

# GENETICA BASICA

## 1. Introducción y generalidades: Definiciones

### 1.1 ¿Qué estudia la genética?

La genética es una rama de la biología cuyo campo de estudio radica en los problemas de la herencia y la variabilidad a través del tiempo.

### 1.2 Conceptos antiguos y modernos sobre la herencia

Algunos de los intentos más antiguos registrados para explicar la herencia fueron hechos por filósofos griegos que vivieron antes de Jesucristo.

**Pitágoras.** Propuso que durante el acto sexual descendía de todas las partes del cuerpo de un hombre un vapor húmedo. Al llegar a los órganos reproductivos se condensaba y formaba el semen, que a su vez se coagulaba para formar el embrión en el interior del cuerpo de la mujer. Ese embrión se asemejaba al progenitor masculino, debido a que el semen desarrollaría partes corporales semejantes a aquellas de que procedían. Este concepto fue aceptado durante muchos siglos. Un grabado de un hombre y una mujer en el acto sexual dibujado en 1493 por Leonardo da Vinci mostró, en transparencia, cierto número de tubos que conducían a todo el cuerpo del hombre a sus órganos reproductores. Libros de medicina de hasta el siglo XVII mostraron ilustraciones de las etapas de coagulación del semen para formar un embrión.

**Empédocles.** El problema de la hipótesis de Pitágoras fue que no consideraba la herencia de características maternas, aunque se suponía que el desarrollo dentro de su cuerpo tenía algún efecto. Otro filósofo del mismo periodo, Empédocles, propuso que la mujer también producía un semen, que se mezclaba y coagulaba con el del macho para producir el embrión, Empédocles razonó que no se usaba el semen de ambos progenitores, de tal manera que un niño podría mostrar caracteres de uno y otro de los progenitores.

**Aristóteles.** Propuso que la sangre era el vehículo de la herencia, pasando de continuo de padres a hijos durante las generaciones. Se consideraba que el semen del hombre era sangre muy purificada, mientras que el de la mujer, que se suponía que era el fluido menstrual, era menos puro. Se suponía que ese “semen” femenino proporcionaba el material necesario para el embrión, mientras que el semen masculino le daba forma y vida. Como Aristóteles fue tenido en gran estima, ese concepto de la herencia dominó el pensamiento genético alrededor de 2000 años y que aún en la actualidad se encuentran trazas de creencias en el mismo. Usamos los términos de pariente consanguíneo, sangre azul, sangre real, mala sangra y línea sanguínea, todas indicadoras del efecto de la sangre en la herencia.

Durante los siglos XVII y XVIII se hicieron varios descubrimientos y se propusieron teorías que condujeron a la comprensión de las bases físicas de la herencia.

**William Harvey (1578-1657) y sus estudios de los embriones.** Conocido por su descubrimiento de la circulación de la sangre, decidió poner a prueba la teoría de Aristóteles. Apareó doce ciervas y mató a seis de ellas en diversas etapas del embarazo, no habiendo encontrado nada semejante al semen en las primeras etapas, observó un pequeño cuerpo redondeado adherido al útero de una cierva que había apareado varias semanas antes. El examen de los animales en etapas progresivas del embarazo mostró que ese cuerpo de un modo progresivo se transformaba en un ciervo infantil. Al incubar huevos de gallina observó una pequeña lista de la yema que gradualmente se transformaba en un pollito. Con base a esas observaciones sugirió que los mamíferos producen huevos como las aves, sólo que mucho más pequeños y que esos huevos crecen en el interior del útero cuando es “magnetizado” por la fricción de la copulación, habiendo considerado que el papel del semen era vitalizador.

**Anton van Leeuwenhoek (1632-1723) y el descubrimiento del espermatozoide.** La invención del microscopio en la última parte del siglo XVI abrió el camino para el descubrimiento del espermatozoide. De los varios observadores que reportaron la observación de pequeños organismos movidos dentro del semen

humano, Leeuwenhoek, un holandés que talló sus propios lentes y construyó un microscopio capaz de dar aumentos considerables, habiendo encontrado espermatozoides en el semen de otros animales. Al observar la asociación de los espermatozoides de la rana con óvulos de las mismas, sugirió que de la unión de ambos resultaba un embrión. Sin embargo, la gente de la época abandonó sus conceptos antiguos con lentitud y muchos arguyeron que los espermatozoides eran simplemente parásitos en el semen y que no tenían nada que ver con la formación del embrión. No obstante, la presencia consistente de espermatozoides en todo el semen, indicaban que en alguna forma debían participar en la reproducción.

**Jan Swammerdam (1637-1680) y la teoría de la performación.** Especuló que cada espermatozoide contenía a un ser humano en miniatura, que requería sólo de la protección y nutrimento del útero para convertirse en un bebé. Esta teoría atrajo a muchos adeptos. Algunos dibujos de la época muestran la supuesta presencia de diminutos infantes dentro de la cabeza del espermatozoide.

**Regnier de Graaf (1641-1673) y el descubrimiento de los óvulos de los mamíferos.** Comparó el ovario de los mamíferos con el de las aves, encontrando muchas semejanzas. Ambos desarrollaban cuerpos hinchados, conocidos ahora como folículos de Graaf, que se rompían y liberaban los óvulos, aunque el óvulo de los mamíferos es mucho más pequeño que el de las aves. Asimismo, encontró casos de gestación intrauterina, que apoyaban su idea de que algunos óvulos humanos no llegan a entrar al útero para su desarrollo.

**Charles Bonnet (1720-1793) y la teoría de la encapsulación.** Esta teoría sostenía que los embriones potenciales estaban en los óvulos y no en los espermatozoides, sugiriendo además que cada animal hembra contenía dentro de su cuerpo los “gérmenes” de todos los descendientes que fuera a tener, una generación dentro de la otra, algo así como en una serie de cajas chinas. En cada generación de caja exterior se expandía y se diferenciaba para formar un embrión. De acuerdo con esa teoría, una vez que se usaba la caja más interna, ya no habría más descendientes. El estudio de Bonnet de los áfidos, que pueden tener una sucesión de generaciones de hembras sin fertilización, condujo a la formación de esta teoría.

**Epigénesis. Kaspar Friedrich Wolf (1733-1794),** apoyó el concepto de la epigénesis en oposición a la preformación. Esa teoría sostenía que las células reproductivas no contenían embriones sino pequeñas partículas que poseían la capacidad de organizar partes del cuerpo. Wolf basó esa teoría en extensos estudios de embriones de pollo en desarrollo. **Pierre Louis Moreau de Maupertuis (1698-1759)** ya había propuesto la existencia de esas partículas y hasta sugirió que una de esas partículas procedentes de un progenitor podía ser dominante, mientras que la del otro progenitor podía ser recesiva. Todo lo anterior tiene semejanza con nuestro conocimiento actual de los genes dentro de las células reproductivas.

**Friedrich Miescher y el descubrimiento del ácido nucleico.** En 1869 un médico suizo empezó a efectuar análisis químicos de las células de pus que se adherían a las vendas que quitaba de las heridas infectadas. Trató esas células con ácido clorhídrico diluido, que disolvió la mayor parte del citoplasma pero dejó intactos a los núcleos. Luego trató los núcleos con pepsina, que a su vez digirió la proteína, dejando una sustancia gelatinosa que llamó nucleína. Estudios de los espermatozoides del salmón del Rin mostraron que la cabeza del espermatozoide estaba formada en un 49% por nucleína. De esos datos, Miescher concluyó que la nucleína se encontraba presente en todas las células y que debía estar relacionada con la herencia. El papel del ácido nucleico (nucleína), se demostró finalmente a mediados del siglo XX. Al conocerse su naturaleza química exacta, se le denominó ácido desoxirribonucleico (DNA), sabiéndose ahora que es el material que forma los genes.

**Descubrimiento de los cromosomas.** En 1875, dos biólogos alemanes, **Walter Flemming y Eduard Strasbruger,** observaron cuerpos en forma de bastones dentro de las células tanto de plantas como de animales que se encontraban en división. Debido a que esos cuerpos se teñían intensamente con ciertos colorantes básicos de color brillante, se les llamaron cromosomas. En 1882, **Edouard van Beneden,** al observar la unión del espermatozoide con el óvulo de la lombriz *Ascaris* notó que dos cromosomas de cada progenitor se unían para dar los cuatro cromosomas encontrados en otros tejidos del cuerpo. Ello mostró que el número de cromosomas

se reduce a la mitad cuando se forman las células reproductivas y que se restablece en su totalidad en la fertilización.

Durante el siglo XIX se creía ampliamente en la idea de que las características adquiridas por los organismos en el transcurso de sus vidas como adaptaciones al medio podían ser pasadas a sus descendientes.

**Uso y desuso. Jean Baptiste Lamarck (1744–1829).** Hizo hincapié en el hecho de que los animales tienden a desarrollar aquellas partes del cuerpo que utilizan más, mientras que las que no usan se deterioran, y afirmó que esas adaptaciones de los individuos en alguna forma eran transmisibles por herencia a las generaciones futuras.

**Pangénesis. Charles Darwin (1809-1882).** Esta hipótesis sostenía que en todas las partes del cuerpo se producían pequeños pangenes o gémulas, que migraban a los órganos reproductivos en donde formaban en el embrión partes similares.

**La teoría del germoplasma. August Weismann (1834-1914).** Decidió someter a prueba el concepto de la herencia de caracteres adquiridos. Su experimento más famoso fue uno en el cual durante 22 generaciones cortó la cola a ratones recién nacidos. Cuando en la siguiente generación se dejó crecer la cola a los ratones, éstas resultaron tan largas como aquellas de los ratones que no tenían ancestros de ratones mutilados. Observando la inmortalidad potencial del protoplasma de animales unicelulares que se reproducen por divisiones repetidas, formuló la idea de la continuidad del plasma germinal de los animales superiores. En síntesis, Weismann propuso que el plasma germinal (germoplasma) es aislado del resto del cuerpo al inicio de la vida embrionaria del resto del cuerpo al que llamó somatoplasma. Desde esa etapa, el germoplasma vive como parásito del somatoplasma, sin contribuir para nada al bienestar del individuo y no siendo influido por nada de lo que éste haga. Así, el germoplasma fluye en una corriente continua, mezclándose con el germen del compañero sexual en cada nueva generación.

**La teoría de la mutación. Hugo de Vries (1848-1935).** Observó entre las velloritas que crecían entre los tipos más comunes en las praderas de Holanda, algunos tipos poco usuales. Entre esas formas raras había plantas de poca altura, pétalos dobles y hojas de tipos raros. Trasplantó algunas de ellas en sus jardines, encontrando que producían descendientes iguales a los mismos. Esas observaciones condujeron a la formulación de la teoría de la mutación, que proponía que los elementos hereditarios podían sufrir cambios súbitos no relacionados con el ambiente externo y que esos cambios eran pasados a las generaciones sucesivas en su estado alterado.

**Gregor Mendel (1822-1884)** se le llama padre de la genética moderna debido a sus descubrimientos de la forma en que los caracteres heredables son pasados de padres a hijos. Cuando joven ingresó al monasterio de agustinos en Brno y fue enviado a la universidad de Viena, en donde se interesó en experimentos en hibridación de plantas. Cuando regresó a Brno continuó sus experimentos utilizando para ello un pequeño terreno cercano al monasterio. Para sus trabajos escogió chícharos debido a que podían obtenerse de ellos cierto número de variedades puras, por lo general son autofecundados y los híbridos entre variedades eran por completo fértiles. Después de ocho años de efectuar diversos tipos de cruzamientos entre 22 variedades, ideó un modelo para explicar la herencia de caracteres individuales, que resultó ser correcto. Pero cuando presentó sus resultados ante la Sociedad de Ciencias Naturales en Brno en 1865, sus colegas no pudieron reconocer su gran significado. El redescubrimiento en 1900 de ese reporte de sus hallazgos marcó el inicio de la genética moderna.

**1908** Thomas Hunt Morgan y Alfredo H. S. Sturtevant en E.U., descubren los cromosomas X y Y.

**1909** Wilhelm Ludvig Johannsen, botánico danés, propone que cada porción del cromosoma que controla una característica (fenotipo) sea llamado gen (del griego dar a luz)

**1928** F. Griffith describe la transformación genética, los genes pueden transferirse de una cepa de bacterias a otra.

**1941** A. Jost, microbiólogo danés, acuña el término Ingeniería genética

**1943** Oswald Avery, Colin McLead y Maclyn Mc Carty utilizan bacterias para mostrar que el ADN es la sustancia responsable de transmitir la información genética de la célula.

**1952** Maurice Wilkins y Rosalind Franklin fotografían el ADN utilizando cristalografía de rayos X.

**1953** James Watson y Francis Crick, elaboran el modelo de la molécula del ADN y prueban que los genes determinan la herencia.

**1966** Es descubierto el código genético. Ahora los científicos pueden predecir las características estudiando el ADN.

**1982** Se obtiene el primer producto vía ingeniería genética, la insulina humana.

**1988** Inicia el proyecto Genoma Humano, el objetivo es secuenciar 23 pares de cromosomas humanos, que contienen aproximadamente 100,000 genes.

**1996** Se obtiene la secuencia del genoma de la E. coli

**1997** Clonación del primer animal a partir de una célula adulta: la oveja Dolly

## 1.2 Clasificación de la Genética:

Genética mendeliana: Se basa en la transmisión de unidades químicas (genes) de los progenitores a la descendencia y así de generación a generación. El mecanismo de transmisión incluye: 1) segregación, la separación de pares de alelos hacia diferentes gametos y 2) distribución independiente, que se refiere a la segregación independiente de miembros de distintos pares de alelos.

Genética de poblaciones: Es el estudio del comportamiento de los genes de las poblaciones. Implica la investigación de la adaptación de los organismos a ambientes estables o cambiantes y, por consiguiente, el estudio del mecanismo de la evolución.

Genética cuantitativa: Es una extensión de la genética mendeliana y descansa totalmente sobre los principios mendelianos. Los métodos de estudio difieren de los empleados en la genética mendeliana en dos aspectos:

- 1) La unidad de estudio es la población o poblaciones
- 2) Se requiere de mediciones y no sólo de la clasificación de los individuos

Genética molecular: Estudia los ácidos nucleicos, su estructura, función y la manera en que se duplican.

## 1.4 Áreas de estudio de la Genética:

Genética del desarrollo

Genética en biología

Genética humana

Genética médica: Se ocupa del estudio de los factores hereditarios de las enfermedades o de trastornos que dependen de modificaciones en el material genético.

Genómica: Es el estudio de los genes y sus funciones y las técnicas conexas.

Bioinformática: Es el uso de las matemáticas y de las técnicas informáticas para resolver problemas biológicos.

## 2. Aplicaciones de la Genética en medicina veterinaria y zootecnia

### 2.1 Genética del mejoramiento ganadero

Muchos criadores de vacunos domésticos han practicado la crianza para obtener un rendimiento elevado de leche y han descubierto que para lograrlo no basta seleccionar en la crianza sólo aquellas vacas con mayor producción de leche. Los toros influyen tanto como las vacas en la producción de leche de las crías. Un toro puede ser un excelente ejemplar físico, pero al mismo tiempo portador de genes que reducen la producción de leche en su descendencia. Otros toros pueden engendrar consistentemente vacas que tienen una producción de leche mayor que la de sus progenitoras. Por tanto se acostumbra llevar registros detallados y usar toros con genes para alta producción de leche.

### 2.2 Genética en medicina veterinaria

La aplicación de tecnologías de la genética a los animales tiene tres metas principales:

- 1) la creación de técnicas de transferencia de genes para uso futuro en el tratamiento de enfermedades hereditarias en seres humanos por terapia génica
- 2) la introducción o el mejoramiento de caracteres deseables en animales domésticos y
- 3) la producción de productos valiosos por animales transgénicos

### 2.3 El papel de la genética en salud animal

#### 2.3.1 Influencias genéticas en la resistencia / susceptibilidad a enfermedades y control genético de los patógenos

##### 2.3.1.1 En el huésped: Resistencia de los animales a las enfermedades

Entre los muchos ejemplos documentados están: la variación genética para la resistencia bacterias, virus y protozoos en gallinas; para la resistencia a bacterias en pavos; para la resistencia a bacterias, virus y protozoos en peces; para la resistencia a insectos (picaduras), bacterias (podredumbres de la lana o de la pezuña), nematodos y varios virus en ovejas; para la resistencia a bacterias (rinitis atrópicas y diarreas) en cerdos; y para la resistencia a los artrópodos (garrapata, mosca de los establos, mosca astada), nematodos, tripanosomas y bacterias (mastitis) en las vacas.

Ejemplos:

- Resistencia a la diarrea neonatal en el cerdo

Las cepas de E.coli tienen un antígeno en la superficie celular denominado K88, son una causa importante de la diarrea neonatal en el cerdo. Sin embargo, no todos los lechones son susceptibles a E. Coli K88. Concretamente, sólo son susceptibles aquellos lechones con un receptor K88 en las paredes de sus intestinos; los que carecen del receptor son resistentes. La presencia o ausencia del receptor K88 está determinada por dos alelos de un locus autosómico, siendo el alelo que determina la presencia del receptor completamente dominante sobre el que determina la falta o ausencia del receptor.

- Resistencia a la enfermedad de Marek en la gallina

Esta es una enfermedad neoplásica en la que el crecimiento de las células tumorales está causado por un virus de DNA. Cuando una población de la línea control apareada al azar de gallinas Cornell se seleccionó para resistencia a la enfermedad de Marek, la mortalidad causada por la enfermedad decreció drásticamente. Se ha demostrado desde entonces que hay una fuerte asociación entre la histoglobulina B21 del MHC y la resistencia a esta enfermedad. Éste es uno

de los primeros casos en los que se identifica un gen que contribuye a la variación multifactorial en la resistencia del huésped.

*2.3.1.2 En el patógeno: Resistencia de los patógenos a los antibióticos y a los antiparasitarios.*

#### Resistencia de patógenos a los antibióticos:

La aparición rápida y extendida de resistencia a los antibióticos en las bacterias se ha debido principalmente a la capacidad de las bacterias para transferir genes horizontalmente (entre individuos contemporáneos, dentro de las generaciones) además de verticalmente (entre generaciones).

Hay tres métodos mediante los que las bacterias pueden transferir genes horizontalmente que son: la transformación (liberación de DNA desnudo desde una célula y su absorción por otra célula), la transducción (transferencia de DNA de célula a célula por medio de un bacteriófago) y la conjugación (transferencia de DNA de una célula a otra después del apareamiento). La importancia de la conjugación estriba en el hecho de que muchos genes importantes para resistencia a antibióticos están situados en plásmidos. Aquellos plásmidos que portan uno o más genes de resistencia reciben el nombre de Factores R.

#### Resistencia de patógenos a antiparasitarios:

Después de la introducción de tratamientos basados en el compuesto tiabendazol (TBZ), se detectaron cepas resistentes de benzimidazoles (BZ) en varias de las regiones más importantes del mundo en producción de ganado ovino, la resistencia a diversas formas de BZ se han convertido en un problema serio. Los vermes que son resistentes a los BZ muestran a veces resistencia a otros compuestos usados como tratamientos, incluyendo los organofosforados, salicilanilidas y los nitrofenoles.

La resistencia se debe a un alelo particular con un efecto relativamente grande de un único locus.

### **3. Introducción de Genética Molecular a la Medicina Veterinaria y Zootecnia**

#### *3.1 Distinciones y contactos entre genética, bioquímica, biología celular y biología molecular*

Genética: ciencia biológica que estudia la herencia, es decir la transmisión de los caracteres de una generación a otra, la localización citológica de dichos caracteres y su manifestación externa.

Bioquímica: ciencia que estudia los seres vivos utilizando métodos químicos

Biología celular:

Biología molecular: se ocupa del estudio de la bases moleculares de la vida; es decir, relaciona las estructuras de las biomoléculas con las funciones específicas que desempeñan en la célula y en el organismo.

#### *3.2 Concepto mendeliano del gen. Características de herencia simple y compleja*

Mendel realizó sus experimentos a partir de homocigotos, obteniendo por cruzamiento obteniendo por cruzamiento los híbridos de la primera generación filial F1 y con ellos la segunda generación F2. De la observación de los resultados extrajo una serie de conclusiones.

*1ª Ley de Mendel o Ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación:* según la cual del cruzamiento entre dos individuos de dos variedades puras resulta una generación filial F1 de híbridos todos iguales, como resultado de la herencia dominante (en cuyo caso los híbridos se parecen a uno de los progenitores) o bien de la herencia intermedia (los híbridos tienen un aspecto intermedio).

*2ª Ley de Mendel o Ley de la segregación de los genes de un par de alelos:* según la cual los dos genes que rigen cada carácter no se mezclan ni fusionan, sino que se segregan (separan) a la hora de formarse los gametos, teniendo cada gameto uno y sólo uno de los alelos diferentes. Mendel formuló esta ley tras observar los resultados del cruzamiento de los individuos de la F1, comprobando que en la F2 aparecían las proporciones fenotípicas 3:1 o 1:2:1, según se tratara de herencia dominante o de herencia intermedia, respectivamente. También observó que, en la práctica para averiguar el genotipo en un caso de dominancia se puede recurrir al retrocruzamiento, es decir el cruzamiento del individuo en cuestión con el homocigoto recesivo. Si el primero es homocigoto, todos los descendientes serán iguales a él; si es heterocigoto, resultará la proporción 1:1.

*3ª Ley de Mendel o Ley de la transmisión independiente de los caracteres:* según la cual, los genes para diferentes caracteres hereditarios se transmitirían a la descendencia de forma independiente. Mendel llegó a esta conclusión cruzando dihíbridos, pero no se cumple en aquellos casos en los que dos o más pares de genes se localizan en el mismo par de cromosomas, ya que entonces se transmiten ligados, no pudiendo separarse ni recombinarse independientemente.

### 3.3 Concepto molecular del gen. Estructura

Gen: es un segmento de ADN que incluye todos los nucleótidos correspondientes a todos los aminoácidos de un determinado polipéptido.

### 3.4 Organización del ADN. Bases nitrogenadas, nucleótidos. Doble hélice

El ADN es una doble hélice con dos filamentos largos sostenidos entre sí por conexiones transversales de bases apareadas. En su forma se asemeja a una escalera larga y retorcida.

Los filamentos exteriores están constituidos por moléculas de azúcar de cinco carbonos (pentosa), azúcar desoxirribosa, alternado con moléculas de fosfato inorgánico.

Las bases apareadas que forman las conexiones transversales son compuestos de nitrógeno cíclicos de dos clases, *purinas* con dos anillos y *pirimidinas* de un solo anillo. Hay dos clases de purinas: *adenina* y *guanina* y dos de pirimidinas: *timina* y *citocina*. Además de la adenina siempre va a apareada con la timina, y la guanina siempre con la citosina.

La unidad formada por una base y su azúcar fosfato adherido es llamado un nucleótido.

En las posiciones de las bases apareadas sólo hay cuatro variaciones posibles: adenina-timina, timina-adenina, guanina-citosina y citosina-guanina.

### 3.5 Funciones del ADN

#### 3.5.1 Almacén de la información genética. Código genético

El código genético indica la secuencia de aminoácidos en las cadenas de polipéptidos que son producidos en el citoplasma, cadenas que forman proteínas de la célula.

En una molécula de ADN tres bases codifican un aminoácido en una cadena polipéptida. Dado que hay cuatro clases de bases: adenina, timina, guanina y citosina, existen 64 combinaciones posibles de tripletas.

#### 3.5.2 Síntesis de proteínas

Las proteínas son estructuras que participan en la formación de células y algunas veces actúan como enzimas que les permiten catalizar los procesos bioquímicos. La especificidad de la actividad catalítica de una enzima, está determinada por la exactitud de su forma, la cual está determinada por una secuencia de aminoácidos.

La característica más importante en la síntesis de proteínas, es que los aminoácidos se tienen que unir en un orden predeterminado para cada proteína. La síntesis de proteínas se efectúa en los ribosomas y juega un papel de primera magnitud el ARNm.

El primer paso en la síntesis es la copia a transcripción de la secuencia de nucleótidos del gen en una molécula de ARNm.

En el ribosoma el ARNm sirve como modelo sobre el que se construye la molécula de proteína, este proceso es conocido como traslación.

Una molécula de ARNt reconoce el codón de una molécula de ARNm y el aminoácido que transporta se une a la cadena polipeptídica en crecimiento; también otra molécula diferente de ARNt está lista para pegarse al siguiente codón de ARN.

El ARNt es una molécula adaptadora, porque por un lado reconoce a un aminoácido particular y por el otro a una secuencia específica de tres nucleótidos, un codón del ARNm. Una molécula de ARNt transfiere al aminoácido hasta los ribosomas, se coloca sobre el ARNm reconociendo su propio codón y así, el aminoácido se une a la cadena del polipéptido en crecimiento. Los ribosomas se deslizan a lo largo de la molécula del ARNm y de esta manera se agregan sucesivamente aminoácidos a la cadena polipeptídica en crecimiento. Este proceso de traslación continúa hasta que se presente cualquiera de los tres codones sin sentido que no codifican aminoácidos, entonces la molécula de ARNt no reconoce estos codones y así se indica el final del crecimiento del polipéptido.

En la síntesis de proteínas el ADN no se duplica, sino que fabrica ARN que elabora proteínas. Los productos más importantes de los genes son las enzimas, porque son catalizadores y aceleran las reacciones complejas que se efectúan en la célula.

### *3.5.3 Expresión del material genético*

### *3.5.4 Replicación del material genético*

Cuando se divide una célula, las dos células producidas normalmente tienen todo el potencial genético de la original, lo cual no sería posible a menos que cada gene contenido en la célula pasara antes por una duplicación exacta llamada *réplica*. Cuando una célula llega a cierto punto de su crecimiento hace que los genes se dupliquen en preparación de la mitosis que precede a la división de la célula.

La replicación se inicia cuando se rompen los débiles enlaces de hidrógeno que mantienen unidas a las bases de purinas – pirimidinas. Cada gene se convierte en dos medios genes con un filamento individual de esqueleto y una sola hilera de bases. El proceso de separación se inicia en un extremo y continúa a lo largo del gene en una forma que puede ser comparada a la separación de un cierre de cremallera. A medida que se separan, cada gene funciona como molde para reconstruir la mitad faltante. Un nucleótido que contenga timina atrae hacia sí uno que contenga adenina y así sucesivamente para las otras bases. En esa forma el DNA se abre y la doble hélice es restablecida mediante la combinación de los compuestos faltantes procedentes de la célula.

### *3.5.5 Mutación y evolución de ADN*

Mutación: es el cambio que sufre el material genético, que trae como consecuencia la formación de un fenotipo alterado. Las mutaciones se pueden clasificar:

- 1) por su origen; pueden ser naturales e inducidas
- 2) por el sentido de la mutación; puede ser directa o recíproca
- 3) por la cantidad del material genético alterado; pueden ser génicas, cromosómicas
- 4) por las células donde ocurre la mutación; puede ser somática o genética



### 3.6 Métodos de análisis de ADN

#### 3.6.1 Enzimas de restricción. ADN Recombinante

En 1970 se descubrió que ciertas cepas bacterianas producen enzimas capaces de degradar el DNA extraño que penetra en la célula. Estas enzimas fueron denominadas enzimas de restricción debido al papel que juegan en el fenómeno conocido como restricción de huésped por el cual una cepa bacteriana se protege a sí misma cortando el DNA del virus en segmentos.

Actualmente se conocen cientos de enzimas de restricción y se ha desarrollado un método estándar para nombrarlas: la primera letra del nombre del género seguida de las primeras dos letras del nombre de la especie y a continuación letras que indican la cepa, orden de descubrimiento etc. Por ejemplo: la enzima BamHI se obtuvo del *Bacillus amyloliquefaciens*, donde H indica una cepa particular, e I indica que fue la primera enzima obtenida a partir de esta cepa.

Las enzimas de restricción se unen a secuencias específicas de nucleótidos denominadas secuencias de reconocimiento y cada enzima corta el DNA en un lugar específico o diana de restricción, que se encuentra normalmente dentro de la secuencia de reconocimiento. En la mayoría de los casos, las secuencias de reconocimiento son palíndromos, los cuales, contienen la misma secuencia cuando se leen en una dirección o en la otra.

#### 3.6.2 Electroforesis

La electroforesis se define como el movimiento o migración de cualquier partícula con carga iónica bajo la influencia de un campo eléctrico.

Cuando una muestra se coloca en un medio de soporte y se somete a electroforesis, las partículas de proteína que la componen migrarán hacia alguno de los polos a diferentes velocidades dependiendo de su carga neta.

Los aminoácidos, polipéptidos y proteínas se comportan como sustancias anfóteras (como ácidos o bases) debido a que poseen grupos amino que les confieren carga positiva y grupos carboxilo que les confiere carga negativa, de tal manera que las proteínas pueden adquirir carga neta positiva o negativa dependiendo del pH del medio en que se encuentra. Cada proteína tiene un pH isoeléctrico, que es el pH donde sus cargas positivas y negativas están en equilibrio (carga neta cero) y por lo tanto no se moverá en un campo eléctrico, se dice que se comporta como ion bipolar híbrido o switerión.

#### 3.6.3 Hibridación molecular. Southern, Northern, Western blots

Las macromoléculas de DNA, RNA o proteínas que han sido separadas por electroforesis en gel pueden transferirse a membranas de nitrocelulosa o de nylon para su análisis adicional. Las membranas de nitrocelulosa o de nylon que contienen las macromoléculas inmovilizadas de DNA, RNA, o proteínas después de la transferencia a partir de un gel de agarosa o de acrilamida se denominan transferencias *Southern*, *Northern* y *Western*, respectivamente. Las transferencias *Southern* y *Northern* pueden hibridarse con sondas radiactivas de DNA o RNA que llevan las secuencias de interés y las bandas de DNA o RNA que contienen secuencias complementarias pueden ser detectadas por autorradiografía. Las proteínas individuales de interés pueden detectarse en las transferencias de *Western* mediante el uso de anticuerpos sonda que se han conjugado con isótopos radiactivos o enzimas que proporcionan un sistema de detección visible.

#### 3.6.4 Clonación molecular. Aplicaciones en biotecnología

### 3.6.5 Amplificación de ADN (PCR, RFLP)

Se utiliza para amplificar una secuencia específica de DNA un millón de veces o más por duplicación enzimática de la secuencia in vitro. La PCR constituye una técnica muy eficaz para el estudio de la estructura y la función de secuencias de DNA y RNA. Además la PCR tiene aplicaciones importantes en el diagnóstico de enfermedades humanas y en casos legales relacionados con cuestiones de identidad.

### 3.6.6 Secuenciación de los ácidos nucleicos

La secuencia debe tener exactitud, porque al no ser exacta, cambia la información y puede ocasionar trastornos o efectos conocidos como mutaciones.

La estructura de los cuatro nucleótidos es tal, que los desoxirribonucleicos de adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C) se presentan siempre en pares A con T y C con G por tanto la molécula de ADN consta de dos cadenas de nucleótidos que aparecen a lo largo de toda ella.

## 3.7 Tamaño y Organización del genoma

### 3.7.1 Dimensiones de genomas

### 3.7.2 Tamaño de cromosomas

El tamaño de los cromosomas es variable, de tal manera que un gran número de ellos no indica necesariamente el número de genes.

### 3.7.3 Distribución del contenido de guanina y citosina

La guanina es una base púrica presente en DNA y RNA. En secuencias duplex se aparea con citosina mediante tres enlaces por puente de H.

### 3.7.4 Secuencias altamente repetidas organizadas en bloques: ADN satélite

El primer indicio de ADN repetitivo provino del análisis de gradiente de densidad del ADN eucariótico.

Cuando el ADN de un procarionte, como E. coli, es aislado, fragmentado y centrifugado hasta alcanzar el equilibrio en un gradiente de densidad de cloruro de cesio (CsCl), el ADN forma por lo general una sola banda uniforme en el gradiente. En el caso de E. coli, esta banda se forma en una posición donde la densidad del CsCl es igual a la densidad del ADN que contiene alrededor del 50% de pares de bases A-T y 50% G-C. La densidad del DNA se incrementa al incrementarse el contenido de G-C da como resultado una asociación más fuerte entre las bases y de este modo una mayor densidad que en el caso de los pares de bases A-T.

Por otra parte, el análisis de gradiente de densidad en CsCl del ADN eucariótico revela la presencia de una banda gruesa de ADN (por lo común denominada DNA de banda principal) y de una a varias bandas pequeñas. Estas bandas pequeñas de ADN se denominan bandas satélite y el DNA de estas bandas a menudo se conoce como ADN satélite.

### 3.7.5 Secuencias altamente repetidas dispersas

La función de las secuencias altamente repetitivas de DNA, se localizan en las regiones heterocromáticas genéticamente inactivas de los cromosomas. Entre las funciones propuestas para este ADN altamente repetitivo están:

- 1) funciones estructurales o de organización en los cromosomas
- 2) intervención en el apareamiento de cromosomas durante la meiosis

- 3) intervención en el entrecruzamiento o recombinación
- 4) protección de genes estructurales importantes, como genes de histonas, rRNA o proteínas ribosomales
- 5) depósito de secuencias de ADN no esenciales para su empleo en la futura evolución de la especie
- 6) ninguna función, sólo basura acumulada por los procesos de duplicación y segregación de los cromosomas.

### 3.7.6 *Secuencias organizadas en tandem: Minisatélites, microsatélites*

Microsatélites: Son unidades de repetición en tándem cuyo tamaño es el menor de todo el rango, típicamente de una base a cinco bases. Se detectan utilizando PCR con cebadores que corresponden a secuencias de DNA que flanquean la repetición en tándem.

Minisatélites: Son loci que corresponden a secuencias de ADN de unas pocas decenas de nucleótidos repetidas en tandem.

### 3.7.7 *Secuencias de copia única: ADN codificante*

El tipo más común de ADN es el formado por secuencias de copia única que supone aproximadamente el 60-70% del genoma de los mamíferos. Estas secuencias de copia única están dispersas por todo el genoma. Una pequeña proporción de este ADN de copia única contiene la mayoría de los genes.

### 3.7.8 *Tipos de genes y su organización*

Genes estructurales: codifican la síntesis de proteínas específicas.

Genes reguladores: determinan la síntesis de proteínas represoras.

Genes operadores: se unen a las proteínas represoras y obstaculizan la transcripción de los genes estructurales adyacentes.

Una proteína represora puede ser desactivada por la presencia de un determinado sustrato, estableciéndose un mecanismo de retroalimentación negativa para el control de la biosíntesis proteica. El conjunto formado por los genes estructurales que están bajo el control de un gen regulador y los genes operadores recibe el nombre de operón.

## 3.8 *Proyectos genómicos*

### 3.8.1 *Metas y utilidad de los proyectos genómicos*

### 3.8.2 *Mapas de ligamento, físicos y cromosómicos*

Mapa de ligamento: consiste en una lista de genes ligados (grupos de ligamento) ordenados linealmente de acuerdo con la fracción de recombinación existente entre ellos.

Mapa físico: indica la localización de cada gen en su cromosoma.

Mapa cromosómico: en organismos en los que se conoce un número considerable de características variables heredadas y en los cuales es posible hacer estudios de entrecruzamiento en gran escala, se pueden elaborar estos mapas que muestran las relaciones de los diversos genes entre sí.

### 3.9 Métodos de análisis genómico. Bioinformática, Microchips

La Bioinformática es una disciplina científica que aporta la plataforma tecnológica necesaria para posibilitar avances, integrando la información genética con la información clínica, dando respuesta a la necesidad de gestionar elevados volúmenes de información genética en paralelo y proporcionando sistemas deductivos que extraen conocimiento biomédico de utilidad a partir de las bases de datos de investigación y variaciones genéticas individuales.

### 3.10 Ingeniería genética: animales transgénicos

Animales transgénicos: Son aquellos animales que portan nuevos genes dentro de su genoma.

## 4. Citogenética

Citogenética: Surgida de la citología, es la rama de la genética médica que se ocupa del estudio de los cromosomas y sus aberraciones en caso de anomalías somáticas y sexuales.

### 4.1 Estructura de los cromosomas

Los principales componentes de los cromosomas son el ADN, proteínas básicas de bajo peso molecular (esencialmente histonas) y proteínas ácidas, también llamadas estructurales, de mayor peso molecular.

### 4.2 Dinámica cromosómica. Ciclo celular: Mitosis y Meiosis

Mitosis: es la división de una célula en 2 células hijas con la misma cantidad de DNA (células diploides).

Profase: las cromátidas se condensan, el núcleo desaparece, la membrana nuclear se degrada y empieza a formarse el huso mitótico de modo que cada cromosoma queda unido a una fibra del huso.

Metafase: las cromátidas se alinean en el ecuador de la célula, el huso está completo y los cromosomas alcanzan su máximo grosor.

Anafase: las cromátidas hermanas se separan y emigran hacia los polos opuestos de la célula, de modo que el material genético de los cromosomas queda ahora reducido a la mitad y cada célula hija tiene el mismo complemento de ADN que la célula al principio de la interfase.

Telofase: se forma una membrana nuclear alrededor de cada juego de cromosomas, reaparecen los nucleolos y se alargan los cromosomas y por lo general tiene lugar la división del citoplasma (citocinesis), con lo que concluye la mitosis y queda asegurada la sucesión de las células idénticas.

Meiosis: consiste en dos divisiones nucleares que se suceden sin intervalo, denominadas primera y segunda división meiótica, y difiere de la mitosis en dos rasgos fundamentales. En primer lugar, el número final de cromosomas de un gameto es solamente la mitad (haploide) del existente en las demás células y la dotación cromosómica de los gametos sólo posee un miembro de cada par de cromosomas homólogos existente en las células germinales. En segundo lugar, la distribución de los cromosomas que tiene lugar en esta reducción se hace al azar, de modo que cada gameto puede recibir indistintamente un miembro u otro de cada par de homólogos.

En la primera división meiótica como en la segunda se suceden las cuatro fases típicas de la mitosis y la reducción del número de cromosomas de diploide a haploide suele ocurrir durante la primera división. Así, durante la *profase I* los cromosomas homólogos se enroscan y entrelazan formando sinapsis y entrecruzamiento, intercambiando material genético; luego se separan, permaneciendo unidos en puntos específicos llamados quiasmas, que acaban desvaneciéndose; el apareamiento de las parejas de cromosomas homólogos da lugar a las tétradas, formadas por cuatro cromátidas, que durante la *metafase* se disponen en el plano ecuatorial. En la *anafase* un par materno va hacia un polo del huso y el par paterno hacia el opuesto, fenómeno que recibe el

nombre de segregación y que tiene una gran importancia porque contribuye a la variabilidad genética. Tras una *telofase* rápida cada una de las dos células hijas, como si se tratara de una mitosis ordinaria, inicia la segunda división meiótica, de modo que las dos cromátidas que integran cada cromosoma homólogo se separan y se distribuyen entre las células hijas. El resultado de las dos divisiones es la formación de cuatro células haploides, cada una con un representante de cada par de cromosomas homólogos.

#### 4.3 Cariotipos y Técnicas de tinción cromosómica. Bandas G, C, R, T. FISH

**Bandas G:** Se producen al teñir con Giemsa los cromosomas después de un tratamiento con una de varias técnicas que alteran la estructura de las proteínas. Es el método de producción de bandas más popular en uso, pues:

- 1) Da el mismo patrón de bandas que la quinacrina con aún más resolución
- 2) Posibilita preparados permanentes
- 3) No requiere el uso de microscopía de fluorescencia

- Desnaturalización térmica: El método original Giemsa-Acido-Salino (ASG) desarrollado por Summer y col. Suponía una incubación en 2 x SSC durante una hora a 60°C. Luego se aclaraban los portaobjetos en agua destilada y se colocaban durante 11/2 hora en un mililitro de Giemsa de Gurr R66 en 50ml de tampón de Sorensen a pH 6.8.

Drets y Show modificaron este método incluyendo un tratamiento inicial con hidróxido de sodio. Los portas se exponían a NaOH 0.07 N durante 20-30 segundos. Después se lavaban bien en 12 x SSC, pH 7.0 durante 5 –10 minutos y se incubaban durante 18 – 24 horas en 12 x SSC, pH 7.0 a 65°C. Una vez pasados por alcoholes de grados crecientes, se secaban y se teñían las células con Giemsa.

- Digestión enzimática: Seabrigh introdujo un método rápido de producir bandas G utilizando tripsina. Los portas se bañaban con tripsina al 0.25% en solución salina isotónica durante 10-15 segundos a 37°C. Luego se aclaraban bien en solución salina y se colocaban durante 3-5 minutos en tinción de Leishman diluida a 1:4 con tampón de Sorensen a pH 6.8.

Se han introducido varias modificaciones a este método que permiten un control más preciso de la obtención de bandas. La mayoría de los investigadores utilizan una solución de tripsina al 0.025% preparada en BSS de Hanks sin Mg<sup>++</sup> ni Ca<sup>++</sup> y muchos prefieren una temperatura inferior a los 37°C para la digestión. La tinción de Giemsa ha reemplazado en gran parte el uso de la tinción de Leishman para las bandas G.

- Sustancias desnaturalizadoras de proteínas: También se han obtenido bandas G con dodecil sulfato de sodio 7X, lauril sulfato de sodio y urea. El método de la urea de Shiraishi y Yosida probablemente sea el tratamiento desnaturalizador de proteínas más utilizado. En este procedimiento, se tratan los portaobjetos con una solución de 3 partes urea 8M:1 parte tampón de Sorensen 6.8M a 36°C. Una vez bien aclarados con agua de grifo, se sumergen en Giemsa a pH 6.8.

**Bandas R:** Son la inversa de las bandas G y pueden conseguirse por varios métodos.

- Desnaturalización térmica: Es una modificación del método original de Dutrillaux y Lejeune. Los portaobjetos se incuban en una solución salina de Earle equilibrada pH 5.1 que se mantiene a 87°C en un baño de agua. Se requiere un tratamiento de 10 –30 minutos, según la edad del porta. A continuación se lavan los portas en agua destilada y se ponen en Giemsa a pH 6.8. Este método no ha sido utilizado como técnica sistemática para el análisis de cromosomas por casi ningún laboratorio, aparte del de Dutrillaux. Gran parte de la

capacidad de teñirse de los cromosomas se pierde al calentar y Dutrillaux es partidario del uso de objetivos de contraste de fase para realzar el contraste.

- Bobrow y Mandan superaron el problema de la capacidad de tinción en Giemsa incubando los portas en tampón de Sorensen pH 6.5 a 85°C y tiñendo luego las células con naranja de acridina al 0.01% preparada con el mismo tampón. Aunque esta tinción requiere del uso de microscopía de fluorescencia, da resultados más consistentes.
- Tratamiento con Budr (Bromodeoxiuridina): Zakharov y col., introdujeron Budr a una concentración de 200µg/ml al medio de cultivo 7 horas antes de cosechar. Este tratamiento evita la condensación de algunos segmentos de las cromáticas y cuando los cromosomas se tiñen con Giemsa se pueden distinguir bandas R en algunos cromosomas. Por desgracia, muchos cromosomas sólo muestran bandas tenues o permanecen inalterados.
- Dutrillaux y col., modificaron el procedimiento Budr tiñendo con naranja de acridina. Con este método los portaobjetos se rehidratan en alcoholes del 90, 70 y 50% seguidos de agua. Cuando ya están secos se colocan durante 20 minutos en naranja de acridina al 0.005% en tampón de Sorensen a pH 6.7. Enseguida se aclaran y montan en este tampón. Si el alcohol es insuficiente las células quedan demasiado anaranjadas; si el lavado es excesivo, demasiado verdes. Los cromosomas fluorescencia verde vivo en las zonas quinacrina-negativas, con una fluorescencia inicial naranja inestable. Tras un corto periodo de iluminación la fluorescencia verde se vuelve más discreta. Este tratamiento Budr con naranja de acridina parece ser el de más confianza y el más popular. La desventaja de este método es que requiere la adición de Budr al medio de cultivo antes de sacrificar el cultivo celular.
- Tratamiento con formaldehído: Los portas se incuban con RNAsa (50µg/ml) durante media hora a 37°C (la solución de caldo de RNAsa debe ser calentada en un baño de agua hirviendo durante 5- 10 minutos para eliminar cualquier DNAsa contaminante). Luego se pasan por etanoles de 95% , 80% y 70% seguidos de agua destilada. Se exponen a NaOH 0.07N que contenga 10% de formalina (para evitar la renaturalización) durante 2-2 ½ minutos y se sumergen durante 5 minutos en naranja de acridina al 0.014% (0.1% caldo acuoso diluido al 1:7 con tampón de MacIlvaine a pH 6.0) . A continuación se aclaran los portas y se montan en el mismo tampón y se examinan. La edad de los portas puede ser importante en este procedimiento. Wyant y col encontraron que la edad óptima de los portas (para este procedimiento de bandas) era de 2-3 semanas, y que no era posible producir bandas en los portas más viejos.
- Antibióticos: Recientemente se ha utilizado olivomicina y acitomicina D en combinación con DAPI para producir bandas R en los cromosomas. El hecho de que estos antibióticos que se unen específicamente de las bases G – C del DNA produzcan estas bandas sustenta la teoría de que la disposición de la secuencia de nucleótidos es uno de los determinantes principales para la producción de bandas fluorescentes. Los portas se sumergen en la solución de antibióticos (olovimicina, 1mg/ml, durante 20 minutos; o actinomicina D, 0.25 mg/ml, durante 20 minutos y luego DAPI, 0.4 µg/ml, durante 5 minutos) a un pH 6.8, sin tratamiento previo de ningún tipo. La desventaja principal de este procedimiento es la rapidez de desaparición de la fluorescencia, lo que exige una película extremadamente rápida para la fotografía.

#### Bandas C: Señalan las regiones heterocromáticas de los cromosomas

- Desnaturalización térmica: El método original de Arrighi y Hsu consistía en tratar los portaobjetos con HCl 0.2N durante 30 minutos antes de exponerlos a RNAsa (100 µg/ml en

2x SSC) durante 60 minutos a 37°C. Después de aclararlos bien en SSC, 70% y luego del 95% se trataban con NaOH 0.07N durante 2 minutos, se aclaraban y se incubaban durante la noche en 2 x SSC a 65°C. Los portas eran aclarados un vez más en SSC, y etanol de 70% y de 95% antes de ser puestos en Giemsa tamponada a pH 6.8.

Subsecuentemente, Craig-Holmes y col, encontraron que el tratamiento con RNAsa no tenía importancia para la producción de bandas C y que podía excluirse del tratamiento.

- McKenzie y Lubs, modificaron el procedimiento excluyendo el tratamiento con NaOH. Encontraron que los preparados secados con calor producían bandas C en ausencia de tratamiento con NaOH, con lo que se disminuía la inflamación y la distorsión cromosómica. También determinaron que el pH de la solución SSC era un factor importante para la obtención de bandas C. Con un pH 6.0 se obtenían bandas G en vez de bandas C, y con un pH 8.0 las bandas C eran patentes pero se producía una considerable distorsión e hinchazón de los cromosomas. Dado que la solución 2 x SSC se vuelve alcalina durante la incubación, debe cambiarse por 2 x SSC caliente (pH 7.0) durante las últimas 4-6 horas de la incubación, y sólo se debe incubar un porta por cada 50ml de solución. Con su método, se tratan los portas con CIH 0.2 N a 25°C durante 15 minutos y luego se aclaran en agua destilada antes de ser incubados en 2 x SSC (pH 7.0) durante 18 – 24 horas. Seguidamente se lavan varias veces con etanol al 70% y después, del mismo modo, con etanol del 95%, luego se colocan en Giemsa tamponado a pH 6.8.
- Tratamiento con Ba (OH)<sub>2</sub>: Con esta base se produce bastante menos distorsión cromosómica que con NaOH

Los portaobjetos se tratan con HCl 0.2N durante 1 hora, se aclaran y se incuban en Ba(OH)<sub>2</sub> al 5% a 50°C durante 5 – 15 minutos. Tras aclarar bien en agua destilada se incuban en 2 x SSC durante 1 hora a 60°C. Luego se aclaran otra vez con agua destilada y se colocan en Giemsa.

Bandas T: Son las regiones teloméricas (extremos) de los brazos cromosómicos.

- Primer método de Dutrillaux consiste en calentar a 87°C, 94ml de agua destilada y 3 ml de tampón de fosfato (pH 6.7). Entonces se añaden a esta mezcla 3 ml de tinción de Giemsa antes de tratar los portas durante 5-30 minutos. También se puede volver a teñir las células con naranja de acridina. Primero se destiñen pasándolas por soluciones alcohólicas de concentraciones crecientes, aclarando en agua destilada y colocándolas luego en naranja de acridina ( 5mg de naranja de acridina en 100ml de tampón de fosfato pH 6.7)
- Segunda técnica de Dutrillaux supone un tratamiento de 20-60 minutos a pH 5.1 en tampón de fosfato o bien en BSS de Earle a 87°C. A continuación se tiñen las células con la solución Giemsa mezclada o bien con naranja de acridina.

#### 4.4 Determinación del sexo: *ligaus, abraxas, protenor*

#### 4.5 Alteraciones Numéricas y estructurales. Anormalidades cromosómicas y enfermedad

##### Alteraciones Numéricas:

Las células somáticas tienen dos juegos de cromosomas y son *diploides*; las células germinales tienen un juego de cromosomas y son *haploides*.

- Heteroploides son aquellas células o individuos que poseen un número de cromosomas distinto del número diploide.





### Alteraciones Estructurales:

Se producen estos cambios debido a roturas (fracturas) en los cromosomas y a la unión de los trozos rotos de manera diferente.

- Anomalía cromosómica es cuando la rotura afecta a ambas cromátidas (un brazo cromosómico entero).

- Anomalía de cromátida es cuando la rotura afecta sólo a una cromátida.

Si no se produce una ganancia o pérdida aparente de material genético como resultado del cambio estructural, se considera que la redistribución está equilibrada.

Son ejemplos de redistribución equilibrada las inversiones, los desplazamientos, las translocaciones recíprocas, las inserciones, las fusiones céntricas y las fusiones en tandem.

- Inversiones sólo afectan a un cromosoma y requieren dos fracturas y dos fusiones, el segmento intermedio rota 180°. Si el segmento no contiene el centrómero la inversión es paracéntrica y no produce ninguna modificación de la forma del cromosoma. Si el centrómero sí está comprendido dentro del segmento, la inversión es pericéntrica y puede producir un cambio en la forma, dependiendo de que las roturas sean quidistantes o no del centrómero.

- Desplazamientos sólo afectan a un cromosoma; se producen tres escisiones y el segmento que se encuentra entre dos de ellas se coloca entre los extremos de la tercera volviendo después a reunirse todos los segmentos.

- Translocaciones recíprocas es cuando hay roturas en dos cromosomas, seguidas de un intercambio de segmentos de fusión. Estas pueden o no provocar alteraciones en el tamaño y la forma de los cromosomas.

Inserción tiene lugar cuando se producen dos roturas o fracturas en un cromosoma y otra en uno no homólogo, insertándose el segmento en el no homólogo. Este tipo de translocación provoca un cambio morfológico.

- Fusiones céntricas o translocaciones Robertsonianas entre dos cromosomas acrocéntricos cuando tienen lugar roturas cerca del centrómero en el brazo largo de uno y en el brazo corto del otro, seguidas de intercambio y nueva fusión, dando un cromosoma atelocéntrico y un cromosoma metacéntrico muy pequeño o un fragmento céntrico. Esto ocasiona un cambio morfológico evidente y si se pierde el cromosoma pequeño o fragmento, también tendrá lugar una reducción en el número de cromosomas. Cuando se producen dos roturas en los brazos cortos seguidas de una reinsertión se forma un cromosoma dicéntrico y un fragmento acéntrico.

- Fusión en tandem tiene lugar cuando se producen escisiones cerca del centrómero en un cromosoma y cerca del extremo del brazo en otro, seguidas de intercambio y unión. Esto provoca cambios morfológicos claros y posibles cambios numéricos dependiendo de los tipos de cromosomas afectados.

Los cambios estructurales que no provocan alteraciones en el tamaño y en la forma de los cromosomas se detectan frecuentemente en los cromosomas mitóticos mediante los cambios en los patrones de bandeo.

Generalmente las redistribuciones equilibradas no provocan ningún cambio en el fenotipo, pero cuando el animal es heterocigótico para la redistribución se puede presentar una segregación desigual de los cromosomas en la meiosis. Si los productos desequilibrados se forman, no sobreviven para formar gametos maduros o si estos gametos son incapaces de fecundación, no se producirá una disminución notable de la fertilidad en el macho, aunque la fertilidad en la hembra sí puede disminuir debido a que en ella se forman menos productos. Sin embargo si los productos desequilibrados maduran y son capaces de fecundar, se formarán cigotos desequilibrados que pueden morir o pueden generar animales anormales congénitos.

Las redistribuciones estructurales desequilibradas comprenden básicamente las deleciones, duplicaciones, los isocrosomas y los cromosomas en anillo.

- Deleciones se producen cuando un cromosoma pierde un segmento de su material original. Las deleciones pueden ser terminales, si el segmento que se pierde pertenece al extremo del cromosoma o intersticiales si se producen dos roturas y se unen excluyendo el segmento intermedio. Las deleciones pueden generar un cambio en el fenotipo. El cuadro clínico resultante dependerá de que la deleción afecte a un autosoma o a un cromosoma sexual. No se produce necesariamente una pérdida de fertilidad en los animales heterocigóticos para una deleción a no ser que la alteración fenotípica interfiera con la función reproductora.

- Duplicaciones (adiciones) se producen cuando se inserta un fragmento delecionado en un cromosoma homólogo. Pueden provocar emparejamientos desiguales en la meiosis, y como consecuencia una posible no disyunción y monosomía o trisomía para ese cromosoma en particular.

- Isocrosomas se forman debido a un fallo en la anafase que afecta al centrómero. Normalmente el centrómero se divide a lo largo del eje largo del cromosoma y las partes homólogas de las cromátidas hermanas se desplazan a polos opuestos. Si se divide transversalmente, las partes homólogas de las cromátidas hermanas van para la misma célula hija y se forman cromosomas cuyos brazos tienen exactamente la misma longitud.

- Cromosoma en anillo es cuando se produce una deleción terminal en ambos brazos de un cromosoma y se unen estos dos extremos.

Se sabe que existen varios factores capaces de provocar cambios estructurales. La constitución genética del individuo puede ser un factor de predisposición al provocar un aumento de la frecuencia de roturas de cromosomas y cromátidas. La radiación ionizante también provoca aberraciones en cromosomas y cromátidas. Varios tipos de fármacos y productos químicos provocan lesiones cromosómicas, por ejemplo los agentes alquilantes, agentes generadores de radicales, los colorantes básicos, antimetabolitos de DNA y sus precursores, además de algunos antibióticos. También se conocen algunos virus y micoplasmas que causan lesiones.

#### Anormalidades cromosómicas y enfermedad:

- Hipoplasia testicular: el pequeño tamaño de los testículos se detecta generalmente cuando en la pubertad no se agrandan. Está asociado frecuentemente con un complemento cromosómico sexual aneuploide. En el hombre estos aneuploides del cromosoma sexual están asociados con el síndrome de Klinefelter

- Digenesia gonadal: se designa así a los animales fenotípicamente femeninos con antecedentes de anestro y con los siguientes rasgos; vagina y vulva normales; útero subdesarrollado; gónadas ausentes o pequeñas inactivas, que no responden al tratamiento con hormonas y que no presentan desarrollo folicular, caracteres sexuales secundarios ausentes o poco desarrollados debido a la ausencia de estrógenos y un elevado nivel de gonadotropinas en la orina. Los estudios cromosómicos han mostrado que varios de estos animales tienen complementos cromosómicos sexuales inesperados o aneuploides.

En el hombre, se han dividido las hembras fenotípicas con disgenesia ovárica y anomalías sexuales cromosómicas en tres grupos basándose en sus rasgos clínicos y en la histología de sus gónadas:

- 1) disgenesia ovárica asociada a baja estatura, cuello de esfinge y otras anomalías somáticas (síndrome de Turner)
- 2) disgenesia ovárica con baja estatura y pocas o ninguna otra anomalía somática
- 3) disgenesis ovárica con talla normal o incrementada y ninguna otra anomalía somática

- Hipoplasia ovárica: bajo esta designación se estudian hembras fenotípicas con antecedentes de estro ocasional o muy irregular. Los genitales internos y externos son femeninos normales, pero pueden estar poco desarrollados. Los ovarios son pequeños, lisos y generalmente sin folículos palpables. El examen histológico revela ovarios con un número reducido de folículos de los cuales muy pocos son normales, la mayoría están degenerando o ya degeneraron.

## BIBLIOGRAFÍA

- Winchester A.M. "Herencia Una Introducción a la Genética". Ed. CECSA. México. 1985
- Nicholas F.W. "Introducción a la Genética Veterinaria". Ed. Acribia, S.A., España. 1966
- Gardner E, Simmons M., Snustad D. "Principios de Genética". 4ª Edición. Ed. Limusa Wiley. México. 2003
- Hare W.C.D, Singh E. "Citogenética de la Reproducción Animal". Ed. Acribia. España 1979
- Guzmán Merano E.E. "Genética Agropecuaria". Ed. Trillas. México. 1996
- Pühler A. "Ingeniería genética de animales". Ed. Acribia, SA. España. 1995
- Cuerda J. "Gran Enciclopedia Visual Temática". Ed. Thema. Colombia. 1997
- Olmeda Latorre C. "Nueva Enciclopedia Temática". Ciencias Naturales. Ed. Planeta. España. 1993