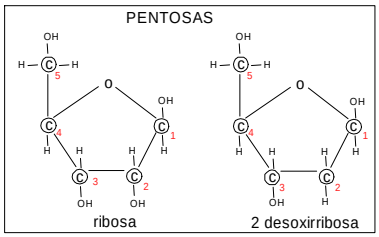
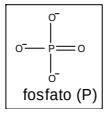
Todos los seres vivos están constituidos por células (nos preocuparemos fundamentalmente de aquéllas en las que la información se transmite sobreprotegida en una estructura llamada núcleo).

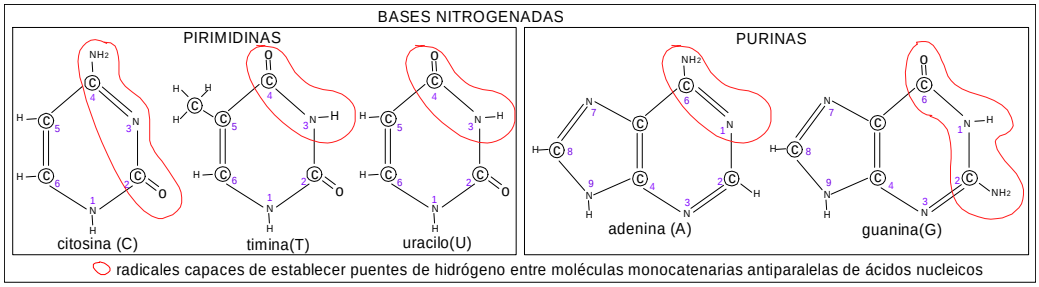
De entre los seres vivos, eucariotas y pluricelulares, dedicaremos nuestra atención a una especie concreta: ***Homo sapiens***



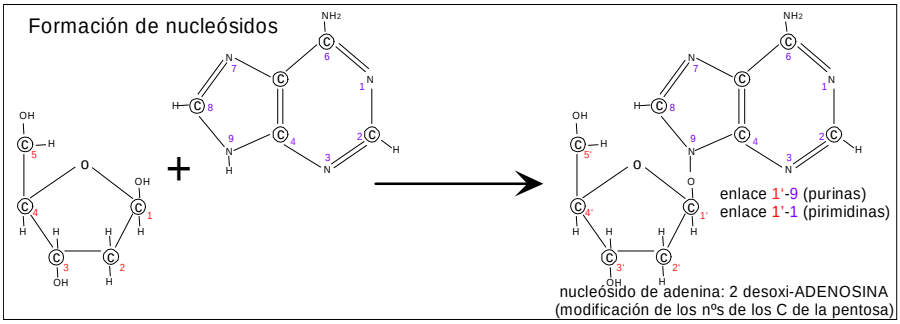
Todos los seres vivos se perpetúan transmitiendo sus características de una generación a la siguiente. Para ello es necesaria la existencia de un receptáculo para la información y este receptáculo es un ácido nucleico (ADN o ARN) al que llamamos material hereditario.

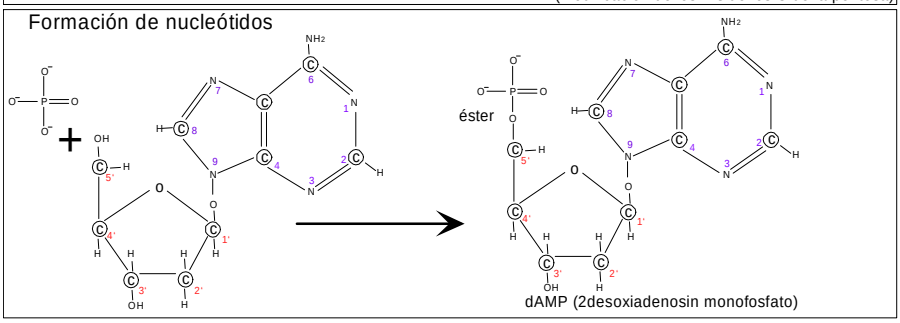


Los ácidos desoxiribonucleicos son moléculas normalmente largas compuestas por nucleótidos de **A**denina, **T**imina, **C**itosina y **G**uanina, cuya secuencia determina la información genética.

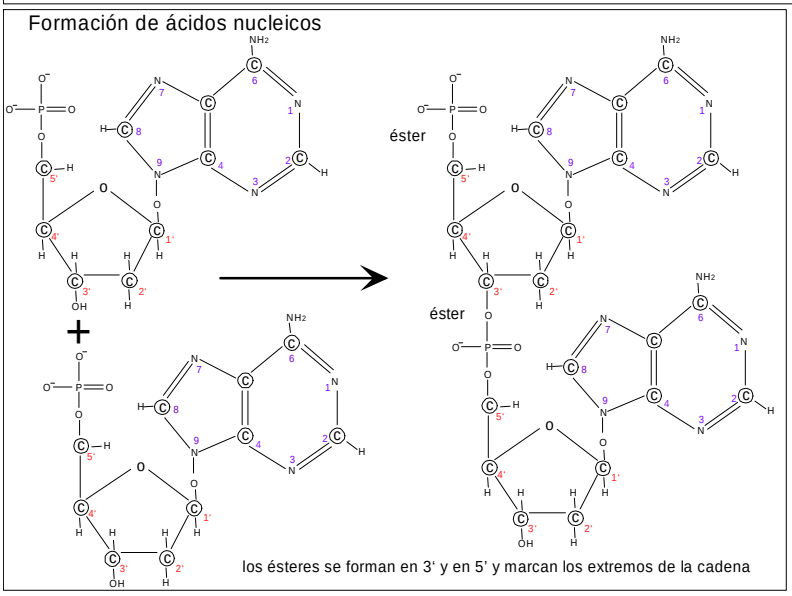


El ADN se encuentra asociado a proteínas formando los **cromosomas** que son los vehículos que llevan la información genética. Estudiando la transmisión y el comportamiento de los cromosomas, podemos saber cómo se transmite la información que contienen.





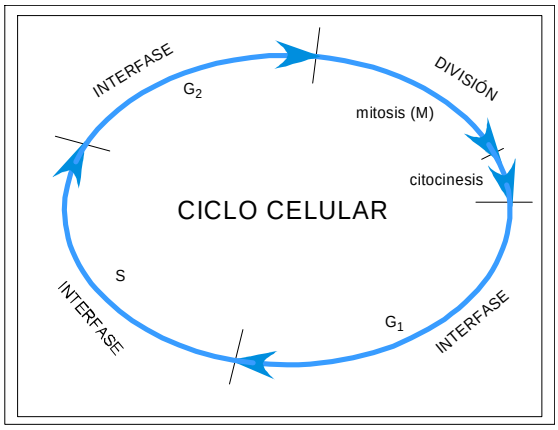
En el hombre el número de cromosomas por célula es de 46, en los que está contenida dos veces la información genética. Por ello se dice que es número de cromosomas de la especie humana es **2n=46** y para su estudio se ordenan de mayor a menor y atendiendo a su forma. Al conjunto ordenado de los cromosomas de una célula se le denomina **cariotipo**.



En el hombre hay dos procesos fundamentales en los que debe tenerse un cuidado especial para que no se pierda la información genética, y éstos son la proliferación celular

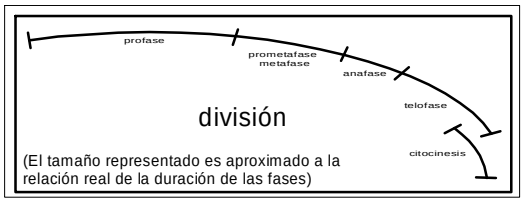
(multiplicación de células necesarias por el crecimiento y el desgaste) y la formación de la descendencia (reproducción que en este caso es de tipo sexual con participación de dos individuos de diferente sexo).

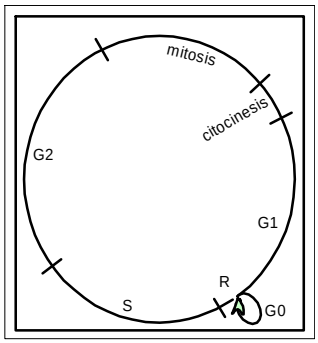
La multiplicación celular se consigue mediante la división de una célula madre en dos hijas. En la división celular lo que resulta de nuestro interés es la conservación y reparto del material hereditario y por ello debe estudiarse el proceso dentro del ciclo celular. Las células tienen una vida cíclica en la que cuando se termina una división comienza un periodo de preparación para la siguiente y así sucesivamente.



La división de la célula se subdivide para su estudio en división del núcleo llamada MITOSIS, que es sinónimo de cariocinesis y división más o menos equitativa del resto de estructuras celulares que se llama CITOCINESIS. Al resto del ciclo celular se le denomina INTERRFASE (periodo de la vida de la célula entre dos fases o procesos de división).

En la interfase hay un tiempo en el que la célula dedica fundamentalmente su metabolismo a duplicar el material hereditario. Es el periodo de síntesis (S) en el que se produce la replicación. Entre el final de la división y el principio de la replicación (S) hay un tiempo que, en un principio se llamó gap1 (G1) y entre el final de S y el comienzo de la división hay otro tiempo que recibe el nombre de gap2 (G2); a pesar de su nombre son etapas llenas de actividad celular e imprescindibles para la vida de la célula.





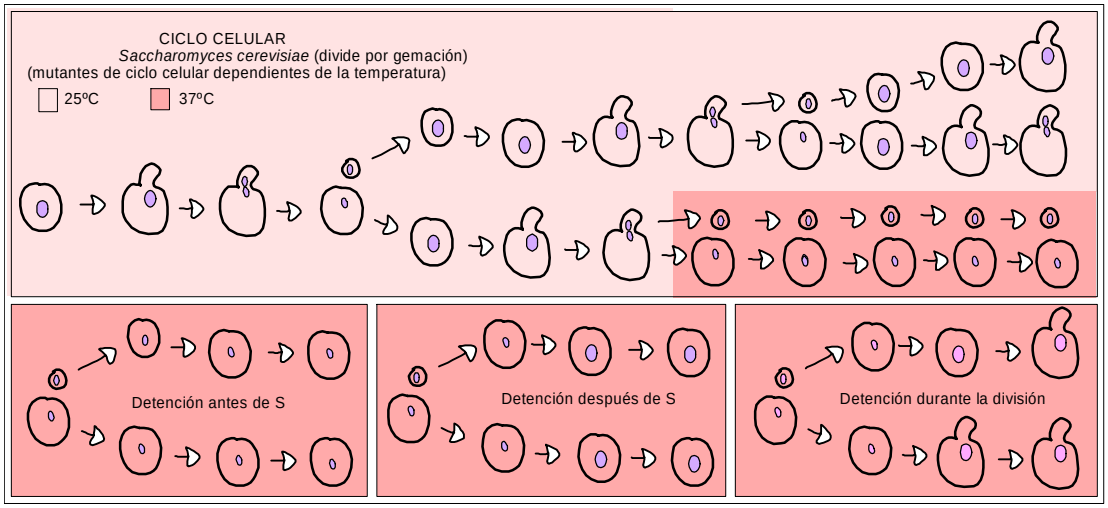
Se ha podido comprobar que existe en G1 un punto sensible a las condiciones externas (nutrientes etc) en el que la célula detiene su desarrollo si no son favorables. Se localizó al final de G1 y se le llamó punto de restricción o punto R

El ciclo celular está regulado para que siempre que empiece la división de una célula se haya completado primero la duplicación del material hereditario, para que antes de que se divida en dos el material hereditario las moléculas que lo contienen estén preparadas para asegurar que el reparto es equitativo y para que antes de independizarse las dos células hijas le hayan separado ya los dos bloques de material hereditario por lo que cuando se produce la independencia cada célula hija tiene uno de los bloques moleculares con la información.

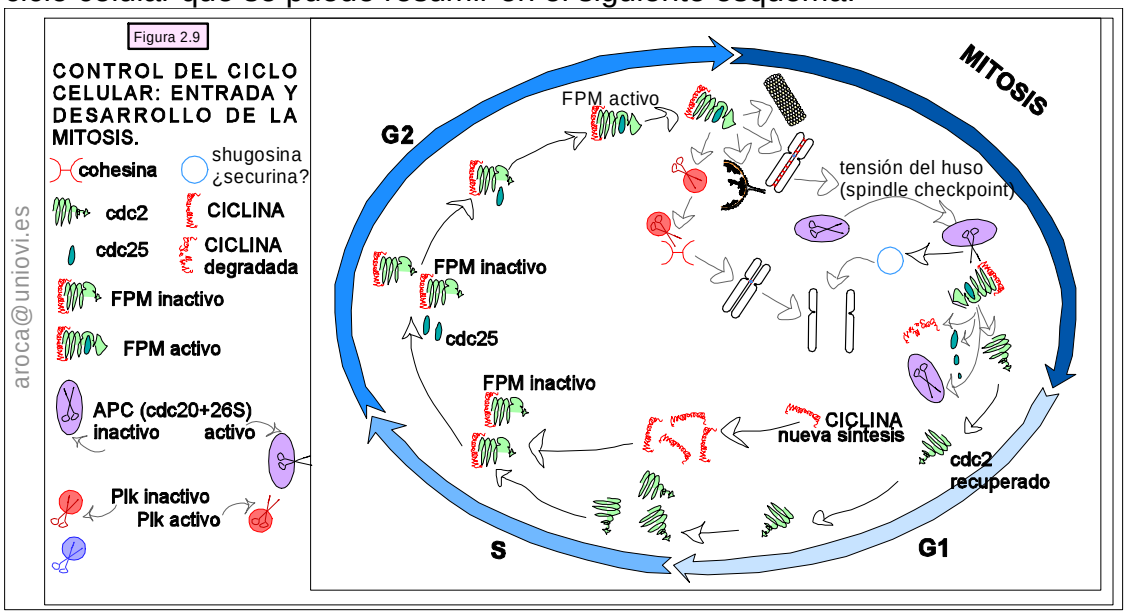
El estudio de la regulación del ciclo celular nos da pie para presentar una máxima del análisis genético: El estudio de las variantes puede conducir al conocimiento de los procesos vitales.

Trabajando con levaduras se encontraron mutantes que se dividen con normalidad a bajas temperaturas (23ºC) y no se dividen a temperaturas más altas (36ºC). También se encontraron este tipo de mutantes en otros organismos como mamíferos con temperaturas críticas de 34 y 39ºC para división y no división respectivamente.

En *Saccharomyces cerevisiae* se encontraron numerosos mutantes algunos de los cuales detenían su crecimiento en un momento concreto del ciclo celular, unos al iniciar la mitosis, otros al principio de S,



Con los mutantes de ciclo celular se fueron descubriendo proteínas que controlaban los distintos escalones del proceso y fueron el primer paso para conocer la regulación del ciclo celular que se puede resumir en el siguiente esquema.



Este complejo proceso de regulación de los ciclos celulares garantizan que cuando una célula empieza a dividirse se ha completado la fase de replicación o lo que es lo mismo, que en su interior todo el material hereditario está duplicado para que, mediante un reparto equitativo, cada una de las células hijas tengan exactamente la misma información genética que la célula madre.

Cuando los cromosomas entran en mitosis están compuestos por dos moléculas idénticas de ADN (una en cada cromátida).

Durante las mitosis los cromosomas escinden sus dos cromátidas y migra una a cada uno de los polos donde se formarán las células hijas.

Las células hijas comienzan su vida con la mitad del ADN que tenía la célula madre pero con la misma cantidad de información genética diferente.

Mediante mitosis a partir de un individuo unicelular se pueden formar muchos que serán clónicos con el primero, salvo errores en el proceso.

También mediante la mitosis a partir de una célula inicial se pueden formar individuos pluricelulares.

La mitosis tiende al mantenimiento de la información genética sin variaciones.

Ejercicio:

1.- En las prácticas de la asignatura “citogenética” se establecen mediante conteos celulares las duraciones relativas de las etapas de la mitosis, respecto al ciclo celular, en meristemos radiculares de cebolla. Suponiendo que la entrada en división de las células meristemáticas es aleatoria y que el ciclo celular de *Alium cepa* en las condiciones del laboratorio es de 24 horas: Determinar el tiempo real de duración de cada una de las etapas de la mitosis si los resultados obtenidos son:

NO MITOSIS: (interfase +citocinesis) = 155

MITOSIS: profase = 24; prometafase = 3; metafase = 3; anafase = 3; telofase = 12. TOTAL = 45.

2.-El otro día me llamó un amigo que trabaja en una tienda de ropa próxima a la calle Campomanes (donde están las oficinas de la ONCE) solicitándome que le explicase el comportamiento que dos ciegos habían tenido en el comercio.

-Llegaron –me dijo- hablando de sus cosas y cuando les pregunté qué deseaban, uno de ellos me pidió siete pares de calcetines, unos negros, otros azules, otros verdes, otros granates, otros grises, otros pardos y otros cremas.

-Mientras los buscaba –continuó- oí que el otro ciego preguntaba sobre la causa del capricho, habida cuenta de que no podía ver los colores, y su amigo le contestó que como era muy desordenado con la ropa su mujer lo controlaba poniéndole cada día de la semana los calcetines de un color diferente. Como la idea le pareció estupenda a su colega, me pidió que le proporcionara otros siete pares de calcetines de los mismos colores, abonaron cada uno su parte pero yo, distraído por la historia se los metí todos en una sola bolsa que entregué al primero de los ciegos. Ya salían cuando el segundo le pidió su bolsa al colega y al decirle éste que sólo tenía una contaron los pares de calcetines y se dieron cuenta que la bolsa tenía catorce. Entonces uno dijo que tenían que volver al mostrador para que yo se los separase de tal manera que cada uno tuviese sus siete pares de distintos colores pero el otro le replicó que no era necesario, que se los repartirían entre ellos como en una mitosis y se marcharon los dos riendo.

-¿Podrías explicarme?- me preguntó mi amigo- ¿Qué es eso de la mitosis que permite a los ciegos repartir los calcetines por colores sin verlos?

Reproducción sexual:

Se realiza mediante mezcla de células de dos progenitores (reproducción sexual) y tendremos una especie cuando su descendencia tenga la capacidad de perpetuarse en sucesivas generaciones (mantenga la capacidad de tener descendencia, sea fértil).

Un grupo de individuos que se reproduce sexualmente y forma una especie tendrá una serie de características comunes a todos ellos y que no presentarán variabilidad, pero pueden tener otra serie de características con variantes que al mezclarse en la descendencia las de los dos progenitores pueden dar lugar a nuevas combinaciones de variantes.

Con la reproducción sexual los descendientes no son idénticos a los padres.

La reproducción sexual se realiza mediante dos procesos:

-Formación de células especiales denominadas gametos. (Gametogénesis donde está incluida la meiosis).

-Fusión de los gametos para dar un nuevo individuo (fecundación).

Para que la cantidad de información genética sea estable a lo largo de las generaciones, los gametos tienen que tener la mitad de la información de los individuos, pero no cualquier mitad sino una mitad tal que permita al descendiente conservar todas las funciones y características del individuo.

Para que todo esto sea posible es necesario partir de individuos que tengan en su condición normal duplicada toda la información genética (diploides); que en la formación de los gametos separe las dos copias de información formando células con una sola copia (gametos

haploides); que al unirse dos de los progenitores en la formación de un nuevo individuo restablezcan la condición diploide de los padres.

Formación de gametos: GAMETOGÉNESIS

En la gametogénesis la reducción de la cantidad de material hereditario separando las dos copias para que los gametos tengan una sola copia de todo el material hereditario se realiza mediante la meiosis.

MEIOSIS:

En la gametogénesis, se llama meiosis al conjunto de dos divisiones del núcleo (sin síntesis replicativa entre ellas) que preceden a la formación de los gametos.

La meiosis **se caracteriza** por:

Reconocimiento y apareamiento de los cromosomas homólogos

Sobrecruzamiento

Mantenimiento de uniones producidas por sobrecruzamiento (quiasmas)

Orientación de centrómeros homólogos a polos opuestos en 1ª división (sintélica)

Disyunción de cromosomas homólogos y migración al azar a los polos en 1ª división

La meiosis **es responsable** de:

Reducción del número de cromosomas a la mitad (de 2n a n)

Aumento de la variabilidad genética

Recombinación

Migración al azar de centrómeros

Reparación de defectos genéticos

Eliminación de letales gaméticos

Mantenimiento de una línea celular totipotente (la germinal) permitiendo la diferenciación de otras líneas celulares.

La meiosis está precedida de una “interfase premeiótica” en la que las células se preparan para las divisiones posteriores. Esta interfase es de mayor duración que las existentes entre dos mitosis, las células crecen hasta alcanzar un tamaño mayor del habitual y se realiza la totalidad de la replicación de los cromosomas si bien queda de un 0.3 a un 1% de la síntesis de DNA pendiente que se realizará durante la profase. Así al entrar en meiosis los cromosomas tienen cada uno dos cromátidas hermanas completas.

Aunque la meiosis es un proceso continuo, cada división para su estudio se divide en fases o etapas, en principio con los mismos criterios utilizados en la mitosis (profase, metafase, anafase y telofase).

Primera división: profase I; metafase I; anafase I; telofase I.

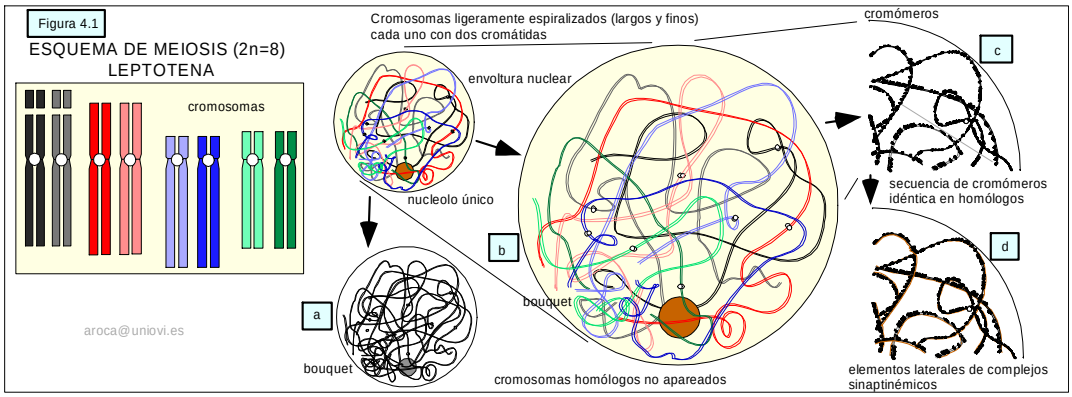
Segunda división: profase II; metafase II; anafase II; telofase II.

En las dos divisiones la profase se corresponde con la espiralización de los cromosomas, la metafase con el anclaje de los cinetocoros al huso y la colocación de los cromosomas en placa ecuatorial, la anafase con la emigración de los cromosomas a los polos y la telofase con la desespiralización.

La profase I es una etapa muy larga y compleja en la que a la vez que los cromosomas se espiralizan progresivamente intervienen en otra serie de procesos específicos de esta etapa. Por ello, aunque es un proceso continuo, para su estudio se subdivide en una serie de etapas que se definen por los procesos que van ocurriendo y que reciben los nombres: leptotena (filamento delgado), zigotena (filamento unido), paquitena (filamento grueso), diplotena (filamento doble), diacinesis (hacia el movimiento).

LEPTOTENA: (filamentos delgados) (Fig.4.1). Comienza citológicamente la meiosis al hacerse visibles los cromosomas como hebras largas y finas (a). Como

consecuencia de la síntesis replicativa pre-meiótica cada cromosoma tiene dos cromátidas pero no se ven individualizadamente al microscopio óptico.

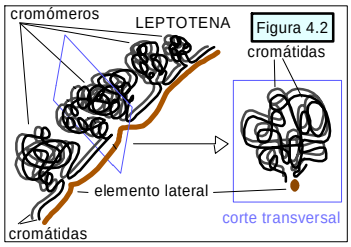


Durante esta etapa se desarrollan a lo largo del cromosoma pequeñas áreas de engrosamiento; son los cromómeros que se forman por el plegamiento sobre sí misma de la cromatina (Fig. 4.1 c). Los cromómeros, que pueden diferenciarse por su tamaño y la separación existente entre ellos, se distribuyen según un patrón constante a lo largo de cada cromosoma. Así se pueden identificar incluso fragmentos cromosómicos por la secuencia de cromómeros (esta identificación es posible sobre todo en las etapas siguientes de la profase, cuando los cromosomas están más espiralizados y asociados los homólogos entre sí).

Aunque la disposición de los cromosomas en el núcleo pueda parecer totalmente anárquica, ofreciendo en general un aspecto de ovillo enredado, no es así en toda su extensión pues se observa sistemáticamente una mayor concentración de los cromosomas en una zona que Thomas y Kaltsikes denominaron en 1976 “bouquet”. Analizado en detalle el bouquet se ve formado por la aglomeración de cromosomas producidos por la concentración de telómeros en una zona concreta del núcleo (Fig. 4.1 b).

En leptotena a la vez que progresa la espiralización, los cromosomas van asociando a su borde proteínas básicas no histonas que forman un cordón continuo a lo largo del cromosoma. Esta estructura forma parte de los complejos sinaptinémicos que están implicados en el proceso de apareamiento de los cromosomas homólogos y reciben el nombre de **elementos laterales de los complejos sinaptinémicos (EL)** (Fig. 4.1 d).

Cada elemento lateral de los futuros complejos sinaptinémicos parece que es una estructura única formada por proteínas básicas no histonas que tienen afinidad por las sales de plata (platas amoniacales), resultando fácilmente teñibles para actuar como densos a los electrones. En la zona de unión con la envoltura nuclear hay ARN y actina o una proteína del mismo tipo (Fig. 4.2).



Algún tipo de mecanismo hace que su longitud se ajuste a la de los cromosomas; conforme progresan éstos en la espiralización y se acortan; los elementos laterales ajustan su longitud a la del cromosoma.

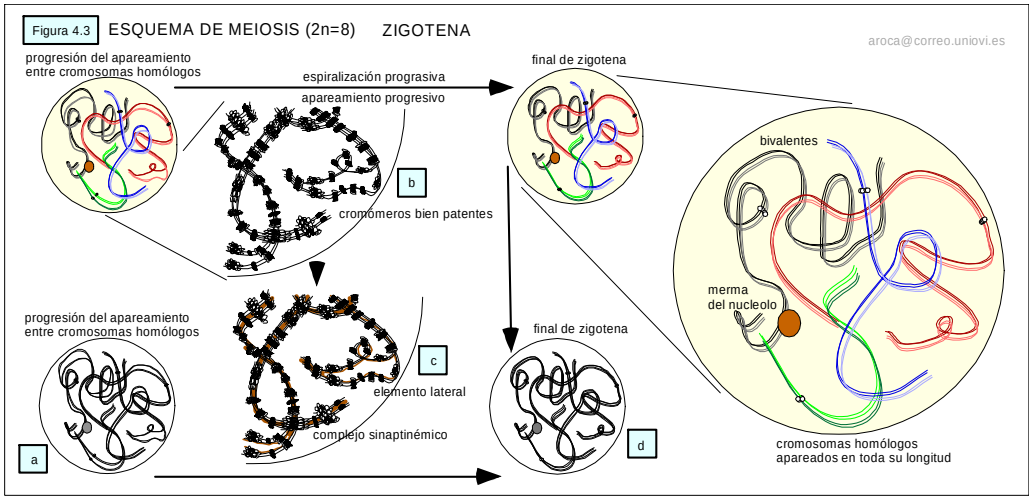
No se ha detectado que los ELs sigan los plegamientos de la fibra de cromatina en los cromómeros, más bien parece que permanecen fuera de los cromómeros y sólo en contacto con el cromosoma en los segmentos en que éstos no se pliegan sobre sí mismos.

Durante la leptotena en el nucleolo se sintetiza una ribonucleoproteína que formará en el futuro el elemento central de los complejos sinaptinémicos (EC). Estas moléculas permanecen acumuladas en la parte granular del nucleolo hasta el reconocimiento de homólogos en la zigotena.

Se considera que la leptotena termina cuando comienza el apareamiento entre cromosomas homólogos, que es tanto como decir que termina cuando comienza la

fase siguiente. Esta aparente simpleza sirve para ilustrar que la meiosis debe entenderse como un proceso continuo, sin interrupciones bruscas, y que sólo para su mejor comprensión se subdivide en fases y etapas.

ZIGOTENA: (filamentos asociados). (Fig. 4.3). Se define como la etapa de la profase I durante la que se produce el apareamiento de los cromosomas homólogos "cromómero a cromómero" y en toda su longitud al final de esta etapa (d).



Durante la zigotena siguen espiralizándose los cromosomas y consecuentemente acortando su longitud y aumentando su grosor (a). Los cromómeros adyacentes con la espiralización pueden asociarse entre sí formando otros más patentes, se simplifica el patrón de cromómeros siendo el momento en que se aparean los cromosomas el más favorable para la identificación de segmentos cromosómicos por la secuencia de cromómeros (b). Persiste la envoltura nuclear y el nucleolo si bien este último mengua considerablemente.

El apareamiento está íntimamente relacionado con los complejos sinaptinémicos (CS) que son estructuras de las que son parte los EL (elementos laterales) formados en leptotena (c). Al aparearse segmentos homólogos de cromosomas, se establecen entre ellos unos filamentos transversales que mantienen en paralelo los EL y desde el nucleolo se transportan las ribonucleoproteínas granulares precursoras del elemento central (EC) y se depositan sobre los filamentos transversales y entre los EL de forma más o menos uniforme, estabilizando los CS (Fig. 4.4).

Este depósito uniforme va eliminándose por trozos o concentrándose hasta que queda un fino elemento central típico y unos acúmulos irregularmente distribuidos que se denominan nódulos zigoténicos. El número de nódulos zigoténicos va disminuyendo conforme avanza la meiosis y se van haciendo más pequeños y redondeados.

¿Qué mecanismos aparean a los homólogos?:

Los datos que se conocen sobre el proceso del apareamiento permiten especular sobre las causas que desencadenan el proceso. Los extremos de los cromosomas se encuentran reunidos en una zona y anclados por proteínas elásticas a la membrana interna de la envoltura nuclear; la fluidez de la membrana facilita la aproximación y reconocimiento de homólogos. Sin embargo algunos autores consideran fundamental la asociación somática de cromosomas homólogos que se definiría como una tendencia de los cromosomas homólogos a ocupar posiciones próximas (ya se ha descrito en algunas células especiales como las salivales de dípteros, pero no se ha visto esta asociación estrecha en la inmensa mayoría de las células estudiadas).

Antes de producirse el apareamiento los cromosomas están tan desespiralizados que no se puede apreciar si existe tendencia de los homólogos a encontrarse más próximos entre sí que con cualquier otro cromosoma.

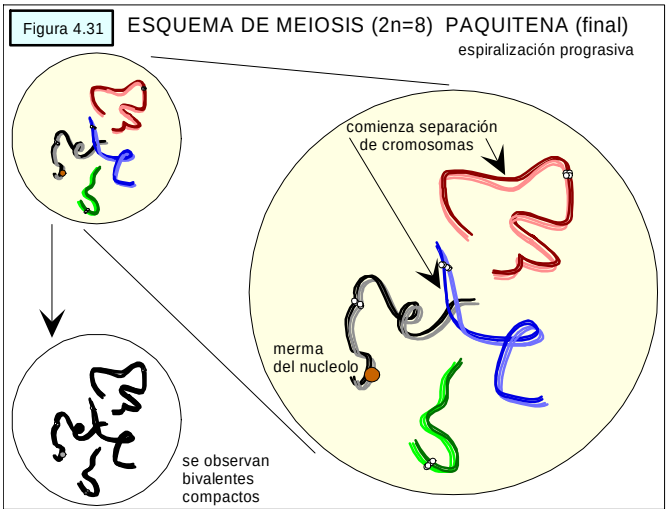
Hoy se cree que la dinámica del apareamiento comienza con pruebas de apareamiento de cromosomas al azar, teniendo más probabilidad los que están más próximos. Si son homólogos el apareamiento progresa y si no lo son las irregularidades producen una tensión del apareamiento que "salta", se deshace y cada cromosoma repudiado prueba con otro.

El proceso aunque al principio pueda ser un poco lento va cogiendo velocidad progresivamente ya que los apareamientos homólogos persisten y reducen drásticamente las posibilidades de pruebas de apareo.

PAQUITENA (filamento grueso) los cromosomas entran en paquitena completamente apareados y siguen espiralizándose paulatinamente a la vez que merma el nucleolo. Durante la paquitena tiene lugar la síntesis de ADN que se denominó paq-ADN (P-ADN) que parece que está relacionado con la reparación de algún trozo de doble hélice. Pero sobre todo en paquitena es el momento en que se produce el sobrecruzamiento, que es el intercambio entre cromátidas homólogas que produce la recombinación genética y que se observa citológicamente bajo la forma de quiasmas.

Durante la paquitena puede analizarse el apareamiento de los cromosomas de modo indirecto, a través de la observación de los elementos laterales (EL)de los complejos sinaptinémicos.

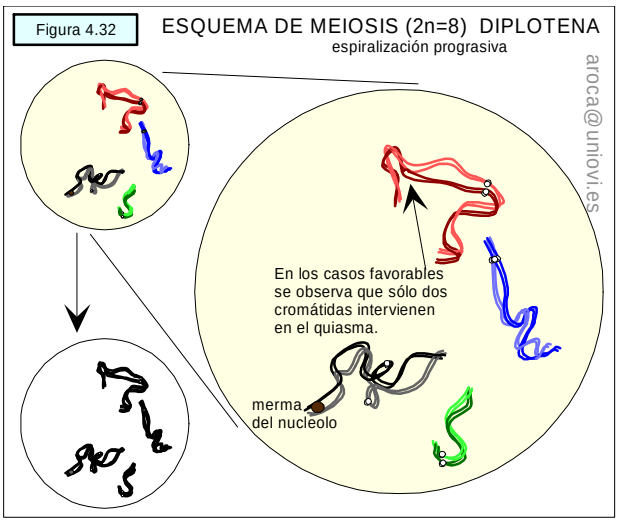
La técnica de extensión permite ver los complejos de células completas en un plano.



La paquitena es fundamentalmente la etapa de la profase I meiótica en la que se produce el sobrecruzamiento (Fig. 4.31).

El final de la paquitena se caracteriza por la desorganización de los complejos sinaptinémicos, separándose los cromosomas que estaban apareados salvo por las zonas en las que se han producido sobrecruzamientos entre cromátidas homólogas. El nucleolo continúa mermando y la cromatina espiralizándose de tal forma que es normal ver los bivalentes individualmente.

La compactación de la cromatina es tal que normalmente ya no se pueden apreciar cromómeros que por su secuencia permitan identificar cromosomas o fragmentos de éstos.



DIPLOTENA: (filamentos dobles) (Fig. 4.32): Es la cuarta etapa de la profase I meiótica durante la cual continúa la espiralización de los cromosomas y la mengua del nucleolo. Los cromosomas que forman los bivalentes tienden a separarse y aparece claramente visible

que cada uno de ellos está formado por dos filamentos (cromátidas). Los bivalentes en esta etapa y siguientes presentan una estructura cuádruple que ha llevado a algunos autores, sobre todo en textos de genética humana, a denominarlos tétradas, pero este término en general está reservado para los conjuntos de 4 productos meióticos que suelen aparecer juntos en el final de las meiosis masculinas vegetales que, por supuesto, no aparecen en textos estrictamente humanos

Desde la diplotena en adelante, coincidiendo con la espiralización de los cromosomas, se va modificando la morfología de los bivalentes no sólo en su longitud, también parecen disminuir los entrecruzamientos.

Los cromosomas en algún momento de la profase I sufren un proceso de desespiralización que normalmente se incluye en la diplotena. En un principio se describió en términos ambiguos y se le denominó **estado difuso**. (En *Hordeum* es al final de paquitena y en tomate "después de paquitena").

Se ha descrito en muchas especies y, aunque con peculiaridades específicas se le considera un fenómeno general. Por ejemplo las coníferas comienzan la meiosis en septiembre y se detienen en un estado difuso hasta la primavera. En el tomate (Moens 1964) se describe como la pérdida de avidez cromática de los cromosomas que se extiende a la vez por todo el núcleo.

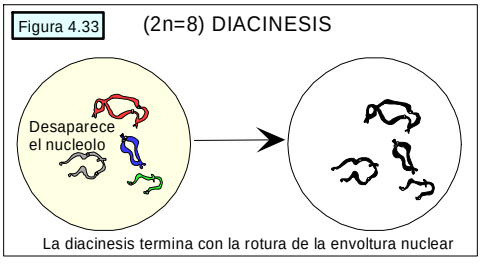
Ohno y sus colaboradores describen en la oogénesis de la mujer un especial estado difuso que denomina dictiotena. La meiosis se inicia en fetos femeninos humanos hacia los 4 meses de gestación y en diplotena entran en una etapa de desespiralización en la que permanecen hasta que con la madurez sexual cada mes reanuda la meiosis un óvulo a partir de diacinesis (etapa siguiente de la profase I)

En cuanto al significado del estado difuso hay autores que lo relacionan con un momento de gran actividad sintetizadora para preparar las siguientes divisiones de modo similar a cómo actúan los cromosomas plumosos de los oocitos de anfibios. Sin embargo no es lógico pensar que esto sea general habiendo casos como el de la dictiotena humana que puede durar entre 14 y 45 años o como el caso del paso del invierno en las coníferas. Estos casos claramente podrían definirse como etapas de reposo.

Aunque sean contrapuestas las dos posibilidades no tiene que pensarse que sólo una de ellas se produzca en la naturaleza.

El estado difuso es reversible y en su final los cromosomas vuelven a tomar un aspecto muy parecido al que tenían en el momento de la diplotena en que empezaron a desespiralizarse si bien ahora y durante gran parte de la etapa siguiente (diacinesis) muestran unos contornos poco definidos.

DIACINESIS: (hacia el movimiento) (Fig. 4.33).



Los bivalentes continúan acortándose por espiralización de los cromosomas.

El nucleolo, si es que sigue apreciándose después del estado difuso, sigue disgregándose hasta desaparecer.

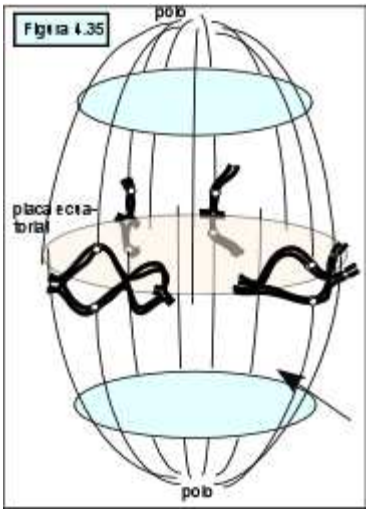
Al final de la diacinesis la envoltura nuclear se desorganiza y los cromosomas, unidos homólogamente sólo por los quiasmas, quedan en libertad para asociarse a las fibras del huso que ya ha completado su formación al desplazarse hasta ocupar los polos de la célula.

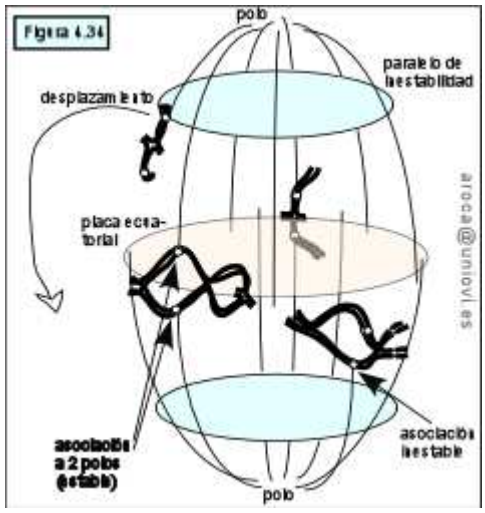
METAFASE I:

Con la desorganización de la envoltura nuclear termina la profase I y los cromosomas comienzan una serie de movimientos que finalizan con el anclaje de los centrómeros a las fibras del huso en el ecuador de la célula, plano que dio en llamarse

placa ecuatorial. Los movimientos muy probablemente están producidos por corrientes citoplásmicas acentuadas por la desorganización del citoesqueleto que tiene lugar durante la entrada en división, la formación del huso y la presión de éste sobre la envoltura nuclear en diacinesis que, sin duda contribuye a la rápida desorganización de ésta.

Los cromosomas están asociados formando normalmente bivalentes pero los centrómeros homólogos suelen estar bastante separados ya que es raro que ocurran sobrecruzamientos en sus proximidades. La asociación de cinetocoro con fibras del huso provoca el acortamiento de éstas y con ello la migración a los polos pero esta migración se vuelve inestable si no hay tensión con el otro polo y se sobrepasa lo que se puede llamar determinado paralelo , con lo que el cinetocoro se suelta y sale despedido en dirección contraria (Fig. 4.34).

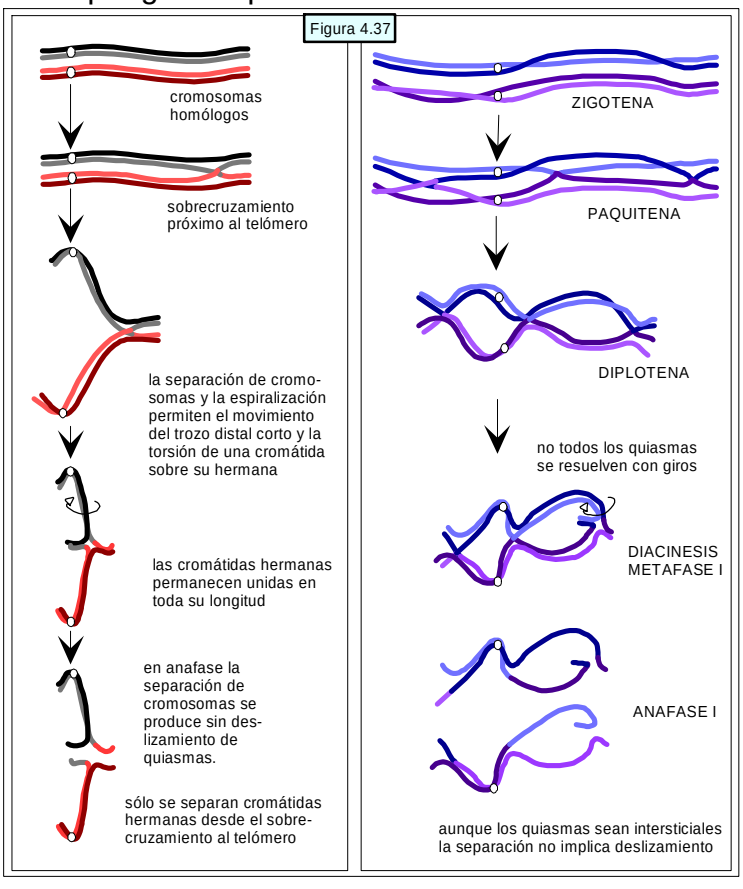




Cuando los centrómeros homólogos se unen a fibras del huso de distinto polo la estructura cromosómica se estabiliza en la placa ecuatorial tensionándose cada vez más (Fig. 4.35).

Los centrómeros en esta situación son centrómeros completos, se dice que están coorientados y su coorientación se dice que es sintélica (sinónimo de que a cada polo emigra un centrómero completo arrastrando dos cromátidas consigo).

En realidad la orientación sintélica se produce por la acción de un complejo proteínico llamada monopolina que actuando cooperativamente con la Rec8 probablemente desplazan la cohesina y determina que las dos unidades cinetocóricas se dispongan en paralelo.



Con la separación de los cromosomas del bivalente termina la metafase I. Pero para separarse los cromosomas es necesario resolver el quiasma: Este proceso no debe ser muy costoso o no más de lo que implica romper las uniones proteicas existentes entre cromátidas hermanas cuando fragmentos de éstas (por sufrir recombinación) van a polos diferentes (Fig. 4.37).

El proceso de separación de cromosomas homólogos tiene ciertas similitudes con el de la separación de cromátidas en la mitosis; Las cromátidas hermanas unidas por la cohesina mantienen los homólogos juntos por los quiasmas y cuando existe tensión

entre homólogos en la placa metafásica se produce una situación similar al “spindle checkpoint” que desencadena la acción de un APC (complejo promotor de la anafase) que tiene como consecuencias inmediatas la desorganización de la cohesina en toda la longitud de las cromátidas salvo en la zona centromérica que al estar asociada a las monopolinas no es atacable por la separasa. Por otra parte los cromosomas migran a los polos rápidamente por lo que se supone que también en este caso se activan cinesinas encargadas de la despolimerización de microtúbulos.

En ocasiones puede observarse que un par de cromosomas tienen un comportamiento retrasado respecto a los demás, son los llamados heteropicnóticos; suelen ser los cromosomas sexuales y su comportamiento retrasado y de tinción diferente al resto de los cromosomas hace pensar en el comportamiento de la heterocromatina a lo largo del ciclo celular.

Tras la desorganización de la cohesina la separación de homólogos hace que durante la anafase los cromosomas se observen en migración con las cromátidas unidas sólo por los centrómeros.

ANAFASE I: Dura en tanto los cromosomas emigran a los polos.

Las cromátidas que van unidas por el centrómero son en parte hermanas y en parte homólogas (producto de sobrecruzamientos).

TELOFASE I: Al igual que en la mitosis se desespiralizan los cromosomas, se forma la envoltura nuclear y el nucleolo vuelve a organizarse. Estos fenómenos de carácter general, pueden en parte estar ausentes en algunos organismos; incluso se han descrito casos de meiosis en los que los cromosomas pasan directamente de final de anafase I a profase II.

Sin embargo en la mayoría de los casos después de telofase I las células entran en un periodo de interfase sin síntesis de ADN. De cada meiocito inicial se han formado 2 células hijas que se mantienen juntas sobre todo en vegetales, cada una de las cuales tiene n cromosomas.

2ª DIVISIÓN: Es prácticamente igual a una mitosis y muchísimo más corta que la primera división meiótica. En anafase II emigran cromátidas a los polos y al final del proceso si se completa se forman 4 productos meióticos con n cromosomas cada uno.

La coorientación de medios centrómeros a cada polo en la 2ª división meiótica, al igual que en la mitosis, recibe el nombre de **anfitélica**.

En la bibliografía es corriente encontrar como resumen general que por cada célula que entra en meiosis con 2n cromosomas se forman cuatro productos meióticos (a la larga gametos) con n cromosomas. Sin embargo esta afirmación no es cierta, pues en las hembras lo normal es que en la primera división meiótica una célula mantiene las propiedades para la reproducción mientras la otra pasa a tener funciones secundarias y en la segunda división pasa lo mismo de tal manera que al final de cada meiosis se forma un solo óvulo. En animales es normal que la célula principal se quede con la mayoría del citoplasma y a la otra, que se le llama corpúsculo polar, ocupe una posición periférica. En los humanos, la meiosis se detiene en metafase II y sólo continúa la división si el pronúcleo masculino entra en el oocito futuro óvulo.

Ejercicios:

1.- Establezca para una meiosis humana, el número de gametos diferentes que se pueden formar atendiendo solamente a la migración al azar de los centrómeros en la anafase I.

2.- Repase con detenimiento las características de la meiosis que se enuncian en la página 4, e indique la etapa o fases meióticas en las que se producen cada una de las afirmaciones.

*La meiosis **se caracteriza** por:*
Reconocimiento y apareamiento de los cromosomas homólogos
Sobrecruzamiento
Mantenimiento de uniones producidas por sobrecruzamiento (quiasmas)
Orientación de centrómeros homólogos a polos opuestos en 1ª división (sintélica)
Disyunción de cromosomas homólogos y migración al azar a los polos en 1ª división

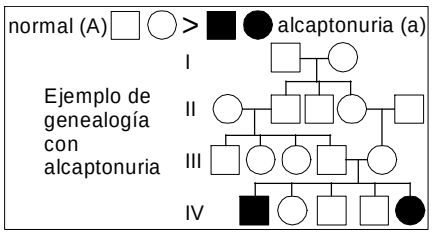
3.- Establezca las diferencias fundamentales entre la meiosis del hombre y de la mujer.

Análisis genético en la especie humana:

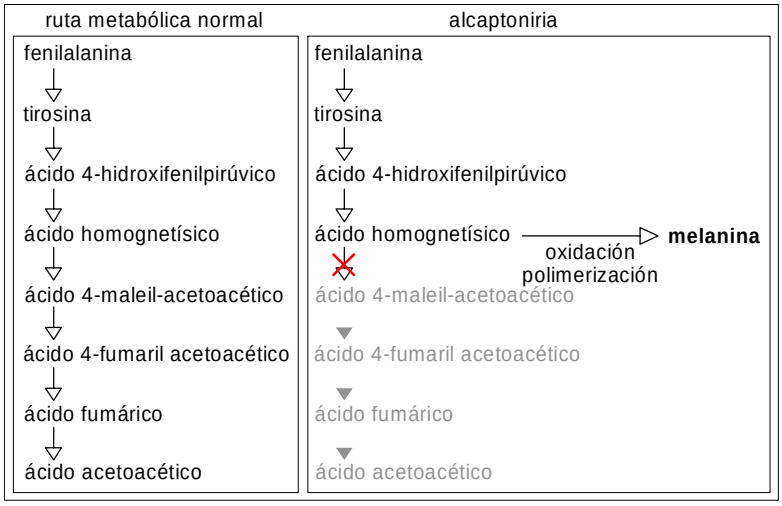
Los primeros trabajos de genética humana se deben a Garrod que en 1902 estudio la transmisión de la alcaptonuria.

En la orina de los pacientes con alcaptonuria se encuentra ácido homogentísico, que en contacto con el aire se oxida y oscurece la orina.

Garrod recoge datos de la enfermedad y encuentra una concentración por familias en las que los padres de los niños alcaptonúricos eran casi siempre primos hermanos. Entonces con la ayuda de Bateson, aplica a los casos recogidos el método predictivo ideado por Mendel y comprueba que los casos pueden explicarse perfectamente si la alcaptonuria estuviese controlada por el mismo tipo de "factores" que Mendel había postulado y que en la actualidad llamamos **genes**. *Para nuestro mejor entendernos, consideraremos un gen como la secuencia nucleotídica que tiene información para realizar una función.*

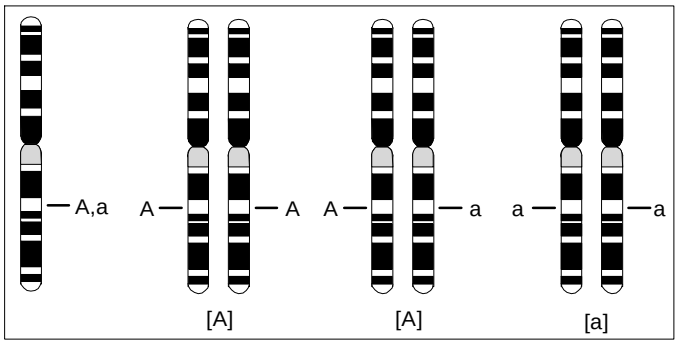


Garrod analizó otra serie de caracteres que denominó errores innatos del metabolismo, entre los que se encuentra el albinismo. En sus trabajos apunta que en el metabolismo a partir de una sustancia inicial, que puede estar producida por la acción de un gen, ésta se puede transformar en otras por la acción de otros genes, controlándose así genéticamente las rutas metabólicas. En el caso de la alcaptonuria el homogentísico debería transformarse en otro producto por la acción de un gen pero al modificarse éste dejando de ser activo, no hay transformación y se acumula homogentísico.



Se entiende fácilmente que el alelo normal del gen de la alcaptonuria produce un enzima capaz de metabolizar el ác. homogentísico transformándolo en 4-maleil-acetoacético. El gen tiene la información para formar el enzima *ácido homogentísico 1,2-dioxigenasa*). El alelo de ese locus que produce la alcaptonuria no produce el enzima correspondiente.

Como un locus ocupa un lugar en un cromosoma y los cromosomas están en los individuos por pares con los mismos loci, bastará que en un cromosoma se encuentre un alelo **A** para que el individuo tenga fenotipo normal, sin importar la información que lleva en el otro cromosoma. Dicho de otra manera, para que se manifieste la alcaptonuria debe encontrarse el alelo **a** en los dos cromosomas homólogos. Con que en un cromosoma se encuentre la información correcta para la síntesis de *ácido homogentísico 1,2-dioxigenasa*, ya no se acumula homogentísico.



En ocasiones aparecen variantes que se manifiestan con una sola dosis (dominantes). Son un ejemplo los casos de ganancia de una función génica.

Por último, hay casos en los que un gen produce una variante, otro alelo produce otra y en el heterocigoto se manifiestan los dos. Son casos conocidos los del color de las flores de algunas plantas de las que existen variantes rojas y variantes blancas. La historia está en que cuando se cruzan las dos líneas, los heterocigotos tienen plantas de color rosa. Este es un caso que tiende a denominarse de herencia intermedia porque el fenotipo de los heterocigotos es intermedio entre los de los homocigotos, pero hay casos en lo que los heterocigotos

presentan es claramente las dos variantes del carácter, es decir, se manifiestan los dos alelos independientemente y a esos casos se les denomina codominancia. A poco que se piense sobre la diferencia entre codominancia y herencia intermedia se llegará a la conclusión que la clasificación como una u otra dependerá únicamente del nivel en el que se realiza el análisis.

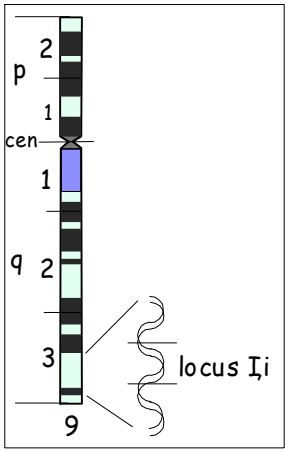
Veamos como ejemplo de codominancia, lo que ocurre en el hombre con los antígenos eritrocitarios de la serie MN.

En el brazo largo del cromosoma 4 del hombre (4q28.2-q31.1), existe un locus que codifica para una proteína de membrana de los eritrocitos. Es el locus L^M,L^N .

Los individuos L^M L^M presentan en la superficie de los eritrocitos proteína M; los individuos L^N L^N presentan proteína N y los heterocigotos L^M L^N presentan tanto proteínas M como N en la superficie de los glóbulos rojos. Se trata de un caso claro de codominancia.

Imaginemos por un momento que la acumulación de homogentísico, en vez de producir sólo un efecto sobre el color de la orina, produjera una intoxicación que acarrease la muerte del individuo. La homocigosis de a (aa) sería letal para el portador de ese genotipo. De hecho existen **genes letales** que **producen la muerte del portador** y algunos lo hacen en homocigosis (son letales recesivos) y otros lo hacen en heterocigosis (son letales dominantes).

Pero las cosas no siempre son tan sencillas, por ejemplo, sin abandonar las proteínas de membrana nos encontramos casos de algunos loci en los que se han detectado más de dos variantes diferentes, es decir, más de dos alelos diferentes (un individuo tiene dos cromosomas homólogos y por tanto puede tener el mismo alelo en los dos, homocigoto, o dos alelos diferentes, heterocigoto, pero si se analizan varios individuos de una población se encontraran más de dos tipos de homocigotos diferentes y más de un tipo de heterocigotos).



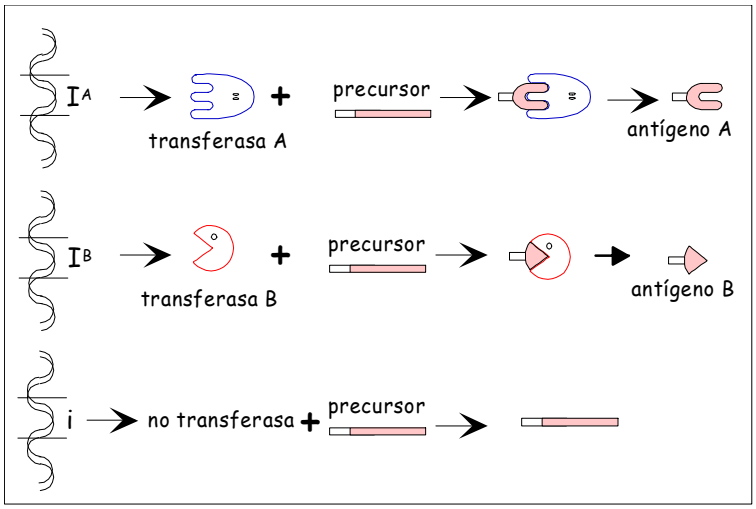
Cuando hay más de 2 alelos en un locus, se dice que el conjunto de los alelos diferentes constituye una serie alélica.

Entre los alelos de una serie pueden existir relaciones de dominancia-recesividad o de codominancia o de herencia intermedia.

Veamos como ejemplo de serie alélica lo que ocurre en el hombre con los antígenos eritrocitarios de la serie AB0.

Los antígenos de este grupo provienen de un precursor común sobre el que actúan los enzimas codificados por genes del locus I,i (isoaglutinógeno) situado en 9q34.1-q34.2.

Del locus I,i se conocen bastantes alelos diferentes que se pueden reunir en tres grupos alélicos [I^A, I^B, i (algunos autores prefieren la nomenclatura I^O para este último alelo)]. El gen I^A produce un enzima (*transferasa A*) capaz de modificar la proteína precursora y transformarla en el antígeno eritrocitario A. El alelo I^B produce la *transferasa B* que transforma el precursor en antígeno B. Por último el alelo i no produce enzima ni modificación del precursor.

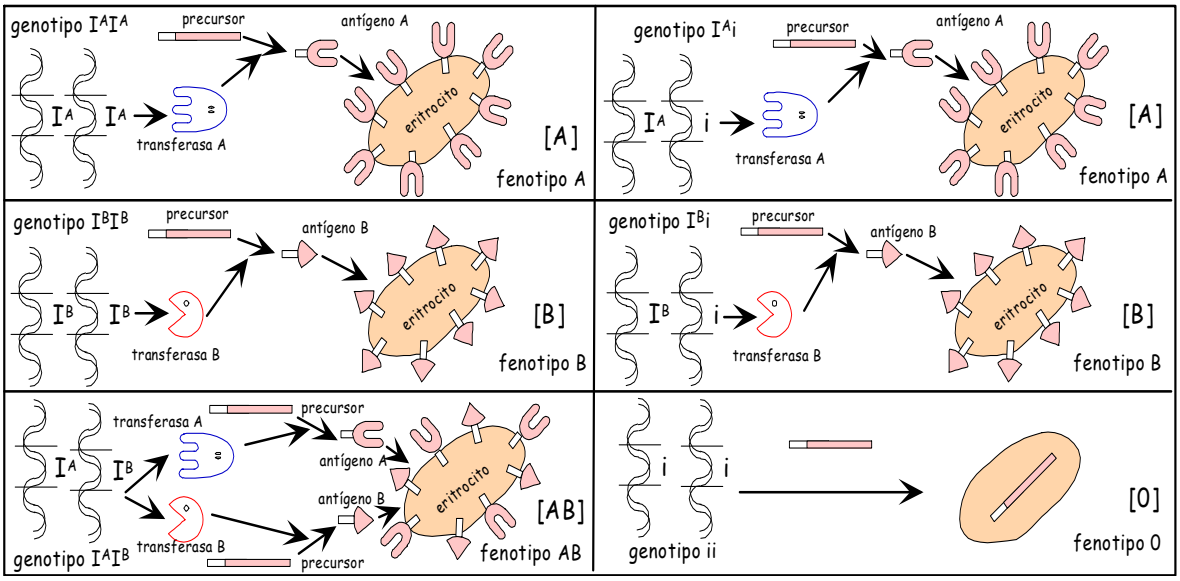


El precursor es una proteína de membrana y por tanto un antígeno, pero sus propiedades, como la capacidad antigénica y la similitud con otros antígenos, son muy diferentes a las de los antígenos A y B por lo que de momento no se considera como un antígeno.

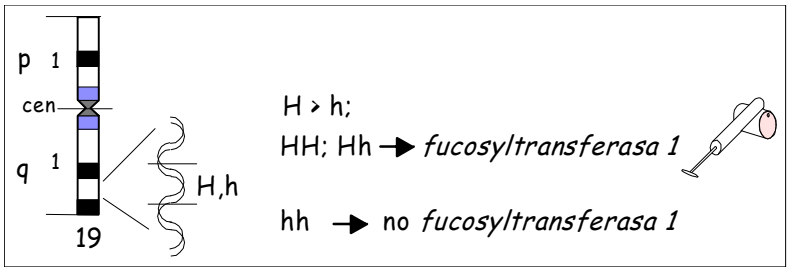
En esta serie alélica se pueden producir 6 genotipos diferentes; las relaciones de dominancia - recesividad entre los alelos son: $I^A = I^B > i$ (la codominancia se indica con el signo =).

Los alelos I^A e I^B son codominantes, basta su presencia en uno de los cromosomas para que se sintetice el enzima correspondiente y se produzca el antígeno a partir del precursor. El heterocigoto produce los dos tipos de enzima.

Estos dos alelos dominan sobre el gen i ya que, en presencia de precursor, sólo se manifestará la ausencia de antígenos eritrocitarios del grupo ABO cuando los dos cromosomas nueve lleven la información i.



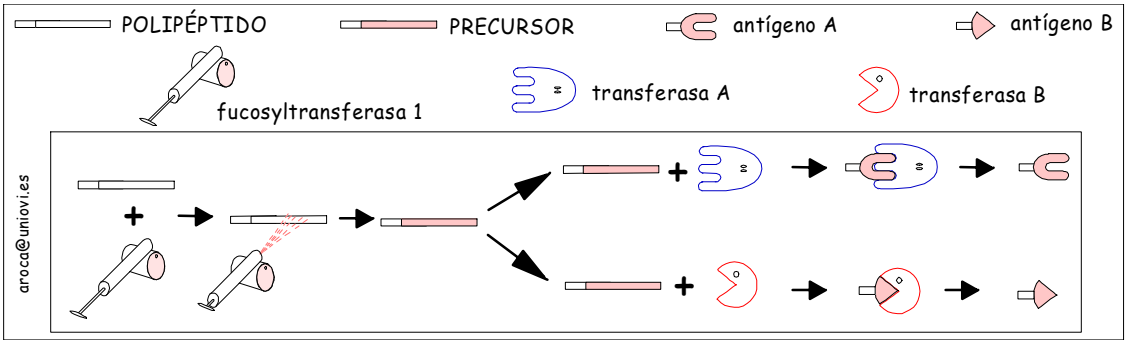
Antes de seguir adelante es conveniente indicar algunas cosas sobre el precursor de los antígenos eritrocitarios de la serie AB0. El precursor se forma a partir de un polipéptido pre-existente sobre el que actúa una transferasa (*fucosyltransferasa 1*) producida por el alelo dominante del locus H,h situado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3). Basta que un solo cromosoma produzca *fucosyltransferasa 1* para que el polipéptido pre-existente se transforme en el precursor, o lo que es lo mismo, el alelo H, que produce la *fucosyltransferasa 1*, es dominante sobre el h, que no la produce.



Una ruta más completa en la formación de los antígenos eritrocitarios de la serie AB0 sería:

polipéptido + *fucosyltransferasa 1* = PRECURSOR
PRECURSOR+*transferasa A* = antígeno A;
PRECURSOR+*transferasa B* = antígeno B.

¿Qué sucede cuando no hay *fucosyltransferasa 1*? Pues que no habrá precursor y entonces no pueden formarse ni antígeno A ni antígeno B.



GENOTIPO	FENOTIPO	GENOTIPO	FENOTIPO	GENOTIPO	FENOTIPO
HH; I^AI^A	grupo A	Hh; I^AI^A	grupo A	hh; I^AI^A	grupo 0
HH; I^Ai	grupo A	Hh; I^Ai	grupo A	hh; I^Ai	grupo 0
HH; I^BI^B	grupo B	Hh; I^BI^B	grupo B	hh; I^BI^B	grupo 0
HH; I^Bi	grupo B	Hh; I^Bi	grupo B	hh; I^Bi	grupo 0
HH; I^AI^B	grupo AB	Hh; I^AI^B	grupo AB	hh; I^AI^B	grupo 0
HH; ii	grupo 0	Hh; ii	grupo 0	hh; ii	grupo 0

El fenotipo 0 de los individuos hh (última columna) es especial pues además de suponer carencia de antígenos A y B (no de los genes que los producen) supone falta de precursor; por ello y para distinguirlos de los HH; ii o Hh; ii, se dice que tienen "fenotipo bombay",

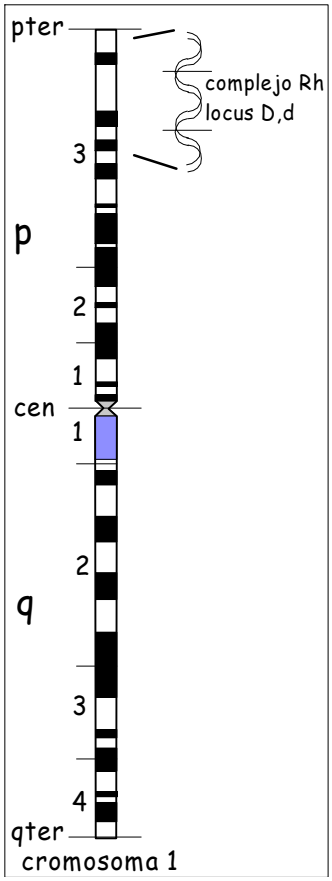
El gen h en homocigosis enmascara la acción de los genes I^A e I^B que no son alelos del primero, pertenecen a otro locus diferente.

El fenómeno mediante el cual un gen enmascara o tapa la presencia de otros no alélicos, se conoce con el nombre de epistasia.

En este caso el gen que enmascara es h y se llama epistático mientras de los del locus I^A,I^B,i son enmascarados y se llaman hipostáticos.

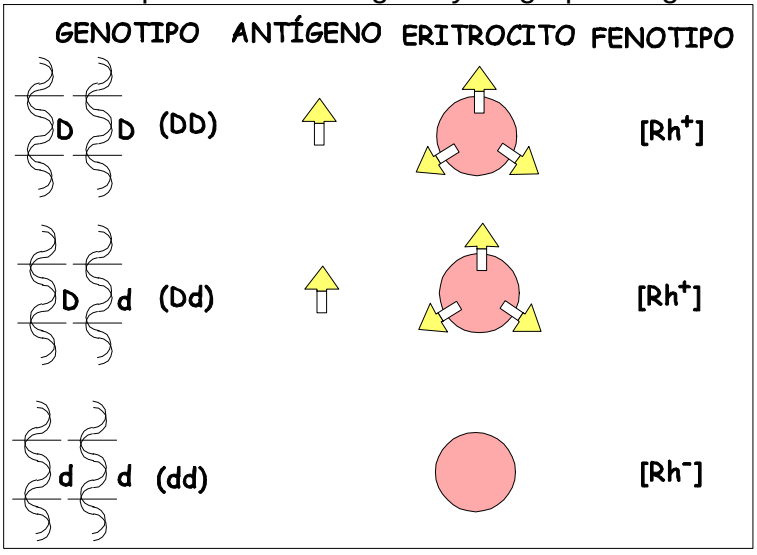
Éste es un caso de una epistasia recesiva pues es necesaria la homocigosis del gen epistático h para que tape la acción de los hipostáticos.

Esta interacción génica hace compatible a un individuo de grupo sanguíneo 0 con cualquier fenotipo de posibles ascendientes o descendientes.

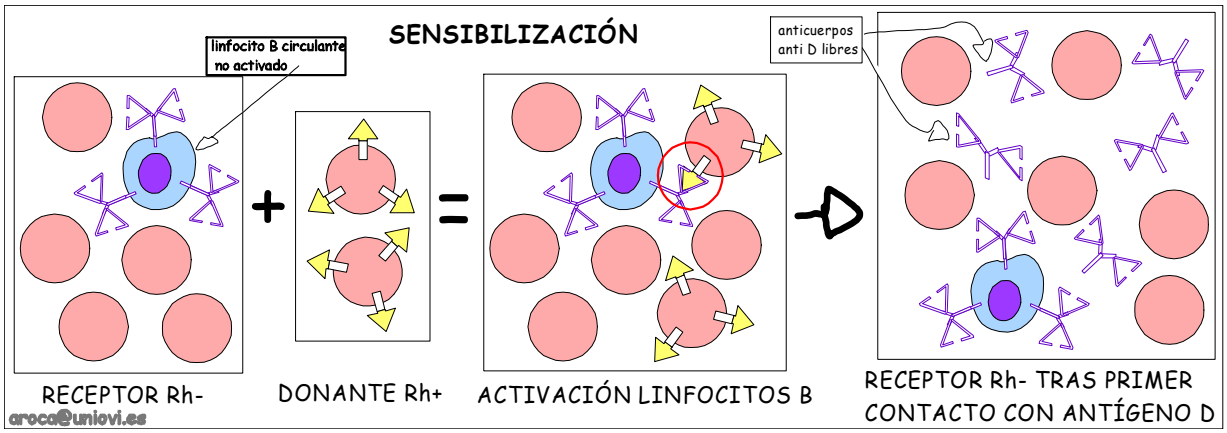


En la superficie de los eritrocitos existen otros antígenos codificados por otros genes situados en loci diferentes del I^A,I^B,i. La mayor parte de ellos tienen una baja capacidad antigénica y no presentan problemas de incompatibilidades en transfusiones; sin embargo el grupo Rh, descubierto por Levine en 1939, es altamente antigénico y merece ser tratado con cierto detenimiento.

Su nombre (Rh) se debe a la primera descripción, que lo fue en el mono *rhesus*. En el hombre el sistema Rh incluye varios antígenos eritrocitarios distintos (es un sistema complejo compuesto por tres loci estrechamente ligados), de los que el que tiene mayor poder antigénico y mayor variabilidad es el locus D,d. Están situados en el cromosoma 1 (1p36.2 - p34.1). Los individuos de fenotipo [D] (DD o Dd) presentan sobre sus eritrocitos el antígeno correspondiente y se dice que son de grupo sanguíneo Rh+. Los individuos dd no producen el antígeno y su grupo sanguíneo es Rh-.



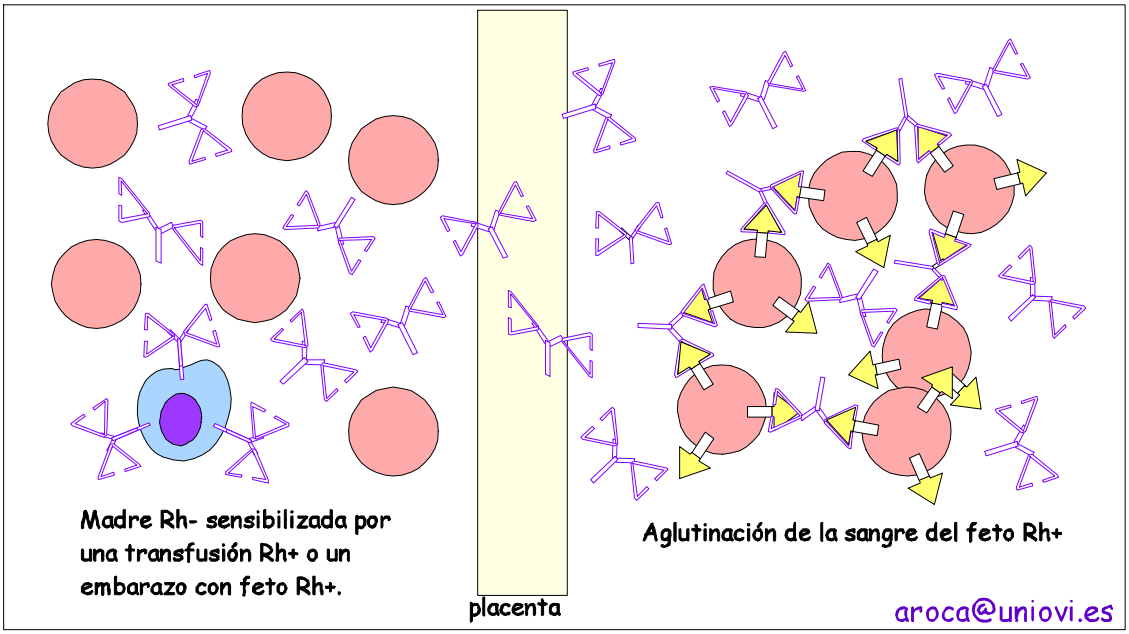
Al contrario de lo que ocurre con el sistema ABO, en el Rh no existe sensibilización innata, es necesario el contacto del antígeno foráneo con el linfocito B específico para que se constituya la línea celular productora de anticuerpos anti-D en los individuos de genotipo dd. Un individuo Rh- que nunca haya recibido sangre Rh+ no presenta anticuerpos anti-D libres en suero; cuando entra en contacto con antígenos D produce anticuerpos anti-D que se excretan al suero el resto de su vida.



El análisis del sistema Rh es especialmente importante por ser el responsable de la gran mayoría de los casos de la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal).

Para entender cómo se produce la enfermedad debe considerarse que la placenta es una membrana que no permite normalmente la mezcla entre la sangre fetal y la materna. Sin embargo la placenta permite el paso de otras sustancias como nutrientes o antígenos maternos. La madre puede recibir sangre fetal ya sea por el paso de pequeñas cantidades de eritrocitos que atraviesan la placenta muy ocasionalmente o a través del cordón umbilical, únicamente en el momento del parto. De esta forma la sangre del feto actúa como una transfusión con sangre Rh+ (ver figura anterior) y las mujeres Rh- al tener un hijo Rh+ se sensibilizan y desarrollan abundantes anticuerpos anti-D.

En esta situación si se produce otro embarazo con feto Rh+ se desencadena la eritroblastosis fetal por paso a través de placenta de anticuerpos anti-D maternos que desencadenan la enfermedad hemolítica del recién nacido que cursa con agrandamiento considerable de hígado y bazo por destrucción masiva de eritrocitos, alta tasa de bilirrubina, petequias faciales y muerte del feto.



Si analizamos con un poco de detenimiento estos últimos datos vemos cómo un individuo con un fenotipo [Rh+] (genotipo Dd) muere en este desarrollo embrionario y sin embargo su hermano mayor con el mismo genotipo (Dd) vivió perfectamente. La única diferencia está en el cambio que sufrió el ambiente en el que se desarrolló el individuo; en el primer hermano no había anticuerpos anti-Rh en la sangre de la madre y en el segundo hermano sí que los había.

Este análisis hace que se comprenda que el **fenotipo es siempre la interacción del genotipo con el ambiente en el que se desarrolla.**

En algunos casos como el color de las semillas del guisante y otros muchos, la influencia del ambiente es mínima y no modifica la manifestación fenotípica pero en otros casos sí que se modifica. La modificación puede ser cualitativa (aparece o no el fenotipo, como es el caso de la eritroblastosis) y en otros casos es cuantitativa, (el fenotipo se presenta con mayor o menor intensidad).

Cuando de entre todos los individuos con un genotipo del que se espera un determinado fenotipo, sólo lo presentan un porcentaje de ellos, se dice que el carácter tiene una penetrancia incompleta. Es una cuestión cualitativa, se contabiliza solamente si lo presentan o no lo presentan sin considerar si la manifestación es muy fuerte o poco fuerte, muy severa o poco severa. El ejemplo más utilizado en la genética humana para ilustrar este concepto es el de la polidactilia (polidactilia P > p normal). Es un carácter raro en las poblaciones, lo que quiere decir que es poco frecuente y por tanto es muy difícil que se encuentre en homocigosis. Los individuos heterocigotos (Pp) deberían presentar más de cinco dedos pero no es así en todos los casos, los hay que se sabe que son heterocigotos, pues proviniendo de padres con polidactilia tienen hijos con seis dedos, y sin embargo ellos son normales. A estos individuos se les llama “salvados” y su existencia coarta bastante la capacidad predictiva del análisis genético ya que en el cálculo estadístico tiene que introducirse un factor de corrección que es la **penetrancia o porcentaje de individuos con un genotipo específico que expresan el fenotipo esperado**. En el caso de la polidactilia es normal encontrarnos con análisis familiares en los que se ve que la penetrancia es de entre el 80 y el 90%, lo que quiere decir que de todos los individuos Pp presentan dedos extra entre el 80 y el 90% según familias.

Además la polidactilia nos sirve para analizar otro concepto genético que es la **expresividad** entendida como **el grado en el que se expresa una característica**. En el caso de la polidactilia y dentro de los individuos en los que el carácter es penetrante, se observa variación en el número de extremidades afectadas, y en el grado de duplicación de los dedos, unos duplican sólo la falangeta, otros desde la falange, otros el dedo entero, otros el dedo entero pero las dos estructuras óseas permanecen juntas (es un dedo con dos huesos)…

La expresividad es un concepto cuantitativo donde se considera si la manifestación es muy fuerte o poco fuerte, muy severa o poco severa, pero es difícilmente cuantificable (cuando es cuantificable se habla de especificidad).

La penetrancia y la expresividad dependen del genotipo y del ambiente, englobando en el término ambiente una serie diversa de causas, distintas del gen que produce el carácter, como son los efectos de otros genes, la regulación del propio gen o el ambiente externo.

A veces el ambiente condiciona el fenotipo de manera drástica. Es el caso de los caracteres influidos por el sexo o el de los limitados a un sexo.

Los ejemplos que se suelen utilizar para ilustrar estos conceptos suelen ser de animales por las dificultades del análisis en humanos, no obstante el caso de la "pubertad precoz autonómica dominante" (precoz P > p normal) puede ser ilustrativo.

Los individuos Pp (como es raro hay pocos PP), tienen alterado el recptor de la hormona luteinizante de las células testiculares y entonces éstas no necesitan grandes cantidades de hormona para desencadenar la producción de testosterona que es la hormona responsable del desarrollo de caracteres sexuales secundarios en la pubertad. La producción de ciertas cantidades de testosterona hace que los niños [P] de cuatro años aproximadamente entren en pubertad cambiando la voz… Es bastante fácil de comprender que la pubertad precoz en mujeres (que aparece por otras causas) no se produzca cuando son portadoras del gen P.

Es éste un caso de **carácter limitado a un sexo** que son **genes autonómicos cuya expresión se limita a uno de los sexos.**

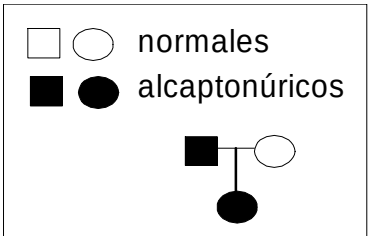
El caso de **los caracteres influidos por el sexo** es diferente y se trata, en general de casos en los que el genotipo **tiene una penetrancia mayor en uno de los sexos.** La ejemplificación del concepto suele hacerse con el análisis de la calvicie aunque es un carácter que dista mucho de estar perfectamente estudiado. No parece dudoso que la calvicie se herede, tanto por vía paterna como materna, tampoco que el control es autonómico y menos que lo padecen más los hombres que las mujeres. Con estos datos los modelos que se manejan hablan de carácter dominante en el hombre y recesivo en la mujer a lo que hay que añadir que la expresividad es mayor en el hombre que en la mujer. En estos casos de **variación de la dominancia dependiendo del sexo**, la nomenclatura utilizada para representar los genes es diferente de la tradicional de mayúsculas y minúsculas; el locus se puede indicar de varias maneras, la más tradicional es con una letra mayúscula y los alelos con subíndices de números o símbolos.

Para finalizar este somero estudio de los caracteres que se desvían de los postilados mendelianos, se debe hablar un poco de aquellos casos en los que aparece un fenotipo como el producido por un gen, pero en este caso no se debe a la acción del alelo correspondiente sino a efectos puramente ambientales. Como ejemplo se suele citar algún caso de genes que al estar alterados durante el desarrollo embrionario producen malformaciones en el feto y este fenotipo puede aparecer con los genes sin alterar por intoxicaciones de determinadas drogas durante el desarrollo embrionario. El fenotipo producido por el ambiante y que copia el producido por genes se le llama **fenocopia**. Las fenocopias no se heredan.

Ejercicios:

1º.- Mis padres tuvieron cuatro hijos, dos niños y dos niñas, sin embargo mi amigo de la infancia Luis José tenía tres hermanos varones. Dado que los padres de Luis José ya tenían 4 hijos varones, la probabilidad de que su familia estuviese compuesta por 4 hijos varones era 1. Pero: antes de nacer el primero de sus hijos, ¿Cuál era la probabilidad de tener sólo hijos varones si pensaban tener 4 hijos?

2º.- Vamos a inventarnos un problema para recordar la figura de Garrod.
Una familia presenta la siguiente genealogía para la alcaptonuria:



a) Determine, en lo posible, los genotipos de los individuos de la genealogía.
b) Si I-2 está embarazada, ¿Cuál es la probabilidad de que su futuro hijo tenga alcaptonuria?

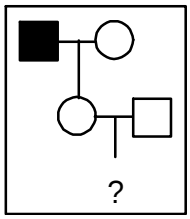
Nota: debe discutir en primer lugar el tipo de herencia de la alcaptonuria con los datos del problema y, si la información que se facilita no fuese suficiente, debe buscar la solución en la bibliografía y proponer a continuación una hipotética genealogía que resulte discriminante.

3º.- El enanismo acondroplásico está determinado por un gen dominante y que además es letal en homocigosis (recesivo para la letalidad).
Determine los posibles descendientes de una pareja de acondroplásicos, indicando las probabilidades de cada uno de ellos.

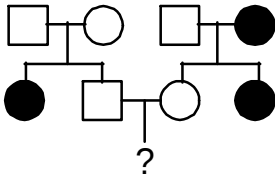
4º.- Cuando la penetrancia es completa, un salto generacional en la manifestación de un carácter es indicativo de herencia recesiva y la aparición de un descendiente normal de padres afectados es prueba de herencia dominante.
Dibuje una genealogía en la que se representen tres generaciones de una familia con prueba de que el carácter analizado es autonómico dominante.
Idem autonómico recesivo.

5º.- La calvicie (alopecia hereditaria) está producida por un gen autonómico que presenta variación de la dominancia (dominante en hombres y recesivo en mujeres). Para complicar más la cosa, el carácter presenta una manifestación retardada, más en las mujeres que en los hombres.
Una mujer, casada con un hombre calvo, descubre después de tener la parejita que se está quedando calva. Preocupada por el futuro de la hermosa mata de pelo rubio de sus hijos, pregunta a su suegro, respetable médico de abundante cabellera blanca, su opinión sobre el asunto.
¿Qué cree que le dijo el abuelo de los niños?

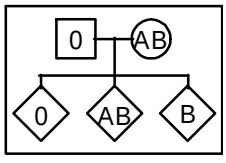
6º.- Se sabe que la polidactilia es un carácter autonómico dominante con una penetrancia del 80% y expresividad variable.
Una mujer sin polidactilia, hija de un hombre con polidactilia y una madre sin antecedentes familiares para el carácter, desea saber la probabilidad de que en algún descendiente suyo aparezca algún dedo extra.
Nota: Al ser un carácter poco frecuente debe suponerse que II-2 no es portador.



7º.- La sordomudez congénita puede estar producida por un gen autosómicorecesivo que es poco frecuente en las poblaciones, pero la educación especial que reciben los afectados hace que se concentren los genes hasta tal punto que no es difícil encontrar genealogías como la siguiente.
Calcule la probabilidad de que II-2 y II-3 tengan los siguientes descendientes:
a.- sordo.
b.- portador.
c.- no portador



8º.- Un marido acusa a su mujer de infidelidad y pide el divorcio con la custodia de sus dos hijos mayores alegando el siguiente razonamiento:
-El primer niño tiene el mismo grupo sanguíneo que yo, luego lo heredó de mí. El segundo heredó el de su madre y, por tanto, no tengo por que suponer que no es mío; pero el tercero no tiene ni el grupo sanguíneo de su madre ni el mío, luego lo tuvo que heredar de otro hombre que, ha saber quien es.
¿Cuál es su opinión?



Hasta este momento hemos visto los casos de la transmisión de la información genética de los cromosomas que se encuentran por parejas de homólogos, los autosomas. No debemos seguir sin considerar qué es lo que pasa con la herencia contenida en los cromosomas sexuales, los que determinan el sexo de los individuos, que en el caso de los humanos son las cromosomas X e Y siendo las mujeres portadoras de dos cromosomas X (sexo homogamético ya que todos sus gametos llevan un cromosoma X) y los hombres un X y un Y (sexo heterogamético porque siempre hay dos tipos de espermatozoides, los que llevan un cromosoma x y los que llevan uno Y).

Hay dos cosas fundamentales que deben tenerse claras para entender la herencia de los caracteres controlados por genes situados sobre los cromosomas sexuales (**caracteres ligados al sexo**):

La primera es que el cromosoma Y, contiene muy poca información genética en casi todas las especies.

La segunda es que los cruzamientos nunca son al azar. Para tener descendencia deben cruzarse siempre dos individuos de distinto sexo. Los cruzamientos recíprocos no tienen los mismos resultados.

Las consecuencias de estos dos principios, son las siguientes:

-Todos los descendientes reciben de su madre un cromosoma X al azar de entre los dos que posee.

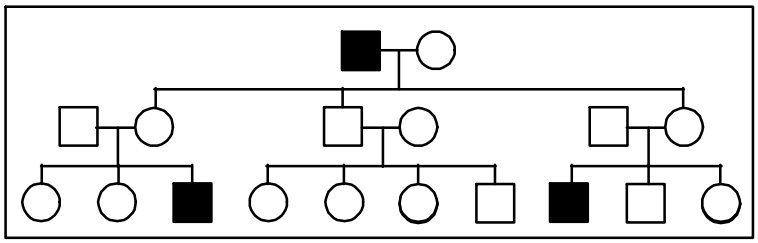
-Todas las hijas reciben del padre el cromosoma X.

-Todos los hijos reciben del padre el cromosoma Y.

-Los hijos tienen sólo un cromosoma X (se dice que está en hemicigosis) y manifestará los caracteres que en él se encuentren, sean dominantes o recesivos. Con este dato podemos sacar una conclusión intuitiva como es que los caracteres recesivos ligados al sexo se encuentran más frecuentemente en machos que en hembras.

Ejercicios:

1º.- En la genealogía se muestran tres generaciones de una familia con casos de ceguera para los colores. Sabiendo que se trata de un carácter muy poco frecuente en las poblaciones y que, por tanto, los individuos que se incorporan a la genealogía en la segunda generación no son portadores del gen de la ceguera: Determine el modo de herencia más probable.



Marque las respuestas verdaderas:

1ª: Los caracteres autonómicos recesivos son más frecuentes en cruzamientos entre familiares. ☐

2ª: Los caracteres autonómicos recesivos no presentan saltos generacionales si la penetrancia es completa. ☐

3ª: Los caracteres autonómicos recesivos son más frecuentes en hombres que en mujeres. ☐

4ª: Los caracteres autonómicos recesivos presentan codominancia en las series alélicas. ☐

Mientras los distintos genes que se estudien se encuentren en diferentes cromosomas su transmisión es independiente y la probabilidad de cada suceso compuesto es el resultado de multiplicar las probabilidades de los sucesos sencillos. Pero cuando dos genes se encuentran localizados en un mismo cromosoma tenderán a transmitirse juntos a no ser que se produzca algún sobrecruzamiento entre los dos loci durante la meiosis en la formación de los gametos.

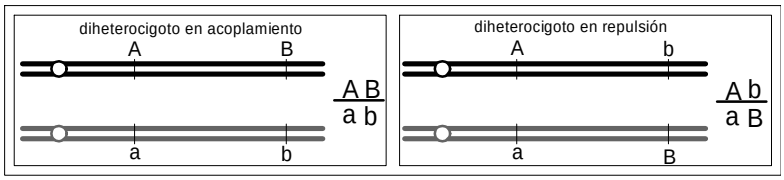
La distribución de los sobrecruzamientos entre cromosomas homólogos durante la paquitena no es al azar, pero podemos aceptar como aproximación al problema que, mientras mayor es la **distancia física** entre dos puntos del cromosoma, mayor es la probabilidad de que

entre esos dos puntos se produzca algún sobrecruzamiento. Dicho de otra forma, la distancia física ***tiende*** a ser proporcional al número de sobrecruzamientos que se producen entre dos puntos del cromosoma.

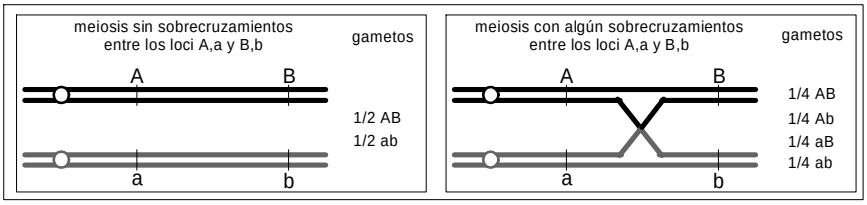
Como el número de sobrecruzamientos podemos deducirlo del número de descendientes con combinaciones génicas diferentes a los de los padres, analizando en condiciones favorables descendencias amplias, se sabe cuantos sobrecruzamientos se producen entre dos puntos y eso da una idea aproximada de la distancia entre los dos puntos. No es exactamente una distancia física, es el producto de un análisis genético y por ello se le llama "distancia genética".

En resumen, se puede decir que **la distancia genética entre dos puntos es función directa del número de sobrecruzamientos que se producen entre ellos.**

Para calcular la distancia genética entre dos loci se deben buscar los materiales adecuados, a ser posible los gametos que son la consecuencia directa de la meiosis donde se producen los sobrecruzamientos. Debe partirse de heterocigotos para los dos loci pues los homocigotos no segregan tanto con sobrecruzamiento como sin sobrecruzamiento entre ellos. No se deben mezclar los diheterocigotos en acoplamiento con los que lo sean en repulsión pues los parentales en éstos son recombinantes en aquéllos y viceversa.



En el conjunto de las meiosis y entre los dos loci que se estudian, pueden producirse desde 0 hasta n sobrecruzamientos. En los casos en que entre A,a y B,b no se produzcan sobrecruzamientos, los gametos que se formarán, si los loci están en acoplamiento serán: ½ AB y ½ ab. Si se produce un solo sobrecruzamiento los gametos serán: ¼ AB; ¼ Ab; ¼ aB; ¼ ab. En los casos en que se produzcan 2 o más sobrecruzamientos, considerando que las 4 cromátidas intervienen en los sobrecruzamientos al azar, siempre se producen los cuatro tipos de gametos y todos ellos con las mismas frecuencias de ¼.



Puesto que las frecuencias de los distintos gametos dependen de las frecuencias con que se producen sobrecruzamientos y éstos de la distancia genética, trataremos de de poner la distancia en función de la frecuencia de recombinantes (r).

En el ejemplo del diheterocigoto en acoplamiento y en el conjunto de las meiosis, la frecuencia de recombinantes **r = frec. Ab + frec. aB**

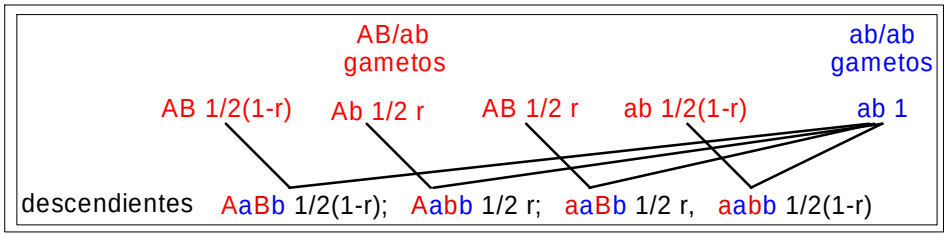
La frecuencia de parentales **(1-r) = frec. AB + frec. Ab**

La frecuencia de recombinantes **r** tendrá un valor mínimo de 0 cuando no se produzcan nunca sobrecruzamientos entre A,a y B,b y un valor máximo de 0,5 cuando todas las meiosis tengan al menos 1 sobrecruzamiento entre los dos loci.

en un diheterocigoto en acoplamiento:

frec. Ab = frec. aB = 1/2r
frec.AB = frec. ab = 1/2(1-r)

En los casos en los que el análisis de gametos es difícil, se pueden buscar cruzamientos favorables y analizar descendencias. Es especialmente interesante el caso de los retrocruzamientos de diheterocigotos (AaBb X aabb) pues los descendientes tendrán las mismas frecuencias fenotípicas que los gametos del diheterocigoto.



Una vez que se establece una distancia genética entre dos puntos de un cromosoma, se puede predecir la proporción de los distintos gametos que se forman, siempre que las

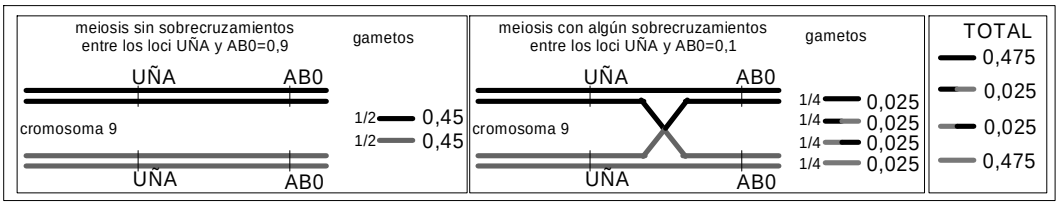
condiciones experimentales no varíen respecto a las existentes cuando se hizo la determinación. Esta reflexión nos va a llevar a desarrollar el concepto de **marcador genético.**

Comencemos por analizar como ejemplo un carácter humano denominado “uña rótula”

El síndrome de uña rótula hace que los afectados presenten malformaciones en las uñas (p.e. rotulas longitudinales) y malformaciones óseas en rodillas codos y pelvis (p.e. ausencia de rótulas).

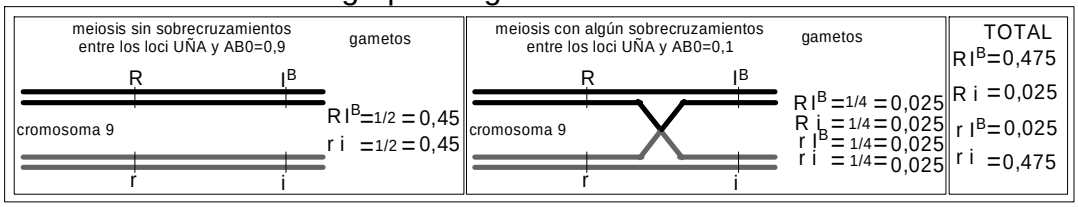
Es un carácter autonómico dominante (uña rótula **R > r** normal) y poco frecuente en las poblaciones humanas, lo que quiere decir que normalmente los afectados son heterocigotos y transmiten el síndrome a la mitad de sus descendientes (la probabilidad de que un afectado tenga a su vez un hijo afectado es 0,5 siempre que la pareja progenitora sea normal).

El gen responsable del síndrome uña rótula está en el cromosoma 9, muy cerca del locus I^A,I^B,i determinante de los grupos sanguíneos AB0. La distancia entre los dos loci es tal que sólo se produce algún sobrecruzamiento entre ellos en el 10% de las meiosis. Como en las meiosis con sobrecruzamiento la mitad de los gametos serán parentales y la mitad recombinante, la frecuencia de recombinantes será la mitad de la frecuencia de meiosis con sobrecruzamiento, en este caso 0.05. Los gametos parentales serán el 95% (0.95).



Si el individuo heterocigoto para uña rótula (**Rr**) tiene variación en el locus AB0 (los heterocigotos pueden ser $\mathbf{I^Ai}$ o $\mathbf{I^BI}$ o $\mathbf{I^AI^B}$; supongamos que es $\mathbf{I^B}$i en el ejemplo) y el cromosoma con el gen **R** es el portador de $\mathbf{I^B}$, **R** se transmitirá junto con $\mathbf{I^B}$ en la mayoría de los casos y sólo en los recombinantes **R** se transmitirá con **i.** Sigamos suponiendo ahora que la madre es de grupo 0 (**ii**) para que en el fenotipo se pueda detectar la combinación génica aportada por el padre. Si un descendiente es de grupo **B** tendrá una alta probabilidad de padecer el síndrome y si es de grupo 0 la probabilidad será muy baja.

De este modo el grupo sanguíneo AB0 hace de marcador del locus R,r.



Como la madre es de genotipo **ii** los descendientes serán ½ de grupo **B** y ½ de grupo **0**.

Si es **B** la probabilidad de ser **R** es 0,475/0,474+0,025 = 0,95

Si es **B** la probabilidad de ser **r** es 0,05

Si es **0** la probabilidad de ser **R** es 0,05

Si es **0** la probabilidad de ser **r** es 0,95

Este análisis se ha podido llevar a cabo porque:

-Uno de los padres era diheterocigoto y el otro homocigoto recesivo.

-El marcador (AB0) está muy cerca de R,r y al haber pocos sobrecruzamientos entre los dos los gametos parentales son mucho más frecuentes que los recombinantes.

Por ello para este tipo de análisis, además de tener la variabilidad necesaria en el locus que deseamos marcar, interesa utilizar marcadores que estén lo más cerca posible y además que no presenten dominancia para poderlos detectar fácilmente. En la actualidad se utilizan marcadores moleculares del ADN (variantes en secuencias repetidas normalmente) que se localizan a ser posible dentro de la secuencia génica, con lo que no habrá recombinantes.

Ejercicios:

1º.-Explique la afirmación:

“La frecuencia de meiosis con sobrecruzamientos será función de **r**; concretamente **2 x r**”

2º.-Utilizando la misma nomenclatura que en el ejemplo del texto, determine los gametos que se producen en un diheterocigoto en repulsión y compárelos con los formados por el diheterocigoto en acoplamiento.

3º.- Defina qué es un centimorgan y póngalo en función de **r** (frecuencia de recombinantes).

4º.- Existe en el cromosoma 20 un gen recesivo relacionado con el asma infantil, que se encuentra situado a 10 centimorgans del gen de la cistatina C.
Una mujer asmática y homocigota $\mathbf{C_sC_s}$ y un hombre sin asma $\mathbf{C_sC_f}$ cuyo padre $\mathbf{C_sC_s}$ era asmático, desean saber la probabilidad de tener un hijo asmático.

MUTACIÓN

Seguramente cuando Darwin maduraba su “teoría de la evolución”, le asaltaba con frecuencia un pensamiento desasosegante:

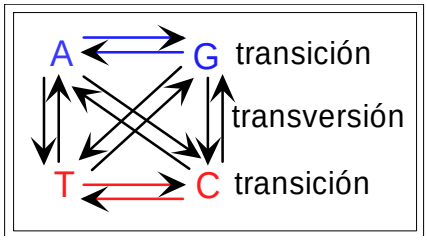
-Si la selección va eliminando los individuos menos adaptados, se pierde variabilidad, se tiende a la homogenización y esto puede llegar a tal punto que pueden desaparecer especies completas. En teoría una vez alcanzada la igualdad absoluta dentro de las especies que queden por ser las que estén perfectamente adaptadas al medio, el cambio en las condiciones ambientales podría llevar a la extinción de la vida.

Tal como se postuló en su momento por Darwin y Wallace, la evolución era el largo camino de la vida hacia su desaparición.

El problema se solventó en el momento en que se descubrió la existencia de mecanismos que generaban nueva variabilidad.

Las **mutaciones génicas** son cambios transmisibles en el ADN que afectan a un solo gen. Si se produce en la línea germinal, este cambio puede heredarse y los descendientes a su vez pueden hacerlo perdurable en el tiempo si no resultan dañados por el cambio.

Tratando de organizar los tipos de mutaciones génicas para su estudio, se pueden empezar por las más sencillas que consistirían en el cambio de un nucleótido con una base nitrogenada por otro con otra base diferente o la copia por error durante la replicación de un nucleótido no complementario del molde.

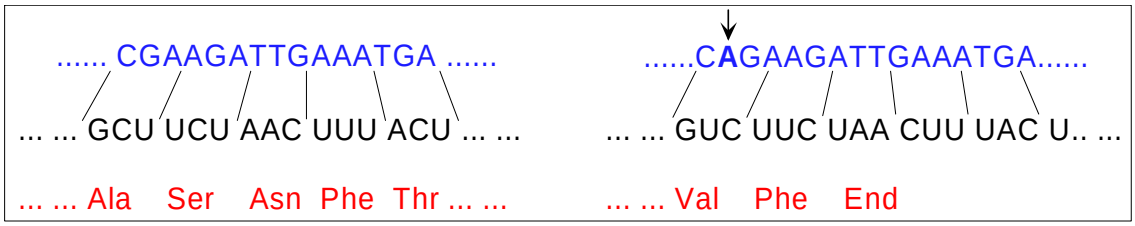


Al cambio de una purina por otra purina o de una pirimidina por otra pirimidina se le llama TRANSICIÓN.

Al cambio de una purina por una pirimidina o viceversa se le llama TRANSVERSIÓN.

La sustitución de un nucleótido no implica en algunos casos modificación en la secuencia aminoacídica debido a las sinonimias. En otros casos cambiará un solo aminoácido al cambiarse un triplete y esto puede afectar o no a la función del polipéptido y puede llegar a ser dramático para la proteína codificada si el triplete nuevo tiene función de terminación de la síntesis de la cadena aminoacídica.

Afectan también a un solo nucleótido pero suelen significar una mayor distorsión las pérdidas o adiciones de un nucleótido a la secuencia del ADN. Se conocen con el nombre de mutaciones de desfase o de cambio de marco.



Las pérdidas o adiciones de nucleótidos pueden ser de más de uno, como los casos que producen los elementos transponibles y en algunos casos pueden ser tripletes exactos como los que se producen por deslizamientos en la replicación.

De entre las muchas cosas de interés que deberían explicarse acerca de la mutación, encontramos especialmente relevantes algunas como la determinación de las tasas de mutación, el carácter pre-adaptativo de la mutación y la mutación entre las fuentes de variación biológica.

TASA DE MUTACIÓN:

Se puede definir como la frecuencia con la que cambia un alelo concreto, por unidad biológica.

Son ejemplos de unidad biológica la replicación, la división celular, la espora, el gameto,… con lo que la tasa de mutación se expresa en número de mutaciones por cada unidad biológica.

Por ejemplo, en el hombre la acondroplasia es un carácter autonómico dominante que se detecta bastante bien y se sabe que aparece en 4 de cada 100.000 gametos. La tasa de mutación de la acondroplasia es 4/100.000 = 0,00004 mutaciones **por gameto.**

Las tasas de mutación pueden verse alteradas por factores externos al material hereditario.

En primer lugar se ha de citar que hay casos en los que se ve alterada la tasa de detección de mutantes, normalmente en estos casos se detectan menos mutantes que los que se producen por lo que aunque en realidad no se altera la tasa de mutación, sí que lo hace la tasa detectada.

Existen agentes mutagénicos (naturales o artificiales) que producen mutaciones aumentando las tasas correspondientes.

Además, cuando se alteran o estropean los sistemas de reparación del ADN, se ve incrementada la tasa de mutación.

En general, cualquier situación de estrés que modifique el buen funcionamiento de la unidad biológica puede producir un aumento en la tasa de mutación ya sea por empeorar ell funcionamiento de los sistemas de reparación, ya sea por acumulación de detritus mutagénicos como el peróxido de hidrógeno o por mayores exposiciones a agentes externos. En estos casos se ha llegado a hablar de **"mutaciones adaptativas"** pero el concepto es equívoco pues tiene que ver concretamente con el ambiente y nada tiene que ver con la naturaleza de la mutación por lo que se puede afirmar sin temor al error que la **mutación tiene un carácter preadaptativo**.

Para entender los conceptos de mutación adaptativa y mutación preadaptativa, formulemos las siguientes preguntas:

En un ambiente desfavorable NO MUTAGÉNICO:

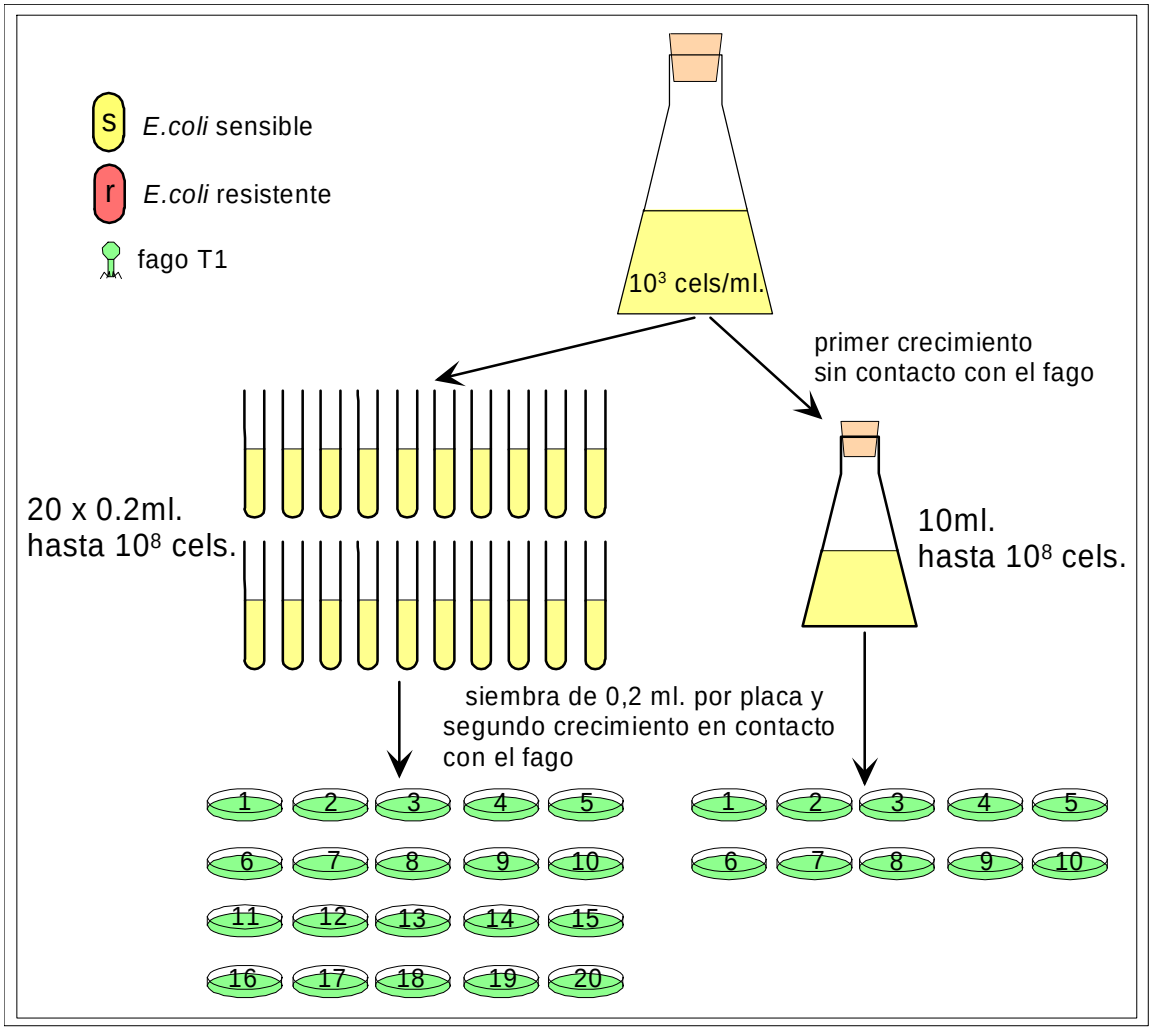
¿La mutación se produce como respuesta defensiva ente el ambiente?

¿La mutación se produce independientemente del ambiente desfavorable no mutagénico?

Existen varios experimentos que determinan que la mutación se produce independientemente del medio, de las que la más utilizada como ejemplo es la prueba de las fluctuaciones que analiza la capacidad de *E.coli* para generar mutantes resistentes ante el fago T1.

En 1943 Luria y Delbrück partieron de un cultivo de bacterias sensible a T1 con una concentración de 10^3 cels/ml. y lo hacen crecer de dos maneras diferentes hasta una concentración de 10^8 cels/ml. Por una parte en 20 tubos independientes y por otra en un matraz mayor con todo el medio junto.

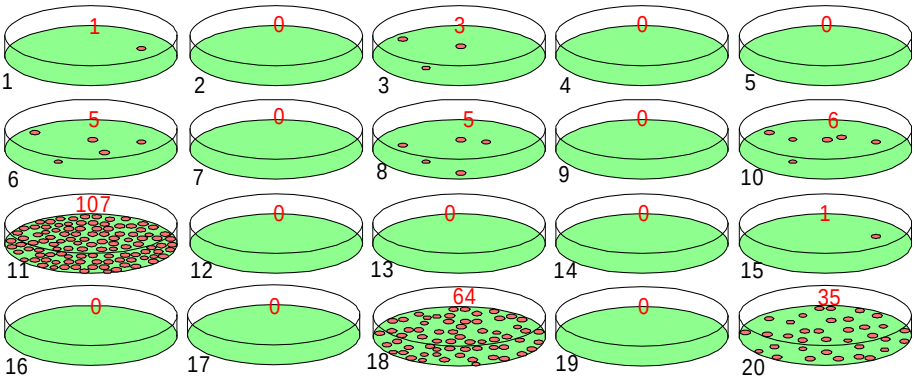
Luego siembran en placas que están tapizadas de fagos T1 la misma cantidad del cultivo de bacterias. Las bacterias pasarán a encontrarse en un medio desfavorable y sólo proliferarán hasta formar colonias las que puedan resistir al fago. Ahora es el momento de revisar la pregunta que se hicieron Luria y Delbrück: ¿Adquieren la resistencia como consecuencia del contacto con el virus que lleva a alguna de ellas a mutar? o ¿la mutación se produce independientemente del contacto y por tanto ya se producirñian al menos algunas en el crecimiento de 10^3 a 10^8 células por mililitro?



Se procede a contar el número de colonias por placa con la siguiente hipótesis de trabajo: Si la mutación se produce como consecuencia del contacto de la bacteria con el fago, no importarán los antecedentes (si el crecimiento se hizo en tubo o en matraz), pues todas las placas son iguales en concentración y cantidad de cultivo cuando se hacen las placas. Si los crecimientos en placas no son iguales en todos los casos habrá que interpretar los resultados para explicar el sentido biológico que tienen. Las veinte de los tubos independientes:

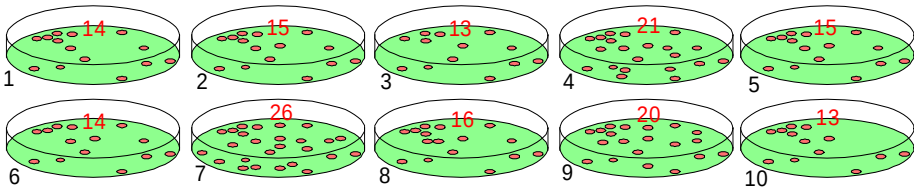
1=1; 2=0;

3=3; 4=0;



5=0; 6=5;
7=0; 8=5;
9=0; 10=6; 11=107;12=0;
13=0; 14=0;
15=1; 16=0;
17=0;18=64;
19=0,20=35.

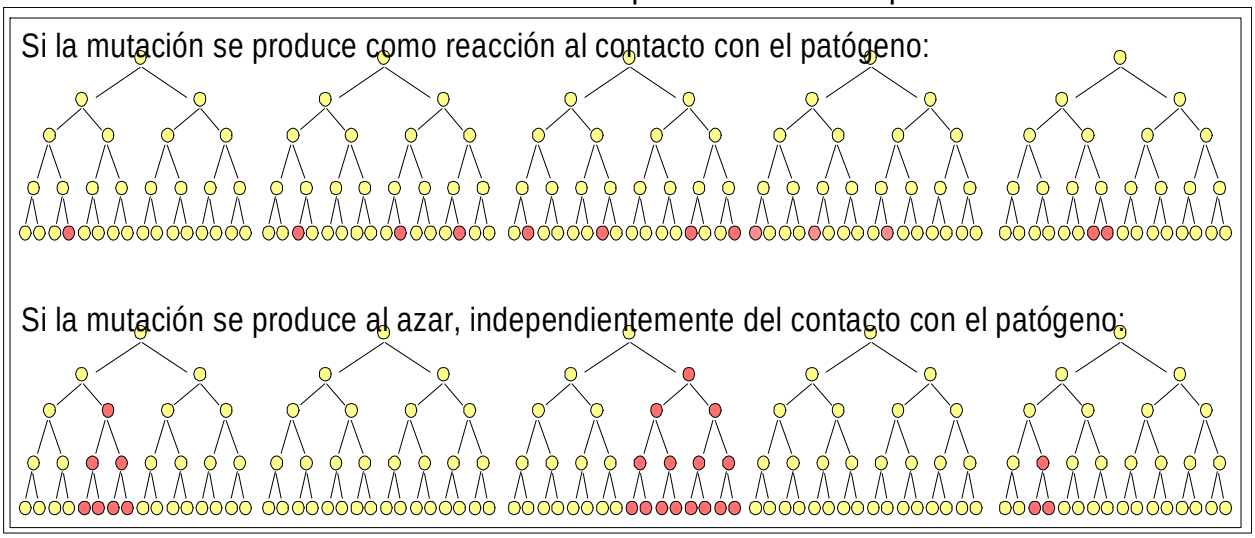
Las diez del matraz común:



1=14; 2=15; 3=13; 4=21; 5=15; 6=14; 7=26; 8=16; 9=20; 10=13.

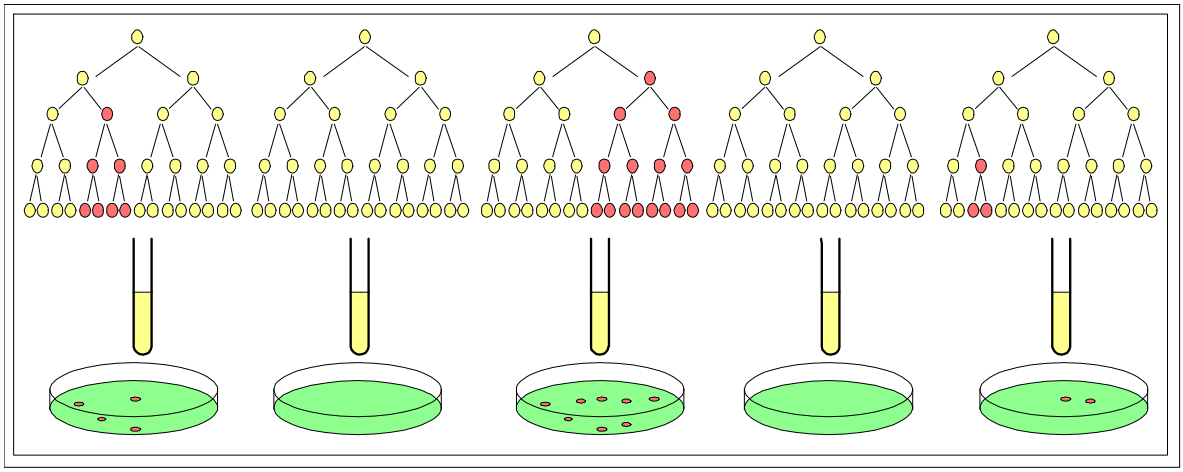
Aunque las medias en los dos tipos de placas no difieren mucho entre sí, (11.3 frente a 16.7) existen grandes diferencias en la distribución de las colonias, que sin duda son debidas al distinto historial de cultivo de las bacterias.

No parece, por tanto, que la mutación se produzca como consecuencia del contacto con el fago tanto porque en ese caso debería ser similar el crecimiento de resistentes en todas la placas como por el hecho de que en algunas no se producen resistentes mientras en otras hay gran concentración. Las diferencias son perfectamente explicables si la mutación se

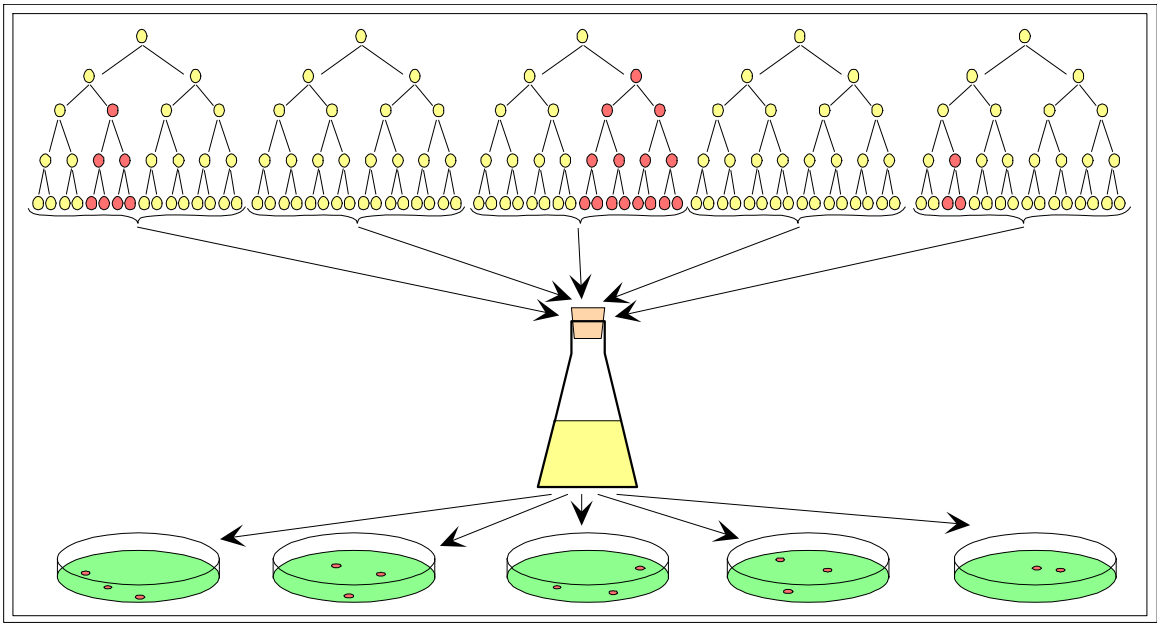


produce de forma aleatoria, independientemente del fago y, por ello, en las generaciones anteriores al contacto se han producido mutantes resistentes al azar.

En el caso de los cultivos en tubo:

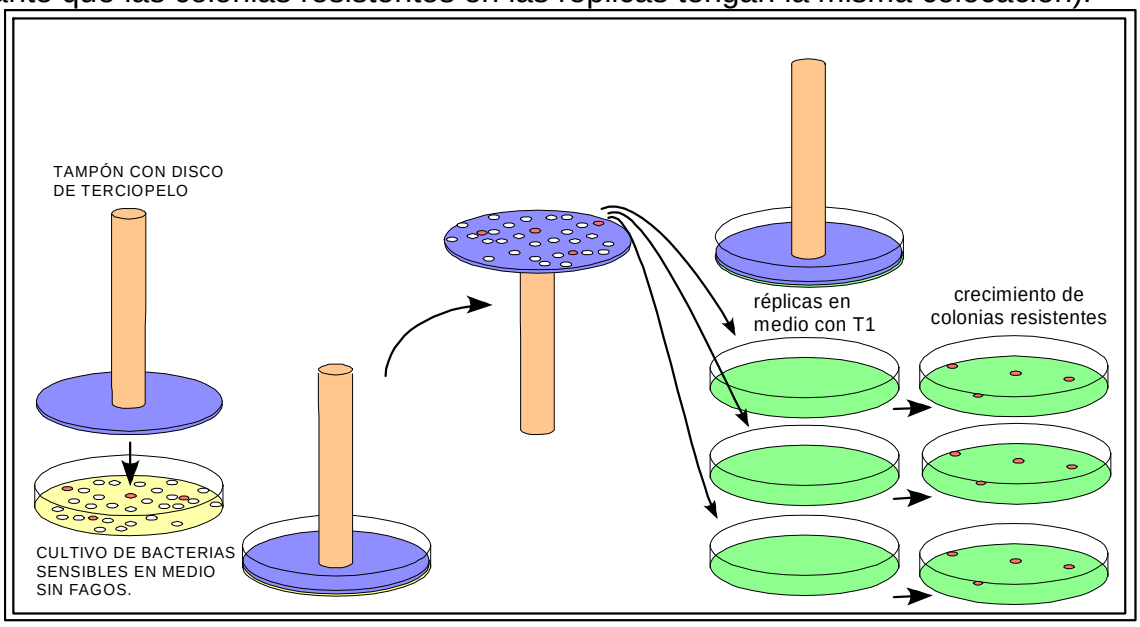


En el caso del cultivo en matraz:



Ejercicio:

Interprete el dibujo siguiente hasta concluir el carácter preadaptativo de la mutación. (Es importante que las colonias resistentes en las réplicas tengan la misma colocación).



Ejercicio:

Un compañero de Homer en la central nuclear del Sr. Burns tiene un hijo con enanismo acondroplásico (autonómico dominante y que es único caso en toda su familia), por lo que decide presentar una denuncia contra la empresa.

Al enterarse del caso, Homer convence a Bart para que diga que es daltónico (ligado al sexo y recesivo), caso que nunca se había dado en su familia, y presenta otra demanda.

El juez Maltin, no se fía de la pericia del Dr. Hibbert y decide llamarle a Vd. para que emita un informe pericial sobre los dos casos.

Presente un informe razonado (todos sabemos cómo son Homer y Bart, pero debe ceñirse a razonamientos genéticos).

FUENTES DE VARIACIÓN BIOLÓGICA.

La mutación génica es la única fuente capaz de producir **nuevas** variantes en el material hereditario, ya sean perjudiciales o beneficiosas.

En organismos sencillos como las bacterias las divisiones celulares producen individuos idénticos, clones que sólo pasarán a ser diferentes de sus hermanos por mutación o por procesos de intercambio de material hereditario.

En organismos complejos, donde además las interacciones entre genes juegan un papel muy importante, la variación que se produce al combinar los diferentes alelos de varios loci es de tal magnitud que difícilmente se pueden encontrar dos organismos idénticos. A la variación que se produce por combinatoria de genes, se le llama **variación secundaria** y se genera durante la meiosis, en los procesos de recombinación cromosómica y de migración al azar de los centrómeros homólogos a los polos durante la anafase I.

Además se debe tener en consideración que para alcanzar evolutivamente niveles mayores de complejidad hace falta disponer de mayor cantidad de material hereditario. Dicho de otra forma, a partir de una bacteria por mutación génica se puede tener una enorme variabilidad pero será en todo caso una variabilidad de bacterias. A los procesos mediante los que se aumenta la cantidad de material hereditario, algunos autores han dado en llamarlo **fuente 0 de variabilidad**, indicando con ello que es un proceso previo e imprescindible para evolucionar en complejidad.

Algunos de los procesos de aumento del material hereditario están bastante buen documentados, aunque sean puntuales como la simbiosis entre procariotas para dar lugar a la célula eucariota. Otros procesos son sistemáticos como la conjugación bacteriana que además podría ser el origen de los procesos de diploidización.

La diploidización en las células eucariotas puede considerarse también un fenómeno evolutivamente puntual pero significa uno de los escalones más importantes en la evolución hacia la complejidad pues al duplicar el material hereditario se consigue un enorme reservorio capaz de acumular nueva variación, aunque sea perjudicial, sin que suponga desventaja para el portador.

Por último, dentro de los procesos sistemáticos deben estudiarse la mutaciones cromosómicas que se verán en el capítulo siguiente.

MUTACIONES CROMOSÓMICAS:

Una vez definida la constancia en el número y la morfología de los cromosomas de una especie, los casos en los que se modifica esta constancia se agrupan bajo el nombre de variaciones cromosómicas o anomalías cromosómicas o mutaciones cromosómicas o, en humanos cromosomopatías.

Históricamente cuando se empezaron a estudiar los cromosomas, su morfología y su contenido se distinguió perfectamente entre las mutaciones génicas y las cromosómicas. Las primeras provocan cambios fenotípicos en el individuo y no van acompañadas de modificaciones en la morfología de los cromosomas. Las mutaciones cromosómicas suponen cambios en los cromosomas y no tienen que ir asociadas en todos los casos a cambios fenotípicos..

DEFINICIÓN: Se considera variación cromosómica a cualquier cambio que afecte a la disposición lineal de los genes sobre los cromosomas o al número de éstos.

CLASIFICACIÓN: Atendiendo a la definición dada, las anomalías cromosómicas se clasifican en:

VARIACIONES ESTRUCTURALES y VARIACIONES NUMÉRICAS.

Las variaciones numéricas suponen un cambio en el número de cromosomas de la entidad biológica analizada, respecto al número de cromosomas de la especie.

En cuanto a las variaciones estructurales, antes de definirlas se debe considerar que en este caso no se hace referencia a la composición molecular y a los cambios habidos a lo largo del ciclo celular. Al hablar de anomalías el término estructural nada

tiene que ver con la composición y sólo se justifica desde el punto de vista histórico: En el año 1929 Darlington definió la **estructura** de los cromosomas como el **orden potencialmente lineal de partículas, cromómeros o genes en los cromosomas**. Teniendo presente este concepto darlingtoniano, las variaciones estructurales se definen como CUALQUIER CAMBIO EN LA DISPOSICIÓN DE LOS GENES O FRAGMENTOS CROMOSÓMICOS.

TIPOS DE VARIACIONES ESTRUCTURALES: Para establecer una clasificación de las anomalías estructurales se atiende normalmente a la combinación de dos criterios diferentes: Número de cromosomas implicados y existencia de pérdida o ganancia de material cromatínico.

Las variaciones estructurales que suponen pérdida de material cromosómico (y afectan por supuesto solamente a un cromosoma) son las deleciones.

Las variaciones estructurales que implican ganancia de material cromatínico por multiplicación de un segmento cromosómico son las duplicaciones y suelen afectar a un solo cromosoma. (Cuando el segmento duplicado se encuentra en otro cromosoma se supone que además de la duplicación ha ocurrido otro cambio cromosómico).

En otros casos no hay ni pérdida ni ganancia de material, el cambio consiste en una alteración en el orden o disposición de los genes en los cromosomas.

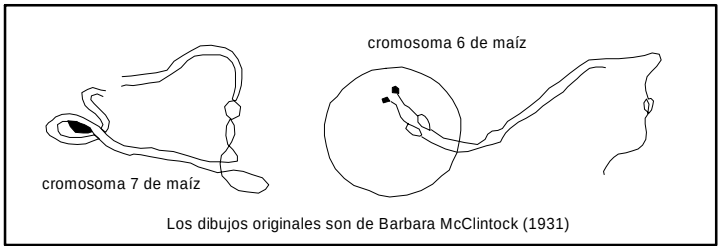
Cuando ocurre un cambio en el orden de genes o segmentos cromosómicos sin desplazamiento a otro lugar de cromosomas o a otro cromosoma se trata de una inversión que, por tanto, afecta a un solo cromosoma.

Por último, aquellos casos en los que lo que cambia es, por desplazamiento, la posición de los genes o segmentos cromosómicos, se trata de una translocación que puede implicar a un solo cromosoma (si el desplazamiento es de una zona a otra del mismo cromosoma) o a dos cromosomas si hay paso de un segmento de un cromosoma a otro o se intercambian dos segmentos de diferentes cromosomas.

DELECIÓN:

Este término fue acuñado por Painter y Muller en 1929 que definieron la deleción como: *Cambio estructural que tiene como resultado la pérdida de una parte del material hereditario y de la información genética contenida en un cromosoma de eucariotas o procariotas*.

En eucariotas cuando el segmento que se pierde es terminal se llaman **DEFICIENCIAS** (Bridges 1917) y cuando es intersticial se llaman **DELECIONES**.



CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS: Al ser una pérdida de material la deleción presenta características muy específicas y que resultan obvias.

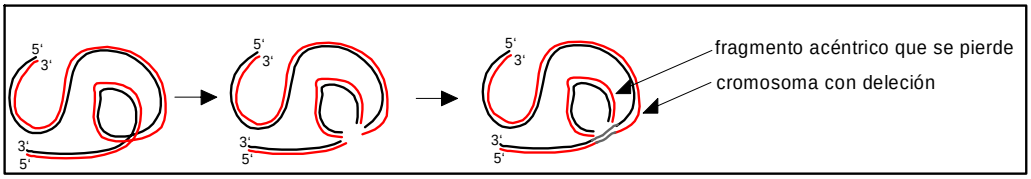
La deleción no sufre retromutación.

La deleción no tiene recombinación.

MITOSIS: Salvo en el ya mencionado caso de las deficiencias, la mitosis de los portadores de una deleción suele ser normal sin más problemas que los que se deriven de la información que se encuentra ausente.

MEIOSIS: En los heterocigotos tampoco presentan las deleciones problemas produciéndose 1/2 de gametos normales y 1/2 portadores de la deleción. Los homocigotos, si son viables no presentan ningún tipo de problema y todos sus gametos serán portadores de la deleción.

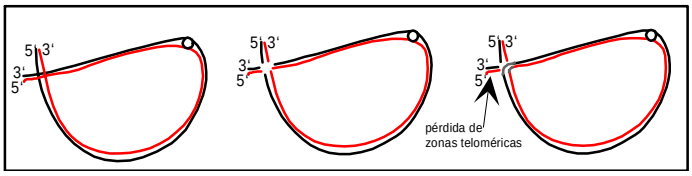
FORMACIÓN DE DELECIONES: Al igual que en otras anomalías estructurales las deleciones pueden producirse sin excesivas dificultades si se considera una sola doble hélice (una cromátida) que puede plegarse sobre sí misma.



DELECIONES EN EL HOMBRE: Las pérdidas de material cromosómico son peor soportadas por los seres vivos que las ganancias, las deleciones en especies como la humana que permiten detectar no solo cambios físicos sino también los psíquicos, se ve que producen efectos dramáticos en cuanto su tamaño es algo grande, se pone como ejemplo el caso del maullido de gato, síndrome provocado por la deleción p15 del cromosoma 5. Son especialmente interesantes algunos casos de microdeleciones como la que produce los síndromes de "angelman" y de "Prader -Willi"; ambos síndromes se producen por la misma deleción en heterocigosis (15q11-q13), si el cromosoma portador de la deleción es el paterno se desarrolla el "Prader Willi" y si es el materno se detecta el "angelman". Estas diferencias debidas a la metilación diferencial de los cromosomas según su origen se verá con más detalle posteriormente.

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS DELECIONES: No parece que las deleciones tengan un papel evolutivo importante ya que las pérdidas no se pueden explicar como beneficiosas al menos en principio.

CROMOSOMAS EN ANILLO: Un caso especial de doble deficiencia es el que produce los cromosomas circulares o en anillo. Al perder los extremos teloméricos los extremos de los cromosomas se tornan cohesivos cerrando el cromosoma sobre sí mismo.



DUPLICACIÓN:

Bridges en 1919 definió más o menos la duplicación como un cambio cromosómico estructural que produce la duplicación o repetición de una sección del genoma de los procariotas o eucariotas. Es en resumen una ganancia de un segmento cromosómico.

CLASIFICACIÓN:

Para definir las duplicaciones se tiene en cuenta en primer lugar la posición relativa de los segmentos repetidos entre sí (el original y la copia).

La primera clasificación distingue entre duplicaciones en tándem y duplicaciones desplazadas.

EFECTOS GENÉTICOS:

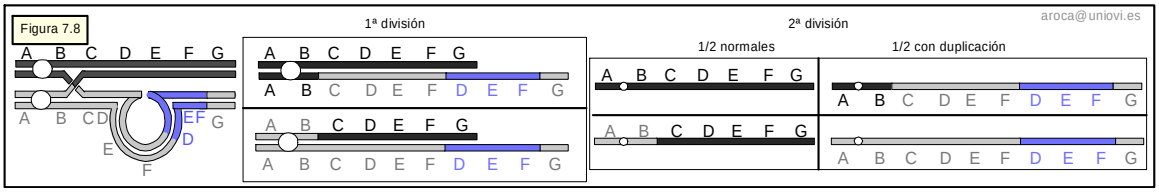
Así como las deleciones producen efectos drásticos y en muchos casos deletéreos para los portadores, las duplicaciones pasan más desapercibidas, se soportan mucho mejor en todos los organismos, son más estables y tienen más posibilidades a nivel evolutivo.

MITOSIS: Al igual que ocurre en otras anomalías estructurales, las mitosis de portadores de duplicaciones no suelen tener problemas por lo que el desarrollo embrionario no se ve alterado por el comportamiento cromosómico.

MEIOSIS: La tendencia de los cromosomas homólogos a aparear en la mayor longitud posible determina que durante la zigotena se formen figuras espaciales complejas en los individuos portadores de duplicaciones, con la consiguiente formación de sobrecruzamientos irregulares y gametos anómalos. Por otra parte las repeticiones de fragmentos permiten que aún con la intervención de unos mismos cromosomas no siempre los apareamientos sean iguales por lo que prever sus consecuencias es mucho más complicado que en los estudios de otras anomalías cromosómicas. Además del número de dosis es importante la homocigosis en que se encuentren y su

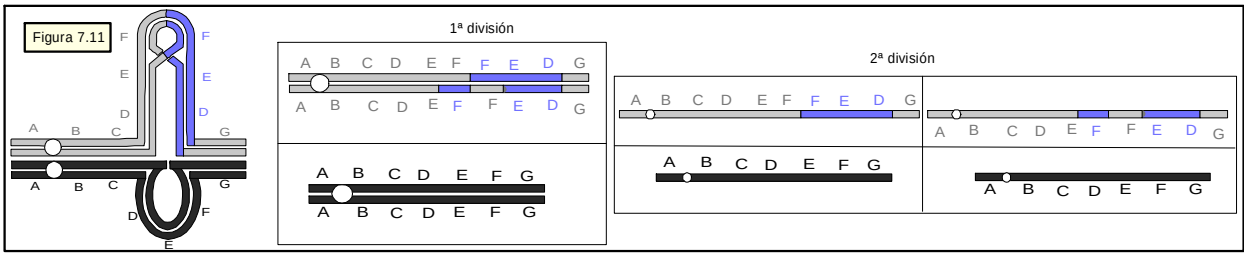
longitud. La variabilidad en el comportamiento puede ser muy grande por lo que nos limitaremos a ver **algunos ejemplos**.

En un heterocigoto para una duplicación en tándem directo lo normal es un apareamiento de los cromosomas homólogos con un bucle del tamaño de la duplicación que no tiene que ser forzosamente coincidente con ésta. Los sobrecruzamientos, no importa donde se den, no alteran la formación de gametos que siempre serán 1/2 normales y 1/2 portadores de la duplicación (Fig. 7.8).

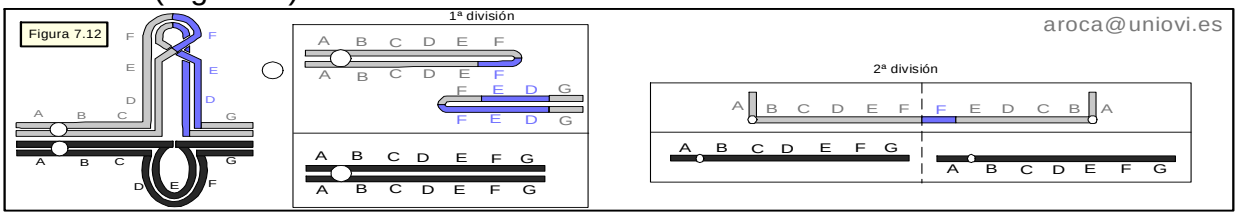


En las duplicaciones en tándem inverso, al igual que se ha visto en las directas, si hay un buen apareamiento y sólo el segmento duplicado queda como un bucle sin aparear, sean cuales sean los sobrecruzamientos que se produzcan, se forman 1/2 de gametos normales y 1/2 con la duplicación invertida. Pero además se pueden dar otros apareamientos:

En los apareamientos tipo “fold back” cuando se produce un sobrecruzamiento entre dos segmentos de la misma cromátida los gametos son 1/2 normales y 1/2 con duplicación invertida (Fig. 7.11).

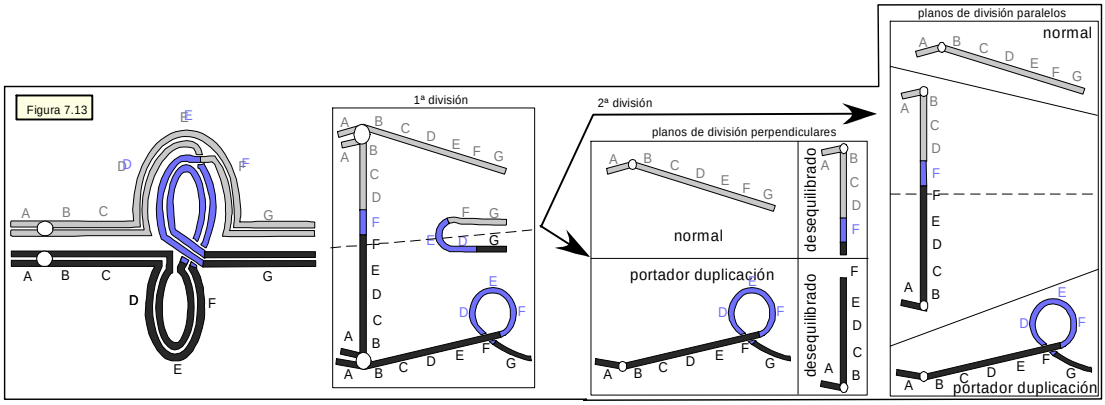


Un sobrecruzamiento en el “fold back” entre cromátidas hermanas produce un dicéntrico y un acéntrico (que se pierde) en anafase I y un dicéntrico en puente en anafase II (Fig. 7.12).



La mitad de los gametos abortarán, son desequilibrados e inestables por ciclos puente - rotura - fusión, y los viables son todos normales.

Siguiendo con las duplicaciones en tándem inverso y en heterocigosis, cuando la región duplicada invertida aparea con el cromosoma normal, un sobrecruzamiento en esta zona provoca un puente en anafase I y pérdida de un fragmento acéntrico (Fig. 7.13).



Si se forman 4 productos meióticos 1/2 serán desequilibrados, 1/4 normales y 1/4 portadores de la duplicación.

Los desequililibrados tendrán un cromosoma sin uno de los telómeros que entrará en las divisiones siguientes en ciclos fusión - puente - rotura, su desequilibrio se irá acentuando y terminarán por perderse.

En las meiosis femeninas el gameto suele formarse en uno de los extremos del conjunto de los meiocitos y si las placas de división son paralelas nunca el meiocito que se diferencia como gameto va a ser portador de cromosomas desequilibrados pues los que intervienen en el puente quedan en una posición central.

PEQUEÑAS CON EFECTOS FENOTÍPICOS EN EL HOMBRE.

La atrofia muscular peronia, también conocida con el nombre de “Charcot-Marie-Thooth” es una enfermedad corriente con frecuencia de 1 de cada 2500 nacidos vivos.

La pervivencia de los afectados permitió su estudio genético y su localización en 17p11.2-p12.

Desde 1993 se ha detectado una relación directa con la duplicación en uno de los cromosomas 17 de una duplicación de 1.5Mb., que por su tamaño no modifica la morfología del cromosoma ni su patrón de banda pero que se puede poner de manifiesto con otras técnicas como la hibridación “in situ”con fluorescencia (FISH).

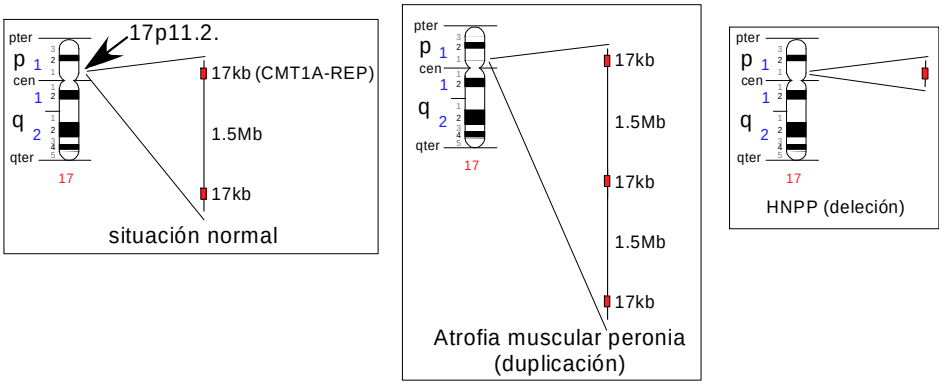
La formación de la duplicación (aparición “de novo”) parece que está relacionada con la existencia en el cromosoma 17 normal de una secuencia de 24 Kb. repetida y separadas ente sí por 1.5 Mb. Se le ha llamado CMT1A-REP.

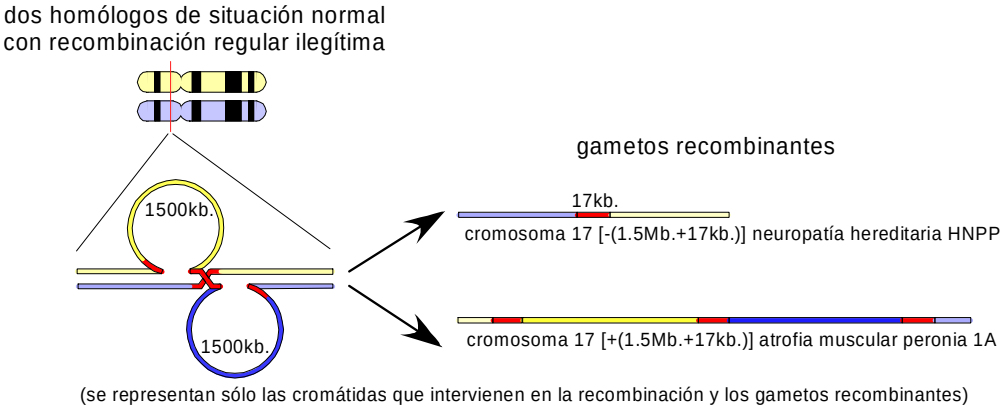
Lo que se ha podido detectar es que en el cromosoma 17 normal existen las dos secuencias repetidas con 1.5 Mb. entre ellas y cuando aparece la duplicación de 1.5 Mb. está situada en tándem directo y en su nuevo extremo hay otra secuencia de 24Kb. (en total 3).

Se piensa que se puede formar la duplicación por recombinación regular ilegítima durante la meiosis.

La duplicación se encontró también en homocigosis lo cual da una idea de la alta frecuencia con que está en las poblaciones.

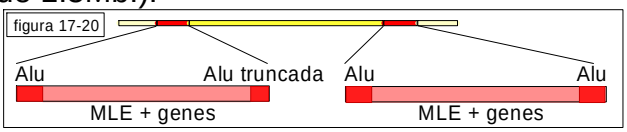
figura 17-18





(se representan sólo las cromátidas que intervienen en la recombinación y los gametos recombinantes)

Así, partiendo de una duplicación se generan otros desequilibrios como deleción o multiplicación incluso de un fragmento mayor. Pero es de interés determinar en lo posible cómo se generó la primera duplicación. Al analizar las secuencias nucleotídicas de CMT1A-REP aparecen secuencias Alu en los extremos (fig. 7-20) (las completas con aproximadamente 200pb.) y entre las secuencias Alu hay, al menos una MLE (mariner-like element) y genes o parte de genes de proteínas musculares. De esta forma desde una duplicación por transposición se puede llegar a duplicaciones muchísimo mayores, en algunos casos como este de dos escalones (duplicación de 24 Kb. y luego duplicación de 1.5Mb.).

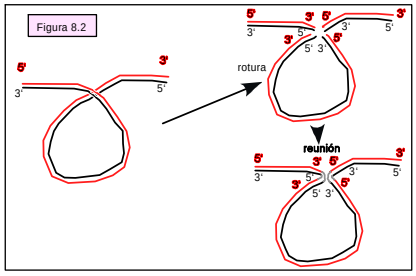


Las deleciones y las duplicaciones suponen una alteración de la cantidad de ADN. En los casos en que la pérdida de ADN supone una pérdida de información genética, la viabilidad del portador dependerá de la importancia de la información pero en todo caso supone un grave problema. Sin embargo en las duplicaciones, sobre todo si son pequeñas, no suponen un gran problema para la supervivencia del individuo ni para su capacidad reproductora. En muchos casos, sobre todo si no contienen información genética pueden comportarse en principio de manera inocua hasta llegar a tener tal frecuencia en la población que la homocigosis sea factible.

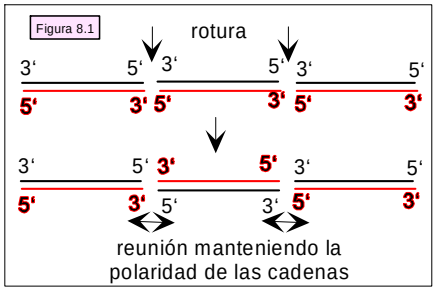
A partir de este momento la duplicación puede multiplicarse por recombinación y si se desplaza abre la posibilidad de duplicar todo el segmento entre las duplicaciones, ya sean éstas inversas o directas como se ve en este último ejemplo.

INVERSIONES: (Definición de Sturtevant en 1926)

La inversión es un cambio genético estructural por el que un segmento cromosómico cambia de sentido
dentro del propio cromosoma (Fig. 8.1).



La inversión, que en principio es un fenómeno intersticial, supone 2 puntos de rotura y 2 de reunión y puede producirse según el modelo explicado en las deleciones (Fig. 8.2).



En un esquema general, la inversión sería:

Las inversiones son anomalías estructurales que implican a un solo cromosoma y no tienen ni pérdida ni ganancia de material hereditario

Clasificación: Atendiendo a la posición del centrómero se pueden establecer dos tipos de inversiones:

PERICÉNTRICAS: Ambos puntos de inversión (puntos de rotura y reunión) están en brazos cromosómicos diferentes. También se pueden definir como aquellas en las que el segmento invertido incluye al centrómero y por ello pueden modificar la morfología del cromosoma.

PARACÉNTRICAS: Los dos puntos de inversión se encuentran situados en el mismo brazo cromosómico o bien son aquellas en las que el segmento invertido no incluye al centrómero.

Es de especial interés en las inversiones que las paracéntricas no modifican la forma del cromosoma, mientras que las pericéntricas suelen modificar la relación entre los brazos cromosómicos.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS: Las inversiones, como no suponen ni pérdida ni ganancia de material hereditario no producen generalmente fenotipos anómalos en los portadores tanto homocigotos como heterocigotos (al menos cuando los puntos de inversión no interrumpen una función génica).

Las inversiones alteran internamente los grupos de ligamiento, en homocigosis por la modificación relativa de las distancias genéticas entre genes dentro y fuera de la inversión y en los heterocigotos, como se verá al estudiar el comportamiento meiótico, por la formación de gametos desequilibrados.

COMPORTAMIENTO MITÓTICO: En los portadores para inversiones, tanto en homocigosis como en heterocigosis las mitosis son normales por lo que deben tener un desarrollo normal. Los problemas pueden producirse por la inactivación de algún gen a causa de los puntos de inversión o el efecto de posición. Otra cosa es lo que les puede suceder a los descendientes de heterocigotos para una inversión ya que, como se verá en el comportamiento meiótico, pueden tener desequilibrios en la dotación genética.

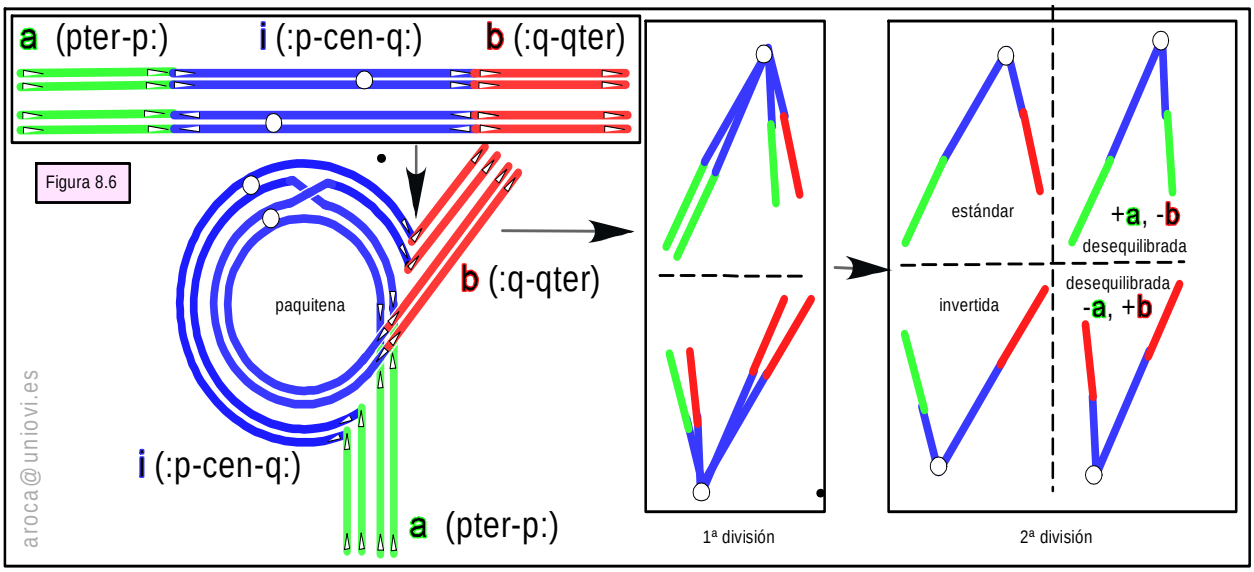
COMPORTAMIENTO MEIÓTICO: En los individuos heterocigotos, al tender los cromosomas homólogos al máximo de apareamiento, se forma un bucle y los sobrecruzamientos en la zona invertida pueden producir desequilibrios génicos en los gametos.

Por otra parte el comportamiento de los heterocigotos es diferente si la inversión es pericéntrica o paracéntrica por lo que se deben analizar de modo independiente.

INVERSIONES PERICÉNTRICAS EN HETEROCIGOSIS: Si la inversión es pequeña puede ocurrir que no se forme bucle, no haya apareamiento en esa zona y la meiosis es regular con 1/2 de gametos de ordenación estándar y 1/2 portadores de la inversión. También hay que tener en cuenta en las inversiones pericéntricas que la frecuencia de sobrecruzamientos en las zonas proximales (cerca del centrómero) suelen ser muy bajas en la mayoría de los organismos estudiados.

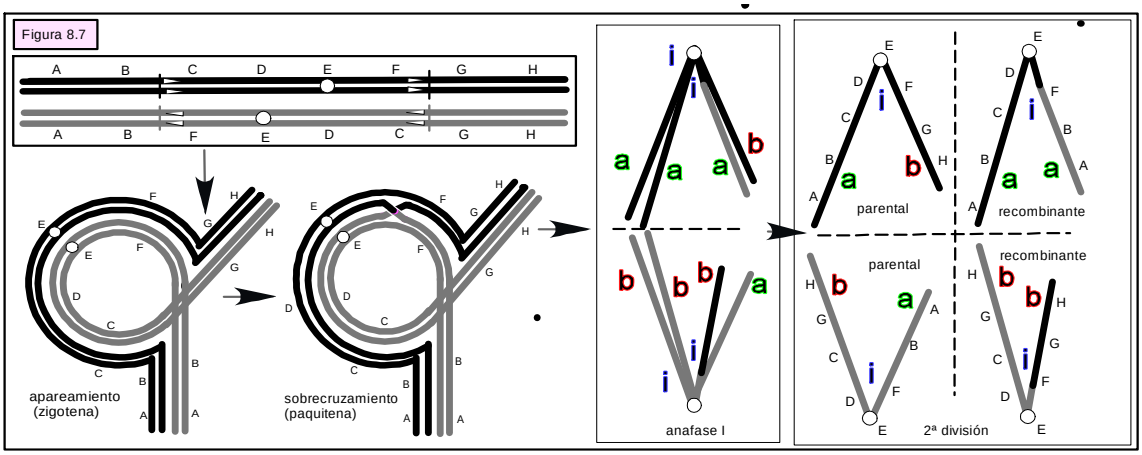
Con una inversión suficientemente grande como para aparear los homólogos formando bucle, el comportamiento es el siguiente: Si no se producen sobrecruzamientos en la

zona invertida (no importa los que se den fuera) los gametos serán todos normales, 1/2 portadores de la inversión y 1/2 con la ordenación estándar.



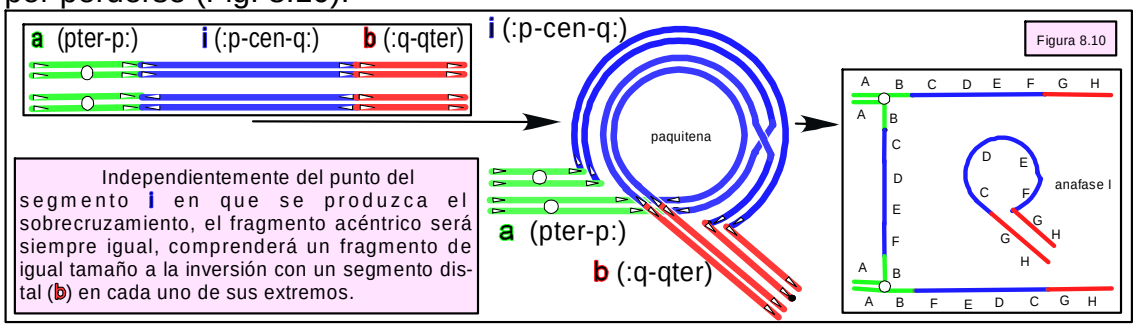
Cuando se produce un sobrecruzamiento en la inversión, no importa el punto exacto, los gametos resultantes serán: 1/4 ordenación estándar; 1/4 portadores de la inversión; 1/2 desequilibrados (1/4 +a, -b; y 1/4 -a, +b) (Fig. 8.6).

Representando los homólogos de diferente color para distinguir los cromosomas con ordenación parental de los recombinantes, se observa que éstos son los portadores de desequilibrio (Fig. 8.7).



INVERSIONES PARACÉNTRICAS EN HETEROCIGOSIS: También estudiadas por Sturtevant y Beadle en 1936. Cuando no aparean en el segmento invertido, al igual que si no se producen sobrecruzamientos en el segmento invertido, no hay ningún problema en la formación de gametos 1/2 estándar y 1/2 con inversión.

Si como consecuencia del apareamiento se forma un bucle y se da un sobrecruzamiento en el segmento invertido, en anafase I se forma un puente y un fragmento acéntrico que acaba por perderse (Fig. 8.10).



Representando los homólogos de diferente color se pueden identificar combinaciones parentales y recombinantes (Fig. 8.11).

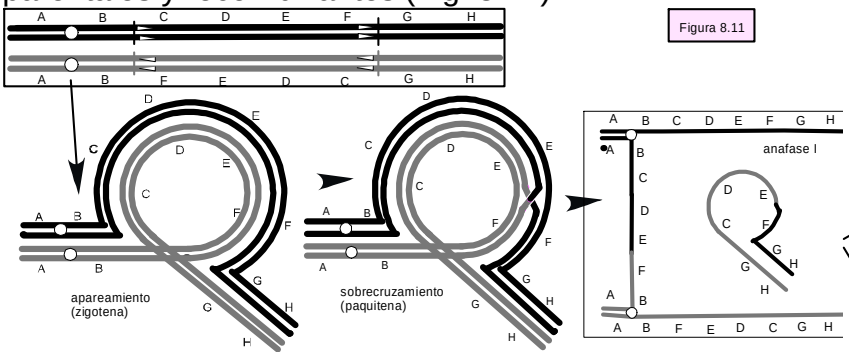
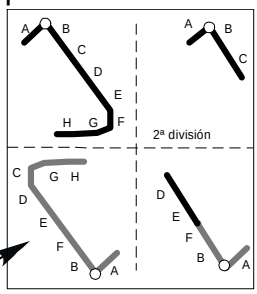
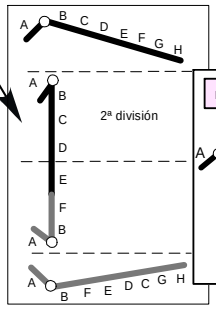


Figura 8.11





Si se forman 4 productos meióticos dos serán desequilibrados, uno equilibrado con ordenación estándar y otro equilibrado con ordenación invertida. Los desequilibrados, que siempre lo son por defecto, en las mitosis siguientes entrarán en ciclos de fusión-puente-rotura, su desequilibrio se irá acentuando y terminarán por no ser viables (Fig. 8.12)

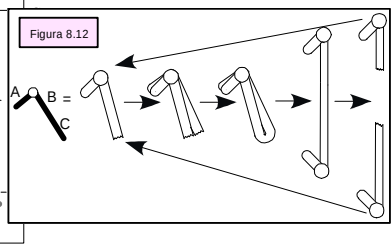


Figura 8.12

En las meiosis femeninas los planos de división son paralelos de tal manera que el puente de anafase I queda en la zona central y los cromosomas equilibrados en los extremos. Como los gametos se forman en uno de los extremos, nunca serán desequilibrados.

Del comportamiento cromosómico en meiosis de los portadores para inversiones, se deducen los siguientes corolarios generales: 1) Existe una formación de gametos desequilibrados que en principio conlleva una bajada en la fertilidad de los heterocigotos para la inversión, si bien algunas especies han desarrollado mecanismos que evitan el problema; es el caso de las hembras de *Drosophila* portadoras de inversiones paracéntricas en las que el paralelismo de las placas ecuatoriales impide la formación de gametos descompensados. 2) La no transmisión a la descendencia de gametos producto de recombinación hace que el conjunto de los genes incluidos en la zona invertida tiendan a transmitirse juntos constituyendo los llamados **SUPERGENES**.

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LAS INVERSIONES. Al igual que se verá en las translocaciones las inversiones no tienen en sí desventaja fenotípica para sus portadores, pero pueden conllevar una semiesterilidad de los heterocigotos que supone una ventaja selectiva de los homocigotos ya sean normales o invertidos. Por otra parte la eliminación de productos recombinantes en los heteocigotos determina que evolucione como una unidad todo un conjunto de genes y así se mantendrán sin mezclarse los de los homocigotos para la ordenación estándar por una parte y los de los homocigotos para la inversión por otra. Estos supergenes pueden suponer un primer paso en la formación de nuevas especies.

EJEMPLO DE TRANSMISIÓN DE INVERSIÓN PERICÉNTRICA. (Detectada en el Servicio de Genética del Hospital Central de Asturias).

A partir de un paciente con un síndrome coherente con una duplicación del segmento distal del brazo corto del cromosoma 17 que el cariotipo muestra desplazada al extremo del brazo largo del mismo cromosoma (Fig.8.30), se detecta una inversión pericéntrica heredada a través de la madre, el abuelo y el bisabuelo (Fig. 8.31)

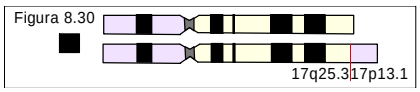


Figura 8.30

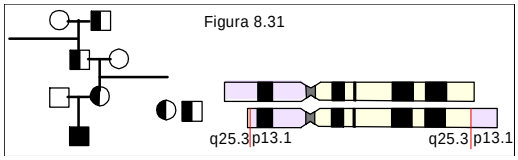


Figura 8.31

Teniendo en cuenta el antecedente de la inversión en heterocigosis y la situación muy distal, casi terminal, del punto de inversión en **q**, es muy probable que el paciente tenga un cromosoma portador de duplicación y deleción formado por un sobrecruzamiento en el segmento de la inversión en un heterocigoto para la inversión (Fig. 8.32)

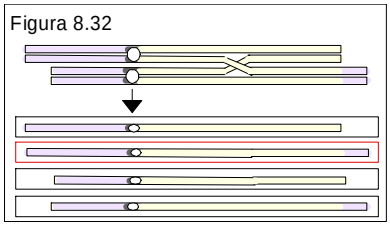


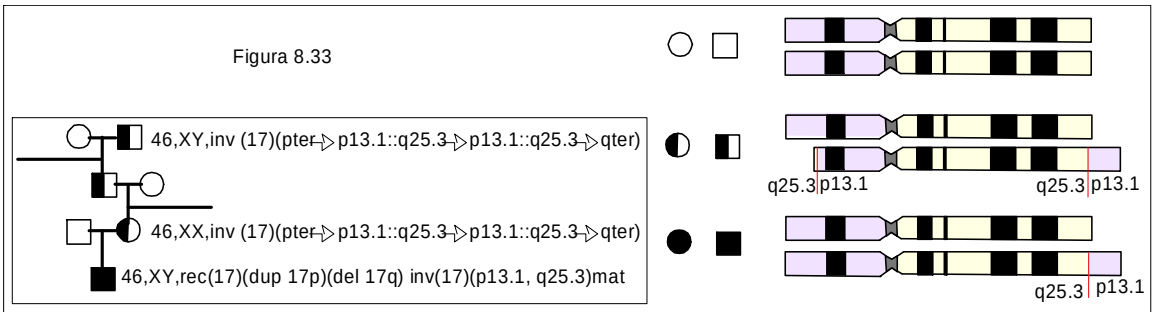
Figura 8.32

La deleción sería tan pequeña que no se detectaría al microscopio óptico ni produciría efectos fenotípicos apreciables.

Los ideogramas y las fórmulas cromosómicas de los

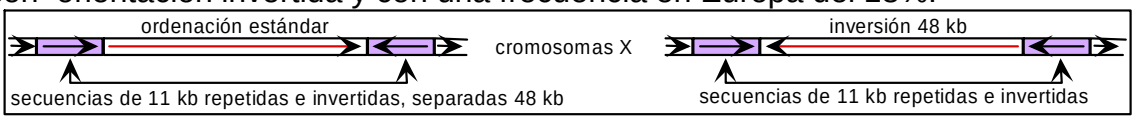
individuos tipo de la genealogía se muestran en la Figura 8.33.

POLIMORFISMOS PARA INVERSIONES EN LA NATURALEZA.



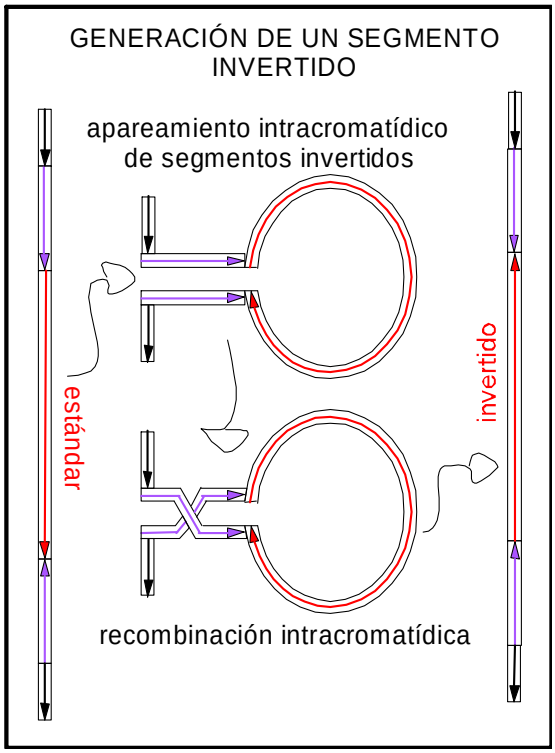
Cuando se estudia en poblaciones naturales de diferentes especies el polimorfismo cromosómico es habitual que aparezcan casos de inversiones o translocaciones incluso con frecuencias importantes.

En la especie humana no se han descrito casos de grandes inversiones que estén ampliamente distribuidas en las poblaciones, sin embargo existen otras no detectables por análisis citogenéticos estándar (sub-microscópicas) que sí se encuentran sistemáticamente. De entre éstas tal vez la mejor caracterizada está en el cromosoma X (en la región de la distrofia muscular Emery-Dreifuss) con un tamaño de 48 kb, flanqueada por dos secuencias iguales de 11 kb con orientación invertida y con una frecuencia en Europa del 18%.



También se ha descrito polimorfismo para una inversión en el brazo corto del cromosoma Y con 3 Mb y flanqueada por repeticiones invertidas de 300 kb.

Últimamente se ha descrito en el cromosoma 8 (8p23.1 - 8p22) polimorfismo para una inversión de 2.5 Mb con una frecuencia del 21% en Europa y en equilibrio (sus frecuencias no varían a lo largo de las generaciones) con varias variantes que indican que, o es muy antigua o sus orígenes son varios o se producen en esa zona recombinaciones irregulares (las regulares producirían gametos inviables). La inversión está en medio de dos clusters de genes de receptores olfatorios, aparentemente con orientación invertida y estas secuencias flanqueantes invertidas, al igual que en los casos anteriores, pueden ser la causa de la generación de inversiones por recombinación intracromosómica.



Hasta el momento del análisis de esta inversión del 8, se pensaba que las microinversiones en general no tenían ningún efecto fenotípico en los individuos portadores, pero se han descrito muchos casos productores de duplicaciones invertidas en el 8p y por otra parte se han descrito casos recurrentes de translocaciones t(4;8)(p16;p23) de las que se conoce además que en 4p16 hay otro polimorfismo para inversión flanqueado por clusters de genes olfatorios. Si a todo esto se le añade la posibilidad clásica de disminución de la fertilidad por recombinación legítima en heterocigotos y la posibilidad de expresión alterada en genes próximos a los puntos de inversión, puede concluirse que las inversiones sub-microscópicas distan mucho de ser en general genéticamente neutras.

TRANSLOCACIONES

Definición: Cambio cromosómico estructural caracterizado por el cambio de posición del/de los segmentos dentro del complemento cromosómico, modificando los grupos de ligamiento. (No implica pérdida ni ganancia de material hereditario).

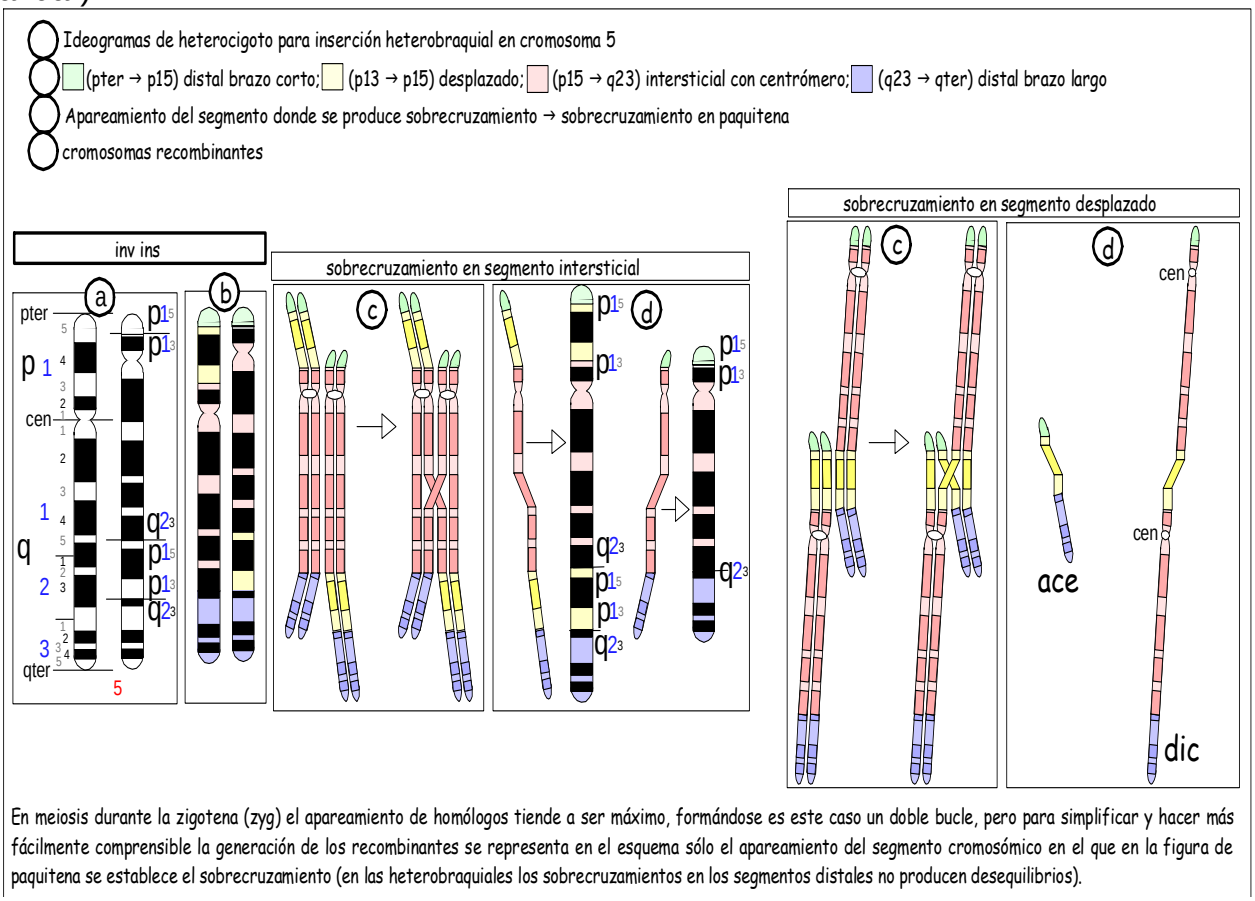
Clasificación: Atendiendo al número de cromosomas afectados, las translocaciones se clasifican en *intracromosómicas* e *intercromosómicas*.

· **Translocaciones intracromosómicas o translocaciones internas** son aquellas en las que un segmento cromosómico cambia de posición dentro del mismo cromosoma.

En la actualidad se tiende a llamarlas **inserciones** (en citogenética humana se consideran inserciones las *translocaciones no recíprocas*, tanto las intracromosómicas como las intercromosómicas, reservando el término "translocaciones" para las *recíprocas*).

Sea cual sea el proceso de formación las inserciones son un buen ejemplo para ilustrar cómo a partir de una mutación cromosómica balanceada (sin pérdida no ganancia de material hereditario) se pueden producir otras mutaciones desequilibradas.

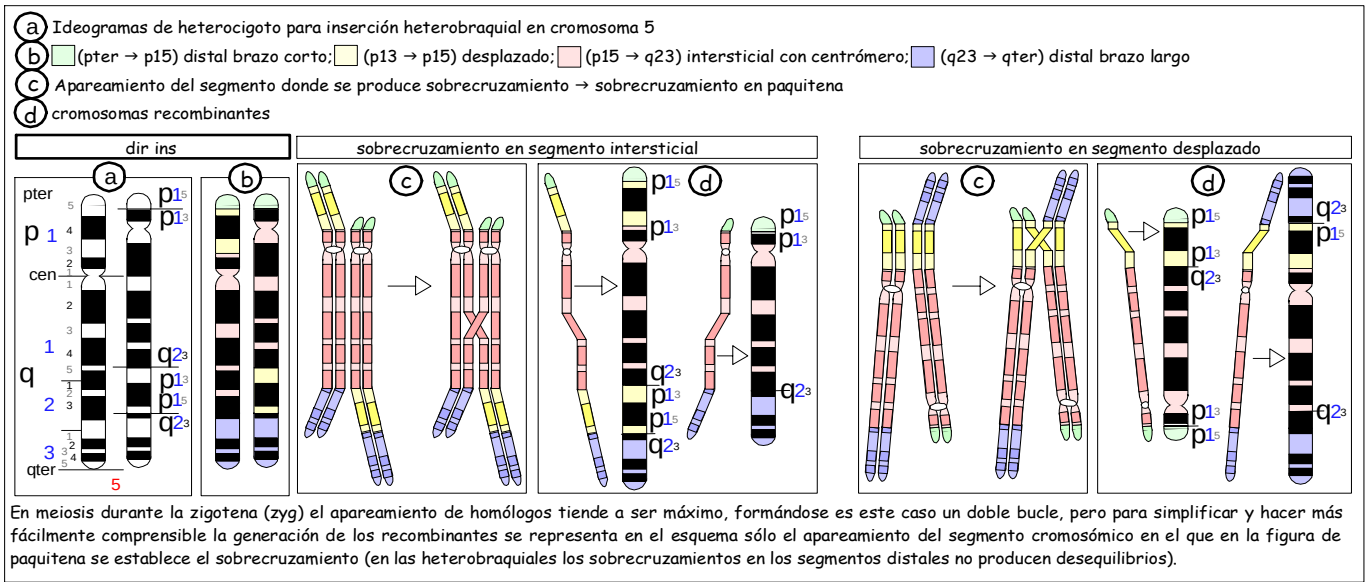
En un ejemplo podemos imaginar una inserción de un segmento del brazo corto del cromosoma 5 humano en el brazo largo del mismo cromosoma. En primer lugar se considera que la inserción es directa (respecto al centrómero, las bandas del segmento desplazado conservan la misma ordenación de proximidad que tienen en el cromosoma con la ordenación estandar)



En meiosis durante la zigotena (zyg) el apareamiento de homólogos tiende a ser máximo, formándose es este caso un doble bucle, pero para simplificar y hacer más fácilmente comprensible la generación de los recombinantes se representa en el esquema sólo el apareamiento del segmento cromosómico en el que en la figura de paquitena se establece el sobrecruzamiento (en las heterobraquiales los sobrecruzamientos en los segmentos distales no producen desequilibrios).

En segundo lugar se considera una inserción inversa (inv ins)

En los ejemplos los apareamientos cromosómicos y los quiasmas que se representan (C) pueden producir gametos recombinantes desequilibrados (D).

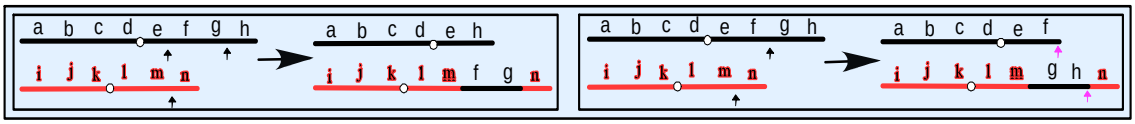


Translocaciones intercromosómicas o simplemente translocaciones: Cambio de localización de uno o dos segmentos que pasan a situarse en otro grupo de ligamiento.

Se subdividen en: Transposiciones y translocaciones recíprocas.

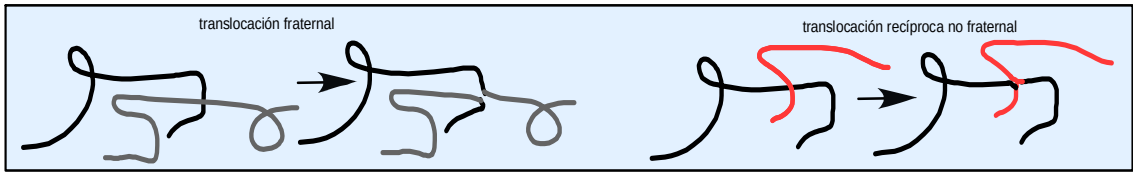
-Transposiciones: Un segmento cromosómico pasa de un cromosoma a otro.

En el caso de que el segmento transpuesto sea intersticial se necesitan 3 roturas y 3 reuniones, pero no es posible la interpretación como inversiones sucesivas.

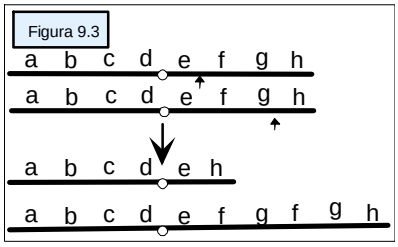


En el caso de segmento transpuesto terminal (2 roturas y 2 reuniones) el problema que plantea es la telomerización del extremo del cromosoma que pierde el segmento y la integración del telómero del segmento transpuesto (↑).

-Translocaciones recíprocas: En las que el cambio de segmentos cromosómicos es mutuo entre dos cromosomas que *pueden ser homólogos (intercambio fraternal)* o *no homólogos (intercambio externo).*



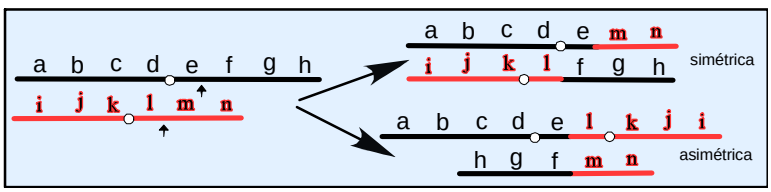
-Translocación o intercambio fraternal: Si no se produce en el mismo punto de los dos cromosomas homólogos tiene como consecuencia la generación de duplicaciones y deleciones (Fig. 9.3).



-Intercambio externo (translocaciones recíprocas entre cromosomas no homólogos) es el más frecuente en la naturaleza y se produce mediante 2 roturas y dos reuniones.

Atendiendo a la localización de los centrómeros en los cromosomas resultantes , pueden clasificarse en:

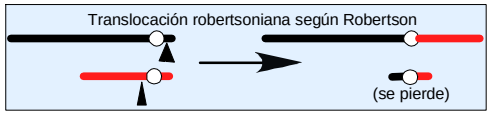
· **Simétricas**: Tienen como resultado dos cromosomas con un centrómero cada uno.



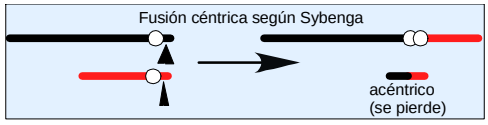
· **Asimétricas**: Tienen como resultado un cromosoma dicéntrico y un fragmento acéntrico. *(Esta clasificación en simétricas y asimétricas no tiene nada que ver con el tamaño de los fragmentos intercambiados ni con la longitud de los cromosomas resultantes).*

Por último debe mencionarse un tipo especial de translocación que son las translocaciones de brazo completo descritas por Robertson en 1916 y llamadas por ello "translocaciones robertsonianas".

Partiendo de dos cromosomas acrocéntricos, se obtiene un cromosoma con los dos brazos largos y otro con los dos cortos, que se pierde por su tamaño rápidamente. En un principio esto se explicó por una rotura en el brazo corto, muy próxima al centrómero de un cromosoma y otra en el brazo largo y muy próxima al centrómero del otro cromosoma; luego por tanslocación simétrica se fusionarían los dos brazos largos y los dos cortos, perdiéndose estos últimos a continuación.



Sybenga propone como posible y quizás más probable que las roturas se produzcan en el principio del brazo corto de ambos cromosomas y por translocación asimétrica se forman un dicéntrico con los dos brazos largos y un acéntrico con los dos cortos, que lógicamente se perdería inmediatamente.



En el dicéntrico las dos estructuras centroméricas juntas, actuarían como una sola.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS: Las translocaciones recíprocas simétricas (translocaciones) no suponen ni pérdida ni ganancia de material hereditario y por ello los individuos portadores, tanto en homocigosis como en heterocigosis, no presentan normalmente fenotipo anormal.

Las translocaciones suponen una alteración de los grupos de ligamiento, esto implica modificaciones en los mapas cromosómicos tanto físicos como genéticos y pueden suponer alteraciones en la regulación de los genes por efecto de la posición y el entorno génico. En algunos casos la alteración de la morfología de los cromosomas es tal que puede observarse al microscopio sin necesidad de técnicas especiales y, en cualquier caso, las translocaciones se pueden poner de manifiesto físicamente por bandeos cromosómicos adecuados, hibridaciones “in situ” con sondas marcadas etc.

Las translocaciones en heterocigosis pueden producir gametos descompensados que como se verá en el comportamiento meiótico tienen como consecuencia problemas de fertilidad. Así se considera de modo general que los heterocigotos para una translocación recíproca son semiestériles.

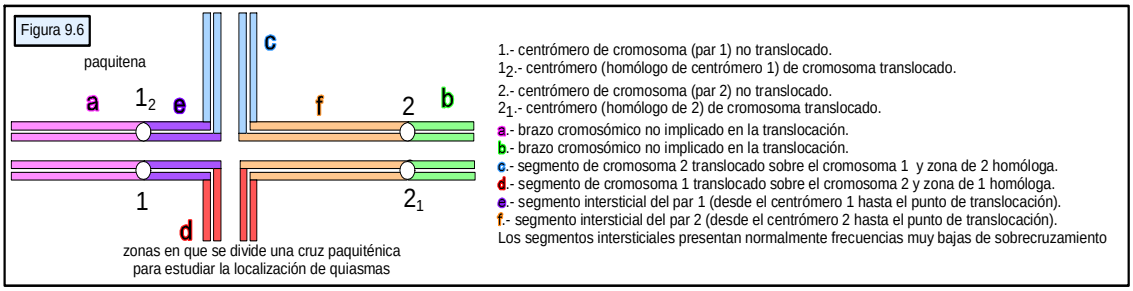
MITOSIS: Los portadores de translocaciones, tanto en homocigosis como en heterocigosis, tienen mitosis normales por lo que se espera en principio un desarrollo normal si el cigoto es equilibrado y no hay problemas de inactivaciones.

MEIOSIS: En los homocigotos para una translocación el comportamiento meiótico es regular, sin dificultades en el apareamiento de cromosomas homólogos y los gametos que se forman son compensados y todos portadores de la translocación.

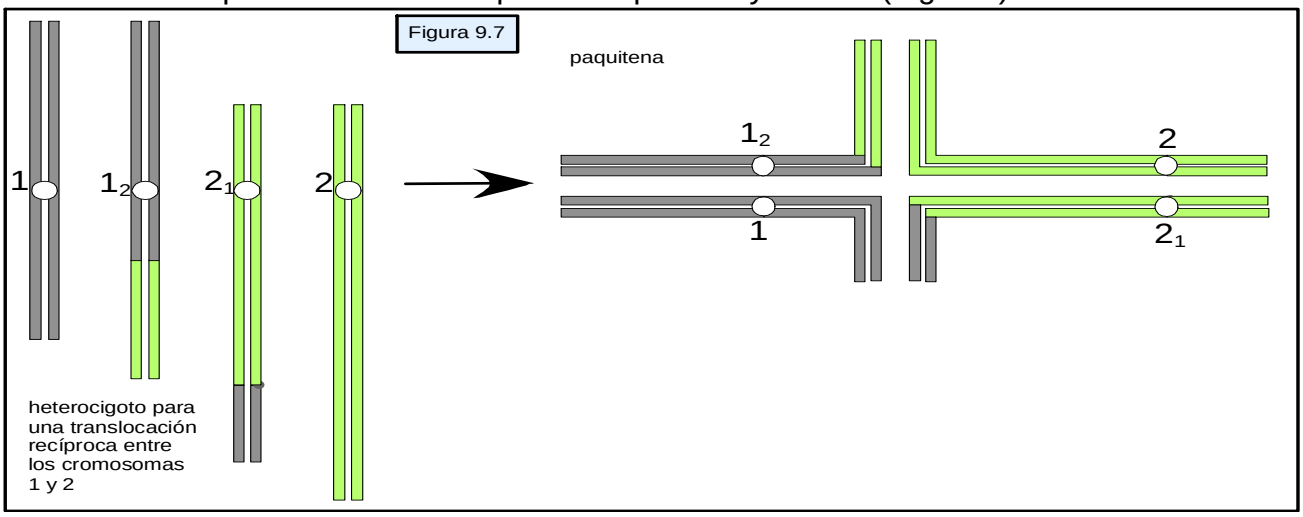
En los heterocigotos los dos pares de cromosomas implicados al aparearse respetando la homología tienden a formar multivalentes, concretamente un cuadrivalente (1IV) en los casos favorables. Esto, aunque completa el apareamiento al final de zigotena, se observa en paquitena perfectamente; los 4 cromosomas forman una cruz.

El comportamiento subsiguiente de los cromosomas apareados en cruz depende en primer lugar de la frecuencia y localización de los quiasmas y además del modo en que se orienten los centrómeros en las etapas de migración a los polos.

Para su estudio la cruz de apareamiento que forman los cromosomas implicados en una translocación recíproca en heterocigosis se dividen en las siguientes zonas (Fig. 9.6)

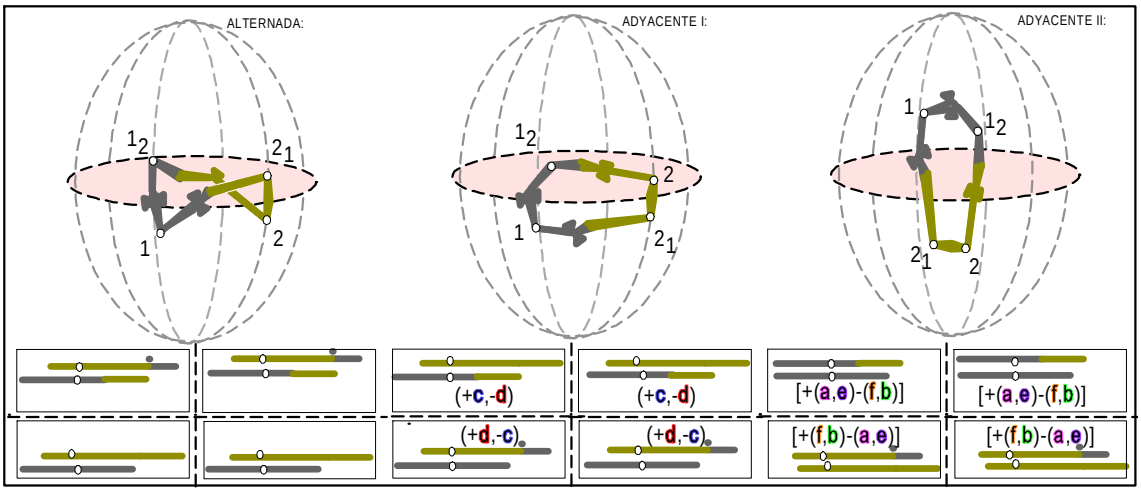


La definición de estas zonas permite el estudio de la localización de quiasmas y del comportamiento cromosómico posterior pero para la representación gráfica resulta más apropiado representar cada par de homólogos de un color. En un heterocigoto para una translocación recíproca entre unos hipotéticos pares 1 y 2 sería (Fig. 9.7):



En los casos de cromosomas normales, sin anomalías o con mutaciones que impliquen a un solo cromosoma, los cromosomas homólogos se unen formando bivalentes y la migración a los polos es normalmente de un homólogo a cada uno de los polos. Pero cuando hay una translocación recíproca en heterocigosis y se forma un multivalente, la migración a los polos se complica enormemente aunque en la mayoría de los meiocitos emigran dos cromosomas a cada polo.

En estos casos de segregación 2:2 (dos centrómeros a cada polo), dependiendo de las coorientaciones de los centrómeros se pueden distinguir 3 configuraciones y migraciones diferentes: Alternada (migran al mismo polo centrómeros alternos). Adyacente I (coorientan centrómeros homólogos y, por tanto, migran al mismo polo centrómeros no homólogos).



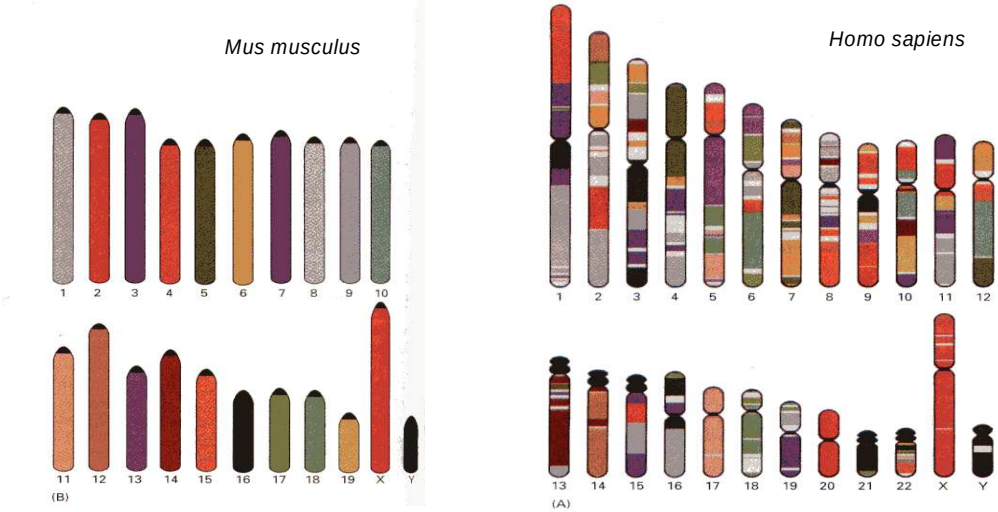
Adyacente II (coorientan centrómeros no homólogos y migran al mismo polo centrómeros homólogos).

Los gametos descompensados acumulan en todo caso una deleción y una duplicación que en el caso de las adyacentes I implica a los segmentos translocados y en las adyacentes II al resto de los dos cromosomas. La descompensación dependerá del tamaño de los segmentos translocados y, en todo caso los gametos formados por adyacentes II suelen ser inviables.

Para los casos de adyacentes I mientras menor es el tamaño de los segmentos translocados más viables son los gametos y mayor será la probabilidad de llegar a formar un individuo en el desarrollo embrionario pero por los desequilibrios será anormal. Siguiendo el mismo razonamiento ya hecho en el análisis de los desequilibrios en inversiones pericéntricas, cuanto mayores son los segmentos translocados menor es la posibilidad de un descendiente anormal.

COMENTARIO: Evolutivamente las translocaciones han sido de gran importancia en mamíferos; en los primates la unión de los cromosomas 12 y 13 de chimpancé para formar el 2 del hombre, probablemente se produjo por una translocación robertsoniana (se describe en los textos como una fusión céntrica). En cuanto se amplía un poco la distancia entre las especies comparadas se obtienen datos constantes sobre la acumulación de translocaciones que reordenan los grupos de ligamiento.

Estudio comparativo de la localización de regiones homeólogas de ratón en los cromosomas de hombre.



ANOMALÍAS NUMÉRICAS

Los individuos "normales", entendiendo como tales los más abundantes en la naturaleza, tienen para cada especie un número constante de cromosomas en cada núcleo somático. Estos cromosomas pueden ordenarse por parejas de idéntica morfología; cada individuo tiene 2 juegos completos de cromosomas diferentes. Al número de cromosomas de cada juego cromosómico completo se le llama genomio y se le designa con la letra **n** siendo por tanto el número total de cromosomas de un individuo normal **2n** en las células somáticas.

Sin embargo en algunas ocasiones se producen individuos que tienen alterado ese número de cromosomas y tienen por ello anomalías cromosómicas numéricas.

Se denominan **euploides** a los que tienen juegos cromosómicos completos y aquí se incluyen los diploides (2n), los haploides (n) y los poliploides (más de 2 juegos cromosómicos completos)

Se denominan **aneuploides** los que les faltan o tienen de más uno o unos pocos cromosomas sin que éstos lleguen a ser un juego cromosómico completo.

NOMENCLATURA:

DIPLOIDE: Individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene 2 genomios o juegos cromosómicos completos.
POLIPLOIDE: Individuo, órgano,.....que tiene más de 2 genomios completos. (Triploide 3n; tetraploide 4n....)
HAPLOIDE: Condición de individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene sólo un genomio o juego cromosómico completo.

MITOSIS DE POLIPLOIDES:

Las mitosis de los poliploides son normales por lo que una vez obtenido el cigoto el desarrollo es bastante normal, salvo los problemas de tamaño celular ya descritos.

HAPLOIDÍA

Es la condición de un organismo tejido o célula con un solo juego de cromosomas o complemento cromosómico.

Los gametos presentan una condición de haploidía normal.

ANEUPLOIDIAS

La **aneuploidía** es la condición de un individuo, tejido o célula cuya constitución cromosómica no comprende un número exacto en los juegos básicos de cromosomas propios de la especie.

La aneuploidía es la condición cromosómica de un individuo, órgano, tejido o célula que tiene uno o unos pocos cromosomas (sin completar un juego básico) de más o de menos.

La nomenclatura para designar este tipo de variaciones cromosómicas es el siguiente:

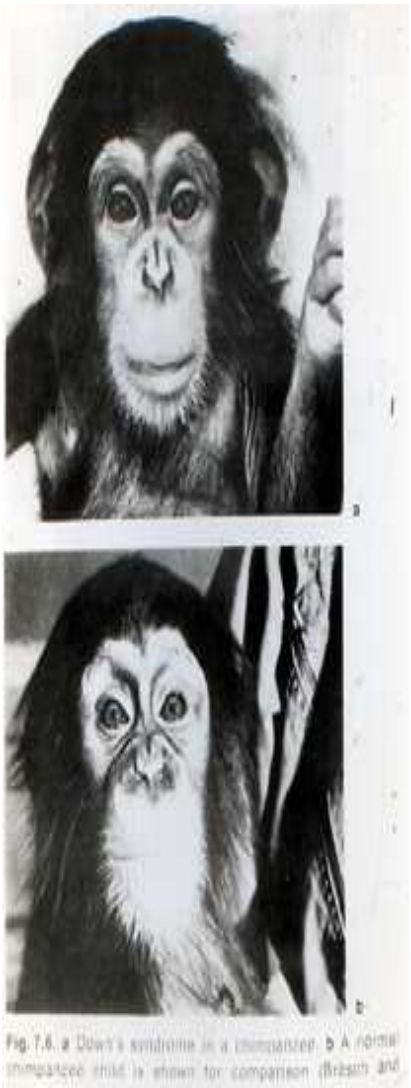
2n DISÓMICO
Si falta un cromosoma (2n-1) MONOSÓMICO
Si faltan dos homólogos (2n-2) NULISÓMICO
Si faltan 2 no homólogos (2n-1-1) DIMONOSÓMICO
.....
Si hay un extra (2n+1) TRISÓMICO (trisómico primario)
Si hay dos homólogos extra (2n+2) TETRASÓMICO
Si hay 2 no homólogos extra (2n+1+1) DITRISÓMICO
.....

ANEUPLOIDÍAS EN LA ESPECIE HUMANA

El conocimiento profundo que a través de la medicina se tiene de la biología de la especie humana permite calibrar mucho más finamente que en otras especies los efectos de las anomalías cromosómicas. Por ello en algunas ocasiones los humanos son el modelo que pone de manifiesto una situación anómala y, a continuación se estudia en otras especies elaborando normalmente presupuestos universales. Como ejemplo sencillo puede citarse el caso del síndrome de Down que una vez asociado a la trisomía del 21 se buscó en primates apareciendo trisomías del 22 (homeólogo en chimpancés del 21 humano) con características asimilables a las del síndrome de Down.

Por otra parte no es del interés de la asignatura el repaso sistemático de la citogenética humana pero hay algunos temas concretos que merece la pena citarlos e incluso desarrollarlos ligeramente.

Mosaicos: Además de mosaicos de Down con coeficientes de inteligencia normales, se han descrito algunos casos curiosos; los mosaicos para el cromosoma 20 son viables y cuando se analizan sus tejidos se encuentra que en algún tejido, sólo se encuentran células normales. Este fenómeno se explica bien si no resultan viables durante el desarrollo embrionario las células trisómicas en esos tejidos por contener algunos genes que resulten indispensables en la dosis adecuada; de esta forma



se pueden tener identificados los grupos de ligamiento de genes sin conocer de estos más que su existencia. Otro mosaico cuyas células están en todos los tejidos y los portadores son bastante normales es el del cromosoma 8.

Si bien mosaicos se han descrito en trisomías de varios cromosomas, sólo se han encontrado trisómicos completos que nazcan vivos de los cromosomas 8, 13, 18 y 21.

No se ha constatado ningún caso de monosomías completas en la especie humana.

Genética de las poblaciones:

Una vez analizados los mecanismos de la herencia y los procesos generadores de variabilidad, es hora de hacer una síntesis biológica que sirva para dar luz al proceso evolutivo.

Hasta ahora se ha visto cómo se genera y cómo se transmite la variabilidad a nivel individual, pero en cada especie, en cada grupo de individuos real o potencialmente intercruzables, hay más variabilidad que en uno solo de sus componentes y por ello se debe desarrollar un nuevo enfoque que considere todo el conjunto de los genes del grupo o población, lo que ha dado en llamarse el **acervo génico** de la población.

En principio para simplificar los modelos, se puede hacer el análisis de un solo locus y sólo cuando los conceptos básicos estén bien estudiados pasar a desarrollar los casos de varios loci con las interacciones correspondientes.

Suponiendo que un locus presenta dos variantes alélicas (A_1,A_2) con codominancia entre ellos ($A_1 = A_2$), en una población dada, por el simple conteo de sus componentes se puede establecer las frecuencias fenotípicas, [ ]:

Frec. [A_1] = frec. (A_1A_1) = nº de individuos [A_1] / nº total de individuos de la población.

Frec. [A_1A_2] = frec. (A_1A_2) = nº de individuos [A_1A_2] / número total de individuos.

Frec. [A_2] = frec. (A_2A_2) = nº de individuos [A_2] / nº total de individuos.

La codominancia tiene como consecuencia que las frecuencias fenotípicas son coincidentes con las genotípicas y, conociendo éstas, es sencillo calcular las frecuencias de cada uno de los genes alelomorfos en la población (frecuencias alélicas).

En una población con **N** individuos, para el locus A_1,A_2 habrá **2N** copias del gen.

Frecuencia del alelo A_1 = nº de copias A_1 /nº total de copias.

Frecuencia del alelo A_2 = nº de copias A_2 /nº total de copias.

Alelos A_1 hay 2 en cada individuo A_1A_1 y uno en cada individuo A_1A_2 .

Alelos A_2 hay 2 en cada individuo A_2A_2 y uno en cada individuo A_1A_2 .

Si $\mathbf{n_1}$ = número de individuos A_1A_1; $\mathbf{n_2}$ = nº de A_1A_2; $\mathbf{n_3}$ = nº A_2A_2

Frec. $A_1 = (2n_1 + n_2) / 2N$

Frec. $A_2 = (n_2 + 2n_3) / 2N$

Suponiendo ahora que un locus presenta dos variantes (A,a) con dominancia entre ellos (A > a), se pueden establecer las frecuencias fenotípicas:

Frec. [A] (AA + Aa) = nº individuos fenotipo [A] / nº total de individuos

Frec. [a] (aa) = nº individuos de fenotipo [a] / nº total de individuos.

Pero, al no poder distinguir los individuos AA de los Aa no se pueden calcular las frecuencias genotípicas ni las génicas.

Por ello, en el estudio de las poblaciones se hace una primera aproximación en la que se suponen condiciones ideales para establecer el primer modelo y, a partir de ahí se podrán añadir en los modelos otros factores que complicarán los cálculos.

Las condiciones ideales son:

-La población tiene un número de individuos suficientemente grande como para que los análisis puedan considerarla infinita.

-Todos los individuos de una generación en la población contribuyen a la formación de la siguiente generación de igual manera.

-Los cruzamientos son al azar.

-No hay superposición de generaciones.

-La población está aislada, no hay migraciones.

-Los genes que se analizan no suponen beneficio ni perjuicio para el portador (sin selección ni a favor ni en contra), y son independientes de cualquier otro gen que tenga algún valor selectivo.

Si se cumplen estas condiciones ideales y mientras no se produzcan mutaciones de esos genes se puede establecer una estima de las frecuencias alélicas a partir de las fenotípicas, ya que la población se comportaría como un sistema de 2N genes que se combinan aleatoriamente.

	frec. A = p	frec. a = q
frec. A = p	AA p^2	Aa pq
frec. a = q	Aa pq	aa q^2

Si **p** = frec **A** y **q** = frec. **a, (p + q = 1** porque son las únicas alternativas existentes): La frecuencia de individuos AA será p^2; la de Aa será 2pq y la de aa será q^2

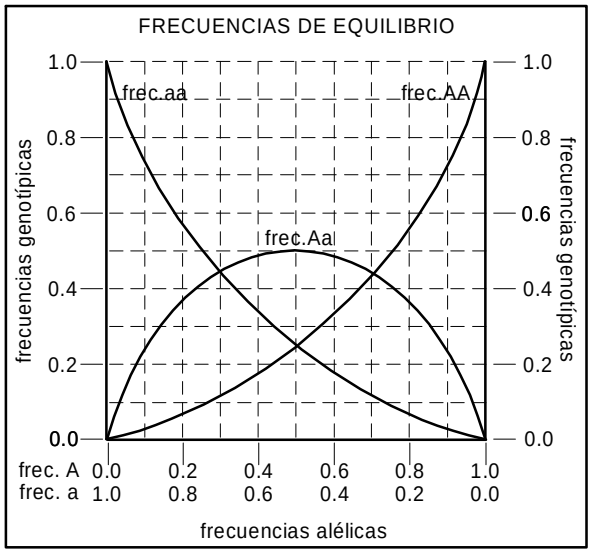
A partir del número de individuos de fenotipo recesivo, podemos calcular la frecuencia del genotipo recesivo (aa) y como **frec. aa = q^2**, a partir de aquí la frecuencia del alelo recesivo **a** que será **q**.

Luego la frecuencia de **A** (**p**) será **1-q**

A partir de las frecuencias alélicas pueden calcularse las genotípicas.

Frec. AA = p^2, frec. Aa = 2pq; frec. aa = q^2 por la definición que establecimos anteriormente.

Si no se modifican las frecuencias alélicas ni las condiciones del sistema, una vez que se producen una generación de cruzamientos aleatorios, todas las frecuencias en la población se mantendrán a lo largo de las generaciones y se dice que **la población está en equilibrio**.



Estos modelos fueron expuestos en 1908 simultáneamente por Hardy y por Weinberg que en sus conclusiones analizaron además qué pasa cuando, por alguna causa (mutación o migración, por ejemplo), se alteran puntualmente las frecuencias génicas.

Después de todo lo expuesto anteriormente, no resulta difícil comprender que el equilibrio se alcanza en una generación siempre que siendo grande el número de individuos de la población los cruzamientos se realicen al azar.

Para los casos de un locus con una **serie alélica**, son válidos los mismos postulados.

Suponiendo, por ejemplo 3 alelos diferentes, las frecuencias alélicas serán **p**, **q**, **r** (**p + q + r = 1**). Las frecuencias genotípicas de equilibrio serán: **$(p + q + r)^2$**.

Para los casos de caracteres **ligados al sexo** el problema se complica pues las frecuencias genotípicas seguirán dependiendo directamente de las frecuencias alélicas, pero no son las mismas en hembras y en machos ya que las primeras tienen dos cromosomas X y los machos sólo uno y como los machos reciben siempre el x de su madre, las frecuencias alélicas de los machos en una generación serán las mismas que las frecuencias alélicas de las hembras en la anterior.

Suponiendo un locus con dos alelos, las frecuencias genotípicas serían:

Hembras: **$X^AX^A = p^2$**; **$X^AX^a = 2pq$**; **$X^aX^a = q^2$**

Machos: **$X^A = p$**; **$X^a = q$**

En estos casos, el equilibrio no se alcanza en una sola generación.

Si una población está en equilibrio, mantendrá sus frecuencias a lo largo de las generaciones y: **No evoluciona**.

Si en una población se producen mutaciones, se quedarán alteradas las frecuencias alélicas (bajará la frecuencia del gen mutado y subirá la del nuevo gen). Esto determina que se

alteren también las frecuencias genotípicas y, el equilibrio se alcanzará en la siguiente generación si no hay nuevas mutaciones. La mutación rompe la estabilidad del equilibrio y hace que la población evolucione. **La mutación es una fuerza evolutiva.**

Si a una población en equilibrio se le introducen individuos externos (migración), muy probablemente variarán las frecuencias alélicas y con ellas las genotípicas y el nuevo equilibrio se alcanzará en la siguiente generación si los cruzamientos son aleatorios y no hay nuevas alteraciones en los genes. De esta forma, por la migración, la población evoluciona. **La migración es, por tanto, una fuerza evolutiva**.

Si una población sufre la pérdida de alguno de sus miembros, queda afectada de la misma manera que de una inmigración se tratara, pero si la pérdida es de un número muy alto de individuos, es decir, si en la población se produce un *cuello de botella*, a la alteración de frecuencias ya indicada hay que añadir otra serie de problemas como la posible desaparición de alguno de los alelos, la pérdida de la panmixia (principio de azar en los cruzamientos) a lo largo de las generaciones por formarse grupos de individuos separados. La pérdida de muchos individuos produce cambios que no son predecibles por no ser sistemáticos y no se puede prever el camino o deriva que va a tomar la población. El proceso genético al que se ve sometida la población que sufre una pérdida grande de individuos se la conoce con el nombre de "deriva genética". **La deriva genética es una importantísima fuerza evolutiva**.

Si una variante genética tiene un valor reproductivo añadido, nunca se alcanzará el equilibrio pues ya no todos los individuos de la población colaborarán por igual a la siguiente generación. En estos casos se dice que el alelo en cuestión no es neutro, tiene un coeficiente de selección a favor o en contra que hace que se reproduzca (se transmita) mejor o peor respectivamente. **La selección es también una fuente de evolución muy importante**.

Una población puede estar en equilibrio para un locus y no estarlo para otro que sea independiente del primero, pero si un locus no es neutro, los que estén ligados a él se verán afectados en su equilibrio aunque por si solos sean neutros. Las interacciones génicas también influyen en el equilibrio de las poblaciones y, por tanto, **las interacciones génicas también son fuerzas selectivas**, pero su complejidad es tal que más vale no profundizar en el tema y dar por terminadas las consideraciones teóricas de la asignatura.

1.- Se ha considerado tradicionalmente que los genes determinantes de los grupos sanguíneos M,N ($L^M = L^N$), son neutrales y constituyen un buen modelo para realizar estudios poblacionales.

Las frecuencias fenotípicas de una muestra aleatoria de europeos son:

[M] = 0.29; [MN] = 0.50; [N] = 0.21

Determine las frecuencias alélicas.

Compruebe si los genes determinantes de estos grupos sanguíneos están en equilibrio de Hardy – Weinberg.

2.- Las frecuencias génicas de los alelos $\mathbf{I^A}$; $\mathbf{I^B}$; **i**. encontradas en poblaciones norteamericanas de caucásicos, negros y mongoloides, son:

	$\mathbf{I^A}$	$\mathbf{I^B}$	**i**
Caucásicos:	0.28	0.06	0.66
Negros:	0.18	0.11	0.71
Mongoloides:	0.19	0.17	0.64

Determine las frecuencias genotípicas y fenotípicas de estas razas suponiendo que están en equilibrio de H-W.

Determine las de equilibrio suponiendo condiciones de H-W con cruzamientos al azar entre las tres razas.

3.- Marque de entre las siguientes poblaciones las que están en equilibrio de H-W.

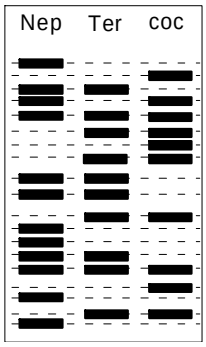
1ª población: Todos sus individuos son Aa ☐

2ª población: ½ de los individuos son AA y ½ son aa ☐

3ª población: Todos los individuos son AA ☐

4ª población: ¼ son AA; ½ son Aa; ¼ son aa □

Otros ejercicios:



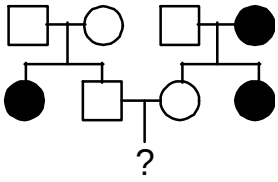
1.- Cuando murió don Nepomuceno, viudo de doña Hermelinda, sin que su mujer le diera la alegría de descendientes, sus sobrinos le lloraron frotándose las manos pues el difunto contaba con cuantiosa fortuna personal. Mas hete aquí que cuando los albaceas comenzaron con los trámites que les son propios, salta a la palestra Teresita, hija de la antigua cocinera de la casa, reclamando la herencia como hija extramarital del difunto.

Se realizan las pruebas de ADN (VNTR) en los restos de don Nepomuceno y en unas muestras de Teresita y de su madre, con los siguientes resultados:

¿Quid juris?

3.- La sordomudez congénita puede estar producida por un gen autonómico recesivo que es poco frecuente en las poblaciones, pero la educación especial que reciben los afectados hace que se concentren los genes hasta tal punto que no es difícil encontrar genealogías como la siguiente.

Calcule la probabilidad de que II-2 y II-3 tengan los siguientes descendientes:



a.- sordo.

b.- portador.

c.- no portador

GLOSARIO

ACERVO GÉNICO: Suma total de los genes de una población reproductora en un momento dado.
ACOPLAMIENTO: Situación en un diheterocigoto de tener los dos alelos dominantes en un cromosoma y los dos recesivos en el otro (AB//ab).
ALELOS (genes alelomorfos): Alternativas o variantes de un gen. Ocupan un mismo locus.
ALOGAMIA (exogamia): Fecundación cruzada, en contraposición a la autofecundación (autogamia)
ALOPLOIDE (anfiploide): Individuo, órgano, tejido, célula o núcleo cuyos genomios provienen de especies diferentes. Surgen del cruzamiento entre especies diferentes.
ANEUPLOIDE: Individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene uno o unos cuantos cromosomas de más o de menos sin que lleguen a ser un complemento cromosómico completo.
ANFITÉLICA: Orientación de los centrómeros de las dos cromátidas de un cromosoma hacia polos celulares diferentes.
ANILLO (cromosoma en anillo): Cromosoma que se circulariza por pérdida de la función telomérica en sus extremos. Producto de doble deficiencia.
ANOMALÍA CROMOSÓMICA: sinónimo de variación cromosómica (ver), de mutación cromosómica o de cromosomopatía
ANTICUERPO (INMUNOGLOBULINA): Proteína producida en los linfocitos B y que se encuentra normalmente en éstos y en el suero. Se une de modo específico a una o más moléculas de antígeno o hapteno marcándolas para su eliminación. Cada inmunoglobulina tiene 2 centros de reconocimiento de antígenos activos e iguales. Además en algunos casos varias moléculas (2 ó 5) pueden actuar en conjunto.
ANTÍGENO (invasor): Cualquier sustancia que, si se introduce en un vertebrado y éste no la reconoce como propia, induce en un primer paso la producción de anticuerpos que se le unen específicamente.
APAREAMIENTO CROMOSÓMICO: Asociación lateral de cromosomas homólogos en las zonas intercromoméricas.
AUTOGAMIA (automixis): Autofecundación
AUTOPLOIDE: Individuo, etc. Cuyos genomios son todos de la misma especie.
AUTOSOMA: Cromosoma no sexual.
CAMBIO DE PAUTA DE LECTURA: Mutación puntual que supone la pérdida o ganancia de un nucleótido en una secuencia codificante.
CARIOCINESIS: División del núcleo.
CENTRÓMERO: Constricción primaria. Estructura diferenciada de todos los cromosomas con función cinética al unirse a las fibras del huso.
CITOCINESIS: Reparto del citoplasma en la división celular.
Cm (centimorgan): Unidad de recombinación. 1% de recombinación.
CODOMINANTES: Condición de cada uno de dos o más alelos que manifiesta su función génica con independencia de los otros alelos codominantes o recesivos que le acompañen.
COMPLEJO SINAPTINÉMICO (CS): Estructura fundamentalmente proteica que media en el apareamiento de los cromosomas meióticos.
COORIENTACIÓN: Orientación de centrómeros.
CROMÁTIDA: Cada una de las dos sub-unidades longitudinales del cromosoma replicado.
CROMOSOMA: Estructura de ligamiento que está constituida por la secuencia lineal y específica de la información genética. Asociación de ADN con proteínas que contiene la información genética.
CROMOSOMA ACROCÉNTRICO: Aquél cuyo centrómero está muy próximo al telómero.
CROMOSOMA METACÉNTRICO: El que tiene en centrómero en su parte media.
CROMOSOMA SUBMETACÉNTRICO: El que tiene el centrómero desplazado hacia un lado dejando ver claramente un brazo corto y uno largo.

CROMOSOMA TELOCÉNTRICO: Cromosoma en el que prácticamente coinciden centrómero y telómero.
CS (complejo sinaptinémico): Estructura fundamentalmente proteica que media en el apareamiento de los cromosomas meióticos.
DELECIÓN: Pérdida de un segmento cromosómico, normalmente intersticial.
DEFICIENCIA: Pérdida de un segmento cromosómico terminal (extremo del cromosoma).
DERIVA GENÉTICA: Cualquier cambio dirigido o al azar de las frecuencias génicas de una población por disminución de su tamaño.
DIHETEROCIGOTO: El que es heterocigoto para los genes de dos loci.
DIOICA: Plantas con flores de un solo sexo por pie. Hay plantas masculinas y plantas femeninas.
DIPLOIDÍA: Individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene dos complementos cromosómicos completos (condición normal en los organismos superiores).
DISÓMICO: Individuo, etc. Con una pareja de cada uno de sus cromosomas homólogos.
DISYUNCIÓN: Separación de los cromosomas o cromátidas en meiosis o mitosis.
DOMINANTE: Condición de un gen (alelo) del que basta una sola dosis para que se manifieste, es decir, para que pueda llevar a cabo la función que codifica.
DUPLICACIÓN: Repetición de un segmento cromosómico.
ELEMENTO CENTRAL (EC): Conjunto de ribonucleoproteínas que se depositan entre los elementos laterales de los complejos sinaptinémicos a partir de zigotena.
ELEMENTO LATERAL (EL): Estructura de proteìnas no histonas que se asocian en un continuo a las zonas intercromoméricas de los cromosomas durante la leptotena y forman parte de los complejos sinaptinémicos.
EC (elemento central): Conjunto de ribonucleoproteínas que se depositan entre los elementos laterales de los complejos sinaptinémicos a partir de zigotena.
EL (elemento lateral): Estructura de proteínas no histonas que se asocian en un continuo a las zonas intercromoméricas de los cromosomas durante la leptotena y forman parte de los complejos sinaptinémicos.
ENZIMA: Proteína que controla y facilita las reacciones químicas en los seres vivos, sin perder su capacidad reactiva.
EPISTASIA: Dominio de un gen sobre la acción de otros de locus diferente.
EQUILIBRIO DE HARDY – WEINBERG: Situación de constancia de las frecuencias genotípicas a lo largo de las generaciones en poblaciones grandes, con cruzamientos al azar, sin solapes generacionales, y sin fenómenos que varíen las frecuencias génicas.
ERITROCITO: Glóbulo rojo.
ESPECIE: Grupo de poblaciones real o potencialmente intercruzables y que están aisladas reproductivamente de otros grupos semejantes.
ESPECIFICIDAD ANTÍGENO - ANTICUERPO: Al principio de la vida independiente de un vertebrado, se generan líneas de linfocitos B que forman en la superficie de la membrana plasmática inmunoglobulinas (una diferente en cada célula) y en su conjunto tienen afinidad más o menos grande para cualquier sustancia. Poco tiempo después, todos los linfocitos cuyas inmunoglobulinas se han unido a sustancias como si fueran antígenos (en realidad son las propias o consecuencia de una invasión muy temprana) se eliminan por lo que las sustancias pasan a considerarse propias, quedando solamente los linfocitos B que no se han unido a nada. Éstos, a partir de ese momento, reconocen las sustancias que provengan del exterior. Los linfocitos B circulan hasta que encuentran una sustancia cuyos determinantes antigénicos reaccionan específicamente con los anticuerpos expuestos sobre la membrana del linfocito. La unión hace que se transformen, se multipliquen activamente y produzcan gran cantidad de inmunoglobulinas específicas que se excretan al medio (plasma). Así el organismo queda preparado para neutralizar sobre la marcha una segunda invasión.
EUPLOIDE: Individuo, órgano, … que tiene genomio o genomas cromosómicos completos. Pueden ser: Haploides, diploides o poliploides.
EXPRESIVIDAD: Grado en el que se manifiesta un genotipo penetrante.
GAMETOGÉNESIS: Proceso de diferenciación celular para la formación de gametos.

GAP 1 (G1): Parte de la interfase; desde el final de la división hasta el inicio del periodo de síntesis (S).
GAP 2 (G2): Parte de la interfase; desde el final del periodo de síntesis (S) hasta el principio de la división.
G0 : Etapa dentro de G1 en la que entran las células que no se van a dividir.
GEN: Secuencia de nucleótidos de una molécula de ADN (ARN en algunos virus) que tiene la información para realizar una función.
GEN EPISTÁTICO: El que interfiere sobre la acción de otro no alélico, normalmente anulándolo.
GEN HIPOSTÁTICO: Es aquel cuya expresión se altera (normalmente queda tapada) por la acción de otro no alélico.
GEN LIGADO AL SEXO: Gen localizado en el cromosoma sexual del sexo homogamético (normalmente el X).
GENES ESTRECHAMENTE LIGADOS: Genes de distintos loci pero tan próximos entre sí que la combinación de alelos que haya en un cromosoma siempre se transmite junta.
GENOMIO (complemento cromosómico, juego cromosómico): Cada grupo de todos los cromosomas no homólogos característicos de una especie.
GENOTIPO: Conjunto de genes.
GENOTIPO DE UN INDIVIDUO EN GENERAL: Conjunto de todos los genes de un individuo.
GENOTIPO DE UN INDIVIDUO PARA UN CARÁCTER: Conjunto de los genes que codifican para un carácter, en un individuo.
GENOTIPO PARA UN LOCUS: Conjunto de los genes de un individuo en un locus.
F1: Primera generación filial, descendientes de dos parentales.
F2: Segunda generación filial, descendientes de individuos F1.
FENOTIPO: Manifestación externa de un genotipo.
HAPLOIDIA: Individuo, órgano, tejido, célula o núcleo con un solo complemento cromosómico (condición normal de los gametos).
HEMICIGOTO: Gen que está presente sólo una vez en el genotipo.
HERENCIA INTERMEDIA: Fenotipo de los heterocigotos intermedio entre los parentales.
HETEROCIGOTO PARA UN LOCUS: Que tiene alelos diferentes en los cromosomas de un par.
HETEROGENEIDAD GÉNICA: La de genes que no siendo alelomorfos producen el mismo fenotipo.
HOMEÓLOGOS: Cromosomas de distintas especies que tienen un ancestro común.
HOMOCIGOTO PARA UN LOCUS: Que tiene el mismo alelo en los dos cromosomas de un par.
HOMÓLOGOS: Cromosomas (o segmentos cromosómicos) que contienen los mismos loci.
INMUNOGLOBULINA: Anticuerpo.
INSERCIÓN: Translocación no recíproca.
INTERFASE: Periodo del ciclo celular entre dos divisiones.
INVERSIÓN: Cambio sin desplazamiento de la orientación de un segmento cromosómico y de la información genética en él contenida.
INVERSIÓN PERICÉNTRICA: incluye al centrómero.
INVERSIÓN PARACÉNTRICA: No incluye al centrómero, afecta a un solo brazo cromosómico.
LINFOCITO B: Glóbulo blanco productor de anticuerpos.
LOCUS (loci en plural): Lugar; posición del gen en el cromosoma.
MEIOSIS: Dentro de la gametogénesis, es el proceso de divisiones celulares (2) sin síntesis intermedia que produce células con n cromosomas.
MIGRACIÓN: Transferencia de información genética entre poblaciones por el movimiento de individuos.
MITOSIS: División del núcleo
MONOICO: Plantas con órganos sexuales masculinos y femeninos en el mismo pie.
MONOGÉNICO: Carácter controlado por un solo par de genes.
MONOSÓMICO: Individuo, etc. al que le falta uno de los cromosomas de un par de homólogos.

MOSAICO: Cualquier individuo que está compuesto por tejidos que tienen un único origen pero son genéticamente diferentes.
MUTACIÓN: Cualquier cambio detectable y heredable del material genético.
MUTANTE: Individuo, tejido, célula, …. Producido por mutación. Se contrapone al tipo silvestre que se escoge arbitrariamente y suele ser el más frecuente en la naturaleza.
NULISÓMICO: Individuo, etc. Al que le falta un par de cromosomas homólogos.
PARENTAL (1): Individuo no segregante que cruzado con otro parental diferente fenotípicamente, da lugar a una F1.
PARENTAL (2): En análisis de ligamiento se dice del individuo con el mismo genotipo que alguno de sus padres.
PARTÍCULAS: Nombre que Mendel dio a los genes.
PENETRANCIA: Porcentaje (%) de individuos con un genotipo específico que expresa el fenotipo esperado.
PLEIOTROPÍA: Producción por un gen de efectos fenotípicos múltiples sin aparente relación entre ellos.
POBLACIÓN: Comunidad de individuos potencialmente intercruzables (misma localización) que comparten un acervo génico.
POLIGÉNICO: Carácter controlado por más de un par de genes.
POLIPLOIDE: Individuo, órgano … que tiene más de dos genomios completos
PORTADOR: Individuo de fenotipo normal y heterocigoto.
QUIMERA: Cualquier individuo que está compuesto por tejidos diferentes entre sí tanto en origen como genéticamente.
QUIASMA: Lugar en el que los cromosomas homólogos permanecen unidos al intercambiar cromátidas. Es la consecuencia citológica del sobrecruzamiento.
R (punto R): Punto de restricción. Momento en el que se detienen las células que no se van a dividir.
RECESIVO: Condición de un alelo cuya función se manifiesta cuando el individuo portador no posee otro alelo diferente (dominante).
RECOMBINACIÓN: Cualquier proceso que da lugar a individuos, células,… en los que los genes que son diferentes en los padres están ordenados de una forma que no coincide con la de ninguno de sus progenitores.
RECOMBINANTE: Individuo, célula, núcleo, cromosoma, producto de recombinación.
REPULSIÓN: Situación, en un dihetocigoto, de tener un alelo dominante y un recesivo en cada cromosoma (Ab//aB)
RETROCRUZAMIENTO (R): Cruzamiento de un heterocigoto por uno de sus parentales.
SELECCIÓN: Reproducción diferencial (no al azar) del individuo con un determinado genotipo.
SERIE ALÉLICA: Conjunto de las variantes génicas para un locus. Normalmente se utiliza cuando las variantes son más de dos.
SEXO HETEROGAMÉTICO: Individuos que forman gametos portadores de cromosomas sexuales diferentes.
SEXO HOMOGAMÉTICO: Aquel cuyos gametos llevan siempre un tipo de cromosoma sexual. (En mamíferos las hembras y en aves los machos)
SINTÉLICA: Orientación de los centrómeros de las cromátidas de un cromosoma hacia el mismo polo celular.
SISTEMA INMUNITARIO: Conjunto de mecanismos de defensa de un vertebrado ante invasiones externas. Por una parte al invasor (antígeno) se le identifica, marca y elimina y por otra el vertebrado multiplica selectivamente células identificadoras para atajar rápidamente invasiones posteriores.
SOBRECRUZAMIENTO (entrecruzamiento): Intercambio entre cromátidas que tiene como consecuencia genética la recombinación y se reconoce citológicamente por el quiasma.
TELÓMERO: Extremo del cromosoma. Estructura diferenciada que protege la integridad del cromosoma.
TETRAPLOIDE: Condición de individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene 4 genomios o juegos cromosómicos completos.

TRANSLOCACIÓN: Desplazamiento de un segmento cromosómico de un lugar del genomio a otro.
TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA: Intercambio entre dos segmentos de cromosomas diferentes.
TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA: Translocación entre cromosomas acrocéntricos resultando la unión de los dos brazos largos y por otra parte de los dos cortos que se pierden sistemáticamente.
TRANSICIÓN: Mutación puntual que supone el cambio de una purina por otra purina o de una pirimidina por otra pirimidina.
TRANSVERSIÓN: Mutación puntual que supone el cambio de una purina por una pirimidina o viceversa.
TRIPLOIDE: Condición de individuo, órgano, tejido, célula o núcleo que tiene 3 genomios o juegos cromosómicos completos.
TRISÓMICO: Individuo, etc. con tres cromosomas homólogos, es decir, con un cromosoma de más.
UNIDAD DE MAPA: Frecuencia de intercambio entre dos loci del 1%.
VARIACIÓN CROMOSÓMICA: Cambio en los cromosomas, ya sea en el orden de la información (variación estructural) o en el número de cromosomas (variación numérica).