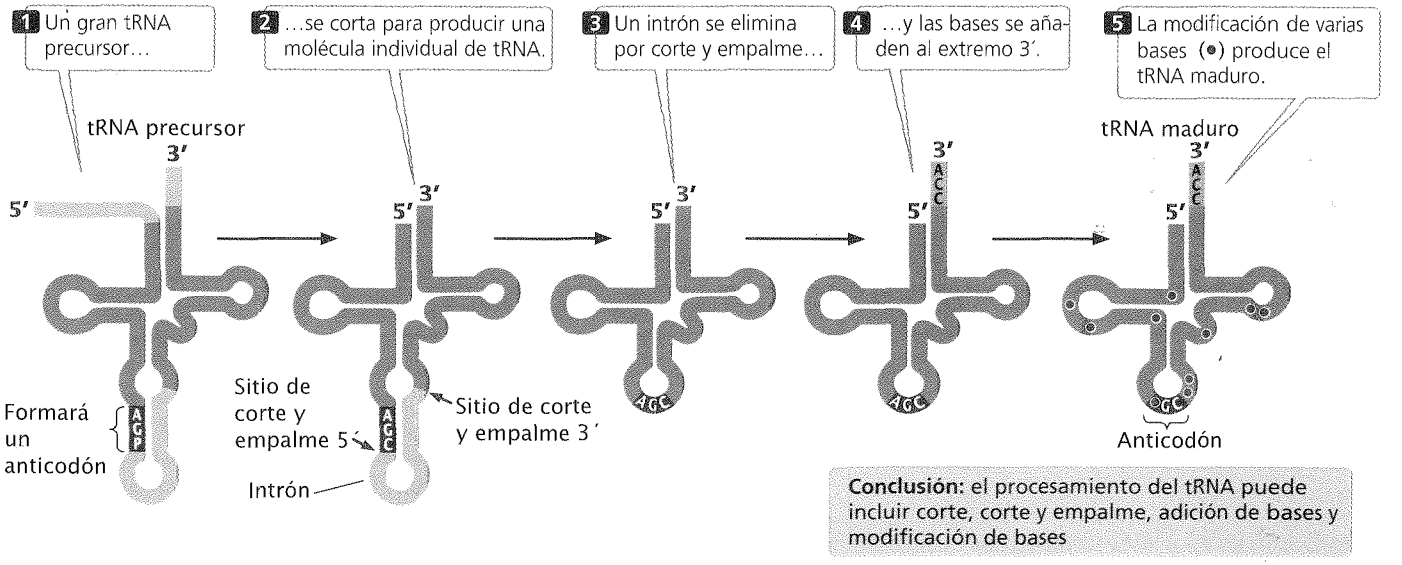



Fig. 14-23. **Los RNA de transferencia se procesan tanto en las bacterias como en las células eucariontes.** Diferentes tRNA se modifican de modos distintos. Aquí se muestra un ejemplo de ello.

consenso halladas en las uniones intrón-exón de los pre-mRNA. El proceso de corte y empalme para los genes de tRNA (véase fig. 14-23) es bastante distinto de las reacciones mediadas por el empalmosoma que elimina intrones de los genes que codifican proteínas. El intrón en el tRNA precursor se corta en ambos extremos por acción de una enzima endonucleasa que libera al intrón lineal del resto del tRNA. Los dos trozos de tRNA que se mantienen juntos por enlaces intramoleculares se pliegan luego y se unen para producir el tRNA maduro.

### CONCEPTOS CLAVE

Todos los tRNA son semejantes en tamaño y tienen una estructura secundaria común conocida como hoja de trébol. Los RNA de transferencia contienen bases modificadas y se procesan extensamente después de la transcripción, tanto en las bacterias como en las células eucariontes.

## RNA ribosómico

Dentro de los ribosomas, las instrucciones genéticas contenidas en el mRNA se traducen a la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos. De esta manera, los ribosomas desempeñan una parte integral en la transferencia de información genética del genotipo al fenotipo. Examinaremos el papel de los ribosomas en el proceso de traducción en el capítulo 15. Aquí consideramos la estructura de los ribosomas y examinamos el modo en que se procesan antes de transformarse en funcionales.

### Estructura del ribosoma

El ribosoma es uno de los orgánulos más abundantes de las células. Una bacteria puede contener hasta 20 000 ribosomas y los eucariontes poseen incluso más. Los ribosomas contienen alrededor del 80% del RNA total de las células. Son orgánulos comple-

**Cuadro 14-3** Composición de los ribosomas de las bacterias y de las células eucariontes

| Tipo celular | Tamaño del ribosoma | Subunidad | Componente del rRNA | Proteínas |
|---|---|---|---|---|
| Bacteria | 70S | Grande (50S) | 23S (2 900 nucleótidos) | 31 |
| | | | 5S (120 nucleótidos) | |
| | | Pequeña (30S) | 16S (1 500 nucleótidos) | 21 |
| Eucarionte | 80S | Grande (60S) | 28S (4 700 nucleótidos) | 49 |
| | | | 5,8S (160 nucleótidos) | |
| | | | 5S (120 nucleótidos) | |
| | | Pequeña (40S) | 18S (1 900 nucleótidos) | 33 |

Nota: La letra S significa unidad Svedberg.

**Cuadro 14-4** Número de genes de rRNA en diferentes organismos

| Especies | Copia de los genes de rRNA o genoma |
|---|---|
| *Escherichia coli* | 1 |
| Levaduras | 100-200 |
| Seres humanos | 280 |
| Rana | 450 |

jos, cada uno de ellos está formado por más de 50 proteínas distintas y moléculas de RNA (cuadro 14-3). Un ribosoma funcional consta de dos subunidades, una **subunidad ribosómica grande** y una **subunidad ribosómica pequeña**; cada una consiste en una o más partes de RNA y varias proteínas. Los tamaños de los ribosomas y sus RNA componentes se proporcionan en unidades Svedberg (S) (medida de cuán rápido se sedimenta un objeto en un campo centrífugo). Es importante notar que las unidades Svedberg no son aditivas; en otras palabras, al combinar una estructura 10S y una estructura 20S no siempre se produce una estructura 30S porque la velocidad de sedimentación se ve afectada por la estructura tridimensional además de la masa. La estructura tridimensional del ribosoma bacteriano se determinó en gran detalle mediante cristalografía de rayos X. En el capítulo 15 se analizará en detalle la estructura del ribosoma.

## Estructura y procesamiento de los genes del RNA ribosómico

Los genes para el rRNA, al igual que los del tRNA, pueden estar presentes en múltiples copias y sus números varían de una especie a otra (cuadro 14-4); todas las copias del gen de rRNA de una especie son idénticas o casi idénticas. En las bacterias, los genes de rRNA están dispersos, pero en las células eucariontes están agrupados, dispuestos en tándem uno después de otro.

Las células eucariontes poseen dos tipos de genes de rRNA: uno grande que codifica rRNA 18S, rRNA 28S y rRNA 5,8S, y uno pequeño que codifica rRNA 5S. Los tres rRNA bacterianos (rRNA 23S, rRNA 16S y rRNA 5S) están codificados por un único tipo de gen.

El rRNA ribosómico se procesa tanto en las células eucariontes como en las bacterias. En *E.coli*, el producto inmediato de la transcripción es un precursor de rRNA 30S (**fig. 14-24a**). Se añaden grupos metilo ($CH_3$) a bases específicas y al carbono 2' de algunos de los azúcares ribosa de este precursor 30S, que luego se corta en varios trozos para producir rRNA 16S, rRNA 23S y rRNA 5S, junto con uno o más tRNA.

Los rRNA eucariontes sufren un procesamiento semejante (**fig. 14-24b**). Los RNA nucleolares pequeños (snoRNA) ayudan a cortar y modificar a los rRNA eucariontes (así como algunos rRNA arcaicos) y ayudan a ensamblar los rRNA procesados en ribosomas maduros. De forma similar al modo en que los snRNA participan en el corte y empalme del pre-mRNA, los snoRNA se asocian con proteínas para formar partículas de ribonucleoproteínas (snoRNP). Algunos snoRNA se transcriben desde sus propios genes por acción de la RNA polimerasa II o RNA polimerasa III. Sin embargo, varios snoRNA se escinden como intrones de las moléculas de pre-mRNA. Los snoRNA tienen una extensa complementariedad con

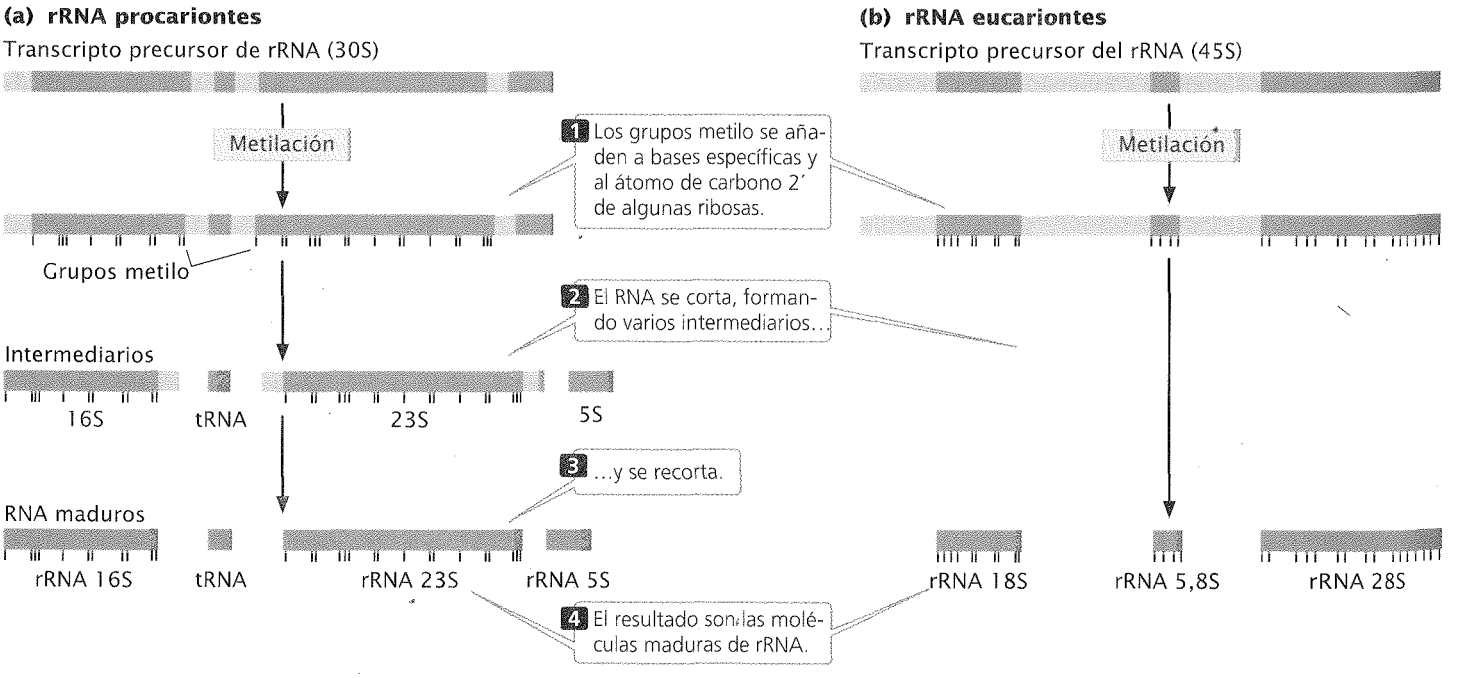



Fig. 14-24. **El RNA ribosómico se procesa después de la transcripción.** Nótese que el rRNA eucarionte 5S se transcribe en forma separada del gen rRNA eucarionte pequeño.

las secuencias de rRNA donde ocurren las modificaciones. En forma interesante, algunos snoRNA están codificados por secuencias presentes en los intrones de otros genes que codifican proteínas. El procesamiento del rRNA y el ensamble de los ribosomas en los eucariontes se producen en el nucléolo.

**CONCEPTOS CLAVE**

Un ribosoma es un orgánulo complejo formado por varias moléculas de rRNA y muchas proteínas. Cada ribosoma funcional consiste en una subunidad grande y una pequeña. Los RNA ribosómicos, tanto de bacterias como de células eucariontes, se modifican después de la transcripción. En los eucariontes, RNA nucleolares pequeños llevan a cabo el procesamiento del rRNA.

## RNA interferentes pequeños y micro RNA

En 1998, Andrew Fire, Craig Mello y sus colaboradores, observaron lo que les pareció un fenómeno extraño. Estaban inhibiendo la expresión de genes del nematodo *Caenorhabditis elegans* insertando en los animales moléculas de RNA de cadena simple, complementarias a la secuencia de DNA del gen. Estas moléculas, llamadas RNA antisentido, inhiben la expresión genética al unirse a las secuencias del mRNA e inhibir la traducción. Fire, Mello y col. encontraron que, cuando se inyectaba RNA de doble cadena a los animales, se gatillaba un silenciamiento aún más potente. Este hallazgo resultó desconcertante, porque no se conocía ningún mecanismo por el que el RNA de doble cadena pudiera inhibir la traducción. Se halló adicionalmente que otros tipos de silenciamiento génico descritos con anterioridad también se gatillaban por el RNA de doble cadena. Estos estudios condujeron al descubrimiento de una clase de RNA muy pequeños y abundantes denominados RNA interferentes pequeños (siRNA) o microRNA (miRNA), según su origen. En la actualidad sabemos que los siRNA y los miRNA existen en los eucariontes y son responsables del apagado de la expresión genética, mediante un proceso llamado interferencia por RNA. Los RNA interferentes pequeños y los micro RNA han sido involucrados además en una diversidad de procesos; de hecho, en 2002, la revista *Science* consideró que los RNA pequeños eran el descubrimiento científico del año, como testimonio a la importancia cada vez mayor de estas moléculas.

### Interferencia por RNA

La **interferencia por RNA** (RNAi) es un mecanismo poderoso y preciso por el cual las células eucariontes limitan la invasión de genes extraños (de virus y transposones) y silencian la expresión de los genes propios. La interferencia por RNA se gatilla por moléculas de RNA de cadena doble, que pueden originarse de distintas formas (**fig. 14-25**): por la transcripción de repeticiones invertidas en una molécula de RNA que luego aparea sus bases con sí misma para formar un RNA de cadena doble; por la transcripción simultánea de dos moléculas de RNA diferentes, complementarias entre sí, que se aparean formando una molécula de RNA de doble cadena o por infecciones virales que generan RNA de cadena doble. Estas moléculas de RNA de cadena doble son cortadas en trozos por una enzima que recibe el nombre descriptivo de *Dicer* (picadora), de lo cual resultan pequeñas moléculas de RNA que se desenrollan para producir siRNA y miRNA (véase fig. 14-25).

Los RNA interferentes pequeños y los micro RNA comparten varias características, si bien también muestran diferencias (cuadro 14-5; véase fig. 14-25). Ambos tienen una longitud típica de entre 21 y 22 nucleótidos, si bien los siRNA surgen por lo común

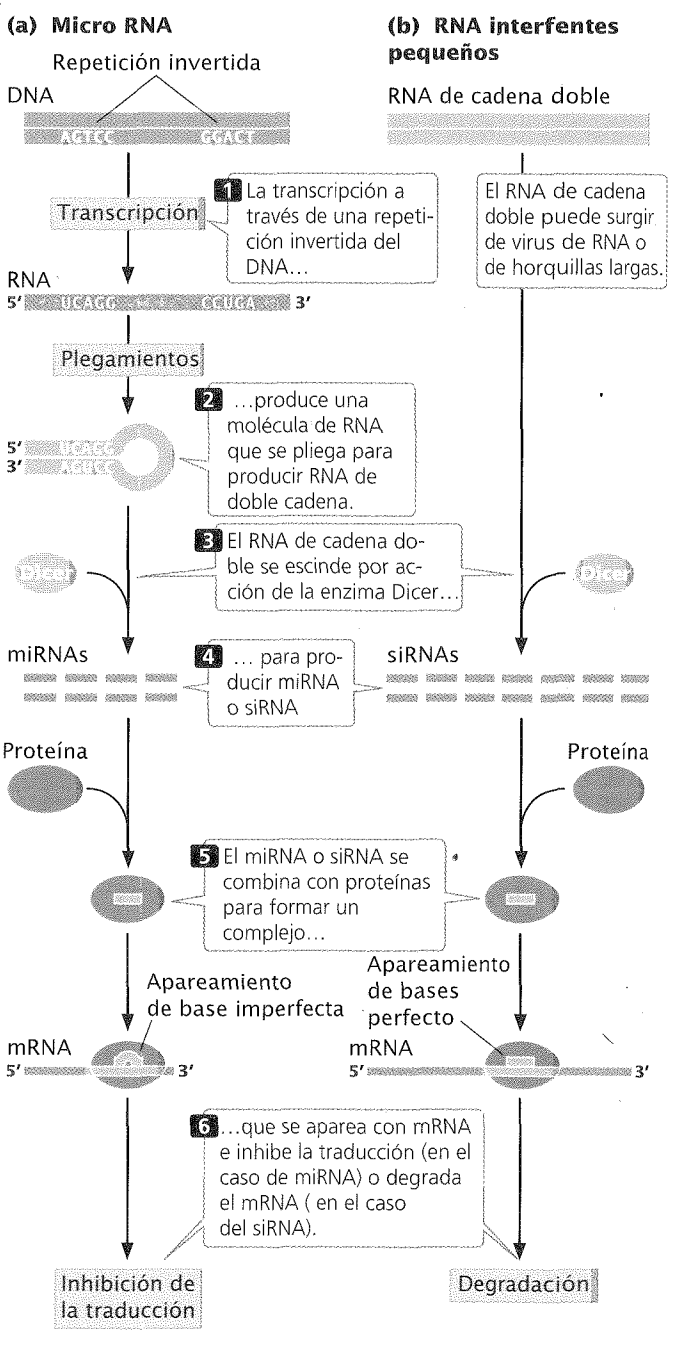



Fig. 14-25. **Los RNA interferentes pequeños y los micro RNA se producen a partir de RNA de cadena doble y gatillan la degradación del mRNA o la inhibición de la traducción.**

**Cuadro 14-5** Diferencias entre los siRNA y los miRNA

| Característica | siRNA | miRNA |
|---|---|---|
| Origen | mRNA, transposón o virus | RNA transcripto de un gen distinto |
| Escindido de | RNA dúplex o RNA de cadena simple que forma horquillas largas | RNA de cadena simple que forma horquillas cortas |
| Acción | Desencadena la degradación del mRNA | Algunos desencadenan la degradación del mRNA, otros inhiben la traducción |
| Efector | Genes a partir de los cuales fueron transcriptos | Genes distintos de aquellos a partir de los cuales fueron transcriptos |

del corte de moléculas de RNA, transposones de RNA y virus de RNA, mientras que los miRNA habitualmente se escinden de moléculas de RNA transcriptas de secuencias que son diferentes de las de otros genes. Cada miRNA se escinde de un RNA precursor de cadena simple que forma pequeñas horquillas, mientras que pueden producirse múltiples siRNA por el corte de un dúplex de RNA formado por dos moléculas de RNA diferentes o por el corte de horquillas más largas, que surjan dentro de una misma molécula de RNA. Finalmente, los miRNA habitualmente silencian genes que difieren de aquellos a partir de los cuales se han transcripto, mientras que los siRNA por lo general silencian los genes a partir de los cuales se han transcripto.

Tanto los siRNA como los miRNA se combinan con proteínas para formar un complejo silenciador (RISC; véase fig 14-25). El RISC se aparea con una molécula de mRNA que posee una secuencia complementaria a su siRNA o miRNA y corta el mRNA, lo que lleva a su degradación o reprime la traducción del mRNA. Algunos miRNA también sirven como guía para la metilación de secuencias complementarias en el DNA y otros alteran la estructura de la cromatina; ambos procesos afectan a la transcripción.

La RNAi está ampliamente distribuida y abunda en los eucariontes. Por ejemplo, los seres humanos tienen al menos 200 genes que codifican miRNA. Algunos genetistas especulan que el RNA de interferencia evolucionó como un mecanismo de defensa contra elementos transponibles que se mueven a través de intermediarios de RNA (véase cap. 11) y virus de RNA; de hecho, algunos han llamado a la RNAi el sistema inmune del genoma. Sin embargo, la RNAi es también responsable de regular un número de procesos genéticos clave, que incluyen a la transcripción, la traducción y la muerte celular. Los genetistas emplean la maquinaria de la RNAi como una herramienta efectiva para bloquear la expresión de genes específicos (véase cap. 18).

## CONCEPTOS CLAVE

Los pequeños RNA interferentes y los micro RNA son moléculas de RNA diminutas que se producen cuando la enzima *Dicer* (picadora) corta moléculas más grandes de RNA de doble cadena. Los siRNA y los micro RNA participan en una variedad de procesos, entre ellos la degradación del mRNA, la inhibición de la traducción, la metilación del DNA y el remodelamiento de la cromatina.

## Organismo modelo: el nematodo *Caenorhabditis elegans*

Como vimos, la existencia de la RNAi fue inicialmente demostrada en el nematodo *C. elegans*, cuando los genetistas descubrieron que podían silenciar genes específicos en esta especie inyectando a los animales con DNA de cadena doble, complementario a los genes. Estaban estudiando la expresión genética en *C. elegans* porque esta especie había probado ser un excelente organismo modelo, particularmente para estudios acerca de la influencia de los genes en el desarrollo. Por razones aún desconocidas, la RNAi es especialmente efectiva en esta especie.

Usted puede estar preguntándose ¿qué es un nematodo y por qué es un organismo modelo? Si bien se los ve en raras ocasiones, los nematodos se cuentan entre los organismos más abundantes en nuestro planeta, ya que habitan los suelos de todo el mundo. La mayoría de ellos son de vida libre e inofensivos, pero unos pocos son importantes parásitos de plantas y animales, entre los que se incluye a los seres humanos. Aunque *C. elegans* carece de importancia económica, se ha usado extensamente en estudios genéticos a raíz de su cuerpo plano simple, facilidad de cultivarlo y elevada capacidad reproductiva (**fig. 14-26**). Introducido inicialmente en los estudios genéticos por Sydney Brenner, quien planeó en 1962 emplearlo para la disección genética de la conducta, esta especie ha hecho contribuciones importantes al estudio del desarrollo, de la muerte celular, del envejecimiento y de la conducta.

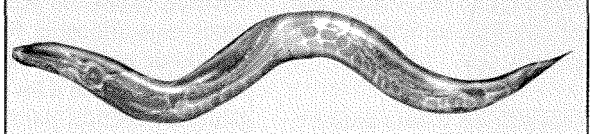
***Ventajas de* Caenorhabditis elegans *como organismo modelo*** *C. elegans* es un organismo genético ideal: es pequeño, fácil de cultivar y produce una progenie numerosa. *C. elegans* adulto mide alrededor de 1 mm de largo. La mayoría de los investigadores lo cultivan en placas de Petri con agar, tapizadas con un césped de bacterias, que los nematodos devoran. Es posible cultivar miles de gusanos fácilmente en un solo laboratorio. Comparados con la mayoría de los animales multicelulares, tienen un tiempo de generación corto, alrededor de 3 días a temperatura ambiente. Por otra parte, son prolíficos, ya que una sola hembra es capaz de producir entre 250 y 1 000 huevos fertilizados en 3 a 4 días.

Otra ventaja de *C. elegans*, particularmente para los estudios de desarrollo es que es transparente, lo cual permite la observación del desarrollo interno en todas las etapas. Tiene una estructura corporal simple, con un número pequeño e invariable de células

# El gusano
## *Caenorhabditis elegans*

**VENTAJAS**

- Tamaño pequeño
- Tiempo de generación corto de 3 días
- Cada hembra puede producir de 200 a 1 000 huevos
- Fácil de cultivar en el laboratorio
- Cuerpo plano simple
- Transparente
- Capaz de autofertilizarse o aparearse

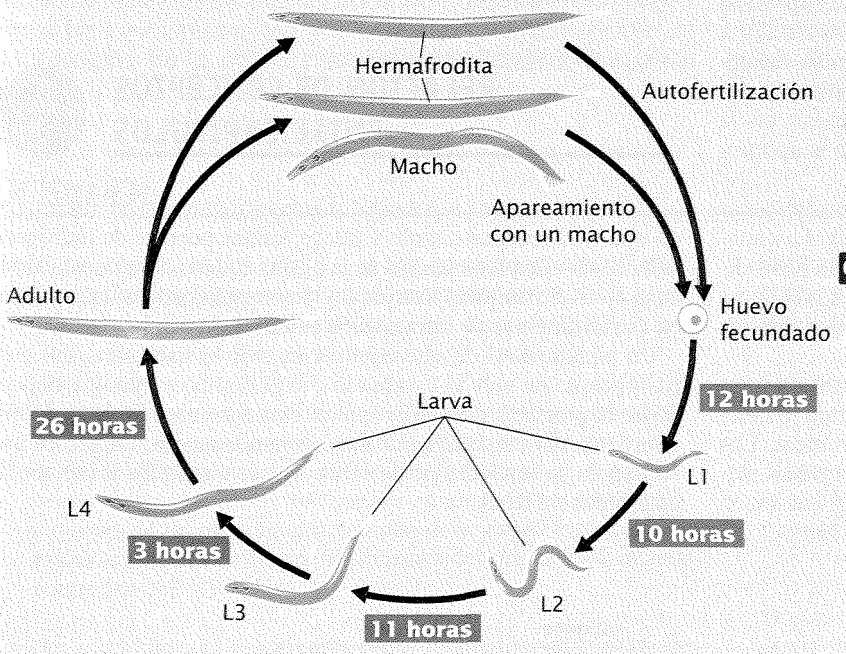


**DATOS**

| | |
|---|---|
| Taxonomía: | Nematodo |
| Tamaño: | 1 mm |
| Anatomía: | Cuerpo alargado, no segmentado |
| Hábitat: | Vive y se reproduce en la tierra |

**Cromosomas**

**Ciclo vital**




**GENOMA**

| | |
|---|---|
| Cromosomas: | 5 pares de autosomas más 2 cromosomas X en las hembras (hermafroditas) o 1 cromosoma X en los machos |
| Cantidad de DNA: | 103 millones de pares de bases |
| Número de genes: | 20 500 |
| Porcentaje de genes en común con los seres humanos: | 25% |
| Tamaño promedio del gen: | 5 000 pares de bases |
| Genoma secuenciado en el año: | 1998 |

**CONTRIBUCIONES A LA GENÉTICA**

- Genética del desarrollo
- Apoptosis (muerte celular programada)
- Envejecimiento
- Control genético de la conducta

Fig. 14-26. **El gusano *Caenorhabditis elegans* es un organismo modelo.**
(Inserto: Cortesía de William Goodyer y Monique Zetka.)

somáticas: 959 células en la hembra hermafrodita madura y 1 031 células en el macho maduro.

***Ciclo vital:*** La mayor parte de los adultos maduros son hermafroditas, con la capacidad de producir óvulos y espermatozoides, y de autofertilizarse. Unos pocos son machos, que producen sólo espermatozoides y se aparean con los hermafroditas. Los hermafroditas tienen dos cromosomas sexuales (XX); los machos poseen un único cromosoma sexual (XO). Así, los hermafroditas que se autofertilizan producen sólo hembras (con la excepción de unos pocos machos que resultan de la no disyunción de los cromosomas X). Cuando los hermafroditas se aparean con los ma-

chos, la mitad de la progenie es hermafrodita XX y la mitad, macho XO.

Los óvulos se fecundan internamente, ya sea por espermatozoides producidos por la hermafrodita o por los espermatozoides aportados por un macho (véase fig. 14-26). Luego se produce el desove y el desarrollo se completa fuera del animal. Alrededor de 14 horas después de la fecundación, eclosiona el huevo del que surge una larva, que atraviesa los 4 estados larvarios –denominados L1, L2, L3 y L4– separados por mudas. La larva L4 sufre una última muda para producir un gusano adulto. En condiciones normales de laboratorio, los gusanos viven entre 2 y 3 semanas.

***Técnicas genéticas*** Los genetistas iniciaron los planes para secuenciar el genoma de *C. elegans* hacia 1989 y completaron esta tarea en 1998. Comparado con el genoma de la mayoría de los organismos multicelulares, el de *C. elegans*, con 103 millones de pares de bases es pequeño, lo cual facilita el análisis genómico. La disponibilidad de la secuencia genómica completa proporciona gran cantidad de información acerca de las estructura, la función y la organización de los genes en la especie. Por ejemplo, el proceso de muerte celular programada (apoptosis, véase cap. 2) desempeña un papel importante en el desarrollo y en la supresión del cáncer. La apoptosis de *C. elegans* es notablemente similar a la de los seres humanos. Una vez completada la secuencia del genoma de *C. elegans*, y dada la facilidad de su manipulación genética, los genetistas identificaron genes que participan en la apoptosis, lo cual aumentó nuestros conocimientos de la apoptosis en los seres humanos y su papel en el cáncer.

Con frecuencia se emplean mutágenos químicos para provocar mutaciones fáciles de identificar y aislar en *C. elegans*. La capacidad de los hermafroditas de autofertilizarse implica la posibilidad de obtener una progenie homocigótica para mutaciones recesivas en una misma generación; la existencia de machos implica que pueden hacerse cruzamientos genéticos.

Los estudios de desarrollo se ven facilitados por la transparencia del cuerpo de los gusanos. Como se mencionó antes, *C. elegans* tiene un número pequeño y exacto de células somáticas. Los investigadores que estudian el desarrollo de este gusano han mapeado meticulosamente todo el linaje celular de la especie, razón por la cual es posible conocer el destino evolutivo de cada célula en el organismo adulto, retrocediendo hasta el óvulo fecundado unicelular (**fig 14-27**). Los biólogos dedicados a la biología del desarrollo, con frecuencia emplean el láser para destruir (ablacionar) células específicas en un gusano en desarrollo y luego estudiar sus efectos en la fisiología, en el desarrollo y en la conducta.

Como ya se analizó, la interferencia por RNA es una herramienta efectiva para silenciar genes de *C. elegans*. Los genetistas inyectan copias de RNA de cadena doble complementario con genes específicos; el RNA de doble cadena luego silencia la expresión de estos genes mediante el proceso de RNAi. Además es posible alimentar a los gusanos con bacterias modificadas por ingeniería genética, para expresar RNA de cadena doble, evitándose así las dificultades de la microinyección.

Los gusanos transgénicos se pueden producir inyectando DNA en el ovario, donde se incorpora a los ovocitos. Los genetistas han creado un gen reportero especial que produce una proteína verde fluorescente de medusa (GFP). Cuando este gen reportero se inyecta en el ovario y se inserta en el genoma del gusano, su expresión produce la GFP, que fluoresce en el verde, permitiendo que se observe con facilidad la expresión del gen (**fig. 14-28**).

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

El RNA es capaz de asumir distintas estructuras secundarias, dado que es de cadena simple y puede formar puentes de hidrógeno entre bases complementarias de la misma cadena. Esta capacidad le da al RNA flexibilidad funcional y desempeña papeles importantes en la transferencia de información dentro de la célula.

Un tema central de este capítulo ha sido la naturaleza del gen. El concepto de gen ha cambiado con el tiempo y aún hoy depende de la pregunta particular que se esté formulando. Una definición moderna empleada por muchos genetistas es: un gen es una secuencia de nucleótidos de DNA que se transcribe a una molécula única de RNA.

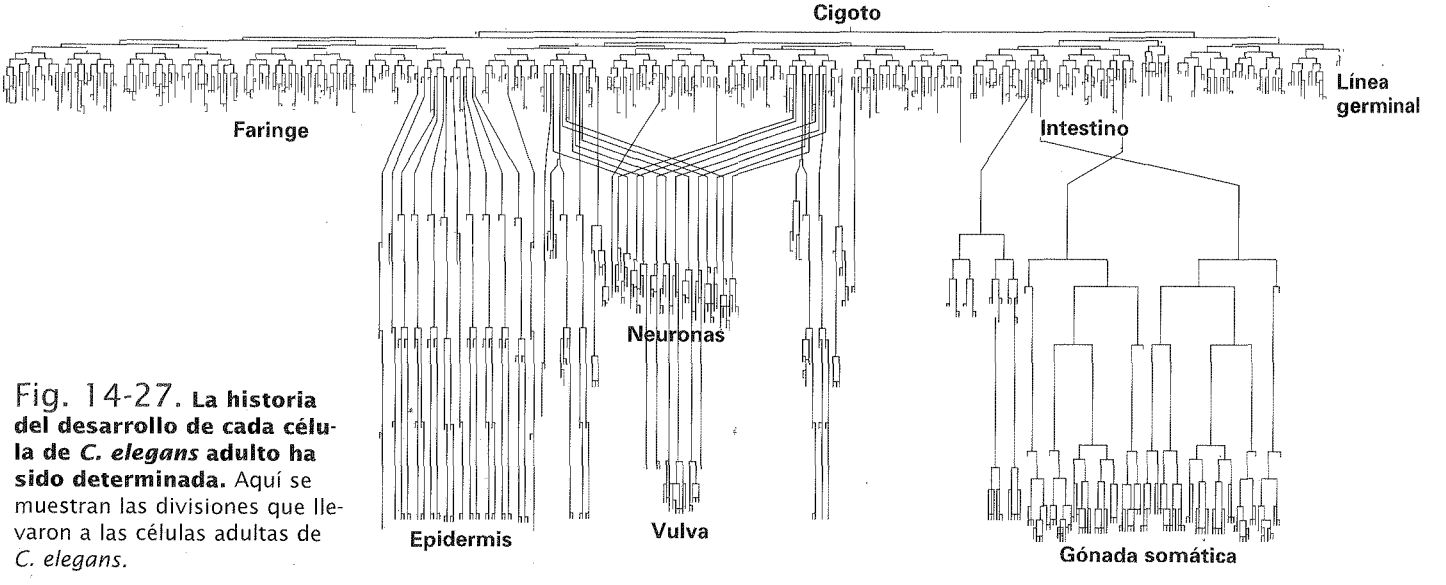



Fig. 14-27. **La historia del desarrollo de cada célula de *C. elegans* adulto ha sido determinada.** Aquí se muestran las divisiones que llevaron a las células adultas de *C. elegans*.

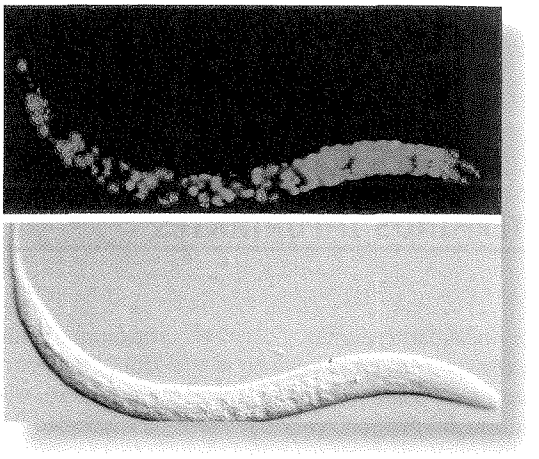


Fig. 14-28. **Se ha empleado una secuencia de la proteína fluorescente verde (GFP) para determinar en forma visual la expresión de los genes insertados en *C. elegans* (fotografía inferior).** El gen de la GFP se inyecta en el ovario de un gusano y se incorpora al genoma del animal. La expresión de este transgén produce GFP que fluorescen en el verde (fotografía superior). (Huaqi Jiang, Rong Guo, y Jo Anne Powell-Coffman: *The Caenor habditis elegans* hif-1 gene encodes a bHLH-PAS protein that is required for adaptation to hypoxia. PNAS 2001 98: 7916-7921 © 2001 National Academy of Sciences, U.S.A.)

Los detalles de la función y del procesamiento del RNA abordados en este capítulo son importantes para comprender el proceso de síntesis de proteínas, que es el tema del capítulo 15. El conocimiento de la estructura del ribosoma y de los tRNA es importante para comprender cómo se ensamblan los aminoácidos en una proteína. En las células eucariontes, las características, como el casquete 5' y la cola de poli (A) que se añaden al pre-mRNA y las que se eliminan (intrones) de él son esenciales para que la traducción avance de manera adecuada. Estas características del mRNA procesado también desempeñan un papel importante en la regulación de los genes eucariontes, tema que se analiza en el capítulo 16.

## RESUMEN

- El descubrimiento de intrones en los genes eucariontes forzó la redefinición de gen en el nivel molecular. Hoy en día el gen suele definirse como una secuencia de nucleótidos de DNA que se transcribe a una molécula única de RNA.
- Los intrones son secuencias no codificantes que interrumpen las secuencias codificantes (exones) de los genes. Comunes en las células eucariontes, pero raros en las bacterias, los intrones existen en todos los tipos de genes y varían de tamaño y número. Comprenden cuatro tipos principales: intrones del grupo I, intrones del grupo II, intrones del pre-mRNA nuclear e intrones del tRNA.
- Los resultados de los experimentos efectuados a finales de la década de 1950 y comienzos de la de 1960 sugieren que la información genética es transportada del DNA a los ribosomas por moléculas de RNA de vida corta, conocidas como RNA mensajero. Una molécula de mRNA tiene tres partes primarias: una región 5' no traducida, una secuencia que codifica proteínas y una región 3' no traducida.
- El mRNA bacteriano se traduce inmediatamente después de la transcripción y sufre escaso procesamiento.
- El transcripto primario (pre-mRNA) de un gen que codifica proteínas eucariontes sufre un procesamiento extenso: se añaden un nucleótido modificado y grupos metilo, conocidos colectivamente como casquete, al extremo 5' del pre-mRNA; el extremo 3' se corta y se añade una cola de poli(A); los intrones se eliminan.
- El proceso de corte y empalme de RNA ocurre dentro de una estructura denominada empalmosoma compuesta de varios RNA nucleares pequeños y de proteínas. El corte y empalme del RNA ocurre en un proceso de dos pasos y comprende interacciones RNA-RNA, entre snRNA del empalmosoma y el pre-mRNA.
- Algunos intrones que se encuentran en los genes de rRNA y genes de las mitocondrias se autocortan y empalman.
- Algunos pre-mRNA sufren corte y empalme alternativo, en el que diferentes combinaciones de exones se cortan y se empalman juntas o se emplean diferentes sitios de corte 3'.
- Los RNA mensajeros también pueden alterarse por la adición, la deleción o la modificación de nucleótidos en la secuencia codificante por el proceso conocido como edición del RNA.
- El RNA de transferencia sirve como puente entre los aminoácidos y la información genética transportada por el mRNA. Los RNA de transferencia son moléculas relativamente cortas que asumen una estructura secundaria común y contienen bases modificadas. La mayoría de los organismos tienen múltiples copias de genes de tRNA; los tRNA transcriptos a partir de estos genes se procesan extensamente, tanto en las bacterias como en las células eucariontes.
- Los ribosomas son los sitios de síntesis proteica en las células. Cada ribosoma se compone de varias moléculas de rRNA y varias proteínas que forman una subunidad grande y una pequeña. Los genes para rRNA existen en múltiples copias; los transcriptos primarios para estos genes se modifican extensamente después de la transcripción, tanto en las bacterias como en las células eucariontes. En estas últimas, el procesamiento del rRNA lo realizan RNA nucleolares pequeños.

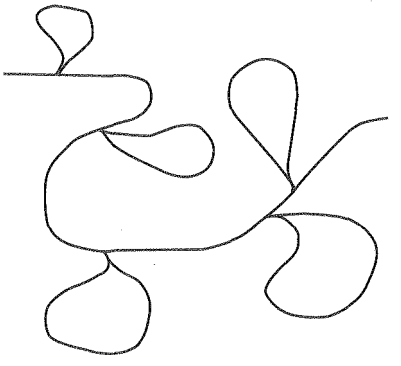
- Los RNA interferentes pequeños y los micro RNA son productos del corte de RNA de doble cadena, que desempeñan papeles importantes en el silenciamiento de genes y en otra diversidad de fenómenos.
- *Caenorhabditis elegans* es un nematodo extensamente empleado como organismo modelo dados su pequeño tamaño, su reproducción rápida y prolífica, y su cuerpo plano simple.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

colinealidad (p. 373)
exón (p. 375)
intrón (p. 375)
intrón del grupo I (p. 375)
intrón del grupo II (p. 375)
intrón nuclear del pre-mRNA (p. 375)
del RNA de transferencia (375)
codón (p. 376)
región 5' no traducida (p. 376)
secuencia de Shine-Dalgarno (p. 376)
región que codifica proteínas (p. 376)
región 3' no traducida (p. 376)
casquete 5' (p. 377)
cola de poli(A) (p. 378)
corte y empalme del RNA (p. 379)
sitio de corte y empalme 5' (p. 380)
sitio de corte y empalme 3' (p. 380)
punto de ramificación (p. 380)
empalmosoma (p. 380)
lazo (p. 381)
transesterificación (p. 381)
intensificador del corte y empalme exónico (p. 382)
corte y empalme trans (p. 382)
vía de procesamiento alternativa (p. 385)
corte y empalme alternativo (p. 385)
múltiple sitio de corte 3' (p. 385)
edición del RNA (p. 386)
RNA guía (p. 387)
base modificada (p. 389)
enzima que modifica el tRNA (p. 389)
estructura en hoja de trébol (p. 390)
anticodón (p. 390)
subunidad ribosómica grande (p. 392)
subunidad ribosómica pequeña (p. 392)
interferencia por RNA (RNAi) (p. 393)

## Problemas

**1.** El DNA de un gen eucarionte se aisló, se desnaturalizó y se hibridó al mRNA transcripto a partir del gen; la estructura hibridada se observó luego mediante un microscopio electrónico. Se observó la siguiente estructura.

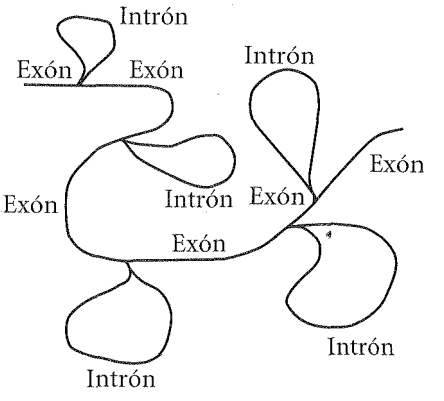


**a.** ¿Cuántos intrones y exones hay en este gen? Explique su respuesta.
**b.** Identifique los exones e intrones en esta estructura hibridada.

### • Solución

**a.** Cada uno de los bucles representa una región en la cual las secuencias del DNA no tienen secuencias correspondientes en el RNA; estas regiones son los intrones. Hay cinco bucles en la estructura hibridada, por tanto, debe haber cinco intrones en el DNA.

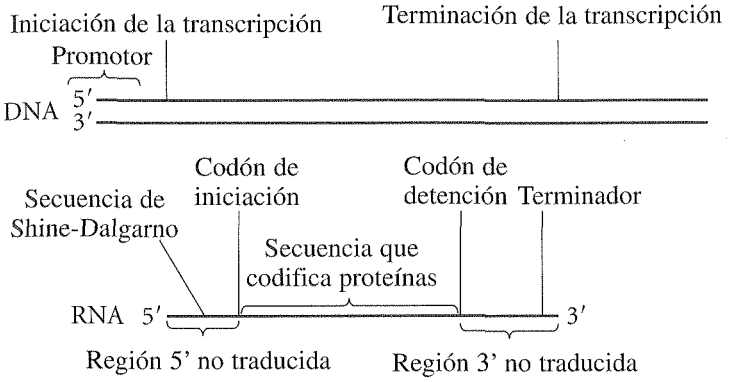
**b.**




**2.** Dibuje un mRNA bacteriano típico y el gen a partir del cual se transcribió. Marque los extremos 5' y 3' de las moléculas de RNA y DNA e identifique las siguientes regiones o secuencias:

**a.** Promotor
**b.** Región 5' no traducida
**c.** Región 3' no traducida
**d.** Secuencia codificante de proteínas
**e.** Sitio de iniciación de la transcripción
**f.** Terminador
**g.** Secuencia de Shine-Dalgarno
**h.** Codones de iniciación y de terminación

### • Solución




**3.** Se ha desarrollado un sistema de corte y empalme en un tubo de ensayo que contiene todos los componentes (snRNA, proteínas, factores de corte y empalme) necesarios para el corte y empalme de los genes nucleares. Cuando se añade al sistema un trozo de DNA que contiene un intrón y dos exones, el intrón se elimina como un lazo y los exones se empalman uno junto al otro. Si la molécula de RNA añadida al sistema tiene las siguientes mutaciones, ¿qué productos intermediarios de las reacciones de corte y empalme se acumularán? Explique su respuesta.

**a.** Hay una deleción de GT en el corte y empalme en 5'
**b.** Hay una deleción de A en el punto de ramificación
**c.** Hay una deleción de AG en el sitio de corte y empalme 3'

### • Solución

**a.** La secuencia GT en el sitio de corte y empalme 5' es necesaria para la unión del U1 snRNP y la primera reacción de corte. Si esta secuencia está mutada no ocurrirá el corte. Así, se acumulará el pre-mRNA original que contiene el intrón.
**b.** Después del corte, en el sitio de corte y empalme 5', el extremo 5' del intrón se une a la A en el punto de ramificación, en una reacción de transesterificación. Si la A en el punto de ramificación se ha delecionado, no se forma estructura de lazo. El primer exón separado y el intrón unido al segundo exón se acumularán como productos intermediarios.
**c.** La secuencia AG en el sitio de corte y empalme 3' es necesaria para el corte, en el sitio de corte y empalme 3'. Si esta secuencia está mutada, los productos intermediarios acumulados serán: 1) el primer exón separado y 2) el intrón unido al segundo exón, con el extremo 5' del intrón unido al punto de ramificación para formar una estructura de lazo.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** ¿Cuál es el concepto de colinealidad? ¿De qué manera este concepto se cumple en las bacterias y en las células eucariontes?

**2.** ¿Cuáles son algunas de las características de los intrones?

***3.** Cuáles son los cuatro tipos básicos de intrones? ¿En qué genes se los encuentra?

***4.** ¿Cuáles son los tres elementos principales en las secuencias de mRNA de las bacterias?

**5.** ¿Cuál es la función de la secuencia consenso de Shine-Dalgarno?

***6.** (a) ¿Qué es el casquete 5'? (b) ¿De qué manera se añade al pre-mRNA eucarionte? (c) ¿Cuál es la función del casquete 5'?

**7.** ¿De que manera se añade la cola de poli(A) al pre-mRNA? ¿Cuál es el propósito de la cola de poli(A)?

***8.** ¿Qué partes constituyen un empalmosoma? ¿Cuál es la función del empalmosoma?

**9.** Explique el proceso de corte y empalme del pre-mRNA en los genes nucleares.

**10.** Describa dos tipos de vías de procesamiento alternativo. ¿De qué manera conducen a la producción de múltiples proteínas a partir de un único gen?

***11.** ¿Qué es la edición del RNA? Explique el papel de los RNA guías en la edición del RNA.

***12.** Resuma los diferentes tipos de procesamiento que pueden ocurrir en el pre-mRNA.

***13.** ¿Cuáles son algunas de las modificaciones en el procesamiento del tRNA?

**14.** Describa la estructura básica de los ribosomas en las bacterias y en las células eucariontes.

***15.** Explique de qué manera se procesa el rRNA.

**16.** ¿Cuál es el origen de los siRNA y de los micro RNA? ¿Qué hacen estas moléculas en la célula?

**17.** Mencione algunas semejanzas entre los siRNA y los miRNA.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*18. Al comienzo del capítulo, consideramos la distrofia muscular de Duchenne y el gen de la distrofina. Aprendimos que el gen que provoca la distrofia muscular de Duchenne comprende más de dos millones de nucleótidos, pero que menos del 1% del gen codifica la proteína distrofina. Sobre la base de lo que sabe ahora acerca de la estructura de los genes y del procesamiento del RNA en las células eucariontes, proporcione una posible explicación para el gran tamaño del gen de la distrofina.

19. ¿De qué manera difieren el mRNA de las bacterias y el pre-mRNA de los eucariontes?¿En qué difieren los mRNA maduros de las bacterias y de las células eucariontes?

*20. Dibuje un gen eucarionte típico y el pre-mRNA y el mRNA que derivan de él. Suponga que el gen contiene tres exones. Identifique los siguientes ítems y describa en forma breve la función de cada uno de ellos:

**a.** Región 5' no traducida

**b.** Promotor

**c.** Secuencia consenso AAUAAA

**d.** Sitio de iniciación de la transcripción

**e.** Región 3' no traducida

**f.** Intrones

**g.** Exones

**h.** Cola de poli(A)

**i.** Casquete 5'

21. ¿De qué manera la deleción de la secuencia de Shine-Dalgarno afecta a un mRNA bacteriano?

*22. ¿De qué manera la deleción de las siguientes secuencias o rasgos afectaría más probablemente a un pre-mRNA eucarionte?

**a.** Secuencia consenso AAUAAA

**b.** Casquete 5'

**c.** Cola de poli(A)

23. ¿Cuál sería el efecto más probable sobre la secuencia de aminoácidos de una proteína de una mutación que ocurriera en un intrón de un gen que codificara la proteína? Explique su respuesta.

24. Un genetista induce una mutación en el gen que codifica el factor de corte y especificidad de la poliadenilación (CPSF) en una línea de células crecidas en el laboratorio. ¿Cuál sería el efecto inmediato de esta mutación sobre las moléculas de RNA en las células en cultivo?

*25. Un genetista hace mutar un gen para proteínas que se une a la cola de poli(A) en una línea de células cultivadas en el laboratorio. ¿Cuál sería el efecto inmediato de esta mutación en las células en cultivo?

*26. Ha sido desarrollado un sistema de corte y empalme *in vitro* (dentro de un tubo de ensayo). Este sistema contiene todos los componentes, snRNA, proteínas, factores de corte y empalme, necesarios para el corte y empalme de los genes nucleares de pre-mRNA. Cuando un trozo de RNA que contiene un intrón y dos exones se añade al sistema, el intrón se elimina como un lazo y los exones se empalman uno al lado del otro. ¿Qué productos intermedios de la reacción de corte y empalme se acumularían si se omitieran los siguientes componentes del sistema de corte y empalme? Explique su razonamiento.

**a.** U1

**b.** U2

**c.** U6

**d.** U5

**e.** U4

27. El sistema de corte y empalme presentado en el Problema 26 se emplea para cortar y empalmar una molécula de RNA que contiene dos exones y un intrón. Sin embargo, en esta ocasión el snRNA U2 empleado en la reacción de corte y empalme contiene varias mutaciones en la secuencia que no se aparea con el snRNA U6. ¿Cuál sería el efecto de estas mutaciones en el proceso de corte y empalme?

28. Un genetista aísla un gen que contiene cinco exones. Luego, aísla el mRNA maduro producido por este gen. Después de transformar al DNA en una molécula de cadena simple, mezcla el DNA de cadena simple con el RNA. Parte del DNA de cadena simple se hibrida (se aparea) con el mRNA complementario. Dibuje la imagen del aspecto que tendrían los híbridos de DNA-RNA vistos con el microscopio electrónico.

29. Un genetista descubre que un mismo gen codifica dos proteínas diferentes. Una de ellas tiene 56 aminoácidos y la otra 82. Dé una explicación posible de cómo un mismo gen puede codificar a ambas proteínas.

30. ¿Cuáles serían los efectos probables de delecionar un intensificador del corte y empalme exónico del exón de un gen?

31. El reactivo químico psoraleno puede emplearse para discernir cuál es la estructura de un ácido nucleico. Esta sustancia química se une a los ácidos nucleicos y al ser expuesta a la luz UV forma enlaces covalentes entre secuencias de nucleótidos íntimamente asociadas. Estos entrecruzamientos proporcionan información acerca de la proximidad de las moléculas de RNA entre sí en estructuras complejas.

El entrecruzamiento con psoraleno se empleó para examinar la estructura del empalmosoma. En un estudio se obtuvieron las siguientes estructuras entrecruzadas durante el corte y empalme. U1, U2, U5 y U6 se entrecruzaron al pre-mRNA. U2 se entrecruzó con U6 y con el pre-mRNA. U1, U5 y U6 se entrecruzaron con el pre-mRNA y la localización de los entrecruzamientos se mapeó a secuencias cercanas al sitio de corte y empalme 5', mientras que el snRNA U2 se entrecruza con el pre-mRNA en el sitio de ramificación. Después del corte y empalme, U2, U5 y U6, quedaron entrecruzados con el lazo cortado.
Explique estos resultados con relación a lo que se sabe acerca de la estructura del empalmosoma y del modo en que éste funciona en el corte y empalme del RNA. (Sobre la base de D.A. Wassarman y J.A. Steitz, 1992, Interactions of small nuclear RNAs with precursor messenger RNA during in vitro splicing, *Science* 257:1918-1925.)

**32.** Explique de qué manera cada uno de los siguientes procesos complican el concepto de colinealidad:

**a.** Corte y empalme trans

**b.** Corte y empalme alternativo.

**c.** Edición del RNA

## PREGUNTAS AVANZADAS

**33.** Además de los snRNA, el empalmosoma contiene varias proteínas. Parte de estas proteínas están asociadas con los snRNA para formar snRNP. Otras proteínas están asociadas con el empalmosoma, pero no están asociadas con ningún snRNA específico.

Un grupo de proteínas del empalmosoma comprende las proteínas precursoras del procesamiento del RNA (PRP). PRP2, PRP16 y PRP22 son tres proteínas PRP que toman parte directamente en el proceso de corte y empalme. Los resultados de los estudios han mostrado que el PRP2 se necesita para el primer paso de la reacción de corte y empalme, PRP16 actúa en el segundo paso y PRP22 es necesaria para la liberación del mRNA desde el empalmosoma. Otros estudios han encontrado que estas proteínas PRP tienen secuencias de aminoácidos semejantes a las secuencias encontradas en las enzimas helicasas de RNA, enzimas capaces de desenrollar dos moléculas de RNA apareadas. Sobre la base de esta información proponga un papel funcional para PRP2, PRP16 y PRP22 en el corte y empalme del RNA.

**34.** En las células eucariontes, la cola de poli(A) normalmente se añade a las moléculas de pre-mRNA, pero no a las de rRNA o a las de tRNA. Con el uso de las técnicas de DNA recombinante, un gen que codifica una proteína (normalmente transcripto por la RNA polimerasa II) puede conectarse a un promotor para la RNA polimerasa I. Este gen híbrido, luego es transcripto por la RNA polimerasa I y se produce el pre-mRNA adecuado, pero no susceptible al corte en el extremo 3' y sin la adición de la cola de poli(A).

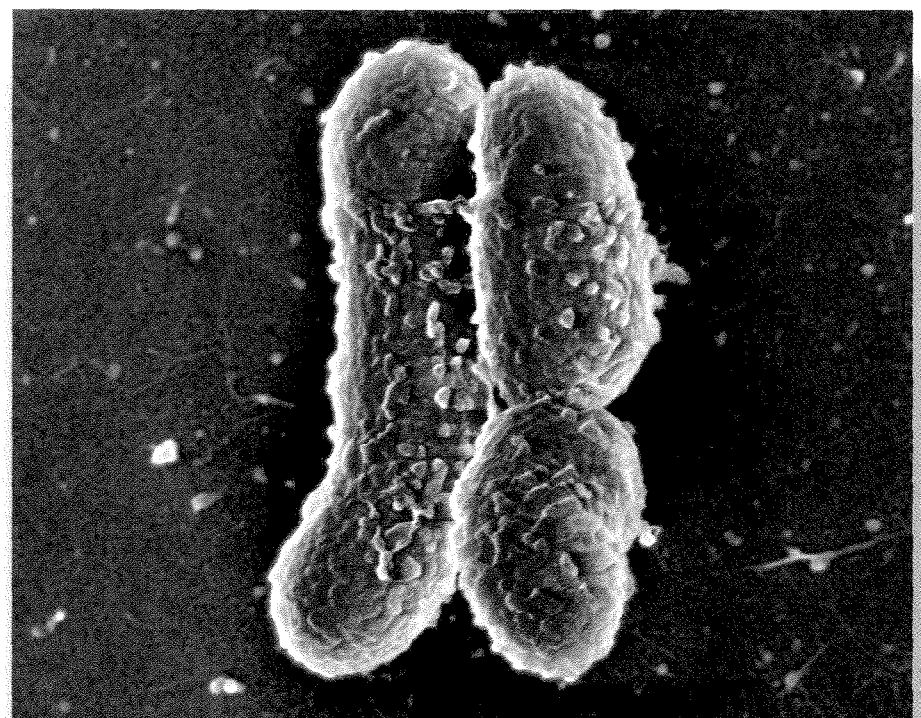
Proponga un mecanismo para explicar de qué modo el tipo de promotor encontrado en el extremo 5' del gen puede afectar la adición de la cola de poli(A) en el extremo 3'.

**35.** Las proteínas SR son esenciales para el ensamble adecuado del empalmosoma y se conoce su participación en la regulación del corte y empalme alternativo. Resulta sorprendente que el papel de las proteínas SR en el sitio de corte y empalme se vea afectado por el promotor que se emplea para la transcripción del pre-mRNA. Por ejemplo, mediante ingeniería genética es posible crear promotores de a RNA polimerasa II que tengan algunas secuencias diferentes. Cuando se transcriben pre-mRNA con exactamente las mismas secuencias a partir de dos promotores diferentes de RNA polimerasa II, que difieren levemente en su secuencia, el empleo de uno u otro promotor puede afectar el modo en que se corta y empalma el pre-mRNA.

Proponga un mecanismo por el cual la secuencia de DNA de un promotor de la RNA polimerasa II podría afectar el corte y empalme alternativo que se produce en el mRNA.

# 15

# EL CÓDIGO GENÉTICO Y LA TRADUCCIÓN



**La bacteria *Corynebacterium diphtheriae* causa la difteria.** La toxina de la difteria que produce los síntomas de la enfermedad está codificada por un gen presente en un bacteriófago que infecta algunas cepas de *C. diphtheriae*. (Gary Gaugler/Visuals Unlimited.)


- La toxina diftérica letal
- La relación molecular entre el genotipo y el fenotipo
  - La hipótesis un gen, una enzima
  - La estructura y la función de las proteínas
- El código genético
  - Interpretación del código genético
  - La degeneración del código
  - El marco de lectura y los codones de iniciación
  - Codones de terminación
  - La universalidad del código
- El proceso de traducción
  - La unión de los aminoácidos a los RNA de transferencia
  - La iniciación de la traducción
  - Elongación
  - Terminación
- Consideraciones adicionales sobre la síntesis de proteínas
  - La estructura tridimensional del ribosoma
  - Interacciones RNA-RNA en la traducción
  - Polirribosomas
  - Vigilancia por RNA mensajero
  - Modificaciones postraduccionales de las proteínas
  - Traducción y antibióticos
  - Síntesis de proteínas no estándar


## La toxina diftérica letal

La difteria –descrita por vez primera por Hipócrates en el siglo V a.C –tiene un inicio insidioso, con síntomas iniciales semejantes a los del resfrío común, dolor de garganta, pérdida del apetito y aumento moderado de la temperatura. Una infección local de la nariz, las amígdalas o la garganta produce la toxina de la difteria, la que se acumula y disemina mediante la circulación de la sangre. En el lapso de 6 a 10 días se encuentran afectados los órganos centrales, lo que conduce a postración, aceleración del pulso, parálisis, estupor, coma y, en ocasiones, deceso.

Hace no mucho tiempo la difteria era la principal causa de fallecimiento en los niños de climas cálidos. En el siglo XVII Europa se vio asolada por una grave epidemia; en España se la conoció como "El garrotillo", el estrangulador. La difteria se propagó a las colonias de América en el siglo XVIII, afectando con frecuencia a familias completas. Aun en los tiempos modernos la difteria ha sido una de las principales causas de mortalidad infantil. En los Estados Unidos solamente se informan unos 100 000-200 000 casos por año en la década de 1920; entre 13 000 y 15 000 de estos enfermos –en su mayoría niños– morían a causa de la enfermedad. La epidemia que ocurrió primariamente entre los meses de invierno y primavera provocó pánico entre los padres de niños pequeños.

El control de la difteria es una de las historias exitosas de la medicina moderna. Con la aplicación generalizada de la vacunación y del tratamiento antibiótico, la enfermedad ha dejado de ser una amenaza para la salud pública. De hecho, en los Estados Unidos en

la actualidad se informa un caso por año en todo el país. Si bien aún existen epidemias y muertes debidas a la difteria en algunas áreas del mundo, esta enfermedad está desapareciendo con rapidez como entidad infecciosa grave.

La difteria tiene una patogenia interesante. Su causa inmediata es la infección por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, pero la bacteria en sí no produce la toxina letal que provoca la enfermedad. La toxina está codificada por un gen perteneciente a un bacteriófago que infecta a la bacteria. La toxina, sintetizada de acuerdo con las instrucciones genéticas del DNA del fago, ingresa al torrente sanguíneo del individuo infectado, distribuyéndose a todo el cuerpo, momento en el cual causa los síntomas de la enfermedad.

¿Por qué la toxina diftérica es tan letal? La respuesta radica en su modo único de acción: la toxina diftérica tiene como blanco una proteína a la que inhibe y se conoce como factor de elongación 2 (elongation factor 2 EF2), un componente esencial de la maquinaria de síntesis proteica de los eucariontes. Durante la traducción un RNA de transferencia que lleva un aminoácido especificado por un codón del mRNA, entra al ribosoma y dona su aminoácido a la cadena polipeptídica creciente. Para poder leer el siguiente codón el ribosoma debe desplazarse a lo largo del mRNA, proceso que requiere EF2. Sin un EF2 funcional el ribosoma no puede recorrer el mRNA y no se ensambla ningún polipéptido. Se detiene la síntesis proteica, se produce la enfermedad y –si el paciente no se trata– sobreviene la muerte.

La difteria, provocada por el efecto inhibitorio de su toxina sobre el EF2, ilustra la importancia central de la síntesis de proteínas en el funcionamiento celular normal. La interrupción de este proceso por solo unos pocos días puede resultar mortal. Irónicamente, a menudo combatimos la difteria y otras enfermedades infecciosas usando la misma estrategia empleada por la toxina de la difteria, es decir inhibiendo la maquinaria de la síntesis proteica del agente infeccioso, en este caso usando antibióticos.

En este capítulo examinaremos el proceso de traducción, el mecanismo por el cual la secuencia de nucleótidos del mRNA especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína. Comenzaremos por examinar la relación molecular entre el genotipo y el fenotipo. Estudiaremos luego el código genético, las instrucciones que especifican la secuencia de aminoácidos de una proteína y después examinaremos el mecanismo de la síntesis de proteínas. Nuestro interés central será la síntesis de proteínas en las bacterias, pero examinaremos algunas de las diferencias con las células eucariontes. Por último, consideraremos algunos aspectos adicionales de la síntesis de proteínas.

www.whfreeman.com/pierce Más información sobre la difteria y su toxina.

## La relación molecular entre el genotipo y el fenotipo

La primera persona que sugirió la existencia de una relación entre el genotipo y las proteínas fue Archibald Garrod (pp. 47-48). En 1908 Garrod propuso, correctamente, que los genes codifican enzimas pero, lamentablemente, su teoría tuvo poco impacto en sus contemporáneos. No fue sino hasta la década de 1940, en la que George Beadle y Edward Tatum examinaron las bases genéticas de las vías bioquímicas de *Neurospora*, el momento en el que la relación entre los genes y las proteínas fue ampliamente aceptada.

### La hipótesis un gen, una enzima

Beadle y Tatum usaron el moho del pan *Neurospora* para estudiar el resultado bioquímico de las mutaciones. *Neurospora* es fácil de cultivar en el laboratorio, y porque la principal parte vegetativa del hongo es haploide, el estado haploide permite que los efectos de las mutaciones recesivas se observen con facilidad (**fig. 15-1**).

La *Neurospora* de tipo salvaje crece en un medio mínimo, que contiene solo sales inorgánicas, nitrógeno, una fuente de carbono como la sacarosa, y la vitamina biotina. El hongo puede sintetizar todas las moléculas biológicas que requiere, a partir de estos compuestos básicos. Sin embargo, a veces se producen mutaciones que interrumpen el crecimiento del hongo y destruyen su capacidad para sintetizar una o más moléculas biológicas esenciales. Estas mutantes, deficientes nutricionales, denominadas **auxótrofos**, no crecerán en medio mínimo, pero *pueden* crecer en un medio que contenga la sustancia que ya no tienen la capacidad de sintetizar *per se*.

Beadle y Tatum irradiaron, en primer lugar, esporas de *Neurospora* para inducir mutaciones (**fig. 15-2**). Después de la irradiación cada espora se ubicó en un tubo de cultivo distinto con medio completo (medio que contenía todas las sustancias biológicas requeridas para el crecimiento). Luego, los investigadores transfirieron las esporas de cada cultivo a tubos que contenían medio mínimo. Los hongos que contenían las mutaciones auxótrofas crecieron en medio completo pero no crecerían en el medio mínimo, lo que permitió a Beadle y Tatum identificar los cultivos que contenían las mutaciones.

Después de que habían determinado que un cultivo particular tenía una mutación auxótrofa Beadle y Tatum se propusieron determinar el *efecto* específico de esta mutación. Transfirieron las esporas de cada cepa mutante con medio completo a una serie de tubos (véase fig. 15-2), cada uno de los cuales poseía el medio mínimo más una variedad de molécula biológica esencial, como un aminoácido. Si las esporas del tubo crecían, Beadle y Tatum

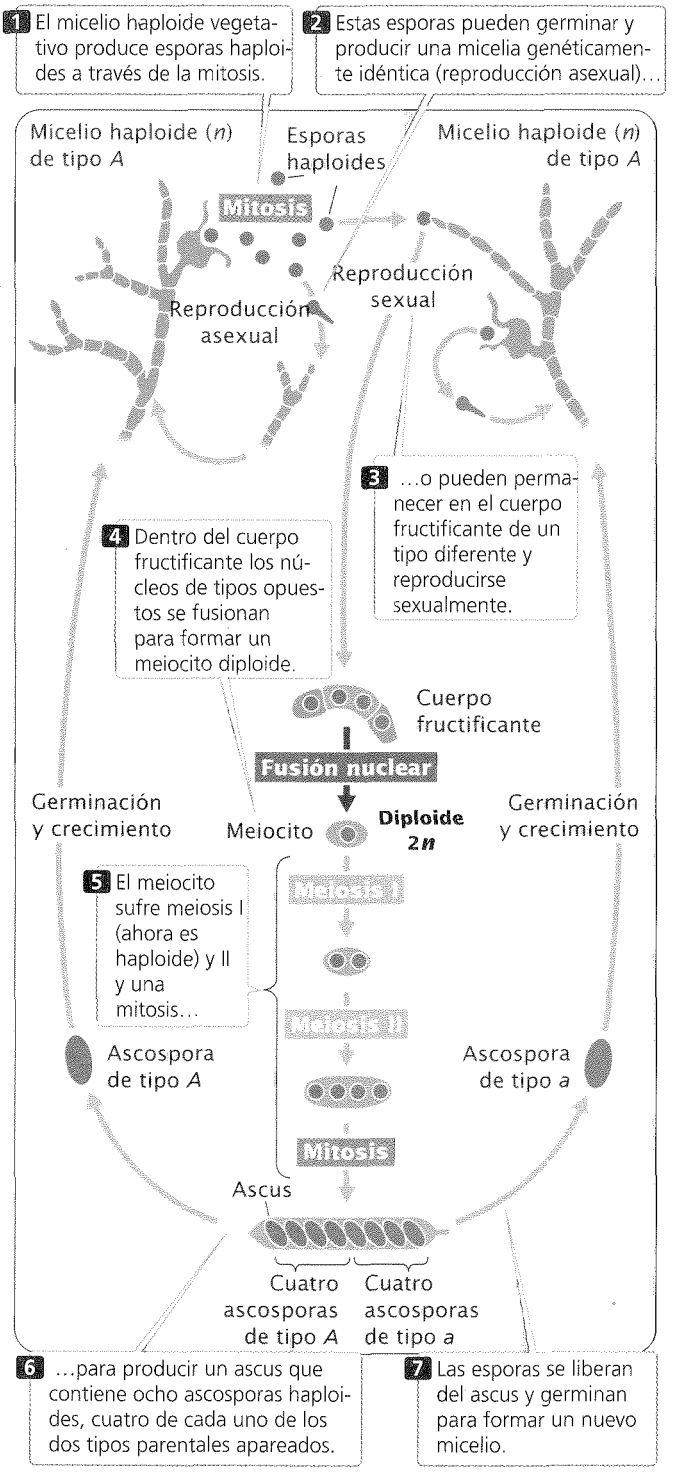



**Fig. 15-1. Beadle y Tatum emplearon el hongo *Neurospora*, que tiene un ciclo de vida complejo para desentrañar la relación entre los genes y las proteínas.**

podían identificar la sustancia adicionada como la molécula biológica cuya síntesis había sido afectada por la mutación. Por ejemplo, una mutante auxótrofa que solo crecía en un medio mínimo al cual se había añadido arginina debía haber tenido una mutación que interrumpiera el proceso de síntesis de la arginina.

La aplicación de este procedimiento a los pacientes permitió la disección genética de vías bioquímicas de múltiples pasos. Adrian Srb y Norman H. Horowitz usaron este método para investigar los genes que controlan la síntesis de la arginina (**fig. 15-3**). Aislaron, en primer lugar, una serie de mutantes auxótrofas cuyo crecimiento requería arginina. Luego, probaron estas mutantes en su capacidad de desarrollarse en medio mínimo suplementado con tres compuestos: ornitina, citrulina y arginina. A partir de estos resultados pudieron ubicar las mutantes en tres grupos (cuadro 15 -1) sobre la base de cuál de las sustancias permitía el desarrollo. Las mutantes del grupo I crecieron en medio mínimo suplementado con ornitina, citrulina o arginina. Las mutantes del grupo II crecieron en medio mínimo suplementado con arginina o citrulina, pero no crecieron en el medio suplementado solo con ornitina. Por último, las mutantes del grupo III crecieron sólo en medio suplementado con arginina.

Srb y Horowitz propusieron por consiguiente que la vía bioquímica que llevaba al aminoácido arginina tenía, al menos, tres pasos:

$$\text{precursor} \xrightarrow{\text{Paso 1}} \text{ornitina} \xrightarrow{\text{Paso 2}} \text{citrulina} \xrightarrow{\text{Paso 3}} \text{arginina}$$

Concluyeron que las mutaciones en el grupo I afectaban el paso 1 de esta vía, las mutaciones en el grupo II afectaban el paso 2 y las mutaciones en el grupo III afectaban el paso 3. Pero, ¿cómo sabían que el orden de los compuestos, en la vía bioquímica, era el correcto?

Nótese que si el paso 1 está bloqueado por una mutación, luego la adición de sea ornitina o citrulina permite el desarrollo, pero estos compuestos pueden convertirse en arginina (véase fig. 15-3). En forma semejante, si se bloqueó el paso 2 la adición de citrulina permite el crecimiento, pero la adición de ornitina no tiene efecto. Si se bloquea el paso 3, las esporas crecerán solo si se añade arginina al medio. El principio subyacente es que una mutante auxótrofa no puede sintetizar cualquier compuesto que aparezca después del paso bloqueado por una mutación.

Al emplear este razonamiento con la información que provee el cuadro 15-1 podemos ver que la adición de arginina al medio permite que los tres grupos de mutantes se desarrollen. Por tanto, los pasos bioquímicos afectados por todas las mutantes preceden el paso que da como resultado la arginina. La adición de citrulina

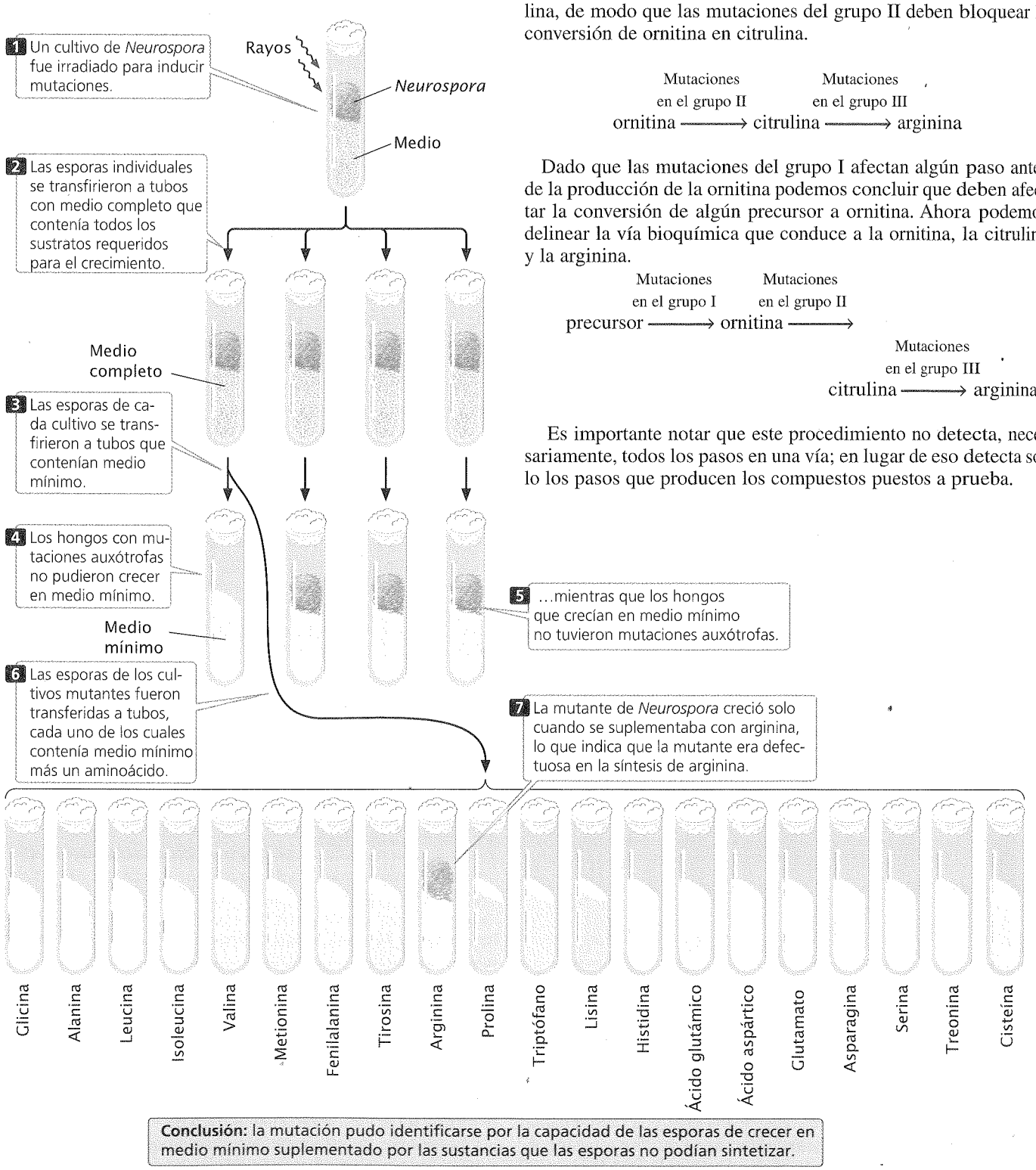
**Cuadro 15-1** Crecimiento de las mutantes auxótrofas de arginina en medio mínimo con varios suplementos

| Número de la cepa mutante | Ornitina | Citrulina | Arginina |
|---|---|---|---|
| Grupo I | + | + | + |
| Grupo II | - | + | + |
| Grupo III | - | - | + |

Nota: + indica crecimiento; - indica ausencia de crecimiento.

permite que las mutantes del grupo I y del grupo II crezcan, no así las del grupo III; por ende, las mutaciones en el grupo III deben afectar un paso bioquímico que ocurre después de la producción de la citrulina, pero antes de la producción de arginina.

Fig. 15-2. **Beadle y Tatum desarrollaron un método para aislar mutantes auxótrofas de *Neurospora*.**




$$\text{citrulina} \xrightarrow{\text{Mutaciones en el grupo III}} \text{arginina}$$

La adición de ornitina permite el crecimiento de las mutantes del grupo I, pero no del grupo II o del grupo III; por tanto, las mutaciones en los grupos II y III afectan los pasos posteriores a la producción de ornitina. Ya hemos establecido que las mutaciones del grupo II afectan el paso *anterior* a la producción de la citrulina, de modo que las mutaciones del grupo II deben bloquear la conversión de ornitina en citrulina.

$$\text{ornitina} \xrightarrow{\text{Mutaciones en el grupo II}} \text{citrulina} \xrightarrow{\text{Mutaciones en el grupo III}} \text{arginina}$$

Dado que las mutaciones del grupo I afectan algún paso antes de la producción de la ornitina podemos concluir que deben afectar la conversión de algún precursor a ornitina. Ahora podemos delinear la vía bioquímica que conduce a la ornitina, la citrulina y la arginina.

$$\text{precursor} \xrightarrow{\text{Mutaciones en el grupo I}} \text{ornitina} \xrightarrow{\text{Mutaciones en el grupo II}} \text{citrulina} \xrightarrow{\text{Mutaciones en el grupo III}} \text{arginina}$$

Es importante notar que este procedimiento no detecta, necesariamente, todos los pasos en una vía; en lugar de eso detecta solo los pasos que producen los compuestos puestos a prueba.

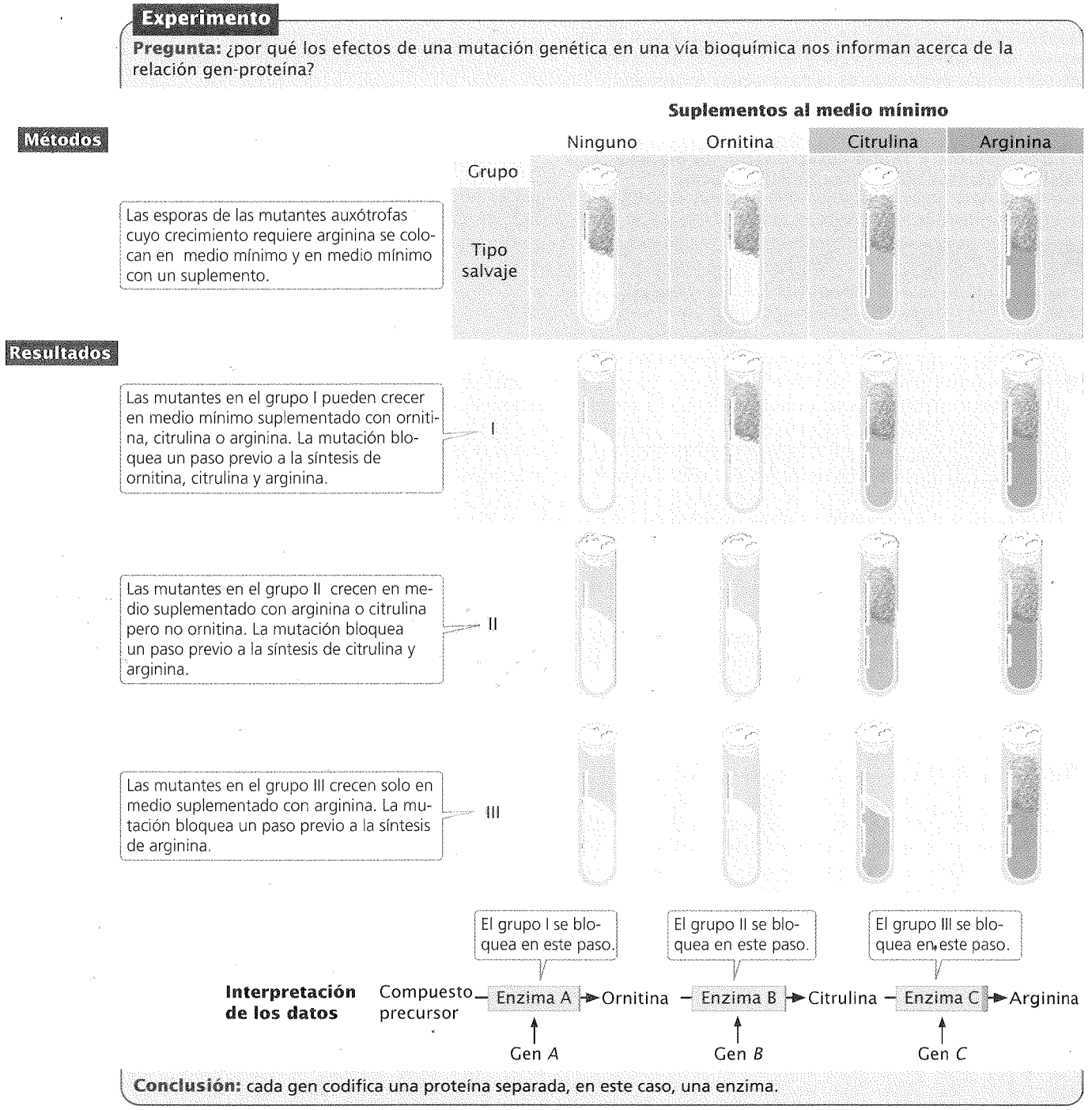



Fig. 15-3. **Método usado para determinar la relación entre los genes y las enzimas en *Neurospora*.** Esta vía bioquímica conduce a la síntesis de arginina en la *Neurospora*. Los pasos de la vía son catalizados por enzimas afectadas por mutantes.

Empleando mutaciones y este tipo de razonamiento Beadle y Tatum pudieron identificar los genes que controlan varias vías biosintéticas de *Neurospora*. Establecieron que cada paso, en una vía, es controlado por una enzima diferente, como se muestra en la figura 15-3 para la vía de la arginina. Los resultados de las cruzas genéticas y los estudios de mapeo revelaron que las mutaciones que afectan cualquier paso de una vía siempre se mapean en la misma locación cromosómica. Beadle y Tatum razonaron que las mutaciones que afectaban un paso bioquímico particular ocurrían en un locus único, que codificaba una enzima particular. Es-

ta idea se difundió como la **hipótesis un gen, una enzima**: los genes funcionan codificando enzimas, y cada gen codifica una enzima separada. Cuando la investigación mostró que algunas proteínas están compuestas por más de una cadena polipeptídica, y que diferentes cadenas polipeptídicas están codificadas por genes separados, este modelo se modificó para transformarse en la **hipótesis de un gen, un polipéptido**.

## CONCEPTOS CLAVE

Los estudios de Beadle y Tatum acerca de las vías bioquímicas del hongo *Neurospora* ayudaron a definir la relación entre el genotipo y el fenotipo al establecer la hipótesis de un gen, una enzima, la idea de que cada gen codifica una enzima separada. Esta hipótesis se modificó, posteriormente, para transformarse en la hipótesis de un gen, un polipéptido.

## La estructura y la función de las proteínas

Las proteínas son centrales para todos los procesos vivientes (**fig. 15-4**). Muchas proteínas son enzimas, catalizadores biológicos que conducen las reacciones químicas de las células; otras son componentes estructurales que proveen el andamio y el soporte para las membranas, filamentos, hueso y pelo. Algunas proteínas ayudan para transportar sustancias, otras tienen funciones de regulación, comunicación o defensa.

Todas las proteínas están compuestas por **aminoácidos**, ligados uno junto a otro. Existen veinte aminoácidos comunes que se encuentran en las proteínas; estos aminoácidos se muestran en la **figura 15-5**, tanto con sus abreviaturas de tres letras como con su abreviatura de una sola letra. (Otros aminoácidos que en ocasiones se encuentran en las proteínas son formas modificadas de los aminoácidos comunes.) Los veinte aminoácidos comunes son semejantes en estructura: cada uno de ellos contiene un carbono central unido a un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un grupo carboxilo y un grupo R (radical) que es diferente en cada aminoácido y difieren solo en la estructura de los grupos R (radicales). Los aminoácidos presentes en las proteínas se encuentran unidos por **enlaces peptídicos** (**fig. 15-6**) para formar cadenas **polipeptídicas**, y una proteína consiste en una o más cadenas polipeptídicas. Al igual que los ácidos nucleicos, los polipéptidos tienen polaridad, en un extremo tienen un grupo amino libre ($NH^+_3$) y en el otro poseen un grupo carboxilo libre ($COO^-$). Algunas proteínas consisten de unos pocos aminoácidos mientras que otras pueden tener miles.

Al igual que los ácidos nucleicos, la estructura molecular de las proteínas tiene varios niveles de organización. La *estructura primaria* de una proteína es su secuencia de aminoácidos (**fig. 15-7a**). A través de las interacciones entre los aminoácidos vecinos, una cadena polipeptídica se pliega y se enrosca para formar una *estructura secundaria* (**fig. 15-7b**); dos estructuras secundarias comunes que se encuentran en las proteínas son la hoja beta (β) plegada y la alfa (α) hélice. Las estructuras secundarias interactúan y se pliegan adicionalmente para formar una *estructura terciaria* (**fig. 15-7c**), que es la forma completa, tridimensional de la proteína. Las estructuras secundaria y terciaria de una proteína son determinadas, en última instancia, por la estructura primaria –la secuencia de aminoácidos– de la proteína. Finalmente, algunas proteínas consisten en dos o más cade-

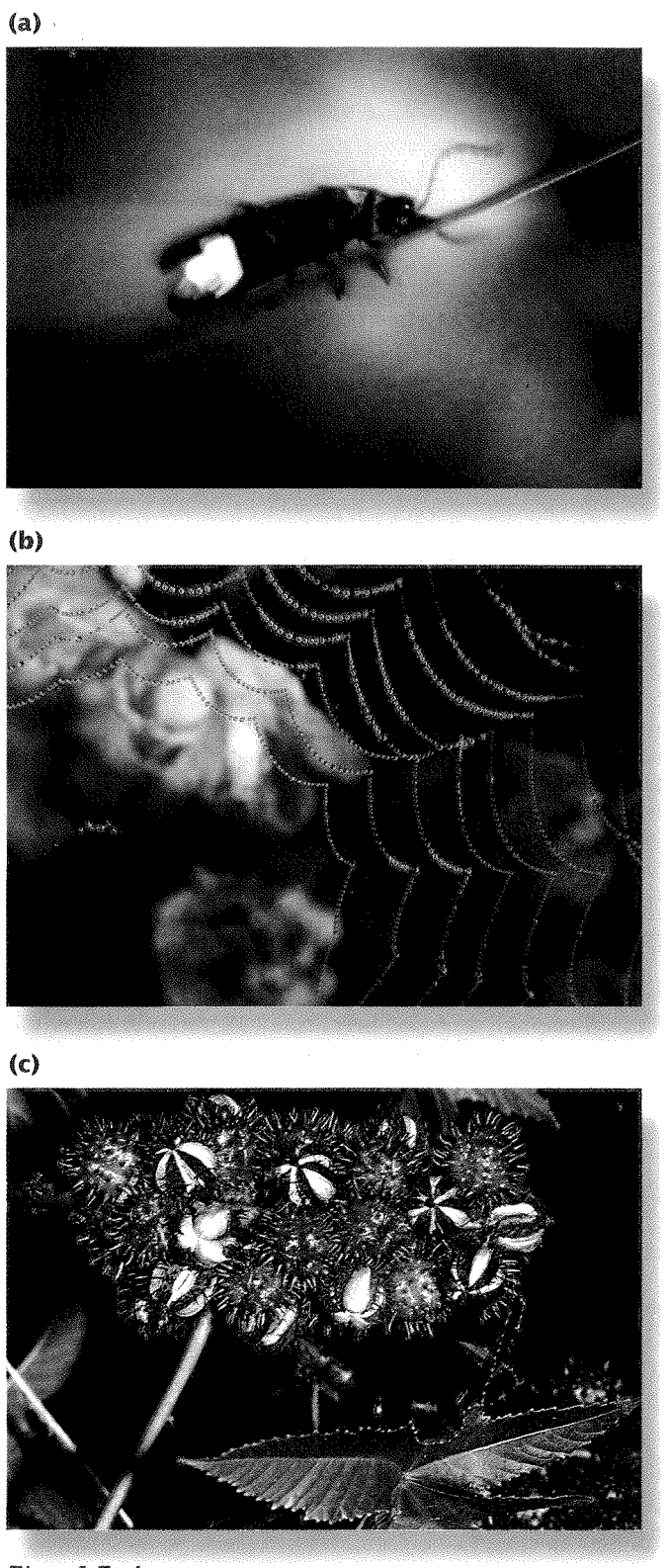



Fig. 15-4. **Las proteínas cumplen varias funciones biológicas y son centrales para todos los procesos vitales.** **(a)** La luz producida por las luciérnagas es resultado de una reacción productora de luz entre la luciferina y el ATP, catalizada por la enzima luciferasa. **(b)** La proteína fibroína es el principal componente estructural de las telarañas. **(c)** Las semillas de castor contienen una proteína muy tóxica conocida como ricina. (Parte a: Gregory K. Scott/Photo Researchers. Parte b: Rosemary Calvert/Imagestate. Parte c: Gerald & Buff Corsi/Visuals Unlimited.)

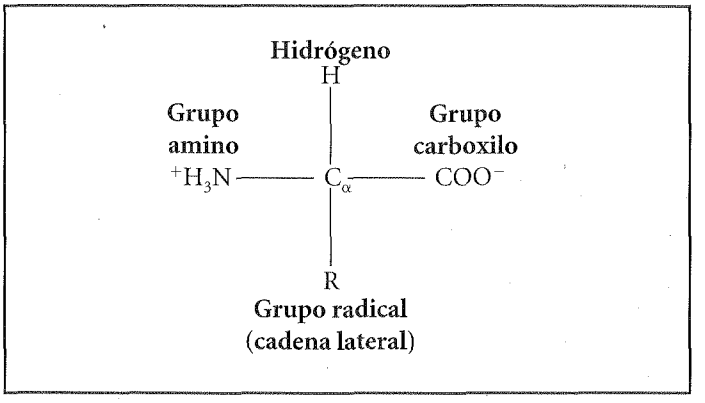
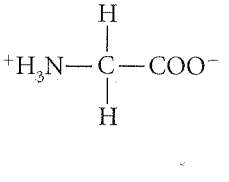
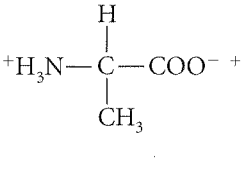
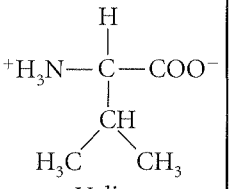


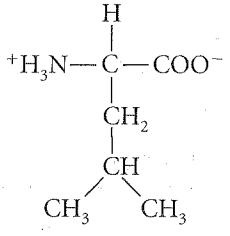

Fig. 15-5. **Los aminoácidos comunes tienen estructuras semejantes.** Cada aminoácido consiste en un átomo de carbono central (α) unido a: 1) un grupo amino ($NH_3^+$), 2) un grupo carboxilo ($COO^-$); 3) un átomo de hidrógeno (H) y 4) un grupo radical, designado por R. En las estructuras de los veinte aminoácidos comunes, las partes en negro son comunes a todos los aminoácidos y las partes en rojo son los grupos R.

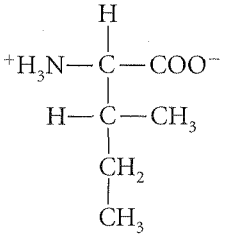
**Grupos R alifáticos, no polares**

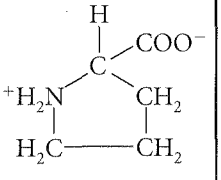

Glicina (Gly, G)


Alanina (Ala, A)

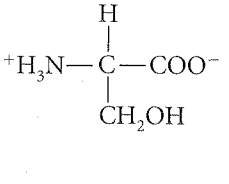

Valina (Val, V)

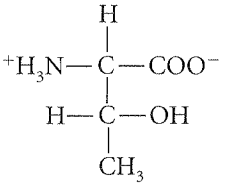

Leucina (Leu, L)

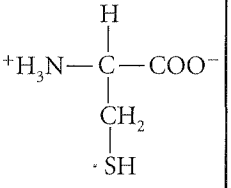

Isoleucina (Ile, I)

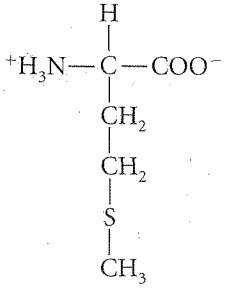

Prolina (Pro, P)

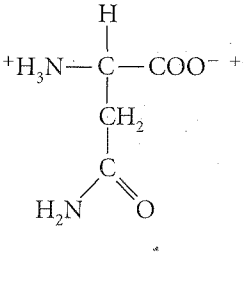
**Grupos R no cargados, polares**

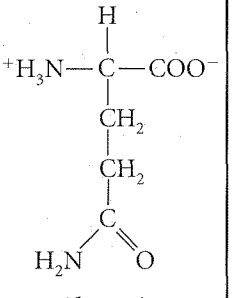

Serina (Ser, S)


Treonina (Thr, T)

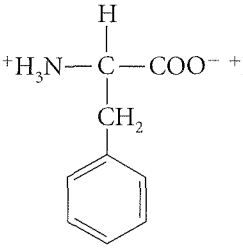

Cisteína (Cys, C)

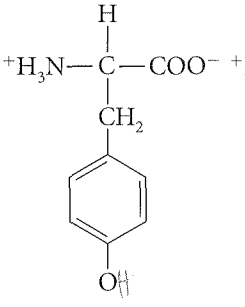

Metionina (Met, M)

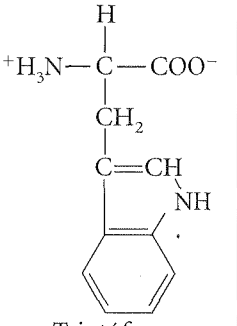

Asparagina(Asn, N)


Glutamina (Gln, Q)

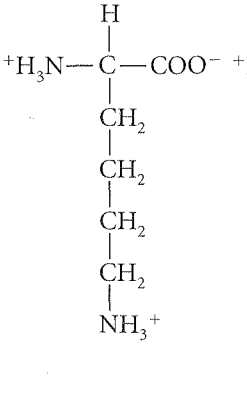
**Grupos R aromáticos**

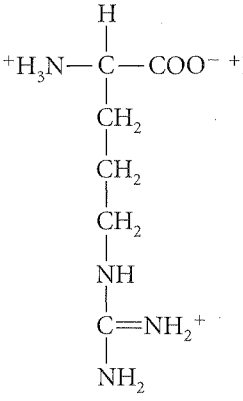

Fenilalanina (Phe, F)

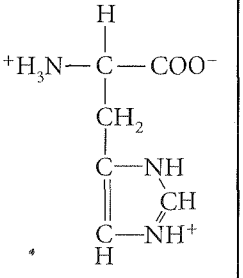

Tirosina (Try, Y)


Triptófano (Trp, W)

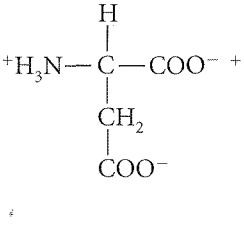
**Grupos R cargados positivamente**

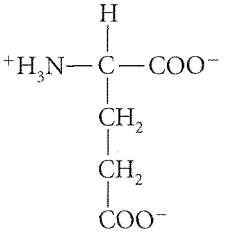

Lisina (Lys, K)


Arginina (Arg, R)


Histidina (His, H)

**Grupos R cargados negativamente**


Aspartato (Asp, D)


Glutamato (Glu, E)

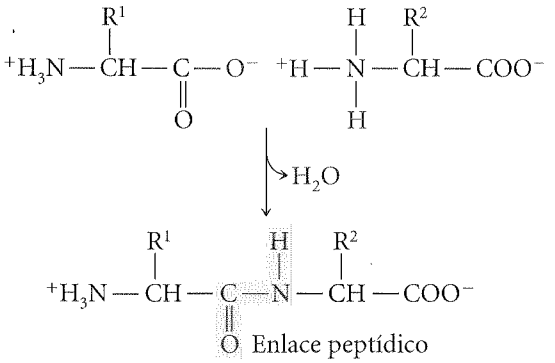



Fig. 15-6. **Los aminoácidos están unidos por enlaces peptídicos.** En un enlace peptídico el grupo carboxilo de un aminoácido está unido en forma covalente con el grupo amino de otro aminoácido.

nas polipeptídicas que se asocian para producir una *estructura cuaternaria* (**fig. 15-7d**).

## CONCEPTOS CLAVE

El producto de muchos genes es una proteína cuya acción produce la característica codificada por ese gen. Las proteínas son polímeros que consisten en aminoácidos ligados mediante enlaces peptídicos. La secuencia de aminoácidos de una proteína es su estructura primaria. Esta estructura se pliega para crear las estructuras secundaria y terciaria; dos o más cadenas polipeptídicas pueden asociarse para crear una estructura cuaternaria.

## El código genético

En 1953 Watson y Crick resolvieron la estructura del DNA e identificaron la secuencia de bases como la portadora de la información genética. Sin embargo, la forma en la cual la secuencia de bases de DNA especificaba la secuencia de aminoácidos de su proteína (el código genético) no fue obvia de inmediato y permaneció difícil de descifrar durante otros 10 años.

Una de las primeras preguntas acerca del código genético que debía responderse era: *¿Cuántos nucleótidos se requieren para especificar un único aminoácido*? Esta unidad básica en el código genético –el conjunto de bases que codifica un aminoácido único– es un *codón* (véase p. 376 cap. 14). Muchas investigaciones iniciales reconocieron que los codones debían contener un mínimo de tres nucleótidos. Cada posición de nucleótidos en el mRNA puede ser ocupada por una de cuatro bases: A, G, C o U. Si un codón consistía en un nucleótido único, entonces, serían posibles solo cuatro codones diferentes (A, G, C y U), lo que no es suficiente para codificar los veinte aminoácidos distintos que se encuentran por lo común en las proteínas. Si los codones estuvieran hechos por dos nucleótidos cada uno (p. ej., GU, AC, etc.) habría $4 \times 4 = 16$ codones posibles; aún no resulta suficiente para codificar para los veinte aminoácidos. Con tres nucleótidos por cada codón, hay $4 \times 4 \times 4 = 64$ codones posibles, lo que es más que suficiente para especificar los veinte aminoácidos. Por tanto, un *código de tripletes* que requiriera tres nucleótidos por codón sería la forma más eficiente de codificar la totalidad de los veinte aminoácidos. Mediante el empleo de las mutaciones de los bacteriófagos Francis Crick y col. confirmaron en 1961 que el código genético es, de hecho, un código de tripletes.

## CONCEPTOS CLAVE

El código genético es un código de tripletes, en el cual tres nucleótidos codifican cada aminoácido de una proteína.

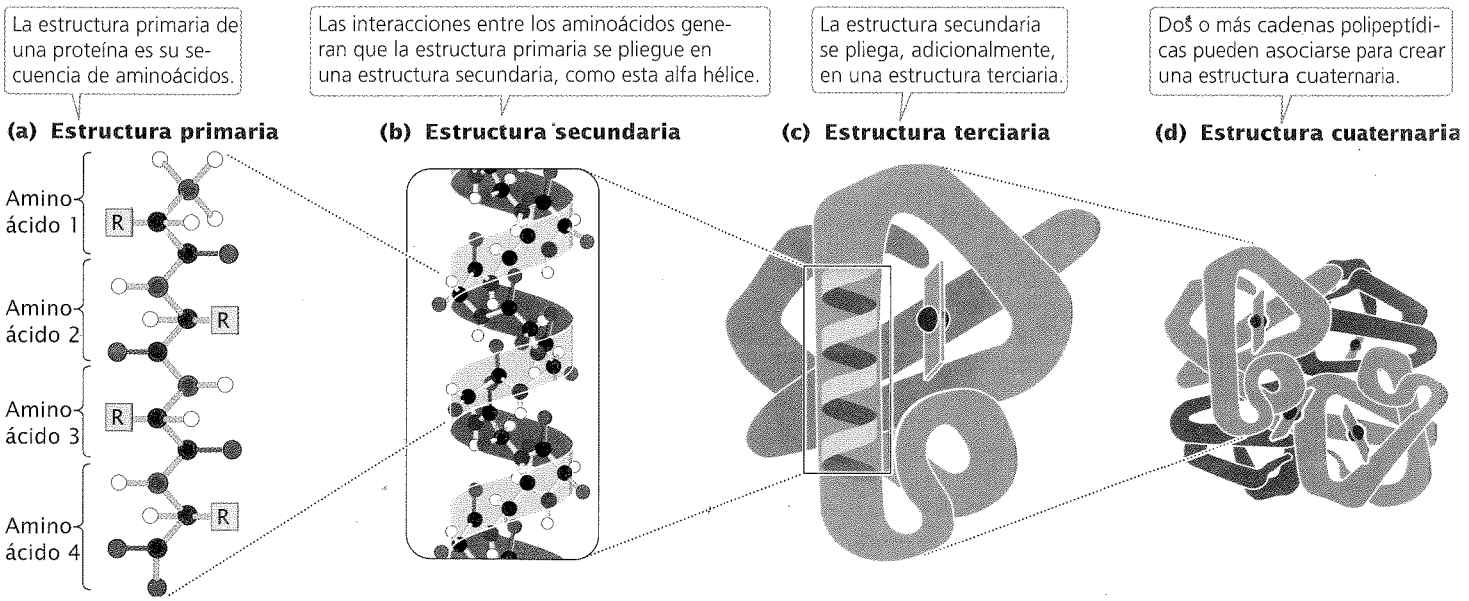



Fig. 15-7. **Las proteínas tienen varios niveles de organización estructural.**

## Interpretación del código genético

Cuando se había establecido con firmeza que el código genético es un conjunto de codones que tienen tres nucleótidos de longitud, el siguiente paso consistió en determinar cuáles grupos de tres nucleótidos especifican cuáles aminoácidos. Lógicamente, la forma más sencilla de descifrar el código hubiera sido determinar la secuencia de bases de un trozo de RNA, añadirlo a un sistema de síntesis proteica libre de células y permitir que dirigiera la síntesis de una proteína. La secuencia de aminoácidos de la proteína recién sintetizada se determinaría, y esta secuencia se compararía con la presente en el RNA. Lamentablemente, no existía en ese momento la posibilidad de determinar la secuencia de nucleótidos de un trozo de RNA, de modo que debieron emplearse métodos indirectos para descifrar el código.

Las primeras pistas acerca del código genético provienen de 1961, del trabajo realizado por Marshall Nirenberg y Johann Heinrich Matthaei. Estos investigadores crearon RNA sintético empleando una enzima llamada polinucleótido fosforilasa. A diferencia de la RNA polimerasa, la polinucleótido fosforilasa no requiere un molde; une al azar cualquier nucleótido de RNA que esté disponible. Los primeros RNA sintéticos empleados por Nirenberg y Matthaei fueron homopolímeros, moléculas de RNA que consistían de un único tipo de nucleótido. Por ejemplo, al añadir la polinucleótido fosforilasa a una solución de nucleótidos de uracilo se generaban moléculas de RNA que consistían completamente en nucleótidos de uracilo, de esta manera solo contenían codones del tipo UUU (**fig. 15-8**). Estos RNA poli(U) se añadieron luego a veinte tubos, cada uno de los cuales contenía un sistema de síntesis proteica libre de células y los veinte aminoácidos distintos, uno de los cuales estaba marcado radioactivamente. La traducción procedió en los veinte tubos pero la proteína radioactiva apareció solo en uno de ellos –el que contenía fenilalanina marcada (fig. 15-8). Ese resultado mostró que el codón UUU especifica el aminoácido fenilalanina. Los resultados de experimentos similares en los que se empleó RNA poli(C) y poli(A) mostraron que CCC codifica para prolina y AAA codifica para lisina; por razones técnicas, los resultados para poli(G) fueron imposibles de interpretar.

Para obtener información acerca de codones adicionales Nirenberg y col. crearon RNA sintéticos que contenían dos o tres bases diferentes. Dado que la polinucleótido fosforilasa incorpora nucleótidos al azar estos RNA contenían mezclas al azar de las bases y por tanto se los llamó copolímeros al azar. Por ejemplo, cuando los nucleótidos adenina y citosina se mezclaran con la polinucleótido fosforilasa, las moléculas de RNA producidas tuvieron ocho codones diferentes: AAA, AAC, ACC, ACA, CAA, CCA, CAC y CCC. En los sistemas de síntesis de proteínas libre de células estos RNA poli(AC) produjeron proteínas que contenían seis aminoácidos distintos: aspargina, glutamina, histidina, lisina, prolina y treonina.

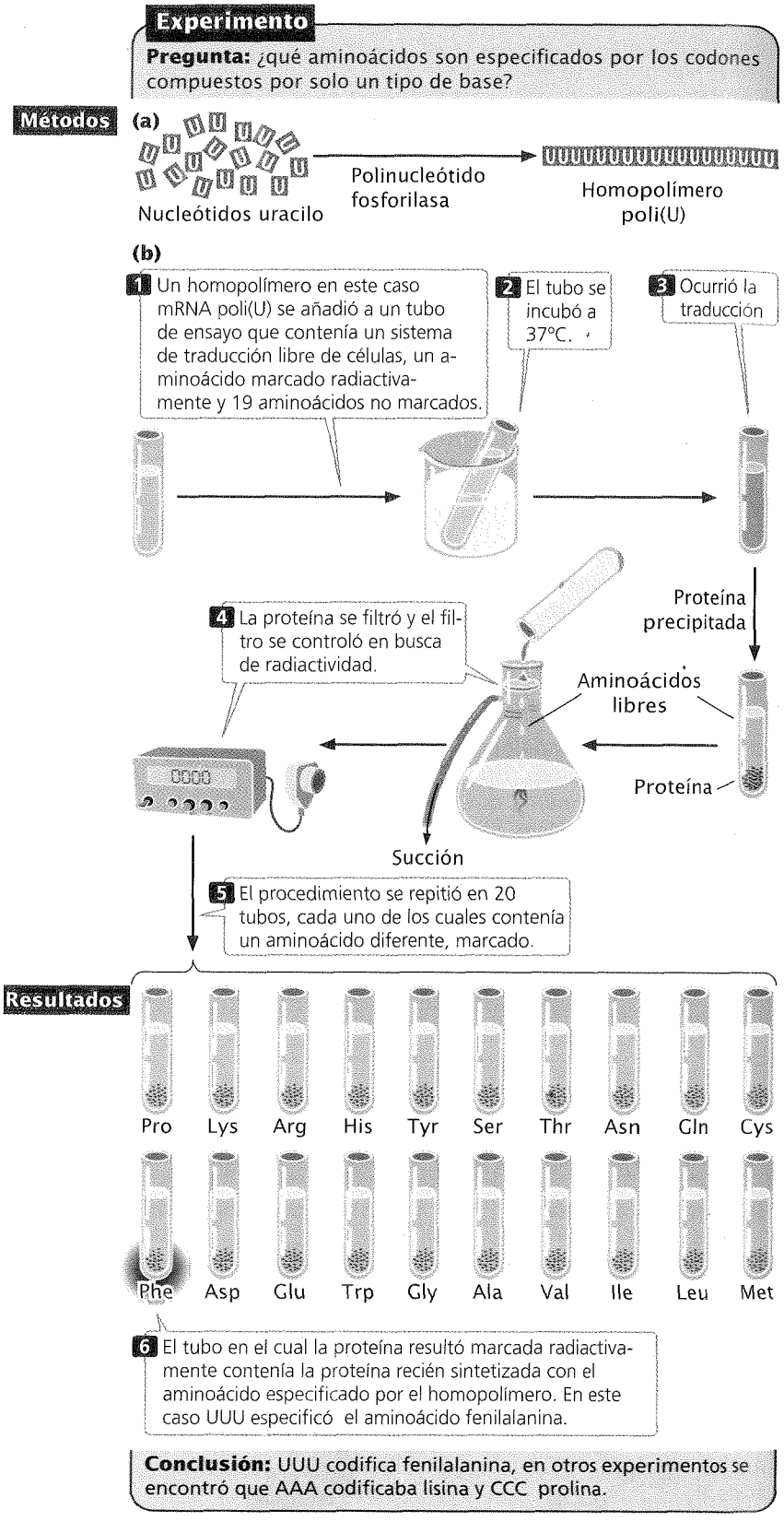



Fig. 15-8. **Nirenberg y Matthaei desarrollaron un método para identificar el aminoácido especificado por un homopolímero.**

Las proporciones de los distintos aminoácidos en las proteínas dependían del cociente de los dos nucleótidos empleados en crear el mRNA sintético, y la probabilidad teórica de encontrar un codón particular se calcularía a partir de los cocientes de las bases. Si se hubiera empleado un cociente 4:1 de C con respecto a A al elaborar el RNA, entonces la probabilidad de que C apareciera en cualquier posición dada de un codón sería de $^4/_5$ y la probabilidad de que A estuviera en él sería de $^1/_5$. Con la incorporación de bases al azar, la probabilidad de existencia de codones con dos C y una A (CCA, CAC o ACC) sería de $^4/_5 \times ^4/_5 \times ^1/_5 = ^{16}/_{125} = 0{,}13$, o 13%, y la probabilidad de la existencia de cualquier tipo de codón con dos A y una C (AAC, ACA, o CAA) sería de $^1/_5 \times ^1/_5 \times ^4/_5 = ^4/_{125} = 0{,}032$, o cerca de 3%. Por tanto, un aminoácido codificado por dos C y una A sería más común que un aminoácido codificado por dos A y una C. Al comparar el porcentaje de aminoácidos y proteínas producidos por los copolímeros al azar con las frecuencias teóricas esperadas de acuerdo con los codones, Nirenberg y col. derivaron la información acerca de la *composición* de bases de los codones. Los hallazgos efectuados a partir de estos experimentos, sin embargo, no revelaron nada acerca de la *secuencia* de bases de los codones; la histidina fue claramente codificada por un codón con dos C y una A pero se desconocía si ese codón era ACC, CAC o CCA. Hubo otros problemas con este modelo: los cálculos teóricos dependían de la incorporación al azar de las bases, lo que no siempre ocurre, y dado que el código genético es redundante, en algunas ocasiones varios codones distintos especifican el mismo aminoácido.

Para superar las limitaciones de los copolímeros al azar Nirenberg y Philip Leder desarrollaron otra técnica en 1964, que empleó tRNA unidos a los ribosomas. Encontraron que una secuencia muy corta de mRNA –aun la consistente en un solo codón– era capaz de unirse a un ribosoma. El codón de este mRNA corto apareará luego sus bases con el anticodón correspondiente en un tRNA que porta al aminoácido especificado por el codón (**fig. 15-9**). Los mRNA cortos unidos al ribosoma se mezclaron con tRNA y aminoácidos, y esta mezcla se pasó a través de un filtro de nitrocelulosa. Los tRNA apareados con el mRNA unido a los ribosomas se quedaron unidos al filtro, mientras que los tRNA no unidos pasaron a través de él. Luego, aislaron los tRNA unidos a los ribosomas y determinaron cuáles aminoácidos estaban presentes en los tRNA unidos. Por ejemplo, el RNA sintético con el codón GUU retuvo un tRNA al cual se unió la valina, mientras que los RNA con los codones UGU y UUG no lo hicieron. Empleando este método Nirenberg y col. pudieron determinar los aminoácidos codificados por más de 50 codones.

Un tercer método proporcionó información adicional acerca del código genético. Gobind Khorana y sus colegas emplearon técnicas químicas para sintetizar moléculas de RNA que contenían secuencias repetidas conocidas. Formularon la hipótesis de que un mRNA que contenía, por ejemplo, nucleótidos alternantes uracilo y guanina (UGUG UGUG UGUG) se leería, durante la traducción, como dos codones alternantes, UGU GUG UGU GUG, produciendo una proteína compuesta por dos aminoácidos alternantes. Cuando Khorana y col. ubicaron este mRNA sintético en un sistema de síntesis proteica libre de células, se produjo una proteína constituida por residuos alternantes de cisteína y valina. Esta técnica no permitió determinar cuál de los dos codones (UGU o GUG) especificaba para cisteína, pero en combinación con otros métodos constituyó una contribución crucial para desentrañar el código genético. El código genético se comprendió en su totalidad hacia 1968 (**fig. 15-10**). En la siguiente sección examinaremos algunas de las características del código, tan importante para la biología moderna que Francis Crick lo ha comparado con la tabla periódica de los elementos en química.

## La degeneración del código

Un aminoácido está codificado por tres nucleótidos consecutivos del mRNA y cada nucleótido puede tener una de cuatro bases posibles (A, G, C, y U) en cada posición del nucleótido, lo que permitió así $4^3 = 64$ codones posibles (**fig. 15-10**). Tres de estos codones son codones de terminación, que especifican la fina-

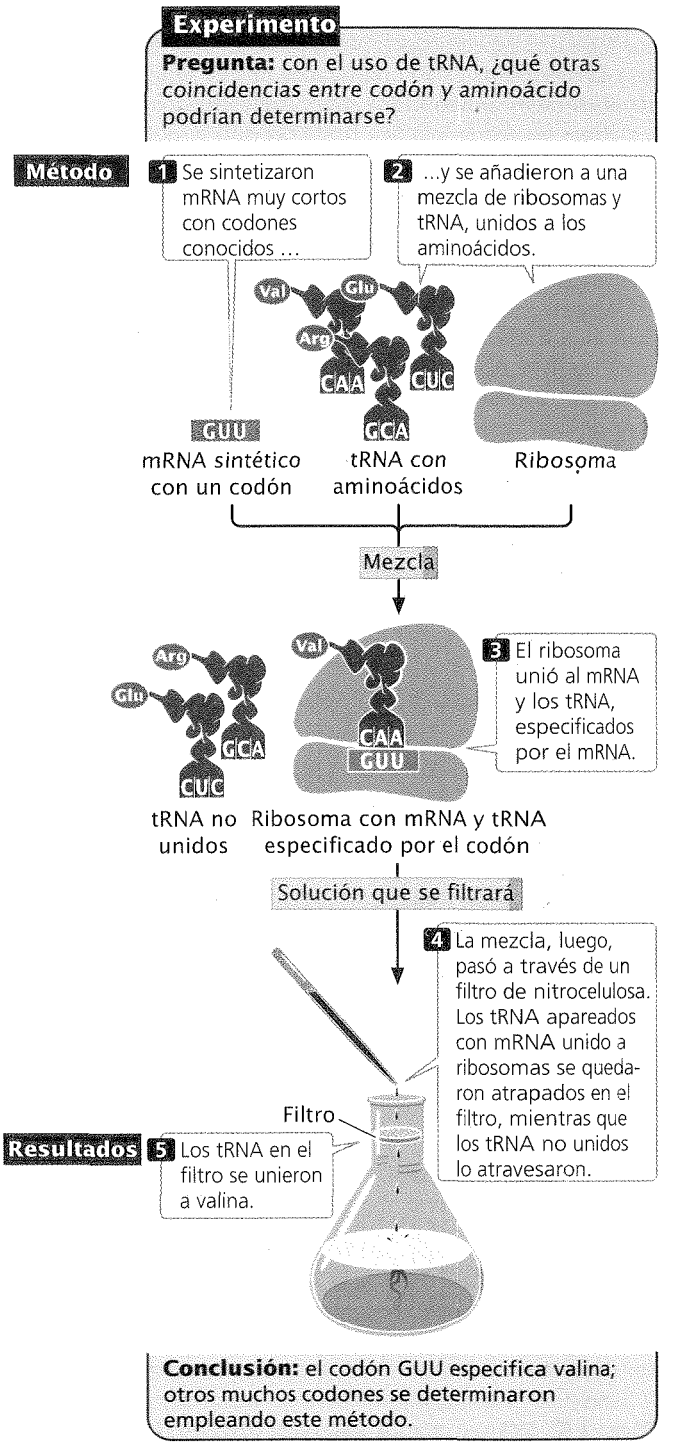



Fig. 15-9. **Nirenberg y Leder desarrollaron una técnica para emplear tRNA unidos al ribosoma a fin de proporcionar información adicional acerca del código genético.**

lización de la traducción. Así, 61 codones llamados **codones con sentido** codifican para los aminoácidos. Dado que hay 61 codones con sentido y solo 20 aminoácidos distintos, por lo común presentes en las proteínas, el código contiene más información que la necesaria para especificar los aminoácidos, y se dice que es un **código degenerado**. Esta expresión no significa que el código genético sea depravado; *degenerado* es un término que Francis Crick tomó prestado de la física cuántica, la que describe múltiples estados físicos que tienen un significado equivalente. La degeneración del código genético significa que los aminoácidos pueden estar especificados por más de un codón. Solo el triptófano y la metionina están codificados por un único codón (fig. 15-10). Los otros aminoácidos están especificados por dos codones y algunos, como la leucina, hasta por seis codones distintos. Los codones que especifican un mismo aminoácido se consideran **sinónimos**, así como las palabras sinónimas son diferentes palabras que tienen el mismo significado.

***tRNA isoaceptores.*** Como aprendimos en el capítulo 14, los tRNA sirven como moléculas adaptadoras, que llevan aminoácidos particulares unidos y los entregan a un ribosoma, donde los aminoácidos luego se ensamblan en cadenas de polipéptidos. Cada tipo de tRNA une un único tipo de aminoácido. Las células de la mayor parte de los organismos poseen entre 30 y 50 tRNA distintos, y aún así, hay solo 20 aminoácidos distintos en las proteínas. Esto implica que algunos aminoácidos son transportados por más de un tRNA. Los diferentes tRNA que aceptan al mismo aminoácido pero tienen anticodones distintos se llaman **tRNA isoaceptores**. Algunos codones sinónimos codifican para diferentes isoaceptores.

| Primera base | Segunda base: U | Segunda base: C | Segunda base: A | Segunda base: G | Tercera base |
|---|---|---|---|---|---|
| U | UUU Phe | UCU Ser | UAU Tyr | UGU Cys | U |
| | UUC Phe | UCC Ser | UAC Tyr | UGC Cys | C |
| | UUA Leu | UCA Ser | UAA Terminación | UGA Terminación | A |
| | UUG Leu | UCG Ser | UAG Terminación | UGG Trp | G |
| C | CUU Leu | CCU Pro | CAU His | CGU Arg | U |
| | CUC Leu | CCC Pro | CAC His | CGC Arg | C |
| | CUA Leu | CCA Pro | CAA Gln | CGA Arg | A |
| | CUG Leu | CCG Pro | CAG Gln | CGG Arg | G |
| A | AUU Ile | ACU Thr | AAU Asn | AGU Ser | U |
| | AUC Ile | ACC Thr | AAC Asn | AGC Ser | C |
| | AUA Ile | ACA Thr | AAA Lys | AGA Arg | A |
| | AUG Met | ACG Thr | AAG Lys | AGG Arg | G |
| G | GUU Val | GCU Ala | GAU Asp | GGU Gly | U |
| | GUC Val | GCC Ala | GAC Asp | GGC Gly | C |
| | GUA Val | GCA Ala | GAA Glu | GGA Gly | A |
| | GUG Val | GCG Ala | GAG Glu | GGG Gly | G |

Fig. 15-10. **El código genético consiste en 64 codones y los aminoácidos especificados por estos codones.** Los codones se escriben en dirección 5→3', como aparecen en el mRNA. AUG es un codón de iniciación; UAA, UAG y UGA son codones de terminación.

***Tambaleo.*** Muchos codones sinónimos difieren solo en la tercera posición (fig. 15-10). Por ejemplo, la alanina es codificada por los codones GCU, GCC, GCA y GCG, todos los cuales comienzan con GC. Cuando el codón en el mRNA y el anticodón del tRNA se unen (**fig. 15-11**), la primera base (5') del codón se aparea con la tercera base (3') del anticodón, estrictamente de acuerdo con las reglas de Watson y Crick: A con U; C con G. Luego, las bases del medio del codón y del anticodón se aparean, también estrictamente de acuerdo con las reglas de Watson y Crick. Después de que estos pares han formado puentes de hidrógeno, las terceras bases se aparean débilmente –puede haber flexibilidad o **tambaleo** en su apareamiento–.

En 1966 Francis Crick desarrolló la hipótesis del tambaleo que propuso que algunos pares de bases no convencionales podrían producirse en la tercera posición de un codón. Por ejemplo, una G en el anticodón podría aparearse con una C o una U en la tercera posición del codón (cuadro 15-2). Lo importante para recordar acerca del tambaleo es que permite que algunos tRNA se apareen con más de un codón de un mRNA; de esta forma, entre 30 y 50 tRNA pueden aparearse con los 61 codones con sentido. Algunos codones son sinónimos por tambaleo.

## CONCEPTOS CLAVE

El código genético consiste en 61 codones con sentido que especifican los 20 aminoácidos comunes; el código está degenerado y algunos aminoácidos son codificados por más de un codón. Los tRNA isoaceptores son diferentes tRNA con diferentes anticodones que especifican el mismo aminoácido. Existe tambaleo cuando más de un codón puede aparearse con el mismo anticodón.

## El marco de lectura y los codones de iniciación

Los hallazgos de los primeros estudios sobre el código genético indicaron que en general éste **no se superpone**. Un código que se superpone es aquél en el cual un nucleótido único está incluido en más de un codón, como se muestra a continuación

Secuencia de nucleótidos A U A C G A G U C

Código no superpuesto

A U A C G A G U C
Ile Arg Val

Código superpuesto

A U A C G A G U C
Ile
U A C
Tyr
A C G
Thr

Habitualmente, sin embargo, cada secuencia de nucleótidos de un mRNA especifica un aminoácido único. En los virus se encuentran unos pocos codones superpuestos; pero los codones

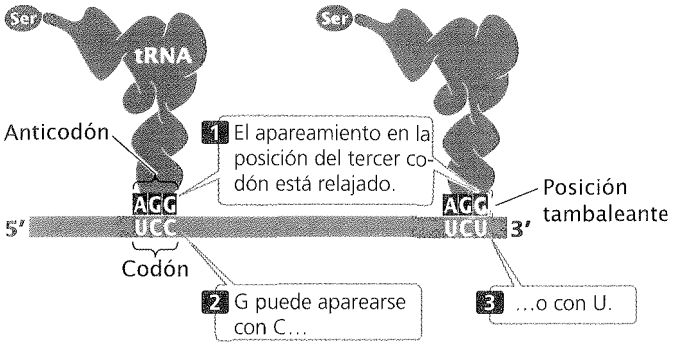



Fig. 15-11. **Puede existir tambaleo en el apareamiento de un codón en el mRNA con un anticodón del tRNA.** El mRNA y el tRNA se aparean de modo antiparalelo. El apareamiento en las posiciones del primero y segundo codón está de acuerdo con las reglas de apareamiento de Watson y Crick (A con U, G con C); sin embargo, las reglas de apareamiento se relajan en la tercera posición del codón y la G en el anticodón puede aparearse con la U o con la C en el codón de este ejemplo.

dentro del mismo gen no se superponen y el código genético se considera generalmente no superpuesto.

Para cualquier secuencia de nucleótidos hay tres conjuntos potenciales de codones –tres modos en que la secuencia puede leerse en grupos de tres–. Cada modo diferente de lectura de la secuencia se llama un **marco de lectura**, y cada secuencia de nucleótidos tiene tres marcos de lectura potenciales. Los tres marcos de lectura tienen conjuntos completamente distintos de codones, y por tanto, especificarán proteínas con secuencias de aminoácidos completamente distintas. Así, resulta esencial para la maquinaria de traducción emplear el marco de lectura correcto. ¿Cómo se establece el marco de lectura correcto? El marco de lectura queda establecido por un **codón de iniciación**, es el primer codón del mRNA que especifica para un aminoácido. Después del codón de iniciación, los otros codones se leen como grupos sucesivos de tres nucleótidos. No se saltean bases entre los codones, de modo que no hay marcas de puntuación para separarlos.

El codón de iniciación, habitualmente es AUG, aunque GUG y UUG se emplean en raras ocasiones. El codón de iniciación no es simplemente un signo de puntuación; especifica un aminoácido. En las bacterias AUG codifica un tipo modificado de metionina, la *N*-formilmetionina; todas las proteínas de las bacterias comienzan con este aminoácido, pero el grupo formil (o en algunos casos, todo el aminoácido) puede eliminarse después que la proteína se ha sintetizado. Cuando el codón AUG se encuentra en una posición interna de un gen, codifica la metionina no formilada. En las arqueobacterias y las células eucariontes AUG especifica metionina no formilada, tanto en la posición de iniciación como en las posiciones internas.

## Codones de terminación

Tres codones –UAA, UAG y UGA– no codifican aminoácidos. Estos codones señalan la terminación de la proteína, tanto en las bacterias como en las células eucariontes y se llaman **codones de detención**, **codones de terminación** o **codones sin sentido**. Ninguna molécula de tRNA tiene anticodones que se apareen con los codones de terminación.

**Cuadro 15-2** Las reglas del tambaleo indican cuáles bases en la tercera posición (extremo 3′) del codón del mRNA pueden aparearse con bases que se encuentran en el primer lugar (extremo 5′) del anticodón del tRNA

| Primera posición del anticodón | Tercera posición del codón | Apareamiento |
|---|---|---|
| C | G | Anticodón<br>3′—X—Y—C—5′<br>5′—Y—X—G—3′<br>Codón |
| G | U o C | Anticodón<br>3′—X—Y—G—5′<br>5′—Y—X—U—3′<br>C<br>Codón |
| A | U | Anticodón<br>3′—X—Y—A—5′<br>5′—Y—X—U—3′<br>Codón |
| U | A o G | Anticodón<br>3′—X—Y—U—5′<br>5′—Y—X—A—3′<br>G<br>Codón |
| I (inosina) | A, U o C | Anticodón<br>3′—X—Y—I—5′<br>5′—Y—X—A—3′<br>U<br>C<br>Codón |

## La universalidad del código

Durante muchos años se supuso que el código genético era **universal**, lo que significa que cada codón especifica el mismo aminoácido en todos los organismos. En la actualidad sabemos que el código genético es casi, pero no completamente, universal; se han encontrado algunas excepciones. La mayor parte de estas excepciones son los codones de terminación, pero hay unos pocos casos en los cuales un codón con sentido sustituye a otro. La mayoría de las excepciones se encuentran en los genes de las mitocondrias; unos pocos codones no universales se han detectado,

**Cuadro 15-3** Algunas excepciones al código genético universal

| Genoma | Codón | Código universal | Código alterado |
|---|---|---|---|
| *DNA bacteriano* | | | |
| *Mycoplasma capricolum* | UGA | Terminación | Trp |
| *DNA mitocondrial* | | | |
| Humano | UGA | Terminación | Trp |
| Humano | AUA | Ile | Met |
| Humano | AGA, AGG | Arg | Terminación |
| Levadura | UGA | Terminación | Trp |
| Tripanosoma | UGA | Terminación | Trp |
| Plantas | CGG | Arg | Trp |
| *DNA nuclear* | | | |
| *Tetrahymena* | UAA | Terminación | Gln |
| *Paramecium* | UAG | Terminación | Gln |

también, en los genes nucleares de los protozoos y en el DNA de las bacterias (cuadro 15-3).

## CONCEPTOS CLAVE

Cada secuencia de nucleótidos posee tres marcos de lectura potenciales. El marco de lectura correcto queda establecido con el codón de iniciación. El final de una secuencia que codifica proteínas está marcado por un codón de terminación. Con unas pocas excepciones, todos los organismos emplean el mismo código genético.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Características del código genético

Hemos considerado ahora varias características del código genético. Hagamos una pausa y revisemos estas características.

1. El código genético consiste de una secuencia de nucleótidos en el DNA o en el RNA. Hay cuatro letras en el código que corresponden a las cuatro bases: A, G, C y U (T en el DNA).

2. El código genético es un código de tripletes. Cada aminoácido es codificado por una secuencia de tres nucleótidos consecutivos llamada codón.

3. El código genético está degenerado: hay 64 codones, pero solo 20 aminoácidos en las proteínas. Algunos codones son sinónimos, lo que implica que especifican el mismo aminoácido.

4. Los tRNA isoaceptores son tRNA con diferentes anticodones que aceptan el mismo aminoácido; el tambaleo permite que el anticodón presente en un tipo de tRNA se aparee con más de un tipo de codón del mRNA.

5. El código generalmente no está superpuesto; cada nucleótido en una secuencia de mRNA pertenece a un único marco de lectura.

6. El marco de lectura es establecido por un codón de iniciación, que habitualmente es AUG.

7. Cuando el marco de lectura ya está establecido, los codones se leen como grupos sucesivos de tres nucleótidos.

8. Cualquiera de los tres codones de terminación (UAA, UAG y UGA) puede señalar la finalización de una proteína; no hay aminoácidos codificados por los codones de terminación.

9. El código es casi universal.

## El proceso de traducción

Ahora que nos hemos familiarizado con el código genético podemos comenzar a estudiar el mecanismo por el cual los aminoácidos se ensamblan en las proteínas. Dado que se sabe más acerca de la traducción en las bacterias, nos enfocaremos primariamente en la traducción bacteriana. En la mayoría de los aspectos la traducción de los eucariontes es similar, aunque existen algunas diferencias significativas que se notarán a medida que avancemos a través de las distintas etapas de la traducción.

La traducción ocurre en los ribosomas; de hecho, los ribosomas pueden pensarse como maquinarias en movimiento para la síntesis de proteínas. A través de varias técnicas se ha logrado una visión detallada de la estructura del ribosoma, en años recientes, lo que ha aumentado en gran medida nuestra comprensión del proceso de traducción. Un ribosoma se une cerca del extremo 5' de una cadena de mRNA y se mueve hacia el extremo 3', y traduce los codones a medida que avanza **(fig. 15-12)**. La síntesis se inicia en el extremo amino de la proteína, y la proteína se elonga por la adición de nuevos aminoácidos al extremo carboxilo.

La síntesis proteica puede dividirse, convenientemente, en cuatro etapas: 1) la unión de los aminoácidos a los tRNA, 2) la iniciación, en la que, los componentes requeridos para la traducción se ensamblan en el ribosoma, 3) la elongación, en la cual se unen los aminoácidos, uno por vez, a la cadena polipeptídica creciente; y 4) la terminación, en la que la síntesis proteica se detiene en el codón de terminación y los componentes de la traducción se liberan del ribosoma.

### La unión de los aminoácidos a los RNA de transferencia

La primera etapa de la traducción es la unión de las moléculas de tRNA a sus aminoácidos adecuados. Cuando se encuentra ligado a su aminoácido, el tRNA entrega el aminoácido al ribosoma, donde el anticodón del tRNA se aparea con un codón presente en el mRNA. Este proceso permite que los aminoácidos se

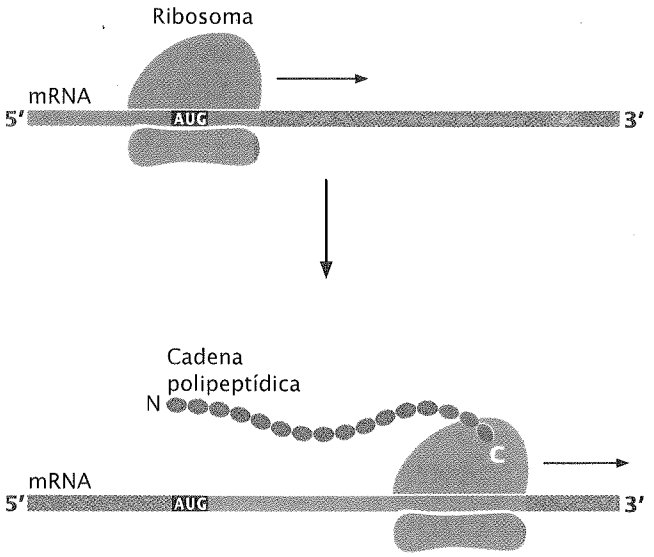



Fig. 15-12. **La traducción de una molécula de mRNA ocurre en un ribosoma.** N representa el extremo amino de la proteína; C representa el extremo carboxilo.

unan en el orden especificado por el mRNA. Entonces, la traducción adecuada requiere, en primer lugar, la unión correcta del tRNA y el aminoácido.

Como ya se ha mencionado, una célula posee típicamente entre 30 y 50 tRNA distintos, y colectivamente, estos tRNA se unen a los 20 aminoácidos distintos. Cada tRNA es específico para un tipo particular de aminoácido. Todos los tRNA tienen la secuencia CCA en el extremo 3', y el grupo carboxilo ($COO^-$) del aminoácido se encuentra unido al grupo hidroxilo 2'- o 3'- del nucleótido adenina presente en el extremo del tRNA (**fig. 15-13**). Si cada tRNA es específico para un aminoácido en particular, pero todos los aminoácidos se encuentran unidos a un mismo nucleótido (A) en el extremo 3' del tRNA, ¿de qué manera un tRNA se liga al aminoácido adecuado?

La clave para la especificidad entre el aminoácido y su tRNA está en un conjunto de enzimas llamadas **aminoacil-tRNA sintetasas**. Una célula tiene 20 aminoacil-tRNA sintasas distintas, una para cada uno de los 20 aminoácidos. Cada sintasa reconoce a un aminoácido en particular, así como todos los tRNA que aceptan ese aminoácido. El reconocimiento del aminoácido apropiado por la acción de una sintasa se basa en los diferentes tamaños, cargas y grupos R de los aminoácidos. Sin embargo, los tRNA son todos similares en su estructura terciaria. ¿De qué manera una sintetasa distingue entre los distintos tRNA?

El reconocimiento de los tRNA por una sintasa depende de las distintas secuencias de nucleótidos de los tRNA. Los investigadores han identificado cuáles son los nucleótidos importantes para el reconocimiento mediante la alteración de distintos nucleótidos en un tRNA particular y la determinación de si el tRNA alterado es reconocido por la sintasa en cuestión (**fig. 15-14**).

La unión de un tRNA a su aminoácido adecuado (denominada **carga del tRNA**) requiere energía, que es provista por el adenosín trifosfato (ATP):

$$\text{Aminoácido} + \text{tRNA} + \text{ATP} \longrightarrow \text{aminoacil-tRNA} + \text{AMP} + PP_i$$

Se separan dos fosfatos del ATP, y se produce adenosín monofosfato (AMP) y pirofosfato ($PP_i$), como también el tRNA aminoacilado (el tRNA que se encuentra unido al aminoácido). Esta reacción ocurre en dos pasos (**fig. 15-15**). Para identificar el tRNA aminoacilado resultante escribimos una abreviatura de tres letras para el aminoácido que se encuentra delante del tRNA; por ejemplo, el aminoácido alanina (Ala) se une a su tRNA ($tRNA^{Ala}$), surgiendo su aminoacil-tRNA ($Ala\text{-}tRNA^{Ala}$).

Los errores en el proceso de carga del tRNA son raros; ocurren solo con una frecuencia de entre 1 en 10 .000 a 1 en 100 .000 reacciones. Esta fidelidad se debe a la presencia de la actividad de corrección durante la lectura de las sintasas, que detecta y elimina los aminoácidos incorrectamente apareados de los tRNA con los que se encuentran unidos.

## CONCEPTOS CLAVE

Los aminoácidos se encuentran unidos a tRNA específicos mediante la acción de aminoacil-tRNA sintasas en una reacción de dos pasos que requiere ATP.

## La iniciación de la traducción

La segunda etapa en el proceso de síntesis proteica es la iniciación. Durante la iniciación se ensamblan todos los componentes

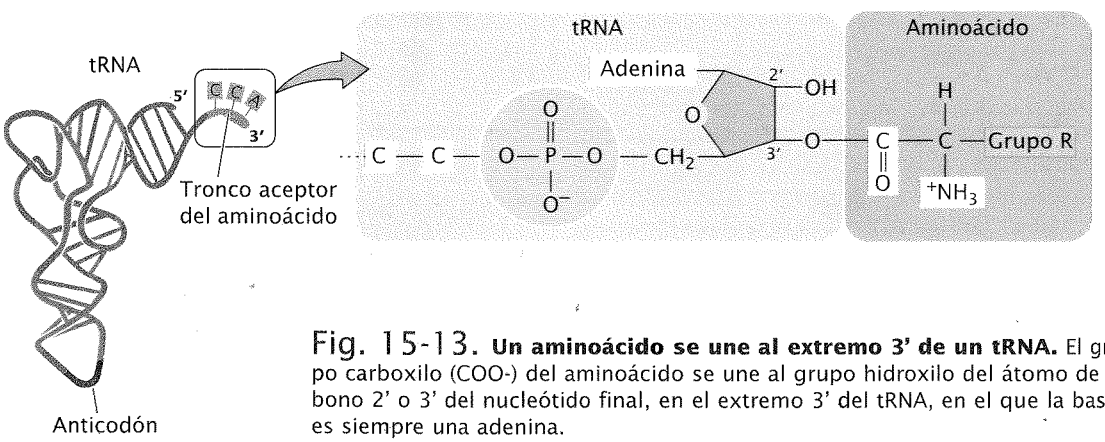



Fig. 15-13. **Un aminoácido se une al extremo 3' de un tRNA.** El grupo carboxilo (COO-) del aminoácido se une al grupo hidroxilo del átomo de carbono 2' o 3' del nucleótido final, en el extremo 3' del tRNA, en el que la base es siempre una adenina.

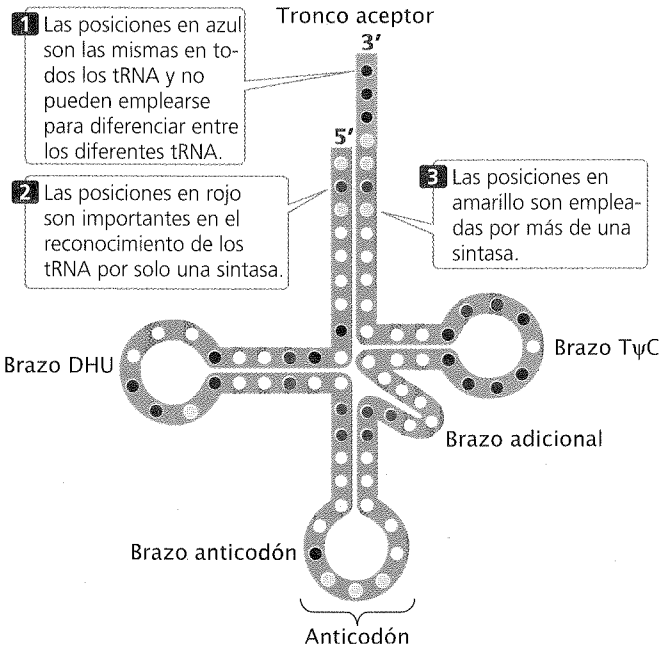



Fig. 15-14. **Ciertas posiciones en las moléculas de tRNA son reconocidas por la aminoacil-tRNA sintasa adecuada.**

requeridos para la síntesis proteica: 1) el mRNA, 2) la subunidad grande y pequeña del ribosoma, 3) un conjunto de tres proteínas llamadas factores de iniciación, 4) el tRNA iniciador con la *N*-formil-metionina unida (fMet-tRNA$^{fMet}$), y 5) la guanosina trifosfato (GTP). La iniciación abarca tres pasos centrales. En primer lugar, el mRNA se une a la subunidad pequeña del ribosoma. En segundo lugar, el tRNA iniciador se une al mRNA mediante apareamiento de bases entre el codón y el anticodón. Tercero, la subunidad grande del ribosoma se une al complejo de iniciación. Veamos cada uno de estos pasos con mayor detenimiento.

Un ribosoma funcional existe en la forma de dos subunidades; la subunidad 30S pequeña y la subunidad 50S grande (en las bacterias). Cuando no se encuentra en un proceso de traducción activa, las dos subunidades se encuentran unidas (**fig. 15-16**).Una molécula de mRNA puede unirse a la subunidad pequeña del ribosoma, solo cuando las subunidades están separadas. El **factor de iniciación 3** (IF-3) se une a la subunidad pequeña del ribosoma y evita que la subunidad grande se una durante la etapa de iniciación (fig. 15-16b). Un segundo factor de iniciación el **factor de iniciación 1** (IF-1) aumenta la disociación de las subunidades ribosómicas grande y pequeña.

Se han identificado secuencias clave en el mRNA necesarias para la unión de los ribosomas mediante experimentos en los cuales se le permite al ribosoma unirse al mRNA pero evitan el avance de la síntesis proteica, deteniendo así al ribosoma en el sitio de iniciación. Después de que el ribosoma se ha unido al mRNA, en estos experimentos, se añade ribonucleasa, la que degrada todos los mRNA, excepto la región cubierta por el ribosoma. El mRNA intacto puede separarse del ribosoma y estudiarse. La secuencia cubierta por el ribosoma durante la iniciación tiene entre 30 y 40 nucleótidos de longitud e incluye el codón de iniciación AUG. Dentro del sitio de unión al ribosoma es la secuencia consenso de Shine-Dalgarno (**fig. 15-17**; véase también cap. 14), que es complementaria con una secuencia de nucleótidos presentes en el extremo 3' del rRNA 16S (parte de la subunidad pequeña del ribosoma). Durante la iniciación los nucleótidos presentes en la secuencia de Shine-Dalgarno se aparean con sus nucleótidos complementarios en el rRNA 16S, lo que permite que la subunidad pequeña del ribosoma se una al mRNA y posicione al ribosoma directamente encima del codón de iniciación.

A continuación el fMet-tRNA$^{fMet}$ iniciador se une al codón de iniciación (fig. 15-16c). Este paso requiere el **factor de iniciación 2** (IF-2), que forma un complejo con el GTP.

En este punto el complejo de iniciación consiste en 1) la subunidad pequeña del ribosoma, 2) el mRNA, 3) el tRNA iniciador con su aminoácido (fMet-tRNA$^{fMet}$) 4) una molécula de GTP y 5) IF-3, IF-2; e IF-1. Estos componentes se conocen colectivamente como el **complejo de iniciación 30S** (fig. 15-16c). En el paso final de la iniciación IF-3 se disocia de la subunidad pequeña, lo que permite que la subunidad grande del ribosoma se una al complejo de iniciación. La molécula de GTP (proporcionada por el IF-2) se hidroliza a guanosín disfosfato (GDP), y IF-1 e IF-2 salen del complejo (fig. 15-16d). Cuando la subunidad grande se ha unido al complejo de iniciación, se denomina **complejo de iniciación 70S**.

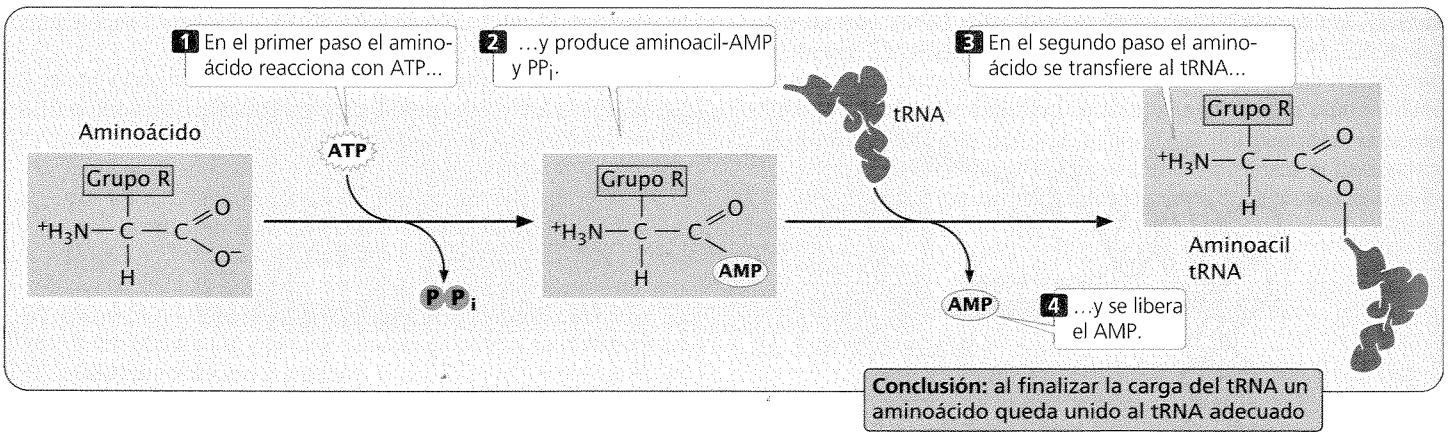
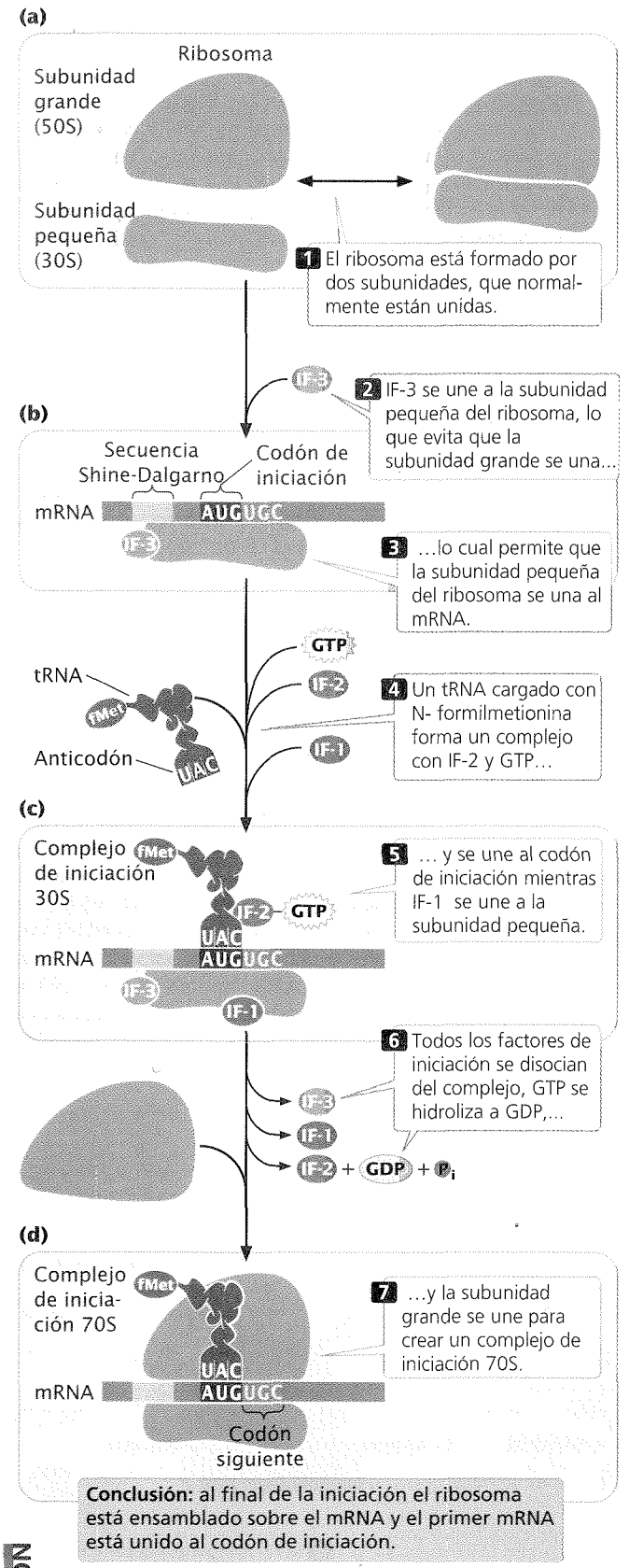



Fig. 15-15. **Un aminoácido se une al tRNA apropiado en una reacción de dos pasos.**




ANIMACIÓN

Fig. 15-16. **La iniciación de la traducción en las bacterias requiere varios factores de iniciación y GTP.**

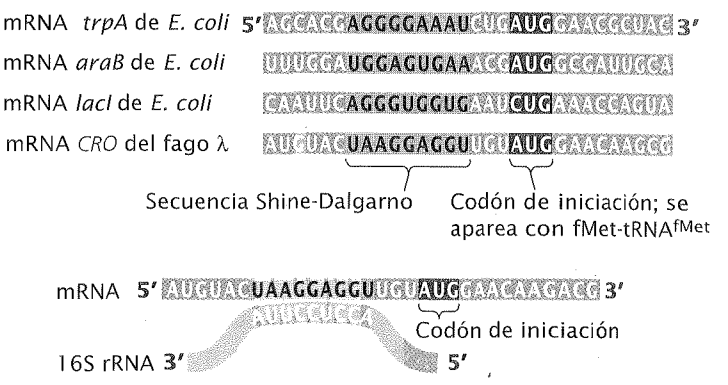
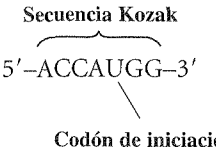



Fig. 15-17. **Las secuencias consenso de Shine-Dalgarno del mRNA son necesarias para que se una la subunidad pequeña del ribosoma.** Las secuencias de Shine-Dalgarno son complementarias con una secuencia de nucleótidos que se encuentra cerca del extremo 3' del rRNA 16S de la subunidad pequeña del ribosoma. Estos nucleótidos complementarios aparean sus bases durante la iniciación de la traducción.

En la iniciación de la traducción de las células eucariontes, ocurren sucesos similares, pero existen algunas diferencias importantes. En las bacterias, las secuencias presentes en el rRNA 16S de la subunidad pequeña del ribosoma, se unen a la secuencia de Shine-Dalgarno del mRNA; esta unión posiciona el ribosoma encima del codón de iniciación. En el mRNA eucarionte no existe una secuencia consenso análoga. En lugar de ello, el cap presente en el extremo 5' del mRNA eucarionte desempeña un papel crítico en la iniciación de la traducción. La subunidad pequeña del ribosoma eucarionte, con ayuda de los factores de iniciación, reconoce al cap y se une allí; la subunidad pequeña migra entonces a lo largo del mRNA (realiza un barrido) hasta que localiza el primer codón, AUG. La identificación del codón de iniciación se ve facilitada por la presencia de una secuencia consenso (llamada la secuencia Kozak) que rodea el codón de iniciación:




Otra diferencia importante es que la iniciación en los eucariontes requiere más factores de iniciación. Algunos factores mantienen las subunidades ribosómicas separadas, como lo hace el IF-3 en las bacterias. Otros reconocen el cap 5' sobre el mRNA y permiten que la subunidad pequeña del ribosoma se una allí. Incluso otros poseen actividad de RNA helicasa, la que se emplea para desenrollar estructuras secundarias que pueden estar presentes en la región 5' no traducida del mRNA, lo que permite que la subunidad pequeña se deslice sobre el mRNA hasta que se alcance el codón de iniciación. Otros factores de iniciación ayudan a llevar al tRNA iniciador y a la metionina (Met-tRNA$^{fMet}$) al complejo de iniciación.

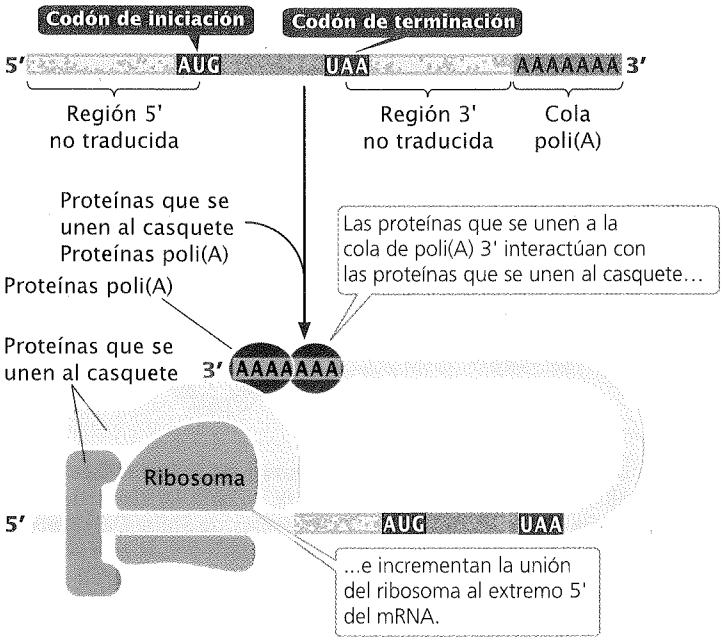



Fig. 15-18. **La cola poli(A) en el extremo 3' del mRNA eucarionte desmpeña un papel en la iniciación de la traducción.**

La cola de poli(A) presente en el extremo 3' del mRNA eucarionte también desempeña un papel en la iniciación de la traducción. Las proteínas que se unen a la cola de poli(A) interactúan con las proteínas que se unen al cap 5', e incrementan la unión de la subunidad pequeña del ribosoma al extremo 5' del mRNA. Esta interacción entre el cap 5' y la cola 3' sugiere que el mRNA se curva hacia atrás durante la iniciación de la traducción para formar una estructura circular (**fig. 15-18**). Unos pocos mRNA eucariontes contienen sitios de entrada interna para los ribosomas, en los cuales los ribosomas pueden unirse en forma directa, sin necesidad de estar unidos previamente, al cap 5'.

## CONCEPTOS CLAVE

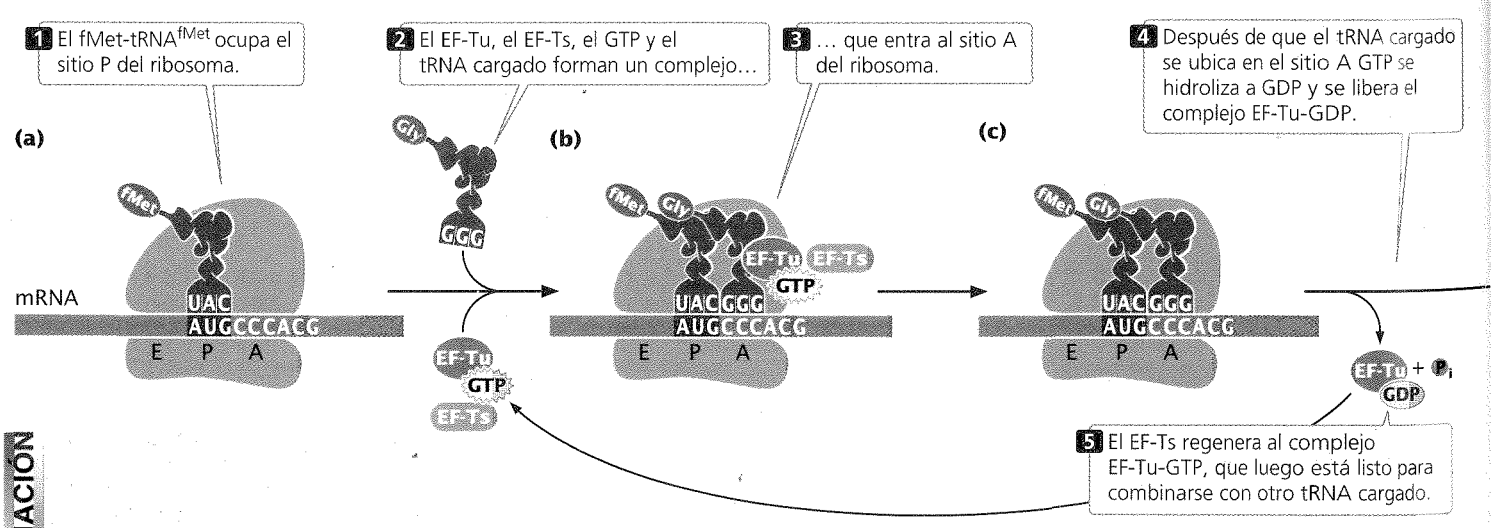
En la iniciación de la traducción en las bacterias la subunidad ribosómica pequeña se une al mRNA, y el tRNA iniciador se une al codón de iniciación. Este proceso requiere varios factores de iniciación (IF-1, IF-2 e IF-3) y GTP. En el paso final la subunidad ribosómica grande se une al complejo de iniciación.

## Elongación

La siguiente etapa en la síntesis proteica es la elongación, en la cual los aminoácidos se unen para crear una cadena polipeptídica. La elongación requiere 1) el complejo 70S recién descrito, 2) tRNA cargados con sus aminoácidos, 3) varios factores de elongación (EF-Ts, EF-Tu y EF-G) y 4) GTP.

Un ribosoma tiene tres sitios que pueden estar ocupados por tRNA; el sitio **aminoacilo**, o **sitio A**, el sitio **peptidilo**, o **sitio P**, y el sitio de **salida**, o **sitio E** (**fig. 15-19a**). El tRNA iniciador inmediatamente ocupa el sitio P (el único sitio al cual es capaz de unirse el fMet-tRNA$^{fMet}$), si bien, todos los otros tRNA primero entran al sitio A. Después de la iniciación el ribosoma se une al mRNA y el fMet-tRNA$^{fMet}$ se posiciona por encima del codón de iniciación AUG en el sitio P; el sitio A adyacente permanece libre (véase fig. 15-19a).

La elongación ocurre en tres pasos. El primer paso (**fig. 15-19b**) es la entrega del tRNA cargado (tRNA con su aminoácido unido) al sitio A. Esto requiere la presencia del **factor de elongación Tu** (EF-Tu) el **factor de elongación Ts** (EF-Ts) y el GTP. El EF-Tu, en primer lugar se une con el GTP y luego se une a un tRNA cargado para formar un complejo tripartito. Este complejo tripartito entra en el sitio A del ribosoma, donde el anticodón del tRNA se aparea con el codón del mRNA. Después de que el tRNA cargado se encuentra en el sitio A, el GTP se corta y forma GDP, y se libera el complejo EF-Tu-GDP (**fig. 15-19c**). El factor EF-Ts regenera




ANIMACIÓN

Fig. 15-19. **La elongación de la traducción comprende tres pasos.**

EF-Tu-GDP a EF-Tu-GTP. En las células eucariontes un conjunto de reacciones similares entrega el tRNA cargado al sitio A.

El segundo paso de la elongación es la creación de un enlace peptídico entre los aminoácidos, que están unidos a los tRNA, en los sitios P y A (**fig. 15-19d**). La formación de este enlace peptídico libera al aminoácido en el sitio P desde su tRNA. La actividad que explica la formación del enlace peptídico en el ribosoma es la de la **peptidil transferasa**. Durante muchos años se supuso que esta actividad era responsabilidad de una de las proteínas de la subunidad grande del ribosoma. Sin embargo, la evidencia indica actualmente que la actividad catalítica es una propiedad del rRNA de la subunidad grande del ribosoma; este rRNA actúa como una ribozima (véase p.350 en el tercer paso del capítulo 13).

El tercer paso de la elongación es la **translocación (fig. 15-19e)**, el movimiento del ribosoma, hacia abajo, sobre el mRNA en la dirección 5'→ 3'. Esta etapa posiciona el ribosoma encima del siguiente codón y requiere el **factor de elongación G** (EF-G) y la hidrólisis de GTP a GDP. Dado que los tRNA en los sitios P y A aún se encuentran unidos al mRNA mediante el apareamiento codón-anticodón no se mueven con el ribosoma a medida de que éste se transloca. En consecuencia, el ribosoma se desplaza de modo que el tRNA que previamente ocupaba el sitio P ahora ocupa el sitio E, desde el cual se mueve al citoplasma, lugar en el que puede volver a cargarse con otro aminoácido. La translocación también provoca que el tRNA que ocupaba el sitio A (que se encuentra unido a la cadena polipeptídica creciente) esté en el sitio P, dejando el sitio A abierto. De este modo el avance de cada tRNA a través del ribosoma, durante la elongación, puede resumirse de la siguiente manera: citoplasma → sitio A → sitio P → sitio E → citoplasma. Como ya vimos, el tRNA iniciador es una excepción: se une directamente al sitio P y nunca ocupa el sitio A.

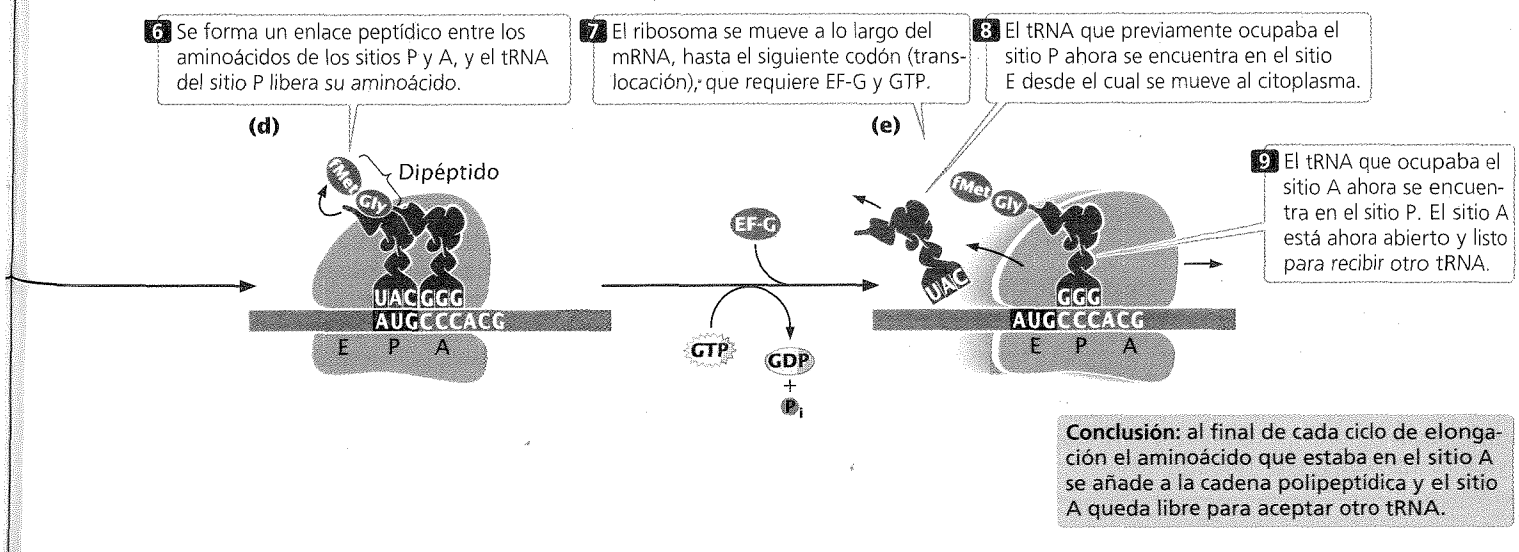
Después de la translocación el sitio A del ribosoma se vacía y queda listo para recibir el tRNA especificado por el codón siguiente. El ciclo de elongación (véase fig. 15-19 a-e) se repite: un tRNA cargado y su aminoácido ocupan un sitio A, se forma un enlace peptídico entre los aminoácidos de los sitios A y P, y el ribosoma se transloca al codón siguiente. Durante todo el ciclo, la cadena polipeptídica permanece unida al tRNA en el sitio P. El ribosoma avanza sobre el mRNA en dirección 5'→ 3', añadiendo aminoácidos, de uno por vez, de acuerdo con el orden especificado por la secuencia de codones del mRNA. La elongación en las células eucariontes ocurre en forma similar.

## CONCEPTOS CLAVE

La elongación consiste en tres pasos: 1) un tRNA cargado entra en el sitio A, 2) se forma un enlace peptídico entre los aminoácidos de los sitios A y P y 3) el ribosoma se desplaza al codón siguiente. La elongación requiere varios factores de elongación (EF-Tu, EF-Ts y EF-G) y GTP.

## Terminación

La síntesis proteica termina cuando el ribosoma se transloca a un codón de terminación. Dado que no hay tRNA con anticodones complementarios a los codones de terminación, no entra ningún tRNA al sitio A del ribosoma cuando se encuentra un codón de terminación (**fig. 15-20a**). En lugar de ello las proteínas conocidas como **factores de liberación** se unen al ribosoma (**fig. 15-20b**). *E. coli* tiene tres factores de liberación: $RF_1$, $RF_2$, y $RF_3$. El factor de liberación 1 reconoce a los codones de terminación UAA y UAG, y $RF_2$ reconoce UGA y UAA. El factor de liberación 3 forma un complejo con GTP y se une al ribosoma. Los factores de liberación promueven, luego, el corte del tRNA presente en el sitio P y su separación de la cadena polipeptídica; en este proceso el GTP que forma complejo con el $RF_3$ se hidroliza a GDP. Existen factores complementarios que colaboran en la liberación del tRNA desde el sitio P, la liberación del mRNA desde el ribosoma y la disociación del ribosoma (**fig. 15-20c**). La traducción en las células eucariontas termina en forma semejante, excepto por el hecho de que existen dos factores de liberación; eRF1, que reconoce a los tres codones de terminación, y eRF2,



**Cuadro 15-4** Componentes requeridos para la síntesis proteica en bacterias

| Estadio | Componente | Función |
|---|---|---|
| Unión del aminoácido al tRNA | Aminoácidos | Bloques estructurales de las proteínas |
| | tRNA | Entregan aminoácidos a los ribosomas |
| | Aminoacil-tRNA sintasa | Une los aminoácidos a los tRNA |
| | ATP | Proporciona energía para unir los aminoácidos al tRNA |
| Iniciación | mRNA | Porta instrucciones de codificación |
| | $fMet\text{-}tRNA^{fMet}$ | Proporciona el primer aminoácido al péptido |
| | Subunidad ribosómica 30S | Se une al mRNA |
| | Subunidad ribosómica 50S | Estabiliza los tRNA y los aminoácidos |
| | Factor de iniciación 1 | Aumenta la disociación de las subunidades grande y pequeña del ribosoma |
| | Factor de iniciación 2 | Une GTP; entrega $fMet\text{-}tRNA^{fMet}$ al codón de iniciación |
| | Factor de iniciación 3 | Une la subunidad 30S y evita la asociación con la subunidad 50S |
| Elongación | Complejo de iniciación 70S | Ribosoma funcional con sitios A, P y E y actividades peptidil transferasa donde puede ocurrir la síntesis proteica |
| | tRNA cargados | Lleva los aminoácidos al ribosoma y ayuda a ensamblarlos en el orden especificado por el mRNA |
| | Factor de elongación Tu | Une GTP y tRNA cargado; entrega el tRNA cargado al sitio A |
| | Factor de elongación Ts | Genera el factor de elongación activo Tu |
| | Factor de elongación G | Estimula el movimiento del ribosoma al codón siguiente |
| | GTP | Proporciona energía |
| | Peptidil transferasa | Crea un enlace peptídico entre los aminoácidos del sitio A y P |
| Terminación | Factores de liberación 1, 2 y 3 | Se une al ribosoma cuando se alcanza el codón de iniciación y termina la traducción |

que se une al GTP y estimula la liberación del polipéptido desde el ribosoma.

Los hallazgos de estudios recientes sugieren que los factores de liberación llevan a cabo la terminación de la traducción al completar un ciclo final de elongación de la síntesis proteica. En este modelo $RF_1$ y $RF_2$ son semejantes en forma y tamaño a los tRNA que ocupan el sitio A del ribosoma, del mismo modo que lo efectúa el complejo aminoácido–tRNA–EF–Tu y GTP durante el ciclo de elongación. El factor de liberación 3 posee una estructura similar al EF-G; luego transloca $RF_1$ o $RF_2$ al sitio P, así como lo realiza con el último tRNA al sitio E, de forma semejante a la manera en que lleva a cabo la translocación en EF-G. Cuando tanto el sitio A como el sitio P del ribosoma están libres de tRNA, el ribosoma puede disociarse. Los hallazgos de las investigaciones también indican que alguna de las secuencias del rRNA desempeñan un papel en el reconocimiento de los codones de terminación.

## CONCEPTOS CLAVE

La terminación ocurre cuando el ribosoma llega a un codón de terminación. Los factores de liberación se unen al codón de terminación y provocan la liberación del polipéptido desde el último tRNA, del tRNA desde el ribosoma y del mRNA desde el ribosoma.

El proceso total de la síntesis proteica, que incluye la carga del tRNA, la iniciación, la elongación y la terminación, se resume en la **figura 15-21**, y los componentes que participan en este proceso aparecen en la lista del cuadro 15-4.

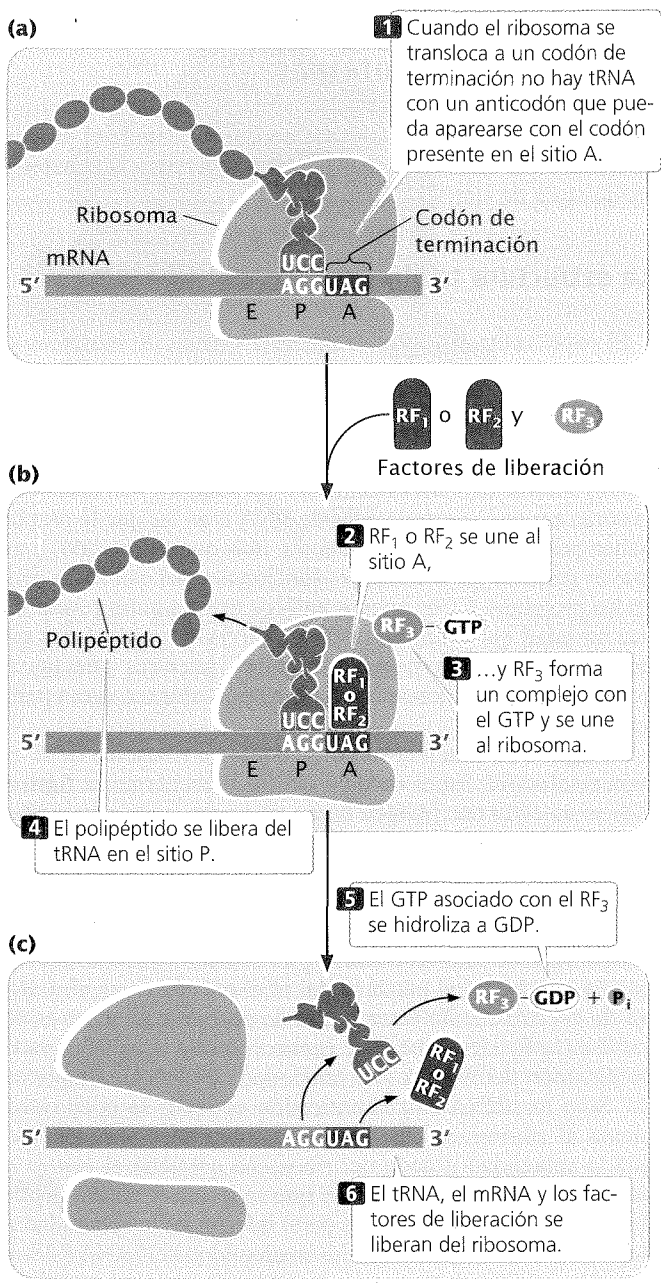
## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Comparación entre la traducción en bacterias y en eucariontes

Hemos considerado hasta el momento el proceso de la traducción en las bacterias y notamos algunas características distintivas que existen en las células eucariontes. Dediquemos unos pocos minutos a reflexionar acerca de algunas de las similitudes y diferencias importantes de la síntesis proteica en las bacterias y en las células eucariontes.

En primer lugar, resaltaremos el hecho de que el código genético en las bacterias y en las células eucariontes es virtualmente idéntico; la única diferencia existe en cuanto al aminoácido especificado por el codón de iniciación. En las bacterias AUG codifica un tipo modificado de metionina, la *N*-formilmetionina, mientras que, en los eucariontes, AUG codifica una metionina no formilada. Una consecuencia del hecho de que las bacterias y los eucariontes empleen el mismo código es que los genes eucariontes pueden traducirse en los sistemas bacterianos y viceversa; esta característica posibilita la ingeniería genética como veremos en el capítulo 18.

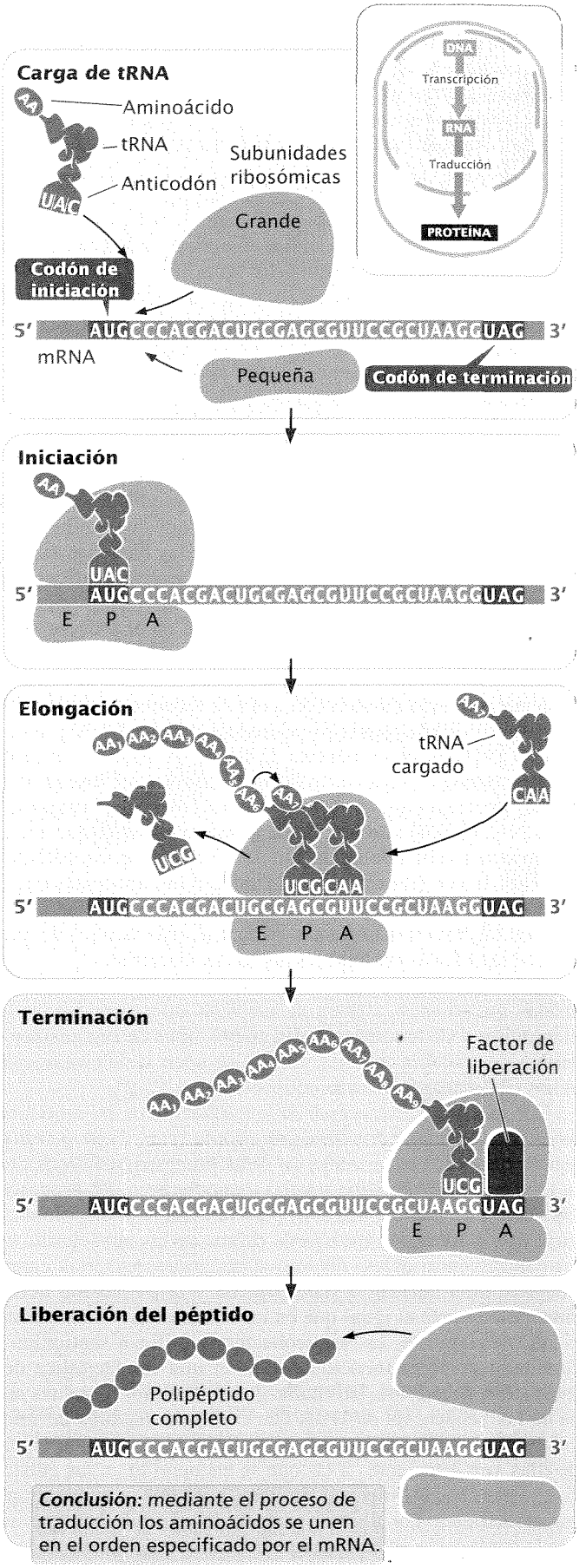
Otra diferencia radica en que la transcripción y la traducción ocurren simultáneamente en las bacterias, pero la envoltura nuclear




ANIMACIÓN

Fig. 15-20. **La traducción se termina cuando se encuentra un codón de terminación.**

puede separar estos procesos en las células eucariontes. La separación física de la transcripción y la traducción tiene importantes consecuencias para el control de la expresión genética, que consideraremos en el capítulo 16, y permite una extensa modificación de los




ANIMACIÓN

Fig. 15-21. **Los cuatro pasos del proceso de traducción son la carga del tRNA (la unión de los aminoácidos a los tRNA), la iniciación, la elongación y la terminación.** En este proceso los aminoácidos se mantienen juntos en el orden especificado por el mRNA para crear una cadena de polipéptido. Participan de este proceso varios factores de iniciación, elongación y liberación y la energía la proporcionan las moléculas de ATP y GTP.

mRNA eucariontes como analizamos en el capítulo 14. Sin embargo, resulta evidente ahora que parte de la traducción ocurre en el núcleo eucarionte y allí la transcripción y la traducción pueden ser simultáneas. El grado de traducción nuclear y la forma en el que ésta puede afectar la regulación genética aún no queda claro.

Existe, además, otra diferencia y es que el mRNA de las bacterias es de vida corta, típicamente dura solo unos pocos minutos, pero la longevidad del mRNA en las células eucariontes es altamente variable y con frecuencia resulta de horas o días. Así, la síntesis de una proteína bacteriana en particular cesa muy rápidamente después de que se detiene la transcripción del mRNA correspondiente, pero la síntesis proteica en los eucariontes puede continuar mucho después de que la transcripción haya finalizado.

Tanto en las bacterias como en las células eucariontes las aminoacil-tRNA sintasas unen aminoácidos a sus tRNA adecuados y la reacción química que se emplea es la misma. Existen diferencias notables en cuanto a los tamaños y la composición de las subunidades ribosómicas de las bacterias y las células eucariontes. Por ejemplo, la subunidad grande del ribosoma eucarionte contiene tres rRNA mientras que el ribosoma bacteriano contiene solo dos. Estas diferencias permiten que los antibióticos y otras sustancias inhiban la traducción de las bacterias sin tener efecto sobre la traducción de los genes nucleares eucariontes, como se analizará cerca del fin de este capítulo.

Otras diferencias fundamentales radican en el proceso de iniciación. En las bacterias la subunidad pequeña del ribosoma se une en forma directa a la región que rodea al codón de iniciación mediante puentes de hidrógeno, entre la secuencia consenso Shine-Dalgarno en la región 5' no traducida del mRNA y una secuencia presente en el extremo 3' del rRNA 16S. Por el contrario, la subunidad pequeña del ribosoma eucarionte se une primero a las proteínas unidas al cap 5' del mRNA y luego migra sobre el mRNA, haciendo un barrido de la secuencia hasta que encuentra el primer codón de iniciación AUG. (Unos pocos mRNA eucariontes tienen sitios internos de unión a los ribosomas que utilizan un mecanismo especializado de iniciación semejante al que se ve en las bacterias.) Además, participan más factores de iniciación en las células eucariontes que en las bacterias.

La elongación y la terminación son semejantes en bacterias y células eucariontes, si bien se emplean diferentes factores de elongación y de terminación. En ambos tipos de organismos los mRNA se traducen muchas veces y se unen simultáneamente a varios ribosomas formando polirribosomas.

¿Qué puede decirse acerca de la traducción de las arqueobacterias, que son de estructura procarionte (cap. 2) pero resultan semejantes a los eucariontes en otros procesos genéticos como la transcripción? Se sabe mucho menos acerca del proceso de traducción en arqueobacterias, pero la evidencia disponible sugiere que poseen una mezcla de rasgos de las eubacterias y de las células eucariontes. Dado que las arqueobacterias carecen de membrana nuclear la transcripción y la traducción ocurren simultáneamente al igual que en las eubacterias. Como se mencionó previamente, las arqueobacterias utilizan metionina no formilada como aminoácido iniciador, una característica de la traducción eucarionte. Los hallazgos de estudios recientes acerca de las secuencias de DNA que codifican factores de iniciación y elongación en las arqueobacterias sugieren que algunas de ellas son semejantes a las que se encuentran en las eubacterias, mientras que otras son similares a las que se encuentran en los eucariontes. Por último, parte de los antibióticos que inhiben la traducción en las eubacterias carecen de efecto en la traducción de las arqueobacterias.

## Consideraciones adicionales sobre la síntesis de proteínas

Ahora que hemos considerado con cierto detalle el proceso de la traducción, examinaremos algunos aspectos adicionales de la maquinaria de síntesis de proteínas.

### La estructura tridimensional del ribosoma

El papel central del ribosoma en la síntesis de proteínas se reconoció en la década de 1950 y desde entonces se han estudiado muchos aspectos de su estructura. Sin embargo, muchos detalles de la estructura y de la función de los ribosomas siguieron siendo un misterio hasta que recientemente se lograron reconstrucciones tridimensionales detalladas. La idea original acerca del ribosoma era que sus moléculas de RNA eran las que le proporcionaban primariamente su estructura, más que su función, y que la mayor parte de las actividades funcionales del ribosoma residían en las proteínas. Estos nuevos análisis estructurales revelaron como novedad que, contrariamente a la visión original, las proteínas desempeñan un papel estructural, mientras que los RNA componentes del ribosoma son los responsables, en gran parte, de su función.

La **figura 15-22a** muestra un modelo de ribosoma de *E. coli* a baja resolución. En el modelo que se presenta en la **figura 15-22b** se muestra una imagen de un ribosoma a alta resolución, según se determinó mediante cristalografía de rayos X. El mRNA está unido a la subunidad pequeña del ribosoma y los tRNA se localizan en los sitios A, P y E que forman un puente entre la subunidad grande y la pequeña (véase fig 15-22a). Las imágenes cristalográficas de alta resolución proveen información que indica que en la subunidad pequeña del ribosoma se encuentra un *centro de decodificación* (este centro de decodificación no es observable en la fig. 15. 22b). Este centro controla la concordancia entre el codón del mRNA y el anticodón del tRNA entrante cargado. Solo los tRNA con el anticodón correcto se unen estrechamente al ribosoma. Los análisis estructurales también indican que la subunidad grande del ribosoma contiene el *centro de la peptidil transferasa*, lugar en el que se forma el enlace peptídico. Este centro se encuentra en la parte inferior de la subunidad grande, en un surco formado por los nucleótidos del rRNA 23S. En el centro peptidil transferasa no hay proteínas, lo que confirma la especulación inicial sobre el hecho de que el enlace peptídico es llevado a cabo por la molécula de RNA. Estos análisis también mostraron la existencia de un túnel que conecta el sitio de formación del enlace peptídico con la parte posterior del ribosoma; la cadena polipeptídica naciente pasa a través de este túnel hacia el exterior del ribosoma. El. EF-Tu, EF-G y otros factores que forman un complejo con el GTP interactúan con un *centro de unión de factor*es. Los factores de iniciación 1 y 3 se unen a los sitios presentes en el exterior de la subunidad ribosómica pequeña.

### Interacciones RNA-RNA en la traducción

El proceso de traducción es rico en interacciones RNA-RNA (que se analizaron en el capítulo, 14, en el contexto de procesamiento del RNA). Por ejemplo, en la traducción bacteriana la secuencia consenso de Shine-Dalgarno en el extremo 5' del mRNA se aparea con el extremo 3' del rRNA 16S (véase fig. 15-17), lo que garantiza la

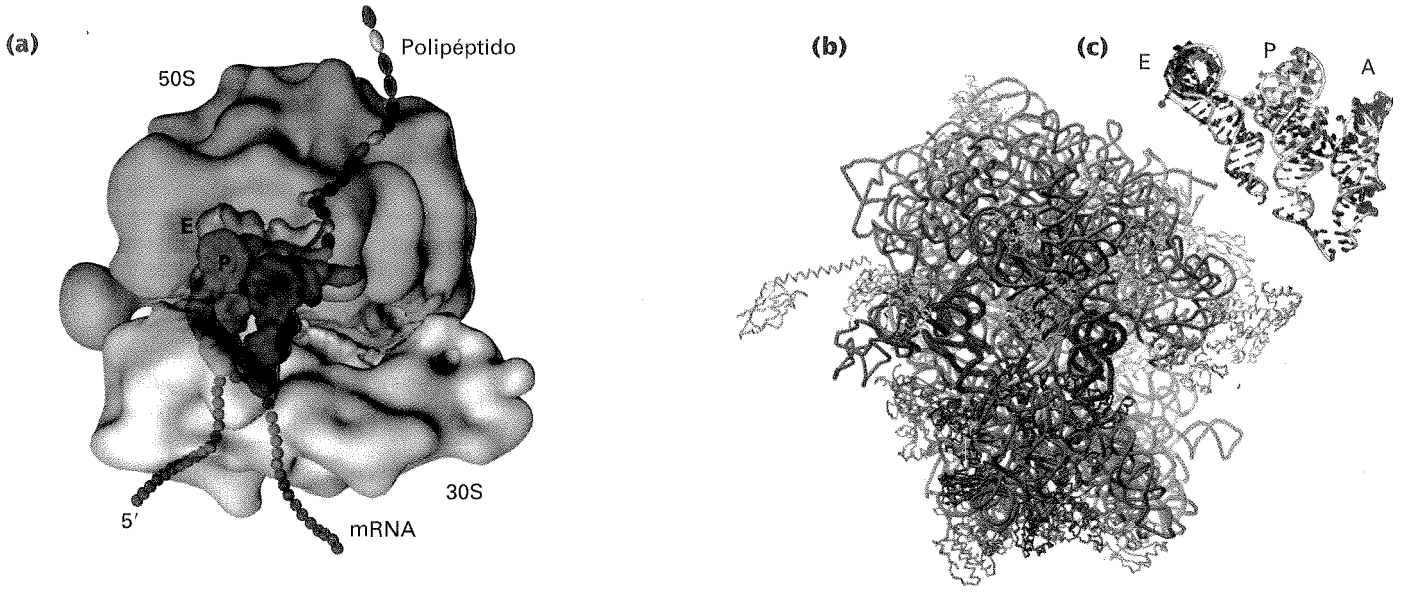



Fig. 15-22. **Estructura del ribosoma. (a)** Modelo del ribosoma a baja resolución, en el que se muestran los sitios A, E y P, en los que se alojan los tRNA, el mRNA y la cadena polipeptídica creciente. **(b)** Modelo de alta resolución del ribosoma. **(c)** Las posiciones de los tRNA en los sitios E, P y A del ribosoma se muestran en la parte b.

unión del ribosoma al mRNA. Las mutaciones que alteran la secuencia de Shine-Dalgarno, de modo que el mRNA y el rRNA ya no sean complementarios, inhiben la traducción. Las mutaciones correspondientes que afectan al rRNA y restablecen la complementariedad permiten que avance la traducción. Las interacciones RNA-RNA también ocurren entre los tRNA en los sitios A y P y los rRNA encontrados tanto en las subunidades grande como pequeña del ribosoma. Más aún, la asociación de las subunidades grande y pequeña del ribosoma puede requerir interacciones entre el rRNA 16S y el rRNA 23S, aunque si las proteínas ribosómicas se encuentran implicadas es un hecho que aún no está claro. Finalmente, los tRNA y los mRNA interactúan a través del apareamiento codón-anticodón.

## Polirribosomas

Tanto en las células procariotas como eucariotas, las moléculas de mRNA se traducen simultáneamente por acción de múltiples ribosomas; (**fig. 15-23**). La estructura resultante –un mRNA con varios ribosomas unidos– se denomina **polirribosoma**. Cada ribosoma se une sucesivamente al sitio que une ribosomas en el extremo 5' del mRNA y se mueve hacia el extremo 3'; el polipéptido asociado con cada ribosoma progresivamente se torna más largo a medida que el ribosoma se mueve sobre el mRNA.

En las células procariontes, la transcripción y la traducción son simultáneas; por tanto, pueden unirse múltiples ribosomas al extremo 5' terminal del mRNA, mientras que la transcripción aún está en proceso en el extremo 3', según se muestra en la **figura 15-24**. Hasta hace poco tiempo se pensaba que la transcripción y la traducción *no* eran procesos simultáneos en los eucariontes porque la transcripción ocurre en el núcleo y toda la traducción se suponía que ocurría en el citoplasma. Sin embargo, sabemos hoy que parte de la traducción ocurre dentro del núcleo eucarionte, cuando el núcleo es el sitio de la traducción, la transcripción y la traducción pueden ser simultáneas en forma semejante a lo que ocurre en los procariontes.

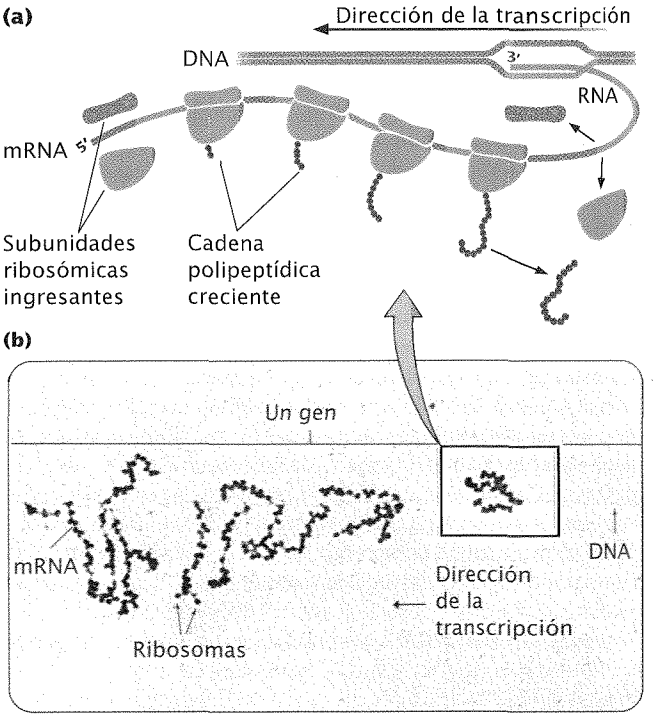



Fig. 15-23. **Una molécula de mRNA puede transcribirse simultáneamente en varios ribosomas. (a)** Cuatro ribosomas están traduciendo una molécula de mRNA, moviéndose desde el extremo 5' al 3'. **(b)** En esta microfotografía electrónica del polirribosoma las esferas que se tiñen oscuras son los ribosomas y el filamento largo y delgado que los conecta es el mRNA. El extremo 5' del mRNA se encuentra hacia la esquina inferior izquierda de la microfotografía. (Parte b: O. L. Miller, Jr., y Barbara A. Hamaklo.)

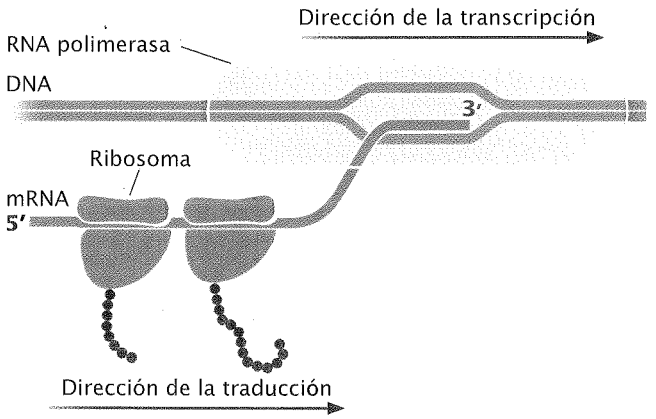



Fig. 15-24. **En las células procariotas, la transcripción y la traducción ocurren simultáneamente.** Mientras el mRNA está transcribiéndose a partir del molde de DNA, en el extremo 3' del mRNA está ocurriendo la traducción en forma simultánea que en el extremo 5' del mRNA.

**CONCEPTOS CLAVE**

Tanto en las células procariontes como en las eucariontes, múltiples ribosomas pueden unirse a un único mRNA, generando una estructura conocida como polirribosoma.

## Vigilancia por RNA mensajero

La transferencia precisa de información genética de una generación a la siguiente y desde el genotipo al fenotipo es crítica para el desarrollo y el funcionamiento adecuado de un organismo. En consecuencia, las células han desarrollado evolutivamente una diversidad de mecanismos de control de calidad para garantizar la precisión de la transferencia de información. La síntesis de proteínas no es la excepción –existen varios mecanismos, llamados colectivamente **vigilancia por mRNA**– que permiten detectar y dar cuenta de los errores de los mRNA que podrían generar problemas en el desarrollo de la traducción.

***Degradación del mRNA mediada por un codón sin sentido.*** Una mutación común es aquella en la cual un codón que especifica un aminoácido se altera de modo de transformarse en un codón de terminación (llamada mutación sin sentido, véase el capítulo 17). Una mutación sin sentido no afecta la transcripción, pero la traducción termina en forma prematura cuando se encuentra con el codón de terminación.

Para evitar la síntesis de proteínas aberrantes que resultarían de estas mutaciones sin sentido los eucariontes desarrollaron un mecanismo llamado **degradación del mRNA mediada por un codón sin sentido** (NMD), que conduce a la rápida eliminación de los mRNA que contengan codones de terminación prematuros. El mecanismo responsable de la degradación del mRNA mediada por un codón sin sentido aún no está claro. En los mamíferos parece involucrar proteínas que se unen a los sitios de enlace entre un exón y otro. Estas proteínas de la zona de unión entre exones pueden interactuar con enzimas que degradan el mRNA. Una posibilidad es que los primeros ribosomas en traducir el mRNA eliminan las proteínas de la zona de unión entre exones, protegiendo de este modo el mRNA de la degradación. Sin embargo, cuando el ribosoma encuentra un codón de terminación prematuro, no atraviesa todo el mRNA y ciertas proteínas presentes en la zona de unión de exones no son eliminadas, razón por la cual se produce la degradación del mRNA mediada por un codón sin sentido.

***Ribosomas atascados y mRNA sin codón de terminación.*** Un problema que surge en ocasiones en el proceso de traducción es el que se origina cuando un ribosoma se detiene sobre el mRNA antes de la terminación de la traducción. Esta situación puede ser consecuencia de una mutación del DNA que cambia un codón de terminación por uno que codifica un aminoácido. También puede presentarse cuando la transcripción termina prematuramente y se produce un mRNA truncado que carece de codón de terminación. En estos casos el ribosoma alcanza el final del mRNA sin encontrar un codón de terminación y se queda atascado, ya que se mantiene unido al mRNA. La unión al mRNA impide que el ribosoma se recicle y sea empleado por otros mRNA y, si este hecho es frecuente, conducirá a la escasez de ribosomas que se reflejará en la disminución de los niveles totales de proteínas sintetizadas.

Para solucionar el problema de los ribosomas atascados las bacterias han desarrollado un tipo de grúa molecular llamada **RNA mensajero de transferencia** (tmRNA). Esta molécula de RNA tiene tanto propiedades de tRNA como de mRNA; su componente de tRNA habitualmente se encuentra cargado con el aminoácido alanina. Cuando un ribosoma se atasca sobre un mRNA, el EF-Tu entrega un tmRNA al sitio A del ribosoma, lugar en el que esta molécula actúa como un tRNA sustituto (**fig. 15-25**). Se crea entonces un enlace peptídico en el sitio P del ribosoma y la alanina (unida al tmRNA) se encuentra ahora en el sitio A, transfiriendo la cadena polipeptídica al tmRNA y liberando al tRNA del sitio P.

El ribosoma reanuda luego la traducción y pasa de la parte del mRNA original aberrante a la porción de mRNA del tmRNA. El proceso de traducción añade 10 aminoácidos codificados por el tmRNA y luego se alcanza el codón de terminación presente en el extremo 3' del tmRNA, lo que termina la traducción y libera al ribosoma. Los aminoácidos añadidos son una etiqueta especial que dirige la cadena polipeptídica incompleta a la degradación. Existen evidencias de que el tmRNA también conduce el mRNA aberrante a la degradación. Si bien no está clara la forma en la que los ribosomas atascados son reconocidos por el tmRNA, lo cierto es que este método es eficiente para reciclar los ribosomas atascados y eliminar las proteínas anormales que resultan de una transcripción truncada.

Los eucariontes han desarrollado un mecanismo diferente para dar cuenta de los mRNA que carecen de codones de terminación. En lugar de reiniciar la actividad del ribosoma atascado y degradar la proteína anómala resultante, las células eucariontes utilizan un mecanismo llamado **degradación del mRNA sin codón de terminación**, que da como resultado la rápida degradación del mRNA anómalo. Mediante este mecanismo el sitio A sin codón del ribosoma atascado es reconocido por una proteína especial que se une al sitio A y recluta otras proteínas que luego degradan al mRNA desde su extremo 3'.

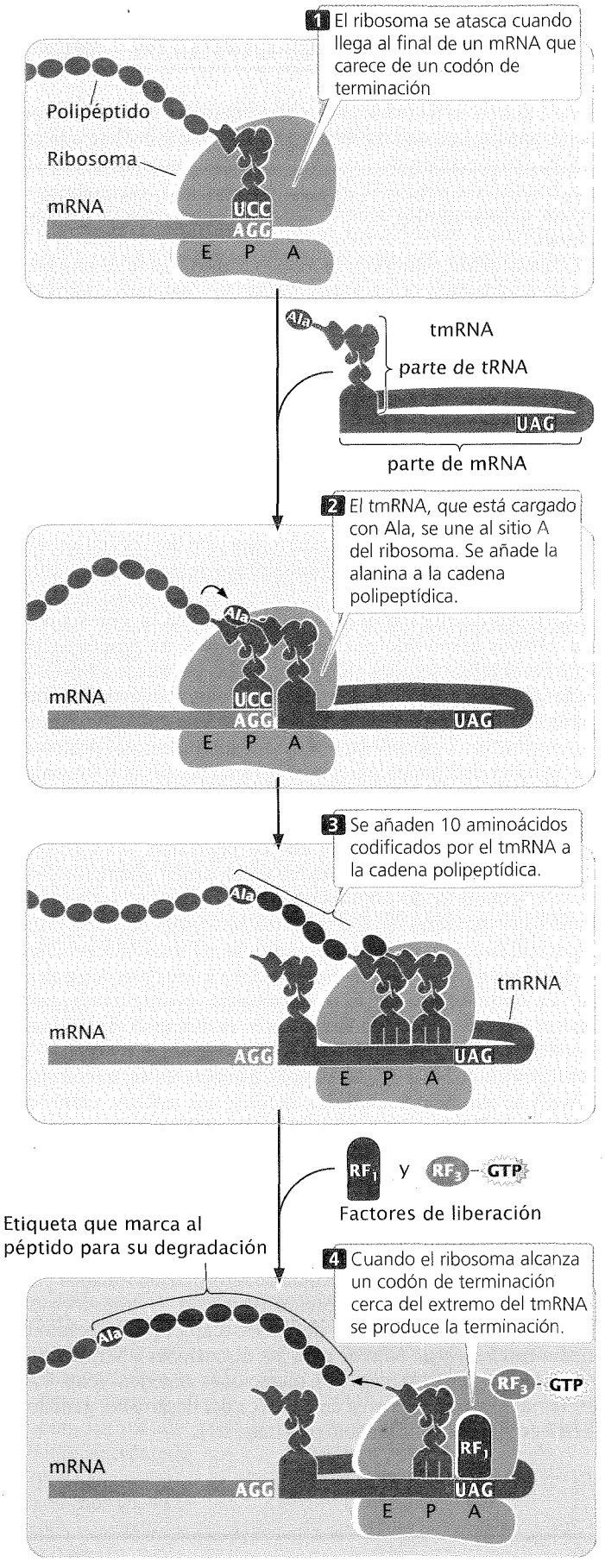



Fig. 15-25. **El tmRNA bacteriano permite que los ribosomas atascados reanuden la traducción.**

## CONCEPTOS CLAVE

Las células poseen mecanismos de vigilancia del mRNA para detectar y eliminar las moléculas de mRNA que contienen errores que responsables de crear problemas durante la traducción. Estos mecanismos incluyen el tmRNA, que rescata a los ribosomas atascados sobre el mRNA, la degradación del mRNA sin codón de terminación, mediante el cual se degradan los mRNA que carecen de un codón de terminación y la desintegración del mRNA mediada por un codón sin sentido, que elimina a los mRNA que poseen un codón de terminación prematuro.

## Modificaciones postraduccionales de las proteínas

Después de la traducción las proteínas, tanto de las células procariontes como de las eucariontes, pueden sufrir alteraciones denominadas modificaciones postraduccionales. Hay varios tipos distintos de modificaciones posibles. Como se mencionó previamente, el grupo formilo o la metionina completa pueden eliminarse del extremo amino de una proteína. Algunas proteínas se sintetizan como moléculas precursoras proteicas, de mayor tamaño, y deben ser escindidas y recortadas por enzimas, antes de que las proteínas puedan volverse funcionales. En otros casos la unión de hidratos de carbono puede requerirse para la activación. Las funciones de muchas proteínas dependen en forma crítica del plegamiento adecuado de la cadena polipeptídica; algunas proteínas se pliegan en forma espontánea a su forma correcta, pero para otras el plegamiento correcto puede requerir, en principio, la participación de otras moléculas conocidas como **chaperonas moleculares**.

En las células eucariontes, el extremo amino de una proteína a menudo se acetila después de la traducción. Otra modificación de algunas proteínas es la eliminación de entre 15 y 30 aminoácidos conocidos como **secuencia señal**, en el extremo amino de la proteína. La secuencia señal ayuda a dirigir a una proteína a la localización específica dentro de las células, después de lo que la secuencia se ve eliminada por acción de enzimas especiales. Los aminoácidos dentro de una proteína también pueden estar modificados: se añaden grupos fosfato, carboxilo y metilo a algunos aminoácidos.

## CONCEPTOS CLAVE

Muchas proteínas sufren modificaciones postraduccionales después de su síntesis.

## Traducción y antibióticos

Los antibióticos son drogas que matan microorganismos. Para que un antibiótico sea efectivo –no simplemente cualquier veneno– el truco consiste en eliminar los microbios sin dañar al paciente. Los antibióticos deben elegirse en forma cuidadosa de

modo que destruyan las bacterias, pero no las células eucariontes de su huésped.

La traducción es, a menudo, el blanco de los antibióticos porque ésta es esencial para todos los organismos vivos y difiere, en forma significativa, entre las bacterias y los eucariontes. Por ejemplo, los ribosomas bacterianos y eucariontes difieren en tamaño y composición. Varios antibióticos se unen, en forma selectiva, a los ribosomas bacterianos e inhiben varios pasos de la traducción, pero no aceptan los ribosomas eucariontes. Las tetraciclinas, por ejemplo, son un tipo de antibióticos que se unen en el sitio A de los ribosomas bacterianos, y bloquean la entrada de los tRNA cargados, si bien no tienen efecto alguno en los ribosomas eucariontes. La neomicina se une al ribosoma cerca del sitio A e induce errores de traducción, probablemente provocando errores en la unión de los tRNA cargados al sitio A. El cloranfenicol se une a la subunidad grande del ribosoma y bloquea la formación del enlace peptídico. La estreptomicina, se une a la subunidad pequeña del ribosoma e inhibe la iniciación, y la eritromicina bloquea la translocación. Si bien el cloranfenicol y la estreptomicina son inhibidores potentes de la traducción bacteriana, no inhiben la traducción en las arqueobacterias.

La estructura tridimensional de la puromicina se asemeja al extremo 3' de un tRNA cargado, lo que permite que esta molécula entre al sitio A de un ribosoma en forma eficiente e inhiba la entrada de los tRNA. Puede formarse un enlace peptídico entre la puromicina del sitio A y el aminoácido presente en el tRNA, que se encuentra en el sitio P del ribosoma, pero la puromicina no puede unirse al sitio P y la translocación no ocurre, con lo que se bloquea la elongación adicional de la proteína. Dado que la estructura de los tRNA es semejante en todos los organismos la puromicina inhibe la traducción, tanto en las células bacterianas como eucariontes, y en consecuencia, esta molécula mata a las células eucariontes junto con las bacterias y en ocasiones se usa en la terapia oncológica para destruir las células malignas.

Muchos antibióticos actúan bloqueando pasos específicos de la traducción, y diferentes antibióticos afectan diferentes etapas de la síntesis proteica. Dada su especificidad, los antibióticos se emplean con frecuencia para estudiar el proceso de síntesis de proteínas.

## Síntesis de proteínas no estándar

El proceso de traducción que hemos considerado hasta el momento es parte de la maquinaria genética empleada por todos los organismos. Muchas bacterias y hongos poseen además una vía alternativa de síntesis de proteínas que emplean para sintetizar unas pocas proteínas cortas, especializadas. Notablemente, este sistema no descansa en los ribosomas sino que emplea enzimas –muchas de las cuales son las de mayor tamaño conocido– para el ensamblaje de los aminoácidos. Dado que esta vía no emplea ribosomas es capaz de producir algunas proteínas de estructura inusual. Por ejemplo, las proteínas producidas por síntesis proteica no ribosómica pueden contener algunas formas moleculares no habituales de aminoácidos e incluso algunos parientes moleculares de los aminoácidos. Dado que estas proteínas tienen estructuras inusuales con frecuencia resisten la degradación y pueden pasar inadvertidas para los patógenos. La penicilina, uno de los primeros antibióticos de uso más extendido se sintetiza mediante síntesis proteica no dependiente de ribosomas.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo se ha enfocado en el proceso por el cual la información genética de una molécula de mRNA se transfiere a la secuencia aminoacídica de una proteína. Este proceso se conoce como traducción, porque la información que está contenida en el lenguaje de nucleótidos debe "traducirse" al lenguaje de los aminoácidos.

El enlace entre genotipo y fenotipo habitualmente es una proteína: la mayor parte de los genes afectan los fenotipos codificando proteínas. De qué manera la presencia de una proteína produce una característica anatómica, fisiológica o conductual en particular, sin embargo, con frecuencia dista de ser algo claro. La relación entre los genes y las características es tema de mucha de la investigación actual y será explorada adicionalmente en los capítulos 16 y 21.

En este capítulo hemos examinado la naturaleza del código genético. Es un código muy conciso, en el que cada codón consiste de tres nucleótidos, y es el número mínimo capaz de especificar los 20 aminoácidos comunes. La comprensión del código genético requirió gran ingenuidad y arduo trabajo de parte de un número importante de genetistas.

Gran parte de este capítulo se ha centrado en la síntesis proteica. Hemos aprendido que la traducción es un proceso altamente complejo: tanto los rRNA, como las proteínas ribosómicas, los tRNA, los mRNA, los factores de iniciación y de elongación, los factores de liberación y las aminoacil-tRNA sintasas contribuyen a ensamblar los aminoácidos en una proteína. Esta complejidad puede parecer sorprendente porque los enlaces peptídicos que mantienen juntos a los aminoácidos son simples enlaces covalentes. La traducción es compleja, no por alguna propiedad peculiar del enlace peptídico, sino porque los aminoácidos deben estar unidos en un orden altamente preciso. La secuencia de aminoácidos determina las estructuras secundaria y terciaria de una proteína las cuales resultan críticas para su funcionamiento; por tanto, la información genética presente en una molécula de mRNA debe traducirse con precisión. La complejidad de la traducción ha evolucionado para asegurar que se cometan pocos errores en el curso de la síntesis proteica.

Un tema importante en la síntesis proteica es la interacción RNA-RNA, que ocurre entre los tRNA y los mRNA, entre los mRNA y los rRNA, y entre los tRNA y los rRNA. La preeminencia de estas interacciones RNA-RNA en la traducción refuerza la propuesta de que la vida evolucionó en un mundo de RNA, en el cual moléculas flexibles y versátiles de RNA llevaban a cabo la mayoría de los procesos vitales (cap. 13).

Este capítulo se ha construido sobre nuestra comprensión acerca de otros procesos de transferencia de información tratados previamente en el libro: la replicación (cap. 12), la transcripción (cap. 13), y el procesamiento del RNA (cap. 14). Proporciona también fundamentos críticos para las discusiones ulteriores sobre regulación genética (cap. 16), mutaciones genéticas (cap. 17), y los temas avanzados acerca de genética del desarrollo, genética del cáncer y genética inmunológica (cap. 21).

C.E.F.Y B.
JU IIN 956
964-8246

## RESUMEN

- Los genes codifican para fenotipos por especificación de la secuencia aminoacídica de las proteínas.
- La relación entre los genes y las proteínas fue sugerida por primera vez por Archibald Garrod.
- George Beadle y Edward Tatum desarrollaron la hipótesis un gen, una enzima que propuso que cada gen especifica una enzima; esta hipótesis fue posteriormente modificada para transformarse en la hipótesis un gen, un polipéptido.
- Las proteínas están compuestas por veinte aminoácidos distintos. Los aminoácidos de una proteína se encuentran unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Las cadenas de aminoácidos se pliegan y se asocian para producir las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas.
- El código genético es la forma en la cual la información genética se almacena en la secuencia de nucleótidos de un gen.
- La dilucidación del código genético requirió varios enfoques distintos: el empleo de mRNA sintéticos con secuencias al azar; mRNA cortos que se unían a los tRNA con sus aminoácidos, y mRNA sintéticos largos con secuencias repetidas regularmente.
- El código genético es un código de tripletes: tres nucleótidos especifican un único aminoácido. También está degenerado, no se superpone y es universal (casi).
- La degeneración del código implica que más de un codón puede especificar un aminoácido. Diferentes tRNA (tRNA isoaceptores) pueden aceptar el mismo aminoácido y diferentes codones pueden aparearse con el mismo anticodón a través del tambaleo, el cual puede existir en la tercera posición del codón y permite el apareamiento de bases no estándar en esta posición.
- El marco de lectura es determinado por el codón de iniciación.
- El extremo de la sección codificante para proteínas de un mRNA está marcado por uno de los tres codones de terminación.
- La síntesis proteica comprende cuatro etapas: 1) la unión del aminoácido a su tRNA apropiado, 2) la iniciación, 3) la elongación y 4) la terminación.
- La unión de un aminoácido a un tRNA requiere la presencia de una aminoacil-tRNA sintasa y ATP. El aminoácido está unido por su grupo carboxilo al extremo 3' del tRNA.
- En la iniciación de la traducción en bacterias la subunidad pequeña del ribosoma se une al mRNA y se posiciona encima del codón de iniciación. Es unida por el primer tRNA y su aminoácido asociado (*N*-formilmetionina en las bacterias) y posteriormente por la subunidad grande en el ribosoma. La iniciación requiere varios factores de iniciación y GTP.
- En la elongación un tRNA cargado entra al sitio A de un ribosoma, se forma un enlace peptídico entre los aminoácidos presentes en los sitios A y P y el ribosoma se mueve (se transloca) a lo largo del mRNA hasta el codón siguiente. La elongación requiere varios factores de elongación y GTP.
- La traducción se termina cuando el ribosoma encuentra a uno de los tres codones de terminación. Los factores de liberación y el GTP son necesarios para llevar a cabo la terminación.
- Al igual que el procesamiento del RNA la traducción requiere varias interacciones RNA-RNA.
- Cada mRNA puede traducirse simultáneamente mediante varios ribosomas y producirse una estructura conocida como polirribosoma.
- Las células poseen mecanismos de vigilancia que eliminan a los mRNA con errores que pueden provocar problemas durante la traducción.
- Los análisis estructurales detallados de los ribosomas han proporcionado nueva información acerca del modo en que los diferentes componentes ribosómicos operan en la síntesis de proteínas.
- Muchas proteínas sufren modificación postraduccional.
- Unos pocos péptidos se sintetizan por una vía no ribosómica que emplea grandes enzimas.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

auxótrofo (p. 403)
hipótesis un gen, una enzima (p. 407)
hipótesis un gen, un polipéptido (p. 407)
aminoácido (p. 407)
enlace peptídico (p. 407)
polipeptídicas (p. 407)
codón con sentido (p. 412)
código degenerado (p. 412)
sinónimos (p. 412)
tRNA isoaceptores (p. 412)
tambaleo (p. 412)
código genético no superpuesto (p. 413)
marco de lectura (p. 413)
codón de iniciación (p. 413)
codón de terminación (de detención o sin sentido) (p.413)
código genético universal (p. 413)
aminoacil-tRNA sintasa (p. 415)
carga del tRNA (p. 415)
factores de iniciación (IF-1, IF-2, IF-3) (p. 416)
complejo de iniciación 30S (p. 416)
complejo de iniciación 70S (p. 416)
sitio aminoacilo (A) (p. 418)
sitio peptidilo (P) (p. 418)
sitio de salida (E) (p. 418)
factor de elongación Tu (EF-Tu) (p. 418)
factor de elongación Ts (EF-Ts) (p. 418)
peptidil transferasa (p. 419)
translocación (p. 419)
factor de elongación G (EF-G) (p. 419)
factores de liberación ($RF_1$, $RF_2$, $RF_3$) (p. 419)
polirribosoma (p. 423)
vigilancia por mRNA (p .424)
degradación del mRNA mediada por un codón sin sentido (p. 424)
RNA mensajero de transferencia (tmRNA) (p. 424)
degradación del mRNA sin codón de terminación (p. 424)
chaperona molecular (p. 425)
secuencia señal (p. 425)

## Problemas

**1.** Una serie de mutantes auxótrofas fueron aisladas en *Neurospora*. El examen de los hongos que contenían estas mutaciones reveló que crecían en un medio mínimo, al que se añadían varios compuestos (A, B, C, D); las respuestas de crecimiento a cada uno de los cuatro compuestos se presentan en el cuadro siguiente. Dé el orden de los compuestos A, B, C, y D en una vía bioquímica. Esquematice una vía bioquímica que incluya estos cuatro componentes e indique cuál paso en las vías se encuentra afectado por cada una de las mutaciones.

| Mutación número | Compuesto | | | |
|---|---|---|---|---|
| | A | B | C | D |
| 134 | + | + | - | + |
| 276 | + | + | + | + |
| 987 | - | - | - | + |
| 773 | + | + | + | + |
| 772 | - | - | - | + |
| 146 | + | + | - | + |
| 333 | + | + | - | + |
| 123 | - | + | - | + |

### • Solución

Para resolver este problema primero debemos agrupar las mutaciones para las cuales los compuestos permiten el crecimiento, de acuerdo con el siguiente cuadro.

| Mutación | | Compuesto | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Grupo | Número | A | B | C | D |
| I | 276 | + | + | + | + |
| | 773 | + | + | + | + |
| II | 134 | + | + | - | + |
| | 146 | + | + | - | + |
| | 333 | + | + | - | + |
| III | 123 | - | + | - | + |
| IV | 987 | - | - | - | + |
| | 772 | - | - | - | + |

El principio subyacente empleado para determinar el orden de los compuestos en la vía es el siguiente: si un compuesto se añade después del bloqueo permitirá que la mutante crezca, mientras que si se añade antes del bloqueo carecerá de efecto. Al aplicar este principio a los datos del cuadro vemos que las mutantes del grupo I crecerán si el compuesto A, B, C, o D se añade al medio; por tanto, estas mutaciones deben afectar un paso previo a la producción de los cuatro compuestos:

$\longrightarrow$ compuestos A, B, C, D
Mutaciones en el grupo I

Las mutantes del grupo II crecerán si se añade el compuesto A, B o D, pero no si se añade el compuesto C. Por tanto, el compuesto C es previo a A, B y D, y las mutaciones en el grupo II afectan la conversión del compuesto C en uno de los otros compuestos:

$\longrightarrow$ compuesto C $\longrightarrow$ compuestos A, B, D
Mutaciones en el grupo I — Mutaciones en el grupo II

Las mutantes del grupo III podrán crecer si se añade el compuesto B o D, pero no si se añaden A o C. Así, las mutaciones enel grupo III afectan los pasos posteriores a la producción de A y C; ya hemos determinado que el compuesto C precede a A en la vía; por tanto, A deberá ser el compuesto siguiente en la vía:

$\longrightarrow$ compuesto C $\longrightarrow$
Mutaciones en el grupo I — Mutaciones en el grupo II

compuesto A $\longrightarrow$ compuestos B, D
Mutaciones en el grupo III

Finalmente, las mutantes del grupo IV crecerán si se añade el compuesto D, pero no los compuestos A, B o C. Así, el compuesto D es el cuarto compuesto en la vía y las mutaciones del grupo IV bloquean la conversión de B a D:

$\longrightarrow$ compuesto C $\longrightarrow$ compuesto A $\longrightarrow$
Mutaciones en el grupo I — Mutaciones en el grupo II — Mutaciones en el grupo III

compuesto B $\longrightarrow$ compuesto D
Mutaciones en el grupo IV

**2.** Si hubiera cinco tipos diferentes de bases en el mRNA, en lugar de cuatro, ¿cuál sería el tamaño mínimo de codones (número de nucleótidos) requerido para especificar los siguientes números de aminoácidos distintos: (a) 4, (b) 20, (c) 30?

### • Solución

Para responder esta pregunta primero debemos determinar el número de combinaciones (codones) posibles cuando hay diferentes números de bases y diferentes longitudes de codones. En general el número de diferentes codones posibles será igual a:

$$b^{lg} = \text{número de codones}$$

donde $b$ es igual al número de diferentes tipos de bases y $lg$ es igual al número de nucleótidos de cada codón (longitud del codón). Si hubiera cinco tipos diferentes de bases, entonces:

$5^1 = 5$ codones posibles
$5^2 = 25$ codones posibles
$5^3 = 125$ codones posibles

El número de codones posibles debería ser mayor o igual al número de aminoácidos especificados. Por tanto, una longitud de codón de un nucleótido especificaría para 4 aminoácidos distintos, una longitud de codón de 2 nucleótidos especificaría para 20 aminoácidos distintos, y una longitud de codón de 3 nucleótidos especificaría para 30 aminoácidos distintos: (a) 1, (b) 2, (c) 3.

**3.** Una cadena molde de un DNA bacteriano tiene la siguiente secuencia de base:

5' – AGGTTTAACGTGCAT – 3'

¿Qué aminoácidos están codificados por esta secuencia?

## • Solución

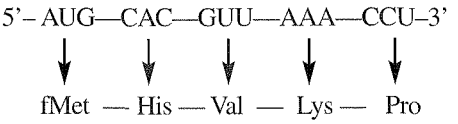
Para responder esta pregunta en primer lugar debemos construir la secuencia de mRNA que se transcribirá a partir de esta secuencia de DNA. El mRNA debe ser antiparalelo y complementario con la cadena molde de DNA:

Cadena molde de DNA: 5'-AGGTTTAACGTGCAT-3'
mRNA copiado a partir del DNA: 3'-UCCAAAUUGCACGUA-5'

Un mRNA se traduce en dirección 5'→ 3'; de modo tal que será útil si movemos la molécula de RNA con el extremo 5' a la izquierda:

mRNA copiado a partir del DNA: 5'-AUGCACGUUAAACCU -3'

Los codones consisten en grupos de tres nucleótidos que se leen sucesivamente después del primer codón AUG; empleando la figura 15.10, podemos determinar que los aminoácidos son:




**4.** Los siguientes tripletes constituyen los anticodones que se encuentran en una serie de tRNA. Indique el aminoácido transportado por cada uno de estos tRNA.

**a.** 5' - UUU - 3'
**b.** 5' - GAC - 3'
**c.** 5' - UUG - 3'
**d.** 5' - CAG - 3'

## • Solución

Para resolver este problema debemos determinar en primer lugar los codones con los cuales se aparean estos anticodones y luego buscar al aminoácido especificado por el codón en la figura 15-10. Los codones son antiparalelos y complementarios con los anticodones. Para la parte *a* el anticodón es 5'– UUU –3'. De acuerdo con las reglas de tambaleo del cuadro 15.–2, U en la primera posición del anticodón puede aparearse con A o G en la tercera posición del codón, de modo que hay dos codones que pueden aparearse con este anticodón:

Anticodón: 5'-UUU-3'
Codón: 3'-AAA-5'
Codón: 3'-GAA-5'

Al confeccionar un listado de estos codones, al modo convencional, con el extremo 5' a la izquierda, tendremos:

Codón: 5'-AAA-3'
Codón: 5'-AAG-3'

De acuerdo con la figura 5-10, ambos codones especifican al aminoácido lisina (Lys). Recuerde que el tambaleo en la tercera posición permite que más de un codón especifique el mismo aminoácido; de modo que cualquier tambaleo que exista producirá el mismo aminoácido que los apareamientos de base estándar y no necesitamos imaginarnos cuál será el tambaleo para responder esta pregunta. Las respuestas para las partes *b*, *c* y *d* son:

**b.** Anticodón: 5'-GAC-3'
Codón: 3'-CUG-5'
5'-GUC-3' codifica Val

**c.** Anticodón: 5'-UUG-3'
Codón: 3'-AAC-5'
5'-CAA-3' codifica Gln

**d.** Anticodón: 5'-CAG-3'
Codón: 3'-GUC-5'
5'-CUG-3' codifica Leu

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

**1.** ¿Cuál es la hipótesis un gen, una enzima? ¿Por qué esta hipótesis fue un avance importante en nuestra comprensión de la genética?

***2.** ¿Qué tres métodos diferentes se emplearon para desentrañar el código genético? ¿Qué cosa reveló cada uno de ellos y cuáles son las ventajas y las desventajas de cada uno de ellos?

**3.** ¿Qué son los tRNA isoaceptores?

***4.** ¿Cuál es la importancia del hecho de que muchos codones sinónimos difieran solo en el nucleótido de la tercera posición?

***5.** Defina los siguientes vocablos dentro del código genético:

**a.** Marco de lectura
**b.** Código superpuesto
**c.** Código no superpuesto
**d.** Codón de iniciación
**e.** Codón de terminación
**f.** Codón con sentido
**g.** Codón sin sentido
**h.** Código universal
**i.** Codones no universales

**6.** ¿De qué manera se establece el marco de lectura de una secuencia de nucleótidos?

***7.** ¿De qué manera los tRNA se unen a su aminoácido correspondiente?

**8.** ¿Qué papel desempeñan los factores de iniciación en la síntesis proteica?

**9.** ¿De qué manera el proceso de iniciación difiere en las bacterias y las células eucariontes?

***10.** Nombre los factores de elongación que se emplean en la traducción bacteriana y explique el papel que desempeña cada factor en este proceso.

**11.** ¿Qué sucesos provocan la terminación de la traducción?

**12.** Proporcione varios ejemplos de interacciones RNA-RNA que ocurren en la síntesis proteica.

**13.** ¿De qué manera superan las células procariontes el problema de un ribosoma atascado sobre un mRNA que no tiene codón de terminación? ¿De qué manera lo hacen las células eucariontes?

**14.** ¿Cuáles son algunos de los tipos de modificación postraduccional de las proteínas?

***15.** Explique de qué manera operan algunos antibióticos al afectar el proceso de síntesis proteica.

**16.** Compare y contraste el proceso de síntesis proteica en bacterias y células eucariontes y proporcione las similitudes y diferencias en el proceso de traducción de estos dos tipos de células.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

***17.** Sydney Brenner aisló mutantes de *Salmonella typhimurium* que se vieron implicados en la biosíntesis del triptófano y no crecían en medio mínimo. Cuando estas mutantes se probaron en medio mínimo, al que se añadió uno de los cuatro siguientes compuestos (indol glicerol fosfato, indol ácido antranílico y triptófano), las respuestas de crecimiento obtenidas fueron las que se muestran en el siguiente cuadro.

| Mutante | Medio mínimo | Ácido antranílico | Indol glicerol fosfato | Indol | Triptófano |
|---|---|---|---|---|---|
| *trp*-1 | - | - | - | - | + |
| *trp*-2 | - | - | + | + | + |
| *trp*-3 | - | - | - | + | + |
| *trp*-4 | - | - | + | + | + |
| *trp*-6 | - | - | - | - | + |
| *trp*-7 | - | - | - | - | + |
| *trp*-8 | - | + | + | + | + |
| *trp*-9 | - | - | - | - | + |
| *trp*-10 | - | - | - | - | + |
| *trp*-11 | - | - | - | - | + |

Proporcione el orden de indol glicerol fosfato, indol, ácido antranílico y triptófano en la vía bioquímica que conduce a la síntesis del triptófano. Indique cuál paso de la vía se ve afectado por cada una de las mutaciones.

**18.** La adición de una serie de compuestos producidos en la siguiente vía bioquímica:

$$\text{precursor} \xrightarrow[\text{A}]{\text{enzima}} \text{compuesto I} \xrightarrow[\text{B}]{\text{enzima}} \text{compuesto II} \xrightarrow[\text{C}]{\text{enzima}} \text{compuesto III}$$

La mutación *a* inactiva la enzima A, la mutación *b* inactiva la B y la mutación *c* inactiva la enzima C. Las mutantes, cada una de las cuales tiene uno de estos defectos, se probaron en medio mínimo al cual se añadió compuesto I, II o III. Complete los resultados esperados de estas pruebas, ubicando un signo más (+) para el crecimiento o un signo menos (-) para ausencia de crecimiento en el siguiente cuadro:

| Cepa con mutación | Medio mínimo al cual se añade | | |
|---|---|---|---|
| | Compuesto I | Compuesto II | Compuesto III |
| *a* | | | |
| *b* | | | |
| *c* | | | |

***19.** Suponga que el número de tipos diferentes de bases del RNA fuera cuatro.¿Cuál sería el tamaño mínimo de codón (número de nucleótidos) necesario si el número de tipos de aminoácidos distintos fuera: (a) 2, (b) 8, (c) 17, (d) 45, (e) 75?

**20.** ¿Cuántos codones serían posibles en un código de tripletes de solo tres bases (A, C y U)?

***21.** Empleando el código genético que se proporciona en la figura 15-10 indique los aminoácidos especificados por las siguientes secuencias de mRNA bacteriano e indique los extremos amino y carboxilo del polipéptido producido.

**a.** 5'- AUGUUUAAAUUUAAAUUUUGA-3'

**b.** 5'-AUGUAUAUAUAUAUGA-3'

**c.** 5'-AUGGAUGAAAGAUUUCUCGCUUGA-3'

**d.** 5'-AUGGGUUAGGGGACAUCAUUUUGA-3'

**22.** Una cadena no molde del DNA tiene la siguiente secuencia de base. ¿Qué secuencia de aminoácido será codificada por esta secuencia?

5'-ATGATACTAAGGCCC-3'

***23.** La siguiente secuencia de aminoácido se encuentra en un tripéptido: Met-Trp-His. Provea todas las secuencias de nucleótidos posibles en el mRNA, en la cadena molde de DNA, y en la cadena no molde de DNA, que codificarían este tripéptido.

**24.** ¿Cuántas secuencias de mRNA distintas pueden codificar una cadena polipeptídica con la secuencia de aminoácidos Met-Leu-Arg? (Asegúrese de incluir el codón de terminación.)

***25.** Una serie de tRNA tiene los siguientes anticodones. Considere las reglas del tambaleo provistas en el cuadro 15-1 y proporcione todos los codones posibles con los cuales podría aparearse cada tRNA.

**a.** 5'-GGC-3'

**b.** 5'-AAG-3'

**c.** 5'-IAA-3'

**d.** 5'-UGG-3'

**e.** 5'-CAG-3'

**26.** Un anticodón sobre un tRNA tiene la secuencia 5'-GCA-3'.

**a.** ¿Qué aminoácido es transportado por este tRNA?

**b.** ¿Cuál sería el efecto si el G en el codón mutase por una U?

**a.** Leu → Gln

**b.** Phe → Ser

**c.** Phe → Ile

**d.** Pro → Ala

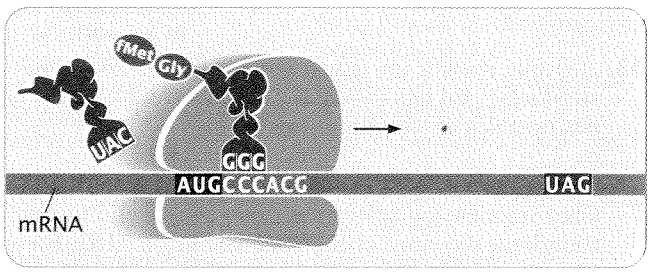
**e.** Asn → Lys

**f.** Ile → Asn

**28.** Arregle los siguientes componentes de la traducción en el orden aproximado en el cual aparecerían o se usarían en la síntesis de proteínas:

complejo de iniciación 70S
factor de liberación 1
peptidil transferasa
factor de elongación G
complejo de iniciación 30S
factor de elongación Tu
factor de iniciación 3
fMet-tRNA$^{fMet}$

**29.** El diagrama siguiente ilustra un paso en el proceso de traducción.




Haga un bosquejo del diagrama e identifique en él los siguientes elementos

**a.** Extremos 5' y 3' del mRNA.

**b.** Sitios A, P y E.

**c.** Codón de iniciación.

**d.** Codón de terminación.

**e.** Extremos amino y carboxilo de la cadena polipetídica recién sintetizada.

**f.** Localización aproximada del siguiente enlace peptídico que se formará.

**g.** Lugar del ribosoma al que se unirá el factor de liberación 1.

**30.** Refiérase al diagrama del problema 29 para responder las siguientes preguntas.

**a.** ¿Cuál sería el anticodón del siguiente tRNA añadido al sitio A del ribosoma?

**b.** ¿Cuál sería el siguiente aminoácido añadido a la cadena polipetídica creciente?

***31.** Un mRNA sintético añadido a un sistema de síntesis proteica libre de células produce un péptido con la siguiente secuencia de aminoácidos: Met-Pro-Ile-Ser-Ala. ¿Cuál sería el efecto sobre la traducción si se omitieran los siguientes componentes en el sistema de síntesis proteica libre de células? ¿Qué tipo de proteína, si es que alguna, se produciría? Explique su razonamiento.

**a.** Factor de iniciación

**b.** Actor de iniciación 2

**c.** Factor de elongación Tu

**d.** Factor de elongación G

**e.** Factores de liberación $R_1$, $R_2$ y $R_3$

**f.** ATP

**g.** GTP

**32.** Para cada una de las siguientes secuencias coloque un tilde en el espacio apropiado para identificar el proceso afectado *de manera más inmediata* por la deleción de la secuencia. Elija solo un proceso por cada una de las secuencias (es decir, un solo tilde por cada secuencia).

| | **Proceso afectado en forma más inmediata por la deleción** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Secuencia delecionada** | **Replicación** | **Transcripción** | **RNA Procesamiento** | **Traducción** |
| **a.** Sitio ori | ——— | ——— | ——— | ——— |
| **b.** Sitio consenso de corte y empalme 3' | ——— | ——— | ——— | ——— |
| **c.** Cola de poli(A) | ——— | ——— | ——— | ——— |
| **d.** Terminador | ——— | ——— | ——— | ——— |
| **e.** Codón de iniciación | ——— | ——— | ——— | ——— |
| **f.** Consenso -10 | ——— | ——— | ——— | ——— |
| **g.** Shine-Dalgarno | ——— | ——— | ——— | ——— |

## PREGUNTAS AVANZADAS

**33.** ¿De qué manera los empalmosomas y los ribosomas son similares? ¿En qué difieren? ¿Puede sugerir algunas razones posibles de sus similitudes?

***34.** Se efectuaron varios experimentos con el propósito de obtener información acerca del modo en que el ribosoma eucarionte reconoce el codón de iniciación AUG. En un experimento el gen que codifica el tRNA iniciador de metionina ($tRNA_i^{Met}$) se localizó y modificó. Los nucleótidos que especifican el anticodón en el $tRNA_i^{Met}$ se mutaron, de modo, que el anticodón en el tRNA fuese 5'-CCA-3' en lugar de 5'-CAU-3'. Cuando este gen mutado se ubicó en una célula eucarionte la síntesis proteica se llevó a cabo pero las proteínas producidas fueron anormales. Algunas de las proteínas producidas contenían aminoácidos adicionales, y otras, menor cantidad de aminoácidos.

**a.** ¿Qué indican estos resultados acerca del modo en que el ribosoma reconoce el punto de iniciación para la traducción en las células eucariontes? Explique su razonamiento.

**b.** Si el mismo experimento hubiese sido realizado en bacterias, ¿qué resultados esperaría?

**35.** La redundancia del código genético significa que algunos aminoácidos son especificados por más de un codón. Por ejemplo, el aminoácido leucina es codificado por seis codones distintos. Dentro del genoma los codones sinónimos no están presentes en el mismo número; algunos codones sinónimos aparecen con una frecuencia mucho mayor que otros, y los codones preferidos difieren entre las especies. Por ejemplo, en una especie el codón UUA puede emplearse con mayor frecuencia para codificar leucina, mientras que en otra especie el usado más a menudo es el CUU. Especule acerca de la razón por la cual existe esta tendencia al uso de codones y por qué los codones preferidos no son los mismos en todos los organismos.

# 16

# CONTROL DE LA EXPRESION GÉNICA

**El ratón transgénico gigante de la izquierda se produjo mediante la inyección de un gen de rata de hormona de crecimiento a un embrión de ratón; el ratón de la derecha es el de tamaño normal.** Para asegurar la expresión el gen de rata se ligó a una secuencia de DNA que estimula la transcripción del DNA de ratón en presencia de metales pesados. Se proporcionó cinc en el alimento del ratón transgénico; algunos ratones transgénicos produjeron hasta 800 veces los niveles normales de hormona de crecimiento. (Cortesía de Ralph L. Brinster, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania.)


- La creación de ratones gigantes mediante regulación génica
- Principios generales de la regulación génica
  - Niveles de control génico
  - Genes y elementos reguladores
  - Proteínas que se unen al DNA
- Regulación génica en las bacterias
  - Estructura del operón
  - Control negativo y positivo: operones inducibles y reprimibles
  - El operón *lac* de *E. coli*
  - Mutaciones *lac*
  - Control positivo y represión por catabolitos
  - El operón *trp* de *E. coli*
  - Atenuación: la terminación prematura de la transcripción
  - El RNA antisentido en la regulación génica
  - Represión mediada por RNA e interruptores ribosómicos
  - Control de la transcripción en el bacteriófago lambda
- Regulación génica en los eucariontes
  - Estructura de la cromatina y la regulación génica
  - Control transcripcional en las células eucariontes
  - Control genético a través del procesamiento del RNA mensajero
  - Control génico a través de la estabilidad del RNA
  - Silenciamiento del RNA
  - Control traduccional y postraduccional
  - Organismo modelo: *Arabidopsis thaliana*


## La creación de ratones gigantes mediante regulación génica

En 1982 un grupo de genetistas moleculares liderados por Richard Palmiter en la University of Washington produjo ratones gigantes que crecían casi al doble del tamaño de un ratón normal. Palmiter y col. crearon estos ratones grandes mediante ingeniería genética, al inyectar el gen de rata de hormona de crecimiento a los núcleos de ratón fertilizados e implantar luego estos embriones en ratonas madres sustitutas. En unos pocos embriones el gen de rata se incorporó al cromosoma de ratón, y después del nacimiento, estos ratones *transgénicos* produjeron hormona de crecimiento codificada por el gen de rata. Parte de los ratones transgénicos produjeron entre 100 y 800 veces la cantidad de hormona de crecimiento encontrada en los ratones normales, lo que provocó que crecieran con rapidez y se transformaran en gigantes.

La inserción de genes foráneos en bacterias, plantas, ratones e incluso seres humanos es actualmente un procedimiento habitual para los genetistas moleculares (véase cap. 18). Sin embargo,

el simple hecho de poner un gen en una célula no garantiza que este gen se transcribirá o producirá una proteína; ciertamente, la mayor parte de los genes extraños nunca se transcriben ni se traducen, lo que no es sorprendente. Los organismos han desarrollado al evolucionar sistemas complejos para asegurar que los genes se expresen en el momento adecuado y en las cantidades apropiadas, y se requieren secuencias distintas del propio gen para asegurar la transcripción y la traducción. En este capítulo aprenderemos más acerca de estas secuencias y de otros mecanismos que controlan la expresión génica.

Si los genes extraños se expresan en raras ocasiones, ¿por qué razón el ratón transgénico con el gen de hormona de crecimiento de la rata se desarrolló on un tamaño tan grande? Palmiter y col., alertados acerca de la necesidad de proporcionar secuencias que controlen la expresión del gen, ligaron el gen de rata con la secuencia promotora de metalotioneína I del ratón, una secuencia de DNA que se encuentra normalmente en dirección 5' con respecto al gen de metalotioneína I de ratón. Cuando están presentes metales pesados como el cinc, activan la secuencia promotora de metalotioneína y de este modo estimulan la transcripción del gen de metalotioneína I. Al conectar el gen de la hormona de crecimiento de rata con este promotor Palmiter y col. proporcionaron un medio para activar la transcripción del gen, sencillamente al poner cantidades adicionales de cinc en el alimento del ratón transgénico.

Este capítulo trata sobre la **regulación génica**, los mecanismos y sistemas que controlan la expresión de los genes. Comenzaremos por analizar por qué es necesaria la regulación génica; los niveles a los cuales está controlada y las diferencias entre los genes y los elementos de regulación. Luego, examinaremos la regulación génica en las bacterias. En la segunda mitad de este capítulo nos ocuparemos de la regulación génica en las células eucariontes, que con frecuencia es más compleja que en las bacterias.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre ingeniería genética en ratones.

## Principios generales de la regulación génica

Uno de los temas principales de la genética molecular es el dogma central, que estableció que la información genética fluye del DNA al RNA, y de allí a las proteínas (fig. 10-16). Si bien el dogma entral proveyó una base molecular para la conexión entre genotipo y fenotipo, fracasó para responder un tema crítico: ¿de qué manera este flujo de información procede en la vía molecular *regulada*?

Considere a *E. coli,* una bacteria que reside en su intestino grueso. Sus hábitos alimentarios determinan en forma absoluta los nutrientes disponibles para esta bacteria: no puede buscar nutrientes cuando éstos escasean, ni puede cambiarse de sitio cuando se confronta con cambios desagradables. *E. coli* responde a esta incapacidad para alterar el ambiente externo con la flexibilidad de su ambiente interno. Por ejemplo, si hay glucosa presente, *E. coli* la emplea para generar ATP; si no la hay, utiliza lactosa, arabinosa, maltosa, xilosa o cualquiera de una diversidad de otros azúcares. Cuando hay aminoácidos disponibles *E. coli* los emplea para sintetizar proteínas, pero si un aminoácido en particular está ausente, produce las enzimas requeridas para sintetizarlo. Así, *E. coli* responde a los cambios del ambiente alterando con rapidez su bioquímica. Esta flexibilidad bioquímica, sin embargo, tiene un costo elevado. Producir todas las enzimas necesarias para cada situación ambiental sería energéticamente caro. Por tanto, ¿cómo hace *E. coli* para mantener su flexibilidad bioquímica al tiempo que optimiza la eficiencia energética?

La respuesta es mediante la regulación génica. Las bacterias llevan la información genética para muchas proteínas, pero solo un subconjunto de esta información genética se expresa en cada momento. Cuando el ambiente cambia, se expresan nuevos genes y se sintetizan las proteínas apropiadas para el nuevo ambiente. Por ejemplo, si una fuente de carbono aparece en el ambiente, los genes que codifican para las enzimas que captan y metabolizan esta fuente de carbono se transcriben y traducen rápidamente. Cuando esta fuente de carbono desaparece, los genes que codifican para ellas se silencian. Este tipo de respuesta, la síntesis de una enzima estimulada por un sustrato específico, se conoce como **inducción**.

Los organismos eucariontes multicelulares enfrentan un dilema distinto. Las células individuales de un organismo multicelular se especializan en tareas específicas. Las proteínas producidas por una célula nerviosa, por ejemplo, son bastante distintas de las producidas por un glóbulo blanco. El problema que enfrenta una célula eucarionte es el modo en el que se especializa. Aunque son bastantes distintas en forma y función, una célula nerviosa y una célula sanguínea portan las mismas instrucciones genéticas.

El desafío de un organismo multicelular es llevar a cabo la especialización de las células que tienen en común un conjunto de instrucciones genéticas. Este desafío se satisface mediante la regulación génica. Todas las células de un organismo portan la misma información genética, pero solo se expresan un subconjunto de genes en cada tipo celular. Los genes necesarios para otros tipos celulares no se expresan. Por tanto, la regulación génica es la clave tanto de la flexibilidad unicelular como de la especialización multicelular y es crítica para el éxito de todos los organismos vivos.

### CONCEPTOS CLAVE

En las bacterias la regulación génica mantiene la flexibilidad interna al encender y apagar genes en respuesta a los cambios del ambiente. En los organismos eucariontes multicelulares la regulación génica lleva a cabo la diferenciación celular.

## Niveles de control génico

Un gen puede ser regulado en diferentes puntos a lo largo de la vía de flujo de información del genotipo al fenotipo (**fig. 16-1**). En primer lugar, la regulación puede actuar a través de la alteración de la estructura del gen. Las modificaciones del DNA o su empaquetamiento pueden ejercer influencias sobre las secuencias que estén disponibles para ser transcriptas o sobre la velocidad a la cual las secuencias se transcribirán. La metilación del DNA y los cambios en la cromatina son dos procesos que desempeñan un papel central en la regulación génica.

Un segundo punto en el cual un gen puede ser regulado es a nivel de la transcripción. Por razones de economía celular tiene sentido limitar la producción de proteínas en forma temprana, en la transferencia de información desde el DNA a proteína, y la transcripción es un punto importante de regulación génica, tanto en las bacterias como en las células eucariontes. Un tercer punto potencial de regulación génica es el procesamiento del mRNA. El mRNA eucarionte se modifica extensamente antes de su traducción; se añade un cap 5', y el extremo 3' se corta y se poliadenila, y además se remueven los intrones (véase cap. 14). Estas modificaciones determinan la estabilidad del mRNA, si el mRNA puede traducirse, además de la velocidad de la traducción, y la secuencia de aminoácidos de la proteína producida. Hay cantidad creciente de evidencia que señala que operan una diversidad de mecanismos de regulación en las células eucariontes en la etapa del procesamiento del mRNA.

Un cuarto punto para el control de la expresión génica es la regulación de la estabilidad del RNA. La cantidad de proteína producida depende no solo de la cantidad de mRNA sintetizado sino de la velocidad a la cual se degrada el mensajero; de modo que la estabilidad del RNA desempeña un papel importante en la expresión génica. Un quinto punto de regulación génica se encuentra en la etapa de la traducción, proceso complejo que requiere un gran número de enzimas, factores proteicos y moléculas de RNA (cap. 15). Todos estos factores, así como la disponibilidad de aminoácidos y secuencias en el mRNA, influyen en la velocidad a la cual se producen las proteínas y –por tanto– proporcionan puntos en los que puede controlarse la expresión génica.

Finalmente, muchas proteínas se modifican después de la traducción (cap. 15), y estas modificaciones afectan el hecho de que las proteínas se transformen o no en activas; por tanto, los genes pueden regularse a través de procesos que inciden en la modificación postranscripcional. La expresión génica puede verse afectada por actividades reguladoras en cualquiera de estos puntos.

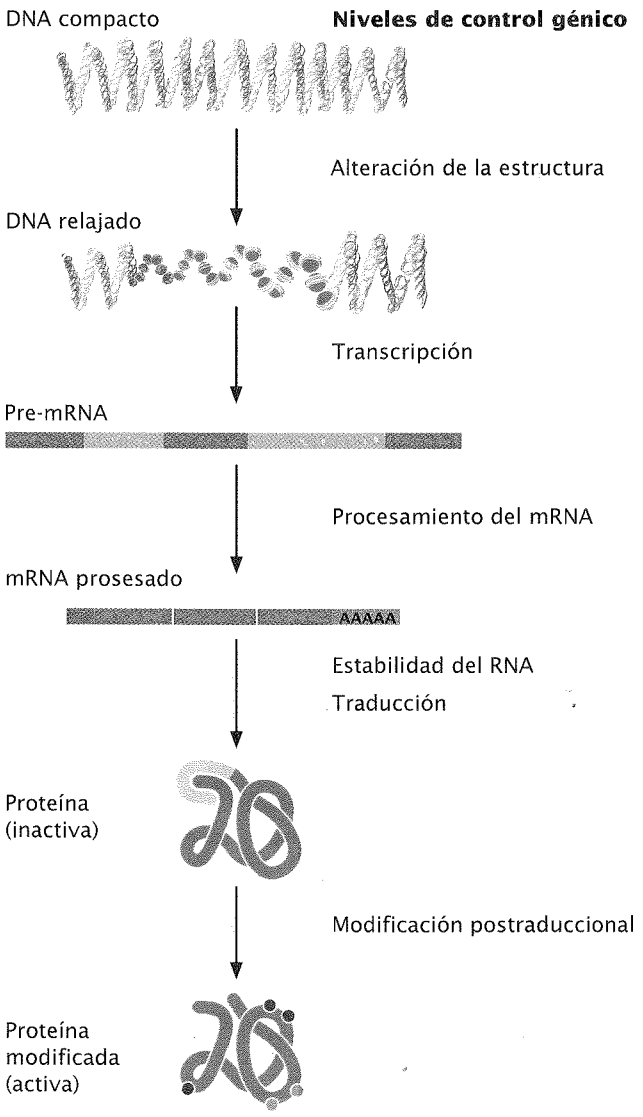



Fig. 16-1. **La expresión génica puede controlarse en múltiples niveles.**

### CONCEPTOS CLAVE

La expresión génica puede ser controlada en cualquiera de varios puntos de la vía molecular que lleva del DNA a la proteína, incluidos la estructura génica, la transcripción, el procesamiento del mRNA, la estabilidad del RNA, la traducción y la modificación postraduccional.

## Genes y elementos reguladores

En nuestra consideración de la regulación génica será necesario distinguir entre las secuencias de DNA que se transcriben y las secuencias de DNA que regulan la expresión de otras secuencias. Según se definió en la página 375 un *gen* es cualquier secuencia de DNA que se transcriba a una molécula de RNA. Los genes incluyen las secuencias de DNA que codifican proteínas, así como secuencias que codifican rRNA, tRNA, snRNA y otros tipos de RNA. Los **genes estructurales** codifican proteínas que se emplean en el metabolismo o en la biosíntesis, o que desempeñan un papel estructural en las células. Los **genes reguladores** son genes cuyos productos, sean RNA o proteínas, interactúan con otras secuencias y afectan su transcripción o traducción. En muchos casos los productos de los genes reguladores son proteínas que se unen al DNA.

También encontraremos secuencias de DNA que no se transcriben en absoluto, pero desempeñan, aun así, un papel en la regulación de otras secuencias de nucleótidos. Estos **elementos reguladores** afectan la expresión de las secuencias a las cuales están físicamente ligados. Gran parte de la regulación génica ocurre mediante la acción de proteínas producidas por genes reguladores que reconocen y se unen a elementos de regulación.

## CONCEPTOS CLAVE

Los genes son secuencias de DNA que se transcriben a RNA. Los elementos de regulación son secuencias de DNA que no se transcriben pero afectan la expresión de los genes.

## Proteínas que se unen al DNA

Gran parte de la regulación génica es realizada por proteínas que se unen a secuencias de DNA y afectan su expresión. Estas proteínas reguladoras por lo general tienen partes funcionales discretas –denominadas **dominios**, que consisten típicamente en entre 60 y 90 aminoácidos– y se encargan de la unión al DNA. Dentro de un dominio solo unos pocos aminoácidos establecen contacto con el DNA. Estos aminoácidos (por lo general asparagina, glutamina, glicina, lisina y arginina) a menudo forman puentes de hidrógeno con las bases o interactúan con el esqueleto de azúcar-fosfato del DNA. Muchas proteínas reguladoras tienen dominios adicionales, que pueden unir otras moléculas como otras proteínas reguladoras.

Las proteínas que se unen al DNA pueden agruparse en varios tipos distintos, de acuerdo con su estructura característica, llamada motivo, que se encuentra dentro del dominio de unión. Los motivos son estructuras simples, como alfa hélices, que pueden encajar en el surco principal del DNA. Algunos motivos comunes que unen DNA se ilustran en la **figura 16-2** y se resumen en el cuadro 16-1.

## Regulación génica en las bacterias

Los mecanismos de regulación génica se investigaron en primer lugar en las bacterias, en las cuales la disponibilidad de mutantes y la facilidad de manipulación en el laboratorio posibilitaron desentrañar estos procesos. Cuando comenzó el estudio de estos mecanismos en las células eucariontes, pareció claro que los genes de bacterias y de eucariontes eran bastante distintos en cuanto a la regulación. A medida que se acumuló mayor cantidad de información acerca de la regulación génica, sin embargo, han surgido una serie de características en común, y en la actualidad muchos aspectos de la regulación génica de bacterias y células eucariontes se consideran similares. Si bien analizaremos la regulación génica de estos dos tipos celulares por separado, haremos hincapié en los aspectos comunes que se aplican a todas las células.

## Estructura del operón

Una diferencia significativa en el control de los genes bacterianos y eucariontes radica en la organización de genes funcionalmente relacionados. Muchos genes bacterianos que tienen funciones relacionadas se encuentran agrupados y están bajo el control de un único promotor. Estos genes con frecuencia se transcriben juntos a un único mRNA. Por el contrario, los genes eucariontes están dispersos y, típicamente, cada uno de ellos se transcribe en un mRNA separado. Un grupo de genes bacterianos estructurales que se transcriben juntos (junto con su promotor y las secuencias adicionales que controlan la transcripción) se denomina **operón**.

La organización de un operón típico se ilustra en la **figura 16-3**. En un extremo del operón se encuentra un conjunto de genes estruc-

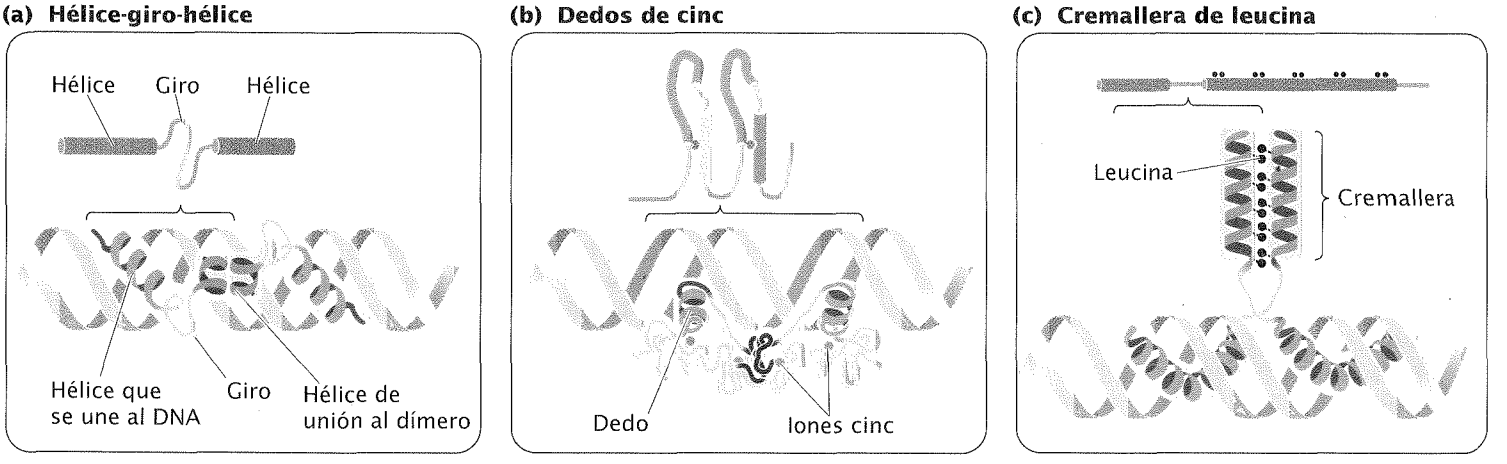



Fig. 16-2. **Las proteínas que unen DNA pueden agruparse en varios tipos de acuerdo con su estructura o motivo. (a)** El motivo de DNA hélice-giro-hélice consiste en dos alfa hélices conectadas por un giro. **(b)** El motivo dedos de cinc consiste en un bucle de aminoácidos que contienen un único ion cinc. La mayor parte de las proteínas que contienen dedos de cinc tienen varias repeticiones de ese motivo. Cada uno de estos dedos de cinc calza en un surco mayor del DNA y forma puentes de hidrógeno con las bases de esta molécula. **(c)** El motivo cremallera de leucina consiste en una hélice de aminoácidos leucina y un brazo de aminoácidos básicos. Las proteínas que se unen al DNA con este motivo habitualmente tienen dos polipéptidos; los aminoácidos leucina y los dos polipéptidos se enfrentan, mientras que los aminoácidos básicos se unen al DNA.

## Cuadro 16-1 Motivos comunes de unión al DNA

| Motivo | Localización | Características | Sitio de unión en el DNA |
|---|---|---|---|
| Hélice-giro-hélice | Proteínas reguladoras de las bacterias; motivos relacionados en proteínas eucariontes | Dos alfa hélices | Surco principal |
| Dedos de cinc | Proteínas reguladoras en eucariontes y otras | Bucle de aminoácidos con cinc en la base | Surco principal |
| Receptor esteroide | Proteínas eucariontes | Dos alfa hélices perpendiculares con cinc rodeadas por cuatro residuos de cisterna | Surco principal y esqueleto del DNA |
| Cremallera-leucina | Factores de transcripción eucariontes | Hélice de residuos de leucina y brazo básico; dos residuos de leucina que se interdigitan | Dos surcos principales adyacentes |
| Hélice-bucle-hélice | Proteínas eucariontes | Dos hélices alfa separadas por un bucle de aminoácidos | Surco principal |
| Homeodominio | Proteínas reguladoras eucariontes | Tres alfa hélices | Surco principal |

turales que se muestran en la figura 16-3, como gen *a*, gen *b* y gen *c*. Estos genes estructurales se transcriben a un mRNA único, que se traduce para producir las enzimas A, B y C. Estas enzimas llevan adelante una serie de reacciones bioquímicas que convierten a la molécula precursora X en el producto Y. La transcripción de los genes estructurales *a*, *b* y *c* está bajo el control de un promotor, que se encuentra hacia el extremo 5' terminal con respecto al primer gen estructural. La RNA polimerasa se une al promotor y luego se mueve hacia el extremo 3' terminal y transcribe los genes estructurales.

Un **gen regulador** ayuda a regular la transcripción de los genes estructurales del operón. El gen regulador no se considera parte del operón, si bien afecta la función de éste. El gen regulador tiene su propio promotor y se transcribe a un mRNA relativamente corto, que se traduce a una proteína pequeña. Esta **proteína reguladora** puede unirse a una región de DNA denominada el **operador** y puede redeterminar si habrá o no transcripción. El operador habitualmente se superpone con el extremo 3' del promotor, y en ocasiones con el extremo 5' del primer gen estructural (véase fig. 16-3).

### CONCEPTOS CLAVE

Los genes funcionalmente relacionados de las bacterias con frecuencia se agrupan como una única unidad de transcripción llamada operón. Un operón típico incluye varios genes estructurales, un promotor para los genes estructurales y un sitio operador donde se une el producto del gen regulador.

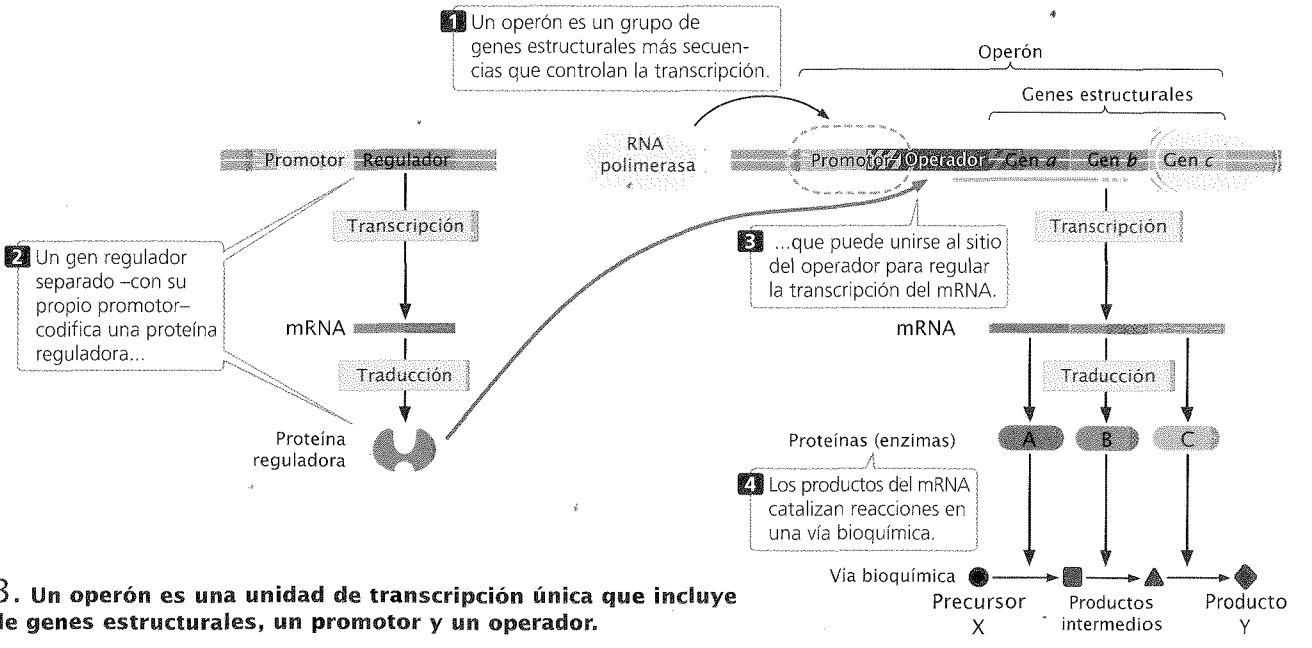



Fig. 16-3. **Un operón es una unidad de transcripción única que incluye una serie de genes estructurales, un promotor y un operador.**

## Control negativo y positivo: operones inducibles y reprimibles

Hay dos tipos de control de la transcripción: el **control negativo**, en el cual una proteína reguladora actúa como represora, al unirse al DNA e inhibir la transcripción, y un **control positivo**, en el cual una proteína reguladora actúa como activadora, al estimular la transcripción. En las siguientes secciones consideraremos diversas variedades de estos dos mecanismos de control básicos.

***Operones inducibles negativos.*** En un operón con control negativo en el sitio del operador la proteína reguladora es un represor; la unión de la proteína reguladora al operador inhibe la transcripción. En un **operón inducible** negativo la transcripción y la traducción del gen regulador produce un *represor* activo, que rápidamente se une al operador (**fig. 16-4a**). Dado que el sitio operador se superpone con el sitio promotor la unión de esta proteína al operador bloquea físicamente la unión de la RNA polimerasa al promotor y evita la transcripción. Para que ocurra la transcripción debe ocurrir algo que evite la unión del represor al sitio operador. Este tipo de sistema se denomina inducible dado que la transcripción normalmente está apagada (inhibida) y debe encenderse (inducirse).

La transcripción se "enciende" cuando una molécula pequeña, un **inductor**, se une al represor. La **figura 16-4b** muestra que cuando el precursor V (que actúa como inductor) se une al represor, éste ya no puede unirse al operador. Las proteínas reguladoras, con frecuencia, tienen dos sitios de unión, uno que se une al DNA y otro que se une a una molécula pequeña como un inductor. La unión del inductor altera la forma del represor y evita que éste se una al DNA. Las proteínas de este tipo que cambian de forma al unirse a otra molécula se denominan **proteínas alostéricas**.

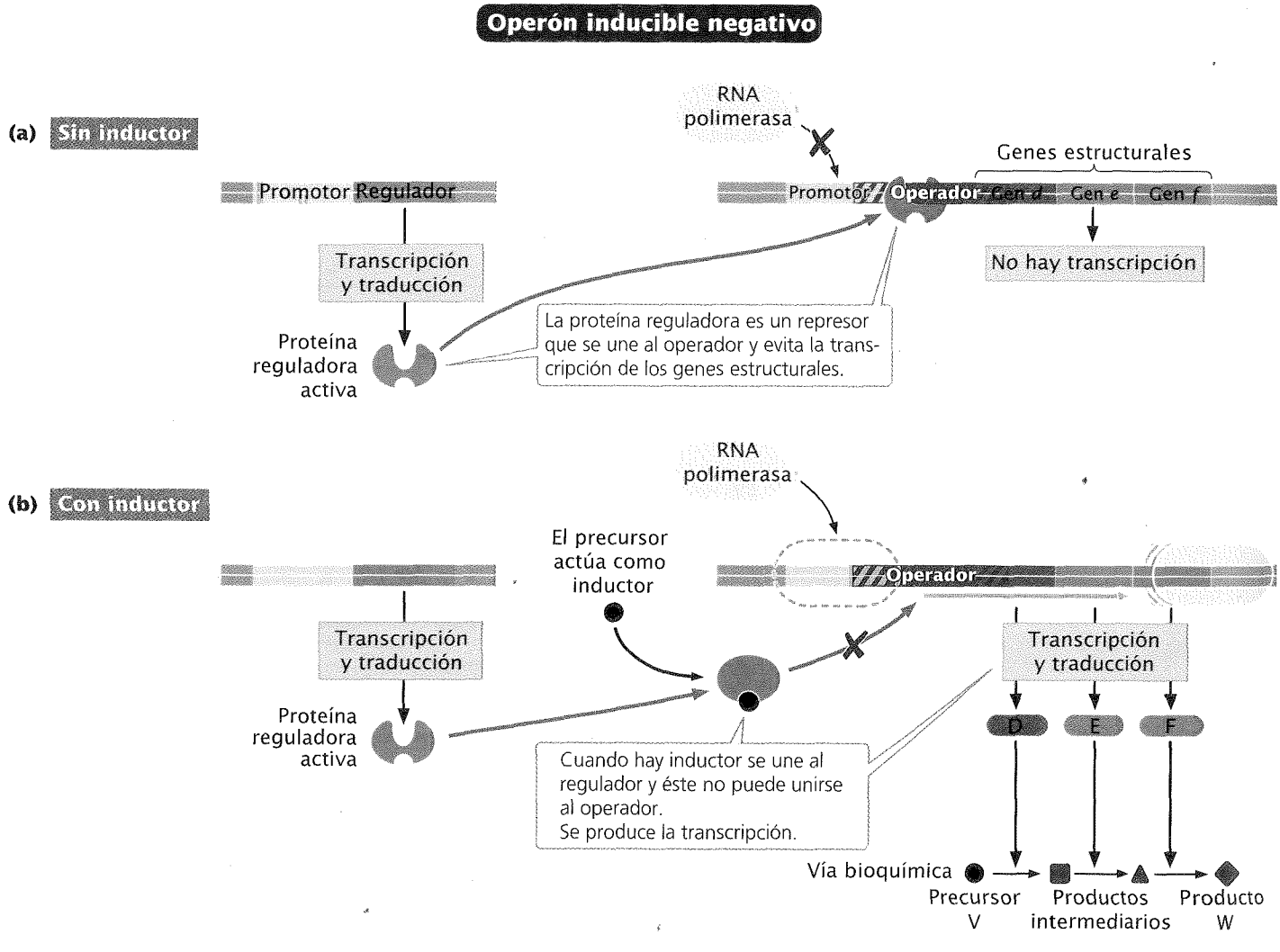



Fig. 16-4. **Algunos operones son inducibles.**

Cuando el inductor está ausente, el represor se une al operador, los genes estructurales no se transcriben y las enzimas D, E y F (que metabolizan al precursor V) ya no se sintetizan (véase fig. 16-4a). Éste es un mecanismo de adaptación: dado que no hay precursor V disponible sería un desperdicio que las células sintetizaran las enzimas cuando no tienen sustrato para metabolizar. Tan pronto como hay precursor V disponible, parte de él se une al represor y lo inactiva, y determina que éste no pueda unirse al sitio operador. En ese momento la RNA polimerasa se puede unir al promotor y transcribir los genes estructurales. El mRNA resultante, entonces, se traduce a las enzimas D, E y F, que convierten el sustrato V en el producto W (véase fig. 16-4b). Por tanto, un operador con control inducible negativo regula la síntesis de las enzimas en forma económica: las enzimas se sintetizan solo cuando sus sustratos (V) están disponibles.

***Operones reprimibles negativos***. Algunos operones con control negativo son **reprimibles**, lo que significa que la transcripción ocurre *normalmente* y debe apagarse o reprimirse. La proteína reguladora en este tipo de operón también es un represor, pero se sintetiza en una forma inactiva que no puede por sí misma unirse al operador. Dado que no hay represor unido al operador la RNA polimerasa se une al promotor rápidamente y ocurre la transcripción del gen estructural **(fig. 16-5a)**.

Para apagar la transcripción debe ocurrir algo que active el represor. Una pequeña molécula llamada **correpresor** se une al represor y lo vuelve capaz de unirse al operador. En el ejemplo ilustrado (fig. 16-5a) el producto (U) de la reacción metabólica es el correpresor. En tanto el nivel del producto U es elevado está disponible para unirse y activar al represor, lo que evita la transcripción **(fig. 16-5b)**. Con el operón reprimido las enzimas G, H e I no se sintetizan y ya no se produce más U a partir del precursor T. Sin embargo, cuando se usa todo el producto U el represor ya no se activa por U y no puede unirse al operador. La inactivación del represor permite la transcripción de los genes estructurales y la síntesis de las enzimas G, H e I, lo que resulta en la conversión del precursor T en el producto U.

Como ocurre con los operones inducibles, los operones reprimibles son económicos: las enzimas se sintetizan solo cuando es necesario. Nótese que tanto los sistemas inducibles como los reprimibles que hemos considerado son formas de control negativo, en las cuales la proteína reguladora es un represor. Consideraremos ahora el control positivo, en el cual la proteína reguladora estimula la transcripción.

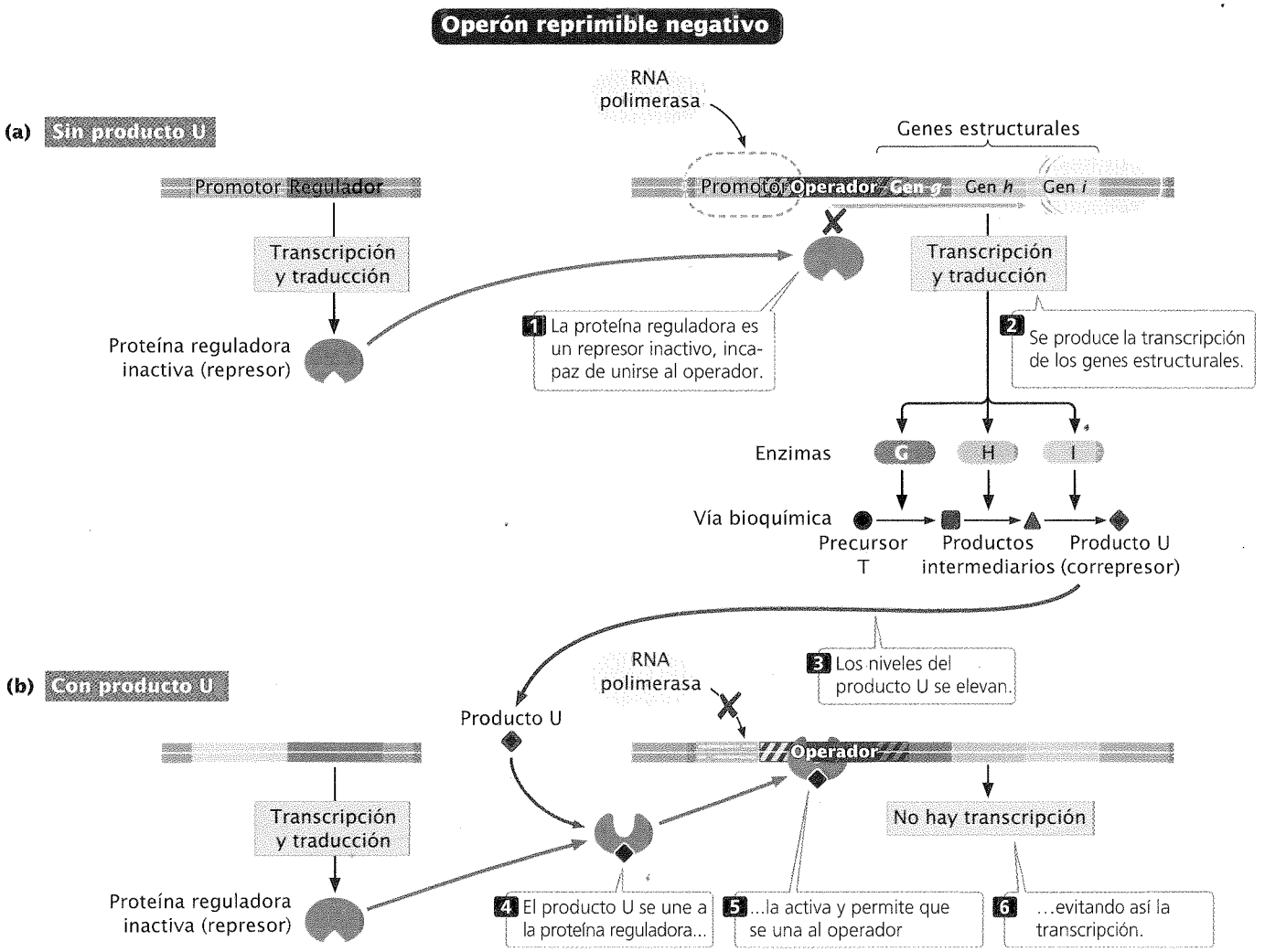



Fig. 16-5. **Algunos operones son reprimibles.**

***Control positivo.*** Con el control positivo una proteína reguladora se une al DNA (habitualmente en un sitio distinto del operador) y estimula la transcripción. Teóricamente el control positivo podría ser inducible o reprimible.

En un operón positivo *inducible* la transcripción normalmente estaría apagada porque la proteína reguladora (un activador) se produciría en forma inactiva. La transcripción ocurriría cuando un inductor se uniera a la proteína reguladora y transformara al regulador en activo. Lógicamente el inductor debería ser el precursor de la reacción controlada por el operón, de modo que las enzimas requeridas se sintetizarían solo cuando estuviera presente el sustrato para su reacción.

Un operón positivo también podría ser reprimible; la transcripción ocurriría normalmente y debería ser reprimida. En este caso la proteína reguladora se produciría en una forma que se uniera rápidamente al DNA y estimularía la transcripción. La transcripción se vería inhibida cuando una sustancia se uniera al activador y lo volviera incapaz de unirse al DNA, de modo que la transcripción ya no fuese estimulada. Aquí, el producto (P) de la reacción controlada por el operón, lógicamente, sería la sustancia represora porque podría ser económico para la célula evitar la transcripción de los genes que permiten la síntesis de P cuando ya hubiese mucho P disponible. Las características del control positivo y negativo en los operones inducibles y reprimibles se resumen en la **figura 16-6**.

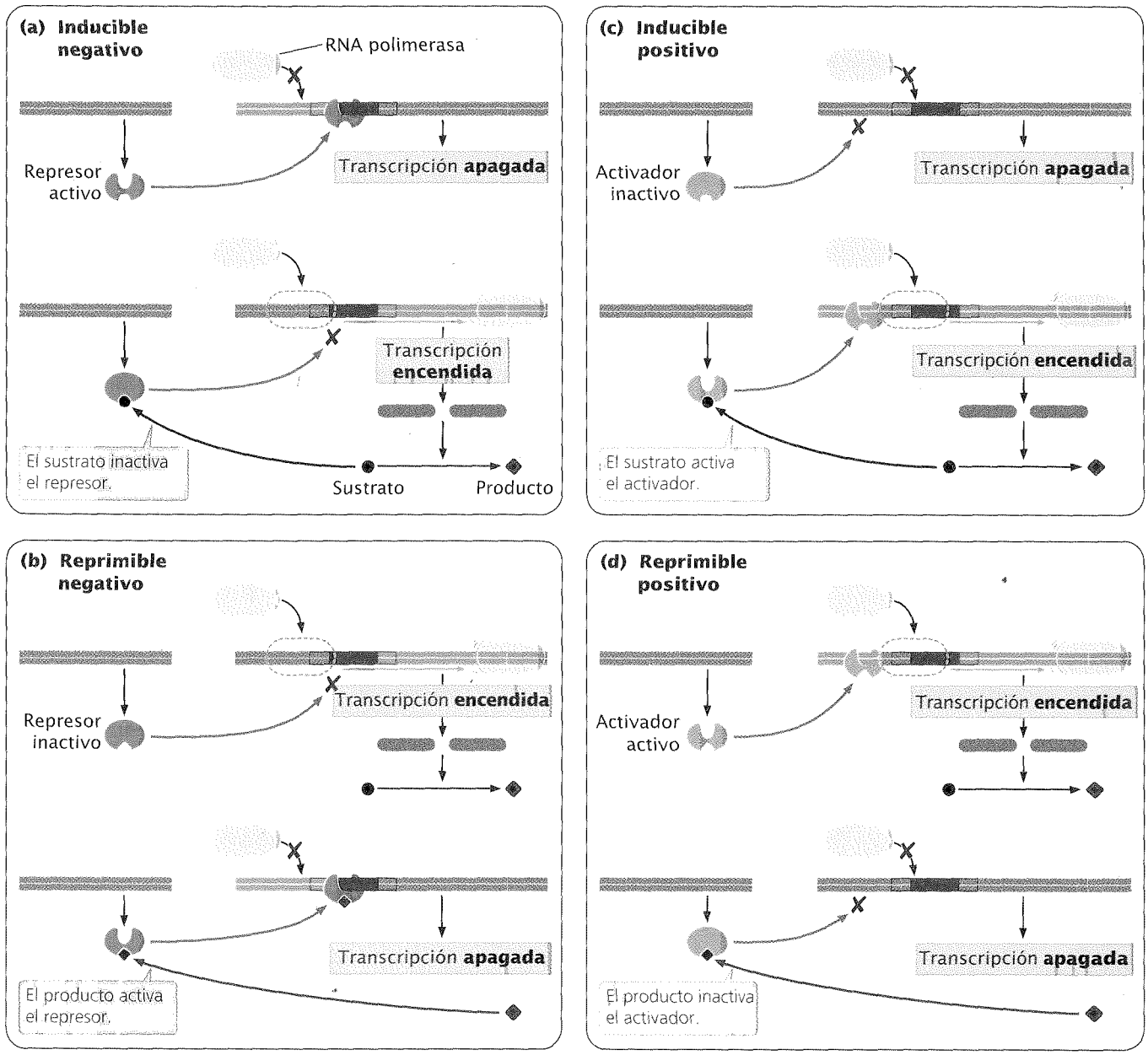



Fig. 16-6. **Resumen de las características del control positivo y negativo en operones inducibles y reprimibles.**

## CONCEPTOS CLAVE

Existen dos tipos básicos de control de la transcripción: negativo y positivo. En el control negativo, cuando una proteína reguladora (represor) se une al DNA, la transcripción se inhibe; en el control positivo, cuando una proteína reguladora (activador) se une al DNA, la transcripción se ve estimulada. Algunos operones son inducibles; la transcripción normalmente está apagada y debe encenderse.
Otros operones son reprimibles; la transcripción normalmente está encendida y debe apagarse.

## El operón *lac* de *E. coli*

En 1961 François Jacob y Jacques Monod describieron el "modelo del operón" para el control genético del metabolismo de la lactosa en *E. coli*. Este trabajo y la investigación posterior sobre la genética del metabolismo de la lactosa establecieron al operón como la unidad básica de control de la transcripción en las bacterias. A pesar del hecho de que en ese momento no se contaba con métodos para determinar las secuencias de nucleótidos Jacob y Monod dedujeron la estructura del operón *genéticamente*, al analizar las interacciones de las mutaciones que interferían con la regulación normal del metabolismo de la lactosa. Examinaremos los efectos de algunas de estas mutaciones después de ver de qué manera el operón *lac* regula el metabolismo de la lactosa.

La lactosa es uno de los principales hidratos de carbono presentes en la leche; puede ser metabolizada por las bacterias *E. coli* que residen en el intestino de los mamíferos. La lactosa no se difunde con facilidad a través de la membrana celular de *E. coli* y debe transportarse en forma activa al interior de la célula por una enzima permeasa. **(fig. 16-7)**. Para utilizar la lactosa como fuente de energía *E. coli* debe primero degradarla a glucosa y galactosa, una reacción que es catalizada por la enzima β-galactosidasa. Esta enzima también puede convertir la lactosa en alolactosa, un compuesto que desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de la lactosa. Una tercera enzima, la tiogalactósido transacetilasa, también es producida por el operón *lac*, pero su función en el metabolismo de la lactosa aún se desconoce.

El operón *lac* es un ejemplo de un operón inducible negativo. Las enzimas β-galactosidasa, permeasa y transacetilasa están codificadas por genes estructurales adyacentes en el operón *lac* de *E. coli*. La β-galactosidasa está codificada por el gen *lacZ*, la permeasa por el gen *lacY* y la transacetilasa por el gen *lacA*. Cuando la lactosa está ausente del medio en el cual crece *E. coli*, solo se producen unas pocas moléculas de cada enzima **(fig. 16-8a)**. Si se añade lactosa al medio y no hay glucosa, la velocidad de síntesis de las tres enzimas se incrementa en forma simultánea, cerca de mil veces en 2 o 3 minutos. Este estallido de síntesis proteica resulta de la transcripción de *lacZ*, *lacY* y *lacA* y ejemplifica la **inducción coordinada**, la síntesis simultánea de varias enzimas, estimulada por una molécula específica, el inductor **(fig. 16-8b)**.

Si bien la lactosa parece ser el inductor aquí, la alolactosa es la verdadera responsable de la inducción. Los genes *lacZ*, *lacY* y *lacA* tienen un promotor común (*lacP* enfig. 16-8a) y se transcriben juntos. En dirección al extremo 5', con respecto al promotor hay un gen regulador *lacI*, que tiene su propio promotor ($P_I$). El gen *lacI* se transcribe en un mRNA corto que se traduce en un represor. Cada represor consiste en cuatro polipéptidos idénticos y tiene dos sitios de unión; un sitio se une a la alolactosa y el otro al DNA. En ausencia de lactosa (y por tanto de alolactosa) el represor se une al sitio del operador *lac*, *lacO* (fig. 16-8a). Jacob y Monod mapearon el operador en una posición adyacente al gen *lacZ*; la secuenciación de nucleótidos efectuada en forma más reciente reveló que el operador, en realidad, se superpone con el extremo 3' del promotor y el extremo 5' del *lacZ* **(fig. 16-9)**.

Inmediatamente en dirección al extremo 5' con respecto a los genes estructurales se encuentra el promotor *lac*. La RNA polimerasa se une al promotor y se mueve a lo largo de la molécula de DNA, para transcribir los genes estructurales. Cuando el represor se une al operador, la unión de la RNA polimerasa se bloquea y se evita la transcripción. Cuando hay lactosa presente, parte de ella se convierte a alolactosa, la que se une al represor y determina que éste se libere del DNA. En presencia de lactosa, entonces, el represor está inactivado, la unión de la RNA polimerasa ya no está bloqueada, ocurre la transcripción de *lacZ*, *lacY* y *lacA*, y se producen las enzimas *lac*.

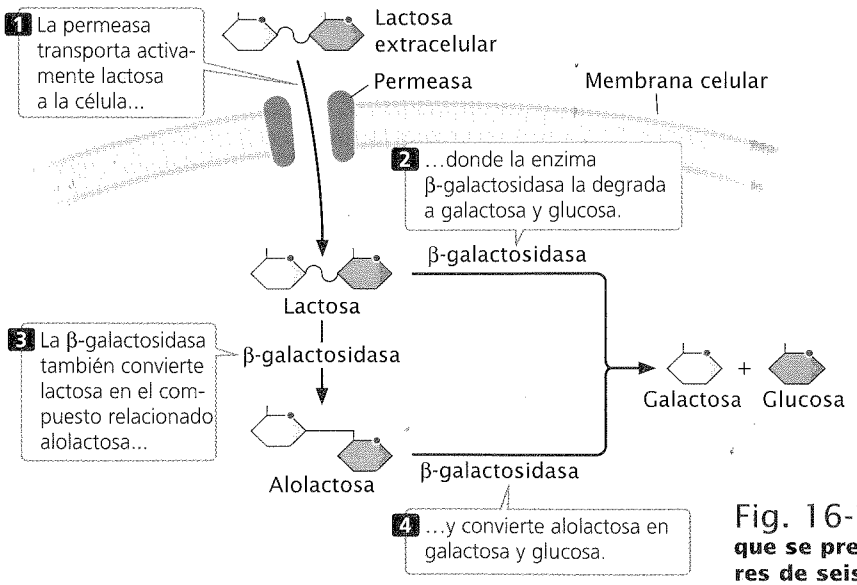



Fig. 16-7. **La lactosa, un hidrato de carbono central que se presenta en la leche, está formada por dos azúcares de seis carbonos unidos.**

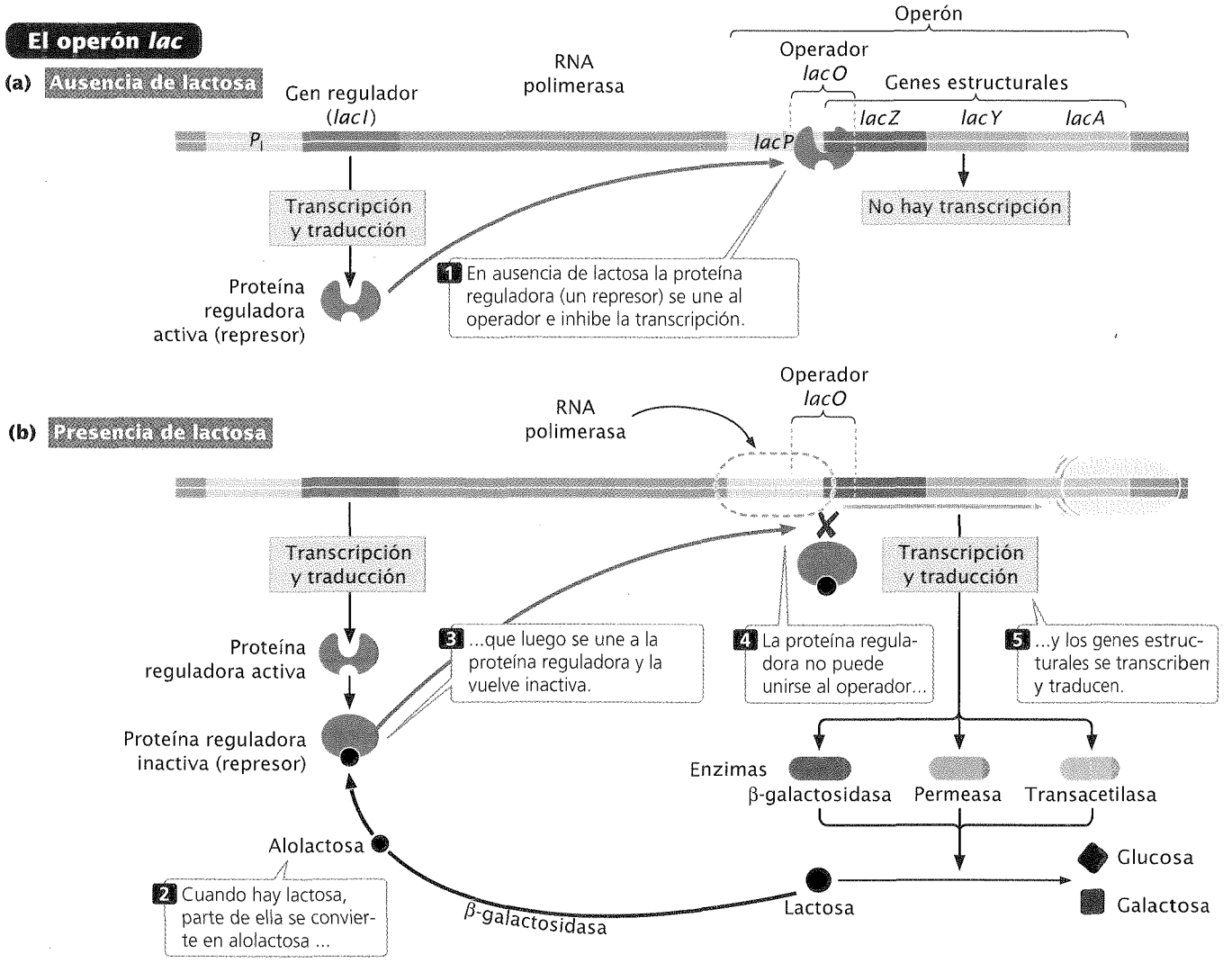



Fig. 16-8. **El operón *lac* regula el metabolismo de la lactosa.**

¿Ha perdido la pista en la explicación recién dada para la inducción de las enzimas *lac*? Recuerde que la permeasa se requiere para transportar lactosa a la célula. Si el operón *lac* está reprimido y ya no se produce permeasa, ¿de qué manera la lactosa entraría en la célula para inactivar el represor y encender la transcripción? Más aún, el inductor es realmente la alolactosa, que debe producirse a partir de lactosa por la β-galactosidasa. Si la producción de la β-galactosidasa estuviera reprimida, ¿de qué manera podría inducirse el metabolismo de la lactosa?

La respuesta es que la represión nunca apaga por *completo* la transcripción del operón *lac*. Aun con el represor activo unido al operador hay un bajo nivel de transcripción y se sintetizan pocas moléculas de β-galactosidasa, permeasa y transacetilasa. Cuando la lactosa aparece en el medio, la permeasa que está presente transporta una pequeña cantidad de lactosa al interior de las células. Allí, unas pocas moléculas de β-galactosidasa que están presentes, convierten parte de la lactosa en alolactosa. Luego, la alolactosa se une al represor y altera su forma, de modo que el re-

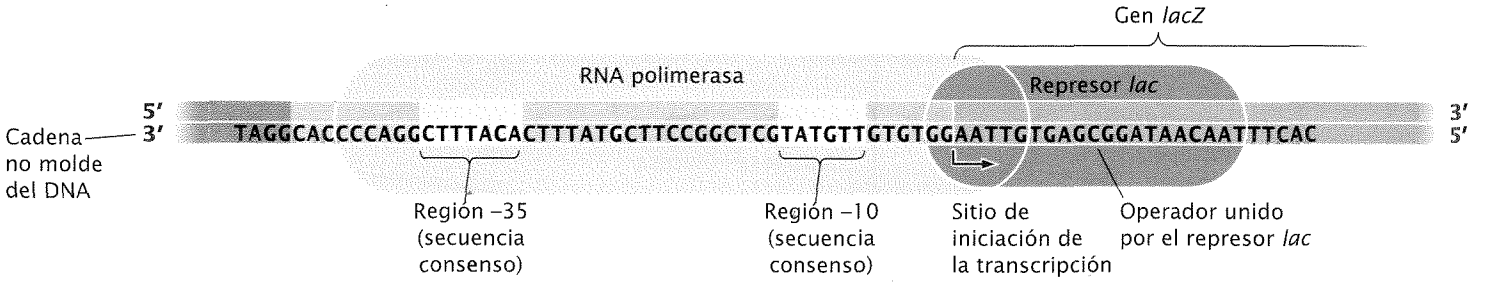



Fig. 16-9. **En el operón *lac*, el operador se superpone con el promotor y el extremo 5′ del primer gen estructural.**

presor ya no se une al operador. Cuando el sitio del operador está desocupado, la RNA polimerasa puede unirse y transcribir los genes estructurales del operón *lac*.

Varios compuestos relacionados con la alolactosa también pueden unirse al represor *lac* e inducir la transcripción de este operón. Uno de ellos es el isopropiltiogalactósido (IPTG). Si bien el IPTG inactiva al represor y permite la transcripción de *lacZ*, *lacY* y *lacA*, el IPTG no se metaboliza por acción de la β-galactosidasa; por esta razón con frecuencia se usa en investigación para examinar los efectos de la inducción, independientemente del metabolismo.

## CONCEPTOS CLAVE

El operón *lac* de *E. coli* controla la transcripción de tres genes necesarios en el metabolismo de la lactosa: el gen *lacZ*, que codifica la β-galactosidasa, el gen *lacY* que codifica la permeasa, y el gen *lacA* que codifica la tiogalactósido transacetilasa. El operón *lac* es inducible en forma negativa: un gen regulador produce un represor que se une al sitio operador y evita la transcripción de los genes estructurales. La presencia de alolactosa inactiva al represor y permite la transcripción del operón *lac*.

## Mutaciones *lac*

Jacob y Monod trabajaron en la estructura y la función del operón *lac* analizando las mutaciones que afectaban el metabolismo de la lactosa. Para ayudar a definir los papeles de los diferentes componentes del operón emplearon cepas que eran **diploides parciales** de *E. coli*. Las bacterias de estas cepas poseían dos moléculas de DNA distintas: el cromosoma bacteriano completo y una porción adicional de DNA. Jacob y Monod crearon estas cepas permitiendo que ocurriera la conjugación entre dos bacterias (véase cap. 8). En la conjugación una pequeña porción de DNA circular (plásmido) se transfiere de una bacteria a otra. El plásmido empleado por Jacob y Monod contenía el operón *lac*; por tanto, la bacteria receptora se transformó en una diploide parcial, al poseer dos copias del operón *lac*. Mediante el empleo de diferentes combinaciones de mutaciones en el DNA bacteriano y del plásmido Jacob y Monod determinaron las partes del operón *lac* que actuaban en forma cis (eran capaces de controlar la expresión de genes, solo en la misma porción de DNA) o trans (eran capaces de controlar la expresión de genes en otras moléculas de DNA).

***Mutaciones de los genes estructurales.*** Jacob y Monod descubrieron algunas cepas mutantes que habían perdido su capacidad de sintetizar la β-galactosidasa o la permeasa. (No estudiaron en detalle los efectos de las mutaciones sobre la enzima transacetilasa, por ende no la consideraremos aquí.) Estas mutaciones se mapearon en los genes estructurales *lacZ* o *lacY* y alteraban las secuencias de aminoácidos de las enzimas codificadas por los genes. Ellas afectaban claramente la *estructura* de las enzimas y no la regulación de su síntesis.

Mediante el empleo de diploides parciales Jacob y Monod fueron capaces de establecer que las mutaciones en los genes *lacZ* y *lacY* eran independientes y habitualmente se veía afectado solo el producto del gen en el cual ocurrían. Los diploides parciales con $lacZ^+$ $lacY^-$ en el cromosoma bacteriano, pero $lacZ^-$ $lacY^+$ en el plásmido, funcionaban normalmente y producían β-galactosidasa y permeasa en presencia de lactosa. (El genotipo de un diploide parcial se escribe separando los genes de cada molécula de DNA con una barra inclinada: $lacZ^+$ $lacY^-$ / $lacZ^-$ $lacY^+$.) En este diploide parcial es suficiente un único gen de β-galactosidasa funcional ($lacZ^+$) para producir la β-galactosidasa, no hay diferencia entre el hecho de que el gen funcional para β-galactosidasa esté acoplado con un gen para permeasa funcional ($lacY^+$) o un gen defectuoso ($lacY^-$). Lo mismo es válido para el gen $lacY^+$.

***Mutaciones de los genes reguladores.*** Jacob y Monod aislaron también mutaciones que afectaban la *regulación* de la producción enzimática. Estas mutaciones afectaron la producción tanto de la β-galactosidasa como de la permeasa porque los genes para ambas enzimas se encuentran en el mismo operón y se regulan en forma coordinada.

Parte de estas mutaciones eran **constitutivas** y causaban que las enzimas *lac* se produjeran todo el tiempo, independientemente de la presencia o la ausencia de lactosa. Estas mutaciones ocurrían en el gen regulador y se designaron $lacI^-$. La construcción de diploides parciales reveló que el gen $lacI^+$ era dominante con respecto al gen $lacI^-$; una única copia de $lacI^+$ (genotipo $lacI^+$/$lacI^-$) era suficiente para llevar a cabo la regulación normal de la producción enzimática. Más aún, $lacI^+$ restableció el control normal a un operón, aun cuando éste se localizaba en una molécula de DNA distinta, lo que mostró que $lacI^+$ era capaz de actuar en trans. Un diploide parcial con el genotipo $lacI^+$ $lacZ^-$/ $lacI^-$ $lacZ^+$ funcionó normalmente sintetizando β-galactosidasa solo cuando había lactosa **(fig. 16-10)**. En esta cepa el gen $lacI^+$ del cromosoma bacteriano era funcional, pero el gen $lacZ^-$ era defectuoso; en el plásmido el gen $lacI^-$ era defectuoso, pero el gen $lacZ^+$ era funcional. El hecho de que el gen $lacI^+$ pudiera regular al gen $lacZ^+$ localizado en una molécula de DNA diferente indicó a Jacob y Monod que el producto del gen $lacI^+$ era capaz de difundirse ya fuera al plásmido o al cromosoma.

Algunas mutaciones *lacI* aisladas por Jacob y Monod evitaron la transcripción aun en presencia de lactosa y de otros inductores como el IPTG. Estas mutaciones se denominaron superrepresoras ($lacI^S$) porque producían represores que no podían ser inactivados por un inductor. Recuérdese que el represor tiene dos sitios de unión, uno para el inductor y uno para el DNA. Las mutaciones en $lacI^S$ produjeron un represor con un sitio de unión al inductor alterado, lo que determinaba que el inductor fuera incapaz de unirse al represor; en consecuencia, el represor siempre era capaz de unirse al sitio operador y evitar la transcripción de los genes *lac*. Las mutaciones superrepresoras fueron dominantes sobre $lacI^+$ ; los diploides parciales con el genotipo $lacI^S$ $lacZ^+$/$lacI^+$ $lacZ^+$ fueron incapaces de sintetizar ß-galactosidasa o permeasa, hubiese o no lactosa **(fig. 16-11)**.

***Mutaciones del operador.*** Jacob y Monod mapearon el otro tipo de mutantes constitutivas en un sitio adyacente a *lacZ*. Estas mutaciones ocurrieron en el sitio del operador y se rotularon como $lacO^c$ (O significa operador y c constitutivo). Las mutaciones $lacO^c$ alteraron la secuencia del DNA en el operador, de modo que la proteína represora ya no era capaz de unirse. Un diploide parcial, con genotipo $lacI^+$ $lacO^c$ $lacZ^+$/$lacI^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ exhibió síntesis constitutiva de β-galactosidasa, lo que indicó que $lacO^c$ era dominante sobre $lacO^+$.

El análisis de otros diploides parciales mostró que el gen *lacO* actuaba en cis, al afectar solo a los genes de la misma molécula de DNA. Por ejemplo, un diploide parcial con genotipo $lacI^+$ $lacO^+$ $lacZ^-$/$lacI^+$ $lacO^c$ $lacZ^+$ era constitutivo y producía β-galacto-

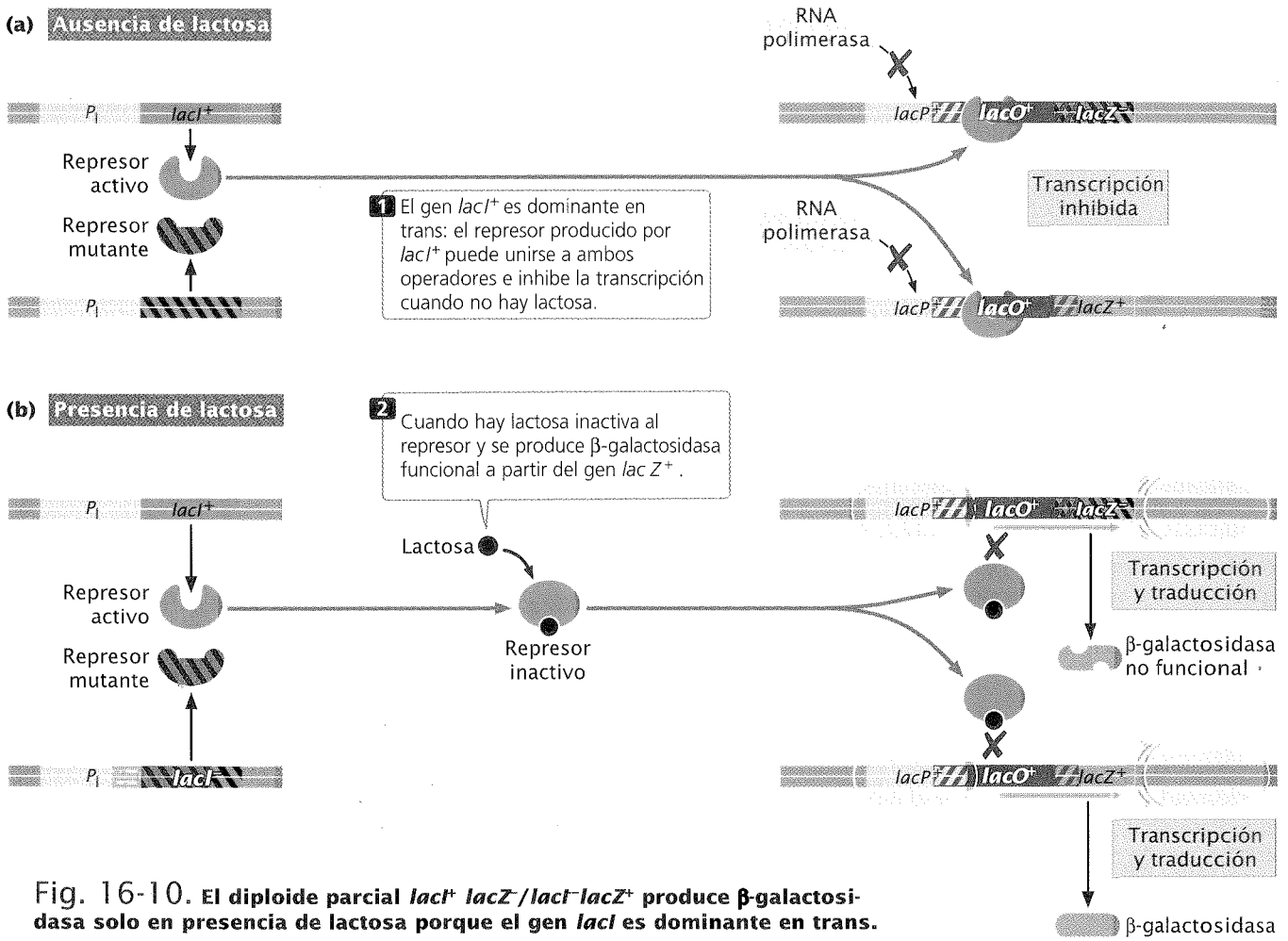



Fig. 16-10. **El diploide parcial *lacI*⁺ *lacZ*⁻/*lacI*⁻*lacZ*⁺ produce β-galactosidasa solo en presencia de lactosa porque el gen *lacI* es dominante en trans.**

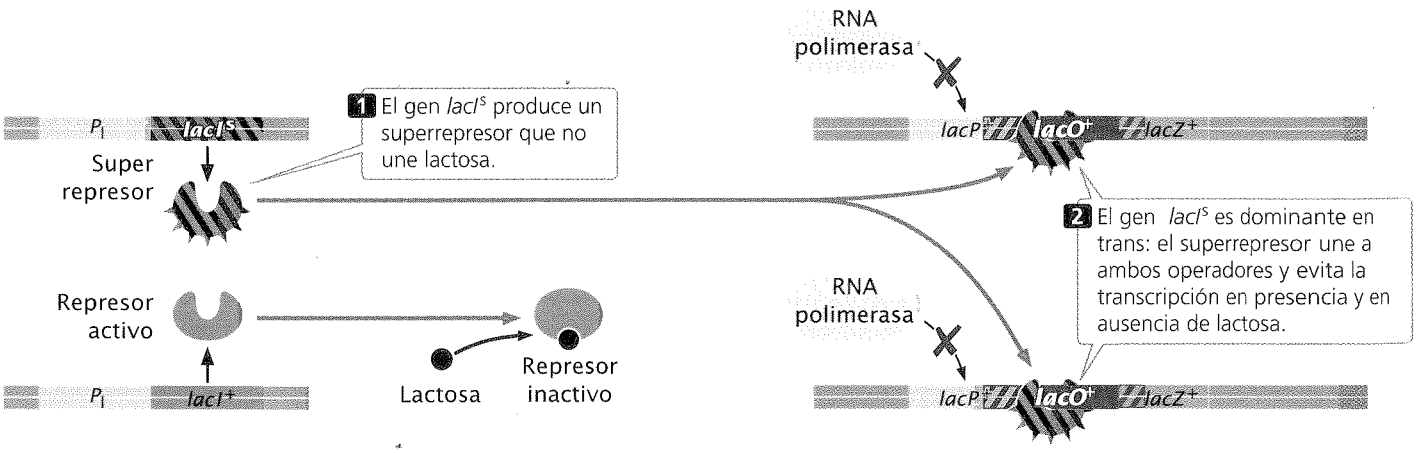



Fig. 16-11. **El diploide parcial *lacI*ˢ *lacZ*⁺ /*lacI*⁺ *lacZ*⁺ no produce β-galactosidasa en presencia y ausencia de lactosa porque el gen *lacI*ˢ codifica un super represor.**

sidasa en presencia o ausencia de lactosa **(fig. 16-12a)**, pero un diploide parcial con genotipo *lacI*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$/*lacI*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^-$ producía β-galactosidasa solo en presencia de lactosa **(fig. 16-12b)**. En el diploide parcial constitutivo (*lacI*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$/*lacI*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^+$; fig. 16-12a), la mutación *lacO*$^c$ y el gen funcional *lacZ*$^+$ están presentes en la misma molécula de DNA, pero en *lacI*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$/*lacI*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^-$ (fig. 16-12b) la mutación *lacO*$^c$ y el gen funcional *lacZ*$^+$ están en moléculas diferentes. La mutación *lacO* afecta solo a los genes a los que está conectada físicamente, como resulta cierto para todas las mutaciones de operador. Evitan la unión de una proteína represora al operador, y por tanto permiten que la RNA polimerasa transcriba genes de la misma molécula de DNA. Sin embargo, no pueden evitar que un represor se una a los operadores normales de otras moléculas de DNA.

***Mutaciones del promotor.*** Las mutaciones que afectan el metabolismo de la lactosa también han sido aisladas en el sitio promotor; estas mutaciones se designan *lacP*$^-$ e interfieren en la unión de la RNA polimerasa al promotor. Dado que esta unión es esencial para la transcripción de los genes estructurales las cepas de *E. coli* con las mutaciones *lacP*$^-$ no producen enzimas lac, sea en presencia de lactosa o en ausencia de ella. Al igual que las mutaciones del operador, las mutaciones *lacP*$^-$ actúan en cis y afectan solo a los genes de la misma molécula de DNA. El diploide parcial *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacZ*$^+$/*lacI*$^+$ *lacP*$^-$ *lacZ*$^+$ exhibe síntesis normal de β-galactosidasa, mientras que *lacI*$^+$ *lacP*$^-$ *lacZ*$^+$/*lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacZ*$^-$ no puede producir β-galactosidasa independientemente de la presencia o la ausencia de lactosa.

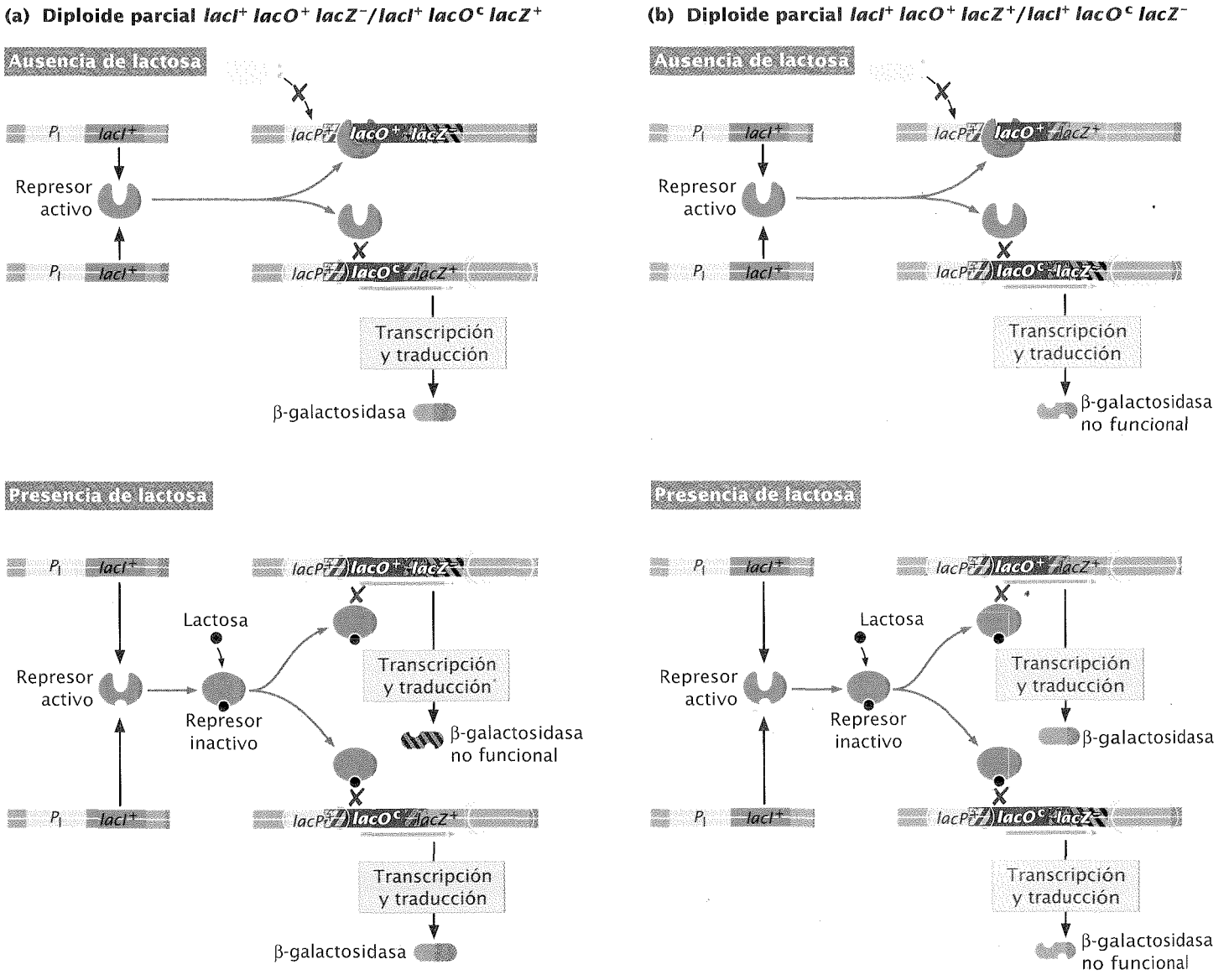



Fig. 16-12. **Las mutaciones en lacO son constitutivas y actúan en cis. (a)** El diploide parcial *lacI*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$/ *lacI*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^+$ es constitutivo y produce β-galactosidasa en presencia y en ausencia de lactosa. **(b)** El diploide parcial *lacI*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$/*lacI*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^-$ es inducible (produce β-galactosidasa solo cuando hay lactosa), demostrando que el gen *lacO* actúa en cis.

## Control positivo y represión por catabolitos

*E. coli* y muchas otras bacterias metabolizarán glucosa en forma preferencial en presencia de lactosa y otros azúcares. Realizan esto puesto que la glucosa entra en la glucólisis sin modificación adicional y por tanto requiere menos energía para metabolizarse que otros azúcares. Cuando hay glucosa disponible, los genes que participan en el metabolismo de otros azúcares se reprimen, un fenómeno conocido como **represión por catabolito**. Por ejemplo, la transcripción eficiente del operón *lac* ocurre solo si hay lactosa presente y glucosa ausente. ¿Pero de qué manera esta expresión del operón *lac* se ve influida por la glucosa? ¿Qué es lo que lleva a cabo la represión por catabolito?

La represión por catabolito resulta del control positivo en respuesta a la glucosa. (Esta regulación es adicional al control negativo efectuado por el represor que se une en el sitio operador del operón *lac*, cuando no hay lactosa.) El control positivo es realizado mediante la unión de una proteína dimérica llamada **proteína activadora de catabolito** (CAP) a un sitio que tiene cerca de 22 nucleótidos de largo y se localiza dentro del promotor de los genes *lac*, o ligeramente separado en dirección al extremo 5' (**fig. 16-13**). La RNA polimerasa no se une en forma eficiente a la mayor parte de los promotores, a menos que primero haya CAP unida al DNA. Antes de que la CAP pueda unirse al DNA, debe formar un complejo con un nucleótido modificado, conocido como **adenosina-3'**, 5-**monofosfato cíclico** (AMP cíclico o cAMP), que es importante en el proceso de señalización celular, tanto en las bacterias como en las células eucariontes. En *E. coli* la concentración de cAMP es inversamente proporcional al nivel de glucosa disponible. Una alta concentración de glucosa dentro de la célula baja la cantidad de cAMP, y por tanto hay poca cantidad de complejo cAMP-CAP para unirse al DNA. Subsiguientemente la RNA polimerasa tiene baja afinidad por el promotor *lac* y ocurre una baja transcripción del operón *lac*. Bajas concentraciones de glucosa estimulan altos niveles de cAMP, lo que conduce a un incremento de unión de cAMP-CAP al DNA. Este incremento aumenta la unión de la RNA poli-

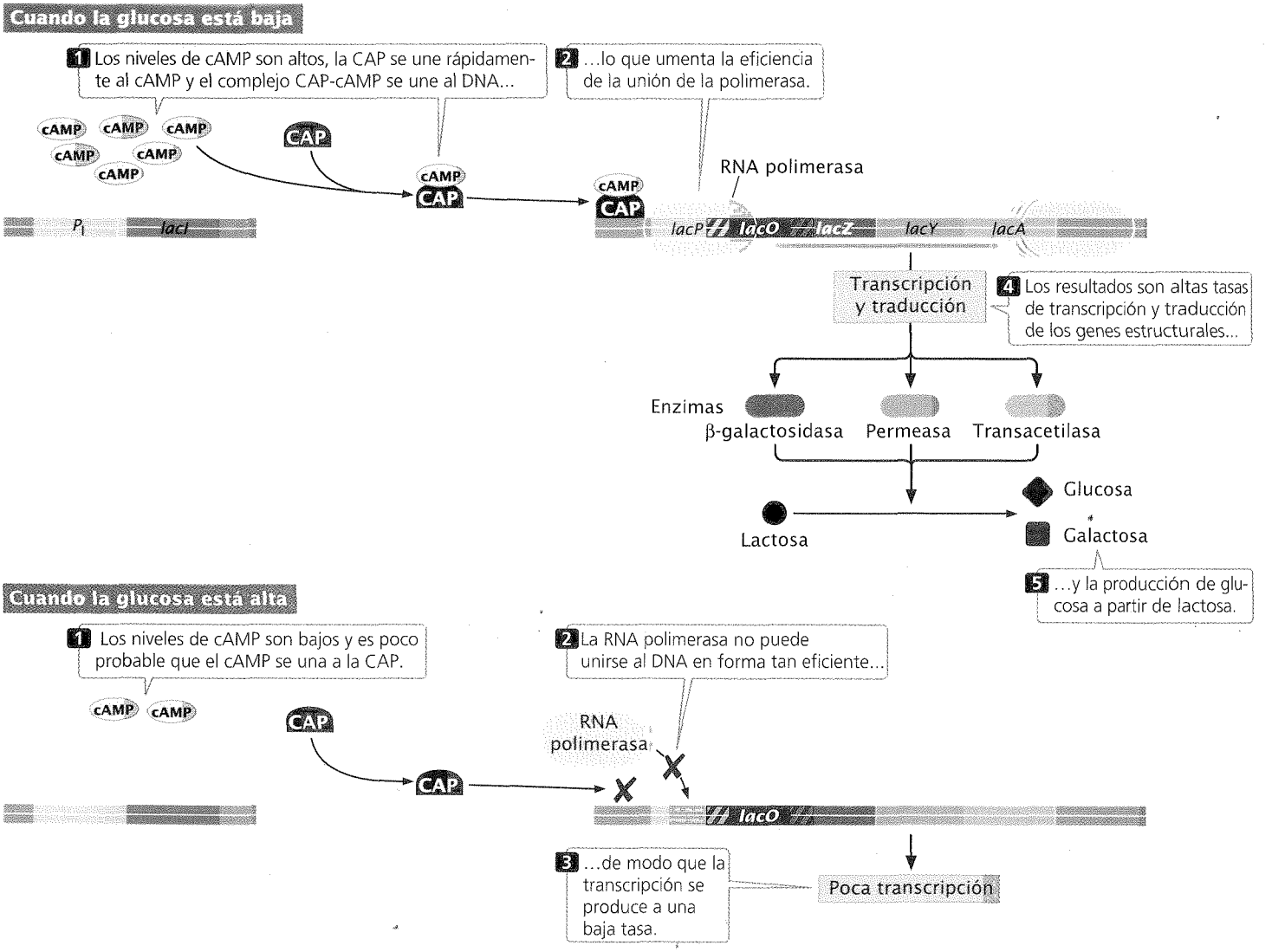



Fig. 16-13. **La proteína activadora de catabolitos (CAP) se une al promotor del operón *lac* y estimula la transcripción.** La CAP debe formar complejo con el cAMP antes de unirse al promotor del operón *lac*. La unión de cAMP-CAP al promotor activa la transcripción y facilita la unión de la RNA polimerasa. Los niveles de cAMP se relacionan en forma inversa con la glucosa: la baja glucosa estimula un alto cAMP; la alta glucosa estimula un bajo cAMP.

merasa al promotor e incrementa la transcripción de los genes *lac* en alrededor de 50 veces.

La proteína activadora de catabolito ejerce control positivo en más de 20 operones de *E. coli*. La respuesta a la CAP varía entre estos promotores; algunos operones se ativan por bajos niveles de CAP, mientras que otros requieren niveles elevados. La CAP contiene un motivo de unión al DNA del tipo hélice-giro-hélice y, cuando se une al sitio CAP, determina que la hélice de DNA se curve (**fig. 16-14**). La hélice curvada permite que la CAP interactúe en forma directa con la enzima RNA polimerasa unida al promotor y facilita la iniciación de la transcripción.

**CONCEPTOS CLAVE**

A pesar de su nombre la represión por catabolito es un tipo de control positivo en el operón *lac*. La CAP, que forma complejo con el cAMP, se une a un sitio cercano al promotor y estimula la unión de la RNA polimerasa. Los niveles celulares de cAMP en la célula son controlados por la glucosa; un bajo nivel de glucosa incrementa la abundancia de cAMP y aumenta la transcripción de los genes estructurales *lac*.

## El operón *trp* de *E. coli*

El operón *lac* recién analizado es un operón inducible, es decir uno del tipo en el cual la transcripción no ocurre normalmente y debe encenderse. Otros operones son reprimibles; esto implica que la transcripción en estos operones normalmente está funcionando y que debe reprimirse. El operón de triptófano (*trp*) de *E. coli*, que controla la biosíntesis del aminoácido triptófano, es un ejemplo de operón reprimible.

El operón *trp* contiene cinco genes estructurales (*trpE*, *trpD*, *trpC*, *trpB* y *trpA*), los cuales producen los componentes de las tres enzimas (dos de ellas formadas por dos cadenas polipeptídicas). Estas enzimas convierten el corismato a triptófano (**fig. 16-15**). El primer gen estructural, *trpE*, contiene una región 5' no traducida larga (5´ UTR) que se transcribe pero no codifica para ninguna de estas enzimas. En lugar de ello, esta 5' UTR desempeña un papel importante en otro mecanismo regulador, analizado en la sección siguiente. En dirección 5' con respecto a los genes estructurales está el promotor *trp*. Cuando los niveles de triptófano son bajos, la RNA polimerasa se une al promotor y transcribe los cinco genes estructurales en un único mRNA, que se traduce luego a enzimas que convierten el corismato en triptófano.

A cierta distancia del operón *trp* se encuentra un gen regulador, *trpR*, que codifica un represor que solo no puede unirse al DNA (véase fig. 16-15). Al igual que el represor *lac*, el represor de triptófano tiene dos sitios de unión, uno que se une al DNA en el sitio operador y otro que se une al triptófano (el activador). La unión con el triptófano provoca un cambio de conformación en el represor que lo torna capaz de unirse al DNA en el sitio operador, que se superpone con el promotor. Cuando el operador está ocupado por el represor de triptófano, la RNA polimerasa no puede unirse al promotor y los genes estructurales no pueden transcribirse. Entonces, cuando los niveles de triptófano son bajos, ocurre la transcripción del operón *trp* y se sintetiza más triptófano; cuando los niveles de triptófano celular son altos, la transcripción del operón *trp* se inhibe y no ocurre más síntesis de triptófano.

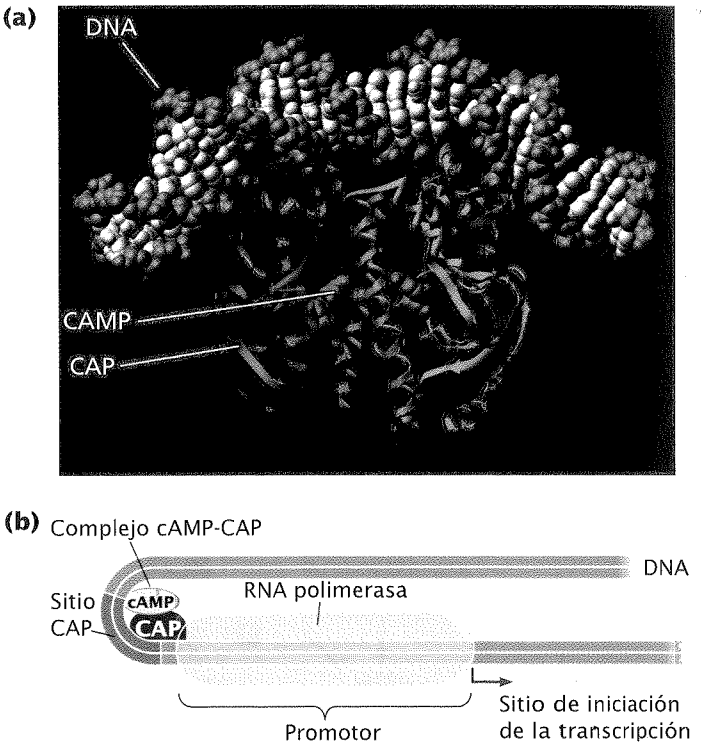



Fig. 16-14. **La unión del complejo cAMP-CAP al DNA produce una curvatura pronunciada en el DNA que activa la transcripción.**

**CONCEPTOS CLAVE**

El operón *trp* es un operón reprimible negativo que controla la biosíntesis del triptófano. En un operón reprimible la transcripción está normalmente encendida y debe reprimirse. La represión se lleva a cabo mediante la unión del triptófano al represor, lo que vuelve activo al represor. El represor activo se une al operador y evita que la RNA polimerasa transcriba los genes estructurales.

## Atenuación: la terminación prematura de la transcripción

Hemos visto ahora la forma en que el control positivo y el negativo regulan la iniciación de la transcripción en un operón. Algunos operones tienen un nivel adicional de control que afecta la *continuación* de la transcripción, más que su iniciación. En la **atenuación** la transcripción comienza en el sitio de iniciación, pero la terminación ocurre prematuramente, antes de que la RNA polimerasa llegue a los genes estructurales. La atenuación ocurre en una diversidad de operones que codifican para enzimas que participan en la biosíntesis de los aminoácidos.

Podemos comprender el proceso de atenuación con mayor facilidad mirando uno de los ejemplos mejor estudiados, que se encuentra en el operón *trp* de *E. coli*. Varias observaciones efectuadas por Charles Yanofsky y col. a inicios de la década de 1970 indicaron que la represión en el sitio del operador no es solo el método de regulación del operón *trp*. Aislaron una serie de mutantes

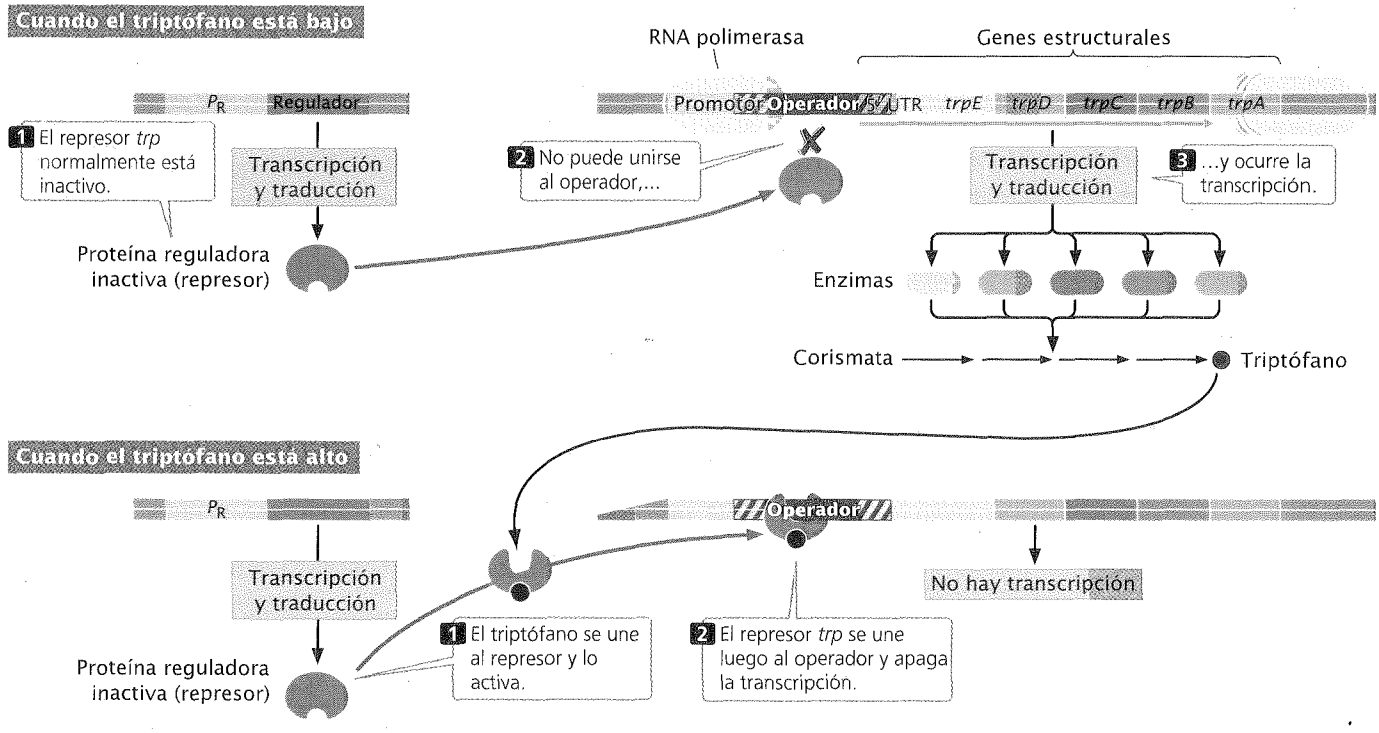



Fig. 16-15. **El operón *trp* controla la biosíntesis del aminoácido triptófano en *E. coli*.**

que poseían deleciones en la región transcripta del operón. Parte de estas mutantes exhibían niveles aumentados de transcripción, si bien el control en el sitio del operador no se veía afectado. Más aún, observaron que dos mRNA de diferente tamaño se transcribían a partir del operón *trp*: un mRNA largo que contenía secuencias para los genes estructurales y un mRNA mucho más corto, de solo 140 nucleótidos. Estas observaciones ondujeron a Yanofsky a proponer otro mecanismo –uno que causaba la terminación prematura de la transcripción– que también regula la transcripción del operón *trp*.

El examen cuidadoso del operón *trp* muestra una región de 162 nucleótidos, que corresponde a la UTR 5' larga del mRNA (mencionada previamente) transcripta a partir del operón *trp* (**fig. 16-16a**). La UTR 5' (también llamada un líder) contiene cuatro regiones: la región 1 es complementaria con la región 2, la región 2 es complementaria con la región 3 y la región 3 es complementaria con la región 4. Estas complementariedades permiten que la 5' UTR se pliegue en dos estructuras secundarias distintas (**fig. 16-16b**). No más que una de éstas causa atenuación.

Una de las estructuras secundarias contiene una horquilla producida por el apareamiento de bases de las regiones 1 y 2, y otra horquilla producida por el apareamiento de bases de las regiones 3 y 4. Nótese que una secuencia de nucleótidos uracilo sigue a la horquilla 3+4. No resulta una coincidencia el hecho de que la estructura de un terminador intrínseco bacteriano (cap. 13) incluya una horquilla seguida por una secuencia de nucleótidos uracilo; esta estructura secundaria en la UTR 5' del operón *trp* es –de hecho– un terminador denominado **atenuador**. Cuando los niveles celulares del triptófano son altos, las regiones 3 y 4 de la UTR 5' aparean las bases para producir la estructura atenuador; este apareamiento de bases determina que la transcripción finalice antes de que puedan transcribirse los genes estructurales de *trp*.

La estructura secundaria alternativa de la UTR 5' se produce por el apareamiento de bases 2 y 3 (véase fig. 16-16b). Este apareamiento de bases también produce una horquilla, pero esta horquilla no es seguida de una secuencia de nucleótidos uracilo; de modo que esta estructura *no* funciona como terminador. Cuando los niveles celulares de triptófano son bajos, las regiones 2 y 3 aparean las bases y no se termina la transcripción de los genes estructurales del *trp*. La RNA polimerasa continúa más allá de la UTR 5' dentro de la sección codificante de los genes estructurales y se producen las enzimas que sintetizan el triptófano. Dado que evita la terminación de la transcripción la estructura 2+3 se denomina **antiterminador**.

Para resumir, la UTR 5' del operón *trp* puede plegarse en una de dos estructuras. Cuando el triptófano es alto, se forma la estructura 3+4, se termina la transcripción dentro de la UTR 5' y no se sintetiza triptófano adicional. Cuando el triptófano es bajo, se forma la estructura 2+3, la transcripción continúa a través de los genes estructurales y se sintetiza triptófano. La pregunta crítica es, ¿por qué surge la estructura 3+4 cuando el triptófano es alto y la 2+3 cuando el triptófano es bajo?

Para responder esta pregunta debemos mirar más de cerca, a la secuencia de nucleótidos de la UTR 5'. En el extremo 5', la región más cercana al 5' terminal que la región 1, hay un sitio de unión al ribosoma (véase fig. 16-16a). La región 1, de hecho, codifica una proteína pequeña. Dentro de la secuencia codificante para esta proteína hay dos codones UGG, que especifican el aminoácido triptófano; por tanto, se requiere triptófano para la traducción de esta secuencia UTR 5'. La proteína codificada por la región UTR 5' no ha sido aislada y se supone que es inestable; su única función aparente es controlar la atenuación. Si bien se estableció en el capítulo 14 que la UTR 5' no se traduce a una pro-

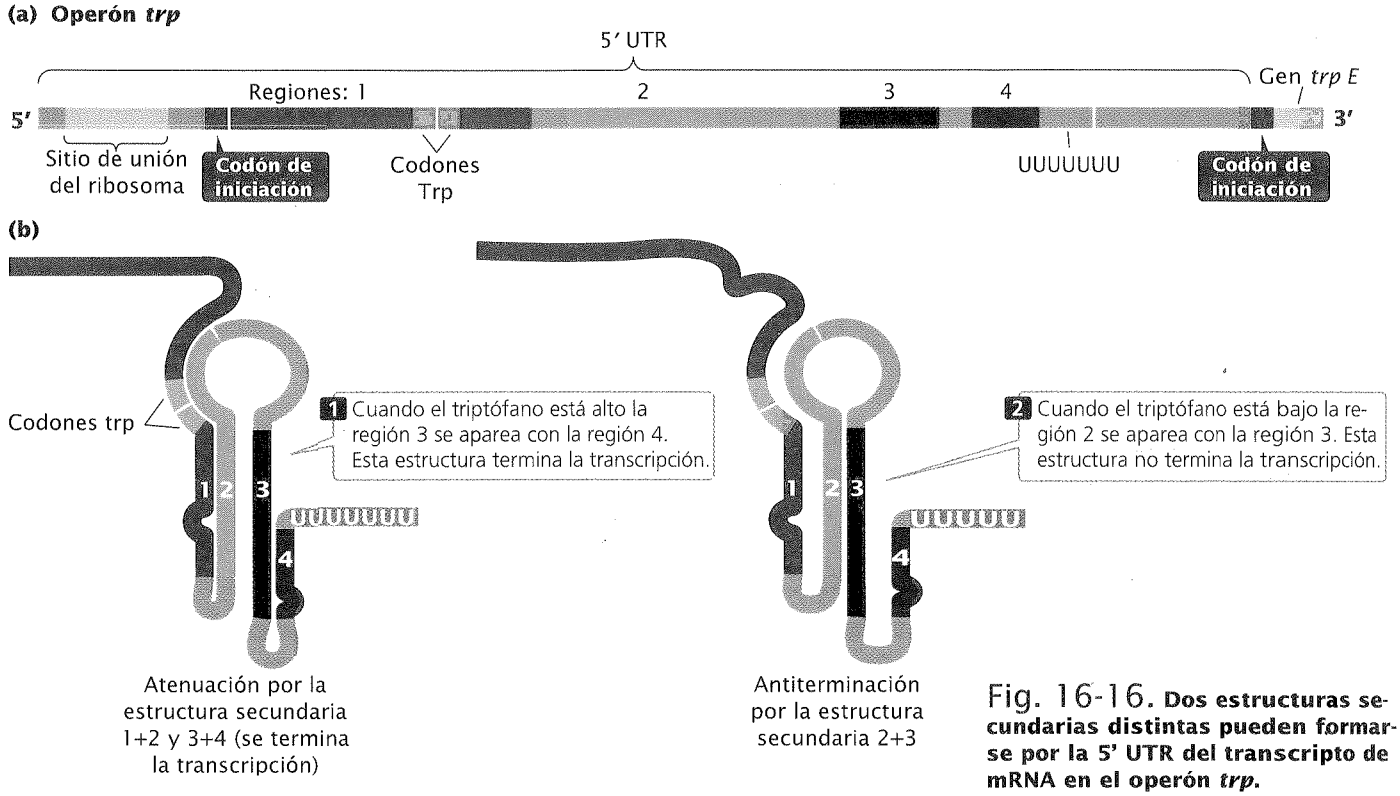



Fig. 16-16. **Dos estructuras secundarias distintas pueden formarse por la 5' UTR del transcripto de mRNA en el operón *trp*.**

teína, los operones de la 5' UTR sujetos a atenuación son las excepciones a esta regla.

La formación de horquillas en la UTR 5' del operón *trp*, es controlada por el interjuego de la transcripción y de la traducción que ocurre cerca del extremo 5' del mRNA. Recuérdese que en las células procariontes la transcripción y la traducción están acopladas: mientras que la transcripción ocurre en el extremo 3' del mRNA, se inicia la traducción en su extremo 5'. El momento preciso y la interacción de estos dos procesos en la UTR 5' determinan si hay atenuación.

***Transcripción cuando los niveles de triptófano son elevados.*** Consideremos en primer lugar lo que ocurre cuando los niveles intracelulares de triptófano son altos. La RNA polimerasa comienza por transcribir el DNA y produce la región 1 de la UTR 5' **(fig. 16-17a)**. Siguiendo a la RNA polimerasa de cerca se une un ribosoma a la UTR 5' (en la secuencia de Shine-Dalgarno, véase el capítulo 14) y comienza a traducirse la región codificante. Mientras tanto, la RNA polimerasa transcribe la región 2 **(fig 16-17b)**. La región 2 es complementaria con la región 1 pero dado que el ribosoma está traduciendo la región 1, los nucleótidos de las regiones 1 y 2 no pueden aparear sus bases. A medida que la RNA polimerasa comienza a transcribir la región 3 el ribosoma continúa traduciendo la región 1 **(fig. 16-17c)**. Cuando el ribosoma alcanza los dos codones UGG del triptófano, no se torna más lento ni se detiene dado que el triptófano abunda y los tRNA cargados con triptófano son fácilmente accesibles. Este punto es crítico para tener en cuenta: debido a que el triptófano abunda la traducción puede continuar con la transcripción.

A medida que avanza más allá de la región 1 hacia el codón de terminación el ribosoma cubre parcialmente la región 2 **(fig 16-17d)**; mientras tanto, la RNA polimerasa completa la transcripción de la región 3. Si bien las regiones 2 y 3 son complementarias, la región 2 está parcialmente cubierta por el ribosoma, de modo que no puede aparear sus bases con la región 3.

La RNA polimerasa continúa moviéndose sobre el DNA y transcribe por último la región 4 de la UTR 5'. La región 4 es complementaria con la región 3 y, dado que la región 3 no puede aparear las bases con la región 2 las aparea con la 4. El apareamiento de las regiones 3 y 4 (véase fig. 16-17d) produce el atenuador (una horquilla seguida por una secuencia de nucleótidos uracilo) y la transcripción termina justo al finalizar la región 4. Los genes estructurales no se transcriben, no se traducen enzimas productoras de triptófano y no se sintetiza triptófano adicional.

***Transcripción cuando los niveles de triptófano son bajos.*** ¿Qué ocurre cuando los niveles de triptófano son bajos? Nuevamente, la RNA polimerasa comienza a transcribir la región 1 de la UTR 5' **(fig. 16-17e)** y el ribosoma se une al extremo 5' de la UTR 5' y comienza a traducir la región 1, mientras la RNA polimerasa continúa transcribiendo la región 2 **(fig. 16-17f)**. Cuando el ribosoma alcanza los codones UGG del triptófano, se detiene **(fig. 16-17g)** dado que el nivel de triptófano y los tRNA cargados con triptófano son escasos, o no están disponibles. El ribosoma se ubica en los codones de triptófano, a la espera de la llegada del tRNA cargado con este aminoácido. Sin embargo, esta detención del ribosoma no evita la transcripción; la RNA polimerasa continúa moviéndose sobre el DNA y la transcripción precede a la traducción.

Debido a que el ribosoma está detenido en los codones de triptófano de la región 1, la región 2 *no* está cubierta por el ribosoma cuando la región 3 se ha transcripto. Por tanto, los nucleótidos de las regiones 2 y 3 aparean sus bases, para formar la horquilla 2+3 **(fig. 16-17h)**. Esta horquilla no provoca la terminación, por tanto la transcripción continúa. Dado que la región 3 ya se ha aparea-

**Cuando el triptófano está alto**

**(a)** La RNA polimerasa comienza a transcribir el DNA y produce la región 1 de la 5′ UTR.

**(b)** Un ribosoma se une al extremo 5′ de la 5′ UTR y traduce la región 1, mientras que la región 2 se está transcribiendo.

**(c)** La RNA polimerasa transcribe la región 3. El ribosoma no se detiene en los codones Trp porque el triptófano abunda.

**(d)** El ribosoma cubre parte de la región 2, lo que evita que se aparee con la región 3. La región 4 se transcribe y se aparea con la región 3, lo que produce el atenuador que termina la transcripción.

**Cuando el triptófano está bajo**

**(e)** La RNA polimerasa comienza a transcribir el DNA y produce la región 1 de la 5′ UTR.

**(f)** Un ribosoma se une al extremo 5′ de la 5′ UTR y traduce la región 1 mientras que la región 2 se transcribe.

**(g)** El ribosoma se detiene en los codones Trp de la región 1 porque el triptófano está bajo. Dado que el ribosoma está detenido la región 2 no está cubierta por él cuando se transcribe la región 3.

**(h)** Cuando se transcribe la región 3, se aparea con la región 2. Cuando la región 4 se transcribe, no puede aparearse con la región 3 porque ésta ya se encuentra apareada con la región 2; nunca se forma el atenuador y continúa la transcripción.

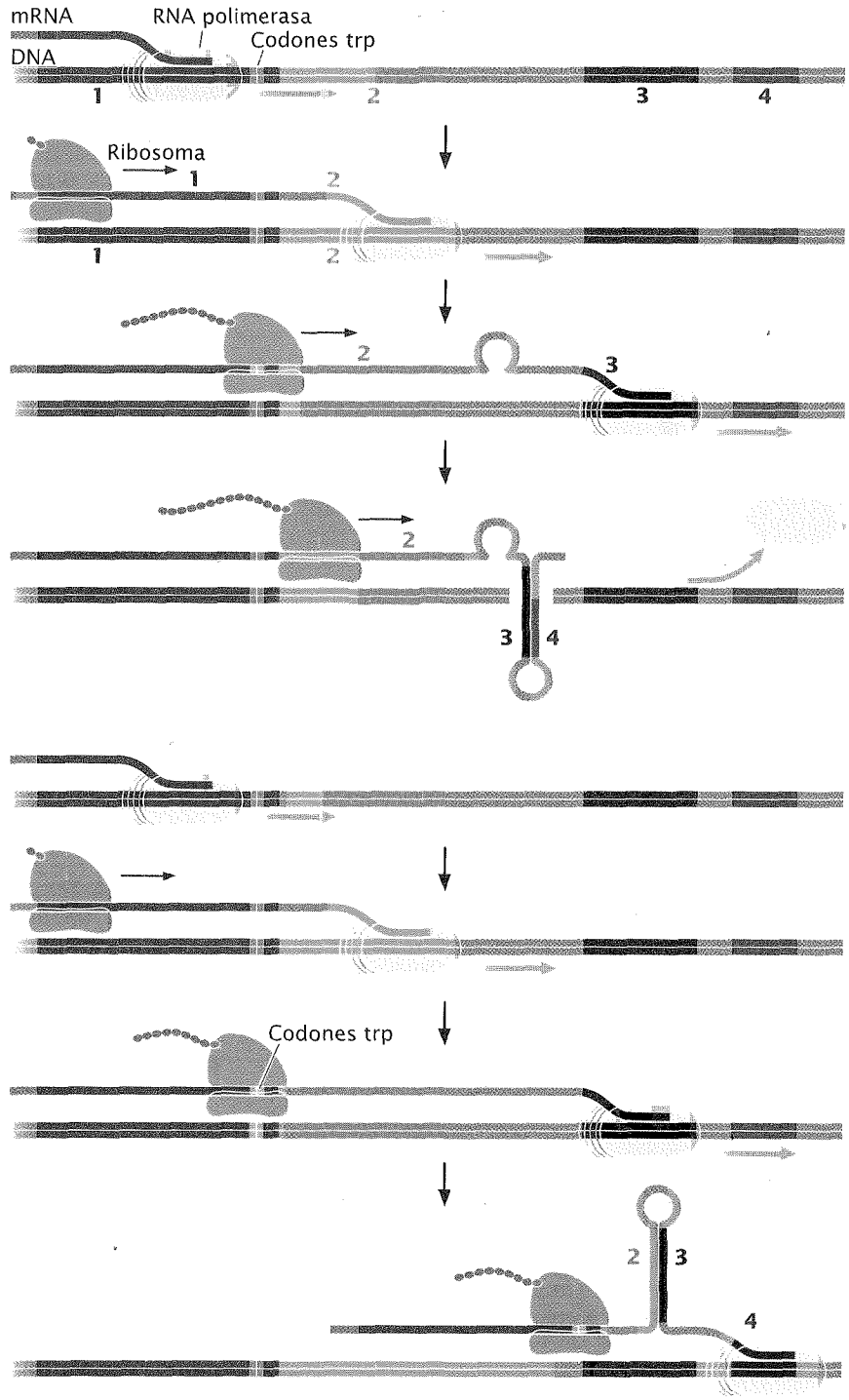



Fig. 16-17. **La terminación prematura de la transcripción (atenuación) ocurre en el operón *trp*, de acuerdo con el nivel celular del triptófano.**

do con la región 2 la horquilla 3+4 (el atenuador) nunca se forma y por ende no ocurre la atenuación. La RNA polimerasa continúa sobre el DNA, pasa la región 5′ UTR y transcribe todos los genes estructurales a mRNA que se traduce a las enzimas codificadas por el operón *trp*. Estas enzimas sintetizan luego más triptófano. Los sucesos importantes en el proceso de atenuación se resumen en el cuadro 16-2.

Varios puntos adicionales acerca de la atenuación requieren aclaración. El factor central que controla la atenuación es el número de moléculas de tRNA cargadas con triptófano porque su disponibilidad es lo que determina si el ribosoma se detiene en los codones de triptófano. Un segundo punto es el que se relaciona con la sincronización de la transcripción y la traducción, la que es crítica para la atenuación. La sincronización se logra a través de un sitio de pausa

## Cuadro 16-2 Acontecimientos del proceso de atenuación

| Nivel intracelular de triptófano | El ribosoma se atasca en los codones Trp | Posición del ribosoma cuando se transcribe en la región 3 | Estructura secundaria de una 5' UTR | Terminación de la transcripción del operón *trp* |
|---|---|---|---|---|
| Alto | No | Cubre la región 2 | Horquilla 3+4 | Sí |
| Bajo | Sí | Cubre la región 1 | Horquilla 2+3 | No |

localizado en la región 1 de la UTR 5'. Después de iniciar la transcripción, la RNA polimerasa se detiene temporalmente en este sitio, lo que da tiempo para que el ribosoma se una al extremo 5' del mRNA, de modo que la traducción pueda seguir de cerca ala transcripción. El tercer punto es que los ribosomas no atraviesan las horquillas con volutas de la región 5' UTR para traducir los genes estructurales. Los ribosomas que se unen al sitio de unión del ribosoma al extremo 5' del mRNA encuentran con un codón de finalización al final de la región 1. Los ribosomas que traducen los genes estructurales se unen a un sitio distinto de unión al ribosoma localizado cerca del inicio del gen *trpE*.

***¿Por qué ocurre la atenuación?*** ¿Por qué las bacterias necesitan atenuación en el operón *trp*? La represión en el sitio del operador, ¿no evitaría el hecho de que la transcripción ocurriera cuando los niveles de triptófano en las células fueran altos? ¿Por qué la célula tiene dos tipos de control? Parte de la respuesta es que la represión nunca es completa; cierto grado de transcripción se inicia aun cuando el represor *trp* esté activo; la represión reduce la transcripción solo unas 70 veces. La atenuación puede reducir adicionalmente la transcripción otras 8 o 10 veces; así en conjunto ambos procesos son capaces en reducir la transcripción del operón *trp* más de 600 veces. Ambos mecanismos proporcionan a *E. coli*, un modo de control mucho más fino de la síntesis de triptófano de lo que cualquiera de ellos lograría por separado.

Otra razón para el control dual es que la atenuación y la represión responden a señales diferentes: la represión responde a los niveles celulares de triptófano, mientras que la atenuación responde al número de tRNA cargados con triptófano. Puede haber ocasiones en las que resulte ventajoso para las células, ser capaces de responder a estas diferentes señales. Por último, el represor *trp* afecta a varios operones distintos del operón *trp*. Es posible que en una etapa más temprana en la evolución de *E. coli* el operón *trp* fuera controlado solo por la atenuación. El represor *trp* puede haber evolucionado primariamente para controlar los otros operones que solo de modo incidental afectan al operón *trp*.

La atenuación es un proceso complejo de comprender porque debe verse la forma en que dos procesos dinámicos –la transcripción y la traducción– interactúan simultáneamente y es fácil que ambos procesos se confundan. Recuérdese que la atenuación implica la terminación temprana de la *transcripción*, no de la traducción (si bien los sucesos de la traducción implican la terminación de la transcripción). La atenuación con frecuencia causa confusión porque se sabe que la transcripción debe preceder a la traducción. Nos sentimos cómodos con la idea de que la transcripción podría afectar a la traducción, pero es más difícil de imaginar que los efectos de la traducción puedan ejercer influencia sobre la transcripción, como ocurre en el caso de la atenuación. La realidad es que la transcripción y la traducción están íntimamente acopladas en las células procariontes y que los acontecimientos de un proceso pueden afectar con facilidad al otro.

### CONCEPTOS CLAVE

En la atenuación, la transcripción se inicia pero termina en forma prematura. Cuando los niveles de triptófano son bajos, el ribosoma se detiene en los codones de triptófano y la transcripción continúa. Cuando los niveles de triptófano son altos, el ribosoma no se detiene en los codones de triptófano y la UTR 5' adopta una estructura secundaria que termina la transcripción antes de que los genes estructurales puedan copiarse del RNA (atenuación).

## El RNA antisentido en la regulación génica

Todos los reguladores de la expresión génica que hemos considerado hasta el momento han sido proteínas. También se han descubierto varios ejemplos de RNA reguladores. Estas pequeñas moléculas de RNA son complementarias con secuencias particulares de los mRNA y se denominan **RNA antisentido**. Controlan la expresión de los genes al unirse a secuencias del mRNA e inhibir la traducción.

El control de la traducción por el RNA antisentido se ve en la regulación del gen *ompF* de *E. coli* **(fig. 16-18a)**. Dos genes de *E. coli*, *ompF* y *ompC*, producen proteínas de la membrana externa que funcionan como poros de difusión, que permiten que la bacteria se adapte a las osmolaridades externas (la tendencia del agua a atravesar una membrana debido a las diferentes concentraciones iónicas). En la mayor parte de las condiciones tanto los genes *ompF* como *ompC* se transcriben y se traducen. Cuando la osmolaridad del medio aumenta, un gen regulador denominado *micF* –abreviatura que proviene de la denominación en inglés RNA *c*omplementario, *i*nterfiriente con el *m*RNA– se activa y se produce RNA *micF* **(fig. 16-18b)**. El RNA *micF*, un RNA antisentido, se une a una secuencia complementaria en la UTR 5' del mRNA *ompF* e inhibe la unión del ribosoma. Esta inhibición reduce la cantidad de traducción (véase fig. 16-18b), que resulta en menor cantidad de proteínas OmpF en la membrana externa y de este modo reduce el movimiento de sustancias a través de la membrana debido a los cambios de la osmolaridad. Hay varios ejemplos de RNA antisentido, identificados en bacterias y bacteriófagos, que controlan la expresión de los genes.

## Represión mediada por RNA e interruptores ribosómicos

Hemos visto que los operones bacterianos contienen secuencias de DNA (sitios promotor y operador) en las cuales la unión de pequeñas moléculas induce o reprime la transcripción. Ciertas

moléculas de mRNA contienen secuencias reguladoras denominadas **interruptores ribosómicos**, a las que pueden unirse moléculas y afectar la expresión genómica, al ejercer influencia sobre la formación de las estructuras secundarias del mRNA **(fig. 16-19)**. La mayor parte de los interruptores ribosómicos se pliegan en estructuras secundarias compactas de RNA, con un tronco básico y varias horquillas que se ramifican. En algunos, se une una pequeña molécula reguladora al interruptor ribosómico y estabiliza un terminador, que provoca la terminación prematura de la transcripción. En otros casos la unión de una molécula reguladora estabiliza una estructura secundaria que enmascara el sitio de unión del ribosoma, lo que evita la iniciación de la traducción. Cuando no está unido a una molécula reguladora, el interruptor ribosómico adopta una estructura alternativa que elimina al terminador prematuro o vuelve accesible el sitio de unión al ribosoma.

Un ejemplo de interruptor ribosómico se ve en los genes bacterianos que codifican las enzimas con funciones en la síntesis de la vitamina $B_{12}$. Los genes para estas enzimas se transcriben a una molécula de mRNA con un interruptor ribosómico. Cuando se encuentra presente la forma activada de la vitamina $B_{12}$, conocida como coenzima $B_{12}$, se une al interruptor ribosómico y el mRNA se pliega a una estructura secundaria que enmascara el sitio de unión al ribosoma y, por tanto, no hay traducción del mRNA. En ausencia de la coenzima $B_{12}$, el mRNA adquiere una estructura secundaria distinta. Esta estructura secundaria no enmascara el sitio de unión del ribosoma, por lo que se inicia la traducción, las enzimas se sintetizan y se produce más vitamina $B_{12}$. Para algunos interruptores ribosómicos la molécula reguladora actúa como un represor (según se acaba de describir) inhibiendo la traducción o la transcripción; para otros, la molécula reguladora actúa como un inductor, formando una estructura secundaria que permite que ocurran la transcripción o la traducción. Los interruptores ribosómicos se han observado en eubacterias, arqueobacterias y eucariontes.

Otro tipo de control génico es llevado a cabo por moléculas de mRNA llamadas ribozimas, que poseen actividad catalítica (cap. 14). Este tipo de control, denominado represión mediada por RNA, ha sido demostrado en el gen *glmS* de la bacteria *Bacillus subtilis*. La transcripción de este gen produce una molécula de mRNA que codifica la enzima glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa **(fig. 16-20)**, que ayuda a la síntesis de un pequeño azúcar llamado glucosamina-6-fosfato (GlcN6P). Dentro de la UTR 5' del mRNA *glmS* hay alrededor de 75 nucleótidos que actúan como ribozima. Cuando no hay GlcN6P, el gen *glmS* se transcribe y se traduce para producir la enzima que sintetiza más GlcN6P. Sin embargo, cuando hay suficiente GlcN6P, se une a la ribozima que forma parte del mRNA, que luego induce el autocorte del mRNA y evita su traducción.

## CONCEPTOS CLAVE

El RNA antisentido es complementario de otra secuencia de RNA o de DNA. En las bacterias puede inhibir la traducción al unirse a secuencias en la UTR 5' del mRNA y evitar la unión del ribosoma. Los interruptores ribosómicos son secuencias presentes en las moléculas de mRNA que se unen a moléculas reguladoras e inducen cambios en la estructura secundaria del mRNA que afectan la expresión génica. En la represión mediada por el RNA una secuencia ribozima en el mRNA induce el autocorte y la degradación del mRNA cuando se une una molécula reguladora.

## Control de la transcripción en el bacteriófago lambda

El bacteriófago λ es un virus que infecta a la bacteria *E. coli* (cap. 8). El bacteriófago λ posee un cromosoma con DNA simple, que consiste en 48 502 nucleótidos rodeados por una cubierta proteica. Un bacteriófago infecta a una bacteria al unirse a la pared celular e inyectar su DNA en el interior de la bacteria. Dentro de ella el fago λ sufre uno de dos ciclos de vida alternativos.

En el *ciclo lítico* (cap. 8), los genes del fago se transcriben y se traducen para producir proteínas de la cubierta del fago y enzi-

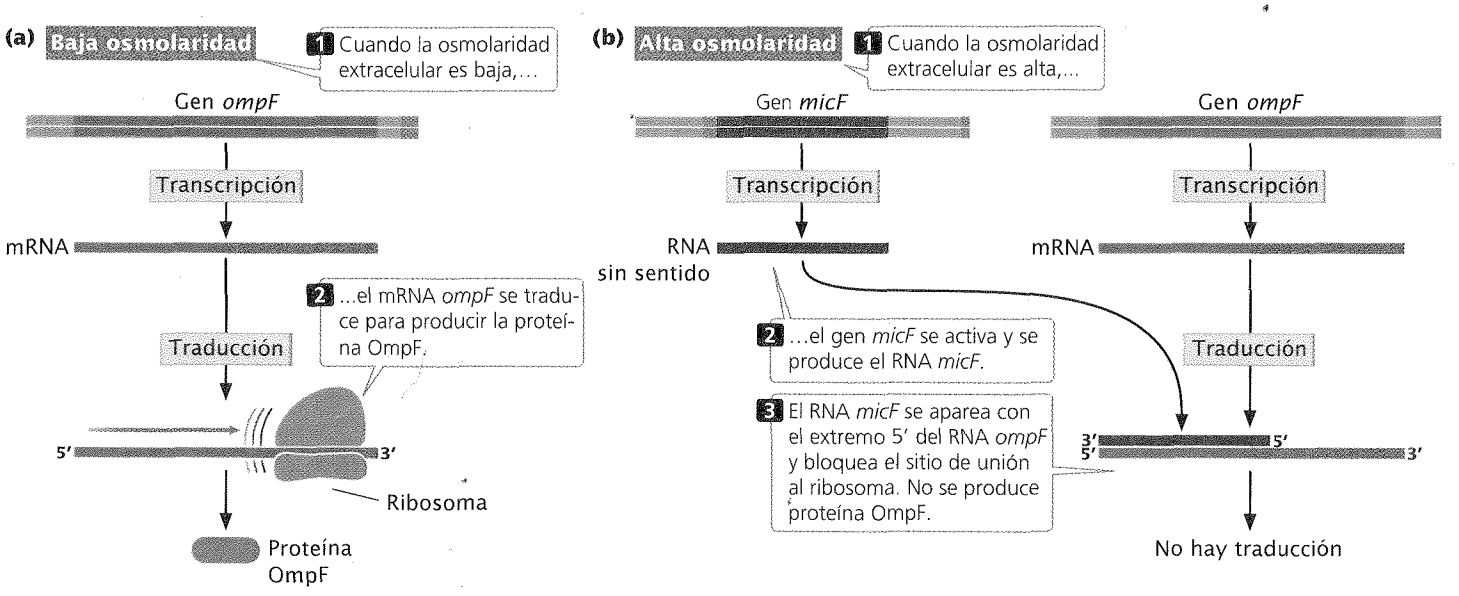



Fig. 16-18. **El RNA antisentido puede regular la traducción.**

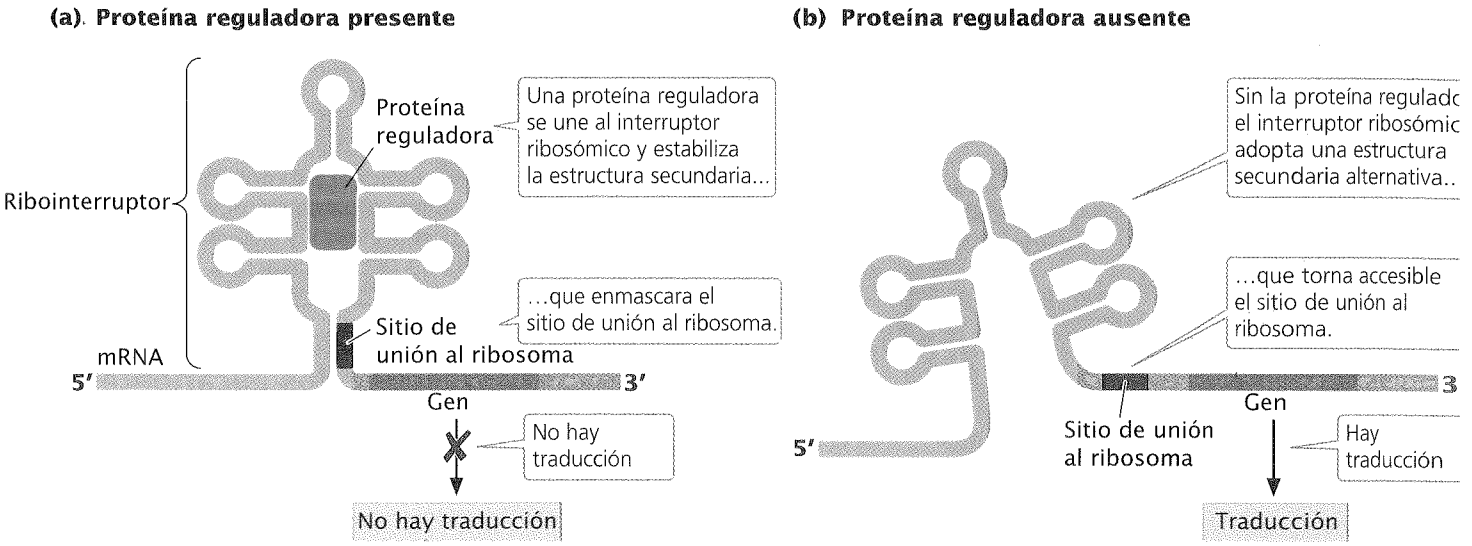



Fig. 16-19. **Los interruptores ribosómicos son secuencias de RNA presentes en el mRNA que afectan la transcripción génica.**

mas que sintetizan entre 100 y 200 copias del DNA del fago. Los componentes virales se ensamblan para producir partículas del fago, y el fago produce una proteína que determina que la célula se lise. El fago liberado puede infectar luego otras bacterias. En el *ciclo lisogénico* los genes del fago que codifican enzimas de replicación y las proteínas del fago no se transcriben en forma inmediata. En lugar de ello el DNA del fago se integra al cromosoma bacteriano como un profago. Cuando el cromosoma de la bacteria se replica, el profago se duplica junto con los genes bacterianos y pasa a las células hijas en la reproducción de la bacteria. El profago puede con posterioridad escindirse del cromosoma bacteriano y entrar en el ciclo lítico.

Si un fago λ entra al ciclo lítico o al ciclo lisogénico depende de la regulación de los genes del fago. En el ciclo lítico se transcriben los genes que codifican enzimas de replicación, proteínas del fago y la lisis de las bacterias; pero en el ciclo lisogénico estos genes están reprimidos.

Al igual que los genes bacterianos, los genes del fago relacionados funcionalmente se agrupan en operones. Hay cuatro operones principales en el cromosoma del fago λ **(fig. 16-21)**. El operón que se encuentra más hacia la derecha contiene los genes requeridos para la replicación del DNA y se transcriben temprano en el ciclo lítico. El operón que se encuentra hacia el extremo izquierdo contiene genes necesarios para la recombinación y la integración del DNA del fago al cromosoma bacteriano, como parte del ciclo lisogénico. Un tercer operón, el operón tardío, contiene los genes que codifican para la cubierta proteica del fago y se

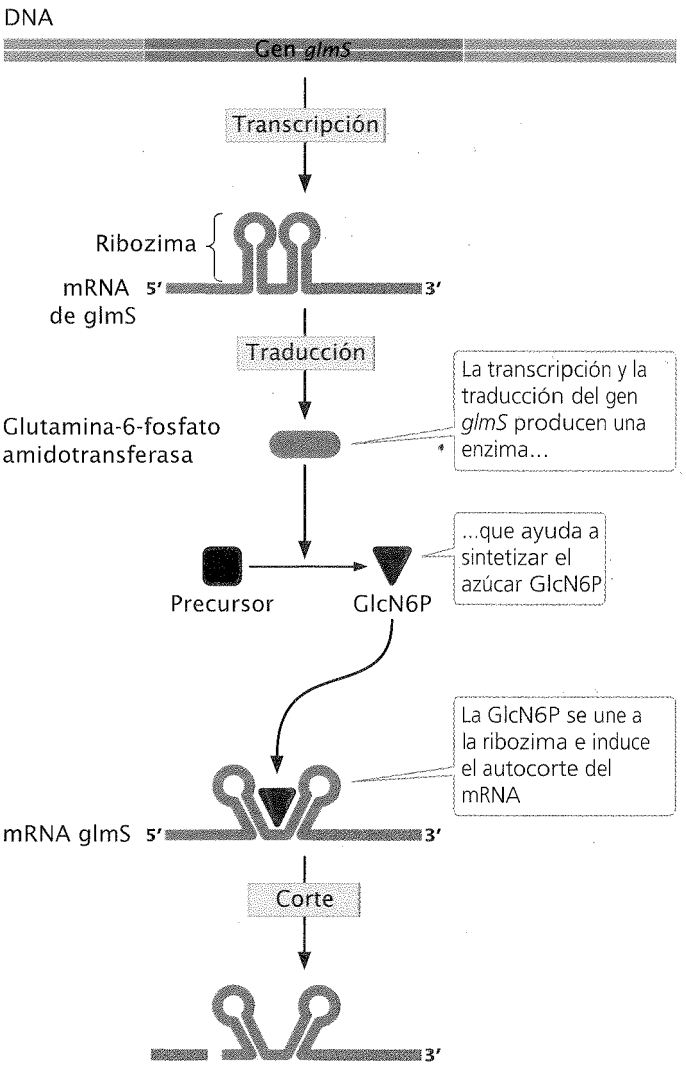



Fig. 16-20. **Las ribozimas unidas a moléculas reguladoras pequeñas pueden inducir el corte y degradación del mRNA.**

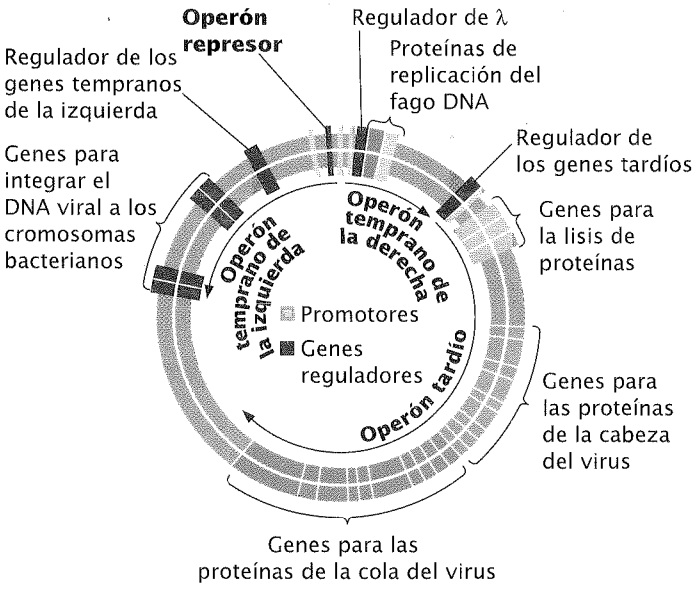



Fig. 16-21. **El cromosoma del bacteriófago λ contiene cuatro operones principales: el operón temprano de la izquierda, el operón temprano de la derecha, el operón tardío y el operón represor.**

producen tarde en el ciclo lítico. El cuarto operón es el operón represor, que produce el represor λ que es el responsable de mantener al DNA profago en estado latente. Si bien hay varios promotores adicionales en el cromosoma λ que podrían activarse en momentos especiales, aquí se hace hincapié en tres características generales del control de la transcripción en el bacteriófago λ.

En primer lugar, tanto el control positivo, como el negativo están presentes en la regulación del gen λ. Varias proteínas actúan como represores inhibiendo la transcripción, mientras que otras actúan como activadores, estimulándola. El represor λ, que desempeña un papel principal en la regulación del gen λ, puede actuar como activador o como represor.

Una segunda característica es que la transcripción se lleva a cabo a través de una cascada de reacciones. Mientras un operón se transcribe, produce una proteína que regula la transcripción de un segundo operón, que produce una proteína que afecta la transcripción de un tercer operón. De este modo, los operones se activan y reprimen en un orden particular, con el uso de diferentes promotores, cada uno con una afinidad por activadores y represores específicos. Mientras cada promotor está activado, solo se transcriben los genes bajo su control; esta transcripción controlada garantiza que los que se expresan sean los genes apropiados para cada etapa del ciclo lítico o lisogénico.

Una tercera característica de la regulación del gen λ es el uso de **proteínas antiterminadoras de la transcripción**, que se unen a la RNA polimerasa y alteran su estructura, permitiéndole ignorar ciertos terminadores (**fig. 16-22a**). En ausencia de la proteína antiterminadora la RNA polimerasa se detiene en un terminador localizado en forma temprana en el operón (**fig. 16-22b**), y por tanto, solo algunos genes del operón se transcriben y se traducen.

## CONCEPTOS CLAVE

La entrada del bacteriófago λ a la lisis o la lisogenia es controlada por una cascada de reacciones, en las cuales la transcripción de los operones se enciende y se apaga en una secuencia específica. La expresión de los operones es controlada por la afinidad de diferentes promotores por las proteínas represoras y activadoras, y a través de antiterminadores de la transcripción.

# Regulacion génica en los eucariontes

Muchas características de la regulación génica son comunes a las bacterias y las células eucariontes. Por ejemplo, en ambos tipos de células las proteínas que se unen al DNA influyen sobre la capacidad de la RNA polimerasa para iniciar la transcripción. Sin embargo, también hay algunas diferencias aunque éstas, con frecuencia, son una cuestión de grado. En primer lugar los genes eucariontes no están organizados en operones, y en raras ocasiones se transcriben juntos, en una única molécula de mRNA; en lugar de ello, cada gen estructural típicamente tiene su propio promotor y se transcribe por separado. En segundo lugar, la estructura de la cromatina afecta la expresión génica en las células eucariontes; el DNA debe desenrollarse de las histonas antes de que pueda ocurrir la transcripción. En tercer lugar, si bien ambos represores y activadores funcionan en la regulación de los genes eucariontes y bacterianos, los activadores parecen ser más comunes en las células eucariontes. Finalmente, la presencia de la membrana nuclear en las células eucariontes separa la transcripción u la traducción en el tiempo y el espacio. Por tanto, la regulación de la expresión génica en las células eucariontes se caracteriza por una mayor diversidad de mecanismos que actúan en diferentes puntos en la transferencia de la información del DNA a proteína.

La regulación génica en los eucariontes se comprende con menor claridad que la regulación bacteriana, en parte debido a los genomas de mayor tamaño de los eucariontes, su mayor complejidad de secuencia y la dificultad para aislar y manipular mutaciones que pueden usarse en el estudio de la regulación génica. Sin embargo, en años recientes se han realizado grandes avances en nuestra comprensión de la regulación de los genes eucariontes y la regulación continúa siendo una de las áreas de avance de la investigación en genética.

## La estructura de la cromatina y la regulación génica

Un tipo de control génico en las células eucariontes se lleva a cabo por la modificación de la estructura de los genes. En el núcleo las histonas se asocian para formar octámeros proteicos, alrededor de los cuales se enrolla apretadamente el DNA helicoidal para crear la cromatina (fig. 11-5). En un sentido general esta estructura de la cromatina reprime la expresión génica. Para que un gen se transcriba los factores de transcripción, los activadores y la RNA polimerasa deben unirse al DNA. ¿De qué manera pueden ocurrir estos acontecimientos con el DNA enrollado apretadamente alrededor de las histonas? La respuesta es que antes de la transcripción la estructura de la cromatina cambia y el DNA se vuelve más accesible a la maquinaria de transcripción.

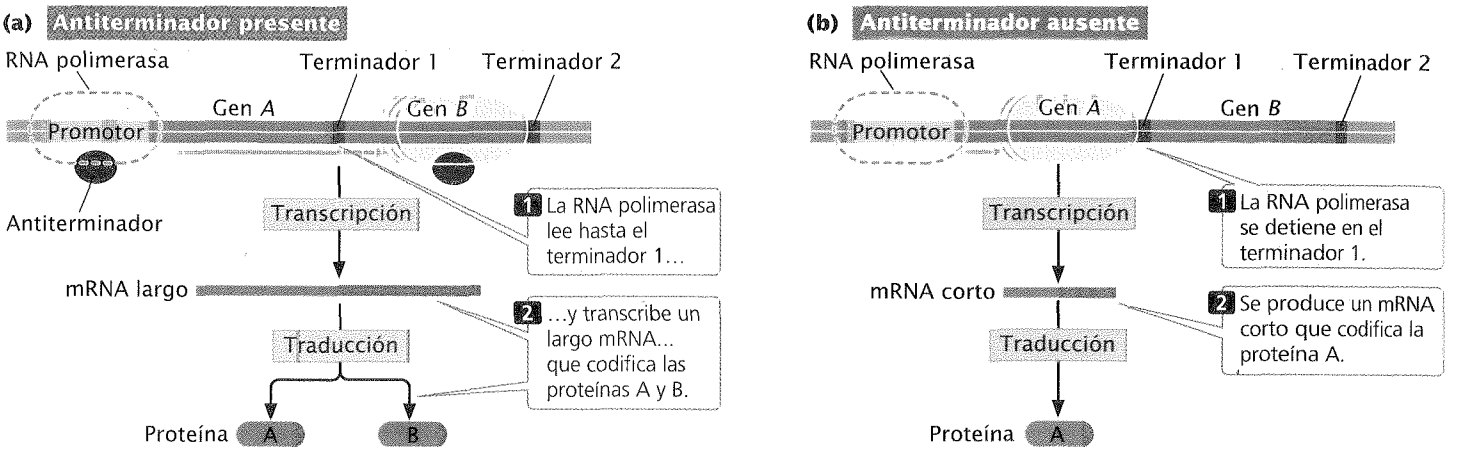



Fig. 16-22. **Las proteínas antiterminadoras se unen a la RNA polimerasa y alteran su estructura de modo que ignora ciertos terminadores.**

***Hipersensibilidad a la DNasa I.*** En la estructura de la cromatina se observan varios tipos de cambio cuando los genes se vuelven transcripcionalmente activos. Un tipo de estos cambios consiste en un aumento de la sensibilidad de la cromatina a la degradación por acción de la DNasa I, una enzima que digiere el DNA. Cuando está unido en forma estrecha con las histonas, el DNA es resistente a la digestión por la DNasa I porque la enzima no puede acceder al DNA. Cuando el DNA está unido en forma menos estrecha con las histonas, se torna sensible a la degradación por DNasa I. Así, la habilidad de la DNasa I de digerir el DNA proporciona una indicación de la asociación DNA-histonas.

A medida que los genes se vuelven *activos* con referencia a la transcripción las regiones que rodean los genes se vuelven muy sensibles a la acción de la DNasa I (véase cap. 11). Estas regiones denominadas **sitios hipersensibles a la DNasa I**: con frecuencia se desarrollan a una distancia aproximada de 1000 nucleótidos en dirección al extremo 5' con respecto al sitio de iniciación de la transcripción, lo cual sugiere que la cromatina de estas regiones adopta una configuración más abierta durante la transcripción. Esta relajación de la estructura de la cromatina puede permitir que las proteínas reguladoras accedan a sitios de unión sobre el DNA. De hecho, muchos sitios hipersensibles a la DNasa I corresponden a sitios conocidos de unión para proteínas de regulación.

***Acetilación de las histonas.*** Durante la transcripción otro de los cambios que se producen en la estructura de la cromatina es la acetilación, la adición de grupos acetilo ($CH_3CO$) a las histonas. Las histonas del núcleo de octámero del nucleosoma tienen dos dominios: 1) un dominio globular que se asocia con otras histonas y DNA y 2) un dominio de cola, cargada positivamente que interactuaría con los fosfatos cargados negativamente del esqueleto del DNA **(fig. 16-23)**.

Se añaden grupos acetilo a las histonas por acción de las enzimas acetiltransferasas; los grupos acetilo desestabilizan la estructura del nucleosoma, quizás al neutralizar las cargas positivas sobre las colas de las histonas y permitir que el DNA se separe de estas proteínas. Otras enzimas llamadas desacetilasas despojan a las histonas de los grupos acetilo y restablecen la represión de la cromatina. Ciertos factores de transcripción (véase cap. 13) y otras proteínas que regulan la transcripción tienen actividad de acetiltransferasa o atraen a las acetiltransferasas hacia el DNA.

La importancia de la acetilación de las histonas en la regulación génica queda demostrada por el control de la floración de *Arabidopsis*, una planta con una diversidad de características que la transforman en un excelente modelo genético para los sistemas vegetales (véase la sección al final de este capítulo sobre el organismo genético modelo *Arabidopsis thaliana*). El momento de la floración es crítico para la vida de una planta; si este proceso se inicia en el momento inadecuado del año, es posible que no haya disponibles polinizadores que fertilicen las flores, o condiciones ambientales inadecuadas para la supervivencia y la germinación de las semillas. En consecuencia, el momento de la floración es cuidadosamente regulado en la mayoría de las plantas en respuesta a señales internas y externas múltiples, como el tamaño de la planta, el fotoperíodo y la temperatura.

Entre los muchos genes que controlan la floración en *Arabidopsis* se encuentra el *locus C de la floración (FLC)*, que desempeña un papel importante en la supresión de la floración, hasta después de que haya transcurrido un período de frío extensor (proceso llamado aceleración del proceso de maduración de la fruta). El gen *FLC* codifica una proteína activadora de la transcripción, que actúa sobre otros genes que afectan la floración (**fig. 16-24**). En tanto el gen *FLC* esté activo, la floración está suprimida. La actividad del *FLC* es controlada por otro locus llamado *locus D de la floración (FLD)*, el cual es parte de la vía de promoción autónoma que estimula la floración en forma independiente del fotoperíodo. La función central del *FLD* es estimular la floración reprimiendo la acción del *FLC*. ¿De qué manera el *FLD* reprime al *FLC*?

El *FLD* codifica una desacetilasa, enzima que elimina los grupos acetilo de las histonas presentes en la cromatina que rodea al *FLC* (véase fig. 16-24). Según se analizó, la eliminación de los grupos acetilo de las histonas restaura la estructura de la cromatina e inhibe la transcripción. La inhibición de la transcripción evita que el *FLC* se transcriba y elimina su represión sobre la floración. En síntesis, el *FLD* estimula la floración de *Arabidopsis* al desacetilar la cromatina que rodea al *FLC*, eliminando así su efecto inhibitorio sobre la floración.

Además de la acetilación las histonas pueden modificarse por la adición de fosfatos (fosforilación) y de grupos metilo (metilación). Ambos tipos de modificación alteran la estructura de la cromatina y afectan potencialmente la transcripción.

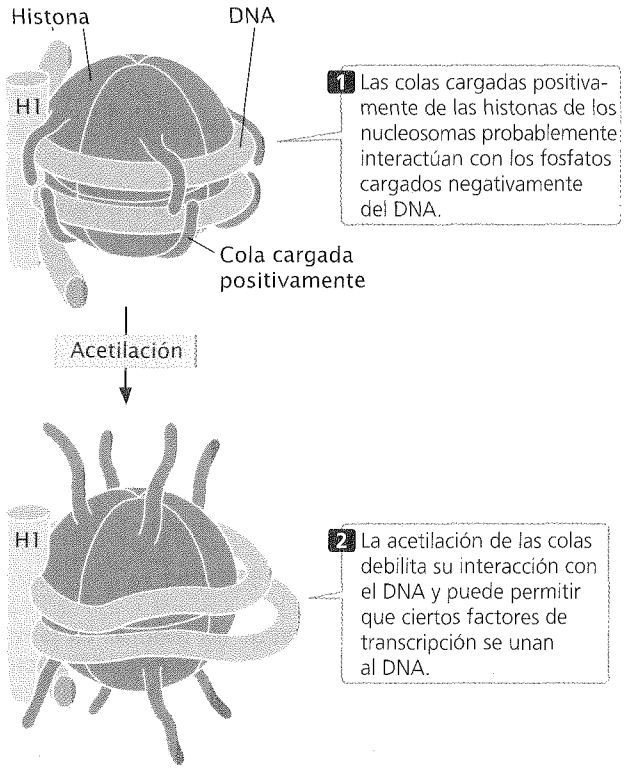



Fig. 16-23. **La acetilación de las histonas altera la estructura de la cromatina y permite que ciertos factores de transcripción se unan al DNA.**

***Metilación del DNA.*** Otro cambio de la estructura de la cromatina asociado con la transcripción es la metilación de las bases citosina, que resulta en 5-metilcitosina (véase fig. 10-18). La metilación de la citosina del DNA (que se comenta aquí) es distinta de la metilación de las histonas ya mencionada. El DNA intensamente metilado se asocia con la represión de la transcripción en vertebrados y plantas, mientras que el DNA transcripcionalmente activo, a menudo no está metilado en estos organismos.

La metilación del DNA es más común en las bases de citosina adyacentes a los nucleótidos de guanina de la misma cadena (CpG); de modo que dos citosinas metiladas se disponen diagonalmente una frente a otra en cadenas opuestas:

...GC...
...CG...

Las regiones del DNA con muchas secuencias CpG se llaman **islas CpG** y por lo común se encuentran cerca de los sitios de iniciación de la transcripción. Mientras los genes no se están transcribiendo, estas islas CpG con frecuencia se encuentran metiladas, pero los grupos metilo se eliminan antes de la iniciación de la transcripción. La metilación CpG también se asocia con la re-

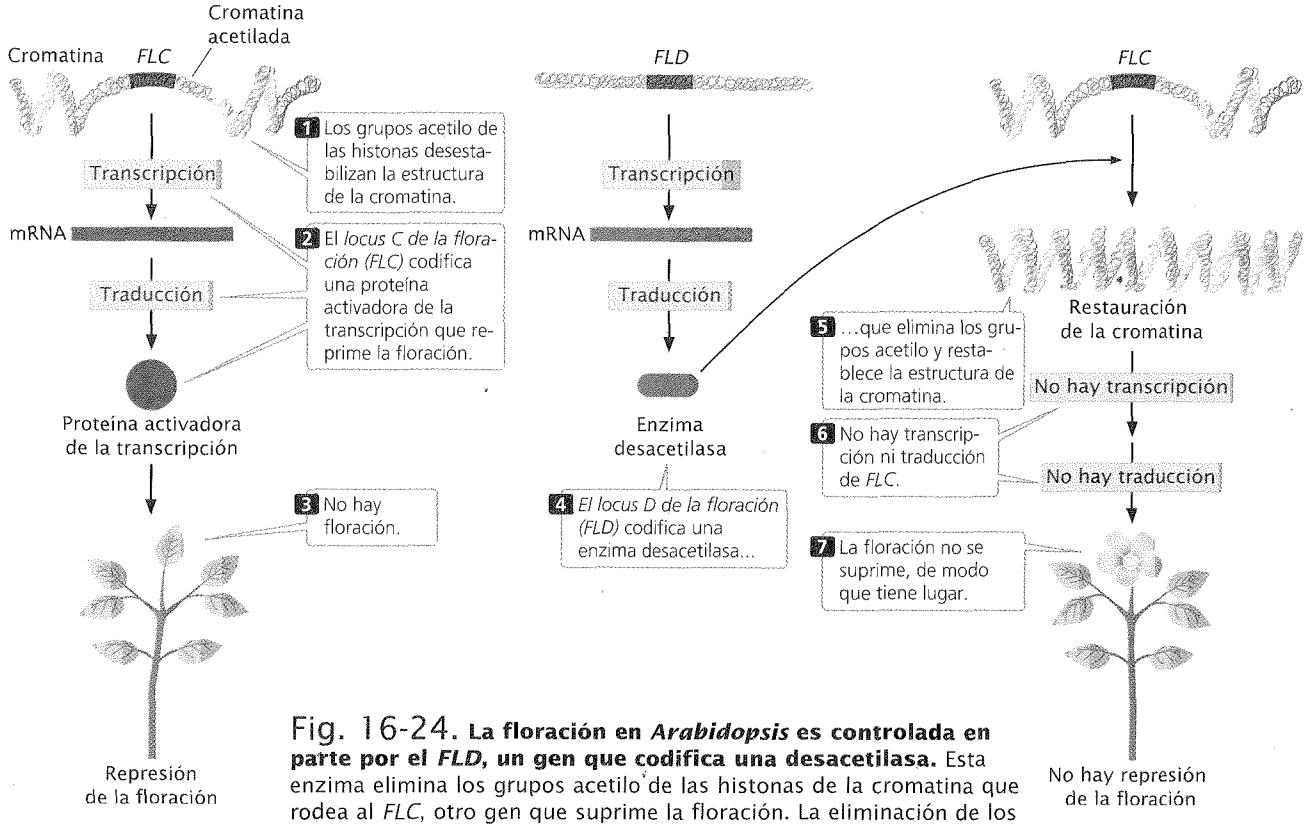



Fig. 16-24. **La floración en *Arabidopsis* es controlada en parte por el *FLD*, un gen que codifica una desacetilasa.** Esta enzima elimina los grupos acetilo de las histonas de la cromatina que rodea al *FLC*, otro gen que suprime la floración. La eliminación de los grupos acetilo de las histonas restablece la estructura de la cromatina y reprime la transcripción del *FLC*, lo que permite que la planta florezca.

presión de los genes a largo plazo, como la que ocurre en el cromosoma X inactivado, en los mamíferos hembra (véase cap. 4).

La evidencia reciente sugiere una asociación entre la metilación del DNA y la desacetilación de las histonas, procesos ambos que reprimen la transcripción. Ciertas proteínas que se unen a las secuencias CpG forman complejos con otras proteínas que actúan como desacetilasas de las histonas. En otras palabras, la metilación parece atraer desacetilasas, que eliminan los grupos acetilo de las histonas, lo que estabiliza la estructura del nucleosoma y reprime la transcripción. La desmetilación del DNA permitiría que las acetiltransferasas añadieran grupos acetilo que rompen la estructura del nucleosoma y permiten la transcripción.

***Remodelación de la cromatina.*** Ciertos factores de transcripción y otras proteínas reguladoras alteran la estructura de la cromatina sin afectar las histonas en forma directa. Estos **complejos de remodelación de la cromatina** se unen en forma directa a ciertos sitios del DNA y reubican los nucleosomas, lo que permite que los factores de transcripción se unan a los promotores e inicien la transcripción.

## CONCEPTOS CLAVE

La sensibilidad a la digestión por DNasa I sugiere que el DNA transcripto adopta una configuración abierta antes de la transcripción. La acetilación de las histonas desorganiza la estructura del nucleosoma y puede facilitar la transcripción. La estructura de la cromatina también se altera por la fosforilación y mutilación de las histonas. La activación de la transcripción, con frecuencia, es precedida por la desmetilación del DNA; las secuencias metiladas pueden atraer desacetilasas, que eliminan los grupos acetilo de las histonas estabilizan la estructura de la cromatina y reprimen la transcripción. Los complejos de remodelación de la cromatina son proteínas que alteran la estructura de la cromatina al reubicar los nucleosomas.

## Control transcripcional en las células eucariontes

La transcripción es un nivel importante de control en las células eucariontes y este control requiere diversas proteínas y elementos de regulación. La iniciación de la transcripción eucarionte se analizó en detalle en el capítulo 13. Recuérdese que los factores de transcripción general y la RNA polimerasa se ensamblan en un *aparato de transcripción basal*, que se une a un *promotor del core* localizado inmediatamente en dirección 5' con respecto a un gen dado. El aparato de transcripción basal es capaz de niveles mínimos de transcripción; las *proteínas activadoras de la transcripción* son necesarias para lograr niveles normales de transcripción. Estas proteínas se unen a un promotor regulador que se localiza en dirección 5' con respecto al promotor del core y a *intensificadores* que pueden localizarse a cierta distancia del gen **(fig. 16-25)**.

***Activadores de la transcripción, coactivadores y represores.*** Las proteínas activadoras de la transcripción estimulan este proceso al facilitar el ensamble o la acción del aparato de transcripción basal en el promotor del core; los activadores pueden interactuar en forma directa con el aparato de transcripción basal o en forma indirecta mediante **coactivadores** proteicos. Algunos activadores y coactivadores, así como los factores de transcripción general, también tienen actividad de acetiltransferasa y facilitan la transcripción adicionalmente al alterar la estructura de la cromatina (véase la subsección previa acerca de la acetilación de las histonas).

Las proteínas activadoras de la transcripción tienen dos funciones distintas (véase fig. 16-25). En primer término, son capaces de unirse al DNA en una secuencia específica de bases, usualmente una secuencia consenso en un promotor o en un intensificador regulador; para esta función la mayor parte de las proteínas activadoras de la transcripción contienen uno o más motivos que se unen al DNA y se utilizaron al comienzo de este capítulo. Una segunda función es la capacidad de interactuar con otros componentes del aparato de transcripción y ejercer influencia en la velocidad de la transcripción.

La GAL4 es una proteína activadora de la transcripción que regula la transcripción de varios genes de levaduras en el metabolismo de la galactosa. La GAL4 contiene varios dedos de cinc que se unen a una secuencia de DNA llamada $UAS_G$ (secuencia activadora en dirección 5' para la GAL4). La $UAS_G$ exhibe las propiedades de un intensificador: una secuencia reguladora que puede estar a cierta distancia del gen regulado y es independien-

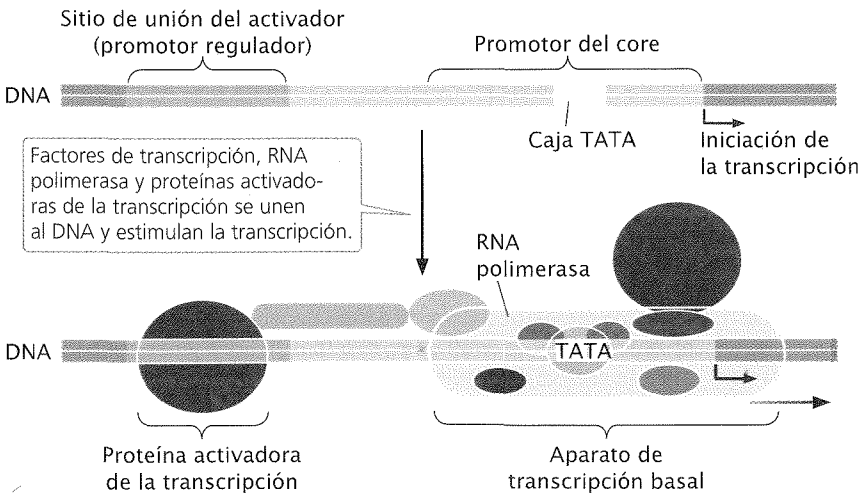



Fig. 16-25. **Las proteínas activadoras de la transcripción se unen a sitios del DNA y estimulan este proceso.** La mayoría actúan estimulando o estabilizando el ensamble del aparato de transcripción basal.

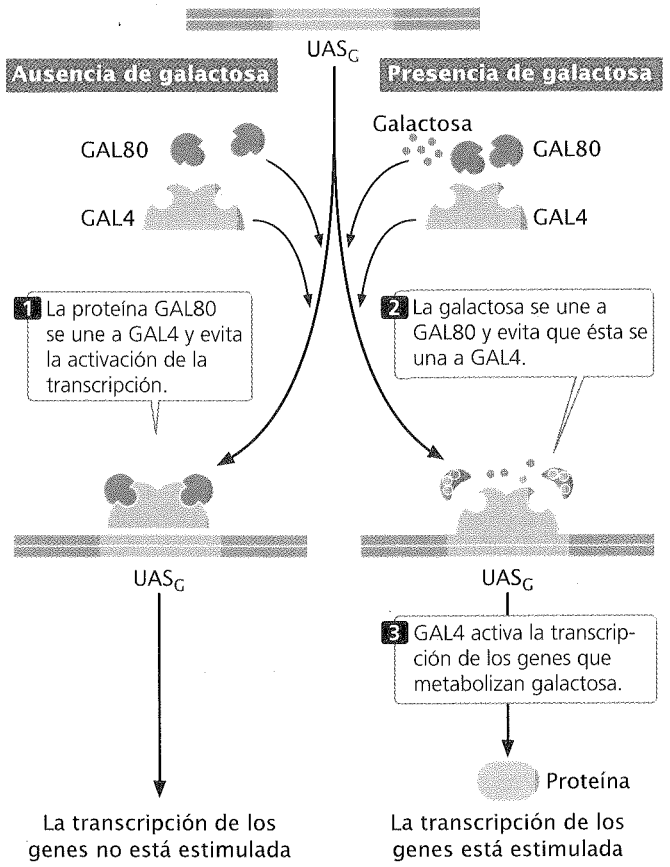



Fig. 16-26. **La transcripción es activada por GAL4 en respuesta a la galactosa.** GAL4 se une al sitio UAS$_G$ y controla la transcripción de los genes del metabolismo de la galactosa.

te del gen en su posición y orientación (cap. 13). Cuando se une a UAS$_G$ la GAL4 estimula la transcripción de los genes de levadura requeridos para metabolizar galactosa.

Una región particular de GAL4 se une a otra proteína llamada GAL80, la que regula la actividad de la GAL4 en presencia de galactosa. Cuando no hay galactosa, GAL80 se une a GAL4 (dos moléculas de GAL80 se unen a cada molécula de GAL4), lo que evita que la GAL4 active la transcripción (**fig. 16-26**). Cuando hay galactosa, sin embargo, ésta se une a GAL80, para provocar un cambio de conformación en la proteína, de modo que ya no puede unirse a la GAL4. Entonces, la proteína GAL4 está disponible para activar la transcripción de los genes cuyos productos metabolizan galactosa.

La GAL4 y otras proteínas activadoras de la transcripción contienen múltiples aminoácidos con cargas negativas que forman un *dominio acídico de activación*. Estos activadores acídicos estimulan la transcripción y aumentan la capacidad de la TFIIB (factor B activador de la transcripción para la polimerasa II; véase cap. 13), uno de los factores de la transcripción general, a unirse al aparato de transcripción basal. Sin el activador, la unión de TFIIB es un proceso lento; el activador ayuda a "reclutar" la TFIIB al complejo de iniciación y estimula por ende la unión de la RNA polimerasa en la iniciación de la transcripción. Los activadores acídicos también pueden intensificar otros pasos en el ensamble del aparato de transcripción basal. Algunas proteínas reguladoras de las células eucariontes actúan como represores, inhibiendo la transcripción. Estos represores pueden unirse a secuencias en el promotor regulador o a secuencias distantes llamadas *silenciadores* que, igual que los intensificadores, son independientes de la posición y la orientación. A diferencia de los represores de las bacterias la mayor parte de los represores eucariontes no bloquean en forma directa la RNA polimerasa. Estos represores pueden competir con activadores, por los sitios de unión al DNA: cuando un sitio está ocupado por un activador se estimula la transcripción, pero, si un represor ocupa el sitio, no hay activación. Alternativamente, un represor puede unirse a sitios cerca del sitio del activador y evitar que el activador se contacte con el aparato de transcripción basal. Un tercer mecanismo posible de la acción del represor es la interferencia directa con el ensamble del aparato de transcripción basal, bloqueando de esta forma la iniciación de la transcripción.

## CONCEPTOS CLAVE

Las proteínas reguladoras de la transcripción en las células eucariontes pueden ejercer su influencia en la iniciación de la transcripción al afectar la estabilidad o el ensamble del aparato de transcripción basal. Algunas proteínas reguladoras son activadoras y estimulan la transcripción mientras que otras son represoras y la inhiben.

***Intensificadores y aislantes.*** Los intensificadores son capaces de afectar la transcripción en promotores distantes. Por ejemplo, un intensificador que regula el gen que codifica la cadena alfa del receptor T se localiza a 69 000 pb, en dirección 5' con respecto al promotor del gen. Más aún, la posición y la orientación exacta de un intensificador, relativa al promotor, puede variar. ¿De qué manera puede un intensificador afectar la iniciación de la transcripción sobre un promotor que está entre decenas y miles de pares de bases de distancia? Si bien se desconoce el mecanismo de acción de muchos intensificadores, las evidencias sugieren que en algunos casos las proteínas activadoras se unen al intensificador y determinan que el DNA que se encuentra entre el intensificador y el promotor forme un bucle, aproximando al promotor y al intensificador, de modo que las proteínas activadoras de la transcripción puedan interactuar en forma directa con el aparato de transcripción basal del promotor del core. Algunos intensificadores pueden ser atraídos a los promotores por proteínas que se unen a secuencias presentes en el promotor regulador y "atan" al intensificador de modo de acercarlo al promotor del core. Un intensificador típico tiene unos 500 pb de longitud y contiene 10 sitios de unión para las proteínas que regulan la transcripción.

La mayoría de los intensificadores pueden estimular a cualquier promotor cercano. Los efectos son limitados, sin embargo, por la acción de los **aislantes** (llamados también elementos límite), que son las secuencias de DNA que bloquean o aíslan el efecto de los intensificadores de forma dependiente de la posición. Si el aislante se encuentra entre el intensificador y el promotor, bloquea la acción del intensificador, pero si se encuentra fuera de la región que está entre ambos, no tiene efecto alguno (**fig. 16-27**). Hay proteínas específicas que se unen a los aislantes y desempeñan un papel en su actividad bloqueante, pero este mecanismo se comprende aún con poca exactitud. Algunos aislantes también li-

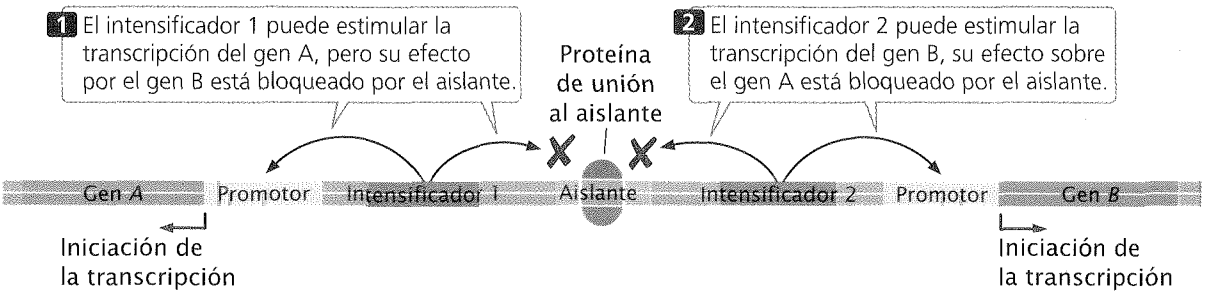



Fig. 16-27. **Un aislador bloquea la acción de un intensificador sobre un promotor, cuando el aislador se encuentra entre el intensificador y el promotor.**

mitan la diseminación de los cambios de la estructura de la cromatina que afectan la transcripción.

## CONCEPTOS CLAVE

Algunas proteínas activadoras se unen a los intensificadores, que son elementos reguladores distantes de los genes cuya transcripción estimulan. Los aislantes son secuencias de DNA que bloquean la acción de los intensificadores.

***Regulación coordinada de los genes.*** Si bien las células eucariontes no poseen operones, varios genes eucariontes pueden activarse por un mismo estímulo. Por ejemplo, muchas células eucariontes responden al calor extremo y a otras presionesy producen **proteínas de shock térmico** que ayudan a evitar el daño producido por estos agentes estresantes. Las proteínas de shock térmico son producidas por alrededor de veinte genes distintos. Durante las épocas de estrés ambiental se eleva notablemente la transcripción de todos estos genes de shock térmico. Con frecuencia hay grupos de genes de las bacterias que se expresan en forma coordinada (se activan y se inactivan juntos) porque están físicamente agrupados en forma de operón y tienen un mismo promotor, pero en las células eucariontes los genes que se expresan en forma coordinada no están agrupados. Entonces, ¿de qué manera es controlada en forma coordinada la transcripción de los genes eucariontes, si no se encuentran organizados en un operón?

Los genes que se expresan de manera coordinada en las células eucariontes, son capaces de responder a los mismos estímulos porque tienen secuencias reguladoras en común, en sus promotores o intensificadores. Por ejemplo, diferentes genes eucariontes de shock térmico poseen un elemento regulador común, en dirección 5' con respecto a sus sitios de iniciación. Una proteína activadora se une a su elemento regulador durante el estrés y eleva la transcripción. Estas secuencias reguladoras comunes del DNA se llaman **elementos de respuesta**; típicamente, contienen secuencias consenso cortas (cuadro 16-3) a distancias variables del gen que se está regulando.

Un único gen eucarionte puede ser regulado por varios elementos de respuesta distintos. El gen de la metalotioneína protege a las células de la toxicidad de los metales pesados, al codificar una proteína que se une a estos metales y los elimina de la célula. El aparato de transcripción basal se ensambla alrededor de la caja TATA, justo en dirección 5' con respecto al sitio de iniciación de la transcripción para el gen de metalotioneína, pero el aparato sólo es capaz de bajas tasas de transcripción.

Otros elementos de respuesta que se encuentran en dirección 5' con respecto al gen de metalotioneína contribuyen también a incrementar su velocidad de transcripción. Por ejemplo, varias copias de un elemento de respuesta a los metales (MRE) se encuentran en dirección 5' con respecto al gen de metalotioneína (**fig. 16-28**). Los metales pesados estimulan la unión de una proteína

## Cuadro 16-3 Algunos elementos de respuesta encontrados en las células eucariontes

| Elemento de respuesta | Responde a | Secuencia consenso |
|---|---|---|
| Elemento termosensible | Calor y otros tipos de estrés | CNNGAANNTCCNNG |
| Elemento de respuesta glucocorticoide | Glucocorticoides | TGGTACAAATGTTCT |
| Elemento de respuesta forboléster | Forboléster | TGACTCA |
| Elemento de respuesta al suero | Suero | CCATATTAGG |

Fuente: tomado de B. Lewin, *Genes IV* (Oxford: Oxford University Press, 1994), p. 880.

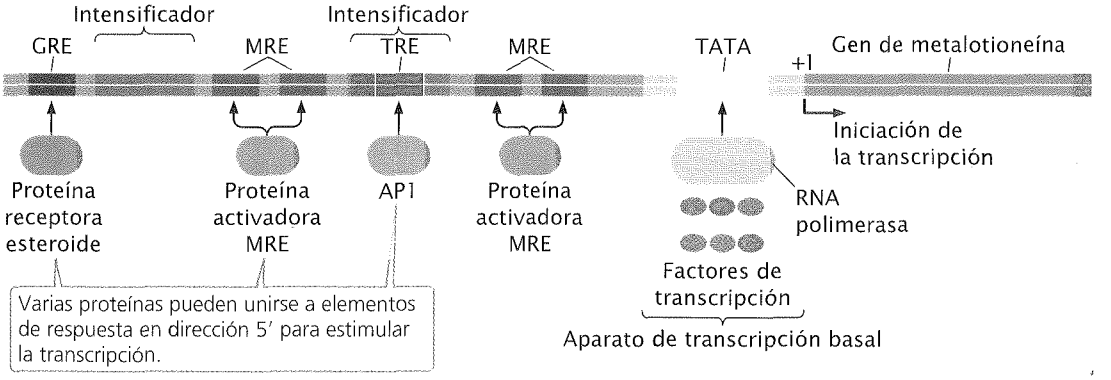



Fig. 16-28. **Múltiples elementos de respuesta (MRE) se encuentran en la región, en dirección 5' del gen del metalotioneína.** El aparato de transcripción basal se une cerca de la caja TATA. En respuesta a los metales pesados las proteínas se unen a varios elementos MRE y estimulan la transcripción. El elemento de respuesta TRE es el sitio de unión para el factor de transcripción AP1, estimulado por los ésteres de forbol. En respuesta a las hormonas glucocorticoides las proteínas receptoras de esteroides se unen al elemento de respuesta GRE, localizado a cerca de 250 nucleótidos de distancia en sentido 5' con respecto al gen de la metalotioneína y estimulan la transcripción.

activadora a los MRE, que eleva la velocidad de transcripción del gen de metalotioneína. La presencia de múltiples copias de este elemento de respuesta permite altas tasas de transcripción inducidas por los metales. Hay dos intensificadores que también se localizan hacia la zona 5' del gen de metalotioneína; un intensificador contiene un elemento de respuesta denominado TRE, el cual estimula la transcripción en presencia de AP1, activada por los ésteres de forbol. Un tercer elemento de respuesta llamado GRE se localiza aproximadamente a 250 nucleótidos, en dirección 5' del gen de metalotioneína y estimula la transcripción en respuesta a las hormonas glucocorticoides.

Este ejemplo ilustra una característica común del control de la transcripción en eucariontes: un único gen puede ser activado por diferentes elementos de respuesta, encontrados tanto en promotores como en intensificadores. Los múltiples elementos de respuesta permiten que el mismo gen sea activado por diferentes estímulos. Al mismo tiempo, la presencia de un mismo elemento de respuesta en diferentes genes, permite que un único estímulo active múltiples genes. De este modo, los elementos de respuesta permiten respuestas bioquímicas complejas en las células eucariontes.

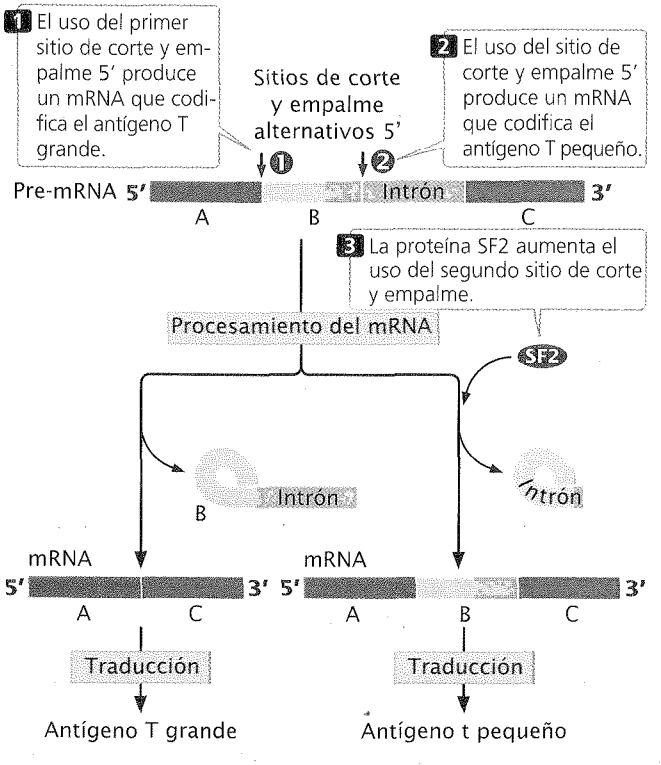



Fig. 16-29. **El corte y empalme alternativo conduce a la producción del antígeno t pequeño y del antígeno T grande del virus de los mamíferos SV40.**

## Control génico a través del procesamiento del RNA mensajero

El corte y empalme alternativo permite que el pre-mRNA sea cortado de múltiples maneras, para generar diferentes proteínas en diferentes tejidos o en diferentes momentos del desarrollo (cap. 14). Muchos genes eucariontes sufren corte y empalme alternativo, y la regulación del corte y el empalme probablemente sea un medio importante de control de la expresión génica en las células eucariontes.

El gen para el antígeno T del virus de mamíferos SV40 sirve como un ejemplo bien estudiado de corte y empalme alternativo. Este gen es capaz de codificar dos proteínas diferentes, los antígenos T grande y t pequeño. Cuál de las dos proteínas se produce depende de cuál de los dos sitios de corte y empalme alternativo 5' se usan durante el corte y empalme del RNA (**fig. 16-29**). El uso de un sitio de corte y empalme 5' produce un mRNA que codifica el antígeno T grande, mientras que el uso del otro sitio de corte y empalme 5' (que está más distante en la dirección 3') produce un mRNA que codifica el antígeno t pequeño.

Una proteína llamada factor de corte y empalme 2 (SF2) aumenta la producción de mRNA codificante para los antígenos t pequeños (fig. 16-29). El factor de corte y empalme 2 tiene dos dominios de unión: uno se encuentra en la región que une el RNA

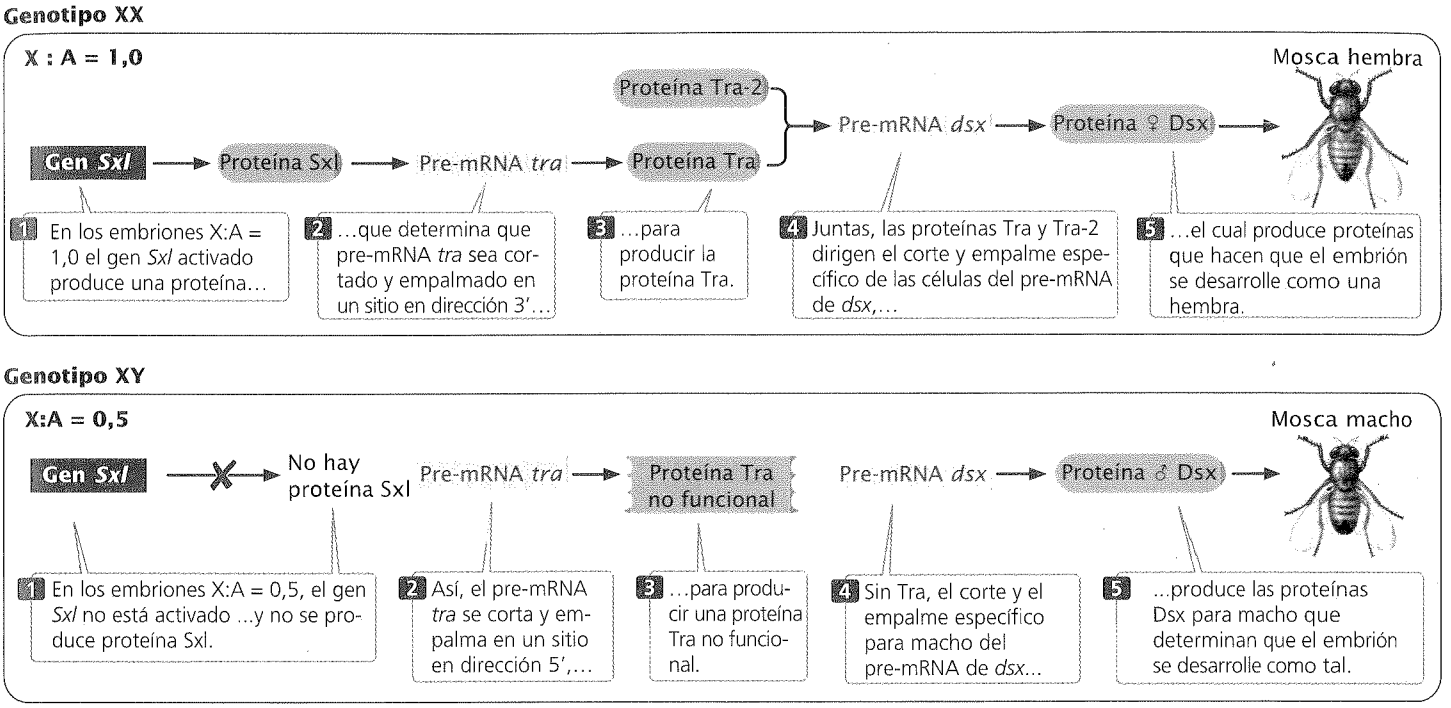



Fig. 16-30. **El corte y empalme alternativo controla la determinación del sexo de *Drosophila*.**

y el otro tiene aminoácidos serina y arginina alternantes. Estos dos dominios son típicos de las **proteínas SR**, que con frecuencia desempeñan un papel en la regulación del corte y el empalme. El factor de corte y empalme 2 estimula la unión de snRNP U1 al sitio de corte y empalme 5′, uno de los primeros pasos en el corte y empalme del RNA (véase cap. 14). Aún no se comprende con profundidad el mecanismo preciso por el cual las proteínas SR, ejercen influencias sobre la elección de los sitios de corte y empalme. Un modelo sugiere que SF2 y otras proteínas SR se unen a sitios de corte y empalme específicos sobre el mRNA y estimulan la unión de las snRNP, que luego determinan que en el sitio haya corte y empalme.

Otro ejemplo de corte y empalme alternativo del mRNA que regula la expresión de genes controla si una mosca de la fruta se desarrollará como macho o hembra. La diferenciación sexual en *Drosophila* surge de una cascada de regulación génica **(fig. 16-30)**. Cuando el cociente de cromosomas X con respecto al número de conjuntos haploides de autosomas (cociente X:A; véase cap. 4) es de 1, se activa un promotor específico para las hembras en etapas iniciales del desarrollo y éste estimula la transcripción del gen *letal para el sexo* (*Sxl*). La proteína codificada por el *Sxl* regula el corte y el empalme del pre-mRNA transcripto de otro gen denominado *transformador* (*tra*). El corte y el empalme del pre-mRNA de *tra* produce la proteína Tra. Junto con otra proteína (Tra-2), la Tra estimula el corte y el empalme específico para hembras del pre-mRNA de otro gen adicional llamado *doble sexo* (*dsx*). Este suceso produce una proteína Dsx específica de las hembras, que determina que los embriones desarrollen características femeninas.

En los embriones machos que tienen un cociente X:A de 0,5 (fig. 16-30) el promotor que transcribe al gen *Sxl* en las hembras está inactivo; de modo que no se produce proteína Sxl. En ausencia de la proteína Sxl, el pre-mRNA de *tra* se corta y empalma en un sitio de corte y empalme 3' distinto para producir una forma no funcional de la proteína Tra **(fig. 16-31)**. A su vez, la presencia de esta Tra no funcional en los machos determina que los pre-mRNA de *dsx* se corten y empalmen en forma distinta (fig. 16-30) y se produce la proteína Dsx específica de macho. Este acontecimiento determina que se desarrollen las características específicas de los machos.

En resumen, las proteínas Tra, Tra-2 y Sxl regulan el corte y el empalme alternativo que produce los fenotipos masculino y femenino en *Drosophila*. Si bien aún no se sabe de qué manera exacta estas proteínas regulan el corte y el empalme alternativo, es posible que la proteína Sxl (producida sólo en las hembras) pueda bloquear el sitio de corte y empalme específico en dirección 5' en el pre-mRNA de *tra*. Este bloqueo forzaría al empalmosoma a emplear el sitio de corte y empalme 3' que se encuentra en dirección 3', lo que provoca la producción de la proteína Tra y finalmente da como resultado características femeninas (véase fig. 16-31).

## CONCEPTOS CLAVE

Los genes eucariontes pueden ser regulados a través del control del procesamiento del mRNA. Esta selección de sitios de corte y empalme alternativos conduce a la producción de proteínas diferentes.

## Control génico a través de la estabilidad del RNA

La cantidad de una proteína que se sintetiza depende de la cantidad de mRNA correspondiente, disponible para la traducción.

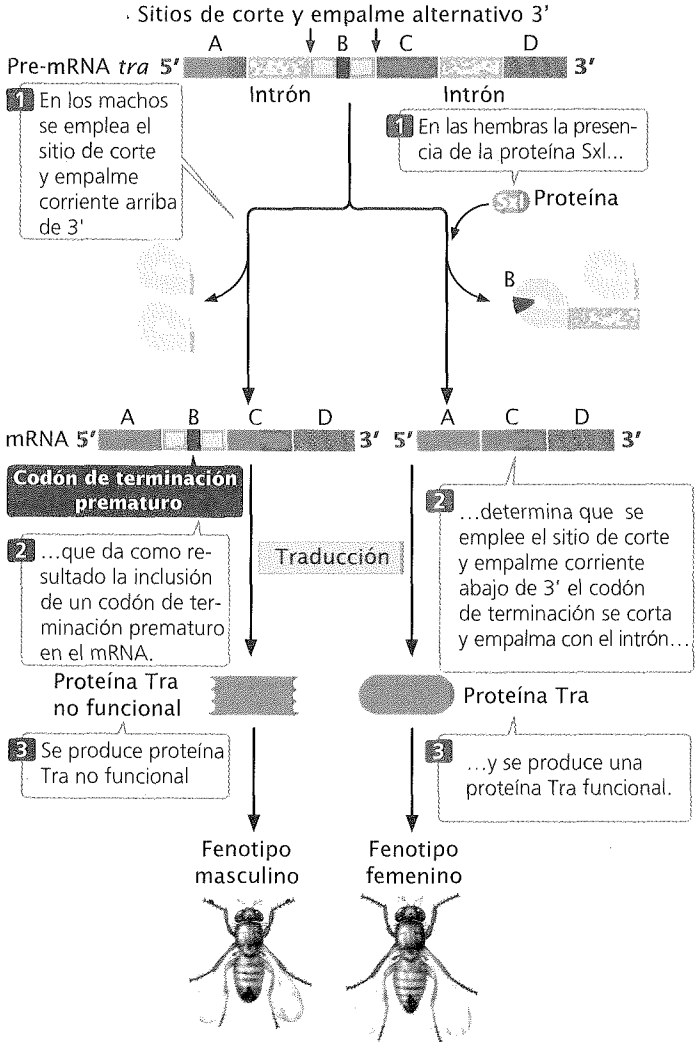



Fig. 16-31. **Corte y empalme alternativo del pre-mRNA *tra*.** Están presentes dos sitios de corte alternativo y empalme en 3'.

La cantidad de mRNA depende, a su vez, tanto de la velocidad de síntesis de mRNA como de la velocidad de degradación de esta molécula. Los mRNA eucariontes son, generalmente, más estables que los mRNA bacterianos, que típicamente duran solo unos minutos antes de degradarse, pero sin embargo hay una gran variabilidad de la estabilidad de los mRNA eucariontes: algunos persisten durante solo unos pocos minutos, otros duran por horas, días e incluso meses. Estas variaciones pueden dar como resultado grandes diferencias en la cantidad de proteína que se sintetiza.

El RNA celular se degrada por acción de las ribonucleasas, enzimas que degradan en forma específica el RNA. La mayor parte de las células eucariontes poseen 10 o más tipos de ribonucleasas, y hay varias vías diferentes de degradación del mRNA. En una vía primero se elimina el cap 5', seguido de la eliminación de nucleótidos en dirección 5'→3'. Una segunda vía comienza en el extremo 3' del mRNA y remueve los nucleótidos en la dirección 3'→5'. En una tercera vía el mRNA puede cortarse en sitios internos.

La degradación del RNA mensajero a partir del extremo 5' es la más común y comienza con la remoción del cap 5'. Esta vía es precedida en forma habitual por el acortamiento de la cola de poli(A). Las proteínas que unen poli(A) (PABP) normalmente se unen a la cola de poli(A) y contribuyen a su efecto incrementador de la estabilidad. La presencia de estas proteínas en el extremo 3' del mRNA protege al cap 5'. Cuando la cola de poli(A) se ha cortado más allá de un límite crítico, se elimina el cap 5' y las nucleasas, entonces, degradan al mRNA y quitan nucleótidos desde el extremo 5'. Estas observaciones sugieren que el cap 5' y la cola de poli(A) 3' del mRNA eucarionte interactúan físicamente entre sí; muy probablemente porque la cola de poli(A) se curva de modo que las PABP hacen contacto con el cap 5' (fig. 15-18). Otras partes del mRNA eucarionte, que incluyen la secuencia UTR 5', la región codificante y la secuencia UTR 3', también afectan la estabilidad del mRNA.

Las colas de poli(A) se añaden a los extremos 3' de algunos mRNA bacterianos, pero son más cortas que las asociadas típicamente con el mRNA eucarionte, y tienen el efecto opuesto; parecen desestabilizar a la mayoría de los mRNA procariontes.

**CONCEPTOS CLAVE**

La estabilidad del mRNA influye sobre la expresión génica al afectar la cantidad de mRNA disponible para la traducción. La estabilidad del mRNA se ve afectada por el cap 5', la cola de poli(A), la UTR 5', la región codificante y la UTR 3'.

## Silenciamiento del RNA

Las evidencias recientes indican que la expresión de algunos genes es controlada por la interferencia del RNA, también conocido como silenciamiento por RNA y silenciamiento de los genes después de la transcripción (cap. 14) Si bien muchos de los detalles de este mecanismo aún se comprenden poco, parece ser generalizado, ya que existe en hongos, plantas y animales. También ha probado ser una herramienta poderosa para regular en forma artificial la expresión de los genes en organismos diseñados por ingeniería genética.

El silenciamiento del RNA es mediado por moléculas de RNA muy pequeñas conocidas como microRNA (miRNA) y RNA interfirientes pequeños (siRNA), de acuerdo con su origen y modo de acción (véase cap. 14). Estas moléculas de RNA se originan a partir de RNA de cadena doble, el cual puede surgir de varios modos: cuando una molécula de RNA de cadena simple autoaparea sus bases para formar regiones de RNA de cadena doble; por la transcripción simultánea de dos moléculas de RNA distintas que son complementarias entre sí y se aparean para formar RNA de cadena doble; o por la replicación de los virus de RNA de doble cadena.

En el silenciamiento del RNA una enzima llamada Dicer (*cortadora*) corta y procesa el RNA de cadena doble para producir siRNA o miRNA que tienen una longitud que oscila entre 21 y 25 nucleótidos **(fig. 16-32)** y se aparean luego con proteínas para formar un complejo de silenciamiento inducido por el RNA (RISC). Después del corte el mRNA se degrada adicionalmente. El componente de RNA del RISC luego se aparea con secuencias de bases complementarias de mRNA específicos; mientras que los siRNA tienden a aparearse perfectamente con los mRNA, los miRNA tienden a aparearse con menor perfección. En el caso del siRNA, el RISC luego corta el mRNA que se encuentra cerca del

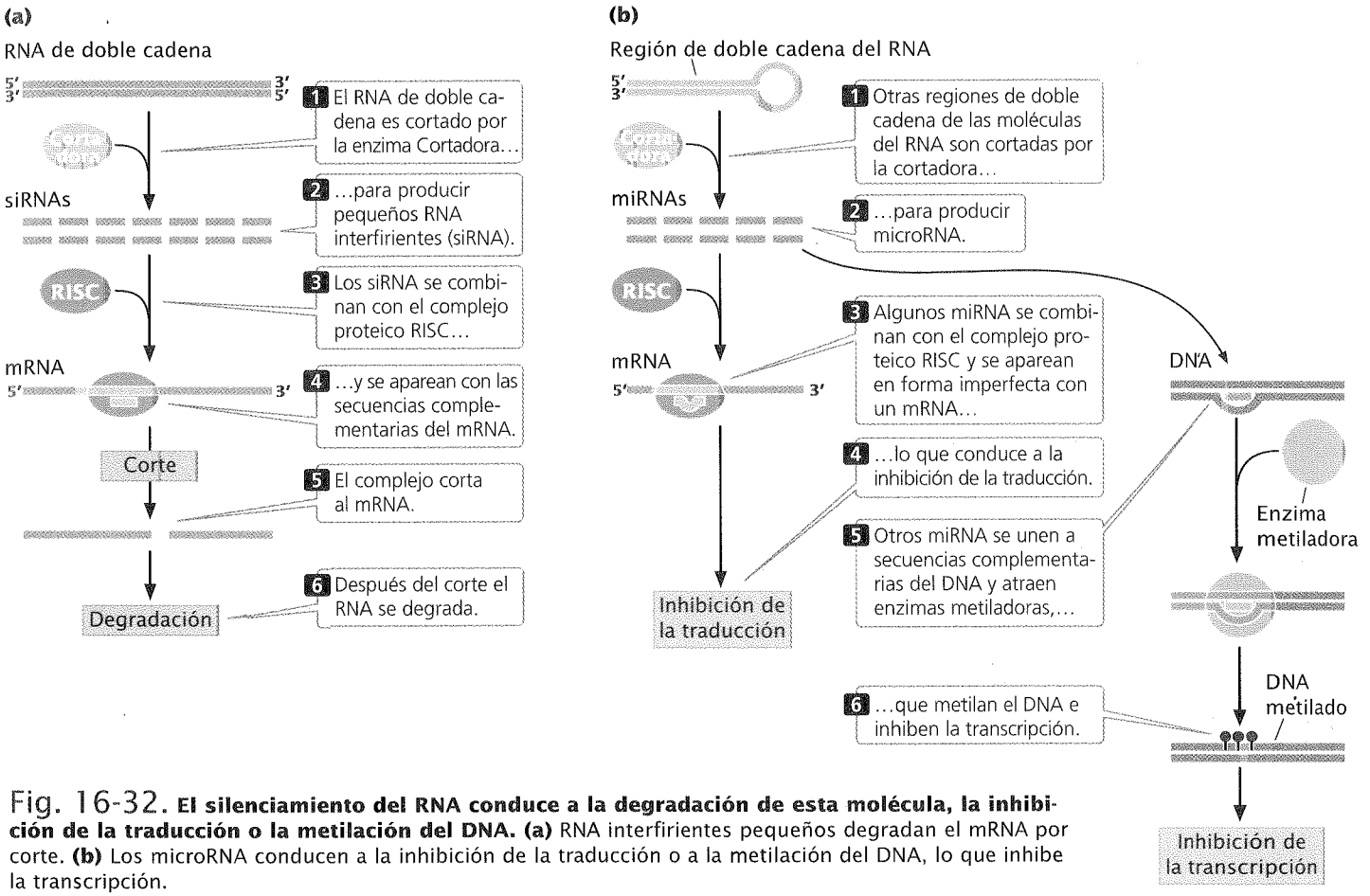



Fig. 16-32. **El silenciamiento del RNA conduce a la degradación de esta molécula, la inhibición de la traducción o la metilación del DNA. (a)** RNA interfirientes pequeños degradan el mRNA por corte. **(b)** Los microRNA conducen a la inhibición de la traducción o a la metilación del DNA, lo que inhibe la transcripción.

medio del siRNA unido (véase fig. 16-32). En el caso del miRNA, el RISC inhibe la traducción del mRNA (véase fig. 16-32b). Por ejemplo, un gen importante en el desarrollo de las flores de *Arabidopsis thaliana* es *APETALA2*. La expresión de este gen es regulada por un miRNA que aparea sus bases con nucleótidos de la región codificante del mRNA de *APETALA2* e inhibe su traducción. Algunos miRNA sirven como guías para la metilación de las secuencias complementarias del DNA, que luego inhibe la transcripción.

**CONCEPTOS CLAVE**

El silenciamiento del RNA se inicia por moléculas de RNA de doble cadena que son cortadas y procesadas. Los siRNA o miRNA se unen a secuencias complementarias del mRNA y llevan a cabo su corte o degradación Algunos miRNA también pueden estimular la metilación de secuencias complementarias en el DNA.

## Control traduccional y postraduccional

Los ribosomas, los aminoacil tRNA, los factores de iniciación y de elongación son todos necesarios para la traducción de moléculas de mRNA. La disponibilidad de estos componentes afecta la velocidad de traducción y por tanto ejercen influencia en la expresión génica. La iniciación de la traducción en algunos mRNA es regulada por proteínas que se unen a las regiones UTR 5' del mRNA e inhiben la unión de los ribosomas en forma similar a lo que ocurre con las proteínas represoras que se unen a los operadores, y evitan la traducción de los genes estructurales. La traducción de algunos mRNA se ve afectada por la unión de proteínas a secuencias presentes en la UTR 3'.

Muchas proteínas eucariontes se modifican extensamente después de la traducción por el corte y el recorte selectivo de aminoácidos de sus extremos, por la acetilación o por la adición de fosfatos, grupos carboxilo, grupos metilo e hidratos de carbono a la proteína. Estas modificaciones afectan el transporte, la función y la actividad de las proteínas y tienen la capacidad de afectar la expresión génica.

**CONCEPTOS CLAVE**

La iniciación de la traducción puede verse afectada por proteínas que se unen a secuencias específicas en el extremo 5' del mRNA. La disponibilidad de ribosomas, tRNA, factores de iniciación y elongación y otros componentes del aparato traduccional puede afectar la velocidad de traducción.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Comparación del control génico en bacterias y eucariontes

Habiendo considerado ya los principales tipos de regulación génica revisemos algunas de las similitudes y diferencias del control génico en bacterias y eucariontes.

1. La mayor parte de la regulación génica tanto en bacterias como en eucariontes se lleva a cabo a través de proteínas que se unen a secuencias específicas del DNA. Existen diversidad de proteínas reguladoras, si bien la mayoría pueden caracterizarse de acuerdo con un pequeño conjunto de motivos de unión del DNA.

2. Las proteínas reguladoras que afectan la transcripción exhiben dos tipos de control básico: las *represoras* inhiben la transcripción (control negativo); las *activadoras* estimulan la transcripción (control positivo). En las bacterias y los eucariontes existen tanto el control negativo como el positivo.

3. Los acontecimientos complejos bioquímicos y del desarrollo de bacterias y eucariontes pueden requerir una cascada de regulación génica, en la cual la activación de un conjunto de genes estimula la activación de otro conjunto.

4. La mayor parte de la regulación génica de las bacterias se encuentra en el nivel de la transcripción (si bien existe en otros niveles). La regulación génica en las células eucariontes con frecuencia ocurre en múltiples niveles, que incluyen la estructura de la cromatina, la transcripción, el procesamiento del mRNA y la estabilidad del RNA.

5. En bacterias con frecuencia los genes se encuentran agrupados en operones y se expresan en forma coordinada por la transcripción a una molécula única de mRNA. Por el contrario, cada gen eucarionte típicamente tiene su propio promotor y se transcribe en forma independiente. La regulación coordinada en las células eucariontes se produce a través de elementos de respuesta comunes, presentes en los promotores y de intensificadores génicos. Los diferentes genes que tienen el mismo elemento de respuesta en común están bajo la influencia de la misma proteína reguladora.

6. La estructura de la cromatina desempeña un papel en la regulación génica en eucariontes (pero no en las bacterias). En general la cromatina condensada reprime la expresión génica; la estructura de la cromatina puede verse alterada antes de que ocurra la transcripción. La acetilación de las histonas que puede verse influida por el grado de metilación del DNA parece ser importante en llevar a cabo estos cambios en la estructura de la cromatina.

7. La iniciación de la transcripción es un proceso relativamente simple de las bacterias, y las proteínas reguladoras funcionan bloqueando o estimulando la unión de la RNA polimerasa al DNA. La transcripción de eucariontes requiere una maquinaria compleja que incluye la RNA polimerasa, los factores generales de transcripción y los activadores de la transcripción, los cuales permiten que ésta sea influida por múltiples factores.

8. Algunas proteínas activadoras de la transcripción presentes en eucariontes operan a distancia del gen y se unen a los intensificadores, lo que genera la formación de un bucle –en el DNA–, el que acerca al promotor y el intensificador. En las bacterias se han descrito algunas secuencias de acción a distancia, análogas a los intensificadores, si bien parecen ser menos comunes.

9. El mayor tiempo que ocurre entre la transcripción y la traducción en las células eucariontes con respecto a las bacterias permite que la estabilidad del mRNA y el procesamiento de éste desempeñen papeles más relevantes en la regulación génica en los eucariontes.

10. Las moléculas de RNA actúan como reguladores de la expresión génica, tanto en bacterias como en sistemas eucariontes.

## Organismo modelo: *Arabidopsis thaliana*

La mayor parte de los trabajos iniciales en la genética se realizaron en plantas, incluidos los descubrimientos pioneros de Mendel en las plantas de guisantes e importantes aspectos de la herencia, el mapeo de genes, la genética cromosómica, la herencia cuantitativa en el maíz, el trigo, los guisantes y otras plantas. Sin embargo, hacia mediados del siglo veinte muchos genetistas se volcaron al estudio de las bacterias, los virus, las levaduras, *Drosophila* y el ratón como modelos genéticos. Dado que no existía un buen modelo genético de plantas, éstas se dejaron relativamente de lado, en particular en el caso del estudio de los procesos de la genética molecular.

Esto cambió en la última parte del siglo veinte con la introducción generalizada de un nuevo organismo genético modelo, la planta *Arabidopsis thaliana* **(fig. 16-33).** Resulta sorprendente que A. *thaliana* se hubiera identificado ya en el siglo dieciséis, y la primera mutante se informara en 1873; pese a lo cual el estudio de esta especie no se generaliza hasta que aparecieron los primeros mapas genéticos detallados a principios de la década de 1980. En la actualidad *Arabidopsis* ocupa un lugar destacado en el estudio de la estructura genómica de plantas, la regulación génica, el desarrollo y la evolución, y proporciona importante información básica acerca de la genética de plantas, que se aplica a otras especies vegetales de importancia económica.

***Ventajas de* Arabidopsis *como organismo genético modelo.*** La mostaza *Arabidopsis thaliana* es un miembro de la familia de las Brassicaceae y se cultiva como semilla en muchas partes del mundo. Excepto en lo que respecta a su papel como organismo genético modelo *Arabidopsis* carece de importancia económica, pero tiene una diversidad de características que la vuelven apta para los estudios genéticos. Como angiosperma, tiene características en común con otras plantas florales, algunas de las cuales desempeñan papeles críticos en el ecosistema y son fuentes im-

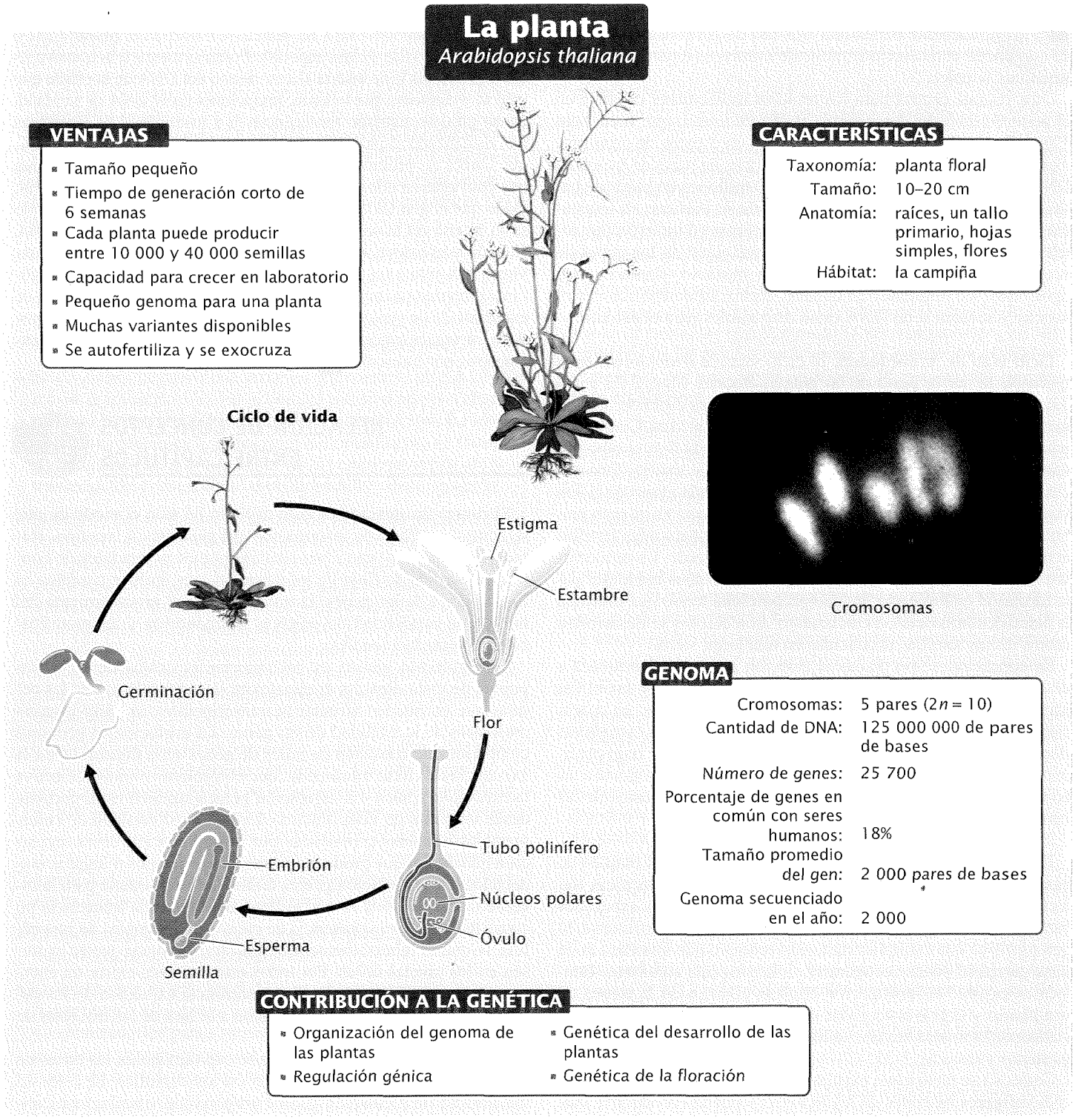



Fig. 16-33. ***Arabidopsis thaliana* es un organismo genético modelo que sirve como sujeto importante de investigación de los procesos genéticos en las plantas.** (Cortesía de Arnand P. Tyagi y Luca Comai, Dep. de Biología, University of Washington, Seattle.)

portantes de alimentación, fibra, materiales estructurales y farmacéuticos. Las ventajas principales de *Arabidopsis* son su pequeño tamaño (la altura máxima alcanza entre 10 y 20 cm), la reproducción prolífica y el pequeño genoma (véase fig. 16-33).

*Arabidopsis thaliana* completa su desarrollo –desde la germinación de la semilla hasta la producción de ésta– en cerca de 6 semanas. Su pequeño tamaño y su capacidad para crecer con escasa luz la tornan ideal para el cultivo en el laboratorio. Cada

planta es capaz de producir entre 10 000 y 40 000 semillas, y las semillas típicamente tienen una alta tasa de germinación, de modo que puede obtenerse una progenie numerosa a partir de cruzas genéticas simples.

Otra ventaja central para los estudios moleculares consiste en el pequeño tamaño del genoma de *Arabidopsis*, que tiene solo 125 millones de pares de bases de DNA en 5 pares de cromosomas, en comparación con los 2 500 millones de pares de bases del DNA del genoma del maíz y los 16 000 millones de pares de bases en el genoma del trigo. El genoma de *A. thaliana* se secuenció por completo en el año 2000, lo que proveyó información detallada acerca de la estructura y la organización de los genes de la especie. Un número de variantes de *A. thaliana* –llamados ecotipos– que son diferentes en tamaño, forma, características fisiológicas y secuencia de DNA están disponibles para el estudio.

***Ciclo vital de* Arabidopsis.** El ciclo vital de *Arabidopsis* es el típico de la mayor parte de las plantas florales (figs. 2-23 y 16-33). La parte principal vegetativa de la planta es diploide; los gametos haploides se producen en el polen y los ovarios. Cuando un grano de polen se deposita sobre el estigma de la flor, el tubo polínico crece y atraviesa el pistilo para llegar al ovario. Dos núcleos espermáticos haploides contenidos en cada grano de polen viajan descendiendo por el tubo polínico y entran en el saco embrionario. Allí, una de las células espermáticas haploides fertiliza el óvulo haploide para producir un cigoto diploide. La otra célula espermática haploide se fusiona con dos núcleos haploides para formar el endosperma 3n, que proporciona tejido que nutrirá a la planta embrionaria en crecimiento. Los cigotos se desarrollan dentro de las semillas producidas en una larga vaina.

En condiciones apropiadas el embrión germina y comienza a desarrollarse una planta. El tallo crece hacia arriba y las raíces hacia abajo, se produce una roseta compacta de hojas, en condiciones adecuadas el tallo se alarga y se diferencia en estructuras florales. En la madurez *A. thaliana* es una planta de bajo crecimiento, con raíces, un tallo central que se ramifica y soporta a las hojas maduras y pequeñas flores blancas en los extremos de las ramas.

***Técnicas genéticas con* Arabidopsis.** Es común el empleo de una diversidad de técnicas moleculares modernas y técnicas tradicionales con *Arabidopsis* que proporciona ventajas especiales para los estudios genéticos. *Arabidopsis* puede autofertilizarse, lo que significa que cualquier mutación recesiva que aparezca en la línea germinal puede recuperarse en la progenie siguiente. También es posible la fertilización cruzada eliminando la antera de una planta y el polvo de polen del estigma de otra planta; esencialmente la misma técnica utilizada por Gregor Mendel con los guisantes (véase fig 3-3).

Como ya se mencionó, existen disponibles para su estudio muchas variantes naturales de *Arabidopsis* y pueden producirse mutaciones nuevas exponiendo sus semillas a los mutágenos químicos, la radiación o los elementos transponibles que se insertan al azar en los genes. El gran número de progenie producida por *Arabidopsis* facilita el rastreo y la detección de mutaciones raras.

Pueden transferirse genes de otros organismos a *Arabidopsis* por medio del plásmido Ti de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*, que infecta naturalmente a las plantas y transfiere el plásmido Ti a las células de ellas (véase cap. 18). Posteriormente a la transferencia el plásmido Ti se inserta al azar dentro del DNA de la planta que infecta generando, por lo tanto, mutaciones en el DNA de la planta en un proceso llamado mutagénesis por inserción. Los genetistas han modificado al plásmido Ti para que sea portador del gen GUS, que carece de promotor propio. El gen GUS codifica una enzima que convierte un compuesto incoloro (X-Glu) en un colorante azul. Dado que el gen GUS carece de promotor, se expresa sólo cuando se lo inserta en la secuencia codificante de un gen de una planta. Cuando esto ocurre, el gen codificado por GUS se sintetiza y convierte la X-Glu a un colorante azul que tiñe las células. Este colorante proporciona un medio de determinar visualmente el patrón de expresión de un gen que ha estado interrumpido por el Ti DN, y produce información acerca de la expresión de genes mutados por mutagénesis por inserción.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

El centro de atención de este capítulo ha sido el modo en que se controla el flujo de información del genotipo al fenotipo. Hemos visto que hay una diversidad de puntos potenciales de control en esta vía de flujo de información, que incluye cambios en la estructura de los genes, la transcripción, el procesamiento del mRNA, la estabilidad del mRNA, la traducción y las modificaciones postraduccionales.

La regulación génica es de importancia crítica desde varios puntos de vista. Resulta esencial para la supervivencia de las células que no pueden afrontar la transcripción y la traducción simultáneas de la totalidad de sus genes. La evolución de genomas complejos que consisten en miles de genes sería imposible sin la existencia de cierto mecanismo que controlara en forma selectiva la expresión génica. La regulación génica también es importante desde un punto de vista práctico. Existe una diversidad de enfermedades humanas provocadas por la degradación de la regulación génica, las que producen proteínas en tiempos o lugares inadecuados. La regulación génica también es importante para la ingeniería genética, en la que la llave del éxito con frecuencia no consiste en lograr la presencia de ciertos genes dentro de una célula, lo que es relativamente sencillo, sino en lograr que se expresen en los niveles útiles. Por todas estas razones existe un enorme interés en la forma en que se controla la expresión de los genes, y comprender la regulación génica es una de las fronteras de la investigación genética.

La información presentada en este capítulo sienta las bases de la genética molecular desarrollada en los capítulos 10 a 15. El mecanismo de regulación génica proporciona vinculaciones importantes con varios temas de capítulos posteriores. La regulación génica es importante para el éxito del DNA recombinante que se analiza en el capítulo 18. La regulación génica también desempeña un papel importante en la genética del desarrollo y el cáncer, que se analizan en el capítulo 21.

## RESUMEN

- La expresión génica puede controlarse en diferentes niveles, entre ellos la alteración de la estructura génica, la transcripción, el procesamiento del mRNA, la estabilidad del RNA, la traducción y la modificación postraduccional. Gran parte de la regulación génica se logra mediante la acción de proteínas reguladoras que se unen a secuencias específicas del DNA.
- Los genes de las bacterias típicamente se encuentran agrupados en operones –grupos de genes estructurales relacionados desde el punto de vista funcional– y las secuencias que controlan su transcripción. Los genes estructurales de un operón se transcriben juntos como una única molécula de mRNA.
- En el control negativo una proteína represora se une al DNA e inhibe la transcripción. En el control positivo una proteína activadora se une al DNA y estimula la transcripción. En los operones inducibles la transcripción normalmente se encuentra apagada y debe encenderse; en los operones reprimibles la transcripción normalmente está encendida y debe apagarse.
- El operón *lac* de *E. coli* es un operón inducible negativo que controla el metabolismo de la lactosa. En ausencia de lactosa un represor se une al operador y evita la transcripción de los genes estructurales que codifican β-galactosidasa, permeasa y transacetilasa. Cuando hay lactosa, parte de ella se convierte en alolactosa, la que se une al represor y lo vuelve inactivo; ello permite que los genes estructurales se transcriban y la lactosa se metabolice. Cuando se ha metabolizado toda la lactosa, el represor nuevamente se une al operador y bloquea la transcripción.
- El control positivo en el operón *lac* y otros operones se realiza mediante la represión de catabolitos. Cuando forma un complejo con el cAMP, la proteína activadora de catabolitos (CAP) se une a un sitio cercano al promotor o exactamente en el promotor y estimula la transcripción de los genes estructurales. Los niveles de cAMP se correlacionan inversamente con la glucosa; de modo que bajos niveles de glucosa estimulan la transcripción y altos niveles la inhiben.
- El operón *trp* de *E. coli* es un operón reprimible negativo que controla la biosíntesis de triptófano.
- La atenuación es otro nivel de control que permite que la transcripción se detenga antes de que la RNA polimerasa haya alcanzado los genes estructurales. Ocurre a través del acoplamiento cercano de la transcripción y la traducción, y depende de la estructura secundaria de la secuencia 5' UTR.
- Pequeñas moléculas de RNA, llamadas RNA antisentido, son complementarias de las secuencias del mRNA y deben dividir la traducción al unirse a ellas, evitando así la unión o el avance del ribosoma.
- Cuando están unidos por una molécula reguladora, los interruptores ribosómicos presentes en las moléculas de mRNA inducen cambios en la estructura secundaria del mRNA, lo que afecta la expresión génica. Algunos mRNA poseen secuencias de ribozimas que inducen el autocorte y la degradación cuando se les une una molécula reguladora.
- El control de la transcripción regula los ciclos lítico y lisogénico del bacteriófago λ. La transcripción de ciertos operones estimula la transcripción de algunos operones y reprime la transcripción de otros. Cuáles son los operones estimulados y cuáles los reprimidos depende de la afinidad de los promotores por las proteínas represora y activadora.
- Al igual que la regulación génica de las bacterias gran parte de la regulación eucarionte es llevada a cabo a través de la unión de proteínas reguladoras al DNA. Sin embargo, no hay operones en las células eucariontes y la regulación génica se caracteriza por una mayor diversidad de mecanismos que actúan en diferentes niveles.
- En las células eucariontes, la estructura de la cromatina reprime la expresión génica. Durante la transcripción la estructura de la cromatina debe alterarse por la modificación llevada a cabo por las histonas, que incluye la acetilación, la fosforilación, y la metilación. La desmetilación del DNA y el reposicionamiento de los nucleosomas también afectan la transcripción.
- La iniciación de la transcripción eucarionte es controlada por factores de transcripción generales que se ensamblan en el aparato de transcripción basal y por proteínas activadoras de la transcripción que estimulan los niveles normales de transcripción por la unión a promotores e intensificadores reguladores.
- Algunas secuencias de DNA limitan la acción de los intensificadores al bloquear su acción en forma dependiente de la posición.
- Genes coordinadamente controlados, en los eucariontes, responden a los mismos factores porque tienen elementos de respuesta comunes que son estimulados por el mismo activador de la transcripción.
- La expresión génica en las células eucariontes puede estar bajo la influencia del procesamiento del RNA.
- La expresión génica puede ser regulada por cambios en la estabilidad del RNA. El cap 5' la secuencia codificante, la secuencia 3' UTR y la cola de poli(A), son importantes en el control de la estabilidad de los mRNA eucariontes. Las proteínas que se unen a los extremos 5' y 3' de los mRNA eucariontes pueden afectar su traducción.
- El silenciamiento del RNA se produce cuando un RNA de cadena doble es cortado y procesado para producir siRNA y miRNA que se unen a mRNA complementarios y llevan a cabo su degradación o inhibición de la traducción.
- El control de la modificación postraduccional de las proteínas puede desempeñar un papel en la expresión génica.
- *Arabidopsis thaliana* posee una diversidad de características que la vuelven un organismo genético modelo ideal.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

regulación génica (p. 434)
inducción (p. 434)
gen estructural (p. 435)
gen regulador (p. 435)
elemento regulador (p. 435)
dominio (p. 436)
operón (p. 436)
gen regulador (p. 437)
proteína reguladora (p. 437)
operador (p. 437)
control negativo (p. 438)
control positivo (p. 438)
operón inducible (p. 438)
inductor (p. 438)
proteína alostérica (p. 438)
operón reprimible (p. 439)
correpresor (p. 439)
inducción coordinada (p. 441)
diploide parcial (p. 443)
mutación constitutiva (p. 443)
represión por catabolitos (p. 446)
proteína activadora de catabolitos (CAP) (p. 446)
adenosina-3', 5'-monofosfato cíclico (cAMP) (p. 446)
atenuación (p. 447)
atenuador (p. 448)
antiterminador (p. 448)
RNA antisentido (p. 451)
interruptor ribosómico (p. 452)
proteína antiterminadora de la transcripción (p. 454)
sitio hipersensible a la DNasa I (p. 455)
isla CpG (p. 456)
complejo de remodelación de la cromatina (p. 457)
coactivador (p. 457)
aislante (p. 458)
proteína de shock térmico (p. 459)
elemento de respuesta (p. 459)
proteína SR (p. 461)

## Problemas

**1.** Un gen regulador produce un represor en un operón inducible. Un genetista aísla varias mutaciones constitutivas que afectan a este operón. ¿Dónde podrían ocurrir estas mutaciones constitutivas? ¿Cómo causarían estas mutaciones que el operón fuera constitutivo?

### • Solución

Un operón inducible normalmente no se transcribe, lo que significa que el represor es activo y se une al operador inhibiendo la transcripción. La transcripción ocurre cuando el inductor se une al represor y lo vuelve incapaz de unirse al operador. Las mutaciones constitutivas determinan que la transcripción ocurra todo el tiempo, esté presente o no el inductor. Las mutaciones constitutivas podrían presentarse en el gen regulador para alterar al represor de modo que nunca sea capaz de unirse al operador. Alternativamente, las mutaciones constitutivas podrían presentarse en el operador y alterr el sitio de unión para el represor, de modo que el represor fuera incapaz de unirse en otras condiciones.

**2.** Para las cepas de *E. coli* con los genotipos *lac* emplee signo más (+) para indicar la síntesis de β-galactosidasa y permeasa y un signo menos (–) para indicar ausencia de síntesis de las enzimas.

| | Lactosa ausente | | Lactosa presente | |
|---|---|---|---|---|
| **Genotipo de la cepa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** |
| **a.** *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | | | | |
| **b.** *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^+$ | | | | |
| **c.** *lacI*$^+$ *lacP*$^-$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^-$ | | | | |
| **d.** *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^-$/ *lacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | | | | |

### • Solución

| | Lactosa ausente | | Lactosa presente | |
|---|---|---|---|---|
| **Genotipo de la cepa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** | **ß-galactosidasa** | **Permeasa** |
| **a.** *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | – | – | + | + |
| ***b.*** *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^-$ – *lacY*$^+$ | – | + | – | + |
| **c.** *lacI*$^+$ *lacP*$^-$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^+$ | – | – | – | – |
| **d.** *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ – *lacY*$^-$/ *LacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | – | – | + | + |

**a.** Todos los genes poseen secuencias normales de modo que el operón *lac* funciona con normalidad: cuando no hay lactosa, la proteína reguladora se une al operador e inhibe la transcripción de los genes estructurales, de modo que no se producen β-galactosidasa ni permeasa. Cuando hay lactosa, parte de ella se convierte a alolactosa, la que se une al represor y lo inactiva; el represor no se une al operador, de modo que se transcriben los genes estructurales y se producen la β-galactosidasa y la permeasa.

**b.** El gen estructural *lacZ* está mutado, de modo que no se producirá β-galactosidasa en estas condiciones. El gen *lacO* tiene una mutación constitutiva, lo que significa que el represor es incapaz de unirse a él de modo tal que la transcripción ocurre todo el tiempo. Por tanto, la permeasa será producida tanto en presencia como en ausencia de lactosa.

**c.** En esta cepa el promotor está mutado de modo que la RNA polimerasa es incapaz de unirse y la transcripción no ocurre. Por tanto, no se producen ni β-galactosidasa ni permeasa en estas condiciones.

**d.** Esta cepa es un diploide parcial, que consiste en dos copias del operón *lac;* una del cromosoma de la bacteria y la otra de un plásmido. El operón *lac* representado en la parte superior del genotipo tiene una mutación tanto en los genes *lacZ* como en *lacY,* de modo que no es capaz de codificar la β-galactosidasa o la permeasa en cualquier condición. El operón *lac* de la parte inferior del genotipo tiene un gen regulador defectuoso, pero el gen regulador normal en el operón superior produce un represor difusible (que actúa en trans) que se une al operón inferior en ausencia de lactosa e inhibe la transcripción. Por tanto, no se produce β-galactosidasa ni permeasa cuando no hay lactosa. En presencia de lactosa el represor no se puede unir al operador, de modo que el operón inferior se transcribe y se producen la β-galactosidasa y la permeasa.

**3.** El operón *fox* que tiene las secuencias A, B, C y D codifica las enzimas 1 y 2. Las mutaciones en las secuencias A, B, C y D tienen los siguientes efectos, en los que un signo más (+) indica que la enzima se está sintetizandose y un signo menos (–) indica que la enzima no se sintetiza.

| | **Fox ausente** | | **Fox presente** | |
|---|---|---|---|---|
| **Mutación en la secuencia** | **Enzima 1** | **Enzima 2** | **Enzima 1** | **Enzima 2** |
| Ausencia de mutación | – | – | + | + |
| A | – | – | – | + |
| B | – | – | – | – |
| C | – | – | + | – |
| D | + | + | + | + |

**a.** ¿El operón *fox* es inducible o reprimible?
**b.** Indique cuál secuencia (A, B, C o D) es parte de los siguientes componentes del operón:

Gen regulador _____
Promotor _____
Gen estructural de la enzima 1 _____
Gen estructural de la enzima 2 _____

## • Solución

Dado que los genes estructurales de un operón se expresan en forma coordinada las mutaciones que afectan a una sola enzima probablemente ocurren en los genes estructurales; las mutaciones que afectan a ambas enzimas deben ocurrir en el promotor o en el regulador.

**a.** Cuando no hay mutaciones presentes, las enzimas 1 y 2 se producen en presencia de Fox pero no en ausencia de éste, lo que indica que el operón es inducible y Fox es el inductor.

**b.** La mutación A permite la producción de la enzima 2 en presencia de Fox, pero la enzima 1 no se produce en presencia o ausencia de Fox, de modo que A debe tener una mutación estructural para la enzima 1. Con B, no se produce ninguna enzima en ninguna condición de modo que muy probablemente la mutación ocurre en el promotor y evita la unión de la RNA polimerasa. La mutación C afecta solo a la enzima 2, que no se produce en presencia o en ausencia de lactosa; la enzima 1 se produce normalmente (solo en presencia de Fox), de modo que la mutación C muy probablemente ocurre en el gen estructural para la enzima 2. La mutación D es constitutiva y permite la producción de las enzimas 1 y 2 esté o no Fox presente. Esta mutación muy probablemente ocurre en el gen regulador y produzca un represor defectuoso incapaz de unirse al operador en cualquiera de las condiciones.

Gen regulador D
Promotor B
Gen estructural de la enzima 1 A
Gen estructural de la enzima 2 C

**4.** En la 5' UTR del operón *trp* ocurre una mutación que reduce la capacidad de la región 2 de aparearse con la región 3. ¿Cuál será el efecto de esta mutación cuando el nivel de triptófano es elevado? ¿Y cuando el nivel de triptófano es bajo?

## • Solución

Cuando el nivel de triptófano es alto, las regiones 2 y 3 no se aparean normalmente, y por tanto la mutación carecerá de efecto. Cuando el nivel de triptófano es bajo, sin embargo, el ribosoma normalmente se detiene en los codones Trp de la región 1 y no cubre la región 2, de modo que las regiones 2 y 3 pueden aparearse libremente, lo que evita que las regiones 3 y 4 se apareen y formen un terminador dando por finalizada la transcripción. Si las regiones 2 y 3 no pueden aparearse, entonces las regiones 3 y 4 se aparearán aun cuando el triptófano sea bajo y la atenuación ocurrirá siempre. Por tanto, no se sintetizará más triptófano aun en ausencia de éste.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

*1. Nombre seis niveles diferentes en los cuales puede controlarse la expresión génica.

*2. Haga un dibujo que ilustra la estructura general de un operón e identifique sus partes.

3. ¿Cuál es la diferencia entre el control positivo y el negativo? ¿Cuál es la diferencia entre los operones inducibles y reprimibles?

*4. Describa brevemente el operón *lac* y el modo en que controla el mecanismo de la lactosa.

5. ¿Qué es la represión por catabolitos? ¿De qué manera permite que una bacteria emplee glucosa en lugar de otros azúcares?

*6. ¿Qué es la atenuación? ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales el atenuador se forma cuando los niveles de triptófano están elevados y se forma antiterminador cuando los niveles de triptófano son bajos?

*7. ¿Qué es el RNA antisentido? ¿De qué manera controla la expresión génica?

8. ¿Qué son los interruptores ribosómicos? ¿De qué manera controlan la expresión génica? ¿De qué manera difieren los interruptores ribosómicos de la represión mediada por RNA?

9. ¿Qué características generales del control de la transcripción se encuentran en el bacteriófago λ?

*10. ¿Qué cambios ocurren en la estructura de la cromatina y qué papel desempeñan estos cambios en la regulación génica en los eucariontes?

11. Explique brevemente el modo en que las proteínas activadoras de la transcripción y los represores afectan el nivel de transcripción de los genes eucariontes.

12. ¿Qué es un aislador?

13. ¿Qué es un elemento de respuesta? ¿De qué manera los elementos de respuesta llevan a cabo la expresión coordinada de los genes eucariontes?

14. Explique brevemente el papel del corte y el empalme alternativo en el control de la diferenciación sexual de *Drosophila*.

*15. ¿Qué papel desempeña la estabilidad del RNA en la regulación génica? ¿Qué controla la estabilidad del RNA en las células eucariontes?

16. Defina el silenciamiento del RNA. Explique el modo en que los siRNA y los miRNA surgen y de qué manera afectan potencialmente la expresión génica.

*17. ¿Cuáles son algunas de las características de *Arabidopsis thaliana* que la transforman en un buen organismo genético modelo?

*18. ¿De qué manera la regulación génica bacteriana difiere de la regulación génica en los eucariontes? ¿En qué son similares?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*19. En el caso de cada uno de los siguientes tipos de control de la transcripción indique si la proteína producida por el gen regulador será sintetizada inicialmente como represor activo represor inactivo, activador activo, o activador inactivo.

**a.** Control negativo en un operón reprimible
**b.** Control positivo en un operón reprimible
**c.** Control negativo en un operón inducible
**d.** Control positivo en un operón inducible

*20. En el sitio operador ocurre una mutación que evita que la proteína reguladora se una. ¿Qué efecto tendrá esta mutación en los siguientes tipos de operones?

**a.** La proteína reguladora es un represor en un operón reprimible.
**b.** La proteína reguladora es un represor en un operón inducible.

21. El operón *blob* produce enzimas que convierten al compuesto A en el compuesto B. El operón es controlado por un gen regulador *S*. Normalmente las enzimas se sintetizan solo en ausencia del compuesto B. Si el gen *S* está mutado, las enzimas se sintetizan en presencia *y* en ausencia del compuesto B. ¿El gen *S* produce un represor o un activador? ¿El operón es inducible o reprimible?

*22. Una mutación evita que la proteína activadora de catabolitos (CAP) se una al promotor del operón *lac*. ¿Cuál será el efecto de esta mutación en la transcripción del operón?

23. ¿En cuáles de las siguientes condiciones un operón *lac* producirá la mayor cantidad de β-galactosidasa? ¿Y la menor cantidad? Explique su razonamiento.

| | **Lactosa presente** | **Glucosa presente** |
|---|---|---|
| Condición 1 | Sí | No |
| Condición 2 | No | Sí |
| Condición 3 | Sí | Sí |
| Condición 4 | No | No |

**24.** Una cepa mutante de *E. coli* produce β-galactosidasa en presencia *y* en ausencia de lactosa. ¿En qué lugar del operón debería ocurrir la mutación de esta cepa?

***25.** Para las cepas de *E. coli* con los genotipos *lac* que se muestran más abajo utilice un signo más (+) para indicar la síntesis de la β-galactosidasa y la permeasa, y un signo menos (–) para indicar que no hay síntesis de enzimas.

| | Lactosa ausente | | Lactosa presente | |
|---|---|---|---|---|
| **Genotipo de la cepa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^c$ $lacZ^+$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY$- | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^-$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^-$ $lacY^+$/ | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^-$ | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^+$ $lacO^c$ $lacZ^+$ $lacY^+$/ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^-$ $lacY^-$ | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^-$/ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP$- $lacO^+$ $lacZ^-$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^-$ $lacO^c$ $lacZ^-$ $lacY^+$/ | | | | |
| $lacI^-$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^-$ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^+$/ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^s$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY$-/ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^-$ $lacY^+$ | | | | |
| $lacI^s$ $lacP^-$ $lacO^+$ $lacZ^-$ $lacY^+$/ | | | | |
| $lacI^+$ $lacP^+$ $lacO^+$ $lacZ^+$ $lacY^+$ | | | | |

**26.** Proporcione todos los tipos posibles de operón *lac* que produce β-galactosidasa y permeasa en las siguientes condiciones. No de genotipos diploides parciales.

| | Lactosa ausente | | Lactosa presente | |
|---|---|---|---|---|
| | **β-galactosidasa** | **Permeasa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** |
| **a.** | – | – | + | + |
| **b.** | – | – | – | + |
| **c.** | – | – | + | – |
| **d.** | + | + | + | + |
| **e.** | – | – | – | – |
| **f.** | + | – | + | – |
| **g.** | – | + | – | + |

***27.** Explique por qué las mutaciones en el gen *lacI* son trans en sus efectos, pero las mutaciones en el gen lacO son cis en ellos.

***28.** El operón *mmm*, que tiene las secuencias A, B, C y D, codifica las enzimas 1 y 2. Las mutaciones en las secuencias A, B, C y D tienen los siguientes efectos, en los que un signo más (+) indica que la enzima se sintetiza y un signo menos (–) indica que la enzima no se sintetiza.

| | Mmm ausente | | Mmm presente | |
|---|---|---|---|---|
| **Mutación en secuencia** | **Enzima 1** | **Enzima 2** | **Enzima 1** | **Enzima 2** |
| No hay mutación | + | + | – | – |
| A | – | + | – | – |
| B | + | + | + | + |
| C | + | – | – | – |
| D | – | – | – | – |

**a.** ¿Es el operón *mmm* inducible o reprimible?
**b.** Indique cuál secuencia (A, B, C o D) es parte de los siguientes componentes del operón:

Gen regulador ——
Promotor ——
Gen estructural de la enzima 1 ——
Gen estructural de la enzima 2 ——

***29.** En la lista de las partes *a* a *g* hay algunas mutaciones que se encontraron en la región 5' UTR del operón *trp* de *E. coli*. ¿Cuál será el efecto más probable de cada una de estas mutaciones en la transcripción de los genes estructurales de *trp*?

**a.** Una mutación que evita la unión del ribosoma al extremo 5' del mRNA 5' UTR
**b.** Una mutación que cambia los codones triptofano en la región 1 del mRNA 5' UTR a codones de alanina
**c.** Una mutación que crea un codón de terminación precozmente en la región 1 de la 5' UTR del mRNA
**d.** Deleciones en las regiones 2 de la 5' UTR del mRNA
**e.** Deleciones en las regiones 3 de la 5' UTR del mRNA
**f.** Deleciones en las regiones 4 de la 5' UTR del mRNA
**g.** Deleción en la secuencia de nucleótidos adenina que sigue a la región 4 en la 5' UTR

**30.** Algunas mutaciones en la región 5' UTR de *trp* incrementan la terminación por el atenuador. ¿Dónde ocurrirían estas mutaciones y de qué manera afectarían al atenuador

**31.** Algunas de las mutaciones mencionadas en la pregunta 30 tienen una propiedad interesante. Evitan la formación del antiterminador, que normalmente ocurre cuando el nivel de triptófano es bajo. En una de las mutaciones el codón de iniciación AUG del péptido en 5' UTR ha delecionado. ¿De qué manera esta mutación evitaría que ocurra la antiterminación?

**32.** Se han descubierto varios de RNA antisentido que regulan la traducción en las bacterias. Los genetistas moleculares también han usado RNA antisentido para controlar en forma artificial la transcripción de genes bacterianos y eucariontes. Si usted quisiera inhibir la transcripción de un gen bacteriano con un RNA antisentido, ¿qué secuencias debería contener el RNA antisentido?

***33.** ¿Cuál sería el efecto de delecionar el gen *Sxl* en un embrión de *Drosophila* recién fertilizado?

**34.** ¿Cuál será el efecto de una mutación que destruye la capacidad de la proteína que se une a poli(A) (PABP) de unirse a una cola de poli(A)?

## PREGUNTAS AVANZADAS

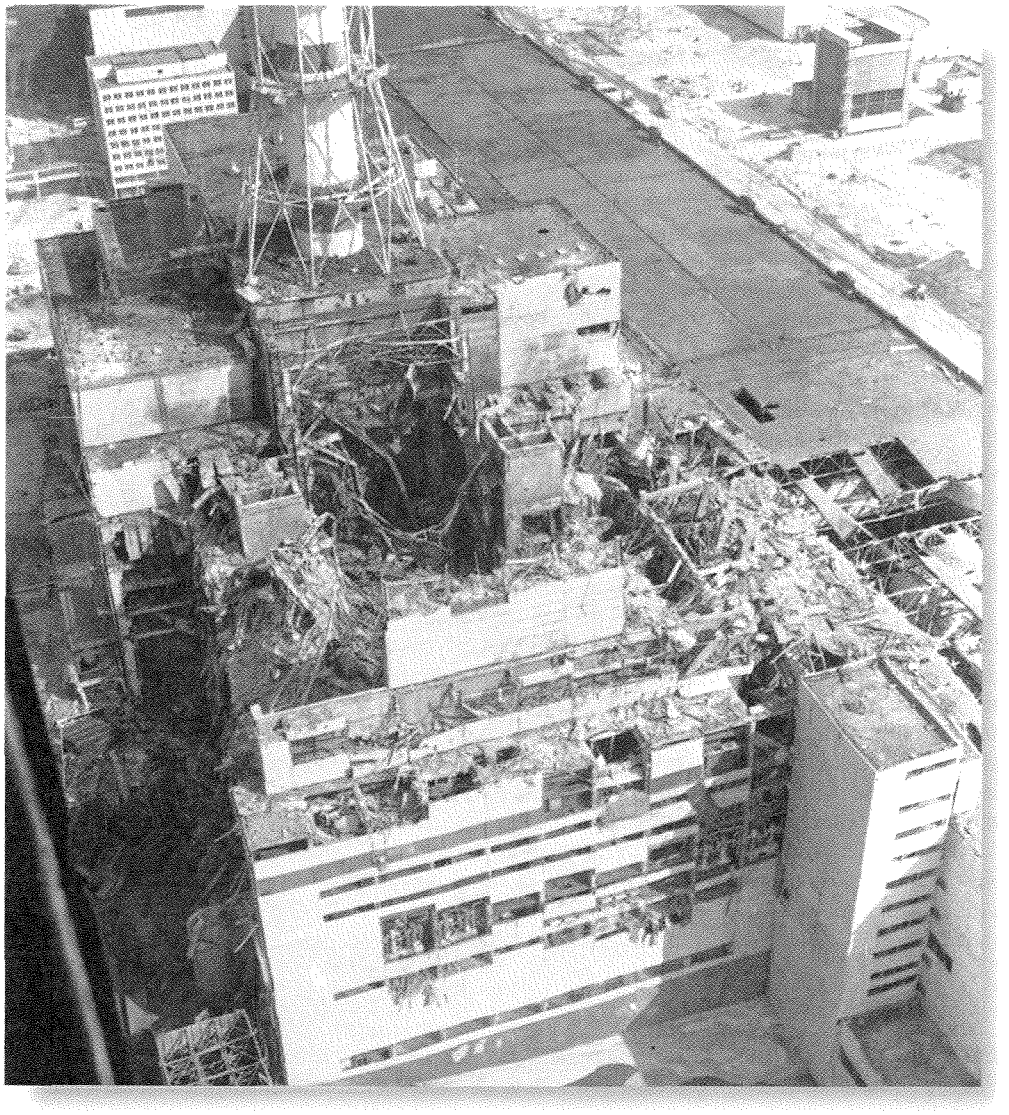
**35.** ¿Esperaría ver atenuación en el operón *lac* y en otros operones que controlan el metabolismo de los azúcares? ¿Por qué sí o por qué no?

**36.** Una característica común de muchos mRNA eucariontes es la presencia de una zona 3' UTR bastante larga, que a menudo contiene secuencias consenso. La creatina cinasa B (CK-B) es una enzima importante del metabolismo celular. Ciertas células, denominadas células U937D tienen gran cantidad de mRNA de CK-B, pero no hay enzima CK-B presente. En estas células, el extremo 5' terminal del mRNA de CK-B está unido a los ribosomas, pero el mRNA aparentemente no se traduce. Algo inhibe la traducción del mRNA del CK-B de estas células.
En experimentos recientes se introdujeron numerosos segmentos cortos de RNA que contenían sólo la secuencia 3' UTR a las células U937D. Como resultado de ello, las células U937D comenzaron a sintetizar la enzima CK-B, pero la cantidad total de CK-B no aumentó. Segmentos cortos de otras secuencias de RNA no estimularon la síntesis de CK-B; solo las secuencias 3' UTR encendieron la traducción de la enzima.
Sobre la base de estos experimentos proponga un mecanismo que explique de qué modo la traducción de las CK-B se inhibe en las células U937D. Explique de qué manera la introducción de segmentos cortos de RNA que contienen las secuencias 3' UTR podría evitar la inhibición.

**37.** En el hongo *Neurospora* entre el 2 y el 3% de las bases citosina están metiladas. En un estudio reciente los investigadores aislaron secuencias del DNA de *Neurospora* que contenían 5-metilcitosina y encontraron que casi todas las secuencias metiladas se ubicaban en copias inactivas de elementos genéticos transponibles. Sobre la base de estas observaciones proponga una explicación posible por la cual *Neurospora* metila su DNA y porqué la metilación del DNA de esta especie se asocia con elementos genéticos transponibles.

# 17

# MUTACIONES GÉNICAS Y REPARACIÓN DEL DNA



**Reactor nuclear de Chernobyl dañado después de la explosión catastrófica del 26 de abril de 1986.** La radiación liberada por la explosión y el fuego posterior provocaron el aumento de las tasas de mutaciones somáticas y de la línea germinal en los residentes de áreas aledañas. (Volodymyr Repik/AP.)


- El legado genético de Chernobyl
- Naturaleza de las mutaciones
  - Importancia de las mutaciones
  - Categorías de las mutaciones
  - Tipos de mutaciones génicas
  - Tasas de mutaciones
- Causas de las mutaciones
  - Errores espontáneos de replicación
  - Cambios químicos espontáneos
  - Mutaciones inducidas químicamente
  - Radiación
- Estudio de las mutaciones
  - Análisis de las mutaciones inversas
  - Detección de mutaciones mediante la prueba de Ames
  - Exposición a radiaciones en los seres humanos
- Reparación del DNA
  - Reparación de los errores de apareamiento
  - Reparación directa
  - Reparación por escisión de bases
  - Reparación por escisión de nucleótidos
  - Otros tipos de reparación del DNA
  - Enfermedades genéticas y defectos en la reparación del DNA


## El legado genético de Chernobyl

En la mañana del 26 de abril de 1986, explotó la unidad 4 de la planta de energía nuclear de Chernobyl en el norte de Ucrania, generando el peor desastre nuclear de la historia. La explosión voló la lámina de 2 000 toneladas de metal que sellaba la parte superior del reactor e incendió cientos de toneladas de grafito, que ardieron en forma incontrolable durante 10 días. Todavía se desconoce la cantidad exacta de radiación liberada en la explosión y el fuego resultante, pero se estima un mínimo de 100 millones de curies, equivalente a un lanzamiento nuclear mediano. Una nube de partículas radiactivas voló hacia el oeste y hacia el norte del reactor ave-

riado y generó niveles de radiación peligrosos en miles de kilómetros cuadrados. Se afectaron regiones tan alejadas como Alemania y Noruega; hasta Japón y los Estados Unidos tuvieron aumentos notables de la radiación.

Inmediatamente después del accidente, 31 personas, la mayoría bomberos que combatían heroicamente las llamas, murieron por consecuencias agudas de la radiación. Luego, más de 400 000 trabajadores se esforzaron por enterrar la basura radiactiva y química del accidente, y sepultaron los restos del reactor desactivado en sarcófagos de acero y hormigón. Muchos de estos trabajadores sufren en la actualidad diversos problemas de salud que incluyen inmunosupresión, cáncer y enfermedades reproductivas.

La radiación es un mutágeno conocido que causa daño al DNA. Más de 13 000 niños en el área que rodea a Chernobyl estuvieron expuestos al radioisótopo yodo-131; muchos sufrieron exposiciones que equivalen a 400 veces el máximo de radiación anual recomendada para los trabajadores de la industria nuclear. En el presente, la tasa de cáncer del tiroides entre los niños de Ucrania es 10 veces mayor que antes de la catástrofe. Se detectaron mutaciones cromosómicas en las células de muchas personas que residían cerca del lugar en el momento del accidente y se han incrementado de manera significativa los defectos congénitos de la población.

Con el objetivo de examinar mutaciones en la línea germinal producidas por el accidente de Chernobyl (aquellas que se transmitirán a las futuras generaciones), los genetistas tomaron muestras de sangre de 79 familias que residían en los distritos más contaminados. Estas familias incluían niños nacidos en 1994 que no habían estado expuestos a la radiación, pero que podían poseer mutaciones adquiridas de sus padres. El análisis de las secuencias de DNA de estos padres y de sus hijos permitió a los investigadores identificar posibles mutaciones en las líneas germinales. La tasa de mutación de la línea germinal de estas familias demostró ser el doble que la de un grupo control de familias británicas. Además, la tasa de mutación se correlacionó con el nivel de radiación de la superficie: las familias en las que los padres habían residido en distritos más contaminados tenían tasas de mutación mayores que las de los que residían en distritos menos contaminados.

Este capítulo trata acerca de las fallas del DNA, cómo surgen los errores en las instrucciones genéticas y cómo esos errores a veces se reparan. La catástrofe de Chernobyl ilustra una causa de las mutaciones (la radiación) y los efectos perjudiciales posibles por el daño del DNA.

Comenzaremos con un examen breve de los diferentes tipos de mutaciones que incluye sus efectos fenotípicos, cómo podrían suprimirse y las tasas de mutación. La sección siguiente explora cómo surgen las mutaciones en forma espontánea durante la replicación y luego de ésta, y cómo inducen mutaciones las sustancias químicas y la radiación. Luego consideraremos el análisis de las mutaciones. Por último, echaremos una mirada a la reparación del DNA y a algunas de las enfermedades que surgen cuando su reparación es defectuosa.

www.whfreeman.com/pierce Más información acerca de los efectos que tuvo sobre la salud la liberación de radiación en el accidente de Chernobyl.

## Naturaleza de las mutaciones

El DNA es una molécula sumamente estable que se replica con una precisión asombrosa (véanse capítulos 10 y 12), pero se producen cambios en la estructura del DNA y errores en su replicación. Una **mutación** se define como un cambio heredable en la información genética. Los descendientes pueden ser células producidas por división celular o individuos producidos por reproducción.

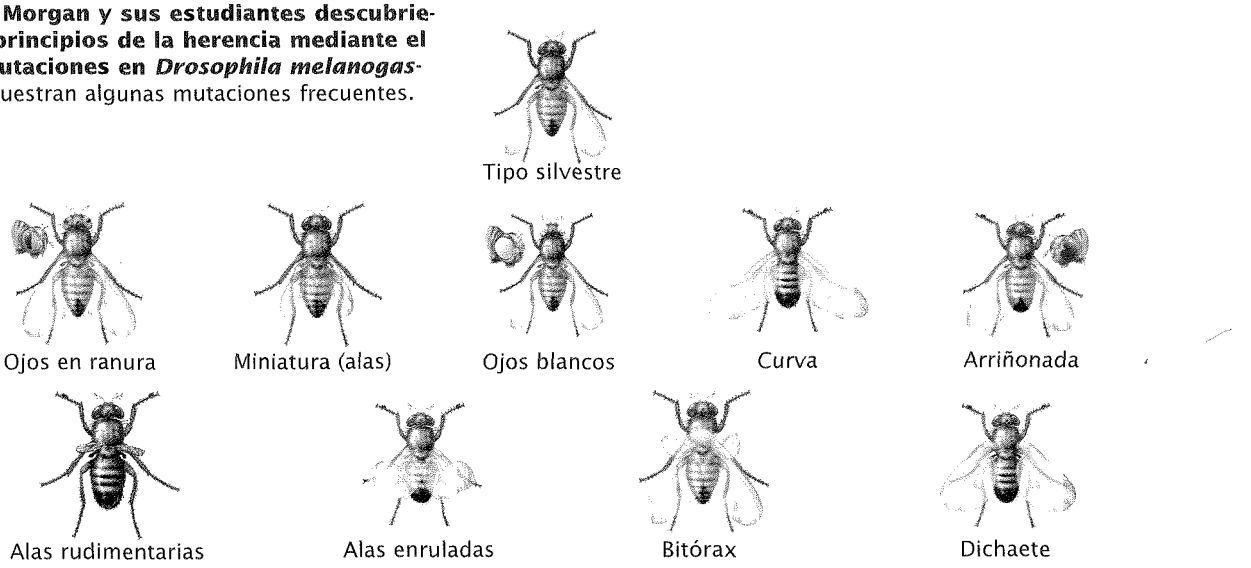
### Importancia de las mutaciones

Las mutaciones son protectoras de la vida y causa de gran sufrimiento. Por un lado, son la fuente de la variabilidad genética, la materia prima de la evolución. Sin ellas y la variación genética que generan, los organismos no podrían adaptarse a los cambios del medio ambiente y estarían en riesgo de extinción. Por otro lado, la mayoría de las mutaciones poseen efectos perjudiciales y son fuente de muchas enfermedades y trastornos humanos.

Gran parte de la genética se centra en cómo se heredan las variantes producidas por una mutación; los cruzamientos genéticos carecerían de sentido si todos los individuos fueran homocigotos idénticos para los mismos alelos. Las mutaciones sirven como herramientas importantes para el análisis genético; la solución para casi cualquier problema genético comienza con un buen juego de mutantes. Gran parte del éxito de Gregor Mendel en desentrañar los principios de la herencia pueden atribuirse a su uso de variantes del guisante tirabeque seleccionadas cuidadosamente. En forma similar, Thomas Hunt Morgan y sus estudiantes descubrieron muchos principios básicos de la genética analizando mutantes de las moscas de la fruta (**fig. 17-1**).

Las mutaciones son también útiles para probar procesos biológicos fundamentales. A menudo, encontrar o crear mutaciones que afectan diferentes componentes de un sistema biológico y es-

Fig. 17-1. **Morgan y sus estudiantes descubrieron muchos principios de la herencia mediante el estudio de mutaciones en *Drosophila melanogaster*.** Aquí se muestran algunas mutaciones frecuentes.




tudiar sus efectos puede conducir a la comprensión del sistema. Este método, conocido como disección genética, es como darse cuenta de cómo funciona un automóvil al romper sus diferentes partes y observar los efectos (p. ej., al romper el radiador el motor se recalienta, lo que revela que el radiador enfría al motor). Del mismo modo, la interrupción de la función en organismos individuales portadores de algunas mutaciones determinadas puede ayudar a comprender los procesos biológicos. Por ejemplo, los genetistas han comenzado a desentrañar los detalles moleculares del desarrollo mediante el estudio de mutaciones que interrumpen varios estadios embrionarios en *Drosophila* (véase cap. 21). Aunque este método de romper las "partes" para determinar su función puede parecer un enfoque imperfecto para la comprensión de un sistema, en realidad es muy potente y se utiliza ampliamente en bioquímica, en biología del desarrollo, en fisiología y en ciencia del comportamiento (sin embargo, *no* es recomendable para comprender cómo funciona un auto).

**CONCEPTOS CLAVE**

Las mutaciones son cambios heredables en el DNA. Son esenciales para el estudio de la genética y son útiles en muchos otros campos de la biología.

## Categorías de las mutaciones

En los organismos multicelulares, podemos distinguir entre dos grandes categorías de mutaciones: las mutaciones somáticas y las mutaciones de la línea germinal. Las **mutaciones somáticas** surgen en los tejidos somáticos, que no producen gametos **(fig. 17-2).** Cuando se divide (mitosis) una célula somática que tiene una mutación, la mutación se transmite a las células hijas, lo que da lugar a una población de células idénticas desde el punto de vis-

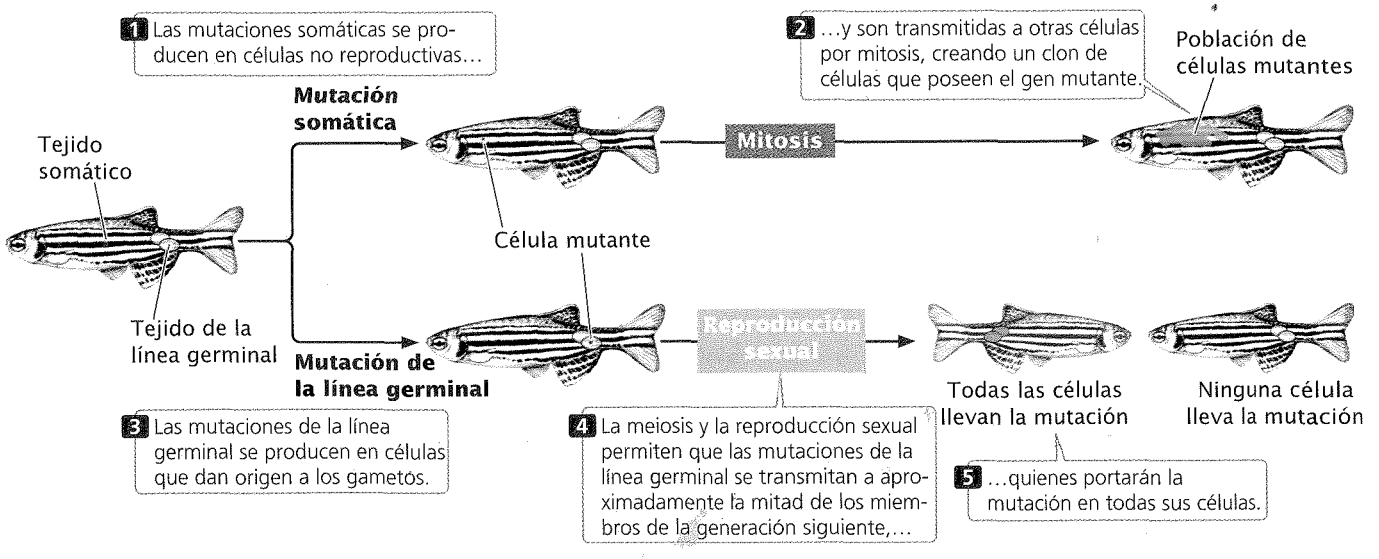



Fig. 17-2. **Hay dos clases básicas de mutaciones: las mutaciones de las células somáticas y las mutaciones de la línea germinal.**

ta genético (un clon). Cuanto más precoz en el desarrollo se produzca la mutación en una célula somática, mayor será el clon de células en el organismo del individuo que contiene la mutación.

Debido al alto número de células presentes en un organismo eucarionte típico, las mutaciones somáticas deben ser numerosas. Por ejemplo, en el cuerpo humano hay cerca de $10^{14}$ células. Si sólo surge una mutación por cada millón de divisiones celulares (una tasa de mutaciones bastante típica), en cada persona deben surgir cientos de millones de mutaciones somáticas. El efecto de estas mutaciones depende de numerosos factores, entre ellos el tipo de célula en la cual ocurren y el estadio del desarrollo en el que surgen. Muchas mutaciones somáticas no tienen un efecto evidente sobre el fenotipo de un organismo, porque la función de la célula mutante (hasta la célula misma) se reemplaza por la de una célula normal. Sin embargo, las células con una mutación somática que estimule la división celular pueden aumentar en número y propagarse. Este tipo de mutación puede dar origen a células con una ventaja selectiva y es la base para todos los tipos de cáncer (véase cap. 21).

Las **mutaciones de la línea germinal** surgen en células que finalmente producen gametos. Estas mutaciones pueden transmitirse a generaciones futuras y producir organismos individuales que portan las mutaciones en todas sus células somáticas y en las de la línea germinal (véase fig. 17-2). Cuando se habla de mutaciones en organismos multicelulares, se habla casi siempre de mutaciones en la línea germinal. Sin embargo, en los organismos unicelulares no existe la distinción entre mutaciones de la línea germinal y las somáticas porque la división celular produce nuevos individuos.

Históricamente, las mutaciones se han dividido en las que afectan un solo gen, denominadas *mutaciones génicas* y las que afectan el número o la estructura de los cromosomas, denominadas *mutaciones cromosómicas*. Esta distinción surgió porque las mutaciones cromosómicas podían observarse directamente, al mirar a los cromosomas con un microscopio, mientras que las mutaciones génicas sólo podían detectarse mediante la observación de sus efectos fenotípicos. Hoy en día, con el desarrollo de la secuenciación del DNA, las mutaciones génicas y las cromosómicas se distinguen de manera arbitraria sobre la base del tamaño de la lesión del DNA. No obstante, es útil usar el término *mutación cromosómica* para una alteración genética de gran escala que afecta la estructura cromosómica o el número de los cromosomas, y el término **mutación génica** para una lesión del DNA relativamente pequeña que afecta un único gen. Este capítulo se concentra en las mutaciones génicas; las mutaciones cromosómicas se analizaron en el capítulo 9.

## Tipos de mutaciones génicas

Hay varias formas de clasificar las mutaciones génicas. Algunos esquemas de clasificación se basan en la naturaleza del efecto fenotípico (si la mutación altera la secuencia de aminoácidos de la proteína y, en ese caso, cómo). Otros se basan en el agente causante de la mutación y otros más se centran en la naturaleza molecular del defecto. El esquema más apropiado depende del motivo de estudio de la mutación. Aquí, clasificaremos las mutaciones sobre la base de su naturaleza molecular, pero también emplearemos algunos términos que describen las causas y los efectos fenotípicos de las mutaciones.

***Sustituciones de bases.*** El tipo más simple de mutación génica es la **sustitución de bases**, la alteración de un solo nucleótido en el DNA **(fig. 17-3a)**. Por la naturaleza complementaria de las dos cadenas del DNA (véase fig. 10-13), cuando se altera la base de un nucleótido también se alterará la base del nucleótido correspondiente en la cadena opuesta, en la siguiente ronda de replicación. Entonces, una sustitución de una base conduce casi siempre a la sustitución de un par de bases.

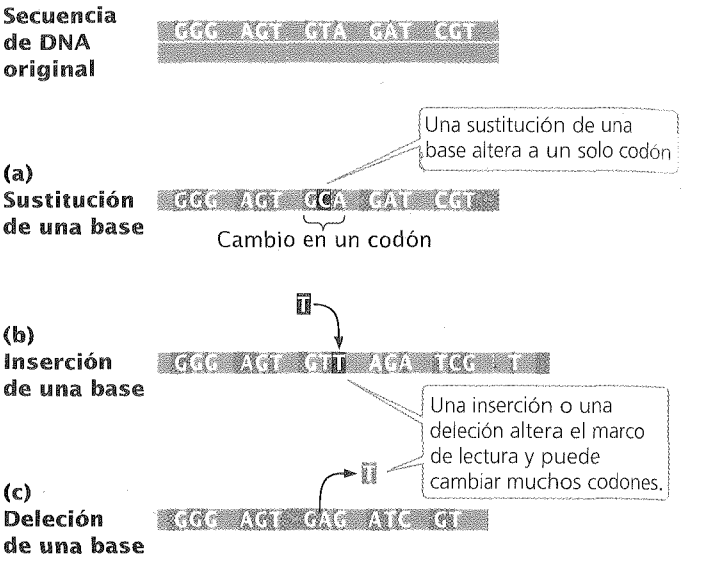



Fig. 17-3. **Tres tipos básicos de mutaciones génicas son las sustituciones de bases, las inserciones y las deleciones.**

Hay dos tipos de sustituciones de bases. En una **transición**, se reemplaza una purina por otra diferente o, alternativamente, una pirimidina se reemplaza por otra pirimidina diferente **(fig. 17-4)**. En una **transversión**, una purina es reemplazada por una pirimidina o una pirimidina es reemplazada por una purina. El número de transversiones posibles (véase fig. 17-4) es el doble del número de transiciones posibles, pero estas últimas suelen ser más frecuentes.

***Inserciones y deleciones.*** La segunda clase principal de mutaciones génicas comprende las **inserciones** y las **deleciones** –la adición o la eliminación, respectivamente, de uno o más pares de nucleótidos **(fig. 17-3b y c)**. Aunque suelen aceptarse que las sustituciones de bases son el tipo más común de mutaciones, el análisis molecular reveló que las inserciones y las deleciones son más frecuentes. Las inserciones y las deleciones dentro de secuencias que codifican proteínas pueden conducir a **mutaciones de cambio de marco de lectura** de un gen (véase p. 413 en cap. 15). El codón de iniciación del mRNA establece el marco de lectura: después del codón de iniciación, se leen otros codones en forma sucesiva como grupos de tres nucleótidos no superpuestos. La adición o deleción de un nucleótido en general cambia el marco de lectura y altera todos los aminoácidos codificados por los codones que siguen a la mutación (véase fig. 17-3b y c). Pueden afectarse muchos aminoácidos; por ello, las mutaciones de cambio de marco de lectura suelen tener efectos drásticos sobre el fenotipo. Sin embargo, no todas las inserciones y las deleciones producen corrimientos en el marco de lectura. Como los codones están constituidos por tres nucleótidos, el marco de lectura no se verá afectado por las inserciones y las deleciones que consistan en algún múltiplo de tres nucleótidos, aunque, de todos modos, la adición o escisión de uno o más aminoácidos puede afectar el fe-

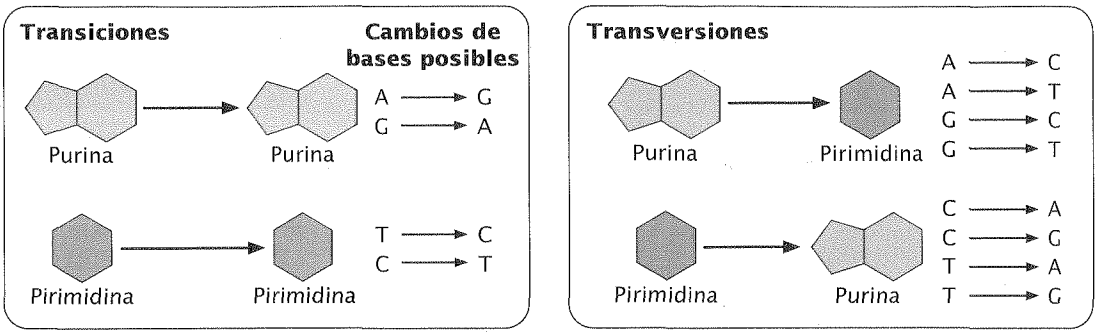



Fig. 17-4. **Una transición es la sustitución de una purina por otra purina o de una pirimidina por otra pirimidina; una transversión es la sustitución de una pirimidina por una purina o de una purina por una pirimidina.**

notipo. Estas mutaciones se denominan **inserciones** y **deleciones en el marco de lectura**, respectivamente.

## CONCEPTOS CLAVE

Las mutaciones génicas son cambios en un solo gen y pueden ser sustituciones de bases (cuando se altera un único par de nucleótidos) o inserciones o deleciones (cuando se agregan o escinden nucleótidos). Una sustitución de una base puede ser una transición (sustitución de bases del mismo tipo) o una transversión (sustitución de bases de diferentes tipos). Las inserciones y las deleciones suelen generar cambios en el marco de lectura de un gen.

***Expansión por repetición de trinucleótidos.*** En 1991 se descubrió un tipo de mutación completamente nuevo. Esta mutación se produce en un gen llamado *FMR-1* y causa el síndrome del X frágil, la causa hereditaria más común de retardo mental. El trastorno se denomina de este modo porque en las células (tratadas de una forma especial) de personas que tienen esta entidad, la punta del cromosoma X está unida sólo por un hilo delgado (**fig. 17-5**). El gen *FMR-1* contiene algunas copias adyacentes del trinucleótido CGG. El alelo *FMR-1* normal (que no contiene la mutación) tiene 60 copias o menos de este trinucleótido pero, en las personas con el síndrome del X frágil, el alelo puede llevar cientos o hasta miles de copias. La mutación en la cual puede aumentar considerablemente el número de copias de un trinucleótido se denomina **expansión por repetición de trinucleótidos**.

Se encontró expansión por repetición de trinucleótidos en otras enfermedades humanas (cuadro 17-1). El número de copias de repeticiones del trinucleótido suele correlacionarse con la gravedad o la edad de aparición de la enfermedad. También se correlaciona con la inestabilidad de las repeticiones del trinucleótido (cuantas más repeticiones hay, mayor es la probabilidad de expandir aún más las repeticiones). Esta inestabilidad conduce a un fenómeno conocido como anticipación (véase p. 121 en cap. 5), en el que las enfermedades causadas por expansiones de repeticiones de trinucleótidos se vuelven más graves en cada generación. Con menor frecuencia, el número de repeticiones de trinucleótidos puede decrecer dentro de una familia.

## Cuadro 17-1 Ejemplos de enfermedades genéticas causadas por expansiones por repetición de trinucleótidos

| Enfermedad | Secuencia repetida | Número de copias de la repetición | |
|---|---|---|---|
| | | Rango normal | Rango patológico |
| Atrofia muscular espinal y bulbar | CAG | 11-33 | 40-62 |
| Síndrome del X frágil | CGG | 6-54 | 50-1 500 |
| Síndrome de Jacobsen | CGG | 11 | 100-1 000 |
| Ataxia espinocerebelosa (varios tipos) | CAG | 4-44 | 21-130 |
| Ataxia cerebelosa autosómica dominante | CAG | 7-19 | 37-~220 |
| Distrofia miotónica | CTG | 5-37 | 44-3 000 |
| Enfermedad de Huntington | CAG | 9-37 | 37-121 |
| Ataxia de Friedreich | GAA | 6-29 | 200-900 |
| Atrofia dentorrubropalidoluisiana | CAG | 7-25 | 49-75 |
| Epilepsia mioclónica tipo Unverricht-Lundborg* | CCCCGCCCCGCG | 2-3 | 12-13 |

*Técnicamente no es una repetición de un trinucleótido, pero involucra a un múltiplo de tres nucleótidos que se expande y se contrae en forma similar a las repeticiones de trinucleótidos.

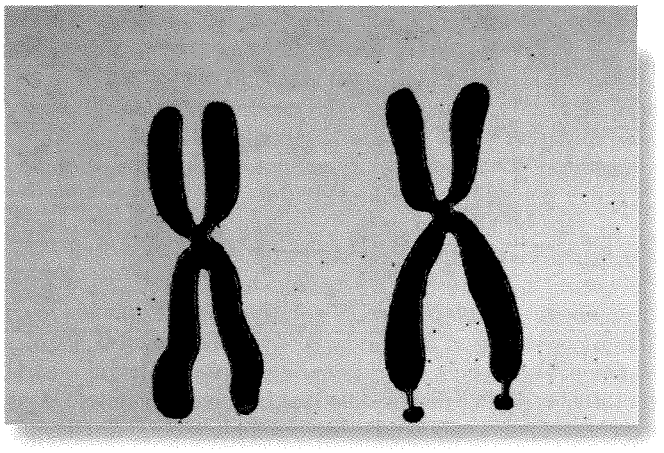


Fig. 17-5. **El cromosoma X frágil se asocia con una constricción característica (sitio frágil) sobre el brazo largo.** (Visuals Unlimited.)

Todavía no está claro cómo un aumento en el número de trinucleótidos produce los síntomas de la enfermedad. En varias de las enfermedades (p. ej., la enfermedad de Huntington), el trinucleótido CAG se expande dentro de la región codificante de un gen y produce una proteína tóxica que posee residuos de glutamina adicionales (el aminoácido codificado por CAG). En otras enfermedades (p. ej., el síndrome del X frágil y la distrofia miotónica), la repetición está por fuera de la región codificante del gen y por eso debe existir otro mecanismo de acción. Por lo menos una enfermedad (un tipo raro de epilepsia) se ha asociado recientemente con una repetición expandida de una secuencia de 12 pb. Aunque esta repetición no sea un trinucleótido se incluye como un tipo de expansión de trinucleótido porque su repetición es un múltiplo de tres.

Todavía no está claro el mecanismo que lleva a la expansión de las repeticiones de trinucleótidos. El deslizamiento de las cadenas durante la replicación del DNA (véase fig. 17-14) y el entrecruzamiento entre las repeticiones mal alineadas (véase fig. 17-15) son dos causas posibles de expansión. Se sabe que las regiones de cadena simple de algunas repeticiones de trinucleótidos se pliegan formando horquillas (**fig. 17-6**) y otras estructuras de DNA especiales. Este tipo de estructuras pueden promover el deslizamiento de las cadenas durante la replicación e impedir que se reconozcan y corrijan estos errores (como se verá más adelante en este capítulo en la sección de reparación de los errores de apareamiento).

## CONCEPTOS CLAVE

La expansión por repetición de trinucleótidos genera regiones del DNA constituidas por copias repetidas de tres nucleótidos. Los números aumentados de repeticiones de trinucleótidos se asocian con varias enfermedades genéticas.

***Efectos fenotípicos de las mutaciones.*** Las mutaciones tienen diversos efectos fenotípicos. El de una mutación debe considerarse en referencia al fenotipo silvestre, es decir, el fenotipo más común en las poblaciones naturales del organismo en estudio. Por ejemplo, la mayoría de *Drosophila melanogaster* en la naturaleza posee ojos rojos, entonces los ojos rojos se consideran el fenotipo silvestre. Cualquier otro color de ojos determinado genética-

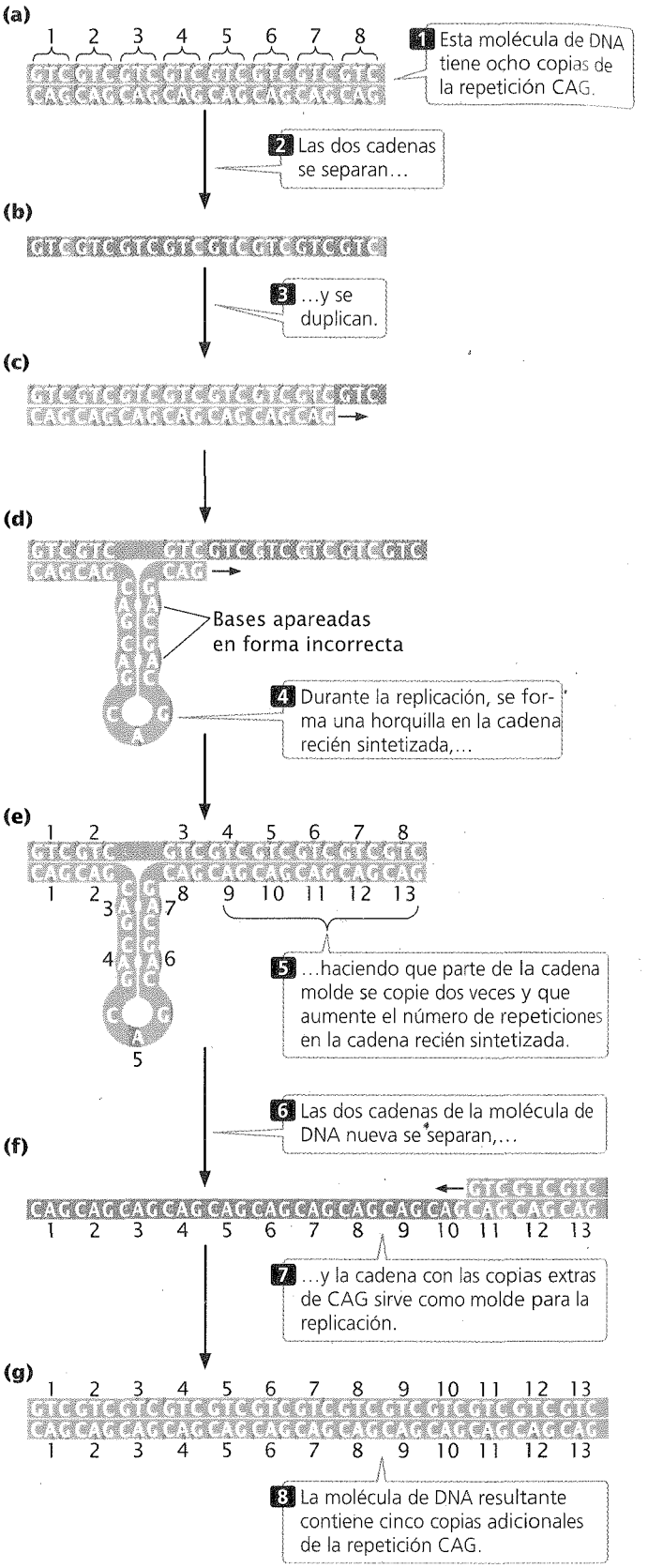



Fig. 17-6. **El número de copias de un trinucleótido puede aumentar durante la replicación mediante la formación de horquillas.**

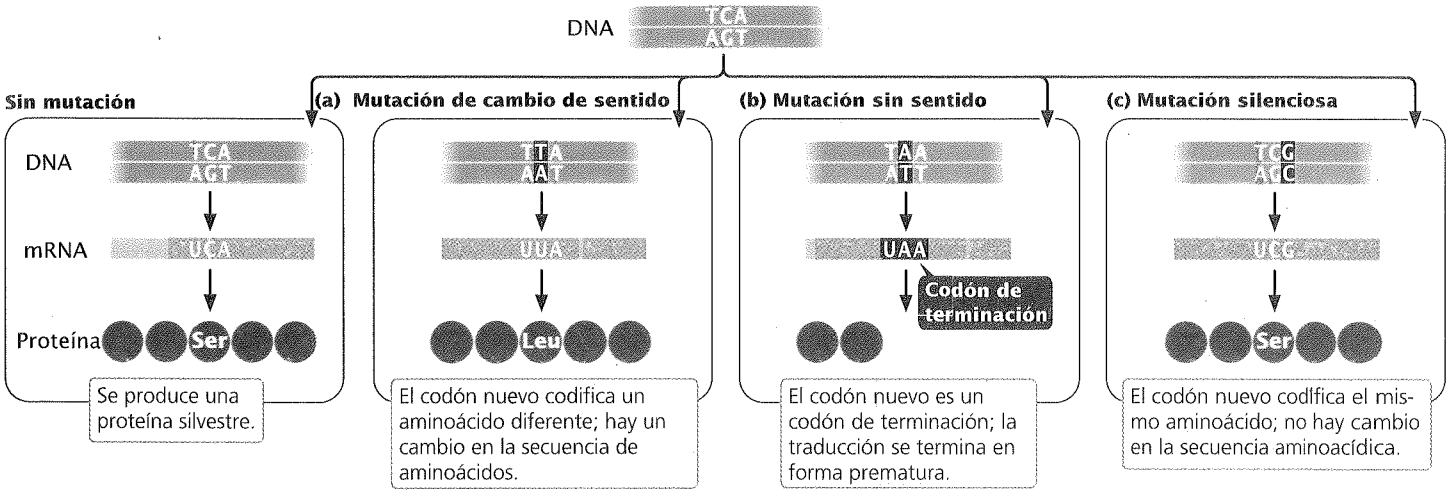



Fig. 17-7. **Las sustituciones de bases pueden causar (a) mutaciones de cambio de sentido (*missense*), (b) mutaciones sin sentido y (c) mutaciones silenciosas.**

mente en las moscas de la fruta se considera mutante. Una mutación que altera el fenotipo silvestre se denomina **mutación directa** (*forward*), mientras que una **mutación inversa** (una *inversión*) revierte un fenotipo mutante a un fenotipo silvestre.

Los genetistas utilizan términos especiales para describir los efectos fenotípicos de las mutaciones. La sustitución de una base que altera un codón en el mRNA y da como resultado un aminoácido diferente en la proteína se conoce como **mutación de cambio de sentido** (*missense*) **(fig. 17-7a)**. Una **mutación sin sentido** cambia un codón con sentido (uno que codifica un aminoácido) por un codón sin sentido (uno que termina la traducción; **(fig. 17-7b)**. Si una mutación sin sentido aparece al comienzo de la secuencia del mRNA, la proteína estará muy acortada y casi nunca será funcional. Una **mutación silenciosa** altera el codón, pero, gracias a la redundancia del código genético, el codón sigue codificando el mismo aminoácido **(fig. 17-7c)**. Una **mutación neutral** es una mutación de aminoácido que altera la secuencia de aminoácidos de una proteína, pero que no cambia su función. Se producen mutaciones neutrales cuando se reemplaza un aminoácido por otro químicamente similar o cuando el aminoácido afectado tiene poca influencia en la función de la proteína.

Las **mutaciones con pérdida de función** producen la ausencia completa o parcial de la función normal. Una mutación con pérdida de función altera la estructura de la proteína de tal modo que ésta ya no puede trabajar de manera correcta, o bien la mutación puede producirse en regiones regulatorias que afectan la transcripción, la traducción, o el corte y empalme (*splicing*) del RNA de la proteína. Las mutaciones con pérdida de función suelen ser recesivas y los individuos diploides deben ser homocigóticos para la mutación para poder exhibir los efectos de la pérdida de la proteína funcional. Por el contrario, una **mutación con ganancia de función** produce un rasgo completamente nuevo o causa la aparición de un rasgo en un tejido inapropiado o en momentos inapropiados durante el desarrollo. Estas mutaciones son a menudo de expresión dominante. Otros tipos de mutaciones son las **mutaciones condicionales**, que se expresan solo en ciertas condiciones, y las **mutaciones letales**, que producen la muerte prematura.

***Mutaciones supresoras.*** Una **mutación supresora** es un cambio genético que esconde o suprime el efecto de otra mutación. Este tipo de mutación es distinto de la mutación inversa, en la que el sitio mutado cambia nuevamente para dar la secuencia silvestre original **(fig. 17-8)**. Una mutación supresora se produce en un sitio distinto del de la mutación original. Por consiguiente, un organismo con una mutación supresora es un mutante doble, que posee tanto la mutación original como la mutación supresora, pero que exhibe el fenotipo silvestre de uno no mutado.

Los genetistas distinguen entre dos clases de mutaciones supresoras: las intragénicas y las intergénicas. Una **mutación supresora intragénica** se encuentra en el mismo gen que contiene la mu-

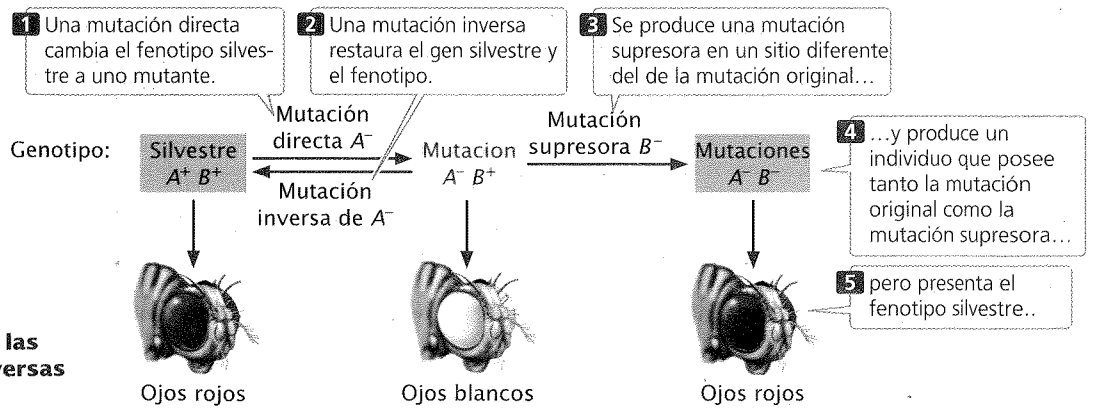



Fig. 17-8. **Relación entre las mutaciones directas, las inversas y las supresoras.**

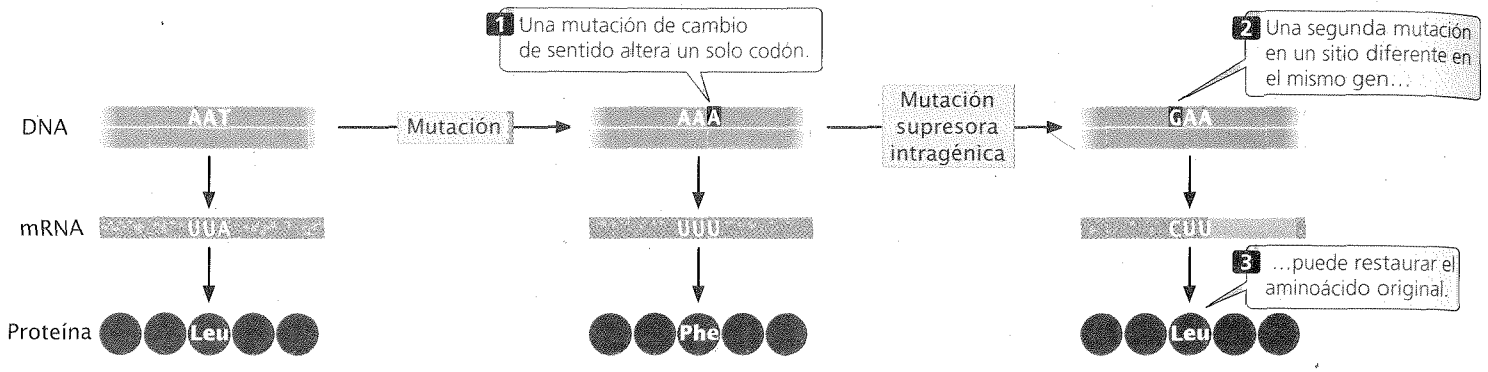



Fig. 17-9. **Una mutación supresora intragénica se produce en el mismo gen que contiene la mutación que está siendo suprimida.**

tación que está siendo suprimida y puede actuar de varias formas. La mutación supresora puede cambiar un segundo nucleótido en el mismo codón alterado por la mutación original y producir un codón que especifica el mismo aminoácido que el codón original no mutado **(fig. 17-9)**. Las mutaciones supresoras intragénicas también pueden suprimir una mutación de cambio de marco de lectura. Si la mutación original es una deleción de una base, entonces el agregado de una sola base en cualquier lugar del gen restaurará el marco de lectura anterior. Consideremos la siguiente secuencia de nucleótidos en el DNA y los aminoácidos que codifica:

| DNA | AAA | TCA | CTT | GGC | GTA | CAA |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Aminoácidos | Phe | Ser | Glu | Pro | His | Val |

Supongamos que se produce una deleción de una base en el primer nucleótido del segundo codón. Esta deleción desplaza el marco de lectura en un nucleótido y altera todos los aminoácidos que siguen a la mutación.

Deleción de un nucleótido

| AAA | CAC | TTG | GCG | TAC | AA |
|---|---|---|---|---|---|
| Phe | Val | Asn | Arg | Met | |

Si se agrega un solo nucleótido al tercer codón (la mutación supresora), se restaura el marco de lectura. Sin embargo, dos de los aminoácidos serán diferentes de los codificados por la secuencia original.

Inserción de un nucleótido

| AAA | CAC | TTT | GGC | GTA | CAA |
|---|---|---|---|---|---|
| Phe | Val | Lys | Pro | His | Val |

En forma similar, una mutación por una inserción puede ser suprimida por una deleción siguiente en el mismo gen.

Una tercera forma en la que una mutación supresora intragénica puede actuar es mediante cambios compensatorios en la proteína. Una primera mutación de cambio de sentido puede alterar el plegamiento de una cadena polipeptídica y cambiar la forma en la cual interactúan entre sí los aminoácidos de la proteína. Una segunda mutación de cambio de sentido en un sitio diferente (la supresora) puede recrear el patrón de plegamiento original mediante la restauración de las interacciones entre los aminoácidos.

Por el contrario, las **mutaciones supresoras intergénicas** se producen en un gen diferente del que lleva la mutación original. A veces actúan cambiando la forma en que se traduce el mRNA. En el ejemplo ilustrado en la **figura 17-10a** la secuencia de DNA original es AAC (UUG en el mRNA) y codifica la leucina. Esta secuencia muta a ATC (UAG en el mRNA), un codón de terminación **(fig. 17-10b)**. La mutación sin sentido ATC puede suprimirse por una segunda mutación en un gen diferente que codifique una molécula de tRNA cambiando el anticodón en esa molécula, de modo tal que ese tRNA sea capaz de aparearse con el codón de terminación UAG **(fig. 17-10c)**. Por ejemplo, el gen que codifica el tRNA de la tirosina ($tRNA^{Tyr}$), que tiene el anticodón AUA, puede mutarse para tener el anticodón AUC, que ahora se apareará con el codón de terminación UAG. Recuerde que el apareamiento de tRNA y aminoácido se lleva a cabo por las enzimas aminoacil-tRNA sintetasas y depende de la estructura global del tRNA, no del anticodón (véase p. 415 en cap. 15). Por lo tanto, el $tRNA^{Tyr}$ se apareará con el codón de terminación UAG y en lugar de que termine la traducción en el codón de terminación UAG, se insertará una tirosina en la proteína y se producirá una proteína completa (aunque ahora la tirosina sustituirá a la leucina). El efecto de este cambio dependerá del papel que desempeñe este aminoácido en la estructura global de la proteína, pero el efecto tiende a ser menos perjudicial que el de la mutación sin sentido, que frenaría la traducción en forma prematura.

Como las células en muchos organismos poseen copias múltiples de los genes de tRNA, seguirán disponibles otras copias no mutadas del $tRNA^{Tyr}$ que reconozcan los codones para la tirosina. Aunque puede esperarse que los tRNA que sufrieron la mutación supresora también supriman los codones de terminación normales al final de las secuencias codificantes, originando la producción de proteínas más largas de lo normal, este evento casi nunca se produce. Las mutaciones en los genes de tRNA también pueden suprimir mutaciones de cambio de sentido y de cambio de marco de lectura.

Las mutaciones supresoras intergénicas también pueden actuar a través de interacciones génicas (véanse pp. 107-108 en cap.5). Las cadenas polipeptídicas que son producidas por dos genes pueden interactuar para producir una proteína funcional. Una mutación en un gen puede alterar el polipéptido codificado de modo tal que se destruye la interacción y se deja de producir una proteína funcional. Una mutación supresora en el segundo gen puede producir un cambio compensatorio en su polipéptido y restaurar así la interacción original. En el cuadro 17-2 se resumen las características de algunos de los diferentes tipos de mutaciones.

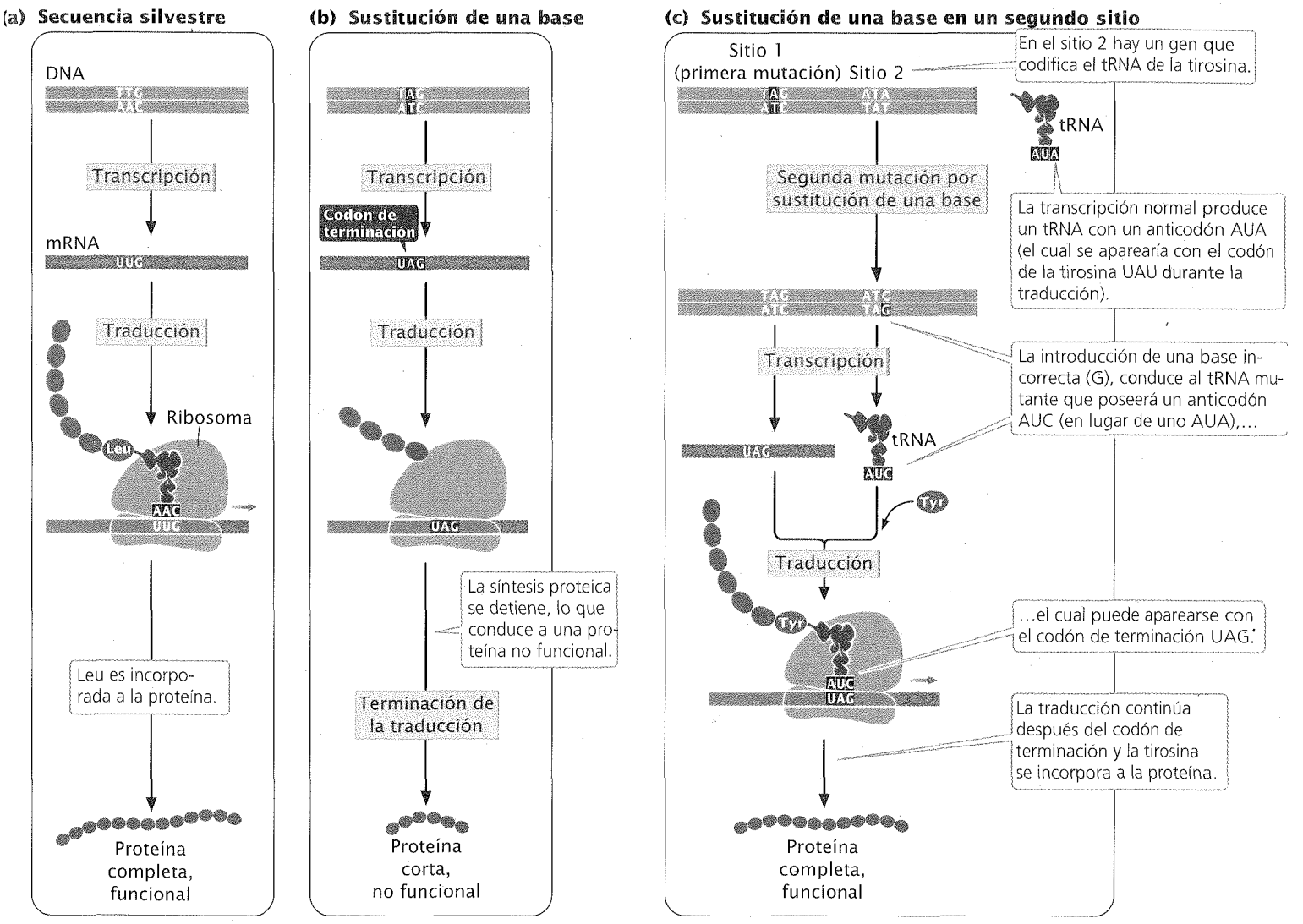



Fig. 17-10. **Una mutación supresora intergénica se produce en un gen diferente del que contiene la mutación original. (a)** La secuencia silvestre produce una proteína completa funcional. **(b)** Una sustitución de una base en un lugar del mismo gen produce un codón de terminación prematuro, lo que genera una proteína acortada, no funcional. **(c)** Una sustitución de una base en un lugar de otro gen, que en este caso codifica un tRNA, altera el anticodón del $tRNA^{Tyr}$ de modo que éste ahora puede aparearse con el codón de terminación producido por la mutación original, así permite que la tirosina se incorpore en la proteína y continúe la traducción. La tirosina reemplaza al residuo de leucina presente en la proteína original.

## CONCEPTOS CLAVE

Una mutación supresora anula el efecto de una mutación previa en un sitio diferente. Una mutación supresora intragénica se produce dentro del *mismo* gen que el que contenía la mutación original, mientras que una mutación supresora intergénica se produce sobre un gen *diferente*.

## Tasas de mutaciones

La frecuencia con la cual un gen cambia del fenotipo silvestre a uno mutante se conoce como **tasa de mutación** y suele expresarse como el número de mutaciones por unidad biológica. Esto pueden ser mutaciones por división celular, por gameto o por ronda de replicación. Por ejemplo, la tasa de mutación para la acondroplasia (un tipo de enanismo hereditario) es de alrededor de cuatro mutaciones cada 100 000 gametos, por lo general, expresado en forma más sencilla como $4 \times 10^{-5}$. Por el contrario, la **frecuencia de mutación** se define como la incidencia de un tipo específico de mutación dentro de un grupo determinado de organismos. Para la acondroplasia, la frecuencia de mutación en los Estados Unidos es de alrededor de $2 \times 10^{-4}$, lo que significa que cerca de 1 persona cada 20 000 dentro de esa población porta la mutación.

Las tasas de mutaciones están afectadas por tres factores. En primer lugar, dependen de la frecuencia con la cual se producen los cambios primarios en el DNA. Éstos pueden surgir por cambios moleculares espontáneos o inducirse por agentes químicos o físicos del medio ambiente.

## Cuadro 17-2 Características de diferentes tipos de mutaciones

| Tipo de mutación | Definición |
|---|---|
| Sustitución de una base | Cambia la base de un solo nucleótido del DNA |
| Transición | Sustitución de una base en la que una purina reemplaza a otra purina o una pirimidina reemplaza a otra pirimidina |
| Transversión | Sustitución de una base en la que una purina reemplaza a una pirimidina o una pirimidina reemplaza a una purina |
| Inserción | Agregado de uno o más nucleótidos |
| Deleción | Deleción de uno o más nucleótidos |
| Mutación de cambio de marco de lectura | Inserción o deleción que altera el marco de lectura de un gen |
| Deleción o inserción en marco de lectura | Inserción o deleción de un múltiplo de tres nucleótidos que no altera el marco de lectura |
| Expansión por repetición de trinucleótidos | Secuencia repetida de tres nucleótidos (trinucleótido) en la que está aumentado el número de copias del trinucleótido |
| Mutación directa (forward) | Cambia el fenotipo silvestre por uno mutante |
| Mutación inversa | Vuelve el fenotipo mutante al fenotipo silvestre |
| Mutación de cambio de sentido (missense) | Cambia un codón codificante por otro codón codificante, lo que provoca la incorporación de un aminoácido diferente en la proteína |
| Mutación sin sentido | Cambia un codón codificante por otro codón no codificante (sin sentido), lo que provoca la terminación de la traducción en forma prematura |
| Mutación silenciosa | Cambia un codón codificante por otro codón sinónimo, sin alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína |
| Mutación neutral | Cambia la secuencia de aminoácidos de una proteína sin alterar su funcionamiento |
| Mutación con pérdida de función | Genera una pérdida de función completa o parcial |
| Mutación con ganancia de función | Origina la aparición de un rasgo o una función nuevos, o provoca la aparición de un rasgo en tejidos inapropiados o en los momentos inadecuados |
| Mutación letal | Origina la muerte prematura |
| Mutación supresora | Suprime el efecto de una mutación previa en un sitio diferente |
| Mutación supresora intragénica | Suprime el efecto de una mutación previa dentro del mismo gen |
| Mutación supresora intergénica | Suprime el efecto de una mutación previa en otro gen |

Un segundo factor es la probabilidad de que, una vez que se produzca un cambio, éste sea reparado. La mayoría de las células posee numerosos mecanismos para la reparación del DNA alterado. Por tanto, la mayoría de las alteraciones se corrige antes de que se replique. Si estos sistemas de reparación son eficaces, las tasas de mutaciones van a ser bajas; si son defectuosos, las tasas de mutaciones serán elevadas. Algunas mutaciones aumentan la tasa global de mutación en otros genes. Estas mutaciones suelen producirse en genes que codifican componentes de la maquinaria de replicación o enzimas de reparación del DNA.

Un tercer factor, que influye en nuestra capacidad para calcular las tasas de mutaciones, es la probabilidad de reconocer o registrar una mutación. Cuando se secuencia el DNA, todas las mutaciones son potencialmente detectables. Sin embargo, en la práctica, las mutaciones suelen detectarse por sus efectos fenotípicos. Algunas mutaciones parecen surgir con una tasa mayor solo porque son más fáciles de detectar.

Las tasas de mutaciones varían entre los organismos y entre los genes de un mismo organismo (cuadro 17-3), pero podemos delinear varias conclusiones generales. En primer lugar, las tasas de mutaciones espontáneas son bajas para todos los organismos estudiados. Las tasas de mutaciones típicas para los genes bacterianos son de alrededor de 1 a 100 mutaciones por cada 10 000 millones de células ($1 \times 10^{-8}$ a $1 \times 10^{-10}$). Para los genes eucariontes son algo más elevadas, aproximadamente de 1 a 10 mutaciones por millón de gametos ($1 \times 10^{-5}$ a $1 \times 10^{-6}$). Estos valores, más altos en los eucariontes, pueden deberse a que las tasas se calculan *por gameto* y se necesitan varias divisiones celulares para producir un gameto, mientras que las tasas de mutaciones en las células procariontes se calculan *por división celular*.

**Cuadro 17-3** Tasas de mutaciones de distintos genes en diferentes organismos

| Organismo | Mutación | Tasa | Unidad |
|---|---|---|---|
| Bacteriófago T2 | Inhibición de la lisis | $1 \times 10^{-8}$ | Por replicación |
| | Rango de huéspedes | $3 \times 10^{-9}$ | |
| *Escherichia coli* | Fermentación de la lactosa | $2 \times 10^{-7}$ | Por división celular |
| | Requerimientos de histidina | $2 \times 10^{-8}$ | |
| *Neurospora crassa* | Requerimientos de inositol | $8 \times 10^{-8}$ | Por espora asexual |
| | Requerimientos de adenina | $4 \times 10^{-8}$ | |
| Maíz | Color del grano | $2{,}2 \times 10^{-6}$ | Por gameto |
| *Drosophila* | Color de los ojos | $4 \times 10^{-5}$ | Por gameto |
| | Alozimas | $5{,}14 \times 10^{-6}$ | |
| Ratón | Color del pelaje albino | $4{,}5 \times 10^{-5}$ | Por gameto |
| | Dilución del color del pelaje | $3 \times 10^{-5}$ | |
| Ser humano | Enfermedad de Huntington | $1 \times 10^{-6}$ | Por gameto |
| | Acondroplasia | $1 \times 10^{-5}$ | |
| | Neurofibromatosis (Michigan) | $1 \times 10^{-4}$ | |
| | Hemofilia A (Finlandia) | $3{,}2 \times 10^{-5}$ | |
| | *Distrofia muscular de Duchenne (Wisconsin)* | $9{,}2 \times 10^{-5}$ | |

Dentro de cada clase principal de organismos, las tasas de mutaciones varían de manera considerable. Estas diferencias pueden obedecer a distintas capacidades para reparar mutaciones, a diferentes exposiciones a mutágenos o a variaciones biológicas en las tasas de mutaciones espontáneas. Aun dentro de una misma especie, las tasas de mutaciones espontáneas varían entre los genes. El motivo para esta variación no está dilucidado por completo, pero se sabe que algunas regiones del DNA son más susceptibles a las mutaciones que otras.

Como se explicará en los capítulos 22 y 23, el cambio evolutivo que produce la adaptación a los nuevos ambientes depende críticamente de la presencia de variación genética. Las nuevas variantes genéticas surgen sobre todo a través de mutación. Durante muchos años, se aceptó que la variación genética surgía de forma aleatoria y con tasas que eran independientes de la necesidad de adaptación. Sin embargo, actualmente cierta evidencia sugiere que los ambientes estresantes –en donde puede ser necesaria la adaptación para sobrevivir– pueden inducir más mutaciones en las bacterias, proceso que ha sido denominado **mutación adaptativa**. En otras palabras, los ambientes estresantes pueden hacer que las bacterias produzcan más mutaciones que les permiten adaptarse a nuevas condiciones ambientales. Se ha discutido intensamente la idea de una mutación adaptativa; los críticos argumentan que se espera que la mayoría de las mutaciones sean deletéreas; de modo que un aumento de la mutagénesis es probable que sea nocivo en la mayoría de los casos.

Los hallazgos experimentales han mostrado que las tasas de mutación en las bacterias recogidas de la naturaleza aumentan en los ambientes estresantes, como aquellos con nutrientes limitados. Sin embargo, el desacuerdo es considerable en cuanto: 1) a que el aumento de la mutagénesis sea una estrategia genética seleccionada para aumentar la probabilidad de desarrollar características beneficiosas en el ambiente estresante o 2) la mutagénesis sea simplemente una consecuencia accidental de los mecanismos de reparación del DNA propensos a errores que son más activos en ambientes estresantes (véase la sección sobre reparación del DNA más adelante en este capítulo).

**CONCEPTOS CLAVE**

La tasa de mutación es la frecuencia con la cual surge una mutación específica, mientras que la frecuencia de mutación es la incidencia de una mutación dentro de un grupo definido de determinados organismos. Las tasas de mutaciones, por lo general, son bajas y se ven afectadas por factores ambientales y genéticos.

## Causas de las mutaciones

Las mutaciones son el resultado de factores internos y externos. Las que surgen por cambios naturales en la estructura del DNA se denominan **mutaciones espontáneas**, mientras que las provocadas por cambios causados por sustancias químicas ambientales o por radiación son **mutaciones inducidas**.

### Errores espontáneos de replicación

La replicación es asombrosamente exacta: se produce menos de un error en mil millones durante la síntesis del DNA (cap. 12). Sin embargo, de vez en cuando se producen errores espontáneos.

Antes se creía que la causa primaria de esos errores eran cambios tautoméricos, en los que cambiaban las posiciones de los

**Nueva genética**
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## Buscando un niño discapacitado

**Ron Green**

La acondroplasia es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que causa una disminución del crecimiento de los huesos largos de las piernas y genera enanismo. Si dos personas con esta enfermedad tienen hijos, existe la probabilidad de que dos de cada cuatro hijos hereden una copia del gen y sean enanos. En promedio, uno de cada cuatro hijos nacidos de esta pareja no heredará el gen de la acondroplasia y tendrá la altura promedio, y uno de cada cuatro tendrá dos copias del gen. Los niños que tienen dos copias del gen suelen morir en el primer año de vida después de un curso trágico de deterioro. Hace varios años se identificó la recurrencia que produce acondroplasia.

Un investigador que ayudó a identificar el gen, tal vez sintió que había hecho una contribución importante al otorgar la posibilidad a los padres de baja estatura de abortar los fetos con la dosis doble letal del gen. Para su sorpresa, poco después de la publicación de la noticia del descubrimiento, recibió la llamada de una pareja con acondroplasia. La pareja quería realizar pruebas porque planeaban abortar no solo todos los fetos con las dos copias del gen de la acondroplasia, sino también a los que no estuvieran afectados en absoluto. Querían intentar tener solo hijos de estatura baja como ellos.

Muchos creen desde hace tiempo que las pruebas genéticas prenatales son permisibles desde el punto de vista ético para prevenir el nacimiento de un hijo afectado por una enfermedad genética grave o por una discapacidad. Sin embargo, en este caso la pareja deseaba utilizar las pruebas para tener un hijo con lo que muchos consideran un trastorno discapacitante.

Este caso y otros como éste plantean un conflicto importante de valores éticos. En primer lugar, hay un conflicto entre el respeto por la autonomía parental, que comúnmente alentaría a acceder al pedido de los padres de asistencia e información, y la obligación de los médicos de no causar daño al niño. Los niños que nacen con acondroplasia enfrentan problemas físicos que necesitan procedimientos quirúrgicos y muchas dificultades durante toda la vida a causa de su baja estatura. ¿Está bien que los padres engendren a un niño con esta enfermedad en forma deliberada?

Además, algunas personas con acondroplasia u otras discapacidades no están de acuerdo con que los padres estén causando algún daño en este caso. Sostienen que la mayoría de los problemas que enfrentan son sociales, y se deben a la marginalización y el rechazo de la sociedad por quienes son diferentes. Ellos creen que la respuesta apropiada no es prevenir el nacimiento de un niño con una discapacidad mediante la selección genética prenatal sino eliminar las minusvalías sociales y las actitudes discriminatorias que hacen indeseables estos nacimientos.

Sin embargo, otros responden que aunque los factores sociales pueden aumentar significativamente la gravedad de una discapacidad, sigue siendo una discapacidad en cualquier caso. No importa cuánto se adapte la sociedad, un niño con baja estatura enfrenta una vida de obstáculos formidables. No es correcto dar a luz deliberadamente un niño con esta discapacidad. Debemos prepararnos para rechazar algunas solicitudes de los padres para que las pruebas prenatales y las intervenciones genéticas futuras no se conviertan en un instrumento de daño.

### Preguntas para el análisis

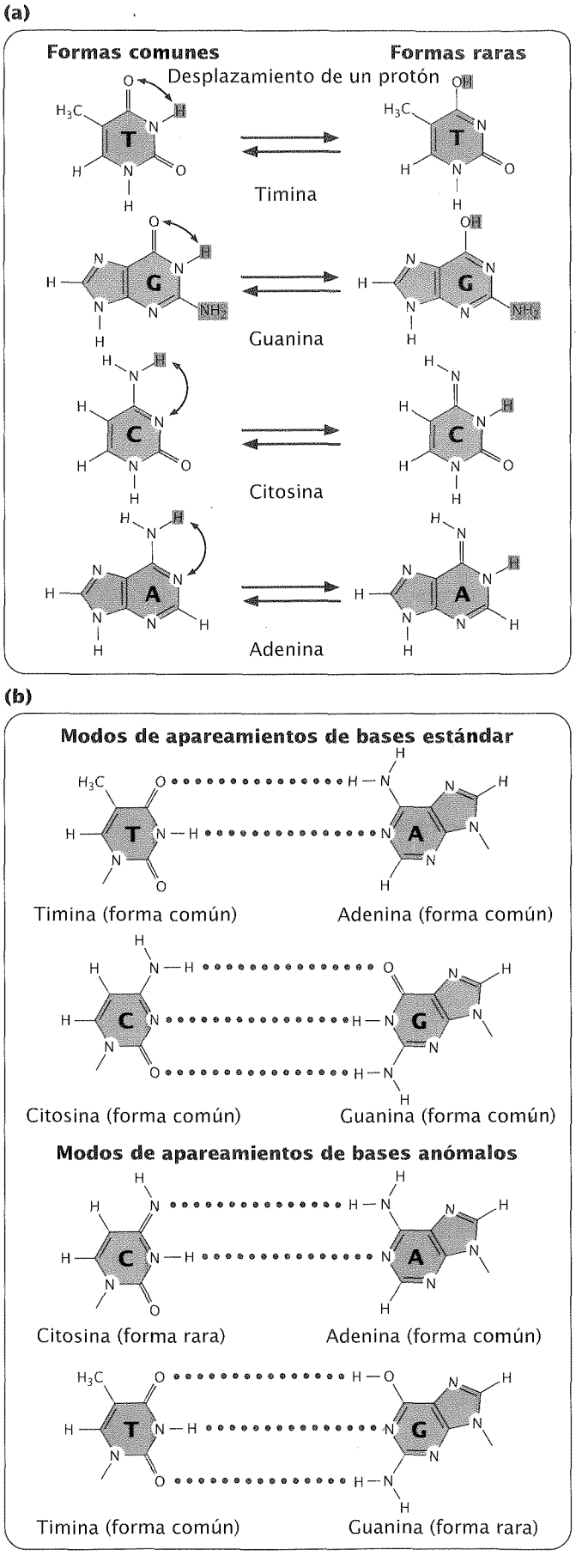
- ¿Piensa usted que es correcto que los padres intenten tener un hijo de baja estatura?
- ¿En su opinión la acondroplasia es una discapacidad o un trastorno cuyas limitaciones solo son el resultado de la discriminación social?
- En general, ¿se debe trazar alguna línea limitante a las solicitudes de los padres sobre la constitución genética de sus hijos? ¿Dónde trazaría esas líneas? ¿Por qué?

protones en las bases del DNA. Las bases purínicas y pirimidínicas existen en diferentes formas químicas denominadas tautómeros **(fig. 17-11a)**. Las dos formas tautoméricas de cada base están en equilibrio dinámico, aunque una forma es más común que la otra. El apareamiento de bases estándar de Watson y Crick (adenina con timina y citosina con guanina) se produce entre las formas comunes de las bases, pero, si están en una forma tautomérica extraña, hay otros apareamientos posibles **(fig. 17-11b)**.

Watson y Crick propusieron que los cambios tautoméricos podían causar mutaciones; por muchos años esta proposición fue el modelo aceptado para los errores espontáneos de la replicación. Sin embargo, nunca hubo evidencia convincente de que los tautómeros extraños fueran la causa de las mutaciones espontáneas. Además, las investigaciones demuestran en la actualidad poca evidencia acerca de estas estructuras en el DNA.

También pueden producirse errores de apareamiento a través del tambaleo, en el que las bases normales, las protonadas y de otras formas pueden aparearse gracias a la flexibilidad en la estructura helicoidal del DNA **(fig. 17-12)**. Estas estructuras se detectaron en las moléculas de DNA y hoy se cree que son responsables de muchos de los errores de apareamientos durante la replicación.

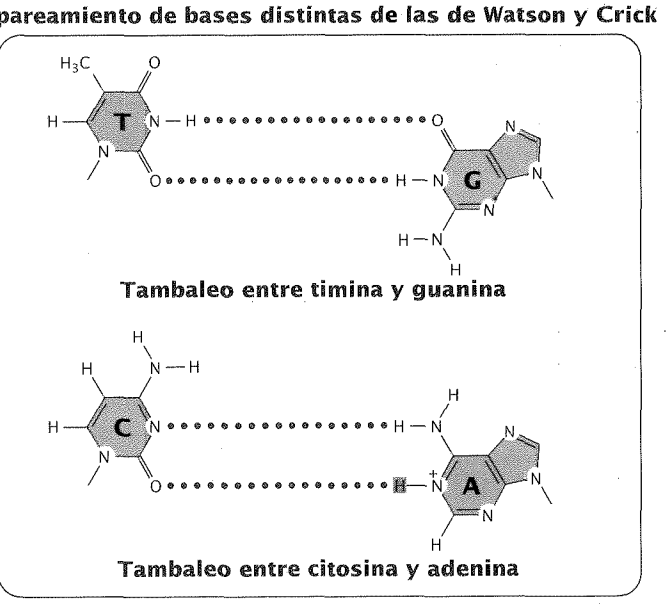
Cuando se incorpora una base apareada de manera incorrecta en una cadena nucleotídica recién sintetizada, se dice que ha ocurrido un **error incorporado**. Supongamos que durante la replicación, la timina (que normalmente se aparea con la adenina) se aparea incorrectamente con la guanina a través del tambaleo **(fig. 17-13)**. En la siguiente ronda de replicación, se separarán las dos bases apareadas de manera incorrecta y cada una servirá como molde para la síntesis de una nueva cadena nucleotídica. Esta vez, la timina se apareará con la adenina y producirá otra copia de la secuencia de DNA original. Sin embargo, en la otra cadena la guanina incorporada incorrectamente servirá como molde y se apareará con la citosina, produciendo una molécula de DNA nueva que posee un error: un par C•G en lugar del par original T•A (una sustitución de base T•A→C•G). El error incorporado conduce a un **error replicado** que crea una mutación permanente, porque ahora todas las bases se aparean de forma correcta y no hay un mecanismo en los sistemas de reparación que permita detectar este error.




◀ Fig. 17-11. **Las bases purínicas y pirimidínicas existen en formas diferentes denominadas tautómeros.** **(a)** Se produce un cambio tautomérico cuando un protón modifica su posición y genera una forma tautomérica extraña. **(b)** Formas de los apareamientos de bases estándar y anómalas que ocurren si las bases se encuentran en las conformaciones tautoméricas raras. Originalmente se creía que los errores de apareamiento de las bases debidos a los cambios tautoméricos eran una fuente principal de errores durante la replicación, pero esas estructuras no han sido detectadas en el DNA, y casi todas las evidencias ahora sugieren que otros tipos de apareamientos anómalos (véase fig. 17-14) son los causantes de los errores de la replicación.

Durante la replicación y el entrecruzamiento también pueden ocurrir mutaciones espontáneas que se deben a inserciones y deleciones pequeñas. Puede producirse un **deslizamiento de las cadenas**, cuando una cadena nucleotídica forma un bucle pequeño (**fig. 17-14**). Si los nucleótidos que quedan hacia afuera están en la cadena recién formada, se produce una inserción. En la siguiente ronda de replicación, la inserción se incorporará en ambas cadenas de la molécula de DNA. Si los nucleótidos que quedaron por fuera se encuentran en la cadena molde, entonces habrá una deleción en la cadena reciente que se perpetuará en las rondas de replicación siguientes.

Durante el entrecruzamiento normal, las secuencias homólogas de las dos moléculas de DNA se alinean y el entrecruzamiento no produce cambio neto en el número de nucleótidos en ninguna de las moléculas. El apareamiento de dos moléculas alineadas en forma incorrecta puede causar un **entrecruzamiento desigual**,




▲ Fig. 17-12. **Los apareamientos de bases no estándar pueden ocurrir gracias a la flexibilidad de la estructura del DNA.** La timina y la guanina pueden aparearse a través del tambaleo entre bases normales. La citosina y la adenina pueden aparearse a través del tambaleo cuando la adenina está protonada (posee un hidrógeno extra).

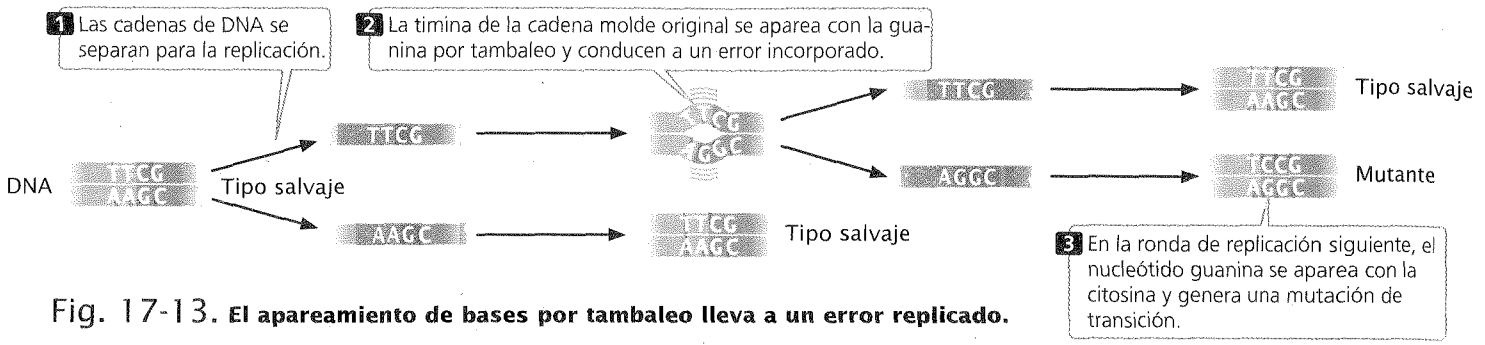



Fig. 17-13. **El apareamiento de bases por tambaleo lleva a un error replicado.**

que generará una molécula de DNA con una inserción y otra con una deleción (**fig. 17-15**). Algunas secuencias de DNA son más propensas que otras a sufrir deslizamiento de las cadenas o entrecruzamiento desigual. Los tramos de secuencias repetidas, como las repeticiones de trinucleótidos o las repeticiones de homopolímeros (más de cinco repeticiones de una misma base en una hilera), son propensas al deslizamiento de las cadenas. Los tramos con más repeticiones tienen mayor probabilidad de sufrir ese deslizamiento. Las secuencias replicadas o repetitivas pueden alinearse en forma incorrecta durante el apareamiento, lo que conduce a un entrecruzamiento desigual. El deslizamiento de ambas cadenas y el entrecruzamiento desigual producen copias duplicadas de secuencias, las que a su vez promueven más deslizamiento de las cadenas y entrecruzamiento desigual. Esta cadena de eventos puede explicar el fenómeno de anticipación que suele observarse para la expansión de repeticiones de trinucleótidos.

## CONCEPTOS CLAVE

Los errores espontáneos de la replicación surgen de estructuras de bases alteradas y del apareamiento de bases por tambaleo. Las inserciones y deleciones pequeñas pueden producirse por deslizamiento de las cadenas durante la replicación y por entrecruzamiento desigual.

## Cambios químicos espontáneos

Además de las mutaciones espontáneas que aparecen durante la replicación, también surgen mutaciones por cambios químicos espontáneos en el DNA. Uno de estos cambios es la **despurinación**, la pérdida de una base purínica de un nucleótido. La despurinación se produce cuando se rompe la unión covalente que conecta la purina con el átomo de carbono 1' del azúcar desoxirribosa (**fig. 17-16a**), y produce un sitio apurínico (un nucleótido que carece de su base purínica). Un sitio apurínico no puede hacer de molde para una base complementaria durante la replicación. En ausencia de la restricción del apareamiento de bases, enfrente del sitio apurínico se incorpora un nucleótido incorrecto (con mayor frecuencia la adenina) a la cadena de DNA recién sintetizada (**fig. 17-16b**), lo que lleva casi siempre a la incorporación de un error. El error incorporado se transforma luego en un error replicado en la siguiente ronda. La despurinación es una causa frecuente de mutación espontánea. Una célula de mamífero en cultivo pierde cerca de 10 000 purinas por día.

Otro cambio químico espontáneo que tiene lugar en el DNA es la **desaminación**, la pérdida de un grupo amino ($NH_2$) de una base. La desaminación puede producirse en forma espontánea o ser inducida por sustancias químicas mutagénicas.

La desaminación puede alterar las propiedades de apareamiento de una base: la desaminación de la citosina, por ejemplo, produce un uracilo (**fig. 17-17a**), que se aparea con la adenina durante la replicación. Después de otra ronda de replicación, la adenina se aparea con la timina y crea un par T•A en lugar del par original C•G (C•G→U•A→T•A); este cambio químico es una mutación de transición. Este tipo de mutación suele repararse por enzimas que eliminan el uracilo cada vez que se halla en el DNA. La capacidad para reconocer el producto de desaminación de la

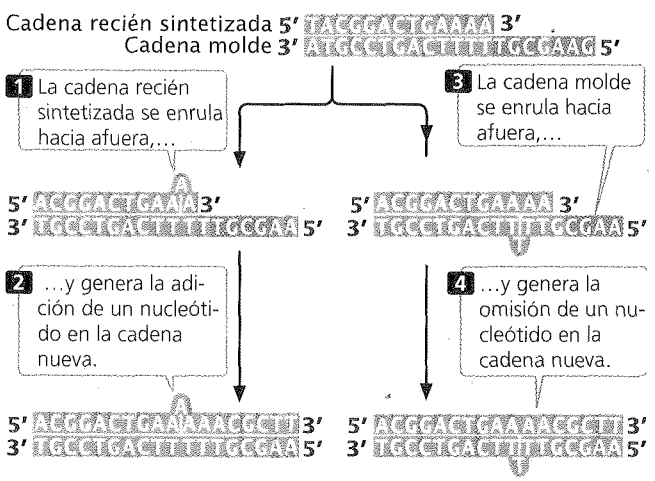



Fig. 17-14. **Las inserciones y las deleciones pueden generarse por deslizamiento de las cadenas.**

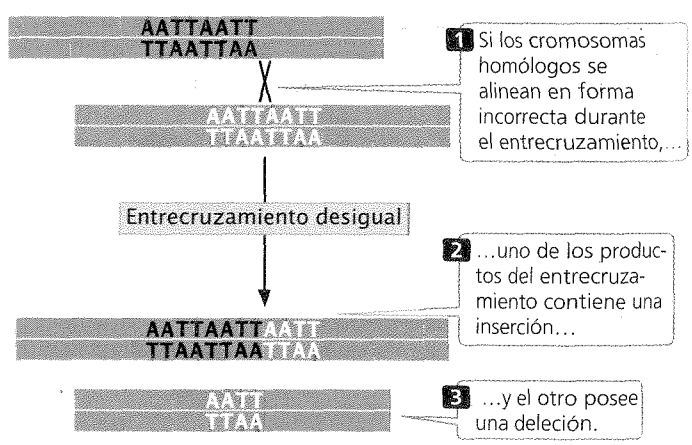



Fig. 17-15. **El entrecruzamiento desigual produce inserciones y deleciones.**

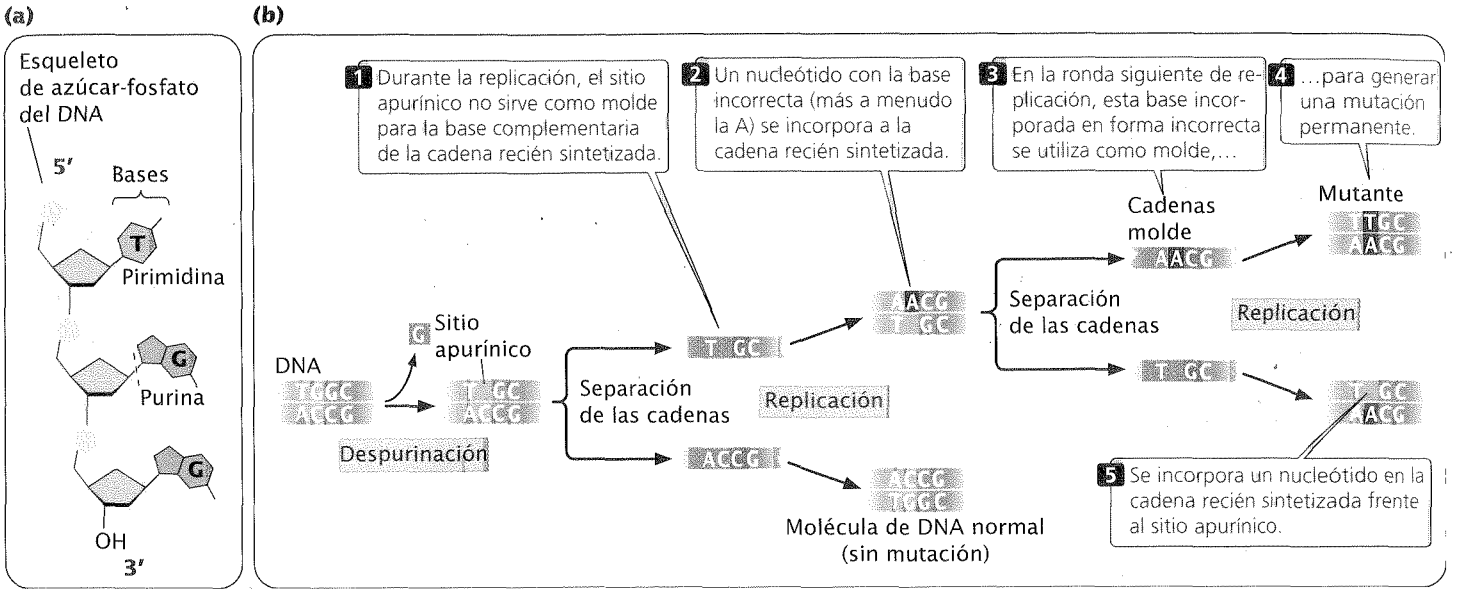



Fig. 17-16. **La despurinación, pérdida de una base purínica de un nucleótido, produce un sitio apurínico.**

citosina puede explicar por qué en el DNA se encuentra la timina y no el uracilo. Algunas bases citosinas del DNA se metilan en forma natural y existen en la forma 5-metilcitosina (5mC; véanse p. 282 en cap. 10 y fig. 10-18), la que al ser desaminada se convierte en una timina (**Fig. 17-17b**). Como la timina se aparea con la adenina durante la replicación, la desaminación de la 5-metilcitosina cambia un par original C•G por uno T•A (C•G →5mC•A →T•A). Este cambio no puede detectarse por los sistemas de reparación del DNA porque produce una base normal. En consecuencia, la transición C•G→T•A se produce a menudo en las células eucariontes.

## CONCEPTOS CLAVE

Algunas mutaciones provienen de modificaciones espontáneas en la estructura del DNA, como la despurinación y la desaminación, que pueden alterar las propiedades de apareamiento de las bases y causar errores en las siguientes rondas de replicación.

## Mutaciones inducidas químicamente

Aunque muchas mutaciones aparecen de manera espontánea, numerosos agentes ambientales pueden dañar el DNA, incluidas ciertas sustancias químicas y la radiación. El agente ambiental que eleva significativamente la tasa de mutación por encima de la tasa espontánea se denomina **mutágeno**.

El primer mutágeno químico fue descubierto por Charlotte Auerbach, nacida en Alemania en el seno de una familia judía en 1899. Después de asistir a una universidad en Berlín y hacer investigación, pasó algunos años enseñando en varias escuelas en esa misma ciudad. Ante el crecimiento del antisemitismo en Alemania, debió emigrar a Gran Bretaña, donde dirigió investigaciones en el desarrollo de mutantes de *Drosophila*. Allí conoció a Hermann Muller, quien demostró que la radiación inducía mutaciones; él le sugirió a Auerbach que probara obtener mutaciones tratando a *Drosophila* con sustancias químicas. Sus primeros esfuerzos tuvieron poco éxito. En ese momento, otros científicos estaban investigando en secreto con el gas mostaza (utilizado como arma química en la Primera Guerra Mundial) y notaron que producía muchos efectos iguales a los de la radiación. Se le pidió a Auerbach que determinara si el gas mostaza era mutagénico.

En colaboración con el farmacólogo J. M. Robson, Auerbach estudió los efectos del gas mostaza sobre *Drosophila melanogaster*. Las condiciones experimentales eran precarias: calentaban gas mostaza líquido sobre un mechero de Bunsen en la terraza del edificio de farmacología y exponían las moscas al gas en una cámara grande. Después de producirse quemaduras graves en las manos con el gas, Auerbach dejó que otros llevaran a cabo las ex-

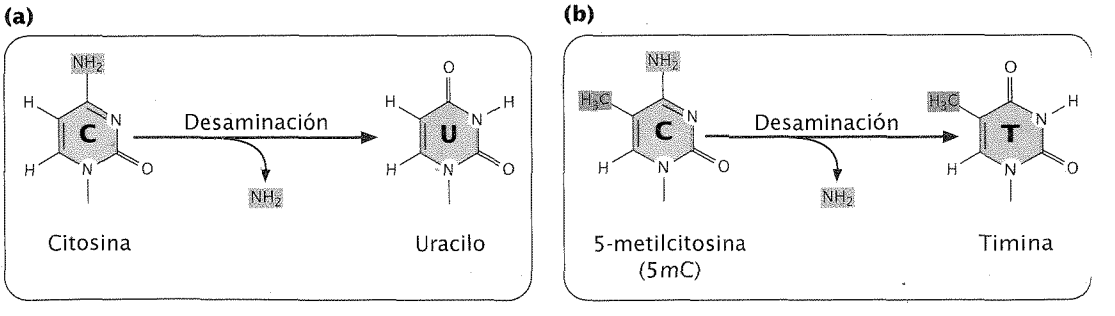



Fig. 17-17. **La desaminación altera las bases del DNA.**

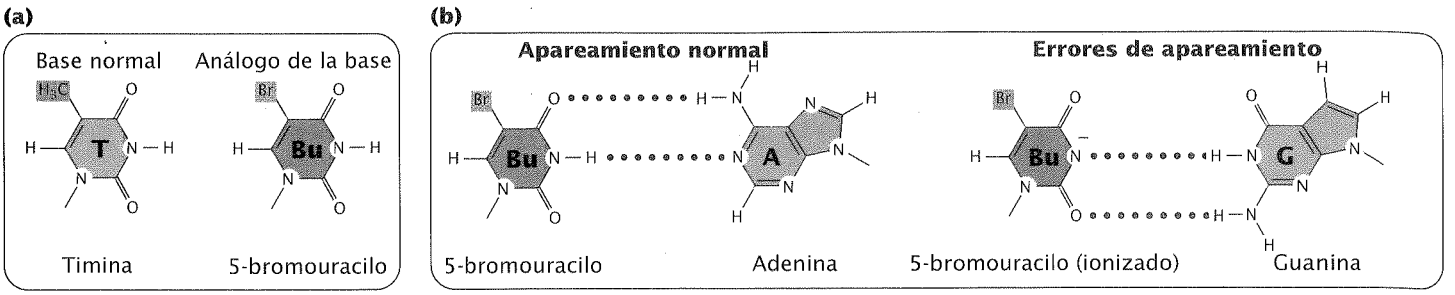



Fig. 17-18. **El 5-bromouracilo (un análogo de una base) se parece a la timina, excepto por la presencia de un átomo de bromo en lugar de un grupo metilo en el átomo de carbono 5.** Por las similitudes en sus estructuras, el 5-bromouracilo puede incorporarse al DNA en lugar de una timina. Al igual que la timina, el 5-bromouracilo normalmente se aparea con una adenina, pero, cuando se ioniza, puede aparearse con la guanina a través del tambaleo.

posiciones y ella analizaba las moscas. Auerbach y Robson demostraron que el gas mostaza era realmente un mutágeno potente, que reducía la viabilidad de los gametos y aumentaba el número de mutaciones que aparecían en la descendencia de las moscas expuestas. Como las investigaciones formaban parte de la producción confidencial de guerra, la publicación de sus hallazgos se retrasó hasta 1947.

***Análogos de bases.*** Hay una clase de mutágenos químicos constituida por **análogos de bases**, sustancias químicas con estructuras similares a las de alguna de las cuatro bases estándar del DNA. La DNA polimerasa no puede distinguir entre los análogos y las bases estándar; entonces, si se realiza la replicación en presencia de los análogos, éstos podrán ser incorporados a las moléculas de DNA recién sintetizadas. Por ejemplo, el 5-bromouracilo (5BU) es un análogo de la timina. Posee la misma estructura que ésta excepto por la presencia de un átomo de bromo (Br) en el carbono 5 en lugar de un grupo metilo (**fig. 17-18a**). Normalmente, el 5-bromouracilo se aparea con la adenina del mismo modo que la timina, pero a veces se aparea en forma incorrecta con la guanina (**fig. 17-18b**), lo que da lugar a una transición (T•A→5BU•A→5BU•G→C•G), como puede verse en la **figura 17-19.** A través del apareamiento incorrecto, el 5-bromouracilo también puede incorporarse frente a una guanina, en una cadena de DNA recién sintetizada. En la siguiente ronda de replicación, el 5-bromouracilo puede aparearse con la adenina y generar otra transición (G•C→G•5BU→ A•5BU →A•T).

Otra sustancia química mutagénica es la 2-aminopurina (2AP), un análogo de la base adenina. Normalmente, la base 2-aminopurina se aparea con la timina, pero también puede hacerlo en forma incorrecta con la citosina y causar una mutación de transición (T•A→T•2AP→C•2AP→C•G). De modo alternativo, la 2-aminopurina puede incorporarse al DNA recién sintetizado a través del apareamiento incorrecto con una citosina, y luego con una timina y generar una transición C•G→C•2AP→T•2AP→T•A.

Entonces, tanto el 5-bromouracilo como la 2-aminopurina pueden producir mutaciones de transición. En el laboratorio, pueden invertirse las mutaciones causadas por análogos de bases mediante el tratamiento con el mismo análogo o con uno diferente.

***Agentes alquilantes.*** Los agentes alquilantes son sustancias químicas que donan grupos alquilos, como grupos metilos ($CH_3$) y etilos ($CH_3$-$CH_2$) a las bases nucleotídicas. Por ejemplo, el etilmetansulfonato (EMS) agrega un grupo etilo a la guanina y produce 6-etilguanina, la que luego se aparea con la timina (**fig. 17-**

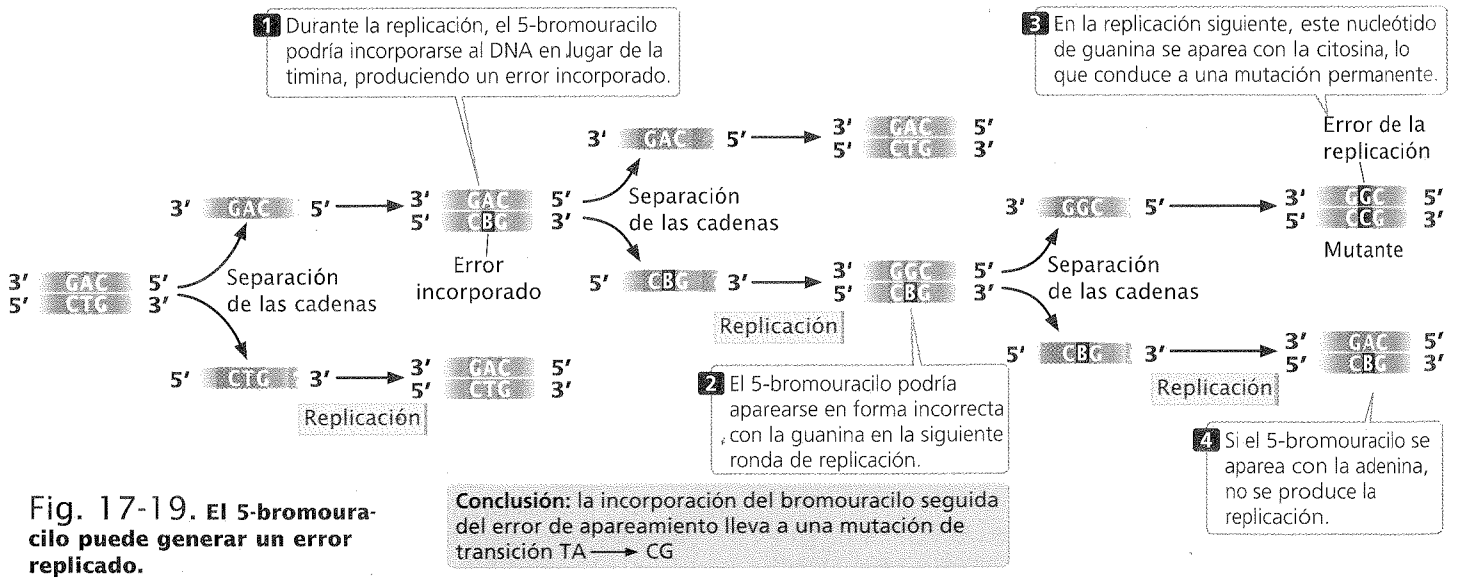



Fig. 17-19. **El 5-bromouracilo puede generar un error replicado.**

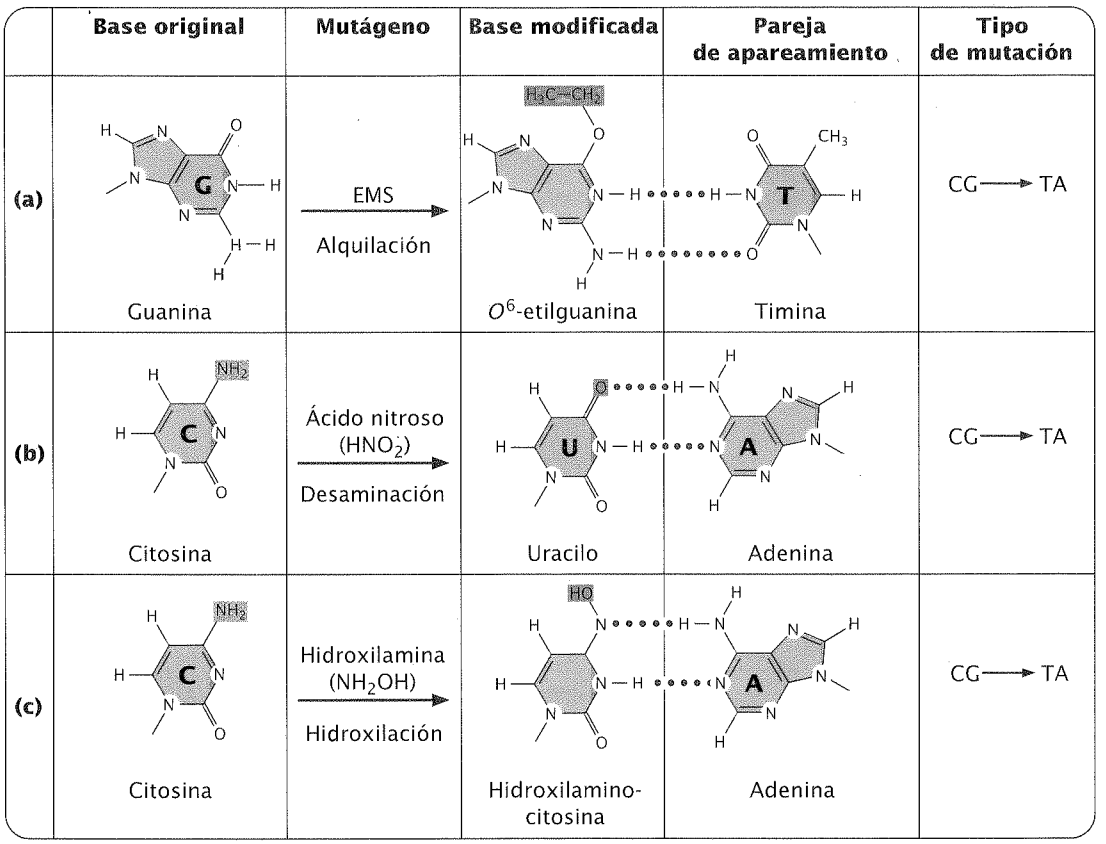



Fig. 17-20. **Las sustancias químicas pueden alterar las bases del DNA. (a)** El agente alquilante etilmetansulfonato (EMS) agrega un grupo etilo a la guanina y produce una 6-etilguanina, la cual se aparea con la timina y produce una mutación de transición C•G→T•A. **(b)** El ácido nitroso desamina la citosina para producir un uracilo, que se aparea con la adenina y produce una mutación de transición C•G→T•A. **(c)** La hidroxilamina convierte la citosina en hidroxilaminacitosina, que suele aparearse con la adenina, para dar lugar a una mutación de transición C•G→T•A.

**20a)**. Por eso, el EMS produce transiciones C•G→T•A. El EMS también es capaz de agregar un grupo etilo a la timina y producir 4-etiltimina, la que luego se aparea con la guanina, conduciendo a una transición T•A→C•G. Como el EMS produce tanto transiciones C•G→T•A como T•A→C•G, las mutaciones generadas por el EMS pueden invertirse mediante el tratamiento adicional con EMS. El gas mostaza es otro agente alquilante.

***Desaminación.*** Además de ocurrir de manera espontánea (véase la figura 17-17), algunas sustancias químicas pueden inducir la desaminación. Por ejemplo, el ácido nitroso desamina a la citosina y crea un uracilo, el cual se apareará con la adenina en la siguiente replicación **(fig. 17-20b)**, para producir una mutación de transición C•G→T•A. El ácido nitroso transforma la adenina en hipoxantina, la que se aparea con la citosina y da lugar a una transición T•A→C•G. El ácido nitroso también desamina a la guanina y produce la xantina, que se aparea con la citosina de igual modo que la guanina; sin embargo, la xantina también puede aparearse con la timina y generar una transición C•G→T•A. El ácido nitroso produce exclusivamente mutaciones de transición y, como se producen tanto la transición C•G→T•A como la T•A→C•G, estas mutaciones pueden invertirse con ácido nitroso.

***Hidroxilamina.*** La hidroxilamina es un mutágeno modificador de bases muy específico que agrega un grupo hidroxilo a la citosina y la convierte en hidroxilaminacitosina **(fig. 17-20c)**. Esta conversión aumenta la frecuencia de un tautómero extraño que se aparea con la adenina en lugar de la guanina y lleva a las transiciones C•G→T•A. Como la hidroxilamina actúa sólo sobre la citosina, *no* genera transiciones T•A→C•G y, por tanto, no revierte las mutaciones que produce.

***Reacciones oxidativas.*** Las formas reactivas del oxígeno (entre ellas los radicales superóxidos, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilos) se producen tanto en el curso del metabolismo aerobio normal, como por la radiación, el ozono, los peróxidos y ciertas drogas. Estas formas reactivas del oxígeno dañan el DNA e inducen mutaciones provocando cambios químicos en el DNA. Por ejemplo, la oxidación convierte la guanina en 8-oxi-7,8-dihidrodesoxiguanina **(fig. 17-21)**, que suele aparearse en forma incorrecta con la adenina en lugar de la citosina y causar una mutación de transversión G•C→T•A.

***Agentes intercalantes.*** Los **agentes intercalantes**, como la proflavina, la naranja de acridina, el bromuro de etidio y la dioxina, tienen un tamaño casi igual al de un nucleótido **(fig. 17-22a)**. Producen mutaciones al intercalarse entre bases adyacentes del DNA, así distorsionan la estructura tridimensional de la hélice, y provocan inserciones y deleciones de un nucleótido único

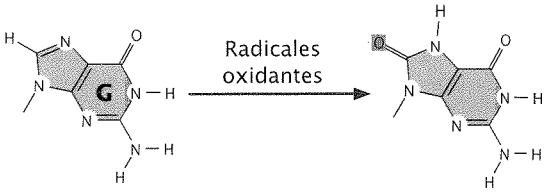



Fig. 17-21. **Los radicales oxidativos convierten la guanina en 8-oxi-7,8-dihidrodesoxiguanina, la cual a menudo se aparea en forma incorrecta con la adenina en lugar de la citosina para producir una transversión C•G→T•A.**

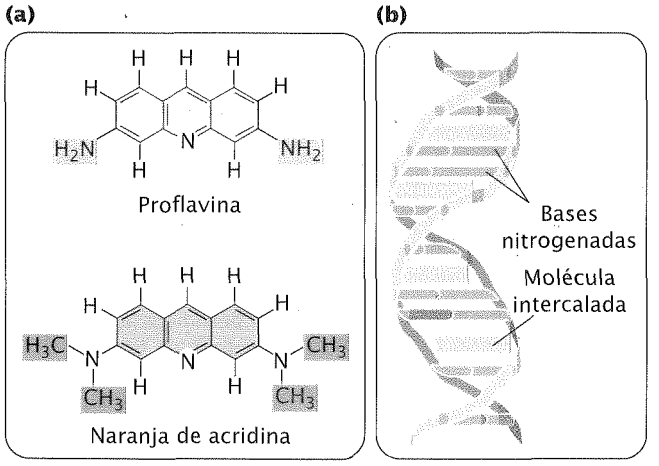



Fig. 17-22. **Los agentes intercalantes como la proflavina y el naranja de acridina se insertan entre las bases adyacentes del DNA, distorsionan la estructura tridimensional de la hélice, y provocan inserciones y deleciones de un nucleótido durante la replicación.**

durante la replicación (**fig. 17-22b**). Estas inserciones y deleciones producen con frecuencia mutaciones de cambio de marco de lectura (las cuales cambian todos los aminoácidos distales a la mutación) y, de este modo, los efectos mutagénicos de los agentes intercalantes a menudo son graves. Como los agentes intercalantes generan tanto adiciones como deleciones, pueden invertir los efectos de sus propias mutaciones.

## CONCEPTOS CLAVE

Las sustancias químicas pueden producir mutaciones mediante muchos mecanismos. Los análogos de bases se insertan en el DNA y suelen aparearse con una base incorrecta. Los agentes alquilantes, los químicos desaminadores, la hidroxilamina y los radicales oxidantes cambian la estructura de las bases del DNA y alteran sus propiedades de apareamiento. Los agentes intercalantes se insertan entre las bases, y producen inserciones y deleciones de una sola base durante la replicación.

## Radiación

En 1927, Hermann Muller demostró que con el uso de rayos X podían inducirse mutaciones en la mosca de la fruta. Los resultados de estudios posteriores mostraron que los rayos X aumentan en gran medida las tasas de mutaciones en todos los organismos. La energía alta de los rayos X, de los rayos gamma y de los rayos cósmicos penetra los tejidos y daña el DNA (**fig. 17-23**). Estas formas de radiaciones, denominadas radiaciones ionizantes, desplazan electrones de los átomos donde se encuentran y transforman las moléculas estables en radicales libres e iones reactivos. Luego, éstos alteran las estructuras de las bases y rompen las uniones fosfodiéster del DNA. Por otro lado, las radiaciones ionizantes producen roturas de la doble cadena de DNA. El intento de reparación de estas roturas puede producir mutaciones cromosómicas (detalladas en el capítulo 9).

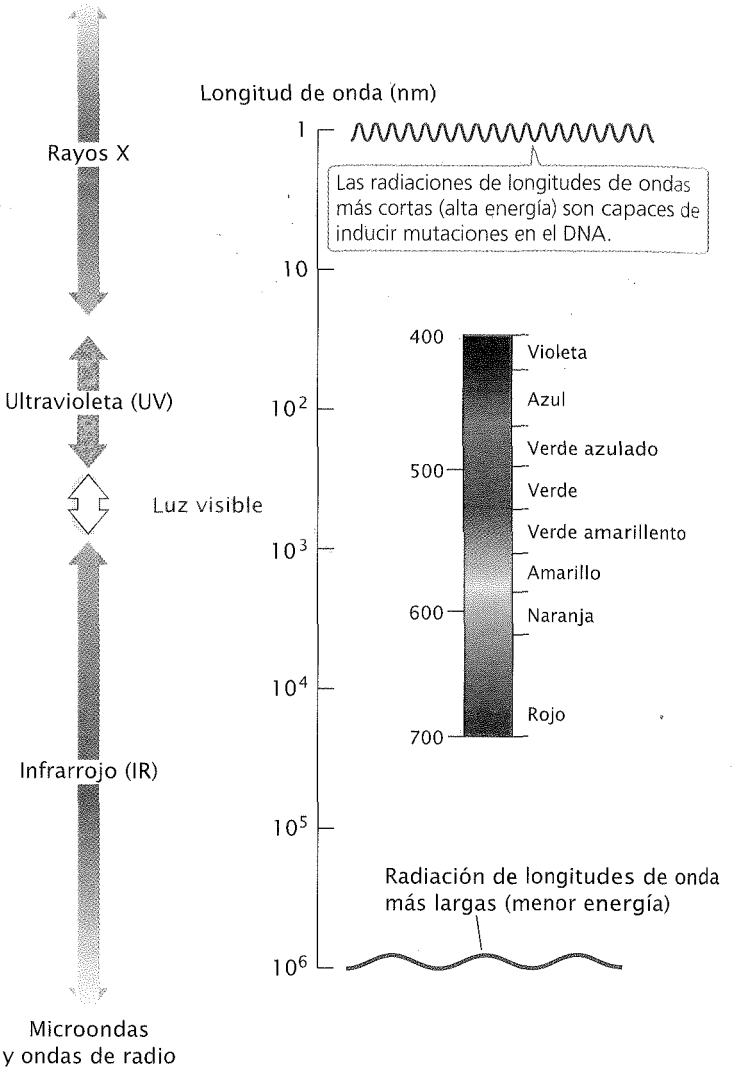



Fig. 17-23. **En el espectro electromagnético, a medida que disminuye la longitud de onda, aumenta la energía.** (Adaptado de Purves WK, et al., *Life* 5ª ed., Sinauer Associates, 1988], p. 169.)

La luz ultravioleta posee menos energía que la radiación ionizante y no expulsa electrones ni causa ionización, sin embargo, es altamente mutagénica. Las bases purínicas y pirimidínicas absorben con rapidez la luz UV; como resultado se forman uniones químicas entre las moléculas pirimidínicas adyacentes en la misma cadena de DNA y la creación de estructuras denominadas **dímeros de pirimidina (fig. 17-24a)**. Los dímeros de pirimidinas más frecuentes están constituidos por dos bases de timina (llamados dímeros de timina), pero también pueden formarse dímeros de citosina y de timina-citosina. Estos dímeros distorsionan la configuración del DNA (**fig. 17-24b**) y, a menudo, bloquean la replicación. La mayor parte de los dímeros de pirimidina se reparan de inmediato por mecanismos que se verán más adelante en este capítulo, pero algunos escapan a la reparación e inhiben la replicación y la transcripción.

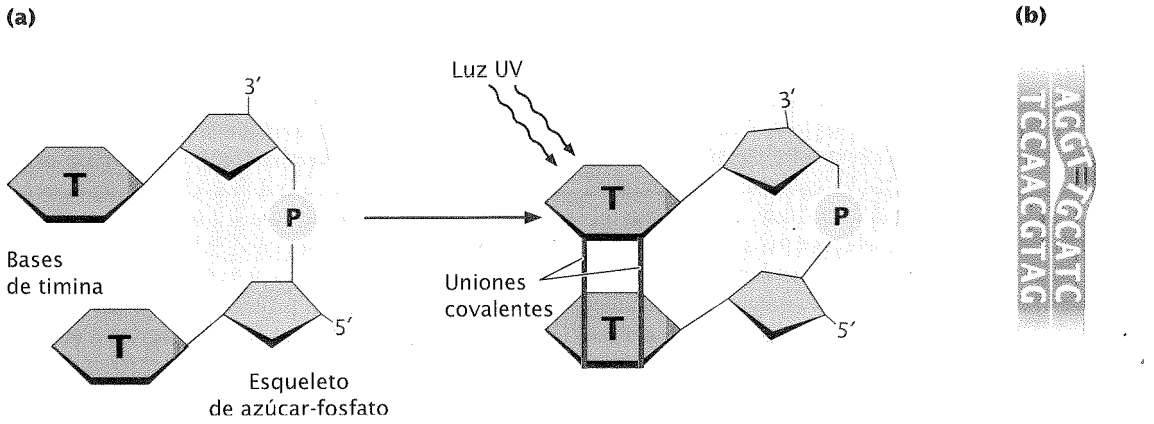



Fig. 17-24. **Los dímeros de pirimidina son provocados por la luz ultravioleta.** **(a)** Formación de un dímero de timina. **(b)** DNA distorsionado.

Cuando los dímeros de pirimidina bloquean la replicación, se inhibe la división celular y, por lo general, la célula muere. Por este motivo, la luz UV mata las bacterias y es un agente esterilizador eficaz. Para que se produzca una mutación (un error hereditario en las instrucciones genéticas) debe superarse el bloqueo de la replicación. ¿Cómo se dividen las bacterias y otros organismos a pesar de la presencia de dímeros de timina?

Las bacterias pueden evitar los bloqueos de la replicación producidos por los dímeros de pirimidina y otros tipos de daños al DNA, por medio del **sistema SOS**. Este sistema permite superar esos bloqueos, pero durante el proceso comete numerosos errores y aumenta en gran medida la tasa de mutación. En realidad, la verdadera razón por la cual la replicación puede continuar en presencia de un bloqueo es porque las enzimas del sistema SOS no se adhieren en forma estricta a las reglas de apareamiento de bases. En consecuencia, la replicación puede continuar y la célula sobrevive, pero a expensas del detrimento en la precisión para la síntesis del DNA.

El sistema SOS es complejo; incluye los productos de, por lo menos, 25 genes. Una proteína denominada RecA se une al DNA dañado en la horquilla de replicación bloqueada y se activa. Esta activación promueve la unión de una proteína llamada LexA, que es una represora del sistema SOS. El complejo de RecA activado induce la autoescisión de LexA y destruye su actividad represora. Esta inactivación habilita la expresión de otros genes SOS y el producto de estos genes permite que continúe la replicación del DNA dañado. El sistema SOS permite que se inserten las bases en una nueva cadena de DNA en ausencia de bases en la cadena molde, pero estas inserciones generan numerosos errores en la secuencia nucleotídica.

Las células eucariontes poseen una DNA polimerasa especializada llamada polimerasa η (eta) que saltea los dímeros de pirimidina. La polimerasa η inserta en forma preferencial AA enfrente de un dímero de pirimidina. Esta estrategia parece razonable, ya que alrededor de dos tercios de los dímeros de pirimidina son dímeros de timina. Sin embargo, la inserción de AA frente a un dímero de CT conduce a una transversión C•G→A•T. Por eso se dice que la polimerasa η es una polimerasa promotora de errores.

## CONCEPTOS CLAVE

La radiación ionizante, como los rayos X y los rayos gamma, dañan el DNA mediante el desplazamiento de electrones de los átomos; luego estos electrones rompen uniones fosfodiéster y alteran la estructura de las bases. La luz ultravioleta provoca mutaciones sobre todo mediante la producción de dímeros de pirimidina que interrumpen la replicación y la transcripción. El sistema SOS permite a las bacterias superar los bloqueos de la replicación, pero introduce errores en la síntesis de DNA.

## Estudio de las mutaciones

Las mutaciones han sido objeto de intenso estudio entre los genetistas, porque tienen casi siempre efectos perjudiciales. Estos estudios incluyeron el análisis de las mutaciones inversas, las que a menudo dan una idea acerca de cómo las mutaciones causan daño al DNA; el desarrollo de pruebas para determinar las propiedades mutagénicas de los compuestos químicos e investigaciones de las poblaciones humanas trágicamente expuestas a niveles altos de radiación.

### Análisis de las mutaciones inversas

El estudio de las mutaciones inversas (inversiones) puede aportar información útil acerca de cómo los mutágenos alteran la estructura del DNA. Por ejemplo, cualquier mutágeno que produzca tanto una transición A•T→G•C como una G•C→A•T debería ser capaz de invertir sus propias mutaciones. Sin embargo, si el mutágeno sólo produce transiciones G•C→A•T; no es posible realizar inversiones con el mismo mutágeno. La hidroxilamina (véase fig. 17-20c) muestra este tipo de actividad mutagénica unidireccional: provoca transiciones G•C→A•T, pero es incapaz

de invertir las mutaciones que produce. Entonces, sabemos que no produce transiciones A•T→G•C. Por otro lado, el etilmetansulfonato (véase fig. 17-20a) produce transiciones G•C→A•T e invierte sus propias mutaciones. Por tanto, sabemos que también produce transiciones T•A→C•G.

El análisis de la capacidad de los diferentes mutágenos para causar mutaciones inversas permite estudiar la naturaleza molecular de las mutaciones. Podemos utilizar mutaciones inversas para determinar si una mutación proviene de una sustitución de una base o de un cambio del marco de lectura. Los análogos de las bases como la 2-aminopurina provocan transiciones, y los agentes intercalantes como la naranja de acridina (véase fig. 17-22) producen cambios del marco de lectura. Si una sustancia química invierte mutaciones producidas por la 2-aminopurina, pero no las producidas por la naranja de acridina, podemos concluir que esa sustancia produce transiciones, pero no cambios del marco de lectura. Si el ácido nitroso (que produce tanto transiciones G•C→A•T como A•T→G•C) invierte las mutaciones producidas por la sustancia química, pero la hidroxilamina (que causa *solo* transiciones G•C→A•T) no lo hace, sabemos que, al igual que la hidroxilamina, la sustancia química produce sólo transiciones G•C→A•T. En el cuadro 17-4 se muestran mutaciones inversas que son posibles desde un punto de vista teórico entre varios agentes mutagénicos. La verdadera capacidad de los mutágenos para producir inversiones es más compleja que la sugerida por este cuadro y depende de las condiciones ambientales y del organismo estudiado.

**CONCEPTOS CLAVE**

El estudio de la capacidad de los agentes mutagénicos para producir mutaciones inversas provee información importante acerca de cómo los mutágenos alteran al DNA.

## Detección de mutaciones mediante la prueba de Ames

Los seres humanos en las zonas fabriles están rodeados por gran cantidad de sustancias químicas producidas de manera artificial: hoy en día más de 50 000 sustancias químicas diferentes se encuentran en uso comercial e industrial, y se agregan de 500 a 1 000 sustancias químicas nuevas cada año. Algunas de estas sustancias son carcinógenos potenciales y podrían causar daño a las personas. ¿Cómo podemos determinar cuáles son peligrosas? En algunos casos, se correlaciona la exposición previa de seres humanos a una sustancia química determinada con un aumento en la incidencia de cáncer, lo que provee buena evidencia de que esa sustancia es un carcinógeno. Pero, idealmente, se quisiera saber qué sustancias químicas son peligrosas antes de exponerse a ellas. Un método para probar el potencial que tienen las sustancias para causar cáncer es administrarlas a animales de laboratorio (ratas o ratones) y comparar la incidencia de cáncer en los animales tratados con la de los animales controles. Lamentablemente estas pruebas llevan mucho tiempo y son muy caras. Además, la capacidad de una sustancia para causar cáncer en los roedores no siempre es indicativa de sus efectos en los seres humanos. Después de todo, ¡no somos ratas!

En 1974, Bruce Ames creó una prueba simple para evaluar el potencial de las sustancias de provocar cáncer. La **prueba de Ames** se basa en el principio de que tanto el cáncer como las mutaciones son provocados por daños en el DNA y los resultados de los experimentos han demostrado que el 90% de los carcinógenos conocidos también son mutágenos. Ames propuso que la mutagénesis en las bacterias podría servir como un indicador de carcinogénesis en los seres humanos.

La prueba de Ames utiliza cuatro cepas de la bacteria *Salmonella typhimurium* que posee defectos en la cubierta de lipopolisacáridos, la que normalmente protege a la bacteria de las sustancias químicas del medio ambiente. Además, su sistema de reparación del DNA ha sido inactivado, lo que aumenta su susceptibilidad a los mutágenos.

Una de las cuatro cepas utilizadas en la prueba de Ames detecta sustituciones de pares de bases; las otras tres detectan diferentes tipos de mutaciones de cambio del marco de lectura. Cada cepa porta una mutación que la incapacita para sintetizar el aminoácido histidina (*his*$^-$) y las bacterias se siembran en un medio sin histidina **(fig. 17-25).** Solo las bacterias que hayan sufrido una mutación inversa del gen de la histidina (*his*$^-$→*his*$^+$) serán capaces de sintetizar este aminoácido y crecer en el medio. Se agre-

**Cuadro 17-4** Mutaciones inversas teóricas posibles por varios agentes mutagénicos

| | | *Inversión de las mutaciones por* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Tipo de mutación** | **Mutación** | **5-bromouracilo** | **2-aminopurina** | **Etilmetansulfonato** | **Ácido nitroso** | **Hidroxilamina** | **Naranja de acridina** |
| 5-bromouracilo | C•G ↔ T•A | + | + | + | + | +/- | – |
| 2-aminopurina | C•G ↔ T•A | + | + | + | + | +/- | – |
| Ácido nitroso | C•G ↔ T•A | + | + | + | + | +/- | – |
| Etilmetansulfonato | C•G ↔ T•A | + | + | + | + | +/- | – |
| Hidroxilamina | C•G ↔ T•A | + | + | + | + | – | – |
| Naranja de acridina | Cambio de marco de lectura | – | – | – | – | – | + |

Nota: + indica que las mutaciones se invierten, – indica que las mutaciones no se invierten, y +/– indica que solo se invierten algunas mutaciones. No todas las mutaciones son igualmente probables.

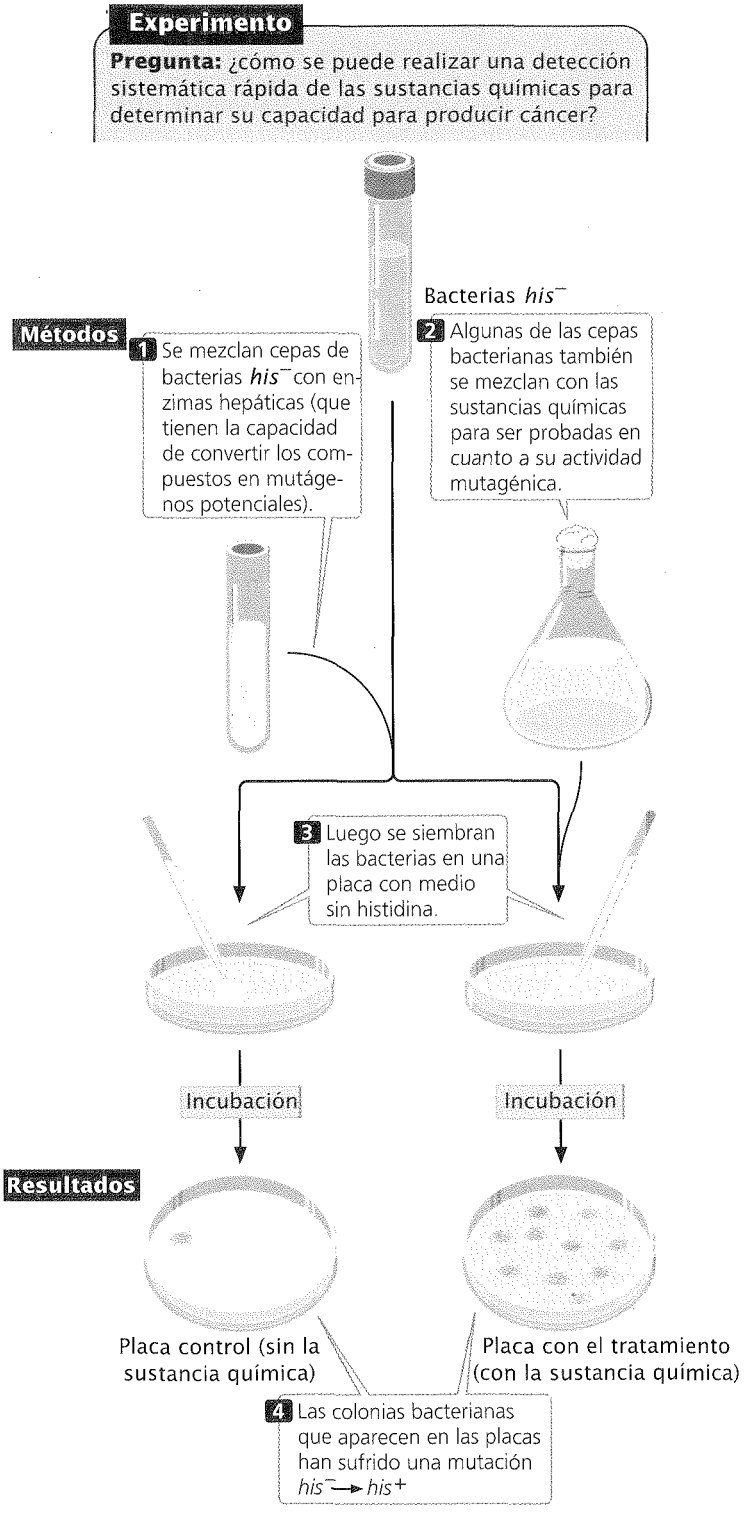



Fig. 17-25. **La prueba de Ames se utiliza para identificar mutágenos químicos.**

gan diferentes diluciones de la sustancia química que se va a analizar en las placas inoculadas con las bacterias, y se compara el número de colonias de bacterias mutantes que aparecen en cada placa con el de las placas control, sin la sustancia (colonias que surgieron por mutación espontánea). Toda sustancia química que aumente en forma significativa el número de colonias que aparecen en la placa tratada es mutagénica y probablemente también sea carcinogénica.

Algunos compuestos no son carcinógenos activos, pero pueden convertirse en componentes causantes de cáncer dentro del cuerpo. Para hacer que la prueba de Ames sea sensible a este tipo de carcinógenos *potenciales*, primero se incuba el compuesto que se analizará con un extracto de hígado de mamífero que contiene las enzimas metabólicas. La prueba ha sido aplicada a miles de sustancias químicas y productos comerciales. Una demostración de su utilidad fue el descubrimiento, ya en 1975, de que la mayoría de las tinturas para el cabello comercializadas en los Estados Unidos contenían compuestos que eran mutagénicos en las bacterias y que fueron luego eliminados de la mayoría de esas tinturas.

## CONCEPTOS CLAVE

La prueba de Ames utiliza cepas de bacterias *his*⁻ a fin de analizar la capacidad de las sustancias químicas para producir mutaciones *his*⁻→*his*⁺. Como hay una correlación estrecha entre la actividad mutagénica y el potencial carcinogénico, esta prueba es muy utilizada para investigar el potencial de las sustancias para causar cáncer.

## Exposición a radiaciones en los seres humanos

Las personas con frecuencia están expuestas a niveles bajos de radiaciones provenientes de fuentes cósmicas, médicas y ambientales, pero además han sucedido hechos trágicos que produjeron exposiciones a niveles mucho más altos.

El 6 de agosto de 1945, un bombardero norteamericano arrojó una sola bomba atómica sobre la ciudad de Hiroshima, Japón. La explosión arrasó con alrededor de 12 kilómetros cuadrados de la ciudad, mató entre 90 000 y 140 000 personas e hirió casi a otro tanto **(fig. 17-26).** Tres días más tarde, los Estados Unidos arrojaron otra bomba atómica sobre la ciudad de Nagasaki; esta vez destruyó 4 kilómetros cuadrados de la ciudad y mató entre 60 000 y 80 000 personas. Durante estas explosiones se liberaron enormes cantidades de radiaciones y muchas personas estuvieron expuestas a ellas.

Después de la guerra, se realizó un esfuerzo conjunto japonés-estadounidense para estudiar los efectos biológicos de la exposición a las radiaciones sobre los sobrevivientes de las explosiones atómicas y sus hijos. Se examinaron las mutaciones somáticas mediante el estudio de la enfermedad por radiaciones y el cáncer entre los sobrevivientes; en los hijos de personas expuestas a la radiación se evaluaron las mutaciones de la línea germinal mediante el estudio de las malformaciones congénitas, las alteraciones cromosómicas y las mutaciones génicas.

El genetista James Neel junto con sus colaboradores examinaron alrededor de 19 000 niños cuyos padres estuvieron

Fig. 17-26. **Una bomba atómica destruyó Hiroshima el 6 de agosto de 1945.** La explosión atómica produjo muchas mutaciones somáticas entre los sobrevivientes. (Stanley Troutman/AP.)

dentro de los 2 000 metros (1,2 millas) del centro de la explosión atómica de Hiroshima o de Nagasaki, junto con un número similar de niños cuyos padres no estuvieron expuestos a las radiaciones. Se estimaron las dosis de las radiaciones para los padres de los niños sobre la base de una evaluación cuidadosa de la ubicación de los padres, la postura y la posición en el momento de la explosión. Se tomó una muestra de sangre de cada niño y se realizó una electroforesis en gel para investigar sustituciones de aminoácidos en 28 proteínas. Cuando se detectaron variantes raras, también se analizaron muestras de sangre de los padres para determinar si la variante había sido heredada o correspondía a una nueva mutación.

De un total de 289 868 genes examinados por Neel y col., solo se encontró una mutación en los hijos de padres expuestos; no se hallaron mutaciones en el grupo control. A partir de estas observaciones, se estimó una tasa de mutación de $3{,}4 \times 10^{-6}$ para los niños cuyos padres estuvieron expuestos a la explosión, lo cual está en el espectro de la tasa de mutaciones espontáneas observada en otros eucariontes. Neel y col. también examinaron la frecuencia de mutaciones cromosómicas, las proporciones del sexo de los niños nacidos de padres expuestos y las frecuencias de aneuploidías cromosómicas. En ninguno de estos ensayos hubo evidencia de aumento de mutaciones entre los hijos de las personas expuestas, lo que sugiere que las mutaciones de la línea germinal no fueron muchas.

Los estudios con animales muestran con claridad que la radiación causa mutaciones en la línea germinal; entonces, ¿por qué no hubo un aumento claro en las mutaciones de la línea germinal entre los habitantes de Hiroshima y de Nagasaki? Los padres expuestos sí exhibieron un aumento en la incidencia de leucemia y otros tipos de cánceres, lo que evidencia que se indujeron mutaciones somáticas. No se conoce la respuesta a esta pregunta, pero la ausencia de mutaciones en la línea germinal pudo deberse a que las personas que recibieron las radiaciones más altas murieron inmediatamente después de la explosión.

El río Techa en el sur de Rusia es otro de los lugares en los cuales la población fue trágicamente expuesta a niveles altos de radiaciones. El centro nuclear de Mayak, localizado alrededor de 100 kilómetros de la ciudad de Cheliabinsk, producía plutonio para ojivas nucleares en los comienzos de la Guerra Fría. Entre 1949 y 1956, esta planta vertió unos 76 millones de metros cúbicos de lodo radiactivo en el río Techa. Las personas que vivían aguas abajo utilizaban el agua del río para beber y regar los cultivos. Algunos recibieron una dosis de radiactividad equivalente a 1 700 veces la dosis anual considerada segura por los estándares actuales. Varios accidentes nucleares aumentaron aún más la radiación en el área de la planta de Mayak. El peor fue una explosión de un tanque de almacenamiento de líquido radiactivo en 1957, que esparció la radiación sobre un área de 27 000 kilómetros cuadrados (10 425 millas cuadradas).

Aunque las autoridades soviéticas ocultaron información acerca de los problemas de la radiación a lo largo del Techa hasta la década de los noventa, los médicos rusos liderados por Mira Kossenko comenzaron a estudiar en forma silenciosa el cáncer y otras enfermedades relacionadas con la radiación entre los habitantes en la década de 1960. Encontraron que la incidencia global de cáncer estaba aumentada en la población que vivía sobre las orillas del río Techa.

La mayoría de los datos sobre la exposición a radiaciones en los seres humanos provienen de los estudios profundos de los supervivientes del bombardeo atómico de Hiroshima y de Nagasaki. Sin embargo, los habitantes de estos lugares estuvieron expuestos a un solo pulso intenso de radiación, y estos datos pueden no ser apropiados para comprender los efectos de dosis bajas de radiación durante un período prolongado. Hoy en día, los científicos norteamericanos y rusos están estudiando a las personas de la región del río Techa, como a las expuestas a la radiación del accidente de Chernobyl (véase la historia al comienzo del capítulo). El objetivo es comprender mejor los efectos de la exposición crónica a las radiaciones sobre las poblaciones humanas.

## Reparación del DNA

La integridad del DNA está bajo agresión constante por la radiación, los mutágenos químicos y los cambios espontáneos. A pesar de este ataque de agentes nocivos, la tasa de mutación per-

manece notablemente baja gracias a la eficiencia con la cual se repara el DNA. Se ha estimado que menos de una de cada mil lesiones del DNA se convierte en mutación. El resto, se corrigen.

Hay muchas vías complejas de reparación del DNA, pero pueden enumerarse varios principios acerca de ellas. En primer lugar, la mayoría de los mecanismos de reparación del DNA necesitan la presencia de dos cadenas nucleotídicas porque reemplazan los nucleótidos completos para lo cual se requiere una cadena molde que especifique la secuencia de bases. La naturaleza complementaria de la doble cadena de DNA no sólo provee estabilidad y eficiencia en la replicación, sino que también permite que cualquiera de las dos cadenas aporte la información necesaria para corregir a la otra.

Un segundo aspecto general de la reparación del DNA es la redundancia; es decir, que muchos tipos de daño al DNA pueden ser corregidos por más de una vía de reparación. Esta redundancia certifica la gran importancia de la reparación del DNA para la supervivencia de la célula: asegura que se corrijan casi todos los errores. Si uno escapa a un sistema de reparación, es muy probable que sea corregido por otro sistema.

Consideraremos cuatro mecanismos generales de reparación del DNA: reparación de los errores de apareamiento, reparación directa, reparación por escisión de bases y reparación por escisión de nucleótidos (cuadro 17-5).

**Cuadro 17-5** Resumen de los mecanismos de reparación del DNA comunes

| Sistema de reparación | Tipo de daño reparado |
|---|---|
| Error de apareamiento | Errores de la replicación, entre ellos las bases mal apareadas y el deslizamiento de las cadenas |
| Directo | Dímeros de pirimidina; otros tipos específicos de alteraciones |
| Escisión de bases | Bases anormales, bases modificadas y dímeros de pirimidinas |
| Escisión de nucleótidos | Daño del DNA que distorsiona la doble hélice, entre ellos las bases anormales, las bases modificadas y los dímeros de pirimidina |

## Reparación de los errores de apareamiento

La replicación es extremadamente precisa: cada copia nueva de DNA posee sólo un error cada mil millones de nucleótidos. Sin embargo, en ese proceso se incorporan bases mal apareadas al DNA nuevo con una frecuencia de alrededor de $10^{-4}$ a $10^{-5}$. Por tanto, se corrigen la mayoría de los errores que aparecieron inicialmente de modo que jamás se transforman en mutaciones permanentes. Algunas de estas correcciones se realizan durante la corrección durante la lectura (*proofreading*; véase p. 332 en cap. 12). La DNA polimerasa tiene la capacidad de reconocer y corregir los nucleótidos apareados en forma incorrecta. Cuando se agrega un nucleótido apareado en forma incorrecta a una cadena de DNA recién sintetizada, la polimerasa se detiene. Luego utiliza su actividad 3'→5' exonucleasa para retroceder y extraer el nucleótido insertado en forma incorrecta antes de continuar con la polimerización 5'→3'.

Muchos de los nucleótidos agregados en forma incorrecta que escapan a la detección de la corrección durante la lectura se corrigen por *reparación de los errores de apareamiento* (véase p. 332 en cap. 12). Las bases apareadas en forma incorrecta distorsionan la estructura tridimensional del DNA y las enzimas de la reparación de los errores de apareamiento detectan estas distorsiones. Además de detectar bases apareadas en forma incorrecta, este sistema de reparación corrige bucles pequeños de DNA no apareados, como los producidos por deslizamiento de las cadenas durante la replicación (véase fig. 17-14). Algunas repeticiones de trinucleótidos pueden formar estructuras secundarias sobre la cadena no apareada (véase fig. 17-6d), permitiéndoles escapar a la detección por el sistema de reparación de los errores de apareamiento.

Una vez reconocido el error incorporado, las enzimas de reparación de los errores de apareamiento cortan la sección distorsionada de la cadena recién sintetizada y rellenan la brecha con nucleótidos nuevos, utilizando la cadena de DNA original como molde. Para que esta estrategia funcione, la reparación de los errores de apareamiento debe tener una manera de reconocer entre la cadena vieja y la cadena nueva del DNA, de modo que se elimine el error incorporado y no parte de la cadena original.

Las proteínas que llevan a cabo la reparación de los errores de apareamiento en *E. coli* diferencian entre las cadenas vieja y nueva por la presencia de grupos metilos en secuencias especiales de la cadena vieja. Después de la replicación, los nucleótidos de adenina en la secuencia GATC son metilados por una enzima llamada Dam metilasa. El proceso de metilación está retrasado y entonces, inmediatamente después de la replicación, la cadena vieja está metilada y la cadena nueva, no (**fig. 17-27a**). En *E. coli*, se necesitan las proteínas MutS, MutL y MutH para la reparación de los errores de apareamiento. MutS se une a las bases mal apareadas y forma un complejo con MutL y MutH. Se cree que este complejo acerca una secuencia GATC no metilada muy próximo a las bases mal apareadas. MutH corta la cadena no metilada en el sitio GATC (**fig. 17-27b**) y las exonucleasas degradan la cadena no metilada desde la muesca hasta las bases mal apareadas (**fig. 17-27c**). La DNA polimerasa y la DNA ligasa llenan la brecha de la cadena no metilada con nucleótidos que se aparean correctamente (**fig. 17-27d**).

La reparación de los errores de apareamiento en las células eucariontes es similar a la de *E. coli*, excepto que algunas proteínas están relacionadas con MutS y otras con MutL. Estas proteínas funcionan juntas en diversas combinaciones para detectar diferentes tipos de errores incorporados, como bases mal apareadas y bucles pequeños no apareados. Las células eucariontes no poseen proteínas relacionadas con MutH de *E. coli*. No está claro cuál es la enzima que produce la muesca en las células eucariontes. No se conoce cómo se identifican las cadenas vieja y nueva en estas células, ya que en algunos eucariontes, como las levaduras y las moscas de la fruta, no se detecta metilación del DNA.

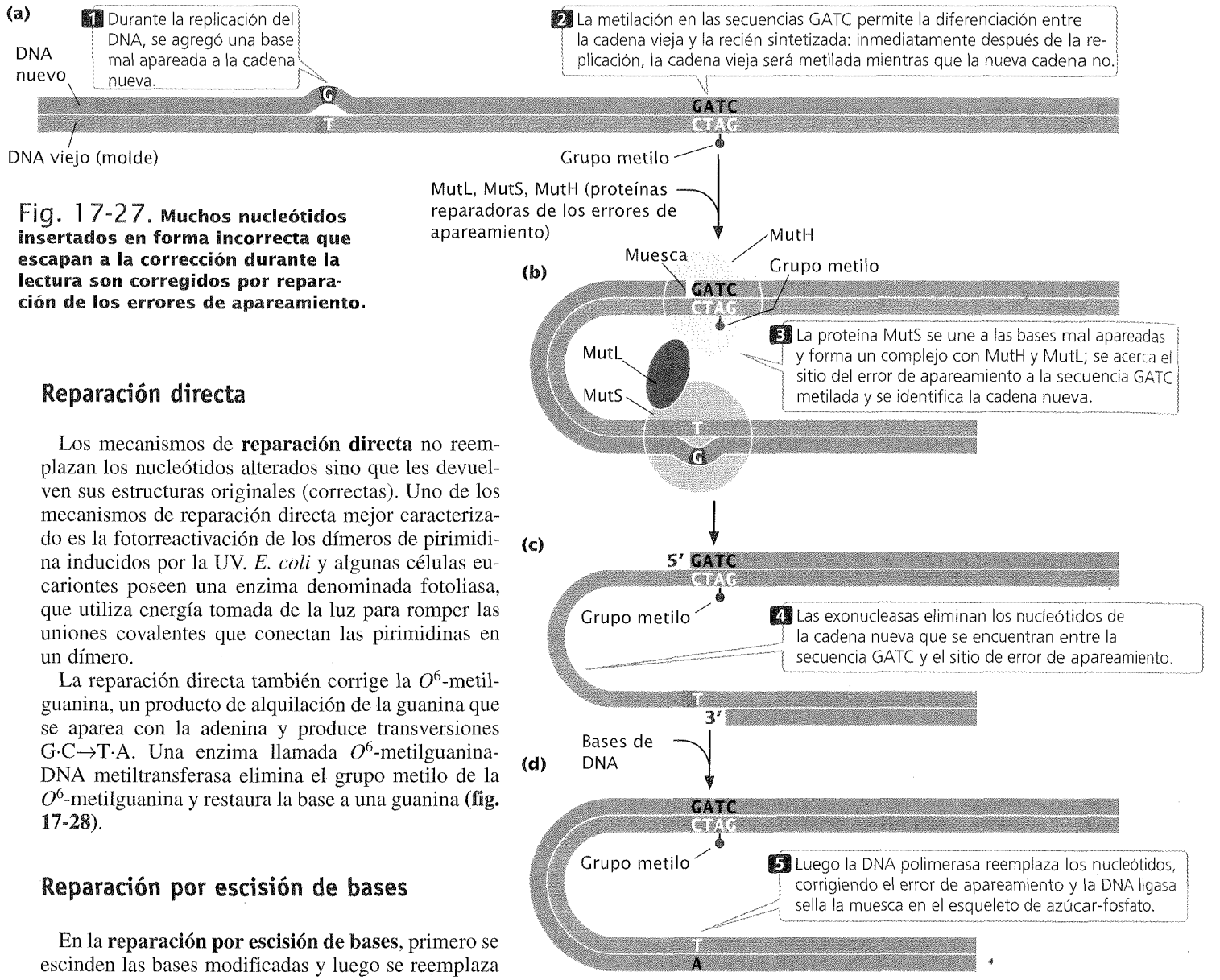



Fig. 17-27. **Muchos nucleótidos insertados en forma incorrecta que escapan a la corrección durante la lectura son corregidos por reparación de los errores de apareamiento.**

## Reparación directa

Los mecanismos de **reparación directa** no reemplazan los nucleótidos alterados sino que les devuelven sus estructuras originales (correctas). Uno de los mecanismos de reparación directa mejor caracterizado es la fotorreactivación de los dímeros de pirimidina inducidos por la UV. *E. coli* y algunas células eucariontes poseen una enzima denominada fotoliasa, que utiliza energía tomada de la luz para romper las uniones covalentes que conectan las pirimidinas en un dímero.

La reparación directa también corrige la $O^6$-metilguanina, un producto de alquilación de la guanina que se aparea con la adenina y produce transversiones G·C→T·A. Una enzima llamada $O^6$-metilguanina-DNA metiltransferasa elimina el grupo metilo de la $O^6$-metilguanina y restaura la base a una guanina **(fig. 17-28)**.

## Reparación por escisión de bases

En la **reparación por escisión de bases**, primero se escinden las bases modificadas y luego se reemplaza el nucleótido completo. La escisión de bases modificadas se cataliza por un grupo de enzimas denominadas DNA glucosilasas, cada una de las cuales reconoce y extrae un tipo específico de base modificada mediante la ruptura de la conexión que une esa base con el átomo de carbono 1′ de la desoxirribosa **(fig. 17-29a)**. La uracil glucosilasa, por ejemplo, reconoce y quita el uracilo producido por la desaminación de la citosina. Otras glucosilasas reconocen a la hipoxantina, la 3-metiladenina, la 7-metilguanina y otras bases modificadas.

Después de que se ha extraído la base, una enzima llamada endonucleasa AP (apurínica o apirimidínica) corta el enlace fosfodiéster y otras enzimas eliminan a la desoxirribosa **(fig. 17-29b)**. Luego, la DNA polimerasa agrega nucleótidos nuevos al grupo 3′-OH expuesto **(fig. 17-29c)** y reemplaza una sección de nucleótidos en la cadena dañada. La DNA ligasa sella la muesca en el esqueleto fosfodiéster **(fig. 17-29d)** y de este modo se restaura la secuencia intacta original **(fig 17-29e)**.

Las bacterias utilizan la DNA polimerasa I en la reparación por escisión, pero los eucariontes utilizan DNA polimerasa β, que no tiene ninguna capacidad de corrección durante la lectura y tiende a cometer errores. En promedio, la DNA polimerasa β comete un error por cada 4 000 nucleótidos insertados. Se reparan aproximadamente 20 000 a 40 000 modificaciones de bases por día mediante la escisión de bases, de modo que la DNA polimerasa β puede introducir hasta 10 mutaciones por día en el genoma humano. ¿Cómo se corrigen estos errores? Los resultados de la in-

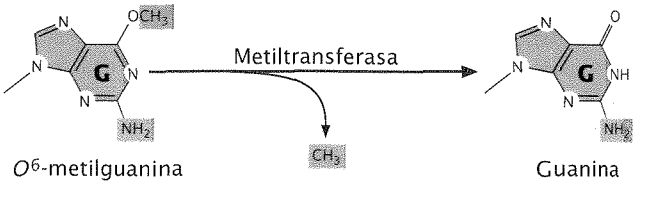



Fig. 17-28. **La reparación directa cambia los nucleótidos nuevamente a sus estructuras originales.**

vestigación reciente muestran que algunas endonucleasas AP tienen la capacidad de corrección durante la lectura; la endonucleasa AP 1 (APE1) posee actividad de exonucleasa 3'→5' y es capaz de detectar un DNA bicatenario con muesca y un apareamiento de forma incorrecta entre las bases. Cuando la DNA polimerasa β inserta un nucleótido con la base incorrecta en el DNA, la DNA ligasa no puede sellar la muesca en el esqueleto de azúcar-fosfato, porque 3' OH y 5' P no están en la orientación correcta. En este caso, la APE1 detecta el apareamiento incorrecto y utiliza su actividad de exonucleasa 3'→5' para escindir la base apareada de forma incorrecta. La DNA polimerasa β utiliza luego su actividad de polimerasa para llenar el nucleótido faltante. De esta forma, se mantiene la fidelidad de la reparación por escisión de bases.

## Reparación por escisión de nucleótidos

La última vía de reparación que consideraremos será la **reparación por escisión de nucleótidos**, que elimina lesiones del DNA voluminosas que distorsionan la doble hélice, como los dímeros de pirimidina o hidrocarburos grandes unidos al DNA. La reparación por escisión de nucleótidos es bastante versátil y puede reparar muchos tipos de daños diferentes del DNA. Se encuentra en células de todos los organismos, desde bacterias hasta seres humanos y es uno de los mecanismos de reparación más importante.

El proceso de escisión del nucleótido es complejo. En los seres humanos, participan gran número de genes. Primero, un complejo de enzimas examina al DNA en busca de distorsiones de su configuración tridimensional **(fig. 17-30a y b)**. Cuando se detecta una distorsión, otras enzimas separan las dos cadenas nucleotídicas en la región dañada y las proteínas de unión a cadenas simples estabilizan las cadenas separadas **(fig. 17-30c)**. Después, se corta el esqueleto de azúcar-fosfato de la cadena dañada a ambos lados de la lesión. Un corte se hace 5 nucleótidos en dirección proximal (en el lado 3′) del daño y el otro, 8 nucleótidos (en los procariontes) o desde 21 a 23 nucleótidos (en los eucariontes) en dirección distal (en el lado 5′) de la lesión **(fig. 17-30d)**. Se quita una parte de la cadena dañada **(fig. 17-30e)** y la DNA polimerasa rellena la brecha y la ligasa la sella **(fig. 17-30f)**.

## Otros tipos de reparación del DNA

Las vías de reparación del DNA descritas hasta ahora corresponden al daño limitado a una de las cadenas de una molécula de DNA, dejando que la otra cadena se utilice como molde para la síntesis de DNA nuevo durante el proceso de reparación. Sin embargo, algunos tipos de daño del DNA afectan ambas cadenas de la molécula y, por tanto, presentan un desafío mayor para la maquinaria de reparación del DNA. La radiación ionizante produce a menudo la ruptura de la doble cadena de DNA. La reparación de las rupturas de las cadenas dobles suele hacerse por recombinación homóloga. Los modelos de recombinación homóloga se describieron en el capítulo 12.

Otro tipo de daño que afecta ambas cadenas es la unión cruzada intercatenaria, que surge cuando las dos cadenas de un dúplex están conectadas por enlaces covalentes. Las uniones cruzadas intercatenarias son muy tóxicas para las células porque frenan la replicación. Varios fármacos utilizados en quimioterapia, incluidos el cisplatino, la mitomicina C, el psoraleno y la mostaza ni-

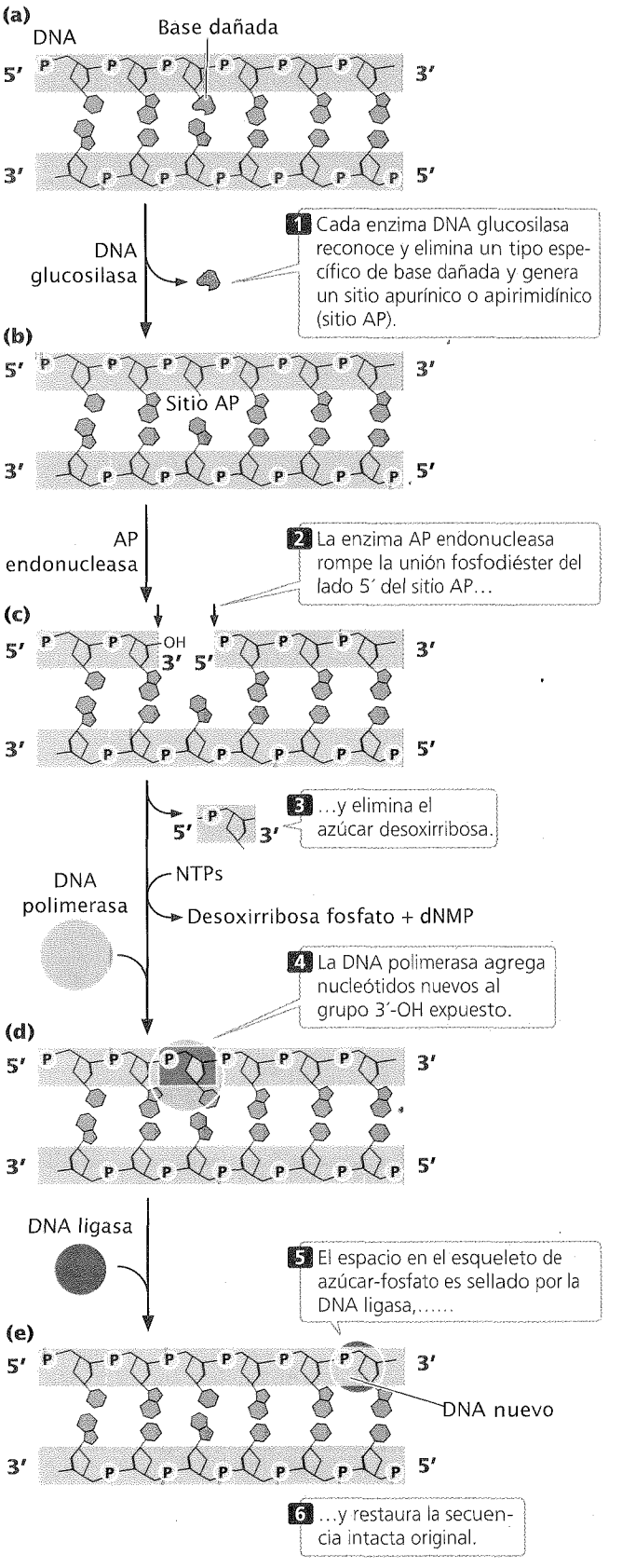



Fig. 17-29. **La reparación por escisión de bases quita las bases modificadas y luego las reemplaza por el nucleótido completo.**

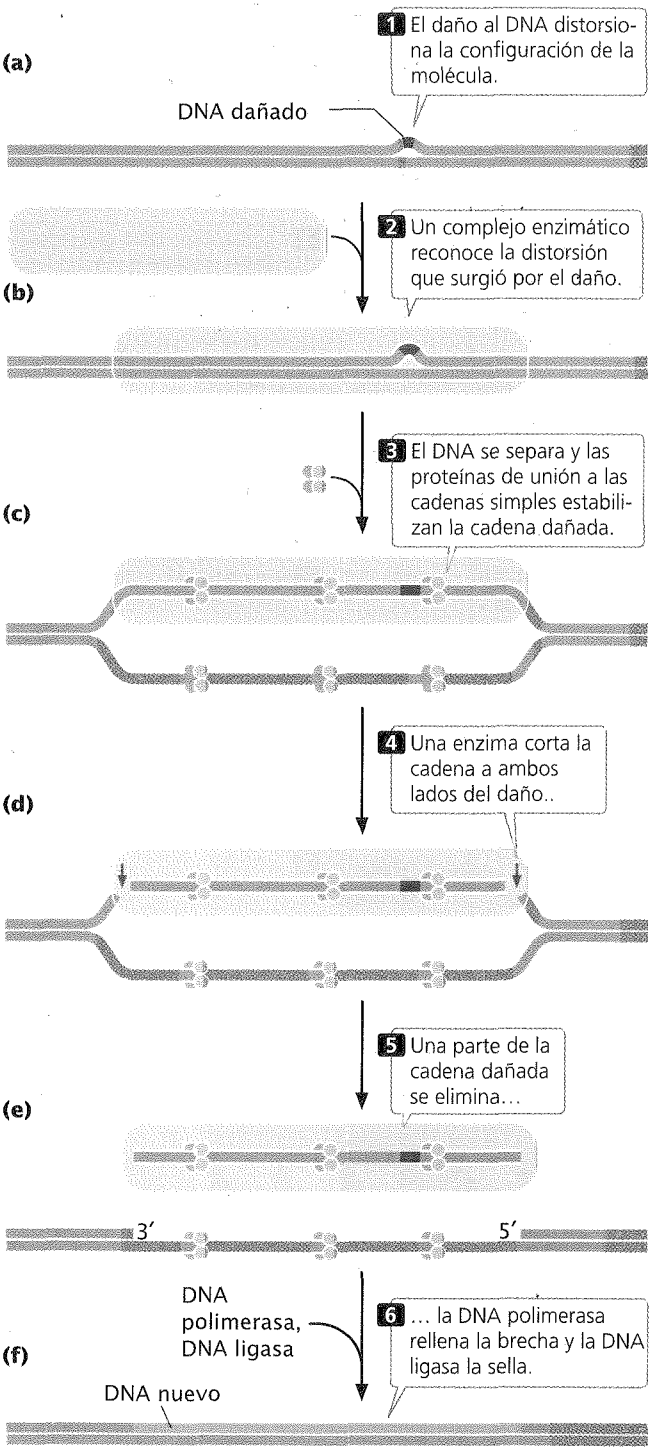



Fig. 17-30. **La reparación por escisión de nucleótidos elimina lesiones voluminosas del DNA que distorsionan la doble hélice.**

trogenada, producen uniones cruzadas intercatenarias. La mostaza nitrogenada, que está relacionada desde el punto de vista estructural con el gas mostaza utilizado por Charlotte Auerbach para producir mutaciones en *Drosophila*, fue el primer agente químico utilizado para el tratamiento quimioterápico. Se conoce muy poco acerca de cómo se reparan las uniones cruzadas intercatenarias. Hay un modelo que propone que se producen rupturas de la cadena doble a cada lado de la unión cruzada y luego son remediadas por las vías que reparan esas rupturas.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Vía básica de la reparación del DNA

Hasta ahora hemos examinado algunos mecanismos diferentes de reparación del DNA. ¿Qué tienen estos métodos en común? ¿En qué se diferencian? La mayoría depende de la presencia de dos cadenas, porque los nucleótidos de la zona dañada se quitan y se reemplazan. Los nucleótidos son reemplazados en los mecanismos de reparación de los errores de aparamiento, de reparación por escisión de bases y de reparación por escisión de nucleótidos, pero no en el de reparación directa.

Los mecanismos de reparación que incluyen la eliminación de nucleótidos tienen una vía común de cuatro pasos:

1. **Detección:** reconocimiento de la sección de DNA dañada.
2. **Escisión:** las endonucleasas de reparación del DNA cortan el esqueleto de uniones fosfodiéster a uno o a ambos lados del DNA dañado.
3. **Polimerización:** la DNA polimerasa agrega nucleótidos al grupo 3′-OH recientemente expuesto mediante la utilización de la otra cadena como molde y el reemplazo de los nucleótidos dañados (y muchas veces algunos no dañados).
4. **Ligamiento:** la DNA ligasa sella las muescas en el esqueleto de azúcar-fosfato.

Las diferencias primarias entre los mecanismos de reparación de los errores de apareamiento, por escisión de bases y por escisión de nucleótidos radican en los detalles de detección y de escisión. En las reparaciones por escisión de bases y del apareamiento incorrecto, se hace un solo corte en el esqueleto de azúcar-fosfato a un lado de la cadena dañada; en la reparación por eliminación de nucleótidos, los cortes se hacen a ambos lados de la lesión. En la reparación por escisión de bases, la DNA polimerasa desplaza los nucleótidos viejos mientras agrega los nuevos al extremo 3′ de la muesca; en la reparación de los errores de aparamiento, los nucleótidos viejos son degradados y, en la reparación por escisión de nucleótidos, éstos son desplazados por las enzimas helicasas. Los tres mecanismos utilizan la DNA polimerasa y la ligasa para llenar el espacio producido por la eliminación de los nucleótidos dañados.

## Enfermedades genéticas y defectos en la reparación del DNA

Algunas enfermedades humanas están relacionadas con defectos en la reparación del DNA. Estas enfermedades suelen estar asociadas con una alta incidencia de algunos tipos específicos de cáncer, ya que los defectos en la reparación del DNA llevan a un aumento de la tasa de mutaciones. Este concepto se analiza en el capítulo 21.

Una de las enfermedades humanas por reparación del DNA mejor estudiadas es la xerodermia pigmentosa (**fig. 17-31**), un

trastorno autosómico recesivo raro que incluye pigmentación cutánea anormal y sensibilidad aguda a la luz solar. Las personas que la padecen tienen también una firme predisposición al cáncer de piel, con una incidencia de 1 000 a 2 000 veces la encontrada en las personas no afectadas.

La luz solar tiene una alto componente de UV y, por tanto, la exposición a este tipo de luz produce dímeros de pirimidina en el DNA de las células cutáneas. Aunque las células humanas carecen de fotoliasa (la enzima que repara los dímeros de pirimidina en las bacterias), la mayoría de los dímeros de pirimidina en los seres humanos pueden corregirse mediante la reparación por eliminación de nucleótidos (véase fig. 17-30). Sin embargo, las células de la mayoría de las personas con xerodermia pigmentosa son defectuosas en este mecanismo de reparación, y muchos de sus dímeros de pirimidina permanecen sin corregirse y pueden causar cáncer.

La xerodermia pigmentosa puede ser causada por defectos en varios genes diferentes. Los estudios han identificado por lo menos siete grupos de complementación diferentes, lo que significa que en los seres humanos se requieren al menos siete genes para la reparación por escisión de nucleótidos. La investigación molecular reciente ha conducido a la identificación de defectos genéticos en la reparación por escisión de nucleótidos asociada con estos grupos de complementación. Algunas personas con xerodermia pigmentosa poseen mutaciones en un gen que codifica la proteína que reconoce y se une al DNA dañado. Otras tienen mutaciones en un gen que codifica la helicasa. Hasta existen personas que poseen defectos en los genes que participan en el corte de la cadena dañada a los extremos 5′ o 3′ de los dímeros de pirimidina. Algunas personas padecen una forma algo diferente de la enfermedad (una variante de la xerodermia pigmentosa) que se debe a mutaciones en el gen que codifica la polimerasa η, la DNA polimerasa que saltea los dímeros de pirimidina insertando AA.

Otras dos enfermedades genéticas causadas por defectos en la reparación por escisión de nucleótidos son el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia (también conocida como síndrome del cabello quebradizo). Las personas que padecen alguna de estas enfermedades no presentan mayor riesgo de cáncer, pero exhiben múltiples problemas de desarrollo y neurológicos. Ambas enfermedades son causadas por mutaciones en algunos de los genes que causan la xerodermia pigmentosa. Varios de estos genes que participan en la reparación por escisión de nucleótidos producen proteínas que también desempeñan un papel en la recombinación y en la iniciación de la transcripción. Estas otras funciones pueden estar relacionadas con los síntomas del desarrollo que se observan en el síndrome de Cockayne y en la tricotiodistrofia.

Otra enfermedad genética causada por la falla en la reparación del DNA es una forma hereditaria del cáncer de colon denominada cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP). Este cáncer, uno de los cánceres hereditarios más frecuentes, representa el 15% de todos los tipos de cáncer de colon. Las investigaciones indican que surge por mutaciones en las proteínas que llevan a cabo la reparación de los errores de apareamiento (véase fig. 17-27).

El síndrome de Li-Fraumeni es causado por mutaciones en un gen denominado *p53*, que desempeña un papel importante en la regulación del ciclo celular. El producto codificado por el gen *p53* puede frenar la división celular hasta que se repare el daño al DNA. También puede estimular la reparación del DNA en forma directa. El producto de este gen, de hecho, puede provocar la autodestrucción de las células con daño en el DNA (hace que sufran apoptosis o muerte celular programada; véase cap. 21), previniendo la transmisión de sus instrucciones genéticas mutadas. Los pacientes con este síndrome presentan múltiples tipos de cáncer independientes en diferentes tejidos. En el cuadro 17-6 se resumen algunas enfermedades genéticas adicionales asociadas con la reparación defectuosa del DNA.

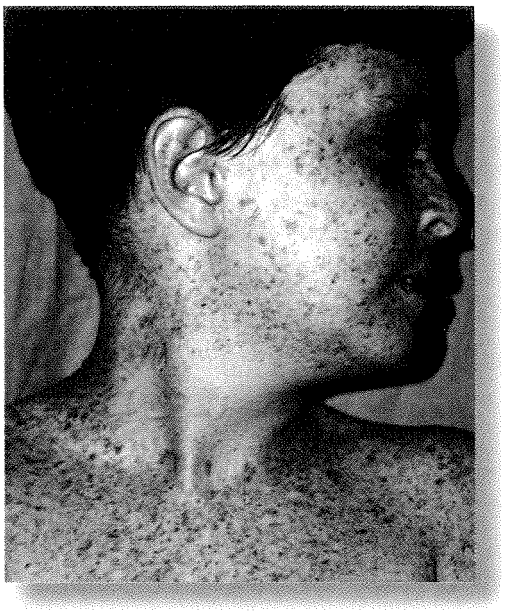


Fig. 17-31. **La xerodermia pigmentosa es una enfermedad humana que se produce por defectos en la reparación del DNA.** Se caracteriza por manchas cutáneas diseminadas similares a pecas (que se observan en la fotografía) y predisposición al cáncer de piel. (Ken Greer/Visuals Unlimited.)

## CONCEPTOS CLAVE

Los defectos en la reparación del DNA son la causa subyacente de varias enfermedades genéticas. Muchas de estas enfermedades se caracterizan por una predisposición al cáncer.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo ha sido nuestra primera mirada abarcativa de las mutaciones, pero hemos considerado y utilizado mutaciones a lo largo del libro.

La mutación es una realidad de la vida. Nuestro DNA es atacado continuamente por mutaciones espontáneas y mutaciones inducidas por el medio ambiente. Estas mutaciones son la materia prima de la evolución y, a la larga, permiten que los organismos se adapten al medio, un tema que se aborda en el capítulo 23. A pesar de su contribución a largo plazo con la evolución de las especies, la gran mayoría de las mutaciones son, a corto plazo, perjudiciales para las células. Este hecho se evidencia por la cantidad de mecanismos que las células poseen para reducir la generación de errores en el DNA y para reparar los que finalmente surgen. Un tema dominante en este capítulo es el gran esfuerzo que realizan las células para prevenir las mutaciones.

## Cuadro 17-6 Enfermedades genéticas asociadas con defectos en los sistemas de reparación del DNA

| Enfermedad | Síntomas | Defecto genético |
|---|---|---|
| Xerodermia pigmentosa | Manchas de la piel similares a las pecas, sensibilidad a la luz solar, predisposición al cáncer de piel | Defectos en la reparación por escisión de nucleótidos |
| Síndrome de Cockayne | Enanismo, sensibilidad a la luz solar, envejecimiento prematuro, sordera, retardo mental | Defectos en la reparación por escisión de nucleótidos |
| Tricotiodistrofia | Pelo quebradizo, anormalidades cutáneas, baja estatura, desarrollo sexual inmaduro, rasgos faciales característicos | Defectos en la reparación por escisión de nucleótidos |
| Cáncer colorrectal hereditario no polipósico | Predisposición al cáncer de colon | Defectos en la reparación de los errores de apareamiento |
| Anemia de Fanconi | Aumento de la pigmentación cutánea, anormalidades esqueléticas, cardíacas y renales; predisposición a la leucemia | Posiblemente defectos en la reparación de las uniones cruzadas intercatenarias |
| Ataxia telangiectasia | Defectos en la coordinación muscular, dilatación de los vasos sanguíneos en la piel y en los ojos, deficiencias inmunitarias, sensibilidad a las radiaciones ionizantes, predisposición al cáncer | Defectos en la detección del daño del DNA y la respuesta |
| Síndrome de Li-Fraumeni | Predisposición al cáncer en muchos tejidos diferentes | Defectos en la respuesta al daño del DNA |

Se ha incorporado información presentada en varios capítulos anteriores, que sería conveniente repasar para comprender mejor los procesos y estructuras que se analizan aquí. Las mutaciones cromosómicas y los elementos transponibles (que suelen provocar mutaciones) se detallan en los capítulos 9 y 11. Aunque la naturaleza estructural de estas mutaciones es diferente de la de las mutaciones génicas, muchos de los aspectos fundamentales del proceso de mutagénesis introducidos en este capítulo también se aplican a estos tipos de mutaciones. El estudio de las mutaciones génicas involucra fundamentalmente los cambios en la estructura del DNA. Luego, la explicación de la estructura del DNA en el capítulo 10 es crítica para comprender la naturaleza de las mutaciones y cómo surgen. Algunas surgen espontáneamente por errores en la replicación y muchos mecanismos de reparación del DNA involucran síntesis de éste. Por tanto, el proceso de replicación descrito en el capítulo 12 también es importante. La relación entre las secuencias nucleotídicas del DNA y las secuencias aminoacídicas de las proteínas, que se analiza en el capítulo 15, es particularmente relevante para comprender los efectos fenotípicos de las mutaciones y la naturaleza de los supresores intragénicos e intergénicos. Parte del material cubierto en el capítulo 8 sobre genética bacteriana y viral es útil para la comprensión de la complementación y la prueba de Ames.

Este capítulo ha brindado información sustancial para comprender el material de los próximos capítulos. La mutación es la base molecular del cáncer; en consecuencia estos contenidos serán muy importantes para el análisis de la genética del cáncer en el capítulo 21. La trascendencia del proceso de mutagénesis para la evolución se verá en el capítulo 23.

## RESUMEN

- Las mutaciones son cambios en la información genética transmisibles por herencia. Son importantes para el estudio de la genética y pueden utilizarse para descifrar otros procesos biológicos.
- Las mutaciones somáticas se producen en las células somáticas, mientras que las mutaciones de la línea germinal ocurren en las células que dan origen a los gametos. Las mutaciones génicas son alteraciones que afectan a un solo gen, mientras que las cromosómicas involucran cambios en el número o la estructura de los cromosomas.
- El tipo más sencillo de mutación es la sustitución de una base, un cambio en una única base del DNA. Las transiciones son las sustituciones de bases en las que las purinas son reemplazadas por purinas o las pirimidinas son reemplazadas por pirimidinas. Las transversiones son sustituciones en las cuales una purina reemplaza a una pirimidina o una pirimidina reemplaza a una purina.
- Las inserciones son el agregado de nucleótidos y las deleciones son la eliminación de nucleótidos. Estas mutaciones suelen cambiar el marco de lectura del gen.

- Las expansiones por repetición de trinucleótidos son mutaciones en las que el número de copias de un trinucleótido aumenta con el tiempo. Son responsables de varias enfermedades genéticas humanas.
- Una mutación de cambio de sentido altera la secuencia codificante de modo que un aminoácido sustituye a otro. Una mutación sin sentido cambia un codón que codifica un aminoácido por un codón de terminación. Una mutación silenciosa produce un codón sinónimo que codifica el mismo aminoácido que la secuencia original, mientras que una mutación neutral altera la secuencia aminoacídica pero sin alterar el funcionamiento de la proteína. Una mutación supresora invierte el efecto de una mutación previa en un sitio diferente y puede ser intragénica (dentro del mismo gen que la mutación original) o intergénica (dentro de un gen diferente).
- La tasa de mutación es la frecuencia con la que surge una mutación determinada en una población, mientras que la frecuencia de la mutación es la incidencia de una mutación en una población. Las tasas de mutaciones, por lo general, son bajas y están influidas por factores genéticos y ambientales. La tasa de mutaciones en las bacterias puede aumentar en un entorno agresivo.
- Algunas mutaciones surgen de manera espontánea. Estas mutaciones incluyen los errores de apareamiento de bases durante la replicación, y la despurinación y desaminación espontáneas.
- Las inserciones y las deleciones pueden surgir como consecuencia de deslizamiento de las cadenas durante la replicación o de entrecruzamiento desigual.
- Los análogos de bases pueden incorporarse al DNA durante la replicación y aparearse con una base equivocada en los pasos de replicación siguientes. Los agentes alquilantes y la hidroxilamina modifican la estructura química de las bases y conducen a mutaciones. Los agentes intercalantes se introducen en la molécula de DNA, y provocan inserciones y deleciones de un nucleótido único. Las reacciones oxidativas alteran las estructuras químicas de las bases.
- La radiación ionizante es mutagénica, porque altera las estructuras de las bases y rompe las uniones fosfodiéster. La luz ultravioleta produce dímeros de pirimidina, los que bloquean la replicación. Las bacterias utilizan la respuesta SOS para superar los bloqueos de la replicación producidos por los dímeros de pirimidina y otros daños al DNA, pero esto genera la aparición de más errores de la replicación. Los dímeros de pirimidina en las células eucariontes pueden ser salteados por la DNA polimerasa $\eta$, pero esto puede derivar en la colocación de bases incorrectas frente al dímero.
- El análisis de las mutaciones inversas provee información acerca de la naturaleza molecular de la mutación original.
- La prueba de Ames utiliza bacterias para evaluar el potencial mutagénico de las sustancias químicas.
- La mayoría de los daños al DNA se corrigen mediante los mecanismos de reparación del DNA. Estos mecanismos incluyen la reparación de los errores de apareamiento, la reparación directa, la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos y otras vías de reparación. Aunque los detalles de los diferentes mecanismos de reparación del DNA varían, la mayoría requiere dos cadenas de DNA y muestran cierta superposición en los tipos de daño reparado. La corrección durante la lectura (*proofreading*) y la reparación de los errores de apareamiento corrigen errores que surgen durante la replicación. Los mecanismos de reparación directa vuelven a cambiar los nucleótidos alterados a su condición original, mientras que los mecanismos de reparación por escisión de bases o de nucleótidos reemplazan los nucleótidos que rodean al segmento de DNA dañado.
- Los defectos en la reparación del DNA son la causa subyacente a varias enfermedades genéticas.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

mutación (p. 474)
mutación somática (p. 475)
mutación de la línea germinal (p. 476)
mutación génica (p. 476)
sustitución de bases (p. 476)
transición (p. 476)
transversión (p. 476)
inserción (p. 476)
deleción (p. 476)
mutación de cambio de marco de lectura (p. 476)
inserción en marco de lectura (p. 477)
deleción en marco de lectura (p. 477)
expansión por repetición de trinucleótidos (p. 477)
mutación directa (*forward*) (p. 479)
mutación inversa (inversión) (p. 479)
mutación de cambio de sentido (*missense*) (p. 479)
mutación sin sentido (*nonsense*) (p. 479)
mutación silenciosa (p. 479)
mutación neutral (p. 479)
mutación con pérdida de función (p. 479)
mutación con ganancia de función (p. 479)
mutación condicional (p. 479)
mutación letal (p. 479)
mutación supresora (p. 479)
mutación supresora intragénica (p. 479)
mutación supresora intergénica (p. 480)
tasa de mutación (p. 481)
frecuencia de mutación (p. 481)
mutación adaptativa (p. 483)
mutación espontánea (p. 483)
mutación inducida (p. 483)
error incorporado (p. 484)
error replicado (p. 484)
deslizamiento de las cadenas (p. 485 )
entrecruzamiento desigual (p. 485)
despurinación (p. 486)
desaminación (p. 486)
mutágeno (p. 487)
análogo de bases (p. 488)
agente intercalante (p. 489)
dímero de pirimidina (p. 490)
sistema SOS (p. 491)
prueba de Ames (p. 492)
reparación directa (p. 496)
reparación por escisión de bases (p. 496)
reparación por escisión de nucleótidos (p. 497)

## Problemas

**1.** Un codón que codifica el aminoácido Asp sufre una sustitución de una base, lo que da lugar a un codón que codifica Ala. Consulte el código genético en la figura 15-10 y enumere todas las secuencias de DNA posibles para el codón original y el mutado. La mutación, ¿es una transición o una transversión?

### • Solución

Hay dos codones de RNA posibles para la Asp: GAU y GAC. Las secuencias de DNA que codifican estos codones serán complementarias a los codones de RNA: CTA y CTG. Existen cuatro codones posibles de RNA para Ala: GCU, GCC, GCA y GCG, que corresponden a las secuencias de DNA CGA, CGG, CGT y CGC. Si organizamos las secuencias original y mutada como se muestra en el siguiente cuadro, es fácil ver qué tipo de mutaciones pueden ocurrir:

| Secuencia original posible para Asp | Secuencia mutada posible para Ala |
|---|---|
| CTA | CGA |
| CTG | CGG |
| | CGT |
| | CGC |

Si la mutación está confinada a la sustitución de una sola base, entonces las únicas posibilidades son que CTA haya mutado a CGA o que CTG haya mutado a CGG. En ambos casos, hay una transversión T→G en el nucleótido del medio del codón.

**2.** Un gen codifica una proteína con la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Arg-Cys-Ile-Lys-Arg

La mutación de un nucleótido altera la secuencia de aminoácidos a:

Met-Asp-Ala-Tyr-Lys-Gly-Glu-Ala-Pro-Val

Se produce una segunda mutación de un único nucleótido en el mismo gen y suprime el efecto de la primera mutación (una mutación supresora intragénica). Con la presencia de la mutación original y la supresora intragénica, la proteína tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Asp-Gly-Ile-Lys-Arg

¿Cuál es la naturaleza y la localización de la primera mutación y de la mutación supresora intragénica?

### • Solución

La primera mutación altera el marco de lectura, porque cambian todos los aminoácidos después de la Met. Las inserciones y las deleciones afectan el marco de lectura y, por tanto, la mutación original consiste en una inserción o una deleción de un nucleótido en el segundo codón. La supresora intragénica restaura el marco de lectura y, entonces, también es muy probable que sea una inserción o una deleción de un solo nucleótido: si la primera mutación es una inserción, entonces la supresora debería ser una deleción; si la primera mutación es una deleción, entonces la supresora debería ser una inserción. Nótese que la proteína producida por la mutación supresora aún difiere de la proteína original en los aminoácidos segundo y tercero, pero su segundo aminoácido es el mismo que el de la proteína producida por la primera mutación. Entonces la mutación supresora debe haber ocurrido en el tercer codón, porque la supresora no afecta el segundo aminoácido.

**3.** Las mutaciones producidas por los siguientes compuestos son revertidas por las sustancias indicadas. ¿Qué conclusiones puede sacar acerca de la naturaleza de las mutaciones producidas originalmente por estos compuestos?

| | Revertidas por | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Mutaciones producidas por el compuesto** | **5-bromouracilo** | **EMS** | **Hidroxi-lamina** | **Naranja de acridina** |
| **a.** 1 | Sí | Sí | No | No |
| **b.** 2 | Sí | Sí | Algunas | No |
| **c.** 3 | No | No | No | Sí |
| **d.** 4 | Sí | Sí | Sí | Sí |

### • Solución

La capacidad de varios compuestos para producir mutaciones invertidas aporta información que es importante para revelar la naturaleza de la mutación original.

**a.** Las mutaciones producidas por el compuesto 1 son invertidas por el 5-bromouracilo, que produce tanto transiciones A•T→G•C como G•C→A•T. Esto nos dice que el compuesto 1 produce sustituciones de una base que *podrían* incluir tanto la generación de pares A•T como de G•C. Las mutaciones producidas por el compuesto 1 también son invertidas por el EMS, el cual, al igual que el 5-bromouracilo, produce tanto transiciones A•T→G•C como G•C→A•T; por tanto esto no agrega nueva información. La hidroxilamina no invierte las mutaciones producidas por el compuesto 1. Como esta sustancia produce únicamente transiciones C•G→T•A, sabemos que el compuesto 1 no genera pares de bases C•G. La naranja de acridina, un agente intercalante que genera mutaciones de cambio del marco de lectura, tampoco invierte las mutaciones, lo que revela que el compuesto 1 sólo produce sustituciones de un par de bases, no inserciones ni deleciones. En resumen, el compuesto 1 parece causar sustituciones de una base que generan pares T•A pero no G•C.

**b.** El compuesto 2 genera mutaciones que son invertidas por el 5-bromouracilo y el EMS, lo que indica que podría producir pares de bases G•C o A•T. Algunas de estas mutaciones son invertidas por la hidroxilamina, que produce sólo transiciones C•G→T•A. Esto indica que algunas de las mutaciones producidas por el compuesto 2 son pares de bases C•G. Ninguna de las mutaciones son invertidas por la naranja de acridina; lo que indica que el compuesto 2 no induce inserciones ni deleciones. En síntesis, el compuesto 2 produce sustituciones de un base que generan tanto pares G•C como A•T.

**c.** El compuesto 3 produce mutaciones que son invertidas sólo por la naranja de acridina, lo que parece indicar que este compuesto sólo produce inserciones y deleciones.
**d.** Las mutaciones producidas por el compuesto 4 son invertidas por el 5-bromouracilo, el EMS, la hidroxilamina y la naranja de acridina, lo que indica que este compuesto produce sustituciones de una base, que incluyen tanto pares de bases G•C como A•T, y también inserciones y deleciones.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** ¿Cuál es la diferencia entre las mutaciones somáticas y las mutaciones de la línea germinal?

***2.** ¿Cuál es la diferencia entre una transición y una transversión? ¿Qué tipo de sustitución de bases es la más común?

***3.** Describa brevemente la expansión por repetición de trinucleótidos. ¿Cómo se relaciona con el fenómeno de anticipación?

**4.** ¿Cuál es la diferencia entre la mutación de cambio de sentido (*missense*) y una mutación sin sentido? ¿Y entre una mutación silenciosa y una neutral?

**5.** Describa brevemente dos vías diferentes por las cuales las mutaciones supresoras intragénicas podrían invertir los efectos de las mutaciones.

***6.** ¿Cómo funcionan las mutaciones supresoras intergénicas?

***7.** ¿Cuál es la diferencia entre la frecuencia de mutación y la tasa de mutación?

***8.** ¿Cuáles son las causas de errores en la replicación del DNA?

**9.** ¿Cómo surgen las inserciones y las deleciones?

***10.** ¿Cómo hacen los análogos de bases para generar mutaciones?

**11.** ¿Cómo hacen los agentes alquilantes, el ácido nitroso y la hidroxilamina para producir mutaciones?

**12.** ¿Qué tipos de mutaciones se producen por las radiaciones ionizantes y las UV?

***13.** ¿Qué es el sistema SOS y cómo conduce a un incremento de las mutaciones?

**14.** ¿Cuál es el propósito de la prueba de Ames? ¿Cómo se utilizan las bacterias *his-* en esta prueba?

***15.** Enumere, por lo menos, tres tipos diferentes de reparación del DNA y explique brevemente cómo se lleva a cabo cada uno.

**16.** ¿Qué características tienen en común la reparación de los errores de apareamiento, la reparación por escisión de bases y la reparación por escisión de nucleótidos?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

***17.** Un codón que codifica el aminoácido Gly sufre una sustitución de una base que genera una mutación sin sentido. De acuerdo con el código genético que se da en la figura 15-10, ¿esta mutación es una transición o una transversión? ¿En qué posición del codón se produce la mutación?

***18. a.** Si se produce una sola transición en un codón que codifica Phe, ¿qué aminoácidos podrían ser codificados por la secuencia mutada?
**b.** Si se produce una sola transversión en un codón que codifica Phe, ¿qué aminoácidos podrían codificarse por la secuencia mutada?
**c.** Si se produce una sola transición en un codón que codifica Leu, ¿qué aminoácidos podrían codificarse por la secuencia mutada?
**d.** Si se produce una sola transversión en un codón que codifica Leu, ¿qué aminoácidos podrían codificarse por la secuencia mutada?

**19.** La hemoglobina es una proteína compleja que contiene cuatro cadenas polipeptídicas. La hemoglobina normal de los adultos (denominada hemoglobina del adulto) está constituida por dos cadenas polipeptídicas $\alpha$ y dos $\beta$, codificadas por loci diferentes. La hemoglobina de las células falciformes, que causa la anemia de células falciformes, se produce por una mutación en la cadena $\beta$ de la hemoglobina del adulto. La hemoglobina del adulto normal y la hemoglobina de las células falciformes difieren en un único aminoácido: el sexto aminoácido desde un extremo en la hemoglobina del adulto es el glutamato, mientras que la hemoglobina de las células falciformes posee una valina en esta posición. Después de consultar el código genético provisto en la figura 15-10, indique el tipo y la localización de la mutación que da origen a la anemia de células falciformes.

***20.** La siguiente secuencia de nucleótidos se encuentra en la cadena molde del DNA. En primer lugar, determine los aminoácidos de la proteína codificada por esta secuencia, utilizando el código genético provisto en la figura 15-10. Luego, describa la secuencia de aminoácidos alterada de la proteína que se encontrará en cada una de las mutaciones siguientes.

Secuencia
de la cadena
molde del DNA

↳ 3′—TAC TGG CCG TTA GTT GAT ATA ACT—5′
↱ 1 24
Número
del nucleótido

**a.** Mutante 1: una transición en el nucleótido 11.
**b.** Mutante 2: una transición en el nucleótido 13.
**c.** Mutante 3: una deleción en el nucleótido 7.
**d.** Mutante 4: una transversión T→ A en el nucleótido 15.
**e.** Mutante 5: una adición de TGG después del nucleótido 6.
**f.** Mutante 6: una transición en el nucleótido 9.

**21.** Un polipéptido posee la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Ser-Pro-Arg-Leu-Glu-Gly

Se determinó la secuencia de aminoácidos de este polipéptido en una serie de mutantes que se enumeraron de la *a* a la *e*. Para cada mutante, indique el tipo de cambio producido en el DNA (sustitución de una base, inserción, deleción) y el efecto fenotípico de la mutación (mutación sin sentido, mutación de cambio de sentido, mutación de cambio de marco de lectura, etc.).

**a.** Mutante 1: Met-Ser-Ser-Arg-Leu-Glu-Gly

**b.** Mutante 2: Met-Ser-Pro

**c.** Mutante 3: Met-Ser-Pro-Asp-Trp-Arg-Asp-Lys

**d.** Mutante 4: Met-Ser-Pro-Glu-Gly

**e.** Mutante 5: Met-Ser-Pro-Arg-Leu-Leu-Glu-Gly

***22.** Un gen codifica una proteína con la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Trp-His-Arg-Ala-Ser-Phe

Se produce una mutación en el gen. La proteína mutante posee la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Trp-His-Ser-Ala-Ser-Phe

Una mutación supresora intragénica restaura la secuencia de aminoácidos a su forma original:

Met-Trp-His-Arg-Ala-Ser-Phe

Describa por lo menos un ejemplo de cambios de bases que podrían haber producido la mutación original y la supresora intragénica. (Consulte el código genético en la figura 15-10.)

**23.** Un gen codifica una proteína con la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Lys-Ser-Pro-Ala-Thr-Pro

En este gen se produce una mutación sin sentido por una sustitución de un único par de bases, que origina una proteína con la secuencia de aminoácidos Met-Lys. Una mutación supresora intergénica permite que el gen produzca una proteína completa. Con la presencia de la mutación original y la supresora intergénica, el gen ahora produce una proteína con la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Lys-Cys-Pro-Ala-Thr-Pro

Determine la localización y la naturaleza de la mutación original y de la supresora intergénica.

***24.** ¿Las mutaciones sin sentido pueden ser invertidas por la hidroxilamina? ¿Por qué o por qué no?

**25.** El síndrome XG es una enfermedad genética rara causada por un gen autosómico dominante. Un censo completo de un país pequeño de Europa reveló que en 2004 nacieron 77 536 bebés, de los cuales 3 tuvieron el síndrome XG. En el mismo año, este país tenía una población de 5 964 321 personas y había 35 personas vivas con este síndrome. ¿Cuál es la tasa de mutación y cuál la frecuencia de mutación del síndrome XG de ese país?

***26.** Se encuentra la siguiente secuencia nucleotídica en un tramo corto de DNA:

5′-ATGT-3′
3′-TACA-5′

Si se trata esta secuencia con hidroxilamina, ¿qué secuencias se generarán después de la replicación?

**27.** Se encuentra la siguiente secuencia nucleotídica en un tramo corto de DNA:

5′-AG-3′
3′-TC-5′

**a.** Determine todas las secuencias mutantes que pueden resultar de una despurinación espontánea en este tramo de DNA.
**b.** Determine todas las secuencias mutantes que pueden resultar de una desaminación espontánea en este tramo de DNA.

**28.** En muchos organismos eucariontes, una proporción significativa de bases de citosinas son metiladas en forma natural a 5-metilcitosina. A medida que estos organismos evolucionan, la proporción de pares de bases AT del DNA aumenta. ¿Podría sugerir un mecanismo posible por el cual se produce este aumento?

***29.** Un químico sintetiza cuatro compuestos nuevos en su laboratorio y los designa PFI1, PFI2, PFI3 y PFI4. Le da los compuestos PFI a una genetista amiga y le solicita que determine su potencial mutagénico. La genetista encuentra que los cuatro son altamente mutagénicos. También prueba la capacidad que tienen las mutaciones producidas por los compuestos PFI para ser invertidas por otros mutágenos conocidos y obtiene los siguientes resultados. ¿Qué conclusiones puede inferir acerca de la naturaleza de las mutaciones producidas por estos compuestos?

| | Revertida por | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Mutaciones producidas por** | **2-amino-purina** | **Ácido nitroso** | **Hidroxi-lamina** | **Naranja de acridina** |
| PFI1 | Sí | Sí | Algunas | No |
| PFI2 | No | No | No | No |
| PFI3 | Sí | Sí | No | No |
| PFI4 | No | No | No | Sí |

***30.** Un reproductor de plantas desea aislar mutantes en los tomates con defectos en la reparación del DNA. Sin embargo, este reproductor no tiene la experiencia ni el equipo necesarios para estudiar las enzimas en los sistemas de reparación del DNA. ¿Cómo puede identificar las plantas de tomate que tienen un defecto en la reparación del

DNA? ¿Cuál son las características que debe buscar?

**31.** Un instructor de genética designa un experimento de laboratorio para estudiar la radiación UV sobre la mutación en bacterias. En el experimento, los estudiantes exponen a bacterias sembradas en placas de Petri a luz UV durante períodos de distinta duración, colocan las placas en una incubadora durante 48 horas y luego cuentan el número de colonias que aparecen en cada placa. Las placas que han recibido más radiación UV deben tener más dímeros de pirimidina, que bloquean la replicación; por tanto, deben aparecer menos colonias sobre las placas expuestas a luz UV durante períodos más prolongados. Antes de que los estudiantes lleven a cabo el experimento, el instructor les advierte que, aunque las bacterias están en la incubadora, los estudiantes no deben abrir la puerta de la incubadora a menos que la habitación esté oscurecida. ¿Por qué no se deben exponer las bacterias a la luz?

## PREGUNTAS AVANZADAS

**32.** La enfermedad de Tay Sachs es una enfermedad genética autosómica recesiva grave que produce sordera, ceguera, convulsiones y finalmente la muerte. La enfermedad es el resultado de un defecto en el gen *HEXA*, que codifica para hexosaminidasa A. Esta enzima normalmente degrada los gangliósidos GM2. En ausencia de hexosaminidasa A, los gangliósidos GM2 se acumulan en el encéfalo. Los resultados de algunos estudios moleculares recientes mostraron que la mutación más frecuente que produce la enfermedad de Tay Sachs es una inserción de 4 pb que produce un codón de terminación prematuro distal. Los resultados de nuevos estudios han revelado que la transcripción del gen *HEXA* es normal en las personas que tienen la enfermedad de Tay Sachs, pero el mRNA de *HEXA* es inestable. Proponga un mecanismo que explique el modo en que un codón de terminación prematuro podría producir inestabilidad del mRNA.

**33.** Las mutaciones *ocre* y *ámbar* son dos tipos de mutaciones sin sentido. Antes de que el código genético fuera descifrado, Sydney Brenner, Anthony O. Stretton y Samuel Kaplan aplicaron diferentes tipos de mutágenos a los bacteriófagos en un intento por determinar las bases presentes en los codones responsables de las mutaciones *ámbar* y *ocre*. Ellos sabían que cada una de estas mutaciones era suprimida por un tipo de mutación diferente, lo que demostraba que cada una correspondía a un codón de terminación distinto. Obtuvieron los siguientes resultados:

1) Una sustitución de una base podía convertir una mutación *ocre* en una *ámbar*.
2) La hidroxilamina inducía tanto mutaciones *ocre* como *ámbar* en los fagos silvestres.
3) La 2-aminopurina hacía que la *ocre* mutara a *ámbar*.
4) La hidroxilamina no hacía que la *ocre* mutara a *ámbar*.

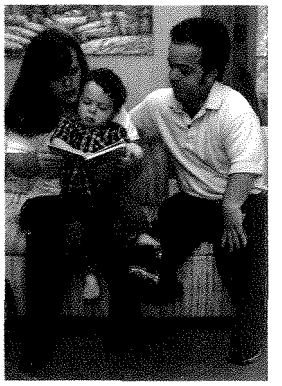
Estos datos no permitieron descifrar por completo la secuencia nucleotídica de los codones *ámbar* y *ocre*, pero aportaron alguna información acerca de las bases que se encontraban en las mutaciones sin sentido.

**a.** Sobre la base de estas observaciones, ¿qué conclusiones pueden sacarse acerca de las bases que componen los codones de las mutaciones *ámbar* y *ocre*?

**b.** De los tres codones sin sentido (UAA, UAG, UGA), ¿cuál representa la mutación *ocre*?

**34.** Para determinar si las radiaciones asociadas con los bombardeos atómicos de Hiroshima y de Nagasaki produjeron mutaciones de la línea germinal recesivas, los científicos examinaron la proporción de los sexos de los hijos de los sobrevivientes de las explosiones. ¿Puede explicar por qué podría esperarse que un aumento de las mutaciones de la línea germinal alterara la proporción de los sexos?

**35.** La tricotiodistrofia es un trastorno hereditario de los seres humanos que se caracteriza por envejecimiento prematuro, e incluye osteoporosis, osteoesclerosis, canicie temprana, esterilidad y expectativa de vida reducida. Los resultados de algunos estudios recientes mostraron que la mutación que produce este trastorno ocurre en un gen que codifica una DNA helicasa. Proponga un mecanismo para el modo en que una mutación en una DNA helicasa podría causar envejecimiento prematuro. Asegúrese de relacionar los síntomas del trastorno con las posibles funciones de la enzima helicasa.



Familia con tres integrantes con acondroplasia. (Gail Burton/AP.)

**36.** La acondroplasia es un trastorno autosómico dominante caracterizado por baja estatura desproporcionada –las piernas y los brazos son cortos comparados con la cabeza y el tronco. El trastorno se debe a la sustitución de una base del gen, localizada en el brazo corto del cromosoma 4, para el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (FGRR3). Aunque la acondroplasia se hereda claramente como un rasgo autosómico dominante, más del 80% de las personas que tienen acondroplasia son hijos de progenitores de estatura normal. Este porcentaje elevado indica que la mayoría de los casos fueron causados por mutaciones nuevas; estos casos nuevos (no heredados de un progenitor afectado) se denominan esporádicos. Algunos hallazgos de estudios moleculares han demostrado que los casos esporádicos de acondroplasia casi siempre los causan mutaciones heredadas del padre (mutaciones paternas). Además, la aparición de acondroplasia es mayor entre los padres de mayor edad; en efecto, aproximadamente el 50% de los niños con acondroplasia son hijos de padres de más de 35 años de edad. No hay ninguna asociación con la edad materna. La tasa de mutación para la acondroplasia (aproximadamente $4 \times 10^{-5}$ por gameto) es alta comparada con la de otros trastornos genéticos.
Explique por qué la mayoría de las mutaciones espontáneas para la acondroplasia son de origen paterno y por qué la aparición de acondroplasia es más alta entre los padres de mayor edad.

# INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS

## Fenilcetonuria: Parte II

La fenilcetonuria fue presentada después del capítulo 6 como estudio de un caso para ilustrar muchos de los conceptos de la genética de la transmisión y ayudar a integrar los conceptos genéticos en los niveles individual, molecular y poblacional. Aquí introducimos algunos de los aspectos moleculares de la fenilcetonuria y los relacionamos con las características genéticas y fenotípicas de lo que aprendimos en los seis primeros capítulos del libro.

Como aprendimos en la primera Integración Estudio de Casos sobre fenilcetonuria (pp.156-159), esta enfermedad suele considerarse un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por retardo mental, eccema y piel blanca. El defecto subyacente es una mutación del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa, una enzima que normalmente metaboliza el aminoácido fenilalanina. Cuando esta enzima es defectuosa, el aminoácido fenilalanina no es convertido a tirosina y la fenilalanina aumenta en los tejidos corporales, produciendo retardo mental y los demás síntomas de la enfermedad.

### El locus de *PAH*

El locus que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH) se ubica en el brazo largo del cromosoma 12 en la región cromosómica 12q23.2. Este locus, que ha sido totalmente secuenciado, tiene una longitud aproximada de 90 000 pb, con 13 exones **(fig. 1)**. Este locus codifica una molécula de mRNA que tiene 2 400 nucleótidos de longitud y especifica la enzima fenilalanina hidroxilasa, que contiene 452 aminoácidos.

Al igual que en la mayoría de los genes en los eucariontes complejos, el locus de *PAH* tiene intrones que son considerablemente más largos que sus exones y, por lo tanto, la mayor parte de la secuencia del DNA del gen no codifica para los aminoácidos de la proteína. Dentro del locus de *PAH*, los exones comprenden alrededor del 3% de la secuencia del gen. El exón más corto (exón 9) tiene sólo 57 pares de bases y el exón más largo (exón 13) tiene solo 892 pares de bases (cuadro 1). Por su parte los intrones varían en longitud desde 556 pares de bases en el intrón 10 hasta 17 874 pares de bases en el intrón 2. Estos tamaños de los exones e intrones son típicos de los de muchos genes de mamíferos.

**Cuadro 1** Tamaño de los exones e intrones del locus de *PAH* humano

| Exón | Tamaño (pares de bases) | Intrón | Tamaño (pares de bases) |
|---|---|---|---|
| 1 | 60 | 1 | 4 172 |
| 2 | 108 | 2 | 17 874 |
| 3 | 184 | 3 | 17 187 |
| 4 | 89 | 4 | 10 875 |
| 5 | 68 | 5 | 11 271 |
| 6 | 197 | 6 | 2 185 |
| 7 | 136 | 7 | 1 058 |
| 8 | 70 | 8 | 4 737 |
| 9 | 57 | 9 | 2 463 |
| 10 | 96 | 10 | 556 |
| 11 | 134 | 11 | 3 130 |
| 12 | 116 | 12 | 1 181 |
| 13 | 892 | | |

### Secuencias reguladoras

Corriente arriba y corriente abajo de la porción codificante del locus de *PAH* están las regiones del DNA que son importantes para la transcripción, el procesamiento del RNA y la traducción del mRNA. Estas regiones incluyen alrededor de 27 000 pares de bases de DNA corriente arriba del cordón de inicio y alrededor de 64 500 pares de bases de DNA corriente abajo del sitio en el exón 13 donde se agrega la cola poli(A). Dentro del último exón hay tres secuencias de consenso de poliadenilación, la tercera de las cuales es la más utilizada.

El locus de *PAH* tiene varios sitios en los cuales se puede iniciar potencialmente la transcripción. El más 5' de estos sitios está 154 pares de bases corriente arriba del codón de iniciación. Inmediatamente proximal a estos sitios de inicio de la transcripción se encuentra el promotor central para el gen, que carece de la caja TATA que se encuentra en muchos genes eucariontes que codifican proteínas pero no en todos ellos (véan-

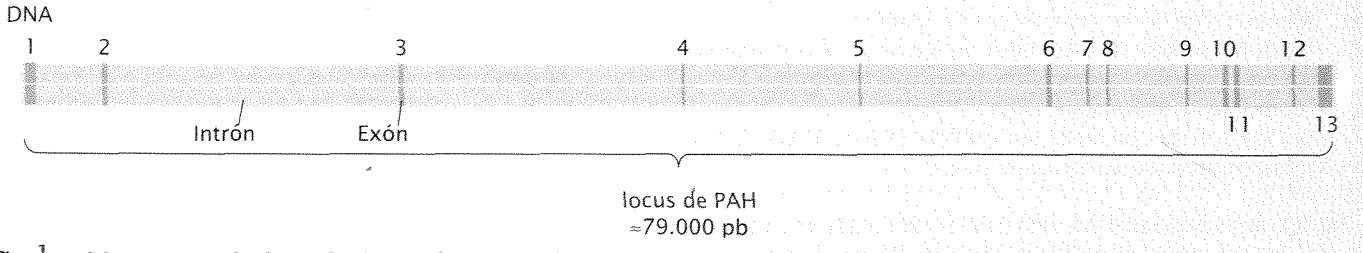



Fig. 1. **El locus para la fenilalanina hidroxilasa tiene unos 90 000 pb de longitud e incluye 13 exones.** Los intrones están numerados consecutivamente del 1 al 12, comenzando el intrón 1 inmediatamente a la derecha del exón 1.

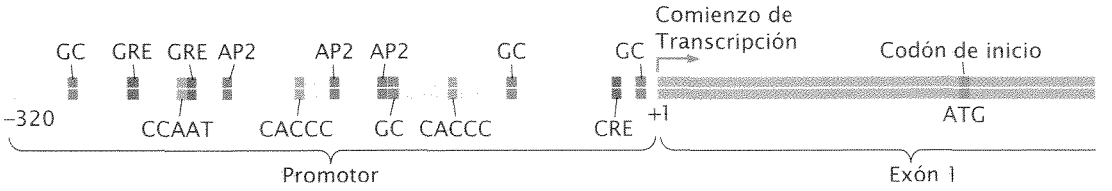



Fig. 2. **El promotor del locus de *PAH* contiene algunas secuencias reguladoras que sirven como sitios de fijación para las proteínas activadoras de la transcripción.**

se p. 362 en cap. 13). Más proximal existen algunos sitios de potenciales de fijación para las proteínas activadoras de la transcripción, que incluyen varias cajas GC, una caja CAAT y varias secuencias reguladoras adicionales (**fig. 2**).

## Mutaciones en el locus de PAH

Se han identificado más de 450 mutaciones en todo el mundo en el locus de *PAH*. Alrededor de 30 de estas mutaciones son variantes naturales (denominadas polimorfismos) que no tienen ningún efecto obvio sobre el metabolismo de la fenilalanina. El resto son mutaciones causantes de enfermedades, la mayor parte de las cuales conducen a los síntomas de fenilcetonuria.

Una variedad de tipos diferentes de mutaciones en el locus de *PAH* conducen a la fenilcetonuria (cuadro 2). Más del 60% son mutaciones de cambio de sentido, en las que la sustitución de un par de bases conduce a un cambio de un único aminoácido en la fenilalanina hidroxilasa. Sin embargo, algunos otros tipos de mutaciones también conducen a fenilcetonuria, que incluyen mutaciones sin sentido, deleciones pequeñas, inserciones, y mutaciones de corte y empalme. Varias mutaciones afectan el procesamiento del mRNA de la *PAH*. En un caso, una mutación en un exón que inicialmente fue clasificada como mutación silenciosa se demostró con posterioridad que afectaba el corte y empalme, de modo tal que el exón 11 era totalmente eliminado como intrón. La eliminación del exón 11 condujo a un cambio de marco de lectura que afectó la traducción y la producción de una proteína que no tenía ninguna actividad catalítica PAH.

**Cuadro 2** Frecuencia de los diferentes tipos de mutaciones que ocasionan fenilcetonuria

| Tipo de mutación de la fenilcetonuria | Redundancia de todas las mutaciones para fenilcetonuria |
|---|---|
| Cambio de sentido | 67% |
| Deleción | 14% |
| Corte y empalme | 12% |
| Sin sentido | 6% |
| Inserción | 1% |

Solo algunas de estas mutaciones son frecuentes entre las personas con fenilcetonuria; la gran mayoría de las mutaciones son individualmente raras y se denominan mutaciones privadas. Esta situación –unas pocas mutaciones frecuentes y muchas mutaciones individualmente raras– se observa en muchos genes que producen enfermedades genéticas recesivas en los seres humanos. Diremos más acerca de la distribución poblacional de las mutaciones que producen fenilcetonuria en el capítulo 23.

Un interrogante importante es: ¿De qué modo los alelos mutantes en el locus del *PAH* conducen a la pérdida de actividad de la enzima y a los niveles excesivos de fenilalanina en el paciente? Para muchas enfermedades genéticas causadas por defectos en las enzimas metabólicas, se supone que la mayor parte de las mutaciones afectan los aminoácidos que están en el sitio activo de la enzima y a su alrededor, y que disminuyen la capacidad de la proteína para llevar a cabo su función enzimática. A diferencia de esta idea general, la mayor parte de las mutaciones de la fenilcetonuria no disminuyen la actividad de las moléculas individuales de la enzima. Más bien, la mayor parte de las mutaciones de la fenilcetonuria hacen que la enzima PAH se despliegue incorrectamente y se agregue, conduciendo a su rápida degradación. Por lo tanto, los niveles elevados de fenilalanina asociados con la fenilcetonuria son más a menudo el resultado de menos moléculas de PAH, no de la actividad disminuida de las moléculas presentes. La fenilalanina hidroxilasa parece ser particularmente sensible a cambios de aminoácidos en casi cualquier parte de la enzima y esta sensibilidad se debe, en gran parte, al efecto de las sustituciones sobre el plegamiento de la molécula.

## Factores complicantes

Varios factores complican la opinión tradicional de la fenilcetonuria como una enfermedad autosómica recesiva simple. Primero, aunque el fenotipo bioquímico de una persona con fenilcetonuria, en general, puede predecirse a partir del conocimiento de los alelos de *PAH* específicos que posee esa persona, el fenotipo cognitivo en las personas no tratadas no está bien correlacionado con los alelos en el locus de *PAH*. Por ejemplo, algunos hermanos que tienen exactamente el mismo genotipo de PAH presentan capacidades mentales muy diferentes. Esta diferencia sugiere que otros factores, tal vez genéticos y ambientales, afectan el modo en que las concentraciones elevadas de fenilalanina dañan el encéfalo.

Un segundo factor complicante es que en alrededor del 2% de las personas con fenilcetonuria, mutaciones en loci distintos de los de *PAH* producen niveles elevados de fenilalanina (véa-

se la sección siguiente). Un tercer factor complicante es que la mayoría de las personas con fenilcetonuria de hecho no son homocigóticas en el locus de *PAH*, sino en cambio son heterocigotos compuestos, lo que indica que poseen dos alelos diferentes causantes de enfermedad en el locus de *PAH*. El fenotipo de los heterocigotos compuestos es difícil de predecir sobre la base de los alelos que poseen, pero a menudo el fenotipo es más similar al esperado para el alelo más leve.

Un cuarto factor que complica es que en algunos casos un único cromosoma puede contener más de una mutación en el locus de *PAH*. Aún no está claro el modo en que la presencia de dos mutaciones en la misma copia del gen afecta la función enzimática a partir de los estudios limitados que se han llevado a cabo sobre este fenómeno.

## Otros loci

No todos los pacientes con síntomas de fenilcetonuria poseen alelos mutantes en el locus de *PAH*. Algunos casos son causados por mutaciones en el loci que codifican para la biosíntesis del cofactor tetrahidrobioperina ($BH_4$), esencial para el funcionamiento de PAH. Varios loci producen enzimas que toman parte en la biosíntesis y el reciclaje de $BH_4$, y algunas mutaciones en estos loci producen fenilcetonuria. Todas estas deficiencias de $BH_4$ son heredadas como rasgos autosómicos recesivos; ellas explican alrededor del 2% de las personas con fenilcetonuria. Algunas personas con fenilcetonuria que tienen mutaciones en el locus de *PAH* responden al tratamiento con $BH_4$.

## Preguntas y problemas

1. Explique de qué modo el punto de vista tradicional de la fenilcetonuria resultante de una mutación autosómica recesiva es una simplificación exagerada de la verdadera situación.
2. Suponga que usted aísla DNA del locus de *PAH* y lo separa en bandas únicas. Luego aísla mRNA maduro codificado por el locus de *PAH* y lo mezcla con el DNA monocatenario. Cuando el DNA monocatenario se hibridiza (se aparea) con el mRNA complementario, existen regiones grandes del DNA que se separan del RNA. ¿Cuál es la causa de estos bucles?
3. Corriente arriba del punto de inicio de la transcripción para el locus de *PAH* hay varias secuencias de DNA que contienen varias cajas GC y una caja CAAT. ¿Qué papel desempeñan estas secuencias en la expresión de la fenilalanina hidroxilasa? ¿Cuál sería el efecto fenotípico más probable si algunas de estas secuencias sufrieran deleción?
4. ¿Cuál sería el efecto más probable sobre la estructura de la fenilalanina hidroxilasa de los siguientes tipos de mutaciones que se producen en el locus de *PAH*?

   **a.** Mutación de cambio de sentido

   **b.** Mutación sin sentido

   **c.** Deleción o inserción pequeña

# 18

# TECNOLOGÍA DE DNA RECOMBINANTE

**La ingeniería genética se está utilizando para modificar el crecimiento del arroz y otros cereales en ambientes que en la actualidad no permiten el desarrollo de la agricultura.** (Friedrich Stark/Peter Arnold, Inc.)


- Alimentación de la población futura del mundo
- Conceptos básicos de la tecnología de DNA recombinante
  - Impacto de la tecnología de DNA recombinante
  - Trabajo a nivel molecular
- Técnicas de DNA recombinante
  - Corte y unión de fragmentos de DNA
  - Visualización de los fragmentos de DNA
  - Localización de los fragmentos de DNA con Southern blot y sondas
  - Clonación génica
  - Hallazgo de genes
  - Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el DNA
  - Análisis de las secuencias de DNA
  - Organismo modelo: el ratón *Mus musculus*
- Aplicaciones de la tecnología de DNA recombinante
  - Productos farmacéuticos
  - Bacterias especializadas
  - Productos para agricultura
  - Fármacos oligonucleótidos
  - Pruebas genéticas
  - Terapia génica
  - Mapeo génico
  - Fingerprinting del DNA
  - Preocupaciones acerca de la tecnología de DNA recombinante


## Alimentación de la población futura del mundo

En el año 2000 la población mundial alcanzó los 6 mil millones. Dado que la población humana ha exhibido un crecimiento exponencial, el ritmo de aumento de la cantidad de personas es cada vez más acelerado: se requirieron más de 100 000 años para que los seres humanos alcanzaran una cifra de mil millones (en 1830), solo otros 100 años para que la población humana se duplicara a 2 mil millones (en 1930) y solo 45 años para que se duplicara de nuevo (en 1975) a 4 mil millones. Nadie sabe con seguridad cuán alto llegará la cifra de la población de seres humanos. Las Naciones Unidas proyectan que la población mundial alcanzará entre 7,3 y 10,7 mil millones de personas en el año 2050 y, dada la tendencia a que las personas tengan familias menos numerosas, es posible que se nivele o incluso disminuya en la última parte del siglo XXI.

¿Cómo alimentaremos a los miles de millones de personas adicionales que poblarán la tierra en los próximos cincuenta años? Hasta ahora hemos podido sostener el tremendo aumento en las cifras de personas porque los adelantos en la agricultura aumentaron en gran medida la producción mundial de alimentos. Gran parte de este aumento se debió entre 1950 y 1980 a la Revolución Verde, que utilizó técnicas tradicionales de cultivos de vegetales y métodos genéticos para desarrollar nuevas variedades de maíz, trigo y arroz. Por ejemplo, la producción mundial de granos aumentó un 260% entre 1950 y 1990; la producción mundial de cereales aumentó de

275 kg/persona en la década de 1950 a 370 kg/persona en la década de 1980, durante el tiempo en que el tamaño de la población humana casi se duplicó. Así, aun cuando las cifras de seres humanos aumentaron de manera espectacular en los últimos cincuenta años, los granjeros del mundo producen en la actualidad más alimentos por persona que en 1950.

¿Qué sucederá en los próximos cincuenta años, cuando se agreguen entre mil millones y 5 mil millones de nuevas bocas para alimentar en nuestra población? La mayor parte de la tierra cultivable del mundo ya está en uso y los aumentos del rendimiento de las cosechas alcanzables a través de los cultivos y la genética tradicionales ya se han nivelado. Muchos expertos proponen que la alimentación de la población futura del mundo solo es factible a través de la aplicación de ingeniería genética para provocar una "segunda Revolución Verde". La ingeniería genética ya se ha empleado para producir cultivos que son resistentes a las plagas, las enfermedades y los herbicidas. En la actualidad los cultivos diseñados genéticamente (a menudo denominados genéticamente modificados) se cultivan en más de 60 millones de hectáreas (1 hectárea = 2 471 acres) de tierra en todo el mundo; en 2002, el 40% del maíz, el 81% de la soja y el 73% del algodón crecidos en América del Norte fueron diseñados genéticamente.

A través de la ingeniería genética se están desarrollando nuevas variedades de cultivos que pueden crecer en condiciones extremas que con anterioridad eran inadecuadas para la agricultura. Por ejemplo, en 2004 los científicos en India diseñaron genéticamente una nueva variedad de arroz tolerante a las sales. Ajay Parida y col. aislaron un gen de un mangle que se desarrolla en las costas que confiere tolerancia a la sal. Mediante el empleo de técnicas de DNA recombinante, que se describirán en este capítulo, transfirieron con éxito el gen tolerante a la sal a diversas variedades de arroz. En los experimentos de invernadero el arroz diseñado genéticamente fue capaz de crecer en agua más salada que el agua de mar. La esperanza es que estas nuevas variedades de arroz tolerantes a la sal crezcan en suelos salinos que con anterioridad no permitían el desarrollo de la agricultura.

El potencial de la ingeniería genética para ayudar a alimentar a la población mundial futura debe sopesarse respecto de las preocupaciones surgidas por el uso extendido de cultivos genéticamente modificados. Aunque las revisiones científicas recientes contienen poca evidencia de riesgo para la salud humana de los alimentos modificados genéticamente, muchos consumidores son renuentes a alimentarse con este tipo de alimentos. Los resultados de estudios recientes en el Reino Unido revelaron que las remolachas y las colzas modificadas genéticamente reducen la biodiversidad de plantas e insectos autóctonos en los campos destinados a la agricultura y hay preocupaciones respecto de que las plantas genéticamente modificadas pueden formar híbridos con las plantas autóctonas y causar la ruptura ecológica.

En este capítulo introducimos algunas de las técnicas en uso para crear cultivos y otros organismos diseñados genéticamente. Comenzamos con la consideración de la tecnología de DNA recombinante y algunos de sus efectos. Luego, examinamos varios métodos para aislar, estudiar, alterar y recombinar las secuencias de DNA y colocarlas de nuevo en las células. Por último, exploramos algunas de las aplicaciones de la tecnología de DNA recombinante.

La lectura de este capítulo será útil para comprender dos aspectos. Primero, es bastante diferente trabajar a nivel molecular que con los organismos enteros: se requieren enfoques distintos porque no pueden observarse en forma directa los objetos moleculares del estudio. Segundo, hay varios enfoques diferentes para aislar las secuencias de DNA, amplificarlas e insertarlas en células del huésped, cada uno con sus propias firmezas y debilidades. El método óptimo depende de los materiales de comienzo, de cuánto se conoce sobre las secuencias por aislar y del objetivo final.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre ingeniería genética y agricultura.

## Conceptos básicos de la tecnología de DNA recombinante

En 1973 un grupo de científicos produjo los primeros microorganismos con moléculas de DNA recombinante. Stanley Cohen y col., en la Stanford University, y Herbert Boyer y col. en la University of California School of Medicine en San Francisco, insertaron un trozo de DNA de un plásmido en otro y crearon una molécula de DNA recombinante completamente nueva. Luego introdujeron el plásmido recombinante en células de *E. coli*. En el transcurso de un breve tiempo utilizaron los mismos métodos para reunir los genes provenientes de dos tipos diferentes de bacterias, así como para transferir los genes de una rana a una bacteria. Estos autores denominaron las moléculas híbridas de DNA *quimeras*, por la Quimera de la mitología, una criatura con cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente. Estos experimentos condujeron a una de las revoluciones más trascendentales en la historia de la ciencia.

La **tecnología de DNA recombinante** es un conjunto de técnicas moleculares para localizar, aislar, alterar y estudiar segmen-

tos de DNA. El término *recombinante* se utiliza porque a menudo el objetivo es combinar DNA de dos fuentes distintas. Por ejemplo, podrían unirse los genes de dos bacterias diferentes o un gen humano podría insertarse en un cromosoma viral. Denominada con frecuencia **ingeniería genética**, la tecnología de DNA recombinante abarca en la actualidad una serie de técnicas moleculares que pueden utilizarse para analizar, alterar y recombinar casi todas las secuencias de DNA.

## Impacto de la tecnología de DNA recombinante

La tecnología de DNA recombinante ha alterado de manera espectacular el modo de estudio de los genes. Con anterioridad, la información acerca de su estructura y organización se obtenía mediante el examen de los efectos fenotípicos, pero la tecnología nueva permite leer las secuencias de nucleótidos en sí. Los genetistas debían esperar la aparición de mutaciones al azar o inducidas para analizar los efectos de las diferencias genéticas; en la actualidad pueden crear mutaciones en puntos definidos con precisión y observar el modo como éstas alteran el fenotipo.

La tecnología de DNA recombinante ha proporcionado información nueva acerca de la estructura y la función de los genes y modificó muchos conceptos fundamentales de la genética. Por ejemplo, mientras que alguna vez se consideró que el código genético era completamente universal, ahora sabemos que existen codones no universales en el DNA mitocondrial. Antes se pensaba que la organización de los genes eucariontes era como la de los procariontes, hoy se sabe que la secuencia de muchos genes eucariontes es interrumpida por intrones. Gran parte de nuestro conocimiento actual acerca de la replicación, la transcripción, la traducción, el procesamiento del RNA y la regulación génica se aprendió a través del uso de técnicas del DNA recombinante. Estas técnicas también se utilizan en muchos otros campos, como la bioquímica, la microbiología, la biología del desarrollo, la neurobiología, la evolución y la ecología.

La tecnología de DNA recombinante también se utiliza para crear numerosos productos comerciales, entre ellos fármacos, hormonas, enzimas y cultivos **(fig. 18-1)**. Una industria completamente nueva –**la biotecnología**– ha crecido alrededor de estas técnicas para desarrollar productos nuevos. En medicina las técnicas de DNA recombinante se utilizan para determinar la naturaleza del cáncer, el diagnóstico genético y las enfermedades infecciosas, producir fármacos y tratar los trastornos hereditarios.

### CONCEPTOS CLAVE

La **tecnología de DNA recombinante** es un conjunto de métodos utilizados para localizar, aislar, alterar, estudiar y recombinar secuencias de DNA. Se utiliza para investigar la estructura y la función de los genes, dirigir preguntas en muchas áreas de la biología, crear productos comerciales y diagnosticar y tratar enfermedades.

## Trabajo a nivel molecular

La manipulación de los genes presenta un desafío serio, que a menudo requiere estrategias que al principio pueden no parecer obvias. El problema básico es que los genes son diminutos y hay miles de ellos en cada célula. Aun cuando se observe con el microscopio más poderoso, el DNA aparece como un hilo minúsculo; no pueden verse los nucleótidos individuales y no hay características físicas que marquen el principio o el fin de un gen.

Fig. 18-1. **La tecnología de DNA recombinante se ha utilizado para crear cultivos modificados genéticamente.** El maíz diseñado en forma genética, que produce una toxina que mata las plagas de insectos, comprende ahora más del 30% de todo el maíz producido en los Estados Unidos. (Chris Knapton/Photo Researchers.)

Para ilustrar el problema consideremos una situación típica a la que se enfrenta un genetista molecular. Supongamos que quisimos aislar un gen humano particular, colocarlo dentro de las células bacterianas y utilizar las bacterias para producir cantidades importantes de la proteína humana codificada. El primer problema y el más formidable es encontrar el gen deseado. Un genoma humano haploide consiste en 3,3 mil millones de pares de bases de DNA. Supongamos que el gen que queremos aislar tiene 3 000 pb. Nuestro gen blanco ocupa sólo una millonésima parte del genoma; así, detectar un gen determinado en la gran extensión del DNA genómico, como dice el proverbio, es más difícil que encontrar una aguja en un pajar. Pero, aun cuando podamos localizar el gen, ¿cómo separarlo del resto del DNA? Ninguna pinza es tan pequeña como para extraer una sola pieza de DNA y ninguna tijera mecánica es tan precisa como para cortar un gen individual.

Si consiguiéramos localizar y aislar el gen deseado, necesitaríamos luego insertarlo en una célula bacteriana. Los fragmentos lineales de DNA son degradados con rapidez por las bacterias; de modo que el gen debe insertarse en forma estable. También debe poder reproducirse con éxito o no será transferido cuando la célula se divida.

Si tenemos éxito para transferir el gen a las bacterias en forma estable, todavía debemos garantizar que se transcriba y traduzca de la manera adecuada. La expresión del gen es un proceso complejo que requiere diversos elementos de la secuencia del DNA, algunos de los cuales yacen fuera del propio gen (caps. 13 a 16). Estos elementos deben estar presentes en sus orientaciones y posiciones adecuadas para poder producir la proteína.

Por último, los métodos utilizados para aislar y transferir genes son ineficaces y de un millón de células sujetas a estos procedimientos solo *una* podría captar y expresar con éxito el gen humano. Por tanto, debemos investigar muchas células bacterianas para encontrar una que contenga el DNA recombinante. Regresamos al ejemplo de la aguja en un pajar.

Aunque estos problemas podrían parecer insalvables, se han desarrollado técnicas moleculares capaces de superarlos y los genes humanos se transfieren de manera habitual a células bacterianas donde se expresan.

**CONCEPTOS CLAVE**

La tecnología de DNA recombinante requiere métodos especiales porque los genes individuales constituyen una fracción minúscula del DNA celular y no pueden observarse.

## Técnicas de DNA recombinante

En las secciones siguientes examinaremos algunos de los métodos de tecnología de DNA recombinante y veremos cómo se utilizan para crear moléculas de DNA recombinante:

- Métodos por localizar secuencias específicas de DNA
- Técnicas para cortar el DNA en localizaciones precisas.
- Procedimientos para amplificar miles de millones de veces una secuencia particular de DNA para producir copias suficientes de una secuencia de DNA a fin de llevar a cabo manipulaciones ulteriores.
- Métodos para inducir la mutación y la unión de fragmentos de DNA a fin de producir las secuencias deseadas.
- Procedimientos para transferir secuencias de DNA en las células receptoras.

### Corte y unión de fragmentos de DNA

El desarrollo fundamental que posibilitó la tecnología de DNA recombinante fue el descubrimiento a fines de la década de 1960 de las **enzimas de restricción** (también denominadas **endonucleasas de restricción**) que reconocen y establecen cortes en las cadenas dobles en el esqueleto azúcar-fosfato de las moléculas de DNA en secuencias de nucleótidos específicas. Estas enzimas las producen en forma natural las bacterias, que las utilizan en la defensa contra los virus. En las bacterias, las enzimas de restricción reconocen secuencias particulares en el DNA viral y luego las cortan. Una bacteria protege su DNA propio de una enzima de restricción mediante la modificación de la secuencia de reconocimiento, de manera habitual por el agregado de grupos metilo a su DNA.

**Cuadro 18-1** Tipos de enzimas de restricción

| Tipo | Actividad de la enzima | ATP requerido | Sitio de corte |
|---|---|---|---|
| I | Corte y metilación | Sí | Sitios aleatorios distantes del sitio de reconocimiento |
| II | Corte (solo) | No | Dentro del sitio de reconocimiento |
| III | Corte y metilación | Sí | Sitios aleatorios cerca del sitio de reconocimiento |

Se aislaron tres tipos de enzimas de restricción de las bacterias (cuadro 18-1). Las enzimas de restricción del tipo I reconocen secuencias específicas en el DNA pero cortan el DNA en sitios al azar que pueden hallarse algo distantes (1 000 pb o más) de la secuencia de reconocimiento. Las enzimas de restricción de tipo III reconocen secuencias específicas y cortan el DNA en sitios cercanos, por lo general alrededor de 25 pb de distancia. Las enzimas de restricción de tipo II reconocen secuencias específicas y cortan el DNA dentro de la secuencia de reconocimiento. Casi todos los trabajos en DNA recombinante se realizan con enzimas de restricción de tipo II; las descripciones de las enzimas de restricción a lo largo de este libro se refieren a estas enzimas.

A partir de las bacterias se han aislado más de 800 enzimas de restricción que reconocen y cortan el DNA en más de 100 secuencias diferentes. Muchas de estas enzimas se encuentran disponibles en el comercio; en el cuadro 18-2 se muestran ejemplos de algunas utilizadas con frecuencia. Cada enzima de restricción se denomina mediante una abreviatura que significa su origen bacteriano.

Los secuencias reconocidas por las enzimas de restricción suelen tener 4 a 8 pb de longitud; la mayoría de las enzimas reconocen una secuencia de 4 o 6 pb. La mayor parte de las secuencias de reconocimiento son palíndromos, es decir secuencias que se leen igual hacia adelante o hacia atrás, como la palabra "madam". Nótese en el cuadro 18-2 que la secuencia en la cadena de abajo es la misma que la secuencia en la cadena de arriba, solo que está invertida. Todas las enzimas de restricción de tipo II reconocen secuencias palindrómicas.

Algunas de las enzimas realizan cortes alternados en el DNA. Por ejemplo, *Hind*III reconoce la secuencia siguiente:

```
      ↓
5'–AAGCTT–3'
3'– TTCGAA– 5'
        ↑
```

*Hind*III corta el esqueleto azúcar-fosfato de cada cadena en el punto indicado por la flecha y genera fragmentos con extremos cortos monocatenarios que sobresalen:

```
5'–A     AGCTT–3'
3'– TTCGA     A–5'
```

## Cuadro 18-2 Características de algunas enzimas de restricción de tipo II utilizadas con frecuencia en la tecnología de DNA recombinante

| Enzima | Microorganismo a partir del cual se aísla la enzima | Secuencia de reconocimiento | Tipo de fragmento final producido |
|---|---|---|---|
| *Bam*HI | *Bacillus amyloliquefaciens* | 5'–GGATCC–3'<br>3'–CCTAGG–3' | Cohesivo |
| *Cof*I | *Clostridium formicoaceticum* | 5'–GCGC–3'<br>3'–CGCG–5' | Cohesivo |
| *Dra*I | *Deinococcus radiophilus* | 5'– TTTAAA–3'<br>3'–AAATTT–5' | Romo |
| *EcoR*I | *Escherichia coli* | 5'–GAATTC–3'<br>3'CTTAAG–5' | Cohesivo |
| *EcoR*II | *Escherichia coli* | 5'–CCAGG–3'<br>3'–GGTCC–5' | Cohesivo |
| *Hae*III | *Haemophilus aegyptius* | 5'–GGCC–3'<br>3'–CCGG–5' | Romo |
| *Hind*III | *Haemophilus influenzae* | 5'–AAGCTT–3'<br>3'–TTCGAA–5' | Cohesivo |
| *Hpa*II | *Haemophilus parainfluenzae* | 5'–CCGG–3'<br>3'–GGCC–5' | Cohesivo |
| *Not*I | *Nocardia otitidis-caviarum* | 5'–GCGGCCGC–3'<br>3'–CGCCGGCG–5' | Cohesivo |
| *Pst*I | *Providencia stuartii* | 5'–CTGCAG–3'<br>3'–GACGTC–5' | Cohesivo |
| *Pvu*II | *Proteus vulgaris* | 5'–CAGCTG–3'<br>3'–GTCGAC–5' | Romo |
| *Sma*I | *Serratia marcescens* | 5'–CCCGGG–3'<br>3'–GGGCCC–5' | Romo |

Nota: las primeras tres letras de las abreviaturas para cada enzima de restricción se refieren a las especies bacterianas de las que se aísla la enzima aislada (p. ej., *Eco* se refiere a *E. coli*). Una cuarta letra puede referirse a la cepa de bacterias de la cual se aísla la enzima (la "R" en *EcoR*I indica que esta enzima se aisló de la cepa RY13 de *E. coli*). Los números romanos que siguen a las letras permiten identificar enzimas diferentes de la misma especie. Por conveniencia los genetistas moleculares impusieron las pronunciaciones idiosincrásicas de los nombres: *Eco*RI se pronuncia "eco-R-uno", *Hind*III es "hin-D-tres" y *Hae*III es ""hae-tres". Estas pronunciaciones comunes no obedecen a ninguna regla formal y solo deben aprenderse.

Estos extremos se denominan **extremos cohesivos** o pegajosos porque son complementarios entre sí y pueden aparearse de manera espontánea para conectar los fragmentos. Por tanto, los fragmentos de DNA pueden "pegarse": cualquiera de los dos fragmentos cortados por la misma enzima tendrá extremos complementarios y se apareará (**fig. 18-2**). Cuando sus extremos cohesivos se han apareado, dos fragmentos de DNA pueden unirse en forma permanente por la enzima DNA ligasa que sella las hendiduras entre los grupos azúcar-fosfato de los fragmentos.

No todas las enzimas de restricción producen cortes alternados y extremos cohesivos. *Pvu*II corta en el medio de su sitio de reconocimiento, que produce fragmentos con extremos romos:

```
        ↓
5'–CAGCTG–3'
3'–GTCGAC–5'
        ↑
        ↓

5'–CAG    CTG–3'
3'–GTC    GAC–5'
```

Los fragmentos con extremos romos deben unirse de otras maneras, como se describirá más adelante.

Las secuencias reconocidas por una enzima de restricción suceden al azar dentro del DNA genómico. Por consiguiente, hay una relación entre la longitud de la secuencia de reconocimiento y su frecuencia de aparición: hay menos secuencias de reconocimiento largas que cortas debido a que es menor la probabilidad de que todas las bases estén en el orden requerido.

Las enzimas de restricción son los "burros de carga" de la tecnología de DNA recombinante y se utilizan siempre que los fragmentos del DNA deban ser cortados o unidos. En una reacción de restricción típica, una solución concentrada de DNA purificado se coloca en un tubo pequeño con una solución buffer (tampón) y una cantidad pequeña de la enzima de restricción. La mezcla de la reacción se calienta luego a la temperatura óptima para la enzima, por lo general 37°C. En el transcurso de unas pocas horas la enzima corta todos los sitios de restricción en el DNA con la producción de un conjunto de fragmentos de DNA (**fig. 18-3**).

## CONCEPTOS CLAVE

Las enzimas de restricción de tipo II cortan el DNA en secuencias de bases específicas. Algunas enzimas de restricción realizan cortes alternados y producen fragmentos de DNA con extremos cohesivos; otras cortan ambas cadenas en forma recta y producen fragmentos con extremos romos. En el DNA hay menos secuencias de reconocimiento largas que cortas.

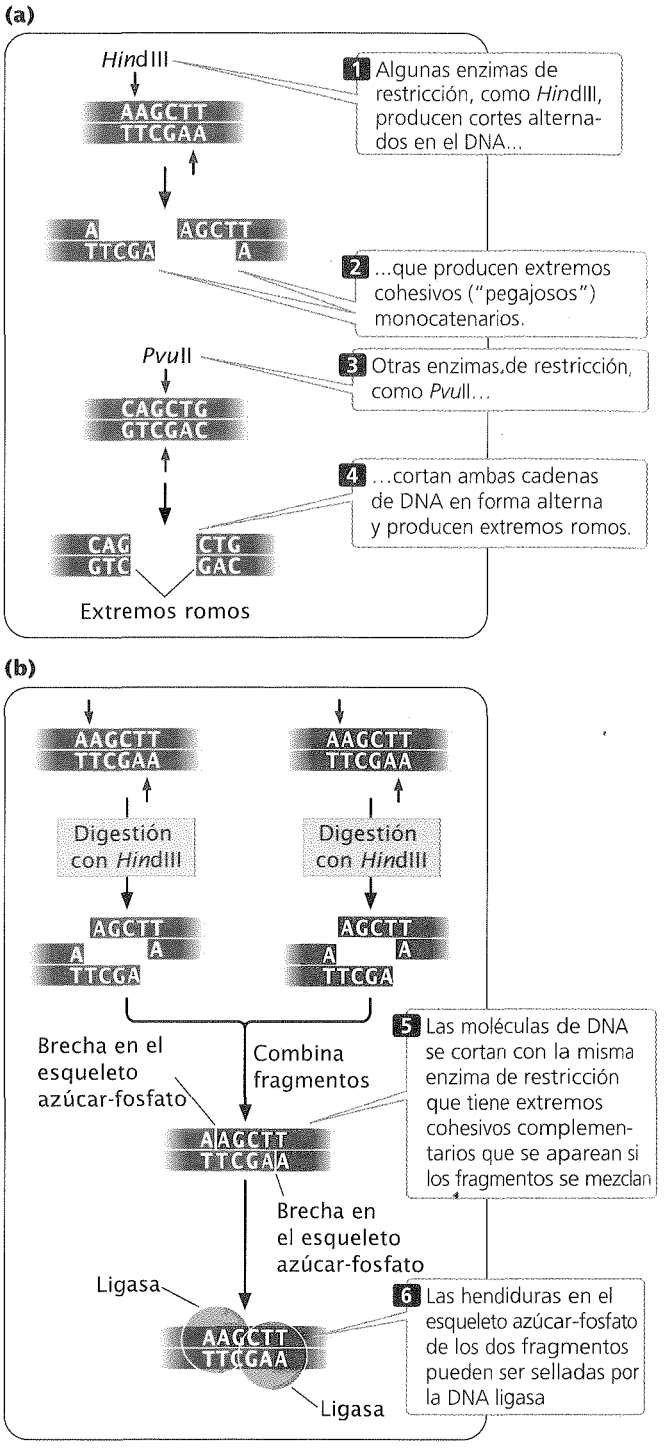



Fig. 18-2. **Las enzimas de restricción establecen cortes en las cadenas dobles en el esqueleto de azúcar-fosfato del DNA, que produce extremos cohesivos o pegajosos.**

## Visualización de los fragmentos de DNA

Después de completar una reacción de restricción surgen ciertos interrogantes. ¿La enzima de restricción cortó el DNA? ¿Cuántas veces se cortó el DNA? ¿Cuáles son los tamaños de los fragmentos resultantes? La electroforesis en gel nos proporciona un medio para responder estas preguntas.

La electroforesis es una técnica bioquímica estándar para la separación de moléculas sobre la base del tamaño y la carga eléctrica. Hay varios tipos diferentes de electroforesis; para separar las moléculas de DNA se utiliza **electroforesis en gel**. Se prepara un gel poroso, a menudo de agarosa (un polisacárido aislado de las algas marinas) que se funde en una solución buffer y se vuelca en un molde plástico. Cuando se enfría, la agarosa se solidifica y forma un gel que se asemeja a la gelatina firme.

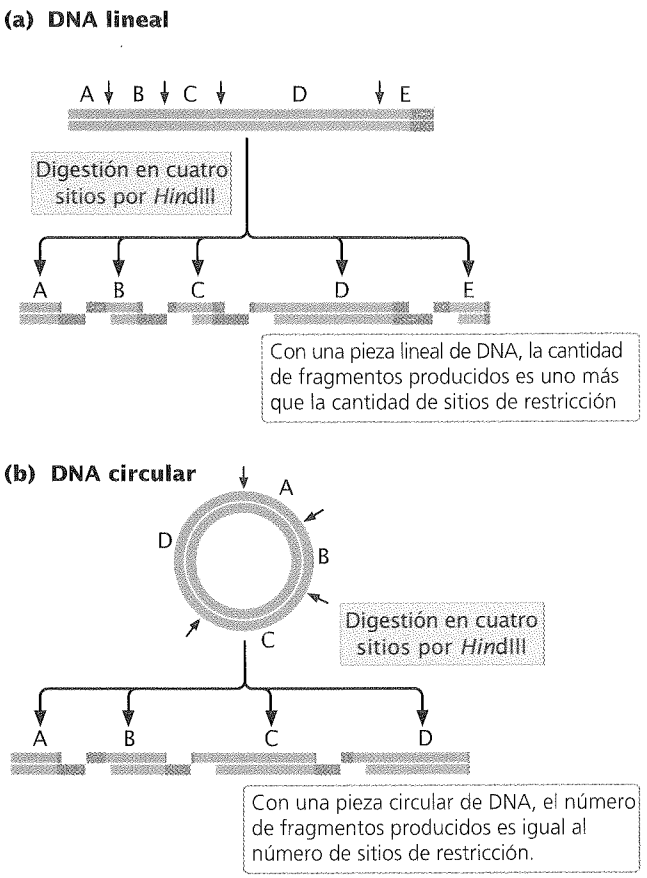



Fig. 18-3. **El número de sitios de restricción se relaciona con el número de fragmentos producidos cuando el DNA es cortado por una enzima de restricción.**

En uno de los extremos del gel se realizan indentaciones pequeñas denominadas pocillos con el objeto de contener las soluciones de fragmentos de DNA **(fig. 18-4a)**, y se somete a una corriente eléctrica que pasa a través del gel. Dado que el grupo fosfato de cada nucleótido de DNA posee una carga negativa, los fragmentos de DNA migran hacia el extremo positivo del gel **(fig. 18-4b)**. En esta migración el gel actúa como un cedazo; cuando las moléculas de DNA migran hacia el polo positivo, se mueven a través de los poros entre las partículas de gel. Los fragmentos pequeños de DNA migran con más rapidez que los grandes y, con el tiempo, se separan según su tamaño. La distancia que recorre cada fragmento depende de su tamaño. De manera típica, en otro pocillo se colocan fragmentos de DNA cuya longitud se conoce (una muestra marcadora). Mediante la comparación de la distancia de migración de los fragmentos desconocidos con la distancia recorrida por los fragmentos marcadores se puede determinar el tamaño aproximado de los primeros.

Después de la electroforesis los fragmentos de DNA están separados según el tamaño **(fig. 18-4c)**. Sin embargo, los fragmentos de DNA todavía son demasiado pequeños para observarse; de modo que es necesario dedicarse al problema de visualización del DNA. Ésta puede lograrse de varias maneras. El procedimiento más simple consiste en teñir el gel con un colorante específico para ácidos nucleicos, como el bromuro de etidio, que se introduce de modo firme (se intercala) entre las bases de DNA. Cuando se expone a la luz UV el bromuro de etidio emite una fluorescen-

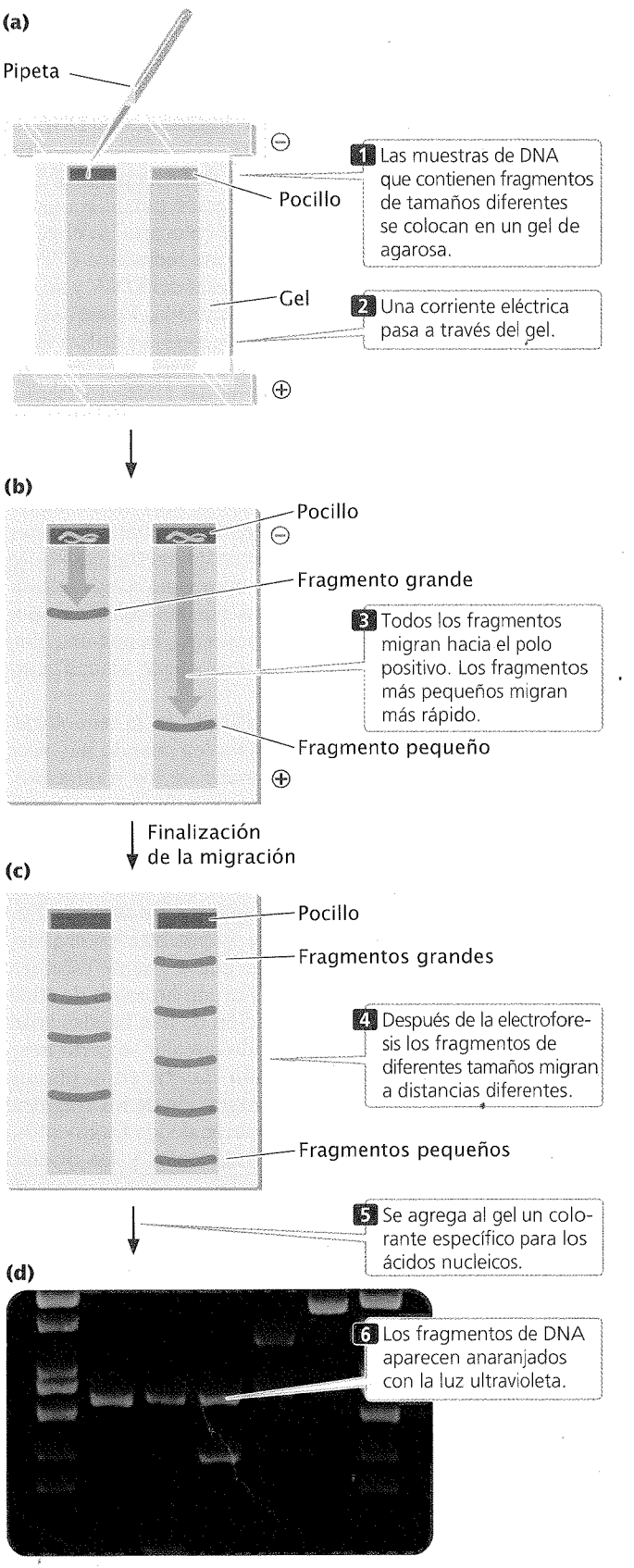



Fig. 18-4. **La electroforesis en gel puede utilizarse para separar las moléculas de DNA sobre la base de su tamaño y carga eléctrica.** (Fotografía cortesía de Carol Eng.)

cia anaranjada brillante, de modo que la copia de cada fragmento de DNA aparece como una banda anaranjada brillante (**fig. 18-4d**). La muestra concentrada original de DNA purificado contenía millones de copias de una molécula de DNA; por eso cada banda representa millones de copias de fragmentos de DNA idénticos.

De manera alternativa, los fragmentos de DNA pueden visualizarse mediante el agregado de una marcación radiactiva o de una sustancia química para el DNA antes de colocarla en el gel. Los nucleótidos con fosfato marcado en forma radiactiva ($^{32}P$) pueden utilizarse como sustrato para la síntesis del DNA y se incorporan en la cadena de DNA recién sintetizada. En otro método denominado **marcaje terminal** (*end labeling*), se utiliza la enzima polinucleótido cinasa del bacteriófago para transferir un $^{32}P$ individual al extremo 5' de cada cadena del DNA. El DNA con marcación radiactiva puede detectarse con una técnica denominada **autorradiografía** (véase p. 322) en la que se coloca un trozo de una película radiográfica en la parte superior del gel. La radiación proveniente del DNA marcado expone la película, así como la luz expone la película fotográfica en una cámara. La autorradiografía desarrollada brinda una imagen de los fragmentos en el gel; cada fragmento de DNA aparece como una banda oscura en la película. Las marcaciones químicas pueden detectarse por el agregado de anticuerpos u otras sustancias que tienen un colorante y se adherirán al DNA pertinente que puede visualizarse en forma directa.

La electroforesis en gel es muy utilizada en la tecnología de DNA recombinante; a menudo se la emplea cuando hay necesidad de determinar el número o el tamaño de los fragmentos de DNA o para aislarlos por tamaño. Por ejemplo, para determinar el número y la localización de los sitios de restricción *Bam*HI en un plásmido podríamos cortar el plásmido utilizando la enzima de restricción *Bam*HI y colocar los productos de la reacción de restricción en un pocillo de un gel de agarosa. En otro pocillo del mismo gel colocamos un conjunto de fragmentos control de tamaños conocidos. Después de aplicar una corriente eléctrica al gel durante una hora o más el gel se tiñe con bromuro de etidio y se coloca sobre una luz UV. La aparición de tres bandas anaranjadas en el gel indicaría que el plásmido circular se cortó tres veces y que hay tres sitios de restricción *Bam*HI en el plásmido. Una comparación de la distancia de migración de los fragmentos del plásmido con la distancia de migración de los fragmentos estándar revelaría los tamaños de los fragmentos y las distancias entre los sitios de reconocimiento *Bam*HI.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los fragmentos de DNA pueden separarse y sus tamaños pueden determinarse mediante el empleo de electroforesis en gel. Los fragmentos pueden observarse por el uso de un colorante que es específico de los ácidos nucleicos o por marcación de los fragmentos con una marca radiactiva o química.

## Localización de los fragmentos de DNA con Southern blot y sondas

Si una pieza relativamente pequeña de DNA, como un plásmido, es cortada por una enzima de restricción, los pocos fragmentos producidos pueden verse como bandas separadas en una electroforesis en gel. Por el contrario, si se corta el DNA genómico de una célula por una enzima de restricción, se producen muchos fragmentos de tamaños diferentes. Una enzima de restricción que reconoce una secuencia de cuatro bases en teoría cortaría cerca de una vez cada 256 pb. El genoma humano, con 3,3 miles de millones de pares de bases, generaría más de 12 millones de fragmentos cuando es cortado por esta enzima de restricción. Separados por electroforesis y teñidos, este enorme conjunto de fragmentos aparecería como una mancha continua en el gel debido a la presencia de demasiados fragmentos de tamaño diferente. Por lo general se está interesado en solo algunos de estos fragmentos, quizá los que poseen un gen específico. ¿Cómo se localizan los fragmentos deseados en una dotación tan grande de DNA?

Un enfoque es utilizar una **sonda**, es decir una molécula de DNA o RNA con una secuencia de bases complementaria para una secuencia en el gen de interés. Las bases en una sonda solo se aparearán con las bases en una secuencia complementaria y, si se la marca de manera adecuada con una marcación de identificación, la sonda puede utilizarse para localizar un gen específico u otra secuencia de DNA.

Para utilizar una sonda, primero se corta el DNA en fragmentos mediante el empleo de una o más enzimas de restricción y luego se separan los fragmentos por electroforesis en gel (**fig. 18-5**). Luego, los fragmentos separados deben desnaturalizarse y transferirse a un medio sólido más delgado (como una membrana de nitrocelulosa o nailon) para evitar la difusión. El **Southern blot** (denominado así por su descubridor Edwin M. Southern) es una técnica para transferir los fragmentos desnaturalizados monocatenarios provenientes de un gel a un medio sólido delgado.

Después de la transferencia de estos fragmentos monocatenarios de DNA la membrana se coloca en una solución de hibridación de una sonda marcada en forma radiactiva o química (fig. 18-5). La sonda se unirá a todos los fragmentos de DNA en la membrana que poseen secuencias complementarias. Luego, la membrana se lava para eliminar toda la sonda no unida; la sonda unida se detecta por autorradiografía u otro método para sondas marcadas con sustancias químicas.

El RNA puede transferirse de un gel a un soporte sólido mediante un procedimiento relacionado denominado **Northern blot** (cuyo nombre no se debe a su descubridor sino como comparación con el método Southern). La hibridación de una sonda puede revelar el tamaño de una molécula de mRNA particular, su abundancia relativa o los tejidos en los que se transcribe el mRNA. El **Western blot** es la transferencia de la proteína de un gel a una membrana. Aquí, la sonda suele ser un anticuerpo, utilizado para determinar el tamaño de una proteína particular y el patrón de expresión de la proteína.

**CONCEPTOS CLAVE**

Pueden utilizarse sondas marcadas, que son secuencias de RNA o DNA complementarias para la secuencia de interés a fin de localizar genes individuales o secuencias de DNA. El Southern blot puede utilizarse para transferir fragmentos de DNA de un gel a una membrana como la de nitrocelulosa.

## Clonación génica

Muchos métodos de DNA recombinante requieren numerosas copias de un fragmento de DNA específico. Una manera de obte-

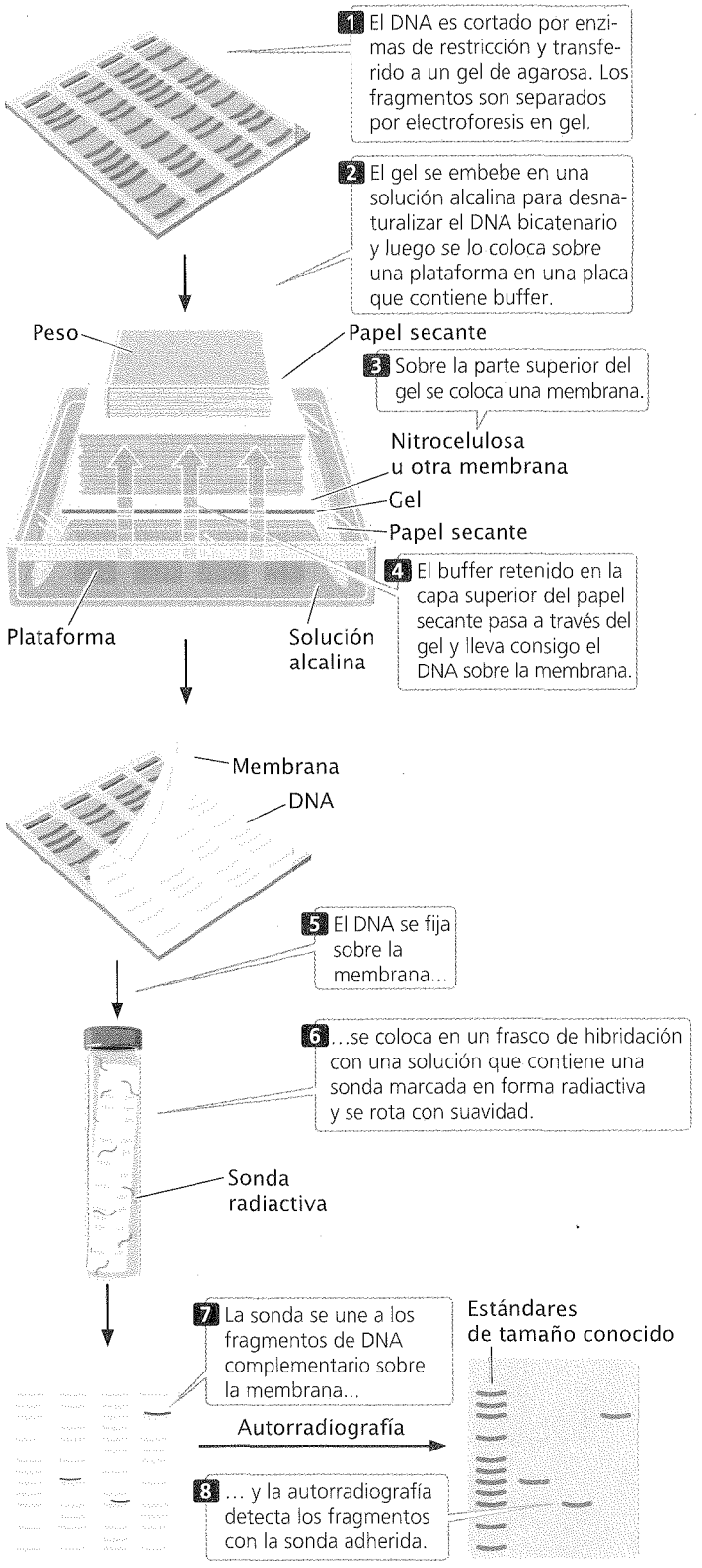
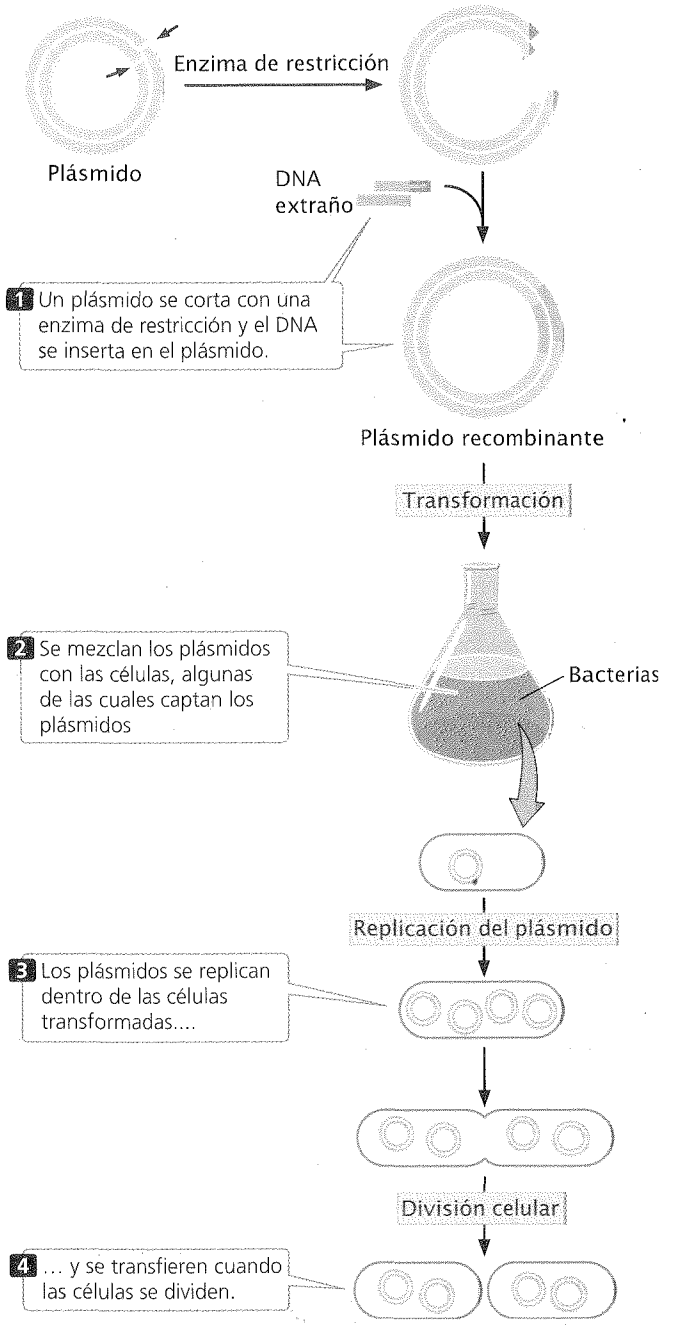



Fig. 18-5. **Los métodos de Southern blot e hibridación pueden utilizarse para localizar unos pocos fragmentos específicos en una dotación grande de DNA.**

ner estas copias es colocar el fragmento en una célula bacteriana y permitir que la célula replique el DNA. Este procedimiento se denomina **clonación génica** porque se producen copias idénticas (clones) de la pieza original de DNA **(fig. 18-6)**.

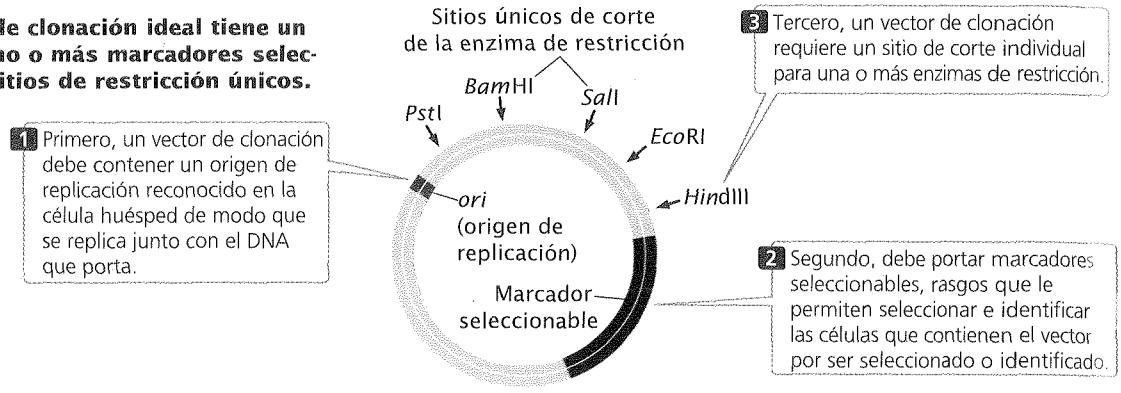
***Vectores de clonación.*** Un **vector de clonación** es una molécula de DNA replicante y estable a la cual puede adherirse un fragmento de DNA extraño para la introducción en una célula.




ANIMACIÓN

Fig. 18-6. **En la clonación génica se coloca un gen o un fragmento de DNA en una célula bacteriana, donde se multiplicará cuando la célula se divide.**

Fig. 18-7. **Un vector de clonación ideal tiene un origen de replicación, uno o más marcadores seleccionables y uno o más sitios de restricción únicos.**




Un vector de clonación efectivo tiene tres características importantes (**fig. 18-7**): 1) un origen de replicación que asegura que el vector se reproduzca dentro de la célula, 2) marcadores seleccionables que permiten seleccionar o identificar todas las células que contiene el vector y 3) uno o más sitios de restricción únicos dentro de los cuales puede insertarse un fragmento de DNA. Los sitios de restricción utilizados para la clonación deben ser únicos; si un vector está cortado en sitios de reconocimiento múltiples, que generan varias piezas de DNA, no habrá manera de que las piezas vuelvan a reunirse en el orden correcto. Para la clonación génica en bacterias suelen utilizarse tres tipos de vectores de clonación: plásmidos, bacteriófagos y cósmidos.

***Vectores plásmidos.*** Los plásmidos son moléculas de DNA circulares que existen naturalmente en las bacterias (véase p. 202 en cap. 8). Contienen orígenes de replicación y por eso pueden replicarse de manera independiente del cromosoma bacteriano. Los plásmidos utilizados en forma habitual en clonación se construyeron a partir de plásmidos bacterianos más grandes que aparecen naturalmente.

El plásmido pUC19 es un vector de clonación típico (**fig. 18-8**). Tiene un origen de replicación y dos marcadores seleccionables: un gen de resistencia a la ampicilina y un gen *lacZ*. La ampicilina es un antibiótico que suele producir la muerte de las células bacterianas, pero cualquier bacteria que contiene un plásmido pUC19 será resistente a este antibiótico. El gen *lacZ* codifica la enzima β-galactosidasa, que desdobla la lactosa para producir glucosa y galactosa (véanse pp. 441-442 en cap. 16). La enzima también desdoblará una sustancia química denominada X-gal, lo que produce una sustancia azul; cuando se coloca X-gal en el medio, cualquier colonia bacteriana que contiene el plásmido pUC19 intacto se tornará azul y puede identificarse con facilidad. (En estos experimentos se inactivó el gen de la β-galactosidasa propio de la bacteria y tan solo las bacterias con el plásmido aparecen en azul.) El plásmido pUC19 también posee un número de sitios de restricción únicos diferentes agrupados (un conector múltiple, *polylinker*) que permite insertar los fragmentos de DNA en el plásmido.

El método más fácil para insertar un fragmento de DNA extraño en un plásmido es utilizar la clonación de restricción *(restriction cloning),* en la cual la misma enzima de restricción corta el DNA extraño y el plásmido. La clonación de restricción produce extremos cohesivos complementarios en el DNA extraño y en el plásmido (**fig. 18-9a**). Luego, se mezcla el DNA y el plásmido; algunos de los fragmentos de DNA extraño se aparearán con los extremos cortados del plásmido. La DNA ligasa sella las hendiduras en el esqueleto de azúcar-fosfato y crea un plásmido recombinante que contiene el fragmento de DNA extraño.

Si bien es simple, la clonación de restricción tiene varias desventajas. En primer lugar, requiere que un solo sitio de restricción en el plásmido se corresponda con sitios en ambos extremos de la secuencia extraña por ser clonada. Si este ordenamiento de los sitios de restricción no está disponible, este método, por otra parte relativamente directo, no puede utilizarse. En segundo lugar, esta técnica a menudo forma productos no deseados. Los extremos cohesivos del plásmido son complementarios entre sí; de modo que los dos extremos del plásmido se renaturalizan y reproducen el plásmido intacto. De manera alternativa, los dos extremos complementarios del DNA extraño cortado pueden aparearse o varias piezas de DNA extraño o varios plásmidos pueden unirse. Sin embargo, estos productos no deseados no constituyen un problema serio si se utiliza un método eficiente para la detección sistemática en células bacterianas de un plásmido recombinante.

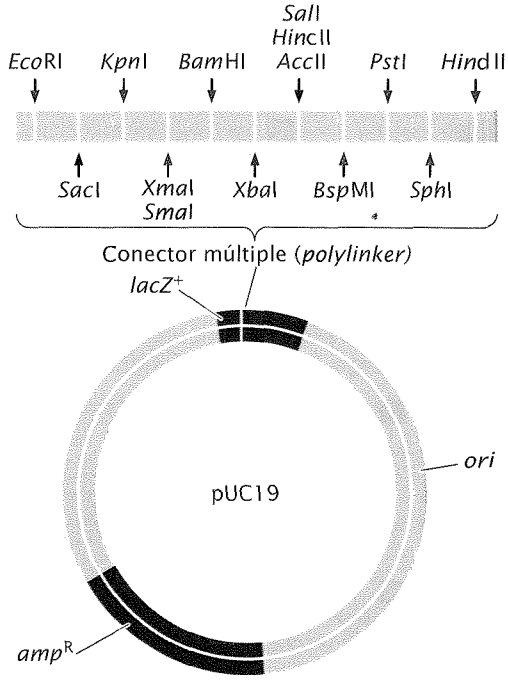
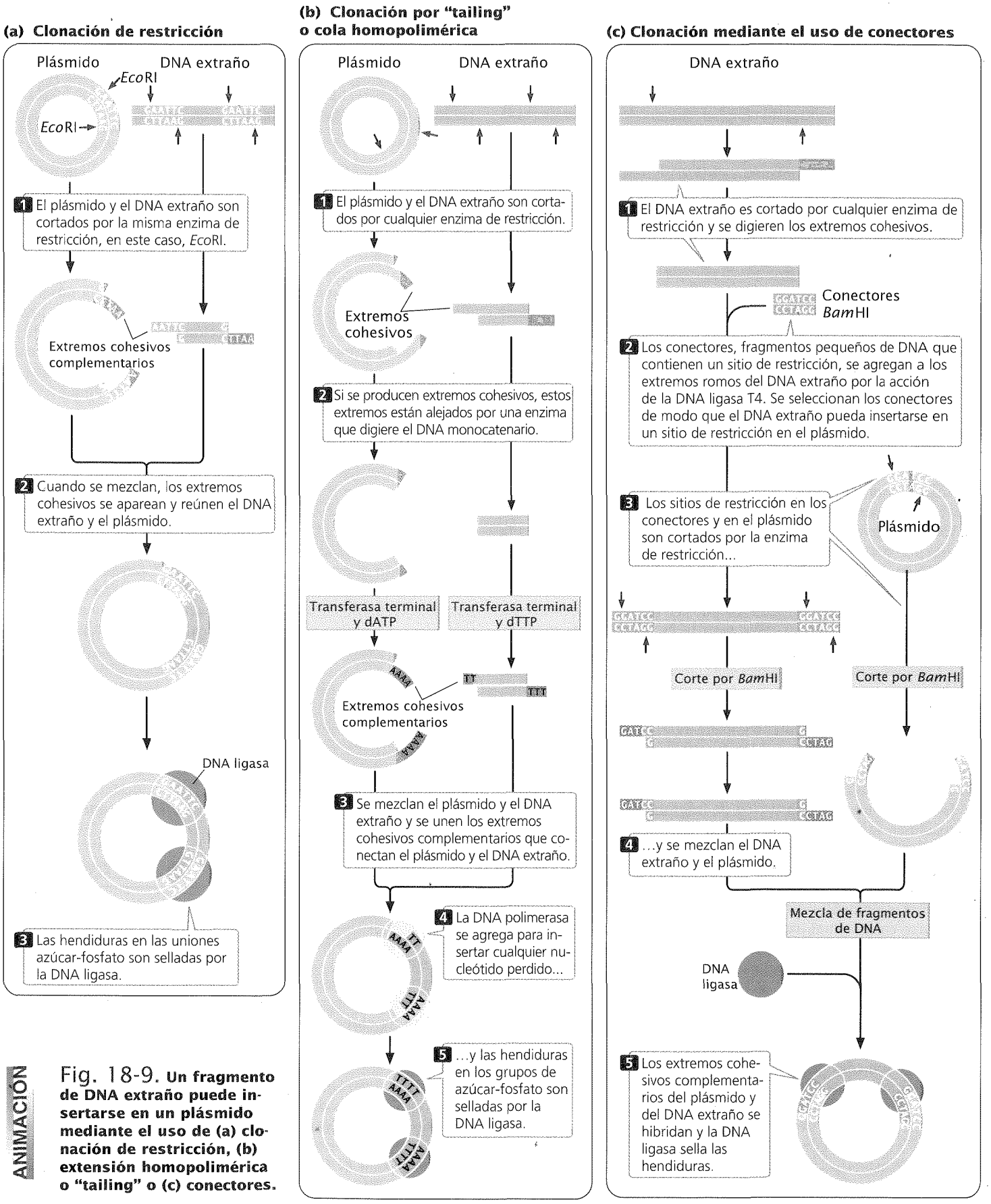



Fig. 18-8. **El plásmido pUC19 es un vector de clonación típico.** Contiene un cúmulo de sitios de restricción únicos, un origen de replicación y dos marcadores seleccionables: un gen de resistencia a la ampicilina y un gen *lacZ*.




ANIMACION

Fig. 18-9. **Un fragmento de DNA extraño puede insertarse en un plásmido mediante el uso de (a) clonación de restricción, (b) extensión homopolimérica o "tailing" o (c) conectores.**

Otro método para insertar DNA en un plásmido (un método que sortea el problema de los productos no deseados) es mediante una cola homopolimérica o *tailing* **(fig. 18-9b)**. En este procedimiento se crean extremos cohesivos complementarios sobre las piezas del DNA con extremos romos. Primero, se cortan el plásmido y el DNA extraño con cualquier enzima de restricción. Si la enzima de restricción produce extremos cohesivos, éstos se eliminan por una enzima que digiere el DNA monocatenario. De manera alternativa, el plásmido y el DNA extraño pueden cortarse por una enzima de restricción que produce extremos romos.

Una vez que el plásmido y el DNA extraño tienen los extremos romos, los extremos cohesivos monocatenarios son agregados por una enzima denominada transferasa terminal que agrega cualquier nucleótido disponible en el extremo 3' del DNA en una reacción que no depende del molde. Por ejemplo, la transferasa terminal y el desoxiadenosintrifosfato (dATP) podrían estar mezclados con el DNA del plásmido, lo que crea colas monocatenarias poli(A) en los extremos 3' del plásmido. La transferasa terminal y el desoxitimidintrifosfato (dTTP) podrían estar mezclados con el extremo romo de los fragmentos extraños de DNA, que crean colas monocatenarias poli(T) sobre sus extremos 3'. La cola poli(A) del plásmido sería complementaria de la cola poli(T) del DNA extraño, lo que le permite aparearse y empalmar el plásmido y el DNA extraño. La DNA polimerasa puede utilizarse para rellenar cualquier pérdida de nucleótidos y la DNA ligasa para sellar las hendiduras en el esqueleto de azúcar-fosfato.

Una ventaja de la cola homopolimérica (*tailing*) es que evita la formación de productos no deseados creados por la clonación de restricción; los extremos monocatenarios del plásmido son complementarios solo para los extremos monocatenarios del DNA extraño. Otra ventaja es que no se requieren sitios de restricción idénticos en el plásmido y el DNA extraño; para la escisión puede utilizarse cualquier sitio. Pero la cola homopolimérica tiene varias desventajas. Primero, destruye el sitio de restricción utilizado para cortar la molécula original, lo que impide la escisión posterior por la misma enzima de restricción para recuperar el DNA extraño. Segundo, los nucleótidos nuevos (las colas complementarias) introducidos en las uniones entre el plásmido y el DNA extraño a veces interfieren con la función del DNA clonado. En la actualidad no se utiliza mucho la cola homopolimérica en la clonación génica.

Un tercer método de inserción de fragmentos en los plásmidos consiste en utilizar la enzima ligasa T4, capaz de conectar dos piezas cualquiera de extremos romos de DNA. Como en la cola homopolimérica, este método no requiere sitios de restricción específicos y tiene gran versatilidad; su desventaja principal es que crea ciertos productos no deseados. Un cuarto método, que suele utilizarse en la actualidad, es el uso de conectores para agregar extremos complementarios a las moléculas de DNA **(fig. 18-9c)**. Los conectores son fragmentos sintéticos pequeños de DNA que contienen uno o más sitios de restricción. El DNA extraño de interés es cortado por cualquier enzima de restricción; si se crean extremos cohesivos, son digeridos para producir extremos romos. Luego, los conectores se adhieren a los extremos romos por la ligasa T4 y son cortados por una enzima de restricción, que generan extremos adhesivos complementarios de los extremos cohesivos del plásmido, generados mediante el uso de la misma enzima de restricción para cortar el plásmido. La mezcla del plásmido y el DNA extraño conduce a la formación de DNA recombinante que puede estabilizarse por la ligasa. La gran ventaja de utilizar conectores es que puede agregarse un sitio de restricción particular en casi cualquier localización deseada; de este modo, pueden cortarse y reunirse dos piezas cualesquiera de DNA.

***Transformación.*** Una vez colocado el gen dentro de un plásmido, éste debe introducirse en células bacterianas. Esta tarea suele cumplirse mediante la *transformación,* que es la capacidad de las células bacterianas de captar el DNA del ambiente externo (cap. 8). Algunos tipos de células sufren transformación en forma natural; otros deben tratarse antes en forma química o física. Dentro de la célula los plásmidos se replican y se multiplican.

***Uso de marcadores selectivos.*** Las células que portan plásmidos recombinantes pueden detectarse mediante el empleo de marcadores seleccionables en el plásmido. Un tipo de marcador seleccionable utilizado con frecuencia con los plásmidos es una copia del gen *lac*Z **(fig. 18-10)**. Este gen contiene una serie de sitios de restricción únicos en los cuales puede insertarse un fragmento de DNA por ser clonado. En ausencia de un fragmento insertado el gen *lac*Z es activo y produce β-galactosidasa. Cuando se inserta DNA extraño en el sitio de restricción altera el gen *lac*Z y la β-galactosidasa no se produce. El plásmido también suele contener un segundo marcador seleccionable, que puede ser un gen que confiere resistencia a un antibiótico como la ampicilina.

Las bacterias que son *lac*Z$^-$ son transformadas por los plásmidos y se evalúan mediante la formación de placas en un medio que contiene ampicilina. Solo sobrevivirán y crecerán las células que se transformaron con éxito y contienen un plásmido con el gen de resistencia a la ampicilina. Algunas de estas células contendrán un plásmido intacto, mientras que otras poseen un plásmido recombinante. El medio también contiene la sustancia X-gal. Las células bacterianas con un plásmido original intacto –sin un fragmento insertado– tienen un gen *lac*Z funcional y pueden sintetizar β-galactosidasa, la que corta X-gal y torna azules a las bacterias. Sin embargo, las células bacterianas con un plásmido recombinante tienen un gen para β-galactosidasa que se rompe por el DNA insertado; no sintetizan β-galactosidasa y permanecen blancas. Así, el color de la colonia permite la determinación rápida de la presencia o no de un plásmido recombinante o intacto en la célula.

Los plásmidos constituyen vectores de clonación ideales pero pueden contener solo DNA con un tamaño menor de alrededor de 15 kb. Cuando se insertan fragmentos grandes de DNA en un vector plásmido, el plásmido se convierte en inestable. Los fragmentos de DNA de clonación mayores de 15 kb requieren el uso de vectores de clonación diferentes.

## CONCEPTOS CLAVE

Los fragmentos de DNA pueden insertarse en los vectores de clonación, piezas estables de DNA que se replicarán dentro de una célula. Los vectores de clonación deben tener un origen de replicación, uno o más sitios únicos de restricción y marcadores seleccionables. Como vectores de clonación suelen utilizarse plásmidos.

***Vectores bacteriófagos.*** Los bacteriófagos ofrecen ciertas ventajas como vectores de clonación. El vector bacteriófago más utilizado es el bacteriófago λ, que infecta *E. coli.* Una de sus ventajas principales es la elevada eficiencia con la que transfiere el DNA al interior de las células bacterianas. Una segunda ventaja es que cerca de la tercera parte del genoma λ no es esencial para la infección y la reproducción; sin estos genes, una partícula λ inyectará, aun de manera fiel, su DNA dentro de una bacteria don-

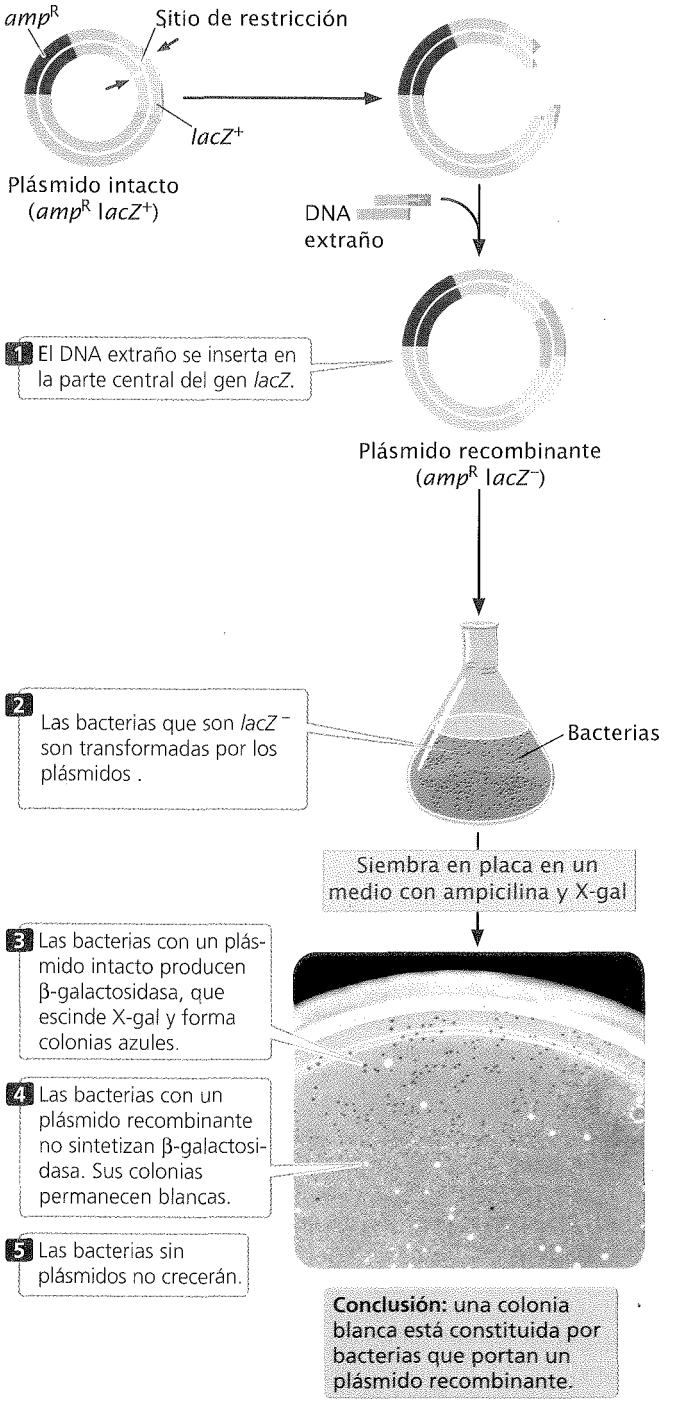



Fig. 18-10. **El gen *lacZ* puede utilizarse para seleccionar las bacterias que contienen plásmidos recombinantes.** Un plásmido especial porta una copia de lacZ y un gen de resistencia a la ampicilina. (Fotografía: Cytographics/Visuals Unlimited.)

de se reproducirá. Estos genes no esenciales que comprenden alrededor de 15 kb pueden ser reemplazados hasta por 23 kb de DNA extraño. Una tercera ventaja es que el DNA no se empaquetará dentro de una cubierta λ, a menos que tenga 40 a 50 kb de largo; de modo que no es probable que los fragmentos de DNA extraño sean transferidos por el vector salvo que estén insertados dentro del genoma λ, lo cual garantiza que el fragmento de DNA extraño pueda replicarse después de la entrada en la célula.

Los genes esenciales del genoma del fago λ se localizan agrupados. Las cepas del fago λ, denominadas vectores de sustitución, se han manipulado por ingeniería genética con sitios de *Eco*RI únicos en cualquier lado de los genes no esenciales (**fig. 18-11**), de modo que, mediante la utilización de *Eco*RI, pueden eliminarse estos genes. El DNA extraño cortado con *Eco*RI tendrá extremos cohesivos que son complementarios con los de los extremos de los genes λ esenciales, a los cuales pueden conectarse mediante la ligasa. El cromosoma λ posee extremos monocatenarios cortos denominados sitios *cos,* necesarios para empaquetar el DNA λ dentro de la cabeza de un fago. Los cromosomas del fago recombinante pueden entonces empaquetarse en la cubierta proteica y agregarse a *E. coli*. Los fagos inyectan su DNA recombinante dentro de la célula, donde se replicará. Solo los fragmentos de DNA de tamaño adecuado y que contienen genes esenciales se empaquetarán en las cubiertas del fago; esto proporciona un sistema de selección automática para los vectores recombinantes.

***Vectores cósmidos.*** Si bien solo pueden clonarse alrededor de 23 kb de DNA en los vectores λ, los fragmentos de DNA grandes, de cerca de 44 kb, pueden clonarse en cósmidos, que combina las propiedades de los vectores plásmidos y los fagos.

Los **cósmidos** son plásmidos pequeños que contienen los sitios *cos* del fago λ; pueden empaquetarse con las cubiertas virales y transferirse a las bacterias por infección viral. Dado que se pier-

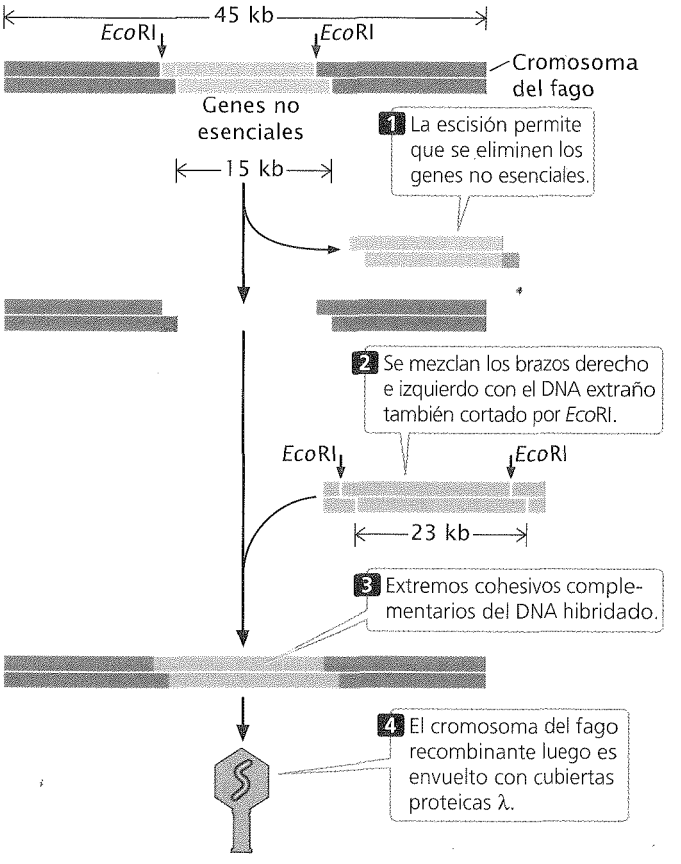



Fig. 18-11. **El fago λ es un vector de clonación eficaz.**

**Cuadro 18-3** Comparación entre vectores plásmidos, fago λ y cósmidos

| Vector de clonación | Tamaño del DNA que puede ser clonado | Método de propagación | Introducción en la bacteria |
|---|---|---|---|
| Plásmido | Hasta 15 kb | Replicación del plásmido | Transformación |
| Fago λ | Hasta 23 kb | Reproducción del fago | Infección fágica |
| Cósmido | Hasta 44 kb | Reproducción del plásmido | Infección fágica |

Nota: 1 kb = 1000 pb.

den todos los genes virales excepto los sitios *cos*, un cósmido puede contener más del doble del DNA extraño que puede transportar el fago vector. Los vectores cósmidos tienen los siguientes componentes: 1) un origen de replicación del plásmido (*ori*), 2) uno o más sitios de restricción únicos, 3) uno o más marcadores seleccionables, y 4) sitios *cos* para permitir el empaquetado de DNA en las cabezas del fago.

El DNA extraño es insertado en los cósmidos del mismo modo que se introduce el DNA en los plásmidos: el cósmido y el DNA extraño son cortados por una enzima de restricción que produce extremos complementarios (cohesivos) y son unidos por la DNA ligasa. Los cósmidos recombinantes son incorporados dentro de las cubiertas y las partículas del fago se utilizan para infectar células bacterianas, donde el cósmido se replica como un plásmido. En el cuadro 18-3 se comparan las propiedades de plásmidos, vectores fagos λ y cósmidos.

## CONCEPTOS CLAVE

Los vectores bacteriófagos no solo contienen más DNA que los plásmidos, sino también transfieren DNA extraño en las células bacterianas a una velocidad relativamente alta. Un vector cósmido consiste en un plásmido con sitios *cos*, que permiten que el DNA sea empaquetado en las cubiertas proteicas del fago. Los cósmidos contienen más DNA que los vectores bacteriófagos.

***Vectores de expresión.*** A veces el objetivo en la clonación génica no es solo replicar el gen, sino también producir la proteína que codifica. Uno de los primeros productos comerciales elaborados por tecnología de DNA recombinante fue la proteína insulina. El gen para la insulina humana fue aislado e insertado en las bacterias, que se utilizaron después de la multiplicación para sintetizar la insulina humana. Sin embargo, la expresión exitosa de un gen humano en una célula bacteriana no es un tema tan sencillo. Si bien la universalidad del código genético permite a los genes humanos especificar la misma proteína tanto en células humanas como bacterianas, las secuencias que regulan la transcripción y la traducción son bastante diferentes en las bacterias y en los eucariontes.

Para garantizar la transcripción y la traducción suele insertarse un gen extraño en un **vector de expresión** que, además del habitual origen de replicación, los sitios de restricción y los marcadores seleccionables, contiene secuencias requeridas para la transcripción y la traducción en las células bacterianas **(fig. 18-12)**. Estas secuencias adicionales pueden incluir:

1. Un promotor bacteriano, como el promotor *lac*. El promotor precede un sitio de restricción donde va a insertarse el DNA extraño, que permite la transcripción de la secuencia extraña por ser regulada mediante el agregado de sustancias que induce el promotor.

2. Una secuencia de DNA que, cuando se transcribe en RNA, produce un sitio de fijación al ribosoma bacteriano.

3. Secuencias de iniciación y de terminación de la transcripción bacteriana.

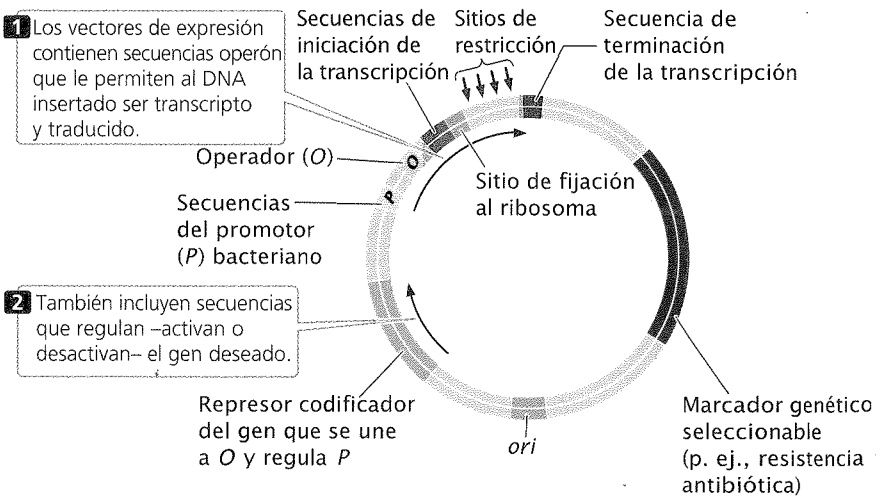



Fig. 18-12. **Para garantizar la transcripción y la traducción, puede insertarse un gen extraño en un vector de expresión; en este ejemplo, un vector de expresión *E. coli*.**

4. Secuencias que controlan la iniciación de la transcripción, como genes reguladores y operadores.

El promotor bacteriano y el sitio de fijación al ribosoma suelen estar colocados hacia el extremo 5' del sitio de restricción, lo que permite la inserción del DNA extraño en el extremo 3' del codón de iniciación. Cuando el plásmido se coloca en una célula bacteriana, la RNA polimerasa se une al promotor y transcribe el DNA extraño. Los ribosomas bacterianos se adhieren al sitio de fijación al ribosoma sobre el RNA y traducen la secuencia en una proteína extraña.

## CONCEPTOS CLAVE

Un vector de expresión contiene un promotor, un sitio de fijación al ribosoma y otras secuencias que permiten que un gen clonado sea transcripto y traducido en las bacterias.

***Vectores de clonación para eucariontes.*** Los vectores descritos hasta ahora permiten clonar genes en células bacterianas. Se han desarrollado otros vectores de clonación para transferir genes en células eucariontes. Por ejemplo, se desarrollaron plásmidos especiales para la clonación en levaduras y vectores retrovirales para la clonación en mamíferos.

Los **vectores lanzadera o versátiles** se utilizan para transportar genes en ambas direcciones entre dos huéspedes. Por ejemplo, mediante ingeniería genética se han diseñado plásmidos que permiten clonar y manipular secuencias de genes en bacterias y luego transferirlas a células de levaduras para el estudio. Por esta razón deben contener orígenes de replicación y marcadores seleccionables que actúen en ambos huéspedes.

Los **cromosomas artificiales de levaduras** (YAC) son moléculas de DNA con un origen de replicación de levadura, un par de telómeros y un centrómero. Las fibras del huso mitótico se adhieren al centrómero y los YAC se segregan de la misma manera que en los cromosomas de las levaduras; los telómeros garantizan que los YAC permanezcan estables dentro de la célula y el origen de replicación permite que se repliquen. Los YAC son muy útiles porque pueden transportar fragmentos de DNA grandes, de 600 kb y algunos YAC especiales pueden portar inserciones de más de 1 000 kb. Se han realizado modificaciones de YAC de modo que pueden utilizarse en organismos eucariontes distintos de las levaduras. Los **cromosomas artificiales bacterianos** (BAC), construidos a partir de los factores F (véase cap. 8), se utilizan para clonar fragmentos grandes cuyas longitudes oscilan entre 100 y 500 kb en las bacterias.

La bacteria del suelo *Agrobacterium tumefaciens,* que invade las plantas a través de heridas e induce la formación de tumores (*crown galls*) en el cuello y las raíces, se ha empleado para transferir genes a las plantas. Esta bacteria contiene un plásmido grande denominado **plásmido Ti**, parte del cual se transfiere a la célula vegetal cuando *A. tumefaciens* infecta una planta. En ésta, el DNA del plásmido Ti se integra en uno de los cromosomas de la planta donde se transcribe y traduce para producir varias enzimas que ayudan a mantener la bacteria **(fig. 18-13a)**. La transferencia del segmento de DNA desde el plásmido Ti a un cromosoma de la planta requiere dos secuencias de 25 pb que flanquean el DNA Ti, así como varios genes localizados en el plásmido Ti.

Los genetistas han diseñado un vector versátil *Agrobacterium-E. coli* que contiene las secuencias laterales requeridas para transferir DNA, un marcador seleccionable y sitios de restricción en los cuales puede insertarse el DNA extraño **(fig. 18-13b)**. Cuando el vector versátil se coloca en *A. tumefaciens* con el plásmido Ti, transferirá el DNA extraño que porta en una célula de la planta donde se integrará en un cromosoma de ésta. Este vector se ha utilizado para transferir genes que confieren atributos importantes desde el punto de vista económico, como resistencia a los herbicidas, virus que afectan a los vegetales y pestes por insectos.

## CONCEPTOS CLAVE

Los vectores de clonación especiales se utilizan para introducir genes en eucariontes; incluyen vectores versátiles que pueden reproducirse en dos huéspedes diferentes, cromosomas artificiales de levaduras y bacterianos, que contienen fragmentos de DNA de cientos a miles de pares de bases de longitud y el plásmido Ti, que transfiere los genes a las plantas.

***Papel de la clonación génica.*** La manipulación y el análisis de los genes con tecnología de DNA recombinante requiere copias múltiples de las secuencias de DNA utilizadas. Durante muchos años la única manera de amplificar las secuencias de DNA fue clonarlas en células bacterianas y la clonación era un requisito previo para otros muchos métodos moleculares. En la actualidad los métodos mucho más rápidos de amplificación del DNA (la reacción en cadena de la polimerasa, descrita más adelante) han obviado la necesidad de la clonación génica en muchos procedimientos moleculares, si bien la clonación sigue siendo muy utilizada para crear secuencias de genes novedosos para su inserción en células huésped y para otras manipulaciones de secuencias de DNA.

## Hallazgo de genes

En nuestra consideración de la clonación génica hemos ignorado de propósito un problema de importancia fundamental: ¿cómo encontramos la secuencia de DNA para ser clonada en primer lugar? De hecho, este problema suele ser el más importante en la clonación porque en una célula suele haber millones o miles de millones de pares de bases de DNA. Hasta ahora se ha demorado en forma intencional la discusión de cómo resolver este problema porque, paradójicamente, a menudo se requiere clonar un gen para encontrarlo.

Este enfoque –clonar primero y buscar después– se denomina "clonación de fragmentos escogidos al azar" (*shotgun*, escopeta) porque es como cazar con una escopeta: se esparcen los tiros ampliamente en la dirección general de la presa a sabiendas de que hay una buena posibilidad de que uno o más de los perdigones pegue en el blanco. En la clonación al azar primero se clona un número grande de fragmentos de DNA, en conocimiento de que uno o más contienen el DNA de interés y entonces se busca el fragmento de interés entre los clones.

Una colección de clones que contiene todos los fragmentos de DNA provenientes de una fuente se denomina **genoteca**. Por ejemplo, podríamos aislar DNA genómico de las células humanas, cortarlo en fragmentos y clonarlos en su totalidad en células bacterianas o fagos. El conjunto de colonias bacterianas o fagos

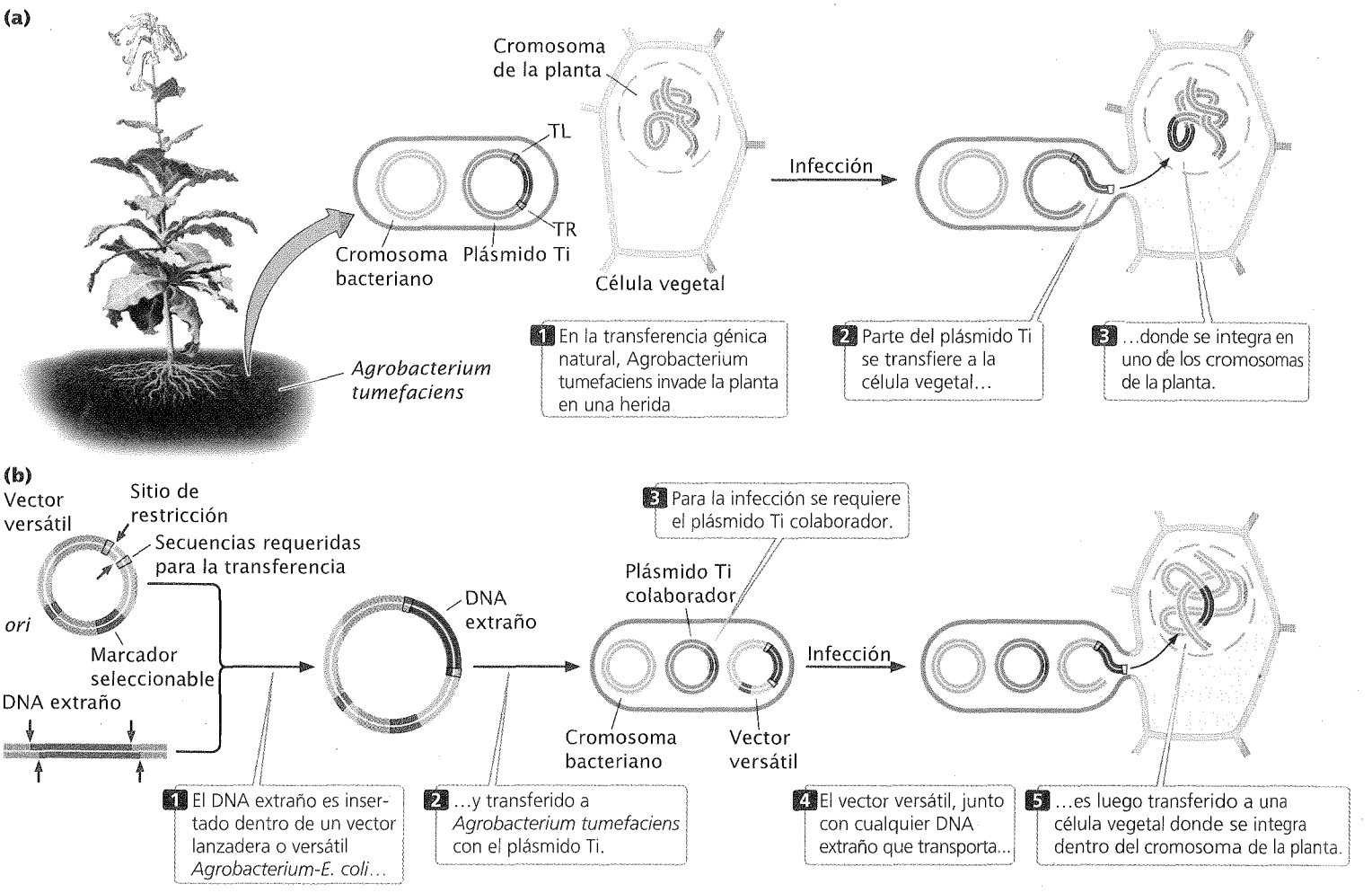



Fig. 18-13. **El plásmido Ti puede utilizarse para transferir genes en las plantas.** TL y TR son secuencias flanqueantes requeridas para la transferencia del segmento del DNA de las bacterias a la célula vegetal.

que contienen estos fragmentos es una **genoteca genómica**, que contiene todas las secuencias de DNA encontradas en el genoma humano.

***Creación de una genoteca genómica.*** Para crear una genoteca genómica se recolectan las células y se rompen, lo que produce la liberación de su DNA y otros contenidos celulares en una solución acuosa. Existen varios métodos para aislar el DNA de los otros contenidos celulares. En uno de ellos se agrega fenol (un solvente orgánico que no se mezcla bien con el agua) a la mezcla que entonces se agita. Las proteínas provenientes de las células se asocian con el fenol, mientras que el DNA y el RNA permanecen en la solución acuosa, que se eliminan mediante una pipeta. Luego, los ácidos nucleicos se precipitan en esta solución cuando se agrega alcohol frío. El RNA puede eliminarse por el agregado de una enzima que degrada el RNA pero no el DNA.

Una vez extraído el DNA se corta en fragmentos mediante el uso de una enzima de restricción para digerirlo durante un período limitado (digestión parcial), de modo que solo se cortan *algunos* de los sitios de restricción en cada molécula de DNA. Debido a que los sitios de corte son al azar las diferentes moléculas de DNA se cortarán en lugares diferentes y se producirá un conjunto de fragmentos superpuestos (**fig. 18-14**). A continuación los fragmentos se unen a vectores plásmidos, fagos o cósmidos, que pueden transferirse a las bacterias. Esta técnica produce un conjunto de células bacterianas o partículas fágicas que contienen los fragmentos genómicos superpuestos. Algunos clones contienen el gen de interés completo, unos pocos contienen partes del gen, pero la mayoría contiene fragmentos que no tienen ninguna parte del gen de interés.

Una genoteca genómica debe contener un número importante de clones para garantizar que todas las secuencias de DNA del genoma estén representadas en ella. Una genoteca del genoma humano formada mediante el uso de cósmidos, en el que cada uno porta un fragmento de DNA al azar que tiene una longitud de 35 000 a 44 000 pb, requeriría alrededor de 350 000 clones cósmidos para proporcionar una posibilidad del 99% de que cada secuencia esté incluida.

***Creación de una genoteca de cDNA.*** Una alternativa para la creación de una genoteca genómica es crear una que consista solo en esas secuencias de DNA que se transcriben en el mRNA (denominada **genoteca de cDNA** porque todo el DNA en esta genoteca es *complementario* del mRNA). Gran parte del DNA eucarionte consiste en secuencias repetitivas (y otras de DNA) que no se transcriben en el mRNA (véase p. 299 de cap. 11) y las secuencias no están representadas en una genoteca de cDNA.

La genoteca de cDNA tiene dos ventajas adicionales. Primero, está enriquecida con fragmentos provenientes de los genes trans-

criptos en forma activa. Segundo, los intrones no interrumpen las secuencias clonadas; los intrones plantearían un problema cuando el objetivo es producir una proteína eucarionte en las bacterias porque la mayoría de las bacterias no tiene ninguna manera de eliminar los intrones.

La desventaja de una genoteca de cDNA es que contiene solo secuencias que se encuentran presentes en el mRNA maduro. Los intrones y cualquier otra secuencia que es alterada después de la transcripción no están presentes; las secuencias, como los promotores y los intensificadores, que no se transcriben en el RNA tampoco se encuentran presentes en una genoteca de cDNA. También es importante destacar que la genoteca de cDNA representa solo las secuencias génicas expresadas en el tejido a partir del cual se aisló el RNA. Además, la frecuencia de una secuencia de DNA particular en una genoteca de cDNA depende de la abundancia del mRNA correspondiente en el tejido dado. Por el contrario, casi todos los genes están presentes con la misma frecuencia en una genoteca genómica de DNA.

Para crear una genoteca de cDNA primero debe separarse el RNA mensajero de otros tipos de RNA celular (tRNA, rRNA, snRNA, etc.). La mayoría de los mRNA eucariontes posee un cordón de nucleótidos de adenina en el extremo 3' y esta cola poli(A) proporciona un gancho conveniente para la separación del mRNA eucarionte de los otros tipos. Se aísla el RNA celular total de las células y se pasa a través de una columna empacada con fragmentos cortos de DNA que consiste en su totalidad en cadenas de nucleótidos timina, es decir oligo(dT) **(fig. 18-15a)**. Cuando el RNA se mueve a través de la columna, las colas poli(A) de las moléculas del mRNA se aparean con las cadenas oligo(dT) y son retenidas en la columna, mientras que el resto de RNA pasa a través de ella. Luego, el mRNA puede ser eluido de la columna mediante el agregado de un buffer que rompe los puentes de hidrógeno entre las colas de poli(A) y las cadenas de oligo(dT).

A continuación se copian las moléculas de mRNA en el cDNA mediante transcripción inversa. Se agregan al mRNA cebadores oligo(dT) cortos. Un cebador se aparea con la cola poli(A) en el extremo 3' del mRNA, lo que proporciona un grupo 3'-OH para la iniciación de la síntesis de DNA **(fig. 18-15b)**. La transcriptasa inversa, una enzima aislada de los retrovirus (véase p. 226 en cap. 8), sintetiza DNA complementario monocatenario a partir del molde de RNA mediante el agregado de nucleótidos de DNA al grupo 3'-OH del cebador.

La molécula híbrida RNA-DNA resultante se convierte entonces en una molécula de cDNA bicatenario por uno de varios métodos. Un método común es tratar el híbrido RNA-DNA con RNasa para digerir en forma parcial la cadena de RNA. La digestión parcial deja brechas en el híbrido RNA-DNA y permite que la DNA polimerasa sintetice una segunda cadena de DNA mediante el empleo de piezas cortas de RNA no digeridas como cebadores y la primera cadena de DNA como molde. Por último, la DNA polimerasa desplaza todos los fragmentos de RNA y los reemplaza con nucleótidos de DNA y las hendiduras en el esqueleto de azúcar-fosfato son selladas por la DNA ligasa.

## CONCEPTOS CLAVE

Un método para encontrar un gen es crear y seleccionar una genoteca. Una genoteca genómica se crea mediante el corte del DNA genómico en fragmentos superpuestos y la clonación de cada fragmento en una célula bacteriana separada. Una genoteca de cDNA se crea a partir del mRNA que se convierte en cDNA y se clona en la bacteria.

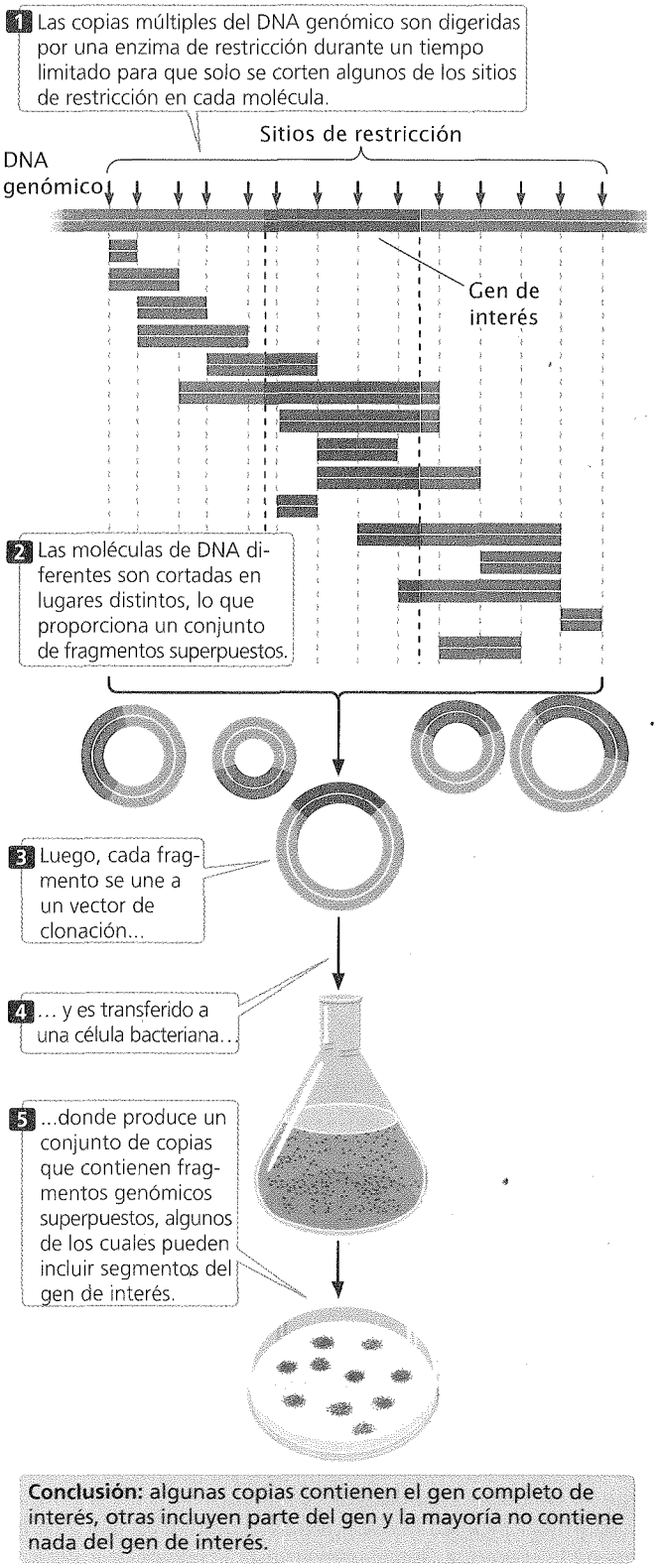



Fig. 18-14. **Una genoteca genómica contiene la totalidad de las secuencias del DNA encontradas en el genoma de un organismo.**

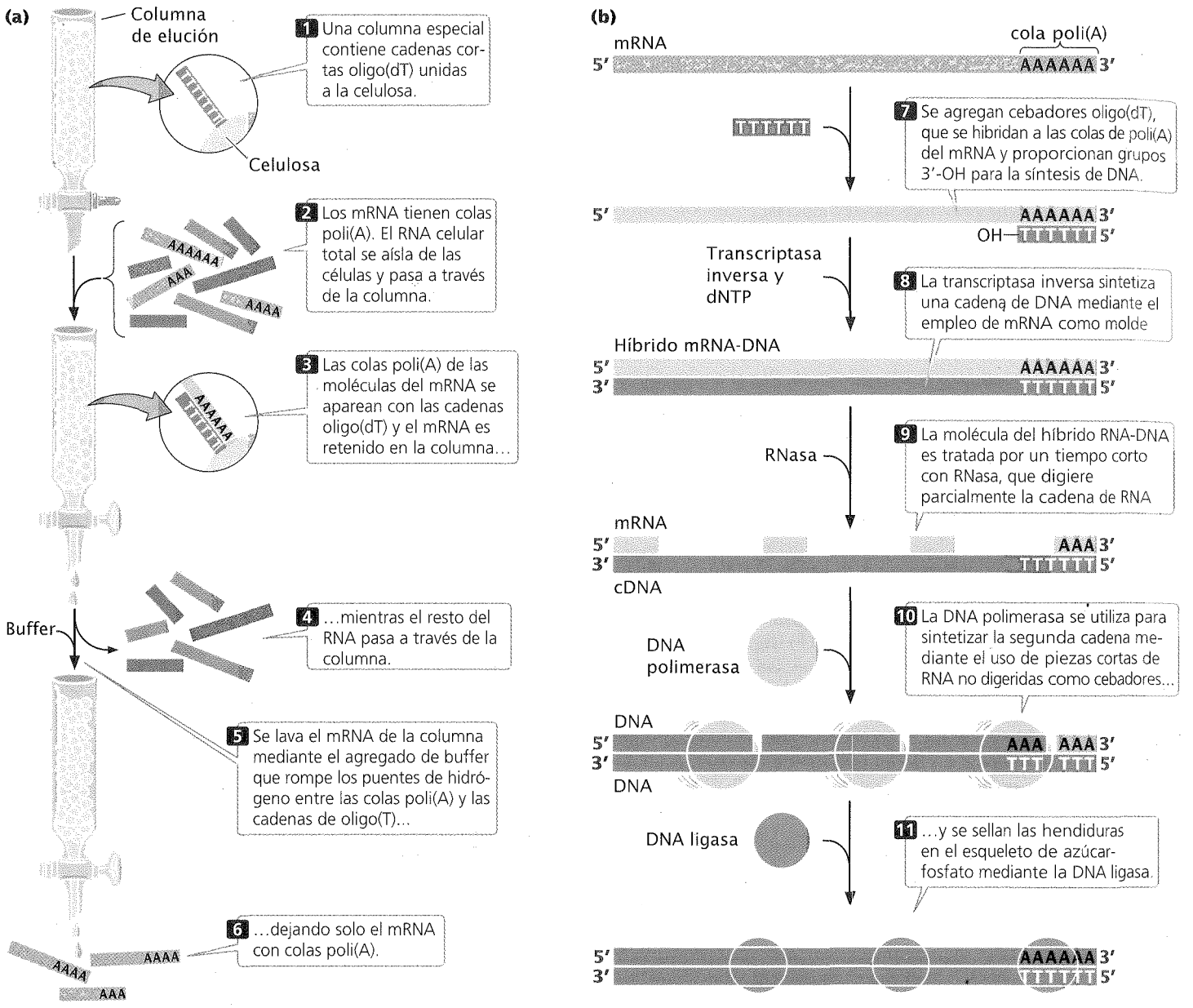



Fig. 18-15. **Una genoteca de cDNA contiene solo las secuencias de DNA que son transcriptas en el mRNA.**

***Selección de genotecas de DNA.*** Crear una genoteca genómica o de cDNA es relativamente fácil en comparación con la selección de una genoteca para encontrar clones que contienen el gen de interés. El procedimiento de selección utilizado depende de lo que se conoce acerca del gen.

El primer paso en la selección es el cultivo en placa de los clones de la genoteca. Si para construir la genoteca se utilizó un vector plásmido o cósmido, las células se diluyen y se siembran en placa de modo que cada bacteria crezca en una colonia separada. Si se utilizó un vector fágico, se permite que los fagos infecten un crecimiento confluente de bacterias en una placa de Petri. Cada placa o colonia bacteriana contiene un fragmento de DNA clonado individual que debe evaluarse para el gen de interés.

Una manera común de seleccionar las genotecas es con sondas. Ya hemos visto el modo en que pueden utilizarse las sondas para encontrar fragmentos específicos de DNA por electroforesis en gel (véase fig. 18-5). De manera similar, las sondas pueden utilizarse para encontrar fragmentos de DNA clonados en bacterias o fagos. Para utilizar una sonda primero deben hacerse réplicas de las colonias en placas o placas en la genoteca. La **figura 18-16** ilustra este procedimiento para una genoteca de cósmidos.

¿Cómo se obtiene una sonda cuando el gen aún no se ha aislado? Una opción es utilizar como sonda un gen similar proveniente de otro organismo. Por ejemplo, si quisiéramos seleccionar una genoteca humana para el gen de la hormona del crecimiento y el gen ya se había aislado a partir de las ratas, podríamos utilizar una secuencia purificada del gen de rata como sonda para encontrar el gen humano para la hormona del crecimiento. La hibridación exitosa no requiere la complementariedad perfecta entre la sonda y la secuencia objetivo; así, a menudo puede utilizarse como sonda una

C.E.F.Y B.
JU IIN 956
964-8246



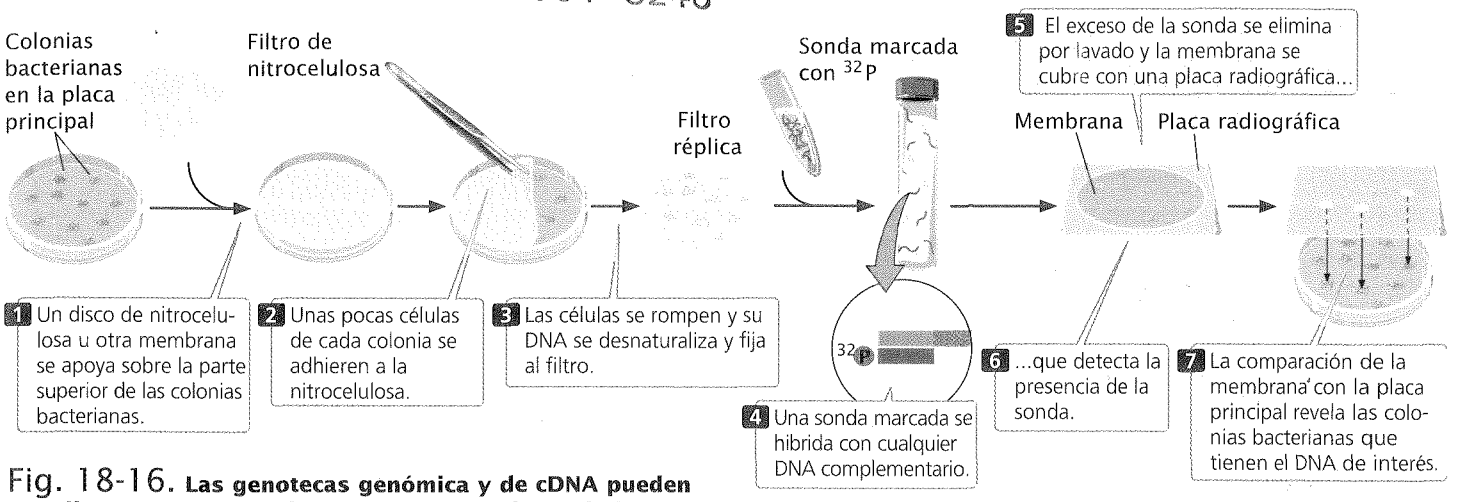



Fig. 18-16. **Las genotecas genómica y de cDNA pueden estudiarse con una sonda para encontrar el gen de interés.**

secuencia relacionada. La temperatura y la concentración salina de la reacción de hibridación pueden ajustarse para regular el grado de complementariedad requerido para que tenga lugar el apareamiento. De manera alternativa, si ya se aisló la proteína producida por el gen y determinada su secuencia de aminoácidos, pueden crearse sondas sintéticas. Con el uso del código genético y la secuencia de aminoácidos de la proteína pueden deducirse posibles secuencias de nucleótidos de una región pequeña del gen. Si bien solo una secuencia en el gen codifica una proteína particular, la presencia de codones sinónimos implica que la misma proteína podría producirse por varias secuencias diferentes de DNA y es imposible saber cuál es la correcta. Para superar este problema se utiliza como sonda una mezcla de todas las secuencias posibles de DNA. Para reducir al mínimo el número de secuencias requeridas en la mezcla se selecciona una región de la proteína con degeneración relativamente pequeña en sus codones **(fig. 18-17)**.

Cuando se ha determinado parte de la secuencia de DNA del gen puede sintetizarse de modo químico un conjunto de sondas de DNA utilizando una máquina automatizada conocida como sintetizador de oligonucleótidos. Las sondas resultantes pueden utilizarse para seleccionar una genoteca para un gen de interés.

Otro método de selección de una genoteca consiste en buscar el producto proteico de un gen. Este método requiere que la genoteca sea clonada en un vector de expresión. Los clones pueden probarse para la presencia de la proteína mediante el uso de un anticuerpo que reconoce la proteína o por el empleo de una prueba química para evaluar la proteína producida. Este método depende de la existencia de una prueba para la proteína producida por el gen.

Casi todos los métodos utilizados en la selección de una genoteca identificarán diversos clones, algunos de los cuales serán positivos falsos, que no contienen el gen de interés; pueden requerirse varios métodos de selección para determinar cuál de los clones contiene en realidad el gen.

## CONCEPTOS CLAVE

Una genoteca puede seleccionarse para un gen específico mediante el empleo de sondas complementarias que forman híbridos con el gen. De manera alternativa, la genoteca puede clonarse en un vector de expresión y el gen puede localizarse mediante el examen de los clones por la formación de la proteína producto del gen.

***Paseo cromosómico.*** Hay muchos genes con funciones importantes en los que aún no se conoce el producto proteico asociado. Por ejemplo, todavía se desconocen las bases bioquímicas de muchas enfermedades genéticas humanas. ¿Cómo podrían aislarse estos genes? Un enfoque es determinar primero la localización general del gen en el cromosoma utilizando frecuencias de recombinación derivadas de cruces o pedrigíes (véanse pp. 174-180 en cap. 7). Después de que el gen se ha ubicado en un mapa cromosómico pueden identificarse genes vecinos que ya se han clonado. Con el uso de una técnica denominada **paseo cromosómico (fig. 18-18)** es posible moverse desde estos genes vecinos al nuevo gen de interés.

La base del paseo cromosómico es el hecho de que una genoteca genómica consiste en un conjunto de fragmentos de DNA *superpuestos* (véase fig. 18-14). Comenzamos con un gen o secuencia de DNA clonados que están próximos al nuevo gen de interés de modo que el "paseo" será tan corto como sea posible. Se utiliza un extremo del clon de un gen vecino (clon A en la fig. 18-18) para hacer una sonda complementaria. Esta sonda se utiliza a fin de seleccionar la genoteca genómica para encontrar un segundo clon (clon B) que se superpone con el primero y se extiende en la dirección del gen de interés. Este segundo clon se aísla y purifica y se prepara una sonda desde su extremo. La segunda sonda se utiliza para seleccionar la genoteca para un tercer clon (clon C) que se superpone con el segundo. Así, se puede pasear de manera sistemática hacia el gen de interés un clon a la vez. De este modo se han encontrado cierta cantidad de genes humanos y de otros organismos importantes.

## CONCEPTOS CLAVE

En el paseo cromosómico primero se mapea un gen en relación con un gen clonado con anterioridad. Se utiliza una sonda formada a partir de un extremo del gen clonado para encontrar un clon superpuesto, que luego se utiliza para encontrar otro clon superpuesto. De esta manera es posible que el cromosoma realice un paseo hacia al gen de interés.

***Descubrimiento de genes "in silico".*** Cada año se logran más y más secuencias de genomas completos (véase cap. 19) y secuencias parciales de muchos organismos se agregan continuamente a las ba-

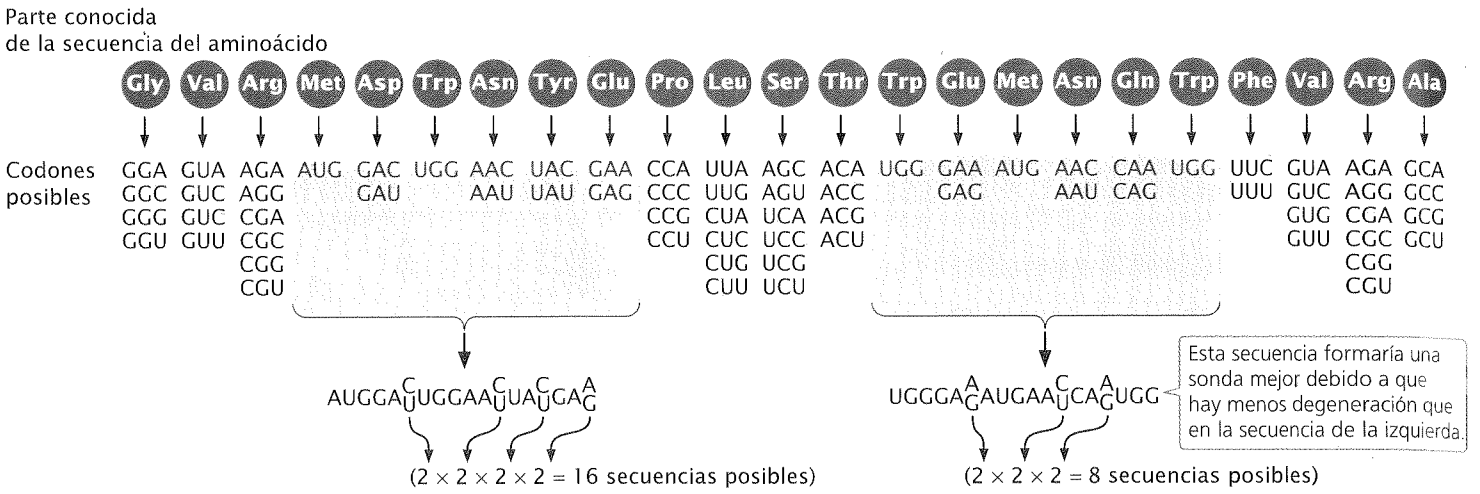



Fig. 18-17. **Una sonda sintética puede diseñarse sobre la base del código genético y la secuencia de aminoácidos conocida de la proteína codificada por el gen de interés.** Debido a la ambigüedad en el código la misma proteína puede ser codificada por varias secuencias diferentes de DNA y deben sintetizarse sondas con todas las secuencias posibles de DNA. Para reducir el número de secuencias que deben sintetizarse se escoge una región del gen con degeneración mínima.

ses de datos de DNA. Con este crecimiento en la información de secuencias la tarea de encontrar genes en la actualidad se realiza no por la clonación génica sino con computadoras de alta velocidad que analizan y buscan bases de datos de DNA. Estos métodos de localización y caracterización de genes, algunas veces denominados "in silico" se basan en la identificación de secuencias características asociadas con genes y en la comparación con secuencias de genes conocidos en las bases de datos de DNA. Estos métodos se tratarán con más profundidad en el capítulo 19.

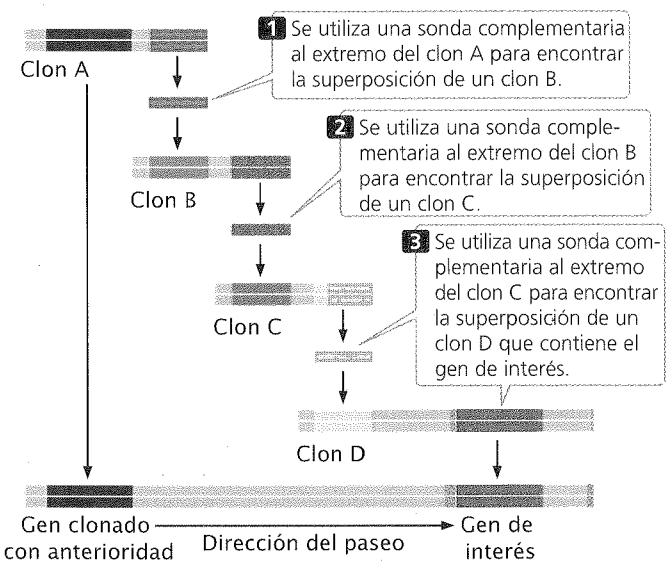



Fig. 18-18. **En el paseo cromosómico se utilizan genes vecinos para localizar un gen de interés.**

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Estrategias de clonación

Todos los experimentos de clonación génica tienen cuatro pasos básicos:

1. Aislamiento de un fragmento de DNA.
2. Unión del fragmento a un vector de clonación.
3. Introducción del vector de clonación, junto con el fragmento de DNA insertado, dentro de las células del huésped.
4. Identificación de células que contienen la molécula de DNA recombinante.

Hemos considerado diversos métodos para llevar a cabo estos cuatro pasos. No hay un procedimiento único para la clonación de un gen sino una variedad de métodos, cada uno con virtudes y defectos. La combinación particular de métodos escogidos para un experimento de clonación se denomina **estrategia de clonación** (véase cuadro 18-4).

Cuando se desarrolla una estrategia de clonación deben tomarse en consideración ciertos factores. Éstos incluyen cuánto se conoce acerca del gen por ser clonado, el tamaño y la naturaleza del gen y el propósito final del experimento de clonación. El procedimiento para la clonación de un fragmento de DNA pequeño, bien caracterizado por secuenciación, sería muy diferente del de la clonación de un gen grande, mal conocido, para la producción comercial de una proteína.

El primer paso en la clonación génica es encontrar el gen o el fragmento de DNA de interés. Hay dos enfoques básicos. En uno

## Cuadro 18-4 Consideraciones en el desarrollo de una estrategia de clonación

| Pasos en la clonación génica | Consideraciones |
|---|---|
| 1. Aislamiento del fragmento de DNA | a. El propósito de la clonación, ¿es la expresión requerida? ¿Es necesaria la secuencia completa?<br>b. ¿Qué se sabe acerca del gen y la proteína (si existe) que codifica?<br>c. El tamaño del gen<br>d. ¿Se conoce la localización cromosómica del gen?<br>e. Tamaño del genoma a partir del cual se aísla el gen |
| 2. Unión del fragmento de DNA al vector | a. Tipo del vector de clonación utilizado<br>i. El tamaño del gen<br>ii. El organismo dentro del cual se clonará el gen<br>ii. La necesidad de un mecanismo de selección<br>iv. Si se requiere la expresión<br>v. Eficacia de la transferencia a la célula transferida requerida<br>vi. El propósito de la clonación<br>b. Método de unión del gen al vector<br>i. La simplicidad del método<br>ii. La disponibilidad de los sitios de restricción<br>iii. La necesidad de recuperar el fragmento del vector<br>iv. Si se requiere la expresión<br>v. El propósito de la clonación |
| 3. Transferencia del vector recombinante a la célula huésped | a. Tipo del vector de clonación utilizado |
| 4. Identificación de las células que portan la molécula recombinante | a. Información conocida acerca del gen<br>b. Tipo de vector de clonación utilizado<br>c. Eficacia de la transferencia<br>d. Propósito de la clonación |

puede construirse una genoteca de DNA a partir del genoma o cDNA, y se la puede seleccionar para encontrar el gen de interés. En el otro enfoque primero puede aislarse el gen y luego ser clonado. El enfoque por utilizar depende en gran parte de lo que ya se conoce acerca del gen. ¿Ya fue mapeado? ¿Se dispone de una sonda para la selección? ¿Se conoce la secuencia de aminoácidos de una proteína codificada por el gen?

Si se decide hacer y seleccionar una genoteca, el problema siguiente es seleccionar la fuente mejor de DNA. ¿Será una genoteca genómica o una genoteca de cDNA? Si el propósito es clonar el gen en un vector de expresión y producir una proteína, entonces es ideal una genoteca de cDNA. Utilizar una genoteca de cDNA significa que deben excluirse los intrones (que las bacterias no pueden eliminar) y se requerirá menor cantidad de colonias para seleccionar. Por otra parte, si el propósito es examinar las secuencias o los intrones reguladores dentro de un gen, entonces se requiere una genoteca genómica.

La próxima decisión importante en el desarrollo de una estrategia de clonación es seleccionar el vector de clonación. La opción depende de ciertos factores:

- *La longitud de la secuencia por ser clonada.* Para una secuencia de solo unos pocos miles de pares de bases de longitud la mejor opción puede ser un plásmido; si se quiere clonar un gen de 35 kb o mucho más largo, se requerirá un cósmido.
- *El organismo en el cual se clonará el gen.* Algunos vectores son específicos para *E. coli*, mientras que otros son específicos para otras bacterias o para células eucariontes.
- *Los métodos de selección utilizados para encontrar células que contienen un plásmido con el gen insertado.* Se puede requerir un vector con marcadores seleccionables para poder identificar las células que contienen el gen.
- *La necesidad de que se exprese el gen insertado.* Si se desea el producto proteico, puede ser necesario utilizar un vector de expresión que contenga un promotor y otras secuencias que aseguren la transcripción y la traducción del gen insertado.
- *La necesidad de la eficacia de la transferencia a las células huésped.* Si pueden utilizarse métodos de selección para estudiar un número grande de células, entonces puede ser adecuada una tasa baja de transferencia; pero si la selección es menos potente o es costosa, puede ser deseable una tasa más alta de transferencia.

Una estrategia de clonación también debe tener en cuenta el mejor método para unir el fragmento de DNA y el vector de clonación. Los puntos importantes incluyen aquí la simplicidad y la facilidad del método, la necesidad de retener los sitios de restricción para que el gen extraño pueda recuperarse a partir del vec-

tor y si la secuencia génica debe unirse a un promotor y otras secuencias reguladoras para asegurar la transcripción.

El método escogido para movilizar el vector dentro de la célula huésped suele ser determinado por el tipo de vector; los plásmidos se transfieren a las células bacterianas por transformación, mientras que los fagos y los cósmidos se transfieren mediante la infección viral. El procedimiento para estudiar las células a fin de encontrar las que poseen moléculas recombinantes depende de cuánto se conoce acerca del fragmento clonado, la eficacia de la transferencia y el vector de clonación utilizado. En el cuadro 18-4 se resumen las consideraciones utilizadas en el desarrollo de una estrategia de clonación.

## Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el DNA

Un problema fundamental cuando se trabaja en el nivel molecular es que cada gen es un fragmento diminuto del DNA celular total. Debido a que cada gen es poco común antes de poder estudiarlo debe ser aislado y amplificado. Antes de mediados de la década de 1980 el único procedimiento disponible para amplificar el DNA era la clonación génica, es decir, la colocación del gen en una célula bacteriana y la multiplicación de las bacterias. La clonación es muy laboriosa y requiere al menos varios días para el crecimiento de las bacterias. En 1983 Kary Mullis de Cetus Corporation conceptuó una nueva técnica para amplificar el DNA en un tubo de ensayo. La **reacción en cadena de la polimerasa** (PCR) permite amplificar los fragmentos de DNA miles de millones de veces en el transcurso de unas pocas horas. Puede utilizarse con cantidades pequeñísimas de DNA original, incluso una sola molécula. La reacción en cadena de la polimerasa ha revolucionado la biología molecular y es hoy una de las técnicas moleculares más utilizada.

**Cuadro 18-5** Número de copias del fragmento de DNA en la amplificación por PCR

| Número de ciclos de PCR (*n*) | Número de copias bicatenarias del DNA original (2n) |
|---|---|
| 0 | 1 |
| 1 | 2 |
| 2 | 4 |
| 3 | 8 |
| 4 | 16 |
| 5 | 32 |
| 6 | 64 |
| 7 | 128 |
| 8 | 256 |
| 9 | 512 |
| 10 | 1 024 |
| 20 | 1 048 576 |
| 30 | 1 073 741 824 |

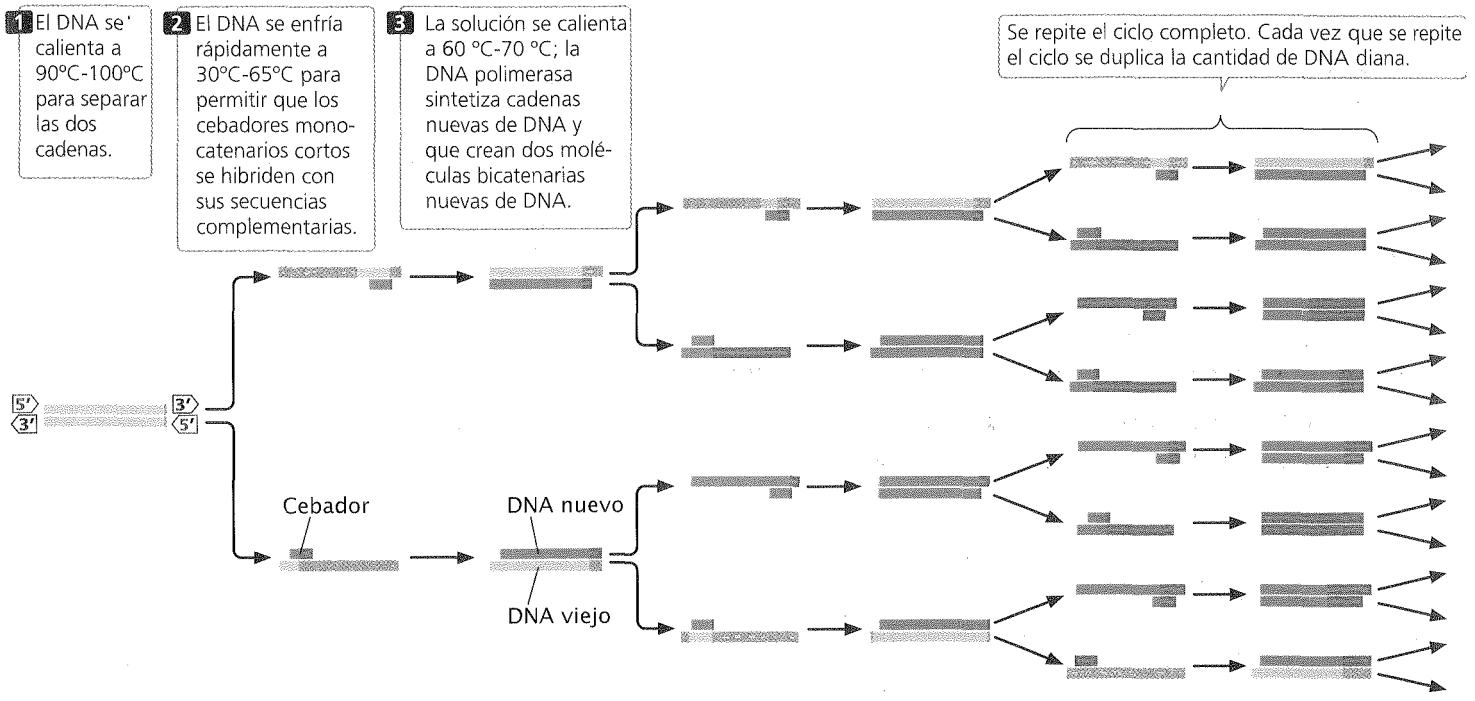
La base de la PCR es la replicación catalizada por una enzima DNA polimerasa que tiene dos requisitos esenciales: 1) un molde de DNA monocatenario a partir del cual puede copiarse una nueva cadena de DNA y 2) un cebador con un grupo 3'-OH al que pueden agregarse los nuevos nucleótidos.

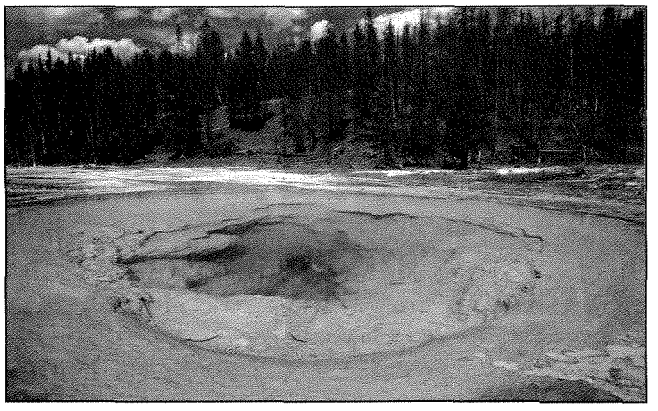
Debido a que una molécula de DNA consta de dos cadenas de nucleótidos cada una puede servir como molde para producir una nueva molécula de DNA, la cantidad de DNA se duplica con cada replicación. El punto de partida de la síntesis de DNA en el molde es determinado por la elección de los cebadores. Los cebadores utilizados en la PCR son los fragmentos cortos de DNA, de manera típica de 17 a 25 nucleótidos de longitud, que son complementarios a las secuencias conocidas en el molde. Para cada cadena se utiliza un cebador diferente.

Para llevar a cabo la PCR se comienza con una solución que incluye el DNA blanco (DNA por ser amplificado), la DNA polimerasa, los cuatro desoxirribonucleósidos trifosfatos (dNTP: los sustratos para la DNA polimerasa), los cebadores que son complementarios a las secuencias cortas en cada cadena del DNA blanco y los iones magnesio y otras sales necesarios para que se produzca la reacción. Una reacción en cadena de la polimerasa típica incluye tres pasos (**fig. 18-19**). En el paso 1 una solución de comienzo de DNA se calienta entre 90°C y 100°C para romper los puentes de hidrógeno entre las dos cadenas de nucleótidos y producir así los moldes monocatenarios necesarios. La mezcla de la reacción se mantiene a esta temperatura durante sólo uno o dos minutos. En el paso 2, la solución de DNA se enfría con rapidez a una temperatura entre 30 y 65°C y se mantiene así durante un minuto o menos. Si bien durante este intervalo corto las cadenas de DNA no tendrán posibilidad de renaturalizarse, los cebadores podrán adherirse a sus secuencias complementarias en las cadenas molde. En el paso 3 la solución se calienta entre 60°C y 70°C, temperatura a la cual la DNA polimerasa puede sintetizar cadenas nuevas de DNA mediante el agregado de nucleótidos a los cebadores. En el transcurso de unos pocos minutos se producen dos moléculas nuevas de DNA bicatenario por cada molécula original de DNA objetivo.

Luego se repite el ciclo completo. Con cada ciclo, la cantidad de DNA objetivo se duplica; de modo que éste aumenta en forma geométrica. Una molécula de DNA aumenta a más de 1 000 moléculas en 10 ciclos de PCR, a más de un millón de moléculas en 20 ciclos y a más de mil millones de moléculas en 30 ciclos (cuadro 18-5). Cada ciclo se completa en el término de unos pocos minutos; por tanto, en unas pocas horas se obtiene una amplificación grande de DNA.

Dos innovaciones importantes facilitaron el uso de la PCR en el laboratorio. La primera fue el descubrimiento de una DNA polimerasa que es estable a las temperaturas elevadas utilizadas en el paso 1 de la PCR. La DNA polimerasa proveniente de *E. coli,* utilizada en la PCR original, se desnaturaliza a 90°C. Por esta razón, en *cada* ciclo debía agregarse enzima nueva a la mezcla de reacción, lo que produce un retraso considerable en el proceso. Este obstáculo se superó cuando la DNA polimerasa se aisló de la bacteria *Thermus aquaticus*, que vive en los manantiales de aguas calientes en el Yellowstone National Park (véase fig. 18-19). Esta enzima, apodada **polimerasa *Taq***, tiene una notable estabilidad a temperaturas elevadas y no se desnaturaliza durante el paso de separación de la cadena de la PCR; por esto puede agre-



ANIMACIÓN

Fig. 18-19. **La reacción en cadena de la polimerasa se utiliza para amplificar incluso muestras muy pequeñas de DNA.** La fotografía representa los manantiales calientes en el Yellowstone National Park, el hábitat de *Thermus aquaticus*, la fuente de la enzima *Taq* utilizada en la PCR. (Fotografía: Corbis.)

garse a la mezcla al principio del proceso de la PCR y continúa activa durante muchos ciclos.

La segunda innovación importante fue el desarrollo de cicladores térmicos automatizados, es decir, máquinas que provocan los cambios de temperatura rápidos requeridos para los diferentes pasos de la PCR. En un comienzo los tubos que contenían la mezcla de reacción se trasladaban en forma manual entre baños de agua a temperaturas diferentes, necesarios para los tres pasos de cada ciclo. En los cicladores térmicos automatizados los tubos de reacción se colocan en un bloque metálico que cambia la temperatura con rapidez según un programa computarizado.

En la actualidad la reacción en cadena de la polimerasa se utiliza con frecuencia en lugar de la clonación génica, pero tiene varias limitaciones. Primero, el uso de la PCR requiere el conocimiento previo de por lo menos parte de la secuencia del DNA objetivo para permitir la construcción de cebadores. Por consiguiente, la PCR no puede utilizarse para amplificar un gen que no ha sido secuenciado, al menos en parte. Segundo, la capacidad de la PCR de amplificar cantidades de DNA sumamente pequeñas determina que la contaminación sea un problema importante. Las cantidades diminutas de DNA provenientes de la piel del personal del laboratorio e incluso en las partículas pequeñas presentes en el aire pueden ingresar en un tubo de reacción y amplificarse junto con el DNA objetivo. Para sortear este inconveniente se requiere una técnica de laboratorio cuidadosa y el uso de controles.

Una tercera limitación de la PCR es la exactitud. A diferencia de otras DNA polimerasas, la polimerasa *Taq* no tiene capacidad de corrección (véase p. 332 en cap. 12) y, en las condiciones de PCR estándares, incorpora un nucleótido incorrecto cerca de una vez cada 20 000 pb. Las DNA polimerasas con capacidad de corrección suelen incorporar un nucleótido incorrecto cerca de una vez cada mil millones de pares de bases. Para muchas aplicaciones la tasa de error producida por la PCR no constituye un problema porque solo unas pocas moléculas de DNA de los miles de millones producidas contendrán un error. Sin embargo, para otras aplicaciones como la clonación de productos de PCR la tasa de error relativamente elevada de PCR puede plantear problemas significativos. Se han aislado DNA polimerasa nuevas termoestables con capacidad de corrección que brindan resultados de PCR más precisos.

Una cuarta limitación de la PCR es que el tamaño de los fragmentos que pueden amplificarse por la polimerasa *Taq* estándar suele ser menor de 2 000 pb. Mediante el empleo de una combinación de la polimerasa *Taq* y una DNA polimerasa con capacidad de corrección y la modificación de las condiciones de la reacción, los investigadores lograron extender la amplificación por

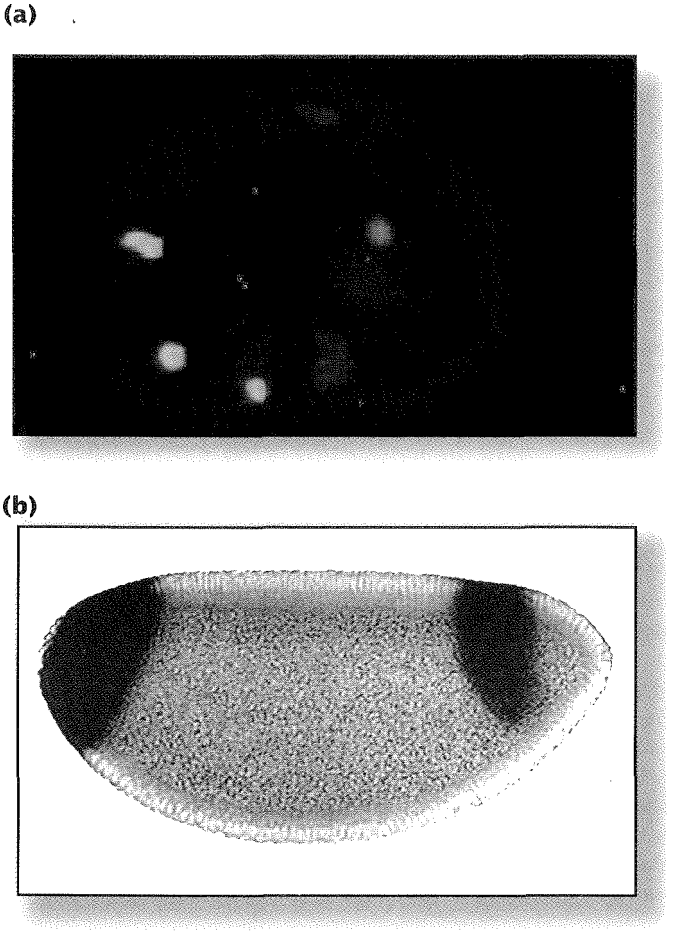



Fig. 18-20. **Con la hibridación in situ, las sondas de DNA se utilizan para determinar la localización celular o cromosómica de un gen o su producto. (a)** Una sonda con fluorescencia verde es específica del cromosoma X, una sonda con fluorescencia roja es específica para el cromosoma Y y una sonda con fluorescencia azul es específica del cromosoma 18. Las sondas indican que esta célula tiene cromosomas sexuales XXXY y dos copias del cromosoma 18. **(b)** En la hibridación in situ se utilizan para detectar la presencia de mRNA a partir del gen *tailless* en un embrión de *Drosophila*. El mRNA tailless se concentra en ambos extremos del embrión y se requiere para el desarrollo adecuado. (Parte a, cortesía de Patrick Daniel Storto. Department of Pediatrics and Human Development, Michigan State University; parte b, cortesía de L. Tsuda.)

PCR a fragmentos más grandes. A pesar de sus limitaciones la PCR se utiliza de manera habitual en una amplia gama de aplicaciones moleculares.

## CONCEPTOS CLAVE

La reacción en cadena de la polimerasa es un método enzimático, in vitro, destinado a amplificar el DNA con rapidez. En este proceso el DNA se calienta para separar las dos cadenas, los cebadores cortos se adhieren al DNA objetivo y la DNA polimerasa sintetiza cadenas de DNA nuevas a partir de los cebadores. Cada ciclo de PCR duplica la cantidad de DNA.

## Análisis de las secuencias de DNA

Además de la clonación y la amplificación del DNA las técnicas moleculares se utilizan para analizar las moléculas de DNA mediante la determinación de sus secuencias y una investigación de sus funciones.

***Secuenciación del DNA.*** Una técnica poderosa que surge de la tecnología de DNA recombinante es la capacidad de secuenciar con rapidez las moléculas de DNA. La *secuenciación del DNA* consiste en determinar la secuencia de bases en el DNA; permite leer la información genética en el DNA, lo que proporciona una información enorme acerca de la estructura y la función del gen. Los detalles de la secuenciación del DNA se describen en el capítulo 19.

***Hibridación in situ.*** Las sondas de DNA pueden utilizarse para determinar la ubicación cromosómica de un gen o la localización celular de un mRNA en un proceso denominado **hibridación in situ**. El nombre deriva del hecho de que el DNA o el RNA se visualizan mientras se encuentran en la célula (in situ). Esta técnica requiere que las células estén fijas y los cromosomas esparcidos en un portaobjetos. Así, los cromosomas se exponen durante un corto período a una solución con pH elevado, que rompe el apareamiento de las bases de DNA y permite el acceso a las sondas. Se agrega una sonda marcada que se fija a todas las secuencias complementarias de DNA. El exceso de la sonda se elimina por lavado y se detecta la ubicación de la sonda fijada. En un principio las sondas se marcaban en forma radiactiva y se detectaban por autorradiografía, pero en la actualidad muchas sondas están adheridas a colorantes fluorescentes que pueden observarse en forma directa por microscopia **(fig. 18-20a)**. Es posible utilizar de modo simultáneo varias sondas con colorantes que emiten fluorescencias de colores distintos para investigar secuencias o cromosomas diferentes.

La hibridación in situ también puede utilizarse para determinar la distribución en los tejidos de moléculas de mRNA específicas, lo que sirve como fuente de conocimiento acerca de cómo la expresión del gen difiere entre los tipos celulares **(fig. 18-20b)**. Una sonda de DNA o RNA marcado complementaria de una molécula de mRNA específica se agrega al tejido y la localización de la sonda se determina mediante autorradiografía o marcación fluorescente.

***Footprinting del DNA.*** Muchas secuencias de DNA importantes actúan como sitios de fijación para las proteínas; por ejemplo, las secuencias consenso en los promotores son a menudo los sitios de fijación para los factores de transcripción (véase cap. 13). Una técnica denominada **footprinting del DNA** puede utilizarse para determinar las secuencias de DNA fijadas a estas proteínas.

En un experimento típico de footprinting del DNA los fragmentos de DNA purificados están marcados en un extremo con un isótopo de fósforo radiactivo, $^{32}P$. Se utiliza una enzima o sustancia química que realiza cortes en el DNA para escindir el DNA al azar en subfragmentos, que luego se desnaturalizan y separan por electroforesis en gel. Las posiciones de los subfragmentos se visualizan por autorradiografía. Este procedimiento se lleva a cabo tanto en presencia como en ausencia de una proteína de fijación al DNA particular. Cuando la proteína está ausente, la escisión es aleatoria a lo largo del DNA, lo que produce una escalera "continua" de bandas en la autorradiografía **(fig. 18-21)**. Cuan-

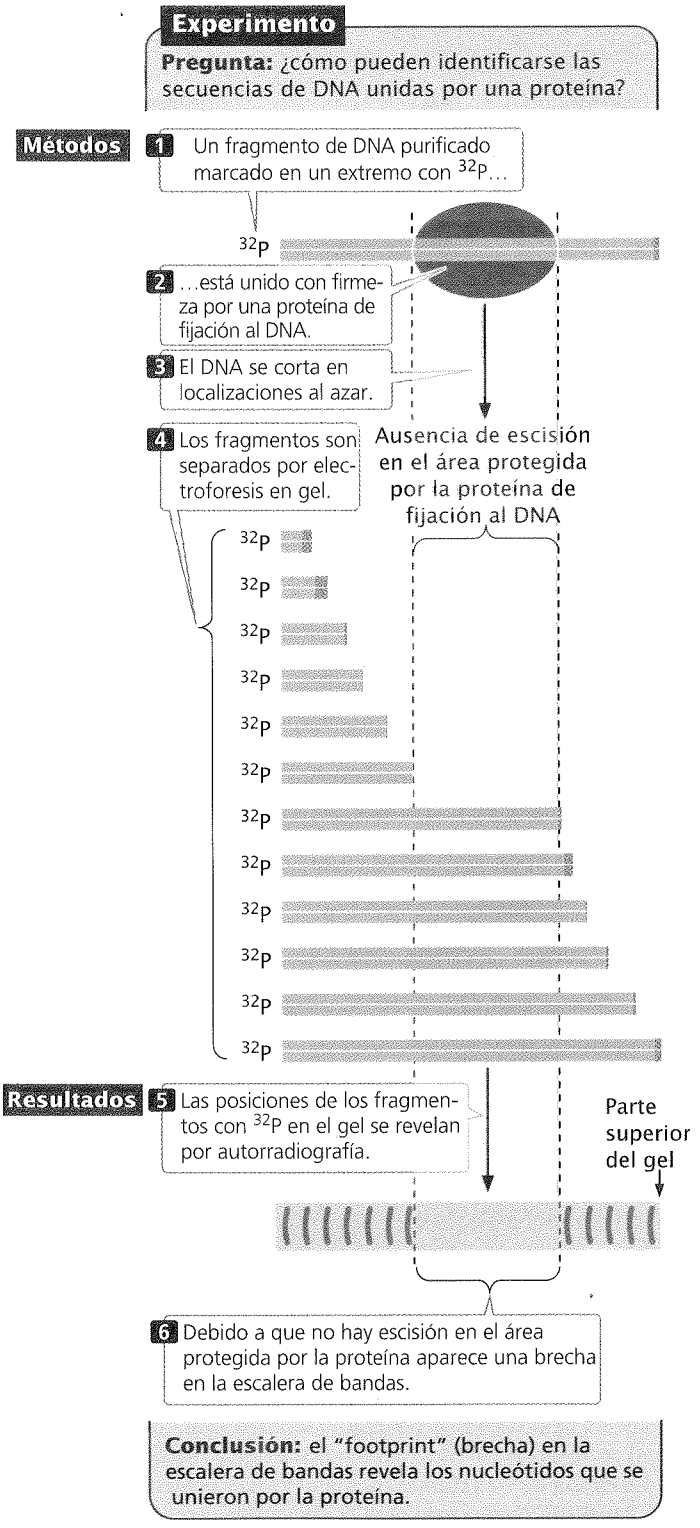



Fig. 18-21. **Footprinting de DNA para determinar las secuencias de DNA que están unidas por proteínas.**

do la proteína está presente, se fija a nucleótidos específicos y protege sus enlaces fosfodiéster de la escisión. Por consiguiente, no hay cortes en el área protegida por la proteína y no aparecen fragmentos de terminación marcados en el sitio de fijación en la autorradiografía. Su omisión deja un intervalo o "footprint" (huella) en la escalera de las bandas (véase fig. 18-21) y la posición del "footprint" identifica los nucleótidos fijados de modo intenso por la proteína.

## CONCEPTOS CLAVE

La hibridación in situ puede utilizarse para visualizar la localización cromosómica de un gen o para determinar la distribución tisular de un mRNA transcripto de un gen específico. El footprinting del DNA se utiliza para determinar las secuencias a las que se adhieren las proteínas de fijación al DNA.

***Mutagénesis.*** Una manera eficaz de estudiar la función del gen es crear mutaciones en localizaciones específicas en un proceso denominado **mutagénesis dirigida** y estudiar entonces los efectos de estas mutaciones en el organismo.

Se han desarrollado varias estrategias para la mutagénesis dirigida. Una de ellas consiste en recortar una secuencia corta de nucleótidos con enzimas de restricción y reemplazarla con un oligonucleótido sintético corto que contiene la secuencia mutada deseada **(fig. 18-22)**. El éxito de este método depende de la disponibilidad de sitios de restricción que flanquean la secuencia por ser alterada.

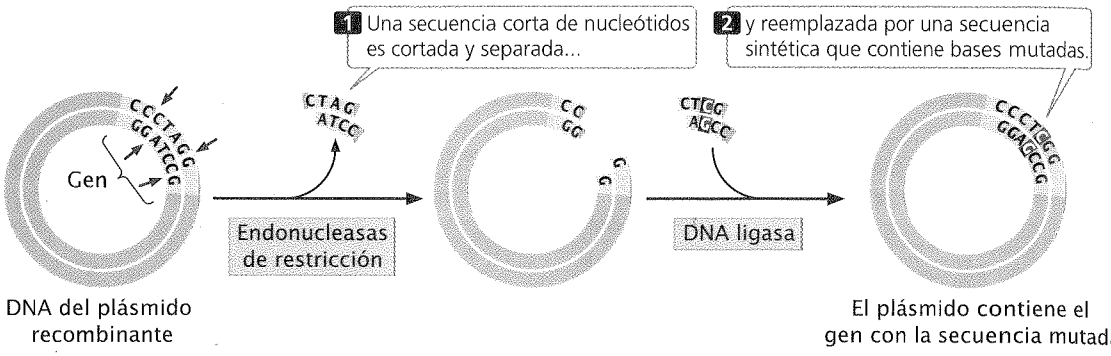
Si no se dispone de sitios de restricción adecuados, puede utilizarse la **mutagénesis dirigida por un oligonucleótido (fig. 18-23)**. En este método se produce un oligonucleótido monocatenario que difiere de la secuencia blanco en una o algunas bases. Por esto, el DNA blanco y el oligonucleótido se aparearán en condiciones adecuadas. Cuando se aparea en forma exitosa con el DNA blanco el oligonucleótido puede actuar como un cebador para comenzar la síntesis de DNA, que produce una molécula bicatenaria con un error de apareamiento en la región del cebador. Cuando este DNA se transfiere a células bacterianas las bases apareadas en forma errónea serán reparadas por las enzimas bacterianas. Cerca de la mitad de las veces las bases normales serán cambiadas por bases mutantes y más de la mitad de las bases mutantes serán trocadas por bases normales. Luego, se realiza una selección bacteriana para detectar la presencia del gen mutante.

## CONCEPTOS CLAVE

Es posible introducir mutaciones particulares en sitios específicos dentro de un gen por medio de mutagénesis dirigida y mutagénesis dirigida por un oligonucleótido.

***Animales transgénicos.*** Los ovocitos de los ratones y otros mamíferos son lo bastante grandes como para que el DNA pueda inyectarse en ellos en forma directa. Enseguida después de la penetración por el espermatozoide un óvulo de ratón fertilizado contiene dos pronúcleos, uno del espermatozoide y uno del óvulo; más tarde estos pronúcleos se fusionan para formar el núcleo del embrión. Los dispositivos mecánicos pueden manipular agujas de vidrio huecas, muy finas, para inyectar el DNA directamente en uno de los pronúcleos de un óvulo fertilizado **(fig. 18-24)**. De manera típica se inyectan unos pocos cientos de copias

Fig. 18-22. **En la mutagénesis dirigida las enzimas de restricción cortan y separan una secuencia corta de nucleótidos que es reemplazada por una secuencia de DNA mutada sintética.**




de DNA lineal clonado en un pronúcleo y, en algunos de los óvulos inyectados, las copias del DNA clonado se integran al azar en uno de los cromosomas mediante un proceso denominado recombinación no homóloga. Después de la inyección los embriones se implantan en una hembra seudopreñada: una madre sustituta preparada en forma fisiológica para el embarazo por apareamiento con un macho vasectomizado.

Solo alrededor del 10 al 30% de los óvulos sobreviven y, de éstos, solo algunos tienen una copia del DNA clonado integrado en forma estable en un cromosoma. No obstante, si se inyectan e implantan varios cientos de embriones hay buena posibilidad de que nazcan uno o más ratones cuyos cromosomas contienen el DNA extraño. Además, debido a que el DNA fue inyectado en estadio unicelular del embrión, estos ratones suelen portar el DNA clonado en todas las células de su cuerpo, incluso en sus células reproductoras y, por consiguiente, pasará el DNA extraño a su progenie. A través del intercruzamiento puede crearse una cepa de ratones homocigóticos para el gen extraño. Se dice que los animales alterados en forma permanente de esta manera son *transgénicos* y el DNA extraño que portan se denomina **transgén**.

Se ha demostrado que los ratones transgénicos son útiles en el estudio de la función del gen. Por ejemplo, la prueba de que el gen *SRY* (véase cap. 4) es el gen determinante del macho en los ratones se obtuvo mediante la inyección de una copia del gen *SRY* en embriones XX y por la observación de que estos ratones se desarrollaron como machos. Además, se crearon cepas de ratones transgénicos que sirven como modelos experimentales para las enfermedades genéticas humanas mediante la inyección de copias mutadas de genes en los embriones de ratón.

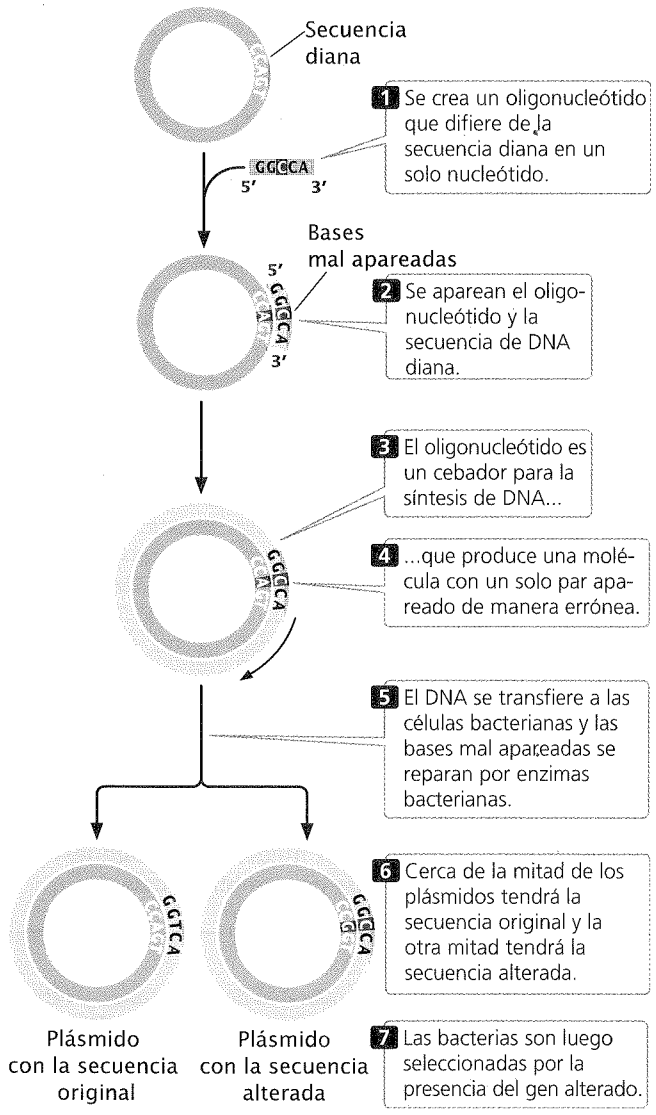
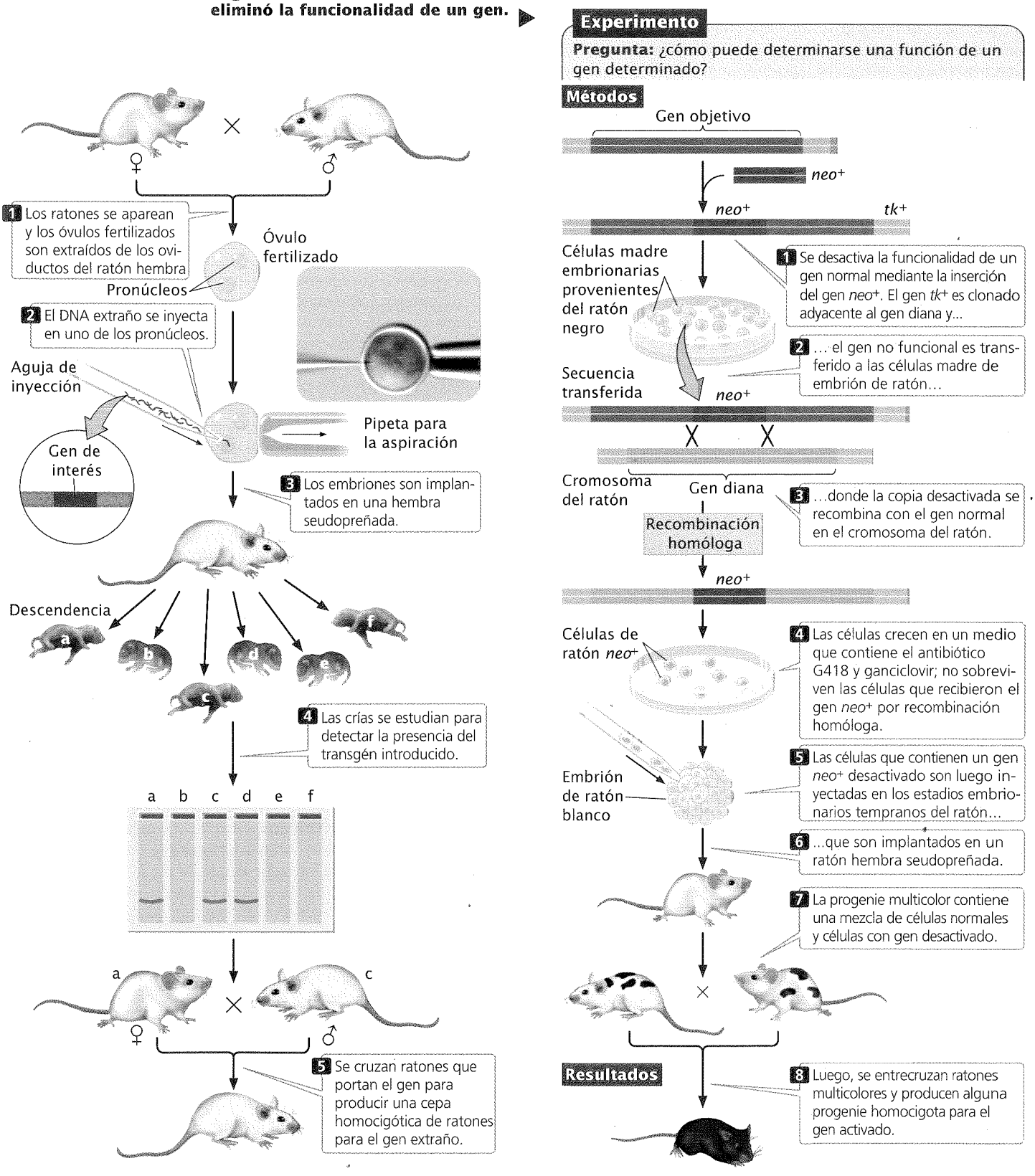



Fig. 18-23. **La mutagénesis dirigida por oligonucleótido se utiliza para estudiar la función del gen cuando no están disponibles los sitios de restricción adecuados.**

***Ratones con desactivación génica ("knockout").*** Una variante muy útil del enfoque transgénico consiste en producir ratones en los cuales se ha desactivado un gen normal. Los fenotipos de estos animales, denominados ratones con desactivación génica o "**knockout**", ayudan a los genetistas a determinar la función de un gen. La creación de estos ratones comienza cuando se clona un gen normal en las bacterias y luego se lo "noquea" o desactiva. Existen ciertas maneras de desactivar un gen, pero un método común es insertar un gen denominado *neo,* que confiere resistencia al antibiótico G418, en el medio del gen objetivo (**fig. 18-25**). La inserción de *neo* rompe (noquea) el gen blanco y proporciona un marcador conveniente para el encuentro de copias del gen desactivado. Además, se clona un segundo gen, por lo general el gen timidinacinasa (*tk*) viral del herpes simple, adyacente al gen deteriorado. Luego, el gen desactivado se transfiere a cultivos de células embrionarias de ratón donde puede intercambiar los lugares con la copia cromosómica normal por medio de recombinación homóloga.

Después de transferir el gen desactivado a las células embrionarias las células se seleccionan mediante el agregado al medio de cultivo del antibiótico G418. Solo sobrevivirán las células con el gen desactivado que contenga la inserción *neo*. Dado que la

Fig. 18-25. **Los ratones con desactivación génica (knockout) poseen un genoma en el cual se eliminó la funcionalidad de un gen.** ▶




▲ Fig. 18-24. **Los animales transgénicos tienen genomas que han sido alterados en forma permanente por tecnología de DNA recombinante.** En la fotografía se observa la inyección de un embrión de ratón (rojo y azul) con DNA. (Fotografía: Chad Davis/PhotoDisc.)

frecuencia de recombinación no homóloga es más alta que la de la recombinación homóloga y porque el gen blanco intacto sólo es reemplazado por la copia desactivada a través de la recombinación homóloga se requiere una manera para seleccionar los recombinantes homólogos más raros. La presencia del gen *tk* viral torna a las células sensibles al ganciclovir. Así, las células transfectadas que crecen en el medio con G418 y ganciclovir contendrán el gen *neo* (el gen blanco desactivado) pero no el gen *tk* adyacente. Estas células contienen los recombinantes homólogos deseados. Los recombinantes no homólogos (inserciones aleatorias) contendrán tanto los genes *neo* como *tk* y estas células transfectadas morirán en el medio de selección debido a la presencia del ganciclovir. Las células supervivientes se inyectan en un embrión de estadio temprano de ratón que es implantado entonces en una hembra de ratón seudopreñada. Las células en el embrión que portan el gen desactivado y las células embrionarias normales que portan el gen de tipo silvestre se desarrollan juntas y producen una quimera, un ratón que es una mezcla genética de los dos tipos celulares. Los ratones quiméricos pueden identificarse con facilidad si las células embrionarias inyectadas provienen de un ratón negro y los embriones en los cuales se inyectan provienen de un ratón blanco; las quimeras resultantes tendrán un pelaje multicolor negro y blanco. Las quimeras pueden entonces ser intercruzadas para producir alguna descendencia que es homocigótica para el gen desactivado. En estos ratones homocigóticos pueden observarse los efectos de la desactivación de un gen particular.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los ratones transgénicos son producidos por inyección de DNA clonado en el pronúcleo de un óvulo fertilizado, seguido por la implantación de éste en un ratón hembra. En los ratones con desactivación génica (knockout) el DNA inyectado contiene una mutación que desactiva un gen. Dentro del embrión del ratón la copia desactivada del gen puede intercambiarse con la copia normal del gen a través de la recombinación homóloga.

## Organismo modelo: el ratón *Mus musculus*

La posibilidad de crear ratones transgénicos y con desactivación génica (knockout) ha facilitado en gran medida el estudio de la genética humana y estas técnicas ilustran el poder del ratón como un organismo modelo genético. El ratón común de casa, *Mus musculus*, figura entre las especies más antiguas y valiosas para los estudios genéticos (**fig. 18-26**). Es un organismo genético excelente: pequeño, prolífico y fácil de mantener, con un tiempo de generación corto.

Mucho tiempo antes de que los ratones se utilizaran en los estudios genéticos eran considerados como animales domésticos. Los criadores en China y Japón y después en Europa seleccionaron y engendraron los ratones de casa con variaciones de color del pelaje, manchado y otros rasgos fenotípicos. Poco después del redescubrimiento de los principios de la herencia de Mendel en 1900 los genetistas comenzaron a aplicarlos a la herencia de rasgos en los ratones. La primera cepa endocriada reconocida de ratones se creó en 1909. En 1929 se estableció el Jackson Laboratory en Bar Harbor, Maine, y se convirtió con rapidez en un centro de genética murina. En 1980 se creó el primer ratón transgénico y en 1987 se desarrollaron las técnicas para crear los ratones con desactivación génica (knockout).

***Ventajas del ratón como un organismo modelo genético.*** Entre las muchas ventajas que *Mus musculus* tiene como un organismo modelo genético la más importante es su estrecha relación evolutiva con los seres humanos. Por ser un mamífero el ratón es desde el punto de vista genético, conductual y fisiológico más similar a los seres humanos que a otros organismos usados en los estudios de genética, lo que convierte al ratón en el modelo de elección para muchos estudios de genética humana y médica. Los genomas humano y murino también son similares en tamaño y organización. Otras ventajas incluyen un tiempo de generación de 8 a 9 semanas, que es corto en comparación con el de la mayoría de los otros mamíferos. *Mus musculus* se adapta bien a la vida en el laboratorio y se conservan y crían en jaulas que requieren poco espacio; así pueden criarse varios miles de ratones dentro de los confines de un ambiente pequeño de laboratorio. Los ratones tienen camadas grandes (8 a 10 crías) y son dóciles y fáciles de manejar. Por último, se han aislado y estudiado varias mutaciones en ratones criados en cautiverio, que proveen una fuente importante de variación para el análisis genético (**fig. 18-27**).

***Ciclo de vida del ratón.*** La producción de gametos y la reproducción en el ratón es muy similar a la de los seres humanos, solo que los tiempos son diferentes (véase fig. 18-26). Las células germinales diploides en las gónadas sufren meiosis para producir espermatocitos y ovocitos, como se describe en el capítulo 2. Los ratones machos comienzan a producir espermatozoides en la pubertad y continúan durante el resto de sus vidas. Desde la pubertad los ratones hembras presentan un estro aproximadamente cada 4 días. Durante este ciclo los ovocitos secundarios ovulados desde los ovarios ingresan en el oviducto donde son receptivos para la fecundación. Si se produce el apareamiento durante el estro, los espermatozoides se depositan en la vagina y ascienden por ésta al oviducto. La fecundación tiene lugar cuando un espermatozoide penetra la capa exterior del óvulo y los núcleos del espermatozoide y del óvulo se fusionan. Luego de la fecundación el embrión diploide se implanta en el útero. El período de gestación, es decir el que transcurre entre la fecundación y el nacimiento, dura 21 días. Los ratones alcanzan la pubertad en cerca de 5 a 6 semanas y pueden vivir alrededor de 2 años. Una generación completa puede alcanzarse en cerca de 8 semanas.

***Técnicas genéticas con el ratón.*** El genoma del ratón contiene alrededor de 2,6 mil millones de pares de bases de DNA, lo que es similar en tamaño al genoma humano de 3,2 mil millones de pares de bases. Para la inmensa mayoría de genes humanos hay genes homólogos en el ratón. Una herramienta importante para determinar la función de un gen desconocido en los seres humanos es buscar un gen homólogo cuya función ya se ha determinado en el ratón. Además, las relaciones de ligamiento de muchos genes del ratón son similares a los de los seres humanos y cuando están presentes en los ratones proporcionan a menudo indicios importantes en las relaciones de ligamiento entre los genes en los seres humanos. El genoma del ratón está distribuido en 19 pares de cromosomas autosómicos y un par de cromosomas sexuales (véase fig. 18-26).

Ya nos hemos referido a dos técnicas poderosas que se han desarrollado para el uso en el ratón: 1) la creación de ratones transgénicos mediante la inyección de DNA en un embrión de ratón y 2) la capacidad de romper los genes específicos mediante la

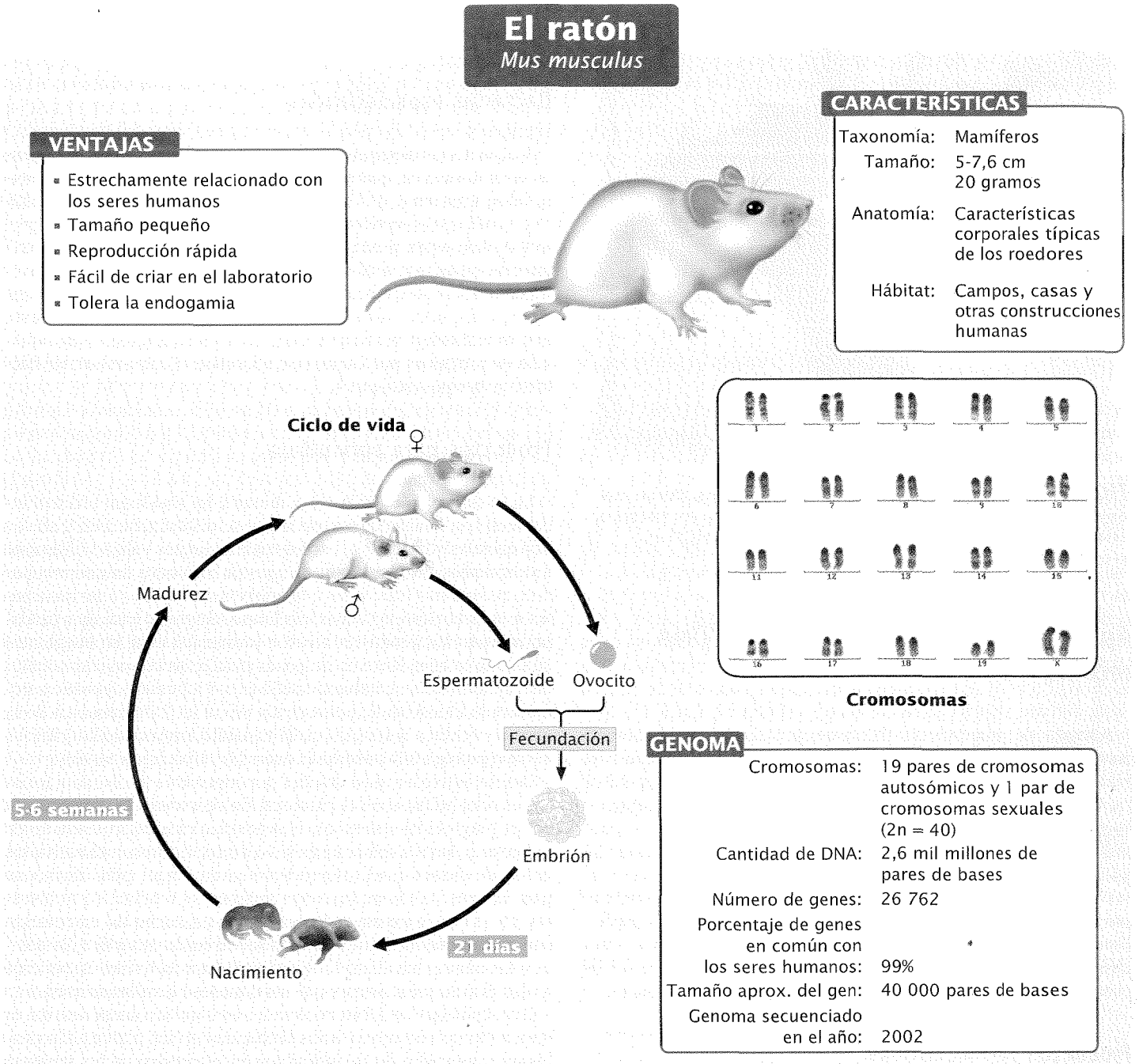



Fig. 18-26. **El ratón *Mus musculus* es un organismo modelo genético.** (Cortesía de Ellen C. Akeson y Muriel T. Davisson, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine.)

creación de ratones noqueados. Ambas técnicas se tornaron posibles por la capacidad de manipular el ciclo reproductivo del ratón, incluida la habilidad de inducir la ovulación de modo hormonal, aislar los ovocitos no fecundados del ovario e implantar los embriones fecundados en el útero de una madre seudopreñada.

Se ha creado un número grande de modelos murinos para enfermedades humanas específicas, en algunos casos mediante el aislamiento y la endogamia de ratones con mutaciones que aparecen en forma natural y, en otros casos, mediante el empleo de técnicas de desactivación de genes específicos. Los ratones toleran bien la endogamia y pueden crearse con facilidad cepas endocriadas mediante el apareamiento entre hermanos.

Fig. 18-27. **Un gran número de mutaciones, como las que afectan el color del pelaje, se han aislado en ratones criados en cautiverio.** (Fotografía: Carolyn A. McKeone/Photo Researchers.)

## Aplicaciones de la tecnología de DNA recombinante

Además de proporcionar información valiosa nueva sobre la naturaleza y la función de los genes la tecnología de DNA recombinante tiene numerosas aplicaciones prácticas. Incluye la elaboración de productos farmacéuticos y otras sustancias químicas, bacterias especializadas, plantas importantes en agricultura y animales de granja diseñados por ingeniería genética. También se utiliza ampliamente en la comprobación médica y, en algunos casos, se la emplea incluso para corregir defectos genéticos humanos. En la actualidad cientos de empresas comerciales se especializan en el desarrollo de productos por ingeniería genética y muchas corporaciones multinacionales grandes han invertido sumas enormes de dinero en la investigación del DNA recombinante.

### Productos farmacéuticos

Los primeros productos comerciales en desarrollarse mediante el empleo de la tecnología de DNA recombinante fueron los utilizados en el tratamiento de enfermedades y trastornos de los seres humanos. En 1979 la corporación Eli Lilly comenzó la venta de insulina humana producida con esta tecnología. Antes, toda la insulina utilizada en el tratamiento de los diabéticos se aislaba del páncreas de animales de granja sacrificados para comercializar su carne. Si bien esta fuente de insulina fue eficaz para muchos diabéticos, no era humana y algunas personas sufrían reacciones alérgicas a la proteína extraña. El gen de la insulina humana fue insertado en plásmidos y transferido a bacterias que luego produjeron la insulina humana. Los productos farmacéuticos elaborados por tecnología de DNA recombinante incluyen la hormona del crecimiento humana (para niños con deficiencias del crecimiento), los factores de la coagulación (para hemofílicos) y el activador tisular del plasminógeno (utilizado para disolver los coágulos sanguíneos en pacientes con infarto de miocardio).

### Bacterias especializadas

Las bacterias desempeñan un papel importante en muchos procesos industriales, como la producción de etanol a partir de materiales de plantas, el filtrado de minerales de la mena y el tratamiento de aguas servidas y otros desechos. Las bacterias comprometidas en estos procesos se están modificando por ingeniería genética para que actúen con mayor eficacia. Se están desarrollando nuevas cepas útiles desde el punto de vista tecnológico que puedan degradar sustancias químicas tóxicas y contaminantes, que incrementen la recuperación de aceites, aumenten la captación de nitrógeno por las plantas e inhiban el crecimiento de bacterias y hongos patógenos.

### Productos para agricultura

La tecnología de DNA recombinante ha tenido un efecto fundamental en la agricultura, en la que se utiliza para crear cultivos de vegetales y animales domésticos con rasgos valiosos. Durante muchos años los anatomopatólogos de vegetales habían reconocido que plantas infectadas con cepas leves de virus eran resistentes a la infección por cepas virulentas. Sobre la base de este conocimiento los genetistas crearon resistencia viral en las plantas mediante la transferencia de genes para proteínas virales a células vegetales. Una calabaza diseñada por ingeniería genética, denominada Freedom II, porta genes del virus 2 del mosaico de la sandía y el virus del mosaico del zapallito largo amarillo (*zucchini*) que protege a la calabaza contra las infecciones virales.

Otro objetivo ha sido diseñar por ingeniería genética la resistencia a las plagas en las plantas a fin de reducir la dependencia en los plaguicidas químicos. Una toxina proteica proveniente de la bacteria *Bacillus thuringiensis* destruye en forma selectiva las larvas de ciertos insectos productores de plagas pero es inocua para la flora, la fauna, los seres humanos y muchos otros insectos. El gen de la toxina se ha aislado de las bacterias, en relación con promotores activos, y transferido al maíz, el tomate, la patata y las plantas de algodón. El gen produce la toxina insecticida en las plantas y las orugas que se alimentan de ellas mueren.

La tecnología de DNA recombinante también ha permitido el desarrollo de resistencia a los herbicidas en las plantas. Un problema importante en la agricultura es el control de las malezas que compiten con las plantas de cultivos por el agua, la luz solar y los nutrientes. Si bien los herbicidas son eficaces en matar las malezas, pueden dañar las plantas de cultivo. Los genes que proporcionan resistencia a los herbicidas de amplio espectro se han transferido al tomate, la soja, el algodón, la colza y otros cultivos comerciales importantes. Cuando se rocían los campos que contienen estos cultivos con herbicidas, las malezas mueren pero las plantas diseñadas por ingeniería genética no se ven afectadas. En 2002 en todo el mundo crecieron más de 37 millones de hectáreas de soja genéticamente diseñada y 12 millones de hectáreas de maíz genéticamente diseñado.

Las técnicas del DNA recombinante también se aplican a los animales domésticos. Por ejemplo, se aisló el gen para la hormona del crecimiento del ganado bovino y se clonó en *E. coli*; estas bacterias producen grandes cantidades de hormona del crecimiento bovina que se administra en las vacas de tambos para au-

mentar la producción de leche. Se están desarrollando animales transgénicos con genes que codifican productos farmacéuticos. Por ejemplo, un gen para el factor VIII de la coagulación humana se ha relacionado con la región reguladora del gen ovino para la β-lactoglobulina, una proteína de la leche. Al inyectar un gen fusionado en los embriones de oveja se crea una oveja transgénica que produce en su leche el factor de coagulación humano, utilizado para tratar a los hemofílicos. Un procedimiento similar se utilizó para transferir un gen para la $\alpha_1$-antitripsina, una proteína empleada para tratar a los pacientes con enfisema hereditario, en la oveja. La oveja hembra que porta este gen produce tanto como 15 gramos de $\alpha_1$-antitripsina en cada litro de su leche, lo que genera un valor de 100 000 dólares de $\alpha_1$-antitripsina por año por cada oveja.

La ingeniería genética de los productos para agricultura es un tema polémico. Un área de preocupación se centra en los posibles efectos de liberar organismos nuevos producidos por ingeniería genética al ambiente. Hay muchos ejemplos en los que los organismos no autóctonos liberados en un ambiente nuevo han causado la ruptura del equilibrio ecológico porque están exentos de predadores y otros mecanismos naturales de control. De manera habitual, la ingeniería genética transfiere solo secuencias pequeñas de DNA, relacionadas con diferencias genéticas grandes que a menudo existen entre las especies, pero incluso diferencias genéticas pequeñas pueden alterar rasgos ecológicos importantes que podrían afectar el ecosistema.

Otro aspecto preocupante es el efecto de los cultivos diseñados por ingeniería genética sobre la biodiversidad. En la prueba de campo más grande de plantas diseñadas de este modo los científicos cultivaron remolacha, maíz y colza obtenidas por ingeniería genética para resistir el herbicida junto con cultivos tradicionales en 200 parcelas de prueba en el Reino Unido y midieron la biodiversidad de las plantas y los animales autóctonos en los campos de agricultura. Encontraron que las plantas creadas por ingeniería genética permitieron la eliminación exitosa de las malezas si bien las remolachas y las colzas presentaron una cantidad significativamente menor de malezas e insectos autóctonos que se alimentaban sobre las malezas. Por ejemplo, las parcelas con colza diseñada por ingeniería genética tuvieron un 24% menos de mariposas que las parcelas con cultivos tradicionales.

También hay preocupación acerca de los organismos transgénicos que pueden formar híbridos con organismos autóctonos y transferir sus rasgos diseñados por ingeniería genética. Por ejemplo, la resistencia a los herbicidas diseñados por ingeniería genética en las plantas de cultivo podría transferirse a las malezas, que entonces serían resistentes a los herbicidas utilizados para su control. Los resultados de algunos estudios han revelado la transferencia del gen entre las plantas diseñadas y las plantas autóctonas, no obstante la magnitud y el efecto de esta transferencia son inciertos. Otras preocupaciones se centran en problemas de seguridad de salud asociados con la presencia de productos diseñados en los alimentos naturales; algunos críticos han recomendado el rotulado de todos los alimentos diseñados por ingeniería genética que contienen DNA o proteínas transgénicas. Este rotulado se exige en los países de la Unión Europea pero no en Estados Unidos.

Por otro lado, el uso de cultivos y animales domésticos genéticamente diseñados tiene posibles beneficios. Los cultivos así diseñados que son resistentes a las plagas tienen el potencial de reducir el uso de sustancias químicas dañinas para el medio ambiente y los hallazgos de investigación indican que en los Estados Unidos se utilizan cantidades menores de plaguicidas como resultado de la adopción de plantas transgénicas. Los cultivos transgénicos también aumentan los rendimientos, proporcionan más alimento por acre y reducen la cantidad de tierra que debe utilizarse para la agricultura.

**CONCEPTOS CLAVE**

La tecnología de DNA recombinante se utiliza para crear una gama amplia de productos comerciales, como farmacéuticos, bacterias especializadas, cultivos diseñados por ingeniería genética y animales domésticos transgénicos.

## Fármacos oligonucleótidos

Una aplicación reciente de la tecnología del DNA ha sido el desarrollo de fármacos oligonucleótidos, es decir secuencias cortas de DNA sintético o moléculas de RNA que pueden utilizarse para tratar enfermedades. Los oligonucleótidos antisentido son complementarios a los RNA no deseados, como el RNA viral. Cuando se agregan a una célula, estos DNA antisentido se unen al mRNA viral e inhiben su traducción.

Los oligonucleótidos del DNA monocatenario se unen de manera firme a otras secuencias de DNA y forman una molécula de DNA triple (**fig. 18-28**). La formación del DNA triple interfiere en la unión de la RNA polimerasa y otras proteínas requeridas para la transcripción. Otros oligonucleótidos son las ribozimas, moléculas de RNA que actúan como enzimas (véase introducción al cap. 13). Estos compuestos se unen a moléculas de mRNA específicas y las cortan en fragmentos, lo que destruye su capacidad de codificar proteínas. Varios fármacos oligonucleótidos ya se probaron para el tratamiento del SIDA y del cáncer.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los fármacos oligonucleótidos son piezas cortas de DNA o RNA que evitan la expresión de genes particulares.

## Pruebas genéticas

La identificación y la clonación de muchos genes humanos que causan enfermedades importantes han permitido el desarrollo de sondas para detectar mutaciones causantes de enfermedades. Ya se dispone de la comprobación prenatal para varios centenares de trastornos genéticos (cap. 6). Además, existen pruebas genéticas presintomáticas para adultos y niños para un número cada vez mayor de trastornos.

La disponibilidad creciente de pruebas genéticas origina ciertos aspectos éticos y sociales. Por ejemplo, ¿es ético probar enfermedades genéticas para las cuales no hay curación o tratamiento? La enfermedad de Huntington, un trastorno autosómico dominante que aparece en la edad madura, causa deterioro físico y mental lento y por último la muerte. En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz. Si un padre está afectado, un niño tiene una posibilidad del 50% de heredar el gen de la enfermedad de Huntington y por último padecer el trastorno. En la actualidad

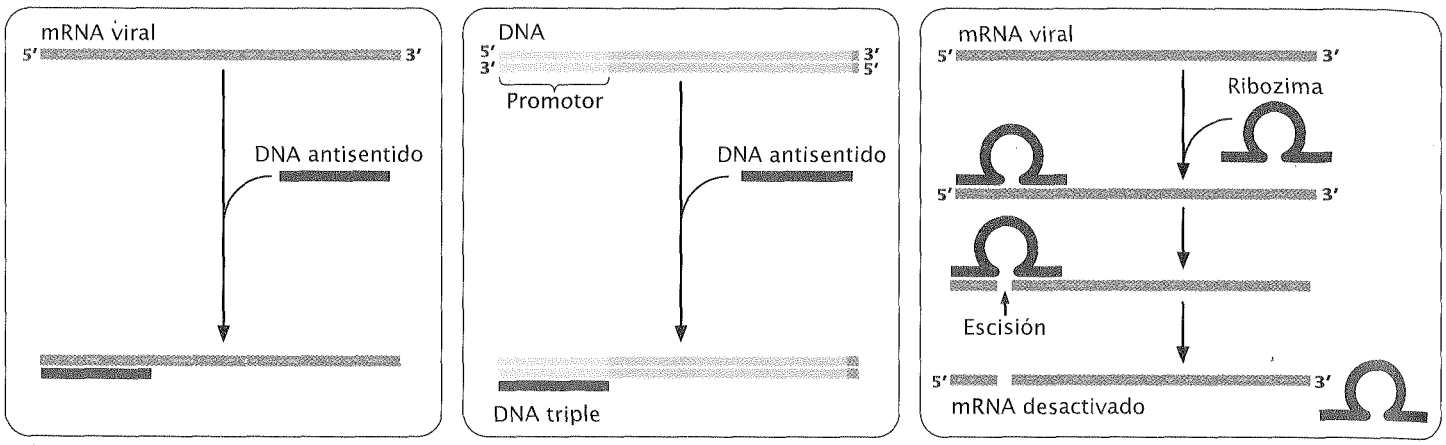



Fig. 18-28. **Los fármacos oligonucleótidos son secuencias cortas de DNA o RNA que pueden utilizarse para tratar enfermedades.**

se dispone de pruebas que permiten determinar si una persona porta el gen pero, ¿es beneficioso decirle a una persona joven que tiene el gen y que en el futuro padecerá la enfermedad?

Si bien el conocimiento de que no se posee el gen puede proporcionar gran paz de espíritu, conocer que *se lo* posee podría conducir a la desesperación y la depresión. Muchas personas que corren riesgo de la enfermedad de Huntington exigen pruebas diagnósticas ya que consideran que la incertidumbre es más deprimente que la certeza del conocimiento de que la padecerán; en la actualidad algunos centros médicos ofrecen pruebas diagnósticas para detectarla. Algunas personas que tomaron conocimiento de que portaban el gen se suicidaron y otras tuvieron que ser hospitalizadas por depresión, pero los resultados de diversos estudios indican que la mayoría de las personas sometidas a pruebas diagnósticas para la enfermedad de Huntington puede sobrellevar la información.

Otros aspectos éticos y legales que plantean interrogantes incluyen la confidencialidad de los resultados. ¿Quién debe tener acceso a los resultados de la comprobación genética? A las compañías de seguros, ¿se les debe permitir el acceso a los resultados de estas pruebas para utilizarlos con la finalidad de denegar la cobertura de personas sanas que corren riesgo de enfermedades genéticas? ¿Se les debe informar los resultados de las pruebas genéticas a los parientes que también pudieron correr riesgo?

Otros aspectos de preocupación se centran en si el gasto de las pruebas genéticas justifica los beneficios. En algunos casos esas pruebas proveen beneficios claros porque la identificación temprana permite un mejor tratamiento. Por ejemplo, cuando se identifica fenilcetonuria (un trastorno autosómico recesivo que puede causar retraso mental) en los lactantes, la administración de una dieta especial puede evitarlo. Dados este beneficio evidente y el gasto reducido de probar este trastorno todos los estados en los Estados Unidos y muchos otros países exigen la comprobación de fenilcetonuria en todos los recién nacidos (véase p. 159 en cap. 6).

Las pruebas diagnósticas para el cáncer colorrectal y el cáncer de mama también pueden ser beneficiosas para las personas que corren riesgo porque el hallazgo de estos cánceres en estadios tempranos mejora las oportunidades para el tratamiento exitoso. Los pacientes con genes que predisponen al cáncer pueden requerir un tratamiento más intensivo que los pacientes con cánceres que se originan en forma esporádica. En estas enfermedades la comprobación genética proporciona beneficios claros.

Otro conjunto de preocupaciones se relaciona con la exactitud de las pruebas. Para muchas enfermedades genéticas las únicas pruebas diagnósticas disponibles son las que identifican una mutación *predisponente* en el DNA, pero muchas enfermedades genéticas pueden ser causadas por docenas o centenares de mutaciones diferentes. Pueden desarrollarse sondas que detectan mutaciones comunes, pero no pondrán de manifiesto mutaciones raras que darán un resultado negativo falso. Salvo la secuenciación del gen completo –que es costosa e insume mucho tiempo– no hay ninguna manera de identificar a todas las personas predispuestas. En la actualidad estos interrogantes y preocupaciones constituyen el centro de intensos debates sostenidos por especialistas de ética, médicos, científicos y pacientes.

## Terapia génica

Quizá la aplicación última de la tecnología de DNA recombinante es la **terapia génica**, la transferencia directa de genes a los seres humanos para tratar enfermedades. Cuando se anunciaron los primeros experimentos de DNA recombinante con bacterias, muchos investigadores reconocieron la posibilidad de utilizar esta nueva tecnología en el tratamiento de pacientes con enfermedades genéticas. Pero antes de que el DNA recombinante pudiera utilizarse en los seres humanos, debían superarse ciertos obstáculos. Era necesario localizar y clonar los genes causantes de enfermedades genéticas particulares y debían desarrollarse vectores especiales que pudieran proveer de manera confiable y eficaz los genes a las células humanas.

En 1990 la terapia génica se convirtió en una realidad. W. French Anderson y col., en los U.S. National Institutes of Health

**Cuadro 18-6** Vectores utilizados en terapia génica

| Vector | Ventajas | Desventajas |
|---|---|---|
| Retrovirus | Transferencia eficiente | Transfiere DNA solo a las células en división, inserta al azar; riesgo de producir virus de tipo silvestre |
| Adenovirus | Transferencia a células que no están en división | Causa reacción inmunitaria |
| Virus asociados con los adenovirus | No produce reacción inmunitaria | Contiene cantidad pequeña de DNA; difícil de producir |
| Herpesvirus | Pueden insertarse en células del sistema nervioso central; no producen reacción inmunitaria | Difícil de producir en grandes cantidades |
| Lentivirus | Pueden acomodar genes grandes | Preocupaciones acerca de la seguridad |
| Liposomas y otros vectores recubiertos con lípidos | No hay replicación; no estimulan reacción inmunitaria | Baja eficacia |
| Inyección directa | No hay replicación; dirigida hacia tejidos específicos | Baja eficacia; no actúa bien dentro de algunos tejidos |
| Tratamiento con presión | Seguro debido a que los tejidos se tratan fuera del organismo y luego se trasplantan al paciente | Más eficaz con moléculas de DNA pequeñas |
| Pistola génica *(gene gun)* (DNA absorbido a la superficie de partículas de oro e inyectado en un tejido) | No requiere vectores | Baja eficacia |

Fuente: de E. Marshal, Gene therapy's growing pains, *Science* 269(1995):1050-1055.

(NIH), transfirieron un gen funcional para la adenosina desaminasa a una joven con la enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave, un cuadro autosómico recesivo que produce el deterioro de la función inmunitaria.

En la actualidad miles de pacientes han recibido terapia génica y se han realizado muchos ensayos clínicos. Se la utiliza para tratar enfermedades genéticas, cáncer, enfermedades cardíacas e incluso algunas enfermedades infecciosas como el SIDA. La totalidad de estas terapias depende de la capacidad de un gen introducido de producir una proteína terapéutica. Se desarrollan varios métodos diferentes para transferir los genes en las células humanas. Los vectores utilizados incluyen retrovirus, adenovirus y virus asociados con adenovirus genéticamente modificados (cuadro 18-6). Un método de transferencia génica consiste en extraer células (como los glóbulos blancos) del cuerpo de un paciente, agregar los virus que contienen los genes recombinantes y luego reintroducir las células en el cuerpo del paciente. En otros casos los vectores se inyectan directamente en el cuerpo.

Pese al número creciente de ensayos clínicos para la terapia génica sigue habiendo problemas importantes en la transferencia de genes extraños en las células humanas para conseguir que se expresen y limitar las respuestas inmunitarias para los productos del gen y los vectores utilizados para transferir los genes a las células. Hay también muchas preocupaciones acerca de la seguridad, sobre todo después de la muerte en 1999 de un paciente participante en un ensayo de terapia génica que presentó una reacción inmunitaria mortal después de haber sido inyectado con un vector viral que portaba un gen para tratar un trastorno metabólico. Y en 2000 dos niños sometidos a terapia génica para la enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave desarrollaron leucemia que en apariencia se relacionaba directamente con la inserción de vectores génicos retrovirales en genes que causan cáncer. A pesar de este retroceso la investigación siguió su avance. En 2000 se anunciaron resultados inequívocos que muestran los beneficios positivos de la terapia génica para la enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave y para el cáncer de cabeza y cuello.

Hasta la fecha la terapia génica se dirige solo hacia las células somáticas no reproductoras. Corregir un defecto genético en estas células (denominada *terapia génica somática*) puede proporcionar beneficios a los pacientes pero no afectará los genes de generaciones futuras. La terapia génica que altera las células reproductoras o de la línea germinal (denominada *terapia génica de la línea germinal*) es técnicamente posible pero origina ciertos aspectos éticos importantes porque puede alterar la dotación génica de las generaciones futuras.

## CONCEPTOS CLAVE

La terapia génica, la transferencia directa de genes en los seres humanos para tratar enfermedades, se llevó a cabo por primera vez con éxito en 1990 y en la actualidad se utiliza para tratar trastornos genéticos, cáncer y enfermedades infecciosas.

## Mapeo génico

Una contribución importante de la tecnología de DNA recombinante ha sido la de proporcionar numerosos marcadores genéticos que pueden utilizarse en el mapeo génico. Un grupo de estos marcadores comprende el análisis de **polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción** (RFLP, pronunciado rifflips). Los RFLP son las variaciones (polimorfismos) en los patrones de fragmentos producidos cuando las moléculas de DNA son cortadas con la misma enzima de restricción. Si el DNA proveniente de dos personas es cortado con la misma enzima de restricción y se producen patrones diferentes de los fragmentos (**fig. 18-29**), estas personas deben poseer diferencias en sus secuencias de DNA. Estas diferencias se heredan y pueden utilizarse para el mapeo, similar a la manera en que se utilizan las diferencias alélicas para mapear los genes convencionales.

El mapeo génico suele basarse en el uso de diferencias genéticas que producen diferencias fenotípicas observables con facilidad. Lamentablemente, dado que la mayoría de los rasgos se ven influidos por genes múltiples y el ambiente, el número de rasgos con una base genética simple conveniente para el uso en el mapeo es limitado. Los RFLP proporcionan gran cantidad de marcadores genéticos que pueden utilizarse en el mapeo.

Para ilustrar el mapeo con RFLP consideremos de nuevo la enfermedad de Huntington. Como ya se mencionó, esta enfermedad es producida por un gen autosómico dominante pero, hasta hace poco, se desconocía la ubicación cromosómica del gen. Un equipo de científicos dirigidos por James Gusella comenzó a determinar la localización del gen Huntington con la esperanza de que, cuando se lo encontrara, podría determinarse su base bioquímica y sería posible sugerir tratamientos factibles. El DNA se recolectó de miembros de la familia más numerosa conocida con enfermedad de Huntington, que viven cerca del Lago Maracaibo en Venezuela.

La estrategia básica empleada en la búsqueda del gen de la enfermedad de Huntington y otros genes que causan enfermedades humanas es buscar la herencia conjunta del gen que causa la enfermedad y un RFLP con una localización cromosómica conocida. Si el gen de la enfermedad y los RFLP se han heredado juntos, deben relacionarse desde el punto devista físico.

Este enfoque se resume en la **figura 18-30**, que ilustra la herencia conjunta de dos rasgos: 1) la presencia o ausencia de la enfermedad de Huntington y 2) el tipo de patrón de restricción producido (patrón A o C). En la familia mostrada el padre es heterocigótico para la enfermedad de Huntington (*Hh*) y también para un patrón de restricción (*AC*). Del padre, cada niño hereda ya un alelo de la enfermedad de Huntington (*H*), ya un alelo normal (*h*); todo niño que hereda el alelo de la enfermedad de Huntington desarrolla la enfermedad porque es un trastorno autosómico dominante. El niño también hereda uno de los dos alelos de RFLP del padre, ya *A* o *C*, que produce el patrón de RFLP correspondiente. En la figura 18-30a no hay ninguna correspondencia entre la

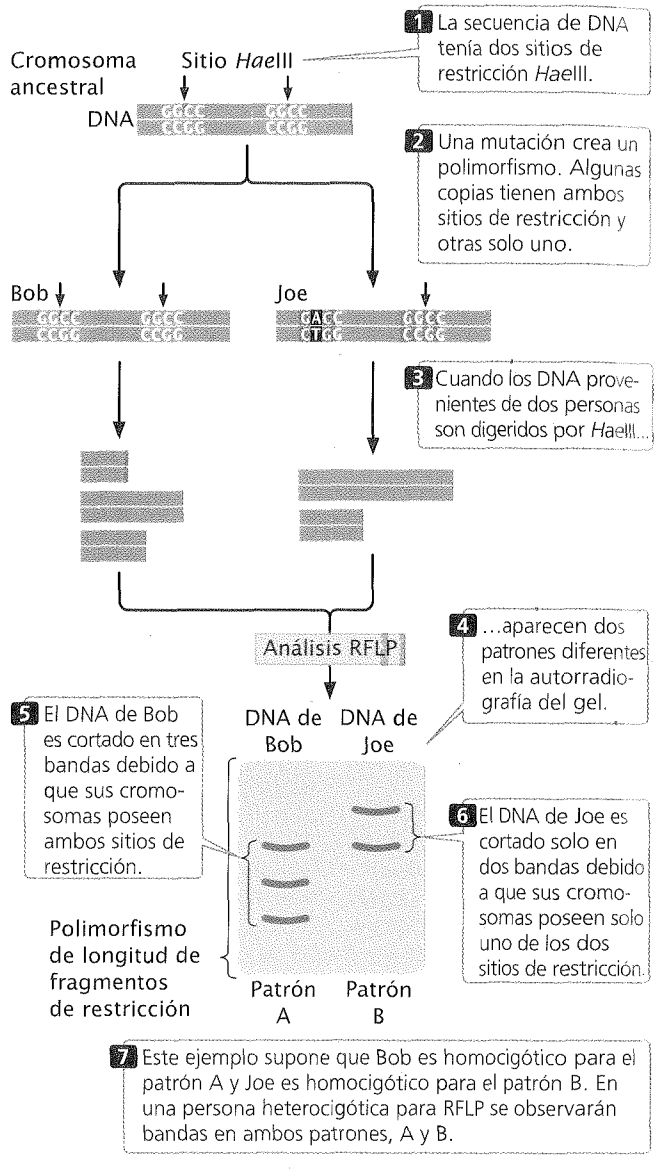



Fig. 18-29. **Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción son marcadores genéticos que pueden utilizarse en el mapeo.**

herencia del patrón RFLP y la herencia de la enfermedad: los niños que han heredado la enfermedad de Huntington (y por consiguiente el alelo *H*) de su padre tienen la misma probabilidad de haber heredado el patrón de RFLP *A* o *C*. En este caso el alelo *H* y los alelos RFLP se segregan al azar, y por esto sabemos que no están estrechamente relacionados.

Por otra parte, la figura 18-30b muestra que cada niño que hereda el patrón C del padre también hereda la enfermedad de Huntington (y por consiguiente el alelo *H*) porque el locus para el RFLP está estrechamente relacionado con el locus para el gen que causa la enfermedad. La localización cromosómica del RFLP proporciona una indicación general del locus que causa la enfermedad. Un examen de cosegregación de otros RFLP de la misma región puede determinar con precisión la localización del gen. En la **figura 18-31** se muestran los patrones reales de RFLP y parte del gen de la enfermedad de Huntington.

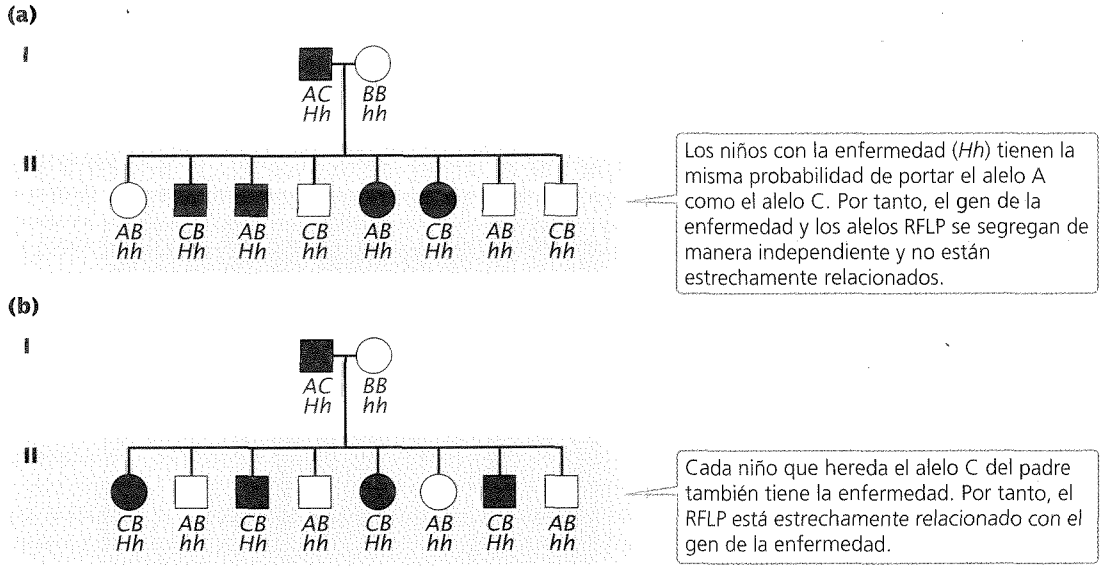



Fig. 18-30. **Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción pueden utilizarse para detectar vínculos. (a)** En este pedigrí hipotético el padre y la mitad de los niños están afectados (círculos y cuadrados rojos) por la enfermedad de Huntington, una alteración autosómica dominante. El padre es heterocigótico (*Hh*) y pasará el cromosoma con el gen Huntington a casi la mitad de su descendencia. El padre también es heterocigótico para los alelos *A* y *C* RFLP y cada niño recibe uno de estos dos alelos del padre. La madre es homocigótica para el alelo *B* RFLP de modo que todos los niños reciben el alelo *B* de ella. **(b)** En este caso hay una correspondencia estrecha entre la herencia de los alelos RFLP y la presencia de la enfermedad.

## Fingerprinting del DNA

El uso de secuencias de DNA para identificar personas individuales se denomina **fingerprinting del DNA** (huellas del DNA). Dado que algunas partes del genoma son muy variables, cada secuencia del DNA de una persona es única y, como en la huella dactilar tradicional, proporciona una característica distintiva que permite la identificación.

Las primeras técnicas de fingerprinting del DNA utilizaban enzimas de restricción. En este tipo de análisis una muestra de DNA proveniente de una persona se corta con una o más enzimas de restricción y los fragmentos de DNA resultantes se separan por electroforesis en gel. Los fragmentos en el gel se desnaturalizan y se transfieren a un papel de nitrocelulosa por Southern blotting. Luego, se hibridan una o más sondas a la nitrocelulosa y se detectan por autorradiografía. Las sondas utilizadas en el fingerprinting del DNA detectan regiones muy variables del genoma, de modo que las posibilidades de que el DNA de dos personas produzcan el mismo patrón de bandas es bajo. Cuando en el análisis se utilizan varias sondas, la probabilidad de que dos personas posean el mismo conjunto de patrones se torna casi despreciable (a menos que san gemelos idénticos).

En la actualidad la mayoría de las sondas utilizan secuencias muy cortas de DNA denominadas **microsatélites** o **número variable de repeticiones en tándem** (del inglés *variable number of tandem repeats*, VNTR), que son repeticiones en tándem y se encuentran ampliamente en el genoma humano (cap. 11). Las personas presentan grandes variaciones en el número de copias de estas repeticiones. Los microsatélites se detectan por PCR, mediante el empleo de cebadores que flanquean las repeticiones microsatélites de modo que se amplifica el fragmento de DNA que contiene las secuencias repetidas. La longitud del segmento amplificado depende del número de repeticiones; el DNA proveniente de una persona con más repeticiones producirá un segmento amplificado más largo. Después de que se completa la PCR los fragmentos amplificados se separan con electroforesis en gel y se tiñen donde se observa la producción de una serie de bandas en el gel (**fig. 18-32**). Los fragmentos amplificados también pueden marcarse en forma fluorescente y detectarse mediante el empleo de un láser.

En una aplicación típica el fingerprinting del DNA podría utilizarse para confirmar que un sospechoso estaba presente en la escena de un crimen (**fig. 18-33**). De ese lugar se recolecta una muestra de DNA proveniente de sangre, semen, pelo u otro tejido corporal. Si la muestra es muy pequeña, puede utilizarse PCR para amplificarla de modo que pueda disponerse de bastante DNA para la realización de la prueba. De uno o más sospechosos pueden recolectarse muestras adicionales de DNA. El patrón de bandas producido por el fingerprinting del DNA a partir de la muestra recolectada en la escena del crimen se compara entonces con los patrones producidos por el DNA de los sospechosos. Los microsatélites utilizados en el fingerprinting del DNA detectan secuencias que son muy variables en número, de modo que las posibilidades de que dos personas produzcan exactamente el mismo patrón de bandas es bajo. Cuando se utilizan varios microsatélites en el análisis, la probabilidad de que dos personas tengan el mismo conjunto de patrones se torna casi despreciable (a menos que sean gemelos idénticos). La comparación entre la muestra de la escena del crimen y la proveniente del sospechoso puede proporcionar evidencias de que éste se hallaba presente en el lugar.

Desde su introducción en la década de 1980 el fingerprinting del DNA ayudó a declarar culpables a numerosos sospechosos de

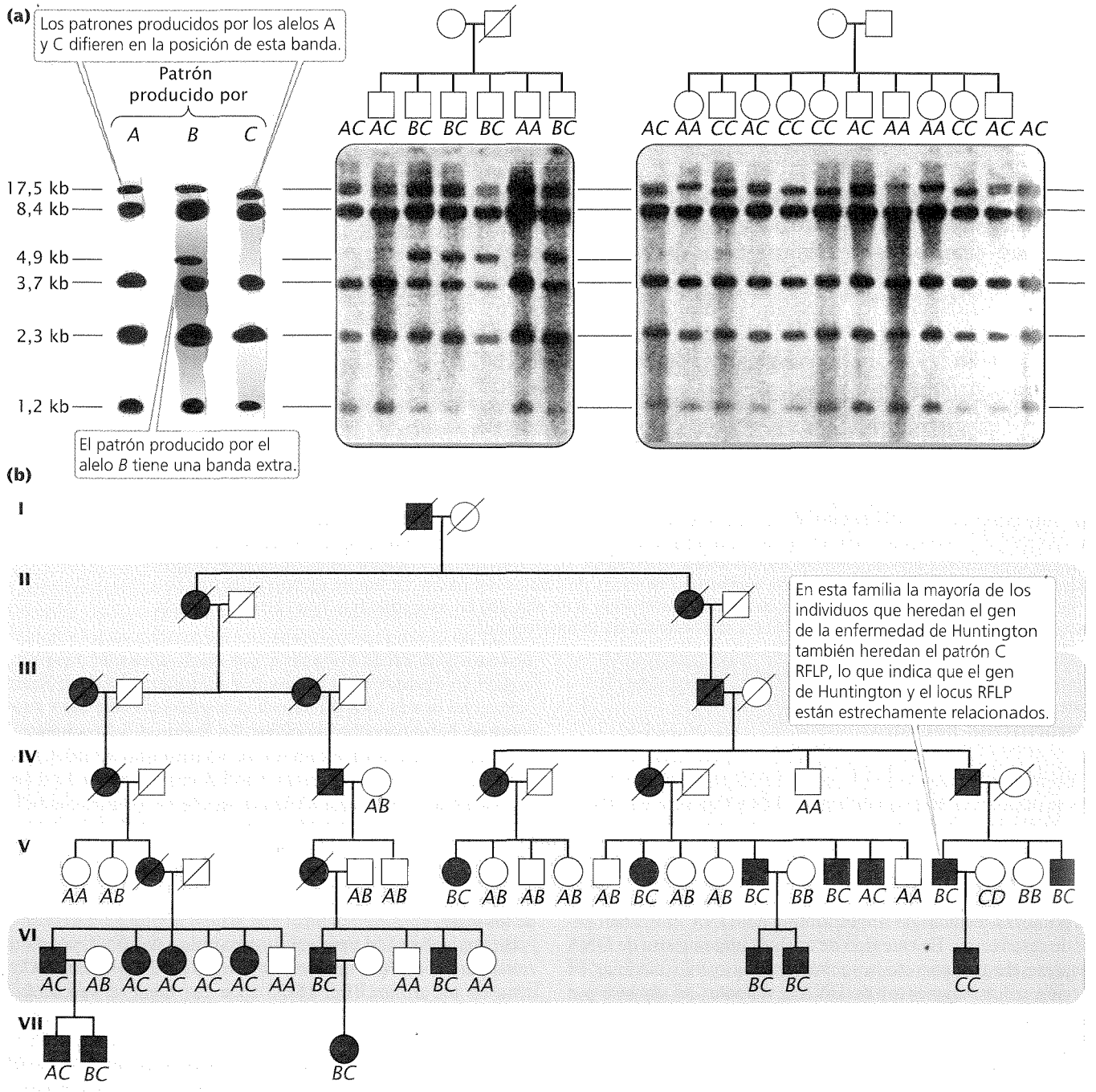



Fig. 18-31. **Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción se utilizaron para mapear el gen de la enfermedad de Huntington en el cromosoma 8.** **(a)** La autorradiografía muestra patrones de bandas diferentes revelados mediante el corte del DNA con *Hind*III y el uso de una sonda para el cromosoma 8. El alelo *A* RFLP produce cinco bandas. El alelo *C* también produce cinco bandas, pero la primera banda se encuentra justo debajo de la primera banda producida por el alelo *A*; los heterocigotos *AC* tienen ambas bandas que están muy próximas entre sí. El alelo *B* tiene una banda extra que representa un fragmento de 4,9 kb. **(b)** Pedigrí parcial de una familia numerosa del Lago Maracaibo. Los símbolos rojos representan a los miembros de la familia con enfermedad de Huntington; los genotipos RFLP están indicados debajo de cada persona representada en el pedigrí. Nótese que las personas con la enfermedad portan el alelo *C*, lo que indica que las secuencias en el cromosoma 8 reveladas por la sonda se encuentran estrechamente relacionadas con el gen de la enfermedad de Huntington. (Parte A: Gusella, y col. *Nature* 306 [1983]:236.)

asesinato y violación. En otros casos se demostró su inocencia cuando el DNA no coincidió con los de la escena del crimen. En un comienzo hubo cierta controversia acerca del cálculo de posibilidades de la compatibilidad (la probabilidad de que dos personas pudieran tener el mismo patrón) y preocupaciones acerca del control de calidad (como la contaminación accidental de las muestras y la reproducibilidad de los resultados) en laboratorios donde se realiza el análisis de DNA. No obstante, el fingerprinting del DNA se ha convertido en una herramienta importante en las investigaciones forenses. Además de su utilización en el análisis de crímenes también se lo utilizó para evaluar la paternidad, estudios de relaciones genéticas entre organismos individuales en poblaciones naturales, identificación de cepas específicas de bacterias patógenas y para identificar restos humanos. Por ejemplo, el fingerprinting del DNA se utilizó para identificar los restos de personas que perecieron en el incendio y derrumbe del World Trade Towers causado por los ataques terroristas de 2001 y se utilizó para determinar que varias muestras de carbunco enviado por correo a diferentes personas en 2001 provenían todas de la misma fuente.

## CONCEPTOS CLAVE

Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción son variaciones en el patrón de fragmentos producidos por enzimas de restricción que revelan variaciones en las secuencias de DNA. Se utilizan ampliamente en el mapeo génico. El fingerprinting del DNA detecta diferencias genéticas entre las personas utilizando sondas para las regiones muy variables de los cromosomas.

## Preocupaciones acerca de la tecnología de DNA recombinante

En 1971, cuando los investigadores estaban diagramando los primeros experimentos de clonación en los que planeaban transferir los genes de los virus tumorales a *E. coli*, varios científicos plantearon su preocupación acerca de la seguridad de estos experimentos. *E. coli* está presente en el tubo digestivo de los seres humanos y estos científicos cuestionaron si era posible que las bacterias recombinantes se diseminaran desde el laboratorio e infectaran a personas, a las que les transmitirían los genes causantes de tumor. Se consideraba que los riesgos eran pequeños, pero los riesgos reales eran bastante desconocidos.

Cuando se realizaron los primeros experimentos mediante el empleo de DNA recombinante en 1973, aumentaron las preocupaciones sobre los riesgos asociados con la tecnología recombinante. Si bien no se había demostrado ningún riesgo, podría preverse cierta cantidad de peligros. En julio de 1974 destacados biólogos moleculares publicaron un trabajo en *Science* en el que se instaba a los científicos a que suspendieran ciertos tipos de experimentos de DNA recombinante peligrosos hasta que pudieran evaluarse sus riesgos. En febrero de 1975 se reunió un grupo de más de cien biólogos moleculares y acordaron sobre la necesidad de algunas restricciones en la investigación del DNA recombinante. Formularon una serie de recomendaciones respecto de los tipos de experimentos de DNA recombinante que debieran prohibirse.

Luego, los NIH designaron un comité para determinar las pautas para la investigación del DNA recombinante. Se consideró

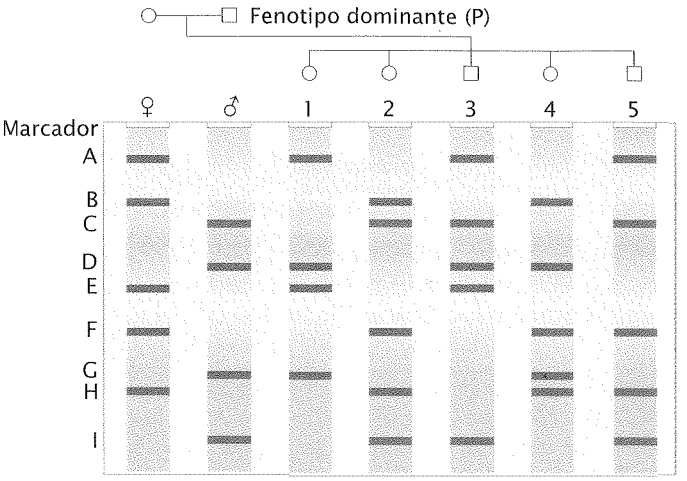



Fig. 18-32. **Patrones de bandas revelados por la variación en las secuencias microsatélites.** Variación de microsatélites dentro de una familia. Todas las bandas encontradas en los niños están presentes en los padres. (De A. Griffiths, S. Wessler, R. Lewontin, W. Gelbart, D. Suzuki, y J. Miller. *Introduction to Genetics Analysis* 8th Ed. © 2005 por W. H. Freeman and Company.)

que los distintos tipos de experimentos de clonación implicaban grados diferentes de riesgo y se requerían mayores precauciones para los experimentos más "riesgosos". Se creó el Comité Asesor de DNA recombinante para vigilar la seguridad de este trabajo en los Estados Unidos y comités similares se establecieron en Europa.

Después de años de experiencia con ensayos de DNA recombinante se determinó que las preocupaciones iniciales sobre los riesgos eran en gran medida infundadas y las pautas de NIH están hoy muy debilitadas. La controversia actual sobre la tecnología de DNA recombinante gira alrededor de la liberación de organismos genéticamente modificados en el ambiente y la aplicación de esa tecnología en los seres humanos.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo se ha centrado en la tecnología de DNA recombinante, un conjunto de métodos para aislar, estudiar y manipular las secuencias de DNA. Antes de la aparición de esta tecnología los genetistas estaban obligados a estudiar los genes mediante el examen de los fenotipos producidos por los genes en estudio. El poder de la tecnología de DNA recombinante reside en que les permite a los genetistas leer y alterar la información genética directamente, lo que conduce a un enfoque completamente nuevo para el estudio de la herencia, en la cual los genes se estudian mediante la alteración de las secuencias de DNA y la observación del cambio asociado con el fenotipo.

Un tema principal de este capítulo ha sido que el trabajo a nivel molecular requiere enfoques especiales porque el DNA y otras moléculas son demasiado pequeñas para verlas y manipularlas directamente. Se dispone de varias técnicas de DNA recombinante y pueden mezclarse y compararse en combinaciones o estrategias diferentes; el conjunto particular de métodos utiliza-

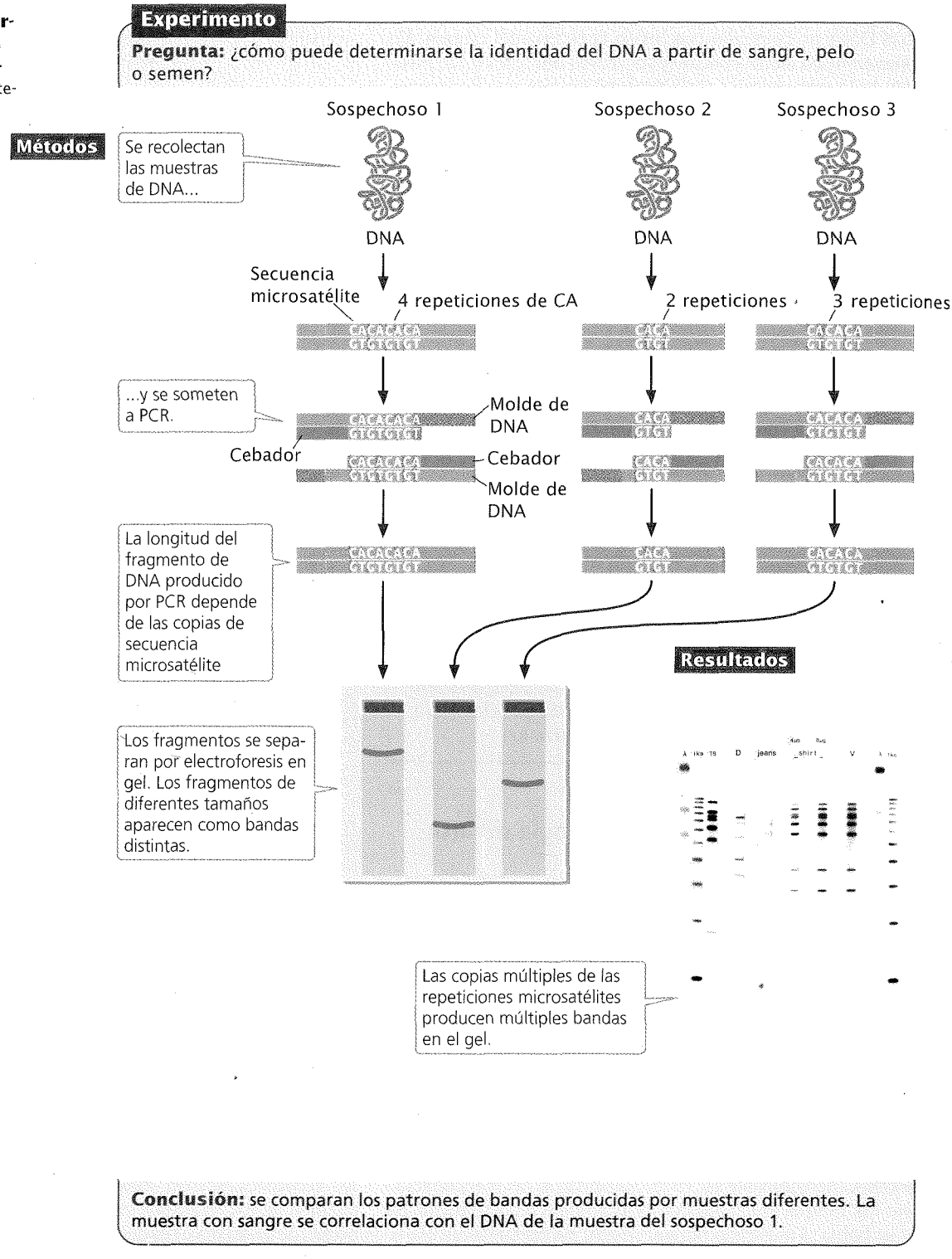



Fig. 18-33. **El fingerprinting de DNA puede utilizarse para identificar a una persona.** (Cortesía de Orchard Cellmark, Germantown, MD.)

dos depende tanto de las secuencias que se van a manipular como del objetivo último del investigador.

Para dominar la información de este capítulo se requiere la comprensión del material presentado en muchos de los capítulos precedentes, en particular en los referidos a la genética molecular. Un conocimiento detallado de la estructura del DNA (cap. 10), la replicación (cap. 12) y el código genético (cap. 15) es esencial para captar los detalles de la tecnología de DNA recombinante. El conocimiento de la genética bacteriana y viral (cap. 8) es útil porque gran parte de la clonación génica tiene lugar en bacterias y los plásmidos y los virus se utilizan a menudo como vectores de clonación. El conocimiento de la regulación génica (cap. 16) es útil para comprender los vectores de expresión y las aplicaciones del DNA donde se producen las proteínas.

La información de este capítulo complementará y reforzará gran parte del material presentado en los capítulos restantes del libro. El capítulo 19 trata sobre el uso de la tecnología de DNA recombinante para comparar la organización, el contenido y la expresión de los genomas de organismos diferentes.

## RESUMEN

- La tecnología de DNA recombinante es un conjunto de técnicas moleculares para localizar, cortar, unir, analizar y alterar secuencias de DNA y para insertar las secuencias en una célula.
- Las endonucleasas de restricción son enzimas que establecen cortes bicatenarios en el DNA en secuencias de bases específicas.
- Los fragmentos de DNA pueden separarse mediante el empleo de electroforesis en gel y visualizarse mediante la tinción del gel con un colorante específico para los ácidos nucleicos o por marcación de los fragmentos con una sustancia radiactiva o química.
- Los genes individuales pueden estudiarse mediante la transferencia de fragmentos de DNA de un gel a nitrocelulosa o nailon y por la aplicación de sondas complementarias.
- La clonación génica se refiere a colocar un gen o un fragmento de DNA en una célula bacteriana donde se multiplicará a medida que la célula se divide.
- Los plásmidos, piezas circulares pequeñas de DNA, se utilizan a menudo como vectores para asegurar que un gen clonado es estable y se reproduce dentro de las células receptoras.
- El bacteriófago λ ofrece varias ventajas con respecto a los plásmidos: puede contener fragmentos más grandes de DNA extraño y transferir el DNA a las células con mayor eficacia.
- Los cósmidos, que combinan las propiedades de los plásmidos y los fagos vectores, contienen cantidades aún más grandes de DNA extraño. Las levaduras y los cromosomas artificiales bacterianos pueden acomodar inserciones grandes de más de 100 000 pb de longitud.
- Los vectores de expresión contienen promotores, sitios de fijación al ribosoma y otras secuencias necesarias para la transcripción y la traducción del DNA extraño.
- Los genes pueden aislarse para crear una genoteca de DNA, un conjunto de colonias bacterianas o placas virales en la que cada una contiene un fragmento clonado diferente de DNA. Una genoteca genómica contiene el genoma completo de un organismo, clonado como un conjunto de fragmentos superpuestos; una genoteca de cDNA contiene fragmentos de DNA complementarios de todos los mRNA diferentes en una célula.
- Las genotecas de DNA pueden seleccionarse con sondas de agenes particulares; los fragmentos de DNA en la genoteca pueden clonarse en un vector de expresión y seleccionados mediante la búsqueda del producto proteico asociado.
- Los genes también pueden localizarse mediante el paseo cromosómico, en el cual un gen vecino se utiliza para confeccionar una sonda; una genoteca genómica se selecciona con esta sonda para encontrar un clon que se superponga con el gen. Se confecciona una sonda desde el extremo de este clon y se la utiliza para seleccionar la genoteca para un segundo clon que se superponga con el primero. El proceso continúa hasta que se alcanza el gen de interés.
- La estrategia de clonación depende del propósito del experimento de clonación, de lo que se conoce acerca del gen, del tamaño del gen por clonar, del tamaño del genoma del cual se aísla y del organismo en el que se clonará.
- La reacción en cadena de la polimerasa es un método para amplificar el DNA en forma enzimática sin clonación. Una solución que contiene DNA se calienta, de modo que se separan las dos cadenas de DNA y luego se enfría con rapidez, lo que permite que los cebadores se adhieran al molde de DNA. Entonces, la solución se calienta de nuevo y la DNA polimerasa sintetiza las nuevas cadenas a partir de los cebadores. Cada vez que se repite el ciclo se duplica la cantidad de DNA.
- La hibridación in situ puede utilizarse para determinar la localización cromosómica de un gen y la distribución del mRNA producido por un gen. El footprinting del DNA revela los nucleótidos que están cubiertos por las proteínas de fijación al DNA. La mutagénesis dirigida puede utilizarse para producir mutaciones en sitios específicos en el DNA, lo que permite que los genes se adapten para un propósito particular. Los animales transgénicos, producidos mediante la inyección de DNA en óvulos fertilizados, contienen DNA extraño que se integra en un cromosoma. Los ratones con desactivación génica (knockout) son ratones transgénicos que tienen un gen normal desactivado.
- El ratón *Mus musculus* es un excelente organismo modelo genético debido a su similitud con los seres humanos, su tamaño pequeño y su tiempo de generación corto.
- La tecnología de DNA recombinante tiene muchas aplicaciones, incluso no solo la elaboración de productos farmacéuticos y otras sustancias biológicas en las bacterias sino también la creación de bacterias que se diseñan por ingeniería genética para tareas importantes desde el punto de vista económico o médico. También se utiliza en agricultura para transferir rasgos particulares, como resistencia a enfermedades y plagas, para cultivos de plantas. Pueden producirse animales domésticos transgénicos con rasgos deseables. Los fármacos oligonucleótidos –secuencias cortas de nucleótidos para tratar enfermedades– son otra aplicación de la tecnología de DNA recombinante.
- En la terapia génica las enfermedades se tratan mediante la alteración de los genes de células humanas.
- Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción y las repeticiones en tándem de número variable facilitan el mapeo génico porque permiten disponer de numerosos marcadores genéticos y se los utiliza para identificar a las personas por sus secuencias de DNA (fingerprinting del DNA).

## TÉRMINOS IMPORTANTES

tecnología de DNA recombinante (p. 510)
ingeniería genética (p. 511)
biotecnología (p. 511)
enzima de restricción (p. 512)
endonucleasa de restricción (p. 512)
extremo cohesivo (p. 514)
electroforesis en gel (p. 514)
marcaje terminal (p. 516)
autorradiografía (p. 516)
sonda (p. 516)
Southern blot (p. 516)
Northern blot (p. 516)
Western blot (p. 516)
clonación génica (p. 517)
vector de clonación (p. 517)
cósmido (p. 521)
vector de expresión (p. 522)
vector lanzadera versátil (p. 523)
cromosoma artificial de levaduras (YAC) (p. 523)
cromosoma artificial bacteriano (BAC) (p. 523)
plásmido Ti (p. 523)
genoteca de DNA (p. 523)
genoteca genómica (p. 524)
genoteca de cDNA (p. 524)
paseo cromosómico (p. 527)
estrategia de clonación (p. 528)
reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (p. 530)
polimerasa *Taq* (p. 530)
hibridación in situ (p. 532)
footprinting del DNA (p. 532)
mutagénesis dirigida (p. 533)
mutagénesis dirigida por un oligonucleótido (p. 533)
transgén (p. 534)
ratones con desactivación génica (knockout) (p. 534)
terapia génica (p. 540)
polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) (p. 542)
fingerprinting del DNA (p. 543)
microsatélite (p. 543)
número variable de repeticiones en tándem (VNTR) (p. 543)

## Problemas

**1.** Una molécula de DNA bicatenario que tiene 5 millones de pares de bases de longitud tiene una composición de bases de 62% de G + C. ¿Cuántas veces, en promedio, es probable que los siguientes sitios de restricción estén presentes en esta molécula de DNA?
**a.** *Bam*H1 (secuencia de reconocimiento = GGATCC)
**b.** *Hind*III (secuencia de reconocimiento = AAGCTT)
**c.** *Hpa*II (secuencia de reconocimiento = CCGG)

### • Solución

Los porcentajes del G y C son iguales en el DNA bicatenario; de modo que, si G + C = 62%, entonces %G = %C = 62%/2 = 31%. El porcentaje de A + T = (100% – G + C) = 38% y %A = %T = 38%/2 = 19%. Para determinar la probabilidad de encontrar una secuencia de bases particular utilizamos la regla de la multiplicación, que multiplica la probabilidad de encontrar cada base en un sitio particular.
**a.** La probabilidad de encontrar la secuencia GGATCC = 0,31 × 0,31 × 0,19 × 0,19 × 0,31 × 0,31 = 0,0003333. Para determinar el número promedio de secuencias de reconocimiento en una pieza de DNA de 5 millones de pares de bases multiplicamos 5 000 000 pb × 0,00033 = 1 666,5 secuencias de reconocimiento.
**b.** El número de secuencias de reconocimiento AAGCTT es 0,19 × 019 × 0,31 × 0,31 × 0,19 × 0,19 × 5 000 000 = 626 secuencias de reconocimiento.
**c.** El número de secuencias de reconocimiento CCGG es 0,31 × 0,31 × 0,31 × 0,31 × 5 000 000 = 46 176 secuencias de reconocimiento.

**2.** Una proteína tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Leu-Arg-Ser-Arg-Met-Tyr-Trp-Asp-His-Glu-Thr

Usted desea confeccionar un conjunto de sondas para seleccionar una genoteca de cDNA para la secuencia que codifica esta proteína. Sus sondas deben tener al menos 18 nucleótidos de longitud.
**a.** ¿Qué aminoácidos en la proteína deben utilizarse para obtener el menor número de sondas? (Consulte el código genético de la fig. 15-10.)

**b.** ¿Cuántas secuencias diferentes deben sintetizarse para tener la certeza de que se encontrará la secuencia de cDNA correcta que especifica la proteína?

### • Solución

Primero escribimos todos los codones que pueden especificar la totalidad de los aminoácidos en la proteína, utilizando el código genético de la figura 15-12 (véase el cuadro debajo).

**a.** Debe utilizarse la región de 18 pb que codifica los aminoácidos 6 a 11 porque esta región tiene el menor número posible de codones.

**b.** Para los aminoácidos 6 a 11 hay un codón posible para Met, dos para Tyr, uno para Trp, dos para Asp, dos para His y dos para Glu. Así, deben sintetizarse 1 × 2 × 1 × 2 × 2 × 2 = 16 secuencias posibles para localizar el gen.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Met | Leu | Arg | Ser | Arg | Met | Tyr | Trp | Asp | His | Glu | Thr |
| AUG | UUA | CGU | UCU | CGU | AUG | UAU | UGG | GAU | CAU | GAA | ACU |
| | UUG | CGC | UCC | CGC | | UAC | | GAC | CAC | GAG | ACC |
| | CUU | CGA | UCA | CGA | | | | | | | ACA |
| | CUC | CGG | UCG | CGG | | | | | | | ACG |
| | CUA | AGA | AGU | AGA | | | | | | | |
| | CUG | AGG | AGC | AGG | | | | | | | |

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

1. Enumere algunos de los efectos y aplicaciones de la tecnología de DNA recombinante.
2. ¿Qué característica común se observa en las secuencias reconocidas por las enzimas de restricción de tipo II?
3. ¿Qué papel desempeñan las enzimas de restricción en las bacterias? ¿Cómo protege su propio DNA de la acción de las enzimas de restricción?
*4. Explique cómo se utiliza la electroforesis en gel para separar los fragmentos de DNA de diferentes longitudes.
*5. Después de separar los fragmentos de DNA por electroforesis en gel, ¿cómo pueden visualizarse?
6. ¿Cuál es el objetivo del Southern blot? ¿Cómo se lleva a cabo?
*7. ¿Cuáles son las diferencias entre Southern blot, Northern blot y Western blot?
*8. Mencione tres características importantes de los vectores de clonación.
9. Describa brevemente cuatro métodos diferentes para la inserción de DNA extraño en los plásmidos y mencione las firmezas y debilidades de cada uno.
10. ¿Cómo se transfieren los plásmidos en las células bacterianas?
*11. Explique brevemente cómo pueden utilizarse un gen de resistencia a los antibióticos y el gen *lacZ* como marcadores para determinar qué células contienen un plásmido particular.
12. ¿Cómo se insertan los genes en los vectores bacteriófagos λ? ¿Qué ventajas tienen los vectores λ con respecto a los plásmidos?
*13. ¿Qué es un cósmido? ¿Cuáles son las ventajas de utilizar cósmidos como vectores génicos?
14. ¿Qué son los cromosomas artificiales de levaduras y los vectores versátiles? ¿Cuándo se utilizan estos vectores de clonación?
*15. ¿En qué difiere una genoteca genómica de una genoteca de cDNA? ¿Cómo se crea cada una?
16. ¿Cómo se utilizan las sondas para seleccionar las genotecas de DNA? Explique cómo puede prepararse una sonda sintética cuando se conoce la proteína producida por el gen.
17. Explique cómo puede utilizarse el paseo cromosómico para encontrar un gen.
18. Describa algunas de las consideraciones que deben tenerse cuando se desarrolla una estrategia de clonación adecuada.
*19. Explique brevemente cómo se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar una secuencia de DNA específica. ¿Cuáles son algunas de las limitaciones de la PCR?
*20. Explique brevemente la hibridación in situ, con algunas aplicaciones de esta técnica.
21. ¿Qué es el footprinting del DNA?
22. Explique brevemente cómo se realiza la mutagénesis dirigida.
*23. ¿Qué son los ratones con desactivación génica (knockout), cómo se producen y para qué se los utiliza?
24. ¿Cuáles son algunas de las ventajas que poseen los ratones como organismos modelo genético?
25. Describa cómo pueden utilizarse los RFLP en el mapeo génico.
*26. ¿Qué es el fingerprinting del DNA? ¿Qué tipos de secuencias se examinan con este **método?**
27. ¿Qué es la terapia génica?
28. Cuando se llevaron a cabo los primeros experimentos de DNA hubo preocupación entre los científicos acerca de esta investigación. ¿Cuáles eran las preocupaciones y cómo se manejaron?

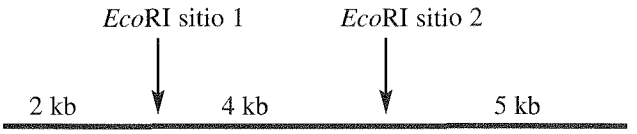
## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

*29. Suponga que un genetista descubre una nueva enzima de restricción en la bacteria *Aeromonas ranidae*. Esta enzima de restricción es la primera en ser aislada de esta especie bacteriana. Utilizando la convención estándar para la abreviatura de las enzimas de restricción dé un nombre a esta nueva enzima (como ayuda, véase la nota al pie del cuadro 18-2).
30. ¿Con qué frecuencia, en promedio, esperaría que una endonucleasa de restricción de tipo II corte una molécula de DNA si la secuencia de reconocimiento para la enzima tiene 5 pb? (Suponga que es igual de probable encontrar los cuatro tipos de bases en el DNA y que las bases en una secuencia de reconocimiento son independientes.) ¿Con qué frecuencia la endonucleasa cortaría el DNA si la secuencia de reconocimiento tuviera 8 pb?
*31. Un microbiólogo descubre un tipo nuevo de endonucleasa de restricción II. Cuando el DNA es digerido por esta enzima se producen fragmentos que promedian 1 048 500 pb de longitud. ¿Cuál es el número más probable de pares de bases en la secuencia de reconocimiento de esta enzima?
32. ¿Los sitios de restricción para una enzima que tiene 4 pb estarán más cerca, mucho más separados o espaciados de manera similar en comparación con los de una enzima que tiene 6 pb en su sitio de restricción? Explique su razonamiento.

*33. Alrededor del 60% de los pares de bases en una molécula de DNA humana es AT. Si el genoma humano tiene 3 mil millones de pares de bases de DNA, ¿alrededor de cuántas veces se presentarán los siguientes sitios de restricción?

**a.** *Bam*HI (sitio de restricción = 5'-GGATCC-3')
**b.** *Eco*RI (sitio de restricción = 5'-GAATTC-3')
**c.** *Hae*III (sitio de restricción = 5'-GGCC-3')

*34. El mapeo de restricción de un pieza lineal de DNA revela los siguientes sitios de restricción *Eco*RI.




**a.** Esta pieza de DNA es cortada por *Eco*RI, los fragmentos resultantes se separan por electroforesis en gel y el gel se tiñe con bromuro de etidio. Dibuje un esquema de las bandas que aparecerán en el gel.
**b.** Si se produce una mutación que altera *Eco*RI sitio 1 en esta pieza de DNA, ¿en qué diferirá el patrón de bandas en el gel del que usted dibujó en la parte *a*?
**c.** Si se producen mutaciones que alteran los sitios 1 y 2 de *Eco*Rl en esta pieza de DNA, ¿en qué diferirá el patrón de bandas en el gel del que usted dibujó en la parte *a*?
**d.** Si se produce una inserción de 1 000 pb entre los dos sitios de restricción, ¿en qué diferirá el patrón de bandas en el gel del que usted dibujó en la parte *a*?
**e.** Si se produce una deleción de 500 pb entre los dos sitios de restricción, ¿en qué diferirá el patrón de bandeo en el gel del que usted dibujó en la parte *a*?

*35. ¿Qué vectores (plásmido, fago λ, cósmido) pueden utilizarse para clonar un fragmento continuo de DNA con las siguientes longitudes?

**a.** 4 kb.
**b.** 20 kb.
**c.** 35 kb.

36. Un genetista utiliza un plásmido para la clonación que tiene un gen que confiere resistencia a la penicilina y el gen *lacZ*. El genetista inserta una pieza de DNA extraño en un sitio de restricción localizado dentro del gen *lacZ* y transforma las bacterias con el plásmido. Explique el modo en que el genetista puede identificar las bacterias que contienen una copia de un plásmido con el DNA extraño.

*37. Suponga que usted se ha graduado en la universidad y comenzó a trabajar en una empresa de biotecnología. Como primer trabajo se le asigna la clonación del gen de cerdo para la hormona prolactina. Suponga que el gen porcino para la prolactina aún no se ha aislado, secuenciado ni mapeado; sin embargo, el gen murino para la prolactina ya fue clonado y se conoce la secuencia de aminoácidos de la prolactina del ratón. Explique brevemente qué dos estrategias diferentes podría utilizar para encontrar y clonar el gen porcino para la prolactina.

38. Un ingeniero genético quiere aislar un gen de un escorpión que codifica la toxina mortal encontrada en sus púas, con el propósito de transferir este gen a las bacterias y producir la toxina para usarla como plaguicida comercial. El aislamiento del gen requiere una genoteca de DNA. ¿El ingeniero genético debe crear una genoteca genómica o una genoteca de cDNA? Explique su razonamiento.

*39. Una proteína tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

Met-Tyr-Asn-Val-Arg-Val-Tyr-Lys-Ala-Lys-
Trp-Leu-Ile-His-Thr-Pro

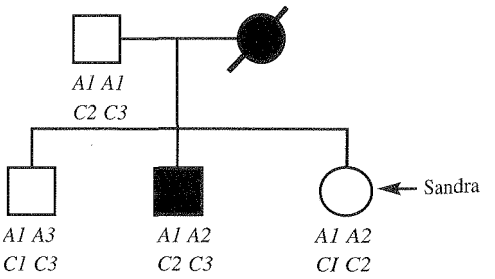
Usted desea confeccionar un conjunto de sondas para seleccionar una genoteca de cDNA para la secuencia que codifica esta proteína. Sus sondas deben tener por lo menos 18 nucleótidos de longitud.
**a.** ¿Qué aminoácidos en la proteína deben utilizarse para construir las sondas para causar la menor degeneración? (Consulte el código genético del cuadro 15-10.)
**b.** ¿Cuántas sondas diferentes deben sintetizarse para tener la certeza de que encontrará la secuencia de cDNA correcta que especifica la proteína?

*40. Usted descubrió un gen en los ratones similar a un gen en las levaduras. ¿Cómo podría determinar si este gen es esencial para el desarrollo en los ratones?

41. Un trastorno hipotético denominado síndrome G es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por deficiencias visuales, del esqueleto y cardiovasculares. El trastorno aparece en la mediana edad. Dado que los síntomas son variables el trastorno es difícil de diagnosticar. Sin embargo, el diagnóstico precoz es importante porque los síntomas cardiovasculares pueden tratarse si se reconocen en estadios tempranos. Se sabe que el gen para el síndrome G reside en el cromosoma 7 y está estrechamente relacionado con dos RFLP en el mismo cromosoma, uno en el locus *A* y uno en el locus *C*. Los genes en los loci *G*, *A* y *C* están muy juntos y hay poco entrecruzamientos entre ellos. Los siguientes alelos de RFLP se encuentran en los loci *A* y *C*:

Locus *A*: *A1, A2, A3, A4*
Locus *C*: *C1, C2, C3*

Sandra, mostrada en el siguiente pedigrí, está preocupada porque podría tener el síndrome G. Su madre fallecida tenía el síndrome G y tiene un hermano con el trastorno. Un genetista estudió los genotipos de Sandra y su familia inmediata en los locus *A* y *C* y obtuvo los genotipos mostrados en el pedigrí.




**a.** Suponga que no hay ningún entrecruzamiento entre los loci *A*, *C* y *G*. ¿Sandra porta el gen que causa el síndrome G? Explique por qué sí o por qué no?
**b.** Dibuje el ordenamiento de los alelos *A*, *C* y *G* en los cromosomas para todos los miembros de la familia.

## PREGUNTAS AVANZADAS

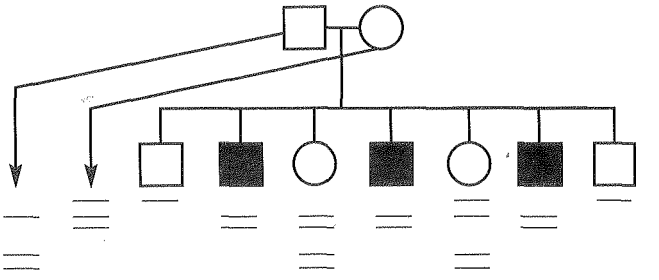
**42.** Suponga que usted es contratado por una empresa de biotecnología para producir una cepa de moscas de la fruta gigante, mediante la utilización de la tecnología de DNA recombinante, de modo que los estudiantes en genética no se vieran obligados a forzar sus ojos al mirar las moscas diminutas. Usted va a la genoteca y aprende que el crecimiento en las moscas de la fruta suele estar inhibido por una hormona denominada sustancia P corta (SSP). Usted decide que puede producir moscas de la fruta gigantes si desactiva en cierta medida la producción de SSP. Ésta se sintetiza a partir de un compuesto denominado XSP en una reacción de un solo paso catalizada por la enzima runtasa:

$$\text{XSP} \xrightarrow[\text{runtasa}]{} \text{SSP}$$

Un investigador ya ha aislado el cDNA para la runtasa y obtuvo su secuencia, pero se desconoce la localización del gen para runtasa en el genoma de *Drosophila*.

En un intento de desarrollar una estrategia para desactivar la producción de SSP y producir moscas gigantes mediante el empleo de técnicas estándares de DNA recombinante descubre que la deleción, la inactivación o la mutación de esta secuencia de DNA en *Drosophila* es muy difícil. Por consiguiente, debe restringir su ingeniería genética a la aumentación de genes (agregado de genes nuevos a las células). Describa los métodos que utilizará para desactivar SSP y producir las moscas gigantes utilizando la tecnología de DNA recombinante.

**43.** Una forma rara de polidactilia (exceso de dedos de las manos y de los pies) en los seres humanos se debe a un gen recesivo ligado al cromosoma X, cuya localización cromosómica se desconoce. Suponga que una genetista estudia a la familia cuyo pedigrí se muestra aquí. Aísla el DNA de cada integrante de la familia, corta el DNA con una enzima de restricción, separa los fragmentos resultantes por electroforesis en gel y transfiere el DNA a nitrocelulosa por Southern blot. Luego, forma un híbrido entre la nitrocelulosa y una secuencia de DNA clonada que proviene del cromosoma X. El patrón de bandas que aparecen en la autorradiografía se muestra debajo de cada persona en el pedigrí.



**a.** Para cada persona en el pedigrí, de su genotipo por RFLP revelado por la sonda. (Cabe recordar que los varones son homocigóticos para los genes ligados al cromosoma X y las mujeres pueden ser homocigóticas o heterocigóticas.)

**b.** ¿Existen evidencias de una relación estrecha entre la secuencia de la sonda y el gen ligado al cromosoma X para la polidactilia? Explique su razonamiento.

**c.** ¿Cuántas de las hijas en el pedigrí tienen la probabilidad de ser portadoras de la polidactilia ligada al cromosoma X? Explique su razonamiento.

**44.** Gran parte de la controversia sobre los alimentos obtenidos por ingeniería genética se ha centrado en si debe requerirse el rotulado especial en todos los productos hechos a partir de cultivos modificados genéticamente. Algunas personas aconsejan el rotulado que identifique el producto como hecho a partir de plantas modificadas genéticamente. Otros sostienen que el rotulado debe requerirse sólo para identificar los ingredientes, no el proceso por el cual éstos fueron producidos. Tome una posición en este aspecto y justifíquela.

19

# GENÓMICA

**Una niña con lepra, enfermedad causada por *Mycobacterium leprae*.** La lepra produce placas características en la piel con pérdida de la sensibilidad, como se observa en la cara de esta paciente joven; si no se trata, puede ocasionar lesión nerviosa y desfiguración. Los estudios genómicos revelan que el genoma de *M. leprae* ha sufrido una pérdida extensa, mutación y reordenamiento génico durante la evolución. (WHO/OMS.)


- Desintegración del genoma de *Mycobacterium leprae*
- Genómica estructural
  - Mapas genéticos
  - Mapas físicos
  - Métodos de secuenciación de DNA
  - Secuenciación de un genoma completo
  - Proyecto Genoma Humano
  - Polimorfismos de un nucleótido único
  - Secuencia indicadora de expresión
  - Bioinformática
- Genómica funcional
  - Predicción de la función a partir de la secuencia
  - Expresión génica y micromatrices
  - Expresión génica y secuencias indicadoras
  - Mutagénesis extensa del genoma (*genomewide*)
- Genómica comparada
  - Genomas de procariontes
  - Genomas de eucariontes
- Futuro de la genómica


## Desintegración del genoma de *Mycobacterium leprae*

La lepra, una de las enfermedades más temidas de la historia, fue bien conocida en la antigüedad y aún hoy sigue siendo un problema importante de salud pública; hay de 2 a 3 millones de personas afectadas en todo el mundo, y se informan alrededor de 650 000 casos nuevos por año. En su forma más grave, la lepra provoca parálisis, ceguera y desfiguración. Si bien los genes humanos desempeñan algún papel en la susceptibilidad a la lepra, la enfermedad la produce la bacteria *Mycobacterium leprae*, que infecta células del sistema nervioso. En 1873, Armauer Hansen observó estas bacterias en muestras de tejidos tomadas de las personas con lepra, pero hasta el presente nadie ha cultivado la bacteria con éxito en los medios de cultivo de laboratorio, lo cual restringe mucho el estudio del agente etiológico.

En 2001, científicos en Gran Bretaña y en Francia determinaron la secuencia del genoma completo de *M. leprae*. La comparación de su genoma con el de otras bacterias muy relacionadas, como *M. tuberculosis* (el patógeno que causa la tuberculosis), y otras micobacterias fue una fuente de conocimiento importante de las propiedades singulares de este patógeno.

El genoma de *M. leprae* tiene un tamaño de 3 268 203 pares de bases (pb), 1 millón de pares de bases más pequeño que los genomas de otras micobacterias. En la mayoría de los genomas bacterianos, gran parte del DNA codifica las proteínas –entre los genes hay poco DNA no codificante. Por el contrario, sólo el 50% del DNA de *M. leprae* codifica proteínas (cuadro 19-1), y *M. leprae* tiene 2 300 genes menos que *M. tuberculosis*. Una cifra increíble del 27% del genoma de *M. leprae* son seudogenes – copias de genes no funcionales que se inactivaron por mutaciones. *M. leprae* tiene 1 116 seudogenes, mientras que su pariente cercano, *M. tuberculosis*, tiene sólo 6.

El contenido reducido de DNA, menos genes funcionales y el mayor número de seudogenes sugieren que, durante la evolución, el genoma de *M. leprae* ha sufrido una desintegración masiva a través del tiempo, con pérdida del DNA y adquisición de mutaciones que inactivaron muchos de sus genes. Además, el genoma de *M. leprae* ha sufrido reordenamientos extensos; la comparación con el genoma de *M. tuberculosis* identificó 65 segmentos génicos que se disponen en orden y distribución diferentes.

**Cuadro 19-1** Comparación de los genomas de *Mycobacterium leprae*, agente etiológico de la lepra, y *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico de la tuberculosis

| Características | *M. leprae* | *M. tuberculosis* |
|---|---|---|
| Tamaño del genoma (pb) | 3 268 203 | 4 411 532 |
| Porcentaje del genoma que codifica las proteínas | 49,5% | 90,8% |
| Genes que codifican proteínas (pb) | 1 604 | 3959 |
| Seudogenes(pb) | 1 116 | 6 |
| Densidad génica (pb/gen) | 2 037 | 1 114 |
| Longitud promedio del gen (pb) | 1 011 | 1 012 |

Fuente: S. T. Cole y col., Massive gene decay in the leprosy bacillus, *Nature* 409 (2001), p. 1007.

Se desconocen los mecanismos que determinan la desintegración genérica y el reordenamiento genómico en *M. leprae*, si bien la pérdida de la capacidad de corrección de la DNA polimerasa III (la enzima que determina la mayor parte de la replicación del DNA bacteriano, véase cap. 12) de la bacteria puede contribuir con la tasa elevada de mutación y la cantidad elevada de seudogenes. Debido a que la bacteria de la lepra reside en un hábitat muy especializado (células nerviosas humanas), puede haber perdido la necesidad de muchas funciones enzimáticas encontradas en otras bacterias. Cuando ya no se requiere más una función para la supervivencia, los genes que suelen codificar esa función acumulan mutaciones y deleciones.

Independientemente del mecanismo para la inactivación y pérdida del gen, esta desintegración genómica ayuda a explicar algunas de las propiedades singulares de la bacteria. Los genes para muchas enzimas metabólicas y proteínas estructurales se perdieron, lo que puede explicar por qué la bacteria no puede cultivarse en medios sintéticos que contienen fuentes de carbono tradicionales; también puede determinar el crecimiento lento de la bacteria, con un tiempo de duplicación de 14 días, comparado con un tiempo de duplicación de 20 minutos para *E. coli*.

Una comparación del genoma de *M. leprae* con los de otras bacterias relacionadas identificó unos pocos genes singulares que pueden contribuir a su patogenia. El estudio de estos genes permitió una comprensión más cabal de la lepra, pruebas diagnósticas mejores y el desarrollo de fármacos nuevos para combatir la enfermedad.

La información recogida a partir de la secuenciación del genoma de *M. leprae* ilustra el poder de la genómica, que es el centro de este capítulo. La **genómica** es el campo de la genética que intenta comprender el contenido, la organización, la función y la evolución de la información genética contenidos en el genoma completo. La genómica consiste en dos ramas complementarias: la estructural y la funcional. La **genómica estructural** determina la organización y la secuencia de la información genética contenidas dentro de un genoma y la **genómica funcional** caracteriza la función de las secuencias dilucidadas por la genómica estructural. Una tercera rama, la **genómica comparada**, compara el contenido del gen, la función y la organización de los genomas de organismos diferentes.

El campo de la genómica está a la vanguardia de la biología moderna; la información resultante de la investigación en este campo hizo contribuciones significativas a la salud humana, a la agricultura y a numerosas otras áreas. También proporcionó secuencias genéricas necesarias para producir proteínas importantes en el campo de la medicina por tecnología de DNA recombinante. Las comparaciones de secuencias genómicas de organismos diferentes tienden a una comprensión mejor de la evolución y de la historia de la vida.

**CONCEPTOS CLAVE**

El campo de la genómica comprende la genómica estructural, que se centra en el contenido y en la organización de la información genómica; la genómica funcional, que intenta comprender la función de la información en los genomas y la genómica comparada, que compara el contenido y la organización de los genomas de organismos diferentes.

Comenzamos este capítulo por el examen de los mapas genéticos y físicos, y los métodos para la secuenciación del genoma completo. Luego, exploramos la genómica funcional –cómo se identifican los genes en las secuencias genómicas y cómo se definen sus funciones. Algunos de los genomas ya secuenciados se examinan más adelante en detalle. Finalizamos el capítulo con una consideración breve del futuro de la genómica.

www.whfreeman.com/pierce Fuentes de información en Internet sobre la lepra.

## Genómica estructural

La genómica estructural se ocupa de la secuenciación y la comprensión del contenido de los genomas. A menudo, uno de los primeros pasos en la caracterización de un genoma es preparar mapas genéticos y físicos de sus cromosomas. Estos mapas proporcionan información sobre las localizaciones relativas de genes, los marcadores moleculares y los segmentos cromosómicos, que suelen ser esenciales para posicionar los segmentos cromosómicos y alinear tramos de DNA secuenciado en una secuencia del genoma completo.

### Mapas genéticos

Todos hemos utilizado alguna vez un mapa. Es indispensable para encontrar la casa de un amigo nuevo, la manera de hallar la ruta a una ciudad no familiar en un estado o localizar un país en el globo terráqueo. Cada uno de estos ejemplos requiere un mapa con una escala diferente. Para encontrar la casa de un amigo, es probable que utilice un mapa de las calles de la ciudad; para hallar la ruta a una ciudad desconocida, podría recoger un mapa de la carretera estatal; para encontrar un país como Kazakstán, necesitaría un atlas mundial. Del mismo modo, la navegación de un genoma requiere mapas de tipos y escalas diferentes.

Los **mapas genéticos** (también denominados mapas de ligamiento) proporcionan una aproximación a grandes rasgos de las localizaciones de genes en relación con las de otros genes conocidos **(fig. 19-1)**. Estos mapas se basan en la función *genética* de recombinación (de allí el nombre de mapa genético). Los principios básicos para la construcción de los mapas genéticos se describen en detalle en el capítulo 7. En resumen, se cruzan individuos heterocigotos en dos o más loci genéticos y se determina la frecuencia de recombinación entre los loci mediante el examen de la progenie. Si la frecuencia de recombinación entre dos loci es del 50%, entonces los loci están localizados en cromosomas diferentes o están muy separados en el mismo cromosoma. Si la frecuencia de recombinación es menor del 50%, los loci están localizados muy próximos en el mismo cromosoma (pertenecen al mismo grupo de ligamiento). Para los genes ligados, la frecuencia de recombinación es proporcional a la distancia física entre los loci. Las distancias en los mapas genéticos son medidas en porcentaje de recombinación (centimorgans, *cM*) o unidades de mapa. Los datos provenientes de cruces múltiples de dos puntos o tres puntos pueden integrarse en los mapas de ligamiento para los cromosomas completos.

Durante muchos años, los genes podían detectarse sólo observando su influencia en un rasgo (fenotipo) y la construcción de mapas genéticos estaba limitada por la disponibilidad de rasgos de un locus individual que podrían examinarse por la evidencia

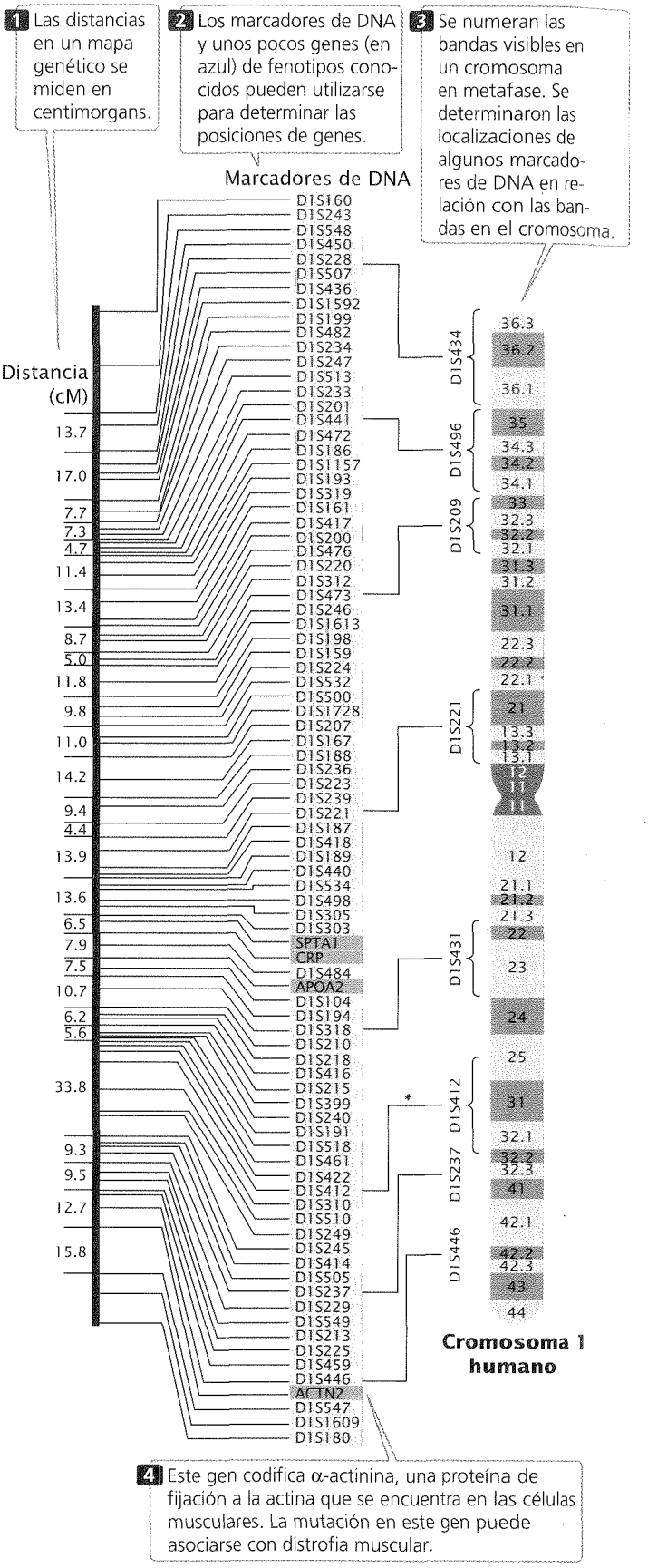



Fig. 19-1. **Los mapas genéticos se basan en las frecuencias de recombinación.** Se muestra un mapa genético del cromosoma 1 humano.

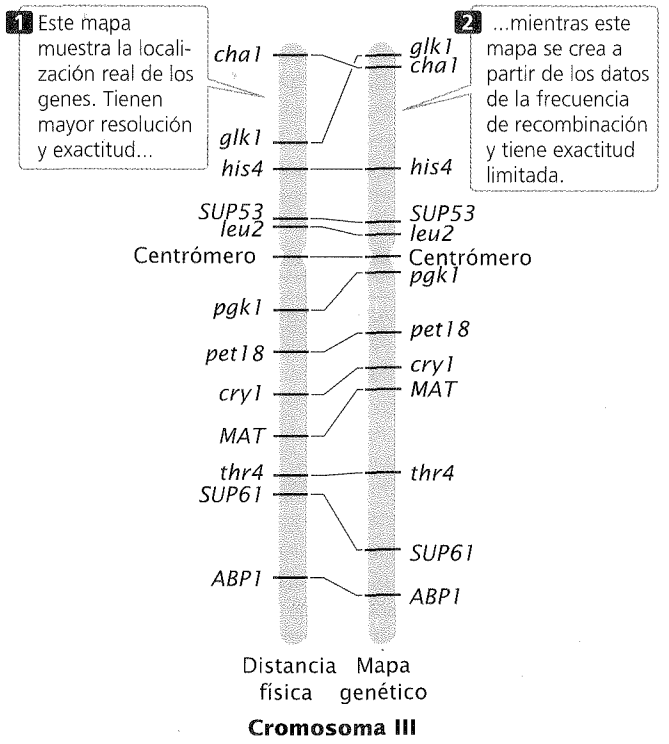



Fig. 19-2. **Los mapas genéticos y físicos pueden diferir en las distancias relativas e incluso en la posición de los genes en un cromosoma.** Los mapas genéticos y físicos del cromosoma III de levadura revelan estas diferencias.

de la recombinación. Al final, esta limitación se superó con el desarrollo de técnicas moleculares, como el análisis de polimorfismos de la longitud del fragmento de restricción, la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de DNA (véase cap. 18) que pueden proporcionar marcadores moleculares pasibles de ser utilizados para construir y mejorar los mapas genéticos.

Los mapas genéticos tienen varias limitaciones, la primera es la resolución o el detalle. El genoma humano incluye 3,4 miles de millones de pares de bases de DNA y tiene una distancia genética total de alrededor 4 000 cM, un promedio de 850 000 pb/cM. Aun cuando estuviese presente un marcador cada centimorgan (que es poco realista), la resolución con respecto a la estructura física del DNA todavía sería bastante baja. En otros términos, el detalle del mapa está muy limitado. Un segundo problema con los mapas genéticos es que no siempre se corresponden con precisión a las distancias físicas entre los genes. Los mapas genéticos se basan en las tasas de entrecruzamientos, que varía algo de una parte de un cromosoma a otra; de modo que las distancias en un mapa genético son sólo aproximaciones de distancias físicas reales a lo largo de un cromosoma. La **figura 19-2** compara el mapa genético del cromosoma III de la levadura con un mapa físico determinado por la secuenciación de DNA. Hay algunas discrepancias entre las distancias e incluso entre las posiciones de algunos genes. A pesar de estas limitaciones, los mapas genéticos han sido fundamentales para el desarrollo de los mapas físicos y la secuenciación de genomas completos.

## Mapas físicos

Los **mapas físicos** están basados en el análisis directo del DNA y ponen los genes respecto a distancias medidas en el número de pares de bases, kilobases o megabases **(fig. 19-3)**. Un tipo común de mapa físico es el que conecta piezas aisladas de DNA genómico que fue clonado en bacterias o levaduras. Por lo general, los mapas físicos tienen resolución mayor y son más exactos que los mapas genéticos. Un mapa físico es análogo a un mapa del vecindario que muestra la localización de cada casa a lo largo de una calle, mientras que un mapa genético es análogo a un mapa de carretera que muestra las localizaciones de los pueblos y ciudades principales.

Hay varias técnicas para crear los mapas físicos, entre las que se incluyen el mapeo de restricción, que determina las posiciones de sitios de restricción en el DNA; el mapeo del sitio de secuencia específica (del inglés, *sequence-tagged site*, STS), que localiza las posiciones de secuencias cortas únicas de DNA en un cromosoma; la hibridación in situ fluorescente (del inglés, *fluorescent in situ hybridization*, FISH), por la cual pueden mapearse los marcadores visualmente en sus localizaciones cromosómicas (véase fig. 7-21) y la secuenciación de DNA.

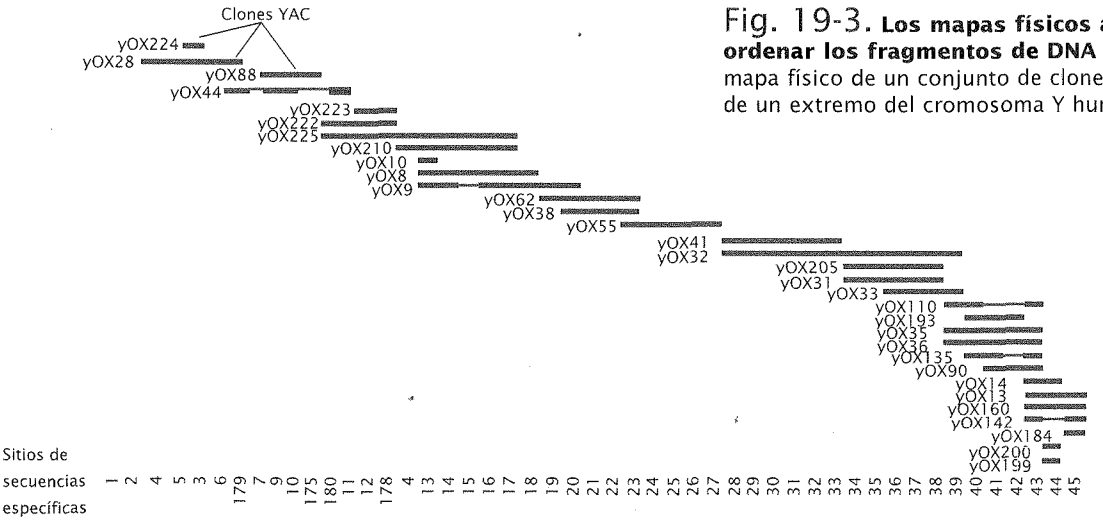



Fig. 19-3. **Los mapas físicos a menudo se utilizan para ordenar los fragmentos de DNA clonados.** Una parte de un mapa físico de un conjunto de clones YAC superpuestos a partir de un extremo del cromosoma Y humano.

C.E.F.Y.B.
JUNIN 956
964-8246

## CONCEPTOS CLAVE

Los mapas genéticos y físicos proporcionan información sobre las posiciones y distancias relativas entre los genes, los marcadores moleculares y los segmentos cromosómicos. Los mapas genéticos se basan en las frecuencias de recombinación y se miden en porcentaje de recombinación o centimorgans. Los mapas físicos se basan en las distancias físicas y se miden en pares de bases.

El **mapeo de restricción** determina las posiciones relativas de los sitios de restricción en una pieza de DNA. Cuando se corta una pieza de DNA con una enzima de restricción y se separan los fragmentos por electroforesis en gel, el número de sitios de restricción en el DNA y las distancias entre ellos puede determinarse por el número y posiciones de bandas en el gel (pp. 514-516 en cap. 18), pero esta información no nos dice el orden o la ubicación precisa de los sitios de restricción. Para mapear los sitios de restricción, se corta una muestra de DNA con una enzima de restricción y otra muestra se corta con una enzima de restricción diferente. Una tercera muestra se corta con ambas enzimas de restricción juntas (una digestión doble). Los fragmentos de DNA producidos por estos digeridos de restricción, entonces se separan por electroforesis en gel y se comparan sus tamaños. La superposición en el tamaño de los fragmentos producida por los digeridos puede utilizarse para posicionar los sitios de restricción en la molécula de DNA original. Este proceso se ilustra en el problema siguiente.

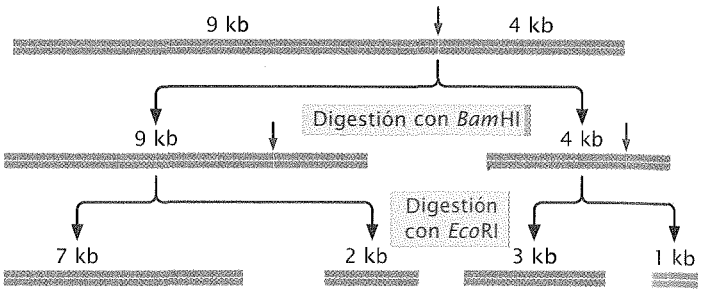
## Problemas

Una muestra de un fragmento lineal de DNA de 13 000 pb (13 kb) se corta con la enzima de restricción *Eco*RI; una segunda muestra del mismo DNA se corta con *Bam*HI y una tercera muestra se corta con *ambas Eco*RI y *Bam*HI juntas. Los fragmentos resultantes se separan y clasifican según el tamaño por electroforesis en gel **(fig. 19-4)**. Determine las posiciones de los sitios de restricción *Eco*RI y *Bam*HI en el fragmento original de 13 kb.

### • Solución

Si se utilizan los tamaños de los fragmentos producidos de los tres digeridos en la figura 19-4, podemos ordenar las posiciones de los sitios de restricción en la pieza de DNA de 13 kb original. Primero, nótese que la digestión con *Eco*RI sola produjo fragmentos de 8 kb, 3 kb y 2 kb, lo que indica que hay dos sitios de restricción *Eco*RI en la pieza lineal original de DNA. La digestión con *Bam*HI produjo fragmentos de 9 kb y 4 kb, lo que indica que hay sólo un sitio *Bam*HI. El sitio de restricción *Bam*HI debe tener 9 kb desde un extremo y 4 kb desde el otro extremo.

El digerido doble produjo cuatro piezas de DNA: fragmentos de 7 kb, de 3 kb, de 2 kb y de 1 kb. Ninguno de los fragmentos generados por *Bam*HI sola está presente en el digerido doble y, por eso, *Eco*RI debe haber cortado ambos fragmentos *Bam*HI. Considere el fragmento de 9 kb. ¿Cómo podría cortarse este fragmento por *Eco*RI para producir los fragmentos encontrados en el digerido doble? Dos de los fragmentos producidos por el digerido doble, los fragmentos de 7 kb de 2 de kb, asciende a 9 kb, la longitud de un fragmento producida por la digestión por *Bam*HI sola. De manera similar, el fragmento de 3 kb y el de 1 kb del digerido doble asciende a 4 kb, la longitud del otro fragmento producido por *Bam*HI sola. Por consiguiente, *Eco*RI cortó el primer fragmento *Bam*HI en fragmentos de 7 kb y de 2 kb, y cortó el segundo fragmento *Bam*HI en fragmentos de 3 kb y de 1 kb:




Ahora sabemos que el sitio *Bam*HI yace entre estos dos sitios *Eco*RI. Si se consideran los cuatro fragmentos producidos por el digerido doble, hay varias disposiciones posibles por las que un sitio *Bam*HI podría encajar entre los dos sitios *Eco*RI. Para determinar cuál de los ordenamientos es el correcto, compare los resultados de la digestión *Eco*RI con el digerido doble. Cuando *Eco*RI sola cortó el fragmento de DNA original de 13 kb, los tres fragmentos producidos tenían 8 kb, 3 kb y 2 kb de longitud. Las bandas de 2 kb y 3 kb también están presentes en el digerido doble, lo que indica que estos fragmentos no contienen un sitio *Bam*HI. El fragmento de 8 kb presente en el digerido *Eco*RI desaparece en el digerido doble y lo reemplazan el fragmento 7 kb y el fragmento 1 kb; esto indica que el fragmento 8 kb tiene el si-

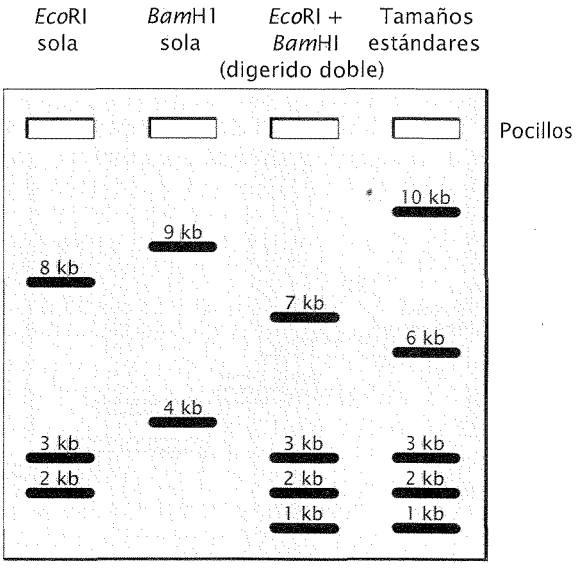
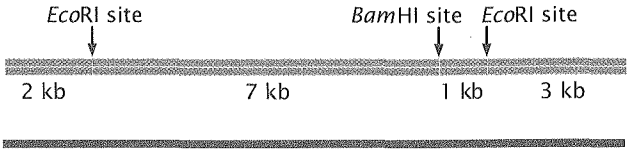



Fig. 19-4. **Los sitios de restricción pueden mapearse mediante la comparación de fragmentos de DNA producidos por la digestión con enzimas de restricción utilizadas solas y en diversas combinaciones.** Una muestra de una pieza lineal de DNA se digirió primero con *Eco*RI sola. Otra muestra se digirió por *Bam*HI sola y por último, una tercera muestra fue digerida por *Eco*RI y *Bam*HI. Los fragmentos resultantes se separaron por electroforesis en gel y se tiñeron con bromuro de etidio.

tio de *Bam*HI. Así, los fragmentos 7 kb y 1 kb deben yacer próximos entre sí, y los fragmentos de 2 kb y 3 kb están en los extremos. Entonces, el ordenamiento correcto de los sitios de restricción es:




En el ejemplo precedente, podemos mapear los sitios de restricción en nuestra imaginación o con algunos bocetos simples. La mayoría de los mapeos de restricción se hace con varias enzimas de restricción, utilizadas solas y en varias combinaciones, para producir muchos fragmentos de restricción. Con las piezas largas de DNA (mayor de 30 kb), se utilizan los programas informáticos para determinar los mapas de restricción y éstos pueden facilitarse por el marcado de un extremo del fragmento de DNA grande con radioactividad o mediante la identificación del extremo con el uso de una sonda.

Los mapas físicos, como los mapas de restricción de fragmentos de DNA o incluso los cromosomas completos, a menudo se crean para el análisis genómico. Estos mapas extensos con frecuencia se reúnen mediante la combinación de mapas de fragmentos genómicos más cortos y superpuestos.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las localizaciones de los sitios de restricción pueden mapearse mediante cortes del DNA con varias enzimas de restricción, primero con cada enzima de restricción sola y luego con combinaciones de las mismas.

## Métodos de secuenciación de DNA

Los mapas físicos más detallados se basan en la información directa de la **secuenciación de DNA**. Los primeros métodos para la secuenciación rápida de DNA se desarrollaron entre 1975 y 1977. Frederick Sanger y col. crearon el método de secuenciación didesoxi basado en la elongación del DNA; Allan Maxam y Walter Gilbert desarrollaron un segundo método basado en la degradación química del DNA. El método de Sanger se convirtió con rapidez en el procedimiento estándar para la secuenciación de cualquier fragmento purificado de DNA.

El método de secuenciación de DNA de Sanger, o didesoxi, se basa en el proceso de replicación. El fragmento a ser secuenciado se utiliza como molde para formar una serie de moléculas nuevas de DNA. En el proceso, la replicación a veces (pero no siempre) termina cuando se encuentra una base específica, que produce cadenas de DNA de longitudes diferentes, cada uno de las cuales termina con la misma base.

El método se basa en el uso de un sustrato especial para la síntesis de DNA. Por lo general, el DNA se sintetiza a partir de los desoxirribonucleósido trifosfatos (dNTP), que tienen un grupo OH en el átomo del carbono 3' **(fig. 19-5a)**. En la síntesis de DNA, se eliminan dos grupos fosfato en el átomo del carbono 5' de un dNTP y se forma un enlace fosfodiéster entre el grupo fosfato 5' de los dNTP y el grupo 3'–OH del último nucleótido en la cadena de DNA en crecimiento (véanse pp. 328-329 en cap. 12). En el método de Sanger, se utiliza como sustrato un nucleótido especial, denominado **didesoxirribonucleósido trifosfato** (ddNTP; **fig. 19-5b**). Los ddNTP son idénticos a los dNTP, sólo que carecen del grupo 3'–OH. A semejanza de los dNTP, los ddNTP poseen tres grupos fosfato en sus extremos 5' terminales, de modo que son incorporados a una cadena de DNA en crecimiento. Sin embargo, cuando un ddNTP se incorpora a una cadena de DNA, no se pueden agregar más nucleótidos, porque no hay ningún grupo 3'–OH para formar un enlace fosfodiéster con un nucleótido entrante. Así, los ddNTP terminan la síntesis de DNA.

Si bien es posible desde el punto de vista técnico secuenciar una molécula sola de DNA con métodos especiales, la mayoría de los procedimientos de secuenciación en uso en la actualidad requiere una cantidad considerable de DNA; por lo tanto, cualquier fragmento de DNA a ser secuenciado primero debe ser amplificado por PCR o por clonación en bacterias. Se aíslan copias de DNA diana y se cortan en cuatro partes **(fig. 19-6)**. Cada parte se coloca en un tubo diferente al que se le agrega:

1. muchas copias de un cebador que es complementario a un extremo de la cadena de DNA diana;
2. los cuatro desoxirribonucleósidos trifosfatos (dCTP, dATP, dGTP y dTTP), precursores normales de la síntesis de DNA;
3. una cantidad pequeña de uno de los cuatro tipos de didesoxirribonucleósidos trifosfatos (ddCTP, ddATP, ddGTP o ddTTP) que terminará la síntesis de DNA en cuanto es incorporado en la cadena en crecimiento (cada uno de los cuatro tubos recibió un ddNTP diferente) y
4. DNA polimerasa.

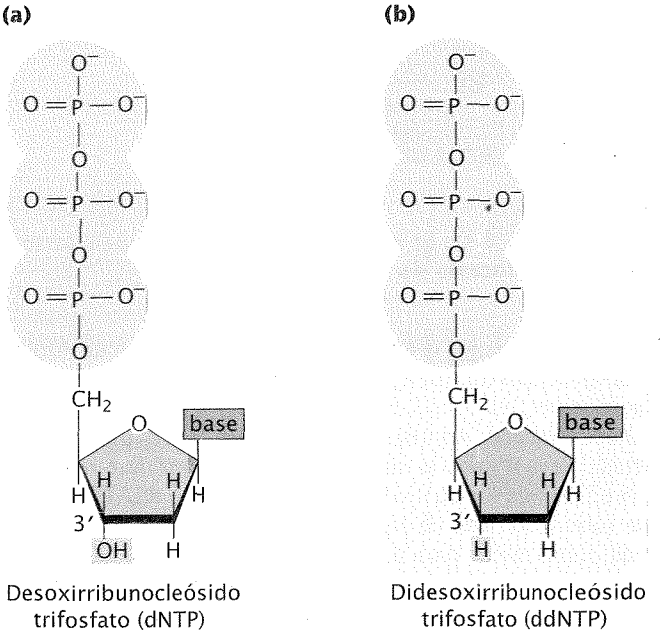
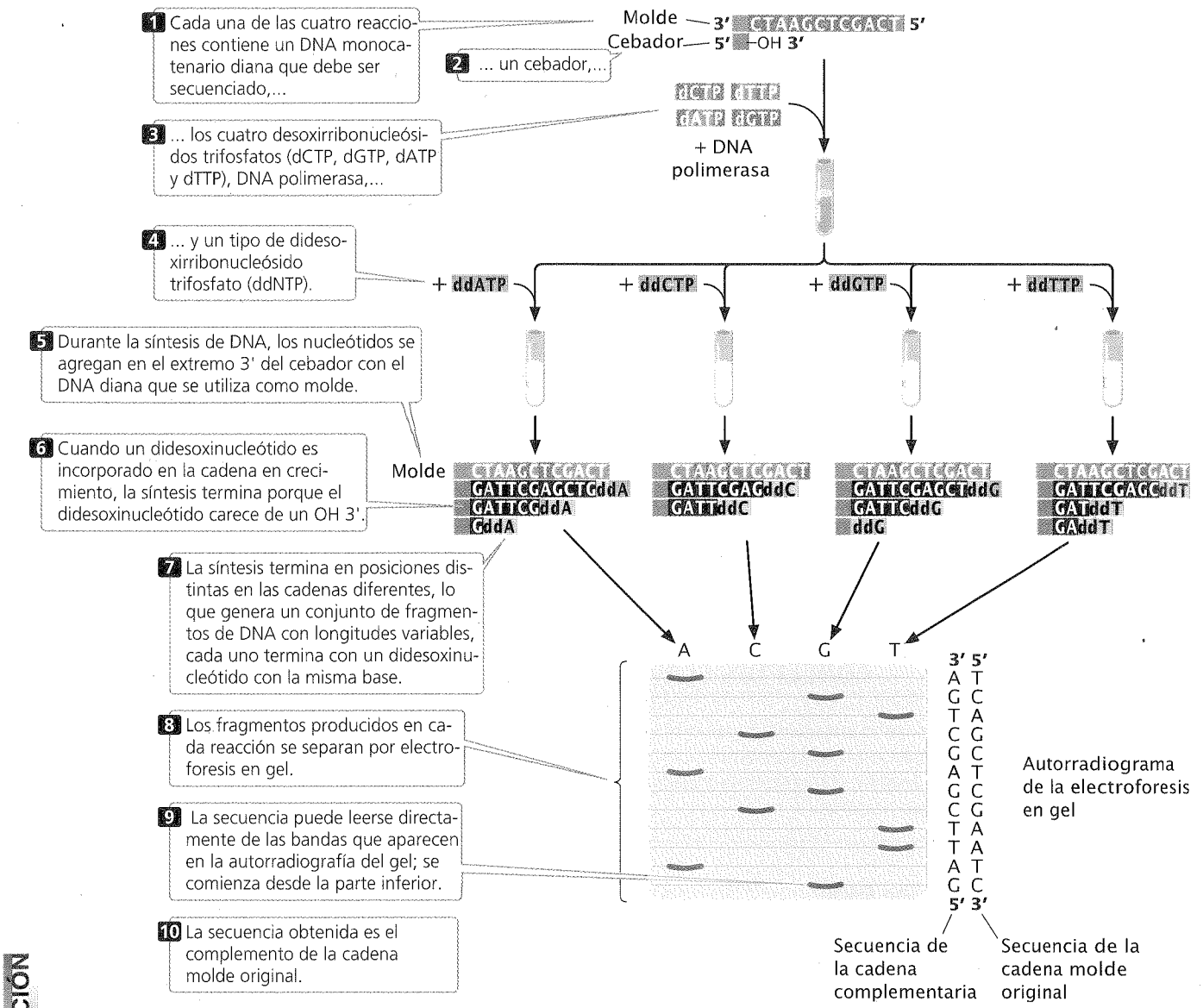



Fig. 19-5. **La reacción de secuenciación de didesoxi requiere un sustrato especial para la síntesis de DNA. (a)** Estructura del desoxirribonucleósido trifosfato, el sustrato normal para la síntesis de DNA. **(b)** Estructura del didesoxirribonucleósido trifosfato que carece de un grupo OH en el átomo de carbono 3'.




ANIMACIÓN

Fig. 19-6. **El método didesoxi de secuenciación de DNA se basa en la terminación de la síntesis de DNA.**

Ya sea el cebador o uno de los dNTP se marcan en forma radioactiva o química para poder detectar el DNA producido en forma reciente.

Dentro de cada uno de los cuatro tubos, la enzima DNA polimerasa lleva a cabo la síntesis de DNA. Consideremos la reacción en uno de los cuatro tubos; el que recibió ddATP. Dentro de este tubo, cada una de las cadenas individuales del DNA diana actúa como molde para la síntesis de DNA. El cebador se aparea a su secuencia complementaria en un extremo de cada cadena molde, lo cual proporciona un grupo 3'–OH para la iniciación de la síntesis del DNA. A partir de este cebador, la DNA polimerasa alarga una cadena nueva de DNA mediante el empleo de la cadena de DNA diana como molde. Siempre que la DNA polimerasa encuentra una T en la cadena molde, utiliza al azar un dATP o un ddATP para introducir una A en la cadena recién sintetizada. Dado que hay más dATP que ddATP en la mezcla de la reacción, el dATP se incorpora con mayor frecuencia, lo cual permite que continúe la síntesis de DNA. Sin embargo, en ocasiones se incorpora a la cadena ddATP y la síntesis termina. La incorporación de ddA en la cadena nueva se produce al azar en posiciones distintas en copias diferentes, lo que produce un conjunto de cadenas de DNA de longitud diferente (12, 7 y 2 nucleótidos de longitud en el ejemplo ilustrado en la figura 19-6), cada una de las cuales termina con un nucleótido de adenina.

En los otros tres tubos se producen reacciones equivalentes. En el tubo que recibió ddCTP, todas las cadenas terminan en un nucleótido con citosina; en el tubo que recibió ddGTP, todas las cadenas terminan en un nucleótido con guanina y, en el tubo que recibió ddTTP, todas las cadenas terminan en un nucleótido con timina. Después de completar las reacciones de polimerización, todo el DNA en los tubos se desnaturaliza y los productos monocatenarios de cada reacción se separan por electroforesis en gel.

Los contenidos de los cuatro tubos se separan de un extremo al otro en un gel de acrilamida de modo que puedan distinguirse las

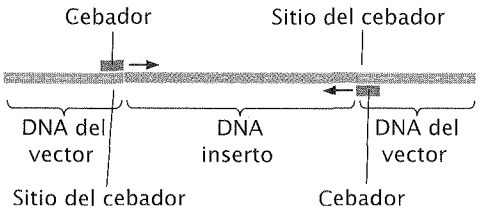



Fig. 19-7. **Al DNA diana se le agregan sitios reconocidos por los cebadores de secuenciación mediante la clonación del DNA en un vector que contiene los sitios del cebador de secuenciación universal en cualquiera de los lados del sitio donde se insertará el DNA diana.**

cadenas de DNA que difieren en longitud sólo por un único nucleótido. Después de la electroforesis, las localizaciones de las cadenas de DNA en el gel se revelan por autorradiografía. Las cadenas más cortas, que terminaron en posiciones tempranas en la secuencia de DNA, migran con rapidez y terminan cerca de la parte inferior del gel; los fragmentos más largos, que terminaron tarde en la secuencia, migran más despacio y terminan cerca de la parte superior del gel.

La lectura de la secuencia de DNA es simple y es la parte más corta del procedimiento. En la figura 19-6, puede verse que la banda más próxima a la parte inferior del gel es la proveniente del tubo que contenía la reacción ddGTP, lo cual significa que el primer nucleótido sintetizado tenía guanina (G). La banda siguiente hacia arriba proviene del tubo que contenía ddATP; de modo que el próximo nucleótido en la secuencia es adenina (A) y así sucesivamente. De esta manera, la secuencia se lee desde la parte inferior hacia la parte superior del gel; los nucleótidos cerca de la parte inferior corresponden al extremo 5' de la cadena de DNA recién sintetizada y los que se aproximan a la parte superior corresponden al extremo 3'. Es importante recordar que la secuencia obtenida no es la del DNA diana sino la de su *complemento*.

Usted puede preguntarse cómo se construyen los cebadores utilizados en la secuenciación del didesoxi, dado que la secuencia del DNA diana no puede conocerse de antemano. El ardid consiste en insertar una secuencia que será reconocida por el cebador en el DNA diana. A menudo, esto se hace mediante la clonación del DNA diana primero en un vector que contiene las secuencias reconocidas por un cebador común (denominadas sitios del cebador de secuenciación universal) en cualquier lado del sitio donde se insertará el DNA diana. Luego, se aísla el DNA diana del vector y contendrá en cada extremo los sitios del cebador de secuenciación universal **(fig. 19-7)**.

Durante muchos años, la secuenciación del DNA se realizó sobre todo en forma manual y era una técnica laboriosa y costosa. En la actualidad, la secuenciación se lleva a cabo mediante aparatos automatizados que utilizan colorantes fluorescentes y escáneres de láser para los miles de secuencias de pares de bases en unas pocas horas **(fig. 19-8)**. La reacción de didesoxi también se utiliza aquí, pero los ddNTP utilizados en la reacción se marcan con un colorante fluorescente y otro colorante diferente se utiliza para cada tipo de didesoxinucleótido. Por ejemplo, un colorante rojo podría utilizarse para los nucleótidos con timina, un colorante verde para aquéllos con adenina, un colorante negro para aquéellos con guanina y un colorante azul para aquéllos con citosina. En este caso, las cuatro reacciones de secuenciación pueden tener lugar en el mismo tubo de ensayo y pueden colocarse en el mismo pocillo durante la electroforesis, dado que cada ddNTP se marca en forma distintiva. Los aparatos de secuenciación recién desarrollados llevan a cabo la electroforesis en tubos capilares que contienen gel. Los fragmentos de tamaños diferentes producidos por la reacción de secuenciación se separan dentro de un tubo y al migrar pasan por delante de un haz de láser y un detector. Cuando los fragmentos pasan por el láser, sus colorantes fluorescentes se activan y la fluorescencia resultante se detecta por un escáner óptico. Cada colorante emite fluorescencia de una longitud de onda caracterís-

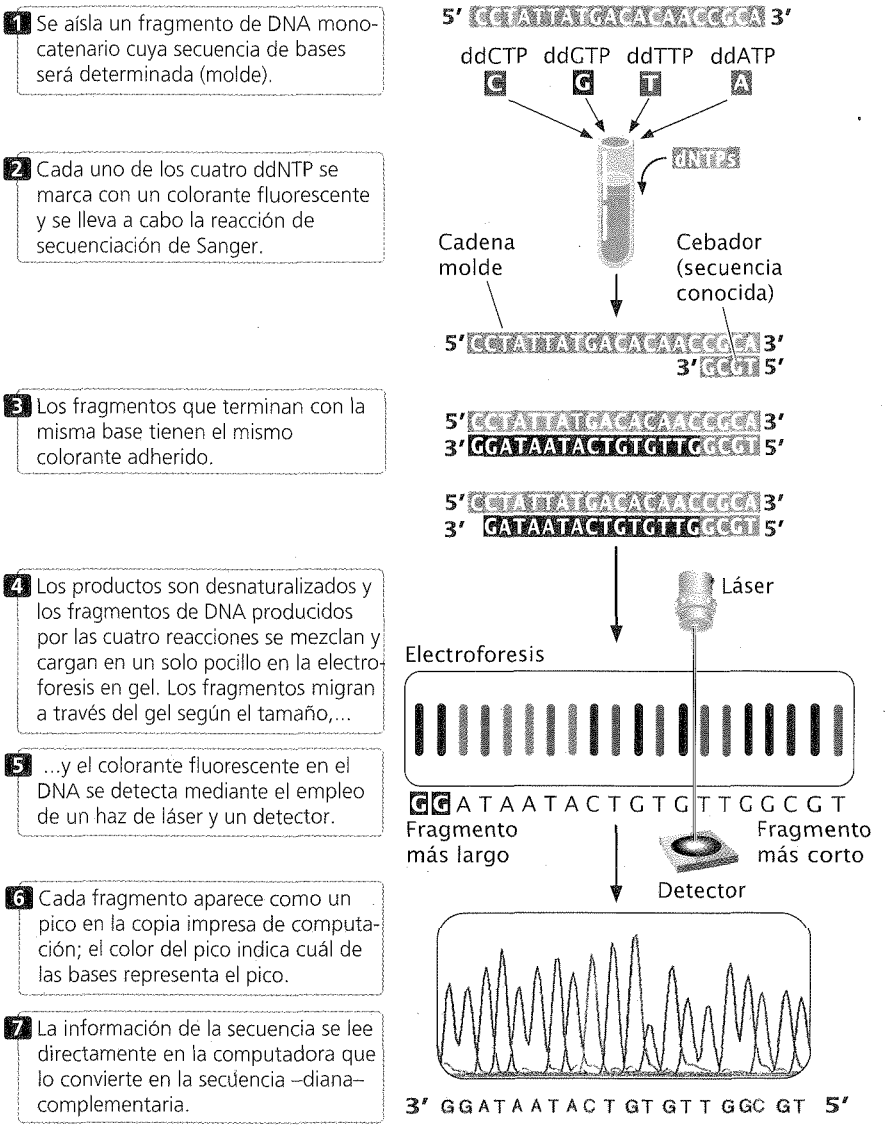



Fig. 19-8. **El método de secuenciación didesoxi puede automatizarse.**

tica que se lee en el escáner óptico. Para la interpretación, la información ingresa en una computadora y los resultados se imprimen como un conjunto de picos en un gráfico (véase fig. 19-8). Los aparatos de secuenciación automatizados pueden contener 96 tubos capilares o más, lo que permite leer secuencias de 50 000 a 60 000 pb en unas pocas horas.

**CONCEPTOS CLAVE**

El DNA puede secuenciarse con rapidez por el método de didesoxi, en el que se utilizan ddNTP para terminar la síntesis de DNA en bases específicas. Los métodos de secuenciación automatizados permiten leer cientos de miles de pares de bases en sólo unas pocas horas.

## Secuenciación de un genoma completo

El objetivo final de la genómica estructural es determinar las secuencias ordenadas de nucleótidos de los genomas completos de los organismos. El obstáculo principal de esta tarea es el tamaño inmenso de la mayoría de los genomas. Los genomas bacterianos suelen tener al menos varios millones de pares de bases de largo; muchos genomas eucariontes tienen miles de millones de pares de bases de longitud y están distribuidos entre docenas de cromosomas. Además, por razones técnicas, no es posible comenzar la secuenciación en un extremo de un cromosoma y continuar en línea recta hacia el otro extremo; sólo los fragmentos pequeños de DNA –por lo general de 500 a 700 nucleótidos– pueden secuenciarse de una vez. Por consiguiente, la determinación de la secuencia para un genoma completo requiere que el DNA sea desintegrado en miles o millones de fragmentos más pequeños que entonces pueden ser secuenciados. La dificultad yace en reunir estas secuencias cortas en el orden correcto. Como veremos, se utilizaron dos enfoques diferentes para ensamblar los fragmentos secuenciados cortos en un genoma completo.

Los primeros genomas en ser secuenciados fueron los de genomas pequeños de algunos virus. El genoma del bacteriófago λ, que consiste en 49 000 pb, se completó en 1982. En 1995 Craig Venter y Claire Fraser de The Institute for Genomic Research (TIGR) y Hamilton Smith de la Johns Hopkins University secuenciaron el primer genoma de un organismo vivo (*Haemophilus influenzae*). Esta bacteria tiene un genoma relativamente pequeño, de 1,8 millones de pares de bases **(fig. 19-9)**. En 1996, se determinó el genoma del primer organismo eucarionte (levaduras), seguido por el genoma de *Escherichia coli* (1997), *Caenorhabditis elegans* (1998) y *Drosophila melanogaster* (2000). El primer borrador del genoma humano se completó en junio de 2000.

***Secuenciación basada en el mapa.*** El primer método para ensamblar los fragmentos secuenciados cortos en una secuencia del genoma completo, denominada **secuenciación basada en el mapa**, requiere la creación inicial de mapas genéticos y físicos detallados del genoma que proporciona localizaciones conocidas de

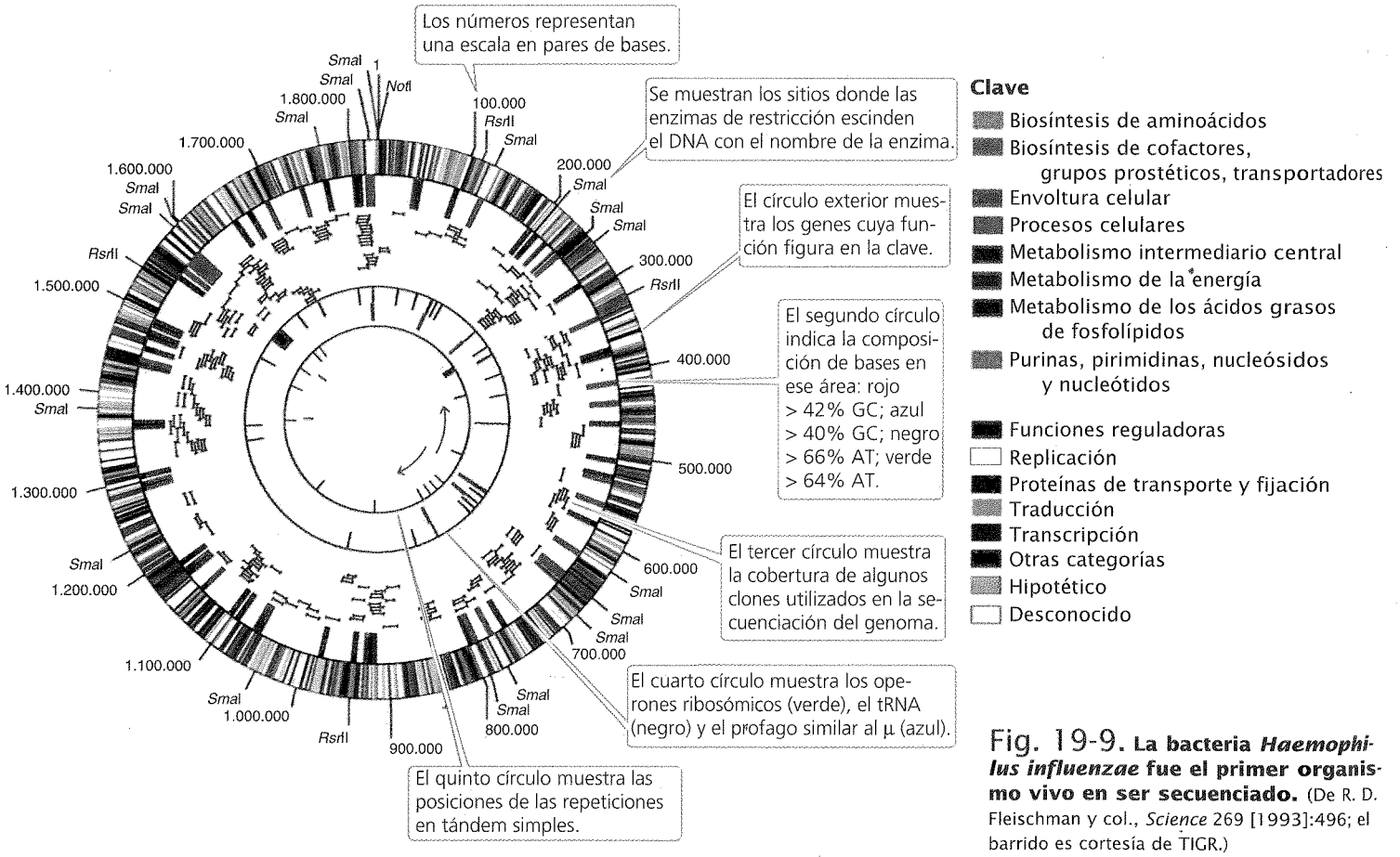


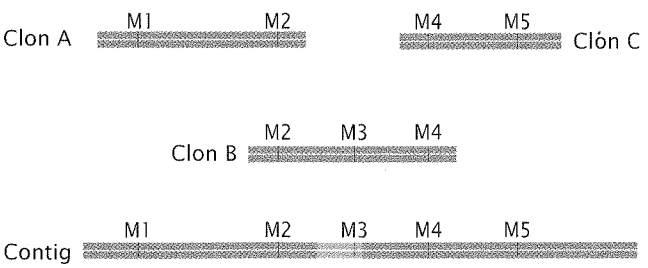

Fig. 19-9. **La bacteria *Haemophilus influenzae* fue el primer organismo vivo en ser secuenciado.** (De R. D. Fleischman y col., *Science* 269 [1993]:496; el barrido es cortesía de TIGR.)

marcadores genéticos (sitios de restricción, otros genes o secuencias de DNA conocidas) en intervalos espaciados de manera regular a lo largo de cada cromosoma. Estos marcadores pueden utilizarse más tarde para ayudar a alinear los fragmentos cortos secuenciados en su orden correcto.

Después de obtener los mapas genéticos y físicos, los cromosomas o las piezas grandes de cromosomas se separan por electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) o por citometría de flujo. En la electroforesis en gel de campo pulsado (similar a la electroforesis en gel estándar), las moléculas grandes de DNA o los cromosomas enteros se separan en un gel mediante la alternancia periódica de la orientación de una corriente eléctrica. En la citometría de flujo, los cromosomas se ordenan por métodos ópticos según el tamaño (**fig. 19-10**).

Luego, cada cromosoma (o a veces el genoma completo) se corta por digestión parcial con enzimas de restricción (**fig. 19-11**). La digestión parcial significa que las enzimas de restricción se dejan actuar sólo durante un tiempo limitado de modo que no se cortan todos los sitios de restricción en cada molécula de DNA. Así, la digestión parcial produce un conjunto de fragmentos de DNA grandes superpuestos, que luego son clonados mediante el empleo de cósmidos, cromosomas artificiales de levadura (YAC) o cromosomas artificiales bacterianos (BAC, véase cap. 18).

A continuación, estos clones de inserciones grandes se reúnen en el cromosoma en su orden correcto (véase fig. 19-11). Este ensamble puede hacerse de varias maneras. Un método se basa en la presencia de un mapa de densidad elevada de marcadores genéticos. Para cada marcador genético se hace una sonda de DNA complementaria y con ella se selecciona una genoteca de clones de inserciones grandes que formará un híbrido con cualquier colonia que contenga un clon con el marcador. Luego se selecciona la genoteca para los marcadores vecinos. Dado que los clones son mucho más grandes que los marcadores utilizados como sondas, algunos clones tendrán más de un marcador. Por ejemplo, el clon A podría tener los marcadores M1 y M2; el clon B, los marcadores M2, M3 y M4; y el clon C los marcadores M4 y M5. Estos resultados indicarían que estos clones contienen áreas de superposición, como se muestra aquí.



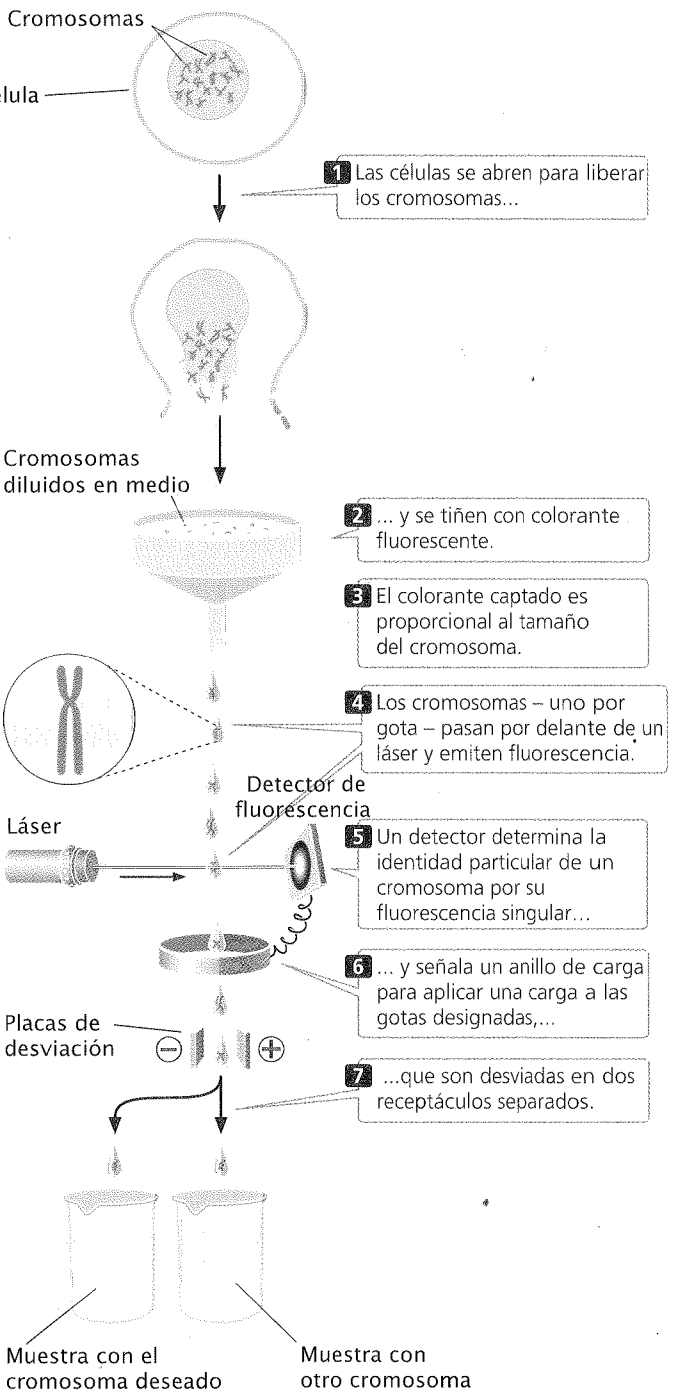




Fig. 19-10. **La citometría de flujo se utiliza para separar cromosomas individuales.**

Un conjunto de dos o más fragmentos de DNA superpuestos que forman un tramo contiguo de DNA se denomina **contig**. Este enfoque se utilizó en 1993 para crear un contig del cromosoma Y humano que consiste en 196 clones de YAC superpuestos (véase fig. 19-3).

También es posible determinar el orden de clones sin el uso de mapas genéticos preexistentes. Por ejemplo, cada clon puede cortarse con una serie de enzimas de restricción y los fragmentos resultantes son entonces separados por electroforesis en gel. Este método genera un conjunto singular de fragmentos de restricción, denominado *fingerprint* (huella dactilar), para cada clon. Los patrones de restricción para los clones se almacenan en una base de datos. Luego se utiliza un programa informático para examinar los patrones de restricción de todos los clones y busca áreas de superposición. Estas superposicio-

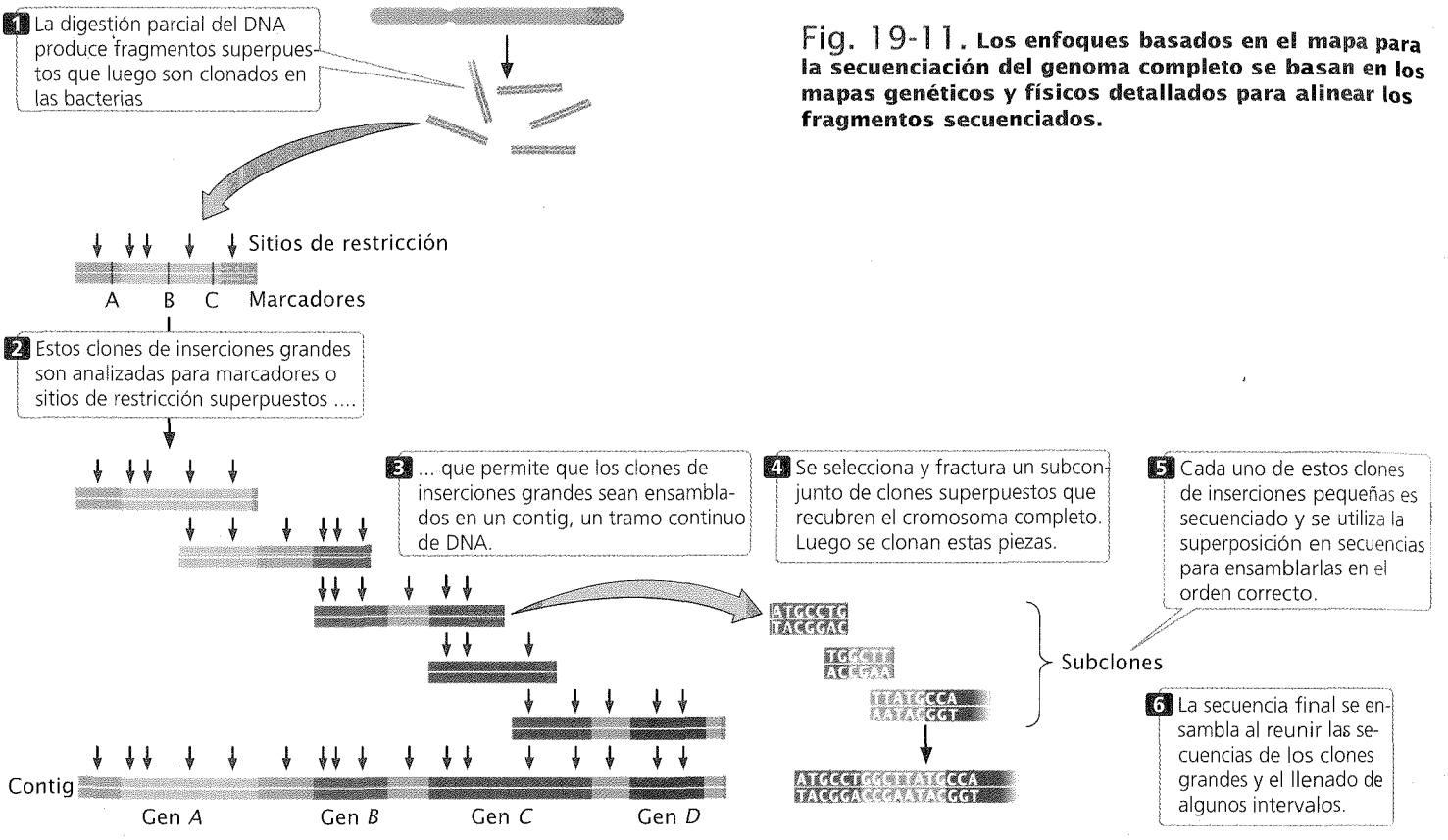
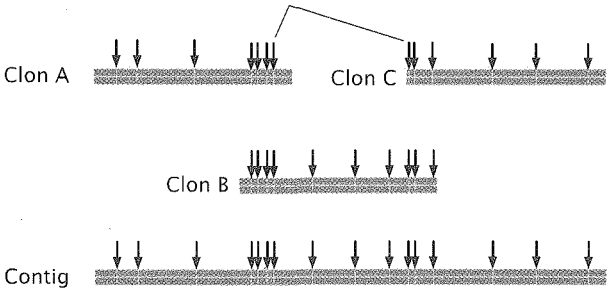



**Fig. 19-11. Los enfoques basados en el mapa para la secuenciación del genoma completo se basan en los mapas genéticos y físicos detallados para alinear los fragmentos secuenciados.**

nes se utilizan para colocar los clones en orden, como se muestra aquí:




Otros marcadores genéticos pueden utilizarse para ayudar a posicionar los contigs a lo largo del cromosoma.

Cuando los clones de inserciones grandes se han ensamblado en el orden correcto en el cromosoma, puede escogerse para la secuenciación un subconjunto de clones superpuestos que cubren de manera eficaz el cromosoma completo. Cada uno de los clones de inserciones grandes seleccionados se fractura en fragmentos superpuestos más pequeños, que son clonados con el empleo de fagos o cósmidos (véase fig. 19-11). Luego, estos clones más pequeños (denominados clones de inserciones pequeñas) son secuenciados. En ellos, se examinan las superposiciones, las que les permiten ensamblarse de manera correcta para dar la secuencia de los clones de inserción más grandes. Por lo general, suelen secuenciarse bastantes superposiciones de clones de inserciones pequeñas para asegurar que el genoma completo sea secuenciado varias veces. Por último, el genoma completo se ensambla colocando juntas las secuencias de todos los contigs superpuestos (véase fig. 19-11). A menudo, aún existen brechas (*gaps*) en el mapa genómico que deben rellenarse con el empleo de otros métodos.

***Secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar* (shotgun)** El segundo enfoque para la secuenciación del genoma no forma mapas ni ensamble de clones de inserciones largas. En este enfoque, denominado **secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar *(shotgun)* (fig. 19-12)**, se preparan y secuencian clones de inserciones pequeñas directamente del DNA genómico. Luego, programas informáticos poderosos ensamblan el genoma completo mediante el examen de las superposiciones entre los clones de inserciones pequeñas. Otra ventaja de la secuenciación por fragmentos escogidos al azar es que pueden colocarse pequeños clones dentro de plásmidos, los cuales son simples y fáciles de manipular. El requerimiento de la superposición significa que la mayoría del genoma será secuenciado múltiples veces (a menudo de 10 a 15). Este tipo de secuenciación puede llevarse a cabo de una manera altamente automatizada, donde el investigador toma pocas decisiones ya que el ordenador ensambla la versión final de la secuencia.

## CONCEPTOS CLAVE

La secuenciación de un genoma requiere la ruptura en fragmentos superpuestos pequeños cuyas secuencias de DNA pueden determinarse en una reacción de secuenciación. Las secuencias pueden ordenarse en la secuencia final del genoma por un enfoque basado en el mapa (los fragmentos grandes se ordenan con el uso de mapas genéticos y físicos) o por la secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar (*shotgun*) (la superposición entre las secuencias de fragmentos pequeños se compara mediante ordenadores).

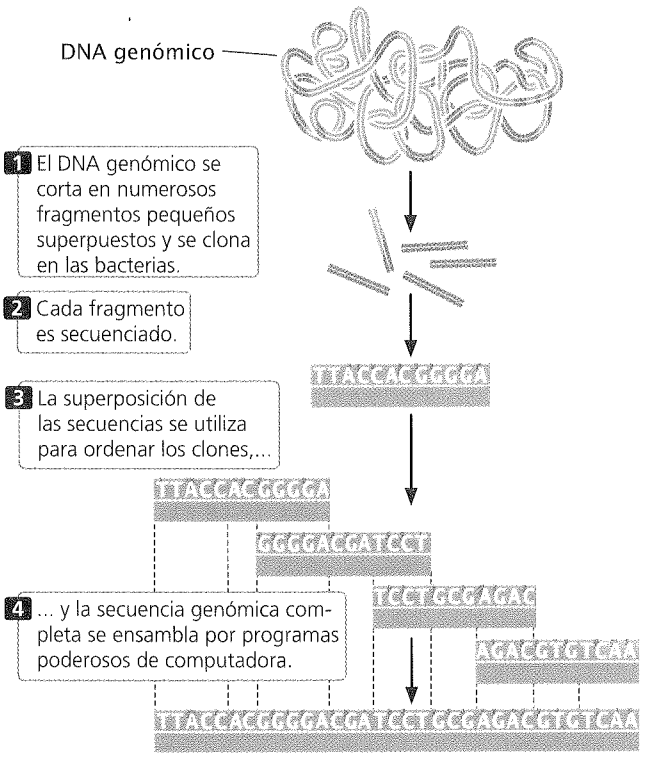



Fig. 19-12. **La secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar (*shotgun*) utiliza secuencias superpuestas para alinear los fragmentos.**

## Proyecto Genoma Humano

En 1980, cuando los métodos de mapeo y secuenciación de fragmentos de DNA habían tenido un desarrollo suficiente, los genetistas comenzaron a proponer en serio que podría secuenciarse el genoma humano completo. Se planeó una colaboración internacional para emprender el Proyecto Genoma Humano (**fig. 19-13**); las estimaciones iniciales sugirieron que, para lograr el objetivo, se requerirían 15 años y 3 mil millones de dólares. El proyecto incluía obtener la secuencia, identificar los genes y describir sus funciones. Como parte del esfuerzo, también se secuenciaron genomas de varios organismos utilizados como modelos, como *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* (levadura), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), *Arabidopsis thaliana* (planta) y *Caenorhabditis elegans* (nematodo). Los genomas de estos organismos modelo se secuenciaron para ayudar a desarrollar métodos que podrían luego aplicarse a la secuenciación del genoma humano y proporcionar genomas secuenciados con los cuales comparar la organización y la estructura del genoma humano.

El Proyecto Genoma Humano comenzó oficialmente en octubre de 1990. Los esfuerzos iniciales se centraron en el desarrollo de métodos nuevos y automatizados para la clonación y para la secuenciación de DNA, y en generar mapas físicos y genéticos detallados del genoma humano. Los métodos descritos con anterioridad para el mapeo, la secuenciación y el ensamblaje de los fragmentos de DNA fueron fundamentales en estas etapas tempranas del proyecto. En 1993, se completaron los mapas físicos a gran escala para la totalidad de los 23 pares de cromosomas humanos. Al mismo tiempo, se habían desarrollado las técnicas de secuenciación automatizadas (**fig. 19-14**) que hizo factible la secuenciación a gran escala.

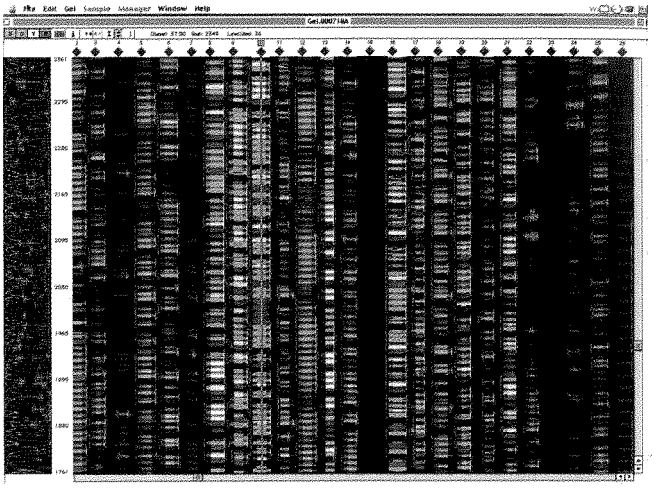


Fig. 19-13. **El Proyecto Genoma Humano permitió obtener la secuencia completa del genoma humano.** (Gerald Baber/Virginia Tech.)

**CONCEPTOS CLAVE**

El Proyecto Genoma Humano es un emprendimiento dirigido a secuenciar el genoma humano completo. Comenzó en 1990 y los dos equipos participantes, un consorcio internacional de investigadores con subsidios públicos y una compañía privada, completaron un borrador de la secuencia del genoma en el año 2000. La secuencia completa se obtuvo en 2003.

El esfuerzo inicial para secuenciar el genoma fue un proyecto público que consistió en la colaboración internacional de 20 gru-

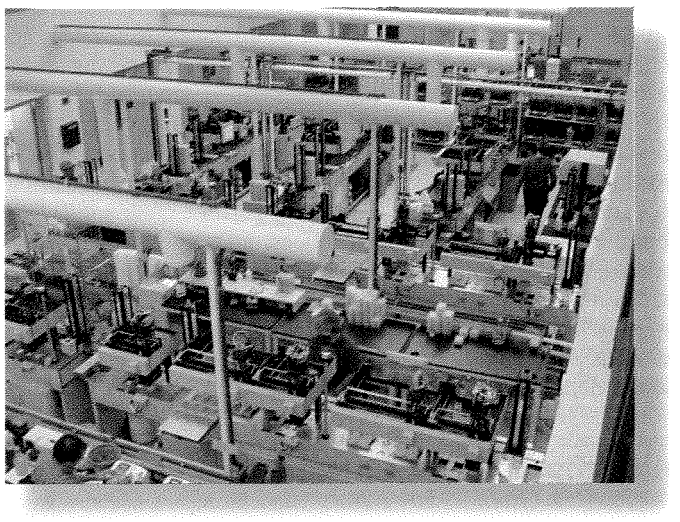


Fig. 19-14. **Secuenciadores automatizados y ordenadores poderosos permitieron completar la secuencia del genoma humano en sólo 13 años.** (Whitehead/MIT Genome Center, 2001; de E. S. Lander y col. [International Human Genome Sequencing Consortium], *Nature* 409[2001]:860-921.)

pos de investigación y cientos de investigadores individuales que formaron el International Human Genome Sequencing Consortium (Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano). En 1998, Craig Venter anunció que conduciría una compañía denominada Celera Genomics en un intento privado para secuenciar el genoma humano.

Los esfuerzos públicos y privados avanzaron en forma simultánea si bien utilizaron enfoques diferentes. El Consorcio de Secuenciación del Genoma Humano utilizó un enfoque basado en el mapa; muchas copias del genoma humano fueron cortadas en fragmentos de alrededor de 150 000 pb cada uno, los cuales fueron insertados en cromosomas artificiales bacterianos. En etapas tempranas del proyecto se habían utilizado cromosomas artificiales de levaduras y cósmidos, pero no demostraron ser tan estables como los clones BAC, si bien los clones YAC desempeñaron un papel decisivo para reunir algunos de los contigs más grandes. Las huellas (*fingerprint*) de restricción de DNA se utilizaron para ensamblar los clones BAC en los contigs, que fueron posicionados en los cromosomas mediante marcadores y sondas genéticas. Los clones BAC individuales fueron fraccionados en fragmentos superpuestos más pequeños y secuenciados, y el genoma completo fue ensamblado al unir la reunión de la secuencias de los clones BAC.

Celera Genomics utilizó un enfoque del genoma completo por fragmentos escogidos al azar (*shotgun*) para determinar la secuencia del genoma humano, si bien los mapas genéticos y físicos producidos por el esfuerzo público ayudaron a Celera a ensamblar la secuencia final. En este enfoque, los clones de inserciones pequeñas se prepararon directamente a partir del DNA genómico y luego se secuenciaron. Luego, se utilizó la superposición de las secuencias de DNA entre estos clones de inserciones pequeñas para ensamblar el genoma completo.

Los proyectos de secuenciación tanto públicos como privados anunciaron la finalización de un borrador que incluyó la mayor parte de la secuencia del genoma humano, a mediados de 2000, 5 años antes de lo previsto. El análisis de esta secuencia fue publicado 6 meses más tarde. En el segundo trimestre de 2003 se declaró completada la secuencia del genoma humano, si bien aún permanecían sin determinar algunas brechas. Para la mayor parte de los cromosomas, la secuencia terminada tiene una exactitud del 99,999%, con un error de menos de un par de bases por cada 100 000, lo cual representa una exactitud de diez veces la del objetivo inicial.

La disponibilidad de la secuencia completa del genoma humano está demostrando tener un beneficio enorme. Facilita en gran medida la identificación y el aislamiento de genes que contribuyen a muchas enfermedades humanas y permite crear sondas que pueden utilizarse en pruebas genéticas, en diagnósticos y en el desarrollo de fármacos. La secuencia también proporciona información importante sobre muchos procesos celulares básicos. Las comparaciones del genoma humano con los genomas de otros organismos ayudan a nuestra comprensión de la evolución y de la historia de la vida.

## Polimorfismos de un nucleótido único

Además de la secuencia del DNA de un genoma completo, varios otros tipos de datos son útiles para los proyectos genómicos y han sido el centro de los esfuerzos de secuenciación. Uno de ellos reside en los **polimorfismos de un nucleótido único** (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP, pronunciado "snips"), los cuales consisten en diferencias de un par de base única en la secuencia de DNA entre individuos de una especie. Originados por mutación, los SNP se heredan como variantes alélicas (como alelos que producen diferencias fenotípicas, como los grupos sanguíneos), aunque los SNP no suelen producir una diferencia fenotípica. Los polimorfismos de un nucleótido único son numerosos y están presentes a lo largo de los genomas. En una comparación del mismo cromosoma proveniente de dos personas diferentes, puede encontrarse un SNP cada alrededor de 1 000 pb.

La mayoría de los SNP presentes dentro de una población se originaron alguna vez de una mutación única que sucedió en un cromosoma particular y con posterioridad se propagó a través de la población. Así, en un principio, cada SNP se asocia con otros SNP (así como con otros tipos de variantes genéticas o alelos) presentes en el cromosoma particular en el cual se originó la mutación. El conjunto específico de SNP y otras variantes genéticas observadas en un cromosoma individual o en una parte del cromosoma se denomina **haplotipo (fig. 19-15)**. Los SNP dentro de un haplotipo están ligados físicamente y, por consiguiente, tienden a heredarse juntos. Pero, pueden originarse haplotipos nuevos por mutación y entrecruzamiento, lo que rompe el conjunto particular de SNP en un haplotipo. Ya que la frecuencia de recombinación es proporcional a las distancias físicas entre los genes, los SNP y otras variantes genéticas que están ubicadas próximas entre sí en el cromosoma presentarán una asociación firme como haplotipos.

Debido a su variabilidad y a la incidencia amplia a lo largo del genoma, los SNP son valiosos como marcadores en los estudios de relación. Cuando un SNP se relaciona físicamente a un locus que causa una enfermedad, tenderá a heredarse junto con el alelo que causa la enfermedad. Así el SNP marca la localización de un locus genético que causa la enfermedad. Un SNP también puede ser útil para determinar las relaciones familiares. Dado que la mayoría de los SNP es única dentro de una población, y como se originó solo una vez por mutación, la presencia del mismo SNP en dos personas a menudo indica que ellas tienen un antepasado común. En la actualidad, se está llevando a cabo un esfuerzo internacional, denomina-

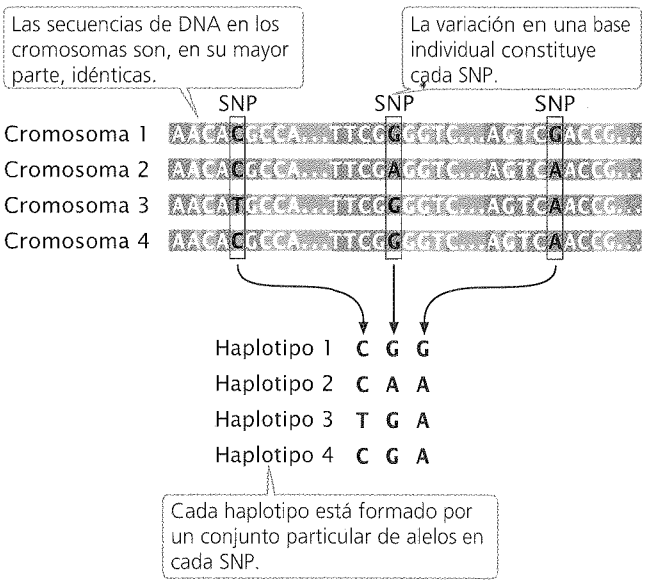



Fig. 19-15. **Un haplotipo es un conjunto específicos de SNP y otras variantes genéticas observadas en un cromosoma individual o en parte de un cromosoma.**

**Nueva genética**
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## El Proyecto Genoma Humano ¿El libro de la vida o la caja de Pandora?

**Ron Green**

El 14 de abril de 2003, cincuenta años después del descubrimiento del DNA por James Watson y Francis Crick, científicos reunidos en Washington anunciaron que se había completado la secuenciación del genoma humano y se había finalizado el Proyecto Genoma Humano (PGH). Dr. Robert Waterson, uno de los principales investigadores que llevó a cabo la secuencia del genoma dijo: "Tenemos ante nosotros el conjunto de instrucciones que cada uno de nosotros porta desde la etapa de huevo unicelular pasando por la adultez hasta la tumba".

El anuncio marcó el fin de una empresa científica que comenzó en octubre de 1990. En algo más de una década y con un costo de más de 3 mil millones de dólares, los científicos de todo el mundo establecieron la secuencia de 3,1 mil millones de pares de bases que guían la construcción del cuerpo humano. En junio de 2000, en una ceremonia en la Casa Blanca en la que se anunció el primer "proyecto de trabajo" del genoma, el presidente Clinton hizo referencia al logro de haber producido "el libro de la vida".

Por los resultados del PGH, es difícil encontrarle defectos a este entusiasmo. Según Stephen T. Warren, un médico genetista de la Emory University, el PGH cambiará de manera espectacular el modo por el cual nos acercamos a la enfermedad. En lugar de los métodos de prueba y error del pasado, él dijo "Comprenderemos lo suficiente el mecanismo de la enfermedad como para realizar un tratamiento racional. Podremos predecir quién está en un riesgo mayor para desarrollar una enfermedad particular y proporcionar asesoramiento a los individuos para mantener su salud".

El proyecto genoma también provee una herramienta nueva y poderosa para investigar el pasado. Los chimpancés y los seres humanos tienen en común un 98,8% de su DNA. En los últimos tiempos, los investigadores realizaron estudios genómicos comparativos que localizaron un gen conocido como *FOXP2* que difiere de manera significativa entre las dos especies. El gen participa en el desarrollo del lenguaje, con mutaciones hereditarias en algunas familias que se sabe causan defectos graves en el habla. Este hallazgo condujo a un grupo de científicos a especular que una mutación súbita del gen, hace tan poco como 50 000 años, pudo haber determinado la aparición de la cultura humana.

A pesar de sus esperanzas, el PGH trajo aparejado nuevas causas de preocupación. El poder pronóstico asociado con la información genética significa que cada uno de nosotros porta en cada célula del cuerpo una clase de agenda de salud futura. Esta agenda no solo incluye materias de salud física, sino también rasgos conductuales como nuestras propensiones para el alcoholismo, la depresión o los comportamientos antisociales. ¿Quién debería tener acceso a esta información? ¿Las parejas matrimoniales futuras? ¿Las instituciones educativas? ¿Los empleadores? ¿El gobierno? A menos que la sociedad desarrolle medidas de protección firmes para la privacidad genética, cada uno de nosotros puede encontrar nuestras perspectivas de vida dañadas desde el comienzo por los riesgos de salud pronosticados por nuestro DNA.

El PGH también abre la puerta a nuestra automodificación de la especie. En la actualidad, los padres pueden utilizar el diagnóstico genético prenatal para probar embriones y seleccionar aquellos que están exentos de enfermedad genética grave. No está demasiado distante la posibilidad de que los padres puedan escoger las cualidades que ellos quieren en un niño, incluso mejoras genéticas como un cociente intelectual más alto, mayor vitalidad o resistencia a la enfermedad.

¿Poseemos la sabiduría para determinar el curso de nuestra propia evolución? ¿Los seres humanos podríamos evitar la tentación de utilizar la información genómica para la represión y el poder? En ese caso, el PGH será un nuevo libro maravilloso de la vida. Si no, podría demostrar ser una caja de Pandora que nos lamentaremos de haberla abierto alguna vez.

### Preguntas para el análisis

- ¿Cuáles considera usted algunas de las maneras por las que el PGH beneficiará a los seres humanos?
- ¿Qué daños podría sugerir?
- ¿Qué debemos hacer ahora para asegurar que los beneficios del PGH pesen más que los daños?

do proyecto HapMap, para clasificar los SNP y otras variantes genéticas y para identificar haplotipos comunes en poblaciones humanas a fin de utilizarse en estudios de ligamientos y familiares. El proyecto reunirá e identificará 600 000 SNP de varios cientos de muestras de DNA recolectadas de cuatro grupos étnicos humanos principales. Si bien provienen tal vez de 8 a 10 millones de SNP en la población humana, están presentes en un conjunto mucho más pequeño de haplotipos y, en consecuencia, un número mucho más pequeño de SNP –quizá solo 100 000– puede utilizarse para identificar la totalidad de los haplotipos.

### Secuencia indicadora de expresión

Otro tipo de datos identificados por proyectos de secuenciación consiste en bases de datos de **secuencia indicadora de expresión** (del inglés, *expressed sequence tag*, EST). En la mayoría de los organismos eucariontes, sólo un porcentaje pequeño del DNA codifica realmente las proteínas; en los seres humanos, menos del 2% de DNA codifica los aminoácidos de las proteínas. Si sólo son de interés los genes que codifican proteínas, a menudo es más eficaz examinar el RNA que la secuencia genómica completa del DNA. El RNA puede examinarse mediante el uso de EST-marcadores asociados con secuencias de DNA que se expresan como RNA. Las secuencias indicadoras de expresión se obtienen mediante el aislamiento del RNA de una célula, sometido luego a transcripción inversa, lo que produce un conjunto de fragmentos de cDNA que corresponden a moléculas de RNA provenientes de la célula. Luego se realiza la secuenciación de los tramos cortos de estos fragmentos de cDNA y la secuencia obtenida (denominada indicadora) proporciona un marcador que identifica el fragmento de DNA. Las secuencias indicadoras de expresión pueden

utilizarse para encontrar genes activos en un tejido particular o en un punto particular en el desarrollo.

**CONCEPTOS CLAVE**

Además de los datos de secuencia genómica, los proyectos genómicos son recolecciones de bases de datos de nucleótidos que varían entre los individuos (polimorfismos de nucleótidos únicos, SNP) y marcadores asociados con las secuencias transcriptas (secuencia indicadora de expresión, ETS).

## Bioinformática

En la actualidad, ya se determinaron las secuencias del genoma completo para una gran cantidad de organismos, con la puesta en marcha de muchos proyectos adicionales. Estos estudios están produciendo cantidades inmensas de datos de secuencia. La clasificación, el almacenamiento, la recuperación y el análisis de este conjunto grande de datos plantean desafíos importantes de la genética moderna. La **bioinformática** es un campo emergente que consta de la biología molecular y de la informática y se centra en el desarrollo de bases de datos, algoritmos de búsqueda computarizada, programas informáticos (software) para la predicción de genes y otras herramientas analíticas que se utilizan para comprender los datos de DNA, de RNA y de secuencias de proteínas. La bioinformática desarrolla y aplica estas herramientas para "explotar los datos", de los que se extrae información útil a partir de los proyectos de secuenciación. El desarrollo y uso de algoritmos y programas de computación para el análisis de la secuencia de DNA y de proteínas ayudaron a hacer de la biología molecular un campo más cuantitativo. Las bases de datos sobre secuencias, a disposición del público, les permite a los científicos y estudiantes de todo el mundo acceder a este formidable recurso.

Antes de ser secuenciados, la mayoría de los genomas contiene pocos genes cuyas localizaciones ya han sido determinadas, que, junto con la cantidad enorme de DNA en un genoma y las complejidades de la estructura génica, hace que el hallazgo de los genes sea una tarea difícil. Se han desarrollado programas informáticos para buscar secuencias específicas en el DNA asociadas con ciertos genes. Hay dos enfoques generales para hallar los genes. El *enfoque ab initio* escruta la secuencia en busca de características que suelen estar dentro de un gen. Por ejemplo, los genes que codifican proteínas están caracterizados por un **marco de lectura abierto** (del inglés, *open reading frame*, ORF) que incluye un codón de comienzo y un codón de terminación en el mismo marco de lectura. Las secuencias específicas marcan los sitios de corte y empalme al comienzo y al final de los intrones; otras secuencias específicas están presentes en los promotores ubicados inmediatamente hacia el extremo 5' de los codones de comienzo. El *enfoque comparado* busca similitudes entre una secuencia nueva y las secuencias de todos los genes conocidos. Si se encuentra una compatibilidad, entonces se asume que el gen es similar. Algunos de estos programas informáticos pueden examinar bases de datos de EST y secuencias de proteínas para ver si hay evidencia de que se exprese un gen potencial.

Es importante reconocer que los programas que se han desarrollado para identificar los genes sobre la base de la secuencia de DNA no son perfectos. Por consiguiente, los números de genes informados en la mayoría de los proyectos de genoma son estimaciones. La presencia de intrones múltiples, cortes y empalmes alternativos, copias múltiples de algunos genes y gran cantidad de DNA no codificante entre los genes dificulta la identificación y el recuento exactos de los genes.

## Genómica funcional

Una secuencia genómica es, en sí, de uso limitado. Sería como tener un conjunto grande de enciclopedias sin poder leer –podría reconocer las letras diferentes, pero el texto no tendría sentido. La genómica funcional es, en esencia, la prueba del significado de las secuencias del genoma – identificación de los genes, reconocimiento de su organización y comprensión de su función. Los objetivos de la genómica funcional incluyen la identificación de todas las moléculas de RNA transcritas a partir de un genoma, denominado **transcriptoma** y todas las proteínas codificadas por el genoma, denominado **proteoma**. Para definir la función de las secuencias de DNA, la genómica funcional se beneficia en su búsqueda de la bioinformática como de los enfoques experimentales basados en el laboratorio.

El capítulo 18 describió varios métodos para identificar los genes y evaluar sus funciones, que incluyen la hibridación in situ, el *footprinting* del DNA, la mutagénesis experimental y el uso de animales transgénicos y obtenidos por desactivación génica (*knockout*). Estos métodos pueden aplicarse a los genes individuales y pueden proporcionar información importante sobre las localizaciones y las funciones de la información genética. En esta sección, nos centraremos sobre todo en los métodos que se basan en el conocimiento de las secuencias de otros genes o que pueden aplicarse a un gran número de genes en forma simultánea.

### Predicción de la función a partir de la secuencia

La secuencia de nucleótidos de un gen puede utilizarse para predecir la secuencia de aminoácidos de la proteína que codifica. Entonces, la proteína puede sintetizarse o aislarse y estudiarse sus propiedades para determinar su función. Sin embargo, este enfoque bioquímico para la comprensión de la función génica insume tiempo y es costoso. Un objetivo fundamental de la genómica funcional fue desarrollar métodos informáticos que permitan identificar la función génica a partir de la secuencia de DNA sola, evitando el proceso laborioso de aislar y caracterizar las proteínas individuales.

***Búsquedas de homología*** Un método informático (a menudo el primero empleado) para determinar la función génica es realizar una búsqueda de la homología, basada en la comparación de las secuencias del DNA y la proteína a partir del mismo organismo o de organismos diferentes. Se dice que los genes relacionados evolutivamente son **homólogos**. Los genes homólogos encontrados en especies diferentes que evolucionaron a partir del mismo gen en un antepasado común se denominan **ortólogos (fig. 19-16)**. Por ejemplo, los genomas murinos y humanos contienen un gen que codifica la subunidad alfa de la hemoglobina; se dice que los genes de la hemoglobina alfa del ratón y del ser humano son ortólogos, porque ambos genes evolucionaron a partir de un gen de hemoglobina alfa en un antepasado mamífero común a ambas especies. Los genes homólogos en el mismo organismo (que se originan por duplicación de un gen individual en el

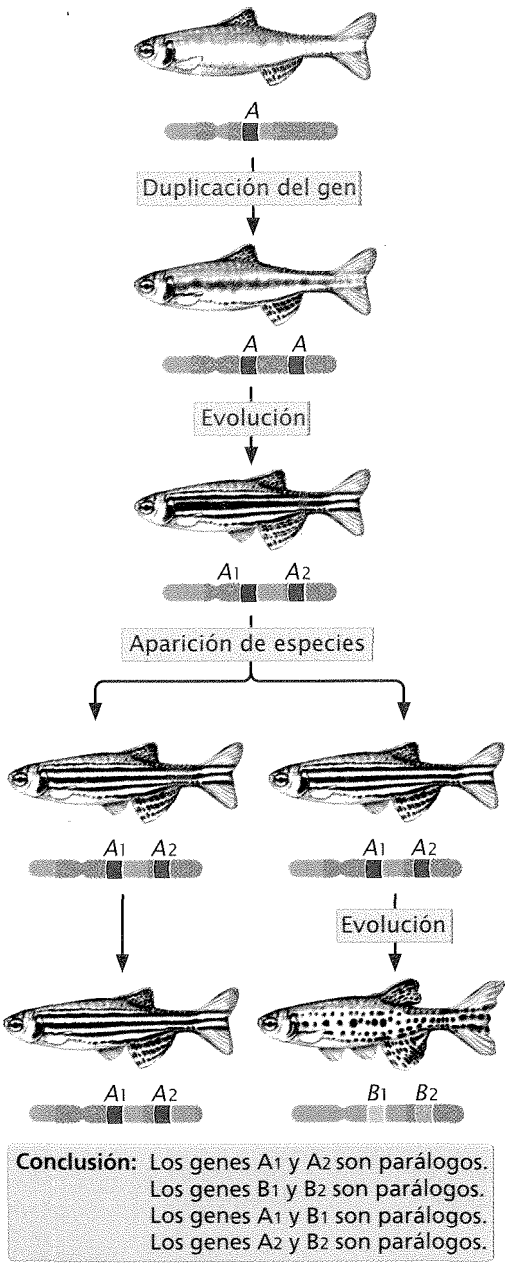



Fig. 19-16. **Las secuencias homólogas están evolutivamente relacionadas.** Los genes ortólogos son secuencias homólogas encontradas en especies diferentes; los parálogos son genes homólogos en la misma especie que se originan a partir de la duplicación del gen.

pasado evolutivo) se denominan **parálogos** (véase fig. 19-16). Dentro del genoma humano hay un gen que codifica la subunidad alfa de la hemoglobina y otro gen homólogo que codifica la subunidad beta de la hemoglobina. Estos dos genes se originaron debido a que un gen ancestral sufrió duplicación y los dos genes resultantes divergieron durante la evolución, dando lugar a los genes de las subunidades alfa y beta (véase fig. 23-27); estos dos genes son parálogos. Los genes homólogos (ortólogos y parálogos) a menudo tienen las mismas funciones o muy relacionadas; por eso, después de asignar una función a un gen particular, esto puede proporcionar un indicio de la función de un gen homólogo.

Para las búsquedas de homología se dispone de bases de datos que contienen genes y proteínas encontradas en una serie amplia de organismos. Se han desarrollado programas informáticos poderosos para examinar estas bases de datos a fin de buscar secuencias particulares. Un programa de búsqueda de homología utilizado con frecuencia es el BLAST (*Basic Local Alignement Search Tool*). Supongamos que un genetista secuencia un genoma y localiza un gen que codifica una proteína de función desconocida. Una búsqueda de homología dirigida en bases de datos que contienen el DNA o las secuencias de proteínas de otros organismos puede identificar una o más secuencias ortólogas. Si se conoce una función para una proteína codificada por una de estas secuencias, esta función puede proporcionar información sobre la función de la proteína recién descubierta.

De manera similar, los programas informáticos pueden investigar un genoma individual para genes parálogos. Los organismos eucariontes a menudo contienen familias de genes que se originaron por duplicación de un gen individual. Si se encuentra un gen parálogo y su función fue asignada con anterioridad, esta función puede proporcionar información sobre una posible función del gen desconocido. Sin embargo, los genes parálogos suelen desarrollar nuevas funciones; de modo que la información sobre sus funciones debe utilizarse con cautela. De los genes recién identificados por proyectos de secuenciación genómica, el 50% tiene similitudes significativas con los ortólogos y los parálogos cuya función ya se ha descrito. El 50% restante, a cuyos genes *no se les puede* asignar una función sobre la base de las búsquedas de homología, sin duda disminuirán en cantidad a medida que se les asignen cada vez más funciones y cuanto más genomas sean secuenciados.

***Otras comparaciones de secuencia*** Las proteínas complejas suelen contener regiones que tienen formas o funciones específicas denominadas **dominios de una proteína**. Por ejemplo, ciertas proteínas de fijación al DNA adheridas al DNA de la misma manera; estas proteínas tienen en común un dominio que proporciona la función de fijación al DNA. Cada dominio de una proteína tiene una disposición de aminoácidos común para ese dominio. Hay tal vez un número limitado, aunque grande, de dominios de las proteínas que a través de la evolución fueron mezclados y emparejados para dar la diversidad de proteínas observada en los organismos presentes en la actualidad.

Muchos dominios de las proteínas fueron caracterizados y se determinaron sus funciones moleculares. La secuencia de un gen recién identificado puede compararse con una base de datos de dominios conocidos. Si la secuencia del gen codifica uno o más dominios cuyas funciones han sido determinadas con anterioridad, la función del dominio puede proporcionar información importante acerca de una posible función del nuevo gen.

Otro método informático para predecir la función de la proteína es un **perfil filogenético**. En este método, el patrón de presencia y ausencia de una proteína particular se examina en relación con un conjunto de organismos cuyos genomas han sido secuenciados. Si dos proteínas están ausentes o presentes en todos los genomas inspeccionados, las dos proteínas pueden relacionarse desde el punto de vista funcional. Por ejemplo, las dos proteínas podrían funcionar en pasos consecutivos en una vía bioquímica. La idea es que las dos proteínas dependen entre sí y evolucionarán juntas. Una proteína no puede funcionar sin la otra y estarán ambas presentes o ambas ausentes.

Considere las proteínas siguientes en cuatro especies bacterianas **(fig. 19-17a)**:

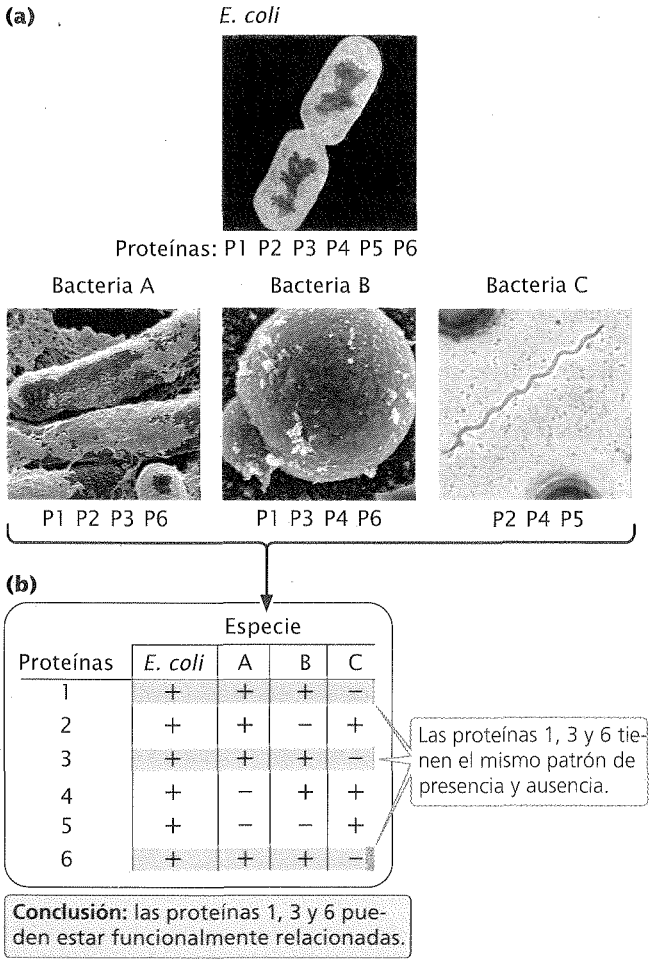



**Fig. 19-17. El perfil filogenético puede utilizarse para inferir la función de la proteína.** (Microfotografías: arriba, CNRI/SPL/Photo Researchers; medio izquierda y centro, Gary Gaugler/Visuals Unlimited; medio derecha, M. Abbey/Visuals Unlimited.)

| | |
|---|---|
| *E. coli*: | proteína 1, proteína 2, proteína 3, proteína 4, proteína 5, proteína 6 |
| Especie A: | proteína 1, proteína 2, proteína 3, proteína 6 |
| Especie B: | proteína 1, proteína 3, proteína 4, proteína 6 |
| Especie C: | proteína 2, proteína 4, proteína 5 |

Podemos crear un perfil filogenético mediante la construcción de un cuadro que compara la presencia (+) o ausencia (-) de las proteínas en las cuatro especies bacterianas (**fig. 19-17b**). El perfil filogenético revela que las proteínas 1, 3 y 6 están todas presentes o todas ausentes en todas las especies; por esto, podrían estar relacionadas desde el punto de vista funcional.

El examen de los **patrones de fusión** entre las proteínas es otro método para predecir las relaciones funcionales; esta técnica a veces se denomina método Rosetta Stone. Las proteínas separadas, funcionalmente relacionadas, en un organismo a veces existen como una proteína sola, fusionada en otro organismo. Así, la presencia de una proteína fusionada A + B en una especie sugiere que las proteínas separadas A y B en otro organismo pueden estar relacionadas desde el punto de vista funcional.

Otro método para determinar la función de un gen desconocido es el **análisis de la proximidad de genes (fig. 19-18)**. Los genes que codifican las proteínas funcionalmente relacionadas a menudo están muy relacionados en las bacterias. Por ejemplo, si dos genes están ligados de manera uniforme en los genomas de varias bacterias, podrían estar relacionados en lo funcional. Los genes funcionalmente relacionados algunas veces también están relacionados en los eucariontes; ejemplos son los genes *Hox*, que desempeñan un papel importante en el desarrollo embrionario (capítulo 21).

Es importante reconocer que las funciones sugeridas por métodos informáticos, como las búsquedas de homología, el perfil filogenético, las proteínas de fusión y el análisis de la proximidad de genes, no definen la función de una proteína; sino que estos métodos computacionales proporcionan indicios acerca de funciones posibles que pueden seguirse a través de análisis detallados de la localización bioquímica y celular de la proteína. No obstante, estos métodos computacionales y otros similares han demostrado ser inestimables para la determinación de las funciones de genes reveladas en los estudios genómicos.

## CONCEPTOS CLAVE

Los genes pueden identificarse por programas informáticos que buscan características típicas de los genes, como los codones de comienzo y de terminación en el mismo marco de lectura, las secuencias que marcan el principio y el fin de los intrones, y las secuencias encontradas dentro de los promotores. Los indicios para las funciones de los genes pueden obtenerse por búsquedas de homología, comparación de dominios de proteínas, perfiles filogenéticos, patrones de fusión de proteínas y análisis de la proximidad de genes.

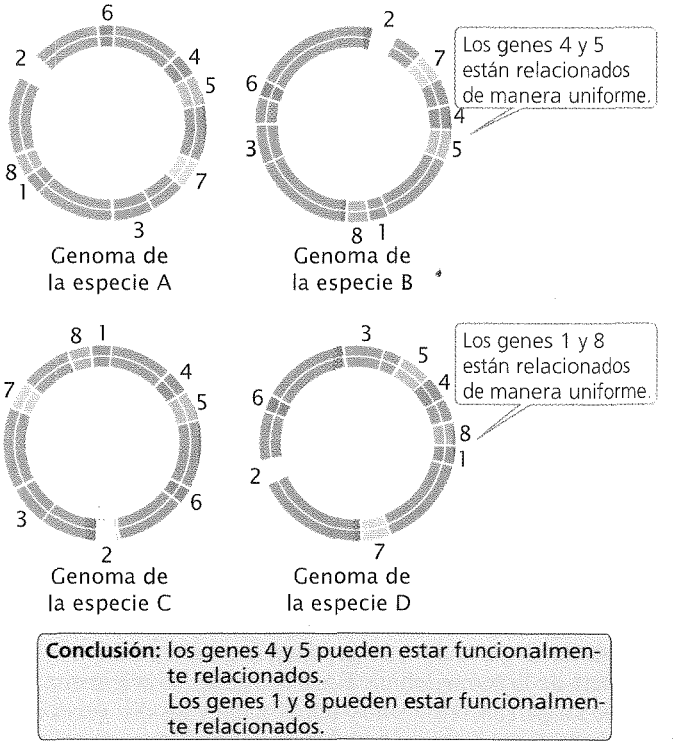



**Fig. 19-18. El método de la proximidad de genes infiere la función génica sobre la base de la relación de los ordenamientos de los genes.** Los genes que están relacionados de manera uniforme en genomas diferentes pueden estar relacionados desde el punto de vista funcional.

## Expresión génica y micromatrices

Muchos indicios importantes sobre la función génica provienen del conocimiento del momento y del lugar donde se expresan los genes. El desarrollo de micromatrices ha permitido monitorizar la expresión de miles de genes en forma simultánea.

Las **micromatrices** se basan en la hibridación del ácido nucleico (véase cap. 18), en la que se utiliza un fragmento de DNA, conocido como sonda, para encontrar las secuencias complementarias **(fig. 19-19)**. La sonda suele fijarse a algún tipo de soporte sólido, como un filtro de nylon o un portaobjeto. A este soporte sólido se le agrega una solución que contiene una mezcla de DNA o RNA; cualquier ácido nucleico que sea complementario a la sonda se fijará a él. Los ácidos nucleicos en la mezcla se marcan con una sustancia radiactiva o fluorescente de modo que las moléculas unidas a la sonda pueden detectarse con facilidad.

En una micromatriz (también denominada biochip), numerosos fragmentos de DNA conocidos se fijan a un soporte sólido en un patrón o serie ordenada, por lo general, como una serie de puntos. Estos fragmentos de DNA (sondas) suelen corresponderse con los genes conocidos.

Cuando se construye la micromatriz, el mRNA, el DNA o el cDNA aislado de las células experimentales se marca con nucleótidos fluorescentes y se aplica a la serie. Cualquiera de las moléculas de DNA o RNA complementarias a las sondas en la serie formará híbridos con ellos y emitirá fluorescencia que puede detectarse mediante un escáner automatizado. Una serie que contiene cientos de miles de sondas puede aplicarse a un portaobjeto o lámina de silicona con un tamaño de sólo unos pocos centímetros.

Las micromatrices permiten monitorizar la expresión de miles de genes en forma simultánea, lo cual permite que los científicos estudien los genes que son activos en tejidos particulares. También pueden ser utilizados para investigar cómo cambia la expresión del gen en el curso de los procesos biológicos, como el desarrollo o la progresión de la enfermedad. El cáncer de mama es una enfermedad que afecta 1 de cada 10 mujeres en los Estados Unidos y la mitad de las que padecen la enfermedad muere a causa de ella. El tratamiento actual depende de varios factores, como la edad de la mujer, el tamaño del tumor, las características de las células tumorales y la diseminación a los ganglios linfáticos cercanos. Muchas mujeres cuyo cáncer no se ha diseminado son tratadas mediante la extirpación del tumor y radioterapia; incluso en algunas de las mujeres así tratadas, el cáncer reaparece más tarde. Estas mujeres podrían beneficiarse con un tratamiento más audaz cuando el cáncer se detecta por primera vez.

Mediante el empleo de micromatrices, los investigadores examinaron los patrones de expresión de 25 000 genes provenientes de los tumores primarios de 78 mujeres jóvenes que tenían cáncer de mama **(fig. 19-20)**. El mRNA mensajero proveniente de células cancerosas y no cancerosas se convirtió en cDNA y se marcó con nucleótidos fluorescentes rojos y con nucleótidos fluorescentes verdes, respectivamente. Los cDNA marcados se mezclaron e hibridaron al chip de DNA que contenía las sondas de DNA provenientes de genes diferentes. La hibridación de los cDNA rojo (cancerosos) y verde (no cancerosos) es proporcional a las cantidades relativas de mRNA en las muestras. La fluorescencia de cada punto se evaluó con barrido microscópico y apareció como un solo color. El rojo indicó sobreexpresión de un gen en las células cancerosas en relación con las células no cancerosas (más híbridos de cDNA marcado de rojo), mientras que el verde indicó subexpresión de un gen en las células cancerosas en relación con las células no cancerosas (más híbridos de cDNA marcado de verde). El amarillo indicó expresión igual en ambos tipos de células (igual hibridación de cDNA marcado de rojo y de verde) y la ausencia de color indicó la falta de expresión en cualquiera de los tipos celulares.

En 34 de las 78 pacientes, el cáncer se diseminó más tarde a otros sitios; las otras 44 pacientes permanecieron libres del cáncer de mama durante 5 años después de sus diagnósticos iniciales. Los investigadores identificaron un subconjunto de 70 genes cuyos patrones de expresión en los tumores iniciales pronostica-

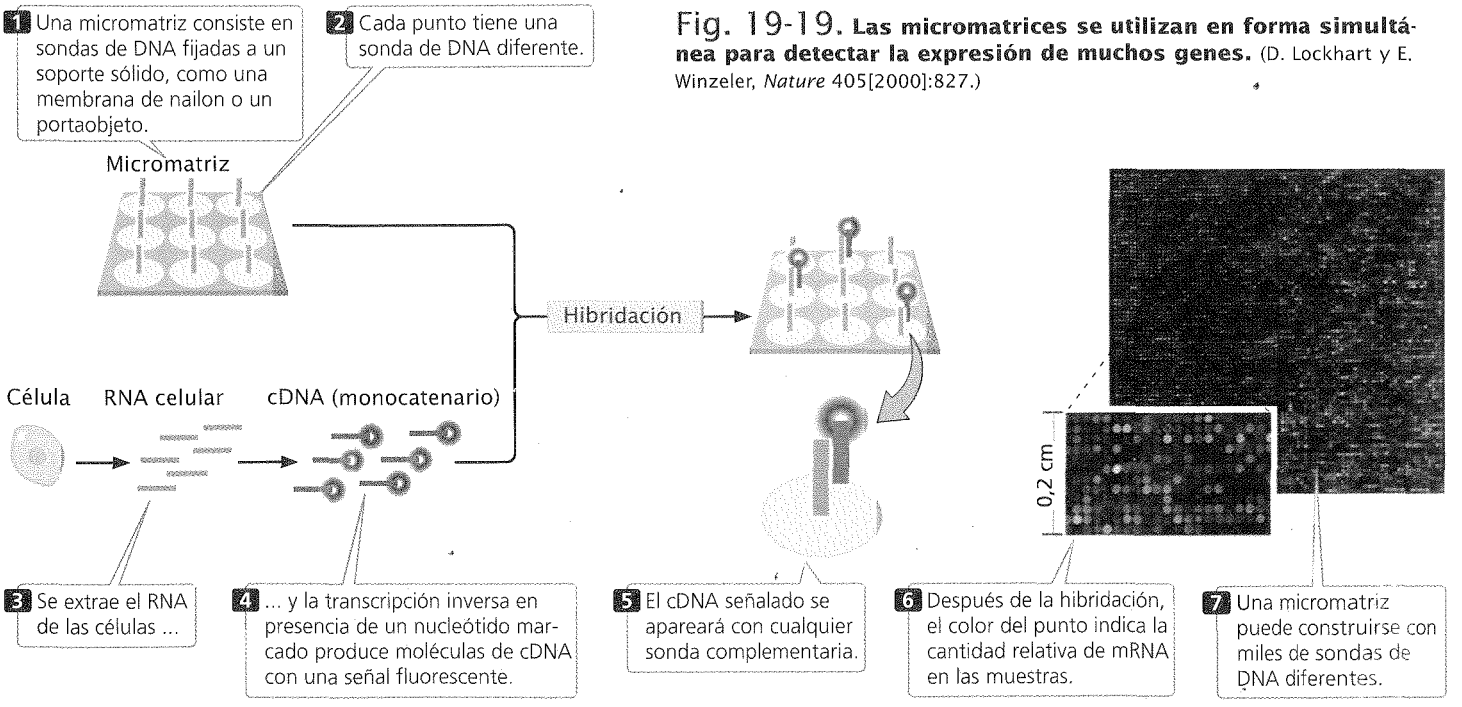



Fig. 19-19. **Las micromatrices se utilizan en forma simultánea para detectar la expresión de muchos genes.** (D. Lockhart y E. Winzeler, *Nature* 405[2000]:827.)

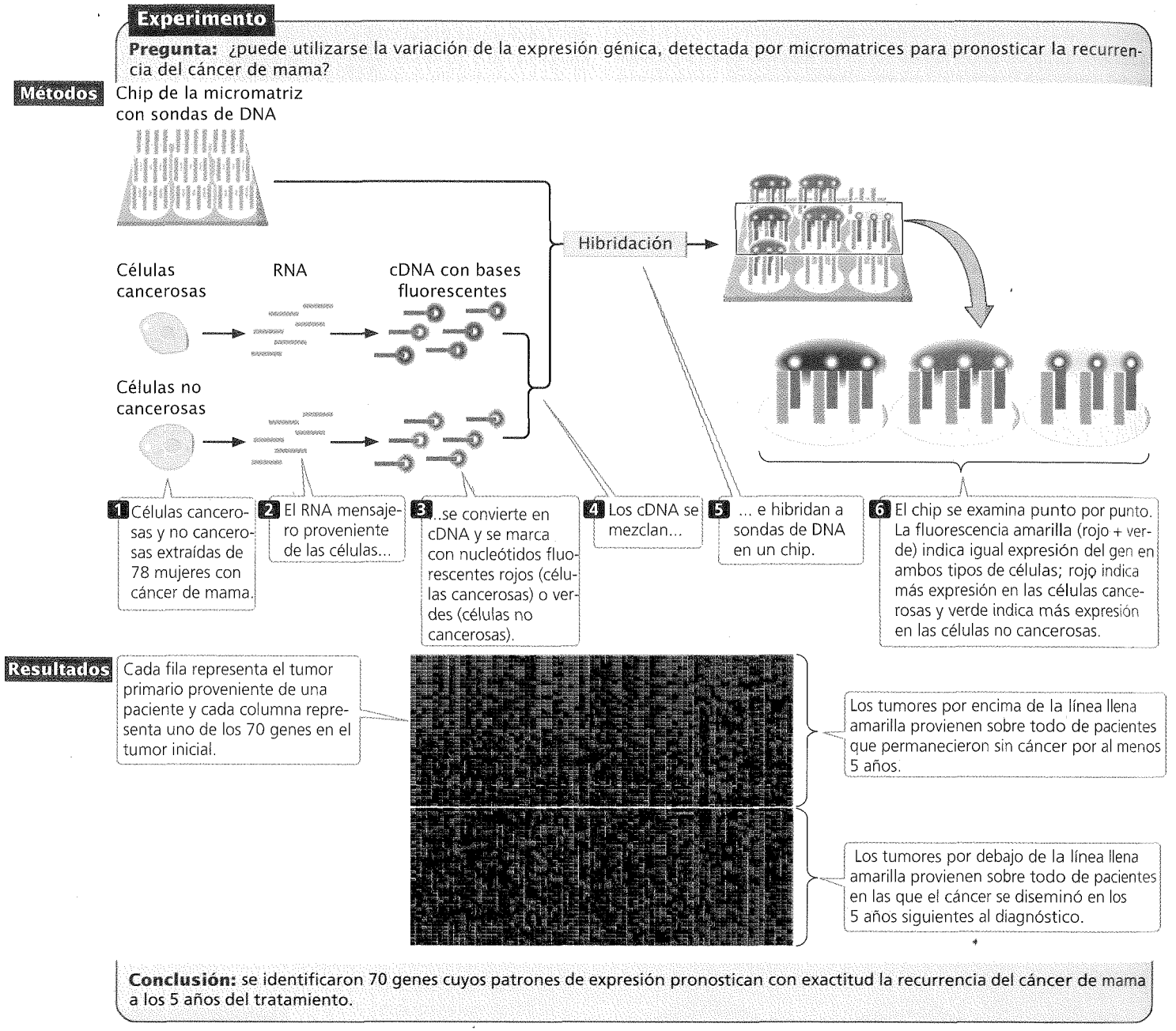



Fig. 19-20. **Las micromatrices pueden utilizarse para examinar la expresión génica asociada con la progresión de la enfermedad.** Se muestran los patrones de expresión de 70 genes en los tumores iniciales de pacientes cuyos cánceres se diseminaron más tarde a otros sitios y de otras pacientes que permanecieron libres de cáncer de mama 5 años después de su diagnóstico inicial. El rojo indica mayor expresión génica en las células cancerosas; el verde indica expresión génica más alta en las células no cancerosas; el negro indica ausencia de cambios en la expresión génica y el gris indica la falta de datos disponibles. (L. J. van't Veer, *Nature* 405[2002]:532.)

ron con precisión si el cáncer se diseminaría más tarde (véase fig. 19-20). Este grado de predicción fue muy superior al de las medidas pronósticas tradicionales, basadas en el tamaño y en la histología del tumor. Estos resultados, aunque preliminares y confinados a una muestra pequeña de pacientes con cáncer, sugieren que los datos de expresión génica obtenidos a partir de micromatrices pueden ser herramientas eficaces para determinar la naturaleza del tratamiento del cáncer.

En otra aplicación de micromatrices, los genetistas examinaron las diferencias en los patrones de expresión génica de pacientes con formas diferentes de lepra (véase la introducción de este capítulo). Algunas personas infectadas con *M. leprae* tienen una

forma de lepra activa, la denominada lepra lepromatosa. Presentan síntomas y lesiones típicas con números elevados de bacterias. Otras personas infectadas con *M. leprae* presentan síntomas y lesiones limitadas con pocas bacterias que curan de manera espontánea. Esta forma de la enfermedad se denomina lepra tuberculoide. ¿Por qué algunas personas adquieren la forma lepromatosa cuando se infectan con *M. leprae*, mientras que otras presentan la forma tuberculoide?

Para responder a esta pregunta, los genetistas utilizaron micromatrices para estudiar los modelos de expresión génica en los dos grupos de pacientes. Se realizaron biopsias de lesiones cutáneas de cinco pacientes con la forma lepromatosa y de seis pacientes con la forma tuberculoide. De las muestras se aisló el RNA, se convirtió en cDNA, se marcó y se formó un híbrido con una micromatriz que contenía 12 000 genes humanos. Los patrones de expresión de varios genes humanos difirieron en los pacientes con lepra lepromatosa y en los que presentaban la forma tuberculoide. Muchos de estos genes participan en la respuesta inmunitaria, lo que sugiere que las diferencias en la función inmunitaria son fundamentales en la progresión de lepra activa. Los productos de los genes que muestran diferencias en la expresión se están evaluando como posibles diana para la farmacoterapia.

Asimismo, se crearon micromatrices, que permiten la detección de alelos específicos, SNP e incluso proteínas particulares. Es importante destacar que no todas las moléculas de DNA se fijan por igual a las micromatrices, de modo que éstas a veces puedan sobrestimar o infravalorar la expresión de genes específicos. Por esto, es preferible la verificación de los resultados de las micromatrices mediante otros métodos.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las micromatrices, que consisten en sondas de DNA adheridas a un soporte sólido, pueden utilizarse para determinar qué secuencias de RNA y DNA están presentes en una mezcla de ácidos nucleicos. Son capaces de determinar cuáles moléculas de RNA se están sintetizando y, por lo tanto, pueden utilizarse para examinar los cambios en la expresión génica.

## Expresión génica y secuencias indicadoras

Los patrones de expresión génica también pueden determinarse visualmente con el uso de una secuencia indicadora. En este enfoque, los fragmentos genómicos primero deben clonarse en cromosomas bacterianos artificiales (BAC, véase p. 523 en cap. 18) u otros vectores capaces de sostener la región codificante de un gen más sus secuencias reguladoras. La región codificante de un gen cuya expresión va a ser estudiada se reemplaza entonces por una secuencia indicadora, que codifica un producto observado con facilidad. Por ejemplo, una secuencia indicadora utilizada con frecuencia codifica una proteína fluorescente verde (del inglés, *green fluorescent protein*, GFP) de la medusa. El BAC luego se inserta en un embrión y se crea un organismo transgénico. La secuencia reguladora del gen clonado asegura que se exprese en un momento y en un tejido adecuados dentro del organismo transgénico. El producto de la expresión génica es un pigmento verde fluorescente, que se observa con facilidad (**fig. 19-21**).

La técnica se está utilizando para estudiar los patrones de expresión de genes que afectan la función cerebral. En el proyecto Atlas de la expresión génica del sistema nervioso (*Gene Expresión Nervous System Atlas*, GENSAT), los científicos están reemplazando en forma sistemática las regiones codificantes de cientos de genes con la secuencia indicadora GFP y observan sus patrones de expresión en ratones transgénicos. El objetivo es producir un atlas global de la expresión génica en el cerebro del ratón. Este proyecto ya dilucidó dónde se expresan varios genes en el cerebro que participan en trastornos neurológicos hereditarios.

## Mutagénesis extensa del genoma (*genomewide*)

Uno de los métodos mejores para determinar la función de un gen es examinar los fenotipos de organismos individuales que poseen una mutación en el gen. Tradicionalmente, se mapearon los genes que codifican variaciones de aparición natural en un fenotipo, los genes causantes fueron aislados y sus productos estudiados. Pero este procedimiento estaba limitado por la cantidad de mutaciones de aparición natural y la dificultad de mapear los genes con un número limitado de marcadores cromosómicos. La cantidad de mutaciones de aparición natural puede aumentar por la exposición a agentes mutagénicos y la exactitud del mapeo aumenta de manera espectacular por la disponibilidad de marcadores moleculares mapeados, como RFLP, microsatélites, STS, ETS y SNP. Estos dos métodos –inducción de mutaciones sobre una base extensa del genoma (*genomewide*) y el mapeo con marcadores moleculares– están acoplados y automatizados en una **pantalla de mutagénesis**.

Estas pantallas de mutagénesis pueden utilizarse para buscar genes específicos que codifican una función o rasgo particular.

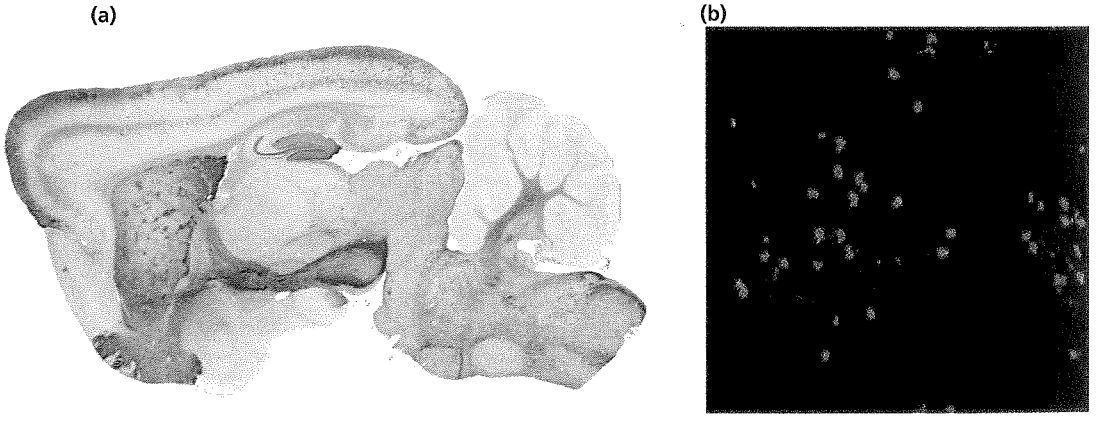



Fig. 19-21. **Para estudiar la expresión de un gen puede utilizarse una secuencia indicadora. Se muestra la expresión del gen *pdyn* (prodinorfina) en tejido cerebral de ratón. (a)** Corte sagital del cerebro de ratón teñido de rojo para la proteína codificada por la secuencia indicadora. **(b)** La expresión de *pdyn* en el cuerpo estriado del cerebro revelada por el pigmento fluorescente verde. (The Gene Expression Nervous System Atlas [GENSAT] Project, NINDS Contract #N01NS02331 to The Rockefeller University [New York]).

Por ejemplo, se están utilizando pantallas de mutagénesis de ratones para identificar genes que participan en la función cardiovascular. Cuando se localizan en los ratones los genes que afectan la función cardiovascular, se llevan a cabo las búsquedas de homología para determinar si existen genes similares en los seres humanos. Luego, estos genes pueden estudiarse para comprender mejor la enfermedad cardíaca en los seres humanos.

Para realizar una pantalla de mutagénesis en una población de organismos, se inducen mutaciones al azar que crean nuevos fenotipos. Las mutaciones se inducen mediante la exposición de organismos a la radiación, un mutágeno químico (cap. 17) o elementos transponibles (secuencias de DNA que se insertan al azar en el DNA; cap. 11). En la **figura 19-22** se ilustra el procedimiento para una pantalla de mutagénesis típica. Aquí, los peces cebra machos se tratan con etilmetilsulfonato o EMS, una sustancia química que induce mutaciones en sus espermatozoides. Los machos tratados se aparean luego con los peces hembras de tipo silvestre. Los descendientes son heterocigotos para mutaciones inducidas por EMS y se los estudia para fenotipos de cualquier variante que podría ser el producto de mutaciones dominantes expresadas en estos peces heterocigóticos.

En la progenie $F_1$ no se expresarán las mutaciones recesivas, pero pueden revelarse con las cruzas posteriores. Los descendientes $F_1$ se cruzan con peces de tipo silvestre y los descendientes de este cruce luego se someten a cruzamiento retrógrado con sus padres machos, lo cual producen peces que son homocigóticos para las mutaciones recesivas. Luego se estudia la descendencia del cruzamiento retrógrado para evaluar las variantes de los fenotipos.

Los peces así obtenidos se someten a experimentos adicionales de cruzamiento para verificar que su fenotipo variante se debe, de hecho, a una mutación génica individual. Después de haber verificado la naturaleza genética de un fenotipo anormal, el gen que causa el fenotipo puede localizarse por **clonación posicional**. El primer paso en la clonación posicional es demostrar la relación entre el rasgo y uno o más de los marcadores genéticos ya mapeados. Se examina la progenie de los cruzamientos genéticos que incluye el fenotipo mutante para un número grande de marcadores moleculares que cubren el genoma completo. La cosegregación de marcadores y el fenotipo mutante proporcionan evidencias de la relación e indican que el marcador y el gen que codifican el fenotipo mutante están relacionados físicamente en el mismo cromosoma. Los marcadores de cosegregación proporcionan información acerca de la región del cromosoma general en donde se localiza el gen.

El paso siguiente es localizar el gen mutado en una región más pequeña del cromosoma; por lo general se hace mediante el examen de un mapa de relación de la región cromosómica para identificar otros marcadores moleculares en estrecha proximidad al gen de interés. A continuación, se mapea el gen que causa el fenotipo mutante con respecto a estos marcadores. Luego se crea un mapa físico que requiere un conjunto de clones superpuestos provenientes del área de interés. Un mapa físico de estas copias de la superposición que incluyen la información sobre los marcadores moleculares permite la identificación de una o más copias

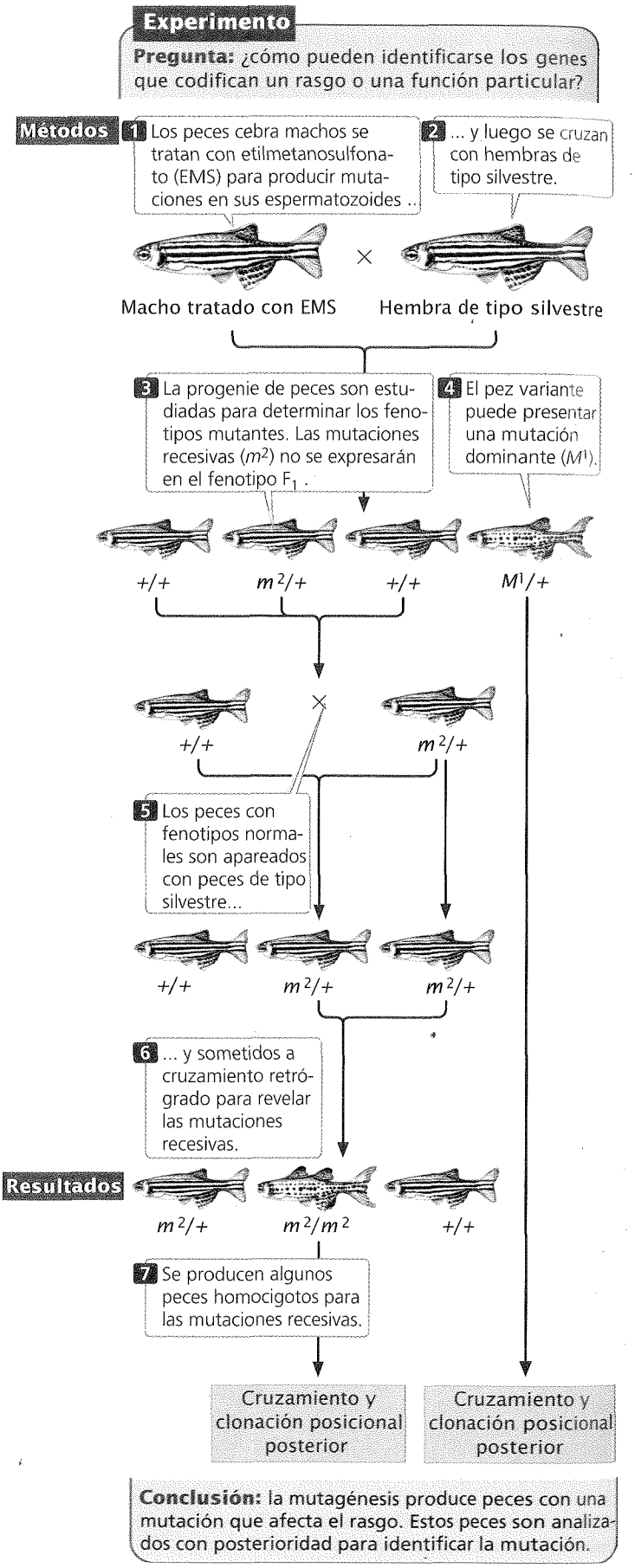



Fig. 19-22. **Los genes que afectan una característica o función particular pueden identificarse por una pantalla de mutagénesis extensa del genoma (*genomewide*).** En esta ilustración, $M^1$ representa una mutación dominante y $m^2$ representa una mutación recesiva.

que contienen el gen de interés. Estos clones son secuenciados para encontrar los genes candidato potenciales que podrían codificar el fenotipo mutante. Los genes candidato son evaluados mediante el estudio de sus patrones de expresión, proteínas producidas y homología con los genes de función conocida. Esta información podría sugerir la probabilidad de que uno o más de los genes candidato sean la causa del fenotipo. Los genes candidato pueden examinarse para evaluar la presencia de mutaciones en las secuencias génicas que poseen los individuos que tienen un fenotipo mutante. La prueba adicional de que un gen particular causa el fenotipo puede obtenerse mediante la mutación de un gen específico y la observación del fenotipo en la descendencia.

Se han utilizado detectores sistemáticos de mutaciones para estudiar los genes que controlan el desarrollo en los vertebrados. Un equipo de genetistas evolutivos produjeron miles de mutaciones en peces cebra que afectan el desarrollo y que están sistemáticamente ubicadas y caracterizadas en los loci en que dichas mutaciones ocurren. Los peces cebra son modelos genéticos ideales para este tipo de estudios, porque se reproducen con rapidez, se crían con facilidad en el laboratorio y tienen embriones transparentes en los que las deformidades evolutivas son fáciles de ver. Esta investigación ya ha identificado varios genes que son importantes en el desarrollo embrionario, muchos de los cuales tienen su contraparte en el hombre.

**CONCEPTOS CLAVE**

La determinación de la mutagénesis extensa del genoma (*genomewide*) junto con la clonación posicional pueden utilizarse para identificar genes que afectan una característica o una función específica.

## Genómica comparada

Los proyectos de secuenciación del genoma proporcionan información detallada acerca del contenido y de la organización génica en especies diferentes e incluso en miembros diferentes de la misma especie, lo cual permite realizar inferencias sobre cómo funcionan los genes y evolucionan los genomas. También proporcionan información importante sobre las relaciones evolutivas entre los organismos y los factores que influyen en la velocidad y en la dirección de la evolución.

### Genomas de procariontes

En la actualidad ya hay secuenciado un número grande de genomas bacterianos (cuadro 19-2). La mayoría de los genomas procariontes consiste en un solo cromosoma circular, pero hay excepciones, como *Vibrio cholerae*, que tiene dos cromosomas circulares, y *Borrelia burgdorferi*, que tiene un cromosoma lineal grande y 21 cromosomas más pequeños.

La cantidad total de DNA en los genomas procariontes oscila de más de 7 millones de pares de bases en *Mesorhizobium loti* a sólo 580 000 pb en *Mycoplasma genitalium*. *Escherichia coli,* la bacteria más utilizada en los estudios genéticos, tiene 4,6 millones de pares de bases (**fig. 19-23a**). El número de genes suele ser de 1 000 a 2 000, pero algunas especies tienen tanto como 6.700 y otras tan poco como 480. La densidad de genes es bastante constante en todas las especies, con cerca de 1 gen por cada 1 000 pb. Por lo tanto, las bacterias con genomas más grandes suelen tener más genes.

Sólo a cerca de la mitad de los genes identificados en los genomas procariontes se le puede asignar una función. Casi una cuarta parte de los genes no tiene similitud de secuencia significativa con cualquier otro gen conocido en las bacterias, lo que sugiere que hay una considerable diversidad genética entre las bacterias. El número de genes que codifican funciones biológicas como transcripción y traducción tiende a ser similar entre las especies, incluso cuando sus genomas presentan grandes diferencias en sus tamaños. Esta similitud sugiere que un conjunto básico de proteínas que no varían entre las especies codifican estas funciones. Por otro lado, el número de genes que participan en la biosíntesis, en el metabolismo de la energía, en el transporte y en las funciones reguladoras presenta grandes variaciones entre las especies y tiende a ser superior en los genomas de mayor tamaño. En la **figura 19-23b** se presentan las funciones de los genes esperados (es decir, los genes identificados por programas informáticos) y los genes conocidos de *E. coli*. Una parte sustancial del DNA "extra" encontrado en los genomas bacterianos más grande se forma de los genes parálogos que se han originado por duplicación.

El contenido de G + C (el porcentaje de bases que consisten en guanina o citosina) de los genomas procariontes presenta grandes variaciones, del 26 al 69%. Esta diferencia de más del doble en el contenido de G + C afecta la frecuencia de aminoácidos particulares en las proteínas producidas por las especies bacterianas diferentes. Por ejemplo, los codones que tienen nucleótidos G y C codifican los aminoácidos glicina, alanina, prolina y arginina; por eso, estos aminoácidos son incorporados en las proteínas con una frecuencia mayor en los microorganismos cuyos genomas tienen un contenido elevado de G + C. Por otro lado, los codones que tienden a tener los nucleótidos A y T (U en RNA) codifican los aminoácidos isoleucina, fenilalanina, tirosina y metionina; por lo tanto, estos aminoácidos se encuentran con más frecuencia en las proteínas codificadas por especies cuyo genoma tiene un contenido bajo de G + C. Los codones sinónimo que se utilizan también son afectados por el contenido G + C; algunos codones sinónimo tienen más nucleótidos G y C que otros y estos codones tienden a ser utilizados con más frecuencia en las especies con contenido elevado de G + C.

Los resultados de los estudios genómicos de especies procariontes apoyan la conclusión de que archaea y eubacteria son únicas desde el punto de vista evolutivo (véase cap. 2). Los resultados también revelan que tanto las especies bacterianas muy relacionadas como las distantes intercambian en forma periódica la información genética durante la evolución, un proceso denominado **intercambio génico horizontal**. Este intercambio puede tener lugar por mecanismos diferentes como la captación de DNA bacteriano en el ambiente (transformación), intercambio de plásmidos o vectores virales (véase cap. 8). El intercambio génico horizontal fue reconocido durante algún tiempo, pero los análisis de muchos genomas microbianos indican ahora que es más extenso que lo que se creía. Por ejemplo, un análisis de dos especies eubacterianas demostró que del 20 al 25% de sus genes era más similar a los genes de archaea que a los de otras especies eubacterianas.

### Genomas de eucariontes

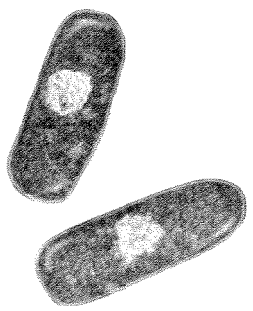
Sólo los genomas de unos pocos organismos eucariontes se secuenciaron por completo, pero pueden hacerse algunas afirma-

**Cuadro 19-2** Características de algunos genomas procariontes representativos secuenciados en su totalidad

| Especie | Tamaño (millones de pares de bases) | Número de genes esperados | G + C (%) |
|---|---|---|---|
| *Archaea* | | | |
| *Archaeoglobus fulgidus* | 2,18 | 2407 | 49 |
| *Methanobacterium thermoautotrophicum* | 1,75 | 1869 | 50 |
| *Methanococcus jannaschii* | 1,66 | 1715 | 32 |
| *Thermoplasma acidophilum* | 1,56 | 1478 | 46 |
| *Eubacteria* | | | |
| *Bacillus subtilis* | 4,21 | 4100 | 44 |
| *Bordetella parapertussis* | 4,75 | * | 69 |
| *Especies de Buchnera* | 0,64 | 564 | 27 |
| *Campylobacter jejuni* | 1,64 | 1654 | 31 |
| *Escherichia coli* | 4,64 | 4289 | 51 |
| *Haemophilus influenzae* | 1,83 | 1709 | 39 |
| *Mesorhizobium loti* | 7,04 | 6752 | 63 |
| *Mycobacterium tuberculosis* | 4,41 | 3918 | 66 |
| *Mycoplasma genitalium* | 0,58 | 480 | 32 |
| *Staphylococcus aureus* | 2,88 | 2697 | 33 |
| *Treponema pallidum* | 1,14 | 1031 | 53 |
| *Ureaplasma urealyticum* | 0,75 | 611 | 26 |
| *Vibrio cholerae* | 4,03 | 3828 | 48 |

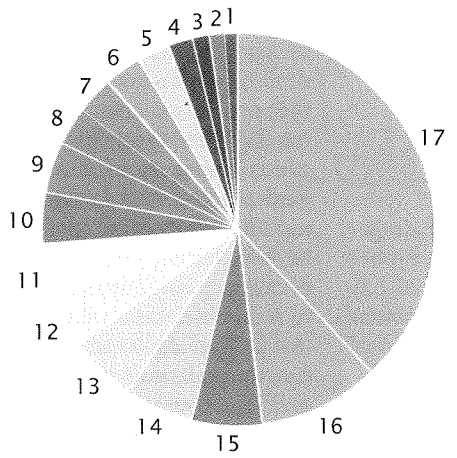
Fuente: Datos de Genome Atlas of the Center for Biological Sequence Analysis, http://www.cbs.dtu.dk/services/GenomeAtlas/
*Datos no disponibles.

**(a) *Escherichia coli* (una bacteria frecuente)**



Un cromosoma circular
Tamaño del genoma: 4,64 millones de pb
Número de genes: 4 289
Contenido de G + C: 51%

**(b)**




1. Ácidos grasos, metabolismo de fosfolípidos
2. Transcripción, metabolismo de RNA
3. Metabolismo de nucleótidos
4. Funciones de fago, transposón, plásmido
5. Replicación, recombinación, reparación del DNA
6. Metabolismo de los compuestos de carbono
7. Metabolismo de aminoácidos
8. Otros genes con funciones conocidas
9. Funciones reguladoras
10. Traducción, metabolismo de proteínas
11. Metabolismo intermediario central
12. Adaptación, funciones de protección
13. Componentes estructurales celulares, pared, membrana
14. Metabolismo de energía
15. Enzimas putativas
16. Transporte de proteínas
17. Genes con funciones desconocidas

Fig. 19-23. **Características genómicas de la bacteria *E. coli*. (a)** Tamaño del genoma, número de genes y contenido de G + C. **(b)** Porcentajes de genes que afectan varias funciones conocidas y desconocidas.

ciones provisorias sobre el contenido y la organización de la información genética a partir de estos organismos. Es importante destacar que, aun cuando los genomas de estos organismos fueran "secuenciados por completo", muchas de las secuencias ensambladas finales contienen brechas y las regiones de heterocromatina pueden no haber sido secuenciadas en su totalidad. Por lo tanto, los tamaños de los genomas eucariontes a menudo son estimaciones y el número de pares de bases dado por el tamaño del genoma de una especie particular puede variar, según las asunciones hechas y el programa informático utilizado para el hallazgo de genes.

Los genomas de los organismos eucariontes (cuadro 19-3) son más grandes que los de los procariontes y, en general, los eucariontes multicelulares tienen más DNA que los eucariontes unicelulares, como las levaduras (véase p. 298 en cap. 11). Sin embargo, no hay relación estrecha entre el tamaño del genoma y la complejidad entre los eucariontes multicelulares. Por ejemplo, el nematodo *Caenorhabditis elegans* es más complejo desde el punto de vista estructural que la planta *Arabidopsis thaliana,* pero tiene una cantidad considerablemente menor de DNA. En general, los genomas de eucariontes también contienen más genes que los procariontes (si bien hay algunas bacterias más grandes que tienen más genes que las que poseen las levaduras unicelulares) y los genomas de eucariontes multicelulares tienen más genes que los genomas de eucariontes unicelulares. A diferencia de lo que sucede con las bacterias, no hay correlación entre el tamaño del genoma y el número de genes en eucariontes. El *número* de genes entre los eucariontes multicelulares tampoco muestra una relación evidente con la complejidad fenotípica: los seres humanos tienen más genes que los invertebrados, pero solo el doble que las moscas de la fruta y solo algo más que la planta *Arabidopsis thaliana.* El nematodo *C. elegans* tiene más genes que *Drosophila melanogaster,* pero es menos complejo. Además, el pez globo tienen sólo cerca de la décima parte de la cantidad de DNA presente en los seres humanos y en los ratones, pero tiene casi la misma cantidad de genes. Los genomas de eucariontes contienen copias múltiples de muchos genes, lo que indica que la duplicación génica ha sido un proceso importante en la evolución del genoma.

Una parte sustancial de los genomas de organismos multicelulares consiste en secuencias moderada o altamente repetitivas (véase cap. 11) y el porcentaje de secuencias repetitivas suele ser superior en las especies con genomas más grandes (cuadro 19-4). La mayoría de estas secuencias repetitivas parece haberse originado por transposición. Esto se evidencia bien en el genoma humano donde el 45% del DNA deriva de elementos transponibles, muchos de los cuales son defectuosos y ya no pueden moverse. La mayoría del DNA en los organismos multicelulares no es codificante y muchos genes están interrumpidos por intrones. En los eucariontes más complejos, tanto el número como la longitud de los intrones son mayores.

A pesar de poseer sólo un aumento moderado en el número de genes, los vertebrados tienen una diversidad de proteínas considerablemente mayor que los invertebrados. El genoma humano no codifica muchos dominios nuevos de proteínas; hay 1 262 dominios en los seres humanos en comparación con los 1 035 en las moscas de la fruta (véase cuadro 19-5). Sin embargo, los dominios existentes en los seres humanos se ensamblan en más combinaciones, lo cual conduce a muchos más tipos de proteínas. Por ejemplo, el genoma humano contiene casi el doble de ordenamientos de dominios de proteínas que los gusanos o las moscas y casi seis veces de los que contienen las levaduras. Los seres humanos, los gusanos y las moscas tienen en común muchas de las mismas familias de genes, pero algunas familias en el genoma humano tiene un número mayor de genes diferentes, lo que sugiere que la duplicación génica ha sido un proceso común.

Una tendencia evidente y notable observada en los genomas eucariontes es el grado de homología entre genes hallados incluso en especies relacionadas de modo distante. Por ejemplo, los ratones y los seres humanos tienen cerca del 99% de los genes en

**Cuadro 19-3** Características de algunos genomas eucariontes que fueron secuenciados en su totalidad

| Especie | Tamaño del genoma (millones de pares de bases) | Número de genes esperados |
|---|---|---|
| *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) | 12 | 6 144 |
| *Arabidopsis thaliana* (planta) | 125 | 25 706 |
| *Caenorhabditis elegans* (nematodo) | 103 | 20 598 |
| *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) | 170 | 13 525 |
| *Anopheles gambiae* (mosquito) | 278 | 14 707 |
| *Danio rerio* (pez cebra) | 1 465 | 22 409 |
| *Takifugu rubripes* (pez globo tigre) | 329 | 22 089 |
| *Mus musculus* (ratón) | 2 627 | 26 762 |
| *Ratus novegicus* (rata noruega o parda) | 2 571 | 23 761 |
| *Pan troglodytes* (chimpancé) | 2 733 | 22 524 |
| *Homo sapiens* (ser humano) | 3 223 | ~24 000 |

Fuente: Sitio Web Ensembl: http//www.ensembl.org

**Cuadro 19-4** Porcentaje de genoma que consiste en repeticiones intercaladas derivadas de elementos transponibles

| Organismo | Porcentaje de genoma |
|---|---|
| Planta *(Arabidopsis thaliana)* | 10,5 |
| Gusano *(Caenorhabditis elegans)* | 6,5 |
| Mosca *(Drosophila melanogaster)* | 3,1 |
| Pez globo tigre *(Takifugu rubripes)* | 2,7 |
| Ser humano *(Homo sapiens)* | 44,4 |

común. Cerca del 50% de los genes en las moscas de la fruta presenta una homología con los seres humanos e, incluso en las plantas, cerca del 18% son homólogos a los encontrados en los seres humanos. Entre especies relacionadas más próximas, como los ratones y los seres humanos, no sólo los genes son similares sino que el orden de los genes en el cromosoma a menudo es el mismo.

## CONCEPTOS CLAVE

La genómica comparada compara el contenido y la organización de secuencias genómicas completas de organismos diferentes. Los genomas procariontes son pequeños, por lo general varían de 1 a 3 millones de pares de bases de DNA, con varios miles de genes. Entre los organismos eucariontes multicelulares, no hay ninguna relación evidente entre la complejidad del organismo y la cantidad de DNA o el número de genes. Una parte sustancial del genoma en los organismos eucariontes consiste en DNA repetitivo, gran parte de éste deriva de los elementos transponibles. Muchos genomas eucariontes tienen genes homólogos en común.

***Genoma de levadura*** Como se mencionó antes, *Saccharomyces cerevisiae* (levadura que emite brote, véase capítulo 20) fue el primer genoma de eucariontes en secuenciarse por completo. Su genoma consiste en 12,1 millones de pares de bases de DNA y 6 100 genes potenciales, de los cuales alrededor de 5 900 codifican proteínas **(fig. 19-24a)**, lo cual da una densidad génica de alrededor de 1 gen para cada 2 000 pb de DNA. En la **figura 19-24b** se muestra la distribución de las funciones del gen en la levadura. Una parte considerable del gen es inútil; en el genoma hay varios bloques de secuencias repetidas y el 30% de los genes existe en dos o más copias.

El análisis y la comprensión del genoma de *Saccharomyces cerevisiae* se vieron favorecidos por la secuenciación de los genomas completos de otros hongos, incluso la levadura producida por fisión *Schizosaccharomyces pombe* y otra levadura, *Kluyveromyces waltii*. El genoma de *Schizosaccharormyces pombe,* que a menudo se utiliza como organismo genético modelo, es bastante diferente del de *Saccharomyces cerevisiae*. Si bien posee 13,8 millones de pares de base de DNA, *Schizosaccharormyces pombe* tiene solo 4 900 genes, varios cientos de ellos están ausentes en el genoma de *Saccharomyces cerevisiae*. *Schizosaccharomyces pombe* tiene más secuencias intrones y muchos menos elementos transponibles que *Saccharomyces cerevisiae*. Una comparación de los genomas de *Saccharomyces cerevisiae* y *Kluyveromyces waltii* revela que cada región del genoma de *K. waltii* está representado dos veces en el genoma de *S. cerevisiae*, lo que indica que *S. cerevisiae* sufrió una duplicación del genoma completo después de que las dos especies divergieron. Es probable que esta duplicación haya tenido lugar ya sea por endoduplicación (autopoliploidía, véase cap. 9) o por fusión de dos especies (alopoliploidía, véase cap. 9). También ya fueron secuenciados los genomas de diversas especies adicionales de *Saccharomyces*.

**Cuadro 19-5** Números estimados de dominios de proteínas codificados por algunos genomas eucariontes

| Especie | Números esperados de dominios de proteínas |
|---|---|
| *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) | 851 |
| *Arabidopsis thaliana* (planta) | 1 012 |
| *Caenorhabditis elegans* (nematodo) | 1 014 |
| *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) | 1 035 |
| *Homo sapiens* (ser humano) | 1 262 |

Fuente: Número de genes y de familias de dominios de proteínas según International Human Genome Sequencing Consortium, Initial Sequencing and analysis of the human genome. Nature 409(2001), cuadro 23.

El genoma de *Neurospora crassa,* otro hongo muy utilizado en los estudios genéticos, también fue secuenciado. El tamaño de su genoma se estima en 42,9 millones de pares de bases y contiene cerca de 10 000 genes, solo un 25% menos que el de las moscas de la fruta. Alrededor de la mitad de los genes de *Neurospora* se encuentra en especies de levaduras.

***Genoma de gusano*** *Caenorhabditis elegans*, un nematodo (véanse pp. 394-396 en cap. 14), tiene un genoma que consiste en 103 millones de pares de bases de DNA **(fig. 19-25)**. En su genoma se identificaron más de 20 000 genes que codifican proteínas, de los cuales más del 40% es homólogo con los genes encontrados en otros organismos. Hay un gen por cada 5 000 pb de DNA y la densidad génica es más uniforme a través de los cromosomas de lo que lo es en la mayoría de los eucariontes. También se secuenció la especie muy relacionada *C. briggsae*; tiene alrededor de 105 millones de pares de bases de DNA y 12 000 genes.

***Genoma de las plantas*** El genoma de *Arabidopsis thaliana* (véanse pp. 464-466 en cap. 16) consiste en 125 millones de pares de bases de DNA **(fig. 19-26a)**, que codifican 25 706 genes

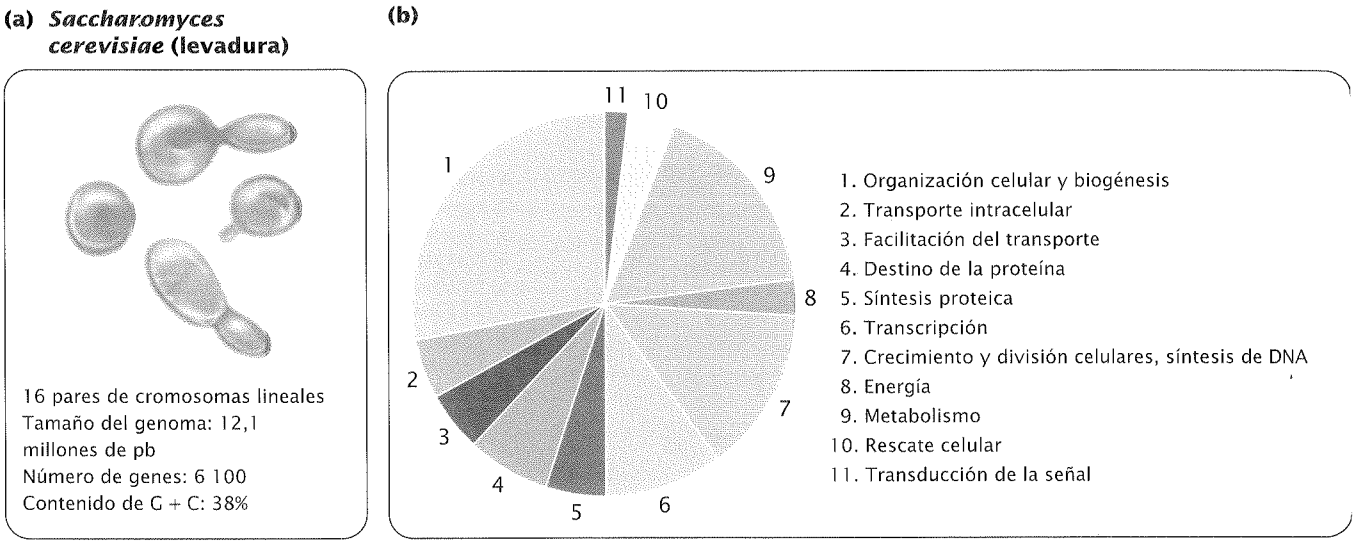



Fig. 19-24. **Características genómicas de la levadura, *Saccharomyces cerevisiae*. (a)** Número de cromosomas, tamaño del genoma, número de genes y contenido de G + C. **(b)** Porcentajes de genes que afectan diversas funciones conocidas y desconocidas.

esperados. Si bien *Arabidopsis* tiene muchas proteínas en común con la levadura, el gusano, la mosca y los seres humanos, tiene alrededor de 150 familias de proteínas no observadas en otros eucariontes, entre las que se incluyen proteínas estructurales, factores de transcripción, enzimas y proteínas de función desconocida. La **figura 19-26b** muestra la distribución de las funciones génicas en *Arabidopsis*.

La duplicación génica desempeñó un papel importante en la evolución de *Arabidopsis*, cuyo genoma consiste en un 60% de segmentos duplicados. El 17% de los genes existen en series ordenadas en tándem, que son copias múltiples del mismo gen posicionado uno detrás del otro. Uno de los procesos que producen estas series en tándem de genes duplicados es el de entrecruzamiento desigual (véase p. 485 en cap. 17). Hay una cantidad de regiones duplicadas grandes, que abarcan cientos de miles o millones de pares de bases de DNA. La gran magnitud de duplicación en el genoma de *Arabidopsis* sugiere que esta especie tuvo un antepasado tetraploide (4*n*) (véase cap. 9) y que todos los genes fueron duplicados en el pasado, seguido por reordenamiento y divergencia extensa del gen. Así, al menos dos mecanismos diferentes parecen haber contribuido al gran número de duplicaciones observado en el genoma de *Arabidopsis*: 1) la duplicación del genoma completo a través de poliploidía y 2) la duplicación de genes individuales dispuestos en tándem por entrecruzamiento desigual. Si bien *Arabidopsis*, *C. elegans* y *Drosophila* tienen cantidades similares de proteínas, el genoma de *Arabidopsis* tiene más genes. Esta diferencia puede explicarse por el gran número de copias duplicadas de genes encontrado en el genoma de *Arabidopsis*.

Los elementos transponibles son frecuentes en el genoma de *Arabidopsis* y constituyen alrededor del 10% del mismo, pero son mucho menos comunes que en el genoma humano y en algunos otros genomas de plantas. La mayoría de estos elementos transponibles no se transcribe y muchos se concentran en las regiones que rodean al centrómero.

El genoma del arroz fue recién secuenciado. El tamaño estimado del genoma varía de 362 a 389 millones de pares de bases, que es considerablemente mayor que el de *Arabidopsis*. Este tamaño de genoma mucho mayor del arroz se debe a una expansión enorme en el número de elementos transponibles. Se estima que el genoma contiene entre 33 000 y 44 000 genes. Cerca del 85% de los genes de *Arabidopsis* se encuentra en el arroz, pero el grado de similitud en el orden génico es mucho más limitado.

***Genoma de la mosca*** *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta (véanse pp. 86-88 en capítulo 4), tiene un genoma de 170 millones de pares de bases de DNA localizado en cuatro cromosomas **(fig. 19-27)**. La tercera parte de su genoma está formado por heterocromatina que contiene pocos genes. La presencia de muchos elementos repetidos dificulta la secuenciación del genoma de *Drosophila* (porque las repeticiones producen muchas superposiciones entre los fragmentos clonados, lo que hace difícil ensamblar los clones en el orden correcto). *Drosophila* tiene más

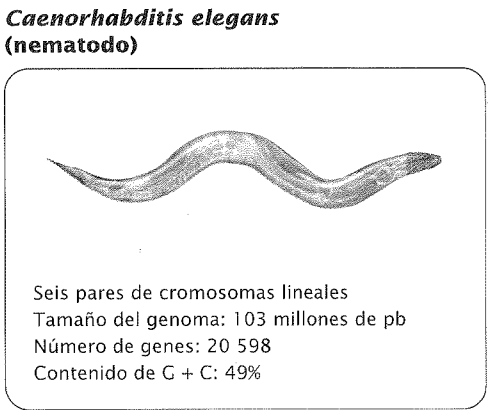



Fig. 19-25. **Características genómicas del nematodo *Caenorhabditis elegans*.**

**(a)** ***Arabidopsis thaliana*** **(b)**

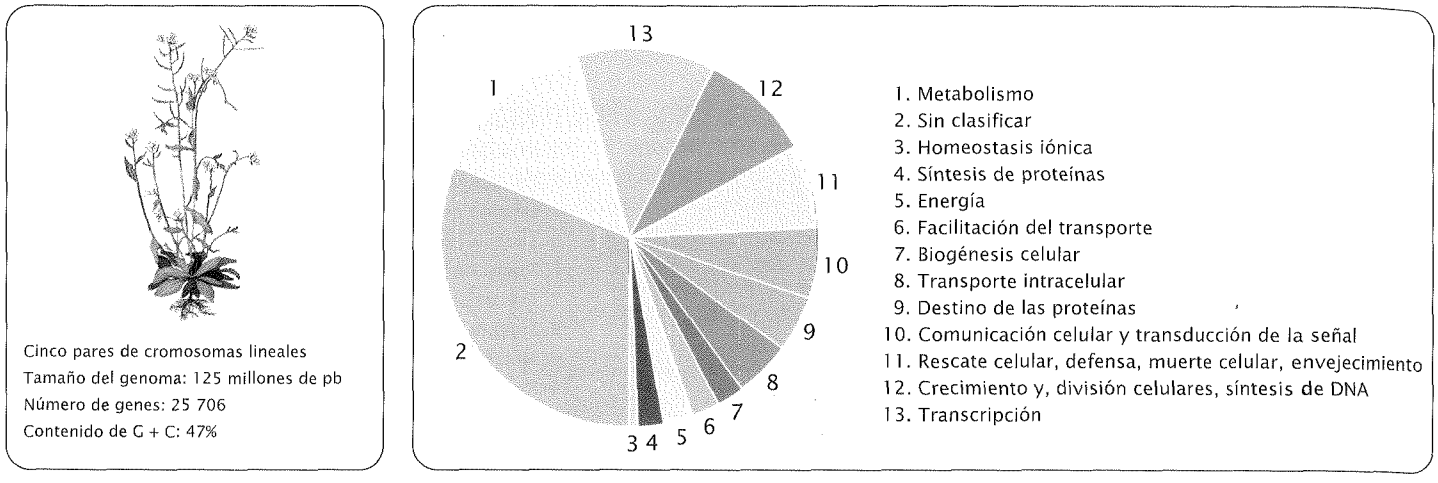



Fig. 19-26. **Características genómicas de *Arabidopsis thaliana*. (a)** Número de cromosomas, tamaño del genoma, número de genes y contenido de G + C. **(b)** Porcentajes de genes que afectan las diversas funciones conocidas y desconocidas.

de 13 000 genes esperados. Hay 14 113 transcripciones de RNA producidas a partir de estos genes, con algunos que codifican transcripciones múltiples a través de cortes y empalmes alternativos. Los genes de *Drosophila* promedian cuatro exones por gen, aunque es probable que este número esté infravalorado. La longitud promedio de la molécula de RNA codificada por un gen es de 3 058 nucleótidos.

El genoma de otro insecto, el mosquito *Anopheles gambiae,* también fue secuenciado por completo, lo que permite la comparación con el genoma de *Drosophila melanogaster*. Este mosquito es un vector importante del paludismo. Hay muchas similitudes en los genomas de estas dos especies, pero también existen diferencias considerables. El genoma de *Anopheles*, con 278 millones de pares de bases, tiene un tamaño de casi el doble del de *Drosophila melanogaster,* si bien los números y los tamaños de los genes de las dos especies son mucho más similares. Es probable que la diferencia en el tamaño del genoma se deba a la pérdida de genes en *Drosophila melanogaster,* debido a que los mosquitos distintos de *A. gambiae* y la mayoría de las especies de *Drosophila* tienen genomas considerablemente más grandes que el genoma de *Drosophila melanogaster*. Cerca de la mitad de los genes encontrados en *A. gambiae* también se encontraron en *D. melanogaster*.

***Genoma de ratón*** El ratón *Mus musculus* sirvió como un modelo genético importante para la genética médica (véanse pp. 536-537 en cap. 18). Los ratones y los seres humanos son mamíferos y, por lo tanto, están estrechamente relacionados, pero el grado de similitud en sus genomas es notable. Con 2,6 miles de millones de pares de bases (**fig. 19-28**), el genoma del ratón es cerca de un 19% más pequeño que el genoma humano (3,2 mil millones de pares de bases), pero los dos genomas tienen el 95% de sus genes en común. Además, hay grandes segmentos de cromosomas en los que el contenido génico e incluso el orden de los genes son similares. El genoma de rata recién secuenciado, que consiste en 2,6 mil millones de pares de bases y cerca de 23 000 genes, es muy similar al del ratón.

***Genoma humano*** El genoma humano tienen una longitud de 3,2 mil millones de pares de bases (**fig. 19-29a**). Sólo cerca del 25% del DNA se transcribe en RNA y en realidad menos del 2% codifica proteínas (**fig. 19-29b**). Los genes activos a menudo están separados por enormes desiertos de DNA no codificante, gran parte del cual consiste en secuencias repetidas derivados de los elementos transponibles.

El gen promedio en el genoma humano tienen cerca de 27 000 pb de longitud, con alrededor de 9 exones (cuadro 19-6). (Un gen excepcional tiene 234 exones.) Los intrones de los genes humanos son mucho más largos y hay más que en otro genomas (**fig. 19-29c**). El genoma humano no codifica sustancialmente más dominios de proteínas (véase cuadro 19-5), pero los dominios se combinan de más maneras para producir un proteoma relativamente diverso. En la figura 19-29b se presentan las funciones gé-

***Drosophila melanogaster*** **(mosca de la fruta)**

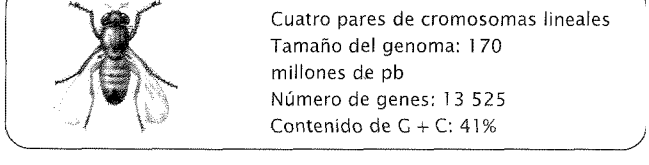



Fig. 19-27. **Características genómicas de *Drosophila melanogaster.***

***Mus musculus*** **(ratón)**

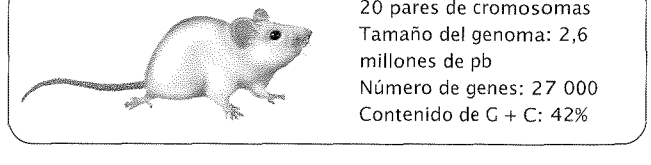



Fig. 19-28. **Características genómicas de *Mus musculus* (ratón).**

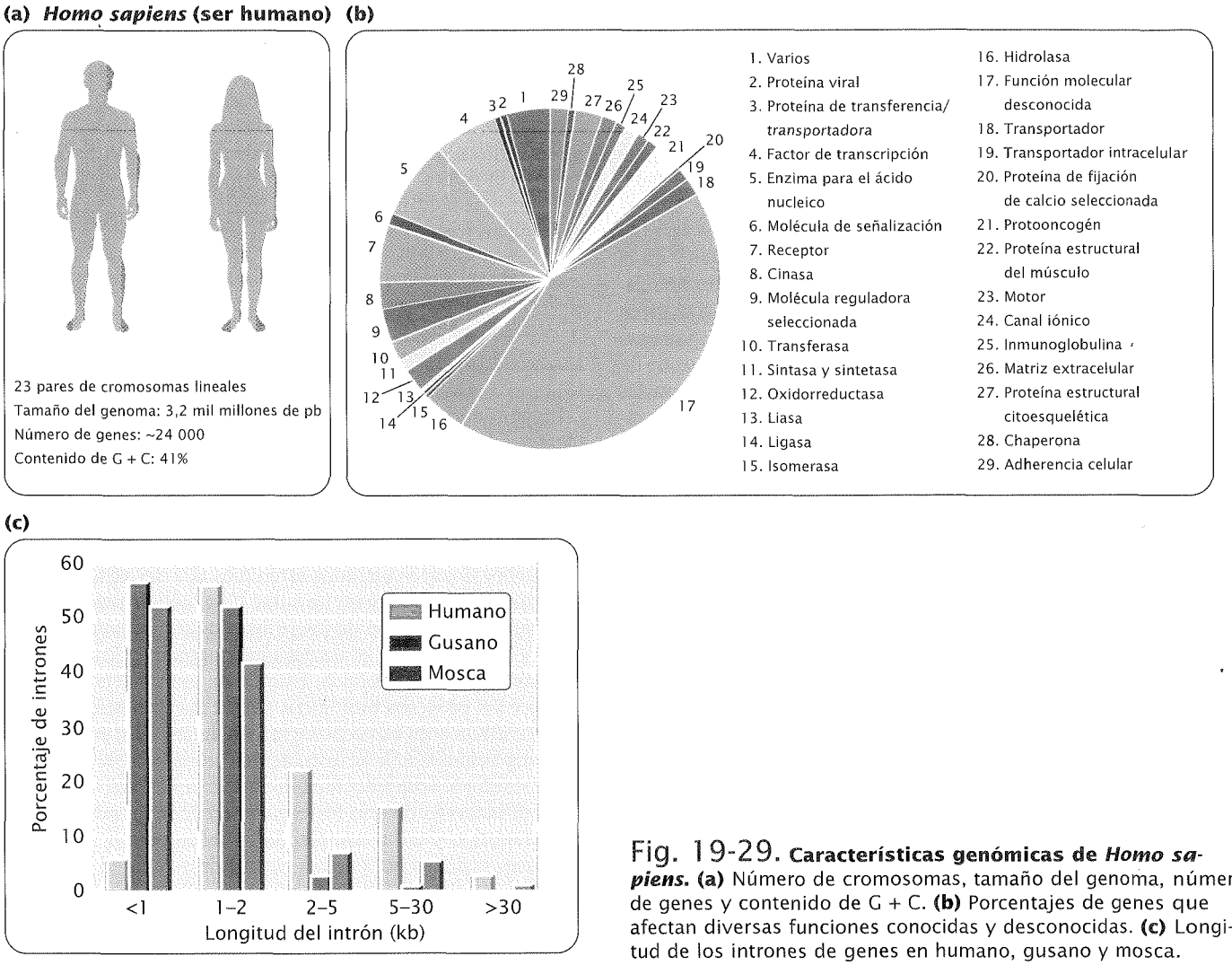



Fig. 19-29. **Características genómicas de *Homo sapiens*. (a)** Número de cromosomas, tamaño del genoma, número de genes y contenido de G + C. **(b)** Porcentajes de genes que afectan diversas funciones conocidas y desconocidas. **(c)** Longitud de los intrones de genes en humano, gusano y mosca.

nicas codificadas por el genoma humano. Un gen individual suele codificar proteínas múltiples a través de cortes y empalmes alternativos; cada gen puede codificar, en promedio, dos o tres mRNA diferentes, lo cual implica que el genoma humano, con alrededor de 32 000 genes, podría codificar 96 000 proteínas.

La densidad del gen varía entre los cromosomas humanos; los cromosomas 17, 19 y 22 tienen la máxima densidad y los cromosomas X, 4, 18, 13 e Y tienen la más baja. Algunas proteínas codificadas por el genoma humano que no se encuentran en otros animales incluyen las que afectan la función inmunitaria; el desarrollo, la estructura y la función nerviosa; las vías de señalización intercelulares e intracelulares en el desarrollo; la hemostasis y la apoptosis.

Los elementos transponibles son mucho más comunes en el genoma humano que en los genomas del gusano, de la planta y de la mosca de la fruta (cuadro 19-4). La densidad de elementos transponibles es variable, según la localización en el cromosoma. En una región del cromosoma X, el 89% del DNA está formado por elementos transponibles, mientras que otras regiones están desprovistas en gran medida de estos elementos. Hay una variedad de tipos de elementos transponibles en el genoma humano, como LINE, SINE, retrotransposones y transposones de DNA (véase cap. 11). La mayoría de éstos parecen ser antiguos desde el punto de vista evolutivo y son defectuosos, con mutaciones y deleciones, de modo que ya no son capaces de transposición.

**Cuadro 19-6** Características promedio de los genes en el genoma humano

| Características | Promedio |
|---|---|
| Número de exones | 8,8 |
| Tamaño del exón interno | 145 pb |
| Tamaño de intrón | 3 365 pb |
| Tamaño de la región 5' no traducida | 300 pb |
| Tamaño de la región 3' no traducida | 770 pb |
| Tamaño de la región codificante | 1 340 pb |
| Longitud total del gen | 27 000 pb |

## Futuro de la genómica

Los genomas de numerosos organismos están en proceso de secuenciarse. Estos esfuerzos de secuenciación, combinados con la gran cantidad de secuencia de DNA conocida que existe en la actualidad, proporcionan información que tiene una utilidad fundamental en agricultura, en salud humana y en biotecnología. Las secuencias del genoma completo del ratón y del chimpancé servirán como fuentes importantes de conocimiento en la función y en la evolución del genoma humano, ya que estos organismos están relacionados con los seres humanos y, con frecuencia, son utilizados en estudios de salud humana. Al tener completa las secuencias del genoma de las plantas de cultivo y de los animales domésticos se facilitará la identificación de los genes que afectan el rendimiento, las enfermedades y la resistencia a las plagas, y otros rasgos importantes en agricultura, que pueden ser entonces manipulados por cruzamientos tradicionales o ingeniería genética para producir cantidades mayores y más nutritivas de alimentos.

En el futuro, se utilizará la información de la secuencia genómica completa o parcial en el cuidado del paciente individual. En la actualidad, los niños recién nacidos se estudian en forma sistemática para unas pocas enfermedades genéticas tratables, como fenilcetonuria, que puede identificarse con el uso de pruebas bioquímicas simples. En el futuro, los recién nacidos podrán ser evaluados para una gran cantidad de variaciones en la secuencia genética que confiere riesgo elevado de enfermedades tratables, como coronariopatías, hipertensión, asma y ciertos tipos de cáncer. En el caso de las personas identificadas en riesgo desde el punto de vista genético, el tratamiento preventivo puede comenzarse en forma precoz. En lo que se ha denominado "medicina personalizada", la secuencia de DNA de una persona puede utilizarse para predecir las respuestas a regímenes terapéuticos diferentes y entonces puede ajustarse el tratamiento con fármacos sobre la base genética de ella. La comprobación genética tanto de los pacientes como de los patógenos permitirá realizar diagnósticos más rápidos y más precisos de muchas enfermedades.

Junto con los muchos beneficios potenciales de tener la información de la secuencia completa están las preocupaciones acerca del mal uso de esta información. Con el conocimiento obtenido de la secuenciación genómica, se identificarán muchos más genes para las enfermedades, trastornos y rasgos conductuales y físicos, lo cual incrementará el número de pruebas genéticas que puedan realizarse para hacer pronósticos sobre el fenotipo y la salud futura de una persona. Hay preocupación acerca de que la información de las pruebas genéticas pueda utilizarse para discriminar las personas que son portadoras de genes que causan enfermedades o que podrían estar en riesgo para alguna enfermedad futura. Los interrogantes surgen acerca de quiénes reconocen una secuencia genómica de una persona. ¿Los empleadores y las compañías de seguros deben tener acceso a esta información? ¿Qué sucede con los parientes que tienen genomas similares y quiénes también podrían estar en riesgo para algunas de estas mismas enfermedades? Hay también interrogantes sobre el uso de esta información para seleccionar rasgos específicos en la descendencia futura. Todo estas preocupaciones son legítimas y deben dirigirse si utilizamos la información de la secuenciación del genoma en forma responsable.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

La genómica, el centro de este capítulo, utiliza muchas de las técnicas descritas en el capítulo 18 para el estudio de los genes individuales y las aplica al genoma completo. Lo diferente con respecto a la genómica es la inmensa cantidad de información que se produce mediante el empleo de estas técnicas y que requiere herramientas informáticas especiales. Si bien los detalles de muchos de estos métodos están más allá del alcance de este libro, para un estudiante en un curso de genética general es importante una comprensión de los principios subyacentes de la genómica y las tendencias generales que emergen de los resultados de los estudios de la genómica. Ésta posee gran potencial para comprender los procesos biológicos y para las aplicaciones en salud, en agricultura y en biotecnología. Sin dudas, será una de las áreas más importantes de la investigación futura en genética.

Un resultado sorprendente emergente del estudio de la genómica es el hallazgo de que los organismos con grandes diferencias en el fenotipo y en la complejidad pueden poseer muchos genes similares y, de hecho, pueden no diferir mucho en el número total de genes que poseen. Este hallazgo sugiere que las diferencias en el fenotipo a menudo se deben más a patrones diferentes de la expresión génica que a diferencias en la información que codifican proteínas de sus genomas.

Gran parte de lo descrito en este libro es relevante para el estudio de la genómica. La información sobre el mapeo génico (cap. 7), la estructura del DNA (cap. 10), la organización del cromosoma (cap. 11), la transcripción (cap. 13), la síntesis de proteínas (cap. 15) y el DNA recombinante (cap. 18) tienen una importancia fundamental para comprender los conceptos presentados en este capítulo. La comprensión de algunos de los temas descritos en los capítulos posteriores se facilitará al comprender la información de este capítulo; estos temas incluyen DNA de los orgánulos en el capítulo 20 y la genética evolutiva en el capítulo 23.

## RESUMEN

- La genómica es el campo de la genética que intenta comprender el contenido, la organización y la función de la información genética contenida en los genomas completos.
- La genómica estructural comprende la organización y la secuencia del genoma. La genómica funcional estudia la función biológica de la información genómica. La genómica comparada compara la información genómica en organismos diferentes.
- Los mapas genéticos posicionan los genes en relación con otros genes mediante la determinación de las frecuencias de recombinación y se miden en porcentaje de recombinación. Los mapas físicos se basan en las distancias físicas entre los genes y se miden en pares de bases.
- La localización de sitios reconocidos por las enzimas de restricción puede determinarse mediante cortes del DNA con enzimas de restricción en forma separada y en combinacio-

nes, y comparando luego los fragmentos de restricción producidos.

- La secuenciación de DNA determina la secuencia de bases de nucleótidos a lo largo del tramo de DNA. El método de Sanger (didesoxi) utiliza sustratos especiales para la síntesis de DNA (didesoxinucleósido trifosfatos, ddNTP) que terminan la síntesis después de que son incorporados en el DNA recién formado. Se establecen cuatro reacciones, cada una con un ddNTP diferente. En cada reacción se producen fragmentos de DNA de longitudes variables, todos terminan en nucleótidos con la misma base. Los productos de las cuatro reacciones se separan por electroforesis en gel y la secuencia del DNA sintetizado se lee por el patrón de bandas en el gel.
- La secuenciación de un genoma completo requiere la ruptura del genoma en fragmentos pequeños superpuestos cuya secuencia de DNA puede determinarse en reacciones de secuenciación. Las secuencias individuales pueden ordenarse en una secuencia del genoma completo con el uso de un enfoque basado en el mapa, en el cual se ensamblan los fragmentos en orden mediante el uso de mapas genéticos y físicos creados con anterioridad o, con el uso de un enfoque del genoma completo por fragmentos escogidos al azar, en el cual se utiliza la superposición entre los fragmentos para ensamblarlos en una secuencia del genoma completo.
- El Proyecto Genoma Humano es un esfuerzo para determinar la secuencia completa del genoma humano. El proyecto comenzó en forma oficial en 1990; en el año 2000 se completaron los borradores de la secuencia del genoma humano. La versión final de la secuencia del genoma humano se completó en 2003.
- Los polimorfismos de un nucleótido único son diferencias en una única base en el DNA entre los individuos y son valiosos como marcadores en los estudios de relación.
- Un haplotipo es un conjunto específico de alelos o variantes genéticas presentes en un cromosoma.
- Las secuencias indicadoras de expresión son marcadores asociados con secuencias de DNA expresados (transcritos). El RNA proveniente de una célula es sometido a la transcripción inversa y se producen moléculas de cDNA. Un tramo corto de cDNA es entonces secuenciado, lo cual proporciona un marcador que señala (identifica) el fragmento de DNA. Las secuencias indicadoras de expresión pueden utilizarse para encontrar los genes expresados en un genoma.
- La bioinformática es una síntesis de la biología molecular y de la informática que desarrolla herramientas para almacenar, recuperar y analizar datos de DNA, de cDNA y de secuencia de proteínas.
- Un transcriptoma es el conjunto de todas las moléculas de RNA transcrito a partir de un genoma; un proteoma es el conjunto de todas las proteínas codificadas por el genoma.
- Los programas informativos pueden identificar los genes buscando las características típicas de genes dentro de una secuencia.
- Los genes homólogos están relacionados desde el punto de vista evolutivo. Los genes ortólogos son secuencias homólogas encontradas en los organismos diferentes, mientras que los genes parálogos son secuencias homólogas encontradas en el mismo organismo. La función génica puede determinarse buscando las secuencias homólogas (tanto ortólogas como parálogas) cuya función fue determinada con anterioridad.
- Las funciones de genes desconocidos pueden inferirse mediante la investigación de bases de datos para los dominios de proteínas en genes que fueron caracterizados con anterioridad.
- Las funciones de genes desconocidos pueden inferirse mediante el empleo de métodos que comparan secuencias de DNA, entre las que se incluyen perfiles filogenéticos, patrones de fusión de proteína y relación de ordenamientos de genes en organismos diferentes.
- Una micromatriz consiste en fragmentos de DNA fijados en un soporte sólido en un patrón ordenado, como un filtro de nylon o portaobjeto. Cuando una solución que contiene una mezcla de DNA o RNA se aplica en la serie, cualquier ácido nucleico que sea complementario a la sonda utilizada se unirá a la misma. Las micromatrices pueden utilizarse para monitorizar la expresión de miles de genes en forma simultánea.
- Una secuencia indicadora es una secuencia de DNA que codifica un producto observado con facilidad. Mediante la unión de una secuencia indicadora con las secuencias reguladoras de un gen, puede observarse el patrón de expresión mediante la búsqueda del producto de la secuencia indicadora.
- Los genes que afectan una función o rasgo particular pueden identificarse a través de las pantallas de mutagénesis del genoma completo. En este proceso, un grupo de organismos se estudia para fenotipos anormales posteriores a la mutagénesis y los genes mutados que causan fenotipos anormales son identificados por clonación posicional.
- Se determinaron los genomas de muchos organismos procariontes. La mayoría de las especies tiene entre 1 y 3 millones de pares de bases de DNA y de 1 000 a 2 000 genes. Comparado con los genomas eucariontes, la densidad de genes en los genomas procariontes es relativamente uniforme, con alrededor de un gen por 1 000 pb. Hay relativamente poco DNA no codificante entre los genes procariontes. La transferencia horizontal de genes (movimiento de genes entre especies diferentes) fue un proceso evolutivo importante en los procariontes.
- Los genomas de eucariontes son más grandes y más variables en tamaño que los genomas de procariontes. No hay ninguna relación evidente entre la complejidad del organismo y la cantidad de DNA o el número de genes entre los organismos multicelulares. Gran parte de los genomas de organismos eucariontes consiste en DNA repetitivo. Los elementos transponibles son muy comunes en la mayoría de los genomas de eucariontes.
- La genómica está haciendo contribuciones importantes en salud humana, agricultura, biotecnología y nuestra comprensión de la evolución.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

genómica (p. 553)
genómica estructural (p. 553)
genómica funcional (p. 553)
genómica comparada (p. 553)
mapa genético (p. 554)
mapa físico (p. 555)
mapeo de restricción (p. 556)
secuenciación de DNA (p. 557)
didesoxirribonucleósido trifosfato (ddNTP) (p. 557)
secuenciación basada en el mapa (p. 560)
contig (p. 561)
secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar *(shotgun)* (p. 562)
polimorfismo de un nucleótido único (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) (p. 564)
haplotipo (p. 564)
secuencia indicadora de expresión (EST, *expressed sequence tag*) (p. 565)
bioinformática (p. 566)
marco de lectura abierto (p. 566)
transcriptoma (p. 566)
proteoma (p. 566)
genes homólogos (p. 566)
genes ortólogos (p. 566)
genes parálogos (p. 567)
dominio de proteína (p. 567)
perfil filogenético (p. 567)
patrón de fusión (p. 568)
análisis de la proximidad de genes (p. 568)
micromatriz (p. 569)
pantalla de mutagénesis (p.571)
clonación posicional (p. 572)
intercambio génico horizontal (p. 573)

## Problemas

**1.** Una pieza lineal de DNA que tiene 30 kb de longitud se corta primero con *Bam*HI, luego con *HpaII* y por último con *Bam*HI y *HpaII* juntas. Con esta reacción se obtuvieron fragmentos con los siguientes tamaños.

*Bam*HI: fragmentos de 20 kb, 6 kb y 4 kb
*Hpa*II: fragmentos de 21 kb y 9 kb
*Bam*HI y *Hpa*II: fragmentos de 20 kb, 5 kb, 4 kb y 1 kb

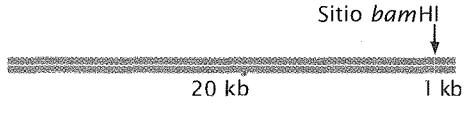
Dibuje un mapa de restricción de la pieza de DNA de 30 kb, que indique las localizaciones de los sitios de restricción de *Bam*HI y *Hpa*II.

### • Solución

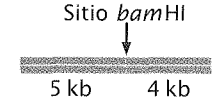
Este problema puede resolverse correctamente mediante una variedad de enfoques; esta solución aplica un enfoque posible.

Cuando se corta por *Bam*HI sola, la pieza lineal de DNA se escinde en tres fragmentos; de modo que deben haber dos sitios de restricción *Bam*HI. Cuando se corta con *Hpa*II sola, un clon de la misma pieza de DNA se escinde en sólo dos fragmentos; de modo que hay un solo sitio *Hpa*II.

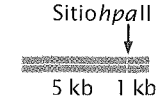
Comencemos a determinar la localización de estos sitios mediante el examen de los fragmentos de *Hpa*II. Nótese que los fragmentos de 21 kb producidos cuando el DNA es cortado por *Hpa*II no está presente en los fragmentos producidos cuando el DNA es cortado por *Bam*Hl y *Hpa*II juntas (digerido doble); este resultado indica que el fragmento *Hpa*II de 21 kb tiene dentro de él un sitio *Bam*HI. Si examinamos los fragmentos producidos por el digerido doble, vemos que los fragmentos de 20 kb y 1 kb suman 21 kb; de modo que un sitio *Bam*HI debe tener 20 kb desde un extremo del fragmento y 1 kb desde el otro extremo.




De manera similar, vemos que el fragmento *Hpa*II de 9 kb no aparece en el digerido doble y que los fragmentos de 5 kb y de 4 kb en el digerido doble asciende a 9 kb; de modo que otro sitio *Bam*HI debe tener 5 kb desde un extremo de este fragmento y 4 kb desde el otro extremo.

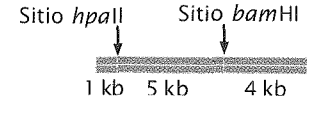



Ahora, examinemos los fragmentos producidos cuando el DNA se corta por *Bam*HI sola. Los fragmentos de 20 kb y 4 kb también están presentes en el digerido doble; de modo que ninguno de estos fragmentos contiene un sitio *Hpa*II. Sin embargo, el fragmento de 6 kb no está presente en el digerido doble y los fragmentos de 5 kb y 1 kb en el digerido doble ascienden a 6 kb; de modo que este fragmento contiene un sitio *Hpa*II que tiene 5 kb desde un extremo y 1 kb desde el otro extremo.

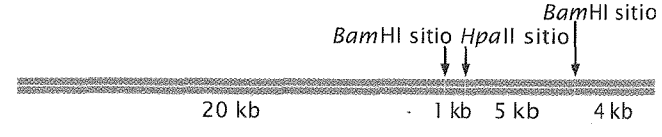



Hemos explicado todos los sitios de restricción, pero aún debemos determinar el orden de los sitios en el fragmento de 30 kb original.

Nótese que el fragmento de 5 kb debe ser adyacente a los fragmentos de 1 kb y de 4 kb; de modo que debe estar entre estos dos fragmentos.




También establecimos que los fragmentos de 1 kb y de 20 kb son adyacentes; porque el fragmento de 5 kb está de un lado, el fragmento de 20 kb debe estar en el otro, lo que completa el mapa de restricción:

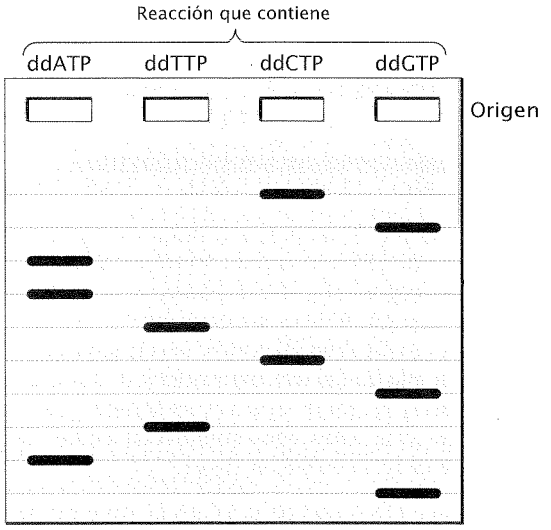


**2.** Se le ha dado para secuenciar el siguiente fragmento de DNA: 5'-GCTTAGCATC-3'.

En primer lugar, usted clona el fragmento en células bacterianas para producir cantidad suficiente de DNA para la secuenciación. Aísla el DNA de las células bacterianas y lleva a cabo el método de secuenciación de didesoxi. Luego, separa los productos de las reacciones de polimerización por electroforesis en gel. Dibuje las bandas que deben aparecer en el gel, provenientes de las cuatro reacciones de secuenciación.

### • Solución

En la reacción de secuenciación didesoxi, el fragmento original se utiliza como molde para la síntesis de una nueva cadena de DNA y, es la secuencia de la nueva cadena la que en realidad se determina. Por consiguiente, la primera tarea es escribir la secuencia del fragmento recién sintetizado que será complementaria y antiparalela al fragmento original. La secuencia de la cadena recién sintetizada, escrita en el sentido 5' → 3' es: 5'-GATGCTAAGC-3'. Las bandas que representan esta secuencia aparecerán en el gel, con las bandas que representan nucleótidos cerca del extremo 5' de la molécula en la parte inferior del gel.




## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

**1.** (a) ¿Qué es la genómica y en qué difiere la genómica estructural de la genómica funcional? (b) ¿Qué es la genómica comparada?

***2.** ¿Cuál es la diferencia entre un mapa genético y un mapa físico? ¿Cuál de los dos suele tener mayor resolución y exactitud, y por qué?

**3.** ¿Cuál es el propósito del didesoxinucleósido trifosfato en la reacción de secuenciación de didesoxi?

***4.** ¿Cuál es la diferencia entre un enfoque basado en el mapa para la secuenciación de un genoma completo y un enfoque de secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar?

**5.** ¿Cómo están ordenados los fragmentos de DNA en un contig si se utilizan los sitios de restricción?

***6.** Describa los enfoques diferentes que se tomaron para la secuenciación del genoma humano por el grupo de colaboración internacional y por Celera Genomics.

**7.** (a)¿Qué es una secuencia indicadora de expresión (EST)? (b) ¿Cómo se crean las EST? (c) ¿Cómo se utilizan las EST en los estudios de genómica?

**8.** ¿Qué es el polimorfismo de un nucleótido único (SNP) y cómo se utilizan los SNP en los estudios de genómica?

**9.** ¿Qué es un haplotipo? ¿Cómo se originan los diferentes haplotipos?

**10.** ¿Cómo se reconocen los genes dentro de las secuencias de genómica?

***11.** ¿Qué son las secuencias homólogas? ¿Cuál es la diferencia entre genes ortólogos y parálogos?

**12.** Describa varios métodos diferentes para inferir la función de un gen mediante el examen de su secuencia de DNA.

**13.** ¿Qué es una micromatriz y cómo puede utilizarse para obtener información sobre la función génica?

**14.** Explique cómo puede utilizarse una secuencia indicadora para proporcionar información acerca del patrón de expresión de un gen.

***15.** Describa brevemente cómo se realiza una pantalla de mutagénesis.

**16.** Los genomas de eucariontes son típicamente mucho más grandes que los genomas de procariontes. ¿Cuál es la explicación de esta mayor cantidad de DNA observada en los genomas de eucariontes?

**17.** ¿Cuál es una de las consecuencias de las diferencias en el contenido de G + C de los genomas diferentes?

***18.** ¿Qué es el intercambio génico horizontal? ¿Cómo podría tener lugar entre especies diferentes de bacterias?

**19.** El contenido de DNA presenta variaciones considerables entre los diferentes organismos multicelulares. ¿Esta variación presenta una relación estrecha con el número de genes y la complejidad del organismo? Si no, ¿qué determina las diferencias?

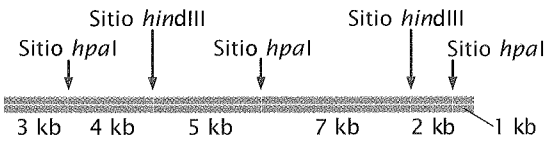
***20.** Más de la mitad del genoma de *Arabidopsis thaliana* consiste en secuencias duplicadas. ¿Qué mecanismos se consideran los responsables de estas duplicaciones extensas?

**21.** El genoma humano no codifica sustancialmente más dominios de proteínas que los genomas de invertebrados y todavía codifica muchas más proteínas. ¿Cómo es que se codifican más proteínas cuando el número de dominios no difiere de manera sustancial?

**22.** ¿Cuáles son algunas de las preocupaciones éticas que se originan de la información producida por el Proyecto Genoma Humano?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

***23.** Una pieza de DNA de 22 kb tiene los siguientes sitios de restricción.



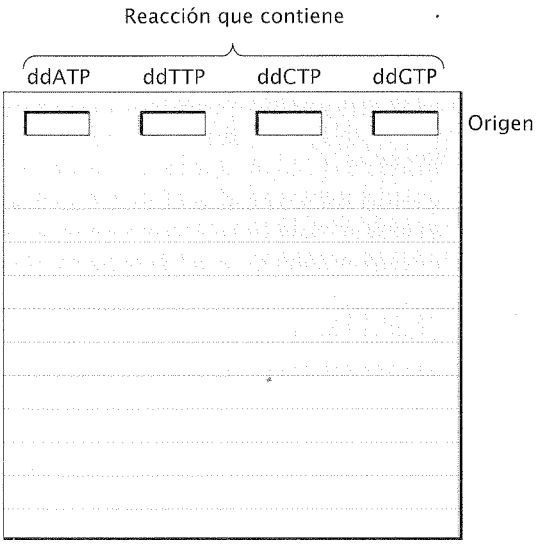

Un lote de este DNA se digiere primero en su totalidad con *Hpa*I sola, luego, otro lote se digiere en su totalidad por *Hind*III sola y, por último, un tercer lote se digiere en su totalidad por *Hpa*I e *Hind*III juntos. Los fragmentos resultantes de cada una de las tres digestiones se colocan en pocillos separados de gel de agarosa, se separan por electroforesis en gel y se tiñen con bromuro de etidio. Dibuje las bandas como aparecerían en el gel.

***24.** Una pieza de DNA que tiene 14 kb de longitud se corta primero por *Eco*RI sola, luego por *Sma*I sola y, por último, por *Eco*RI y *Sma*I juntas. Se obtienen los siguientes resultados.

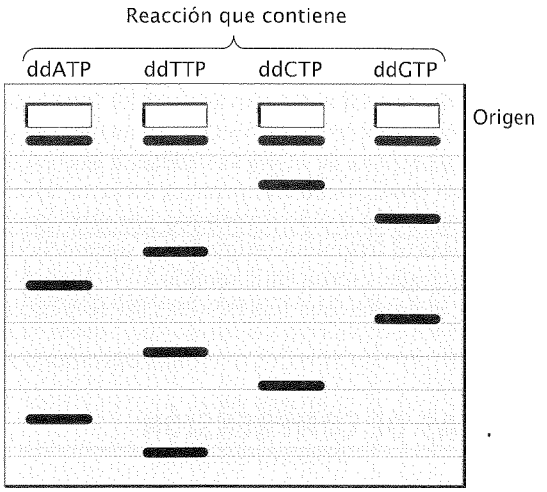
| **Digestión por EcoRI sola** | **Digestión por SmaI sola** | **Digestión por EcoRI y SmaI juntas** |
|---|---|---|
| Fragmento de 3 kb | Fragmento de 7 kb | Fragmento de 2 kb |
| Fragmento de 5 kb | Fragmento de 7 kb | Fragmento de 3 kb |
| Fragmento de 6 kb | | Fragmento de 4 kb |
| | | Fragmento de 5 kb |

Dibuje un mapa de los sitios de restricción *Eco*RI y *Sma*I en esta pieza de 14 kb de DNA, que indique las posiciones relativas de los sitios de restricción y las distancias entre ellos.

**25.** Suponga que usted quiere secuenciar el siguiente fragmento de DNA: 5'-TCCCGGGAAA-sitio del cebador-3' Primero, clona el fragmento en células bacterianas para producir DNA suficiente para la secuenciación. Aísla el DNA de las células bacterianas y lleva a cabo el método de secuenciación de didesoxi. Luego, separa los productos de las reacciones de polimerización por electroforesis en gel. Dibuje las bandas que deben aparecer en el gel de las cuatro reacciones de secuenciación.



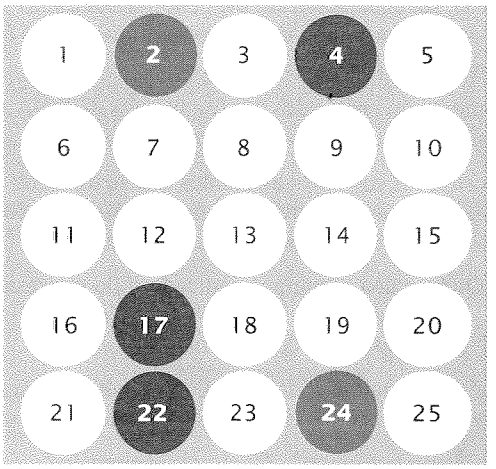

***26.** Suponga que se le ha dado un fragmento corto de DNA para secuenciar. Usted clona el fragmento, aísla el fragmento de DNA clonado y realiza una serie de cuatro reacciones de didesoxi. Luego, separa los productos de las reacciones por electroforesis en gel y obtiene el siguiente patrón de bandas:




Escriba la secuencia de bases del fragmento original que se le ha dado.

Secuencia original: 5'-_____-3'

**27.** Las micromatrices pueden utilizarse para determinar los niveles de expresión génica. En un tipo de micromatriz, la hibridación de los cDNA rojo (experimental) y verde (control) es proporcional a las cantidades relativas de mRNA en las muestras. El rojo indica la sobreexpresión de un gen y el verde indica la infraexpresión de un gen en las células experimentales en relación con las células control, el amarillo indica la expresión igual en células experimentales y en control, y la falta de color indica la ausencia de expresión en las células experimental o control.

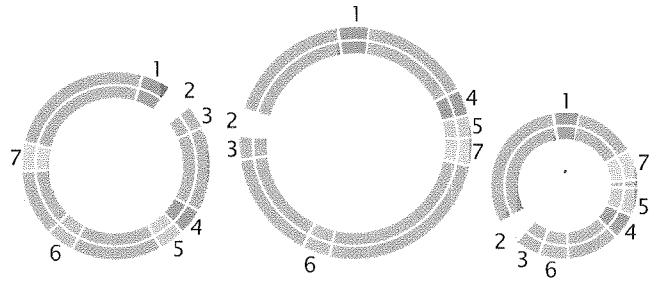


En un experimento, el mRNA de una cepa de bacterias resistentes a antibióticos (células experimentales) se convierte en cDNA y se marca con nucleótidos fluorescentes rojo; el mRNA de una cepa no resistente de las mismas bacterias (células control) se convierte en cDNA y se marca con nucleótidos fluorescentes verde. Los cDNA de las células resistentes y no resistentes se mezclan e hibridan a un chip que contiene puntos de DNA provenientes de los genes 1 a 25. Los resultados se muestran en la ilustración. ¿Que conclusiones puede sacar acerca de los genes que podrían estar implicados en la resistencia antibiótica en estas bacterias? ¿Cómo podría utilizarse esta información para diseñar nuevos antibióticos que sean menos vulnerables a la resistencia?

***28.** Los genes para las siguientes proteínas se encuentran en cinco especies diferentes cuyos genomas han sido secuenciados por completo. Sobre la base de los patrones de presencia y ausencia de estas proteínas en los genomas de las cinco especies, ¿cuáles proteínas tienen más probabilidad de estar relacionadas desde el punto de vista funcional? (Ayuda: Cree un cuadro que enumere la presencia o ausencia de cada proteína en las cinco especies.)

| Especie | Proteínas |
|---|---|
| A | P1, P2, P3, P4, P5 |
| B | P1, P2, P3, P5 |
| C | P2, P4 |
| D | P3, P5 |
| E | P1, P3, P4, P5 |

**29.** Acá se muestran las localizaciones físicas de varios genes determinadas a partir de las secuencias genómicas para tres especies bacterianas. Sobre la base de esta información ¿cuáles genes podrían estar relacionados desde el punto de vista funcional?




**30.** La presencia (+) o ausencia (-) de seis sitios de secuencia específica (STS) en cada uno de los clones (A-E) de los cinco cromosomas artificiales bacterianos (BAC) se indica en el cuadro siguiente. Si se utilizan estos marcadores, coloque los clones de BAC en su orden correcto e indique las localizaciones de los sitios STS dentro de ellos.

| | STS | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Clon BAC** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** |
| A | + | – | – | – | + | – |
| B | – | – | – | + | – | + |
| C | – | + | + | – | – | – |
| D | – | – | + | – | + | – |
| E | + | – | – | + | – | – |

**31.** ¿Cómo se compara la densidad de los genes encontrados en el cromosoma 22 con la densidad de los genes encontrados en el cromosoma 21, dos cromosomas de tamaños similares? ¿Cómo se compara el número de genes en el cromosoma 22 con el número encontrado en el cromosoma Y?

Para responder estas preguntas, vaya al sitio Ensembl Web: http://www.ensembl.org/

Bajo el título encabezado como *Species*, haga clic en *Human*. Del lado izquierdo de la página siguiente están diagramados los cromosomas humanos. Haga clic en el cromosoma 22. Verá un cuadro de este cromosoma y un histograma que ilustra la densidad de los genes totales (barras no coloreadas) y los genes conocidos (barras coloreadas).

El número total de genes conocidos y nuevos (no caracterizados) se muestran en el lado derecho superior de la página, junto con la longitud del cromosoma en pares de bases.

Ahora vaya al cromosoma 21 al desplegar el menú Change Chromosome y seleccionar el cromosoma 21. Examine la densidad y el número del total de genes para el cromosoma 21. Ahora haga lo mismo para el cromosoma Y.

**a.** ¿Cuál de los cromosoma tiene la máxima densidad y el mayor número de genes? ¿Cuál tiene el menor?
**b.** Examine con más detalle los genes en la punta del brazo corto del cromosoma Y haciendo clic en la parte superior de la barra en el histograma de genes. Se mostrará una imagen más detallada. ¿Qué genes conocidos se encuentran en esta región? ¿Cuántos nuevos genes hay en esta región?

***32.** Algunos investigadores han propuesto crear un organismo de vida libre, completamente nuevo, con un genoma mínimo, el conjunto más pequeño de genes que permita la replicación del organismo en un ambiente particular. Este genoma podría utilizarse para diseñar y crear, desde "cero", organismos nuevos que puedan realizar tareas específicas como la degradación de materiales tóxicos en el ambiente.

**a.** ¿Cómo podría determinarse el genoma mínimo requerido para la vida?
**b.** Si hubiera, ¿qué preocupaciones sociales y éticas podrían asociarse con la creación de organismos nuevos me-

diante la construcción de un organismo completamente nuevo con un genoma mínimo?

**33.** ¿Cuáles son algunas de las diferencias principales de la organización de la información genética en los genomas de procariontes frente a los de eucariontes?

**34.** ¿Cómo pueden compararse las características genómicas siguientes de los organismos procariontes con las de los procariontes?¿Cómo pueden compararse entre eucariontes?

**a.** Tamaño del genoma

**b.** Número de genes

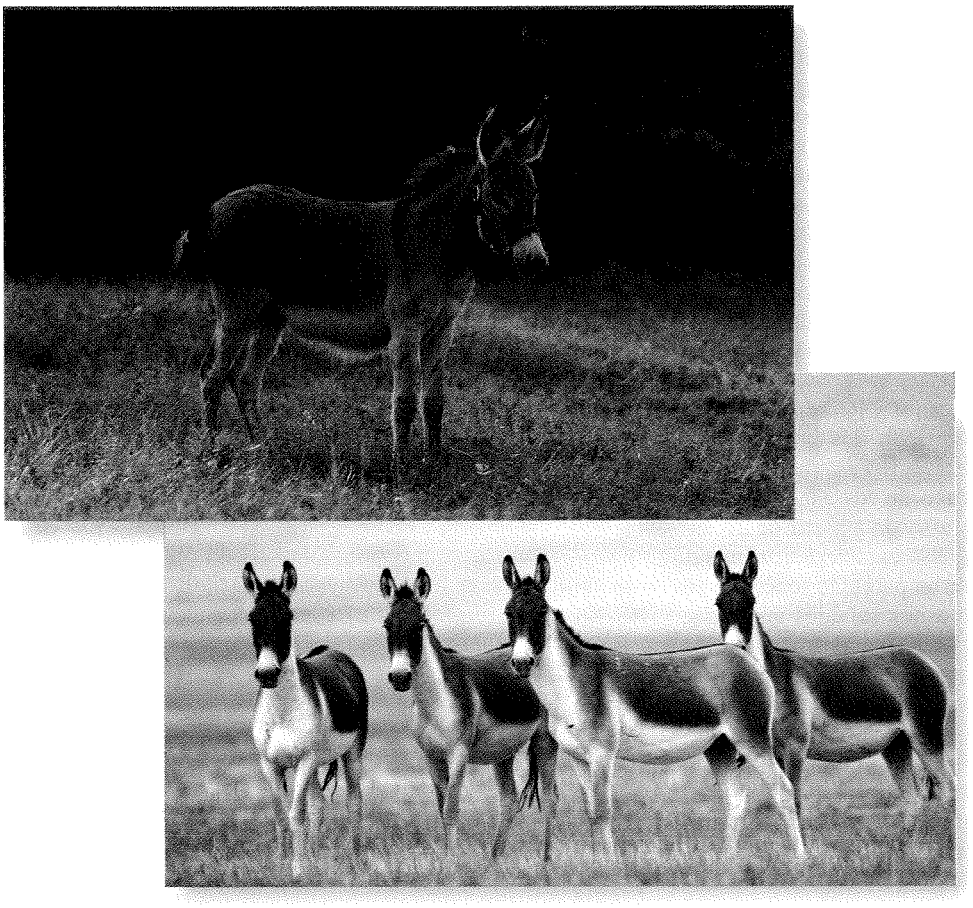
**c.** Densidad génica (bp/gen)

**d.** Contenido de G + C

**e.** Número de exones

# 20

# DNA DE LOS ORGÁNULOS



**El análisis de las secuencias de DNA de las mitocondrias de los asnos indica que el burro doméstico (fotografía superior) desciende del asno salvaje africano (fotografía inferior).** El DNA mitocondrial posee algunas características que lo hacen muy apropiado para el estudio de las relaciones evolutivas. (Fotografía superior: PhotoDisc; fotografía inferior: Joanna Van Gruisen/Ardea London.)


- El burro: ¿asno salvaje o semiasno?
- Biología de las mitocondrias y los cloroplastos
  - Estructura de las mitocondrias y los cloroplastos
  - Genética de los rasgos codificados por los orgánulos
  - La teoría endosimbiótica
- DNA mitocondrial
  - Estructura genética y organización del mtDNA
  - Codones no universales en el mtDNA
  - Replicación, transcripción y traducción del mtDNA
  - Evolución del mtDNA
  - Organismo modelo: la levadura *Saccharomyces cerevisiae*
- DNA de los cloroplastos
  - Estructura génica y organización del cpDNA
  - Replicación, transcripción y traducción del cpDNA
  - Evolución del cpDNA
- Intercambio intergenómico de información genética
- DNA mitocondrial y envejecimiento en los seres humanos


## El burro: ¿asno salvaje o semiasno?

El burro (*Equus asinus*) tiene una historia larga y destacada, puesto que sirvió como portador de personas, posesiones y diversos productos en muchas culturas durante gran parte de la historia humana. A pesar de su larga asociación con la cultura humana, los orígenes de los burros domésticos son inciertos. El hecho de que se cuente con poca evidencia arqueológica sugiere que los burros habrían sido domesticados hace aproximadamente 5 000 años –alrededor de la misma época que los caballos–.

Los burros domésticos están claramente relacionados con otros asnos, que incluyen dos subespecies de asnos salvajes africanos, el asno salvaje nubio (*E. africanus africanus*) y el asno salvaje de Somalía (*E. a. somaliensis*), y dos especies de semiasnos asiáticos (*E. hemionus y E. kiang*). Hasta hace poco no estaba claro cuál de esos asnos dio origen a los burros y dónde ocurrió la domesticación.

Para tratar de responder estas preguntas un equipo multinacional de científicos conducido por Albano Beja-Pereira estudió el DNA en las mitocondrias. Como analizaremos en este capítulo las mitocondrias, junto con los cloroplastos y algunos otros orgánulos celulares, poseen su propio DNA, que codifica algunas de las proteínas y las moléculas de RNA halladas en los orgánulos. El **DNA mitocondrial** (mtDNA) tiene algunas ventajas para el estudio de las relaciones evolutivas y por eso Beja-Pereira y col. lo utilizaron en su estudio de los burros. En primer lugar, la longitud de la molécula de DNA hallada en las mitocondrias es mucho menor que la longitud del DNA de los cromosomas hallados en los núcleos de las células eucariontes. En segundo lugar, el mtDNA es abundante porque cada célula típicamente tiene numerosas mitocondrias, cada una con varias copias del cromosoma mitocondrial. Por ende, el mtDNA es más fácil de aislar y de estudiar que el DNA nuclear. En tercer lugar, el mtDNA de los animales tiende a evolucionar más rápidamente que el DNA nuclear y por eso es útil observar las relaciones entre organismos estrechamente relacionados. Por último, el mtDNA se hereda de uno solo de los progenitores (habitualmente la madre) y por lo consiguiente sus genes no son remodelados en cada generación mediante recombinación, lo que tiende a oscurecer las relaciones genéticas.

Para estudiar el origen genético de los burros Beja-Pereira y col. obtuvieron tejido de burros domésticos en 52 países del Viejo Mundo y de asnos salvajes africanos y semiasnos asiáticos. Después de aislar DNA de las muestras estos científicos determinaron la secuencia de nucleótidos de 479 pares de bases (pb) del cromosoma mitocondrial. Luego las secuencias de DNA fueron utilizadas para construir un árbol evolutivo **(fig. 20-1)** que mostrara las relaciones entre diferentes grupos de burros y asnos.

El análisis reveló que los asnos salvajes africanos y los semiasnos asiáticos eran genéticamente distintos –ellos formaban dos grupos totalmente separados en el árbol evolutivo (véase fig. 20-1)–. Todos los burros domésticos se agrupaban dentro del grupo de los asnos salvajes africanos, lo que indica que los burros evolucionaron a partir de los asnos salvajes y no a partir de los semiasnos. Otra característica interesante indicada por el análisis fue que los burros parecían tener por lo menos dos orígenes distintos a partir de los asnos salvajes africanos, como lo demostró el hecho de que algunos burros se agrupan con los asnos salvajes de Somalía y otros burros se agrupan con los asnos salvajes de Nubia. Este hallazgo sugiere por lo menos dos eventos de domesticación independientes. También se observó una diversidad genética significativamente mayor en los burros domésticos del norte de África que en los burros de otras regiones del mundo.

La clara afinidad entre los burros domésticos y los asnos salvajes africanos, sumada al hallazgo de una mayor diversidad entre los burros del norte de África, sugiere que la domesticación del burro habría tenido lugar por lo menos dos veces en África. Muchas evidencias indican que los primeros animales de granja –ovejas y cabras– fueron domesticados en Medio Oriente. Los burros constituyen el único ungulado conocido que ha sido domesticado solo en África, lo que subraya el importante papel que desempeñó el norte de África en la primera expansión poblacional y comercial de todo el Viejo Mundo.

Las secuencias de DNA encontradas en las mitocondrias y otros orgánulos poseen propiedades peculiares que las tornan útiles en los campos de la biología de la conservación, la evolución y la genética médica. La herencia uniparental demostrada por los genes encontrados en las mitocondrias y los cloroplastos se explicó en el capítulo 5; en este capítulo examinaremos los aspectos moleculares del DNA de los orgánulos. Para comenzar describiremos brevemente la estructura de las mitocondrias y los cloroplastos, la herencia de los rasgos codificados por sus genes y el origen evolutivo de estos orgánulos. Luego examinaremos las características generales del mtDNA y analizaremos la organización y la función de los diferentes tipos de genomas mitocondriales. Por último consideraremos el **DNA del cloroplasto** (cpDNA) y examinaremos sus características, su organización y su función.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre la genética de los asnos y los caballos y el uso del mtDNA en estudios evolutivos.

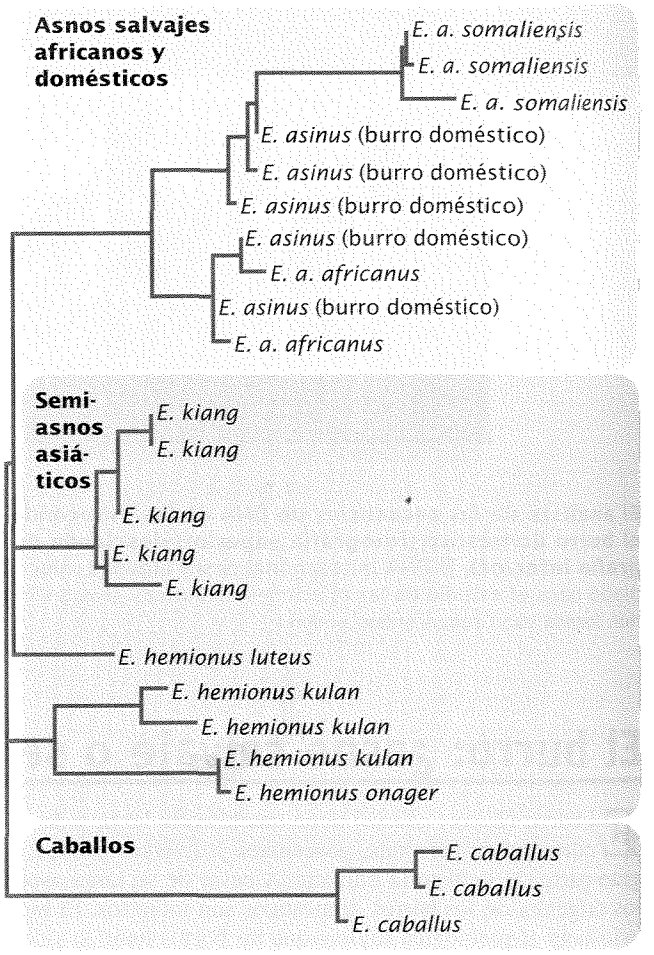



Fig. 20-1. **Relación evolutiva de los burros domésticos, los asnos salvajes africanos y los semiasnos asiáticos.** (De A. Beja-Pereira y col., *Science* 304[2004]:1781.)

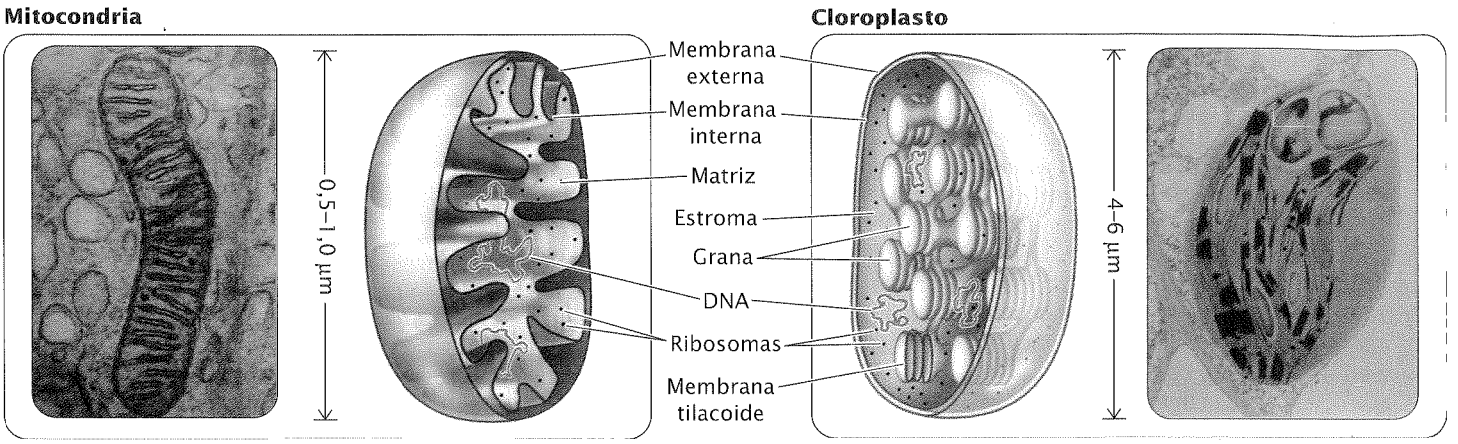



Fig. 20-2. **Comparación de las estructuras de las mitocondrias y los cloroplastos.**
(Izquierda: Don Fawcett/Visuals Unlimited. Derecha: Biophoto Associates/Photo Researchers.)

## Biología de las mitocondrias y los cloroplastos

Las mitocondrias y los cloroplastos son orgánulos limitados por membranas localizados en el citoplasma de las células eucariontes (**fig. 20-2**). Las mitocondrias se encuentran en prácticamente todas las células eucariontes mientras que los cloroplastos se encuentran en las plantas y en algunos protistas. Ambos orgánulos generan ATP, el portador universal de energía de las células.

### Estructura de las mitocondrias y los cloroplastos

Las mitocondrias miden de 0,5 a 1 micrómetro (µm) de diámetro, aproximadamente el tamaño de una bacteria típica, mientras que el diámetro típico de los cloroplastos es de alrededor de 4 a 6 µm. Ambos orgánulos están rodeados por dos membranas que encierran una región (llamada matriz en las mitocondrias y estroma en los cloroplastos) que contiene enzimas, ribosomas, RNA y DNA. En las mitocondrias la membrana interna está muy plegada y en su interior contiene las enzimas que catalizan el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. Los cloroplastos tienen una tercera membrana, denominada membrana tilacoide, que es muy plegada y se apila para formar agregados llamados grana. Esta membrana posee los pigmentos y las enzimas necesarios para la fotofosforilación. Las nuevas mitocondrias y cloroplastos se originan por división de los orgánulos existentes (**fig. 20-3**). Las mitocondrias y los cloroplastos poseen DNA que codifica los polipéptidos usados por el orgánulo, así como los rRNA y tRNA necesarios para la traducción de estas proteínas.

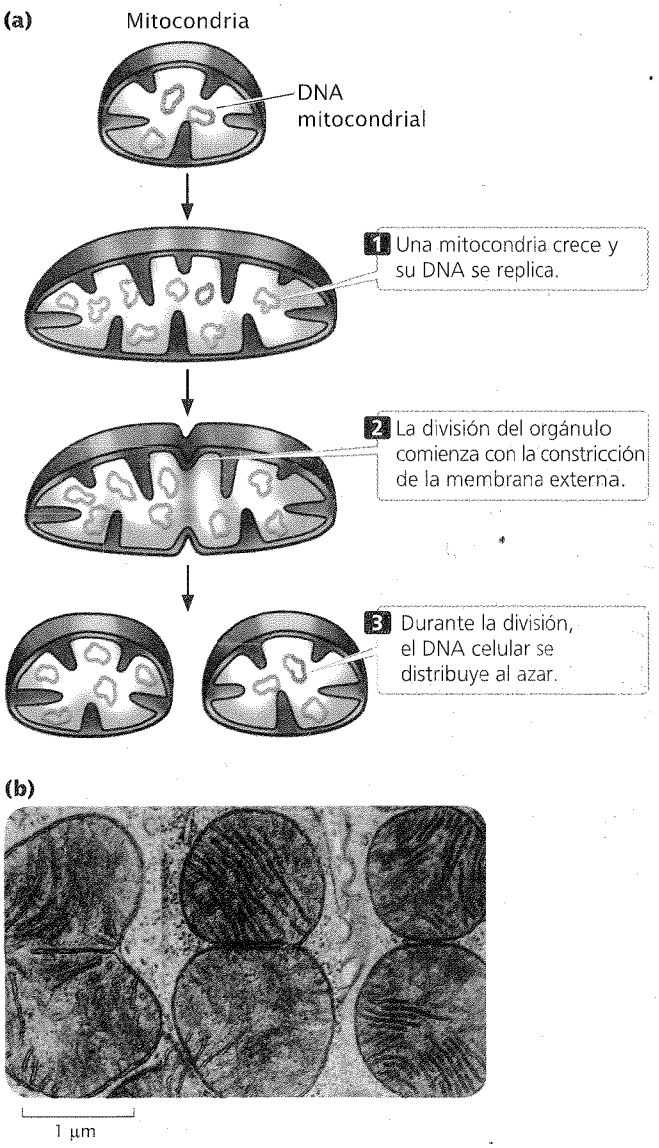



Fig. 20-3. **La nuevas mitocondrias se originan en la división de mitocondrias existentes. (a)** Las moléculas de DNA dentro de las mitocondrias se separan al azar durante la división del orgánulo. **(b)** Microfotografía electrónica de una mitocondria en división de una célula del hígado. (Parte b: T. Kanaseki y D. Fawcett/Visuals Unlimited.)

## Genética de los rasgos codificados por los orgánulos

Las mitocondrias y los cloroplastos están presentes en el citoplasma y habitualmente se heredan de un solo progenitor. Por ende, los rasgos codificados por el mtDNA y el cpDNA muestran una herencia uniparental. En los animales el mtDNA se hereda casi exclusivamente de la madre, aunque se ha documentado la transmisión paterna ocasional de mtDNA. La herencia paterna de orgánulos es frecuente en las gimnospermas y también en algunas angiospermas. Algunas plantas incluso muestran herencia biparental de mtDNA y cpDNA.

Cada célula puede contener de docenas a centenares de orgánulos, cada uno de ellos con numerosas copias del genoma del orgánulo; en consecuencia, cada célula típica posee de cientos a miles de copias de los genomas mitocondrial y del cloroplasto **(fig. 20-4)**. Una mutación que surja dentro de una molécula de DNA de un orgánulo generará una mezcla de secuencias de DNA mutante y de tipo silvestre dentro de la célula. La existencia de dos variedades distintas de DNA dentro del citoplasma de una sola célula se denomina **heteroplasmia**. Cuando una célula heteroplásmica se divide los orgánulos se distribuyen al azar entre las dos células hijas en un proceso llamado **segregación replicativa (fig. 20-5)** y el azar determina la proporción de orgánulos mutantes en cada célula. Aunque la mayor parte de las células de la progenie heredarán una mezcla de orgánulos mutantes y normales, por efecto del azar algunas células pueden recibir orgánulos con secuencias mutantes solamente o solo con secuencias de tipo silvestre; esta situación se conoce como **homoplasmia**.

Cuando la segregación replicativa tiene lugar en células somáticas puede crear una variación fenotípica dentro de un mismo organismo; diferentes células del organismo pueden poseer proporciones diferentes de secuencias mutantes y de tipo silvestre, con distintos grados de expresión fenotípica entre distintos tejidos.

**Fig. 20-4. Cada célula puede contener muchas mitocondrias, cada una de ellas con varias copias del genoma mitocondrial.** Se muestra una célula de *Euglena gracilis*, un protista, teñida para que el núcleo aparezca rojo, las mitocondrias verdes y el mtDNA amarillo. (De Y. Huyashi y K. Veda, *Journal of Cell Sciences* 93[1989]:565.)

Cuando la segregación replicativa tiene lugar en las células germinales de un donante citoplásmico heteroplasmático la progenie puede mostrar fenotipos bastante diferentes.

La enfermedad conocida como síndrome de epilepsia mioclónica y enfermedad de las fibras rojas rasgadas es causada por una mutación de un gen del mtDNA. Un paciente de 20 años que portaba esta mutación en el 85% de su mtDNA presentaba un fenotipo normal en tanto que un primo que tenía la mutación en el

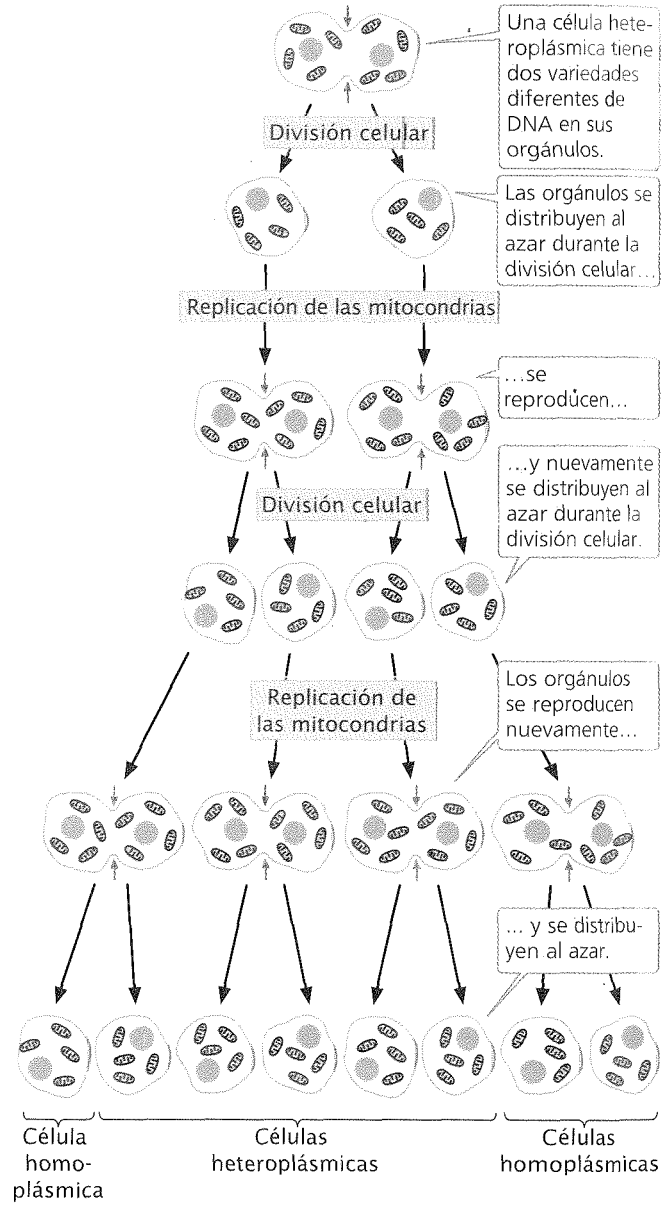



**Fig. 20-5. Los orgánulos de una célula heteroplásmica se distribuyen al azar en las células de la descendencia.** Este diagrama ilustra la segregación replicativa en la mitosis; el mismo proceso tiene lugar en la meiosis.

96% de su mtDNA estaba gravemente afectado. La gravedad de las enfermedades causadas por mutaciones en el mtDNA habitualmente se relaciona con la proporción de secuencias de mtDNA mutantes heredada al nacer.

Se han estudiado varios rasgos codificados por el DNA de los orgánulos. Uno de los primeros en ser examinados en detalle fue el fenotipo producido por las mutaciones *petite* en las levaduras **(fig 20-6)**. A fines de la década de 1940 Boris Ephrussi y col. advirtieron que cuando se desarrollaban en un medio sólido algunas colonias de levadura eran mucho más pequeñas que lo normal. El examen de estas colonias *petite* reveló que la tasa de desarrollo de las células dentro de esas colonias era muy reducida. Los resultados de los estudios bioquímicos demostraron que las levaduras con la mutación *petite* eran incapaces de llevar a cabo la respiración aerobia; obtenían toda su energía de la respiración anaerobia (glucólisis), que es mucho menos eficaz que la aerobia y da como resultado un menor tamaño de la colonia.

Algunas mutaciones *petite* se heredan de ambos progenitores y son defectos del DNA nuclear. Sin embargo, la mayor parte de estas mutaciones se heredan de un solo progenitor; estas levaduras mutantes poseen deleciones grandes en el mtDNA o, en algunos casos, carecen completamente de mtDNA. Como gran parte de su mtDNA codifica enzimas que catalizan la respiración aerobia, las levaduras con mutación *petite* son incapaces de llevar a cabo la respiración aerobia y por consiguiente no pueden producir cantidades normales de ATP, lo que inhibe su desarrollo.

Otra mutación conocida del mtDNA se observa en *Neurospora* (véanse pp. 403-407 del capítulo 15). Aislados por Mary Mitchell en 1952, los mutantes *poky* se desarrollan lentamente, muestran herencia citoplasmática y tienen cantidades anormales de citocromos. Los citocromos son componentes proteicos de la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias y desempeñan un papel fundamental en la producción de ATP. La mayor parte de los organismos tiene tres tipos primarios de citocromos: el citocromo *a*, el citocromo *b* y el citocromo *c*. Los mutantes *poky* tienen citocromo *c* pero carecen de los citocromos *a* o *b*. Como los mutantes *petite*, los mutantes *poky* son defectuosos en la síntesis de ATP y por consiguiente crecen más despacio que las células de tipo silvestre normales.

En los últimos años se han identificado varias enfermedades genéticas resultantes de mutaciones del mtDNA en los seres humanos. La neuropatía óptica hereditaria de Leber, que típicamente conduce a la pérdida súbita de la visión en la edad madura, es resultado de mutaciones en los genes del mtDNA que codifican las proteínas de transporte de electrones. Otra enfermedad causada por mutaciones mitocondriales es la enfermedad consistente en debilidad muscular neurogénica, ataxia y retinitis pigmentaria, que se caracteriza por convulsiones, demencia y retraso del desarrollo. Otras enfermedades mitocondriales son el síndrome de Kearns-Sayre y la oftalmoplejía externa crónica, dos enfermedades que producen parálisis de los músculos del ojo, ptosis palpebral y, en los casos graves, pérdida de la visión, sordera y demencia. Todas estas enfermedades muestran herencia citoplasmática y expresión variable (véase cap. 5).

Un rasgo de los vegetales que es producido por mutaciones en los genes mitocondriales es la esterilidad citoplasmática masculina, un fenotipo mutante que se encuentra en más de 140 especies diferentes de plantas y solo se hereda del progenitor femenino. Estas mutaciones inhiben el desarrollo del polen pero no afectan la fertilidad femenina.

También se han descubierto varios mutantes del cpDNA. Uno de los primeros que se reconoció fue el jaspeado de la hoja de *Mirabilis jalapa,* estudiado por Carl Correns en 1909 (véanse pp. 118-119 en cap. 5). En el alga verde *Chlamydomonas* existen mutaciones resistentes a la estreptomicina en el cpDNA y varios mutantes que muestran pigmentación y crecimiento alterados en las plantas superiores se han relacionado con defectos en el cpDNA.

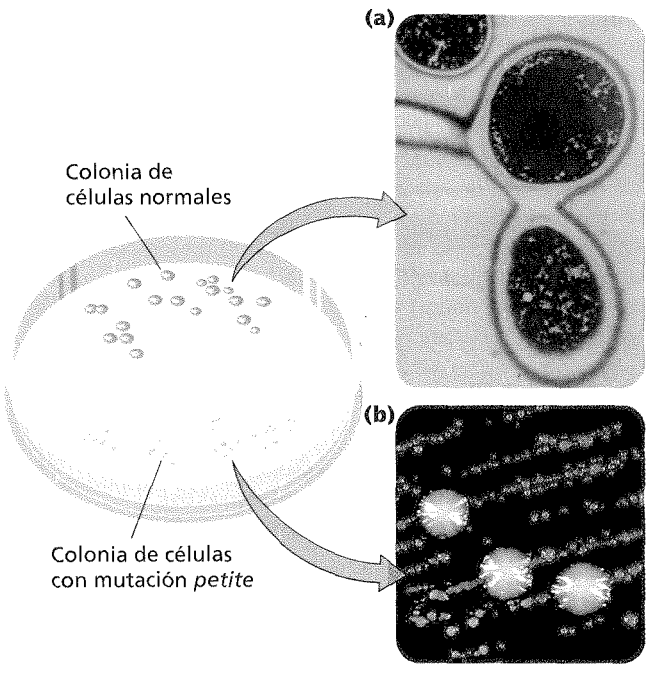



Fig. 20-6. **Las levaduras con la mutación *petite* tienen deleciones grandes en su mtDNA y son incapaces de llevar a cabo la fosforilación oxidativa. (a)** Una célula de levadura normal y **(b)** una levadura mutante *petite*. (Parte a: David M. Phillips/Visuals Unlimited. Parte b: cortesía del doctor Des Clark-Walker, Research School of Biological Sciences, Australian National University.)

**CONCEPTOS CLAVE**

En la mayoría de los organismos los genes codificados por el mtDNA y el cpDNA se heredan totalmente de un solo progenitor. Un gameto puede contener más de un tipo distinto de mtDNA o cpDNA; en estos casos la segregación al azar del DNA de los orgánulos puede producir variación fenotípica dentro de un mismo organismo o bien grados diferentes de expresión fenotípica entre la progenie de un cruzamiento.

## La teoría endosimbiótica

Los cloroplastos y las mitocondrias son similares a las bacterias en muchos aspectos. Este parecido no es superficial; en realidad existen pruebas muy convincentes de que estos orgánulos evolucionaron a partir de las eubacterias (véase p. 18 en cap. 2). La **teoría endosimbiótica (fig. 20-7)** postula que las mitocon-

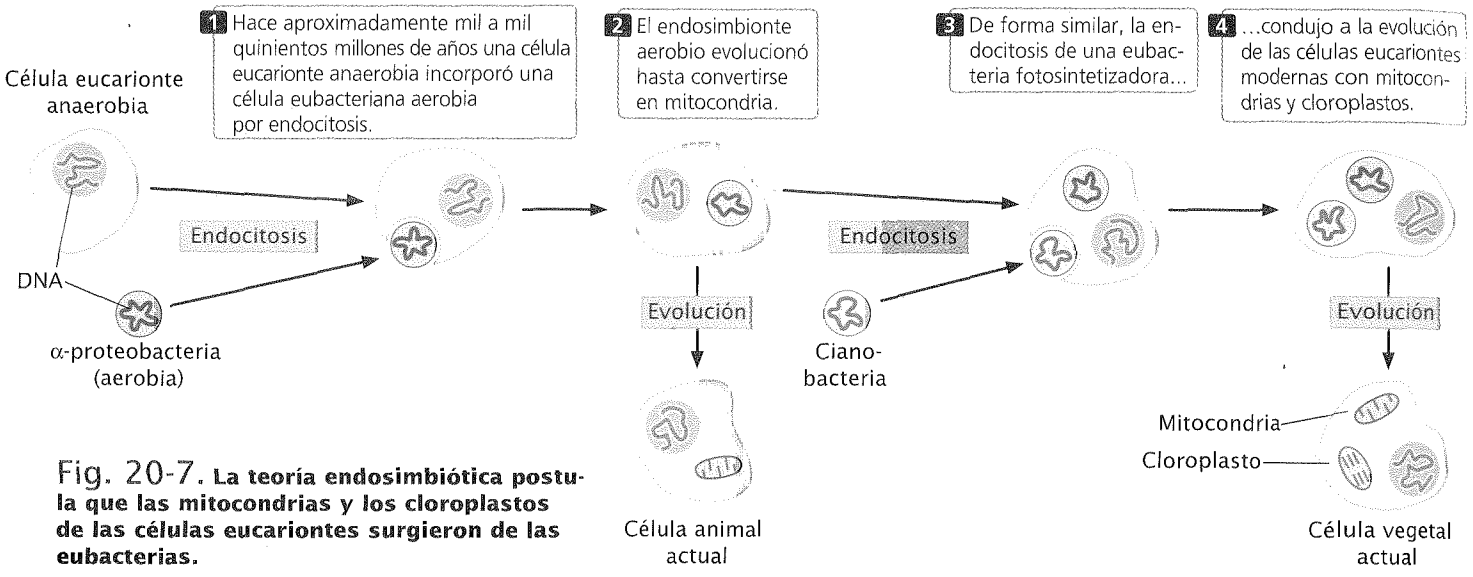



**Fig. 20-7. La teoría endosimbiótica postula que las mitocondrias y los cloroplastos de las células eucariontes surgieron de las eubacterias.**

drias y los cloroplastos alguna vez fueron bacterias de vida libre que se transformaron en habitantes internos (endosimbiontes) de las células eucariontes primitivas. Según esta teoría, entre 1 000 y 1 500 millones de años atrás una gran célula eucarionte anaerobia fagocitó una eubacteria aerobia que poseía las enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa. La eubacteria proporcionó a la célula originalmente anaerobia la capacidad de fosforilación oxidativa y le permitió producir más ATP por cada molécula orgánica digerida. Con el tiempo los endosimbiontes se transformaron en un componente integral de la célula huésped eucarionte y sus descendientes evolucionaron hasta convertirse en las mitocondrias actuales. En algún momento posterior surgió un relación similar entre las eubacterias fotosintetizadoras y las células eucariontes que condujo a la evolución de los cloroplastos.

Muchas evidencias avalan la idea de que las mitocondrias y los cloroplastos provienen de células eubacterianas. En la actualidad muchos eucariontes unicelulares (protistas) son huéspedes de bacterias endosimbióticas. Las mitocondrias y los cloroplastos tienen un tamaño similar al de las eubacterias actuales y poseen su propio DNA, que tiene muchas características en común con el DNA eubacteriano. Las mitocondrias y los cloroplastos poseen ribosomas, algunos de los cuales son de tamaño y estructura similares a los de los ribosomas de las eubacterias. Finalmente, los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas en las eubacterias pero no afectan la síntesis de proteínas en las células eucariontes también inhiben la síntesis de proteínas en estos orgánulos.

Las pruebas más contundentes a favor de la teoría endosimbiótica provienen del estudio de secuencias de DNA en el DNA de los orgánulos. Se ha observado que las secuencias del RNA ribosómico y de los genes codificadores de proteínas de las mitocondrias y cloroplastos están relacionadas más estrechamente con las secuencias de los genes de las eubacterias que con las encontradas en el núcleo de los eucariontes. Las secuencias del DNA mitocondrial son muy similares a las secuencias encontradas en un grupo de eubacterias llamadas α-proteobacterias, lo que sugiere que los endosimbiontes bacterianos originales provinieron de este grupo. Las secuencias de DNA de los cloroplastos se relacionan más estrechamente con las secuencias halladas en las cianobacterias, un grupo de eubacterias fotosintetizadoras. Todas estas evidencias indican que las mitocondrias y los cloroplastos están más estrechamente relacionados con las células eubacterianas que con las células eucariontes dentro de las cuales se encuentran ahora.

### CONCEPTOS CLAVE

Las mitocondrias y los cloroplastos son orgánulos limitados por membranas presentes en las células eucariontes; generalmente poseen su propio DNA. La bien fundamentada teoría endosimbiótica postula que estos orgánulos empezaron como eubacterias de vida libre que desarrollaron relaciones endosimbióticas estables con las células eucariontes primitivas.

## DNA mitocondrial

En los animales y en la mayoría de los hongos el genoma mitocondrial consiste en una sola molécula de DNA circular muy enrollada. Los genomas mitocondriales de las plantas a menudo se encuentran como una colección compleja de múltiples moléculas de DNA circulares. Cada mitocondria contiene numerosas copias del genoma mitocondrial y una célula puede contener muchas mitocondrias. Por ejemplo, una célula típica de hígado de rata tiene de 5 a 10 moléculas de mtDNA en cada una de sus aproximadamente 1 000 mitocondrias; por ende cada célula posee de 5 000 a 10 000 copias del genoma mitocondrial y el mtDNA constituye aproximadamente el 1% del DNA celular total en una célula de hígado de rata. Como sucede con los cromosomas de las eubacterias, el mtDNA normalmente carece de las histonas asociadas con el DNA nuclear de los eucariontes. La diferencia existente entre el contenido de guanina-citosina (GC) del mtDNA y el contenido del DNA nuclear a menudo es lo suficientemente grande como para que el mtDNA pueda ser separado del DNA nuclear por centrifugación en gradientes de densidad.

**Cuadro 20-1** Tamaños de los genomas mitocondriales en organismos seleccionados

| Organismo | Tamaño del mtDNA (pb) |
|---|---|
| *Ascaris summ* (gusano nematodo) | 14 284 |
| *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) | 19 517 |
| *Lumbricus terrestis* (lombriz de tierra) | 14 998 |
| *Xenopus laevis* (rana) | 17 553 |
| *Mus musculus* (ratón doméstico) | 16 295 |
| *Canis familiaris* (perro) | 16 728 |
| *Homo sapiens* (ser humano) | 16 569 |
| *Pichia canadensis* (hongo) | 27 694 |
| *Podospora anserina* (hongo) | 100 314 |
| *Schizosaccharomyces pombe* (hongo) | 19 431 |
| *Saccharomyces cerevisiae* (hongo) | 85 779* |
| *Chlamydomonas reinhardtii* (alga verde) | 15 758 |
| *Paramecium aurelia* (protista) | 40 469 |
| *Reclinomonas americana* (protista) | 69 034 |
| *Arabidopsis thaliana* (planta) | 166 924 |
| *Brassica hirta* (planta) | 208 000 |
| *Cucumis melo* (planta) | 2 400 000 |

* El tamaño varía según la cepa.

Los genomas mitocondriales son pequeños en comparación con los genomas nucleares y su tamaño varía mucho entre diferentes organismos (cuadro 20-1). La mayor parte de estas variaciones de tamaño corresponden a secuencias no codificadoras, como los intrones y las regiones intergénicas.

## Estructura genética y organización del mtDNA

Se ha determinado la secuencia de nucleótidos del genoma mitocondrial de una variedad de organismos diferentes, como protistas, hongos, plantas y animales. Los genes de muchas de las proteínas y enzimas estructurales que se encuentran en las mitocondrias realmente son codificados por el DNA *nuclear*, son traducidos en los ribosomas del citoplasma y luego son transportados a las mitocondrias; el genoma mitocondrial solo codifica algunas moléculas de rRNA y tRNA necesarias para la síntesis de proteínas mitocondriales. La organización de estos genes mitocondriales y cómo la forma en que se expresan son sumamente diversas entre diferentes organismos.

***Genomas mitocondriales ancestrales y derivados.*** Los genomas mitocondriales pueden dividirse en dos tipos básicos, a saber, genomas ancestrales y genomas derivados, aunque hay muchas variaciones dentro de cada tipo y el mtDNA de algunos organismos no encaja bien en ninguna de las dos categorías. Los genomas mitocondriales ancestrales se encuentran en algunas plantas y protistas y conservan muchas características de sus antepasados eubacterianos. Estos genomas mitocondriales contienen más genes que los genomas derivados, tienen genes de rRNA que codifican ribosomas similares a los de las eubacterias y poseen un juego completo o casi completo de genes de tRNA. Presentan pocos intrones y poco DNA no codificante entre los genes, generalmente usan codones universales y tienen sus genes organizados en racimos similares a los que se encuentran en las eubacterias.

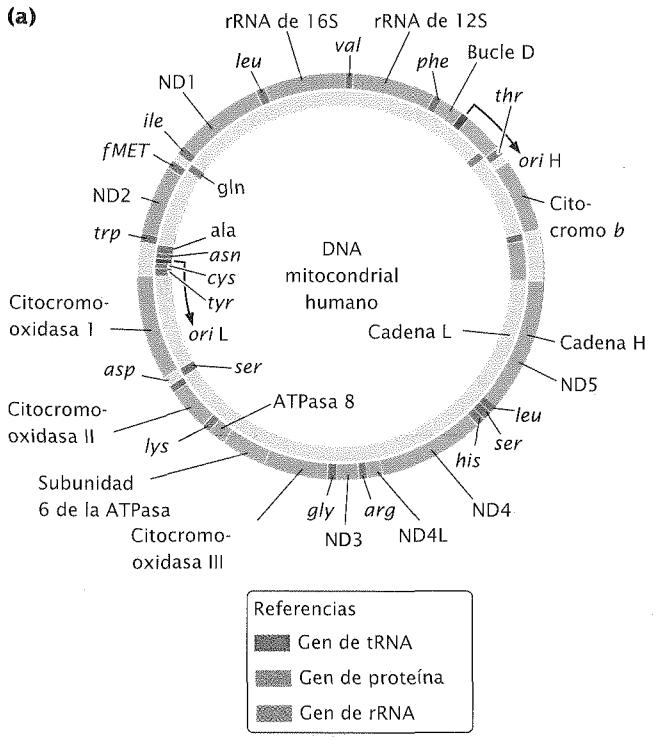
Por su parte, los genomas mitocondriales derivados por lo general son más pequeños que los genomas ancestrales y contienen menos genes. Sus genes de rRNA y sus ribosomas difieren sustancialmente de los de las eubacterias típicas. Las secuencias de DNA que se encuentran en los genomas mitocondriales derivados difieren más de las secuencias de las eubacterias típicas que los genomas ancestrales y contienen codones no universales. La mayor parte de los genomas mitocondriales de los animales y los hongos pertenecen a esta categoría.

***El mtDNA humano.*** El mtDNA humano es una molécula circular que abarca 16 569 pb que codifican dos rRNA, 22 tRNA y 13 proteínas. Las dos cadenas de nucleótidos de la molécula difieren en su composición de bases: la cadena pesada (H) tiene más nucleótidos de guanina, en tanto que la cadena liviana (L) tiene más nucleótidos de citosina. La cadena H es el molde para ambos rRNA, para 14 de los 22 tRNA y para 12 de las 13 proteínas, en tanto que la cadena L funciona como plantilla para solo 8 tRNA y una proteína.

El origen de replicación de la cadena H está dentro de una región conocida como **bucle D (fig. 20-8)** que también contiene promotores para las cadenas H y L. El mtDNA humano es muy económico en su organización: hay pocos nucleótidos no codificantes entre los genes; casi todos los mRNA se traducen (no hay ninguna región 5' y 3' que no se traduzca) y no hay ningún intrón. Cada cadena tiene un solo promotor de modo que la transcripción produce dos precursores de RNA muy grandes que luego son fragmentados en moléculas de RNA individuales. Muchos de los genes que codifican polipéptidos carecen incluso de un codón de terminación completo y terminan en U o en UA; el agregado de una cola de poli(A) al extremo 3' del mRNA proporciona un codón de terminación UAA que detiene la traducción. El mtDNA humano también contiene muy poco DNA repetitivo. La única región del mtDNA humano que contiene algunos nucleótidos no codificantes es el bucle D.

***El mtDNA de las levaduras.*** La organización del mtDNA de las levaduras es muy diferente de la del mtDNA humano. Aunque el genoma mitocondrial de las levaduras, con 78 000 pb es casi cinco veces más grande, codifica solo seis genes más, para un total de 2 rRNA, 25 tRNA y 16 polipéptidos **(fig. 20-9)**. La mayor parte del DNA adicional presente en el genoma mitocondrial de las levaduras consiste en intrones y secuencias no codificantes. Los genes mitocondriales de las levaduras están separados por largas regiones intergénicas espaciadoras que no tienen ninguna función conocida. Los genes que codifican polipéptidos a menudo incluyen regiones que codifican regiones 5' y 3' no traducidas del mRNA; también hay secuencias repetitivas cortas y algunas duplicaciones.

Fig. 20-8. **El genoma mitocondrial humano, que consiste en 16 569 pb, es muy económico en su organización.** **(a)** El círculo externo representa la cadena pesada (H) y el círculo interno representa la cadena liviana (L). Los orígenes de replicación de las cadenas H y L son *ori* H y *ori* L, respectivamente. Los genes con el rótulo ND son los que codifican las subunidades de la NADH deshidrogenasa. **(b)** Microfotografía electrónica del mtDNA aislado. (Parte b: CNRI/Photo Researchers.)




(b)

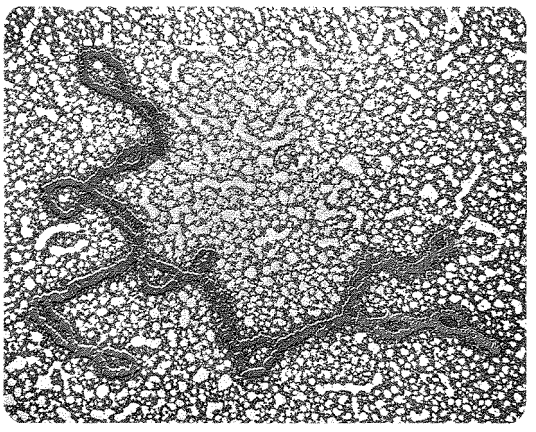
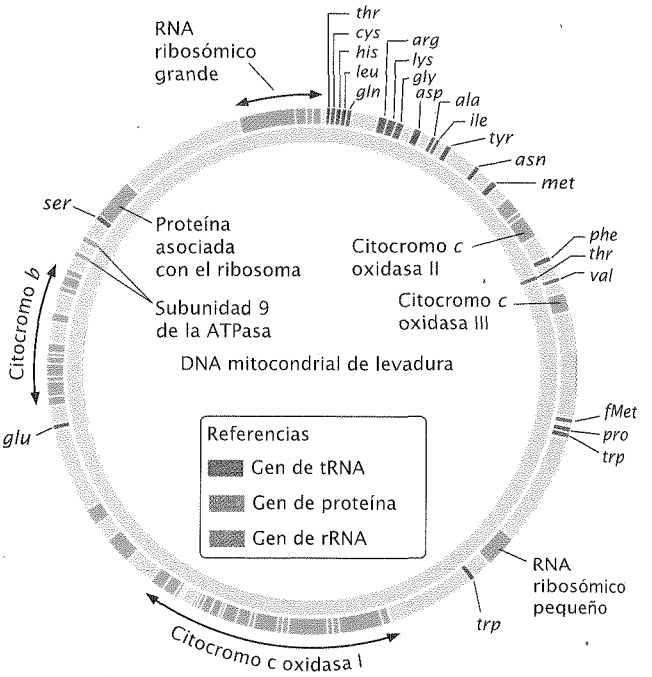


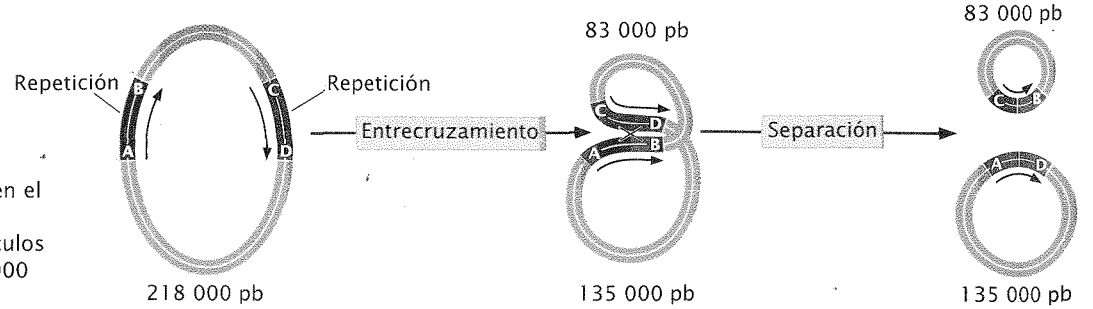
Fig. 20-9. **El genoma mitocondrial de las levaduras, que consiste en 78 000 pb, contiene mucho DNA no codificante.**




***El mtDNA de las plantas con flores.*** Las plantas con flores (angiospermas) tienen el genoma mitocondrial más grande y más complejo que se conoce; sus genomas mitocondriales varían en tamaño de 186 000 pb en la mostaza blanca a 2 400 000 pb en el melón. Incluso hay especies de plantas estrechamente relacionadas que pueden diferir mucho en cuanto al tamaño de sus mtDNA.

Parte de las amplias variaciones de tamaño del mtDNA de las plantas con flores puede explicarse por la presencia de grandes repeticiones directas, que constituyen gran parte del genoma mitocondrial. El entrecruzamiento entre estas repeticiones puede generar cromosomas circulares múltiples de tamaños diferentes. El genoma mitocondrial del nabo, por ejemplo, consiste en un "círculo maestro" compuesto por 218 000 pb que tiene repeticiones directas (**fig. 20-10**). La recombinación homóloga entre las repeticiones puede generar dos círculos más pequeños (de

Fig. 20-10. **La variación de tamaño en el mtDNA de las plantas puede generarse a través de la recombinación entre repeticiones directas.** En los nabos el genoma mitocondrial consiste en un "círculo maestro" de 218 000 pb que tiene repeticiones directas separadas por 135 000 pb en un lado y 83 000 pb en el otro. El entrecruzamiento entre las repeticiones directas produce dos círculos más pequeños, de 135 000 pb y 83 000 pares de nucleótidos.



135 000 bp y 83 000 pb). Otras especies contienen varias repeticiones directas, lo que aumenta la probabilidad de sucesos de entrecruzamiento complejos que pueden aumentar o disminuir el número y al tamaño de los círculos.

## Codones no universales en el mtDNA

En la mayoría de los DNA bacterianos y eucariontes los mismos codones especifican los mismos aminoácidos (véase p. 413 en cap. 15). Sin embargo, hay excepciones a este código universal y muchas de esas excepciones se encuentran en el mtDNA (cuadro 20-2). No hay un "código mitocondrial"; más bien, existen excepciones al código universal en las mitocondrias y estas excepciones difieren a menudo entre los organismos. Por ejemplo, AGA especifica la arginina en el código universal pero codifica la serina en el mtDNA de *Drosophila* y es un codón de terminación en el mtDNA de los mamíferos.

### CONCEPTOS CLAVE

El genoma mitocondrial consiste en DNA circular sin histonas asociadas. El tamaño y la estructura del mtDNA difieren marcadamente entre los organismos. El mtDNA humano muestra una economía extrema pero los mtDNA que se encuentran en las levaduras y las plantas con flores contienen muchos nucleótidos no codificantes y secuencias repetitivas. El DNA mitocondrial de la mayor parte de las plantas con flores es grande y típicamente tiene una o más repeticiones directas grandes que pueden recombinarse para generar moléculas más grandes o más pequeñas.

## Replicación, transcripción y traducción del mtDNA

El DNA mitocondrial no se replica en la forma ordenada y regulada del DNA nuclear. El DNA mitocondrial se sintetiza durante todo el ciclo celular y no está coordinado con la síntesis del DNA nuclear. Las moléculas de mtDNA que se replican en un momento dado parecen ser determinadas al azar; dentro de la misma mitocondria algunas moléculas se replican dos o tres veces en tanto que otras no se replican ni una vez. Además, las dos cadenas del mtDNA humano pueden no replicarse de manera sincrónica. La replicación del DNA mitocondrial está a cargo de una DNA polimerasa especial denominada DNA polimerasa $\gamma$ (gamma). Probablemente se requieran helicasas y topoisomerasas para la replicación del DNA mitocondrial, como sucede en la replicación del DNA de las eubacterias y del DNA nuclear.

Los procesos de transcripción y traducción de los genes mitocondriales muestran grandes variaciones entre los diferentes organismos. En el mtDNA humano no existen operones similares a los de las eubacterias y hay dos promotores, uno para cada cadena de nucleótidos, dentro del bucle D. La transcripción de las dos cadenas se realiza en direcciones opuestas, generando dos RNA precursores gigantes que luego son fragmentados para dar rRNA, tRNA y mRNA individuales. A medida que los tRNA se transcriben, se pliegan en configuraciones tridimensionales. Estas configuraciones son reconocidas y recortadas por enzimas. Los genes del tRNA generalmente flanquean a los genes de proteínas y de rRNA; por ende, la fragmentación de los tRNA libera mRNA y rRNA. En los genomas mitocondriales de los hongos, las plantas y los protistas hay promotores múltiples, aunque los genes a veces están ordenados y se transcriben en operones.

La mayor parte de las moléculas de mRNA producidas por la transcripción del mtDNA no poseen casquetes en sus extremos 5', a diferencia de los mRNA transcriptos a partir de los genes nucleares (véase fig. 14-6). Se agregan colas de poli(A) a los extremos 3' de algunos mRNA codificados por el mtDNA de los animales pero las colas de poli(A) están ausentes de los mRNA codificados por el mtDNA de los hongos, las plantas y los protistas. Las colas de poli(A) agregadas a los mRNA mitocondriales de los animales son más cortas que las que se unen al mRNA codificado en el núcleo y probablemente se agreguen por un mecanismo completamente diferente.

Algunos de los genes del DNA mitocondrial de las levaduras y las plantas contienen intrones, muchos de los cuales producen autocorte y autoempalme. El RNA codificado por algunos genomas mitocondriales es sometido a una extensa edición (véanse pp. 386-387 en cap. 14).

La traducción en las mitocondrias tiene algunas similitudes con la traducción en las eubacterias, pero también hay importantes diferencias. En las mitocondrias la síntesis de proteínas es iniciada en los codones de iniciación AUG por la *N*-formilmetionina, de la misma forma que en las eubacterias. La traducción mitocondrial también emplea factores de elongación similares a los que se ven en las eubacterias y los mismos antibióticos que inhiben la traducción en las eubacterias inhiben la traducción en las mitocondrias. Sin embargo, los ribosomas mitocondriales son de estructura variable y a menudo difieren de los observados en las eubacterias y en las células eucariontes. Además, la iniciación de la

**Cuadro 20-2** Codones no universales encontrados en el mtDNA

| | | *mtDNA* | | |
|---|---|---|---|---|
| **Codón** | **Código universal** | **Vertebrados** | ***Drosophila*** | **Levaduras** |
| UGA | Terminación | Triptófano | Triptófano | Triptófano |
| AUA | Isoleucina | Metionina | Metionina | Metionina |
| AGA | Arginina | Terminación | Serina | Arginina |

Fuente: según T. D. Fox, *Annual Review of Genetics* 21(1987): 69.

traducción en las mitocondrias debe ser diferente de la de las células eubacterianas y eucariontes, porque el mRNA mitocondrial de los animales no contiene ningún sitio de Shine-Dalgarno de unión a los ribosomas ni ningún casquete 5'. (Se ha observado una secuencia de Shine-Dalgarno en el mRNA mitocondrial del protozoo *Reclinomonas americana*, que tiene una mitocondria muy primitiva parecida a la de las eubacterias.)

También hay mucha diversidad en los tRNA codificados por diferentes genomas mitocondriales. El mtDNA humano codifica 22 de los 32 tRNA requeridos para la traducción en el citoplasma. (Solo se necesitan 32 para la traducción citoplasmática porque el tambaleo en la tercera posición del codón permite que los tRNA se apareen con más de un codón; véanse pp. 412-413 en cap. 15.) En la traducción mitocondrial humana hay aun más tambaleo que en la traducción citoplasmática; muchos tRNA mitocondriales reconocerán cualquiera de los cuatro nucleótidos en la tercera posición del codón, lo que permitirá que la traducción tenga lugar con aun menos cantidad de tRNA. El aumento del tambaleo también implica que cualquier cambio en un nucleótido de DNA en la tercera posición del codón sea una mutación silenciosa (véase p. 479 en cap. 17) y no altere la secuencia de aminoácidos de la proteína. Por consiguiente, la mayor parte de los cambios que provoca el tambaleo en el mtDNA son silenciosos y se acumulan en el tiempo, lo que contribuye a una tasa más alta de evolución. En algunos organismos el mtDNA codifica menos de 22 tRNA; en estos organismos se importan los tRNA del citoplasma codificados en el núcleo para ayudar a completar la traducción. En otros organismos el genoma mitocondrial codifica un juego completo de los 32 tRNA.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los procesos de replicación, transcripción y traducción varían ampliamente entre los genomas mitocondriales y muestran una curiosa mezcla de características de las eubacterias, de los eucariontes y propias.

## Evolución del mtDNA

Como ya se mencionó, las comparaciones de las secuencias de DNA mitocondrial con las secuencias homólogas en las bacterias avalan un origen eubacteriano común de todos los mtDNA. No obstante, los patrones de evolución observados en el mtDNA varían mucho entre los diferentes grupos de organismos.

Las secuencias de mtDNA de los vertebrados muestran una tasa de cambio acelerada: por ejemplo, en los mamíferos evoluciona típicamente de 5 a 10 veces más rápido que el DNA nuclear. Sin embargo, el contenido de genes y la organización de los genomas mitocondriales de los vertebrados son relativamente constantes. En contraste, las secuencias de mtDNA de las plantas evolucionan lentamente, a una tasa de solo una décima parte de la del genoma nuclear, pero su contenido y la organización de sus genes cambian rápidamente. La razón de estas diferencias básicas en las tasas de evolución todavía no se conoce.

Una posible explicación de la acelerada tasa de evolución observada en el mtDNA de los vertebrados es una alta tasa de mutación en el mtDNA, que permitiría que las secuencias de DNA cambiaran rápidamente. El aumento de los errores asociados con la replicación, la ausencia de las funciones de reparación del DNA y la frecuente replicación del mtDNA pueden aumentar el número de mutaciones. La gran magnitud del tambaleo en la traducción mitocondrial también puede permitir que las mutaciones se acumulen con el tiempo, como se explicó antes. El uso de mtDNA en los estudios evolutivos se describirá con más detalle en el capítulo 23.

**CONCEPTOS CLAVE**

Todos los mtDNA parecen haber evolucionado a partir de un antepasado eubacteriano común, pero los patrones de evolución observados en los diferentes genomas mitocondriales varían mucho. El mtDNA de los vertebrados muestra cambios rápidos en la secuencia pero pocos cambios en el contenido y la organización de los genes, en tanto que el mtDNA de las plantas muestra pocos cambios en la secuencia pero mucha variación en el contenido y la organización de los genes.

## Organismo modelo: la levadura *Saccharomyces cerevisiae*

A partir del aislamiento y el estudio de las mutaciones *petite* la levadura común de panadería (*Saccharomyces cerevisiae*) ha sido utilizada ampliamente para el estudio de los sistemas genéticos mitocondriales y, en efecto, se ha convertido en un sistema modelo simple para el estudio de la genética de los eucariontes en general **(fig. 20-11)**. La levadura se ha utilizado durante mucho tiempo para hornear pan y fabricar cerveza. Louis Pasteur identificó a *S. cerevisiae* como el microorganismo responsable de la fermentación en 1857 y su uso en el análisis genético comenzó aproximadamente en 1935. Después de haber sido tema de extensos estudios genéticos clásicos durante muchos años los genes de las levaduras son muy conocidos y están bien caracterizados. Al mismo tiempo, la naturaleza unicelular de la levadura permite que pueda ser estudiada con las técnicas moleculares poderosas desarrolladas para las bacterias. Por lo tanto, la levadura combina tanto la genética clásica como la biología molecular para proporcionar un modelo poderoso para el estudio de los sistemas genéticos de los eucariontes.

***Ventajas de la levadura como organismo genético modelo.*** La gran ventaja de la levadura es que es un organismo eucarionte, con sistemas genético y celular similares a los de otros eucariontes más complejos, como los seres humanos, y al mismo tiempo es unicelular, con muchas de las ventajas de manipulación observadas en los sistemas bacterianos. Al igual que las bacterias, las células de levadura necesitan poco espacio y gran cantidad de células pueden crecer fácilmente y con bajo costo en el laboratorio.

La levadura existe en formas diploides y haploides. Cuando son haploides las células solo poseen un único alelo en cada locus, lo que significa que el alelo será expresado en el fenotipo; a diferencia de lo que sucede en las formas diploides, no hay una dominancia mediante la cual algunos alelos enmascaren la expresión de otros. Por consiguiente, se pueden identificar fácilmente los alelos recesivos en las células haploides y luego se pueden examinar las interacciones entre alelos en las células diploides.

Otra característica que convierte a la levadura en un sistema genético modelo poderoso es que después de la meiosis todos los

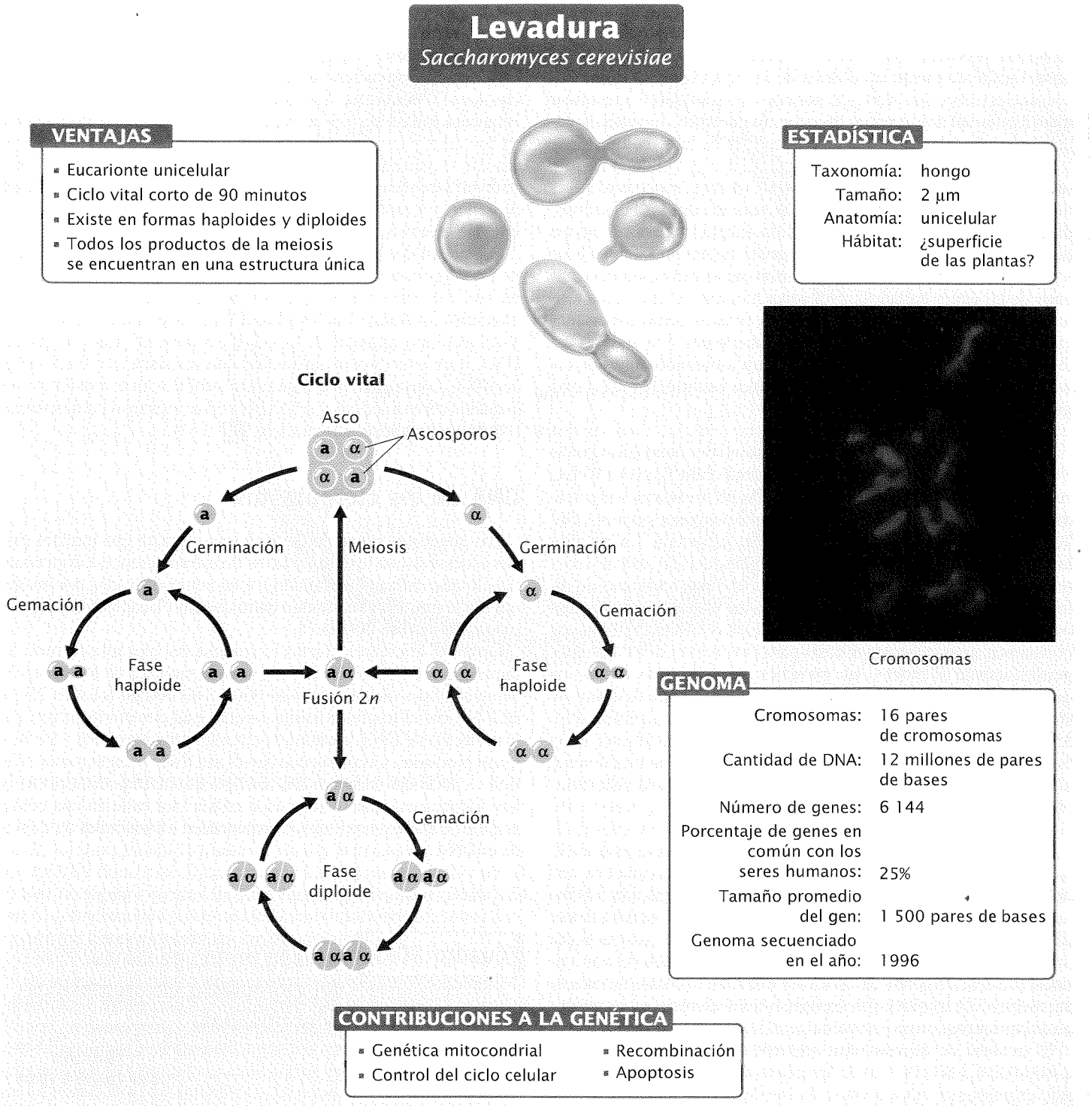



Fig. 20-11. **La levadura *Saccharomyces cerevisiae* es un organismo genético modelo.**
(La fotografía es cortesía de Mara Stewart y Dean Dawson, Departamento de Microbiología y Biología Molecular, Sackler School of Biomedical Sciences, Tufts University.)

productos de una división meiótica están presentes en una única estructura llamada asco (véase la próxima subsección) y se mantienen separados de los productos de otras divisiones meióticas. Las cuatro células producidas por una única división meiótica se denominan **tétrada**. En la mayor parte de los organismos los productos de diferentes divisiones meióticas se mezclan y por ende es imposible identificar los resultados de una única división meiótica. Por ejemplo, si fuéramos a aislar cuatro espermatozoi-

des de los testículos de un ratón, es extremadamente improbable que los cuatro fueran producidos por la misma división meiótica. El hecho de contar con tétradas separadas en la levadura permite observar directamente los efectos de las divisiones meióticas individuales sobre los tipos de gametos producidos e identificar más fácilmente los eventos de entrecruzamiento. El análisis genético de una tétrada se denomina **análisis de la tétrada**.

La levadura ha sido sometida a un análisis genético extenso y se han identificado miles de mutantes. Además, muchas técnicas moleculares poderosas desarrolladas para manipular las secuencias genéticas en las bacterias han sido adaptadas para ser usadas en las levaduras. No obstante, a pesar de su estructura unicelular y de su fácil manipulación, las células de levadura poseen muchos de los genes hallados en los seres humanos y otros eucariontes multicelulares complejos y muchos de esos genes tienen funciones idénticas o similares en estos eucariontes. Por ende, el estudio genético de las células de levadura a menudo contribuye a nuestro conocimiento de otros organismos eucariontes más complejos, incluidos los seres humanos.

***Ciclo vital de las levaduras.*** *Saccharomyces cerevisiae* puede existir como células haploides o diploides (véase fig. 20-11). Las células haploides suelen aparecer cuando las levaduras son privadas de nutrientes y se reproducen por mitosis para generar células hijas haploides idénticas a través de la gemación. En las células de levadura también es posible la reproducción sexual. Existen dos tipos de apareamiento, a y α; las células haploides de diferentes tipos de apareamiento se fusionan y luego sufren fusión nuclear para crear una célula diploide. Esta célula es capaz de experimentar gemación por mitosis para producir células diploides genéticamente idénticas. La privación de nutrientes determina que las células diploides pasen por la meiosis, lo que da como resultado cuatro núcleos haploides que se separan en células diferentes y producen esporas haploides. Los cuatro productos de la meiosis (una tétrada) están encerrados en una estructura común, el asco, que permite aislar todos los productos de una sola meiosis (análisis de la tétrada).

***Técnicas genéticas con levaduras.*** *Saccharomyces cerevisiae* tiene 16 pares de cromosomas eucariontes típicos, cada uno con centrómero, telómero y múltiples orígenes de replicación. El cromosoma I es el más pequeño y comprende aproximadamente 235 000 pb; el cromosoma XII es el más grande y tiene hasta 3 060 000 pb (el tamaño de este cromosoma varía debido a la cantidad variable de genes de rRNA en diferentes cepas). La tasa de recombinación es alta y proporciona a la levadura un mapa genético relativamente largo comparado con los de otros organismos.

El genoma de *S. cerevisiae* contiene 12 000 000 pb, más los 2 000 000 a 3 000 000 pb de los genes de rRNA. La mayor parte del cromosoma mitocondrial de las levaduras consiste en un DNA de secuencia única, pero existen algunas secuencias repetidas. En 1996 *S. cerevisiae* fue el primer organismo eucarionte cuyo genoma se secuenció totalmente.

Una ventaja que tiene la levadura para los investigadores es el uso de plásmidos para transferir genes o secuencias de DNA de interés a las células. Las células de levadura poseen un plásmido circular natural, llamado 2μ, que tiene una longitud de 6 300 pb y es transmitido a las células hijas en la mitosis y la meiosis. Este plásmido tiene un origen de replicación reconocido por el sistema de replicación de la levadura de modo que se replica de forma autónoma en la célula. Se ha construido una imitación del plásmido 2μ mediante ingeniería genética para contar con un vector eficiente para la transferencia de genes a la levadura. En otros casos se han adaptado plásmidos bacterianos para poder utilizarlos en la levadura. Algunos de ellos sufren recombinación homóloga con el cromosoma de la levadura o transfieren sus secuencias a ese cromosoma. Son particularmente eficaces los vectores lanzadera (véase p. 523 en cap. 18), que pueden ser propagados en bacterias y levaduras. Estos vectores permiten construir y manipular secuencias de genes en las bacterias, para las que a menudo existen técnicas más poderosas de manipulación y selección de genes, y transferir luego las secuencias de los genes a las células de levadura, en las que se puede evaluar su función.

Los plásmidos tienen una limitación relacionada con el tamaño de los fragmentos de DNA que pueden transportar (véase p. 520 en cap. 18). Para superar esta limitación se han desarrollado cromosomas artificiales de levadura (YAC) que pueden transportar porciones muy grandes de hasta unoscientos de miles de pb) de DNA. Los cromosomas artificiales de levadura son fragmentos de DNA construida por ingeniería genética que contienen secuencias centroméricas y teloméricas y se segregan como cromosomas en la meiosis y la mitosis.

## DNA de los cloroplastos

Los genetistas saben desde hace largo tiempo que muchos rasgos asociados con los cloroplastos muestran herencia citoplasmática, lo que indica que estos rasgos no son codificados por los genes nucleares. En 1963 se demostró que los cloroplastos tienen su propio DNA **(fig. 20-12)**.

Entre las diferentes plantas el genoma del cloroplasto varía en tamaño de 80 000 a 600 000 pb, pero la mayoría de los genomas de cloroplasto varían entre 120 000 y 160 000 pb (cuadro 20-3). El DNA del cloroplasto habitualmente está contenido en una sola molécula de DNA bicatenaria circular, muy enrollada y sin histonas asociadas. Como sucede con el mtDNA, se encuentran múltiples copias del genoma del cloroplasto en cada cloroplasto y hay numerosos orgánulos en cada célula; por ende en una célula vegetal típica hay entre varios centenares y varios miles de copias de cpDNA.

**Cuadro 20-3** Tamaño de los genomas del cloroplasto en organismos seleccionados

| Organismo | Tamaño del cpDNA (pb) |
|---|---|
| *Euglena gracilis* (protista) | 143 172 |
| *Porphyra purpurea* (alga roja) | 191 028 |
| *Chlorella vulgaris* (alga verde) | 150 613 |
| *Marchantia polymorpha* (hepática) | 121 024 |
| *Nicotiana tabacum* (tabaco) | 155 939 |
| *Zea mays* (maíz) | 140 387 |
| *Pinus thunbergii* (pino negro) | 119 707 |

C.E.F.Y.D.
JUNIN 956
964-8246

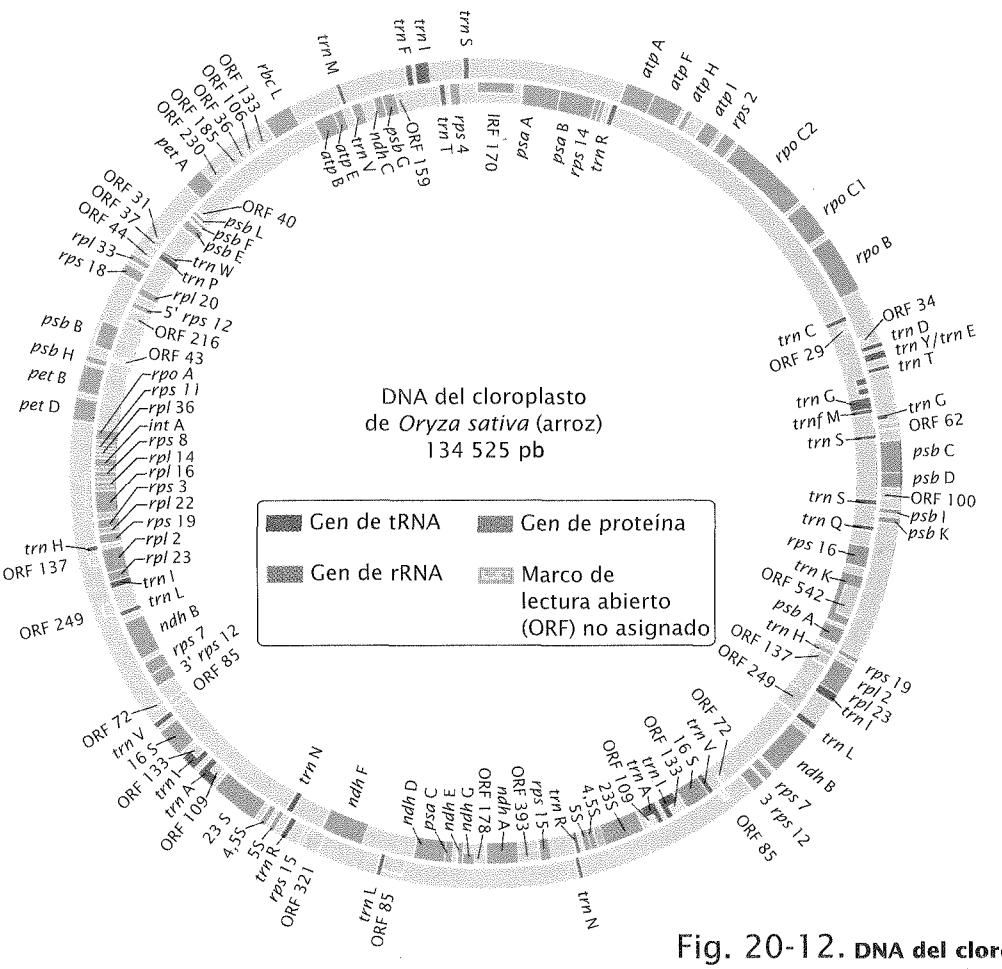



Fig. 20-12. **DNA del cloroplasto del arroz.**

## Estructura génica y organización del cpDNA

Se ha determinado la secuencia de los genomas del cloroplasto de varias especies de plantas y algas y actualmente se sabe que el cpDNA tiene una organización básicamente eubacteriana: el orden de algunos grupos de genes es el mismo que el observado en *E. coli* y muchos genes de cloroplasto están organizados en racimos similares a operones.

Entre las plantas vasculares los cromosomas del cloroplasto son similares en contenido y orden de los genes. Un genoma de cloroplasto típico codifica 4 genes de rRNA, de 30 a 35 genes de tRNA, algunas proteínas ribosómicas, muchas proteínas que intervienen en la fotosíntesis y algunas proteínas que actúan en procesos diferentes de la fotosíntesis. Una proteína clave codificada por el cpDNA es la carboxilasa-oxigenasa de la ribulosa-1,5-bisfosfato (RuBisCO), que participa en la fijación del carbono durante la fotosíntesis. La RuBisCO constituye aproximadamente el 50% de las proteínas halladas en las plantas verdes y por consiguiente se la considera la proteína más abundante de la Tierra. Es una proteína compleja, que consiste en ocho subunidades grandes idénticas y ocho subunidades pequeñas también idénticas. Las subunidades grandes son codificadas por el DNA del cloroplasto en tanto que las pequeñas son codificadas por el DNA nuclear.

El genoma circular del cloroplasto tiene genes en sus dos cadenas. Algunos de los genes del cloroplasto han sido identificados sobre la base de la presencia de un codón de iniciación y un codón de terminación dentro el mismo marco de lectura, pero todavía no se ha aislado ningún producto proteico de estos genes. Estas secuencias se denominan *marcos de lectura abiertos* (ORF). Una característica sobresaliente de la mayoría de los genomas de los cloroplastos es la presencia de una gran repetición invertida. En el arroz esta repetición incluye los genes que codifican el rRNA 23S, el rRNA 4,5S y el rRNA 5S así como varios genes que codifican tRNA y proteínas (véase fig. 20-12). En algunas plantas estas repeticiones constituyen la mayor parte del genoma en tanto que en otras, están completamente ausentes. Una gran parte del cpDNA consiste en secuencias no codificantes y se encuentran intrones en muchos genes del cloroplasto. Finalmente, muchas de las secuencias del cpDNA son muy similares a las encontradas en genes eubacterianos equivalentes.

### CONCEPTOS CLAVE

La mayoría de los genomas de los cloroplastos consisten en una sola molécula circular de DNA que no forma complejos con histonas. Aunque existe una considerable variación de tamaño entre las especies, los cpDNA encontrados en la mayoría de las plantas vasculares tienen alrededor de 150 000 pb. Los genes se hallan dispersos en el genoma circular del cloroplasto y muchos contienen intrones. La mayor parte de los cpDNA contienen una gran repetición invertida.

## Replicación, transcripción y traducción del cpDNA

Poco se sabe sobre el proceso de replicación del cpDNA. Los resultados de los estudios en los que se observó la replicación del cpDNA mediante microscopia electrónica sugieren que la replicación empezaría dentro de dos bucles D y progresaría hacia afuera para formar una estructura similar a una theta (véase fig. 12-4). Después de una ronda inicial de replicación la síntesis de DNA puede cambiar a un mecanismo de tipo círculo rodante (véase fig. 12-5).

La transcripción y la traducción de los genes de cloroplasto son similares en muchos aspectos a estos procesos en las eubacterias. Por ejemplo, los promotores encontrados en el cpDNA son casi idénticos a los encontrados en las eubacterias y poseen secuencias similares a las secuencias de consenso -10 y -35 de los promotores eubacterianos. Los mismos antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas en las eubacterias (así como en las mitocondrias) inhiben la síntesis de proteínas en los cloroplastos, lo que indica que la síntesis de proteínas en las eubacterias y los cloroplastos es similar. La traducción del cloroplasto es iniciada por la *N*-formilmetionina, como sucede en las eubacterias.

Casi todos los genes del cpDNA se transcriben en grupos; solo algunos genes tienen sus propios promotores y se transcriben como moléculas de mRNA separadas. La RNA polimerasa que transcribe el cpDNA es más parecida a la RNA polimerasa eubacteriana que a cualquiera de las RNA polimerasas que transcriben los genes nucleares de los eucariontes. Al igual que los mRNA de las eubacterias, los mRNA del cloroplasto no poseen casquetes en los extremos 5' y no se agregan colas de poli(A) a los extremos 3'. Sin embargo, los intrones son eliminados de algunas moléculas de RNA después de la transcripción y los extremos 5' y 3' pueden ser sometidos a algún proceso adicional antes de la traducción de las moléculas. Como en el caso de los mRNA de las eubacterias, muchos mRNA de cloroplasto tienen una secuencia de Shine-Dalgarno en la región 5' no traducida, que puede funcionar como un sitio de unión al ribosoma.

Los cloroplastos, como las eubacterias, contienen ribosomas de 70S que consisten en dos subunidades, una subunidad grande (50S) y una subunidad más pequeña (30S). La subunidad pequeña incluye una sola molécula de RNA de 16S de tamaño, similar a la hallada en la subunidad pequeña de los ribosomas de las eubacterias. La subunidad 50S más grande posee tres moléculas de rRNA: un rRNA de 23S, un rRNA de 5S y un rRNA de 4,5S. En los ribosomas de las eubacterias la subunidad grande posee solo dos moléculas de rRNA, (una de 23S y otra de 5S). La molécula de rRNA de 4,5S que se encuentra en la subunidad grande de los ribosomas del cloroplasto es homóloga al extremo 3' del rRNA de 23S que se encuentra en las eubacterias; por ende, la estructura del ribosoma del cloroplasto es muy similar a la de los ribosomas de las eubacterias.

Los factores de iniciación, de elongación y de terminación funcionan de maneras similares en la traducción del cloroplasto y en la traducción de las eubacterias. La mayor parte de los cromosomas del cloroplasto codifican de 30 a 35 tRNA diferentes, lo que sugiere que el amplio tambaleo observado en las mitocondrias no existiría en la traducción del cloroplasto. Solo se han hallado codones universales en el cpDNA.

## Evolución del cpDNA

Las secuencias del DNA de los cloroplastos son muy similares a las que se encuentran en las cianobacterias; en consecuencia, es evidente que los genomas de los cloroplastos tienen un antepasado eubacteriano. En conjunto, las secuencias del cpDNA evolucionan lentamente en comparación con las secuencias del DNA nuclear y de algunos mtDNA. En la mayoría de los genomas de cloroplasto el tamaño y la organización de los genes son similares, aunque hay algunas excepciones notables.

### CONCEPTOS CLAVE

Muchos aspectos de la transcripción y la traducción del cpDNA son similares a los de las eubacterias. Las secuencias del DNA del cloroplasto son muy semejantes a las secuencias del DNA de las cianobacterias, lo que avala la teoría endosimbiótica. La mayor parte del cpDNA evoluciona lentamente en su secuencia y estructura.

### INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

#### Comparaciones de genomas

En las secciones precedentes sobre los genomas de las mitocondrias y los cloroplastos hemos esbozado una comparación de estos genomas con los encontrados en las eubacterias y las células eucariontes (cuadro 20-4). La teoría endosimbiótica indica que las mitocondrias y los cloroplastos evolucionaron a partir de antepasados eubacterianos y por consiguiente se podría suponer que el mtDNA y el cpDNA serían similares al DNA que se encuentra en las células de las eubacterias. La situación real es más compleja: el DNA mitocondrial y el DNA del cloroplasto poseen una mezcla de características de las eubacterias y de los eucariontes y algunas que les son propias.

Los genomas de las mitocondrias y de los cloroplastos son similares a los de las células de las eubacterias en el sentido de que son relativamente pequeños, carecen de histonas y habitualmente se encuentran en moléculas de DNA circulares. Sin embargo, la organización de los genes y la expresión de los genomas de los orgánulos se asemejan en algunos aspectos a las observadas en los genomas de las eubacterias y también de los genomas de los eucariontes. Algunos genomas de orgánulos poseen intrones pero otros carecen de ellos. Los intrones del pre-mRNA (véase la pág. 375 del capítulo 14) puede hallarse una descripción de los diferentes tipos de intrones) no existen en los genes mitocondriales y de cloroplasto, como sucede en los genes de las eubacterias. Los intrones del grupo II están presentes en algunos genomas de orgánulos y de eubacterias pero no existen en el genoma nuclear de los eucariontes. Los intrones del grupo I son frecuentes en algunos mtDNA y en la mayor parte de los cpDNA y estos intrones también se encuentran en los genomas de las eubacterias, de las arqueobacterias y de los eucariontes.

El mRNA policistrónico, que es una molécula de RNA que codifica más de una cadena polipeptídica, es frecuente en las eubacterias pero raro en los eucariontes; también se lo encuentra en las mitocondrias y sobre todo en los cloroplastos. El mtDNA humano, que tiene poco DNA no codificante entre los genes y poco DNA repetitivo, posee una organización similar a la de los cromosomas eubacterianos típicos, pero otros genomas mitocondriales y de cloroplasto poseen secuencias no codificantes largas entre los genes.

Los antibióticos que inhiben la traducción en las eubacterias también inhiben la traducción en los orgánulos y el casquete 5'

**Cuadro 20-4** Comparación de los genomas nucleares es de los eucariontes, de las eubacterias, mitocondrial y del cloroplasto

| Característica | Genoma eucarionte | Genoma eubacteriano | Genoma mitocondrial | Genoma del cloroplasto |
|---|---|---|---|---|
| Genoma de DNA de doble cadena | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Circular | No | Sí | La mayoría | Sí |
| Histonas | Sí | No | No | No |
| Tamaño | Grande | Pequeño | Pequeño | Pequeño |
| Una sola molécula por genoma | No | Sí | Sí en los animales<br>No en algunas plantas | Sí |
| Intrones de pre-mRNA | Frecuentes | Ausentes | Ausentes | Ausentes |
| Intrones del grupo I | Presentes | Presentes | Presentes | Presentes |
| Intrones del grupo II | Ausentes | Presentes | Presentes | Presentes |
| mRNA policistrónico | Poco frecuente | Frecuente | Presente | Frecuente |
| Casquete 5' agregado al mRNA | Sí | No | No | No |
| Cola poli(A) 3' agregada al mRNA | Sí | No | Algunos en los animales | No |
| Secuencia de Shine-Dalgarno en la región 5' no traducida del mRNA | No | Sí | Raros | Algunos |
| Codones no universales | Raros | Raros | Sí | No |
| Tambaleo extendido | No | No | Sí | No |
| Traducción inhibida por la tetraciclina | No | Sí | Sí | Sí |

que se agrega al mRNA de los eucariontes después de la transcripción está ausente del mRNA de los orgánulos. Una cola de poli(A) en 3', característica de la mayor parte de los mRNA nucleares, solo está presente en el mRNA de las mitocondrias de algunos animales y parece ser fundamentalmente diferente de la que se encuentra en los mRNA nucleares. Las secuencias de Shine-Dalgarno, los sitios de unión a los ribosomas característicos del DNA eubacteriano, están presentes en algunos cpDNA pero faltan en el mtDNA. Finalmente, algunos genomas mitocóndriales usan codones no universales y presentan un amplio tambaleo, lo que es raro en el DNA de las eubacterias y los eucariontes.

¿Qué conclusiones se pueden extraer de estas comparaciones? Evidentemente los genomas de las mitocondrias y los cloroplastos no son típicos de los genomas nucleares de las células eucariontes en las que se encuentran. En lo que respecta a la secuencia, el DNA de los orgánulos es muy similar al DNA eubacteriano pero muchos aspectos de la organización y la expresión de los genomas de los orgánulos son únicos. Es importante recordar que la teoría endosimbiótica no propone que las mitocondrias y cloroplastos son de naturaleza eubacteriana sino que surgieron hace más de mil millones años de los antepasados de las eubacterias. A través del tiempo los genomas de los endosimbiontes han sufrido cambios evolutivos considerables y han desarrollado características que los diferencian de los genomas eubacterianos y eucariontes contemporáneos.

## Intercambio intergenómico de información genética

Muchas proteínas que se encuentran en las mitocondrias y los cloroplastos actuales son codificadas por genes nucleares, lo que sugiere que gran parte del material genético original presente en los endosimbiontes probablemente haya sido transferido al núcleo. Esta suposición es avalada por la observación de que algunas secuencias de DNA normalmente encontradas en el mtDNA se han detectado en el DNA nuclear de algunas cepas de levaduras y en el maíz. De la misma forma, se han encontrado secuencias de cloroplasto en el DNA nuclear de la espinaca. Además, las secuencias de genes nucleares que codifican las proteínas de los orgánulos son muy similares a sus análogas eubacterianas.

También existen evidencias de que el material genético se ha desplazado de los cloroplastos a las mitocondrias. Por ejemplo, se han encontrado fragmentos de DNA del gen del rRNA de 16S y de dos genes de tRNA que normalmente son codificados por el cpDNA en el mtDNA del maíz. Las secuencias del gen que codifica la subunidad grande de RuBisCO, que normalmente es codificada por el cpDNA, se encuentran duplicadas en el mtDNA del maíz. Incluso hay pruebas de que algunos genes nucleares han pasado a los genomas mitocondriales. El intercambio de material genético entre los genomas nuclear, mitocondrial y de cloroplasto ha dado origen al término "DNA promiscuo" para describir es-

te fenómeno. El mecanismo por el que tiene lugar este intercambio no está del todo claro.

## DNA mitocondrial y envejecimiento en los seres humanos

Los síntomas de muchas enfermedades genéticas humanas causadas por defectos en el mtDNA aparecen por primera vez en la edad madura o después y se tornan más graves a medida que aumenta la edad de las personas afectadas. Una hipótesis para explicar el inicio tardío y el empeoramiento progresivo de las enfermedades mitocondriales se relaciona con la eliminación de la fosforilación oxidativa con el envejecimiento.

La fosforilación oxidativa es el proceso que genera ATP, el transportador primario de energía de la célula. Este proceso tiene lugar en la membrana interna de la mitocondria y requiere varias proteínas diferentes, algunas codificadas por el mtDNA y otras codificadas por genes nucleares. La fosforilación oxidativa normalmente disminuye con la edad y, si desciende por debajo de cierto umbral crítico, los tejidos no fabrican ATP suficiente para sostener las funciones vitales y aparecen los síntomas de la enfermedad. La mayoría de las personas comienzan su vida con un exceso de capacidad de fosforilación oxidativa; esta capacidad disminuye con la edad pero también la mayoría de las personas llegan a la vejez o mueren antes de sobrepasar el umbral crítico. Las personas nacidas con enfermedades mitocondriales portan mutaciones en su mtDNA que disminuyen su capacidad de fosforilación oxidativa. Al nacer, esa capacidad puede ser suficiente para satisfacer sus necesidades de ATP pero cuando el envejecimiento determina una declinación de la fosforilación oxidativa atraviesan el umbral crítico y empiezan a experimentar síntomas. Estos síntomas suelen aparecer primero en los tejidos que más dependen de la energía mitocondrial: el sistema nervioso central, el músculo esquelético y cardíacos, los islotes pancreáticos, los riñones y el hígado.

¿Por qué la capacidad de fosforilación oxidativa disminuye con la edad? Una posible explicación es que el daño del mtDNA aumenta con la edad; las deleciones y sustituciones de bases en el mtDNA aumentan con la edad. Por ejemplo, una deleción frecuente de 5 000 pb en el mtDNA está ausente en las células normales del músculo cardíaco antes de los 40 años, pero después de esa edad se la encuentra con frecuencia creciente. La misma deleción se observa con escasa frecuencia en el tejido cerebral normal antes de los 75 años, pero se encuentra en el 11 al 12% de los mtDNA de los ganglios basales hacia los 80 años. Las personas con enfermedades genéticas del mtDNA pueden envejecer prematuramente porque empiezan la vida con el mtDNA dañado.

Otras evidencias a favor de la hipótesis de que el daño del mtDNA se asocia con el envejecimiento provienen de un estudio en el que los genetistas aumentaron la tasa de mutaciones en el mtDNA de ratones. En los ratones, como en los seres humanos, una DNA polimerasa especial (DNA polimerasa $\gamma$) cataliza la replicación del mtDNA. La polimerasa $\gamma$ sintetiza DNA y lo corrige durante la lectura (véase cap. 12). Los genetistas crearon ratones transgénicos en los que la actividad de corrección durante la lectura de la enzima era defectuosa, aunque la actividad de la polimerasa no estaba afectada. Los tejidos somáticos de estos ratones transgénicos acumularon mutaciones extensas en su mtDNA. Los ratones mostraron síntomas de envejecimiento prematuro que incluyeron pérdida de peso y de pelo, reducción de la fertilidad, curvatura de la columna vertebral y disminución de la expectativa de vida. Estos resultados apoyan la hipótesis de que las mutaciones en el mtDNA pueden conducir a por lo menos algunas características del envejecimiento.

El mecanismo responsable del aumento del daño del mtDNA relacionado con la edad todavía se desconoce. Se sabe que los radicales del oxígeno, compuestos muy reactivos que son derivados naturales de la fosforilación oxidativa, dañan el DNA (véase p. 489 en cap. 17). Como el mtDNA está físicamente cerca de las enzimas que intervienen en la fosforilación oxidativa, puede ser más propenso al daño oxidativo que el DNA nuclear. Cuando el mtDNA se ha dañado, las células tienen menos capacidad de producir ATP. La generación del ATP suficiente para reunir la energía requerida por las células exige aun más fosforilación oxidativa, lo que a su vez puede estimular la producción de más radicales del oxígeno con la creación del consiguiente círculo vicioso.

Se han observado niveles significativamente elevados de defectos del mtDNA en algunos pacientes con enfermedades degenerativas de comienzo tardío, como por ejemplo diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington. Todas estas enfermedades aparecen entre la edad madura y la vejez y generan síntomas asociados con tejidos que dependen críticamente de la fosforilación oxidativa para la producción de ATP. Sin embargo, como la enfermedad de Huntington y algunos casos de enfermedad de Alzheimer se heredan como enfermedades dominantes autosómicas, los defectos del mtDNA no pueden ser la causa primaria de estas enfermedades, aunque podrían contribuir a su progresión.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

En este capítulo hemos analizado las propiedades peculiares del DNA de los orgánulos, que forma parte del citoplasma y habitualmente muestra herencia uniparental. Un tema unificador ha sido que las mitocondrias y los cloroplastos evolucionaron a partir de eubacterias de vida libre que establecieron una relación endosimbiótica con las células eucariontes en las que se encuentran. La endosimbiosis ayuda a explicar muchas de las características del DNA mitocondrial y del DNA de los cloroplastos, que se parecen más al DNA eubacteriano que al DNA nuclear de los eucariontes. Sin embargo, el mtDNA y el cpDNA no son similares en todos los aspectos al DNA de las eubacterias; el DNA de los orgánulos tiene varias propiedades que le son propias.

Otro tema importante bosquejado en este capítulo es que el cpDNA y el mtDNA muestran una diversidad desconcertante de variaciones de tamaño y organización. La razón de estas variaciones se desconoce pero dificulta el resumen de los genomas mitocondriales y de cloroplasto .

Los rasgos codificados por los genes mitocondriales y de cloroplasto se heredan de una manera muy diferente de los codificados por los genes nucleares. Como el DNA de los orgánulos se localiza en el citoplasma, los rasgos que codifica muestran herencia citoplasmática y típicamente se heredan de un solo progenitor, con mayor frecuencia de la madre. Muchos rasgos codificados por el mtDNA y el cpDNA muestran variación fenotípica entre la descendencia de una solo cruzamiento e incluso entre las células y los tejidos de un organismo individual; esto último ocurre cuando hay dos o más variantes genéticas en una sola célula

y la separación al azar de los orgánulos durante la división celular produce células con diferentes proporciones de los dos tipos de DNA.

La comprensión de la herencia de los rasgos codificados por las mitocondrias y los cloroplastos complementa las descripciones anteriores de la herencia uniparental del capítulo 5 y de la herencia biparental (con la que se compara) del capítulo 3. El material del presente capítulo se relaciona estrechamente con la información sobre la estructura y la organización del DNA que se encuentra en los capítulos 10 y 11 y con las descripciones de la replicación, la transcripción, el procesamiento del RNA y la traducción que se encuentran en los capítulos 12 a 15. Las técnicas moleculares descritas en este capítulo se tratan más profundamente en el capítulo 18. El uso de mtDNA en los estudios evolutivos se analizará con más detalle en el capítulo 23.

## RESUMEN

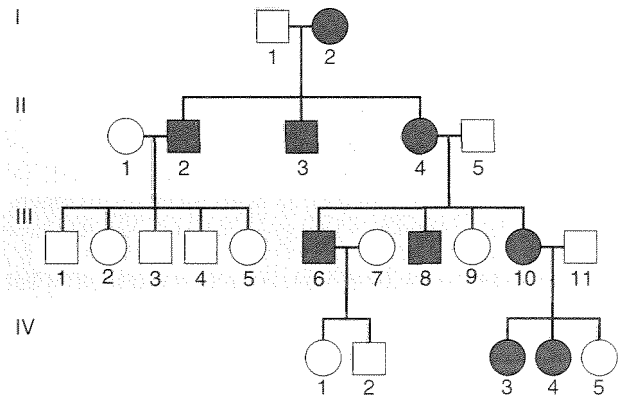
- Las mitocondrias y los cloroplastos son orgánulos de los eucariontes que poseen su propio DNA. Los rasgos codificados por el mtDNA y el cpDNA muestran herencia citoplasmática y habitualmente se heredan de un solo progenitor, más a menudo de la madre. La separación al azar de los orgánulos durante la división celular puede producir variación fenotípica entre las células dentro de un mismo individuo y entre la progenie de una misma hembra.
- La teoría endosimbiótica postula que las mitocondrias y los cloroplastos se originaron como microorganismos procariontes de vida libre (específicamente eubacterias) que establecieron una asociación beneficiosa con las células eucariontes. Las similitudes en las secuencias de los genes de los orgánulos y de las eubacterias apoyan el origen eubacteriano del DNA mitocondrial y de los cloroplastos.
- El genoma mitocondrial habitualmente consiste en una sola molécula circular de DNA que carece de histona, aunque las plantas pueden tener moléculas circulares múltiples. El DNA mitocondrial varía en tamaño entre los diferentes grupos de organismos; la mayor parte de esta variación se debe al DNA no codificante. Cada célula contiene muchas copias de mtDNA.
- La organización de los genes en el genoma mitocondrial difiere entre los organismos. Los genomas mitocondriales ancestrales típicamente tiene características de los genomas eubacterianos, como ribosomas similares a los de las eubacterias, un juego completo o casi completo de genes de tRNA, pocos intrones, poco DNA no codificante entre los genes, los genes organizados en racimos similares a los de las eubacterias y el uso de codones universales solamente. Los genomas mitocondriales derivados son más pequeños y contienen menos genes. Sus genes de rRNA y sus ribosomas difieren de los encontrados en las eubacterias y usan algunos codones no universales.
- El mtDNA humano es muy económico, con pocos nucleótidos no codificantes. Los mtDNA de los hongos y de las plantas contienen mucho DNA no codificante entre los genes, intrones iatrogénicos y extensas regiones 5' y 3' que no se traducen. La mayor parte de los genomas mitocondriales de las plantas contienen una o más repeticiones grandes directas, que pueden recombinarse para producir moléculas de DNA más pequeñas o más grandes.
- El DNA mitocondrial se sintetiza durante todo el ciclo celular y su síntesis no está coordinada con la replicación del DNA nuclear.
- La transcripción de los genes mitocondriales varía entre los diferentes organismos. Los RNA mensajeros producidos por la transcripción del mtDNA no poseen casquetes en sus extremos 5'; se agregan colas de poli(A) a los extremos 3' de los mRNA de algunos animales pero estas colas son diferentes de las colas poli(A) que se encuentran en los mRNA codificados en el núcleo.
- Los antibióticos que inhiben los ribosomas eubacterianos también inhiben los ribosomas mitocondriales. La síntesis de proteínas en las mitocondrias es iniciada en los codones de iniciación AUG por la *N*-formilmetionina y emplea factores de elongación similares a los de las eubacterias. Muchos genomas mitocondriales codifican un número limitado de tRNA, con reglas de apareamiento codón-anticodón muy laxas y amplio tambaleo.
- Las comparaciones de las secuencias del mtDNA sugieren que las mitocondrias habían evolucionado a partir de un antepasado eubacteriano. El mtDNA de los vertebrados muestra cambios rápidos en las secuencias pero pocos cambios en el contenido y la organización de los genes. El mtDNA de las plantas muestra pocos cambios en la secuencia pero mucha variación en el contenido y la organización de los genes.
- La levadura común de panadería, *Saccharomyces cerevisiae*, es un organismo eucarionte modelo que posee muchas de las ventajas genéticas de los sistemas bacterianos, que incluyen estructura de célula única, reproducción rápida, tamaño pequeño y fácil manipulación.
- Los genomas de los cloroplastos consisten en una sola molécula circular de DNA que varía poco en tamaño y carece de histonas. Cada célula vegetal contiene copias múltiples del cpDNA.
- La mayor parte de los cromosomas del cloroplasto poseen grandes repeticiones invertidas; algunos genes del cloroplasto contienen intrones.
- La transcripción y la traducción son similares en los cloroplastos y las eubacterias: la mayor parte de los genes del cloroplasto se transcriben como unidades policistrónicas, sus mRNA no poseen casquetes, no se agregan colas poli(A) y poseen una secuencia de Shine-Dalgarno de unión a los ribosomas.
- Las secuencias del DNA del cloroplasto son muy similares a las de las cianobacterias y suelen evolucionar lentamente.
- A través del tiempo de evolución muchos genes mitocondriales y de cloroplasto se han desplazado hacia los cromosomas nucleares. En algunas plantas hay pruebas de que ha habido copias de genes de cloroplasto que se han desplazado al genoma mitocondrial.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

DNA mitocondrial (mtDNA) (p. 588)
DNA del cloroplasto (cpDNA) (p. 588)
heteroplasmia (p. 590)
segregación replicativa (p. 590)
homoplasmia (p. 590)
teoría endosimbiótica (p. 591)
bucle D (p. 593)
tétrada (p. 597)
análisis de la tétrada (p. 598)

## Problemas

**1.** Un médico examina a un hombre joven que presenta un trastorno muscular progresivo y anomalías visuales. Varios parientes del paciente tienen la misma enfermedad, como se muestra debajo en el pedigrí. El grado de expresión del rasgo es muy variable entre los miembros de la familia: algunos están solo ligeramente afectados en tanto que otros desarrollaron síntomas graves a una edad temprana. El médico concluye que este trastorno se debe a una mutación en el genoma mitocondrial. ¿Está de acuerdo con la conclusión del médico? ¿Por qué sí o por qué no? ¿El trastorno podría deberse a una mutación de un gen nuclear? Explique su razonamiento.




### • Solución

La conclusión de que el trastorno es causado por una mutación en el genoma mitocondrial es apoyada por el pedigrí y la observación de la expresión variable en los miembros afectados de la misma familia. El trastorno solo pasa de las madres afectadas a su descendencia; cuando los padres están afectados ninguno de sus hijos tiene el rasgo (como se puede observar en los niños de II-2 y de III-6). Este resultado es esperable en el caso de los rasgos determinados por mutaciones en el mtDNA porque las mitocondrias están en el citoplasma y habitualmente se heredan de uno solo de los progenitores (en los seres humanos, de la madre).

Los hechos de que algunos descendientes de madres afectadas no muestren el rasgo (III-9 y IV-5) y de que la expresión varíe de una persona a otra sugieren que las personas afectadas tendrían heteroplasmia, con mitocondrias mutantes y de tipo salvaje. La segregación al azar de las mitocondrias durante la meiosis puede producir gametos con tienen proporciones diferentes de secuencias mutantes y del tipo salvaje y las consiguientes diferencias en el grado de expresión fenotípica entre la descendencia. Lo más probable es que los síntomas del trastorno aparezcan cuando una proporción mínima de las mitocondrias es mutante. Simplemente por casualidad, algunos de los gametos producidos por una madre afectada contienen pocas mitocondrias mutantes y producen descendencia sin el trastorno.

Otra posible explicación del trastorno es que sea resultado de un gen dominante autosómico. Cuando una persona afectada (heterocigoto) se casa con una persona no afectada (homocigótica), alrededor de la mitad de la descendencia puede presentar el rasgo, pero simplemente por casualidad algunos padres afectados no tendrán ningún hijo afectado. Es posible que los individuos II-2 y III-6 del pedigrí simplemente sean de sexo masculino y su sexo no esté relacionado con el modo de transmisión. La expresión variable podría ser explicaca por la expresividad variable (véase p. 104 en cap. 5).

**2.** Suponga que se descubre un nuevo orgánulo en un oscuro grupo de protistas. Este orgánulo contiene un genoma de DNA pequeño y algunos científicos argumentan que, como los cloroplastos y las mitocondrias, este orgánulo se originó como una eubacteria de vida libre que estableció una relación endosimbiótica con el protista. Diseñe un plan de investigación para determinar si el nuevo orgánulo evolucionó a partir de una eubacteria de vida libre. ¿Qué tipo de datos obtendría y qué pronósticos formularía si la teoría fuera correcta?

### • Solución

Podríamos examinar la estructura, la organización y las secuencias del genoma del orgánulo. Si el orgánulo solo muestra características de DNA eucarionte lo más probable es que tenga un origen eucarionte pero si muestra algunas características de DNA eubacteriano este hallazgo apoya la teoría de un origen eubacteriano. Sin embargo, sobre la base de nuestro conocimiento de los genomas mitocondrial y del cloroplasto no debemos esperar que el genoma del orgánulo posea características completamente eubacterianas.

Podríamos empezar por examinar las características globales del DNA del orgánulo. Si tiene un origen eubacteriano podríamos esperar que los genomas del orgánulo consistieran en una molécula circular sin histona. Luego podríamos estudiar la secuencia del DNA para determinar el contenido y la organización de los genes. La presencia de cualquier intrón del grupo II sugeriría un origen eubacteriano, porque estos intrones solo se han encontrado en los genomas de las eubacterias y en los genomas derivados de ellas. Por otro lado, la presencia de cualquier intrón de premRNA sugeriría un origen eucarionte, porque estos intrones solo se han encontrado en los genomas nucleares de los eucariontes.

Si el genoma del orgánulo tuviera un origen eubacteriano podríamos encontrar mRNA policistrónico, ausencia de un casquete 5' e inhibición de la traducción por los antibióticos que típicamente inhiben la traducción de las eubacterias.

Finalmente, podríamos comparar las secuencias de DNA encontradas en el genoma del orgánulo con las secuencias homólogas de los genomas de las eubacterias y de los eucariontes. Si la teoría de un origen endosimbiótico es correcta, las secuencias de los orgánulos deben ser muy similares a las secuencias homólogas encontradas en las eubacterias.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** Describa brevemente la estructura general del mtDNA y del cpDNA. ¿En qué se parecen? ¿En qué difieren? ¿En qué son comparables sus estructuras con las estructuras del DNA eubacteriano y de los eucariontes (nuclear)?

**2.** Explique por qué muchos rasgos codificados por el mtDNA y el cpDNA muestran una variación considerable en su expresión, incluso entre los miembros de la misma familia.

***3.** ¿Qué es la teoría endosimbiótica? ¿Cómo ayuda a explicar algunas de las características de las mitocondrias y los cloroplastos?

**4.** ¿Qué pruebas apoyan la teoría endosimbiótica?

**5.** ¿Cómo se organizan los genes en el genoma mitocondrial? ¿En qué difiere esta organización entre los genomas mitocondriales ancestral y derivado?

***6.** ¿Cuáles son los codones no universales? ¿Dónde se encuentran?

**7.** ¿En qué difiere la replicación del mtDNA de la replicación del DNA nuclear en las células eucariontes?

***8.** El genoma mitocondrial humano codifica solo 22 tRNA, en tanto que se requieren por lo menos 32 tRNA para la traducción citoplasmática. ¿Por qué se necesitan menos tRNA en las mitocondrias?

**9.** ¿Cuáles son algunas posibles explicaciones de la tasa acelerada de evolución en las secuencias del mtDNA de los vertebrados?

**10.** ¿Cuáles son algunas de las ventajas de utilizar levaduras para los estudios genéticos?

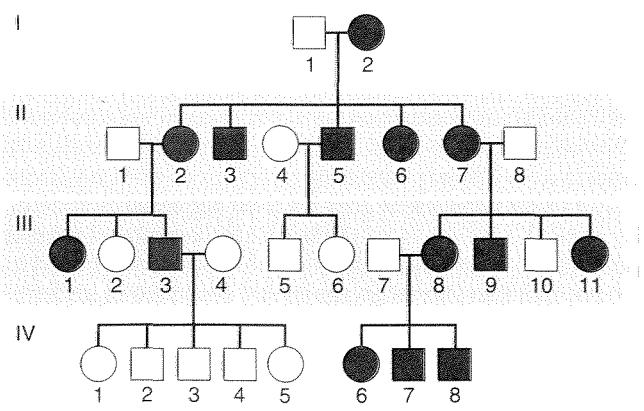
***11.** Describa brevemente la organización de los genes en el genoma del cloroplasto.

**12.** ¿Qué significa el término "DNA promiscuo"?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

**13.** Se encuentra una planta de trigo de color verde pálido creciendo en un campo. El análisis bioquímico revela que los cloroplastos de esta planta producen solo el 50% de la clorofila encontrada normalmente en los cloroplastos del trigo. Proponga un conjunto de cruzamientos para determinar si el fenotipo verde pálido es causado por una mutación en un gen nuclear o en un gen del cloroplasto.

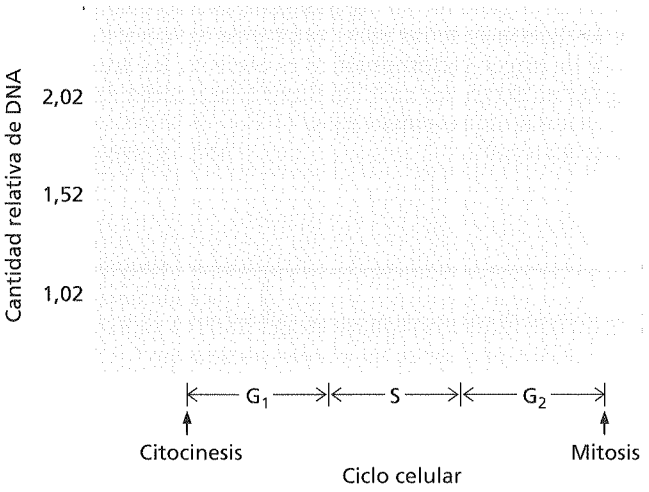
***14.** Se encuentra una enfermedad neurológica rara en la familia ilustrada en el pedigrí siguiente. ¿Cuál es el modo de herencia más probable de este trastorno? Explique su razonamiento.




**15.** En una cepa determinada de *Neurospora* una mutación *poky* muestra herencia biparental, en tanto que las mutaciones *poky* en otras cepas solo son heredadas de la madre. Explique estos resultados.

**16.** Los antibióticos como el cloranfenicol, la tetraciclina y la eritromicina inhiben la síntesis de proteínas en las eubacterias pero no tienen efecto alguno sobre la síntesis de proteínas codificadas por los genes nucleares. La cicloheximida inhibe la síntesis de proteínas codificadas por los genes nucleares pero no tiene efecto sobre la síntesis de proteínas en las eubacterias. ¿Cómo podrían usarse estos compuestos para determinar qué proteínas son codificadas por los genomas mitocondrial y del cloroplasto?

***17.** Una científica obtiene células en varios puntos del ciclo celular y aísla el DNA de ellas. Mediante centrifugación en gradientes de densidad separa el DNA nuclear y el mtDNA. Luego mide la cantidad de mtDNA y de DNA nuclear presente en los diferentes puntos del ciclo celular. En el gráfico que se presenta al final de este párrafo dibuje una línea para representar las cantidades relativas de DNA nuclear que la científica encuentre por célula a lo largo del ciclo celular. Luego dibuje una línea de puntos en el mismo gráfico para indicar la cantidad relativa de mtDNA que esperaría encontrar usted en diferentes puntos a lo largo del ciclo celular.




**18.** En la introducción al capítulo 1 se describió la forma en que se demostró que los huesos encontrados en 1979 en las afueras de Ekaterinburg, Rusia, eran los del Zar Nicolás y su familia, que habían sido ejecutados en 1918 por un pelotón de fusilamiento bolchevique durante la Revolución Rusa. Para demostrar que los esqueletos eran los de la familia real se extrajo el mtDNA de las muestras óseas, se lo amplificó por PCR y se lo comparó con el mtDNA de parientes vivos de la familia del zar. ¿Por qué se analizó el DNA de las mitocondrias en lugar del DNA nuclear? ¿Cuáles son algunas de las ventajas de usar el mtDNA para este tipo de estudio?

**19.** A partir de la figura 20-8 determine lo mejor que pueda el porcentaje de mtDNA humano que es codificante (transcripto a RNA) y el porcentaje no codificante (no transcripto).

## PREGUNTAS AVANZADAS

**20.** Se han detectado secuencias de DNA mitocondrial en los genomas nucleares de muchos organismos y a veces se encuentran secuencias del cpDNA en el genoma mitocondrial. Proponga un mecanismo para explicar cómo podría desplazarse este "DNA promiscuo" entre los genomas nuclear, mitocondrial y del cloroplasto.

**21.** Steven A. Frank y Laurence D. Hurst propusieron que en los seres humanos una mutación heredada a través del citoplasma que tiene efectos graves en los varones pero ningún efecto en las mujeres no se eliminará de una población por selección natural porque solo las mujeres transmiten el mtDNA. Sobre la base de este argumento explique por qué los varones con neuropatía óptica hereditaria de Leber están más gravemente afectados que las mujeres.

**22.** Se han descrito varias familias con problemas de visión, debilidad muscular y sordera. Este trastorno se hereda como un rasgo dominante autosómico y el gen causante de la enfermedad se ha localizado en el cromosoma 10 del núcleo. El análisis del mtDNA de las personas afectadas en estas familias revela que grandes cantidades de sus genomas mitocondriales poseen deleciones de longitud variable. Diferentes miembros de la misma familia e incluso diferentes mitocondrias de la misma persona poseen deleciones de tamaños distintos; por ende, el defecto subyacente parece ser una tendencia del mtDNA de las personas afectadas a tener deleciones. Explique de qué manera una mutación en un gen nuclear podría provocar deleciones en el mtDNA.

# TEMAS AVANZADOS DE GENÉTICA: genética del desarrollo, inmunogenética y genética del cáncer

# 21

**Las moscas se han manipulado genéticamente para que posean ojos supernumerarios en sus patas, alas y otros sitios.** A través de la ingeniería genética el gen *eyeless* puede expresarse en las células de partes del cuerpo en las que normalmente no aparecen los ojos, como se muestra aquí. (U. Kloter y C. Halder/Biozentrum.)


- Moscas con ojos supernumerarios
- Genética del desarrollo
  - Experimentos de clonación
  - La genética de la formación de patrones en *Drosophila*
  - Genes de caja homeótica en otros organismos
  - La genética del desarrollo de las flores en *Arabidopsis*
  - Muerte celular programada en el desarrollo
  - Evo-devo: el estudio de la evolución y el desarrollo
- Inmunogenética
  - Organización del sistema inmunitario
  - Estructura de las inmunoglobulinas
  - La generación de la diversidad de anticuerpos
  - Diversidad del receptor de célula T
  - Genes del complejo mayor de histocompatibilidad
  - Genes y trasplante de órganos
- Genética del cáncer
  - La naturaleza del cáncer
  - El cáncer como enfermedad genética
  - Cambios genéticos que contribuyen al desarrollo del cáncer
  - Genética molecular del cáncer colorrectal


## Moscas con ojos supernumerarios

Todos nosotros podemos imaginar situaciones en las que tener un juego extra de ojos vendría muy bien: para mirar a los miembros del sexo opuesto mientras se presta atención al profesor durante una clase, para mirar hacia ambos lados al mismo tiempo antes de cruzar la calle o para ver qué sucede a su espalda en una pelea de cantina. A pesar de cuán útiles podrían ser los ojos supernumerarios, crearlos en localizaciones determinadas no es tan sencillo. Un ojo es, después de todo, una estructura extremadamente compleja, que consiste en fotorreceptores, cristalino, nervios y otros tejidos. Sería muy improbable que todas estas estructuras se desarrollaran en un sitio en el que normalmente no existen los ojos. No obstante, en 1995 un grupo de genetistas tuvo éxito en manipular genéticamente moscas de la fruta, de manera que tuvieran ojos supernumerarios en sus alas, patas y antenas. ¿Cómo se logró esta sorprendente hazaña?

La historia de la creación de moscas con ojos supernumerarios empezó en 1915, cuando Mildred Hoge descubrió una mosca de la fruta mutante con ojos pequeños debido a una mutación recesiva en un gen llamado *eyeless*. El producto del alelo normal del locus *eyeless* es necesario para el desarrollo adecuado del ojo de la mosca de la fruta.

En 1993 Walter Gehring y col. estaban investigando los genes de *Drosophila* que codifican factores de transcripción (cap. 13). Uno de estos genes se mapeó en la misma ubicación

que la del gen *eyeless* y, de hecho, resultó *ser* el gen *eyeless*. Para ver qué efecto podía tener *eyeless* sobre el desarrollo el grupo de Gehring manipuló genéticamente células que expresaron el gen *eyeless* en partes de la mosca en las que el gen normalmente no se expresa. Cuando estas moscas nacieron, tenían ojos enormes en sus alas, antenas y patas. Estas estructuras no eran solo tejido parecido a ojos; eran ojos completos, con una córnea, conos y fotorreceptores que respondían a la luz, aunque las moscas no podían usarlos para ver porque no estaban conectados al sistema nervioso. El gen *eyeless* parece ser uno de los interruptores maestros de control del desarrollo buscados durante mucho tiempo: su proteína activa un conjunto de otros genes que son los responsables de fabricar un ojo completo.

El gen *eyeless* tiene análogos en los ratones y los seres humanos que afectan el desarrollo de los ojos de mamífero. Existe una llamativa similitud entre el gen *eyeless* de *Drosophila* y el gen *Small eye* que se encuentra en los ratones. En los ratones una mutación en una copia de *Small eye* produce ojos pequeños; un ratón homocigótico para la mutación *Small eye* no tiene ojos. También existe similitud entre el gen *eyeless* de *Drosophila* y el gen *Aniridia* de los seres humanos; una mutación en *Aniridia* produce un ojo humano muy malformado. Las similitudes en las secuencias de *eyeless*, *Small eye* y *Aniridia* sugieren que los tres genes evolucionaron a partir de una secuencia ancestral común. Esta posibilidad es sorprendente porque se pensaba que los ojos de los insectos y de los mamíferos habían evolucionado de forma independiente. Las similitudes entre *eyeless*, *Small eye* y *Aniridia* sugieren que existe una vía común subyacente al desarrollo del ojo en las moscas, los ratones y los seres humanos.

Este capítulo se centra en tres temas especializados de la genética: la genética del desarrollo, la inmunogenética y la genética del cáncer. Empieza con una explicación del control genético del desarrollo temprano de embriones de *Drosophila*, uno de los sistemas de desarrollo mejor conocidos. También consideramos el control genético de la estructura de las flores en las plantas. Luego se trata la genética del sistema inmunitario en los vertebrados. Este sistema es capaz de generar proteínas que reconocen virtualmente cualquier sustancia extraña en el cuerpo. La generación de esta gran diversidad de proteínas se basa en un tipo especial de recombinación genética singular del sistema inmunitario. Por último, se considera la base genética del cáncer y el modo en que las mutaciones en tipos de genes particulares contribuyen al desarrollo de tumores en los seres humanos.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre la genética de la formación de los ojos en las moscas de la fruta y los seres humanos.

## Genética del desarrollo

Todos los organismos multicelulares empiezan su vida como un óvulo fertilizado unicelular. Este cigoto unicelular sufre repetidas divisiones celulares, que finalmente producen millones o billones de células que constituyen un organismo adulto completo. Al principio, cada célula del embrión es **totipotente**, es decir, tiene el potencial para desarrollar cualquier tipo celular. Muchas células de las plantas y hongos siguen siendo totipotentes, pero las células animales habitualmente son estimuladas para desarrollar tipos específicos de células después de unas pocas divisiones embrionarias tempranas. Este compromiso a menudo se establece bastante antes de que una célula empiece a mostrar cualquier característica de un tipo celular en particular; una vez que la célula se compromete, no puede revertir su destino y desarrollar un tipo celular diferente. Una célula se compromete por un proceso llamado **determinación**.

Durante muchos años el trabajo de los biólogos del desarrollo se limitó a describir los cambios que tienen lugar en el curso del desarrollo porque las técnicas para sondear los procesos intracelulares que se encuentran detrás de estos cambios no existían. En los últimos años las poderosas técnicas genéticas y moleculares han tenido una tremenda influencia en el estudio del desarrollo. En unos pocos sistemas modelo como *Drosophila* y *Arabidopsis*, se comienzan a conocer los mecanismos moleculares subyacentes de los cambios del desarrollo.

### Experimentos de clonación

Si todas las células de un organismo multicelular provienen de la misma célula original, ¿cómo surgen los diferentes tipos de células? Una posibilidad es que, a lo largo del desarrollo, se pierdan o alteren selectivamente algunos genes, lo que determina que diferentes tipos de células tengan genomas diferentes. Alternativamente, cada célula podría contener la misma información genética, pero en cada tipo celular podrían expresarse genes diferentes. Los resultados de los primeros experimentos de clonación ayudaron a responder esta pregunta.

En la década de 1950 Frederick Steward desarrolló métodos para clonar plantas. Este autor fragmentó el tejido del floema de la raíz de una zanahoria, y separó y aisló sus células. Luego colocó las células aisladas en un medio estéril que contenía nutrientes. Steward tuvo éxito en hacer crecer y dividirse a la células y finalmente obtuvo zanahorias comestibles a partir de células aisladas **(fig. 21-1)**. Debido a que todas las partes de la planta se regeneraron a partir de una célula del floema especializada Steward

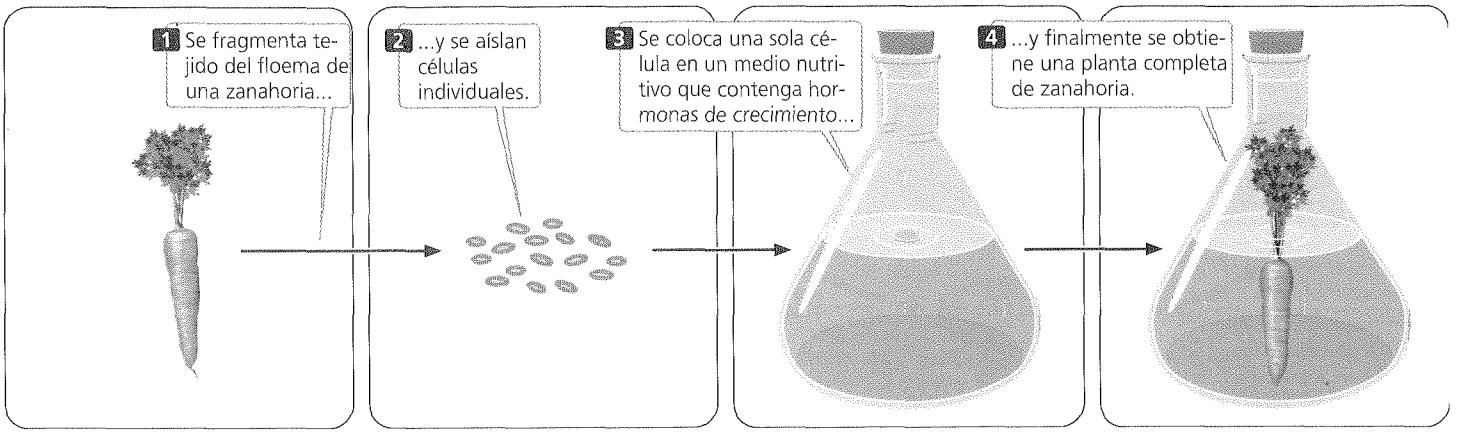



Fig. 21-1. **Muchas plantas pueden clonarse a partir de células individuales aisladas.** Por tanto el material genético original no se pierde durante el desarrollo.

concluyó que cada célula del floema contenía el potencial genético de una planta entera; ninguna porción del material genético original se perdía durante la determinación.

Los resultados de estudios posteriores demostraron que la mayor parte de las células animales también retienen el conjunto completo de información genética durante el desarrollo. En 1952, Robert Briggs y Thomas King extrajeron los núcleos de ovocitos no fertilizados de la rana *Rana pipiens*. Estos autores aislaron luego los núcleos de blástulas de rana (un estadio embrionario temprano) e inyectaron cada uno de estos núcleos en los ovocitos. Los huevos se pincharon luego con una aguja para estimular su división. Aunque la mayor parte se arruinó en el proceso, en unos pocos huevos se desarrollaron renacuajos completos, que finalmente se metamorfosearon en ranas.

A fines de la década de 1960 John Gurdon usó estos métodos para clonar con éxito unas pocas ranas con núcleos aislados de las células intestinales de renacuajos. Este logro sugirió que las células intestinales diferenciadas poseían la información genética requerida para codificar los rasgos encontrados en todas las demás células. Sin embargo, las clonaciones exitosas de Gurdon pueden haber sido resultado de la presencia de unas pocas células progenitoras no diferenciadas en el tejido intestinal, que se usaron inadvertidamente como donantes de los núcleos.

En 1997 investigadores del Roslin Institute de Escocia anunciaron que habían clonado con éxito una oveja usando material genético de una célula diferenciada de un animal adulto. Para realizar este experimento estos investigadores fusionaron una célula de la ubre de una oveja Finn Dorset de cara blanca con un óvulo enucleado y estimularon el óvulo eléctricamente para comenzar el desarrollo. Después de desarrollarse en el laboratorio durante una semana el embrión se implantó en una madre sustituta de raza Scottish de cara negra. Dolly el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta, nació el 5 de julio de 1996 (**fig. 21-2**). Desde la clonación de Dolly, se han clonado otras ovejas, ratones y terneros a partir de células adultas diferenciadas.

Estos experimentos de clonación revelaron que el material genético no se pierde ni se altera de forma permanente durante el desarrollo; el desarrollo debe requerir la expresión selectiva de genes. ¿Pero cómo regulan las células la expresión de sus genes de una manera coordinada para dar lugar a un organismo multicelular complejo? La investigación para proporcionar algunas respuestas a esta pregunta importante ya ha comenzado.

**CONCEPTOS CLAVE**

La posibilidad de clonar plantas y animales a partir de células aisladas especializadas muestra que los genes no se pierden ni se alteran de forma permanente durante el desarrollo.

## La genética de la formación de patrones en *Drosophila*

Uno de los sistemas mejor estudiados para el control genético de la formación de patrones es el desarrollo embrionario temprano de *Drosophila melanogaster*. Los genetistas han aislado gran

Fig. 21-2. **En 1996 los investigadores del Roslin Institute de Escocia clonaron con éxito una oveja llamada Dolly.** Estos científicos usaron material genético proveniente de una célula diferenciada de un animal adulto. (Paul.Clements/AP.)

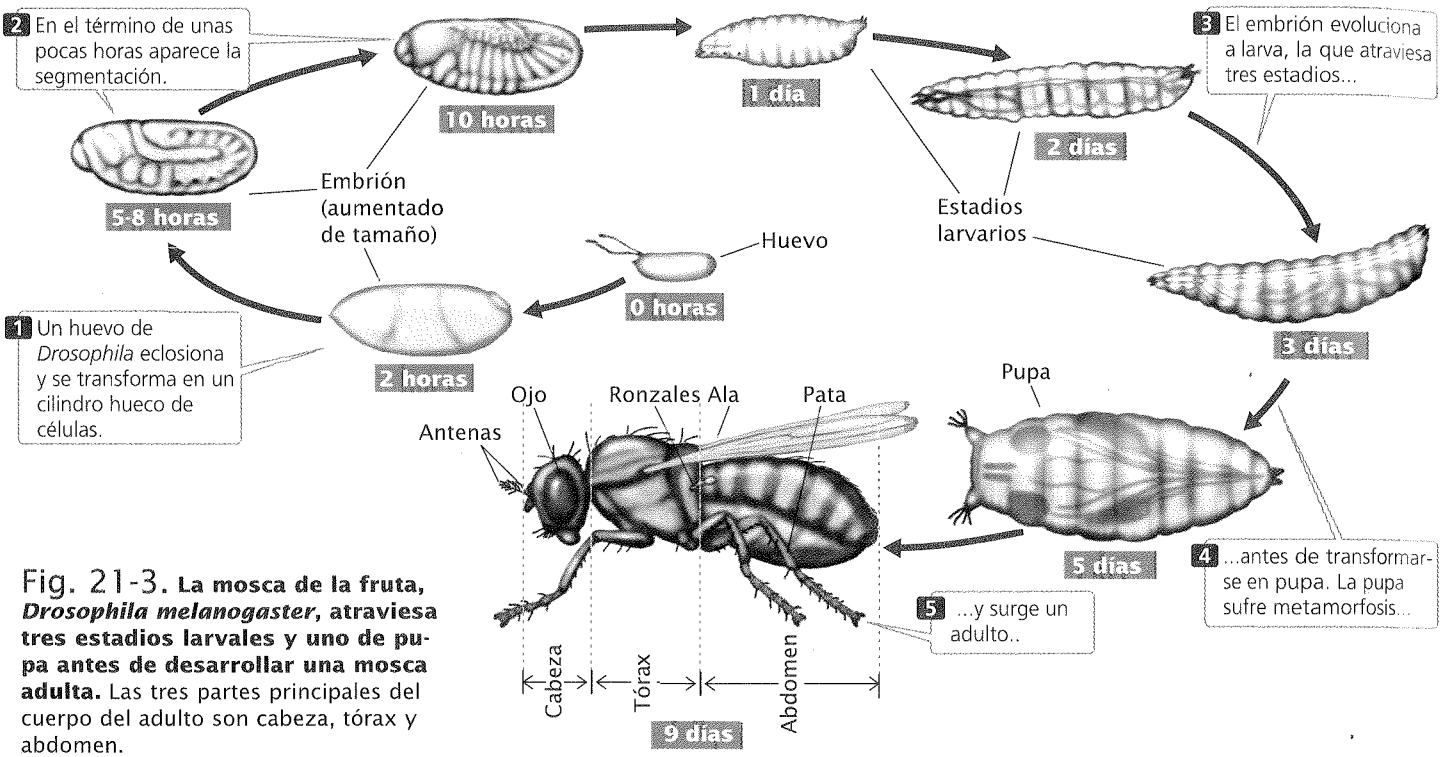



Fig. 21-3. **La mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, atraviesa tres estadios larvales y uno de pupa antes de desarrollar una mosca adulta.** Las tres partes principales del cuerpo del adulto son cabeza, tórax y abdomen.

número de mutaciones en las moscas de la fruta, que influyen en todos los aspectos de su desarrollo, y estas mutaciones se han sometido a análisis molecular, lo que ha proporcionado mucha información acerca del modo en que los genes controlan el desarrollo temprano en *Drosophila*.

***El desarrollo de la mosca de la fruta.*** Una mosca de la fruta adulta posee tres porciones corporales básicas: cabeza, tórax y abdomen **(fig. 21-3)**. El tórax consiste en tres segmentos: el primer segmento torácico tiene un par de patas; el segundo segmento torácico tiene un par de patas y un par de alas y el tercer segmento torácico tiene un par de patas y los ronzales (los rudimentos del segundo par de alas que se encuentran en la mayoría de los demás insectos). El abdomen consta de nueve segmentos.

Cuando un óvulo de *Drosophila* se ha fertilizado, su núcleo diploide **(fig. 2-4a)** inmediatamente se divide nueve veces sin división del citoplasma, creando una célula única multinucleada **(fig. 21-4b)**. Estos núcleos se distribuyen en todo el citoplasma, pero después migran hacia la periferia del embrión y se dividen varias veces más **(fig. 21-4c)**. Luego, la membrana celular crece hacia adentro y alrededor de cada núcleo, creando una capa de cerca de 6 000 células en la superficie externa del embrión **(fig. 21-4d)**. Los núcleos en un extremo del embrión se transforman en células del polo, que finalmente dan lugar a las células germinales. El embrión temprano luego sufre un desarrollo adicional a tres estadios distintos: 1) se establecen los ejes anteroposterior y dorsoventral del embrión **(fig. 21-5a)**, 2) se determina el número y la orientación de los segmentos del cuerpo **(fig. 21-5b)** y 3) se establece la identidad de cada segmento individual **(fig. 21-5c)**. Diferentes juegos de genes controlan cada uno de estos tres estadios (cuadro 21-1).

***Genes de polaridad del huevo.*** Los **genes de polaridad del huevo** desempeñan un papel fundamental en el establecimiento de los dos ejes principales de desarrollo en las moscas de la fruta. Estos ejes pueden representarse como la longitud y la latitud del desarrollo: cualquier punto del embrión de *Drosophila* puede definirse respecto de estos dos ejes. Hay dos conjuntos de genes de polaridad del huevo: un conjunto determina el eje anteroposterior y el otro determina el eje dorsoventral. Estos genes funcionan produciendo gradientes de concentración de morfógenos dentro del embrión en desarrollo. Un **morfógeno** es una proteína cuyo gradiente de concentración afecta el destino de desarrollo de la región circundante.

Los genes de polaridad del huevo se transcriben a mRNA durante la formación del huevo en la madre y estos mRNA se incorporan al citoplasma del huevo. Después de la fertilización los mRNA se traducen en proteínas que desempeñan un papel importante en la determinación de los ejes anteroposterior y dorsoven-

**Cuadro 21-1** Estadios del desarrollo temprano de moscas de la fruta y genes que controlan cada estadio

| Estadio de desarrollo | Genes |
|---|---|
| Establecimiento de los principales ejes del cuerpo | Genes de polaridad del huevo |
| Determinación del número y la polaridad de los segmentos del cuerpo | Genes de segmentación |
| Establecimiento de la identidad de cada segmento | Genes homeóticos |

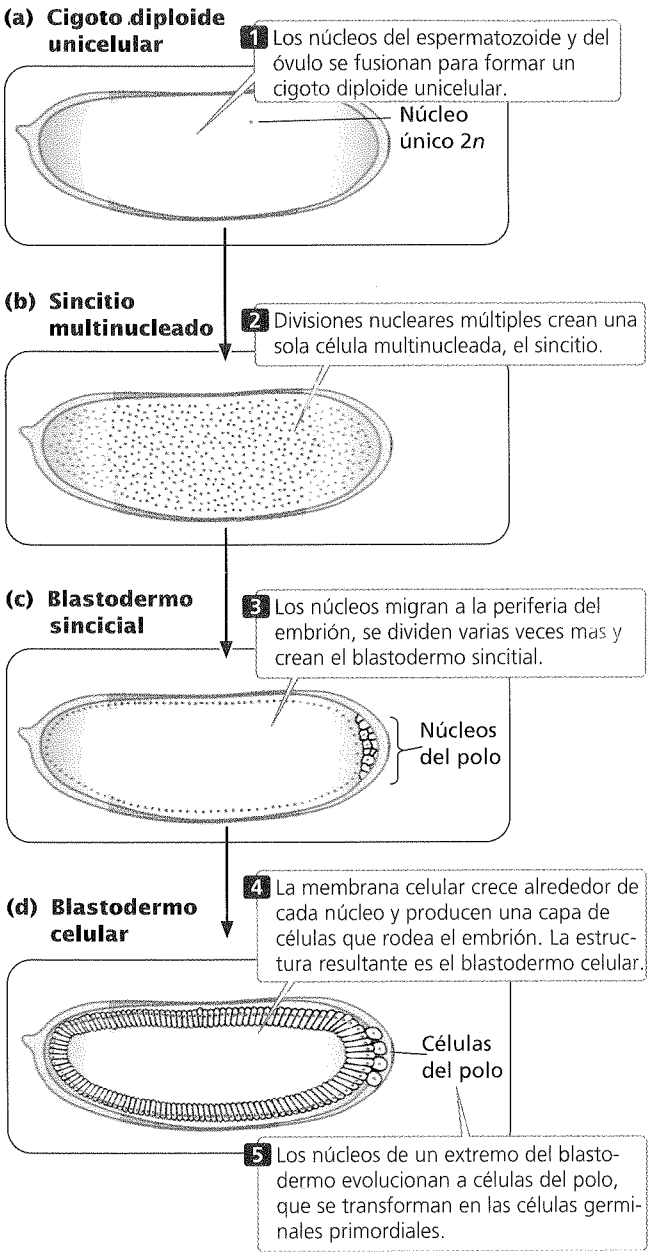



Fig. 21-4. **Desarrollo temprano de un embrión de *Drosophila*.**

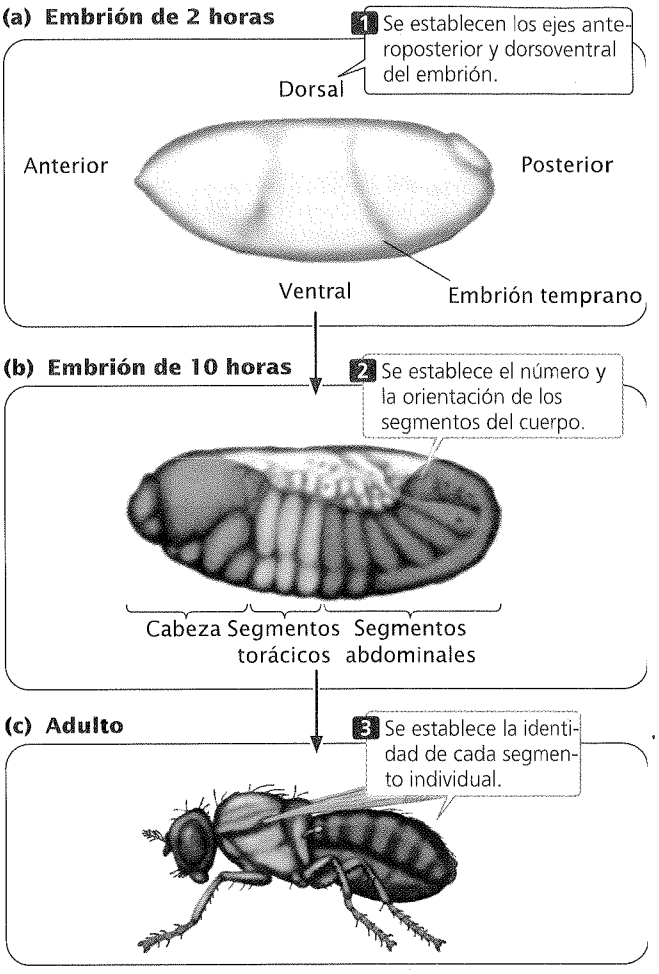



Fig. 21-5. **En un embrión de *Drosophila* temprano se establecen los ejes principales del cuerpo, se determina el número y orientación de los segmentos del cuerpo y se establece la identidad de cada segmento individual.** Juegos diferentes de genes controlan cada uno de estos tres estadios.

tral del embrión. Debido a que los mRNA de los genes de polaridad son producidos por la hembra e influyen en el fenotipo de su descendencia, los rasgos codificados por ellos son ejemplos de los efectos genéticos maternos (véase p. 119 en cap. 5).

Los genes de polaridad del huevo funcionan produciendo proteínas que se distribuyen asimétricamente en el citoplasma, y dotan de polaridad o dirección al huevo. Esta distribución asimétrica puede tener lugar de un par de maneras. Los mRNA pueden localizarse en regiones particulares del óvulo, lo que conduce a una abundancia de proteína en esas regiones cuando el mRNA es traducido. Alternativamente, los mRNA pueden distribuirse al azar, pero la proteína que codifican puede distribuirse en forma asimétrica, sea por un sistema de transporte que la conduce a regiones particulares de la célula o por su eliminación de regiones particulares por degradación selectiva.

***Determinación del eje dorsoventral.*** El eje dorsoventral define la parte posterior (el dorso) y la anterior (vientre) de una mosca (fig. 21-5). Por lo menos 12 genes diferentes determinan este eje; uno de los más importantes es un gen llamado *dorsal*. El gen *dorsal* se transcribe y traduce en el ovario materno y los mRNA y proteínas resultantes se transfieren al óvulo durante la ovogénesis. En un huevo recién puesto el mRNA y las proteínas codificados por el gen *dorsal* se encuentran distribuidos de manera uniforme en todo el citoplasma, pero después de que los núcleos migran a la periferia del embrión (fig. 21-4c), la proteína Dorsal se redistribuye. A lo largo de un lado del embrión la proteína Dorsal permanece en el citoplasma; este lado será la superficie dorsal. A lo largo del otro lado la proteína Dorsal es captada por los núcleos; este lado será la superficie ventral. En este momento hay un suave gradiente de concentración nuclear creciente de la proteína Dorsal, del lado dorsal al ventral **(fig. 21-6)**.

Se cree que la captación nuclear de la proteína Dorsal es gobernada por una proteína llamada Cactus, que se une a la proteína Dorsal y la atrapa en el citoplasma. La presencia de otra proteína más, llamada Toll, puede alterar a Dorsal, permitiéndole disociar-

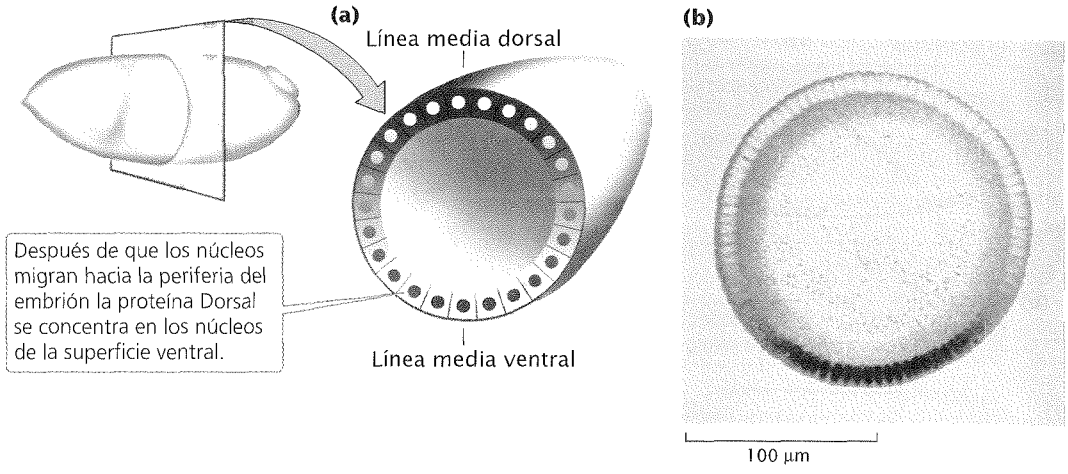



Fig. 21-6. **La proteína Dorsal presente en los núcleos ayuda a determinar el eje dorsoventral del embrión de *Drosophila*.** **(a)** Las concentraciones relativas de proteína Dorsal en el citoplasma y núcleos de las células del embrión de *Drosophila* temprano. **(b)** Microfotografía de un corte transversal del embrión que muestra la proteína Dorsal, teñida de color oscuro, en los núcleos a lo largo de la superficie ventral. (Parte b: Max Planck Institute for Developmental Biology.)

se de Cactus y pasar al núcleo. Juntas, Cactus y Toll regulan la distribución nuclear de la proteína Dorsal, la que a su vez determina el eje dorsoventral del embrión.

Dentro del núcleo la proteína Dorsal actúa como un factor de transcripción, uniéndose a sitios reguladores del DNA y activando o reprimiendo la expresión de otros genes (cuadro 21-2). La concentración nuclear alta de proteína Dorsal (como se encuentra en el lado ventral del embrión) activa un gen llamado *twist,* que produce el desarrollo del mesodermo. Las concentraciones bajas de proteína Dorsal (como las que se ven en las células del lado dorsal del embrión), activan un gen llamado *decapentaplegic,* que especifica las estructuras dorsales. De esta manera, se determinan los lados ventral y dorsal del embrión.

***Determinación del eje anteroposterior.*** El establecimiento del eje anteroposterior del embrión es un paso crucial en el desarrollo temprano. Se describirán varios genes que participan en esta vía (cuadro 21-3). Un gen importante es *bicoid,* que se transcribe primero en el ovario de una hembra adulta durante la ovogénesis. El mRNA de *bicoid* se incorpora al citoplasma del óvulo y, a medida que entra al óvulo, el mRNA de *bicoid* queda anclado al extremo anterior del óvulo por su extremo 3'. Este anclaje determina que el mRNA de *bicoid* se concentre en el extremo anterior (**fig. 21-7a**). (Se requieren otros genes que son activos en el ovario para la localización apropiada del mRNA de *bicoid* en el óvulo.) Una vez depositado el huevo el mRNA de *bicoid* se traduce en la proteína Bicoid. Debido a que la mayor parte del mRNA se encuentra en el extremo anterior del huevo la proteína Bicoid se sintetiza en esa zona y forma un gradiente de concentración a lo largo del eje anteroposterior del embrión, con una concentración alta en el extremo anterior y una concentración baja en el extremo posterior. Este gradiente se mantiene por la síntesis continua de proteína Bicoid y su vida media corta.

La concentración alta de proteína Bicoid en el extremo anterior induce el desarrollo de estructuras anteriores como la cabeza de la mosca de la fruta. Bicoid, como Dorsal, es un morfógeno. Estimula el desarrollo de estructuras anteriores al unirse a secuencias reguladoras del DNA e influir en la expresión de otros genes. Uno de los más importantes genes estimulados por la proteína Bicoid es *hunchback,* que es necesario para el desarrollo de las estructuras de cabeza y tórax de la mosca de la fruta.

El desarrollo del eje anteroposterior también se ve influido en gran medida por *nanos*, un gen de polaridad del huevo que actúa en el extremo posterior del eje. El gen *nanos* se transcribe en la hembra adulta y el mRNA resultante se localiza en el extremo posterior del huevo (**fig. 21-7b**). Después de la fertilización el mRNA de *nanos* es traducido a la proteína Nanos, que se difunde lentamente hacia el extremo anterior. El gradiente de la proteí-

**Cuadro 21-2** Genes clave que controlan el desarrollo del eje dorsoventral en las moscas de la fruta y su acción

| Gen | Dónde se expresa | Acción del producto del gen |
|---|---|---|
| *dorsal* | Ovario | Afecta la expresión de genes como *twist* y *decapentaplegic* |
| *cactus* | Ovario | Atrapa la proteína Dorsal en el citoplasma |
| *toll* | Ovario | Altera la proteína Dorsal y le permite disociarse de la proteína Cactus e ingresar a los núcleos de las células ventrales |
| *twist* | Embrión | Participa en el desarrollo de tejidos mesodérmicos |
| *decapentaplégico* | Embrión | Participa en el desarrollo de estructuras del intestino |

**Cuadro 21-3** Algunos genes clave que determinan el eje anteroposterior en las moscas de la fruta

| Gen | Dónde se expresa | Acción |
|---|---|---|
| *bicoid* | Ovario | Regula la expresión de genes responsables de las estructuras anteriores; estimula a *hunchback* |
| *nanos* | Ovario | Regula la expresión de genes responsables de las estructuras posteriores; inhibe la traducción del mRNA de *hunchback* |
| *hunchback* | Embrión | Regula la transcripción de los genes responsables de las estructuras anteriores |

na Nanos es opuesto al de la proteína Bicoid: Nanos se concentra más en el extremo posterior del embrión y menos en el extremo anterior. La proteína Nanos inhibe la formación de estructuras anteriores, por represión de la traducción del mRNA de *hunchback*. La síntesis de la proteína Hunchback es estimulada por consiguiente en el extremo anterior del embrión por la proteína Bicoid y reprimida en el extremo posterior por la proteína Nanos. Esta estimulación y represión combinadas producen un gradiente de concentración de proteína Hunchback a lo largo del eje anteroposterior que, a su vez, afecta la expresión de otros genes y ayuda a determinar las estructuras anteriores y posteriores.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los ejes principales de desarrollo en los embriones de mosca de la fruta tempranos se establecen como resultado de las diferencias iniciales de distribución de mRNA específicos y de proteínas codificadas por genes presentes en la hembra (efecto materno). Estas diferencias de distribución establecen gradientes de concentración de los morfógenos, que determinan que genes diferentes se activen en partes diferentes del embrión.

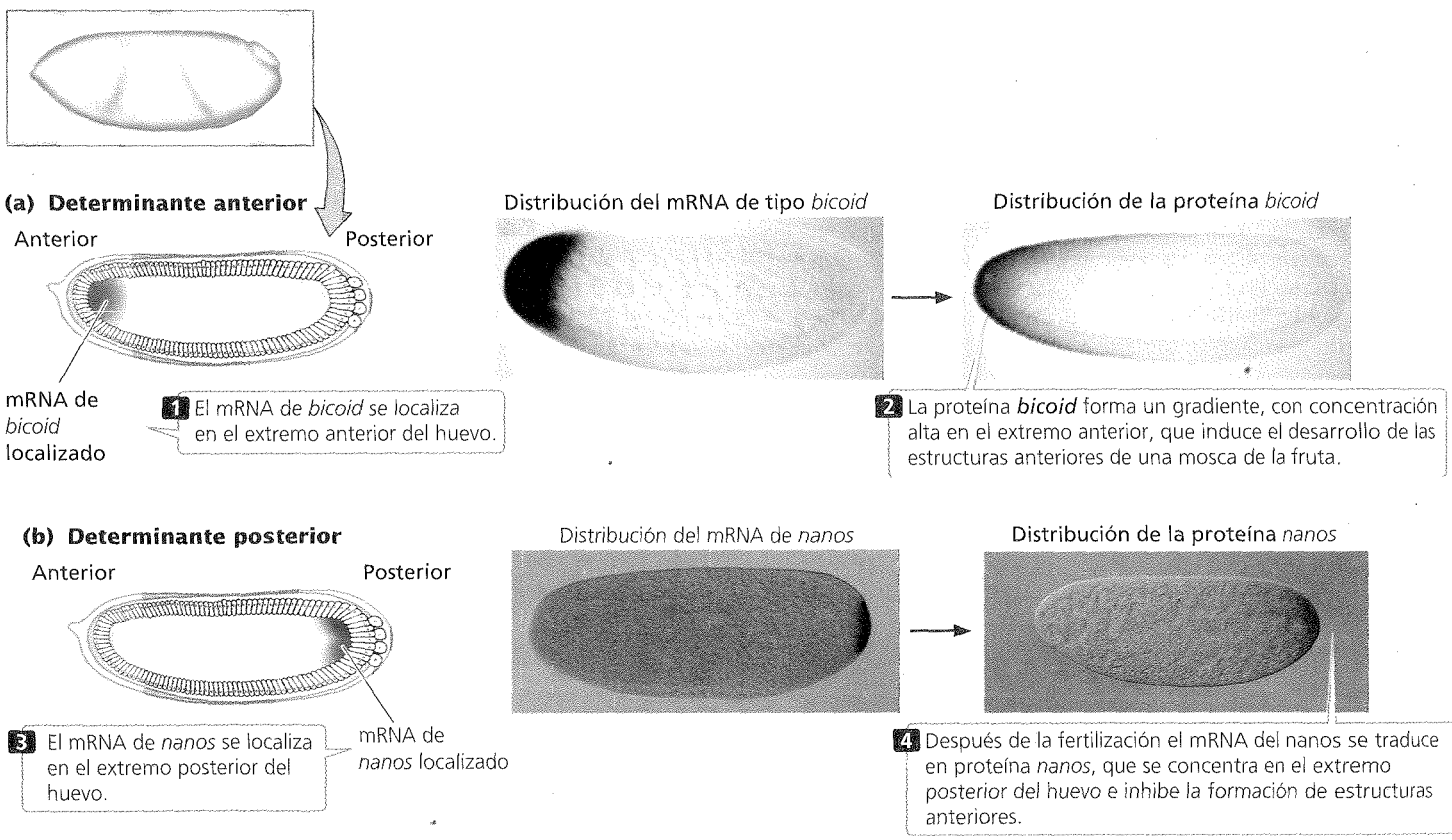



Fig. 21-7. **El eje anteroposterior en un embrión de *Drosophila* es determinado por las concentraciones de proteínas Bicoid y Nanos.** (Parte a: tomada de Christiane Nüsslein-Volhard, Determination of the Embryonic Axes of *Drosophila*, *Development*, Suppl. I[1991]:1. Parte b: Cortesía de E.R. Cavis, L.K. Dickinson y R. Lehmann, Massachusetts Institute of Technology.)

**Cuadro 21-4** Genes de segmentación y los efectos de sus mutaciones

| Clase de gen | Efecto de las mutaciones | Ejemplos de genes |
|---|---|---|
| Genes gap | Anula los segmentos adyacentes | *hunchback, Krüppel, knirps, giant, tailless* |
| Genes de la regla del par | Anula la misma parte del patrón en segmentos alternados | *runt, hairy, fushi tarazu, even paired, odd paired, skipped, sloppy, paired, odd skipped* |
| Genes de polaridad segmentaria | Afecta la polaridad de los segmentos; parte del segmento es reemplazada por una imagen en espejo de parte de otro segmento | *engrailed, wingless, gooseberry, cubitus interruptus, patched, hedgehog, disheveled, costal-2, fused* |

***Genes de segmentación.*** Como todos los insectos la mosca de la fruta tiene una estructura corporal segmentada. Cuando los ejes básicos dorsoventral y anteroposterior del embrión de la mosca de la fruta se han establecido, los **genes de segmentación** controlan la diferenciación del embrión en segmentos individuales. Estos genes afectan el número y la organización de los segmentos y sus mutaciones habitualmente alteran juegos enteros de segmentos. Después de la fertilización se transcriben cerca de 25 genes de segmentación en *Drosophila*; por tanto, no exhiben un efecto genético materno y su expresión es regulada por los gradientes de las proteínas Bicoid y Nanos.

Los genes de segmentación se clasifican en tres grupos, como se muestra en el cuadro 21-4 y en la **figura 21-8**. Los **genes gap** definen secciones grandes del embrión; las mutaciones de estos genes eliminan grupos enteros de segmentos adyacentes. Por ejemplo, las mutaciones del gen *Krüppel* causan la ausencia de varios segmentos adyacentes. Los **genes de la regla del par** definen secciones regionales del embrión y afectan segmentos alternados. Las mutaciones del gen *even-skipped* producen la deleción de los segmentos pares, en tanto que las mutaciones en el gen *fushi tarazu* causan la ausencia de los segmentos impares. Los **genes de polaridad segmentaria** afectan la organización de los segmentos. Las mutaciones en estos genes determinan que parte de cada segmento se anule y sea reemplazada por una imagen en espejo de parte o todo un segmento adyacente. Por ejemplo, las mutaciones del gen *gooseberry* determinan que la mitad posterior de cada segmento sea reemplazada por la mitad anterior de un segmento adyacente.

Los genes gap, de la regla del par y de polaridad segmentaria actúan en forma secuencial, afectando regiones progresivamente más pequeñas del embrión. Primero, los genes de polaridad del huevo activan o reprimen los genes gap, lo que divide el embrión en amplias regiones. Los genes gap, a su vez, regulan a los genes de la regla del par, que afectan el desarrollo de pares de segmentos. Finalmente, los genes de la regla del par influyen sobre los genes de polaridad segmentaria, que guían el desarrollo de los segmentos individuales.

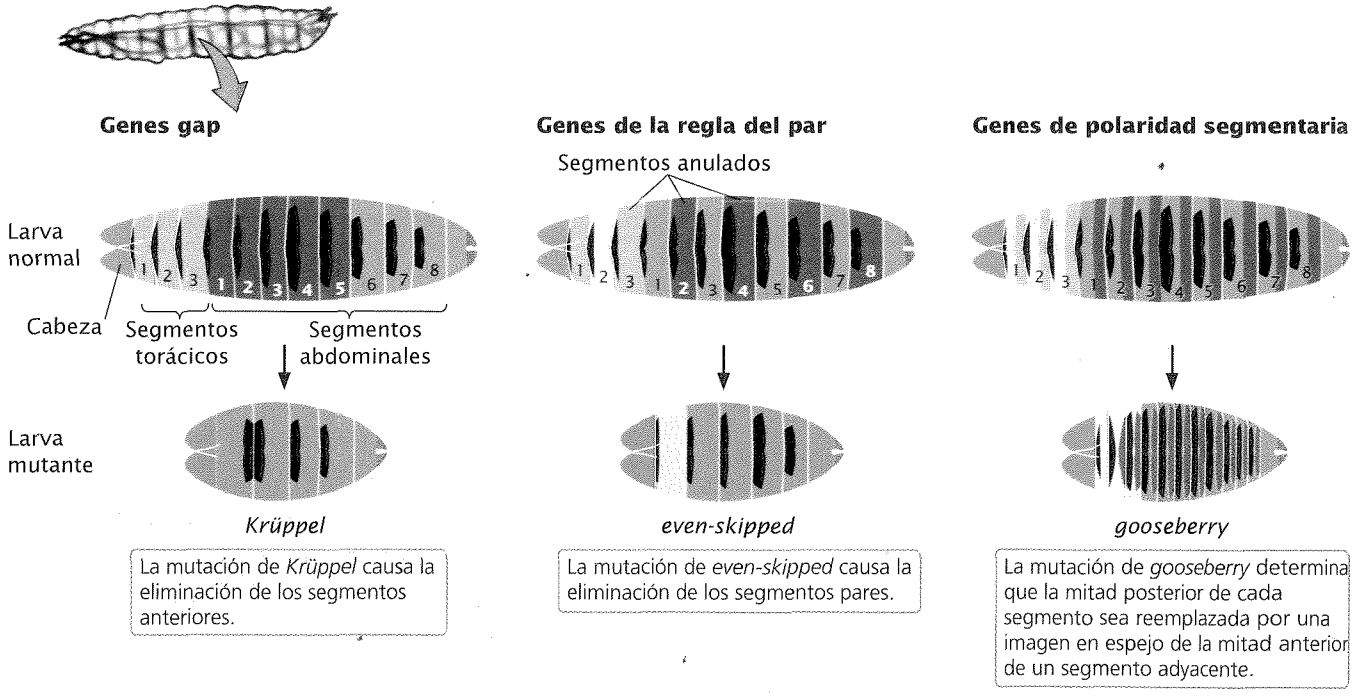



Fig. 21-8. **Los genes de segmentación controlan la diferenciación del embrión de *Drosophila* en segmentos individuales.** Los genes gap afectan secciones grandes del embrión. Los genes de la regla del par afectan segmentos alternados. Los genes de polaridad segmentaria afectan la polaridad de los segmentos.

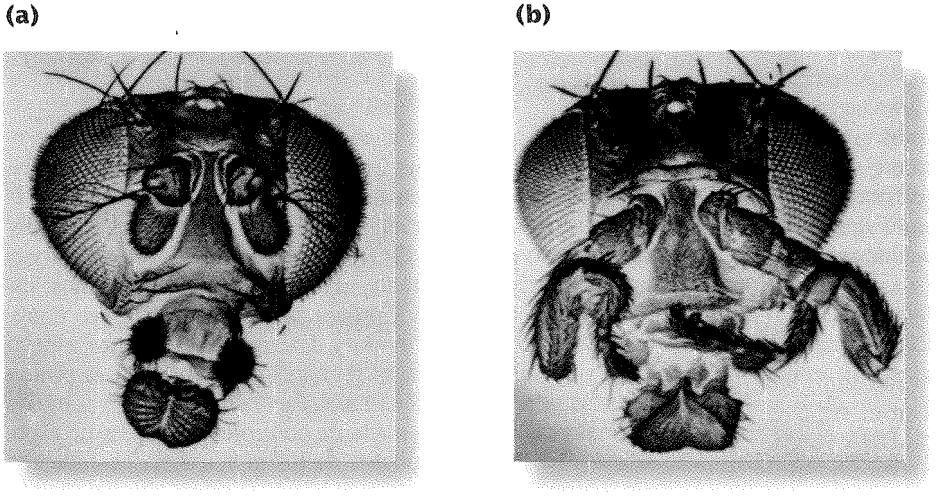



Fig. 21-9. **La mutación homeótica *Antennapedia* reemplaza las antenas por patas en una mosca de la fruta. (a)** Antena normal de tipo salvaje. **(b)** Mutante *Antennapedia*. (F.R. Turner/Biological Photo Services.)

## CONCEPTOS CLAVE

Cuando se han establecido los ejes mayores del embrión de la mosca de la fruta, los genes de segmentación determinan el número, la orientación y la organización básica de los segmentos corporales.

***Genes homeóticos.*** Después de que los genes de segmentación han establecido el número y la orientación de los segmentos los **genes homeóticos** se activan y determinan la identidad de los segmentos individuales. Los ojos normalmente surgen solo en el segmento de la cabeza, en tanto que las patas solo se desarrollan en los segmentos torácicos. Los productos de los genes homeóticos activan otros genes que codifican estas características específicas de segmento. Las mutaciones en los genes homeóticos causan que partes del cuerpo aparezcan en los segmentos erróneos.

Las mutaciones homeóticas se identificaron por primera vez en 1894, cuando William Bateson notó que las partes florales de las plantas aparecían a veces en lugares equivocados: este autor encontró, por ejemplo, flores en las que los estambres crecían en el lugar normal de los pétalos. A fines de la década de 1940, Edward Lewis empezó a estudiar las mutaciones homeóticas en *Drosophila* que causaban reestructuraciones raras de partes del cuerpo. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *Antennapedia* motivan que aparezcan patas en la cabeza de una mosca, en lugar de antenas (**fig. 21-9**).

Los genes homeóticos crean direcciones para las células de segmentos particulares, indicándoles a las células dónde se encuentran, dentro de las regiones definidas por los genes de segmentación. Cuando un gen homeótico muta, la dirección es equivocada y las células del segmento se desarrollan como si estuvieran en alguna otra parte del embrión.

Los genes homeóticos se expresan después de la fertilización y son activados por concentraciones específicas de proteínas producidas por los genes gap, de la regla del par y de polaridad segmentaria. El gen homeótico *Ultrabithorax* (*Ubx*), por ejemplo, se activa cuando la concentración de proteína Hunchback (producto de un gen gap) se encuentra dentro de ciertos valores. Estas concentrationes solo existen en la región media del embrión, de manera que *Ubx* solo se expresa en estos segmentos.

Los genes homeóticos codifican proteínas reguladoras que se unen al DNA; cada gen contiene un subconjunto de nucleótidos, denominado **caja homeótica,** que es similar en todos los genes homeóticos. La caja homeótica consiste en 180 nucleótidos y codifica 60 aminoácidos que funcionan como un dominio de unión al DNA; este dominio se relaciona con el motivo hélice-asa-hélice (fig. 16-2a). Las cajas homeóticas también están presentes en los genes de segmentación y otros genes que tienen importancia en el desarrollo espacial.

Hay dos agrupamientos principales de genes homeóticos en *Drosophila*. Un agrupamiento, el **complejo *Antennapedia***, afecta el desarrollo de la cabeza y los segmentos torácicos anteriores de la mosca adulta. El otro agrupamiento consiste en el **complejo *bithorax*** e incluye genes que influyen en los segmentos torácicos posteriores y abdominales de la mosca adulta. En conjunto, los genes *bithorax* y *Antennapedia* se denominan **complejo homeótico** (HOM-C). En *Drosophila* el complejo *bithorax* contiene tres genes y el complejo *Antennapedia* tiene cinco; todos ellos se localizan en el mismo cromosoma (**fig. 21-10**). Además de es-

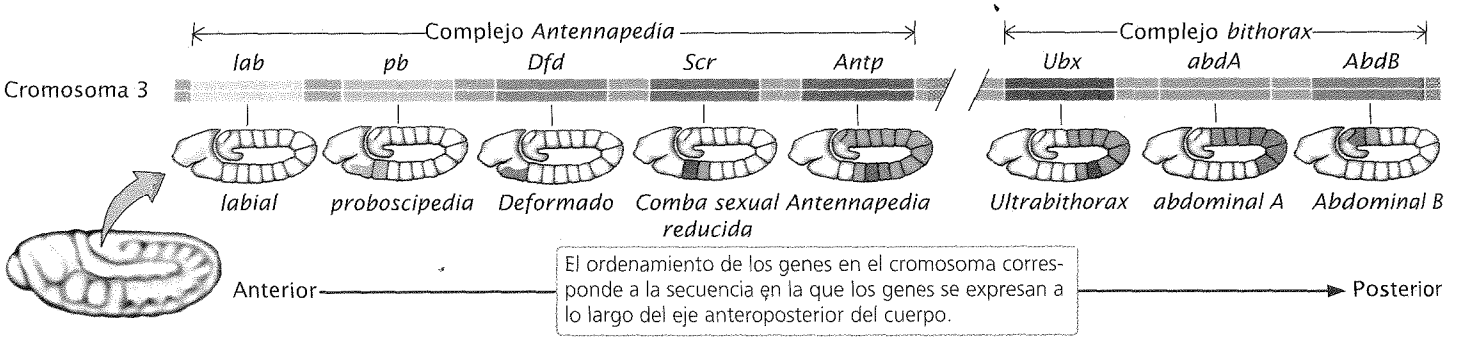



Fig. 21-10. **Los genes homeóticos, que determinan la identidad de los segmentos individuales en *Drosophila*, se encuentran en dos complejos.** El complejo *Antennapedia* tiene cinco genes y el complejo *bithorax* tiene tres genes.

tos ocho genes el HOM-C contiene muchas secuencias que regulan los genes homeóticos.

Es notable que el orden de los genes en el HOM-C es el mismo que el orden en que los genes se expresan a lo largo del eje anteroposterior del cuerpo. Los genes que se expresan en los segmentos más anteriores se encuentran en un extremo del complejo, en tanto que aquellos que se expresan en el extremo más posterior del embrión se encuentran al otro extremo de complejo (fig. 21-10). La razón de esta correlación se desconoce.

## CONCEPTOS CLAVE

Los genes homeóticos ayudan a determinar la identidad de los segmentos individuales en los embriones de *Drosophila* al producir proteínas que se unen al DNA y activan otros genes. Cada gen homeótico contiene una secuencia de consenso denominada caja homeótica, que codifica el dominio de unión al DNA.

## Genes de caja homeótica en otros organismos

Después de haber aislado y clonado los genes homeóticos de *Drosophila* los genetistas moleculares se dedicaron a determinar si existían genes similares en otros animales; se usaron sondas complementarias de los genes de caja homeótica de *Drosophila* para buscar genes homólogos que pudieran desempeñar un papel en el desarrollo de otros animales. La búsqueda fue muy exitosa: se han encontrado genes con una caja homeótica (**genes *Hox***) en todos los animales estudiados hasta ahora, entre ellos nematodos, escarabajos, erizos de mar, ranas, aves y mamíferos. Incluso se han descubierto en hongos y plantas, lo que indica que los genes *Hox* surgieron tempranamente en la evolución de los eucariontes.

En los vertebrados hay cuatro agrupamientos de genes *Hox*, cada uno de los cuales contiene de 9 a 11 genes. Es muy interesante que los genes *Hox* de otros organismos muestran la misma relación entre el orden en el cromosoma y el orden de su expresión a lo largo del eje anteroposterior del embrión, como sucede en *Drosophila* (**fig. 21-11**). Los genes *Hox* de los mamíferos, como los de *Drosophila*, codifican factores de transcripción que ayudan a determinar la identidad de regiones del cuerpo a lo largo de un eje anteroposterior.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Control del desarrollo

El desarrollo es un proceso complejo que consiste en numerosos sucesos que deben tener lugar en una secuencia muy específica. Los resultados de los estudios realizados en las moscas de la fruta y otros organismos revelan que este proceso es regulado por un gran número de genes. En *Drosophila* el eje dorsoventral y el eje anteroposterior son establecidos por los genes maternos; estos genes codifican mRNA y proteínas que se localizan en regiones específicas dentro del óvulo y determinan que genes específicos se expresen en diferentes regiones del embrión. Las proteínas de estos genes estimulan otros genes, que a su vez estimulan otros genes más, en una cascada de controles. Como es de esperar, la mayoría de los productos de los genes de la cascada son proteínas reguladoras que se unen al DNA y activan otros genes.

En el curso del desarrollo regiones cada vez más pequeñas del embrión son determinadas de manera consecutiva (**fig. 21-12**). En *Drosophila*, primero se establecen los ejes y regiones principales del embrión por los genes de polaridad del huevo. Luego, los patrones dentro de cada región son determinados por el efecto de los genes de segmentación: los genes gap definen las secciones grandes; los genes de la regla del par definen las secciones regionales del embrión y afectan segmentos alternados y los genes de polaridad segmentaria afectan los segmentos individuales. Finalmente, los genes homeóticos proporcionan una identidad peculiar a cada segmento. Los gradientes iniciales de proteínas y mRNA estimulan la expresión localizada de genes que producen gradientes más finamente localizados, que estimulan la expresión de genes aun más localizada. La regulación del desarrollo se define cada vez con mayor precisión.

Los procesos por los que se forman los miembros, los órganos y los tejidos (llamados morfogénesis) se conocen menos, aunque este patrón de expresión de genes de generalizada a localizada se encuentra con frecuencia.

## La genética del desarrollo de las flores en *Arabidopsis*

Uno de los eventos evolutivos más importantes en la vida de una planta es el cambio del crecimiento vegetativo a la floración. El momento preciso de este cambio es afectado por la estación,

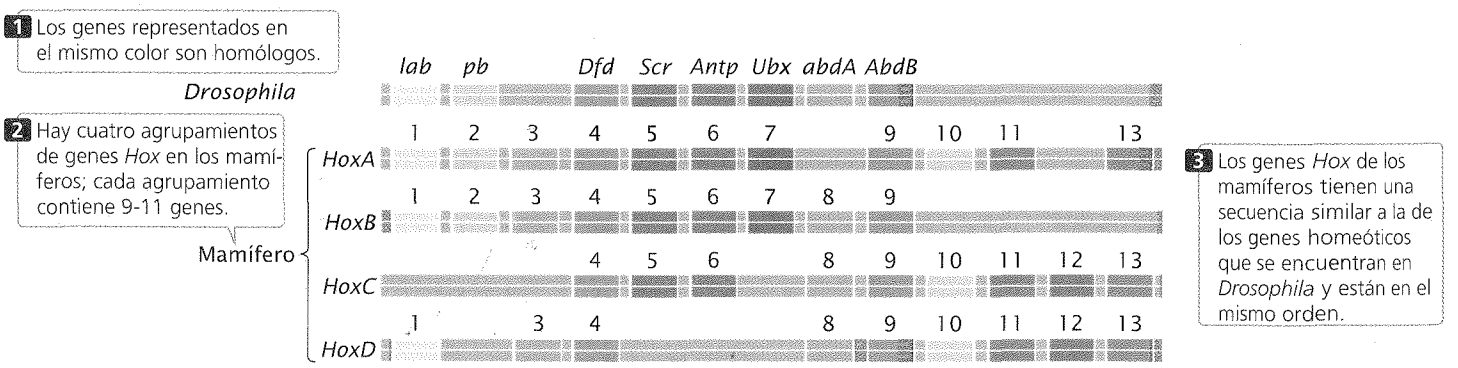



Fig. 21-11. **Los genes homeóticos de los mamíferos son similares los que se encuentran en *Drosophila*.** Los complejos están ordenados de forma que los genes con secuencias similares queden en la misma columna. Véase la figura 21-10 para los nombres completos de los genes de *Drosophila*.

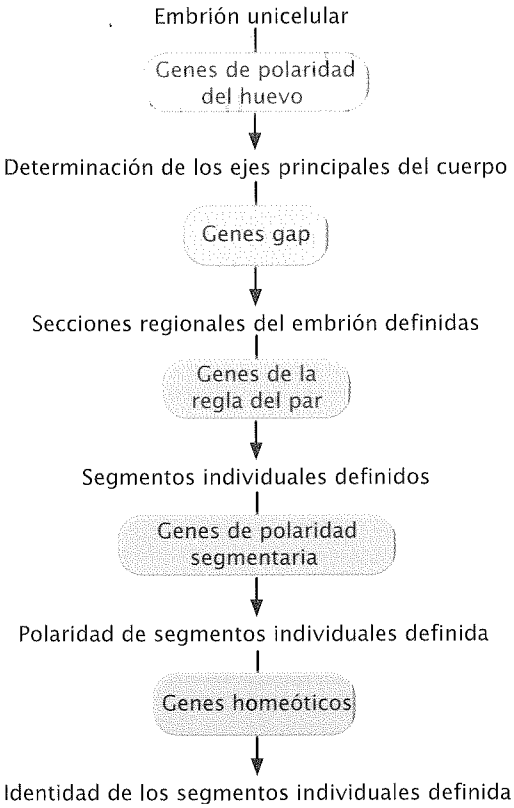



Fig. 21-12. **Una cascada de regulación genética establece la polaridad e identidad de cada segmento de *Drosophila*.** En el curso del desarrollo se determinan regiones progresivamente menores del embrión.

la duración del día, el tamaño de la planta y algunos otros factores se encuentra bajo el control de una gran cantidad de genes diferentes. El desarrollo de la flor propiamente dicha también se encuentra bajo control genético y los genes homeóticos desempeñan un papel crucial en la determinación de las estructuras florales.

Una flor está compuesta por cuatro hileras concéntricas de hojas modificadas, llamadas verticilos. El verticilo más externo (verticilo 1) consiste en los sépalos semejantes a hojas. El siguiente verticilo (verticilo 2) consiste en los pétalos, que típicamente carecen de clorofila. El verticilo 3 consiste en los estambres, que tienen polen y el verticilo 4 consiste en los carpelos que a menudo están fusionados para formar el estigma que tiene los óvulos. En *Arabidopsis* de tipo silvestre **(fig. 21-13)** existen cuatro sépalos, cuatro pétalos blancos, seis estambres (cuatro largos y dos cortos) y dos carpelos fusionados **(fig. 21-14a)**.

Elliot Meyerowitz y col. llevaron a cabo una serie de experimentos para examinar la base genética del desarrollo de las flores en *Arabidopsis thaliana*, una planta utilizada ampliamente en los estudios genéticos (véanse pp. 464-466 en cap. 16). Estos autores comenzaron por aislar y analizar mutaciones homeóticas en *Arabidopsis* que, al igual que las mutaciones homeóticas en *Drosophila*, afectan la identidad de las partes de la flor. Pudieron ubicar las mutaciones en tres grupos sobre la base de su efecto sobre la estructura floral. Los mutantes de clase A tenían carpelos en lugar de sépalos en el primer verticilo y estambres en lugar de pétalos en el segundo verticilo **(fig. 21-14b)**. El tercer verticilo consistía en estambres y el cuarto verticilo consistía en carpelos, el patrón normal. Los mutantes de clase B tenían sépalos en el primero y el segundo verticilo y carpelos en el tercero y el cuarto verticilo **(fig. 21-14c)**. El grupo final, los mutantes de clase C, tenían sépalos y pétalos en el primero y el segundo verticilo, como es normal, pero tenían pétalos y sépalos en el tercero y el cuarto verticilo **(fig. 21-14d)**.

Meyerowitz y col. llegaron a la conclusión de que cada clase de mutante carecía del producto de un gen o de un conjunto de genes que eran fundamentales para el desarrollo correcto de la flor: los mutantes de clase A carecían de la actividad del gen A, los mutantes de clase B de la actividad del gen B y los mutantes de clase C de la actividad del gen C. Estos autores propusieron que los genes de la clase A eran activos en el primero y el segundo verticilo. Los productos aislados del gen de clase A determinan que el primer verticilo se diferencie en sépalos. El producto del gen de clase A junto con los genes de clase B hacen que el segundo verticilo desarrolle pétalos. Los productos de los genes de clase C junto con los genes de clase B inducen al tercer verticilo a desarrollar estambres. Los genes de clase C solos determinan que el cuarto verticilo se convierta en carpelos. Los productos de las diferentes clases de genes y sus efectos se resumen en la conclusión de la figura 21-14.

Para explicar los resultados estos autores propusieron también que los genes de ciertas clases afectan las actividades de otros. Donde A es activa, C se ve reprimida y donde C es activa, A se

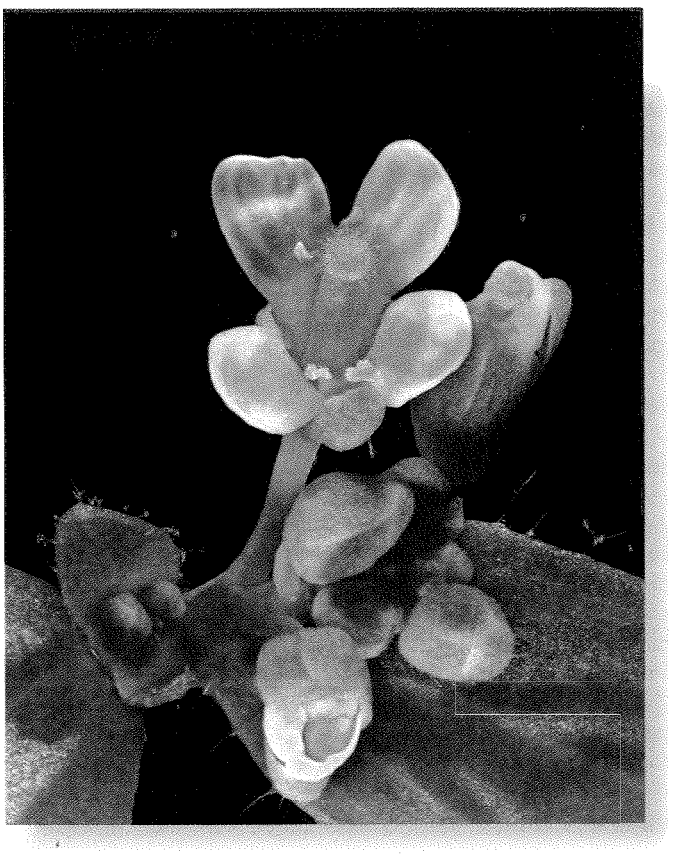


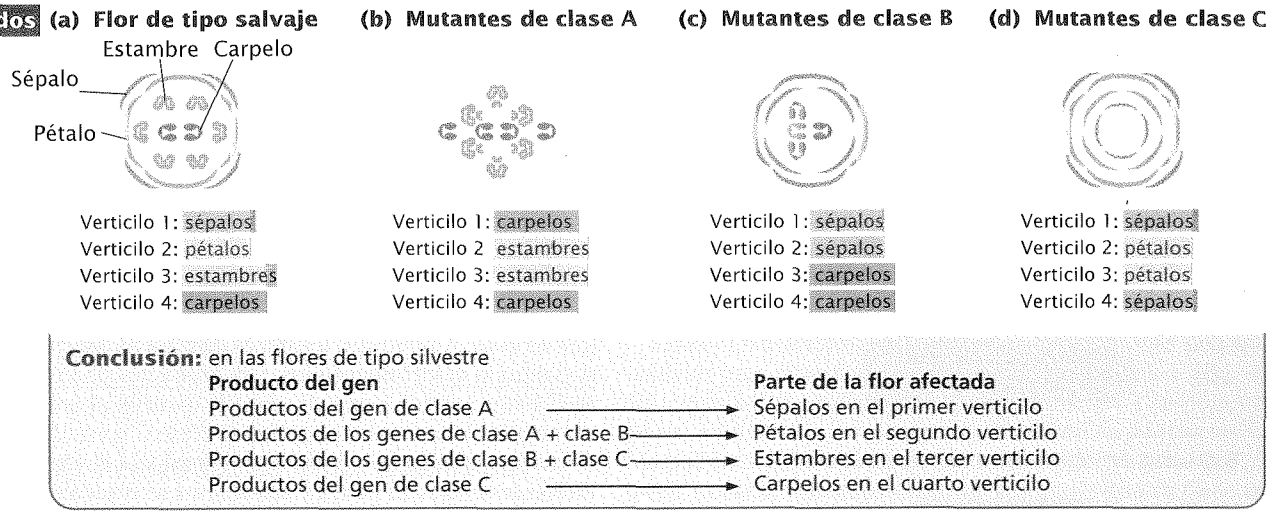
Fig. 21-13. **La flor de *Arabidopsis thaliana* tiene cuatro sépalos, cuatro pétalos blancos, seis estambres y dos carpelos fusionados.** (Darwin Dale/Photo Researchers, Inc.)

**Experimento**

**Pregunta:** ¿de qué modo los genes controlan el desarrollo de las estructuras de las flores?

**Métodos** Aislar y analizar mutantes homeóticos que afectan el desarrollo de las flores.

**Resultados**




**Conclusión:** en las flores de tipo silvestre

| Producto del gen | Parte de la flor afectada |
|---|---|
| Productos del gen de clase A | Sépalos en el primer verticilo |
| Productos de los genes de clase A + clase B | Pétalos en el segundo verticilo |
| Productos de los genes de clase B + clase C | Estambres en el tercer verticilo |
| Productos del gen de clase C | Carpelos en el cuarto verticilo |

Fig. 21-14. **El análisis de los mutantes homeóticos en *Arabidopsis thaliana* condujo a un conocimiento de los genes que determinan las estructuras florales en las plantas.**

ve reprimida. Además, si una mutación inactiva A, entonces C se vuelve activa y viceversa. Los genes clase A se expresan normalmente en los verticilos 1 y 2, los genes de clase B se expresan en los verticilos 2 y 3, y los genes de clase C se expresan en los verticilos 3 y 4 (**fig. 21-15**).

La interacción de estas tres clases de genes explica las diferentes clases de mutantes de la figura 21-14. Por ejemplo, los mutantes de clase A carecen de los productos de los genes de clase A y por tanto los genes de clase C son activos en todos los tejidos porque cuando A está inactivado, C está activado. Por consiguiente, el verticilo 1, que solo tiene productos del gen de clase C, consiste en carpelos; el verticilo 2, con los productos de los genes de clase C y clase B, produce estambres; el verticilo 3, con los productos de los genes de clase B y clase C, produce estambres y el verticilo 4, que solo tiene actividad de los genes de clase C, produce carpelos (fig. 21-14b):

Productos de los genes de clase C (en ausencia de A) → carpelos (primer verticilo)
Productos de los genes de clase B + clase C (en ausencia de A) → estambres (segundo verticilo)
Productos de los genes de clase B + clase C → estambres (tercer verticilo)
Productos de los genes de clase C → carpelos (cuarto verticilo)

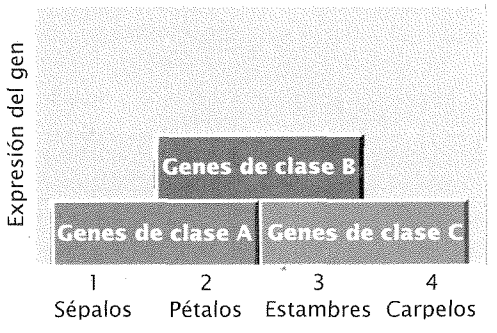



Fig. 21-15. **La expresión de los genes de clase A, B y C varía entre las estructuras de una flor.**

Para confirmar esta explicación Meyerowitz y col. cultivaron mutantes dobles y triples y predijeron el resultado. Las estructuras florales resultantes se ajustaron a sus predicciones. En los estudios ulteriores los investigadores aislaron los genes de cada clase. Existen dos genes de clase A, llamados *APETALA1 (AP1)* y *APETALA2 (AP2);* dos genes de clase B, llamados *APETALA3* y *PISTILLATA (PI)* y un gen de clase C llamado *AGAMOUS (AG).* La clonación de estos genes puso en evidencia que todos son factores de transcripción que afectan la expresión de otros genes. Los resultados de otros estudios han revelado la presencia de un grupo adicional de genes llamado *SEPALLATA (SEP)* que se expresan en los verticilos 2, 3 y 4 y que también son necesarios para el desarrollo normal de la flor. Si los genes *SEP* son defectuosos, la flor consiste totalmente en sépalos.

Algunos hallazgos de estudios en otras especies han revelado que este sistema de desarrollo de la flor existe no solo en *Arabi-*

*dopsis* sino también en otras plantas con flores. Es importante señalar que estos genes son necesarios pero no suficientes para el desarrollo correcto de la flor, y otros genes también forman parte de la identidad de las diferentes partes de las flores.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los genes homeóticos de las plantas controlan el desarrollo de las estructuras florales en las plantas. Los productos de cuatro clases de genes homeóticos interactúan para determinar la formación de los cuatro verticilos que constituyen una flor completa.

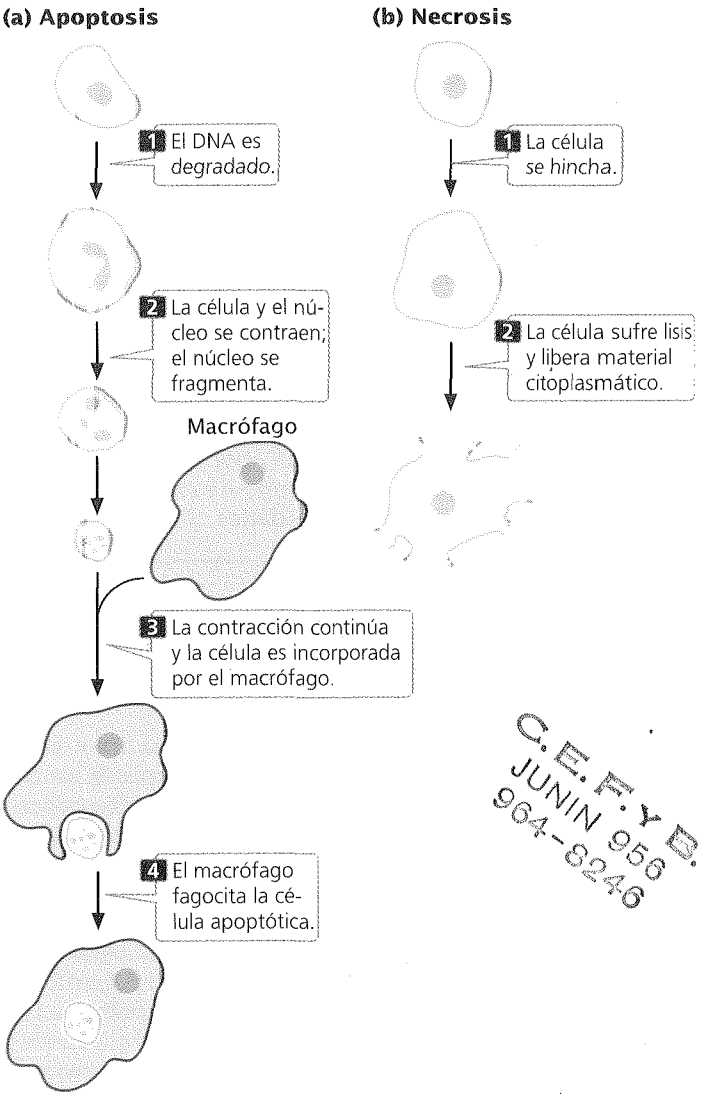
## Muerte celular programada en el desarrollo

La muerte celular es una parte integral de la vida multicelular. Las células de muchos tejidos tienen una vida limitada y mueren y son reemplazadas continuamente por nuevas células. La muerte celular da forma a muchas partes del cuerpo durante el desarrollo: es responsable de la desaparición de la cola de un renacuajo durante la metamorfosis y produce la eliminación del tejido entre los dedos para producir la mano humana. La muerte celular también se usa para eliminar células peligrosas que han escapado a los controles normales (véase la próxima sección sobre cáncer).

La muerte celular en los animales es iniciada a menudo por la propia célula en un tipo de suicidio celular denominado **apoptosis**. En este proceso el DNA de una célula es degradado, su núcleo y citoplasma se retraen y la célula es fagocitada por otras células sin que se derrame su contenido **(fig. 21-16a)**. Las células lesionadas, en cambio, mueren de una manera relativamente no controlada llamada necrosis. En este proceso, una célula se hincha y estalla, derramando su contenido sobre las células vecinas y produciendo una respuesta inflamatoria **(fig. 21-16b)**. La apoptosis es fundamental en la embriogénesis; la mayor parte de los animales multicelulares no puede completar su desarrollo si se inhibe este proceso.

Sorprendentemente la mayoría de las células están programadas para sufrir apoptosis y solo sobrevivirán si el programa de muerte interno se mantiene continuamente inhibido. El proceso de apoptosis está muy regulado y depende de numerosas señales que provienen de dentro y fuera de la célula. Los genetistas han identificado varios genes que tienen importancia en los diversos estadios de regulación de la apoptosis. Algunos de estos genes codifican enzimas llamadas **caspasas,** que degradan otras proteínas en sitios específicos (después del ácido aspártico). Cada caspasa se sintetiza como un precursor grande, inactivo (procaspasa) que es activado por escisión, a menudo por otra caspasa. Cuando una caspasa es activada, escinde otras procaspasas que desencadenan una mayor actividad de caspasa. La cascada resultante de actividad caspasa escinde finalmente las proteínas esenciales para la función de la célula, como las que sostienen la membrana nuclear y el citoesqueleto. Las caspasas también escinden una proteína que normalmente mantiene una enzima que divide el DNA (DNAsa) en una forma inactiva. La degradación de esta proteína activa la DNAsa y conduce a la degradación del DNA, lo que finalmente produce la muerte celular.

Las procaspasas y otras proteínas necesarias para la muerte celular son producidas continuamente por las células sanas, por lo que el potencial para el suicidio celular siempre está presente. Varias señales diferentes pueden activar la apoptosis; por ejemplo,




C.E.F.Y.B. JUNIN 956 964-8246

Fig. 21-16. **La muerte celular programada por apoptosis es distinta de la muerte celular no controlada a través de la necrosis.**

la infección por un virus puede activar las células inmunes para secretar sustancias hacia una célula infectada, haciendo que esa célula sufra apoptosis. Se cree que este proceso es un mecanismo de defensa diseñado para prevenir la reproducción y la diseminación de los virus. De forma similar el daño del DNA puede inducir la apoptosis y así prevenir la replicación de secuencias mutadas. El daño de las mitocondrias y la acumulación de una proteína mal plegada en el retículo endoplasmático también estimula la muerte celular programada.

La apoptosis en el desarrollo de los animales todavía se conoce poco, pero se cree que es controlada a través de la señalización de célula a célula. La muerte celular que causa la desaparición de la cola de un renacuajo, por ejemplo, es activada por la tiroxina, una hormona producida por la glándula tiroides, cuya concentración aumenta durante la metamorfosis. Se cree que la eliminación de las células entre los dedos en desarrollo en los seres humanos es resultado de señales localizadas provenientes de las células cercanas.

Los síntomas de muchas enfermedades y trastornos son causados por la apoptosis o, en algunos casos, su ausencia. En las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, los síntomas son causados por una pérdida de neuronas por apoptosis. En los infartos de miocardio y en los accidentes cerebrovasculares algunas células mueren por necrosis, pero muchas otras sufren apoptosis. El cáncer a menudo es estimulado por mutaciones en genes que regulan la apoptosis, lo que conduce a un fracaso de la apoptosis que en condiciones normales eliminaría las células cancerosas.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las células son capaces de sufrir apoptosis (muerte celular programada), un proceso muy regulado que depende de enzimas llamadas caspasas. La apoptosis desempeña un papel importante en el desarrollo de los animales y está implicada en varias enfermedades.

## Evo-devo: estudio de la evolución y el desarrollo

"La ontogenia recapitula la filogenia" es una frase familiar creada en la década de 1860 por el zoólogo alemán Ernst Haeckel para describir su idea, actualmente considerada errónea, de que los organismos repiten su historia evolutiva durante el desarrollo. Según la teoría de Haeckel, un embrión humano atraviesa los estadios de pez, anfibio, reptil y mamífero antes de desarrollar rasgos humanos.

Aunque la ontogenia no recapitula la filogenia, muchos biólogos evolutivos hoy están volviendo al estudio del desarrollo para entender mejor los procesos y los patrones de la evolución. A veces llamado "evo-devo" el estudio de la evolución a través del análisis del desarrollo está revelando que los mismos genes integran a menudo vías de desarrollo en organismos muy distantes evolutivamente. En los seres humanos y los insectos, por ejemplo, el mismo gen controla el desarrollo de los ojos, a pesar de que se creía que los ojos de insectos y mamíferos habían evolucionado de manera independiente. De forma similar los biólogos en un principio pensaban que la segmentación en los vertebrados e invertebrados era similar solo superficialmente, pero actualmente se sabe que en *Drosophila* y el anfioxo (un organismo marino estrechamente relacionado con los vertebrados), un gen llamado *engrailed* divide el embrión en segmentos específicos. Un gen llamado *distalless,* que crea las piernas de una mosca de la fruta, también tiene importancia en el desarrollo de apéndices ramificados en los crustáceos. Este mismo gen también estimula excrecencias corporales en muchos otros organismos, desde los gusanos poliquetos hasta la estrella de mar.

Genes similares pueden ser parte de una vía de desarrollo común a dos especies diferentes, pero pueden tener efectos bastante diferentes. Por ejemplo, un gen *Hox* llamado *AbdB* ayuda a definir el extremo posterior de un embrión de *Drosophila*; un grupo similar de genes en las aves divide el ala en tres segmentos. En otro ejemplo, el gen *sog* de la mosca de la fruta estimula las células para asumir una orientación ventral en el embrión, pero la expresión de un gen similar llamado *chordin* en los vertebrados causa que las células asuman una orientación dorsal, exactamente al revés que en las moscas de la fruta.

La conclusión que surge de estos estudios es que un conjunto pequeño de genes comunes puede ser la base de muchos procesos básicos del desarrollo en muchos organismos diferentes. Aunque la eufónica frase de Haeckel "la ontogenia recapitula la filogenia" es incorrecta, la evo-devo está demostrando que el desarrollo puede revelar muchas cosas sobre el proceso de la evolución.

# Inmunogenética

Un supuesto básico de la biología del desarrollo es que cada célula somática posee un juego idéntico de información genética y que ningún gen se pierde durante el desarrollo. Aunque este supuesto es válido para la mayoría de las células, hay algunas excepciones importantes; una de estas excepciones son los genes que codifican la función inmunitaria en los vertebrados.

El sistema inmunitario proporciona protección contra las infecciones producidas por bacterias, virus, hongos y parásitos específicos. El foco de una respuesta inmunitaria es un **antígeno**, que se define como cualquier molécula que produce una reacción inmunitaria. Aunque cualquier molécula puede ser un antígeno, la mayor parte son proteínas. El sistema inmunitario es notable por su capacidad de reconocer un número casi ilimitado de posibles antígenos.

El cuerpo está lleno de proteínas, de forma que es esencial que el sistema inmunitario pueda distinguir entre los antígenos propios y los antígenos extraños. A veces, la capacidad de establecer distinción desaparece y el cuerpo produce una reacción inmunitaria contra sus propios antígenos, al provocar una **enfermedad autoinmunitaria** (cuadro 21-5).

## Organización del sistema inmunitario

El sistema inmunitario contiene varios componentes diferentes y usa varios mecanismos para proporcionar protección contra los

**Cuadro 21-5** Ejemplos de enfermedades autoinmunes

| Enfermedad | Tejidos atacados |
|---|---|
| Enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto | Glándula tiroides |
| Fiebre reumática | Músculo cardíaco |
| Lupus eritematoso sistémico | Articulaciones, piel y otros órganos |
| Artritis reumatoide | Articulaciones |
| Diabetes mellitus insulino dependiente | Células productoras de insulina del páncreas |
| Esclerosis en placas | Vaina de mielina alrededor de las células nerviosas |

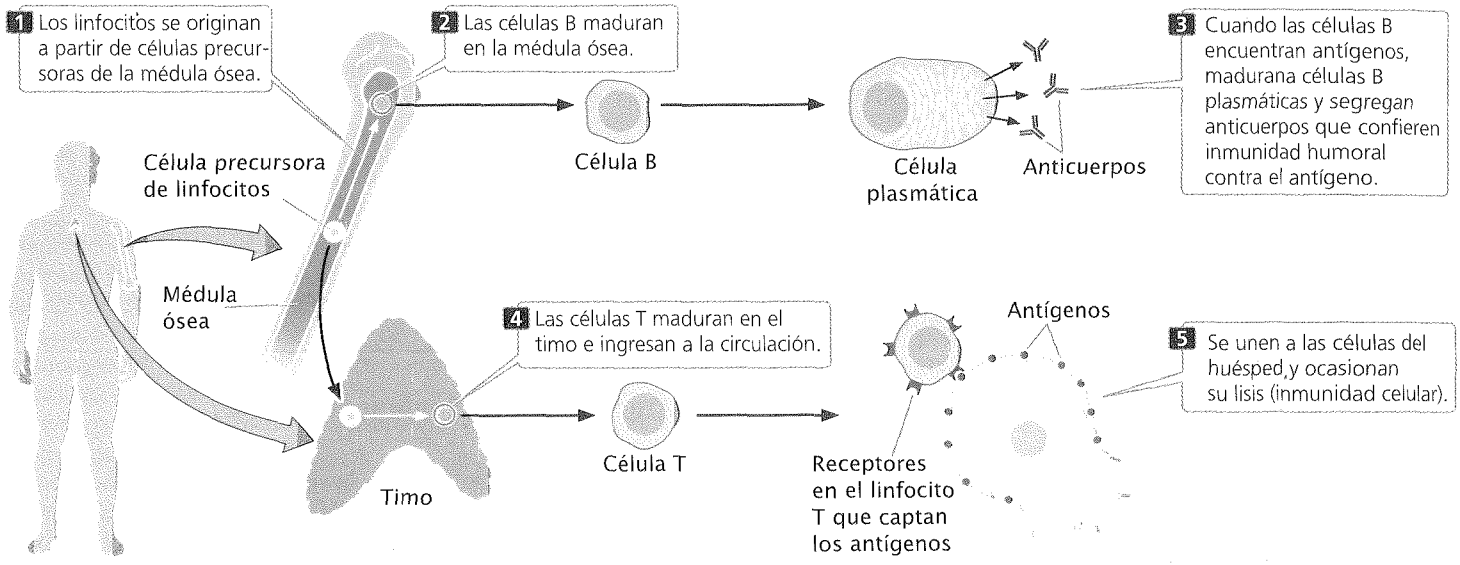



Fig. 21-17. **Las respuesta inmunes se divididen en la inmunidad humoral, en la que las células B producen anticuerpos y en la inmunidad celular, mediada por los linfocitos T.**

patógenos, pero la mayor parte de las respuestas inmunitarias pueden agruparse en dos clases principales: la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Aunque es conveniente imaginar estas clases como sistemas separados, interactúan y se influyen significativamente entre sí.

La **inmunidad humoral** se centra en la producción de anticuerpos por linfocitos especiales llamados **células B (fig. 21-17)**, que maduran en la médula ósea. Los **anticuerpos** son proteínas que circulan en la sangre y otros líquidos corporales, se unen a sus antígenos específicos y los marcan para la destrucción por las células fagocíticas. Los anticuerpos también activan un conjunto de proteínas llamado complemento, que ayudan a lisar las células y atraen a los macrófagos.

La **inmunidad celular** es mediada por los **linfocitos T (fig. 21-17)**, que son linfocitos especializados que maduran en el timo y solo responden a los antígenos que se encuentran en la superficie de las células propias. Cuando un patógeno como un virus ha infectado una célula huésped, algunos antígenos virales aparecen en la superficie celular. Ciertas proteínas, llamadas **receptores de la célula T**, presentes en la superficie de los linfocitos T, se unen a estos antígenos y marcan la célula infectada para la destrucción. Los receptores de la célula T deben unirse simultáneamente a un antígeno extraño y un antígeno propio denominado **antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)** en la superficie celular. No todos los linfocitos T atacan células que tienen antígenos extraños; algunos ayudan a regular las respuestas inmunitarias, al proporcionar comunicación entre los diferentes componentes del sistema inmunitario.

¿Cómo puede reconocer el sistema inmunitario un número casi ilimitado de antígenos extraños? Es de hacer notar que cada linfocito maduro está programado genéticamente para atacar uno y solo un antígeno específico: cada célula B madura produce anticuerpos contra un solo antígeno y cada linfocito T es capaz de unirse solo a un tipo de antígeno extraño.

Si cada linfocito es específico de un solo tipo de antígeno, ¿cómo se desarrolla una respuesta inmunitaria? La **teoría de la selección clonal** propone que al principio existe un gran grupo de millones de linfocitos diferentes, cada uno de los cuales es capaz de unirse sólo a un antígeno **(fig. 21-18)**, de forma que pueden detectarse millones de diferentes antígenos extraños. Para ilustrar la selección clonal, imaginemos que una proteína extraña entra en el cuerpo. Solo unos pocos linfocitos del conjunto serán específicos para este antígeno extraño en particular. Cuando uno de estos linfocitos encuentra el antígeno extraño y se une a él, el linfocito es estimulado a dividirse. Los linfocitos proliferan rápidamente y producen una gran población de células genéticamente idénticas (un clon), cada una de las cuales es específica para ese antígeno en particular.

Esta proliferación inicial de linfocitos T y B específicos de antígeno se conoce como **respuesta inmunitaria primaria (fig. 21-18)**; en la mayoría de los casos la respuesta primaria destruye al antígeno extraño. Después de la respuesta inmunitaria primaria la mayoría de los linfocitos del clon mueren, pero unos pocos continúan circulando en el cuerpo. Estas **células de memoria** pueden permanecer en la circulación durante años o incluso durante el resto de la vida del individuo. Si el mismo antígeno reaparece en algún momento en el futuro, las células de memoria específicas de ese antígeno se activan y rápidamente producen otro clon de células capaces de unirse al antígeno. La aparición de este segundo clon se denomina **respuesta inmunitaria secundaria (fig. 21-18)**. La capacidad de producir rápidamente un segundo clon de células específicas para el antígeno explica la inmunidad duradera que a menudo sigue a la recuperación de una enfermedad. Por ejemplo, las personas que tienen varicela habitualmente tienen inmunidad de por vida frente a la enfermedad. La respuesta inmunitaria secundaria también es la base de la vacunación, que estimula una respuesta inmunitaria primaria a un antígeno y produce células de memoria que pueden producir una respuesta secundaria rápidamente si ese mismo antígeno aparece en el futuro.

Para las respuestas inmunitarias se requieren tres juegos de proteínas: los anticuerpos, los receptores de las células T y los antígenos de histocompatibilidad mayores. La siguiente sección explica cómo se genera la enorme diversidad de estas proteínas.

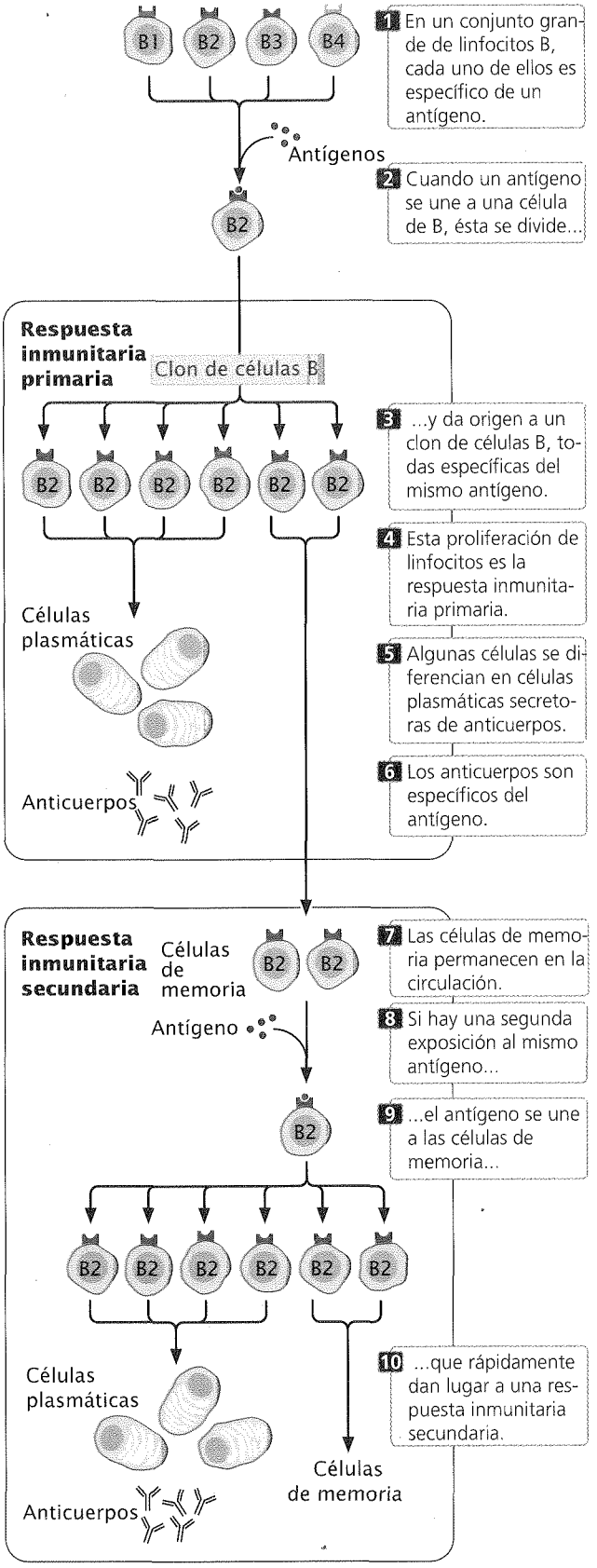



Fig. 21-18. **La respuesta inmune contra un antígeno específico se produce a través de la selección clonal.**

## CONCEPTOS CLAVE

Cada célula B y T del sistema inmunitario es genéticamente capaz de unirse a un tipo de antígeno extraño. Cuando un linfocito se une a un antígeno, el linfocito sufre repetidas divisiones y da origen a un clon de linfocitos genéticamente idénticos (respuesta primaria), todos ellos específicos del mismo antígeno. Las células de memoria permanecen en la circulación por largos períodos; si el antígeno aparece de nuevo, las células de memoria proliferan rápidamente y generan una respuesta inmunitaria secundaria.

## Estructura de las inmunoglobulinas

Los productos principales de la respuesta inmunitaria humoral son los anticuerpos, también llamados inmunoglobulinas. Cada molécula de inmunoglobulina (Ig) consiste en cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas livianas idénticas y dos cadenas pesadas idénticas, que adoptan una estructura en forma de letra Y (**fig. 21-19**).

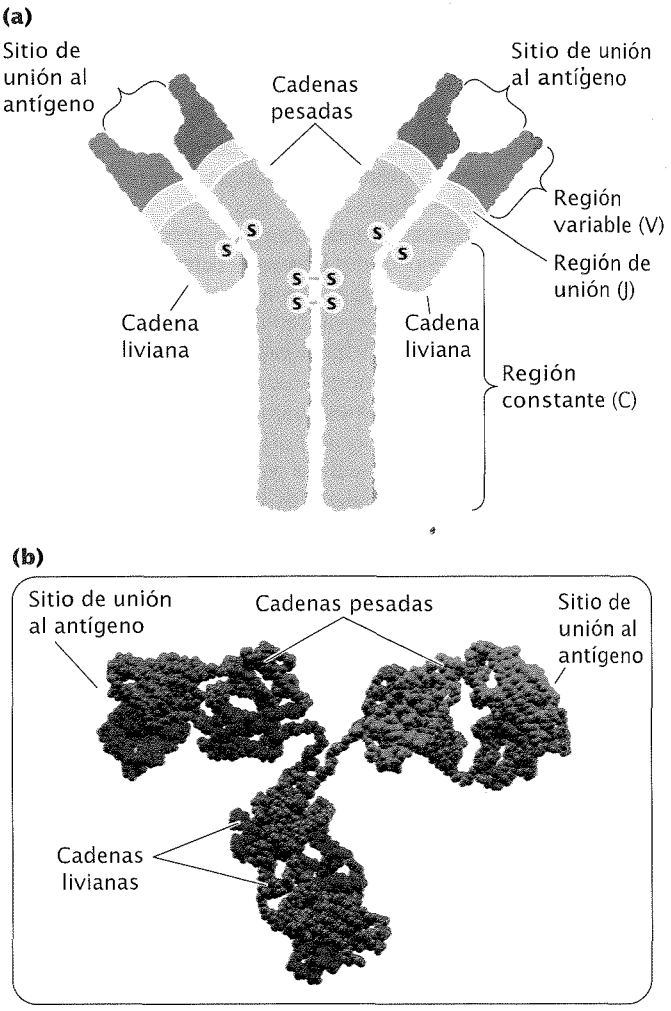



Fig. 21-19. **Cada molécula de inmunoglobulina consiste en cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas, que se combinan para formar una estructura en forma de letra Y. (a)** Estructura de una inmunoglobulina. **(b)** Modelo espacial plegado.

Puentes disulfuro unen las dos cadenas pesadas en el tallo de la Y y una cadena liviana a una cadena pesada en cada brazo de la Y. Los sitios de unión al antígeno se encuentran en el extremo de los dos brazos.

Las cadenas livianas de las inmunoglobulinas pertenecen a dos tipos básicos, las cadenas kappa y lambda. Una molécula de inmunoglobulina puede tener dos cadenas kappa o dos cadenas lambda, pero no puede tener una de cada tipo. Tanto las cadenas livianas como las pesadas tienen una región variable en un extremo y una región constante en el otro extremo; las regiones variables de moléculas de inmunoglobulina diferentes varían en la secuencia de aminoácidos, en tanto que las regiones constantes de inmunoglobulinas diferentes tienen secuencias similares. Las regiones variables de las cadenas livianas y pesadas constituyen la región fijadora de antígenos y especifican el tipo de antígeno al que el anticuerpo puede unirse.

Los mamíferos tienen cinco clases básicas de inmunoglobulinas, conocidas como IgM, IgD, IgE, IgG e IgA. Cada clase se define por el tipo de cadena pesada que se encuentra en la inmunoglobulina. Las diferentes clases de anticuerpos tienen funciones diferentes o aparecen en momentos diferentes durante una respuesta inmunitaria, o ambas cosas. Por ejemplo, en una respuesta primaria, todas las células B producen inicialmente IgM, pero cuando la respuesta inmunitaria avanza, pasan a producir una combinación de IgM e IgD. Después las células B pueden cambiar para producir una de las otras clases de inmunoglobulinas.

## La generación de la diversidad de anticuerpos

El sistema inmunitario es capaz de fabricar anticuerpos contra virtualmente cualquier antígeno que un individuo pudiera encontrar durante su vida: cada ser humano es capaz de fabricar cerca de $10^{15}$ moléculas de anticuerpos diferentes. Los anticuerpos son proteínas, por lo que deben estar codificadas las secuencias de aminoácidos de los $10^{15}$ anticuerpos potenciales en el genoma humano. Sin embargo, en el genoma humano hay menos de $1 \times 10^5$ genes y, de hecho, solo $3 \times 10^9$ pares de bases en total; entonces, ¿cómo puede codificarse esta gran diversidad de anticuerpos?

La respuesta reside en el hecho de que los genes de los anticuerpos están compuestos de segmentos. Hay varias copias de cada tipo de segmento y cada una difiere ligeramente de las otras. Durante la maduración de un linfocito los segmentos se unen para crear un gen de inmunoglobulina. Una copia particular de cada segmento se usa al azar y, debido a que hay múltiples copias de cada tipo, hay muchas combinaciones posibles de los segmentos. Por consiguiente, un número limitado de segmentos puede codificar una diversidad grande de anticuerpos.

Para ilustrar este proceso de armado del anticuerpo se describirán las cadenas livianas de las inmunoglobulinas. Las cadenas kappa y lambda son codificadas por genes separados en cromosomas diferentes. Cada gen está compuesto de tres tipos de segmentos: *V*, para designar la región variable; *J*, para la región de unión y *C*, para la región constante. Los segmentos *V* codifican la mayor parte de la región variable de las cadenas livianas, el segmento *C* codifica la región constante de la cadena y los segmentos *J* codifican un juego corto de nucleótidos que une al segmento *V* con el *C*.

El número de segmentos *V*, *J* y *C* difiere entre las especies. Para el gen de la cadena kappa humana hay de 30 a 35 segmentos funcionales diferentes del gen *V*, 5 genes *J* diferentes y un solo segmento de gen *C*, todos los cuales están presentes en el DNA de línea germinal **(fig. 21-20a)**. Los segmentos de gen *V*, que tienen alrededor de 400 pb de longitud, se localizan en el mismo cromosoma y están separados entre sí por cerca de 7 000 pb. Los segmentos del gen *J* tienen aproximadamente 30 pb de longitud y todos juntos abarcan alrededor de 1 400 pb.

Al principio, un linfocito inmaduro hereda todos los segmentos del gen *V* y todos los segmentos del gen *J* presentes en la línea germinal. Durante la maduración del linfocito, la **recombinación somática** dentro de un mismo cromosoma desplaza uno de los genes *V* a una posición adyacente a la posición de uno de los segmentos del gen *J* **(fig. 21-20b)**. En la figura 21-20b, $V_2$ (el segundo de aproximadamente 35 segmentos diferentes del gen *V*) sufre una recombinación somática que lo ubica al lado de $J_3$ (el tercero de 5 segmentos del gen *J*); los segmentos intermedios se pierden.

Después de que ha tenido lugar la recombinación somática el gen combinado *V-J-C* se transcribe y se procesa **(fig. 21-20c y d)**. El mRNA maduro que resulta contiene solo secuencias para un solo segmento *V, J y C*; este mRNA se traduce en una cadena liviana funcional **(fig. 21-20e)**. De esta manera cada célula B humana madura produce un único tipo de cadena liviana kappa y células B diferentes producen cadenas kappa ligeramente diferentes, de acuerdo con la combinación de segmentos *V* y *J* que se forma.

El gen que codifica la cadena liviana lambda está organizado de una manera similar, pero difiere del gen de la cadena kappa en el número de copias de los diferentes segmentos. En el gen humano para la cadena liviana lambda hay de 29 a 33 segmentos funcionales diferentes del gen *V* y 4 o 5 segmentos funcionales diferentes de los genes *J* y *C* (cada segmento de gen *C* se une a un segmento *J* diferente). La recombinación somática tiene lugar entre los segmentos de la misma manera que en el gen de la cadena kappa, generando muchas posibles combinaciones de cadenas livianas lambda.

El gen que codifica la cadena pesada de las inmunoglobulinas posee segmentos *V, J* y *C*, pero este gen también posee segmentos *D* (de diversidad). La recombinación somática que tiene lugar durante la maduración del linfocito une un segmento del gen *D* a un segmento del gen *J* y luego un segmento del gen *V* se une a este segmento combinado *D-J* **(fig. 21-21a y b)**. La transcripción y procesamiento del RNA de este gen produce un mRNA que codifica solo un tipo particular de cadena pesada **(fig 21-21 c-e)**. Así, es posible la aparición de muchos tipos diferentes de cadenas livianas y pesadas.

La recombinación somática es provocada por las proteínas RAG1 y RAG2, que generan separaciones de la doble cadena en secuencias de nucleótidos específicas llamadas secuencias de señal de recombinación, que flanquean los segmentos de los genes *V, D, J* y *C*. Las proteínas de reparación del DNA luego procesan y unen los extremos de segmentos particulares **(fig. 21-22)**.

Además de la recombinación somática otros mecanismos contribuyen a la diversidad de los anticuerpos. Primero, cada tipo de cadena liviana puede combinarse con cada tipo de cadena pesada para formar una molécula de inmunoglobulina funcional, lo que aumenta la cantidad de variaciones posibles de los anticuerpos. Segundo, el proceso de recombinación que une los segmentos de genes *V, J, D* y *C* en la célula B en desarrollo es poco preciso y con frecuencia unos pocos nucleótidos al azar se pierden o agregan a las uniones de los segmentos recombinantes. Esta **diversidad por unión** aumenta en gran medida la variación entre los anticuerpos. Tercero, una tasa alta de mutaciones, denominada

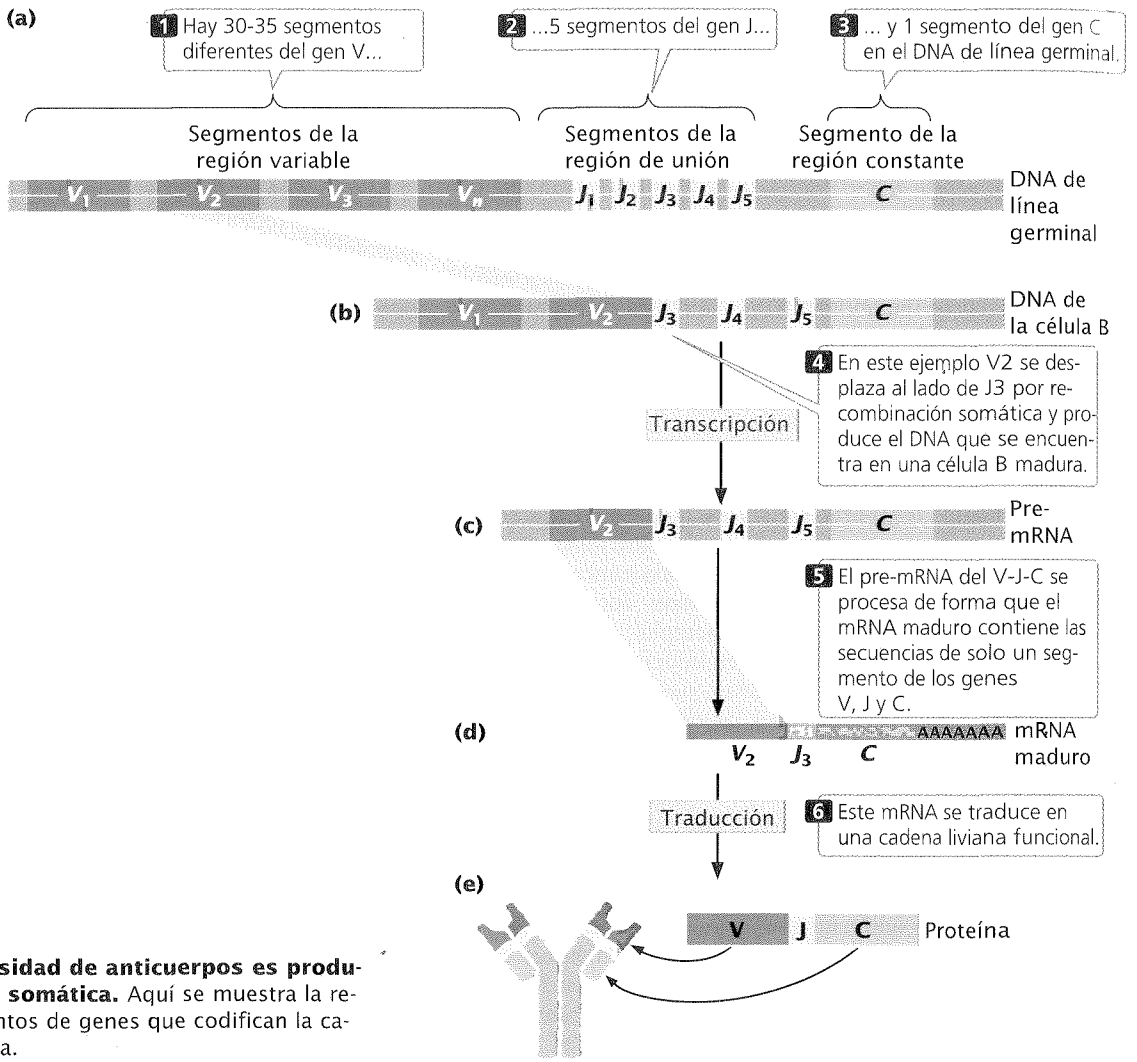



Fig. 21-20. **La diversidad de anticuerpos es producida por recombinación somática.** Aquí se muestra la recombinación entre segmentos de genes que codifican la cadena liviana kappa humana.

**hipermutación somática** (cuya causa se desconoce), es característica de los genes de las inmunoglobulinas.

## CONCEPTOS CLAVE

Los genes que codifican las cadenas de los anticuerpos están organizados en segmentos, y el DNA de la línea germinal contiene versiones múltiples de cada segmento. La gran cantidad de combinaciones posibles de los segmentos *V, J* y *D* permite que se genere una inmensa variedad de anticuerpos diferentes. Esta diversidad aumenta por las combinaciones diferentes de cadenas livianas y pesadas, por el agregado y eliminación al azar de nucleótidos en las zonas de unión de los segmentos y por las altas tasas de mutación características de los genes de las inmunoglobulinas.

## Diversidad del receptor de la célula T

Como sucede con las células B, cada linfocito T maduro tiene una especificidad determinada genéticamente para un tipo de antígeno, que se expresa a través de los receptores de la célula. Los receptores de la célula T son estructuralmente similares a las inmunoglobulinas **(fig. 21-23)** y se localizan en la superficie celular; la mayoría de los receptores de la célula T están compuestos por una cadena polipeptídica alfa y una beta, unidas por puentes disulfuro. Un extremo de cada cadena está incluido en la membrana celular; el otro extremo se proyecta fuera de la célula y se une a los antígenos. Como las cadenas de las inmunoglobulinas, cada cadena del receptor de la célula T posee una región constante y una región variable (fig. 21-23); las regiones variables de las dos cadenas representan el sitio de unión al antígeno.

Los genes que codifican las cadenas alfa y beta del receptor de la célula T están organizados de forma muy similar a la de los que codifican las cadenas pesadas y livianas de las inmunoglobulinas: cada gen está formado por segmentos que sufren recombinación somática antes de la transcripción del gen. Por ejemplo, el gen humano para la cadena alfa consiste en principio en 44 a 46 segmentos de gen *V*, 50 segmentos de gen *J* y un solo segmento de gen *C*. La organización del gen de la cadena de la beta es similar, solo que también contiene segmentos *D*. Existe la combinación al azar de cadenas alfa y beta y la diversidad de unión, pero no hay ninguna evidencia de que exista hipermutación somática en los genes del receptor de la célula T.

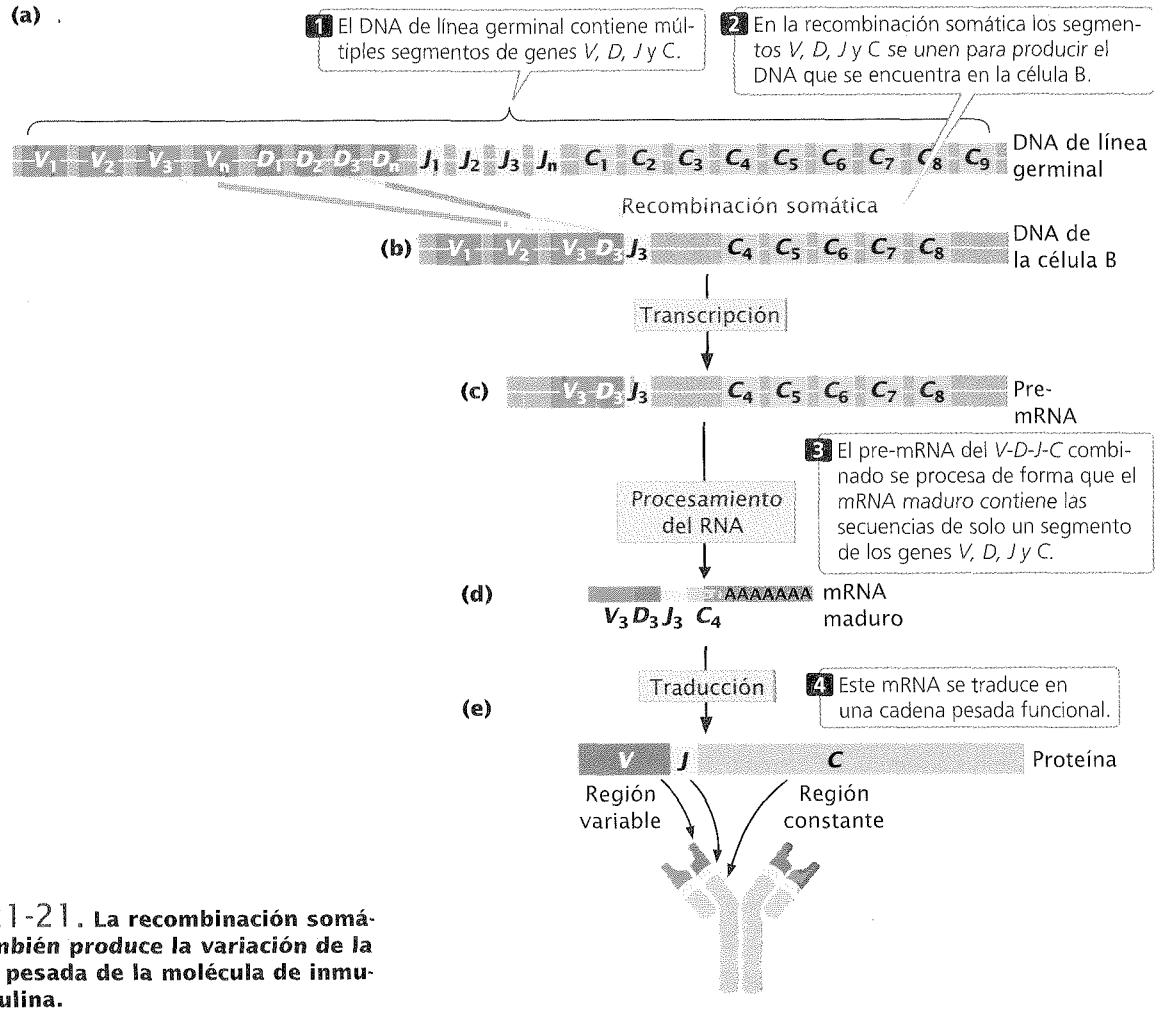



Fig. 21-21. **La recombinación somática *también produce* la variación de la cadena pesada de la molécula de inmunoglobulina.**

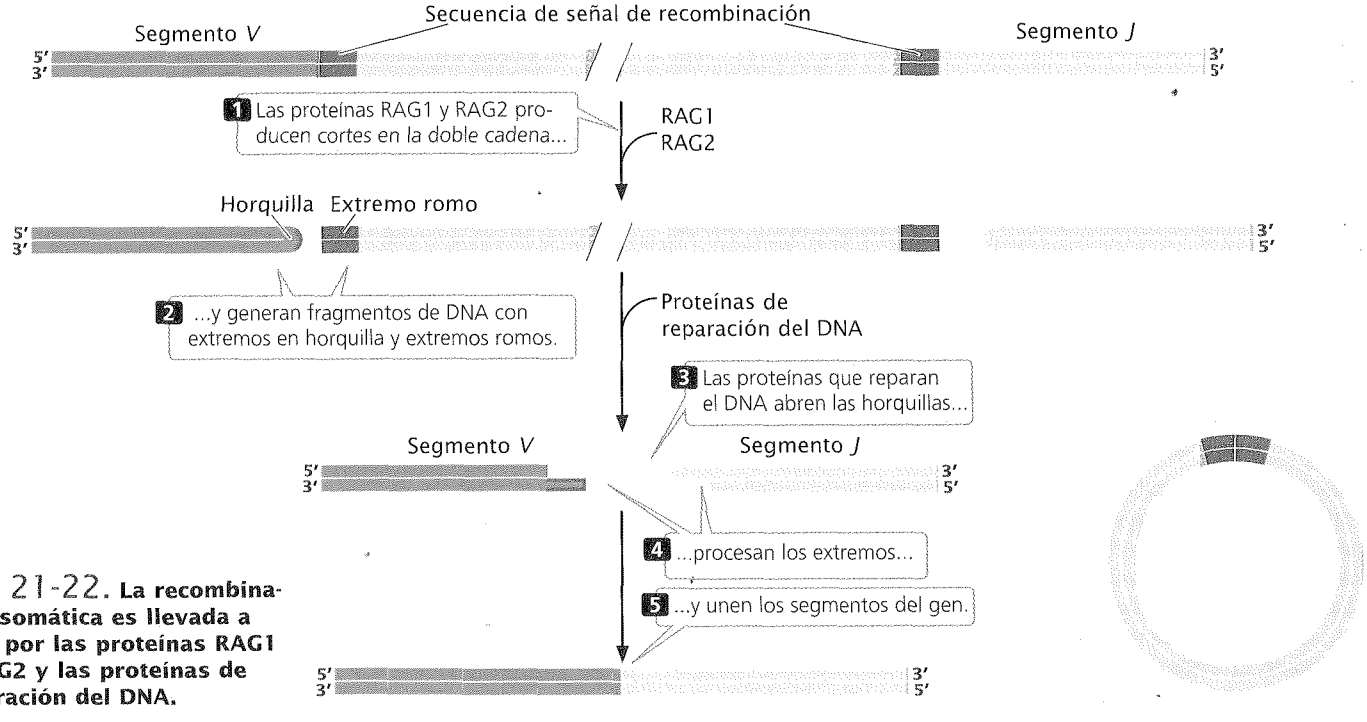



Fig. 21-22. **La recombinación somática es llevada a cabo por las proteínas RAG1 y RAG2 y las proteínas de reparación del DNA.**

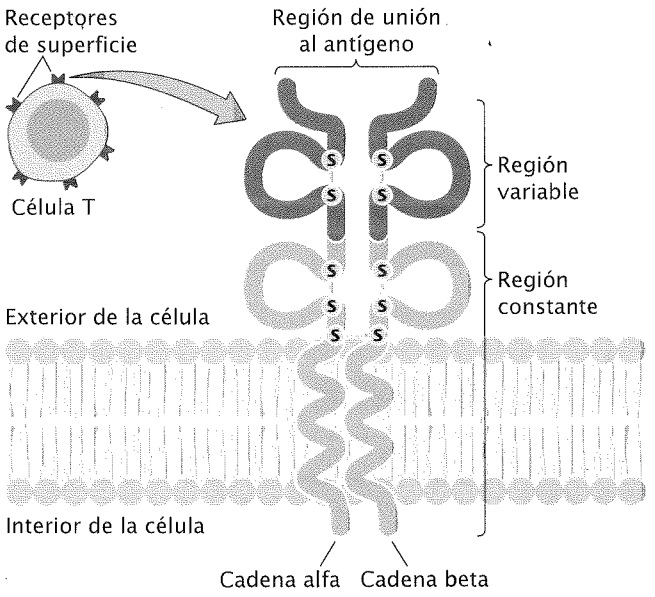



Fig. 21-23. **Un receptor de célula T está compuesto por dos cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales tiene una región variable y una fija.** La mayoría de los receptores de célula T están compuestos de cadenas polipeptídicas alfa y beta que se mantienen unidas por puentes disulfuro. Un extremo de cada cadena atraviesa la membrana celular; los otros extremos se proyectan fuera de la célula y se unen a los antígenos.

## CONCEPTOS CLAVE

Como los genes que codifican los anticuerpos, los genes de las cadenas del receptor de célula T consisten en segmentos que sufren recombinación somática, que generan así una enorme cantidad de sitios de unión al antígeno.

## Genes del complejo mayor de histocompatibilidad

Cuando se transfieren tejidos de una especie a otra o incluso de un miembro a otro de una misma especie, los tejidos trasplantados habitualmente son rechazados por el animal huésped. Los resultados de los primeros estudios mostraron que este rechazo de injertos se debe a una respuesta inmunitaria que ocurre cuando se detectan los antígenos de la superficie del tejido injertado y son atacados por los linfocitos T en el organismo huésped. Los antígenos que producen el rechazo de injertos se denominan antígenos de histocompatibilidad y son codificados por un agrupamiento de genes denominado complejo mayor de histocompatibilidad.

Los linfocitos T solo son activados cuando el receptor de la célula T se une *simultáneamente* a un antígeno extraño *y* al propio antígeno de histocompatibilidad de la célula huésped. La razón para este requisito no está clara; puede ser un mecanismo de reserva de los linfocitos T para que actúen contra patógenos que han invadido las células. Cuando un cuerpo extraño, como un virus, es ingerido por un macrófago u otra célula, porciones parcialmente digeridas del cuerpo extraño, que contienen los antígenos, se exponen en la superficie del macrófago (**fig. 21-24**). A tra-

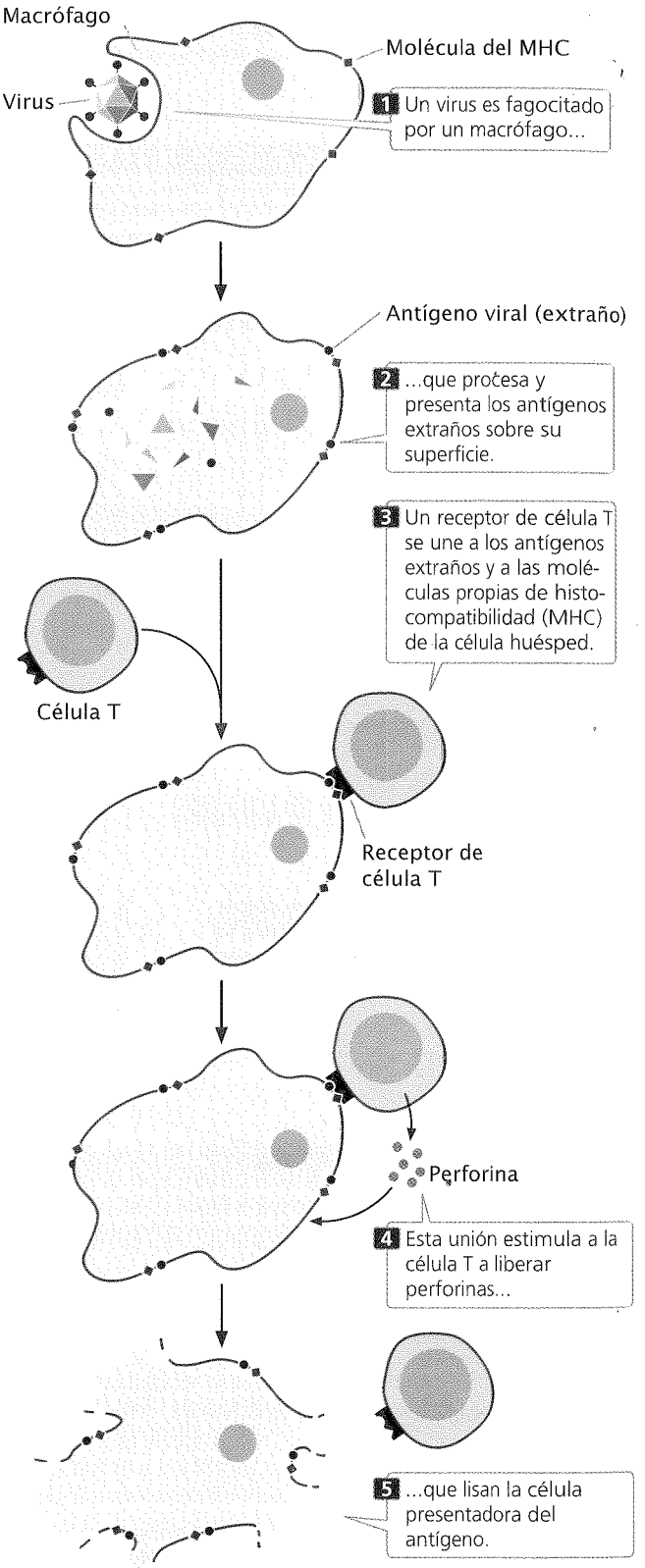



Fig. 21-24. **Los linfocitos T son activados por la unión a un antígeno extraño y a un antígeno de histocompatibilidad en la superficie de una célula propia.**

vés de sus receptores de célula T los linfocitos T se unen a la proteína de histocompatibilidad y al antígeno extraño y secretan sustancias que destruyen la célula que contiene el antígeno o activan otros linfocitos B y T o a ambos.

Los genes del MHC se encuentran entre los genes más variables conocidos: hay más de 100 alelos diferentes para algunos loci del MHC. Debido a que cada persona posee cinco o más loci de MHC y porque es posible la existencia de muchos alelos en cada locus no hay dos personas (con la excepción de los gemelos idénticos) que produzcan el mismo juego de antígenos de histocompatibilidad. La variación en los antígenos de histocompatibilidad proporciona a cada uno de nosotros una identidad única a nuestras propias células, que permite que nuestros sistemas inmunitarios distingan lo propio de lo no propio. Esta variación también es causa del rechazo de los trasplantes de órganos.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los genes del MHC codifican proteínas que proporcionan la identidad a las células de cada organismo individual. Para producir una respuesta inmunitaria, un receptor de célula T debe unirse simultáneamente a un antígeno de histocompatibilidad (propio) y a un antígeno extraño específico.

## Genes y trasplante de órganos

Para una persona con un órgano gravemente dañado una operación de trasplante puede ser la única esperanza de supervivencia. El trasplante exitoso requiere más que de las habilidades de un cirujano; también requiere una compatibilidad genética entre el paciente y la persona que dona el órgano.

El destino del tejido trasplantado depende en gran medida del tipo de antígenos presentes en la superficie de sus células. Debido a que habitualmente los tejidos extraños son rechazados por el huésped el trasplante exitoso de tejidos entre personas diferentes es muy difícil. El rechazo de tejidos puede verse inhibido en parte por fármacos que interfieren con la inmunidad celular. Lamentablemente este tratamiento puede crear problemas graves para los pacientes trasplantados porque pueden tener dificultades para defenderse de los patógenos comunes y pueden morir por uña infección. La única otra opción para controlar la reacción inmunitaria es compatibilizar cuidadosamente al donante y al receptor, aumentando al máximo las similitudes genéticas.

Los antígenos de los tejidos que provocan la reacción inmunitaria más fuerte son los mismos usados por el sistema inmunitario para marcar sus propias células, codificados por el MHC. Éste ocupa una región de más de 3 millones de pares de bases en el cromosoma 6 humano y tiene muchos alelos, lo que proporciona antígenos del MHC diferentes en las células de personas diferentes y permite al sistema inmunitario reconocer las células extrañas.

La gravedad de un rechazo inmunitario de un órgano trasplantado depende del número de antígenos del MHC no compatibles que existan en las células del tejido trasplantado. Los antígenos eritrocitarios ABO también son importantes porque desencadenan una reacción inmunitaria muy potente. El donante ideal es un gemelo idéntico del paciente, que tendrá exactamente los mismos antígenos del MHC y ABO. Lamentablemente la mayoría de los pacientes no tiene un gemelo idéntico. El mejor donante en segundo lugar es un hermano con los mismos antígenos principales del MHC y ABO. Si no hay un hermano, se considera la posibilidad de usar un donante de la población general. Se efectúa el intento de compatibilizar la mayor cantidad de antígenos del MHC del donante y del receptor como sea posible y se usan fármacos inmunosupresores para controlar el rechazo que ocurre debido a las incompatibilidades. El éxito a largo plazo de los trasplantes depende de cuán grande es la similitud. La tasa de supervivencia después de los trasplantes de riñón (el más exitoso de los trasplantes de órganos principales) aumenta de 63% con una compatibilidad de cero a un antígeno del MHC hasta 90% de cuatro.

# Genética del cáncer

El cáncer mata a uno de cada cinco estadounidenses y los tratamientos para el cáncer insumen miles de millones de dólares todos los años. El cáncer no es una única enfermedad; más bien, es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por la presencia de células que no responden a los controles normales de la división. Las células cancerosas se dividen de forma rápida y continua, para crear tumores que desplazan y comprimen las células normales y finalmente roban nutrientes a los tejidos sanos. Las células de un tumor avanzado pueden separarse del tumor y viajar a sitios distantes del cuerpo, donde pueden implantarse y desarrollar nuevos tumores. Los cánceres más frecuentes en los Estados Unidos son los de mama, próstata, pulmón, colon y recto y sangre (cuadro 21-6).

## La naturaleza del cáncer

Las células normales crecen, se dividen, maduran y mueren en respuesta a un conjunto complejo de señales internas y externas. Una célula normal recibe señales estimuladoras e inhibidoras y su crecimiento y división son regulados por un equilibrio delicado entre estas fuerzas contrarias. En una célula cancerosa, una o más de las señales está alterada, lo que determina que las células proliferen con una velocidad anormalmente alta. A medida que pierden su respuesta a los controles normales, las células cancerosas pierden gradualmente su forma regular y sus límites, formando una masa bien definida de células anormales, es decir un tumor. Si las células del tumor permanecen localizadas, se dice que el tumor es benigno; si las células invaden otros tejidos, se dice que el tumor es **maligno**. Las células que viajan a otros sitios del cuerpo, donde establecen tumores secundarios, han establecido **metástasis**.

## El cáncer como enfermedad genética

El cáncer surge como resultado de los defectos fundamentales de la regulación de la división celular y su estudio tiene por consiguiente importancia no solo para la salud pública, sino también para nuestro conocimiento básico de la biología celular. En el curso de los años se ha propuesto un gran número de teorías para explicar el cáncer, pero en la actualidad se sabe que la mayoría de los cánceres, y quizá todos, surgen por defectos en el DNA.

**Cuadro 21-6** Incidencia estimada de diversos cánceres y mortalidad por cáncer en los Estados Unidos en 2004

| Tipo de cáncer | Nuevos casos estimados por año | Muertes estimadas por año |
|---|---|---|
| Mama | 230 110 | 29 900 |
| Próstata | 217 440 | 40 580 |
| Pulmón y bronquio | 173 770 | 160 440 |
| Colon y recto | 146 940 | 56 730 |
| Linfoma | 62 250 | 20 730 |
| Vejiga | 60 240 | 12 710 |
| Melanoma | 55 100 | 7 910 |
| Útero | 40 320 | 7 090 |
| Leucemias | 33 440 | 23 300 |
| Páncreas | 31 860 | 31 270 |
| Cavidad oral y faringe | 28 260 | 7 230 |
| Ovario | 25 580 | 16 090 |
| Estómago | 22 710 | 11 780 |
| Hígado | 18 920 | 14 270 |
| Encéfalo y sistema nervioso | 18 400 | 12 690 |
| Cuello uterino | 10 520 | 3 900 |
| Cánceres de tejidos blandos, incluso el corazón | 8 680 | 3 660 |
| Todos los cánceres | 1 368 030 | 563 700 |

Fuente: American Cancer Society, *Cancer Facts and Figures*, 2004 (Atlanta: American Cancer Society, 2004), p. 4.

Las primeras observaciones sugirieron que el cáncer puede ser resultado de un daño genético. Primero, se determinó que muchos agentes, como la radiación ionizante y los productos químicos que causan mutaciones también producen cáncer (son carcinógenos). Segundo, algunos cánceres se asocian en forma constante con determinadas anomalías cromosómicas. Cerca del 90% de las personas con leucemia mieloide crónica, por ejemplo, tienen una translocación recíproca entre el cromosoma 22 y el cromosoma 9 (fig. 9-31). Tercero, algunos tipos específicos de cáncer tienden a presentarse en forma familiar. El retinoblastoma, un cáncer raro de la retina de la infancia, aparece con frecuencia alta en unas pocas familias y se hereda como rasgo dominante autosómico, lo que sugiere que un único gen es responsable de estos casos de enfermedad.

Aunque estas observaciones indicaban que los genes tenían alguna importancia en el cáncer, la teoría del cáncer como enfermedad genética tenía varios problemas importantes. Si el cáncer es heredado, cada célula del cuerpo debería recibir el gen causante del cáncer y por consiguiente todas las células deberían transformarse en cancerosas. En los tipos de cáncer familiar, sin embargo, los tumores aparecen en los casos típicos solo en ciertos tejidos y a menudo solo cuando la persona alcanza una edad avanzada. Finalmente, muchos cánceres no son en absoluto familiares e incluso en los cánceres que por lo general lo son aparecen casos aislados en familias sin antecedentes de la enfermedad.

En 1971 Alfred Knudson propuso un modelo para explicar la base genética del cáncer. Knudson estaba estudiando el retinoblastoma, un cáncer que a menudo se desarrolla en un solo ojo, pero que de vez en cuando aparece en ambos ojos. Knudson encontró que, cuando el retinoblastoma aparece en ambos ojos, el inicio se produce a una edad temprana y los niños afectados tienen a menudo parientes cercanos que también tienen retinoblastoma.

Knudson propuso que el retinoblastoma es resultado de dos defectos genéticos separados, y que la presencia de ambos es necesaria para que el cáncer se desarrolle **(fig. 21-25)**. Este autor sugirió que, en los casos en que la enfermedad afecta solamente un ojo, una sola célula en un ojo sufre dos mutaciones consecutivas. Debido a que la posibilidad de que estas dos mutaciones ocurran en una sola célula es remota, el retinoblastoma es raro y en los casos típicos se desarrolla en un solo ojo. Para los casos bilaterales Knudson propuso que el niño hereda una de las dos mutaciones requeridas para el cáncer, por lo que cada célula contiene esta mutación inicial. En estos casos todo lo que se requiere para que el cáncer se desarrolle es que una célula del ojo sufra la segunda mutación. Debido a que cada ojo posee millones de célu-

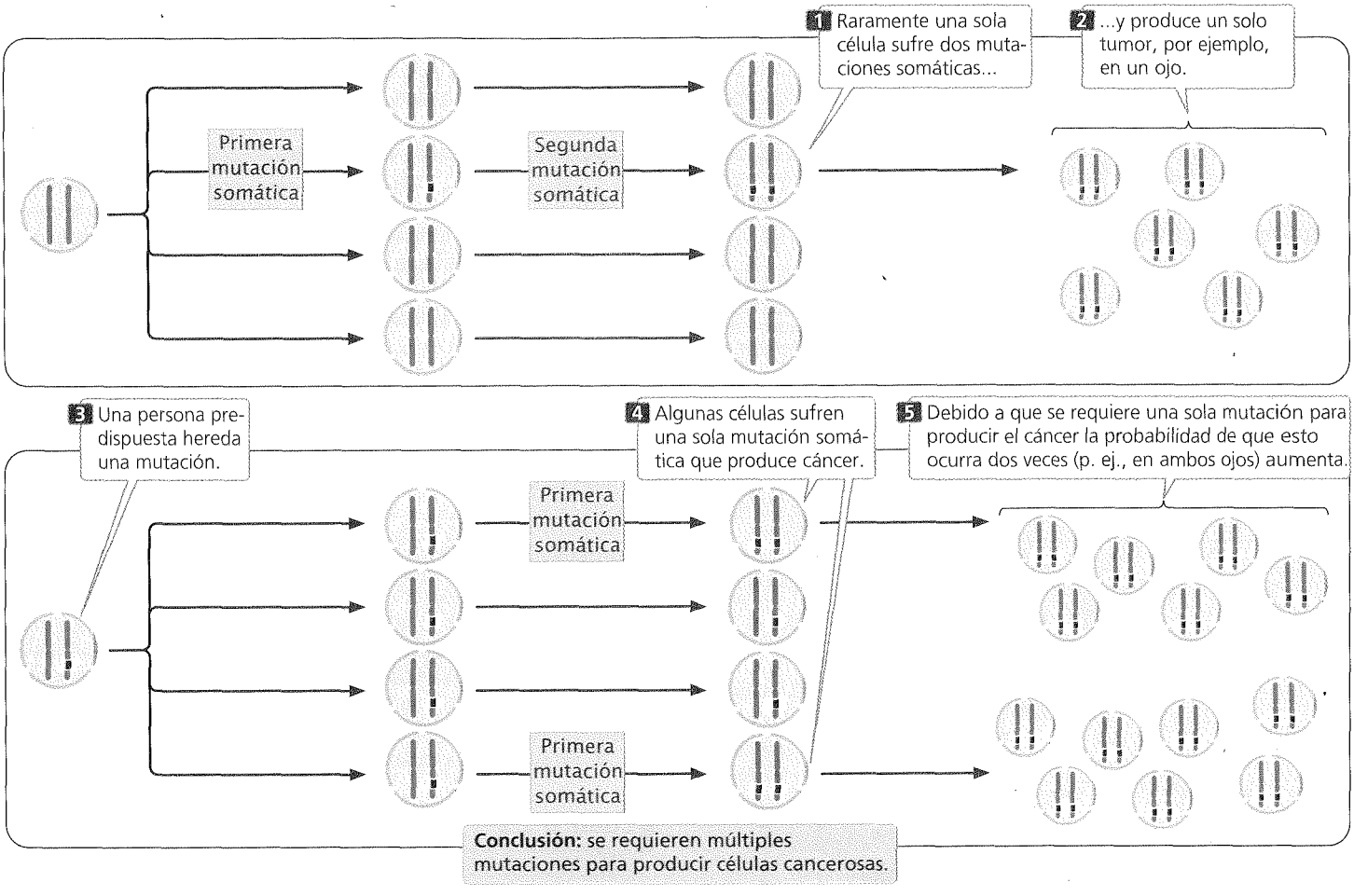



Fig. 21-25. **Alfred Knudson propuso que el retinoblastoma es resultado de dos defectos genéticos separados, ambos necesarios para que aparezca el cáncer.**

las hay una probabilidad alta de que la segunda mutación ocurra en por lo menos una célula de cada ojo, produciendo tumores en ambos ojos a una edad temprana.

La hipótesis de Knudson sugiere que el cáncer es resultado de un proceso de varios pasos, que requiere varias mutaciones. Si una o más de las mutaciones requeridas es heredada, se requieren menos mutaciones adicionales para producir el cáncer y éste tenderá a presentarse en forma familiar. La idea de que el cáncer es resultado de mutaciones múltiples es correcta en el caso de la mayoría de los cánceres.

La teoría genética de Knudson para el cáncer se ha confirmado por la identificación de genes que, cuando mutan, producen cáncer. En la actualidad se sabe que el cáncer es sobre todo una enfermedad genética, aunque pocos cánceres realmente se heredan. La mayoría de los tumores surge de mutaciones somáticas que se acumulan durante nuestra vida, sea por mutación espontánea o en respuesta a mutágenos presentes en el medio ambiente.

***La evolución clonal de los tumores.*** El cáncer empieza cuando una sola célula sufre una mutación que determina que la célula se divida a una velocidad anormalmente rápida. La célula prolifera y da lugar a un clon de células, cada una de las cuales posee la misma mutación. Debido a que las células del clon se dividen más rápidamente de lo normal pronto superan el desarrollo de otras células. Las mutaciones adicionales que surgen en el clon pueden aumentar aún más la capacidad de esas células para proliferar y las células que poseen ambas mutaciones pronto se vuelven dominantes en el clon. Finalmente pueden ser superadas por células que contienen aún más mutaciones que estimulan la proliferación. En este proceso, denominado **evolución clonal**, las células tumorales adquieren más mutaciones que les permiten tornarse cada vez más agresivas en sus propiedades proliferativas **(fig. 21-26)**.

La velocidad de la evolución clonal depende de la frecuencia con que surgen las nuevas mutaciones. Cualquier defecto genético que permita que surjan más mutaciones acelerará la progresión del cáncer. A menudo se encuentra que genes que regulan la reparación de DNA han mutado en las células de cánceres avanzados y los trastornos heredados de reparación del DNA a menudo se caracterizan por una mayor incidencia de cáncer. Debido a que los mecanismos de reparación del DNA normalmente eliminan muchas de las mutaciones que surgen sin la reparación del DNA las mutaciones tienen mayor probabilidad de persistir en todos los genes, entre ellos los que regulan la división celular. Por ejemplo, la xerodermia pigmentosa es un trastorno raro causado por un defecto en la reparación del DNA (véase introducción del capítulo 12 y pp. 498-499 del capítulo 17). Las personas con esta enfermedad tienen tasas elevadas de cáncer cutáneo cuando se exponen a la luz solar (que induce la mutación).

Las mutaciones en genes que afectan la separación de los cromosomas también pueden contribuir a la evolución clonal de los tumores. Muchas células cancerosas son aneuploides y está claro que las mutaciones cromosómicas contribuyen a la progresión del cáncer al replicar algunos genes (los que se encuentran en los cromosomas supernumerarios) y eliminar otros (los que se encuentran en los cromosomas perdidos). Los defectos celulares que interfieren con la separación de los cromosomas aumentan la aneuploidía y por consiguiente pueden acelerar la progresión del cáncer.

## CONCEPTOS CLAVE

El cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética. En general se requieren mutaciones en varios genes para producir cáncer. Si una de estas mutaciones es heredada, se requieren menos mutaciones para desarrollar un cáncer y el individuo puede tener una predisposición al cáncer. La evolución clonal es la acumulación de mutaciones en un clon celular.

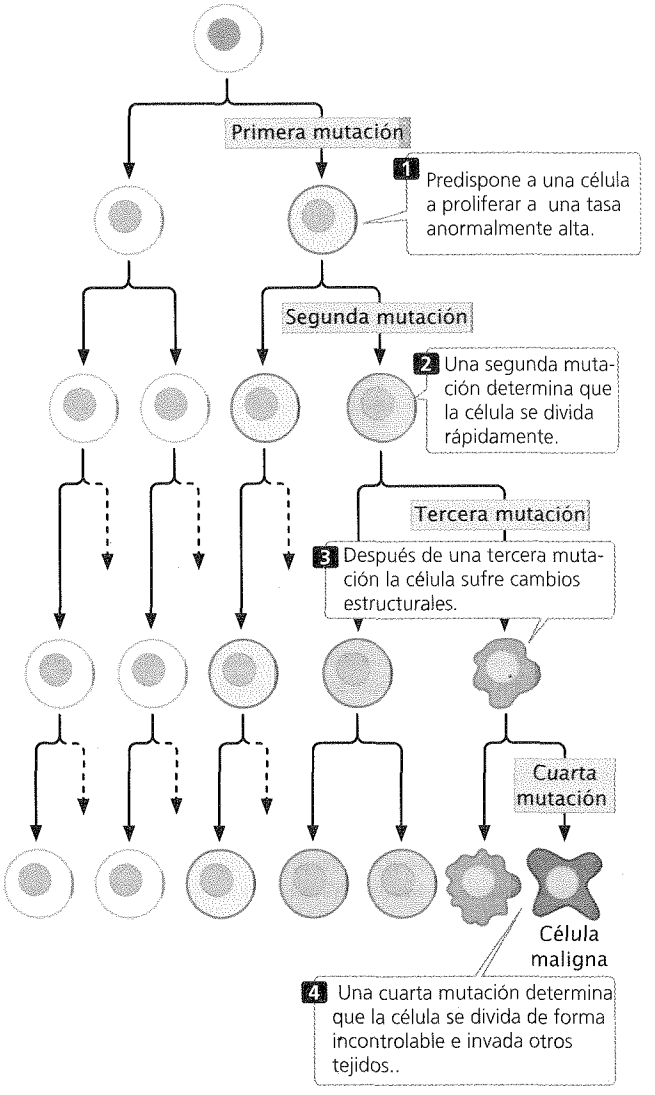



Fig. 21-26. **A través de la evolución clonal las células del tumor adquieren mutaciones múltiples que les permiten tornarse progresivamente más agresivas y proliferativas.**

***El papel del medio ambiente en el cáncer.*** Aunque el cáncer es sobre todo una enfermedad genética, la mayoría de los cánceres no se heredan y hay pocas dudas acerca de que muchos cánceres son influidos por factores del medio ambiente. Las diferencias en la incidencia de cánceres específicos en el mundo sugiere el papel de los factores medioambientales en el cáncer (cuadro 21-7). Los resultados de algunos estudios muestran que las poblaciones migratorias típicamente asumen la incidencia de cáncer de su país huésped. Por ejemplo, las tasas globales de cáncer son considerablemente más bajas en Japón que en Hawaii. Sin embargo, en el curso de una sola generación después de la migración a Hawaii los japoneses desarrollan cáncer en tasas similares a las de los hawaianos nativos. El hábito de fumar es un buen ejemplo de un factor medioambiental estrechamente asociado con el cáncer. Otros factores medioambientales, como los productos químicos, la luz ultravioleta, la radiación ionizante y los virus, son carcinógenos conocidos que se asocian con variaciones en la incidencia de muchos cánceres.

## Cambios genéticos que contribuyen al desarrollo del cáncer

Las señales que regulan la división celular son de dos tipos básicos: moléculas que estimulan la división celular y moléculas que la inhiben. Estos mecanismos de control son similares al acelerador y al freno de un automóvil. En las células normales (pero

**Cuadro 21-7** Ejemplos de variación geográfica en la incidencia del cáncer

| Tipo de cáncer | Localidad | Tasa de incidencia* |
|---|---|---|
| Labio | Canadá (Terranova) | 15,1 |
| | Brasil (Fortaleza) | 1,2 |
| Nasofaringe | Hong Kong | 30,0 |
| | Estados Unidos (Utah) | 0,5 |
| Colon | Estados Unidos (Iowa) | 30,1 |
| | India (Bombay) | 3,4 |
| Pulmón | Estados Unidos (Nueva Orleans, afroamericanos) | 110,0 |
| | Costa Rica | 17,8 |
| Próstata | Estados Unidos (Utah) | 70,2 |
| | China (Shanghai) | 1,8 |
| Vejiga | Estados Unidos (Connecticut, blancos) | 25,2 |
| | Filipinas (Rizal) | 2,8 |
| Todos los cánceres | Suiza (Basilea) | 383,3 |
| | Kuwait | 76,3 |

Fuente: C. Muir y col., *Cancer incidence in Five Continents*, vol. 5 (Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987), cuadro 12-2.
*La tasa de incidencia es la tasa estandarizada según la edad en varones por cada 100 000 habitantes.

ojalá no en su automóvil), el acelerador y el freno se presionan al mismo tiempo, lo que determina que la división celular tenga lugar a la velocidad apropiada.

Debido a que la división celular se ve afectada por aceleradores y frenos el cáncer puede surgir de mutaciones en cualquier tipo de señal y hay varias vías fundamentalmente diferentes que conducen al cáncer (**fig. 21-27**). Un gen estimulador puede ponerse hiperactivo o activarse en momentos inadecuados, de forma análoga a tener el acelerador de un automóvil pisado a fondo. Las mutaciones en los genes estimuladores habitualmente son dominantes porque una mutación en una sola copia del gen es a menudo suficiente para producir un efecto estimulador. Los genes estimuladores dominantes que causan cáncer son los denominados **oncogenes**. La división celular también puede ser estimulada cuando los genes inhibidores se *inactivan*, que sería lo mismo que tener un freno defectuoso en un automóvil. Los genes inhibidores mutados generalmente tienen efectos recesivos porque ambas copias deben mutar para eliminar toda la inhibición. Los genes inhibidores en el cáncer son los denominados **genes supresores de tumores**.

Muchas células cancerosas tienen mutaciones tanto en los oncogenes como en los genes supresores de tumores.

Aunque los oncogenes o los genes supresores de tumores mutados, son necesarios para producir un cáncer, las mutaciones en los genes de reparación del DNA pueden aumentar la probabilidad de adquirir mutaciones en estos genes. Tener mutaciones en los genes de reparación del DNA equivale a tener un mecánico incompetente que no efectúa las reparaciones necesarias en un acelerador o freno descompuestos.

***Oncogenes y genes supresores de tumores.*** Los oncogenes fueron los primeros genes productores de cáncer que se identificaron. En 1910 Peyton Rous describió un virus que causaba tumores del tejido conjuntivo (sarcomas) en pollos; este virus se conoce como virus del sarcoma de Rous. Con posterioridad se aislaron varios otros virus productores de cáncer a partir de diversos tejidos animales. Por lo general se asumía que estos virus eran portadores de un gen causante de cáncer que se transfería a la célula huésped. El primer oncogén, llamado *src*, se aisló a partir del virus del sarcoma de Rous en 1970.

En 1975 Michael Bishop, Harold Varmus y col. empezaron a usar sondas para oncogenes virales para buscar secuencias relacionadas en las células normales. Estos autores descubrieron que los genomas de todas las células normales poseen secuencias de DNA estrechamente relacionadas con los oncogenes virales. Estos genes celulares se denominan **protooncogenes**. Son los responsables de funciones celulares básicas en las células normales pero, cuando mutan, se transforman en oncogenes que contribuyen al desarrollo del cáncer. Cuando un virus infecta una célula, un protooncogén puede incorporarse al genoma viral por recombinación. Dentro del genoma viral, los protooncogenes pueden mutar a un oncogén que, cuando se inserta nuevamente en una célula, causa aumento de la velocidad de la división celular y cáncer. Debido a que los protooncogenes tienen mayor probabilidad de sufrir mutaciones o recombinación dentro de un virus la infección viral a menudo se asocia con el cáncer.

Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes en los virus por varios mecanismos diferentes. La secuencia del protooncogén puede alterarse o truncarse cuando es incorporada en el genoma viral. Esta copia mutada del gen puede producir una proteína alterada que causa proliferación celular descontrolada. Alternativamente, por recombinación, un protooncogén puede

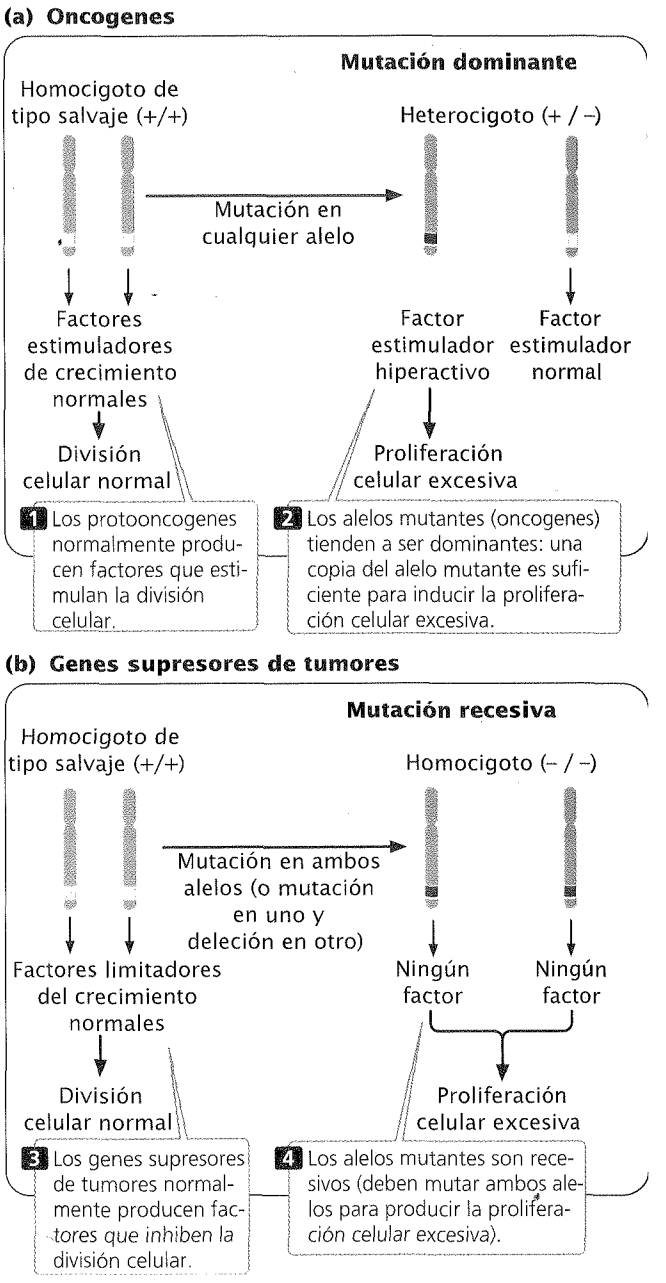



Fig. 21-27. **Tanto los oncogenes como los genes supresores de tumores contribuyen al cáncer, pero difieren en sus modos de acción y dominancia.**

quedar adyacente a un promotor o intensificador viral que determina que el gen se sobreexprese. Por último, a veces se altera la función de un protooncogén en la célula huésped cuando un virus inserta su propio DNA en el gen, alterando su función normal.

Muchos oncogenes se han identificado por experimentos en los que fragmentos seleccionados de DNA se agregan a células en cultivo. Algunas células captan el DNA y, si estas células sufren transformación cancerosa, el fragmento de DNA que se agregó al cultivo debe contener un oncogén. Luego es posible determinar la secuencia de los fragmentos e identificar los oncogenes. En este momento se conocen más de 70 oncogenes (cuadro 21-8).

**Cuadro 21-8** Algunos oncogenes y función de los protooncogenes correspondientes

| Oncogén | Localización celular del producto | Función del protooncogén |
|---|---|---|
| *sis* | Secretado | Factor de crecimiento |
| *erbB* | Membrana celular | Parte del receptor del factor de crecimiento |
| *erbA* | Citoplasma | Receptor de la hormona tiroidea |
| *src* | Membrana celular | Cinasa de tirosina de proteínas |
| *ras* | Membrana celular | Ligador de GTP y GTPasa |
| *myc* | Núcleo | Factor de transcripción |
| *fos* | Núcleo | Factor de transcripción |
| *jun* | Núcleo | Factor de transcripción |
| *bcl-1* | Núcleo | Ciclo celular |

Los genes supresores de tumores son más difíciles de identificar que los oncogenes porque ellos *inhiben* el cáncer y son recesivos; ambos alelos deben mutar para que desaparezca la inhibición de la división celular. Debido a que la *insuficiencia* de su función es lo que promueve la proliferación celular los genes supresores de tumores no pueden identificarse agregándolos a células y buscando la producción de cáncer. En general se requieren defectos en ambas copias de un gen supresor de tumores para producir cáncer; un organismo puede heredar una copia defectuosa de un gen supresor de tumores (es heterocigótico para la mutación que causa cáncer) y no tener cáncer porque el alelo normal restante produce el producto supresor del tumor. Sin embargo, estos heterocigotos a menudo están predispuestos al cáncer porque la inactivación o la pérdida de un alelo remanente es todo lo que se requiere para eliminar por completo el producto supresor de tumores y se denomina *pérdida de heterocigosidad*. Un mecanismo frecuente de pérdida de heterocigosidad es una deleción en el cromosoma que portaba la copia normal del gen supresor de tumores.

Uno de los primeros genes supresores de tumores que se identificó fue el gen del retinoblastoma. En 1985 Raymond White y Webster Cavenne demostraron que faltaban segmentos grandes del cromosoma 13 en las células tumorales del retinoblastoma y con posterioridad se aisló un gen supresor de tumores a partir de estos segmentos. De esta manera se han descubierto varios genes supresores de tumores hasta ahora (cuadro 21-9).

A veces la mutación o la pérdida de un solo alelo de un gen supresor de tumores recesivo es suficiente para producir cáncer. Este efecto –la aparición de un rasgo en una célula u organismo individual que es heterocigótico para un rasgo normalmente recesivo– se denomina **haploinsuficiencia**. Se considera que este fenómeno ocurre debido a los efectos de la dosificación: el heterocigoto solo produce el 50% del producto codificado por el gen supresor de tumores. En condiciones normales esta cantidad es suficiente para que los procesos celulares impidan la formación de tumores, pero es inferior a la cantidad óptima, y a veces se combinan otros factores con el producto supresor de tumores reducido para producir cáncer.

Se observa haploinsuficiencia en algunas predisposiciones hereditarias al cáncer. El síndrome de Bloom es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por baja estatura, esterilidad masculina y una predisposición a cánceres de muchos tipos. La enfermedad es resultado de un defecto en el locus *BLM*, que codifica una enzima DNA helicasa que desempeña un papel clave en la reparación de las rupturas de ambas cadenas. Los individuos homocigóticos para las mutaciones en el locus *BLM* corren un riesgo muy elevado de cáncer. Se creía que los individuos heterocigóticos para las mutaciones en el locus *BLM* no estaban afectados. Sin embargo, un estudio reciente en judíos ashkenazi (que tienen alta frecuencia de síndrome de Bloom) mostró que los portadores heterocigóticos de una mutación *BLM* corrían un riesgo elevado de sufrir cáncer colorrectal. Asimismo, los ratones que tienen una copia mutada del gen *BLM* tienen una probabilidad más de dos veces mayor de desarrollar tumores intestinales que los ratones sin mutaciones *BLM*.

***Cambios en el número y la estructura de los cromosomas.*** Algunos cánceres se asocian con mutaciones cromosómicas específicas (véanse pp. 256-258 en cap. 9). Se pueden producir rupturas de cromosomas asociadas con una reorganización cromosómica dentro de los protooncogenes o los genes supresores de tumores, lo que interrumpe su función normal y contribuye a la tumorogénesis. Las reorganizaciones de los cromosomas también pueden unir partes de diferentes genes y crear una proteína por fusión que estimula cierto aspecto del proceso cancerígeno. Las reorganizaciones cromosómicas también pueden causar cáncer al pasar un gen potencial causante de cáncer a una nueva ubicación en dónde es activado por un conjunto diferente de secuencias reguladoras. La aneuploidía (cromosomas supernumerarios o faltantes) es frecuente en las células cancerosas y a veces contribuye a la patogenia del cáncer al alterar la dosificación de oncogenes y genes supresores de tumores.

***Genes que controlan el ciclo celular.*** Los genes que controlan el ciclo celular a menudo funcionan como protooncogenes o ge-

**Cuadro 21-9** Algunos genes supresores de tumores y sus funciones

| Gen | Localización celular del producto | Función |
|---|---|---|
| *NF1* | Citoplasma | Activador de GTPasa |
| *p53* | Núcleo | Factor de transcripción, regula la apoptosis |
| *RB* | Núcleo | Factor de transcripción |
| *WT-1* | Núcleo | Factor de transcripción |

Fuente: J. Marx, Learning how to suppress cancer, *Science* 261(1993):1385.

nes supresores de tumores. Se repasará brevemente la regulación del ciclo celular que se describió en el capítulo 2. El ciclo celular es regulado por ciclinas, cuya concentración oscila durante el ciclo celular, y por cinasas dependientes de ciclinas (CDK), que tienen una concentración relativamente constante. La ciclinas se unen a las CDK y producen cinasas de proteína activadas que inician los sucesos clave del ciclo celular. Los genes que codifican las ciclinas y los factores que inhiben o estimulan la formación de CDK activadas a menudo son oncogenes y genes supresores de tumores, respectivamente. Los genes de ciclina mutados se han asociado con cánceres del sistema inmunitario, de mama, estómago y esófago; genes como el *p16* y el *p21,* que codifican inhibidores de CDK están mutados o faltan en muchas células cancerosas.

Algunos protooncogenes y genes supresores de tumores tienen importancia en la apoptosis. Las células tienen la capacidad de autoevaluarse y, cuando son anormales o están dañadas, normalmente sufren apoptosis (véanse pp. 619-620). Las células cancerosas con frecuencia tienen mutaciones cromosómicas, daño de DNA y otras anomalías celulares que normalmente estimularían la apoptosis y evitarían su proliferación. A menudo estas células tienen mutaciones en los genes que regulan la apoptosis y por consiguiente no sufren muerte celular programada. La capacidad de una célula para iniciar la apoptosis en respuesta al daño del DNA, por ejemplo, depende de un gen llamado *p53* que está inactivado en muchos cánceres humanos.

***Inestabilidad genómica.*** La mayoría de los tumores avanzados contienen células que muestran una variedad espectacular de anomalías cromosómicas, que incluyen cromosomas supernumerarios, cromosomas faltantes y reorganizaciones cromosómicas (**fig. 21-28**). Algunos investigadores del cáncer piensan que éste se inicia cuando ocurren cambios genéticos que determinan que el genoma se torne inestable, generando muchas anomalías cromosómicas que luego alteran la expresión de oncogenes y genes supresores de tumores. Los cromosomas faltantes o supernumerarios (aneuploidía) en las células somáticas son habituales cuando los cromosomas no se separan correctamente en la mitosis. Las células normales tienen un punto de control del ensamblaje del huso que monitoriza el ensamblaje correcto del huso mitótico (véase p. 25); si los cromosomas no se unen correctamente a los microtúbulos en la metafase, se bloquea el inicio de la anafase. Algunas células cancerosas aneuploides contienen alelos mutantes que codifican proteínas que desempeñan papeles en este punto de control; en estas células se entra en anafase pese al ensamblaje incorrecto o ausente del huso y se producen anomalías cromosómicas.

Las mutaciones en genes que codifican partes del aparato del huso también pueden contribuir a la segregación anormal y conducir a anomalías cromosómicas. *APC* es un gen supresor de tumores que a menudo está mutado en las células del cáncer de colon. *APC* tiene varias funciones, una de las cuales es interactuar con los extremos de los microtúbulos que se asocian con el cinetocoro. Las células de ratón en división que tienen copias defectuosas del gen *APC* dan origen a células con muchos defectos cromosómicos.

El gen supresor de tumores *p53*, además de controlar la apoptosis, desempeña un papel en la duplicación del centrosoma, que es necesaria para la formación correcta del huso y para la segregación cromosómica. Normalmente el centrosoma se duplica una vez por ciclo celular. Sin embargo, si *p53* está mutado o falta, el centrosoma puede sufrir duplicaciones supernumerarias lo que conduce a la segregación desigual de los cromosomas. De esta forma la mutación del gen *p53* puede generar mutaciones cromosómicas que contribuyen al cáncer. El gen *p53* también es un gen supresor de tumores que previene la división celular cuando el DNA está dañado.

***Genes de reparación del DNA.*** El cáncer se produce por la acumulación de mutaciones múltiples en una sola célula. Algunas células cancerosas tienen tasas normales de mutación y las mutaciones múltiples se acumulan porque cada mutación proporciona

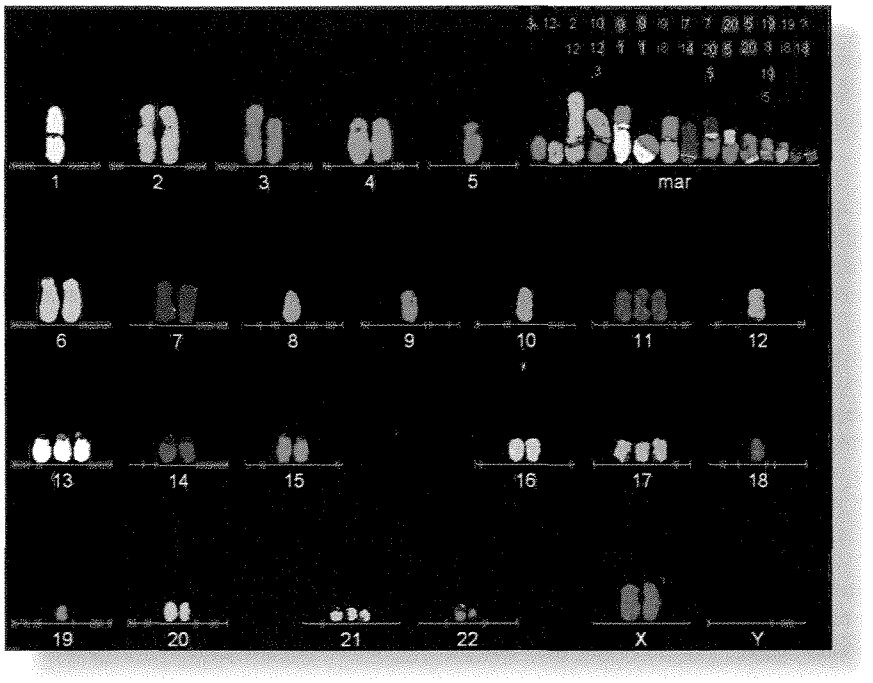



Fig. 21-28. **Las células cancerosas a menudo poseen anomalías cromosómicas, que incluyen cromosomas supernumerarios, cromosomas ausentes y reorganizaciones cromosómicas.** Aquí se muestran los cromosomas de una célula de cáncer de colon, que tiene numerosas anomalías cromosómicas. (Cortesía del doctor Peter Duesberg, UC Berkeley.)

a la célula una ventaja de replicación frente a las células sin mutaciones. Otras células cancerosas pueden tener tasas superiores a las normales de mutación en todos sus genes, lo que conduce a la mutación más frecuente de oncogenes y genes supresores de tumores. ¿Cuál podría ser el origen de estas altas tasas de mutación en algunas células cancerosas?

Dos procesos controlan la velocidad con la que surgen las mutaciones dentro de una célula: 1) la tasa con la que los errores surgen durante y después de la replicación y 2) la eficiencia con que se corrigen estos errores. La tasa de errores durante la replicación es controlada por la fidelidad de las DNA polimerasas y otras proteínas en el proceso de replicación (cap. 12). Sin embargo, los defectos en los genes que codifican proteínas de replicación no se han relacionado estrechamente con el cáncer.

La tasa de mutación también depende mucho de si los errores son corregidos por los sistemas de reparación del DNA (véanse pp. 494-500 en cap.17). Los defectos en los genes que codifican componentes de estos sistemas de reparación se han asociado casi siempre con diversos cánceres. Por ejemplo, las personas con xerodermia pigmentosa tienen defectos en la reparación de escisión de nucleótidos, un sistema de reparación celular clave que normalmente corrige el daño del DNA causado por varios mutágenos, como la luz ultravioleta. De la misma forma, cerca del 13% de los cánceres colorrectales, de endometrio y de estómago tienen células con defectos en la reparación de los errores de apareamiento, otro sistema de reparación clave de la célula.

Algunos tipos de cáncer de colon se heredan como rasgo autosómico dominante. En las familias con esta enfermedad una persona puede heredar un alelo mutado y uno normal de un gen que controla la reparación de los errores de apareamiento. El alelo normal proporciona niveles suficientes de proteína de reparación funcional, pero es muy probable que este alelo normal mute o se pierda en por lo menos unas pocas células. Si esto sucede, no hay reparación de los errores de apareamiento y estas células tienen tasas superiores a las normales de mutación, lo que conduce a defectos en los oncogenes y en los genes supresores de tumores que determinan que las células proliferen.

Los defectos en los sistemas de reparación del DNA también contribuyen en ocasiones a la generación de reorganizaciones cromosómicas e instabilidad genómica, cuyas asociaciones con el cáncer se analizaron antes. Muchos sistemas de reparación del DNA realizan rupturas de una o ambas cadenas en el DNA. Si estas rupturas no son reparadas correctamente, a menudo aparecen reorganizaciones cromosómicas.

***Secuencias que regulan la telomerasa.*** Otro factor que puede contribuir a la progresión del cáncer es la activación inadecuada de una enzima llamada telomerasa. Los telómeros son secuencias especiales en los extremos de los cromosomas eucariontes (véanse pp. 296-298 en cap. 11). Durante la replicación del DNA en las células somáticas las DNA polimerasas necesitan un grupo 3'-OH para agregar nuevos nucleótidos. Por esta razón, los extremos de los cromosomas no pueden reproducirse y los telómeros se tornan más cortos con cada división celular. Esta reducción conduce por último a la destrucción del cromosoma y a la muerte de la célula; por tanto, las células somáticas son capaces de un número limitado de divisiones celulares.

En las células germinales la telomerasa replica los extremos de los cromosomas (véanse pp. 337-339 en cap. 12), conservando así los telómeros, pero esta enzima normalmente no se expresa en las células somáticas. En muchas células tumorales, sin embargo, las secuencias que regulan la expresión del gen de la telomerasa están mutadas, de forma que la enzima se expresa y la célula es capaz de sufrir divisiones celulares ilimitadas. Aunque la expresión de la telomerasa parece contribuir al desarrollo de muchos cánceres, su papel preciso en la progresión de los tumores todavía se está investigando.

***Cambios en los patrones de metilación del DNA.*** Los cambios en los patrones de metilación del DNA (véase p. 282 en cap. 10) se observan en muchas células cancerosas. En algunos casos el DNA de las células cancerosas está sobremetilado (hipermetilado); en otros casos el DNA de las células cancerosas está submetilado (hipometilado). La metilación afecta la expresión genética y muchos genes en células cancerosas muestran patrones anormales de expresión. En general la metilación se asocia con la represión de la expresión de genes (p. 457 en cap. 16). Se considera que la hipermetilación contribuye al cáncer al silenciar la expresión de genes supresores de tumores. Por ejemplo, la metilación del promotor del gen *Apaf-1* se observa en muchas células de melanoma maligno. *Apaf-1* ayuda a producir apoptosis de células con daño del DNA; la metilación de su promotor reduce la expresión de *Apaf-1*, interrumpiendo el proceso de apoptosis y permitiendo que las células cancerosas anormales sobrevivan.

El modo en que la hipometilación contribuye al cáncer es menos claro. Ciertas evidencias sugieren que la hipometilación produce inestabilidad cromosómica, que es un sello de muchos tumores (véase la sección precedente sobre inestabilidad genómica). Las células tumorales de ratones que se han modificado mediante ingeniería genética para tener una metilación reducida de DNA muestran ganancias y pérdidas aumentadas de cromosomas, pero no está claro el modo en que la hipometilación podría causar inestabilidad cromosómica.

El papel de la metilación del DNA en el cáncer es interesante porque, al contrario de otros cambios genéticos explicados hasta ahora, la metilación del DNA es reversible y no es una mutación. Estos tipos de alteraciones genéticas reversibles se denominan **procesos epigenéticos**. Estos procesos reciben una atención creciente de parte de los investigadores en cáncer porque pueden ser particularmente adecuados para el tratamiento farmacológico.

***Genes que promueven la vascularización y la diseminación de tumores.*** Un grupo final de factores que contribuyen a la progresión del cáncer son los genes que afectan el crecimiento y diseminación de los tumores. El oxígeno y los nutrientes que son esenciales para la supervivencia y el desarrollo de los tumores son proporcionados por los vasos sanguíneos y el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) es importante para la progresión del tumor. La angiogénesis es estimulada por los factores de crecimiento y otras proteínas codificadas por genes cuya expresión es cuidadosamente regulada en las células normales. En las células tumorales los genes que codifican estas proteínas a menudo se sobreexpresan en comparación con las células normales y los inhibidores de los factores estimuladores de la angiogénesis pueden inactivarse o expresarse menos de lo normal. Por lo menos un síndrome de cáncer heredado, la enfermedad de von Hippel-Lindau, en la que las personas desarrollan múltiples tipos de tumores, es causado por la mutación de un gen que afecta la angiogénesis.

En el desarrollo de muchos cánceres el tumor primario produce células que se diseminan a sitios distantes, produciendo tumores secundarios. Este proceso de metástasis es la causa de deceso en el 90% de los casos de cáncer humano; depende de cambios

celulares inducidos por mutación somática. Mediante el uso de micromatrices para medir los niveles de expresión de genes (véase cap. 19) los investigadores han identificado varios genes que se transcriben a una tasa significativamente más alta en las células metastásicas que en las células no metastásicas. Estos genes codifican componentes de la matriz extracelular y del citosqueleto, que se cree que afectan la migración de las células. Otros genes que influyen en las metástasis son los que codifican las proteínas de adherencia, que ayudan a mantener juntas las células.

## CONCEPTOS CLAVE

La acción de los oncogenes es dominante y estimula la proliferación celular. Los genes supresores de tumores son recesivos e inhiben la proliferación celular. Los defectos en los genes de reparación del DNA permiten que haya una tasa de mutaciones superior a la normal de los oncogenes y los genes supresores de tumores. Las mutaciones en los genes que controlan la separación de los cromosomas permiten que se acumulen las mutaciones, las que a su vez pueden contribuir a la progresión del cáncer. Las mutaciones que permiten que la telomerasa se exprese en las células somáticas y las que afectan la vascularización y metástasis también pueden contribuir a la progresión del cáncer.

## Genética molecular del cáncer colorrectal

Las mutaciones que contribuyen al cáncer colorrectal han sido objeto de estudios extensos y este cáncer es un ejemplo excelente de cómo a menudo el cáncer surge a través de la acumulación de defectos genéticos consecutivos **(fig. 21-29)**.

Los cánceres colorrectales se producen en las células que tapizan el colon y el recto. Todos los años se diagnostican casi 147 000 nuevos casos de cáncer colorrectal en los Estados Unidos, donde este cáncer es responsable de más de 56 700 decesos por año. Si se detecta temprano, el cáncer colorrectal puede tratarse con éxito; por consiguiente, ha habido mucho interés en identificar los sucesos moleculares responsables de los estadios iniciales del cáncer colorrectal.

Se cree que el cáncer colorrectal se origina como tumores benignos llamados pólipos adenomatosos. Al principio estos pólipos son microscópicos, pero con el tiempo aumentan de tamaño y las células del pólipo adquieren las características anormales de células cancerosas. En los estadios más tardíos de la enfermedad el tumor puede invadir la capa muscular que rodea el intestino y producir metástasis. La progresión de la enfermedad es lenta; un tumor benigno puede tardar de 10 a 35 años para desarrollar un tumor maligno.

Si bien la mayoría de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos, es decir aparecen en personas sin antecedentes familiares de la enfermedad, unas pocas familias muestran una predisposición genética clara para esta enfermedad. En una forma de cáncer de colon hereditario, conocida como poliposis adenomatosa colónica familiar, aparecen centenares o miles de pólipos en el colon y el recto; si estos pólipos no se extirpan, casi invariablemente uno o más sufren transformación maligna.

Debido a que los pólipos y los tumores del colon y recto pueden observarse fácilmente y pueden extirparse mediante un colo-

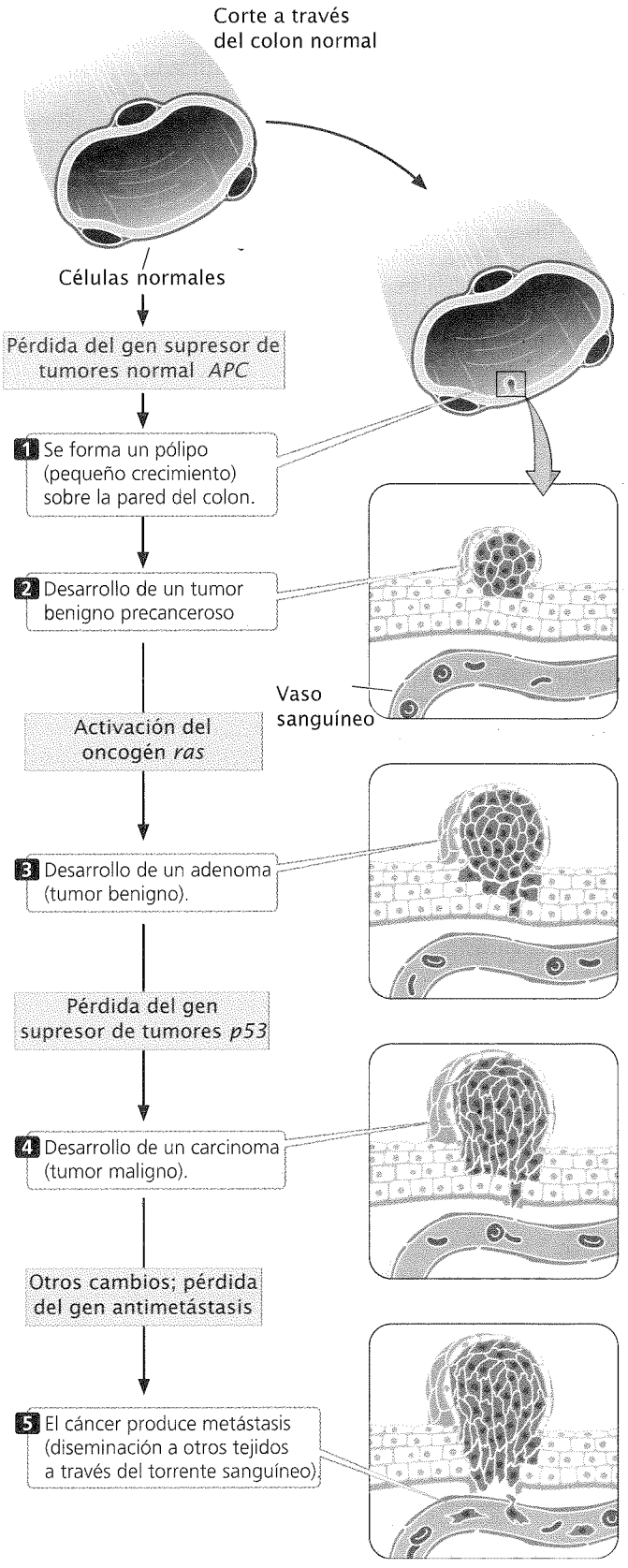



Fig. 21-29. **Las mutaciones en genes múltiples contribuyen a la progresión del cáncer colorrectal.**

noscopio (un instrumento de fibra óptica que se usa para ver el interior del recto y del colon) se sabe mucho acerca de la progresión del cáncer colorrectal y se han identificado algunos de los genes responsables de su evolución clonal. Cerca del 75% de los cánceres colorrectales tienen mutaciones en el gen supresor de tumores *p53* y muchos también tienen una mutación en el protooncogén *ras*. Las familias con poliposis adenomatosa del colon son portadoras de un defecto en un gen llamado *APC* y en las células de los tumores que surgen esporádicamente (en personas sin antecedentes familiares) se encuentran mutaciones en el *APC*. Otros genes que con frecuencia sufren mutaciones en el cáncer colorrectal son los oncogenes *myc* y *neu* y el gen supresor de tumores *HNPCC*.

Las mutaciones de estos genes son las responsables de diferentes pasos en la progresión del cáncer colorrectal. Uno de los primeros pasos es una mutación que inactiva el gen *APC*, lo que aumenta la tasa de división celular y conduce a la formación del pólipo (fig. 21-29). Una persona con poliposis adenomatosa familiar hereda una copia defectuosa del gen *APC* y los defectos en este gen se asocian con los numerosos pólipos que aparecen en las personas que tienen este trastorno. También se encuentran mutaciones del *APC* en los pólipos que se desarrollan en las personas que no tienen poliposis adenomatosa familiar.

Las mutaciones del oncogén *ras* habitualmente ocurren después, en pólipos más grandes que contienen células que han adquirido algunas mutaciones genéticas. La proteína producida por el protooncogén *ras* normal se encuentra dentro de la membrana celular. Desde allí envía señales de factores de crecimiento que estimulan la división celular. Cuando el *ras* muta, la proteína que codifica envía continuamente señales estimuladoras de la división celular, incluso cuando el factor de crecimiento está ausente.

Las mutaciones en *p53* y otros genes aparecen todavía más tarde en la progresión del tumor; estas mutaciones son raras en los pólipos, pero frecuentes en las células malignas. Debido a que el *p53* impide la replicación de células con daño genético y controla la separación apropiada de los cromosomas, las mutaciones en el *p53* pueden permitir que una célula adquiera rápidamente mutaciones genéticas y cromosómicas adicionales, que entonces contribuyen a la proliferación e invasión de los tejidos circundantes.

La secuencia de pasos recién descrita no es la única vía que conduce al cáncer colorrectal y las mutaciones no necesariamente ocurren en el orden presentado aquí, pero esta secuencia es una vía frecuente por la que las células colónicas y rectales sufren transformación cancerosa.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

Este capítulo se ha centrado en tres temas especializados, pero importantes: la genética del desarrollo, del sistema inmunitario y del cáncer. Además de su relevancia para la genética estos temas tienen importancia médica obvia y todos son objeto de intensa investigación.

Los resultados de los primeros experimentos mostraron que habitualmente los genes no se pierden ni se alteran de manera permanente en el curso de desarrollo; más bien, el desarrollo tiene lugar a través de la regulación de la expresión de genes. La pregunta básica para el desarrollo es: ¿cómo se expresan diferentes conjuntos de genes en partes diferentes del embrión? Nuestro estudio de formación de patrones en *Drosophila* reveló que participan muchos genes y que son regulados de una manera muy secuencial. El proceso es iniciado por los mRNA y proteínas producidos por la madre, que se localizan en regiones particulares del huevo. Los juegos de genes son activados de forma secuencial y cada uno de ellos controla la expresión de otros juegos, de forma que consecutivamente se determinan regiones cada vez menores del embrión.

El sistema inmunitario también está codificado por un juego complejo de genes, cuyos productos interactúan en forma estrecha. Al contrario de los que participan en el desarrollo de patrones, los genes que codifican anticuerpos y receptores de la célula T resultan permanentemente alterados durante la maduración del linfocito. Los linfocitos violan el principio general de que todas las células contienen el mismo juego de información genética.

El cáncer también depende de interacciones complejas entre múltiples genes. Paradójicamente, el cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética, si bien la mayoría de los cánceres no son heredados porque el cáncer a menudo requiere mutaciones somáticas de múltiples genes. Incluso en el caso de cánceres para los que existe una predisposición claramente heredada se requieren mutaciones somáticas adicionales para que el cáncer aparezca. Estas mutaciones, que son raras, se acumulan porque proporcionan una ventaja de crecimiento a la célula.

En este capítulo se ha sintetizado gran parte de la información presentada en los capítulos precedentes. La regulación genética (cap. 16) es la base del desarrollo, cuya comprensión también requiere el conocimiento de los efectos genéticos maternos (cap. 5), de la transcripción (cap. 13) y de la traducción (cap. 15). La restructuración de segmentos en los genes del sistema inmunitario complementa nuestra comprensión de la recombinación (cap. 12) y del procesamiento del RNA (cap. 14). Las mutaciones cromosómicas y genéticas (caps. 9 y 17) son esenciales para comprender la progresión del cáncer. Muchos oncogenes y genes supresores de tumores controlan el ciclo celular (cap. 2) y la predisposición para algunos cánceres puede heredarse como rasgo unigenético (cap. 3). El cáncer también puede implicar mutaciones en los genes de reparación del DNA (cap. 17), en los genes que regulan la separación de los cromosomas (cap. 2) y la regulación de la telomerasa (cap. 12). Las técnicas de DNA recombinante (cap. 18) han contribuido muchísimo al conocimiento de todos estos procesos.

**Nueva genética**
ÉTICA • CIENCIA • TECNOLOGÍA

## Comerciales de TV para pruebas genéticas

**Ron Green**

Un comercial de pantalla dividida de 60 segundos de duración atrapa su atención. Mujeres atractivas de distintas edades y grupos étnicos transmiten su mensaje esperanzado. "El cáncer de mama no debe ser inevitable." "Yo descubrí mi riesgo a través de un análisis de *BRAC*." "Descubrí que podía hacer algo por reducir mi riesgo." "Esté preparada." "Esté preparada contra el cáncer ahora, con un análisis de *BRAC*." El cierre del comercial le solicita que consulte a su médico o que telefonée a un número gratuito para obtener información sobre cómo "adoptar pasos para reducir su riesgo" de cáncer de mama u ovario hereditario.

Enfrentados a ello, este aviso médico dirigido al consumidor parece poco controversial. La prueba es comercializada en varias áreas metropolitanas importantes por Myriad Genetics, dueña de las patentes para los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y los avisos intentan alentar a las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario a que utilicen la prueba genética que comercializa la compañía. Aunque las mujeres en general corren durante la vida un riesgo de alrededor del 10% de sufrir un cáncer de mama, el riesgo de las que tienen mutaciones hereditarias de los genes *BRCA1* o *BRCA2* puede alcanzar el 80%. Con un costo que varía entre varios cientos a varios miles de dólares, según la disponibilidad de información familiar, la prueba Myriad podría salvar vidas.

No obstante, algunos profesionales de la genética critican las campañas publicitarias y plantean algunas preocupaciones. La brevedad del aviso limita la cantidad de información que puede transmitir. Esta información limitada puede conducir a muchas mujeres que no tienen antecedentes familiares apropiados a buscar la prueba. Aunque el aviso recomienda a las mujeres consultar a sus médicos, la mayoría de éstos no son profesionales de la genética y es posible que no conozcan la susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama. ¿Presionados por pacientes ansiosas los médicos "prescribirían exageradamente" pruebas y aumentarían los costos médicos?

Las pruebas también plantean riesgos y beneficios no descritos en un comercial de 60 segundos. El aviso sugiere que el conocimiento de una mujer de su estado de *BRCA1* o *BRCA2* puede ayudarla a reducir sus riesgos. Pero las opciones para las mujeres con una prueba positiva son realmente muy limitadas: aumentar la frecuencia de exámenes mamográficos o extirpación quirúrgica profiláctica de la mama. Es posible que los avisos tampoco transmitan fácilmente las diferencias entre el cáncer de mama hereditario y esporádico o el significado de las probabilidades complejas asociadas con cada tipo. Algunos profesionales asesores en genética temen que una prueba negativa sea interpretada erróneamente por las mujeres como que están completamente libres del riesgo de cáncer y que reduzcan su vigilancia durante el resto de sus vidas.

Otros riesgos son psicosociales. Un diagnóstico de susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama puede invitar a la discriminación en los seguros o los empleos que puede extenderse a las hijas de una mujer, que pueden heredar la mutación para el cáncer de mama. El aviso no menciona ninguno de estos riesgos.

Los avisos de pruebas genéticas dirigidos al consumidor pueden desempeñar un papel positivo al aumentar la conciencia pública de los riesgos genéticos. Pero también amenazan con engañar al público, aumentan de manera innecesaria los costos médicos y crean distintos riesgos nuevos.

### Preguntas para el análisis

- ¿Apoya usted las pruebas genéticas directas para el consumidor? ¿Por qué sí o por qué no?
- Si tuviera razones para pensar que existe cáncer de mama o de ovario hereditario en su familia, ¿le gustaría realizar la prueba?
- Algunos profesionales de asesoramiento genético piensan que los avisos genéticos dirigidos al consumidor deben tratarse como los avisos de fármacos; es decir, deben someterse al control de la Food and Drug Agency y la Comisión de Comercio Federal de los Estados Unidos. Dicen que estos avisos deben mencionar *todos* los riesgos de las pruebas. ¿Usted está de acuerdo?

## RESUMEN


- Todos los organismos multicelulares empiezan como una sola célula que tiene el potencial para desarrollar cualquier tipo celular. A medida que el desarrollo avanza las células se ven obligadas a tener destinos particulares. Los resultados de los primeros experimentos de clonación revelaron que este proceso surge por la expresión diferencial de genes.
- En el embrión temprano de *Drosophila* la determinación se efectúa a través de una cascada de controles genéticos.
- Los ejes dorsoventral y anteroposterior del embrión de *Drosophila* son establecidos por los genes de polaridad del huevo. Estos genes se expresan en el progenitor hembra y producen RNA y proteínas que se depositan en el citoplasma del huevo. Las diferencias iniciales en la distribución de estas moléculas regulan la expresión genética en las diversas partes del embrión. El eje dorsoventral es determinado por un gradiente de concentración de la proteína Dorsal y el eje anteroposterior es determinado por los gradientes de concentración de las proteínas Bicoid y Nanos.
- Después de que se establecen los ejes principales del desarrollo, actúan en forma secuencial tres tipos de genes de segmentación para determinar el número y la organización de los segmentos embrionarios de *Drosophila*. Los genes gap establecen las secciones grandes del embrión, los genes de la regla del par afectan los segmentos alternos y los genes de polaridad segmentaria afectan la organización de cada segmento.

- Los genes homeóticos definen luego la identidad de cada segmento de *Drosophila*. Todos estos genes contienen una secuencia de consenso denominada caja homeótica, que codifica un dominio de unión al DNA; los productos de los genes homeóticos son proteínas fijadoras de DNA que regulan la expresión de otros genes. Se han encontrado genes con cajas homeóticas en muchos otros organismos.
- Los genes homeóticos también controlan el desarrollo de la estructura de la flor. Cuatro conjuntos de genes interactúan para determinar la identidad de los cuatro verticilos que se encuentran en una flor completa.
- La apoptosis o muerte celular programada desempeña un papel importante en el desarrollo de muchos animales. Durante la apoptosis el DNA es degradado, el núcleo y el citoplasma se retraen y la célula es fagocitada por otras células. La apoptosis es un proceso muy regulado que depende de las caspasas, proteínas que escinden proteínas. Cada caspasa es sintetizada originalmente como un precursor inactivo que debe activarse, a menudo a través de la escisión por otra caspasa.
- El sistema inmunitario es la red de defensa primaria de los vertebrados. En la inmunidad humoral las células B producen anticuerpos que se unen a antígenos extraños; en la inmunidad celular los linfocitos T atacan células que presentan los antígenos extraños.
- Cada linfocito B y T es capaz del unirse solo a un tipo de antígeno extraño. Hay un inmenso número de tipos diferentes de linfocitos B y T que pueden unirse a cualquier antígeno potencial. Cuando un linfocito se une a un antígeno, el linfocito se divide y da lugar a un clon celular, en el que cada célula es específica de ese mismo antígeno. Este proceso es una respuesta inmunitaria primaria. Unas pocos células de memoria permanecen en la circulación durante largos períodos. Si encuentran de nuevo el mismo antígeno, las células de memoria pueden proliferar rápidamente y generar una respuesta inmunitaria secundaria.
- Las inmunoglobulinas (los anticuerpos) están formadas por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas, cada una de las cuales contiene regiones constantes y variables. Las cadenas livianas son de dos tipos básicos: cadenas kappa y cadenas lambda. Los genes que codifican las cadenas de las inmunoglobulinas constan de varios tipos de segmentos de genes; el DNA de línea germinal contiene copias múltiples de estos segmentos de gen, que difieren ligeramente en su secuencia. Durante la maduración de la célula B la recombinación somática reúne una versión de cada segmento al azar para producir un solo gen completo. Existen muchas combinaciones posibles de los diferentes segmentos. El potencial para la diversidad de los anticuerpos aumenta aún más por el agregado y la deleción al azar de nucleótidos a las uniones de los segmentos. Una tasa de mutación alta también aumenta la diversidad potencial de los anticuerpos.
- Los receptores de célula T están compuestos de cadenas alfa y beta. Los genes de línea germinal para estas proteínas consisten en segmentos con las muchas copias diferentes. La recombinación somática permite la existencia de muchos tipos diferentes de receptores de célula T en células diferentes. La diversidad de unión también contribuye a la variabilidad de los receptores de célula T.
- El MHC codifica varios antígenos de histocompatibilidad. Cada linfocito T se une simultáneamente a un antígeno extraño y a un antígeno del MHC. El antígeno del MHC permite que el sistema inmunitario distinga lo propio de lo no propio. Cada locus del MHC contiene muchos alelos.
- El cáncer es sobre todo un trastorno genético, que surge por las mutaciones somáticas de muchos genes que afectan la división y la proliferación celulares. Si se heredan una o más mutaciones, entonces se requieren menos mutaciones adicionales para desarrollar un cáncer.
- Una mutación que permite que una célula se divida rápidamente proporciona una ventaja de crecimiento a la célula; esta célula da lugar a un clon de células con la misma mutación. Dentro de este clon ocurren otras mutaciones que proporcionan ventajas de crecimiento adicionales y las células con estas mutaciones adicionales se tornan dominantes en el clon. De esta manera el clon evoluciona. Los factores del medio ambiente desempeñan un papel importante en el desarrollo de muchos cánceres al aumentar la tasa de mutaciones somáticas.
- Varios tipos de genes contribuyen a la progresión del cáncer. Los oncogenes son copias mutadas dominantes de genes que en condiciones normales estimulan la división celular. Los genes supresores de tumores normalmente inhiben la división celular; las mutaciones recesivas de estos genes pueden contribuir al cáncer. En ocasiones la mutación de un alelo en particular de un gen supresor de tumores basta para causar cáncer, fenómeno que se conoce como haploinsuficiencia Los oncogenes y los genes supresores de tumores controlan a menudo el ciclo celular o regulan la apoptosis.
- Algunos cánceres se asocian con mutaciones cromosómicas específicas.
- Los defectos en los genes de reparación del DNA y en los genes que controlan la separación de los cromosomas a menudo aumentan la tasa de mutación global de otros genes, lo que conduce a defectos en los protooncogenes y en los genes supresores de tumores que pueden contribuir a la progresión del cáncer.
- Las mutaciones en las secuencias que regulan la telomerasa, la enzima que replica los extremos de los cromosomas, a menudo se asocian con el cáncer. La telomerasa permite que las células se dividan indefinidamente, pero no se expresa en forma habitual en las células somáticas. Las mutaciones en las células tumorales permiten la expresión de la telomerasa.
- Se observan cambios en los patrones de metilación del DNA en muchas células cancerosas. El DNA en las células cancerosas puede estar hipermetilado o hipometilado.
- La progresión del tumor también es afectada por las mutaciones en los genes que promueven la vascularización y la diseminación de tumores.
- El cáncer colorrectal representa un sistema modelo para estudiar la progresión de tumores en los seres humanos. Las mutaciones iniciales estimulan la división celular, lo que produce un pólipo benigno pequeño. Las mutaciones adicionales permiten que el pólipo aumente de tamaño invadan la capa muscular del intestino y finalmente se disemine a otros sitios. Las mutaciones en determinados genes afectan diferentes estadios de esta progresión.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

totipotente (p. 608)
determinación (pág. 608)
gen de polaridad del huevo (p. 610)
morfógeno (p. 610)
gen de segmentación (p. 614)
gen gap (p. 614)
gen de la regla del par (p. 614)
gen de polaridad segmentaria (p. 614)
gen homeótico (p. 615)
caja homeótica (p. 615)
complejo *Antennapedia* (p. 615)
complejo *bithorax* (p. 615)
complejo homeótico (HOM-C) (p. 615)
gen *Hox* (p. 616)
apoptosis (p. 619)
caspasa (p. 619)
antígeno (p. 620)
enfermedad autoinmunitaria (p. 620)
inmunidad humoral (p. 621)
célula B (p. 621)
anticuerpo (p. 621)
inmunidad celular (p. 621)
linfocito T (p. 621)
receptor de célula T (p. 620)
antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (p. 621)
teoría de la selección clonal (p. 621)
respuesta inmunitaria primaria (p. 621)
célula de memoria (p. 621)
respuesta inmunitaria secundaria (p. 621)
recombinación somática (p. 623)
diversidad por unión (p. 623)
hipermutación somática (p. 624)
tumor maligno (p. 627)
metástasis (p. 627)
evolución clonal (p. 629)
oncogén (p. 631)
gen supresor de tumores (p. 631)
protooncogén (p. 631)
haploinsuficiencia (p. 632)
proceso epigenético (p. 634)

## Problemas

**1.** Si un huevo de *Drosophila* fertilizado se punza en el extremo anterior y se permite que una pequeña cantidad de citoplasma se derrame, ¿cuál será el efecto más probable sobre el desarrollo del embrión de la mosca?

### • Solución

Los genes de polaridad del huevo determinan los ejes principales de desarrollo en el embrión de *Drosophila*. Uno de estos genes es *bicoid*, que se transcribe en el progenitor hembra. Cuando el mRNA de *bicoid* ingresa en el huevo, el mRNA se fija en el extremo anterior del huevo. Después de la postura del huevo, el mRNA de *bicoid* se traduce en la proteína Bicoid, que forma un gradiente de concentración a lo largo del eje anteroposterior del embrión. La concentración alta de proteína Bicoid en el extremo anterior induce el desarrollo de las estructuras anteriores, como la cabeza, de la mosca de la fruta. Si se punza el extremo anterior del huevo, el citoplasma que contiene concentraciones altas de proteína Bicoid se derramará, y se reducirá la concentración de proteína Bicoid en el extremo anterior. El resultado será que en el embrión no se desarrollarán la cabeza ni las estructuras torácicas del extremo anterior.

**2.** En algunas células cancerosas un gen específico se ha reproducido muchas veces. ¿Es probable que este gen sea un oncógén o un gen supresor de tumores? Explique su razonamiento.

### • Solución

Es probable que el gen sea un oncogén. Los oncogenes estimulan la proliferación celular y actúan de una manera dominante. Por consiguiente, las copias adicionales de un oncogén producirán proliferación celular y cáncer. Los genes supresores de tumores, por el contrario, suprimen la proliferación celular y actúan de una manera recesiva; una sola copia de un gen supresor de tumores es suficiente para prevenir la proliferación celular. Por consiguiente, las copias adicionales del gen supresor de tumores no producirán cáncer.

**3.** Las moléculas de inmunoglobulina de una especie determinada de mamífero tienen cadenas livianas kappa y lambda y cadenas pesadas. El gen kappa consta de 250 segmentos *V* y 8 segmentos *J*. El gen lambda contiene 200 segmentos *V* y 4 segmentos *J*. El gen de la cadena pesada consta de 300 segmentos *V*, 8 segmentos *J* y 4 segmentos *D*. Considerando solo la recombinación somática y las combinaciones al azar de cadenas livianas y pesadas, ¿cuántos tipos diferentes de anticuerpos pueden ser producidos por esta especie?

### • Solución

Para la cadena liviana kappa hay $250 \times 8 = 2\,000$ combinaciones; para la cadena liviana lambda, hay $200 \times 4 = 800$ combinaciones; por lo que es posible un total de 2 800 tipos diferentes de cadenas livianas. Para las cadenas pesadas hay $300 \times 8 \times 4 = 9\,600$ tipos posibles. Cualquiera de las 2 800 cadenas livianas puede combinarse con cualquiera de las 9 600 cadenas pesadas; por tanto, hay $2\,800 \times 9\,600 = 26\,880\,000$ tipos diferentes de anticuerpos posibles por la recombinación somática y la combinación al azar exclusivamente. La diversidad de unión y la hipermutación somática aumentarían mucho esta diversidad.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

*1. ¿Qué experimentos sugirieron que los genes no se pierden ni se alteran permanentemente durante el desarrollo?

2. Explique brevemente cómo se redistribuye la proteína Dorsal en la formación del embrión de *Drosophila* y cómo ayuda esta redistribución a establecer el eje dorsoventral del embrión temprano.

*3. Describa brevemente el modo en el que los genes *bicoid* y *nanos* ayudan a determinar el eje anteroposterior de la mosca de la fruta.

*4. Enumere las tres clases principales de genes de segmentación y describa la función de cada uno.

5. ¿Qué papel desempeñan los genes homeóticos en el desarrollo de las moscas de la fruta?

6. ¿Cómo funcionan en conjunto los genes clase A, B y C para determinar las estructuras de la flor?

*7. ¿Qué es la apoptosis y cómo se regula?

*8. Explique cómo contribuye cada uno de los procesos siguientes a la diversidad de los anticuerpos.

**a.** Recombinación somática
**b.** Diversidad de unión
**c.** Hipermutación

9. ¿Cuál es la función de los antígenos del MHC? ¿Por qué los genes que codifican estos antígenos son tan variables?

*10. Describa la teoría de múltiples estadios de Knudson del cáncer y describa cómo ayuda a explicar los casos unilaterales y bilaterales de retinoblastoma.

11. Explique brevemente cómo se origina el cáncer a través de la evolución clonal.

*12. ¿Cuál es la diferencia entre un oncogén y un gen supresor de tumores? Dé algunos ejemplos de las funciones de los protooncogenes y los genes supresores de tumores en las células normales.

13. ¿Qué es la haploinsuficiencia? ¿Cómo podría afectar el riesgo de cáncer?

14. ¿Por qué las mutaciones en los genes que codifican enzimas de reparación de DNA y de separación de los cromosomas a menudo producen predisposición al cáncer?

*15. ¿Qué papel desempeñan los telómeros y la telomerasa en la progresión del cáncer?

16. ¿Cómo se relaciona la metilación del DNA con el cáncer?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

17. Si los telómeros normalmente se acortan después de cada ciclo de replicación en las células somáticas, ¿qué pronóstico haría usted acerca de la longitud de los telómeros en Dolly, la primera oveja clonada?

*18. Dé ejemplos de genes que afectan el desarrollo de la mosca de la fruta por regulación de la expresión de genes a nivel de (a) la transcripción y (b) la traducción.

19. ¿Cuál sería el efecto más probable sobre el desarrollo si se punza el extremo posterior de un huevo de *Drosophila* y se permite que una cantidad pequeña de citoplasma se derrame y se inyecta ese citoplasma en el extremo anterior de otro huevo?

*20. ¿Cuál sería el resultado más probable de inyectar mRNA de *bicoid* en el extremo posterior de un embrión de *Drosophila* y de inhibir la traducción del mRNA de *nanos*?

21. ¿Cuál sería el efecto más probable de inhibir la traducción del mRNA de *hunchback* a lo largo del embrión?

*22. Los genetistas moleculares han realizado experimentos en los que se alteró el número de copias del gen *bicoid* en las moscas, con lo que se modificó la cantidad de proteína Bicoid producida.

**a.** ¿Cuál sería el efecto sobre el desarrollo que tendría un mayor número de copias del gen *bicoid*?
**b.** ¿Cuál sería el efecto de un menor número de copias de *bicoid*?
Justifique sus respuestas.

23. ¿Cuál sería el efecto más probable sobre el desarrollo de la mosca de la fruta de una deleción en el gen *nanos*?

24. Dé un ejemplo de un gen perteneciente a cada una de las categorías de genes (polaridad del huevo, gap, de la regla del par, etc.) enumeradas en la figura 21-12.

25. Explique cómo a) la falta de expresión de un gen clase B produce las estructuras observadas en los mutantes de clase B (fig. 21-14c) y b) la ausencia del producto del gen de clase C produce las estructuras observadas en los mutantes de clase C (fig. 21-14d).

26. ¿Cómo esperaría que se viera una flor en una planta que carece de los genes de clase A y clase B? ¿Y una planta que carece de los genes de clase B y clase C?

27. ¿Cuál sería la estructura de la flor de una planta en la que se inhibió la expresión de los siguientes genes:

**a.** Se inhibe la expresión de los genes de clase B en el segundo verticilo, pero no en el tercer verticilo.
**b.** Se inhibe la expresión de los genes de clase C en el tercer verticilo, pero no en el cuarto verticilo.
**c.** Se inhibe la expresión de los genes de clase A en el primer verticilo, pero no en el segundo verticilo.
**d.** Se inhibe la expresión de los genes de clase A en el segundo verticilo, pero no en el primer verticilo.

*28. En una especie particular el gen de la cadena liviana kappa tiene 200 segmentos de gen *V* y 4 segmentos *J*. En el gen para la cadena liviana lambda esta especie tiene 300 segmentos *V* y 6 segmentos *J*. Considerando solo la variabilidad que surge de la recombinación somática, ¿cuántos tipos diferentes de cadenas livianas son posibles?

29. En el libro de ficción *Cromosoma 6* de Robin Cook una compañía de biotecnología modifica genéticamente individuos de bonobos (un tipo de chimpancé) para servir como futuros donantes de órganos para sus clientes. Los genes del bonobos son alterados para que no haya ningún rechazo de tejidos cuando sus órganos sean trasplantados a un cliente. ¿Qué genes deberían alterarse para que esto sea así? Explique su respuesta.

*30. Una pareja tiene un niño con retinoblastoma bilateral. La madre no tiene este cáncer, pero el padre tiene retinoblastoma unilateral y tiene un hermano que tiene retinoblastoma bilateral.

**a.** Si la pareja tiene otro niño, ¿cuál es la probabilidad de que este niño tenga retinoblastoma?
**b.** Si el siguiente niño tiene retinoblastoma, ¿tiene probabilidades de ser bilateral o unilateral?
**c.** Proponga una explicación de por qué el retinoblastoma del padre era unilateral, en tanto que en sus hijos y el hermano es bilateral.

31. Algunos cánceres se asocian constantemente con la deleción de una zona particular de un cromosoma. La región anulada, ¿contiene un oncogén o un gen supresor de tumores? Explique por qué.

32. Las células de un tumor contienen copias mutadas de un gen particular que promueve el crecimiento del tumor. El tratamiento genético puede usarse para introducir una copia normal de este gen en las células tumorales. ¿Usted esperaría que este tratamiento fuera eficaz si el gen mutado es un oncogén? ¿Y si es un gen supresor de tumores? Explique su razonamiento.

33. Algunos cánceres se han tratado con drogas que desmetilan el DNA. Explique por qué estas drogas podrían funcionar. ¿Piensa usted que los genes causantes de cáncer que responden a la desmetilación es probable que sean oncogenes o genes supresores de tumores? Explique su razonamiento.

## PREGUNTAS AVANZADAS

34. Como hemos aprendido en este capítulo, la proteína Nanos inhibe la traducción del mRNA de *hunchback*, y reduce de esa forma la concentración de proteína Hunchback en el extremo posterior de un embrión de la mosca de la fruta y estimula la diferenciación de características posteriores. Los resultados de los experimentos han revelado que el efecto de Nanos sobre el mRNA de *hunchback* depende de la presencia de una secuencia de 11 bases que se localiza en la región 3' del mRNA no traducido de *hunchback*. Esta secuencia se ha denominada elemento de respuesta a Nanos (NRE). Hay dos copias de NRE en el remolque del mRNA de *hunchback*. Si una copia de NRE se agrega a la región 3' no traducida de otro mRNA producido por un gen diferente, el mRNA es reprimido por Nanos. La represión es mayor si se agregan varios NRE. Sobre la base de estas observaciones proponga un mecanismo del modo en que Nanos inhibe la traducción de Hunchback.

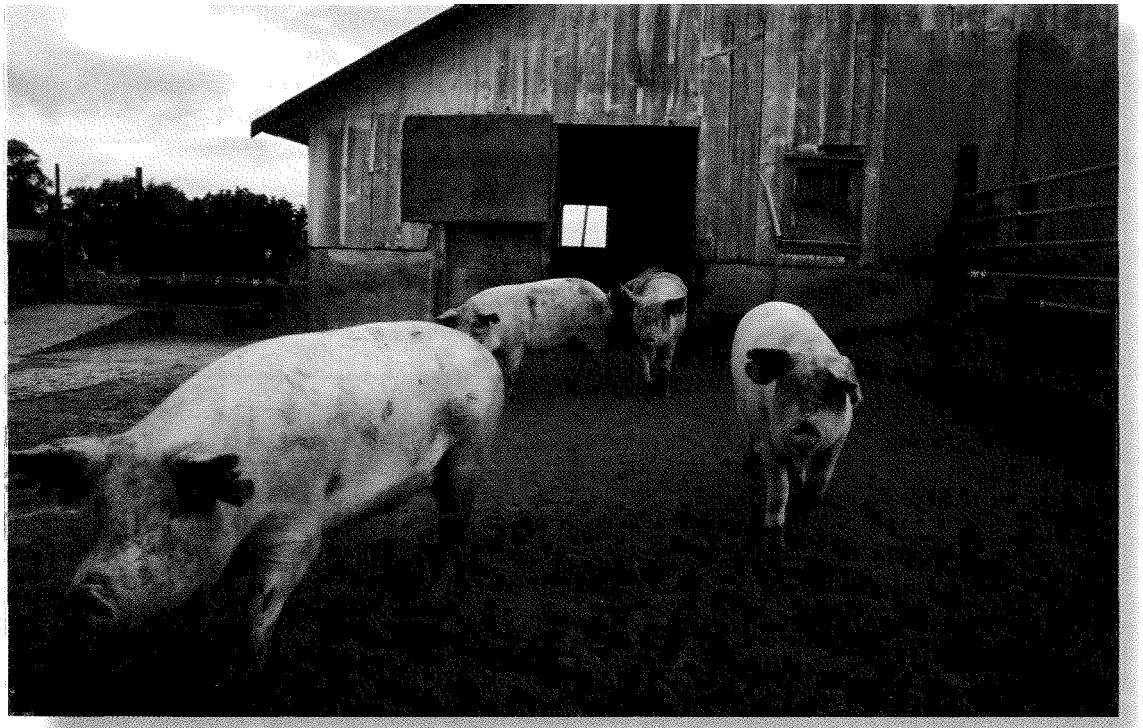
35. Dé una posible explicación para la amplia distribución de los genes *Hox* entre los animales.

36. Muchas células cancerosas son inmortales (se dividirán indefinidamente) porque tienen mutaciones que permiten expresar la telomerasa. ¿Cómo podría usarse este conocimiento para diseñar fármacos anticancerosos?

37. El síndrome de Bloom es una enfermedad autosómica recesiva que exhibe haploinsuficiencia. Como se describió en la p. 632, un estudio reciente mostró que los individuos heterocigóticos para mutaciones en el locus *BLM* corren un riesgo elevado de cáncer de colon. Suponga que usted es un asesor en genética. Le derivan una mujer joven cuya madre tiene síndrome de Bloom; el padre de la mujer no presenta antecedentes familiares de síndrome de Bloom. La mujer joven le pregunta si tiene probabilidad de experimentar cualquier otro problema asociado con los antecedentes familiares de síndrome de Bloom. ¿Qué consejo le daría?

22

# GENÉTICA CUANTITATIVA



**En la actualidad se usan métodos de genética cuantitativa para identificar y aislar genes importantes en la determinación de la masa muscular de los cerdos.** (USDA.)


- Cerdos más productivos mediante la genética cuantitativa
- Características cuantitativas
  - Relación entre el genotipo y el fenotipo
  - Clases de características cuantitativas
  - Herencia poligénica
  - Color del grano de trigo
  - Determinación del número de genes para una característica poligénica
- Métodos estadísticos para el análisis de las características cuantitativas
  - Distribuciones
  - Muestras y poblaciones
  - La media
  - Varianza y desviación estándar
  - Correlación
  - Regresión
  - Aplicación de la estadística al estudio de una característica poligénica
- Heredabilidad
  - Varianza fenotípica
  - Tipos de heredabilidad
  - Cálculo de la heredabilidad
  - Limitaciones de la heredabilidad
  - Localización de los genes que afectan las características cuantitativas
- Respuesta a la selección
  - Predicción de la respuesta a la selección
  - Límites de la respuesta a la selección
  - Respuestas correlacionadas


## Cerdos más productivos mediante la genética cuantitativa

Qué es lo que determina que un cerdo sea más gordo y más sabroso? La respuesta a esta pregunta vale miles de millones de dólares para la industria del cerdo. El peso de los cerdos implica crecimiento muscular y depósito de grasa y es influido por una combinación de genes y factores ambientales. Los consumidores actuales desean un cerdo con menos grasa y los productores de cerdo han respondido –los cerdos actuales tienen un 50% menos de grasa que el cerdo típico de la década de 1950. La identificación de los genes que promueven la masa muscular y el crecimiento es crítica para producir cerdos más grandes y más magros y durante mucho tiempo ha sido el objetivo de los genetistas especializados en porcinos.

Sin embargo, en los cerdos la masa muscular no es una característica genética simple como la forma de la semilla en los guisantes. Muchos genes y factores ambientales, como la dieta, las prácticas de crianza y la salud, contribuyen a la masa muscular de un cerdo. La herencia de la masa muscular en los cerdos es más compleja que cualquiera de las características que hemos estudiado hasta este momento. ¿Puede estudiarse la herencia de una característica compleja como la masa muscular de los cerdos? ¿Es posible predecir la masa muscular de un cerdo sobre la base de su pedigrí? Las respuestas son sí –al menos en parte– pero estas preguntas no pueden ser respondidas con los métodos que utilizamos para las características genéticas simples. En lugar de estos métodos debemos utilizar procedimientos estadísticos que se han desarrollado para analizar características complejas. El análisis genético de características complejas como la masa muscular en los cerdos se conoce como **genética cuantitativa**.

Aunque los métodos matemáticos para analizar características complejas pueden parecer

impresionantes al principio, la mayoría de las personas pueden comprender intuitivamente la lógica en la que se basa la genética cuantitativa. Todos reconocemos una parecido familiar: hablamos sobre la herencia de la altura de nuestro padre o de la inteligencia de nuestra madre. El parecido familiar se encuentra en el corazón de los métodos utilizados en la genética cuantitativa. Cuando los genes influyen en la variación de una característica, los individuos relacionados se asemejan más que los individuos no relacionados. Los individuos estrechamente relacionados (como los hermanos) se asemejarán más que los individuos lejanamente relacionados (como los primos). Por consiguiente, la comparación de individuos con diferentes grados de parentesco brinda información acerca de la magnitud de la influencia de los genes sobre una característica.

En 2003 los genetistas utilizaron una combinación de genética cuantitativa y técnicas moleculares para identificar y aislar genes que desempeñan un papel importante en la determinación del aumento de la masa muscular en los cerdos. Comenzaron con cruzamientos entre cerdos salvajes europeos y cerdos domésticos grandes blancos. En estos cruzamientos los alelos de algunos de los cerdos domésticos aumentaron mucho la masa muscular y el espesor de la grasa del dorso de los descendientes, lo que indica que los cerdos domésticos poseen genes que estimulan el crecimiento muscular. Las regiones cromosómicas que contienen genes que interactúan con factores ambientales e influyen en un rasgo cuantitativo se denominan **loci de características cuantitativas** (QTL, *quantitative trait loci*).

Luego los genetistas utilizaron marcadores moleculares para mapear la posición de los QTL que influyen sobre la masa muscular y lograron limitar su búsqueda de la ubicación de un QTL importante a un intervalo de 250 000 pares de bases (pb) en el cromosoma 2 del cerdo. Se sabe que esta región contiene varios genes, que incluyen uno que codifica el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2). Como se sabe que el IGF2 estimula la masa muscular en los mamíferos, este gen atrajo inmediatamente la atención de los genetistas, que mediante la secuenciación del gen *IGF2* de los cerdos más musculosos y la comparación de sus secuencias con las de los cerdos menos musculosos pudieron demostrar que un cambio en un solo nucleótido, de una G a una A, agregaba entre un 3 y un 5% más de carne al cerdo. Es interesante destacar que el cambio de nucleótido no se produce en una parte del gen que codifica la proteína sino en un intrón. Los hallazgos de nuevas investigaciones revelaron que esta sustitución aumenta tres veces la expresión del mRNA de *IGF2* en las células musculares. Los niveles elevados de mRNA de *IGF2* conducen a más factor de crecimiento similar a la insulina 2, lo que estimula el crecimiento muscular y produce cerdos más magros y más musculosos. Este estudio demuestra el poder de la genética cuantitativa asociada con las técnicas moleculares modernas para identificar y explotar la variación genética que influye en características económicamente importantes como la masa muscular de los cerdos.

En este capítulo describiremos el análisis genético de características complejas como la masa muscular. Comenzaremos por considerar las diferencias entre las características cuantitativas y cualitativas y el motivo por el cual la expresión de algunas características varía en forma continua. Veremos que las características en general son influidas por muchos genes, cada uno de los cuales ejerce un leve efecto sobre el fenotipo. Luego examinaremos los procedimientos estadísticos utilizados para describir y analizar características cuantitativas. Consideraremos cuánto de la variación fenotípica observada puede ser atribuido a los genes y cuánto a la influencia ambiental y por último analizaremos los efectos de la selección sobre las características cuantitativas. Es importante reconocer que los métodos de la genética cuantitativa no han sido concebidos para identificar genes o genotipos individuales sino que se concentran en predicciones estadísticas basadas en grupos de individuos.

www.whfreeman.com/pierce Información adicional sobre la genética de los cerdos y los QTL.

## Características cuantitativas

Las características cualitativas o discontinuas poseen solo algunos fenotipos distinguibles (**fig. 22-1a**); estas características son los tipos estudiados por Mendel y han sido el centro de nuestra atención hasta este momento. Sin embargo, muchas características varían de manera continua a lo largo de una escala de medición con muchos fenotipos superpuestos (**fig. 22-1b**). Nos referimos a ellas como *características continuas*; también se denominan *características cuantitativas* porque el fenotipo de un individuo debe ser descrito utilizando una medida cuantitativa. Las características cuantitativas pueden incluir la altura, el peso y la presión arterial en los seres humanos, la tasa de crecimiento en los ratones, el peso de la semilla en las plantas y la producción de leche en el ganado.

Las características cuantitativas derivan de dos fenómenos. En primer lugar, muchas de ellas son poligénicas (están influidas por genes en muchos loci). Si participan muchos loci, existen muchos genotipos posibles, cada uno capaz de producir un fenotipo ligeramente diferente. En segundo lugar, las características cuantitativas aparecen con frecuencia cuando los factores ambientales afectan el fenotipo, porque las variaciones ambientales determinan que un único genotipo genere un rango de fenotipos. Las características que varían en forma más continua son poligénicas y

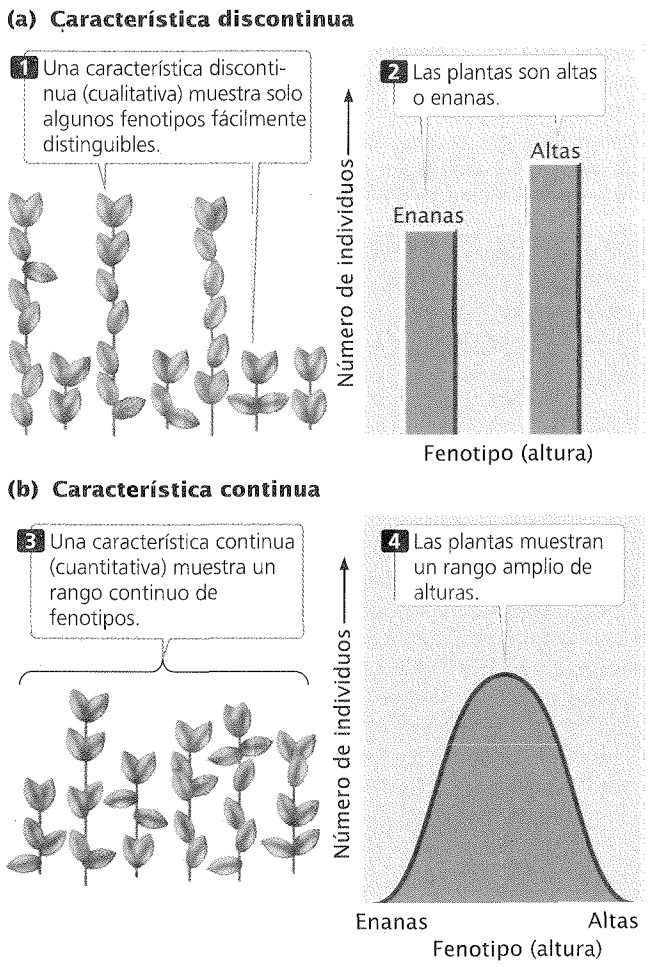



Fig. 22-1. **Las característica discontinuas y continuas difieren en el número de fenotipos exhibidos.**

además se encuentran influidas por factores ambientales. Estas características se conocen como multifactoriales.

## Relación entre el genotipo y el fenotipo

En muchas características discontinuas existe una relación directa entre el genotipo y el fenotipo. Cada genotipo genera un único fenotipo y la mayoría de los fenotipos son codificados por un único genotipo. La dominancia y la epistasis pueden permitir que dos o tres genotipos generen el mismo fenotipo, mientras que la relación entre ellos sigue siendo relativamente simple. Esta relación simple entre genotipo y fenotipo permitió que Mendel descifrara las reglas básicas de la herencia a partir de sus cruzamientos entre las plantas de guisantes y hoy también permite predecir los resultados de los cruzamientos genéticos así como asignar los genotipos a los individuos.

En el caso de las características cuantitativas la relación entre el genotipo y el fenotipo por lo general es más compleja. Si la característica es poligénica existen muchos genotipos posibles, varios de los cuales pueden producir el mismo fenotipo. Por ejemplo, consideremos una planta cuya altura está determinada por tres loci (*A*, *B* y *C*), cada uno con dos alelos. Supongamos que un alelo de cada locus ($A^+$, $B^+$ y $C^+$) codifica una hormona vegetal que determina que la planta crezca 1 cm por encima de la altura básica de 10 cm. El otro alelo de cada locus ($A^-$, $B^-$ y $C^-$) no codifica ninguna hormona vegetal y por consiguiente no contribuye al aumento de la altura. Si consideramos únicamente los dos alelos de un solo locus existen tres genotipos posibles ($A^+A^+$, $A^+A^-$ y $A^-A^-$). Si se tienen en cuenta los tres loci habrá un total de $3^3 = 27$ genotipos multilocus posibles ($A^+A^+\ B^+B^+\ C^+C^+$, $A^+A^-\ B^+B^+\ C^+C^+$, etc.). Aunque existan 27 genotipos posibles, producen solo siete fenotipos (10 cm, 11 cm, 12 cm, 13 cm, 14 cm, 15 cm y 16 cm de altura). Algunos de los genotipos producen el mismo fenotipo (cuadro 22-1); por ejemplo, todos los genotipos $A^+A^-\ B^-B^-\ C^-C^-$, $A^-A^-\ B^+B^-\ C^-C^-$ y $A^-A^-\ B^-B^-\ C^+C^-$, poseen una sola copia del gen que codifica la hormona vegetal. Estos genotipos producen una sola dosis de la hormona y una planta de 11 cm de altura. Aun en este ejemplo simple de solo tres loci la relación entre el genotipo y el fenotipo es muy compleja. Cuanto mayor sea el nú-

**Cuadro 22-1** Ejemplo hipotético de la altura de una planta determinada por pares de alelos en cada uno de tres loci

| Genotipo de la planta | Dosis de hormona | Altura (cm) |
|---|---|---|
| $A^-A^-\ B^-B^-\ C^-C^-$ | 0 | 10 |
| $A^+A^-\ B-B^-\ C^-C^-$ | 1 | 11 |
| $A^-A^-\ B^+B^-\ C^-C^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^-B^-\ C^-C^+$ | | |
| $A^+A^+\ B^-B^-\ C^-C^-$ | 2 | 12 |
| $A^-A^-\ B^+B^+\ C^-C^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^-B^-\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^-\ B^+B^-\ C^-C^-$ | | |
| $A^+A^-\ B^-B^-\ C^+C^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^+B^-\ C^+C^-$ | | |
| $A^+A^+\ B^+B^-\ C^-C^-$ | 3 | 13 |
| $A^+A^+B^-B^-\ C^+C^-$ | | |
| $A^+A^-\ B^+B^+\ C^-C^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^+B^+\ C^+C^-$ | | |
| $A^+A^-\ B^-B^-\ C^+C^+$ | | |
| $A^-A^-B^+B^-\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^-\ B^+B^-\ C^+C^-$ | | |
| $A^+A^+\ B^+B^+\ C^-C^-$ | 4 | 14 |
| $A^+A^+\ B^+B^-\ C^+C^-$ | | |
| $A^+A^-\ B^+B^+\ C^+C^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^+B^+\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^+\ B^-B^-\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^-\ B^+B^-\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^+\ B^+B^+\ C^+C^-$ | 5 | 15 |
| $A^+A^-\ B^+B^+\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^+B^+B^-\ C^+C^+$ | | |
| $A^+A^+\ B^+B^+\ C^+C^+$ | 6 | 16 |

Observación: cada alelo $^+$ contribuye con 1 cm a la altura por encima de un nivel basal de 10 cm.

C.E.F.y B.
JUNIN 956
964-8246



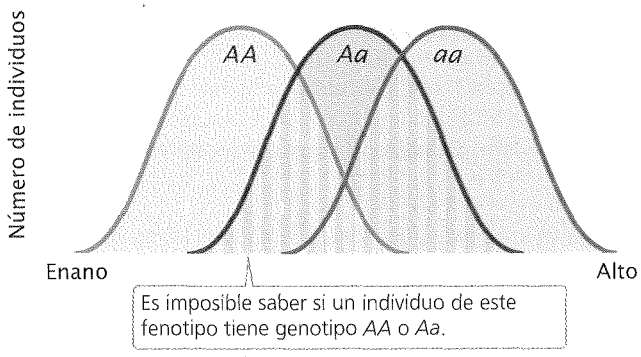



Fig. 22-2. **Para una característica cuantitativa cada genotipo puede producir un rango de fenotipos posibles.** En este ejemplo hipotético los fenotipos producidos por los genotipos *AA*, *Aa* y *aa* se superponen.

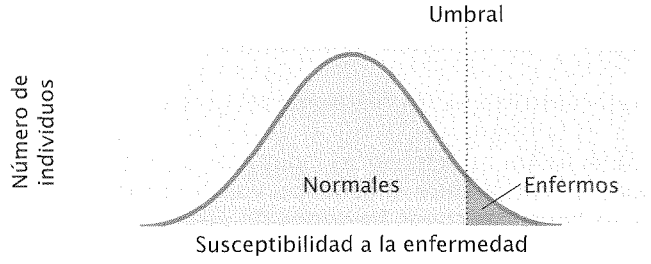



Fig. 22-3. **Las características umbral muestran solo dos fenotipos posibles (el rasgo está presente o ausente) pero son cuantitativas porque la susceptibilidad subyacente a la característica varía en forma continua.** Cuando la susceptibilidad sobrepasa un valor umbral la característica se expresa.

mero de loci que codifican una misma característica mayor será la complejidad.

La influencia del ambiente sobre una característica también puede complicar la relación entre el genotipo y el fenotipo. Debido a los efectos ambientales un mismo genotipo puede producir un rango de fenotipos posibles (la norma de reacción; véase p. 122 en cap. 5). Los rangos fenotípicos de distintos genotipos pueden superponerse, y determinar que sea difícil saber si la diferencia fenotípica de dos individuos se debe a diferencias genéticas o ambientales **(fig. 22-2)**.

En síntesis, la relación simple entre genotipo y fenotipo que se observa en la mayoría de las características cualitativas (discontinuas) está ausente en las características cuantitativas (continuas) y resulta imposible asignarle un genotipo a un individuo sobre la base de su fenotipo solamente. Los métodos utilizados para analizar las características cualitativas (examinar las proporciones fenotípicas de la progenie de los cruzamientos genéticos) no funcionarán con una característica cuantitativa. Nuestro objetivo es el mismo: deseamos predecir los fenotipos de la descendencia de un cruzamiento genético. También nos gustaría saber cuánto de la variación de una característica determinada proviene de diferencias genéticas y cuánto de diferencias ambientales. Para contestar estas preguntas debemos recurrir a métodos estadísticos que nos permitan predecir la herencia de los fenotipos en ausencia de información sobre los genotipos subyacentes.

## Clases de características cuantitativas

Antes de estudiar más de cerca las características poligénicas y los métodos estadísticos correspondientes necesitamos definir más claramente a qué nos referimos cuando hablamos de una característica cuantitativa. Hasta ahora solo hemos considerado las características cuantitativas que varían de manera continua en una población. En teoría una *característica continua* puede asumir cualquier valor entre dos extremos; por ende, el número de fenotipos solo es limitado por nuestra capacidad de medir en forma precisa el fenotipo. La altura humana es una característica continua porque, dentro de ciertos límites, las personas pueden tener cualquier altura. Aunque el número de fenotipos posibles de una característica continua es infinito, a menudo agrupamos fenotipos similares para nuestra conveniencia; podríamos decir que dos personas miden 1,61 m de altura pero si las midiéramos con mayor precisión podríamos comprobar que una de ellas es ligeramente más alta que la otra.

Algunas características no son continuas pero igualmente se las considera cuantitativas porque están determinadas por varios factores genéticos y ambientales. Las **características merísticas**, por ejemplo, son medidas en números enteros. Un ejemplo de estas características es el tamaño de una camada: un ratón hembra puede tener 4, 5 o 6 crías pero no 4,13 crías. Una característica merística tiene un número limitado de fenotipos distintos pero la determinación de la característica puede seguir siendo cuantitativa. En consecuencia, estas características deben ser analizadas con las mismas técnicas que se utilizan para el estudio de las características cuantitativas continuas.

Otra clase de característica cuantitativa es la **característica umbral**, que simplemente se encuentra presente o ausente. Aunque las características umbral presentan solo dos fenotipos, se las considera cuantitativas porque también son generadas por múltiples factores genéticos y ambientales. La expresión de la característica depende de una susceptibilidad subyacente (generalmente llamada propensión o riesgo) que varía continuamente. Cuando la susceptibilidad es mayor que un valor umbral se expresa un rasgo específico **(fig. 22-3)**. Las enfermedades suelen ser características umbral porque muchos factores, tanto genéticos como ambientales, contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Si se presentan factores de susceptibilidad suficientes la enfermedad se desarrolla; de lo contrario no se presenta. Aunque en este capítulo nos concentraremos en la genética de las características continuas, los mismos principios se aplican a muchas características merísticas y umbral.

Es importante señalar que no alcanza con que una característica pueda ser medida en una escala continua para que muestre una variación cuantitativa. Una de las características estudiadas por Mendel fue la altura de la planta de guisantes, que puede ser descrita midiendo la longitud del tallo. Sin embargo, las plantas de Mendel mostraban solo dos fenotipos distintos (unas eran altas y otras bajas) y estas diferencias estaban determinadas por alelos presentes en un único locus. Por ende, las diferencias estudiadas por Mendel eran de naturaleza discontinua.

**CONCEPTOS CLAVE**

Las características cuyos fenotipos varían en forma continua se denominan características cuantitativas. En la mayor parte de las características cuantitativas existe una relación compleja entre el genotipo y el fenotipo. Algunas características cuyos fenotipos no varían de manera continua también se consideran cuantitativas porque están influidas por muchos genes y factores ambientales.

## Herencia poligénica

Poco después del redescubrimiento del trabajo de Mendel en 1900 surgieron preguntas acerca de la herencia de las características continuas. Estas características ya habían sido el foco de estudio de un grupo de biólogos y estadísticos, guiados por Francis Galton, que en su momento analizaron la herencia de características continuas como la altura de los seres humanos y la inteligencia, mediante el empleo de procedimientos estadísticos. Los resultados de estos estudios revelaron que las características cuantitativas eran heredadas, aunque el mecanismo de la herencia todavía se desconocía. Algunos estadísticos sostenían que la herencia de estas características no podía ser explicada por los principios mendelianos, mientras que otros pensaban que si se aplicaban los principios de Mendel sobre los numerosos genes (poligenes) se podría explicar adecuadamente la herencia de las características cuantitativas.

Este conflicto comenzó a resolverse con el trabajo de Wilhelm Johannsen, que demostró que la variación continua observada en el peso de los guisantes se encontraba bajo la influencia de factores genéticos y ambientales. En 1906 un matemático, George Udny Yule, propuso que muchos genes que actuaran juntos podrían producir características continuas. Luego esta hipótesis fue confirmada por Herman Nilsson-Ehle, quen trabajaba con trigo y tabaco, y por Edward East, que trabajaba con maíz. La discusión llegó a su fin en 1918, cuando Ronald Fisher demostró que la herencia de las características cuantitativas podía ser verdaderamente explicada por los efectos acumulados de varios genes que a su vez seguían los principios de Mendel.

## Color del grano de trigo

Para ilustrar la forma en que un rango continuo de fenotipos puede ser producido por la acción de muchos genes sobre una característica examinemos una de las primeras demostraciones de la herencia poligénica. Nilsson-Ehle estudió el color del grano de trigo y descubrió que la intensidad de la pigmentación roja era determinada por tres loci no relacionados, cada uno de los cuales poseía dos alelos.

Nilsson-Ehle obtuvo distintas variedades homocigóticas de trigo que diferían en el color. Como Mendel, efectuó cruzamientos entre estas variantes homocigóticas y estudió la relación de los fenotipos de la progenie. En uno de sus experimentos realizó un cruzamiento entre una variante del trigo que poseía granos el color púrpura (rojo muy oscuro) y obtuvo los siguientes resultados:

P: plantas con granos de color blanco × plantas con granos de color púrpura

↓

$F_1$: plantas con granos de color rojo

↓

$F_2$:
- $^1/_{16}$ plantas con granos de color púrpura
- $^4/_{16}$ plantas con granos de color rojo oscuro
- $^6/_{16}$ plantas con granos de color rojo
- $^4/_{16}$ plantas con granos de color rojo claro
- $^1/_{16}$ plantas con granos de color blanco

Nilsson-Ehle interpretó estas proporciones como el resultado de la segregación de los alelos en dos loci. (Aunque encontró alelos en tres loci que afectaban el color de los granos, las dos variedades que utilizó en este cruzamiento diferían solo en dos loci.) Propuso la existencia de dos alelos en cada locus: uno que producía un pigmento rojo y otro que no producía pigmento alguno. Nosotros designaremos $A^+$ y $B^+$ los alelos que codifican un pigmento y $A^-$ y $B^-$ los alelos que no codifican ningún pigmento. Nilsson-Ehle descubrió que los efectos de los genes eran aditivos. Aparentemente cada gen contribuía de igual modo al color; por ende, el fenotipo general podía ser determinado sumando los efectos de todos los genes, como se muestra en el cuadro que sigue:

| Genotipo | Dosis de pigmento | Fenotipo |
|---|---|---|
| $A^+A^+\ B^+B^+$ | 4 | Púrpura |
| $A^+A^+\ B^+B^-$ | 3 | Rojo oscuro |
| $A^+A^-\ B^+B^+$ | | |
| $A^+A^+\ B^-B^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^+B^+$ | 2 | Rojo |
| $A^+A^-\ B^+B^-$ | | |
| $A^+A^-\ B^-B^-$ | 1 | Rojo claro |
| $A^-A^-\ B^+B^-$ | | |
| $A^-A^-\ B^-B^-$ | 0 | Blanco |

Nótese que los fenotipos púrpura y blanco están codificados por un solo genotipo y que los otros fenotipos pueden resultar de diferentes genotipos.

A partir de estos resultados podemos observar que cuando los alelos de dos loci distintos influyen sobre el fenotipo existen cinco fenotipos posibles y que los efectos de estos genes son aditivos. Cuando los alelos de más de dos loci influyan sobre el fenotipo existirán más fenotipos posibles y esto podrá determinar que parezca que el color varía de manera continua entre el blanco y el púrpura. Si los factores ambientales hubieran influido sobre la característica los individuos con el mismo genotipo se hubieran diferenciado de alguna manera en el color, y eso habría dificultado aun más la distinción entre dos clases fenotípicas separadas. Por fortuna, el ambiente tuvo poca influencia sobre la determinación del color del grano de trigo en los cruzamientos de Nilsson-Ehle y solo algunos loci codificaban el color; en consecuencia, Nilsson-Ehle pudo distinguir entre las distintas clases fenotípicas. Esta posibilidad le permitió detectar la naturaleza mendeliana de esta característica.

Veamos ahora cómo explican los principios de Mendel la proporción obtenida por Nilsson-Ehle en la generación $F_2$. Recuérdese que Nilsson-Ehle cruzó una variedad homocigótica púrpura ($A^+A^+\ B^+B^+$) con la variedad homocigótica blanca ($A^-A^-\ B^-B^-$) para producir una progenie $F_1$ que era heterocigótica en ambos loci ($A^+A^-\ B^+B^-$). Todas las plantas $F_1$ poseían dos alelos productores de pigmento que permitían la existencia de dos dosis de color para generar granos rojos. Los tipos y las proporciones de la progenie esperados en $F_2$ pueden estimarse aplicando los principios de segregación y distribución independiente de Mendel.

Primero examinemos los efectos de cada locus por separado. En el primer locus se cruzan dos progenies $F_1$ heterocigóticas ($A^+A^- \times A^+A^-$). Como se vio en el capítulo 3, cuando se cruzan dos heterocigotos se espera que las proporciones de la progenie sean $^1/_4$ $A^+A^+$, $^1/_2$ $A^+A^-$ y $^1/_4$ $A^-A^-$. En el segundo locus también se cruzan dos heterocigotos y nuevamente se espera que la progenie se encuentre en la proporción $^1/_4$ $B^+B^+$, $^1/_2$ $B^+B^-$ y $^1/_4$ $B^-B^-$.

Para obtener la probabilidad de combinaciones de los genes en los dos loci debemos utilizar la regla de la multiplicación de las probabilidades (véanse pp. 55-56 del capítulo 3), que se basa en el principio de la distribución independiente de Mendel. La proporción esperada para la progenie $F_2$ con el fenotipo $A^+A^+\ B^+B^+$ es el producto de la probabilidad de obtener el genotipo $A^+A^+$ ($^1/_4$) y la probabilidad de obtener el genotipo $B^+B^+$ ($^1/_4$) o $^1/_4 \times {}^1/_4 = {}^1/_{16}$ **(fig. 22-4)**. Luego las probabilidades de cada uno de los fenotipos pueden ser obtenidas sumando las probabilidades de todos los genotipos que producen el mismo fenotipo. Por ejemplo, el fenotipo rojo es generado por tres genotipos:

| Genotipo | Probabilidad |
|---|---|
| $A^+A^+\ B^-B^-$ | $^1/_{16}$ |
| $A^-A^-\ B^+B^+$ | $^1/_{16}$ |
| $A^+A^-\ B^+B^-$ | $^1/_4$ |

Por ende, la probabilidad total de obtener granos rojos en la progenie $F_2$ es $^1/_{16} + {}^1/_{16} + {}^1/_4 = {}^6/_{16}$. En la figura 22-4 se muestra que la proporción esperada entre los fenotipos en $F_2$ es $^1/_{16}$ púrpura, $^4/_{16}$ rojo oscuro, $^6/_{16}$ rojo, $^4/_{16}$ rojo claro y $^1/_{16}$ blanco. Esta proporción entre los fenotipos es precisamente lo que Nilsson-Ehle observó en su progenie $F_2$, y la que le permitió demostrar que la herencia de una característica que varía de manera continua, como el color del grano, se rige por los principios básicos de Mendel.

Los cruzamientos de Nilsson-Ehle demostraron que la diferencia entre la herencia de los genes que influyen sobre las características cuantitativas y la herencia de los genes que influyen sobre las características discontinuas radica en el *número* de loci que determinan esa característica. Cuando una característica sea influida por muchos loci habrá más genotipos posibles y por con-

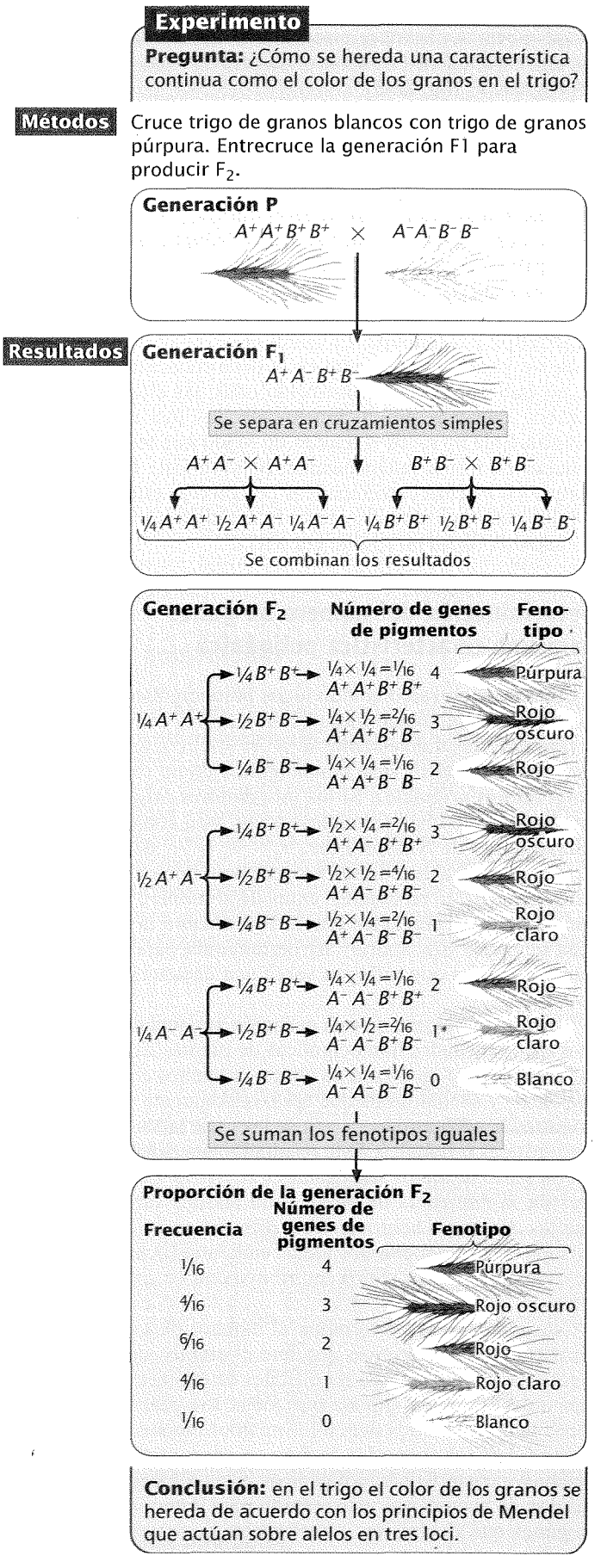



Fig. 22-4. **Nilsson-Ehle demostró que el color del grano de trigo se hereda de acuerdo con los principios de Mendel.** Este científico cruzó dos variedades de trigo que diferían en pares de alelos en dos loci que afectaban el color del trigo. Se cruzó una cepa púrpura ($A^+A^+\ B^+B^+$) con una cepa blanca ($A^-A^-\ B^-B^-$) y la progenie $F_1$ se entrecruzó para producir la progenie $F_2$. La proporción de fenotipos de la progenie $F_2$ puede determinarse desglosando el cruzamiento dihíbrido en dos cruzamientos simples de un locus único y combinando los resultados mediante la regla de la multiplicación.

siguiente es la relación entre los genotipos y los fenotipos será menos obvia. A medida que aumenta el número de loci que afectan una característica aumenta el número de clases fenotípicas en la progenie $F_2$ (**fig. 22-5**).

Varias condiciones de los cruzamientos de Nilsson-Ehle simplificaron enormemente la herencia poligénica del color del grano y le permitieron reconocer la naturaleza mendeliana de esta característica. En primer lugar, los genes que afectaban el color se congregaban sólo en dos o tres loci. Si los genes se hubiesen congregado en muchos loci le hubiera resultado mucho más difícil distinguir las clases fenotípicas. En segundo lugar, los genes que afectaban el color del grano de trigo tenían efectos estrictamente aditivos, lo que simplificaba la relación entre el genotipo y el fenotipo. En tercer lugar, el ambiente desempeñaba un papel muy pequeño en la determinación del fenotipo; de no haber sido así, la distinción entre las clases fenotípicas hubiera sido más difícil. Finalmente, los loci estudiados por Nilsson-Ehle no estaban ligados de modo que los genes se distribuían en forma independiente. Nilsson-Ehle fue afortunado porque en muchas características poligénicas estas condiciones simplificadoras están ausentes y la herencia mendeliana de estas características no resulta tan obvia.

## Determinación del número de genes para una característica poligénica

Cuando se cruzan dos individuos homocigóticos para distintos alelos de un mismo locus ($A^1A^1 \times A^2A^2$) y se cruzan los individuos $F_1$ resultantes entre sí ($A^1A^2 \times A^1A^2$), una cuarta parte de la generación $F_2$ será homocigótica como cada uno de los progenitores originales. Si los progenitores originales son homocigotos para distintos alelos en *dos* loci, como lo son en los cruzamientos de Nilsson-Elhe, $^1/_4 \times {}^1/_4 = {}^1/_{16}$ de la generación $F_2$ se parecerá a uno de los progenitores homocigóticos originales será $(^1/_4)^n$, en donde $n$ equivale al número de loci con un par de alelos segregantes que influyen sobre la característica. Esta ecuación nos aporta una herramienta para determinar el número de loci que influyen sobre una característica cuantitativa.

Para ilustrar el uso de esta ecuación supongamos que cruzamos dos variedades homocigóticas de plantas de guisantes que difieren entre sí en 16 cm de altura, cruzamos entre sí la generación $F_1$ y encontramos que aproximadamente $^1/_{256}$ de los individuos $F_2$ son similares a una de las variedades parentales homocigóticas originales. Este resultado sugeriría que cuatro loci con pares de alelos segregantes ($^1/_{256} = {}^1/_4{}^4$) serían responsables de la diferencia de altura entre las dos variedades. Dado que las dos cepas homocigóticas difieren en 16 cm de altura y existen cuatro loci con dos alelos cada uno (ocho alelos en total), cada uno de los alelos contribuye con 16 cm/8 = 2 cm a la altura.

Este método para determinar el número de loci que afectan las diferencias fenotípicas requiere el empleo de cepas homocigóticas, las que pueden ser difíciles de obtener en algunos organismos. También supone que todos los genes que influyen sobre la característica tienen los mismos efectos, que sus efectos son aditivos y que los loci no se encuentran ligados. Para muchas características poligénicas estas suposiciones no son válidas de manera que este método para determinar el número de genes que afectan una característica tiene una aplicación limitada.

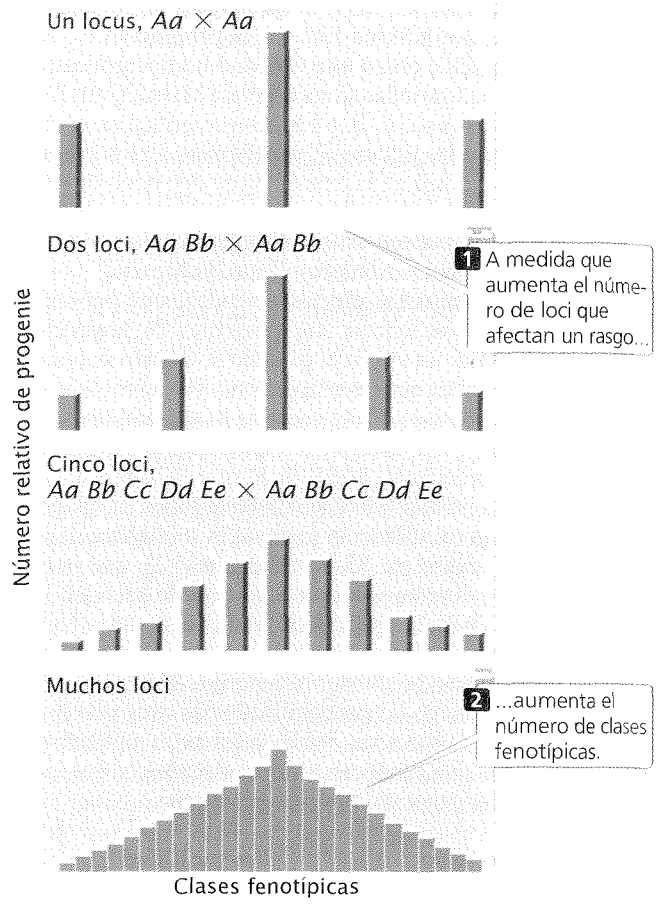



Fig. 22-5. **Resultados del cruzamiento de individuos heterocigóticos para diferentes números de loci que afectan una característica.**

**CONCEPTOS CLAVE**

Los principios que determinan la herencia de las características cuantitativas son los mismos que los que determinan la herencia de las características discontinuas pero participan más genes en la determinación de las características cuantitativas.

## Métodos estadísticos para el análisis de las características cuantitativas

Como las características cuantitativas se describen como una medida y son influidas por muchos factores su herencia debe ser analizada desde un punto de vista estadístico. En esta sección se explicarán los conceptos básicos de la estadística utilizada para analizar las características cuantitativas.

### Distribuciones

La explicación de las bases genéticas de cualquier característica debe comenzar con la descripción del número y las clases de

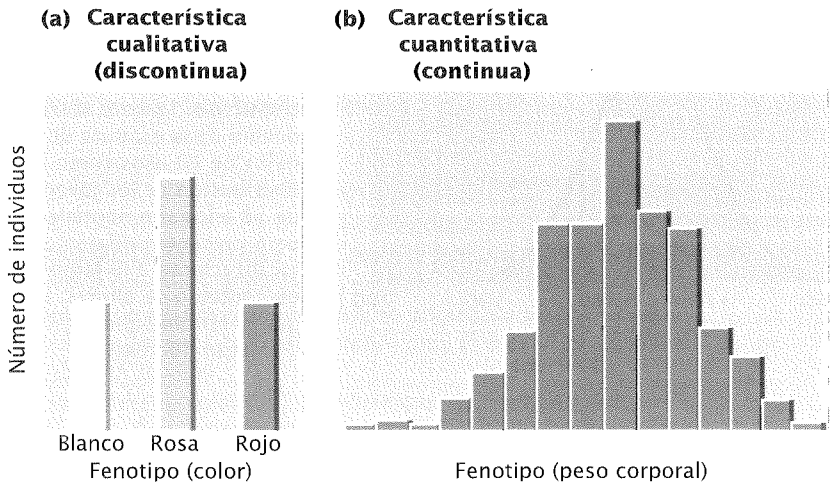



Fig. 22-6. **Una distribución de frecuencia es un gráfico que muestra el número o la proporción de los diferentes fenotipos.** Los valores fenotípicos se dibujan en el eje horizontal y los números (o proporciones) de los individuos de cada clase se dibujan en el eje vertical.

fenotipos presentes en un grupo de individuos. La variación fenotípica en un grupo, como por ejemplo la progenie de un cruzamiento, puede ser convenientemente representada por una **distribución de frecuencias**, que es el gráfico de las frecuencias (números o proporciones) de los diferentes fenotipos (**fig. 22-6**). En una distribución de frecuencias típica las clases fenotípicas se grafican en el eje horizontal ($x$) y el número (o proporción) de individuos de cada clase en el eje vertical ($y$). A diferencia de las características cualitativas (discontinuas), las características cuantitativas (continuas) usualmente presentan muchos fenotipos de manera que una distribución de frecuencias es una forma concisa de resumirlos.

Si conectamos con una línea los puntos de una distribución de frecuencias creamos una curva que es característica de la distribución. Muchas características cuantitativas muestran una curva simétrica (acampanada) llamada **distribución normal (fig. 22-7a)**. Las distribuciones normales aparecen cuando un gran número de factores independientes contribuyen a una medición. Las características cuantitativas suelen ser afectadas por muchos genes y factores ambientales de modo que sus fenotipos habitualmente muestran distribuciones normales. En la **figura 22-7b** y **c** se ilustran otros dos tipos comunes de distribución (asimétrica y bimodal).

## Muestras y poblaciones

Los biólogos debemos describir con frecuencia la distribución de los fenotipos exhibidos por algún grupo de individuos. Podríamos proponernos describir la altura de los estudiantes de la Universidad de Texas (UT), pero existen más de 40 000 estudiantes en esa universidad y medir a cada uno de ellos sería poco práctico. Los científicos se enfrentan constantemente con este problema: el grupo de interés, llamado **población**, es demasiado grande para censarlo por completo. Una solución es medir una colección más pequeña de individuos, llamada **muestra**, y utilizar las mediciones efectuadas en la muestra para describir a la población.

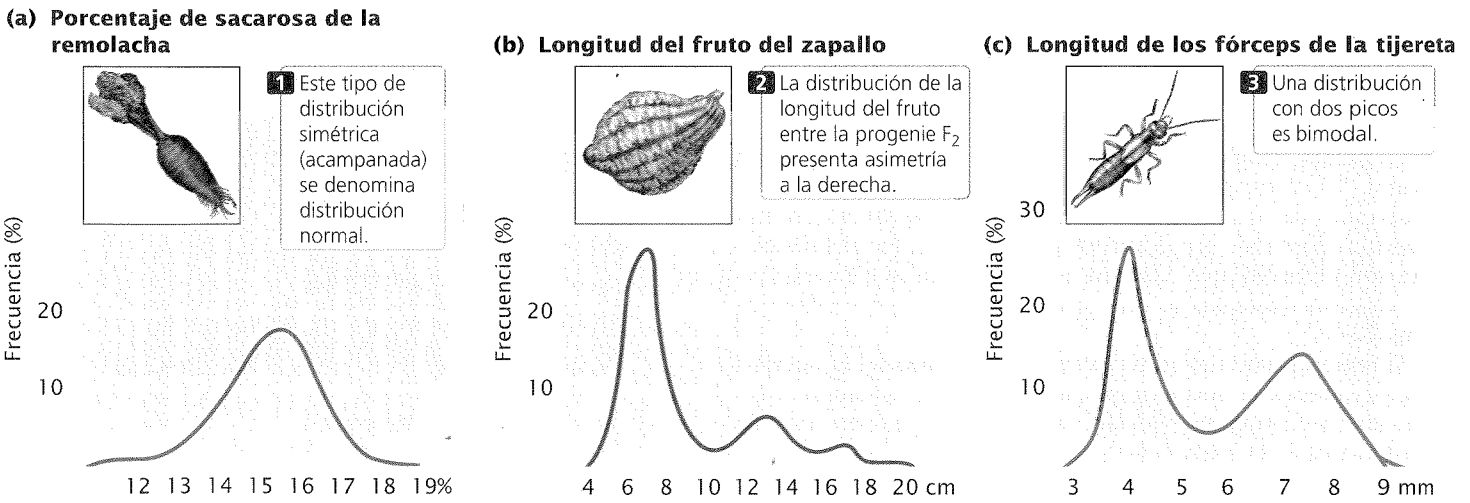



Fig. 22-7. **Las distribuciones de los fenotipos pueden asumir varias formas diferentes.**

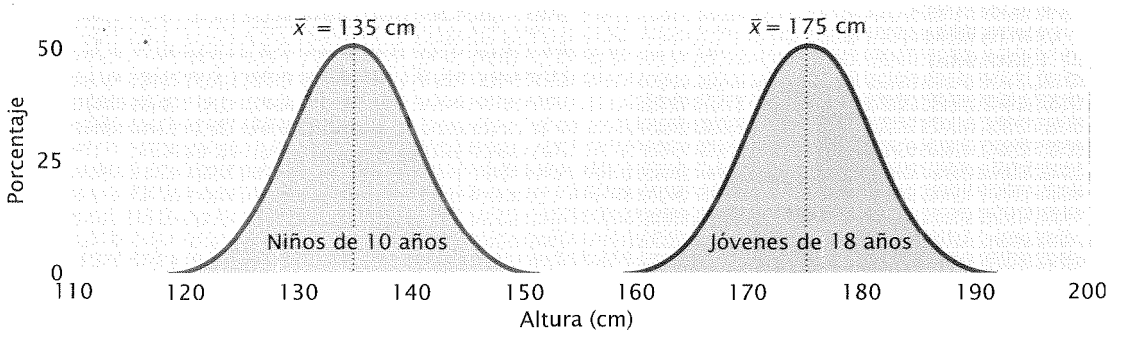



Fig. 22-8. **La media provee información acerca del centro de una distribución.** Tanto la distribución de la estatura de los niños de 10 años como la distribución de los jóvenes de 18 años son normales pero presentan diferentes localizaciones a lo largo de un continuo de alturas, lo que determina que las medias sean diferentes.

Una buena muestra debe cumplir varias condiciones para permitir una descripción precisa de la población. En primer lugar, debe ser representativa de toda la población. Si nuestra muestra estuviera constituida por todos los miembros del equipo de básquet de la UT, por ejemplo, probablemente sobrestimaríamos la verdadera altura de los estudiantes. Una manera de asegurar que la muestra sea representativa de la población es seleccionar a sus integrantes al azar. En segundo lugar, la muestra debe ser lo suficientemente grande como para que las diferencias aleatorias entre los individuos que la componen y los de la población global no distorsionen la estimación de los parámetros poblacionales. Si solo midiéramos la altura de tres estudiantes de la UT y simplemente por azar los tres fueran bajos subestimaríamos la verdadera altura de la población estudiantil. La estadística puede aportar información acerca de cuánta confianza cabe esperar de las estimaciones basadas en muestras aleatorias.

**CONCEPTOS CLAVE**

En estadística la población es el grupo de interés y la muestra es un subgrupo de la población. La muestra debe ser representativa de la población y suficientemente grande para minimizar las diferencias debidas al azar entre la población y la muestra.

## La media

La **media**, también denominada promedio, provee información acerca del centro de la distribución. Si medimos la altura de los individuos de 10 y 18 años y dibujamos una distribución de frecuencias para cada grupo encontraremos que ambas distribuciones son normales pero cada una estará centrada en diferentes alturas y esta diferencia se verá reflejada en sus medias diferentes (**fig. 22-8**).

Si representamos un grupo de mediciones como $x_1$, $x_2$, $x_3$, y así sucesivamente, la media ($\bar{x}$) se calcula como la sumatoria de todas las mediciones individuales dividida por el número total de mediciones de la muestra ($n$):

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \cdots + x_n}{n} \qquad (22\text{-}1)$$

Esta fórmula puede abreviarse como sigue:

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x_i}{n} \qquad (22\text{-}2)$$

O bien

$$\bar{x} = \frac{1}{n}\Sigma x_i \qquad (22\text{-}3)$$

en donde el símbolo $\Sigma$ significa "la sumatoria de" y $x_i$ representa los valores individuales de $x$.

## Varianza y desviación estándar

La **varianza**, un parámetro estadístico que provee información clave acerca de una distribución, indica la variabilidad de un grupo de mediciones (es decir el grado de dispersión de la distribución). Las distribuciones pueden tener la misma media y a la vez diferir en las varianzas (**fig. 22-9**). Cuanto mayor es la varianza

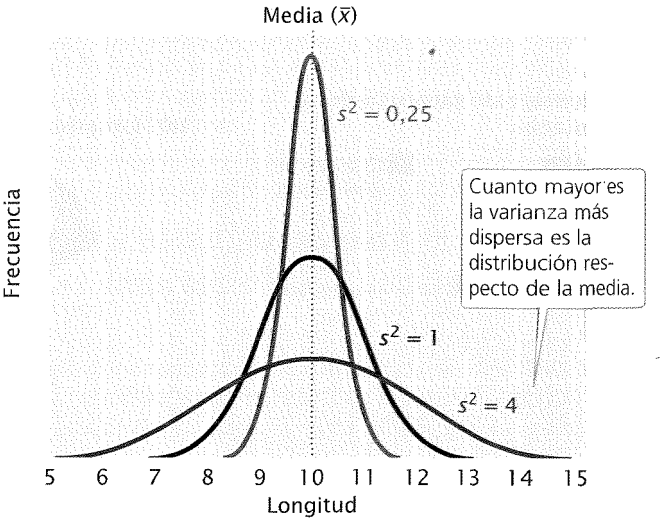



Fig. 22-9. **La varianza provee información acerca de la variabilidad de un grupo de fenotipos.** Aquí se muestran distribuciones con la misma media pero diferentes varianzas.

mayor es la dispersión de las mediciones de una distribución alrededor de su media.

La varianza ($s^2$) se define como el promedio de las desviaciones de la media elevadas al cuadrado:

$$s^2 = \frac{\Sigma(x_i - \bar{x})^2}{n - 1} \qquad (22\text{-}4)$$

Para calcular la varianza 1) se resta la media de cada medición y el valor obtenido se eleva al cuadrado, 2) se suman todos los cuadrados de las desviaciones y 3) se divide esa suma por el número de mediciones originales menos uno. (Véase el Problema al final de esta sección.)

Otro estadístico que está estrechamente relacionado con la varianza es la **desviación estándar** ($s$), que se define como la raíz cuadrada de la varianza:

$$s = \sqrt{s^2} \qquad (22\text{-}5)$$

Mientras que la varianza se expresa en unidades cuadráticas la desviación estándar está en las mismas unidades que las mediciones originales; por eso se prefiere la desviación estándar para describir la variabilidad de una medición.

La distribución normal es simétrica y, por ende, la media y la desviación estándar son suficientes para describir su forma. La media más o menos una desviación estándar ($\bar{x} \pm s$) incluye aproximadamente el 66% de las mediciones en una distribución normal; la media más o menos dos desviaciones estándares ($\bar{x} \pm 2s$) incluye aproximadamente el 95% de las mediciones,y la media más o menos tres desviaciones estándares ($\bar{x} \pm 3s$) incluye aproximadamente el 99% de las mediciones **(fig. 22-10)**. Por consiguiente, solo el 1% de una población con distribución normal se encuentra fuera del rango de $\bar{x} \pm 3s$.

## CONCEPTOS CLAVE

La media y la varianza describen una distribución de mediciones: la media provee información acerca de la ubicación del centro de una distribución y la varianza aporta información sobre su variabilidad.

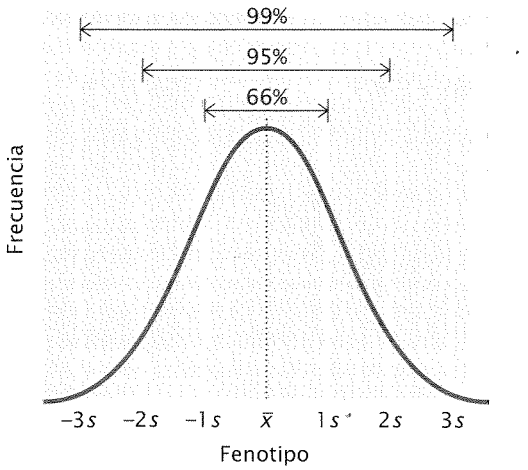



Fig. 22-10. **Las proporciones de una distribución normal que ocupan una, dos o tres desviaciones estándares de la media, positivas o negativas.**

## Problemas

En el siguiente cuadro se detalla la cantidad de leche producida anualmente (en cientos de libras) por 10 vacas Jersey de 2 años. Calcule la media, la varianza y la desviación estándar de la producción de leche en esta muestra de 10 vacas.

| **Producción anual de leche (cientos de libras)** |
|---|
| 60 |
| 74 |
| 58 |
| 61 |
| 56 |
| 55 |
| 54 |
| 57 |
| 65 |
| 42 |

### • Solución

La media se calcula con la siguiente fórmula: $\bar{x} = \Sigma x_i/n$. El valor de $\Sigma x_i$ se obtiene sumando todas las mediciones individuales, lo que da un valor de 582; $n$ es el número total de mediciones, que es 10; entonces $\bar{x} = (58^2/_{10}) = 58{,}20$, o 58 200 libras por año.

La varianza se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$s_x^2 = \frac{\Sigma(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

y por ende lo tanto necesitamos determinar la desviación de la media de cada medición individual ($x_i - \bar{x}$), elevar cada valor al cuadrado y sumar los cuadrados de las desviaciones de la media.

| **Producción anual de leche (cientos de libras)** $x$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|---|---|---|
| 60 | 1,80 | 3,24 |
| 74 | 15,80 | 249,64 |
| 58 | -0,20 | 0,04 |
| 61 | 2,80 | 7,84 |
| 56 | -2,20 | 4,84 |
| 55 | -3,20 | 10,24 |
| 54 | -4,20 | 17,64 |
| 57 | -1,20 | 1,44 |
| 65 | 6,80 | 46,24 |
| 42 | -16,20 | 262,44 |
| | | $\Sigma (x_i - \bar{x})^2 = 603{,}60$ |

Entonces la varianza es:

$$s_x^2 = \frac{\Sigma (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} = \frac{603{,}60}{9} = 67{,}07$$

La desviación estándar es la raíz cuadrada de la varianza:

$$s_x = \sqrt{s_x^2} = \sqrt{67{,}07} = 8{,}19.$$

## Correlación

La media y la varianza pueden ser utilizadas para describir una característica individual pero los genetistas con frecuencia están interesados en más de una característica. A menudo varían dos o más características a la vez. Por ejemplo, para la industria de los pollos son importantes tanto el número como el peso de los huevos producidos por las gallinas. Estas dos características no son independientes puesto que existe una relación inversa entre el número de huevos y el peso: las gallinas que ponen más huevos producen huevos más pequeños. El tipo de relación entre dos características se denomina **correlación**. Cuando dos características se correlacionan es probable que un cambio en una de ellas se asocie con un cambio en la otra.

Las correlaciones entre características se miden mediante el **coeficiente de correlación** (designado con una $r$), que mide la fuerza de su asociación. Consideremos dos características, como la altura ($x$) y el largo del brazo ($y$) humano. Para determinar cómo se correlacionan estas características primero obtenemos la covarianza (cov) de $x$ e $y$:

$$\text{cov}_{xy} = \frac{\Sigma(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n - 1} \qquad (22\text{-}6)$$

Para calcular la covarianza se debe 1) tomar el valor de $x$ de un individuo y restarlo de la media de $x$ ($\bar{x}$), 2) tomar el valor de $y$ del mismo individuo y restarlo de la media de $y$ ($\bar{y}$), 3) multiplicar los resultados de estas dos restas, 4) sumar los resultados de todos los pares $xy$ y 5) dividir esta suma por $n$ - 1 (en donde $n$ es igual al número de pares $xy$).

Para obtener el coeficiente de correlación ($r$) se debe dividir la covarianza de $x$ e $y$ por el producto de las desviaciones estándares de $x$ e $y$:

$$r = \frac{\text{cov}_{xy}}{s_x s_y} \qquad (22\text{-}7)$$

El coeficiente de correlación, en teoría, puede estar entre –1 y +1. Un valor positivo indica que hay una asociación directa entre las variables (**fig. 22-11a**); cuando una aumenta la otra también tiende a aumentar. En los seres humanos existe una correlación positiva entre la altura y el peso: las personas altas tienden a pesar más. Un coeficiente de correlación negativo indica que existe una relación inversa entre las dos variables (**fig. 22-11b**); cuando una variable aumenta la otra tiende a disminuir (como en el caso del número y el peso de los huevos de las gallinas).

El valor absoluto del coeficiente de correlación (el tamaño del coeficiente, ignorando su signo) provee información acerca de la fuerza de la asociación entre las variables. Un coeficiente de –1 o +1 indica una correlación perfecta entre las variables, lo que significa que un cambio en $x$ se acompaña siempre de un cambio proporcional en $y$. Los coeficientes de correlación cercanos a –1 o a +1 indican una asociación fuerte entre las variables (un cambio en $x$ casi siempre se asocia con un aumento proporcional en $y$, como se observa en la **figura 22-11c**). Por el contrario, un coeficiente de correlación cercano a 0 indica una correlación débil [un cambio en $x$ se asocia con un cambio en $y$ pero no siempre (**fig. 22-11d**)]. Una correlación de 0 indica que no existe asociación entre las variables (**fig. 22-11e**).

El coeficiente de correlación puede calcularse para dos variables medidas en el mismo individuo, como la altura ($x$) y el peso ($y$). También puede calcularse para una sola variable medida en un par de individuos. Por ejemplo, en un pez podemos calcular la correlación entre el número de vértebras de un progenitor ($x$) y el número de vértebras de su descendencia ($y$), como se muestra en la **figura 22-12**. Este enfoque se utiliza con frecuencia en la genética cuantitativa.

Una correlación entre dos variables indica solamente que las variables están asociadas; no implica una relación de causa y efecto. La correlación tampoco significa que los valores de las dos variables sean los mismos; solo significa que un cambio en una variable se asocia con un cambio proporcional en la otra variable. Por ejemplo, las variables $x$ e $y$ de la siguiente lista están correlacionadas en forma casi perfecta, con un coeficiente de correlación de 0,99.

| | Valor de x | Valor de y |
|---|---|---|
| | 12 | 123 |
| | 14 | 140 |
| | 10 | 110 |
| | 6 | 61 |
| | 3 | 32 |
| Promedio: | 9 | 90 |

Entre estas variables $x$ e $y$ encontramos una correlación elevada: los valores más altos de $x$ siempre se asocian con los valores

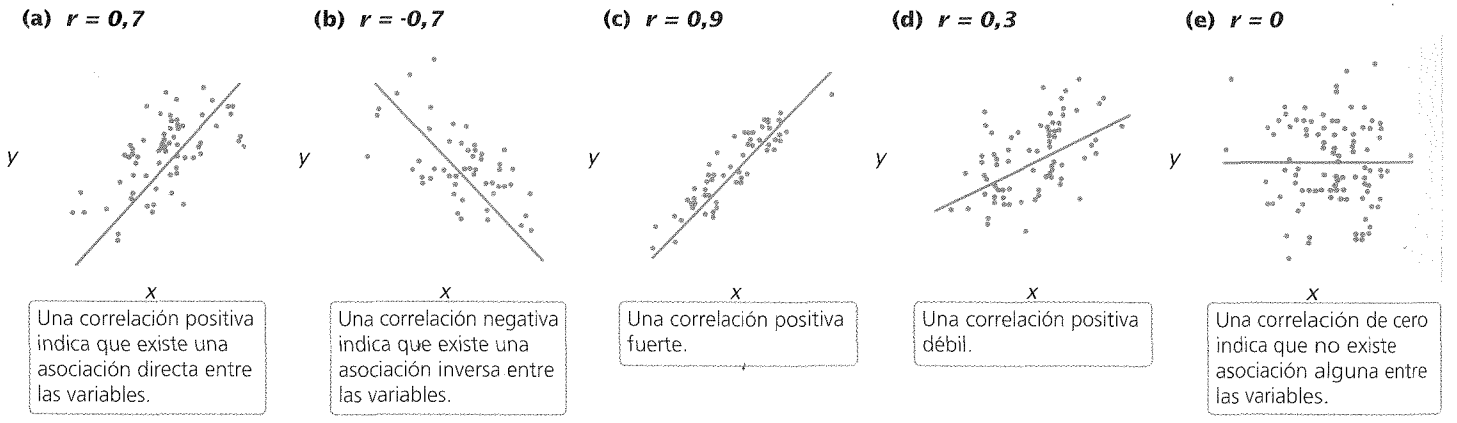



Fig. 22-11. **El coeficiente de correlación describe la relación entre dos o más variables.**

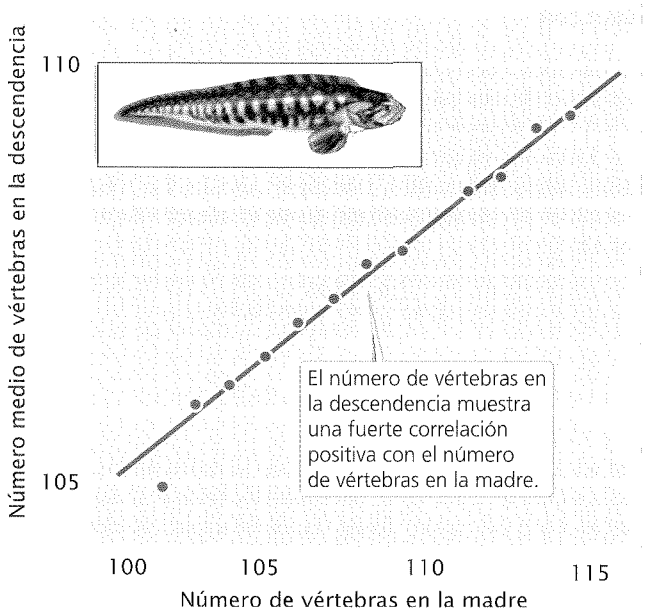



Fig. 22-12. **Puede calcularse el coeficiente de correlación de una sola variable medida para un par de individuos.** Aquí se comparan los números de vértebras de las madres y la descendencia del pez *Zoarces viviparus*.

más altos de $y$. Nótese que los valores de $y$ son alrededor de 10 veces más grandes que los valores correspondientes de $x$. En consecuencia, aunque $x$ e $y$ se correlacionan, no son idénticas. La distinción entre correlación e identidad requiere importancia cuando consideramos los efectos de la herencia y el ambiente sobre la correlación de las características.

## Regresión

La correlación solo aporta información acerca de la fuerza y la dirección de la asociación entre variables pero a menudo deseamos saber más que únicmente si dos variables están asociadas; después de conocer el valor de una variable no gustaría ser capaces de predecir el valor de la otra.

Existe una correlación positiva entre el peso corporal de los padres y el de su descendencia; esta correlación existe, en parte, porque los genes influyen en el peso corporal y los padres y los hijos comparten los mismos genes. Debido a esta asociación entre los fenotipos de los padres y los fenotipos de sus hijos podemos predecir el peso de un individuo sobre la base del peso de sus padres. Este tipo de predicción estadística se denomina **regresión**. Esta técnica desempeña un papel importante en la genética cuantitativa porque nos permite predecir características de la descendencia de un apareamiento determinado, aun sin saber los genotipos que codifican las características.

La regresión puede entenderse dibujando una serie de valores para $x$ e $y$. La **figura 22-13** ilustra la relación entre el peso de los padres ($x$) y el peso de los hijos ($y$). Cada par padre-hijo está representado por un punto en el gráfico. La relación global entre estas dos variables está representada por la línea de regresión que es la línea que mejor se ajusta a todos los puntos del gráfico (las desviaciones de los puntos de la línea son mínimas). La línea de regresión define la relación ente las variables $x$ e $y$ y puede representarse como

$$y = a + bx \qquad (22\text{-}8)$$

En la ecuación 22-8 $x$ e $y$ representan las variables $x$ e $y$ (en este caso, el peso de los padres y el peso de los hijos, respectivamente). La variable $a$ es el valor de $y$ en la intersección con la línea, que corresponde al valor esperado de $y$ cuando $x$ es 0. La variable $b$ es la pendiente de la línea de regresión, también llamada **coeficiente de regresión**.

Posicionar la línea de regresión a ojo no solo es muy difícil sino también inexacto cuando existen muchos puntos esparcidos sobre un área extensa. Por fortuna el coeficiente de regresión y la intersección con $y$ pueden obtenerse matemáticamente. El coeficiente de regresión ($b$) puede calcularse a partir de las covarianzas de $x$ e $y$ ($\text{cov}_{xy}$) y la varianza de $x$ ($s^2_x$) mediante la siguiente fórmula:

$$b = \frac{\text{cov}_{xy}}{s^2_x} \qquad (22\text{-}9)$$

El coeficiente de regresión indica cuánto aumenta $y$, en promedio, por incremento de $x$. En la **figura 22-14** se ilustran varias líneas de regresión con diferentes coeficientes ded regresión. Obsérvese que a medida que aumenta el coeficiente de regresión se incrementa la pendiente de la línea de regresión.

Una vez calculado el coeficiente de regresión se puede calcular la intersección de $y$ sustituyendo el coeficiente de regresión y los valores medios de $x$ e $y$ en la siguiente ecuación:

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \qquad (22\text{-}10)$$

Luego la ecuación de regresión ($y = a + bx$) puede utilizarse para predecir cualquier valor de $y$ para un valor de $x$ determinado.

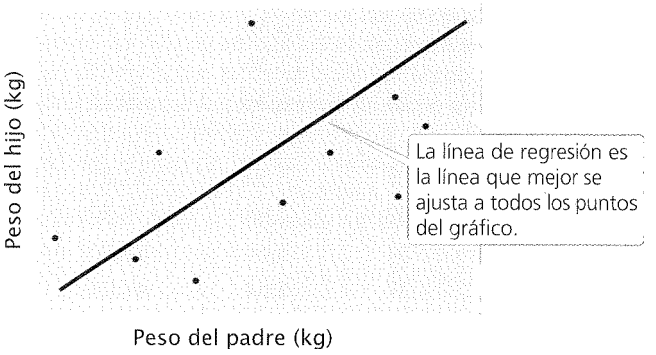



Fig. 22-13. **Una línea de regresión define la relación entre dos variables.** Aquí se ilustra una regresión de los pesos de los padres en función de los pesos de sus hijos. Cada par padre-hijo está representado por un punto en el gráfico: el valor $x$ de un punto es el peso del padre y el valor $y$ de un punto es el peso del hijo.

## CONCEPTOS CLAVE

El coeficiente de correlación mide la fuerza de asociación ente dos variables. El signo (positivo o negativo) indica la dirección de la correlación mientras que el valor absoluto mide la fuerza de la asociación. La regresión se utiliza para predecir el valor de una variable sobre la base del valor de otra variable correlacionada.

## Problemas

Los siguientes números corresponden al peso corporal de 11 peces hembras y a la cantidad de huevos que producen:

| Peso (mg) $x$ | Huevos (miles) $y$ |
|---|---|
| 14 | 61 |
| 17 | 37 |
| 24 | 65 |
| 25 | 69 |
| 27 | 54 |
| 33 | 93 |
| 34 | 87 |
| 37 | 89 |
| 40 | 100 |
| 41 | 90 |
| 42 | 97 |

¿Cuáles son los coeficientes de correlación y de regresión para el peso corporal y el número de huevos en estos 11 peces?

### • Solución

Los cálculos necesarios para contestar esta preguntan figuran en el cuadro de esta página. Para calcular los coeficientes de correlación y de regresión primero sumamos todos los valores de $x_i$ ($\Sigma x_i$) y todos los valores de $y_i$ ($\Sigma y_i$). Estas sumas se muestran en la última hilera del cuadro. Podemos calcular las medias de las dos variables dividiendo las sumas por el número de mediciones, que es 11:

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x_i}{n} = \frac{334}{11} = 30{,}36$$

$$\bar{y} = \frac{\Sigma y_i}{n} = \frac{842}{11} = 76{,}55$$

Después de haber obtenido las medias se calculan las desviaciones de la media de cada valor. Estas desviaciones se muestran en las columnas B y E del cuadro. Luego las desviaciones se elevan al cuadrado (columnas C y F) y se suman (últimas filas de las columnas C y F). A continuación se calculan los productos de las desviaciones de los valores de $x$ y las desviaciones de los valores de $y$ $[(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]$. Estos productos se muestran en la columna G y la suma se muestra en la última hilera de esa columna.

Para calcular la covarianza utilizamos la ecuación 22-6:

$$\text{cov}_{xy} = \frac{\Sigma (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n - 1} = \frac{1\,743{,}84}{10} = 174{,}38$$

Para calcular la covarianza y la regresión se necesitan las varianzas y las desviaciones estándares de $x$ e $y$:

$$s^2 = \frac{\Sigma (x_i - \bar{x})^2}{n - 1} = \frac{932{,}55}{10} = 93{,}26$$

| A<br>Peso (mg)<br>$x$ | B<br>$x_i - \bar{x}$ | C<br>$(x_i - \bar{x})^2$ | D<br>Huevos (miles)<br>$y$ | E<br>$y_i - \bar{y}$ | F<br>$(y_i - \bar{y})^2$ | G<br>$(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | −16,36 | 267,65 | 61 | −15,55 | 241,80 | 254,40 |
| 17 | −13,36 | 178,49 | 37 | −39,55 | 1564,20 | 528,39 |
| 24 | −6,36 | 40,45 | 65 | −11,55 | 133,40 | 73,46 |
| 25 | −5,36 | 28,73 | 69 | −7,55 | 57,00 | 40,47 |
| 27 | −3,36 | 11,29 | 54 | −22,55 | 508,50 | 75,77 |
| 33 | 2,64 | 6,97 | 93 | 16,45 | 270,60 | 43,43 |
| 34 | 3,64 | 13,25 | 87 | 10,45 | 109,20 | 38,04 |
| 37 | 6,64 | 44,09 | 89 | 12,45 | 155,00 | 82,67 |
| 40 | 9,64 | 92,93 | 100 | 23,45 | 549,90 | 226,06 |
| 41 | 10,64 | 113,21 | 90 | 13,45 | 180,90 | 143,11 |
| 42 | 11,64 | 135,49 | 97 | 20,45 | 418,20 | 238,04 |
| $\Sigma x_i =$ 334 | | $\Sigma (x - \bar{x})^2 =$ 932,55 | $\Sigma y_i =$ 842 | | $\Sigma (y_i - \bar{y})^2 =$ 4 188,70 | $\Sigma (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) =$ 1 743,84 |

*Fuente*: R. R. Sokal y F. J. Rohlf, *Biometry*, 2da ed. (San Francisco: W. H. Freeman and Company, 1981.)

$$s_x = \sqrt{s_x^2} = \sqrt{93{,}26} = 9{,}66$$

$$s^2_y = \frac{\Sigma(y_i - y)^2}{n-1} = \frac{4\,188{,}70}{10} = 418{,}87$$

$$s_y = \sqrt{s_y^2} = \sqrt{418{,}87} = 20{,}47$$

Ahora podemos calcular los coeficientes de correlación y de regresión.

Coeficiente de correlación:

$$r = \frac{\text{cov}_{xy}}{s_x s_y} = \frac{174{,}38}{9{,}66 \times 20{,}47} = 0{,}88$$

Coeficiente de regresión:

$$b = \frac{\text{cov}_{xy}}{s_x^2} = \frac{174{,}38}{93{,}26} = 1{,}87$$

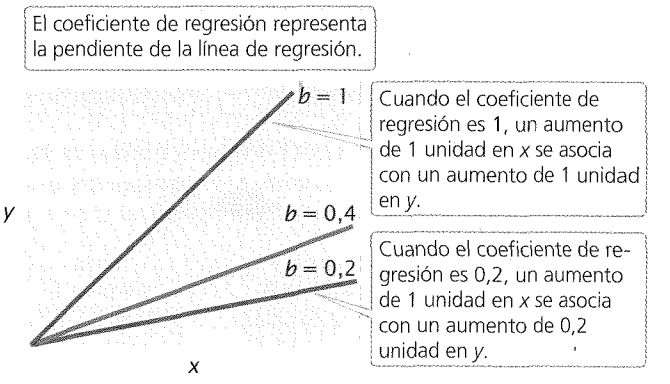



Fig. 22-14. **El coeficiente de regresión (b) representa el cambio en *y* por cada unidad de cambio en *x*.** Aquí se muestran líneas de regresión con diferentes coeficientes de regresión.

## Aplicación de la estadística al estudio de una característica poligénica

Edward East llevó a cabo uno de los primeros estudios estadísticos de la herencia poligénica de la longitud de las flores del tabaco (*Nicotiana longiflora*). Este científico obtuvo dos variedades de tabaco que diferían en la longitud de la flor: una variedad tenía una flor de 40,5 mm de longitud promedio y en la otra de longitud promedio de la flor era de 93,3 mm (**fig. 22-15**). Estas dos variedades habían sido cruzadas con ellas mismas durante muchas generaciones y eran homocigóticas en todos los loci que contribuían a la longitud de la flor. Por eso, no había variación genética en las cepas parentales originales; las pequeñas diferencias en la longitud de la flor dentro de cada cepa se debían a las influencias del ambiente sobre esa característica.

Cuando East cruzó las dos cepas encontró que la longitud de la flor de la generación $F_1$ se encontraba aproximadamente a mitad de camino entre la de ambos progenitores (véase fig. 22-15), como cabría esperar si los genes determinantes de las diferencias en las dos cepas tuvieran un efecto aditivo. La varianza de la longitud de la flor de la generación $F_1$ era similar a la observada en sus progenitores, porque la generación $F_1$ era, como sus padres, de genotipo uniforme (toda la generación $F_1$ era heterocigótica en los genes que diferían entre las dos variedades parentales).

Luego East cruzó a los individuos $F_1$ entre sí para producir la progenie $F_2$. La media de la longitud de la flor de la progenie $F_2$ fue similar a la de $F_1$, pero la varianza de $F_2$ fue mucho mayor (véase fig. 22-15). Esta variabilidad mayor indicaba que había diferencias genotípicas entre la progenie $F_2$.

East seleccionó algunas plantas de la generación $F_2$ y las cruzó para producir la progenie $F_3$. Encontró que la longitud de la flor de la generación $F_3$ dependía de la longitud de las flores de las plantas que seleccionaba como progenitores. Este hallazgo demostró que las diferencias en la longitud de la flor de la generación $F_2$ eran parcialmente genéticas y por ende eran transmitidas a la generación siguiente. Ninguna de las 444 plantas de la generación $F_2$ que East cultivó mostró una longitud de la flor similar a la de las cepas parentales. Este resultado sugirió la existencia de más de cuatro loci con pares de alelos que afectaban la longitud de la flor en sus variedades, porque de cuatro pares de alelos se esperaría que cada 256 descendientes se produjera 1 ($^1/_4{}^4 = {}^1/_{256}$) con alguno de los fenotipos parentales originales.

## Heredabilidad

Además de ser poligénicas, las características cuantitativas con frecuencia son influidas por factores ambientales. A menudo es útil saber cuánto de la variación de una característica cuantitativa se debe a diferencias genéticas y cuánto a diferencias del ambiente. Esta proporción de la variación fenotípica total que se debe a diferencias genéticas se conoce como **heredabilidad**.

Imaginemos un productor de leche que posee varios centenares de vacas lecheras. El productor advierte que en forma constante, algunas vacas producen más leche que otras. La *naturaleza* de esta diferencia es importante para la rentabilidad de su operación lechera. Si las diferencias en la producción de leche fueran sobre todo de origen genético el productor podría aumentar la producción de leche apareando en forma selectiva a las vacas que producen más leche. Por otra parte, si las diferencias fueran en su mayor parte de origen ambiental el apareamiento selectivo tendría poco efecto sobre la producción de leche y al productor le convendría aumentar la producción de leche ajustando los factores ambientales asociados con este fenómeno. Para determinar la magnitud del efecto de las influencias genéticas y ambientales sobre la variación de una característica, la variación fenotípica de la característica debe ser dividida en componentes atribuibles a diferentes factores.

### Varianza fenotípica

Para determinar qué parte de las diferencias fenotípicas de una población se debe a factores genéticos o ambientales primero debemos tener alguna medida cuantitativa del fenotipo en consideración. Imaginemos una población de plantas silvestres que difieren en el tamaño. Podríamos recolectar una muestra representativa de las plantas de la población, pesar cada planta de la muestra y calcular la media y la varianza del peso de las plantas. Esta **varianza fenotípica** se representa como $V_F$.

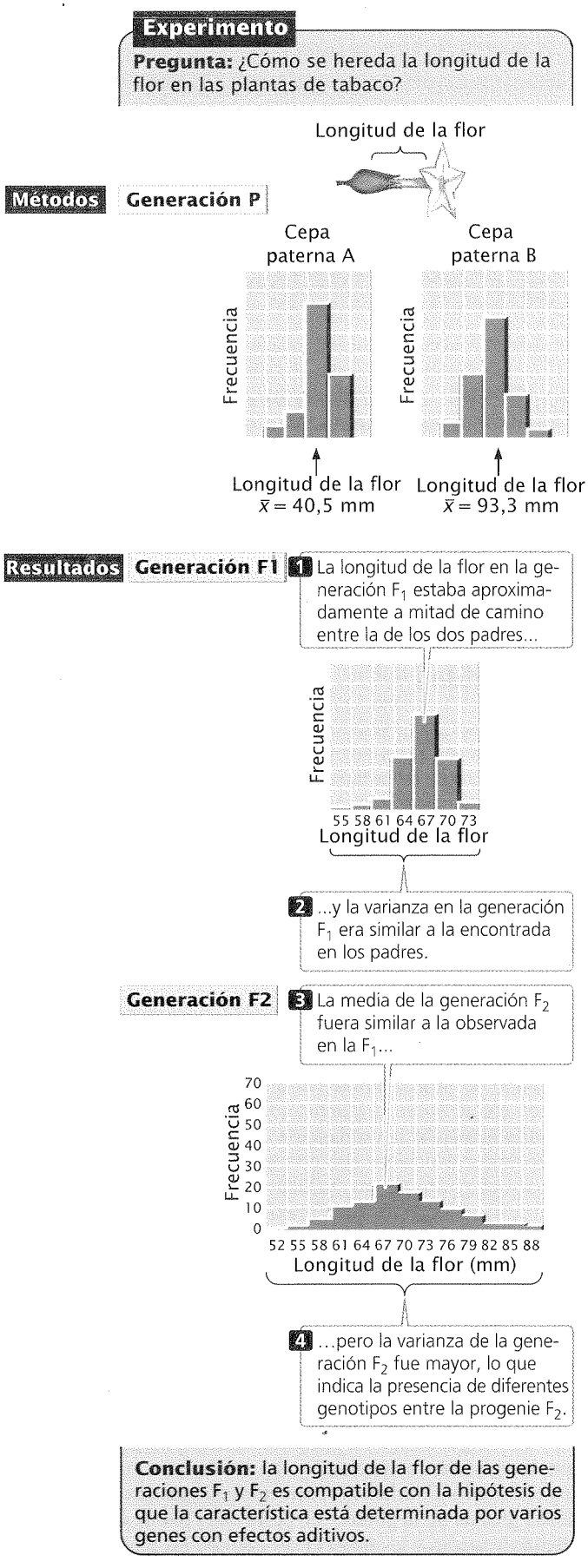



Fig. 22-15. **Edward East dirigió uno de los primeros estudios estadísticos sobre la herencia de la longitud de la flor en la planta del tabaco.**

***Componentes de la varianza fenotípica.*** En primer lugar algunas de las diferencias en el fenotipo pueden deberse a diferencias en los genotipos entre los individuos de una población. Estas diferencias se denominan **varianza genética** y se representan como $V_G$.

En segundo lugar, algunas de las diferencias en el fenotipo pueden deberse a diferencias ambientales entre las plantas; estas diferencias se denominan **varianza ambiental**, ($V_A$). La varianza ambiental incluye diferencias que pueden atribuirse a factores ambientales específicos, como la cantidad de luz o agua que recibe la planta; también incluye diferencias debidas al azar en el desarrollo que no pueden atribuirse a ningún factor en particular. Cualquier variación en el fenotipo que no sea hereditaria es, por definición, una parte de la varianza ambiental.

En tercer lugar, **la varianza de la interacción genético-ambiental** ($V_{GA}$) surge cuando el efecto de un gen depende del ambiente específico en el cual se encuentra. En la **figura 22-16** se muestra un ejemplo. En un ambiente seco, el genotipo *AA* produce una planta que pesa 12 g en promedio y el genotipo *aa* produce una planta más pequeña (peso promedio, 10 g. En un ambiente húmedo el genotipo *aa* produce la planta más grande, que pesa en promedio 24 g, mientras que el genotipo *AA* produce una planta que promedia los 20 g. En este ejemplo existen diferencias claras en los dos ambientes: ambos genotipos producen plantas más pesadas en el ambiente húmedo. También hay diferencias en los pesos de los dos genotipos, pero el comportamiento relativo de los genotipos cambia si las plantas crecen en un ambiente húmedo o seco. En este caso las influencias sobre el fenotipo no pueden adjudicarse netamente a componentes genéticos o ambientales porque la expresión del genotipo depende del ambiente en el cual crece la planta. Por ende, la varianza fenotípica debe incluir un componente que explique la forma en la cual interactúan los factores genéticos y ambientales.

En síntesis, la varianza fenotípica total puede ser prorrateada en tres componentes:

$$V_F = V_G + V_A + V_{GA} \qquad (22\text{-}11)$$

***Componentes de la varianza genética.*** La varianza genética puede ser dividida a su vez en componentes que consisten en diferentes tipos de efectos genéticos. Primero, la **varianza genética aditiva** ($V_{AD}$) comprende los efectos aditivos de los genes sobre el fenotipo, que pueden sumarse para determinar el efecto global sobre el fenotipo. Por ejemplo, supongamos que, en una planta, el alelo $A^1$ contribuye con 2 g al peso y el alelo $A^2$ contribuye con 4 g. Si los alelos fueran estrictamente aditivos los genotipos determinarían los siguientes pesos:

$$A^1A^1 = 2 + 2 = 4 \text{ g}$$
$$A^1A^2 = 2 + 4 = 6 \text{ g}$$
$$A^2A^2 = 4 + 4 = 8 \text{ g}$$

Los genes que estudió Nilsson-Ehle, que afectaban el color del grano de trigo, eran aditivos de este modo.

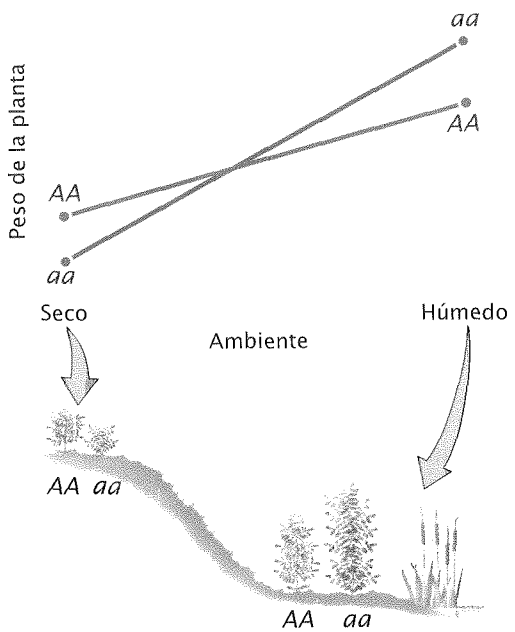



Fig. 22-16. **La varianza por interacción genético-ambiental se produce cuando el efecto de un gen depende del ambiente específico en el cual se encuentra.** En este ejemplo el genotipo afecta el peso de la planta pero las condiciones ambientales determinan qué genotipo produce la planta más pesada.

Segundo, hay una **varianza genética por dominancia** ($V_D$) cuando algunos genes presentan un componente dominante. En este caso los alelos de un locus no son aditivos sino que en realidad el efecto de un alelo depende de la identidad del otro alelo de ese locus. En este caso no podemos sumar simplemente los efectos de los alelos. En lugar de ello debemos sumar un componente ($V_D$) a la varianza genética para explicar la forma en la que interactúan los alelos.

Tercero, los genes de diferentes loci pueden interactuar de la misma forma que interactúan los alelos del mismo locus. Cuando se produce este tipo de interacción génica los efectos de los genes no son aditivos y debemos incluir en la varianza genética un tercer componente llamado **varianza por interacción génica** ($V_I$):

$$V_G = V_{AD} + V_D + V_I \qquad (22\text{-}12)$$

***Ecuación completa.*** Ahora podemos integrar estos componentes en una sola ecuación que represente a todos los contribuyentes potenciales de la varianza fenotípica:

$$V_F = V_{AD} + V_D + V_I + V_A + V_{GA} \qquad (22\text{-}13)$$

Esta ecuación aporta un modelo que describe las causas potenciales de las diferencias que observamos entre los fenotipos individuales. Es importante destacar que este modelo incluye estrictamente las *diferencias* observables (varianza) en los fenotipos entre los miembros individuales de una población; no indica nada acerca del valor absoluto de la característica ni acerca de los genotipos subyacentes que producen estas diferencias.

## Tipos de heredabilidad

El modelo de varianza fenotípica que acabamos de desarrollar puede utilizarse para averiguar cuánto de la varianza fenotípica de una característica se debe a diferencias genéticas. La **heredabilidad en sentido amplio** ($H^2$) representa la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética y se calcula dividiendo la varianza genética por la varianza fenotípica:

$$\text{Heredabilidad en sentido amplio} = H^2 = \frac{V_G}{V_F} \qquad (22\text{-}14)$$

El símbolo $H^2$ representa la heredabilidad en sentido amplio porque es una medida de la varianza, que se expresa en unidades cuadráticas.

La heredabilidad en sentido amplio puede variar entre 0 y 1. Un valor de 0 indica que las diferencias en el genotipo no contribuyen a la varianza fenotípica y que todas las diferencias fenotípicas provienen de la variación ambiental. Un valor de 1 indica que toda la varianza fenotípica se debe a diferencias genotípicas. Un valor de heredabilidad de entre 0 y 1 indica que hay tanto factores genéticos como ambientales que influyen sobre la varianza fenotípica.

A menudo nos interesa más la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética aditiva porque ésta determina primariamente el parecido entre los padres y los hijos. Por ejemplo, si toda la varianza fenotípica se debe a la varianza genética aditiva, los fenotipos de los descendientes serán exactamente intermedios entre los de los padres pero si algunos genes tienen dominancia, los descendientes pueden ser fenotípicamente diferentes de ambos padres (es decir, $Aa \times Aa \rightarrow$ descendientes $aa$). La **heredabilidad en sentido restringido** ($h^2$) es igual a la varianza genética aditiva dividida por la varianza fenotípica:

$$\text{Heredabilidad en sentido restringido} = h^2 = \frac{V_{AD}}{V_f} \qquad (22\text{-}15)$$

## Cálculo de la heredabilidad

Después de haber considerado los componentes que contribuyen a la varianza fenotípica y de haber desarrollado un concepto general de heredabilidad podemos preguntarnos cómo hacer para estimar los diferentes componentes y calcular la heredabilidad. Existen varias formas de medir la heredabilidad de una característica. Estas formas incluyen la eliminación de uno o más componentes de la varianza, la comparación del parecido de padres e hijos, la comparación de las varianzas fenotípicas de individuos con diferentes grados de parentesco y la medición de la respuesta a la selección. La teoría matemática en la que se basan los cálculos de la heredabilidad es compleja y excede el alcance de este libro. Sin embargo, podemos desarrollar una explicación general de cómo se mide la heredabilidad.

***Cálculo de la heredabilidad mediante la eliminación de los componentes de la varianza.*** Una forma de calcular la heredabilidad en sentido amplio es eliminar uno de los componentes de la varianza. Ya hemos visto que $V_F = V_G + V_A + V_{GA}$. Si eliminamos toda la varianza ambiental ($V_A = 0$), $V_{GA} = 0$ (porque si $V_G$ o $V_A$ son iguales a cero, no pueden existir interacciones genético-ambientales) y $V_P = V_G$. En teoría podríamos lograr que $V_A$ fuera igual a 0 si aseguráramos que todos los individuos fueran criados

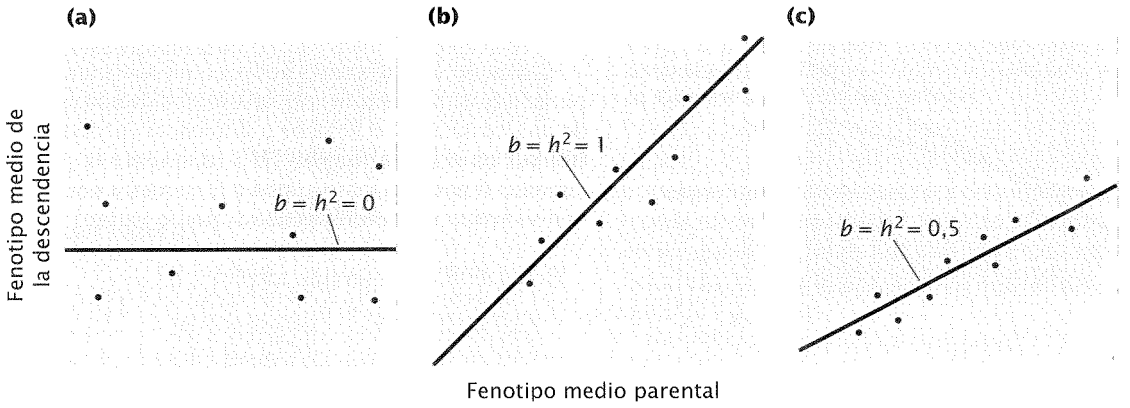



Fig. 22-17. **La heredabilidad en sentido restringido ($h^2$) es igual al coeficiente de regresión ($b$) en una regresión del fenotipo de la media de la descendencia respecto del fenotipo de la media de los padres. (a)** No existe relación entre el fenotipo paterno y el de la descendencia. **(b)** El fenotipo de la descendencia es el mismo que el de los padres. **(c)** Tanto los genes como el ambiente contribuyen a las diferencias en el fenotipo.

exactamente en el mismo ambiente pero en la práctica esto es casi imposible. En lugar de eso, podríamos determinar que $V_G$ fuera igual a 0 si criáramos individuos idénticos desde el punto de vista genético, lo que a su vez determinaría que $V_F$ fuera igual a $V_A$. En un experimento típico podríamos criar individuos homocigóticos idénticos, clonados o cruzados con ellos mismos en gran medida, en un ambiente definido, y medir su varianza fenotípica para estimar la $V_A$. Después podríamos criar un grupo de individuos con diferencias genéticas y medir su varianza fenotípica ($V_F$). Mediante el empleo de la $V_A$ calculada en los individuos de genotipo idéntico podríamos obtener la varianza genética de los individuos variables mediante una sustracción:

$$V_{G\text{ (de individuos de genotipo variable)}} = V_{F\text{ (de individuos de genotipo variable)}} - V_{A\text{ (de individuos de genotipo idéntico)}} \qquad (22\text{-}16)$$

Luego la heredabilidad en sentido amplio de los individuos con genotipo variable se calcularía de la siguiente manera:

$$H^2 = \frac{V_{G\text{ (de individuos de genotipo variable)}}}{V_{F\text{ (de individuos de genotipo variable)}}} \qquad (22\text{-}17)$$

Sewall Wright utilizó este método para estimar la heredabilidad del moteado blanco en los cobayos. En primer lugar Wright midió la varianza fenotípica en el moteado blanco en una población de genotipo variable y encontró que $V_F = 573$. Después cruzó entre ellos a los cobayos de muchas generaciones para que fueran esencialmente homocigóticos y de genotipo idéntico. Cuando midió su varianza fenotípica en el moteado blanco obtuvo una $V_F$ igual a 340. Como en este grupo la $V_G = 0$, su $V_F = V_A$. Wright aceptó este valor de la varianza ambiental para la población original (de genotipo variable) y estimó su varianza genética:

$$V_F - V_A = V_G$$

$$573 - 340 = 233$$

Luego estimó la heredabilidad en sentido amplio a partir de las varianzas genética y fenotípica:

$$H^2 = \frac{V_G}{V_F}$$

$$H^2 = \frac{233}{573} = 0{,}41$$

Este valor implica que el 41% de la variación en el moteado de los cobayos de la población de Wright se debía a diferencias en el genotipo.

La estimación de la heredabilidad mediante la utilización de este método supone que la varianza ambiental de los individuos idénticos desde el punto de vista genético es la misma que la de los individuos de genotipo variable, lo que podría no ser cierto. Además, este enfoque solo puede aplicarse a organismos para los cuales es posible crear individuos con genotipo idéntico.

***Cálculo de la heredabilidad mediante la regresión padres-hijos.*** Otro método para estimar la heredabilidad es la comparación de los fenotipos de los padres y los hijos. Cuando las diferencias genéticas son responsables de la varianza fenotípica, los hijos deben parecerse a sus padres más que a individuos no relacionados porque los hijos y los padres tienen algunos genes en común que ayudan a determinar su fenotipo. La correlación y la regresión pueden utilizarse para analizar la asociación de fenotipos en diferentes individuos.

Para calcular de este modo la heredabilidad en sentido restringido primero medimos la característica en una serie de padres e hijos. Los datos se ordenan por familias y se grafica la media del fenotipo paterno en función de la media del fenotipo de la descendencia (**fig. 22-17**). Cada punto de un dato del gráfico representa una familia; el valor del eje de las $x$ (horizontal) es el valor fenotípico promedio de los padres en una familia y el valor del eje de las $y$ (vertical) es el valor de la media fenotípica de la descendencia de la familia.

Supongamos que para la característica en estudio no existe heredabilidad en sentido restringido ($h^2 = 0$), lo que significa que las diferencias genéticas no contribuyen a las diferencias fenotípicas entre los individuos. En este caso los hijos no se parecerán más a sus padres que a individuos no relacionados y los puntos de los datos estarán dispersos al azar, lo que generará un coeficiente de regresión de cero (véase fig. 22-17a). Ahora supongamos que todas las diferencias fenotípicas se deben a diferencias genéticas aditivas ($h^2 = 1{,}0$). En este caso la media del fenotipo de los hijos será igual a la media del fenotipo de los padres y el coeficiente de regresión será igual a 1 (véase fig. 22-17b). Si tanto los genes como el ambiente contribuyen a las diferencias fenotípicas la heredabilidad y el coeficiente de regresión estarán entre 0 y 1 (véase fig. 22-17c). Por ende el coeficiente de regresión aporta información acerca de la *magnitud* de la heredabilidad.

Una prueba matemática compleja (que no se incluirá en esta presentación) demuestra que, en una regresión de la media del fenotipo de la descendencia versus la media del fenotipo de los padres, la heredabilidad en sentido restringido ($h^2$) es igual al coeficiente de regresión ($b$):

$$h^2 = b_{\text{(regresión de la media de la descendencia versus la media de ambos padres)}} \qquad (22\text{-}18)$$

En la **figura 22-18** se ilustra un ejemplo del cálculo de la heredabilidad mediante la regresión de los fenotipos de los padres y los hijos. En una regresión de la media del fenotipo de la descendencia en función del fenotipo de *un solo* progenitor la heredabilidad en sentido restringido es igual al doble del coeficiente de regresión:

$$h^2 = 2b_{\text{(regresión de la media de la descendencia versus la media de uno de los padres)}} \qquad (22\text{-}19)$$

Con un solo progenitor la heredabilidad es el doble del coeficiente de regresión porque solo la mitad de los genes de la descendencia proviene de un padre; por ende, debemos duplicar el coeficiente de regresión para obtener la heredabilidad completa.

***Heredabilidad y grados de parentesco.*** Un tercer método para calcular la heredabilidad consiste en comparar los fenotipos de individuos que tienen diferentes grados de parentesco. Este método se basa en el principio que dice que cuanto más cercano es el parentesco entre dos personas mayor es el número de genes que tienen en común.

Los gemelos monocigóticos (idénticos) poseen el 100% de sus genes en común mientras que los gemelos dicigóticos (no idénticos), en promedio, comparten el 50% de sus genes. Si los genes son importantes para determinar la variabilidad de una característica determinada, los gemelos monocigóticos deberían ser más parecidos en esa característica en particular que los gemelos dicigóticos. Si utilizamos la correlación para comparar los fenotipos de gemelos monocigóticos y dicigóticos podremos estimar la heredabilidad en sentido amplio. Podríamos obtener una estimación grosera de la heredabilidad en sentido amplio si consideráramos el doble de la diferencia del coeficiente de correlación para una característica cuantitativa en gemelos monocigóticos y dicigóticos:

$$H^2 = 2(r_{MC} - r_{DC}) \qquad (22\text{-}20)$$

donde $r_{MC}$ es igual al coeficiente de correlación entre los gemelos monocigóticos y $r_{DC}$ equivale al coeficiente de correlación entre los gemelos dicigóticos. Este cálculo supone que los dos individuos de un par de gemelos monocigóticos experimentan la influencia de ambientes que no son más similares entre sí que los ambientes cuyas influencias experimentan los dos individuos de un par de gemelos dicigóticos, lo que generalmente no es el caso, salvo que los gemelos hayan sido criados por separado.

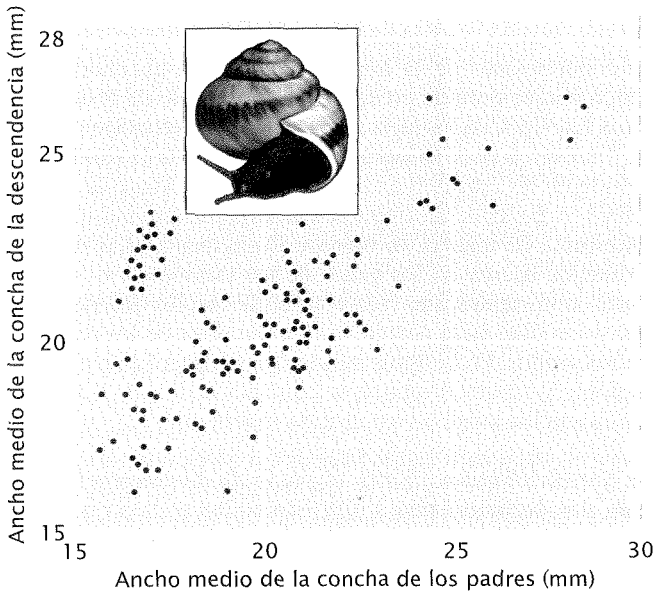



Fig. 22-18. **La heredabilidad del ancho de la concha de los caracoles puede determinarse mediante la regresión del fenotipo de la descendencia frente al fenotipo de la media de los padres.** El coeficiente de regresión, que es igual a la heredabilidad, es de 0,70. (De L. M. Cook, *Evolution* 19[1965]:86-94.)

La heredabilidad en sentido restringido también puede estimarse mediante la comparación de las varianzas fenotípicas de una característica en hermanos completos (que tienen los mismos padres y comparten el 50% de sus genes en promedio) y en medio hermanos (que solo comparten uno de los padres y por ende el 25% de sus genes en promedio).

Todas las estimaciones de la heredabilidad presuponen que los ambientes de los individuos emparentados no son más parecidos que los de los individuos no emparentados. Esta suposición es difícil de encontrar en los estudios realizados en seres humanos porque las personas emparentadas en general se crían juntas. Por ende, las estimaciones de la heredabilidad en los seres humanos siempre deben ser consideradas con cautela.

## CONCEPTOS CLAVE

La heredabilidad en sentido amplio es la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética. La heredabilidad en sentido restringido es la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética aditiva. La heredabilidad puede medirse eliminando uno de los componentes de la varianza, analizando la regresión entre padres e hijos o comparando individuos que tienen diferentes grados de parentesco.

## Limitaciones de la heredabilidad

El conocimiento de la heredabilidad tiene un enorme valor práctico porque permite predecir desde un punto de vista estadístico los fenotipos de los hijos sobre la base del fenotipo de sus padres. También provee información útil acerca de la forma en que responderán las características a la selección (véase la siguiente sección). A pesar de su importancia la heredabilidad en general se interpreta de manera incorrecta. La heredabilidad no provee información acerca de los genes de los individuos ni sobre los factores ambientales que controlan el desarrollo de una característica y no dice nada acerca de la naturaleza de las diferencias entre los grupos. En la siguiente sección se describirán algunas limitaciones y errores de concepto comunes acerca de la heredabilidad en sentido amplio y en sentido restringido.

***La heredabilidad no indica el grado de determinación genética de una característica.*** La heredabilidad es la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética; no dice nada acerca del grado de determinación genética de una característica. La heredabilidad solo indica el grado de *variación* de una característica determinado por los genes. La determinación de una característica y la determinación de la variación de una característica son dos cosas muy diferentes.

Consideremos la polidactilia (la presencia de dedos adicionales) en los conejos, que puede ser causada tanto por factores ambientales como por un gen dominante. Supongamos que tenemos un grupo de conejos homocigotos para un gen que produce un número normal de dedos. Ninguno de los conejos de este grupo porta un gen para la polidactilia pero algunos tienen polidactilia provocada por factores ambientales. La heredabilidad en sentido amplio de la polidactilia en este grupo es cero, porque no existe variación genética para la polidactilia; toda la variación se debe a factores ambientales. Sin embargo, sería incorrecto arribar a la conclusión de que los genes no participan en la determinación del número de dedos en los conejos. De hecho, sabemos que hay genes específicos que pueden producir dedos extras. La heredabilidad no indica nada acerca de si los genes controlan el desarrollo de una característica; solo provee información sobre las causas de la *variación* de una característica dentro de un grupo definido.

***Un individuo no tiene heredabilidad.*** La heredabilidad en sentido amplio y la heredabilidad en sentido restringido son valores estadísticos basados en las varianzas genéticas y fenotípicas que se encuentran en un *grupo* de individuos. Es imposible calcular la heredabilidad de un individuo y no tiene sentido hablar de la heredabilidad de un individuo específico. Supongamos que calculamos la heredabilidad en sentido restringido del peso corporal de los estudiantes de una clase de biología y obtenemos un valor de 0,6. Podríamos arribar a la conclusión de que el 60% de la variación en el peso corporal de los estudiantes de esta clase está determinado por la variación genética aditiva. Sin embargo, no podríamos arribar a la conclusión de que el 60% del peso corporal de algún estudiante en particular se debe a los genes aditivos.

***No existe la heredabilidad universal de una característica.*** El valor de la heredabilidad de una característica es específico de una población determinada en un ambiente particular. Recordemos que la heredabilidad en sentido amplio es la varianza genética dividida por la varianza fenotípica. La varianza genética depende de qué genes estén presentes, algo que generalmente difiere entre las poblaciones. En el ejemplo de la polidactilia en los conejos no había genes correspondientes a la polidactilia en ese grupo y, por consiguiente, la heredabilidad de la característica era cero. Otro grupo de conejos podría tener muchos genes para la polidactilia y la heredabilidad de esa característica podría ser alta.

Las diferencias ambientales pueden afectar la heredabilidad, porque la $V_F$ está compuesta tanto por la varianza genética como por la varianza ambiental. Cuando las diferencias ambientales que afectan una característica difieren entre dos grupos por lo general la heredabilidad de cada uno de esos grupos también difiere.

Como la heredabilidad es específica de una población definida en un ambiente determinado, es importante no extrapolar la heredabilidad de una población a otra. Por ejemplo, la altura humana está determinada por factores ambientales (como la nutrición y la salud) y por genes. Si midiéramos la heredabilidad de la altura en un país desarrollado podríamos obtener un valor de 0,8, que indicaría que la variación en la altura de esa población es fundamentalmente genética. Se trata de una población con heredabilidad alta porque la mayoría de las personas tienen una nutrición adecuada y un buen cuidado de la salud (la $V_A$ es baja); por consiguiente, la variación fenotípica de la altura está determinada en su mayor parte por la genética. Sería incorrecto que supusiéramos que la altura tiene una heredabilidad alta en todas las poblaciones humanas. En los países en desarrollo puede haber mayor variación en el rango de factores ambientales; algunas personas pueden gozar de buena nutrición y buena salud mientras que otras pueden tener una dieta deficiente en proteínas y sufrir enfermedades que afecten la estatura. Si midiéramos la heredabilidad de la altura en este tipo de países, indudablemente obtendríamos un valor más bajo que el que observamos en el país desarrollado porque existe una variación ambiental mayor y la varianza genética de la altura constituye una proporción menor de la variación fenotípica, lo que determina que la heredabilidad sea más baja. Lo importante es recordar que la heredabilidad debe ser calculada en forma separada para cada población y cada ambiente.

***Aún cuando la heredabilidad sea alta, los factores ambientales pueden influir en una característica.*** Que la heredabilidad sea alta no significa que los factores ambientales no puedan influir en la expresión de una característica. Una heredabilidad alta solo indica que la variación ambiental a la que está expuesta la población *actualmente* no es responsable de la variación en la característica. Analicemos otra vez la estatura humana. En la mayoría de los países desarrollados la heredabilidad de la altura humana es alta, lo que indica que las diferencias genéticas son responsables de la mayor parte de la variación en la altura. Sería incorrecto que arribáramos a la conclusión de que la altura humana no puede ser afectada por la alteración del ambiente. De hecho, en algunas ciudades europeas la altura disminuyó durante la Segunda Guerra Mundial debido al hambre y la enfermedad. Además, la altura puede aumentar en forma espectacular en los niños tratados con hormona del crecimiento. La ausencia de variación ambiental en una característica no significa que la característica no responda a cambios en el ambiente.

***La heredabilidad no indica nada acerca de la naturaleza de las diferencias poblacionales en una característica.*** Un error conceptual común acerca de la heredabilidad consiste en suponer que provee información sobre las diferencias poblacionales en una característica. La heredabilidad es específica de una población determinada en un ambiente determinado de modo que no puede utilizarse para extraer conclusiones acerca del motivo por el cual las poblaciones difieren con respecto a una característica.

Supongamos que medimos la heredabilidad de la altura humana en dos grupos. Un grupo pertenece a una ciudad pequeña de un país desarrollado, donde todas las personas consumen una dieta rica en proteínas. Como hay una variación pequeña en los factores ambientales que afectan la altura humana y existen algunas variaciones genéticas la heredabilidad de la altura en este grupo es alta. El segundo grupo comprende a los habitantes de una villa en un país en desarrollo. El consumo de proteínas de estas personas es del 25% respecto del consumo del primer grupo de modo que la altura promedio de los adultos es algunos centímetros menor que la del país desarrollado. En este grupo también hay poca variación en los factores ambientales que determinan la altura, porque todas las personas de la villa comen los mismos tipos de comida y están expuestas a las mismas enfermedades. Como hay una variación ambiental pequeña y existe alguna variación genética, la heredabilidad de la altura en este grupo también es alta.

En consecuencia, la heredabilidad de la estatura en ambos grupos es alta y la estatura promedio en los dos grupos es considerablemente diferente. Podríamos arribar a la conclusión de que la diferencia de altura entre los dos grupos tiene una base genética (que las personas del país desarrollado son más altas por razones genéticas que las personas del país en desarrollo). Sin embargo esta conclusión es obviamente incorrecta, porque las diferencias de altura se deben en gran medida a la dieta (un factor ambiental). La heredabilidad no provee información acerca de las causas de las diferencias entre las poblaciones.

Estas limitaciones de la heredabilidad a menudo han sido ignoradas, sobre todo en discusiones acerca de las posibles implicancias sociales de las diferencias genéticas entre los seres humanos. Poco después del redescubrimiento de los principios de Mendel, algunos genetistas comenzaron a afirmar que muchas características del comportamiento humano eran completamente determinadas por los genes. Esta aseveración provocó debates acerca de si características como la inteligencia humana eran determinadas por los genes o por el ambiente. Muchas de las primeras afirmaciones acerca del comportamiento humano basado en la genética se fundaron en investigaciones deficientes; desafortunadamente, los resultados de esos estudios a menudo fueron aceptados literalmente y condujeron a varias leyes eugénicas que discriminaron a ciertos grupos de personas. Hoy los genetistas reconocen que muchas características del comportamiento están influidas por una interacción compleja de genes y factores ambientales y que es muy difícil separar los efectos genéticos de los ambientales.

Los resultados de muchos estudios actuales indican que la inteligencia humana medida por el CI (coeficiente intelectual) y otras pruebas de inteligencia posee una heredabilidad moderadamente alta (en general de 0,4 a 0,8). Sobre la base de estas observaciones algunas personas han argumentado que la inteligencia es innata y que las oportunidades de educación intensiva no pueden estimularla. Este argumento se basa en el concepto erróneo que afirma que cuando la heredabilidad es alta los cambios en el ambiente no alteran la característica. Además, como la heredabilidad de la inteligencia varía entre 0,4 y 0,8, una cantidad considerable de la varianza de la inteligencia se origina en diferencias ambientales.

Otro argumento basado en un concepto erróneo de la heredabilidad es que las diferencias étnicas en las mediciones de la inteligencia tienen una base genética. Como los resultados de algunos estudios genéticos revelan que la heredbilidad del CI es moderada y en otros estudios se han hallado diferencias en el CI promedio de distintos grupos étnicos algunas personas han sugerido que las diferencias étnicas en el CI tienen una base genética. Al igual que en el ejemplo de los efectos de la dieta sobre la nutrición, la heredabilidad no provee información acerca de las causas de las diferencias entre los grupos; solo indica en qué grado la varianza fenotípica existente dentro de un grupo tiene bases genéticas. La alta heredabilidad de una característica no significa que las diferencias fenotípicas entre los grupos étnicos sean genéticas. También debemos recordar que es muy difícil separar los efectos genéticos y ambientales en los seres humanos. Por consiguiente, las estimaciones de heredabilidad propiamente dichas pueden ser poco confiables.

**CONCEPTOS CLAVE**

La heredabilidad solo provee información acerca del grado de determinación genética de la *variación* de una característica. No existe la heredabilidad universal de una característica; la heredabilidad es específica de una población determinada en un ambiente determinado. Los factores ambientales pueden afectar características con alta heredabilidad y la heredabilidad no dice nada acerca de la naturaleza de las diferencias poblacionales de una característica.

## Localización de los genes que afectan las características cuantitativas

Los métodos estadísticos descritos para el análisis de las características cuantitativas también pueden utilizarse para predecir el fenotipo promedio esperado en la descendencia y estimar la contribución global de los genes a la variación de esa característica. Sin embargo, estos métodos no permiten identificar y determinar la influencia de los genes individuales que afectan las características cuantitativas. Como se explicó en la introducción de este capítulo, las regiones cromosómicas con genes que controlan las características poligénicas se denominan loci de características cuantitativas. A pesar de la importante contribución de la genética cuantitativa a la biología básica, al cultivo de las plantas y a la crianza de los animales, la imposibilidad de identificar QTL y medir sus efectos individuales ha limitado mucho la aplicación de los métodos de la genética cuantitativa.

***Mapeo de los QTL.*** En los últimos años se han identificado y mapeado muchos marcadores genéticos mediante el empleo de las técnicas de DNA recombinante, lo que posibilitó la identificación de QTL mediante análisis de ligamiento. La idea básica es simple: si la herencia de un marcador genético se asocia en forma constante con la herencia de una característica determinada (como la estatura elevada), entonces ese marcador debe de estar ligado con un QTL que afecte la estatura. La clave es tener marcadores genéticos suficientes para que se puedan detectar los QTL a lo largo del genoma. Con la introducción de los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción y las variaciones en los microsatélites (véanse pp. 542-545 en cap. 18), ahora se dispone de marcadores variables para el mapeo de QTL en muchos organismos diferentes **(fig. 22-19)**.

Un procedimiento común para el mapeo de QTL es el cruzamiento de dos cepas homocigóticas que difieren en los alelos de muchos loci. Luego se entrecruza o se retrocruza la progenie $F_1$ resultante para permitir que los genes se recombinen por distribu-

Fig. 22-19. **La disponibilidad de marcadores moleculares posibilita el mapeo de QTL en muchos organismos.** El mapeo de QTL se utiliza para identificar genes que afectan el rendimiento del maíz y otras plantas importantes para la agricultura. (Brand X Pictures.)

ción independiente y entrecruzamiento. Los genes de diferentes cromosomas y los genes que están muy separados en el mismo cromosoma se recombinarán libremente mientras que los genes que están ligados en forma estrecha se heredarán juntos. Se miden una o más características cuantitativas en la descendencia; al mismo tiempo se la genotipifica para muchos marcadores genéticos que abarcan el genoma. Cualquier correlación entre la herencia de un alelo marcador particular y un fenotipo cuantitativo indica que un QTL está ligado a ese marcador. Si se utilizan marcadores suficientes en teoría es posible detectar todos los QTL que afectan una característica. Es importante que se reconozca que un QTL no es un gen sino un sitio en el mapa de una región cromosómica que se asocia con esa característica o rasgo. Una vez identificado el QTL se lo puede estudiar en busca de la presencia de genes específicos que influyan sobre la caracterísstica cuantitativa. Esta táctica ha sido utilizada para detectar genes que afectan diversas características en varias especies de plantas y animales (cuadro 22-2).

***Aplicaciones del mapeo de QTL.*** Puede estimarse el número de genes que afectan una característica cuantitativa mediante la localización de los QTL con marcadores genéticos y la posterior cuantificación del número de QTL detectado. Los resultados logrados con este método siempre representarán una subestimación porque los QTL que se localizan cerca en un mismo cromosoma serán contados juntos y es probable que se omitan los que tienen pocos efectos.

El mapeo de los QTL también provee información acerca de la magnitud de los efectos de los genes individuales sobre una característica cuantitativa. El modelo poligénico supone que muchos genes afectan una característica cuantitativa, que el efecto de cada gen es pequeño y que los efectos de los genes son iguales y aditivos. Los resultados de los estudios de los QTL en muchos organismos han revelado que esas suposiciones no siempre son válidas. Los poligenes parecen variar ampliamente en sus efectos. En muchas de las características que se han estudiado, algunos QTL son responsables de gran parte de la variación fenotípica. En algunos casos se han mapeado QTL individuales que explican el 20% de la varianza de una característica.

**Cuadro 22-2** Características cuantitativas para las que se han detectado QTL

| Organismo | Característica cuantitativa | Cantidad de QTL detectados |
|---|---|---|
| Tomate | Sólidos solubles | 7 |
| | Masa del fruto | 13 |
| | pH del fruto | 9 |
| | Crecimiento | 5 |
| | Forma de las hojas | 9 |
| | Altura | 9 |
| Maíz | Altura | 11 |
| | Longitud de las hojas | 7 |
| | Número de cañas | 1 |
| | Dureza de la gluma | 5 |
| | Rendimiento del grano | 18 |
| | Número de espigas | 9 |
| | Tolerancia a la temperatura | 6 |
| Haba común | Número de nódulos | 4 |
| Haba mungo | Peso de la semilla | 2 |
| Guisante catsang | Peso de la semilla | 2 |
| Trigo | Brote previo a la cosecha | 4 |
| Cerdo | Crecimiento | 2 |
| | Longitud del intestino delgado | 1 |
| | Grasa promedio del dorso | 1 |
| | Grasa abdominal | 1 |
| Ratón | Epilepsia | 2 |
| Rata | Hipertensión | 2 |

Fuente: S. D. Tanksley, Mapping polygenes, *Annual Review of Genetics* 27(1993):218.

## CONCEPTOS CLAVE

La disponibilidad de muchos marcadores genéticos descubiertos con métodos moleculares posibilita el mapeo de segmentos cromosómicos que contienen genes que contribuyen a características poligénicas.

## Respuesta a la selección

La evolución es el cambio genético entre los miembros de una población. Varias fuerzas diferentes son potencialmente capaces de producir evolución. Exploraremos estas fuerzas y el proceso de la evolución en forma más completa en el siguiente capítulo. Aquí consideraremos cómo una de estas fuerzas (la selección natural) puede provocar cambios genéticos en una característica cuantitativa.

Charles Darwin propuso la idea de la selección natural en su libro *On the Origin of Species* (*El origen de las especies*) en 1859. La **selección natural** surge de la reproducción diferencial de individuos con diferentes genotipos, lo que permite que los individuos con ciertos genotipos produzcan mayor descendencia que otros. La selección natural es una de las fuerzas más importantes que provocan el cambio evolutivo y puede ser resumida como sigue:

**Observación 1:** cada generación produce muchos más individuos que los que son capaces de sobrevivir lo suficiente como para reproducirse.

**Observación 2:** existe mucha variación fenotípica dentro de las poblaciones naturales.

**Observación 3:** parte de la variación fenotípica es heredable. En la terminología de la genética cuantitativa parte de la variación fenotípica en estas características se debe a variación genética y estas características son heredables.

**Consecuencias lógicas**: los individuos con ciertas características (llamadas rasgos adaptativos) sobreviven y se reproducen mejor que otros. Como los rasgos adaptativos son heredables, la descendencia tiende a parecerse a sus padres en lo que respecta a estos rasgos y habrá más individuos con estos rasgos adaptativos en la generación siguiente. Por eso, con el tiempo los rasgos adaptativos tienden a aumentar en la población.

De este modo, los organismos se vuelven genéticamente aptos para su ambiente y si el ambiente cambia, los organismos cambian de maneras que los convierten en más aptos para sobrevivir y reproducirse.

Durante miles de años los seres humanos han practicado una forma de selección al promover la reproducción de organismos con rasgos percibidos como deseables. Esta forma de selección es una **selección artificial** y ha generado las plantas y los animales domésticos que posibilitaron la agricultura moderna. El poder de la selección artificial, la primera aplicación de los principios genéticos por lo seres humanos, es ilustrada por la enorme diversidad de formas, colores y comportamientos de los perros domésticos actuales **(fig. 22-20)**.

## Predicción de la respuesta a la selección

Cuando una característica cuantitativa está sujeta a selección natural o artificial cambiará con el paso del tiempo, siempre que haya variación genética de esa característica en la población. Imaginemos que en un tambo se crían solo aquellas vacas del rebaño que producen más leche. Si existe variación genética en la producción de leche la media de la producción de leche en la descendencia de las vacas seleccionadas será más alta que la del rebaño original. Este incremento de la producción se debe a que las vacas seleccionadas poseen más genes para una elevada producción de leche que las vacas promedio y estos genes se transmiten a la descendencia. La descendencia de las vacas seleccionadas posee una proporción más alta de genes para mayor producción de leche y por ende produce más leche que la vaca promedio en el rebaño inicial.

La magnitud del cambio de una característica sujeta a selección natural en una generación se denomina **respuesta a la selección**. Supongamos que la vaca promedio de un rebaño lechero produce 80 litros de leche por semana. Para aumentar la producción un productor de leche efectúa una selección, es decir, cría a las vacas productoras de la mayor cantidad de leche, y la progenie de estas vacas seleccionadas produce 100 litros de leche por semana en promedio. La respuesta a la selección se calcula restando la media del fenotipo de la población original (80 litros) de la media del fenotipo de la descendencia (100 litros) para obtener una respuesta a la selección de 100 – 80 = 20 litros por semana.

La respuesta a la selección es determinada principalmente por dos factores. En primer lugar, es afectada por la heredabilidad en sentido restringido, que determina en gran parte el grado de parecido entre los padres y la descendencia. Cuando la heredabilidad en sentido restringido es alta, la descendencia tiende a parecerse a sus padres; por el contrario, cuando la heredabilidad en sentido restringido es baja, existe poco parecido entre los padres y los hijos.

El segundo factor que determina la respuesta a la selección es la cantidad de selección que existe. Si el productor es muy riguroso en la elección de los padres y cría solamente a las mejores productoras de leche del tambo (digamos, las dos mejores vacas), entonces toda la descendencia recibirá los genes para la producción de leche de alta calidad. Si el productor es menos selectivo y cría a las 20 mejores productoras de leche del tambo, los hijos no portarán tantos genes superiores para la alta producción de leche y, en promedio, no producirán tanta leche como los hijos de las dos mejores vacas. La respuesta a la selección depende de la diferencia fenotípica de los individuos que se seleccionan como padres; esta diferencia fenotípica se mide mediante el **diferencial de selección**, definido como la diferencia entre el fenotipo medio de los padres seleccionados y el fenotipo medio de la población original. Si el promedio de la producción de leche del rebaño original es de 80 litros y el productor cría vacas con una producción de leche promedio de 120 litros, entonces el diferencial de selección es 120 – 80 = 40 litros.

La respuesta a la selección ($R$) depende de la heredabilidad en sentido restringido ($h^2$) y del diferencial de selección ($S$):

$$R = h^2 \times S \qquad (22\text{-}21)$$

Esta ecuación puede utilizarse para predecir la magnitud del cambio de una característica cuando se aplica un determinado diferencial de selección. G. Clayton y sus colaboradores estimaron la respuesta a la selección que habría tenido lugar en el número de pelos abdominales de *Drosophila melanogaster*. Mediante la utilización de varios métodos diferentes, incluida la regresión padre-hijos, primero estimaron que la heredabilidad en sentido restringido de los pelos del abdomen en una población de moscas de la fruta era de 0,52. El número promedio de pelos en la población original era de 35,3. Seleccionaron moscas con un número de pelos de 40,6 y las entrecruzaron para producir la generación siguiente. El diferencial de selección fue 40,6 – 35,3 = 5,3, de modo que predijeron una respuesta a la selección de

$$R = 0{,}52 \times 5{,}3 = 2{,}8$$

Una respuesta a la selección de 2,8 representa el aumento esperado en la característica de la descendencia respecto de la característica de la población original. Por ende estos autores espera-

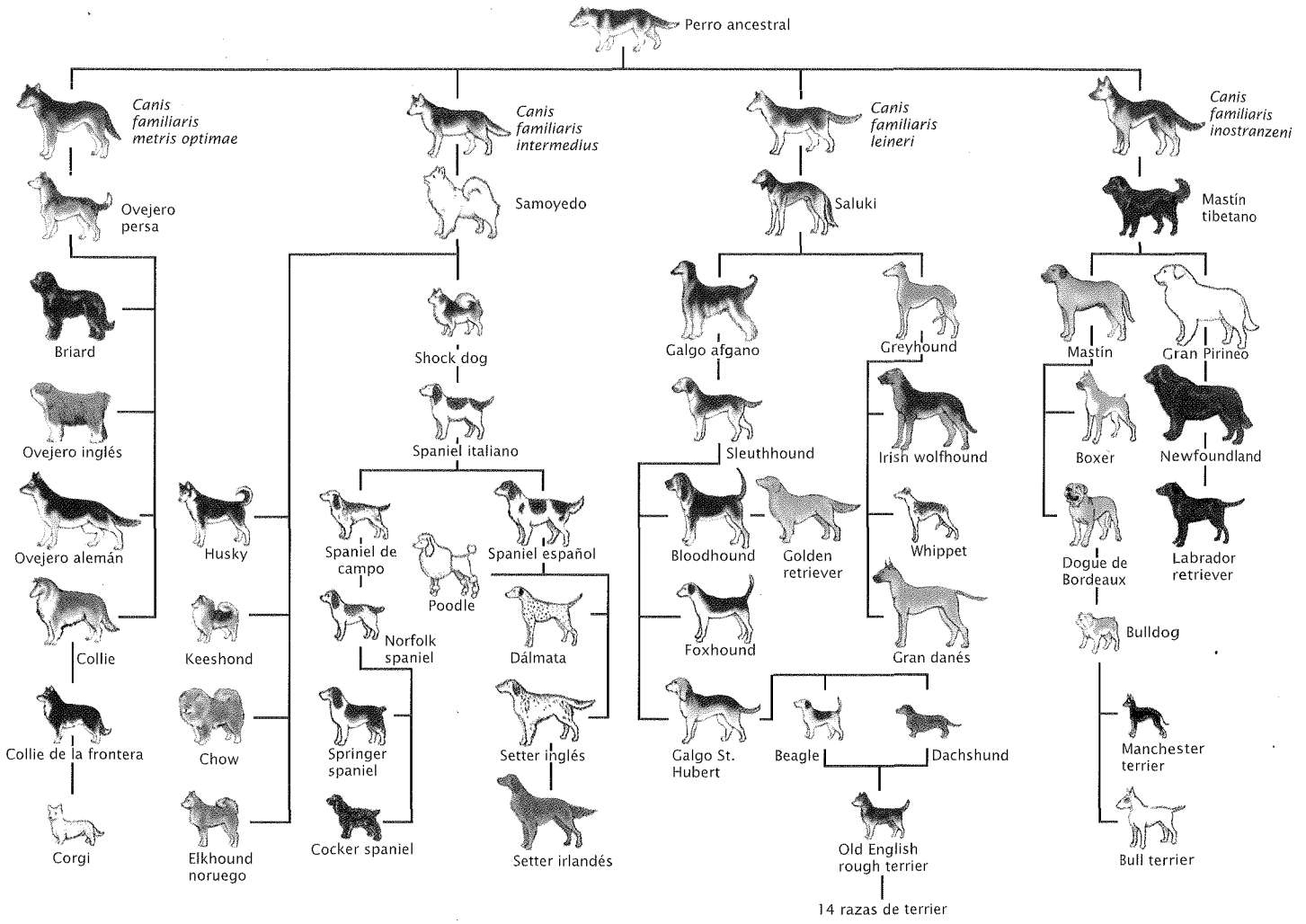



Fig. 22-20. **La selección artificial ha generado la enorme diversidad de forma, tamaño, color y comportamiento que se observa hoy entre las razas de perros domésticos.**

ban un número promedio de pelos abdominales en la descendencia de las moscas seleccionadas de 35,3 + 2,8 = 38,1. De hecho, encontraron un número promedio de pelos de 37,9 en estas moscas.

El reordenamiento de la ecuación 22-21 aporta otra forma de calcular la heredabilidad en sentido restringido:

$$h^2 = \frac{R}{S} \qquad (22\text{-}22)$$

De este modo, la $h^2$ puede calcularse por medio de un experimento de respuesta a la selección. Primero se obtiene el diferencial de selección restando la media de la población de la media de los padres seleccionados. Luego se entrecruzan los padres seleccionados y se mide la media del fenotipo de su descendencia. La diferencia entre la media de la descendencia y la media de la población inicial es la respuesta a la selección, que puede utilizarse junto con el diferencial de selección para estimar la heredabilidad. La heredabilidad determinada por un experimento de respuesta a la selección se denomina habitualmente **heredabilidad lograda**. Si ciertas suposiciones son correctas, la heredabilidad lograda es idéntica a la heredabilidad en sentido restringido.

Uno de los experimentos de selección más largos es un estudio del contenido de aceite y proteínas de las semillas del maíz (**fig. 22-21**). Este experimento comenzó en la Universidad de Illinois en 163 espigas de maíz con un contenido de aceite de entre 4% y 6%. Se seleccionaron y cruzaron plantas de maíz con alto y bajo contenido de aceite. La respuesta a la selección de un alto contenido de aceite (la línea más alta de la figura 22-21) alcanzó alrededor del 20%, mientras que la respuesta a la selección del bajo contenido de aceite alcanzó un límite más bajo cercano a cero. El análisis genético de las cepas con alto y bajo contenido de aceite reveló que por lo menos 20 loci participaban en la determinación del contenido de aceite.

**CONCEPTOS CLAVE**

La respuesta a la selección es influida por la heredabilidad en sentido restringido y el diferencial de selección.

## Límites de la respuesta a la selección

Cuando se ha seleccionado una característica por muchas generaciones la respuesta finalmente se estabiliza y la característica

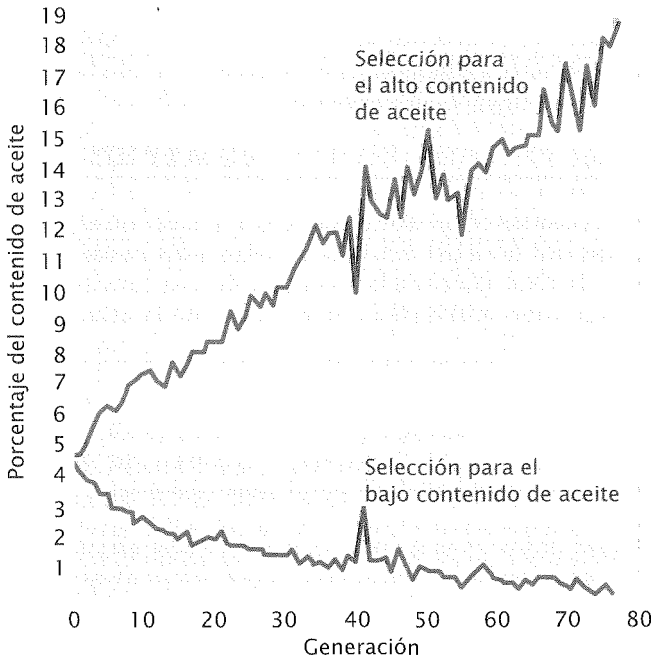



Fig. 22-21. **En un experimento de respuesta a la selección de larga duración la selección del contenido de aceite en el maíz aumentó cerca del 20% el contenido de aceite en una línea mientras que casi lo eliminó por completo en otra línea.**

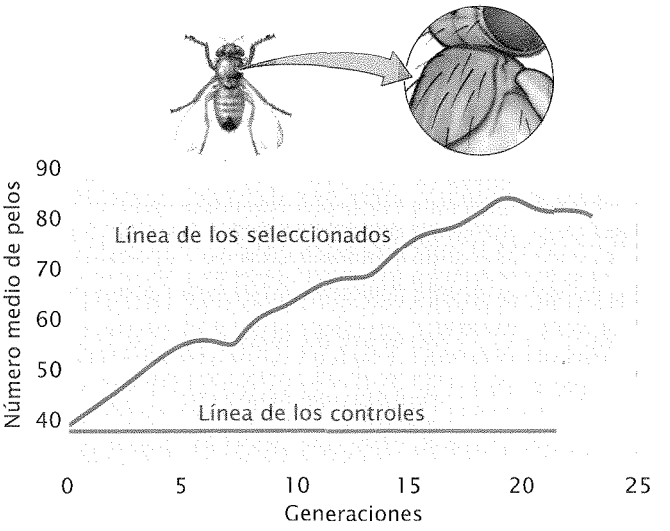



Fig. 22-22. **La respuesta de una población a la selección a menudo se estabiliza en un momento determinado.** En un experimento de respuesta a la selección para aumentar el número de pelos abdominales en hembras de moscas de la fruta el número de pelos aumentó constantemente durante alrededor de 20 generaciones y luego se estabilizó.

deja de responder a la selección (**fig. 22-22**). Un posible motivo de esta estabilización es que la variación genética en la población se haya agotado; en algún momento todos los individuos de la población se han vuelto homocigotos para alelos que codifican el rasgo seleccionado. Cuando no hay más variación genética aditiva la heredabilidad es igual a cero, y no hay más respuesta a la selección.

Sin embargo, aunque quede parte de la variación genética en la población, la respuesta a la selección puede estabilizarse en casos en los que la selección natural se oponga a cambios ulteriores de la característica. Por ejemplo, en los ratones la respuesta a la selección del cuerpo pequeño finalmente se estabiliza porque los animales más pequeños son estériles y no pueden transmitir sus genes para el cuerpo pequeño. En este caso la selección natural de la fertilidad se opone a la selección artificial del tamaño pequeño y la población ya no puede responder a la selección artificial.

## Respuestas correlacionadas

A menudo se correlacionan dos o más características. La altura y el peso de los seres humanos muestran una correlación positiva: las personas altas, en promedio, pesan más que las personas bajas. Esta correlación es una **correlación fenotípica** porque existe una asociación ente los dos fenotipos de una misma persona. Las correlaciones fenotípicas pueden deberse a correlaciones ambientales o genéticas. Las correlaciones ambientales son dos o más características influidas por el mismo factor ambiental. La disponibilidad de humedad, por ejemplo, puede afectar tanto el tamaño de una planta como el número de semillas producidas por la planta. Las plantas que crecen en ambientes con mucha agua son grandes y producen muchas semillas, mientras que las plantas que crecen en ambientes con una cantidad limitada de agua son pequeñas y tienen pocas semillas.

Por otra parte, una correlación fenotípica puede surgir de una **correlación genética**, lo que significa que los genes que afectan dos características están asociados. La causa genética primaria de las correlaciones fenotípicas es la pleiotropía, que se debe al efecto de un gen sobre dos o más características (véase p. 123 en cap. 5). En los seres humanos, por ejemplo, muchas partes del cuerpo responden a la hormona del crecimiento y existen genes que afectan la cantidad de hormona del crecimiento secretada por la hipófisis. La gente con ciertos genes produce niveles altos de hormona de crecimiento, lo que aumenta tanto la altura como el tamaño de las manos. Otras personas poseen genes que producen niveles más bajos de hormona del crecimiento, lo que conduce tanto a baja estatura como a manos pequeñas. En consecuencia, la altura y el tamaño de las manos de los seres humanos están correlacionados desde el punto de vista fenotípico, y esta correlación se debe a una correlación genética (el hecho de que ambas características sean afectadas por los mismos genes que controlan la cantidad de hormona del crecimiento). Desde el punto de vista genético la altura y el tamaño de las manos son la misma característica porque constituyen la manifestación fenotípica de un solo juego de genes. Cuando dos características son influidas por los mismos genes están genéticamente correlacionadas.

Las correlaciones genéticas son muy frecuentes (cuadro 22-3) y pueden ser positivas o negativas. Una correlación genética positiva entre dos características significa que los genes que causan un aumento en una característica también producen un incremento en la otra. Entre la longitud del tórax y la longitud de las alas de *Drosophila* existe una correlación positiva porque los genes que aumentan la longitud del tórax también aumentan la longitud de las alas. Una correlación genética negativa significa que los genes que causan un incremento en una característica producen

**Cuadro 22-3** Correlaciones genéticas en distintos organismos

| Organismo | Características | Correlación genética |
|---|---|---|
| Vaca | Producción de leche y porcentaje de grasa láctea | –0,38 |
| Cerdo | Aumento de peso y espesor de la grasa dorsal | 0,13 |
| | Aumento de peso y eficiencia | 0,69 |
| Pollo | Peso corporal y peso de los huevos | 0,42 |
| | Peso corporal y producción de huevos | –0,17 |
| | Peso de los huevos y producción de huevos | –0,31 |
| Ratón | Peso corporal y longitud de la cola | 0,29 |
| Mosca de la fruta | Cantidad de pelos abdominales y cantidad de pelos esternopléuricos | 0,41 |

Fuente: D. S. Falconer, *Introduction to Quantitative Genetics* (Londres: Longman, 1981), p. 284.

una disminución en la otra característica. El rendimiento de la leche y el porcentaje de grasa que la compone tiene una correlación negativa en el ganado: los genes que causan mayor producción de leche dan lugar a leche con menor porcentaje de grasa.

Las correlaciones genéticas también son importantes en la crianza de los animales y el cultivo de las plantas porque producen una respuesta correlacionada a la selección, lo que significa que cuando se selecciona una característica las características genéticamente correlacionadas también cambian. Las respuestas correlacionadas a la selección se producen porque ambas características son influidas por los mismos genes; la selección de una característica provoca un cambio en los genes que afectan a esa característica y esos genes también afectan la segunda característica, lo que determina que esta cambie al mismo tiempo. Las respuestas correlacionadas pueden ser muy indeseables y pueden limitar la posibilidad de alterar una característica por selección. En el período comprendido entre 1944 y 1964 los pavos domésticos fueron sometidos a una selección intensa de la tasa de crecimiento y el tamaño del cuerpo. Al mismo tiempo, declinaron la fertilidad, la producción de huevos y la capacidad de incubación. Estas respuestas correlacionadas se debieron a correlaciones genéticas negativas entre el tamaño del cuerpo y la fertilidad, y finalmente estas correlaciones genéticas limitaron la magnitud de la respuesta de la cual la tasa de crecimiento del pavo a la selección. Las correlaciones genéticas también pueden limitar la capacidad de las poblaciones naturales para responder a la selección en la naturaleza y adaptarse a su ambiente.

## CONCEPTOS CLAVE

Las correlaciones genéticas se deben a la pleiotropía. Cuando dos características se correlacionan desde el punto de vista genético la selección de una característica producirá una respuesta correlacionada en la otra.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

En este capítulo nuestra perspectiva se ha apartado de los genotipos individuales (enfatizados en la genética de transmisión) y de la naturaleza física del gen (enfatizada en la genética molecular), para concentrarse en las propiedades genéticas de los grupos de individuos. Este cambio también será nuestra perspectiva en el capítulo 23, sobre genética poblacional.

Muchas de las características más importantes de la naturaleza son aquellas que muestran fenotipos complejos y varían continuamente. El peso del cuerpo, el rendimiento reproductor, la susceptibilidad a las enfermedades y los atributos del comportamiento generalmente tienen fenotipos continuos. Estos tipos de características son importantes en la agricultura y con frecuencia también tienen importancia para la salud y la evolución humanas. Como hemos visto en este capítulo, estas características tan complejas se heredan de acuerdo con los principios de Mendel, pero hay más genes que participan y los factores ambientales modifican el fenotipo. Como son muchos los factores que influyen sobre los fenotipos de estas características complejas los genes individuales son difíciles de identificar y no podemos predecir proporciones fenotípicas precisas entre la descendencia de un cruzamiento determinado. Sin embargo, se pueden utilizar procedimientos estadísticos para predecir el fenotipo promedio de la descendencia y para evaluar hasta qué punto las diferencias fenotípicas de una característica son causadas por factores genéticos y ambientales.

Dado que los genes que influyen sobre las características cuantitativas se heredan de acuerdo con los principios de Mendel, el estudio de la genética cuantitativa requiere una comprensión completa de los principios básicos de la herencia, los cuales se han tratado en los capítulos 3 a 7. Los estudios en gemelos, que pueden utilizarse para el cálculo de la heredabilidad, se analizan en detalle en el capítulo 6; los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción y las variantes de los microsatélites, utilizados para mapear loci de características cuantitativas, se explican en el capítulo 18. El estudio de la genética cuantitativa depende de la composición genética de las poblaciones y de cómo cambia esa composición con el tiempo, temas centrales del capítulo 23.

C.E.F.Y B.
JUNIN 956
964-8246

## RESUMEN

- La genética cuantitativa se centra en la herencia de características complejas cuyo fenotipo varía en forma continua. En muchas características cuantitativas la relación entre el genotipo y el fenotipo es compleja porque son muchos los genes y los factores ambientales que influyen sobre una característica.

- Las características cuantitativas también incluyen características merísticas (contables) y características umbral cuya base genética está influida por múltiples factores.

- Muchas características cuantitativas son poligénicas. Los genes individuales que influyen sobre una característica poligénica siguen los mismos principios de Mendel que gobiernan las características discontinuas pero, como participan muchos genes, las proporciones fenotípicas esperadas son difíciles de calcular.

- Una población es el grupo de interés y una muestra es un subgrupo de la población utilizado para describirla.

- Una frecuencia de distribución, en la cual los fenotipos se representan en un eje y el número de individuos que poseen el fenotipo se representa en el otro, es un medio apropiado para resumir los fenotipos encontrados en un grupo de individuos.

- La media y la varianza proveen información clave acerca de la distribución: la media precisa la localización central de la distribución y la varianza provee información acerca de cómo varía el fenotipo dentro del grupo.

- El coeficiente de correlación mide la dirección y la fuerza de asociación entre dos variables. Se puede utilizar la regresión para predecir el valor de una variable sobre la base del valor de una variable correlacionada.

- La varianza fenotípica de una característica puede dividirse en componentes que se deben a la varianza genética aditiva, la varianza genética por dominancia, la varianza de interacción génica, la varianza ambiental y la varianza de interacción genético-ambiental.

- La heredabilidad en sentido amplio es la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética; la heredabilidad en sentido restringido es la proporción de la varianza fenotípica que se debe a la varianza genética aditiva.

- La heredabilidad en sentido amplio puede estimarse eliminando el componente de la varianza ambiental. La heredabilidad en sentido restringido puede estimarse comparando los fenotipos de los padres y la descendencia o comparando los fenotipos de individuos con diferentes grados de parentesco, como los gemelos idénticos y los gemelos no idénticos.

- La heredabilidad solo provee información acerca del grado hasta el cual la variación de una característica se debe a diferencias genéticas. No indica hasta qué grado una característica está determinada por la genética. La heredabilidad se basa en las varianzas presentes dentro de un grupo de individuos y un individuo no presenta heredabilidad. La heredabilidad de una característica varía entre las poblaciones y entre los ambientes. Aunque la heredabilidad de una característica sea alta, la característica puede ser alterada por cambios en el ambiente. Las heredabilidades no aportan información acerca de la naturaleza de las diferencias de una característica en la población.

- Los loci de características cuantitativas son segmentos cromosómicos que contienen genes que controlan las características poligénicas. Los QTL pueden mapearse mediante el análisis de la asociación entre la herencia de una característica cuantitativa y la herencia de marcadores genéticos. El mapeo de muchos marcadores genéticos con técnicas moleculares ha posibilitado el mapeo de QTL para muchos organismos.

- Cuando se aplica la selección a una característica cuantitativa, la característica cambiará si hay variación genética aditiva para dicha característica. La magnitud del cambio que experimenta una característica cuantitativa en una sola generación cuando es sometida a la selección (la respuesta a la selección) se relaciona directamente con el diferencial de selección y la heredabilidad en sentido restringido. Mediante la aplicación del diferencial de selección y la medición de la respuesta a la selección se puede calcular la heredabilidad en sentido restringido.

- Después de haber aplicado la selección a una característica cuantitativa durante varias generaciones la respuesta a la selección puede estabilizarse porque no queda más variación genética aditiva en la característica. Por otra parte, la respuesta a la selección puede estabilizarse debido a las correlaciones genéticas entre el rasgo seleccionado y otros rasgos que afectan la aptitud física.

- Puede haber una correlación genética cuando el mismo gen afecta dos o más características (pleiotropía). Las correlaciones genéticas producen respuestas correlacionadas a la selección.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

genética cuantitativa (p. 642)
loci de características cuantitativas (QTL) (p. 643)
característica merística (p. 645)
característica umbral (p. 645)
distribución de frecuencias (p. 649)
distribución normal (p. 649)
población (p. 649)
muestra (p. 649)
media (p. 650)
varianza (p. 650)
desviación estándar (p. 651)
correlación (p. 652)
coeficiente de correlación (p. 652)
regresión (p. 653)
coeficiente de regresión (p. 653)
heredabilidad (p. 655)
varianza fenotípica (p. 655)
varianza genética (p. 656)
varianza ambiental (p. 656)
varianza de la interacción genético-ambiental (p. 656)
varianza genética aditiva (p. 656)
varianza genética por dominancia (p. 657)
varianza por interacción génica (p. 657)
heredabilidad en sentido amplio (p. 657)
heredabilidad en sentido restringido (p. 657)
selección natural (p. 663)
selección artificial (p. 663)
respuesta a la selección (p. 663)
diferencial de selección (p. 663)
heredabilidad lograda (p. 664)
correlación fenotípica (p. 665)
correlación genética (p. 665)

## Problemas

**1.** El peso de las semillas de una especie particular de planta está determinado por pares de alelos en dos loci ($a^+a^-$ y $b^+b^-$) que son aditivos e iguales en sus efectos. Las plantas con el genotipo $a^-a^-\,b^-b^-$ tienen semillas que pesan 1 g en promedio, mientras que las plantas con el genotipo $a^+a^+\,b^+b^+$ poseen semillas con un peso promedio de 3,4 g. Se cruza una planta de genotipo $a^-a^-\,b^-b^-$ con una planta de genotipo $a^+a^+\,b^+b^+$.

**a.** ¿Cuál es el peso previsto de las semillas de la progenie $F_1$ de este cruzamiento?

**b.** Si se entrecruzan las plantas de la progenie $F_1$, ¿qué pesos y qué proporciones deben esperarse para las semillas de las plantas de la progenie $F_2$?

### • Solución

La diferencia en el promedio del peso de las semillas de los dos genotipos parentales es de 3,4 g - 1 g = 2,4 g. Estos dos genotipos difieren en cuatro genes; entonces, si los genes tienen efectos iguales y aditivos, cada diferencia génica contribuye con un adicional de 2,4 g/4 = 0,6 g al peso de 1 g de una planta que no contiene ninguno de estos genes que contribuyen al peso ($a^-a^-\,b^-b^-$). El cruzamiento entre los dos genotipos homocigóticos produce la progenie $F_1$ y $F_2$ que se muestra a continuación:

P $\quad a^-a^-\,b^-b^- \times a^+a^+\,b^+b^+$
$\quad\quad$ 1 g $\quad\quad$ 3,4 g

$\quad\quad\quad

**a.** La progenie $F_1$ es heterocigótica en ambos loci ($a^+a^-\ b^+b^-$) y posee dos genes que contribuyen con un adicional de 0,6 g cada uno, al peso de 1 g de una planta que no contiene ninguno de estos genes que contribuyen al peso. Por ende, las semillas de la progenie $F_1$ deberán tener un peso promedio de 1 g + 2(0,6 g) = 2,2 g.
**b.** La progenie $F_2$ tendrá los siguientes fenotipos y proporciones: $^1/_{16}$ 1 g, $^4/_{16}$ 1,6 g; $^6/_{16}$ 2,2, $^4/_{16}$ 2,8 g, y $^1/_{16}$ 3,4 g.

**2.** Se analiza la variación fenotípica de la producción de leche en un rebaño de ganado lechero y se obtienen los siguientes componentes de la varianza.

| | |
|---|---|
| Varianza genética aditiva ($V_{AD}$) | = 0,4 |
| Varianza genética por dominancia ($V_D$) | = 0,1 |
| Varianza por interacción génica ($V_I$) | = 0,2 |
| Varianza ambiental ($V_A$) | = 0,5 |
| Varianza de interacción genético-ambiental ($V_{GA}$) | = 0,0 |

**a.** ¿Cuál es la heredabilidad en sentido restringido de la producción de leche?
**b.** ¿Cuál es la heredabilidad en sentido amplio de la producción de leche?

## • Solución

Para determinar las heredabilidades primero debemos calcular $V_F$ y $V_G$.

$$V_F = V_{AD} + V_D + V_I + V_A + V_{GA}$$
$$= 0,4 + 0,1 + 0,2 + 0,5 + 0$$
$$= 1,2$$

$$V_G = V_{AD} + V_D + V_I$$
$$= 0,7$$

**a.** La heredabilidad en sentido restringido es:

$$h^2 = \frac{V_{AD}}{V_f} = \frac{0,4}{1,2} = 0,33$$

**b.** La heredabilidad en sentido amplio es:

$$H^2 = \frac{V_G}{V_F} = \frac{0,7}{1,2} = 0,58$$

**3.** Se mide la estatura de los padres y sus hijos en 10 familias:

| Estatura media de los padres (cm) | Estatura media de los hijos (cm) |
|---|---|
| 150 | 152 |
| 157 | 163 |
| 188 | 193 |
| 165 | 163 |
| 160 | 152 |
| 142 | 157 |
| 170 | 183 |
| 183 | 175 |
| 152 | 163 |
| 173 | 180 |

A partir de estos datos determine:

**a.** La media, la varianza y la desviación estándar de la estatura de los padres y los hijos.
**b.** Los coeficientes de correlación y regresión para una regresión de la media de la estatura de la descendencia sobre la media de la altura de los padres.
**c.** La heredabilidad en sentido restringido de la estatura de estas familias.
**d.** ¿Qué conclusiones se pueden extraer del valor de la heredabilidad determinado en la parte *c*?

## • Solución

**a.** La mejor forma de empezar es construir un cuadro como el que se muestra abajo. Para calcular las medias debemos sumar los valores de *x* e y, los que se muestran en las dos últimas filas de las columnas A y D del cuadro.

Para la media de la estatura parental

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x_i}{n} = \frac{1681}{10} = 168,1\,\text{cm}$$

| A | B | C | D | E | F | G |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Estatura media los padres (cm)** | | | **Estatura media de los hijos (cm)** | | | |
| $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $y_i$ | $y_i - \bar{y}$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(x_i - \bar{x})\,(y_i - \bar{y})$ |
| 150 | -14 | 196 | 152 | -16,1 | 259,21 | 225,4 |
| 157 | -7 | 49 | 163 | -5,1 | 26,01 | 35,7 |
| 188 | 24 | 576 | 193 | 24,9 | 620,01 | 597,6 |
| 165 | 1 | 1 | 163 | -5,1 | 26,01 | -5,1 |
| 160 | -4 | 16 | 152 | -16,1 | 259,21 | 64,4 |
| 142 | -22 | 484 | 157 | -11,1 | 123,21 | 244,2 |
| 170 | 6 | 36 | 183 | 14,9 | 222,01 | 89,4 |
| 183 | 19 | 361 | 175 | 6,9 | 47,61 | 131,1 |
| 152 | -12 | 144 | 163 | -5,1 | 26,01 | 61,2 |
| 173 | 9 | 81 | 180 | 11,9 | 141,61 | 107,1 |
| $\Sigma x_i =$ 1 640 | | $\Sigma(x - \bar{x})^2$ 1 944 | $\Sigma x_i =$ 1 681 | | $\Sigma(y - \bar{y})^2 =$ 1 750,9 | $\Sigma(x - \bar{x})\,(y_i - \bar{y}) =$ 1 551 |

Para la media de la altura de la descendencia,

$$\bar{y} = \frac{\Sigma y_i}{n} = \frac{1681}{10} = 168{,}1 \text{ cm}$$

Para la varianza se resta cada valor de $x$ e $y$ de su media (columnas B y E) y se elevan estas diferencias al cuadrado (columnas C y F). En la última fila de las columnas C y F se muestran las sumas de los cuadrados de estas desviaciones. Para la regresión necesitamos la covarianza, la cual requiere que calculemos la diferencia entre cada valor de $x$ y su media y la multipliquemos por la diferencia entre cada valor de $y$ y su media $[(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$, columna G] y luego sumemos estos productos (última fila de la columna G).

La varianza es la sumatoria de los cuadrados de las desviaciones estándares de la media dividida por $n - 1$, en donde $n$ es el número de mediciones:

$$s_x^2 = \frac{\Sigma(x_i - \bar{x})^2}{n - 1} = \frac{1944}{9} = 216$$

$$s_y^2 = \frac{\Sigma(y_i - \bar{y})^2}{n - 1} = \frac{1750{,}9}{9} = 194{,}54$$

La desviación estándar es la raíz cuadrada de la varianza:

$$s_x = \sqrt{s_x^2} = \sqrt{216} = 14{,}70$$

$$s_y = \sqrt{s_y^2} = \sqrt{194{,}54} = 13{,}95$$

**b.** Para calcular el coeficiente de correlación y el coeficiente de regresión necesitamos la covarianza:

$$\text{cov}_{xy} = \frac{\Sigma(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n - 1} = \frac{1551}{9} = 172{,}33 \text{ cm}$$

El coeficiente de correlación es la covarianza dividida por la desviación estándar de $x$ y la desviación estándar de $y$:

$$r = \frac{\text{cov}_{xy}}{s_x s_y} = \frac{172{,}33}{(14{,}70)(13{,}95)} = 0{,}84$$

El coeficiente de regresión es la covarianza dividida por la varianza de $x$:

$$r = \frac{\text{cov}_{xy}}{s_x^2} = \frac{172{,}33}{216} = 0{,}80$$

**c.** En la regresión del fenotipo medio de la descendencia contra el fenotipo medio de los padres el coeficiente de regresión es igual a la heredabilidad en sentido restringido, que es 0,80.
**d.** La conclusión es que el 80% de la varianza en la estatura entre los miembros de estas familias se debe a la varianza genética aditiva.

**4.** Un granjero cría conejos. El peso corporal promedio de su población de conejos es de 3 kg. El granjero selecciona los 10 conejos más grandes de su población, cuyo peso corporal promedio es de 4 kg, y los cruza entre ellos. Si la heredabilidad del peso corporal de la población de conejos es de 0,7, ¿cuál es el peso corporal esperado entre la descendencia de los conejos seleccionados?

### • Solución

El granjero ha llevado a cabo un experimento de respuesta a la selección, en el cual la respuesta a la selección será igual al diferencial de selección por la heredabilidad en sentido restringido. El diferencial de selección es igual a la diferencia entre el promedio de los pesos de los conejos seleccionados y el de la población entera: 4 kg - 3 kg = 1 kg. Como dato tenemos que la heredabilidad en sentido restringido es de 0,7; por ende la respuesta esperada a la selección es: $R = h^2 \times S = 0{,}7 \times 1$ kg = 0,7 kg. Este es el aumento de peso que se espera en la descendencia de los padres seleccionados; en consecuencia se espera que el peso promedio de la descendencia sea de: 3 kg + 0,7 kg = 3,7 kg.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

***1.** ¿En qué difiere una característica cuantitativa de una característica discontinua?

**2.** Explique brevemente por qué para una característica cuantitativa la relación entre el genotipo y el fenotipo con frecuencia es compleja.

***3.** ¿Por qué las características poligénicas presentan tantos fenotipos?

***4.** Explique la relación entre una población y una muestra. ¿Qué características tendría que tener una muestra para ser representativa de la población?

**5.** ¿Qué información acerca de una distribución aportan la media y la varianza?

**6.** ¿Cómo se relaciona la desviación estándar con la varianza?

***7.** ¿Qué información aporta el coeficiente de correlación acerca de la asociación ente dos variables?

**8.** ¿Qué es la regresión? ¿Cómo se utiliza?

***9.** Enumere todos los componentes que contribuyen a la varianza fenotípica y defina cada uno.

***10.** ¿En qué difieren las heredabilidades en sentido amplio y en sentido restringido?

**11.** Describa brevemente algunas de las formas que pueden utilizarse para calcular la heredabilidad.

**12.** Describa brevemente errores de comprensión o de aplicación comunes del concepto de heredabilidad.

**13.** Explique brevemente cómo pueden localizarse los genes que afectan una característica poligénica mediante el uso del mapeo de QTL.

***14.** ¿Cómo se relaciona la respuesta a la selección con la heredabilidad en sentido restringido y el diferencial de selección? ¿Qué información provee la respuesta a la selección?

**15.** ¿Por qué la respuesta a la selección se estabiliza después de muchas generaciones de selección?

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

***16.** Indique si cada una de las siguientes características debe ser considerada una característica discontinua o una característica cuantitativa. Justifique brevemente su respuesta.

**a.** El color del grano en una cepa de trigo, en la cual dos alelos codominantes que segregan en un mismo locus determinan el color. Por ende, hay tres fenotipos presentes en esta cepa: blanco, rojo claro y rojo mediano.
**b.** El peso corporal en una familia de perros Labradores. En esta familia existe un alelo autosómico recesivo que causa enanismo. Se reconocen dos fenotipos: enano (menos de 13 kg) y normal (más de 13 kg).
**c.** La presencia o la ausencia de lepra. La susceptibilidad a la lepra está determinada por muchos genes y numerosos factores ambientales.
**d.** El número de dedos de los pies en los cobayos, que es influido por muchos genes en muchos loci.
**e.** El número de dedos de las manos en los seres humanos. La presencia de un alelo autosómico dominante causa dedos extras (más de cinco).

***17.** Los siguientes datos corresponden a los números de dedos por pie en 25 cobayos. Construya una distribución de frecuencias de estos datos.

4, 4, 4, 5, 3, 4, 3, 4, 4, 5, 4, 4, 3, 2, 4, 4, 5, 6, 4, 4, 3, 4, 4, 4, 5

**18.** En 1916 se pesaron diez estudiantes varones de Harvard. En el siguiente cuadro se dan sus pesos. Calcule la media, la varianza y la desviación estándar para estos pesos.

| Peso (kg) de los estudiantes de Harvard (clase de 1920) |
|---|
| 51 |
| 69 |
| 69 |
| 57 |
| 61 |
| 57 |
| 75 |
| 105 |
| 69 |
| 63 |

**19.** Entre una población de renacuajos el coeficiente de correlación para el tamaño durante la metamorfosis y el tiempo necesario para que esta tenga lugar es de –0,74. Sobre la base de esta correlación, ¿qué conclusiones pueden extraerse acerca de los tamaños relativos de los renacuajos que experimentan la metamorfosis rápidamente y los que la experimentan con mayor lentitud?

***20.** Un investigador que estudia el consumo de alcohol en las ciudades de Norteamérica encuentra una correlación positiva significativa entre el número de predicadores bautistas y el consumo de alcohol. ¿Es lógico que el investigador llegue a la conclusión de que los predicadores bautistas son los mayores consumidores de alcohol? ¿Por qué sí o por qué no?

**21.** Se midieron el peso y la altura de seis peces mosquito y los resultados de las mediciones se resumieron en el cuadro que aparece a continuación. Calcule el coeficiente de correlación para el peso y la altura de estos peces.

| Peso húmedo (g) | Largo (mm) |
|---|---|
| 115 | 18 |
| 130 | 19 |
| 210 | 22 |
| 110 | 17 |
| 140 | 20 |
| 185 | 21 |

***22.** Se midió la estatura en un grupo de madres e hijas y se graficaron los resultados en el cuadro que sigue:

| Estatura de la madre (metros) | Estatura de la hija (metros) |
|---|---|
| 1,62 | 1,67 |
| 1,65 | 1,67 |
| 1,67 | 1,72 |
| 1,62 | 1,65 |
| 1,60 | 1,65 |
| 1,60 | 1,57 |
| 1,50 | 1,57 |
| 1,57 | 1,62 |
| 1,575 | 1,60 |
| 1,52 | 1,57 |

**a.** Calcule el coeficiente de correlación para las estaturas de las madres y las hijas.
**b.** Utilice la regresión y prediga la estatura esperada de una hija cuya madre mide 1,70 m.

***23.** Suponga que el peso de las plantas está determinado por un par de alelos, cada uno en dos loci que se distribuyen independientemente (*A* y a, *B* y *b*) y que presentan efectos aditivos. Además, suponga que cada alelo representado por una letra mayúscula contribuye con 4 g al peso y que cada alelo representado con una letra minúscula contribuye con 1 g.

**a.** Si se cruza una planta de genotipo *AA BB* con una planta de genotipo *aa bb*, ¿qué pesos deben esperarse en la progenie $F_1$?

**b.** ¿Cuál es la distribución del peso esperado en la progenie $F_2$?

***24.** Suponga que tres loci, cada uno con dos alelos (*A* y *a*, *B* y *b*, *C* y *c*), determinan las diferencias de estatura entre dos cepas homocigóticas de una planta. Estos genes presentan un efecto aditivo e igual sobre la estatura de la planta. Una cepa (*aa bb cc*) tiene 10 cm de altura. La otra (*AA BB CC*) mide 22 cm. Se cruzan ambas cepas y los individuos $F_1$ resultantes se cruza entre ellos para producir la progenie $F_2$. Determine los fenotipos y las proporciones esperadas de la progenie $F_2$.

***25.** Un granjero tiene dos variedades de tomates homocigóticos. Una variedad, llamada *Little Pete*, posee frutos que promedian los 2 cm de diámetro. La otra variedad, *Big Boy*, tiene frutos de un diámetro enorme que promedia los 14 cm. El granjero cruza *Little Pete* con *Big Boy*; luego cruza la progenie $F_1$ para producir la progenie $F_2$. Cultiva 2 000 plantas de tomate de la progenie $F_2$ y no encuentra ninguna descendencia que produzca frutos tan pequeños como los de la variedad *Little Pete* ni tan grandes como los de la variedad *Big Boy*. Si suponemos que las diferencias de tamaño de los frutos de estas variedades son producidas por genes con efectos iguales y aditivos, ¿qué conclusión podemos extraer acerca del mínimo número de loci con pares de alelos que determinan las diferencias en el tamaño del fruto de las dos variedades?

**26.** El tamaño de la semilla de una planta es una característica poligénica. Un agricultor cruza dos variedades puras de la planta y mide el tamaño de la semilla de la progenie $F_1$. Después retrocruza las plantas de la progenie $F_1$ con una de las variedades parentales y mide el tamaño de la semilla en la progenie del retrocruzamiento. El agricultor encuentra que el tamaño de la semilla en esta progenie presenta un varianza mayor que la de la progenie $F_1$. Explique por qué la progenie del retrocruzamiento es más variable.

**27.** Suponga que acaba de aprender que la heredabilidad de la presión sanguínea medida entre un grupo de afronorteamericanos en Detroit, Michigan, es de 0,40. Explique con sus propias palabras qué significa este valor de heredabilidad. ¿Qué nos dice sobre las contribuciones genéticas y ambientales a la presión sanguínea?

***28.** La variación fenotípica en el largo de la cola de los ratones posee los siguientes componentes:

| | |
|---|---|
| Varianza genética aditiva ($V_{AD}$) | = 0,5 |
| Varianza genética por dominancia ($V_D$) | = 0,3 |
| Varianza por interacción génica ($V_I$) | = 0,1 |
| Varianza ambiental ($V_A$) | = 0,4 |
| Varianza de interacción genético-ambiental ($V_{GA}$) | = 0,0 |

**a.** ¿Cuál es la heredabilidad en sentido restringido de la longitud de la cola?

**b.** ¿Cuál es la heredabilidad en sentido amplio de la longitud de la cola?

**29.** La heredabilidad en sentido restringido de la longitud de la oreja en los conejos Reno es de 0,4. La varianza fenotípica ($V_F$) es de 0,8 y la varianza ambiental ($V_A$) de 0,2. ¿Cuál es la varianza genética aditiva ($V_{AD}$) de la longitud de la oreja en estos conejos?

***30.** Suponga que la longitud de la oreja humana es influida por múltiples factores genéticos y ambientales. Suponga además que usted mide la longitud de las orejas en tres grupos de individuos, a saber, el grupo A constituido por cinco personas no emparentadas, el grupo B compuesto por cinco hermanos y el grupo C formado por cinco primos hermanos.

**a.** Si el ambiente de cada grupo es similar, ¿qué grupo debería tener la varianza fenotípica más alta? Explique por qué.

**b.** ¿Es realista suponer que la varianza ambiental de cada grupo es similar? Explique su respuesta.

**31.** Una característica presenta una heredabilidad en sentido restringido de 0,6.

**a.** Si la varianza genética por dominancia ($V_D$) aumenta y todos los otros componentes de la varianza se mantienen sin cambios, ¿qué pasará con la heredabilidad en sentido restringido? ¿Aumentará, disminuirá o quedará igual? Explíquelo.

**b.** ¿Qué pasará con la heredabilidad en sentido amplio? Explíquelo.

**c.** Si la varianza ambiental ($V_A$) aumenta y todos los otros componentes de la varianza se mantienen sin cambios, ¿qué pasará con la heredabilidad en sentido restringido? Explíquelo.

**d.** ¿Qué pasará con la heredabilidad en sentido amplio? Explíquelo.

**32.** El color de las flores de las plantas de guisantes que estudió Mendel es controlado por alelos en un solo locus. En un jardín se cultiva un grupo de guisantes homocigóticos para las flores de color púrpura. El estudio detallado de las plantas revela que todas sus flores son de color púrpura pero existe cierta variabilidad en la intensidad del color. Si se estimara la heredabilidad de esta variación del color de la flor, ¿cuál sería? Explique su respuesta.

***33.** Una estudiante de posgrado está estudiando una población de lupinos a lo largo de una banquina. Las plantas de esta población son variables desde el punto de vista genético. La estudiante cuenta las semillas producidas por 100 plantas y calcula la media y la varianza del número de semillas. La varianza es de 20. Luego selecciona una planta, corta unos brotes, los cultiva en el invernadero y más tarde produce clones genéticamente idénticos de la misma planta. A continuación trasplanta estos clones en la población de la banquina, los deja crecer por un año y luego cuenta el número de semillas producidas por cada una de las plantas clonadas. La estudiante de posgrado encuentra que la varianza en el número de semillas entre estas plantas clonadas es de 5. A continuación, a partir de la varianza fenotípica de las plantas genéticamente variables y de las plantas genéticamente idénticas calcula la heredabilidad en sentido amplio.

**a.** ¿Cuál es la heredabilidad en sentido amplio del número de semillas en la población de lupinos de la banquina?

**b.** ¿Qué podría determinar que esta estimación de la heredabilidad fuera imprecisa?

**34.** Muchos investigadores han estimado la heredabilidad de los rasgos humanos mediante la comparación de los coeficientes de correlación de gemelos monocigóticos y dicigóticos (véase p. 659). Una de las presunciones asociadas con el empleo de este método es que dos gemelos monocigóticos experimentan influencias a las que no son más similares entre sí que las experimentadas por los gemelos dicigóticos. ¿Cómo se podría violar esta presunción? Mencione algunos ejemplos específicos de formas en las que los ambientes de dos gemelos monocigóticos podrían ser más similares que los ambientes de dos gemelos dicigóticos.

**35.** Un investigador en genética determina que la heredabilidad en sentido amplio de la estatura entre los estudiantes de grado de la Baylor University es de 0,90. ¿Cuál de las siguientes conclusiones sería razonable? Explique su respuesta.

**a.** Como Sally es una estudiante de grado de la Baylor University, el 10% de su estatura está determinado por factores no genéticos.

**b.** El 90% de la variación de la estatura entre todos los estudiantes de grado de los Estados Unidos se debe a diferencias genéticas.

**c.** El 90% de la estatura de los estudiantes de grado de la Baylor University está determinado por genes.

**d.** El 10% de la variación de la estatura entre los estudiantes de grado de la Baylor University está determinado por variaciones en factores no genéticos.

**e.** Como la heredabilidad de la estatura entre los estudiantes de la Baylor University es tan alta, cualquier cambio en el ambiente de los estudiantes tendrá un efecto mínimo sobre su estatura.

***36.** Se midió la longitud de la articulación intermedia del dedo índice derecho en 10 grupos de padres y sus hijos adultos. En el siguiente cuadro se enumeran las medias de las longitudes paternas y las medias de las longitudes de la descendencia en cada familia. Calcule el coeficiente de regresión para la regresión de la longitud media de la descendencia versus la longitud media de los padres y estime la heredabilidad en sentido restringido de esta característica.

| Longitud media de los padres (mm) | Longitud media de la descendencia (mm) |
|---|---|
| 30 | 31 |
| 35 | 36 |
| 28 | 31 |
| 33 | 35 |
| 26 | 27 |
| 32 | 30 |
| 31 | 34 |
| 29 | 28 |
| 40 | 38 |
| 33 | 34 |

***37.** El señor Estévez es un criador de cerdos, ha alimentado a sus animales durante muchos años con la comida que sobra en la cafetería de la universidad local, que se sabe que tiene bajo contenido de proteínas, es deficiente en vitaminas y resulta claramente desabrida. Sin embargo, la comida es gratis y los cerdos no se quejan. Un día un vendedor de una compañía de alimentos visita al señor Estévez. El vendedor afirma que su compañía vende un alimento nuevo, de alto contenido proteico y rico en vitaminas, que aumenta la ganancia de peso en los cerdos. Aunque la comida es costosa, el vendedor asegura que el aumento en la ganancia de peso de los cerdos no solo pagará el costo del alimento sino que además aumentará el rendimiento del señor Estévez. El señor Estévez responde que él asistió a una clase de genética cuando iba a la universidad y que llevó a cabo experimentos genéticos en sus cerdos; concretamente, calculó la heredabilidad en sentido restringido de la ganancia de peso de los animales, que resultó ser de 0,98. El señor Estévez dice que este valor de heredabilidad indica que el 98% de la varianza de la ganancia de peso entre sus cerdos está determinado por diferencias genéticas y que por ende el nuevo alimento para cerdos tendría poco efecto sobre el crecimiento de los suyos. Su conclusión es que el alimento solo le haría perder dinero. El vendedor no cuestiona la estimación de la heredabilidad del señor Estévez pero sigue afirmando que el nuevo alimento puede aumentar en forma significativa la ganancia de peso de los cerdos. ¿Quién tiene razón y por qué?

**38.** José, que cría cucarachas en su dormitorio, observa que la longitud promedio de las alas de su población de cucarachas es de 4 cm. Toma las seis cucarachas que poseen las

alas más largas y comprueba que la longitud promedio de sus alas es de 10 cm. José cruza entre ellas a estas cucarachas seleccionadas. A partir de estudios previos sabe que la heredabilidad en sentido restringido de la longitud de las alas de su población de cucarachas es de 0,6.

**a.** Calcule el diferencial de selección y la respuesta esperada a la selección de la longitud de las alas en estas cucarachas.

**b.** ¿Cuál debe ser la longitud promedio de las alas de la progenie de las cucarachas seleccionadas?

**39.** Se miden tres características en el ganado vacuno (peso corporal y contenido de grasa y ternura de la carne) y se estiman los componentes de la varianza.

| | Peso corporal | Contenido de grasa | Ternura |
|---|---|---|---|
| $V_{AD}$ | 22 | 45 | 12 |
| $V_D$ | 10 | 25 | 5 |
| $V_I$ | 3 | 8 | 2 |
| $V_A$ | 42 | 64 | 8 |
| $V_{GA}$ | 0 | 0 | 1 |

En esta población, ¿qué característica respondería mejor a la selección? Explique su razonamiento.

***40.** Un ranchero determina que la cantidad promedio de lana producida por una oveja de su rebaño es de 22 kg por año. Con la intención de aumentar la producción del rebaño el ranchero selecciona a los cinco machos y las cinco hembras que producen la mayor cantidad de lana; la cantidad promedio de lana producida por oveja seleccionada es de 30 kg. Cruza estas ovejas seleccionadas y encuentra que la producción promedio de lana entre la progenie resultante es de 28 kg. ¿Cuál es la heredabilidad en sentido restringido de la producción de lana entre las ovejas del rancho?

**41.** Un cultivador de frutillas determina que el peso promedio de las frutillas individuales producidas por las plantas de su jardín es de 2 g. Selecciona las 10 plantas que producen las frutillas más grandes; el peso promedio de las frutillas entre estas plantas seleccionadas es de 6 g. Cruza estas plantas seleccionadas de frutilla. La progenie de estas plantas seleccionadas produce frutillas que pesan 5 g. Si el granjero seleccionara plantas que producen frutillas de un peso promedio de 4 g, ¿cuál sería el peso previsible de las frutillas producidas por la progenie de estas plantas seleccionadas?

**42.** La heredabilidad en sentido restringido de la longitud de las alas de una población de *Drosophila melanogaster* es de 0,8. La heredabilidad en sentido restringido del ancho de la cabeza de la misma población es de 0,9. La correlación genética entre la longitud de las alas y el ancho de la cabeza es de –0,86. Si un genetista realiza una selección para aumentar la longitud de las alas de estas moscas, ¿que pasará con el ancho de la cabeza?

**43.** Los cerdos fueron domesticados a partir de los jabalíes. ¿Esperaría encontrar una mayor heredabilidad para el peso entre los cerdos domésticos que entre los jabalíes? Explique su respuesta.

## PREGUNTAS AVANZADAS

**44.** Hemos explorado algunas de las dificultades para separar los componentes genéticos y ambientales de las características del comportamiento humano. Considerando estas dificultades y lo que usted sabe acerca del cálculo de la heredabilidad proponga un diseño experimental para medir en forma precisa la heredabilidad de la habilidad musical.

**45.** Un estudiante que acaba de aprender genética cuantitativa dice: "¡Las estimaciones de la heredabilidad no sirven para nada! No te dicen nada acerca de los genes que afectan una característica. No te aportan información alguna acerca de los tipos de descendencia esperada a partir de un cruzamiento. Las estimaciones de la heredabilidad medidas en una población no pueden utilizarse en otras poblaciones; por ende, ni siquiera te dan información general acerca de cuánto de una característica está determinado genéticamente. No veo que las heredabilidades sirvan para algo más que para hacer transpirar a los estudiantes de grado durante sus exámenes". ¿Cómo respondería a este planteo? ¿Tiene razón el estudiante? ¿Cuál es la utilidad de las heredabilidades y por qué los genetistas las calculan?

**46.** Una genetista realiza una selección para aumentar el tamaño de las moscas de la fruta de una población que cría en su laboratorio. Comienza con los dos machos más grandes y las dos hembras más grandes y los utiliza como padres para la siguiente generación. De la progenie producida por estos padres seleccionados, elige los dos machos y las dos hembras más grandes y los aparea. Repite este procedimiento en cada generación. El peso promedio de las moscas de la población inicial era de 1,1 mg. Las moscas responden a la selección y el tamaño de su cuerpo aumenta constantemente. Después de 20 generaciones de selección el peso promedio es de 2,3 mg. Sin embargo, después de unas 20 generaciones se estabiliza la respuesta a la selección en las generaciones siguientes y el tamaño promedio de las moscas deja de aumentar. En ese momento la genetista se toma unas largas vacaciones. Mientras ella no está, las moscas de la fruta de su población se entrecruzan al

azar. Cuando regresa de las vacaciones encuentra que el tamaño promedio de las moscas de la población ha disminuido en 2 mg.

**a.** Explique por qué razón la respuesta a la selección se estabilizó al cabo de 20 generaciones.

**b.** ¿Por qué disminuyó el tamaño promedio de las moscas cuando la genetista dejó de aplicar la selección debido a quese fue de vacaciones.

**47.** La enfermedad maniacodepresiva es un trastorno psiquiátrico que tiene una base hereditaria importante pero cuyo mecanismo exacto de herencia se desconoce. Las investigaciones realizadas han demostrado que los hermanos de los pacientes con enfermedad maniacodepresiva son más propensos a desarrollar el trastorno que los hermanos de las personas no afectadas. Un estudio reciente demostró que la proporción entre hermanos maniacodepresivos y hermanas maniacodepresivas es mayor cuando el paciente es un varón que cuando es una mujer. En otras palabras, hay relativamente más hermanos de pacientes maniacodepresivos que también sufren la enfermedad cuando el paciente es un varón. ¿Qué sugiere esta nueva observación acerca de la herencia de la enfermedad maniacodepresiva?

# 23

# GENÉTICA POBLACIONAL Y EVOLUTIVA

**Los habitantes de la isla de Tristán da Cunha tienen una de las incidencias de asma más elevada del mundo debido a la historia genética singular de la población.** (John Ekwall.)


- Antecedentes genéticos de Tristán da Cunha
- Variación genética
  - Cálculo de frecuencias genotípicas
  - Cálculo de frecuencias alélicas
- Ley de Hardy-Weinberg
  - Examen más profundo de los supuestos de la ley de Hardy-Weinberg
  - Consecuencias de la ley de Hardy-Weinberg
  - Extensiones de la ley de Hardy-Weinberg
  - Pruebas para las proporciones de Hardy-Weinberg
  - Estimación de las frecuencias alélicas con la ley de Hardy-Weinberg
- Apareamiento no aleatorio
- Cambios en las frecuencias alélicas
  - Mutación
  - Migración
  - Deriva genética
  - Selección natural
- Evolución molecular
  - Variación de las proteínas
  - Variación de la secuencia de DNA
  - Filogenias moleculares
  - Tasas de evolución molecular
  - Reloj molecular
  - Evolución del genoma


## Antecedentes genéticos de Tristán da Cunha

En el otoño de 1993 el genetista Noé Zamel llegó a Tristán da Cunha, una isla alejada pequeña en el Atlántico Sur (**fig. 23-1**). Zamel había tardado 9 días para realizar el viaje desde su casa en Canadá, primero en avión desde Toronto al sur de África y luego a bordo de una nave de investigación pequeña a la isla. Debido a su ubicación remota las personas de Tristán da Cunha llaman a su patria "la isla solitaria", pero el aislamiento no fue lo que atrajo a Zamel a Tristán da Cunha. Zamel estaba buscando un gen que causa el asma y los habitantes de Tristán da Cunha tienen una de las incidencias más elevadas del mundo de asma hereditaria: más de la mitad de los isleños presenta algunos síntomas de la enfermedad.

La frecuencia elevada de asma en Tristán da Cunha deriva de los antecedentes únicos de la dotación de genes de la isla. La población rastrea su origen en William Glass, un escocés que trasladó a su familia allí en 1817. Se sumaron marineros náufragos y unas pocas mujeres que emigraron desde la isla de Santa Helena pero, debido a su ubicación remota y a la falta de un puerto de aguas profundas, la población de la isla permaneció en gran medida aislada. Los descendientes de Glass y los otros colonos se casaron entre sí y lentamente la población de la isla aumentó en cantidad; en 1855 alrededor de 100 personas habitaban la isla. Sin embargo, la población de Tristán da Cunha disminuyó de manera marcada cuando, después de la muerte de William Glass en 1856, muchos isleños emigraron a América de Sur y al sur de África. En 1857 solo 33 personas permanecían y luego la población creció con lentitud. De nuevo, era reducida en 1885 cuando un barco pequeño que transportaba a 15 hombres dio una vuelta de campana por una ola enorme y todos se ahogaron a bordo. Muchas de las viudas y sus niños abandonaron la isla y la población disminuyó de 106 a 59. En 1961 una erupción volcánica amenazó al poblado principal. Por fortuna, la totalidad de los isleños fueron rescatados y transportados a Inglaterra donde pasaron 2 años antes de volver a Tristán da Cunha.

Fig. 23-1. **Tristán da Cunha es una isla pequeña en el Atlántico Sur.**

En la actualidad solo un poco más de 300 personas habitan en forma permanente en la isla. Estos isleños tienen muchos genes comunes y, de hecho, todos los habitantes de la isla son al menos primos. Dado que los fundadores de la colonia eran pocos en número y muchos ya estaban relacionados, gran parte de los genes en la población actual pueden remontarse a solo unos pocos colonos originales. La población siempre ha sido pequeña, lo que también eleva la posibilidad de endogamia y permite que los factores de posibilidad tengan un gran efecto en las frecuencias alélicas en la población. Las reducciones abruptas de la población en 1856 y 1885 eliminaron algunos alelos de la población y elevaron la frecuencia de otros. Como se verá en este capítulo, los acontecimientos que afectan a estos isleños (número pequeño de fundadores, tamaño poblacional limitado, endogamia y reducción de la población) afectan las proporciones de alelos en una población. Todos estos factores han contribuido a la proporción elevada de alelos que causa el asma entre los habitantes de Tristán da Cunha.

Tristán da Cunha ilustra el modo por el cual la historia de una población forma su estructura genética. La *genética poblacional* es la rama de la genética que estudia la estructura genética de *grupos* de individuos y el modo en que la composición genética de un grupo cambia con el tiempo. Los genetistas poblacionales suelen centrar su atención en una **población mendeliana**, que es un grupo de individuos que se reproducen en forma sexual, por endogamia, que tienen una dotación común de genes, el **conjunto génico**. Una población evoluciona a través de cambios en su conjunto génico; por consiguiente, la genética poblacional también implica el estudio de la evolución. Los genetistas poblacionales estudian la variación en los alelos dentro de los grupos y entre los mismos y las fuerzas evolutivas que determinan la forma de patrones de variación genética encontrados en la naturaleza. En este capítulo aprenderemos cómo se mide el conjunto génico de una población y qué factores explican su formación. En la última parte del capítulo examinaremos estudios moleculares de variación genética y evolución.

www.whfreeman.com/pierce

Información adicional acerca del efecto del tamaño poblacional pequeño sobre las frecuencias alélicas y la genética del asma.

## Variación genética

Una característica evidente y omnipresente de la vida es la variabilidad. Considere un grupo de estudiantes en una clase universitaria típica, cuyos miembros varían en el color de ojos, el color del cabello, la pigmentación cutánea, la altura, el peso, las características faciales, el grupo sanguíneo y la susceptibilidad a las numerosas enfermedades y trastornos. Es probable que en ningún caso dos estudiantes en la clase tengan un aspecto similar.

Los seres humanos no son únicos en su extensa variabilidad **(fig. 23-2a)**; casi todos los organismos exhiben variación en el fenotipo. Por ejemplo, los escarabajos mariquitas son muy variables en sus patrones de manchas **(fig. 23-2b)**, los ratones varían en el tamaño del cuerpo, los caracoles tienen cantidades diferentes de rayas en sus caparazones y las plantas varían en su susceptibilidad a las plagas. Gran parte de esta variación fenotípica es hereditaria. El reconocimiento de la magnitud de la variación fenotípica condujo a Charles Darwin a la idea de evolución a través de la selección natural. La variación genética es la base de toda la evolución y la magnitud de la variación genética dentro de una población afecta su potencial para adaptarse al cambio ambiental.

De hecho, existe aún más variación genética en las poblaciones que la que se visualiza en el fenotipo. Gran parte de la variación existe en el nivel molecular debido en parte a la redundancia del código genético que permite que codones diferentes especifiquen los mismos aminoácidos. Así, dos individuos de una población pueden producir la misma proteína aun cuando sus secuencias de DNA sean diferentes. Las secuencias de DNA entre los genes y los intrones dentro de los genes no codifican proteínas; gran parte de la variación en estas secuencias también tiene poco efecto en el fenotipo.

Una herramienta importante, pero con frecuencia mal comprendida, utilizada en genética poblacional es el modelo matemático. Tomemos un momento para considerar qué es un mode-

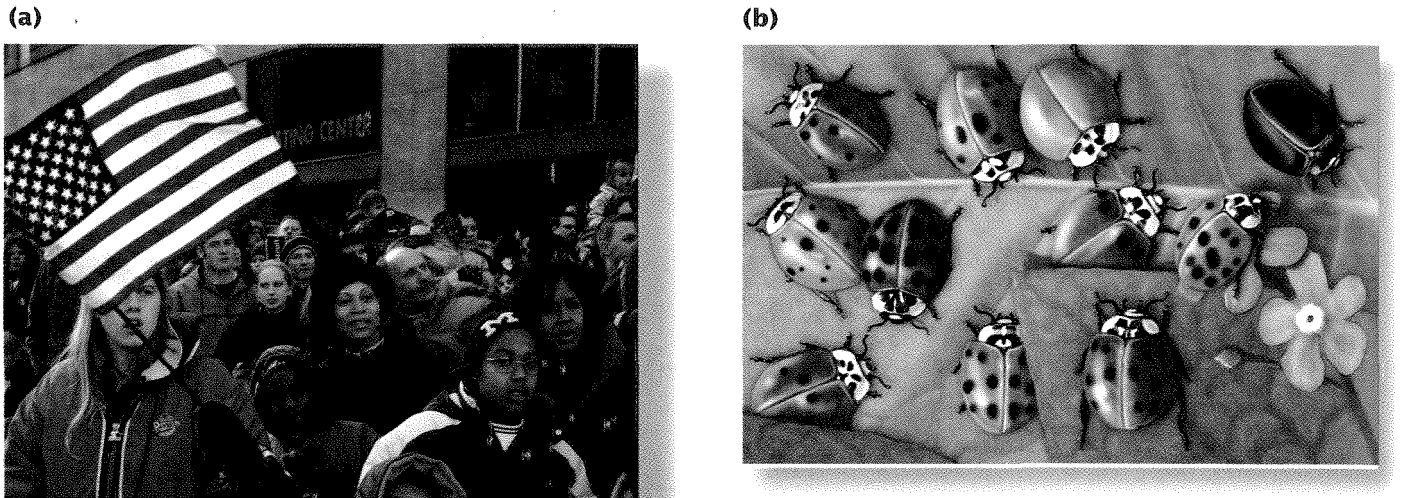



Fig. 23-2. **Todos los organismos exhiben variación genética. (a)** Variación amplia entre los seres humanos. **(b)** Variación en los patrones de manchado de las mariquitas asiáticas. (Parte a, Paul Warner/AP.)

lo y cómo puede utilizarse. Por lo general un modelo matemático describe un proceso en términos de una ecuación. Los factores que pueden influir en el proceso están representados por las variables en la ecuación; la ecuación define la manera por la cual las variables influyen en el proceso. Los modelos, en su mayoría, son representaciones simplificadas de un proceso porque es imposible considerar todos los factores que influyen en forma simultánea; algunos factores deben ignorarse para examinar los efectos de otros. Al principio, un modelo podría considerar solo uno o unos pocos factores pero después de comprender sus efectos, el modelo puede mejorarse mediante el agregado de más detalles. Es importante comprender que incluso un modelo simple puede ser una fuente de conocimiento valioso acerca del modo por el cual un proceso es influenciado por variables fundamentales.

Antes de que podamos explorar los procesos evolutivos que forman la variación genética debemos describir la estructura genética de una población. La manera habitual de efectuarla es enumerar los tipos y las frecuencias de genotipos y alelos en una población.

## Cálculo de frecuencias genotípicas

Una frecuencia es simplemente una proporción o un porcentaje, expresado de manera habitual como una fracción decimal. Por ejemplo, si el 20% de los alelos en un locus particular en una población es *A*, diríamos que la frecuencia del alelo *A* en la población es 0,20. En el caso de poblaciones grandes, en las que no es práctico determinar los genes de todos los individuos, suele tomarse una muestra de individuos provenientes de la población y se calculan las frecuencias genotípicas y alélicas para esta muestra (véase cap. 22 para una descripción de muestras). Luego, las frecuencias genotípicas y alélicas de la muestra se utilizan para representar el conjunto génico de la población.

Para calcular una **frecuencia genotípica** sumamos la cantidad de individuos que poseen el genotipo y dividimos por el número total de individuos en la muestra ($N$). Para un locus con tres genotipos, *AA*, *Aa* y *aa*, la frecuencia ($f$) de cada genotipo es:

$$f(AA) = \frac{\text{número de individuos } AA}{N} \qquad (23\text{-}1)$$

$$f(Aa) = \frac{\text{número de individuos } Aa}{N}$$

$$(aa) = \frac{\text{número de individuos } aa}{N}$$

La suma de todas las frecuencias genotípicas siempre es igual a 1.

## Cálculo de frecuencias alélicas

El conjunto génico de una población también puede describirse en términos de frecuencias alélicas. Siempre hay menos alelos que genotipos; de modo que el conjunto génico de una población puede describirse en términos menores cuando se utilizan las frecuencias alélicas. En una población con reproducción sexual los

genotipos son solo ensambles transitorios de alelos: los genotipos se desintegran en cada generación cuando los alelos individuales se transfieren a la generación siguiente a través de los gametos y así son los tipos y números de alelos, no los genotipos los que tienen continuidad real de una generación a la siguiente y componen el conjunto génico de una población.

Las frecuencias alélicas pueden calcularse a partir de 1) los números o 2) las frecuencias de los genotipos. Para calcular la **frecuencia alélica** a partir de los números de genotipos, contamos el número de copias de un alelo particular presente en una muestra y dividimos por el número total de todos los alelos en la muestra:

$$\text{frecuencia de un alelo} = \frac{\text{número de copias del alelo}}{\text{número de copias de todos los alelos en el locus}} \quad (23\text{-}2)$$

En el caso de un locus con solo dos alelos ($A$ y $a$) las frecuencias de los alelos suelen representarse por los símbolos $p$ y $q$ y pueden calcularse de la siguiente manera:

$$p = f(A) = \frac{2n_{AA} + n_{Aa}}{2N} \quad (23\text{-}3)$$
$$q = f(a) = \frac{2n_{aa} + n_{Aa}}{2N}$$

donde $n_{AA}$, $n_{Aa}$ y $n_{aa}$ representan los números de individuos $AA$, $Aa$ y $aa$ y $N$ representa el número total de individuos en la muestra. Dividimos por $2N$ porque cada individuo diploide tiene dos alelos en un locus. La suma de las frecuencias alélicas siempre es igual a 1 ($p + q = 1$); de modo que después de obtener $p$, $q$ puede determinarse por la sustracción: $q = 1 - p$.

De manera alternativa, las frecuencias alélicas pueden calcularse a partir de las frecuencias genotípicas. Para esto sumamos la frecuencia del homocigoto para cada alelo a la mitad de la frecuencia del heterocigoto (porque la mitad de los alelos del heterocigoto es de cada tipo):

$$p = f(A) = f(AA) + \tfrac{1}{2}f(Aa) \quad (23\text{-}4)$$
$$q = f(a) = f(aa) + \tfrac{1}{2}f(Aa)$$

Si calculamos las frecuencias alélicas a partir de los números de genotipos (ecuación 23-3) o de las frecuencias genotípicas (ecuación 23-4) obtenemos los mismos valores de $p$ y $q$. En el problema de trabajo descrito a continuación se proporciona una muestra de cálculo de las frecuencias alélicas.

***Loci con alelos múltiples.*** Podemos utilizar los mismos principios para determinar las frecuencias de alelos para loci con más de dos alelos. Para calcular las frecuencias alélicas a partir de los números de genotipos contamos el número de copias de un alelo sumando el doble del número de homocigotos al número de heterocigotos que posee el alelo y esta suma se divide por el doble del número de individuos en la muestra. Para un locus con tres alelos ($A^1$, $A^2$ y $A^3$) y seis genotipos ($A^1A^1$, $A^1A^2$, $A^2A^2$, $A^1A^3$, $A^2A^3$ y $A^3A^3$) las frecuencias ($p$, $q$ y $r$) de los alelos son:

$$p = f(A^1) = \frac{2n_{A^1A^1} + n_{A^1A^2} + n_{A^1A^3}}{2N} \quad (23\text{-}5)$$
$$q = f(A^2) = \frac{2n_{A^2A^2} + n_{A^1A^2} + n_{A^2A^3}}{2N}$$
$$r = f(A^3) = \frac{2n_{A^3A^3} + n_{A^1A^3} + n_{A^2A^3}}{2N}$$

De manera alternativa, se pueden calcular las frecuencias de alelos múltiples a partir de las frecuencias genotípicas mediante la ampliación de la ecuación 23-4. Una vez más, sumamos la frecuencia del homocigoto a la mitad de la frecuencia de cada genotipo heterocigótico que posee el alelo:

$$p = f(A^1) = f(A^1A^1) + \tfrac{1}{2}f(A^1A^2) + \tfrac{1}{2}f(A^1A^3) \quad (23\text{-}6)$$
$$q = f(A^2) = f(A^2A^2) + \tfrac{1}{2}f(A^1A^2) + \tfrac{1}{2}f(A^2A^3)$$
$$r = f(A^3) = f(A^3A^3) + \tfrac{1}{2}f(A^1A^3) + \tfrac{1}{2}f(A^2A^3)$$

***Loci ligados al X.*** Para calcular las frecuencias alélicas para los genes en los loci ligados al X, aplicamos estos mismos principios. Sin embargo, debemos recordar que una mujer posee dos cromosomas X y por consiguiente tiene dos alelos ligados al X, mientras que un varón tiene solo un cromosoma X y tiene un alelo ligado al X.

Suponga que hay dos alelos en un locus ligado al X, $X^A$ y $X^a$. Las mujeres pueden ser homocigóticas ($X^AX^A$ o $X^aX^a$) o heterocigóticas ($X^AX^a$). Todos los varones son hemicigóticos ($X^AY$ o $X^aY$). Para determinar la frecuencia del alelo $X^A$ ($p$), primero contamos el número de copias de $X^A$: multiplicamos el número de mujeres $X^AX^A$ por dos y le sumamos el número de mujeres $X^AX^a$ y el número de varones $X^AY$. Luego, dividimos la suma por el número total de alelos en el locus, que es el doble del número total de mujeres más el número de varones:

$$p = f(X^A) = \frac{2n_{X^AX^A} + n_{X^AX^a} + n_{X^AY}}{2n_{\text{mujeres}} + n_{\text{varones}}} \quad (23\text{-}7a)$$

De manera similar, la frecuencia del alelo $X^a$ es:

$$q = f(X^a) = \frac{2n_{X^aX^a} + n_{X^AX^a} + n_{X^aY}}{2n_{\text{mujeres}} + n_{\text{varones}}} \quad (23\text{-}7b)$$

Las frecuencias de los alelos ligados al X pueden calcularse también a partir de las frecuencias genotípicas mediante la suma de la frecuencia de las mujeres que son homocigóticas para el alelo, la mitad de la frecuencia de las mujeres que son heterocigóticas para el alelo y la frecuencia de varones hemicigóticos para el alelo:

$$p = f(X^A) = f(X^AX^A) + \tfrac{1}{2}f(X^AX^a) + f(X^AY) \quad (23\text{-}8)$$
$$q = f(X^a) = f(X^aX^a) + \tfrac{1}{2}f(X^AX^a) + f(X^aY)$$

Si usted recuerda la lógica que respalda todos estos cálculos, puede determinar las frecuencias alélicas para cualquier conjunto de genotipos y no será necesario memorizar las fórmulas.

## CONCEPTOS CLAVE

La genética poblacional se ocupa de la estructura genética de una población y del modo en que cambia con el tiempo. El conjunto génico de una población puede describirse por las frecuencias de genotipos y alelos en la población.

## Problemas

Los antígenos MN del grupo sanguíneo humano se determinan por dos alelos codominantes, $L^M$ y $L^N$ (véase p. 103 en cap. 5). Aquí se clasifican los grupos sanguíneos MN y los genotipos correspondientes de 398 finlandeses de Karjala.

| Fenotipo | Genotipo | Número |
|---|---|---|
| MM | $L^ML^M$ | 182 |
| MN | $L^ML^N$ | 172 |
| NN | $L^NL^N$ | 44 |

Fuente: W. C. Boyd, *Genetics and the Races of Man* (Boston: Little, Brown, 1950.)

Calcule las frecuencias alélicas y genotípicas en el locus MN para la población de Karjala.

### • Solución

Las frecuencias genotípicas para la población se calculan con la siguiente fórmula:

$$\text{frecuencia genotípica} = \frac{\text{número de individuos con el genotipo}}{\text{número total de individuos en la muestra } (N)}$$

$$f(L^ML^M) = \frac{\text{número de individuos } L^ML^M}{N} = \frac{182}{398} = 0{,}457$$

$$f(L^ML^N) = \frac{\text{número de individuos } L^ML^N}{N} = \frac{172}{398} = 0{,}432$$

$$f(L^NL^N) = \frac{\text{número de individuos } L^NL^N}{N} = \frac{44}{398} = 0{,}111$$

Las frecuencias alélicas pueden calcularse sea a partir de los números o de las frecuencias de los genotipos. Para calcular las frecuencias alélicas a partir de los números de genotipos sumamos el número de copias del alelo y lo dividimos por el número de copias de todos los alelos en este locus.

$$\text{frecuencia de un alelo} = \frac{\text{número de copias del alelo}}{\text{número de copias de todos los alelos}}$$

$$p = f(L^M) = \frac{(2n_{L^ML^M}) + (n_{L^ML^N})}{2N} = \frac{2(182) + 172}{2(398)} = \frac{536}{796} = 0{,}673$$

Para calcular las frecuencias alélicas a partir de las frecuencias genotípicas sumamos la frecuencia del homocigoto para ese genotipo a la mitad de la frecuencia de cada heterocigoto que contiene ese alelo:

$$p = f(L^M) = f(L^ML^M) + \tfrac{1}{2}f(L^ML^N) = 0{,}457 + \tfrac{1}{2}(0{,}432) = 0{,}673$$

$$p = f(L^N) = f(L^NL^N) + \tfrac{1}{2}f(L^ML^N) = 0{,}111 + \tfrac{1}{2}(0{,}432) = 0{,}327$$

## Ley de Hardy-Weinberg

El objetivo principal de la genética poblacional es comprender los procesos que forman el conjunto génico de una población. Primero, debemos preguntar qué efectos tienen la reproducción y los principios mendelianos sobre las frecuencias genotípicas y alélicas: ¿Cómo influye la segregación de alelos en la formación de gametos y la combinación de alelos en la fertilización sobre el conjunto génico? La respuesta a esta pregunta se encuentra en la **ley de Hardy-Weinberg**, uno de los principios más importantes de la genética poblacional.

La ley de Hardy-Weinberg fue formulada en forma independiente por Godfrey H. Hardy y Wilhelm Weinberg en 1908. (Conclusiones similares fueron obtenidas por otros varios genetistas casi al mismo tiempo.) En realidad, la ley es un modelo matemático que evalúa el efecto de la reproducción en las frecuencias genotípicas y alélicas de una población. Simplifica varios supuestos acerca de la población y proporciona dos predicciones importantes si se cumplen estos supuestos. Para un locus autosómico con dos alelos, la ley de Hardy-Weinberg puede ser establecida de la siguiente manera:

> **Supuestos:** si una población es grande, apareada al azar y no afectada por mutación, migración o selección natural, entonces:
> **Predicción 1:** las frecuencias alélicas de una población no cambian y
> **Predicción 2:** las frecuencias genotípicas se estabilizan (no cambiarán) después de una generación en las proporciones $p^2$ (la frecuencia de $AA$), $2pq$ (la frecuencia de $Aa$) y $q^2$ (la frecuencia de $aa$), donde $p$ iguala la frecuencia del alelo $A$ y $q$ iguala la frecuencia del alelo $a$.

La ley de Hardy-Weinberg indica que, cuando se cumplen los supuestos, la reproducción sola no altera las frecuencias alélicas ni genotípicas y las frecuencias alélicas determinan las frecuencias de los genotipos.

La afirmación de que las frecuencias genotípicas se estabilizan después de una generación significa que pueden cambiar en la

primera generación después del apareamiento aleatorio debido a que se requiere una generación de apareamiento al azar para producir proporciones de Hardy-Weinberg de los genotipos. Después, las frecuencias genotípicas, a semejanza de lo que sucede con las frecuencias alélicas, no cambian siempre que la población continúe cumpliendo los supuestos de la ley de Hardy-Weinberg. Cuando los genotipos están en las proporciones esperadas de $p^2$, $2pq$ y $q^2$, se dice que la población se encuentra en **equilibrio de Hardy-Weinberg.**

**CONCEPTOS CLAVE**

La ley de Hardy-Weinberg describe el modo en que la reproducción y los principios mendelianos afectan las frecuencias alélicas y genotípicas de una población.

## Examen más profundo de los supuestos de la ley de Hardy-Weinberg

Antes de que consideremos las consecuencias de la ley de Hardy-Weinberg se requiere un análisis más profundo de los tres supuestos que formula respecto de una población. Primero, supone que la población es grande. ¿Cuán grande es "grande"? En teoría, la ley de Hardy-Weinberg requiere que una población tenga un tamaño infinitamente grande, pero este requisito es, por cierto, poco realista. En la práctica muchas poblaciones grandes caben en las proporciones de Hardy-Weinberg esperadas y las desviaciones importantes solo surgen cuando el tamaño de la población es más bien pequeño. Al final de este capítulo examinaremos los efectos del tamaño pequeño de la población en las frecuencias alélicas.

Una segunda asunción de la ley de Hardy-Weinberg es que los individuos en la población se apareen al azar, lo que significa que cada genotipo se aparee en proporción a su frecuencia. Por ejemplo, suponga que en una población se presentan tres genotipos en las siguientes proporciones: $f(AA) = 0{,}6$, $f(Aa) = 0{,}3$ y $(aa) = 0{,}1$. Con el apareamiento al azar, la frecuencia de apareamiento entre dos homocigotos $AA$ ($AA \times AA$) será igual a la multiplicación de sus frecuencias: $0{,}6 \times 0{,}6 = 0{,}36$, mientras que la frecuencia del apareamiento entre dos homocigotos $aa$ ($aa \times aa$) solo será $0{,}1 \times 0{,}1 = 0{,}01$.

Un tercer supuesto de la ley de Hardy-Weinberg es que las frecuencias alélicas de la población no son afectadas por la selección natural, la migración o la mutación. Si bien en toda población aparecen mutaciones, su tasa es tan baja que tiene poco efecto en las predicciones de la ley de Hardy-Weinberg (aunque puede formar en gran medida frecuencias alélicas a lo largo de períodos de tiempo prolongados cuando no hay otras fuerzas en acción). Pese a que la selección natural y la migración son factores significativos en las poblaciones reales se debe recordar que el propósito de la ley de Hardy-Weinberg consiste en examinar solo el efecto de la reproducción en el conjunto génico. Cuando este efecto se conoce, pueden examinarse los efectos de otros factores (como la migración y la selección natural).

Un aspecto final que debe mencionarse es que los supuestos de la ley de Hardy-Weinberg se aplican a un locus *individual*. Ninguna población real se aparea al azar para todos los rasgos; ni hay una población completamente libre de la selección natural para todos los rasgos. Sin embargo, la ley de Hardy-Weinberg no requiere el apareamiento aleatorio ni la ausencia de selección, migración y mutación para todos los rasgos; requiere estas condiciones solo para el locus en consideración. Una población puede hallarse en equilibrio de Hardy-Weinberg para un locus pero no para otros.

## Consecuencias de la ley de Hardy-Weinberg

La ley de Hardy-Weinberg tiene varias consecuencias importantes para la estructura genética de una población. Una de ellas es que una población no puede evolucionar si cumple los supuestos de Hardy-Weinberg porque la evolución consiste en cambios en las frecuencias alélicas de una población. Por consiguiente, la ley de Hardy-Weinberg nos dice que la reproducción sola no provocará la evolución. Se requieren otros procesos como selección natural, mutación, migración o azar para que las poblaciones evolucionen.

Una segunda consecuencia importante es que cuando una población está en equilibrio de Hardy-Weinberg las frecuencias genotípicas son determinadas por las frecuencias alélicas. En el caso va un locus con dos alelos la frecuencia del heterocigoto es mucho mayor cuando las frecuencias alélicas se encuentra entre 0,33 y 0,66 y alcanza un máximo cuando las frecuencias alélicas son cada 0,5 (**fig. 23-3**). Asimismo, la frecuencia heterocigótica nunca excede 0,5 cuando la población se halla en equilibrio de Hardy-Weinberg. Además, cuando la frecuencia de un alelo es baja, los homocigotos para ese alelo serán raros y la mayoría de las copias de un alelo raro estará presente en los heterocigotos. Como se desprende de la figura 23-3, cuando la frecuencia del alelo $a$ es 0,2, la frecuencia del homocigoto $aa$ es solo 0,04 ($q^2$), pero la frecuencia de los heterocigotos $Aa$ es 0,32 ($2pq$); el 80% de los alelos $a$ está en los heterocigotos.

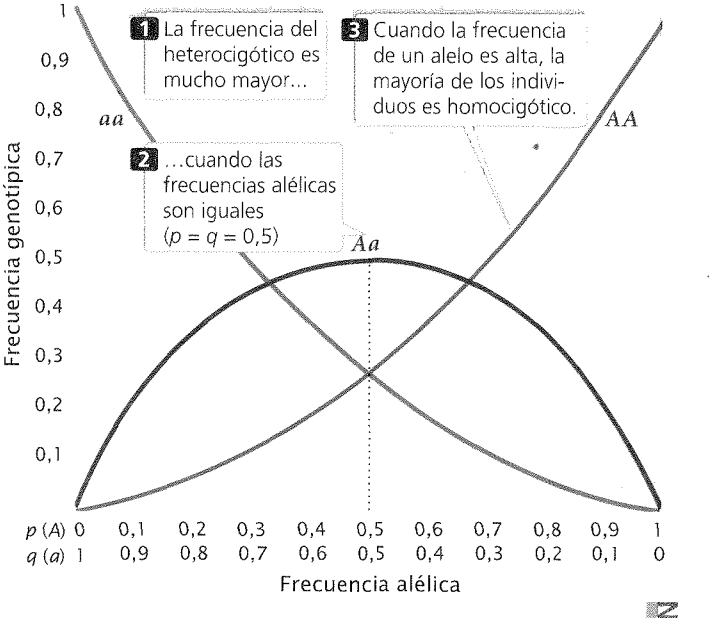



Fig. 23-3. **Cuando una población está en equilibrio de Hardy-Weinberg, las proporciones de genotipos son determinadas por las frecuencias de alelos.**

ANIMACIÓN

Una tercera consecuencia de la ley de Hardy-Weinberg es que una sola generación de apareamiento aleatorio produce las frecuencias de equilibrio de $p^2$, $2pq$ y $q^2$. El hecho de que los genotipos estén en las proporciones de Hardy-Weinberg no demuestra que la población se encuentra libre de selección natural, mutación y migración: solo significa que estas fuerzas no han actuado desde que tuvo lugar el último apareamiento aleatorio.

## Extensiones de la ley de Hardy-Weinberg

La ley de Hardy-Weinberg también puede aplicarse a los alelos múltiples y a los alelos ligados al X (cuadro 23-1). Con alelos múltiples, las frecuencias genotípicas esperadas en equilibrio son el cuadrado de las frecuencias alélicas. Para un locus autosómico con tres alelos las frecuencias de equilibrio genotípico serán $(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + 2pr + 2qr + r^2$. Para un locus ligado al X con dos alelos, $X^A$ y $X^a$ las frecuencias de equilibrio de los genotipos femeninos son $(p + q)^2 = p^2$ (frecuencia de $X^AX^A$) + $2pq$ (frecuencia de $X^AX^a$) + $q^2$ (frecuencia de $X^aX^a$). Los varones tienen solo un único alelo ligado al X y por eso las frecuencias de los genotipos masculinos son $p$ (frecuencia de $X^AY$) y $q$ (frecuencia de $X^aY$). Éstas son las proporciones de los genotipos entre los varones y las mujeres más que las proporciones entre la población total. Así, $p^2$ es la proporción esperada de mujeres con el genotipo $X^AX^A$; si las mujeres constituyen el 50% de la población, entonces la proporción esperada de este genotipo en la población total es $0{,}5 \times p^2$.

La frecuencia de un rasgo recesivo ligado al X entre los varones es $q$, mientras que la frecuencia entre las mujeres es $q^2$. Cuando un alelo ligado al X es infrecuente, el rasgo será en consecuencia mucho más frecuente en los varones que en las mujeres. Considere la hemofilia A, un trastorno de la coagulación causado por un alelo recesivo ligado al X con una frecuencia ($q$) de alrededor de 1 en 10 000 o 0,0001. En el equilibrio de Hardy-Weinberg esta frecuencia también será la frecuencia de la enfermedad entre los varones. Sin embargo, la frecuencia de la enfermedad entre las mujeres, será $q^2 = (0{,}0001)^2 = 0{,}00000001$, que es solo 1 en 10 millones. La hemofilia es 1 000 veces más frecuente en los varones que en las mujeres.

**Cuadro 23-1** Extensiones de la ley de Hardy-Weinberg

| Situación | Frecuencias alélicas | Frecuencias genotípicas |
|---|---|---|
| Tres alelos | $f(A^1) = p$ | $f(A^1\,A^1) = p^2$ |
| | $f(A^2) = q$ | $f(A^1\,A^2) = 2pq$ |
| | $f(A^3) = r$ | $f(A^2\,A^2) = q^2$ |
| | | $f(A^1\,A^3) = 2pr$ |
| | | $f(A^2\,A^3) = 2qr$ |
| | | $f(A^3\,A^3) = r^2$ |
| Alelos ligados al X | $f(X^1) = p$ | $f(X^1\,X^1$ hembra$) = p^2$ |
| | $f(X^2) = q$ | $f(X^1\,X^2$ hembra$) = 2pq$ |
| | | $f(X^2\,X^2$ hembra$) = q^2$ |
| | | $f(X^1\,Y$ macho$) = p$ |
| | | $f(X^2\,Y$ macho$) = q$ |

Nota: en el caso de los genotipos hembra ligados al X las frecuencias son las proporciones entre todas las hembras; en el de los genotipos machos ligados al X las frecuencias son las proporciones entre todos los machos.

## Pruebas para las proporciones de Hardy-Weinberg

Para determinar si los genotipos de una población están en equilibrio de Hardy-Weinberg las proporciones genotípicas esperadas en la ley de Hardy-Weinberg deben compararse con las frecuencias genotípicas observadas. Para comprobarlo, primero calculamos las frecuencias alélicas, luego hallamos las frecuencias genotípicas esperadas utilizando el cuadrado de las frecuencias alélicas y por último comparamos las frecuencias genotípicas observadas y esperadas mediante el empleo de la prueba de la $\chi^2$.

## Problemas

Jeffrey Mitton y col. encontraron tres genotipos ($R^2R^2$, $R^2R^3$ y $R^3R^3$) en un locus que codifica la enzima peroxidasa en los árboles pino ponderosa que crecen en el Lago Glaciar, Colorado. Los números observados de estos genotipos fueron:

| Genotipos | Número observado |
|---|---|
| $R^2R^2$ | 135 |
| $R^2R^3$ | 44 |
| $R^3R^3$ | 11 |

¿Están los árboles pino ponderosa del Lago Glaciar, Colorado, en equilibrio de Hardy-Weinberg en el locus peroxidasa?

### • Solución

Si la frecuencia del alelo $R^2$ es igual a $p$ y la frecuencia del alelo $R^3$ igual a $q$, la frecuencia del alelo $R^2$ es:

$$p = f(R^2) = \frac{(2n_{R^2R^2}) + (n_{R^2R^3})}{2N} = \frac{2(135) + 44}{2(190)} = 0{,}826$$

La frecuencia del alelo $R^3$ se obtiene por la sustracción:

$$q = f(R^3) = 1 - p = 0{,}174$$

Las frecuencias esperadas de los genotipos en equilibrio de Hardy-Weinberg entonces se calculan mediante el empleo de $p^2$, $2pq$ y $q^2$:

$$R^2R^2 = p^2 = (0{,}826)^2 = 0{,}683$$
$$R^2R^3 = 2pq = 2(0{,}826)(0{,}174) = 0{,}287$$
$$R^3R^3 = q^2 = (0{,}174)^2 = 0{,}03$$

Al multiplicar cada una de estas frecuencias genotípicas esperadas por el número total de genotipos observados en la muestra (190) obtenemos los *valores* esperados para cada genotipo:

$$R^2R^2 = 0{,}683 \times 190 = 129{,}8$$
$$R^2R^3 = 0{,}287 \times 190 = 54{,}5$$
$$R^3R^3 = 0{,}03 \times 190 = 5{,}7$$

Cuando se comparan estos valores esperados con los observados de cada genotipo, vemos que hay más homocigotos $R^2R^2$ y menos heterocigotos $R^2R^3$ y homocigotos $R^3R^3$ en la población que los esperados en equilibrio.

Se utiliza una prueba de la bondad del ajuste de $\chi^2$ para determinar si las diferencias entre los valores observados y esperados de cada genotipo se deben al azar:

$$\chi^2 = \Sigma\frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}}$$
$$= \frac{(135 - 129{,}8)^2}{129{,}8} + \frac{(44 - 54{,}5)^2}{54{,}5} + \frac{(11 - 5{,}7)^2}{5{,}7}$$
$$0, = 0{,}21 + 2{,}02 + 4{,}93 = 7{,}16$$

El valor de la prueba de la $\chi^2$ calculado es 7,16; para obtener la probabilidad asociada con este valor de la prueba de la $\chi^2$ determinamos los grados de libertad adecuados.

Hasta este punto la prueba de la $\chi^2$ para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg fue idéntica a las pruebas de la $\chi^2$ utilizadas en el capítulo 3 para evaluar las proporciones de progenie en un cruce genético, donde los grados de libertad eran $n$ - 1 y $n$ igualaba el número de genotipos esperados. Sin embargo, en el caso de la prueba de Hardy-Weinberg debemos sustraer un grado de libertad adicional porque los valores esperados se basan en las frecuencias alélicas observadas; por consiguiente, los valores observados no son completamente libres de variar. En general los grados de libertad para una prueba de la $\chi^2$ del equilibrio de Hardy-Weinberg igualan el número de clases genotípicas esperadas menos el número de alelos asociados. En el caso de esta prueba de Hardy-Weinberg particular los grados de libertad son 3 - 2 = 1.

Una vez calculado tanto el valor de la prueba de la $\chi^2$ como los grados de libertad puede buscarse la probabilidad asociada con este valor en una tabla de $\chi^2$ (véase cuadro 3-4). Con un grado de libertad, un valor de $\chi^2$ de 7,16 tiene una probabilidad de entre 0,01 y 0,001. Es muy poco probable que los genotipos peroxidasa observados en el Lago Glaciar se encuentra en proporciones de Hardy-Weinberg.

**CONCEPTOS CLAVE**

El número observado de genotipos en una población puede compararse con las proporciones esperadas de Hardy-Weinberg mediante el empleo de una prueba de la $\chi^2$ con bondad de ajuste.

## Estimación de las frecuencias alélicas con la ley de Hardy-Weinberg

Un uso práctico de la ley de Hardy-Weinberg es el que permite calcular las frecuencias alélicas cuando hay presencia de dominancia. Por ejemplo, la fibrosis quística es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por infecciones respiratorias, digestión incompleta y sudación anormal (véase p. 103-104 en cap. 5). Entre los norteamericanos blancos la incidencia de la enfermedad es de alrededor de 1 persona cada 2 000. La fórmula para calcular la frecuencia alélica (ecuación 23-3) requiere conocer los números de homocigotos y heterocigotos, no obstante la fibrosis quística es una enfermedad recesiva y por tanto no podemos distinguir con facilidad entre los individuos homocigóticos normales y los portadores heterocigóticos. Si bien se dispone de pruebas moleculares para identificar los portadores heterocigóticos del gen de la fibrosis quística, la frecuencia baja de la enfermedad hace que sea impracticable la detección sistemática amplia. En esas situaciones, cabe utilizar la ley de Hardy-Weinberg para estimar las frecuencias alélicas.

Si suponemos que una población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg con respecto a este locus, entonces la frecuencia del genotipo recesivo ($aa$) será $q^2$ y la frecuencia alélica es la raíz cuadrada de la frecuencia genotípica:

$$q = \sqrt{f(aa)} \qquad (23\text{-}9)$$

La frecuencia de fibrosis quística en los norteamericanos blancos es de alrededor de 1 cada 2 000 o 0,0005; de modo que $q = \sqrt{0{,}0005} = 0{,}02$. Así, alrededor del 2% de los alelos en la población blanca codifica la fibrosis quística. Podemos calcular la frecuencia del alelo normal por sustracción: $p = 1 - q = 1 - 0{,}02 = 0{,}98$. Después de calcular $p$ y $q$ se puede utilizar la ley de Hardy-Weinberg para determinar las frecuencias de individuos homocigóticos normales y portadores heterocigóticos del gen:

$$f(AA) = p^2 = (0{,}98)^2 = 0{,}960$$
$$f(Aa) = 2pq = 2(0{,}02)(0{,}98) = 0{,}0392$$

Así, cerca del 4% (1 de 25) de los caucásicos son portadores heterocigóticos del alelo que causa la fibrosis quística.

**CONCEPTOS CLAVE**

Si bien no es posible calcular las frecuencias alélicas directamente para los rasgos que exhiben la dominancia, puede utilizarse la ley de Hardy-Weinberg para estimar las frecuencias alélicas si la población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg para ese locus. La frecuencia del alelo recesivo será igual a la raíz cuadrada de la frecuencia del rasgo recesivo.

## Apareamiento no aleatorio

Un supuesto de la ley de Hardy-Weinberg es que el apareamiento es aleatorio con respecto al genotipo. El apareamiento no aleatorio afecta la manera por la cual los alelos se combinan para formar los genotipos y altera las frecuencias genotípicas de una población.

Podemos distinguir entre dos tipos de apareamiento no aleatorio. El **apareamiento clasificado positivamente** se refiere a una tendencia para aparearse con individuos similares. Por ejemplo, los seres humanos exhiben apareamiento clasificado positivamente para la altura: en forma preferencial las personas altas se

aparean con otras personas altas; las personas bajas lo hacen con otras personas bajas. El **apareamiento negativo** se refiere a una tendencia para aparearse con individuos diferentes. Si las personas se comprometieran en un apareamiento negativo para la altura, se aparearían en forma preferencial personas altas y bajas. Por lo general, el apareamiento clasificado es para un rasgo particular y afectará solo a genes que codifican para el rasgo (y a los genes vinculados en forma estrecha con ellos).

Una forma de apareamiento no aleatorio es la **endogamia**, que es el apareamiento preferencial entre individuos relacionados. En realidad la endogamia es un apareamiento clasificado positivamente para el parentesco, pero difiere de otros tipos de apareamiento clasificado porque afecta todos los genes, no solo los que determinan el rasgo para el cual sucede la preferencia del apareamiento. La endogamia causa una salida desde las frecuencias de equilibrio de Hardy-Weinberg de $p^2$, $2pq$ y $q^2$. De manera más específica, conduce a un aumento en la proporción de homocigotos y a una disminución en la proporción de heterocigotos en una población. El **exocruzamiento** es la prevención de apareamiento entre individuos relacionados.

La endogamia suele medirse mediante el **coeficiente de endogamia**, designado *F*, que es una medida de la probabilidad de que dos alelos sean "idénticos por ascendencia". En un organismo diploide, un individuo homocigótico tiene dos copias del mismo alelo. Estas dos copias pueden hallarse en el mismo *estado,* lo que significa que los dos alelos son iguales en estructura y función pero no tienen un origen común. De manera alternativa, los dos alelos en un individuo homocigótico pueden ser los mismos porque son idénticos por *ascendencia* –las copias descienden de un solo alelo que estaba presente en un ancestro **(fig. 23-4)**–. Si se retrocede bastante lejos en el tiempo, es probable que muchos alelos sean idénticos por ascendencia pero, para calcular los efectos de la endogamia, consideramos la identidad por ascendencia remontándonos sólo unas pocas generaciones.

Los coeficientes de endogamia pueden variar de 0 a 1. Un valor de 0 indica que el apareamiento en una población grande es al azar; un valor de 1 indica que todos los alelos son idénticos por ascendencia. Los coeficientes de endogamia pueden calcularse a partir de los análisis de pedigrí o pueden determinarse por la reducción en la heterocigosidad de una población. Aunque no entraremos en los detalles del cálculo de *F*, es importante comprender el modo por el que la endogamia afecta las frecuencias genotípicas.

Cuando se produce la endogamia, las frecuencias de los genotipos serán:

$$f(AA) = p^2 + Fpq \qquad (23\text{-}10)$$
$$f(Aa) = 2pq - 2Fpq$$
$$f(aa) = q^2 + Fpq$$

Con la endogamia, la proporción de heterocigotos *disminuye* $2Fpq$ y la mitad de este valor *(Fpq)* se *agrega* a la proporción de cada homocigoto cada generación.

Considere una población que se reproduce por autofertilización (de modo que $F = 1$). Supondremos que esta población comienza con frecuencias genotípicas en proporciones de Hardy-Weinberg ($p^2$, $2pq$ y $q^2$). Con la autofertilización, cada homocigoto produce una descendencia solo del mismo genotipo homocigótico (*AA* × *AA* produce todo *AA*; y *aa* × *aa* produce todo *aa*), mientras que solo la mitad de la descendencia de un heterocigoto será como el padre (*Aa* × *Aa* produce $^1/_4$ *AA*, $^1/_2$ *Aa* y $^1/_4$ *aa*). En consecuencia, la autofertilización reduce la proporción de heterocigotos en la población a la mitad con cada generación hasta que todos los genotipos en la población sean homocigóticos (cuadro 23-2 y **fig. 23-5**).

En la mayoría de las especies con exocruzamiento la endogamia es perjudicial porque aumenta la proporción de homocigotos y por eso estimula la probabilidad de que los alelos recesivos deletéreos y letales se combinen para producir homocigotos con un rasgo perjudicial. Suponga que un alelo recesivo (*a*) que causa una enfermedad genética tiene una frecuencia (*q*) de 0,01. Si la población se aparea al azar ($F = 0$), la frecuencia de individuos afectados con la enfermedad (*aa*) será $q^2 = 0{,}01^2 = 0{,}0001$; por consiguiente, solo 1 en 10 000 de los individuos tendrá la enfermedad. Sin embargo, si $F = 0{,}25$ (el equivalente del apareamiento hermana-hermano), entonces la frecuencia esperada del geno-

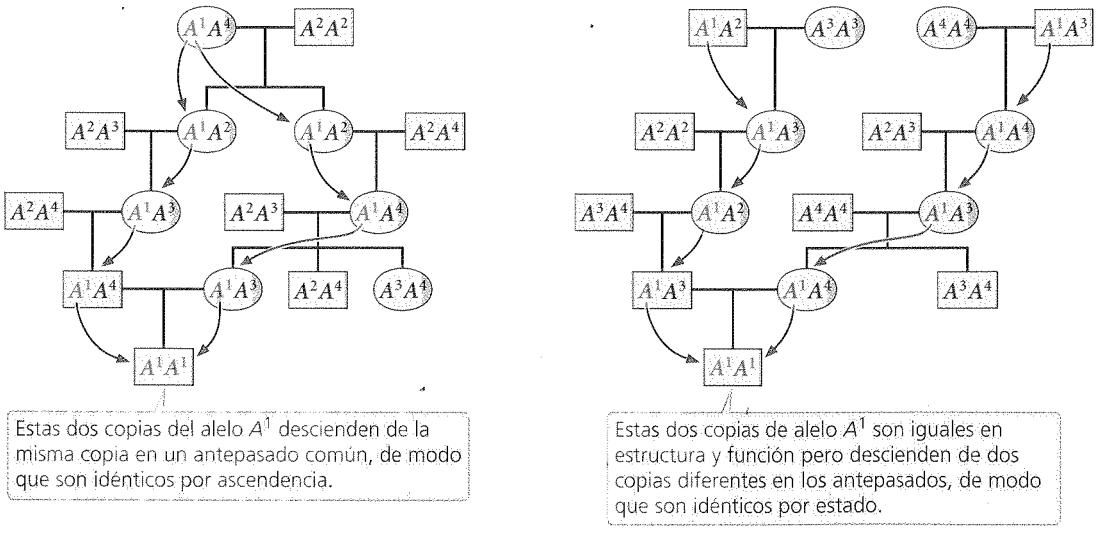



Fig. 23-4. **Los individuos pueden ser homocigóticos por ascendencia o por estado.** La endogamia es una medida de la probabilidad de que dos alelos sean idénticos por ascendencia.

**Cuadro 23-2** Aumento generacional de la frecuencia de homocigotos en una población con autofertilización que comienza con $p = q = 5$

| | Frecuencias genotípicas | | |
|---|---|---|---|
| **Generación** | ***AA*** | ***Aa*** | ***aa*** |
| 1 | $^1/_4$ | $^1/_2$ | $^1/_4$ |
| 2 | $^1/_4 + {}^1/_8 = {}^3/_8$ | $^1/_4$ | $^1/_4 + {}^1/_8 = {}^3/_8$ |
| 3 | $^3/_8 + {}^1/_{16} = {}^7/_{16}$ | $^1/_8$ | $^3/_8 + {}^1/_{16} = {}^7/_{16}$ |
| 4 | $^7/_{16} + {}^1/_{32} = {}^{15}/_{32}$ | $^1/_{16}$ | $^7/_{16} + {}^1/_{32} = {}^{15}/_{32}$ |
| $n$ | $\frac{1 - (^1/_2)^n}{2}$ | $(^1/_2)^n$ | $\frac{1 - (^1/_2)^n}{2}$ |
| $\infty$ | $^1/_2$ | 0 | $^1/_2$ |

tipo homocigótico es $q^2 + Fpq = (0{,}01)^2 + (0{,}25)(0{,}99)(0{,}01) = 0{,}0026$; así, la enfermedad genética es 26 veces más frecuente en este nivel de endogamia. Esta aparición aumentada de rasgos letales y deletéreos con la endogamia se denomina **depresión por endogamia**; cuanto más intensa la endogamia, más grave la depresión por endogamia.

Los efectos perjudiciales de la endogamia se han reconocido en los seres humanos durante miles de años y son la base de los tabúes culturales contra el apareamiento entre parientes cercanos. William Schull y James Neel encontraron que con cad a 10% de aumento en $F$, la media del coeficiente intelectual de los niños japoneses disminuía seis puntos. La mortalidad de los niños también aumenta con la endogamia entre parientes cercanos (cuadro 23-3); los niños de primos hermanos tienen un 40% de aumento en la mortalidad en relación con la observada entre los niños de personas sin parentesco. La endogamia también tiene efectos deletéreos en los cultivos (**fig. 23-6**) y los animales domésticos.

Los estudios sobre depresión por endogamia se realizan con mayor frecuencia en seres humanos, así como en las plantas y animales criados en cautiverio, pero los efectos negativos suelen ser más graves en las poblaciones naturales. Julie Jiménez y col. recolectaron ratones silvestres de una población natural en Illinois y los criaron en el laboratorio durante tres a cuatro generaciones. Los apareamientos en el laboratorio fueron escogidos de modo que algunos ratones no tuvieran endogamia (endocría), mientras que otros tuvieron un coeficiente de endogamia de 0,25. Cuando ambos tipos de ratones fueron liberados de nuevo a la vida silvestre, la supervivencia semanal de los ratones endocriados fue solo del 56% de la de los ratones no endocriados. Los ratones machos endocriados tuvieron una pérdida continua de peso después de ser liberados a la vida silvestre, mientras que los ratones machos no endocriados tras una pérdida de peso inicial recuperaron su peso corporal en el curso de unos pocos días después de la liberación.

Pese al hecho de que la endogamia por lo general es perjudicial para las especies con exocruzamiento, varias plantas y animales son sometidas a endogamia de manera regular y resultan exitosas

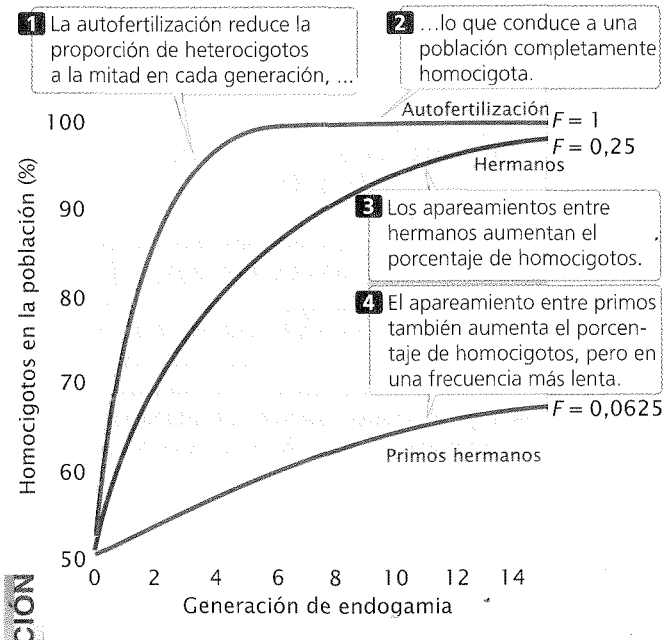



Fig. 23-5. **La endogamia aumenta el porcentaje de individuos homocigóticos en una población.**

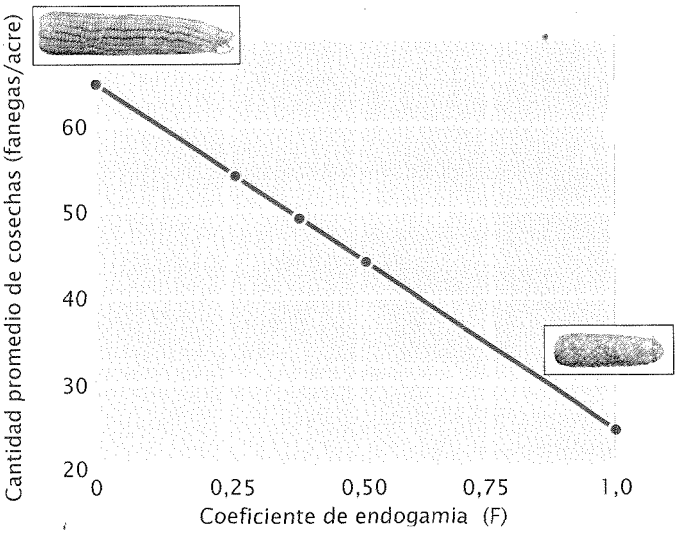



Fig. 23-6. **La endogamia a menudo tiene efectos deletéreos en las cosechas.** A medida que la endogamia aumenta, el rendimiento promedio de maíz, por ejemplo, disminuye.

**Cuadro 23-3** Efectos de la endogamia en niños japoneses

| Relación genética de los padres | *F* | Mortalidad de los niños (hasta los 12 años de edad) |
|---|---|---|
| No relacionados | 0 | 0,082 |
| Primos segundos | 0,016 ($^1/_{64}$) | 0,108 |
| Primos hermanos | 0,0625 ($^1/_{16}$) | 0,114 |

Fuente: D. L. Hartl, y A. G. Clark, *Principles of Population Genetics*. 2ª ed. (Sunderland, MA: Sinauer, 1989), cuadro 2. Datos originales de W. J. Schull, y J. V Neel, *The Effects of inbreeding on Japanese Children* (New York: Harper & Row, 1965).

(**fig. 23-7**). La endogamia se utiliza a menudo para producir plantas y animales domésticos que tengan rasgos deseables. Como se estableció antes, la endogamia aumenta la homocigosidad y por último, todos los individuos en la población se convierten en homocigóticos para el mismo alelo. Si una especie sufre endogamia durante varias generaciones, muchos alelos recesivos deletéreos se eliminan por selección natural o artificial de modo que la población se torna homocigótica para los alelos beneficiosos. De esta manera, al final pueden eliminarse los efectos perjudiciales de la endogamia y se deja una población que es homocigótica para los rasgos beneficiosos.

**CONCEPTOS CLAVE**

El apareamiento no aleatorio altera las frecuencias de los genotipos pero no las frecuencias de los alelos. La endogamia es el apareamiento preferencial entre individuos relacionados. Con la endogamia, la frecuencia de homocigóticos aumenta mientras la frecuencia de heterocigóticos disminuye.

Fig. 23-7. **Si bien la endogamia suele ser perjudicial, en ciertos organismos es exitosa.** Aquí se observa la babosa terrestre *Arion circumscriptos*, una especie endocriada que causa daño en los invernaderos y jardines de flores. (William Leonard/DRK Photo.)

## Cambios en las frecuencias alélicas

La ley de Hardy-Weinberg indica que las frecuencias alélicas no cambian como resultado de la reproducción; así, otros procesos deben causar un aumento o una disminución en la frecuencia de los alelos. Los procesos que provocan cambios en la frecuencia alélica incluyen la mutación, la migración, la deriva genética (efectos aleatorios debidos al tamaño pequeño de la población) y la selección natural.

### Mutación

Antes de que pueda producirse la evolución debe existir variación genética dentro de una población; por consiguiente, toda evolución depende de procesos que generen variación genética. Si bien las *combinaciones* nuevas de genes existentes pueden originarse por recombinación en la meiosis, todas las variantes genéticas, en última instancia, se originan por mutación.

***Efecto de la mutación en las frecuencias alélicas.*** La mutación puede influir en la tasa a la cual aumenta una variante genética a expensas de otra. Considere un locus individual en una población de 25 individuos diploides. Cada individuo posee dos alelos en el locus bajo consideración; de modo que el conjunto génico de la población consiste en 50 copias alélicas. Supongamos que hay dos alelos diferentes, designados $G^1$ y $G^2$ con frecuencias $p$ y $q$, respectivamente. Si hay 45 copias de $G^1$ y 5 copias de $G^2$ en la población, $p = 0{,}90$ y $q = 0{,}10$. Ahora supongamos que una mutación cambia un alelo $G^1$ en un alelo $G^2$. Después de esta mutación hay 44 copias de $G^1$ y 6 copias de $G^2$ y la frecuencia de $G^2$ aumentó de 0,10 a 0,12. La mutación ha cambiado la frecuencia alélica.

Si las copias de $G^1$ continúan la mutación a $G^2$, la frecuencia de $G^2$ aumentará y la frecuencia de $G^1$ disminuirá (**fig. 23-8**). La cantidad de $G^2$ que cambiará ($\Delta q$) como resultado de la mutación depende de 1) la tasa de mutación de $G^1$ a $G^2$ ($\mu$); y 2) $p$, la frecuencia de $G^1$ en la población. Cuando $p$ es grande, hay muchas copias de $G^1$ disponibles para mutar a $G^2$ y la cantidad de cambio será relativamente grande. A medida que se producen más mutaciones y $p$ disminuye, habrá menor cantidad de copias de $G^1$ disponibles para mutar a $G^2$. El cambio en $G^2$ como resultado de la mutación iguala las veces de la tasa de mutación de la frecuencia alélica:

$$\Delta q = \mu p \qquad (23\text{-}11)$$

Cuando la frecuencia de $p$ disminuye como resultado de la mutación, el cambio en la frecuencia debido a la mutación será cada vez menor.

Hasta ahora hemos considerado solo los efectos de las mutaciones directas $G^1 \rightarrow G^2$. Las mutaciones inversas de $G^2 \rightarrow G^1$ también se producen a una tasa $v$, la que es probable que sea diferente de la tasa de mutación directa, $\mu$. Siempre que se produce una mutación inversa la frecuencia de $G^2$ disminuye y la frecuencia de $G^1$ aumenta (fig. 23-8). La tasa de cambio debido a las mutaciones inversas es igual a la tasa de mutación inversa por la frecuencia alélica de $G^2$ ($\Delta q = vq$). El cambio global en la frecuencia alélica es un equilibrio entre las fuerzas opuestas de la mutación directa y la mutación inversa:

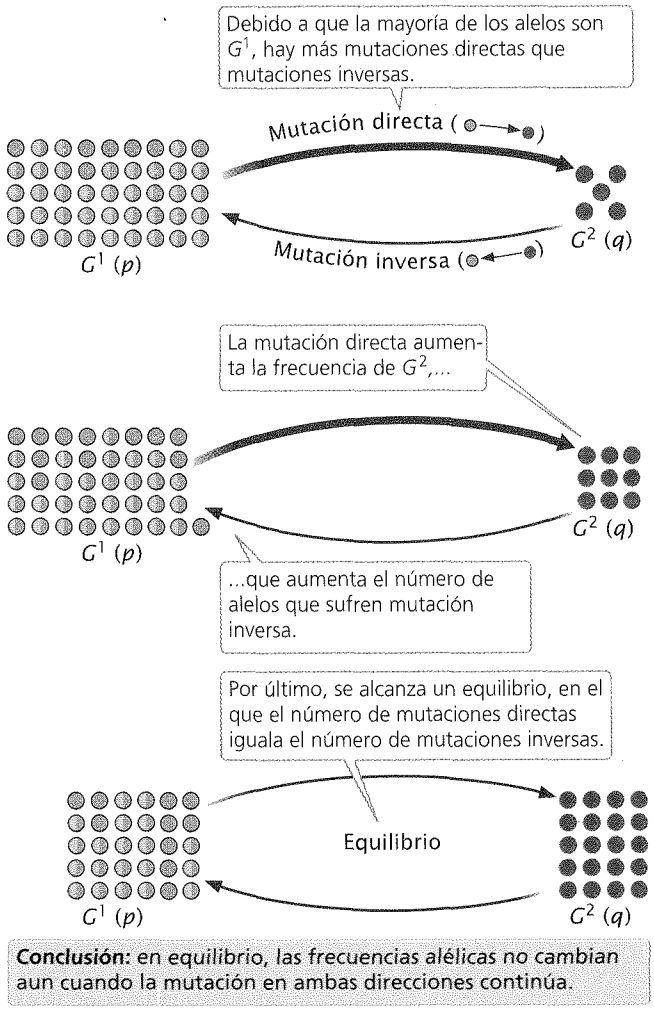



Fig. 23-8. **La mutación recurrente cambia las frecuencias alélicas.** Las mutaciones directa e inversa conducen por último a un equilibrio estable.

$$\Delta q = \mu p - \nu q \tag{23-12}$$

***Alcance del equilibrio de las frecuencias alélicas.*** Considere un alelo que comienza con una frecuencia elevada de $G^1$ y una frecuencia baja de $G^2$. En esta población muchas copias de $G^1$ están en un principio disponibles para mutar a $G^2$ y el incremento en $G^2$ debido a la mutación directa será relativamente grande. Sin embargo, cuando la frecuencia de $G^2$ aumenta como consecuencia de las mutaciones directas, menos copias de $G^1$ están disponibles para mutar; de modo que el número de mutaciones directas disminuye. Por otro lado, al principio se dispone de pocas copias de $G^2$ para sufrir una mutación inversa a $G^1$ pero, a medida que la frecuencia de $G^2$ aumenta, el número de copias de $G^2$ disponibles para sufrir la mutación inversa a $G^1$ aumenta; de modo que el número de genes que sufren mutación inversa aumentará. Al final, el número de genes que sufre mutación directa se contrarrestará con el número de genes que sufre mutación inversa. En este punto, el aumento en $q$ debido a la mutación directa será igual a la disminución en $q$ debido a la mutación inversa y no habrá ningún cambio neto en la frecuencia alélica ($\Delta q = 0$), pese al hecho de que siguen sucediendo las mutaciones directa e inversa. El punto en el cual no hay cambios en la frecuencia alélica de una población se denomina **equilibrio** (fig. 23-8). En equilibrio la frecuencia de $G^2$ ($\hat{q}$) será

$$\hat{q} = \frac{\mu}{\mu + \nu} \tag{23-13}$$

Esta ecuación final nos dice que la frecuencia alélica en equilibrio es determinada solo por las tasas de mutación directa ($\mu$) e inversa ($\nu$).

***Resumen de los efectos.*** Cuando la única fuerza evolutiva que actúa en una población es la mutación, las frecuencias alélicas cambian con el paso del tiempo debido a que algunos alelos mutan en otros. Por último, estas frecuencias alélicas alcanzan el equilibrio y se determinan solo por las tasas de mutación directa e inversa. Cuando las frecuencias alélicas alcanzan el equilibrio, la ley de Hardy-Weinberg nos dice que las frecuencias genotípicas también permanecerán iguales.

Las tasas de mutación para la mayoría de los genes son bajas; de modo que el cambio en la frecuencia alélica debido a la mutación en una generación es muy pequeño y se requieren períodos prolongados de tiempo para que una población alcance el equilibrio mutacional. Por ejemplo, si las tasas de mutación directas e inversa para los alelos en un locus son $1 \times 10^{-5}$ y $0{,}3 \times 10^{-3}$ por generación, respectivamente (en realidad estas tasas se han determinado en varios loci en ratones) y las frecuencias alélicas son $p = 0{,}9$ y $q = 0{,}1$, entonces el cambio neto en la frecuencia alélica por generación debido a la mutación es:

$$\begin{aligned}\Delta q &= \mu p - \nu q \\ &= (1 \times 10^{-5})(0{,}9) - (0{,}3 \times 10^{-5})(0{,}1) \\ &= 8{,}7 \times 10^{-6} = 0{,}0000087\end{aligned}$$

Por consiguiente, el cambio debido a la mutación en una sola generación es sumamente pequeño y, a medida que la frecuencia de $p$ disminuye, como resultado de la mutación, la cantidad del cambio se tornará aun menor (**fig. 23-9**). El efecto de las tasas de mutación típica en el equilibrio de Hardy-Weinberg es despreciable y se requieren muchas generaciones para que una población alcance el equilibrio mutacional. No obstante, si la mutación es la única fuerza que actúa en una población por períodos prolongados de tiempo, las tasas de mutación determinarán las frecuencias alélicas.

**CONCEPTOS CLAVE**

La mutación recurrente causa cambios en las frecuencias de alelos. En equilibrio las frecuencias alélicas son determinadas por las tasas de mutación directa e inversa. Debido a que las tasas de mutación son bajas el efecto de la mutación por generación es muy pequeño.

## Migración

Otro proceso que puede provocar cambio en las frecuencias alélicas es el ingreso de genes provenientes de otras poblaciones,

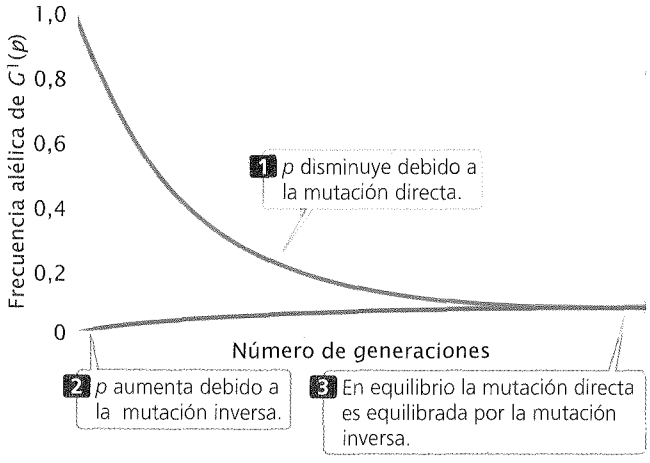



Fig. 23-9. **El cambio debido a la mutación recurrente se retarda a medida que la frecuencia de *p* disminuye.** Las frecuencias alélicas se aproximan al equilibrio mutacional en las tasas de mutación típicamente bajas. La frecuencia alélica de $G^1$ disminuye como consecuencia de la mutación directa ($G^1 \rightarrow G^2$) en una tasa $\mu$ (0,0001) y aumenta como resultado de la mutación inversa ($G^2 \rightarrow G^1$) a una tasa $v$ (0,00001). Debido a la tasa baja de mutaciones el equilibrio final lleva muchas generaciones para ser alcanzado.

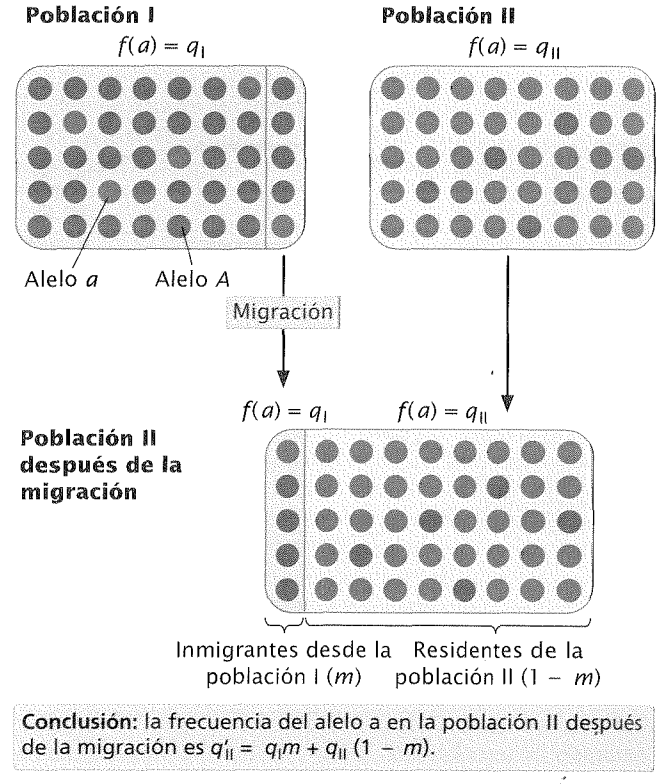



Fig. 23-10. **La cantidad de cambio en la frecuencia alélica debido a la migración entre las poblaciones depende de la diferencia en la frecuencia alélica y la magnitud de la migración.** Aquí se muestra un modelo del efecto de la migración unidireccional en las frecuencias alélicas. La frecuencia del alelo *a* en la población de inicio (población I) es $q_I$. La frecuencia de este alelo en la población receptora (población II) es $q_{II}$. En cada generación una muestra aleatoria de individuos migra de la población I a la población II. Después de la migración la población II consiste en inmigrantes y residentes. Los inmigrantes constituyen la proporción $m$ y tienen una frecuencia de *a* igual a $q_I$; los residentes constituyen la proporción $1 - m$ y tienen una frecuencia de *a* igual a $q_{II}$.

denominado con frecuencia **migración** o **flujo génico**. Una de las asunciones de la ley de Hardy-Weinberg es que la migración no tiene lugar, pero muchas poblaciones naturales experimentan la migración de otras poblaciones. El efecto global de la migración es doble: 1) previene la divergencia genética *entre* las poblaciones y 2) aumenta la variación genética *dentro* de las poblaciones.

***Efecto de la migración en las frecuencias alélicas.*** Consideramos los efectos de la migración en un modelo unidireccional, simple, de migración entre dos poblaciones que difieren en la frecuencia de un alelo *a*. La frecuencia de este alelo en la población I es $q_I$, y en la población II $q_{II}$ **(fig. 23-10)**. En cada generación una muestra representativa de los individuos en la población I migra a la población II (fig. 23-10c) y se reproduce, lo que agrega sus genes al conjunto génico de la población II. La migración solo es de la población I a la población II (es unidireccional) y se aplican todas las condiciones de la ley de Hardy-Weinberg, excepto la ausencia de migración.

Después de la migración la población II consiste en dos tipos de individuos. Algunos son inmigrantes; constituyen la proporción $m$ de la población II y portan genes de la población I; de modo que la frecuencia del alelo *a* en los inmigrantes es $q_I$. Los otros individuos en la población II son los residentes originales. Si los inmigrantes constituyen la proporción $m$ de la población II, entonces los residentes constituyen $1 - m$; debido a los residentes originados en la población II la frecuencia del alelo *a* en este grupo es $q_{II}$. Después de la migración la frecuencia del alelo *a* en la población II combinada ($q'_{II}$) es

$$q'_{II} = q_I(m) + q_{II}(1 - m) \qquad (23\text{-}14)$$

donde $q_I$ $(m)$ es la contribución a $q$ hecha por las copias del alelo *a* en los inmigrantes y $q_{II}$ (1 [r1]- $m$) es la contribución a $q$ de las copias de alelo *a* en los residentes. El cambio en la frecuencia alélica debido a la migración ($_{II}q$) será:

$$\Delta q = m(q_I - q_{II}) \qquad (23\text{-}15)$$

La ecuación 23-15 resume los factores que determinan la cantidad de cambio en la frecuencia alélica debido a la migración. La cantidad de cambio en $q$ es directamente proporcional a la migración ($m$); cuando la cantidad de migración aumenta, el cambio en la frecuencia alélica aumenta. La magnitud de cambio también es afectada por las diferencias en las frecuencias alélicas de las dos poblaciones ($q_I - q_{II}$); cuando la diferencia es grande, el cambio en la frecuencia alélica será grande.

Con cada generación de migración, las frecuencias de las dos poblaciones cada vez son más similares hasta que, por último, la frecuencia alélica de la población II iguala a la de la población I. Cuando $q_I - q_{II} = 0$, no habrá más cambios en la frecuencia alélica de la población II, pese a que la migración continúa. Si la migración entre dos poblaciones tiene lugar durante varias generaciones sin otras fuerzas evolutivas presentes, se alcanza un equi-

librio en el que la frecuencia alélica de la población receptora iguala a la de la población de origen.

El modelo simple de migración unidireccional entre dos poblaciones recién descrito puede extenderse para adaptarse a la migración multidireccional entre varias poblaciones.

***Efecto global de la migración.*** La migración tiene dos efectos principales. Primero, produce una mayor similitud entre las dotaciones génicas de dos poblaciones. Más adelante veremos cómo la deriva genética y la selección natural conducen a diferencias genéticas entre las poblaciones; la migración neutraliza esta inclinación y tiende a mantener las poblaciones homogéneas en sus frecuencias alélicas. Segundo, la migración agrega variación genética a las poblaciones. Diferentes alelos pueden originarse en poblaciones diferentes debido a acontecimientos mutacionales ocasionales y estos alelos pueden diseminarse a poblaciones nuevas por migración y aumentar la variación genética dentro de la población receptora.

**CONCEPTOS CLAVE**

La migración causa cambios en la frecuencia alélica de una población mediante la introducción de alelos de otras poblaciones. La magnitud del cambio debido a la migración depende tanto de la magnitud de la migración como de la diferencia en las frecuencias alélicas entre las poblaciones de origen y receptora. La migración disminuye las diferencias genéticas entre las poblaciones y aumenta la variación genética dentro de las poblaciones.

## Deriva genética

La ley de Hardy-Weinberg supone el apareamiento aleatorio en una población infinitamente grande; solo cuando el tamaño de la población es infinito los gametos portarán genes que representan de manera cabal el conjunto génico parental. Pero ninguna población real es infinitamente grande y cuando el tamaño de la población es limitado, los gametos que se unen para formar los individuos de la generación siguiente portan una muestra de alelos presentes en el conjunto génico parental. Solo al azar la composición de esta muestra puede desviarse del conjunto génico parental y esta desviación puede causar cambios en las frecuencias alélicas. Cuanto más pequeña la muestra de gametos, mayor la posibilidad de que su composición se desvíe del conjunto génico completo.

El papel del azar para alterar las frecuencias alélicas es análogo a arrojar una moneda. Cada vez que arrojamos una moneda tenemos un 50% de posibilidad de obtener cara y un 50% de posibilidad de conseguir ceca. Si arrojamos una moneda 1 000 veces, la proporción observada de cara a ceca será muy cercana a la relación esperada 50:50. Sin embargo, si arrojamos una moneda solo 10 veces, existe una buena posibilidad de no obtener con exactitud 5 caras y 5 cecas, sino quizá 7 caras y 3 cecas u 8 cecas y 2 caras. Esta clase de desviación de una proporción esperada debido al tamaño limitado de la muestra se denomina **error de muestreo**.

El error de muestreo se produce cuando los gametos se unen para producir la progenie. Muchos organismos producen un número grande de gametos pero, cuando el tamaño de la población es pequeño, un número limitado de gametos se une para producir los individuos de la generación siguiente. El azar influye en cuáles alelos están presentes en esta muestra limitada y, de esta manera, el error de muestreo puede conducir a la **deriva genética** o cambios en la frecuencia alélica. Dado que las desviaciones de las proporciones esperadas son aleatorias la dirección del cambio es imprevisible. No obstante, podemos predecir la magnitud de los cambios.

***Magnitud de la deriva genética.*** La cantidad de deriva genética puede estimarse a partir de la varianza en la frecuencia alélica. La varianza, $s^2$, es una medida estadística que describe el grado de variabilidad en un rasgo (véanse pp. 650-651 en cap. 22). Suponga que observamos un número grande de poblaciones separadas, cada una con individuos $N$ y frecuencias alélicas de $p$ y $q$. Después de una generación de apareamiento al azar la deriva genética expresada en términos de la varianza en la frecuencia alélica entre las poblaciones ($s_p^2$) será

$$s_p^2 = \frac{pq}{2N} \qquad (23\text{-}16)$$

La cantidad de cambio que resulta de la deriva genética (la varianza en la frecuencia alélica) es determinada por dos parámetros: las frecuencias alélicas ($p$ y $q$) y el tamaño de la población ($N$). La deriva genética será máxima cuando $p$ y $q$ sean iguales (0,5 cada uno). Por ejemplo, suponga que una población consiste en 50 individuos. Cuando las frecuencias alélicas sean iguales ($p = q = 0,5$), la varianza en la frecuencia alélica ($s_p^2$) será $(0,5 \times 0,5)/(2 \times 50) = 0,0025$. En contraposición, cuando $p = 0,9$ y $q = 0,1$, la varianza en la frecuencia alélica solo será de 0,0009. Asimismo, la deriva genética será más alta cuando el tamaño de la población sea pequeño. Si $p = q = 0,5$, pero el tamaño de la población es solo 10 en lugar de 50, entonces la varianza en la frecuencia alélica se vuelve de $(0,5 \times 0,5)/(2 \times 10) = 0,125$, lo que es cinco veces mayor que cuando el tamaño de la población era de 50.

Esta divergencia de poblaciones mediante la deriva genética se ilustra de modo notable en los resultados de un experimento llevado a cabo por Peter Buri en la mosca de la fruta (**fig. 23-11**). Buri examinó las frecuencias de dos alelos ($bw^{75}$ y $bw$) que afectan el color de los ojos en las moscas. Este investigador estableció 107 poblaciones de replicación, cada una compuesta por 8 machos y 8 hembras. Inició cada población con una frecuencia de $bw^{75}$ igual a 0,5. Permitió que dentro de cada replicación las moscas de la fruta se apareasen al azar y en cada generación seleccionó al azar 8 machos y 8 hembras para ser los progenitores de la generación siguiente. Realizó el seguimiento de los cambios en las frecuencias de los dos alelos a lo largo de 19 generaciones. En una población de replicación la frecuencia promedio de $bw^{75}$ ($p$) durante las 19 generaciones fue de 0,5312. Podemos utilizar la ecuación 23-16 para calcular la varianza esperada en la frecuencia alélica debido a la deriva genética. La frecuencia del alelo $bw$ ($q$) será $1 - p = 1 - 0,5312 = 0,46875$. El tamaño de la población ($N$) es igual a 16. La varianza esperada en la frecuencia alélica será $pq/(2N) = (0,53125 \times 0,46875)/(2 \times 16) = 0,0156$, la que es muy cercana a la varianza observada real de 0,0151.

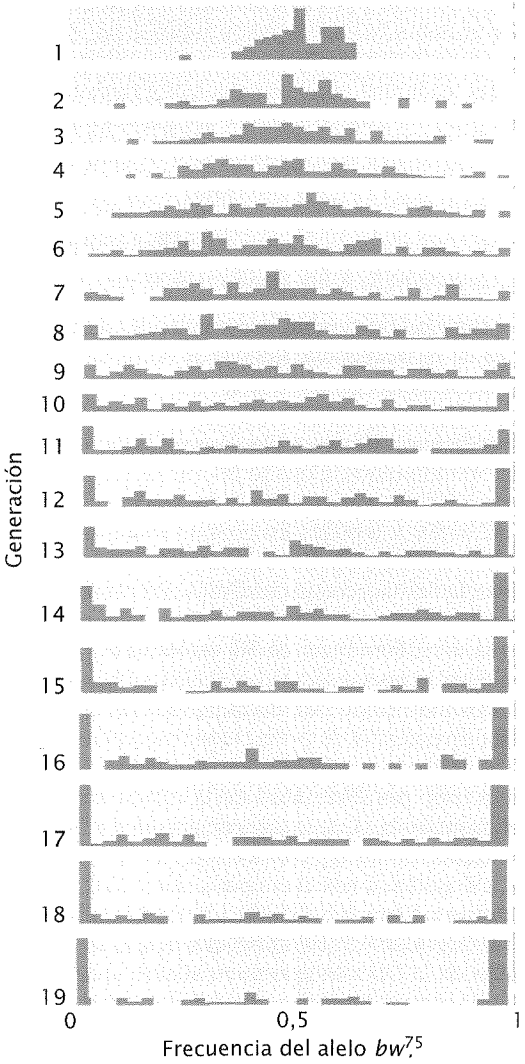
El efecto de tamaño de la población en la deriva genética se ilustra por un estudio realizado por Luca Cavalli-Sforza y col. Estos autores estudiaron la variación en los grupos sanguíneos entre los lugareños en el Valle de Parma de Italia, donde la cantidad de migración entre los pueblos era limitada. Encontraron que la variación en la frecuencia alélica era más grande entre los pueblos aislados en la parte superior del valle pero disminuía entre los pueblos más grandes y poblados más alejados en la parte inferior del valle. Este resultado es exactamente lo que esperamos

**Experimento**

**Pregunta:** ¿qué efecto tiene la deriva genética sobre la composición genética de las poblaciones?

**Métodos** Buri examinó la frecuencia de dos alelos ($bw^{75}$ y $bw$) que afectan el color de ojos de *Drosophila* en 107 poblaciones replicadas en 19 generaciones.

**Resultados**




**Conclusión:** como resultado de la deriva genética, las frecuencias alélicas en poblaciones diferentes divergieron y a menudo se tornaron fijas para un alelo o para el otro.

Fig. 23-11. **Las poblaciones divergen en la frecuencia alélica y se tornan fijas para un alelo como resultado de la deriva genética.** En el estudio de Buri sobre los dos alelos ($bw^{75}$ y $bw$) que afectan el color de ojos de *Drosophila* cada población consistió en 8 machos y 8 hembras y comenzó con la frecuencia de $bw^{75}$ igual a 0,5.

con la deriva genética: debe haber más deriva genética y así más variación entre los pueblos cuando el tamaño de la población es pequeño.

En los estudios ecológicos y demográficos el tamaño de la población suele definirse como el número de individuos en un grupo. Sin embargo, la evolución de una dotación génica depende solo de esos individuos cuyos genes contribuyen a la generación siguiente. Los genetistas poblacionales suelen definir el tamaño de la población como el número equivalente de adultos con capacidad reproductora, el **tamaño efectivo de una población** ($N_e$). Varios factores determinan el número equivalente de adultos con capacidad reproductora. Un factor es la relación por sexo. Cuando los números de machos y hembras en la población son iguales, el tamaño efectivo de la población simplemente es la suma de machos y hembras que se reproducen. Cuando son desiguales, entonces el tamaño efectivo de la población es:

$$N_e = \frac{4 \times n_{machos} \times n_{hembras}}{n_{machos} + n_{hembras}} \qquad (23\text{-}17)$$

El cuadro 23-4 muestra el tamaño efectivo de la población para una población teórica de 100 individuos con proporciones diferentes de machos y hembras. Nótese que, cuando el número de machos y hembras es desigual, el tamaño efectivo de la población es menor que cuando el número de machos y hembras es igual. Por ejemplo, cuando una población consiste en 90 machos y 10 hembras, el tamaño efectivo de la población es de solo 36 y la deriva genética sucederá como si la población real consistiera de sólo 36 individuos, dividido de igual manera entre machos y hembras. Una población con 90 machos y 10 hembras tiene el mismo tamaño efectivo de población que una población con 10 machos y 90 hembras –no diferencia cual sexo está en exceso–.

El fundamento por el cual la proporción del sexo influye en la deriva genética es que la mitad de los genes en el conjunto génico proviene de los machos y la mitad de las hembras. Cuando un sexo está presente en números bajos, la deriva genética aumenta porque la mitad de los genes proviene de un número pequeño de individuos. En una población que consiste en 10 machos y 90 hembras, el tamaño de la población global es relativamente grande (100), pero solo 10 machos contribuyen a la mitad de los genes en la generación siguiente. Por consiguiente, el error de muestreo afecta los límites de genes presentes en los gametos masculinos y el azar tendrá un efecto fundamental en las frecuencias alélicas de la generación siguiente.

Otros factores que influyen en el tamaño efectivo de la población incluyen la variación entre los individuos en el éxito reproductivo, las variaciones en el tamaño de la población, la estructura etaria de la población y si el apareamiento es aleatorio.

## CONCEPTOS CLAVE

La deriva genética es el cambio en la frecuencia alélica debido a factores aleatorios. La cantidad de cambio en la frecuencia alélica debido a la deriva genética se relaciona en forma inversa con el tamaño efectivo de la población (el número equivalente de adultos con capacidad reproductora en una población). El tamaño efectivo de la población disminuye cuando hay cantidades desiguales de machos y hembras con capacidad reproductora.

***Causas de la deriva genética.*** Si bien todas las derivas genéticas se originan a partir del error de muestreo, existen varias maneras diferentes por las que puede originarse dicho error. Prime-

**Cuadro 23-4** Tamaño efectivo de la población ($N_e$) en poblaciones teóricas de 100 individuos, cada una con una proporción por sexo diferente

| Proporción por sexo* | Número de machos | Número de hembras | $N_e$ |
|---|---|---|---|
| 1,00 | 50 | 50 | 100 |
| 3,00 | 75 | 25 | 75 |
| 0,33 | 25 | 75 | 75 |
| 9,00 | 90 | 10 | 36 |
| 0,10 | 10 | 90 | 36 |
| 99,00 | 99 | 1 | 3,96 |
| 0,01 | 1 | 99 | 3,96 |

* La proporción por sexo consiste en la proporción del número de machos con respecto al número de hembras.

ro, una población puede verse reducida en tamaño durante varias generaciones debido a limitaciones en el espacio, los alimentos o algún otro recurso crítico. La deriva genética en una población pequeña durante muchas generaciones puede afectar de manera significativa la composición del conjunto génico de una población.

Una segunda manera por la cual puede originarse el error de muestreo es mediante el **efecto fundador**, el cual se debe a la instalación de una población por un número pequeño de individuos; la población de Tristán da Cunha, descrita en la introducción de este capítulo, sufría un efecto fundador. Aunque una población puede aumentar y volverse bastante grande, los genes portados por todos sus miembros derivan de los pocos genes presentes originalmente en los fundadores (en el supuesto de que no hay migración ni mutación). Los acontecimientos al azar que afectan algunos genes presentes en los fundadores tendrán una influencia importante en la composición de la población general.

Fig. 23-12. **Los elefantes marinos del norte sufrieron un cuello de botella genético intenso entre 1820 y 1880.** En la actualidad estas focas tienen niveles bajos de variación genética. (PhotoDisc.)

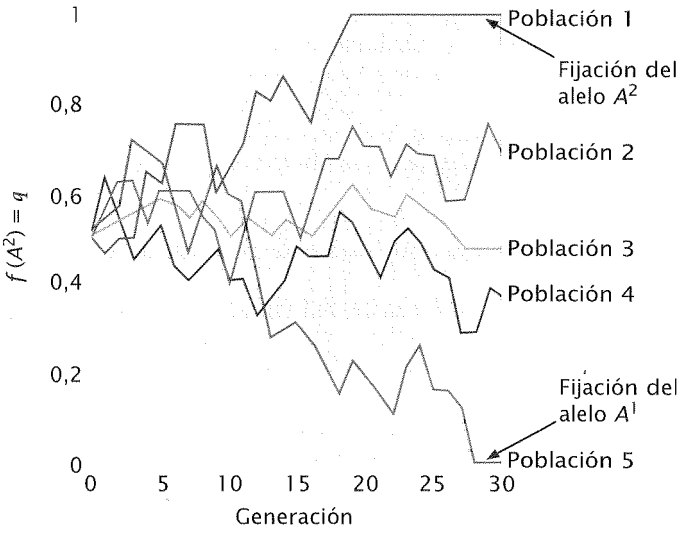



Fig. 23-13. **La deriva genética cambia las frecuencias alélicas dentro de las poblaciones, lo que conduce a una reducción de la variación genética a través de la fijación y la divergencia genética entre poblaciones.** Se muestra una simulación por computación de cambios en la frecuencia del alelo $A^2$ ($q$) en cinco poblaciones diferentes debidos a deriva genética aleatoria. Cada población consiste en 10 machos y 10 hembras y empieza con $q = 0,5$.

Una tercera manera por la cual se origina la deriva genética es mediante un **cuello de botella (bottleneck) genético**, que se desarrolla cuando una población sufre una reducción drástica en el tamaño de la población. Los elefantes marinos del norte sufrieron un cuello de botella genético (**fig. 23-12**). Antes de 1800 se encontraron miles de estos animales a lo largo de la costa de California, pero la población fue devastada por la caza entre 1820 y 1880. En 1884 solo sobrevivían 20 ejemplares en una playa remota de la Isla de Guadalupe, al oeste de Baja, California. La restricción en la caza promulgada por los Estados Unidos y México permitió que la colonia se recuperara y en la actualidad hay más de 30 000 animales en la población. En la población actual todos los elefantes marinos son similares desde el punto de vista genético porque tienen genes de los pocos sobrevivientes del cuello de botella de la población.

***Efectos de la deriva genética.*** La deriva genética tiene varios efectos importantes en la composición genética de una población. Primero, produce un cambio en las frecuencias alélicas dentro de una población. Dado que la deriva es aleatoria, es tan frecuente que la frecuencia alélica aumente como que disminuya y pueda deambular con el paso del tiempo (de allí el nombre de deriva genética). La **figura 23-13** ilustra una simulación computarizada de deriva genética en cinco poblaciones durante 30 generaciones, comenzando con $q = 0,5$ y manteniendo un tamaño de población fijo de 10 machos y 10 hembras. Estas frecuencias alélicas cambian al azar de generación en generación.

Un segundo efecto de la deriva genética es reducir la variación genética dentro de las poblaciones. A través del cambio aleatorio

un alelo puede alcanzar por último una frecuencia de 1 o 0, punto en el cual todos los individuos en la población son homocigóticos para un alelo. Cuando un alelo ha alcanzado una frecuencia de 1, decimos que alcanzó la **fijación**. Otros alelos se pierden (alcanzan una frecuencia de 0) y solo pueden restaurarse por migración desde otra población o por mutación. Entonces, la fijación conduce a una pérdida de variación genética dentro de una población. Esta pérdida puede observarse en las focas elefantes de los mares del norte. En la actualidad estas focas tienen niveles bajos de variación genética; un estudio de 24 genes que codifican proteínas no encontró diferencias individuales o poblacionales en ellos.

Con el tiempo suficiente, todas las poblaciones pequeñas se tornarán fijas para un alelo o para el otro. El alelo que se torna fijo es al azar y es determinado por la frecuencia inicial del alelo. Si la población comienza con dos alelos, cada uno con una frecuencia de 0,5, ambos alelos tienen una probabilidad igual de fijación. Sin embargo, si al comienzo hay un alelo común, es más probable que se fije.

Un tercer efecto de la deriva genética es que las poblaciones diferentes con el tiempo divergen desde el punto de vista genético. En la figura 23-13 las cinco poblaciones comienzan con la misma frecuencia alélica ($q = 0,5$) pero, dado que la deriva sucede al azar, las frecuencias en las poblaciones diferentes no cambian de la misma manera y por eso las poblaciones adquieren en forma gradual diferencias genéticas. Nótese que, aunque la varianza en la frecuencia alélica entre las poblaciones aumenta, la media de la frecuencia alélica sigue siendo básicamente igual. Por último, todas las poblaciones alcanzan la fijación; algunas se tornarán fijas para un alelo y otras se volverán fijas para el alelo alternativo.

Los tres resultados de la deriva genética (cambio de la frecuencia de alélica, pérdida de la variación dentro de las poblaciones y divergencia genética entre las poblaciones) suceden de manera simultánea y todos son consecuencia del error de muestreo. Los primeros dos resultados se producen *dentro* de las poblaciones, mientras que el tercero se presenta *entre* las poblaciones.

### CONCEPTOS CLAVE

La deriva genética es el resultado del tamaño pequeño continuo de la población, del efecto fundador (instalación de una población por unos pocos fundadores) y del efecto de cuello de botella (reducción de la población). La deriva genética causa un cambio en las frecuencias alélicas dentro de una población, pérdida de la variación genética a través de la fijación de alelos y divergencia genética entre las poblaciones.

## Selección natural

Un proceso final que provoca cambios en las frecuencias alélicas es la selección natural, la reproducción diferencial de genotipos (véase p. 663 en cap. 22). La selección natural sucede cuando los individuos con rasgos adaptativos producen una cantidad de descendencia mayor que la producida por otros en la población. Si los rasgos adaptativos tienen una base genética, son heredados por la descendencia y aparecen con una frecuencia mayor en la generación siguiente. Por tanto, un rasgo que proporciona una ventaja reproductiva se incrementa con el tiempo y permite a las poblaciones adecuarse mejor a sus ambientes –tornarse mejor adaptadas–. Entre las fuerzas evolutivas la selección natural es particular ya que promueve la adaptación (**fig. 23-14**).

Fig. 23-14. **La selección natural produce adaptaciones, como las observadas en osos polares que habitan el ambiente hostil del Ártico.** Estos osos se mimetizan con el fondo nevado, lo que los ayuda en la caza de focas. Los pelos de su pelaje se mantienen erectos aun mojados y gruesas capas de tejido adiposo les proveen aislación térmica frente a las temperaturas bajo cero. Sus aparatos digestivos están adaptados a una dieta carnívora basada en focas. (Digital Vision.)

***Aptitud (fitness) y coeficiente de selección.*** El efecto de la selección natural sobre el conjunto génico de una población depende de los valores de la aptitud de los genotipos en la población. La **aptitud** se define como el éxito reproductivo relativo de un genotipo. Aquí, el término *relativo* tiene una gran importancia: la aptitud es el éxito reproductivo de un genotipo en comparación con los éxitos reproductivos de otros genotipos en la población.

La aptitud ($W$) varía de 0 a 1. Suponga que el número promedio de descendencia viable producido por tres genotipos es:

| Genotipos: | $A^1A^1$ | $A^1A^2$ | $A^2A^2$ |
|---|---|---|---|
| Media del número de descendencia producida: | 10 | 5 | 2 |

Para calcular la aptitud para cada genotipo tomamos el número promedio de descendencia producido por un genotipo y lo dividimos por la media del número de descendencia producida por el genotipo más prolífico:

$$\underset{W_{11} = \frac{10}{10} = 1,0}{A^1A^1} \qquad \underset{W_{12} = \frac{5}{10} = 0,5}{A^1A^2}$$

$$\underset{W_{22} = \frac{2}{10} = 0,2}{A^2A^2} \qquad (23\text{-}18)$$

La aptitud del genotipo $A^1A^1$ se designa $W_{11}$, el de $A^1A^2$ es $W_{12}$ y el de $A^2A^2$ es $W_{22}$. Una variable relacionada es el **coeficiente de**

## Cuadro 23-5 Método para determinar la frecuencia alélica debida a la selección

| | $A^1A^1$ | $A^1A^2$ | $A^2A^2$ |
|---|---|---|---|
| Frecuencias genotípicas iniciales | $p^2$ | $2pq$ | $q^2$ |
| Aptitudes | $W_{11}$ | $W_{12}$ | $W_{22}$ |
| Contribución proporcional de los genotipos a la población | $p^2W_{11}$ | $2pqW_{12}$ | $q^2W_{22}$ |
| Frecuencia genotípica relativa después de la selección | $\frac{p2W_{11}}{\overline{W}}$ | $\frac{2pqW_{12}}{\overline{W}}$ | $\frac{q2W_{22}}{\overline{W}}$ |

Nota: $\overline{W} = p^2W_{11} + 2pqW_{12} + q^2W_{22}$

Frecuencias alélicas después de la selección: $p' = f(A^1) = f(A^1A^1) + {}^1/_2\, f(A^1A^2)$; $q' = 1 - p$.

**selección** ($s$), que es la intensidad relativa de selección contra un genotipo. El coeficiente de selección es igual a 1 - $W$; de modo que los coeficientes de selección para los tres genotipos precedentes son:

| | $A^1A^1$ | $A^1A^2$ | $A^2A^2$ |
|---|---|---|---|
| Coeficiente de selección (1 – W): | $s_{11} = 0$ | $s_{12} = 0{,}5$ | $s_{22} = 0{,}8$ |

Si bien en general se habla de selección para un genotipo particular, hay que tener presente que, cuando la selección es *para* un genotipo, ella está automáticamente *en contra* de al menos otro genotipo.

### CONCEPTOS CLAVE

La selección natural es la reproducción diferencial de genotipos. Se mide como la aptitud, que es el éxito reproductivo de un genotipo en comparación con otros genotipos en una población.

***Modelo de selección general.*** La aptitud diferencial entre genotipos conduce con el tiempo a cambios de las frecuencias de los genotipos que, a su vez, caducan a cambios de las frecuencias de los alelos que constituyen los genotipos. Se puede predecir el efecto de la selección natural sobre las frecuencias alélicas mediante el uso de un modelo de selección general que se muestra en el cuadro 23-5. El uso de este modelo requiere el conocimiento de las frecuencias alélicas iniciales y de los valores de aptitud de los genotipos. Éste supone que el apareamiento es aleatorio y que la única fuerza que actúa en una población es la selección natural. El modelo de la selección general puede utilizarse para calcular las frecuencias alélicas después de cualquier tipo de selección. También es posible desarrollar fórmulas para determinar el cambio en la frecuencia alélica cuando la selección es contra rasgos recesivos, dominantes y codominantes, así como rasgos en los que el heterocigoto tiene la aptitud más alta (cuadro 23-6).

### CONCEPTOS CLAVE

El cambio en la frecuencia alélica debido a la selección puede determinarse para cualquier tipo de rasgo genético mediante el uso del modelo de selección general.

## Cuadro 23-6 Fórmulas para calcular el cambio de las frecuencias alélicas con diferentes tipos de selección

| | Valores de aptitud | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tipo de selección** | $A^1A^1$ | $A^1A^2$ | $A^2A^2$ | **Cambio en $q$** |
| Selección contra un rasgo recesivo | 1 | 1 | $1 - s$ | $\frac{-spq2}{1 - sq^2}$ |
| Selección contra un rasgo dominante | 1 | $1 - s$ | $1 - s$ | $\frac{-spq2}{1 - s - sq^2}$ |
| Selección contra un rasgo sin dominancia | 1 | $1 - {}^1/_2\, s$ | $1 - s$ | $\frac{-{}^1/_2\, spq}{1 - sq}$ |
| Selección contra ambos homocigotos (sobredominancia) | $1 - s_{11}$ | 1 | $1 - s_{22}$ | $\frac{pq\,(s_{11}p - s_{22}q)}{1 - s_{11}p^2 - s_{22}q^2}$ |

## Problemas

Apliquemos el modelo de selección general observado en el cuadro 23-5 a un ejemplo real. El alcohol es una sustancia común en la putrefacción de la fruta, en la que crecen y se desarrollan las larvas de la mosca de la fruta; las larvas utilizan la enzima alcohol deshidrogenada (ADH) para destoxificar los efectos de este alcohol. En algunas poblaciones de moscas de la fruta existen dos alelos presentes en el locus que codifica la ADH: $ADH^F$, que codifica una forma de la enzima que migra con rapidez (fast) en la electroforesis en gel y $ADH^S$, que codifica una forma de la enzima que migra con lentitud (slow). Las hembras de la mosca de la fruta con diferentes genotipos *ADH* producen los siguientes números de descendencia en presencia del alcohol:

| Genotipo | Media del número de descendencia |
|---|---|
| $ADH^F\ ADH^F$ | 120 |
| $ADH^F\ ADH^S$ | 60 |
| $ADH^S\ ADH^S$ | 30 |

**a.** Calcular la aptitud relativa de las hembras que presentan estos genotipos.

**b.** Si una población de moscas de la fruta tiene una frecuencia inicial de $ADH^F$ igual a 0,2, ¿cuál será la frecuencia en la generación siguiente cuando el alcohol esté presente?

### • Solución

**a.** Primero debemos calcular las aptitudes de los tres genotipos. La aptitud es el éxito reproductivo relativo de un genotipo y se calcula mediante la división de la media del número de descendencia producido por ese genotipo por la media del número de descendencia producido por el genotipo más prolífero. Por consiguiente, las aptitudes de los tres genotipos *ADH* son:

| Genotipo | Número medio de descendencia | Aptitud |
|---|---|---|
| $ADH^F\ ADH^F$ | 120 | $W_{FF} = \frac{120}{120} = 1$ |
| $ADH^F\ ADH^S$ | 60 | $W_{FS} = \frac{60}{120} = 0{,}5$ |
| $ADH^S\ ADH^S$ | 30 | $W_{SS} = \frac{30}{120} = 0{,}25$ |

**b.** Para calcular la frecuencia del alelo $ADH^F$ después de la selección podemos aplicar el método que figura en el cuadro. En la primera fila del cuadro, registramos las frecuencias genotípicas iniciales antes de que actúe la selección. Si el apareamiento fue aleatorio (una asunción del modelo), los genotipos tendrán las frecuencias de equilibrio de Hardy-Weinberg de $p^2$, $2pq$ y $q^2$. En la segunda fila del cuadro se colocan los valores de aptitud de los genotipos correspondientes. La proporción de la población representada por cada genotipo tras la selección se obtiene al multiplicar la frecuencia genotípica inicial por su aptitud (tercera fila del cuadro 23-5). De este modo, los genotipos ya no se encuentran en el equilibrio de Hardy-Weinberg.

| | $ADH^F\ ADH^F$ | $ADH^F\ ADH^S$ | $ADH^S\ ADH^S$ |
|---|---|---|---|
| Frecuencias genotípicas iniciales: | $p^2 = (0{,}2)^2 = 0{,}04$ | $2pq = 2(0{,}2)(0{,}8) = 0{,}32$ | $q^2 = (0{,}8)^2 = 0{,}64$ |
| Aptitudes: | $W_{FF} = 1$ | $W_{FS} = 0{,}5$ | $W_{22} = 0{,}25$ |
| Contribución proporcional de genotipos a la población: | $p^2W_{FF} = 0{,}04(1) = 0{,}04$ | $2pqW_{FS} = (0{,}32)(0{,}5) = 0{,}16$ | $W_{SS} = (0{,}64)(0{,}25) = 0{,}16$ |

La media de la aptitud ($W()$ de la población es la suma de las contribuciones proporcionales de los tres genotipos: $W = p^2W_{11} + 2pqW_{12} + q^2W_{22} = 0{,}04 + 0{,}16 + 0{,}16 = 0{,}36$. La media de la aptitud $\bar{W}$ es el promedio de la aptitud de todos los individuos en la población y permite obtener las frecuencias de los genotipos después de la selección.

La frecuencia de un genotipo después de la selección será igual a su contribución proporcional dividida por la aptitud media de la población ($p^2W_{11}/W$ para el genotipo $A^1A^1$, $2pqW_{12}/W$ para el genotipo $A^1A^2$ y $q^2W_{22}/W$ para el genotipo $A^2A^2$) como se muestra en la cuarta fila del cuadro 23-5. Ahora podemos agregar estos valores a nuestro cuadro:

| | $ADH^F\ ADH^F$ | $ADH^F\ ADH^S$ | $ADH^S\ ADH^S$ |
|---|---|---|---|
| Frecuencias genotípicas iniciales: | $p^2 = (0{,}2)^2 = 0{,}04$ | $2pq = 2(0{,}2)(0{,}8) = 0{,}32$ | $q^2 = (0{,}8)^2 = 0{,}64$ |
| Aptitudes: | $W_{FF} = 1$ | $W_{FS} = 0{,}5$ | $W_{22} = 0{,}25$ |
| Contribución proporcional de genotipos a la población: | $p^2W_{FF} = 0{,}04(1) = 0{,}04$ | $2pqW_{FS} = (0{,}32)(0{,}5) = 0{,}16$ | $q^2W_{SS} = (0{,}64)(0{,}25) = 0{,}16$ |
| Frecuencia genotípica relativa después de la selección: | $\frac{p^2W_{FF}}{W} = \frac{0{,}04}{0{,}36} = 0{,}11$ | $\frac{2pqW_{FS}}{W} = \frac{0{,}16}{0{,}36} = 0{,}44$ | $\frac{q^2W_{SS}}{W} = \frac{0{,}16}{0{,}36} = 0{,}44$ |

Luego de calçular las nuevas frecuencias genotípicas, la nueva frecuencia alélica de $ADH^F$ ($p'$) puede determinarse mediante el uso de la fórmula ya familiar (ecuación 23-4):

$$P' = f(ADH^F) = f(ADH^F ADH^F) + {}^1/_2 f(ADH^F ADH^S)$$
$$= 0{,}11 + {}^1/_2 (0{,}44) = 0{,}33$$

y la de $q'$ puede obtenerse por sustracción:

$$q' = 1 - p'$$
$$q' = 1 - p' = 1 - 0{,}33 = 0{,}67$$

Predecimos que la frecuencia de $ADH^F$ aumentará de 0,2 a 0,33.

***Resultados de la selección.*** Los resultados de la selección dependen de las aptitudes relativas de los genotipos. Si tenemos tres genotipos ($A^1A^1$, $A^1A^2$ y $A^2A^2$) con aptitudes $W_{11}$, $W_{12}$ y $W_{22}$, podemos identificar seis tipos diferentes de selección natural (cuadro 23-7). En la selección de tipo 1 un alelo dominante $A^1$ confiere una ventaja de la aptitud; en este caso, las aptitudes de los genotipos $A^1A^1$ y $A^1A^2$ son iguales y superiores a la aptitud de $A^2A^2$ ($W_{11} = W_{12} > W_{22}$). Debido a que el heterocigoto y el homocigoto $A^1A^1$ tienen copias del alelo $A^1$ y producen más descendencia que la que produce el homocigoto $A^2A^2$, la frecuencia del alelo $A^1$ aumentará con el tiempo, mientras que la frecuencia del alelo $A^2$ disminuirá. Esta forma de selección, en la cual un alelo o rasgo se ve favorecido con respecto al otro, se denomina **selección direccional**.

La selección de tipo 2 (cuadro 23-7) es la selección direccional contra un alelo dominante $A^1$ ($W_{11} = W_{12} < W_{22}$). En este caso el alelo $A^2$ aumenta y el alelo $A^1$ disminuye. La selección de tipo 3 y la de tipo 4 también son una selección direccional, pero en estos casos hay dominancia incompleta y el heterocigoto tiene una aptitud que es intermedia entre los dos homocigotos ($W_{11} > W_{12} > W_{22}$ para el tipo 3; $W_{11} < W_{12} < W_{22}$ para el tipo 4). Cuando $A^1A^1$ tiene la aptitud más alta (tipo 3), con el tiempo el alelo $A^1$ aumenta y el alelo $A^2$ disminuye. Cuando $A^2A^2$ tiene la aptitud más alta (tipo 4), con el tiempo, el alelo $A^2$ aumenta y el alelo $A^1$ disminuye. Al final, la selección direccional conduce a la fijación del alelo favorecido y a la eliminación del otro alelo, siempre que en la población no actúe ninguna otra fuerza evolutiva.

Dos tipos de selección (tipo 5 y 6) constituyen situaciones especiales que conducen al equilibrio, en las que no hay ningún cambio adicional en la frecuencia alélica. La selección de tipo 5 se denomina **sobredominancia** o ventaja del heterocigoto. Aquí, el heterocigoto tiene una aptitud superior a las de los dos homocigotos ($W_{11} < W_{12} > W_{22}$). Con la sobredominancia, ambos alelos están favorecidos en el heterocigoto y ningún alelo es eliminado de la población. Al principio, las frecuencias alélicas pueden cambiar porque un homocigoto tiene aptitud más alta que el otro; la dirección del cambio dependerá de los valores de aptitud relativos de los dos homocigotos. Las frecuencias alélicas cambian con la selección sobredominante hasta que se alcanza un equilibrio estable, momento en el cual no hay más cambio. La frecuencia alélica en el equilibrio ($q'$) depende de las aptitudes relativas (por lo general expresadas como coeficientes de selección) de los dos homocigotos:

$$\hat{q} = f(A^2) = \frac{s_{11}}{s_{11} + s_{22}} \qquad (23\text{-}19)$$

donde $s_{11}$ representa el coeficiente de selección del homocigoto $A^1A^1$ y $s_{22}$ representa el coeficiente de selección del homocigoto $A^2A^2$.

El último tipo de selección (tipo 6) es la **subdominancia**, en la cual el heterocigoto tiene menor aptitud que ambos homocigotos ($W_{11} > W_{12} < W_{22}$). La subdominancia conduce a un equilibrio *inestable*; aquí las frecuencias alélicas no cambiarán siempre que estén en equilibrio pero, si son alteradas a partir del punto de equilibrio por alguna otra fuerza evolutiva, se moverán fuera del equilibrio hasta que, al final, un alelo se torne fijo.

## CONCEPTOS CLAVE

La selección natural cambia las frecuencias alélicas; la dirección y la magnitud del cambio dependen de la intensidad de la selección, las proporciones de la dominancia de los alelos y las frecuencias alélicas. La selección direccional favorece un alelo por sobre otro y, al final, conduce a la fijación del alelo favorecido. La sobredominancia conduce a un equilibrio estable con el mantenimiento de ambos alelos en la población. La subdominancia produce un equilibrio inestable porque el heterocigoto tiene menor aptitud que la de los dos homocigotos.

***Tasa de cambio en la frecuencia alélica debido a la selección natural.*** La tasa a la cual un alelo cambia en la frecuencia debido a la selección depende de la intensidad de la selección y las proporciones de dominancia entre los genotipos (**fig. 23-15**). Bajo la selección direccional los alelos dominantes aumentarán con

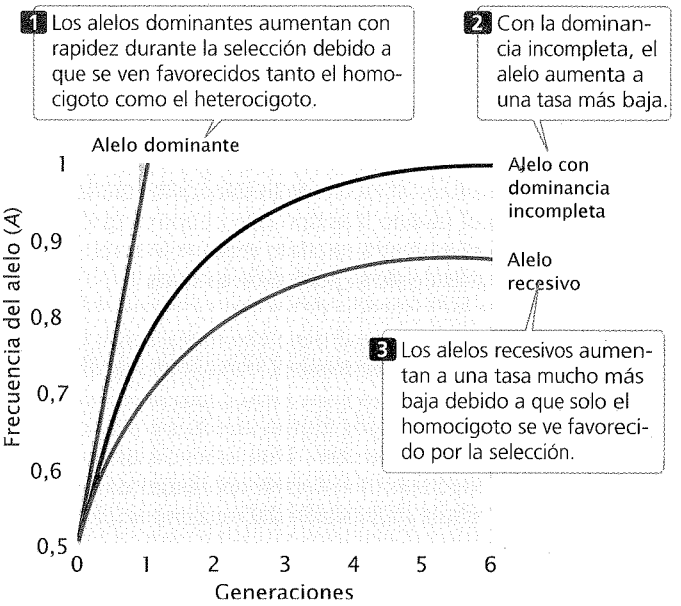



Fig. 23-15. **La tasa de cambio en la frecuencia alélica debido a la selección depende de las proporciones de la dominancia entre los genotipos.** Aquí se muestra el cambio en la frecuencia de un alelo para los tipos diferentes de dominancia con un coeficiente de selección constante.

**Cuadro 23-7** Tipos de selección natural

| Tipo | Relación de aptitud | Forma de selección | Resultado |
|---|---|---|---|
| 1 | $W_{11} = W_{12} > W_{22}$ | Selección direccional contra el alelo recesivo $A^2$ | $A^1$ aumenta, $A^2$ disminuye |
| 2 | $W_{11} = W_{12} < W_{22}$ | Selección direccional contra el alelo dominante $A^1$ | $A^2$ aumenta, $A^1$ disminuye |
| 3 | $W_{11} > W_{12} > W_{22}$ | Selección direccional contra el alelo dominante incompleto $A^2$ | $A^1$ aumenta, $A^2$ disminuye |
| 4 | $W_{11} < W_{12} < W_{22}$ | Selección direccional contra el alelo dominante incompleto $A^1$ | $A^2$ aumenta, $A^2$ disminuye |
| 5 | $W_{11} < W_{12} > W_{22}$ | Sobredominancia | Equilibrio estable, ambos alelos se mantienen |
| 6 | $W_{11} > W_{12} < W_{22}$ | Subdominancia | Equilibrio inestable |

Nota: $W_{11}$, $W_{12}$ y $W_{22}$ representan las aptitudes de los genotipos $A^1A^1$, $A^1A^2$ y $A^2A^2$, respectivamente.

mucha más rapidez que los alelos recesivos debido a que los homocigotos y los heterocigotos están favorecidos. Con la dominancia incompleta el heterocigoto tiene una ventaja selectiva, pero no tanta como el homocigoto; de modo que los alelos dominantes en forma incompleta aumentan en la frecuencia a una tasa más baja que la de los alelos dominantes. Los alelos recesivos se incrementan en una tasa más baja porque solo los homocigotos se ven favorecidos por la selección.

La tasa a la cual la selección cambia las frecuencias alélicas también depende de la frecuencia alélica en sí. Si un alelo ($A^2$) es letal y recesivo, $W_{11} = W_{12} = 1$, mientras que $W_{22} = 0$. La frecuencia del alelo $A^2$ disminuirá con el tiempo (porque el homocigoto $A^2A^2$ no produce descendencia) y la tasa de disminución será proporcional a la frecuencia del alelo recesivo. Cuando la frecuencia del alelo es alta, el cambio en cada generación es relativamente grande pero a medida que la frecuencia del alelo disminuye una proporción mayor de los alelos está en los genotipos heterocigóticos donde son inmunes al efecto de la selección natural (los heterocigotos tienen el mismo fenotipo que el homocigoto favorecido). Así, la selección contra un alelo recesivo raro es muy ineficaz y su eliminación desde la población es lenta.

La relación entre la frecuencia de un alelo recesivo y su tasa de cambio bajo la selección natural tiene una implicación importante. Algunas personas consideran que el tratamiento médico de pacientes con enfermedades recesivas raras causará el aumento del gen de la enfermedad, que por último conducirá a la degeneración del conjunto génico humano. Esta creencia errónea fue la base de las leyes eugénicas que fueron aprobadas en la primera parte del siglo XX con la prohibición del matrimonio de personas con ciertas condiciones genéticas y la autorización de la esterilización involuntaria de otras. Sin embargo, la mayoría de las copias de alelos recesivo raros está presente en los heterocigotos y la selección contra los homocigotos tendrá poco efecto en la frecuencia de un alelo recesivo. Así, si los homocigotos se reproducen o no, tiene poco efecto en la frecuencia del trastorno.

***Mutación y selección natural.*** La mutación recurrente y la selección natural actúan como fuerzas contrarias en los alelos perjudiciales; la mutación aumenta su frecuencia y la selección natural disminuye su frecuencia. Al final, estas dos fuerzas alcanzan un equilibrio, en el cual el número de alelos agregados por la mutación está equilibrado por el número de alelos eliminados por la selección.

La frecuencia de un alelo en equilibrio ($q$) es igual a la raíz cuadrada de la tasa de mutación dividida por el coeficiente de selección:

$$\hat{q} = \sqrt{\frac{\mu}{s}} \qquad (23\text{-}20)$$

Cuando la selección actúa en un alelo dominante, se puede demostrar que la frecuencia del mismo en equilibrio es

$$\hat{q} = \frac{\mu}{s} \qquad (23\text{-}21)$$

La acondroplasia (descrita en cap. 17) es un tipo común de enanismo humano que es resultado de un gen dominante. Las personas con esta condición son fértiles, aunque sólo producen alrededor del 74% de los niños en comparación con los individuos sin acondroplasia. En consecuencia, la aptitud de las personas con acondroplasia promedia 0,74 y el coeficiente de selección ($s$) es 1 - $W$ o 0,26. Si asumimos que la tasa de mutación para la acondroplasia es alrededor de $3 \times 10^{-5}$ (una tasa de mutación típica en los seres humanos), entonces podemos predecir que la frecuencia de equilibrio para el alelo de la acondroplasia será $q$ = (0,00003/0,26) = 0,0001153. Esta frecuencia está cerca de la frecuencia real de la enfermedad.

**CONCEPTOS CLAVE**

La mutación y la selección natural actúan como fuerzas contrarias en los alelos perjudiciales: la mutación tiende a aumentar su frecuencia y la selección natural tiende a disminuir su frecuencia, lo que termina por producir un equilibrio.

## INTEGRACIÓN DE CONCEPTOS

### Efectos generales de las fuerzas evolutivas

Usted ya conoce los cuatro procesos que provocan el cambio en las frecuencias alélicas de una población: mutación, migración, deriva genética y selección natural. En el cuadro 23-8 se resumen los efectos a corto y largo plazo sobre las frecuencias alélicas. En algunos casos estos cambios continúan hasta que un alelo se elimina y el otro se fija en la población. La deriva genética y la selección direccional producirán al final la fijación, siempre que estas fuerzas sean las únicas que actúan en una población. Con las otras fuerzas evolutivas, las frecuencias alélicas cambian hasta que se alcanza un punto de equilibrio y luego no hay ningún cambio adicional en la frecuencia alélica. La mutación, la migración y algunas formas de selección natural pueden conducir al equilibrio estable (véase cuadro 23-8).

Las diferentes fuerzas evolutivas afectan tanto la variación genética dentro de las poblaciones como la divergencia genética entre las poblaciones. En el cuadrante superior izquierdo de la **figura 23-16** se enumeran las fuerzas evolutivas que mantienen o aumentan la variación genética dentro de las poblaciones. Estas fuerzas incluyen algunos tipos de selección natural, como la sobredominancia, en la que ambos alelos se ven favorecidos. La mutación y la migración también aumentan la variación genética dentro de las poblaciones porque introducen alelos nuevos en la población. En el cuadrante inferior izquierdo de la figura 23-16 se enumeran las fuerzas evolutivas que disminuyen la variación genética dentro de las poblaciones. Estas fuerzas incluyen la deriva genética que disminuye la variación a través de la fijación de alelos y algunas formas de selección natural como la selección direccional.

Las diversas fuerzas evolutivas también afectan la cantidad de divergencia genética entre las poblaciones. Si bien la selección natural aumenta la divergencia entre las poblaciones si alelos diferentes se ven favorecidos en las poblaciones diferentes, también puede *disminuir* la divergencia entre las poblaciones mediante el beneficio del mismo alelo en las poblaciones diferentes. La mutación casi siempre aumenta la divergencia entre las poblaciones dado que en cada población se originan mutaciones diferentes. La deriva genética también aumenta la divergencia entre las poblaciones porque los cambios en las frecuencias alélicas debido a la deriva son aleatorios y es probable que cambien en direcciones diferentes en poblaciones separadas. La migración, por otra parte, disminuye la divergencia entre las poblaciones porque determina que las poblaciones sean similares en su composición genética.

| | Dentro de las poblaciones | Entre las poblaciones |
|---|---|---|
| Aumento de la variación genética | **Mutación<br>Migración<br>Algunos tipos de selección natural** | **Mutación<br>Deriva genética<br>Algunos tipos de selección natural** |
| Disminución de la variación genética | **Deriva genética<br>Algunos tipos de selección natural** | **Migración<br>Algunos tipos de selección natural** |

Fig. 23-16. **La mutación, la migración, la deriva genética y la selección natural tienen efectos diferentes en la variación genética dentro de las poblaciones y en la divergencia genética entre las poblaciones.**

La migración y la deriva genética actúan en direcciones opuestas: la migración aumenta la variación genética dentro de las poblaciones y disminuye la divergencia entre ellas, mientras que la deriva genética disminuye la variación genética dentro de las poblaciones y aumenta la divergencia entre ellas. La mutación aumenta tanto la variación dentro de las poblaciones como la divergencia entre ellas. La selección natural puede aumentar o disminuir la variación dentro de las poblaciones y aumentar o disminuir la divergencia entre ellas.

Es importante tener presente que las poblaciones reales son afectadas de manera simultánea por muchas fuerzas evolutivas. Aquí se han examinado los efectos de la mutación, la migración, la deriva genética y la selección natural en el aislamiento de modo que la influencia de cada proceso fuese clara. Sin embargo, en el mundo real las poblaciones suelen ser afectadas por varias fuerzas evolutivas al mismo tiempo y la evolución es resultado de la interacción compleja de numerosos procesos.

## Evolución molecular

Durante muchos años no fue posible examinar los genes en forma directa y la biología evolutiva estaba confinada en gran medi-

**Cuadro 23-8** Efectos de diferentes fuerzas evolutivas en las frecuencias alélicas dentro de las poblaciones

| Fuerza | Efecto a corto plazo | Efecto a largo plazo |
|---|---|---|
| Mutación | Cambio de la frecuencia alélica | Equilibrio alcanzado entre las mutaciones directas e inversas |
| Migración | Cambio de la frecuencia alélica | Equilibrio alcanzado cuando las frecuencias alélicas de la población de origen y receptora son iguales |
| Deriva genética | Cambio de la frecuencia alélica | Fijación de un alelo |
| Selección natural | Cambio de la frecuencia alélica | Selección direccional: fijación de un alelo<br>Selección sobredominante: se alcanza el equilibrio |

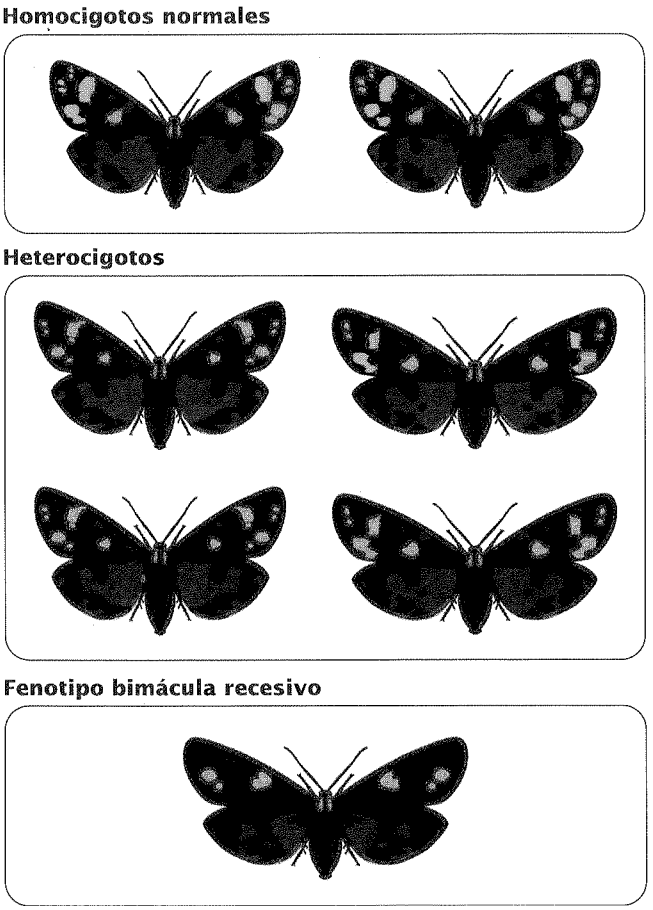



Fig. 23-17. **Al comienzo los genetistas poblacionales se vieron obligados a basarse en rasgos fenotípicos que tuvieran una base genética simple.** La variación en los patrones de manchado de la mariposa *Panaxia dominula* es un ejemplo.

da al estudio del modo en que los fenotipos cambian con el paso del tiempo. Los tremendos adelantos en la genética molecular en los últimos años tornaron posible investigar el cambio evolutivo en forma directa mediante el análisis de las proteínas y las secuencias de ácidos nucleicos. Estos datos moleculares ofrecen varias ventajas para el estudio del proceso y el patrón de evolución:

1. **Los datos moleculares son genéticos.** La evolución es resultado del cambio genético en el transcurso del tiempo. Los rasgos anatómicos, del comportamiento y fisiológicos a menudo tienen una base genética, pero la relación entre los genes de base y el rasgo puede ser compleja. La variación de las proteínas y de la secuencia de ácidos nucleicos tiene una base genética clara que suele ser fácil de interpretar.

2. **Los métodos moleculares pueden utilizarse con todos los organismos.** Los estudios tempranos de genética de la población se basaron en rasgos genéticos simples como grupos sanguíneos humanos, patrones de formación de bandas en los caracoles o patrones de manchado en mariposas (**fig. 23-17**), los cuales están restringidos a un grupo pequeño de organismos. Sin embargo, todos los organismos vivos tienen proteínas y ácidos nucleicos; por ende, los datos moleculares pueden recolectarse de cualquier organismo.

3. **Los métodos moleculares pueden aplicarse a una cantidad inmensa de variación genética.** Con los métodos moleculares es posible acceder a una cantidad enorme de datos. Por ejemplo, el genoma humano contiene más de 3 mil millones de pares de bases de DNA, que constituye una dotación grande de información sobre nuestra evolución.

4. **Todos los organismos pueden compararse con el uso de algunos datos moleculares.** Cuando se intenta evaluar la historia evolutiva de organismos relacionados de modo distante a menudo es difícil porque tienen pocas características en común. Las relaciones evolutivas entre angiospermas tradicionalmente se evaluaron mediante la comparación de la anatomía floral, mientras que las relaciones evolutivas de las bacterias fueron determinadas por sus propiedades nutricionales y tintoriales. Dado que las plantas y las bacterias tienen muy pocas características estructurales en común en el pasado fue difícil evaluar la manera en que se relacionan entre sí. Todos los organismos tienen ciertos rasgos moleculares en común, como las secuencias de RNA ribosómico y algunas proteínas fundamentales. Estas moléculas ofrecen una base válida para las comparaciones entre todos los organismos.

5. **Los datos moleculares son cuantificables.** Los datos de proteínas y secuencia de los ácidos nucleicos son precisos, exactos y fáciles de cuantificar, lo que facilita la valoración objetiva de las relaciones evolutivas.

6. **Los datos moleculares proporcionan a menudo información sobre el proceso de evolución.** Los datos moleculares pueden revelar indicios importantes sobre el proceso de evolución. Por ejemplo, los resultados de un estudio de secuencias de DNA han revelado que un tipo de resistencia a los insecticidas en los mosquitos tal vez se haya originado por una sola mutación que con posterioridad se diseminó por todo el mundo.

7. **La base de datos sobre información molecular es grande y cada vez mayor.** En la actualidad esta base de datos de secuencias de DNA y proteínas puede utilizarse para hacer comparaciones evolutivas e inferir los mecanismos de evolución.

Los estudios de la evolución molecular abarcan tres áreas principales. Primero, gran parte de la investigación pasada se centró en determinar la magnitud y las causas de variación genética en las poblaciones naturales. Las técnicas moleculares permiten que estos aspectos sean dirigidos en forma directa mediante el examen de la variación de la secuencia en las proteínas y el DNA. Una segunda área de investigación examina los procesos moleculares que influyen en los acontecimientos evolutivos y los resultados de estos estudios han dilucidado mecanismos y procesos evolutivos nuevos que no se sospechaban antes de la aplicación de técnicas moleculares a la biología evolutiva. Una tercera área de investigación en la evolución molecular aplica las técnicas moleculares para construir las filogenias (árboles evolutivos) de varios grupos de organismos. Una historia evolutiva detallada se encuentra en las secuencias de DNA de cada organismo y las técnicas moleculares permiten leer esta historia.

## CONCEPTOS CLAVE

Las técnicas y los datos moleculares ofrecen varias ventajas para los estudios evolutivos. Los datos moleculares 1) son de naturaleza genética y pueden investigarse en todos los organismos, 2) proporcionan potencialmente grandes conjuntos de datos, 3) permiten comparar todos los organismos mediante el empleo de las mismas características, 4) son cuantificables con facilidad y 5) proporcionan información sobre el proceso de evolución.

## Variación de las proteínas

El estudio de las cantidades y los tipos de variación genética en las poblaciones naturales es central para el análisis de la evolución. En el caso de muchos rasgos la interacción compleja de muchos genes y factores ambientales determina el fenotipo y fue difícil la evaluación de la cantidad de variación genética mediante el examen de la variación fenotípica. El adelanto decisivo para examinar la evolución al nivel molecular fue la aplicación de la electroforesis (fig. 18-4) a los estudios de la población. Esta técnica separa macromoléculas, como proteínas o ácidos nucleicos, sobre la base de su tamaño y carga eléctrica. En 1966 Richard Lewontin y John Hubby extrajeron proteínas de las moscas de la fruta silvestres, separaron las proteínas por electroforesis y las tiñeron para enzimas específicas. Al examinar el patrón de bandas en geles pudieron asignar genotipos a las moscas individuales y cuantificar la cantidad de variación genética en las poblaciones naturales. En el mismo año Harry Harris cuantificó la cantidad de variación genética en las poblaciones humanas mediante el uso de la misma técnica. En la actualidad la variación de las proteínas se ha examinado en centenares de especies diferentes mediante la electroforesis de las proteínas **(fig. 23-18)**.

***Mediciones de la variación genética.*** La cantidad de variación genética en las poblaciones suele medirse por dos parámetros. La **proporción de loci polimórficos** es la proporción de loci examinados en los cuales hay más de un alelo presente en una población. Si examináramos 30 loci diferentes y encontráramos dos o más alelos presentes en 15 de estos loci, el porcentaje de loci polimórficos sería de $^{15}/_{30} = 0{,}5$. La **heterocigosidad esperada** es la proporción de individuos que se espera sean heterocigóticos en un locus en las condiciones de Hardy-Weinberg, la cual es $2pq$ cuando hay dos alelos presentes en la población. Con frecuencia se prefiere la heterocigosidad esperada a la heterocigosidad observada porque la primera es independiente del sistema de cruzamiento de un organismo. Por ejemplo, si una especie se autofertiliza, puede tener poca heterocigosidad o ninguna, pero aún tiene variación genética considerable que se descubrirá por la heterocigosidad esperada. De modo típico la heterocigosidad esperada se calcula para varios loci y luego se promedia con todos los loci examinados.

El porcentaje de loci polimórficos y la heterocigosidad esperada se han determinado por electroforesis de las proteínas para varias especies (cuadro 23-9). Alrededor de un tercio parte de todos los loci de proteínas es polimórfico y la heterocigosidad esperada promedia cerca del 10%, aunque hay una diversidad considerable entre las especies. Sin embargo, en realidad estas medidas infravaloran la verdadera cantidad de variación genética porque la electroforesis de proteínas no detecta algunas sustituciones de aminoácidos; ni detecta la variación genética en el DNA que no alteran los aminoácidos de una proteína (codones sinónimos y variación en regiones no codificantes del DNA).

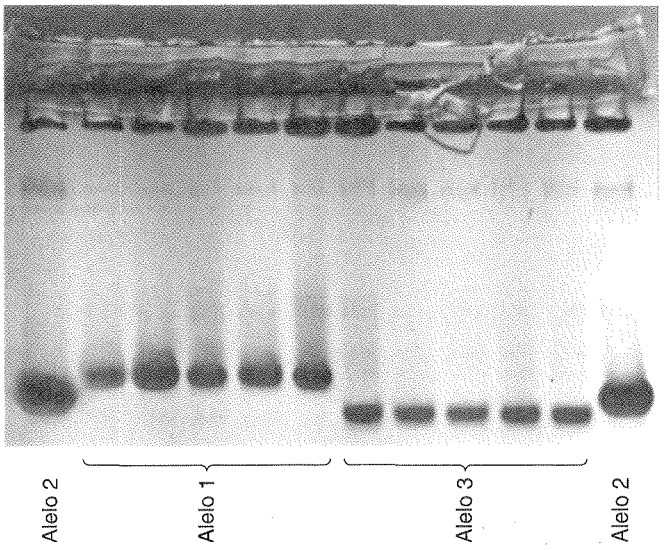



Fig. 23-18. **La variación molecular en las proteínas se revela por electroforesis.** Las muestras de tejido de *Drosophila pseudoobscura* fueron sometidas a electroforesis y teñidas para esterasa. Las esterasas codificadas por alelos diferentes migran a distancias distintas. En el gel se muestran homocigotos para tres alelos diferentes.

***Explicaciones de la variación de proteínas.*** A fines de la década de 1970 los genetistas reconocieron que la mayoría de las poblaciones posee cantidades grandes de variación genética, aunque la importancia evolutiva de este hecho no era del todo clara. Para responder a la presencia de la extensa variación molecular en las proteínas se propusieron dos hipótesis contrarias. La **hipótesis de la mutación neutral** postuló que la variación molecular revelada por electroforesis de las proteínas es neutral desde el punto de vista de la adaptación; es decir, los individuos con variantes moleculares diferentes tienen aptitud igual en tamaños reales de población. Esta hipótesis no propone que las proteínas sean carentes de función; más bien, sugiere que la mayoría de las variantes presentan una funcionalidad equivalente. Dada esta equivalencia funcional de las variantes la selección natural no diferencia entre ellas y su evolución se forma en gran medida por procesos al azar de deriva genética y mutación. Si bien la hipótesis de la mutación neutral acepta que la selección natural es una fuerza importante en la evolución, considera a la selección como un proceso que favorece al "mejor" alelo mientras elimina a otros. Propone que, cuando la selección es importante, habrá *poca* variación genética.

Por otro lado, la **hipótesis del equilibrio** propone que la variación genética en las poblaciones naturales se mantiene por selección que favorece la variación (selección fluctuante). La sobredominancia en la cual el heterocigoto tiene aptitud más elevada que la de cualquier homocigoto es un tipo de selección fluctuante. En esta hipótesis las variantes moleculares no son equivalentes desde el punto de vista fisiológico y no tienen la misma aptitud. En cambio, la variación genética dentro de las poblaciones naturales se forma en gran medida por la selección y, cuando la selección es importante, habrá *mucha* variación.

**Cuadro 23-9** Proporción de loci polimórficos y heterocigosidad en el caso de organismos diferentes, determinadas por electroforesis de las proteínas

| Grupo | Número de especies | Proporción de loci polimórficos | | Heterocigosidad | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Media | DS* | Media | DS* |
| Plantas | 15 | 0,26 | 0,17 | 0,07 | 0,07 |
| Invertebrados (con exclusión de los insectos) | 28 | 0,40 | 0,28 | 0,10 | 0,07 |
| Insectos (con exclusión de *Drosophila*) | 23 | 0,33 | 0,20 | 0,07 | 0,08 |
| *Drosophila* | 32 | 0,43 | 0,13 | 0,14 | 0,05 |
| Peces | 61 | 0,15 | 0,01 | 0,05 | 0,04 |
| Anfibios | 12 | 0,27 | 0,13 | 0,08 | 0,04 |
| Reptiles | 15 | 0,22 | 0,13 | 0,05 | 0,02 |
| Aves | 10 | 0,15 | 0,11 | 0,05 | 0,04 |
| Mamíferos | 46 | 0,15 | 0,10 | 0,04 | 0,02 |

*DS, desviación estándar de la media.
Fuente: de L. E. Mettler, T. G. Gregg, y H. E. Schaffer, *Population Genetics and Evolution*, 2ª ed. (Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1988), cuadro 9-2. Datos originales de E. Nevo, Genetic variation in natural populations: Patterns and theory, *Theoretical Population Biology* 13(1978):121-177.

Muchos esfuerzos para demostrar una hipótesis o la otra fracasaron, porque en realidad no era clara la cantidad de variación precisa presente (cabe recordar que la electroforesis de proteínas detecta solo *alguna* variación genética) y porque ambas hipótesis son capaces de explicar muchos patrones diferentes de variación genética. Los resultados de estudios más recientes que proporcionan información directa sobre la variación de la secuencia de DNA revelan que gran parte de la variación al nivel del DNA tiene poco efecto evidente en el fenotipo y por consiguiente es probable que sea neutral.

**CONCEPTOS CLAVE**

La aplicación de la electroforesis al estudio de la variación de las proteínas en poblaciones naturales reveló que la mayoría de los organismos posee una gran cantidad de variación genética. La hipótesis de la mutación neutral postula que la mayor parte de la variación molecular es neutral con respecto a la selección natural y se forma en gran medida por mutación y deriva genética. La hipótesis del equilibrio postula que la variación molecular se mantiene por una selección equilibrada que favorece la variación genética.

## Variación de la secuencia de DNA

El desarrollo de técnicas para el aislamiento, la restricción y la secuenciación del DNA en los últimos veinticinco años ha proporcionado herramientas poderosas para detectar, cuantificar e investigar la variación genética. La aplicación de estas técnicas ha brindado una descripción detallada de la variación molecular.

***Variación del sitio de restricción.*** Una de las primeras técnicas para detectar y analizar la variación genética en las secuencias de DNA fue el uso de enzimas de restricción. Cada enzima de restricción reconoce y corta una secuencia particular de nucleótidos de DNA, conocida como sitio de restricción de esa enzima (cap. 18). La variación en la presencia de un sitio de restricción se denomina polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*; fig. 18-29). Cada enzima de restricción reconoce un número limitado de sitios de nucleótidos en una pieza particular de DNA pero, si se utilizan varias enzimas de restricción diferentes y se supone que los sitios reconocidos por las enzimas son secuencias aleatorias, los RFLP pueden utilizarse para estimar la cantidad de variación en el DNA y la proporción de nucleótidos que difiere entre los organismos. Asimismo, los RFLP pueden utilizarse para analizar la estructura genética de las poblaciones y para evaluar las relaciones evolutivas entre los organismos. También fueron muy utilizados en estudios evolutivos antes del desarrollo de métodos rápidos y de bajo costo para la secuenciación directa del DNA y aún hoy el análisis de restricción se emplea en estudios de evolución molecular. Sin embargo, el uso de enzimas de restricción para analizar la variación en la secuencia de DNA proporciona un cuadro incompleto de la variación subyacente dado que solo detecta variación en los sitios de restricción.

En una aplicación evolutiva de los RFLP Nicholas Georgiadis y col. estudiaron las relaciones genéticas entre elefantes africanos (*Loxodonta africana*, **fig. 23-19**) pertenecientes a 10 áreas protegidas de África. Se extrajo DNA mitocondrial (mtDNA) a partir de muestras recolectadas de 270 elefantes y se lo amplificó con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; véanse pp. 530-532 en cap.18). Luego, se escindió el mtDNA con 10 enzimas de restricción diferentes y los RFLP se detectaron con electroforesis en gel. El grado de diferencias genéticas entre elefantes provenientes de sitios diferentes se midió a partir de la variación en la se-

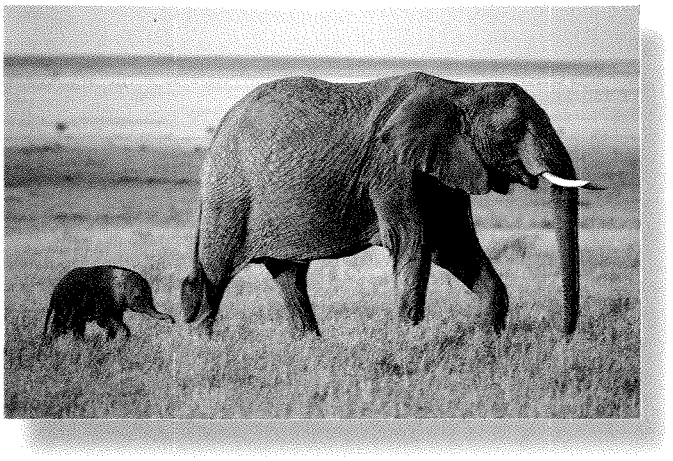


Fig. 23-19. **Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción se han utilizado para estudiar la estructura de la población y el flujo génico entre poblaciones del elefante africano *Loxodonta africana*.** (Digital Vision.)

cuencia revelada por los RFLP. Los resultados del estudio mostraron que si bien a lo largo de África las poblaciones de elefantes presentan diferencias genéticas, no hay una subdivisión regional importante en su estructura genética. Sobre la base de los patrones de variación los investigadores concluyeron que los elefantes tienen una historia poblacional compleja, con poblaciones subdivididas que exhiben flujo génico intermitente.

***Variación microsatélite.*** Los microsatélites son secuencias cortas de DNA que existen en copias múltiples repetidas en tándem (véase p. 543 en cap. 18). Es frecuente la variación del número de copias de las repeticiones y a menudo los organismos individuales difieren en el número de copias repetidas. Los microsatélites pueden detectarse mediante el uso de PCR. Se utilizan pares de cebadores que flanquean una región de copias repetidas de la secuencia. Los fragmentos de DNA sintetizados en la reacción PCR varían en longitud, según el número de repeticiones en tándem presentes (fig. 18-32). El DNA de un organismo individual con más repeticiones producirá un segmento amplificado más largo. Luego de completar la PCR los fragmentos amplificados se separan con el uso de electroforesis en gel y se tiñen; se produce una serie de bandas en un gel. Los patrones de bandas que se generan representan diferentes alelos (variantes en la secuencia de DNA) y pueden utilizarse para cuantificar la variación genética, evaluar las relaciones genéticas entre organismos individuales y cuantificar las diferencias genéticas de la población. Una ventaja del empleo de microsatélites es que la reacción PCR puede usarse en cantidades muy pequeñas de DNA y es rápida. Los fragmentos amplificados pueden marcarse con fluorescencia y detectarse mediante un láser, lo que permite que el proceso sea automatizado.

David Coltman y col. utilizaron la variación microsatélite para estudiar la paternidad en el borrego o carnero cimarrón (**fig. 23-20**) y mostraron que la caza deportiva para trofeos ha reducido el peso y el tamaño de los cuernos de los animales. Se recolectaron muestras de sangre, pelo y tejido de la oreja de los borregos cimarrón en Ram Mountain en Alberta, Canadá, una población controlada desde 1971. La extracción de DNA desde las muestras tisulares y su amplificación con PCR reveló variación en 20 loci microsatélites. Sobre la base de la variación microsatélite se asignó la paternidad a 241 carneros y se establecieron las relaciones familiares de las ovejas. Mediante el uso de estas relaciones familiares y las técnicas genéticas cuantitativas descritas en el capítulo 22, los genetistas pudieron mostrar que el peso del carnero y el tamaño de los cuernos tenían una heredabilidad elevada y exhibían una firme correlación genética positiva (véase p. 665). A menudo los cazadores de trofeo cazan en forma selectiva carneros con cuernos grandes antes de que puedan reproducirse. Esta presión selectiva ha generado una respuesta a la selección: los carneros están desarrollando cuernos más pequeños. Entre 1971 y 2002 el tamaño de los cuernos en la población disminuyó alrededor de un cuarto. Debido a la correlación genética positiva (véanse pp. 665-667 en cap. 22) entre el tamaño de los cuernos y del cuerpo el tamaño corporal de los carneros también está disminuyendo. Lamentablemente la caza de borregos con cuernos grandes para trofeo condujo a la disminución de los numerosos rasgos preciados por los cazadores. Este estudio ilustra el uso de microsatélites en un estudio evolutivo que tiene aplicación práctica.

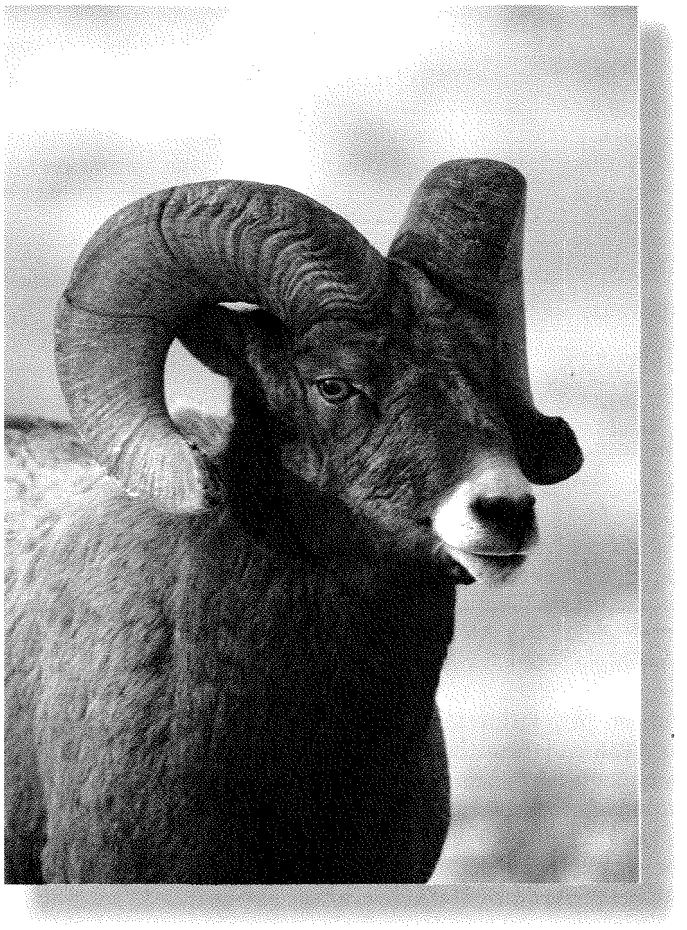


Fig. 23-20. **La variación microsatélite se ha utilizado para estudiar la respuesta del borrego cimarrón *(Ovis canadensis)* a la presión selectiva sobre el tamaño de los cuernos debido a la caza deportiva para trofeos.** (Eyewire.)

***Variación detectada por la secuenciación del DNA.*** El desarrollo en los últimos diez años de técnicas para la secuenciación rápida y de bajo costo del DNA (véanse pp. 559-560 en cap. 19) ha convertido a este tipo de información en una herramienta im-

**Cuadro 23-10** Personas HIV positivas incluidas en un estudio de aislamientos de HIV provenientes de una clínica odontológica en Florida

| Persona | Sexo | Factores de riesgo conocidos | *Diferencias promedio en las secuencias de DNA (%)* | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Del HIV del dentista** | **Del HIV de los controles** |
| Dentista | M | Sí | | 11,0 |
| Paciente A | F | No | 3,4 | 10,9 |
| Paciente B | F | No | 4,4 | 11,2 |
| Paciente C | M | No | 3,4 | 11,1 |
| Paciente E | F | No | 3,4 | 10,8 |
| Paciente G | M | No | 4,9 | 11,8 |
| Paciente D | M | Sí | 13,6 | 13,1 |
| Paciente F | M | Sí | 10,7 | 11,9 |

Fuente: de C. Ou, y col., *Science* 256(1992):1165-1171, cuadro 1.

portante para los estudios poblacionales y evolutivos. A menudo los datos de la secuencia de DNA revelan procesos que influyen en la evolución y son invaluables para determinar las relaciones evolutivas de organismos diferentes. El uso de PRC para producir el DNA utilizado en las reacciones de secuenciación significa que los datos pueden obtenerse a partir de una muestra inicial muy pequeña de DNA.

Un ejemplo del uso de los datos de la secuencia de DNA para descifrar las relaciones evolutivas es un caso poco habitual de infección por HIV en una clínica odontológica en Florida. En julio de 1990 los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos informaron que una mujer joven en Florida (identificada después como Kimberly Bergalis) se había convertido en HIV positiva después de sufrir un procedimiento dental invasivo realizado por un dentista con SIDA. Bergalis no tenía ningún factor de riesgo conocido para la infección por HIV y ningún contacto conocido con otras personas cero positivas. Los CDC reconocieron que Bergalis podría haber adquirido la infección a partir de su dentista. Con posterioridad, el dentista escribió a todos sus pacientes y les sugirió que se realizaran pruebas para HIV. En 1992 siete de los pacientes del dentista mostraron ser HIV positivos y luego este número aumentó a diez.

El dentista recibió su primer diagnóstico de infección por HIV en 1986 y comenzó a desarrollar síntomas de SIDA en 1987, pero continuó con la práctica de la cirugía dental durante otros 2 años. Todos sus pacientes HIV positivos habían recibido procedimientos dentales invasivos, como tratamientos de conductos y extracciones dentales, en el período cuando el dentista fue infectado. Entre los siete pacientes estudiados al comienzo por las CDC (pacientes A-G, cuadro 23-10) dos conocían los factores de riesgo para la infección por HIV (drogadicción intravenosa, conducta homosexual o relaciones sexuales con personas infectadas por HIV) y un tercio tenía posibles factores de riesgo pero no confirmados.

Para determinar si el dentista había infectado a sus pacientes los CDC realizaron un estudio de evolución molecular de aislamientos de HIV del dentista y de los pacientes. El HIV sufre evolución rápida, lo que posibilita rastrear la vía de su transmisión. Esta evolución rápida también permite que el HIV desarrolle con rapidez resistencia a los fármacos, hecho que dificulta el desarrollo de un tratamiento para el SIDA.

Se recolectaron muestras de sangre del dentista, de los pacientes y de un grupo de 35 controles locales (otras personas infectadas por HIV que vivían dentro de los 150 km de la práctica dental pero que no tenían ningún contacto conocido con el dentista). El DNA se extrajo de los glóbulos blancos y se amplificó un fragmento de 680 bp del gen *env* de la envoltura del virus por PCR. Luego se secuenciaron y compararon los fragmentos provenientes del dentista, de los pacientes y de los controles locales.

En el cuadro 23-10 se muestra la divergencia entre las secuencias obtenidas a partir del dentista, los siete pacientes y los controles. El DNA viral tomado de los pacientes sin factores de riesgo confirmados (pacientes A, B, C, E y G) difirió del DNA viral del dentista entre el 3,4% y el 4,9%, mientras que el DNA viral de los controles difirió del dentista por un promedio del 11%. Las secuencias virales recolectadas de cinco pacientes (A, B, C, E y G) se relacionaron en forma más estrecha con las secuencias virales recolectadas del dentista que con las secuencias virales de la población general, lo que sugiere con firmeza que estos pacientes adquirieron su infección por HIV a partir del dentista. Sin embargo, los aislamientos virales de los pacientes D y F (pacientes con factores de riesgo confirmados) difirieron de los del dentista en 10,7% y 13,6%, lo que sugiere que estos dos pacientes no adquirieron su infección a partir del dentista.

Un análisis de las relaciones evolutivas de las secuencias virales **(fig. 23-21)** confirmó que el virus tomado del dentista tenía una relación evolutiva próxima con los virus tomados de los pacientes A, B, C, E y G. Los virus de los pacientes D y F, con factores de riesgo conocidos, no eran más similares al virus del dentista que a los virus de los controles locales, lo que indica que con mayor probabilidad el dentista infectó a cinco de sus pacientes, mientras que los otros dos adquirieron sus infecciones en otra parte. De tres pacientes HIV positivos adicionales que se han identificado desde 1992, solo uno tenía secuencias virales estrechamente relacionadas con las del dentista.

El estudio de aislamientos de HIV del dentista y sus pacientes proporciona un ejemplo excelente de la relevancia de los estudios

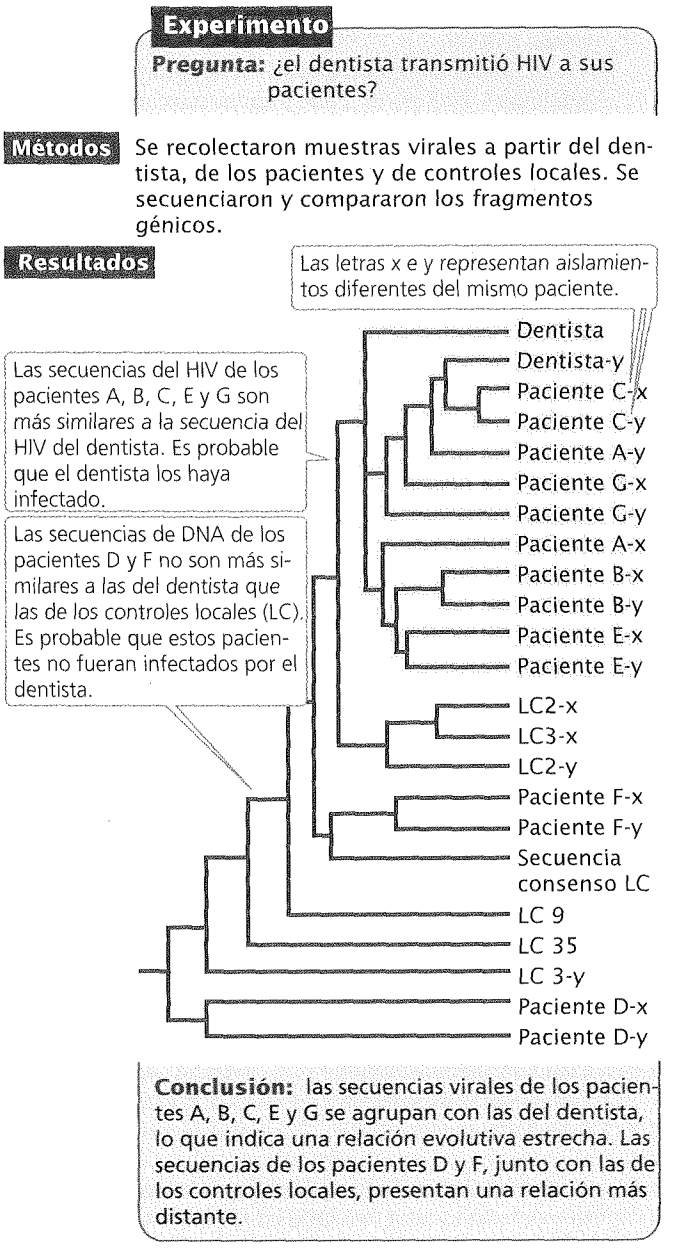



Fig. 23-21. **Árbol evolutivo que muestra las relaciones de los aislamientos de HIV de un dentista, siete de sus pacientes (A a G) y otras personas HIV positivas de la misma región (controles locales, LC).** La filogenia se basa en secuencias de DNA tomadas del gen de la envoltura del virus. (De C. Ou, y col. Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice, *Science* 256(1992): 1167.)

evolutivos moleculares en los problemas del mundo real. Si bien sigue siendo un misterio la forma por la cual el dentista infectó a sus pacientes durante sus visitas a su consultorio, esta situación es sin duda poco habitual. Un estudio de casi 16 000 pacientes tratados por prestadores de la salud HIV positivos no mostró ni un solo caso de transmisión confirmada de HIV del prestador al paciente.

## CONCEPTOS CLAVE

La variación en la secuencia de nucleótidos del DNA puede analizarse mediante el uso de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, mirosatélites y datos provenientes de la secuenciación directa del DNA.

## Filogenias moleculares

Un uso importante de los datos de la secuencia molecular es la reconstrucción de las conexiones evolutivas entre los organismos. Las relaciones evolutivas entre un grupo de organismos se denominan **filogenia** y la representación gráfica de estas relaciones **árbol filogenético**. Como se muestra en la **figura 23-22**, un árbol filogenético representa las relaciones evolutivas entre diferentes organismos de la misma manera en la que un árbol genealógico representa las relaciones genealógicas entre los miembros de la familia.

Dado que la mayor parte de la evolución se produce a lo largo de períodos de tiempo prolongados y no es pasible de observación directa los biólogos deben reconstruir las filogenias infiriendo las relaciones evolutivas entre los organismos presentes en la actualidad. Si bien el descubrimiento de fósiles de organismos ancestrales puede ayudar en la reconstrucción de filogenias, a menudo el registro de fósiles es demasiado escaso como para ser de mucha ayuda. Por tanto, con frecuencia los biólogos se ven restringidos al análisis de las características en los organismos actuales para determinar sus relaciones evolutivas. En el pasado las relaciones filogenéticas se reconstruían sobre la base de características fenotípicas, a menudo rasgos anatómicos. En la actualidad suelen utilizarse datos moleculares que incluyen secuencias de proteínas y DNA para construir árboles filogenéticos. Ya consideramos en este capítulo (pp. 697-698) algunas de las ventajas del uso de los datos moleculares para el estudio de las relaciones evolutivas entre los organismos.

***Características de los árboles filogenéticos.*** Las filogenias se reconstruyen en gran medida mediante la inferencia de cambios que se hayan producido en características homólogas. Estas características evolucionaron a partir del mismo carácter en un antepasado común. Por ejemplo, la pata delantera de un ratón y el ala de un murciélago son estructuras homólogas porque ambos evolucionaron a partir de la extremidad delantera de un mamífero primitivo que fue un antecesor tanto del ratón como del murciélago. Pese a que estos dos rasgos anatómicos parecen diferentes y tienen funciones diferentes, el examen detallado de su estructura y desarrollo revela que en realidad son homólogos. Así, dado que el ratón y el murciélago tienen éste y otros rasgos homólogos en común sabemos que son mamíferos relacionados. De manera similar, las secuencias de DNA son homólogas si dos secuencias actuales evolucionaron a partir de una sola secuencia presente en un antepasado. Por ejemplo, todos los organismos eucariontes tienen un gen para el citocromo *c*, una enzima que ayuda a llevar a cabo la respiración oxidativa. Se supone que este gen se originó en un solo organismo en un pasado distante y luego fue transmitido a los descendientes de ese antepasado primitivo. En la actualidad todas las copias del gen del citocromo *c* son homólogas porque todas evolucionaron a partir de la misma copia ori-

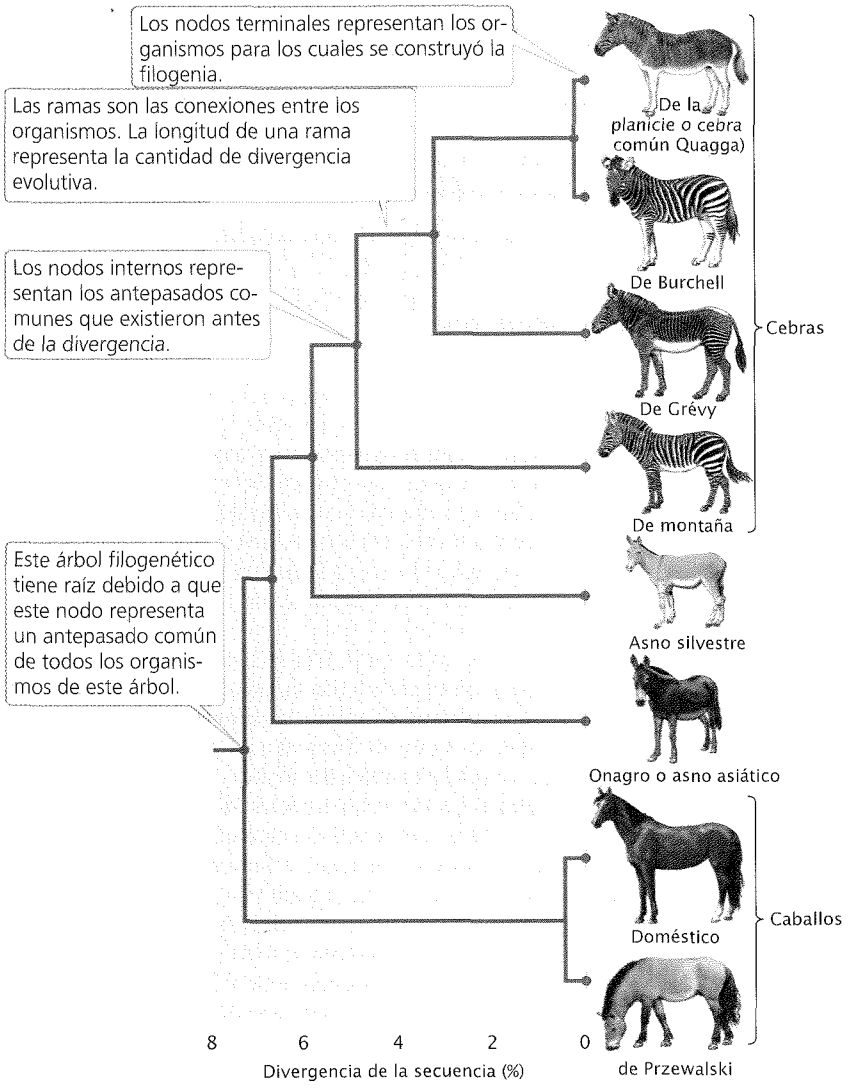



Fig. 23-22. **Un árbol filogenético es una representación gráfica de las relaciones evolutivas entre un grupo de organismos.**

ginal en el antepasado distante de todos los organismos que poseen este gen.

Un árbol filogenético (fig. 23-22) consiste en **nodos** que representan los diferentes organismos que se comparan, los cuales pueden ser individuos, poblaciones o especies diferentes. Los nodos terminales (localizados al final de las ramas más externas del árbol) representan organismos para los cuales se han obtenido datos, por lo general organismos actuales. Los nodos internos representan ancestros comunes que existieron antes de que tuviese lugar la divergencia entre organismos. En la mayoría de los casos los nodos internos representan antepasados inferidos a partir del análisis. Los nodos se conectan por **ramas**, que pueden representar las conexiones evolutivas entre organismos. En muchos árboles filogenéticos las longitudes de las ramas representan la cantidad de divergencia evolutiva que se ha producido entre los organismos. Cuando un nodo interno representa un antepasado común a todos los demás nodos en el árbol, se habla de **árbol con raíz**. Éste suele obtenerse mediante la inclusión en el análisis de un organismo que se relaciona en forma distante con todos los demás; a este organismo distante se lo denomina como un grupo externo.

Los árboles filogenéticos se crean para representar las relaciones evolutivas entre organismos así como para describir las relaciones evolutivas entre las secuencias de DNA. Este último tipo de árbol filogenético se denomina **árbol génico (fig. 23-23)**.

## CONCEPTOS CLAVE

Una filogenia constituye las relaciones evolutivas entre grupos de organismos y se la suele representar en forma gráfica mediante un árbol filogenético, que consiste en nodos que representan los organismos y ramas que simbolizan sus conexiones evolutivas.

***Alineamiento de la secuencia.*** Para construir árboles filogenéticos deben compararse estructuras homólogas. Por consiguiente, para los datos de la secuencia de DNA es necesario identificar genes homólogos y sus bases nucleotídicas deben estar alineadas en forma adecuada. Considere la siguiente secuencia que podría hallarse en dos organismos diferentes:

| Posición del nucleótido | 1 2 3 4 5 6 7 8 |
|---|---|
| Gen X de la especie A | 5'—A T T G C G A A—3' |
| Gen X de la especie B | 5'—A T G C C A A C—3' |

Estas dos secuencias pueden alinearse de varias maneras posibles. Podríamos suponer que se produjeron sustituciones de bases en las posiciones 3, 4, 6 y 8:

| Posición del nucleótido | 1 2 3 4 5 6 7 8 |
|---|---|
| Gen X de la especie A | 5'—A T T G C G A A—3' |
| Gen X de la especie B | 5'—A T G C C A A C—3' |

De manera alternativa podríamos asumir que se insertó o delecionó un nucleótido en la posición 3, lo que genera un brecha en la secuencia de la especie B y que se produjo una única sustitución nucleotídica en la posición 6:

| Posición del nucleótido | 1 2 3 4 5 6 7 8 |
|---|---|
| Gen X de la especie A | 5'—A T T G C G A A—3' |
| Gen X de la especie B | 5'— A T —G C C A A C—3' |

El segundo alineamiento requiere menos pasos evolutivos (una deleción o inserción más una sustitución de base) que el primer alineamiento (cuatro sustituciones de base). Por lo general los alineamientos de la secuencia se realizan mediante programas de computación que incluyen supuestos respecto de qué tipos de cambio son más probables que se produzcan. Si dos secuencias han sufrido demasiada divergencia, entonces la generación de alineamientos puede ser difícil. La mayoría de las comparaciones filogenéticas se basan en alineamientos que requieren la inserción de brechas en el interior de la secuencia para maximizar su similitud.

***Construcción de árboles filogenéticos.*** Considere una filogenia simple que representa las relaciones evolutivas entre tres or-

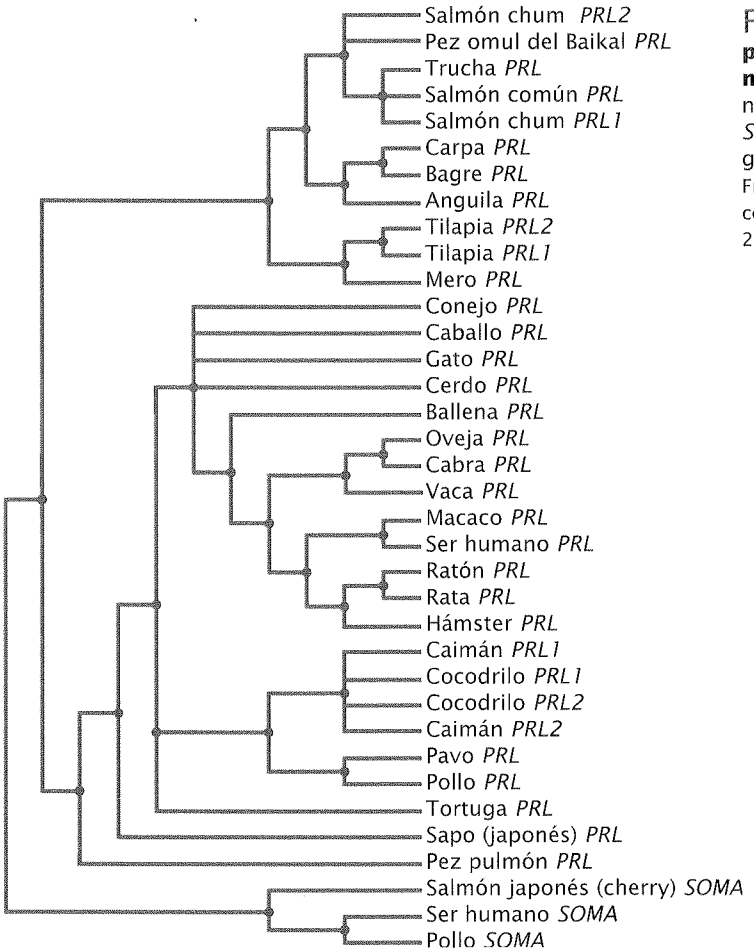



**Fig. 23-23. Un árbol génico puede emplearse para representar las relaciones evolutivas entre un grupo de genes.** PRL representa el gen prolactina; *PRL1* y *PRL2* son dos genes prolactina diferentes encontrados en el mismo organismo; *SOMA* representa un gen somatotropina, que se relaciona con los genes prolactina. Éste es un árbol con raíz. (De M. P. Simmons y J. V. Freudestein, Uninode coding vs. gene tree parsimony for phylogenetic reconstruction using duplicate genes; Molecular Phylogenetics and Evolution 23(2002):488.)

ganismos (seres humanos, chimpancés y gorilas). Charles Darwin propuso por primera vez que los chimpancés y los gorilas se relacionaban en forma estrecha con los seres humanos. Sin embargo, el estudio posterior colocó a los seres humanos en la familia Hominidae y a los monos grandes (chimpancés, gorila, orangután y mono de Asia) en la familia Pongidae. Hay tres árboles filogenéticos posibles para seres humanos, chimpancés y gorilas (**fig. 23-24**). El objetivo del biólogo especializado en evolución es determinar cuál de los árboles es correcto. Para responder a esta pregunta se han aplicado datos moleculares; los cuales sugieren con firmeza una estrecha relación entre seres humanos y chimpancés. Para comprender la dificultad en la construcción de árboles filogenético consideremos por un momento el número de árboles posible que podría existir para un grupo de organismos. El número posible de árboles con raíz para un grupo de organismos es

$$\text{número de árboles con raíz} = \frac{(2n-3)!}{2^{n-2}(n-2)!}$$

donde $n$ es igual al número de organismos incluidos en la filogenia. Al sustituir los valores de $n$ en esta ecuación encontramos

| Número de organismos incluidos en la filogenia | Número de árboles con raíz |
|---|---|
| 2 | 1 |
| 3 | 3 |
| 4 | 15 |
| 5 | 105 |
| 10 | 34 459 425 |
| 20 | $8{,}2 \times 10^{21}$ |

A medida que el número de organismos en la filogenia aumenta solo un poco, el número posible de árboles con raíz se torna astronómicamente grande. Queda claro que no es posible elegir el mejor árbol mediante la comparación directa de todas las posibilidades.

Existen dos enfoques diferentes para inferir relaciones evolutivas y construir árboles filogenéticos. En el primer enfoque, denominado *enfoque basado en distancias*, las relaciones evolutivas se infieren sobre la base del grado de similitud global entre los organismos. De modo típico se examina un número de característi-

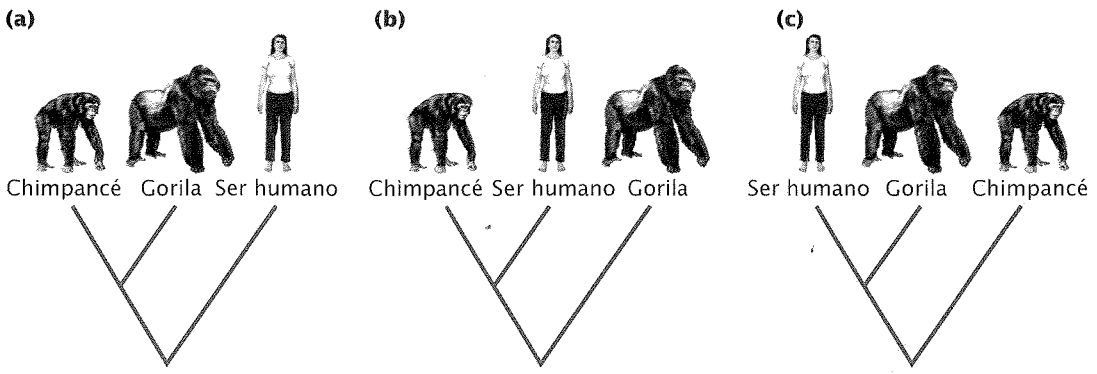



**Fig. 23-24. Hay tres árboles genéticos posibles para un grupo de tres organismos.**

cas fenotípicas o secuencias génicas diferentes y los organismos se agrupan sobre la base de su similitud global, considerando todas las características y secuencias examinadas. El segundo enfoque, denominado *enfoque de parsimonia*, infiere las relaciones filogenéticas sobre la base del número mínimo de cambios evolutivos que deben haberse producido desde que los organismos compartieron por última vez un ancestro. Con ambos enfoques se dispone de varios métodos numéricos diferentes para la construcción de árboles filogenéticos. Estos métodos están más allá del alcance de este libro. Todos incluyen determinados supuestos, que limitan el número de árboles diferentes que deben considerarse; la mayoría se basa en programas de computación que comparan características fenotípicas o datos de secuencia con organismos agrupados en forma secuencial en la construcción del árbol.

## CONCEPTOS CLAVE

Los datos moleculares pueden utilizarse para inferir filogenias (historias evolutivas) de grupos de organismos vivos. La construcción de filogenias requiere el alineamiento adecuado de secuencias de DNA homólogas. Los dos enfoques para reconstruir una filogenia son el basado en distancias, que utiliza el grado de similitud global en los organismos y el de parsmonia, que usa el número mínimo de pasos evolutivos requerido para conectar organismos.

## Tasas de evolución molecular

Los hallazgos de los estudios moleculares de numerosos genes han mostrado que genes diferentes y partes diferentes del mismo gen evolucionan con tasas distintas. Las tasas de los cambios evolutivos en las secuencias del nucleótido suelen medirse como la tasa de sustitución del nucleótido, que es el número de sustituciones que tienen lugar por sitio de nucleótido por año. Para calcular la tasa de sustitución del nucleótido comenzamos por observar las secuencias homólogas de organismos diferentes. Primero, se alinean las secuencias homólogas y luego se comparan las secuencias y se determina el número de nucleótidos que difiere entre las dos secuencias. Podríamos comparar las secuencias de la hormona del crecimiento para los ratones y ratas que divergieron hace unos 15 millones de años de un antepasado común. A partir del número de nucleótidos diferente en sus genes de la hormona del crecimiento registramos el número de sustituciones del nucleótido que deben haber tenido lugar desde que ellos divergieron. Dado que el mismo sitio puede haber mutado más de una vez el número de sustituciones del nucleótido es más grande que el número de diferencias de nucleótido en dos secuencias; por esto, se han desarrollado métodos matemáticos especiales para inferir el número real de sustituciones que probablemente hayan tenido lugar.

Cuando obtenemos el número de sustituciones del nucleótido por sitio de nucleótido, lo dividimos por la cantidad de tiempo evolutivo que separa los dos organismos (por lo general obtenido a partir de registro fósiles) para obtener una tasa global de sustitución de nucleótido. En el caso del gen de la hormona del crecimiento de ratón y de rata la tasa global de sustitución del nucleótido es de alrededor de $8 \times 10^{-9}$ sustituciones por sitio por año.

Los cambios de nucleótido en un gen que altera la secuencia de aminoácidos de una proteína se denominan sustituciones no sinónimas. Los cambios de nucleótidos, en particular los que están en la tercera posición del codón, que no altera la secuencia de aminoácidos, se denominan sustituciones sinónimas. La tasa de sustitución no sinónima presenta amplias variaciones entre los genes de mamíferos. La tasa para la proteína α–actina es solo de $0{,}01 \times 10^{-9}$ sustituciones por sitio por año, mientras que la tasa para el interferón γ es de $2{,}79 \times 10^{-9}$, cerca de 1 000 veces más. La tasa de sustitución sinónima también varía entre los genes, pero no en la magnitud de la variación de la tasa no sinónima. En la mayoría de los genes que codifican proteínas la tasa de cambio sinónima es considerablemente superior a la de la tasa no sinónima porque las mutaciones sinónimas se toleran por selección natural (cuadro 23-11). Por otra parte, las mutaciones no sinónimas alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína y en muchos casos es perjudicial para la aptitud del organis-

**Cuadro 23-11** Tasas de sustituciones no sinónimas y sinónimas en genes de mamíferos basadas en comparaciones entre seres humanos y roedores

| Gen | Tasa no sinónima (por sitio por $10^9$ años) | Tasa sinónima (por sitio por $10^9$ años) |
|---|---|---|
| Actina α | 0,01 | 3,68 |
| Actina β | 0,03 | 3,13 |
| Albúmina | 0,91 | 6,63 |
| Aldolasa A | 0,07 | 3,59 |
| Apoproteína E | 0,98 | 4,04 |
| Creatinacinasa | 0,15 | 3,08 |
| Eritropoyetina | 0,72 | 4,34 |
| Globina α | 0,55 | 5,14 |
| Globina β | 0,80 | 3,05 |
| Hormona somatotrópica | 1,23 | 4,95 |
| Histona 3 | 0,00 | 6,38 |
| Inmunoglobulina, cadena pesada (región variable) | 1,07 | 5,66 |
| Insulina | 0,13 | 4,02 |
| Interferón α 1 | 1,41 | 3,53 |
| Interferón γ | 2,79 | 8,59 |
| Hormona luteinizante | 1,02 | 3,29 |
| Somatostatina-28 | 0,00 | 3,97 |

Fuente: de W. Li y D. Graur, *Fundamentals of Molecular Evolution* (Sunderland, MA: Sinauer, 1991), p. 69, cuadro 1.

mo, de modo que la mayoría de estas mutaciones se elimina por selección natural.

Las diferentes partes de un gen también evolucionan con tasas diferentes, con las tasas más altas de sustituciones en las regiones del gen que tiene el menor efecto en la función, como la tercera posición de un codón, regiones flanqueantes e intrones **(fig. 23-25)**. Las regiones flanqueantes 5′ y 3′ de los genes no se transcriben en el RNA y por consiguiente las sustituciones en estas regiones no alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína, aunque pueden afectar la expresión génica (cap. 16). Las tasas de sustitución en los intrones alcanzan valores casi tan altos como aquellos. Aunque estos nucleótidos no codifican aminoácidos, los intrones deben ser cortados y empalmados fuera del pre-mRNA para que se produzca una proteína funcional y se requieren secuencias particulares en el sitio de corte y empalme 5′, en el sitio de corte y empalme 3′ y en el punto de ramificación para el corte y empalme correcto (cap. 14).

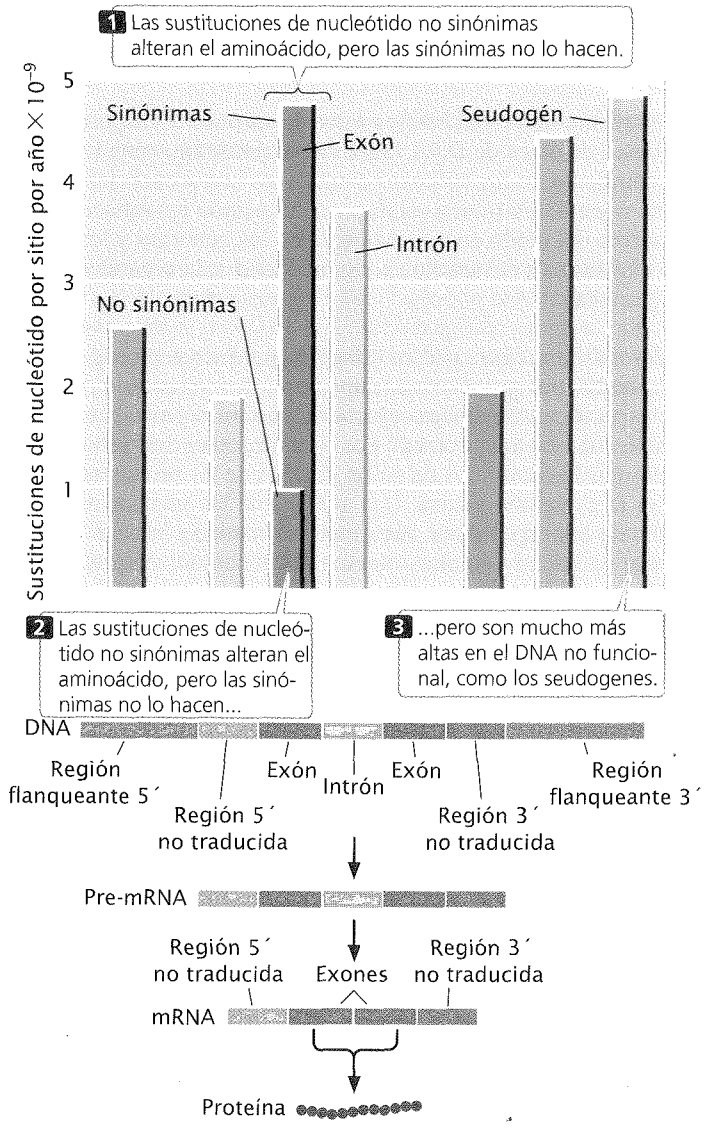



Fig. 23-25. **Las diferentes partes de los genes evolucionan con tasas distintas.** Las tasas máximas de sustitución del nucleótido están en secuencias que tienen el menor efecto en la función de la proteína.

Las tasas de sustitución son algo más bajas en las regiones 5′ y 3′ no traducidas de un gen. Estas regiones son transcritas en RNA pero no codifican aminoácidos. La región 5' no traducida contiene el sitio de unión al ribosoma que es esencial para la traducción y la región 3′ no traducida contiene secuencias que pueden funcionar en la regulación de la estabilidad del mRNA y en la traducción; por tanto, las sustituciones en estas regiones pueden tener efectos deletéreos en la aptitud del organismo y pueden no ser toleradas.

Las tasas de sustitución más bajas se observan en los cambios no sinónimos en la región codificante porque estas sustituciones siempre alteran la secuencia de aminoácidos de la proteína y a menudo son deletéreas. Las tasas de sustitución más altas están en los seudogenes, que son copias duplicadas no funcionales de genes que han adquirido mutaciones. Estos genes ya no producen un producto funcional; por esto, las mutaciones en los seudogenes no tienen efecto en la aptitud del organismo.

En resumen, existe una relación entre la función de una secuencia y su tasa de evolución; las tasas más altas se encuentran donde tienen el menor efecto en la función. Esta observación cumple con la hipótesis de la mutación neutral que predice que la variación molecular no es afectada por la selección natural.

## Reloj molecular

La teoría de la mutación neutral propone que el cambio evolutivo en el nivel molecular sucede sobre todo a través de la fijación de mutaciones neutrales por deriva genética. La tasa a la cual una mutación neutral reemplaza a otra solo depende de la tasa de mutación que debe ser bastante constante para cualquier gen en particular. Si la tasa a la cual evoluciona una proteína en el transcurso del tiempo es más o menos constante, la cantidad de cambio molecular que una proteína haya sufrido puede utilizarse como un **reloj molecular** para actualizar los acontecimientos evolutivos.

Por ejemplo, la enzima citocromo *c* podría examinarse en dos organismos conocidos a partir de la evidencia de fósiles por haber tenido un antepasado común hace 400 millones de años. Mediante la determinación del número de diferencias en las secuencias de aminoácidos del citocromo *c* en cada organismo podríamos calcular el número de sustituciones que han ocurrido por sitio de aminoácido. La producción de 20 sustituciones de aminoácidos desde que los dos organismos divergieron indica una tasa promedio de 5 sustituciones por 100 millones de años. El hecho de conocer cuán rápido marcha el reloj molecular nos permite utilizar los cambios moleculares en el citocromo *c* para datar otros acontecimientos evolutivos: si encontramos que el citocromo *c* en dos organismos difiere en 15 sustituciones de aminoácidos, nuestro reloj molecular sugeriría que ellos divergieron hace unos 300 millones de años. Si suponemos algún error en nuestra estimación de la tasa de sustitución de aminoácidos, el análisis estadístico mostraría que el verdadero tiempo de divergencia podría ir de 160 millones a 440 de millones de años. El reloj molecular es análogo a la datación geológica basada en la desintegración radiactiva de elementos.

El reloj molecular fue propuesto por Emile Zuckerandl y Linus Pauling en 1965 como un modo posible de datar los acontecimientos evolutivos sobre la base de moléculas en los organismos presentes en la actualidad. En varios estudios se han examinado la tasa de cambio evolutivo en las proteínas **(fig. 23-26)** y el reloj molecular ha sido muy utilizado para datar los acontecimientos

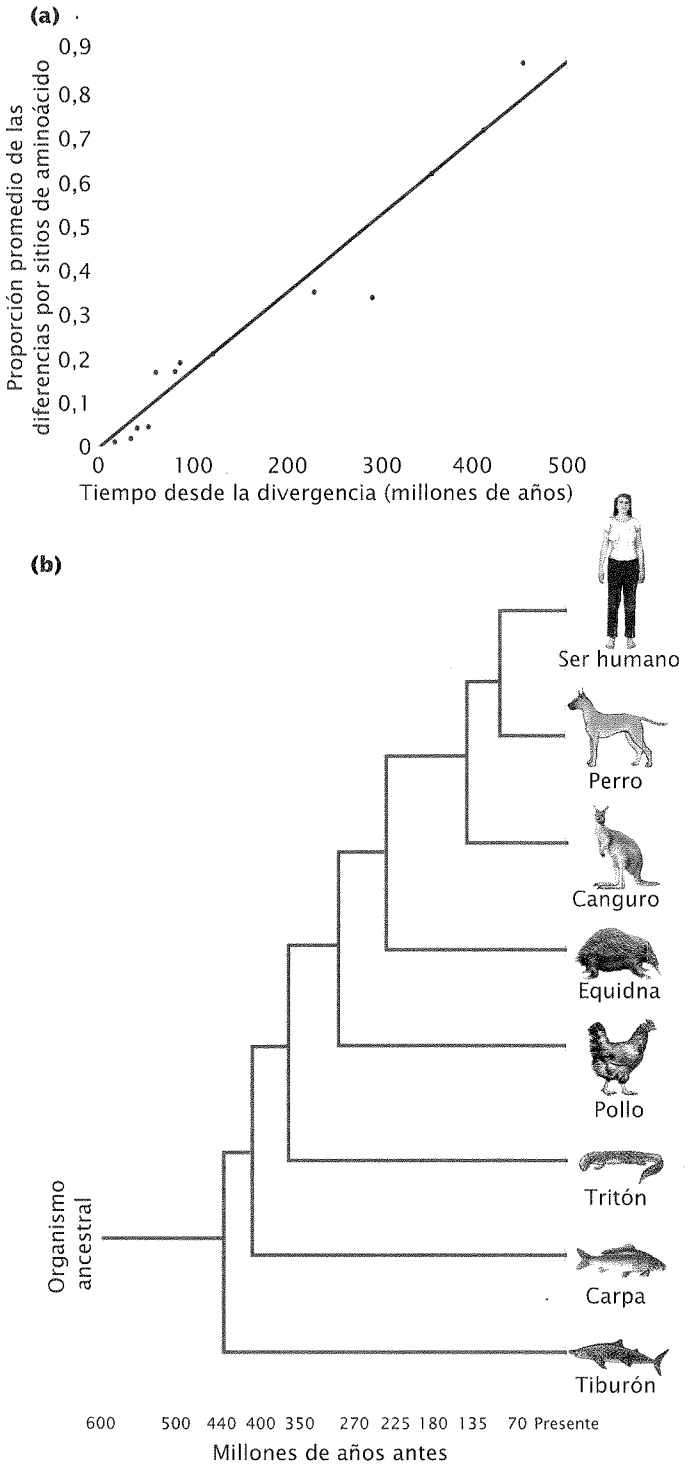



Fig. 23-26. **El reloj molecular se basa en el supuesto de una tasa constante de cambio en la proteína o la secuencia del DNA. (a)** Relación entre la tasa de sustitución del aminoácido y el tiempo desde la divergencia, basada en parte en las secuencias del aminoácido de la hemoglobina alfa de las ocho especies mostradas en la parte b. La tasa constante de evolución en la proteína y las secuencias de DNA se han utilizado como un reloj molecular para actualizar los acontecimientos evolutivos pasados. **(b)** Filogenia de ocho especies y sus tiempos aproximados de divergencia, basada en el registro fósil.

evolutivos cuando el registro fósil está ausente o es ambiguo. Sin embargo, los resultados de varios estudios han mostrado que el reloj molecular no siempre hace tictac a una tasa constante, en particular en períodos de tiempo más cortos y este método sigue siendo un tema controvertido.

**CONCEPTOS CLAVE**

Los diferentes genes y las partes diferentes del mismo gen evolucionan a tasas diferentes. Las partes de los genes que tienen el menor efecto en la función tienden a evolucionar a tasas más altas. La idea del reloj molecular consiste en que las proteínas y los genes del individuo evolucionan a una tasa constante y que las diferencias en las secuencias de los organismos presentes en la actualidad pueden utilizarse para datar acontecimientos evolutivos pasados.

## Evolución del genoma

El crecimiento rápido de los datos de secuencias disponibles en las bases de datos de DNA fue en los últimos años una fuente de conocimiento en los procesos evolutivos. Las secuencias del genoma completo también están proporcionando información nueva acerca del modo en que evolucionan los genomas y los procesos que forman el tamaño, la complejidad y la organización de los genomas.

***Desordenamiento exónico (shuffling).*** Muchas proteínas están compuestas por grupos de aminoácidos, denominados dominios, que especifican funciones separadas o contribuyen a la estructura molecular de una proteína. Por ejemplo, en el capítulo 16, consideramos los dominios de unión al DNA de las proteínas que regulan la expresión génica. Los análisis de las secuencias de los genes de los organismos eucariontes a menudo indican que los exones codifican dominios funcionales separados de proteínas.

Algunos genes han extendido y desarrollado nuevas funciones cuando uno o más exones se duplicaron y sufrieron divergencia. Por ejemplo, el gen de la albúmina sérica humana está constituido por tres copias de una secuencia que codifica un dominio de proteína que consiste en 195 aminoácidos. Además, los genes que codifican las inmunoglobulinas humanas han sufrido duplicaciones en tándem repetidas y crean muchos segmentos V, J, D y C similares (véanse pp. 623-625 en cap. 21) que le posibilitan al sistema inmunitario responder a casi cualquier sustancia extraña que ingresa al organismo.

La comparación de secuencias de DNA provenientes de genes diferentes revela que los genes nuevos han evolucionado en forma repetida a través de un proceso denominado **desordenamiento (shuffling) exónico**. En este proceso se intercambian los exones de genes diferentes y se crean nuevos genes que son mosaicos de otros genes. Dado que los exones a menudo se asocian con dominios funcionales y estructurales de las proteínas los nuevos genes pueden codificar proteínas que poseen una mezcla de funciones adquiridas a partir de otros genes. Por ejemplo, el activador de plasminógeno tisular (del inglés, *tisular plasminogen activator*, TPA) es una enzima que contiene cuatro dominios de tres tipos diferentes, denominados "kringle", factor de crecimiento y "finger". Cada dominio está codificado por un exón diferente. Se cree que el gen para TPA ha adquirido sus exones de otros genes

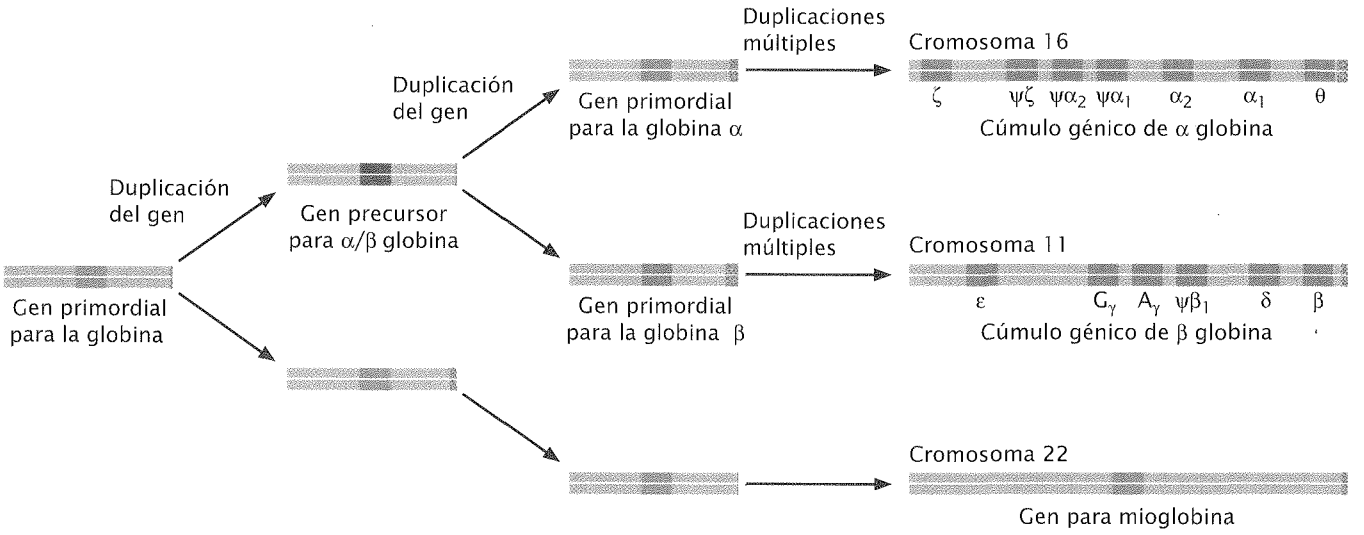



Fig. 23-27. **Los genes de las globinas humanas constituyen una familia multigénica que ha evolucionado a través de duplicaciones génicas sucesivas.**

que codifican proteínas diferentes: el exón kringle proviene del gen para el plasminógeno, el exón factor de crecimiento proviene del gen para el factor de crecimiento epidérmico y el exón finger proviene del gen para fibronectina. Se conoce poco acerca del mecanismo por el cual tiene lugar el desordenamiento exónico, si bien nuevas proteínas con combinaciones diferentes de funciones codificadas por otros genes ha evolucionado repetidamente por este mecanismo.

***Duplicación génica.*** Nuevos genes también evolucionaron a través de la duplicación de genes completos y sus divergencias ulteriores. Este proceso crea **familias multigénicas**, es decir, conjuntos de genes que tienen una secuencia similar pero codifican productos diferentes. Por ejemplo, los seres humanos poseen 13 genes diferentes encontrados en los cromosomas 11 y 16 que codifican moléculas similares a las globinas y que participan en el transporte de oxígeno (**fig. 23-27**). Todos estos genes tienen una estructura similar, con tres exones separados por dos intrones y se supone que evolucionaron a través de la duplicación repetida y la divergencia a partir de un solo gen para globina en un antepasado distante. Se piensa que este gen ancestral ha sido muy similar al gen actual para mioglobina y se duplicó primero para producir un gen precursor de α/β globina y el gen para mioglobina. El gen α/β globina luego sufrió otra duplicación para dar lugar a un gen primordial de α/β globina y un gen primordial de β globina. Las duplicaciones ulteriores dieron origen a múltiples genes para α globina y β globina. De manera similar los vertebrados contienen cuatro cúmulos de genes *Hox*, en los que cada uno comprende de 9 a 11 genes. Los genes *Hox* desempeñan un papel importante en el desarrollo (véase p. 616 en cap. 21).

Algunas familias de genes incluyen genes que se presentan en tándem en el mismo cromosoma; otros están dispersos entre cromosomas diferentes. La duplicación génica es un hecho frecuente en los genomas eucariontes; por ejemplo, alrededor del 5% del genoma humano consiste en segmentos duplicados.

La duplicación génica proporciona un mecanismo para el agregado de nuevos genes con funciones nuevas; después de una duplicación génica hay dos copias de la secuencia, una de las cuales puede cambiar libremente y es probable que asuma una nueva función. Por ejemplo, la copia adicional del gen puede tornarse activa en un momento diferente en el desarrollo o puede expresarse en un tejido diferente o incluso divergir y codificar una proteína que posee aminoácidos diferentes. Sin embargo, el destino más común de la duplicación génica es que una copia adquiere una mutación que lo mantiene como un gen no funcional, lo que da lugar a un seudogén. Los seudogenes son frecuentes en los genomas de eucariontes complejos; se estima que el genoma humano contiene alrededor de 20 000 seudogenes.

***Duplicación del genoma completo.*** Además de la duplicación de genes individuales al parecer en el pasado se duplicaron genomas completos de algunos organismos. Por ejemplo, una comparación del genoma de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* con los genomas de otros hongos revela que *S. cerevisiae* o uno de sus antepasados inmediatos sufrió una duplicación del genoma completo y generó dos copias de cada gen. Con posterioridad muchas de las copias adquirieron nuevas funciones; otras mutaciones adquiridas destruyeron la función original y luego divergieron en secuencias aleatorias de DNA. La duplicación del genoma completo puede suceder por poliploidía (véase p. 255 en cap. 9).

## CONCEPTOS CLAVE

Los genes nuevos pueden evolucionar a través de la duplicación de exones, el desordenamiento exónico, la duplicación de genes y la duplicación de genomas completos.

***Transferencia génica horizontal.*** Los organismos, en su mayor parte, adquieren sus genomas a través de la transmisión ver-

tical, es decir la transferencia a través de la reproducción de la información genética de los padres a la descendencia. La mayoría de los árboles filogenéticos asume la transmisión vertical de la información genética. Los hallazgos provenientes de los estudios de la secuencia de DNA revelan que a veces las secuencias de DNA son intercambiadas por un proceso denominado *transferencia génica horizontal*, en la cual el DNA puede transferirse entre especies diferentes, a veces con relación muy distante. Este proceso es especialmente frecuente entre las bacterias y hay varios casos documentados de transferencia de bacterias a eucariontes. La magnitud de la transferencia génica horizontal entre organismos eucariontes es un tema controvertido, con relativamente pocos casos bien documentados. Sin embargo, un estudio reciente encontró evidencia de transferencia horizontal extensa de secuencias mitocondriales entre plantas. La transferencia génica horizontal puede tener lugar por un mecanismo de transformación (p. 203 en cap. 8), a través de virus y a través de parásitos que infectan más de un huésped. La transferencia génica horizontal puede ocultar relaciones filogenéticas y puede dificultar la reconstrucción de árboles filogenéticos.

***Secuencias repetitivas de DNA.*** Una proporción sustancial de genomas eucariontes consiste en secuencias que están repetidas muchas veces en el genoma (véase p. 299 en cap. 11). Por ejemplo, alrededor del 50% del genoma humano consiste en secuencias repetitivas. En su mayoría las secuencias son remanentes de elementos genéticos transponibles, es decir, secuencias de DNA que pueden moverse de una ubicación del cromosoma a otra. La inmensa mayoría de las secuencias repetitivas son copias degeneradas de elementos transponibles que han adquirido mutaciones y ya no son más capaces de transponerse. Con frecuencia, el proceso de transposición genera copias adicionales del elemento y por esto la transposición activa conduce a un aumento en el número de elementos transponibles y en el tamaño del genoma.

## RELACIÓN DE CONCEPTOS ENTRE CAPÍTULOS

El tema central de este capítulo ha sido la evolución genética, es decir el modo por el cual la composición genética de una población cambia con el tiempo. A diferencia de la transmisión y la genética molecular, que se ha centrado en individuos y genes particulares, este capítulo se centró en la composición genética de *grupos* de individuos. Para describir los genes en estos grupos, debemos basarnos en las herramientas matemáticas y estadísticas; por consiguiente, la genética poblacional tiene una naturaleza fundamentalmente cuantitativa. Los modelos matemáticos suelen utilizarse en genética poblacional para describir los procesos que provocan cambios en las frecuencias genotípicas y alélicas. Estos modelos son, por necesidad, representaciones simplificadas del mundo real pero, no obstante, pueden ser fuentes del conocimiento íntimo referido al modo por el cual diversos factores influyen en los procesos de cambio genético.

Nuestro estudio de la genética poblacional depende y sintetiza gran parte de la información descrita en otras partes de este libro. La descripción de la composición genética de una población requiere una comprensión de los principios de la herencia (caps. 3 a 7) y del modo en que los genes cambian por mutación (cap. 17). El análisis de la evolución molecular en la segunda mitad del capítulo presupone una comprensión del modo en que los genes son codificados en el DNA, replicados y expresados (caps. 10 a 16). Incluye el uso de herramientas moleculares, como enzimas de restricción, secuenciación de DNA y PCR que se describen en los capítulos 18 y 19.

## RESUMEN

- La genética poblacional examina la composición genética de grupos de individuos y el modo por el cual esta composición cambia con el tiempo.
- Una población mendeliana es un grupo de individuos que se reproducen en forma sexual entre ellos, cuyo conjunto de genes constituye el conjunto génico de la población. La evolución se produce a través de cambios en esta dotación génica.
- La variación genética y las fuerzas que la forman son importantes en la genética poblacional. La composición genética de una población puede describirse por sus frecuencias genotípicas y alélicas.
- La ley de Hardy-Weinberg describe los efectos de la reproducción y las leyes de Mendel sobre las frecuencias alélica y genotípica de una población. Supone que una población es grande, con apareamiento al azar y libre de los efectos de mutación, migración y selección natural. Cuando estas condiciones se cumplen, las frecuencias alélicas no cambian y las frecuencias genotípicas se estabilizan después de una generación en las proporciones de equilibrio de Hardy-Weinberg $p^2$, $2pq$ y $q^2$, donde p y q igualan las frecuencias de los alelos.
- El apareamiento no aleatorio afecta las frecuencias de genotipos pero no la de alelos. El apareamiento clasificado positivamente es el apareamiento preferencial entre individuos similares; el apareamiento negativo es el apareamiento preferencial entre individuos diferentes.
- La endogamia, un tipo de apareamiento clasificado positivamente, aumenta la frecuencia de homocigotos mientras disminuye la frecuencia de heterocigotos. La endogamia con frecuencia es perjudicial porque aumenta la aparición de rasgos recesivos letales y deletéreos.
- La mutación, la migración, la deriva genética y la selección natural pueden cambiar las frecuencias alélicas.
- La mutación recurrente conduce por último a un equilibrio, con frecuencias alélicas que son determinadas por las tasas relativas de mutación directa e inversa. El cambio debido a la mutación en una sola generación suele ser muy pequeño debido a que las tasas de mutación son bajas.
- La migración, el movimiento de genes entre las poblaciones, aumenta la cantidad de variación genética dentro de las poblaciones y disminuye las diferencias entre ellas. La magni-

tud del cambio depende tanto de las diferencias en las frecuencias alélicas entre las poblaciones como de la magnitud de la migración.

- La deriva genética, es decir el cambio en las frecuencias alélicas debido a factores del azar, es importante cuando el tamaño efectivo de la población es pequeño. La deriva genética se produce cuando una población consiste en un número pequeño de individuos, se establece por un número pequeño de fundadores o sufre una reducción importante del tamaño. La deriva genética cambia las frecuencias alélicas, reduce la variación genética dentro de las poblaciones y causa la divergencia genética entre ellas.

- La selección natural consiste en la reproducción diferencial de genotipos; se mide por los éxitos reproductivos relativos de genotipos (aptitudes). Los efectos de la selección natural en la frecuencia alélica pueden determinarse mediante la aplicación del modelo de selección general. La selección direccional conduce a la fijación de un alelo. La tasa de cambio en la frecuencia alélica debido a la selección depende de la intensidad de la selección, las relaciones de la dominancia y las frecuencias iniciales de los alelos.

- La mutación y la selección natural pueden producir un equilibrio, en el cual el número de nuevo alelos introducido por la mutación es equilibrado por la eliminación de alelos a través de la selección natural.

- Los métodos moleculares ofrecen varias ventajas para el estudio de la evolución. El uso de electroforesis de las proteínas para estudiar la variación genética en las poblaciones naturales mostró que la mayoría de las poblaciones naturales tiene cantidades grandes de variación genética en sus proteínas. Para explicar esta variación se postularon dos hipótesis. La hipótesis de la mutación neutral propone que la variación molecular es selectivamente neutral y se forma en gran medida por mutación y deriva genética. La hipótesis del equilibrio propone que la variación molecular se mantiene en gran medida mediante el equilibrio de la selección.

- La variación en las secuencias de DNA puede evaluarse mediante el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción, microsatélites y datos provenientes de la secuenciación directa.

- Las relaciones evolutivas (una filogenia) pueden representarse mediante un árbol filogenético, que consiste en nodos que representan organismos y ramas que representan sus conexiones evolutivas.

- La creación de filogenias a partir de los datos de la secuencia de DNA requiere que las secuencias homólogas estén correctamente alineadas.

- Los dos enfoques diferentes para construir árboles filogenéticos son el basado en distancias y el de parsimonia.

- Las partes diferentes del genoma muestran cantidades diferentes de variación genética. En general las que tienen menor efecto en la función evolucionan a tasas más altas.

- La hipótesis del reloj molecular propone una tasa constante de sustitución de nucleótidos, lo que proporciona un medio de datación de los acontecimientos evolutivos mediante la observación de las diferencias de nucleótidos entre los organismos.

- La evolución del genoma tiene lugar a través de la duplicación y el desordenamiento exónico, la duplicación de genes para formar familias génicas, la duplicación del genoma completo y la transferencia horizontal de genes entre organismos.

## TÉRMINOS IMPORTANTES

población mendeliana (p. 677)
conjunto génico (p. 677)
frecuencia genotípica (p. 678)
frecuencia alélica (p. 679)
ley de Hardy-Weinberg (p. 680)
equilibrio de Hardy-Weinberg (p. 681)
apareamiento clasificado positivamente (p. 683)
apareamiento negativo (p. 684)
endogamia (p. 684)
exocruzamiento (p. 684)
coeficiente de endogamia (p. 684)
depresión por endogamia (p. 685)
equilibrio (p. 687)
migración (flujo génico) (p. 688)
error de muestreo (p. 689)
deriva genética (p. 689)
tamaño efectivo de una población (p. 690)
efecto fundador (p. 691)
cuello de botella genético (p. 691)
fijación (p. 692)
aptitud (p. 692)
coeficiente de selección (p. 692)
selección direccional (p. 695)
sobredominancia (p. 695)
subdominancia (p. 695)
proporción de loci polimórficos (p. 699)
heterocigosidad esperada (p. 699)
hipótesis de la mutación neutral (p. 699)
hipótesis del equilibrio (p. 699)
filogenia (p. 703)
árbol filogenético (p. 703)
nodo (p. 704)
rama (p. 704)
árbol con raíz (p. 704)
árbol génico (p. 704)
reloj molecular (p. 707)
desordenamiento exónico (p. 708)
familia multigénica (p. 709)

## Problemas

**1.** En una población se observaron los genotipos siguientes:

| Genotipo | Número |
|---|---|
| *HH* | 40 |
| *Hh* | 45 |
| *hh* | 50 |

**a.** Calcule las frecuencias genotípicas y alélicas observadas para esta población.

**b.** Calcule los números de genotipos esperados si esta población estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg.

**b.** Mediante el uso de una prueba de la $?^2$ determine si la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg.

## • Solución

**a.** Las frecuencias genotípicas y alélicas observadas se calculan utilizando las ecuaciones 23-1 y 23-3:

$$f(HH) = \frac{\text{número de individuos}}{N} = \frac{40}{135} = 0{,}30$$

$$f(Hh) = \frac{\text{número de individuos}}{N} = \frac{45}{135} = 0{,}33$$

$$f(hh) = \frac{\text{número de individuos}}{N} = \frac{50}{135} = 0{,}37$$

$$p = f(H) = \frac{2n_{HH} + n_{Hh}}{2N} = \frac{2(40) + (45)}{2(135)} = 0{,}46$$

$$q = f(h) = (1 - p) = (1 - 0{,}46) = 0{,}54$$

**b.** Si la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg, los números esperados de genotipos son:

$$HH = p^2 \times N = (0{,}46)^2 \times 135 = 28{,}57$$

$$Hh = 2pq \times N = 2(0{,}46)(0{,}54) \times 135 = 67{,}07$$

$$Hh = q^2 \times N = (0{,}54)^2 \times 135 = 39{,}37$$

**c.** Los números observados y esperados de los genotipos son:

| Genotipo | Número observado | Número esperado |
|---|---|---|
| *HH* | 40 | 28,57 |
| *Hh* | 45 | 67,07 |
| *hh* | 50 | 39,37 |

Estos números pueden compararse utilizando un prueba de la $?^2$:

$$\chi^2 = \Sigma \frac{(\text{observado} - \text{esperado})^2}{\text{esperado}}$$

$$= \frac{(40 - 28{,}57)^2}{28{,}57} + \frac{(45 - 67{,}07)^2}{67{,}07} + \frac{(50 - 39{,}37)^2}{39{,}37}$$

$$= 4{,}57 + 7{,}26 + 2{,}87 = 14{,}70$$

Los grados de libertad asociados con este valor de la $\chi^2$ son $n$ - 2, donde $n$ es igual al número de genotipos esperados, o 3 - 2 = 1. Al examinar el cuadro 3-4 vemos que la probabilidad asociada con esta $\chi^2$ y los grados de libertad es $P < 0{,}001$, que significa que es improbable que la diferencia entre los valores observados y esperados se deba al azar. Por consiguiente, hay una diferencia significativa entre los números observados de genotipos y los números que esperaríamos si la población estuviese en equilibrio de Hardy-Weinberg. Concluimos que la población no está en equilibrio.

**2.** Un alelo recesivo para el pelo rojo ($r$) tiene una frecuencia de 0,2 en la población I y una frecuencia de 0,01 en población II. Una falta de alimentos en la población I determina una migración de varias personas de la población I a la población II, donde se reproducen al azar con los miembros de la población II. Los genetistas estiman que, después de la migración, el 15% de las personas en la población II consiste en personas que emigraron de la población I. ¿Cuál será la frecuencia de pelo rojo en la población II después de la migración?

## • Solución

Conforme la ecuación 23-14, la frecuencia alélica en una población después de la migración ($q'_{II}$) es

$$q'_{II} = q_I(m) + q_{II}(1 - m).$$

donde $q_I$ y $q_{II}$ son las frecuencias alélicas en la población I (inmigrantes) y población II (residentes), respectivamente, y $m$ es la proporción de la población II que consiste en inmigrantes. En este problema, la frecuencia de pelo rojo es 0,2 en la población I y 0,01 en la población II. Debido a que el 15% de la población consiste en inmigrantes $m$ = 0,15. Si se sustituyen estos valores en la ecuación 23-14, obtenemos:

$$q'_{II} = 0{,}2\ (0{,}15) + (0{,}01)(1 - 0{,}15) = 0{,}03 + 0{,}0085 = 0{,}0385$$

Ésta es la frecuencia esperada del alelo para el pelo rojo en la población II después de la migración. El pelo rojo es un rasgo recesivo; si el apareamiento es aleatorio para el color de pelo, la frecuencia de pelo rojo en la población II después de la migración será:

$$f(rr) = q^2 = (0{,}0385)^2 = 0{,}0015$$

**3.** Dos poblaciones tienen los siguientes números de cruzamientos de adultos:

Población A: 60 machos, 40 hembras
Población B: 5 machos, 95 hembras

**a.** Calcule el tamaño de la población efectiva para las poblaciones A y B.
**b.** ¿Qué afirmaciones puede formular acerca de los efectos de las relaciones diferentes de sexo de estas poblaciones sobre sus dotaciones génicas?

## • Solución

**a.** El tamaño de la población efectiva puede calcularse mediante la ecuación 23.17:

$$N_e = \frac{4 \times n_{\text{machos}} \times n_{\text{hembras}}}{n_{\text{machos}} + n_{\text{hembras}}}$$

$$N_e = \frac{4 \times 60 \times 40}{60 + 40} = 96$$

$$N_e + \frac{4 \times 5 \times 95}{5 + 95} = 19$$

Aunque cada población tiene un total de 100 cruzamientos de adultos, el tamaño de la población efectiva de la población B es mucho menor debido a la mayor disparidad entre los números de machos y hembras.

**b.** El tamaño de la población efectiva determina la cantidad de deriva genética que sucederá. Debido a que el tamaño de la población efectiva de B es mucho menor que el de la población A podemos predecir que la población B sufrirá más deriva genética, que conduce a cambios mayores en la frecuencia alélica, pérdida mayor de variación genética y divergencia genética mayor de otras poblaciones.

## PREGUNTAS DE COMPRENSIÓN

**1.** ¿Qué es una población mendeliana? ¿Cómo suele describirse el conjunto génico de una población mendeliana? ¿Cuáles son las predicciones dadas por la ley de Hardy-Weinberg?

***2.** ¿Qué supuestas deben cumplirse para que una población esté en equilibrio de Hardy-Weinberg?

**3.** ¿Qué es el apareamiento aleatorio?

***4.** Calcule las frecuencias genotípicas esperadas de Hardy-Weinberg para (a) un locus autosómico con tres alelos y (b) un locus ligado al X con dos alelos.

**5.** Defina la endogamia y describa brevemente sus efectos en una población.

**6.** ¿Qué determina las frecuencias alélicas en equilibrio mutacional?

***7.** ¿Qué factores afectan la magnitud de cambio en las frecuencias alélicas debido a la migración?

**8.** Defina la deriva genética y explique tres maneras por las cuales puede originarse.

***9.** ¿Qué es el tamaño de población efectiva? ¿Cómo afecta la cantidad de deriva genética?

**10.** Defina selección natural y aptitud.

**11.** Describa brevemente las diferencias entre selección direccional, sobredominancia y subdominancia. Describa el efecto de cada tipo de selección en las frecuencias alélicas de una población.

**12.** ¿Qué factores afectan la tasa de cambio en la frecuencia alélica debido a la selección natural?

***13.** Compare y contraste los efectos de mutación, migración, deriva genética y selección natural en la variación genética dentro de las poblaciones y en la divergencia genética entre las poblaciones.

**14.** Mencione algunas de las ventajas de utilizar los datos moleculares en los estudios evolutivos.

***15.** ¿Cuál es la diferencia importante entre la hipótesis de la mutación neutral y la hipótesis del equilibrio?

**16.** Describa algunos de los métodos que se han utilizado para estudiar la variación del DNA.

**17.** Dibuje un árbol filogenético simple e identifique un nodo, una rama y un grupo externo.

**18.** Describa brevemente la diferencia entre el enfoque basado en distancias y el enfoque basado en mínimas para la reconstrucción de árboles filogenéticos.

**19.** Delinee las distintas tasas de evolución que de manera típica se observan en las diferentes partes de un gen que codifica una proteína. ¿Qué podría determinar estas diferencias?

***20.** ¿Qué es el reloj molecular?

**21.** ¿Qué es el desordenamiento exónico? ¿Cómo puede conducir a la evolución de nuevos genes?

**22.** ¿Qué es una familia multigénica? ¿Qué procesos producen familias multigénicas?

**23.** Defina transferencia génica horizontal y enumere algunos de los procesos que pueden causarla.

## PREGUNTAS Y PROBLEMAS DE APLICACIÓN

**24.** ¿Cómo le respondería a alguien que dijo que los modelos son inútiles en el estudio de la genética poblacional porque representan simplificaciones importantes del mundo real?

***25.** Los ratones de campo (*Microtus ochrogaster*) fueron atrapados en los campos antiguos del sur de Indiana y genotipificados para un locus de transferrina. Se registraron los siguientes números de genotipos.

| $T^ET^E$ | $T^ET^F$ | $T^FT^F$ |
|---|---|---|
| 407 | 170 | 17 |

Calcule las frecuencias genotípicas y alélicas del locus de la transferrina para esta población.

**26.** El color del pelaje anaranjado en los gatos se debe a un alelo ligado al X ($X^0$) que es codominante con el alelo para el negro ($X^+$). Se determinaron los genotipos del locus anaranjado de los gatos en Minneapolis y St. Paul, Minnesota, y se obtuvieron los datos siguientes.

| | |
|---|---|
| $X^0X^0$ hembras | 11 |
| $X^0X^+$ hembras | 70 |
| $X^+X^+$ hembras | 94 |
| $X^0Y$ machos | 36 |
| $X^+Y$ machos | 112 |

Calcule las frecuencias de los alelos $X^0$ para esta población.

**27.** A un total de 6 129 estadounidenses blancos se les realizó el grupo sanguíneo para el locus MN, que es determinado por dos alelos codominantes, $L^M$ y $L^N$. Se obtienen los siguientes datos:

| Grupo sanguíneo | Cantidad |
|---|---|
| M | 1 787 |
| MN | 3 039 |
| N | 1 303 |

Lleve a cabo una prueba de la $\chi^2$ para determinar si esta población está en equilibrio de Hardy-Weinberg en el locus MN.

**28.** Se determinaron los genotipos de las ranas leopardo de una población en la región central de Kansas para un locus que codifica la enzima malato deshidrogenasa. Se observaron los números de genotipos siguientes:

| Genotipo | Número |
|---|---|
| $M^1M^1$ | 20 |
| $M^1M^2$ | 45 |
| $M^2M^2$ | 42 |
| $M^1M^3$ | 4 |
| $M^2M^3$ | 8 |
| $M^3M^3$ | 6 |
| Total | 125 |

**a.** Calcule las frecuencias genotípicas y alélicas de esta población.
**b.** ¿Cuáles serían los números esperados de genotipos si la población estuviera en equilibrio de Hardy-Weinberg?

**29.** El color oscuro (*D*) en los gatos domésticos es dominante con respecto al color atenuado (*d*). De 325 gatos observados, 194 tienen que el color oscuro y 131 tiene el color atenuado.

**a.** Si estos gatos están en equilibrio de Hardy-Weinberg para el locus atenuado,¿cuál es la frecuencia del alelo atenuado?
**b.** ¿Cuántos de los 194 gatos es probable que sean heterocigóticos para el color oscuro?

**30.** La enfermedad de Tay-Sachs es un trastorno autosómico recesivo. Entre los judíos Ashkenazis la frecuencia de la enfermedad de Tay-Sachs es 1 en 3 600. ¿Si la población Ashkenazi se aparea al azar para el gen Tay-Sachs, ¿qué proporción de la población consiste en portadores heterocigóticos del alelo Tay-Sachs?

**31.** En la planta *Lotus corniculatus* el glucósido cianógeno protege a las plantas contra las plagas de insectos e incluso al ganado que pastorea. Este glucósido se debe a un alelo dominante simple. Una población de *L. corniculatus* consiste en 77 plantas que poseen el glucósido cianógeno y 56 carecen del compuesto. ¿Cuál es la frecuencia del alelo dominante que produce la presencia del glucósido cianógeno en esta población?

***32.** El daltonismo en los seres humanos es un rasgo recesivo ligado al X. Alrededor del 10% de los hombres en una población particular posee este trastorno.

**a.** Si el apareamiento es aleatorio para el locus del daltonismo, ¿cuál es la frecuencia del alelo del daltonismo en esta población?
**b.** ¿Qué proporción de mujeres en esta población se espera que posea el trastorno?
**c.** ¿Qué proporción de mujeres en la población se espera sean portadoras heterocigóticas del alelo de la enfermedad?

***33.** El grupo sanguíneo humano MN es determinado por dos alelos codominantes, $L^M$ y $L^N$. La frecuencia de $L^M$ en Eskimos en una pequeña isla del Ártico es de 0,80. ¿Si el coeficiente de endogamia para esta población es de 0,05, cuáles son las frecuencias esperadas de los grupos sanguíneos *M*, *MN* y *N* en la isla?

**34.** Demuestre en forma matemática que el apareamiento entre hermanos completo ($F = {}^1/_4$) reduce la heterocigosidad ${}^1/_4$ con cada generación.

**35.** La tasa de mutación directa para el manchado blanco y negro en los cobayos es $8 \times 10^{-5}$; la tasa de mutación inversa es $2 \times 10^{-6}$. Si se supone que no hay presencia de otras fuerzas de la evolución, ¿cuál es la frecuencia esperada del alelo para el manchado blanco y negro en una población que está en equilibrio mutacional?

***36.** En las cucarachas alemanas el ala curva (*cv*) es recesiva respecto al ala normal ($cv^+$). Ricardo, que está criando cucarachas en su dormitorio, encuentra que la frecuencia del gen para las alas curvas en su población de cucarachas es 0,6. En el departamento de su amigo José, la frecuencia del gen para las alas curvas es 0,2. Un día José visita a Ricardo en su dormitorio y varias cucarachas saltan del pelo de José y se unen a la población del cuarto de Ricardo. Ricardo estima que el 10% de las cucarachas en su habitación ahora consiste en cucarachas individuales que saltaron del pelo de José. ¿Cuál será la nueva frecuencia de alas curvas entre las cucarachas en el cuarto de Ricardo?

**37.** Una población de serpientes de agua se encuentra en una isla en el Lago Erie. Algunas de las serpientes presentan rayas y otras son lisas; las rayas se deben a un alelo autosómico que es recesivo para un alelo sin rayas. La frecuencia de serpientes con rayas en la isla es de 0,4, mientras que la frecuencia de las serpientes con rayas en el continente es de 0,81. Un verano, un número grande de serpientes migra desde el continente a la isla. Después de esta migración el 20% de la población de la isla consiste en serpientes que vinieron del continente.

**a.** En el supuesto de que la población del continente y la población de la isla están en equilibrio de Hardy-Weinberg para los alelos que afectan las rayas, ¿cuál es la frecuencia del alelo para las rayas en la isla y en el continente antes de la migración?
**b.** Después de que tuvo lugar la migración, ¿cuál será la frecuencia del aleo para las rayas en la isla?

***38.** Calcule el tamaño de una población efectiva con las cifras siguientes de adultos reproductores:

**a.** 20 machos y 20 hembras
**b.** 30 machos y 10 hembras
**c.** 10 machos y 30 hembras
**d.** 2 machos y 38 hembras

**39.** Los "pikas" son mamíferos pequeños que viven a alturas elevadas en las quebradas de las laderas de las montañas. Las poblaciones localizadas en las cimas de la montaña en Colorado y Montana en América del Norte están relativamente aisladas entre sí porque los pikas no ocupan los hábitats de alturas bajas que separan las cimas montañosas y no incursionan lejos de las quebradas de la ladera. Así, hay poco flujo génico entre poblaciones. Además, cada población es pequeña en tamaño y fue fundada por un número pequeño de pikas.

Un grupo de genetistas poblacionales propone estudiar la cantidad de variación genética en una serie de poblaciones de pikas y comparar las frecuencias alélicas en poblaciones diferentes. Sobre la base de la biología y la distribución de pikas ¿qué predice usted acerca de lo que encontrarán los genetistas poblacionales con respecto a la variación genética dentro de la población y entre las mismas?

**40.** En una población grande, con apareamiento al azar, la frecuencia del alelo (*s*) para la hemoglobina de las células falciformes es de 0,028. Los resultados de estudios han mostrado que las personas con los siguientes genotipos en el locus de la cadena beta producen la siguiente cantidad promedio de descendencia:

| Genotipo | Cantidad promedio de descendencia producida |
|---|---|
| *SS* | 5 |
| *Ss* | 6 |
| *ss* | 0 |

**a.** ¿Cuál será la frecuencia del alelo de células falciformes (*S*) en la generación siguiente?

**b.** ¿Cuál será la frecuencia del alelo de células falciformes en equilibrio?

**41.** Dos inversiones cromosómicas suelen encontrarse en las poblaciones de *Drosophila pseudoobscura*: estándar (en inglés, Standard; *ST)* y en punta de flecha (en inglés, Arrowhead, *AR*). Cuando se tratan con el insecticida DDT, los genotipos para estas inversiones exhiben sobredominancia, con las eficacias biológicas siguientes:

| Genotipo | Aptitud |
|---|---|
| *ST/ST* | 0,47 |
| *ST/AR* | 1 |
| *AR/AR* | 0,62 |

¿Cuál será la frecuencia de *ST* y *AR* después de haber alcanzado el equilibrio?

***42.** En una población grande, con apareamiento al azar, la frecuencia de un alelo letal autosómico recesivo es 0,20. ¿Cuál será la frecuencia de este alelo en la generación siguiente?

**43.** Una cierta forma de glaucoma congénito es resultado de un alelo autosómico recesivo. En el supuesto de que la tasa de mutación es de $10^{-5}$ y que las personas que tienen esta situación originan, en promedio, solo alrededor del 80% de la descendencia producida por personas que no tienen glaucoma.

**a.** En equilibrio entre mutación y selección, ¿cuál será la frecuencia del gen para el glaucoma congénito?
**b.** ¿Cuál será la frecuencia de la enfermedad en una población con apareamiento al azar que está en equilibrio?

## PREGUNTAS AVANZADAS

**44.** La salamandra Barton Springs es una especie en peligro de extinción encontrada solo en un único manantial en la ciudad de Austin, Texas. Hay cada vez más preocupación de que un derramamiento de una sustancia química en una autopista cercana pudiera contaminar el manantial y eliminar la especie. A fin de proporcionar una fuente de salamandras para repoblar el manantial en caso de que suceda esta catástrofe, una propuesta fue establecer una población de cría de salamandra en cautiverio en un parque zoológico local. Se le solicita a usted que proporcione un plan para el establecimiento de esta población de crías en cautiverio con el objeto de mantener tanto como sea posible la variación genética de la especie en la población en cautiverio. ¿Qué factores podrían causar pérdida de la variación genética en la instalación de la población cautiva? ¿Cómo podría prevenirse la pérdida de esta variación? Si se supone que es factible mantener solo un número limitado de salamandras en cautiverio, ¿qué procedimientos deben instituirse para garantizar el mantenimiento de la variación a largo plazo tanto como sea posible?

# INTEGRACIÓN: ESTUDIO DE CASOS

## Fenilcetonuria: Parte III

A lo largo de este libro la fenilcetonuria sirvió como un caso de estudio para ayudarnos a integrar conceptos genéticos en los niveles individual, molecular y poblacional. Luego del capítulo 6 examinamos las características de esta enfermedad, su herencia y tratamiento. Volvimos a tratarla después en el capítulo 17, mediante el estudio de los detalles moleculares de las mutaciones que causan la enfermedad y la estructura molecular del locus donde se producen estas mutaciones. Aquí se consideran las genéticas poblacionales de la fenilcetonuria: cómo varía este trastorno entre grupos étnicos diferentes y las fuerzas evolutivas responsables de esta variación.

Ya hemos aprendido que es una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen para la fenilalanina hidroxilasa (PAH), una enzima que metaboliza el aminoácido fenilalanina. Cuando la enzima es defectuosa, la fenilalanina no se convierte en tirosina y se acumula en tejidos corporales, lo que produce retraso mental y los demás síntomas de la enfermedad. El locus *PAH* está en el cromosoma 12 y consiste en 13 exones separados por 12 intrones. En el locus *PAH* se producen más de 450 mutaciones diferentes y la mayoría da como resultado la enfermedad.

### Incidencia de fenilcetonuria en poblaciones humanas

La incidencia de esta enfermedad presenta grandes variaciones entre las poblaciones humanas. Por ejemplo, la incidencia en los japoneses es de casi 1 en 119 000, mientras que entre los irlandeses es de 1 en 4 500. Las poblaciones del norte de Europa tienen algunas de las incidencias más altas en el mundo; de hecho, en gran parte de Europa la fenilcetonuria es la enfermedad genética más frecuente que afecta el metabolismo.

### Mutaciones de *PAH* en poblaciones humanas

La fenilcetonuria se caracteriza por un gran número de mutaciones diferentes, lo que significa que los alelos que causan la enfermedad surgieron en forma independiente muchas veces. En Europa hay 29 mutaciones diferentes prevalentes (tienen frecuencias mayores del 3% entre todas las mutaciones de la enfermedad). La mayoría de las poblaciones se caracteriza por unas pocas mutaciones prevalentes y un gran número de mutaciones raras. En Irlanda del Norte, por ejemplo, las tres mutaciones más frecuentes comprenden el 54% de todas las mutaciones de la fenilcetonuria en el país, con un gran número de otras mutaciones que son raras en forma individual (cuadro 1). Las mutaciones que son prevalentes varían en forma espectacular entre las poblaciones de Europa (cuadro 2). Por ejemplo, la mutación más frecuente en Inglaterra es IVS12+1G>A (que comprende el 27% de las mutaciones), pero esta mutación es infrecuente en Irlanda del Norte (donde comprende solo el 3% de las mutaciones). En la mayor parte de Europa oriental la mutación R408W es la más frecuente y a menudo abarca entre el 40 y el 50% de las mutaciones en una población pero en Italia esta mutación comprende del 1 al 3% de las mutaciones de la enfermedad.

### Mutaciones y haplotipos de la *PAH*

La mayoría de las mutaciones existen en copias múltiples, que pueden tener su origen en una sola mutación original que surgió en un ancestro y fue transmitida a través del tiempo a diferentes personas. Se dice que las copias de una mutación que son idénticas porque se originaron a partir de un solo acontecimiento mutacional son *idénticas por ascendencia* (véase p. 684 en cap. 23). De manera alternativa, copias múltiples de una mutación particular pueden surgir por la repetición del mismo acontecimiento mutacional muchas veces. Una manera de distinguir entre copias que son idénticas por ascendencia y copias que representan mu-

**Cuadro 1** Frecuencias de diferentes mutaciones de fenilcetonuria en Irlanda del Norte

| Mutación | Frecuencia (%) |
|---|---|
| F39L | 9 |
| G46S | 1 |
| 165T | 20 |
| R158Q | <1 |
| R243X | 2 |
| R252W | 2 |
| R261Q | 1 |
| E280K | 2 |
| F299C | 4 |
| A300S | <1 |
| L348V | 5 |
| S349P | <1 |
| IVS10-11G>A | <1 |
| E390G | <1 |
| R408W-H2 | 2 |
| R408W-H1 | 25 |
| R408Q | 3 |
| Y414C | 5 |
| IVSI 2+IG>A | 3 |

Fuente: Datos de J. Zschocke, *Human Mutation* 21(2003):345-356.

**Cuadro 2** Frecuencias de las diferentes mutaciones de fenilcetonuria en poblaciones europeas seleccionadas

| Población | Incidencia de fenilcetonuria | Mutación más frecuente | Frecuencia entre mutaciones de fenilcetonuria (%) |
|---|---|---|---|
| Suecia | 0,00005 | R408W-H2 | 20 |
| Islandia | 0,00010 | P281L | 19 |
| Sudoeste de Inglaterra | 0,00008 | IVS12+1G>A | 27 |
| Irlanda del Norte | 0,00022 | R408W-H1 | 25 |
| Alemania | 0,00013 | R408W-H2 | 22 |
| Estonia | 0,00019 | R408W-H2 | 84 |
| Bélgica | 0,00010 | P281L | 6 |
| República Checa | 0,00011 | R408W-H2 | 55 |
| Rumania | 0,00013 | R408W-H2 | 48 |
| Sur de Italia | - | R261Q | 14 |
| España | 0,0001 | IVS10-11G>A | 15 |

Fuente: Datos de J. Zschocke, *Human Mutation* 21(2003):345-356.

taciones recurrentes es examinar los marcadores genéticos que están ligados en forma estrecha a la mutación.

Un conjunto particular de marcadores genéticos ligados en forma estrecha se denomina un haplotipo (véase p. 564-565 en cap. 19). Una mutación surge inicialmente en un cromosoma específico y se asociará con el haplotipo de ese cromosoma. La asociación entre una mutación y el haplotipo en el cual surgió puede romperse con el tiempo por entrecruzamiento pero, si los marcadores genéticos están muy próximos a la mutación, el entrecruzamiento es un acontecimiento poco probable. Por consiguiente, dos copias de una mutación que se localizan en el mismo haplotipo a menudo son idénticas por descendencia (**fig. 1a**). Por otro lado, si dos copias de una mutación surgieron a través de sucesos independientes de un mismo acontecimiento mutacional, pueden estar en haplotipos diferentes (**fig. 1b**). Por tanto, la presencia de la misma mutación en haplotipos diferentes sugiere que pueden haberse producido acontecimientos mutacionales independientes.

El locus *PAH* contiene un número de nucleótidos variables (denominados polimorfismos) que son neutrales, localizados en sitios que no afectan el funcionamiento de la enzima como en los intrones o en las regiones no traducidas 5' y 3' del gen. Estos polimorfismos neutrales son útiles para definir haplotipos diferentes y comprender el origen de mutaciones específicas de la fenilcetonuria.

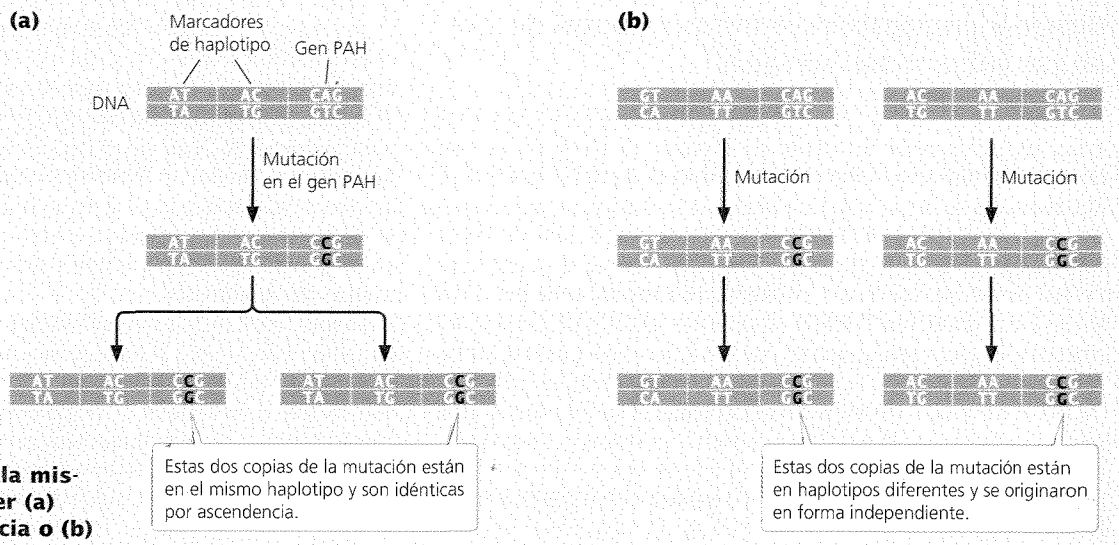



Fig. 1. **Las copias de la misma mutación pueden ser (a) idénticas por ascendencia o (b) debidas a mutación recurrente.**

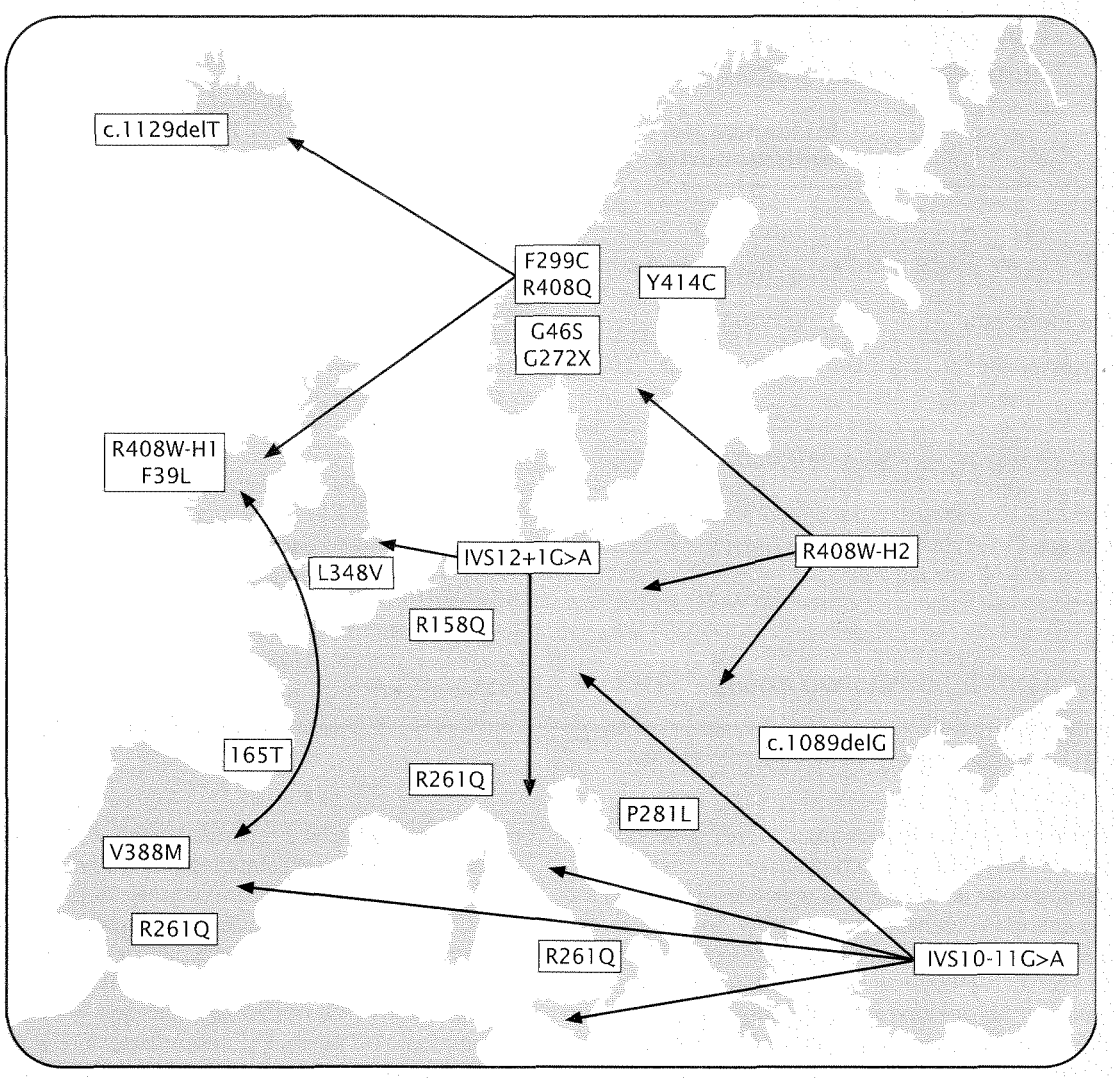



Fig. 2. **Origen y propagación de las mutaciones de fenilcetonuria frecuentes en Europa.**

## Origen y propagación de las mutaciones de *PAH* en las poblaciones europeas

La mutación más frecuente en Europa es R408W, la cual consiste en una transición C ? T en una posición en el exón 12 del locus *PAH*. Esta mutación altera la secuencia de aminoácidos de la fenilalanina hidroxilasa y reduce la actividad de la enzima a menos del 1% de su valor normal. Asimismo, esta mutación es una de las más frecuentes a lo largo de gran parte del mundo. La mutación R408W se produce en dos haplotipos diferentes, lo que sugiere que probablemente se originó en forma independiente en por lo menos dos personas distintas. La mutación R408W-H1 (R408W en el haplotipo 1) se limita en gran medida a las Islas Británicas y presenta la frecuencia más alta en el oeste de Irlanda. Lo más probable es que en tiempos prehistóricos esta mutación se haya originado en Gran Bretaña o Irlanda (**fig. 2**).

La mutación R408W-H2 (R408W en el haplotipo 2) es frecuente a lo largo de Europa del este, central y mediterránea. Lo más probable es que haya surgido en forma independiente de la R408W-H1 en Europa del este y se haya extendido hacia el oeste, aunque se desconoce la población fundadora exacta. En ocasiones la mutación R408W se encuentra en el haplotipo 5, lo que es probable que se deba a otra recurrencia independiente. Esta mutación también se asocia con un haplotipo diferente en personas chinas; es probable que se deba a incluso otra mutación independiente.

La mutación IVS12+1G>A se produce en el sitio de corte y empalme del intrón 12. Esta mutación tiene una frecuencia elevada en Dinamarca, Escandinavia y norte de Alemania, así como en los Países Bajos e Inglaterra. Algunos investigadores han sostenido que la mutación ingresó a las Islas Británicas por inmigrantes anglosajones en el primer milenio D.C. La mutación Y414C es una mutación sin sentido en el exón 12. Tiene una frecuencia elevada en Escandinavia y también es frecuen-

te en las Islas Británicas y Alemania, así como en Sicilia. Algunos investigadores han postulado que esta mutación puede haber sido transportada por los vikingos desde Escandinavia hasta Gran Bretaña, Alemania y Sicilia.

## Cálculo de las frecuencias alélica y genotípica en el locus *PAH*

Como se señaló antes, las poblaciones europeas tienen algunas de las incidencias informadas más altas de fenilcetonuria en el mundo, con frecuencias de la enfermedad que oscilan desde 1 en 10 000 hasta 1 en 4 400. ¿Cuáles son las frecuencias de los alelos que causan la enfermedad? Las ecuaciones que suelen utilizarse para calcular frecuencias alélicas (Ecuación 23-3) requieren números de homocigotos y heterocigotos. En el caso de una enfermedad recesiva como la fenilcetonuria no es posible distinguir con facilidad a las personas que son homocigóticas para el alelo normal y a las que son heterocigóticas para un alelo normal y uno mutante. Si aceptamos que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg en el locus *PAH*, podemos utilizar las proporciones de Hardy-Weinberg para calcular las frecuencias alélicas (véase p. 683 en cap. 23).

Con propósitos estadísticos podemos combinar todos los alelos mutantes de *PAH* y considerar solo dos alelos: 1) *A*, el alelo tipo silvestre que codifica la PAH completamente funcional y 2) *a*, un alelo mutante que causa fenilcetonuria. La incidencia de la enfermedad entre personas de Irlanda del Norte es de alrededor de 1 en 4 500 o 0,00022. Si esta población está en equilibrio de Hardy-Weinberg en el locus *PAH*, entonces las proporciones esperadas de los genotipos diferentes son

| Genotipo | Fenotipo | Frecuencia esperada |
|---|---|---|
| *AA* | normal | $p^2$ |
| *Aa* | normal | $2pq$ |
| *aa* | fenilcetonuria | $q^2$ |

donde $p$ es la frecuencia del alelo normal y $q$ es la frecuencia del alelo mutante. La frecuencia de *aa* ($q^2$) es la incidencia de fenilcetonuria en la población, que en Irlanda del Norte es del 0,00022. Por consiguiente,

$$f(aa) = q^2 = 0{,}00022$$

Podemos obtener $q$, la frecuencia alélica del alelo mutante de la fenilcetonuria, tomando la raíz cuadrada:

$$q = \sqrt{0{,}00022}$$
$$q = 0{,}0148$$

Por tanto, la frecuencia de los alelos de fenilcetonuria causantes de la enfermedad en Irlanda del Norte es 0,0148 o cerca del 1,5%. La frecuencia del alelo normal ($p$) puede obtenerse por sustracción:

$$p = 1 - 0{,}0148 = 0{,}9852$$

Ahora tenemos las frecuencias alélicas del alelo mutante (0,0148) y del alelo normal (0,9852) en el locus *PAH* en Irlanda del Norte.

Podemos utilizar estas frecuencias alélicas y la ley de Hardy-Weinberg para predecir el número de personas que son portadores heterocigóticos de las mutaciones causantes de fenilcetonuria. Según la ley de Hardy-Weinberg la frecuencia de los heterocigotos en equilibrio será $2pq$:

$$2pq = 2(0{,}0148)(0{,}9852) = 0{,}0286$$

Por consiguiente, se espera que alrededor del 3% de las personas en esta población sean portadores heterocigóticos de la mutación causante de la enfermedad.

## Equilibrio entre mutación y selección natural en mutaciones de fenilcetonuria

Como se determinó, la frecuencia de alelos mutantes en el locus *PAH* en Irlanda del Norte es del 1,5% y alrededor del 3% de esta población son heterocigóticas para mutaciones causantes de enfermedad. La frecuencia de mutaciones de *PAH* en muchas poblaciones europeas es del 1 al 2%. ¿Qué puede determinar la alta incidencia relativa de esta enfermedad en poblaciones europeas?

En el capítulo 23 vimos que los alelos deletéreos pueden existir en una población debido al equilibrio entre la mutación recurrente y la selección natural (véase p. 696 en cap. 23). La mutación recurrente aumenta la frecuencia de alelos perjudiciales, mientras que la selección natural la disminuye; por último, las fuerzas de la mutación y la selección natural alcanzan un equilibrio, en el cual el número de alelos agregados por mutación se equilibra con el número de alelos eliminados por selección. ¿Podría la alta frecuencia relativa de fenilcetonuria en las poblaciones europeas resultar del equilibrio entre mutación recurrente y selección natural?

Antes del tratamiento médico moderno las personas con la enfermedad presentaban retraso mental y rara vez se reproducían; por consiguiente, su aptitud ($W$) habría sido 0 y su coeficiente selectivo 1 ($s = 1 - 0 = 1$). La ecuación 23-20 muestra la frecuencia esperada de un alelo recesivo en equilibrio entre mutación y selección como

$$q = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

Al resolver esta ecuación para la tasa de mutación ($\mu$) obtenemos

$$q = (\sqrt{s}) = \sqrt{\mu}$$

La raíz cuadrada a ambos lados de la ecuación da

$$q^2(s) = \mu$$

Si sustituimos por la frecuencia de alelos de fenilcetonuria en Irlanda del Norte y suponemos que el coeficiente de selección ($s$) es igual a 1, obtenemos

$$(0{,}0148)^2(1) = \mu$$
$$0{,}0002 = \mu$$

Este cálculo sugiere que la tasa de mutación para fenilcetonuria tendría que ser de 0,0002 para determinar la frecuencia

de la enfermedad en Irlanda del Norte, una tasa que parece poco probable porque las tasas de mutación típicas para eucariontes son de 0,00001 a 0,000001.

## Otras causas posibles de la alta frecuencia de fenilcetonuria en poblaciones europeas

¿Podrían la migración o la deriva genética explicar las frecuencias elevadas de alelos *PAH* mutantes en poblaciones europeas? Para que la causa sea la migración miembros de otra población con una frecuencia alta de fenilcetonuria tendrían que haber migrado a Irlanda del Norte y esa población no existe. La deriva genética solo se torna importante cuando el tamaño de la población es pequeño; las poblaciones europeas en su mayoría fueron relativamente grandes por al menos los últimos 3 000 a 5 000 años. Además, debe recordarse que la fenilcetonuria en la mayoría de las poblaciones es causada por muchas mutaciones diferentes. Dado que la deriva genética es al azar sería de esperar que algunas mutaciones aumenten en frecuencia pero que otras disminuyan y no habría ningún incremento global en la incidencia de fenilcetonuria debido a la deriva.

Algunas personas suponen en forma errónea que el tratamiento de la enfermedad en las sociedades modernas, que permite que las personas con fenilcetonuria se reproduzcan, aumentará la frecuencia del alelo mutante. En realidad, la reproducción de los enfermos tiene poco efecto en las frecuencias de los alelos mutantes porque la gran mayoría de las mutaciones de esta enfermedad se encuentran en portadores heterocigóticos. La generación o las dos generaciones de personas que se han beneficiado por el tratamiento médico no son suficientes para elevar la frecuencia de la fenilcetonuria a su nivel actual.

Varios investigadores han llegado a la conclusión de que la explicación más probable de la elevada frecuencia de la enfermedad en poblaciones europeas es la selección por sobredominancia (véase p. 695 en cap. 23), en la cual los portadores heterocigóticos de una mutación de fenilcetonuria tienen una aptitud más alta que las personas homocigóticas para los alelos normales. ¿Cuál podría ser la naturaleza de la sobredominancia? Se han realizado varias sugerencias controvertidas que incluyen tasas más elevadas de aborto espontáneo (aborto no provocado) entre portadores heterocigóticos, aumento de los pesos al nacer de los hijos de los portadores y protección aumentada de los heterocigotos durante los tiempos de inanición. Los estudios que examinan estos factores proporcionaron resultados mixtos y en la actualidad no hay datos compatibles ni convincentes para avalar ninguna de estas sugerencias. Si la sobredominancia fuera la explicación correcta, es probable que sería consecuencia de los niveles más elevados de fenilalanina en los portadores heterocigóticos de mutaciones para fenilcetonuria que los observados en homocigotos normales.

## Preguntas y problemas

1. La frecuencia de fenilcetonuria en Islandia es de 0,0001. (a) Suponga que esta población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg en el locus *PAH* y calcule las frecuencias de los alelos normal y mutante en esta población. (b) ¿Cuál es la frecuencia esperada de portadores heterocigóticos de alelos de fenilcetonuria en esta población?
2. Tres copias del alelo mutante *A300S* de la fenilcetonuria se encuentran en una población particular. Todas las copias están en haplotipos diferentes. ¿Es probable que estas copias sean idénticas por ascendencia o debido a acontecimientos mutacionales diferentes? Explique su respuesta.
3. La tasa de mutación para un alelo particular de fenilcetonuria es de 0,000004. Si no actúan otras fuerzas evolutivas más que la mutación y la selección, ¿cuál es la frecuencia de equilibrio esperada de este alelo?
4. ¿Qué es la sobredominancia? ¿Cómo podría la sobredominancia explicar la frecuencia relativamente elevada de alelos de fenilcetonuria encontrada en determinadas poblaciones humanas?

# Glosario

**Acoplamiento:** *Véase* Configuración cis.

**Activador:** *Véase* Proteína activadora de la transcripción.

**Adenina (A):** Base púrica en el DNA y el RNA.

**Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (cAMP):** Nucleótido modificado que interviene en la represión de los catabolitos. Niveles bajos de glucosa inducen niveles altos de cAMP; éste se une a la CAP, la cual se une al promotor de ciertos operones y estimula su transcripción.

**A-DNA:** Estructura helicoidal dextrógira que existe en presencia de cantidad escasa de agua.

**Agente intercalante:** Sustancia química que tiene aproximadamente el mismo tamaño que un nucleótido; puede ubicarse entre bases adyacentes del DNA, distorsionar la estructura tridimensional de la hélice y provocar inserciones y deleciones de un nucleótido durante la replicación.

**Aislador *(insulator):*** Secuencia de DNA que bloquea o aísla el efecto de un intensificador; debe estar situado entre el intensificador y el promotor para que su efecto sea bloqueante; también puede limitar la propagación de cambios en la estructura de cromatina.

**Alelo:** Una de dos o más formas alternativas de un gen.

**Alelo letal:** Es el que causa la muerte de un individuo, a menudo en las primeras etapas de su desarrollo y, por tanto, éste no aparece en la progenie de un cruzamiento genético. Los alelos letales recesivos matan a los individuos homocigóticos para ese alelo; los letales dominantes matan tanto a los heterocigotos como a los homocigotos.

**Alelos múltiples:** Presencia de más de dos alelos de un locus en un grupo de individuos.

**Alelo sensible a la temperatura:** El que se expresa tan solo a determinadas temperaturas.

**Alopoliploidía:** Alteración en la que los juegos de cromosomas de un individuo poliploide que posee más de dos juegos haploides proceden de dos o más especies.

**Alternancia de generación:** Ciclo vital complejo de las plantas que alterna entre un estado de esporofito diploide y un estado de gametofito diploide.

**Aminoácido:** Unidad repetitiva de las proteínas; consiste en un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de hidrógeno y un grupo R variable.

**Aminoacil-tRNA-sintasa:** Enzima que une un aminoácido a un tRNA. Cada aminoacil-tRNA-sintasa es específica para un aminoácido particular.

**Amniocentesis:** Procedimiento utilizado para realizar pruebas genéticas prenatales, en el que se obtiene una muestra de líquido amniótico de una mujer embarazada insertando una aguja larga y estéril a través de la pared abdominal hasta el saco amniótico.

**Anafase:** Etapa de la mitosis en la que las cromátidas se separan y se mueven hacia los polos del huso.

**Anafase I:** Etapa de la meiosis I en la que los cromosomas homólogos se separan y se mueven hacia los polos del huso.

**Anafase II:** Etapa de la meiosis II en la que las cromátidas se separan y se mueven hacia los polos del huso.

**Análisis logarítmico de probabilidad** (lod score): Se refiere al logaritmo del cociente de probabilidades de obtener una serie de observaciones, suponiendo un grado especificado de ligamiento con respecto a la probabilidad de obtener la misma serie de observaciones con distribución independiente. Se utiliza para evaluar la probabilidad de ligamiento entre genes a partir de información respecto del pedigrí.

**Análisis de la proximidad de genes:** Análisis de la ubicación de los genes en diferentes especies a fin de inferir sus funciones. Si dos genes están ligados repetidamente en distintas especies, es posible que sus funciones estén relacionadas.

**Análisis de tétrada:** Análisis genético de una tétrada, los productos de una meiosis simple.

**Análogo de base:** Sustancia química que tiene una estructura similar a la de una de las cuatro bases estándares del DNA y puede incorporarse a las moléculas de DNA recién sintetizadas en la replicación.

**Aneuploidía:** Cambio en el número de cromosomas respecto del tipo silvestre; generalmente se trata del aumento o disminución de uno o dos cromosomas.

**Anticipación:** Aumento de la gravedad o aparición más temprana de un rasgo genético en las generaciones siguientes. Por ejemplo, los síntomas de una enfermedad genética se vuelven más graves a medida que el rasgo pasa de una generación a otra.

**Anticodón:** Secuencia de tres nucleótidos del tRNA que se aparea con el codón correspondiente del mRNA durante la traducción.

**Anticuerpo:** Proteína que circula en la sangre y otros líquidos corporales producida por una célula B. El anticuerpo se une a un antígeno específico y lo marca para ser destruido, con lo que facilita su ingestión por parte de un fagocito.

**Antígeno:** Sustancia que es reconocida por el sistema inmune y que provoca una respuesta inmune.

**Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH):** Grupo grande y diverso de antígenos presente en la superficie de las células que las identifican como propias; son codificados por un gran grupo de genes conocidos como complejo mayor de histocompatibilidad. Las células T se unen de forma simultánea a los antígenos extraños y a los antígenos del CMH.

**Antiparalelo:** Se refiere a una característica de la doble hélice del DNA por la que dos cadenas de polinucleótidos corren en direcciones opuestas.

**Antiterminador:** Secuencia de DNA o proteína que inhibe la terminación de la transcripción.

**Aparato de transcripción basal:** Complejo de factores de transcripción, RNA polimerasa y otras proteínas que se ensamblan en el promotor y tienen la capacidad de iniciar niveles mínimos de transcripción.

**Apareamiento clasificado positivamente:** Apareamiento entre individuos similares que ocurre con mayor frecuencia que la esperada sobre la base del azar.

**Apareamiento negativo:** Apareamiento entre individuos disímiles que ocurre con mayor frecuencia que la esperada sobre la base del azar.

**Apoptosis:** Muerte celular programada en la que una célula degrada su propio DNA, el núcleo y el citoplasma se encogen y la célula es fagocitada por otras células, sin derrame de su contenido.

**Aptitud *(fitness):*** Éxito reproductivo de un genotipo comparado con otros genotipos en una determinada población.

**Árbol filogenético:** representación gráfica de las conexiones evolutivas entre organismos o genes.

**Árbol génico:** Árbol filogenético que representa las relaciones evolutivas entre un conjunto de genes.

**Árbol con raíz:** Árbol filogenético en el cual un nodo interno representa al ancestro común de todos los demás organismos (nodos) del árbol. En un árbol con raíz todos los organismos representados tienen un ancestro común.

**Archaea:** Una de las tres divisiones primarias de la vida. Archaea consiste en organismos unicelulares con células procariontes.

**Asegurina:** Molécula que normalmente se une a la enzima separasa y evita que corte las moléculas de cohesina que mantienen juntas a las cromátidas hermanas.

**Atenuación:** Tipo de regulación genética en algunos operones bacterianos en los que la transcripción se inicia pero termina prematuramente, antes de la transcripción de los genes estructurales.

**Atenuador:** Estructura secundaria que se forma en la región 5' no traducida de algunos operones y causa la terminación prematura de la transcripción.

**Autopoliploidía:** Alteración en la que todos los juegos de cromosomas de un individuo poliploide, que posee más de dos juegos haploides, proceden de una misma especie.

**Autorradiografía:** Método de visualización de las moléculas de DNA o RNA marcadas con sustancias radiactivas. Se coloca una película de rayos X sobre un portaobjetos, gel u otra sustancia que contenga DNA marcado radiactivamente. La radiación del DNA marcado impresiona la película y proporciona una imagen de las moléculas marcadas.

**Autosoma:** Cromosoma que es igual en varones y mujeres; cromosoma no sexual.

**Auxótrofo:** Bacteria u hongo que presenta una mutación nutricional que altera la capacidad de síntesis de una molécula biológica esencial; no crece en un medio mínimo, pero puede crecer en un medio mínimo al que se le haya agregado la molécula biológica que no es capaz de sintetizar.

**Azúcar desoxirribosa:** Azúcar de cinco carbonos del DNA; carece de un grupo hidroxilo en el átomo de carbono 2'.

**Bacteriófago:** Virus que infecta a las bacterias.

**Base.** *Véase* Base nitrogenada.

**Base modificada:** Base poco común presente en algunas moléculas de RNA. Estas bases son una forma modificada de las bases estándares (adenina, guanina, citosina y uracilo).

**Base nitrogenada:** Base que contiene nitrógeno y constituye una de las tres partes de un nucleótido.

**B-DNA:** Estructura helicoidal dextrógira de DNA que existe cuando el agua es abundante; es la estructura secundaria descrita por Watson y Crick y, probablemente, la estructura más común del DNA de las células.

**Bioinformática:** Síntesis de la biología molecular y la informática que desarrolla bases de datos y herramientas informáticas para almacenar, recuperar y analizar datos de las secuencias de los ácidos nucleicos y de las proteínas.

**Biotecnología:** Uso de los procesos biológicos, especialmente la genética molecular y la tecnología del DNA recombinante, para generar productos de valor comercial.

**Bivalente:** Se refiere a un par de cromosomas homólogos sinápticos.

**Brazo aceptor:** Brazo del tRNA al que se une un aminoácido.

**Bucle D:** Región del DNA mitocondrial que contiene un origen de replicación y promotores; es desplazado durante el inicio de la replicación, dando lugar al nombre de bucle de "desplazamiento"o bucle D.

**Burbuja de replicación:** Segmento de una molécula de DNA que se está desenrollando y replicando.

**Burbuja de transcripción:** Región de la molécula de DNA que se ha desenrollado para dejar expuesto un molde de cadena simple que se transcribe a RNA.

**Búsqueda de heterocigotos:** Realización de pruebas a los miembros de una población a fin de identificar portadores heterocigóticos de un alelo causante de una enfermedad. Esos portadores están sanos, pero pueden tener descendencia con la enfermedad.

**Cadena líder:** Cadena que se replica continuamente.

**Cadena molde:** Cadena de DNA que se utiliza como molde durante la transcripción. El RNA sintetizado durante la transcripción es complementario y antiparalelo respecto de la cadena molde.

**Cadena no molde:** Se refiere a la cadena de DNA que es complementaria de la cadena molde, por lo general no se utiliza como molde durante la transcripción.

**Cadena polinucleotídica:** Series de nucleótidos unidos por medio de uniones fosfodiéster.

**Cadena retrasada:** Cadena de DNA que se replica de manera discontinua.

**Caja homeótica** (homeobox): Secuencia de nucleótidos conservada en los genes homeóticos. En *Drosophila*, consiste en 180 nucleótidos que codifican 60 aminoácidos de un dominio de unión del DNA que se relaciona con el dominio hélice-giro-hélice.

**Caja TATA** ***(TATA box):*** Secuencia consenso (TATAAAA) que se encuentra comúnmente en los promotores eucariontes dependientes de RNA polimerasa II; por lo general está situada a 25 pb-30 pb en dirección del sitio de iniciación de la transcripción. La caja TATA determina el punto de iniciación de la transcripción.

**Cap 5'o caquete 5':** Extremo 5' modificado del mRNA eucarionte, que consiste en un nucleótido adicional (metilado) y la metilación de la posición 2' del azúcar en uno o más de los nucleótidos siguientes; interviene en la unión del ribosoma al mRNA y afecta a la estabilidad del mRNA y la eliminación de intrones.

**Característica continua:** Muestra un gran número de posibles fenotipos que no son fácilmente distinguibles, como la estatura en los seres humanos.

**Característica cuantitativa:** Característica continua; abarca un gran número de fenotipos posibles, los cuales deben describirse mediante una medición cuantitativa.

**Característica discontinua:** Exhibe solo algunos fenotipos, fácilmente distinguibles. Un ejemplo es la forma de la semilla, en la que las semillas son redondas o arrugadas.

**Característica influida por el sexo:** Es la codificada por genes autosómicos que se expresan con mayor facilidad en un sexo determinado. Por ejemplo, un gen autosómico dominante puede tener una penetrancia mayor en los machos que en las hembras, o bien un gen autosómico puede ser dominante en los machos y recesivo en las hembras.

**Característica ligada al sexo:** Característica determinada por uno o más genes de los cromosomas sexuales.

**Característica ligada al X:** Característica determinada por uno o más genes del cromosoma X.

**Característica ligada al Y:** Característica determinada por uno o más genes del cromosoma Y.

**Característica limitada por el sexo:** Es la codificada por genes autosómicos y que se expresa únicamente en un determinado sexo. Tanto los machos como las hembras poseen genes de características limitadas por el sexo, pero las características se manifiestan tan solo en uno de los sexos.

**Característica merística:** Característica cuyo fenotipo varía en números completos, como en el número de vértebras.

**Característica multifactorial:** La que está determinada por múltiples genes y factores ambientales.

**Característica poligénica:** La que es codificada por genes en muchos locus.

**Característica umbral:** Característica discontinua cuya expresión depende de una susceptibilidad subyacente que varía de manera constante.

**Carga del tRNA:** Reacción química en la que una aminoacil-tRNA-sintetasa agrega un aminoácido a su correspondiente tRNA.

**Cariotipo:** Gráfico de todos los cromosomas en metafase de un individuo.

**Caspasa:** Enzima que corta otras proteínas y regula la apoptosis. Cada caspasa es sintetizada como un gran precursor inactivo (una procaspasa) que se activa por ruptura, a menudo por acción de otra caspasa.

**Cebador** (primer): Porción corta de RNA sobre un DNA molde que aporta un grupo 3'-OH para la unión de un nucleótido de DNA en el momento de iniciación de la replicación.

**Célula B:** Tipo particular de linfocito que produce inmunidad humoral; madura en la médula ósea y produce anticuerpos.

**Célula competente**: Célula capaz de captar el DNA de su entorno (capaz de ser transformada).

**Célula de memoria:** Linfocito de larga duración procedente del clon de células generadas cuando se encuentra un antígeno extraño. Si el mismo antígeno es hallado nuevamente, la célula de memoria se divide rápidamente y origina otro clon de células específico para ese tipo de antígeno.

**Célula T:** Tipo especial de linfocito que produce inmunidad celular; se origina en la médula ósea y madura en el timo.

**Centimorgan:** Otra denominación para unidad de mapa.

**Centrifugación en gradiente de densidad:** Método utilizado para separar moléculas y orgánulos de diferente densidad mediante centrifugación.

**Centríolo:** Orgánulo citoplasmático compuesto de microtúbulos; está presente en cada polo del aparato del huso de las células animales.

**Centrómero:** Región estrecha de un cromosoma que se tiñe con menos intensidad que el resto del cromosoma; región en la que los microtúbulos del huso se unen a un cromosoma.

**Centrosoma:** Estructura a partir de la cual se desarrolla el aparato del huso; contiene al centríolo.

**Chaperona molecular:** Molécula que contribuye al plegamiento correcto de otra molécula.

**Ciclina:** Proteína clave en el control del ciclo celular, que se combina con una cinasa dependiente de ciclina (CDK). Los niveles de ciclina suben y bajan en el transcurso del ciclo celular.

**Ciclo celular:** Etapas por las que pasa la célula de una división celular a la siguiente.

**Ciclo lisogénico:** Ciclo vital de un bacteriófago durante el cual los genes del fago primero se integran en el cromosoma bacteriano y no se transcriben ni traducen de inmediato.

**Ciclo lítico:** Ciclo vital de un bacteriófago durante el cual los genes del fago se transcriben y traducen; se producen nuevas partículas del fago y ocurre la lisis de la célula huésped.

**Cigotene:** Segunda subetapa de la profase I en la meiosis. Durante el cigotene los cromosomas forman la sinapsis.

**Cinasa dependiente de ciclina (CDK):** Proteína clave en el control del ciclo celular; se combina con la ciclina.

**Cinetocoro:** Conjunto de proteínas que se agrupan en el centrómero y forman el sitio de inserción para los microtúbulos del huso.

**Citocinesis:** Proceso por el cual se divide el citoplasma celular.

**Citosina (C):** Pirimidina del DNA y el RNA.

**Clonación génica:** Inserción de fragmentos de DNA dentro de bacterias, de tal modo que los fragmentos permanecerán estables y serán copiados por las bacterias.

**Clonación posicional:** Método para aislar e identificar un gen mediante el estudio de la cosegregación de un fenotipo cuyos marcadores genéticos han sido previamente mapeados.

**Coactivador:** Proteína que coopera con un activador de la transcripción. En el control de la transcripción eucarionte, los coactivadores suelen interactuar físicamente con los activadores de la transcripción y con el aparato de transcripción basal.

**Código degenerado:** Se refiere a que el código genético contiene más información de la necesaria para especificar a los 20 aminoácidos comunes.

**Código genético no solapante:** Se refiere a que, por lo general, cada nucleótido codifica tan solo un aminoácido de una proteína.

**Código genético universal:** Se refiere a que determinados codones especifican los mismos aminoácidos en casi todos los organismos.

**Código de tripletes:** Se refiere a que tres nucleótidos codifican cada aminoácido de una proteína.

**Codominancia:** Tipo de interacción alélica en la que el heterocigoto expresa simultáneamente los rasgos de los dos homocigotos.

**Codón:** Secuencia de tres nucleótidos que codifica un aminoácido de una proteína.

**Codón de iniciación:** Codón del mRNA que especifica el primer aminoácido (fMet en bacterias; Met en células eucariontes) de una proteína; por lo común AUG.

**Codón con sentido:** Codón que especifica un aminoácido de una proteína.

**Codón sin sentido:** Codón del mRNA que marca el final de la traducción; también se denomina codón de terminación. Existen tres codones sin sentido comunes: UAA, UAG y UGA.

**Codón de terminación:** Codón del mRNA que marca el final de la traducción; también se denomina codón sin sentido. Existen tres codones de terminación comunes: UAA, UAG y UGA.

**Codones sinónimos:** Codones diferentes pero que especifican el mismo aminoácido.

**Coeficiente de correlación:** Estadística que mide el grado de asociación entre dos o más variables. El coeficiente de correlación puede oscilar entre –1 y +1. Un valor positivo indica una relación directa entre las variables; una correlación negativa indica una relación inversa. El valor absoluto del coeficiente de correlación proporciona información acerca de la fuerza de asociación entre las variables.

**Coeficiente de endogamia:** Se refiere a la medición de la endogamia; es la probabilidad (que va de 0 a 1) de que dos alelos sean idénticos por descendencia.

**Coeficiente de interferencia:** Proporción de entrecruzamientos dobles observados respecto de los entrecruzamientos dobles esperados.

**Coeficiente de regresión:** Parámetro estadístico que mide cuánto cambia una variable, en promedio, por unidad de cambio en otra variable.

**Coeficiente de selección:** Medida de la intensidad relativa de selección contra un genotipo; es igual a uno menos la aptitud *(fitness)*.

**Cohesina:** Molécula que mantiene unidas a las dos cromátidas hermanas de un cromosoma. La hidrólisis de la cohesina en los centrómeros permite que las cromátidas se separen en la anafase de la mitosis y en la anafase II de la meiosis.

**Cola de poli(A):** Cadena de nucleótidos de adenina que se agregan al extremo 3' del mRNA eucarionte después de la transcripción.

**Colinearidad:** Concepto que establece que existe una correspondencia directa entre una secuencia de nucleótidos de un gen y la secuencia continua de aminoácidos en una proteína.

**Colonia:** *Véase* Colonia bacteriana.

**Colonia bacteriana:** Grupo de bacterias genéticamente idénticas procedentes de una sola bacteria que sufre ciclos repetidos de división.

**Compensación de la dosis:** Equiparación en machos y hembras de la cantidad de proteína producida por los genes ligados al X. En los mamíferos placentarios, la compensación de la dosis se logra por la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en las células de las hembras.

**Complejo *Antennapedia:*** Agrupamiento de cinco genes homeóticos que afecta al desarrollo de la cabeza y de los segmentos torácicos anteriores de la mosca adulta, en la mosca de la fruta.

**Complejo *bithorax:*** Agrupamiento de tres genes homeóticos de la mosca de la fruta que influye en los segmentos torácico posterior y abdominal de la mosca adulta.

**Complejo de iniciación 30S:** Complejo inicial que se forma durante la iniciación de la traducción de las bacterias; está compuesto de la subunidad ribosómica pequeña, mRNA, tRNA de iniciación cargado con fMet, GTP y los factores de iniciación 1, 2 y 3.

**Complejo de iniciación 70S:** Complejo final que se forma durante la iniciación de la traducción de las bacterias; está constituido por las subunidades ribosómicas pequeña y grande, el mRNA y el tRNA de iniciación cargado con fMet.

**Complejo homeótico:** Grupo principal de genes homeóticos de las moscas de la fruta; consiste en el complejo *Antennapedia*, que afecta el desarrollo de la cabeza de la mosca adulta y de sus segmentos anteriores, y el complejo *bithorax*, que afecta los segmentos torácicos posteriores y abdominales de la mosca adulta.

**Complejo remodelador de la cromatina:** Complejo de proteínas que altera la estructura de cromatina sin acetilar las histonas.

**Complejo sinaptonémico:** Estructura tripartita que se forma entre los cromosomas homólogos unidos en la sinapsis.

**Complementación**: Dos mutaciones diferentes que se exhiben como fenotipos silvestres cuando están en heterocigosis; indica que las mutaciones se encuentran en loci diferentes.

**Complementaria**: Se refiere a la relación entre dos cadenas de nucleótidos de DNA en la que cada purina de una cadena se aparea con una pirimidina específica de la cadena opuesta (A se aparea con T y G se aparea con C).

**Concepto de dominancia:** Principio de la herencia descubierto por Mendel que establece que, cuando dos alelos diferentes están presen-

tes en un genotipo, solo se expresará uno de los alelos en el fenotipo. El alelo dominante es el alelo que se expresa y el alelo recesivo es el alelo que no se expresa.

**Concordancia:** Porcentaje de gemelos en el que ambos gemelos poseen un rasgo.

**Concordante:** Se refiere a un par de gemelos en el que ambos poseen el rasgo en estudio.

**Configuración de acoplamiento:** *Véase* Configuración cis.

**Configuración cis:** Orden en el que dos o más genes se encuentran en un cromosoma y sus alelos mutantes en el cromosoma homólogo; también llamada configuración de acoplamiento.

**Configuración de trébol:** Estructura secundaria común a todos los tRNA.

**Configuración trans:** Configuración por la cual cada cromosoma contiene un gen silvestre (dominante) y un gen mutante (recesivo).

**Conjugación:** Mecanismo por el cual el material genético puede intercambiarse entre bacterias. Durante la conjugación, dos bacterias se encuentran muy cercanas y se forma una conexión citoplasmática entre ellas. Un plásmido o, a veces, una parte del cromosoma bacteriano, atraviesa esta conexión desde una célula a la otra.

**Conjunto génico:** Cifra total de genes en una población.

**Consanguinidad:** Apareamiento de individuos emparentados.

**Consejo genético:** Proceso educativo cuyo propósito es ayudar a los pacientes y miembros de sus familias para que puedan sobrellevar los distintos aspectos de una enfermedad genética.

***Contig:*** Conjuntos de fragmentos de DNA superpuestos que han sido ordenados para formar un tramo continuo de secuencia de DNA.

**Control negativo:** Regulación génica en la que la unión de una proteína reguladora al DNA inhibe la transcripción (la proteína reguladora es un represor).

**Control positivo:** Regulación génica en la cual la unión de una proteína reguladora al DNA estimula la transcripción (la proteína reguladora es un activador).

**Corpúsculo de Barr:** Estructura condensada y con manchas oscuras que se encuentra en la mayoría de las células de las hembras de los mamíferos placentarios y que consiste en un cromosoma X inactivado.

**Corrección durante la lectura** (proofreading): Capacidad de las DNA polimerasas para eliminar y reemplazar los nucleótidos apareados de manera incorrecta durante el transcurso de la replicación.

**Correlación:** Grado de asociación entre dos o más variables.

**Correlación fenotípica:** Correlación entre dos o más fenotipos en el mismo individuo.

**Correlación génica:** Correlación fenotípica que se presenta debido a que los mismos genes afectan a dos o más caraeterísticas.

**Correpresor:** Sustancia que inhibe la transcripción en un sistema reprimible de regulación genética; generalmente, se trata de una molécula pequeña que se une a una proteína represora y la altera, de manera que el represor es capaz de unirse al DNA e inhibir la transcripción.

**Corte y empalme alternativo** (alternative splicing): Proceso por el cual un pre-mRNA único puede cortarse y empalmarse en más de una forma para producir diferentes tipos de mRNA.

**Corte y empalme del RNA** (splicing): Proceso de eliminación de intrones y unión de exones.

**Corte y empalme trans:** Proceso de corte y empalme de exones provenientes de dos o más pre-mRNA.

**Cósmido:** Vector de clonación que combina las propiedades de los vectores de plásmidos y fagos, utilizado para clonar grandes porciones de DNA en las bacterias. Los cósmidos son plásmidos pequeños que portan sitios λ *cos*, lo que permite que el plásmido sea empaquetado dentro de las cubiertas virales.

**Cotransducción:** Proceso en el que dos o más genes son transferidos juntos desde una bacteria a la otra. solo los genes que se encuentran muy cercanos en el cromosoma bacteriano son cotransducidos.

**Cotransformación:** Proceso en el que dos o más genes se transfieren juntos durante la transformación celular.

**Cromátida acéntrica:** Aquella que carece de centrómero; se produce cuando el entrecruzamiento ocurre dentro de una inversión paracéntrica. La cromátida acéntrica no se une a la fibra del huso ni se segrega en la meiosis o la mitosis, por tanto, suele perderse después de uno o más ciclos de división.

**Cromátida dicéntrica:** Cromátida que tiene dos centrómeros; se genera cuando el entrecruzamiento se produce dentro de la inversión paracéntrica. Los dos centrómeros de la cromátida dicéntrica suelen desplazarse hacia los polos opuestos en la mitosis o la meiosis y romper el cromosoma.

**Cromátidas hermanas:** Dos copias de un cromosoma que se mantienen unidas en el centrómero. Cada cromátida consiste en una sola molécula de DNA.

**Cromatina:** Material presente en el núcleo eucarionte; consiste en DNA y proteínas.

**Cromatosoma:** Un nucleosoma y una histona H1.

**Cromosoma acrocéntrico:** Cromosoma en el cual el centrómero está cerca de uno de los extremos, lo que produce un brazo corto y un botón o satélite en el otro extremo.

**Cromosoma artificial bacteriano (BAC):** Vector de clonación utilizado en las bacterias capaz de portar fragmentos de DNA de hasta 500 kb.

**Cromosoma artificial de levadura (YAC;** yeast artificial chromosome): Vector de clonación que consiste en una molécula de DNA con un origen de replicación de levadura, un par de telómeros y un centrómero. Estos cromosomas pueden transportar porciones muy grandes de DNA (de varios cientos de miles de pares de bases), replicarse y segregarse como los cromosomas de las levaduras.

**Cromosoma metacéntrico:** Cromosoma en el que los dos brazos tienen aproximadamente la misma longitud.

**Cromosoma politénico:** Cromosoma gigante presente en las glándulas salivales de *Drosophila melanogaster*; cada cromosoma politénico consiste en un número de moléculas de DNA dispuestas una junto a la otra.

**Cromosoma submetacéntrico:** Cromosoma en el que el centrómero se ha desplazado hacia uno de los extremos, lo que da como resultado un brazo corto y un brazo largo.

**Cromosoma telocéntrico:** Cromosoma en el cual el centrómero se encuentra en un extremo o bien muy cerca de él.

**Cromosomas sexuales:** Cromosomas que difieren en su morfología o número entre machos y hembras.

**Cruciforme o en cruz:** Estructura que se forma si se aparean repeticiones invertidas de ambas cadenas de un DNA de cadena doble.

**Cruzamiento dihíbrido:** Cruzamiento entre dos individuos que se diferencian en dos características; más específicamente, cruzamiento entre individuos que son homocigóticos para diferentes alelos en los dos loci (*AABB* × *aabb*); también se relaciona con el cruzamiento entre dos individuos que son heterocigóticos para ambos loci (*AaBb* × *AaBb*).

**Cruzamiento monohíbrido:** Cruzamiento entre dos individuos que difieren en una única característica; más específicamente, entre individuos que son homocigóticos para alelos diferentes en el mismo locus (*AA* × *aa*); también se refiere a un cruzamiento entre dos individuos, ambos heterocigóticos para dos alelos en el mismo locus (*Aa* × *Aa*).

**Cruzamiento de prueba:** Cruzamiento entre un individuo con un genotipo desconocido y otro individuo con genotipo homocigótico recesivo.

**Cruzamiento de prueba de dos puntos:** Cruzamiento entre un individuo heterocigótico en dos loci y un individuo homocigótico para alelos recesivos en los mismos loci.

**Cruzamiento de prueba de tres puntos:** Cruzamiento entre un individuo heterocigótico en tres loci y un individuo homocigótico para alelos recesivos en los mismos loci.

**Cruzamiento retrógrado:** Cruzamiento entre un individuo $F_1$ y un individuo con los genotipos parentales (P).

**Cruzamiento trihíbrido:** Cruzamiento entre dos individuos que difieren en tres características (*AABBCC* × *aabbcc*); también se refiere a un cruzamiento entre dos individuos, ambos heterocigóticos en tres loci (*AaBbCc* × *AaBbCc*).

**Cruzamientos recíprocos:** Cruzamientos en los cuales los fenotipos de los progenitores macho y hembra son los contrarios. Por ejemplo, un macho alto que se cruza con una hembra baja y un macho bajo que se cruza con una hembra alta son cruzamientos recíprocos.

**Cuadrado de Punnet:** Método manual para determinar el resultado de un cruzamiento genético. Se realiza una tabla y se ubican los gametos de uno de los progenitores a lo largo del borde superior y los del otro progenitor, a lo largo del borde izquierdo. Dentro de las celdas de la cuadrilla, se combinan los alelos presentes en los gametos a fin de formar los genotipos de la descendencia resultante.

**Cuello de botella** (bottleneck) **genético:** Error de muestreo que se produce cuando una población sufre una reducción acentuada de su tamaño; lleva a la deriva genética.

**Degradación del mRNA mediada por codones sin sentido:** Proceso que consiste en la eliminación rápida del mRNA que tiene un codón de terminación prematuro.

**Degradación del RNA sin codón de terminación:** Mecanismo de las células eucariontes para encargarse de ribosomas detenidos en el extremo 3' de un mRNA que carece de codón de terminación. Una proteína se une al sitio A del ribosoma detenido y recluta a otras proteínas que degradan al mRNA desde el extremo 3'.

**Deleción:** Mutación en la que se eliminan nucleótidos de una secuencia de DNA.

**Deleción cromosómica**: Pérdida de un segmento cromosómico.

**Deleción en marco de lectura:** Deleción de algún múltiplo de tres nucleótidos que no altera el marco de lectura del gen.

**Depresión por endogamia:** Descenso de la aptitud producido por la endogamia; a menudo se debe a un incremento en la expresión de características genéticas letales y nocivas recesivas.

**Deriva genética:** Cambio en la frecuencia alélica como consecuencia de un error de muestreo.

**Desaminación:** Pérdida de un grupo amino ($NH_2$) de una base.

**Deslizamiento de la cadena:** Deslizamiento de las cadenas molde y recién sintetizada durante la replicación por el cual una de las cadenas se desconecta de la otra y se insertan nucleótidos extra en la cadena recién sintetizada o bien se eliminan de ella.

**Desnaturalización:** Proceso de separación de las cadenas de DNA por calentamiento.

**Desordenamiento** (shuffling) **exónico:** Proceso importante en la evolución de los genes eucariontes mediante el cual se intercambian y mezclan exones de diferentes genes, en nuevas combinaciones, creando nuevos genes que son mosaicos de otros preexistentes.

**Desoxirribonucleótido:** Componente estructural básico del DNA, que consiste en un azúcar desoxirribosa, un fosfato y una base nitrogenada.

**Despurinación:** Ruptura de la unión covalente que conecta una base púrica al átomo de carbono 1' del azúcar desoxirribosa, lo que provoca una pérdida de la purina. El sitio apurínico resultante no puede proporcionar un molde para la replicación y un nucleótido con otra base puede incorporarse a la cadena de DNA recién sintetizada, en la posición opuesta al sitio apurínico.

**Desviación estándar:** Parámetro estadístico que describe la variabilidad de un conjunto de mediciones; es la raíz cuadrada de la varianza.

**Detección de heterocigotos:** Comprobación hecha en los miembros de una población para identificar a los portadores heterocigotos de una alelo que provoca enfermedad, que son sanos pero tienen el potencial de engendrar hijos con la enfermedad.

**Detección sistemática en recién nacidos:** Pruebas realizadas a recién nacidos para detectar ciertas enfermedades genéticas; en su mayoría se efectúan para detectar fenilcetonuria y otras enfermedades metabólicas que se pueden prevenir mediante una intervención o un tratamiento precoz.

**Determinación:** Proceso por el que se determina que una célula se transforme en un tipo de célula particular.

**Determinación génica del sexo:** Determinación del sexo en la cual el fenotipo sexual está especificado por los genes presentes en uno o más loci, pero no existen diferencias obvias entre los cromosomas de los machos y las hembras.

**Determinación del sexo:** Especificación del sexo (masculino o femenino). Los mecanismos de determinación del sexo incluyen tanto sistemas cromosómicos y génicos como ambientales.

**Diacinesis:** Quinta subetapa de la profase I de la meiosis. En la diacinesis, se contraen los cromosomas, se rompe la membrana nuclear y se forma el huso.

**Diagnóstico genético preimplantación:** Utilizado para seleccionar un embrión producido mediante fertilización in vitro antes de su implantación en el útero.

**Didesoxirribunocleósido trifosfato (ddNTP):** Sustrato especial para la síntesis del DNA utilizado en el método de secuenciación didesoxi de Sanger; es idéntico al dNTP (el sustrato habitual para la síntesis de DNA) excepto porque carece del grupo 3'–OH. La incorporación del ddNTP en el DNA termina la síntesis del DNA.

**Diferencial de selección:** Diferencia de fenotipo entre los individuos seleccionados y el promedio de la población total.

**Difracción de rayos X:** Método de análisis de la forma y estructura tridimensionales de las sustancias químicas. Los cristales de una sustancia son bombardeados con rayos X, que impactan en los cristales, rebotan y producen un patrón de difracción sobre un detector. El patrón de las manchas producidas sobre el detector proporciona información respecto de la estructura molecular.

**Dímero de pirimidina:** Estructura en la cual se crea una unión entre dos moléculas de pirimidina adyacentes dentro de la misma cadena de DNA; rompe los puentes de hidrógeno normales entre bases complementarias y distorsiona la configuración normal de la molécula de DNA.

**Dioico:** Se refiere a las especies en las cuales la presencia de estructuras reproductivas masculinas y femeninas están en individuos distintos.

**Diploide:** Que posee dos juegos de cromosomas (dos genomas).

**Diploide parcial:** Bacteria que posee dos copias de genes, una copia en el cromosoma bacteriano y otra, en una porción de DNA adicional (por lo general, un plásmido); también se denomina merocigoto.

**Diplotene:** Cuarta subetapa de la profase I durante la meiosis. En el diplotene, los centrómeros de cromosomas homólogos se separan, pero los homólogos permanecen unidos en los quiasmas.

**Discordantes:** Se refiere a un par de gemelos en el que uno de ellos posee el rasgo en estudio y el otro no lo posee.

**Disgenesia híbrida:** Aparición repentina de numerosas mutaciones, aberraciones cromosómicas y esterilidad en la descendencia de un cruzamiento entre una mosca macho que tiene elementos *P* y una mosca hembra que no los tiene.

**Disomía uniparental:** Se refiere a la herencia de ambos cromosomas de un par de homólogos de un solo progenitor.

**Distribución de frecuencia:** Modalidad gráfica de representar valores. En genética, a menudo la distribución de frecuencia se emplea para representar los fenotipos encontrados en un grupo de individuos. Por lo general, los fenotipos se sitúan en el eje horizontal ($x$) y los números (o proporciones) correspondientes a los individuos con cada fenotipo se colocan en el eje vertical ($y$) de la gráfica.

**Distribución independiente:** Separación independiente de pares de cromosomas durante la anafase I de la meiosis; contribuye a la variación genética.

**Distribución normal:** Tipo común de distribución de frecuencias que muestra una curva simétrica con forma de campana; por lo general se da cuando un gran número de factores independientes contribuyen a la medición.

**Diversidad por unión:** Adición o deleción de nucleótidos en las uniones de los segmentos de un gen durante la recombinación somática de genes que codifican anticuerpos y receptores de las células T.

**DNA-A:** *Véase* A-DNA.

**DNA altamente repetitivo:** DNA que consiste en secuencias cortas presentes en cientos de miles de millones de copias agrupadas en determinadas regiones de los cromosomas.

**DNA-B:** *Véase* B-DNA.

**DNA de unión:** Porción de DNA que separa dos nucleosomas.

**DNA del cloroplasto (cpDNA):** DNA en el cloroplasto; comparte varias características con el DNA eubacteriano y suele consistir en una molécula circular que carece de histonas y codifica algunos rRNA, tRNA y proteínas que se encuentran en los cloroplastos.

**DNA girasa:** Enzima topoisomerasa de *E. coli* que atenúa la fuerza de torsión que se forma sobre la horquilla de duplicación.

**DNA helicasa:** Proteína que desenrolla al DNA de cadena doble mediante la ruptura de los puentes de hidrógeno.

**DNA ligasa:** Enzima que cataliza la formación de una unión fosfodiéster entre los grupos adyacentes 3'–OH y 5'–fosfato de la molécula de DNA.

**DNA mitocondrial (mtDNA):** Se refiere al DNA que está dentro de las mitocondrias; tiene algunas características en común con el DNA bacteriano y por lo general consiste en una molécula circular que carece de histonas y codifica ciertos rRNA, tRNA y proteínas presentes en las mitocondrias.

**DNA moderadamente repetitivo:** DNA que consiste en secuencias que oscilan entre 150 pb y 300 pb de longitud y que se repiten miles de veces.

**DNA polimerasa:** Enzima que sintetiza el DNA.

**DNA polimerasa α:** DNA polimerasa de las células eucariontes que inicia la replicación de la cadena retrasada.

**DNA polimerasa β:** DNA polimerasa de las células eucariontes que participa en la reparación del DNA.

**DNA polimerasa γ:** DNA polimerasa de las células eucariontes que replica el DNA mitocondrial. Una DNA polimerasa de tipo γ replica el DNA del cloroplasto.

**DNA polimerasa δ:** DNA polimerasa de las células eucariontes que replica la cadena líder y continúa la replicación de la cadena retrasada, después de iniciada por la DNA polimerasa α.

**DNA polimerasa ε:** DNA polimerasa de las células eucariontes cuya estructura y función son similares a las de la polimerasa δ; no resulta claro todavía su papel en la replicación.

**DNA polimerasa I:** DNA polimerasa de las bacterias que elimina a los cebadores de RNA y los reemplaza por nucléotidos del DNA.

**DNA polimerasa II:** DNA polimerasa de las bacterias que interviene en la reparación del DNA; recomienza la replicación después de que la síntesis se ha detenido a causa de un daño en el DNA.

**DNA polimerasa III:** DNA polimerasa de las bacterias que sintetiza una nueva cadena de nucleótidos a partir de los cebadores.

**DNA polimerasa IV:** DNA polimerasa de las bacterias; probablemente participa en la reparación del DNA.

**DNA polimerasa V:** DNA polimerasa de las bacterias; probablemente participa en la reparación del DNA.

**DNA repetitivo:** Secuencias que existen en copias múltiples dentro de un genoma.

**DNA-Z:** *Véase* Z-DNA.

**Dogma central:** Concepto según el cual la información genética pasa del DNA al RNA y luego a la proteína, en una vía de información unidireccional.

**Dominancia incompleta:** Fenotipo de un heterocigoto que queda en una posición intermedia entre los fenotipos de dos homocigotos.

**Dominante:** Se refiere a un alelo o a un fenotipo que se expresa en los homocigotos (*AA*) y en los heterocigotos (*Aa*); solo el alelo dominante se expresa en un fenotipo heterocigótico.

**Dominio:** Parte funcional de una proteína.

**Dominio de activación ácido:** Dominio que contiene múltiples aminoácidos cargados negativamente y que estimula la transcripción de ciertos genes; se encuentra con frecuencia en algunas proteínas activadoras de la transcripción.

**Dominio de una proteína:** Área de una proteína que tiene una forma o función específica.

**Duplicación cromosómica**: Duplicación de un segmento cromosómico.

**Duplicación cromosómica desplazada:** Duplicación de un segmento cromosómico en el cual el segmento duplicado está a cierta distancia del segmento original.

**Duplicación cromosómica inversa:** Duplicación de un segmento cromosómico en el cual la secuencia del segmento duplicado está invertida respecto de la secuencia del segmento original.

**Duplicación cromosómica en tándem:** Duplicación de un segmento del cromosoma que es adyacente al segmento original.

**Ecografía:** Procedimiento de visualización del feto. Se emite sonido de alta frecuencia hacia adentro del útero; las ondas sonoras que hacen contacto con los tejidos densos rebotan y se traducen en la imagen del feto.

**Edición del RNA:** Proceso en el cual la secuencia codificante de proteínas del mRNA se altera tras la transcripción. Los aminoácidos que especifica el mRNA alterado difieren de los que están determinados por la secuencia nucleotídica del gen que codifica la proteína.

**Efecto fundador:** Error de muestreo que se produce cuando se establece una población con un número reducido de individuos; da lugar a deriva genética.

**Efecto genético materno:** El fenotipo de un hijo está determinado por el genotipo nuclear de la madre. Con el efecto genético materno, el hijo hereda genes para las características de ambos padres, pero el fenotipo del hijo no está determinado por su propio genotipo sino por el de la madre.

**Efecto de posición:** La expresión de un gen depende de su ubicación dentro del genoma.

**Electroforesis en gel:** Técnica para separar moléculas cargadas (como las proteínas o los ácidos nucleicos) sobre la base del tamaño, de la carga molecular o de ambos.

**Elemento autónomo:** Elemento transponible que es totalmente funcional y capaz de transponerse por sí mismo.

**Elemento de control en dirección 5'** (upstream): Secuencia consenso de los promotores de la RNA polimerasa I eucarionte que se extiende de 107 a 180 pb del sitio de iniciación de la transcripción en dirección 5' e incrementa la eficiencia del promotor mínimo; es rico en los nucleótidos guanina y citosina.

**Elemento en dirección 5'** (upstream): Secuencia consenso presente en algunos promotores bacterianos que contiene un número de pares A-T y que está situado aproximadamente a 40 60 pb del sitio de iniciación de la transcripción, en dirección 5'.

**Elemento largo disperso** (LINE, long interspersed element): Secuencia larga de DNA repetida muchas veces y dispersa por el genoma.

**Elemento no autónomo:** Elemento transponible (móvil) que no puede transponerse a sí mismo pero sí puede hacerlo en presencia de un elemento autónomo de la misma familia.

**Elemento reconocedor de TFIIB (BRE):** Secuencia consenso [(G o C)(G o C) (G o C)CGCC] que se encuentra en algunos promotores mínimos dependientes de RNA polimerasa II; por lo general está situado a 32–38 pb del punto de iniciación de la transcripción, en dirección 5' *(upstream)*.

**Elemento regulador:** Secuencia de DNA que afecta a la transcripción de otras secuencias de DNA a las cuales está físicamente ligada (actúan en *cis*).

**Elemento de respuesta:** Secuencia común de DNA que se encuentra hacia el extremo 5' de algunos grupos de genes eucariontes. Cuando una proteína reguladora se une al elemento de respuesta se estimula la transcripción de un gen. La presencia del mismo elemento de respuesta, en varios promotores o intensificadores, permite que un solo factor estimule de manera simultánea la transcripción de varios genes.

**Elemento transponible:** Secuencia de DNA capaz de moverse de un sitio a otro dentro del genoma mediante un mecanismo distinto de la recombinación homóloga.

**Empalmosoma** (spliceosome): Gran complejo que consiste en varios RNA y muchas proteínas que llevan a cabo el proceso de corte y empalme del pre-mRNA codificante de proteínas; contiene cinco partículas de ribonucleoproteínas pequeñas (U1, U2, U4, U5 y U6).

**Endogamia:** Apareamiento entre individuos emparentados que ocurre con mayor frecuencia de lo esperado sobre la base del azar.

**Endonucleasa de restricción:** Término técnico para referirse a la enzima de restricción, que reconoce determinadas secuencias de bases del DNA y realiza cortes de cadena doble cerca de esas secuencias.

**Enfermedad autoinmunitaria:** Aquella caracterizada por una respuesta inmunitaria anormal a antígenos propios de una persona.

***Enhancer.*** *Véase* Intensificador.

**Entrecruzamiento:** Intercambio de material genético entre cromátidas homólogas pero no hermanas.

**Entrecruzamiento desigual:** Desalineamiento de las dos moléculas de DNA durante el entrecruzamiento; el resultado es que una de las moléculas de DNA presenta una inserción y la otra, una deleción.

**Envoltura nuclear:** Membrana que rodea al material genético de las células eucariontes y forma de esa manera un núcleo; aísla el DNA de otros contenidos celulares.

**Enzima "core":** Parte de la RNA polimerasa de las bacterias que, durante la transcripción, cataliza la elongación de la molécula de RNA por adición de nucleótidos de RNA; consiste en cuatro subunidades: dos copias de subunidad alfa ($\alpha$), una sola copia de subunidad beta ($\beta$) y una sola copia de subunidad beta prima ($\beta'$).

**Enzima modificadora del tRNA:** Es la que crea una base modificada en el tRNA al catalizar un cambio químico en la base estándar.

**Enzima de restricción:** Enzima que reconoce determinadas secuencias de bases del DNA y realiza cortes de cadena doble cerca de esas secuencias; también se denomina endonucleasa de restricción.

**Episoma:** Plásmido capaz de integrarse en un cromosoma bacteriano.

**Epistasis:** Tipo de interacción genética en el cual el gen de un locus enmascara o suprime los efectos de un gen en un locus diferente.

**Equilibrio:** Situación en la que no se producen más cambios; en la genética de poblaciones, se refiere a una población en la que las frecuencias alélicas no cambian.

**Equilibrio de Hardy-Weinberg:** Frecuencias de genotipos que ocurren cuando se cumplen las condiciones de la ley de Hardy-Weinberg.

**Error incorporado:** Incorporación de un nucleótido dañado o de un par de bases apareadas incorrectamente en una molécula de DNA.

**Error de muestreo:** Desviaciones de los valores esperados debido a sucesos aleatorios cuando la cantidad de eventos es reducida.

**Error replicado:** Replicación de un error incorporado por el cual se replicó un cambio en la secuencia del DNA y todos los apareamientos de bases de la molécula de DNA nueva son correctos.

**Espermátida:** Producto inmediato de la meiosis II en la espermatogénesis; al madurar se convierte en espermatozoide.

**Espermatocito primario:** Espermatogonia que ha entrado en la profase I.

**Espermatocito secundario:** Producto de la meiosis I en los machos.

**Espermatogénesis:** Producción de espermatozoides en los animales.

**Espermatogonia:** Célula diploide de los testículos; es capaz de realizar la meiosis a fin de producir un espermatozoide.

**Esporofito:** Fase diploide del ciclo vital de las plantas.

**Estado relajado:** Estado energético de una molécula de DNA cuando no existe ninguna tensión estructural en la molécula.

**Estrategia de clonación:** Conjunto particular de métodos utilizados para clonar un gen o un fragmento de DNA.

**Estructura de cointegración:** Estructura intermediaria que se produce en la transposición duplicativa, en la que se fusionan dos moléculas de DNA con dos copias del elemento transponible (móvil).

**Estructura cuaternaria de una proteína:** Interacción de dos o más polipéptidos a fin de formar una proteína funcional.

**Estructura primaria de una proteína:** Secuencia de aminoácidos de una proteína.

**Estructura secundaria de una proteína:** Plegamiento regular de los aminoácidos de una proteína. Las estructuras secundarias más comunes de las proteínas son la hélice alfa y la hoja beta plegada.

**Estructura terciaria de una proteína:** Plegamiento de orden superior de los aminoácidos de una proteína que da origen a la forma tridimensional general de la molécula.

**Eubacterias:** Una de las tres divisiones primarias de la vida. Las eubacterias son organismos unicelulares procariontes que incluyen a la mayoría de las bacterias comunes.

**Eucarionte:** Organismo con una estructura celular compleja que incluye una envoltura nuclear y orgánulos con membrana. Los eucariontes incluyen organismos unicelulares y multicelulares.

**Eucromatina:** Cromatina que sufre condensación y descondensación en el transcurso del ciclo celular.

**Evolución clonal:** Proceso por el cual las mutaciones que mejoran la capacidad de proliferación de las células predominan en un clon celular, lo que permite al clon crecer cada vez más rápido y que sus propiedades de proliferación se vuelvan cada vez más agresivas.

**Exocruzamiento:** Apareamiento entre individuos no emparentados que ocurre con mayor frecuencia de la esperada sobre la base del azar.

**Exón:** Región codificadora de un gen fragmentado (un gen que está interrumpido por intrones). Después del procesamiento, los exones permanecen en el RNA mensajero.

**Expansión por repetición de trinucleótidos:** Mutación en la que el número de copias de un trinucleótido (o algún múltiplo de tres nucleótidos) se incrementa en las generaciones sucesivas.

**Expresividad:** Grado en el que se expresa un rasgo.

**Extremo 3':** Extremo de la cadena polinucleotídica en el que un grupo OH se une al átomo de carboneo 3' del nucleótido.

**Extremo 5':** Extremo de la cadena polinucleotídica en el que un fosfato se une al átomo de carbono 5' del nucleótido.

**Extremo cohesivo:** Extremo saliente corto de cadena simple de una molécula de DNA, que se produce cuando el DNA es cortado por ciertas enzimas de restricción. Los extremos cohesivos son complementarios y pueden aparearse espontáneamente para volver a unir los fragmentos de DNA que han sido cortados con la misma enzima de restricción.

**Factor asociado con la TBP (TAF):** Proteína que se combina con la proteína de unión al TATA a fin de formar un factor de transcripción.

**Factor de elongación G (EF-G):** Proteína que se combina con GTP y es necesaria para el movimiento del ribosoma a lo largo del mRNA durante la traducción.

**Factor de elongación Ts (EF-Ts):** Proteína que regenera el factor de elongación Tu en la etapa de elongación de la síntesis de las proteínas.

**Factor de elongación Tu (EF-Tu):** Proteína que interviene en la etapa de elongación en la síntesis de las proteínas; forma un complejo con GTP y un aminoácido cargado unido a un tRNA y luego presenta el tRNA cargado al ribosoma.

**Factor F:** Episoma de *E. coli.* que controla la conjugación y el intercambio de genes entre las bacterias *E. coli*. El factor F contiene un origen de replicación y genes que permiten la conjugación bacteriana.

**Factor de iniciación 1 (IF-1):** Proteína necesaria para que se inicie la traducción en las bacterias; contribuye a la disociación de las subunidades ribosómicas grande y pequeña.

**Factor de iniciación 2 (IF-2):** Proteína necesaria para que se inicie la traducción en las bacterias; forma un complejo con GTP y la proteína de iniciación cargada y luego entrega el tRNA cargado al complejo de iniciación.

**Factor de iniciación 3 (IF-3):** Proteína necesaria para que se inicie la traducción en las bacterias; se une a la subunidad pequeña del ribosoma y no permite que la subunidad grande se una durante la iniciación.

**Factor de liberación:** Proteína necesaria para la terminación de la traducción; se une al ribosoma cuando se alcanza un codón de terminación y estimula la liberación de la cadena polipeptídica, el tRNA y el mRNA del ribosoma.

**Factor NusA:** Subunidad proteica de la RNA polimerasa bacteriana que facilita la terminación de la transcripción.

**Factor permisivo de la replicación:** Proteína que asegura que la replicación se produzca tan solo una vez en cada origen de replicación; su presencia es necesaria en el origen de replicación antes de que se inicie la replicación y se elimina una vez replicado el DNA.

**Factor promotor de la mitosis (MPF):** Proteína que funciona controlando el ciclo celular; se trata de una ciclina combinada con una cinasa dependiente de ciclina (CDK). Un MPF activo estimula la mitosis.

**Factor rho:** Subunidad de la RNA polimerasa bacteriana que facilita la terminación de la transcripción de algunos genes.

**Factor sigma:** Subunidad de la RNA polimerasa bacteriana que permite que la RNA polimerasa reconozca un promotor y se inicie la transcripción.

**Factor de transcripción:** Proteína que se une a las secuencias de DNA de las células eucariontes y afecta a la transcripción.

**Factor de transcripción general:** Proteína que se une a promotores eucariontes cerca del sitio de iniciación y forma parte del aparato de transcripción basal que inicia la transcripción.

**Fago:** *Véase* Bacteriófago.

**Fago (bacteriófago) atemperado:** Bacteriófago que sigue el ciclo lisogénico, en el cual el DNA fago se integra dentro del cromosoma bacteriano y permanece en estado de inactividad.

**Fago transductor:** El que contiene una porción del cromosoma bacteriano dentro de la cubierta del fago. *Véase también* Transducción generalizada.

**Fago virulento:** Bacteriófago que se reproduce solo a través del ciclo lítico y mata a su célula huésped.

**Familia génica:** *Véase* Familia multigénica.

**Familia multigénica**: Conjunto de genes de secuencia similar que surgieron por acontecimientos reiterados de duplicación; con frecuencia codifican proteínas distintas.

**Fase M (mitótica):** Período de división celular activa; incluye la mitosis (división nuclear) y la citocinesis (división del citoplasma).

**Fase S (de síntesis):** Etapa de la interfase del ciclo celular. Durante la fase S, el DNA se replica.

**Fenilcetonuria:** Enfermedad genética caracterizada por retraso mental, piel clara y eccema; provocada por mutaciones en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH), una enzima hepática que normalmente metaboliza el aminoácido fenilalanina. Cuando la enzima es defectuosa, la fenilalanina no se metaboliza, se acumula en gran cantidad en el organismo y provoca finalmente retraso mental y otras características de la enfermedad. La enfermedad se hereda en forma autosómica recesiva y puede tratarse en forma eficaz si se evita la fenilalanina en la dieta.

**Fenocopia:** Fenotipo producido por efectos ambientales que es igual al fenotipo producido por un genotipo determinado.

**Fenotipo:** Apariencia o manifestación de una característica genética.

**Fertilización:** Fusión de gametos, o células sexuales, que da como resultado la formación del cigoto.

**Fertilización doble:** Fertilización en las plantas; incluye la fusión del espermatozoide con un óvulo para formar un cigoto y la fusión de un segundo espermatozoide con los núcleos polares para formar el endosperma.

**Fijación:** Ocurre cuando un alelo alcanza una frecuencia de 1; en ese punto todos los individuos de la población son homocigóticos para el mismo alelo.

**Filogenia:** Relaciones evolutivas entre un grupo de organismos o genes; por lo general se representa como un árbol genealógico o un diagrama ramificado.

**Final de la replicación:** Punto en el cual finaliza la replicación.

***Fingerprinting* (huella o impronta) del DNA:** Es la identificación de individuos por comparación de sus secuencias de DNA.

**Flujo génico:** Movimiento de genes desde una población hacia otra; también denominado migración.

***Footprinting del DNA:*** Técnica utilizada para determinar cuáles secuencias de DNA están unidas a una proteína.

**Fosfodiéster:** Molécula que contiene R-O-P-O-R, en la que R es un grupo que contiene carbono, O es oxígeno y P es fósforo.

**Fragmentos de Okazaki:** Porciones pequeñas de DNA recién sintetizado en la cadena retrasada que finalmente se unen.

**Frecuencia alélica:** Proporción de un alelo particular.

**Frecuencia genotípica:** Frecuencia o proporción de un genotipo en particular.

**Frecuencia de mutación:** Cantidad de mutaciones dentro de un grupo de organismos individuales.

**Frecuencia de recombinación:** Proporción de progenie recombinante producida como resultado de un cruzamiento.

**Fusión.** *Véase* Desnaturalización.

**$G_0$ (gap 0):** Período del ciclo celular en el que no se produce división celular.

**$G_1$ (gap 1):** Etapa de la interfase del ciclo celular en la que la célula crece y se desarrolla.

**$G_1$/S (gap 1/síntesis), punto de control:** Punto de control importante del ciclo celular. Una vez que haya pasado este punto de control, el DNA se replica y la célula está lista para dividirse.

**$G_2$ (gap 2):** Etapa de la interfase del ciclo celular posterior a la replicación del DNA. En esta etapa la célula se prepara para la división.

**$G_2$/M (gap 2/mitótico), punto de control:** Punto de control importante en el ciclo celular cercano al final de $G_2$. Una vez pasado este punto de control, la célula entra en mitosis.

**Gameto no recombinante:** Contiene solo la combinación original de genes presentes en los progenitores.

**Gameto parental:** *Véase* Gameto no recombinante.

**Gameto recombinante:** El que posee nuevas combinaciones de genes.

**Gametofito:** Fase haploide del ciclo vital de las plantas.

**Gametos desequilibrados:** Gametos cuyo número de cromosomas varía; algunos cromosomas pueden estar ausentes y otros pueden estar presentes en más de una copia.

**Gemelos dicigóticos:** Gemelos no idénticos que se forman cuando dos huevos diferentes son fecundados por dos espermatozoides diferentes; también llamados gemelos fraternos.

**Gemelos fraternos:** Gemelos no idénticos que resultan cuando dos óvulos son fecundados por dos espermatozoides.

**Gemelos monocigóticos:** Gemelos idénticos que resultan cuando un solo óvulo es fecundado por un único espermatozoide, se divide y da origen a dos embriones separados.

**Gen:** Factor genético que contribuye a determinar una característica; a menudo se define a nivel molecular como una secuencia de DNA que se transcribe en una molécula de RNA.

**Gen epistático:** Gen que enmascara o suprime el efecto de un gen en un locus diferente.

**Gen estructural:** Secuencia de DNA que codifica una proteína que interviene en el metabolismo o la biosíntesis o que cumple una función estructural en la célula.

**Gen de la región Y determinante del sexo (SRY):** En el cromosoma Y, gen que desencadena el desarrollo masculino; también se conoce como gen del factor determinante de los testículos (TDF).

**Gen del factor determinante de los testículos (TDF):** En el cromosoma Y, el gen que desencadena el desarrollo masculino; también se denomina gen de la región Y determinante del sexo (SRY).

**Gen haploinsuficiente:** Debe estar presente en dos copias para que funcione normalmente. Si falta una copia del gen, se produce un fenotipo mutante.

**Gen hipostático:** Gen que queda oculto o bien es suprimido en virtud de la acción de un gen en un locus diferente.

**Gen homeótico:** Gen que determina la identidad de segmentos o partes individuales del embrión temprano. Las mutaciones en estos genes provocan la aparición de estructuras del cuerpo en lugares diferentes de las normales.

**Gen Hox:** Gen que contiene una caja homeótica.

**Gen regulador:** Gen asociado con un operón de las bacterias, que codifica una proteína o una molécula de RNA que funciona controlando la transcripción de uno o más genes estructurales.

**Gen regulativo:** Secuencia de DNA que codifica una proteína o bien una molécula de RNA que interactúa con secuencias de DNA y afecta a su transcripción a su traducción o a ambas.

**Gen supresor de tumores:** Gen que normalmente inhibe la división celular. Las mutaciones recesivas en este tipo de genes a menudo contribuyen al desarrollo de cáncer.

**Generación F1 (primera generación filial):** Descendencia de los padres iniciales (P) en un cruzamiento genético.

**Generación F2 (segunda generación filial):** Descendencia de la generación F1 en un cruzamiento genético; es la tercera generación en un cruzamiento genético.

**Generación P (parental):** Primeros progenitores en un cruzamiento genético.

**Genes gap:** Conjunto de genes de segmentación presentes en la mosca de la fruta que definen grandes secciones del embrión. Las mutaciones en estos genes suelen eliminar grupos enteros de segmentos adyacentes.

**Genes homólogos:** Genes ligados durante el proceso evolutivo, que descendieron a partir de un gen antepasado común.

**Genes ligados:** Son los genes de un mismo cromosoma.

**Genes ortólogos:** Genes homólogos presentes en dos especies diferentes debido a que ambas especies comparten un antepasado común que también poseyó el gen.

**Genes parálogos:** Genes homólogos de la misma especie que surgieron como resultado de la duplicación de un mismo gen ancestral.

**Genes de la polaridad del huevo:** Genes que determinan los ejes principales del desarrollo en las etapas tempranas del embrión de la mosca de la fruta. Un juego de genes de la polaridad del huevo determina el eje anteroposterior y otro juego determina el eje dorsoventral.

**Genes de polaridad segmentaria:** Grupo de genes de segmentación presentes en la mosca de la fruta que afectan a la organización de los segmentos. Las mutaciones en estos genes causan que parte de cada segmento sea eliminada y reemplazada por una imagen especular de un segmento adyacente completo o de una parte de él.

**Genes de la regla del par:** Conjunto de genes de segmentación presentes en la mosca de la fruta que define regiones segmentarias del embrión y afecta a los segmentos alternos. Las mutaciones en estos genes por lo general derivan en la deleción de segmentos alternos.

**Genes de segmentación:** Grupo de alrededor de 25 genes presentes en la mosca de la fruta que controlan la diferenciación del embrión en segmentos individuales y afecta al número y a la organización de los segmentos. Las mutaciones en estos genes por lo general eliminan grupos enteros de segmentos.

**Genes sinténicos:** Aquellos que, mediante técnicas de mapeo físico, se determina que están en el mismo cromosoma.

**Genética cuantitativa:** Análisis genético de características complejas o características determinadas por múltiples factores genéticos.

**Genética molecular:** Estudio de la naturaleza química de la información genética y de la forma como está codificada, se replica y se expresa.

**Genética de poblaciones:** Estudio de la composición genética de poblaciones (grupos de individuos de la misma especie) y de cómo un grupo de genes comunes a toda la población cambia con el tiempo.

**Genética de transmisión:** Rama de la genética que abarca los principios básicos de la genética y el modo como se heredan las características.

**Genoma:** Totalidad de instrucciones genéticas presentes en un organismo.

**Genómica:** Disciplina que estudia el contenido, organización y función de la información genética en todos los genomas.

**Genómica comparada:** Estudios comparativos de los genomas de diferentes organismos.

**Genómica estructural:** Rama de la genómica que estudia la organización y la secuencia de la información contenida dentro de los genomas; los bioquímicos especializados en proteínas a veces usan esta expresión para referirse a la determinación de la estructura tridimensional de las proteínas.

**Genómica funcional:** Rama de la genómica que estudia las funciones de la información genética que contienen los genomas.

**Genoteca:** Colección de colonias bacterianas que contiene todos los fragmentos de DNA de una fuente dada.

**Genoteca de cDNA:** Grupo de colonias bacterianas o colonias de fagos que contienen fragmentos de DNA producidos por transcripción inversa del mRNA celular.

**Genoteca genómica:** Colección de colonias bacterianas o de bacteriófagos que contienen fragmentos de DNA que consisten en el genoma completo de un organismo.

**Genotipo:** Conjunto de genes que posee un individuo.

**Ginandromorfo:** Individuo que es un mosaico para los cromosomas sexuales y que posee tejidos con diferentes constituciones de cromosomas sexuales.

**Girasa:** *Véase* DNA girasa.

**Grupo fosfato:** Átomo de fósforo unido a cuatro átomos de oxígeno; es uno de los tres componentes de un nucleótido.

**Grupo de ligamiento:** Genes que se encuentran juntos en el mismo cromosoma.

**Grupo de proteínas de alta movilidad (HMG):** Proteínas pequeñas y altamente cargadas que varían en número y composición según los diferentes tejidos y los distintos estadios del ciclo celular; puede tener una función relevante en la estructura de la cromatina.

**Guanina (G):** Purina del DNA y del RNA.

**Haploide:** Que tiene un único conjunto de cromosomas (un genoma).

**Haploinsuficiencia:** Aspecto de un fenotipo mutante de una célula individual o de un organismo heterocigótico para una característica normalmente recesiva.

**Haplotipo:** Conjunto específico de variantes genéticas o alelos en un cromosoma individual o en parte de un cromosoma

**Helicasa:** *Véase* DNA-helicasa.

**Hemicigoto:** Que posee un único alelo en un locus. Los individuos masculinos de organismos en que la determinación del sexo es XX-XY son hemicigotos respecto de los loci ligados al cromosoma X, ya que sus células tienen un solo cromosoma X.

**Heredabilidad:** Proporción de la variación fenotípica que se da debido a diferencias genéticas. *Véase* Heredabilidad en sentido amplio y Heredabilidad en sentido restringido.

**Heredabilidad lograda** (realized heritability): Heredabilidad en sentido restringido que se mide a partir de un experimento de respuesta a la selección.

**Heredabilidad en sentido amplio:** Proporción de varianza fenotípica que puede atribuirse a la varianza genética.

**Heredabilidad en sentido restringido:** Proporción de la varianza fenotípica que puede atribuirse a la varianza genética aditiva.

**Herencia de características adquiridas:** Noción inicial sobre la herencia que proponía que las características adquiridas se transmiten a la descendencia.

**Herencia citoplasmática:** Herencia de características que está codificada por genes ubicados en el citoplasma. Dado que el citoplasma suele heredarse totalmente de un solo padre, las características citoplasmáticamente heredadas provienen casi siempre de un solo padre.

**Herencia combinada:** Concepto de herencia de épocas iniciales de la Genética que establecía que la descendencia posee una mezcla de los rasgos de ambos padres.

**Hermafroditismo:** Condición por la cual un individuo tiene estructuras sexuales tanto masculinas como femeninas. Los hermafroditas verdaderos producen gametos masculinos y femeninos.

**Hermafroditismo secuencial:** Fenómeno por el cual el sexo de un individuo cambia en el transcurso de su ciclo vital; así, el individuo es macho en una determinada edad o etapa de su desarrollo y hembra en otra edad o etapa diferentes.

**Heterocarion:** Célula que posee dos núcleos derivados de diferentes células en virtud de la fusión celular.

**Heterocigosidad esperada:** Proporción de individuos que se espera que sean heterocigotos en un locus cuando se satisfacen los supuestos de Hardy-Weinberg.

**Heterocigoto:** Individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus.

**Heterocigoto compuesto:** Individuo que posee dos alelos mutantes distintos en un locus.

**Heterocromatina:** Cromatina que permanece en un estado de alta condensación durante el ciclo celular. Está presente en los centrómeros y telómeros de la mayoría de los cromosomas.

**Heterodúplex de DNA:** DNA que consiste en dos cadenas, cada una de las cuales pertenece a un cromosoma diferente.

**Heteroplasmia:** Presencia de dos o más variantes distintas de DNA dentro del citoplasma de una misma célula.

**Hibridación:** Acoplamiento de dos cadenas simples de nucleótidos complementarias total o parcialmente.

**Hibridación de células somáticas:** Fusión de diferentes tipos de células.

**Hibridación in situ:** Método utilizado para determinar la ubicación cromosómica de un gen u otro fragmento específico de DNA, o la distribución de un mRNA en los tejidos, mediante la utilización de una sonda marcada complementaria con la secuencia de interés.

**Hipermutación somática:** Índice alto de mutación somática, como la que se produce en los genes que codifican anticuerpos.

**Hipótesis del equilibrio:** Propone que gran parte de la variación molecular observada en poblaciones naturales se mantiene por una selección equilibrada que favorece la variación genética.

**Hipótesis de "un gen, un polipéptido":** Modificación de la hipótesis de "un gen, una enzima"; establece que cada gen codifica una cadena polipeptídica distinta.

**Hipótesis de "un gen, una enzima":** Idea propuesta por Beadle y Tatum que sugiere que cada gen codifica una enzima distinta.

**Hipótesis de Lyon:** Propuesta por Mary Lyon en 1961, esta hipótesis establece que un cromosoma X en cada célula femenina se inactiva (cuerpo de Barr), además sugiere que el cromosoma X inactivado se produce al azar y que varía de una célula a otra.

**Hipótesis de la mutación neutral:** Hipótesis que sugiere que gran parte de la variación molecular que se observa en poblaciones naturales es neutral desde el punto de vista de la adaptación y no está afectada por la selección natural. Según esta hipótesis, los individuos con variantes moleculares diferentes tienen aptitudes equivalentes.

**Histona:** Proteína de bajo peso molecular presente en los eucariontes que se combina con el DNA para formar los cromosomas.

**Holoenzima:** Complejo de enzima y otros factores proteicos necesarios para lograr la funcionalidad completa.

**Homocigoto:** Individuo que tiene dos alelos idénticos en un locus.

**Homoplasmia:** Presencia de una sola versión de DNA dentro del citoplasma de una célula.

**Horquilla:** Estructura secundaria que se forma cuando los nucleótidos de una cadena de DNA o RNA son complementarios y se aparean entre sí.

**Horquilla de replicación:** Punto en el cual una molécula de DNA de cadena doble se separa en dos cadenas simples y funciona como molde para la replicación.

**Huso mitótico:** Matriz de microtúbulos que se extienden desde dos polos; mueve los cromosomas durante la mitosis y la meiosis.

**Impronta genómica** (genomic imprinting): Expresión diferencial de un gen que depende del sexo del progenitor que lo transmitió; si el gen se heredó del padre, su expresión será diferente de la que tendría si se hubiera heredado de la madre.

**Inducción:** Estimulación de la síntesis de una enzima por un factor ambiental, a menudo se produce en presencia de un determinado sustrato.

**Inducción coordinada:** Síntesis simultánea de varias enzimas estimulada por un único factor ambiental.

**Inductor:** Sustancia que estimula la transcripción en un sistema inducible de regulación génica; con frecuencia una molécula pequeña que se une a una proteína represora y altera ese represor, de manera tal que ya no puede unirse al DNA e inhibir la transcripción.

**Ingeniería genética:** Término que se utiliza comúnmente para referirse a la tecnología de DNA recombinante.

**Inmunidad celular:** Tipo de inmunidad producida por las células T, que reconoce los antígenos que se encuentran sobre la superficie de las células.

**Inmunidad humoral:** Tipo de inmunidad que se origina a partir de anticuerpos producidos por las células B.

**Inserción:** Mutación por la cual se agregan nucleótidos a una secuencia de DNA.

**Inserción en marco de lectura**: Inserción de algún múltiplo de tres nucleótidos que no altera el marco de lectura del gen.

**Integrasa:** Enzima que inserta un profago o el DNA proviral dentro de un cromosoma.

**Intensificador:** Secuencia que estimula la transcripción máxima de genes distantes; afecta solamente a los genes de una misma molécula de DNA (actúa en *cis*), contiene secuencias consenso cortas, no está fija en relación con el sitio de iniciación de la transcripción, puede estimular a casi todos los promotores de su vecindad y puede ubicarse en dirección 5' o 3' del gen. La función de un intensificador es independiente de la orientación de la secuencia.

**Intensificador del corte y empalme exónico:** Secuencias localizadas en exones adyacentes a los sitios de corte y empalme 5' y 3', necesarias para el reconocimiento adecuado de estos sitios por el empalmosoma. Estos intensificadores son dependientes de la posición.

**Interacción génica:** Interacciones entre genes en diferentes loci que afectan a la misma característica.

**Intercambio génico horizontal:** Transferencia de genes de un organismo a otro por un mecanismo distinto de la reproducción.

**Intercinesis:** Período entre la meiosis I y la meiosis II.

**Interfase:** Período del ciclo celular entre las divisiones celulares. Durante la interfase, la célula crece, se desarrolla y se prepara para la división.

**Interferencia:** Grado en el cual un entrecruzamiento interfiere en entrecruzamientos adicionales.

**Interferencia de RNA (RNAi):** Proceso por el cual el corte de un RNA de doble cadena produce RNA interfirientes pequeños que se unen a mRNA que contienen secuencias complementarias y llevan a cabo su corte y degradación.

**Intermediario de Holliday:** Estructura que se forma en la recombinación homóloga. Consiste en dos moléculas dúplex conectadas mediante un puente cruzado.

**Interruptor ribosómico** (riboswitch): Secuencias reguladoras presentes en una molécula de RNA. Cuando una molécula inductora se une al interruptor ribosómico, cambia la configuración de la molécula de RNA y altera la expresión de éste, habitualmente al afectar la terminación de la transcripción o la traducción.

**Intrón:** Secuencia interpuesta de un gen dividido; es eliminado del RNA después de la transcripción.

**Intrones del grupo I:** Tipo de intrones de algunos genes de RNA ribosómico capaces de realizar por sí mismos el proceso de corte y empalme.

**Intrones del grupo II:** Tipo de intrones de algunos genes codificantes de proteínas capaces de realizar por sí mismos el proceso de corte y empalme. Se encuentran en las mitocondrias, los cloroplastos y algunas eubacterias.

**Intrones de pre-mRNA nuclear:** Tipo de intrones de los genes codificantes de proteínas que se encuentran en el núcleo de las células eucariontes; se los elimina en un proceso de corte y empalme en el que interviene el empalmosoma.

**Intrones del tRNA:** Tipo de intrones de los genes del tRNA. El proceso de corte y empalme de estos genes depende de enzimas.

**Inversión cromosómica:** Reordenamiento cromosómico en el que un segmento cromosómico se ha invertido 180 grados.

**Inversión paracéntrica:** Inversión cromosómica en la que el centrómero no está incluido en la región invertida.

**Inversión pericéntrica:** Inversión cromosómica en la que el centrómero está incluido en la región invertida.

**Isla CpG:** Región del DNA que contiene varias copias de una base citosina seguida por una base guanina; a menudo, se encuentra cercana a los sitios de iniciación de la transcripción en el DNA eucarionte. Las bases citosina en las islas CpG por lo general están metiladas cuando los genes están inactivos, pero se desmetilan antes de la iniciación de la transcripción.

**Isótopos:** Formas diferentes de un elemento que tiene el mismo número de protones y electrones pero difiere en el número de neutrones presentes en el núcleo.

**Lazo:** Estructura con apariencia de lazo que se crea durante el proceso de corte y empalme del pre-mRNA nuclear, en la cual el extremo 5' de un intrón está unido a un punto de ramificación del pre-mRNA.

**Leptotene:** Primera subetapa de profase I de la meiosis. Durante el leptotene, los cromosomas se contraen y se vuelven visibles.

**Ley de Hardy-Weinberg:** Principio importante de la genética de poblaciones que establece que en una población grande, en la que los individuos se aparean al azar y que no está afectada por mutaciones, migraciones ni selección natural, las frecuencias alélicas no cambian y las frecuencias genotípicas se estabilizan después de una generación en las proporciones $p^2$ (la frecuencia de *AA*), $2pq$ (la frecuencia de *Aa*) y $q^2$ (la frecuencia de *aa*), donde $p$ es igual a la frecuencia del alelo *A* y $q$ es igual a la frecuencia del alelo *a*.

**Ligamiento completo:** Se produce cuando los genes se ubican juntos en el mismo cromosoma y no existe entrecruzamiento entre ellos.

**Ligamiento incompleto:** Ligamiento entre genes con entrecruzamiento; tiene un efecto intermedio entre una distribución independiente y un ligamiento completo.

**LINE:** *Véase* Elemento largo disperso.

**Línea celular:** Células genéticamente idénticas que se dividen indefinidamente y que pueden cultivarse en el laboratorio.

**Locus:** Posición en la que un determinado gen se ubica dentro de un cromosoma.

**Locus de característica cuantitativa** (QTL, quantitative characteristic locus): Un gen o región cromosómica que contribuye a la expresión de características cuantitativas.

**Mapa físico:** Mapa de las distancias físicas entre loci, marcadores genéticos u otros segmentos cromosómicos; se mide en pares de bases.

**Mapa genético:** Mapa de las distancias relativas que existen entre los distintos loci genéticos, marcadores u otras regiones del cromosoma, determinadas por los índices de recombinación; se miden en porcentajes de recombinación o unidades de mapa.

**Mapeo de deleción:** Técnica para determinar la localización cromosómica de un gen mediante el estudio de la asociación de su fenotipo o producto con deleciones cromosómicas particulares.

**Mapeo intragénico:** Mapeo de la ubicación de las mutaciones de un locus.

**Mapeo de restricción:** Aquel por el que se determinan, en una porción de DNA, las ubicaciones de los sitios cortados por enzimas de restricción.

**Marcador genético:** Cualquier gen o secuencia de DNA utilizado para identificar una ubicación en un mapa genético o físico.

**Marcaje terminal:** Método para adicionar una marca radiactiva o química a los extremos de las moléculas de DNA.

**Marco de lectura:** Manera especial en la cual se lee una secuencia nucleotídica en grupos de tres nucleótidos (codones) durante la traducción. Cada marco de lectura comienza con un codón de iniciación y termina con un codón de terminación.

**Marco de lectura abierto (ORF,** open reading frame**):** Secuencia continua de nucleótidos de DNA que contiene un codón de iniciación y uno de terminación dentro del mismo marco de lectura; se supone que se trata de un gen que codifica una proteína, pero en muchos casos la proteína aún no se ha identificado.

**Matriz nuclear:** Red de fibras proteicas del núcleo; mantiene el contenido nuclear en su lugar.

**Media:** Parámetro estadístico que describe el valor medio de una distribución de mediciones; se calcula dividiendo la suma de todas las mediciones por el número de mediciones; también se la llama promedio.

**Medio completo:** Se utiliza para cultivar bacterias o algún otro microorganismo; contiene todos los nutrientes requeridos para su crecimiento y síntesis, entre ellos los que el organismo sintetiza normalmente. Los mutantes nutricionales pueden crecer en un medio completo.

**Medio mínimo:** Utilizado para cultivar bacterias o algún otro microorganismo; contiene tan solo los nutrientes que necesitan las células protótrofas (silvestres), por lo general una fuente de carbono, elementos esenciales, como el nitrógeno y el fósforo, ciertas vitaminas, y otros iones y nutrientes.

**Megaspora:** Uno de los cuatro productos de la meiosis de las plantas.

**Megasporocito:** Célula reproductiva diploide del ovario de una planta que realiza la meiosis a fin de producir megasporas haploides.

**Meiosis:** Proceso en el cual se dividen los cromosomas de una célula eucarionte y da lugar a células sexuales haploides. Consiste en dos divisiones: meiosis I y meiosis II.

**Meiosis I:** Primera fase de la meiosis. Durante la meiosis I el número de cromosomas se reduce a la mitad.

**Meiosis II:** Segunda fase de la meiosis. Los acontecimientos que ocurren durante la meiosis II son esencialmente los mismos que durante la mitosis.

**Merocigoto:** Bacteria que tiene dos copias de algunos genes: una copia del cromosoma bacteriano y una segunda copia en un plásmido F introducido; también se denomina diploide parcial.

**Metafase:** Etapa de la mitosis. Durante la metafase los cromosomas se alinean en el centro de la célula.

**Metafase I:** Etapa de la meiosis I. Durante la metafase I, los pares de cromosomas homólogos se alinean en el centro de la célula.

**Metafase II:** Etapa de la meiosis II. Durante la metafase II, los cromosomas individuales se alinean en el plano ecuatorial.

**Metástasis:** Se refiere a las células de tumores malignos que se separan y migran hacia otros sitios, donde establecen tumores secundarios.

**Metilación del DNA:** Modificación del DNA por adición de grupos metilo a ciertas posiciones de las bases.

**5'-metilcitosina:** Nucleótido modificado que consiste en una citosina a la que se le ha añadido un grupo metilo; forma predominante de metilación en el DNA eucarionte.

**Micromatrices (microordenamientos;** biochip**):** Matriz ordenada de fragmentos de DNA fijos a un soporte sólido, que funcionan como sondas para detectar la presencia de secuencias complementarias; con frecuencia se utiliza para evaluar la expresión de los genes en diversos tejidos y diferentes condiciones.

**MicroRNA (miRNA):** RNA pequeños, típicamente de 21 o 22 pb de longitud, producidos por el corte de RNA de cadena doble, surgidos de pequeñas horquillas dentro del RNA, que es, en su mayor parte, de cadena simple.

**Microsatélites:** *Véase* Número variable de repeticiones en tándem.

**Microspora:** Producto haploide de la meiosis de las plantas.

**Microsporocito:** Célula diploide reproductiva del estambre de una planta; realiza la meiosis a fin de producir cuatro microsporas haploides.

**Microtúbulo:** Fibra larga compuesta por la proteína tubulina; cumple un papel importante en el movimiento de los cromosomas durante la mitosis y la meiosis.

**Microtúbulo del huso:** Microtúbulo que mueve los cromosomas durante la meiosis y la mitosis.

**Migración:** Movimiento de genes desde una población hacia otra; también denominada flujo génico.

**Migración de las ramas:** Movimiento de un puente cruzado a lo largo de dos moléculas de DNA.

**Mitosis:** Proceso por el cual se divide el núcleo de una célula eucarionte.

**Modelo de la ruptura de cadena doble:** Modelo de recombinación homóloga en el cual la molécula de DNA sufre rupturas de cadena doble.

**Modificación postraduccional:** Alteración de una proteína después de la traducción; puede incluir el corte a partir de una proteína precursora más grande, la eliminación de aminoácidos y la unión de otras moléculas a la proteína.

**Monoico:** Se refiere a la presencia de estructuras tanto masculinas como femeninas en el mismo individuo.

**Monosomía:** Ausencia de uno de los cromosomas de un par homólogo.

**Morfógeno:** Molécula cuyo gradiente de concentración afecta al desarrollo futuro de las células que la rodean.

**Morgan:** 100 unidades de mapa genético.

**Mosaicismo:** Condición en que las regiones de tejido dentro de un individuo tienen distintas constituciones cromosómicas.

**Motor molecular:** Proteína especializada que mueve componentes celulares.

**Muestra:** Subconjunto utilizado para representar una población.

**Muestra de las vellosidades coriónicas (MVC):** Procedimiento para pruebas genéticas prenatales en el que se obtiene una porción pequeña de corion, la capa externa de la placenta, de una mujer embarazada. Se inserta un catéter a través de la vagina y el cérvix, hacia el útero. Luego se aplica succión para obtener la muestra.

**Mutación:** Cambio heredable en la información genética.

**Mutación activadora** (upmutation): Mutación que eleva la tasa de transcripción.

**Mutación adaptativa:** Proceso por el cual un ambiente específico induce mutaciones que le permiten a los organismos adaptarse al ambiente.

**Mutación de cambio de marco de lectura:** La que altera el marco de lectura de un gen.

**Mutación de cambio de sentido** (missense): La que altera el codón del mRNA y origina un aminoácido diferente en la proteína.

**Mutación condicional:** Es la que se expresa solo en ciertas condiciones.

**Mutación constitutiva:** Causa la transcripción continua de uno o más genes estructurales.

**Mutación cromosómica:** Diferencia en el número o estructura de uno o más cromosomas respecto del tipo silvestre; suele afectar a muchos genes y posee efectos fenotípicos importantes.

**Mutación directa** (forward): La que altera el fenotipo de un alelo silvestre.

**Mutación espontánea:** La que surge espontáneamente a partir de cambios naturales en la estructura del DNA o bien de errores en la replicación.

**Mutación con ganancia de función:** Da origen a una característica nueva o causa que una característica dada aparezca en tejidos inadecuados, o bien en un momento inadecuado del desarrollo.

**Mutación génica:** La que afecta a un solo gen o locus.

**Mutación inducida:** La que resulta como consecuencia de los agentes ambientales, como agentes químicos o radiación.

**Mutación inversa (inversión):** Mutación por la cual un fenotipo mutante vuelve a convertirse al tipo silvestre.

**Mutación letal:** La que causa muerte prematura.

**Mutación de la línea germinal:** Mutación que se produce en una célula de la línea germinal (una célula que produce gametos).

**Mutación neutral:** La que cambia la secuencia de aminoácidos de una proteína pero no altera la función de ésta.

**Mutación con pérdida de función:** La que causa la ausencia parcial o total de una función normal.

**Mutación represora** (downmutation): Mutación que disminuye la tasa de transcripción.

**Mutación silenciosa:** La que altera un codón, si bien éste sigue especificando el mismo aminoácido.

**Mutación sin sentido:** La que convierte un codón con sentido (codón que especifica un aminoácido) en un codón de terminación.

**Mutación somática:** Mutación en una célula que no da origen a un gameto.

**Mutación supresora:** La que oculta o suprime el efecto de otra mutación en un sitio que no es el sitio del supresor.

**Mutación supresora intergénica:** La que ocurre en un gen (locus) que no es el que contiene la mutación original.

**Mutación supresora intragénica:** La que ocurre en el mismo gen (locus) que contiene la mutación original a la cual suprime.

**Mutagénesis:** Método destinado a la identificación de los genes que tienen influencia sobre un determinado fenotipo. Se inducen mutaciones al azar en una población de organismos y se identifica a los organismos individuales con fenotipos mutantes. Se cruza a estos organismos individuales a fin de determinar la base genética del fenotipo y localizar las mutaciones que causaron ese fenotipo.

**Mutagénesis dirigida:** La que produce cambios de nucleótidos específicos en sitios seleccionados de una molécula de DNA.

**Mutagénesis dirigida por un oligonucleótido:** Método de mutagénesis dirigida que utiliza un oligonucleótido para introducir una secuencia mutante dentro de una molécula de DNA.

**Mutágeno:** Cualquier agente ambiental que eleva de manera significativa el índice de mutación sobre el índice de mutación espontánea.

**No disyunción:** Imposibilidad de los cromosomas homólogos o las cromátidas hermanas de separarse durante la meiosis o la mitosis.

**Nodo:** Punto de un árbol genealógico que representa un organismo. Los nodos terminales se encuentran en las ramas más externas del árbol y representan organismos para los cuales se han obtenido datos. Los nodos internos representan ancestros comunes a organismos de diferentes ramas del árbol.

**Norma de reacción:** Espectro de fenotipos producidos por un genotipo dado en diferentes condiciones ambientales.

**Northern blot:** Proceso por el cual el RNA es transferido desde un gel hacia un soporte sólido, como un filtro de nitrocelulosa o de nailon.

**Núcleo:** Espacio dentro de las células eucariontes circundado por la envoltura nuclear y que contiene los cromosomas.

**Nucleoide:** DNA bacteriano confinado a un área específica del citoplasma.

**Nucleósido:** Azúcar ribosa o desoxirribosa unida a una base.

**Nucleosoma:** Unidad repetitiva básica de la cromatina, que consiste en un núcleo de ocho histonas (dos H2A, dos H2B, dos H3 y dos H4) y más o menos 146 pb de DNA que da aproximadamente dos vueltas alrededor del núcleo.

**Nucleótido:** Unidad de repetición de DNA compuesta de un azúcar, un fosfato y una base.

**Nulisomía:** Ausencia de ambos cromosomas de un par homólogo ($2n - 1$).

**Oncogén:** Gen de actuación dominante que estimula la división celular, lo cual deriva en la formación de tumores y contribuye al cáncer; se origina a partir de copias mutadas de un gen celular normal (protooncogén).

**Operador:** Secuencia de DNA dentro del operón de una bacteria. Una proteína reguladora se une al operador y afecta a la tasa de transcripción de los genes estructurales.

**Operón:** Conjunto de genes estructurales de una bacteria junto a un promotor común y otras secuencias (como un operador), que controlan la transcripción de los genes estructurales.

**Operón inducible:** Operón u otro sistema de regulación génica en el que la transcripción está desactivada. Debe ocurrir algo para inducir o activar la transcripción.

**Operón reprimible:** Operón u otro sistema de regulación génica en el cual la transcripción suele estar activada. Debe suceder algo para que la transcripción sea reprimida o desactivada.

**Organismo genético modelo:** Organismo ampliamente usado en estudios genéticos en virtud de sus características, como un tiempo de generación corto y una progenie numerosa, que lo hacen apto para el análisis genético.

**Origen de replicación:** Secuencia de nucleótidos en la que se inicia la replicación.

**Ovocito primario:** Ovogonia que ha entrado en la profase I.

**Ovocito secundario:** Uno de los productos de la meiosis I de las hembras que recibe la mayor parte del citoplasma.

**Ovogénesis:** Producción de óvulos en los animales.

**Ovogonia:** Célula diploide del ovario capaz de realizar la meiosis a fin de producir un óvulo.

**Óvulo:** Gameto femenino.

**Palíndromo:** Secuencia de nucleótidos que tienen la misma lectura en cadenas complementarias; repeticiones invertidas.

**Pangénesis:** Concepto antiguo respecto de la herencia, que propone que la información genética es transportada por partículas desde diferentes partes del organismo hasta los órganos reproductivos.

**Paquitene:** Tercera subetapa de la profase I de la meiosis. El complejo sinaptonémico se forma durante el paquitene.

**Par de cromosomas homólogos:** Dos cromosomas similares en cuanto a estructura y tamaño, que contienen además información genética respecto del mismo grupo de características hereditarias. En cada par de cromosomas homólogos, uno de los cromosomas se hereda del padre y el otro, de la madre.

**Paseo cromosómico:** Método de localizar un gen utilizando clones genómicos que se superponen parcialmente para moverse en pasos desde un gen, previamente clonado, ligado al gen en estudio.

**Patrón de fusión:** Método por el cual se utiliza la fusión de proteínas para inferir la función de los genes. Si dos proteínas existen separadas en una especie pero fusionadas en otra especie, se puede inferir que las dos proteínas separadas en la primera especie están funcionalmente relacionadas.

**Pedigrí:** Representación gráfica de la historia familiar que muestra la herencia de una o más características o enfermedades.

**Penetrancia:** Porcentaje de individuos con un genotipo específico que expresan el fenotipo esperado para ese genotipo.

**Penetrancia incompleta:** El genotipo no siempre expresa el fenotipo esperado; algunos individuos poseen el genotipo para una característica pero no expresan el fenotipo.

**Pentaploidía:** Que posee cinco conjuntos haploides de cromosomas (5n).

**Peptidil transferasa:** Actividad del ribosoma mediante la cual se crea una unión peptídica entre dos aminoácidos. Hay datos que sugieren que esta actividad es llevada a cabo por uno de los RNA componentes del ribosoma.

**Perfil filogenético:** Se refiere a los patrones de presencia o ausencia de genes en diferentes especies, a partir de lo cual puede inferirse la función de los genes. Un patrón de presencia y ausencia que se repite en distintos organismos sugiere que los genes pueden estar relacionados funcionalmente.

**Pilus (pl. pili):** Extensión de la superficie de algunas bacterias que permite que se realice la conjugación. Cuando un pilus de una célula entra en contacto con un receptor de otra célula, el pilus se contrae y provoca la unión de ambas células.

**Pirimidina:** Tipo de base nitrogenada del DNA y del RNA. La citosina, la timina y el uracilo son pirimidinas.

**Placa:** Área clara de células lisadas en una capa continua de bacterias en la superficie agar de una placa de Petri. Cada placa representa un fago original que se multiplicó y provocó la lisis de muchas células.

**Plano ecuatorial:** Plano de una célula entre los dos polos de huso. Durante la metafase los cromosomas se alinean en el plano ecuatorial.

**Plásmido:** Molécula de DNA circular pequeña presente en las bacterias que es capaz de replicarse independientemente del cromosoma bacteriano.

**Plásmido R (factor R):** Plásmido que contiene genes que otorgan resistencia a los antibióticos a cualquier célula que contenga ese plásmido.

**Plásmido Ti:** Plásmido grande de la bacteria *Agrobacterium tumefaciens* que se utiliza para transferir genes a las células vegetales.

**Pleiotropía:** Se refiere a un solo genotipo que influye sobre muchos fenotipos.

**Población:** Grupo de interés; por lo general está representado por un subgrupo al que se denomina muestra. También se refiere a un grupo de individuos de la misma especie.

**Población mendeliana:** Grupo de individuos que se reproducen sexualmente entre ellos.

**Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción** (PLFR o RFLP; restriction fragment length polymorphism): Variación en el patrón de los fragmentos que se produce cuando la misma enzima de restricción corta moléculas de DNA; representa una diferencia heredable de las secuencias de DNA y se puede utilizar en el mapeo de genes.

**Polimorfismo de un nucleótido único *(SNP, single-nucleotide polymorphism):*** Diferencias de un único par de bases en la secuencia de DNA entre individuos que pertenecen a una especie.

**Polipéptido:** Cadena de aminoácidos ligados por medio de uniones peptídicas; también se denomina proteína.

**Poliploidía:** Que posee más de dos conjuntos haploides de cromosomas.

**Polirribosoma:** Molécula de RNA mensajero a la que se le han unido varios ribosomas.

**Polo del huso:** Punto desde el que se extienden los microtúbulos del huso.

**Portador de una translocación:** Individuo heterocigótico para una translocación.

**Preformacionismo:** Concepto antiguo respecto de la herencia que propone que un adulto en miniatura (homúnculo) vive dentro del óvulo o del espermatozoide, que su tamaño aumenta durante el desarrollo y que tiene todas las características del progenitor que aportó el homúnculo.

**Primasa:** Enzima que sintetiza una porción corta de RNA sobre un DNA molde; actúa durante la replicación para aportar un grupo 3'-OH para la unión de un nucleótido de DNA.

**Primer corpúsculo polar:** Uno de los productos de la meiosis I en la ovogénesis; contiene la mitad de los cromosomas pero escaso citoplasma.

**Principio de segregación (primera ley de Mendel):** Importante principio respecto de la herencia descubierto por Mendel que establece que cada individuo diploide posee dos alelos en un locus, los cuales se segregan cuando se forman los gametos y queda un alelo dentro de cada gameto.

**Principio de la segregación independiente (segunda ley de Mendel):** Importante principio respecto de la herencia descubierto por Mendel que establece que los genes que codifican características diferentes (genes en

distintos loci) se segregan de manera independiente; se aplica solo a genes que están en cromosomas distintos o bien a los que se encuentran dentro del mismo cromosoma pero alejados los unos de los otros.

**Principio de transformación:** Sustancia responsable de la transformación. El DNA es el principio de transformación.

**Prión:** Agente infeccioso que carece de ácido nucleico; se cree que se replica y que causa una infección al alterar la forma de las proteínas producidas por los genes celulares.

**Probabilidad:** Posibilidad de que un hecho determinado suceda; más específicamente, cantidad de veces que sucede un hecho determinado dividido por el número de todas las resultantes posibles. Los valores de probabilidad oscilan entre 0 y 1.

**Probando:** Persona que posee una característica o enfermedad a partir de la cual se crea un pedigrí.

**Procarionte:** Organismo unicelular con estructura celular simple. Las eubacterias y las arqueobacterias están incluidas en este grupo.

**Proceso epigenético:** Proceso que afecta a la expresión de los genes; frecuentemente proceso que implica alteraciones genéticas reversibles, como la metilación del DNA.

**Profago:** Genoma del fago insertado dentro de un cromosoma bacteriano.

**Profase:** Etapa de la mitosis. Durante la profase, los cromosomas se contraen y se vuelven visibles, el citoesqueleto se rompe y comienza la formación del huso mitótico.

**Profase I:** Etapa de la meiosis I. Durante la profase I, los cromosomas se condensan y aparean, se realiza el entrecruzamiento, la membrana nuclear se rompe y se forma el huso.

**Profase II:** Etapa de la meiosis posterior a la intercinesis. Durante la profase II, los cromosomas se condensan, se rompe la membrana nuclear y se forma el huso. Algunas células se saltan esta etapa.

**Progenie no recombinante:** Tiene las combinaciones originales de características genéticas que poseen los progenitores.

**Progenie parental:** *Véase* Progenie no recombinante.

**Progenie recombinante:** La que posee nuevas combinaciones de características genéticas originadas a partir de gametos recombinantes.

**Prometafase:** Etapa de la mitosis. Durante la prometafase, la membrana nuclear se rompe y los microtúbulos del huso se unen a los cromosomas.

**Promotor:** Secuencia de DNA a la cual se une el aparato de transcripción para iniciar la transcripción; marca la dirección de la transcripción, cuál de las dos cadenas de DNA será leída como el molde y el punto de iniciación de la transcripción.

**Promotor interno:** Situado entre las secuencias de DNA que se transcriben en RNA.

**Promotor mínimo** (core element): Secuencia consenso en los promotores de la RNA polimerasa I eucarionte que se extiende desde -45 a +20 y es necesaria para iniciar la transcripción; es rico en los nucleótidos guanina y citosina.

**Promotor mínimo en dirección 3'** (downstream core promoter element): Secuencia consenso [RG(A o T)CGTG] que se encuentra en algunos promotores mínimos dependientes de RNA-polimerasa II eucariontes; habitualmente, se ubica a alrededor de 30 pb del sitio de inicio de la transcripción, en dirección 3'.

**Promotor mínimo en dirección 5':** Secuencias del DNA que se encuentran inmediatamente en dirección 5' del promotor eucarionte, donde se une el aparato de la transcripción basal.

**Promotor regulativo:** Secuencias de DNA que afectan a la transcripción, ubicadas inmediatamente hacia el extremo 5' del promotor mínimo; contiene secuencias consenso a las que se unen proteínas activadoras de la transcripción.

**Proporción de loci polimórficos:** Se refiere al porcentaje de loci en los cuales hay más de un alelo en una población.

**Proporción X:A:** Proporción entre el número de cromosomas X y el número de conjuntos haploides autosómicos de cromosomas; determina el sexo en la mosca de la fruta.

**Proteína activadora de la transcripción:** Proteína de las células eucariontes que se une a secuencias consenso de promotores o reguladores y afecta a la iniciación de la transcripción al estimular o inhibir el ensamble del aparato de transcripción basal.

**Proteína activadora por catabolitos (CAP):** Proteína que funciona en la represión por catabolitos. Cuando está unida a cAMP, la CAP se une al promotor de ciertos operones y estimula la transcripción.

**Proteína alostérica:** Proteína que cambia su conformación al unirse a otra molécula.

**Proteína antiterminadora de la transcripción:** Proteína que se une a la RNA polimerasa y altera su estructura, de tal manera que ciertos terminadores sean ignorados, lo que permite que la transcripción continúe más allá de los terminadores.

**Proteína de choque térmico:** Proteína producida por muchas células como respuesta al calor extremo y otras agresiones; ayuda a las células a prevenir el daño que pudiera derivarse de esos agentes agresores.

**Proteína de ensamblaje del cromosoma:** Proteína que interviene en el plegamiento y empaquetamiento del cromosoma, que aparece cuando la cromatina se trata con una solución salina concentrada y elimina las histonas y algunas otras proteínas cromosómicas.

**Proteína de iniciación:** Proteína que se une a un origen de replicación, desenrolla una porción pequeña de DNA y permite que la helicasa y otras proteínas –que se unen a la cadena simple– se unan y se inicie la replicación.

**Proteína reguladora:** Es la producida por un gen regulador; esta proteína se une a otra secuencia de DNA y controla la transcripción de uno o más genes estructurales.

**Proteína remodeladora de la cromatina:** Se une a la secuencia de DNA, altera la estructura de la cromatina y hace al DNA accesible a la RNA polimerasa y a otras proteínas.

**Proteína de unión a cadena simple (SSB,** single-strand binding protein)**:** Se une al DNA de cadena simple durante la replicación y evita que el DNA se una con una cadena complementaria y forme estructuras secundarias.

**Proteína de unión a la caja TATA (TBP):** Cadena polipeptídica presente en varios factores de transcripción diferentes que reconoce secuencias de los promotores eucariontes y se une a ellas.

**Proteína de unión a poli(A) (PABP,** poly(A)-binding protein)**:** Se une a la cola de poli(A) del mRNA eucarionte y lo estabiliza. Existen varios tipos de PABP, uno de los cuales es la PABII.

**Proteínas cromosómicas no histonas:** Grupo heterogéneo de proteínas no histonas de la cromatina.

**Proteínas SR:** Grupo de proteínas ricas en serina y en arginina que regulan el corte y empalme alternativo del pre-mRNA.

**Proteincinasa:** Enzima que añade grupos fosfatos a otras proteínas.

**Proteoma:** Conjunto de todas las proteínas codificadas por un genoma.

**Protooncogén:** Gen celular normal que controla la división celular. Cuando muta, puede transformarse en un oncogén y contribuir al desarrollo del cáncer.

**Provirus:** Copia de DNA a partir de DNA o RNA viral que está insertada dentro del cromosoma huésped y se duplica con él.

**Prueba de Ames:** Prueba en la que cepas especiales de bacterias se utilizan para evaluar el potencial de productos químicos para producir cáncer.

**Prueba de bondad de ajuste de la $\chi^2$:** Prueba estadística utilizada para evaluar cuán correctamente un conjunto de valores observados se ajusta a los valores esperados. El valor calculado de $\chi^2$ es la probabilidad de que las diferencias entre los valores observados y los valores esperados se deban al azar.

**Prueba de complementación:** Prueba diseñada para determinar si dos mutaciones diferentes están en el mismo locus (son alélicas) o en diferentes loci (son no alélicas). Dos individuos, que son homocigóticos para dos mutaciones independientemente originadas, se cruzan y producen una progenie $F_1$ que es heterocigótica para las mutaciones. Si las mutaciones están en el mismo locus, la $F_1$ tendrá un fenotipo mutante. Si las mutaciones están en diferentes loci, la $F_1$ tendrá un fenotipo silvestre.

**Prueba genética presintomática:** Prueba que se realiza para determinar si una persona heredó un gen causante de una enfermedad antes de que se hayan manifestado los síntomas de ésta.

**Prueba de sangre materna:** Prueba para conocer las alteraciones genéticas de un feto mediante el análisis de la sangre materna. Por ejemplo, el nivel de la α-fetoproteína en la sangre materna brinda información respecto de la probabilidad de que el feto tenga algún defecto en el tubo neural.

**Puente cruzado:** Punto en el que cada cadena de nucleótidos pasa de una molécula de DNA a la otra, en una molécula heterodúplex de DNA.

**Puente dicéntrico:** Estructura generada cuando los dos centrómeros de una cromátida dicéntrica son desplazados hacia los polos opuestos, con lo que se estira el cromosoma dicéntrico a través del centro del núcleo. Finalmente, el puente dicéntrico se rompe, mientras los dos centrómeros se separan.

***Puff* cromosómico:** Hinchamiento localizado de un cromosoma politénico; región de cromatina en la que el DNA se ha desenrollado y está transcribiéndose.

**Punto de control:** Punto de transición clave en el cual se regula el avance a la siguiente etapa del ciclo celular.

**Punto de ramificación:** Nucleótido de adenina en los intrones del pre-mRNA nuclear que se encuentra en dirección 5' entre 18 y 40 nucleótidos desde el sitio de empalme 3'.

**Purina:** Tipo de base nitrogenada del DNA y del RNA. La adenina y la guanina son purinas.

**Quiasma:** Punto de inserción entre cromosomas homólogos, en el que se produce un entrecruzamiento.

**Rama:** Conexiones evolutivas entre organismos de un árbol genealógico.

**Ratón knockout:** Ratón al que se le ha anulado o desactivado un gen normal.

**Ratón transgénico:** Ratón cuyo genoma contiene un gen extraño o bien genes incorporados mediante el empleo de métodos de DNA recombinante.

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR,** polymerase chain reaction**):** Método de amplificación de fragmentos de DNA mediante la acción de enzimas.

***Reannealing:*** *Véase* Renaturalización.

**Receptor de la célula T:** El que se encuentra en la superficie de la célula T. Este receptor une de manera simultánea un antígeno propio y uno extraño en la superficie de la célula.

**Recesivo:** Se refiere a un alelo o fenotipo que se expresa tan solo cuando se da en homocigotos; el alelo recesivo no se expresa en el fenotipo heterocigótico.

**Recombinación:** Se refiere a la distribución de alelos en combinaciones nuevas.

**Recombinación homóloga:** Intercambio de información genética entre moléculas homólogas de DNA.

**Recombinación intercromosómica:** Recombinación entre genes de diferentes cromosomas.

**Recombinación intracromosómica:** Recombinación entre genes que pertenecen al mismo cromosoma.

**Recombinación somática:** Recombinación que se produce en células somáticas, como los linfocitos maduros, entre segmentos de genes que codifican anticuerpos y receptores de células T.

**Recombinantes empalmados:** Resultado posible de una recombinación homóloga, que consiste en dos moléculas heterodúplex de DNA, con combinaciones de DNA en cada extremo que difieren de las combinaciones originales.

**Región 3' no traducida (UTR,** 3' untranslated region**):** Secuencia de nucleótidos en la región 3' del RNA; no codifica aminoácidos de una proteína, pero afecta a la estabilidad del mRNA y su traducción.

**Región 5' no traducida (UTR,** 5' untranslated region**):** Secuencia de nucleótidos del mRNA en la región 5'; no codifica aminoácidos de una proteína.

**Región codificante de la proteína:** Parte del mRNA que consiste en los nucleótidos que especifican la secuencia de aminoácidos de una proteína.

**Región codificante de RNA:** Secuencia de nucleótidos de DNA que codifica una molécula de RNA.

**Región seudoautosómica:** Región pequeña de los cromosomas X e Y que contiene secuencias de genes homólogos.

**Regla de la adición**: Regla de probabilidad que establece que la probabilidad de que se produzcan dos o más eventos mutuamente excluyentes se calcula sumando las probabilidades de los eventos individuales.

**Regla de la multiplicación:** Regla de probabilidad que establece que la probabilidad de que dos o más hechos independientes ocurran juntos se calcula multiplicando las probabilidades de cada uno de esos hechos independientes.

**Reglas de Chargaff:** Reglas desarrolladas por Erwin Chargaff y sus colegas, relacionadas con la proporción de bases en el DNA.

**Regresión:** Análisis de la forma en que cambia una variable en respuesta a otra variable.

**Regulación génica:** Mecanismos y procesos que controlan la expresión fenotípica de los genes.

**Reloj molecular:** Se refiere a la utilización de las diferencias moleculares para calcular el tiempo de divergencia entre organismos; asume un ritmo casi constante en el que una mutación neutral reemplaza a otra.

**Renaturalización** (reannealing): En el DNA, proceso por el cual dos moléculas de DNA de cadena simple complementarias se aparean.

**Reordenamiento cromosómico:** Cambio en la estructura de uno o más cromosomas respecto del tipo silvestre.

**Reparación directa:** Reparación del DNA en el que las bases modificadas cambian a sus estructuras originales.

**Reparación de los errores de apareamiento:** Proceso por el cual se corrigen los nucleótidos mal apareados del DNA una vez terminada la replicación. Las enzimas cortan los nucleótidos mal apareados de la cadena recién sintetizada y utilizan la cadena original de nucleótidos como molde en el momento de reemplazarlos.

**Reparación por escisión de bases nucleotídicas:** Reparación del DNA en la que primero se escinden las bases modificadas y luego se reemplaza el nucleótido completo.

**Reparación por escisión de nucleótidos:** Reparación del DNA por la cual se eliminan lesiones extensas y otro tipo de daños del DNA.

**Repetición directa flanqueante:** Secuencia corta y repetida directamente, producida en cualquiera de los lados de un elemento transponible cuando se inserta en el DNA.

**Repeticiones invertidas:** Secuencias invertidas y complementarias dentro de la misma cadena.

**Repeticiones en tándem de número variable** (VNTR; variable number of tandem repeats): Secuencias cortas repetidas en tándem cuyo número es muy variable entre los individuos. Debido a su variabilidad, las VNTR suelen utilizarse comúnmente en el *fingerprinting* del DNA.

**Repeticiones terminales invertidas:** Secuencias que se encuentran en ambos extremos de un elemento transponible y que son complementarias e invertidas la una respecto de la otra.

**Replicación:** Proceso por el cual el DNA se sintetiza a partir de un molde de nucleótidos de cadena simple.

**Replicación bidireccional:** Replicación en ambos extremos de una burbuja de replicación.

**Replicación por círculos rodantes:** Replicación del DNA circular que se inicia a partir de un corte en una de las cadenas nucleotídicas y origina una molécula de DNA circular de cadena doble y una molécula de DNA lineal de cadena simple. Esta última puede volverse circular y actuar como molde en la síntesis de una cadena complementaria.

**Replicación continua:** Replicación de la cadena líder en la misma dirección del desenrollamiento, lo que permite a los nuevos nucleótidos unirse continuamente al extremo 3' de la nueva cadena, a medida que queda expuesta la cadena molde.

**Replicación discontinua:** Replicación de la cadena retrasada en dirección opuesta al desenrollamiento, lo que implica que el DNA debe sintetizarse en segmentos cortos (fragmentos de Okazaki).

**Replicación del RNA:** Proceso en algunos virus por el cual el RNA se sintetiza a partir de un RNA molde.

**Replicación semiconservativa:** Replicación en la cual las dos cadenas nucleotídicas del DNA se separan y cada una funciona como molde para la síntesis de una nueva cadena (toda la replicación del DNA es semiconservativa).

**Replicación theta:** Replicación del DNA circular que se inicia con el desenrollamiento de las dos cadenas nucleotídicas, lo cual produce una burbuja de replicación. El desenrollamiento continúa en uno o en los dos extremos de la burbuja y provoca su agrandamiento progresivo. La replicación del DNA de ambas cadenas del molde ocurre de manera simultánea con el desenrollamiento hasta que las dos horquillas de replicación se encuentran.

**Replicón:** Unidad de replicación que consiste en el DNA desde el origen de replicación hasta el punto en que la replicación termina en cualquiera de los extremos del origen.

**Represión por catabolito:** Sistema de control genético de algunos operones bacterianos en el que se utiliza de preferencia la glucosa y en la que el metabolismo de otros azúcares se reprime en presencia de glucosa.

**Represor:** Proteína reguladora que se une a una secuencia de DNA e inhibe la transcripción.

**Repulsión**: *Véase* Configuración trans.

**Resolvasa:** Enzima necesaria para que se lleven a cabo algunos tipos de transposición; provoca la resolución, que es el entrecruzamiento de sitios ubicados dentro del elemento transponible. La resolvasa puede ser codificada por el elemento transponible o por una enzima celular que, por lo general, opera en las recombinaciones homólogas.

**Respuesta inmunitaria primaria:** Clon inicial de células específicas para un determinado antígeno que se genera cuando ese antígeno es detectado por primera vez por el sistema inmunitario.

**Respuesta inmunitaria secundaria:** Clon de células que es producido cuando una célula de memoria detecta un antígeno; proporciona inmunidad duradera.

**Respuesta a la selección:** Cantidad en la cual cambia una característica en una generación determinada debido a la selección; es igual al diferencial de selección multiplicado por la heredabilidad en sentido restringido.

**Retrotransposón:** Tipo de elemento transponible de las células eucariontes que tiene algunas características de los retrovirus y cuya transposición se realiza a través de un RNA intermediario.

**Retrovirus:** Virus RNA capaz de integrar su material genético dentro del genoma de su huésped. El virus inyecta su RNA genómico dentro de la célula huésped, en la cual la transcripción inversa produce una molécula complementaria de DNA de cadena doble a partir del RNA molde. La copia de DNA se integra luego dentro del cromosoma huésped para dar origen a un provirus.

**Ribonucleoproteína nuclear pequeña (snRNP):** Estructura presente en el núcleo de células eucariontes que se compone de snRNA y proteína; interviene en el procesamiento del pre-mRNA.

**Ribonucleótido:** Nucleótido que contiene una ribosa; se encuentra en el RNA.

**Ribosa:** Azúcar de cinco carbonos del RNA.

**Ribozima:** Molécula de RNA que puede actuar como un catalizador biológico.

**RNA antisentido:** Molécula pequeña de RNA que aparea sus bases con una secuencia complementaria de DNA o RNA y afecta a su funcionamiento.

**RNA citoplasmático pequeño (scRNA):** Molécula pequeña de RNA presente en el citoplasma de las células eucariontes.

**RNA guía (gRNA):** Molécula de RNA que funciona como molde frente a una alteración producida en el mRNA durante la edición de RNA.

**RNA interferente pequeño (siRNA):** Molécula de RNA de cadena simple (por lo general entre 21 y 25 nucleótidos de longitud) producida a partir del corte y procesamiento del RNA de cadena doble; se une a secuencias complementarias del mRNA y provoca el corte y la degradación del mRNA. Algunos siRNA se unen a secuencias complementarias del DNA y provocan su metilación.

**RNA mensajero (mRNA):** Molécula de RNA que contiene información genética sobre la secuencia de aminoácidos de una proteína.

**RNA nuclear pequeño (snRNA):** Molécula pequeña de RNA presente en el núcleo de las células eucariontes; interviene en el procesamiento del pre-mRNA.

**RNA nucleolar pequeño (snoRNA):** Molécula de RNA pequeño presente en el núcleo de las células eucariontes; interviene en el procesamiento del rRNA y en el ensamble de los ribosomas.

**RNA polimerasa:** Enzima que sintetiza el RNA a partir de un molde de DNA durante la transcripción.

**RNA polimerasa I:** RNA polimerasa eucarionte que transcribe moléculas grandes de RNA ribosómico (rRNA 18 S y rRNA 28 S).

**RNA polimerasa II:** RNA polimerasa eucarionte que transcribe pre-mRNA y algunos RNA nucleares pequeños.

**RNA polimerasa III:** RNA polimerasa eucarionte que transcribe RNA de transferencia, RNA ribosómicos pequeños (rRNA 5S) y algunos RNA nucleares pequeños.

**RNA premensajero (pre-mRNA):** Molécula de RNA eucarionte que es modificada después de la transcripción y se convierte en mRNA.

**RNA ribosómico (rRNA):** Molécula de RNA que constituye un componente estructural del ribosoma.

**RNA de transferencia (tRNA):** Molécula de RNA que lleva un aminoácido al ribosoma y lo transfiere a una cadena polipeptídica creciente durante la traducción.

**RNA de transferencia-mensajero (tmRNA):** Molécula de RNA que tiene propiedades tanto de mRNA como de tRNA; funciona rescatando a los ribosomas que están atascados al final del mRNA.

**Secuencia asociada con el telómero:** Secuencia que se encuentra en el extremo de un cromosoma cerca de la secuencia telomérica; consiste en secuencias relativamente largas, complejas y repetidas.

**Secuencia centromérica:** Secuencia de DNA que se encuentra en los centrómeros funcionales.

**Secuencia consenso -10 (caja Pribnow):** Secuencia consenso (TATAAT) que se ubica en la mayoría de los promotores bacterianos a alrededor de 10 pb (en dirección 5') del sitio de iniciación de la transcripción.

**Secuencia consenso -35:** Secuencia consenso (TTGACA) que se ubica en la mayoría de los promotores bacterianos a alrededor de 35 pb en dirección 5' del sitio de iniciación de la transcripción.

**Secuencia consenso:** Los nucleótidos más comunes encontrados en una localización específica del DNA o del RNA.

**Secuencia delta:** Repetición terminal larga de los elementos *Ty* de la levadura.

**Secuencia de DNA nuclear corta y dispersa (SINE;** short interspersed nuclear element**):** Secuencia corta de DNA repetida muchas veces y dispersa por el genoma.

**Secuencia de DNA única:** Secuencia que está presente solo una vez o unas pocas veces en un genoma.

**Secuencia indicadora de expresión (EST;** expressed sequence tag**):** Fragmento único de DNA de la región que codifica un gen, producido por transcripción inversa del RNA celular. Partes de los fragmentos están secuenciadas de manera que puedan ser identificados.

**Secuencia de inserción:** Tipo simple de elemento transponible que se encuentra en las bacterias y sus plásmidos y contiene solo la información necesaria para su propia transposición.

**Secuencia de replicación autónoma:** Secuencia de DNA que confiere la capacidad de replicar; contiene un origen de replicación.

**Secuencia de Shine-Dalgarno:** Secuencia consenso que se encuentra en la región bacteriana 5' no traducida del mRNA; contiene el sitio de unión al ribosoma.

**Secuencia señal:** Entre 15 y 30 aminoácidos que se encuentran en el extremo amino de algunas proteínas eucariontes y dirigen la proteína hacia ubicaciones específicas dentro de la célula; por lo general se eliminan de la proteína final.

**Secuencia telomérica:** Secuencia que se encuentra en los extremos de un cromosoma; consiste en muchas copias de secuencias cortas y simples repetidas una después de la otra.

**Secuenciación basada en el mapa:** Método de secuenciación de un genoma en que los fragmentos del genoma se ordenan en segmentos

solapantes *(contigs)* mediante la utilización de mapas genéticos o físicos.

**Secuenciación de DNA:** Proceso de determinación de la secuencia de bases de una molécula de DNA.

**Secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar** (shotgun)**:** Método de secuenciación de un genoma en el que los fragmentos secuenciados son dispuestos en la secuencia correcta en segmentos solapantes *(contigs)* usando solo la superposición de la secuencia.

**Secuencias repetidas en tándem:** Secuencias de DNA repetidas una después de la otra; tienden a agruparse en ubicaciones específicas del cromosoma.

**Secuencias repetidas y dispersas:** Secuencias repetidas en muchos lugares del genoma.

**Segregación adyacente de tipo 1:** Tipo de segregación que ocurre en un heterocigoto para que se produzca una translocación. Si los cromosomas originales no translocados son $N_1$ y $N_2$ y los que contienen a los segmentos translocados son $T_1$ y $T_2$ se produce la segregación adyacente-1 cuando $N_1$ y $T_2$ se mueven hacia uno de los polos y $T_1$ y $N_2$ hacia el otro polo.

**Segregación adyacente de tipo 2:** Tipo de segregación que ocurre en un heterocigoto para que se produzca una translocación. Si los cromosomas originales no translocados son $N_1$ y $N_2$ y los que contienen a los segmentos translocados son $T_1$ y $T_2$ se produce la segregación adyacente-2 cuando $N_1$ y $T_1$ se mueven hacia uno de los polos y $T_2$ y $N_2$ hacia el otro polo.

**Segregación alternada:** Tipo de segregación que ocurre en un heterocigoto para que se produzca una translocación. Si los cromosomas originales no translocados son $N_1$ y $N_2$ y los cromosomas que contienen a los segmentos translocados son $T_1$ y $T_2$, se produce la segregación alternada cuando $N_1$ y $N_2$ se mueven hacia uno de los polos y $T_1$ y $T_2$ hacia el otro polo.

**Segregación replicativa:** Segregación aleatoria de los orgánulos dentro de células de la progenie durante la división celular. Si dos o más versiones de un orgánulo están presentes en la célula original, el azar determina la proporción de cada tipo de ellos que será segregada dentro de cada célula de la progenie.

**Segundo corpúsculo polar:** Uno de los productos de la meiosis II en la ovogénesis; contiene un conjunto de cromosomas pero escaso citoplasma.

**Selección artificial:** Selección practicada por el hombre.

**Selección direccional:** Selección en la que un rasgo o alelo está más favorecido que otro.

**Selección natural:** Reproducción diferencial de genotipos.

**Separación de células fetales:** Separación de células fetales de la sangre materna. La realización de pruebas genéticas en las células fetales puede arrojar datos sobre enfermedades y trastornos genéticos del feto.

**Separasa:** Molécula que corta las moléculas de cohesina, que mantienen unidas a las cromátidas hermanas.

**Seudodominancia:** Expresión de un alelo generalmente recesivo debido a una deleción en el cromosoma homólogo.

**Sexo:** Género; masculino o femenino.

**Sexo heterogamético:** Sexo (masculino o femenino) que produce dos tipos de gametos con respecto a los cromosomas sexuales. Por ejemplo, en el sistema de determinación del sexo XX-XY, el individuo masculino produce tanto los gametos que contienen X, como los que contienen Y.

**Sexo homogamético:** Sexo (masculino o femenino) que produce gametos, todos ellos similares respecto de los cromosomas sexuales. Por ejemplo, en el sistema de determinación de sexo XX-XY, las hembras producen únicamente gametos con X.

**Silenciador:** Secuencia que tiene muchas de las propiedades de un intensificador, pero que reprime la transcripción.

**Silenciamiento del RNA:** Mecanismo por el cual el RNA de cadena doble es cortado y procesado a fin de producir RNA interferentes pequeños de cadena simple (siRNA), que se unen a secuencias complementarias del mRNA y provocan el corte y la degradación del mRNA; también se conoce como interferencia por RNA y silenciamiento génico postranscripcional del RNA. Algunos siRNA también se unen a secuencias complementarias del DNA y guían a las enzimas para que metilen al DNA.

**Silvestre** (wild type)**:** La característica o alelo que se presenta más comúnmente en poblaciones naturales (silvestres).

**Sinapsis:** Apareamiento íntimo de cromosomas homólogos.

**Síndrome de Down:** Caracterizado por grados variables de retraso mental, rasgos faciales típicos, algún retraso en el crecimiento y el desarrollo e incidencia elevada de defectos cardíacos y otras anomalías; está causado por la duplicación de todo o parte del cromosoma 21 (trisomía 21).

**Síndrome de Down familiar:** Síndrome de Down causado por una translocación robertsoniana en la que el brazo largo del cromosoma 21 se transloca a otro cromosoma; por lo general se transmite por herencia familiar.

**Síndrome de Down primario:** Síndrome de Down causado por la presencia de tres copias del cromosoma 21.

**Síndrome de Edward:** Caracterizado por retraso grave, orejas bajas, cuello corto, pies deformes, dedos en garra, cardiopatías y otras incapacidades; es el resultado de la presencia de tres copias del cromosoma 18 (trisomía 18).

**Síndrome de Klinefelter:** Enfermedad de los seres humanos en la que las células contienen uno o más cromosomas Y y muchos cromosomas X (lo más frecuente es XXY, pero también puede darse XXXY, XXXXY o XXYY). Las personas que padecen el síndrome de Klinefelter son, en apariencia, individuos masculinos, pero a menudo tienen testículos pequeños, cierto desarrollo mamario, y poco vello facial y pubiano; con frecuencia son estériles y más altos de lo normal; la mayoría tiene inteligencia normal.

**Síndrome de Patau:** Se caracteriza por retraso mental grave, cráneo pequeño, frente oblicua, ojos pequeños, labio leporino, fisura palatina, dedos adicionales en manos y pies, y otras discapacidades; se origina debido a la presencia de tres copias del cromosoma 13 (trisomía 13).

**Síndrome de Turner:** Patología de los seres humanos en la que las células contienen un solo cromosoma X y ningún cromosoma Y (XO). Las personas que padecen el síndrome de Turner son, en apariencia, mujeres, pero no atraviesan la etapa de la pubertad y poseen características sexuales secundarias femeninas poco desarrolladas; la mayoría de ellas son estériles pero tienen inteligencia normal.

**Síndrome del X triple:** Patología de los seres humanos en la que las células contienen tres cromosomas X. Una persona que padece el síndrome del X triple posee un fenotipo femenino sin características distintivas con la excepción de una tendencia a ser alta y delgada; algunas mujeres con esta condición son estériles, pero muchas menstrúan regularmente y son fértiles.

**Sistema de equilibrio génico:** Sistema de determinación del sexo por el cual el fenotipo sexual está controlado por un balance entre los genes del cromosoma X y los genes de los autosomas.

**Sistema SOS:** Sistema de proteínas y enzimas que permite que una célula replique su DNA aunque exista una distorsión en la estructura de éste; produce numerosos errores en la replicación e incrementa el índice de mutación.

**Sitio aminoacilo (A):** Uno de los tres sitios de un ribosoma ocupado por un tRNA durante la traducción. Todos los tRNA cargados (con excepción del tRNA de iniciación) entran primero en el sitio A durante la traducción.

**Sitio de corte 5':** Extremo 5' de un intrón donde se produce el corte en el proceso de corte y empalme del RNA.

**Sitio de empalme 3':** Extremo 3' de un intrón en el que se produce el corte durante el proceso de corte y empalme del RNA.

**Sitio frágil:** Constricción o brecha que aparece en una región específica de un cromosoma cuando las células se cultivan en condiciones especiales. Un sitio frágil en el cromosoma X humano está asociado con retraso mental (síndrome del cromosoma X frágil) y se produce debido a una expansión por repetición de un trinucleótido.

**Sitio hipersensible a la DNasa I:** Región de la cromatina que se vuelve sensible a la digestión por la enzima DNasa I.

**Sitio de iniciación de la transcripción:** Es el primer nucleótido de DNA que se transcribe a una molécula de RNA.

**Sitio de inserción:** Sitio especial en un cromosoma bacteriano donde puede insertarse el profago.

**Sitio peptidilo (P):** Uno de los tres sitios dentro del ribosoma ocupado por el tRNA durante la traducción. Durante la etapa de elongación de la síntesis de proteínas, los tRNA se trasladan desde el sitio aminoacilo (A) hasta el sitio P.

**Sitio de salida (E):** Uno de los tres sitios de un ribosoma ocupado por tRNA. En la etapa de elongación de la traducción, el tRNA se mueve desde el sitio peptidil (P) al sitio E desde el que luego sale del ribosoma.

**Sitios de corte 3' múltiples:** Presencia de más de un sitio de corte 3' en un solo pre-mRNA, lo cual permite que el corte y la poliadenilación se produzcan en sitios diferentes y originen mRNA de distintas longitudes.

**Sobredominancia:** Selección en la cual el heterocigoto tiene una aptitud mayor que el de cualquiera de los homocigotos; también se la denomina ventaja del heterocigoto.

**Sonda:** Secuencia conocida de DNA o de RNA que es complementaria a la secuencia de interés y que se apareará con ella; se la utiliza para localizar secuencias específicas de DNA.

**Southern blot:** Proceso por el cual el DNA se transfiere desde un gel a un soporte sólido, como un filtro de nitrocelulosa o de nailon.

**Subdominancia/dominancia incompleta:** Selección en la cual el heterocigoto presenta una aptitud menor que la de cualquier homocigoto.

**Subunidad ribosómica grande:** La más grande de las dos subunidades de un ribosoma funcional.

**Subunidad ribosómica pequeña:** La más pequeña de las dos subunidades de un ribosoma funcional.

**Superenrollamiento:** Estructura terciaria enrollada que se forma al producirse una tensión en la hélice del DNA cuando ésta se enrolla o desenrolla más de lo habitual. Si el DNA está muy enrollado presenta un superenrollamiento positivo; si está poco enrollado, presenta un superenrollamiento negativo.

**Superenrollamiento negativo:** *Véase* Superenrollamiento.

**Superenrollamiento positivo:** *Véase* Superenrollamiento.

**Sustitución de bases:** Mutación en la que un solo par de bases del DNA resulta alterado.

**Tamaño efectivo de una población:** Número efectivo de adultos reproductores de una población; influido por el número de individuos que aportan genes a la generación siguiente, la proporción de sexos, la variación en el éxito reproductivo de los individuos, las fluctuaciones en el tamaño de la población, la estructura de edad de la población y la aleatoriedad del apareamiento.

**Tambaleo:** Apareamiento de bases entre un codón y un anticodón en el cual se produce un apareamiento no estándar en la tercera posición (3') del codón; posibilita que más de un codón se aparee con el mismo anticodón.

**Taq polimerasa:** DNA polimerasa que suele utilizarse en las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR). Se la aísla de la bacteria *Thermus aquaticus*, es una enzima estable a temperaturas elevadas y, por tanto, no se desnaturaliza durante la etapa de separación de cadenas en cada ciclo.

**Tasa de mutación:** Frecuencia con la cual un gen cambia del tipo silvestre a un mutante específico; por lo general se expresa como el número de mutaciones por unidad biológica (p. ej., mutaciones por división celular, por gameto o por ciclo de replicación).

**Tecnología del DNA recombinante:** Conjunto de técnicas moleculares para ubicar, aislar, alterar, combinar y estudiar segmentos de DNA.

**Telofase:** Etapa de la mitosis. Durante la telofase los cromosomas llegan a los polos del huso, la membrana nuclear vuelve a formarse, y los cromosomas se relajan y se estiran.

**Telofase I:** Etapa de la meiosis. Durante la telofase I, los cromosomas llegan a los polos del huso.

**Telofase II:** Etapa de la meiosis II. Durante la telofase II, los cromosomas llegan a los polos del huso.

**Telomerasa:** Enzima compuesta de proteína y RNA que replica los extremos (telómeros) de los cromosomas eucariontes. La parte de la enzima compuesta de RNA posee un molde que es complementario a las secuencias repetidas del telómero y se aparea con ellas, lo que provee un molde para la síntesis de copias adicionales de las repeticiones.

**Telómero:** Extremo estable de un cromosoma.

**Temperatura de desnaturalización:** Punto medio de la escala de desnaturalización del DNA.

**Teoría celular:** Teoría que establece que toda la vida está compuesta de células, que las células se originan solo de otras células y que la célula es la unidad fundamental de la estructura y función de los organismos vivos.

**Teoría de la endosimbiosis:** Propone que algunos orgánulos con membrana de las células eucariontes, como las mitocondrias y los cloroplastos, se originaron como eubacterias de vida libre que entraron en una relación endosimbiótica con una célula eucarionte huésped y evolucionaron hasta los orgánulos actuales; se apoya en un gran número de similitudes de estructura y secuencia entre los DNA de los orgánulos y los DNA eubacterianos.

**Teoría de la herencia cromosómica:** Teoría que establece que los genes están ubicados en los cromosomas.

**Teoría del plasma germinal:** Teoría que sostiene que las células de los órganos reproductivos contienen toda la información genética.

**Teoría de la selección clonal:** Explica la generación de respuestas inmunes primarias y secundarias. La unión de una célula B con un antígeno estimula la división celular, lo que origina un clon de células genéticamente idénticas, todas ellas específicas para el antígeno.

**Terapia génica:** Utilización de DNA recombinante para tratar enfermedades o trastornos mediante la alteración de la composición genética de las células del paciente.

**Terminador:** Secuencia de nucleótidos del DNA que provoca la terminación de la transcripción.

**Terminador dependiente de rho:** Secuencia del DNA bacteriano que necesita la presencia de la subunidad de rho de la RNA polimerasa para lograr la terminación de la transcripción.

**Terminador independiente de rho:** Secuencia del DNA bacteriano que no requiere la presencia de la subunidad de rho de la RNA polimerasa para lograr la terminación de la transcripción.

**Tétrada:** Los cuatro productos de la meiosis; las cuatro cromátidas de un par homólogo de cromosomas.

**Tetraploidía:** Que posee cuatro conjuntos haploides de cromosomas (4n).

**Tetrasomía:** Presencia de dos copias adicionales de un cromosoma (2n + 2).

**Timina (T):** Pirimidina presente en el DNA pero no en el RNA.

**Topoisomerasa:** Enzima que añade o elimina giros de la hélice de DNA al romper transitoriamente cadenas nucleotídicas; controla el grado de superenrollamiento del DNA.

**Totipotente:** Se refiere a la capacidad de una célula de desarrollarse y convertirse en cualquier otro tipo de célula.

**Traducción:** Proceso por el cual se sintetiza una proteína a partir de la información contenida en el RNA mensajero.

**Transcripción:** Proceso por el cual se sintetiza RNA a partir de un molde de DNA.

**Transcripción inversa:** Síntesis de DNA copiado a partir de un RNA molde.

**Transcriptasa inversa:** Enzima capaz de sintetizar DNA complementario a partir de un RNA molde.

**Transcriptoma:** Conjunto de todas las moléculas de RNA transcriptas a partir de un genoma.

**Transducción:** Tipo de intercambio génico que ocurre cuando un virus lleva genes de una bacteria a otra. Una vez dentro de la célula, el DNA recién introducido puede recombinarse con el cromosoma bacteriano.

**Transducción especializada:** Transducción en la cual los genes que se encuentran cerca de sitios especiales del cromosoma bacteriano son transferidos de una bacteria a otra; requiere bacteriófagos lisogénicos.

**Transducción generalizada:** Transducción por la cual cualquier gen puede ser transferido de una bacteria a otra por un virus.

**Transductante/transductora:** Bacteria que ha recibido genes de otra bacteria a través de la transducción.

**Transesterificación:** Reacción química que se da en algunos pasos del proceso de corte y empalme del RNA.

**Transferencia génica horizontal:** Transferencia de información genética de una especie a otra por medio de métodos ajenos a la descendencia común.

**Transformación:** Mecanismo por el cual la célula capta el DNA que se encuentra en el medio. Tras la transformación, puede producirse la recombinación entre los genes introducidos y el cromosoma bacteriano.

**Transformada:** Célula que ha recibido material genético a través de la transformación.

**Transgén:** Gen extraño u otro fragmento de DNA portado por el DNA de la línea germinal.

**Transición:** Sustitución de bases en la que una purina es reemplazada por otra purina diferente, o bien una pirimidina es reemplazada por otra pirimidina diferente.

**Translocación:** Desplazamiento de un segmento cromosómico hacia un cromosoma no homólogo o hacia una región dentro del mismo cromosoma; también, movimiento de un ribosoma a lo largo del mRNA durante la traducción.

**Translocación no recíproca:** Movimiento de un segmento de cromosoma hacia un cromosoma no homólogo o hacia un área del cromosoma donde no se produce intercambio recíproco de segmento alguno (o donde esos intercambios son desiguales).

**Translocación recíproca:** Intercambio recíproco de segmentos entre dos cromosomas no homólogos.

**Translocación robertsoniana:** Translocación que implica la unión de los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos a un mismo centrómero que da como resultado un cromosoma con dos brazos largos y generalmente un cromosoma con dos brazos cortos.

**Transposasa:** Enzima codificada por muchos tipos de elementos transponibles (móviles) necesaria para la transposición de éstos. La enzima realiza cortes de cadena simple en cada extremo del elemento transponible y en cualquiera de los lados de la secuencia donde se inserta ese elemento.

**Transposición:** Movimiento de un elemento genético transponible de un sitio hacia otro. La transposición replicativa aumenta el número

de copias del elemento transponible; la transposición no replicativa, no.

**Transposición no replicativa:** Tipo de transposición en la cual un elemento transponible abandona un sitio y se mueve hacia uno nuevo, lo que provoca que no haya incremento neto del número de copias de ese elemento transponible.

**Transposición replicativa:** Tipo de transposición en la cual una copia del elemento transponible se traslada a un nuevo sitio, mientras que la copia original permanece en el sitio inicial; aumenta el número de copias del elemento transponible.

**Transposón compuesto:** Tipo de elemento transponible de las bacterias que consiste en dos secuencias de inserción que flanquean a un segmento de DNA.

**Transposón de DNA :** *Véase* Elemento trasponible.

**Transversión:** Sustitución de bases en la cual una purina es reemplazada por una pirimidina o bien una pirimidina es reemplazada por una purina.

**Trifosfato de ribonucleósido (rNTP):** Sustrato de la síntesis del RNA; consiste en una ribosa, una base nitrogenada y tres fosfatos unidos al átomo de carbono 5' del azúcar. Durante la transcripción, dos de los fosfatos se separan y producen un nucleótido de RNA.

**Triploidía:** Que posee tres conjuntos haploides de cromosomas (3n).

**Trisomía:** Presencia de una copia adicional de un cromosoma (2n + 1).

**Trisomía 8:** Presencia de tres copias del cromosoma 8; cuando se presenta en seres humanos provoca retraso mental, dedos en garra en manos y pies, orejas bajas y mal formadas y frente prominente.

**Trisomía 13:** Presencia de tres copias del cromosoma 13; cuando se presenta en seres humanos produce el síndrome de Patau.

**Trisomía 18:** Presencia de tres copias del cromosoma 18; cuando se presenta en seres humanos produce el síndrome de Edward.

**Trisomía 21:** Presencia de tres copias del cromosoma 21; cuando se presenta en seres humanos produce el síndrome de Down.

**tRNA isoaceptores:** Distintos tRNA con anticodones diferentes que codifican el mismo aminoácido.

**Tubulina:** Proteína presente en los microtúbulos.

**Tumor maligno:** Consiste en células capaces de invadir otros tejidos.

**Unidad de mapa (um):** Unidad de medida de distancias en un mapa genético; 1 unidad de mapa es igual a 1% de recombinación.

**Unidad transcripcional:** Formada por una secuencia de nucleótidos del DNA que codifica una sola molécula de RNA y por las secuencias necesarias para la transcripción de esa molécula de RNA; por lo general contiene un promotor, una secuencia codificante de RNA y un terminador.

**Unión fosfodiéster:** Unión que conecta dos nucleótidos en una cadena polinucleotídica.

**Unión Holliday:** Modelo de recombinación homóloga que se inicia por cortes de cadena simple en una molécula de DNA.

**Unión peptídica:** Unión química que conecta a los aminoácidos dentro de una proteína.

**Uracilo (U):** Pirimidina presente en el RNA pero casi nunca en el DNA.

**Valor C:** Cantidad haploide de DNA que se encuentra en una célula de un organismo.

**Variación local:** Variación en la estructura secundaria dentro de una molécula.

**Varianza:** Parámetro estadístico que describe la variabilidad de un grupo de medidas.

**Varianza ambiental:** Componente de la varianza fenotípica debida a diferencias ambientales entre individuos de una población.

**Varianza de interacción genético-ambiental:** Componente de la varianza fenotípica que resulta de la interacción entre el genotipo y el medio ambiente. Los genotipos se manifiestan de manera diferente según el medio ambiente.

**Varianza de interacción génica:** Componente de la varianza genética que puede atribuirse a la interacción génica entre los genes en distintos loci.

**Varianza fenotípica:** Mide el grado de diferencias fenotípicas entre un grupo de individuos; está compuesta de varianzas genéticas, ambientales y de interacción genético-ambientales.

**Varianza genética:** Componente de la varianza fenotípica que se debe a las diferencias genéticas entre los individuos que constituyen una población.

**Varianza genética aditiva:** Componente de la varianza genética que puede atribuirse al efecto aditivo de diferentes genotipos.

**Varianza genética por dominancia:** Componente de la varianza genética que puede atribuirse a la dominancia (interacción entre genes en el mismo locus).

**Vector de clonación:** Molécula estable de replicación a la que puede unirse un fragmento de DNA extraño y transferirse a una célula huésped.

**Vector de expresión:** Vector de clonación que contiene secuencias de DNA como el promotor, el sitio de unión al ribosoma y los sitios de iniciación y terminación de la transcripción, que permiten que los fragmentos de DNA insertados en el vector sean transcriptos y traducidos.

**Vector lanzadera o versátil** (shuttle)**:** Vector de clonación que permite que el DNA se transfiera a más de un tipo de células huésped.

**Vías de procesamiento alternativas:** Una de las varias vías por las cuales un pre-mRNA único debe procesarse de diferentes maneras para producir tipos alternativos de mRNA.

**Vigilancia del mRNA:** Mecanismos para le detección y eliminación de los mRNA que contienen errores que pueden crear problemas durante la traducción.

**Virus:** Agente no celular que se replica y consiste en ácido nucleico rodeado por una cubierta proteica; puede replicarse solo dentro de la célula huésped.

**Virus RNA de cadena negativa:** Virus de RNA cuya molécula de RNA genómico contiene la secuencia complementaria de la información para las proteínas virales. Un virus RNA de cadena negativa debe realizar primero una copia complementaria de su RNA genómico, el cual se traduce luego a proteínas virales.

**Virus RNA de cadena positiva:** Virus de RNA cuya molécula de RNA genómico codifica directamente las proteínas virales.

**Western blot:** Proceso por el cual una proteína se transfiere de un gel a un soporte sólido, como un filtro de nitrocelulosa o de nailon.

**Z-DNA:** Estructura secundaria del DNA caracterizada por tener 12 bases por vuelta, una hélice levógira y un esqueleto de azúcar-fosfato en zigzag hacia atrás y adelante.

# Lecturas recomendadas

## Capítulo 1

*Los artículos sobre aspectos éticos en genética están precedidos por un asterisco.*


*American Society of Human Genetics Board of Directors and the American College of Medical Genetics Board of Directors. 1995. Points to consider: ethical, legal, psychosocial implications of genetic testing in children. *American Journal of Human Genetics* 57:1233-1241.

Comunicado oficial sobre algunas consideraciones éticas, legales y psicológicas cuando se llevan a cabo pruebas genéticas en niños por dos grupos de profesionales especialistas en genética.

Dunn, L. C. 1965. *A Short History of Genetics.* New York: McGraw-Hill.

Excelente relato histórico de los principales desarrollos en el campo de la genética.

Evenson, R. E., and D. Collin. 2003. Assessing the impact of the Green Revolution, 1960-2000. *Science* 300:758-762.

Artículo de resume la repercusión de la Revolución Verde en las mejoras de la productividad de los cultivos en los países desarrollados.

Lander, E. S., and R. A. Weinberg. 2000. Genomics: journey to the center of biology. *Science* 287:1777-1782.

Historia sucinta de la genética y, de modo más específico, de la genómica relatada por dos autoridades de la genética moderna.

Massie, R. K. 1995. *The Romanovs: The Final Chapter.* New York: Random House.

Contiene información acerca de los restos de la familia Romanov y la comprobación del DNA que verificó la identidad de los esqueletos.

McKusick, V. A. 1965. The royal hemophilia. *Scientific American* 213(2):88-95.

Historia de la hemofilia en los descendientes de la reina Victoria.

*Nowlan, W. 2002. A rational view of insurance and genetic discrimination. *Science* 297:195.

Descripción del uso de la información genética desde la perspectiva de la industria de las compañías aseguradoras. El artículo de Rothenburg y Terry en este número de *Science* presenta una visión alternativa.

Rosenberg, K., B. Fuller, M. Rothstein, et al. 1997. Genetic information and workplace: legislative approaches and policy challenges. *Science* 275:1755-1757.

Se ocupa del uso de la información genética en la contratación de empleos.

*Shapiro, H. T. 1997. Ethical and policy issues of human cloning. *Science* 277:195-196.

Descripción de los aspectos éticos en la clonación humana.

Stubbe, H. 1972. *History of Genetics: From Prehistoric Times to the Rediscovery of Mendel's.* Traducida por T. R. W. Waters. Cambridge, Mass.: MIT Press.

Buena historia de la genética, en especial de la genética premendeliana.

Sturtevant, A. H. 1965. *A History of Genetics.* New York: Harper & Row.

Excelente historia de la genética.


## Capítulo 2


Ben Yehuda, S., D. Z. Rudner, and R. Losick. 2003. RacA, a bacterial protein that anchors chromosomes to the cell poles. *Science* 299:532-536.

Información nueva acerca de las proteínas que participan en la separación de los cromosomas en la reproducción bacteriana.

Hawley, R. S., and T. Arbel. 1993. Yeast genetics and the fall of the classical view of meiosis. *Cell* 72:301-303.

Contiene información acerca del sitio donde tiene lugar el entrecruzamiento durante la meiosis y el papel del complejo sinaptonémico en la recombinación.

Hunt, P. A., and T. J. Hassold. 2002. Sex matters in meiosis. *Science* 296:2181-2183.

Revisión de las razones por las cuales se producen más errores en la meiosis en las hembras que en la de los machos.

Jarrell, K. F., D. P. Bayley, J. D. Correia, and N. A. Thomas. 1999. Recent excitement about Archaea. *Bioscience* 49:530-541.

Excelente revisión de las diferencias entre eubacterias, Archaea y eucariontes.

King, R. W, P. K. Jackson, and M. W Kirschner. 1994. Mitosis in transition. *Cell* 79:563-571.

Buena revisión de cómo se controla el ciclo celular.

Koshland, D. 1994. Mitosis: back to basics. *Cell* 77:951-954.

Revisiones de investigación sobre la mitosis y el movimiento cromosómico.

McIntosh, J. R., and M. P. Koonce. 1989. Mitosis. *Science* 246:622-628.

Revisión del proceso de la mitosis.

Morgan, D. O. 1995. Principles of CDK regulation. *Nature* 34:131-134.

Excelente revisión breve del control del ciclo celular.

Nasmyth, K. 2002. Segregating sister genomes: the molecular biology of chromosome separation. *Science* 297:559-565.

Revisión muy buena y amena de los adelantos en la comprensión de la biología molecular de las cromátidas hermanas y la separación de cromosomas homólogos en la mitosis y en la meiosis.

Page, S. L., and R. S. Hawley. 2003. Chromosome choreography: the meiotic ballet. *Science* 301:785-789.

Excelente revisión de la biología molecular acerca de los acontecimientos fundamentales en la mitosis y en la meiosis. Véanse otros artículos en este número de *Science* sobre la replicación y separación del cromosoma bacteriano, los cromosomas procariontes y la enfermedad y evolución de los cromosomas eucariontes.

Pennisi, E. 1998. Cell division gatekeepers identified. *Science* 279:477-478.

Revisión breve del trabajo sobre el papel de los cinetocoros en la separación de los cromosomas.

Pluta, A. F., A. M. MacKay, A. M. Ainsztein, I. G. Goldberg, and W. C. Earnshaw. 1995. Centromere: the hub of chromosome activities. *Science* 270:1591-1594.

Excelente revisión de la estructura y la función del centrómero.

Rothfield, L., S. Justice, and J. García-Lara. 1999. Bacterial cell division. Annual *Review of Genetics* 33:423-428.

Revisión global de la división de las células bacterianas.

Uhlmann, F., F. Lottespeich, and K. Nasmyth. 1999. Sister-chromatid separation at anaphase onset is promoted by cleavage of the cohesion subunit Scc1. *Nature* 400:37-42.

Informes acerca de que la escisión de la proteína de cohesión interviene en la separación de las cromátidas.

Zickler, D., and N. Kleckner. 1999. Meiotic chromosomes: integrating structure and function. *Annual Review of Genetics* 33:603-754.

Revisión de los cromosomas en la meiosis, su estructura y función.

## Capítulo 3

Corcos, A., and F. Monaghan. 1985. Some myths about Mendel's experiments. *The American Biology Teacher* 47:233-236.

Excelente descripción de algunos conceptos erróneos acerca de la vida y de los descubrimientos de Mendel.

Dronamraju, K. 1992. Profiles in genetics: Archibald E. Garrod. *American Journal of Human Genetics* 51:216-219.

Biografía breve de Archibald Garrod y sus contribuciones a la genética.

Dann, L.. C. 1965. *A Short History of Genetics.* New York: McGraw-Hill.

Historia antigua pero muy buena de la genética.

Garrod, A. E. 1902. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 2:1616-1620.

Publicación original de Garrod sobre la genética de la alcaptonuria.

Henig, R. M. 2001. *The Monk in the Garden: The Lost and Found Genius of Gregor Mendel, the Father of Genetics.* Boston: Houghton Mifflin.

Biografía de Gregor Mendel en la cual el autor utilizó una investigación histórica para crear un retrato vívido de la vida y el trabajo del científico.

Klein, J. 2000. Johann Mendel's field of dreams. *Genetics* 156:1-6.

Versión sobre la infancia de Mendel en el hogar y en las escuelas.

Monaghan, F. V., and A. F. Corcos. 1987. Reexamination of the fate of Mendel's paper. *Journal of Heredity* 78:116-118.

Buena explicación de por qué las publicaciones de Mendel no fueron valoradas por sus pares.

Orel, V. 1984. *Mendel.* Oxford: Oxford University Press.

Biografía excelente y fidedigna de Mendel.

Weiling, F. 1991. Historical study: Johann Gregor Mendel 1822-1884. *American Journal of Medical Genetics* 40:1-25.

Relato fascinante que contiene gran parte de la investigación reciente de la vida de Mendel como científico.

## Capítulo 4

Allen, G. E. 1978. *Thomas Hunt Morgan: The Man and His Science.* Princeton, N. J.: Princeton University Press.

Excelente historia de uno de los biólogos más importantes de comienzos del siglo XX.

Bogan, J. S., and D. C. Page. 1994. Ovary? Testis? A mammalian dilemma. *Cell 76*:603-607.

Revisión concisa de la naturaleza molecular de la determinación del sexo en los mamíferos.

Bridges, C. B. 1916. Nondisjunction as proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics* 1:1-52.

Publicación orginal de Bridges en la que describe el uso de la no disyunción del cromosoma X para probar la teoría cromosómica de la herencia.

Foster, E. A., M. A. Jobling, P. G. Taylor, P. Donnelly, P. de Knijff, R. Mieremet, T. Zerjal, and C. Tyler-Smith. 1998. Jefferson fathered slave's last child. *Nature* 396:27-28.

Informe del uso de marcadores ligados al cromosoma Y para establecer la paternidad de los niños del esclavo de Thomas Jefferson.

Kohler, R. E. 1994. *Lords of the Fly:* Drosophila *Genetics and the Experimental Lift.* Chicago: University of Chicago Press.

Historia global de la genética de *Drosophila* desde 1910 hasta comienzos de la década de 1940.

Majerus, M. E. N. 2003. *Sex Wars: Genes, Bacteria, and Biased Sex Ratios.* Princeton, N. J.: Princeton University Press.

Detallado e interesante libro sobre la evolución de la determinación del sexo y la proporción entre ellos, con descripciones de cómo *Wolbachia* y otros microbios alteran las proporciones entre los sexos, en sus huéspedes.

McClung, C. E. 1902. The accessory chromosome: sex determinant. *Biological Bulletin* 3:43-84.

Descripción original de McClung del cromosoma X.

Morgan, T. H. 1910. Sex-limited inheritance in *Drosophila. Science* 32:120-122.

Primera descripción de un rasgo ligado al cromosoma X.

Plath, K., S. Mlynarczyk-Evans, D. A. Nusinow, and B. Panning. 2002. *Xist* RNA and the mechanism of X chromosome inactivation. *Annual Review of Genetics* 36:233-278.

Excelente revisión de las bases moleculares de la inactivación del cromosoma X.

Thomas, M. G., T. Parfitt, D. A. Weiss, K. Skorecki, J. F. Wilson, M. le

Roux, N. Bradman, and D. B. Goldstein. 2000. Y chromosomes traveling south: the Cohen modal haplotype and the origins of the Lemba—the "Black Jews of Southern Africa" *American Journal of Human Genetics* 66:674-686.

Fascinante informe sobre el uso de los marcadores genéticos ligados para hacer el árbol genealógico de la tribu Lemba de Sudáfrica.

Williams, N. 1995. How males and females achieve X equality. *Science* 269:1826-1827.

Revisión breve y amena de la investigación reciente sobre compensación de la dosificación.

## Capítulo 5

Barlow, D. P. 1995. Gametic imprinting in mammals. *Science* 270:1610-1613.

Descripción del fenómeno de la impronta genómica.

Bartolomei, M. S., and S. M. Tilghman. 1997. Genomic imprinting in mammals. *Annual Review of Genetics* 31:493-526.

Revisión extensa de los genes de mamíferos que exhiben impronta genómica, con información acerca de las características comunes, el papel de la metilación y la evolución en la impronta genómica.

Constancia, M., M. Hemberger, J. Hughes, et al. 2002. Placental-specific IGF-IT is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature* 417:945-948.

Informes de que el gen *Igf2*, que exhibe impronta genómica, causa más derivación de nutrientes maternos al feto.

de la Casa-Esperon, E., and C. Sapienza. 2003. Natural selection and the evolution of genome imprinting. *Annual Review of Genetics* 37:349-370.

Información adicional sobre impronta genómica.

Harper, P. S., H. G. Harley, W. Reardon, and D. J. Shaw. 1992. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem [Review]. *American Journal of Human Genetics* 51:10-16.

Agradable revisión de la historia de la previsión.

Li, E., C. Beard, and R. Jalnisch. 1993. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 366:362-365.

Algunas revisiones de la evidencia de que la metilación del DNA está implicada en la impronta genómica.

Ostrander, E. A., F. Galibert, and D. F. Patterson. 2000. Canine genetics comes of age. *Trends in Genetics* 16:117-123.

Revisión del uso de la genética en perros para la comprensión de las enfermedades genéticas humanas.

Pagel, Ni. 1999. Mother and father in surprise agreement. *Nature* 397:19-20.

Descripción de algunas razones evolutivas posibles para la impronta genómica.

Shoffner, J. M., and D. C. Wallace. 1992. Mitochondrial genetics: principles and practice [Invited editorial]. *American Journal of Human Genetics* 51:1179-1186.

Descripción de las características de las mutaciones mitocondriales heredadas de modo citoplasmático.

Thomson, G., and M. S. Esposito. 1999. The genetics of complex diseases. *Trends in Genetics* 15:M17-M20.

Descripción de las enfermedades multifactoriales de los seres humanos y del efecto del Proyecto Genoma Humano (Human Genome Project) en la identificación de genes que influyen en estas enfermedades.

Wallace, D. C. 1989. Mitochondrial DNA mutations and neuromuscular disease. *Trends in Genetics* 5:9-13.

Más información sobre mutaciones mitocondriales heredadas de modo citoplasmático.

Willis, M. B. 1989. *Genetics of the Dog.* London: Witherby.

Revisión global de la genética canina.

## Capítulo 6

Barsh, G. S., I. S. Farooqi, and S. O'Rahilly. 2000. Genetics of bodyweight regulation. *Nature* 404:644-651.

Excelente revisión de la genética del peso corporal en los seres humanos. Este número de *Nature* tiene una sección sobre obesidad, con artículos de revisión adicional sobre la obesidad como problema médico, las bases moleculares de la termogénesis, el control del sistema nervioso en la ingesta de alimentos y las estrategias médicas para el tratamiento de la obesidad.

Bennett, R. L., K. A. Steinhaus, S. B. Uhrich, C. K. O'Sullivan, R. G. Resta, D. Lochner-Doyle, D. S. Markel, V. Vincent, and J. Hamanishi. 1995. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. *American Journal of Human Genetics* 56:745-752.

Contiene recomendaciones para los símbolos estandarizados en la construcción del pedigrí.

Brown, M. S., and J. L. Goldstein. 1984. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Scientific American* 251(5):58-66.

Excelente revisión de la genética de la aterosclerosis realizada por dos científicos que recibieron el Premio Nobel por sus investigaciones sobre el tema.

Devor, E. J., and C. R. Cloninger. 1990. Genetics of alcoholism. *Annual Review of Genetics* 23:19-36.

Buena revisión de cómo los genes influyen en el alcoholismo en los seres humanos.

Friedman, J. M. 2003. A war on obesity, not the obese. *Science* 299:856-858.

Resumen del problema creciente de la obesidad y sus raíces evolutivas. Véanse los artículos adicionales sobre obesidad en este número de *Science*.

Gurney, M. E., A. G. Tomasselli, and R. L. Heinrikson. 2000. Stay the executioner's hand. *Science* 288:283-284.

Informes de evidencias nuevas acerca de que la mutación de *SOD1* puede estar implicada en la apoptosis (muerte celular programada) en personas con esclerosis lateral amiotrófica.

Harper, P. S. 2003. *Practical Genetic Counseling,* 5th ed. Oxford: Butterworth Heineman.

Libro de texto clásico sobre asesoramiento genético.

Jorde, L. B., J. C. Carey, M. J. Bamshad, and R. L. White. 1998. *Medical Genetics,* 2d ed. St. Louis: Mosby.

Libro de texto sobre aspectos médicos de la genética humana.

Lewis, R. 1994. The evolution of a classical genetic tool. *Bioscience* 44:722-726.

Revisión bien escrita de la historia del análisis del pedigrí y de los cambios recientes en los símbolos que se han necesitado debido a los nuevos estilos de vida y las nuevas técnicas reproductivas.

MacGregor, A. J., H. Snieder, N. J. Schork, and T. D. Spector. 2000. Twins: novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends in Genetics* 16:131-134.

Descripción de métodos nuevos para el empleo de gemelos en los estudios de genes.

Mahowald, M. B., M. S. Verp, and R. R. Anderson. 1998. Genetic counseling: clinical and ethical challenges. *Annual Review of Genetics* 32:547-559.

Revisión del asesoramiento genético a la luz del Proyecto Genoma Humano, con una consideración especial del papel del asesoramiento no dirigido.

Mange, E. J., and A. P. Mange. 1998. *Basic Human Genetics,* 2d ed. Sunderland, Mass.: Sinauer.

Libro de texto bien escrito sobre genética humana.

McKusick, V. A. 1998. *Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders,* 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Catálogo general de los trastornos genéticos humanos simples conocidos y los genes que los determinan.

Pierce, B. A. 1990. *The Family Genetic Source Book.* New York: Wiley.

Libro sobre genética humana escrito para personas legas en el tema. Contiene un catálogo de más de cien rasgos genéticos humanos.

Stunkard, A. J., T. I. Sorensen, C. Hanis, T. W. Teasdale, R. Chakraborty, W. J. Schull, and F. Schulsinger. 1986. An adoption study of human obesity. *The New England Journal of Medicine* 314:193-198.

Describe el estudio danés sobre obesidad en personas adoptadas.

## Capítulo 7

Creighton, H. B., and B. McClintock. 1931. A correlation of cytological and genetical crossing over in Zea mays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 17:492-497.

Informa el hallazgo de Creighton y McClintock acerca de que el entrecruzamiento se asocia con el intercambio de segmentos cromosómicos.

Crow, J. 1988. A diamond anniversary: the first genetic map. *Genetics* 118:1-3.

Revisión breve de la historia del primer mapa genético de Sturtevant.

Posada, D., K. A. Crandall, and E. C. Holmes. 2002. Recombination in evolutionary genomics. *Annual Review of Genetics* 36:75-97.

Revisión global de cómo la recombinación determina la evolución de los genomas y afecta nuestra capacidad de discernir relaciones evolutivas.

Ruddle, F. H., and R. S. Kucherlapati. 1974. Hybrid cells and human genes. *Scientific American* 231(1):36-44.

Revisión amena de la hibridación de células somáticas.

Stern, C. 1936. Somatic crossing over and segregation in *Drosophila melanogaster. Genetics* 21:625-631.

Comunica el hallazgo de Stern, similar al de Creighton y McClintock, de la correlación entre el entrecruzamiento y el intercambio físico de segmentos cromosómicos.

Sturtevant, A. H. 1913. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila,* as shown by their mode of association. *Journal of Experimental Zoology* 14:43-59.

Informe de Sturtevant del primer mapa genético.

## Capítulo 8

Aguzzi, A., and C. Weissman. 1997. Prion research: the next frontiers. *Nature* 389:795-798.

Revisión de la investigación respecto de la naturaleza de los priones.

Benzer, S. 1962. The fine structure of the gene. *Scientific American* 206(1):70-84.

Buen resumen de la metodología de Benzer para el mapeo génico, escrito por el propio autor.

Birge, E. A. 2000. *Bacterial and Bacteriophage Genetics,* 4th ed. New York: Springer Verlag.

Excelente libro de texto sobre la genética de bacterias y bacteriófagos.

Cole, L. A. 1996. The specter of biological weapons. *Scientific American* 275(6):60-65.

Revisión sobre la guerra microbiológica y qué puede hacerse para desalentarla.

Dale, J. 1998. *Molecular Genetics of Bacteria,* 3rd ed. New York: Wiley.

Resumen conciso de la genética básica y molecular de las bacterias y los bacteriófagos.

Davies, J. 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 264:375-382.

Revisión de la resistencia bacteriana a los antibióticos, con un particular interés en su fisiología y su genética.

Doolittle, R. F. 1998. Microbial genomes opened up. *Nature* 392:339-342.

Descripción de los datos de secuencias en los genomas bacterianos y lo que esta información proporciona.

Falush, D., T. Wirth, B. Linz, et al. 2003. *Traces of human migrations in Helicobacter pylori* populations. *Science* 299:1582-1585.

Informe sobre las secuencias de *Helicobacter pylori,* la bacteria que causa úlcera péptica, que ilustran acerca de las migraciones humanas de la historia.

Fraser, C. M., J. A. Eisen, and S. L. Salzberg. 2000. Microbial genome sequencing. *Nature* 406:799-803.

Revisión breve de la secuenciación del DNA de los genomas bacterianos.

Hershey, A. D., and R. Rotman. 1942. Genetic recombination between host-range and plaque-type mutants of bacteriophage in single bacterial cells. *Genetics* 34:44-71.

Informe original de los experimentos de mapeo de Hershey y Rotman con fagos.

Ippen-Ihler, K. A., and E. G. Minkley, Jr. 1986. The conjugation system of F, the fertility factor of *Escherichia coli. Annual Review of Genetics* 20:593-624.

Revisión detallada del factor F.

Kruse, H., and H. Sørum. 1994. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology* 60:4015-4021.

Informe de experimentos que demuestran la transferencia de plásmidos R entre diversas bacterias en condiciones naturales.

Lederberg, J., and E. L. Tatum. 1946. Gene recombination in *Escherichia coli. Nature* 158:558.

Una de las descripciones originales del descubrimiento de Lederberg y Tatum acerca de la transferencia génica en las bacterias. Un conjunto de experimentos algo diferentes que muestran los mismos resultados se publicó en 1946 en el *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 11:113-114.

Marais, A., G. L. Mendz, S. L. Hazell, and F. Mégraud. 1999. Metabolism and genetics of *Helicobacter pylori*: the genomics era. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 63:642-674.

Más información sobre el genoma de la bacteria que causa úlcera péptica.

Miller, R. V. 1998. Bacterial gene swapping in nature. *Scientific American* 278(1):66-71.

Descripción de la importancia de la transferencia de genes por conjugación, transformación y transducción en la naturaleza.

Novick, R. R. 1980. Plasmids. *Scientific American* 243(6):103-124.

Buen resumen sobre los plásmidos y su importancia en la resistencia a los fármacos.

Ochman, H., J. G. Lawrence, and E. A. Groisman. 2000. Lateral gene transfer and the nature of bacterial innovation. *Nature* 405:299-304.

Revisión del papel de la transferencia horizontal de genes en la evolución bacteriana.

Pace, N. R. 1997. A molecular view of microbial diversity and the biosphere. *Science* 276:734-740.

Buena revisión de la diversidad y la clasificación de bacterias sobre la base de los datos de secuencias del DNA.

Read, T. D, S. N. Peterson, N. Tourasse, et al. 2003. The genome sequence of *Bacillus anthracis Ames* and comparison to closely related bacteria. *Nature* 423:81-86.

Informe sobre la secuencia completa de *Bacillus anthracis,* la bacteria que causa el carbunco utilizada en un ataque bioterrorista en los Estados Unidos en 2001.

*Scientific American.* 1998. Volumen 279, número 1.

Este número contiene un informe especial con varios artículos sobre HIV y SIDA.

Tyson, G. W., J, Chapman, P. Hugenholtz, E. E. Allen, R. J. Ram, P. M. Richardson, V. V. Solovyeu, E. M. Rubin, D. S. Rokhsar, and J. F. Banfield. 2004. Community structure and metabolism through reconstruction of microbial genomes from the environment. *Nature* 428:37-43.

Describe el uso de la secuenciación directa del DNA para reconstruir los genomas de las bacterias a partir de comunidades microbianas naturales.

Venter, L. C., K. Remington, J. F. Heidelberg, et al. 2004. Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science* 304:66-74.

Estudio que informa la secuenciación del DNA microbiano a partir de agua salada filtrada del océano Atlántico Norte.

Walsh, C. 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 406:775-781.

Muy buena revisión de cómo se desarrolla la resistencia a los antibióticos y de cómo podrían elaborarse antibióticos que generen menor resistencia bacteriana.

Wollman, E. L., F. Jacob, and W. Hayes. 1962. Conjugation and genetic recombination in *Echerichia coli* K-12. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 21:141-162.

Trabajo original sobre el uso de la conjugación interrumpida para mapear los genes de *E. coli.*

## Capítulo 9

Boue, A. 1985. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Advances in Human Genetics* 14:1-58.

Estudio que muestra que muchos fetos humanos abortados en forma espontánea contienen mutaciones cromosómicas.

Brewer, C., S. Holloway, P. Zawalnyski, A. Schinzel, and D. Fitz-Patrick. 1998. A chromosomal deletion map of human malformations. *American Journal of Human Genetics* 63:1153-1159.

Estudio de las malformaciones humanas asociadas con deleciones cromosómicas específicas.

Cohen, J. 2002. Sorting out chromosome errors. *Science* 296:2164-2166.

Descripción interesante de por qué los seres humanos tienen una tasa elevada de aneuploidía.

Epstein, C. J. 1988. Mechanisms of the effects of aneuploidy in mammals. *Annual Review of Genetics* 22:51-75.

Revisión de cómo la aneuploidía produce efectos fenotípicos en los mamíferos.

Feldman, M., and E. R. Sears. 1981. The wild resources of wheat. *Scientific American* 244 (1):98.

Explicación de cómo la poliploidía condujo a la evolución del trigo moderno.

Gardner, R. J. M., and G. R. Sunderland. 1996. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling.* Oxford: Oxford University Press.

Guía de las anomalías cromosómicas para los asesores en genética.

Goodman, R. M, and R. J. Gorlin. 1983. *The Malformed Infant and Child: An Illustrated Guide.* New York: Oxford University Press.

Compendio ilustrado de los síndromes genéticos y cromosómicos en los seres humanos.

Hall, J. C. 1988. Review and hypothesis: somatic mosaicism; observations related to clinical genetics. *American Journal of Human Genetics* 43:355-363.

Revisión de la importancia del mosaicismo en genética humana.

Hieter, P., and T. Griffiths. 1999. Polyploidy: more is more or less. *Science* 285:210-211.

Descripción de las investigaciones que muestran que hay cierta expresión génica no equilibrada en las células poliploides.

Patterson, D. 1987. The causes of Down syndrome. *Scientific American* 257(2):52-60.

Excelente revisión de la investigación respecto de los genes en el cromosoma 21 que causan el síndrome de Down.

Rabbitts, T. H. 1994. Chromosomal translocations in human cancers. *Nature* 372:143-149.

Revisión de la asociación de algunas translocaciones cromosómicas con ciertos cánceres humanos.

Rowley, J. D. 1998. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. *Annual Review of Genetics* 32:495-519.

Revisión de análisis moleculares de las translocaciones cromosómicas en las leucemias.

Ryder, O. A., L. G. Chemnick, A. T. Bowling, and K. Benirschke. 1985. Male mule foal qualifies as the offspring of a female mule and jack donkey. *Journal of Heredity* 76:379-381.

Estudio de un mulo (Blue Moon) nacido de una mula, que se describió al comienzo del capítulo 9.

Sánchez-García, I. 1997. Consequences of chromosome abnormalities in tumor development. *Annual Review of Genetics* 31:429-453.

Revisión de la naturaleza de las proteínas de fusión producidas por translocaciones cromosómicas que intervienen en el desarrollo de tumores.

Schulz-Schaeffer, J. 1980. *Cytogenetics: Plants, Animals, Humans.* New York: Springer Verlag.

Descripción detallada de la variación cromosómica.

## Capítulo 10

Avery, O. T., C. M. MacLeod, and M. McCarty. 1944. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *Journal of Experimental Medicine* 79:137-158.

Avery, MacLeod y McCarty demuestran que el principio de transformación es el DNA.

Crick, F. 1988. *What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery.* New York: Basic Books.

Explicación de Francis Crick acerca del descubrimiento de la estructura del DNA.

Dickerson, R. E., H. R. Drew, B. N. Conner, R. M Wing, A. V. Fratini, and M. L. Kopka. 1982. The anatomy of A-, B-, and Z-DNA. *Science* 216:475-485.

Revisión de las diferencias de las estructuras secundarias del DNA.

Fraenkal-Conrat, H., and B. Singer. 1957. Virus reconstitution II: combination of protein and nucleic acid from different strains. *Biochimica et Biophysica Acta* 24:540-548.

Informe del conocido experimento de Fraenkal-Conrat y Singer que muestra que el RNA es el material genético del virus del mosaico del tabaco.

Griffith, F. 1928. The significance of pneumoncoccal types. *Journal of Hygiene* 27:113-159.

Publicación original de Griffith sobre el principio de transformación.

Handt, O., M. Richards, M. Trommsdorff, et al. 1994. Molecular genetic analysis of the Tyrolean Ice Man. *Science* 264:1775-1778.

Describe el aislamiento y el análisis del DNA a partir de un hombre congelado de 5 000 años encontrado en un glaciar en los Alpes.

Hershey, A. D., and M. Chase. 1952. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *Journal of General Physiology* 36:39-56.

Publicación original del conocido experimento de Hershey y Chase con el bacteriófago T2.

Judson, H. F. 1996. The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology, expanded edition. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Explicación global de los comienzos de la genética molecular.

Miescher, F. 1871. On the chemical composition of pús cells. *Hoppe-Seyler's Med.-Chem. Untersuch.* 4:441-460. Resumido y traducido en *Great Experiments in Biology,* M. L. Gabriel, and S. Fogel, Eds. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall, 1955.

Versión resumida y traducida de la publicación original de Miescher sobre la caracterización química del DNA.

Mirsky, A. E. 1968. The discovery of DNA. *Scientific American* 218 (6):78-88.

Buena explicación del descubrimiento de la estructura del DNA.

Rich, A., A. Nordheim, and A. H.-J. Wang. 1984. The chemistry and biology of left-handed Z-DNA. *Annual Review of Biochemistry* 53:791-846.

Buen artículo de revisión sobre la estructura y la posible función del Z-DNA.

Watson, J. D. 1968. *The Double Helix.* New York: Atheneum.

Excelente explicación del descubrimiento del DNA por Watson y Crick.

Watson, J. D., and F. C. Crick. 1953. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acids. *Nature* 171:737-738.

Publicación original en la que Watson y Crick presentaron por primera vez la estructura del DNA.

Zimmerman, S. B. 1982. The three-dimensional structure of DNA. *Annual Review of Biochemistry* 51:395-427.

Revisión de las diferentes estructuras secundarias que puede tener el DNA.

## Capítulo 11

Beermann, W., and U. Clever. 1964. Chromosome puffs. *Scientific American* 210(4):50-58.

Describe las investigaciones iniciales sobre los puffs cromosómicos que condujeron a la conclusión de que los puffs son áreas de transcripción activa.

Blackburn, E. H. 2000. Telomere states and cell fates. *Nature* 408:53-56.

Propone que la longitud del telómero es menos importante que la formación de casquetes del telómero en el envejecimiento celular.

Fedoroff, N. V. 1993. Barbara McClintock (June 16, 1902 -September 2, 1992). *Genetics* 136:1-10.

Excelente resumen de la vida de Barbara McClintock y su influencia en la genética.

Greider, C. W., and E. H. Blackburn. 1996. Telomeres, telomerase, and cancer. *Scientific American* 274(2):92-97.

Excelente revisión de los telómeros y la telomerasa.

Grindley, N. D. F., and R. R. Reed. 1985. Transpositional recombination in prokaryotes. *Annual Review of Biochemistry* 54:863-896.

Revisión minuciosa de los mecanismos de transposición.

Hagmann, M. 1999. How chromatin changes its shape. *Science* 285:1200-1203.

Informe de las investigaciones sobre cómo cambia su forma la cromatina en respuesta a diversas funciones genéticas.

Houck, M. A., J. B. Clark, K. R. Peterson, and M. G. Kidwell. 1991. Possible horizontal transfer of *Drosophila* genes by the mite *Proctolaelaps regalis*. *Science* 253:1125-1129.

Informe acerca de que los elementos P pueden haber sido transportados por ácaros.

Kazazian, H. H., Jr. 2004. Mobile elements: drivers of genome evolution. *Science* 303:1626-1632.

Buen resumen de los diferentes tipos de elementos transponibles y sus papeles en la determinación de la evolución de los genomas.

Keller, E. F. 1983. A *Feeling for the Organism: The Life and Work of Barbara McClintock.* New York: W. H. Freeman and Company.

Maravillosa biografía de Barbara McClintock que capta su personalidad singular, su amor por la investigación y su comprensión profunda de la genética de los cereales.

Kornberg, R. D., and A. Klug. 1981. The nucleosome. *Scientific American* 244(2):52-64.

Buena revisión de la estructura de la cromatina y de cómo se descubrió.

Luger, K., A. W. Mäder, R. K. Richmond, D. F. Sargent, and T. J. Richmond. 1997. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 389:251-260.

Informe sobre la estructura detallada del nucleosoma revelado por cristalografía de rayos X.

McEachern, M. J., A. Krauskopf, and E. H. Blackburn. 2000. Telomeres and their control. *Annual Review of Genetics* 34:331-358.

Revisión de la estructura y el control del telómero.

Ng, H. H., and A. Bird. 2000. Histone deacetylases: silencers for hire. *Trends in Biochemical Science* 25:121-126.

Revisión del papel de la acetilación en el control de la estructura y la expresión génica de la cromatina.

Pluta, A. F., A. M. Mackay, A. M. Ainsztein, I. G. Goldberg, and W. C. Earnshaw. 1995. The centromere: hub of chromosomal activities. *Science* 270:1591-1594.

Revisión excelente de la estructura y la función del centrómero.

Richmond, T. J. and C. A. Davey. 2003. The structure of DNA in the nucleosome core. *Nature* 423:145-150.

Artículo bastante técnico que brinda una explicación actual de la estructura del DNA dentro de la partícula central del nucleosoma.

Travers, A. 1999. The location of the linker histone on the nucleosome. *Trends in Biochemical Science* 24:4-7.

Revisión y descripción de los diferentes modelos respecto de la localización de la historia H1 en el cromatosoma.

Voytas, D. F. 1996. Retroelements in genome organization. *Science* 274:737-738.

Descripción de la organización de los elementos transponibles en el maíz.

Weiner, A. M, P. L. Deininger, and A. Efstatiadis. 1986. Nonviral retroposon: genes, pseudogenes, and transposable elements generated by the reverse flow of genetic information. *Annual Review of Biochemistry* 55:631-661.

Revisión de los retrotransposones y los elementos genéticos relacionados.

Wolffe, A. P. 1998. *Chromatin: Structure and Function,* 3d ed. San Diego: Academic Press.

Revisión detallada y actual de la estructura y la función de la cromatina.

Zakian, V. A. 1995. Telomeres: beginning to understand the end. *Science* 270:1601-1606.

Excelente revisión de la estructura y la función del telómero.

## Capítulo 12

Baker, T. A., and S. H. Wickner. 1992. Genetics and enzymology of DNA replication in *Escherichia coli*. *Annual Review of Genetics* 26:447-477.

Revisión detallada de la replicación en las bacterias.

Blow, J. J., and S. Tada. 2000. A new check on issuing the license. *Nature* 404:560-561.

Revisión breve de las bases moleculares de las autorizaciones de la replicación.

Cook. P. R. 1999. The organization of replication and transcription. *Science* 284:1790-1795.

Revisión de la ubicación de las enzimas DNA y RNA polimerasas que llevan a cabo la replicación y la transcripción. Provee datos de que las polimerasas están inmóviles y de que el molde de DNA es enhebrado a través de ellas.

Cramer, P., D. A. Bushnell, and R. D. Kornberg. 2001. Structural basis of transcription: RNA polymerase II at 2.8 Ångstrom resolution. *Science* 292:1863-1875.

Visión detallada de la estructura de la RNA polimerasa II eucarionte.

Echols, H., and M. F. Goodman. 1991. Fidelity mechanisms in DNA replication. *Annual Review of Biochemistry* 60:477-511.

Revisión de los mecanismos que evitan los errores en la replicación.

Frick, D. N., and C. C. Richardson. 2000. DNA primases. *Annual Review of Biochemistry* 70:39-80.

Revisión excelente y detallada de las DNA primasas, esenciales para el proceso de la replicación.

Friedberg, E. C., R. Wagner, and M. Radman. 2002. Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations. *Science* 296:1627-1630.

Revisión de DNA polimerasas translesionales especiales, que pueden evitar las distorsiones en el DNA pero producen más errores, que ocasionan mutaciones.

Greider, C. W., and E. H. Blackburn. 1996. Telomeres, telomerase, and cancer. *Scientific American* 274(2):92-97.

Explicación amena de los telómeros, cómo se replican y sus papeles en el cáncer.

Haber, J. E. 1999. DNA recombination: the replication connection. *Trends in Biochemical Science* 24:271-276.

Papel del establecimiento de las horquillas de replicación en la recombinación.

Huberman, J. A. 1998. Choosing a place to begin. *Science* 281:929-930.

Revisión breve de los datos sobre los orígenes de la replicación en las células eucariontes.

Hübscher, U., H. Nasheuer, and J. E. Syväoja. 2000. Eukaryotic DNA polymerases: a growing family. *Trends in Biochemical Science* 25:143-147.

Excelente revisión de la cantidad creciente de diferentes DNA polimerasas encontradas en células eucariontes y de sus funciones.

Keck, J. L. , D. D. Roche, A. S. Lynch, and J. M. Berger. 2000. Structure of the RNA polymerase domain of *E. coli* primase. *Science* 287:2482-2492.

Informe sobre la estructura detallada de la primasa bacteriana.

Kornberg, A., and T. A. Baker. 1992. *DNA Replication,* 2d ed. New York: W. II. Freeman and Company.

La "Biblia" de la replicación del DNA, escrita por una de las autoridades más destacadas del mundo en el tema.

Kowalczykowski, S. C. 2000. Initiation of genetic recombination and recombination-dependent replication. *Trends in Biochemical Science* 25:156-164.

Revisión del papel del proceso de replicación en la recombinación.

Lee, H., M. A. Blasco, G. J. Gottlieb, J. W. Horner, II, G. W. Greider, and R. A. DePinho. 1998. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* 392:569-574.

Describe el papel de la telomerasa, investigada mediante la creación de ratones knockout (con desactivación génica) que carecen del gen para la telomerasa.

Matson, S. W., and K. A. Kaiser-Rogers. 1990. DNA helicases. *Annual Review of Biochemistry* 59:289-329.

Revisión detallada de las enzimas que desenrollan el DNA.

Murakami, K. S., S. Masuda, and S. A. Darst. 2002. Structural basis of transcription initiation: RNA polymerase holoenzyme at 4 Å resolution. *Science* 296:1280-1284.

Descripción detallada de la estructura de la RNA polimerasa bacteriana.

Nossal, N. C. 1983. Prokaryotic DNA replication systems. *Annual Review of Biochemistry* 53:581-615.

Buena revisión de la replicación en las bacterias.

Radman, M., and R. Wagner. 1988. The high fidelity of DNA duplication. *Scientific American* 259(2):40-46.

Explicación muy amena de cómo se asegura la exactitud de la replicación del DNA.

Stahl, F. W. 1994. The Holliday junction on its thirtieth anniversary. *Genetics* 138:241-246.

Breve historia del modelo de recombinación de Holliday y puesta al día sobre su importancia actual.

West, S. C. 1992. Enzymes and molecular mechanisms of genetic recombination. *Annual Review of Biochemistry* 61:603-640.

Excelente y detallada revisión de la recombinación en el nivel molecular.

Waga, S., and B. Stillman. 1998. The DNA replication fork in eukaryotic cells. *Annual Review of Biochemistry* 67:721-751.

Resume los componentes de la maquinaria de la replicación y el proceso de la síntesis de DNA que tiene lugar en la horquilla de replicación en las células eucariontes.

Zakian, V. A. 1995. Telomeres: beginning to understand the ends. *Science* 270:1601-1606.

Artículo de revisión que describe los telómeros y su replicación.

## Capítulo 13

Atchinson, M. L. 1988. Enhancers: mechanisms of action and cell specificity. *Annual Review of Cell Biology* 4:127-154.

Buena revisión del mecanismo por el cual los intensificadores influyen en la transcripción de genes distantes.

Baumann, P., S. A. Qreshi, and S. P. Jackson. 1995. Transcription: new insights from studies on archaea. *Trends in Genetics* 11:279-283.

Descripción de la similitud de la transcripción en archaea y eucariontes.

Cramer, P., D. A. Bushnell, J. Fu, A. L. Gnatt, B. Maier-Davis, N. E. Thompson, R. R. Burgess, A. M. Edwards, P. R. David, and R. D. Kornberg. 2000. Architecture of RNA polymerase II and implications for the transcription mechanism. *Science* 288:640-649.

Informe sobre el detalle de la estructura de la RNA polimerasa II.

Gesteland, R. F., and J. F. Atkins. 1993. *The RNA World.* Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Contiene varios capítulos sobre ribozimas y su posible papel en la evolución inicial de la vida.

Kim, Y., J. H. Geiger, S. Hahn, and P. B. Sigler. 1993. Crystal structure of a yeast TBP/TATA-box complex. *Nature* 365:512-527.

Informe sobre la estructura tridimensional de la unión de la proteína TBP a la caja TATA.

Korzheva, N., A. Mustaev, M. Kozlov, A. Malhotra, V. Nikiforov, A. Goldfarb, and S. A. Darst. 2000. A structural model of transcription elongation. *Science* 289:619-625.

Presentación de un modelo del aparato de transcripción.

Lee, T. I., and R. A. Young. 2000. Transcription of eukaryotic protein-encoding genes. *Annual Review of Genetics* 34:77-138.

Buena revisión del modo de transcripción de los genes eucariontes por la RNA polimerasa II.

Nikolov, D. B. 1992. Crystal structure of TFIID TATA-box binding protein. *Nature* 360:40-45.

Descripción de la estructura tridimensional de TFIID.

Ptashne, M., and A. Gann. 1997. Transcriptional activation by recruitment. *Nature* 386:569-577.

Excelente resumen de cómo las proteínas de procariontes y eucariontes que se unen a los promotores afectan la transcripción.

Rowlands, R., P. Baumann, and S. P. Jackson. 1994. The TATA-binding protein: a general transcription factor in eukaryotes and archaebacteria. *Science* 264:1326-1329.

Informe sobre la proteína de unión TATA en archaea.

von Hippel, P. H. 1998. An integrated model of the transcription complex in elongation, termination, and editing. *Science* 281:660-665.

Una revisión del modo de elongación, terminación y edición del aparato de transcripción durante la transcripción.

Young, R. A. 1991. RNA polymerase II. *Annual Review of Biochemistry* 60:689-716.

Revisión de la RNA polimerasa II.

## Capítulo 14

Bartel, D. P. 2004. MicroRNAs: genomics, bigenesis, mechanism, and function. *Cell* 116:281-297.

Excelente resumen de los siRNA y los miRNA, sus similitudes y sus diferencias.

Bjork, G. R., J. U. Erikson, C. E. D. Gustafsson, T. G. Hagervall, Y. H. Jonsson, and P. M. Wikstrom. 1987. Transfer RNA modification. *Annual Review of Biochemistry* 56:263-288.

Revisión de cómo se procesa el tRNA.

Broker, T. R., L. T. Chow, A. R. Dunn, R. E. Gelinas, J. A. Hassel, D. F. Klessig, J. B. Lewis, R. J. Roberts, and B. S. Zain. 1978. Adenovirus-2 messengers: an example of baroque molecular architecture. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 42:531-534.

Uno de las primeras publicaciones sobre los intrones en los genes eucariontes.

Gott, J. M., and R. B. Emerson. 2000. Functions and mechanisms of RNA editing. *Annual Review of Genetics* 34:499-531.

Extensa revisión de los diferentes tipos de edición de RNA y sus mecanismos.

Hannon, G. J. 2002. RNA interference. *Nature* 418:244-251.

Buena revisión del RNAi. Este número de *Nature* incluye excelentes artículos de revisión sobre los comienzos del mundo basado en el RNA, las ribozimas, el papel del RNA en el ribosoma, el corte y empalme alternativo y las posibles aplicaciones clínicas del RNA.

Hurst, L. D. 1994. The uncertain origin of introns. *Nature* 371:381-382.

Descripción de algunas de las ideas acerca de cómo y cuándo se originaron los intrones.

Keller, W. 1995. No end yet to messenger RNA 3' processing. *Cell* 81:829-832.

Excelente revisión del procesamiento en el extremo 3' del pre-mRNA eucarionte.

Lake, J. A. 1981. The ribosome. *Scientific American* 245(2):84-97.

Revisión de la estructura de los ribosomas.

Landweber, L. F., P. J. Simon, and T. A. Wagner. 1998. Ribozyme engineering and early evolution. *Bioscience* 48:94-103.

Agradable revisión de la idea de que la vida en sus comienzos puede haber consistido en un mundo de RNA.

Lau, N. C. and D. P. Bartel. 2003. Censors of the genome. *Scientific American* 289(2): 34-41.

Resumen bien escrito de la interferencia de RNA, cómo sucede y las posibles aplicaciones.

Matzke, M., and A. J. M. Matzke. 2003. RNAi extends its reach. *Science* 301:1060-1061.

Comentario sobre un artículo de Schramke y Allshire en este número de *Science* que muestra los efectos de los siRNA en la estructura de la heterocromatina.

McKeown, M. 1992. Alternative mRNA splicing. *Annual Review of Cell Biology* 8:133-155.

Revisión extensa que describe los diferentes tipos del corte y empalme alternativo con ejemplos específicos de cada tipo.

Misteli, T., J. F. Caceres, and D. L. Spector. 1997. The dynamics of a pre-mRNA splicing factor in living cells. *Nature* 387:523-527.

Informes de que el corte y empalme y la transcripción del pre-mRNA tienen lugar en los mismos sitios en el núcleo.

Noller, H. F. 1984. Structure of ribosomal RNA. *Annual Review of Biochemistry* 53:119-162.

Revisión del rRNA.

Rich, A., and S. H. Kim. 1978. The three-dimensional structure of transfer RNA. *Scientific American* 238(1):52-62.

Descripción de la estructura del tRNA.

Scott, J. 1995. A place in the world for RNA editing. *Cell* 81:833-836.

Revisión sucinta de la edición del RNA.

Smith, C. M., and J. A. Steitz. 1997. Sno storm in the nucleolus: new roles for myriad small RNPs. *Cell* 89:669-672.

Buena revisión del papel de los snoRNA en el procesamiento del rRNA.

Storz, G. 2002. An expanding universe of noncoding RNAs. *Science* 1260-1262.

Buena revisión de la estructura y la función de numerosos tipos de RNA que no codifican proteínas. Este número de *Science* incluye varios otros artículos de revisión sobre el RNA.

Tijsterman, M., R. F. Ketting, and R. H. A. Plasterk. 2002. The genetics of RNA silencing. *Annual Review of Genetics* 36:489-520.

Revisión detallada de los diferentes tipos de RNAi y del modo en que actúan.

## Capítulo 15

Agrawal, R. K., P. Penczek, R. A. Grassucci, Y. Li, A. Leith, K. H. Nierhaus, and J. Frank. 1996. Direct visualization of A-, P-, and E-site transfer RNAs in the *Escherichia coli* ribosome. *Science* 271:1000-1002.

Reconstrucción tridimensional de la ubicación de los tRNA en los tres sitios del ribosoma durante la traducción.

Beadle, G. W., and E. L. Tatum. 1942. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 27:499-506.

Publicación fundamental en la cual Beadle y Tatum delinean su metodología básica para el aislamiento de mutantes auxotróficos.

Cech, T. R. 2000. The ribosome is a ribozyme. *Science* 289:878-879.

Breve comentario acerca de la investigación que indica que el RNA en el ribosoma cataliza la formación de peptídicas en la síntesis de proteínas.

Dever, T. E. 1999. Translation initiation: adept at adapting. *Trends in Biochemical Science.* 24:398-403.

Descripción de los factores que participan en la iniciación de la traducción en los eucariontes.

Fox, T. D. 1987. Natural variation in the genetic code. *Annual Review of Genetics* 21:67-91.

Revisión de las excepciones al código genético universal.

Frischmeyer, P. A., A. van Hoof, K. O'Donnell, A. L. Guerrerio, R. Parker, and H. C. Dietz. 2002. An mRNA surveillance mechanism that eliminates transcripts lacking termination codons. *Science* 295:2258-2261.

Informe sobre la desintegración del mRNA que no marca la terminación.

Gualerzi, C. O., and C. L. Pon. 1990. Initiation of ntRNA translation in prokaryotes. *Biochemistry* 29:5881-5889.

Buena revisión, aunque bastante técnica, del proceso de iniciación de la traducción en las células procariontes.

Iborra, F. J., D. A. Jackson, and P. R. Cook. 2001. Coupled transcription and translation within nuclei of mammalian cells. *Science* 293:1139-1142.

Informe sobre experimentos que demuestran que algunas traducciones tienen lugar dentro de los núcleos eucariontes.

Khorana, H. G., H. Buchi, H. Ghosh, N. Gupta, T. M. Jacob, H. Kossel, R. Morgan, S. A. Narang, E. Ohtsuka, and R. D. Wells. 1966. Polynucleotide synthesis and the genetic code. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 31:39-49.

Uso de polímeros de RNA de repetición en la resolución del código.

Moore, P. B., and T. A. Steitz. 2002. The involvement of RNA in ribosome function. *Nature* 418:229-235.

Buena revisión de los resultados de los estudios estructurales nuevos del ribosoma.

Nakamura, Y, K. Ito, and L. A. Isaksson. 1996. Emerging under-standing of translational termination. *Cell* 87:147-150.

Revisión de la terminación de la traducción.

Nirenberg, M. W., O. W. Jones, P. Leder, B. F. C. Clark, W. Ś. Sly, and S. Pestka. 1963. On the coding of genetic information. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 28:549-557.

Uso de copolímeros aleatorios en la resolución del código.

Nirenberg, M., and P. Leder. 1964. RNA code words and protein synthesis I: the effect of trinucleotides upon the binding of sRNA to ribosomes. *Science* 145:1399-1407.

Descripción de la técnica de unión al tRNA para la resolución del código.

Noller, H. F. 1991. Ribosomal RNA and translation. *Annual Review of Biochemistry* 60:191-227.

Buena revisión de las interacciones RNA-RNA en la traducción.

Preiss, T., and M. W. Hentze. 1998. Dual function of the messenger RNA cap structure in poly(A)-tail-promoted translation in yeast. *Nature* 392:516-519.

Artículo de investigación que describe que la cola poli(A) interviene en la iniciación de la traducción.

Sachs, A. B., P. Sarnow, and M. W. Hentz. 1997. Starting at the beginning, middle, and end: translation initiation in eukaryotes. *Cell* 89:831-838.

Buena revisión de las diferentes maneras en las cuales se inicia la traducción en los mRNA eucariontes.

Valle, Ni., R. Gillet, S. Kaur, A. Henne, V. Ramakrishnan, and J. Frank. 2003. Visualizing tmRNA entry into a stalled ribosome. *Science* 300:127-130.

Estudio del tmRNA y de cómo actúa en el rescate de ribosomas atascados.

Wagner, E., and J. Lykke-Andersen. 2002. mRNA surveillance: the perfect persist. *Journal of Cell Sciences* 115:3033-3038.

Buena descripción de la vigilancia del mRNA.

Wickner, S., M. R. Maurizi, and S. Gottesman. 1999. Postranslational quality control: folding, refolding, and degrading proteins. *Science* 286:1888-1893.

Revisión de las modificaciones postraduccionales de las proteínas.

Yusupov, M. M., G. Z. Yusupova, A. Baucom, K. Lieberman, T. N. Earnest, J. H. D. Cate, and H. F. Noller. 2001. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution. *Science* 292:883-896.

Descripción a gran resolución de la estructura del ribosoma completo con mRNA y tRNA unidos.

## Capítulo 16

Bellman, C. A., and R. Parker. 1995. Degradation of mRNA in eukaryotes. *Cell* 81:179-183.

Excelente revisión de la importancia de la estabilidad del mRNA en la regulación génica de los eucariontes y de algunas de las maneras en las que se degrada el mRNA.

Bell, A. C., A. G. West, and G. Felsenfeld. 2001 Insulators and boundaries: versatile regulatory elements in the eukaryotic genome. *Science* 291:447-498.

Buena introducción a la investigación sobre aisladores.

Bestor, T. H. 1998. Methylation meets acetylation. *Nature* 393:31 1-312.

Breve revisión de investigaciones que demuestran una conexión entre la metilación del DNA y la acetilación de la histona.

Bird, A. P., and A. P. Wolffe. 1999. Methylation-induced repression: belts, braces, and chromatin. *Cell* 99:451-454.

Descripción del papel de la metilación en la regulación y el desarrollo génicos.

Blackwood, E. M., and J. T. Kadonaga. 1998. Going the distance: a current view of enhancer action. *Science* 281:60-63.

Revisión y descripción de los modelos actuales de la acción de los identificadores.

Gerasimova, T. I., and V. G. Corces. 2001. Chromatin insulators and boundaries: effects on transcription and nuclear organization. *Annual Review of Genetics* 35:193-208.

Revisión de los efectos de los aisladores y los límites de la cromatina en la transcripción de genes eucariontes.

Green, P. J., O. Pines, and M. Inouye. 1986. The role of antisense RNA in gene regulation. *Annual Review of Biochemistry* 55:569-597.

Buena revisión del RNA antisentido y de su papel en la regulación génica.

He, Y., S. D. Michaels, and R. M. Amasino. 2003. Regulation of flowering time by histone acetylation in *Arabidopsis*. *Science* 302:1751-1754.

Informe acerca del modo en que la acetilación ayuda a controlar el momento de floración en las plantas.

Hodgkin, J. 1989. *Drosophila* sex determination: a cascade of regulated splicing. *Cell* 56:905-906.

Buena y breve revisión del corte y empalme alternativo y de cómo regula la diferenciación sexual en *Drosophila*.

Jacob, E, and J. Monod. 1961. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of Molecular Biology* 3:318-356.

Publicación clásica que describe el trabajo de Jacob y Monod sobre el operón lac, y revisión del control génico en otros sistemas.

Matzke, M., A. J. M. Matzke, and J. M. Kooter. 2001. RNA: guiding gene silencing. *Science* 293:1080-1083.

Revisión del silenciamiento del RNA.

Ng, H. H., and A. Bird. 2000. Histone deacetylases: silencers for hire. *Trends in Biochemical Science* 25:121-126.

Revisión de cómo la desacetilación puede afectar a la transcripción en las células eucariontes.

*Pabo, C. O., and R. T. Sauer. 1992. Transcription factors: structural families and principles. *Annual Review of Biochemistry* 61:1053-1095.

Revisión de diferentes motivos de unión al DNA.

Ptashne, M. 1989. How gene activators work. *Scientific American* 260(1):41-47.

Descripción de algunas de las similitudes en las vías por las cuales actúan los activadores génicos en procariontes y eucariontes.

*Ross, J. 1989. The turnover of messenger RNA. *Scientific American* 260(4):48-55.

Revisión de los factores que controlan la estabilidad del mRNA en los eucariontes.

Struhl, K. 1995. Yeast transcriptional regulatory mechanisms. *Annual Review of Genetics* 29:651-674.

Buena revisión del control transcripcional en las levaduras.

*Tuite, M. F. 1996. Death by decapitation for mRNA. *Nature* 382:577-579.

Descripción de la interacción entre la cola poli(A) 3'y el casquete 5' en la degradación del mRNA.

Tyler, J. K., and J. T. Kadonaga. 1999. The "dark side" of chromatin remodeling: repressive effects on transcription. *Cell* 99:443-446.

Describe el papel de los complejos remodeladores de cromatina en la regulación génica eucarionte.

Vitreschak, A. G., D. A. Rodionov, A. A. Mironov, and M. S. Gelfand. 2003. Riboswitches: the oldest mechanism for the regulation of gene expression? *Trends in Genetics* 20:44-50.

Buena revisión de los interruptores ribosómicos (*riboswitches*).

Wagner, E. and J. Lykke-Andersen. 2002. mRNA surveillance: the perfect persist. *Journal of Cell Science* 115:3033-3038.

Buena revisión de los mecanismos de vigilancia del mRNA.

Winkler, W. C., A. Nahvi, A. Roth, J. A. Collins, and R. R. Breaker. 2004. Control of gene expression by a natural ribozyme. *Nature* 428:281-285.

Describe el hallazgo de las ribozimas que controlan la expresión génica en las bacterias.

Wolffe, A. P. 1994. Transcription: in tune with histones. *Cell* 77:13-16.

Revisión del papel de las proteínas histona en la regulación génica de los eucariontes.

Wolffe, A. P. 1997. Sinful repression. *Nature* 387:16-17.

Breve revisión del papel de la acetilación de la histona en la regulación génica de los eucariontes.

Yanofsky, C. 1981. Attenuation in the control of expression of bacterial operons. *Nature* 289:751-758.

Buena revisión de la atenuación.

## Capítulo 17

Balter, M. 1995. Filtering a river of cancer data. *Science* 267:1084-1086:

Describe el desastre nuclear en el río Techa en Rusia.

Beale, G. 1993. The discovery of mustard gas mutagenesis by Auerbach and Robson in 1941. *Genetics* 134:393-399.

Explicación informativa y personal de la vida e investigación de Auerbach.

Dovoret, R. 1979. Bacterial tests for potential carcinogens. *Scientific American* 241(2):40-49.

Descripción de la prueba de Ames y de pruebas más recientes de la mutagénesis en las bacterias.

Drake, J.W., and R.H. Baltz. 1976. The biochemistry of mutagenesis. *Annual Review of Biochemistry* 45:11-37.

Descripción del modo en que los agentes mutágenos producen mutaciones.

Dubrova, Y. E., V. N. Nesterov, N. G. Krouchinsky, V. A. Ostapenko, R. Neumann, D. L. Neil, and A. J. Jeffreys. 1996. Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 380:683-686.

Informe sobre el aumento de la tasa de mutación de la línea germinal en las personas expuestas a la radiación en el accidente de Chernobyl.

Goodman, M. F. 1995. DNA models: mutations caught in the act. *Nature* 378:237-238.

Revisión del papel de la tautomerización en los errores de la replicación.

Hoeijmakers, J. H., and D. Bootsma. 1994. Incisions for excision. *Nature* 371:654-655.

Comentario sobre las proteínas en la reparación por escisión de nucleótidos en los eucariontes.

Martin, J. B. 1993. Molecular genetics of neurological diseases. *Science* 262:674-676.

Descripción del aumento de las repeticiones de trinucleótidos como causa de enfermedades neurológicas.

Modrich, P. 1991. *Mechanisms* and biological effects of mismatch repair. *Annual Review of Genetics* 25:229-253.

Revisión global de los errores de apareamiento.

Neel, J. V., C. Satoh, H. B. Hamilton, M. Otake, K. Goriki, T. Kageoka, M. Fujita, S. Neriishi, and J. Asakawa. 1980. Search for mutations affecting protein structure in children of atomic bomb survivors: preliminary report. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 77:4221-4225.

Informe de las mutaciones génicas en los hijos de supervivientes de las bombas atómicas en el Japón.

Sancar, A. 1994. Mechanisms of DNA excision repair. *Science* 266:1954-1956.

Excelente revisión de las investigaciones sobre la reparación por escisión. Este número de *Science* abordó la "Molécula del año" 1994, que fue la reparación del DNA (aunque en realidad no es una molécula).

Schull, W. J., M. Otake, and J. V. Neel. 1981. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. *Science* 213:1220-1227.

Hallazgos de investigación respecto de los efectos genéticos de la exposición a la radiación en los supervivientes de las bombas atómicas en el Japón.

Shcherbak, Y. M. 1996. Ten years of the Chernobyl era. *Scientific American* 274(4):44-49.

Considera los efectos a largo plazo del accidente de Chernobyl.

Sinden, R. R. 1999. Biological implications of DNA structures associated with disease-causing triplet repeats. *American Journal of Human Genetics* 64:346-353.

Buen resumen de las repeticiones de trinucleótidos que causan enfermedad y de algunos modelos para evaluar el modo como podrían originarse.

Tanaka, K., and R. D. Wood. 1994. Xeroderma pigmentosum and nucleotide excision repair. *Trends in Biochemical Sciences* 19:84-86.

Revisión de las bases moleculares de la xerodermia pigmentosa.

Yu, S., J. Mulley, D. Loesch, G. Turner, A. Donnelly, A. Gedeon, D. Hillen, E. Kremer, M. Lynch, M. Pritchard, G. R. Sunderland, and R. I. Richards. 1992. Fragile-X syndrome: unique genetics of the heritable unstable element. *American Journal of Human Genetics* 50:968-980.

Informe de investigación que describe la creciente repetición de trinucleótidos que causa el síndrome del cromosoma X frágil.

## Capítulo 18

Andrews, L. B., J. E. Fullarton, N. A. Holtzman, and AG. Molulsky. 1994. *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Polio:* Washington, D.C.: National Academy Press.

Descripción de algunos aspectos legales, éticos y sociales relacionados con las pruebas génicas.

Berg, P., D. Baltimore, H. V. Boyer, S. N. Cohen, R. AV Davis, D. S. Hogness, D. Nathans, R. Roblin, J. D. Watson, S. Weissman, and N. D. Zinder. 1974. Potential biohazards of recombinant DNA molecules. *Science* 185:303.

Conocida carta a los lectores que exige una moratoria en ciertos tipos de experimentos con DNA recombinante.

Cavazzana-Calvo, M., A. Thrasher, and F. Mavilio. 2004. The future of gene therapy. *Nature* 427:779-781.

Buena revisión del estado actual de la terapia génica.

Cohen, J. S., and M. E. Hogan. 1994. The new genetic medicine. *Scientific American* 271(6):76-82.

Buena revisión de los fármacos oligonucleotídicos.

Cohen, S., A. Chang, H. Boyer, and R. Helling. 1973. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences* of *the United States of America* 70:3240-3244.

Descripción de los primeros experimentos de clonación génica.

Enríquez, J. 1998. Genomics and the world's economy. *Science* 281:925-926.

Descripción de la importancia creciente de la secuenciación génica y la biotecnología en la economía mundial.

Gasser, C. S., and R. T. Fraley. 1992. Transgenic crops. *Scientific American* 266(6):62-69.

Explicación excelente y amena del modo como los genes se colocan dentro de las plantas, y algunas de las aplicaciones.

Isner, J. M. 2002. Myocardial gene therapy. *Nature* 415:234-239.

Descripción de la investigación reciente acerca del uso de la terapia génica para tratar las coronariopatías y la insuficiencia cardíaca.

Mullis, K. B. 1990. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American* 262(4):56-65.

Mullis describe como se inspiró para desarrollar la reacción en cadena de la polimerasa.

Nowak, R. 1994. Forensic DNA goes to court with O. J. *Science* 265:1352-1354.

Informe sobre el uso de la huella dactilar (*fingerprinting*) del DNA en el famoso juicio a O. J. Simpson.

Salo, W. L., A. C. Aufderheide, J. Buikstra, and T. A. Holcomb. 1994. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*91:2091-2094.

Informe sobre la bacteria que causa la tuberculosis en una momia peruana de 1 000 años de antigüedad.

Strauss, S. H. 2003. Genomics, genetic engineering, and domestication of crops. *Science* 300:61-62.

Descripción de algunos de los beneficios y de los riesgos de la ingeniería genética en la agricultura.

Wofenbarger, L. L., and P. R. Phifer. 2000. The ecological risks and benefits of genetically engineered plants. *Science* 290:2088-2093.

Revisión de las evidencias científicas de los beneficios y de los riesgos asociados con el uso de microorganismos diseñados por ingeniería genética en agricultura.

Yan, H., K. W. Kinzler, and B. Vogelstein. 2000. Genetic testing: present and future. *Science* 289:1890-1892.

Revisión de algunos de los problemas asociados con las pruebas genéticas y las técnicas actuales que están desarrollando para superarlos.

Zanjani, E. D., and W. F. Anderson. 1999. Prospects for in utero human therapy. *Science* 285:2084-2088.

Revisión del posible uso de la terapia génica intrauterina en fetos para corregir defectos genéticos humanos.

## Capítulo 19

Adams, M. D., S. E. Celniker, R. A. Holt, et al. 2000. The genome sequence of *Drosophila melanogaster. Science* 287:2185-2195.

Informe sobre la secuencia completa de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster.*

*Arabidopsis* Genome Initiative. 2000. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana. Nature* 408:796-815.

Análisis del genoma completo del primer genoma de las plantas que se publicó.

*C. elegans* Sequencing Consortium. 1998. Genome sequence of the nematode C. *elegans:* a platform for investigating biology. *Science* 282: 2012-2018.

Informe de la secuencia y análisis del genoma del nematodo *C. elegans.*

Choe, M. K., D. Magnus, A. L. Caplan, D. McGee, and the Ethics of Genomics Group. 1999. Ethical considerations in synthesizing a minimal genome. *Science* 286:2087-2090.

Descripción de algunas de las implicaciones éticas de la creación de organismos nuevos mediante la construcción de un genoma mínimo.

Cole, S. T., K. Eiglmeier, J. Parkhill, et al. 2001. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 409:1007-1011.

Informe sobre la secuencia genómica de *Mycobacterium leprae,* la bacteria que produce la lepra.

Davies, K. 2001. *Cracking the Genome: Inside the Race to Unlock Human DNA.* New York: Simon & Schuster.

Explicación muy amena de la historia del Proyecto Genoma Humano, en el contexto de los adelantos en biología molecular.

Dean, P. M., E. D. Zanders, and D. S. Bailey. 2001. Industrial-scale genomics-based drug design and discovery. *Trends in Biotechnology* 19:288-292.

Revisión del efecto de la genómica en el descubrimiento y el diseño de fármacos.

Eisenberg, D., E. M. Marcotte, I. Xenarios, and T. O. Yeates. 2000. Protein function in the post-genomic era. *Nature* 405:823-826.

Revisión de cómo puede inferirse la función proteica a partir de los datos de secuencias del DNA.

Fraser, C. M., J. Eisen, R. D. Fleischmann, K. A. Ketchum, and S. Peterson. 2001. Comparative genomics and understanding of microbial biology. *Emerging Infectious Diseases* 6:505-512.

Excelente perspectiva general de lo aprendido a partir de las secuencias del genoma completo de microorganismos procariontes.

Howard, K. 2000. The bioinformatics gold rush. *Scientific American* 283(1):58-63.

Buena perspectiva general de la bioinformática y su potencial económico. En este número de *Scientific American,* véanse los artículos "The human genome business today" y "Beyond the human genome".

International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860-921.

Informe del consorcio público sobre su versión de la secuencia del genoma humano. Muchos artículos en este número de *Nature* tratan diversos aspectos del genoma humano.

International SNP Map Working Group. 2001. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409:928-933.

Informe sobre el mapeo de polimorfismos de nucleótidos individuales en el genoma humano.

Knight, J. 2001. When the chips are down. *Nature* 410:860-861.

Informe sobre los adelantos en la utilización de micromatrices de DNA para monitorizar la expresión génica.

Mewes, H. W., K. Albermann, M. Bahr, D. Frishman, A. Gleissner, J. Hani, K. Heumann, K. Kleine, A. Maierl, S. G. Oliver F, Pfeiffer, and A. Zollner. 1997. Overview of the yeast genome. *Nature* 387:7-8.

Mirada amplia del genoma de las levaduras y lo que puede aprenderse de su secuencia.

Rosamond, J., and A. Allsop. 2000. Harnessing the power of the genome in the search for new antibiotics. *Science* 287:1973-1976.

Describe la utilidad de las secuencias genómicas para la investigación de nuevos fármacos.

Rubin, G. M., M. D. Yandell, J. R. Wortman, et al. 2000. Comparative genomics of the eukaryotes. *Science* 287:2204-2215.

Análisis de las proteínas codificadas por los genomas de la mosca, el gusano y la levadura.

Sander, C. 2000. Genomic medicine and the future of health care. *Science* 287:1977-1978.

Descripción del efecto de la genómica sobre el futuro de la medicina.

Venter, J. C., M. D. Adams, E. W. Myers, et al. 2001. The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-1351.

Análisis del anteproyecto privado de la secuencia del genoma humano. Gran parte de este número de *Science* trata sobre la secuencia del genoma humano y su análisis.

## Capítulo 20

Anderson, S., A. T. Bankier, B. G. Barrell et al. 1981. Sequence and organization of the human mitochondrial) genome. *Nature* 290:457-465.

Informe original de la secuenciación completa del mtDNA.

Beja-Pereira, A., P. R. England, N. Ferrand, S. Jordan, A. O. Bekhiet, M. A. Abdalla, M. Mashkour, J. Jordana, P. Taberlet, and G. Luikart. 2004. African origins of the domestic donkey. *Science* 304:1781.

Informe sobre el análisis del mtDNA que revela que los burros descendieron de los asnos salvajes africanos.

Birky, C. W., Jr. 2001. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. *Annual Review of Genetics* 35:125-148.

Revisión acerca de cómo se heredan los rasgos codificados por mtDNA y cpDNA.

Fox, T. D. 1987. Natural variation in the genetic code. *Annual Review of Genetics* 21:67-91.

Revisión de los codones no universales.

Gray, M. W. 1992. The endosymbiotic hypothesis revisited. *International Review of Cytology* 141:233-357.

Excelente revisión del modo como los datos provenientes de los genomas de los orgánulos se relacionan con la teoría endosimbiótica.

Gray, M. W. 1998. *Rickettsia,* typhus and the mitochondrial connection. *Nature* 396:109-110.

Breve comentario sobre la secuencia de de DNA *Rickettsia prowazekii,* la bacteria que causa tifus y se la considera estrechamente relacionada con las eubacterias que dieron origen a las mitocondrias.

Gray, M. W., G. Burger, and B. Franz Lang. 1999. Mitochondrial evolution. *Science* 283:1476-1481.

Revisión de la evolución de las mitocondrias basada en los datos de secuencia de DNA provenientes de diferentes especies.

Gruissem, W. 1989. Chloroplast RNA: transcription and processing. In A. Marcus, Ed. *The Biochemistry of Plants: A Comprehensive Treatise,* pp. 151-191. Vol. 15, *Molecular Biology.* New York: Academic Press.

Revisión de la transcripción y el procesamiento del RNA que tienen lugar en los cloroplastos.

Levings, C. S., III, and G. G. Brown. 1989. Molecular biology of plant mitochondria. *Cell* 56:171-179.

Informe de algunas de las características y propiedades singulares del mtDNA de las plantas.

Martin, G. M., and L. A. Loeb. 2004. Mice and mitochondria. *Nature* 429:357-359.

Comentarios sobre las investigaciones que muestran que el aumento de las mutaciones en el mtDNA en ratones causa síntomas que se asemejan al envejecimiento.

Poulton, J. 1995. Transmission of mtDNA: cracks in the bottleneck. *American Journal of Human Genetics* 57:224-226.

Descripción de la transmisión del mtDNA.

Sugiura, M. 1989. The chloroplast chromosomes in land plants. *Annual Review of Cell Biology* 5:51-70.

Revisión de las características y de la evolución del DNA de cloroplastos en plantas vasculares.

Sugiura, M. 1989. The chloroplast genome. In A. Marcus, Ed. *The Biochemistry of Plants: A Comprehensive Treatise,* pp. 133-150. Vol. 15, *Molecular Biology* New York: Academic Press.

Excelente revisión de la organización y la secuencia del cpDNA.

Sugiura, M., T. Hirose, and M. Sugita. 1998. Evolution and mechanism of translation in chloroplasts. *Annual Review of Genetics* 32:437-459.

Revisión de la traducción del cpDNA.

Wallace, D. C. 1992. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 256:628-632.

Buena revisión del papel del mtDNA en las enfermedades humanas de origen genético y en el envejecimiento.

Wallace, D. C. 1999. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283:1482-1488.

Revisión de las enfermedades que se originan en defectos de las mitocondrias incluso las debidas a mutaciones en el mtDNA y el DNA nuclear.

Yaffe, M. P. 1999. The machinery of mitochondrial inheritance and behavior. *Science* 283:1493-1497.

Descripción de los datos que sugieren que los movimientos de las mitocondrias en la división celular pueden no ser al azar sino regulados por la célula.

## Capítulo 21

### Genética del desarrollo

Halder, G., P. Callaerts, and W. J. Gehring. 1995. Induction of ectopic eyes by targeted expression of the *eyeless* gene in *Drosophila. Science* 267:1788-1792.

Informe sobre la investigación que produjo ojos adicionales en *Drosophila.*

*Jan, Y. N., and L. Y. Jan. 1998. Asymmetrical cell division. *Nature* 392:775-778.

Revisión de los mecanismos por los cuales se origina la división celular asimétrica, que desempeña un papel crítico en el desarrollo.

Kolata, G. 1998. *Clone: The Road to Dolly and the Path Ahead.* New York: William Morrow.

Explicación amena y precisa de la clonación de Dolly, el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta y el debate ético generado por este experimento.

Meyer, A. 1998. *Hox* gene variation and evolution. *Nature* 391:225-227.

Revisión breve acerca de la evolución de los cúmulos del gen *Hox* en los vertebrados.

McKinnell, R. G., and M. A. Di Berardino. 1999. The biology of cloning: history and rationale. *Bioscience* 49:875-885.

Buen resumen de la historia de la clonación y algunos de sus usos prácticos.

Pennisi, E., and G. Vogel. 2000. Clones: a hard act to follow. *Science* 288:1722-1727.

Informe de noticias sobre diferentes organismos que fueron clonados con éxito.

Raff, M. 1998. Cell suicide for beginners. *Nature* 396:119-122. An introduction to the process of apoptosis. *Science.* 1998. Volume 281(August 28):1301-1326.

Contiene varios artículos sobre apoptosis.

Thompson, G. B. 1995. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 267:1456-1462.

Descripción del papel de la apoptosis en las enfermedades.

### Inmunogenética

Ada, G. L., and G. Nossal. 1987. The clonal-selection theory. *Scientific American* 257(2):62-69.

Historia y revisión del desarrollo de la teoría de selección clonal.

Gellert, M. 1992. Molecular analysis of *V(D)J* recombination. *Annual Review of Genetics* 22:425-446.

Revisión extensa del mecanismo molecular de recombinación somática en genes del sistema inmunitario.

Gellert, M. 2002. V(D)J recombination: RAG proteins, repair factors, and regulation. *Annual Review of Biochemistry* 71:101-132.

Revisión del mecanismo de recombinación que conduce a la diversidad de anticuerpos.

Jung, D., and F. W. Alt. 2004. Unraveling *V(D)J* recombination: insights into gene regulation. *Cell* 116: 299-311.

Buena revisión de la historia de nuestra comprensión de la recombinación somática que tiene lugar en los genes del sistema inmunitario, con información actual acerca de los mecanismos.

Leder, P. 1982. The genetics of antibody diversity. *Scientific American* 247(5):102-115.

Revisión de los procesos que conducen a la diversidad en los anticuerpos.

Weaver, D. T., and F. W. Alt. 1997. From RAGs to stitches. *Nature* 388:428-429.

Revisión de hallazgos respecto del mecanismo de la unión V-D-J en la generación de la diversidad de anticuerpos.

### Genética del cáncer

Bitttner, M., P. Meltzer, Y. Chen, et al. 2000. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature* 406:536-540.

Evidencia de genes que afectan a la diseminación del cáncer.

Fearon, E. R., and B. Vogelstein. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61:759-767.

Revisión de algunas de las mutaciones que ocasionan cáncer colorrectal.

Fodde, R., and R. Smits. 2002. A matter of dosage. *Science* 298:761-763.

Descripción de la haplodeficiencia en los genes supresores de tumores.

Gibbs, W. W, 2003. Untangling the roots of cancer. *Scientific American* 289(1):56-65.

Buena revisión sobre algunos enfoques nuevos sobre el cáncer, que incluye la hipótesis de la inestabilidad genómica.

Gruber, S. B., N. A. Ellis, G. Rennert, et al. 2002. *BLM* heterozygosity and the risk of colon cancer. *Science* 297:2013.

Encuesta que muestra que los portadores del gen supresor de tumores para el síndrome de Bloom tienen un riesgo mayor de cáncer.

Hanahan, D., and R. A. Weinberg. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57-70.

Revisión de los diferentes tipos de genes que están asociados con el cáncer.

Knudson, A. G. 2000. Chasing the cancer demon. *Annual Review of Genetics* 34:1-19.

Breve descripción de la búsqueda de una causa genética del cáncer, junto con una revisión de los cánceres hereditarios y los genes que los causan.

Lengauer, C. 2003. An unstable liason. *Science* 300:442-443.

Descripción del papel de la metilación del DNA en el cáncer.

Lengauer, C., K. W. Kinzler, and B. Vogelstein. 1998. Genetic instabilities in human cancer. *Nature* 396:643-649.

Revisión del modo en que los defectos en la reparación del DNA y los genes de segregación de los cromosomas conducen al cáncer.

Orr-Weaver, T. L., and R. A. Weinberg. 1998. A checkpoint on the road to cancer. *Nature* 392:223-224.

Descripción de cómo las mutaciones que afectan a los controles del ciclo celular pueden contribuir a la progresión del cáncer.

Ponder, B. A. 2001. Cancer genetics. *Nature* 411:336-341.

Buena revisión sobre los tipos de acontecimientos genéticos que contribuyen al cáncer.

Simpson, C. G. and C. Dean. 2002. *Arabidopsis,* the Rosetta stone of flowering time. *Science* 296:285-289.

Buena revisión de la base genética del momento de floración de las plantas.

Weizman, J. B., and M. Yaniv. 1999. Rebuilding the road to cancer. *Nature* 400:401.

Descripción del primer intento exitoso para convertir células humanas normales en células cancerosas mediante la introducción artificial de genes que expresan telomerasa, oncogenes y genes supresores de tumores dentro de una célula.

## Capítulo 22

Barton, N. H. 1989. Evolutionary quantitative genetics: how little do we know? *Annual Review of Genetics* 23:337-3370.

Revisióndel modo de utilizar la genética cuantitativa para estudiar el proceso de la evolución.

Cunningham, P. 1991. The genetics of thoroughbred horses. *Scientific American* 264(5):92-98.

Explicación interesante de cómo se aplica la genética cuantitativa a la cría de caballos de pura sangre.

Dudley, J. W. 1977. 76 generations of selection for oil and protein percentage in maize. In E. Pollak, O. Kempthorne, and T. B. Bailey, Jr., Eds. *Proceedings of the International Conference on Quantitative Genetics,* pp. 459-473. Ames, Iowa: Iowa State University Press.

Informe sobre el progreso de uno de los experimentos de selección más prolongados.

East, E. M. 1910. A Mendelian interpretation of variation that is apparently continuous. *American Naturalist* 44:65-82.

Interpretación de East acerca de cómo genes individuales actúan de modo colectivo para producir variación continua, incluso una descripción de la investigación de Nilsson-Ehle sobre el color almendra en el trigo.

East, E. M. 1916. Studies on size inheritance in *Nicotiana. Genetics* 1:164-176.

Estudio de East sobre longitud de la flor en *Nicotiana.*

Falconer, D. S., and T. F. C. MacKay (Contributor). 1996. *Introduction to Quantitative Genetics,* 4th ed. New York: Addison-Wesley.

Excelente texto básico sobre genética cuantitativa.

Frary, A., T. C. Nesbitt, A. Frary, et al. 2000. A quantitative trait locus key to the evolution of tomato fruit size. *Science* 289:85-88.

Informe del descubrimiento y la clonación de un QTL (*quantitative traits loci*) que determina la diferencia cuantitativa en el tamaño del fruto entre los tomates silvestres y las variedades cultivadas.

Gillham, N. W. 2001. Sir Francis Galton and the birth of eugenics. *Annual Review of Genetics* 2001:83-101.

Historia de las contribuciones de Galton al movimiento eugénico.

Glazier, A. M., J. H. Nadeau, and T. J. Aitman. 2002. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 298:2345-2349.

Descripción de algunos de los métodos utilizados para encontrar genes que afectan a los rasgos cuantitativos complejos y que debieran existir estándares para establecer la influencia de genes en los QTL.

Mackay, T. F. C. 2001. The genetic architecture of quantitative traits. *Annual Review of Genetics* 35:303-339.

Revisión de las técnicas para el mapeo QTL y resultados de estudios actuales de QTL.

Martienssen, R. 1997. The origin of maize branches out. *Nature* 386:443-445.

Descripción de la identificación de QTL que contribuyeron a la domesticación del maíz.

Moore, K. J., and D. L. Nagle. 2000. Complex trait analysis in the mouse: the strengths, the limitations, and the promise yet to come. *Annual Review of Genetics* 43:653-686.

Revisióndel análisis genético de características complejas en ratones, con particular hincapié en las que son importantes desde el punto de vista médico.

Paterson, A. H., E. S. Lander, J. D. Hewitt, S. Peterson, S. E. Lincoln, and S. D. Tanksley. 1988. Resolution of quantitative traits into Mendelian factors by using a complete linkage map of restriction fragment length polymorphisms. *Nature* 335:721-726.

Estudio que identifica los QTL que controlan la masa del fruto, el pH y otras características importantes en los tomates.

Plomin, R. 1999. Genetics and general cognitive ability. *Nature* 402:C25-C29.

Buena descripción de la genética de la inteligencia general y la búsqueda de QTL que influyen en ella.

Van Laere, A., M. Nguyen, M. Braunschweig, C. Nezer, C. Collette, L. Moreau, A. L. Archibald, C. S. Haley, N. Buys, M. Tally, G. Andersson, M. Georges, and L. Andersson. 2003. A regulatory mutation in TGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. *Nature* 425:832-836.

Informe sobre la investigación que encuentra un gen asociado con el aumento de la masa muscular en los cerdos.

## Capítulo 23

Buri, P. 1956. Gene frequency in small populations of mutant *Drosophila. Evolution* 10:367-402.

Conocido experimento de Buri que demuestra los efectos de la deriva genética en las frecuencias alélicas.

Coltman, D. W., P. O'Donoghue, J. T. Jorgenson, J. T. Hogg, C. Strobeck, and M. Festa-Bianchet. 2003. Undesirable evolutionary consequences of trophy hunting. *Nature* 426:655-658.

Informe sobre la investigación de los efectos de la caza deportiva sobre el tamaño de los cuernos en los carneros de las Montañas Rocosas.

Hardy, G. H. 1908. Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 28:49-50.

Publicación original de G. H. Hardy que resume la ley de Hardy-Weinberg.

Hartl, D. L., and A. G. Clark. 1997. *Principles of Population Genetics,* 3d ed. Sunderland, Mass.: Sinauer.

Libro de texto avanzado sobre genética poblacional.

Mettler, L. E., T. G. Gregg, and H. S. Schaffer. 1998. *Population Genetics and Evolution,* 2d ed. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice Hall.

Libro de texto corto y ameno sobre genética poblacional.

Nei, M., and S. Kumar. 2000. *Molecular Evolution and Phylogenetics.* Oxford: Oxford University Press.

Un libro de texto avanzado sobre los métodos utilizados en el estudio de la evolución molecular.

Ou, C., C. A. Ciesielski, G. Myers, et al. 1992. Molecular epidemiology of HTV transmission in a dental practice. *Science* 256:1165-1171.

Estudio de la evolución molecular del HIV en la práctica odontológica en Florida.

Saccheri, I., M. Kuussaari, M. Kankare, P. Vikman, W. Fortelius, and T. Hanski. 1998. Inbreeding and extinction in a butterfly metapopulation. *Nature* 392:491-494.

Descripción del papel de la endocría en la extinción de la población de mariposas.

Vial, C., P. Savolainen, J. F. Maldonado, I. R. Amorim, J. E. Rice, R. L. Honeyutt, K. A. Cranall J. Lundeberg, and R. K. Wayne. 1997. Multiple and ancient origins of the domestic dog. *Science* 276:1687-1689.

Mediante el empleo del reloj molecular y las secuencias de DNA mitocondrial, estos genetistas estiman que el perro fue domesticado hace más de 100 000 años.

### Integración mediante estudio de casos: fenilcetonuria

Erlandsen, H. and R. C. Stevens. 1999. The structural basis of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 68:103-125.

Descripción de la relación de las mutaciones *PAH* con la estructura de la enzima y los síntomas de la fenilcetonuria.

Konecki, D., Y. Wang, F. K. Trefz, U. Lichter-Konicki, and S. L. C. Woo. 1992. Structural characterization of the 5' regions of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochemistry* 31:8363-8368.

Estudio de la estructura del gen *PAH* que incluye la región 5' a la secuencia de codificación.

Krawczak, M., and J. Zschocke. 2003. A role for overdominant selection in phenylketonuria? Evidence from molecular data. *Human Mutation* 21:394-397.

Revisión de las posibles causas de las altas frecuencias de alelos en el locus *PAH*.

Scriver, C. R., and S. Kaufman. 2001. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In C. R. Scriver, A. Beaudet, W. S. Sly, and D. Valle, Eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease,* 8th ed., Vol. 11, pp. 1667-1724. New York: McGraw-Hill.

Excelente revisión de todos los aspectos de la fenilcetonuria.

Scriver, C. R., and P. J. Waters. 1999. Monogenic traits are not simple: lessons from PKU. *Trends in Genetics* 15:267-272.

Buena descripción de las razones por las que la fenilcetonuria no debiera considerarse un rasgo autosómico recesivo simple.

Waters, P. J. 2003. How PAH gene mutations cause hyperphenylalaninemia and why, mechanism matters: insight form in vitro expression. *Human Mutation* 21:357-369.

Descripción de las estructuras y la expresión de las diferentes mutaciones que causan fenilcetonuria.

Zschocke, J. 2003. Phenylketonuria mutations in Europe. *Human Mutation* 21:345-356.

Revisión de las diferentes mutaciones de fenilcetonuria que aparecen en Europa, sus frecuencias y las posibles fuerzas evolutivas que han determinado su evolución.

# Respuestas a las preguntas y los problemas seleccionados

## Capítulo 1

**2.** La genética desempeña un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades hereditarias, en la mejora de la producción y la resistencia a las enfermedades en los cultivos y la cría de animales, y en la elaboración de medicamentos mediante ingeniería genética.

**5.** Genética de transmisión: estudia la transmisión de los genes de una generación a otra y el mapeo genético.
Genética molecular: estudia la estructura, la organización y la función de los genes en el ámbito molecular.
Genética de poblaciones: estudia los genes y sus cambios en las poblaciones.

**8.** La pangénesis sostiene que los órganos reproductores transmiten la información originada en todo el organismo al embrión en el momento de la concepción. Los cambios en las diferentes partes del cuerpo se transmiten a los órganos reproductores y así a la nueva generación. Por el contrario, la teoría plasmática-germinativa enuncia que las células reproductoras poseen toda la información necesaria para el desarrollo del cuerpo; el resto del organismo no aporta información a la nueva generación.

**9.** El concepto de herencia de las características adquiridas propone que los rasgos que se adquieren durante la vida pueden transmitirse a la descendencia. Esta idea se origina en la pangénesis, que postula que la información proveniente de las partes del cuerpo se transmite a la siguiente generación. Así, por ejemplo, el aprendizaje adquirido por el cerebro o el desarrollo de los músculos del brazo obtenido mediante el ejercicio podrían transmitirse a la descendencia.

**10.** El preformacionismo sostiene que la forma adulta de un organismo ya se encuentra presente en el espermatozoide o el óvulo. Por lo tanto, todos los rasgos se heredarían de uno solo de los progenitores, el padre o la madre, según el homúnculo (el adulto en miniatura preformado) se encuentre en el espermatozoide o en el óvulo.

**14.** Gregor Mendel.

**16.** **(a)** Gen: unidad fundamental de la herencia y unidad de información que determina una característica heredada.
**(b)** Alelo: forma de un gen.
**(c)** Cromosoma: estructura formada por DNA y proteínas, con una disposición lineal de genes.
**(d)** DNA: ácido desoxirribonucleico; molécula que codifica la información genética mediante la secuencia de bases A, C, G y T.
**(e)** RNA: ácido ribonucleico; codifica información genética mediante la secuencia de bases A, C, G y U.
**(f)** Genética: ciencia que estudia la herencia.
**(g)** Genotipo: información genética que determina un rasgo en un organismo individual.
**(h)** Fenotipo: rasgo que se expresa en un organismo individual.
**(i)** Mutación: alteración heredable del genotipo de un organismo individual debida a un cambio permanente en el DNA.
**(j)** Evolución: cambio genético en una especie o en una población.

**19.** La genética puede considerarse una ciencia antigua porque los principios de la herencia se han usado cuando menos desde el comienzo de la agricultura y la domesticación de los animales y las plantas. Pero es joven en el sentido de que los principios fundamentales recién se descubrieron en la época de Mendel y porque el desarrollo de la biología molecular y el DNA recombinante han revolucionado la genética.

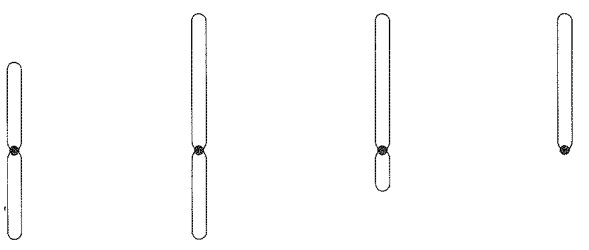
**21.** **(a)** Genética de transmisión; **(b)** genética de poblaciones; **(c)** genética de poblaciones; **(d)** genética molecular; **(e)** genética molecular; **(f)** genética de transmisión.

**24.** Todos los genomas deben poder almacenar información compleja y deben poder cambiar. El genoma de cada célula reproductora contiene el material genético de todo el organismo. La información debe estar codificada y el código debe poder usarse como un conjunto de instrucciones para ensamblar los componentes de las células. El material genético de cualquier organismo debe ser estable, replicarse con precisión y transmitirse con fidelidad a la progenie.

## Capítulo 2

**3.** Los eventos fundamentales son: i) se debe copiar la información genética de una célula, ii) las copias de la información genética deben separarse y iii) la célula debe dividirse.

**6.**



Metacéntrico Submetacéntrico Acrocéntrico Telocéntrico

**8.** Profase: los cromosomas se condensan y se vuelven visibles, y los centrosomas se separan junto con la formación de las fibras de los microtúbulos desde los centrosomas.
Prometafase: los nucléolos desaparecen y comienza la desintegración de la envoltura nuclear que permite la unión entre el citoplasma y el nucleoplasma. Las cromátidas hermanas de cada cromosoma están unidas a los microtúbulos de los centrosomas opuestos.
Metafase: los microtúbulos del huso se ven claramente y los cromosomas se ordenan sobre el plano ecuatorial de la célula.
Anafase: las cromátidas hermanas se separan en los centrómeros después de la ruptura de la proteína cohesina y los cromosomas hijos recién formados se mueven hacia los polos opuestos de la célula.
Telofase: la envoltura nuclear se forma nuevamente alrededor de cada conjunto de cromosomas hijos, vuelven a aparecer los nucléolos y los microtúbulos del huso se desintegran.

**10.** En este proceso una célula produce dos células que contienen la misma información genética. En otras palabras, las células son idénticas entre sí y a la célula que les dio origen.

**14.** La meiosis comprende dos divisiones celulares y por lo tanto produce cuatro células nuevas (en muchas especies). El número de cromosomas de una célula haploide producida por meiosis es la mitad del número de cromosomas de la célula diploide original. Por último, las células producidas por meiosis son genéticamente diferentes unas de otras y de la célula progenitora.

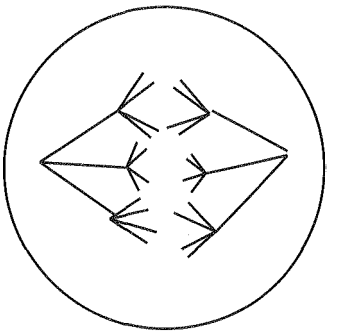
**16.**

| **Mitosis** | **Meiosis** |
|---|---|
| Una sola división celular produce dos células hijas genéticamente idénticas. | Dos divisiones similares habitualmente producen cuatro células hijas que no son genéticamente idénticas. |
| El número de cromosomas de las células hijas y de la célula progenitora es el mismo. | Las células hijas son haploides y tienen la mitad del complemento cromosómico de la célula diploide original como resultado de la separación de los pares homólogos en la anafase I. |
| Las células hijas y la célula progenitora son genéticamente idénticas. No ocurre ninguna separación de comosomas homólogos ni entrecruzamiento. | El entrecruzamiento en la profase I y la separación de pares homólogos en la anafase I producen células hijas que son genéticamente diferentes entre sí y de la célula progenitora. |
| Los cromosomas homólogos no hacen sinapsis. | Se produce la sinapsis de cromosomas homólogos en la profase I. |
| En la metafase, los cromosomas homólogos se alinean en la placa ecuatorial. | En la metafase I, los pares de cromosomas homólogos se alinean en la placa ecuatorial. Los cromosomas individuales se alinean en la metafase II. |
| En la anafase se separan las cromátidas hermanas. | En la anafase I se separan los cromosomas homólogos. La separación de las cromátidas hermanas ocurre en la anafase II. |

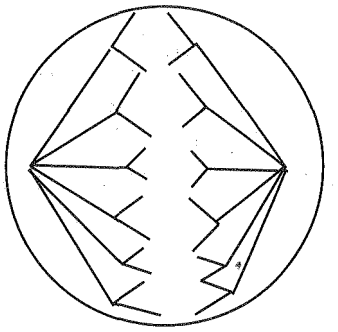
Una diferencia clave es que la mitosis produce células genéticamente idénticas entre sí y a la célula progenitora, lo que produce el pasaje ordenado de información de una célula a su descendencia. Por el contrario, al producir descendientes que no contienen pares de cromosomas homólogos, la meiosis conduce a la reducción del número de cromosomas de la célula progenitora. La meiosis también permite la variación genética a través del entrecruzamiento y la segregación aleatoria de homólogos.

**22.** **(a)** 12 cromosomas y 24 moléculas de DNA
**(b)** 12 cromosomas y 24 moléculas de DNA
**(c)** 12 cromosomas y 24 moléculas de DNA
**(d)** 12 cromosomas y 24 moléculas de DNA
**(e)** 12 cromosomas y 12 moléculas de DNA
**(f)** 6 cromosomas y 12 moléculas de DNA
**(g)** 12 cromosomas y 12 moléculas de DNA
**(h)** 6 cromosomas y 6 moléculas de DNA

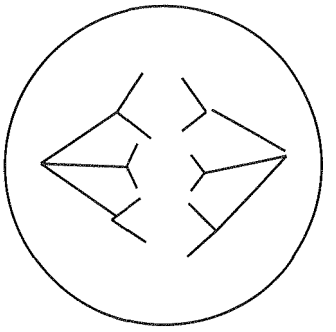
**23.**



Estadio A



Estadio B



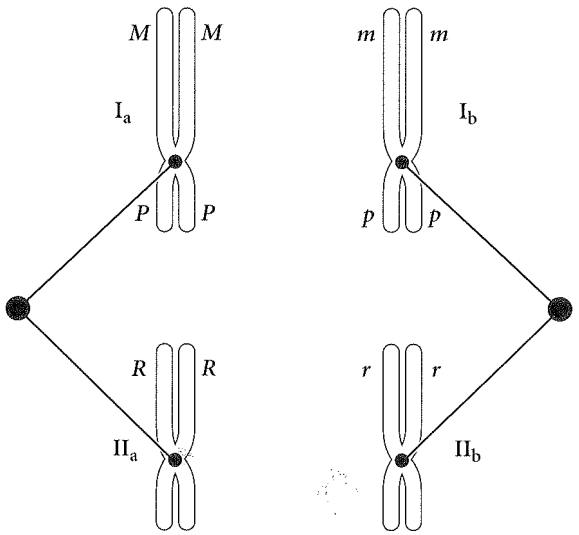
Estadio C

El número diploide de cromosomas es seis. El estadio A es la meiosis I; el estadio B es la anafase de la meiosis; el estadio C es la anafase II de la meiosis.

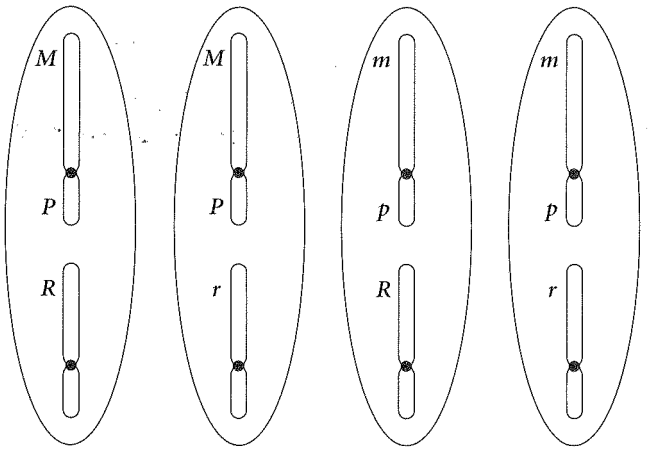
**27.** Es esperable que la progenie de un organismo cuyas células contienen más pares de cromosomas homólogos presente más variación. El número de posibles combinaciones diferentes de cromosomas que pueden presentarse en los gametos es $2^n$, donde $n$ es igual al número de pares de cromosomas homólogos. En la mosca de la fruta, que tiene cuatro pares de cromosomas, el número de combinaciones posibles es $2^4 = 16$. En la mosca doméstica, que tiene seis pares de cromosomas, el número de combinaciones posibles es $2^6 = 64$.

**28.** **(a)** Metafase I

**(a)**




**(b)**




## Capítulo 3

**1.** El éxito de Mendel se debió a varias razones. Eligió una planta, *Pisum sativum* que era fácil de cultivar, crecía con rapidez y producía muchos descendientes, lo que le permitió detectar proporciones matemáticas. Las siete características que decidió estudiar mostraban solo algunos fenotipos distintos y ningún rango de variación. Por último, al observar cada rasgo por separado y contar los números de los diferentes fenotipos, Mendel adoptó una perspectiva experimental y aplicó el método científico. A partir de sus observaciones propuso hipótesis que luego pudo probar empíricamente.

**3.** El principio de segregación o primera ley de Mendel establece que un organismo posee dos alelos para cualquier rasgo particular y que estos alelos se separan en la formación de los gametos. En otras palabras, un alelo va hacia cada gameto. El principio de la segregación explica en esencia que los cromosomas homólogos se segregan en la anafase I de la meiosis.

**7.** Walter Sutton planteó la teoría de la herencia cromosómica, la cual establece que los genes se localizan en los cromosomas. La segregación independiente de los cromosomas homólogos en la meiosis es la base biológica para los principios de la herencia de Mendel.

**12.** **(a)** Los padres son *RR* (fruta naranja) y *rr* (fruta color crema). Toda la $F_1$ es *Rr* (naranja). La $F_2$ es 1 *RR*:2 *Rr*:1 *rr* y tiene una proporción fenotípica naranja:crema de 3:1.
**(b)** La mitad de la progenie es homocigótica para frutas naranjas (*RR*) y la mitad es heterocigótica para frutas naranjas (*Rr*).
**(c)** La mitad de la progenie es heterocigótica para frutas naranjas (*Rr*) y la mitad es homocigótica para frutas color crema (*rr*).

**13.** Como algunos conejos hembras negros producen progenie negra y progenie blanca, deben ser heterocigóticos para el color del pelaje negro. Estos conejos negros heterocigóticos poseen un alelo para el color del pelaje blanco recesivo respecto del alelo para el color del pelaje negro. Es muy probable que los conejos negros que solo producen progenie negra sean homocigóticos para el alelo del color del pelaje negro.

**14.** **(a)** El progenitor hembra debe tener el genotipo $i^Bi^B$. El progenitor macho debe tener el genotipo $I^Ai^B$.
**(b)** Ambos padres deben ser homocigóticos para el alelo recesivo o $i^Bi^B$.
**(c)** El macho debe ser $i^Bi^B$. Una hembra con el grupo A podría ser $I^AI^A$ o $I^Ai^B$. El hecho de que todos los descendientes tengan grupo A sugiere que la hembra es $I^AI^A$. También podría ser $I^Ai^B$, pero es poco probable que el azar solo hubiera producido ocho gatitos con sangre grupo A.
**(d)** Ambos padres deben ser heterocigóticos para sangre grupo A o $I^Ai^B$.
**(e)** Ambos padres son homocigóticos para sangre grupo A ($I^AI^A$) y uno de los padres es homocigótico para el grupo A ($I^AI^A$) y el otro es heterocigótico para el grupo A ($I^Ai^B$). Los grupos sanguíneos de los descendientes no permiten determinar el genotipo preciso de ninguno de los padres.
**(f)** El progenitor hembra es $i^Bi^B$. El progenitor macho es $I^Ai^B$.

**17.** **(a)** Sally (*Aa*), madre de Sally (*Aa*), padre de Sally (*aa*) y hermano de Sally (*aa*); **(b)** $^1/_2$; **(c)** $^1/_2$.

**19.** Llamemos *h* al alelo para la ausencia de pelo y *H* al alelo dominante para la presencia de pelo. Como el alelo para la presencia de pelo es dominante respecto de la ausencia de pelo, un terrier enano con pelo podría ser homocigótico (*HH*) o heterocigótico (*Hh*). Para determinar si el terrier enano con pelo tiene genotipo *HH* o *Hh*, se debe realizar un cruzamiento de prueba con un terrier enano sin pelo (*hh*). Si el terrier fuera homocigótico (*HH*) para la presencia de pelo, el cruzamiento de prueba no produciría ninguna progenie sin pelo. Sin embargo, si el terrier fuera heterocigótico para la presencia de pelo (*Hh*), se esperaría que la mitad de la descendencia careciera de pelo.

**22.** **(a)** $^1/_{18}$; **(b)** $^1/_{36}$; **(c)** $1^1/_{36}$; **(d)** $^1/_6$; **(e)** $^1/_4$; **(f)** $^3/_4$.

**23.** **(a)** $^1/_{128}$.

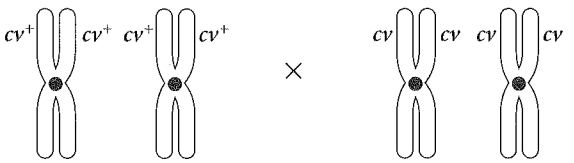
**(b)** Los hijos podrían ser todos niños o todos niñas: una probabilidad de $(^1/_2)^7$ de que sean todos niños y de $(^1/_2)^7$ de que sean todas niñas. $^1/_{128} + ^1/_{128} = ^2/_{128}$ o $^1/_{64}$.

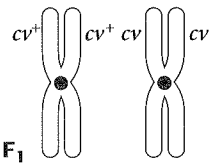
**(c)** $^7/_{128}$.

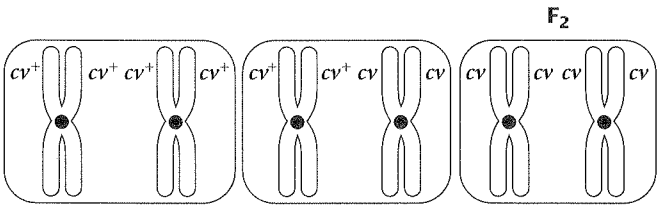
**(d)** $^{35}/_{128}$.

**(e)** $^{35}/_{128}$.

**25.** Padres:




**26.** **(a)** En los cobayos $F_1$ negros (*Bb*) solo un cromosoma posee el alelo negro, de modo que se presentará la siguiente cantidad de copias en cada estadio: $G_1$, un alelo negro; $G_2$, dos alelos negros; metafase de la mitosis, dos alelos negros; metafase I de la meiosis, dos alelos negros; después de la citocinesis de la meiosis, un alelo negro, pero solo en la mitad de las células producidas por meiosis (la mitad restante no contendrá el alelo negro).

**(b)** En los cobayos $F_1$ marrones (*bb*), ambos cromosomas homólogos poseen el alelo marrón, de modo que se presentará la siguiente cantidad de copias en cada estadio: $G_1$, dos alelos marrones; $G_2$, cuatro alelos marrones; metafase de la mitosis, cuatro alelos marrones; metafase I de la meiosis, cuatro alelos marrones; metafase II, dos alelos marrones; después de la citocinesis de la meiosis, un alelo marrón.

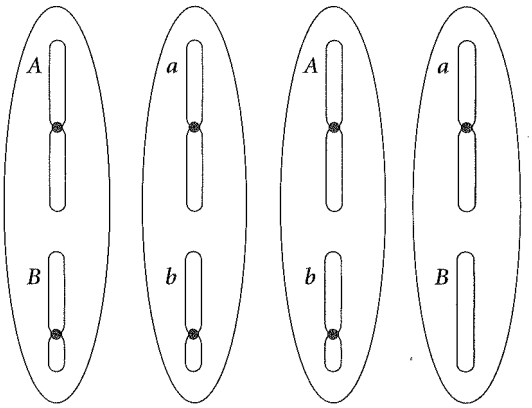
**29.** **(a)** $^1/_2\,(Aa) \times ^1/_2\,(Bb) \times ^1/_2\,(Cc) \times ^1/_2\,(Dd) \times ^1/_2\,(Ee) = ^1/_{32}$

**(b)** $^1/_2\,(Aa) \times ^1/_2\,(bb) \times ^1/_2\,(Cc) \times ^1/_2\,(dd) \times ^1/_4\,(ee) = ^1/_{64}$

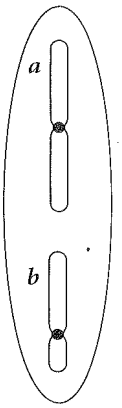
**(c)** $^1/_4\,(aa) \times ^1/_2\,(bb) \times ^1/_4\,(cc) \times ^1/_2\,(dd) \times ^1/_4\,(ee) = ^1/_{256}$

**(d)** No hay descendientes con este genotipo. El padre *Aa Bb Cc dd Ee* no puede contribuir con un alelo *D* y el padre *Aa bb Cc Dd Ee* no puede contribuir con un alelo *B*. Por tanto, sus descendientes no pueden ser homocigóticos para los loci genéticos *BB* y *DD*.

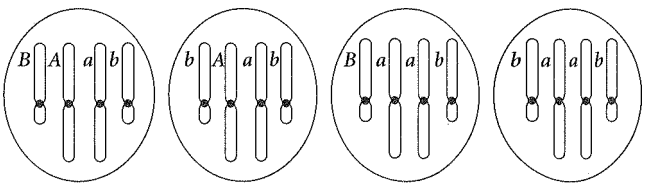
**32.** **(a)** Gametos de un individuo *Aa Bb*:



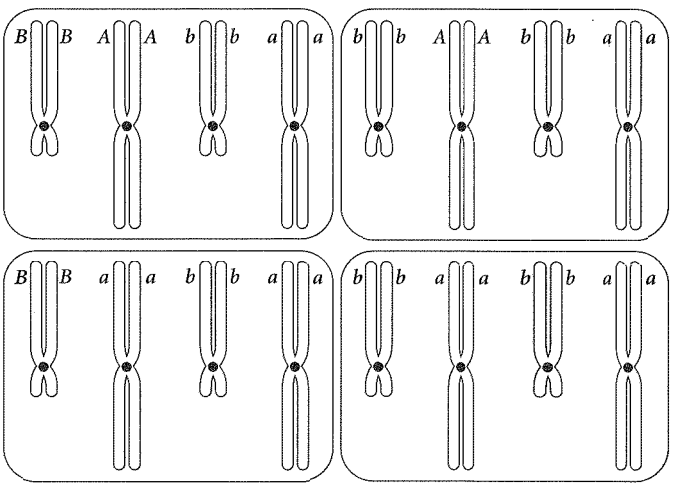

Gametos de un individuo *aa bb*



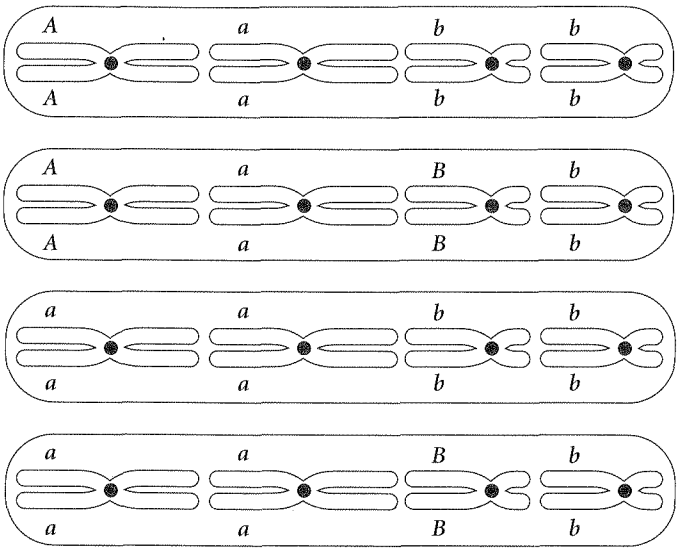

**(b)** Progenie en $G_1$:




Progenie en $G_2$:



Progenie en metafase de la mitosis:




El orden de los cromosomas en la placa de la metafase puede variar.

## Capítulo 4

**1.** Los machos producen gametos relativamente pequeños en comparación con las hembras.

**5.** La región seudoautosómica es una región de similitud entre los cromosomas X e Y que es responsable del apareamiento de los cromosomas X e Y en la profase I de la meiosis. Los genes de esta región se presentan en dos copias en machos y hembras y, por tanto, se heredan como genes autosómicos, mientras que la herencia de otros genes ligados al Y es solo del padre al hijo macho.

**6.** Los insectos diploides son hembras, mientras que los insectos haploides son machos. Un óvulo fertilizado por un espermatozoide se desarrolla en una hembra y un óvulo que no es fertilizado se desarrolla en un macho.

**10.** Los machos muestran los fenotipos de todos los rasgos ligados al X, independientemente de que un alelo ligado al X sea en condiciones normales recesivo o dominante. Los machos heredan los rasgos ligados al X de sus madres y pasan los rasgos ligados al X a sus hijas (y después a sus nietos machos) pero no a sus hijos machos.

**15.** Los rasgos ligados al Y solo aparecen en los machos y siempre se transmiten de los padres a sus hijos machos, siguiendo así un linaje paterno estricto. Los rasgos autosómicos limitados a los machos solo aparecen en machos, pero a veces se transmiten a los machos a través de sus madres.

**16.** **(a)** Hembra; **(b)** Macho; **(c)** Macho, estéril; **(d)** Hembra; **(e)** Macho; **(f)** Hembra; **(g)** Metahembra; **(h)** Macho; **(i)** Fenotipo intersexual; **(j)** Hembra; **(k)** Metamacho, estéril; **(l)** Metamacho; **(m)** Fenotipo intersexual.

**20.** **(a)** Sí; **(b)** Sí; **(c)** No; **(d)** No.

**21.** **(a)** $F_1$: $^1/_2$ $X^+Y$ (machos grises), $^1/_2$ $X^+X^y$ (hembras grises); $F_2$: $^1/_4$ $X^+Y$ (machos grises), $^1/_4$ $X^yY$ (machos amarillos), $^1/_4$ $X^+X^y$ (hembras grises), $^1/_4$ $X^+X^+$ (hembras grises). Las proporciones fenotípicas netas de la generación $F_2$ son: $^1/_2$ de hembras grises, $^1/_4$ de machos grises y $^1/_4$ de machos amarillos.
**(b)** $F_1$: $^1/_2$ $X^yY$ (machos amarillos), $^1/_2$ $X^+X^y$ (hembras grises); $F_2$: $^1/_4$ $X^+Y$ (machos grises), $^1/_4$ $X^yY$ (machos amarillos) $^1/_4$ $X^+X^y$ (hembras grises), $^1/_4$ $X^yX^y$ (hembras amarillas).
**(c)** $^1/_4$ $X^+Y$ (machos grises), $^1/_4$ $X^yY$ (machos amarillos), $^1/_4$ $X^+Y^yX^+$ (hembras grises), $^1/_2$ X y (machors amarillos) $^1/_4$ $X^+X^y$ (hembras grises).
**(d)** $^1/_8$ machos grises, $^3/_8$ machos amarillos, $^5/_{16}$ hembras grises, $^3/_{16}$ hembras amarillas.

**22.** Si se acepta que el daltonismo (ceguera para los colores) es un rasgo recesivo, la hija con la enfermedad debe ser recesiva homocigótica. Si el rasgo de la ceguera para los colores no estuviera aquí ligado al X, entonces Juan no tendría ninguna justificación, porque Juan y Catalina podrían ser portadores. Si la ceguera para los colores fuera para el rojo y el verde, Juan tendría fundamentos para sus sospechas. Normalmente su hija hubiera heredado el cromosoma X de Juan. Dado que él no es ciego para los colores no le hubiera podido transmitir un cromosoma X con el defecto.
Una posibilidad alternativa remota es que la hija sea XO y hubiese heredado un alelo recesivo de daltonismo de su madre y ningún cromosoma sexual de su padre. En ese caso, la hija presenta síndrome de Turner.
Si Catalina hubiera dado a luz un hijo daltónico, Juan no hubiese tenido ningún fundamento para sus sospechas. El hijo hubiera heredado el cromosoma Y de Juan y el cromosoma X con la enfermedad de Catalina.

**24.** Como Roberto debe haber heredado el cromosoma Y de su padre y éste tiene visión normal para los colores, un acontecimiento de no disyunción en el linaje paterno no puede explicar su genotipo. La madre de Roberto debe ser heterocigótica $X^+X^c$ porque tiene visión normal para los colores y debe haber heredado un cromosoma X con daltonismo de su padre. Para que Roberto herede dos cromosomas X con el defecto de su madre el óvulo debe haber surgido de una no disyunción en la meiosis II. En la meiosis I los cromosomas X homólogos se separan; de modo que una célula tiene el cromosoma $X^+$ y la otra tiene $X^c$. Entonces la falta de separación de las cromátidas hermanas en la meiosis II conduciría a un óvulo con dos copias de $X^c$.

**28.** **(a)** El progenitor macho es $X^+Y$ y el progenitor hembra es $X^+X^m$ **(b)** El progenitor macho es $X^mY$ y el progenitor hembra es $X^+X^+$; **(c)** El progenitor macho es $X^mY$ y el progenitor hembra es $X^+X^m$; **(d)** El progenitor macho es $X^+Y$ y el progenitor hembra es $X^mX^m$ **(e)** El progenitor macho es $X^+Y$ y el progenitor hembra es $X^+X^+$.

**29.** $F_1$: $^1/_2$ $Z^bZ^+$ (machos normales) y $^1/_2$ $Z^bW$ (hembras calvas). $F_2$: $^1/_4$ $Z^+Z^b$ (gallos normales), $^1/_4$ $Z^+W$ (gallinas normales), $^1/_4$ $Z^bZ^b$ (gallos calvos) y $^1/_4$ $Z^bW$ (gallinas normales).

**30.** **(a)** 1; **(b)** 0; **(c)** 0; **(d)** 1; **(e)** 1; **(f)** 2; **(g)** 0; **(h)** 2; **(i)** 3

**31.** **(a)** $F_1$: Todos los machos son $X^mY$ $s^+s$ (alas en miniatura, ojos rojos)
Todas las hembras son $X^{m+}X^m$ $s^+s$ (alas largas, ojos rojos).
$F_2$: $^3/_{16}$ alas largas, ojos rojos, hembras

$^3/_{16}$ alas en miniatura, ojos rojos, hembras
$^3/_{16}$ alas largas, ojos rojos, machos
$^3/_{16}$ alas en miniatura, ojos rojos, machos
$^1/_{16}$ alas largas, ojos sepia, hembras
$^1/_{16}$ alas en miniatura, ojos sepia, hembras
$^1/_{16}$ alas largas, ojos sepia, machos
$^1/_{16}$ alas en miniatura, ojos sepia, machos

**(b)** $F_1$: todos los machos son $X^{m+}Y\ s^+s$ (alas largas, ojos rojos)
Todas las hembras son $X^{m+}X^m\ s^+s$ (alas largas, ojos rojos)
$F_2$: $^3/_{16}$ alas largas, ojos rojos, machos
$^1/_{16}$ alas largas, ojos sepia, machos
$^3/_{16}$ alas en miniatura, ojos rojos, machos
$^1/_{16}$ alas en miniatura, ojos sepia, machos
$^3/_8$ alas largas, ojos rojos, hembras
$^1/_8$ alas largas, ojos sepia, hembras

**35.**

| | Sí | No |
|---|---|---|
| La madre de su madre | | x |
| El padre de su madre | | x |
| La madre de su padre | x | |
| El padre de su padre | x | |

Una hembra hereda su cromosoma W de su madre y su cromosoma Z de su padre. Un macho hereda un Z de su madre y uno de su padre.

**37.** La explicación trivial para estas explicaciones es que esta forma de daltonismo es un rasgo autosómico recesivo. En ese caso el padre sería un heterocigoto y esperaríamos iguales proporciones de hijos con el defecto y normales de cada sexo.
Si, por otra parte, esta forma de daltonismo fuera un rasgo ligado al cromosoma X, la madre sería $X^cX^c$ y el padre debería ser $X^+Y$. Normalmente todos los hijos tendrían la enfermedad y todas las hijas tendrían visión normal. La única forma de tener una hija con daltonismo sería que ella no hubiera heredado un $X^+$ del padre. La observación de que la hija daltónica es de baja estatura y nunca entró en la pubertad es compatible con el síndrome de Turner (XO). Entonces la hija con daltonismo sería $X^cO$.

## Capítulo 5

**1.** En la dominancia incompleta el fenotipo del heterocigoto queda en una posición intermedia entre los fenotipos de los homocigotos. En la codominancia ambos alelos son expresados y ambos fenotipos se manifiestan simultáneamente.

**2.** Se presenta penetrancia incompleta cuando no se expresa el fenotipo esperado de un genotipo específico. Los factores ambientales y los efectos de otros genes pueden alterar la expresión fenotípica de un genotipo específico.

**5.** Las pruebas de complementación se utilizan para determinar si diferentes mutaciones recesivas afectan el mismo gen o locus (son alélicas) o si afectan diferentes genes. Se introducen dos mutaciones recesivas diferentes en un individuo mediante el cruzamiento de homocigotos para cada uno de los mutantes. Si la progenie muestra un fenotipo mutante, las mutaciones son alélicas (en el mismo gen). Si la progenie muestra un fenotipo salvaje (dominante), entonces las mutaciones están en diferentes genes y se dice que se complementan porque cada uno de los progenitores mutante puede aportar una copia funcional (o alelo dominante) del gen mutado en el otro progenitor.

**8.** Los rasgos con herencia citoplasmática son codificados por genes ubicados en el citoplasma. Dado que el citoplasma suele heredarse totalmente de un solo padre (principalmente de la madre), los cruzamientos recíprocos no tienen los mismos resultados. Los rasgos con herencia citoplasmática a menudo muestran gran variedad porque óvulos (gametos femeninos) diferentes pueden tener diferentes proporciones de alelos citoplasmáticos debido a la distribución aleatoria de las mitocondrias (o los plástidos en las plantas).

**11.** Las características continuas, también llamadas cuantitativas muestran muchos fenotipos con una distribución continua. Estas características son resultado de la interacción de múltiples genes (rasgos poligénicos), de la influencia de factores ambientales sobre el fenotipo o de ambos.

**12.** **(a)** Los resultados de estos cruzamientos indican que cremello y zaino son rasgos de raza pura (homocigotos). Palomino es un rasgo híbrido (heterocigoto) que produce una proporción de 2:1:1 cuando se cruzan palominos entre sí. La hipótesis más simple compatible con estos resultados es la dominancia incompleta, y el palomino es el fenotipo de los heterocigotas resultante del cruzamiento entre zainos y cremellos.
**(b)** Asignemos $C^B$ = zaino, $C^W$ = cremello y $C^BC^W$ = palomino. Los genotipos de los progenitores y los descendientes de estos cruzamientos son $C^BC^W$, palomino; $C^BC^B$, zaino; $C^WC^W$, cremello.

**13.** **(a)** $^1/_2\ L^ML^M$ (tipo M), $^1/_2\ L^ML^N$ (tipo MN); **(b)** todos $L^NL^N$ (tipo N); **(c)** $^1/_2\ L^ML^N$ (tipo MN), $^1/_4\ L^ML^M$ (tipo M), $^1/_4\ L^NL^N$ (tipo N); **(d)** $^1/_2\ L^ML^N$ (tipo MN), $^1/_2\ L^NL^N$ (tipo N); **(e)** todos $L^ML^N$ (tipo MN).

**17.** **(a)** $^1/_4\ I^AI^B$ (AB), $^1/_4\ I^Ai$ (A), $^1/_4\ I^Bi$ (B); $^1/_4\ ii$ (0); **(b)** $^1/_4\ I^AI^A$ (A), $^1/_4\ I^Ai$ (A), $^1/_4\ I^AI^B$ (AB), $^1/_4\ I^Bi$ (B); **(c)** $^1/_4\ I^AI^A$ (A), $^1/_2\ I^AI^B$ (AB), $^1/_4\ I^BI^B$ (B); **(d)** $^1/_2\ I^Ai$ (A), $^1/_2\ ii$ (0); **(e)** $^1/_2\ I^Ai$ (A), $^1/_2\ I^Bi$ (B).

**22.** El genotipo del niño tiene un alelo para el tipo sanguíneo B y un alelo para el tipo sanguíneo N que no pueden haber provenido de la madre y deben haber provenido del padre. Por tanto, el padre del niño debe tener un alelo para B y un alelo para N. George, Claude y Henry son eliminados como posibles padres porque carecen de un alelo para B o N.

**24.** **(a)** Todos cresta en forma de nuez (*Rr Pp*); **(b)** $^1/_4$ cresta en forma de nuez (*Rr Pp*), $^1/_4$ cresta en forma de rosa (*Rr pp*), $^1/_4$ cresta en forma de guistante (*rr Pp*), $^1/_4$ cresta simple (*rr pp*); **(c)** $^9/_{16}$ cresta en forma de nuez (*R_P_*), $^3/_{16}$cresta en forma de rosa (*R_pp*), $^3/_{16}$ cresta en forma de guisante (*rr P_*), $^1/_{16}$ cresta simple (*rr pp*); **(d)** $^3/_4$ cresta en forma de rosa (*R_pp*), $^1/_4$ cresta simple (*rr pp*); **(e)** $^1/_4$ cresta en forma de nuez (*Rr Pp*), $^1/_4$ cresta en forma de rosa (*Rr pp*), $^1/_4$ cresta en forma de guisante (*rr Pp*), $^1/_4$ cresta simple (*rr pp*); **(f)** $^1/_2$ cresta en forma de rosa (*Rr pp*), $^1/_2$ cresta simple (*rr pp*).

**25.** **(a)** Los padres deben tener *AA BB* tipo salvaje × *aa bb* amarillo.

$F_1$: *Aa Bb* × *Aa Bb* toda de tipo salvaje
$F_2$: $^9/_{16}$ *A_B_* tipo salvaje
$^3/_{16}$ *A_bb* amatista
$^3/_{16}$ *aa B_* amarillo
$^1/_{16}$ *aa bb* amarillo

**(b)** Sí, el alelo *a* exhibe epistasis recesiva porque el genotipo *aa* enmascara la expresión de los genes en el locus *B*. Los alelos *B* y *b* son hipostáticos al alelo *a* porque su expresión es enmascarada por la presencia de *aa*.

**27.** **(a)** Los perros labrador varían en dos loci, *B* y *E*. Los perros negros tienen alelos dominantes en ambos loci (*B_E_*), los perros marrones tienen *bb E_* y los perros amarillos tienen *B_ee* o *bb ee*. Como todos los cachorros eran negros, todos deben haber heredado un alelo *E* dominante del progenitor marrón. El progenitor femenino marrón debe haber sido *bb EE* y el macho amarillo debe haber sido *BB ee*. Los cachorros negros fueron todos *Bb Ee*.
**(b)** El apareamiento de dos perros labrador amarillos produce todos cachorros amarillos. El apareamiento de dos perros labrador marrones produce todos cachorros marrones si por lo menos uno de los progenitores es *EE* homocigótico o $^3/_4$ marrones y $^1/_4$ amarillos si ambos progenitores son *Ee* heterocigóticos.

**29.** *A_B_* frutos en forma de disco (como la generación $F_1$), *A_bb* frutos esféricos, *aa B_* frutos esféricos, *aa bb* frutos alargados.

**32.** **(a)** La proporción 2:1 en la descendencia de dos hámsters manchados sugiere letalidad y la proporción 1:1 en la descendencia de un hámster con manchas y un hámster sin manchas indica que el fenotipo manchado es heterocigótico. Si *S* y *s* representan el locus responsable de las manchas blancas, los hámsters con manchas son *Ss* y los hámsters de color homogéneo son *ss*. Un cuarto de la progenie esperada del apareamiento de dos hámsters con manchas es *SS*, la letalidad embrionaria y la pérdida de esa progenie conduce a la proporción 2:1 de progenie manchada con respecto a la de color homogéneo.
**(b)** Como el manchado es un fenotipo heterocigótico, no debe ser posible obtener hámsters chinos que den manchas, a menos que se pueda separar de alguna forma de la letalidad el locus que produce el manchado.

**34.** $H^+H^+ \times H^bH^+ \rightarrow$ $^1/_4$ machos $H^+H^+$ con cabellera completa
$^1/_4$ hembras $H^+H^+$ con cabellera completa
$^1/_4$ machos $H^bH^+$ con calvicie
$^1/_4$ hembras $H^bH^+$ con cabellera completa
Por tanto, $^1/_4$ de sus hijos serán calvos.

## Capítulo 6

**1.** Los tres factores son: i) los apareamientos controlados son imposibles y por tanto no es posible establecer experimentos de apareamiento controlado; ii) los seres humanos tienen un tiempo de generación prolongado y por ende lleva mucho tiempo rastrear la herencia de rasgos por más de una generación y iii) el número de descendientes por apareamiento es limitado y en consecuencia las proporciones fenotípicas son inciertas.

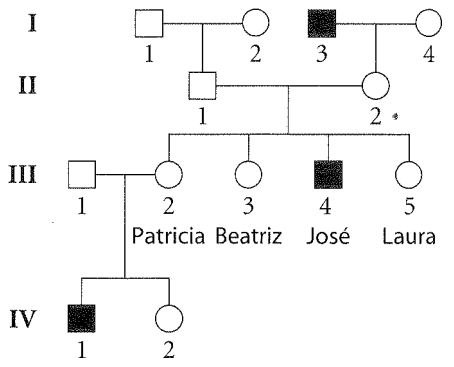
**2.** En un pedigrí con un rasgo autosómico recesivo los progenitores no afectados producen con igual frecuencia varones y mujeres afectados. El rasgo a menudo parece saltear generaciones. Las personas no afectadas que tienen uno de los progenitores afectado serán portadoras.
En un pedigrí con un rasgo autosómico dominante, uno solo de los progenitores afectados producirá con igual frecuencia hombres y mujeres afectados. El rasgo no suele saltear generaciones.
Los rasgos recesivos ligados al X afectan predominantemente a los hijos varones y se transmiten del padre afectado a través de su hija no afectada a su nieto varón. Los rasgos recesivos ligados al X no son transmitidos del padre al hijo varón.
Los rasgos dominantes ligados al X afectan a hijos varones y mujeres y se transmiten del padre afectado a todas sus hijas mujeres pero no a sus hijos varones. Una mujer afectada (habitualmente heterocigótica para un raro rasgo dominante) transmite el rasgo por igual a la mitad de sus hijas mujeres y a la mitad de sus hijos varones.
Los rasgos ligados al Y se manifiestan exclusivamente en los varones, transmitidos del padre al hijo varón.

**3.** Los dos tipos de gemelos son monocigóticos y dicigóticos. Los gemelos monocigóticos se producen cuando un único óvulo fertilizado se separa en dos embriones en las divisiones de clivaje embrionario temprano. Son genéticamente idénticos. Los gemelos dicigóticos se producen a partir de dos óvulos diferentes fertilizados al mismo tiempo por dos espermatozoides diferentes. Comparten en promedio el 50% de sus genes.

**6.** El consejo genético proporciona ayuda a las personas para interpretar los resultados de las pruebas y el diagnóstico genéticos; aportar información sobre síntomas, tratamiento y progresión de enfermedades pertinentes; evaluar y calcular los distintos riesgos genéticos que enfrenta una persona o pareja y ayudar a los pacientes y a sus familias a afrontar el estrés de la toma de decisiones y a enfrentar los cambios drásticos en sus vidas que pueden precipitarse por un trastorno genético.

**8.** La amniocentesis toma muestras de líquido amniótico mediante la inserción de una aguja en el saco amniótico, habitualmente a las 16 semanas de gestación. La toma de muestras de vellosidades coriónicas puede realizarse varias semanas antes (10 o 11 semanas de embarazo) y toma una muestra de una pequeña porción del corion mediante la inserción de un catéter a través de la vagina. El propósito de estas técnicas es obtener células fetales para las pruebas genéticas prenatales.

**10.** **(a)**




**(b)** Recesivo ligado al X.
**(c)** Cero.
**(d)** $^1/_4$.
**(e)** $^1/_4$.

**12.** **(a)** Autosómico dominante. Los varones y las mujeres están afectados y pueden transmitir el rasgo a sus hijos varones y sus hijas mujeres. Por tanto, el rasgo debe ser autosómico y dominante porque los apareamientos entre personas afectadas y no afectadas producen niños afectados. En el caso de los rasgos raros podemos suponer que las personas no afectadas no son portadoras. Por consiguiente, se debe esperar que las personas afectadas con

rasgos recesivos que se casan con personas no afectadas y no emparentadas tengan todos hijos no afectados.
**(b)** Dominante ligado al X. Superficialmente este pedigrí parece similar en parte al del apartado *a* ya que están afectados tanto hombres como mujeres y el rasgo parece ser dominante. Sin embargo, una inspección más cuidadosa pone en evidencia que si bien las mujeres afectadas pueden transmitir el rasgo tanto a sus hijos varones como a sus hijas mujeres, los varones afectados solo transmiten el rasgo a todas sus hijas mujeres.
**(c)** Ligado al Y. El rasgo solo afecta a los varones y es transmitido de padre a hijo. Todos los hijos varones de un hombre afectado están afectados.
**(d)** Recesivo ligado al X o autosómico dominante ligado al sexo. Dado que solo los varones muestran el rasgo, éste podría ser recesivo ligado al X, ligado al Y o limitado por el sexo. Podemos excluir un ligamiento al Y porque los varones afectados no transmiten el rasgo a sus hijos. La herencia recesiva ligada al X es compatible con el patrón de mujeres portadoras no afectadas que producen tanto hijos varones afectados como no afectados y de varones afectados que producen mujeres portadoras no afectadas pero no hijos varones afectados. La herencia autosómica dominante ligada al sexo también es compatible con mujeres heterocigóticas no afectadas que producen hijos varones heterocigóticos afectados, hijos varones homocigóticos no afectados e hijas mujeres heterocigóticas u homocigóticas no afectadas. Las dos posibilidades restantes de recesivo ligado al X versus autosómico dominante ligado al sexo podrían distinguirse si los varones afectados pudieran tener tanto hijos afectados como no afectados, como es de esperar a partir de la herencia autosómica dominante o si los varones afectados pudieran tener solo hijos varones no afectados, como debe esperarse de una herencia recesiva ligada al X. Lamentablemente, este pedigrí solo muestra dos hijos varones de hombres afectados. En ambos casos, los hijos no están afectados, lo que es compatible con una herencia recesiva ligada al X, pero dos casos no son suficientes para arribar a la conclusión de que los varones afectados no pueden producir hijos varones afectados.
**(e)** Autosómica recesiva. Todos los hijos de la mujer afectada original eran portadores. Los primos hermanos en el matrimonio consanguíneo de la tercera generación también eran portadores y heredaron los alelos recesivos de sus progenitores portadores. El matrimonio consanguíneo produjo dos hijos afectados, un varón y una niña, y cuatro hijos no afectados.

**14.** Las cefaleas migrañosas parecen estar influidas por factores genéticos y ambientales. Una concordancia mucho mayor en los gemelos monocigóticos, 100% idénticos desde el punto de vista genético, que en los gemelos dicigóticos, 50% idénticos desde el punto de vista genético, es indicativa de una influencia genética. Sin embargo, el hecho de que los gemelos monocigóticos muestren solo una concordancia del 60% a pesar de su identidad genética del 100% indica que los factores ambientales también desempeñan un papel.
El color de los ojos parece tener una determinación puramente genética porque la concordancia es mayor en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Además, los gemelos monocigóticos tienen una concordancia del 100% para este rasgo, indicando que el ambiente no tiene ninguna influencia detectable.
El sarampión no parece tener ninguna influencia genética detectable porque no hay ninguna diferencia de concordancia entre los gemelos monocigóticos y dicigóticos. Se puede detectar cierta influencia ambiental porque los gemelos monocigóticos muestran una concordancia inferior al 100%.
El pie equinovaro parece tener influencias genéticas y ambientales, por el mismo razonamiento que para las cefaleas migrañosas. La alta discordancia en los gemelos dicigóticos indica una fuerte influencia ambiental.
La hipertensión tiene influencias genéticas y ambientales, de modo similar al pie equinovaro.
Al igual que el sarampión, la dominancia manual no parece tener ninguna influencia genética, porque la concordancia es la misma en los gemelos monocigóticos y dicigóticos. Una concordancia inferior al 100% en los gemelos monocigóticos indica la influencia ambiental.
La tuberculosis carece de indicación de influencia genética, con el mismo grado de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos. La concordancia muy baja en los gemelos monocigóticos indica la primacía de la influencia ambiental.

**16.** **(a)** Recesivo ligado al X; **(b)** $^1/_4$; **(c)** $^1/_2$.

### Estudio de casos I

1. Tanto Dalia como su docente están en lo correcto. La fenilcetonuria actúa como un rasgo recesivo simple en relación con los síntomas de la enfermedad y las concentraciones plasmáticas de fenilalanina, pero exhibe dominancia incompleta en relación con la actividad enzimática. Existen múltiples alelos en el locus de PAH y los hijos de madres con fenilcetonuria muestran un efecto genético materno. Los factores ambientales, como la fenilalanina en la dieta, también afectan la expresión del trastorno. Además, la fenilcetonuria muestra una expresividad variable, dependiendo de los factores genéticos que determinan las concentraciones sanguíneas de fenilalanina e influyen en su entrada en el encéfalo. Por tanto, Dalia merece crédito por su respuesta si es que puede explicarla.

2. Sí, la expresividad de la fenilcetonuria depende de factores ambientales (la cantidad de fenilalanina en la dieta) y de factores genéticos. Personas que tienen el mismo genotipo para fenilcetonuria pueden diferir en la gravedad de los síntomas porque otros factores determinan los niveles de fenilalanina en la sangre y su acumulación en el encéfalo.

3. La fenilcetonuria se trata fundamentalmente mediante un control cuidadoso de la cantidad de fenilalanina en la dieta. Dado que la mayoría de los alimentos contienen fenilalanina, la dieta es muy restrictiva. Esta dieta debe comenzar inmediatamente después del nacimiento, con control cada semana o dos de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina durante toda la infancia. Además la fenilalanina es un aminoácido esencial de modo que no puede eliminarse de la dieta pero debe ser controlado con cuidado.

4. La fenilcetonuria puede tener un efecto genético materno si la madre ha abandonado la dieta con restricción de fenilalanina durante el embarazo. Entonces el feto está expuesto a altos niveles de fenilalanina en la circulación sanguínea materna. Aun cuando el feto sea heterocigótico y de otro modo sería fenotípicamente normal, la fenilalania materna cruza la barrera placentaria para afectar el desarrollo encefálico fetal. El padre con fenilcetonuria no tiene ningún efecto sobre los niveles fetales de fenilalanina porque el feto no se desarrolló en el interior de su cuerpo.

5. Como la hermana de Miguel tiene fenilcetonuria, sus dos progenitores son portadores. También los dos progenitores de Laura son portadores. Miguel y Laura pueden tener un hijo con fenilcetonuria solo si ambos son portadores. Si ambos son portadores la probabilidad de que uno de sus hijos tenga fenilcetonuria es de

$^1/_4$. Por tanto, la probabilidad de que su primer hijo tenga fenilcetonuria es = $^1/_4$ (la probabilidad de que Miguel sea portador) (la probabilidad de que Laura sea portadora). La probabilidad de que Miguel sea portador es de $^2/_3$. La probabilidad de que Laura sea portadora es de $^2/_3$. Por tanto, la probabilidad de que el primer hijo de Miguel y Laura tenga fenilcetonuria es = $(^1/_4)(^2/_3)(^2/_3) = {}^1/_9$.

## Capítulo 7

**1.** La recombinación significa que la meiosis genera gametos con combinaciones alélicas que difieren de los gametos originales heredados por un organismo. Si el organismo fue creado por la fusión de un óvulo que tiene *AB* y un espermatozoide que tiene *ab*, la recombinación genera gametos que son *Ab* y *aB*. La recombinación puede ser causada por la distribución independiente de loci en diferentes cromosomas o por un entrecruzamiento físico entre dos loci en el mismo cromosoma, con la ruptura y el intercambio de cadenas de cromosomas homólogos apareados en la profase I de la meiosis.

**2.** **(a)** Gametos no recombinantes; **(b)** 50% recombinantes y 50% no recombinantes; **(c)** más del 50% no recombinantes y menos del 50% recombinantes.

**5.** Para los genes con configuración de acoplamiento dos alelos silvestres se encuentran en el mismo cromosoma y los dos alelos mutantes están en el cromosoma homólogo. Para los genes con configuración de repulsión el alelo silvestre de un gen y el alelo mutante de otro gen están dentro del mismo cromosoma y viceversa sobre el cromosoma homólogo. Las dos configuraciones tienen efectos opuestos sobre el resultado de un entrecruzamiento. Para los genes con configuración de acoplamiento la mayor parte de la progenie será silvestre o bien mutante para ambos genes, con relativamente pocos que sean silvestres en un gen y mutantes en el otro. Para los genes con configuración de repulsión la mayor parte de la progenie será mutante solo en un gen y silvestre en el otro, con relativamente pocos recombinantes que sean silvestres o bien mutantes en ambos.

**8.** Cuanto más separados están dos loci, más probables son los entrecruzamientos dobles entre ellos. A menos que existan genes marcadores entre los loci, estos entrecruzamientos dobles no serán detectados porque los entrecruzamientos dobles y los no recombinantes dan los mismos fenotipos. La frecuencia de recombinación calculada subestimará la verdadera frecuencia de entrecruzamiento porque la progenie con entrecruzamiento doble no se cuenta como recombinante.

**10.** Un valor de interferencia positivo aparece cuando el número real de entrecruzamientos dobles observado es inferior al número de entrecruzamientos dobles esperado a partir de las frecuencias de entrecruzamientos simples. Por tanto, una interferencia positiva indica que un entrecruzamiento inhibe o interfiere la aparición de un segundo entrecruzamiento cercano. Por el contrario, un valor de interferencia negativo, cuando aparecen más entrecruzamientos dobles de lo esperado, sugiere que un caso de entrecruzamiento puede estimular entrecruzamientos adicionales en la misma región del cromosoma.

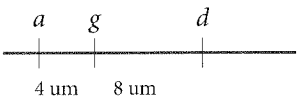
**15.** Los genes están ligados y no se han distribuido en forma independiente.

**17.** **(a)** Los genotipos de ambas plantas son *Dd Pp*.
**(b)** Sí, los loci están ligados y la distancia de mapa entre ellos es de 3,8 um.
**(c)** Las dos plantas tienen diferentes configuraciones de acoplamiento. En la planta A los alelos dominantes *D* y *P* están acoplados; un cromosoma es *D P* y el otro es *d p*. En la planta B se encuentran en repulsión; sus cromosomas son *D p* y *d P*.

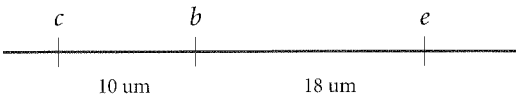
**22.**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **(a)** | $e^+$ $ro^+$ $f^+$ | color del cuerpo normal, ojos normales, pelos normales | 20% |
| | $e^+$ $ro^+$ $f$ | color del cuerpo normal, ojos normales, pelos bifurcados | 20% |
| | $e$ $ro$ $f^+$ | color del cuerpo negro, ojos rugosos, pelos normales | 20% |
| | $e$ $ro$ $f$ | color del cuerpo negro, ojos rugosos, pelos bifurcados | 20% |
| | $e^+$ $ro$ $f^+$ | color del cuerpo normal, ojos rugosos, pelos normales | 5% |
| | $e^+$ $ro$ $f$ | color del cuerpo normal, ojos rugosos, pelos bifurcados | 5% |
| | $e$ $ro^+$ $f^+$ | color del cuerpo negro, ojos normales, pelos normales | 5% |
| | $e$ $ro^+$ $f$ | color del cuerpo negro, ojos normales, pelos bifurcados | 5% |
| **(b)** | $e^+$ $ro^+$ $f^+$ | color del cuerpo normal, ojos normales, pelos normales | 5% |
| | $e^+$ $ro^+$ $f$ | color del cuerpo normal, ojos normales, pelos bifurcados | 5% |
| | $e$ $ro$ $f^+$ | color del cuerpo negro, ojos rugosos, pelos normales | 5% |
| | $e$ $ro$ $f$ | color del cuerpo negro, ojos rugosos, pelos bifurcados | 5% |
| | $e^+$ $ro$ $f^+$ | color del cuerpo normal, ojos rugosos, pelos normales | 20% |
| | $e^+$ $ro$ $f$ | color del cuerpo normal, ojos rugosos, pelos bifurcados | 20% |
| | $e$ $ro^+$ $f^+$ | color del cuerpo negro, ojos normales, pelos normales | 20% |
| | $e$ $ro^+$ $f$ | color del cuerpo negro, ojos normales, pelos bifurcados | 20% |

**23.** Un grupo de ligamiento consiste en *a, g* y *d*.




Otro grupo de ligamiento consiste en *b, c* y *e*.




El gen *f* no está ligado a ninguno de estos grupos, se encuentra sobre un tercer grupo de ligamiento.

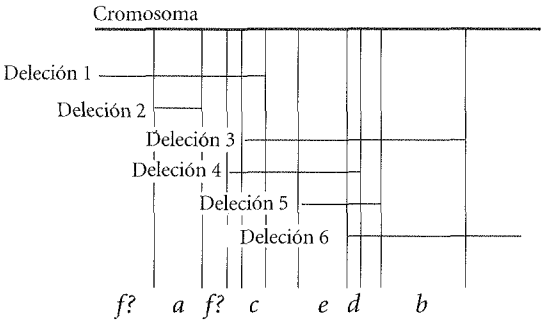
**24.** **(a)** El gen que se encuentra en el medio es *v*.
**(b)** La distancia *Wx–V* es de 7 um y la distancia *Sh–V* es de 30 um, de modo que la distancia *Wx–Sh* es de 37 um.
**(c)** El coeficiente de coincidencia = 0,80 y la interferencia = 0,20.

**26.**

| | | |
|---|---|---|
| $b^+$ $pr^+$ $vg^+$ | cuerpo normal, ojos normales, alas normales | 407 |
| $b$ $pr$ $vg$ | cuerpo negro, ojos púrpuras, alas vestigiales | 407 |
| $b^+$ $pr^+$ $vg$ | cuerpo normal, ojos normales, alas vestigiales | 63 |
| $b$ $pr$ $vg^+$ | cuerpo negro, ojos púrpuras, alas normales | 63 |
| $b^+$ $pr$ $vg$ | cuerpo normal, ojos púrpuras, alas vestigiales | 28 |
| $b$ $pr^+$ $vg^+$ | cuerpo negro, ojos normales, alas normales | 28 |

| | | |
|---|---|---|
| $b^+ pr vg^+$ | cuerpo normal, ojos púrpuras, alas normales | 2 |
| $b pr^+ vg$ | cuerpo negro, ojos normales, alas vestigiales | 2 |

**28.**




Las mutaciones son mapeadas con los intervalos indicados en la figura. La ubicación de *f* es ambigua; podría ser cualquiera de las que se muestran arriba.

**30.** La enzima 1 está en el cromosoma 9, la enzima 2 está en el cromosoma 4 y la enzima 3 está en el cromosoma X.

## Capítulo 8

**1.** La reproducción es rápida, asexual y produce una progenie numerosa.
Sus genomas son pequeños y haploides.
Crecen con facilidad en el laboratorio.
Se dispone de técnicas para el aislamiento y la manipulación de genes.

**4.**

| **Tipos de apareamientos** | **Resultados** |
|---|---|
| $F^+ \times F^-$ | Dos células $F^+$ |
| Hfr $\times F^-$ | Una célula Hfr y una célula $F^-$ |
| $F' \times F^-$ | Dos células F' |

El factor F contiene una cantidad de genes que participan en el proceso de conjugación, incluidos genes necesarios para la síntesis del pilus sexual. El factor F también tiene un origen de replicación que permite que el factor se replique en el proceso de conjugación.

**5.** Para mapear los genes por conjugación se utiliza un procedimiento de apareamiento interrumpido. En el proceso de conjugación se mezcla una cepa Hfr con una cepa $F^-$. Las dos cepas deben tener genotipos diferentes y deben permanecer en contacto físico para que se realice la transferencia. El proceso de conjugación se interrumpe a intervalos regulares. La transferencia cromosómica de la cepa Hfr siempre comienza con una parte del factor F integrado y prosigue de una manera lineal. La transferencia del cromosoma completo requeriría alrededor de 100 minutos. El tiempo requerido para que se transfieran genes individual depende de su posición relativa en el cromosoma y la dirección de la transferencia iniciada por el factor F. De modo característico, las distancias génicas se mapean en minutos. Para ser expresados los genes transferidos por conjugación al receptor deben incorporarse dentro del cromosoma del receptor por recombinación.
En la transformación la frecuencia relativa a la cual se transfieren o cotransforman indica la distancia entre los dos genes. Los pares de genes más próximos se cotransforman con mayor frecuencia. Como en la conjugación, el DNA debe recombinarse en el cromosoma de la célula receptora. No se requiere el contacto físico entre las células donante y receptora. La célula receptora capta el DNA directamente desde el ambiente y el DNA proveniente de la cepa donante debe ser aislado y roto antes de que se realice la transformación.
La transferencia de DNA por transducción requiere un vector viral. El DNA proveniente de la cepa donante es empaquetado en una cubierta proteica viral. La partícula viral que contiene el DNA bacteriano donante infecta luego una célula bacteriana receptora. El DNA bacteriano donante se incorpora en el cromosoma de la célula receptora por recombinación. Solo los genes que están próximos en el cromosoma bacteriano pueden cotransducirse. En consecuencia, la tasa de cotransducción, como la tasa de cotransformación, brinda una indicación de las distancias físicas entre los genes en el cromosoma.

**10.** En la transducción generalizada los genes bacterianos se transfieren de una célula bacteriana a otra por un virus. En la transducción especializada los genes de un locus particular en el cromosoma bacteriano se transfieren a otra bacteria. El proceso de la transducción especializada requiere fagos lisogénicos que se integran en ubicaciones específicas en el cromosoma de la célula huésped. Cuando el DNA del fago se escinde del cromosoma de huésped y el proceso de escisión es impreciso, el DNA del fago portará una pequeña parte del DNA bacteriano. El DNA debe inyectarse por el fago a otra célula bacteriana durante otro ciclo de infección.
La transferencia de DNA por transducción generalizada requiere que el DNA del huésped se rompa en fragmentos más pequeños y que uno de esos fragmentos del DNA del huésped quede empaquetado en una cubierta del fago en lugar del DNA del fago. El fago defectuoso no puede producir nuevas partículas de fago en una infección ulterior, pero puede inyectar el DNA bacteriano en otra bacteria o receptor. A partir de un entrecruzamiento doble el DNA donante puede incorporarse en el cromosoma de la célula bacteriana receptora.

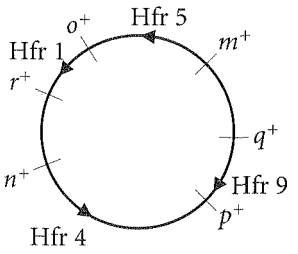
**11.** Benzer llevó a cabo una prueba de complementación mediante la infección en primer lugar de células de *E. coli* K con una gran cantidad de dos tipos de fagos mutantes. Para que se produzca la infección exitosa en las cepas de *E. coli* K, cada mutante de fago debe aportar el producto génico o la proteína faltante en el otro. La complementación sucederá solo si las mutaciones están en loci separados. Si las dos mutaciones se encuentran en el mismo locus, entonces no se producirá la complementación de productos génicos y no se producirán placas en el crecimiento, "césped", de *E. coli.*

**13.** Los retrovirus pueden integrar sus genomas en el DNA genómico de la célula huésped mediante la acción de la enzima transcriptasa inversa. Esta enzima puede sintetizar DNA complementario a partir de un molde de RNA o de DNA. La transcriptasa inversa utiliza como molde el RNA monocatenario retroviral para sintetizar una copia de DNA bicatenario. La molécula de DNA recién sintetizada puede entonces integrarse en el cromosoma del huésped para formar un provirus.

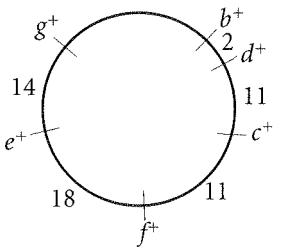
**16.** Durante 5 años Farmer Smith, mediante el empleo de dosis bajas de antibióticos, seleccionó bacterias resistentes a los antibióticos. Las dosis que empleó destruía las bacterias sensibles pero no las bacterias moderadamente sensibles o levemente resistentes. Con el paso del tiempo solo estarán presentes las bacterias resistentes en estos cerdos debido a que todas las bacterias sensibles serán eliminadas por las dosis bajas de antibióticos.

En el futuro Farmer Smith podrá continuar el uso de vitaminas, pero deberá utilizar los antibióticos solo cuando sea necesario en un cerdo enfermo. De esta manera no habrá selección de bacterias resistentes a los antibióticos y será mayor la posibilidad de una antibioticoterapia exitosa para tratar los cerdos enfermos.

**19.** En cada una de las cepas Hfr, se insertó el factor F en una ubicación diferente en el cromosoma. La orientación del factor F en las cepas también varía.



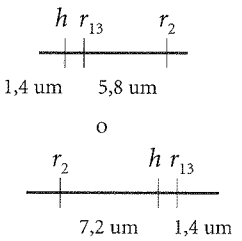

**20.** El factor F para cada cepa Hfr se insertó en una ubicación diferente en el cromosoma y la orientación del factor F en las cepas también varía en las diferentes cepas. Si bien la mayor parte de los marcadores seleccionados transferidos a partir de cada cepa Hfr a la cepa $F^-$ es la misma, algunos de los marcadores para una cepa Hfr dada no son transferidos debido a que el apareamiento fue interrumpido antes de la transferencia del marcador seleccionado. La posición relativa de los genes entre sí en minutos no varía. Por eso, para las diferentes cepas Hfr la distancia entre los genes en minutos entre cada gen permanece constante. En el diagrama adjunto se muestran los genes y sus posiciones relativas. El tiempo se expresa en minutos.




**25.** Fenotipo de la placa producido por $c^+ m^+$, 460; por $c^- m^-$, 460; por $c^+ m^-$, 40 (recombinante); por $c^- m^+$, 40 (recombinante).

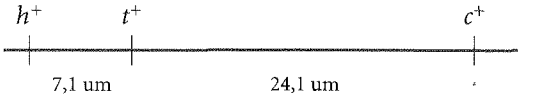
**27.** **(a)** La frecuencia de recombinación entre $r_2$ y $h$ es 7,2% y entre $r_{13}$ y $h$ es 1,4%

**(b)**




**28.** **(a)** Primero es necesario identificar la progenie del fago que tiene genotipos similares a los parentales y la progenie que difiere de los parentales. Los genotipos parentales son $h^+ c^+ st^+$ y *hct*. Cualquier genotipo que difiera de aquellos dos genotipos se generó por recombinación. Mediante la comparación del genotipo de la progenie de fago recombinante doble con la de no recombinantes podemos predecir el orden de los genes.

**(b)**




**(c)** Coeficiente de coincidencia = 0,68; interferencia = 0,32.

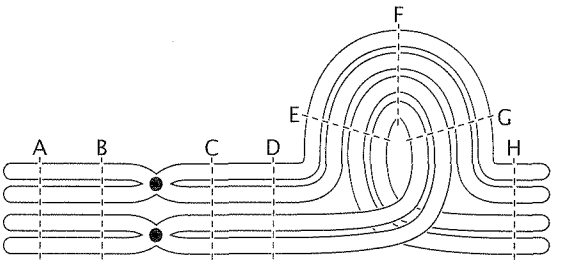
## Capítulo 9

**1.** Reordenamientos cromosómicos: una deleción es una pérdida de una parte de un cromosoma; una duplicación es la adición de una copia adicional de una parte de un cromosoma; y en una inversión, una parte de un cromosoma adopta una orientación inversa. Translocación: una parte de un cromosoma se incorpora en el interior de un cromosoma diferente (no homólogo).
Aneuploidía: pérdida o ganancia de uno o más cromosomas que provoca que el número de cromosomas se desvíe del *2n* o del complemento euploide normal.
Poliploidía: ganancia de juegos completos de cromosomas que hace que el número de cromosomas cambie de *2n* a *3n* (triploide), *4n* (tetraploide), etc.

**2.** La expresión de algunos genes se encuentra equilibrada con la expresión de otros genes; las proporciones de sus productos génicos, por lo general proteínas, deben mantenerse dentro de límites estrechos para el funcionamiento celular adecuado. Las copias adicionales de uno de estos genes determinan que ese gen se exprese en niveles proporcionalmente más altos y, de este modo, alteran el equilibrio de los productos génicos.

**5.** Una inversión paracéntrica no incluye el centrómero; una inversión pericéntrica incluye el centrómero.

**7.**




**9.** Al igual que las inversiones, las translocaciones pueden producir efectos fenotípicos si el punto de ruptura de la translocación afecta a un gen o si se altera la expresión de un gen cercano al punto de ruptura debido a la reubicación en un ambiente cromosómico diferente (un efecto de posición).

**13.** Una persona que tiene más de un cromosoma X mantiene solo un cromosoma X activo; todos los demás están inactivados en la forma de cuerpos de Barr a través de la compensación de la dosis. En comparación con otros cromosomas, el cromosoma Y es pequeño y contiene una cantidad relativamente escasa de genes; ninguno que sea esencial para el desarrollo o la viabilidad humana (después de todo, la mitad de todas las personas parecen manejarse muy bien sin un cromosoma Y).

**14.** El síndrome de Down primario es provocado por la no disyunción aleatoria y espontánea del cromosoma 21, que conduce a la trisomía 21. El síndrome de Down familiar aparece con mayor frecuencia como resultado de una translocación robertsoniana del cromosoma 21 con otro cromosoma, por lo general el cromosoma 14. Los portadores de la translocación no padecen síndrome de Down, pero sus hijos presentan una incidencia aumentada para el síndrome. Si el cromosoma translocado se segrega con el cromosoma 21 normal, el gameto presentará dos copias del cromosoma 21 y dará como resultado un niño con síndrome de Down familiar.

**15.** La disomía uniparental se refiere a la herencia de ambas copias de un cromosoma proveniente del mismo progenitor. Puede surgir desde el principio a partir de una condición de trisomía en la cual el embrión temprano pierde uno de los tres cromosomas y las dos copias restantes pertenecen al mismo progenitor.

**17.** En la autopoliploidía todos los conjuntos de cromosomas proceden de la misma especie. Los autopoliploides surgen a partir de la no disyunción mitótica o meiótica de todos los cromosomas. En la alopoliploidía, un individuo contiene los cromosomas de dos especies diferentes. Los alopoliploides surgen a través de la hibridación de dos especies relacionadas seguida por la no disyunción mitótica.

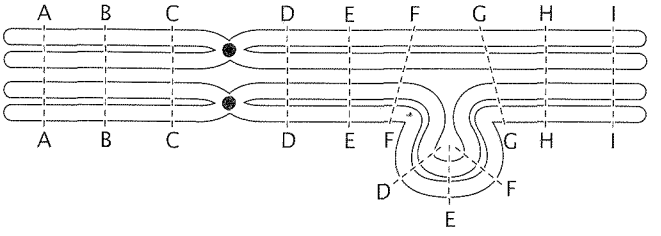
**19.** **(a)** Duplicaciones; **(b)** Poliploidía; **(c)** Deleciones; **(d)** Inversiones; **(e)** Translocaciones.

**20.** **(a)** Duplicación en tándem de AB; **(b)** Duplicación desplazada de AB; **(c)** Inversión paracéntrica de DEF; **(d)** Deleción de B; **(e)** Deleción de FG; **(f)** Inversión paracéntrica de CDE; **(g)** Inversión pericéntrica de ABC; **(h)** Duplicación e inversión de DEF; **(i)** Duplicación de CDEF, inversión de EF.

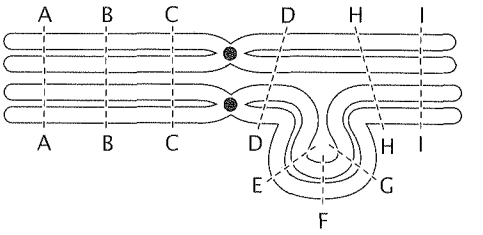
**23.** **(a)** 15; **(b)** 24; **(c)** 32; **(d)** 17; **(e)** 14; **(f)** 14; **(g)** 40; **(h)** 18.

**24.** **(a)** $^1/_3$ de hembras Notch de ojos blancos, $^1/_3$ de hembras de tipo silvestre y $^1/_3$ de machos de tipo silvestre; **(b)** $^1/_3$ de hembras Notch de ojos rojos, $^1/_3$ de hembras de tipo silvestre y $^1/_3$ de machos de ojos blancos; **(c)** $^1/_3$ de hembras Notch de ojos blancos, $^1/_3$ de hembras de ojos blancos y $^1/_3$ de machos de ojos blancos.

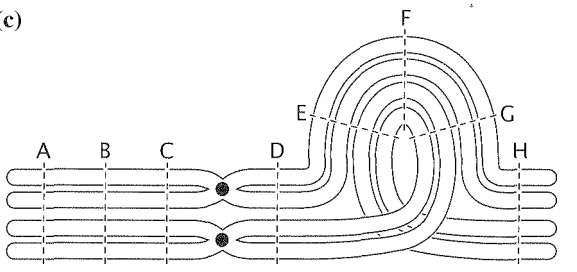
**29.** **(a)**



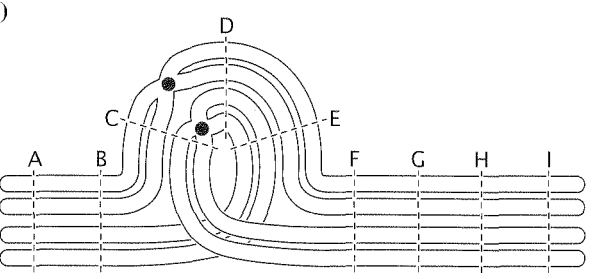

**(b)**




**(c)**

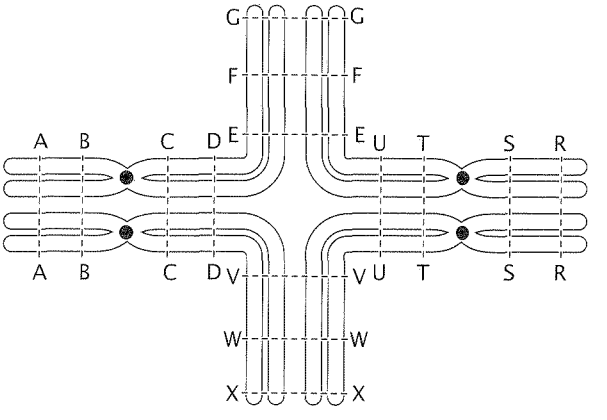



**(d)**

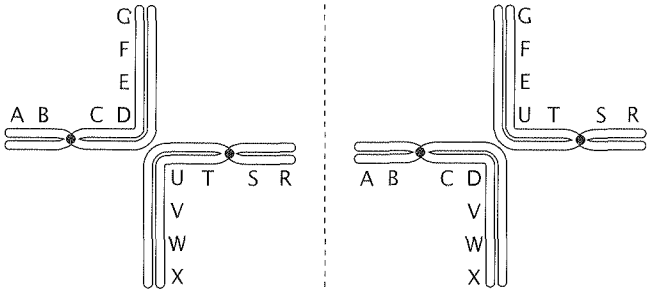



**32.**

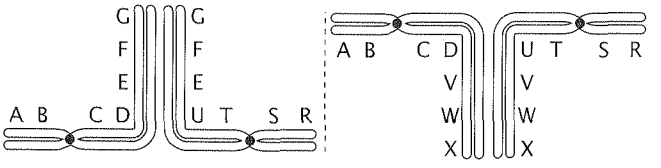
**(a)**



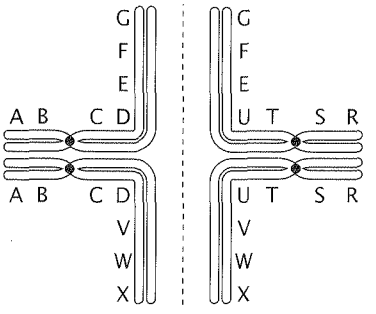
**(b)** Alternado:




Adyacente de tipo 1:




Adyacente de tipo 2:




**(c)** Segregación alternada: el gameto contiene ambos cromosomas normales o ambos cromosomas de translocación y son todos viables.

$$\underline{AB \bullet CDEFG} + \underline{RS \bullet TUVWX}$$

y

$$\underline{AB \bullet CDVWX} + \underline{RS \bullet TUEFG}$$

Segregación adyacente de tipo 1: el gameto contiene un cromosoma normal y uno por translocación, lo que da como resultado la duplicación de algunos genes y una deficiencia de otros.

$$\underline{AB \bullet CDEFG} + \underline{RS \bullet TUEFG}$$

y

$$\underline{AB \bullet CDVWX} + \underline{RS \bullet TUVWX}$$

Segregación adyacente de tipo 2 (rara): el gameto contiene un cromosoma normal y uno por translocación, con la duplicación de algunos genes y una deficiencia de otros.

$$\underline{AB \bullet CDEFG} + \underline{AB \bullet CDVWX}$$

y

$$\underline{RS \bullet TUVWX} + \underline{RS \bullet TUEFG}$$

**36.** La alta incidencia de síndrome de Down en la familia de Carlos y entre los parientes de Carlos es compatible con síndrome de Down familiar, causado por una translocación robertsoniana del cromosoma 21. Carlos y su hermana, quienes no se encuentran afectados, son portadores fenotípicamente normales de la translocación y tienen 45 cromosomas. A partir de la información brindada, no existe razón para sospechar que Beatriz, la mujer de Carlos, presenta alguna anormalidad cromosómica. Por consiguiente, es muy probable que la afirmación en la parte *d* sea correcta.

**37.** El hijo de Miguel y Susana puede haber heredado la enfermedad de Tay-Sachs por disomía uniparental. Una no disyunción en la meiosis II de la espermatogénesis puede haber producido un espermatozoide portador de dos copias del cromosoma que tiene el alelo de Tay-Sachs. Por tanto, la fertilización de un óvulo normal produciría un cigoto trisómico. La pérdida del cromosoma normal materno en la primera división mitótica produciría entonces un embrión en el cual las dos copias restantes del cromosoma tienen el alelo de Tay-Sachs proveniente de Miguel.

**39.** **(a)** Los diferentes tipos de gametos producidos por el hombre:
i) cromosoma 13 normal y cromosoma 22 normal
ii) cromosoma 13 + 22 translocado
iii) cromosoma 13 + 22 translocado y cromosoma 22 normal
iv) cromosoma 13 normal
v) cromosoma 13 normal y cromosoma 13 + 22 translocado
vi) cromosoma 22 normal

**(b)** Para los tipos de gametos enumerados en la parte *a:*
i) 13, 13, 22, 22; normal
ii) 13, 13 + 22, 22; portador de translocación
iii) 3, 13 + 22, 22, 22; trisomía 22
iv) 13, 13, 22; monosomía 22
v) 13, 13, 13 + 22, 22; trisomía 13
vi) 13, 22, 22; monosomía 13

**(c)** La mitad (50%).

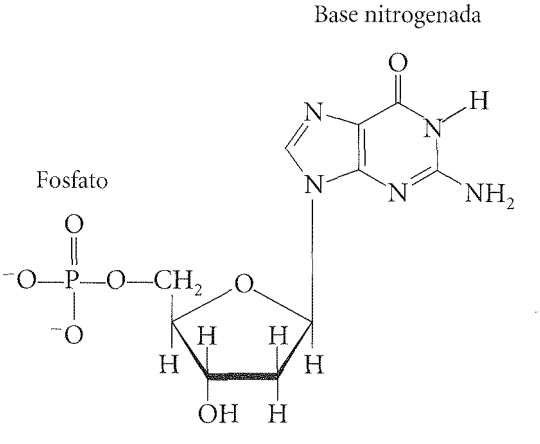
## Capítulo 10

**1.** El material genético debe (i) contener información completa, (ii) replicarse o ser replicado fielmente y (iii) codificar el fenotipo.

**3.** Los experimentos de Hershey y Chase en la década de 1950, con el empleo del bacteriófago T2 y bacterias *E. coli*, mostraron que el DNA es el material genético del bacteriófago. Los experimentos de Avery McLeod y McCarty demostraron que el material responsable de la transformación, identificado por primera vez por Griffiths, es el DNA.

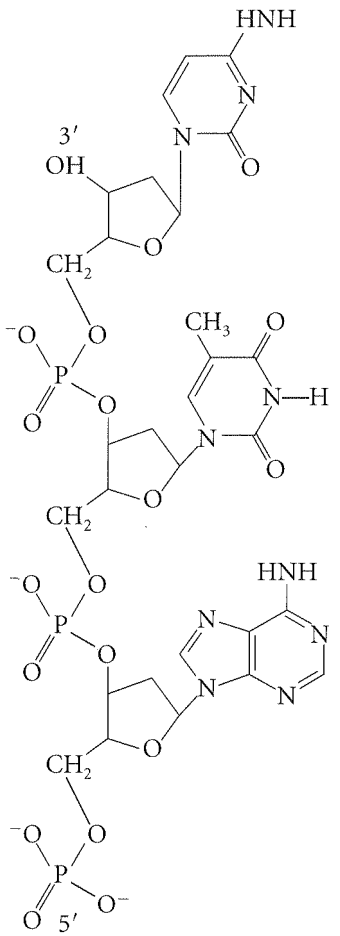
**5.** Hershey y Chase emplearon el isótopo radiactivo $^{32}P$ para demostrar que el DNA pasa a las nuevas partículas del fago en la reproducción de los fagos. Los fagos de la progenie, que se liberaban de las bacterias infectadas con los fagos marcados con $^{32}P$, emitían radiactividad correspondiente a $^{32}P$, lo que indicó que el fago infeccioso había pasado DNA a los fagos de la progenie.

**7.**




Desoxiguanosina 5′- fosfato (dGMP)

**10.**



**13.** El DNA no es una estructura rígida, estática e invariable. La variación local de la estructura del DNA se refiere a las variaciones reales que existen en la molécula de DNA. Por ejemplo, se describe que el B-DNA tiene un promedio de 10 bases por giro. Sin embargo, los valores reales pueden ser superiores o inferiores a 10, lo que depende de las condiciones ambientales.

**15.** La replicación, la transcripción y la traducción, los componentes del dogma central de la biología molecular.

**20.** **(a)** Las proteínas contienen azufre en el aminoácido cisteína y metionina. Sin embargo, las proteínas, típicamente no contienen fósforo (o lo contienen en cantidades muy limitadas debido a la fosforilación de ciertas proteínas por acción de las proteincinasas). El DNA contiene gran cantidad de fósforo, debido a su esqueleto de azúcar-fosfato, pero no contiene azufre. Hershey y Chase eligieron los isótopos $^{32}P$ y $^{35}S$ porque estos elementos radiactivos les permitirían distinguir entre proteínas y moléculas de DNA. Solo el DNA contendría el isótopo $^{32}P$ y solo las proteínas contendrían el isótopo $^{35}S$.
**(b)** No. Dado que tanto las proteínas como el DNA contienen cantidades significativas de carbono y oxígeno Hershey y Chase hubiesen sido incapaces de aislar solo moléculas de DNA o solo proteínas que contuvieran los isótopos radiactivos de esos elementos.

**23.** $5 \times 10^{20}$ pares de nucleóticos; $1{,}7 \times 10^{8}$ km.

**25.** Las relaciones en partes *b, c, e, g* y *h.*

**26.** Adenina, 15%; guanina , 35%; citosina, 35%.

**29.** **(a)** 100 000; **(b)** 83 333

**31.** No. El flujo de información predicho por el dogma central es del DNA al RNA y de éste a proteína. Una excepción a este dogma es la transcripción inversa, por la cual el RNA codifica DNA. Sin embargo, los biólogos no conocen en la actualidad un proceso por el cual la información fluya desde las proteínas en sentido inverso al DNA, lo que es un requisito en la teoría de la herencia de las características adquiridas.

**33.** 5'-CATTGACCGA-3'.....5'-TCGGTCAATG-3'
3'-GTAACTGGCT-5'.....3'-AGCCAGTTAC-5'

**36.** Si bien la composición química del material genético puede ser diferente de la del DNA, sus propiedades muy probablemente serán similares a las del DNA. Debe: i) contener información compleja, ii) replicarse o ser replicado fielmente y iii) codificar el fenotipo.

## Capítulo 11

**1.** El superenrollamiento se produce debido al enrollamiento excesivo (superenrollamiento positivo) o al desenrollamiento excesivo (superenrollamiento negativo) de la doble hélice de DNA cuando la molécula de DNA no tiene extremos libres, como por ejemplo en las moléculas de DNA circular, o cuando los extremos de la molécula de DNA están unidos a proteínas que impiden su rotación.

**3.** La estructura que forma la partícula central del nucleosoma contiene dos moléculas de cada histona H2A, H2B, H3 y H4, que forman un núcleo proteico con entre 145 y 147 pb de DNA alrededor del núcleo. Un cromatosoma contiene la partícula central del nucleosoma y una molécula de H1.

**6.** El centrómero es el punto en el que se insertan las fibras del huso durante la mitosis y la meiosis y es necesario para el movimiento de los cromosomas durante estas fases. Los centrómeros poseen secuencias de DNA centroméricas específicas a las que se unen las proteínas del cinetocoro. En algunas especies, como por ejemplo la levadura, el centrómero es compacto y solo posee 125 pb. En otras especies, como por ejemplo *Drosophila* y los mamíferos, el centrómero es más grande y abarca varios miles de pares de bases de DNA.

**7.** Los telómeros son los extremos estables de los cromosomas lineales de las células eucariontes e impiden su degradación por exonucleasas o la unión de los extremos de los cromosomas entre sí. Los telómeros también permiten la replicación de estos extremos. Las secuencias de DNA teloméricas están compuestas por repeticiones de una secuencia simple, que por lo general presenta la forma 5' $-C_n(A/T)_m$.

**9.** Las secuencias de DNA únicas, que solo aparecen como una copia o algunas copias en cada genoma haploide, constituyen la mayor parte de las secuencias codificadoras de proteínas y abarcan una gran cantidad de secuencias cuya función se desconoce. Las secuencias moderadamente repetitivas poseen entre varios cientos y varios miles de pares de bases de longitud y se repiten hasta varios miles de veces en cada genoma haploide. Algunos DNA moderadamente repetitivos están formados por genes fun-

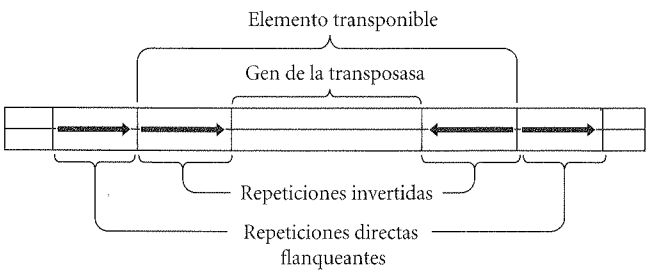
cionales que codifican rRNA y tRNA, pero la mayor parte corresponde a elementos transponibles y a remanentes de elementos transponibles.
Los DNA altamente repetitivos o DNA satélites están compuestos por agrupaciones de secuencias cortas de DNA (por lo general de menos de 10 pb de longitud) ubicadas unas tras otras y presentes entre cientos de miles y millones de veces en cada genoma haploide.

**11.** La mayoría de los elementos transponibles tienen repeticiones terminales invertidas y repeticiones directas cortas adyacentes. Los transposones replicativos utilizan un mecanismo de copia y pegado que consiste en la replicación del transposón y su inserción en un nuevo sitio, mientras que el transposón viejo queda en el sitio original. Los transposones no replicativos usan un mecanismo de corte y pegado que consiste en la escisión del transposón original y su traslado a una nueva localización.

**12.** Un retrotransposón es un elemento transponible que se traslada a través de un RNA intermediario. Esta estructura primero se transcribe en RNA. Luego una transcriptasa inversa codificada por el retrotransposón inverso transcribe el molde de RNA y lo transforma en una copia del transposón en forma de DNA, que entonces se integra a un sitio nuevo del genoma del huésped.

**13.** En primer lugar una transposasa crea muescas de cadena simple a cada lado del transposón y a cada lado de la secuencia que se va a transponer. En segundo lugar una DNA ligasa une los extremos libres del transposón con los extremos libres del DNA en el sitio de inserción. En tercer lugar se emplean los extremos 3' libres del DNA a cada lado del transposón para replicar la secuencia del transposón y formar una estructura de cointegración. En condiciones normales este paso utiliza las enzimas necesarias para la replicación del DNA, incluida la DNA polimerasa. La estructura de cointegración tiene dos copias del transposón y la secuencia específica al lado de cada copia. En cuarto lugar la estructura de cointegración sufre resolución, que implica la acción de enzimas resolvasas (como por ejemplo las utilizadas en la recombinación homóloga) que catalizan un entrecruzamiento dentro del transposón.

**14.**




**20.** La hipótesis de la función celular propone que los elementos transponibles cumplen una función en la célula o en el organismo, como por ejemplo la regulación de la expresión de los genes. La hipótesis de la variación genética sugiere que los elementos transponibles servirían para producir variedad genómica. Una mayor variedad de genes aceleraría la evolución por medio de la selección natural. La hipótesis del DNA "egoísta" sugiere que los elementos transponibles serían simples parásitos que solo cumplirían la función de replicarse y de diseminarse.

**21.** Los cromosomas de las células procariontes suelen ser circulares, mientras que los de las células eucariontes son lineales. Los cromosomas procariontes en general abarcan todo el genoma, mientras que cada cromosoma eucarionte posee solo una parte del genoma: el genoma de los eucariontes está distribuido en muchos cromosomas. Por lo general los cromosomas procariontes son más pequeños y tienen un solo origen de replicación del DNA. Los cromosomas eucariontes a menudo son mucho más grandes que los procariontes y contienen muchos orígenes de replicación del DNA. Los cromosomas procariontes típicos se condensan para formar los nucleoides, que tienen bucles de DNA compactos que forman los cuerpos densos. Los cromosomas eucariontes forman paquetes de DNA que integran los nucleosomas, que se enrollan en forma adicional y se empaquetan para formar estructuras de orden superior. El estado de condensación de los cromosomas eucariontes varía de acuerdo con el momento del ciclo celular.

**24.** **(a)** 30 millones; **(b)** $2{,}7 \times 10^8$ moléculas.

**25.** Mayor acetilación. Las regiones sensibles a la DNasa I están menos condensadas que las que no son sensibles a esta enzima y el DNA sensible está asociado con los nucleosomas en forma menos densa y se encuentra en un estado más abierto. Este tipo de estado se asocia con la acetilación de residuos de lisina en las colas N-terminales de la histona. La acetilación elimina la carga positiva del residuo de lisina y reduce la afinidad de la histona por los fosfatos con cargas negativas presentes en la estructura del DNA.

**28.** La molécula superior, con mayor porcentaje de pares de bases A – T, tendrá una temperatura de desnaturalización más baja que la de la molécula inferior, que tiene sobre todo pares de bases G – C. El par de bases A – T posee dos uniones hidrógeno y por ende es menos estable que el par de bases G – C, que tiene tres uniones hidrógeno.

**30.** La repetición directa flanqueante está escrita en negrita.
**(a)**
5' –ATTCGAACT**TGAC**(elemento transponible)**TGAC**CGATCA –3'
**(b)**
5' –ATT**CGAA** (elemento transponible)**CGAA**CTGACCGATCA –3'

**31.** Esta mosca podría ser homocigota (hembra) o hemicigota (macho) para un alelo del locus de los ojos blancos en el que se insertó un transposón. Las células de los ojos de estas moscas no pueden producir pigmento rojo. Durante el desarrollo del ojo el transposón puede trasladarse en forma espontánea fuera del locus de los ojos blancos y restablecer la función de este gen, lo que permitiría que la célula y su progenie mitótica produjeran pigmento rojo. La cantidad y el tamaño de los puntos rojos en los ojos dependen de si la transición se produjo durante un momento temprano del desarrollo del ojo.

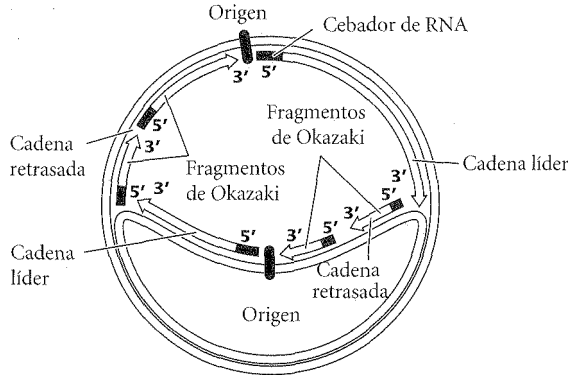
**33.** Sin un gen de transposasa funcional propio el transposón solo podría moverse si apareciera otro transposón del mismo tipo en la célula y fuera capaz de expresar una enzima transposasa funcional. Esta enzima transposasa reconoce las repeticiones invertidas y transpone su propio elemento junto con otras copias no autónomas del transposón que poseen las mismas repeticiones invertidas.

**34.** La cantidad de pares de bases entre las muescas escalonadas de cadena simple producidas por la transposasa en el sitio en el que se inserta el elemento transponible.

## Capítulo 12

**2.** Meselson y Stahl cultivaron células de *E. coli* en un medio que contenía el isótopo pesado del nitrógeno ($^{15}N$) durante varias generaciones. El $^{15}N$ se incorporó en el DNA de las células de *E. coli*. Luego se introdujo un medio con la forma común del nitrógeno ($^{14}N$) y se permitió el desarrollo de varios *ciclos celulares*. Se obtuvieron muestras en cada generación. Por medio de centrifugación de equilibrio en gradiente de densidad, Meselson y Stahl pudieron distinguir el DNA que contenía solo $^{15}N$ del que contenía solo $^{14}N$ o una mezcla de $^{15}N$ y $^{14}N$ porque el DNA con el isótopo $^{15}N$ era más "pesado". La mayor cantidad de $^{15}N$ en una molécula de DNA determinó que la molécula sedimentara en un sector más profundo en la centrifugación de equilibrio en gradiente de densidad. El DNA de las células cultivadas en el medio con $^{15}N$ solo produjo una banda en la posición esperada durante la centrifugación. Después de un ciclo de replicación en el medio con $^{14}N$ apareció una banda después de la centrifugación, pero ubicada en una posición intermedia entre la banda de DNA que solo contenía $^{15}N$ y la banda que solo contenía $^{14}N$. Después de dos ciclos de replicación, aparecieron dos bandas de DNA, una localizada en una posición intermedia con respecto a la banda correspondiente al DNA que solo contenía $^{14}N$ y a la banda que solo contenía $^{15}N$, y otra en la posición esperada para el DNA que solo poseía $^{14}N$. Estos resultados fueron compatibles con las predicciones de la replicación semiconservativa e incompatibles con las predicciones de las replicaciones conservativa y dispersiva.

**3.**




**7.** Desoxiadenosina trifosfato, desoxiguanosina trifosfato, desoxicitosina trifosfato y desoxitimidina trifosfato.

**10.** La primasa, una RNA polimerasa, sintetiza las moléculas de RNA cortas o cebadores que aportan un grupo 3'-OH al que la DNA polimerasa puede unir desoxirribonucleótidos para iniciar la replicación.

**13.** Tanto el DNA eucarionte como el bacteriano se replican en función de los siguientes principios básicos:
La replicación es semiconservativa.
Los orígenes de replicación sirven como puntos de partida para el proceso.
Un segmento corto de RNA denominado cebador aporta un grupo 3'-OH para que las DNA polimerasas comiencen la síntesis de una cadena nueva.
La síntesis se realiza en la dirección 5' a 3'.
La cadena molde se lee en dirección 3' a 5'.
Los desoxirribonucleósidos trifosfato son los sustratos.
La replicación es continua en la cadena líder y discontinua en la cadena retrasada.
La replicación en los eucariontes difiere de la replicación bacteriana en los siguientes aspectos:
Hay muchos orígenes de replicación por cromosoma.
Hay distintas DNA polimerasas que cumplen funciones diferentes.
Inmediatamente después de la replicación del DNA, los nucleosomas se ensamblan.

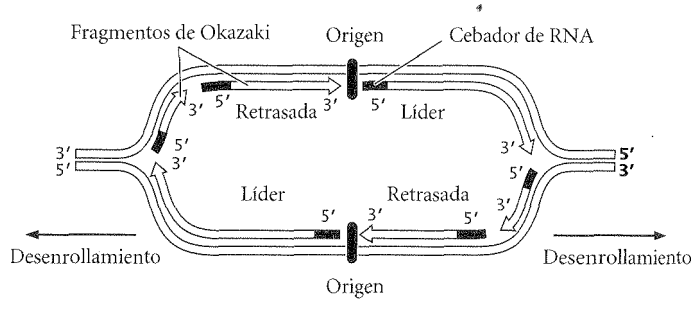
**15.** La proteína RecBCD, desenrolla la cadena doble de DNA y puede cortar cadenas de nucleótidos.
La proteína RecA permite que una cadena simple invada a la doble cadena de DNA; luego se desplaza una cadena de la doble hélice.
Las proteínas RuvA y RuvB promueven la migración de la rama en la recombinación homóloga.
La proteína RuvC es la resolvasa, una proteína que elimina las estructuras de Holliday por medio del corte del DNA.
La DNA ligasa repara las muescas o los cortes en el DNA.

**16.** Las cadenas del ácido nucleico de doble cadena extraterrestre deben ser paralelas entre sí, a diferencia del DNA de doble cadena antiparalelo de la Tierra. La replicación realizada por las DNA polimerasas de *E. coli* solo puede seguir la dirección 5' a 3', que implica la lectura del molde de 3' a 5'. Si la replicación se realiza de manera continua en ambas cadenas, las dos cadenas deben tener la misma dirección y ser paralelas.

**17.** Inmediatamente después de la transferencia no se detectará incorporación de $^{32}P$; después de un ciclo de replicación una cadena de cada molécula del DNA recién sintetizado poseerá $^{32}P$, mientras que la otra cadena solo tendrá fósforo no radiactivo; después de dos ciclos de replicación, el 50% de las moléculas de DNA tendrá $^{32}P$ en ambas cadenas, mientras que el 50% restante revelará $^{32}P$ en una cadena y fósforo no radiactivo en la otra cadena.

**19.** La replicación theta tardará 5 minutos y la replicación por círculos rodantes tardará 10 minutos.

**21.**




**22.** (**a**) Más errores en la replicación, (**b**) los cebadores no se eliminarían y (**c**) los cebadores eliminados no se reemplazarían.

**24.** Una mutación que destruye el factor permisivo en una línea celular dejaría a la célula incapaz de replicar sus cromosomas. Si una mutación hace que el factor permisivo de la replicación permanezca en el origen de replicación incluso después de la replicación, la línea celular tendría muchas copias de cada cromosoma.

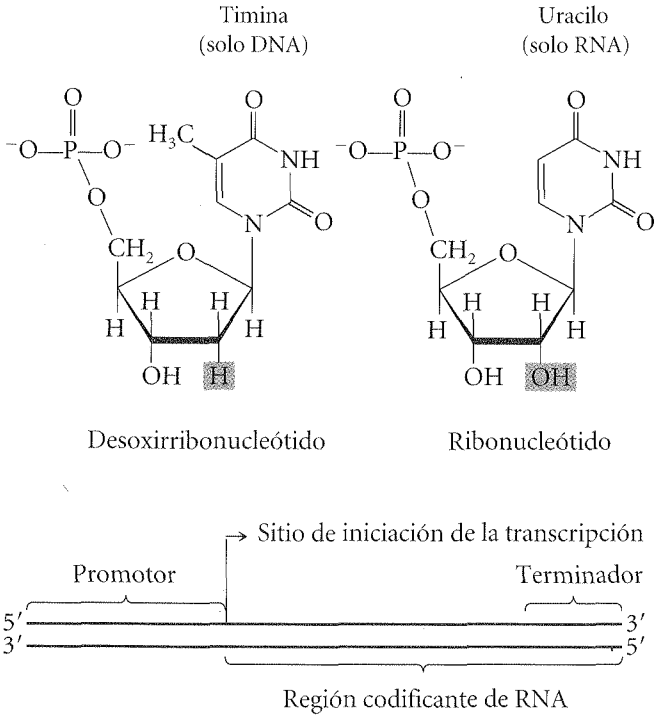
**27.** La proteína B podría ser necesaria para el inicio exitoso de la replicación en los orígenes de replicación. La proteína B está pre-

sente al comienzo de la fase S, pero desaparece hacia el final de esta fase. La proteína A podría ser responsable de eliminar o inactivar a la proteína B. Cuando los niveles de proteína A aumentan, los niveles de proteína B disminuyen e impiden el desarrollo de otros eventos de iniciación. Cuando la proteína A está mutada, no puede inactivar a la proteína B y se pueden iniciar ciclos sucesivos de replicación debido a la presencia de niveles elevados de proteína B. Cuando la proteína B está mutada, no puede contribuir a la iniciación, lo que determina la suspensión de la replicación.

## Capítulo 13

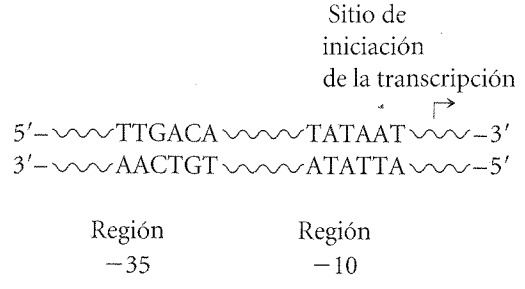
**1.** Tanto el RNA como el DNA son polímeros de nucleótidos que se mantienen unidos por enlaces fosfodiéster. Un nucleótido de RNA contiene azúcar ribosa mientras que uno de DNA contiene desoxirribosa. El RNA contiene uracilo pero no timina y el DNA contiene timina pero no uracilo. Un polinucleótido de RNA típico posee una sola cadena aun cuando las moléculas de RNA pueden aparearse con otras secuencias complementarias. Las moléculas de DNA casi siempre poseen dos cadenas.

**3.**




**6.** La RNA polimerasa I transcribe rRNA, la RNA polimerasa II transcribe pre-mRNA y algunos snRNA y la RNA polimerasa III transcribe moléculas de RNA pequeñas como rRNA 5S, tRNA y algunos RNA nucleares pequeños.

**8.**




**11.** Los promotores son fundamentales para la unión de los factores de transcripción general con el RNA. Los intensificadores incrementan o estimulan la transcripción. Típicamente, los promotores se encuentran cerca del sitio de iniciación de la transcripción y son extremadamente dependientes de la posición en que se hallan mientras que los intensificadores pueden actuar a cierta distancia de un gen y lo hacen en forma independiente de su posición y de su dirección.

**15.** La proteína de unión a la caja TATA (TBP) une a la mayoría de los promotores eucariontes a esa caja y determina la posición del sitio activo de la RNA polimerasa sobre el sitio de iniciación de la transcripción.

**16.** La transcripción y la replicación son semejantes porque ambas utilizan un molde de DNA, sintetizan moléculas que son complementarias y antiparalelas al molde y lo hacen en dirección 5' a 3', utilizan nucleótidos trifosfatos como sustratos y emplean complejos de proteínas y enzimas necesarios para la catálisis.
La transcripción difiere de la replicación en que sintetiza en forma unidireccional una sola cadena de ácido nucleico; su iniciación no requiere un cebador, está sujeta a numerosos mecanismos reguladores y cada gen se transcribe en forma separada.
La replicación difiere de la transcripción en que sintetiza en forma bidireccional ácidos nucleicos de cadena doble y en que utiliza orígenes de replicación.

**19.** Semejanzas: 1) ambas utilizan moldes de DNA, 2) el molde de DNA se lee en dirección 3'→ 5', 3) la cadena complementaria se sintetiza en dirección 5'→ 3' y es antiparalela a la cadena molde, 4) ambas utilizan trifosfatos como sustratos y 5) sus acciones son intensificadas por proteínas accesorias.
Diferencias: 1) la RNA polimerasa utiliza ribonucleósidos trifosfatos como sustratos mientras que la DNA polimerasa usa desoxirribonucleótidos trifosfatos, 2) las DNA polimerasas necesitan un cebador que les permita contar con un grupo 3'-OH para poder comenzar la síntesis mientras que las RNA polimerasas no requieren cebadores para iniciarla, y 3) la RNA polimerasa solo sintetiza una copia de una de las cadenas de DNA mientras que la DNA polimerasa sintetiza copia de ambas cadenas.

**22.** 5'- AUAGGCGAUGCCA-3'

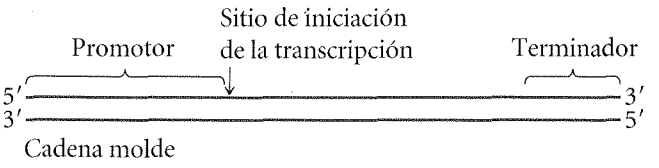
**26.** **(a)** Una mutación en la posición -8 probablemente afectaría la secuencia consenso -10 (TATAAT), que se centra en la posición -10. Esta secuencia consenso es necesaria para la unión con la RNA polimerasa. Se presume que una mutación en ese sitio produciría una disminución de la transcripción.

**(b)** Una mutación en la región -35 podría afectar la unión del factor sigma al promotor. Las desviaciones del consenso siempre regulan en menos la transcripción y de ese modo ésta se ve disminuida o inhibida.

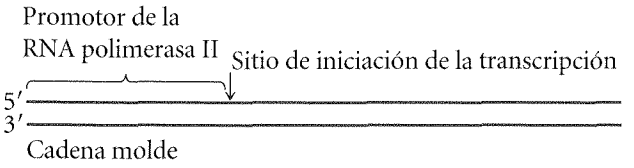
**(c)** La región -20 se localiza entre las secuencias consenso de un promotor de *E. coli*. Aunque la holoenzima pueda cubrir el sitio, es poco probable que una mutación ejerza algún efecto sobre la transcripción.

**(d)** Una mutación en el sitio de iniciación debería tener poco efecto sobre la transcripción. La posición del sitio de iniciación en relación con el promotor es más importante que la secuencia en ese sitio.

**29. (a)**




**(b)**




**31.** **(a)** Dado que la proteína rho desempeña un papel en la terminación de la transcripción no debería afectar la iniciación ni la elongación. Por este motivo es esperable que haya transcripción.
**(b)** En ausencia de la proteína rho cabe esperar que la transcripción continúe más allá del sitio de terminación normal de los terminadores dependientes de rho, lo que produce moléculas de mayor longitud que la habitual.
**(c)** Solo las moléculas de RNA producidas a partir de genes que utilizan una terminación dependiente de rho deben ser más largas. Los genes que son terminados por medio de terminaciones independientes de rho no deben ser afectados.
**(d)** Es esperable encontrar algunas moléculas de RNA de mayor longitud que lo normal. Solo los genes que utilizan terminaciones dependientes de rho no terminarían en el sitio normal y por ende producirían moléculas de RNA de mayor longitud.
**(e)** El RNA sería copiado a partir de una única cadena debido a que la proteína rho no afecta la iniciación de la transcripción ni la elongación.

**33.** Si la TBP no se une a la caja TATA los genes con estos promotores se transcribirán en muy bajos niveles o no lo harán. Como la caja TATA es el elemento promotor presente con mayor frecuencia en las unidades de transcripción de la RNA polimerasa II y se encuentra en algunos promotores de la RNA polimerasa III, la transcripción disminuirá en forma significativa. Es probable que la ausencia de proteínas codificadas por esos genes ocasione la muerte celular.

**37.** Cuando se intercambiaron TFIIE y TFIIH en forma individual se alteraron los niveles de transcripción. En cambio, estos niveles no se afectaron cuando el intercambio de TFIIE y TFIIH se realizó en forma apareada, lo que sugiere que deberían interactuar para promover la transcripción o que la ausencia de su interacción la inhibiría. Se obtuvieron resultados similares mediante el intercambio por pares de TFIIB y RNA polimerasa, lo que sugiere que esta interacción también es necesaria para la transcripción. Además, el intercambio de TFIIB y RNA polimerasa desplazó el sitio de iniciación de la transcripción, lo que indica que el TFIIB desempeña algún papel en el posicionamiento de la RNA polimerasa sobre el propio sitio de transcripción.

## Capítulo 14

**1.** De acuerdo con el concepto de colinealidad, el número de aminoácidos de una proteína debería ser proporcional al número de nucleótidos en el gen que codifica la proteína. En las bacterias este concepto casi se cumple por completo. Sin embargo, en los eucariontes largas regiones de secuencias de DNA no codificantes están intercaladas con las secuencias codificantes. Por tanto, el concepto de colinealidad no se cumple en el nivel del DNA.

**3.** El grupo de intrones I se encuentran en los genes de rRNA y algunos genes de los bacteriófagos. Los intrones del grupo II se encuentran en los genes que codifican proteínas en mitocondrias, cloroplastos y algunas eubacterias. Los intrones del pre-mRNA nuclear se encuentran en las regiones que codifican proteínas del núcleo. Los intrones del RNA de transferencia se encuentran en los genes de tRNA.

**4.** La región 5' no traducida, que contiene la secuencia de Shine-Dalgarno; la región codificante para proteínas y la región 3' no traducida.

**6.** **(a)** El extremo 5' del mRNA eucarionte se modifica por la adición del cap 5'. El cap 5' consiste en un nucleótido de guanina adicional (unido entre 5' y 5' a la molécula del mRNA) que se metila en la posición 7 de la base y de las bases adyacentes cuyos azúcares están metilados en los grupos 2'-OH.
**(b)** A comienzo se elimina el fosfato terminal de los tres fosfatos 5' unidos al extremo de la molécula de mRNA. Luego, se pega un nucleótido de guanina al extremo 5' del mRNA mediante un enlace fosfato 5' a 5'. Después, el grupo metilo se une a la posición 7 de la base guanina. Las ribosas de los nucleótidos adyacentes también pueden estar metiladas en los grupos 2'-OH.
**(c)** El cap 5' se une al ribosoma y a la molécula de mRNA. El cap 5' puede aumentar la estabilidad del mRNA en el citoplasma y es necesario para el corte y empalme eficiente del intrón más cercano al extremo 5' de la molécula de premRNA.

**8.** El empalmosoma está formado por cinco pequeñas ribonucleoproteínas (snRNP). El corte y empalme de los intrones del premRNA ocurre dentro del empalmosoma.

**11.** La edición del RNA altera la secuencia de la molécula de RNA después de la transcripción, sea por la inserción, la deleción o la modificación de los nucleótidos dentro del transcripto. Los RNA guías proporcionan moldes para la alteración de los nucleótidos presentes en las moléculas de RNA que están sometidas a edición y son complementarios con las regiones dentro de la molécula de RNA preeditada. En estas regiones complementarias los RNA guía aparean sus bases con la molécula preeditada de RNA y los nucleótidos de la región apareada se alteran.

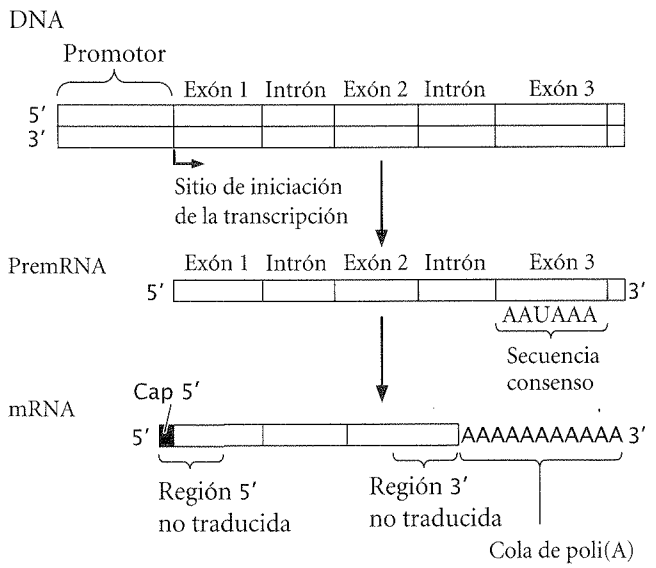
**12.** Los diferentes tipos de procesamiento son la adición del cap 5' al extremo 5' del pre-mRNA, el corte del extremo 5' en un sitio que se encuentra hacia la dirección 3' con respecto a la secuencia consenso AAUAAA del último exón, la adición de la cola de poli(A) al extremo 3' del mRNA inmediatamente después del corte y la remoción de los intrones (corte y empalme).

**13.** El corte del RNA precursor a moléculas más pequeñas; la remoción o el recorte de los nucleótidos en los extremos 5' y 3' de los tRNA y la alteración de las bases estándar por enzimas que modifican estas bases.

**15.** La mayor parte de los rRNA se sintetizan como RNA precursores grandes procesados por metilación, corte y recorte para producir las moléculas de mRNA maduro.

**18.** El gran tamaño del gen de la distrofina se debe a la presencia de muchas secuencias intervinientes o intrones dentro de la región codificante del gen. El corte de estos intrones, mediante el proceso de corte y empalme de RNA, da como resultado el mRNA maduro que codifica la proteína distrofina.

**20.** (**a**) La región 5' no traducida se encuentra en dirección al extremo 5' con respecto al sitio de iniciación de la traducción. En las bacterias el sitio de unión al ribosoma, o secuencia Shine-Dalgarno, se encuentra dentro de la región 5' no traducida. Sin embargo, el mRNA eucarionte no tiene una secuencia equivalente, y el ribosoma eucarionte se une al cap 5' de la molécula de mRNA.
(**b**) El promotor es la secuencia de DNA reconocida y unida por el aparato de transcripción para iniciar la transcripción.
(**c**) La secuencia consenso AAUAAA, que se encuentra en dirección 3' con respecto a la zona codificante del gen, determina la localización del sitio de corte 3' en la molécula de pre-mRNA.
(**d**) El sitio de iniciación de la transcripción inicia la región codificante del gen y se encuentra localizado entre 25 y 30 nucleótidos en dirección 3' con respecto a la caja TATA.
(**e**) La región 3' no traducida es una secuencia de nucleótidos localizada en el extremo 3' del mRNA y no traducida a proteína. Sin embargo, afecta la traducción y estabilidad de la molécula de mRNA.
(**f**) Los intrones son secuencias no codificantes de DNA que se interponen dentro de la región codificante de un gen.
(**g**) Los exones son las regiones codificantes de un gen.
(**h**) Se añade una cola poli(A) al extremo 3' del premRNA. La cola afecta la estabilidad del mRNA.
(**i**) El cap 5' funciona en la iniciación de la traducción y en la estabilidad del mRNA.




**22.** (**a**) La deleción de la secuencia consenso AAUAA debería evitar la unión del factor de corte y poliadenilación (CPSF) y resultar así en un premRNA que no se poliadenila, lo que a su vez afectará la estabilidad y la traducción del mRNA.
(**b**) La deleción del cap. 5' causaría que no pudiera cortarse el intrón más cercano al cap. 5'. Por último, la eliminación del cap. afectaría la estabilidad del premRNA, así como su capacidad para traducirse.
(**c**) La poliadenilación incrementa la estabilidad del mRNA. Si se eliminara del premRNA, entonces, éste se degradaría rápidamente por la acción de las nucleasas citoplasmáticas.

**25.** La estabilidad del mRNA depende de las proteínas que se unen a la cola de poli(A). Si las proteínas son incapaces de unirse a la cola, entonces, los mRNA que contienen colas de poli(A) se degradarán mucho más rápidamente dentro de las células.

**26.** (**a**) Los RNA permanecerían sin corte y empalme e intactos. La unión de U1 al sitio de corte y empalme 5' es el primer paso en la reacción de corte y empalme, necesario para que ocurran los pasos siguientes.
(**b**) Los RNA permanecerán sin corte y empalme e intactos, pero U1 se uniría al sitio de corte y empalme 5'. La unión de U2 al sitio de ramificación es el segundo paso en la reacción de corte y empalme; sin U2 no podrían ocurrir reacciones adicionales.
(**c**) Los RNA permanecerían sin ser cortados y empalmados e intactos, pero, con U1 y U2 unidos. El dímero U6-U4 y el U5 forman un complejo catalítico. Una mezcla que careciera de cualquiera de estos snRNP no sería catalíticamente activa.
(**d**) Lo mismo que el inciso *c*.
(**e**) Lo mismo que el inciso *c*.

## Capítulo 15

**2.** Nirenberg y Matthaei usaron los métodos de homopolímeros y copolímeros.
Ventajas: al usar un sistema de síntesis de proteínas libre de células fueron capaces de determinar los aminoácidos codificados por cada homopolímero y así, los aminoácidos especificados por los codones UUU, AAA, CCC y GGG.
Desventajas: el método del homopolímero proporcionó las especificidades de unos pocos codones. El método del copolímero dependió de la incorporación al azar de los nucleótidos, que no siempre ocurre. Un problema adicional fue que la secuencia de bases del codón no podía determinarse. La redundancia del código creó dificultades porque varios codones diferentes especificaban el mismo aminoácido.
Nirenberg y Leder mezclaron ribosomas unidos a RNA cortos, de secuencias conocidas, con tRNA cargados. La mezcla se pasó a través de un filtro de nitrocelulosa al cual se adherían los tRNA que se apareaban a los complejos ribosoma-mRNA. Luego, determinaron los aminoácidos unidos a los tRNA pegados.
Ventaja: se identificaron más de 50 codones mediante esta metodología.
Desventaja: no todos los tRNA y los codones pueden identificarse con este método.
Khorana sintetizó moléculas de RNA de secuencias repetitivas conocidas y empleó un sistema de síntesis proteica libre de células para producir proteínas de aminoácidos alternantes.
Ventajas: determinó aminoácidos codificados por secuencias repetidas.
Desventajas: el procedimiento no especificaría cuál codón codifica un aminoácido dado.

**4.** En los codones sinónimos que difieren solo en la tercera posición del nucleótido el apareamiento "tambaleante" de bases no estándar con los anticodones conduciría a que el aminoácido correcto se insertara en la proteína.

**5.** (**a**) El marco de lectura se refiere a cada forma distinta en la cual el grupo de tres nucleótidos, o codón, puede leerse en una secuencia de nucleótidos. Para cada secuencia de nucleótidos hay potencialmente tres conjuntos de codones –tres maneras en las cuales la secuencia puede leerse en grupos de tres nucleótidos– que pueden especificar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido.

(**b**) En el código superpuesto un único nucleótido se incluiría en más de un codón. El resultado para una secuencia de nucleótidos sería que más de un tipo de polipéptido podría codificarse dentro de esas secuencias.
(**c**) En un código no superpuesto un único nucleótido es parte solo de un codón. En una secuencia de RNA el resultado es la producción de un único tipo de polipéptido.
(**d**) Un codón de iniciación establece el marco de lectura apropiado y especifica el primer aminoácido de la cadena proteica. Típicamente el codón de iniciación es AUG. Sin embargo, GUG y UUG también sirven en ocasiones como codones de iniciación.
(**e**) El codón de terminación señala la terminación de la traducción en el extremo de la molécula proteica. Los tres tipos de codones de terminación –UAA, UAG y UGA– también se conocen como codones de terminación o codones sin sentido. Estos codones no codifican aminoácidos.
(**f**) Un codón con sentido es un grupo de tres nucleótidos que codifican un aminoácido. Sesenta y un codones con sentido codifican los 20 aminoácidos que se encuentran comúnmente en las proteínas.
(**g**) Al final de la traducción se añade un codón sin sentido o codón de terminación. Los codones sin sentido no codifican aminoácidos.
(**h**) En un código universal cada codón especifica el mismo aminoácido en todos los organismos. El código genético es casi, pero no completamente, universal. La mayoría de las excepciones se encuentran en las mitocondrias.
(**i**) La mayoría de los codones son universales (o casi universales) en el sentido de que especifican los mismos aminoácidos en casi todos los organismos. Sin embargo, hay excepciones en las cuales un codón tiene significados diferentes en diferentes organismos.

**7.** Para cada uno de los 20 aminoácidos distintos que se encuentran comúnmente en las proteínas, una aminoacil-tRNA sintasa une en forma covalente el aminoácido a la molécula de tRNA.

**10.** Se han identificado tres factores de elongación en las bacterias: EF-TU, EF-TS y EF-G. EF-TU une GTP, el que a su vez une un tRNA cargado con un aminoácido para formar un complejo tripartito. El tRNA cargado es entregado al ribosoma en el sitio A. En el proceso de entrega, el GTP unido al EF-TU es cortado para formar un complejo EF-TU-GDP. El EF-TS regenera al EF-TU-GTP. El factor de elongación EF-G une GTP y es necesario para la translocación o el movimiento del ribosoma a lo largo del mRNA durante la traducción.

**15.** Una diversidad de antibióticos se unen al ribosoma e inhiben la síntesis proteica en diferentes pasos de la traducción. Algunos antibióticos, como la estreptomicina, se unen a la subunidad pequeña e inhiben la iniciación de la traducción. Otros antibióticos, como el cloranfenicol, se unen a la subunidad grande y bloquean la elongación del péptido, lo que evita la formación del enlace peptídico. Antibióticos como la tetraciclina y la neomicina se unen al ribosoma cerca del sitio A y tienen efectos distintos. Las tetraciclinas bloquean la entrada de los tRNA cargados al sitio A, mientras que la neomicina induce errores de traducción. Por último, algunos antibióticos como la eritromicina bloquean la translocación del ribosoma a lo largo del mRNA.

**17.** Sobre la base de la capacidad de las cepas mutantes de crecer en sustratos dados las mutaciones pueden separarse en cuatro grupos.
Los mutantes del grupo I (*trp*-1, *trp*-10, *trp*-11, *trp*-9, *trp*-6 y *trp*-7), que pueden crecer solo en medio mínimo suplementado con triptófano.
Los mutantes del grupo 2 (*trp*-3), que pueden crecer en medio mínimo suplementado con triptófano o indol.
Los mutantes del grupo 3 (*trp*-2 y *trp*-4), que pueden crecer en medio mínimo suplementado con triptófano, indol o indol glicerol fosfato.
Los mutantes del grupo 4 (*trp*-8), que pueden crecer en medio mínimo suplementado con la adición de triptófano, indol, indol glicerol fosfato o ácido antranílico.

| Grupo 4 | | Grupo 3 | | Grupo 2 | Grupo 1 |
|---|---|---|---|---|---|
| Precursor | → Ácido antranílico | → 12 indol glicerol fosfato | → | indol | → triptófano |

**19.** (**a**) 1; (**b**) 2; (**c**) 3; (**d**) 3; (**e**) 4

**21.** (**a**) Amino-fMet-Phe-Lys-Phe- Lys- Phe-Carboxilo
(**b**) Amino-fMet- Tyr-Ile-Tyr-Ile-Carboxilo
(**c**) Amino-fMet-Asp-Glu-Arg-Phe-Leu-Ala-Carboxilo
(**d**) Amino-fMet-Gly-Carboxilo (el codón de terminación UAG sigue al codón de glicina)

**23.** Hay dos secuencias posibles:

| | |
|---|---|
| mRNA: | 5'- AUGUGGCAU-3' |
| Cadena molde de DNA: | 3'-TACACCGTA-5' |
| Cadena no molde de DNA: | 5'-ATGUGGCAT-3' |

y

| | |
|---|---|
| mRNA: | 5'-AUGUGGCAC-3' |
| Cadena molde de DNA: | 3'-TACACCGTG-5' |
| Cadena no molde de DNA: | 5'ATGTGGCAC-3' |

**25.** (**a**) 3-CCG- 5'o 3'-UCG-5'; (**b**) 3'-UUC-5'; (**c**) 3'-AUU- 5' o 3'-UUU-5' o 3'-CUU-5'; (**d**) 3'-ACC-5' o 3'-GCC-5; (**e**) 3' -GUC-5'.

**31.** (**a**) La ausencia de IF-1 disminuiría la cantidad de proteína sintetizada. IF-1 promueve la disociación de las subunidades ribosómicas grande y pequeña. Se iniciaría la traducción, pero a una velocidad más lenta dado que se unirían más subunidades ribosómicas pequeñas a las subunidades ribosómicas grandes.
(**b**) No ocurriría traducción alguna. IF-2 es necesario para la iniciación de la traducción. La carencia de IF-2 evitaría que el fMet-tRNA$^{fMet}$ fuera entregado a la subunidad ribosómica pequeña y se bloqueara así la traducción.
(**c**) Si bien la traducción sería iniciada por la entrega de metionina al complejo ribosoma-mRNA, no se entregarían otros aminoácidos al ribosoma. EF-TU, que se une al GTP y al tRNA cargado, es necesario para la elongación. Este complejo tripartito entra en el sitio A del ribosoma. Si no hay EF-TU, el tRNA cargado no entrará en el sitio A y se detendrá la traducción.
(**d**) EF-G es necesario para la translocación del ribosoma junto con el mRNA en dirección 5' a 3'. Cuando se ha formado un enlace peptídico entre Met y Pro, la carencia de EF-G evitará el movimiento del ribosoma a lo largo del mRNA, y por tanto, no se leerán codones nuevos. La formación del dipéptido Met-Pro no requiere el EF-G.
(**e**) Los factores de liberación reconocen los codones de terminación y promueven el corte del péptido desde el tRNA en el sitio P.

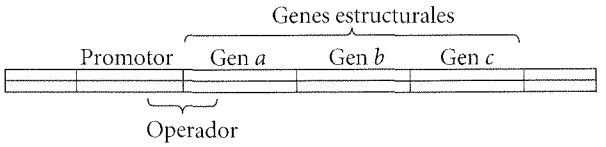
La ausencia de factores de liberación evitaría la terminación de la traducción en el codón de terminación.
(**f**) Se requiere ATP para que los tRNA se carguen con los aminoácidos por acción de las tRNA sintasas. Sin ATP no ocurrirá la carga y no habrá aminoácidos disponibles para la síntesis proteica.
(**g**) Se requiere GTP para la iniciación elongación y terminación de la traducción. Si no hay GTP, no ocurrirá la síntesis de proteínas.

**34.** (**a**) Los datos sugieren que la iniciación de la traducción se produce por un barrido del ribosoma en busca de la secuencia de iniciación adecuada.
(**b**) Se esperará escasa o ninguna síntesis proteica.

## Capítulo 16

**1.** La estructura del gen, la transcripción, el procesamiento del mRNA, la estabilidad del mRNA, la traducción y la modificación de las proteínas.

**2.**




**4.** El operón *lac* consiste en tres genes estructurales: *lacZ, lacY* y *lac A*. El gen *lacZ* codifica la enzima β-galactosidasa, que corta al disacárido lactosa en galactosa y glucosa y convierte la lactosa en alolactosa. El gen *lacY* codifica la permeasa de lactosa, una enzima necesaria para el paso de la lactosa a través de la membrana de *E. coli*. El gen *lacA* codifica la enzima tiogalactósido transacetilasa, cuya función en el metabolismo de la lactosa aún no está determinada. Los tres genes tienen en común una región promotora y operadora superpuesta. En dirección 5' con respecto al operón de lactosa se encuentra el gen *lacI*, que codifica el represor del operón *lac*. El represor se une en la región del operador e inhibe la transcripción del operón *lac* al evitar que la RNA polimerasa inicie en forma exitosa la transcripción.
Cuando hay lactosa en las células, la β-galactosidasa convierte parte de ella a alolactosa, la que se une al represor *lac* y altera su forma y reduce la afinidad del receptor por el operador. Si el represor no se une al operador, la RNA polimerasa puede iniciar la transcripción de los genes estructurales *lac* a partir del promotor *lac*.

**6.** La atenuación es la terminación de la transcripción antes de que los genes estructurales de un operón se hayan transcripto. La atenuación resulta de la formación de una horquilla de terminación o un atenuador.
Los dos tipos de estructuras secundarias formadas por el UTR 5′ del mRNA del operón *trp*. Uno de ellos permite la transcripción y el otro la termina.
Cuando los niveles de triptófano son altos, la región 3 se aparea con la región 4 para formar la estructura de horquilla atenuadora y se detiene la transcripción. Cuando los niveles de triptófano son bajos la región 2 se aparea con la región 3 para formar una horquilla antiterminadora, lo que permite que la transcripción avance a través de los genes estructurales.

**7.** Las moléculas del RNA antisentido son complementarias a otras secuencias de DNA o de RNA. En las bacterias, las moléculas de RNA antisentido pueden unirse a una región complementaria en la UTR 5' de la molécula de RNA y bloquear la unión del ribosoma al mRNA y detener de esta forma la traducción.

**10.** Los cambios en la estructura de la cromatina pueden resultar en represión o estimulación de la expresión genética. La acetilación de las histonas aumenta la transcripción. La reacción inversa, la desacetilación, restablece la represión. Los complejos remodeladores de cromatina se unen en forma directa al DNA; alteran la estructura de la cromatina sin acetilar las histonas y permiten que la transcripción se inicie al determinar que los promotores estén accesibles para los factores de transcripción. La metilación de las secuencias de DNA reprime la transcripción. La desmetilación de las secuencias de DNA a menudo aumenta la transcripción.

**15.** La cantidad total de proteína sintetizada depende de la cantidad de mRNA disponible para la traducción. La cantidad de mRNA disponible depende de las tasas de síntesis de mRNA y de su degradación.
La presencia del cap 5', la cola 3' de poli(A), la 5' UTR, la 3' UTR y la región codificante de una molécula de RNA afectan su estabilidad. Las proteínas que se unen a poli(A) se ligan a la cola 3' de poli(A). Contribuyen a la estabilidad de la cola y protegen al cap 5' a través de una interacción directa. Después que se ha eliminado un número crítico de nucleótidos de adenina de la cola la protección se pierde y se elimina el cap 5'. La eliminación del cap 5' permite que las nucleasas 5' a 3' degraden a mRNA.

**17.** *Arabidosis thaliana* tiene un ciclo de vida y características similares a las de otras plantas florales; puede autofertilizarse o fertilizarse en forma cruzada; es pequeña, lo que la vuelve útil en el ambiente de laboratorio, puede crecer con baja luz, lo que también resulta útil en ambientes de laboratorio, es una prolífica reproductora, cuando cada planta es capaz de producir entre 10 000 y 40 000 semillas, tiene alta tasa de germinación y un genoma pequeño (~125 millones de pares de bases) que se ha secuenciado por completo; tiene ecotipos o variantes que difieren en los genotipos y fenotipos; puede captar genes de otros organismos a través de un plásmido Ti.

**18.** Con frecuencia los genes bacterianos se agrupan en operones y se expresan coordinadamente a través de la síntesis de un mRNA poligénico único. Los genes eucariontes típicamente están separados, cada uno contiene su propio promotor y se transcribe en mRNA individuales. En las células eucariontes, la estructura de la cromatina desempeña un papel en la regulación génica. El proceso de iniciación de la transcripción es más complejo en los eucariontes que en las bacterias. En los eucariontes la iniciación requiere RNA polimerasa, factores de transcripción generales y activadores de la transcripción. La RNA polimerasa bacteriana está bloqueada o estimulada por la acción de proteínas reguladoras. Finalmente, en los eucariontes las proteínas activadoras pueden unirse a intensificadores presentes a una gran distancia del promotor y del gen estructural. Los intensificadores distantes son menos comunes en las bacterias.
La regulación de los genes bacterianos y eucariontes requiere la acción de represores y de activadores proteicos. Las cascadas de regulación génica, en las cuales la activación de un conjunto de genes afecta a otro conjunto de genes, están presentes tanto en eucariontes como en bacterias. La expresión de los genes reguladores a nivel de la transcripción es común a ambos tipos de células.

**19.** (**a**) Represor inactivo; (**b**) Activador activo; (**c**) Represor activo; (**d**) Activador inactivo.

**20.** (**a**) El operón nunca estará apagado y la transcripción ocurrirá todo el tiempo.
(**b**) El resultado será la expresión constitutiva y la transcripción ocurrirá todo el tiempo.

**22.** La RNA polimerasa se unirá escasamente al promotor *lac* y disminuirá de manera significativa la transcripción de los genes estructurales *lac*.

**25.** Véase el cuadro adjunto:

| | Lactosa ausente | | Lactosa presente | |
|---|---|---|---|---|
| **Genotipo de la cepa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** | **β-galactosidasa** | **Permeasa** |
| *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | – | – | + | + |
| *LacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | + | + | + | + |
| *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | + | + | + | + |
| *lacI*$^-$*lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^-$ | + | – | + | – |
| *lacI*$^-$ *lacP*$^-$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | – | – | – | – |
| *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^+$/ *lacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^-$ | – | – | + | + |
| *lacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$/ *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^-$ | + | + | + | + |
| *lacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^-$/ *lacI*$^-$ $^+$ *lacP*- *lacO*$^+$ *lacZ*- *lacY*$^+$ | – | – | + | – |
| *lacI* $^+$ *lacP*$^-$ *lacO*$^c$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^+$/ *lacI*$^-$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^-$ | – | – | + | – |
| *lacI*$^+$*lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$/ *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | – | – | + | + |
| *lacI*$^s$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^-$/ *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^+$ | – | – | – | – |
| *lacI*$^s$ *lacP*$^-$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^-$ *lacY*$^+$/ *lacI*$^+$ *lacP*$^+$ *lacO*$^+$ *lacZ*$^+$ *lacY*$^+$ | – | – | – | – |

**27.** El *lacI* codifica la proteína del represor *lac*, que se puede difundir dentro de la célula y unirse a cualquier operador. Por tanto, puede afectar la expresión de genes en la misma molécula o en moléculas distintas de DNA. El gen *lacO* codifica al operador. Afecta la unión de la DNA polimerasa al DNA y por ende afecta la expresión de genes solo de la misma molécula del DNA.

**28.** (**a**) Reprimible; (**b**) B es el gen regulador, D es promotor, A es el gen estructural para la enzima 1 y C es el gen estructural para la enzima 2.

**29.** (**a**) No hay expresión génica; (**b**) Los genes estructurales se transcribirán solo cuando los niveles de alanina sean bajos; (**c**) No hay transcripción; (**d**) No hay transcripción; (**e**) Ocurrirá la transcripción; (**f**) Ocurrirá la transcripción; (**g**) Ocurrirá la transcripción.

**33.** No se producirá proteína Tra y el embrión puede evolucionar solo a macho.

## Capítulo 17

**1.** Se observan mutaciones de la línea germinal en el DNA de las células germinales (reproductoras) y pueden transmitirse a los descendientes. Se observan mutaciones somáticas en el DNA de las células de tejido somático de un organismo y no pueden transmitirse a los descendientes.

**2.** Las mutaciones transicionales son el resultado de las sustituciones de bases de purina por purina o de pirimidina por pirimidina. Las transversiones son el resultado de las sustituciones de bases de purina por pirimidina y de pirimidina por purina. Las transiciones son más frecuentes porque las mutaciones espontáneas en los casos típicos conducen a mutaciones transicionales más que a transversiones.

**3.** La expansión por repeticiones de trinucleótidos aparecen cuando una mutación por inserción de DNA aumenta el número de co-

pias de una secuencia de repetición de trinucleótidos. Dentro de una familia dada, un tipo particular de repetición de trinucleótidos puede aumentar en número de una generación a la siguiente, aumentando la gravedad de la mutación en un proceso llamado anticipación.

**6.** Las mutaciones supresoras intergénicas restablecen el fenotipo de tipo silvestre. Sin embargo, no revierten la mutación original. La supresión es resultado de la mutación en un gen distinto del gen que contiene la mutación original. Como muchas proteínas interactúan con otras proteínas, la mutación original puede haber interrumpido la interacción proteína-proteína y la segunda mutación restablece la interacción. Otro tipo de supresión intergénica se debe a una mutación dentro de una región anticodón de una molécula de tRNA que permite el apareamiento con el codón que contiene la mutación original y la sustitución de un aminoácido funcional en la proteína.

**7.** La frecuencia de mutación se define como el número de mutaciones en una población de células o individuos. La tasa de mutación se expresa típicamente como el número de mutaciones por unidad biológica, por replicación o por división celular.

**8.** Se han propuesto dos tipos de eventos que podrían conducir a los errores de replicación del DNA: el apareamiento incorrecto debido a desplazamientos tautoméricos en los nucleótidos, y el apareamiento incorrecto a través de otras estructuras y tambaleo o flexibilidad de la molécula de DNA. La evidencia actual sugiere que el apareamiento incorrecto a través de otras estructuras y tambaleo es la causa más probable.

**10.** Los análogos de bases tienen estructuras similares a las de los nucleótidos y pueden incorporarse en el DNA en el curso de la replicación. Muchos de los análogos tienden a aparearse en forma incorrecta, lo que puede conducir a mutaciones. Se requiere la replicación del DNA para que las mutaciones inducidas por análogos de bases sean incorporadas en el DNA.

**13.** El sistema SOS es un sistema de reparación del DNA propenso a los errores que consiste por lo menos en 25 genes. La inducción del sistema SOS hace que se salteen las regiones de DNA dañado, lo que permite la replicación del DNA a través de las regiones dañadas. Sin embargo, la inserción de bases en la nueva cadena de DNA, en ausencia de bases en la cadena molde, conduce a un proceso de replicación menos exacto; por lo tanto ocurren más mutaciones.

**15.** Reparación de apareamiento incorrecto: repara los errores de replicación que son el resultado de apareamientos incorrectos de pares de bases. Las enzimas que reparan el apareamiento incorrecto reconocen las distorsiones en la estructura del DNA debidas a un apareamiento incorrecto y detectan la cadena recién sintetizada por su falta de metilación. El segmento distorsionado es escindido y la DNA polimerasa y la DNA ligasa rellenan la brecha.
Reparación directa: repara el daño del DNA al cambiar directamente el nucleótido dañado nuevamente por su estructura original.
Reparación por escisión de bases: escinde la base dañada y luego la reemplaza por el nucleótido entero.
Reparación por escisión de nucleótidos: se basa en las enzimas de reparación para reconocer distorsiones de la doble hélice de DNA. Estas enzimas escinden regiones dañadas al romper los enlaces fosfodiéster a cada lado de la región dañada. La DNA polimerasa rellena la brecha creada por la escisión.

**17.** Transversión; primera posición.

**18.** **(a)** Leucina, serina o fenilalanina; **(b)** Isoleucina, tirosina, leucina, valina o cisteína; **(c)** Fenilalanina, prolina, leucina o serina; **(d)** Metionina, fenilalanina, valina, arginina, triptófano, leucina, isoleucina, tirosina, histina o glutamina (también podría aparecer un codón de terminación).

**20.** Secuencia de aminoácidos: amino –Met-Thr-Gly-Asn-Gln-Leu-Tyr-Stop– carboxilo
**(a)** amino –Met-Thr-Gly-**Ser**-Gln- Leu-Tyr-Stop– carboxilo
**(b)** amino –Met-Thr-Gly-Asn-**Stop**– carboxilo
**(c)** amino –Met-Thr-**Ala-Ile-Asn-Tyr-Ile**– carboxilo
**(d)** amino –Met-Thr-Gly-Asn-**His**-Leu-Tyr-Stop– carboxilo
**(e)** amino –Met-Thr-**Thr**-Gly-Asn-Gln-Leu-Tyr-Stop– carboxilo
**(f)** amino –Met-Thr-**Gly**-Asn-Gln-Leu-Tyr-Stop– carboxilo

**22.** Cuatro de los seis codones Arg podrían mutarse por la sustitución de una única base para producir un codón Ser. Sin embrago, solo dos de los codones Arg mutados para formar codones Ser podrían ulteriormente ser mutados a una segunda posición por la sustitución de una única base para regenerar el codón Arg. En ambos casos, las mutaciones son transversiones.

| Codón Arg original | Codón Ser | Codón Arg restablecido |
|---|---|---|
| CGU | AGU | AGG o AGA |
| CGG | AGC | AGG o AGA |

**24.** No, la hidroxilamina no puede revertir las mutaciones sin sentido. La hidroxilamina modifica los nucleótidos que contienen citosina y puede conducir solo a mutaciones de transición GC a AT. En un codón de terminación, la transición GC a AT conduciría solo a un codón de terminación diferente.

**26.**

| Secuencia original | Secuencia mutada |
|---|---|
| 5'–ATGT–3' | 5'–ATAT–3' |
| 3'–TACA–5' | 3'–TATA–5' |

**29.** PFI1 produce transiciones, PFI2 produce transversiones o deleciones grandes, PFI3 produce transiciones y PFI4 produce inserciones o deleciones de una única base.

**30.** El reproductor de plantas debe buscar plantas que tengan niveles aumentados de mutaciones en su línea germinal o en su tejido somático. Las plantas del tomate con sistema de reparación del DNA defectuoso también pueden ser sensibles a los niveles elevados de la luz solar y puede ser necesario cultivarlas en un ambiente con luz reducida.

### Estudio de casos II

**1.** En el caso más simple, la fenilcetonuria puede ser resultado de una mutación autonómica en el locus de *PAH*. Sin embargo, otros factores genéticos e influencias ambientales pueden afectar el fenotipo global. Por ejemplo, los hermanos que tienen un genotipo de PAH idéntico pueden tener diferentes capacidades mentales, lo que sugiere que factores como otros genes y el ambiente tienen un efecto sobre los niveles de fenilalanina en el encéfalo. La mayoría de personas con fenilcetonuria son los heterocigotos compuestos, ya que tienen dos alelos de PAH diferentes que producen enfermedad. Aún dentro de un cromosoma único, el locus de *PAH* puede tener más de una mutación. Por último, alrededor

del 2% de las personas con fenilcetonuria no tienen una mutación en el locus de *PAH* responsable del fenotipo. Se han implicado mutaciones en el locus que codifica $BH_4$ (tetrahidrobioperina, un cofactor necesario para la función metabólica correcta de PAH). Mutaciones en otros loci que codifican proteínas que toman parte en la producción o el reciclaje de $BH_4$ pueden conducir al fenotipo de la fenilcetonuria.

2. Los intrones que contienen regiones de DNA se separan del RNA.

3. Las cajas GC y la caja CAAT probablemente forman parte del promotor regulador del gen de la fenilalanina hidroxilasa. Tanto las cajas GC como la caja CAAT pueden servir como sitios de unión para las proteínas activadoras transcripcionales que estimulan la transcripción a partir del locus de *PAH*. Si algunas de las secuencias sufrieran deleción, existiría una disminución o la ausencia completa de la transcripción a partir del locus de *PAH*. El resultado sería una reducción o la ausencia completa de expresión de fenilalanina hidroxilasa. Una persona cuyo DNA tiene estas deleciones probablemente tendría el fenotipo fenilcetonúrico.

4. **(a)** El efecto de la mutación de cambio de sentido dependería de las propiedades químicas del aminoácido original y de las propiedades químicas del aminoácido sustituido. Si los aminoácidos son químicamente similares, una mutación sería neutral. Si los aminoácidos son químicamente diferentes, podrían existir alteraciones importantes en la estructura proteica, como un cambio en el sitio activo o un plegamiento incorrecto de la proteína y agregación, que conducen a una rápida degradación.
**(b)** El efecto de una mutación sin sentido sería una proteína truncada que se degradaría rápidamente.
**(c)** El efecto de una deleción o inserción de un único nucleótido sería una mutación de cambio de marco de lectura, que modificaría muchos aminoácidos en la proteína. Si la inserción o la deleción es un múltiplo de tres nucleótidos, es probable que este efecto no fuera tan drástico, porque el marco de lectura se mantendría. Esencialmente solo puede afectarse un único codón.

## Capítulo 18

4. La electroforesis en gel actúa como un tamiz molecular. El gel es una matriz acuosa de agarosa o poliacrilamida. Las moléculas de DNA se siembran en una ranura u orificio en un extremo del gel. Cuando se aplica un campo eléctrico, las moléculas de DNA cargadas negativamente migran hacia el polo positivo. Las moléculas de DNA más cortas presentan menos dificultad en la matriz de agarosa o poliacrilamida y migran más rápido que las moléculas de DNA más largas, que deben serpentear su camino alrededor de obstáculos y a través de los poros en la matriz del gel.

5. Las moléculas de DNA pueden visualizarse mediante un colorante fluorescente. El bromuro de etidio se intercala entre las bases encolumnadas de la doble hélice de DNA y el complejo bromuro de etidio-DNA fluoresce de anaranjado cuando se lo irradia con una fuente de luz ultravioleta. De manera alternativa, pueden visualizarse mediante la adherencia de marcaciones radiactivas o con sustancias químicas al DNA antes de colocarse en el gel.

7. En las tres técnicas las macromoléculas se separan por tamaño mediante electroforesis en gel y se transfieren a la superficie de un filtro de membrana. El Southern blot transfiere DNA, el Northern blot transfiere RNA y el Western blot transfiere proteína.

8. Los vectores de clonación deben tener un origen de replicación de DNA de modo que pueden mantenerse en una célula; un gen, como el gen de la resistencia a un antibiótico, para seleccionar las células que portan el vector; y un sitio o una serie de sitios de restricción únicos a los cuales cortar y ligar una molécula de DNA extraña.

11. Muchos plásmidos designados como vectores de clonación portan un gen para la resistencia a antibióticos y el gen *lacZ*. Este gen *lacZ* en el plásmido se ha diseñado por ingeniería genética para contener múltiples sitios de restricción únicos en el plásmido. Los DNA extraños se insertan en uno de los sitios de restricción únicos en el gen *lacZ*. Después de la transformación las células de *E. coli* que portan el plásmido se siembran en placas en un medio que contenga el antibiótico adecuado para seleccionar las células que poseen el plásmido. El medio también contiene un inductor para el operón *lac* (de modo que las células expresan el gen *lacZ*) y X-gal (un sustrato para la β-galactosidasa que virará al azul cuando sea escindido por la enzima). Las colonias que portan el plásmido sin inserciones de DNA extraño tendrán genes *lacZ* intactos, formarán β-galactosidasa funcional, escindirán X-gal y virarán al azul. Las colonias que portan plásmidos con inserciones de DNA extraño no formarán β-galactosidasa funcional debido a que el gen *lacZ* es roto por las inserciones del DNA extraño y permanecerá de color blanco. Por tanto, las células que portan plásmidos con inserciones formarán colonias blancas.

13. Un cósmido es un vector plásmido con un origen de replicación de DNA plásmido, sitios de restricción únicos para la clonación y genes marcadores seleccionables que también tienen el sitio *cos* λ de modo que el vector puede empacarse en partículas del fago λ para la provisión eficiente en las células *E. coli*. Puede acomodar fragmentos de DNA grandes, como de 44 kb de longitud.

15. Una genoteca genómica se crea mediante la inserción de fragmentos de DNA cromosómico en un vector de clonación. El DNA cromosómico es fragmentado en forma aleatoria mediante ruptura o digestión parcial con una enzima de restricción. Una genoteca de cDNA se forma a partir de secuencias de mRNA. Los mRNA se aíslan y luego se utiliza la transcriptasa inversa para copiar las secuencias de mRNA a cDNA, que se insertan en vectores plásmidos o fagos. Los vectores se utilizan luego para transferir los fragmentos de cDNA a las células bacterianas y crean un conjunto de células bacterianas que contienen todas las secuencias.

19. Primero, el molde de DNA bicatenario se desnaturaliza mediante altas temperaturas. Luego, se forman híbridos entre los cebadores de oligonucleótidos sintéticos que corresponden a los extremos de la secuencia de DNA por ser amplificada y las cadenas molde de DNA monocatenario. Estos cebadores son ampliados mediante una DNA polimerasa de modo que se duplica la secuencia de DNA diana. Estos pasos se repiten 30 veces o más. Cada ciclo de desnaturalización, hibridación del cebador y extensión duplica el número de copias de la secuencia diana entre los cebadores.
La amplificación por PCR se ve limitada por varios factores. Una limitación es que la secuencia del gen por ser amplificado debe conocerse, al menos en los extremos de la región que va a amplificarse. Otra es que la sensibilidad extrema de la técnica la convierte en susceptible a la contaminación. Una tercera limitación es que la DNA polimerasa termoestable utilizada con mayor frecuencia en la PCR, la DNA polimerasa Taq, tiene una tasa elevada de error. Una cuarta limitación es que la amplificación por PCR suele limitarse a fragmentos de DNA de, como máximo, unos pocos miles de pares de bases; las mezclas de DNA polime-

rasa y las condiciones optimizadas extienden la longitud amplificable a tal vez 20 kb.

**20.** La hibridación in situ es la hibridación de sondas de DNA o RNA para moléculas de DNA o RNA que aún se encuentran en la célula. Esta técnica puede utilizarse para visualizar la expresión de mRNA específicos en diferentes células y tejidos, así como su ubicación en cromosomas de metafase o paraténicos.

**23.** Un ratón con desactivación génica (knockout) tiene un gen diana alterado o eliminado. Primero se clona el gen diana. La parte media del gen se reemplaza por un marcador seleccionable, de manera típica un gen *neo* que confiere resistencia a G418. Luego, se introduce de nuevo esta construcción a células germinales embrionarias de ratón y las células son seleccionadas para la resistencia a G418. Las células supervivientes son seleccionadas para células en las cuales la copia cromosómica del gen diana se ha reemplazado por una construcción que contiene *neo* por recombinación homóloga de las secuencias flanqueantes. Estas células madre embrionarias son entonces inyectadas en embriones murinos en estadio de blastocisto y los embriones quiméricos se transfieren al útero de un ratón hembra seudopreñada. Las células desactivadas participarán en la formación de muchos tejidos en el feto murino, incluso las células de la línea germinal. La descendencia quimérica se entrecruza para producir descendencia que es homocigótica para el alelo desactivado. Los fenotipos de los ratones noqueados proporcionan información acerca de la función del gen.

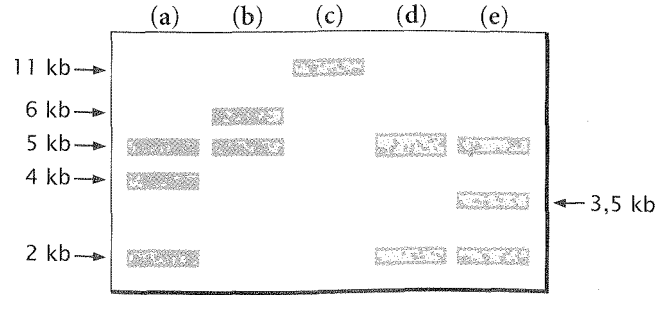
**26.** El fingerprinting del DNA es la tipificación de un individuo por marcadores genéticos en loci altamente variables. La técnica es útil para investigaciones forenses, a fin de determinar si el DNA proveniente de sangre u otros líquidos corporales encontrados en la escena de un crimen pertenecen al sospechoso. Otras aplicaciones incluyen las pruebas de paternidad y la identificación de restos corporales.
Los loci RFLP utilizados tradicionalmente para el fingerprinting de DNA se denominan loci de repeticiones en tándem de número variable (VNTR); estos loci consisten en secuencias repetidas en tándem localizadas en intrones o regiones espaciadoras entre genes. El número de secuencias repetidas en el locus no afecta de ningún modo el fenotipo del individuo y, por eso, estos loci son altamente variables en una población. En los últimos tiempos se han adoptado los loci de repeticiones en tándem con secuencias de repetición más pequeñas de solo unos pocos nucleótidos, denominados repeticiones en tándem cortas (del inglés, *short tandem repeats*, STR) porque pueden amplificarse por PCR.

**29.** Las primeras tres letras se toman del nombre del género y de la especie y el número romano indica el orden en el cual se aisló la enzima. Por consiguiente, la enzima puede llamarse AraI.

**31.** 10.

**33.** **(a)** 432 000; **(b)** 972 000; **(c)** 4 800 000.

**34.**




**35.** **(a)** Plásmido; **(b)** Fago λ; **(c)** Cósmido.

**37.** Una estrategia sería utilizar un gen murino para prolactina como sonda para encontrar el gen de cerdo homólogo a partir de una genoteca genómica o de cDNA de cerdo. Otra estrategia sería utilizar la secuencia de aminoácidos de la prolactina de ratón para designar oligonucleótidos degenerados como sondas de hibridación para seleccionar una genoteca de DNA de cerdo. Incluso otra estrategia sería utilizar la secuencia de aminoácidos de la prolactina murina para designar un par de cebadores de PCR oligonucleótidos degenerados para la amplificación por PCR del gen de la prolactina del cerdo.

**39.** **(a)** Una sonda de 18 nucleótidos debe basarse en seis aminoácidos. El tramo de seis aminoácidos con la menor degeneración es Val-Tyr-Lys-Ala-Lys-Trp; **(b)** 128.

**40.** Este gen debe clonarse, tal vez mediante el uso de genes de levadura como sonda para seleccionar una genoteca murina de DNA genómico. El gen clonado es diseñado por ingeniería genética para reemplazar una parte sustancial de la secuencia que codifica la proteína con el gen *neo*. Esta construcción se introduce luego en células madre embrionarias murinas, que se transfieren al útero de un ratón hembra seudopreñada. Las crías se prueban para la presencia de un alelo desactivado y las que lo presentan son cruzadas entre sí. Si el gen es esencial para el desarrollo embrionario, no nacerán ratones noqueados homocigóticos. Entonces, pueden examinarse los fetos retenidos o abortados espontáneamente a fin de determinar el modo en que ha fracasado el desarrollo en los fetos homocigóticos para el alelo desactivado.

**41.** **(a)** Sí. A partir de los genotipos RFLP de Sandra, sus hermanos y su padre, deducimos que la madre de Sandra debe haber tenido *A2A3* y *C1C2*. Las relaciones de ligamiento de estos cromosomas son *A1C2* y *A1C3* del padre y *A2C2* y *A3C1* de la madre. La madre le transfirió un *A2C2* al hermano de Sandra quien tienen el síndrome G; por consiguiente, el alelo del síndrome G debe relacionarse con *A2C2*. Dado que Sandra heredó el cromosoma *A2C2* de su madre, ella debe haber heredado también el alelo del síndrome G, asumiendo que no se produjo entrecruzamiento entre los loci *A, C* y *G*.
**(b)** Padre: *A1 C2 g, A1 C3 g*
Madre: *A2 C2 G, A3 C1 g*
Hermano no afectado de Sandra: *A1 C3 g, A3 C1 g*
Hermano afectado de Sandra: *A1 C3 g, A2 C2 G*
Sandra: *A1 C2 g, A2 C2 G*

## Capítulo 19

**2.** Un mapa genético localiza los genes o marcadores sobre la base de las frecuencias de recombinación. Un mapa físico localiza los genes o marcadores sobre la base de las longitudes físicas de las secuencias de DNA. Dado que las frecuencias de recombinación varían desde una región del cromosoma a otra, los mapas genéticos son aproximados. Éstos también tienen resolución más baja porque la recombinación es difícil de observar entre los loci que están muy próximos entre sí. Los mapas físicos basados en las secuencias de DNA o en los mapas de restricción tienen una exactitud y resolución mucho mayor, hasta una secuencia de DNA de un par de bases individual.

**4.** El enfoque basado en el mapa primero ensambla clones grandes en *contigs* sobre la base de mapas genéticos y físicos, y luego se-

lecciona clones para la secuenciación. El enfoque de secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar (*shotgun*) rompe el genoma en secuencias de lectura cortas, típicamente de 600 a 700 pb, y luego las ensambla en *contigs* sobre la base de la superposición de las secuencias con el uso de ordenadores poderosos.

**6.** El grupo de colaboración internacional tomó el enfoque ordenado basado en el mapa, comenzando con la construcción de mapas detallados, genético y físico. Celera tomó el enfoque de secuenciación del genoma completo por fragmentos escogidos al azar (*shotgun*) y usó el mapa físico producido por el grupo de colaboración internacional para ordenar las secuencias en la fase de ensamble.

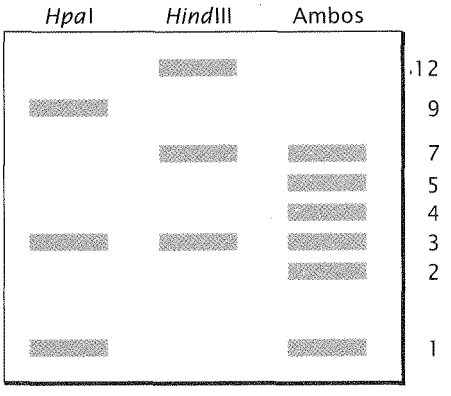
**11.** Las secuencias homólogas derivan de un antepasado común. Los genes ortólogos son secuencias en especies diferentes que descienden de una secuencia en una especie ancestral común. Los genes parálogos son secuencias en la misma especie que se originaron por duplicación de una secuencia ancestral y que con posterioridad divergieron.

**15.** Después de la mutagénesis aleatoria con sustancias químicas o transposones, se evalúa la población de la progenie mutante para los fenotipos de interés. El gen mutante puede identificarse por cosegregación con marcadores moleculares o por la secuenciación de la posición de la inserción del transposón. Para verificar que la mutación identificada es en realidad la que determina el fenotipo, una mutación puede introducirse en la copia de tipo silvestre del gen y el fenotipo puede investigarse por la descendencia.

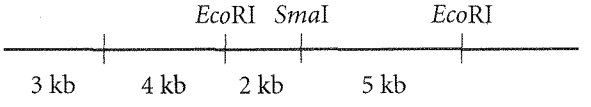
**18.** El intercambio génico horizontal es la transferencia de material genético a través de límites de especies En las bacterias, el intercambio génico horizontal puede suceder a través de la captación de DNA del ambiente, a través de plásmidos conjugativos con un espectro amplio de huéspedes o a través de la transfección con un bacteriófago con un espectro amplio de huéspedes.

**20.** El genoma de *Arabidopsis* parece haber sufrido al menos un ciclo de duplicación del genoma completo (tetraploidía) y numerosas duplicaciones localizadas a partir de un entrecruzamiento desigual.

**23.**




**24.**




**26.** 5'-NGCATCAGTA-3'

**28.** P3 y P5.

**32.** **(a)** El genoma mínimo requerido podría determinarse mediante el de organismos de vida libre simples que tienen genomas pequeños para determinar cuáles genes tienen en común. Luego pueden realizarse mutaciones sistemáticas para determinar cuáles de los genes comunes son esenciales para la subsistencia de estos organismos. Los genes aparentemente no esenciales (aquellos en los cuales las mutaciones no afectan la viabilidad del organismo) pueden entonces ser delecionados uno por uno hasta que permanezca solo el gen esencial. La eliminación de cualquiera de estos genes provocará la pérdida de viabilidad. De manera alternativa, los genes esenciales podrían ensamblarse a través de ingeniería genética, lo que crea un organismo novedoso.
**(b)** Este organismo sintético probaría que el ser humano adquirió la capacidad de crear una especie o forma de vida nueva. Los seres humanos podrían entonces dirigir la evolución como nunca antes. Entre las preocupaciones sociales y éticas estaría el interrogante si la sociedad humana tiene sabiduría para atemperar su poder o si estos organismos sintéticos novedosos pueden o serán utilizados para desarrollar patógenos para la guerra biológica o el terrorismo. Después de todo, ninguna persona ni animal habría estado expuesta con anterioridad ni tiene inmunidad adquirida contra este organismo sintético novedoso. Asimismo, el efecto del nuevo organismo en el ecosistema sería incierto en el caso de que fuera liberado o escapara al medio ambiente.

## Capítulo 20

**1.** El DNA mitocondrial y el DNA de los cloroplastos tienen muchas características en común con el DNA de las eubacterias. La mayoría de los cromosomas de las mitocondrias y los cloroplastos son pequeños y circulares y carecen de histonas; características similares a las de las células eubacterianas pero no a las de las células eucariontes. Los cloroplastos y algunas mitocondrias producen mRNA policistrónico, otra característica en común con las eubacterias. Los cloroplastos, típicamente poseen las secuencias de Shine-Dalgarno, lo que no sucede en la mayoría de las bacterias. Los antibióticos que inhiben la traducción de las eubacterias también inhiben la traducción de las mitocondrias y de los cloroplastos.
Los genomas nucleares de los eucariontes típicamente están compuestos por cromosomas lineales e histonas. Las secuencias del DNA nuclear de los eucariontes también contienen intrones. Los intrones pre-mRNA, que son comunes en los eucariontes, no se encuentran en los genomas de los cloroplastos y de las mitocondrias.

**3.** La teoría endosimbiótica postula que las mitocondrias y los cloroplastos se originaron en ex bacterias de vida libre que se convirtieron en endosimbiontes dentro de una célula eucarionte más grande. Tanto los cloroplastos como las mitocondrias contienen genomas que codifican proteínas, tRNA y rRNA. Los cloroplastos, las mitocondrias y las eubacterias son similares en lo que se refiere al tamaño del genoma y a otros aspectos de la estructura genómica y sus cromosomas son circulares. Además, los ribosomas de los cloroplastos y las mitocondrias son similares en tamaño y en función a los ribosomas de las eubacterias. Las secuencias de DNA de los genomas de las mitocondrias y los cloroplastos en su mayor parte son similares a las de las eubacterias.

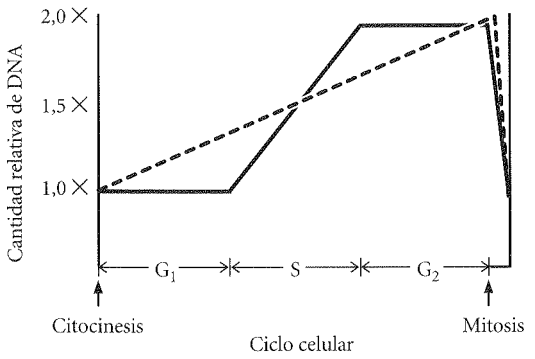
**6.** Un codón no universal es un codón que especifica un aminoácido en un organismo que no es especificado por ese codón en la mayor parte de los organismos. En condiciones típicas los codones no universales se encuentran en los genomas mitocondriales y las excepciones varían en las mitocondrias de diferentes organismos.

**8.** En la traducción mitocondrial el "tambaleo" en la tercera posición del codón es más frecuente que en la traducción citoplasmática. La mayor parte de los anticodones de los tRNA mitocondriales pueden aparearse con más de un codón. Esencialmente la primera posición del anticodón puede aparearse con cualquiera de los cuatro nucleótidos presentes en la tercera posición del codón.

**11.** El genoma del cloroplasto, típicamente un DNA circular bicatenario cuya organización se asemeja a la de los genomas eubacterianos, contiene secuencias similares a la de las eubacterias. Los genes se ubican en ambas cadenas del cpDNA y pueden contener intrones. El genoma de cloroplasto habitualmente codifica las proteínas ribosómicas, 5 rRNA, entre 30 y 35 genes de tRNA y las proteínas necesarias para la fotosíntesis, así como proteínas no necesarias para la fotosíntesis. En los genomas de la mayor parte de los cloroplastos se encuentra una gran repetición invertida.

**14.** El pedigrí indica que el trastorno neurológico es un rasgo heredado por vía citoplasmática. Solo las mujeres pasan el rasgo a sus descendientes. El rasgo no parece ser específico del sexo porque tanto los hombres como las mujeres pueden tener el trastorno. Estas características son compatibles con la herencia citoplasmática.

**17.**




## Capítulo 21

**1.** Los experimentos de clonación con plantas y animales a partir de células diferenciadas mostraron que los núcleos de estas células diferenciadas retenían aún toda la información genética requerida para el desarrollo de un organismo completo.

**3.** Los mRNA de *bicoid* y *nanos* transcriptos de la madre se localizan sobre los extremos anterior y posterior del huevo, respectivamente. Después de la fertilización estos mRNA son traducidos y las proteínas se difunden para formar gradientes opuestos: las concentraciones de la proteína Bicoid son máximas en el extremo anterior, mientras que las concentraciones de la proteína Nanos son máximas en el extremo posterior. La proteína Bicoid en el extremo anterior actúa como factor de transcripción de *hunchback*, un gen necesario para la formación de las estructuras de cabeza y tórax. La proteína Nanos en el extremo posterior inhibe la traducción del mRNA de *hunchback*, impidiendo así la formación de estructuras anteriores en las regiones posteriores.

**4.** Los genes gap especifican regiones amplias (múltiples segmentos adyacentes) a lo largo del eje anteroposterior del embrión. Las interacciones entre los genes gap regulan la transcripción de los genes de la regla del par. Los genes de la regla del par compartimentalizan el embrión en segmentos y regulan la expresión de los genes de polaridad segmentaria. Cada gen de la regla del par es expresado en segmentos alternados. Los genes de polaridad segmentaria especifican los compartimientos anterior y posterior dentro de cada segmento.

**7.** La apoptosis es la muerte celular programada, caracterizada por fragmentación del DNA nuclear, retracción del citoplasma y el núcleo, y fagocitosis de los remanentes de la célula muerta. La apoptosis es regulada por señales internas y externas que regulan la activación de procaspasas: proteasas de cisteína que son activadas por escisión proteolítica. Cuando son activadas, estas caspasas activan una cascada de caspasas y degradan proteínas celulares clave.

**8.** **(a)** Recombinación somática: la recombinación produce muchas combinaciones de dominios variables con segmentos de unión y segmentos de diversidad.
**(b)** Diversidad de la unión: en la recombinación los sucesos de la unión *V-D-J* son imprecisos y conducen a deleciones o inserciones pequeñas y cambios de marco de lectura.
**(c)** Hipermutación: los segmentos del gen V están sometidos a hipermutación somática –mutación aleatoria acelerada– que diversifica aún más los anticuerpos.

**10.** La teoría de los estadios múltiples del cáncer establece que se requiere más de una mutación para que se desarrollen la mayoría de los cánceres. La mayor parte de los retinoblastomas son unilaterales porque la probabilidad de que cualquier célula adquiera dos mutaciones raras es muy baja, y por eso los retinoblastomas se desarrollan solo en un ojo. Los casos de retinoblastoma bilateral se desarrollan en personas que nacen con una mutación predisponente, de modo que un único evento mutacional adicional conduce al cáncer. Por tanto, la probabilidad de retinoblastoma es mayor y es probable que se desarrolle en ambos ojos. Debido a que la mutación predisponente se hereda, las personas con retinoblastoma bilateral tienen familiares con retinoblastoma.

**12.** Un oncogén estimula la división celular, mientras que un gen supresor de tumores frena el crecimiento celular. Los protooncogenes son genes celulares normales que funcionan en el crecimiento celular y en la regulación del ciclo celular: desde factores de crecimiento como Sis hasta receptores como ErbA y ErbB, proteincinasas como Src y factores de transcripción nuclear como Myc. Los genes supresores de tumores inhiben la progresión del ciclo celular: RB y P53 son factores de transcripción y NF1 es un activador de la GTPasa.

**15.** Las DNA polimerasas son incapaces de replicar los extremos de las moléculas de DNA lineal. Por tanto, los extremos de los cromosomas de los eucariontes se acortan con cada ronda de replicación del DNA, a menos que la telomerasa agregue secuencias de DNA telomérico no moldeado especial. En condiciones normales las células somáticas no expresan telomerasa; sus telómeros se acortan en forma progresiva con cada división celular hasta que se pierden los genes vitales y las células sufren apoptosis. Las células transformadas (células cancerosas) inducen la expresión del gen de la tolomerasa para mantener la proliferación.

**18.** **(a)** Los productos de los genes *bicoid* y *dorsal* afectan la polaridad al regular la transcripción de los genes diana.
**(b)** El producto del gen *nanos* regula la traducción del mRNA de *hunchback*.

**20.** La presencia de mRNA de *bicoid* en el extremo posterior del embrión produciría la transcripción de *hunchback* en las regiones posteriores. Sin la proteína Nanos, el mRNA de *hunchback* sería traducido para crear niveles elevados de proteína Hunchback en el extremo posterior y el anterior. El resultado sería un embrión con estructuras anteriores en ambos extremos.

**22.** **(a)** Las mujeres con una cantidad elevada de copias del gen *bicoid* tendrían niveles más altos mRNA *bicoid* materno en el citoplasma anterior de sus óvulos y por ende niveles mayores de proteína Bicoid en los embriones después de la fertilización. El gradiente resultante de la proteína Bicoid se extendería más lejos hacia el extremo posterior y conduciría al agrandamiento de las estructuras anteriores y torácicas.
**(b)** Por el contrario, una menor cantidad de copias del gen *bicoid* finalmente conduciría a un gradiente reducido de proteína Bicoid en los óvulos. Por consiguiente, se encontraría suficiente concentración de proteína Bicoid para las estructuras cefálicas en una parte más anterior más pequeña del embrión, lo que conduciría a un embrión con estructuras cefálicas más pequeñas.

**28.** Los genes de las cadenas livianas sufren recombinación para unir un segmento de gen *V* a un segmento *J* en cualquier combinación. El número de posibles combinaciones diferentes de *V* y *J* está dado por el producto de la cantidad de segmentos *V* y la cantidad de segmentos *J* para cada cadena liviana.
Cadena liviana kappa: $200 \times 4 = 800$
Cadena liviana lambda: $300 \times 6 = 1\ 800$
Cadenas livianas totales = kappa + lambda = $800 + 1\ 800 = 2\ 600$.

**30.** **(a)** 100%.
**(b)** Bilateral.
**(c)** El padre puede tener un retinoblastoma unilateral debido a la penetrancia incompleta de la mutación en el gen *RB*. Alelos de otro locus u otros loci múltiples pueden haber contribuido a la resistencia al retinoblastoma en el padre y por tanto sufrió un retinoblastoma en un solo ojo. Alternativamente, puede ser que solo haya tenido buena suerte (oportunidad aleatoria) de que uno de sus ojos no sufriera el segundo suceso de mutación que condujo al retinoblastoma en el otro ojo.

## Capítulo 22

**1.** Las características discontinuas solo tienen algunos fenotipos distintos. Por el contrario, una característica cuantitativa muestra una variación continua en el fenotipo.

**3.** Muchos genotipos son posibles con múltiples genes. Incluso para los loci de los dos alelos más simples el número de posibles genotipos es igual a $3^n$, donde $n$ es el número de loci o genes. Por ende, para tres genes existen 27 genotipos, cuatro genes arrojan 108 y así sucesivamente. Si cada genotipo corresponde a un fenotipo particular el número de fenotipos es el mismo: 27 fenotipos posibles para tres genes y 108 fenotipos posibles para cuatro genes. Por último, el fenotipo para un genotipo dado puede estar influido por factores ambientales que conduzcan a un conjunto aun mayor de fenotipos.

**4.** Una muestra es un subgrupo de la población y para que sea representativa de ella debe ser seleccionada al azar y tener un tamaño lo suficientemente grande como para reducir al mínimo las diferencias aleatorias entre sus miembros y los de la población.

**7.** La magnitud o el valor absoluto del coeficiente de correlación informa con qué fuerza se asocian las dos variables. Un valor cercano a +1 o -1 indica una asociación fuerte; los valores cercanos a 0 indican una asociación débil.

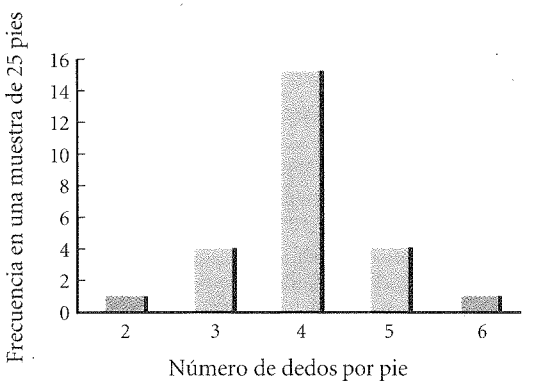
**9.** $V_G$: componente de la varianza debido a variación en el genotipo.
$V_A$: componente de la varianza debido a varianza genética aditiva.
$V_D$: componente de la varianza debido a varianza genética por dominancia.
$V_I$: componente de la varianza debido a varianza por interacción génica.
$V_E$: componente de la varianza debido a diferencias ambientales.
$V_{GE}$: Componente de la varianza debido a interacción entre los genes y el ambiente.

**10.** La heredabilidad en sentido amplio es la parte de la varianza fenotípica debida a todos los tipos de varianza genética, incluidas las varianzas aditiva, por dominancia e interacción génica. La heredabilidad en sentido restringido es solo la parte de la varianza fenotípica debida a varianza genética aditiva.

**14.** La respuesta a la selección ($R$) = heredabilidad en sentido restringido ($h^2$) × diferencial de selección ($S$). El valor de $R$ predice cuánto cambiará el fenotipo cuantitativo medio con una selección diferente en una única generación.

**16.** **(a)** Discontinua porque solo se presentan algunos fenotipos distintos y la característica está determinada por alelos en un locus único; **(b)** Discontinua porque existen solo dos fenotipos (enano y normal) y un único locus determina la característica; **(c)** Cuantitativa porque la susceptibilidad es un rasgo continuo determinado por múltiples genes y factores ambientales (un ejemplo de fenotipo cuantitativo con un efecto umbral); **(d)** Cuantitativa porque la característica está determinada por muchos loci (un ejemplo de una característica merística); **(e)** Discontinua porque existen solo algunos fenotipos distintos determinados por genes en un único locus.

**17.**




**20.** No, la correlación no significa causalidad.

**22.** **(a)** $r = 0, 86$; **(b)** 67, 8 pulgadas.

**23.** **(a)** 10 gramos; **(b)** $^{1}/_{16}$ con un peso de 16 gramos, $^{4}/_{16}$ con un peso de 13 gramos, $^{6}/_{16}$ con un peso de 10 gramos, $^{4}/_{16}$ con un peso de 7 gramos y $^{1}/_{16}$ con un peso de 4 gramos.

**24.** $^{1}/_{64}$ 22 cm de altura, $^{6}/_{64}$ 29 cm de altura, $^{15}/_{64}$ 18 cm de altura, $^{20}/_{64}$ 16 cm de altura, $^{15}/_{64}$ 14 cm de altura, $^{6}/_{64}$ 12 cm de altura y $^{1}/_{64}$ 10 cm de altura.

**25.** Que toman parte seis o más loci.

**28.** **(a)** Heredabilidad en sentido restringido = 0,38; **(b)** Heredabilidad en sentido amplio = 0,69.

**30.** **(a)** El grupo A, porque las personas no relacionadas tienen la máxima varianza genética; **(b)** No, porque los hermanos criados en el mismo hogar tendrán una menor varianza ambiental que las personas no relacionadas.

**33.** **(a)** 0,75; **(b)** Su imprecisión puede deberse a la diferencia entre la varianza ambiental de la población genéticamente idéntica y la población genéticamente diversa.

**36.** La heredabilidad en sentido restringido = 0,8.

**37.** El vendedor tiene razón porque la determinación de heredabilidad del señor Estévez se llevó a cabo para una población de cerdos en una condición ambiental: baja nutrición. Sus hallazgos no son aplicables a ninguna otra población, ni siquiera a la misma población en condiciones ambientales diferentes. La heredabilidad alta de un rasgo no significa que los cambios ambientales tengan poco efecto.

**40.** Heredabilidad en sentido restringido = 0,75.

## Capítulo 23

**2.** Gran tamaño, apareamiento aleatorio y no hallarse afectada por migración, selección ni mutación.

**4.** **(a)** Si las frecuencias de alelos *Al*, *A2* y *A3* se definen como *p*, *q* y *r*, respectivamente: $f(A1A1) = p^2$; $f(A1A2) = 2pq$; $f(A2A2) = q^2$; $f(A1A3) = 2pr$; $f(A2A3) = 2qr$; $f(A3A3) = r^2$.
**(b)** Para un locus ligado al X con dos alelos,
$f(X^1X^1) = p^2$ entre hembras; $p^2/2$ para la población completa
$f(X^1X^2) = 2pq$ entre hembras; $pq$ para la población completa
$f(X^2X^2) = q^2$ entre hembras; $q^2/2$ para la población completa
$f(X^1Y) = p$ entre machos; $p/2$ para la población completa
$f(X^2Y = q$ entre machos; $q/2$ para la población completa

**7.** La proporción de la población debida a inmigrantes *(m)* y la diferencia en las frecuencias alélicas entre la población inmigrante y la población residente original.

**9.** El tamaño efectivo de la población, $N_E$, difiere del tamaño real si la relación por sexo es desproporcionada o si unos pocos individuos dominantes de cada sexo contribuyen de manera desproporcionada al conjunto génico de la generación siguiente. Cuando la relación por sexo difiere de 1:1, el tamaño efectivo de la población puede calcularse del siguiente modo: $N_E = 4 \times$ número de machos $\times$ número de hembras / (número de machos + número de hembras). Cuanto más pequeño es el tamaño efectivo de la población mayor es la magnitud de la deriva genética.

**13.** La mutación aumenta la variación genética dentro de poblaciones y aumenta la divergencia entre poblaciones debido a que en cada población se originan mutaciones diferentes.
La migración aumenta la variación genética dentro de una población mediante la introducción de alelos nuevos pero disminuye la divergencia entre poblaciones.
La deriva genética disminuye la variación genética dentro de poblaciones debido a que causa alelos que por último se tornan fijos, pero aumenta la divergencia entre poblaciones porque la deriva sucede de modo diferente en cada población.
La selección natural puede aumentar o disminuir la variación genética, según si la selección es direccional o equilibrada. Puede aumentar o disminuir la divergencia entre poblaciones, según si las diferentes poblaciones tienen presiones de selección similares o diferentes.

**15.** La hipótesis de la mutación neutral propone que la mayoría de las veces la variación molecular es neutral desde el punto de vista de la adaptación. La hipótesis del equilibrio propone que la mayoría de las veces la variación genética se mantiene por selección equilibrada, que favorece la heterocigosidad en la mayoría de los loci.

**20.** El reloj molecular refleja la tasa a la cual se producen los cambios de nucleótidos en una secuencia de DNA.

**25.** $f(EE) = 0,.685$; $f(EE) = 0, 286$; $f(FF) = 0,029$; $f(E) = 0,828$; $f(F) = 0,172$.

**32.** **(a)** $f$ 0,1; **(b)** 1%; **(c)** 18%.

**33.** $f(L^ML^M) = 0,648$; $f(L^ML^N) = 0,304$ $f(L^NL^N) = 0,048$.

**36.** La nueva frecuencia del gen para alas curvas debiera ser 0,56. Si se supone un apareamiento aleatorio, la frecuencia debiera ser 0,31.

**33.** **(a)** $N_e = 40$; **(b)** $N_e = 30$; **(c)** $N_e = 30$; **(d)** $N_e = 7,6$.

**42.** En la generación siguiente la frecuencia alélica sería de 0,17.

## Estudio de casos III

**1.** **(a)** En el caso de las poblaciones en equilibrio la frecuencia de individuos homocigóticos es el cuadrado de la frecuencia de los alelos: $0,0001 = q^2$. Por consiguiente, la frecuencia del alelo mutante es de 0,01 y la frecuencia del alelo normal es de 0,99.
**(b)** frecuencia = 0,02 o cerca del 2% de la población.

**2.** Lo más probable es que estas copias se hayan originado a partir de acontecimientos mutacionales diferentes. Si las copias fueran idénticas por ascendencia a partir del mismo acontecimiento mutacional, los marcadores estrechamente relacionados debieran ser coheredados con la mutación debido a que la recombinación entre marcadores estrechamente relacionados es rara. Así, las mutaciones de copias que son idénticas por ascendencia debieran tener los mismos haplotipos. Dado que estas mutaciones suceden en haplotipos diferentes, es probable que se hayan originado en acontecimientos mutacionales diferentes.

**3.** La frecuencia de equilibrio es de 0,002.

**4.** En la sobredominancia los individuos heterocigóticos tienen una aptitud más alta que los individuos homocigóticos ya sea para el

alelo mutante o para el alelo normal. En frecuencias de alelos bajas la mayoría de las copias de los alelos de fenilcetonuria están presentes en los individuos heterocigóticos. Una ventaja selectiva para los heterocigotos más que compensar la selección contra el genotipo recesivo homocigótico para fenilcetonuria causa un aumento en la frecuencia del alelo para esta enfermedad. Los alelos para fenilcetonuria serán mantenidos en la población en un equilibrio estable, en la que las frecuencias del alelo en equilibrio se determinan mediante la aptitud relativa de los dos homocigotos: $q = s_{11} / (s_{11} + s_{22})$.

# Índice analítico

Los números de página seguidos por f indican una figura; los seguidos por c un cuadro


A
A-DNA, estructura, 278
AAUAAA, 379
*Ab initio*,enfoque, 566
ABO, grupo(s) sanguíneo(s)
- alelos múltiples y, 105, 106f
- uña-rótula, síndrome y (onicosteodisplasia hereditaria), 182, 182f
Aborto, 13
Acertijo de los hombre(s) ciego(s), 17
Acetilación, 294
Acetiltransferasa(s), 294, 361
Achtman, Mark, 199
Ácido desoxirribonucleico (DNA) de unión, 293
Ácido fenilpirúvico, 156
Ácido(s) nucleico(s), 12, 268
Acondroplasia, 484, 696
- frecuencia de la mutación responsable de la, 481
Acoplamiento (cis), configuración, 167
Activador del plasminógeno tisular (TPA), 708
Adenina, 268, 276, 276f, 280
Adenosina monofosfato (AMP), 415
Adopción, estudio(s) de, 144, 144f
- alcoholismo y, 145
- obesidad y, 144, 144f
*AGAMOUS (AG)* , 618
Agente(s) alquilante(s), 488, 489f
Agente(s) intercalante(s), 490, 490f
Agricultura
- autopoliploidía en, 254
- genética en, 8f
- primitiva, 8
- producto(s) en, 538
- Revolución Verde en, 4, 4f, 509
- tecnología de DNA recombinante en, 511, 511f, 538
Aislador(es), 458
Albinismo, 56, 56f, 122
Alcmaeon, 9
Alcoholismo, estudios de adopción y, 145
Alelo hexosaminidasa A, 136
Alelo(s), 12, 49, 51
- autonómico(s) recesito(s), 148
- himalayo(s) en conejo(s), 122, 122f
- letal(es), 105, 105f
- múltiple(s), 105
- - loci con, 679
- - en el locus *PAH*, 157
- sensible a la temperatura, 122
Alopoliploidía, 253, 253f, 254, 256f
Alternancia de generacion(es), 38
Ambiente
- en la determinación del sexo, 80
- interacción entre los gen(es) y el, 121, 121f
- papel del, en el cáncer, 630, 630c
Ames, Bruce, 492
Ames, prueba de, detección de mutación(es), 492, 493f
Aminoácido(s), 373, 407, 408f
- unión de, para RNA de transferencia, 414, 415f, 416f
Aminoacil-tRNA sintetasa, 415
Aminoacilo-tRNA, 415
2-aminopurina (2AP), 488, 492
Amniocentesis, 147, 147f
*Amoeba dubia*, 287
Anafase, 25
Anafase I, 31, 36
Anafase II, 31
Análisis genético, mutaciones como herramienta del, 474
Análisis logarítmico de probabilidad *(lod score)*, 183
Análisis de la proximidad de los gen(es), 568, 568f
Análogo(s) de base(s), 488, 488f
Anderson, W. French, 540
Andrógeno(s), síndrome de insensibilidad a los, 83
Anemia drepanocítica, 5, 49, 149c
Aneuploide(s)
- autosómico(s), 249, 249f
- cromosoma sexual, 249
Aneuploidía, 247, 630, 633
- edad materna y, 251, 251f
- efecto(s) de, 248
- en los sere(s) humano(s), 249
- tipo(s) de, 247
Angelman, síndrome de, 120
Ángiogénesis, 634
Animal(es)
Animal(es) transgénico(s), 533, 535f
Antibiótico(s), 600
- traducción y, 425
- transferencia génica natural y resistencia a, 210
Anticipación, 121, 477
Anticodón, 390
Anticuerpo(s), 621
- generación de diversidad de, 623, 623f
Antígeno leucocítico humano (HLA), 150
Antígeno(s), 620
- del complejo mayor de histocompatibilidad, 621
- leucocítico(s) humano(s), 150
Antiparalelo, 277
Antiterminador, 448
AP endonucleasa 1 (APE1), 497
0Aparato de transcripción basal, 362, 457
- ensamblaje de, 362, 363f
Apareamiento de base(s), 484, 485f
Apareamiento clasificado positivamente, 683
Apareamiento DNA-RNA, 360
Apareamiento erróneo de la(s) base(s) de DNA, 484
Apareamiento negativo, 684
Apareamiento no aleatorio, 683, 684f, 686f
*APETALA1 (AP1)* , 618
*APETALA2 (AP2)* , 463, 618
*APETALA3 (AP3)* , 618
Apolipoproteína-B48, 387
Apolipoproteína-B100, 387
Apoptosis, 619

Aptitud, 692
*Arabidopsis thaliana*, 6, 6f, 575
- acetilación de histona en, 455, 456f
- genética del desarrollo de la floración en, 616, 616f, 618f
- genoma de, 576
Árbol con raíz, 704
Árbol génico, 704
Árbol filogenético, 703
- característica(s) de, 703, 704f
- construcción de, 704, 706f
Archaea, 18, 19
- replicación en, 338
- transcripción en, 365
Arginina, 404, 404c
Aristóteles, 9
Ashbury, William, 273
Asma, 5
Asno *(Equus asinus)*, 587, 587f
Asno salvaje asiático *(Equus hemionus y Equus kiang)*, 587
Asno salvaje de Nubia *(Equus africanus africanus)*, 587
Asno silvestre de Somalía *(Eguos africanus somaliensis)*, 587
Atenuación, 447, 449f
- razon(es) de, 451
Atenuador, 448
Auerbach, Charlotte, 487, 498
Autofertilización, 684
Autopoliploidía, 254, 254f
Autorradiografía, 322, 516, 532
Autosoma(s), 78
Autotetraploide(s), 254
Auxótrofo(s), 403
Avery, Oswald, 273, 279

**B**

B-DNA, estructura, 279, 279f
*Bacillus anthracis*, 213
*Bacillus subtilis*, 352
Bacteria(s)
- elemento(s) transponible(s) en, 304, 305f
- especializada(s), 538
- en estudio(s) genético(s), 198c
- resistencia a los antibiótico(s) en, 210
- transformación en, 212, 212f
Bacteriófago(s)
- en el análisis de la estructura fina de los gen(es), 222, 222f
- en investigación en genética, 216
- lambda, control de la transcripción en, 452, 454f
- técnica(s) para el estudio de, 216
- vector(es), 521, 521f
Banda C, 237, 237f
Banda G, 237
Banda Q, 237, 237f
Banda R, 237, 237f
*Bar* doble, 238, 239f
*Bar*, mutación, 238, 238f
- en *Drosophila*, 303
Barr, corpúsculo de, 90, 90f
Barr, Murray, 90
Base de dato(s), información molecular en, 698
Base(s) modificada(s), 389
Base(s) moleculare(s)
- de la herencia, 268, 268f
- - DNA como fuente de información genética, 269, 269f, 270f, 273f
- - estructura tridimensional del DNA, 273, 273f
- - primeros estudios del DNA, 268, 268c
- de la recombinación, 339, 339f, 340f, 342f
Base(s) nitrogenada(s), 12, 275
Basic Local Alignment Search Tool (BLAST), 567
Bateson, William, 47, 162
Baur, Erwin, 105
Beadle, George, 403
Beja-Pereira, Albano, 588
Benzer, Seymour, 222, 224
Bergalis, Kimberly, 702
Bioinformática, 11, 566
Biología
- del desarrollo, 5
- papel de la genética en, 5
Biología del desarrollo, 5
Biotecnología, 5f, 511
- papel de la genética en, 4
Bishop, Michael, 631
Bivalente, 30
Blakeslee, A. Francis, 248
Bloom, síndrome de, 632
*Borrelia burgdorferi*, 573
Boyer, Herbert, 510
*BRAC*, análisis, 637
Brenner, Sydney, 376
Bridges, Calvin, 85, 169, 248
Briggs, Robert, 609
5-bromouracilo (5BU), 488
Brown, Robert, 10
Buri, Peter, 689
Burke, David, 298
Burkitt, linfoma de, 245, 258, 259f

**C**

*c-MYC*, 258
Cabello quebradizo (tricotiodistrofia), síndrome de, 499
Cactus, 612
Cadena(s) de DNA complementaria(s), 278
Cadena(s) kappa, 623, 624
Cadenas lambda de inmunoglobulina, 622
Cadena líder en la replicación, 325
Cadena molde, 352
Cadena no molde, 352
Cadena(s) polipeptídica(s), 350, 407, 480
Cadena retrasada en la replicación, 325
Cadena transcripta, 352, 352f
Cadenas lambda de inmunoglobulina, 623
Cadenas polinucleotídicas, 276, 277f
*Caenorhabditis briggsae*, 576
*Caenorhabditis elegans*, 6, 7f, 393, 575, 576
- como organismo genético modelo, 394, 395f
Cairns, John, 322
Caja TATA, 362, 459
Cambio(s) tautomérico(s), 483, 485f
Cáncer
- cambio(s) genético(s) que contribuyen al, 630, 630f
- colorrectal
- - genética molecular de, 634, 635f
- - hereditario no polipósico, 496f, 499
- como enfermedad genética, 627
- factor(es) ambiental(es) en, 630, 630c
- genética, 627, 628c
- - cambio(s) en el número y la estructura de los cromosoma(s), 632
- - cambio(s) en los patron(es) de metilación del DNA, 634
- - control génico del ciclo celular, 632
- - evolución clonal de tumor(es) en, 627, 630f
- - gen(es) que estimulan la vascularización, 634
- - gen(es) para la reparación del DNA en, 633
- - inestabilidad genómica en, 633
- - naturaleza del cáncer, 627
- - secuencia(s) que regulan la telomerasa, 634
- de mama, pronóstico, 637
- mutación(es) cromosómica(s) y, 256, 256c, 258f
- naturaleza del, 627
- telomerasa en, 338
*Capsicum annuum*, 107, 108f
Caracol *(Limnaea peregra)*, 119, 119f
Carácter, 48, 49
Característica(s), 48, 49
Característica(s) adquirida(s), herencia de, 8
Característica(s) continua(s), 123, 644
- herencia de, 123
Característica(s) cuantitativa(s), 123, 643, 643f
- localización de gene(s) que afectan, 661
- método(s) estadístico(s) para el análisis de, 648
- - correlación, 652, 652f
- - deviación estándar, 650
- - distribución(es), 648, 648f
- - media, 650, 650f
- - muestra(s), 648
- - población, 649
- - regresión, 653, 653f
- - varianza, 650, 650f

- tipo(s) de, 644
Característica(s) discontinua(s), 123
Característica(s) genética(s), estudio de ser(es) humano(s), 133
Característica(s) influida(s) por el sexo, 115, 116c
Caracterísica(s) ligada(s) al cromosoma X, 83, 93
Característica(s) ligada(s) al cromosoma Y, 83, 92, 139, 139f, 140, 140c
Característica(s) ligada(s) al cromosoma Z, 92, 92f
Característica(s) ligada(s) al sexo, 76, 83
- ceguera para los color(es) ligada al cromosoma X, 88, 89f
- compensación de la dosis y, 90, 90f
- ligada(s) al cromosoma Y, 92
- ligada(s) al cromosoma Z, 92, 92f
- no disyunción y teoría cromosómica en, 84, 84f
- ojo(s) blanco(s) ligado(s) al cromosoma X en *Drosophila*, 83, 83f
- símbolo(s) para gen(es) ligado(s) al cromosoma X, 89
Característica(s) limitada(s) por el sexo, 115, 116, 116c
Característica(s) merística(s), 645
Característica(s) poligénica(s), 123
- aplicación estadística al estudio de, 655
- determinación del número génico para, 648
Característica umbral, 645, 645f
Carbunco, 213
Cariotipo(s), 148, 150, 237, 237f
- papel de las translocacion(es) en la evolución de, 245
Caspasa(s), 619
Catabolito, represión, 446, 446f
Cavalli-Sforza, Luca, 689
Cavenne, Webster, 632
Cebador de secuenciación universal, 559
Cebadore(s), 329
Cech, Thomas, 349
Ceguera para los colores (daltonismo) ligada al cromosoma X, 88, 89f
Celera Genomics, 564
Célula
- B, 620
- bacteriana
- - componente(s) requerido(s) para la síntesis de proteína(s) en, 420c
- - composición de, 391c
- - regulación génica en, 436
- competente, 211
- eucarionte, 11, 18, 19f, 20
- - ácido desoxirribonucleico (DNA) en, 18f
- - composición de, 391c
- - control de la transcripción en, 457
- - diploide, 22, 22f
- - DNA en, 19f
- - reproducción, 20
- $F^+$ y $F^-$, 205, 206f
- Hfr, 207, 207f
- de memoria, 621
- procarionte, 12, 18, 19f
- - reproducción, 20, 20f
- reproducción, 20
- - ciclo celular, 23, 23f, 25c, 28f
- - eucariontes, 20
- - movimiento de los cromosoma(s) en la mitosis, 26c, 27
- - procariontes, 20, 20f
- T, 620
Centimorgans, 173
Central nuclear Mayak, 494
Centríolo, 25
Centro decodificante, 422
Centro de unión al factor, 422
Centrómero(s), 22
- estructura(s) de, 294, 294f
- puntual(es), 295
- regional(es), 295
Centrosoma(s), 25
Cerdo(s), masa muscular en, 642
Chaperona(s) molecular(es), 425
Chaplin, Charlie, 106
Chargaff, Erwin, 268, 273, 274
Chargaff, regla(s) de, 268
*Charomyces cerevisiae*, 575
Chase, Martha, 271
Chelyabinsk, 494
Chernobyl, legado genético de, 473, 473f
Chi cuadrado
- prueba de bondad del ajuste, 64, 64f, 65f
- para valorar el ligamiento génico, 172
- para valorar la proporción de Hardy-Weinberg, 682
*Chlamydomonas*, 591
Ciclina, 28
- y regulación del ciclo celular, 28f
Ciclina B, 28, 29f
Ciclo celular, 23, 23f
- característica(s) del, 25c
- consecuencia(s) genética(s) del, 27
- control del, 28, 28f
- control génico del, 632
- número de cromosoma(s) y molécula(s) de DNA en, 30f
Ciclo lisogénico, 453
Ciclo lítico, 452
Cigotene, 30, 31
Cinasa(s) dependiente(s) de ciclina(s) (CDK), 28, 633
- y regulación del ciclo celular, 29f
Cinetocoro, 22, 26, 36, 295
Cis, configuración, 167
Citocinesis, 24, 29
Citocromo(s), 591
Citología, 12
Citometría de flujo, 13
Citosina, 268, 276, 276f, 280
Citrulina, 404, 404c
Clonación
- estrategia, 528, 528c
- experimento(s), 608, 609f
- por fragmento(s) escogidos al azar *(shotgun)*, 523
- gen(es), 517, 517f, 518, 518f, 521f
- posicional, 572
- vector(es), 518, 518f
- - bacteriófago(s) como, 520
- - para eucarionte(s), 522
- - plásmido(s) como, 518, 518f
Cloranfenicol, 426
Cloroplasto(s)
- biología, 589
- DNA (cpDNA), 588, 598, 598c, 599f
- - estructura y organización génica, 598
- - evolución, 600
- - replicación, transcripción y traducción, 600
- estructura, 589, 589f
Coactivador(es), 457
Coagulación sanguínea, trastorno genético, 2
Coagulación, factor, 5
Cockayne, síndrome de, 499
Código genético, 407
- degeneración del, 411, 411f
- no solapante, 412
- ruptura del, 409
- universal, 413
- universalidad del, 413, 413c
Codominancia, 103, 103c
Codon(es), 376
- de detención, 413
- iniciación, 376, 412
- no universal(es) en el DNA mitocondrial (mtDNA), 595, 595c
- no universal, en mtDNA, 595, 595c
- con sentido, 412
- sin sentido, 413
- sinónimo, 412
- de terminación, 413
Coeficiente de coincidencia, interferencia y, 179
Coeficiente de regresión, 653, 653f
Coenzima B12, 452
Cohen, Stanley, 510
Cohesina, 18, 27, 36, 37, 37f
Cointegración, estructura de, 302
Cola poli(A), 379, 379f
Colesterol, 136
Colinealidad, 373

Collins, Francis, 303
Colonia, 200
Coltman, David, 701
Complejo *Antennapedia*, 615
Complejo *bithorax*, 615
Complejo homeótico (HOM-C), 615
Complejo de iniciación 30S, 416, 416f
Complejo de iniciación 70S, 416
Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), antígeno(s) del, 621
Complejo de reconocimiento del origen (*origin recognition complex*, ORC), 334
Complejo de silenciamiento inducido por RNA (*RNA-induced silencing complex*, RISC), 462
Complejo sinaptonémico, 30, 37, 37f
Complementación, 114
- experimento(s) sobre, 224, 225f
- prueba(s) para, 115
Concordancia, 141, 142c
Configuración trans, 168
Conjugación interrumpida, mapeo con, 222
Conjugación interrumpida, mapeo de gen(es) bacteriano(s), 208, 208f
Conjunto génico, 677
- de la población, 678
Consanguinidad, 136
Consejo genético, 145
- para fenilcetonuria, 159
- no dirigido, 146
- razon(es) para la búsqueda, 145c
Contig, 561
Control génico
- a través de la estabilidad del RNA, 461
- nivel(es) de, 435, 435f
- a través del procesamiento del mRNA, 460
Control negativo, 438
Control positivo, 438, 440, 440f
- represión por catabolito(s), 446, 446f
Control postraduccional, 463
Control de la traducción, 463
Control transcripcional
- en el bacteriófago lambda, 452, 454f
- en las célula(s) eucarionte(s), 457
Corpúsculo polar
- primero, 40
- segundo, 40
Corrección durante la lectura (*proofreading*), 332
Correlación, 652, 652f
- coeficiente de, 652, 652f
- fenotípica, 665
- genética, 666, 666c
Correlación fenotípica, 665
Correns, Carl, 47, 118, 591
Correpresor, 439
Corte y empalme alternativo, 385
- proceso de, 381, 381f
Corte y empalme trans, 382
*Corynebacteriurn diphteriae*, 402, 402f
Cotransducción, 219
Cotransducido, 219
Cotransformación, 212
CpG, isla(s), 457
Crecimiento fetal, 102
Creighton, Harriet, 169, 169f
*Crepidula fornicata*, 80, 80f
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de, 229
Cri-du-chat, síndrome, 241
Crick, Francis, 11, 267, 273, 274, 278, 280, 373, 388, 409, 411, 484, 564
Cromátida acéntrica, 243
Cromátida dicéntrica, 243
Cromátida(s) hermana(s), 17, 18, 23
- separación de, 36
Cromatina, 18, 268
- complejo(s) remodelador(es) de, 457
- empaquetamiento, 361
- estructura de, 290
- - cambio(s) en, 293
- - regulación génica y, 454
- modificación de, 361
- proteína(s) remodelador(as) de, 361
Cromatosoma, 292, 292f
Cromosoma X frágil, síndrome de, 247, 260, 477
Cromosoma X triple, síndrome de, 82
Cromosoma(s)
- 9, 627
- 11, 299
- 13, 299
- 19 humano, 299
- 22, 628
- accesorio, 77
- acrocéntrico, 237
- acrocéntrico(s), 237
- anomalía(s) de, 146c
- apareado(s), 36
- artificial, 298
- artificial de levadura (YAC), 298, 523, 561
- bacteriano, 290, 290f, 321
- - artificial, 523, 561, 571
- banda(s), 237, 237f
- estructura, 21, 21f, 22f
- eucarionte, 20, 290, 321
- Filadelfia, 257
- homólogo(s), 36, 49f, 53f
- - separación de, 36
- - separación de, en meiosis, 53f
- humanos, reordenamientos, 238, 241c
- localización de los gen(es) en, 12, 13f
- metacéntrico, 237
- movimiento de, en la mitosis, 26, 26c
- mutación(es) en, 235, 258
- - cáncer y, 256, 256c, 259f
- - tipo(s) de, 238, 257c
- politénico, 294, 294f
- recuento, 28, 28f
- reordenamiento(s) de, 238, 238f
- - delecion(es), 240, 240f, 241f
- - duplicación(es), 238, 238f
- - inversion(es), 242, 242f, 243f
- - translocacion(es), 244, 245f, 246f
- sexual aneuploide, 249
- sexuales, 75, 76f, 78
- síntesis de DNA en los extremo(s) de los, 337, 337f
- submetacéntrico, 237
- telocéntrico, 237
- teoría de la herencia, 52
- - no disyunción y, 84, 84f
- tipo(s) de, 235
- variación, 235
- - morfología, 235
- X, 2, 76, 77, 78c, 78f, 82, 248
- - inactivación de, 249
- Y, 76, 78c, 78f, 82
- Z, 76
Cruciforme, 281, 281f
Cruza selectiva, 8
Cruzamiento, Véase también *Cruzamiento de prueba*
- notación para, 163
- predicción de resultado(s) de, con gen(es) ligado(s), 170, 171f
Cruzamiento con genes ligados, 163
- - construcción del mapa genético con, 174
Cruzamiento dihíbrido, 60, 60f
- aplicación de probabilidad y diagrama ramificado a, 61, 61f, 62f
Cruzamiento genético
- aplicación de probabilidad a, 55
- papel de probabilidad en, 64
- predicción de resultado(s) de, 52
- relación con la meiosis, 52
Cruzamiento ligado al cromosoma X, 84, 84f
Cruzamiento en loci múltiples, 59
- cruzamiento de prueba dihíbrido, 62
- cruzamiento(s) dihíbrido(s), 60, 60f
- - aplicación de probabilidad y diagrama ramificado a, 61
- segregación independiente y, 59
Cruzamiento monohíbrido, 49, 50f, 51f
Cruzamiento de prueba, 57, 133
- dihíbrido, 61

- de dos punto(s), 174
- - construcción de mapa genético con, 174
- de tres punto(s), 175
- - construcción de mapa genético con, 175, 176f, 177f
Cruzamiento recíproco, 50, 235
Cruzamiento retrógrado, 52
Cruzamiento selectivo, 8
Cruzamiento(s) genético(s), predicción de resultados, 52
Cucurbita maxima, var. zapallo (*Summer squash*), 109, 110f
Cuello de botella genético, 691, 691f
Cuenot, Lucien, 104

**D**

Dam metilasa, 495
*Danio rerio*, 7
Darwin, Charles, 10, 663, 677, 705
Datación por carbono 14, 266
Dato(s) molecular(es), 698
*Datura stramonium*, 248
Dawkins, Richard, 5
De Vries, Hugo, 47
Debilidad muscular neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), 591
Defecto(s) del tubo neural, 146c
Degradación del mRNA, 424
mediada por codon(es) sin sentido, 424
Delecion(es), 240, 241f, 242f, 257, 476
- como resultado del deslizamiento de la cadena, 485, 486f
- en el marco de lectura, 476
- mapeo de, 183, 183f
- Notch, 240
Deriva genética, 689, 697
- causas, 692, 692f
- efectos, 692, 692f
- magnitud, 689
Desaminación, 479, 479f, 487, 487f
Deslizamiento de la cadena, 486, 486f
Desnaturalización, 298
Desordenamiento exónico, 708
Desoxiadenosina trifosfato (dATP), 519
Desoxirribonucleótido(s), 276
Desoxirribonucleótido trifosfato (dNTP), 324, 326f, 557
Desoxirribosa, 275, 275f
Desoxitimidina trifosfato (dTTP), 519
Despurinación, 486, 487f
Desviación estándar, 650
Determinación, 608
Determinación del sexo cromosómico, 77, 78f
Determinación del sexo masculino en los seres humanos, 82
Determinación del sexo XX-XO, 78
Determinación del sexo XX-XY, 78-
Determinación del sexo ZZ-ZW, 79
Diabetes, 5
Diacinesis, 31
Diagnóstico genético preimplantación, 13, 148, 149
Diagrama(s) de ramificación, 61f
- aplicación al cruzamiento dihíbrido, 61, 61f
Didesoxirribonucleósido trifosfato (ddNTP), 557
Diferencia significativa, 66
Difracción de rayos X, 273, 273f
Difteria, 402, 402f
Dihíbrido, cruzamiento de prueba, 61, Véase también *Cruzamiento de prueba*
Dillon, Robert T., 110
DiMaggio, Joe, 132
Dioico, 77
- - diploide, 22f
Diploide parcial, 443
Diplotene, 31f
Dirección 3' o corriente abajo, 354
Disección genética, 475
Disgenesia híbrida, 309, 310f
Disomía uniparental, 252
Displasia distrófica, 4f
*distalless*, 620
Distribución, 649, 649f
- de frecuencia, 649, 649f
- independiente, 76, 160
- - inconsistencia con la teoría cromosómica de la herencia, 161
- - ligamiento completo comparado con, 163
- - ligamiento, entrecruzamiento y, 164
- - principio de, 59, 161
- - principio de, relación con la meiosis, 60
- - principio(s) mendeliano(s) de, 107, 111, 161
- - pruebas, 171
- no independiente, 162, 162f
- normal, 649, 649f
Distrofia, 372
- miotónica, 478
- muscular, 303, 372
- - de Duchenne, 372
Distrofina, 373
Diversidad genética, 5
Diversidad de la unión, 623
DNA, 5, 11, 266, 267
- altamente repetitivo, 299
- bacteriano, 7
- - replicación, 327, 327f, 328f, 329f, 330f, 332f, 333f, 334c
- en célula(s) eucarionte(s), 19f
- cloroplasto, Véase *DNA del cloroplasto (cpDNA)*
- comparación con la estructura del RNA, 350c
- comparación del procarionte y el eucarionte, 19f
- composición de base(s) de, 269c
- curva(s) en, 282, 282f
- descubrimiento de la estructura tridimensional de, 273, 273f
- desnaturalización y renaturalización de, 298, 298f
- de secuencia única, 299
- empaquetamiento en espacio(s) pequeño(s), 288, 288f
- estado relajado, 289
- estructura primaria, 276, 276f, 279c, 289
- estructura secundaria, 277, 277f, 279f, 289
- estructura terciaria, 288
- estructura de Watson y Crick, 319
- estructura, implicaciones genéticas, 279
- estructuras especiales, 280, 281f, 282f
- fallas del, 474
- fingerprinting, 543, 545f
- footprinting, 532, 533c
- fragmentos
- - corte y unión, 512, 513c
- - localización con Southern blot y sonda(s), 516, 517f
- - visualización, 514
- como fuente de información genética, 269
- genoteca de, 523
- - selección, 526, 527f
- metilación, 120, 282, 282f, 455
- - cambio(s) en los patron(es) de, 634
- mitocondrial, Véase *DNA mitocondrial (mtDNA)*
- moderadamente repetitivo, 299
- molde, 350, 352f, 354f, 355
- molde, síntesis de RNA a partir de, 351
- primeros estudios, 268, 269c
- recombinante, Véase *Tecnología de DNA recombinante*
- recuento de moléculas, 28
- reparación, 494, 494c, 496f, 497f, 498f
- - enfermedade(s) y defecto(s) genético(s), 498, 500c
- - gen(es) en, 633
- - vía básica de, 498
- repetitivo, 299
- - secuencia(s) en, 710
- replicación
- - deslizamiento de la cadena en, 478
- - fidelidad de la, 332
- - permisiva, 334
- secuencias

DNA *(Cont.)*
- - método(s) de determinación, 185, 530, 557, 557f, 558f, 700, 702c
- - repetitiva, 710
- síntesis, 26, 319, 323, 325f
- - en los extremo(s) de los cromosoma(s), 337, 337f
- transposon(es), 301
- uso de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el, 530, 530c, 531f
DNA girasa, 329, 329f
DNA glucosilasas, 496
DNA helicasa, 328
DNA ligasa, 331, 331f
DNA mitocondrial (mtDNA), 117, 588, 591, 593c
- codon(es) no universal(es) en, 595, 595c
- envejecimiento en sere(s) humano(s) y, 602
- estructura y organización génica(s) de, 593
- evolución de, 596
- floración en planta(s), 594, 594f
- humana(s), 593, 594f
- levadura(s), 593, 594f
- replicación, transcripción y traducción de, 595
DNA polimerasa, 312, 319, 325
DNA polimerasa epsilon, 335
DNA polimerasa I, 329, 496
DNA polimerasa III, 329
DNA polimerasa n, 319
DNasa I, 294
- hipersensibilidad, 455
- sensibilidad, 294, 294f
Dogma central, 280, 280f
Dolly (oveja), 609, 609f
Dominancia, 51, 102, 102c
- concepto de, 51
- fenilcetonuria y, 156, 157f
- genética, varianza, 656
- incompleta, 57, 58f, 102, 102c
- ligada al cromosoma X, 139
Dominante, 51
Dominio de activación ácido, 458
Dominio(s), 436, 708
Dominio(s) de proteína, 567, 568f
Dosis, compensación, 90, 90f
*doublesex (dsx)*, 461
Down, síndrome de, 245, 246f, 249, 250f
- familiar, 250
- primario, 250, 250f
*Drosophila melanogaster*, 7, 7f, 86, 310, 311, 575, 576, 576f
- *Bar*, mutación en, 238, 238f, 303
- complemento(s) cromosómico(s) y fenotipo(s) sexual(es) en, 81c
- cruzamiento de prueba de tres punto(s) en, 175, 178f
- desarrollo de, 609, 610f, 611f
- determinación del sexo en, 80
- elemento *copia* en, 309f
- elemento(s) transponible(s) en, 307, 310f
- genética de la formación del patrón en, 609, 610f, 611f, 613f, 616f
- genética y, 160
- grupo(s) de ligamiento en, 180f
- mutación en, 475f
- ojo(s) blanco(s) ligado(s) al cromosoma X en, 84, 84f
*Drosophila willistoni*, 311
*Ds*, elemento(s) en el maíz, 306, 308f
Duchenne, Benjamin A., 372
Duplicación, 238, 238f, 240f
- desplazada, 238
- gen, 576, 709, 709f
- genoma completo, 709
- inversa, 238
- en tándem, 238

E
Ecografía, 147, 147f
- fetal, 13
Edad materna, aneuploidía y, 252, 252f
Edición del RNA, 386, 387f
Edward, síndrome de, 251
Efecto fundador, 691
Efecto genético materno, 119, 121f
- fenilcetonuria como, 158
Efecto de posición, 242
Efecto(s) fenotípico(s) de las mutación(es), 478
Efectos mutagénico(s) de la transposición, 303
Eje anteroposterior, determinación de, 612, 612f
Eje dorsoventral en *Drosophila*, determinación del, 611, 611f
Electroforesis en gel, 514, 515f
Electroforesis en gel con campo pulsado, 561, 561f
Elemento en dirección 5', 358
Elemento de respuesta metal (MRE), 459, 460f
Elemento(s) corto(s) disperso(s) (SINE), 299, 311
Elemento(s) largo(s) disperso(s) (LINE), 299, 311
Elemento(s) regulador(es), gen(es) y, 435
Elemento(s) de respuesta, 459, 460c
Elemento(s) transponible(s), 288, 578
- en las bacteria(s), 304, 305f
- característica(s) general(es) de, 300, 300f
- clase(s) de, 311, 311c
- en *Drosophila*, 308, 309f
- estructura de los, 304
- en los eucarionte(s), 306
- evolución de, 311
- naturaleza de los, 300
- en los ser(es) humano(s), 311
Elementos Ac, en el maíz, 306, 308f
Eli Lilly, 538
Elongación, 329, 365
- en la síntesis de proteína(s), 418, 418f
- transcripción, 358
Emerson, Rollins A., 307
Empalmosoma, 380, 381, 381f
Enanismo, 145, 146c, 484, 696
Encefalopatía espongiforme bovina (EEB), 229
Endogamia, 684, 684f, 686f
- coeficiente, 684
- depresión, 685
Endonucleasa(s) de restricción, 512
Endosimbiótica, teoría, 591, 592f, 600
Enfermedad(es) autoinmunitaria(s), 620, 620c
Enfermedad(es) genética(s), Véanse también *enfermedades específicas*
- causada(s) por expansión de repetición(es) de trinucleótido(s), 477, 477c
- defecto(s) de la reparación del DNA y, 498, 499c
Enfermedad(es), susceptibilidad a la(s), papel de los gen(es) en, 4, 5f
Enlace cruzado intercatenario, 498
Enlace(s) peptídico(s), 409, 409f
Enlaces disulfuro, 623
Entrecruzamiento(s), 31, 33f, 52
- desigual, 486, 486f
- distribución independiente, ligamiento y, 169
- doble, 173, 1744, 174f, 243, 243f
- efecto de, sobre la herencia de gen(es) ligado(s), 164, 165f
- gen(es) ligado(s) con, 163
- localizacion(es) de, 177, 178f
Envejecimiento, mtDNA y, en sere(s) humano(s), 602
Envoltura nuclear, 18
Enzima "core", 355, 355f
Enzima(s) modificadora(s) del tRNA, 389
Enzima(s) de restricción, 282, 512
Enzima(s), requerida(s) para la recombinación, 340
Ephrussi, Boris, 591
Epilepsia mioclónica y síndrome de las fibra(s) roja(s) rasgada(s) (SEMFRR), 590
Episoma, 202
Epistasis, 108
- dominante, 108, 109f
- interacción génica con, 107
- recesiva, 108
- - duplicada, 109
Equilibrio, 686

- alcance, de frecuencia(s) alélica(s), 687
Equilibrio génico, sistema, 80
Equilibrio de Hardy-Weinberg, 680
Equilibrio, centrifugación por gradiente de densidad, 321, 321f
Eritromicina, 426
Error incorporado, 484, 484f
Error de muestreo, 689
Escherich, Theodore, 214
*Escherichia coli*, 6, 7f, 214, 215f, 573
- característica(s) de las célula(s) con diferente(s) tipo(s) de factor F, 207, 207f
- característica(s) de la(s) DNA polimerasa(s) en, 330, 330c
- ciclo vital en, 215
- genoma de, 214
- operón *lac* de, 441, 441f, 442f
- operón *trp* de, 447, 447f
- regulación génica, 434
- técnica(s) genética(s) con, 216
- ventaja(s) de, como organismo genético modelo, 214
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), 133, 133f
Espermátidas, 40
Espermatocito secundario, 40
Espermatocito primario, 40
Espermatogénesis, 40, 40f
Espermatogonia, 40
Espora(s), 38
Esporófito, 38
Estreptomicina, 426
Estructura de la cromatina de orden superior, 293, 294f
Estructura fina, análisis de gen(es) de bacteriófago(s), 222, 223f, 224, 225f
Estructura de trébol, 390
Estudios en gemelos, 141, 141f, 142c
- concordancia, 141, 142c
- obesidad y, 142, 143f
Estudio(s) genético(s), ventaja(s) de utilizar bacteria(s) y virus para, 199c
Etilmetanosulfonato (EMS), 485, 492
Eubacterias, 18, 19
Eucarionte(s), 18
- cromosomas, 20, 290, 321
- - DNA de, 20f
- - DNA polimerasa(s), 334, 334c
- - genes, 437
- - genes, regulación, 454
- - genoma, 573, 573c, 574f, 575c, 577f, 578f
- - replicación del DNA, 333, 334c, 335f, 336f, 337f, 338f
- - RNA polimerasa(s), 356, 356c
- - secuencia(s) de DNA, variación en, 298, 298c
- - traducción, comparación con la traducción bacteriana, 420
- - transcripción, 361
- diferencia(s) fundamental(es) entre procarionte(s) y, 18
- elemento(s) transponible(s) en, 306
- tipo(s) de secuencia(s) de DNA en, 298
- vector(es) de clonación para, 522
Eucromatina, 291
Evo-Devo, 620
Evolución, 5, 14
- clonal de los tumores, 629, 630f
- del DNA del cloroplasto, 600
- del DNA mitocondrial, 596
- efecto(s) general(es) de, 697, 697f
- de los elemento(s) transponible(s), 311
- del genoma, 708
- molecular, 697
- - tasa(s) de, 706, 706c, 706f
- papel de las translocacion(es) en los cariotipo(s), 244
- de la reproducción sexual, 29
Exocruzamiento, 684
Exón, 375
Expansión binomial, 56
- probabilidad y, 55
Expansión por repetición de trinucleótidos, 477, 477f
Experimento(s), 376
Expresión fenotípica, 106
Expresión génica
- efecto(s) ambiental(es) sobre, 121, 122f
- micromatrice(s) y, 569, 569f
- regulación de, 5f
- secuencia(s) indicadora(s) y, 571, 571f
Expresividad, 104, 104f
Extremo(s) cohesivo(s), 514

F
Factor de corte y empalme 2 (SF2), 460
Factor de crecimiento similar a insulina II, 101
Factor de elongación 2 (EF2), 403
Factor de elongación G (EF-G), 418
Factor de elongación Ts (EF-Ts), 418
Factor de elongación Tu (EF-Tu), 418
Factor de la especificidad de la escisión y la poliadenilación (CPSF), 379
Factor de estimulación de la escisión (CstF), 379
Factor F, característica(s) de célula(s) de *Escherichia coli* con tipo(s) diferente(s) de, 207, 208f
Factor de inhibición mülleriano, 83
Factor de iniciación 1 (IF-1), 416
Factor de iniciación 2 (IF-2), 416
Factor de iniciación 3 (IF-3), 416
Factor permisivo de la replicación, 334
Factor promotor de la mitosis (MPF), 28
Factor Rho, 359, 359f
Factor sigma (σ), 356, 358, 358f
Factor(es) asociado(s) con las TBP (TAF), 362
Factor(es) de liberación, 419
Factor(es) de transcripción general, 362
Fago(s)
- atemperado(s), 216
- mapeo génico en, 216, 217c, 218f
- transductor, 218
- utilización para el mapeo génico bacteriano, 218, 219f, 220f
- virulento(s), 216
Familia génica, 299
Familia(s) multigénica(s), 709, 709f
Fármaco(s) oligonucleótido(s), 539, 540f
Fase M, 24, 25
Fenilalanina, 158
Fenilalanina hidroxilasa (PAH), 156, 156f, 716
- cálculo de las frecuencia(s) alélica y genotípica, 719
- locus codificante, 506, 506f
- mutación(es) en el locus, 507f
- mutaciones
- - haplotipo(s) y, 716
- - origen y propagación de, en población(es) europea(s), 717, 717f
- - en población(es) humana(s), 716, 716c, 717c
Fenilcetonuria, 122, 146c, 506, 540, 580, 716
- alelo(s) múltiple(s) en el locus PAH, 157
- causa(s) de alta(s) frecuencia(s) de, en población(es) europea(s), 719
- como efecto materno genético, 158
- como rasgo multifactorial, 157
- consejo genético para, 159
- detección sistemática en recién nacido(s) de, 159
- dominancia y, 156, 157f
- equilibrio entre mutación y selección natural en, 719
- factor(es) de complicación en, 507
- incidencia de población(es) humana(s), 716
- locus *PAH* en, 506, 506f
- mutación(es) y haplotipo(s) de

PAH, 716
Fenilcetonuri *(Cont.)*
- mutación(es) en el locus PAH, 507, 507c
- mutación(es) PAH en población(es) humana(s), 716, 716c, 717c
- origen y propagación de mutación(es) de PAH en población(es) europea(s), 718, 718f
- riesgo genético de, 159
- secuencia(s) reguladora(s) en, 507
- transmisión genética y, 156, 156f
- tratamiento de, 158
Fenocopia, 123
Fenotipo(s), 12, 49
- producción de nuevo(s), 106, 108f
- relación entre genotipo(s) y, 644, 644f
- relación molecular entre genotipo y, 403
Fertilización, 30
- doble, 38
- in vitro, 148
α-fetoproteína, 148
Fibrosis quística, 103, 146c, 252, 683
- frecuencia de, 683
Fijación, 692
Filogenia(s), 698, 703
Filogenia(s) molecular(es), 703
Fingerprints de restricción, 564
Fire, Andrew, 393
Fisher, Ronald A., 11, 75, 646
Flemming, Walther, 10
Floración de la(s) planta(s), mtDNA, 594, 594f
Floración de la(s) planta(s), reproducción sexual en, 38, 39f
Floración, desarrollo, genética de, en *Arabidopsis*, 616, 617f, 618f
*flowering locus C (FLC)*, 455, 456f
*flowering locus D (FLD)*, 455, 456f
Flujo génico, 688
Folling, Asjbørn, 156
Formación del casquete, 377
Formación de gameto(s) en, 40, 40f
- meiosis en, 40, 40f
- poliploidía en, 255
- transgénico(s), 533, 535f
Fosfato, grupo, 276
Fosfodiéster, 276
Fosforilación, 294
Fosforilación oxidativa, 602
Fotoliasa, 496
Fraenkel-Conrat, Heinz, 274
Franklin, Rosalind, 273, 274
Fraser, Claire, 560
Frecuencia(s) alélica(s)
- alcance del equilibrio de, 687
- cálculo de, 678
- - en el locus PAH, 718
- cambio(s) en, 686
- efecto de migración en, 688, 688f
- efecto de mutación en, 687, 687f
- estimación, con la ley de Hardy-Weinberg, 683, 686, 719
Frecuencia(s) genotípica(s), cálculo, 678
- en el locus *PAH*, 718
Frecuencia(s) de recombinación, 167
- cálculo, 167, 178
- mapeo génico con, 172
Función, predicción, a partir de la secuencia, 566
Fusión, patron(es), 568

**G**

G1 (*gap 1*), 24
G2 (*gap 2*), 24
GAL4, 457
GAL80, 458
Galactosemia, 149
Galactosidasa, 443, 518
α-galactosidasa, 441, 442
Gallo, Robert, 227
Gameto(s)
- formación en animal(es), 39, 40f
- no equilibrados, 254
- no recombinantes, 164
- recombinantes, 164
- recombinantes dobles, 178
Gametofito, 38
Garrod, Archibald, 46, 46f, 373
Gatos caparazón de tortuga, 91, 91f
Gehrig, Lou, 132, 132f
- enfermedad de, 132, 134f
Gehring, Walter, 607
Gemelo(s)
- concordante(s), 141
- dicigótico(s), 141, 141c, 141f, 659
- idénticos, 141, 141c, 141f, 659
- monocigótico(s), 141, 141c, 141f, 659
- no idénticos, 141, 141c, 141f, 659
Gen *abdB*, 620
Gen *Alu*, 303, 311
Gen del antígeno T, 460
Gen *Apaf-1*, 634
Gen *APC*, 633, 636
Gen *bio* (biosíntesis de biotina), 221
Gen *BRCA1*, 637
Gen *BRCA2*, 637
Gen *C*, 623
Gen *C-ABL*, 258
Gen *chordin*, 620
Genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), 627, 627f
Gen *engrailed*, 620
Gen *env*, 227, 228f
Gen epistático, 108
Gen *eyeless*, 607
Gen *FBN1*, 67
Gen *FMR-1*, 477
Gen *FOXP2*, 565
Gen *gag*, 227, 228f
Gen *gal* (fermentación de la galactosa), 221
Gen *Gap*, 614, 615
Gen haploinsuficiente, 240
Gen hipostático, 108
Gen *Hox*, 616
Gen *hunchback*, 612
Gen *lacZ*, 518, 520
Gen *Igf2*, 101, 102f
Gen "in silico", descubrimiento, 527
Gen *Krüppel*, 614
Gen *p16*, 633
Gen *p21*, 633
Gen *p53*, 28, 499, 633
- mutación(es) en, 634
Gen *PISTILLATA (PI)* , 618
Gen *pol*, 226, 228f
Gen *recA*, 341, 491
Gen *recB*, 341
Gen *recD*, 341
Gen de la región Y determinante del sexo *(SRY)*, 83f
Gen *ruvA*, 341
Gen *ruvB*, 341
Gen *ruvC*, 341
Gen *SEPALLATA (SEP)*, 618
Gen *toll*, 611
Gen *twist*, 612
Gen *V-J-C*, 624
Gen(es), 11, 48, 49
- bacteriano, 436
- - mapeo, 436
- - - con conjugación interrumpida, 208, 208f
- - - fago(s) en, 218, 219f, 220f, 221f
- - - método(s) para, 222
- de la caja homeótica, 616, 616f
- cambio(s) nucleotídico(s) en, 706
- clonación de, 517, 517f, 518, 519f, 521f
- complejo mayor de histocompatibilidad, 626, 626f
- en el control del ciclo celular, 633
- de segmentación, 614, 614f
- decapentapléjico, 612
- distribución independiente de, 161, 162f
- duplicación de, 576, 709, 709f
- estructura de, 373, 374f, 376c
- estructurales, 435
- - mutación(es) en, 443
- eucarionte, 436
- gap, 614, 615
- hallazgo, 523
- haplosuficiente, 240, 632
- homeótico(s), 615, 615f, 616, 616f
- homólogos, 567, 567f
- humano(s), mapeo, 182
- interacción entre ambiente y, 121, 121f, 122f

- ligado(s), 161
- - entrecruzamiento, 163
- - predicción de resultado(s) de cruzamiento(s) con, 169, 171f
- - prueba(s) para distribución independiente entre dos, 171
- ligados al cromosoma X, símbolos, 89
- ligamiento y recombinación entre dos, 163
- ligamiento y recombinación entre tres, 175, 175f, 178f
- localización de, en los cromosoma(s), 12, 13f
- mitocondriales, 117
- número(s) determinante(s) de la(s) característica(s) poligénica(s), 648
- ortólogo(s), 566
- parálogo(s), 567
- polaridad del huevo, 610
- polaridad segmentaria, 614, 615
- regla del par, 614, 615
- regulación de, 433
- - en célula(s) bacteriana(s), 436
- - coordinado, 459
- - definido, 434
- - estructura de la cromatina y, 454
- - eucarionte, 454
- - principio(s) de, 434
- - RNA antisentido en, 451, 451f
- regulador(es), 437
- - mutación(es) de, 443, 444f
- regulativo, 435, 437
- reparación del DNA, 633
- segmentación, 614, 614f
- superposición, 225, 226f
- supresor de tumor(es), 257, 631
- en la susceptibilidad a la(s) enfermedad(es), 4, 4f
- tipo(s) de mutación(es) en, 476, 476f, 479f, 480f, 482c
- trasplante(s) de órgano(s) y, 627
Generación F1 (primera generación filial), 50
Generación F2 (segunda generación filial), 50
Generación P (parental), 49
Genética
- en la agricultura, 8f
- bacteriana, 199
- - conjugación, 203, 203f, 206f, 207f, 208f
- - *Escherichia coli*, 213, 215f
- - genoma, 200, 200f
- - plásmido(s), 202, 202f
- - secuencia(s) del genoma, 213
- - técnica(s) para el estudio de la(s) bacteria(s), 200, 200f, 201f
- - transferencia génica en la(s) bacteria(s), 203
- - transferencia génica natural y resistencia a los antibiótico(s), 210
- - transformación en la(s) bacteria(s), 211, 211f
- en biología, 5
- concepto(s) básico(s) en, 12
- cuantitativa, 642
- - característica(s) cuantitativa(s) en, 643, 644f
- - color almendra en el trigo en, 645
- - determinación del número génico para las característica(s) poligénica(s), 648
- - herencia poligénica en, 645
- - localización de gen(es) que afectan, 661
- - método(s) estadístico(s) para el análisis de, 648
- - relación entre genotipo y fenotipo, 644, 645f
- - respuesta a la selección, 663, 664f, 665f
- - tipo(s) de, 644
- del desarrollo, 608
- - desarrollo de la floración en, 616, 616f, 618f
- - evo-devo, 620
- - experimento(s) de clonación en, 608, 609f
- - gen(es) de la caja homeótica en, 616, 616f
- - muerte celular programada en, 619, 619f
- - patron(es) de formación en *Drosophila*, 609, 611f
- division(es) de LA, 6
- efecto(s) de, sobre el peso al nacer, 101
- futuro de, 11
- historia de, 7
- humana, característica(s), 133
- importancia de, 4
- en industria de biotecnología, 5
- moderna, 10
- molecular, 5, 7, 7f, 200, 282
- - del cáncer colorrectal, 635, 635f
- - método(s) en, 5f
- origen de la, 9
- de poblaciones, 7, 7f, 8, 677
- de rasgo(s) codificado(s) por orgánulo(s), 590, 590f
- de transmisión, 7, 7c, 156, 156f
- viral, 216, 216f
- - análisis de la estructura fina de gen(es) de bacteriófago(s), 222, 223f, 224, 225f
- - superposición de gen(es), 225, 226f
- - técnica(s) para el estudio de bacteriófago(s), 216
- - transducción mediante el uso de fago(s) para mapear gen(es) bacteriano(s), 218
- - virus con RNA, 226, 226f, 227f
Genética de transmisión, 7
Genoma, 5
- ancestral, 593
- bacteriano, 202, 202f, 212
- comparación(es) de, 600, 601c
- derivado, 593
- duplicación completa del, 709
- eucarionte, 573, 573c, 576c, 576f, 579f
- evolución del, 707
- de gusano(s), 576, 576f
- humano, 579, 579c
- de levadura(s), 575, 576f
- murino, 566, 567f
- de la(s) planta(s), 576, 576f
- procarionte, 573, 574f
- secuenciación completa, 560, 560f, 562f, 563f
- ancestrales, 593
Genómica
- comparada, Véase también *Genómica comparada; Genómica funcional; Genómica estructural*
- futuro de la, 580
Genómica comparada, 553, 566, 573
- genoma(s) eucarionte(s) en, 573, 573c, 576c, 576f, 577f
- genoma(s) procarionte(s) en, 573, 574f
Genómica estructural, 553, 554
- bioinformática en, 566
- mapa(s) físico(s) en, 554, 555f
- mapa(s) genético(s) en, 553, 554, 554f
- método(s) de secuenciación de DNA, 557, 557f, 558f
- polimorfismo(s) de un nucleótido único en, 564, 564f
- y Proyecto Genoma Humano, 563, 563f
- secuencia indicadora de expresión en, 565
- secuenciación del genoma completo, 560, 560f, 562f
Genómica funcional, 553, 566
- expresión génica y micromatrice(s) en, 569, 569f
- expresión génica y secuencia(s) indicadora(s) en, 571, 571f
- mutagénesis extensa del genoma (*genomewide mutagenesis*) en, 571, 572f
- predicción de la función a partir de la secuencia, 566, 567f, 568f
Genoteca, 523
- creación, 524, 524f
Genoteca de cDNA, creación, 524, 526f
Georgiadis, Nicholas, 700
Gerstmann-Scheinker, enfermedad de, 229
Giemsa, 237

Gierer, Alfred, 274
Gilbert, Walter, 11, 557
Ginandromorfo(s), 253, 253f
Glass, William, 676
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 122
Glucosamina-6-fosfato (G1cN6P), 452
GM2 gangliósido, 136
Go (gap 0), 24
Grew, Nehemiah, 10
Griffith, Fred, 269
Gros, Francois, 376
Grupo de ligamiento, 162
Grupo de proteína(s) de alta movilidad, 291
Grupo(s) sanguíneo(s), 12, Véase también *ABO, grupos sanguíneos*
- MN, 103
Guanina, 268, 276, 276f, 280
Gurdon, John, 609
Gusano(s) transgénico(s), 396
Gusano(s), genoma, 577, 577f
Guthrie, Robert, 159
Guthrie, tarjeta, 159

H

Haeckel, Ernst, 620
*Haemophilus influenzae*, 11
Haldane, John B. S., 11
Hamkalo, Barbara, 351
Hansen, Armauer, 552
Haploide, 22
Haploidiploidía, 78, 79f
Haploinsuficiencia, 240, 632
Haplotipo(s), 564, 564f
- mutación(es) de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) y, 716
Hardy, Godfrey H., 680
Harris, Harry, 699
Hays, William, 214
Hélice doble, 277
*Helicobacter pylori*, 198, 198f
Hembras poli-X, 91
Hemicigoto, 84
Hemings, Sally, 93
Hemofilia, 1, 8, 146c, 303
- clásica, 2, 138, 138f
- en familia(s) real(es) de Europa, 2f
Henking, Hermann, 77
Herbicidas, resistencia a, 538
Heredabilidad, 655
- cálculo, 657
- en sentido amplio, 657
- en sentido restringido, 657, 659
- grado(s) de parentesco y, 659
- limitacion(es) de, 660
- lograda, 664, 664f
- mediante eliminación de componente(s) de la varianza, 657
- mediante la regresión padre-descendencia, 658, 658f
- tipo(s) de, 656
Herencia
- de característica(s) adquirida(s), 9
- de característica(s) continua(s), 123
- citoplasmática, 117, 119f
- combinada, 10
- entrecruzada, 89
- ligada al cromosoma X, 247, 372
- ligada al cromosoma Y, 140
- ligada al sexo, 93
- poligénica, 645
- teoría cromosómica de, 84, 84f
Hermafroditismo, 77, 395
- secuencial, 80
Hershey, Alfred, 216, 271, 376
Heterocarion, 184
Heterocigosidad esperada, 699
Heterocigoto(s), 49
- compuesto(s), 157
- detección sistemática, 149
Heterocromatina, 92, 291
Heterodúplex de DNA, 340
Heteroplasmia, 590
Hibridación, 299
- célula(s) somática(s), 184, 184f, 185f
- in situ, 185, 186f, 532, 532c
- - fluorescente (FISH), 185, 187f, 555
Hidroxilamina, 489, 489f, 491
Hierba de Jimson (Datura), 248
Hipercolesterolemia familiar, 136
Hipermutación somática, 624
Hipertensión, 5
Hipócrates, 402
Hipofosfatemia, 139
Hipometilación, 634
Hipótesis del conflicto genético, 101
Hipótesis de DNA egoísta, 312
Hipótesis del equilibrio, 700
Hipótesis de un gen, un polipéptido, 407
Hipótesis de un gen, una enzima, 403, 404f, 406f, 407
Hipoxantina, 489, 496
Hippel-Lindau, enfermedad de, 634
Hiroshima, 494, 494f
Histona(s), acetilación, 455, 456f
Histona(s), proteína(s), 18, 291
- característica(s) de, 291c
Hoge, Mildred, 607
Holliday, unión, 340, 340f, 341f
Holoenzima, 356
Hombre de hielo, 266, 266f
*Homo sapiens*, característica(s) genómica(s) de, 579f
Homocigoto, 49
Homología, búsqueda de, 567, 567f
Homoplasmia, 590
Hooke, Robert, 10
Hoppe-Seyler, Ernst Felix, 268
Hormona del crecimiento, 5
Horowitz, Norman H., 404
Horquilla, 281, 281f, 349
Horquilla de replicación, 321, 322, 323, 332, 332f
Houck, Marilyn, 311
Hubby, John, 699
Hueso(s) quebradizo(s), 146c
Huntington, enfermedad de, 5, 149, 477, 542
- gen(es) en, 539, 541
Huso mitótico, 25

I

Impronta genómica, 101, 102f, 119, 121f
Inactivación X, 90, 91f
Índice de masa corporal, 144, 144f
Inducción, 434
Inducción coordinada, 441, 442f
Inductor, 438
Industria farmacéutica, papel de la genética en, 4
Inestabilidad genómica, 633
Información genética, 11, 13, 348
- DNA como fuente de, 269, 269f, 270f, 271f, 272f
- intercambio intergenómico de, 601
Información molecular, base de dato(s) de, 698
Ingeniería genética, 6, 12f, 214, 433, 510, 511
Iniciación de la transcripción, 356, 357f, 358f, 361
Inmunidad celular, 621
Inmunidad humoral, 621
Inmunogenética, 620
- diversidad de anticuerpo(s) en, 624, 624f
- diversidad de receptor(es) de célula(s) T en, 624, 624f
- estructura de inmunoglobulina en, 622, 622f
- gen(es) del complejo mayor de histocompatibilidad en, 626, 626f
- organización del sistema inmunitario en, 620, 621f, 622f
Inmunoglobulina(s), 622
- estructura, 622, 622f
Inserción(es), 476
- como resultado del deslizamiento de la cadena, 485, 486f
- en el marco de lectura, 476
Insulina, 5
Integrasa, 227
Intensificador del corte y empalme exónico (ESE), 382
Intensificador(es), 362f, 364, 458
Interacción alélica, 104
Interacción génica, 106
- con epistasis, 108
- interpretación de las relacion(es) producida(s) por, 110, 112c
- producción de fenotipo(s) nuevo(s), 106, 108f
- supresor(es) intergénico(s) y, 479

Interacción RNA-RNA en la traducción, 416f, 422
Intercinesis, 31
Interfase, 23, 23f, 25
Interferencia, coeficiente de coincidencia y, 179
Interruptor ribosómico, 451, 453f
Intron(es), 375, 375c
- autoempalme, 381, 383f
- del grupo I, 375, 382, 384f
- del grupo II, 375, 382, 384f
- nuclear(es) pre-mRNA, 375
- tipo(s) de, 374, 376c
- del tRNA, 375
Inversion(es), 242, 242f, 243f, 257
- paracéntrica(s), 242
- pericéntrica(s), 242, 244, 244f
Isópodo(s), 75, 75f
Isopropiltiogalactósido (IPTG), 443
Isótopo(s), 271

J
Jacob, Francois, 208, 376, 441, 443
Jefferson, Thomas, 93
Johannsen, Wilhelm, 49, 646

K
Karpechenko, George, 255
Kearns-Sayre, síndrome de (CSKS), 591
Khorana, Gobind, 411
Kidwell, Margaret, 311
King, Thomas, 609
Klinefelter, síndrome de, 82, 82f, 91, 249
*Kluyveromyces waltii*, 576
Knudson, Alfred, 628
Kossel, Albrecht, 268, 273
Kossenko, Mira, 494
Kunkel, Louis, 373
Kurú, 229
Kölreuter, Joseph Gottleib, 10

L
Labio leporino y paladar hendido, 146c
β-lactoglobulina, 539
Lactosa, 441
Lazo, 381
Lazo D, 593, 594f
Lazo en forma de horquilla, estructura(s), 349
Leber, neuropatía óptica hereditaria de, 119, 591
Leder, Philip, 411
Lederberg, Joshua, 204, 206, 207, 214, 218
Lemba, 93
Leopardo, manchas, 57f
Lepra, 552
- lepromatosa, 571
- tuberculoide, 571
Leptina, 143
Leptotene, 30
Lesch-Nyhan, síndrome de, 146c
Leucemia
- mieloide crónica, 257, 259f, 628
Levadura(s)
- de cerveza, 7f
- ciclo vital de, 598
- elemento(s) Ty en, 306, 307f
- genoma, 575, 576f
- mtDNA, 593, 594f
- técnica(s) genética(s) con, 598
- ventaja(s) de, como organismo genético modelo, 596
Levene, Phoebus Aaron, 268, 273
Lewis, Edward, 615
Lewontin, Richard, 699
*lexA*, 491
Ley de Hardy-Weinberg, 680
- apareamiento no aleatorio y, 683
- deriva genética y, 689
- estimación de la(s) frecuencia(s) alélica(s) con, 683, 686
- examen más profundo de, 681
- extensión(es) de, 682, 682c
- implicación(es) de, 681, 681f
- presuncion(es) de, 681
Li-Fraumeni, síndrome de, 499
Ligamiento
- completo, comparado con distribución independiente, 164
- dos gen(es), 163
- entrecruzamiento, distribución independiente y, 169
- fosfodiéster, 276
- entre grupo(s) sanguíneo(s) ABO y síndrome de uña-rótula (onicosteodisplasia hereditaria), 182, 182f
- tres gen(es), 175, 175f, 176f, 178f
- X, 93
Lincoln, Abraham, 67f
Línea celular, 184
Linfocito(s) T helper, 228
Linfoma(s)
- de Burkitt, 245, 258, 259f
- de célula(s) B, 27
Lipoproteína(s) de baja densidad (LDL), 137, 137f
Lirio trompeta *(Lillium longiflorum)*, 287, 287f
Loci de característica(s) cuantitativa(s) (*quantitative trait loci*, QTL), 643
- aplicación(es) del mapeo, 661
- mapeo, 662, 662f
Loci ligado(s) al cromosoma X, 679
Loci polimorfo(s), proporción de, 699
Locus, 49
- con alelo(s) múltiple(s), 679
Locus *BLM*, 632
Lyon, hipótesis de, 90
Lyon, Mary, 90

M
MacLeod, Colin, 270
Maíz
- elemento(s) *Ac* en, 306, 308f
- elemento(s) *Ds* en, 306, 308f
Mapa(s) físico(s), 173, 554, 555f
Mapa(s) genético(s), 173
- construcción
- - con cruzamiento(s) de prueba de dos punto(s), 174
- - con cruzamiento(s) de prueba de tres punto(s), 175, 176f, 178f
- en genómica estructural, 554, 554f
- limitacion(es) de, 555
Mapa(s) de ligamiento, 554
Mapeo
- con conjugación interrumpida, 222
- con marcador(es) molecular(es), 183
- cromosoma físico, 183
- deleción, 184, 184f
- físico del cromosoma, 183
- gen, 541, 541f
- - con frecuencia(s) de recombinación, 172, 174f
- - con transformación, 222
- - en fago(s), 217, 217c
- gen(es) bacteriano(s)
- - con conjugación interrumpida, 208, 208f
- - fago(s) en, 217, 218f, 219f, 221f
- gen(es) humano(s), 182
- intragénico, 222
- restricción, 556, 556f
- por secuenciación de DNA, 185
- sitio de secuencia específica, 555
- transducción, 222
- transferencia direccional y, 210, 210f
Mapeo génico, 542, 542f
- con frecuencia(s) de recombinación, 172
- con transformación, 222
- en fago(s), 217, 217c
Mapeo de restricción, 556, 556f
Marcación de los extremo(s), 516
Marcador(es) genético(s), 183
Marcador(es) ligados al cromosoma Y, 93
Marcador(es) molecular(es), mapeo con, 183
Marcador(es) selectivo(s), uso de, 520, 521f
Marco de lectura, 412
Marco(s) de lectura abierto(s) (ORF), 566, 599
Marfan, síndrome de, 67

Marmur, Julius, 352
Material genético
- característica(s) de, 267
- RNA como, 274, 274f
Matriz nuclear, 20
Matthaei, Johann Heinrich, 410
Maxam, Allan, 557
McCarty, Maclyn, 270
McClintock, Barbara, 169, 169f, 296, 303, 306
McClung, Clarence E., 77
Media (promedio), 650, 650f
Medicina personalizada, 580
Medio completo, 200
Medio mínimo, 200
Megaspora, 38
Megasporocito(s), 38
Meiosis, 13, 18, 30, 31c, 31f
- acontecimiento(s) en cada etapa de, 34c
- en los animal(es), 40, 40f
- comparación de la mitosis y, 34, 36f
- consecuencia(s) de, 31
- estadio(s) de, 33f
- en las planta(s), 37, 38f
- relación de los cruzamiento(s) genético(s) con, 52
Meiosis I, 31, 31f
Meiosis II, 30, 30f, 31, 31f
Mello, Craig, 393
Membrana tilacoide, 589
Mendel, Johann Gregor, 10, 11, 11f, 12, 47, 59, 76, 105, 474
- dominancia y, 102
- estudio(s) de herencia, 48f
- éxito de, 48
- segregación independiente y, 117
- segregación y, 105, 105f, 117
Meselson, Matthew, 320, 376
*Mesorhizobium loti*, 213
Metafase, 25
- plano ecuatorial, 25
Metafase I, 31
Metafase II, 31
Metástasis, 627
Metilación, 294
- del DNA, 120
3-metiladenina, 496
5-metilcitosina, 282, 282f
7-metilguanina, 496
Método(s) estadístico(s) para el análisis de las característica(s) cuantitativa(s), 648
Método(s) molecular(es), 698, 698f
Meyerowitz, Elliot, 617
Micromatrice(s), 569, 635
- expresión génica y, 569, 569f, 570f
MicroRNA (miRNA), 351, 393
Microsatélite(s), 183, 213, 543, 545, 545f
- variación de, 700, 700f
Microscopia de fluorescencia, 336
Microspora(s), 38, 39f
Microsporocito(s), 38
Micrótomo, 10
Microtúbulo(s), 22, 25, 26f, 31
Miescher, Johann Friedrich, 268, 273
Migración, 686, 697
- efecto global de, 688
- efecto de la, sobre la(s) frecuencia(s) alélica(s), 687, 688f
Miller, Oscar, h., 351
*Mirabilis jalapa*, 118, 120f, 591
Mitchell, Mary, 591
Mitocondria(s)
- biología de, 589
- estructura de, 589, 589f
Mitosis, 13, 17f, 18, 23
- comparación de la meiosis y la, 34, 36f
- etapa(s) de, 24
- movimiento de cromosoma(s) en, 26, 26c
Modelo de corte de doble cadena, 342, 342f, 498
Modelo matemático en población genética, 677
Modelo de selección general, 693, 693c
Modificacion(es) postraduccional(es) de proteína(s), 425
Monod, Jacques, 441, 443
Monoico, 77
Monopolina(s), 37, 37f
Monosomía, 247
Morfógeno, 610
Morgan, Thomas Hunt, 11, 83, 84f, 88, 160, 172, 474
Mosaicismo, 253, 253f
Mosca de la fruta, Véase *Drosophila melanogaster*
Mosca(s), genoma, 577, 578f
Mostaza nitrogenada, 498
Mostaza, planta, 7f
Motor(es) molecular(es), 27
mRNA bicoide, 612
mRNA policistrónico, 600
mtDNA humano, 593, 594f
Muerte celular programada, durante el desarrollo, 619, 619f
Muestra(s), 649
Mujeres poli-X, 82
Mula(s), 235, 236f
Muller, Hermann, 296, 487
Mullis, Kary, 11, 530
*Mus musculus*, 7, 7f, 536, 537f, 578
Mutación(es), 13, 150, 697
- en acondroplasia, 481
- activadora, 358
- adaptativa, 483
- balance entre selección natural y, en fenilcetonuria, 719
- *Bar*, 238, 239f, 303
- por cambio de marco de lectura, 476
- de cambio de sentido, 479, 479f
- cáncer y, 256, 256c, 259f
- característica(s) de diferente(s) tipo(s) de, 482c
- categoría(s) de, 475, 475f
- causa(s) de, 483
- como herramienta del análisis genético, 474
- complementación y, 115
- condicional, 479
- constitutiva, 443
- en cromosoma, 235, 238, 256c, 258
- definida, 475
- detección, con la prueba de Ames, 492, 493f
- directa, 479, 479f
- efecto de, sobre la(s) frecuencia(s) alélica(s), 686, 687f
- efecto(s) fenotípico(s) de, 478
- espontánea, 483
- estudio de, 491
- frecuencia de, 481
- con ganancia de función, 479
- gen estructural, 443
- gen regulador, 443, 444f
- en gen(es) estimulador(es), 631
- génica, 476
- importancia de, 473, 475f
- inducida, 483
- inducida por sustancia(s) química(s), 487, 488f
- inversa(s), 479, 479f, 491, 491c
- - análisis de, 491, 491c
- *lac*, 442, 444f
- letal, 479
- de la línea germinal, 473, 475f, 476
- neutral, 479, 700, 707
- - hipótesis de, 700
- operador, 443, 443f
- con pérdida de función, 479
- *petite*, 591, 591f
- *poky*, 591
- promotor, 445
- represora, 358
- resistente a la estreptomicina, 591
- resultado(s) bioquímico(s) de, 403
- selección natural y, 696
- silenciosa, 479, 479f
- sin sentido, 479, 479f
- somática, 475, 475f
- superrepresora, 443
- supresora, 479, 479f
- supresora intergénica, 480, 481f
- supresora intragénica, 479
- tasa(s) de, 480, 483c
- tipo(s) de gen(es), 176f, 476, 476f, 477f, 479f, 481f, 482c
- de transición, 476, 477f
- por transversión, 476, 477f
Mutagénesis, 533, 533f, 572, 572f
- dirigida, 533
- dirigida por oligonucleótido(s), 533, 533f
- extensa del genoma, 572, 572f
Mutágeno(s), 487
- químico(s), 396

- radiación, 473
MutH, 495
MutL, 495
MutS, 495
*Mycobacterium leprae*, 571
- comparación de genoma(s), 553c
*Mycobacterium tuberculosis*, comparación de genoma(s), 552
*Mycoplasma genitalium*, 213, 573

N
Nagasaki, 493, 494
Nanos mRNA, 612
Nasmyth, K., 18
Neel, James, 493, 685
Nematodo(s), 7f
Neomicina, 426
Neurofibromatosis, 245, 303
*Neurospora*, 403
- relación entre gen(es) y enzima(s) en, 403, 406f
*Neurospora crassa*, 7
*NF1*, gen, 303
Nilsson-Ehle, Herman, 646
Niños, elección del sexo de, 13
Nirenberg, Marshall, 410, 411
No disyunción, 247
- teoría cromosómica de la herencia y, 84, 86f
Nodo(s), 704
Norma de reacción, 122, 122f
Northern blot, 516
Nucleína, 268
Núcleo, 18
- localización de replicación en, 336
Nucleoide, 290
Nucleósido, 276
Nucleosoma, 292, 293f
- ensamblaje, 336, 336f
- estructura y transcripción, 360
Nucleótido(s), 12, 268, 275, 275f
- cambio(s) en gen(es), 706
Nulisomía, 247

O
$O^6$-metilguanina, 496
Obesidad
- estudio(s) de adopción y, 144, 144f
- estudio(s) en gemelo(s) y, 141, 143f
Oftalmoplejía externa crónica, 591
Okazaki, fragmento(s) de, 325, 329, 330f, 331
Okazaki, Reiji, 325
Olson, Maynard, 298
Oncogenes, 227, 631
"Ontogenia recapitula la filogenia", 620
Operador, 437
Operador, mutación(es), 445, 445f
Operador, proteína, 437
Operon(es), 436
- estructura, 436, 437f
- inducible(s) negativo(s), 438, 438f
- *lac*, de *E. coli*, 436, 441, 441f, 442f
- Operón positivo, 440
- represible(s) negativo(s), 439, 439f
- Operón represible, 439
- *trp*, de *E. coli*, 447, 448f
Orden génico, determinación, 177
Organismo diploide, 49f
Organismo(s) genético(s) modelo, 6
- *Arabidopsis thaliana* como, 6, 455, 465f
- *Caenorhabditis elegans* como, 393, 395f
- *Drosophila melanogaster* como, 86, 87f
- *Escherichia coli* como, 214, 215f
- *Mus musculu,* como, 536, 537f
- *Saccharomyces cerevisiae* como, 596, 598
Organización génica, 373, 374f
Organización nuclear, 382, 382f
Orgánulo(s), rasgo(s) codificado(s) por, genética de, 590, 590f
Origen de replicación, 22
Orina negra, base(s) hereditaria(s) de, 46
Ornitina, 404, 404c
Ortólogo(s), 567, 567f
Osteogénesis imperfecta, 146c
Ovario, 38
Ovocito(s)
- primario(s), 40
- secundario(s), 40
Ovogénesis, 40, 40f
Ovogonia, 40
Óvulo, 40

P
Palíndromo, 93, 281, 281f
Palmiter, Richard, 433
Pangénesis, 9, 9f
Paquitene, 30
Par(es) homólogo(s) de cromosoma(s), 21
Parálogo(s), 567, 567f
Parsimonia, 706
Paseo cromosómico, 524f, 527
Pasteur, Louis, 596
Patau, síndrome de, 251
Pato, patron(es) de plumaje, 105, 106f
Patrón de calvicie, 115, 117c
Patrón de formación, genética de, en *Drosophila*, 609
Pauling, Linus, 707
Pedigrí, análisis, 134
- definición, 134
- rasgo(s) autonómico(s) dominante(s), 136, 136f
- rasgo(s) autonómico(s) recesivo(s) en, 135, 135f
- símbolo(s) utilizado(s) en, 134f
Pelaje, color, en perro(s), 112, 114f
Penetrancia, 104
- incompleta, 104, 104f
Pentosa, 275
Peptidil transferasa, 419, 422
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), 386
Pérdida de heterocigosidad, 632
Perfil filogenético, 568, 568f
Permeasa, 441, 442, 443
- efecto de la genética en, 101
Pili, 206
Pirimidina, 276, 276f
- dímero(s) de, 490, 491f
*Pisum sativum*, 48, 48f
Planta(s)
- floración
- - mtDNA, 594, 594f
- - reproducción sexual en, 38, 39f
- hibridación de, 12
- meiosis en, 37, 38f
- poliploidía en, 253
Plásmido(s), 20, 290
- Ti, 522, 524f
- vector(es), 518, 518f
Pleiotropía, 123
Plumaje de gallina(s), 116
Plumaje del gallo, 116
Población, 649
- alimentación futura, 509
Población mendeliana, 677
Polen, 38
Poliadenilato polimerasa (PAP), 379
Polidactilia, 660
- humana, 104, 104f
Polimerasa(s) de baja fidelidad, importancia de, 319
Polimorfismo(s) de longitud de fragmento(s) de restricción (RFLP), 183, 542, 542f, 700, 701f
Polimorfismo(s) de un nucleótido único (SNP), 183, 564, 564f
Poliploidía, 247, 253
- alopoliploidía, 254, 256f
- autopoliploidía, 254, 254f
- importancia de, 255, 257f
Polirribosoma(s), 422
Polo del huso, 25f
Portador(es) de translocación, 251, 251f
Prader-Willi, síndrome de, 120, 252
Preformacionismo, 10, 10f
Primasa, 329
Primer cuerpo polar, 40
Primero(s) registro(s) escrito(s), 8
Principio de segregación (primera ley de Mendel), 51
Principio de segregación independiente (segunda ley de Mendel), 60
Principio de transformación, 270
- descubrimiento de, 269, 269f

- identificación de, 270, 270f
Prion(es), 228, 229f
Probabilidad, 54
- aplicación a cruzamiento(s) dihíbrido(s), 61, 61f
- aplicación de, a cruzamiento(s) genético(s), 54
- cuadrado(s) de Punnett en, 52, 54f
- expansión binomial y, 56
- regla de la adición, 55, 55f
- regla de la multiplicación en, 54, 55f, 179
Probando, 135, 135f
Procarionte(s), 18
- diferencia(s) fundamental(es) entre eucarionte(s) y, 18
- DNA de los, 20f
- genoma(s), 572, 573, 574f
Proceso(s) epigenético(s), 634
*Proctolaelaps regalis*, 311
Producto(s) farmacéutico(s), 538
Profago, 216
Profase, 24f, 25
Profase I, 30, 34f
Profase II, 31
Progenie no recombinante (parental), 164
Progenie parental, 164
Progenie recombinante, 164
Prometafase, 24f, 25, 26
Promotor metalotioneina, 434
Promotor mínimo en dirección 3' (DPE), 362
Promotor mínimo en dirección 5', 362, 365f
Promotor(es), 354
- bacteriano(s), 355, 357f
- interno(s), 364
- regulativo, 362, 363f
Proporcion(es)
- en cruzamiento(s) simple(s), 59, 59c
- dihíbrido, 106
- fenotípica, 59, 59c
- genotípica(s), 59, 59c
- de Hardy-Weinberg, 684
- - en el cálculo de las frecuencia(s) alélica(s), 719
- - prueba(s) para, 682
- interpretación en la interacción génica, 111, 112c
- observada y esperada, 64
- X:A, 80
Proteína, 373
- activadora de catabolito(s), 446, 446f
- activadora de la transcripción, 362, 363, 457
- activadora(s) de la transcripción, 362, 363, 455
- alostérica, 438
- antiterminadora(s) de la transcripción, 454, 455f
- del choque térmico, 459
- cromosómica no histona, 291
- de unión a cadena simple, 329f
- ensamblaje cromosómico, 291, 291f
- estructura y función de, 407, 407f
- fluorescente verde, 569
- histona, 18, 290, 291c
- iniciadora, 328, 328f
- modificacion(es) postraduccional(es) de, 425
- operador, 437
- RAG1, 312, 623
- RAG2, 312, 623
- RecBCD, 341
- reguladora, 437
- remodelación de la cromatina, 360
- síntesis, 422
- - componente(s) requerido(s) para, en célula(s) bacteriana(s), 420c
- - elongación en, 418, 418f
- - estructura tridimensional del ribosoma, 422, 423f
- - no estándar, 426
- - terminación en, 420, 420f
- SR (con alto contenido de serina y arginina), 461
- de unión al casquete, 377
- de unión al DNA, 436, 436f
- de unión a la caja TATA, 362, 365
- de unión a la horquilla, 379
- variación, 698
- - explicación(es) de, 700
Proteoma, 566
Protooncogene(s), 631
Provirus, 227f
Proyecto Atlas de la expresión génica del sistema nervioso (*Gene Expression Nervous System Atlas*), 571
Proyecto Genoma Humano (*Human Genome Project; HGP*), 7, 11, 92, 147, 563, 563f, 565
Proyecto HapMap, 565
Prueba de Ji cuadrado($\chi 2$), bondad de ajuste, 64, 66f
Prueba(s) genética(s), 146, 539
- comercial(es) de TV para, 637
- posnatal(es), 149
- prenatal(es), 146c, 147, 484
- - ética y, 260
- presintomática(s), 149
Prueba(s) de sangre materna, 148
Prusiner, Stanley B., 228
Pubertad precoz, 116, 118f
Puente dicéntrico, 243, 243f
Puff(s) cromosómico(s), 294
Punnett , cuadrado de, 52, 54f
Punnett, Reginald C., 54, 162
Punto(s) de control, 24
Punto de control del ensamblaje del huso, 25, 28
Punto de control G1/S, 24, 28
Punto de control G2/M (gap 2/mitótico), 24
Punto de ramificación, 380
Purina, 276, 276f

**Q**

Quiasma, 31

**R**

Radiación, 473, 489, 491f
- enfermedad aguda por radiación, 474
- exposición en ser(es) humano(s), 493, 493f
- ionizante, 490, 491f
Rama(s), 704
Raquitismo resistente a la vitamina D familiar, 139
*ras*, oncogén, 635
Rasgo(s), 13, 48, 49
- adaptativo(s), 663
- autosómico(s) dominante(s), 136, 136f, 140, 140c
- autosómico(s) recesivo(s), 135, 135f, 140, 140c
- codificado(s) por orgánulo(s), 590, 590f, 591f
- dominantes ligado(s) al cromosoma X, 138, 139, 139f, 140c
- ligado(s) al cromosoma Y, 93, 138, 138f, 139, 140c
- multifactorial(es), 123, 157
- - fenilcetonuria como, 157
- recesivo(s), 51
- recesivo(s) ligado(s) al cromosoma X, 137, 137f, 140c, 682
- - frecuencia de, 682
Rasputín, Gregorio, 3
Ratón doméstico, 7f
Raton(es) transgénico(s), 433, 433f
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 3, 11, 149, 267
- en la amplificación del DNA, 530, 530c, 531f
Reaccion(es) oxidativa(s), 489, 489f
RecBCD, proteína, 341
Receptor(es) de célula(s) T, 621
- diversidad, 624, 624f
Recién nacido(s), detección sistemática, 149
- de la fenilcetonuria, 158
Recombinación, 31, 160, 161, 162f, 243, 244f
- aberrante, 252
- base(s) molecular(es) de, 339, 339f, 340f, 341f, 342f
- dos gen(es), 163
- enzima(s) requerida(s) para, 340
- evidencia(s) de base(s) física(s), 169
- homóloga, 339, 339f, 340f
- intercromosómica, 169
- intracromosómica, 169
- modelo(s) de, 340, 340f
- somática, 624, 624f
- tres gen(es), 175, 175f, 176f,

178f
Región codificante de proteína(s), 377
Región codificante de RNA, 354
Region(es) seudoautosómica(s), 79
Regla de la adición, 55, 55f
Regla de multiplicación de probabilidad, 54, 55f, 179
Regresión, 653, 653f
Regresión mediada por RNA, 451, 452f
Regresión padre(s)-descendencia, heredabilidad mediante, 658, 658f
Regulación génica, 434
- coordinada, 459
Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), 103
Relacion(es) genotípica(s), 57, 59c
Reloj molecular, 707, 708f
Renaturalización, 298
Reparación directa, 495
Reparación de los error(es) de apareamiento, 333, 333f, 495
Reparación por escisión de base(s), 497, 497f
Reparación por escisión de nucleótido(s), 496, 497f
Repetición(es) directa(s) flanqueante(s), 300
Repetición(es) invertida(s), 281
Repetición(es) en tándem de número variable (VNTR), 213, 543, 544f
Repetición(es) terminal(es) invertida(s), 300
Repetición(es) de trinucleótido(s), expansión, 477, 478f
Replicación, 6, 280, 280f
- en Archaea, 338
- bidireccional, 322, 326
- burbuja(s) de, 321, 323, 326, 327f
- por círculo(s) rodante(s), 322, 323f
- conservativa, 320, 320f
- continua, 325, 327f
- de cpDNA, 599
- dirección de, 325, 326f
- discontinua, 327, 327f
- dispersiva, 320, 320f
- del DNA bacteriano, 328, 328f, 329f, 330f, 331f, 332f, 334c
- de DNA eucarionte, 334, 334c, 335f, 336f, 337f, 338f
- error de, 484
- errores espontáneos, 483, 486f
- eucarionte lineal, 322, 324f
- experimento de Meselson y Stahl, 320, 320f, 321f
- localización dentro del núcleo, 336
- mecanismo de, 328
- modo(s) de, 321
- de mtDNA, 595
- origen, 22, 321
- problema principal de, 319
- regla(s) básica(s) de, 333
- requisitos para la, 324, 326f
- semiconservativa, 320, 320f
- theta, 321, 323f
Replicon(es), 321
- número y longitud de, 324c
Reproducción sexual, 77f
- evolución de, 30
- en la floración de planta(s), 39f
- variación genética y, 29
Repulsión (configuración trans), 168, 168f
Resolvasa, 302
Respuesta inmunitaria primaria, 621, 622f
Respuesta inmunitaria secundaria, 621, 622f
Respuesta a la selección, 663
Respuesta(s) correlacionada(s), 665
Retinoblastoma, 628
Retrotransposon(es), 301, 306, 311
Retrovirus, 226
Revolución Verde, 4, 4f, 509
Ribonucleasa, 270
Ribonucleoproteína(s) nuclear(es) pequeña(s) (snRNP), 350
Ribonucleósido trifofosfosfato(s), 354
Ribonucleótido(s), 276
Ribosa, 275, 275f
Ribosoma(s)
- composición de, en célula(s) bacteriana(s) y eucarionte(s), 391c
- detenidos y mRNA sin codón de terminación, 424, 425f
- estructura de, 391, 391c
- estructura tridimensional de, 422, 423f
Ribozima(s), 349, 452
Ribulosa-1,5-bisfosfato carboxilasa oxigenasa (RuBisCO), 599
Riesgo genético de fenilcetonuria, 159
Ripkin, Cal, h., 132
RNA, 11
- clase(s) de, 350, 351c
- como catalizador biológico, 349
- como material genético, 274, 274f
- comparación de la estructura del DNA con la estructura del, 350c
- corte y empalme, 379
- estabilidad, control génico a través de, 461
- estructura de, 349, 350f
- estructura(s) especial(es) en, 280, 281f
- replicación, 280
- silenciamiento, 462, 463f
- síntesis de transcripción a partir del molde de DNA, 351
- virus con, 226, 226f
RNA antisentido en la regulación génica, 451, 451f
RNA citoplasmático pequeño, 351
RNA guía (gRNA), 387, 387f
RNA interferente (RNAi), 393, 393f
RNA interferente pequeño, 351, 393
RNA intermediario, transposición a través de, 302, 303f
RNA mensajero (mRNA), 350, 373, 376
- control génico a través del procesamiento, 460
- estructura de, 375
- vigilancia de, 424, 424f
RNA nucleolar pequeño (snoRNA), 350
RNA polimerasa, 355
- bacteriana, 355, 355f
RNA polimerasa I, 355
- promotor(es), 363
RNA polimerasa II, 356, 387, 387f
- promotor(es), 362
RNA polimerasa III, 356, 364
- promotor(es), 363
RNA pre-mensajero (pre-RNA), 350
- procesamiento, 377
RNA ribosómico (rRNA), 350, 373, 391
- estructura y procesamiento, 391
RNA de transferencia (tRNA), 350, 373, 389
- carga, 415
- estructura de, 389, 389f, 390f
- estructura y procesamiento, 389, 391f
- unión de aminoácido(s) a, 414, 414f, 416f
RNA de transferencia-mensajero (tmRNA), 424
Robson, J. M., 487
Romanov, Alexis, 1, 1f
Romanov, Nicolás II, 1, 2
Rosetta Stone, método, 568
Rotación excesiva, 290
Rotman, Raquel, 216
Rous, Peyton, 631
Ruth, Babe, 132
Ryder, Oliver, 236

**S**

*Saccharomyces cerevisiae*, 6, 7f, 576, 596, 597f
Saco embrionario, 38
*Salmonella typhimurium*, conjugación en recombinante(s) en, 218
Sanger, Frederick, 11, 557
Sanger, método de secuenciación de DNA de, 557
Sarcoma de Rous, virus de, 631
Saunders, Edith Rebecca, 162
*Schizosaccharomyces pombe*, 576

Schleiden, Matthias Jacob, 10
Schramm, Gerhard, 274
Schull, William, 685
Schwann, Theodor, 10
Scrapie, 228
Secuencia consenso, 356, 379
- de Shine-Dalgarno, 377, 416, 417f, 422
Secuencia consenso -10 (caja Pribnow), 357, 357f
Secuencia consenso -35, 358
Secuencia indicadora de expresión, 565
Secuencia de inserción, 305, 305f
Secuencia palindrómica en el DNA, 93
Secuencia señal, 425
Secuencia(s) asociada(s) con el telómero, 298
Secuencia(s) centromérica(s), 295, 295f
Secuencia(s) delta, 306
Secuencia(s) indicador(as), expresión génica y, 571, 571f
Secuencia(s) interpuesta(s), 375, *Véase también* Intrones
Secuencia(s) repetidas en tándem, 299
Secuencia(s) de replicación autónoma (ARS), 334
Secuencia(s) telomérica(s), 297
Secuencia, alineamiento de la, 704
Secuencia, predicción de la función a partir de, 566
Secuenciación basada en el mapa, 560, 560f, 562f
Secuenciación del DNA, método didesoxi, 557, 558, 558f
Secuenciación del genoma completo, 560, 560f, 562f
Secuenciación del genoma completo por fragmento(s) escogido(s) al azar, 562, 562f
Securina, 36
Segmento(s) génico(s) V, 624
Segmento(s) J, 623
Segregación, 53f, 76
- adyacente de tipo 1, 245
- adyacente de tipo 2, 245
- alternada, 245
- principio de Mendel de, 51, 106, 106f, 111, 117, 161
- replicativa, 590, 590f
Segundo cuerpo polar, 40
Selección, Véase también *Selección natural*
- artificial, 663, 664f
- clonal, 621, 622f
- - teoría de, 621, 621f
- coeficiente de, 692
- diferencial, 663
- direccional, 695, 697
- natural, 663, 692, 692f, 695c
- - aptitud y coeficiente de selección, 692
- - efecto(s) general(es) de las fuerza(s) evolutiva(s), 696, 697f
- - modelo de selección general en, 693, 693c
- - mutación(es) y, 696
- - resultado(s) de, 695
- - tasa de cambio en la frecuencia alélica debida a, 695, 695f
- - tipo(s) de, 695c
- respuesta a, de genética cuantitativa, 663, 664f, 665f
- del sexo, 13
Separación de célula(s) fetal(es), 148
Separasa, 18, 36
Ser(es) humano(s)
- aneuploidía en, 249
- daltonismo (ceguera a los colores) ligado al cromosoma X, 88, 89f
- determinación del sexo en, 81
- determinación del sexo masculino en, 82
- DNA mitocondrial y envejecimiento en, 602
- elemento(s) transponible(s) en, 310
- exposición a la radiación en, 493, 493f
Serie alélica, 105
Seudodominancia, 240
Seudogene(s), 709
*Sex-lethal (Sxl)*, gen, 461
Sexo, 77
- determinación, 76, 77, 77f
- - ambiental, 80, 80f
- - en *Drosophila melanogaster*, 80
- - génico, 78
- - en ser(es) humano(s), 81, 81f, 82f
- - *XX-XO*, 78
- - *XX-XY*, 78
- - *ZZ-ZW*, 79
- elección, un niño, 13
- heterogamético, 78
- homogamético, 78
- interacción entre herencia y, 115
Silenciador(es), 458
Símbolo(s) genético(s), 57
Sinapsis, 30
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 6, 227
Singer, Bea, 274
Síntesis de proteína(s) no estándar(es), 426
Sistema inmunitario, organización del, 621, 621f, 622f
Sistema(s) genético(s) de determinación del sexo, 79
Sitio aminoacilo (A), 418
Sitio de inserción *(att)*, 221
Sitio peptidilo (P), 418
Sitio de salida (E), 418
Sitio de secuencia específica (STS), mapeo, 555
Sitio(s) frágil(es), 247, 247f
Smith, Hamilton, 560
Sobredominancia, 695
Sonda, localización de fragmento(s) de DNA con, 516, 517f
SOS, sistema, 491
Southern blot, localización de fragmento(s) de DNA con, 516, 517f
Srb, Adrian, 404
Stahl, Franklin, 320
Stevens, Nettie, 77, 169
Steward, Frederick, 608
*Streptococcus pneumoniae*, 269
Sturtevant, Alfred Henry, 160
Subdominancia, 695
Subunidad ribosómica grande, 392
Subunidad ribosómica pequeña, 392
Superenrollamiento, 289, 289f
- negativo, 289
- positivo, 289
Superóxido dismutasa 1 (SOD1), 133, 133f
Sustancia(s) química(s), mutación(es) inducida(s) por, 487, 488f, 489f
Sustancia(s) química(s), mutágeno(s), 396
Sustancia(s) química(s), transformación(es), 348
Sustitución(es) de base(s), 476, 476f
Sustrato para la transcripción, 354, 355f
Sutton, Walter, 11, 52, 161

**T**

Tamaño efectivo de la población, 690
Tambaleo, 412, 412f
*Taq* polimerasa, 531
TATAAT, 357, 357f
Tatum, Edward, 204, 206, 207, 214, 403
Tautómero(s), 485f
Tay-Sachs, enfermedad de, 136, 146c
- prueba para, 148
Tecnología de DNA recombinante
- aplicación(es) de, 538
- clonación de gen(es), 516, 516f, 518, 518f, 519f, 521f
- concepto(s) básico(s) de, 510
- corte y unión de fragmento(s) de DNA, 512, 512c, 513c
- definición, 511
- hallazgo de gen(es), 523
- impacto de, 511, 511f
- localización de fragmento(s) con Southern blot y sonda(s), 517f
- preocupación(es) acerca de, 545
- visualización de fragmento(s), 514, 515f
Telofase, 25
Telofase I, 31
Telofase II, 31
Telomerasa, 297, 338, 338f
- secuencia(s) que regulan, 634
Telómero(s), 22
- acortamiento del, 338

- estructura, 295
Temperatura de desnaturalización, 299
Teoría celular, 10
Teoría plasmática-germinativa, 9f, 11
Teoría de la selección clonal, 622
Teoría del tetranucleótido, 268
Terapia génica, 5, 11, 12f
- de la línea germinal, 541
- vector(es) en, 541, 541c
- somática, 541
Terminación, 332, 365
- en síntesis de proteína(s), 419, 419f
- transcripción, 358, 360f
Terminador, 354
- dependiente(s) de Rho, 359
- independiente(s) de Rho, 360, 360f
Terminología genética, 48
Tetraciclina(s), 426
Tétrada, 30, 597
- análisis de la, 598
*Tetrahymena thermophila*, 297, 349
Tetrasomía, 247
Thomas, Charles, 351
Timina, 268, 276, 276f, 280, 349
- dímero(s) de, 319, 490
Tiogalactósido transacetilasa, 441
Tipo silvestre, 58
Tipo(s) sanguíneo(s) MN, 103
Tirosina, 156
*Tn10*, 305
Topoisomerasa(s), 289
Traducción, 6, 280, 280f
- antibiótico(s) y, 425
- comparación de bacteriana y eucarionte, 420
- de cpDNA, 599
- iniciación de, 415, 417f
- interaccion(es) RNA-RNA en, 418f, 422
- de mtDNA, 595
- proceso de, 414
Transacetilasa, 441
Transcripción, 6, 280, 349
- aparato de, 354, 354f
- en Archaea, 572
- bacteriana, 355
- de cpDNA, 599
- estructura del nucleosoma y, 361
- eucarionte, 361
- factor de, 362
- iniciación de, 361
- inversa, 280
- de mtDNA, 595
- regla(s) básica(s) de, 361
- sustrato para, 354, 355f
- terminación prematura de, 447, 449f
- unidad de, 354, 354f
Transcriptasa inversa, 227f
Transcriptoma, 566
Transducción
- especializada, 218, 219f, 221f
- generalizada, 218, 219f
- mapeo, 222
Transductante(s), 219
Transesterificación, 381
Transferencia génica
- en bacteria(s), 202
- horizontal, 213, 573, 709
- natural, 210
- - resistencia a los antibiótico(s), 210
Transferencia y mapeo direccional, 209, 210f
Transformación, 269, 520
- en bacteria(s), 210, 210f
- mapeo génico con, 222
Transformante(s), 212
Transgén, 534
Translocacion(es), 244, 257, 419
- no recíproca, 244
- recíproca, 244
- robertsoniana, 245, 245f
Transmisión genética, 7, 7f
Transposasa, 301
Transposición, 259, 301, 301f
- de copia y pegado, 301
- efecto(s) mutagénico(s) de, 303
- mecanismo(s) de, 300
- no replicativa, 301
- regulación de, 304
- replicativa, 301, 301f, 302f
- a través de RNA intermediario, 302, 302f
Transposon(es)
- compuesto(s), 305, 305f
- no compuesto(s), 305, 306f
Trasplante(s) de órgano(s), gen(es) y, 627
Tricotiodistrofia, 499
Trigo, color almendra en, 646
Triptófano, nivel de, y transcripción, 449, 450f
Trisomía, 247
Trisomía 13, 251
Trisomía 18, 251
Trisomía 21, 249
Tristán da Cunha, 691
- historia genética de, 676, 677f
*Triticum aestivum*, 257f
tRNA isoaceptor(es), 412
*Trp*, operón, de *Escherichia coli*, 447, 448f
Tschermak, Erich von, 47
Tumor(es)
- evolución clonal de, 629, 630f
- gen(es) que promueven la propagación de, 634
Tumor(es) maligno(s), 627
Turner, síndrome de, 81, 81f, 91, 249, 253
*Ty*, elemento(s) en levadura(s), 306, 307f

U

Úlcera(s) péptica(s), 198
Unidades de mapa (um), 173
Uracilo, 275f, 276, 349

V

Valor C, 298, 298c
- paradoja, 287
Variabilidad genética, 30
Variación, Véase también *Variación genética*
- cromosoma, 235
- local, 279
- de microsatélite(s), 701, 701f
- proteína, 698
- en secuencia de DNA eucarionte, 298, 298c
- secuenciación de DNA en la detección de, 700, 702c
- del sitio de restricción, 700, 700f
Variación genética, 6, 33f, 35f, 677, 678f
- hipótesis de, 311
- medida(s) de, 700, 700f
- reproducción sexual y, 29
Varianza, 650, 650f
- ambiental, 655
- fenotípica, 655
- - componente(s) de la, 655
- genética, 655, 656
- - aditiva, 656
- - componente(s) de, 656
- - dominancia, 657
- interacción genético-ambiental, 656
- interacción génica, 657
- método(s) estadístico(s) para el análisis de la(s) característica(s) cuantitativa(s), 650, 650f
Varmus, Harold, 631
Vector(es) de expresión, 522, 522f
Vector(es) versátil(es), 523
Vectores cósmidos, 521
Vellosidad(es) coriónica(s), obtención de muestra(s), 147, 147f, 148
Venter, Craig, 560, 564
Vía(s) de procesamiento alternativa(s), 385, 385f
*Vibrio cholerae*, 573
Vida, funcion(es) básica(s) de la, 348
Vigilancia mRNA, 424
Virus, 20, 20f, 215
- con cadena de RNA negativa, 226
- con cadena de RNA positiva, 226
- en estudio(s) genético(s), 199c
- de la inmunodeficiencia humana (HIV), 228, 228f
- - secuenciación de DNA en la detección, 702, 702c
- del mosaico del tabaco, 274
- RNA, 226, 226f
- del sarcoma de Rous, 631
Vitamina D, hipofosfatemia y, 139

W

Waardenburg, síndrome de, 134, 135f
Warren, Stephen T., 565

Waterston, Robert, 565
Watson, James, 11, 267, 273, 274, 278, 279, 409, 484, 565
Weinberg, Wilhelm, 680
Weismann, August, 10
Western blot, 516
Wethington, Amy R., 110
White, Raymond, 632
Wilkins, Maurice, 273, 274
Wilson, Edmund, 77, 168
Wolf-Hirschhorn, síndrome de, 241
Wollman, Elie, 209
Wright, Sewall, 11

**X**

X-gal, 520
Xantina, 489
*Xenopus laevis*, 7
Xerodermia pigmentosa, 318, 499, 499f, 629

**Y**

Yanofsky, Charles, 447
Yule, George Udny, 646

**Z**

Z-DNA, 278, 279f
Zamel, Noé, 676
*Zea mays*, 7
Zinder, Norton, 218

booksmedicos.org