

Genética

Guía de la asignatura

Información.....	2
Temario de la asignatura	3
Bibliografía.....	5
Resúmenes de los temas	
• Primer parcial.	8
• Segundo parcial.....	25
Series de problemas. Primer parcial.....	41
• Valores de χ^2	44
• Hojas de soluciones	45

Profesores de teoría:

Primer parcial: Rafael Maldonado Caro

Segundo parcial: José Martín Nieto

Profesor de problemas:

José Serrano Cartagena

División de Genética
Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología
Universidad de Alicante

Licenciatura en Biología

Curso 2004-2005



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Información

Clases de teoría

La parte teórica de la asignatura comprende 30 temas, divididos en dos parciales, que se impartirán en 65 horas de clase (aulario 1, aulas 0-17G y 0-20G). La guía de la asignatura contiene un resumen de cada tema con la bibliografía correspondiente. La información proyectada se facilitará en forma de fotocopias y en archivo electrónico mediante el Campus Virtual.

Clases prácticas

Se organizan tres tipos distintos de actividades prácticas:

- **Discusión de problemas.** En cada clase de una hora se discute una serie de problemas.
A cada parcial le corresponde un boletín de 15 problemas, distribuidos en 5 series. El boletín incluirá hojas para que los alumnos escriban su nombre, el número de grupo al que se va a asistir y su solución a los problemas. Las hojas de respuestas se depositarán exclusivamente en el buzón habilitado para tal efecto (Ciencias Fase II), hasta el límite del mismo día de la primera clase de problemas, a las 9:00 h. El depósito de respuestas a problemas concretos implica que el alumno se compromete, tanto a estar presente durante todo el tiempo que dure la discusión correspondiente, como a explicar el problema resuelto, contestando a cuantas preguntas al respecto le formulen sus compañeros y/o el profesor. La detección de respuestas pertenecientes a alumnos no presentes en clase supone la no obtención de puntos por *discusión de problemas* en ese parcial.
- **Prácticas de laboratorio.**
Se realizarán cuatro actividades prácticas en total: las prácticas 1 y 2 serán de una sesión de 2.5 h. cada una (en días distintos) en noviembre y diciembre. La tercera práctica será de 3 sesiones de 2 h., en febrero y marzo. La cuarta práctica (en abril) será de 5 sesiones de 2 h.
- **Prácticas en aula de ordenadores.**
Se realizarán dos prácticas de 2.5 horas cada una, en mayo.

Durante las prácticas de laboratorio y ordenador, los alumnos tendrán que resolver cuestiones y problemas relacionadas con cada práctica, y entregar, en su caso, sus soluciones al profesor.

Evaluación

Hay dos modalidades de evaluación alternativas, a elegir por el alumno.

a) Evaluación por curso (puntuación máxima 120 puntos. Aprobado 65 puntos). Se obtienen sumando:

1. **Exámenes parciales** (son dos). Contienen *Teoría* (20 preguntas tipo test con 4 respuestas alternativas, restándose 0.33 puntos por cada respuesta errónea) y *Problemas* (2 problemas con varios apartados). 20 (*Teoría*) + 20 (*Problemas*) = 40 puntos por parcial (**total 80**). Incluirán cuestiones relativas a las prácticas.
2. **Prácticas**
 - a. **Discusión de problemas**. Máximo 1 punto por problema resuelto, hasta un máximo de 9 por parcial (total 18), que pueden obtenerse por: asistir a clase de *discusión de problemas* y entregar problemas resueltos.
 - b. **Laboratorio y ordenador**. Máximo **total 20**. Se puntuará tanto la asistencia como la participación, con entrega de resultados y resolución de problemas y cuestiones propuestas.
3. **Otras actividades puntuables (total 2)**. Individuales y realizadas específicamente para esta asignatura, no se devolverán a los alumnos. Se entregarán exclusivamente durante la realización del 2º examen parcial, con cuya calificación se publicarán las de estas actividades. Podrán consistir alternativamente en:
 - a. **Trabajo**: un único trabajo, con un máximo de 2 puntos, que implique:
 - i. Comentarios sobre alguno de los **libros** reseñados en esta guía, a máquina u ordenador, de 5 páginas como máximo, incluidas la bibliografía (obligatorio) y las figuras y portada (si las hubiera).
 - ii. **Actividades relacionadas** con la Genética (modelo didáctico, póster, programa de ordenador, página web, rutina de java o javascript, etc.). A propuesta del alumno y previa consulta con alguno de los profesores de teoría.
 - b. **Resúmenes**: máximo 2 resúmenes, con un máximo de 1 punto por resumen, a máquina u ordenador de artículos científicos citados al final de los resúmenes de los temas. Máximo una sola página.

b) Evaluación por examen final (puntuación máxima **40 puntos**. Aprobado **20 puntos**). Se celebrará un único examen final de junio (Teoría + Problemas) con toda la materia e idéntico sistema de evaluación que un examen parcial, el mismo día y hora que el examen del segundo parcial. Cada alumno deberá decidir si realiza el segundo parcial o el examen final. Los exámenes de las convocatorias de septiembre y diciembre guardan la misma estructura y características. En la evaluación por examen final no se podrá añadir ninguna otra puntuación a la del examen.

Tutorías y revisión de calificaciones

Animamos a los alumnos a que realicen todas las consultas a los profesores a través del **Campus Virtual** (<http://www.ua.es/es/univirtual>). Cada uno de los profesores establece y publica su horario de tutorías presenciales, tras consultar con los alumnos. Con la publicación de cualquier lista de calificaciones se anunciará el lugar y las horas en las que podrán revisarse las correspondientes calificaciones. Las tutorías no podrán utilizarse para discutir con los profesores los problemas de las series antes de la correspondiente sesión de *Discusión de problemas*.

Rogamos encarecidamente que: a) se respeten tanto los horarios como los lugares designados para ello y b) si algún alumno tiene dificultad en acudir a las tutorías, lo haga saber al profesor al comienzo o final de la clase o por correo electrónico, a fin de concertar una cita a otra hora.

Temario de la asignatura

PRIMER PARCIAL

INTRODUCCIÓN

- Tema 1. Concepto y orígenes de la Genética. La Genética entre las ciencias y en la sociedad.
- Tema 2. La organización del material genético.
- Tema 3. División celular: Mitosis y meiosis.

ANÁLISIS GENÉTICO

- Tema 4. Genética mendeliana. El gen como unidad básica de la herencia.
- Tema 5. Teoría cromosómica de la herencia y ligamiento al sexo.
- Tema 6. Interacciones génicas y letalidad.
- Tema 7. Efectos del medio ambiente sobre la expresión de los genes.
- Tema 8. Ligamiento y cartografía genética en eucariotas diploides
- Tema 9. Ligamiento y cartografía genética en eucariotas haploides.
- Tema 10. Ligamiento y cartografía genética en bacteriófagos.
- Tema 11. Ligamiento y cartografía genética en procariotas.
- Tema 12. Herencia extranuclear y efecto materno.
- Tema 13. Herencia cuantitativa.
- Tema 14. Mutaciones cromosómicas estructurales.
- Tema 15. Mutaciones cromosómicas numéricas.

SEGUNDO PARCIAL

GENÉTICA MOLECULAR

- Tema 16. Estructura y propiedades de los ácidos nucleicos.
- Tema 17. La naturaleza molecular del gen.
- Tema 18. Replicación del material genético.
- Tema 19. Expresión génica (I): Transcripción.
- Tema 20. Expresión génica (II): Traducción.
- Tema 21. Mutaciones génicas.
- Tema 22. Reversión y supresión.
- Tema 23. Recombinación y reparación del ADN.
- Tema 24. Elementos transponibles.
- Tema 25. Regulación de la expresión génica en procariotas y bacteriófagos.
- Tema 26. Regulación de la expresión génica en eucariotas.

GENÉTICA DE POBLACIONES Y EVOLUCIÓN

- Tema 27. Estructura genética de las poblaciones.

- Tema 28. El equilibrio Hardy-Weinberg y los sistemas de apareamiento.
- Tema 29. Mutación, migración, selección y deriva genética.
- Tema 30. Especiación y evolución.

Bibliografía

Textos básicos

Contienen la mayor parte de la materia que constituye el temario de la asignatura. Se recomienda al alumno su consulta a lo largo de todo el curso. La Biblioteca de la Facultad de Ciencias y la Biblioteca General disponen de varios ejemplares*. Estos libros también contienen problemas, muchos de ellos resueltos. Junto al resumen de cada tema de la asignatura se indican los capítulos de cada libro que contienen información referente a dicho tema, por orden de relevancia. Los textos que más se ajustan al temario de la asignatura son:

- GRIFFITHS, A.J.F., SUZUKI, D.T., MILLER, J.H., LEWONTIN, R.C. y GELBART, W.M. 2002. Genética. 7ª edición. Interamericana/McGraw-Hill. *Existen diversas ediciones anteriores igualmente válidas para la mayoría de los temas.*
- KLUG, W.S. y CUMMINGS, M.R. 1998. Conceptos de Genética, 5ª edición. Prentice Hall.
- TAMARIN, R.H. 1996. Principios de Genética. Reverté.

Otros libros de texto recomendados para su consulta y que cubren parte del temario son, por orden alfabético:

- CUMMINGS, M.R. 1995. Herencia humana. Principios y conceptos. Interamericana/McGraw-Hill.
- FALCONER, D.S y MACKAY, T.F.C. 2001. Introducción a la Genética cuantitativa. Acribia.
- FONTDEVILA, A. y MOYA, A. 1999. Introducción a la Genética de poblaciones. Síntesis.
- GRIFFITHS, A.J.F., GELBART, W.M, MILLER, J.H., y LEWONTIN, R.C. 2000. Genética moderna. Interamericana/McGraw-Hill.
- LACADENA, J.R. 1999. Genética general: conceptos fundamentales. Síntesis. *Existen otras ediciones anteriores.*
- LEWIN, B. 2001. Genes VII. Marbán.
- PUERTAS, M.J. 1999. Genética. Fundamentos y perspectivas, 2ª edición. Interamericana/McGraw-Hill.

Libros de problemas

Incluyen nociones teóricas y prácticas de interés, así como un compendio de problemas resueltos. Se recomienda su uso para el "entrenamiento" en la resolución de problemas y para comprobar el grado de asimilación de la materia:

- BENITO JIMÉNEZ, C. 1997. 360 problemas de Genética, resueltos paso a paso. Síntesis.
- JIMÉNEZ SÁNCHEZ, A. 1997. Problemas de Genética para un curso general. Universidad de Extremadura.
- MÉNSUA, J.L. 2003. Genética. Problemas y ejercicios resueltos. Pearson-Prentice Hall-
- STANSFIELD, W.D. 1992. Genética. Teoría y problemas resueltos. 3ª edición. Serie Schaum. Interamericana/McGraw-Hill. *Otras ediciones anteriores disponibles.*
- VISERAS ALARCÓN, E. 1998. Cuestiones y problemas resueltos de Genética. 2ª edición. Textos Universidad Granada. *Otra edición anterior disponible.*

Revistas

Existen dos excelentes revistas de divulgación científica en español: *Investigación y Ciencia* y *Mundo Científico*, que suelen incluir artículos relacionados con la Genética y algunas otras parcelas de la Biología. Estos artículos constituyen un excelente complemento a los libros de texto recomendados. La revista *Trends in Genetics*, en inglés y disponible en la Biblioteca de la Facultad, contiene artículos de máxima actualidad sobre investigación en Genética.

Universidad virtual

Se encontrará a disposición de los alumnos a través del **Campus Virtual** de la Universidad de Alicante, gran cantidad de material útil para el curso: a) los resúmenes de los temas, guía de la asignatura, series de problemas, guiones de prácticas, material proyectado en clase, etc.; b) la bibliografía de la asignatura; c) los programas de ordenador utilizados en las clases prácticas; d) enlaces a lugares de Internet; e) tablón de anuncios, sugerencias, preguntas y discusiones entre los alumnos y los profesores, etc. Asimismo, la asignatura tiene una **página web** donde podéis contactar con los profesores, obtener más información sobre la asignatura, exámenes "on-line", películas, material instructivo diverso, trabajos de compañeros de otras promociones, etc. Dependiendo de su uso y de vuestras sugerencias, se puede ampliar su contenido. La dirección es: <http://www.ua.es/fgm/divgen/genetica/genetica.html>

* Consultar <http://www.ua.es/es/bibliotecas/SIBID/catalogos/webcat.htm>, el catálogo bibliográfico WebCat de la Universidad de Alicante, para su localización

Libros de lectura recomendada

Casi todos estos libros son de divulgación, y muchos constituyen excelentes (y en algunos casos muy amenas) lecturas para obtener una idea global de la Genética o la Ciencia en general. Contribuyen a enriquecer la cultura científica más allá de lo que lo permiten los libros de texto. Pueden también utilizarse, total o parcialmente, para la elaboración de un trabajo escrito consistente en hacer una crítica científica de uno de ellos. Se hallan disponibles en diversas bibliotecas del campus.

- AGUSTÍ, J. 2002. El secret de Darwin. Rubes
- ALBERRUCHE DÍAZ-FLORES, M. 1998. La clonación y selección de sexo ¿Derecho genético? Dykinson.
- ALDRIDGE, S. 1999. El hilo de la vida: de los genes a la ingeniería genética. Cambridge University Press.
- ALLAIS, C. 1997. Genética y ética. Edelvives.
- ANDERSON, L. 2001. Transgénicos: ingeniería genética, alimentos, y nuestro medio. GAIA Proyecto 2050.
- ANDORNO, R. 1998. Bioética y dignidad de la persona. Tecnos.
- ARCHER, L. 1983. La amenaza de la Biología. Pirámide.
- AYALA, F.J. 1994. La naturaleza inacabada: ensayos en torno a la evolución. Salvat.
- AYALA, F.J. 1994. La teoría de la evolución: de Darwin a los últimos avances de la Genética. Temas de Hoy.
- BEHE, M.J. 1999. La caja negra de Darwin; el reto de la bioquímica a la evolución. Andrés Bello.
- BENÍTEZ, J. 1997 ¿Por qué nos parecemos a nuestros padres? Los genes y las leyes de la herencia. Temas de Hoy.
- BENÍTEZ ORTÚZAR, I.F. 2002. Genética humana en el tercer milenio: aspectos éticos y jurídicos. Akal.
- BERG, P. y SINGER, M. 1994. Tratar con los genes. El lenguaje de la herencia. Omega.
- BERTRAND, J. 2001. Los impostores de la Genética. Península.
- BLACKMORE, S. 2000 La máquina de los memes. Paidós.
- BOYD, R y SILK, J.B. 2000. Cómo evolucionaron los humanos. Ariel.
- CANDELA, M. 2003. Los orígenes de la genética en España. Sociedad estatal de Conmemoraciones Culturales.
- CASACUBERTA, D. y ESTANY, A. 2003. ¿Eureka? el trasfondo de un descubrimiento sobre el cáncer y la genética molecular. Tusquets.
- CAVALLI-SFORZA, L. 1997. Genes, pueblos y lenguas. Crítica.
- CAVALLI-SFORZA, L. y CAVALLI-SFORZA F. 1994. Quiénes somos. Historia de la diversidad humana. Crítica.
- COHEN, D. 1994. Los genes de la esperanza. En busca del genoma humano. Seix Barral.
- COOKSON, W. 1997. Cazadores de genes. La aventura del genoma. Pirámide.
- CRICK, F. 1989. Qué loco propósito. Una visión personal del descubrimiento científico. Tusquets.
- DALY, M. 2000. La verdad sobre Cenicienta. Crítica.
- DAVIES, P. 2000. El quinto milagro. Crítica.
- DAVIES, K. 2001. La conquista del genoma humano : Craig Venter, Francis Collins, James Watson y la historia del mayor descubrimiento científico de nuestra época. Paidós.
- DAWKINS, R. 1986. El gen egoísta. Las bases biológicas de nuestra conducta. Salvat.
- DAWKINS, R. 1988. El relojero ciego. Labor.
- DENNETT, D.C. 1999. La peligrosa idea de Darwin. Galaxia Gutenberg.
- DESALLE, R. 1999. Cómo fabricar un dinosaurio. Alianza.
- DI TROCCHIO, F. 1995. Las mentiras de la Ciencia. Alianza Editorial.
- DULBECCO, R. 1999. Los genes y nuestro futuro. La apuesta del Proyecto Genoma. Alianza.
- DURÁN, A. y RIECHMANN, J. 1998. Genes en el laboratorio y en la fábrica. Trotta.
- GAFO, J. 1993. Ética y Biotecnología. Universidad Pontificia de Comillas.
- GARCÍA QMEDO, F. 1998. La tercera revolución verde. Temas de Debate.
- GOMIS BLANCO, A. 2000. Mendel, el fundador de la Genética. Nivola.
- GOODWIN, B. 1998. Las manchas del leopardo. Tusquets.
- GOULD, S.J. 1997. La falsa medida del hombre. Crítica.
- GRASA HERNANDEZ, R. 1990. El evolucionismo. De Darwin a la Sociobiología. Cincel.
- GREAVES, M.F. 2002. Cáncer: el legado evolutivo. Crítica.
- GRIBBIN, J. y GRIBBIN, M. 1990. La diferencia del uno por ciento. Pirámide.
- GRISOLÍA, S., PUIGDOMÈNECH, P. Y AYALA, F. 2003. Genética. Random House Mondadori.
- GROS, F. 1990. La civilización del gen. Akal.
- GROS, F. 1993. La ingeniería de la vida. Acento.
- HERNÁNDEZ, M. 1992. La industria del DNA. MCR.
- HUBBARD, R. 1999. El mito del gen: cómo se manipula la información genética. Alianza.
- HUGUET, E., CARRACEDO, A. y GENÉ, M. 1988. Introducción a la investigación biológica de la paternidad. PPU.
- HO, M.W. 2001. Ingeniería Genética: ¿sueño o pesadilla? Gedisa.
- JACOB, F. 1982. El juego de lo posible. Grijalbo.
- JACOB, F. 1998. El ratón, la mosca y el hombre. Crítica.
- JONES, S. 1997. En la sangre. Dios, los genes y el destino. Alianza.
- JORDAN, B. 2001. Los impostores de la Genética. Península.
- JOUVE DE LA BARREDA, N., GEREZ KRAEMER, G. y SAZ DÍAZ, J.M. 2003. Genoma humano y clonación :

* * Consultar <http://www.ua.es/es/bibliotecas/SIBID/catalogos/webcat.htm>, el catálogo bibliográfico WebCat de la Universidad de Alicante, para su localización

perspectivas e interrogantes sobre el hombre . Universidad de Alcalá.

- KELLER, E.F. 2002. El siglo del gen: cien años de pensamiento genético. Península.
- KOLATA, G. 1998. Hello, Dolly: el nacimiento del primer clon. Planeta.
- LACADENA, J.R. 2002. Genética y Bioética. Universidad Pontificia de Comillas.
- LEE, T.F. 1994. El Proyecto Genoma Humano. Rompiendo el código genético de la vida. Gedisa.
- LEWONTIN, R.C. 1979. La base genética de la evolución. Omega.
- LEWONTIN, R.C. 1984. La diversidad humana. Prensa Científica.
- LEWONTIN, R.C., ROSE, S., KAMIN, L.J. 1996. No está en los genes. Crítica del racismo biológico. Grijalbo.
- LÓPEZ BARAHONA, M. 2002. La clonación humana. Ariel.
- LÓPEZ CAMPILLO, A. 2002. El genoma para peatones. Páginas de espuma.
- LORENTE ACOSTA, J.A. y LORENTE ACOSTA, M. 1995. El ADN y la identificación en la investigación criminal y en la paternidad biológica. Comares.
- LWOFF, A. 1998. El orden biológico. Siglo Veintiuno.
- MARTIN, D y MARGO, W. 2000. La verdad sobre Cenicienta: una aproximación darwiniana al amor parental. Crítica.
- MATTÉI, J.F. 2002. El genoma humano. Complutense.
- MAYOR ZARAGOZA, F. y ALONSO BEDATE, C. 2003. Gen-Ética. Ariel.
- Descripción Física: 353 p. : il.
- McGEE, G. 2003. El bebé perfecto. Gedisa.
- McLAREN, A. 2003. Clonación. Editorial Complutense.
- MEDINA, J. 2002. La Genética y los siete pecados capitales. Acento.
- MESSINA DE ESTRELLA GUTIÉRREZ, G.N. Bioderecho. 1998. Albeledo-Perrot.
- MORENO CASTRO, C., y otros. 1996. La ingeniería genética humana en la prensa. Análisis de contenido de ABC, El País y La Vanguardia 1988-1993. Instituto de Estudios Sociales Avanzados.
- MORETTI, J.M. y DINECHIN, O. 1985. El desafío genético. Herder.
- MONOD, J. 1993. El azar y la necesidad. Ensayo sobre la filosofía natural de la Biología moderna. Tusquets.
- MUÑOZ, E. 2001. Biotecnología y sociedad: encuentros y desencuentros. Cambridge University Press.
- ORGEL. L.E. 1975. Los orígenes de la vida. Moléculas y selección natural. Alianza Universidad.
- PEDAUYÉ RUIZ, J. 2000. Alimentos transgénicos.

Lanueva revolución verde. McGraw-Hill Interamericana.

- PERETÓ, J.G. 1994. Orígenes de la evolución biológica. Un panorama de las ideas modernas sobre el origen de la vida. Eudema
- PERIS RIERA, J.M. 1995. La regulación penal de la manipulación genética en España. Civitas.
- PLOMIN, R., DEFRIES, J.C. y McCLEARN, G.E. 1990. Genética de la conducta. Alianza.
- QUERNES, H y otros. 1986. Del origen de las especies. Alianza Editorial.
- RAMÓN, D. 1997. Els gens que mengem. La manipulació genètica dels aliments. Bromera.
- RIDLEY, M. 2001. Genoma. La autobiografía en 23 capítulos. Taurus.
- RIECHMANN, J. 1999. Argumentos recombinantes: sobre cultivos y alimentos transgénicos. Los Libros de la Catarata.
- RIECHMANN, J. 1999. Cultivos y alimentos transgénicos: una guía práctica. Los Libros de la Catarata.
- RIFKIN, J. 1999. El siglo de la biotecnología: el comercio genético y el nacimiento de un mundo feliz. Crítica.
- ROMEO CASABONA, C.M. 1997 Código de leyes sobre Genética. Universidad de Deusto.
- ROMEO CASABONA, C.M. 1999. La eugenesia hoy. Comares.
- RUSE, M. 1989. Sociobiología. Cátedra.
- SAMPEDRO MOLINUEVO, J. 2002. Deconstruyendo a Darwin : los enigmas de la evolución a la luz de la nueva genética. Crítica.
- SHAPIRO, R. 1993. La impronta humana. Acento.
- SOUTULLO, D. 1997. La eugenesia. Talasa.
- SOUTULLO, D. 1998. De Darwin al ADN. Talasa.
- STRATHERN, P. 1999. Crick, Watson y el ADN. Siglo XXI de España.
- SULSTON, J. 2003. El hilo común de la humanidad. Siglo XXI de España.
- SUZUKI, D. y KNUDTSON, P. 1991. Genética. Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos. Tecnos.
- SYKES, B. 2001. Las siete hijas de Eva. Debate.
- Varios autores. 1990. La Genética en el centenario de Mendel. Universidad de Granada.
- Varios autores. 1991. Proyecto Genoma Humano. Ética. Fundación BBV.
- WATSON, J.D. 2002. Pasion por el ADN: genes, genomas y sociedad . Crítica.
- WRIGHT, L. 2000. Así nacemos: genes, conducta y personalidad. Taurus.
- WRIGHT, L. 2001. Gemelos: entorno, genes y el misterio de la identidad. Paidós Ibérica.
- ZILLMER, H.J 2000. Darwin se equivocó. Timun Mas.

Resúmenes de los temas.

Primer parcial.

Introducción

TEMA 1. CONCEPTO Y ORÍGENES DE LA GENÉTICA. LA GENÉTICA ENTRE LAS CIENCIAS Y EN LA SOCIEDAD

La **Genética** es la ciencia que estudia las bases que rigen la herencia y su variación. La **herencia** se refiere a que la descendencia tiende a asemejarse a sus padres, basándonos en el hecho de que nuestro aspecto y función biológica, es decir, nuestro **fenotipo**, viene determinado en gran medida por nuestra constitución genética, es decir, nuestro **genotipo**. El término **variación** se refiere al hecho de que a pesar de la semejanza entre descendientes y ascendientes, se presentan también diferencias heredables, originadas en última instancia por **mutaciones**. La Genética también estudia el hecho de cómo esta información es almacenada en los **genes**, las unidades básicas de herencia, cómo esta información cambia y se expresa en diferentes condiciones (**regulación**) y durante el desarrollo embrionario de los organismos pluricelulares. Asimismo, estudia la composición genética de las **poblaciones**, su variación y los cambios genéticos que pueden llevar a la formación de nuevas especies.

Así pues, la Genética se ha dividido en tres grandes ramas: **Genética clásica** (también llamada Genética mendeliana o de la transmisión), **Genética molecular** y **Genética de poblaciones**. Los grandes avances ocurridos en las últimas décadas han propiciado la desaparición de numerosas barreras entre ellas, de forma que la información generada en Genética molecular ha contribuido enormemente a la obtención de nuevos conocimientos en las otras áreas de la Genética.

Aunque los intentos de explicar las semejanzas y diferencias entre padres e hijos han sido numerosos a lo largo de la historia de la humanidad, la Genética como ciencia no nace sino hasta principios de siglo con el redescubrimiento de los trabajos de **Mendel**, decisivos para el establecimiento de la **teoría cromosómica de la herencia**. La originalidad su trabajo residió en la definición de una **hipótesis** previa al **experimento** y en la **interpretación** de los resultados tras su **cuantificación**. Mendel aplicó el **método científico**, la más importante de las características distintivas entre las ciencias y otras formas del conocimiento. La Genética es una ciencia experimental y analítica, y la mayor parte de la información obtenida proviene de unos pocos **organismos modelo**.

El espectacular desarrollo de la Genética ha tenido enormes repercusiones en otras áreas de las ciencias de la vida y de la salud, teniendo ahora un papel central en toda la Biología. Cualquier rama de la Biología moderna necesita sólidos conocimientos de varios temas de Genética. La importancia de los genes en la organización y funcionamiento de los sistemas biológicos, y las posibilidades de análisis y alteración de estos sistemas, han propiciado el acercamiento entre áreas de conocimiento consideradas en el pasado independientes. Los proyectos de secuenciación de genomas ha permitido ahondar en el conocimiento de la estructura genética y funcional de los organismos. El conocimiento del **genoma humano** ha abierto puertas a nuevas metodologías para tratar enfermedades, y también ha abierto grandes cuestiones éticas y morales.

La importancia creciente de la Genética en el mundo científico queda también reflejada en el creciente papel que desempeña en la economía y el bienestar social, con importantes repercusiones en áreas como la Agricultura y la Ganadería, donde nos encontramos con el debate de los alimentos modificados genéticamente. Más espectacular aún es su impacto en el campo de la Medicina. La Genética extiende también su influencia a otros campos, como el Derecho, donde las técnicas de identificación genética se han hecho imprescindibles, la Sociología, que partiendo de la **teoría de la evolución** intenta explicar el comportamiento y las estructuras sociales humanas, y la Filosofía, que discute las implicaciones éticas asociadas a las **manipulaciones genéticas**.

La Genética ha tenido una gran repercusión social desde sus orígenes. Desde las teorías de la **eugenesia**, **racismo** hasta el **lysenkoismo**, ha afectado profundamente el modo de vernos a nosotros mismos. En la actualidad, es casi imposible no encontrar diariamente múltiples referencias a la Genética en la prensa, radio o televisión. La Genética ha llegado a ser casi cultura general, y ya no es solamente deber de los biólogos conocer ciertos conceptos genéticos, su significado y sus aplicaciones.

Bibliografía

En esta hoja de resumen y en las que siguen se indican los capítulos de los libros de texto que contienen la información que se impartirá en clase, junto con artículos de revistas sobre temas relacionados. Los libros se citan por orden de relevancia.

KLUG, capítulo 1.

TAMARIN, capítulo 1.

GRIFFITHS (2000), capítulo 1.

LACADENA (1999), capítulo 1.

CUMMINGS, capítulo 1

GOMIS, A. y JOSA, J. Imágenes de la polémica darwinista en España. Mundo Científico, Abr. 2002.

VALDERAS, J.M. La biología en el último cuarto de siglo. Investigación y Ciencia, Feb. 2002.

CHANGEUX, J.P. Lo innato y lo adquirido, otra vez. Mundo Científico, Jul./Ago. 2000.

DOBZHANSKY, T. ¿Tiene la humanidad un porvenir? Mundo Científico, Jul./Ago. 2000

GAUDILLIÈRE, J.P. Lo viviente en la hora de la genómica: De la teoría del desarrollo a la medicina preventiva. Mundo Científico, May. 2000.

JOSA, J. El descubrimiento de las leyes de la herencia. Introducción al estudio de la Genética. Mundo Científico, Mar. 2000.

NELKIN, D. y LINDEE, M.S. El gen como icono cultural. Mundo Científico, Oct. 1998.

TEMA 2. LA ORGANIZACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

Se han acumulado numerosas pruebas experimentales de que la información genética está contenida en ácidos nucleicos en todos los seres vivos. El **ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA)** constituye el material genético de la mayoría de los organismos, mientras el **ácido ribonucleico (ARN o RNA)** constituye el material genético de algunos virus. El material genético se encuentra empaquetado en unidades discretas, denominadas **cromosomas**, en los virus y células procarióticas, en el núcleo de las células eucarióticas y en algunos orgánulos como mitocondrias y cloroplastos. La totalidad del material genético de una célula u organismo se denomina **genoma**.

Aunque algunos virus poseen varios cromosomas, la mayoría presentan sólo uno, constituido por una molécula única de ADN o ARN. Según el tipo de virus, la molécula puede ser unicatenaria o bicatenaria, lineal o circular. Los cromosomas de algunos virus pueden insertarse en el de la célula infectada.

El cromosoma bacteriano está organizado en un **nucleoide**, una estructura integrada por una molécula circular y bicatenaria de ADN asociada a proteínas y ARN. Algunas bacterias poseen elementos genéticos adicionales, denominados **plásmidos**, de pequeño tamaño y también de ADN bicatenario y circular. Los **episomas** son un tipo de elementos genéticos que pueden integrarse en el cromosoma bacteriano.

El núcleo celular, separado del resto de la célula por la membrana nuclear, aloja los cromosomas en las células eucarióticas. El número de **cromosomas nucleares**, así como su morfología, número de **cromátidas** y patrones de **bandas** en metafase dependen de la especie, aunque en algunos casos también del tipo celular. El **cariotipo** constituye el complemento cromosómico completo de un organismo. Cada cromosoma consiste en una molécula de ADN bicatenario asociada con proteínas básicas, denominadas **histonas**, y con otras **proteínas no histónicas**. La función de las histonas es la de constituir el soporte estructural del ADN en una fibra de estructura compleja, la **cromatina**, cuya subunidad básica es el **nucleosoma**.

Algunos orgánulos presentes en las células eucarióticas, como es el caso de mitocondrias y cloroplastos, contienen sus propios cromosomas. Tanto el **ADN mitocondrial** como el **ADN cloroplástico** están constituidos por moléculas de ADN bicatenario circular que contienen parte de la información genética necesaria para el funcionamiento de estos orgánulos.

Bibliografía

GRIFFITHS (2000), capítulo 2.

TAMARIN, capítulos 3, 9 y 14.

GRIFFITHS (2002), capítulos 3, 8 y 21.

PUERTAS, capítulo 23.

KLUG, capítulos 2 y 10.

CUMMINGS, capítulos 2 y 7.

LACADENA (1999), capítulos 4 y 9.

LEWIN, capítulos 1, 18 y 19.

GUTIERREZ, JC., MARTÍN-GONZALEZ, A., CALLEJAS, S. Topología biológica. Cristales de cromatina. Investigación y Ciencia. Noviembre 1999.

DE LANGE, T. El tiempo roe los extremos de nuestros cromosomas. Mundo Científico, Oct. 1999.

SCHACHTER, F. Investigación sobre los genes de los centrómeros. Mundo Científico, Oct. 1999.

URRUTIA ODABACHIM, A. Genoma humano. Orden interno. Investigación y Ciencia, Oct. 2003.

TEMA 3. DIVISIÓN CELULAR: MITOSIS Y MEIOSIS

La división celular en procariotas ocurre mediante un mecanismo de **bipartición**, según el cual la replicación del cromosoma y la tabicación celular ocurren de forma casi simultánea. Cada célula hija recibe una copia del cromosoma bacteriano. En contraste, la replicación de los plásmidos y su reparto entre las células hijas ocurre de forma independiente del cromosoma.

En células eucariotas existe un **ciclo celular**, dividido en dos fases: **interfase** y **mitosis**. La interfase se compone a su vez de 3 fases: **G1**, **S** y **G2**. La replicación del ADN de los cromosomas tiene lugar durante la fase S, al término de la cual cada célula presenta $2n$ cromosomas y $4n$ cromátidas. La mitosis (**fase M**) o división celular se compone a su vez de 4 fases: **profase**, durante la cual los cromosomas se hacen visibles como estructuras con dos cromátidas; **metafase**, durante la cual los cromosomas se disponen en el plano ecuatorial de la célula unidos al huso acromático; **anafase**, durante la cual tiene lugar la separación de cromátidas y su migración hacia los polos celulares; y **telofase**, o fase de reconstitución del núcleo. Al final de la mitosis, cada célula hija presenta $2n$ cromosomas y $2n$ cromátidas, siendo su dotación genética igual a la de la célula parental.

Dos características comunes a muchos organismos eucarióticos son la existencia de dos tipos sexuales distintos y la alternancia de fases **haploide** y **diploide**. Mediante el proceso denominado **fecundación** tiene lugar la fusión de dos células haploides, o **gametos**, de distinto sexo para originar una célula diploide, o **zigoto**. La **meiosis** es un proceso especial de división celular que da lugar a la aparición de cuatro gametos haploides, cuyos núcleos contienen una sola copia de cada cromosoma, a partir de una célula diploide. Este proceso consta de dos mitosis sucesivas, denominadas **primera** y **segunda división meióticas**. Durante la primera profase tiene lugar el apareamiento de **cromosomas homólogos** y el intercambio de material genético (**entrecruzamiento**). Durante la primera anafase cada cromosoma homólogo migra hacia un polo, y durante la segunda anafase tiene lugar la separación de cromátidas. Al final de la meiosis cada célula hija presenta n cromosomas y n cromátidas.

Bibliografía

KLUG, capítulo 2.

GRIFFITHS (2000), capítulo 4.

GRIFFITHS (2002), capítulo 3.

TAMARIN, capítulo 3.

PUERTAS, capítulos 1, 3, 4, 12 y 13.

CUMMINGS, capítulo 2.

LACADENA (1999), capítulo 9.

GARCÍA-CAO, M. y BLASCO, M.A. Conexión entre el ciclo celular y los telómeros: Importancia para el cáncer. Investigación y Ciencia, Jun. 2003.

SACRISTÁN, M. y BUENO, A. Salida de mitosis: Inactivación de CDK y replicación del genoma. Investigación y Ciencia, Sep. 2002.

CASTAÑO, I. Cohesión de cromátidas hermanas. Investigación y Ciencia, Abril 2001.

ARIÑO, J. y CLOTET, J. Ciclo celular: Compleja regulación. Investigación y Ciencia, Oct. 2000.

JOSA, J. El descubrimiento de las leyes de la herencia. Introducción al estudio de la Genética. Mundo Científico, Mar. 2000.

FINAZ, C. y LEFÈVRE, B. Mecanismos de la reproducción. Mundo Científico, Feb. 2003.

Análisis genético

TEMA 4. GENÉTICA MENDELIANA. EL GEN COMO UNIDAD BÁSICA DE LA HERENCIA

Las leyes de **Mendel** (1866, redescubiertas por de Vries, Correns y von Tschermak en 1882) explican la transmisión de los caracteres de una generación a la siguiente en especies eucariotas con reproducción sexual. Mendel comprobó que el cruzamiento entre dos **líneas puras** de plantas que se diferenciaban en un sólo carácter daba lugar a una primera generación (**F₁**) homogénea que expresaba el rasgo de uno de los parentales. El cruzamiento de los individuos de la **F₁** entre sí daba lugar a una segunda generación (**F₂**) heterogénea en la cual los dos rasgos parentales aparecían en proporciones **3:1**.

Mendel explicó sus resultados por la existencia de “factores hereditarios de naturaleza particulada”, hoy conocidos como **genes**, y de un par de estos determinantes para cada carácter en la célula, hoy **alelos** de un gen. Según la **primera ley de Mendel**, los dos determinantes se distribuyen (**segregan**) de forma **igualitaria** entre los gametos, y la unión entre éstos (fecundación) ocurre al azar. En la terminología actual, el concepto de **genotipo** hace referencia a la constitución genética de un individuo determinado, mientras que el concepto de **fenotipo** hace referencia a la manifestación externa o detectable del genotipo, resultado de la interacción de éste con el medio ambiente. Los alelos constituyen distintas variantes de un gen, aparecidas por **mutación**. Un individuo se dice que es genotípicamente **homocigoto** cuando posee dos alelos iguales para un gen determinado, y **heterocigoto** cuando los dos alelos son distintos. Como resultado de la interacción entre los dos alelos dentro de una misma célula, entre estos pueden existir distintas **relaciones alélicas**. En el caso de los caracteres estudiados por Mendel, las dos líneas parentales eran homocigotas, una de ellas para un alelo **dominante** y la otra para un alelo **recesivo** respecto del primero, y la **F₁** era heterocigota y de fenotipo dominante. La **F₂** obtenida presentaba los tres genotipos en proporciones **1:2:1**, lo cual explicaba la segregación fenotípica 3:1. Mendel demostró que las plantas de la **F₁** eran heterocigotas mediante su **cruzamiento de prueba** o **retrocruzamiento** con plantas parentales de fenotipo recesivo, lo cual daba lugar a una progenie en la que los dos fenotipos aparecían en proporciones iguales (segregación fenotípica **1:1**).

El cruzamiento entre individuos diploides homocigotos que se diferenciaban en dos caracteres daba lugar también a una **F₁** homogénea, en este caso doble heterocigota, y a la obtención en la **F₂** de cuatro clases fenotípicas distintas en proporciones **9:3:3:1**. Estos resultados llevaron a la **segunda ley de Mendel**, según la cual la segregación de alelos de genes distintos tiene lugar de forma **independiente**. Mendel verificó esta ley mediante el retrocruzamiento de individuos de la **F₁** con sus parentales doblemente recesivos, obteniendo los cuatro fenotipos en proporciones iguales. Las leyes de Mendel pueden también extrapolarse a la predicción de las frecuencias fenotípicas y genotípicas en la descendencia de cruzamientos que implican tres o más genes (**multihibridismo**).

En la especie humana no es ético controlar los cruzamientos, pero el **análisis de árboles genealógicos** permite obtener información sobre el modo de herencia de un carácter, es decir, sobre las relaciones alélicas existentes y sobre si los genes se localizan en autosomas o en cromosomas sexuales. Además de los fenotipos normales o comunes, existen enfermedades y caracteres poco frecuentes que también se heredan de forma mendeliana.

Se denomina **alelismo múltiple** a la existencia en una población de más de dos alelos para un gen, en no pocos casos asociado a complicadas relaciones alélicas. El **grupo sanguíneo ABO** es un ejemplo de alelismo múltiple en la especie humana.

Bibliografía

KLUG, capítulos 3 y 4.

GRIFFITHS (2002), capítulo 2.

GRIFFITHS (2000), capítulo 4.

TAMARIN, capítulos 2 y 5.

PUERTAS, capítulos 9, 10 y 11.

CUMMINGS, capítulos 3 y 4.

LACADENA (1999), capítulo 7.

PALAU, F. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: Su etiología genética. *Investig. y Ciencia*, May. 2003.

CATTANEO, E., RIGAMONTI, D. y ZUCCATO, C. Enfermedad de Huntington. *I.C.*, Feb. 2003.

GEORGE-HYSLOP, P. Componentes de la enfermedad de Alzheimer. *Febrero* 2001.

LÓPEZ BIGAS, N., RABIONET, R. y ESTIVILL, X. Genética de la sordera: Identificación de las moléculas de la audición. *Investigación y Ciencia*, Feb. 2001.

CHINCHETRU, M. Enfermedad de Huntington. *Investigación y Ciencia*, Agosto 2000.

DAUSSET, J. El sistema HLA y las enfermedades. *Mundo Científico*, Jul./Ago. 2000.

JOSA, J. El descubrimiento de las leyes de la herencia. *Introducción al estudio de la Genética*. *Mundo Científico*, Mar. 2000.

- SCHÄCHTER, F. Investigación sobre los genes de los centenarios. Mundo Científico, Oct. 1999.
- GIBBS, W.W. Biología molecular: ¿Un interruptor de la diabetes? Investigación y Ciencia, Ago. 1999.
- COWIE, F. Los avatares del gen de la gramática. Mundo Científico, Oct. 1998.
- PAUL, D.B. La instructiva historia de la fenilcetonuria. Mundo Científico, Oct. 1998.
- CLERGET-DARPOUX, F. La loca carrera tras el "gen de la locura". Mundo Científico, Oct. 1998.
- AYUSO, C., TRUJILLO, M.J., SANZ, R. y GARCÍA-SANDOVAL, B. Trastornos degenerativos hereditarios: La retinosis pigmentaria. Investigación y Ciencia, May. 1998.
- CAMPION, D. y BRICE, A. Alzheimer, la enfermedad del siglo: Familias y genes. Mundo Científico, Ene. 1998.

TEMA 5. TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA Y LIGAMIENTO AL SEXO

El paralelismo entre el comportamiento de los genes y de los cromosomas durante la meiosis permitió sentar las bases de la **teoría cromosómica de la herencia**. Ésta se desarrolló en paralelo al descubrimiento de los **genes ligados al sexo**, los cuales pueden identificarse fácilmente por los distintos resultados que se obtienen en cruzamientos recíprocos o por la transmisión de un carácter de madre a hijo. El estudio de estos genes permitió a **Morgan y Bridges** asignar un gen concreto a un cromosoma concreto, en este caso el cromosoma X.

La mayoría de los vertebrados, algunos invertebrados y algunas plantas presentan **dimorfismo sexual** (organismos **dioicos**). En la mayoría de los organismos las diferencias entre los dos fenotipos sexuales se explican por diferencias genéticas (**determinación genética o genotípica del sexo**). Generalmente, machos y hembras poseen diferentes constituciones cromosómicas, con lo cual los llamados **cromosomas sexuales** juegan un papel importante en la determinación sexual. En la especie humana y en *Drosophila* las hembras son el **sexo homogamético** (XX) y los machos el **heterogamético** (XY). En las aves y las mariposas, sin embargo, las hembras son el sexo heterogamético (ZW) y los machos el homogamético (ZZ). También existen especies de insectos en que los machos son XO y las hembras XX.

En insectos himenópteros (abejas, hormigas), la determinación del sexo depende del número de dotaciones cromosómicas: los individuos haploides son machos y los diploides hembras (**haplodiploidía**). Por otra parte, en algunos casos de organismos dioicos en que no existen diferencias cromosómicas entre los sexos, el que un individuo sea macho o hembra depende de ciertas condiciones ambientales. En estos casos se habla de **determinación ambiental del sexo**. Dependiendo del mecanismo de determinación sexual, las proporciones relativas de individuos de cada sexo en una población pueden variar considerablemente.

En especies con determinación sexual XY, la mayoría de los genes presentes en el cromosoma X no tienen contrapartida en el Y, localizándose en la **región diferencial** de los cromosomas sexuales. Se dice, así, que estos genes se encuentran en **hemizigosis** en los machos. Ejemplos de caracteres determinados por genes localizados en la región diferencial del cromosoma X en la especie humana son el daltonismo, la hemofilia, la deficiencia en la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, el grupo sanguíneo Xg, etc. Los caracteres asociados a la región diferencial del cromosoma Y se denominan **holándricos** y se transmiten exclusivamente de padre a hijo varón. La **región homóloga** entre los cromosomas X e Y permite su emparejamiento durante la meiosis, y los genes localizados en ella se dice que presentan **herencia pseudoautosómica**.

La determinación cromosómica del sexo suele producir diferencias en los niveles de expresión y actividad de los genes ligados al sexo entre las células de machos y hembras. Para reducir estas diferencias, los organismos han desarrollado mecanismos de **compensación de la dosis génica**. En mamíferos ésta tiene lugar mediante la **inactivación** de uno de los cromosomas X en las células de las hembras (hipótesis de **Lyon**). En *Drosophila* la compensación génica se logra por **hiperactividad del cromosoma X** de los machos.

El sexo del individuo también puede limitar, o al menos influir, en la expresión de determinados genes autosómicos. Existen así **caracteres limitados por el sexo** (por ejemplo, la producción de leche) y **caracteres influidos o controlados por el sexo** (por ejemplo, la calvicie). Las diferencias hormonales entre los dos sexos no son ajenas a estos fenómenos.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulos 2 y 3.

TAMARIN, capítulo 5.

GRIFFITHS (2000), capítulo 4.

LACADENA (1999), capítulos 7 y 16.

PUERTAS, capítulo 16.

KLUG, capítulos 4 y 9.

CUMMINGS, capítulo 5.

QUINTANA-MURCI, L. y LEONARDI, P. X e Y: Historia de una extraña pareja. M. Científico, May. 2002.

JEGALIAN, K Y LAHN, B. El cromosoma de la masculinidad, Investigación y Ciencia, Abril 2001.

JORDAN, B. Historias de X: Anatomía de dos derivas. Mundo Científico, Oct. 1998.

POOL, R. Dean Hamer: Del gen "gay" al gen de la alegría. Mundo Científico, Oct. 1998.

VEIGA, A. y BOADA, M. Una alternativa al diagnóstico prenatal: El diagnóstico preimplantacional. Mundo Científico, Jul.-Ago. 1998.

SÁNCHEZ, A., JIMÉNEZ, R., BURGOS, M. y DÍAZ DE LA GUARDIA, R. Antígenos específicos del sexo. Investigación y Ciencia, May. 1998.

ATLAN, A. La guerra fría de los cromosomas sexuales. Mundo Científico, Abr. 1998.

MARTÍN, N. ARNAU, M.R. y SALIDO, E. Cromosomas sexuales: La región pseudoautosómica. Investigación y Ciencia, Ene. 1998.

TEMA 6. INTERACCIONES GÉNICAS Y LETALIDAD

En general, un gen no actúa aisladamente, sino que sus efectos dependen, además de su propia función, de su interacción con otros genes. Existen dos tipos de interacciones: entre alelos de un gen concreto y entre alelos de genes diferentes.

Los alelos de un mismo gen pueden interactuar de diferentes formas. Su acción puede dar lugar a variaciones de la dominancia (**dominancia incompleta** y **codominancia**), donde el fenotipo del heterocigoto es diferente al de los dos homocigotos. Otro caso es el de alelos que resultan **letales** en homocigosis y que en heterocigosis determinan o no un fenotipo particular.

En el análisis mendeliano sencillo, un carácter está determinado aparentemente por un solo gen. No obstante, un organismo es una maquinaria compleja en la que todas las funciones interactúan entre sí en mayor o menor grado. De esta forma, es usual que existan interacciones entre alelos de diferentes genes. Los genes **pleiotrópicos** afectan a numerosas funciones aparentemente no relacionadas entre sí y, con ello, a múltiples caracteres.

En general, un gen no actúa aisladamente, sino que sus efectos dependen, además de su propia función, de su interacción con otros genes y con el medio ambiente. Así, existen **interacciones génicas** que determinan desviaciones características de la segregación mendeliana **9:3:3:1** en el caso de dos genes independientes que afectan a un mismo carácter. Según el tipo de interacción génica (**épistasias, supresión, genes duplicados**, etc.) se producen segregaciones fenotípicas determinadas en la F₂: **12:3:1, 9:3:4, 15:1, 9:6:1, 9:7, 13:3**, etc. El fundamento bioquímico de estas interacciones es conocido en algunos casos, y frecuentemente se relaciona con la participación en una misma ruta metabólica de los genes correspondientes. Asimismo, diferentes relaciones alélicas y la letalidad alteran las proporciones mendelianas. El **test chi-cuadrado (χ^2)** permite comprobar si la segregación fenotípica obtenida en un experimento es consistente con una hipótesis previa sobre el modelo de herencia de un determinado carácter.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulo 4.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 6.
- TAMARIN, capítulos 2 y 5.
- LACADENA (1999), capítulo 7.
- PUERTAS, capítulos 6 y 11.
- KLUG, capítulos 4 y 7.
- CUMMINGS, capítulo 4.

TEMA 7. EFECTOS DEL MEDIO AMBIENTE SOBRE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES

La expresión de numerosos genes, y con ello la manifestación de los fenotipos correspondientes, está condicionada por factores ambientales externos (luz, temperatura, nutrición, etc.) o internos (edad, sexo, sustratos enzimáticos, etc.). Los genes no son los únicos que dictan la estructura de un ser vivo, puesto que el fenotipo es el resultado del genotipo y del ambiente, y de la interacción entre ambos.

La Genética suele estudiar la herencia en unas condiciones en las que hay una relación unívoca entre genotipo y fenotipo. En las poblaciones naturales, sin embargo, se produce una situación más compleja, al variar tanto genotipo como fenotipo. Un genotipo particular puede producir diferentes fenotipos, dependiendo del medio ambiente en que se desarrollen de los organismos. También, dependiendo del ambiente, varios genotipos distintos pueden producir el mismo fenotipo. Se habla de **fenocopias** cuando los factores ambientales modifican el fenotipo de un individuo de forma que éste se asemeja al de otro determinado genéticamente.

Conforme va desarrollándose un organismo, sus genes interaccionan en cada momento con el ambiente. La acción conjunta de genes y medio ambiente determina como son los seres vivos. Los individuos heredan los genes, no los resultados finales de su desarrollo. Para un genotipo determinado, existirán una serie de fenotipos que aparecen tras el desarrollo de ese genotipo en los diferentes ambientes posibles: esta función se denomina **norma de reacción**, y es característica de cada genotipo. Adicionalmente, el **ruido de desarrollo**, una serie de condiciones aleatorias, pueden producir variaciones en el fenotipo.

La **penetrancia** (proporción de individuos con un genotipo dado que expresan el fenotipo correspondiente) y la **expresividad** (grado o intensidad con que se expresa un genotipo determinado) de un gen dependen, en gran medida, de la influencia de factores ambientales.

GRIFFITHS (2002), capítulos 1 y 4.

KLUG, capítulo 7.

GRIFFITHS (2000), capítulo 6.

LACADENA (1999), capítulo 7.

TAMARIN, capítulo 5.

PUERTAS, capítulo 6.

WAAL, F. Bases genéticas y ambientales de la conducta, Investigación y Ciencia. Ene. 2000.

FERRÚS, A. El comportamiento de los genes. Mundo Científico, Oct. 1998.

POSTEL-VINAY, O. Cómo influye el estrés sobre los genes. Mundo Científico, Oct. 1998.

MALLET, J. y LAURENT, C. La esquizofrenia en el tamiz de la Genética. Mundo Científico, Oct. 1998.

TEMA 8. LIGAMIENTO Y CARTOGRAFÍA GENÉTICA EN EUCARIOTAS DIPLOIDES

El fenómeno de **ligamiento de genes** hace que las proporciones fenotípicas en las F_2 sean distintas de la segregación mendeliana 9:3:3:1 en eucariotas diploides. Fue **Morgan** quien postuló que el acoplamiento entre dos **loci** (singular, **locus**, el lugar que ocupan los genes en los cromosomas) se debía a su localización cercana en un mismo par de cromosomas homólogos. En este caso, la **recombinación intracromosómica** durante la meiosis produce gametos recombinantes por entrecruzamiento con una frecuencia siempre inferior al 50%. Por contra, la **recombinación intercromosómica** tiene lugar mediante la segregación independiente de Mendel, y conlleva la producción de gametos recombinantes con una frecuencia del 50%. Los valores de frecuencia de recombinación permiten, así, inferir si los marcadores analizados se localizan próximos en un mismo cromosoma (**genes ligados**) o si, por contra, se localizan en cromosomas distintos o muy lejanos en un mismo cromosoma (**genes no ligados o independientes**). **Sturtevant** postuló que los genes se pueden disponer en un mapa de ligamiento, donde las distancias se miden en **unidades de mapa** o **centimorgan (cM)**, y reflejan las frecuencias de recombinación entre los genes.

La determinación de la frecuencia de recombinación en cruzamientos que implican dos o más marcadores genéticos requiere llevar a cabo **cruzamientos de prueba** entre individuos dobles heterocigotos (con los alelos en **acoplamiento** o en **repulsión**) e individuos dobles homocigotos recesivos. El test chi-cuadrado (χ^2) permite comprobar si los genes estudiados en un organismo determinado se encuentran ligados o si, por el contrario, segregan de forma independiente.

La existencia de un hecho de recombinación puede influir en la probabilidad de que ocurra un segundo hecho de recombinación en un segmento cromosómico próximo (fenómeno de **interferencia**). El coeficiente de **coincidencia** es la razón entre el número observado de descendientes dobles recombinantes y el esperado a partir de las distancias de mapa.

La **segregación**, o separación de los alelos presentes en heterocigosis en individuos o células fenotípicamente distinguibles, ocurre normalmente durante la meiosis. Sin embargo, también puede tener lugar segregación alélica durante la mitosis (**segregación mitótica**), como consecuencia de un fenómeno de **no disyunción mitótica** (descrita por primera vez por **Bridges** en *Drosophila*), de pérdida de un cromosoma debida a un **retraso anafásico**. También puede producirse dicha segregación como resultado de un fenómeno de **recombinación mitótica** o **somática** (experimentos de **Stern** en *Drosophila*). En esta última las dos cromátidas homólogas de dos cromosomas intercambian segmentos de ADN, dando lugar a células hijas diploides con combinaciones alélicas distintas a las de la célula madre.

En el laboratorio es relativamente sencillo conseguir la fusión de células de diferentes especies de mamíferos (hombre-ratón, ratón-hámster, etc.). Los clones procedentes de la **hibridación de células somáticas** sufren un proceso semejante a la haploidización, en el que tienden a perder al azar los cromosomas de una de las dos especies implicadas. En los **paneles de clones híbridos hombre-ratón**, la correlación entre la presencia o ausencia de un cromosoma y la presencia o ausencia de una actividad enzimática u otra propiedad celular controlada genéticamente, permite la asignación de los genes responsables de dichos caracteres a cromosomas humanos concretos (**cartografía cromosómica**).

Si un gen ha sido clonado, el clon puede marcarse y utilizarse en **hibridación *in situ*** de cromosomas. La posición donde la sonda se une muestra el locus del gen.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulos 5 y 6.
- TAMARIN, capítulo 6.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 5.
- PUERTAS, capítulo 14.
- KLUG, capítulo 5.
- LACADENA (1999), capítulo 9.
- CUMMINGS, capítulo 5.

BENITO, C. y GALLEGO, F.J. Genética vegetal: Tolerancia al aluminio. Investig. y Ciencia, Jul. 2000.

TEMA 9. LIGAMIENTO Y CARTOGRAFÍA GENÉTICA EN EUCARIOTAS HAPLOIDES

En eucariotas haploides existe una copia de cada cromosoma por núcleo. En estos organismos, que incluyen algas y hongos, la fase diploide, procedente de la fusión de núcleos haploides, es muy breve y va seguida de meiosis. Ésta determina la aparición de individuos recombinantes por redistribución al azar de cromosomas no homólogos o por entrecruzamiento entre cromosomas homólogos.

El análisis de la distribución de alelos en los cuatro productos meióticos (**tetrada**) permite la localización de los genes correspondientes en los cromosomas (mapas genéticos). El cruzamiento entre individuos que se diferencian en dos caracteres da lugar a la formación de tres tipos fundamentales de tetradas: **ditipo parental**, **ditipo recombinante** y **tetratipo**. El análisis de las frecuencias relativas de estos tres tipos de tetradas permite determinar si dos genes están o no en el mismo cromosoma y, en su caso, la distancia entre ellos.

El análisis de **tetradas no ordenadas** (*Saccharomyces* y *Chlamydomonas*) permite la localización cromosómica de genes, pero no aporta normalmente información sobre la posición del centrómero. En cambio, en el caso de los organismos que producen **tetradas ordenadas** (*Neurospora*), es posible determinar fácilmente la distancia entre un gen y el centrómero correspondiente, medida como la frecuencia de recombinación entre ambos (segregación de alelos en la primera o la segunda división meiótica), además de las distancias entre los genes analizados.

En algunos hongos, como *Aspergillus*, se da el denominado **ciclo parasexual**, que incluye la fusión de hifas haploides de dos estirpes, de forma espontánea o inducida, seguida de la fusión de sus núcleos. Los núcleos diploides así generados tienen tendencia a perder cromosomas al azar hasta recuperar el estado haploide (**haploidización**). Este proceso permite establecer grupos de ligamiento y, en combinación con la recombinación mitótica, determinar la situación relativa de los genes entre sí y la distancia entre éstos y el centrómero correspondiente.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulo 5.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 5.
- TAMARIN, capítulo 6.
- KLUG, capítulo 7.
- PUERTAS, capítulos 2 y 15.
- LACADENA (1999), capítulo 9.

TEMA 10. LIGAMIENTO Y CARTOGRAFÍA GENÉTICA EN BACTERIÓFAGOS

Diversas mutaciones en los genomas de los fagos alteran la forma o tamaño de los halos de lisis producidos sobre un césped de bacterias sensibles, otras mutaciones provocan cambios en el espectro de hospedadores. Mediante la selección de alelos apropiados, utilizados como **marcadores genéticos**, es posible determinar la **frecuencia de recombinación** entre ellos. La **recombinación** entre moléculas de ADN se da tras la **infección múltiple** de un hospedador bacteriano, cuando se infectan un cultivo bacteriano con dos estirpes diferentes de fagos. Se pueden estimar así las distancias relativas entre genes y establecer el orden en que se sitúan en el cromosoma del fago, elaborándose un **mapa genético**. Mediante el establecimiento de estos mapas, se ha demostrado la circularidad de los cromosomas de algunos fagos.

Las características especiales de los fagos hace posible establecer análisis genético de una pequeña región del cromosoma del fago, lo que se denomina **análisis genético fino**. **Benzer**, empleando el **fago T2** de *E. coli*, demostró que la recombinación podía ocurrir en segmentos muy pequeños del cromosoma, incluso dentro de un mismo gen, lo que ayudó a determinar su naturaleza molecular. La cartografía **mediante deleciones** permitió a Benzer localizar rápidamente mutaciones en pequeños segmentos del cromosoma de los fagos.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulo 7 y 9.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 9.
- TAMARIN, capítulo 7.
- PUERTAS, capítulo 26.
- KLUG, capítulo 6.
- LACADENA (1999), capítulo 11.

TEMA 11. LIGAMIENTO Y CARTOGRAFÍA GENÉTICA EN PROCARIOTAS

En las bacterias existen varios mecanismos que permiten la puesta en contacto de dos genomas, o de un genoma con un fragmento de otro, haciendo así posible la recombinación. En primer lugar, las bacterias en estado de **competencia** pueden incorporar fragmentos de ADN bicatenario exógenos (**transformación**). El análisis de las frecuencias de recombinación entre marcadores transformados simultáneamente permite establecer relaciones de ligamiento entre genes.

La **conjugación**, en segundo lugar, es la transmisión unidireccional de material genético entre dos bacterias (una donante y otra receptora) y requiere el contacto físico entre ellas. Las estirpes capaces de transferir material genético son portadoras del **plásmido F (factor sexual o de fertilidad)** y se denominan **F⁺**. Durante la conjugación, estas estirpes transfieren una copia del factor F a bacterias que no poseen dicho plásmido, denominadas **F⁻**. En algunas células **F⁺**, denominadas **Hfr**, el factor F se integra en el cromosoma bacteriano. Las células **Hfr** se comportan como donantes y pueden transferir parte de su cromosoma a células **F⁻** durante la conjugación. La transferencia se produce de manera ordenada y a partir de un punto fijo (el sitio de integración del factor F). Esta transmisión parcial del cromosoma permite elaborar mapas genéticos mediante la técnica de **conjugación interrumpida**, basados en el orden y tiempo de entrada de los distintos marcadores en la bacteria receptora. También pueden elaborarse mapas genéticos mediante **conjugación no interrumpida**, en base a las frecuencias de recombinación entre marcadores. En ocasiones el factor F, integrado en el cromosoma bacteriano, se libera llevando consigo fragmentos del cromosoma de la bacteria. Estos plásmidos se denominan **F'**, y las células portadoras del mismo pueden transferir una copia de dicho plásmido a una célula **F⁻** (**sexducción**), originándose así **diploides parciales o merodiploides**.

En tercer lugar, la **transducción** consiste en la transferencia de material genético de una cepa bacteriana a otra mediada por un fago. Los fagos portadores de ADN bacteriano se denominan **fagos transductores**. En la **transducción generalizada** se puede transferir cualquier fragmento del genoma bacteriano, mientras que en la **transducción especializada** solo se transfieren genes cercanos al lugar de inserción del **profago**. La transducción especializada sólo ocurre en los casos de fagos lisogénicos. La frecuencia de **cotransducción**, o transducción simultánea de dos marcadores, permite la localización cromosómica relativa de los genes bacterianos.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulo 10.
 GRIFFITHS (2000), capítulo 9.
 TAMARIN, capítulo 7.
 PUERTAS, capítulos 24 y 25.
 KLUG, capítulo 6.
 LACADENA (1999), capítulo 11.

DOSSIER. Antibióticos. La resistencia de las bacterias. Mundo Científico, Ene. 1999.
 LEVY, S. La resistencia contra los antibióticos. Investigación y Ciencia, May. 1998.
 MILLER, R.V. Intercambio de genes bacterianos en la naturaleza. Investigación y Ciencia, Mar. 1998.

TEMA 12. HERENCIA EXTRANUCLEAR Y EFECTO MATERNO

El análisis genético de los organismos eucarióticos se basa en la suposición, generalmente cierta, de que los genes residen en el núcleo celular. Son excepciones, sin embargo, los denominados **genes extranucleares** (o **citoplásmicos**), que se localizan en el ADN de orgánulos citoplásmicos y son responsables de muchos de los ejemplos conocidos de **herencia materna**. Entre estos se encuentran la coloración jaspeada de las hojas de *Mirabilis jalapa*, causada por un gen cloroplástico, y las mutaciones *poky* de *Neurospora*, residentes en el ADN mitocondrial. En ambos casos, la herencia materna se explica por el hecho de que el parental femenino aporta mayor cantidad de citoplasma al cigoto, y con él orgánulos que contienen genes.

En el alga *Chlamydomonas*, la contribución citoplásmica de ambos gametos al cigoto es la misma y, sin embargo, los genes localizados en el ADN del cloroplasto muestran **herencia uniparental**. Ello indica que los genes cloroplásticos de uno de los dos parentales son inactivados o destruidos.

En la especie humana se conocen algunas enfermedades que presentan herencia materna y que se hallan determinadas por genes mitocondriales. Es el caso, por ejemplo, de la atrofia óptica de Leber.

Se conocen otros elementos genéticos extranucleares distintos de los de cloroplastos y mitocondrias.

Existen casos en los que el fenotipo del individuo depende del genotipo nuclear del parental femenino. Este fenómeno se denomina **efecto materno**. El efecto fenotípico de las mutaciones con efecto materno se manifiesta en la descendencia de las hembras mutantes (**herencia retrasada**), lo cual permite identificar genes cuya actividad es necesaria en las primeras etapas del desarrollo.

Bibliografía

KLUG, capítulo 8.

GRIFFITHS (2000), capítulo 4.

GRIFFITHS (2002), capítulo 21.

LACADENA (1999), capítulo 16.

TAMARIN, capítulo 17.

PUERTAS, capítulo 32.

CUMMINGS, capítulo 4.

PARKER, W.D. y DAVIS, R.E. La hipótesis de las mitocondrias. Mundo Científico, Ene. 1998.

WALLACE, D.C. Función normal y patológica del ADN mitocondrial. Investigación y Ciencia, Oct. 1997.

TEMA 13. HERENCIA CUANTITATIVA

Algunos caracteres heredables (talla o peso de animales y plantas) varían de una manera continua (**caracteres cuantitativos, continuos o métricos**). Debido a que es extremadamente difícil aplicar análisis genético mendeliano a tales distribuciones, se suelen aplicar métodos estadísticos. Los caracteres cuantitativos siguen en general una distribución normal, definida por el valor de la **media** y la **varianza**. Los experimentos de **Johanssen** demostraron que la variación continua de estos caracteres es resultado tanto de diferencias en el genotipo como de la influencia de **factores ambientales**.

La variación genética que contribuye a la distribución continua puede ser el resultado de la distribución de **un solo locus** o de **numerosos loci** que interaccionan y producen efectos acumulativos. **Nilsson-Ehle** atribuyó la determinación genética de ciertos caracteres cuantitativos a la actuación de un gran número de genes (**factores múltiples o poligenes**). Sobre la base de este modelo, el valor de un carácter cuantitativo sería el resultado de los efectos aditivos e igualitarios que ejercen los diferentes genes sobre el fenotipo. A medida que aumenta el número de genes implicados en la determinación de un carácter cuantitativo, los valores numéricos se acercan más a una **distribución normal**, y la proporción de individuos con caracteres extremos (en la generación F_2) se hace menor. A partir de estas proporciones es posible calcular el número de genes implicados en la determinación de un carácter cuantitativo. Algunos caracteres cualitativos también pueden ser explicados sobre la base de la teoría poligénica. En este caso hay que postular la existencia de **umbrales** de dosis génica.

Los poligenes no siempre tienen efectos aditivos e igualitarios. La distribución normal que siguen los caracteres cuantitativos sufre desviaciones drásticas cuando los genes tienen efectos **multiplicativos**, o cuando hay fenómenos de **dominancia** entre los genes. En estos casos la curva de distribución es **asimétrica o sesgada**.

La manera en que la distribución ambiental se transforma en la distribución fenotípica viene dada por la **norma de reacción**. La **varianza genética** es la variación fenotípica existente en una determinada población como resultado de las diferencias genotípicas, mientras que la variación que ocurre entre los individuos con el mismo genotipo se denomina **varianza ambiental**. La **heredabilidad** de un carácter es la proporción de variabilidad en una determinada población que es causada por la varianza genética. La heredabilidad en **sentido estricto**, que mide la varianza genética aditiva, es de gran utilidad para la mejora genética de caracteres de interés agrícola y ganadero. La heredabilidad en **sentido amplio** es una variable que depende de la población y del ambiente concreto en que se estudia y no se puede, por tanto, obtener un valor absoluto de la misma para un determinado carácter. La heredabilidad **no es una medida de la contribución relativa de los genes y del ambiente al fenotipo**.

Bibliografía

GRIFFITHS (2000), capítulo 18.
 GRIFFITHS (2002), capítulo 25.
 TAMARIN, capítulo 18.
 KLUG, capítulo 4.
 PUERTAS, capítulo 35.
 CUMMINGS, capítulo 15.
 FALCONER, capítulos 5, 8, 9, 10 y 14.

CHANGEUX, JP. Lo innato y lo adquirido, otra vez. Mundo Científico. Julio/Agosto 2000.
 WAAL, F. Bases genéticas y ambientales de la conducta. Investigación y Ciencia. Enero 2000.
 KEMPF, H. El problema de las pruebas genéticas. Mundo Científico, Oct. 1998.
 AUROUX, M. ¿Tienen dos gemelos el mismo cerebro? Mundo Científico, Oct. 1998.
 BECKWITH, J. y ALPER, J.S. La aportación de los estudios sobre gemelos. Mundo Científico, Oct. 1998.
 FROMEUT, J. Los deslizamientos progresivos de una ecuación. Mundo Científico, Oct. 1998.
 BOUCHARD, T.J., Jr. Cuando gemelos separados se reencuentran. Mundo Científico, Oct. 1998.
 PLOMIN, R. y DeFRIES, J.C. Genética y cognición. Investigación y Ciencia, Jul. 1998.
 BLOCK, N. Raza, genes y coeficiente intelectual. Mundo Científico, Mar. 1997.
 ROUBERTOUX, P.L y CARLIER, M. ¿Es hereditario el C.I. (coeficiente intelectual)? Mundo Científico, Mar. 1996.
 SPITZ, E. Unos gemelos bien dóciles. Mundo Científico, Mar. 1996.
 CARLIER, M. El método de las adopciones, revisado y corregido. Mundo Científico, Mar. 1996.

TEMA 14. MUTACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

Con cierta frecuencia, los cromosomas sufren alteraciones en su estructura. Éstas pueden suponer cambios en la cantidad de DNA (**deleciones** y **duplicaciones**) o en la organización (**inversiones** y **translocaciones**) del material genético.

Las **deleciones** o **deficiencias** suponen la pérdida irreversible de un segmento cromosómico. Se originan como consecuencia de roturas cromosómicas o entrecruzamientos desplazados entre cromosomas homólogos. Según la región del cromosoma donde se produzcan, se denominan **terminales** o **intersticiales**. Los individuos homocigóticos para una deleción no suelen ser viables. En la especie humana, algunas enfermedades genéticas conocidas están asociadas a deleciones de fragmentos cromosómicos en heterocigosis. Las deleciones pueden traer como consecuencia la aparición de **pseudodominancia**, o expresión en un individuo heterocigoto de alelos normalmente recesivos. Éstos pueden ser letales en algunos casos, lo cual lleva a la muerte del organismo.

Las **duplicaciones** suponen la repetición de una región cromosómica, la cual puede aparecer en el mismo cromosoma original o en otro distinto. Se clasifican en **directas** o **invertidas** según la orientación del segmento cromosómico extra, y en **adyacentes** o **desplazadas** según su localización cromosómica. Las duplicaciones suelen también ser resultado de rupturas cromosómicas o entrecruzamientos desplazados entre cromosomas homólogos, y pueden dar origen a repeticiones de orden superior. Desempeñan un papel fundamental en la evolución, ya que proporcionan material genético adicional potencialmente capaz de asumir nuevas funciones.

Las **inversiones** no suponen cambio en el número de genes. Pueden ser **pericéntricas** o **paracéntricas**, según el segmento invertido incluya o no al centrómero. En algunas especies, los individuos heterocigóticos para una inversión pueden identificarse por la detección al microscopio óptico de un **bucle de inversión** en los cromosomas homólogos apareados. La presencia de este bucle suprime la recombinación en la región del cromosoma afectada. Por otra parte, los individuos heterocigóticos para una inversión presentan **esterilidad parcial**.

Las **translocaciones** implican un cambio en la localización de un segmento cromosómico. Las más comunes son las **recíprocas**, originadas por el intercambio mutuo de segmentos entre dos cromosomas no homólogos, aunque también pueden ser **no recíprocas**, en las que un cromosoma actúa como donador y otro como receptor de un segmento. Los individuos heterocigóticos para las translocaciones presentan **tetravalentes** en meiosis, originados por el emparejamiento de cuatro cromosomas con segmentos homólogos. Debido a la segregación peculiar de los cromosomas durante la meiosis, la mitad de los gametos producidos por individuos heterocigotos para una translocación recíproca son inviables, condición denominada **semiesterilidad**. Otra consecuencia importante es la aparición de relaciones de ligamiento entre genes que normalmente pertenecen a cromosomas distintos.

Las **fusiones** y **fisiones** cromosómicas, también denominadas **cambios robertsonianos**, se han producido frecuentemente a lo largo de la evolución y son responsables de cambios en el número de cromosomas de una especie. Ello explica el hecho de que especies evolutivamente muy cercanas o incluso poblaciones de la misma especie presenten cariotipos distintos.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulo 17.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 8.
- KLUG, capítulo 9.
- TAMARIN, capítulo 8.
- PUERTAS, capítulo 17.
- LACADENA (1999), capítulo 13.
- CUMMINGS, capítulo 6.

DUTRILLAUX, B. Cómo evolucionan los cromosomas de los mamíferos. Mundo Científico, May. 1997.

TEMA 15. MUTACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

Las alteraciones en el número de cromosomas que afectan sólo a uno o varios cromosomas reciben el nombre de **aneuploidías** (nulisomía, monosomía, trisomía, tetrasomía, etc.). Estos fenómenos se deben a la ocurrencia de **no disyunción meiótica** o de un **retraso anafásico** durante la primera o segunda división meiótica. Las monosomías y trisomías pueden afectar tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales, y originan síndromes muy diversos en el hombre (Turner, Klinefelter, Down, etc.), así como anomalías en las segregaciones meióticas. Las plantas son más tolerantes a las aneuploidías.

Las variaciones consistentes en presentar un número de cromosomas múltiplo del complemento haploide normal de una especie se denominan **euploidías**. Dependiendo del número de dotaciones cromosómicas de los organismos que las presentan, éstos se clasifican en **monoploides, diploides, triploides, tetraploides**, etc. Los fenómenos de euploidía existen tanto en especies animales como en vegetales, de forma natural o inducidos artificialmente. Las plantas son especialmente tolerantes a las euploidías, por lo cual tienen gran importancia en mejora genética vegetal. Las **plantas monoploides** permiten eliminar los inconvenientes que conlleva la diploidía durante la inducción y selección de nuevas mutaciones favorables, de nuevas combinaciones génicas o la eliminación de letales recesivos. Una vez obtenida una planta monoploide mejorada, puede someterse a **diploidización** o **endorreduplicación** artificial, generándose una nueva variedad diploide fértil.

Dependiendo del origen de las múltiples series cromosómicas que presentan, los individuos **poliploides** reciben el nombre de **autopoliploides** (cromosomas **homólogos** de una misma especie) o **alopoliploides** (cromosomas **homólogos** de dos o más especies que han hibridado entre sí). Las plantas **autotriploides** y **autotetraploides** presentan propiedades que les confieren mayor valor comercial. Por otra parte, mediante cruzamientos interespecíficos o hibridación somática y posterior endorreduplicación se consiguen variedades aloploiploides mejoradas de plantas de interés para el hombre. Asimismo, se observan euploidías en poblaciones naturales que han jugado un papel evolutivo importante. El trigo ofrece un caso particularmente complejo de aloploiploidía natural.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulo 18.

GRIFFITHS (2000), capítulo 8.

TAMARIN, capítulo 8.

LACADENA (1999), capítulo 14.

CUMMINGS, capítulo 6.

KLUG, capítulo 9.

PUERTAS, capítulo 17.

BENZ, B. La domesticación del maíz. Mundo Científico, May. 2002.

BARCELÓ, P. y CABRERA, A. La mejora genética del trigo. Investigación y Ciencia, Ene. 2001.

GALLARDO, M.H. Naturaleza insólita: Mamífero tetraploide. Investigación y Ciencia, Oct. 2000.

BLASCO, MA. Telómeros, telomerasa e integridad genómica y somática. Investigación y Ciencia. Febrero 1999.

Segundo parcial.

Genética Molecular

TEMA 16. ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

El **ácido desoxirribonucleico (ADN o DNA)** es el material genético de la mayoría de los organismos (experimentos de Griffith en 1928, de Avery, MacLeod y McCarty en 1944 y de Hershey y Chase en 1952). El **ácido ribonucleico (ARN o RNA)** es el material genético de algunos virus (experimentos con el virus del mosaico del tabaco de Fraenkel-Conrat y Singer en 1957).

El ADN es un polímero lineal cuyas subunidades, denominadas **nucleótidos**, contienen un azúcar (**desoxirribosa**), una base nitrogenada (**purinas: guanina y adenina, o pirimidinas: timina y citosina**) y un grupo fosfato. El ARN tiene una composición similar al ADN, salvo que el azúcar presente es la **ribosa** y una pirimidina distinta, el **uracilo**, sustituye a la timina. En ambos casos, el esqueleto de la cadena lo constituyen las moléculas del azúcar unidas por enlaces fosfodiéster.

Watson y Crick propusieron en 1953 un modelo de estructura secundaria para el ADN, en base a datos obtenidos por otros investigadores (Franklin y Wilkins), principalmente de difracción de rayos X, y contemplando la denominada **regla de equivalencia** enunciada por Chargaff en 1950. En dicho modelo dos cadenas polinucleotídicas **antiparalelas** se entrelazan en una **doble hélice** regular estabilizada por la existencia de puentes de hidrógeno entre pares de bases **complementarias** enfrentadas de forma específica (**A-T y G-C**). El modelo permitió establecer las bases moleculares de dos propiedades fundamentales del material genético: su **capacidad informativa** y de **replicación**.

Además de la conformación que predice el modelo de Watson y Crick (**ADN-B**), el ADN puede adoptar estructuras secundarias alternativas (**ADN-A y ADN-Z**) en las que varían el diámetro de la hélice y el ángulo de giro entre las bases. Por otra parte, las moléculas de ADN suelen tener cierto grado de torsión denominado **superenrollamiento**, que puede ser positivo o negativo. Éste altera el número de bases por vuelta de hélice de Watson y Crick, permite la compactación del ADN y tiene importantes repercusiones biológicas.

Las dos cadenas que componen la doble hélice se disocian por efecto del calor o condiciones extremas de pH o fuerza iónica. Esta **disociación o desnaturalización** del ADN es dependiente del contenido relativo en pares G-C. Al mezclar cadenas complementarias disociadas en determinadas condiciones, se produce espontáneamente la **reasociación o renaturalización**. El emparejamiento específico entre bases complementarias de ácidos nucleicos distintos (**hibridación**) tiene importantes repercusiones en los estudios evolutivos y la manipulación del material genético.

Los estudios de disociación y reasociación de ácidos nucleicos han hecho posible la estimación de la **complejidad** del genoma, o longitud total de secuencias únicas (o distintas) de ADN, en un gran número de organismos. Los seres vivos difieren no sólo en la cantidad total de ADN por genoma haploide (**C**), sino también en la presencia o ausencia de diferentes cantidades de ADN **de copia única, moderadamente repetitivo y altamente repetitivo**. Se ha observado que en eucariotas existe una cantidad de ADN por célula que se supone excesiva en relación a su número de genes y a la mayor o menor organización estructural y funcional de su organismo (complejidad evolutiva), lo que constituye la llamada **paradoja del valor C**.

Bibliografía

KLUG, capítulos 10 y 17.

TAMARIN, capítulos 9 y 14.

GRIFFITHS (2002), capítulos 1 y 8.

LEWIN, capítulos 1 y 3.

GRIFFITHS (2000), capítulo 2.

PUERTAS, capítulos 18, 19 y 23.

LACADENA, capítulo 2.

ROCA, J. Topoisomerasas de ADN de tipo II. Investigación y Ciencia, Dic. 2003.

ARGÜELLES, J.C. ADN. De la sustancia a la estructura. Investigación y Ciencia, Dic. 2003.

BRAVO, I. Del ADN al genoma humano. Mundo Científico, Jul. 2003.

WATSON, J.D. y CRICK, F.H. El ADN. Descubrir su estructura. Mundo Científico, Jun. 2003.

SANTESMASES, M.J. El conocimiento del ADN en España. Mundo Científico, Jun. 2003.

ARGÜELLES, J.C. El genoma humano. Un año después. Investigación y Ciencia, Mar. 2002.

BROWN, K. El negocio actual del genoma humano. Investigación y Ciencia, Sep. 2000.

EZZELL, C. Más allá del genoma humano. Investigación y Ciencia, Sep. 2000.

COLLINS, F.S. y JEGALIAN, K.G. El código de la vida, descifrado. Investigación y Ciencia, Ene. 2000.

PENNISI, E. Los secretos del genoma de *C. elegans*. Mundo Científico, Mayo 1999.

COLLADO-VIDES, J. y BLATTNER, F. *Escherichia coli*: Genoma al desnudo. Investigación y Ciencia, Mar. 1999.

TEMA 17. LA NATURALEZA MOLECULAR DEL GEN

El concepto de **gen** ha evolucionado en paralelo a las ideas sobre los mecanismos de expresión de la información genética. Clásicamente, el gen fue definido como la unidad de función, mutación y recombinación (**teoría del 'collar de perlas'**).

Los primeros indicios de una relación entre proteínas y genes se remontan a las observaciones de Garrod a principios del siglo XX, acerca de la relación existente entre ciertas enfermedades hereditarias y determinadas alteraciones metabólicas. Posteriormente, se formuló la hipótesis de '**un gen-una enzima**' (Beadle y Tatum) y se demostró la **colinealidad** entre genes y polipéptidos (Yanofsky e Ingram). Numerosas observaciones genéticas se explican fácilmente conociendo la relación gen-proteína, como son las epistasias, la dominancia-recesividad y la **letalidad condicional** (mutaciones de **auxotrofia** y **termosensibles**). La obtención de mutantes del metabolismo en microorganismos y su caracterización fenotípica han sido de gran importancia en la dilucidación de rutas metabólicas (pruebas de crecimiento, de acumulación de intermediarios metabólicos y de **sintrofismo**).

Cuando dos mutaciones producen un mismo fenotipo, puede analizarse si aquéllas afectan a un mismo gen o se localizan en genes distintos. Determinadas situaciones (infección viral múltiple, merodiploidía, heterocariosis, diploidía, etc.) permiten el estudio de la interacción entre distintas mutaciones dentro de una misma célula. Benzer, estudiando el locus *rII* del bacteriófago T4, definió la **prueba de complementación *cis-trans***, y llamó **cistrón** a la unidad genética funcional mínima identificada por complementación. Esta prueba permite establecer si dos mutaciones recesivas distintas que alteran una misma función celular afectan al mismo gen o a genes distintos. Un **grupo de complementación** representa, así, un conjunto de mutaciones que afectan al mismo gen. En casos excepcionales, no obstante, dos mutaciones que afectan al mismo gen pueden complementar entre sí (**complementación intragénica**), fenómeno que puede explicarse en base a la existencia de proteínas multiméricas.

Desde el punto de vista molecular, el gen puede definirse como una secuencia de nucleótidos en el ADN que determina la formación de una molécula de ARN con una actividad biológica propia. Esta actividad puede corresponder al propio ARN (**ARNr**, **ARNt**), o bien al polipéptido cuya secuencia de aminoácidos viene determinada por la secuencia de nucleótidos de dicho ARN (**ARNm**). Por ello, la hipótesis de Beadle y Tatum fue más tarde refinada mediante el enunciado de 'un gen-un polipéptido' o, en general, de 'un gen-un ARN'.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulos 1, 4 y 9.

TAMARIN, capítulos 2 y 16.

KLUG, capítulos 6 y 13.

GRIFFITHS (2000), capítulos 3 y 6.

LEWIN, capítulos 1 y 5.

PUERTAS, capítulos 7 y 8.

LACADENA, capítulos 5 y 12.

REVUELTA, J.L. y BENITO, R. *Saccharomyces cerevisiae*. Relación entre expresión génica y fenotipo. Investigación y Ciencia, Dic. 2003.

CHEVASSUS-AU-LOIS, N. Dieciocho facetas de un mismo concepto. Mundo Científico, Mayo 2002.

TORRENTS, D., ZORZANO, A. y PALACÍN, M. Avances en Bioquímica. El gen de la LPI (intolerancia proteica familiar). Investigación y Ciencia, Mayo 2001.

EIGEN, M. Priones y encefalopatía esponjiforme bovina. Investigación y Ciencia, Jul. 2001.

COATES, C.J. Transformación de un mosquito. Investigación y Ciencia, Sep. 2000.

CHINCHETRU, M.A. Enfermedad de Huntington. Mecanismos responsables. Investigación y Ciencia, Ago. 2000.

FOURY, F. Genoma de levadura, enfermedades humanas. Mundo Científico, Mar. 1999.

TEMA 18. REPLICACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO

Existen tres modelos propuestos para el mecanismo de replicación del ADN bicatenario, según los cuales ésta podría ocurrir de forma **semiconservativa**, **conservativa** o **dispersiva**. El modelo de replicación semiconservativa se debe a Watson y Crick, quienes sugirieron que cada una de las dos cadenas del ADN podría servir de molde para la síntesis de su cadena complementaria. Diversas pruebas experimentales apoyan la validez de este modelo, tanto para el cromosoma bacteriano (experimentos de Meselson y Stahl y de Cairns), como para el eucariótico (experimentos de Taylor).

En general, la replicación del ADN procede de forma **bidireccional**. Mientras que en los cromosomas de bacterias y algunos virus existe un sitio único y fijo en la molécula para la iniciación de la replicación, denominado **origen de replicación**, en el cromosoma eucariótico existen múltiples sitios de iniciación. Cada segmento del genoma capaz de replicarse independientemente constituye un **replicón**. Las estructuras generadas durante el proceso de replicación dependen de si el sustrato es circular o lineal, y de si la replicación tiene lugar simultáneamente en una o en las dos cadenas. Las más comunes son las **estructuras q** en cromosomas bacterianos y plásmidos, y los **'ojales' de replicación** en cromosomas eucariotas.

Los ácidos nucleicos siempre se sintetizan desde el extremo 5' hacia el extremo 3'. La síntesis bidireccional de las dos cadenas hijas de ADN es llevada a cabo por las **ADN polimerasas**, las cuales presentan actividad polimerasa y exonucleasa. La síntesis de ADN tiene lugar mediante la elongación de un oligonucleótido de ARN denominado **cebador**. Dada la polaridad 5'→3' de este proceso, una de las dos cadenas se replica de forma continua (**cadena líder**), mientras que su complementaria lo hace de forma discontinua (**cadena retrasada**), generándose los llamados **fragmentos de Okazaki**. Dada la complejidad del proceso de replicación del ADN, la maquinaria responsable (**replisoma**) comprende numerosas enzimas adicionales a las ADN polimerasas, como son las **helicadas**, **primasas**, **girasas** y **ligasas**.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulo 8.

KLUG, capítulo 11.

LEWIN, capítulos 1, 12 y 13.

GRIFFITHS (2000), capítulo 4.

TAMARIN, capítulo 9.

PUERTAS, capítulo 20.

LACADENA, capítulo 3.

MORALES, J.C. Replicación del ADN. ¿Sobran los puentes de hidrógeno? Investigación y Ciencia, Ene. 2000.

DÍAZ OREJAS, R y ESPINOSA PADRÓN, M. Elementos extracromosómicos. Así empiezan a replicarse. Investigación y Ciencia, Jun. 1999.

ESSEVAZ-ROULET, B., BOCKELMANN, U. y HESLOT, F. La "cremallera" del DNA. Mundo Científico, Mar. 1999.

BLASCO, M.A. Telómeros, telomerasa e integridad genómica y somática. Investigación y Ciencia, Feb. 1999.

TEMA 19. EXPRESIÓN GÉNICA (I): TRANSCRIPCIÓN

En casi todos los organismos, el flujo de información genética tiene lugar unidireccionalmente del ADN al ARN y de éste a la proteína (**dogma central**). En virus cuyo material genético es ARN éste puede replicarse, y también puede sintetizarse ADN a partir del ARN en algunos organismos (**retrotranscripción** o **transcripción inversa**). La **expresión** de la información genética contenida en el ADN se lleva a cabo mediante dos etapas fundamentales: la **transcripción** y la **traducción**.

La transcripción es la síntesis de moléculas de ácido ribonucleico (ARN) utilizando como molde segmentos determinados de una de las dos cadenas del ADN, indicados por los **promotores**. Las moléculas de ARN que contienen la información para la síntesis de proteínas reciben el nombre de **ARN mensajeros (ARNm)**. Estas moléculas son muy heterogéneas, suelen ser metabólicamente inestables y con frecuencia se encuentran asociadas a los **ribosomas**, orgánulos citoplásmicos en los que tiene lugar la traducción. En procariotas, los ARNm suelen ser **policistrónicos**. Otros dos tipos de ARN son los **ARN ribosómicos (ARNr)** y los **ARN transferentes** o **de transferencia (ARNt)**, que constituyen la mayor parte del ARN total en las células y también participan en la síntesis de proteínas.

Las enzimas responsables de la transcripción se denominan **ARN polimerasas dependientes de ADN**, las cuales llevan a cabo la síntesis del ARN en dirección 5'→3'. En bacteriófagos existe una única ARN polimerasa monomérica, mientras en procariotas la ARN polimerasa es multimérica (estructura **a₂bb's**). En las células eucarióticas se encuentran tres ARN polimerasas distintas, distinguibles por los tipos de ARN que transcriben. La transcripción se realiza en tres fases: **iniciación**, **elongación** y **terminación**, existiendo determinados segmentos de ADN que actúan como **señales** de iniciación o terminación para las polimerasas.

Existen importantes diferencias a nivel transcripcional entre procariotas y eucariotas. En primer lugar, en bacterias es frecuente la síntesis de ARN mensajeros que contienen la información correspondiente a varios genes (**ARNm policistrónicos**), mientras en eucariotas los ARNm son **monocistrónicos** (un gen). En segundo lugar, la integridad de los genes es diferente en ambos tipos de organismos. Mientras en procariotas las regiones codificadoras de proteínas son continuas, en eucariotas existen regiones no codificadoras (**intrones**) que interrumpen las regiones codificadoras (**exones**) de proteínas. Ello implica que el producto directo de la transcripción en células eucarióticas, denominado **transcrito primario** o **pre-ARNm**, debe sufrir una serie de **modificaciones postranscripcionales** en el núcleo antes de convertirse en ARN maduro y funcional. Este **procesamiento** o **maduración** del ARNm implica, por una parte, la adición covalente de un grupo **7-metil-guanosina** a su extremo 5' y de una **cola de poli-A** a su extremo 3'. Por otra parte, implica la eliminación de los intrones y el empalme de los exones. El ARNm maduro es finalmente exportado al citoplasma, donde tiene lugar su traducción por los ribosomas.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulos 1 y 10.
- KLUG, capítulo 12.
- TAMARIN, capítulo 10.
- LEWIN, capítulos 1, 2, 5 y 9.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 3.
- PUERTAS, capítulos 29 y 31.
- LACADENA, capítulo 3.

TEMA 20. EXPRESIÓN GÉNICA (II): TRADUCCIÓN

El flujo de información genética desde ARNm a proteína requiere una **traducción** de la información contenida en los ácidos nucleicos para sintetizar una proteína. Este proceso tiene lugar en los **ribosomas**, orgánulos constituidos por dos subunidades formadas por **ARNr** y **proteínas ribosómicas**. Los ribosomas de procariotas y eucariotas se distinguen por el número de moléculas que los componen, así como por sus coeficientes de sedimentación, de **70S (30+50S)** en procariotas y de **80S (40S+60S)** en eucariotas. Para la traducción, los ribosomas se unen al **ARNm**, cuya secuencia de nucleótidos determina, en dirección 5'→3', la secuencia de aminoácidos del polipéptido producto del gen correspondiente. Mientras los ARNr son componentes estructurales de los ribosomas, los **ARNt** actúan como adaptadores entre los aminoácidos y el ARNm durante la síntesis de proteínas. Existen distintas clases de ARNt, de tamaño y estructura secundaria muy similares, aunque son distinguibles por su secuencia de nucleótidos y por el aminoácido específico al que se unen.

En bacterias, la transcripción y la traducción son procesos simultáneos, de forma que a los ARNm que están siendo transcritos se asocian inmediatamente numerosos ribosomas que llevan a cabo su lectura (**polirribosomas**). En las células eucarióticas, aunque también existen polirribosomas, ambos procesos se encuentran separados en el espacio y en el tiempo, teniendo lugar la transcripción en el núcleo y la traducción en el citoplasma. Se conocen tres etapas: **iniciación**, **elongación** y **terminación**, en la síntesis de un polipéptido, la cual tiene lugar desde su extremo amino hacia el carboxilo. Cada molécula de ARNt se une covalentemente a un aminoácido determinado y reconoce un grupo de tres nucleótidos (**codón**) en el ARNm, utilizando para ello una secuencia complementaria en su propia molécula (**anticodón**), también de tres nucleótidos. Los **codones de iniciación** (AUG) y **terminación** (UAG, UAA o UGA) en el ARNm señalan el comienzo y fin de la síntesis de la cadena polipeptídica, respectivamente. Los codones de terminación no tienen un ARNt correspondiente, pero son reconocidos por **factores de terminación** que promueven el fin de la síntesis del polipéptido. Este, tras ser sintetizado, con frecuencia debe sufrir una serie de **modificaciones post-traduccionales** antes de desempeñar su correspondiente función en la célula.

Un paso decisivo para la comprensión del proceso de síntesis de las proteínas fue el desciframiento del **código genético**, que permite traducir el lenguaje de nucleótidos (en el ARNm) al lenguaje de aminoácidos (en la proteína). Algunas características del código son su **degeneración** o redundancia, la ausencia de solapamiento en la lectura, y que grupos de tres nucleótidos (codones) especifican un aminoácido. La degeneración del código se debe en parte a que entre la tercera base de un codón y la primera del anticodón se suele dar un apareamiento incorrecto o '**tambaleo**'. El código genético es **casi universal**, habiéndose encontrado variantes del mismo en algunas bacterias, protozoos y orgánulos citoplásmicos.

Bibliografía

KLUG, capítulo 12 y 13.

TAMARIN, capítulo 11.

GRIFFITHS (2002), capítulo 10.

LEWIN, capítulos 5, 6 y 7.

GRIFFITHS (2000), capítulo 3.

PUERTAS, capítulos 27 y 28.

LACADENA, capítulo 5.

FREELAND, S.J. y HURST, L.D. La evolución codificada. Investigación y Ciencia, Jun. 2004.

TEMA 21. MUTACIONES GÉNICAS

La **mutación** es un cambio en la secuencia de un segmento de ADN. Modifica el genotipo de un individuo y en ocasiones también el fenotipo, constituyendo la fuente de variabilidad genética necesaria para la evolución. La **prueba de fluctuación** de Luria y Delbrück y los experimentos de réplica en placas de los Lederberg demostraron que la mutación ocurre al azar y es preexistente a la selección.

Las mutaciones pueden afectar a uno o varios nucleótidos de un gen determinado (**mutaciones génicas**) o a segmentos cromosómicos enteros (**mutaciones cromosómicas**). Las mutaciones génicas pueden clasificarse atendiendo a distintos criterios: según su origen (**espontáneas** e **inducidas**), según el tipo de células afectadas (**germinales** y **somáticas**), según el tipo de alteración producida en el ADN (**cambios de base**, **inserciones** y **deleciones**), y según las consecuencias sobre el producto génico (**silenciosas**, **cambios de sentido**, **sin sentido**, **desfases** y **reguladoras**).

Las mutaciones pueden ocurrir espontáneamente por error durante la replicación del ADN, por fuentes de energía naturales, o inducidas por **elementos transponibles**. En el ADN ocurren de forma natural alteraciones en las bases (**despurinización**, **desaminación**, **cambios tautoméricos**, **daños oxidativos**, etc.) que originan sustituciones de las mismas durante la replicación del ADN. Las radiaciones de alta energía, por otra parte, producen la **ionización** de bases nitrogenadas (radiaciones ionizantes) o la formación de **dímeros de pirimidina** (radiación ultravioleta).

La **frecuencia de mutación** espontánea es generalmente baja, por lo que es necesaria la utilización en el laboratorio de determinados agentes físicos o químicos (**mutágenos**) que inducen mutaciones relativamente específicas con cierta frecuencia. Existe una gran diversidad de mutágenos químicos, pudiendo éstos producir **sustituciones** de bases nitrogenadas (análogos de bases), **modificaciones** químicas de bases (agentes alquilantes e intercalantes, ácido nitroso, hidroxilamina) o **lesiones** en las bases (aflatoxina y otros).

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulos 15 y 16.

GRIFFITHS (2000), capítulo 7.

KLUG, capítulo 14.

TAMARIN, capítulo 16.

PUERTAS, capítulos 7, 8 y 21.

LEWIN, capítulo 1.

LACADENA, capítulo 6.

GIBBS, W.W. Las raíces del cáncer. Investigación y Ciencia, Sep. 2003.

CAPETILLO, O.F. Inestabilidad genómica. Sus causas. Investigación y Ciencia, Ene. 2003.

BAQUERO, F., BLÁZQUEZ, J. y MARTÍNEZ, J.L. Mutación y resistencia a los antibióticos. Inv. y Ciencia, Dic. 2002.

NICOLAU, K.C. y BODDY, C.N.C. Desarrollo de resistencias contra los antibióticos. Investig. y Ciencia, Jul. 2001.

DAY, C. Los daños colaterales de las radiaciones alfa. Mundo Científico, Feb. 2000.

RAMÍREZ SOLÍS, R. Avances en Genética: Mutación específica de genes en el ratón. Invest. y Ciencia, Mayo 1999.

TEMA 22. REVERSIÓN Y SUPRESIÓN

El efecto de una mutación génica puede revertirse por una segunda mutación en el mismo gen que restaura la secuencia original del ADN, en cuyo caso se habla de **reversión exacta** o **retromutación**, o la secuencia original de la proteína, en cuyo caso se habla de **reversión equivalente**. Aunque la tasa de reversión es generalmente mucho más baja que la tasa de mutación, existen sistemas directos de selección que permiten detectar, por ejemplo, la reversión de una auxotrofia a una prototrofia. El **análisis de reversión** de una mutación puede aportar información sobre la naturaleza de esta última o sobre la acción de un mutágeno. El **test de Ames** es un bioensayo que indica la mutagenicidad de un compuesto determinado, permitiendo la detección de carcinógenos. Este ensayo se basa en la utilización de estirpes de *Salmonella* portadoras de mutaciones de auxotrofia para la histidina que revierten por distintos mecanismos moleculares.

La mutación restauradora del fenotipo silvestre puede residir en otro sitio distinto del mismo gen, fenómeno denominado **supresión intragénica**, o bien en otro gen diferente, fenómeno denominado **supresión intergénica**. Así, se llama **gen supresor** al alelo mutante de un gen que elimina el efecto fenotípico de una mutación ocurrida en otro gen, dando lugar a un fenotipo normal. La existencia de genes supresores puede dar lugar a proporciones fenotípicas alteradas en cruzamientos dihíbridos, que pueden confundirse con epistasias. Es frecuente que el gen supresor codifique un ARNt mutante en que se halla alterado el reconocimiento codón-anticodón. Cabe distinguir en este caso **supresores de cambio de sentido, sin sentido y de desfase**. Otros genes que originan estos fenómenos y que no codifican ARNt son los **supresores fisiológicos** y los **supresores de interacciones proteicas**.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulos 4, 10, 15 y 16.
- GRIFFITHS (2000), capítulos 6 y 7.
- KLUG, capítulos 7 y 14.
- TAMARIN, capítulo 16.
- PUERTAS, capítulos 7, 21 y 28.
- LEWIN, capítulo 1.
- LACADENA, capítulo 6.

TEMA 23. RECOMBINACIÓN Y REPARACIÓN DEL ADN

Junto con la mutación, la **recombinación** es la mayor fuente de la variabilidad genética existente, es necesaria para la evolución y ocurre en la mayoría de los organismos. Consiste en un intercambio físico de segmentos entre moléculas de ADN, y está mediada por enzimas. La recombinación **generalizada** u **homóloga** implica un intercambio entre dos segmentos homólogos cualesquiera de ADN. La recombinación **especializada** o **específica de sitio** afecta a secuencias determinadas de ADN. La **transposición**, por otra parte, permite que ciertos elementos de ADN cambien su localización cromosómica.

Dos moléculas de ADN homólogo se ponen en contacto en diversas situaciones (diploidía, diploidía parcial, heterocariosis, infección viral múltiple, etc.), pudiendo tener lugar una **rotura** y **reunión** entre cadenas. El intercambio de segmentos de ADN que tiene lugar durante la recombinación homóloga es precisa y no supone pérdida de información genética. La recombinación homóloga es un proceso complejo mediado por una multitud de enzimas, como es el caso de la proteína **RecA** en *E. coli*, además de endonucleasas, polimerasas, ligasas, topoisomerasas, etc. El **modelo de recombinación** de Holliday (más tarde refinado por Meselson y Radding) permite dar una visión de los mecanismos responsables de la recombinación a nivel molecular y de la actuación de las enzimas implicadas. Por otra parte, la recombinación específica de sitio tiene lugar, por ejemplo, durante la **integración** del fago λ en el cromosoma de *E. coli* y su posterior **escisión**, así como en el control del **cambio de fase del flagelo** en *Salmonella*. Estos procesos requieren la participación de enzimas específicas de cada uno de ellos.

Se conocen en procariontes diversos mecanismos de **reparación** de los daños mutacionales ocurridos en el ADN, como es el caso de la **reparación directa**. Los dímeros de pirimidina, inducidos por la radiación ultravioleta, son reparados por un mecanismo directo específico conocido como **fotorreactivación**, mientras que las **alquil transferasas** eliminan bases metiladas y etiladas. Un mecanismo más general es el de **reparación por escisión**, en el que intervienen diversas actividades enzimáticas y que se complementa con sistemas de escisión específicos basados en la acción de las **ADN glucosilasas** y **endonucleasas AP**. Aquellas lesiones que no han sido reparadas antes de la replicación del ADN, lo son después por los sistemas de **reparación post-replicativa**, en los que intervienen en *E. coli* la proteína **RecA** y otras enzimas. Éstos incluyen, entre otros, la **reparación por recombinación**, por un lado, y la **respuesta SOS**, por otro. Esta última tiene lugar en la célula de forma fisiológica frente a una situación de emergencia, como puede ser la presencia de daños en el ADN que bloquean su replicación y, aunque evita la muerte celular, es altamente mutagénica.

La inactivación de genes codificadores de proteínas que participan en la reparación del ADN provoca que la tasa de mutación sea más elevada de lo normal, como es el caso de los **genes mutadores** en *E. coli*. Existen enfermedades humanas causadas por mutaciones en este tipo de genes, como son la xeroderma pigmentosum, el síndrome de Bloom, la propensión a padecer varios tipos de cáncer, etc.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulos 16 y 19.
 GRIFFITHS (2000), capítulos 5 y 7.
 TAMARIN, capítulos 13 y 16.
 LEWIN, capítulos 1 y 14.
 KLUG, capítulos 11 y 14.
 PUERTAS, capítulo 21.
 LACADENA, capítulo 6.

AGUILERA, A. La recombinación homóloga del ADN. Investigación y Ciencia, Jul. 2002.
 TERCERO, J. y DIFFLEY, J.F.X. ADN dañado. Regulación de la replicación cromosómica. Inv. y Ciencia, Jun. 2002.
 COLL, M. Cristalografía de ADN. El cruce Holliday. Investigación y Ciencia, Jun. 2001.

TEMA 24. ELEMENTOS TRANSPONIBLES

Los **elementos genéticos transponibles** son segmentos de ADN que se pueden desplazar de una posición a otra en el genoma de un organismo, mediante mecanismos de corte y unión. Aunque fueron descubiertos por McClintock y Rhoades en el maíz, posteriormente se ha demostrado su existencia en una gran variedad de organismos. En bacterias, las **secuencias de inserción** son más sencillas, mientras que los **transposones compuestos** portan normalmente genes de resistencia a antibióticos. El **fago Mu** emplea mecanismos de transposición para replicarse. Estos elementos pueden transponerse **replicativamente** o **conservativamente**, y su transposición está catalizada por **transposasas**, que son enzimas codificadas por el propio ADN del elemento transponible.

En eucariotas se conocen también numerosos elementos transponibles, como son los **elementos Ty** en levaduras, los **elementos copia** y **P** en *Drosophila* (responsables de la **disgénesis híbrida**) y los **elementos controladores** en el maíz, entre otros. Ciertas secuencias moderadamente repetitivas muy abundantes en el genoma humano, denominadas **SINs** y **LINEs**, tienen probablemente su origen en elementos transponibles. Muchos de estos elementos eucarióticos se transponen mediante un mecanismo de retrotranscripción y reciben el nombre de **retrotransposones**, presentando en numerosos casos, aunque no en todos, una estructura similar a la de los **retrovirus**.

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulos 3 y 20.

KLUG, capítulo 14.

GRIFFITHS (2000), capítulo 13.

LEWIN, capítulos 15 y 16.

TAMARIN, capítulos 13 y 15.

PUERTAS, capítulo 22.

VALDÉS LÓPEZ, V. *et al.* Evolución genómica. Aparición y divergencia de retropseudogenes. Investigación y Ciencia, Mayo 2004.

DI BISCEGLIE, A.M. y BACON, B.R. Hepatitis C. Investigación y Ciencia, Dic. 1999.

TRIEU-CUOT, P. y POYART, C. Visita con guía al arsenal bacteriano. Mundo Científico, Ene. 1999.

LAVER, G.W., BISCHOFBERGER, N. y WEBSTER, R. Desarme de los virus de la gripe. Inv. y Ciencia, Mar. 1999.

TEMA 25. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN PROCARIOTAS Y BACTERIÓFAGOS

La expresión de la información genética está regulada por diversos sistemas de control: cada gen debe presentar unos niveles de expresión adecuados en cada momento, que varían dependiendo de las condiciones ambientales y de las necesidades metabólicas del organismo.

El modelo del **operón** bacteriano de Jacob y Monod fue el primer mecanismo descrito de **regulación coordinada** de la expresión de varios genes implicados en una ruta metabólica. El **operón lac** comprende tres genes relacionados con la utilización de la lactosa (**genes estructurales**), adyacentes en el cromosoma bacteriano y que se transcriben, a partir de un **promotor** común, en una sola molécula de **ARNm policistrónico**. En ausencia de lactosa, la proteína codificada por un cuarto gen (**gen regulador**, de actuación en **trans**) se une a una región específica de ADN (**operador**, de actuación en **cis**) contigua al promotor y bloquea la transcripción de los genes estructurales. La lactosa (**efector**) se une a la proteína reguladora, cambia la conformación tridimensional de la misma y desbloquea la transcripción de los genes estructurales, teniendo lugar así una síntesis regulada de los productos de los genes estructurales. El modelo del operón explica el hecho de que determinadas mutaciones den lugar, bien a una **síntesis constitutiva**, bien a la ausencia de síntesis de los productos de los tres genes estructurales simultáneamente.

Según el efecto de las moléculas efectoras (**inductores** o **corepresores**) sobre la expresión génica, los operones pueden ser **inducibles** o **reprimibles**. Según la naturaleza funcional de las proteínas reguladoras (**activadores** o **represores**), los operones pueden ser **de control positivo** o **negativo**. Mientras el operón lac constituye un buen ejemplo de sistema inducible de control negativo, el operón **trp** (síntesis de triptófano) lo es de sistema reprimible de control negativo. En contraste, el operón **ara** (utilización de arabinosa) es inducible y se halla sometido tanto a control positivo como negativo.

Es frecuente que un mismo operón esté sujeto a más de un sistema de regulación. Éste es el caso del operón *lac* y de otros operones relacionados (*ara*, *gal*, etc.), a cuyos sistemas específicos de control se superpone un sistema de regulación más general (**represión catabólica**), ejercido por la proteína activadora **CAP**. El conjunto de operones modulados por una misma proteína reguladora recibe el nombre de **regulón**.

Aunque la regulación de la expresión génica en procariotas se realiza fundamentalmente a nivel de la **iniciación de la transcripción**, existen numerosos sistemas en los que el control se ejerce sobre la **terminación** de la transcripción ya iniciada. Un buen ejemplo lo constituye el fenómeno de **atenuación** en los operones *trp* e *his*.

El ciclo de vida del fago λ , con su alternativa **lisis-lisogenia**, proporciona un sistema básico para la comprensión de los mecanismos responsables de la regulación de la expresión génica en el tiempo y la toma de decisiones alternativas. Ciclo lítico y lisogenia se establecen, respectivamente, mediante la actuación de las proteínas reguladoras **Cro** y el **repressor de I**, cuya expresión génica es mutuamente excluyente.

Bibliografía

- GRIFFITHS (2002), capítulo 11.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 14.
- LEWIN, capítulos 10 y 11.
- KLUG, capítulo 18.
- TAMARIN, capítulo 13.
- PUERTAS, capítulos 29 y 30.
- LACADENA, capítulo 15.

TEMA 26. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EUCARIOTAS

Aunque muchos de los mecanismos básicos de control de la expresión génica son comunes a procariotas y eucariotas, existe una mayor complejidad en eucariotas respecto a las **señales** moleculares y los **niveles** de regulación. Esta puede llevarse a cabo a nivel de estructura del ADN, a nivel transcripcional y a nivel post-transcripcional.

La **regulación a nivel de estructura del ADN** se basa, en primer lugar, en el grado de empaquetamiento de la cromatina. Existen así, regiones cromosómicas de baja compactación, que constituyen la **euromatina**, junto a regiones densamente empaquetadas, que son transcripcionalmente inactivas y constituyen la **heterocromatina**. Ello se refleja en una correlación inversa entre la actividad génica de determinadas regiones del ADN y su **grado de empaquetamiento**. Asimismo, existe una correlación inversa entre el **grado de metilación** del ADN y su actividad transcripcional. Por último, la **topología** del ADN puede facilitar o dificultar la expresión génica.

La **regulación a nivel transcripcional** constituye el principal punto de control de la expresión génica también en eucariotas, y se ejerce principalmente a nivel de iniciación de la transcripción. Los ARNm son sintetizados por la ARN polimerasa II, cuya actividad está sujeta a dos tipos de elementos reguladores de ADN de actuación en *cis*: proximales (**promotor**) y distales (**intensificadores** y **silenciadores**). Los **factores de transcripción** son elementos proteicos que actúan en *trans*, y pueden ser de dos tipos: **generales**, que contactan con la ARN polimerasa y son imprescindibles para la iniciación, o **específicos**, que se unen a los elementos reguladores de ADN de determinados genes y modulan positiva (**activadores**) o negativamente (**represores**) la tasa de iniciación de la transcripción. También pueden existir proteínas adaptadoras (**coactivadores** y **correpresores**) que actúan como puente entre los factores de transcripción y la maquinaria transcripcional.

La **regulación a nivel post-transcripcional** se lleva a cabo, en primer lugar, a nivel de procesamiento o maduración del ARNm, la cual implica, además de las modificaciones covalentes de sus extremos 5' y 3', la eliminación de los **intrones** y el empalme de los **exones**. Este proceso de corte y unión es llevado a cabo en el núcleo por el complejo ribonucleoproteico denominado **madurosoma** (o '**espliceosoma**'), o bien autocatalíticamente por el propio ARN. El **procesamiento alternativo** del ARNm eucariota permite en numerosos casos la generación de proteínas distintas a partir de un mismo gen. En segundo lugar, la estabilidad del ARNm en el citoplasma puede encontrarse regulada por hormonas, por su producto proteico o por otros factores. En tercer lugar, puede encontrarse regulada la traducibilidad del ARNm (**regulación traduccional**) y también la actividad de la proteína una vez sintetizada (**regulación post-traduccional**).

Bibliografía

KLUG, capítulos 12 y 19.

GRIFFITHS (2002), capítulos 10 y 11.

LEWIN, capítulos 20 y 22.

TAMARIN, capítulos 10 y 15.

GRIFFITHS (2000), capítulos 3 y 14.

PUERTAS, capítulo 31.

LLAVE, C. MicroARN. Investigación y Ciencia, Jul. 2004.

GIBBS, W.W. El nacimiento de la epigenética. Investigación y Ciencia, Abr. 2004.

GIBBS, W.W. El genoma oculto. Investigación y Ciencia, Ene. 2004.

LAU, N.C. y BARTEL, D.P. Interferencia de ARN. Investigación y Ciencia, Oct. 2003.

CARRERA, A.C. y ÁLVAREZ, B. Ciclo celular. Factores de transcripción Forkhead y mitosis. Investigación y Ciencia, Mayo 2003.

ALTABELLA, T. y TIBURCIO, A.F. Reguladores del crecimiento vegetal. Investigación y Ciencia, Mar. 2001.

NAVAS HERNÁNDEZ, M.A. Regulación génica. Factores nucleares hepatocíticos. Investigación y Ciencia, Dic. 2000.

SZYF, M. El enzima que controla el silencio de los genes. Mundo Científico, Dic. 1999.

Genética de Poblaciones y Evolución

TEMA 27. ESTRUCTURA GENÉTICA DE LAS POBLACIONES

Desde el punto de vista genético, una **población** se define como un grupo de individuos de la misma especie que viven en un mismo territorio y que potencial o realmente se reproducen sexualmente entre sí, compartiendo por tanto un **acervo genético** común.

Los individuos pertenecientes a una misma población son cuantitativa y cualitativamente diferentes unos de otros. La existencia de **variabilidad** (o **variación**) **genética** intra- e interpoblacional constituye la base de la **teoría de la evolución** de Darwin. El objetivo de la **Genética de Poblaciones** es describir y explicar la estructura genética de las poblaciones y predecir su curso de cambio a través de las generaciones, descifrando para ello los mecanismos de operación de los distintos factores que posibilitan la evolución, así como las interacciones entre dichos factores y sus efectos.

Las técnicas electroforéticas, que detectan variabilidades a nivel proteico o de secuencia de ADN, han permitido reconocer en las poblaciones naturales un alto grado de **polimorfismo genético**, o existencia de varios alelos para un mismo gen. Una población genéticamente polimórfica puede describirse mediante las **frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas**. Adicionalmente, dos parámetros permiten medir el grado de polimorfismo genético de una población: la **proporción de genes polimórficos** y la **heterocigosidad**. A la hora de cuantificar el polimorfismo genético, puede distinguirse entre polimorfismo morfológico, proteico, inmunológico, cromosómico y a nivel de ADN. Por otra parte, puede cuantificarse en una población la **heterocigosidad media por gen o por individuo**. En las poblaciones naturales, ambos valores son relativamente altos, lo cual representa un elevado potencial evolutivo.

La fuente original de la variabilidad genética de las poblaciones es la **mutación**, la cual ocurre de forma aleatoria y con carácter preadaptativo. Los fenómenos de recombinación derivados de la reproducción sexual potencian esta variabilidad original, y diversos factores (**tipo de apareamiento, selección, deriva genética, migración**, etc.) determinan su curso a lo largo de las generaciones sucesivas (evolución).

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulo 24.

GRIFFITHS (2000), capítulo 17.

KLUG, capítulo 24.

FONTDEVILA, capítulos 1, 2 y 9.

PUERTAS, capítulo 34.

TAMARIN, capítulo 19.

LEWIN, capítulo 2.

BAMSHAD, M.J. y OLSON, S.E. ¿Existen las razas? Investigación y Ciencia, Feb. 2004.

LUQUE, T., REDONDO, S., CASTILLO, J. y FIGUEROA, E. Herramientas taxonómicas. Marcadores genéticos. Investigación y Ciencia, Abr. 2003.

TEMA 28. EL EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG Y LOS SISTEMAS DE APAREAMIENTO

La evolución puede entenderse como una sucesión de cambios en las frecuencias alélicas de una población. En el análisis de estos cambios ha tenido una importancia fundamental el modelo establecido por Hardy y Weinberg.

El modelo de Hardy-Weinberg establece que en una situación ideal (población en **panmixia**, con un número infinito de individuos, y en ausencia de mutación, selección y migración), las frecuencias alélicas y genotípicas permanecen invariables de generación en generación (**equilibrio Hardy-Weinberg**). Para el caso de un gen autosómico con dos alelos (A y a), las frecuencias genotípicas esperadas corresponden a los valores p^2 (AA), $2pq$ (Aa) y q^2 (aa), siendo p y q las frecuencias de los alelos A y a , respectivamente.

Cuando una población no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg para los diferentes alelos de un gen autosómico, el equilibrio se alcanza en una sola generación de cruzamientos al azar. En el caso de los genes ligados al sexo, si la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg las frecuencias genotípicas deben ser idénticas en ambos sexos. Sin embargo, si éstas son distintas, el equilibrio se alcanza en condiciones de panmixia al cabo de varias generaciones de fluctuación de las frecuencias alélicas. El modelo de Hardy-Weinberg puede extenderse fácilmente al caso de un gen con más de dos alelos. Las frecuencias genotípicas esperadas corresponden al desarrollo de la expresión $(p+q+r+\dots+n)^2$, donde p, q, r, \dots, n son las frecuencias de los alelos $A_1, A_2, A_3, \dots, A_n$.

En las poblaciones naturales se encuentran algunos casos (grupos sanguíneos humanos, por ej.) en los que puede fácilmente comprobarse, mediante el correspondiente **test χ^2** , la existencia de una situación de equilibrio de Hardy-Weinberg. Sin embargo, el apareamiento al azar en poblaciones grandes es una situación ideal que no siempre se observa en la realidad. Factores como la movilidad limitada de los individuos o de sus gametos determinan la división de una población numerosa en subpoblaciones menores más o menos cerradas con respecto a la reproducción. En estas subpoblaciones se observa el fenómeno denominado **consanguinidad** o **endogamia**, según el cual el emparejamiento tiene lugar con frecuencia entre individuos con un cierto grado de parentesco familiar. Se define el **coeficiente de consanguinidad** para un individuo determinado como la probabilidad de que sea homocigoto idéntico para un gen determinado (es decir, que haya recibido dos copias de un mismo alelo ancestral, presente en un antepasado común de sus progenitores).

La consanguinidad, aunque no afecta a las frecuencias alélicas, tiene como consecuencia un incremento de la proporción de individuos homocigotos y la disminución correspondiente de heterocigotos. El aumento de homocigosis por endogamia afecta también a posibles alelos deletéreos recesivos, lo que explica en algunos casos el fenómeno conocido como **depresión por consanguinidad**. El efecto de ésta puede verse contrarrestado al cruzar dos líneas independientes que sean altamente consanguíneas. Los híbridos resultantes muestran un aumento en su aptitud biológica conocido como **vigor híbrido** o **heterosis**, fenómeno de gran importancia práctica en la mejora genética de plantas y animales de interés económico.

Bibliografía

- KLUG, capítulo 24.
- TAMARIN, capítulo 19.
- FONTDEVILA, capítulos 3 y 8.
- PUERTAS, capítulos 34 y 36.
- GRIFFITHS (2002), capítulo 24.
- GRIFFITHS (2000), capítulo 17.
- LACADENA, capítulo 17.

TEMA 29. MUTACIÓN, MIGRACIÓN, SELECCIÓN Y DERIVA GENÉTICA

El equilibrio Hardy-Weinberg de las poblaciones requiere una situación ideal, que no siempre se da en la Naturaleza, dado que las frecuencias alélicas en las poblaciones pueden cambiar constantemente. La **mutación** provoca cambios en las frecuencias alélicas con independencia de si dichos cambios aumentan o disminuyen la adaptación de los organismos. Su efecto más importante es el aumento de la variabilidad genética, aunque el cambio en las frecuencias alélicas debido a la mutación ocurre a una velocidad muy baja. En el caso de **mutaciones reversibles** se alcanza un equilibrio en el que las frecuencias alélicas finales dependen de las tasas de mutación en uno y otro sentido, y no de las frecuencias alélicas originales.

Una forma adicional de añadir nuevos alelos al acervo genético de una población es mediante el flujo de genes que supone la incorporación de individuos procedentes de otras poblaciones (**migración**). Este fenómeno puede producir cambios notables en las frecuencias alélicas, dependiendo de las diferencias genéticas entre la población inmigrante y la indígena, y de la relación entre el número de individuos de ambas poblaciones. La distribución de frecuencias alélicas en diferentes poblaciones humanas permite establecer la existencia y dirección de antiguos movimientos migratorios, así como estimar el grado de intercambio genético entre poblaciones.

La **selección**, el agente evolutivo más importante en general, se produce cuando los individuos con distinto genotipo tienen aptitudes reproductoras diferentes. La **eficacia biológica** es una medida del éxito reproductivo de un fenotipo determinado. La eficacia biológica puede estar disminuida por una serie de factores, que sumados constituyen el **coeficiente de selección**. La **selección natural** permite explicar la naturaleza adaptativa y altamente organizada de los seres vivos. Al favorecer la adaptación de éstos a diferentes modos de vida, la selección también explica la diversidad de los organismos.

En el caso sencillo de un gen con dos alelos, puede predecirse matemáticamente la evolución de las frecuencias alélicas, existiendo distintos **modelos de selección** de acuerdo con el fenotipo o alelo seleccionado a favor o en contra. La selección contra uno de los dos homocigotos lleva a la desaparición del alelo deletéreo correspondiente de forma asintótica, y a la **fijación** en la población del alelo no contraseleccionado. Sin embargo, la selección contra un alelo desfavorable puede verse compensada por la mutación, de forma que aquél no desaparece de la población (**equilibrio selección-mutación**). En el caso de la selección contra los dos homocigotos, se establece un equilibrio en el que las frecuencias alélicas finales dependen de la relación entre los coeficientes de selección contra cada homocigoto. Esta situación de **superdominancia** puede explicar la existencia de polimorfismos genéticos estables en las poblaciones. Finalmente, la selección en contra del heterocigoto puede conducir a la fijación del alelo predominante en la población.

En poblaciones pequeñas puede ocurrir que, por fluctuación al azar, los alelos destinados a constituir la siguiente generación no sean una muestra representativa de la población. Este fenómeno, denominado **deriva genética**, provoca cambios no dirigidos de las frecuencias alélicas, y lleva a la fijación y pérdida de alelos con independencia de su valor selectivo. Una situación similar se observa en poblaciones relativamente numerosas en la actualidad, que fueron constituidas inicialmente por pocos individuos (**efecto fundador**), o que sufrieron una reducción drástica de su tamaño en algún período de su historia (**cuellos de botella**).

Bibliografía

GRIFFITHS (2002), capítulos 24 y 26.

GRIFFITHS (2000), capítulo 17.

TAMARIN, capítulo 20.

KLUG, capítulo 24.

FONTDEVILA, capítulos 1, 4, 5, 7, 9 y 10.

PUERTAS, capítulos 37 y 38.

ALCALDE, M. Evolución molecular dirigida. Investigación y Ciencia, Nov. 2003.

DELGADO BLANCO, E., THOMSON, N.N., OKATSU, T. y NÁJERA MORRONGO, R. La evolución del virus del SIDA. Mundo Científico, Mar. 2003.

BOSCH, E., CALAFELL, F., PLAZA, S., PÉREZ-LEZAUN, A., COMAS, D y BERTRANPETIT, J. Genética e historia de las poblaciones del norte de África y la península ibérica. Investigación y Ciencia, Feb. 2003.

ELENA, S.F. Evolución y adaptación de los virus de ARN. Investigación y Ciencia, Oct. 2002.

BULL, J. y LEVIN, B. Los ratones no son cajas de Petri. Mundo Científico, Sep. 2000.

PENA, S.D.J. y SANTOS, F.R. Origen de los amerindios. Investigación y Ciencia, Ago. 2000.

ROSE, M.R. ¿Podemos retardar el envejecimiento? Investigación y Ciencia, Ene. 2000.

TEMA 30. ESPECIACIÓN Y EVOLUCIÓN

La definición moderna de **especie** consiste en un conjunto de individuos que potencialmente pueden cruzarse entre sí para producir descendencia fértil. Según una definición antigua de especie, se trata de un grupo de individuos que comparten ciertas características morfológicas determinadas, o fenotipos.

La **evolución** de las especies supone que toda especie actual proviene de una especie anterior en el tiempo, concepto anterior a la teoría de la evolución de Darwin. Ésta se basa en tres principios fundamentales: la **variabilidad**, el **exceso de descendientes** y la **supervivencia** del más apto. Dado que la mutación es la principal fuente de variabilidad junto con la recombinación, el resultado de la evolución es impredecible. Existen dos formas de **especiación**, o formación de especies nuevas: la **anagénesis**, o evolución dentro de un linaje único (**evolución filética**), y la **cladogénesis**, o subdivisión de un linaje evolutivo en dos o más linajes distintos (**especiación verdadera**).

El mecanismo evolutivo más poderoso parece ser la selección natural, aunque la deriva génica puede ser un factor importante en muchos casos. Diversos **mecanismos de aislamiento reproductivo** evitan el flujo genético entre las subpoblaciones: los mecanismos **prezigóticos** impiden el apareamiento o la fecundación, y los mecanismos **postzigóticos** reducen la eficacia biológica de los híbridos. Las barreras de aislamiento pueden originarse de diferentes formas, definiendo **mecanismos de especiación** diferentes. El más simple es el de especiación **alopátrica**, donde una barrera física divide a las poblaciones. Posteriormente, se ha descubierto la existencia de especiación **parapátrica**, cuando una subpoblación ocupa un nuevo nicho, y de especiación **simpátrica**, cuando un polimorfismo dentro de una misma región geográfica origina una subpoblación dentro de una población mayor. El resultado final de estos procesos es la cladogénesis.

Darwin supuso que la especiación era un proceso gradual, resultado de la acumulación de numerosos cambios infinitesimales (**gradualismo filético**). En contraposición, y basándose en los registros fósiles, Eldredge y Gould han postulado que la especiación es un proceso rápido, al que siguen largos períodos donde no hay cambio evolutivo (**equilibrio interrumpido o puntuado**). La controversia sobre la tasa de especiación continúa hoy en día entre los biólogos evolutivos.

Tradicionalmente, los polimorfismos de las poblaciones se habían explicado en base a la superioridad del heterocigoto. Lewontin y Hubby, junto a otros investigadores posteriores, establecieron que las poblaciones son altamente polimórficas para un gran número de caracteres moleculares. Este hecho llevó a Kimura a enunciar su **teoría neutralista**, que afirma que las mayoría de las mutaciones no afectan a la eficacia biológica de los individuos, sino que son neutras: la mutación y la deriva genética imponen aleatoriamente unos alelos sobre otros. La corriente **seleccionista**, que supone que cualquier mutación tiene un efecto mayor o menor sobre la eficacia biológica, reaccionó fuertemente, constituyendo éste un importante tema de debate aún en la actualidad.

En el terreno de la **Sociobiología**, que defiende que la conducta social se encuentra bajo control genético, la teoría del **altruismo** de Hamilton revolucionó la idea de la evolución del comportamiento en animales, al enunciar que el altruismo hacia los parientes es una forma de proteger los genes del propio individuo. A partir de estas ideas, Dawkins desarrolló su teoría del **gen egoísta**, que presenta los seres vivos como máquinas cuya única función es la de replicar sus genes, con lo que la selección natural estaría establecida a nivel del gen.

Bibliografía

TAMARIN, capítulo 21.

KLUG, capítulo 25.

GRIFFITHS (2002), capítulo 26.

FONTDEVILA, capítulos 1, 7 y 9.

PUERTAS, capítulos 38 y 39.

GRIFFITHS (2000), capítulo 17.

LACADENA, capítulo 17.

LEWIN, capítulo 4.

MACHADO, C.A. Altruismo. ¿Se cumple la regla de Hamilton? Investigación y Ciencia, Nov. 2003.

GOMIS, A. y JOSA, J. Imágenes de la polémica darwinista en España. Mundo Científico, Abr. 2002.

LOSOS, J.B. Evolución de los lagartos del Caribe. Investigación y Ciencia, Mayo 2001.

PREVOSTI, A. y SERRA, L. La evolución biológica, su ritmo y predicción. Investigación y Ciencia, Dic. 2000.

BLACKMORE, S. El poder de los memes. Investigación y Ciencia, Dic. 2000.

GROSS, M. El doble juego de una proteína. Mundo Científico, Sep. 1999.

WONG, K. El origen africano de la humanidad, ¿una teoría anticuada?. Investigación y Ciencia, Sep. 1999.

DOSSIER. La historia de la vida. Mundo Científico, Mayo 1999.

CHALINE, J. y MARCHAUD, D. Cuando la evolución cambia el tiempo de los seres. Mundo Científico, Mar. 1999.

Series de problemas. Primer parcial.

Serie 1

1. En la calabaza el color del fruto, que puede ser blanco o amarillo, está determinado por un gen con dos alelos, uno dominante y el otro recesivo. Lo mismo ocurre para la forma del fruto, que puede ser esférica o discoidal. Los resultados de tres cruzamientos distintos se dan en la siguiente tabla:

Fenotipos parentales		Fenotipos descendientes
A) blanco discoidal	X amarillo esférico	48 blanco esférico, 52 blanco discoidal
B) amarillo discoidal	X blanco esférico	103 blanco discoidal
C) blanco discoidal	X blanco esférico	36 blanco esférico, 38 blanco discoidal, 12 amarillo esférico, 15 amarillo discoidal

Utilizando la nomenclatura A/a para los alelos determinantes del color, y B/b para los alelos de la forma del fruto, escribe los genotipos de los parentales de los tres cruzamientos anteriores en los recuadros 1A-1C, respectivamente. Escribe en 1D las proporciones fenotípicas esperadas del retrocruzamiento entre los descendientes de fruto blanco discoidal del cruce A) y sus parentales de fruto amarillo esférico. En 1E escribe la segregación fenotípica que se obtendría al llevar a cabo fecundación cruzada entre los descendientes de fruto blanco discoidal del cruce B).

2. En el siguiente árbol genealógico los individuos que sufren cierta enfermedad se marcan en negro. Para cada una de las siguientes hipótesis, escribe en el recuadro correspondiente C si es compatible o N si no es compatible, el que la enfermedad se deba a un alelo:

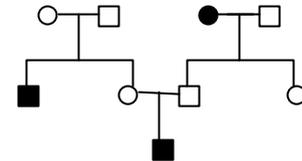
2A: Dominante autosómico.

2B: Recesivo autosómico.

2C: Dominante ligado al sexo.

2D: Recesivo ligado al sexo

2E: Holándrico.



Para las hipótesis que hayas aceptado, escribe en 2F, utilizando símbolos convencionales, cuáles serían los genotipos posibles para el individuo I-3, y en 2G los genotipos posibles para III-1. Suponiendo que este último vaya a casarse con II-4, escribe (para las hipótesis que hayas aceptado) en 2H la probabilidad de que la primera hija esté afectada y en 2I la probabilidad de que el segundo hijo sea varón y normal.

3. Pedro y María planean casarse pronto. Consultan a un genético sobre el riesgo de tener un hijo con cierta rara carencia de dedos (ectrodactilia). El historial familiar de Pedro es normal, pero María tiene varios familiares con ectrodactilia. María tiene un único hermano, con carencia de dedos, y su padre es hijo único. Paula, la madre de María, tiene manos normales. Paula fue el primer bebé nacido de sus padres, seguido de un hermano, una hermana y otro hermano, por ese orden, todos normales. Ronaldo, el padre de Paula, es el más joven de sus hermanos y sufre ectrodactilia. Los hermanos mayores de Ronaldo, ambos con carencia de dedos, son gemelos idénticos. Después, en orden de edad, son una hermana normal, un hermano con ectrodactilia (que fue dado en adopción), y otra hermana normal. La hermana mayor de Ronaldo tuvo dos hijas normales. Los padres de Ronaldo, ambos fallecidos, fueron probablemente normales. Los abuelos maternos de Paula también han fallecido; la madre de Paula tuvo un hermano menor, Juan. Rosa, la única hija de Juan, se casó con Federico, el hermano pequeño de Paula, y han tenido un hijo varón. Dibuja en 3A el árbol genealógico de la familia de María, indicando las generaciones y los números de los individuos. Indica en 3B el modo de herencia más probable de la enfermedad. Indica en 3C la probabilidad de que los hijos de Pedro y María sufran la enfermedad, y en 3D la probabilidad de que el hijo de Rosa y Federico sea normal.

Serie 2

4. Una gallina de cresta lanuda y patas cortas se cruzó con un gallo de cresta lisa y patas largas. La F_1 fue en su totalidad de cresta lisa y patas largas. La F_2 tuvo la siguiente composición: 134 gallos de cresta lisa y patas largas, 44 gallos de cresta lisa y patas cortas, 20 gallinas de cresta lisa y patas cortas, 66 gallinas de cresta lisa y patas largas, 25 gallinas de cresta lanuda y patas cortas y 59 gallinas de cresta lanuda y patas largas. Escribe en 4A el genotipo de los parentales con símbolos convencionales. Escribe en 4B qué tipo de herencia tiene la cresta lanuda. Escribe en 4C qué tipo de herencia tienen las patas cortas. Escribe en 4D la proporción de gallos de cresta lisa y patas largas que se obtendrían de un cruzamiento entre un gallo de la F_1 del cruzamiento anterior con su progenitor hembra. Para el mismo cruzamiento, escribe en 4E la proporción de individuos de cresta lanuda y patas cortas.

5. En los caballos (*Equus caballus*) de raza cartujana el color puede ser bayo, canela o palomino. Un hacendado jerezano ha reunido el resultado de los cruzamientos realizados con varias parejas de caballos en su finca, según muestra la tabla adjunta. Escribe en 5A el número de genes implicados en el color de los caballos españoles. Escribe en 5B los alelos implicados y sus relación de dominancia y recesividad. Anota en 5C el genotipo de los parentales del cruzamiento 4. Anota en 5D el genotipo de los parentales del cruzamiento 7.

Cruzamiento	Parentales	Progenie
1	palomino X bayo	Todos palomino
2	palomino X palomino	3/4 palomino, 1/4 canela
3	bayo X bayo	3/4 bayo, 1/4 canela
4	palomino X canela	1/2 palomino, 1/2 canela
5	palomino X palomino	3/4 palomino, 1/4 bayo
6	palomino X bayo	1/2 palomino, 1/2 bayo
7	palomino X bayo	1/2 palomino, 1/4 bayo, 1/4 canela
8	canela X canela	Todos canela

6. Se cruzó un macho de *Drosophila melanogaster* con alas curvadas y cuerpo negro con una hembra de alas rectas y cuerpo gris. De la descendencia de este cruzamiento, se escogieron varios machos y hembras de alas curvadas y se cruzaron entre sí. La descendencia obtenida fue:

- 99 moscas de alas curvadas y cuerpo negro
- 295 moscas de alas curvadas y cuerpo gris
- 60 moscas de alas rectas y cuerpo negro
- 161 moscas de alas rectas y cuerpo gris

Establece un modo de herencia que explique los resultados y, asignando símbolos convencionales, escribe en 6A los genotipos posibles y sus correspondientes fenotipos. Escribe en 6B el valor del χ^2 calculado para comprobar tu hipótesis en la F_2 . Escribe en 6C el número de grados de libertad empleado. Según tu propuesta de modo de herencia, escribe en 6D la segregación fenotípica que tendría la F_1 y en 6E el genotipo de los parentales.

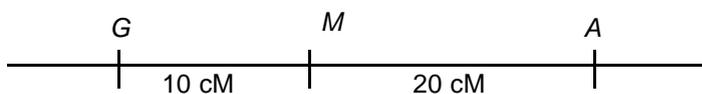
Serie 3

7. La investigadora Gregoria Mendelnova está analizando los tres genes que controlan el pigmento del color rojo de la flor de cierta planta. Para ello, ha obtenido un serie de líneas puras con colores de flor alterados (plantas de flores verdes o amarillas). Al cruzar esas líneas entre sí, observó el color de las flores de las plantas descendientes, con los resultados de la tabla.

Utilizando letras mayúsculas para los alelos dominantes, y letras minúsculas para los recesivos, escribe en 7A un genotipo para la línea 14, que explique los resultados. Escribe en 7B lo mismo para la línea 17 y en 10C para la línea 21. Indica en 7D las proporciones fenotípicas que obtendríamos al cruzar la F_1 del segundo cruzamiento con la F_1 del tercer cruzamiento. Esquematiza en 7E una posible ruta metabólica, con los genes implicados en cada paso, los diversos pigmentos y los posibles intermediarios.

Estirpes parentales		F_1	F_2
línea 14 (verdes)	línea 17 (verdes)	552 verdes	534 verdes
línea 17 (verdes)	línea 21 (amarillas)	576 rojas	315 rojas, 138 verdes, 102 amarillas.
línea 14 (verdes)	línea 21 (amarillas)	525 amarillas	330 amarillas, 258 verdes.

8. El diagrama adjunto representa el mapa genético de tres genes autosómicos hipotéticos de la especie humana: los genes del arte, de la moralidad y de la generosidad. El alelo *A* (artístico) es dominante sobre *a* (no artístico), el alelo *M* (moral) es dominante sobre *m* (inmoral) y el alelo *G* (generoso) es dominante sobre *g* (avaricioso). El coeficiente de coincidencia para el citado intervalo de mapa es de 0.4. Un hombre avaricioso, inmoral y no artístico de genotipo *gma/gma* se casa con una mujer generosa, moral y artística de genotipo *GMA/gma*. Escribe la probabilidad, en tanto por ciento, de que tengan un descendiente con el siguiente fenotipo: en 8A, no artístico, inmoral y avaricioso. En 8B, un varón no artístico, moral y generoso. En 8C, una mujer artística, inmoral y generosa.



9. Se cruzaron plantas de tomate homocigóticas de fenotipo "indehiscente" (sépalos soldados), "glabra" (sin tricomas) y "sin antocianina" con plantas homocigóticas de fenotipo silvestre "dehiscente", "pubescente" y "con antocianina". La F₁ resultante se cruzó con plantas del primer tipo y se obtuvo la descendencia de la tabla siguiente. Dibuja en 9A el mapa genético, incluyendo todas las distancias que se puedan calcular de los datos, en cM. Escribe en 9B escribe el valor del coeficiente de coincidencia y en 9C indica si la interferencia es positiva, negativa o nula, y su significado.

Fenotipo			Nº ind.
dehiscente	pubescente	con antocianina	282
dehiscente	pubescente	sin antocianina	2
dehiscente	glabra	con antocianina	71
dehiscente	glabra	sin antocianina	86
indehiscente	pubescente	con antocianina	45
indehiscente	pubescente	sin antocianina	88
indehiscente	glabra	con antocianina	12
indehiscente	glabra	sin antocianina	248

Serie 4

10. Una planta homocigótica recesiva de hoja ancha, sin peciolo y de tallos cortos se empleó en un cruzamiento de prueba con un triple heterocigoto de origen desconocido. La descendencia resultante fue:

Silvestre	75	Tallos cortos	72
Sin peciolo	242	Hoja ancha	232
Sin peciolo y tallos cortos	235	Hoja ancha y tallos cortos	248
Hoja ancha y sin peciolo	69	Hoja ancha, sin peciolo y tallos cortos	73

Escribe en 10A SI o NO hay ligamiento entre los genes "sin peciolo" y "tallos cortos". Los mismo en 10B para "sin peciolo" y "hoja ancha", y en 10C para "hoja ancha" y "tallos cortos". Asigna símbolos convencionales a los alelos e indica en 10D la constitución cromosómica del triple heterocigoto empleado en el cruzamiento, señalando los alelos situados en cada cromosoma homólogo. Dibuja en 10E el mapa genético que puede deducirse del cruzamiento, indicando las distancias genéticas que puedan calcularse.

11. Una estirpe de *Neurospora* doble auxótrofa para leucina (*leu*) y triptofano (*trp*) se cruzó con otra de tipo silvestre. Se analizaron un total de 100 tétradas, las cuales se clasificaron en los siguientes tipos:

leu + leu + + trp + trp	leu + leu trp + trp + +	+ + + + leu trp leu trp	+ trp + + leu trp leu +	leu trp leu trp + + + +	+ trp + trp leu + leu +	leu trp leu + + + + trp
21	3	20	5	25	22	4

Dibuja en el recuadro 11 un mapa genético en el que se indiquen las posiciones de cada uno de los dos marcadores con respecto al centrómero o centrómeros correspondientes. Indica, en unidades de mapa, todas las distancias que puedas calcular a partir de los datos.

12. Doermann infectó en 1953 células de *Escherichia coli* con dos estirpes del fago T4, una silvestre y otra triple mutante de genotipo *r* (lisis rápida), *m* (halo diminuto) y *tu* (halo turbio).

Genotipo	<i>r⁺ m⁺ tu⁺</i>	<i>r m⁺ tu⁺</i>	<i>r⁺ m tu⁺</i>	<i>r m tu</i>	<i>r m⁺ tu</i>	<i>r m tu⁺</i>	<i>r⁺ m⁺ tu</i>	<i>r⁺ m tu</i>
Nº halos	3729	172	520	3467	474	853	965	162

La tabla muestra el número de halos de lisis de los diferentes tipos de fagos resultantes. Anota en 12A los genotipos correspondientes a los fagos dobles recombinantes. Dibuja en 12B el mapa genético que se deduce de estos resultados, indicando todas las distancias posibles entre los tres genes. Anota en 12C el coeficiente de coincidencia, y en 12D qué genotipos distintos y en qué proporciones aparecerían tras infectar un cultivo de *E. coli* con fagos silvestres y mutantes *r m⁺ tu*.

Serie 5

13. En la mariposa *Ephestia kühniella* el alelo dominante *A* codifica una enzima responsable de la conversión de triptófano en kinurenina, una sustancia difusible de tipo hormonal y precursora de un pigmento oscuro que colorea la epidermis de la larva y los ojos de los adultos. El alelo recesivo *a* determina una variante inactiva de dicha enzima y, por tanto, una coloración clara de la epidermis de la larva y de los ojos de los adultos. Se han realizado los siguientes cruzamientos, con los resultados que se indican:

Parentales		Descendientes	
Hembra	Macho	Larvas	Adultos

		pigmentadas	claras	ojos oscuros	ojos claros
AA	aa	todas	0	todos	0
aa	AA	todas	0	todos	0
Aa	aa	todas	0	1/2	1/2
aa	Aa	1/2	1/2	1/2	1/2

Indicar con una M en el cuadro 13A si el color de la epidermis de la larva está determinado única y exclusivamente por un efecto materno, con una G si única y exclusivamente por el genotipo del propio individuo o con una A si ambos factores influyen. De la misma forma, indicar con una M, una G o una A en el cuadro 13B para la determinación del color del ojo en los adultos. Se han cruzado dos individuos que eran pigmentados en su estadio de larva, y en la descendencia todas las larvas fueron pigmentadas. De entre ellas se observaron 136 individuos en estadio adulto, y 36 resultaron tener ojos claros y el resto ojos oscuros. Indicar en 13C y 13D los genotipos de la hembra y del macho parentales, respectivamente.

14. En *E. coli*, el gen *mtl* se encuentra entre los genes *phe* y *thi*. Se han obtenido cuatro mutantes en el gen *mtl* que no pueden crecer con manitol como única fuente de carbono. Para mapear las mutaciones, se realizó una serie de cruzamientos entre los diferentes mutantes del tipo Hfr *phe⁻ mtl⁻ thi⁺* X F⁻ *phe⁺ mtl⁻ thi⁻*, donde *thi* es el último en entrar. En todos los casos se seleccionaron recombinantes en medio mínimo con manitol como única fuente de carbono. El número de colonias obtenidas en cada uno de los cruzamientos se indica en la tabla adjunta. Dibuja un mapa en 14, donde se refleje el orden de las mutaciones *mtl* con respecto a los marcadores extremos *phe* y *thi*.

		F ⁻			
Hfr		<i>mtl1</i>	<i>mtl2</i>	<i>mtl3</i>	<i>mtl4</i>
<i>mtl1</i>	-	24	18	236	
<i>mtl2</i>	-	-	21	190	
<i>mtl3</i>	-	-	-	214	

15. Se ha realizado un experimento de transducción con el bacteriófago P22 de *Salmonella thyphimurium*, utilizando como donadora una estirpe *aroE⁺ str^R spc^R* y como receptora una estirpe *aroE⁻ str^S spc^S*. De los recombinantes seleccionados como resistentes a estreptomycin (Str), el 56% eran, además, resistentes a espectinomycin (Spc). Al seleccionar directamente colonias *aroE⁺ str^R*, el 96% de éstas eran *spc^R*. Cuando se seleccionaron sólo recombinantes *aroE⁺*, de 211 seleccionados 195 eran sensibles a Str y Spc, 4 resistentes a Str y Spc, 12 resistentes sólo a Spc, y ninguno resistente sólo a Str. Dibuja en 15A la situación relativa de los tres marcadores en el mapa genético de *Salmonella*. Anota en 15B la frecuencia de cotransducción entre *aroE* y *str*, y en 15C la frecuencia de cotransducción entre *str* y *spc*.

Valores de χ^2

Probabilidades	Grados de libertad									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0.2	1.642	3.219	4.642	5.989	7.289	8.558	9.803	11.030	12.242	13.442
0.05	3.841	5.991	7.815	9.488	11.070	12.592	14.067	15.507	16.919	18.307
0.01	6.636	9.210	11.345	13.277	15.086	16.812	18.475	20.090	21.666	23.209

Hojas de soluciones

Estas son las hojas que han de entregarse en el buzón colocado en la Facultad de Ciencias, fase II, junto al aula 1. Responder breve y concisamente a las preguntas realizadas en el problema. En caso de falta de espacio en la casilla, se puede continuar en el envés. Se ruega recortar lo más posible el papel no utilizado. La entrega de la hoja compromete al alumno a estar presente en clase y a responder a las preguntas que le propongan el profesor y los demás alumnos. NO OLVIDAR EL NÚMERO DE GRUPO AL QUE SE VAYA A ASISTIR A CLASE

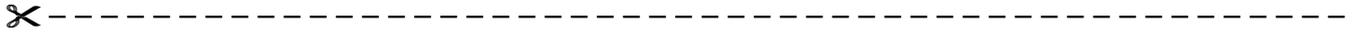
✂ -----

SERIE 5	APELLIDOS			NOMBRE		GRUPO:
13A	13B	13C		13D		
14						
15A			15B		15C	

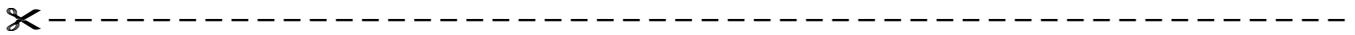
✂ -----

SERIE 4	APELLIDOS			NOMBRE		GRUPO:
10A	10B	10C	10D	10E		
11						
12A	12B			12C	12D	

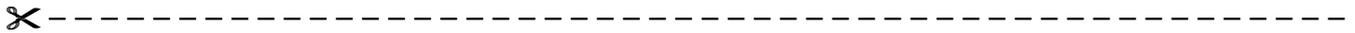
✂ -----



SERIE 3	APELLIDOS			NOMBRE			GRUPO:
7A		7B			7C		
7D		7E					
8A		8B			8C		
9A				9B	9C		



SERIE 2	APELLIDOS				NOMBRE			GRUPO:
4A		4B		4C	4D	4E		
5A	5B			5C		5D		
6A		6B	6C	6D		6E		



SERIE 1	APELLIDOS					NOMBRE			GRUPO:
1A			1B			1C			
1D				1E					
2A	2B	2C	2D	2E	2F	2G	2H	2I	
3A							3B		
							3C		
							3D		