

Tema 63. La genética mendeliana. La teoría cromosómica de la herencia. Las mutaciones.

4º E.S.O. Genética y evolución.
1º Bach. Bloque 3. La base de la herencia.
2º Bach. Bloque 3. La base química de la herencia (sólo para las mutaciones)

63.1. Genética. Conceptos básicos:

63.1. La herencia mendeliana:

63.2. Las Leyes de Mendel

63.2.1. Primer experimento y primera Ley

63.2.2. Segundo experimento y segunda Ley

63.2.3. Retrocruzamiento prueba

63.2.4. Herencia intermedia: codominancia

63.2.5. Tercer experimento y tercera Ley

63.3. Teoría cromosómica de la herencia

63.4. Interacción entre genes(OPCIONAL)

63.4.1. Interacciones epistáticas

63.4.2. Interacción entre genes con la misma fuerza de expresión

63.4.3. Herencia cuantitativa o multifactorial.

64.4.4. Alelismo múltiple

63.5. Las mutaciones.

63.5.1. Clases de mutaciones

(OPCIONAL) Detección de mutaciones génicas

63.5.2. Agentes mutágenos

63.5.3. Influencia de las mutaciones sobre la evolución de las especies (OPCIONAL)

2º Apéndice opcional

63.1. Genética. Conceptos básicos:

Los seres vivos se encuentran en un continuo estado de equilibrio y ajuste con los cambios que constantemente se producen en su ambiente. En un medio como la Biosfera, que ha experimentado variaciones drásticas a lo largo del tiempo, la inmutabilidad de las especies hubiera supuesto la eliminación masiva de casi todos los seres vivos.

La supervivencia, como criterio de éxito, significa que cualquier población debe adaptarse a los cambios de su ambiente si no quiere extinguirse. Y esta adaptación al medio hay que entenderla como un proceso dinámico, que transcurre durante largos períodos de tiempo y en el que las especies y las comunidades se ven sometidas a dos tipos de cambios: los que tienen lugar a lo largo de la sucesión ecológica y los cambios en la composición genética de las poblaciones, esto es, la modificación de su contenido hereditario, cuyo resultado final es la evolución de las especies, como consecuencia de la cual los descendientes pueden ser distintos de sus antepasados. Es el último aspecto el que se analiza en este tema y en el siguiente mediante el estudio de los mecanismos que intervienen en la transmisión de los caracteres heredables y su participación en el proceso evolutivo.

La Genética es la ciencia que estudia la herencia de los caracteres biológicos; el principal problema que se le plantea consiste en explicar cómo se heredan la **semejanza** y la **variación** en las poblaciones naturales, es decir, porqué los descendientes se asemejan a sus progenitores en ciertos aspectos (**unidad**) y difieren en otros (**diversidad**). Una de sus aportaciones fundamentales ha sido establecer que las semejanzas y diferencias entre las sucesivas generaciones no son fenómenos aleatorios debidos al azar, sino que obedecen a leyes y principios basados en análisis estadístico.

La acumulación de observaciones a lo largo de los años ha permitido enfocar la materia objeto de estudio de la Genética según distintos puntos de vista: desde el nivel de organización molecular hasta el nivel de poblaciones; y se han diferenciado dos grandes vías que intentan explicar todos los fenómenos relacionados con la herencia biológica: la Genética clásica y la Genética molecular.

La Genética clásica o formal, objeto de estudio en este tema, parte de los caracteres observables (**fenotipo**), comprueba su transmisión por herencia a los descendientes y, a partir de aquí, deduce el **genotipo**, es decir el gen o los genes que determinan dichos caracteres. También estudia las leyes reguladoras de la transmisión de los caracteres y para ello realiza cruzamientos entre variedades distintas (distinto fenotipo para un mismo carácter).

La Genética molecular, es la otra vía. Su metodología consiste en aislar fragmentos de ADN, localizar en ellos los genes que se quieren estudiar, bases que los forman, etc.; a la vez que estudia también las proteínas que controlan la expresión de dichos genes. Esta vía es inversa a la anterior, pues parte del genotipo (conoce la secuencia de bases de un gen) y deduce el fenotipo (la secuencia de aminoácidos de una proteína que desempeña una determinada actividad biológica).

A continuación vamos a estudiar algunos de los aspectos más característicos de la Genética clásica.

63.1. La herencia mendeliana:

La selección de formas, razas y variedades ha sido realizada desde la antigüedad por el hombre. Se intentaba conseguir, mediante cruces, individuos que tuvieran las ventajas de ambos progenitores. Una vez conseguidos tales individuos, se cruzaban entre sí y con sus descendientes más parecidos hasta formar un grupo de raza pura, que mantuviera juntas esas cualidades. Lo que se buscaban eran, pues, resultados individuales y a corto plazo, no el conocer cómo y porqué se producían dichos resultados.

En la época de Mendel prevalecía aún, por tanto, la antigua teoría de la herencia por mezcla, según la cuál los caracteres se transmitían de padres a hijos a través de una serie de fluidos relacionados con la sangre (la herencia es el resultado de la mezcla de sangres), por tanto los caracteres, una vez fusionados, ya no se podían volver a separar (por ejemplo, de un animal blanco y otro negro nacerían descendientes grises,

cuyos hijos siempre serían grises). Existen expresiones actuales que son reliquias de esta concepción de la herencia, como animales "pura sangre" o personas de sangre "azul".

Esta primitiva y errónea concepción de los mecanismos de la herencia fue superada por el rigor experimental de Mendel, quién descubrió que los caracteres no se heredan como tales, ya que sólo se transmiten los factores que los determinan (factores hereditarios), que actualmente conocemos por alelos de los genes responsables de cada carácter. Mediante un conjunto de brillantes experimentos, Mendel demostró que estos factores no se mezclan, sino que se comportan como unidades independientes transmitidas a través de los gametos a la generación siguientes sin sufrir alteración o dilución alguna en el proceso. Esta nueva teoría "particulada" de la herencia, en contraposición a la teoría de la mezcla, es, quizá, una de las más intuitivas de toda cuantas han existido a lo largo de la historia del pensamiento científico.

La teoría genética de la herencia, y con ella toda la ciencia de la Genética actual y futura tuvo, por tanto, su origen en los revolucionarios estudios del monje agustino Gregor Mendel (1822-1884), expuestos por vez primera el año 1865 en la Sociedad de estudios de las Ciencias Naturales de Brünn (actualmente Brno, en la república Checa), y publicadas un año más tarde en las Actas de dicha sociedad, que se repartieron por las principales universidades y bibliotecas especializadas de Europa.

La brillantez del genio de Mendel se muestra en el hecho de que formuló una teoría que rige el comportamiento de los factores hereditarios durante su transmisión sin tener conocimiento de la naturaleza de estos factores ni de los procesos meióticos responsables de dicho comportamiento. Hubieron de transcurrir más de 50 años desde la publicación del resultado de sus experimentos para que se llegase a conocer la naturaleza de los cromosomas, los genes y los mecanismos meióticos que intervienen en la formación de los gametos.

Pero no todo fue intuición y suerte en Mendel; su formación física y matemática le permitió diseñar un conjunto de experimentos preparados cuidadosamente según la metodología clásica de la ciencia experimental. Entre los aciertos que le permitieron elaborar una teoría de la herencia de aplicación universal, cabe destacar dos: la elección del material idóneo para la experimentación y la aplicación de una metodología experimental rigurosa que facilitó el análisis estadístico de los resultados.

1) ELECCIÓN DEL MATERIAL IDÓNEO PARA LA EXPERIMENTACIÓN

El propio Mendel hacía esta referencia: *"El valor y la utilidad de cualquier experimento vienen determinados por la idoneidad del material para la finalidad a la que es destinado"*. La elección de los guisantes de jardín (o de olor) para realizar sus experiencias fue muy premeditada; sus ventajas las podemos resumir en:

a) Presentan una serie de caracteres cualitativos opuestos y bien definidos (semillas lisas o rugosas, flores rojas o blancas, etc.). Antes de Mendel ya se habían realizado experiencias de **hibridación**, aunque sin resultados esclarecedores, pues se consideraban en conjunto todos los caracteres que diferenciaban a los híbridos de sus progenitores. Mendel acertó al limitar su atención, en primer lugar, a la herencia de caracteres aislados (por ejemplo, el color de las flores), y cuando ya había establecido el comportamiento de cada carácter aislado, estudió la herencia simultánea de dos caracteres.

b) Otra característica idónea de los guisantes de jardín es que poseen un tipo de flor que permite una fácil manipulación por una persona adiestrada.

Generalmente esta variedad de guisante se reproduce por autofecundación, lo que supone una ventaja desde el punto de vista experimental, pues conociendo el genotipo de la planta se puede deducir fácilmente la composición génica de sus gametos. Además, los agentes polinizadores no intervienen en el proceso reproductor, y se evita así un factor de incertidumbre, ya que es casi imposible averiguar cuál es la composición génica del grano de polen responsable de la fecundación que ha sido transportado al azar desde una planta desconocida.

Para realizar la hibridación entre dos variedades de distinto fenotipo, se efectúa artificialmente una fecundación cruzada entre ambas. Para lo que se seccionan los estambres de las flores de uno de los progenitores, se deja madurar su pistilo que se fecunda con el polen de la otra variedad parental, mediante un pincel; tras lo cual se recubre la flor fecundada con una caperuza de papel para evitar la llegada de otro tipo de polen.

Si se trata de caracteres relacionados con el fruto o con la semilla, la F_1 puede observarse en las plantas de flores "castradas", fecundadas artificialmente, una vez completado el proceso de maduración. Para obtener la F_2 se siembran las semillas producidas anteriormente, y las plantas que crecen se dejan autofecundar; posteriormente podrá examinarse la F_2 en los frutos o las semillas maduras que suministren estas plantas.

2) METODOLOGÍA EXPERIMENTAL RIGUROSA

Similar a la utilizada por otras disciplinas científicas, como la Física o la Química. Mendel fue el primer investigador que aplicó las matemáticas a la experimentación biológica, sometiendo los resultados obtenidos en sus cruzamientos a un tratamiento de análisis estadístico.

La diferencia fundamental entre Mendel y los demás hibridadores consiste en que contó el número de descendientes y observó las proporciones entre los fenotipos dominantes y recesivos de la F_2 . Se dio cuenta que la relación 3:1 entre los dos fenotipos de la F_2 se mantenía constante en todos sus experimentos (aunque nunca obtuvo exactamente esta proporción, conocía el error inherente al muestreo, y que estas frecuencias esperadas coincidirían con las frecuencias reales observadas cuando el tamaño de la muestra, es decir, el número de descendientes, fuese muy elevado).

Sin embargo, y pese a la originalidad y trascendencia de sus trabajos, los descubrimientos de Mendel fueron acogidos con indiferencia por la comunidad científica de la época. En realidad, los biólogos de su generación no estaban preparados para aceptar sus nuevas ideas; unos se encontraban dedicados por completo con las polémicas suscitadas por las ideas evolucionistas que Darwin publicó unos años antes (1858); otros, como el botánico Näegeli, consideraba a Mendel como un aficionado exaltado y poco crítico. Murió sin que la comunidad científica reconociera la importancia de su trabajo experimental. En 1900 cuando sus trabajos fueron redescubiertos simultáneamente por tres investigadores, H. de Vries, C. Corren y H. Tschermak, quienes, de forma independiente, dieron a conocer un conjunto de resultados semejantes a los obtenidos por Mendel treinta y cuatro años antes. Cada uno de ellos, por separado, había estado trabajando durante varios años para descubrir lo que ya estaba descubierto.

63.2. Las Leyes de Mendel

En realidad Mendel no elaboró ninguna ley, fue Correns quien pensó que los resultados de los cruzamientos de Mendel podían enunciarse por medio de tres leyes de la herencia.

63.2.1. Primer experimento y primera Ley

Mendel trabajó fijándose en siete caracteres (forma y color de la semilla, posición, forma y color de la flor y longitud del tallo), cada uno de los cuales podía tener dos manifestaciones o características diferentes. Por ejemplo, para el carácter "forma de la semilla" había dos posibilidades: rugosa o lisa. Este es el carácter que hemos elegido en el tema para ilustrar las explicaciones siguientes.

Escogió plantas de semilla lisa y plantas de semilla rugosa con la certeza de que se trataba de razas puras. Por autofecundación cada tipo de planta daba una descendencia idéntica a la de los progenitores. Tras cruzar ambas variedades mediante fecundación cruzada, esperaba que aparecieran los nuevos frutos y anotaba sus características. Plantaba las nuevas semillas y anotaba igualmente las características de las nuevas plantas adultas. Los resultados esperables podían ser o una de las dos características iniciales (**herencia dominante**) o una nueva característica intermedia (**herencia intermedia o codominancia**). Siempre encontró que la descendencia presentaba el mismo carácter, en este caso el carácter liso, independientemente de que el portador fuera el polen o el óvulo de la flor.

De este hecho se deduce la primera Ley, llamada ley de la uniformidad, que se puede expresar así: todos los descendientes del cruce entre dos razas puras son iguales entre sí.

La forma de la semilla es un caso de herencia dominante: el fenotipo liso domina sobre el fenotipo rugoso. Esto quiere decir que el carácter está controlado por dos factores hereditarios (alelos), y la presencia del alelo dominante L, en homocigosis dominante (LL) o heterocigosis (Ll), es suficiente para que se

manifieste el fenotipo liso; para que se muestre el fenotipo rugoso es necesario que el alelo "l" se encuentre en homocigosis recesiva.

Para deducir las leyes que rigen la herencia de un carácter dominante se realizan una serie de cruzamientos entre dos variedades de genotipo conocido, se observan los tipos de gametos formados tras la meiosis y su probabilidad de aparición y, por último, se tienen en cuenta todas las posibilidades de fecundación que pueden darse entre los diferentes óvulos de un progenitor y los diferentes espermatozoides del otro:

Generación parental P. Se cruza dos variedades homocigotas (o razas puras): una variedad de plantas de guisante lisos (homocigoto dominante LL) y otra variedad de semillas rugosas (homocigoto recesivo, ll). La condición homocigota de ambas variedades se ha comprobado tras sucesivos procesos de autofecundación a lo largo de varias generaciones.

Al efectuar la meiosis se comprueba que todos los gametos del parental LL (el 100 %) son portadores del alelo L; por lo tanto, su probabilidad de aparición es 1 (suceso seguro). Por la misma razón, el parental ll origina gametos que contienen el alelo l, y su probabilidad de aparición también es 1.

Primera generación filial F₁. La fecundación entre los gametos L y l da lugar a individuo Ll. Todos los pertenecientes a la F₁ (el 100 %) son heterocigotos (o híbridos), y su fenotipo es liso, igual que el parental dominante, debido a que el alelo L domina sobre el l.

Utilizando los términos actuales empleados en Genética, esta primera Ley se puede expresar del modo siguiente: El cruce de dos razas puras da una descendencia híbrida uniforme tanto fenotípica como genotípicamente.

63.2.2. Segundo experimento y segunda Ley

Surge la dificultad de encontrar una explicación científica al resultado anterior. ¿Había desaparecido el otro carácter? Respecto a las características externas o fenotipo, eso es lo que parecía haber sucedido, pero faltaba probar si la autofecundación de los híbridos (F₁) se comportaría igual que sus antecesores de razas puras (generación P), o daría un resultado diferente (generación F₂). Mendel dejó que se autofecundaran los descendientes de la F₁ y el resultado fue la aparición de semillas lisas y rugosas, en una proporción de 3:1.

El hecho de que, en la F₂ se obtuvieran frutos con semillas rugosas implicaba que estas plantas podrían tener información hereditaria para la característica rugosa. Si en ellas no se manifestaba, debería de ser porque la otra información (lisa) era **dominante**. A la característica que se manifiesta, Mendel la llamó carácter dominante, y a la que no se manifiesta, carácter **recesivo**. A las partículas o sustancias responsables de transmitir dichas características las denominó **factores hereditarios** (hoy llamados genes).

A partir de estos resultados se deduce la segunda Ley de Mendel, llamada ley de la segregación o de la disyunción, que se resume así: Los dos factores hereditarios que informan para un mismo carácter, no se fusionan o mezclan, sino que permanecen diferenciados durante toda la vida del individuo y se segregan, es decir, se separan y se reparten, en el momento de la formación de los gametos.

Así pues, Mendel consideró que no todas las semillas lisas en la F₂ eran iguales. Tendría que haber el doble de semillas lisas portadoras del carácter rugoso que de semillas lisas de raza pura. Mendel comprobó satisfactoriamente este punto dejando que se autofecundaran. Encontró que había el doble de semillas que daban plantas con guisantes lisos y rugosos, en la proporción 3:1, que de semillas que daban plantas con sólo guisantes lisos.

Al efectuar la meiosis en el híbrido Ll los alelos se segregan, es decir, se separan de modo que, tanto en los machos como en las hembras la mitad de sus gametos son portadores del alelo L y la otra mitad lo son del alelo l; se obtienen el 50 % de cada uno de ellos y, por tanto, su probabilidad de aparición es de 1/2.

Segunda generación filial F₂. Se obtiene tras autofecundar individuos de la F₁, o bien al cruzar con machos y hembras de la F₁, en el caso de que los organismos estudiados carezcan de mecanismos de autofecundación. Son posibles cuatro tipos de cruzamientos distintos entre los gametos, que dan lugar a las combinaciones genotípicas LL, Ll, y ll, cada una de las cuales presenta una probabilidad de aparición

de 1/4 (25 %). Dado que el carácter presenta herencia dominante, los genotipos LL y Ll poseen el mismo fenotipo liso, mientras que el genotipo ll es rugoso.

Las probabilidades genotípicas y fenotípicas de la F₂ que resultan del cruzamiento de un monohíbrido con herencia dominante se recogen en la siguiente tabla:

Genotipo	Probabilidad de aparición	Fenotipo	Probabilidad de aparición
LL	1/4 (25 %)	Liso	3/4 (75 %)
Ll	2/4 (50 %)		
ll	1/4 (25 %)	Rugoso	1/4 (25 %)

Tras la meiosis en los híbridos de la F₁, los alelos L y l se segregan el uno del otro para formar los gametos y luego vuelven a unirse en la fecundación de acuerdo con las leyes del azar y la probabilidad. Por esta causa en la F₂ vuelven a aparecer los fenotipos dominante y recesivo en la proporción 3:1, respectivamente, correspondientes a las combinaciones genotípicas homocigoto dominante (LL), heterocigoto (Ll) y homocigoto recesivo (ll), que están en proporción 1:2:1.

Utilizando los términos actuales empleados en Genética, esta segunda Ley se puede expresar del modo siguiente: Al cruzar entre sí los híbridos obtenidos en la primera generación, los caracteres antagónicos que poseen se separan y se reparten entre los distintos gametos, apareciendo así varios fenotipos en la descendencia.

Dado que las frecuencias observadas se obtienen de la experimentación y representan la relación entre el número de individuos de una variedad y el número total de individuos, mientras que las frecuencias esperadas son teóricas y se basan en las probabilidades de aparición deducidas de las leyes genéticas consideradas. Ambos conceptos son distintos, pero su valor puede llegar a coincidir cuando el tamaño de la muestra en que se realiza el experimento es lo suficientemente grande.

Por esta razón, en la experimentación genética conviene trabajar con organismos animales, vegetales o microorganismos que dejen una abundante descendencia, con el fin de que los resultados observados sean significativos, desde el punto de vista estadístico; del mismo modo que las conclusiones de una encuesta de opinión sólo son fiables cuando, entre otras cosas, el tamaño de la muestra de población sometida a la misma sea suficientemente grande.

63.2.3. Retrocruzamiento prueba

Si las leyes sobre la transmisión de los caracteres, deducidas a partir de las leyes del azar y la probabilidad, son correctas, no sólo deben explicar los resultados observados en el cruzamiento anterior (o en cualquier otro cruzamiento donde se considere una herencia de carácter similar), sino que también deben servir de fundamento para aventurar predicciones acertadas. Esta capacidad de predicción permite, conocidos los genotipos parentales, averiguar el genotipo y el fenotipo de la descendencia, así como su probabilidad de aparición; del mismo modo, si se conoce el fenotipo y el genotipo de la descendencia, puede deducirse el genotipo y fenotipo de los parentales.

El retrocruzamiento de prueba consiste en cruzar fenotipo dominante con la variedad homocigoto recesiva (ll), con el fin de averiguar si este fenotipo corresponde a la variedad homocigoto dominante (LL) o híbrida (Ll). En el ejemplo anterior de los guisantes se pueden establecer dos tipos de predicciones: que la variedad de semilla lisa sea LL ó Ll. Para confirmar una u otra, tras el cruzamiento entre variedades con semillas lisas y rugosas, se cuentan los fenotipos de la descendencia en una población suficientemente grande para que los resultados sean significativos desde el punto de vista estadístico:

- a) Si tras el cruzamiento toda la descendencia está formada por guisantes lisos, la variedad parental era lisa (LL).

- b) Si, por el contrario, tras este cruzamiento la mitad de la descendencia está formada por guisantes lisos y la otra mitad por guisante rugosos, se confirma que la variedad lisa parental era LL.

63.2.4. Herencia intermedia: codominancia

La herencia de algunos caracteres no presenta la relación de dominancia, debido a que los dos alelos de cada carácter son equipotentes y se expresan por igual en el híbrido. Esta es la causa de que el fenotipo del heterocigoto sea una mezcla de los dos fenotipos parentales.

Por ejemplo, en la flor del Dondiego de noche (*Mirabilis jalapa*) la variedad homocigota RR es de color rojo, porque el alelo R codifica para que se sintetice el color rojo; el homocigoto rr es de color blanco, porque el alelo r también expresa y codifica para la síntesis del pigmento blanco, y el heterocigoto Rr tiene color rosa porque, al expresarse ambos alelos, se mezclan ambos colores.

Si en la generación P se realiza un cruzamiento entre la variedad homocigota RR (roja) y la rr (blanca), la totalidad de la F₁ es uniforme (1ª Ley), igual que en la herencia dominante, pero los híbridos presentan el fenotipo intermedio rosa. Si estos se cruzan o autofecundan, se obtiene una F₂ cuya característica principal es que las proporciones fenotípicas (PF) y genotípicas (PG), son iguales, es decir 1:2:1; cada genotipo da lugar a su correspondiente fenotipo.

Genotipo	Probabilidad de aparición	Fenotipo	Probabilidad de aparición
RR	1/4 (25 %)	Rojo	1/4 (25 %)
Rr	2/4 (50 %)	Rosa	2/4 (50 %)
rr	1/4 (25 %)	Blanco	1/4 (25 %)

Estos resultados se han obtenido del mismo modo que en el caso de la herencia dominante, es decir, aplicando las leyes del azar y la probabilidad en el proceso de segregación de los alelos, durante la meiosis del híbrido Rr, y en la posterior combinación de los gametos R y r durante la fecundación.

Algunos reservan el concepto de herencia intermedia para el caso del dondiego de noche y el de codominancia para el caso de los grupos sanguíneos (el grupo AB), ya que consideran que, en la codominancia ambos alelos son equipotentes y en los híbridos, por tanto, se manifiestan los dos caracteres.

63.2.5. Tercer experimento y tercera Ley

Los experimentos considerados hasta aquí atienden al comportamiento de los factores hereditarios con un sólo carácter o, dicho de otro modo, de un sólo tipo de caracteres antagónicos; por ejemplo, el color de las semillas del guisante; pueden ser verdes amarillas, constituyendo estos caracteres antagónicos.

Para abordar la cuestión de si existen interrelaciones genéticas entre caracteres no antagónicos, es decir, tales que uno de ellos no debe restringir en principio la manifestación del otro (por ejemplo, la forma y el color de las semillas), Mendel realizó un cruce entre plantas de guisantes que daban siempre semillas amarillas y lisas y plantas también de raza pura que daban siempre semillas verdes rugosas. Obtuvo una descendencia homogénea amarilla lisa. Presumiblemente eran dihíbridas. Luego permitió la autofecundación de estas plantas y de las 566 semillas que recogió en la F₂, encontró que 315 eran amarillas lisas, 108 eran verdes lisas, 101 amarillas y rugosas y 32 verdes rugosas. Dividiendo todos estos resultados por el menor se obtiene, aproximadamente, la proporción de 9:3:3:1. Esta es la misma proporción que se obtiene si se combinan al azar cuatro tipos de factores hereditarios totalmente independientes entre sí y de forma que haya dos que inhiban la manifestación de los otros dos, que son antagónicos.

Basándose en estos experimentos se deduce la tercera ley, llamada ley de la independencia de los factores hereditarios, que puede expresarse así: Los factores hereditarios no antagónicos mantienen su independencia a través de las generaciones, agrupándose al azar en los descendientes.

En los experimentos con dihíbridos se trata de estudiar la herencia de dos caracteres al mismo tiempo, cada uno de ellos regulado por un gen que presenta dos formas alélicas, y en ambos se supone que existe

relación de dominancia. Además, en el caso que vamos a considerar, los genes que regulan los caracteres se localizan en autosomas y no en cromosomas sexuales, así como que ambos genes se localizan en pares de cromosomas homólogos distintos, no en el mismo par (**ligamiento genético**).

Para deducir las leyes que determinan la transmisión simultánea de ambos caracteres se realiza el siguiente cruzamiento:

Generación P. Se cruzan dos variedades homocigotas, amarillas y lisas (AA LL) con verdes rugosas (aall). Tras la meiosis, los individuos AA ll sólo producen gametos AL, y los aa ll sólo al. De la fecundación entre ambos tipos de gametos obtenemos una F₁ formada por individuos amarillos lisos, dihíbridos (Aa Ll), ya que ambos caracteres presentan herencia dominante.

Sugerencia para la explicación del tema

La formación de gametos en el dihíbrido (Aa Ll) es, quizás el apartado que presenta mayor dificultad de comprensión para los alumnos, y para entender cuáles han sido las causas que han provocado los resultados anteriores, es conveniente realizar la meiosis suponiendo que los alelos responsables del color (A y a) se localizan en el par I,I' de cromosomas homólogos, y los alelos responsables del tipo de piel (L y l) en el par II,II'. Durante la anafase I se separan los cromosomas homólogos de cada par y en la Anafase II se separan las cromátidas de cada cromosoma; después de la autoduplicación del ADN se forman cuatro clases de gametos cada uno de los cuales posee dos cromosomas. Puesto que su distribución se realiza enteramente al azar, existen cuatro posibilidades para que ambos cromosomas se agrupen en cada gameto: I - II, I - II', I' - II y I' - II'.

El cálculo de los tipos de gametos y su probabilidad de aparición se puede realizar mediante un sistema de ramificación, sin necesidad de recurrir al complejo sistema de la meiosis:



Tras la meiosis, los híbridos AaLl pueden originar estos cuatro tipos de gametos (AL, Al, aL y al), cada uno de ellos con una probabilidad de aparición de 1/4 (25 %).

Al combinarse los gametos masculinos y femeninos al azar, tras la autofecundación o fecundación cruzada de los individuos de la F₁, se obtienen 16 combinaciones genotípicas posibles en la F₂. Cada una de las cuales representa una probabilidad de aparición de 1/16 (1/4 x 1/4). Los diferentes genotipos y fenotipos correspondientes se muestran en el cuadrado de Punnet, cuyo análisis arroja el siguiente resultado:

Las 16 combinaciones posibles se pueden resumir en 9 combinaciones genotípicas diferentes, correspondientes a cuatro fenotipos distintos, debido a la relación de dominancia que presentan ambos caracteres (estas proporciones serían distintas en el caso de que alguno de los caracteres mostrase herencia intermedia).

Gametos	1/4 AL	1/4 Al	1/4 aL	1/4 al
1/4 AL	AALL	AALl	AaLL	AaLl
1/4 Al	AALl	AAll	AaLl	Aall
1/4 aL	AaLL	AaLl	aaLL	aaLl
1/4 al	AaLl	Aall	aaLl	aall

Genotipo	Probabilidad de aparición	Fenotipo	Probabilidad de aparición
AALL	1/16		

AALl	2/16	Amarillo liso	9/16
AaLL	2/16		
AaLl	4/16		
AAll	1/16	Amarillo rugoso	3/16
Aall	2/16		
aaLL	1/16	Verde liso	3/16
aaLl	2/16		
aall	1/16	Verde rugoso	1/16

En la F₂ además de aparecer los fenotipos parentales, aparecen otros dos nuevos: amarillo rugoso y verde liso. Esto significa que no existe ligamiento entre los dos caracteres puesto que se heredan de forma independiente; el fenotipo amarillo puede asociarse con el liso o con el rugoso, y con el verde sucede lo mismo.

Otras posibilidades de expresar los resultados son las siguientes:

a) Tablero de ajedrez genotípico

	1/4 AA	1/2 Aa	1/4 aa
1/4 LL	1/16 AALL	1/8 AaLL	1/16 aaLL
1/2 Ll	1/8 AALl	1/4 AaLl	1/8 aaLl
1/4 ll	1/16 AAll	1/8 AaLl	1/16 aall

b) Tablero de ajedrez fenotípico

	3/4 Amarillos	1/4 Verdes
3/4 Lisos	9/16 Amarillos lisos	3/16 Verdes lisos
1/4 Rugosos	3/16 Amarillos rugosos	1/16 Verdes rugosos

El retrocruzamiento de prueba entre el dihíbrido AaLl y el homocigoto recesivo (aall) para comprobar la hipótesis de la disyunción independiente de los caracteres es cierta. Si los fenotipos de la descendencia son los cuatro ya citados y se encuentran en la proporción 1:1:1:1, ya que el dihíbrido forma los cuatro tipos de gametos distintos, cosa que no sucede con los amarillos lisos que no sean dihíbridos.

Utilizando los términos actuales empleados en Genética, se puede formular así esta 3ª Ley: Los distintos caracteres no antagónicos se heredan independientemente unos de otros, combinándose al azar en la descendencia.

Sin embargo, esta ley no siempre se cumple, es decir, no es de aplicación universal, como las dos anteriores deducidas para los monohíbridos. En este caso se ha partido del supuesto de que los genes se localizan en pares de cromosomas homólogos distintos, lo que no siempre se cumple, incluso más bien es una excepción, ya que existen numerosos caracteres cuyos genes se localizan en el mismo par de cromosomas homólogos y tienen tendencia a heredarse juntos. De hecho las proporciones fenotípicas 9:3:3:1 no siempre se cumplen y existen numerosas excepciones a esta regla como sucede en los casos de ligamiento absoluto o total en los que no aparecen nuevos fenotipos recombinantes. En el caso del ligamiento relativo o parcial sí aparecen nuevos fenotipos distintos a los parentales, pero en proporción menor a la esperada ya que los gametos parentales aparecen con una proporción > 1/4 y los recombinantes < 1/4.

63.3. Teoría cromosómica de la herencia

Mendel tuvo la suerte o la habilidad de que los siete caracteres considerados en la planta del guisante estén regulados por genes que se encuentran en distintos cromosomas. De hecho no tardó en surgir la discrepancia; después del redescubrimiento de la teoría mendeliana, otros investigadores, como Batenson y Punnet, llegaron a resultados estaban en desacuerdo con las proporciones mendelianas esperadas en experimentos con dihíbridos (experiencias sobre la herencia de la cresta en una especie de gallinas, carácter regido por dos pares de alelos lo que se llamó interacción génica no epistática).

Estas aparentes excepciones a la 3ª Ley, que parecían apuntar a la idea de que ciertos caracteres no se heredan de manera totalmente independiente, encontraron su explicación en la primera década de este siglo, cuando Thomas H. Morgan elaboró la teoría cromosómica de la herencia. Antes de su exposición indicaremos algunos antecedentes históricos.

En 1902, dos investigadores por separado, **W. S. Sutton** en Estados Unidos y **T. Boveri** en Alemania, tras observar el paralelismo entre la herencia de los factores hereditarios y el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis y la fecundación, propusieron que *los factores hereditarios estaban en los cromosomas*. Esta afirmación constituye la base de la teoría cromosómica de la herencia. En poco tiempo, algunos experimentos confirmaron esta hipótesis.

También en 1902, **McClung** descubrió que, en algunos insectos, los machos presentan un número impar de cromosomas. Denominó X al cromosoma que carecía de pareja. Los espermatozoides reducidos por estos eran heterogaméticos: unos portadores del cromosoma X y otros no. En 1905, **Wilson y Stevens** comprobaron, en un hemíptero que este cromosoma también se encontraba en las hembras, pero duplicado. Se había encontrado una explicación para la herencia del sexo y para la proporción 1:1 entre los sexos, confirmando la relación entre herencia de los caracteres y los cromosomas.

En 1909, **W. Batenson** introdujo el término Genética para designar la ciencia que estudia la herencia de los caracteres biológicos. Así mismo, W. Johannsen propuso el término "gene" como sustitutivo del "factor hereditario" de Mendel. Así, *un gene o gen es un factor que determina una característica biológica*.

En 1910, **T. H. Morgan**, de la Universidad de Columbia (EE.UU.), trabajó, por primera vez, con la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*), que solo tiene cuatro tipos de cromosomas, presenta muchas mutaciones y tiene la ventaja de una rápida reproducción y un sencillo mantenimiento. Encontró que los machos poseen tres pares de cromosomas homólogos (**autosomas**) y un par de cromosomas parecidos, pero no idénticos los llamó **heterocromosomas** (X e Y), o cromosomas sexuales, por ser la causa del sexo del individuo. Las hembras son XX, y los machos, XY.

En 1911 descubrió que *muchos caracteres se heredan juntos* (color de los ojos, color del cuerpo, forma de las quetas, tamaño de las alas, etc.). Descubrió cuatro grupos de genes que se heredan ligados. Al grupo correspondiente al cromosoma X le llamó primer grupo de ligamiento. En uno de los grupos sólo había 12 genes ligados, mientras que en los otros aparecían unos 150 genes. Esto estaba en correspondencia con el menor tamaño de uno de los tipos de cromosoma de la *Drosophila* (cromosoma dot o punto).

Las conclusiones de todas estas observaciones se pueden resumir del siguiente modo: *los genes están en los cromosomas y, por tanto, los genes que están en el mismo cromosoma tienden a heredarse juntos y se denominan por ello genes ligados*.

Posteriormente, al cruzar machos de ojos blancos y alas vestigiales (reducidas), ambos genes ligados al cromosoma X, con hembras normales (tipo salvaje), Morgan halló en la F₂ cuatro tipos de machos: tipo salvaje (31,2 %), ojos normales y alas vestigiales (18,9 %), ojos blancos y alas normales (18,9 %), y ojos blancos y alas vestigiales (31,2 %). Todo ello era incompatible con que el carácter ojos blancos y alas reducidas se debiera a dos genes ligados que siempre se heredan juntos. Por otro lado, tampoco coincidían los resultados con los de la 3ª Ley de Mendel, ya que son más frecuentes los individuos en los que se mantienen los dos genes ligados tal y como los poseen los progenitores.

Todo ello hizo suponer a Morgan *que los genes se disponen linealmente en los cromosomas y éstos se pueden entrecruzar (crossing-over, sobrecruzamiento) e intercambiarse fragmentos (recombinación genética)*.

Estos resultados estaban de acuerdo con las observaciones que distintos citólogos habían detectado en los cromosomas, durante la meiosis, en el diploteno las cromátidas homólogas se entrecruzaban (Janssens 1909). Estas uniones se denominaron quiasmas; a través de ellos tendría lugar el intercambio de

fragmentos, responsable de la relativa independencia con la que se pueden heredar los genes localizados en el mismo cromosoma. En *paralelismo entre "recombinación genética" y "entrecruzamiento de cromátidas pertenecientes a cromosomas homólogos"* se confirmó en 1931 por **C. Stern, M.S. Creighton y B. McClintock**, el primero trabajando con la mosca del vinagre y los otros dos con el maíz (*Zea mays*). Los experimentos realizados con el maíz consistieron en provocar mediante rayos X unas deformaciones visibles al microscopio en determinados cromosomas, que eran portadores de genes ligados conocidos. Después del cruce se pudo comprobar que, donde había existido entrecruzamiento (ya que las deformaciones se encontraban en lugares distintos), los genes ligados característicos se heredaban por separado.

Esto confirmó totalmente la teoría cromosómica de la herencia y permitió hacer compatibles las leyes de Mendel (independencia de los caracteres antagónicos) con la agrupación de miles de genes ligados en un solo cromosoma. Así, la teoría cromosómica puede resumirse en tres puntos:

1. Los genes están en los cromosomas,
2. en ellos se disponen linealmente, uno tras otro;
3. mediante el entrecruzamiento de cromátidas homólogas se produce la recombinación de genes.

63.4. Interacción entre genes(OPCIONAL)

En todos los casos estudiados hasta ahora, se ha supuesto que cada carácter está regido por un solo gen. En muchos casos no es así. Los caracteres que observamos en muchos seres vivos son el resultado de la acción de dos o más pares de genes distintos, que pueden cooperar o modificar mutuamente su acción. Un estudio de todas las posibles interacciones de genes sobrepasaría, con mucho, las limitaciones de este tema, aquí nos vamos a limitar a exponer dos modalidades de interacción: la epistasis y la interacción entre genes con la misma fuerza de expresión.

63.4.1. Interacciones epistáticas

Las interacciones epistáticas son uno de los casos en los que, aparentemente, no se cumple la 3ª ley de Mendel. Tampoco se cumplen los casos de la herencia poligénica o multifactorial, en los casos de alelos múltiples.

Cuando se dan interacciones epistáticas entre dos loci, el número de fenotipos que aparecen en la descendencia de progenitores dihíbridos será menor de cuatro.

Proporciones Fenotípicas F ₂	A-B-	A-bb	aaB-	aabb
Proporción mendeliana	9	3	3	1
Epistasis dominante	12		3	1
Genes duplicados con efecto acumulativo	9	6		1
Epistasis recesiva	9	3	4	
Genes dominantes duplicados	15			1
Genes recesivos duplicados	9	7		
Interacción de dominantes y recesivos	13		3	

En estos casos existen los siguientes tipos de interacciones:

1. Epistasis dominante (12:3:1).

El alelo dominante de un locus (alelo A) ocasiona un fenotipo independientemente de cual sea el alelo del otro locus (alelo B); los alelos B o b, solo se manifiestan cuando el genotipo del individuo es aa. Por lo tanto los genotipos A-B- y A-bb producen el mismo fenotipo y aaB- y aabb producen otros dos fenotipos. La proporción mendeliana 9:3:3:1 se modifica a una proporción 12:3:1

2. Epistasis recesiva (9:3:4)

Se produce cuando el genotipo recesivo de un locus (aa) suprime la manifestación de los alelos en el locus B. Éstos sólo se manifiestan si está presente el alelo dominante A. Los genotipos A-B- y A-bb son los que producen ahora dos nuevos fenotipos. La proporción mendeliana se convierte en una proporción 9:3:4

3. Genes duplicados con efecto acumulativo (9:6:1)

Se produce cuando la condición dominante (homocigótico o heterocigótico) en uno u otro locus (no en ambos) produce el mismo fenotipo. La proporción mendeliana se convierte en 9:6:1. Los genotipos A-bb y aaB- producen el mismo fenotipo. En el genotipo A-B- el efecto es acumulativo.

4. Genes dominantes duplicados (15:1)

Se produce cuando los alelos dominantes de ambos loci producen cada uno el mismo fenotipo sin efecto acumulativo. Sólo son posibles dos fenotipos: uno para los genotipos A-B-, A-bb y aaB-, y otros para el genotipo aabb.

5. Genes recesivos duplicados (9:7)

En este caso ambos genotipos homocigóticos recesivos producen el mismo fenotipo (aabb); el fenotipo diferente aparece para los genotipos A-B-.

6. Interacción de dominantes y recesivos (13:3)

Se produce cuando el fenotipo dominante de un locus y el recesivo del otro producen el mismo efecto. Sólo aparecen dos fenotipos posibles: los correspondientes a los genotipos A-B-, A-bb y aabb y el correspondiente al AAB-, con lo que la proporción pasa a ser de 13:3.

63.4.2. Interacción entre genes con la misma fuerza de expresión

Un ejemplo de este tipo de herencia lo constituyen el caso de la forma de la cresta de las gallinas (Bateson y Punnett). Pueden tener cuatro tipos de cresta:

- Cresta guisante: determinada por el gen G dominante. El gen g determina la ausencia de este carácter.
- Cresta roseta, determinada por el gen R dominante. El gen r determina la ausencia de dicho carácter.
- Cresta nuez, viene determinada por la presencia de los genes G y R.
- Cresta aserrada viene determinada por la presencia de los alelos recesivos en homocigosis de los dos genes anteriores.

Al cruzar individuos GGrr (guisante) con otros roseta (ggRR), en la F1 nacen individuos con cresta nuez (GgRr).

	1/4 GG	1/2 Gg	1/4 gg
1/4 RR	1/16 GGRR	1/8 GgRR	1/16 ggRR
1/2 Rr	1/8 GGRr	1/4 GgRr	1/8 ggRr
1/4 rr	1/16 GGrr	1/8 Ggrr	1/16 ggrr

Genotipo	Probabilidad de aparición	Fenotipo	Probabilidad de aparición
GGRR	1/16	NUEZ	9/16
GGRr	2/16		
GgRR	2/16		
GgRr	4/16		
GGrr	1/16	GUISANTE	3/16

Ggrr	2/16		
ggRR	1/16	ROSETA	3/16
ggRr	2/16		
ggrr	1/16	ASERRADA	1/16

63.4.3. Herencia cuantitativa o multifactorial.

Si se analiza una serie de caracteres dentro de una población de individuos de la misma especie, por ejemplo, la altura y el peso de las personas, el tamaño de las hojas de un árbol, etc. se observa una gradación continua que no parece obedecer, a primera vista, a las Leyes de Mendel. Probablemente ello se deba a que caracteres de este tipo resultan de la interacción de varios pares de genes.

La altura de una persona sería proporcional a la relación de genes que posee y que contribuyan a aumentar o a disminuir la altura. Sobre estos tipos de caracteres de herencia cuantitativa suele tener gran influencia el medio ambiente. En el caso de la estatura humana es clara la influencia de factores ambientales tales como la alimentación. Otro caso de herencia multifactorial humana es el de la pigmentación de la piel.

Los caracteres cuantitativos son gobernados, por tanto, por muchos genes con acción acumulativa, cada uno de los cuales produce un efecto fenotípico pequeño, imperceptible o poco perceptibles por sí solo. Dan lugar a **una variabilidad fenotípica continua**, los fenotipos de la F_2 se distribuyen según la curva de Gauss.

64.4.4. Alelismo múltiple

No todos los sistemas hereditarios están determinados por un solo par de alelos. El número máximo de alternativas de un gen que posee un individuo es de dos, uno en cada cromosoma homólogo. Pero teniendo en cuenta que un gen mediante cambios mutagénicos puede ser alterado a otras alternativas diferentes, puede ocurrir que más de dos alelos se localicen en el mismo locus de un gen, en cuyo caso se les denomina alelomorfos múltiples y constituyen una serie alélica.

Los alelos múltiples se rigen según las normas mendelianas, por ejemplo: supongamos la serie alélica (A, A_1, A_2, \dots); todos los genotipos posibles estarán constituidos por dos alelos según todas las combinaciones posibles ($AA, A_1A_1, aa, AA_1, Aa, A_1a$, etc.).

Entre los alelos que constituyen una serie alélica puede existir una relación gradual de dominancia absoluta e incompleta. La serie se suele representar por una sola letra. El término superior (el que domina a los demás) se representa en mayúscula y sin subíndice; el último término (recesivo respecto a todos los demás) se representa en minúscula sin subíndice; los alelos intermedios suelen representarse en mayúscula con los subíndices 1, 2, 3,... según su ordenación en la serie.

Un caso de alelismo múltiple en el que la dominancia no es absoluta entre todos los miembros de la serie, lo constituye el sistema que determina los grupos sanguíneos de la especie humana.

Se ha establecido la existencia de seis grupos sanguíneos diferentes, determinados por una serie alélica de cuatro miembros, A_1, A_2, B y O que se relacionan entre sí de la siguiente manera; A_1 es dominante respecto a A_2 y O ($A_2 < A_1 > O$) pero respecto de B es codominante ($A_1 = B$), a su vez $B > O$, al igual que A_2 ($B > O < A_2$), existiendo entre ellos codominancia ($B = A_2$). Teniendo en cuenta estas relaciones, se puede establecer.

Genotipos	Fenotipos
A_1A_1, A_1A_2, A_1O	A_1
A_2A_2, A_2O	A_2
BB, BO	B
A_1B	A_1B
A_2B	A_2B
OO	O

63.5. Las mutaciones.

Hugo de Vries acuñó el término **mutación** (1901) cuando trabajando con la especie *Oenothera lamarckiana* encontró inesperadamente una forma gigante (mutante).

Son cambios o variaciones del material genético que aparecen espontáneamente o bien son inducidas por **agentes mutágenos**. Sólo son heredables cuando afectan a las células germinales; si atañen a las células somáticas, se extinguen, por lo general, con el individuo en que aparecen, a menos que se trate de un organismo que admita la reproducción asexual. Éstas mutaciones suelen carecer de importancia, salvo que conviertan a las células en cancerosas.

Si la mutación se refiere a un carácter dominante, se localiza con facilidad; en cambio, si es recesivo (lo más frecuente) resulta más difícil su detección, ya que sólo se manifiesta en homocigosis recesiva.

Algunas veces la mutación es compatible con la vida (enanismo hipofisiario, anemia falciforme, albinismo). Otras veces la mutación afecta a una proteína que participa en un proceso de trascendental importancia para la vida de los organismos y su inactivación conduce, con frecuencia, a la muerte (**genes letales**): entre ellas se encuentran las mutaciones surgidas espontáneamente durante el desarrollo embrionario, que producen gran parte de los abortos naturales. La acumulación de mutaciones a lo largo de la vida de un organismo está estrechamente relacionada con el envejecimiento de sus células y la aparición de determinados tipos de cáncer.

En *D. melanogaster* la tasa de mutación espontánea es del 5 % para todo el genoma y del 10^{-6} para cada gen.

63.5.1. Clases de mutaciones

A) MUTACIONES PUNTUALES O GÉNICAS

Afectan a la composición de uno o varios de los nucleótidos de un gen. Se transmiten a todas las células descendientes de la célula madre que ha sufrido la mutación. Pueden aparecer espontáneamente o ser inducidas por agentes físicos y químicos (agentes mutágenos).

Puede suceder que la mutación suceda a una **región intrónica** o cualquier otra no esencial en el ADN, en cuyo caso no tendría consecuencias para la vida normal de la célula (*mutación silenciosa*). Pero si se produce en una **región exónica (codificante)**, aunque sólo se trate del cambio de un nucleótido por otro, supondrá una alteración de la secuencia de un gen que se traduce posteriormente en una modificación de la secuencia de aminoácidos de una proteína.

Al transcribirse la mutación, al menos un triplete de ARNm se encuentra modificado, y su traducción dará lugar a la incorporación de un aminoácido distinto del normal de la cadena polipeptídica. Según la localización de este aminoácido, la proteína puede hasta llegar a perder su funcionalidad biológica.

En contadas ocasiones, la mutación mejora un gen, ya que gracias a este error es posible que la nueva proteína modifique ligeramente su configuración espacial o las condiciones fisicoquímicas de su centro activo, de manera que adquiera nuevas propiedades y sea capaz de mejorar la función que desempeña (ej. mejorar la actividad catalítica) o participe en la formación de estructuras más eficaces. Puede que el gen mutado, con el tiempo y gracias a la selección natural, sustituya al gen original en la mayoría de los individuos de una población..

Se distinguen dos tipos principales de mutaciones génicas:

- Por sustitución de pares de bases.** Si se sustituye un par pirimidina-purina por otro, se denomina transición. Si se sustituye un par pirimidina-purina por un par purina-pirimidina, se denomina transversión.
- Mutaciones por corrimiento del orden de lectura.** Se deben a la inserción (adición) o pérdida (delección) de uno o más pares de bases nitrogenadas. Salvo si se compensan entre sí, estas mutaciones producen corrimiento en el orden de lectura y, por tanto, pueden alterar muchos aminoácidos, provocando graves consecuencias. Constituyen el 80 % de las mutaciones génicas espontáneas.

B) MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Se producen por alteración de la secuencia normal de los fragmentos génicos que componen un cromosoma. Pueden apreciarse, en algunos casos, con el microscopio al detectar modificaciones de las "bandas" cromosómicas.

- **Delección o deficiencia.** Pérdida de un fragmento del cromosoma. Su gravedad depende del número de genes que contenga el trozo perdido. Ej. el síndrome cri de chat, se produce por una delección en el cromosoma 5 (microcefalia, retraso mental). Si la delección afecta a dos cromosomas homólogos suele ser letal. Se detectan gracias a las técnicas de bandeo o a la formación de asas.
- **Duplicación.** Repetición de un segmento de un cromosoma. la réplica puede hallarse en el mismo cromosoma, haberse traspuesto a otro cromosoma no homólogo, o incluso haberse independizado con su propio centrómero. Pueden suponer la aparición de nuevos genes, previa mutación, durante el proceso evolutivo. Se detectan, igual que en el caso anterior, por Citogenética (formación de asas de duplicación).
- **Inversión.** Cambio de sentido de un fragmento en el cromosoma. Si el segmento invertido incluye el centrómero, se denomina inversión pericéntrica y si no, paracéntrica. Se detectan mediante las técnicas de bandeo y también por la formación de asas o bucles de inversión (al coincidir durante la meiosis el segmento invertido y su homólogo).
- **Translocación.** Es el cambio de posición de un segmento de cromosoma. La más frecuente es la *translocación recíproca* se produce por intercambio de segmentos entre dos cromosomas no homólogos. La *transposición* se da cuando sólo hay traslación de un segmento a otro lugar del mismo cromosoma o de otro, sin reciprocidad. Se visualizan en la meiosis por formas en cruz (si afecta a dos cromosomas homólogos), o a anillos (translocación múltiple).

Las inversiones y las translocaciones no suponen deficiencias para el individuo, ya que no se produce pérdida ni ganancia de material genético, pero sí pueden provocar alteraciones en los descendientes. Éstos heredan de cada progenitor un solo cromosoma de cada tipo y éste, con más probabilidades todavía si ha habido recombinación, puede ser anormal.

Otros elementos responsables de modificaciones de la información genética son los **transposones** (genes móviles o "saltadores" capaces de cambiar su posición y "saltar" de un cromosoma a otro, de manera que el abandono de su posición inicial y su re inserción en otro cromosoma provoca, a menudo, variaciones génicas).

C) MUTACIONES GENÓMICAS

Afectan al genoma y dan lugar a una variación en el número de cromosomas.

- **Fusión céntrica.** Unión de dos cromosomas no homólogos con pérdida del centrómero de uno de ellos. Ejemplos de fusión son el origen de las dotaciones genéticas de varias especies de *Drosophila* y el origen del cromosoma 2 humano a partir de dos cromosomas de primate.
- **Fisión céntrica.** escisión de un cromosoma en dos. Comporta la aparición de un nuevo centrómero.
- **Aneuploidía.** Es la alteración en el nº normal de ejemplares de uno o más tipos de cromosomas, debido a una segregación errónea durante la meiosis. Pueden ser nulisomías, monosomías, trisomías, tetrasomías, etc., cuando en lugar de dos cromosomas homólogos no hay ninguno, o hay 1, 3, 4, etc. Ej. Monosomía = síndrome de Turner (mujeres XO); trisomía = síndrome de Down (21).
- **Euploidía.** Es la alteración en el número normal de dotaciones cromosómicas. Incluye la monoploidía y la poliploidía.

- **Monoploidía o haploidía** es la existencia de una sola dotación cromosómica, es decir, un solo cromosoma de cada par. Se manifiesta en bacterias y en organismos partenogenéticos.
- **Poliploidía**. Es la existencia de dos o más ejemplares de cada tipo de cromosomas o, dicho de otro modo, de más de dos juegos completos de cromosomas (triploidías, tetraploidías, etc.). Son frecuentes en plantas (lo presentan el 47 % de las angiospermas) y raras en animales. La poliploidía puede ser inducida artificialmente. Se pueden distinguir la autopoliploidías, cuando todos los juegos proceden de una misma especie, y las alopoliploidías, si proceden de la hibridación de dos especies diferentes. Las formas poliploides tienen hojas y frutos de mayor tamaño.

ALTERACIONES EN LOS AUTOSOMAS

SÍNDROME	TIPO DE MUTACIÓN	CARACTERÍSTICAS Y SÍNTOMAS
Down o Mongolismo	Trisomía del par 21	Retraso mental, piel rugosa, ojos oblicuos, etc.
Edwards	Trisomía del par 18	Forma cabeza anormal, lesión en la membrana interdigital en pies
Patau	Trisomía en 13 ó 15	Labio leporino, lesión cardíaca y dedos supernumerarios,...

ALTERACIONES EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES

SÍNDROME	TIPO DE MUTACIÓN	CARACTERÍSTICAS Y SÍNTOMAS
Klinefelter	44 + XXY	Esterilidad, retraso mental, aspecto eunucoide, etc.
Duplo Y	44 + XYY	Elevada estatura, tendencia agresiva, infantilismo,...
Turner	44 + X	Aspecto hombruno, enanismo, atrofia ovárica, etc.
Triple X	44 + XXX	Infantilismo y escaso desarrollo de mamas y genitales

(OPCIONAL) Detección de mutaciones génicas

En algunos organismos se han ideado y puesto en práctica técnicas genéticas para detectar mutaciones recesivas. En *Drosophila* se han desarrollado métodos para detectar mutaciones en los cromosomas X y en el autosoma II.

Método CIB. Fue utilizado por Muller para detectar la aparición de mutaciones letales en el cromosoma X. Consiguió una estirpe de *Drosophila*, con un cromosoma X que tenía las siguientes características: C- Inversión supresora del sobrecruzamiento, l- gen letal recesivo, y B- duplicación del gen bar, dominante, que produce menor número de facetas en los ojos. A un macho se le somete a los efectos de una mutación (*).

P	(XX) C1B / +++ X X	(XY) +* + + / X Y
F ₁	(XX) C1B / +++ Bar	(XX) + + + / +* + + Normal
		C1B / Y Muere
		+ + + / Y Normal

Al cruzar una hembra Bar de la F₁ con un macho Normal también de la F₁ los resultados posibles serían:

	Proporción de la descendencia de la F ₂
Si la mutación en el X del Macho no ha provocado la aparición de un gen letal recesivo	1/3 hembras Bar, 1/3 hembras normales 1/3 Machos normales
Si, por el contrario, ha habido mutación a letal recesivo	½ hembras Bar ½ hembras normales

La detección de letales recesivos en el Autosoma (II) de *Drosophila*, se realiza mediante el **Método “Curly Lobe/Plum”**.

La estirpe Cy L /Pm posee las siguientes características en la pareja de homólogos II:

En uno de los dos cromosomas homólogos: Cy- gen dominante, letal recesivo, afecta a la estructura del ala; L- inversión supresora del sobrecruzamiento, afecta a la forma del ojo.

En el otro cromosoma homólogo: Pm- inversión supresora del sobrecruzamiento, afecta al color del ojo.

Si las frecuencias fenotípicas y genotípicas son las expuestas a continuación, no ha sido inducida mutación a letal recesivo.

Genotipos	Frecuencias	Fenotipos	Frecuencias
Cy L /Pm	1/4	Curly-Lobe-Plum	1/4
Cy L	1/4	Curly-Lobe	1/4
Pm	1/4	Plum	1/4
Normal	1/4	Normal	1/4

Si hubiera inducido mutación a letal recesivo las frecuencias serían

Genotipos	Frecuencias	Fenotipos	Frecuencias
Cy L /Pm	1/3	Curly-Lobe-Plum	1/3
Cy L	1/3	Curly-Lobe	1/3
Pm	1/3	Plum	1/3

63.5.2. Agentes mutágenos

El ADN se encuentra continuamente sometido a agresiones por sustancias químicas (metabolitos, etc.) o agentes físicos (t^a , etc.) de su entorno celular, capaces de originar mutaciones espontáneas, se trata de agentes mutágenos naturales.

Tanto la técnica moderna como los hábitos sociales y alimentarios han incrementado el número de agentes mutágenos (tabaco, alcohol, aditivos, centrales nucleares, pesticidas, etc.). De todos ellos destacan:

A) FLUCTUACIONES TÉRMICAS

Las células humanas, por ejemplo, por el mero hecho de encontrarse a una t^a de 37 °C, pierden diariamente y de forma espontánea unas 5000 bases púricas (**despurinización**), al romperse el enlace N-glucosídico entre las bases y la pentosa. La misma causa también produce desaminaciones espontáneas (más de 100 al día), provocando la transformación de la Citosina en Uracilo y de la adenina en hipoxantina.

B) RADIACIONES ULTRAVIOLETAS

Esta radiación induce la formación de un enlace covalente entre dos bases pirimidínicas sucesivas en la misma cadena, dando dímeros de Timina y de citosina; como consecuencia de ello se rompen los puentes de hidrógeno que mantenían con sus bases complementarias y la doble hélice de ADN se desorganiza a nivel de los dímeros.

C) METABOLITOS REACTIVOS

Los radicales libres derivados del oxígeno, son compuestos altamente reactivos y capaces de producir lesiones en el ADN. También los productos finales de la glicosilación avanzada (AGE), procedentes de la combinaciones de la glucosa con los grupos amino de las proteínas y de las bases nitrogenadas, contribuyen con la edad al incremento de alteraciones génicas y cromosómicas, que se manifiestan por el deterioro de los mecanismos de replicación, reparación y transcripción del ADN.

Algunos científicos consideran que estos metabolitos secundarios autotóxicos atacan preferentemente al ADN mitocondrial (ahí se iniciaría el envejecimiento), y su deterioro podría ser la causa de la progresiva pérdida de energía que acompaña al envejecimiento.

D) RADIACIONES IONIZANTES

Son radiaciones electromagnéticas de onda muy corta, y por ello, altamente energéticas (Rayos γ , rayos X, flujos de e^- y protones de los reactores nucleares), que al colisionar con las moléculas las transforman en iones muy reactivos, que destruyen, entre otras, las cadenas del ADN.

La intensidad y el tiempo de radiación son factores decisivos que agravan las consecuencias (pueden llegar a romperse los cromosomas e incluso matar a las células). Las células más sensibles son las que están en proceso de división (fundamento del tratamiento mediante radioterapia de determinados cánceres).

Cuando un organismo se expone a una elevada dosis de intensa radiación, se produce su muerte; si no es demasiado fuerte, las mutaciones inducidas en su ADN pueden ocasionar tumores cancerígenos al cabo de los años (Ej. leucemia). Si la radiación afecta a una mujer embarazada pueden ocasionar la aparición de mutaciones en el recién nacido (**teratógenas**).

(OPCIONAL) La radiación cósmica de fondo, procede de las reacciones termonucleares de fusión que suceden en las estrellas; su actuación es más intensa en las montañas y en los vuelos que transcurren a gran altura. La radiación emitida por la explosión de supernovas cercanas a la Tierra pudo ser la causa de la extinción masiva de los grandes reptiles durante el Mesozoico.

E) RADIACIÓN CORPUSCULAR: α y β

Estas partículas se emiten en los procesos de desintegración de isótopos radiactivos, y sus efectos sobre el ADN son similares a los provocados por las radiaciones ionizantes. Los accidentes de las centrales nucleares (como en Chernobyl), generan una lluvia de elementos radiactivos, alguno de los cuales (I^{131} , Sr^{90} , Ce^{137}) se incorporan a los tejidos a través de las cadenas tróficas y causan mutaciones que pueden causar tumores cancerígenos.

La mayor incidencia de ciertos tipos de cánceres en determinadas zonas geográficas, se relaciona con que sus suelos sean ricos en U, Th o Ra. También aparecen asociados al granito (gas radón).

F) SUSTANCIAS QUÍMICAS

Son muchos los productos que pueden afectarnos. Muchos ejercen su acción mutágena a través de mecanismos desconocidos, en otros casos este mecanismo se conoce perfectamente (benzopireno y otros hidrocarburos policíclicos que se intercalan entre las cadenas del ADN), el ácido nitroso (desamina las bases citosina y adenina); agentes alquilantes (gas mostaza, dimetilnitrosamina y otros), que introducen grupos alquilo (metilo, etilo, etc.) en las bases y alteran la replicación, etc.

Otras sustancias como las acridinas, pueden intercalarse entre los pares de bases provocando el alargamiento de la doble hélice. Al replicarse, la ADN-polimerasa inserta bases adicionales con el consiguiente corrimiento en el orden de lectura.

63.5.3. Influencia de las mutaciones sobre la evolución de las especies (OPCIONAL)

Los seres vivos podemos replicar con exactitud nuestra información genética, transmitirla a la descendencia y perpetuar los caracteres propios de cada especie.

La observación de la gran diversidad de los seres vivos sugiere que:

- que bajo esta evidente diversidad subyace una variabilidad genética heredable, sobre la que actúa la selección natural y el azar, siendo esta variabilidad la base de la evolución biológica,
- que esta evolución sólo es posible si los genes, como portadores de la información genética, tienen necesariamente capacidad de cambiar o mutar.

Las especies evolucionan gracias a las mutaciones sufridas en su material hereditario, ya que las características y el comportamiento de los organismos dependen, en último término, de la secuencia de aminoácidos de sus proteínas constitucionales, y, por tanto, de la secuencia de bases en los genes que codifican estas proteínas.

La mayor parte de los cambios evolutivos se produce por acumulación gradual de mutaciones en los genes, además de por sus variaciones en cantidad y organización.

Por tanto la base de la evolución molecular está en las mutaciones puntuales o génicas. Su investigación ha llevado a la creación del concepto de **reloj molecular**: "las mutaciones de bases se acumulan a ritmo casi constante a lo largo del tiempo". En efecto, los estudios comparativos de secuencias de aminoácidos de proteínas homólogas en los distintos organismos han puesto de manifiesto que el número de sustituciones de aminoácidos podría ser proporcional al tiempo transcurrido desde que dos especies diferentes derivaron de un ancestro común. Las sustituciones de aminoácidos, como consecuencia de las mutaciones, se acumulan a un ritmo casi constante dentro de cada especie, a lo largo de grandes periodos de tiempo.

Actualmente, se ha utilizado el estudio de las secuencias de nucleótidos de los ARN (5S), presentes en todas las especies y con un ritmo de evolución muy lento, para establecer comparaciones entre especies filogenéticamente alejadas. Sus resultados son útiles para calcular las divergencias evolutivas entre especies y grupos taxonómicos diferentes, así como la fecha en que ocurrieron.

También sabemos que las mutaciones puntuales son neutras en su mayoría, es decir, que no determinan cambios beneficiosos ni perjudiciales en los individuos, y por ello no se hallan sujetas a la acción de la selección natural; se fijan o desaparecen por azar mediante deriva genética.

Raramente las mutaciones mejoran un gen. Cuando esto ocurre, los individuos portadores de la mutación poseen ventajas adaptativas respecto a sus congéneres, por lo que el gen mutado, con el tiempo y la selección natural, es posible que sustituya al gen original en la mayoría de los individuos que componen la población.

Sabemos, por otra parte, que organismos filogenéticamente alejados cuentan con estructuras similares para cumplir con la misma función. En *Drosophila* se descubrió la presencia en distintos genes de una misma secuencia de 180 nucleótidos. Esta misma secuencia se ha encontrado en el genoma de otros insectos, anfibios, e incluso en el ser humano, habiéndose comprobado que los genes en los que se localiza esta secuencia se encargan del control de la morfogénesis. Estas secuencias reciben el nombre de **cajas o secuencias homeóticas** y se expresan tempranamente en el desarrollo.

La gran homología entre las cajas homeóticas de distintos genes, incluso de especies diferentes, indican que existe una fuerte presión evolutiva para conservar esta secuencia. Su universalidad parece ser un hecho para animales de organización semejante, lo que predice la existencia de genes similares en los organismos superiores.

Las mutaciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas, influyen también en la evolución. Así, la mayor parte de las especies vegetales se han originado por alteraciones numéricas de los cromosomas, mientras que en los animales han influido las alteraciones estructurales.

Un aspecto importante es la cantidad de información genética de los seres vivos, que ha tenido que aumentar a lo largo de la evolución. Las mutaciones estructurales por duplicación suponen la repetición de segmentos cromosómicos con el consiguiente aumento de la cantidad de genes. Para pasar del ADN de una bacteria ancestral al de un mamífero, bastarán 8 o 10 duplicaciones del ADN.

Genes que desempeñan funciones similares se originan por duplicación de un gen ancestral común. Ejemplo: la hemoglobina embrionaria humana está formada por dos cadenas α y dos ϵ ; la fetal, por dos α y dos γ , y la adulta, por dos α y dos β . Comparando sus secuencias de aminoácidos, podemos concluir que a partir de un gen ancestral, similar al de la mioglobina, se formaron por duplicación y posterior diversificación los genes que controlan la síntesis de las distintas hemoglobinas.

En efecto, durante la evolución de los peces superiores tuvo lugar una serie de mutaciones que condujeron a la formación de dos genes de globina ligeramente distintos (α y β). Durante la evolución de los mamíferos, β sufrió una nueva mutación originando el gen γ . Posteriormente, en la evolución de los primates, apareció el gen δ , por mutación del β . El chimpancé y el ser humano tienen la misma composición de aminoácidos en las cadenas α y β ; el gorila difiere en un aminoácido en la cadena α , y en dos, en la β .

2º Apéndice opcional

A lo largo del desarrollo del tema han ido apareciendo distintos conceptos específicos de la Genética tales como factor hereditario, raza pura, homocigoto, heterocigoto, etc., no obstante lo cual no estaría de más añadir algún otro concepto de uso habitual que los alumnos deben dominar. A modo de diccionario pasamos a añadir algunos de estos términos.

Carácter cualitativo: Es el que presenta dos alternativas claras, fáciles de observar (liso o rugoso, amarillo o verde, etc.), está regulado por un único gen que presenta dos formas alélicas (excepto en el caso de alelos múltiples, como el de los grupos sanguíneos).

Carácter cuantitativo. Es el que tiene diferentes graduaciones entre dos valores extremos (estatura, color de la piel, etc.). Estos caracteres dependen de la acción acumulativa de varios genes, cada uno de los cuales produce un efecto pequeño; sin olvidar la gran importancia que los factores ambientales tienen en la modificación de su expresión.

Locus. Es el lugar que ocupa cada gen a lo largo de un cromosoma (el plural es loci).

Haploide. Ser que para cada carácter sólo posee un gen o información (caso de los gametos).

Diploide. Ser que posee dos genes o informaciones para cada carácter. Estos genes pueden ser iguales o distintos. Puede ser que ambos se manifiesten (herencia intermedia) o sólo lo haga uno (herencia dominante).

Cromosomas homólogos. Son aquellos que poseen los mismos loci. En un ser diploide hay dos cromosomas homólogos, en un tetrahaploide hay cuatro, etc.

Genes homólogos. Son los que ocupan el mismo locus en diferentes cromosomas homólogos, son alelos entre sí.