

# 2

## PATRONES DE HERENCIA



### Pequeño jardín del monasterio en el que Mendel realizó sus experimentos con guisantes.

Una estatua de Mendel es visible al fondo. Actualmente, esta parte del monasterio es un museo, cuyos conservadores han plantado begonias rojas y blancas con una disposición que representa gráficamente algunos de los resultados de Mendel.

(Anthony Griffiths.)

### Ideas fundamentales

La existencia de genes puede inferirse observando ciertas proporciones fijas en la descendencia de cruzamientos entre variantes fenotípicas.

La diferencia fenotípica discreta en un carácter está determinada a menudo por una diferencia en un solo gen.

En plantas y animales, cada gen está presente en dos copias por célula, una en cada miembro de un par cromosómico.

Los patrones hereditarios se basan en la conducta de los cromosomas durante la meiosis.

Durante la formación de los gametos, cada miembro de un par génico segrega (se distribuye) a la mitad de los gametos.

Durante la formación de los gametos, dos genes situados en pares cromosómicos distintos se comportan de manera independiente.

Los genes de los cromosomas sexuales muestran patrones de herencia especiales.

El gen, la unidad funcional básica de la herencia, es el foco de atención de la Genética moderna. En todas las líneas de investigación genética, el gen constituye el hilo unificador común de una gran variedad de estudios experimentales. En este capítulo, analizaremos los patrones según los cuales se heredan los fenotipos en plantas y animales, y veremos que estos patrones son regulares y predecibles. Precisamente, fueron estos patrones hereditarios regulares los que primero llevaron al concepto de gen, y por aquí es por donde comenzaremos nuestra historia.

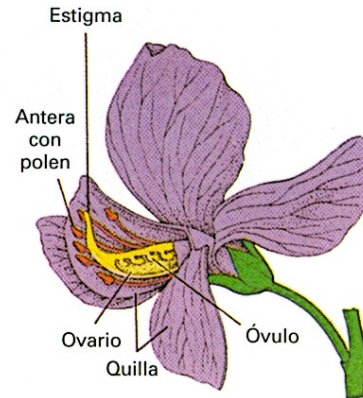
El concepto de gen (aunque no la palabra) fue propuesto por primera vez en 1865 por Gregor Mendel. Hasta entonces, se habían realizado pocos avances en el entendimiento de los mecanismos de la herencia. La noción que prevalecía era que el espermatozoide y el óvulo contenían un conjunto de esencias originadas en las distintas partes del cuerpo del organismo parental; durante la concepción, estas esencias se mezclaban de alguna forma para influir en el desarrollo del nuevo descendiente. Esta idea de **herencia mezclada** surgió para explicar el hecho de que la descendencia muestra normalmente características que son similares a las de ambos progenitores. Sin embargo, había problemas obvios asociados con esta idea, uno de los cuales es que la descendencia no es siempre una mezcla intermedia de las características de los padres. Los intentos para mejorar y extender esta teoría, originalmente concebida por Aristóteles, no llevaron a un mejor entendimiento de la herencia.

Como resultado de su investigación con plantas de guisante, Mendel propuso una teoría de **herencia particulada**. De acuerdo con esta teoría, los caracteres están determinados por unidades discretas que se heredan intactas a lo largo de las generaciones. Este modelo explicaba muchas observaciones que no eran explicadas por la hipótesis de la herencia mezclada. También sirvió como marco para un posterior y más detallado entendimiento de los mecanismos de la herencia.

La importancia de las ideas de Mendel no se reconoció hasta cerca de 1900 (después de su muerte). Su trabajo escrito fue entonces descubierto de nuevo por tres científicos, después de que cada uno de ellos hubiera obtenido de forma independiente el mismo tipo de resultados. El trabajo de Mendel constituye el prototipo del análisis genético. Estableció una forma de enfoque lógico y experimental al estudio de la herencia que todavía se emplea hoy en día. Por ello, aunque la siguiente descripción es histórica, la secuencia experimental es la misma que utilizan actualmente los genetistas.

## Los experimentos de Mendel

Gregor Mendel nació en la región de Moravia, que en aquella época formaba parte del Imperio Austrohúngaro. Al final de sus estudios superiores, se incorporó al monasterio agustino de Santo Tomás en la ciudad de Brünn, la actual Brno de la República Checa. Su monasterio estaba dedicado a la enseñanza de la ciencia y a la investigación científica, de modo que Mendel fue enviado a la universidad de Viena con el fin de obtener su título docente. Sin embargo, suspendió los exámenes y volvió al monasterio de Brünn. Allí se embarcó en un programa de investiga-



**Figura 2-1.** Esquema de una flor de guisante con la quilla cortada y abierta para exponer los órganos reproductores. También se muestra un corte del ovario. (Según J. B. Hill, H. W. Popp y A. R. Grove, Jr., *Botany*. Copyright © 1967, McGraw-Hill.)

ción sobre la hibridación de plantas que le llevó póstumamente a ser reconocido como el fundador de la ciencia de la Genética.

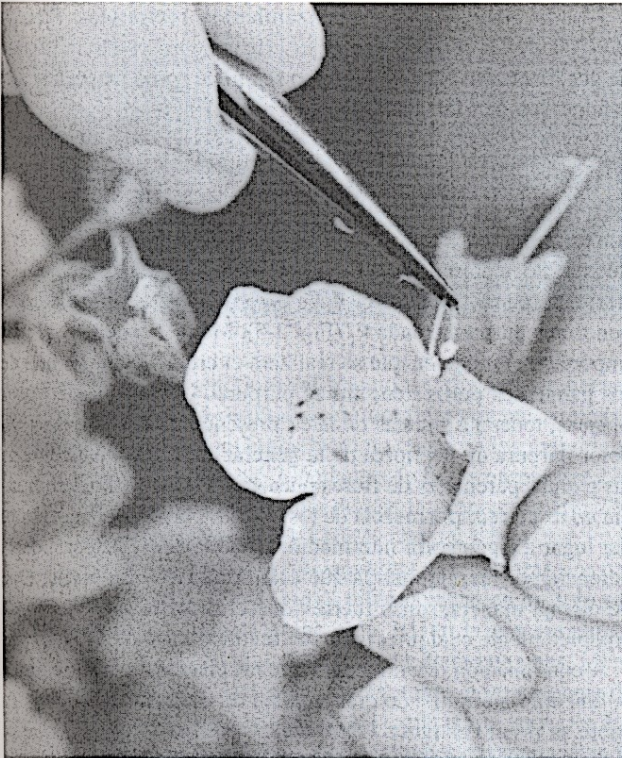
Los estudios de Mendel constituyen un ejemplo sobresaliente de la correcta utilización del método científico. Eligió un material de investigación muy adecuado para el estudio que quería realizar, diseñó sus experimentos muy cuidadosamente, recogió gran cantidad de datos y utilizó el análisis matemático para demostrar que los resultados obtenidos eran coherentes con su hipótesis. Las predicciones de la hipótesis se comprobaron otra vez en una nueva serie de experimentos.

Mendel estudió el guisante de jardín (*Pisum sativum*) por dos razones principales. En primer lugar, disponía en el mercado de una amplia variedad de guisantes de distintas formas y colores, que podían identificarse y analizarse fácilmente. En segundo lugar, los guisantes pueden **autopolinizarse** o cruzarse mediante polinización cruzada. El guisante se autopoliniza porque las partes masculinas (anteras) y las femeninas (ovarios) de la flor (que producen, respectivamente, el polen y los óvulos) están encerradas por dos pétalos fusionados que forman un compartimiento denominado quilla (Fig. 2-1). El jardinero, o el investigador, puede **cruzar** dos plantas de guisante a voluntad (polinización cruzada). Para ello, se eliminan las anteras de una planta antes de que éstas se hayan abierto para soltar el polen, operación que se denomina emasculación y que se hace para prevenir la autopolinización. El polen de la otra planta se transfiere al estigma receptor con la ayuda de un pincel o con la propia antera (Fig. 2-2). De esta forma, el investigador puede elegir entre la autopolinización o la polinización cruzada de las plantas de guisante.

Otras razones prácticas para la elección de Mendel fueron que los guisantes eran baratos y fáciles de obtener, que ocupaban poco espacio, que tenían un tiempo de generación corto y que producían muchos descendientes.

## Plantas que difieren en un solo carácter

Mendel eligió siete *caracteres* para su estudio. En este contexto, la palabra **carácter** significa una propiedad específica de un or-



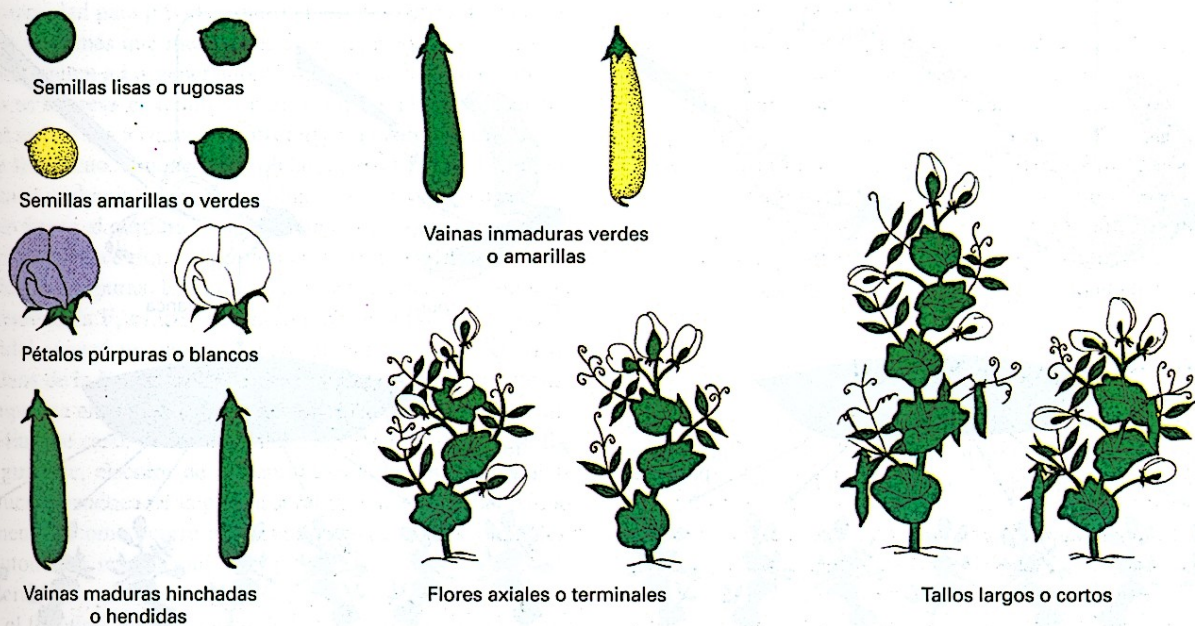
**Figura 2-2.** Una de las técnicas de polinización cruzada artificial, realizada con *Mimulus gattatus*, la llamada flor del mono amarillo. Para transferir el polen, el experimentador aplica anteras del parental masculino sobre el estigma de una flor emasculada, que actúa como parental femenino. (Anthony Griffiths.)

ganismo; los genetistas usan este término como sinónimo de característica o rasgo.

Para cada uno de los caracteres escogidos, Mendel obtuvo líneas de plantas que había cultivado durante dos años, para asegurar que fueran líneas puras. Una **línea pura** es una población que produce descendencia homogénea para el carácter específico en estudio; todos los descendientes obtenidos por autopolinización o fecundación cruzada entre los individuos de la población son idénticos para dicho carácter. Asegurándose de la pureza de las líneas, Mendel dio un primer paso inteligente: había establecido una situación fija de partida para sus experimentos futuros, de forma que cualquier variación observada en su investigación tras una manipulación deliberada sería científicamente significativa; había establecido, de hecho, un experimento control.

Dos de las líneas de guisantes estudiadas por Mendel demostraron ser homogéneas para el carácter color de la flor. Una línea presentaba flores púrpuras y la otra flores blancas. Cualquier planta de la línea de flores púrpuras (ya fuera autopolinizada o cruzada con otra de la misma línea) producía semillas que, en todos los casos, daban lugar a plantas con flores púrpuras. Si, a su vez, estas plantas eran autopolinizadas o cruzadas con la misma línea, sus descendientes también presentaban flores púrpuras, y así sucesivamente. De la misma forma, la línea de flores blancas sólo producía flores blancas de generación en generación. Mendel obtuvo siete parejas de líneas puras para siete caracteres, diferenciándose cada pareja sólo respecto de un carácter (Fig. 2-3).

Puede decirse que cada pareja de las líneas de plantas de Mendel muestra **diferencia en un carácter**: una distinción clara entre dos líneas de organismos (o entre dos organismos) con respecto a un carácter determinado. Contrastar fenotipos para un determinado carácter constituye el punto de partida del análisis genético. Las diferentes líneas (o individuos) representan las di-



**Figura 2-3.** Las siete diferencias en los caracteres estudiados por Mendel. (Según S. Singer y H. Hilgard, *The Biology of People*. Copyright © 1978, W. H. Freeman and Company).

ferentes formas que el carácter puede tomar: pueden denominarse *formas del carácter*, *variantes del carácter* o **fenotipos**. El término *fenotipo* (que proviene del griego) significa literalmente «la forma que se muestra», y es el término utilizado actualmente por los genetistas. Aunque palabras como gen y fenotipo no fueran acuñadas ni utilizadas por Mendel, las usaremos aquí al describir sus resultados e hipótesis.

La Figura 2-3 muestra los siete caracteres del guisante estudiados por Mendel, cada uno representado por dos fenotipos diferentes. La descripción de los caracteres es algo arbitraria. Por ejemplo, podemos tratar las diferencias en el carácter *color* al menos de tres formas:

Carácter	Fenotipos
Color de la flor	Púrpura o blanco
Flores púrpuras	Presentes o ausentes
Flores blancas	Presentes o ausentes

Afortunadamente, la forma en que describamos los caracteres no altera los resultados finales del análisis, excepto en cuanto a las palabras empleadas.

Volvamos ahora al trabajo de Mendel sobre las líneas puras para el color de las flores. En uno de sus primeros experimentos, Mendel polinizó una planta de flores púrpuras con polen obtenido a partir de una planta de flores blancas. Estas plantas de líneas puras constituyen la **generación parental (P)**. Todas las plantas resultantes de este cruzamiento presentaron flores de color púrpura (Fig. 2-4). Esta generación de descendientes se denomina **primera generación filial (F<sub>1</sub>)**. Las generaciones subsiguientes obtenidas por autopolinización se denominan F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub> y así sucesivamente.

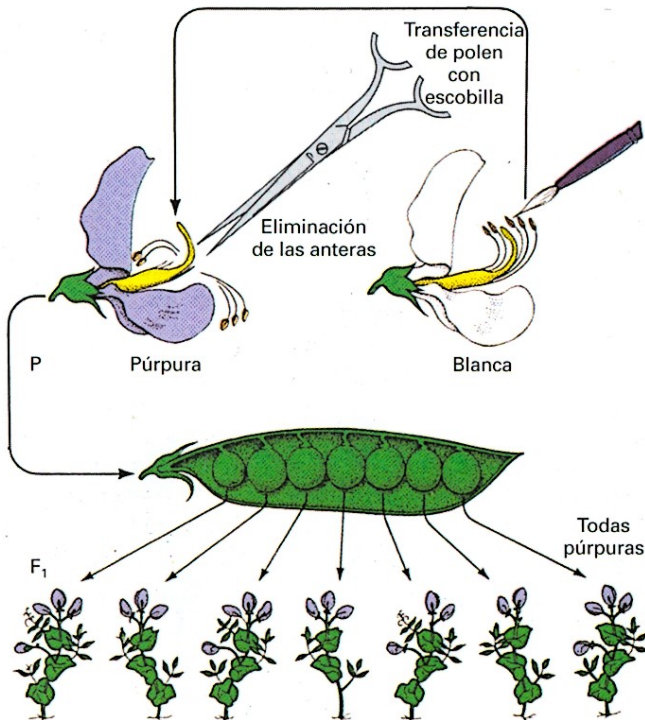


Figura 2-4. Cruzamiento de Mendel de flores púrpuras ♀ × flores blancas ♂.

Mendel realizó también **cruzamientos recíprocos**. Para la mayoría de las plantas, cualquier cruzamiento puede realizarse de dos formas, según qué fenotipo se utilice como masculino (♂) o femenino (♀). Por ejemplo, los cruzamientos

fenotipo A ♀ × fenotipo B ♂  
 fenotipo B ♀ × fenotipo A ♂

son cruzamientos recíprocos. El cruzamiento recíproco de Mendel, en el que polinizó una flor blanca con polen de una planta de flores púrpuras, produjo el mismo resultado (todas las plantas con flores púrpuras) en la F<sub>1</sub> (Fig. 2-5). Mendel concluyó que no importaba el modo en que se realizara el cruzamiento. Si uno de los parentales puros tiene flores púrpuras y el otro tiene flores blancas, todas las plantas de la F<sub>1</sub> presentan flores púrpuras. El color púrpura de las flores de la generación F<sub>1</sub> es idéntico al de las plantas parentales de flores púrpuras. En este caso, la herencia *no* es una simple mezcla de los colores púrpura y blanco para dar lugar a algún color intermedio. Para mantener la teoría de la herencia por mezcla, habría que asumir que el color púrpura es, de alguna manera, «más fuerte» que el color blanco y elimina completamente cualquier traza del fenotipo blanco en la mezcla.

A continuación, Mendel dejó que las plantas de la F<sub>1</sub> se autopolinizaran, permitiendo que el polen de cada flor se depositara sobre su propio estigma. Obtuvo 929 semillas (individuos de la F<sub>2</sub>) y las sembró para obtener plantas de ellas. Curiosamente, algunas de las plantas resultantes tenían flores blancas; el fenotipo blanco había reaparecido. Entonces Mendel hizo algo que marca, mejor que ninguna otra cosa, el nacimiento de la Genética moderna: *contó* el número de plantas de cada fenotipo. Este procedimiento había sido usado rara vez, o nunca, en los estu-

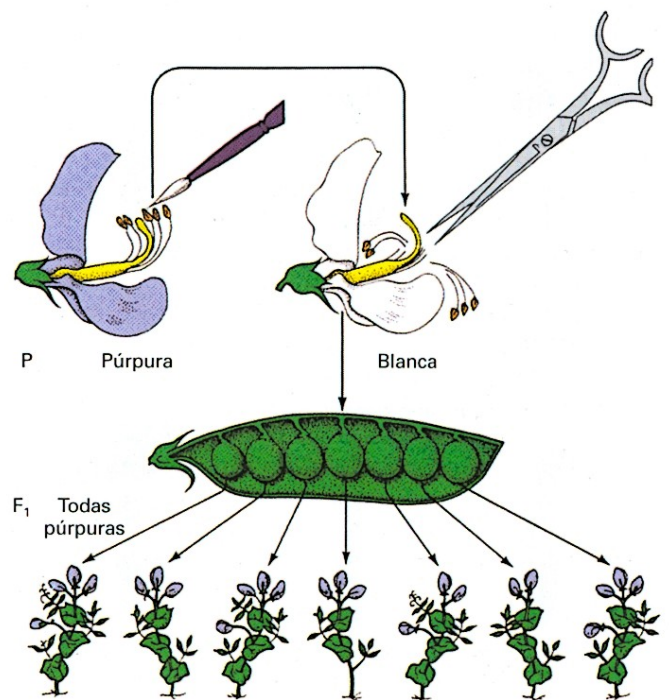


Figura 2-5. Cruzamiento de Mendel de flores blancas ♀ × flores púrpuras ♂.

CUADRO 2-1. Resultados de todos los cruzamientos de Mendel en los que los parentales diferían en un solo carácter

Fenotipo parental	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	Proporción F <sub>2</sub>
1. Semilla lisa × rugosa	Todas lisas	5474 lisas; 1850 rugosas	2.96:1
2. Semilla amarilla × verde	Todas amarillas	6022 amarillas; 2001 verdes	3.01:1
3. Pétalos púrpuras × blancos	Todos púrpuras	705 púrpuras; 224 blancos	3.15:1
4. Vaina hinchada × hendida	Todas hinchadas	882 hinchadas; 299 hendidas	2.95:1
5. Vaina verde × amarilla	Todas verdes	428 verdes; 152 amarillas	2.82:1
6. Flores axiales × terminales	Todas axiales	651 axiales; 207 terminales	3.14:1
7. Tallo largo × corto	Todos largos	787 largos; 277 cortos	2.84:1

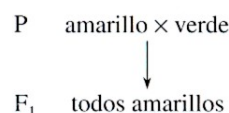
dios sobre herencia anteriores al trabajo de Mendel. De hecho, otros habían obtenido resultados extraordinariamente similares en estudios sobre cruzamientos, pero no contaron los individuos de cada clase. Mendel anotó 705 plantas de flores púrpuras y 224 de flores blancas, y se dio cuenta de que la proporción 705:224 es casi igual a la proporción 3:1 (de hecho, es 3.1:1).

Mendel repitió los mismos cruzamientos con las otras seis parejas de plantas de guisante que se diferenciaban en un solo carácter. Encontró la misma proporción 3:1 en la generación F<sub>2</sub> para cada una de las parejas (Cuadro 2-1). Para entonces, Mendel había empezado a tener pocas dudas sobre la importancia de la proporción 3:1 y trató de buscar una explicación para ella. En todos los casos, uno de los fenotipos parentales desaparecía en la F<sub>1</sub> para volver a manifestarse en la cuarta parte de los individuos de la F<sub>2</sub>. Por ejemplo, el fenotipo blanco faltaba por completo en la generación F<sub>1</sub> pero volvía a aparecer (en su forma original) en la cuarta parte de las plantas de la F<sub>2</sub>.

Resulta muy difícil explicar estos resultados en términos de herencia mezclada. Aun cuando las flores de la generación F<sub>1</sub> presentaban color púrpura, era evidente que las plantas mantenían el *potencial* para producir descendientes de flores blancas. Mendel infirió que las plantas de la F<sub>1</sub> reciben de sus progenitores la capacidad para producir tanto el fenotipo púrpura como el blanco y que, más que mezclarse, estas capacidades se mantienen y transmiten a las generaciones siguientes. ¿Por qué, entonces, no se expresa el fenotipo blanco en las plantas de la F<sub>1</sub>? Mendel utilizó los términos **dominante** y **recesivo** para describir este fenómeno, aunque sin explicar su mecanismo. El fenotipo púrpura es dominante sobre el blanco, y el fenotipo blanco es recesivo frente al púrpura. Así, la definición operativa de dominancia se establece por el fenotipo de la F<sub>1</sub> tras el cruzamiento entre dos líneas puras. El fenotipo parental que aparece en tales individuos de la F<sub>1</sub> es, por definición, el fenotipo dominante.

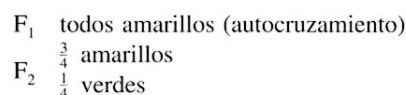
Mendel avanzó un paso más para demostrar que la clase de individuos de la F<sub>2</sub> que manifestaba el fenotipo dominante estaba compuesta en realidad por dos subclases genéticamente distintas. En este caso, él estaba analizando el color de la semilla. En el guisante, el color de la semilla está determinado por la constitución genética de la propia semilla, y no por la del parental femenino, como ocurre en algunas otras especies vegetales. Esta autonomía resulta muy útil, porque el investigador puede considerar cada guisante como un individuo y observar directamente el fenotipo, sin necesidad de hacerlo crecer hasta dar una nueva planta, como ocurre en el caso del color de la flor. También significa que pueden analizarse muchos más individuos y

que los estudios pueden extenderse a las generaciones posteriores. Los colores de las semillas utilizados por Mendel fueron el amarillo y el verde. Cruzó una línea pura de semillas amarillas con otra de semillas verdes y observó que todos los guisantes de la F<sub>1</sub> eran amarillos. Simbólicamente:

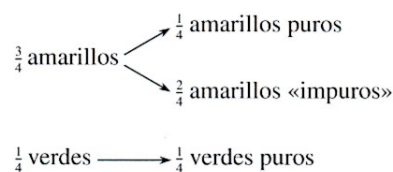


Así, por definición, amarillo es el fenotipo dominante y verde es el recesivo.

Mendel desarrolló plantas F<sub>1</sub> a partir de estos guisantes de la F<sub>1</sub> y dejó que se autopolinizaran. Los guisantes que se desarrollaron en las plantas de la F<sub>1</sub> constituían la generación F<sub>2</sub>. Observó que en las vainas de las plantas de la F<sub>1</sub>, tres cuartas partes de los guisantes F<sub>2</sub> eran amarillos y una cuarta parte eran verdes:



De nuevo, encontramos aquí una proporción fenotípica 3:1 en la F<sub>2</sub>. Mendel tomó una muestra de 519 guisantes amarillos de la F<sub>2</sub> y los sembró para obtener plantas a partir de ellos. Cada una de estas plantas de la F<sub>2</sub> se autopolinizó, anotándose el tipo de guisantes que desarrollaron. Mendel comprobó que 166 de las plantas produjeron sólo guisantes amarillos, mientras que las restantes 353 plantas produjeron una mezcla de guisantes amarillos y verdes en proporción 3:1. También hizo crecer plantas a partir de guisantes verdes de la F<sub>2</sub> que, tras la autopolinización, dieron lugar sólo a guisantes verdes. En resumen, todos los guisantes verdes de la F<sub>2</sub> eran evidentemente líneas puras, igual que la línea parental verde. Pero de los guisantes amarillos de la F<sub>2</sub>, dos tercios eran como los amarillos de la F<sub>1</sub> (que producían semillas amarillas y verdes en proporción 3:1) y un tercio eran como la línea pura parental amarilla. Así pues, el análisis de estas autofecundaciones reveló que bajo la aparente proporción fenotípica 3:1 de la generación F<sub>2</sub> existía una proporción 1:2:1 subyacente:

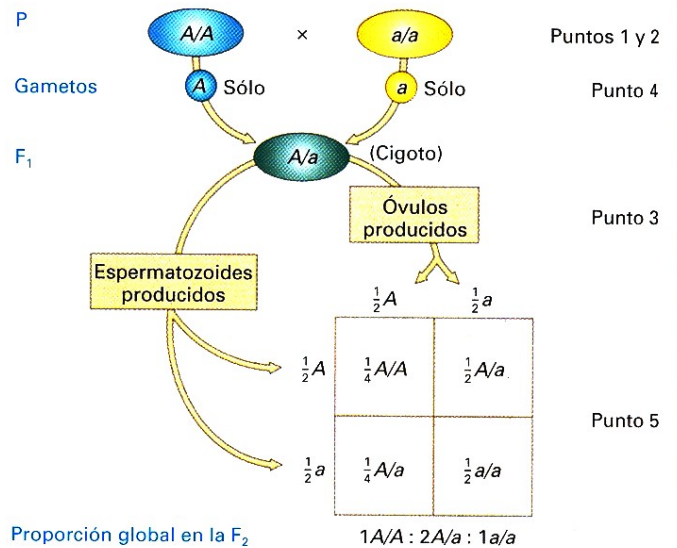


Estudios posteriores demostraron que la proporción 1:2:1 está presente en todas las proporciones fenotípicas observadas por Mendel. Así, el problema consistía realmente en explicar la proporción 1:2:1. La explicación de Mendel constituye un ejemplo clásico de formulación, a partir de una observación, de un modelo creativo o hipótesis, susceptible de comprobación mediante nuevos experimentos. Mendel dedujo la siguiente explicación:

1. *La existencia de los genes.* Existen determinantes hereditarios de naturaleza particulada. A estos determinantes los llamamos hoy día *genes*.
2. *Los genes van en parejas.* Los fenotipos alternativos para un carácter están determinados por formas distintas de un solo tipo de gen. Las diferentes formas de un gen se denominan **alelos**. En las plantas adultas de guisante, cada tipo de gen está presente por duplicado en cada célula, constituyendo un **par génico**. En plantas distintas, el par génico puede estar constituido por los mismos alelos o por alelos distintos de ese gen. Aquí, el razonamiento de Mendel fue obvio: por ejemplo, las plantas de la  $F_1$  debían contener un alelo responsable del fenotipo dominante y otro alelo responsable del fenotipo recesivo, que sólo se manifestaría en generaciones posteriores.
3. *Principio de la segregación.* Los miembros del par génico segregan (se separan) de forma igualitaria entre los gametos (óvulos y espermatozoides).
4. *Contenido gamético.* Como consecuencia de lo anterior, cada gameto contiene un solo miembro de cada par génico.
5. *Fecundación al azar.* La unión de un gameto de cada parental para formar la primera célula (**cigoto**) de un nuevo individuo descendiente ocurre al azar, es decir, los gametos se combinan independientemente de cuál sea el miembro (alelo) del par génico que contengan.

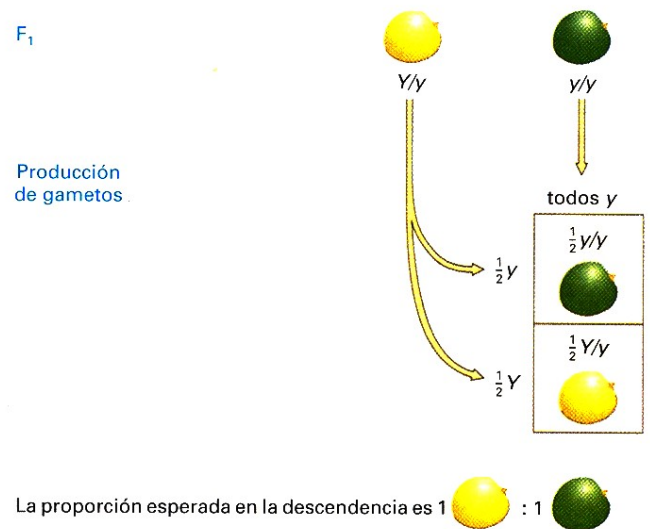
Estas conclusiones pueden ilustrarse esquemáticamente, para un caso general, usando  $A$  para representar al alelo que determina el fenotipo dominante y  $a$  para representar al alelo del fenotipo recesivo (como hizo Mendel). El uso de  $A$  y  $a$  es similar al que hacen los matemáticos de los símbolos para representar entidades abstractas de varios tipos. En la Figura 2-6, se utilizan estos símbolos para ilustrar cómo las cinco conclusiones citadas anteriormente explican la proporción 1:2:1. Como se ha mencionado en el Capítulo 1, los miembros de un par génico se separan por una barra inclinada (/), que se usa para indicar que, de hecho, forman una pareja. La barra inclinada también sirve como un cromosoma simbólico para recordarnos que el par génico se encuentra situado en un lugar concreto de un par cromosómico.

El modelo completo da un sentido lógico a los datos. Sin embargo, se han desechado muchos hermosos modelos una vez que se les ha sometido a comprobación. La siguiente tarea de Mendel consistió en comprobar su modelo. La llevó a cabo realizando cruzamientos en los que estudiaba el color de las semillas, tomando una planta de la  $F_1$  formada a partir de una semilla amarilla y cruzándola con una planta formada a partir de una semilla verde. El modelo predice una proporción 1:1 de guisantes amarillos y verdes en la siguiente generación. Si llamamos  $Y$



**Figura 2-6.** Modelo de Mendel de los determinantes hereditarios de una diferencia en un carácter en las generaciones  $P$ ,  $F_1$  y  $F_2$ . Los cinco puntos son los que aparecen en el texto.

al alelo que determina el fenotipo dominante (semillas amarillas) e  $y$  al alelo que determina el fenotipo recesivo (semillas verdes), podemos representar las predicciones de Mendel de la forma en que se muestra en la Figura 2-7. En este experimento, Mendel obtuvo 58 semillas amarillas ( $Y/y$ ) y 52 verdes ( $y/y$ ), valores que se aproximan mucho a la proporción 1:1 predicha, y que confirman la segregación igualitaria de  $Y$  e  $y$  en el individuo de la  $F_1$ . Este concepto de **segregación igualitaria** se conoce formalmente como la **primera Ley de Mendel**: *los dos miembros (alelos) de un par génico se distribuyen separadamente (segregan) entre los gametos; así, la mitad de los gametos contiene un miembro del par y la otra mitad contiene el otro miembro.*



**Figura 2-7.** Utilización de líneas puras para deducir genotipos y relaciones de dominancia y recesividad.

Es conveniente introducir ahora algunos términos nuevos. Los individuos representados como *A/a* se denominan **heterocigotos** o, a veces, **híbridos**, mientras que los individuos de una línea pura se denominan **homocigotos**. En tales vocablos, *hetero-* significa «diferente» y *homo-* significa «idéntico». Así, de una planta *A/A* se dice que es **homocigótica dominante**, y una planta *a/a* es homocigótica para el alelo recesivo, u **homocigótica recesiva**. Como se vio en el Capítulo 1, la constitución genética respecto a uno o varios caracteres en estudio se denomina **genotipo**. Por ejemplo, *YY* e *Yy* son genotipos diferentes, aunque ambos tipos de semillas presenten el mismo fenotipo (amarillo). En tal situación, puede pensarse en el fenotipo simplemente como la manifestación externa del genotipo subyacente. Observe que en la proporción fenotípica 3:1 de la  $F_2$  subyace una proporción genotípica 1:2:1 de *YY:Yy:y/y*.

Es conveniente hacer notar que, en términos estrictos, las expresiones *dominante* y *recesivo* deben aplicarse al fenotipo. El fenotipo dominante se establece por la apariencia de la  $F_1$ . Sin embargo, un fenotipo (que es una mera descripción) no puede en realidad ejercer dominancia. Mendel demostró que la dominancia de un fenotipo sobre otro se debe realmente a la dominancia de un miembro del par génico sobre el otro.

Hagamos una pausa para profundizar en la importancia de este trabajo. Lo que Mendel hizo fue desarrollar un esquema analítico para la identificación de genes que regulan cualquier carácter o función biológica. Tomemos como ejemplo el color de los pétalos. Comenzando con dos fenotipos diferentes (púrpura y blanco) de un carácter (color del pétalo), Mendel fue capaz de demostrar que la diferencia estaba causada por un par génico. Los genetistas modernos dirían que el análisis de Mendel había identificado un gen para el color del pétalo. ¿Qué significa esto? Significa que, en estos organismos, hay un gen que ejerce un efecto profundo sobre el color de los pétalos. Éste puede existir en diferentes formas: una forma dominante (representada por *C*), que determina pétalos púrpuras, y una forma recesiva (representada por *c*), que determina pétalos blancos. Las formas *C* y *c* son *alelos* (formas alternativas) de ese gen responsable del color de los pétalos. Se les asigna la misma letra para indicar que los alelos son formas de un gen. En otras palabras, podemos decir que hay un gen, llamado fonéticamente «ce», con los alelos *C* y *c*. Cualquier planta individual de guisante tendrá siempre dos

copias del gen «ce», que forman un par génico, y los miembros reales del par génico pueden ser *C/C*, *C/c* o *c/c*. Observe que, aunque los dos alelos de un gen pueden producir efectos distintos, ambos afectan al mismo carácter. La ruta básica del análisis mendeliano para un carácter se resume en el Cuadro 2-2.

**COROLARIO** .....  
**La existencia de genes se infirió originalmente (y todavía se infiere hoy día) observando proporciones matemáticas precisas en la descendencia de dos individuos parentales genéticamente diferentes.**

### Bases moleculares de la Genética mendeliana

Consideremos algunos de los términos de Mendel en el contexto de la célula. Primero, ¿cuál es la naturaleza molecular de los alelos? Cuando alelos como *A* y *a* se analizan a nivel de DNA empleando técnicas modernas, generalmente se descubre que éstos son idénticos en gran parte de su secuencia y que sólo se diferencian en uno o pocos nucleótidos de los millares que los conforman. Vemos, por tanto, que los alelos son realmente versiones diferentes del mismo gen básico. Visto de otra forma, gen es un término genérico, y alelo un término específico (el gen para el color del guisante tiene dos alelos, responsables de los colores amarillo y verde). El siguiente esquema representa el DNA de dos alelos de un gen. La letra «x» representa una diferencia en la secuencia de nucleótidos.



¿Qué hay acerca de la dominancia? Hemos visto que, aunque los términos dominante y recesivo se definen en función del fenotipo, los fenotipos reflejan claramente las diferentes acciones de los alelos. Por tanto, podemos usar legítimamente los términos *alelo dominante* y *alelo recesivo* para designar a los determinantes de los fenotipos dominante y recesivo. Existen varios factores moleculares distintos que pueden hacer que un alelo sea dominante o recesivo. Una situación común es que el alelo dominante determine una proteína funcional y que el alelo recesivo provoque la ausencia de la proteína o dé lugar a una forma

CUADRO 2-2. Resumen del *modus operandi* para establecer un modo de herencia mendeliana simple

Procedimiento experimental	1. Elegir líneas puras que se diferencien en un carácter (flores púrpura y flores blancas). 2. Cruzar ambas líneas. 3. Autopolinizar los individuos de la $F_1$ .
Resultados:	La $F_1$ es toda púrpura; en la $F_2$ , $\frac{3}{4}$ púrpuras y $\frac{1}{4}$ blancas.
Inferencias:	1. La diferencia en el carácter está controlada por un gen principal para el color de la flor. 2. El alelo dominante de este gen determina pétalos púrpuras; el alelo recesivo, pétalos blancos.

Interpretación simbólica:

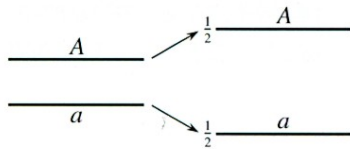
Carácter	Fenotipo	Genotipo	Alelo	Gen
Color de la flor	Púrpura (dominante)	<i>C/C</i> (homocigoto dominante)	<i>C</i> (dominante)	Gen para el color de la flor
	Blanco (recesivo)	<i>C/c</i> (heterocigoto) <i>c/c</i> (homocigoto recesivo)	<i>c</i> (recesivo)	

no funcional de la proteína. En el heterocigoto, la proteína producida por el alelo funcional es suficiente para las necesidades normales de la célula; así, el alelo funcional actúa como dominante. Un ejemplo de la dominancia de un alelo funcional en un heterocigoto se presentó al tratar el caso del albinismo en el Capítulo 1. La idea general puede presentarse como una fórmula:

$$A \quad \text{más} \quad a \quad = \quad A/a$$

(proteína funcional) más (proteína no funcional) = función

¿Cuál es la base celular de primera Ley de Mendel, la segregación igualitaria de los alelos durante la formación de los gametos? En un organismo diploide como el guisante, todas las células del organismo contienen dos dotaciones cromosómicas. Los gametos, sin embargo, son haploides y contienen una sola dotación. Los gametos se forman como consecuencia de divisiones celulares especializadas de células diploides del tejido reproductor (ovarios y anteras). Estas divisiones celulares especializadas están acompañadas por divisiones de los núcleos que reciben la denominación de **meiosis**. Los movimientos cromosómicos estrictamente programados que ocurren durante la meiosis provocan la distribución igualitaria de los alelos a los gametos. En la meiosis de un heterocigoto  $A/a$ , el cromosoma portador de  $A$  es empujado en la dirección contraria a la del cromosoma portador de  $a$ ; por tanto, la mitad de los gametos resultantes llevan  $A$  y la otra mitad,  $a$ . Esta situación puede representarse simplificada de la siguiente manera (la meiosis se detallará en el Capítulo 3):



La fuerza que empuja a los cromosomas hacia los polos celulares está generada por el huso acromático, una serie de microtúbulos constituidos por la proteína tubulina. Los microtúbulos se unen a los centrómeros de los cromosomas mediante interacción con una serie específica de proteínas localizadas en el propio centrómero. La coordinación de estas interacciones moleculares es compleja, pero constituye la base de las leyes de la transmisión hereditaria en los eucariotas.

### Plantas que difieren en dos caracteres

Los experimentos de Mendel descritos hasta el momento son el resultado de cruzamientos entre dos líneas puras parentales que difieren en un solo carácter. Como hemos visto, tales líneas producen descendientes  $F_1$  heterocigotos para un gen (genotipo  $A/a$ ). Estos heterocigotos se denominan a veces **monohíbridos**. La autopolinización o el cruzamiento cruzado entre individuos de la  $F_1$  heterocigotos idénticos (simbólicamente  $A/a \times A/a$ ) se denomina **cruzamiento monohíbrido**, y fue este tipo de cruzamiento el que produjo en la descendencia las interesantes proporciones 3:1 que sugirieron el principio de la segregación igualitaria. Mendel continuó su trabajo analizando la descendencia de líneas puras que diferían en *dos* caracteres. Ahora necesita-

mos una simbología más general que nos permita representar genotipos que incluyan dos genes. Si dos genes están en diferentes cromosomas, los pares génicos se separan por un punto y coma, por ejemplo,  $A/a ; B/b$ . Si están en el mismo cromosoma, los alelos de uno de los cromosomas se escriben juntos y se separan de los alelos del otro cromosoma con una barra inclinada, por ejemplo,  $AB/ab$  o  $Ab/aB$ . No existe un símbolo aceptado para la situación en la cual se desconoce si los genes están en el mismo o en distintos cromosomas. Para esta situación, separaremos los genes con un punto, por ejemplo,  $A/a \cdot B/b$ . Al doble heterocigoto  $A/a \cdot B/b$  se le conoce como **dihíbrido**. Estudiando **cruzamientos dihíbridos** ( $A/a \cdot B/b \times A/a \cdot B/b$ ), Mendel descubrió otro principio importante de la herencia.

Los dos caracteres concretos con los que Mendel comenzó este análisis fueron la forma y el color de las semillas. Ya hemos tratado sobre el cruzamiento monohíbrido para el color de la semilla ( $Y/y \times Y/y$ ), que produjo una proporción de 3 amarillos:1 verde entre la descendencia. Los fenotipos de la forma de la semilla eran liso (determinado por el alelo  $R$ ) y rugoso (determinado por el alelo  $r$ ). El cruzamiento monohíbrido  $R/r \times R/r$  produjo una proporción en la descendencia de 3 lisos:1 rugoso (Cuadro 2-1 y Fig. 2-8). Para realizar un cruzamiento dihíbrido, Mendel partió de dos líneas parentales puras. Una de ellas tenía semillas rugosas y amarillas. Como Mendel carecía del concepto de localización cromosómica de los genes, debemos usar el pun-



**Figura 2-8.** Guisantes lisos ( $R/R$  o  $R/r$ ) y rugosos ( $r/r$ ) en la vaina de una planta heterocigótica ( $R/r$ ) autopolinizada. En esta vaina, las proporciones fenotípicas resultan ser exactamente 3:1, precisamente las esperadas como media entre los descendientes de una autopolinización como ésta. (Estudios moleculares recientes han demostrado que el alelo para el fenotipo rugoso empleado por Mendel se debe a la inserción en el gen de un fragmento de DNA móvil, del tipo que trataremos en el Capítulo 20.) (Madan K. Bhattacharyya.)



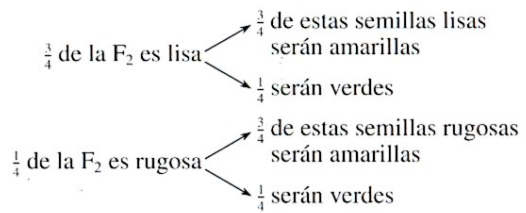
to para representar este genotipo como  $YY \cdot r/r$ . La otra línea tenía semillas lisas y verdes, de genotipo  $y/y \cdot R/R$ . El cruzamiento entre estas dos líneas produjo semillas  $F_1$  dihíbridas de genotipo  $R/r \cdot Y/y$  que, según Mendel descubrió, eran lisas y amarillas. Este resultado demostró que la dominancia de  $R$  sobre  $r$  y la de  $Y$  sobre  $y$  no se veían afectadas por la heterocigosidad en cualquiera de los genes del dihíbrido  $R/r \cdot Y/y$ . A continuación, Mendel realizó el cruzamiento dihíbrido permitiendo que se autopolinizara el dihíbrido de la  $F_1$  para obtener la generación  $F_2$ . Las semillas de la  $F_2$  eran de cuatro tipos distintos, apareciendo en las siguientes proporciones:

- $\frac{9}{16}$  lisas amarillas
- $\frac{3}{16}$  lisas verdes
- $\frac{3}{16}$  rugosas amarillas
- $\frac{1}{16}$  rugosas verdes

como se muestra en la Figura 2-9. Esta proporción 9:3:3:1, algo inesperada, parece mucho más compleja que las simples proporciones 3:1 de los cruzamientos monohíbridos. ¿Cuál podía ser la explicación? Antes de intentar explicar la proporción 9:3:3:1, Mendel realizó cruzamientos dihíbridos que afectaban a otras combinaciones de caracteres y encontró que *todos* los individuos dihíbridos de la  $F_1$  producían descendientes en proporciones 9:3:3:1 similares a las encontradas para el color y la forma de la semilla. La proporción 9:3:3:1 era otro patrón hereditario constante que necesitaba ser convertido en una idea.

Mendel sumó el número de individuos pertenecientes a ciertas clases fenotípicas de la  $F_2$  (los números se muestran en la Figura

2-9) para determinar si las proporciones 3:1 monohíbridas de la  $F_2$  todavía se mantenían. Se dio cuenta de que, con respecto a la forma de la semilla, había 423 lisas (315 + 108) y 133 rugosas (101 + 32). Este resultado se aproxima a la proporción 3:1. Con respecto al color de la semilla, había 416 amarillas (315 + 101) y 140 verdes (108 + 32), también una proporción muy cercana a 3:1. La presencia de estas dos proporciones 3:1 escondidas en la proporción 9:3:3:1 era, indudablemente, lo que la perspicacia de Mendel necesitaba para explicar la proporción 9:3:3:1, porque se dio cuenta de que ésta no era más que la combinación aleatoria de dos proporciones 3:1 independientes. Una forma de visualizar la combinación aleatoria de estas dos proporciones es utilizar un diagrama ramificado, de la siguiente forma:



Las proporciones combinadas se calculan multiplicando a lo largo de las ramas del diagrama porque, por ejemplo,  $\frac{3}{4}$  de  $\frac{3}{4}$  se calcula como  $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4}$ , que es igual a  $\frac{9}{16}$ . Estas multiplicaciones nos dan las siguientes proporciones:

- $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$  lisas amarillas
- $\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{16}$  lisas verdes
- $\frac{1}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{3}{16}$  rugosas amarillas
- $\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$  rugosas verdes

Estas fracciones constituyen la proporción 9:3:3:1 que estamos tratando de explicar. Sin embargo, ¿no es todo ello un simple juego de números? ¿Cuál es el significado biológico de la combinación de dos proporciones 3:1? El modo en que Mendel enunció su explicación aporta de hecho un mecanismo biológico. En lo que se conoce como la **segunda Ley de Mendel**, concluyó que *los miembros (alelos) de genes distintos segregan independientemente durante la formación de los gametos*. Con nuestro conocimiento actual sobre la localización cromosómica de los genes, sabemos que esta «ley» sólo es válida en algunos casos. La mayor parte de los casos de independencia se observa al analizar genes situados en cromosomas diferentes. Generalmente, genes situados en un mismo cromosoma no segregan independientemente, porque tienden a mantenerse juntos en el mismo cromosoma. Por tanto, la versión moderna de la segunda Ley de Mendel se enuncia como en el siguiente corolario.

**COROLARIO** .....  
**Los alelos de genes situados en cromosomas distintos segregan de forma independiente durante la meiosis.**

Hemos explicado la proporción 9:3:3:1 como la combinación de dos proporciones fenotípicas 3:1. Pero la segunda Ley de Mendel está relacionada con la distribución de los alelos a los gametos. ¿Puede explicarse la proporción 9:3:3:1 basándose en

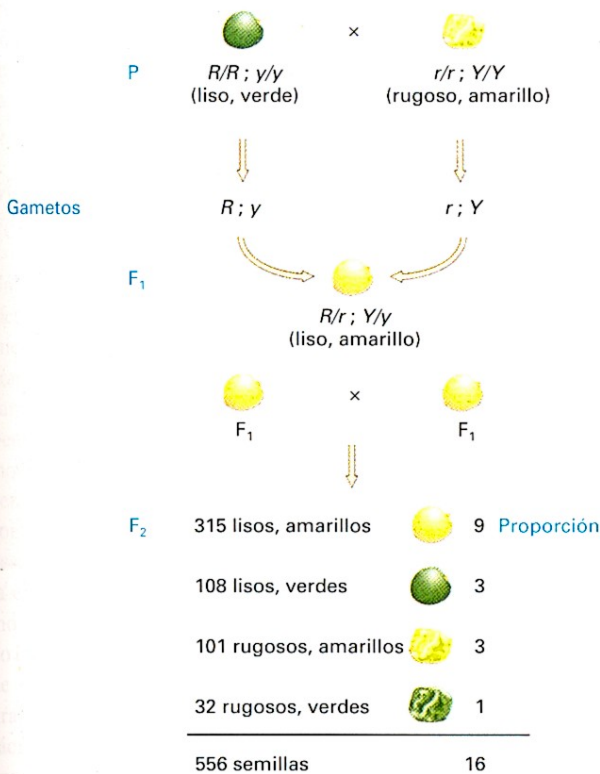
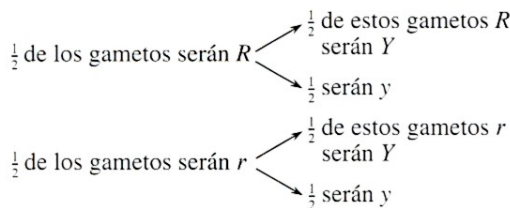


Figura 2-9. La generación  $F_2$  resultante de un cruzamiento dihíbrido.

los genotipos de los gametos? Consideremos los gametos producidos por el dihíbrido de la  $F_1$   $R/r ; Y/y$  (el punto y coma indica que ahora estamos asumiendo que los genes están en cromosomas distintos). Comenzaremos usando, de nuevo, un diagrama ramificado, porque ilustra visualmente la independencia. Combinando las leyes de Mendel de la segregación igualitaria y la distribución independiente, podemos predecir que



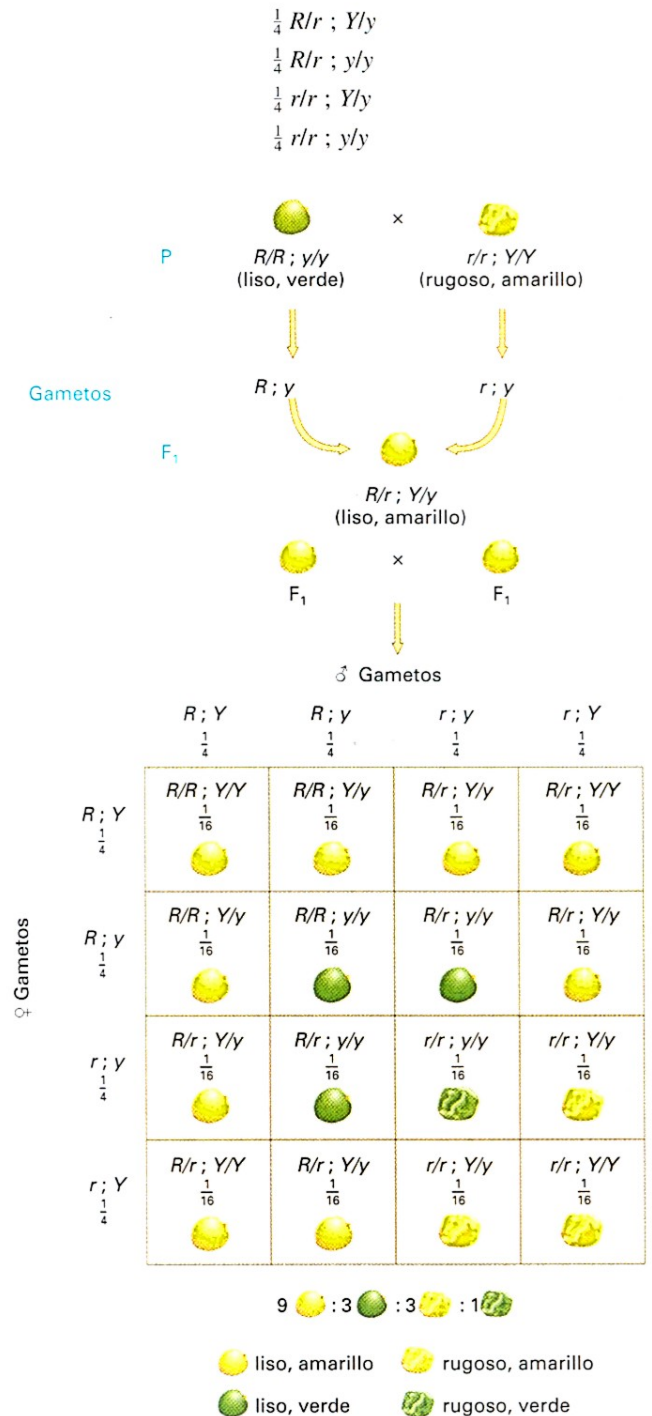
La multiplicación a lo largo de las ramas nos da las proporciones de gametos:

- $\frac{1}{4} R ; Y$
- $\frac{1}{4} R ; y$
- $\frac{1}{4} r ; Y$
- $\frac{1}{4} r ; y$

Estas proporciones son un resultado directo de la aplicación de las dos Leyes de Mendel. Sin embargo, todavía no hemos llegado a la proporción 9:3:3:1. El siguiente paso es reconocer que tanto los gametos masculinos como los femeninos mostrarán las mismas proporciones que acaban de presentarse, porque Mendel no especificó reglas diferentes para la formación de los gametos masculinos y femeninos. Los cuatro tipos de gametos femeninos serán fecundados al azar por los cuatro tipos de gametos masculinos para obtener la  $F_2$ , y el mejor modo de presentar esto gráficamente es utilizar una cuadrícula  $4 \times 4$ , llamada *diagrama de Punnett*, como se muestra en la Figura 2-10. Estas cuadrículas son útiles en Genética porque sus proporciones pueden dibujarse de acuerdo con las proporciones genéticas en estudio, y así se obtiene una representación visual de los datos. En el diagrama de Punnett de la Figura 2-10, por ejemplo, vemos que las áreas de los compartimientos que representan las posibles fusiones gaméticas son, en cada caso, la dieciseisava parte del área total de la cuadrícula, simplemente porque las filas y las columnas se dibujaron de manera que correspondieran a las proporciones gaméticas. Como muestra el diagrama de Punnett, la  $F_2$  contiene varios genotipos, pero sólo hay cuatro fenotipos, con proporciones 9:3:3:1. Vemos así que cuando trabajamos a nivel de la formación de los gametos, las Leyes de Mendel explican tanto los fenotipos de la  $F_2$  como los genotipos que subyacen en ellos.

Mendel fue un científico minucioso: siguió comprobando su principio de la segregación independiente de otras formas. El modo más directo apuntaba a la proporción gamética 1:1:1:1 que debía producir el dihíbrido de la  $F_1$   $R/r ; Y/y$ , porque esta proporción surgía de su principio de la segregación independiente y constituía la base biológica de la razón 9:3:3:1 de la  $F_2$ , como hemos demostrado con el diagrama de Punnett. Mendel razonó que, si de hecho había una proporción 1:1:1:1 de gametos  $R ; Y$ ,

$r ; y ; r ; Y ; y$ , entonces, si cruzaba el dihíbrido de la  $F_1$  con una planta de genotipo  $r/r ; y/y$ , que produce gametos que sólo contienen alelos recesivos (genotipo  $r ; y$ ), las proporciones de la descendencia de este cruzamiento debían ser una manifestación directa de las proporciones gaméticas del dihíbrido; en otras palabras,



**Figura 2-10.** Diagrama de Punnett, que muestra las constituciones genotípica y fenotípica predichas para la generación  $F_2$  de un cruzamiento dihíbrido.

Éstas fueron las proporciones que Mendel obtuvo, perfectamente coherentes con sus predicciones. Se obtuvieron resultados similares en todos los cruzamientos dihíbridos, y éstos y todos los otros tipos de pruebas que realizó, demostraron que había concebido un modelo sólido, que explicaba los patrones de herencia observados en sus cruzamientos con el guisante.

El tipo de cruzamiento que acabamos de considerar, de un individuo de genotipo desconocido con un homocigoto recesivo completo, se denomina actualmente **cruzamiento de prueba**. El individuo recesivo se denomina **individuo de prueba**. Puesto que este individuo sólo aporta alelos recesivos, el genotipo de los gametos producidos por el individuo desconocido puede deducirse a partir de los fenotipos de la descendencia.

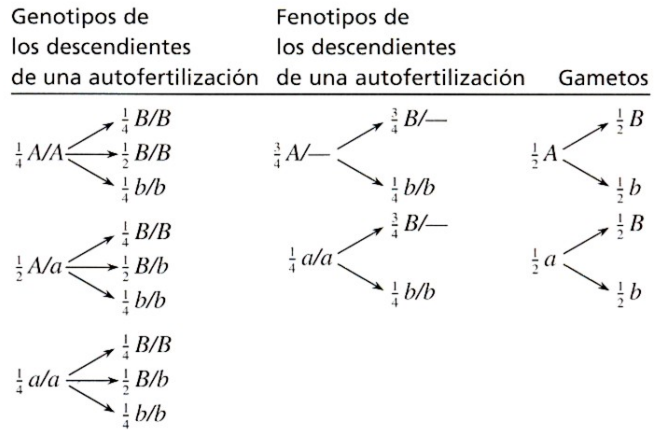
Cuando se redescubrieron los resultados de Mendel en 1900, sus principios se analizaron en un amplio espectro de organismos eucarióticos (organismos cuyas células contienen núcleo). Los resultados de estas pruebas demostraron que los principios mendelianos eran de aplicación general. Las proporciones mendelianas (como 3:1, 1:1, 9:3:3:1 y 1:1:1:1) fueron exhaustivamente comprobadas, sugiriendo que la segregación igualitaria y la segregación independiente son procesos hereditarios fundamentales observados, de forma general, en la naturaleza. Las leyes de Mendel no son meramente leyes sobre los guisantes, sino leyes generales sobre la genética de los organismos eucarióticos. La estrategia experimental utilizada por Mendel se puede aplicar de forma general a las plantas. Sin embargo, en algunas plantas y en la mayoría de los animales, resulta imposible emplear la autofertilización. Este problema puede evitarse cruzando genotipos idénticos. Por ejemplo, un animal F<sub>1</sub> resultante del cruzamiento entre parentales de diferentes líneas puras puede cruzarse con sus hermanos (o hermanas) para producir una F<sub>2</sub>. Los individuos de la F<sub>1</sub> son idénticos para los genes en estudio, de modo que el cruzamiento F<sub>1</sub> es equivalente a una autofertilización.

## Métodos para el cálculo de proporciones genéticas

Una parte importante de la Genética actual se ocupa de la predicción de los tipos de descendientes producidos tras un cruzamiento y del cálculo de sus frecuencias esperadas, en otras palabras, de su probabilidad. Ya hemos examinado dos métodos para hacer esto: los diagramas de Punnett y los diagramas ramificados. Los diagramas de Punnett pueden emplearse para demostrar la existencia de patrones hereditarios basados en un gen, dos genes (como en la Fig. 2-10) o más. Tales diagramas constituyen una buena herramienta gráfica para representar a la descendencia, pero realizarlos consume mucho tiempo. Incluso la ejecución del diagrama de Punnett de 16 compartimientos mostrado en la Figura 2-10 lleva tiempo, pero para un trihíbrido hay 2<sup>3</sup>, es decir, 8 tipos gaméticos diferentes, y el diagrama de Punnett tendría 64 compartimientos en este caso. El diagrama ramificado (parte superior derecha de la página) es más fácil, y puede adaptarse a la determinación de proporciones gaméticas, fenotípicas o genotípicas, como se ilustra para un dihíbrido A/a ; B/b (en el diagrama, el guión significa que el

alelo puede estar presente en cualquiera de sus formas, dominante o recesivo).

Observe que el «árbol» de ramas de los genotipos es bastante difícil de manejar incluso en este caso, que usa dos genes, porque hay 3<sup>2</sup> = 9 genotipos. Para tres genes, hay 3<sup>3</sup> = 27 genotipos posibles.



La aplicación de reglas estadísticas simples es el tercer método para calcular las probabilidades (frecuencias esperadas) de los fenotipos o los genotipos específicos resultantes de un cruzamiento. Las dos reglas de probabilidad que se necesitan son la **regla del producto** y la **regla de la suma**, que consideraremos en este orden.

### COROLARIO .....

**La regla del producto establece que la probabilidad de que ocurran a la vez dos hechos independientes es el producto de sus probabilidades independientes.**

Los posibles resultados de tirar los dados siguen las reglas del producto, porque el resultado obtenido en un dado es independiente del resultado de los otros dados. Consideremos como ejemplo dos dados y calculemos la probabilidad de que tras tirarlos, nos salgan dos cuatros. La probabilidad de que nos salga un cuatro en un dado es  $\frac{1}{6}$  porque el dado tiene seis caras, sólo una de las cuales es un cuatro. Esta probabilidad se representa de la siguiente forma:

$$p \text{ (de que salga un cuatro)} = \frac{1}{6}$$

Así, mediante el uso de la regla del producto, la probabilidad de que nos salga un cuatro en ambos dados es  $\frac{1}{6} \times \frac{1}{6} = \frac{1}{36}$ , que se escribe

$$p \text{ (de que salgan dos cuatros)} = \frac{1}{6} \times \frac{1}{6} = \frac{1}{36}$$

### COROLARIO .....

**La regla de la suma establece que la probabilidad de que ocurra uno de dos posibles sucesos excluyentes es la suma de sus probabilidades independientes.**

La regla del producto se refiere a la probabilidad de que ocurran los resultados A y B. La regla de la suma se refiere a la

probabilidad de que ocurran los resultados A o B. También podemos emplear el ejemplo de los dados para explicar la regla de la suma. Ya hemos calculado que la probabilidad de que salgan dos cuatros es  $\frac{1}{36}$ , y haciendo el mismo tipo de cálculo, resulta obvio que la probabilidad de que salgan dos cincos será la misma,  $\frac{1}{36}$ . Ahora podemos calcular la probabilidad de que nos salgan dos cuatros o dos cincos. Como los resultados son mutuamente excluyentes, la regla de la suma nos dice que la respuesta es  $\frac{1}{36} + \frac{1}{36} = \frac{1}{18}$ . Esta probabilidad se representa de la siguiente forma:

$$p \text{ (de que salgan dos cuatros o dos cincos)} = \frac{1}{36} + \frac{1}{36} = \frac{1}{18}$$

Consideremos ahora un ejemplo genético. Supongamos que tenemos dos plantas, una de genotipo *A/a*; *b/b*; *C/c*; *D/d*; *E/e* y otra de genotipo *A/a*; *B/b*; *C/c*; *d/d*; *E/e*. Supongamos también que, tras el cruzamiento entre estas dos plantas, queremos recuperar una planta de genotipo *a/a*; *b/b*; *c/c*; *d/d*; *e/e* (quizás para utilizarla en un cruzamiento de prueba). Para calcular cuántos descendientes debemos sembrar para tener una probabilidad razonable de obtener el genotipo deseado, necesitamos calcular la proporción de descendientes que esperamos que tengan dicho genotipo. Si suponemos que todos los genes segregan independientemente podemos hacer este cálculo fácilmente utilizando la regla del producto. Consideraremos las cinco parejas independientemente, como si realizáramos cinco cruzamientos distintos, y multiplicaremos las probabilidades obtenidas para llegar a la respuesta final.

De *A/a* × *A/a*, la cuarta parte de los descendientes será *a/a* (véanse los cruzamientos de Mendel); de *b/b* × *B/b*, la mitad de los descendientes será *b/b*; de *C/c* × *C/c*, la cuarta parte de los descendientes será *c/c*; de *D/d* × *d/d*, la mitad será *d/d*; de *E/e* × *E/e*, la cuarta parte será *e/e*. Así, la probabilidad total (o frecuencia esperada) del genotipo *a/a*; *b/b*; *c/c*; *d/d*; *e/e* será  $\frac{1}{4} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{256}$ . Sabremos así que necesitaremos analizar cientos de descendientes para contar con la probabilidad de obtener al menos una planta del genotipo deseado. Este cálculo de probabilidades se puede emplear también para predecir frecuencias fenotípicas o gaméticas. De hecho, hay miles de usos de este método en el análisis genético, muchos de los cuales los encontraremos en capítulos posteriores.

## Cromosomas sexuales y herencia ligada al sexo

La mayoría de los animales y muchas plantas muestran dimorfismo sexual; en otras palabras, un individuo puede ser macho o hembra. En la mayoría de estos casos, el sexo está determinado por cromosomas sexuales especiales. En estos organismos hay dos clases de cromosomas, los **cromosomas sexuales** y los **autosomas** (los cromosomas que no son los sexuales). Las reglas de la herencia consideradas hasta ahora, con el análisis de Mendel como ejemplo, son las reglas de los autosomas. La mayoría de los cromosomas de un genoma son autosomas. Los cromosomas sexuales se presentan en un número menor y, generalmente, sólo hay un par en los organismos diploides.

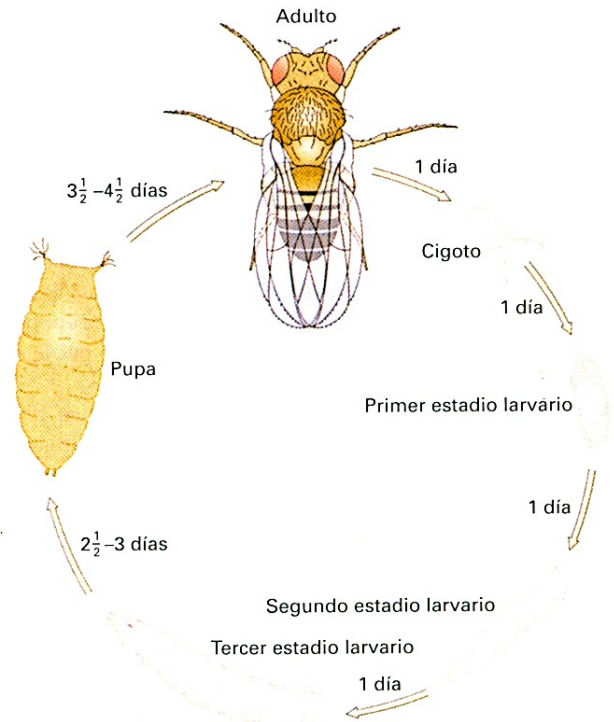
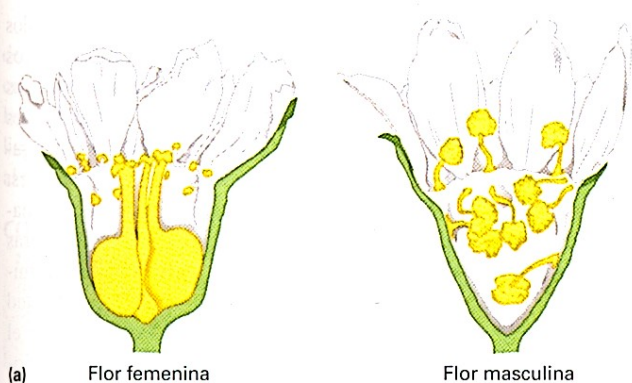


Figura 2-11. Ciclo de vida de *Drosophila melanogaster*, la mosca común del vinagre.

Veamos como ejemplo la situación en la especie humana. Las células corporales humanas tienen 46 cromosomas: 22 pares de autosomas homólogos más 2 cromosomas sexuales. En las mujeres hay un par de cromosomas sexuales idénticos, cada uno de los cuales se denomina **cromosoma X**. En los varones hay un par no idéntico, formado por los cromosomas X e Y. El **cromosoma Y** es considerablemente menor que el X. Durante la meiosis en las mujeres, los cromosomas X se emparejan y segregan como si fueran autosomas, de manera que cada óvulo recibe un cromosoma X. Se dice, por tanto, que el femenino es el **sexo homogamético**. Durante la meiosis en los varones, los cromosomas X e Y se emparejan a lo largo de una pequeña región, lo cual asegura que ambos cromosomas segreguen igualmente, de forma que la mitad de las células espermáticas recibirán el cromosoma X y la otra mitad el cromosoma Y. Se dice, por tanto, que el masculino es el **sexo heterogamético**.

CUADRO 2-3. Determinación cromosómica del sexo en *Drosophila* y en la especie humana

Especie	CROMOSOMAS SEXUALES			
	XX	XY	XXY	XO
<i>Drosophila</i>	♀	♂	♀	♂
Humano	♀	♂	♂	♀



(a) Flor femenina

Flor masculina

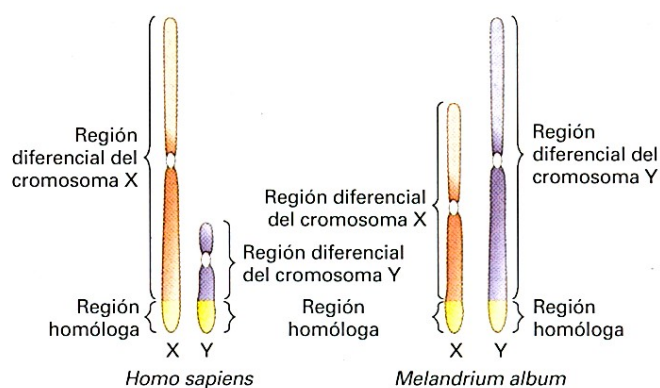


(b)

**Figura 2-12.** Dos especies de plantas dioicas. (a) *Osmaronia dioica*. (b) *Auruncus dioicus*. (Parte a, Leslie Bohm; parte b, Anthony Griffiths.)

La mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* ha sido uno de los organismos de investigación más importantes en Genética; su corto y sencillo ciclo de vida contribuye a su utilidad en este aspecto (Fig. 2-11). Las moscas del vinagre también tienen hembras XX y machos XY. Sin embargo, el mecanismo de determinación del sexo en *Drosophila* es diferente al de los mamíferos. En *Drosophila*, el número de cromosomas X determina el sexo: dos X dan lugar a una hembra y un X da lugar a un macho. En los mamíferos, la presencia del cromosoma Y determina el sexo masculino y la ausencia del Y determina el sexo femenino. Esta diferencia se pone de manifiesto en el fenotipo sexual de los tipos cromosómicos anormales XXY y XO, como se muestra en el Cuadro 2-3. Sin embargo, pospondremos una discusión a fondo sobre este tema hasta el Capítulo 23.

Las plantas vasculares presentan varios tipos distintos de determinación del fenotipo sexual. Las especies **dioicas** muestran dimorfismo sexual semejante al de los animales, con plantas femeninas con flores que sólo contienen ovarios y plantas masculinas con flores que sólo contienen anteras (Fig. 2-12). Algunas plantas dioicas, pero no todas, presentan una pareja de cromosomas no idénticos asociados con el sexo (y que probablemente lo determinan). De las especies con cromosomas sexuales no idénticos, una gran proporción presenta el sistema XY. Por ejemplo, la planta dioica *Melandrium album* tiene 22 cromosomas por célula: 20 autosomas más 2 cromosomas sexuales, con hembras

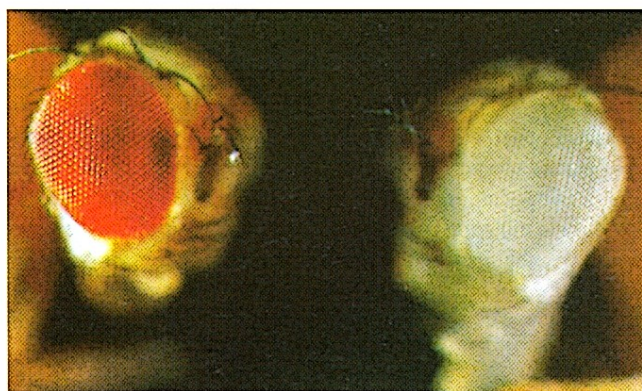


**Figura 2-13.** Regiones diferenciales y de emparejamiento de los cromosomas sexuales humanos y de la planta *Melandrium album*. Las regiones se localizaron observando por dónde emparejan los cromosomas durante la meiosis y por dónde no lo hacen.

XX y machos XY. Otras plantas dioicas no tienen parejas de cromosomas visiblemente diferentes; puede que tengan cromosomas sexuales, pero éstos no son distinguibles visualmente.

Los citogenetistas han dividido los cromosomas X e Y de algunas especies en regiones homólogas y no homólogas. Estas últimas se denominan regiones *diferenciales* (Fig. 2-13). Los genes de las regiones diferenciales no tienen contrapartida en el otro cromosoma sexual. En los machos, los genes de las regiones diferenciales son **hemicigóticos** («medio-cigóticos»). Los genes de la región diferencial del cromosoma X muestran un patrón de herencia denominado **ligamiento al X**; los de la región diferencial del cromosoma Y muestran **ligamiento al Y**. Los genes de la región homóloga muestran lo que podríamos llamar **ligamiento al X y al Y**. En general, se dice que los genes de los cromosomas sexuales están **ligados al sexo**.

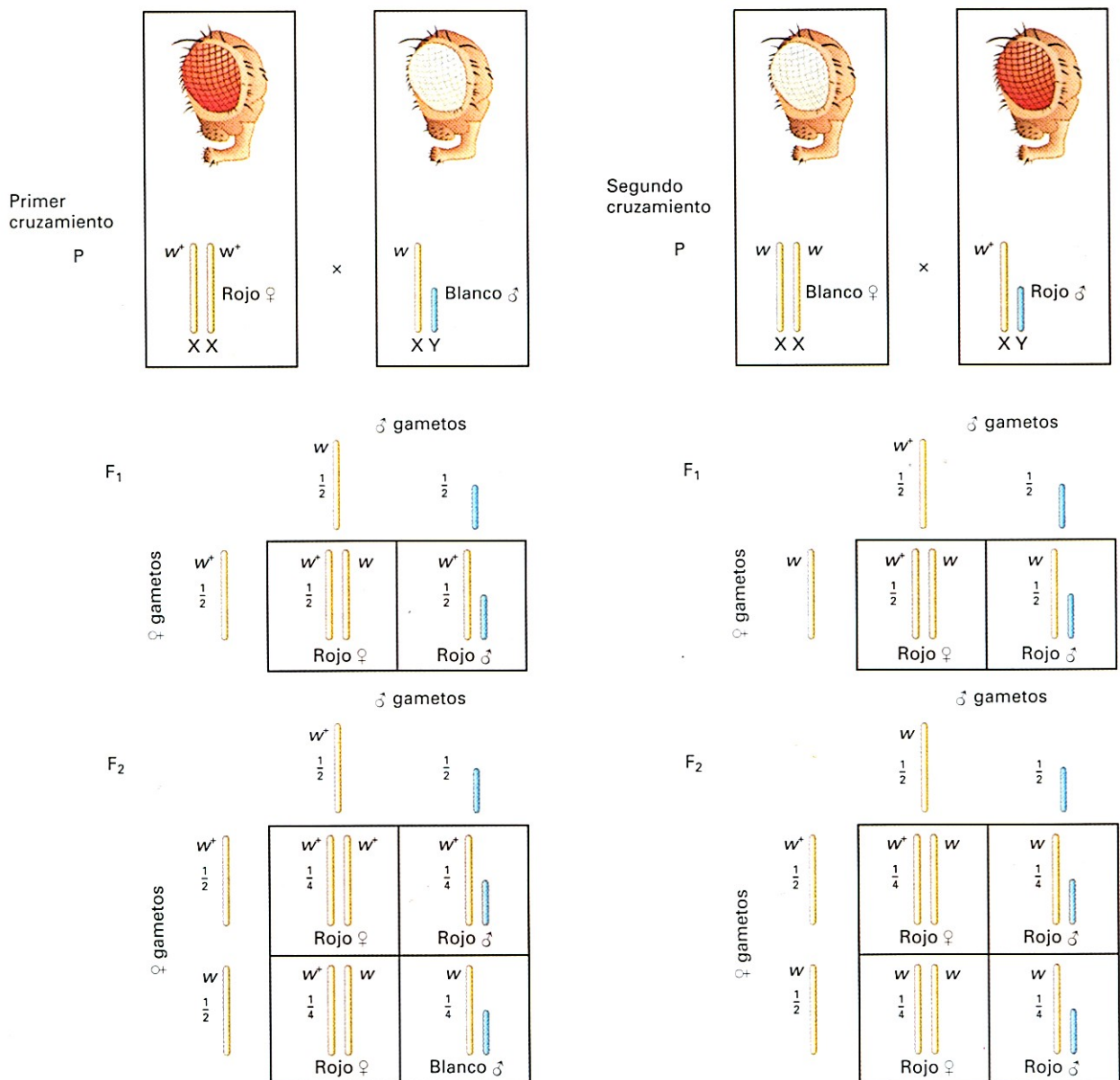
Los genes de las regiones diferenciales de los cromosomas sexuales muestran patrones de herencia relacionados con el sexo. Los patrones de herencia de los genes de los autosomas dan lugar a descendientes masculinos y femeninos con las mismas proporciones fenotípicas, como está tipificado en los datos de Mendel (por ejemplo, ambos sexos presentarían una propor-



**Figura 2-14.** Una mosca *Drosophila melanogaster* de ojos rojos y otra de ojos blancos. (Carolina Biological Supply.)

ción 3:1). Sin embargo, los cruzamientos en los que se analiza la herencia de genes ligados al sexo muestran a menudo descendientes masculinos y femeninos con diferentes proporciones fenotípicas. De hecho, para genes de localización cromosómica desconocida, este patrón constituye una prueba diagnóstica experimental de que los genes en estudio están en los cromosomas sexuales. Tomemos *Drosophila* como ejemplo. En la estirpe silvestre, el color normal de los ojos es el rojo, pero se dispone de líneas puras de ojos blancos (Fig. 2-14). Esta diferencia fenotípica está determinada por dos alelos de un gen situado en la región diferencial del cromosoma X. Cuando se cruzan machos de ojos blancos con hembras de ojos rojos, toda la descendencia de la  $F_1$  presenta ojos rojos, lo que demuestra que el alelo que determina el color blanco es recesivo. El cruzamiento de machos y hembras

de la  $F_1$  de ojos rojos da lugar a una proporción 3:1 de ojos rojos y blancos en la  $F_2$ , pero todas las moscas de ojos blancos son machos. Este patrón de herencia se explica porque los alelos están localizados en la región diferencial del cromosoma X, es decir, por ligamiento al X. Los genotipos se muestran en la Figura 2-15. El cruzamiento recíproco produce resultados diferentes. Un cruzamiento recíproco entre hembras de ojos blancos y machos de ojos rojos da lugar a una  $F_1$  en la cual todas las hembras tienen ojos rojos y todos los machos tienen ojos blancos. La mitad de la  $F_2$  está formada por moscas de ojos rojos y la otra mitad por moscas de ojos blancos, en ambos sexos. Por tanto, en el ligamiento al sexo, no sólo encontramos ejemplos de proporciones fenotípicas diferentes en los distintos sexos, sino también de diferencias entre los resultados de los cruzamientos recíprocos.



**Figura 2-15.** Explicación de los diferentes resultados que se obtienen en cruzamientos recíprocos entre ejemplares de *Drosophila* de ojos rojos (en la figura, «rojo») y de ojos blancos (en la figura, «blanco»). (En *Drosophila*, así como en otros sistemas experimentales, se utiliza el signo + en superíndice para denotar al alelo normal o silvestre. En este caso,  $w^+$  = rojo y  $w$  = blanco.)

En *Drosophila*, el color de los ojos no tiene nada que ver con la determinación del sexo, con lo que vemos que los genes de los cromosomas sexuales no están necesariamente relacionados con la función sexual. Lo mismo ocurre en humanos, en donde los análisis de genealogías revelan la existencia de muchos genes ligados al sexo, de los cuales pocos tienen que ver con la función sexual.

**COROLARIO** .....  
**La herencia ligada al sexo muestra, de forma regular, diferentes proporciones fenotípicas en los dos sexos de la descendencia, así como diferentes proporciones en los cruzamientos recíprocos.**

### Genética humana

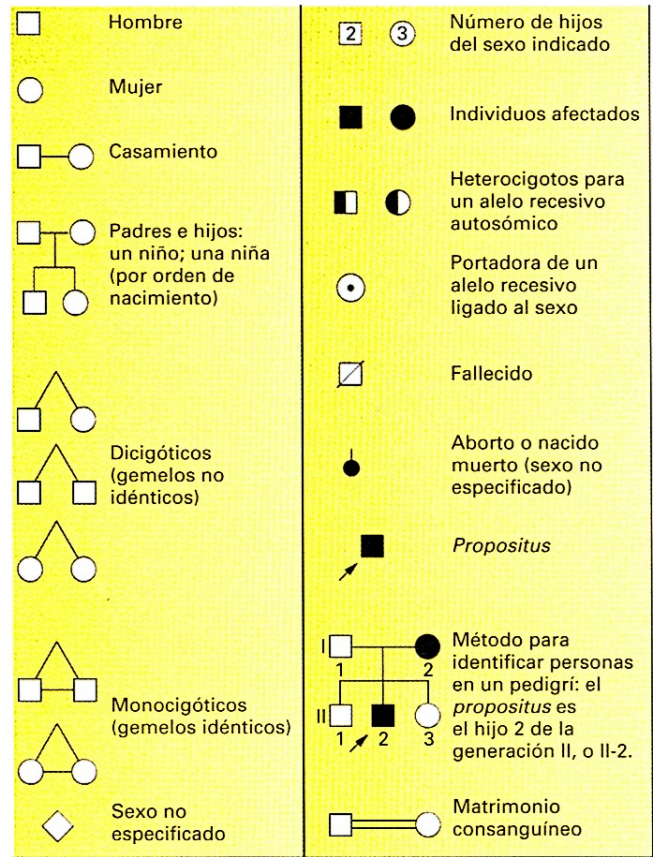
Los apareamientos humanos, como los de los organismos experimentales, muestran patrones de herencia del tipo descubierto por Mendel (herencia autosómica) y patrones de ligamiento al sexo. Como no se pueden realizar cruzamientos controlados en la especie humana, los genetistas deben recurrir al escrutinio de archivos familiares, con la esperanza de que se hayan producido cruzamientos informativos por azar. El escrutinio de archivos familiares se denomina **análisis de pedigrís** o **análisis de genealogías**. Un miembro de una familia que atrae la atención del genetista se llama **propositus**. Normalmente, el fenotipo del *propositus* es raro en algún aspecto (por ejemplo, el *propositus* puede ser enano). El investigador sigue entonces el rastro del fenotipo en la historia familiar y dibuja un árbol genealógico, o **pedigrí**, empleando para ello los símbolos normalizados que se indican en la Figura 2-16.

Muchos pares de fenotipos humanos opuestos están determinados por parejas de alelos. Los patrones de herencia en los análisis de pedigrís pueden revelar dicha determinación alélica, pero las pistas que aporta el pedigrí han de ser interpretadas de modo diferente, dependiendo de si uno de los fenotipos opuestos es una enfermedad rara o si ambos fenotipos de un par son formas comunes (morfos) de un polimorfismo. Las enfermedades hereditarias raras (poco frecuentes) son competencia de la Genética médica.

### Genética médica

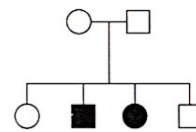
En el estudio de enfermedades poco comunes, pueden detectarse cuatro patrones generales de herencia por análisis de pedigrís: autosómicas recesivas, autosómicas dominantes, recesivas ligadas al cromosoma X y dominantes ligadas al cromosoma X.

**Enfermedades autosómicas recesivas.** El fenotipo afectado de una enfermedad autosómica recesiva está determinado por un alelo recesivo, y el fenotipo no afectado está determinado por el correspondiente alelo dominante. Por ejemplo, la enfermedad humana fenilcetonuria (PKU) se hereda de forma mendeliana simple como un fenotipo recesivo, donde la PKU está determinada por el alelo *p* y la condición normal por *P*. Así, las personas que sufren la enfermedad serán de genotipo *p/p* y los no afectados, *P/P* o *P/p*. ¿Qué características de un pedigrí nos revelarían este tipo de herencia? Dos pistas clave son (1) que la enfermedad aparece generalmente entre la descendencia de padres no afectados, y (2) que los individuos afectados son indistintamente varones y mujeres. Cuando sabemos que las proporciones fenotípi-

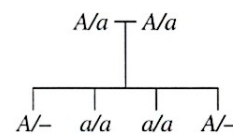


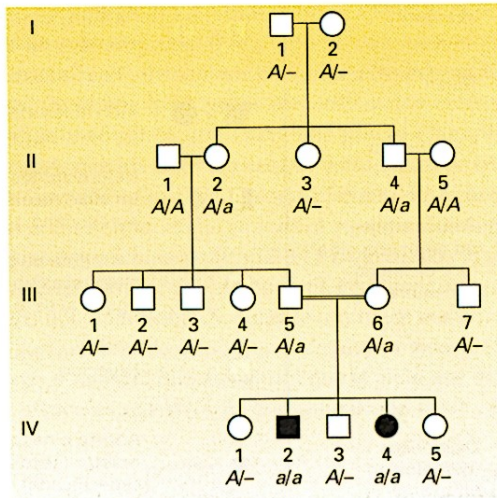
**Figura 2-16.** Símbolos que se utilizan en el análisis de pedigrís humanos (Según W. F. Bodmer y L.L. Cavalli-Sforza, *Genetics, Evolution and Man*. Copyright © 1976 W. H. Freeman and Company.)

cas en varones y en mujeres son las mismas, podemos asumir que se trata de herencia mendeliana simple y no de herencia ligada al sexo. El siguiente pedigrí típico ilustra el aspecto clave de la aparición de hijos afectados de padres sanos.



A partir de este árbol genealógico podemos deducir de forma inmediata que se trata de herencia mendeliana simple, siendo el alelo recesivo el responsable del fenotipo anormal (indicado con símbolos negros). Además, podemos deducir que ambos parentales son heterocigóticos, es decir, *A/a*; ambos deben llevar un alelo *a*, ya que cada uno de ellos ha transmitido este alelo a cada hijo enfermo, y deben llevar un alelo *A* porque ambos son fenotípicamente normales. Podemos asignar a los hijos (en el orden de la figura) los genotipos *A/-*, *a/a*, *a/a* y *A/-*. Así pues, el pedigrí puede representarse como:





**Figura 2-17.** Pedigrí de un fenotipo recesivo poco común determinado por el alelo recesivo  $a$ . Normalmente, los pedigrís no incluyen los símbolos génicos, pero en este caso se han incluido los genotipos como referencia. Obsérvese que los individuos II-1 y II-5 se introducen en la familia desde fuera; se supone que son normales porque la condición hereditaria que se analiza es muy poco frecuente. Obsérvese también que no es posible estar seguro del genotipo de algunos individuos de fenotipo normal; tales individuos se indican como  $A/-$ .

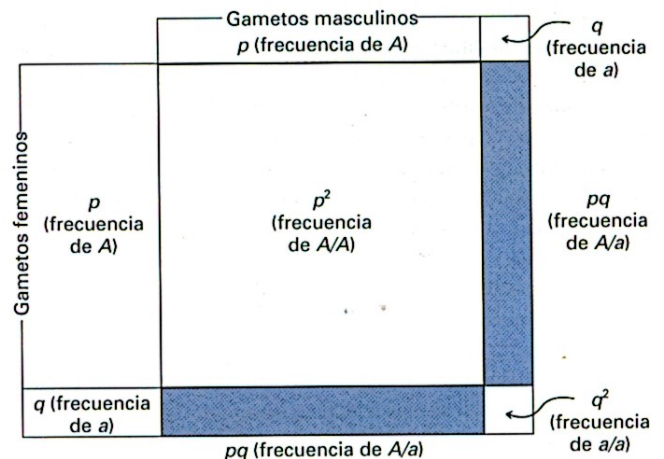
Observe que este pedigrí no apoya la hipótesis de herencia recesiva ligada al cromosoma X, porque según esa hipótesis, una hija afectada debe tener una madre heterocigota (lo cual es posible) y un padre hemocigoto, lo que es claramente imposible, porque habría expresado el fenotipo de la enfermedad.

Observe otro aspecto interesante del análisis de pedigrís: aunque operen las reglas mendelianas, rara vez se observan en una familia las proporciones de Mendel, dado el escaso tamaño de la muestra. En el ejemplo anterior, observamos una proporción fenotípica 1:1 en la descendencia de un cruzamiento monohíbrido. Si la pareja hubiera tenido, por ejemplo, 20 hijos, la proporción habría sido algo parecido a 15 hijos sanos y 5 con PKU (una proporción 3:1), pero cualquier proporción es posible en una muestra de tan sólo cuatro hijos y, en general, puede encontrarse cualquier proporción.

Los pedigrís de enfermedades autosómicas recesivas aparecen con muchos símbolos claros y pocos símbolos negros. Una enfermedad recesiva aparece en grupos de hermanos, en tanto que los miembros de generaciones anteriores y posteriores no suelen estar afectados. Para entender por qué esto es así, es importante comprender ciertos aspectos de la estructura genética de las poblaciones en las que aparecen estas enfermedades poco comunes. Por definición, si la enfermedad es poco común, la mayor parte de las personas no son portadoras del alelo anormal. Además, la mayoría de las personas que sí llevan el alelo anormal son heterocigotas, más que homocigotas. La razón básica de que los heterocigotos sean más frecuentes que los homocigotos recesivos es que, para ser un homocigoto recesivo, ambos padres deben llevar el alelo  $a$ , pero para ser un heterocigoto, sólo uno de los padres debe llevar un alelo  $a$ .

Los genetistas cuentan con un sistema cuantitativo que les permite relacionar la rareza de un alelo recesivo con la alta o

baja frecuencia de heterocigotos u homocigotos en la población. Para ello, se obtienen las frecuencias relativas de los genotipos en una población suponiendo que ésta se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg, que será tratado en detalle en el Capítulo 24. De acuerdo con esta suposición simplificada, si las proporciones relativas de dos alelos  $A$  y  $a$  en una población son  $p$  y  $q$ , respectivamente, entonces las frecuencias de los tres posibles genotipos vienen determinadas por  $p^2$  para  $A/A$ ,  $2pq$  para  $A/a$  y  $q^2$  para  $a/a$ . Utilicemos un ejemplo numérico para ilustrar este concepto. Si suponemos que la frecuencia de un alelo recesivo  $q$  causante de una enfermedad es  $1/50$ , entonces  $p$  es  $49/50$ , la frecuencia de homocigotos con la enfermedad es  $q^2 = (1/50)^2 = 1/2500$  y la frecuencia de heterocigotos es  $2pq = 2 \times 49/50 \times 1/50$ , aproximadamente  $1/25$ . Así, en este ejemplo vemos que los heterocigotos son aproximadamente 100 veces más frecuentes que los que sufren la enfermedad y esta relación aumenta cuanto más raro sea el alelo recesivo. La relación entre heterocigotos y homocigotos recesivos para un alelo poco común se muestra en el siguiente esquema. Observe que las frecuencias alélicas  $p$  y  $q$  pueden usarse como las frecuencias gaméticas en ambos sexos.

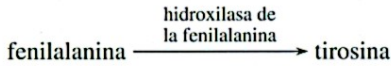


La aparición de un individuo afectado depende generalmente de la unión al azar de heterocigotos no emparentados. La consanguinidad (matrimonios entre parientes) incrementa la probabilidad de que el matrimonio sea entre dos heterocigotos. En la Figura 2-17 se muestra el caso de un matrimonio entre primos. Los individuos III-5 y III-6 son primos hermanos y tienen dos hijos homocigotos para el alelo poco frecuente. En la figura puede observarse que un ancestro heterocigoto puede dar lugar a muchos descendientes también heterocigoto. Así, dos primos pueden llevar el mismo alelo recesivo raro heredado de un antecesor común. Para que dos personas no emparentadas sean heterocigotas, deben haber heredado el alelo recesivo de ambas familias. Los matrimonios entre parientes acarrean pues un riesgo mucho mayor de producir fenotipos anormales por homocigosis de alelos recesivos que los matrimonios entre personas no emparentadas. Por esta razón, los matrimonios entre primos hermanos dan cuenta de una gran proporción de enfermedades recesivas en las poblaciones humanas.

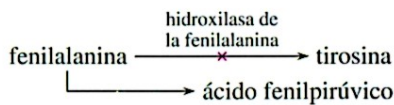
¿Qué ejemplos hay de enfermedades humanas recesivas? La PKU ha servido anteriormente como ejemplo de análisis de pedigrís, pero ¿en qué consiste dicho fenotipo? La PKU es una enfer-



medad relacionada con el procesamiento del aminoácido fenilalanina, un componente de todas las proteínas que ingerimos como parte de nuestra dieta. La fenilalanina se convierte normalmente en tirosina por la acción de la enzima hidroxilasa de la fenilalanina:



Sin embargo, si una mutación en el gen responsable de esta enzima altera su secuencia de aminoácidos cerca del centro activo, la enzima no puede unir ni transformar la fenilalanina (su sustrato). Por ello, la fenilalanina se acumula en el cuerpo y es convertida a su vez en ácido fenilpirúvico, un compuesto que interfiere con el desarrollo del sistema nervioso, lo que conduce a un retraso mental.



Actualmente, los recién nacidos son examinados de forma rutinaria para detectar este fallo metabólico. Si se detecta el defecto, se disminuye la cantidad de fenilalanina consumida mediante una dieta especial, pudiendo detenerse el desarrollo de la enfermedad.

La fibrosis quística es otro ejemplo de enfermedad heredada según las reglas mendelianas como un fenotipo recesivo. El alelo que causa la enfermedad se aisló en 1989, pudiéndose determinar su secuencia de nucleótidos. Ello ha permitido entender la función del gen en personas afectadas y no afectadas, y abre la esperanza a un tratamiento más efectivo. La fibrosis quística es una enfermedad cuyo síntoma más importante es la secreción de

una gran cantidad de mucosidad en los pulmones, lo que provoca la muerte por varias causas, aunque normalmente ésta se precipita por infección de las vías respiratorias superiores. La mucosidad puede extraerse por medio de agitadores mecánicos, y la infección pulmonar puede evitarse mediante el uso de antibióticos; por tanto, tratándose adecuadamente, los pacientes con fibrosis quística pueden vivir hasta la edad adulta. La fibrosis quística está causada por un defecto en una proteína que transporta iones cloruro a través de la membrana celular. La alteración del equilibrio salino resultante cambia la constitución de la mucosidad pulmonar.

El albinismo, que sirvió como modelo de la determinación alélica de fenotipos opuestos en el Capítulo 1, también se hereda de forma autosómica recesiva. La naturaleza molecular de un alelo causante de albinismo se esquematiza en la Figura 2-18. Este esquema muestra la herencia autosómica recesiva en un pedigrí, así como la naturaleza molecular de los alelos implicados. En este ejemplo, el alelo recesivo *a* está causado por un cambio en un par de bases que introduce un codón sin sentido (fin de traducción) en medio del gen, lo que da lugar a un polipéptido truncado. Por casualidad, la mutación también introduce una nueva diana para una enzima de restricción. Así, una sonda específica del gen detecta dos fragmentos en el caso de *a* y un solo fragmento en *A*. (Otros tipos de mutaciones producirían otros efectos al nivel detectado por los análisis Southern, Northern y Western).

En todos los ejemplos citados hasta el momento, la enfermedad está causada por un alelo que da lugar a una proteína defectuosa. En los heterocigotos, el único alelo funcional aporta una cantidad de proteína activa que resulta suficiente para las funciones celulares. Esta situación se conoce como haplosuficiencia.

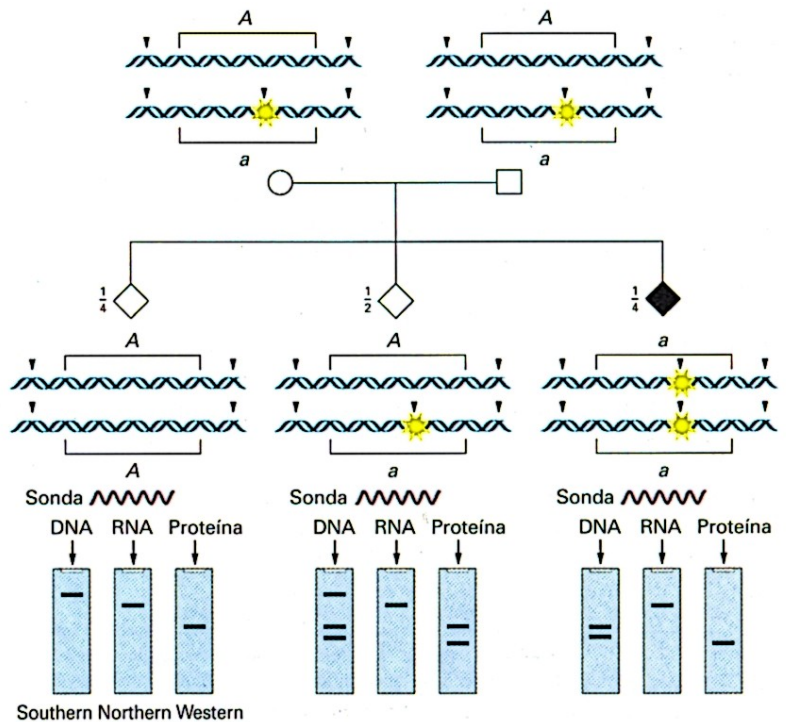


Figura 2-18. Base molecular de la herencia mendeliana en un pedigrí.

▼ Sitio de corte de una enzima de restricción    ☀ Mutación sin sentido que genera una proteína pequeña



**Figura 2-19.** El fenotipo humano pseudocondroplasia, ilustrado por una familia de cinco hermanas y dos hermanos. El fenotipo está determinado por un alelo dominante, que llamamos *D*, que entorpece el crecimiento óseo durante el desarrollo. La mayor parte de los miembros de la población humana pueden representarse como *d/d* con respecto a este gen. Esta fotografía fue tomada a la llegada de la familia a Israel tras el final de la Segunda Guerra Mundial (UPI/Bettmann News Photos.)

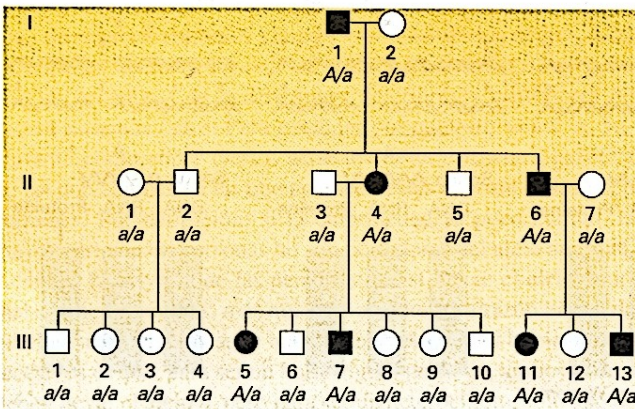
**COROLARIO**

En los pedigrís, las enfermedades autosómicas recesivas se distinguen por la aparición del fenotipo en la descendencia masculina y femenina de individuos no afectados.

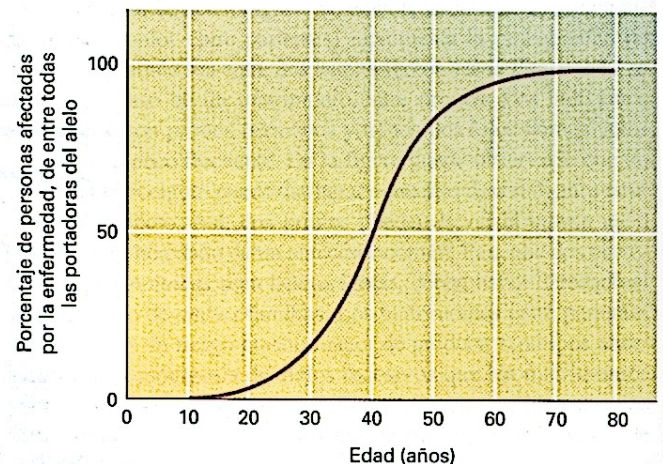
**Enfermedades autosómicas dominantes.** En las enfermedades autosómicas dominantes, el alelo normal es el recesivo y el anormal es el dominante. Podría parecer paradójico que una enfermedad poco frecuente pueda ser dominante, pero recuerde que dominancia y recesividad son simplemente un reflejo de cómo actúan los alelos, y que no se definen en función de su abundancia en la población. Un buen ejemplo de enfermedad dominante poco frecuente con herencia mendeliana es la pseudocondroplasia, un tipo de enanismo (Fig. 2-19). En este caso, las

personas de estatura normal son genóticamente *d/d* y el fenotipo enano puede ser, en principio, *D/d* o *D/D*. Sin embargo, se piensa que en los individuos *D/D* las dos «dosis» del alelo *D* podrían producir un efecto tan grave que este genotipo es letal. Si ello es cierto, todos los acondroplásicos son heterocigotos.

Al estudiar un pedigrí, las pistas más importantes para identificar una enfermedad dominante con herencia mendeliana son que el fenotipo enfermo tiende a aparecer en cada generación del pedigrí y que los padres y madres afectados transmiten el fenotipo tanto a los hijos como a las hijas. De nuevo, la presencia de ambos sexos entre los descendientes afectados descarta el modo de herencia ligado al sexo. La enfermedad aparece en cada generación porque, normalmente, el alelo anormal presente en un



**Figura 2-20.** Pedigrí de un fenotipo dominante determinado por un alelo dominante *A*. En este pedigrí se han deducido todos los genotipos.

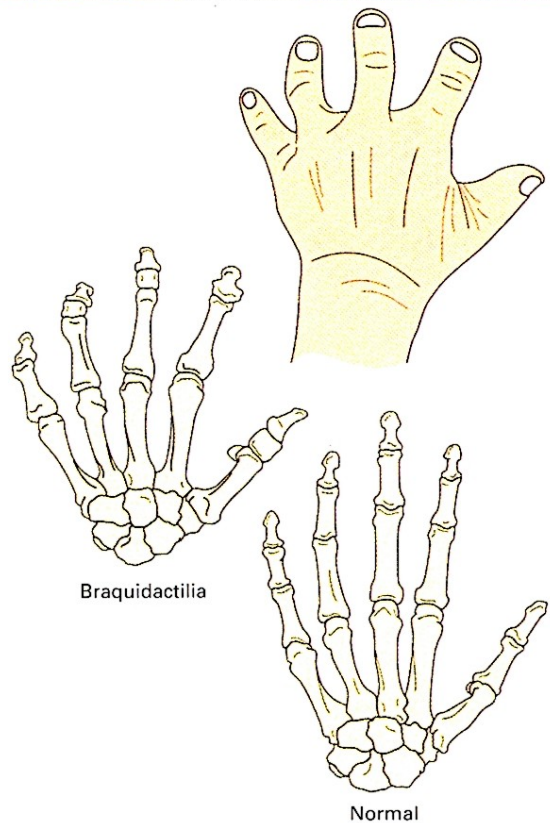
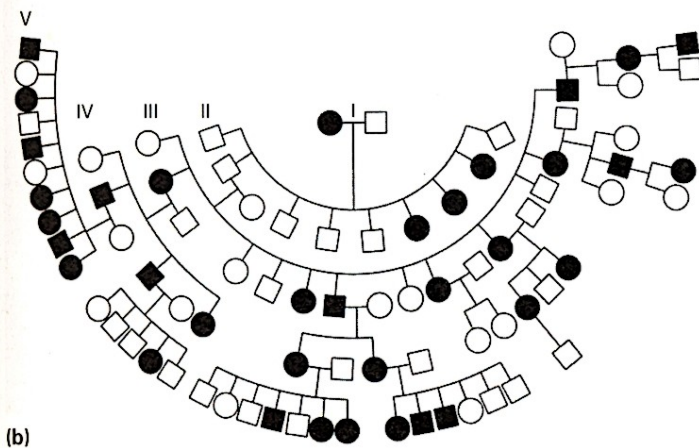
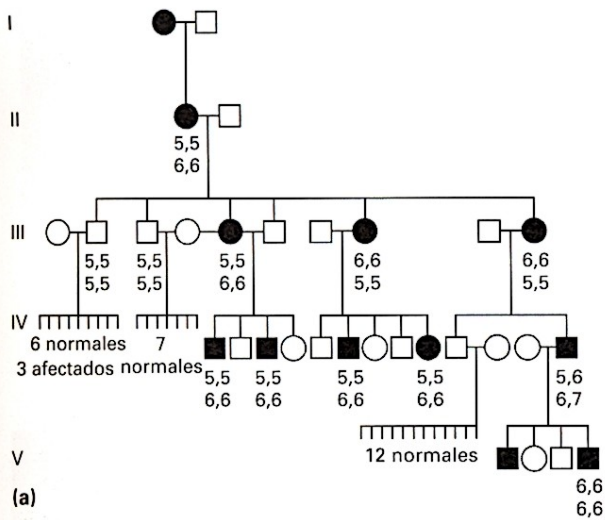


**Figura 2-21.** Edad de aparición de la enfermedad de Huntington. La gráfica muestra que las personas portadoras del alelo no muestran generalmente los síntomas de la enfermedad hasta que han superado la edad de tener hijos.

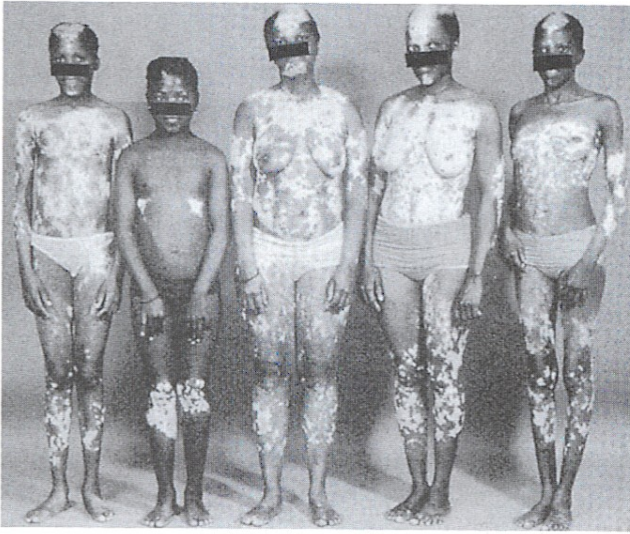
dividuo debe proceder de un ancestro de la generación anterior. Los alelos anormales también pueden surgir *de novo* por mutación. Esto es relativamente raro, pero tal posibilidad debe ser tenida en cuenta. Un pedigrí típico de una enfermedad dominante se muestra en la Figura 2-20. Advierta, una vez más, que las proporciones mendelianas no se observan necesariamente en las familias. Como ocurre con las enfermedades recesivas, los individuos poseedores de una copia del alelo raro (*A/a*) son mucho más frecuentes que los que poseen dos copias (*A/A*), de modo

que la mayoría de los afectados son heterocigotos, y prácticamente todos los emparejamientos en los que está implicada una enfermedad dominante son del tipo *A/a* × *a/a*. Por tanto, cuando se computan globalmente los descendientes de muchos de estos matrimonios, se espera una proporción 1:1 entre individuos no afectados (*a/a*) y afectados (*A/a*).

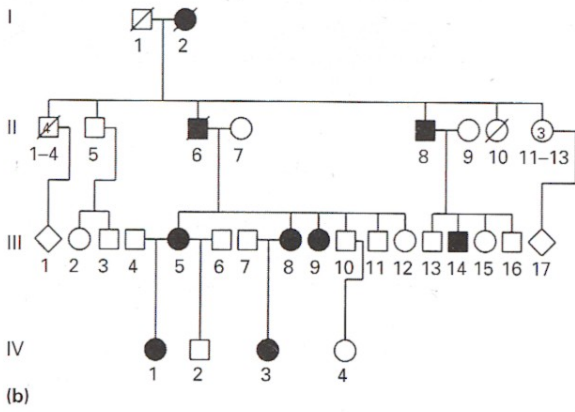
La enfermedad de Huntington es un ejemplo de enfermedad heredada como un fenotipo dominante que está determinada por un alelo de un solo gen. El fenotipo consiste en una degenera-



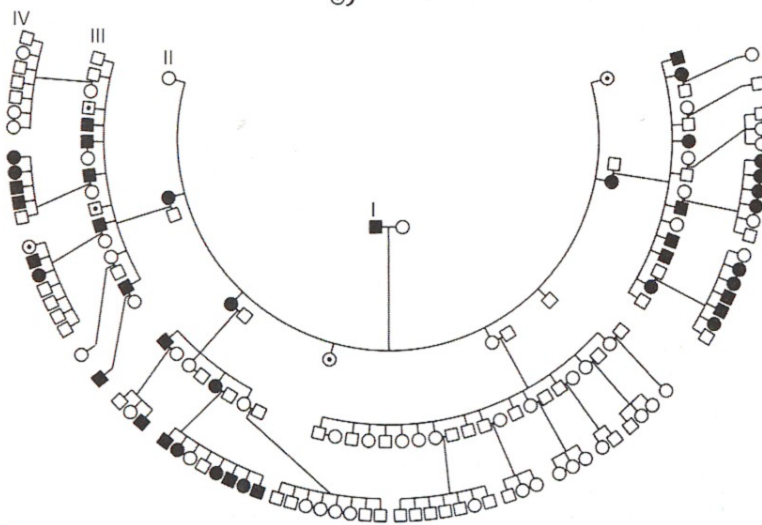
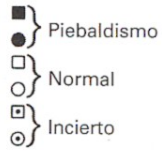
**Figura 2-22.** Algunos fenotipos raros de manos humanas. (a) (*derecha*) Polidactilia, fenotipo dominante caracterizado por la presencia de dedos extras en pies, manos o ambos, determinado por el alelo *P*. En el pedigrí que se acompaña (*izquierda*), se indica el número de dedos de las manos en la línea superior, y el de dedos de los pies en la línea inferior. (Obsérvese la variabilidad de la expresión del alelo *P*, tema que veremos en detalle en el Cap. 4.) (b) (*derecha*) Braquidactilia, fenotipo dominante de dedos cortos, determinado por el alelo *B*. Obsérvese los huesos terminales de los dedos de la mano, muy cortos en comparación con los dedos de una mano normal. El pedigrí de una familia con braquidactilia muestra un patrón de herencia típico de una enfermedad dominante poco frecuente. Todos los individuos afectados son *B/b*, y los no afectados son *b/b*. (Parte a, foto \* Biophoto Associates/Science Source; parte b, basado en C. Stern, *Principles of Human Genetics*, 3.<sup>a</sup> ed., Copyright \* 1973, W. H. Freeman and Company.)



(a)



(b)



(c)



(d)

**Figura 2-23.** Piebaldismo, raro fenotipo humano dominante. Aunque el fenotipo se encuentra esporádicamente en todas las razas, sus detalles característicos se observan mejor en las personas de piel oscura. (a) Las fotografías muestran la vista de frente y de espalda de los individuos afectados IV-1, IV-3, III-5, III-8 y III-9 del pedigrí familiar que aparece en (b). Observe la variación de la expresión del gen del piebaldismo entre los miembros de la familia. (c) Un pedigrí más numeroso, de una familia noruega. Se cree que esta enfermedad se debe a un alelo dominante que interfiere con la migración de los melanocitos (las células productoras de melanina) desde la superficie dorsal a la ventral, durante el desarrollo. Particularmente característica es la mancha blanca en la frente, a menudo acompañada de un mechón de cabello blanco. La misma condición básica se conoce en ratones (d), en los que, de nuevo, los melanocitos dejan de cubrir la parte superior de la cabeza y la superficie ventral.

El piebaldismo no es una forma de albinismo; las células de las manchas blancas poseen el potencial genético para fabricar melanina, pero como no son melanocitos, no están programadas para hacerlo. En el albinismo verdadero, las células carecen del potencial para fabricar melanina. (El DNA del alelo del piebaldismo ha sido identificado recientemente como un alelo del gen *c-kit*, un tipo de gen conocido como protooncogén.) (Partes a y b de I. Winship, K. Young, R. Martell, R. Ramesar, D. Curtis y P. Beighton, «Piebaldism: An Autonomous Autosomal Dominant Entity», *Clinical Genetics*, 39, 1991, 330; parte c de C. Stern, *Principles of Human Genetics*, 3.<sup>a</sup> ed., Copyright © 1973, W. H. Freeman and Company; parte d de R. A. Fleischman, University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas —véase también R. A. Fleischman, D. L. Saltman, V. Stastny y S. Zneimer, «Deletion of the *c-kit* Protooncogene in the Human Development Defect Piebald Trait», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88, 1991, 10 885.)

ción neuronal que provoca convulsiones y muerte prematura. Sin embargo, es una enfermedad de manifestación tardía, no apareciendo generalmente los síntomas hasta después de que los individuos hayan comenzado a tener descendencia (Fig. 2-21). Cada hijo de un portador del alelo anormal tiene una probabilidad de un 50 % de heredar dicho alelo y la enfermedad asociada al mismo. Esta trágica situación ha llevado a realizar grandes esfuerzos para identificar a las personas portadoras del alelo anormal antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. La aplicación de técnicas moleculares ha dado como resultado un procedimiento de escrutinio muy prometedor.

Otras condiciones dominantes poco frecuentes son la polidactilia (mayor número de dedos) y la braquidactilia (dedos cortos), mostradas en la Figura 2-22, y un fenotipo de piel moteada, mostrado en la Figura 2-23, conocido como piebaldismo.

**COROLARIO** .....

**En los pedigríes de enfermedades autosómicas dominantes mendelianas aparecen en cada generación tanto varones afectados como mujeres afectadas, ocurriendo también que varones y mujeres afectados transmiten la enfermedad en igual proporción a sus hijos e hijas.**

**Enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.** Los fenotipos que muestran herencia recesiva ligada al X muestran típicamente los siguientes patrones en los pedigríes:

1. Muchos más varones que mujeres muestran el fenotipo a analizar. Ello se debe a que una mujer sólo puede estar afectada si tanto su padre como su madre son portadores del alelo (por ejemplo,  $X^A/X^a \times X^a/Y$ ) mientras que para que un varón presente el fenotipo sólo es necesario que la madre sea portadora del alelo correspondiente. Si el alelo recesivo es muy poco frecuente, casi todos los individuos que presentan el fenotipo serán varones.
2. Ningún descendiente de un varón afectado estará afectado, pero todas sus hijas resultan ser «portadoras» del alelo recesivo que queda enmascarado por su condición heterocigótica. La mitad de los hijos varones de estas portadoras estarán afectados (Fig. 2-24). Observe que en fenotipos frecuentes ligados al cromosoma X, este patrón quedará oscurecido por el hecho de que el alelo recesivo puede heredarse tanto de

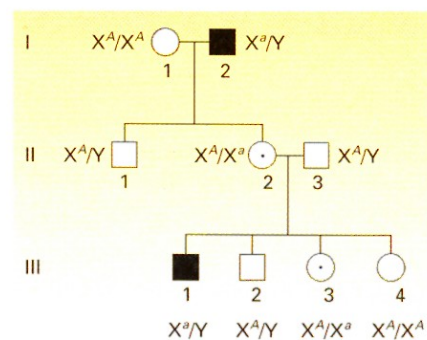
una madre heterocigota como del padre.

3. Ninguno de los hijos de un varón afectado mostrará el fenotipo en estudio, ni transmitirá el fenotipo a su descendencia. La razón de esta ausencia de transmisión varón-varón es que un hijo varón obtiene su cromosoma Y del padre, por lo que normalmente no heredará también el cromosoma X de éste.

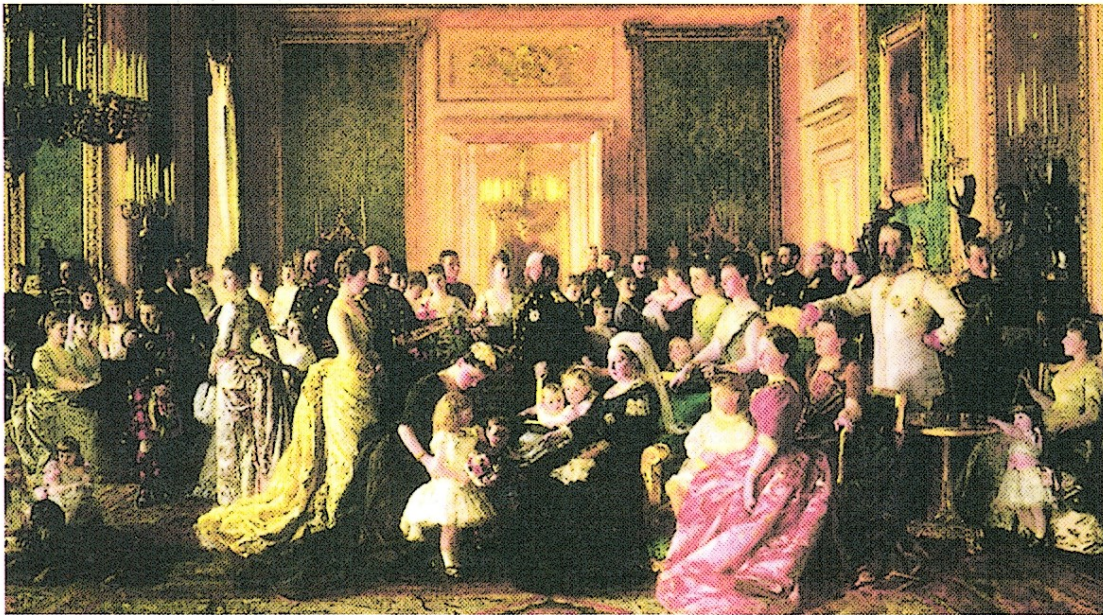
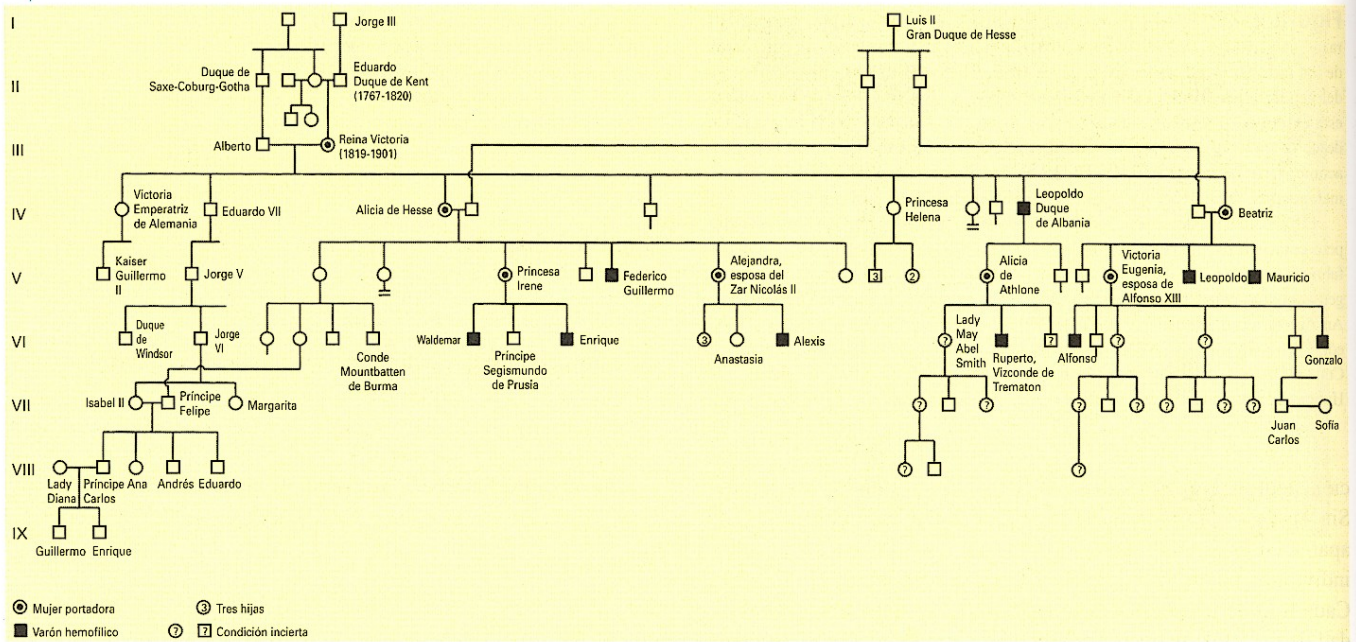
En el análisis de pedigríes de alelos poco frecuentes ligados al cromosoma X, se supone que una mujer normal de genotipo desconocido es homocigota a menos que haya pruebas en contra de ello.

Quizás el ejemplo más conocido de herencia recesiva ligada al cromosoma X sea el de la ceguera a los colores verde y rojo. Las personas con esta enfermedad son incapaces de distinguir el rojo y el verde, y ven ambos colores como uno solo. Los genes para la visión del color han sido caracterizados a nivel molecular. La visión del color se basa en la presencia en la retina de tres tipos diferentes de células llamadas conos, cada uno de los cuales es sensible a luz de longitudes de onda del color rojo, del verde o del azul. Los determinantes genéticos de los conos sensibles al rojo y al verde están en el cromosoma X. Como ocurre con otros fenotipos recesivos ligados al cromosoma X, hay muchos más varones que mujeres con este fenotipo.

Otro ejemplo que nos resulta familiar es el de la *hemofilia*, un fallo en la coagulación de la sangre. Para que la sangre coagule,



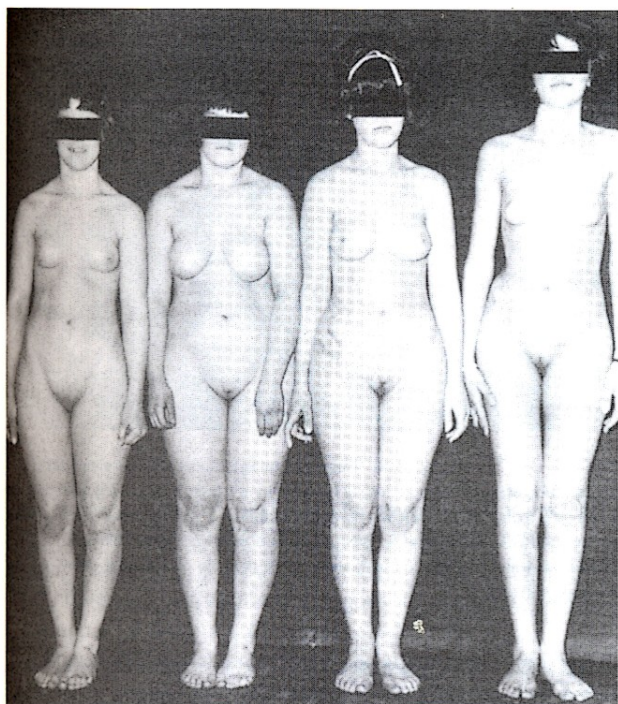
**Figura 2-24.** Pedigrí que ilustra cómo los alelos recesivos ligados al X se manifiestan en los varones y son portados por sus hijas en la siguiente generación sin que se exprese en ellas, para expresarse de nuevo en sus hijos varones. Observe que III-3 y III-4 no se distinguen fenotípicamente.



**Figura 2-25.** Transmisión de la hemofilia, una condición recesiva ligada al cromosoma X, en varias familias reales europeas. Un alelo recesivo causante de la hemofilia (fallo en la coagulación de la sangre) apareció en las células reproductoras de la Reina Victoria, o uno de sus padres, por mutación. Este alelo se extendió a otras familias reales por matrimonios entre ellos. (a) Este pedigrí parcial muestra varones afectados y mujeres portadoras (heterocigotas). Para mayor claridad, se han omitido la mayoría de los familiares que entraron en el pedigrí por casamiento. ¿Puede predecir la probabilidad de que el alelo recesivo siga presente en algún miembro de la familia real británica? (b) El cuadro muestra a la Reina Victoria rodeada por sus numerosos descendientes. (Parte a, según C. Stern, *Principles of Human Genetics*, 3.ª ed. Copyright © 1973 W.H. Freeman and Company; parte b, Royal Collection, St. James's Palace. Copyright Her Majesty Queen Elizabeth II.)

muchas proteínas deben interactuar de una forma secuencial. El tipo más frecuente de hemofilia se debe a la ausencia o mal funcionamiento de una de estas proteínas, denominada *Factor VIII*. Los casos más conocidos de hemofilia se encuentran en el pedigrí de varias familias reales europeas emparentadas (Fig. 2-25).

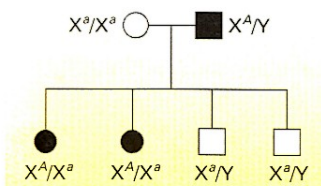
El alelo original de la hemofilia de este pedigrí apareció espontáneamente (por mutación) en las células reproductoras de los padres de la Reina Victoria o bien en ella misma. Alexis, hijo del último zar de Rusia, heredó el alelo de la Reina Victoria, que era abuela de su madre, Alejandra. Hoy día, la hemofilia puede ser



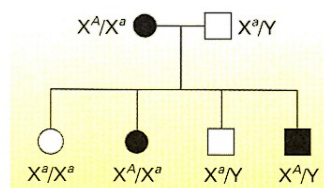
**Figura 2-26.** Cuatro hermanos con síndrome de feminización testicular (insensibilidad congénita a los andrógenos). Los cuatro individuos de la fotografía tienen 44 autosomas más un cromosoma X y otro Y, pero todos han heredado el alelo recesivo ligado al X que confiere insensibilidad a los andrógenos (hormonas masculinas). Una de sus hermanas (no mostrada) era portadora XX y tuvo un hijo que también desarrolló el síndrome de feminización testicular. (Leonard Pinsky, McGill University.)

tratada médicamente, pero hubo un tiempo en que era potencialmente mortal. Es interesante hacer notar que en el Talmud judío se dictan reglas para admitir excepciones a la norma obligatoria de circuncidar a los varones, reglas que muestran claramente que la forma de transmisión de la enfermedad a través de mujeres portadoras no afectadas era bien conocida en la antigüedad. Por ejemplo, un varón recién nacido quedaba exento de la circuncisión si los hijos de alguna hermana de su madre habían sangrado profusamente durante la circuncisión.

La *distrofia muscular de Duchenne* es una enfermedad mortal, ligada al X y recesiva. El fenotipo consiste en debilitamiento y atrofia de los músculos. Generalmente, la enfermedad comienza a manifestarse antes de los seis años, obliga al uso de silla de ruedas a los doce y suele provocar la muerte a los veinte. El gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne ha sido ya



**Figura 2-27.** Pedigrí que muestra que todas las hijas de un varón que expresa un fenotipo dominante ligado al X también presentarán el fenotipo.



**Figura 2-28.** Pedigrí que muestra que todas las hembras afectadas por una condición dominante ligada al X son normalmente heterocigotas, que transmitirán la condición a la mitad de sus hijos y sus hijas.

aislado y se sabe que determina una proteína muscular, la distrofina. Este descubrimiento abre nuevas esperanzas para un mayor entendimiento de la fisiología de esta enfermedad y, en última instancia, para su tratamiento.

Un fenotipo recesivo y ligado al X, poco frecuente, y que resulta interesante desde el punto de vista de la determinación del sexo es el conocido como *síndrome de feminización testicular*, cuya frecuencia es de alrededor de 1 de cada 65 000 varones. Las personas que sufren de este síndrome son cromosómicamente varones, con 44 autosomas más un X y un Y, pero se desarrollan como mujeres (Fig. 2-26). Presentan genitales externos femeninos, una vagina ciega y carecen de útero. Pueden aparecer testículos, situados en los labios de los genitales o en el abdomen. Aunque muchas de estas personas están felizmente casadas, son por supuesto estériles. Este síndrome no revierte mediante tratamiento con hormonas masculinas (andrógenos) por lo que se la denomina en ocasiones *síndrome de insensibilidad a andrógenos*. La razón de esta insensibilidad es que el receptor de andrógenos no es funcional, de modo que la hormona masculina no puede tener efecto sobre los órganos diana implicados en la masculinidad. En la especie humana se genera feminidad cuando no funciona el sistema determinante de la masculinidad.

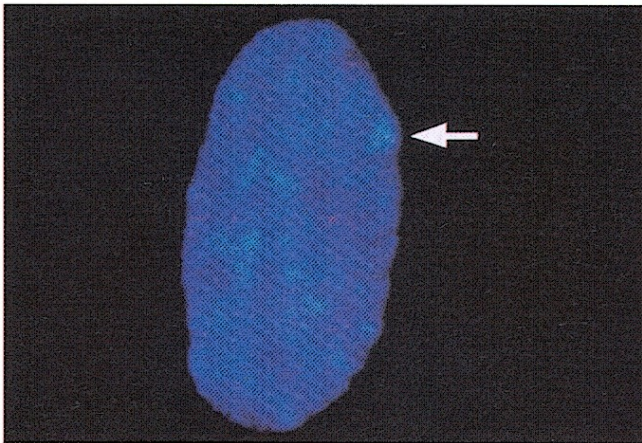
**Enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X.** Éstas muestran las siguientes características:

1. Los varones afectados transmiten la condición a todas sus hijas y no lo hacen a ninguno de sus hijos varones (Fig. 2-27).
2. Las mujeres heterocigotas afectadas casadas con varones sanos transmiten el defecto a la mitad de sus hijos, tanto varones como hembras (Fig. 2-28).

En humanos se conocen pocos casos de fenotipos dominantes ligados al X. Uno de ellos es la *hipofosfatemia*, un tipo de raquitismo resistente al tratamiento con vitamina D.

**Inactivación del cromosoma X**

En un estado temprano del desarrollo de las hembras de mamífero, uno de los cromosomas X de cada célula es inactivado. El cromosoma X inactivado se condensa mucho y se hace visible como un cuerpo que se tiñe intensamente y que se conoce como el **corpúsculo de Barr** (Fig. 2-29). Sorprendentemente, el estado inactivo persiste a lo largo de todas las divisiones mitóticas subsiguientes que dan lugar al cuerpo adulto del animal. El proceso de inactivación ocurre al azar, afectando a cualquiera de los cromosomas X. Como consecuencia de esta inactivación, el cuer-



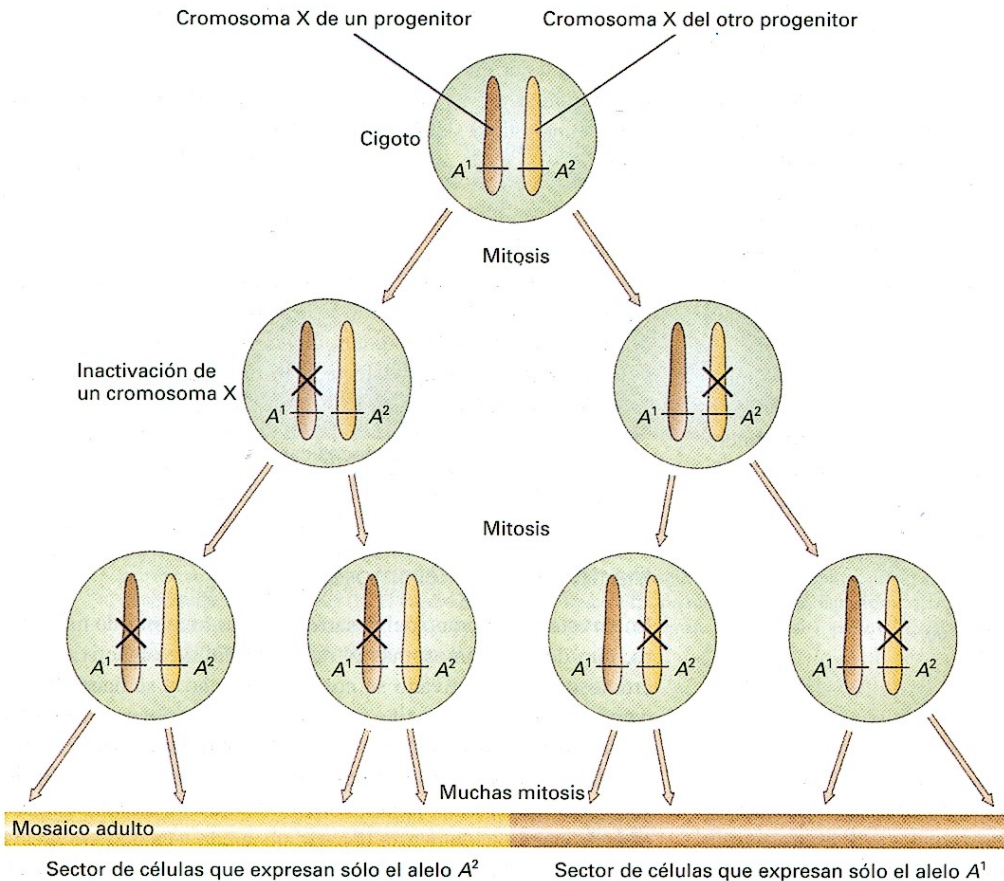
**Figura 2-29.** Un corpúsculo de Barr, cromosoma X condensado e inactivado, en el núcleo de una célula de una mujer normal. Los hombres no tienen corpúsculos de Barr. El número de estos corpúsculos que aparecen en una célula es siempre igual al número total de cromosomas X menos uno. (Karen Dyer Montgomery.)



**Figura 2-31.** Gata calicó. Tanto las gatas calicó como las gatas carey son heterocigotas para dos alelos, *O* (naranja) y *o* (negro), de un gen que controla el color del pelaje. Las manchas de color naranja y negro se deben a la inactivación del cromosoma X. Las manchas blancas se deben a un determinante genético distinto, presente en las gatas calicó, pero no en las gatas carey. (Anthony Griffiths.)

po adulto de la hembra es una mezcla, o **mosaico**, de células con cualquiera de los dos genotipos posibles respecto al cromosoma X (Fig. 2-30). Durante el crecimiento y el desarrollo de los tejidos, las células descendientes por mitosis de una célula progenitora permanecen a menudo cercanas unas a otras, de forma que si una

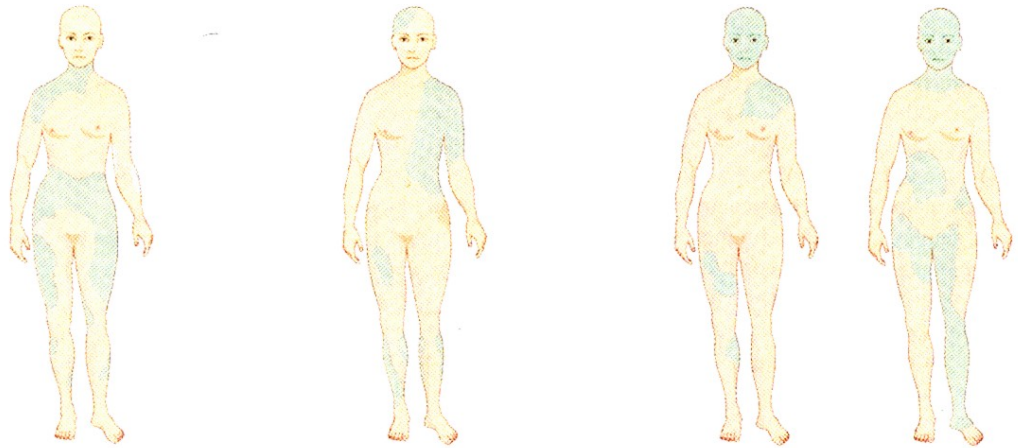
hembra es heterocigota para un gen que se expresa en dicho tejido y que está ligado al X, los dos alelos del heterocigoto se manifiestan en forma de sectores o parches. Un fenotipo en mosaico que nos resulta familiar es el patrón de pigmentación del pelaje de las gatas carey y calicó (Fig. 2-31). Se trata de hembras heteroci-



**Figura 2-30.** Inactivación del cromosoma X en los mamíferos. El cigoto de una hembra de mamífero heterocigota para un gen ligado al X da lugar a un adulto mosaico, compuesto por dos líneas celulares que expresan uno u otro de los alelos del gen heterocigota, porque uno u otro de los cromosomas X se inactiva en todas las líneas celulares. Para mayor claridad, la inactivación se muestra en el estado de dos células, pero puede tener lugar en otros estados del desarrollo, también de escaso número de células.



**Figura 2-32.** Mosaicismo somático en tres generaciones de mujeres heterocigotas para la displasia ectodérmica anhidrótica, síndrome ligado al sexo consistente en la ausencia de glándulas sudoríparas. Las zonas sin estas glándulas se muestran de color verde. La extensión y localización de los diferentes tejidos se debe al azar, pero todas las mujeres muestran el característico patrón de mosaico.



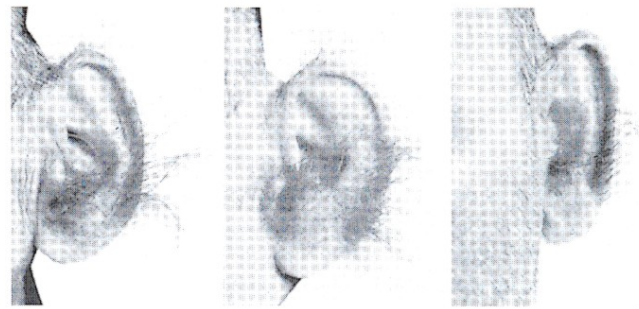
gotas para los alelos *O* (que determina pelaje de color naranja) y *o* (que determina pelaje de color negro). La inactivación del cromosoma portador de *O* produce un parche negro que expresa *o*, mientras que la inactivación del cromosoma portador de *o* produce un parche naranja que expresa el alelo *O*.

Aunque todas las mujeres tienen un cromosoma X inactivado en cada una de sus células, la inactivación sólo se manifiesta si la mujer es heterocigota para un gen ligado al X. Ello es particularmente notable si, como en las gatas carey, el fenotipo se manifiesta en la parte exterior del cuerpo. Tal es el caso de la enfermedad conocida como *displasia ectodérmica anhidrótica*. Los varones portadores del alelo responsable (llamémosle *d*) en estado hemicigótico carecen de glándulas sudoríparas. Una mujer heterocigota (*D/d*) es un mosaico de sectores *D* y *d* esparcidos por todo el cuerpo, como se muestra en la Figura 2-32.

Curiosamente, la hipótesis de que el gen que produce el síndrome de feminización testicular está localizado en el cromosoma X se confirmó cuando se demostró al microscopio que la mitad de los fibroblastos de mujeres heterocigóticas para el gen podían unir andrógenos, pero no la otra mitad. Es conveniente hacer notar que la inactivación del cromosoma X se suprime en el tejido germinal femenino, de manera que ambos cromosomas X se transmiten a los óvulos.

### Herencia ligada al Y

Los genes de la región diferencial del cromosoma Y humano son heredados sólo por los varones, siendo transmitida la región de padres a hijos varones. El gen *TDF* desempeña un papel primordial en la determinación de la masculinidad, ya que es responsable de la síntesis del **factor determinante de los testículos**. El gen *TDF* ha sido localizado en la región diferencial del cromosoma Y (véase el Capítulo 23). Sin embargo, aparte de la propia masculinidad, no se ha demostrado rotundamente el ligamiento al Y de ningún fenotipo humano. Como posibilidad, se ha propuesto la presencia de pelos en el borde de la oreja (Fig. 2-33). Este fenotipo es extraordinariamente raro en las poblaciones de la mayoría de los países, pero es más frecuente en las poblaciones de la India. Un genetista indio, K. Dronamraju, estudió el fenotipo en su propia familia. Todos los varones de la familia descendientes de un mismo antepasado varón mostraban dicho carácter. En otras fa-



**Figura 2-33.** Borde de la oreja peludo. Se ha propuesto que este fenotipo puede deberse a un alelo de un gen ligado al Y. (Tomado de C. Stern, W. R. Centerwall y S. S. Sarkar, *The American Journal of Human Genetics*, 16, 1964, 467. Reproducido con permiso de Grune & Stratton, Inc.)

milias indias, sin embargo, los varones parecen transmitir el fenotipo sólo a algunos de sus hijos varones, lo cual ha hecho que las pruebas de ligamiento al Y no se consideren concluyentes.

### Polimorfismos autosómicos humanos

En el Capítulo 1 se explicó que un polimorfismo es la coexistencia en una población de dos o varios fenotipos *comunes* de un carácter. Los fenotipos alternativos de un polimorfismo se heredan a menudo como alelos de un solo gen. En la especie humana hay muchos ejemplos. Considere, por ejemplo, los siguientes dimorfismos: ojos azules u ojos marrones, pelo oscuro o pelo rubio, presencia o ausencia de hoyuelos en la barbilla, presencia o ausencia del «pico de viuda» y lóbulos de la oreja separados o pegados a la mejilla.

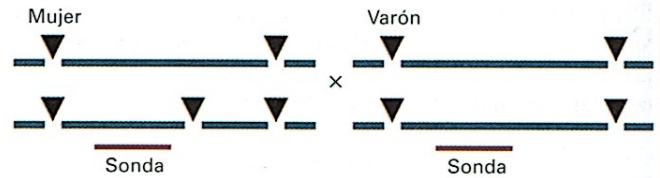
La interpretación de los pedigríes de dimorfismos es diferente de la realizada para el caso de las enfermedades raras porque, por definición, ambas formas de un dimorfismo son frecuentes. Analicemos un pedigrí de un dimorfismo humano interesante. La mayoría de las poblaciones humanas son dimórficas para la capacidad de percibir el sabor del compuesto feniltiocarbamida (PTC). Ello significa que las personas pueden, bien detectarlo como un sabor amargo desagradable o, para gran sorpresa e incredulidad de éstos, no percibirlo en absoluto. En el pedigrí de la Figura 2-34 podemos observar que dos «perceptores» pueden tener hijos no perceptores. Esto indica claramente que el alelo responsable de la capacidad para percibir el sabor es dominante, y que el alelo para

el carácter no perceptor es recesivo. Observe, sin embargo, que casi todas las personas que se introducen en esta familia portan el alelo recesivo, bien en heterocigosis o bien en homocigosis. Tal pedigrí difiere, por tanto, de los que incluyen anomalías recesivas raras, para las cuales se asume normalmente que todos los individuos que entran en la familia son homocigotos normales. Como ambos alelos PTC son frecuentes, no es sorprendente que todos los miembros de la familia menos uno estén casados con portadores de al menos una copia del alelo recesivo.

El polimorfismo constituye un fenómeno genético muy interesante. Los genetistas de poblaciones han quedado sorprendidos al descubrir el alto grado de polimorfismo que hay, generalmente, en las poblaciones naturales de plantas y animales. Además, aunque la genética de los polimorfismos es sencilla, hay muy pocos polimorfismos para los que exista una explicación satisfactoria sobre la coexistencia de los morfós. Pero el polimorfismo está muy extendido a todos los niveles del análisis genético, incluso a nivel de DNA. De hecho, los polimorfismos observados en el DNA han sido muy valiosos como puntos de referencia (marcas) que ayudan a los genetistas a encontrar su camino en la exploración de los cromosomas de los organismos complejos.

Un tipo útil de marca molecular cromosómica, o marcador, es el polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción, o RFLP (del inglés, *Restriction Fragment Length Polymorphism*). Vimos en el Capítulo 1 que las enzimas de restricción son enzimas bacterianas que cortan el DNA en secuencias específicas del genoma. Las secuencias dianas no tienen significado biológico en organismos distintos a las bacterias —ocurren por puro azar—. Aunque, generalmente, las dianas de restricción aparecen consistentemente en sitios específicos, algunas veces un sitio concreto está ausente en uno de los dos cromosomas, o aparece un sitio extra en uno de ellos. Si tal diana de restricción (ausente o presente) flanquea una secuencia con la que hibrida una sonda, la hibridación tipo Southern dará como resultado un polimorfismo o RFLP. Considere este ejemplo sencillo de un

cruzamiento en el que un cromosoma de uno de los progenitores contiene una diana extra que no aparece en los otros cromosomas de ese tipo:



La hibridación Southern mostrará dos bandas en la mujer y una sola en el varón. Los fragmentos «heterocigóticos» se heredarán exactamente igual que un gen. Podríamos escribir el cruce anterior como:

$$\begin{array}{l} \text{largo/corto} \quad \times \quad \text{largo/largo} \\ \text{y los descendientes serán} \quad \frac{1}{2} \quad \text{largo/corto} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \frac{1}{2} \quad \text{largo/largo} \end{array}$$

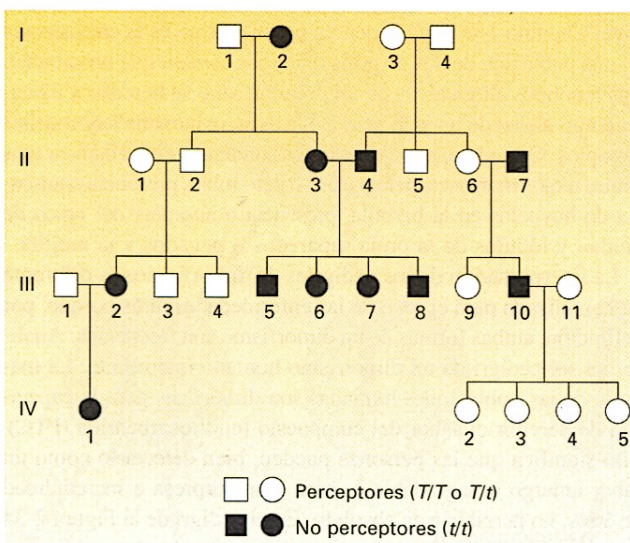
de acuerdo con la ley de la segregación igualitaria.

#### COROLARIO

**Las poblaciones de plantas y animales (incluyendo la especie humana) son muy polimórficas. Los morfós opuestos están generalmente determinados por alelos que se heredan con un patrón mendeliano simple.**

El trabajo de Mendel ha resistido el paso del tiempo y nos ha proporcionado el trabajo preliminar básico para todos los estudios de Genética moderna. Fue la primera persona que prestó atención a la regularidad matemática de los patrones hereditarios. A partir de estos patrones fue capaz de realizar deducciones sobre la naturaleza fundamental de la herencia. Los genetistas actuales siguen utilizando hoy día la misma estrategia que empleó Mendel. Y, aún así, su trabajo permaneció sin ser reconocido y fue rechazado hasta 35 años después de su publicación. ¿Por qué? Hay muchas razones posibles, pero aquí consideraremos sólo una. Quizás fue así porque la ciencia biológica de aquel tiempo no supo aportar pruebas sobre la existencia de ninguna unidad física real en las células que pudiera corresponderse con las partículas genéticas de Mendel. Los cromosomas no habían sido estudiados todavía, la meiosis no había sido descrita e, incluso, se desconocían los detalles sobre el ciclo de vida de las plantas. Sin este conocimiento básico, podría haber parecido que las ideas de Mendel constituían meros juegos matemáticos.

Sobre la puerta de entrada del Museo de Mendel, en Brno, hay una frase melancólica escrita por Mendel en checo: «MÁ DOBA PŘIJDE», que significa «Mi tiempo llegará». El tiempo de Mendel llegó; durante el siglo XX florecieron la investigación y el entendimiento de la herencia, como resultado de los estudios seminales de Mendel realizados en el diminuto jardín de un monasterio. Sus «factores» hipotéticos (genes, como los llamamos actualmente) son una realidad molecular bien entendida, e incluso se están caracterizando genomas completos. Es posible comenzar con las últimas investigaciones sobre clonación, terapia génica, seres transgénicos, el proyecto genoma humano y muchos otros, y rastrear hacia el pasado a lo largo de la literatura hasta llegar a aquel único artículo titulado «Experimentos de hibridación de plantas», presentado en 1865 ante la Sociedad de Historia Natural de Brünn.



**Figura 2-34.** Pedigrí para la capacidad de percibir el sabor del compuesto químico PTC.

## RESUMEN

La Genética moderna se basa en el concepto de gen, la unidad fundamental de la herencia. Como resultado de sus experimentos con guisantes de jardín, Mendel fue el primero en reconocer la existencia de los genes. Por ejemplo, cruzando una línea pura de plantas de guisante de jardín de flores púrpuras con otra de flores blancas, y permitiendo la autopolinización de la generación  $F_1$ , que era completamente púrpura. Mendel consiguió una generación  $F_2$  de plantas con una proporción 3:1 de flores púrpuras y blancas. En cruzamientos como el anterior, pero realizados con plantas de semillas amarillas y verdes, descubrió que existe una proporción 1:2:1 que subyace a todas las proporciones 3:1. A partir de estas proporciones matemáticas exactas, Mendel concluyó que existen determinantes hereditarios de naturaleza particulada, conocidos actualmente como genes. En las células de las plantas superiores y de los animales, los genes aparecen en parejas. Las distintas formas de un gen se denominan alelos. Los pares génicos pueden ser idénticos (homocigóticos) o estar formados por alelos diferentes (heterocigóticos). Un alelo puede ser dominante, por ejemplo  $Y$  (amarillo), o recesivo, por ejemplo  $y$  (verde). La dominancia se define por el fenotipo expresado en el heterocigoto.

En un cruzamiento entre plantas heterocigóticas amarillas ( $Yy$ ) y plantas homocigóticas recesivas verdes ( $yy$ ), se obtiene una proporción 1:1 de plantas amarillas y verdes. A partir de esta proporción, Mendel confirmó la llamada primera Ley, que establece que durante la formación de los gametos, los dos alelos de un gen se separan uno de otro y segregan a un mismo número de gametos. Por tanto, cada gameto lleva un solo alelo de cada gen. La unión de los gametos para formar un cigoto ocurre al azar, con independencia del alelo que lleve cada uno. La ley de la segregación igualitaria se basa en la segregación de los cromosomas homólogos en la primera división de la meiosis. Se ha

demostrado que esta ley es aplicable a todos los organismos que experimentan divisiones meióticas.

Las conclusiones anteriores provienen del trabajo de Mendel con cruzamientos monohíbridos. En los cruzamientos dihíbridos, Mendel encontró proporciones 9:3:3:1 en la  $F_2$ , que corresponden en realidad a dos proporciones 3:1 combinadas aleatoriamente. A partir de estas proporciones, Mendel infirió que los alelos de los dos genes estudiados en un cruzamiento dihíbrido se comportan de forma independiente. Este concepto constituye la segunda Ley de Mendel, que es generalmente aplicable a genes situados en cromosomas diferentes. La base de la ley es la segregación independiente de los cromosomas no homólogos durante la meiosis.

En muchos organismos, el sexo está determinado por cromosomas especiales denominados cromosomas sexuales. Se encuentran ejemplos en *Drosophila*, en la especie humana y en ciertas plantas dioicas. Los genes de los cromosomas sexuales muestran patrones de herencia diferentes a los mostrados por los genes de los autosomas, que muestran patrones mendelianos estrictos. En ciertos cruzamientos, aparecen proporciones fenotípicas distintas en los dos sexos de la descendencia. Además, en ciertos cruzamientos recíprocos de los dos mismos fenotipos opuestos, aparecen diferencias en las proporciones de la descendencia.

La Genética mendeliana tiene una gran trascendencia para los seres humanos. Muchas enfermedades están determinadas por alelos anormales, recesivos o dominantes, de genes autosómicos. Estos alelos se heredan de forma estrictamente mendeliana. Otras enfermedades muestran, claramente, herencia ligada al sexo. Todos estos patrones hereditarios pueden deducirse mediante el análisis de pedigrís utilizando ciertas reglas normalizadas. Los morfos de los dimorfismos humanos también se heredan siguiendo los patrones mendelianos.

## MAPA DE CONCEPTOS

Trace un mapa de conceptos, estableciendo tantas relaciones como le sea posible entre los términos siguientes. Observe que la lista de términos no sigue un orden concreto.

segregación independiente / genotipo / fenotipo / dihíbrido / cruzamiento de prueba / proporción 9:3:3:1 / autocruzamiento / gametos / fecundación / proporción 1:1:1:1

## PROBLEMA DE INTEGRACIÓN DE CAPÍTULOS

Cada capítulo incluye un problema resuelto que pone especial énfasis en la integración de conceptos de diferentes capítulos. El aprendizaje de cualquier disciplina es un proceso lineal, en el que se va avanzando de tema en tema con cierto orden. Pero la propia disciplina no es lineal. Es, más bien, una serie de partes integradas que el profesional ve en su conjunto. Esperamos que el énfasis en la integración clarificará la estructura general de la Genética, y que el lector no verá los contenidos de cada capítulo de manera aislada. Al ir pasando de un capítulo a otro, los niveles de comprensión se sustentan sobre los precedentes y la materia se ensambla como las capas de una cebolla.

### ◆ Problema ◆

Se han realizado cruzamientos entre dos líneas puras de conejos, que llamaremos A y B. Un macho de la línea A se cruzó con una hembra de la línea B, y los conejos de la  $F_1$  se cruzaron entre sí para producir la  $F_2$ . Se descubrió que  $\frac{3}{4}$  de los animales de la  $F_2$  acumulaban grasa subcutánea blanca y  $\frac{1}{4}$  la acumulaba de color amarillo. Más tarde se examinaron los animales de la  $F_1$  y se descubrió que acumulaban grasa blanca. Varios años más tarde, se intentó repetir el experimento usando el mismo macho de la línea A y la misma hembra de la línea B. Esta vez, la  $F_1$  y toda la