

**TEMA 63:** *La genética mendeliana. La teoría cromosómica de la herencia. Las mutaciones.*

**Autora: Rosa Mejías García**

**Esquema:**

- 1.- Introducción
- 2.- La genética mendeliana
  - 2.1.-Las leyes de Mendel
  - 2.2.-Conceptos actuales de genética mendeliana
  - 2.3.-Excepciones a las Leyes de Mendel
    - 2.3.1.- Codominancia
    - 2.3.2.- Interacción génica
- 3.- La teoría cromosómica de la herencia
- 4.- Alelos múltiples
- 5.- Genes letales
- 6.- Herencia cuantitativa
- 7.- Herencia ligada al sexo
  - 7.1.-Caracteres ligados al sexo
  - 7.2.-Caracteres influidos por el sexo
  - 7.3.-Caracteres limitados al sexo
- 8.- Ligamiento y mapas cromosómicos
- 9.- Las mutaciones
  - 9.1.-Concepto y tipos de mutaciones
  - 9.2.-Mutagénesis y agentes mutagénicos
  - 9.3.-Mecanismos de reparación del ADN

## 1.- INTRODUCCIÓN

La moderna ciencia de la genética se originó cuando Gregorio Mendel descubrió en el siglo XIX que las características hereditarias estaban determinadas por unidades hereditarias que se transmitían de una generación a la siguiente de manera uniforme y predecible. Mendel sentó las bases de lo que conocemos como *Genética Mendeliana*, es decir, el estudio de la transmisión de los factores hereditarios mediante las proporciones matemáticas de los diferentes caracteres que aparecen

entre los descendientes de un cruce y que representan el objeto de estudio de este tema. Los acontecimientos y descubrimientos científicos sucedidos desde entonces han permitido el acceso al conocimiento de las características moleculares de dichos factores hereditarios constituyendo lo que se define como *Genética Molecular*, es decir, el estudio de las moléculas que contienen la información biológica y de los procesos biológicos, de su transmisión y manifestación que se estudian en el tema 64. Tras el estudio de las Leyes de Mendel se presentan los conceptos actuales básicos de la genética mendeliana y algunos casos de herencia que constituyen excepciones a las proporciones mendelianas. A continuación se expone la cronología de los acontecimientos científicos que llevaron a la consolidación de la Teoría Cromosómica de la Herencia y la interpretación actual de casos de herencia que, aún satisfaciendo las Leyes de Mendel, ofrecen ciertas particularidades. Se aborda, por último, el estudio de la mutación como la principal fuente de variabilidad que ha permitido la evolución de las especies.

## 2.- LA GENÉTICA MENDELIANA

En 1866, Gregor Mendel (1822-1884) publicó los resultados de sus experimentos bajo el título "*Ensayos sobre los híbridos vegetales*". Aunque este trabajo no fue valorado hasta 1900, año en que fue redescubierto de forma independiente por tres investigadores, Hugo de Vries (Holanda), Carl Correns (Alemania) y Eric von Tschermack (Austria), Mendel estableció con sus investigaciones las bases de la genética y del análisis genético y determinó la existencia de los *factores hereditarios*, a los que definió como unidades discretas de herencia particulada que se transmiten de forma intacta a través de las generaciones.

En 1900 Hugo de Vries obtiene la forma mutante de *Oenothera lamarckiana* y define el concepto de *mutación*. En 1909 Bateson establece el concepto de *genética* y en el mismo año W. Johannsen define el *gen* como sustituto del factor hereditario de Mendel e introduce la diferencia entre *genotipo* y *fenotipo*.

Posteriormente se descubrieron los genes, su localización en el cromosoma y las mutaciones genéticas. En 1944 Avery, MacLeod y McCarty sentaron las bases de la genética molecular al descubrir que el ADN es la molécula portadora de la información genética cuya estructura de doble hélice fue establecida por Watson y Crick en 1954. Unos años más tarde Jacob y Monod demostraron la existencia de

mecanismos de regulación genética y en 1960, a partir de estudios de la estructura fina del gen, Benzer define los conceptos de *cistrón*, *recón* y *mutón*, con lo que se había logrado el acceso directo al gen, su extracción y manipulación.

## 2.1.- Las leyes de Mendel

Mendel trabajó cultivando distintas variedades de guisante de jardín (*Pisum sativum*) en el jardín del monasterio agustino de Brünn. El hecho de que Mendel utilizara el guisante como material experimental fue el resultado de largas observaciones, en efecto, la elección de esta especie presentaba ciertas ventajas frente a otras: existían numerosas variedades, se podían autofecundar, podía controlarse su fecundación cruzada, requería tiempos de cultivo cortos en los que se obtenían muchos descendientes y presentaba caracteres hereditarios muy diferenciados. Entre las diferentes variedades, Mendel escogió para sus experimentos siete “caracteres unitarios” distintos para seguir su herencia, caracteres que iban desde el tamaño del tallo hasta la forma de la semilla y para los que obtuvo siete líneas puras. Aunque ya con anterioridad otros experimentadores y cultivadores de plantas y animales habían remarcado la herencia de ciertos caracteres, la singularidad de Mendel consistió en que siguió el rastro de cada carácter por separado, en que contó los distintos aspectos de cada carácter para todos los individuos de cada generación y en que analizó sus resultados numéricos en forma de proporciones que expresaban las leyes de la herencia. Los trabajos de Mendel constituyen el prototipo del análisis genético y con ellos estableció los cimientos de una aproximación lógica y experimental al estudio de la herencia.

- Experimento de la primera ley de Mendel

Para sus experimentos Mendel obtuvo siete líneas de plantas que había cultivado durante dos años. Una *línea pura* es una población que produce una descendencia homogénea para el carácter particular de estudio y un *carácter* es una propiedad específica de un organismo, sinónimo a característica o rasgo, como la forma de la semilla. Cada carácter podía presentar dos manifestaciones del mismo, por ejemplo para el carácter forma de la semilla había dos posibilidades: rugosa o lisa. Para diferenciar estos conceptos Mendel llamó *caracteres no antagónicos* a cada una de las propiedades específicas (forma de la semilla, color de la semilla, longitud del tallo, etc.) y *caracteres antagónicos* a las dos formas que estos tenían de manifestarse (rugosa/lisa, verde/amarilla, largo/corto respectivamente).

Mendel cruzó dos variedades de líneas puras: plantas con semilla lisa y plantas con semilla rugosa que constituían la *generación parental* (P). Los resultados esperables de estos cruces podían ser plantas con una

de las dos características o bien plantas con una nueva característica intermedia. Encontró que siempre la descendencia o *primera generación filial* ( $F_1$ ) presentaba el mismo carácter antagónico e igual al de uno de los progenitores, en este caso plantas con semilla lisa independientemente de que el portador fuera el óvulo o el polen.

Basándose en este hecho Mendel enunció su primera ley llamada *Ley de la uniformidad de los caracteres antagónicos de la primera generación filial* que se puede expresar así: "Todos los descendientes del cruce entre dos líneas puras son iguales entre sí".

- Experimento de la segunda Ley de Mendel

Mendel dejó que los individuos de la  $F_1$  se autofecundaran y observó que en la siguiente generación, *segunda generación filial* ( $F_2$ ), aparecían plantas con semillas lisas y plantas con semillas rugosas en la proporción aproximada de 3:1, es decir el 75% de semillas lisas y el 25% de semillas rugosas. Observó que el carácter antagónico que no aparece en la  $F_1$  reaparece en la segunda generación filial, por lo que infirió que las plantas  $F_1$  reciben de sus parentales la capacidad para producir tanto semillas lisas como semillas rugosas y que esas capacidades se mantenían independientes durante la transmisión a las siguientes generaciones sin sufrir modificación alguna. La información hereditaria debería encontrarse por duplicado para describir este fenómeno definió los términos *dominante* y *recesivo*. El carácter antagónico liso es dominante sobre el rugoso y es el que aparece en mayor proporción en la  $F_2$ , mientras que el carácter antagónico rugoso es recesivo respecto al liso y es el que aparece en menor proporción en la  $F_2$ . A las sustancias intracelulares responsables de transmitir estas características las denominó *factores hereditarios*, lo que hoy denominamos genes.

En virtud de este experimento Mendel enunció la segunda ley llamada *Ley de la segregación o de la disyunción de los caracteres antagónicos en la segunda generación filial*: Los dos factores hereditarios que informan para un mismo carácter son independientes y se separan o segregan entre los descendientes, emparejándose al azar.

- Experimento de la tercera ley de Mendel

Mendel investigó cruzamientos con individuos de líneas puras que se diferenciaban en dos caracteres no antagónicos: guisantes con semillas lisas y amarillas y guisantes con semillas rugosas y verdes. Observó que en la generación  $F_1$  todas las semillas eran amarillas y lisas. A continuación cultivó plantas a partir de estas semillas que obtuvo por autofecundación de la  $F_1$ . Recogió 566 semillas en la  $F_2$  de las cuales

315 eran amarillas y lisas, 108 eran verdes y lisas, 101 amarillas y rugosas y 32 verdes y rugosas. Al dividir todos los resultados por el menor se obtiene la razón 9:3:3:1. Esta proporción se correspondía con la esperada de la combinación de cuatro tipos de factores hereditarios o caracteres antagónicos independientes entre sí, y de forma que dos de ellos sean dominantes sobre los otros dos que son sus antagónicos.

Basándose en estos resultados, Mendel formuló la tercera ley llamada **Ley de la transmisión independiente o de la independencia de los caracteres no antagónicos**: los factores hereditarios de caracteres no antagónicos mantienen su independencia a través de las generaciones emparejándose al azar entre sus descendientes.

## 2.2.- Conceptos actuales de genética mendeliana

- **Gen.** Unidad del material hereditario. Fragmento de ADN (excepto en retrovirus, que es ARN) que lleva la información para un carácter. Los genes se disponen alineados en los cromosomas. El gen se corresponde con el concepto de factor hereditario de Mendel.
- **Carácter.** Cada una de las particularidades morfológicas (forma del pelo), fisiológicas (hemofilia) o bioquímicas (alcaptonuria) de un ser vivo.
- **Genotipo.** Es la constitución genética o conjunto de genes que ha heredado un organismo de sus progenitores, y que excepto por mutación, es inalterable a lo largo de su vida.
- **Fenotipo.** Es la apariencia externa de un organismo, es decir, los resultados visibles del desarrollo (morfología, fisiología y comportamiento) y que es la resultante de la interacción del medio ambiente y los factores hereditarios y de la interacción de diferentes genes entre sí.

FENOTIPO = GENOTIPO + MEDIO AMBIENTE

- **Cromosomas homólogos.** Par de cromosomas procedentes uno del progenitor masculino y el otro del progenitor femenino y que contienen información para los mismos genes. Los cromosomas homólogos experimentan entrecruzamientos y recombinación génica durante la meiosis. Los cromosomas que no son miembros del mismo par se denominan cromosomas no homólogos.
- **Locus.** Término latino que designa el lugar que ocupa un gen en el cromosoma. En un locus de un ser haploide hay un solo gen y en un locus de un ser diploide hay dos genes (en plural *loci*).
- **Alelo.** Son las formas alternativas que tiene de manifestarse un gen. Es cada una de las diferentes informaciones que pueden estar en el mismo locus genético. Los alelos surgen por mutación de otros

preexistentes. Cada alelo de un gen se localiza en uno de los cromosomas homólogos. Si existen más de dos alelos para el mismo gen se habla de serie alélica.

- *Alelo dominante.* Cada alelo tiene cierto grado de expresión o penetrancia en el fenotipo. El alelo dominante es el que inhibe la expresión del otro alelo. Se manifiesta en el fenotipo aunque esté presente en una sola dosis. Para la notación genética se representa por la primera letra del gen en mayúscula (A).
- *Alelo recesivo.* Es el alelo que no se expresa en presencia del alelo dominante y que resulta inhibido por éste. Se manifiesta en el fenotipo únicamente cuando está en dos dosis. Para la notación genética se representa por la primera letra del gen en minúscula (a).
- *Alelos codominantes.* Alelos que tienen el mismo grado de penetración en el fenotipo por lo que se manifiestan con la misma intensidad. Cada alelo posee cierto grado de expresión cuando se encuentra en situación heterocigótica.
- *Individuo homocigoto, línea o raza pura.* Es el individuo que para un carácter posee los dos alelos iguales. Si ambos alelos son dominantes (AA), se llama *homocigoto dominante* o línea pura dominante, si los alelos son ambos recesivos (aa) se denomina *homocigoto recesivo* o línea pura recesiva.
- *Individuo heterocigoto o híbrido.* Individuo que posee para un carácter alelos diferentes uno dominante y otro recesivo (Aa).
- *Herencia con dominancia o dominante.* Herencia de un carácter cuyos alelos presentan relación de dominancia-recesividad.
- *Herencia codominante o intermedia.* Herencia de un carácter cuyos alelos presentan relación de codominancia.
- *Monohibridismo.* Estudio de la herencia de un carácter.
- *Dihibridismo.* Estudio de la herencia de dos caracteres. Para designar los diferentes genotipos se utilizan los términos doble homocigoto dominante (AABB), doble homocigoto recesivo (aabb) o dihíbrido (AaBb).
- *Polihibridismo.* Estudio de la herencia de  $n$  caracteres. Un polihíbrido es un individuo con heterocigosis para  $n$  genes. (AaBbCc.....Nn).
- *Cruzamiento prueba o retrocruzamiento.* En el caso de la herencia dominante, los individuos heterocigotos (Aa) no se diferencian fenotípicamente de los homocigotos dominantes (AA). Para diferenciarlos, Mendel ideó el retrocruzamiento o cruzamiento prueba que consiste en cruzar al individuo problema (del que se quiere saber su genotipo) con el homocigoto recesivo. El análisis de la descendencia de este cruce permite conocer el genotipo de dicho individuo: si toda la descendencia es igual entre sí y al individuo problema éste será homocigoto dominante (AA) ya que sólo transmitirá a la descendencia un tipo de gameto (A); si en la

descendencia aparecen individuos con el fenotipo recesivo el individuo problema será heterocigoto (Aa) ya que podrá producir dos tipos de gametos (A y a) en la misma proporción.

- *Cruzamiento retrógrado*. Es el cruzamiento de un híbrido de primera generación con uno de sus progenitores o con un individuo de genotipo idéntico al de éstos.
- *Análisis de pedigrees*. Un pedigree o árbol genealógico es una descripción sistemática (con símbolos o palabras) de los ancestros de un individuo dado, o de un grupo de individuos. Por costumbre se representa a las mujeres (hembras) con círculos y a los varones (machos) con cuadrados. El apareamiento se establece mediante líneas horizontales entre los dos individuos implicados y la descendencia del apareamiento se conecta por una línea vertical a la horizontal del apareamiento. Los distintos fenotipos se representan mediante formas y colores diferentes adoptados para los símbolos. Los individuos de una generación se designan con números arábigos (1, 2, 3,...) y cada generación correspondiente a una línea horizontal mediante números romanos (I, II, III,...).

### 2.3.- Excepciones a las leyes de Mendel

Expondremos algunos casos en los que las leyes de Mendel no se cumplen en su totalidad.

#### 2.3.1.- Variaciones en la dominancia: Herencia codominante o intermedia

La primera ley de Mendel, según la cual el híbrido de la primera generación filial es indistinguible de sus progenitores, no se cumple siempre pues hay ocasiones en las que el heterocigoto presenta un fenotipo diferente al de los homocigotos siendo éste más o menos intermedio respecto a los dos caracteres de los progenitores. Es el caso de la *herencia codominante o intermedia* determinada por alelos que carecen de relaciones dominantes y recesivas llamados *alelos intermediarios o codominantes*. Cada alelo posee cierto grado de expresión cuando se encuentra en situación heterocigota, resultando un fenotipo que, por lo general, es intermedio en el carácter entre los producidos por los genotipos homocigotos.

Aunque el fenotipo pueda ser una mezcla en los heterocigotos, los alelos mantienen sus identidades individuales y segregarán uno del otro en la formación de los gametos, pero en la segunda generación filial procedente del cruce de dos razas puras se obtendrán tres fenotipos en las proporciones 1:2:1, en lugar de las proporciones 3:1 esperadas en la segunda ley de Mendel.

Son ejemplos de herencia intermedia la herencia del color de la flor del alhelí (fenotipos rojo, rosa y blanco) y la herencia de los grupos sanguíneos M-N de los seres humanos (fenotipos M, MN y N).

### 2.3.2.- Interacción génica

Se da cuando un carácter depende de dos o más pares de genes homólogos. Se estudia por tanto la transmisión de un carácter que está codificado por dos genes por lo que la proporción fenotípica clásica de 9:3:3:1 observada en la progenie de precursores dihíbridos en la tercera ley de Mendel, se modifica en la interacción genética para dar proporciones que son combinaciones varias de las agrupaciones 9:3:3:1.

#### *a) Interacción epistática*

En las relaciones de dominancia recesividad en las que interviene un gen y sus dos alelos, existe *supresión intraalélica*, es decir, un alelo enmascara o inhibe la expresión del otro alelo del mismo locus genético. La epistasia implica *supresión interalélica*: un locus genético enmascara la expresión de otro locus. Un *gen epistático* es el que cubre o inhibe la expresión fenotípica de un gen en un locus diferente. El gen o locus suprimido se denomina *gen hipostático*. Los casos más frecuentes se dan entre genes que intervienen en la misma ruta metabólica.

Cuando hay epistasia entre dos loci genéticos, el número de fenotipos que aparecen en la descendencia de precursores dihíbridos será menor de 4. Hay seis tipos de proporciones epistáticas reconocidas comúnmente, tres de las cuales tienen tres fenotipos y las otras tres sólo dos.

1. *Epistasia de un gen dominante*. El locus A es epistático del locus B. El alelo A, dominante en un locus, inhibe la expresión del locus B. La proporción clásica resulta modificada a 12:3:1.
2. *Epistasia de un gen recesivo*. El locus A presenta epistasia recesiva sobre el locus B. El genotipo recesivo de un locus (aa) suprime la expresión de los alelos en el locus B. La proporción resultante es de 9:3:4.
3. *Epistasia de genes dominantes de efecto acumulativo (Genes duplicados con efecto acumulativo)*. La condición dominante en cualquiera de los dos locus (pero no en ambos) produce el mismo fenotipo. La proporción resultante es de 9:6:1.
4. *Doble epistasia de genes dominantes (Genes duplicados dominantes)*. Los alelos dominantes de ambos loci producen cada uno el mismo fenotipo, pero sin efecto acumulativo. La proporción obtenida es de 15:1.

5. *Doble epistasia de genes recesivos (Genes duplicados recesivos)*. Los alelos recesivos de ambos loci producen el mismo fenotipo, sin efecto acumulativo. La proporción resultante es de 9:7.
6. *Doble epistasia de un gen dominante y otro recesivo (Interacción dominante y recesiva)*. Un genotipo dominante en un locus (A) y el recesivo en el otro locus (bb) producen el mismo fenotipo. Se obtiene una proporción de 13:3.

GENOTIPOS	A-B-	A-bb	aaB	aabb	
% de dihibridismo	9	3	3	1	
1. Epistasia de un gen dominante	12		3	1	<b>3 fenotipos</b>
2. Epistasia de un gen recesivo	9	3	4		
3. Epistasia de genes dominantes de efecto acumulativo	9	6		1	
4. Doble epistasia de genes dominantes	15		1		<b>2 fenotipos</b>
5. Doble epistasia de genes recesivos	9	7			
6. Doble epistasia de un gen dominante y otro recesivo	13		3		

*b) Interacción no epistática*

Puede existir interacción genética sin epistasis si los productos finales de diferentes vías metabólicas aportan para el mismo carácter, es decir no hay una jerarquía sino que cada gen aporta su información y el fenotipo es el resultado de la expresión de ambos genes. Supongamos un gen 1 que produce el enzima 1, que cataliza la conversión de la sustancia A (incolora) en B (responsable del color B); y el gen 2 que produce el enzima 2 que cataliza la conversión de la sustancia C (incolora) en la sustancia D (responsable del color D). Cuando los genes para el color B y D se presentan juntos, se produce un nuevo fenotipo por interacción de ambos llamado *fenotipo de interacción*. Si los genes son de distribución independiente (no ligados), no se alterará la proporción clásica de 9:3:3:1.

GENOTIPOS	Productos finales	FENOTIPOS	% F <sub>2</sub> del cruce de 2 razas puras
G-,G-	B y D	Color mezcla de B y D <i>Fenotipo de Interacción</i>	9
G-,gg	B y C	Color B	3
Gg,G-	A y D	Color D	3
gg,gg	A y C	Incoloro	1

### 3.- LA TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Los experimentos realizados por Mendel trataban de esclarecer el mecanismo de la herencia de los caracteres, pero todavía no se conocían ni la estructura de la célula, ni la meiosis, ni el material cromosómico. Cuando en 1900 fueron redescubiertas las leyes de Mendel, los biólogos ya estaban en condiciones de interpretarlas. A partir de ese momento la conexión entre dos ramas de la ciencia aparentemente separadas, la genética mendeliana por un lado y los procesos de la mitosis y la meiosis por otro, significó el inicio de una importante etapa de avance científico.

En 1902, McClung descubrió que en algunos insectos los machos presentaban un número impar de cromosomas. Denominó X al cromosoma que no tenía pareja. En 1903, W. S. Sutton comprobó la existencia de *cromosomas homólogos*, uno procedente del padre y otro de la madre y estableció que lo que se transmite de una generación a la siguiente son los cromosomas. Ese mismo año, Sutton en Estados Unidos y T. Boveri en Alemania, observaron el paralelismo existente entre la herencia de los factores hereditarios y el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis y la fecundación y propusieron que los factores hereditarios residían en los cromosomas, idea que se conoce como *la Teoría cromosómica de la herencia*.

En 1910 Thomas Hunt Morgan trabajó con un nuevo material biológico, la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, que ofrecía grandes ventajas: era fácil de obtener, muy prolífica y de rápida reproducción, presentaba muchas mutaciones, visibles diferencias entre machos y hembras y contaba con un bajo número de cromosomas (4 parejas). Morgan observó que de los cuatro pares de cromosomas de que estaban dotados todos los individuos, tres pares de cromosomas homólogos eran iguales tanto en el macho como en la hembra, y los denominó *autosomas*. En el macho el cuarto par de cromosomas se diferenciaban entre sí, los llamó a uno X y al otro Y y al par lo denominó *heterocromosomas* o cromosomas sexuales. Las hembras eran por tanto XX y los machos XY.

Morgan (1911) y su discípulo C.B. Bridges (1916) realizaron una serie de experimentos con los que demostraron la asociación entre genes específicos y cromosomas específicos. Morgan observó que muchos caracteres de la mosca del vinagre se heredaban juntos y definió los *grupos de ligamiento* o grupos de genes ligados como aquellos que residen en el mismo cromosoma y que por tanto tienden a heredarse

juntos. Posteriormente Morgan, a partir de observaciones citológicas de meiosis en las que las cromátidas hermanas se cruzaban, definió el *entrecruzamiento* (*crossing-over*) y el concepto de *recombinación génica*. Morgan recibió el Premio Nobel de Medicina en 1933. Sus colaboradores Sturtevant, Bridges, Müller, Haldane, etc. destacaron posteriormente en diversos campos de la genética.

En 1931, C. Stern (*D. melanogaster*), Barbara McClintock, y M. S. Creighton (*Zea mays*) confirmaron el paralelismo entre recombinación genética y entrecruzamiento de cromátidas pertenecientes a cromosomas homólogos. Confirmaron que los sucesos de recombinación implicaban un intercambio físico o entrecruzamiento de partes recíprocas de una cromátida con otra. Los estudios citológicos en maíz consistieron en provocar mediante irradiación con rayos X, deformaciones visibles al microscopio en determinados cromosomas que eran portadores de genes ligados conocidos. Tras el cruce se comprobó que donde había existido entrecruzamiento, los genes ligados característicos se heredaban por separado.

Esto permitió compatibilizar la segunda ley de Mendel con la agrupación de miles de genes ligados en un mismo cromosoma y confirmó definitivamente la teoría cromosómica de la herencia que puede enunciarse como sigue: Los genes están en los cromosomas según una ordenación lineal y mediante el entrecruzamiento de cromátidas homólogas se produce la recombinación de genes.

*Por **Mendelismo Complejo** se entiende el estudio de la transmisión de algunos caracteres que aún satisfaciendo las leyes de Mendel, presentan algunas particularidades, es el caso de los alelos múltiples, los genes letales, la herencia cuantitativa, la herencia ligada al sexo y los genes ligados.*

#### 4.- ALELOS MÚLTIPLES

Los casos de segregación mendeliana expuestos hasta ahora, incluidos los experimentos de Mendel, implican a dos alelos por cada gen (A y a). Sin embargo, y dado que los diferentes alelos para un gen surgen por mutación de alelos preexistentes, posiblemente muchos genes presenten más de dos formas alélicas, aunque cualquier organismo diploide no pueda llevar más de dos alelos (uno en cada cromosoma homólogo). Cuando más de dos alelos tienen el mismo locus genético se habla de *alelos múltiples*, y el conjunto de todos los alelos distintos que pueden hallarse presentes en dicho locus constituye una *serie alélica* (A, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> ... A<sub>n</sub>). La presencia, en una población, de dos o más

alelos de un gen se conoce como *polimorfismo genético*. Los alelos múltiples se rigen por las leyes mendelianas pero debe establecerse previamente la relación de dominancia existente entre ellos, que puede ser de dominancia gradual ( $A > A_1 > A_2$ ) o de dominancia incompleta ( $A = A_1 > A_2$ ).

Se conocen múltiples ejemplos de series alélicas, pero el sistema de los grupos sanguíneos ABO, descubierto en 1900 por K. Landsteiner, es uno de los polimorfismos humanos mejor estudiados. La serie alélica está formada por los alelos  $I^A$ ,  $I^B$  e  $i$ , en la que los alelos  $I^A$  e  $I^B$  son codominantes y dominan ambos sobre el alelo  $i$ . Los alelos  $I^A$  e  $I^B$  determinan cada uno de ellos una forma antigénica distinta, y el alelo  $i$  es incapaz de producir forma antigénica alguna.

## 5.- GENES LETALES

Los genes letales o mortales son aquellos que presentan una información deficiente para un carácter tan importante que sin él el individuo muere bien sea el periodo prenatal (gametos o cigotos), al nacer o antes de alcanzar la madurez sexual. Los alelos letales suelen ser recesivos por lo que necesitarán estar presentes en homocigosis para manifestarse mientras que los alelos letales dominantes desaparecen pronto de la población genética. La presencia de estos alelos modificará las proporciones fenotípicas esperadas en la descendencia de un cruce. Un ejemplo en humanos es el caso de la talasemia, una anemia hemolítica hereditaria debida a la deficiente formación de la hemoglobina. La anemia grave (talasemia mayor) se presenta en homocigotos ( $T^M T^M$ ) y los individuos mueren antes de la madurez sexual; la forma más leve y que afecta a los adultos (talasemia menor) se manifiesta en heterocigotos ( $T^M T^N$ ), mientras que los individuos normales son homocigotos ( $T^N T^N$ ).

## 6.- HERENCIA CUANTITATIVA

Los caracteres mendelianos clásicos son de naturaleza cualitativa, es decir, caracteres de fácil clasificación en diferentes categorías fenotípicas, que están bajo el control genético de uno o varios genes expuestos a pocas o a ninguna alteración ambiental que pueda modificar sus efectos y que se ajustan a una determinada clase fenotípica (variabilidad discontinua). Los *caracteres cuantitativos* pueden ser codificados por muchos genes (de 10 a 100 o más), presentan modificación del fenotipo por efecto de los factores ambientales y la variabilidad fenotípica se manifiesta en forma de espectro o gama de fenotipos los cuales se combinan imperceptiblemente entre sí

(variabilidad continua). Los efectos individuales de estos genes contribuyen al fenotipo con tan pequeña cantidad que no pueden detectarse por los métodos mendelianos y precisan la aplicación de métodos matemáticos estadísticos. Por lo general el estudio de un carácter cuantitativo en una gran población muestra una curva de distribución simétrica y en campana conocida como *distribución normal*, en la que muy pocos individuos presentan los fenotipos extremos mientras que la mayoría de la población se encuentra en los valores promedio de la distribución. Los genes que se transmiten según un modelo de herencia poligénica reciben el nombre de *poligenes*, factores polímeros o factores múltiples y su transmisión es estudiada en la rama de la genética denominada *genética cuantitativa*.

La mayoría de caracteres físicos del hombre como la talla, el peso, la altura o el color de la piel, se transmiten según este modelo de herencia.

## 7.- HERENCIA LIGADA AL SEXO

### 7.1.- Caracteres ligados al sexo

En los organismos cuyo sexo está determinado por los cromosomas sexuales o heterocromosomas, se diferencian los individuos productores de un solo tipo de gameto (*sexo homogamético*), y los individuos que producen dos tipos de gametos (*sexo heterogamético*). En *D. melanogaster* y mamíferos las hembras son el sexo homogamético (XX) y los machos el sexo heterogamético (XY), mientras que esta situación se invierte en otros grupos como es el caso de las aves, polillas, mariposas y algunos peces donde los machos son homogaméticos (ZZ) y las hembras heterogaméticas (Zw). Los genes que se localizan en los cromosomas sexuales se denominan *genes ligados al sexo* y los caracteres determinados por estos genes *caracteres ligados al sexo*, ya que se transmiten con él, aunque no determinen caracteres sexuales primarios ni secundarios.

Los cromosomas sexuales son a menudo de diferente forma y tamaño, pero el hecho de que durante la meiosis formen el bivalente correspondiente indica que contienen al menos algunos segmentos homólogos. Los genes de los segmentos homólogos de los heterocromosomas se dice que están *parcialmente ligados al sexo* ya que pueden recombinar por entrecruzamiento en ambos sexos igual que lo hacen los loci genéticos en los autosomas homólogos. Los caracteres determinados por estos genes se denominan *caracteres parcialmente ligados al sexo*.

Los genes *completamente ligados al sexo* están situados en los segmentos no homólogos o diferenciales de los cromosomas sexuales

por lo que no experimentarán entrecruzamiento ni recombinación. Los caracteres determinados por estos genes se denominan *caracteres totalmente ligados al sexo* y manifiestan un modo de herencia particular: en machos con un solo cromosoma X y uno Y, hay *hemicigosis* por lo que los caracteres ligados al sexo se manifestarán siempre aunque sean recesivos, mientras que en hembras XX, los caracteres ligados al sexo recesivos se manifestarán sólo si hay homocigosis.

En los seres humanos se conocen algunos genes que residen en la porción no homóloga de los heterocromosomas. Los genes situados en el segmento diferencial del cromosoma X se denominan *genes ginándricos* y determinan *caracteres ginándricos* como la hemofilia, el daltonismo, la ictiosis o la distrofia muscular. Los genes que residen en la porción diferencial del cromosoma Y se nombran *genes holándricos* y determinan los llamados *caracteres holándricos* como la hipertricosis auricular.

## 7.2.- Caracteres influidos por el sexo

Los genes que codifican caracteres influidos por el sexo pueden localizarse en cualquiera de los autosomas (cromosomas no sexuales) o en los segmentos homólogos de los heterocromosomas. Presentan, por tanto, herencia autosómica y no ligada al sexo. La particularidad de estos genes se manifiesta en que las relaciones de dominancia y recesividad entre los alelos del gen se encuentran invertidas en hembras y machos, debido, en gran parte a diferencias en el medio ambiente interno provisto de las hormonas sexuales. Son más frecuentes en animales superiores donde existen sistemas endocrinos bien desarrollados. Por ejemplo, en humanos el gen para el patrón de la calvicie hereditaria y el gen del dedo índice corto cuando están en heterocigosis manifiestan dominancia en los hombres y recesividad en las mujeres debido a las hormonas propias de cada sexo.

## 7.3.- Caracteres limitados al sexo

Algunos genes autosómicos sólo pueden manifestarse en uno de los dos sexos, ya sea debido a diferencias anatómicas o diferencias en el ambiente hormonal interno. Cuando la penetrancia de un gen en uno de los dos sexos es nula, se dice que el carácter está limitado al sexo. Por ejemplo, los toros poseen genes para la producción de leche que pueden transmitir a sus crías, pero ni los toros ni sus crías machos pueden expresar este carácter, por lo que la producción de leche está limitada a expresiones variables únicamente en el sexo femenino. Los pollos poseen un gen recesivo que proporciona el plumaje característico del gallo y que sólo es penetrante en el medio interno del macho.

## 8.- LIGAMIENTO Y MAPAS CROMOSÓMICOS

- Ligamiento

Como se ha visto, la transmisión independiente de dos pares de genes, cada uno de ellos con dominancia completa y afectando a caracteres distintos, daría una proporción de 9:3:3:1 entre los descendientes de cruzamientos dihíbridos. El primer caso de una desviación de esta proporción lo encontraron Bateson y Punnett en los cruzamientos de distintas variedades del guisante de olor: al cruzar plantas con distinto color de la flor y distinta forma del fruto, los resultados que obtuvieron constituían una desviación sorprendente de las proporciones esperadas para cruces dihíbridos, de forma que la descendencia presentaba demasiados individuos con los genotipos paternos originales y pocos individuos con combinaciones de estos genotipos. Para explicarlo Bateson y Punnett propusieron la hipótesis de que en estos casos ciertos gametos se multiplicaban preferentemente después de la meiosis.

Morgan y colaboradores encontraron numerosas características hereditarias en *D. melanogaster* asociadas en cuatro grupos de ligamiento. En estos casos las combinaciones génicas aportadas por los parentales a la F<sub>1</sub> constituían las clases mayoritarias en la F<sub>2</sub>. Morgan sugirió que las dos parejas de genes que participaban estaban situadas sobre el mismo par de cromosomas homólogos, lo que explicaría que las combinaciones genéticas parentales permanecieran juntas y fuesen las que aparecían siempre en mayor proporción. En dicho organismo cada grupo de ligamiento correspondía a cada uno de los cuatro pares de cromosomas. Posteriormente esta relación entre el número de grupos de ligamiento y el número haploide de cromosomas ha quedado patente en otros muchos organismos (en el maíz se conocen 10 grupos de ligamiento que corresponden a los 10 pares de cromosomas, 7 en *Pisum sativum*, etc.) y en ningún caso el número de grupos de ligamiento es superior al número haploide de cromosomas.

Para explicar la existencia de combinaciones génicas distintas a las parentales, Morgan sugirió que durante el emparejamiento de cromosomas homólogos en la meiosis debía producirse un intercambio físico entre fragmentos de estos cromosomas al que denominó *entrecruzamiento*.

Se denomina *ligamiento* a la situación general en la que dos parejas génicas residen en el mismo cromosoma. Los caracteres que estos genes codifican tienden a heredarse juntos en lugar de hacerlo independientemente, por lo que las proporciones de la descendencia se desvían de las proporciones de dihibridismo (9:3:3:1) esperadas para genes independientes.

Los alelos dobles heterocigotos en los dos loci unidos se pueden presentar en cualquiera de las dos posiciones relativas una respecto a la otra. Si los dos alelos dominantes (o de tipo natural) se encuentran en un cromosoma homólogo y los dos alelos recesivos (o mutantes) se encuentran en el otro la relación entre los enlaces se denomina *fase de acoplamiento* (AB/ab) y significa ligamiento entre dos alelos dominantes o dos alelos recesivos. Cuando el alelo dominante de un locus y el alelo recesivo del otro locus se encuentran sobre el mismo cromosoma homólogo, la relación se denomina *fase de repulsión* (Ab/aB) y significa ligamiento entre un alelo dominante (de un gen) y un alelo recesivo (del otro gen).

Las combinaciones génicas aportadas por los parentales y que constituyen las clases mayoritarias en la F<sub>2</sub> se denominan *clases parentales o paternas* y se construyen a partir de cromátidas que no han sufrido entrecruzamiento. Las combinaciones nuevas, y que son las que aparecen en menor proporción en la F<sub>2</sub>, se forman a partir de cromátidas no homólogas que han sufrido entrecruzamiento dando lugar a las *clases no parentales o recombinantes* de la descendencia.

Cuando los genes están tan íntimamente asociados que siempre se transmiten juntos si proceden del mismo progenitor, se considera que el ligamiento entre ellos es *completo*. Esta ausencia total de segregación es una peculiaridad de los machos de *D. melanogaster* y del sexo heterogamético de algunas otras especies como las hembras del gusano de seda cuyas meiosis son aquiasmáticas por lo que no existe entrecruzamiento ni recombinación génica. El ligamiento completo es excepcional en las especies con reproducción sexual. Como regla general el ligamiento entre los genes es *incompleto* y los pares de genes de la mayoría de los grupos de ligamiento se transmiten con independencia unos de otros debido al entrecruzamiento.

- Mapas cromosómicos

Morgan analizó las progenies de cruzamientos con distintos genes ligados y observó que la proporción de descendientes recombinantes variaba de forma considerable dependiendo de qué parejas génicas estudiara. Al parecer el número de entrecruzamientos entre parejas de genes no era constante y no existía razón para suponer que los entrecruzamientos entre distintos genes ligados debían ocurrir con la misma frecuencia, por lo que pensó que esta variación en la frecuencia podría reflejar de algún modo la distancia real que separaba unos genes de otros en el cromosoma.

Su discípulo Sturtevant sugirió que la proporción de recombinantes de la  $F_2$  de un cruzamiento prueba podía utilizarse como un indicador cuantitativo de la distancia entre dos genes y reflejarla en un *mapa genético* o *mapa de ligamiento*. En efecto, dado que los entrecruzamientos suceden al azar, entre dos parejas génicas alejadas en el cromosoma la probabilidad de que se den entrecruzamientos entre ellas será mayor mientras que entre dos parejas génicas cercanas la probabilidad o frecuencia de entrecruzamientos será menor. Cuanto mayor es la distancia entre dos genes ligados mayor es la probabilidad de que ocurra un entrecruzamiento en la región situada entre los dos, mientras que cuanto menor es la distancia entre los genes ligados menor es la probabilidad de que ocurran entrecruzamientos en la región situada entre los dos. Por lo tanto mediante la medida de la frecuencia de recombinantes se puede obtener una medida de la distancia de mapa que hay entre las parejas génicas implicadas.

Para medir la distancia entre parejas génicas en el mapa de ligamiento se utiliza la *unidad de mapa genético (u.m.)*. Una unidad de mapa genético (1 u.m.) es la distancia entre parejas génicas para las que 1 de cada 100 productos meióticos resulta ser recombinante. Una u.m. equivale a 1 *centimorgan* (cM, también representado por la letra delta) y 100 u.m. a 1 Morgan.

Mediante la elaboración de mapas genéticos se puede deducir la ordenación relativa de los genes en el cromosoma y las distancias relativas entre ellos expresadas en centimorgans. Los resultados pueden estar distorsionados por la existencia de dobles entrecruzamientos. Para estimar la frecuencia de dobles entrecruzamientos es imprescindible la presencia de un tercer gen marcador y considerar el fenómeno de *interferencia*: la formación de un quiasma en una región reduce la probabilidad de que se forme otro quiasma en la región contigua del cromosoma por incapacidad física de las cromátidas, dando como resultado la observación de un menor número de dobles recombinantes de los esperados. El grado de interferencia se expresa por el *Coefficiente de Coincidencia (C)* que es el cociente entre los dobles recombinantes observados y los dobles recombinantes esperados. La coincidencia es el complemento de la interferencia (I) ( $\text{Coincidencia} + \text{Interferencia} = 1$ ), de forma que si la interferencia vale 1 ( $C=0$ ) no se dan dobles entrecruzamientos y si la coincidencia vale 1 ( $I=0$ ) se dan todos los dobles entrecruzamientos esperados.

## 9.- LAS MUTACIONES

### 9.1.- Concepto y tipos de mutaciones

En 1901 Hugo de Vries encontró de forma inesperada en la descendencia de la planta *Oenothera lamarckiana* una forma gigante, a la que llamó forma mutante. En 1903 de Vries y W. Bateson describieron las mutaciones como “variaciones hereditarias discontinuas que provocan cambios amplios en los seres vivos y que son fácilmente reconocibles”. El concepto moderno de mutación se debe a Tomas H. Morgan, quien a partir de experimentos con *D. melanogaster* las definió como “cambios heredables en genes individuales cuyo efecto puede variar desde muy drástico hasta apenas imperceptible”. Hoy sabemos que las mutaciones se producen por errores durante la replicación y reparación del mensaje genético del ADN produciendo cambios en las secuencias génicas (mutaciones génicas) o por errores en la repartición de los cromosomas durante la división celular provocando variaciones en la cantidad de ADN (mutaciones cromosómicas). El término mutación se utiliza para designar tanto a los procesos por los que surgen dichos cambios hereditarios como para referirnos al resultado o producto final de dichos procesos: mutantes. Las mutaciones pueden afectar a caracteres morfológicos (color del pelo, de los ojos, forma de las alas, etc.) a caracteres fisiológicos (hemofilia o daltonismo) o a caracteres bioquímicos (enzimas que intervienen en rutas metabólicas, en la síntesis de aminoácidos o de las vitaminas, etc.) de los seres vivos.

Las mutaciones son errores que se producen al azar, por lo general recesivas y que permanecen ocultas en el genoma. La mayoría de ellas son letales o deletéreas ocasionando la muerte o la disminución de la eficacia biológica del individuo respectivamente. Sólo algunas de ellas suponen cambios adaptativos, es decir válidos desde el punto de vista evolutivo. Las mutaciones constituyen la fuente de diversidad y variabilidad biológica que ha permitido la evolución de las especies mediante la selección natural de los caracteres que codifican. Las mutaciones en células somáticas pueden generar individuos mosaico y no son heredables, sólo las que suceden en la línea germinal (células reproductoras o gametos) son transmisibles a la descendencia y transcendentales desde el punto de vista evolutivo.

- **Mutaciones génicas o puntuales.** Son cambios en el ADN que afectan al ámbito molecular del gen causando alteraciones en el número o en la secuencia de nucleótidos del mismo. Como la secuencia de nucleótidos del gen es la responsable de la información genética, cualquier alteración en ella producirá la alteración del producto resultante; estos cambios se transmitirán durante la replicación del ADN a las células hijas. Las mutaciones génicas pueden deberse a:

- *Deficiencia*. Cuando hay pérdida de uno a más nucleótidos.
- *Inserción*. Es la introducción en la cadena de ADN de uno o más nucleótidos
- *Inversión*: Se produce por el giro 180° de un segmento de ADN, debiendo existir rotura en los puntos extremos, giro del segmento y fusión posterior.
- *Transposición de bases*. Sucede cuando se dan tres roturas simultáneas de forma que un determinado segmento de ADN cambia de posición desplazándose hacia el otro punto de rotura.
- *Sustituciones de bases*. Las sustituciones no modifican el número total de nucleótidos pues son cambios en la naturaleza de éstos. Pueden deberse a *transiciones*, cuando hay sustitución de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica, o a *transversiones* cuando se sustituye una base púrica por otra pirimidínica o una pirimidínica por otra púrica.
- *Tautomería*. Cada nucleótido tienen una afinidad específica hacia su complementario debido a las propiedades químicas de las bases nitrogenadas y que se manifiesta mediante el establecimiento de puentes de hidrógeno entre ellas. Puede ocurrir el desplazamiento de la posición de un protón cambiando las propiedades químicas de la molécula y las propiedades de los puentes de hidrógeno, de manera que una base nitrogenada asume las propiedades de otra. Estos cambios de afinidad entre bases debidos a cambios en las propiedades químicas de la molécula reciben el nombre de tautomería.

Las mutaciones génicas que implican la pérdida o adición de nucleótidos, salvo que se compensen entre sí, producen el efecto conocido como *mutación por desfase o corrimiento del orden de lectura*. Una mutación que inserte (inserción) o suprima (deficiencia) un solo nucleótido cambiará la pauta de lectura para toda la secuencia subsiguiente, de forma que la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante se verá alterada a partir del sitio de la mutación, con lo que probablemente la función de dicha proteína se pierda totalmente.

Las mutaciones ejercen sus efectos sobre el fenotipo mediante uno de los dos mecanismos siguientes: *pérdida de función*, se producen por disminución o pérdida del producto génico y se heredan de forma dominante o recesiva; o *ganancia de función*, se expresan de forma dominante y el resultado puede ser bien el desarrollo de nuevas funciones proteicas o niveles aumentados de la expresión de proteínas normales.

- **Mutaciones cromosómicas.** También llamadas cambios cromosómicos, son mutaciones que afectan a la estructura o al número de cromosomas.

Las *mutaciones cromosómicas estructurales* son cambios en la forma o tamaño de los cromosomas. Muchas de ellas son visibles al microscopio mediante la aplicación de técnicas de bandeado cromosómico por tinciones específicas y pueden deberse a:

- **Delección:** por pérdida de un fragmento del cromosoma. Si el cromosoma afectado tiene un elevado número de genes podrá ser una mutación letal o patológica como el Síndrome del maullido de gato que supone la delección de una región o de todo el brazo corto del cromosoma 5 humano. Los individuos afectados presentan microcefalia, retraso mental y generalmente no llegan a adultos.
- **Duplicación:** por repetición de un segmento del cromosoma. Permiten incrementar el material genético.
- **Inversión:** por cambio de sentido de un fragmento del cromosoma.
- **Translocación:** por cambio en la posición de un segmento del cromosoma. Puede ser recíproca si existe intercambio entre dos sitios distintos y si no existe reciprocidad se denomina *transposición*. Pueden darse en un mismo cromosoma, entre cromosomas homólogos o entre cromosomas no homólogos.

Las mutaciones *cromosómicas numéricas* modifican el número de cromosomas de una célula o de un individuo. Se llaman también cambios en la *ploidía*.

- **Euploidía.** Los cambios en la euploidía implican variación en el número de juegos cromosómicos o dotación cromosómica. La *poliploidía* consiste en el aumento del número normal de juegos de cromosomas (por ejemplo de  $2n$  a  $3n$  o  $4n$ ). Los individuos poliploides pueden ser *autopoliploides*, si todos los juegos de cromosomas proceden de la misma especie o *alopoliploides* si sus juegos cromosómicos proceden de hibridación, es decir, de dos especies diferentes. Las poliploidías son frecuentes en algunas plantas (el 47% de las angiospermas son poliploides) y raras en animales. La *haploidía* provoca un descenso en el número de juegos de cromosomas (por ejemplo de  $2n$  a  $n$ ).
- **Aneuploidía.** Implica la variación de uno o algunos elementos cromosómicos de forma que el número de cromosomas de las células no es un múltiplo exacto del número haploide. Se deben a errores en la distribución de los cromosomas durante la meiosis y pueden implicar la pérdida de cromosomas como la *monosomía* ( $2n - 1$ ) o la *nulisomía* ( $2n - 2$ ) o el incremento como la *trisomía* ( $2n + 1$ ) o la *polisomía* ( $2n + 2$ ). En humanos podemos citar aneuploidías que

ocasionan graves enfermedades como el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), Síndrome de Edwards (trisomía del cromosoma 18), el Síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13), el Síndrome de Turner (mujeres X0) o el Síndrome de Klinefelter (varones XXY).

## 9.2.- Mutagénesis y agentes mutagénicos

- **Mutagénesis.** Las mutaciones son sucesos accidentales, aleatorios y casuales, sin embargo existen ciertas regularidades en el proceso mutacional que son las asociadas a los procesos estocásticos a los que pueden atribuirse probabilidades (existe cierta probabilidad de que un gen sufra mutación en un número dado de replicaciones, o de que un individuo presente una mutación nueva en un *locus* dado). Son también sucesos aleatorios y no dirigidos en el sentido de que no están orientadas frente a la adaptación, ya que se producen con independencia de si son o no adaptativas al medio en el que viven los organismos. Las mutaciones pueden ocurrir de forma espontánea o inducida.

Las *mutaciones espontáneas* se producen en todas las células. Todos los organismos sufren un determinado número de mutaciones como resultado de los procesos normales de la célula o de interacciones al azar con el medio. La tasa con que ocurren estas mutaciones es característica para cada especie y se denomina “nivel de fondo” (en procariontes el número de células mutantes por división celular es de  $10^{-7}$  a  $10^{-10}$  y en eucariotas de  $10^{-5}$  a  $10^{-8}$ ). Las *mutaciones inducidas* se producen cuando un organismo es expuesto a un agente mutagénico o *mutágeno*; la efectividad de un mutágeno se valora por el grado con el que incrementa la tasa de mutación sobre el nivel de fondo.

- **Agentes mutagénicos.** Desde que en 1927 Muller demostrara la inducción artificial de mutaciones mediante la medida del efecto de grandes dosis de rayos X sobre letales ligados al sexo en *D.melanogaster*, se ha probado que las radiaciones de gran energía son uno de los mutágenos más efectivos así como el efecto mutagénico de diversas sustancias o compuestos químicos.

### Factores físicos mutagénicos

- **Radiación ionizante o de onda corta** (rayos X, rayos  $\alpha$ , rayos  $\gamma$ ). Es una radiación de alta energía y de alto poder de penetración. A lo largo del trayecto del rayo de alta energía se forma un tren de electrones que por impacto físico sobre el gen puede iniciar cierta variedad de reacciones químicas. La radiación ionizante provoca

también la formación de sustancias mutagénicas en las células como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) sustancia altamente reactiva que puede ser responsable de algunas de las mutaciones que se observan al irradiar las células.

- *Radiación no ionizante o de onda larga* (rayos UV). Es una radiación de bajo poder de penetración y que no da lugar a una trayectoria de iones. Su principal efecto lo ejerce sobre las bases pirimidínicas causando la hidratación de la citosina (la citosina hidratada no establece con exactitud la complementariedad de bases) y la dimerización de la timina (los dímeros de timina distorsionan la doble hélice e interfieren en la replicación del ADN). La radiación de onda larga también puede causar aberraciones cromosómicas.
- Otros factores físicos que incrementan la tasa de mutación son las altas temperaturas y el efecto de la edad (semillas y granos de polen almacenados durante mucho tiempo presentan un aumento de la tasa de mutación).

#### Sustancias químicas mutagénicas

- *Sustancias que interfieren en la síntesis de bases nitrogenadas*. La azasarina y el puréano inhiben la síntesis de bases nitrogenadas dejando de incorporarse éstas a la cadena en formación y causando errores de apareamiento en la doble hélice.
- *Sustancias análogas de bases nitrogenadas*. Son sustancias químicas que actúan como bases análogas. El 5-bromouracilo y la 2-aminopurina se incorporan durante la replicación del ADN a los lugares de la timina y la adenina respectivamente en la cadena en formación. En las siguientes replications provocarán la sustitución de un par de bases en la cadena de ADN y los consecuentes errores de lectura.
- *Modificadores químicos*. Sustancias que reaccionan con las bases nitrogenadas para formar derivados que provocan errores de lectura por sustituciones de pares de bases. Por ejemplo el ácido nitroso provoca la desaminación de la adenina para dar hipoxantina que actúa como análoga de la guanina y se apareará a la citosina. La 2-hidroxi-aminocitosina añade un grupo hidroxilo a la citosina dando hidroxilamincitosina que actúa como análoga de la timina y se apareará con la adenina en la siguiente replicación.
- *Agentes alquilantes*. Como la mostaza nitrogenada o el etiletanosulfonato que introducen grupos alquilo en las bases alterando sus propiedades de apareamiento. Las bases púricas alquiladas tienen menor probabilidad de incorporarse a la cadena en formación que las bases normales, por lo que pueden interferir en la replicación del ADN dando secuencias más cortas.

- *Agentes intercalantes*. Son moléculas planas capaces de deslizarse entre las bases nitrogenadas apiladas en el núcleo de la doble hélice cuando el ADN está sometido a algún proceso como reparación, recombinación o replicación. En esta posición intercalada pueden producir la inserción o delección de un par de bases. Son agentes intercalantes la proflavina, la euflavina, el naranja de acridina y algunos antibióticos.

### 9.3.- Mecanismos de reparación del ADN

Los mecanismos evolutivos han seleccionado sistemas celulares para la detección y reparación del ADN dañado. Las células pueden reemplazar regiones anómalas del ADN mediante los siguientes mecanismos:

- *Fotorreactivación*. Es la reparación del ADN en presencia de luz. El daño causado por la radiación UV puede invertirse antes de que el material genético quede afectado permanentemente, por la acción de un enzima específico que puede escindir los dímeros de timina. Este enzima se activa en presencia de luz y es inactivo en la oscuridad.
- *Sistemas de reparación prerreplicativa*. Actúan antes de la replicación de la molécula de ADN. El mecanismo más común es la reparación por escisión mediante endonucleasas de corrección. El proceso implica el reconocimiento enzimático del segmento distorsionado, la separación de la secuencia defectuosa y la sustitución del segmento afectado por una nueva secuencia de nucleótidos formada complementariamente a partir del filamento no dañado. Se conocen, también, ciertas enzimas que eliminan los grupos alquilo introducidos por los agentes alquilantes, hidrolizando las bases alteradas por éstos.
- *Reparación postreplicativa*. Una parte de las mutaciones son reparadas por sistemas enzimáticos implicados en el proceso de la recombinación génica. Estos sistemas requieren que el ADN dañado (ADN diana) tenga una réplica ya que funcionan recuperando el material de un ADN dúplex para reparar el otro.
- *Sistemas de reparación S.O.S.* En *E. Coli* se conoce una ADN polimerasa específica (desoxinucleotidil-transferasa-terminal) capaz de incorporar nucleótidos al azar que no tienen por que ser complementarios a la cadena molde. Este enzima interviene en casos extremos ya que puede inducir a la formación de errores o mutaciones por sí misma.

**BILIOGRAFÍA**

- AYALA, F.J. y KIGER, J.A. *Genética Moderna*. Omega. Barcelona, 1984.
- BAILEY, J. *Evolución y genética*. Debate. Madrid, 1995.
- BENITO, C. *360 problemas de Genética*. Síntesis. Madrid, 1999.
- GRIFFITHS, A.J.F. y col. *Modern Genetic Analysis*. Freeman. New York, 1999.
- MANSON, A. *Lo esencial en célula y genética*. Elsevier. Madrid, 2003
- PÉREZ, M. y GARCÍA, P. *Problemas de Genética*. Universidad de León. León, 1992.
- PETIT-PREVOSTI. *Genética y evolución*. Omega. Barcelona, 1970.

NOTAS