

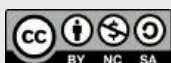
Luna, María Eugenia; Vestfrid, Mariela; De Andrea, Pablo; Legarralde, Teresa

Una introducción a la genética humana

EN: A. Vilches y T. Legarralde (Coords.). (2021). Aspectos biológicos de la complejidad humana. La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP. pp. 64-116.

*Luna, M., Vestfrid, M., De Andrea, P., Legarralde, T. (2021). Una introducción a la genética humana. EN: A. Vilches y T. Legarralde (Coords.). Aspectos biológicos de la complejidad humana. La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP. pp. 64-116. En Memoria Académica. Disponible en:
<https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/libros/pm.6036/pm.6036.pdf>*

Información adicional en www.memoria.fahce.unlp.edu.ar



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Libros de **Cátedra**

Aspectos biológicos de la complejidad humana

Alfredo Vilches y Teresa Legarralde (coordinadores)

FACULTAD DE
PSICOLOGÍA

S
sociales


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA COMPLEJIDAD HUMANA

Alfredo Vilches
Teresa Legarralde
(coordinadores)

Facultad de Psicología



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



CAPÍTULO 3

Una introducción a la genética humana

*María Eugenia Luna, Mariela Vestfrid, Pablo de Andrea
y Teresa Legarralde*

*...toda conducta es resultado de la interacción
entre tres factores: la dotación genética del orga-
nismo producto de su evolución, la experiencia y
la percepción de la situación actual.*

Pinel, J., BIOPSIKOLOGÍA

Introducción

Como se expuso en el capítulo 1, la Biología Humana comprende una trama de factores biológicos, sociales y psicológicos que singularizan la posición del ser humano en la naturaleza. La exploración de ciertos aspectos que hacen a su complejidad, como la transmisión y expresión de la información genética, las interacciones neuroendocrinas y los mecanismos que rigen el crecimiento y desarrollo son, entre otros temas, necesarios para comprender su naturaleza y la inclusión y dependencia al medio socio afectivo y cultural en el que se encuentra inmerso el individuo. Dado que la base de la organización biológica del ser humano es la célula (Capítulo 2), resulta necesario interpretar los mecanismos que se ponen en marcha para satisfacer sus demandas metabólicas y mantenerse en condiciones estables, y, para tal fin, existen sistemas de regulación que realizan los ajustes necesarios, y sistemas de control que detectan alteraciones y coordinan su compensación. Estas reacciones responden en cierto modo, a un programa genético; sin embargo, la plasticidad, propiedad intrínseca del cerebro humano, le permite al sistema nervioso escapar de las restricciones de su propio genoma y adaptarse a las presiones ambientales, los cambios fisiológicos y la experiencia (aspectos que se desarrollarán en los capítulos siguientes). En este sentido, el comportamiento humano es el resultado de una interacción entre los componentes genéticos o heredables y los culturales o aprendidos. En este capítulo se considera el modelo actual de la biología de la conducta analizado desde la interacción entre la genética, la experiencia y las condiciones actuales del individuo. Asimismo, se abordan el flujo de la información genética, los fundamentos de genética básica, los patrones de he-

rencia humana y el análisis de algunas alteraciones representativas; se consideran, además, los factores genéticos y su interacción con el ambiente en la modulación del fenotipo.

Polémicas sobre la biología de la conducta. Dicotomías, interacciones y nuevas perspectivas

El comportamiento humano puede estar influido por múltiples factores, como los genes, el ambiente, la cultura, los valores personales, la ética; es decir que tiene bases biológicas, psicológicas y sociales. Desde la perspectiva de la Biología Humana interesa abordar algunas bases de la conducta desde lo biológico. Concretamente se realizará el tratamiento de determinados mecanismos que se suponen involucrados en la regulación del comportamiento; es el caso, por ejemplo, de los genes, la comunicación neuronal y las hormonas. Analizar los fundamentos biológicos de la conducta presume un vínculo entre la biología y la psicología y desde esta mirada se expondrán los componentes biológicos implicados. En este sentido, el sistema nervioso y el endocrino, así como algunos principios de genética, serán desarrollados en este y los capítulos siguientes, ya que se los considera el sustrato biológico asociado a diferentes comportamientos, como las conductas reproductivas, el comportamiento sexual, las interacciones sociales, la cognición y la emoción, entre otras.

Pero ¿qué entendemos por conducta? Según la Real Academia Española, el término conducta refiere al conjunto de acciones con que un individuo responde a una situación (RAE, 2019); para Pinel (2006) son las actividades manifiestas del organismo a las cuales subyacen una serie de procesos internos. El origen de la palabra conducta deriva del latín *conducta* “conducida, guiada”; podríamos suponer entonces que todas las acciones que realiza un organismo “son conducidas o guiadas por algo que está fuera de las mismas: la mente humana” (Bleger, 2007, p.23). A partir de esta concepción se ha establecido tanto una dicotomía entre el cuerpo y la mente como una delimitación clara entre la psicología y la fisiología. Señala Pinel (2006) que son dos las posturas que representan claramente las miradas sobre la conducta pensadas en modo dicotómico. Una de ellas es preguntarse si la conducta humana tiene un origen orgánico o psicógeno. Esta dicotomía surge en el siglo XVII como un conflicto entre la Iglesia Católica y los hombres de ciencia, época en que ya no toda la comunidad aceptaba que la verdad la decretaba la Iglesia; aquí reviste importancia el período del Renacimiento que, a partir de todo el conocimiento acumulado por la ciencia moderna logra, en cierto modo, que se separe la ciencia de la religión. René Descartes (1596-1650), filósofo, matemático y físico francés, realiza un aporte que favoreció a esta separación, idea que se conoció como Dualismo Cartesiano; él entendía que el cuerpo y la mente se influían, pero eran elementos diferentes. En este sentido, el cuerpo es material, es materia física y objeto de la investigación científica porque obedece a las leyes naturales; en cambio la mente (yo, alma, espíritu), que no posee materia física, controla la conducta humana y es territorio de la Iglesia dado que no responde a las leyes de la natu-

raleza. Esta postura, si bien resolvió las disputas entre Ciencia e Iglesia, también abonó la idea de que mente y cerebro son entidades diferentes.

Otro posicionamiento con una mirada dicotómica es el debate herencia/ambiente o naturaleza/crianza, que cuestiona si la conducta es heredada o aprendida (¿heredamos nuestras capacidades comportamentales o las adquirimos por aprendizaje?). Los científicos que estudiaban la conducta desde el enfoque *conductista* (como John Watson –1879-1958– y B. F. Skinner –1904-1990–) fueron defensores del factor ambiental (aprendizaje) y del análisis experimental de la conducta para lograr la predicción y el control de la conducta (Suárez de Puga, 2013); el foco estaba puesto en aquellos estímulos provenientes del ambiente que pueden modificar la conducta, intentando explicarla como resultado de un adiestramiento o entrenamiento (estímulo, respuesta, refuerzo). En cambio, otro grupo, el de los *etólogos* (como L. Thorndike –1876-1949– y Konrad Lorenz –1903-1989–), enfatizaron en el papel que juegan lo innato, los comportamientos instintivos, no aprendidos y los factores hereditarios en el desarrollo de la conducta. Actualmente, existe acuerdo en que ambos enfoques tienen sus debilidades y que pensar la conducta en términos de dicotomía no es adecuado, dado que excluye la interacción que realmente se da entre ambos componentes de la dicotomía, cuestión que vuelve tan compleja a la conducta humana; en cambio, pensarla desde un enfoque interactivo, considerando la naturaleza y riqueza de las interacciones que se establecen entre ambas partes, logra una mirada más amplia, rica e integral, que permite entender el fenómeno de modo más acabado. La conducta entonces, y observada desde sus bases biológicas, resulta de la interacción entre distintos factores que pueden definirse en un Modelo de la Biología de la Conducta; para Pinel (2006), el modelo expresa que la conducta es el resultado de la interacción de los siguientes componentes:

- La dotación genética del organismo, producto de su evolución
- La experiencia del individuo
- La percepción de la situación actual por parte del sujeto

Como se explicitó en el capítulo 1, en 1859 Charles Darwin da a conocer su obra, *El Origen de las Especies*, donde postula la teoría de la Evolución y establece el concepto de Selección Natural como mecanismo de la evolución. En este sentido, la evolución del cerebro humano, asociado a un aumento en la cantidad de circunvoluciones cerebrales, permitió la supervivencia y el desarrollo de procesos adaptativos complejos; dotó, además, a los seres humanos de consciencia sobre sus conductas. Son de importancia aquí ciertos aspectos heredados que se encuentran ligados a altas tasas de reproducción y de supervivencia que, con mayor probabilidad, llegan a la generación siguiente. En esta línea cobra interés el abordaje de algunos contenidos básicos de Genética necesarios para comprender de manera adecuada la estrecha relación de los factores genéticos y la experiencia vinculados al control neuroendocrino, en el desarrollo del comportamiento. Esta mirada pone el foco en los procesos evolutivos que intervinieron en la selección de determinados

conjuntos de genes que influyen en el comportamiento mediante el desarrollo del sistema nervioso y del sistema endocrino; en el caso de un individuo en particular, ello resulta de las interacciones del sujeto con el medio ambiente, es decir de su experiencia y el modo en que se percibe esa realidad en un momento dado, o situación actual. La forma en que un individuo se comporta en un tiempo o instante dado está relacionada con su propia actividad nerviosa a partir de su relación de lo que percibe del entorno, por eso resulta única, individual, privativa de cada ser humano; y los logros de ese comportamiento en particular se encuentran ligados al posible pasaje de sus genes a otras generaciones.

Entonces, como síntesis se puede decir que la relación estrecha entre la evolución, los genes y la experiencia en un determinado momento actual de un individuo, sumado a la situación actual de ese mismo sujeto y la actividad neuroendocrina que se desencadena como consecuencia, da como resultado el comportamiento actual de ese organismo. Si esa conducta resulta exitosa en términos de adaptación y supervivencia aumenta la probabilidad de que sus genes pasen a futuras generaciones colaborando en la evolución de la especie a la que pertenece dicho organismo (Figura 1).

Una perspectiva que resulta valiosa respecto a la interacción del ambiente con el acervo genético humano, es la de la Epigenética, término que se utiliza para aludir a los cambios que ocurren en el ADN pero que no alteran su secuencia de nucleótidos; estos cambios son heredables, afectan a la organización del ADN y modulan la expresión de los genes modificando su actividad transcripcional, por lo que repercuten en el fenotipo (García Robles, Ayala Ramírez y Perdomo Velásquez, 2012). Los mecanismos modificadores consisten en general en el agregado de grupos metilo en el ADN (o metilación del ADN) y variación de las proteínas encargadas de empaquetar el ADN, llamadas histonas; esto tiene consecuencias en la condensación de la cromatina, lo que altera la expresión de los genes, cambios que, si bien resultan de un proceso dinámico y reversible, son estables y heredables. A través de los estudios epigenéticos se destaca la incidencia de las condiciones medioambientales sobre el bagaje de genes de un individuo o de una población; esto impacta tanto en la salud de las personas y en su descendencia, así como en la evolución humana. Se asocian a ello algunas patologías monogénicas o multifactoriales como enfermedades autoinmunes, cáncer y enfermedades metabólicas, entre otras. Algunas condiciones medioambientales adversas han sido señaladas como relacionadas con enfermedades en la edad adulta, como las nutricionales; por ejemplo, la malnutrición materna durante el embarazo puede influir en el desarrollo del feto y aumentar las posibilidades de desarrollar enfermedades en la adultez (eg. hipertensión, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares). También la sobrealimentación es una forma de malnutrición que puede asociarse al desarrollo de obesidad y de diabetes (García Robles, Ayala Ramírez y Perdomo Velásquez, 2012; Moreno Villares y Dalmau Serra, 2001).



Figura 1. Representación esquemática de los factores que influyen en la biología de la conducta (Adaptado de Pinel, 2007).

Importancia de la Genética en el campo de la Biología Humana

Los avances de la Genética en la actualidad, fruto de los últimos cincuenta años de investigación en el campo de la Biología, conciernen particularmente a la Genética Molecular y la Biotecnología. El desarrollo de conocimientos en el área es tal que no solo es abordado en el ámbito académico y escolar, sino también en los medios de comunicación social. En el campo que nos ocupa, la comprensión de ciertos procesos básicos es importante no solo para entender la naturaleza y el modo en que se expresa la información genética, su importancia como fuente de variabilidad, sino también para interpretar los fundamentos de las leyes de la herencia y la conservación del número cromosómico de cada especie. Pero no es sólo eso; desde el punto de vista de la Biología Humana se trata de comprender su incidencia en la conducta de los sujetos, desarrollar capacidades relacionadas a analizar la vinculación entre la experiencia, las bases genéticas y las vivencias del sujeto, de tomar decisiones apropiadas en este sentido, entre otras. Sobre esta base, es necesario considerar que apreciar la importancia biológica de algunos contenidos centrales de la disciplina facilita el análisis de procesos complejos como la replicación del ADN y el flujo de la información genética de una generación a otra. Siguiendo la lógica disciplinar, la distribución aleatoria de los genes en la formación de los *gametos* (o *gametas*) y su encuentro en el momento de la fecundación, son contenidos que deben ser comprendidos antes de abordar el estudio de las leyes de la herencia. En este texto se utilizará indistintamente *gameto* y *gameta*, dado que ambas modalidades son de uso frecuente en el vocabulario de docentes, estudiantes y textos (aunque en estos últimos, *gameto* es el más utilizado). Valorando la relación existente entre el proceso meiótico (abordado en el Capítulo 2) y las Leyes de Mendel, probablemente la realización de ejercicios o problemas genéticos dejarán de ser ejecutados de forma casi automática, para ser considerados como procedi-

mientos válidos y provistos de significado, que permiten visualizar el modo en que se distribuyen los genes en la descendencia. En esta línea, la Historia de las Ciencias aporta ejemplos acerca de las barreras superadas en el desarrollo de la Genética como disciplina y el logro de avances en ese campo de estudio que le permitieron establecerse como disciplina científica. En la bibliografía relativa a la Filosofía e Historia de la Biología se abordan algunos de los problemas más interesantes con que se han enfrentado los científicos sobre estos tópicos; los mismos serán revisados sin pretender realizar un análisis profundo ya que se remitirá aquí a aspectos introductorios que contextualicen el tema objeto de abordaje en este capítulo.

Los orígenes de la Genética como disciplina

Como se anticipó, la Historia de la Ciencia permite conocer aquellos conceptos que se encontraban presentes cuando se produjeron cambios importantes en el seno de una disciplina. Este aporte surge de su análisis, a partir del cual se pueden establecer los núcleos centrales que colaboraron con la reestructuración del conocimiento impulsando su avance, conocer los focos estructurantes de un determinado campo del saber, apreciar el valor de determinados conocimientos desde el punto de vista de su potencialidad organizadora, ofrecer ejemplos acerca de la funcionalidad de conceptos o teorías que actualmente han sido superadas.

Sobre esta base, y considerando algunos cuestionamientos que se formularon los científicos en el pasado, es que se pretende realizar una síntesis del origen y desarrollo de las ideas correspondientes al campo de la Genética. Si se revisa brevemente la historia de la Genética y su surgimiento como disciplina, se destaca su gran desarrollo durante el siglo XX. Sin embargo, para llevar adelante una reseña histórica, es necesario remitirse a tiempos más distantes; en este sentido, las evidencias y documentos históricos muestran que hace aproximadamente 10.000 años se originó la agricultura y domesticación de animales, lo que condujo a la selección artificial de especies de interés para la alimentación de las poblaciones. Otro aspecto se relaciona con los antiguos griegos y egipcios, como Hipócrates y Aristóteles (siglos V y IV antes de Cristo respectivamente), quienes buscaban respuestas a interrogantes relativos a los mecanismos de la herencia; en este sentido, Aristóteles postuló una teoría llamada *esencialismo* que planteaba que la totalidad de las especies comparten una esencia propia y distintiva que las vuelve originales (Paz y Miño y López Cortés, 2014; Pierce, 2006; Rodríguez Arnaiz, Castañeda Sortibrán y Ordáz Téllez, 2004); analizó además distintas hipótesis en la búsqueda de una explicación respecto al modo en que se produce el desarrollo embrionario de un ser vivo. Estos cuestionamientos continuaron en el siglo XVII y XVIII; una de estas ideas asociada al *creacionismo* y arraigada en el siglo XVII fue que en el embrión se encontraban presentes todas las partes del individuo adulto, por lo que este solo debía aumentar de tamaño. Esta idea se conoce como *Teoría de la Preformación* (Giordan, Host, Tesiy Gagliardi, 1988; Roa, 2016; Vecchi y Hernández, 2015) y considera la existencia previa, ya sea en el interior del óvulo o del espermatozoide, de un ser preformado vinculado a un acto creador anterior. Muchos científicos preformistas de la época, denominados

ovistas, pensaban que el óvulo contenía un ser humano completamente formado, aunque de pequeño tamaño; otros, llamados *espermistas*, *homunculistas* o *animaculistas*, creían que dentro de cada espermatozoide había una criatura diminuta (un *homúnculo* u homrecito), que era un ser humano en miniatura (Ferrero Casero, 2016); esta idea fue acuñada en 1694 a partir de los trabajos de Nicolás Hartsoeker, quien refirió haber observado en el esperma humano a un hombre completo en miniatura, al que se llamó “homúnculo” (Figura 2), y que era la prueba del preformismo (Paz y Miño y López Cortés, 2014; Pierce, 2006; Suárez y Ordóñez, 2010). Paralelamente, interesa mencionar que hasta el siglo XVII no se tenía conocimiento sobre los gametos y su proceso de formación; Barros (1985) refiere que el primero en observar espermatozoides al microscopio fue un estudiante de medicina llamado Johan Hamm en 1667, quien lo comunicó al microscopista Antony van Leeuwenhoek (1632-1723); en 1679, y luego de haber realizado numerosas observaciones de espermatozoides de distintas especies (insectos, peces, aves, conejos, perros y humanos), Leeuwenhoek lo comunicó a la Sociedad real de Londres. En lo que respecta al óvulo, fueron pioneras los estudios de Swammerdam (1637-1680) y Regnier De Graff (1641-1673), pero fue Karl Ernst von Baer (1792-1876) quien comunicó en 1827, su rol fundamental en la fecundación. Si bien diferentes investigadores, entre los cuales destaca Spallanzani, continuaron con estudios y observaciones en este sentido, no había acuerdo respecto al papel representado por los espermatozoides en la fecundación. Recién entre 1875 y 1879, Hertwig y Fol demostraron la penetración de los espermatozoides en el huevo y la unión de los pronúcleos, suceso que permitió aceptar que el espermatozoide participa e inicia el desarrollo del embrión.

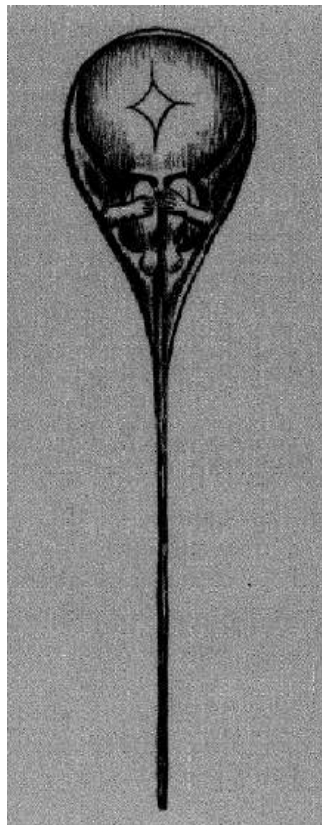


Figura 2. Homúnculo, hombre completo en miniatura; idea acuñada en 1694 a partir de los trabajos de Nicolás Hartsoeker, quien refirió haber observado en el esperma humano (Adaptado de Pierce, 2006).

Durante el siglo XVII, desde el punto de vista hereditario seguía arraigada la postura preformista, pero para mediados del siglo XIX estas ideas comenzaron a perder fuerza o a modificarse, dando lugar a una hipótesis muy aceptada en ese tiempo, la de la *Herencia Mezcladora o Mezclada*, en la que se argumentaba que cuando se combinan un espermatozoide y un óvulo, ocurre una mezcla de material hereditario (Makinstian, 2012; Peteiro y Jurado, 2012; Pierce, 2006; Sánchez Mora, 2009). En esa época, Gregor Mendel, preocupado por la hibridación (1822-1884), señalaba que la herencia se transmite mediante elementos particulados o *factores hereditarios*; por otra parte, él entendía que tanto los gametos masculinos como los femeninos aportaban por igual a la conformación de los descendientes. Los aportes de Walter Flemming (1843-1905) resultaron valiosos al respecto, ya que, permitieron investigaciones posteriores que condujeron a la identificación de los cromosomas como material nuclear, cuyo número es constante en un mismo organismo y característico de los individuos de una misma especie.

Respecto al uso de los términos Herencia y Genética, refiere Unamuno Adarraga (1997) que la expresión *herencia biológica* se ha utilizado durante mucho tiempo, y es una terminología que proviene de fechas anteriores a los trabajos de Mendel, período para el cual era adecuada dado el desconocimiento del material genético y su ubicación en las células que se tenía en épocas pasadas; dicha denominación se asociaba a la necesidad de comprender la transmisión de caracteres de una generación a otra. Sin embargo, en la actualidad resulta más apropiado utilizar el término *Genética*, el que resulta más amplio y abarca también el estudio del material hereditario; interesa, además, la naturaleza del material hereditario, dado que permite explicar su facultad de contener una información y transmitirla. Por esto se lo concibe en términos de *programa*, en el que existe un mensaje que puede pasar de una generación a otra; a su vez, el mensaje puede traducirse en forma constante en el propio sujeto y llevar a cabo sus instrucciones, ya que la decodificación del mensaje de los genes y la traducción a proteínas permite la ejecución de dichas instrucciones. El concepto de programa genético es entonces, mucho más profundo que el de herencia biológica. En primer lugar, se refiere a la posibilidad de encerrar en los genes una información específica e individual. En segundo lugar, implica la traducción de ese mensaje a las proteínas y su ejecución. Sólo en tercer lugar este mensaje puede también pasar a la generación siguiente, en la reproducción. La Genética explica las razones por las que conservamos nuestras características biológicas, después de haberse renovado toda la materia de nuestro cuerpo. Genética, pues, no es sinónimo de herencia biológica, expresión que sólo representa un aspecto parcial de la misma (Unamuno Adarraga, 1997, p.324).

Entre los sucesos de importancia en este campo es de destacar que en la primera mitad del siglo XIX comienza a edificarse la Teoría Celular, desarrollo al que contribuyeron el zoólogo F. Schwan (1810-1882), el botánico M. Schleiden (1804-1881) y el patólogo R. Virchow (1821-1907). En la segunda mitad de este siglo se produce una visión unificada de la Biología, tal vez generada por el establecimiento de la Teoría Celular que, en 1858 Virchow amplía al adjuntar el principio de la continuidad de la vida por división celular: “Toda célula procede de otra célula”. Esta idea de la célula como unidad reproductora condujo a la búsqueda de los factores de la herencia y fundó los cimientos para el origen de la Genética; sin embargo esta es una ciencia propia del siglo XX, que surge al

reconsiderar los aportes de Mendel en 1900, los cuales son puestos en valor a partir de los estudios de tres investigadores que, trabajando sobre el mismo problema, arriban a resultados similares a los de Mendel; dada su trascendencia, William Bateson (1861-1926), en 1906, escribió un texto donde le dio el nombre a esta ciencia (“Genética”). Este dominio del conocimiento refiere a la disciplina que se ocupa de la interpretación de los fenómenos de la herencia y la variación, es decir de la transmisión hereditaria, en las que se siguen de una generación a otra, distintos caracteres o rasgos denominados fenotipos, a los que subyacen ciertos factores o genes con sus variaciones, determinando los genotipos que influyen en dichas características (Lorenzano, 1998, 2007, 2008).

Descubriendo la naturaleza del material genético

Siguiendo el modelo actual de la biología de la conducta desarrollado en este capítulo, se torna necesaria una revisión de la composición genética de los individuos a fin de poder comprender algunos aspectos vinculados con el funcionamiento del organismo humano. En este sentido, los genes son los elementos que tienen la propiedad de dirigir el funcionamiento de cada una de nuestras células, y pueden ser pensados como un manual de instrucciones para la construcción y el mantenimiento de las estructuras del organismo. De acuerdo con Gellon, “El desarrollo de un organismo o la expresión de las características siguen pautas fijas porque los genes imponen un programa estricto de operaciones” (2004, p.34). Dicho manual de instrucciones se encuentra en todas nuestras células, las que contienen en su núcleo toda la información necesaria para desarrollar a un organismo. Además, ese manual de instrucciones contenido en los genes se transmite de generación en generación de acuerdo con diversos mecanismos a nivel celular y molecular (parte de dichos mecanismos fueron abordados en el Capítulo 2).

En este apartado se dará respuesta a cuestionamientos tales como: ¿Qué son los genes y como están constituidos? ¿De qué manera se transmiten a cada generación de descendientes? ¿Cómo es posible que contengan información para el desarrollo de la estructura y las funciones de un organismo?

Los ácidos nucleicos

Como se pudo ver al inicio de este capítulo, a lo largo de la historia de la humanidad ha existido la preocupación por explicar las estructuras y mecanismos que participan en la transmisión de las características hereditarias. Una de las búsquedas más significativas en este campo, residía en determinar la naturaleza del material genético. El mismo debía poseer cuatro propiedades: contener información que pueda ser manifestada gracias a las combinaciones posibles en los componentes de la molécula, debía poder replicarse para poder pasar dicha información a las generaciones siguientes, ser químicamente estable y finalmente poder sufrir variaciones que expliquen las diferen-

cias entre los organismos que posean dicho material genético. Actualmente se sabe que las moléculas de la herencia residen en la estructura de los **ácidos nucleicos**.

Los ácidos nucleicos son macromoléculas (Capítulo 1) formadas por cadenas largas de subunidades (denominadas monómeros) llamadas **nucleótidos**. Todos los nucleótidos tienen una estructura similar (Figura 3):

- **Un azúcar de cinco carbonos o pentosa:** esta molécula consiste en un carbohidrato de cinco carbonos. Los nucleótidos están compuestos por dos tipos de azúcar: **ribosa y des-oxirribosa**. La diferencia entre ellas estriba en la ausencia de un átomo de oxígeno en el segundo tipo. El nombre de los ácidos nucleicos viene dado por el tipo de azúcar que presentan. A su vez, la numeración de los carbonos del azúcar será importante para poder comprender la orientación de las cadenas de ácidos nucleicos. Estos se nombran de derecha a izquierda partiendo del oxígeno. Así, el primer carbono o 1' es el que se encuentra a la derecha de este, mientras que el carbono 5' es el que se encuentra a su izquierda.
- Una **base nitrogenada:** molécula que se mantiene unida al carbono 1' de la pentosa y que tendrá un papel importante en la determinación de la información presente en los ácidos nucleicos. Las bases nitrogenadas son cinco y se clasifican dependiendo de la cantidad de anillos que forman, en: **púricas o purinas**, como **Adenina (A)** y **Guanina (G)**, que están formadas por dos anillos, y en **pirimídicas o pirimidinas**, que son bases nitrogenadas formadas por un solo anillo como la **Timina (T)**, **Citosina (C)** y **Uracilo (U)**.
- Un **grupo fosfato:** este grupo funcional se encuentra en asociación con la pentosa y establecerá enlaces con las moléculas de nucleótidos contiguas para formar los polímeros de nucleótidos.

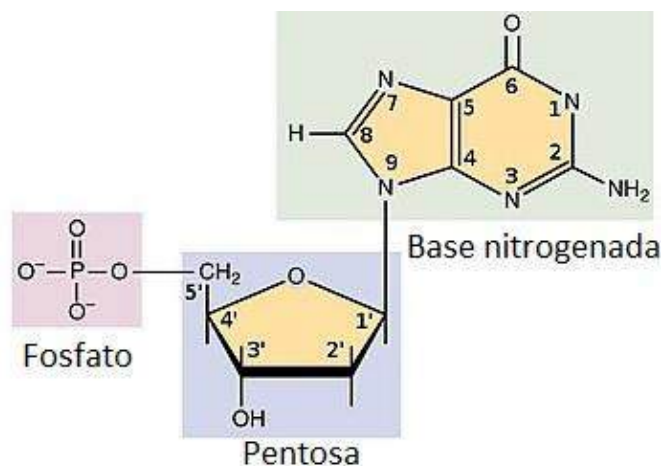


Figura 3. Estructura general de un nucleótido
Tomado de https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Genetic_diagrams

Los nucleótidos se unen entre sí para formar los ácidos nucleicos

Como se mencionó, los nucleótidos se unen entre sí para formar los ácidos nucleicos. En cada caso, el grupo fosfato de un nucleótido se enlaza con el azúcar del nucleótido siguiente y así sucesivamente hasta formar los polímeros correspondientes (Figura 4).

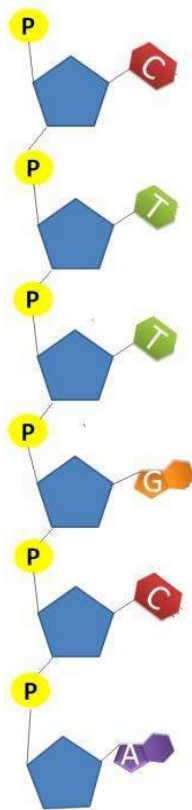


Figura 4: Los nucleótidos se unen para formar polímeros de nucleótidos.

Dependiendo de si se trata de ADN o ARN, los nucleótidos pueden unirse de diferentes formas. **En el caso del ADN, los nucleótidos se unen formando dos cadenas**, mientras que, en el caso del ARN, los nucleótidos se unen para formar una simple cadena (Tabla 1).

Tabla 1. Diferencias entre los ácidos nucleicos.

Ácido Nucleico	ADN	ARN
Cadenas de nucleótidos	2	1
Bases nitrogenadas	Adenina (A)- Timina (T) Cito- sina (C)- Guanina(G)	Adenina (A)- Uracilo (U) Citosina (C)- Gua- nina(G)
Azúcar	Desoxirribosa	Ribosa
Función	Contiene la información gené- tica, determinando la informa- ción necesaria para la síntesis de un producto celular	ARN Mensajero (ARNm): Contiene el código para la síntesis de cadenas polipeptídicas. ARN Ribosómico (ARNr): Combinado con proteínas forma ribosomas, sitio donde ocurre la síntesis de proteínas. ARN de transferencia (ARNt): Lleva los ami- noácidos para la síntesis de proteínas
Localización en la célula	Núcleo Mitocondrias	Núcleo Citoplasma
Nombre de los nucleótidos	Desoxirribonucleótidos	Ribonucleótidos

El ADN, la molécula de la herencia

Si se toma como modelo de una célula eucariota a la célula humana (con excepción de los glóbulos rojos que carecen de núcleo), en ella pueden distinguirse tres componentes principales: membrana plasmática, citoplasma y núcleo (desarrollado en el Capítulo 2). Dentro de este, y en las mitocondrias, se encuentra ubicado el ADN. Como se mencionó anteriormente, el ADN es la molécula portadora de la información genética de los seres vivos. Esa información es la que se transmite a la generación siguiente y que permite la continuidad de la especie. A su vez, cada especie tiene una organización genética diferente a la que posee otra especie, por lo cual habrá diferencias en cuanto a la información genética que cada una posee, pero en sí la naturaleza de dicho material es la misma para todos los seres vivos. Anteriormente se había mencionado que los genes contenían el manual de instrucciones necesario para permitir el funcionamiento de todas las células del organismo. Ahora bien, ¿cómo está conformado ese manual de instrucciones? ¿qué relación existe entre los genes y el ADN? Actualmente se sabe que los genes están compuestos de ADN.

La estructura de la molécula de ADN fue publicada en 1953 por James Watson y Francis Crick. Estos científicos elaboraron un modelo partiendo de las observaciones realizadas por otros colegas. Si bien tomaron el aporte de muchas otras investigaciones, en esta ocasión se hará referencia a las más relevantes. En primer lugar, se valieron de las observaciones realizadas en radiografías de la molécula de ADN por la física Rosalind Franklin en la década de 1940, quien aplicó la técnica de difracción de rayos X. Por otro lado, tomaron los aportes del bioquímico Erwin Chargaff, quien determinó que la cantidad de bases púricas y pirimídicas eran constantes en individuos de la misma especie y variaban a su vez en organismos de diferentes especies. Entre otras observaciones, este científico concluyó que la cantidad de Adenina es similar a la de Timina, mientras que la de Citosina era muy similar a la de Guanina y esto ocurría en todos los organismos con los que había investigado. Finalmente, el aporte del químico Linus Pauling en 1950 fue también significativo, ya que propuso que las proteínas formaban hélices que eran mantenidas por puentes de hidrógeno, y sugirió que el ADN podría tener una estructura similar.

El modelo de Watson y Crick explica que el ADN está formado por una doble cadena de nucleótidos. Esta se enrolla formando una doble hélice, es decir que es como si tuviera un enrollamiento similar al de un sacacorchos (Figura 5). De acuerdo con la analogía propuesta por Griffiths, Miller, Suzuki, Lewontin y Gelbart (2002) se puede considerar a la doble hélice como si fueran dos muelles entrelazados. Cada muelle correspondería a los nucleótidos unidos de la manera a la que se mencionó anteriormente. A su vez los muelles (cadenas de nucleótidos) se mantienen unidos mediante uniones químicas denominadas “puentes de hidrógeno” que se dan entre las bases nitrogenadas, las cuales se encuentran enfrentadas unas a otras. El cuestionamiento que surge a partir de la formulación de este modelo es, ¿de qué manera se unen las cadenas de nucleótidos para formar ADN? ¿Por qué el ADN codifica diferente información en cada ser vivo y a su vez la información es

similar en organismos de la misma especie? Estas preguntas pueden ser respondidas si se tiene en cuenta las propiedades de las cadenas de nucleótidos.

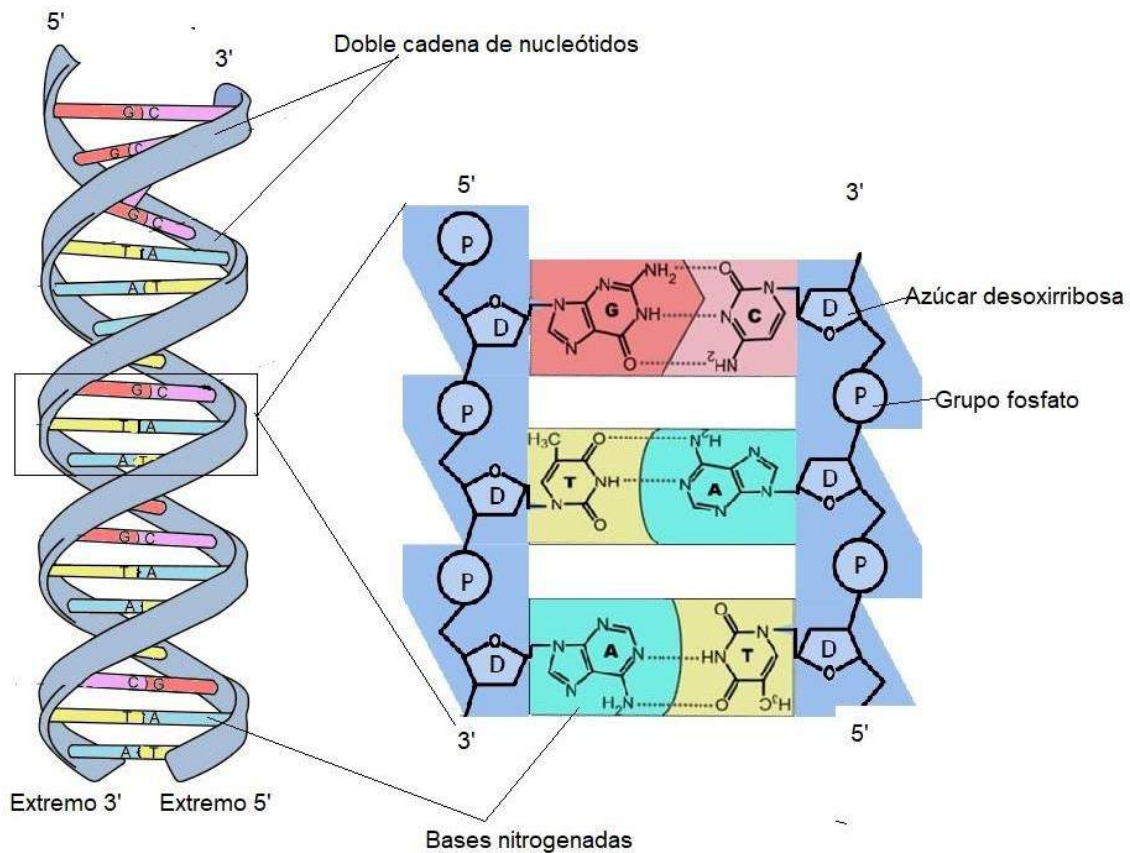


Figura 5. Modelo de la molécula de ADN.

Adaptada de https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Genetic_diagrams

En primer lugar, las cadenas de nucleótidos son **complementarias**. Esto quiere decir que la molécula de ADN va a estar formada por dos cadenas de nucleótidos que se unen unas con otras a partir de sus bases nitrogenadas, las cuales se unen por una relación de afinidad en su estructura molecular. Estas bases nitrogenadas están enfrentadas unas con otras y se unirán de la siguiente manera: Adenina (A) con Timina (T) y Citosina (C) con Guanina (G) (Figura 5). Entonces, si una secuencia de nucleótidos está compuesta por la siguiente secuencia de bases nitrogenadas: ATTCCGGA, la hemicadena que se encuentra unida a esta estará formada por una secuencia de nucleótidos complementarios, es decir TAAGGCCT.

Por otro lado, las cadenas son **antiparalelas**, es decir que las dos cadenas están orientadas en sentidos opuestos (Figura 5). Esto quiere decir que, mientras una cadena sigue una dirección 3'-5', la otra sigue una dirección 5'-3'. La analogía utilizada por Audesirk, Audesirk y Byers (2008) puede servir para poder explicar la estructura del ADN: si se supone que un nucleótido es un automóvil, las luces delanteras serían el grupo fosfato con su extremo 5' y las luces traseras serían el extremo correspondiente al carbono o extremo 3'. Las cadenas de ADN serían como una carretera de doble mano. En un carril todos los autos van hacia el norte, con sus luces delanteras en ese sentido (llamémoslo 3'-5'); mientras que, en el otro lado de la carrete-

ra, está la fila de automóviles correspondientes a los nucleótidos complementarios, que se dirigen hacia el sur, por lo cual las luces delanteras estarían en sentido opuesto (lo que correspondería al extremo 5'-3') (Figura 6).

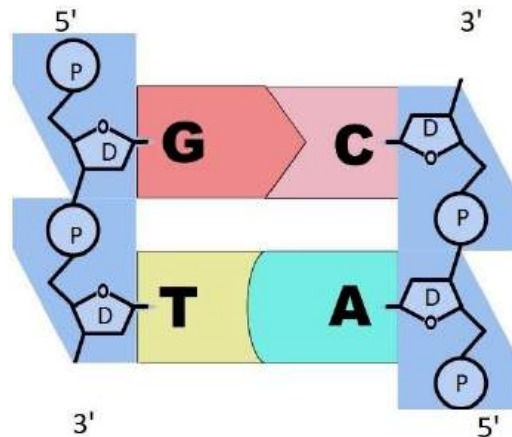


Figura 6. Representación simplificada de la complementariedad de bases del ADN
Adaptada de https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Genetic_diagrams

La codificación de la información por parte de la molécula de ADN

En este apartado se considerará lo siguiente, ¿cómo es posible que la molécula de ADN codifique información? Es decir, ¿cómo es posible que el ordenamiento de estas moléculas pueda dar características tan diferentes como el color de pelo y a su vez generar organismos completamente diferentes en su morfología y fisiología? En una hebra de ADN, las 4 bases pueden disponerse en cualquier orden, y cada secuencia de bases representa un conjunto único de instrucciones genéticas. Es decir que la información de la molécula de ADN se codifica teniendo en cuenta el ordenamiento o secuencia de sus bases. Dicho ordenamiento dará un conjunto de instrucciones únicas para fabricar un producto celular. Es como si fuera un alfabeto, cuyo lenguaje, en este caso, es el de los nucleótidos. Como todo sistema de palabras, existen ordenamientos de letras más largas y otras más cortas. Así, por ejemplo, la secuencia ATTCCTGG contiene la información necesaria para la síntesis de un producto celular, y la secuencia ATTGCCGTA, tendrá un conjunto de información para la síntesis de otro elemento. Por otro lado, existen secuencias de bases que no codifican ninguna información; se cree que su función es dar, entre otras, estabilidad a la molécula de ADN en el momento de la división celular.

Replicación del ADN

Anteriormente se mencionó que el ADN porta el material genético que se transmite de generación en generación y que además contiene la información para la síntesis de productos celulares que determinarán el desarrollo de las funciones vitales de cada célula. Para que este material pueda transmitirse, se torna necesaria la existencia de mecanismos que permitan que

este material pueda copiarse. De esta manera, los descendientes podrían tener la misma información genética que la molécula original. En este sentido, el ADN posee la propiedad de duplicarse. La **duplicación o replicación** del ADN, consiste en la síntesis de dos moléculas de ADN a partir de una molécula de ADN original. En este proceso intervienen las dos hemicadenas de ADN, las que se utilizan como molde para dicho proceso (Figura 7).

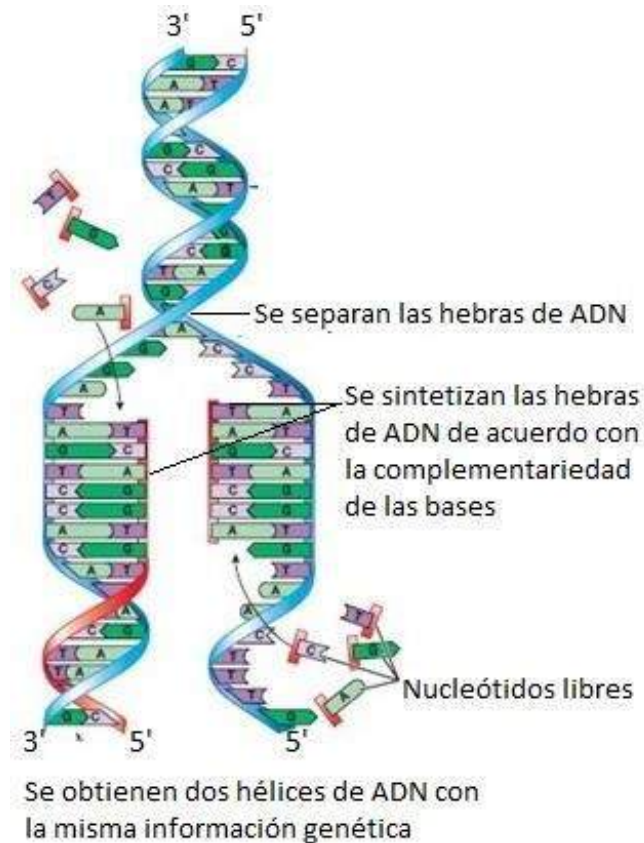


Figura 7. Panorama general de la replicación del ADN
Adaptada de Audesirk, Audesirk y Byers (2017).

En el Capítulo 2 se mencionó que la replicación del ADN es un proceso que ocurre una vez en cada generación celular en la **fase S del ciclo celular**. Para poder comprender las bases de los mecanismos de replicación del ADN, es necesario tener presente que la molécula de ADN está formada por una doble cadena, cuyas hebras están unidas de acuerdo con la complementariedad de bases a través de puentes de hidrógeno. El proceso tiene su inicio en uno o varios puntos de la molécula denominados orígenes o burbujas de replicación. En cada una de las burbujas, se desarrollan dos horquillas de replicación, a partir de las cuales se dará el proceso de síntesis. Además, es interesante considerar que la replicación es un proceso altamente regulado, en el cual participan diversas enzimas.

En primer lugar, la enzima **Helicasa** corta los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las cadenas de ADN para que estas se abran y la información contenida en ellas pueda leerse. A su vez un grupo de proteínas denominadas **topoisomerasas**, desenrollan las cadenas de ADN y evitan que la misma vuelva a enrollarse mientras el proceso de replicación está teniendo

lugar. Luego de esto, un grupo de enzimas denominadas **ADN polimerasas** (de las cuales se hará referencia a dos de ellas, la I y la III) se encargarán de leer cada una de las hemicadenas de ADN incorporando nucleótidos enfrentados a las mismas de acuerdo con la regla de complementariedad, originando así nuevo ADN (Figura 8). Es decir que, si la hemicadena posee la secuencia ACCTTGCA, las ADN polimerasas formarán, por agregado de nucleótidos, la secuencia complementaria TGGAACGT, formando una molécula con cadena doble. Pero para que la ADN polimerasa pueda leer la secuencia de cada hemicadena, la misma debe tener una señal o marcador que le indique dónde comenzar la lectura. Aquí es donde entra en juego otra enzima, denominada **primasa**, que se encarga de agregar una secuencia de nucleótidos de ARN complementario al ADN que funcionará como iniciador de la síntesis de ADN. A esta secuencia se la denomina **primer o cebador**. Una vez producidos los primer o cebadores, la **ADN polimerasa III** se posicionará en el extremo 3' de la cadena de ADN contigua al cebador o primer y comienza a agregar nucleótidos en dirección 5'-3'. A medida que ocurre el proceso de síntesis de ADN, la enzima mencionada se va desplazando a lo largo de toda la cadena de ADN siguiendo la burbuja de replicación.

El proceso de replicación del ADN mencionado tiene propiedades esenciales. En primer lugar, se dice que este mecanismo es **semiconservativo**, es decir que cada una de las cadenas de ADN sintetizadas están formadas por una hemicadena original (la que sirve como molde) y una hemicadena nueva (sintetizada a partir de la acción de las ADN polimerasas).

Otra de las propiedades del proceso de replicación es que este es **bidireccional**. Si la replicación es bidireccional, habrá dos horquillas migrando en direcciones opuestas a partir del origen (Figura 8). Esto ocurre debido a que, como se dijo, las hebras de ADN son antiparalelas.

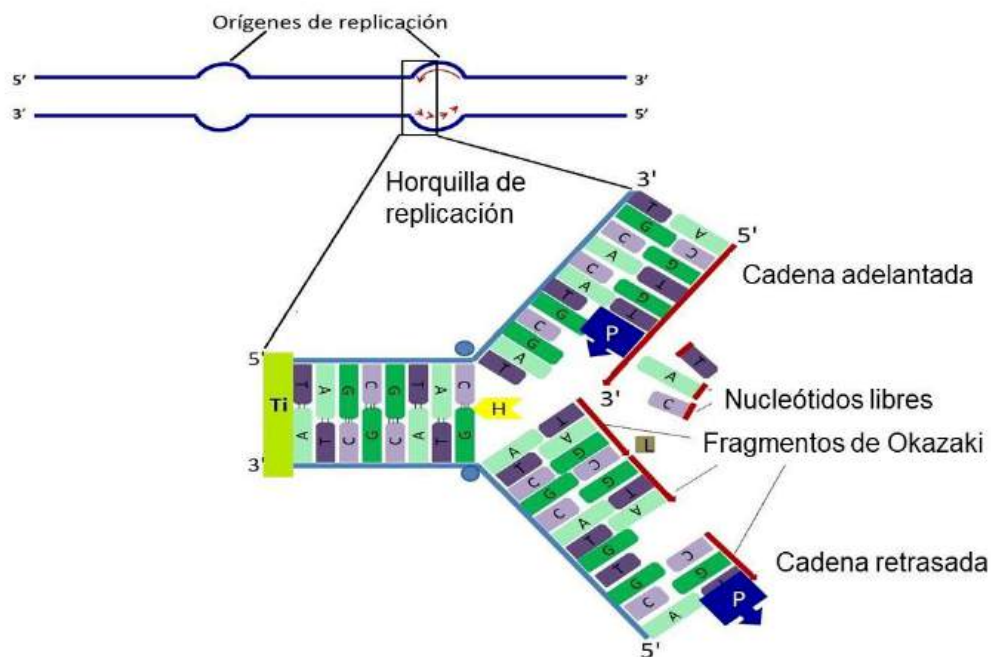


Figura 8. Mecanismo de replicación del ADN
Referencias: H: Helicasa; P: ADN Polimerasas; L: Ligasa; Ti: Topoisomerasa

A su vez, la replicación puede ser continua o **discontinua**, estas propiedades se derivan de la anterior, ya que las hebras al ser antiparalelas, tendrán patrones de síntesis particulares. Anteriormente se mencionó que la ADN polimerasa III se posicionaba en el extremo 3' de las hemicadenas de ADN, iniciando la lectura y agregación de nucleótidos complementarios en sentido 5'-3'. La cadena que posee el extremo 3', entonces, será leída de manera continua. Por lo tanto, a esta cadena se la llama **cadena adelantada**, debido a que la lectura de la misma se realiza de manera **continua**. Sin embargo, ocurre algo diferente para la hemicadena complementaria a esta, ya que su dirección es 5'-3' y la ADN polimerasa no puede leer a la secuencia en esa dirección. A esta otra cadena, se la llama **cadena retrasada o retardada**, ya que la síntesis del nuevo ADN se realiza de a fragmentos de ADN, por lo cual se produce una cadena que se sintetiza de manera **discontinua**. En esta cadena, la síntesis se realiza del siguiente modo: en primer lugar, se sintetizan varios primers entre algunos segmentos de ADN. La ADN polimerasa III se unirá al extremo 3' de la cadena de ADN que quedó entre estos primers. Una vez realizado este proceso, la enzima agrega nucleótidos complementarios a dicha cadena de ADN en dirección 5'-3'. Estos segmentos de nucleótidos sintetizados de manera discontinua entre los primers, se denominan **Fragmentos de Okazaki**. Una vez que se sintetizaron todos los fragmentos de Okazaki, la enzima **ADN polimerasa I** se encarga de retirar los cebadores o primers y agregar los nucleótidos complementarios en el lugar que corresponde a los primers que fueron retirados, tanto los de la cadena discontinua como aquellos que habían sido sintetizados al principio del proceso en la cadena continua. Finalmente, la enzima **ligasa** se va a encargar de unir los fragmentos de Okazaki con las secuencias de nucleótidos sintetizadas en lugar de los cebadores. Otro aspecto interesante a considerar es que la replicación de las hemicadenas de ADN es **simultánea**, es decir que la lectura de las cadenas adelantada y retrasada ocurre al mismo tiempo.

Como resultado de toda esta serie de procesos, se obtendrán dos cadenas de ADN con la misma información genética. Para que esto ocurra, las células poseen estructuras y mecanismos que evitan que haya errores en la copia del material genético. Durante la lectura de las hemicadenas de ADN puede ocurrir que haya errores durante este proceso. Por ejemplo, la ADN polimerasa puede agregar algún nucleótido de manera incorrecta; si ocurre esto, por lo general la enzima retrocede para corregir el error producido. También existen mecanismos de corrección de errores luego de la duplicación que evitan cambios en el ADN. De todas maneras, existen probabilidades de que haya cambios en la secuencia de ADN durante el proceso de duplicación. A estos cambios en la secuencia de ADN se las denomina **mutaciones**, y sus propiedades y efectos serán analizados más adelante.

El flujo de la información genética: del ADN a las Proteínas

Anteriormente se mencionó que los ácidos nucleicos poseen la información genética de la célula. La organización de esta información genética es particular en cada individuo y se denomina **genotipo**. Dicha información se transmite de generación en generación y es la que

regula la actividad de las células del organismo. Los productos resultantes de la codificación de la información genética se encargarían de promover el desarrollo de las funciones vitales de la célula y constituirían las características observables del organismo, lo que se denomina **fenotipo**. Ahora bien, ¿cómo es posible que una secuencia determinada de nucleótidos posea la información necesaria para generar un producto celular o permita regular la actividad de la célula? Es decir, ¿cómo se traduce la información codificada en el ADN en un producto celular? ¿cómo es posible que a partir de una secuencia de nucleótidos se produzca, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos? Se puede decir que con la información no puede hacerse nada (Audesirk, Audesirk y Byers, 2008). Es decir que con la información para construir un edificio no basta para que el mismo se construya. Es necesaria la presencia de estructuras que den forma a ese edificio. En este sentido, para que a partir del ADN se construyan productos celulares como proteínas, es necesaria la presencia de moléculas y estructuras que permitan su síntesis.

La información del ADN se traduce en proteínas a través de una serie de procesos denominados de modo general como “flujo de la información genética” o “Dogma Central de la Biología Molecular”, posteriormente redefinido como hipótesis central de la Biología (Figura 9).

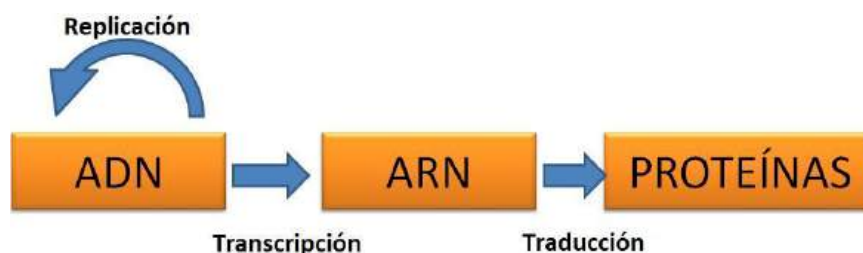


Figura 9. Hipótesis central de la Biología.

De acuerdo con esta hipótesis la información del DNA se traduce en proteínas a través de un proceso que ocurre en dos momentos (Figura 3 y Figura 7).

- En un primer momento ocurre la **transcripción**, que es la síntesis de diversos tipos de ARN (mensajero, de transferencia y ribosomal) a partir de la información contenida una de las cadenas de ADN. Esta molécula funcionará como intermediaria para la síntesis de proteínas. Este proceso ocurre en el núcleo.
- Luego ocurre la **traducción** o **síntesis de proteínas**, que es un proceso a partir del cual se forman cadenas proteicas a partir de la unión de diferentes aminoácidos, tomando como referencia la información contenida en la molécula de ARN mensajero (ARNm). Dicho proceso ocurre en el citoplasma, en los ribosomas.

Para poder comprender mejor los procesos que implican al flujo de la información genética dentro de la célula (Figura 10), se utilizará una analogía propuesta por Alonso (2010): el conjunto de genes o genoma del organismo puede ser considerada como una biblioteca con 46 estanterías, los que corresponderían a nuestros cromosomas. En estas se encuentran los libros, que representan a cada uno de los genes. Cada libro contiene las instrucciones para fa-

bricar cada uno de los ladrillos (los aminoácidos) que darán estructura a la edificación (la proteína estructural) y a las herramientas que permitirán su edificación (enzimas, y otros productos celulares). Como los libros no pueden salir de la biblioteca (núcleo), será necesario transcribir la información de ese libro a otro papel (el ARNm) para que este dé las instrucciones necesarias para la fabricación de la edificación (las proteínas). Esta información es llevada a los talleres (los ribosomas) donde se ensamblarán los diferentes ladrillos teniendo en cuenta la información procedente en el manual de instrucciones transcrito.

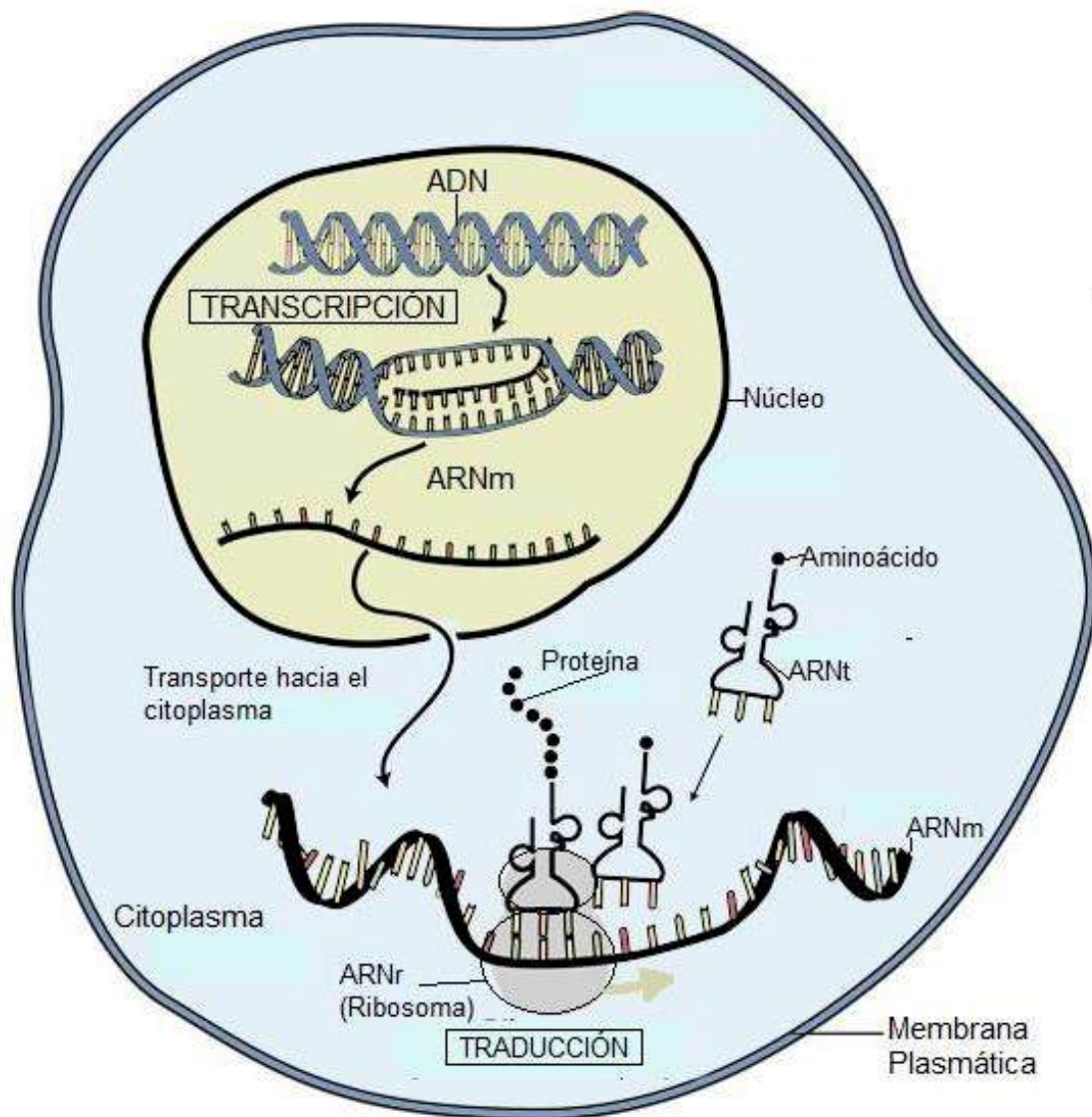


Figura 10: Representación generalizada del flujo de la información genética
Adaptada de https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Genetic_diagrams

La transcripción de la información genética: los tipos de ARN

Como se mencionó en líneas anteriores, el ARN es el otro tipo de ácido nucleico, esencial para que se pueda traducir la información contenida en el ADN a un producto celular específico. Dicha molécula se encuentra formada por una sola cadena lineal de nucleótidos, cuyo azú-

car es ribosa y sus bases nitrogenadas están constituidas por adenina, uracilo, citosina y guanina. A su vez, existen diversos tipos de ARN:

- **ARN mensajero (ARNm):** Es una molécula lineal cuya función es contener la secuencia de nucleótidos que constituyen el mensaje necesario para la secuencia de aminoácidos de una proteína.
- **ARN ribosomal (ARNr):** Es una molécula que constituirá, en asociación con proteínas, a los ribosomas, que es el sitio donde se llevará a cabo la síntesis de proteínas partiendo de la información codificada en el ARNm.
- **ARN de transferencia (ARNt):** Es una molécula cuya estructura secundaria tiene forma de trébol y se encarga de llevar los aminoácidos específicos (que son las unidades que conforman las proteínas) al sitio donde está ocurriendo la síntesis de proteínas, de acuerdo con la información codificada en la molécula de ARNm.

La síntesis de ARN mensajero

Si bien todos los tipos de ARN se producen por transcripción del ADN, solo el ARNm contiene el código de la secuencia de aminoácidos que formará una cadena polipeptídica o una proteína. En los procesos de transcripción, **se utiliza solo una de las hebras de ADN**. A la hebra que se utiliza para la transcripción se la denomina **cadena molde**. A partir de esta, se sintetizará ARNm, que son secuencias copiadas a partir de alguna de estas dos cadenas. El proceso se inicia gracias a la acción de la enzima **Helicasa** que se va a encargar de cortar los puentes de hidrógeno que unen las cadenas de ADN. Luego entra en acción la **ARN polimerasa**, una enzima que se va a ocupar de unirse a la cadena molde y empezará a sintetizar ARNm teniendo en cuenta la propiedad de complementariedad de las bases. La única diferencia es que, si la enzima se encuentra frente a un nucleótido de Adenina, agregará uno de Uracilo en vez de un nucleótido de Timina. Esta enzima se colocará en el extremo 3' de la cadena molde y empezará a sintetizar nucleótidos de ADN en dirección 5'-3'. De esta manera, la cadena de ARN es antiparalela a la cadena molde de ADN (Figura 11).

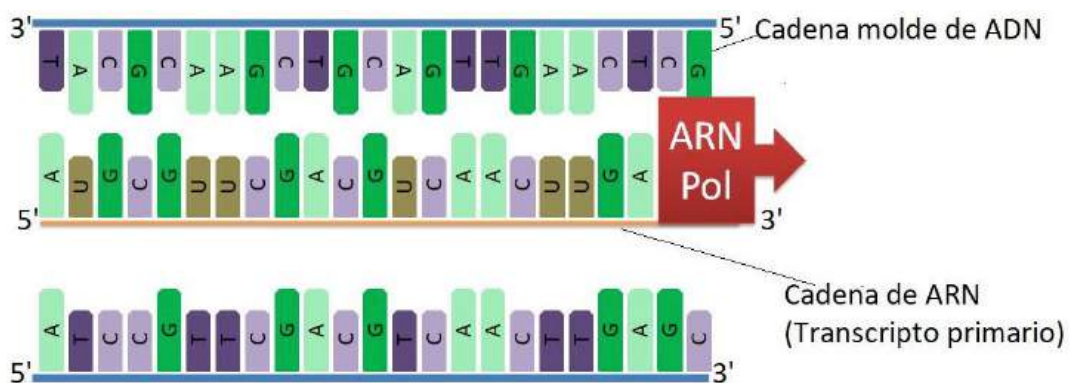


Figura 11. Esquema general de la transcripción
Referencia: ARN pol: ARN Polimerasa

Es importante mencionar que, para comenzar la transcripción, la ARN polimerasa se une a una secuencia de ADN denominada promotor, el cual indica el punto de unión de la ARN polimerasa a la cadena molde, dando inicio al proceso de síntesis. Cuando finaliza la síntesis de ARNm, la polimerasa no corrige errores a diferencia de lo que ocurre en la replicación. Este ARN transcripto constituye entonces la copia de la información genética, ya que la información presente en esta molécula se encuentra el código que indicará la secuencia necesaria para los aminoácidos que formarán las diversas proteínas.

Una vez producida la transcripción, la molécula de ARN sintetizada, denominada **transcripto primario**, sufrirá una serie de modificaciones antes de salir del núcleo y llegar al sitio donde ocurrirá la síntesis de proteínas. Esta serie de procesos se denomina **maduración**. En primer lugar, a dicha molécula se le agregará un capuchón de nucleótidos en el extremo 3', lo que le permite disponer de un sitio específico para que este ARN se una al ribosoma su vez, al extremo 5' se le agregará una cola de nucleótidos de adenina denominada cola de Poli-A. Este agregado dotará a la molécula de cierta estabilidad para que pueda ser traducida sin problemas en el ribosoma.

Finalmente, la molécula de ARN sufre un proceso de corte y eliminación de secuencias. Las secuencias eliminadas se denominan **intrones**, o secuencias de ADN no codificantes, mientras que, las secuencias que no fueron eliminadas, se empalmarán entre sí y constituirán la molécula de ARN maduro, el cual será leído en el ribosoma. A estas secuencias de ADN codificantes se las denomina **exones** (Figura 12).

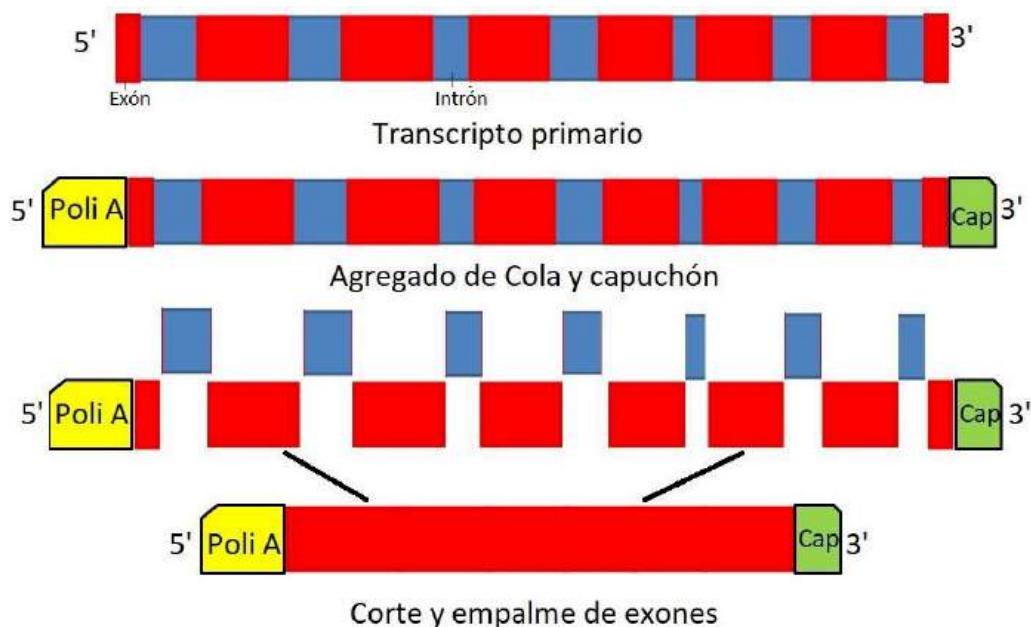


Figura 12. Maduración del ARN.

El código genético

Una vez ocurrida la síntesis de ARNm, este migra del núcleo al citoplasma en dirección hacia los ribosomas. Una vez allí, la secuencia de bases se utilizará para traducir un aminoácido específico, cada uno de los cuales se unirán posteriormente para formar una proteína. La pregunta que surge frente a esto es, ¿cómo es posible que del lenguaje de los nucleótidos se traduzca al lenguaje de las proteínas? ¿Cada cuántas bases se especifica una proteína? ¿Por qué una secuencia de nucleótidos de ARNm especifica un aminoácido específico y no otro? La traducción de las secuencias de RNA y DNA a proteínas depende de un diccionario denominado **código genético** (Figura 13). Este concepto refiere al conjunto de secuencias de bases de RNA que determinan la traducción de aminoácidos específicos. Para poder determinar cada cuántos nucleótidos se traduce a un aminoácido, se toma en consideración lo siguiente: si una sola base codificará un aminoácido específico, es decir, si la lectura se hiciera cada una base, entonces la secuencia de ARNm sólo podría codificar cuatro aminoácidos (para ello se usa la expresión 4^n donde n es la cantidad de bases que especifican un aminoácido; en este caso, sería $4^1 = 4$). Puesto que actualmente se sabe que las proteínas que forman a los seres vivos están conformadas por la combinación de al menos 20 aminoácidos diferentes, la lectura de a una base no alcanzaría a explicar la codificación de todos los aminoácidos que forman parte de las proteínas celulares. Si la lectura se hiciera de a dos bases, la secuencia de bases podría especificar 16 aminoácidos ($4^2 = 16$), por lo cual no alcanzaría aún a explicar la presencia de los 20 aminoácidos. En consecuencia, la lectura de a tres nucleótidos daría un total de 64 combinaciones diferentes ($4^3 = 64$), por lo cual sería suficiente. Por lo tanto, se afirma que la secuencia de tres bases de ARNm denominadas **codones**, determinarán la codificación de un aminoácido específico. Por lo tanto, cada triplete de bases codifica un aminoácido específico.

El código genético especifica la secuencia de aminoácidos específicos para sintetizar una proteína o cadena polipeptídica determinada. Este código está formado entonces por secuencias de tres bases de ARNm, las cuales determinarán la codificación de un aminoácido específico. En este sentido, surge una pregunta que es: ¿dónde comienza y termina la traducción de la molécula de ARN? Para esto, el código genético tiene una secuencia de bases que indica el inicio de la transcripción, conocida como **codón de iniciación**. Dicha secuencia corresponde a las bases **AUG**, la que especifica el aminoácido **metionina**. A su vez, dicho código tiene tres codones **de terminación** o de **stop**, que son **UGA**, **UAG** y **UAA**. La presencia de estos codones en la secuencia de ARNm dará por terminada la lectura de dicha molécula, finalizando la síntesis de proteínas.

		Segunda base					
		U	C	A	G		
Primera base	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U	Tercera base
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C	
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } STOP	UGA } STOP	A	
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } STOP	UGG } Trp	G	
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U	
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C	
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A	
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G	
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U	
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C	
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A	
		AUG } Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G	
	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U	
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C	
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A	
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G	

Referencias

Met: Metionina
 Phe: Fenilalanina
 Leu: Leucina
 Ile: Isoleucina
 Val: Valina
 Ser: Serina
 Pro: Prolina
 Thr: Treonina
 Ala: Alanina
 Tyr: Tirosina
 His: Histidina
 Gln: Glutamina
 Asn: Asparragina
 Lys: Lisina
 Asp: Aspartato
 Glu: Glutamato
 Cys: Cisteína
 Trp: Triptófano
 Arg: Arginina
 Gly: Glicina

Figura 13. Código genéticoAdaptada de https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Genetic_diagrams

Asimismo, el código genético posee las siguientes propiedades:

- Es **universal**, debido a que la codificación de aminoácidos determinada por estos codones es válida para todos los seres vivos, salvo en algunas excepciones; es decir que la secuencia AUG, por ejemplo, codificará el aminoácido Metionina para cualquier organismo, desde una bacteria hasta el ser humano.
- Es **específico**, es decir que un codón contiene la información para la síntesis de un solo aminoácido específico y no otro. Por ejemplo, el codón UAU codifica solamente al aminoácido Tirosina, mientras que el codón CCG solamente codifica a la Prolina.
- Es **degenerado** o **redundante**, debido a que un aminoácido puede ser codificado por más de un codón. Por ejemplo, el aminoácido Fenilalanina puede ser codificado por las secuencias UUU y UUC. Esta propiedad es importante a la hora de amortiguar los cambios que se puede sufrir en la traducción debido a las mutaciones. Es decir que si la ARN polimerasa, en vez de leer UUU lee UUC, el aminoácido codificado por estas secuencias será el mismo.

Traducción o síntesis de proteínas

Una vez sintetizado el ARN y luego de haber pasado por el proceso de maduración, este sale del núcleo en dirección al citoplasma para llegar al sitio dónde se produce la traducción o síntesis de proteínas. El proceso de traducción consiste en la síntesis de cadenas polipeptídicas a partir de la información codificada en la molécula de ARNm. En dicho proceso participan los tres tipos de ARN. Para comprender este proceso, se puede decir que el ARNm es una secuencia de palabras escritas en el lenguaje de los “nucleótidos”. A partir de la información contenida allí, el ARNr se encargará de leer dicha secuencia y traducir la información, pasando del lenguaje de los nucleótidos al lenguaje de las “proteínas”. Es como si un triplete de bases de ARNm constituyera la codificación de una letra. Suponiendo que la secuencia de ARNm es AUG CGG ACC UUU UGA y a cada triplete de bases le asignamos una letra. Cada una de las letras sería un aminoácido. El conjunto de letras codificadas por los codones constituiría una palabra única, lo cual se puede comparar con una única proteína. Así como existen palabras con mayor o menor cantidad de letras, existen proteínas con número variable de aminoácidos. De este modo, la interacción de las diversas palabras en la célula es lo que permitirá el desarrollo de las funciones vitales por parte de la misma.

El ARN ribosomal y los ribosomas

Antes de iniciar el estudio del mecanismo de traducción, se analizarán las propiedades de los ribosomas, las estructuras donde ocurre el proceso de síntesis de cadenas proteicas. Los ribosomas son complejos formados por ARNr asociado a proteínas. Esta asociación le confiere al ribosoma una estructura particular (Figura 14). El mismo se encuentra formado por dos subunidades. La primera se denomina **subunidad menor** y es el sitio donde se anclará el ARNm para dar inicio a la síntesis de proteínas. Esta posee un sitio de unión para la molécula de ARNm, el cual junto con la molécula de ARNt de inicio que lleva metionina y proteínas que en conjunto formarán el **complejo de iniciación** de la síntesis proteica. La segunda subunidad, denominada **subunidad mayor**, será el sitio donde se ensamblarán los aminoácidos para formar la cadena polipeptídica. Esta subunidad posee dos grandes estructuras, un **sitio A**, denominado aminoacílico, donde se ensamblará el aminoácido que formará la cadena polipeptídica. Además, posee un **sitio P** o peptidílico, donde tendrá lugar la unión de los aminoácidos que formarán la cadena polipeptídica.

El ARN de transferencia

Como se mencionó, el ARNt es una molécula de ARN cuya estructura secundaria tiene forma de trébol y posee dos sitios de interés. El primero consiste en una secuencia de tres nucleótidos denominado **anticodón**. Durante el proceso de traducción, los codones se aparearán con los anticodones, ya que estos son tripletes de bases complementarias entre sí. El otro sitio de interés, se encuentra en el extremo 3' de la molécula. Esta región corresponde al sitio donde se unirá el aminoácido correspondiente teniendo en cuenta la información del anticodón y la ac-

ción de las 20 enzimas que catalizarán la unión del aminoácido con el ARNt correspondiente. Por ejemplo, si el anticodón es GAG, el aminoácido correspondiente es leucina (leu) que se apareará con el codón CUC del ARNm correspondiente.

Paso a paso: la síntesis proteica

El mecanismo de síntesis de proteínas puede dividirse en tres etapas (Figura 14):

- **Iniciación:** El ARNm se va a unir a la subunidad menor del ribosoma a partir de la secuencia de iniciación que es AUG (Figura 14, A y B). Una vez ocurrido esto, a esta se le unirá el ARNt a través de su anticodón con el codón AUG mencionado. Este ARNt porta el aminoácido específico para el codón AUG que es la Metionina. La unión de estos elementos constituirá el **complejo de iniciación**. Una vez ocurrida esta unión, se ensamblará la subunidad mayor del ribosoma, de manera tal que el ARNm queda entre la subunidad menor del ribosoma y esta. A su vez el ARNt queda unido al sitio P de la subunidad mayor. De esta manera el ribosoma queda ensamblado y a partir de aquí se continúa con la traducción.
- **Elongación:** Una vez que se ensamblaron las subunidades del ribosoma, formando el complejo de iniciación, el mismo procederá a la lectura del resto de la cadena de ARNm, permitiendo la llegada de los ARNt portadores de los aminoácidos específicos de acuerdo con la información presente en cada codón (Figura 14 C). Recuerde que la subunidad mayor poseía un sitio P (que se encuentra en este momento ocupado por el ARNt que porta el aminoácido metionina) y un sitio A. En el sitio contiguo al P (sitio A), se encuentra el segundo codón del ARNm. En este momento de la traducción, los dos primeros codones están uno al lado del otro (el de iniciación en el sitio P y otro en el sitio A). Una vez que el segundo codón se ubica en este sitio, el ARNt portador del aminoácido específico para ese codón se unirá a través de su anticodón al codón del ARNm que se encuentra en el sitio A (por ejemplo, si el codón es AAU, el ARNt que se unirá será el portador del aminoácido isoleucina). Una vez ocurrido esto, se produce la ruptura del enlace que mantiene unidos a la metionina con su ARNt y la une al aminoácido del segundo ARNt, es decir que tiene lugar la unión de estos aminoácidos a partir de la formación de enlaces peptídicos. A continuación, el ribosoma se va a desplazar a lo largo de la cadena de ARNm continuando con la lectura de su secuencia. Al desplazarse, el ARNt que mantenía unida a la metionina (el cual se puede decir que queda “vacío”, ya que no posee aminoácidos) sale del sitio P y abandona el ribosoma; en su lugar se posiciona el ARNt que porta la metionina y el segundo aminoácido que habían sido unidos en la etapa anterior. A su vez, el sitio A queda ocupado por el tercer codón, al que se le unirá el ARNt correspondiente. Una vez producido esto, ocurre lo mismo que se mencionó anteriormente: el sitio catalítico permitirá la unión de los dos aminoácidos que están en el sitio P con el aminoácido que se encuentra en el sitio A, el cual está enganchado a su ARNt. Así, este ARNt tendrá, unidos a su molécula tres aminoá-

cidos. Luego el ribosoma se desplaza y ocurre lo mismo para el resto de los codones que conforman la cadena de ARNm.

- **Terminación:** Si bien la traducción prosigue de acuerdo con la información del ARNm, ¿en qué momento finaliza la traducción? La lectura del ARNm y la unión de los aminoácidos correspondientes seguirá hasta que en esta aparezca alguno de los codones de terminación UAG, UUA o UGA (Figura 14 D). Estos codones no se unen al ARNt, sino que su presencia estimula la acción de proteínas denominadas “factores de liberación” que se unirán al ribosoma ante su presencia y facilitarán la separación de las subunidades ribosómicas, dando por finalizada la síntesis proteica.

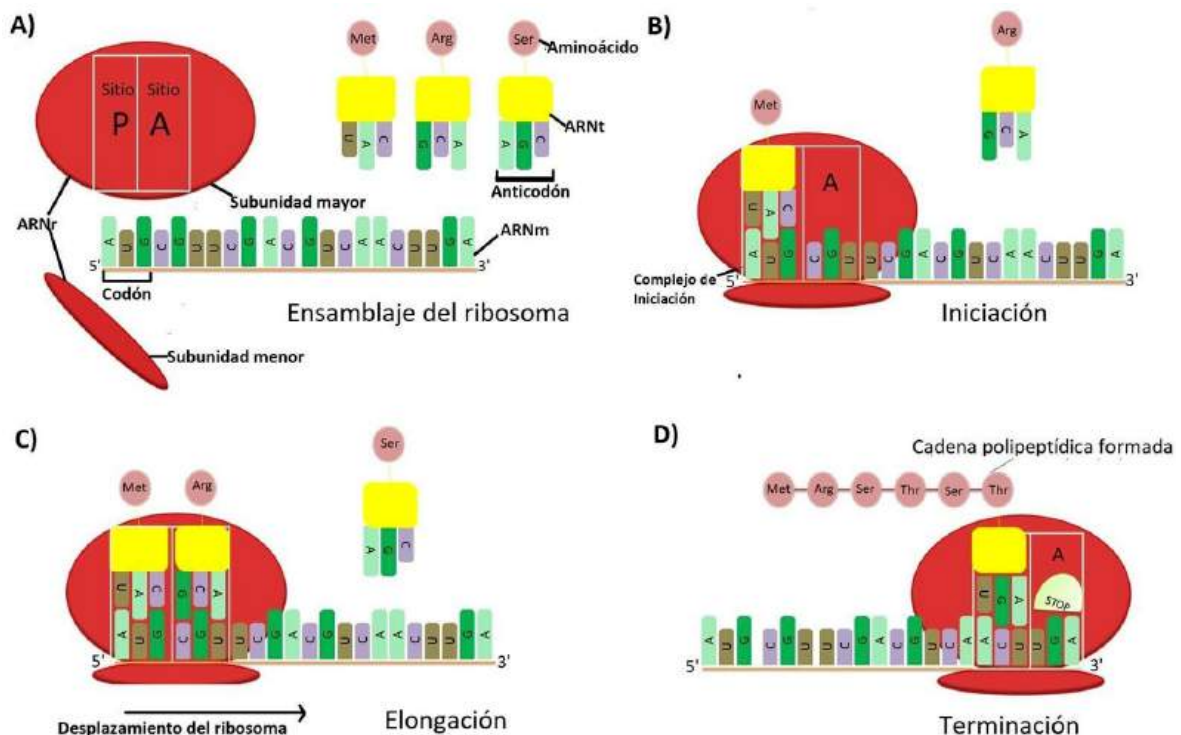


Figura 14. Síntesis de proteínas.

¿Qué ocurre luego de que se sintetizó una proteína?

Como se mencionó en el capítulo 2, en las células eucariotas, la síntesis de proteínas que se destinarán a las mitocondrias o el núcleo se lleva a cabo en los ribosomas libres. Una vez producida la síntesis, dichas moléculas se dirigen mediante señales químicas a los lugares de destino. Muchas otras proteínas, como por ejemplo hormonas o proteínas que van a formar parte de la membrana plasmática, por ejemplo, son sintetizadas en los ribosomas asociados al Retículo Endoplasmático Rugoso. Luego de su síntesis pasarán al sistema de endomembranas donde serán modificadas de acuerdo con el destino final. Es decir que pueden viajar del RER al REL y de allí al Complejo de Golgi. Una vez allí serán modificadas y empaquetadas en vesículas, las que migrarán al destino final (por ejemplo, las vesículas se pueden fusionar a la membrana plasmática, incorporando dichas proteínas o pueden salir de la célula a través del proceso de exocitosis).

A partir de los desarrollos precedentes se puede integrar contenidos aplicándolos a un ejemplo concreto, como el caso de la insulina, que es una hormona que se encarga de regular los niveles de glucosa en sangre, función que se profundiza en el capítulo 6. Esta hormona, de acuerdo con su naturaleza química, es una proteína sintetizada por las células del páncreas. Por ende, ¿dónde se encuentra la información necesaria para que la célula pancreática produzca insulina? Pues esta información se localiza en el ADN de las propias células pancreáticas. Si, como se mencionó anteriormente, las proteínas se sintetizan en el citoplasma y el ADN no puede salir del núcleo, ¿cómo es posible entonces dicha síntesis? Esto ocurre gracias a que la información de la molécula de ADN se transcribe en una molécula de ARNm. Este sale del núcleo y se dirige a los ribosomas donde ocurrirá la traducción de la información del ARNm a la proteína que es, en este caso, la insulina. Dicha molécula entonces es modificada y empaquetada a través del sistema de endomembranas y finalmente sale de la célula pancreática a través del proceso de exocitosis (Capítulo 2).

Genética, herencia y variación

Al comienzo de este capítulo se ha definido a la **genética**, como aquella disciplina que se ocupa de la interpretación de los fenómenos de la herencia y la variación. Con el término **herencia**, se hace referencia al modo en que ciertos rasgos morfológicos, bioquímicos o fisiológicos, cuyo sustrato biológico son los genes, son transmitidos de una generación a otra. Por su parte, la **variación o variabilidad genética** involucra distintos procesos como el entrecruzamiento, la segregación al azar de los cromosomas (durante la anafase), la fecundación y las mutaciones.

Retomando el concepto de ciclo celular, al material genético en sí se lo encuentra como cromatina en interfase o cromosomas durante la etapa de división. La **cromatina** químicamente está constituida por ADN, proteínas histónicas y no histónicas, con un grado de empaquetamiento que a la microscopía óptica se observa como material granulado en el núcleo de la célula eucariota. Por su parte, los **cromosomas** serán el producto de un nivel mayor de empaquetamiento que permite visualizar el material hereditario como unidades discretas con el propósito de facilitar su segregación en las células hijas. Debe recordarse que al inicio de la etapa de división muestran dos cromátides hermanas resultado de la replicación del ADN y que tanto en la anafase mitótica como en la anafase II de la meiosis éstas se separan a nivel del centrómero.

Los cromosomas se presentan en las células somáticas en pares homólogos, los genes pueden a su vez mostrar alternativas, denominadas **alelos**, que dependen de su origen materno o paterno, siendo que se puede heredar la misma o diferente variedad de ambos progenitores. Si se extrapola a la población, esta posibilidad de dos alternativas puede incrementarse, condición que se denomina alelos múltiples.

Morfología y clasificación de los cromosomas

Los cromosomas tienen en cada cromátide un estrechamiento llamado constricción primaria o centrómero que señala anatómicamente el punto a partir del cual se pueden distinguir dos brazos, de forma tal que el brazo corresponde a la porción comprendida entre el centrómero y la parte distal del cromosoma. A nivel del centrómero se unen las cromátides hermanas, es por ello que a cada lado del mismo se encuentran los cinetocoros, estructuras proteicas que se unen a las fibras del huso mitótico interponiéndose entre los microtúbulos y el material genético para preservarlo durante la migración de los cromosomas desde el ecuador hacia los polos donde formarán parte del núcleo de cada célula hija. Los telómeros se localizan en el extremo del cromosoma, constituyen secuencias altamente repetitivas y no codificantes cuya función principal es mantener la integridad de los cromosomas impidiendo que se unan entre sí. Al transcurrir sucesivas divisiones la longitud del telómero disminuye y con ella la capacidad de división de la célula, es así que se lo indica como un "biomarcador de envejecimiento". Por añadidura al ser secuencias no codificantes preservan aquellas que sí lo son por la pérdida de material que inevitablemente sucede debido a que los extremos son zonas susceptibles a estos cambios. En los brazos de los cromosomas se detectan a veces otras constricciones, denominadas secundarias, son regiones de cromatina menos condensada. A modo de ejemplo se puede señalar la generada por la presencia de secuencias de ADN que forman parte del nucléolo llamada región organizadora del nucléolo (NOR). Esta constricción secundaria sólo aparece en uno o varios cromosomas del cariotipo y se encuentra situada en una región intermedia (no terminal) del cromosoma. Si estas regiones intermedias están próximas a los telómeros, las constricciones secundarias separan un pequeño fragmento terminal de la cromátide del resto de la misma denominados satélites, que se observan en los extremos de los brazos cortos de los cromosomas humanos 13, 14, 15, 21 y 22.

A partir de lo anterior se puede clasificar funcionalmente a las secuencias del ADN humano en codificantes y no codificantes, las primeras formadas por genes con instrucciones para la síntesis de ARNr, ARNt, ARNm y proteínas. Se consideraba a las segundas como un remanente sin ninguna connotación funcional, pero, por el contrario, intervienen en la regulación de la transcripción, la preservación de la información génica y de la estructura molecular, se denominan ADN satélite y telomérico, promotores e intergénico.

La **clasificación de los cromosomas** se basa en un criterio morfológico y la marca anatómica que determina cada tipo es el centrómero, es así que: cuando el centrómero se localiza en la parte media del cromosoma delimitando dos brazos de igual longitud se lo denomina metacéntrico. Si se ubica ligeramente desplazado del centro siendo que un brazo será largo y el otro corto se denomina submetacéntrico y acrocéntrico cuando esta diferencia es mayor debido a que se haya desplazado hacia un extremo. Los cromosomas telocéntricos son aquellos que muestran el centrómero en la parte distal, en consecuencia, sólo presentan un brazo, vale señalar que de los cuatro grupos este último no se encuentra presente en el cariotipo humano (Figura 15).

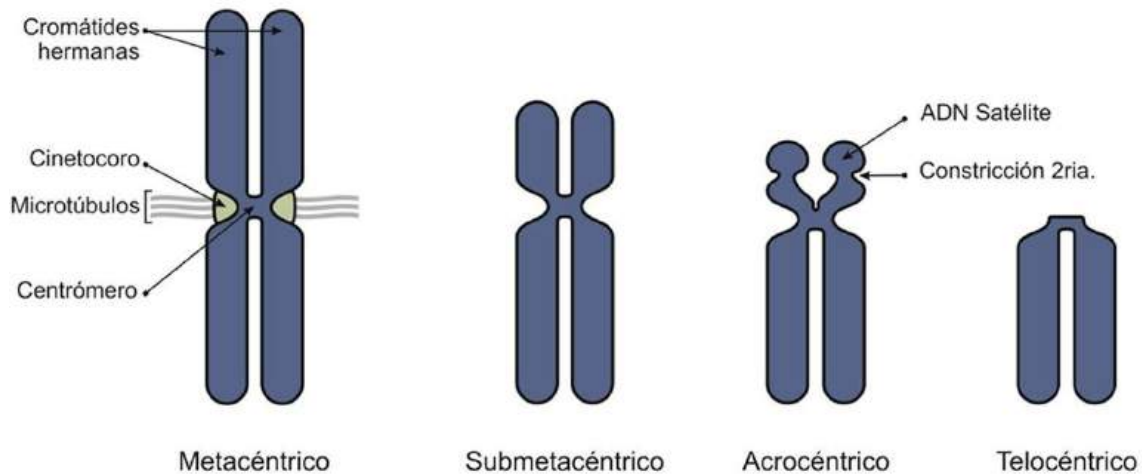


Figura 15. Clasificación morfológica de los cromosomas
En el cromosoma metacéntrico se señalan estructuras que forman parte del huso mitótico.

La cantidad de cromosomas que está presente en el núcleo de las células es propia de cada especie. El número de cromosomas que caracteriza a la especie humana es 46. La **ploidía** indica la cantidad de juegos de cromosomas que presenta la célula, es decir, si hay pares homólogos o no. En las células somáticas encontramos 46 cromosomas que corresponden a 23 pares homólogos, siendo la célula diploide o $2n$, donde n es el número de cromosomas y al haber pares, se lo multiplica por dos. La dotación cromosómica humana presenta 22 pares de autosomas que son aquellos cromosomas comunes a los individuos de ambos sexos, y un par sexual. Es por ello que, la **fórmula cromosómica** para la mujer es 46, XX (44 autosomas y dos cromosomas sexuales), mientras que para el hombre 44, XY. En las gametas o gametos la ploidía cambia producto de la meiosis y la condición entonces se denomina haploide ($n = 23$); se observan 22 autosomas y sólo un cromosoma sexual. Llegado a este punto se cuenta con los conceptos necesarios para definir **cariotipo**, término que refiere a la representación ordenada de los cromosomas de una célula somática en función de su tamaño y forma, se enumera a los autosomas del par 1 al 22 y luego al par sexual con el número 23. Para su elaboración se requieren muestras de un tejido con potencial de división, generalmente a partir de linfocitos (un subtipo de glóbulos blancos, que circulan en la sangre y en la linfa). Estas células luego son tratadas con una sustancia llamada colchicina que inhibe la formación del huso mitótico y detiene la división en metafase, donde los cromosomas se observan en su mayor grado de empaquetamiento mostrando todas sus características. Luego se exponen las células a una solución que provoca la ruptura de las membranas, se fija el material, se extiende sobre un portaobjeto y se tiñe para facilitar su observación, finalmente se fotografía o se realiza una captura digital.

Mutaciones: tipos y ejemplos

Como se desarrollará a continuación, algunas enfermedades genéticas requieren del análisis del cariotipo, es decir del número, las formas y los tipos de cromosomas de una célula; para comprenderlo mejor se deben abordar algunas cuestiones como ¿cuándo un trastorno es hereditario? ¿qué significa el término congénito? ¿cuál es la variabilidad y criterio de clasificación de los mismos?

Las enfermedades se consideran hereditarias cuando las alteraciones se encuentran presentes en los gametos, óvulos o espermatozoides, de manera que los progenitores pueden manifestar la patología o transmitirla como consecuencia de un cambio generado durante la gametogénesis. Si, por el contrario, los cambios ocurren en las primeras divisiones tras la fecundación, el embrión los mostrará en algunos tejidos o en todas sus células.

Las **enfermedades congénitas** se hacen evidentes en el momento del nacimiento y su desarrollo se da durante la gestación, en cuanto a su origen puede ser hereditario o no.

Las **enfermedades genéticas** comprenden un grupo heterogéneo de entidades cuyo origen presenta un componente genético significativo. La alteración puede estar relacionada a un solo gen (monogénica), a varios genes (multifactorial) o a cambios en la estructura o número de los cromosomas (cromosómica). En este apartado se desarrollarán las alteraciones cromosómicas y más adelante serán abordadas las vinculadas a la herencia monogénica y multifactorial.

Como ya se ha mencionado, el dogma central de la Biología establece que el flujo de la información genética es unidireccional, desde el ADN que porta los genes, siendo el molde para la transcripción de los distintos tipos de ARN, para finalmente sintetizar una proteína que, en una etapa postraduccional (posterior a la traducción), se plegará para adquirir la estructura terciaria o cuaternaria que es la que le permite cumplir con su función estructural o metabólica (ya sea parte del citoesqueleto, una enzima, una hormona o un neurotransmisor, por ejemplo). Las **mutaciones** son cambios que se producen en la molécula de ADN y que, por lo anterior, generan cambios en sus productos, esto significa que las proteínas que se elaboren, al contar con modificaciones en su estructura, ven alterada su función. La relación estructura-función es una relación de causa y efecto, que se torna imprescindible tanto para la comprensión de la fisiología a nivel celular y niveles de organización biológicos superiores como para analizar la fisiopatología de las enfermedades. En cuanto a las causas u origen de las mutaciones, se consideran dos posibilidades, que ocurran de manera espontánea o en forma inducida. Las que se producen sin influencia externa, llamadas mutaciones espontáneas, son debidas a errores durante la replicación o rupturas fortuitas de la molécula de ADN; y las mutaciones inducidas, son aquellas en las cuales puede sindicarse el agente mutagénico, es decir el agente que interactúa con el ADN y origina o es el causal de una mutación. Dichos agentes entonces, pueden ser de naturaleza química (distintos tipos de moléculas han sido identificadas en este caso, como el benzopireno presente en el humo de cigarrillo, ácidos nitroso y nítrico utilizados para la fabricación de fertilizantes y plásticos, las brominas presentes en plaguicidas, entre otros), física (radiación ultravioleta y radiaciones ionizantes

–rayos X, gamma y alfa–) o biológica (como los virus, que pueden alterar las secuencias de nucleótidos del material genético de una célula).

Desde el punto de vista de la genética poblacional y de la evolución, las mutaciones representan una fuente de variación junto a la recombinación y la reproducción sexual, sustrato sobre el cual opera el mecanismo de selección natural. Las mutaciones en sí, no tienen un carácter positivo o negativo, esta connotación dependerá de sus efectos en la adaptación y supervivencia. Ahora bien, a nivel individuo su influencia se considera perjudicial porque la finalidad última de los mecanismos genéticos es preservar la integridad del genoma, mantener la identidad de la célula y expresar adecuadamente su información.

Cromosomopatías

Las cromosomopatías o alteraciones cromosómicas son mutaciones que afectan el número de cromosomas (alteraciones cromosómicas numéricas) o su estructura (alteraciones cromosómicas estructurales), generando un desequilibrio genético debido a que se ponen en juego muchos genes.

Hay estimaciones que sostienen que hasta un 50% del total de los óvulos fecundados por un mecanismo de selección natural se pierden y de los embarazos confirmados un porcentaje importante culminan en abortos espontáneos debido a que el embrión porta estas mutaciones. Es el motivo por el cual las enfermedades descriptas son aquellas que permiten la gestación y supervivencia tras el nacimiento.

Alteraciones cromosómicas numéricas

Las anomalías numéricas se originan de manera aleatoria y esporádica mientras que las estructurales suman agentes ambientales a su etiología.

Dentro de las alteraciones numéricas se encuentran las aneuploidías, cuando se presenta un exceso o defecto en un solo par, llamándose trisomías ($2n+1$) o monosomías ($2n-1$) respectivamente. A modo de aclaración se menciona que la situación más frecuente en que se observa exceso en la dotación cromosómica es la trisomía, pero puede producirse el exceso de más cromosomas como en las tetrasomías ($2n+2$). Las nulisomías representan el caso en que falta un par de cromosomas. Por su parte las poliploidías se dan cuando se multiplica la dotación cromosómica completa, la más frecuente es la triploidía ($3n$) que provoca aborto espontáneo.

En consecuencia, se producen desequilibrios en la dosis génica producto de desequilibrios cromosómicos provocando cambios en el fenotipo a nivel físico, cognitivo y conductual, además influyen en el desarrollo intelectual y hasta generan riesgo de padecer trastornos psiquiátricos.

¿Cómo se argumenta la asociación entre las cromosomopatías, el desarrollo intelectual y la conducta? Para dar respuesta a esta pregunta es necesario apuntar que se considera al cerebro como uno de los órganos más vulnerables a dichas alteraciones, sobre todo a las aneuploidías autosómicas. En todas ellas, en menor o mayor grado, disminuye la cantidad de

células nerviosas y la arborización dendrítica, incluso mecanismos que operan en la plasticidad, como la poda sináptica, se encuentran comprometidos. Las mutaciones que implican a los cromosomas sexuales también pueden traer aparejadas alteraciones de las funciones mentales, aunque sus principales manifestaciones clínicas se vinculan con los caracteres sexuales y la fertilidad.

A modo de generalización se sostiene que las monosomías son más graves que las trisomías, probablemente porque la carencia de productos biológicos, como las proteínas con sus múltiples funciones, compromete la supervivencia, siendo el único caso viable el **Síndrome de Turner** (45+X0). Estos pacientes se desarrollan como mujeres de baja estatura y cuello con pliegues cutáneos al que se denomina “cuello alado”. Tanto los genitales internos como externos no se desarrollan o lo hacen en forma mínima otorgando un aspecto infantil, así como esterilidad. En algunos casos, los síntomas abarcan anomalías óseas, hinchazón de manos y pies (linfedema), posible afectación de la función gastrointestinal, cardiovascular y tiroidea. Puede cursar con retraimiento social y problemas en la esfera psicológica. En contraposición, la fórmula 44+0Y es inviable.

Las aneuploidías se originan en la fase de división celular, sea mitosis o meiosis, ambos procesos involucran una secuencia de etapas y numerosos puntos de control que pueden ser vulnerados, sobre todo durante la anafase. En esta etapa, una alteración en la separación de los cromosomas homólogos o de las cromátides hermanas, produciría la no disyunción, ya sea, durante la gametogénesis masculina o femenina, o bien en la mitosis, con especial implicancia durante el desarrollo embrionario. Como resultado de la no disyunción en anafase I el 50 % de las gametas presentarán los dos cromosomas del par ($n+1$) mientras que el resto ningún exponente del mismo ($n-1$). Si ocurre en la anafase II, el 50% de los gametos tendrán una ploidía normal (n) y el 50% serán aneuploides de las cuales el 25 % portarán un cromosoma extra y el otro 25 % un cromosoma menos.

El Síndrome de Turner tendría basamento en este error y la cigota sería el producto de la unión de un gameto $n=23$ y otro $n=22$.

Entre los factores predisponentes se encuentran la edad de los progenitores y los agentes ambientales. En la ovogénesis se ha observado que conforme aumenta la edad de la madre, en general se sostiene a partir de los 35 años, es factible que el huso mitótico, la conformación del centrómero o el cinetocoro dificulten la correcta separación de los cromosomas homólogos o las cromátides hermanas. Una característica de este proceso regulado hormonalmente es que todos los ovocitos primarios quedan detenidos en profase I antes del nacimiento y permanecen en esta fase latente hasta la pubertad en los folículos ováricos; es así que las células que resultan de esta división tienen la misma edad que la mujer. Otro factor es la selección negativa que hace el útero sobre los embriones portadores de estas mutaciones. Algunos autores señalan que la edad del padre también incide en la frecuencia de aparición de espermatozoides con alteraciones numéricas. De los factores de riesgo que supone el ambiente los más relevantes son la exposición a radiaciones ionizantes y pesticidas.

Otra afirmación plausible de dar es que las alteraciones que comprometen autosomas muestran mayor gravedad respecto a las que implican cromosomas sexuales porque los primeros cuentan con genes necesarios para el metabolismo y el desarrollo. El **Síndrome de Down** es la aneuploidía más frecuente de este tipo. El 95% de los casos presentan trisomía del par 21 (portan un cromosoma 21 extra), por lo tanto, es una mutación que modifica el número de autosomas; se da por la no disyunción del par homólogo 21 durante la división meiótica propia del proceso de gametogénesis de uno de los padres; como consecuencia de esta no separación de dicho par homólogo, se formarán gametos que, en lugar de llevar 23 cromosomas, la mitad porta 24 cromosomas y la otra mitad 22. Si uno de los gametos que posee 24 cromosomas se fusiona durante la fecundación con un gameto que lleva el número haploide normal ($n=23$), resultará un cigoto con 47 cromosomas, por la trisomía que se genera en el par cromosómico 21. En el caso de fusionarse un gameto con 22 cromosomas con otro normal de 23 resultará un individuo con 45 cromosomas, ya que en uno de los pares faltará un miembro del par (monosomía). El 5% restante de los casos de Síndrome de Down se origina por una alteración cromosómica estructural denominada translocación Robertsoniana y que se describirá más adelante en este mismo capítulo. Las translocaciones son más frecuentes entre el cromosoma 21 y el 14, pero pueden darse entre el 21 y el 15. Son frecuentes en mujeres jóvenes y suele presentarse en forma de mosaico. Con el término **mosaico** se designa la circunstancia en que un individuo presenta en su constitución dos o más líneas celulares con dotación cromosómica distinta, de forma tal que existe un gradiente entre quienes portan la alteración en todas sus células y quienes ven afectadas determinadas líneas, por regla general cuantas más células estén implicadas mayor será el grado de compromiso y susceptibilidad.

Tras publicarse la secuenciación del genoma humano en el año 2001, logran identificar en el cromosoma 21 alrededor de 225 genes, posteriormente se delimita “la región crítica” que involucra aquellos genes vinculados al síndrome, siendo positiva la correlación entre la sobreexpresión y la manifestación de los síntomas.

A modo de ejemplo, la sobreexpresión de un gen (denominado DYRK1A), localizado en el cromosoma 21, se asocia con una escasa capacidad para retener la información que se recibe en forma oral como así también dificultades de la memoria visuo-espacial. Dicho gen incide en la proliferación y diferenciación neuronal y a la vez interviene en procesos neurodegenerativos, por ello se propone como el nexo entre el Síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. En esta demencia, la expresión del gen determina la acumulación de una sustancia (beta-amiloide) responsable de formar las placas que lesionan las células de la corteza cerebral de forma permanente. Las personas con Síndrome de Down portan tres copias de este cromosoma, es factible que reproduzcan este mecanismo y sea la explicación al envejecimiento prematuro y deterioro cognitivo.

Por otra parte, la cantidad de genes comprometidos hace a la cantidad de síntomas morfológicos, fisiológicos y cognitivos: menor estatura, occipital plano, déficit sensorial, hipotonía, riesgo de padecer leucemia o patología cardíaca, menor desarrollo intelectual. Los hombres son estériles y las mujeres presentan fertilidad reducida. Respecto a la ovogénesis de una mujer con trisomía la

mitad de sus gametos tendrán 24 cromosomas, pero debe tenerse en cuenta que el exceso en la dotación puede alojarse en los corpúsculos polares y que de producirse una cigota aneuploide sobreviene la selección del embrión que conlleva la posibilidad de aborto espontáneo.

En cuanto a las trisomías asociadas a los cromosomas sexuales, el **Síndrome de Klinefelter** (47, XXY) afecta a personas con fenotipo masculino, donde uno de los cromosomas X se inactiva como ocurre en las mujeres. Se han descrito individuos con tres y hasta cuatro cromosomas X, la inactivación reduce el desequilibrio génico producido por la falla en la disyunción ocurrida en la gametogénesis. Las manifestaciones clínicas no son muy notorias y se deben a bajos niveles de testosterona cuyo impacto se evidencia en un desarrollo menor de los caracteres sexuales hasta distintos grados de feminización. Respecto a lo conductual en la bibliografía se citan casos asociados al espectro autista, esquizofrenia y depresión.

Alteraciones cromosómicas estructurales

Los cambios más pronunciados en el material genético son los que abarcan a la molécula de ADN entera a diferencia de los que inciden en un nucleótido, de tal manera que se altera de forma grosera la secuencia que representa la información, alterando los productos de la transcripción y en consecuencia de la traducción. Dichas alteraciones dependen de la exposición a agentes mutagénicos o bien ser espontáneas.

En las anomalías cromosómicas estructurales hay ganancia o pérdida de material genético, o bien, se observa un reordenamiento en la secuencia de nucleótidos sin que se produzca una modificación en su cantidad. A continuación, se describen cuatro mutaciones estructurales: deleciones, duplicaciones, inversiones y translocaciones (Figura 16).

En las **deleciones** se pierde una o más bases de la secuencia nucleotídica; si se pierden en un número que no sea múltiplo de tres se produce el corrimiento del marco de lectura con la posibilidad de codificar un aminoácido distinto cambiando la estructura primaria de la proteína. Para que haya deleción debe romperse el ADN en uno o dos puntos y luego los extremos remanentes podrían volver a unirse, según el sitio de la deleción, sea esta terminal (en el extremo de la molécula de ADN) o intersticial (en una localización intermedia). Entre los mecanismos que dan origen a estos cambios se citan: la recombinación desigual de secuencias homólogas, la recombinación entre cromosomas no homólogos y la fusión génica.

Un ejemplo es el **Síndrome de Angelman**, cursa con alteraciones del equilibrio, movimientos temblorosos, vacilantes y torpes de los miembros. Respecto al comportamiento se observa sonrisa frecuente, personalidad fácilmente excitable y se asocia a conducta hiperactiva. También una mayor habilidad en la comprensión del lenguaje que en su producción, es por ello que hay ausencia del habla o uso mínimo de palabras. Su origen es una deleción en el cromosoma 15 materno; a este peculiar mecanismo por el cual un alelo es solamente activo en uno de los cromosomas mientras que, en el otro, en este caso el paterno, se encuentra silenciado se lo denomina impronta genómica.

Las **duplicaciones** son múltiples copias de un gen o segmento que se repiten en un cromosoma. Podrían surgir durante la recombinación cuando parte de un cromosoma se inserta en su homólogo. Entonces, uno presenta una deleción y otro una duplicación. Las **inversiones** tam-

bién se producen por ruptura en dos puntos del ADN, luego se da un giro de 180° y su reconexión en la misma molécula, mostrando el sentido opuesto al de la secuencia comparada con el estado original. Por último, en las **translocaciones** la ruptura delimita un segmento que se inserta en un cromosoma diferente al que pertenece, en cromosomas no homólogos, o en otra parte del mismo cromosoma. Existen dos tipos de translocaciones cromosómicas, la recíprocas y la Robertsoniana. En la primera se transfieren segmentos entre dos cromosomas de forma tal que los cambios se observan en la configuración sin alterar la ploidía. La translocación Robertsoniana tiene origen en la fusión de dos cromosomas acrocéntricos como el 13, 14, 15, 21 y 22. Estos cromosomas presentan el centrómero muy cerca de la parte distal; así, queda conformado un brazo pequeño muy corto (Figura 15). En la fusión se pierden los extremos y los dos cromosomas quedan unidos modificando el número total de cromosomas que pasa de 46 a 45. Si bien el progenitor suele ser normal a pesar de tener 45 cromosomas, es portador de dicha translocación, la cual puede heredar a sus hijos; aquel descendiente que reciba el cromosoma translocado tendrá 46 cromosomas, pero, sin embargo, estarán presentes en él, 3 copias del cromosoma en cuestión. Como se adelantó, alrededor del 5 % de los casos de Síndrome de Down se deben a este tipo de translocación, que resulta hereditaria, a diferencia de la trisomía del par 21 que se da por no disyunción durante la meiosis.

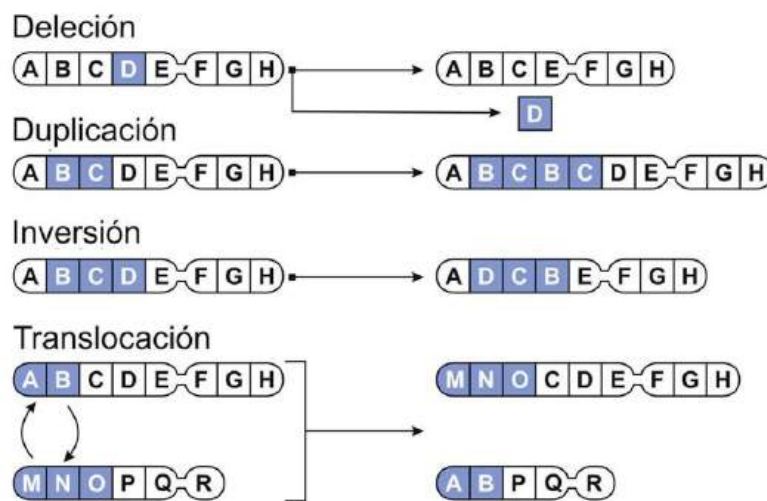


Figura 16. Mutaciones estructurales.

Consideraciones sobre la relación genotipo-fenotipo

El **genoma** es el conjunto de instrucciones genéticas propias de una especie, que, en particular en el ser humano, se encuentra representado en los 23 pares de cromosomas, mientras que el **genotipo** refiere a la combinación particular de alelos en función de un gen o genes que presenta un individuo. El término genotipo describe una propiedad potencial; como se ha desarrollado anteriormente, su interacción con el medio es condición necesaria para su manifestación. Así como el ADN es molde para sí mismo y para los distintos ARN, y por extensión el genotipo, el

fenotipo está representado en las proteínas que se construyen mediante el código genético. El **fenotipo** se define entonces en productos observables y mensurables, ya no constituye un potencial sino la expresión concreta que resulta de la relación genotipo-ambiente. Las proteínas con sus funciones estructurales y metabólicas, ya sean enzimas, neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento, receptores, proteínas de membrana, entre otras, asumen el control del metabolismo celular y ponen en marcha las instrucciones almacenadas en la molécula de ADN. Es por ello, que el fenotipo puede ser observado a simple vista como el color de los ojos o el tipo de cabello, o a través de distintos métodos de estudio como un análisis de laboratorio; es el caso de los grupos sanguíneos o enfermedades metabólicas. Se propone retomar el Modelo de la Biología de la Conducta que se ha planteado en la introducción de este capítulo para cuestionar la definición de fenotipo tradicional que reduce el espectro de la expresión génica a lo morfofisiológico. El fenotipo puede ser intangible como el pensamiento y los recuerdos. Sin embargo, el pensamiento desorganizado en la esquizofrenia o el déficit de memoria en las demencias, son síntomas que se ponen en evidencia más allá de su inmaterialidad. En este sentido los distintos aspectos que hacen a la conducta refieren a una definición más amplia de fenotipo.

La ecuación GENOTIPO+AMBIENTE= FENOTIPO implica la acción de múltiples agentes y el surgimiento de emergentes propios de las interacciones que se van instalando, incluso con propiedades únicas de cada momento particular. ¿Cuál es el peso o incidencia de los genes en la variabilidad observada? ¿Qué proporción se atribuye al medio y finalmente a la interacción en sí? Si bien la expresión del genotipo dependerá de todo el rango de condiciones ambientales al que pueda exponerse, la incidencia podrá ser igualmente variable. Es decir, la norma puede ser muy estrecha como en los grupos sanguíneos A-B-AB-O que se considera se expresan independientemente del medio, o muy amplia como las funciones cognitivas donde el papel del ambiente, en tanto estimulación, es preponderante.

El mayor grado en que influye el ambiente se pone de manifiesto en las **fenocopias**, término que define la situación en que un fenotipo simula el efecto de un gen o grupo de genes, siendo su origen ambiental. Representa una variación no hereditaria, sin sustrato genético.

Se han descripto casos de **demencia frontotemporal** sin alteraciones en los estudios de neuroimagen, con relativa preservación de las capacidades funcionales y no evolutivos; se los denomina fenocopias por manifestar el deterioro cognitivo y conductual diagnosticado clínicamente pero sin correlación anatómica evidente.

Otro caso que se puede analizar es el del **raquitismo**, donde el principal síntoma es el retraso del crecimiento debido a que se encuentra comprometido el proceso de mineralización ósea. Existen dos tipos de raquitismo, el nutricional y el hipofosfatémico. El primero es producto de un déficit de vitamina D en la dieta, o de la falta de exposición a la luz de longitud de onda corta necesaria para la activación de un precursor de la misma; en ambos casos impacta en el metabolismo del calcio porque es necesaria para su absorción en la mucosa intestinal. En tanto en el segundo tipo la expresión de un gen localizado en el cromosoma X genera una insuficiencia en las células de los túbulos renales para reabsorber fosfato, este descenso tiene un efecto similar al descenso de calcio mencionado constituyendo otro ejemplo de fenocopia.

La herencia mendeliana, unifactorial o monogénica

Los fundamentos presentados en el Capítulo 1 de esta obra introductoria a la Biología Humana, nos remiten al monje agustino Gregor Mendel (1822-1884), cuyos trabajos sobre experimentos de hibridación en plantas son considerados fundacionales en el ámbito de la Genética (Camero, 2003). En este sentido, y en relación a la continuidad genética de la vida como principio unificador de la Biología, se realizará una breve referencia a sus investigaciones, las cuales sentaron las bases para comprender los principios elementales de la herencia humana.

Según Meyer (1987), la continuidad genética de la vida es una conceptualización que se sostiene partiendo del pasaje de ADN de una generación a la siguiente, por lo que la continuidad de la vida mediante la herencia y la evolución es uno de los conceptos biológicos importantes que deben ser considerados en cualquier curso de biología; este concepto integrador es uno de los principios unificadores de la Biología (Fernández, 2006; Meyer, 1987; Stebbins, 1978), y, si bien es el resultado del trabajo de muchos investigadores, remite en forma particular, a los trabajos de Gregor Mendel y Charles Darwin (Legarralde, 2020, p.88).

Por esta razón se efectuará una referencia abreviada sobre los aportes de Gregor Mendel (1822-1884), quien fue un monje, naturalista y botánico que vivió en lo que es ahora la República Checa; su figura adquiere significancia en el campo de la Biología porque realizó rigurosas investigaciones que permitieron comprender cómo se transmiten los genes de los progenitores a la descendencia.

Las observaciones de Mendel lo ayudaron a plantear el desarrollo de un modelo experimental para abordar el estudio de los patrones de la herencia; para ello utilizó el guisante de jardín *Pisum sativum*, ya que era “fácilmente cultivable, tiene un ciclo corto, y los cruzamientos son fáciles de controlar” (Novo Villaverde, 2007). Para entender la transmisión de los caracteres hereditarios propuso el estudio de aquellos **caracteres** que están bien definidos y se presentan únicamente en dos formas alternativas, por ejemplo, el color de los guisantes: amarillos o verdes, o la superficie de las semillas lisas o rugosas.

Como resultado de sus estudios, se origina el concepto de **gen**. Estas unidades aparecen en pares y cada descendiente hereda un miembro del par de cada progenitor. Las variantes de un mismo gen, es decir cada miembro del par, se denomina **alelo**. Los organismos que tienen dos alelos iguales para un carácter se denominan **homocigotas**, y si los dos alelos son distintos, **heterocigotas**. Los genetistas suelen usar diferentes símbolos en sus estudios; en este desarrollo se utilizarán letras para distinguir los distintos alelos. Los alelos pueden ser **recesivos** o **dominantes**, esto se relaciona con cuál de ellos se expresa en el fenotipo. Por ejemplo, podemos designar el alelo que produce guisantes lisos con la letra **R** y el alelo que produce guisantes rugosos con la **r**, siendo **R** dominante sobre **r**. Para que los alelos recesivos se expresen tienen que ser iguales para ese carácter (**rr**). Por lo tanto, los fenotipos pueden ser

iguales y tener diferente genotipo como los guisantes lisos con genotipo **RR** o **Rr**, y, en el caso de alelos recesivos, serán rugosos con genotipo **rr** (Figura 17).

Mendel realizó cruzamientos entre variedades de plantas de líneas puras; a los cruzamientos experimentales se los denomina **hibridación**. Una **línea genéticamente pura**, es aquella que es homocigota para un carácter determinado. De la hibridación de líneas puras se conformó la **generación o filial 1** de su experimento (F1). Continuando con el ejemplo, utilizó semillas lisas (**RR**) y rugosas (**rr**), las cuales eran homocigotas dominantes y recesivas, respectivamente. Del cruzamiento de estas últimas (**RR x rr**), obtuvo semillas heterocigotas (**Rr**) las cuales eran todas lisas, ya que sólo se manifestó el alelo dominante. Luego, cruzó semillas de la F1 heterocigotas, realizando una autofecundación (**Rr x Rr**), obtuvo la **filial 2** (F2). Mendel planteó el uso de proporciones para poder explicar sus resultados. En la F2 obtuvo una **proporción fenotípica** de 3:1, tres plantas con semillas lisas y una con semillas rugosas, y una **proporción genotípica** 1:2:1, un genotipo homocigota dominante (**RR**), dos genotipos heterocigotas (**Rr**) y un genotipo homocigota recesivo (**rr**). Los cruzamientos pueden ser representados de forma gráfica; uno de los métodos más utilizado es el de unos cuadros, denominados cuadros, cuadrados o tableros de Punnett. Los tableros de Punnett (diseñados por Reginald Crundall Punnett –1875-1967– y otros a principios del siglo XX), consisten en un cuadro de doble entrada, donde en la fila superior en horizontal están representados los alelos de un progenitor y en la primera columna en vertical los del otro, formando cuadrículas que se completan con los genotipos resultantes del cruzamiento de ambos progenitores (Figura 17).

F1 x F1= Rr x Rr		
Gametas	R	r
R	RR semilla lisa	Rr semilla lisa
r	Rr semilla lisa	rr semilla rugosa

Alelo dominante: R= semillas lisas
 Alelo recesivo: r= semillas rugosas

Frecuencia genotípica= 1:2:1
 Frecuencia fenotípica= 3:1

Figura 17. Cruce monohíbrido; Filial 2.

Con el conocimiento y la información generados a partir de sus experimentos, propuso tres principios que hoy se conocen como **Primera Ley de Mendel**: que los factores o genes se encuentran en dos formas alternativas y cada individuo lleva dos copias, de las que sólo una se

transmite a la descendencia; que cada una de esas dos copias tiene la misma probabilidad de pasar a la descendencia, es decir, se transmiten de modo totalmente aleatorio o al azar; y que una de las formas de cada factor domina sobre la otra, de modo que cuando las dos copias son distintas, el carácter se manifiesta como si las dos copias fuesen iguales para la forma dominante (Novo Villaverde, 2007).

Como se expresó, en un comienzo Mendel había realizado **cruces monohíbridos**, es decir había estudiado distintos caracteres pero por separado, es decir, analizando la herencia de un solo carácter, luego de otro, etc.; pero luego se propuso analizar **cruzamientos dihíbridos**, en los cuales se observan dos caracteres a la vez. Por ejemplo, el color y la forma del guisante, partiendo de plantas con guisantes amarillos y lisos, y plantas con guisantes verdes y rugosos, las cuales eran variedades puras para ambos caracteres. Al cruzar plantas de ambas variedades puras, en la F1 todos los guisantes eran iguales: amarillos y lisos, se manifestaban los dos caracteres dominantes. La autofecundación de estas plantas de la F1 dio como resultado la F2 con la siguiente proporción fenotípica: 9:3:3:1, obteniendo nueve plantas amarillas y lisas, 3 amarillas y rugosas, 3 verdes y lisas, y 1 verde y rugosa. En la Figura 18, puede observarse también la proporción genotípica. Con estos resultados Mendel propuso lo que hoy conocemos como **Segunda Ley de Mendel**, que establece que las parejas o pares de genes o factores se distribuyen al azar y de forma independiente de otro par de caracteres.

F1 x F1= RrAa x RrAa				
Gametas	RA	Ra	rA	ra
RA	RRAA lisa amarilla	RRAa lisa amarilla	RrAA lisa amarilla	RrAa lisa amarilla
Ra	RRAa lisa amarilla	RRaa lisa verde	RrAa lisa amarilla	Rraa lisa verde
rA	RrAA lisa amarilla	RrAa lisa amarilla	rrAA rugosa amarilla	rrAa rugosa amarilla
ra	RrAa lisa amarilla	Rraa lisa verde	rrAa rugosa amarilla	rraa rugosa verde

Alelo dominante: R= semillas lisas
 Alelo recesivo: r= semillas rugosas
 Alelo dominante: A= semillas amarillas
 Alelo recesivo: a= semillas verdes

Frecuencia genotípica= 1:2:2:4:2:1:2:1:1
 Frecuencia fenotípica= 9:3:3:1

Figura 18. Cruce dihíbrido; Filial 2.

Como síntesis se presentan los enunciados de los principios de la Genética propuestos por Gregor Mendel, conocidos como Leyes de Mendel.

Primera Ley de Mendel o de la segregación: dos copias de cada gen se separan al azar durante la formación de los gametos en la meiosis. Como resultado, sólo una copia de cada gen está presente en el espermatozoide o el óvulo, y es transmitida a la progenie o descendencia.

Segunda Ley de Mendel o de la distribución independiente: los miembros de un par de genes se distribuyen en gametos de forma independiente de otros pares de genes, así los gametos tienen diferentes combinaciones de genes.

Tipos de herencia genética

Dentro de los tipos de **herencia monogénica** podemos distinguir: la **herencia autosómica recesiva** y la **herencia autosómica dominante**, la **herencia autosómica codominante** y, la **herencia ligada a los cromosomas sexuales**. Cabe aclarar aquí que los caracteres autosómicos se encuentran controlados por genes ubicados en los cromosomas 1 al 22, y los caracteres sexuales por genes situados en el par 23 (XX: mujer, XY: hombre).

Herencia autosómica recesiva

La herencia autosómica recesiva es la que se encuentra en los genes autosómicos; dado que es recesiva, para expresarse, ese gen debe ser homocigota, es decir ambos alelos son iguales.

Un ejemplo de este tipo de herencia es el **albinismo**, que está asociado a la falta de pigmentación en la piel, cabello y ojos. Para comprender como se hereda esta enfermedad se representará al alelo dominante con la letra A (formación de pigmentos) y al alelo recesivo con a (inhibición de la formación de pigmentos). Las personas con albinismo tienen dos alelos recesivos (aa) por lo tanto no podrán producir pigmentos. Los individuos que tengan al menos un alelo dominante (Aa) no presentarán la enfermedad, pero serán portadores. Partiremos de los progenitores que son heterocigotas (Aa) por lo tanto tienen pigmentación normal (Aa × Aa). Durante la meiosis, los alelos dominantes (A) y los recesivos (a) que tiene cada progenitor se separan y se alojan en diferentes gametas. Debido a que cada progenitor puede producir dos tipos diferentes de gametos (uno con A y otro con a), la unión al azar de los gametos en la fecundación producirá cuatro posibles combinaciones de alelos en la progenie: AA, Aa, aA, aa. El resultado será la probabilidad de que 3/4 de la descendencia tenga pigmentación normal y el 1/4 resulte albino. Es importante aclarar que cuando se habla de probabilidades de tener una enfermedad se debe pensar que cada nacimiento o descendiente es un evento único, esto significa que, si los dos progenitores son heterocigotas (Aa), cada descendiente tiene 75% de probabilidad de tener una pigmentación normal (25% sano no portador y 50% sano portador) y 25% de probabilidades de ser albino (Figura 19).

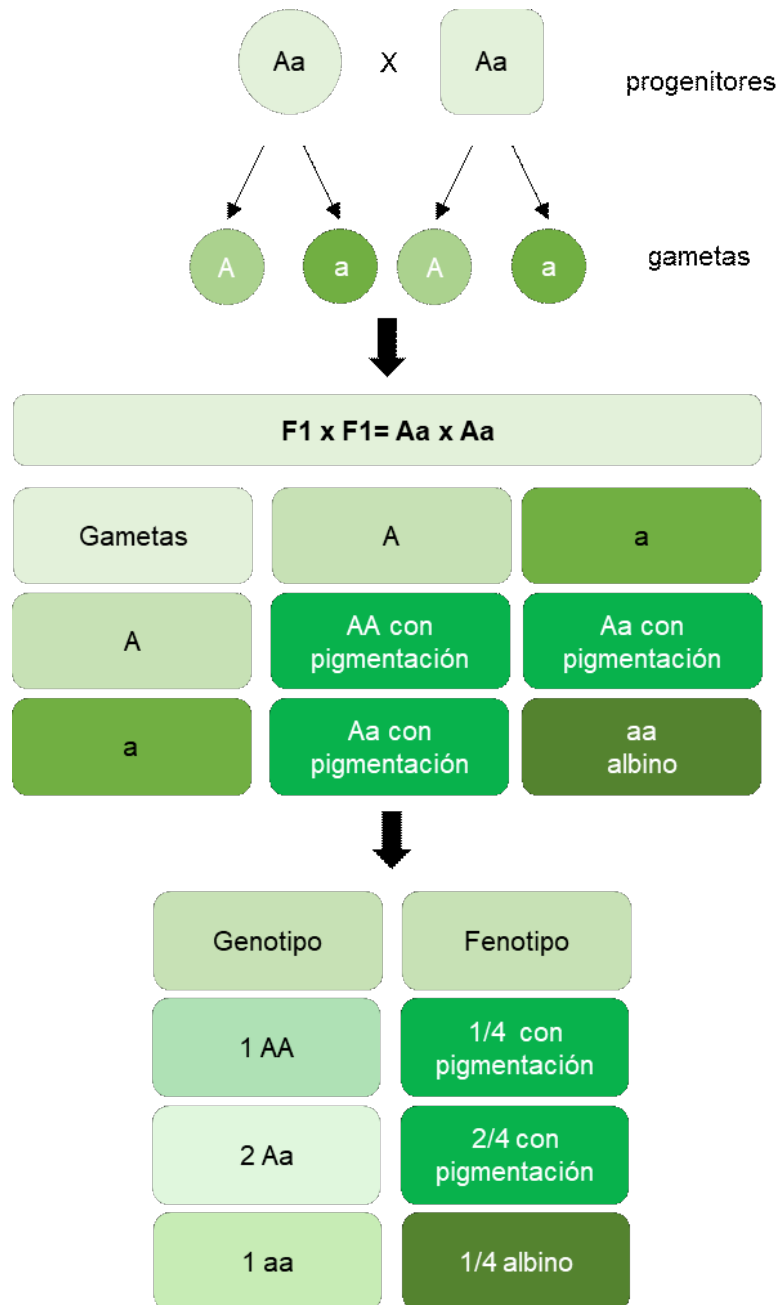


Figura 19. Albinismo en los seres humanos
Adaptada de Yashon y Cummings, (2010).

Resultan interesantes para el estudio de las relaciones de parentesco o los patrones de la herencia de algún rasgo, las representaciones en forma de **árboles familiares, genealogías o pedigrí**. Estas son una forma de diagrama utilizado para el estudio de la herencia de los caracteres humanos, en particular para el análisis de diferentes enfermedades genéticas; representan una historia familiar detallada, en la cual se muestran a todos los miembros de una familia, aquellos afectados y no afectados con la enfermedad genética en análisis. Generalmente se construyen a partir de la identificación de un miembro de la familia que tiene una enfermedad genética, la persona sobre la que se centra la genealogía se denomina **caso índice** y será representado con una flecha (Figura 20).

Herencia autosómica recesiva = genealogía de caracteres recesivos:

Si ambos progenitores están afectados todos sus descendientes estarán afectados.

Los progenitores no afectados pueden tener descendientes afectados.

De dos heterocigotas portadores, esto significa que tienen al menos un alelo recesivo, el riesgo de tener un descendiente no afectado es de 75% y el riesgo de tener un descendiente afectado es de 25%.

Los descendientes, ya sean hombres o mujeres, están afectados de manera similar.

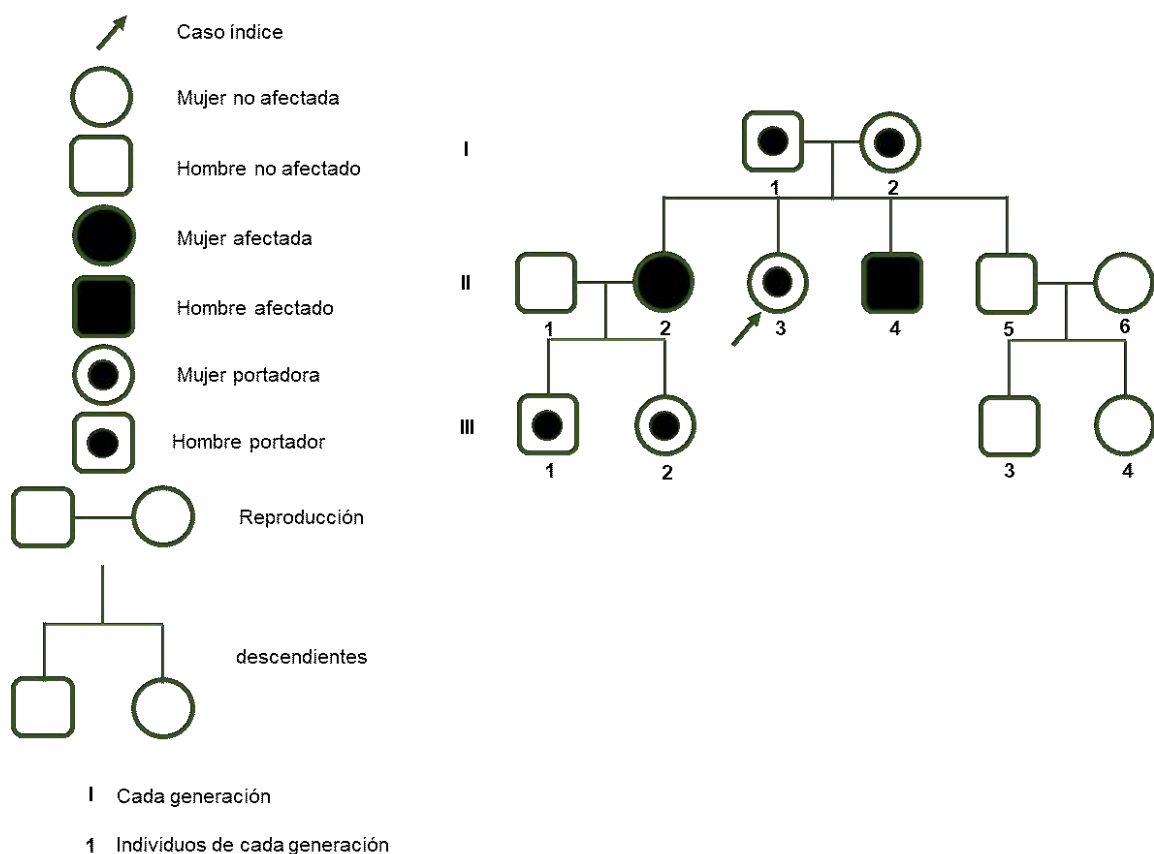


Figura 20. Genealogía de la herencia recesiva
Adaptada de Lisker, Grether González y Zentella Dehesa (2013).

En relación a las enfermedades recesivas, estas pueden tener efectos diferentes; generalmente están asociadas a alteraciones enzimáticas y su severidad es de moderada a alta. Es importante poder distinguir a los individuos heterocigotos porque estos son portadores de la enfermedad, pero sanos; en estas genealogías hay que tener en cuenta la consanguinidad, ya que aumenta el riesgo de que ocurra o se manifieste la enfermedad. A continuación, describiremos algunos ejemplos como la fibrosis quística y la anemia falciforme.

La **fibrosis quística** se caracteriza por alteraciones pulmonares y pancreáticas, afecta las glándulas que producen moco y enzimas digestivas; tiene efectos de amplio espectro porque

estas glándulas desempeñan un gran número de funciones vitales. La mayoría de las personas con fibrosis quística desarrolla enfermedades de obstrucción pulmonar e infecciones.

La **anemia falciforme** es una enfermedad recesiva que causa la producción de hemoglobina anormal. La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los eritrocitos o glóbulos rojos y transporta oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo. En la anemia falciforme, los eritrocitos tienen forma de hoz, lo que causa que sean frágiles y se rompan cuando circulan por el cuerpo.

Otras enfermedades pueden ser: la **fenilcetonuria**, en la cual los individuos carecen de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa, la cual convierte el aminoácido fenilalanina en el aminoácido tirosina. Como resultado de la falta de esta enzima, se acumula fenilalanina en la sangre y la orina, causando daños en el sistema nervioso en desarrollo. Otro ejemplo relevante es la **enfermedad de Tays-Sachs**, la cual está relacionada con un metabolismo inapropiado en las células nerviosas; los niños que la padecen, sufren una grave degeneración del sistema nervioso.

Herencia autosómica dominante

La herencia autosómica dominante está asociada a los genes ubicados en los autosomas y para expresarse sólo es necesaria la acción de un miembro de un par de alelos (heterocigota) (Figura 21).

En las enfermedades de herencia dominante, cualquiera que tenga una copia del alelo mutado tendrá la enfermedad; en pocos casos estas enfermedades genéticas se presentan en homocigosis dominante.

En algunas enfermedades autosómicas dominantes es común que ambos progenitores tengan fenotipo normal y el caso índice sea producto de una mutación nueva o *de novo* que se ha producido en el gameto de alguno de ellos. Se ha observado que la frecuencia de las mutaciones *de novo* aumenta a medida que la edad del padre se incrementa (Lisker, Grether González y Zentella Dehesa, 2013).

Herencia autosómica dominante = genealogía de caracteres dominantes:

Un individuo afectado debe tener al menos un progenitor afectado.

La mayoría de los individuos afectados son heterocigotos.

Si un progenitor es heterocigota y el otro homocigota recesivo, cada descendiente tiene 50% de probabilidades de ser afectado.

Dos individuos afectados pueden tener descendientes no afectados.

Los descendientes, ya sean hombres o mujeres, están afectados de manera similar.

Los individuos homocigotas dominantes son afectados más severamente que los individuos heterocigotas.

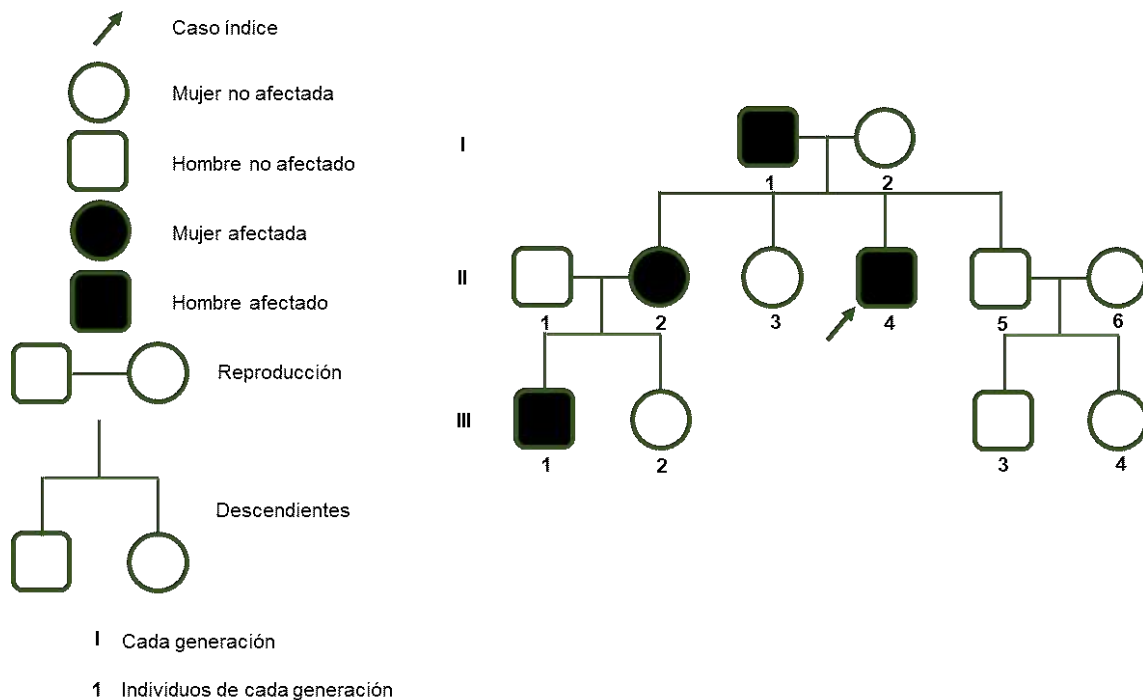


Figura 21. Genealogía de la herencia autosómica dominante
Adaptada de Lisker et al, (2013).

Se describirán a continuación algunas enfermedades de herencia autosómica dominante, como la neurofibromatosis, la enfermedad de Huntington y la osteogénesis imperfecta.

La **neurofibromatosis** es una de las enfermedades de carácter autosómico dominante más común en la especie humana, se debe a un gen mutado que produce varios fenotipos diferentes. Algunos individuos afectados sólo presentan pigmentaciones en la piel llamadas manchas “café con leche” y otros presentan tumores no cancerígenos en el sistema nervioso.

La **enfermedad de Huntington** es degenerativa y causa la destrucción de células en ciertas áreas del encéfalo. Los síntomas se manifiestan en general entre los 35 y 50 años. La mayoría de los individuos afectados son heterocigotas por lo tanto cada uno de sus hijos tiene 50% de probabilidades de tener la enfermedad.

La **osteogénesis imperfecta** de herencia dominante, es una enfermedad genética muy heterogénea; caracterizada por la fragilidad ósea; está causada por la insuficiencia o la defectuosa producción de colágeno. Los individuos que la padecen tienen susceptibilidad a fracturas de gravedad variable sin causas aparentes para que estas sucedan.

Otros ejemplos de enfermedades genéticas autosómicas dominantes son la **acondroplasia** que es un enanismo asociado con anomalías en el crecimiento con acortamiento de las extremidades; la **braquidactilia**, en la cual se observan manos deformadas con dedos cortos; el hipercolesterolemia familiar, con niveles de colesterol alto y el **Síndrome de Marfan** que es una enfermedad que afecta al tejido conectivo.

Herencia autosómica codominante y alelos múltiples

Las variantes dominantes y recesivas conceptualizadas con anterioridad en donde la dominancia de un alelo en relación al otro era completa, a veces no es está tan definida. La **dominancia incompleta** es un fenómeno en el cual se expresa un fenotipo intermedio, entre los dos fenotipos homocigotas. Un ejemplo es el gen del color de las flores en las plantas “boca de dragón” o “conejito” (*Antirrhinum sp.*). Uno de los alelos codifica una enzima que produce un pigmento rojo y el otro alelo no produce ningún pigmento. Las plantas homocigotas dominantes producen pigmento rojo, por lo tanto, sus flores son de ese color. Las plantas homocigotas recesivas no producen ningún pigmento, en consecuencia, sus flores son blancas. Las plantas heterocigotas producen suficiente pigmento rojo para producir flores de color rosa, ya que ambos alelos se expresan. En los seres humanos, la **forma del cabello** está influida por un gen con dos alelos que no son completamente dominantes, por lo tanto, vamos a tener tres fenotipos: cabello rizado, cabello lacio, y los heterocigotos, cabello ondulado; este último es el fenotipo intermedio, constituyéndose en un ejemplo de dominancia incompleta o intermedia.

Otro caso, es cuando ambos alelos se expresan conjuntamente, ninguno es dominante sobre el otro, por lo tanto, se dice que son codominantes. Las genealogías de estos rasgos son similares a las de la herencia autosómica dominante, pero en los casos de **codominancia** ambos alelos son identificables.

Por otra parte, aunque un individuo sólo tiene dos alelos para un gen dado, es común que existan más de dos variantes para un gen en la población, estos son **alelos múltiples**, y pueden tener diferentes relaciones de dominancia entre sí.

Un ejemplo de alelos múltiples y de herencia codominante es el **sistema de grupos sanguíneos AB0**, el cual tiene tres alelos simbolizados como A (I^A), B (I^B) y O (i), y está compuesto por cuatro tipos o fenotipos sanguíneos: A, B, AB y O. Los alelos I^A e I^B son codominantes entre sí y son dominantes en relación al alelo i . Los genotipos del grupo A pueden ser: $I^A I^A$ o $I^A i$; los de grupo B: $I^B I^B$ o $I^B i$; en el grupo AB se expresan ambos y el genotipo es $I^A I^B$. El grupo O por su parte, tiene un genotipo homocigota recesivo ($i i$) (Figura 22).

Es importante para cada individuo conocer su grupo sanguíneo, ya que esto implica reacciones entre antígenos y anticuerpos diferentes, por lo cual, las transfusiones sanguíneas dependerán de ello. Los antígenos son sustancias capaces de estimular una respuesta inmune provocando la formación de anticuerpos, mientras que, los anticuerpos son las defensas del organismo que actúan contra antígenos específicos. Los antígenos tipo A y tipo B, se encuentran en las superficies de los glóbulos rojos y son los que causan la mayoría de las reacciones en las transfusiones; dichas reacciones pueden tener efectos letales; por lo cual, es necesario saber que grupo sanguíneo tiene un individuo antes de realizar una transfusión (Figura 22).

Grupos sanguíneos Sistema ABO					
Genotipo	Fenotipo	Antígeno	Anticuerpo	Donante	Receptor
$I^A I^A$ o $I^A i$	A	Tipo A	Anti-A	A y AB	A y O
$I^B I^B$ o $I^B i$	B	Tipo B	Anti-B	B y AB	B y O
$I^A I^B$	AB	Tipo AB	No posee	AB	Universal
ii	O	No posee	Anti-A y Anti-B	Universal	O

Figura 22. Grupos sanguíneos, un ejemplo de codominancia y de alelismo múltiple.

Determinación cromosómica del sexo

En los seres humanos la determinación del sexo depende de un par de cromosomas especiales: los cromosomas sexuales. Como se mencionó en el apartado anterior, hay dos tipos de cromosomas sexuales: X e Y; los individuos con dos cromosomas X son de sexo cromosómico femenino (XX) y los que tienen un cromosoma X y un cromosoma Y son masculinos (XY). En la espermatogénesis, los cromosomas sexuales se separan y cada espermatozoide recibe un cromosoma X o un cromosoma Y; en cambio en la formación de óvulos, cada uno recibe un cromosoma X, ya que los individuos femeninos tienen los cromosomas sexuales iguales (XX). Si el óvulo es fecundado por un espermatozoide que lleva un cromosoma Y, su descendiente será masculino, en cambio sí es fecundado por un espermatozoide que lleve un cromosoma X será femenino (Figura 23). En el cromosoma Y, se encuentra el gen SRY que induce el desarrollo de características masculinas, la ausencia del cromosoma Y conduce al desarrollo femenino.

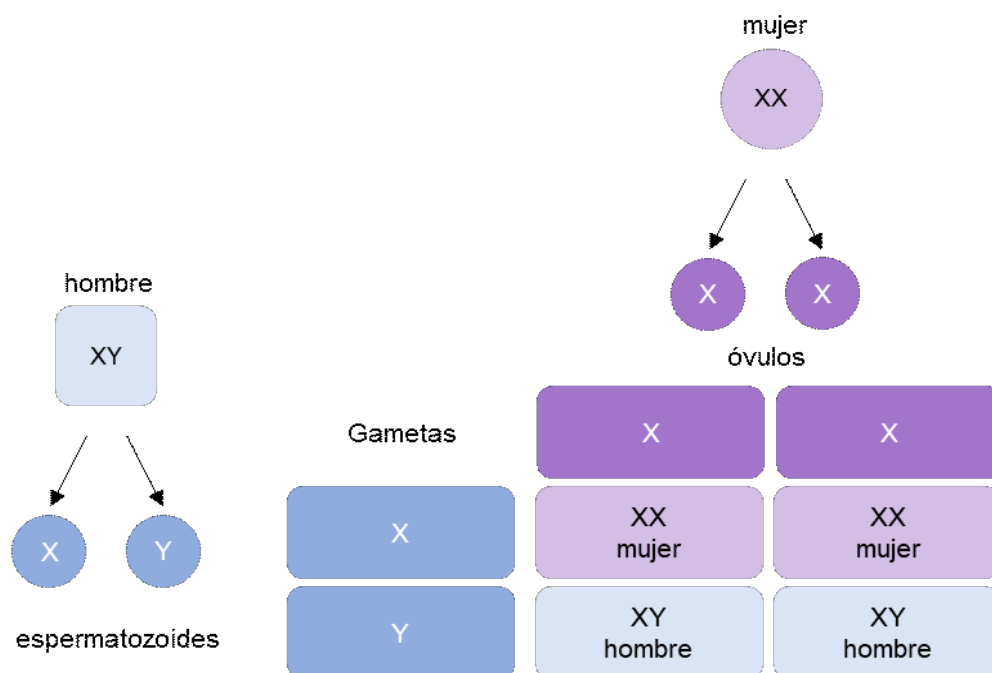


Figura 23. Determinación cromosómica del sexo. Adaptada de Audesirk, Audesirk y Byers (2017).

Herencia ligada a los cromosomas sexuales

La herencia ligada al sexo se da cuando el gen que controla una característica o una enfermedad se encuentra en los cromosomas sexuales. Este tipo de herencia no es igual en los dos sexos, ya que los cromosomas sexuales son diferentes: las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres un cromosoma X y un cromosoma Y. Los cromosomas X e Y de los seres humanos difieren en el tamaño y el contenido genético; solo son homólogos en ciertos segmentos, pequeños, llamados regiones homólogas o pseudoautosómicas, que pueden recombinarse entre sí durante la división meiótica (Figura 24). Dichas regiones están situadas en los extremos de los brazos del cromosoma X y del cromosoma Y; se llaman regiones homólogas o pseudoautosómicas dado que los genes localizados en esa región se heredan siguiendo el mismo esquema que aquellos que se encuentran ubicados en los autosomas. Es decir que los cromosomas sexuales, si bien son considerados cromosomas homólogos, presentan una homología parcial, por lo que también son llamados heterocromosomas; por otra parte, además de ser portadores de genes relacionados con la determinación cromosómica del sexo del individuo, también poseen otros genes que influyen sobre ciertos caracteres o rasgos no relacionados con el sexo. Entonces, los cromosomas sexuales son considerados como un par de homólogos (XX en el individuo femenino y XY en el masculino), pero es importante considerar que en el par homólogo XY existe una fracción o segmento de cada cromosoma que presenta genes particulares y exclusivos, llamada zona o segmento heterólogo, denominado también como sector diferencial o no homólogo. En estos sitios se localizan genes que se asocian con algunas características somáticas.

Un aspecto interesante se da en los individuos XX, en los cuales, durante el desarrollo embrionario, uno de los dos cromosomas X se inactiva al azar en cada una de las células somáticas. Este mecanismo se denomina **compensación de dosis** y ocurre en todos los genes que se encuentran en el cromosoma X, excepto en la región pseudoautosómica que se encuentra también en el cromosoma Y. Esto garantiza una igualdad entre ambos sexos, ya que iguala el material genético presente en los individuos XX y en los XY, dado, que de otro modo, los XX, cuantitativamente, tienen el doble de información genética que los XY. El cromosoma X inactivo contiene parte de su cromatina muy condensada, zona a la que se denomina corpúsculo de Barr.

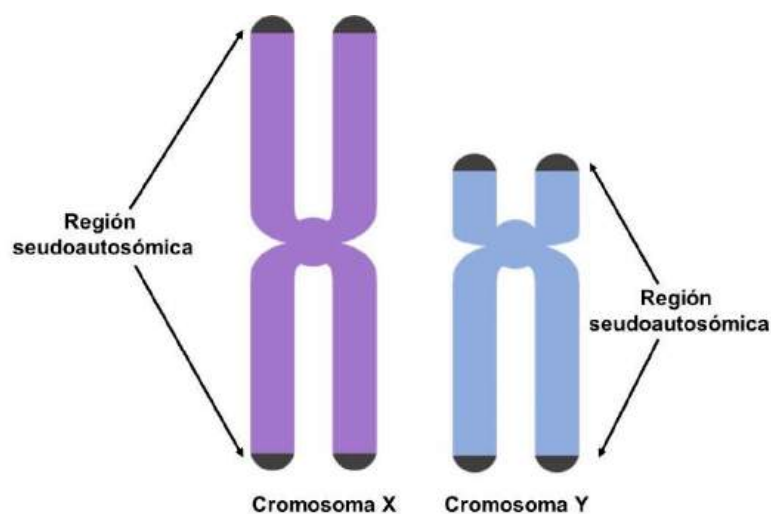


Figura 24. Cromosomas sexuales

Las mujeres pueden ser homocigotas o heterocigotas para los genes del cromosoma X y se expresarán las relaciones de dominancia y recesividad entre los alelos. En cambio, los hombres tienen sólo un cromosoma X; a esta condición se la denomina **hemicigosis**. Los hombres entonces, dada esta condición, siempre manifestarán el fenotipo determinado por el alelo presente en su cromosoma X, aunque sea recesivo. Para analizar la herencia ligada al sexo hay que tener en cuenta, que los hombres transmiten a sus hijas un cromosoma X y a sus hijos un cromosoma Y. Nunca dan un cromosoma X a sus hijos. Las mujeres transmiten un cromosoma X a cada uno de sus descendientes.

De acuerdo al cromosoma sexual que esté involucrado; podemos distinguir, la herencia ligada al cromosoma X y, la herencia ligada al cromosoma Y.

Herencia ligada al cromosoma X

La herencia ligada al cromosoma X puede ser recesiva o dominante. Las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X se dan con más frecuencia en los hombres que en las mujeres, ya que para que se presente en estas últimas el alelo tiene que estar en homocigosis. El riesgo para los descendientes de un padre afectado no es el mismo que para los descendientes de una madre afectada. Una mujer portadora por lo tanto heterocigota, tiene el 50% de tener hijos afectados pero sus hijas en caso de que hereden el gen serán portadoras. Los hombres que tengan el gen recesivo no transmitirán la enfermedad a sus hijos, y sus hijas serán portadoras y sólo podrán tener algún síntoma leve en relación a qué cromosoma X fue inactivado (Figura 25).

A continuación, se describe la distrofia muscular, la hemofilia y el daltonismo que son ejemplos de enfermedades de herencia recesiva ligada al cromosoma X.

La **distrofia muscular** es una enfermedad progresiva de desgaste muscular; la forma más común de este padecimiento es la Distrofia muscular de Duchenne, que afecta a uno de cada 3500 hombres. La distrofina es una proteína que funciona dentro de las células musculares para prevenir que la membrana plasmática no se rompa durante la contracción de los músculos. Por lo tanto, en ausencia de distrofina, las células musculares no pueden cumplir su función.

La **hemofilia** en una de sus variantes, hemofilia A, es otra enfermedad genética ligada a X; se produce por la alteración del factor VIII de coagulación, que desempeña una función fundamental en la activación de la protrombina, la cual está implicada en coagulación de la sangre. Los individuos afectados pueden tener hemorragias graves ya que no pueden producir el proceso de coagulación normal. Las mujeres sólo son afectadas si son homocigotas.

Otra enfermedad es el **daltonismo**, que es la incapacidad para ver algunos colores, esto ocurre cuando ciertas células nerviosas del ojo sensibles a la luz y responsables de la percepción del color están defectuosas. El tipo más común, es la dificultad para diferenciar entre el rojo y el verde. Los genes que codifican estos pigmentos se encuentran en el cromosoma X y, el tipo de herencia es recesiva, por lo cual, afecta más a los hombres que a las mujeres.

Herencia recesiva ligada al X= genealogía de caracteres sexuales recesivos

Los hombres hemicigotos y las mujeres homocigotas están afectados.

Los hombres están más afectados que las mujeres.

Los hombres afectados transmiten su alelo mutado a todas sus hijas, pero no a sus hijos.

Las hijas de los hombres afectados generalmente son heterocigotas, por lo tanto, portadoras de la enfermedad, pero no afectadas.

Los hijos de las mujeres heterocigóticas tienen 50% de probabilidades de recibir el alelo recesivo.

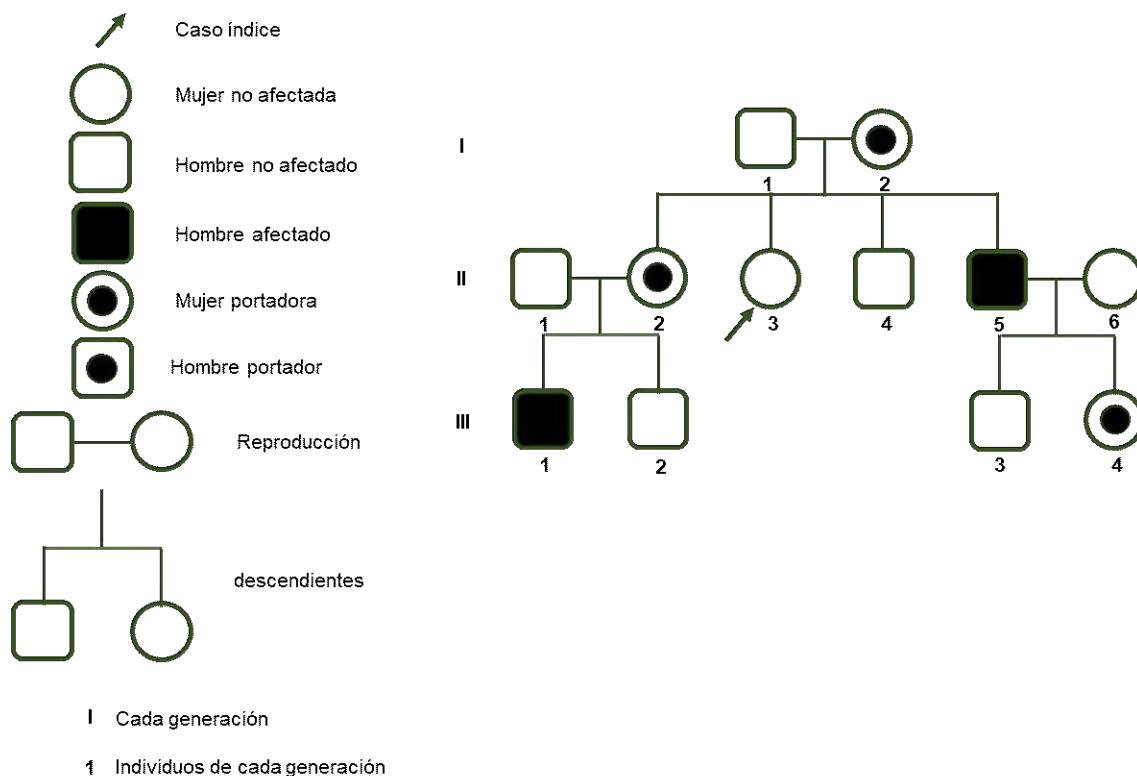


Figura 25. Genealogía de la herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Adaptada de Lisker et al. (2013)

Otro tipo de herencia ligada al cromosoma X es la herencia dominante y también afecta de manera diferente a hombres y a mujeres. Una característica es que nunca se transmite de padre a hijo, pero todas las hijas de un hombre con la enfermedad, serán heterocigotas enfermas. Si es la madre la que tiene la enfermedad, el riesgo de tener descendencia afectada es del 50%, independientemente si son hijos o hijas. Las mujeres afectadas pueden tener síntomas más leves y esto dependerá de en qué células sucedió la inactivación del cromosoma X. Las enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X son poco frecuentes, un ejemplo es el **raquitismo hipofosfatemico**, caracterizado por un defecto en la reabsorción de fosfato en el túbulo renal, lo que causa alteraciones en la mineralización ósea. Otro ejemplo es; el **Síndrome de Rett**, el cual afecta casi exclusivamente a las mujeres porque tiene alta letalidad en los

hombres hemicigotos; se caracteriza por un crecimiento y un desarrollo prenatal y neonatal normales, seguido de la aparición rápida de discapacidad neurológica.

Herencia dominante ligada al X= genealogía de caracteres sexuales

El hombre que presenta la enfermedad la transmite a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos.

La mujer heterocigota tiene una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad su descendencia.

Herencia ligada al cromosoma Y

La herencia ligada al cromosoma Y involucra a los genes que se encuentran en el cromosoma Y, por tanto, sólo estará presente en los hombres. Se conoce también como **herencia holándrica**. El gen SRY se encuentra en el cromosoma Y, es el responsable del desarrollo de la gónada en sentido masculino; codifica una proteína que hace que el tejido gonadal no diferenciado del embrión forme testículos; dicha proteína se denomina factor de la determinación testicular; su ausencia hace que se desarrollen características femeninas, aunque los cromosomas sexuales sean XY. Existen muchas pruebas de que el SRY es el gen responsable de la determinación sexual masculina. Por ejemplo, como consecuencia de algún tipo de mutación cromosómica, hay varones que tienen dos cromosomas X y ningún cromosoma Y; en estos casos, la región del cromosoma Y que contiene el SRY generalmente se encuentra unido a uno de sus cromosomas X. También hay mujeres que tienen un cromosoma X y un cromosoma Y en las que este último carece del gen SRY.

Herencia ligada al Y= genealogía de caracteres sexuales

Sólo habrá hombres afectados.

Sólo se hereda de padres a hijos.

Herencia poligénica o multifactorial

Anteriormente, se ha desarrollado el concepto de herencia unifactorial, en donde los patrones de transmisión responden a la expresión de un único gen, en cambio en la **herencia poligénica o multifactorial** diferentes genes determinan los rasgos fenotípicos y en la mayoría de los casos presentan una variación continua en la población. Los rasgos que siguen un modelo de herencia poligénico suelen ser rasgos complejos que son el resultado de múltiples factores genéticos y ambientales.

En el ser humano muchas características normales y patológicas tienen un componente genético importante que no sigue la herencia mendeliana. El rasgo es determinado por una cantidad variable de genes interactuando con factores ambientales. Estas características, llamadas multifactoriales, suelen generar fenotipos continuos con efecto aditivo. En las malformaciones congénitas como la hipertensión arterial o el síndrome metabólico el riesgo en las familias en que hay un individuo afectado es mayor que la frecuencia de esa malformación en la población general, pero dentro de la misma familia, el riesgo es menor que en el caso de las enfermedades de herencia monogénica.

Existen diferentes procesos patológicos frecuentes a nivel poblacional que siguen un patrón de herencia poligénico como la **dislexia** y el **déficit de atención con hiperactividad**. En el caso de las enfermedades multifactoriales como por ejemplo el **cáncer** y la **hipercolesterolemia**, es importante hablar de factores de riesgo que predisponen a una alteración determinada. Cada gen es un factor de riesgo que por sí mismo no puede inducir la patología, pero que puede sumar su efecto a otros genes junto con factores ambientales y que de esta interacción resulte un fenotipo patológico. Se puede decir entonces que, en una enfermedad multifactorial hay implicados elementos genéticos y ambientales que actúan como factores de riesgo (Bartrés Faz y Redolar Ripoll, 2008).

Bibliografía

- Alonso, D. (2010). *El desafío del cangrejo: avances en el conocimiento, prevención y tratamiento del cáncer*. Buenos Aires: Siglo Veintiuno Editores.
- Audesirk, T., Audesirk, G. y Byers, B. (2008). *Biología. La vida en la Tierra*. México: Pearson Educación de México, S.A de C.V.
- Audesirk, T., Audesirk, G. y Byers, B. (2017). *Biología. La vida en la Tierra con fisiología*. México: Pearson Educación de México, S.A de C.V.
- Barros, C. (1985). Visión histórica de los gametos. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 17(1), 13-23. Recuperado de https://books.google.com.ar/books?hl=es&lr=&id=qLyZ0NDyaGgC&oi=fnd&pg=PA13&dq=el+espermatozoide+humano,+por+Anton+van+Leeuwenhoek,+y+del+%C3%B3vulo,+en+1827,+por+Karl+Ernst+von+Baer&ots=m2hG1-AgFn&sig=Zzt65vNeFPiXuJe-08qKBwKaU_M#v=onepage&q&f=false
- Bartrés Faz, D. y Redolar Ripoll, D. (2008). *Bases genéticas de la conducta*. Barcelona: Editorial UOC.
- Bleger, J. (2007). *Psicología de la conducta*. Argentina: Paidós.
- Camero, A. (2003). *Ciencia explicada*. Biología. Bogotá, Colombia: Intermedio Editores.
- Curtis, H., Barnes, N. S., Schenck, A. y Massarini, A. (2008). *Biología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

- Del Castillo Ruíz, V., Dulijh Uranga Hernández, R. y Zafra de la Rosa, G. (2019). *Genética clínica*. México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
- Ember C. R., Ember M. y Peregrine P. N. (2004). *Antropología*. Madrid: Pearson Educación, S.A.
- Ferrero Casero, E. A. (2016). Preformismo y epigénesis en la historia de la embriología. *Comunicación biomédica. MEDISAN* 20(9), 2165. Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba.
- García Robles, R., Ayala Ramírez, P. y Perdomo Velásquez, S. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de la Salud*, 10(1), 59-71.
- Gellon, G. (2004). *El huevo y la gallina*. Manual de instrucciones para construir un animal. Buenos Aires: Siglo Veintiuno Editores.
- Giordan, A., Host, V., Tesi, D. y Gagliardi, R. (1988). *Conceptos de biología*. Tomo II. España: ICE/LABOR.
- Griffiths, A. J.F., Miller, J.H., Suzuki, D.T., Lewontin, R.C. y Gelbart, W.M. (2002). *Genética*. Madrid: Editorial Interamericana Mac Graw Hill.
- Klug, W. S., Cummings, M.R., Spencer, C. A. y Palladino, M. A. (2013). *Conceptos de genética*. Madrid: Pearson Educación, S.A.
- Legarralde, T. I. (2020). *Conceptos centrales del campo de la Genética. Los saberes de los futuros profesores en Ciencias Biológicas y su abordaje en los textos destinados a la enseñanza superior*. Tesis de Doctorado. Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación. Universidad Nacional de La Plata. Disponible en <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/104052> y en <https://doi.org/10.35537/10915/104052>
- Lorenzano, P. (1998). Hacia una reconstrucción estructural de la genética clásica y de sus relaciones con el mendelismo. *Episteme*, 3(5), 89-117.
- Lorenzano, P. (2007). Filosofía diacrónica de la ciencia: El caso de la genética clásica. *Filosofía e História da Biologia*, 2, 369-392.
- Lorenzano, P. (2008). Inconmensurabilidad teórica y comparabilidad empírica: El caso de la Genética Clásica. *Análisis Filosófico*, 28(2), 239-279.
- Lisker, R., Grether González, P. y Zentella Dehesa, A. (2013). *Introducción a la genética humana*. México: Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Makinistian A. (2012). La fuerte impronta gradualista de Darwin. *LudusVitalis*, XX (38), 1-13.
- Moreno Villares, J. M. y Dalmau Serra, J. (2001). Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis?. *Acta Pediátrica Española*, 59(10), 50-58.
- Novo Villaverde, F. J. (2007) *Genética Humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la Genética en el campo de la Biomedicina*. Madrid: Pearson Educación, S. A.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R. y Willard, H. F. (2016) *Genética en medicina*. Madrid: Editorial ElsevierMasson.
- Paz y Miño, C. y López-Cortés, A. (2014). *Genética Molecular y Citogenética Humana: Fundamentos, aplicaciones e investigaciones en el Ecuador*. Universidad de las Américas. Universidad Yachay. Quito, Ecuador.

- Peteiro, R. V. y Jurado, G. Á. (2012). ¡Justicia para Jean Baptiste!, Chevalier de Lamarck. *Encuentros en la Biología*, 5(137), 13-14.
- Pierce, B. C. (2006). *Genética: un enfoque conceptual*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Pinel, J. P. J. (2006). *Biopsicología*. Madrid. Editorial Pearson.
- Real Academia Española. (2019) *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.3 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [Fecha de la consulta: 6/2/20]
- Roa, A. (2016). Goethe en la historia de las ciencias biológicas. *Revista de Filosofía*, 2, 171-188. Recuperado de <https://revistafilosofia.uchile.cl/index.php/RDF/article/view/41071/42616>
- Rodríguez Arnaiz, R., Castañeda Sortibrán, A. y Ordáz Tellez, M. G. (2004). *Conceptos Básicos de Genética*. Las prensas de Ciencias. Facultad de Ciencias, UNAM, México.
- Sánchez Mora, M. D. C. (2009). El monje matemático y el biólogo evolucionista. *Educación matemática*, 21(1), 151-158.
- Suárez, F. y Ordóñez, A. (2010). De Gregor Mendel y la docencia sin licencia. *Universitas Médica*, 52(1), 90-97.
- Suárez de Puga, R. P. (2013). Watson, Skinner y Algunas Disputas dentro del Conductismo. *Revista Colombiana de Psicología*, 22 (2). Recuperado de: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/psicologia/article/view/41317/44918>
- Solari, A. J. (2011). *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Solomon, E., Berg, L. R. y Martin, D. W. (2013). *Biología*. México: Cengage Learning Editores, S.A. de C.V.
- Starr, C., Evers, C. A. y Starr, L. (2013). *Biología: Conceptos y Aplicaciones*. México: Cengage Learning Editores, S.A. de C.V.
- Unamuno Adarraga, M. (1997). Problemas conceptuales del vocabulario biológico. Su posible solución. *Didáctica*, 9, 311-328. Servicio de Publicaciones UCM. Madrid.
- Vecchi, D. y Hernández, I. (2015). Epigénesis y preformacionismo: radiografía de una antinomia inconclusa. *Scientiae Studia*, 13(3), 577-597.
- Yashon, R. K. y Cummings, M. R. (2010). *Genética humana y sociedad*. México: Cengage Learning Editores, S.A. de C.V.