

TEMA 2

BASES CELULARES Y MOLECULARES DE LA HERENCIA

LA MITOSIS: (Pág. 93)

La mitosis se podría definir como un traspaso de copias exactas de todo el material genético de la célula madre (diploide) a cada una de las dos células hijas (diploides) resultantes de la división celular.

Para realizar este proceso las células siguen un proceso consistente en una serie ordenada de 4 pasos:

- **PROFASE:** El ADN está ya condensado formando cromosomas y los centrómeros comienzan a alejarse de las proximidades del núcleo, alejándose y buscando los polos de las células. Los microtúbulos del citoesqueleto tienden a acortarse, simultáneamente tienden a formarse nuevos microtúbulos que irradian apartir del centrosoma. Los microtúbulos que logran alcanzar mayor longitud se estabilizan y forman el **huso mitótico**. A cada lado de los centrómeros de cada cromosoma se unen los *cinetocoros*, estos actúan a modo de punto de anclaje para los microtúbulos polares del huso mitótico. Los *microtúbulos cinetocorios* interactúan con los *cinetocorios* uniéndose varios de ellos y desintegrándose la membrana celular, tenderán a acercarlos hacia el polo del huso mitótico.
- **METAFASE:** Cuando los cromosomas se ubican en el ecuador del huso mitótico, se alcanza la metafase.
- **ANAFASE:** Cuando cada uno de los cromosomas están alineados en el ecuador del huso mitótico, cada una de las dos cromátidas de cada cromosoma se separa de la otra y la tracción ejercida por los microtúbulos cinetocorios transporta la cromátida que lleva adherida hacia las proximidades del centrosoma correspondiente.
- **TELOFASE:** Una vez reunidas todas las cromátidas (ó CROMOSOMA) en las proximidades del centrosoma, comienza a recomponerse la membrana nuclear envolviendo los cromosomas.

La Citocinesis es la separación del citoplasma que rodea a cada uno de los dos nuevos núcleos recién formados para formar dos células completas e independientes.

LA MEIOSIS: (Pág. 142)

La misión de la meiosis es la producción de gametos, para ello se va a producir una **división reduccional**. La meiosis se lleva a cabo en dos etapas. La primera consiste en dividir las células diploide ($2n$), de tal forma, que cada célula hija reciba un único y completo juego de cromosomas de la célula madre, es decir, pase a ser haploide n . Cada célula hija recibe un miembro de cada una de las parejas de cromosomas, solo uno de los cromosomas homólogos. Esta etapa recibe el nombre de **meiosis I**. La segunda etapa denominada **meiosis II**, consiste en una división normal, equivalente a una mitosis, de las células obtenidas en la primera etapa.

La meiosis I consta de las mismas etapas que la mitosis:

- **PROFASE I:** En esta fase los cromosomas homólogos se aparean dos a dos, a lo largo de toda su longitud formando lo que se denomina **bivalentes** o **tétradas**.

A través de este hecho se produce el fenómeno del **entrecruzamiento**, mediante el cual se lleva a cabo la **recombinación génica**, el intercambio de genes de un cromosoma homólogo a otro, combinándose los alelos de los cromosomas homólogos. Aparecerá entre las cromátidas de los bivalentes, de puntos de cruce, en forma de x, denominados **quiasmas**. La consecuencia de la recombinación génica es la aparición en un mismo

cromosoma del gameto, de alelos de cada uno de los progenitores.

Cuando dos genes tienen nula o muy baja tasa de recombinación entre ellos, se dice que existe ligamiento entre esos dos genes. Si ocurre esto, no existe combinación independiente de caracteres y, por tanto, la ley de la combinación independiente de Mendel queda enmascarada.

El porcentaje de recombinación entre dos loci está directamente relacionada con la distancia física que los separe dentro del cromosoma. A más distancia más porcentaje de recombinación y viceversa cuanto más juntos estén menos porcentaje de recombinación se llevara a cabo entre ellos.

- **METAFASE I:** En esta fase los bivalentes, mediante sus centrómeros, se insertan en las fibras del huso adoptando una ordenación circular sobre la placa ecuatorial.
- **ANAFASE I:** Aquí se separan los cromosomas de los bivalentes, emigrando n cromosomas (cada uno con sus dos cromátidas) a cada polo.
- **TELOFASE I:** Los cromosomas se sitúan en ambos polos de las células, se produce la citocinesis dando lugar a dos células hijas con n cromosomas.

En la meiosis II es prácticamente igual que la mitosis, salvo por el hecho de que la célula que entra en división es haploide, y, por tanto, tras ella, se obtienen dos células hijas con n cromátidas.

GENÉTICA:

La genética es la ciencia que estudia la transmisión, expresión y evolución de los genes, segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN), que controlan el funcionamiento, el desarrollo, el aspecto y la conducta de los organismos.

Existen dos definiciones de genética:

- **Genética Clásica o Mendeliana:** Se basa en la observación a partir del fenotipo.
- **Genética Molecular:** Se basa en que a partir del aislamiento del gen en la cadena de ADN se localizan genes en esos fragmentos y se ve que expresan.

Un **GEN** es carácter o elemento del factor hereditario. A los genes que presentan más de una variante se les denomina **alelomorfos o alelos**. La constitución genética con relación a un carácter o a todos los caracteres se denomina **genotipo** y a la manifestación externa del genotipo se le llama **fenotipo**. Por su parte, los genotipos pueden ser de dos tipos:

- ♦ **Homocigotos**, si los dos alelos son iguales (A, A).
- ♦ **Heterocigotos** cuando los dos alelos son diferentes (A, a).

TEORÍA CROMOSOMICA DE LA HERENCIA

En ella se señala que los genes están situados sobre los cromosomas y ordenados de forma lineal. El lugar que ocupa cada gen en el cromosoma se denomina **locus** (**loci** en plural)

La mayoría de las células eucariotas presentan dos juegos de cromosomas, a las células que presentan esta característica se les denomina **diploides** y a las que presentan un solo juego de cromosomas **haploides**. Cada miembro de la pareja cromosómica procede de un progenitor. A los miembros de un mismo par cromosómico se les llama *cromosoma homólogos* (o **Homólogos**)

Al conjunto de todos los cromosomas de una célula se le denomina **cariotipo**.

LAS LEYES DE MENDEL:

• LEY DE LA UNIFORMIDAD:

Indica que cuando se cruzan dos líneas puras que difieren en un determinado carácter, todos los individuos de la F1 presentan el mismo fenotipo independientemente de la dirección del cruce.

El carácter que manifiestan los híbridos de la F1, lo denominamos *dominante*, mientras que el que no se manifiesta *recesivo*.

F1 MORADO X BLANCO FENOTIPO

A1 A1 A2 A2 GENOTIPO (HOMOCIGOTO)

A1 A1 A2 A2

A1 A2 (MORADO, HETEROCIGOTO)

2. LEY DE LA SEGREGACIÓN:

Indica que los caracteres recesivos enmascarados en la f1 heterocigoto, resultante del cruzamiento entre dos líneas puras (homocigotos), reaparecen en la segunda generación filial en una proporción 3:1, debido a que los miembros de la pareja alélica del heterocigoto se separan sin experimentar alteración alguna durante la formación de los gametos.

F1 A1 A2 x A1 A2

A1 A1 A1 A2 A1 A2 A2 A2 GENOTIPO

25% 50% 25%

1 : 2 : 1

75% MORADA 25% BLANCA FENOTIPO

3 : 1

• LEY DE LA COMBINACIÓN INDEPENDIENTE:

Indica que los miembros de parejas alélicas diferentes se segregan o combinan independientemente unos de otros cuando se forman los gametos.

La autofecundación de las plantas de la F1 proporciona una generación F2 constituida por las 4 combinaciones posibles, con unas proporciones respectivas de 9:3:3:1.

AMARILLO VERDE LISO RUGOSO

A a B b

Amarillo Lisa x Verde Rugoso

AA BB aa bb

AB-AB-AB-AB ab-ab-ab-ab

Aa Bb (Amarillo-Lisa) F1

AB-Ab-aB-ab

F2

	AB	Ab	aB	Ab
AB	AA BB	AA Bb	Aa BB	AA Bb
Ab	AA Bb	AA bb	Aa Bb	AA bb
aB	Aa BB	Aa Bb	aa BB	Aa Bb
ab	Aa Bb	Aa bb	aa Bb	Aa bb

Amarillo-Liso, Amarillo-Rugoso, Verde-Liso, Verde-Rugoso

9 : 3 : 3 : 1

VARIACIÓN DE LA DOMINANCIA E INTERACCIONES GENICAS:

En el cruce de dos líneas puras se obtiene una F1 con un fenotipo similar al de uno de los progenitores, el del genotipo homocigoto dominante. Sin embargo, esto no ocurre siempre, los híbridos pueden mostrar, bien un fenotipo intermedio entre el de los dos progenitores, denominándose a este hecho **dominancia intermedia** o bien pueden manifestar ambos caracteres simultáneamente, a este hecho se le denomina **codominancia**.

Grupos Sanguíneos: En el cuerpo humano pueden presentar cuatro fenotipos distintos en relación con el grupo sanguíneo del sistema ABO. Los genotipos que pueden presentar son:

AA AO BB BO AB OO

A A B B AB O Serian los 4 tipos posibles de Fenotipo

En el sistema Rh la R es dominante sobre la r los genotipos que pueden presentar son:
RR-Rh+;Rr-Rh+;rr-Rh-.

Existen genotipos que afectan a más de un fenotipo, cuando esto ocurre se dice que es un caso de **pleiotropismo**.

En algunos casos la 3ª Ley de Mendel que predecía una proporción de 9:3:3:1 en la F2, no se cumple, la causa de esta falta de concordancia entre la proporción fenotípica esperada y la obtenida cuando analizamos la herencia de dos caracteres simultáneamente es debida al fenómeno de **epistasia**. Un fenotipo, esta controlado por más de un gen, la interacción entre genes enmascara al otro.

TIPOS DE TRANSMISIÓN GENICA:

Los rasgos de un organismo pueden estar determinados por un único gen, se denominara **herencia monogénica (mendeliana)**, o por varios genes entonces se habla de **herencia poligénica**.

Los patrones de transmisión de un carácter, dependen de dos factores:

- La localización cromosómica del locus implicado.

- La expresión fenotípica del carácter en cuestión.

Referente al primer punto, la localización puede ser *autosómica o ligada a los cromosomas sexuales*.

El segundo punto puede ser a una relación de *dominancia y recesividad*.

Se establecerán tres tipos de patrones de transmisión en la herencia monogénica: **autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al sexo**.

- **TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE:** Pág. 150

En este tipo de transmisión tanto los homocigotos como los heterocigotos manifestarán el carácter. Ejemplo *Enfermedad de Huntington*.

- **TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA RECESIVA:** Pág. 151

En este tipo de transmisión solo los homocigotos recesivos presentan el carácter, por tanto, cada uno de sus progenitores debe tener al menos un alelo en su genotipo para ese locus. Los heterocigotos no manifestarán el rasgo pero serán portadores del alelo causante del mismo. Ejemplo *Enfermedad de Tay-Sachs*.

- **TRANSMISIÓN LIGADA AL SEXO:** Pág. 152

El mayor número de trastornos asociados a los cromosomas sexuales, suele estar localizados en el cromosoma X, y son de carácter recesivo. Solo se manifestarán en las mujeres cuando estén en homocigosis (X1, X1) mientras que en los varones se manifestará en el momento en que los porten su único cromosoma X.

Este fenómeno hace que aparezca lo que denominamos la *alternancia de generaciones*, que consiste en que el abuelo y el nieto están afectados, pero la generación intermedia no lo está siempre que la abuela, no está afectada ni sea portadora.

Las enfermedades más frecuentes son **la ceguera para los colores (Daltonismo) y la Hemofilia**.

GENTICA MOLECULAR

LA NATURALEZA DEL MATERIAL GENÉTICO:

La molécula encargada de guardar la información de la herencia biológica, permitir que se copie y permitir cierta posibilidad de cambio será el ADN el material genético de la molécula.

El ADN está formado por dos cadenas de nucleótidos, las cuales están dispuestas en espiral, formando una **doble hélice**. La espiral la marca la sucesión de las *moléculas de desoxirribosa y ácido fosfórico* de cada nucleótido unidas por un *enlace de fosfodiéster*. La unión entre las dos cadenas de nucleótidos que forman el ADN se lleva a cabo a través de **puentes de hidrógeno**, que se establece entre una **base púrica** de una cadena y una **base pirimidínica** de la otra.

Las bases púricas serán la ADENINA y GUANINA, así como las bases pirimidínicas serán la TIMINA y CITOSINA. La adenina solo se unirá con la timina y la citosina con la guanina, a esta relación entre las bases se le denomina **complementariedad** (A-T y C-G). La cantidad de bases púricas será siempre igual a la de pirimidínicas, es decir, $A+G=T+C$ o $A/T=C/G$.

La cadena de ADN también es *antiparalela*.

LA DUPLICACIÓN DEL ADN:

Consiste en que de una molécula de ADN se obtengan dos iguales. La replicación o duplicación es **semiconservativa**, es decir, que a partir de una molécula de ADN se obtendrán dos, cada una de las cuales portara una hebra de ADN que se ha duplicado.

El proceso de duplicación comienza con la separación parcial de las dos hebras, mediante la rotura de los puentes de hidrógeno. El proceso es bidireccional pues avanza hacia los dos extremos, los cuales reciben el nombre de **horquillas de replicación**.

En procariotas el proceso de replicación comienza en un solo punto y desde él avanza bidireccionalmente hasta completar el proceso, la encargada de la elongación de la hebra es una enzima perteneciente al grupo de **ADN-polimerasa**.

LA TRANSCRIPCION y LA TRADUCCIÓN:

El primer paso del flujo de la información hereditaria es la replicación o duplicación. En eucariotas y procariotas, esa información tiene que dar dos pasos más para llegar a expresarse, que serán la transcripción y la traducción.

El ADN de las eucariotas, se encuentra situado en el núcleo celular, mientras que la maquinaria para la síntesis de proteínas se halla en el citoplasma. Para la producción de un determinado polipéptido, el gen que guarda la información acerca de su secuencia de aminoácidos es transcrito a un ácido ribonucleico, a este proceso se le denomina **transcripción**. Se formara el ARN que viajara hasta el citoplasma transportando la información, por esto se le denomina ARN mensajero (ARNm) El proceso de transcripción lo realiza una enzima perteneciente al grupo de **ARN polimerasas**, para ello esta enzima se asocia a una región denominada **promotor**, que es una zona del ADN, rica en nucleótidos de timina y adenina, que servirá para indicar al ARN polimerasa por donde debe comenzar.

Las bases nitrogenadas del ARN son: *Adenina-Uracilo y Guanina-Citosina*.

La transcripción del ARN finaliza cuando el ARN polimerasa alcanza una región específica del ADN situada al final del gen, denominada **secuencia terminadora**.

Los ARNm experimentan una modificación de su estructura una vez sintetizados. El ARNm que produce la ARN polimerasa se denomina **transcrito primario**, esta secuencia esta disgregada en varias secuencias a lo largo del transcrito primario por segmentos no codificantes, denominadas **intrones** (secuencias intercaladas) para diferenciarlas de las secuencias codificantes, denominadas **exones**. A través de un proceso de corte y empalme (splicing) denominado **MADURACIÓN O PROCESAMIENTO**, se eliminan los intrones y se colocan secuencialmente los exones, obteniéndose un **ARNm maduro**.

Parte de los segmentos no codificantes que no son intrones están relacionados con la regulación de la expresión génica y se denominan secuencias reguladoras. La función de estas es diversa:

- ♦ Marcar el punto de inicio de las replications.
- ♦ Señalar los puntos de inicio de la recombinación del ADN.
- ♦ Permitir identificar el inicio y el final de los genes estructurales por parte de las enzimas encargadas de la transcripción.

CODIGO GENETICO:

El ADN tiene una característica estructural que le permite guardar información. El código genético es el

conjunto de principios mediante los cuales se establece una relación entre la ordenación lineal de nucleótidos de la molécula de ADN y la ordenación lineal de aminoácidos de los polipéptidos.

La base del código genético se encuentra en la secuencia de tres nucleótidos, denominada triplete o codón.

El código genético tiene las siguientes características:

- Es *redundante o degenerado*: Un aminoácido puede ser codificado por más de un codón.
- Es un código *sin superspecificación*, esto quiere decir que una base solo pertenece a un triplete y no a varios.
- La *lectura es lineal y sin comas*, se inicia en un punto y va avanzando leyendo de triplete en triplete, sin separación entre ellos.
- Es *universal*, prácticamente se da en todos los seres vivos.

LA MUTACIÓN:

La mutación hace referencia a cualquier cambio permanente en el material genético, que ocurre al azar, no debida a segregación independiente de los cromosomas o la recombinación que ocurre durante el proceso de la meiosis. La mutación produce variabilidad necesaria para que la selección natural actúe.

Las mutaciones pueden ocurrir de forma espontánea propia de la naturaleza del ADN, pero también se ve favorecida por la acción de numerosos agentes químicos y físicos distribuidos en el medio, a estos agentes se les denomina **mutágenos**.

Tipos de Mutaciones

Se pueden clasificar según su magnitud:

- *Mutaciones Geonómicas*: La alteración afecta a cromosomas completos.
- *Mutaciones Cromosómicas*: Se producen en partes del cromosoma que contiene más de un gen.

3. Mutaciones Génicas:

Son los cambios que afectan a un gen. Suelen consistir en la modificación de un simple nucleótido, por ello se les denomina **mutaciones puntiformes**. Atendiendo al efecto que ocasionan, se pueden distinguir:

- **Mutaciones erróneas**: Ocasionan la sustitución de un aminoácido en la secuencia polipeptídica codificada en el gen afectado.
- **Mutaciones sin sentido**: Se origina cuando la sustitución de un nucleótido en un triplete de ADN provoca la transformación de un codón de ARNm que codifica un aminoácido cualquiera en un codón de paro.
- **Desplazamiento de pauta de lectura**: Ocurre cuando hay una delección o la inserción de un nucleótido durante el proceso de replicación del ADN.
- **Mutaciones Silenciosas**: Son las que no producen efecto fenotípico alguno.

Existe un buen número de *enfermedades congénitas* cuya etiología está en este tipo de mutaciones y conducen a lo que se denomina **errores metabólicos**.

NIVELES DE ORGANIZACIÓN DEL ADN:

EL CROMOSOMA EUCARIÓTICO

El ADN humano consta de 3×10^9 pares de bases por célula, distribuido en 23 cromosomas.

El cromosoma es la molécula de ácido nucleico que actúa como portadora de la información hereditaria. En eucariotas el aspecto del material hereditario varía desde la estructura claramente definida que representa el cromosoma metafísico a una estructura amorfa y disgregada durante la interfase celular, que recibe el nombre de **cromatina**. Se pueden distinguir dos tipos de cromatina, la **eucromatina** que representará un empaquetamiento *menor* y la **heterocromatina** que es la proporción de cromatina más *condensada*.

Las **Histonas** son pequeñas proteínas de carácter básico cuya misión es permitir que el ADN se empaquete de una forma ordenada alcanzando los diferentes niveles de organización. La organización más elemental se alcanza a través de la unión de varias Histonas con el ADN, esta unión dará lugar a una estructura denominada **núcleosoma**, que representa la unidad básica de empaquetamiento del ADN.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENICA:

En el material se guarda toda la información acerca de las características que permiten identificar a un individuo como perteneciente a una determinada especie. Sin embargo, la Genética Molecular ha puesto de manifiesto que no todo el material hereditario está involucrado en codificar la secuencia de aminoácidos de todas las proteínas de un organismo o la de sus ácidos ribonucleicos. De hecho, buena parte del ADN, el 99% en nuestra especie, tiene otras funciones, algunas conocidas, otras, la mayoría, desconocidas aún. La investigación en este terreno ha permitido descubrir:

- ♦ Que en los procesos de **regulación de la expresión génica** están involucradas **proteínas reguladoras** y segmentos de ADN (**intrones, secuencias reguladoras, promotores, operadores**) que, aunque no codifican secuencias de aminoácidos, intervienen decisivamente para que esas secuencias se sinteticen y formen los polipéptidos adecuados en el momento del desarrollo ontogénico que el organismo los necesite o en el instante que el metabolismo celular lo obligue.

El **Modelo del Operón** (Pág. 184) representa un ejemplo claro de una forma de regular la expresión génica, este se produce cuando cerca de los genes *lac* se encuentra el denominado gen regulador, que codifica la secuencia de una proteína reguladora llamada represor. Esta proteína reconoce y se une a un segmento de ADN. Que tiene una secuencia específica de nucleótidos, denominada operador (secuencia reguladora) La unión del represor al operador impide que el ARN polimerasa pueda acoplarse al ADN, y, por tanto, que la transcripción de los genes *lac* se lleve a cabo.

Cuando en el medio hay lactosa, las escasas β -galactosidasa presentes en la célula la transforman en alolactosa. Esta molécula actúa como inductor de la transcripción de los genes *lac*, ya que se une al represor, provocando su unión con el operador. Al quedarse el operador libre, la ARN polimerasa se puede acoplar al promotor y comenzar la transcripción de los genes *lac*.

- ♦ Que la **metilación** y la **condensación** son dos procesos que permiten a las células que solo se expresen determinados genes del total que portan en su núcleo, permitiendo con ello su diferenciación y especialización en tareas concretas (procesamiento y transmisión de información, producción y secreción de hormonas, etc.)

La regulación de la expresión génica en eucariotas es más compleja y menos conocida que en procariotas. Sin embargo, los datos existentes muestran que algunos casos de regulación génica, como en el que intervienen los factores de crecimiento, guardan un gran paralelismo con los descritos en procariotas. Pero la complejidad de un buen número de eucariotas pone de manifiesto que la regulación de la expresión génica no solo se evidencia a la hora de la diferenciación celular y la activación o inactivación de una determinada actividad metabólica. La distribución espacial adecuada de órganos y tejidos también está regulada por una familia de genes los **homeogenes**.

