

3

BASES CROMOSÓMICAS DE LA HERENCIA



Cromosomas en escobilla.

Los cromosomas de las hembras de algunos animales adoptan este aspecto de escobilla durante la fase meiótica diplotene. Se cree que la estructura en escobilla refleja la organización interna de todos los cromosomas: un esqueleto central (de aspecto brillante en esta fotografía) del que se proyectan unos lazos laterales (en rojo), formados por una molécula continua de DNA, plegada y asociada a histonas.

(M. Roth y J. Gall.)

Ideas fundamentales

Los genes forman parte de los cromosomas.

La mitosis es la división nuclear que da lugar a dos núcleos hijos, cada uno de los cuales contiene idéntico material genético que el núcleo original.

La meiosis es la división nuclear mediante la cual una célula reproductora con dos dotaciones equivalentes de cromosomas, se divide dos veces para dar cuatro productos meióticos, cada uno de los cuales contiene una sola dotación de cromosomas.

Las leyes de Mendel sobre la distribución igualitaria y la segregación independiente se basan en la separación de los miembros de cada pareja cromosómica y en la independencia de los distintos pares cromosómicos, fenómenos que ocurren durante la meiosis.

Los cromosomas pueden identificarse con el microscopio mediante el empleo de varios marcadores visibles.

Un cromosoma está formado por una única molécula de DNA muy larga.

El DNA está enrollado alrededor de complejos de proteínas que, a su vez, se enrollan y forman lazos y nuevos enrollamientos sobre sí mismos hasta formar el cromosoma.

Una gran proporción del DNA eucariótico está presente en varias copias.

La mayoría del DNA repetido posee una función desconocida.

La belleza del análisis de Mendel está en que no se necesita conocer qué son los genes o cómo provocan un determinado fenotipo, para estudiar los resultados de un cruzamiento y predecir los de cruzamientos futuros, siguiendo las leyes de la distribución igualitaria y la segregación independiente. Todo ello es posible simplemente representando los hipotéticos factores abstractos de la herencia (los genes) mediante símbolos, sin preocuparnos acerca de su estructura molecular o su localización celular. No obstante, nuestro interés gira naturalmente en torno a las siguientes cuestiones: ¿dónde están localizados los genes en la célula? y ¿cuál es la forma exacta en que se llevan a cabo la segregación y la distribución independiente a nivel celular?

Un avance importante en el desarrollo de la Genética fue la noción de que los genes, tal como habían sido definidos por Mendel, forman parte de estructuras celulares específicas, los cromosomas. Este concepto tan simple ha llegado a ser conocido como la **teoría cromosómica de la herencia**. Aunque simple, la idea ha tenido profundas implicaciones, puesto que ha permitido correlacionar los resultados de ciertos cruzamientos con la conducta de unas estructuras que pueden observarse realmente al microscopio. Esta fusión entre las disciplinas de la Genética y la Citología es todavía hoy un aspecto esencial del análisis genético y tiene aplicaciones importantes en la Genética clínica, la Genética agrícola y la Genética evolutiva. En primer lugar, desarrollaremos la historia de esta teoría.

Desarrollo histórico de la teoría cromosómica

¿Cómo tomó forma la teoría cromosómica? Las pruebas se acumularon de forma gradual a partir de distintas fuentes. Una de las primeras pruebas vino del comportamiento de los cromosomas durante la división nuclear de las células. En el período de tiempo entre las investigaciones de Mendel y su redescubrimiento, muchos biólogos estaban interesados en la herencia, aunque no eran conscientes de los resultados de Mendel y abordaban el problema de una manera completamente distinta. Estos investigadores prestaron atención a la naturaleza física del material hereditario. Un lugar obvio para buscarlo eran los gametos, que constituyen los únicos elementos de enlace entre las generaciones. Considerando que el óvulo y el espermatozoide difieren en tamaño pero contribuyen por igual al legado genético de los descendientes, el citoplasma no parecía el alojamiento más probable de las estructuras hereditarias. Se sabía, sin embargo, que los núcleos eran aproximadamente del mismo tamaño en el óvulo y en el espermatozoide, de modo que se consideraron buenos candidatos para contener las estructuras hereditarias.

Descubrimiento de la división nuclear

¿Qué se sabía sobre el contenido del núcleo celular? Pronto, se hizo evidente que los componentes más conspicuos eran los cromosomas, los cuales resultaron poseer propiedades únicas que los diferenciaba del resto de las estructuras celulares. Una propiedad que intrigaba especialmente a los biólogos era la constan-

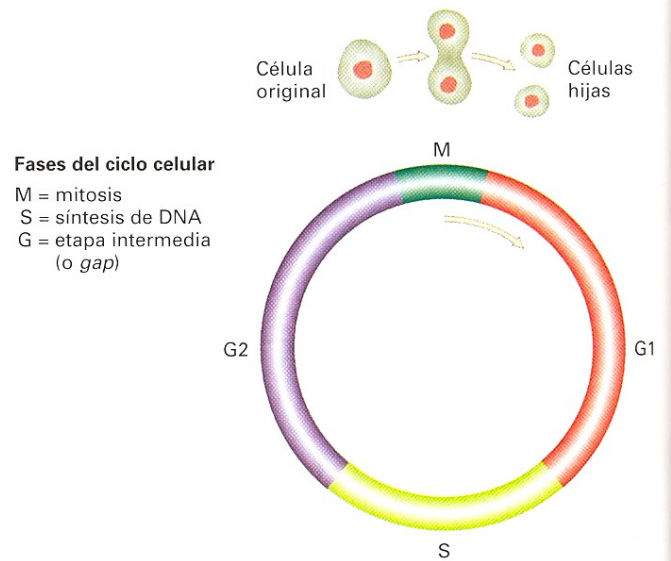
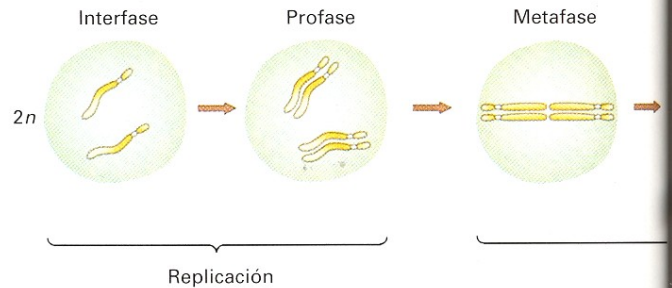
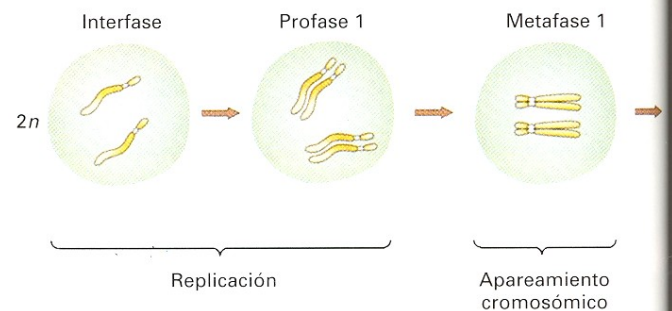


Figura 3-1. Fases del ciclo celular.

Mitosis



Meiosis



cia del número de cromosomas de una célula a otra dentro de un organismo, de un organismo a otro de la misma especie y de generación en generación en esa especie. En consecuencia, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cómo se mantiene el número de cromosomas? La pregunta se resolvió observando con el microscopio el comportamiento de los cromosomas durante la división celular; de tales observaciones surgió la hipótesis de que los cromosomas son las estructuras portadoras de los genes.

La **mitosis** es la división nuclear asociada a la división de las células somáticas (las células de un organismo eucariótico que no van a convertirse en células sexuales). Las etapas del ciclo de división celular (Fig. 3-1) son similares en la mayoría de los organismos. Las dos partes fundamentales del ciclo son la **interfase** (que abarca la fase G_1 , la fase de síntesis y la fase G_2) y la mitosis. El acontecimiento clave de la interfase tiene lugar en la **fase S** (fase de síntesis) en la cual se replica el DNA de cada cromosoma. La consecuencia de la replicación del DNA es que todos los cromosomas están compuestos por dos **cromátidas**

hermanas, que se extienden longitudinalmente una junto a la otra. Estas cromátidas hermanas no se observan durante la interfase, pero se hacen visibles durante la **profase**, una etapa temprana de la mitosis durante la cual los cromosomas se contraen en una serie de estructuras espirales que pueden desplazarse más fácilmente. Una versión simplificada de los principales acontecimientos de la mitosis se muestra en la Figura 3-2. La siguiente etapa es la **metafase**, en la cual cada pareja de cromátidas hermanas se sitúa en el plano ecuatorial de la célula. En la **anafase**, las cromátidas hermanas son empujadas a los polos opuestos de la célula mediante microtúbulos que se unen a los centrómeros. Los microtúbulos forman parte del **huso acromático**, una serie de fibras paralelas que se extienden de un polo a otro de la célula. El proceso de separación de las cromátidas se completa en la **telofase**, durante la cual la membrana nuclear se reconstituye alrededor de cada núcleo y la célula se divide en dos **células hijas**. Cada una de ellas hereda una cromátida de cada pareja de cromátidas hermanas, obteniendo así una copia de cadaromo-

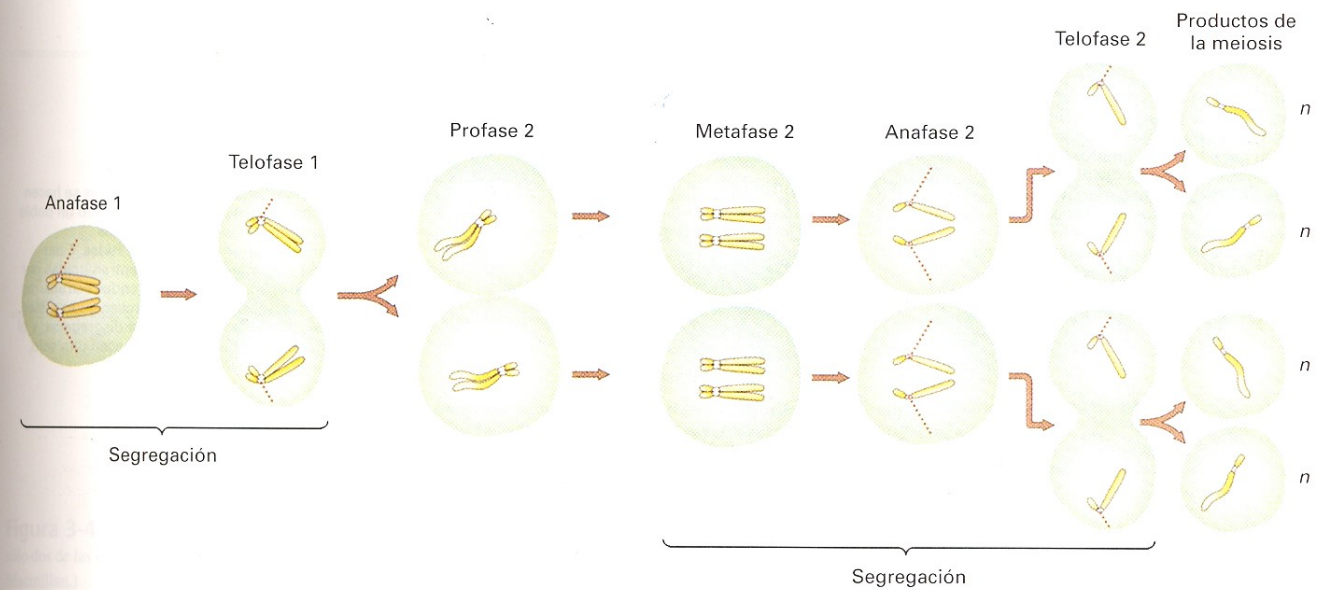
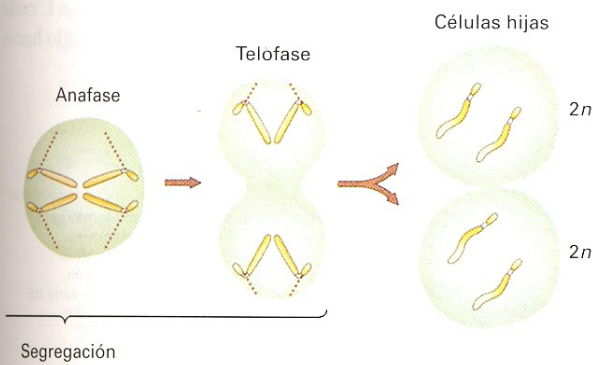


Figura 3-2. Representación simplificada de la mitosis y la meiosis en células diploides ($2n$, diploide; n , haploide). Se muestran otras versiones detalladas en las Figuras 3-3 y 3-4.

soma. Por tanto, este tipo de división produce dos células genéticamente idénticas a una única célula progenitora. Divisiones celulares sucesivas y las divisiones mitóticas acompañantes tienen como resultado una población de células idénticas genéticamente. Por ejemplo, la mitosis es el tipo de división que permite a un organismo pluricelular ser construido a partir de una única célula huevo o cigoto. Partiendo de esta descripción simplificada, vemos que los dos procesos fundamentales de la mitosis son la *replicación del DNA* seguida de la *segregación*. La segregación es el nombre que se da a la separación de los dos cromosomas homólogos o de las cromátidas. (En la Fig. 3-3 se muestra una descripción completa de la mitosis en una planta.)

Aunque los primeros investigadores no conocían el DNA ni que se replicaba durante la interfase, ya resultaba evidente que la mitosis era el proceso mediante el cual se mantenía el número de cromosomas durante la división celular. Por tanto, los cromosomas parecían ser los candidatos naturales para contener los genes. No obstante, quedaba aún un problema concerniente a la unión de los dos gametos en el proceso de fecundación. Sabían que en dicho proceso los dos núcleos se fusionan, pero aun así, el número de cromosomas permanece constante. ¿Qué es lo que impide la duplicación del número de cromosomas en cada generación? Este enigma se resolvió tras la predicción de un tipo de división especial que *reducía a la mitad* el número de cromosomas. Dicha división especial, que fue descubierta finalmente en

tejidos productores de gametos de plantas y animales, se denomina *meiosis*. La Figura 3-2 muestra un esquema simplificado de ésta.

Meiosis es el nombre que reciben las dos divisiones nucleares sucesivas, denominadas meiosis I y meiosis II, de unas células especiales denominadas **meiocitos**. Las dos divisiones meióticas y sus divisiones celulares acompañantes dan lugar a un grupo de cuatro células denominadas **productos meióticos**. En los animales y las plantas, los productos meióticos se transforman en **gametos** haploides. En la especie humana y otros animales, la meiosis tiene lugar en las gónadas, y los productos de la meiosis se denominan gametos: esperma (o más apropiadamente, espermatozoides) y óvulos. En las plantas con flor, la meiosis tiene lugar en las anteras y los ovarios, y los productos de la meiosis se llaman **meiosporas**, que al final darán lugar a los gametos. La meiosis viene precedida por una fase S en la que se replica el DNA de cada cromosoma para formar las cromátidas hermanas, tal y como sucede en la mitosis. Como en la mitosis, las cromátidas hermanas se vuelven visibles en la profase I. Sin embargo, a diferencia de la mitosis, los cromosomas homólogos se emparejan (en la metafase I) para formar grupos de cuatro cromátidas denominados **tétradas**. Las cromátidas no hermanas se acoplan en un proceso de ruptura y reunión denominado **recombinación**, que se trata con detalle en el Capítulo 5. En la anafase I, cada uno de los dos pares de cromátidas hermanas es empujado hacia

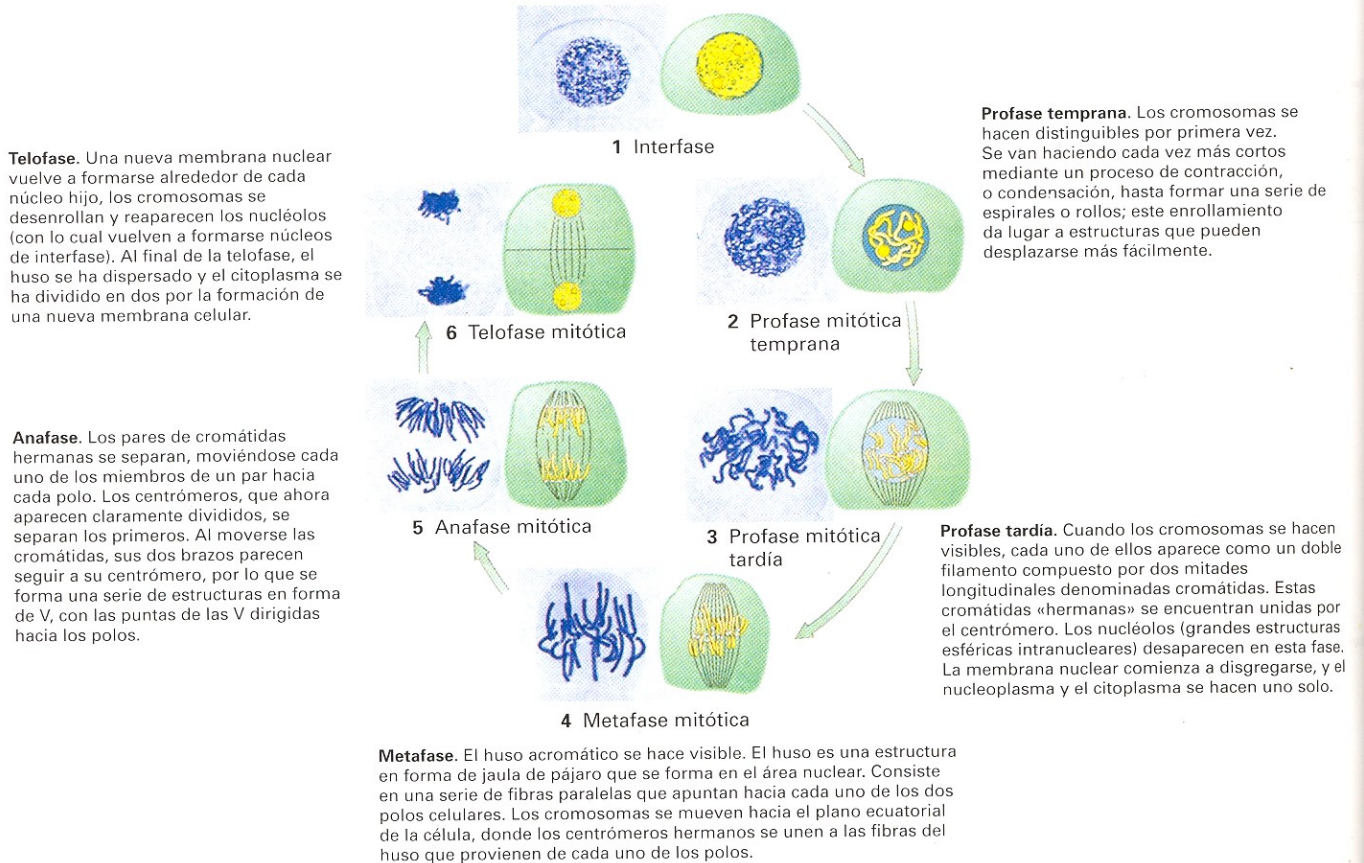
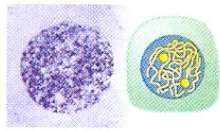
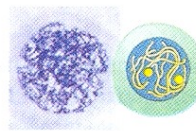


Figura 3-3. La mitosis. Las fotografías muestran los núcleos de las células del ápice de la raíz de *Lilium regale*. (De J. McLeish y B. Snode, *Looking at Chromosomes*. Copyright © 1958, St. Martin's, Macmillan.)



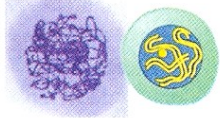
1 Leptotene

Profase I: Leptotene. Los cromosomas se hacen visibles y aparecen como hilos largos y delgados. El proceso de contracción cromosómica continúa durante el leptotene y a lo largo de toda la profase. Se forman a lo largo de cada cromosoma pequeñas áreas de engrosamiento (cromómeros), que dan a los cromosomas el aspecto de collares de perlas.



2 Zigotene

Profase I: Zigotene. Los cromosomas se emparejan de forma activa, haciéndose evidente que la dotación cromosómica de un meiocito está formada, en realidad, por dos dotaciones cromosómicas completas. De modo que cada cromosoma tiene un cromosoma compañero, al que se va adosando progresivamente (sinapsis), lado a lado, como una cremallera.



3 Paquitene

Profase I: Paquitene. Esta etapa se caracteriza por la presencia de gruesos cromosomas en sinapsis. Así pues, el número de pares homólogos de cromosomas en el núcleo es igual al número n . A menudo se observan en paquitene los nucléolos de forma muy pronunciada. Los cromómeros quedan alineados de forma precisa en los homólogos apareados, dando lugar a un patrón específico para cada par.



4 Diplotene

Profase I: Diplotene. Aunque cada cromosoma homólogo parezca estar formado por una sola fibra durante leptotene, el DNA ya se había replicado en realidad durante la fase S premeiótica. Esto se manifiesta durante el diplotene como un desdoblamiento longitudinal de cada homólogo apareado. Puesto que cada miembro de un par homólogo da lugar a dos cromátidas hermanas, la estructura en sinapsis consiste ahora en un manojito de cuatro cromátidas homólogas. En diplotene, el apareamiento de los homólogos se hace menos compacto; de hecho, parecen repelerse uno al otro y, al separarse ligeramente, se observan estructuras en forma de cruz (quiasmas) entre las cromátidas no hermanas. Cada grupo homólogo de cuatro tiene generalmente uno o más quiasmas.



5 Diacinesis

Profase I: Diacinesis. Esta etapa se diferencia muy poco de la diplotene, excepto porque ocurre una mayor contracción cromosómica. Al final de la diacinesis, las largas fibras filamentosas de la interfase han sido sustituidas por unidades compactas que son mucho más manejables para los desplazamientos producidos durante la división meiótica.



6 Metafase I

Metafase I: La membrana nuclear y los nucléolos desaparecen durante la metafase I, y cada par de homólogos ocupa un lugar en el plano ecuatorial. En esta etapa de la meiosis, los centrómeros no se dividen; esta falta de división representa una gran diferencia con respecto a la mitosis. Los dos centrómeros de cada par de cromosomas homólogos se unen a las fibras del huso de polos opuestos.

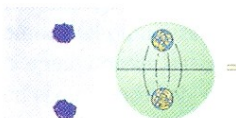


7 Anafase temprana I



8 Anafase tardía I

Anafase I: La anafase comienza cuando los cromosomas se mueven en dirección a los polos. Cada uno de los miembros de un par homólogo se mueve hacia polos opuestos.

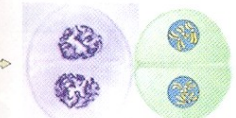


9 Telofase I



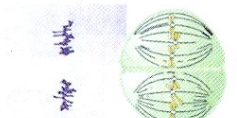
10 Interfase

Telofase I: La telofase y la interfase resultante, denominada intercinesis, no son universales. En muchos organismos estas etapas no existen, no se vuelve a formar la membrana nuclear y las células pasan directamente a la meiosis II. En otros organismos, la telofase I y la intercinesis son muy breves; los cromosomas se alargan y se hacen difusos, y la membrana nuclear vuelve a formarse. En todo caso, nunca hay síntesis de DNA en este momento y el estado genético de los cromosomas no varía.



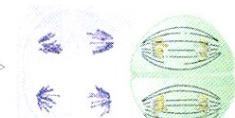
11 Profase II

Profase II: La presencia del número haploide de cromosomas en estado condensado caracteriza la profase



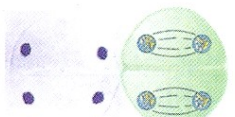
12 Metafase II

Metafase II: Los cromosomas se organizan en el plano ecuatorial durante la metafase II. En este momento, las cromátidas a menudo se separan entre sí parcialmente en lugar de estar firmemente adosadas como en la



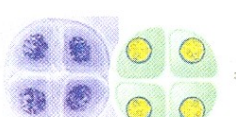
13 Anafase II

Anafase II: Los centrómeros se separan y las cromátidas hermanas son arrastradas hacia polos opuestos por las fibras del



14 Telofase II

Telofase II: Los núcleos vuelven a formarse alrededor de los cromosomas en



15 Tétrada



16 Granos jóvenes de polen

En las anteras de la flor, los cuatro productos de la meiosis se diferencian en granos de polen. En otros organismos, la diferenciación da lugar a otros tipos de estructuras a partir de los productos meióticos, como los espermatozoides de los animales.

Figura 3-4. La meiosis y la formación del polen. Las fotografías provienen de *Lilium regale*. **Nota:** Por simplicidad, se representan varios quiasmas entre sólo dos de las cromátidas; en la realidad, pueden tomar parte las cuatro cromátidas. (De J. McLeish y B. Snoad, *Looking at Chromosomes*. Copyright © 1958, St. Martin's, Macmillan.)

un núcleo distinto de las células hijas. En la anafase II, las propias cromátidas hermanas se separan en los dos núcleos hijos que resultan de esa división. Por consiguiente, vemos que los acontecimientos fundamentales de la meiosis son la *replicación* del DNA, seguida del *apareamiento* de homólogos, de la *segregación* y luego de otra *segregación*. Por tanto, para cada tipo cromosómico, el número de moléculas de DNA va de $2 \rightarrow 4 \rightarrow 2 \rightarrow 1$, y cada *producto de la meiosis* ha de contener, por tanto, un cromosoma de cada tipo, la mitad del número que contenía el meiocito original. (En la Fig. 3-4 se da una descripción detallada de la meiosis.)

COROLARIO

Durante la mitosis, cada cromosoma se replica para formar las cromátidas hermanas, las cuales segregan a las células hijas. Durante la meiosis, cada cromosoma se replica para formar las cromátidas hermanas. Los cromosomas homólogos se aparean físicamente y segregan en la primera división. Las cromátidas hermanas segregan en la segunda división.

El mérito de la teoría cromosómica de la herencia (la idea de que las hipotéticas entidades invisibles denominadas genes forman parte de estructuras visibles denominadas cromosomas) se atribuye generalmente a Walter Sutton (un norteamericano que por entonces era un estudiante de doctorado) y a Theodor Boveri (un biólogo alemán). En 1902, ambos investigadores, por separado, cayeron en la cuenta de que el comportamiento de las partículas de Mendel durante la producción de los gametos del guisante mostraba un paralelismo exacto con la conducta de los cromosomas en la meiosis: los genes vienen en parejas (como los cromosomas); los alelos de un gen se distribuyen igualmente en los gametos (como los miembros de un par de cromosomas homólogos); genes distintos actúan de forma independiente (como los diferentes pares de cromosomas). Tras reconocer tal paralelismo (resumido en la Fig. 3-5), ambos investigadores llegaron a la misma conclusión: la similitud entre el comportamiento de los

genes y los cromosomas indicaba que los genes están situados en los cromosomas.

Por tanto, el análisis de la mitosis y la meiosis parecía apuntar a la misma conclusión. La teoría cromosómica no parecerá muy revolucionaria para un estudiante actual de Biología. A principios del siglo veinte, sin embargo, la hipótesis de Sutton-Boveri (que conectaba la Citología y el naciente campo de la Genética) fue un bombazo. La respuesta inicial a la publicación de la hipótesis fue buscarle «agujeros» que la desacreditaran. Durante muchos años, se produjo una feroz controversia acerca de la validez de la teoría cromosómica de la herencia.

Merece la pena repasar algunas de las objeciones levantadas contra la teoría de Sutton-Boveri. Por ejemplo, en su tiempo, no podían detectarse los cromosomas en la interfase (el intervalo entre dos divisiones celulares). Boveri tuvo que realizar algunos estudios muy detallados sobre la posición de los cromosomas antes y después de la interfase, para defender que los cromosomas mantienen su integridad física durante la interfase, aunque en ese momento fueran citológicamente invisibles. También se argumentó que los cromosomas son muy parecidos entre sí en algunos organismos, de forma que podrían estar apareando al azar, cuando las leyes de Mendel obligan a una segregación ordenada de los alelos. No obstante, se demostró que, en especies cuyos cromosomas se distinguen en forma y tamaño, aparecen pares de cromosomas iguales y que éstos se aparean y separan físicamente durante la meiosis.

En 1913, Elinor Carothers observó una situación cromosómica inusual en cierta especie de saltamontes (una situación que permitía una demostración directa de si diferentes parejas de cromosomas se separan en realidad de forma independiente). Estudiando los testículos del saltamontes, encontró un par de cromosomas constituido por dos miembros no idénticos; esto se conoce como par heteromorfo y, presumiblemente, los cromosomas muestran sólo una homología parcial. Además, observó que otro cromosoma, no relacionado con el par heteromórfico, no tenía

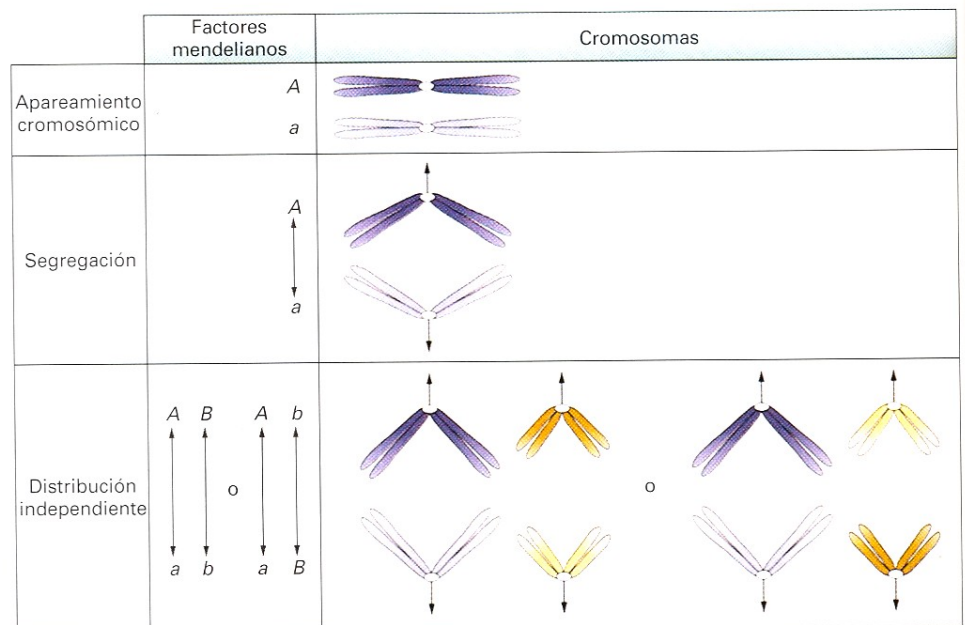


Figura 3-5. Paralelismo entre el comportamiento de los genes mendelianos y los cromosomas durante la meiosis. Uno de los cromosomas del par homólogo se representa en un color más oscuro que el otro.

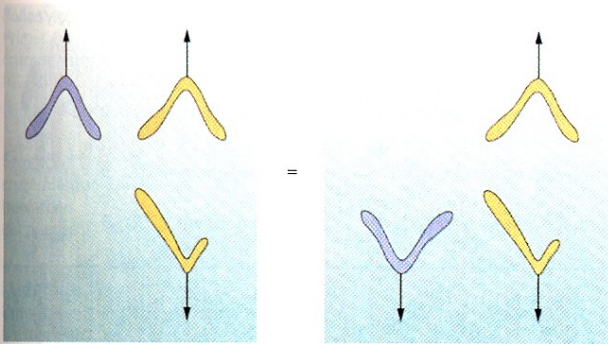


Figura 3-6. Las dos formas, igualmente frecuentes, de segregación de un par heteromorfo y un cromosoma desapareado para formar gametos, según como las observó Carothers.

ningún compañero. Carothers aprovechó estos cromosomas anormales como marcadores citológicos de la conducta de los cromosomas durante su segregación. En núcleos anafásicos, contó el número de veces que cada cromosoma del par heteromorfo migraba al mismo polo que el cromosoma sin compañero (Fig. 3-6). Observó que las dos alternativas posibles ocurrían con la misma frecuencia. Aunque estos cromosomas anormales no son ciertamente típicos, los resultados sugerían que los cromosomas no homólogos se distribuyen de manera independiente.

Otros investigadores sostenían que todos los cromosomas tenían la misma estructura fibrosa, sin que se detectaran diferencias cualitativas entre ellos. Ello sugería que todos los cromosomas están hechos del mismo material. Merece la pena introducir el análisis que contrarresta este argumento, en su secuencia histórica. En 1922, Alfred Blakeslee realizó un estudio de los cromosomas del estramonio (*Datura stramonium*), que tiene 12 pares de cromosomas. Obtuvo doce variedades diferentes, cada una de las cuales tenía los 12 pares de cromosomas normales más un cromosoma extra de un par determinado. Blakeslee observó que cada variedad era fenotípicamente distinta de las otras (Fig. 3-7). Este no sería el resultado esperado si fueran iguales todos los cromosomas no homólogos.

Todos estos hallazgos indicaban que la conducta de los cromosomas se corresponde estrechamente con la de los genes. Desde luego, ello hacía atractiva la teoría de Sutton-Boveri, pero hasta la fecha no existían pruebas concluyentes de que los genes estuvieran situados en los cromosomas. El razonamiento estaba simplemente basado en correlaciones. No obstante, nuevas observaciones aportarían tales pruebas, que aparecieron con el descubrimiento del ligamiento al sexo.

Descubrimiento del ligamiento al sexo

En los trabajos analizados hasta ahora, sin importar cuál fuera el sexo del parental de una u otra variedad en estudio, los cruzamientos recíprocos producían el mismo resultado, tal y como había demostrado Mendel. L. Doncaster y G. H. Raynor descubrieron la primera excepción a esta situación en 1906. Estudiaban el color del ala de un tipo de mariposa (*Abraaxas*), empleando dos líneas diferentes: una con alas claras y otra con alas oscuras. Si se cruzan hembras de alas claras con machos de alas oscuras, todos los descendientes tienen alas oscuras, indicando que el alelo para el color claro es recesivo. Sin embargo, en el cruzamiento recíproco (hembra de alas oscuras × macho de alas claras), todas las hembras descendientes tienen alas claras y todos los machos descendientes tienen alas oscuras. Por tanto, este par de cruzamientos recíprocos no da resultados similares, y el fenotipo del ala del segundo cruzamiento está condicionado por el sexo de la mariposa. Observe que las hembras descendientes de este segundo cruzamiento son fenotípicamente similares a su padre, igual que los machos son similares a su madre. Consideremos otro ejemplo similar.

William Bateson estudiaba la herencia del tipo de pluma de los pollos. Una línea tenía plumas que alternaban bandas de color claro y oscuro, fenotipo conocido como listado. Otra línea, no listada, tenía plumas coloreadas de modo uniforme. En el cruce de machos listados con hembras no listadas, todos los descendientes eran listados, demostrándose así que el alelo no lista-

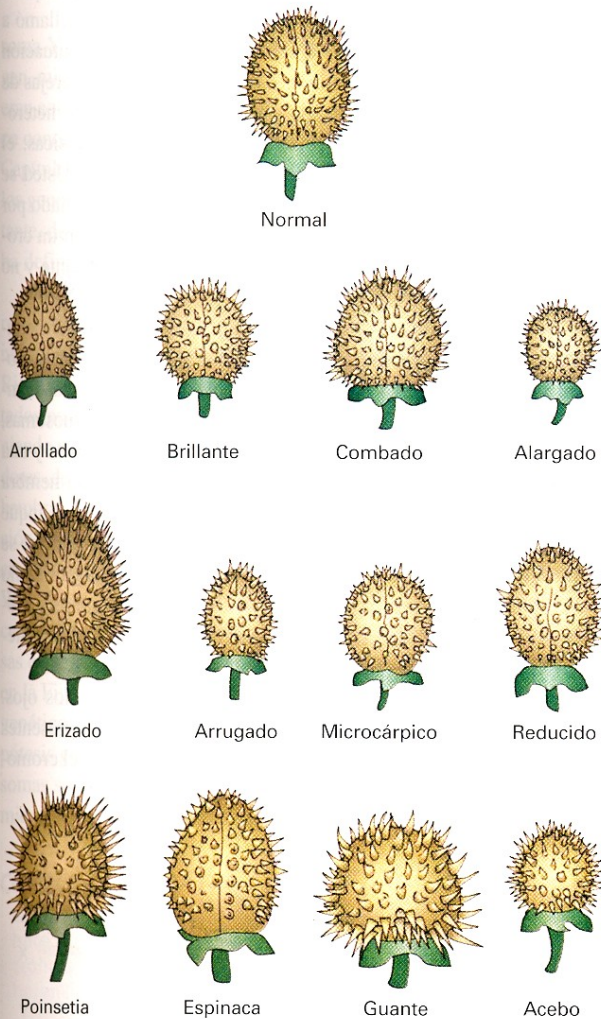


Figura 3-7. Frutos de plantas de *Datura*, cada una de ellas con un cromosoma extra distinto. Su aspecto característico indica que cada cromosoma es diferente de los demás. (De E. W. Sinnott, L. C. Dunn y T. Dobzhansky, *Principles of Genetics*, 5.ª ed., McGraw-Hill Book Company, Nueva York.)

do es recesivo. Sin embargo, el cruzamiento recíproco (hembra listada con macho no listado) dio lugar a machos listados y hembras no listadas. De nuevo, el resultado es que la descendencia femenina desarrolla el fenotipo del padre y la descendencia masculina el de la madre.

La explicación de estos resultados vino del laboratorio de Thomas Hunt Morgan, quien en 1909 había empezado a estudiar el fenómeno de la herencia en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). El ciclo de vida de *Drosophila* es el típico de muchos insectos. Las moscas crecen vigorosamente en el laboratorio. La elección de *Drosophila* como organismo de estudio fue muy afortunada para los genetistas, y especialmente para Morgan, cuyo trabajo le valió el Premio Nobel en 1934.

El color normal del ojo de *Drosophila* es el rojo. En sus primeros estudios, Morgan descubrió un macho de ojos completamente blancos (véase Fig. 2-14). Encontró las diferencias en los cruzamientos recíprocos y la relación entre las proporciones fenotípicas de los dos sexos de la descendencia que se describieron en el Capítulo 2. Esto es muy parecido a los resultados obtenidos con pollos y mariposas, pero existe una diferencia importante: en los pollos y las mariposas, los descendientes son como el parental de sexo contrario si quien llevaba los alelos recesivos era el parental macho; en cambio, en los cruzamientos con *Drosophila*, tal resultado aparece si la portadora de los alelos recesivos es la hembra parental.

Antes de volver a la explicación de Morgan de los resultados con *Drosophila*, hemos de fijarnos en los datos citológicos que pudo utilizar en sus interpretaciones. En 1891, H. Henking, trabajando con machos de una especie de himenópteros, observó que los núcleos meióticos tenían 11 pares de cromosomas y un elemento no apareado que se movía hacia uno de los polos en la primera división meiótica. Henking denominó a este elemento no apareado «cuerpo X». Creyó que era un nucléolo, aunque estudios posteriores demostraron que se trataba de un cromosoma. Elementos no apareados, similares a éste, se encontraron después en otras especies. En 1905, Edmon Wilson advirtió que las hembras de *Protenor* (otro himenóptero) tienen seis pares de cromosomas, mientras que los machos tienen sólo cinco pares y un cromosoma no apareado, al que Wilson llamó (por analogía) el cromosoma X. Las hembras, en realidad, tienen un par de cromosomas X.

También en 1905, Nettie Stevens observó que machos y hembras del escarabajo *Tenebrio* poseen el mismo número de cromosomas, pero una de las parejas de cromosomas es heteromorfa en el macho. Un miembro de la pareja heteromorfa parece

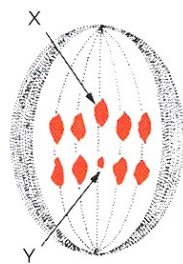


Figura 3-8. Segregación del par heteromorfo (X e Y) durante la meiosis de un macho de *Tenebrio*. En anafase I, los cromosomas X e Y son arrastrados hacia polos opuestos. (De A. M. Srb, R. D. Owen y R. S. Edgar, *General Genetics*, 2.^a ed. Copyright © 1965 por W. H. Freeman and Company.)

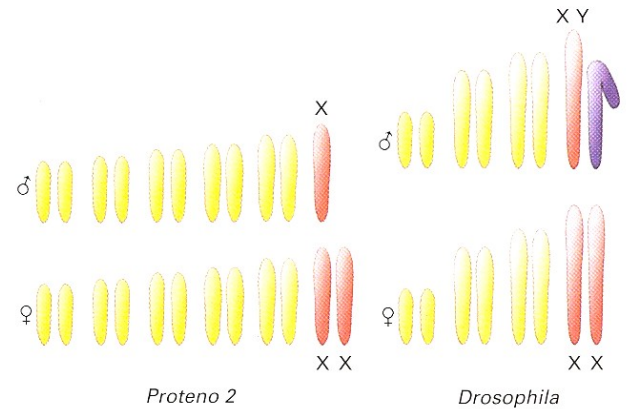


Figura 3-9. Dotación cromosómica de machos y hembras de dos especies de insectos distintas.

idéntico a los miembros de una pareja cromosómica de la hembra; Stevens lo llamó cromosoma X. El otro miembro de la pareja heteromorfa no se observa nunca en las hembras; lo llamó a éste el cromosoma Y (Fig. 3-8). Stevens observó una situación similar en *Drosophila melanogaster*, que tiene cuatro parejas de cromosomas, siendo una de las parejas de los machos heteromorfa. La Figura 3-9 resume estas dos situaciones básicas: el cromosoma extra no apareado y el par heteromorfo. (Usted se estará preguntando sobre el macho de saltamontes estudiado por Carothers, que tenía tanto una pareja heteromorfa como un cromosoma desapareado. Éste es un caso muy poco frecuente y no debemos preocuparnos por él ahora.)

Con esta información de base, Morgan elaboró una interpretación de sus datos genéticos. En primer lugar, parece que los cromosomas X e Y determinan el sexo de la mosca. Todas las hembras de *Drosophila* tienen cuatro parejas de cromosomas, mientras que todos los machos tienen tres parejas normales y una pareja heteromorfa. Así pues, la meiosis produce en la hembra óvulos, cada uno de los cuales posee un cromosoma X. Aunque los cromosomas X e Y de los machos son heteromorfos, como se mencionó en el Capítulo 2, parecen aparearse y segregan como una pareja de homólogos (Fig. 3-10). Por tanto, la meiosis produce en los machos dos tipos de espermatozoides, unos que llevan el cromosoma X y otros que llevan el cromosoma Y.

Después, Morgan volvió al problema del color de los ojos. Propuso que los alelos para el color rojo o blanco están presentes en el cromosoma X, pero no hay un gen equivalente en el cro-

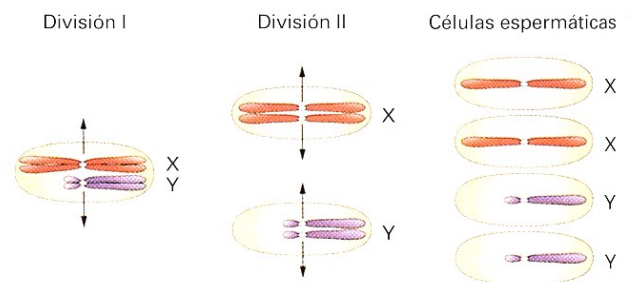


Figura 3-10. Apareamiento meiótico y distribución de los cromosomas X e Y en el mismo número de células espermáticas.

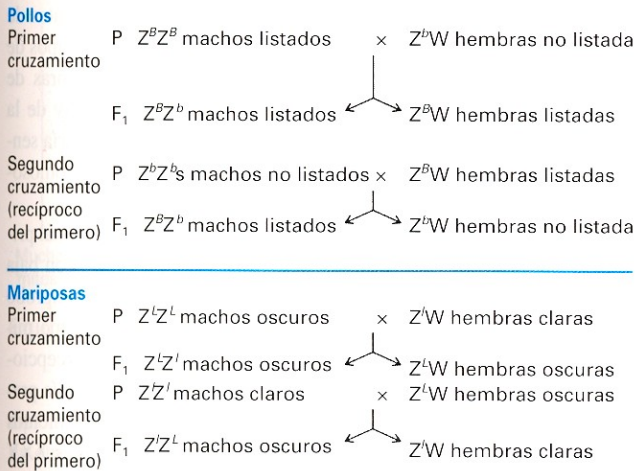


Figura 3-11. Forma de herencia de genes situados en los cromosomas sexuales de dos especies con el mecanismo de determinación sexual WZ.

soma Y. De modo que las hembras tendrían dos copias de este gen, mientras que los machos sólo una. Los resultados genéticos eran completamente consistentes con el comportamiento meiótico conocido de los cromosomas X e Y (como se describe en el Capítulo 2). Este experimento apoya firmemente la idea de que los genes se encuentran localizados en los cromosomas. No obstante, de nuevo es sólo una correlación y no constituye una prueba definitiva de la teoría de Sutton-Boveri.

¿Puede aplicarse la teoría de los cromosomas XX y XY a los resultados de los cruzamientos anteriores realizados con pollos y mariposas? En principio, cabría suponer que no. Sin embargo, Richard Goldschmidt se dio cuenta de inmediato que esos resultados podrían explicarse mediante una hipótesis parecida, suponiendo simplemente que los machos son en estos casos los portadores de la pareja de cromosomas idénticos, mientras que las hembras llevan la pareja heteromorfa. Para distinguir esta situación de la situación XY de *Drosophila*, Morgan propuso que los cromosomas sexuales del pollo y de la mariposa se denominaran W y Z, siendo los machos ZZ y las hembras WZ. De modo que cuando los genes de los cruzamientos entre pollos y entre mariposas están en el cromosoma Z, éstos pueden esquematizarse como en la Figura 3-11. Esta interpretación es consistente con los datos genéticos. En este caso, los datos citológicos confirmaron la hipótesis genética. En 1914, J. Seiler comprobó que ambos cromosomas son iguales en todas las parejas del macho de la mariposa, mientras que las hembras tienen una pareja heteromorfa.

COROLARIO
La forma peculiar de herencia que muestran ciertos genes hace muy probable que estén localizados en los cromosomas sexuales, los cuales muestran una forma de herencia paralela a la de aquéllos.

Una aclaración sobre símbolos genéticos

Con el propósito de definir los alelos variantes en relación al alelo «normal», se estableció una simbología especial en *Dro-*

sophila. Este sistema es de amplio uso entre los genetistas y resulta de especial utilidad para el análisis genético. El alelo para la forma del carácter más frecuente en las poblaciones naturales de *Drosophila* (o, alternativamente, el alelo que se encuentra en la colección estándar del laboratorio) se designa alelo estándar o **silvestre**. Todos los alelos restantes son, por tanto, alelos mutantes. La designación simbólica de un gen deriva del primer alelo mutante encontrado. En los experimentos de Morgan con *Drosophila*, dicho alelo fue el de ojos blancos, representado por *w*. El silvestre correspondiente se representa, por convención, añadiendo un superíndice de signo positivo; de modo que el alelo normal que determina ojos rojos se denota *w*⁺.

En caso de un polimorfismo, varios alelos son frecuentes en la naturaleza y todos pueden considerarse como silvestres. En este caso, se emplean superíndices para distinguir unos alelos de otros. Por ejemplo, dos alelos naturales del gen de la enzima alcohol deshidrogenasa de *Drosophila* muestran dimorfismo. Estas dos formas de la enzima migran a distinta velocidad en un gel de electroforesis. Los alelos que determinan esas isoformas se designan *Adh*^F (del inglés, *fast*) y *Adh*^S (*slow*).

El alelo silvestre puede ser dominante o recesivo con respecto a un alelo mutante. El empleo de letras minúsculas para designar los dos alelos *w*⁺ y *w* indica que el alelo silvestre es dominante sobre el de ojos blancos (es decir, *w* es recesivo frente a *w*⁺). Poniendo otro ejemplo, la condición silvestre del ala de la mosca es tersa y plana, y el alelo mutante provoca que el ala sea retorcida. Como este alelo es dominante sobre el alelo silvestre, se escribe *Cy* (del inglés, *Curly*), mientras que el alelo silvestre se escribe *Cy*⁺. Observe que la letra mayúscula indica en este caso que *Cy* es dominante sobre *Cy*⁺. (Observe también en estos ejemplos que el símbolo de un gen puede consistir en más de una letra.)

Una prueba definitiva de la teoría cromosómica

El paralelismo entre el comportamiento de los genes y el de los cromosomas hacía muy verosímil la idea de que los genes forman parte de los cromosomas. Pero esto no era una prueba de la teoría cromosómica y el debate continuó. La prueba crucial fue aportada por uno de los estudiantes de Morgan, Calvin Bridges. El trabajo de Bridges comenzó con un cruzamiento de la mosca de la fruta al que nos hemos referido antes. Si las letras X e Y representan los cromosomas X e Y, podemos escribir los genotipos parentales mediante los símbolos X^w X^w (ojos blancos) \times X^{w+} Y (ojos rojos). Sabemos que la descendencia esperada es X^{w+} X^w (hembras de ojos rojos) y X^w Y (machos de ojos blancos). Cuando Bridges repitió el cruzamiento a gran escala, observó unas pocas excepciones entre la descendencia. Alrededor de uno de cada 2000 individuos de la F₁ eran hembras de ojos blancos o machos de ojos rojos. Estos individuos se denominaron, en conjunto, como *descendencia excepcional primaria*. Todos los machos excepcionales de este conjunto resultaron ser estériles. Sin embargo, cuando Bridges cruzó las hembras excepcionales primarias, de ojos blancos, con machos normales de ojos rojos, se observó, además de la descendencia esperada de hembras de ojos rojos y machos de ojos blancos, una proporción mayor de descendencia excepcional, 4% de hembras de ojos blancos y machos de ojos rojos que eran fértiles. Esta descendencia excep-

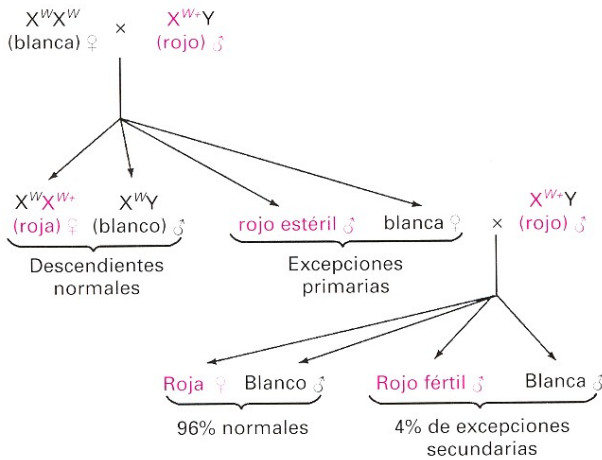


Figura 3-12. Cruzamientos con moscas *Drosophila* en los que se obtuvieron originalmente descendientes excepcionales primarios y secundarios. Rojo, mosca de ojos rojos; blanco, mosca de ojos blancos.

cional de madres excepcionales primarias se llamó *descendencia excepcional secundaria* (Fig. 3-12). ¿Cómo explicó Bridges estos descendientes excepcionales?

Las hembras excepcionales (que, como todas las hembras, contienen dos cromosomas X), han de recibir estos dos cromosomas de su madre, ya que son homocigóticas para w . De modo similar, los machos excepcionales deben haber recibido el cromosoma X de sus padres puesto que son w^+ . Bridges pensó que podrían producirse fallos durante la meiosis de la hembra, de manera que los cromosomas X apareados no se separaran, bien en la primera o bien en la segunda división. Ello daría como resultado núcleos meióticos que tendrían dos cromosomas X, o ninguno en absoluto. Este fallo en la separación de los cromosomas se denomina **no disyunción**. La fecundación de óvulos portadores de estos tipos de núcleos con espermatozoides de un macho silvestre producirá cuatro clases de cigotos (Fig. 3-13). Es importante señalar que la barra que representa a un cromosoma en este esquema no indica un cromosoma sencillo, sino un par de cromátidas hijas.

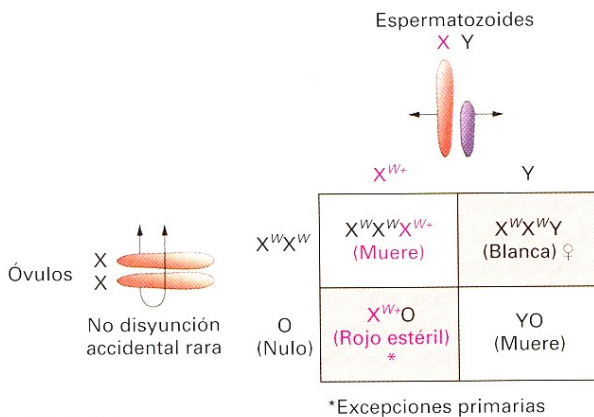


Figura 3-13. Explicación propuesta para dar cuenta de la descendencia excepcional primaria por no disyunción de los cromosomas X en la hembra parental. Rojo, mosca de ojos rojos, blanco, mosca de ojos blancos.

Bridges supuso que los cigotos XXX e YO morían antes de completar su desarrollo, de modo que se esperarían dos tipos de descendientes excepcionales, que serían X^wX^wY (hembras de ojos blancos) y $X^{w+}O$ (machos de ojos rojos). ¿Qué hay de la esterilidad de los machos excepcionales primarios? Tendría sentido, si suponemos que es necesaria la presencia de un cromosoma Y para la fertilidad de los machos.

En resumen, Bridges explicó la descendencia excepcional primaria postulando que meiosis aberrantes daban lugar, con baja frecuencia, a hembras XXY viables y machos XO. Comprobó este modelo de distintos modos. En primer lugar, examinó microscópicamente los cromosomas de la descendencia excepcional primaria y, efectivamente, eran XXY e XO, como había predicho. En segundo lugar, siguió prediciendo los apareamientos cromosómicos posibles durante la meiosis de las hembras XXY y, a partir de tales apareamientos, la naturaleza de la descendencia excepcional secundaria que surgía de ellos. De nuevo, el microscopio corroboró que todas sus predicciones eran correctas. Por tanto, asumiendo que el gen del color de los ojos se localizaba en el cromosoma, predijo de forma precisa la naturaleza de varios procesos genéticos anormales.

COROLARIO

La teoría de la localización cromosómica de los genes quedó establecida, sin ninguna sombra de duda, cuando Bridges empleó dicha teoría para predecir, con éxito completo, el resultado de determinados análisis genéticos.

La genética mendeliana en los ciclos de vida eucarióticos

Hasta ahora, hemos hablado principalmente de organismos diploides (organismos con dos dotaciones homólogas de cromosomas en cada célula). Como hemos visto, los diploides se designan $2n$, donde n corresponde al número de cromosomas en cada dotación cromosómica. Por ejemplo, las células del guisante contienen dos dotaciones de siete cromosomas, así que en este caso $2n = 14$. Los organismos que nos encontramos con más frecuencia en nuestra vida diaria (los animales y las plantas con flor) son diploides en la mayoría de sus tejidos.

No obstante, una gran proporción de la biomasa terrestre está constituida por organismos que pasan la mayor parte de su ciclo de vida en forma haploide, en la que cada célula contiene sólo una dotación de cromosomas. Algunos ejemplos significativos son los hongos y las algas. Las bacterias pueden considerarse haploides, pero constituyen un caso especial, ya que carecen de cromosomas del tipo de los que hemos descrito (El ciclo de vida de las bacterias se describe en el Capítulo 7). Igualmente importantes son aquellos organismos que pasan una parte de su ciclo de vida en forma haploide y otra parte en forma diploide. De tales organismos se dice que muestran **alternancia de generaciones**, en referencia al paso continuo de una fase $2n$ a otra n , y viceversa. De hecho, todas las plantas muestran alternancia de generaciones. No obstante, el estado haploide de las plantas con flor y las coníferas es poco vistoso y dependiente de la parte

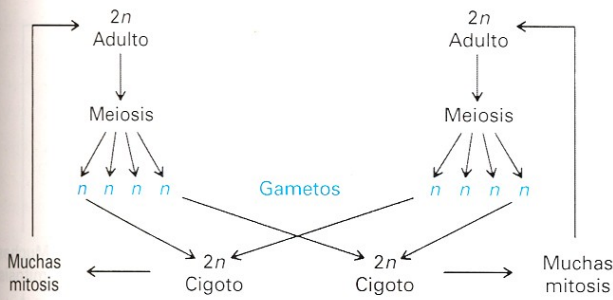


Figura 3-14. Ciclo de vida de un organismo diploide.

diploide de la planta, apareciendo como una estructura especial. En otras plantas, como los musgos y los helechos, el estado haploide sí aparece como una forma de vida independiente.

¿Presentan genética mendeliana todos estos ciclos de vida? La contestación es que el patrón de herencia mendeliana se da en cualquier organismo en cuyo ciclo de vida aparezca la meiosis, ya que las leyes de Mendel se basan en dicho proceso. Todos los grupos de organismos mencionados, excepto las bacterias, utilizan la meiosis como parte de su ciclo de vida.

Diploides

La Figura 3-14 resume de manera muy esquemática el ciclo diploide, que es el ciclo de la mayoría de los animales (incluyendo a la especie humana). El organismo adulto está constituido por células diploides, y la meiosis tiene lugar en células diploides especializadas, los meiocitos, los cuales se encuentran en las gónadas (testículos y ovarios). Los productos de la meiosis son los gametos (óvulos y espermatozoides). La fusión de los gametos

haploides da lugar a un cigoto diploide que, mediante mitosis, genera un organismo multicelular.

En la Figura 3-15, se muestra la meiosis de un organismo dihíbrido. El genotipo de la célula es $A/a ; B/b$, y se muestran los dos pares de alelos, A/a y B/b , en dos parejas de cromosomas distintos. Esta célula hipotética contiene cuatro cromosomas: un par de homólogos largos y un par de homólogos cortos. Las diferencias de tamaños entre distintos pares de cromosomas son frecuentes.

En la Figura 3-15, las partes 4 y 4' indican dos patrones distintos de segregación de alelos producidos por uniones diferentes del huso acromático a los centrómeros que se dan con igual frecuencia en la anafase I. La meiosis produce entonces cuatro cé-

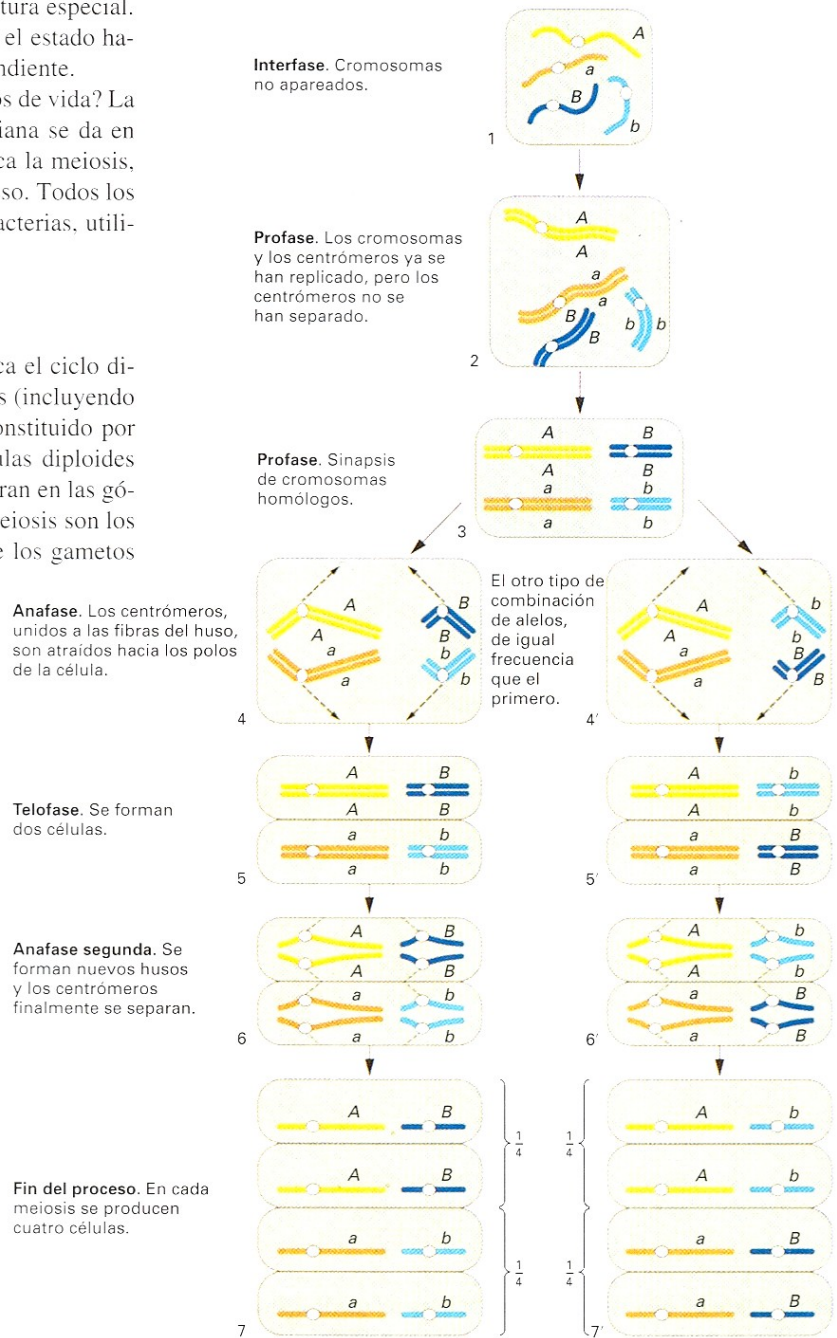


Figura 3-15. Meiosis en una célula diploide de genotipo $A/a ; B/b$. Se muestra cómo la segregación y la distribución al azar de diferentes parejas cromosómicas genera la razón gamética mendeliana 1:1:1:1.

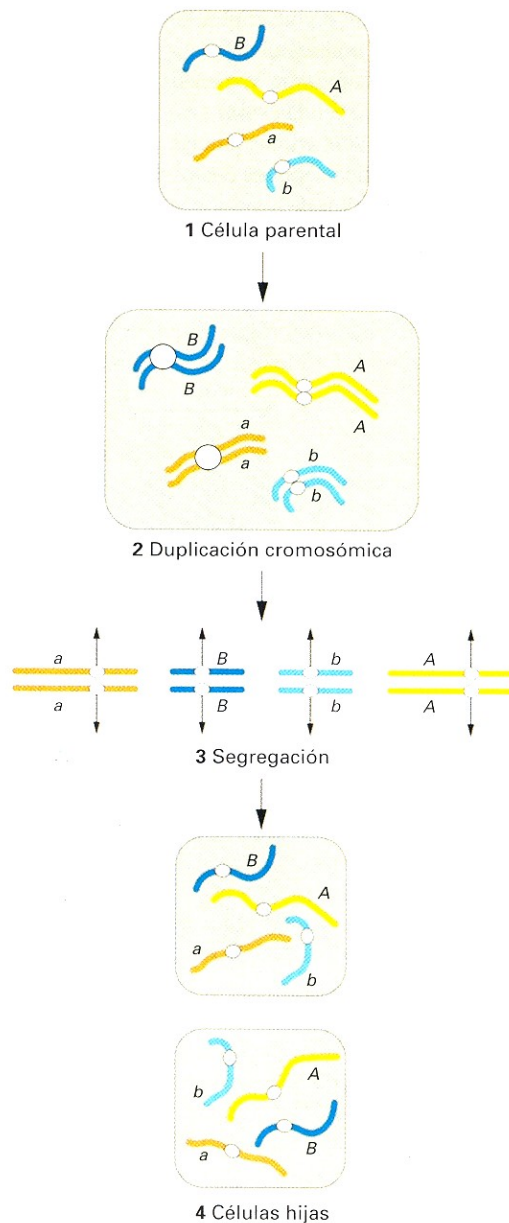


Figura 3-16. Mitosis de una célula diploide de genotipo $Aa ; Bb$. Cada gen heterocigótico se encuentra en un par cromosómico distinto.

lulas con los genotipos indicados en cada uno de los patrones de segregación. Puesto que los patrones de segregación 4 y 4' son igualmente frecuentes, los productos meióticos celulares de genotipos $A ; B, a ; b, A ; b, y a ; B$ se producen con la misma frecuencia. En otras palabras, la frecuencia de cada uno de estos cuatro genotipos es $\frac{1}{4}$. Esta distribución gamética es igual que la postulada por Mendel para un cruzamiento dihíbrido, y es la que insertamos en un extremo del diagrama de Punnett. La fusión al azar de estos gametos da lugar a la proporción fenotípica 9:3:3:1 en la F_2 .

El diagrama de la Figura 3-15 muestra exactamente cómo la conducta de los cromosomas da lugar a las proporciones mendelianas. Observe que la primera ley de Mendel (de la distribución igualitaria) describe lo que le ocurre a un par de alelos cuando la

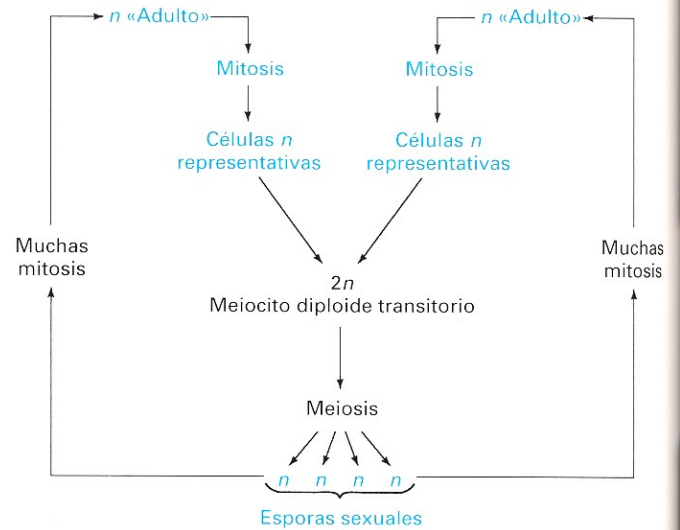


Figura 3-17. Ciclo de vida de un organismo haploide.

pareja de homólogos portadores de ellos se van a células distintas durante la primera división meiótica. Observe también que la segunda ley de Mendel (de la segregación independiente) es el resultado de la distribución independiente de cada pareja de cromosomas homólogos. La Figura 3-16 muestra la mitosis en el mismo individuo dihíbrido.

Haploides

La Figura 3-17 muestra un ciclo haploide básico. En este caso, el propio organismo es haploide. ¿Cómo puede producirse la meiosis en un organismo haploide? Después de todo, la meiosis supone el apareamiento de las dos dotaciones de cromosomas homólogos. La respuesta es que todos los organismos haploides que poseen meiosis pasan por un estado diploide transitorio que proporciona los meiocitos. En algunos casos, como en la levadura, se fusionan dos individuos adultos unicelulares haploides para producir un meiocito diploide que realiza entonces la meiosis. En otros casos, se fusionan células especializadas de distintos parentales para dar lugar a los meiocitos. Observe que estas células que se fusionan se llaman, apropiadamente, gametos, así que podemos ver que, en este caso, los gametos se producen por mitosis. Como es usual, la meiosis genera productos haploides, que se denominan **esporas sexuales**. En algunas especies, las esporas sexuales se convierten en adultos unicelulares; en otras, generan un individuo multicelular haploide, mediante mitosis sucesivas. Observe que un cruzamiento entre dos organismos haploides adultos supone una sola meiosis, mientras que el cruzamiento entre dos organismos diploides requiere una meiosis en cada progenitor. Como veremos después, esta simplicidad hace de los haploides unos organismos muy atractivos para el análisis genético. La mitosis de los haploides tiene lugar como se muestra en la Figura 3-18.

Analicemos un cruzamiento en un haploide concreto. Un organismo adecuado es *Neurospora crassa*, el hongo anaranjado del pan. Se trata de un organismo multicelular, en el cual las células se unen por sus extremos para formar cadenas de células,

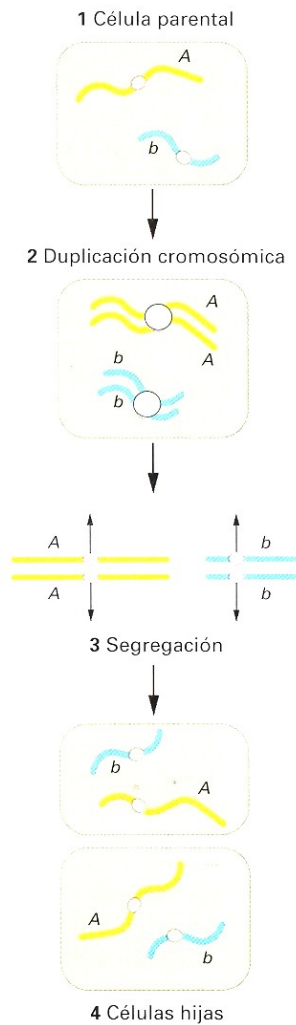


Figura 3-18. Mitosis en una célula haploide de genotipo A ; b. Cada gen se encuentra en un cromosomas distinto.

o hifas. Las hifas penetran por el sustrato y también envían ramas aéreas que contienen unas células llamadas **conidios** (las esporas asexuales). Éstos se desprenden y dispersan para formar nuevas colonias o, alternativamente, actúan como gametos masculinos, fundiéndose con la estructura materna de un individuo distinto (Fig. 3-19), que ha de ser de un **tipo sexual** opuesto. En los hongos no existen sexos verdaderos y todos los cultivos haploides se desarrollan de forma similar. No obstante, las poblaciones contienen tipos sexuales distintos determinados genéticamente. En *Neurospora*, hay dos tipos sexuales denominados A y a, y la fase meiótica (o sexual) del ciclo de vida puede tener lugar sólo si se unen dos individuos haploides de tipo sexual distinto. Los tipos sexuales pueden considerarse como «sexos fisiológicos». Aunque esta definición no es del todo apropiada, resulta útil para enfatizar las diferencias no observables que se dan entre los dos tipos sexuales.

El gameto femenino queda dentro de un nudo especializado de hifas. Su núcleo haploide se empareja luego con un núcleo haploide masculino, sufriendo ambos varias divisiones mitóticas que dan lugar a numerosas parejas de núcleos. Los dos núcleos

de cada pareja se fusionan al final para formar los meiocitos diploides. Entonces tiene lugar la meiosis, generándose en cada meiocito cuatro núcleos haploides, que representan los cuatro productos meióticos. Por motivos desconocidos, los cuatro núcleos se dividen mitóticamente, dando como resultado ocho núcleos, que se convierten en ocho esporas sexuales con forma de balón de rugby, denominadas **ascosporas**. Las ascosporas son expulsadas desde un cuerpo fructífero con forma de botella, desarrollado a partir del nudo de hifas que contenía inicialmente el gameto femenino. Las ascosporas se pueden recoger y sembrar por separado en tubos de ensayo, donde cada una de ellas da lugar, por mitosis, a un nuevo individuo (Fig. 3-20).

¿Qué características podemos analizar en este organismo? Una es la coloración de los conidios, de la que se encuentran

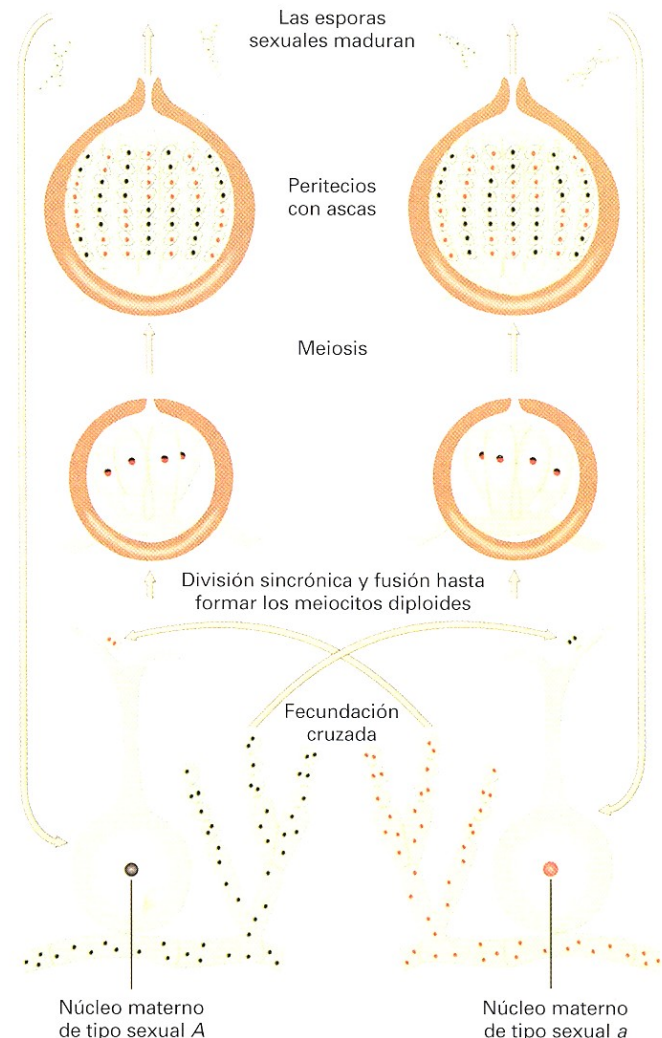


Figura 3-19. Ciclo de vida de *Neurospora crassa*, el hongo anaranjado del pan. La autofecundación no es posible en esta especie: existen dos tipos sexuales, determinados por los alelos A y a de cierto gen. Un cruzamiento tendrá éxito sólo si es del tipo A x a. Una espora asexual del sexo opuesto se fusiona con un pelo receptivo, y un núcleo desciende a lo largo del pelo hasta emparejarse con un núcleo del nudo de células. Los núcleos A y a se aparean, sufren entonces una serie de mitosis sincrónicas y, finalmente, se funden para formar los meiocitos diploides.

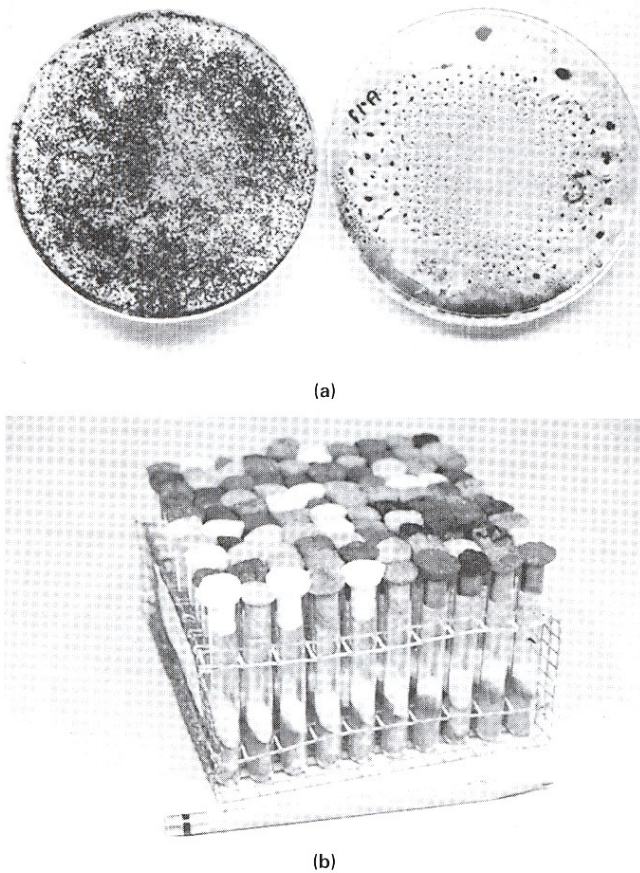


Figura 3-20. (a) Cruzamiento de *Neurospora* realizado en una placa de Petri (a la izquierda). Las numerosas esferas pequeñas de color negro son cuerpos fructíferos en los que se ha producido la meiosis; las ascosporas (esporas sexuales) fueron proyectadas y aparecen como una película fina de polvo sobre la humedad condensada en la tapa (que ha sido levantada y colocada boca arriba a la derecha de la placa de Petri). (b) Una gradilla de cultivos descendientes, producido cada uno de ellos a partir de una ascospora aislada. (Anthony Griffiths.)



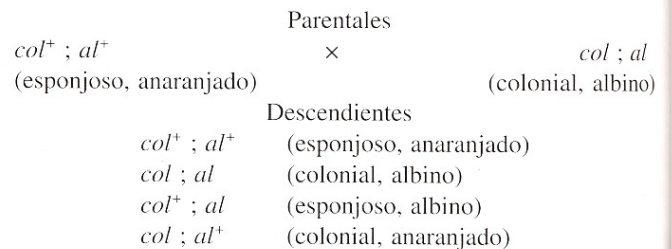
Figura 3-21. Variantes de color del hongo *Neurospora* determinadas genéticamente. El tipo silvestre, de color naranja, aparece a la derecha, junto a las variantes, empezando por la izquierda, albina, amarilla y marrón. Sus genotipos son: silvestre ($al^+ \cdot ylo^+ \cdot ad^+$), albino ($al \cdot ylo^+ \cdot ad^+$), amarillo ($al^+ \cdot ylo \cdot ad^+$) y marrón ($al^+ \cdot ylo^+ \cdot ad$). (Anthony Griffiths.)

variantes respecto al tipo silvestre anaranjado. La Figura 3-21 muestra un cultivo normal y cultivos de algunas de las variantes de color, incluyendo una albina. Otra posible característica es la morfología de las colonias, para la cual se conocen dos fenotipos diferentes, uno normal, de apariencia esponjosa, y otro más compacto, denominado colonial.

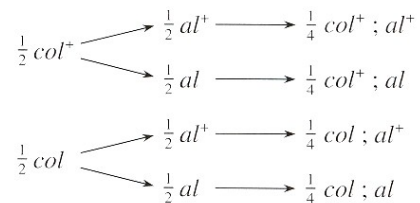
Si cruzamos un cultivo esponjoso y anaranjado con otro colonial y albino de tipo sexual contrario, y aislamos y cultivamos 100 ascosporas, encontraremos las siguientes proporciones de fenotipos:

- 25 % esponjosos y anaranjados
- 25 % coloniales y albinos
- 25 % esponjosos y albinos
- 25 % coloniales y anaranjados

En total, la mitad de la descendencia es esponjosa y la mitad colonial. Por tanto, esta diferencia fenotípica debe estar determinada por dos alelos de un mismo gen que han segregado igualmente en la meiosis. Podemos llamar a estos alelos col^+ (esponjoso) y col (colonial). Lo mismo es cierto para el otro carácter: la mitad son de color anaranjado y la otra mitad albinos, de modo que la diferencia fenotípica en el color está también determinada por una pareja de alelos, que podemos denominar al^+ (anaranjado) y al (albino). Los cultivos parentales y los cuatro tipos de descendientes pueden representarse como:



La proporción 1:1:1:1 es el resultado de la segregación independiente, como se muestra en el esquema ramificado siguiente:



Vemos, pues, que las leyes de Mendel son válidas incluso en un organismo tan sencillo como *Neurospora*.

Alternancia haploide/diploide

El ciclo de vida de un organismo con alternancia de generaciones consta de dos fases: una diploide y otra haploide. Generalmente, una de las fases es más prominente que la otra. De modo que, lo que todos reconocemos como una planta de helecho es el estado de **esporofito** diploide, fase en que tiene lugar la meiosis y se producen las esporas sexuales. No obstante, el organismo tiene otro estado independiente haploide, pequeño y fotosintético, más difícil de reconocer sobre el suelo del bosque, el **gametofito**. En el musgo, la planta verde es el estado haploide y el

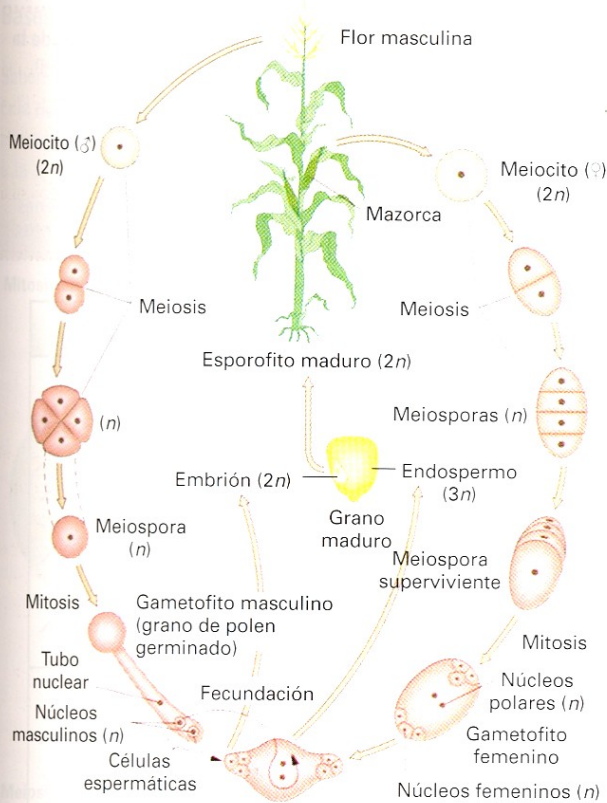


Figura 3-22. Alternancia de generaciones en el maíz. El gametofito masculino se desarrolla a partir de un meiocito del órgano correspondiente (borla superior). El gametofito femenino se produce a partir de un meiocito de la mazorca. Una célula espermática del gametofito masculino se fusiona con el núcleo ovular del gametofito femenino, formándose así un cigoto diploide que se desarrolla hasta formar un embrión. La otra célula espermática se funde con dos núcleos centrales del gametofito femenino, formándose una célula triploide ($3n$) que genera el tejido del endospermo que rodea al embrión. El endospermo constituye el alimento del embrión durante la germinación de la semilla. ¿Qué parte del esquema representa la fase haploide? ¿Qué parte representa la fase diploide?

tallo marrón que crece de la planta es un esporofito diploide independiente que, en realidad, vive parasitándola.

En las plantas con flor, la forma verde principal es el esporofito diploide. Los gametofitos haploides de las plantas con flor son extremadamente pequeños y dependientes de la forma diploide. Dichos gametofitos se encuentran en la flor. Cuando ocurre la meiosis en los meiocitos de la antera y el ovario, los productos haploides resultantes se llaman **esporas**. Las esporas sufren unas pocas divisiones mitóticas y generan un gametofito haploide multicelular pequeño. El gametofito masculino de las plantas con semilla es conocido como grano de polen. La Figura 3-22 muestra cómo en las plantas con flor, las células del gametofito actúan en la fecundación como óvulo o célula espermática. La Figura 3-23 muestra un esquema general del ciclo con alternancia de generaciones.

En musgos y helechos, las células espermáticas, que son muy móviles, deben desplazarse de un gametofito a otro, sobre una película de agua, para efectuar la fecundación. Veamos un posible cruzamiento a realizar con un musgo. El carácter a estudiar puede manifestarse en el gametofito o en el esporofito. Suponga

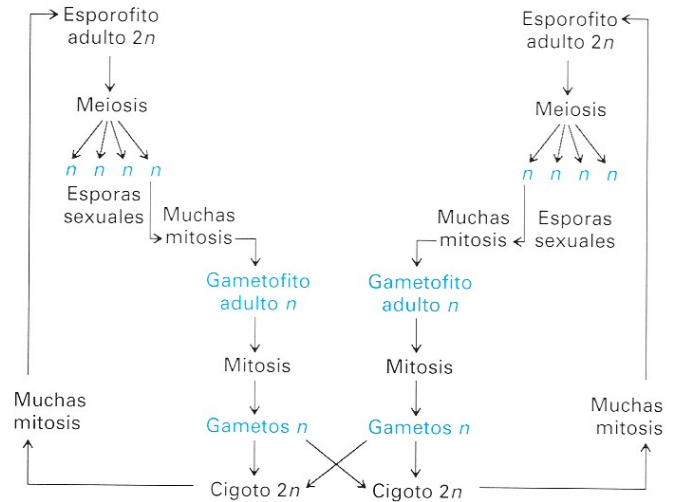


Figura 3-23. Alternancia de las fases diploide y haploide en el ciclo de vida de las plantas.

que tenemos un gen cuyos alelos afectan a las «hojas» del gametofito, siendo w un alelo que produce hojas de borde ondulado y w^+ un alelo que produce hojas de borde liso. Suponga también que otro gen distinto afecta al color del esporofito, siendo r responsable del color rojo y r^+ de la coloración marrón normal. Fecundamos un gametofito de hojas lisas (portador, sin manifestarlo, del alelo r) con gametos masculinos de un gametofito de hojas de borde ondulado y portador de r^+ (Fig. 3-24). Por tanto, el cruzamiento es $w^+; r \times w; r^+$.

Sobre el propio gametofito, se desarrolla un esporofito diploide de genotipo $w^+/w; r^+/r$ que resulta ser de color marrón (ya que el rojo es recesivo). Las células de este esporofito actúan como meiocitos, y se producen esporas sexuales (productos de la meiosis) en las siguientes proporciones:

- 25 % $w^+; r^+$
- 25 % $w^+; r$
- 25 % $w; r^+$
- 25 % $w; r$

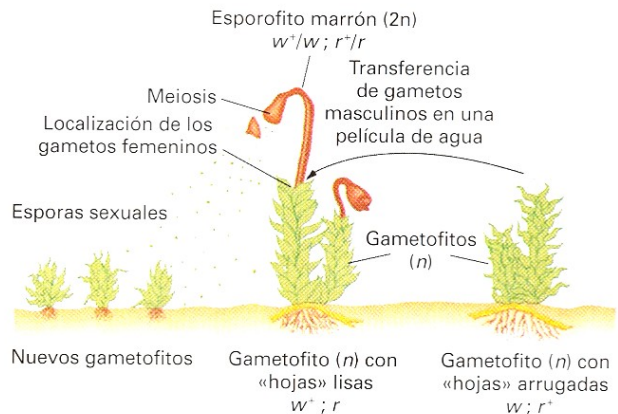


Figura 3-24. Esquema de la herencia mendeliana en un cruzamiento hipotético en un musgo. Las alternativas w^+ o w se manifiestan sólo en la fase de gametofito haploide, mientras que r^+ o r se manifiestan sólo en la fase de esporofito diploide.

Sólo podremos observar el carácter de la hoja en estos gametofitos. Para averiguar qué individuos son r^+ y cuáles r , deberán realizarse los cruzamientos adecuados entre ellos.

De nuevo, las leyes de Mendel describen fielmente un fenómeno hereditario. Se trata, simplemente, de no perder de vista el grado de ploidía de cada fase del ciclo de vida y observar la aparición de proporciones mendelianas sencillas.

COROLARIO

Las leyes mendelianas son aplicables a los productos de la meiosis de cualquier organismo, siendo su formulación general la siguiente:

1. En la meiosis, los alelos de un gen se distribuyen igualmente entre los productos haploides resultantes.
2. En la meiosis, los alelos de un gen segregan de manera independiente de los alelos de otros genes que están situados en pares cromosómicos distintos.

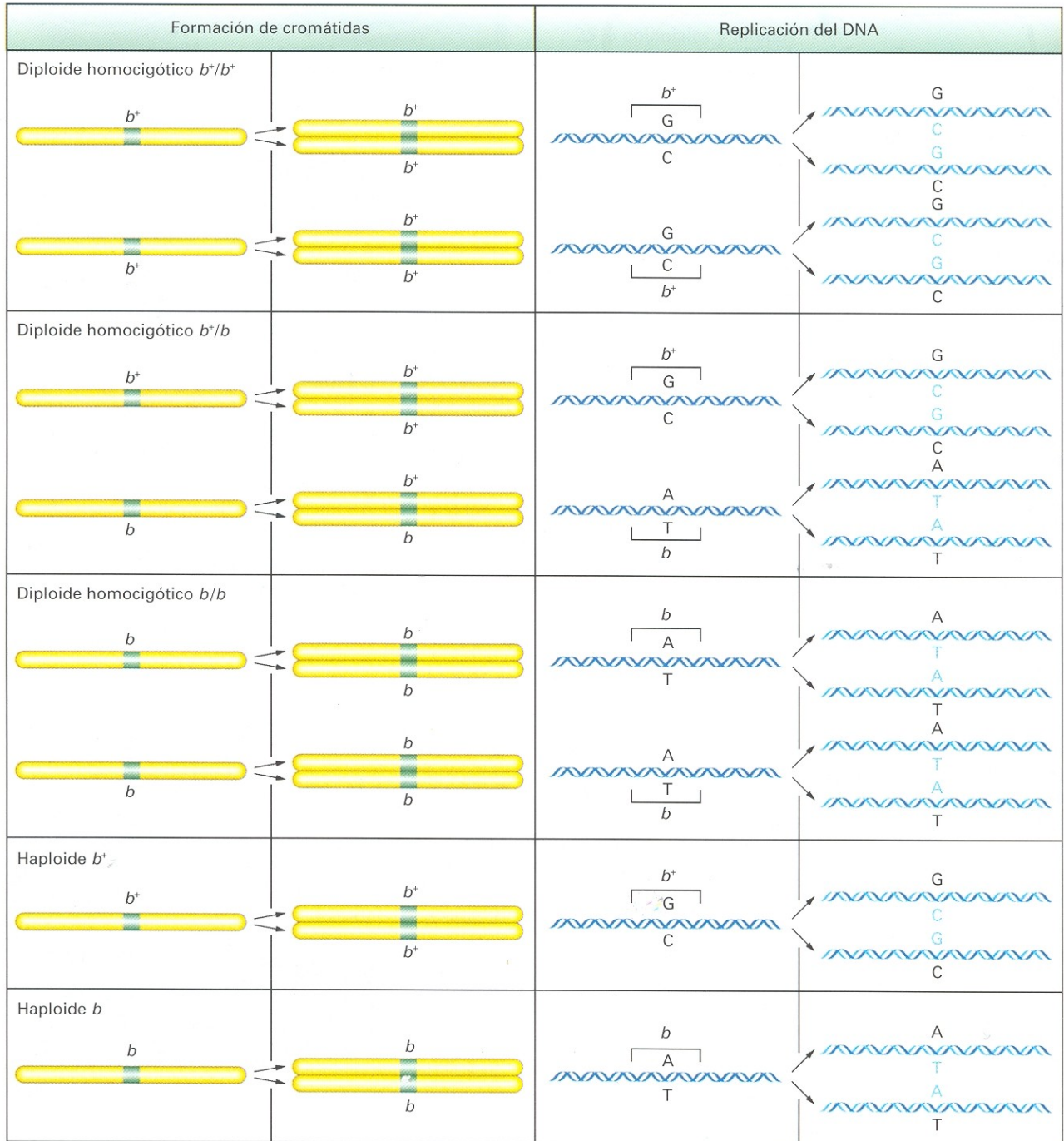


Figura 3-25. Relación entre la formación de cromátidas y la replicación subyacente del DNA. Se representan tres células diploides y dos células haploides de genotipos diferentes. El alelo silvestre se denomina b^+ y su alelo mutante b . El alelo mutante b se ha formado por sustitución de un par de bases G C del tipo silvestre por un par de bases AT en el alelo mutante.

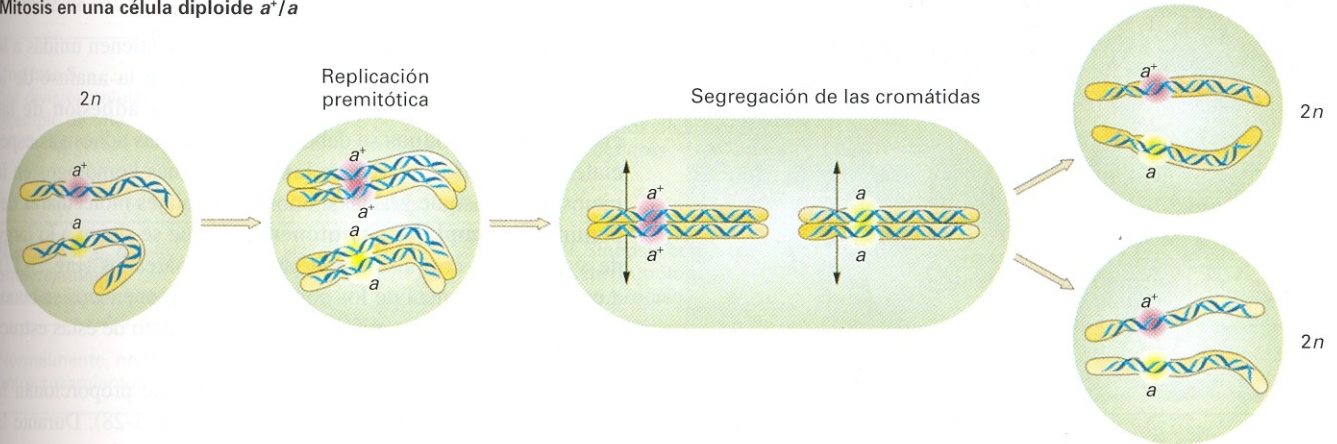
Bases moleculares de la mitosis y la meiosis

Sabemos que, a nivel genético, un cromosoma es una sola molécula de DNA. La célula y la división celular son posibles gracias a la replicación del DNA, que tiene lugar durante la fase S previa a la división. Dicha replicación genera dos cromátidas herma-

nas. La Figura 3-25 muestra la formación de las cromátidas a nivel del DNA. Los acontecimientos de mitosis y meiosis pueden representarse, a nivel del DNA, como muestra la Figura 3-26 para un individuo diploide heterocigótico.

La adhesión y el apareamiento de los cromosomas son también propiedades moleculares claves. Tanto en la mitosis como

Mitosis en una célula diploide a^+/a



Meiosis en una célula diploide a^+/a

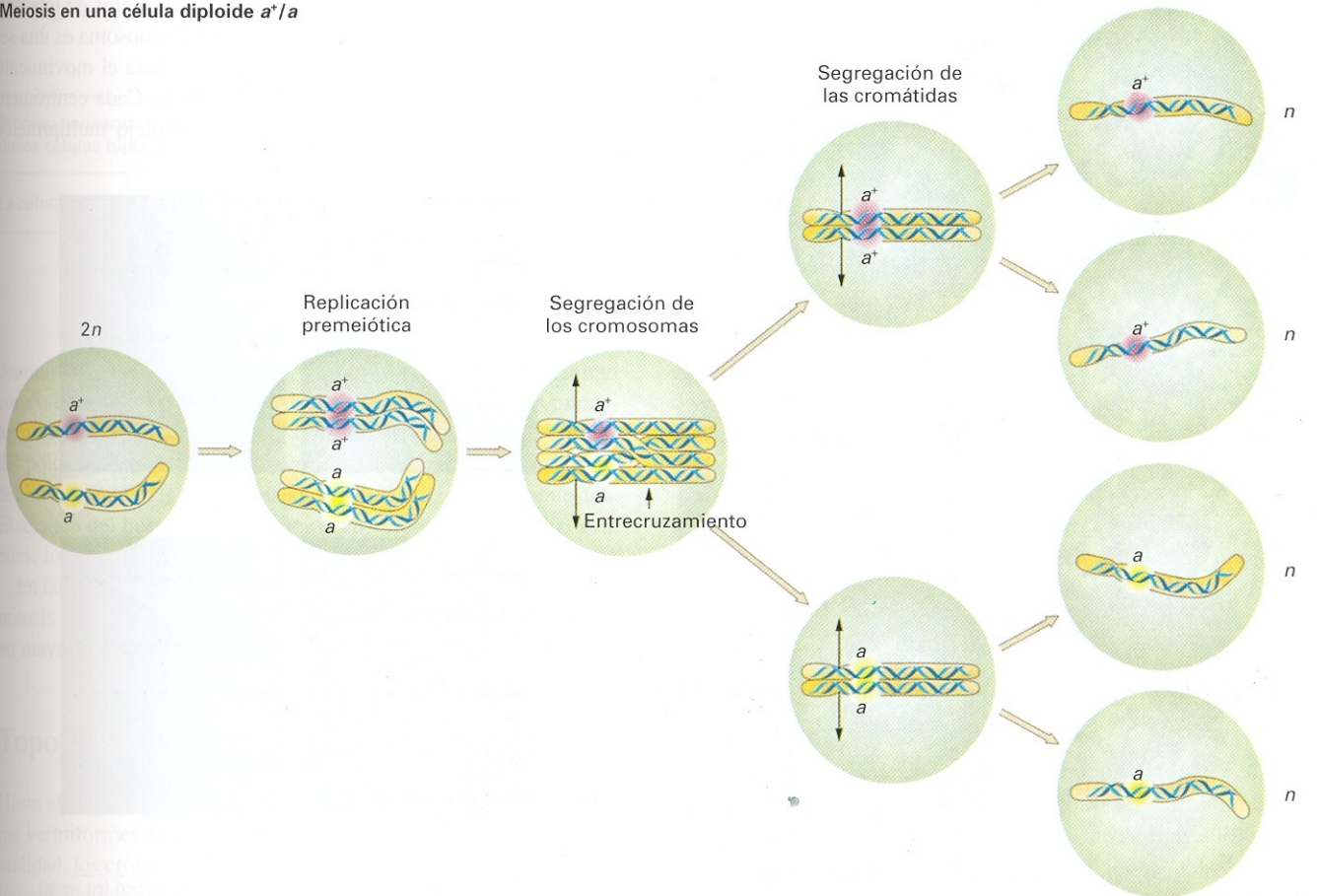
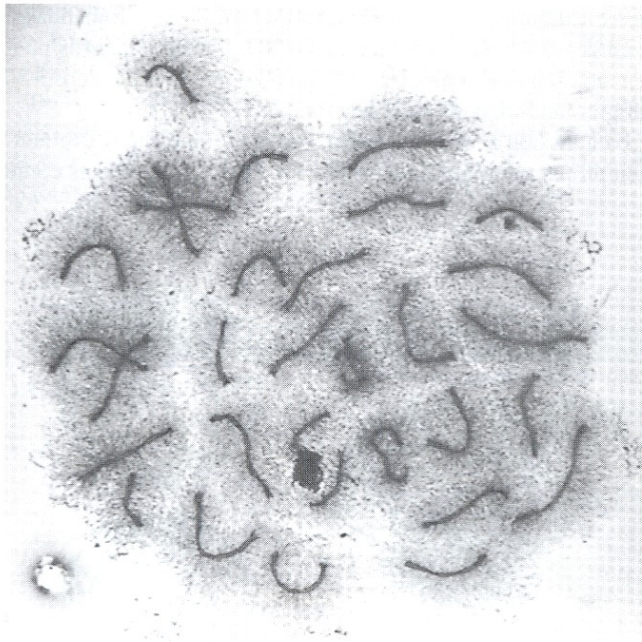
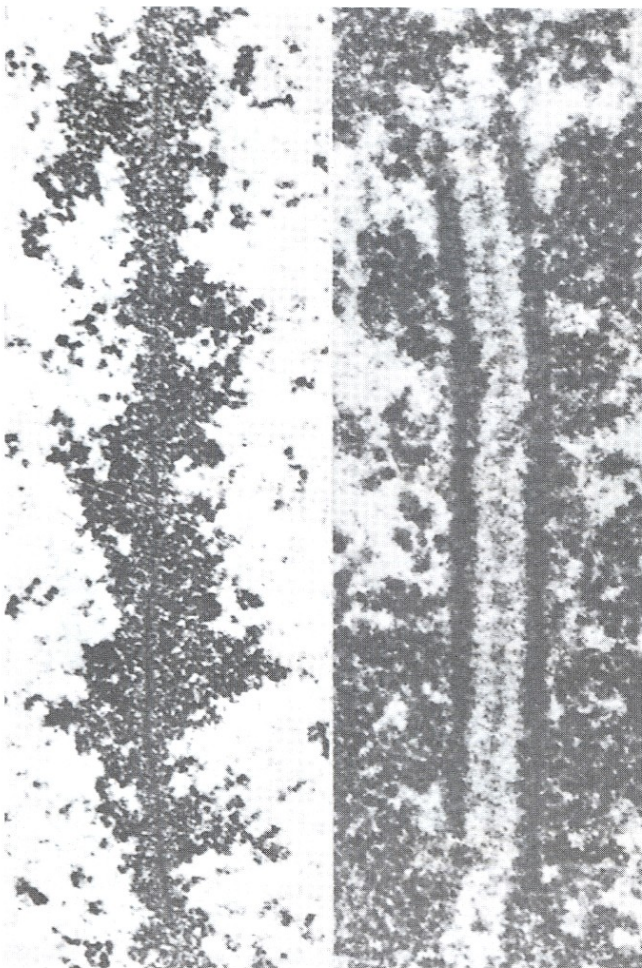


Figura 3-26. Representación simplificada de la mitosis y la meiosis al nivel del DNA. En ambos casos, se parte de una célula diploide de genotipo a^+/a .



(a)

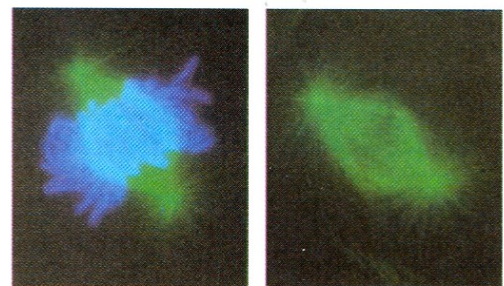


(b)

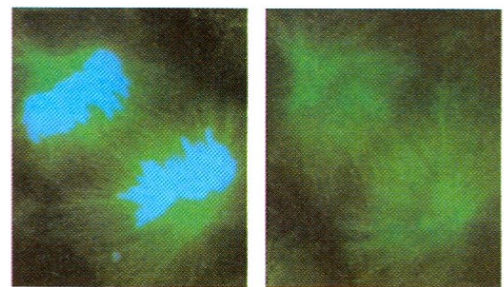
Figura 3-27. Complejo sinaptonémico. (a) En *Hyalophora cecropia*, un gusano de seda, el número cromosómico normal de los machos es 62, produciéndose 31 complejos sinaptonémicos. Uno de los cromosomas (*centro*) del individuo que se muestra aquí, está representado tres veces. Este tipo de cromosoma se denomina *trivalente*. El DNA está organizado en lazos regulares alrededor del complejo sinaptonémico. La estructura densa y negra es el nucléolo. (b) Complejo sinaptonémico normal de *Lilium tyrinum*. Observe (*a la derecha*) los dos elementos laterales del complejo sinaptonémico y observe también (*a la izquierda*) un cromosoma no apareado, mostrando el núcleo central correspondiente a uno de los elementos laterales (Por cortesía de Peter Moens.)

en la meiosis, las cromátidas hermanas se mantienen unidas a lo largo de su longitud hasta que se separan en la anafase de la mitosis o en la anafase II de la meiosis. La **adhesión de las cromátidas hermanas** se debe a unas proteínas adhesivas especiales. El emparejamiento de los cromosomas homólogos en la meiosis se consigue gracias a unos ensamblajes moleculares denominados **complejos sinaptonémicos**, que se sitúan a lo largo de y entre los cromosomas homólogos apareados (Fig. 3-27). Aunque la existencia de los complejos sinaptonémicos se conoce desde hace tiempo, el funcionamiento exacto de estas estructuras todavía se está estudiando.

Las fibras del huso acromático son las que proporcionan la fuerza motriz de la mitosis y la meiosis (Fig. 3-28). Durante la división nuclear, se forman las fibras del huso de manera que éste queda paralelo al eje de la célula y conecta ambos polos. Las fibras del huso están constituidas por polímeros de una proteína llamada tubulina. El centrómero del cromosoma es una secuencia específica de DNA que es esencial para el movimiento de las cromátidas durante la división celular. Cada centrómero actúa como un sitio de unión para un complejo multiproteico



(a)



(b)

Figura 3-28. Marcado fluorescente del huso acromático (en verde) y de los cromosomas (en azul) durante la mitosis: (a) antes de que las cromátidas se separen; (b) durante la separación de las cromátidas. (De J. C. Waters, R. W. Cole y C. L. Rieder, *J. Cell Biol.* 122, 1993, 361. Cortesía de C. L. Rieder.)

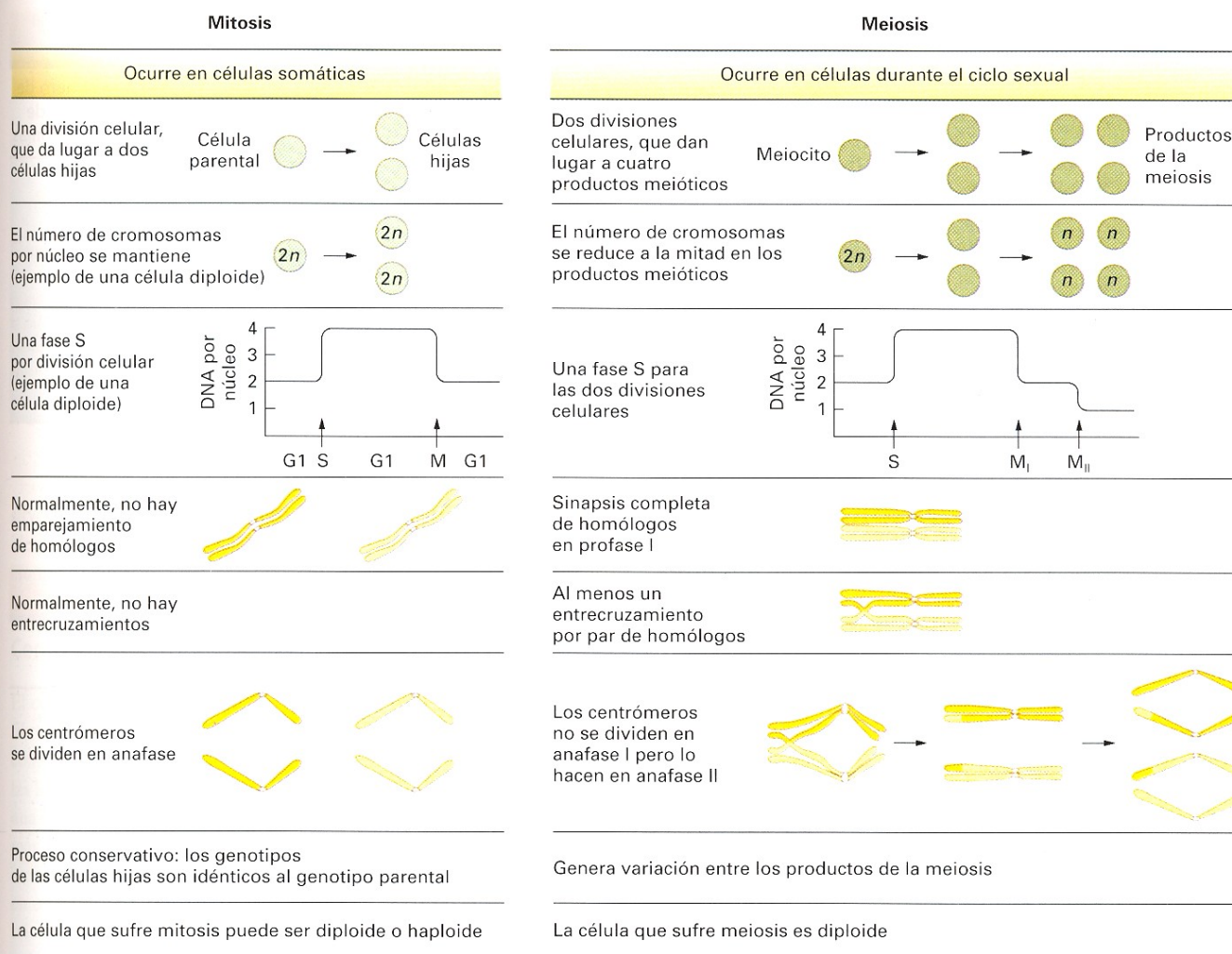


Figura 3-29. Comparación de los aspectos fundamentales de la mitosis y la meiosis.

denominado **cinetocoro**. A su vez, los cinetocoros funcionan como sitios de unión para los microtúbulos. Uno o varios microtúbulos de un polo se unen a un cinetocoro, y un número similar del polo opuesto se une al otro cinetocoro. Entonces, las fibras del huso tiran de las cromátidas hermanas hacia polos opuestos. El aparato del huso y los complejos cinetocoro-centrómoro son, pues, los que determinan la fidelidad de la división nuclear.

En la Figura 3-29 se comparan los acontecimientos clave de la mitosis y la meiosis. En los próximos apartados, analizaremos en mayor profundidad cómo se estructura un cromosoma.

Topografía de la dotación cromosómica

Hasta ahora, hemos considerado los cromosomas como estructuras vermiformes que contienen DNA (por tanto, los genes). En realidad, los cromosomas varían mucho en su tamaño y forma, y poseen algunas características que ayudan a los citogenetistas a identificar en muchos casos cromosomas específicos. En este apartado, consideraremos las características que permiten distin-

guir una dotación cromosómica de otra, así como un determinado cromosoma de otro.

Número de cromosomas

Las distintas especies poseen un número de cromosomas característico. El Cuadro 3-1 muestra algunos ejemplos. El número de cromosomas se presenta en un intervalo muy amplio, que va desde dos cromosomas en algunas plantas con flor hasta varios centenares en ciertos helechos.

Tamaño cromosómico

Los cromosomas de un genoma concreto pueden diferir considerablemente en tamaño. En la especie humana, por ejemplo, hay una diferencia de cerca de cuatro veces entre el tamaño del cromosoma 1 (el mayor) y el del cromosoma 21 (el más pequeño), como se observa en el Cuadro 3-2. Al estudiar los cromosomas de una especie, los citogenetistas tienen dificultades para identificarlos únicamente por su tamaño, pero esta característica sí les

CUADRO 3-1. Número de pares de cromosomas de diferentes especies de plantas y animales

Nombre común	Especie	Número de pares de cromosomas	Nombre común	Especie	Número de pares de cromosomas
Mosquito	<i>Culex pipiens</i>	3	Trigo	<i>Triticum aestivum</i>	21
Mosca doméstica	<i>Musca domestica</i>	6	Hombre	<i>Homo sapiens</i>	23
Cebolla de jardinería	<i>Allium cepa</i>	8	Patata	<i>Solanum tuberosum</i>	24
Sapo	<i>Bufo americanus</i>	11	Vaca	<i>Bos taurus</i>	30
Arroz	<i>Oryza sativa</i>	12	Burro	<i>Equus asinus</i>	31
Rana	<i>Rana pipiens</i>	13	Caballo	<i>Equus caballus</i>	32
Caimán	<i>Alligator mississippiensis</i>	16	Perro	<i>Canis familiaris</i>	39
Gato	<i>Felis domesticus</i>	19	Pollo	<i>Gallus domesticus</i>	39
Ratón doméstico	<i>Mus musculus</i>	20	Carpa	<i>Cyprinus carpio</i>	52
Mono rhesus	<i>Macaca mulatta</i>	21			

CUADRO 3-2. Cromosomas humanos

Grupo	Número	Representación esquemática	Longitud relativa*	Índice centromérico†
Cromosomas grandes				
A	1		8.4	48 (M)
	2		8.0	39
	3		6.8	47 (M)
B	4		6.3	29
	5		6.1	29
Cromosomas medios				
C	6		5.9	39
	7		5.4	39
	8		4.9	34
	9		4.8	35
	10		4.6	34
	11		4.6	40
D	12		4.7	30
	13		3.7	17 (A)
	14		3.6	19 (A)
	15		3.5	20 (A)
Cromosomas pequeños				
E	16		3.4	41
	17		3.3	34
	18		2.9	31
F	19		2.7	47 (M)
	20		2.6	45 (M)
G	21		1.9	31
	22		2.0	30
Cromosomas sexuales				
X			5.1 (grupo C)	40
Y			2.2 (grupo G)	27 (A)

* Porcentaje respecto a la longitud total conjunta de una dotación haploide de 22 autosomas.

† Porcentaje que ocupa el brazo corto respecto a la longitud total del cromosoma. Los cuatro cromosomas más metacéntricos están señalados con una (M); los cuatro más acrocéntricos, con una (A).

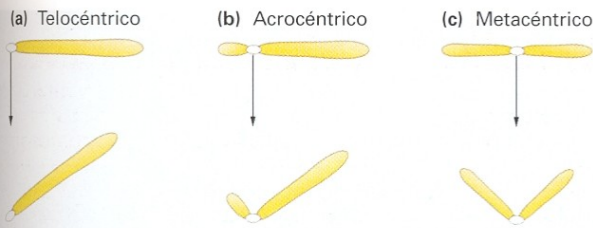


Figura 3-30. Clasificación de los cromosomas según la posición del centrómero. Un cromosoma telocéntrico tiene su centrómero en el extremo; cuando el cromosoma se desplaza hacia un polo de la célula, durante la anafase de la división celular, tiene el aspecto de un pequeño bastón. Un cromosoma acrocéntrico tiene su centrómero entre el extremo y el centro del cromosoma; durante el desplazamiento de la anafase, el cromosoma tiene forma de J. Un cromosoma metacéntrico tiene su centrómero en el centro y durante la anafase tiene forma de V.

sirve para clasificarlos en distintos grupos. De modo que pueden identificarse anomalías en, por indicar un ejemplo, «uno de los cromosomas del grupo de tamaño A».

Centrómeros

El centrómero es la región del cromosoma a la que se unen las fibras del huso. La región centromérica se observa normalmente como un estrechamiento y su posición define la relación entre las longitudes de los dos brazos cromosómicos. Esta relación es una característica muy útil para la identificación de los cromosomas (Cuadro 3-2). Según las posiciones de sus centrómeros, los cromosomas se clasifican en **telocéntricos** (con el centrómero en un extremo), **acrocéntricos** (cerca del extremo) o **metacéntricos** (en el centro).

La posición del centrómero no sólo determina la relación de longitud entre los brazos, sino también la forma de los cromosomas cuando migran a los polos opuestos en la anafase. En este período, los cromosomas pueden tener formas distintas, desde un bastoncillo hasta forma de J o de V (Fig. 3-30). En ciertos organismos, como en los lepidópteros, los centrómeros son «difusos», debido a que las fibras del huso se unen a lo largo de todo el cromosoma.

Posición de los organizadores nucleolares

Los **nucléolos** son estructuras esféricas que contienen RNA ribosómico, un componente importante de los ribosomas. Los distintos organismos difieren con respecto a los nucléolos, que varían en número desde sólo uno hasta muchos por dotación cromosómica. Las células diploides de muchas especies sólo tienen un par de nucléolos. Éstos están asociados a estrechamientos de los cromosomas denominados **organizadores nucleolares** (Fig. 3-31), que se encuentran en posiciones muy específicas dentro de la dotación cromosómica. Los organizadores nucleolares contienen los genes que determinan los RNA ribosómicos. Las posiciones de los nucléolos, al igual que las posiciones de los centrómeros, son marcadores muy útiles para el análisis citogenético.



Figura 3-31. El nucléolo y el organizador nucleolar del hongo haploide *Neurospora*. (Namboori Raju.)

Distribución de los cromómeros

Los **cromómeros** son engrosamientos localizados a lo largo del cromosoma, parecidos a las cuentas de collar, que se observan durante la **profase de la mitosis y la meiosis**. Las posiciones de los cromómeros tienden a ser fijas en los cromosomas homólogos. Aunque los cromómeros son muy buenos marcadores, su naturaleza molecular es desconocida.

Patrones de heterocromatina

Cuando los cromosomas se tratan con compuestos químicos que reaccionan con el DNA, como el reactivo de Feulgen, se ponen de manifiesto regiones de distinta intensidad de tinción. Las regiones que se tiñen muy intensamente se conocen como **heterocromatina** y las regiones que se tiñen menos se llaman **eucromatina**. Esta distinción refleja el grado de compactación o enrollamiento del DNA en el cromosoma. La heterocromatina puede ser *constitutiva* o *facultativa*. La heterocromatina constitutiva es una característica permanente de un sitio específico del cromosoma y, en este sentido, es una propiedad hereditaria. La Figura 5-15 muestra algunos ejemplos significativos de heterocromatina constitutiva en el tomate. Como su nombre indica, la heterocromatina facultativa aparece a veces, que no siempre, en una posición cromosómica determinada. Los patrones de heterocromatina y eucromatina de los cromosomas constituyen buenos marcadores citogenéticos.

Patrón de bandas

Ciertos métodos especiales de tinción cromosómica han puesto de manifiesto la existencia de series intrincadas de bandas (rayas transversales) en una amplia gama de organismos. Las posiciones y tamaños de las bandas son muy específicas de cada cromosoma. Uno de los patrones de bandas básicos es el producido por el reactivo Giemsa, un colorante que tiñe el DNA tras la digestión proteolítica suave de los cromosomas. Dicho reactivo genera un patrón de regiones teñidas débilmente (bandas G claras) y

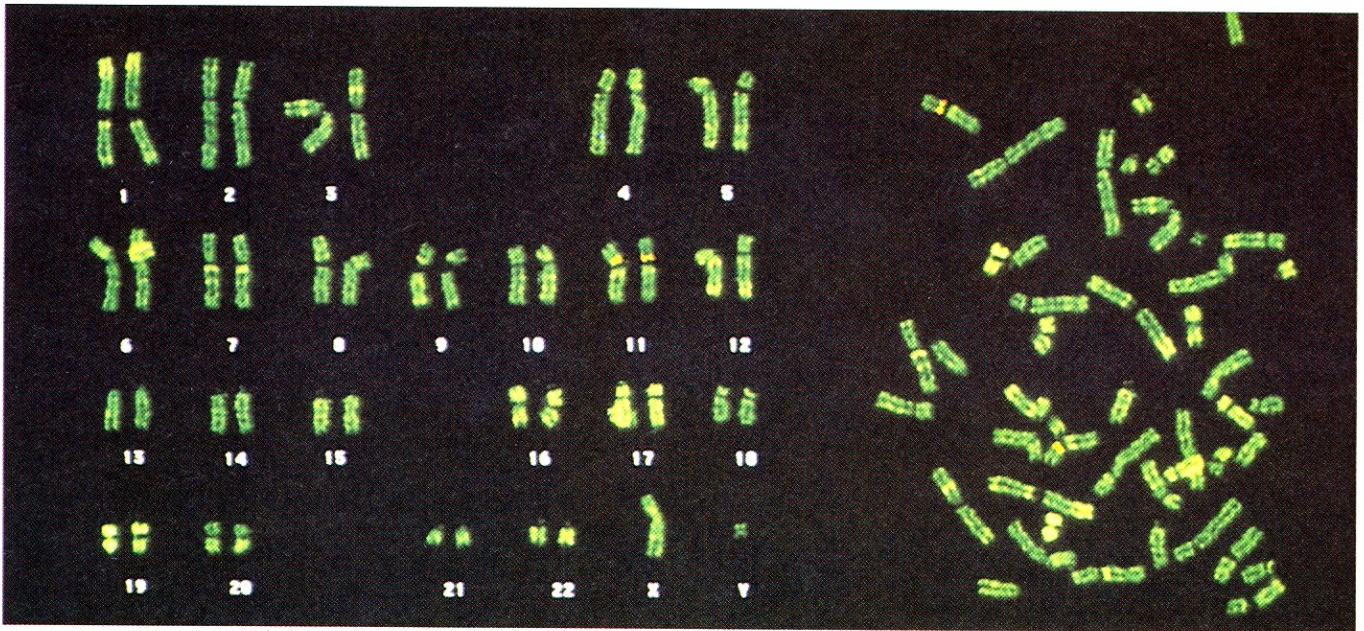


Figura 3-32. Cromosomas de un hombre teñidos con Giemsa para mostrar las bandas.

regiones teñidas intensamente (bandas G oscuras). La Figura 3-32 muestra un ejemplo de los patrones de bandas G en los cromosomas humanos. Estos patrones de bandas son constantes dentro de cada especie. En la dotación completa de 23 cromosomas humanos, existen aproximadamente 850 bandas G oscuras visibles en la metafase mitótica. Estas bandas resultaron muy útiles para subdividir las distintas regiones de los cromosomas, de modo que a cada una de ellas se le ha asignado un número específico.

Se pensaba que la diferencia entre las bandas claras y oscuras estaba relacionada con las diferentes proporciones de bases: las bandas G claras serían relativamente ricas en pares GC y las bandas G oscuras en pares AT. Sin embargo, en la actualidad se piensa que la diferencia en la proporción de bases es demasiado pequeña para dar cuenta de los distintos patrones de bandas. Parece que el factor crucial es la densidad de empaquetamiento de la cromatina: las regiones G oscuras se encuentran más densamente empaquetadas, con enrollamientos más estrechos, que dan lugar a una mayor densidad de DNA para la incorporación del colorante.

Además, se han establecido algunas otras conclusiones. Por ejemplo, estudios con desoxinucleótidos marcados han demostrado que las bandas G claras corresponden a zonas de replicación temprana. Más aún, si se emplea RNA mensajero polisómico (poli-ribosómico, que corresponde a los genes que se están transcribiendo activamente) para marcar los cromosomas *in situ*, la mayor parte de la marca se incorpora en las regiones G claras, lo cual sugiere que estas regiones contienen la mayoría de los genes activos. De este análisis, se concluyó que la densidad de genes activos es mayor en las bandas G claras.

Nuestra visión de las bandas cromosómicas se basa sobre todo en cómo se tiñen los cromosomas durante la metafase mitótica. Sin embargo, los dominios revelados por las bandas metafásicas deben estar presentes también durante la interfase, en las mismas posiciones relativas, formen bandas o no.

Un sistema especial de bandas que los citogenetistas han utilizado durante muchos años es característico de los denominados **cromosomas politénicos** de ciertos órganos de insectos dípteros. Los cromosomas politénicos se desarrollan de la siguiente manera. En tejidos secretores, como los tubos de Malpighi, recto, intestino, almohadillas de las patas y glándulas salivales de dípteros, los cromosomas replican muchas veces su DNA sin que éste se separe en diferentes cromátidas. A medida que el cromosoma aumenta su número de réplicas, se alarga y se engrosa. Este manido de réplicas da lugar al cromosoma politénico. Tomemos como ejemplo a *Drosophila*. El número $2n$ de este insecto es ocho, pero las células de los órganos especiales sólo contienen cuatro cromosomas politénicos. Hay cuatro cromosomas, y no ocho, porque durante este proceso especial de replicación, los miembros de cada par homólogo se unen de forma inesperada. Además, los cuatro cromosomas politénicos quedan unidos a una estructura denominada **cromocentro**, que es una fusión de las regiones heterocromatínicas localizadas alrededor de los centrómeros de los cuatro pares de cromosomas. El cromocentro de los cromosomas de las glándulas salivales de *Drosophila* se muestra en la Figura 3-33, donde las letras L y R se refieren a los brazos derecho e izquierdo, asignados de forma arbitraria.

A lo largo de un cromosoma politénico se observan **bandas transversales**. Estas bandas son mucho más numerosas que las bandas Q, G o R, observándose por centenares en cada cromosoma. Las bandas varían en anchura y morfología, de modo que el patrón con el que aparecen en cada cromosoma es único y característico. Además, hay regiones que a veces aparecen hinchadas (**puffs** o **engrosamientos cromosómicos**) y a veces muy distendidas (**anillos de Balbiani**). Estas regiones corresponden a zonas de síntesis de RNA. Estudios moleculares recientes han demostrado que en cualquier región cromosómica de *Drosophila* hay más genes que bandas politénicas y, por tanto, las bandas

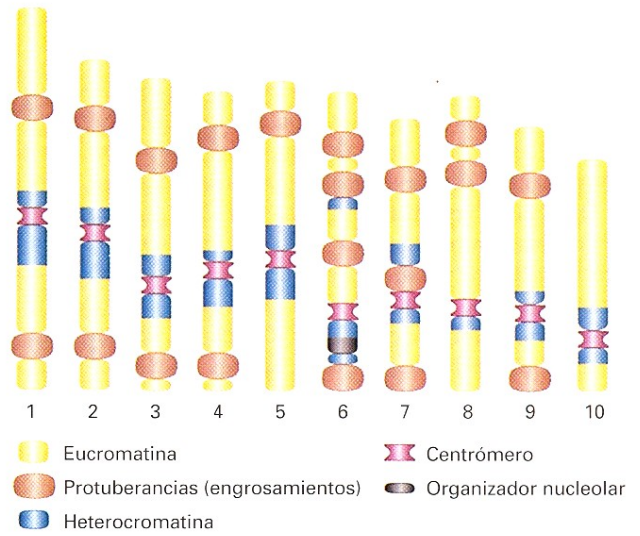
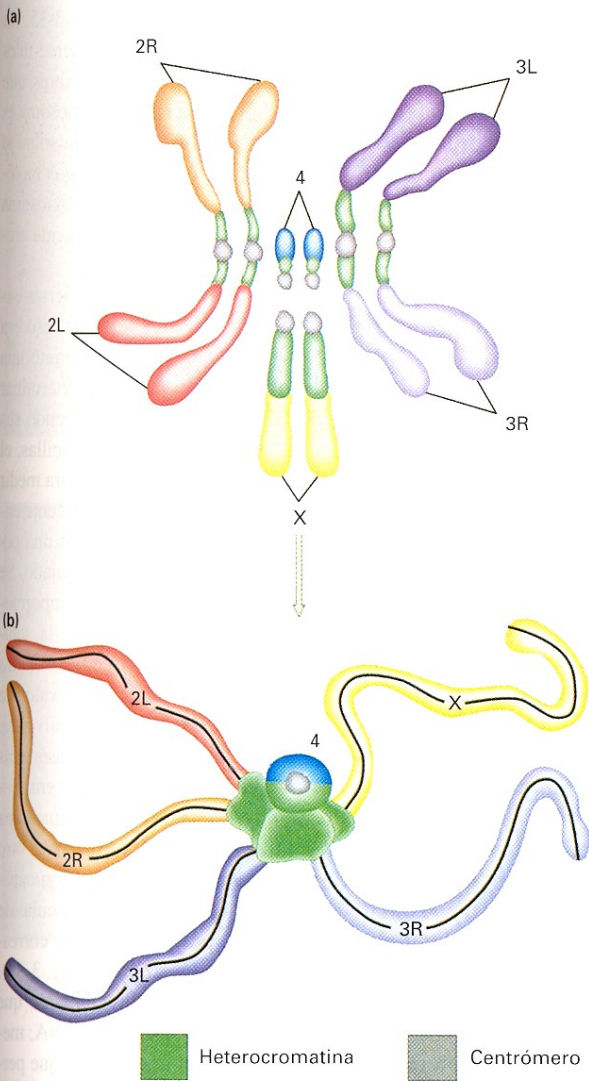


Figura 3-34. Los marcadores que caracterizan a los cromosomas del maíz.

no se corresponden con genes. De modo similar, no está claro el significado del patrón de bandas de los cromosomas de animales vertebrados. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, se piensa que las bandas cromosómicas están relacionadas con diferencias en el grado de condensación del DNA y que la mayoría de los genes activos residen en las regiones de bandas claras.

Mediante la utilización conjunta de los marcadores cromosómicos disponibles, los citogenetistas pueden distinguir los cromosomas individuales de muchas especies. Como ejemplo, la Figura 3-34 muestra un mapa de los marcadores cromosómicos del genoma de maíz. Observe cómo éstos permiten distinguir con el microscopio cada uno de los 10 cromosomas.

COROLARIO
Propiedades como la longitud, la relación de tamaño entre los brazos, la heterocromatina, el número y la posición de los engrosamientos, el número y la localización de los organizadores nucleolares y la distribución de bandas permiten identificar a cada uno de los cromosomas de la dotación que caracteriza a una especie.

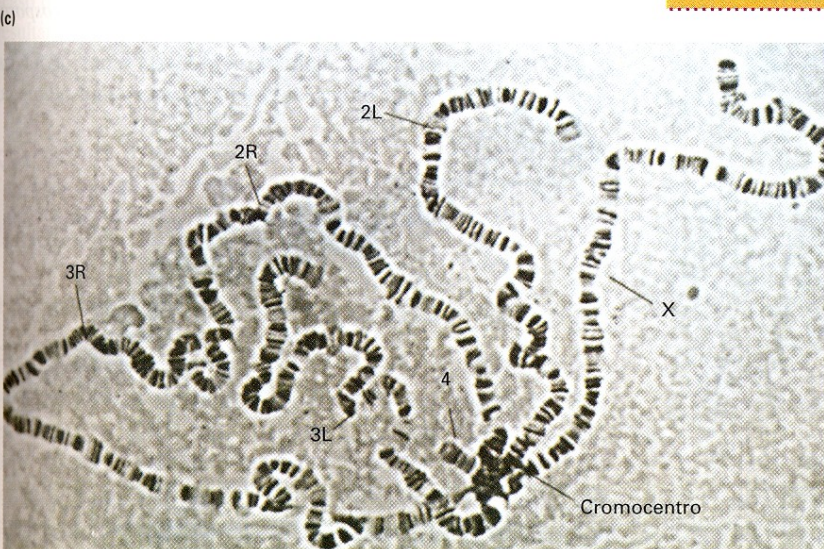


Figura 3-33. Los cromosomas politénicos forman un cromocentro en una glándula salival de *Drosophila*. (a) Cromosomas en metafase mitótica, con los brazos representados por distintos sombreados. (b) La heterocromatina se condensa para formar el cromocentro. (c) Fotografía de cromosomas politénicos. (Tom Kaufman.)

Estructura tridimensional de los cromosomas

¿Cuánto DNA hay en una dotación cromosómica? El único cromosoma de *Escherichia coli* contiene alrededor de 1.3 mm de DNA. En claro contraste, una célula humana contiene unos 2 m de DNA (1 m por dotación cromosómica). El cuerpo humano está constituido por unas 10^{13} células y, por tanto, contiene en total unos 2×10^{13} m de DNA. Podemos hacernos una idea de la extrema longitud de este DNA si lo comparamos con la distancia de la Tierra al Sol, que es de 1.5×10^{11} metros. Ello significa que el DNA de nuestro cuerpo podría extenderse hasta el Sol y volver casi 50 veces. Este hecho peculiar nos permite asegurar que el DNA de los eucariotas debe estar empaquetado de forma muy eficaz. En realidad, el empaquetamiento ocurre en el núcleo, donde los dos metros de DNA de cualquier célula humana se condensan en 46 cromosomas, todos ellos dentro de un núcleo que sólo mide 0.006 mm de diámetro. En este apartado, vamos a describir lo que sabemos sobre la estructura y la función de los genes eucarióticos en el «mundo real» del núcleo. Así que, en lugar de imaginarnos las maquinarias de replicación y transcripción desplazándose a lo largo de las líneas rectas que hemos empleado para representar los genes en los Capítulos 1 y 2, ahora tenemos que entender el hecho de que todos esos procesos tienen lugar en lo que se parecería mucho al interior de un ovillo de lana densamente enrollado.

Una molécula de DNA por cromosoma

Si se rompen células eucarióticas y se examina el contenido de sus núcleos al microscopio electrónico, los cromosomas aparecen como masas de fibras con forma de espagueti, de unos 30 nm de

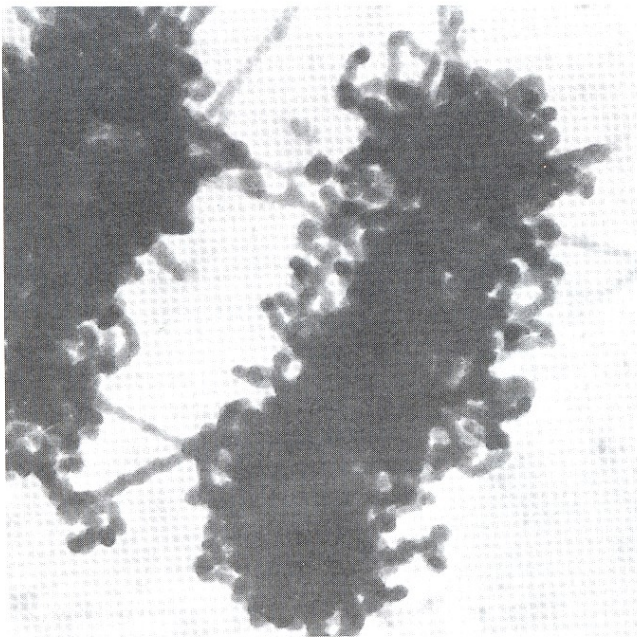


Figura 3-35. Micrografía electrónica de cromosomas en metafase de una abeja. Cada cromosoma parece estar compuesto por una fibra continua de 30 nm de ancho. (De E. J. DuPraw, *Cell and Molecular Biology*, Copyright © 1968, Academic Press.)

diámetro. Algunos ejemplos se muestran en la Figura 3-35. En los años sesenta, Ernest DuPraw estudió cuidadosamente tales cromosomas, comprobando que no había extremos libres que salieran de la masa fibrilar. Esto sugiere que cada cromosoma es una sola fibra, larga y fina, plegada de alguna manera sobre sí misma. Si la fibra se corresponde de algún modo con una molécula de DNA, llegamos a la conclusión de que cada cromosoma está formado por una única molécula de DNA densamente empaquetada.

En 1973, Ruth Kavenoff y Bruno Zimm realizaron ciertos experimentos que demostraban que, muy probablemente, eso era lo que ocurría. Analizaron DNA de *Drosophila* mediante una técnica de enrollamiento viscoelástico que permitía determinar el tamaño de las moléculas de DNA en solución, midiendo sus propiedades de enrollamiento elástico. En palabras sencillas, el procedimiento equivale a estirar una goma enrollada para medir luego cuánto tiempo tarda en volver al estado completamente enrollado. El DNA se estira revolviéndolo en solución con una pequeña paleta, y se deja enrollar luego hasta su estado relajado. Se sabe que el tiempo que tarda en volver a enrollarse es proporcional al tamaño de las moléculas más largas presentes en la solución. En su estudio en *Drosophila melanogaster*, que tiene cuatro pares de cromosomas, Kavenoff y Zimm obtuvieron el valor de 41×10^9 dalton para la molécula más larga del genoma silvestre. A continuación, analizaron dos reorganizaciones cromosómicas de distinto tamaño y demostraron que la viscoelasticidad era proporcional al tamaño. Parecía como si, ciertamente, el cromosoma fuera una molécula de DNA continua que va de un extremo al otro a través del centrómero. Kavenoff y Zimm también fueron capaces de componer varias micrografías electrónicas de moléculas de DNA de alrededor de 1.5 cm de largo, presumiblemente correspondientes cada una a un cromosoma de *Drosophila* (Fig. 3-36).

Hoy día, los genetistas pueden demostrar directamente que ciertos cromosomas contienen una sola molécula de DNA, mediante la electroforesis de campo pulsante, una técnica que permite separar moléculas largas de DNA por su tamaño. Si el DNA de un organismo cuyos cromosomas son relativamente pequeños, caso de *Neurospora*, se hace correr en este aparato durante períodos de tiempo largos, el número de bandas que se separan en el gel es igual al de cromosomas (en el caso de *Neurospora*,

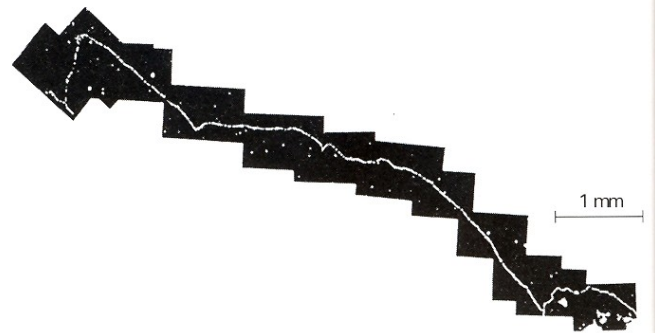


Figura 3-36. Composición de varias micrografías electrónicas de una molécula de DNA de *Drosophila*. La longitud total es de 1.5 cm y se cree que corresponde a un cromosoma completo. (De R. Kavenoff, L. C. Klotz y B. H. Zimm, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 38, 1974, 4.)

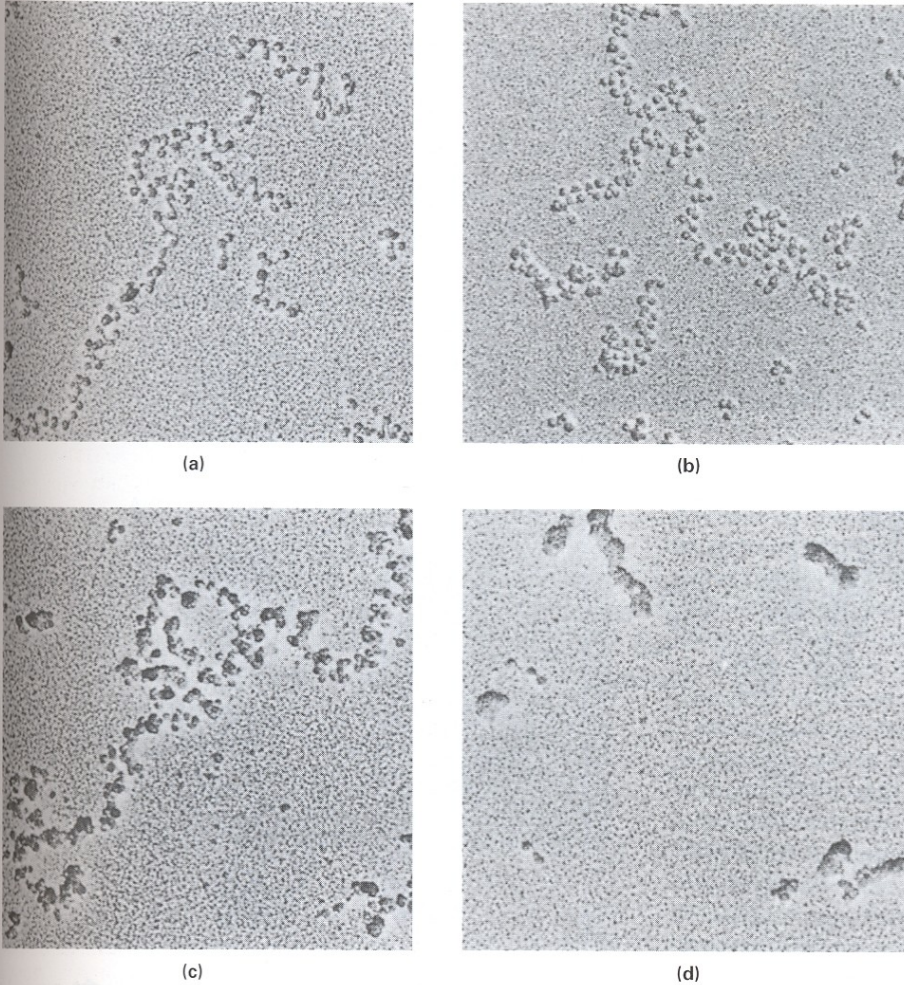


Figura 3-37. Micrografías electrónicas realizadas por Fritz Thomas y Theo Koller donde se demuestra la condensación de la cromatina con concentraciones crecientes de sales. Con concentraciones muy bajas de sal, como en (a), la cromatina forma una fibra relajada de unos 10 nm de espesor; los nucleosomas se encuentran unidos por tramos cortos de DNA. A una fuerza iónica cercana a la de las condiciones fisiológicas, como en (d), la cromatina forma una fibra más gruesa, de unos 30 nm de espesor. El origen de este solenoide puede deducirse mediante el examen de la cromatina con fuerzas iónicas crecientes intermedias, como en (b) y (c). Esta estructura se produce por un enrollamiento compacto del filamento nucleosómico. La cromatina se observa aquí aumentada 80 000 veces.

siete). Si cada cromosoma contuviera más de una molécula de DNA, se esperaría que el número de bandas fuera mayor que el número de cromosomas. Esta técnica de separación no puede emplearse con organismos cuyos cromosomas son muy grandes (caso del hombre y *Drosophila*) porque las moléculas de DNA resultan demasiado largas para moverse a través del gel, pero, así y todo, todas las pruebas apuntan al principio general de que un cromosoma contiene una única molécula de DNA.

COROLARIO
Cada cromosoma eucariótico contiene una sola molécula de DNA, larga y plegada.

Función de las histonas en el empaquetamiento del DNA

Hemos visto que, siendo la longitud de una molécula de DNA cromosómico mayor que la longitud del propio cromosoma, debe existir un sistema eficaz de empaquetamiento. ¿Cuáles son los mecanismos exactos que permiten empaquetar el DNA en cromosomas? ¿Cómo se convierte la larguísima cinta de DNA

en el bastoncillo relativamente grueso y denso que es el cromosoma? La mezcla completa de materiales de los que se componen los cromosomas recibe el nombre general de **cromatina**. Se trata de DNA y proteínas. Si se extrae la cromatina y se somete a diferentes concentraciones de sal, se observan al microscopio electrónico diferentes grados de compactación o condensación (Fig. 3-37). A baja concentración salina, se observa una estructura de unos 10 nm de diámetro que se asemeja a un collar de perlas. El hilo que une las cuentas del collar puede digerirse con la enzima DNasa, de lo que podemos inferir que el hilo está formado por DNA. Las cuentas del collar se denominan **nucleosomas**, que consisten en complejos de DNA y unas proteínas cromosómicas especiales que reciben el nombre de **histonas**. La estructura de las histonas está notablemente conservada en el amplio abanico de los organismos eucarióticos y los nucleosomas siempre están formados por un octámero compuesto por dos unidades de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. El DNA da dos vueltas alrededor de cada octámero, como se aprecia en la Figura 3-38a. Cuando se aumenta la concentración de sal, el collar de nucleosomas asume gradualmente una forma enrollada denominada **solenoid** (Fig. 3-38b). El solenoide que aparece *in vitro* tiene un diámetro de 30 nm y corresponde, proba-

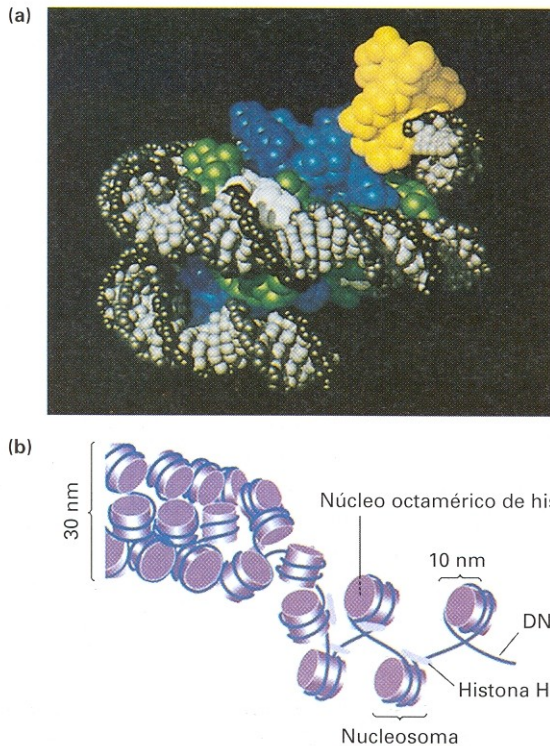
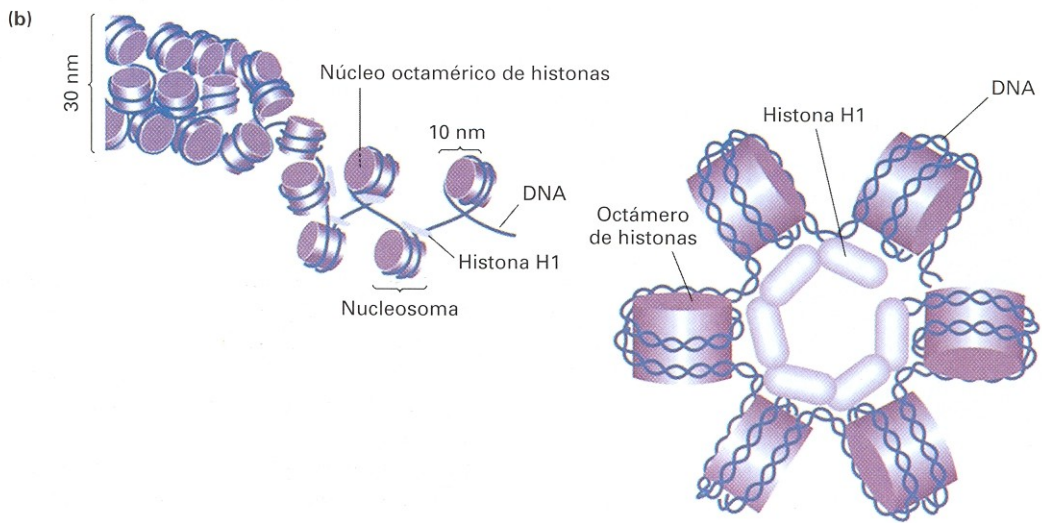


Figura 3-38. (a) Modelo de un nucleosoma que muestra al DNA enrollado dos veces alrededor de un octámero de histonas. (b) Dos vistas de un modelo del solenoide de 30 nm con los octámeros de histonas representados como discos de color morado. (Izquierda) Vista lateral parcialmente desenrollada. (Derecha) Vista desde un extremo. Se muestra a la histona adicional H1 rodeando a la parte central de la espiral, donde probablemente actúa como estabilizador. Al ir aumentando la concentración de sales, los nucleosomas se cierran para formar el solenoide, con seis nucleosomas por vuelta. (Parte a, Alan Wolffe y Van Moudrianakis. Parte b, de H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira y J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, 3.ª ed, Copyright © 1995. Scientific American Books.)



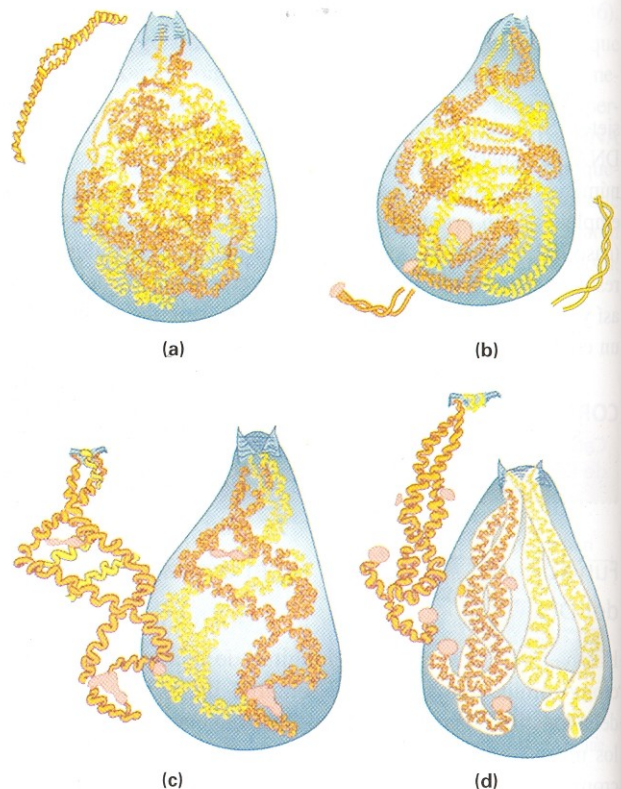
blemente, a las estructuras en forma de espagueti que aparecen *in vivo* y que se mostraron en la Figura 3-35. El solenoide mantiene su forma mediante otra histona, H1, que se dispone en el centro a lo largo del eje de la estructura, como se muestra en la Figura 3-38b.

Vemos, pues, que para conseguir este primer nivel de empaquetamiento, el DNA se enrolla alrededor de las histonas, que actúan, de alguna forma, como bobinas de hilo. Un nuevo enrollamiento genera la conformación en solenoide. Sin embargo, se requiere un grado adicional de compactación para convertir a los solenoides en la estructura tridimensional que llamamos *chromosoma*.

Enrollamientos de orden superior

Muchos estudios citogenéticos indican claramente que los cromosomas están visiblemente enrollados; la Figura 3-39 muestra

Figura 3-39. Dibujo que representa los cromosomas de un protozoo en la profase meiótica y que muestra los distintos grados de enrollamiento y superenrollamiento visibles con el microscopio óptico. Se muestran dos cromosomas grandes, uno en color amarillo y otro en naranja; la progresión es de (a) a (d). (a) Se observa enrollamiento, aunque son aparentes las zonas duplicadas. (b) La duplicación está bastante avanzada. (c) Comienza el superenrollamiento. (d) El superenrollamiento está bastante avanzado. (De L. R. Cleveland, «The Whole Life Cycle of Chromosomes and Their Coiling Systems», *Transactions of the American Philosophical Society*. 39, 1949, 1.)



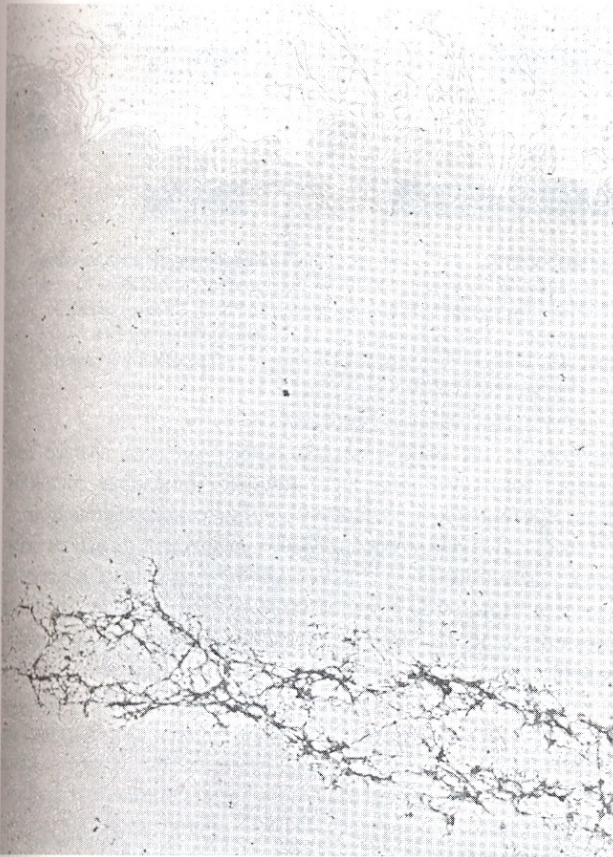


Figura 3-40. Micrografía electrónica de un cromosoma en metafase de una célula humana cultivada. Observe el armazón interno, a partir del cual las cadenas de DNA se extienden hacia fuera. No se aprecian extremos visibles en la parte más externa. Incluso a mayor aumento, se observa claramente que cada lazo comienza y termina cerca de la misma región del esqueleto. (De W. R. Baumbach y K. W. Adolph, *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N. Y., 1977.)

un buen ejemplo del núcleo de un protozoo. Mientras que el diámetro de los solenoides es de 30 nm, el diámetro de estos elementos enrollados es el mismo que el del cromosoma durante la división celular, frecuentemente unos 700 nm. ¿Qué produce estos superenrollamientos? Una pista interesante se obtiene al observar cromosomas a los que hemos desprovisto de histonas por métodos químicos. Tras este tratamiento, los cromosomas presentan un cuerpo central densamente teñido, formado por proteínas no histónicas y denominado **armazón interno**, como se ve en la Figura 3-40 y en la micrografía electrónica de la portada de este capítulo. Proyectándose lateralmente a partir del armazón, se observan los lazos de DNA. A mayor aumento, en las micrografías electrónicas queda claro que cada lazo de DNA comienza y termina en el armazón. El armazón interno está compuesto básicamente por la enzima topoisomerasa II, que es capaz de pasar una cadena de DNA a través de otra que ha sido previamente cortada. Evidentemente, el armazón interno organiza la compleja madeja de DNA durante la replicación, evitando los posibles problemas derivados del desenrollamiento de las cadenas de DNA en ese momento crucial. En cualquier caso, está bien establecido que existe un armazón en los cromosomas eucarióticos y que parece ser un elemento de organización fundamental de dichos cromosomas.

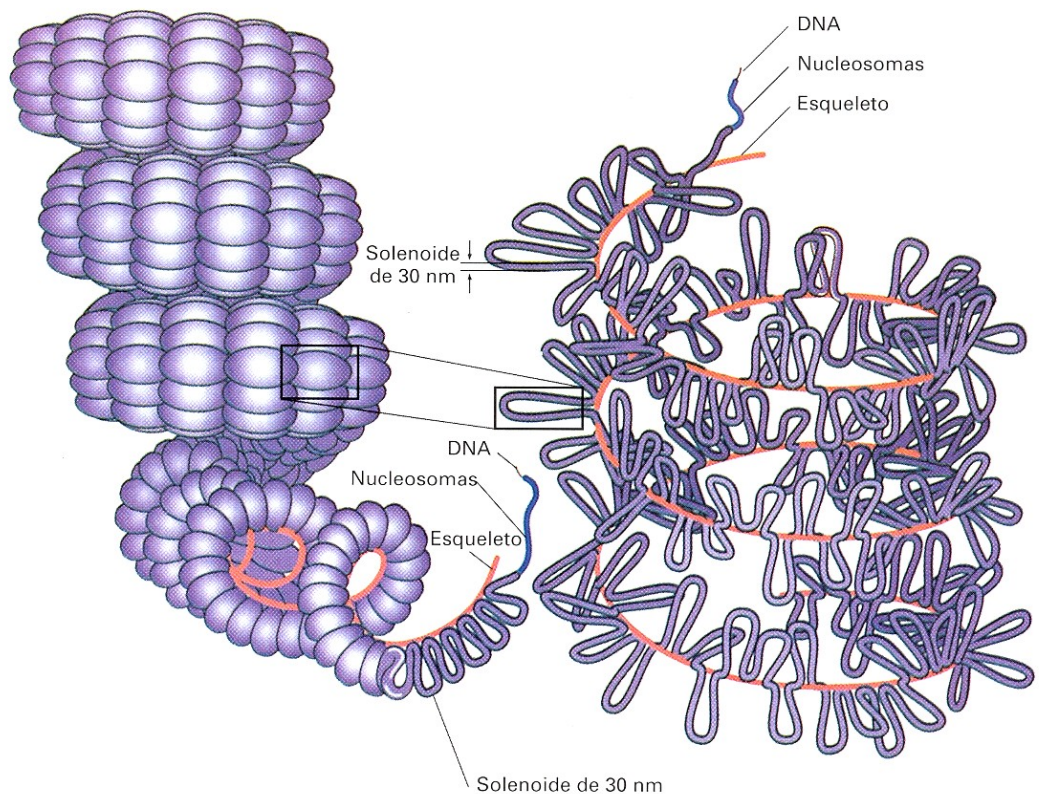


Figura 3-41. Modelo de la estructura del cromosoma. A la izquierda se muestra un enrollamiento compacto, que representaría la metafase: en este caso, los lazos están muy densamente empaquetados y sólo se observa su parte exterior. En los extremos libres, los solenoides se muestran desenrollados, para dar una idea de la escala relativa. A la derecha se muestra una estructura superenrollada más relajada, como se observa en la interfase.

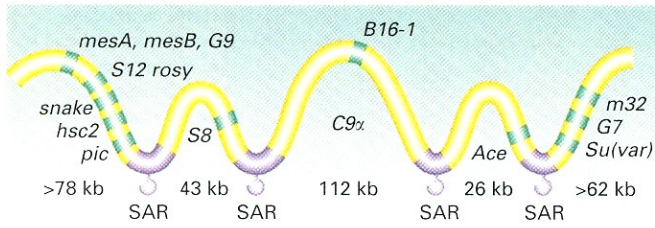


Figura 3-42. Algunos dominios de un lazo, cartografiados en *Drosophila*. Se muestran varios loci génicos y las regiones de unión al armazón interno (SAR).

Volvamos ahora a la cuestión de cómo se produce el superenrollamiento del cromosoma. Las mejores pruebas sugieren que los solenoides se organizan en lazos que emanan de la matriz central del armazón que, a su vez, tiene forma de espiral. Una idea general de esta estructura aparece en la Figura 3-41, que ofrece una representación de un cromosoma poco enrollado de una célula en interfase y de un cromosoma enrollado de forma más compacta durante la metafase. ¿Cómo se unen los lazos al esqueleto? Parece que hay regiones especializadas del DNA denominadas **regiones de unión al armazón** (SAR, del inglés *Scaffold Attachment Regions*). Pruebas de ello son las siguientes. Si se trata la cromatina sin histonas con enzimas de restricción, los lazos de DNA se liberan del esqueleto, pero ciertas regiones especiales permanecen unidas al mismo. Estas regiones son resistentes a la digestión con exonucleasas y se ha demostrado que hay proteínas unidas a ellas. En el caso de *Drosophila*, cuando se eliminan las proteínas mediante digestión con proteasas, se demuestra que las regiones de DNA que estaban unidas a dichas proteínas contienen secuencias conocidas por ser específicas para la unión de la topoisomerasa. Es probable, pues, que estas regiones sean las SAR que unen los lazos al armazón. Algunos lazos concretos de *Drosophila* que han sido cartografiados aparecen en la Figura 3-42. El tamaño de estos lazos varía entre 4.5 y 112 Kb. Las SAR están sólo en zonas del DNA que no se transcriben.

COROLARIO

En los niveles progresivos de empaquetamiento cromosómico,

1. El DNA se enrolla sobre los nucleosomas, que actúan como bobinas de hilo.
2. La ristra de nucleosomas se enrolla formando un solenoide.
3. El solenoide forma lazos anclados a un esqueleto central.
4. El esqueleto unido a los lazos se dispone en un solenoide gigante.

Naturaleza de la heterocromatina y la eucromatina

¿Cuál es la base molecular de las regiones teñidas intensamente llamadas *heterocromatina* y de las teñidas con menos intensidad llamadas *eucromatina* (Fig. 3-43)? Experimentos de cartografía cromosómica demuestran que la mayoría de los genes activos se detectan mediante mutaciones situadas en la eucromatina. La eucromatina se tiñe con menos intensidad porque está empaquetada de forma más relajada, y la idea general es que éste es el estado más compatible con la transcripción y la actividad génica. En la

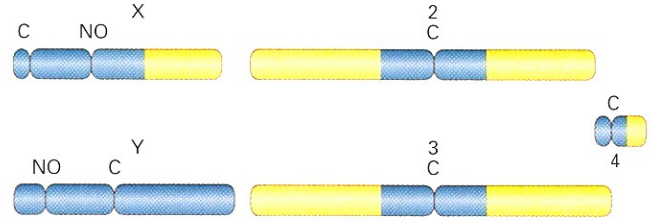


Figura 3-43. Posiciones que ocupa la heterocromatina en *Drosophila*. C representa los centrómeros y NO los organizadores nucleolares. El cromosoma 2 contiene una constricción cromosómica secundaria. La heterocromatina se representa en tono más oscuro (en azul). (De A. Hilliker y C. B. Sharp, *Chromosome Structure and Function*, J. P. Gustafson y R. Appels, eds. Plenum, 1988, pág. 91-95.)

mayoría de los organismos, la heterocromatina aparece flanqueando los centrómeros, pero algunos cromosomas completos, como el cromosoma Y de *Drosophila*, son heterocromáticos.

Los estudios más completos sobre genética de la heterocromatina se han realizado en *Drosophila*. Algunos genes esenciales de este organismo están situados en la heterocromatina, aunque se desconoce la función de la mayoría de dichos genes. La fracción de heterocromatina de *Drosophila* en la cual se cartografían genes es sólo 1/100 de la fracción de eucromatina de *Drosophila* que se cartografía como genes. Por tanto, existen largos tramos de DNA entre los genes funcionales. Observe que existe una clara diferencia en la actividad génica de las dos clases de cromatina.

Si pensamos en la arquitectura de los cromosomas, una pregunta de interés es en qué difiere la heterocromatina de la eucromatina y, más importante, cómo se mantiene esta diferencia. En primer lugar, como hemos visto, la diferencia es el grado de condensación. No se sabe si esta diferencia es similar a la que existe entre cromosomas interfásicos y metafásicos (en otras palabras, una diferencia en la intensidad del enrollamiento, como muestra la Fig. 3-41) o si existen otras diferencias estructurales. La cuestión de cómo se mantiene esta diferencia entre eucromatina y heterocromatina también es difícil de contestar. De hecho, la respuesta no se conoce actualmente, pero está sujeta a una intensa investigación.

COROLARIO

La eucromatina contiene la mayoría de los genes activos. La heterocromatina está más condensada y se tiñe más intensamente.

Organización de las secuencias

¿Cómo están dispuestos los genes sobre los cromosomas? ¿Qué proporción del DNA cromosómico total corresponde a genes activos o potencialmente activos? ¿Cuál es la naturaleza del DNA que se encuentra entre los genes? En este apartado responderemos a algunas de estas preguntas. Como en la mayoría de los aspectos de la investigación, la situación resultó ser más compleja de lo esperado y reveló algunas sorpresas.

Algunos de los primeros resultados significativos vinieron de estudios en los que muestras de DNA de núcleos eucarióticos se calentaban, para separar las dos cadenas de la hélice doble, y se dejaban luego enfriar. Siempre que se hace esto, y debido a los

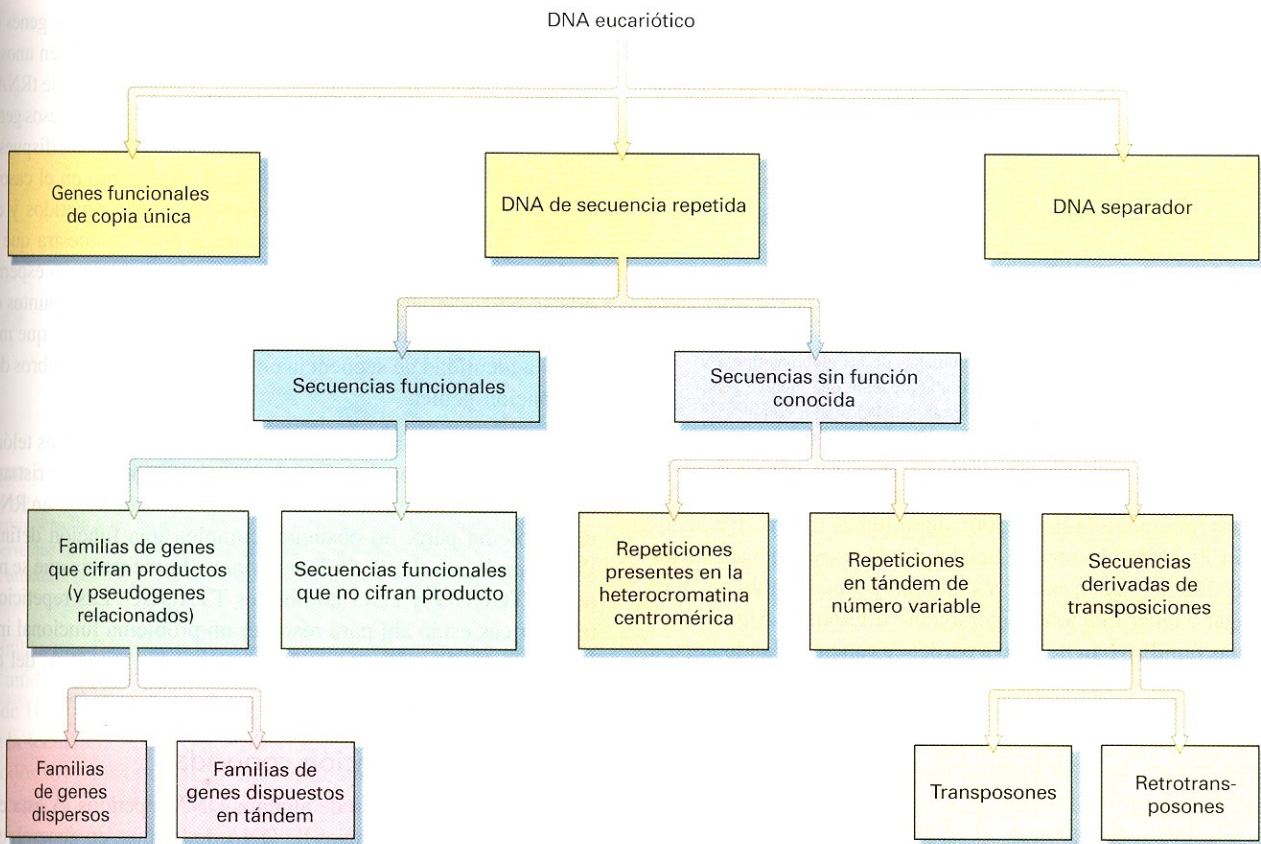


Figura 3-44. Clasificación del DNA eucariótico.

movimientos aleatorios de las moléculas en disolución, las secuencias complementarias, como aquellas que inicialmente estaban unidas por puentes de hidrógeno en la hélice doble, acaban encontrándose con el tiempo unas con otras. Este proceso se denomina **reasociación**. Sin embargo, la reasociación del DNA en estos estudios era sorprendentemente más rápida de lo que se esperaba para el encuentro de las dos cadenas separadas del gen. Para explicar la cinética de reasociación había que postular la existencia de una clase de DNA que está presente en el genoma en múltiples copias. Este DNA ha recibido el nombre de **DNA repetido**. Los genes de copia única acaban por reasociarse, aunque se toman más tiempo para hacerlo. Ahora sabemos que hay varias clases de DNA repetido. Podemos clasificar el DNA eucariótico como se muestra en la Figura 3-44. El tipo de DNA al que hasta ahora hemos venido dedicando toda nuestra atención en este libro, los genes de copia única (Fig. 3-45), están embebidos en un entramado variado de DNA repetidos.

Secuencias repetidas funcionales

Familias de genes dispersos. Varios tipos de proteínas están cifradas en familias de genes homólogos distribuidos por todo el genoma. Tales familias pueden estar compuestas por sólo unos pocos genes o por muchos, como ilustran algunos ejemplos: actinas, de 5 a 30 genes; queratinas, más de 20; cadena pesada de la miosina, de 5 a 10; tubulinas, de 3 a 15; proteínas de la envuelta del huevo en insectos, 50; globinas, hasta 5; región varia-



Figura 3-45. Cromosomas sometidos a hibridación *in situ* con una sonda fluorescente específica de un gen con una sola copia por dotación cromosómica (el gen de una proteína muscular en este caso). Sólo un locus muestra puntos fluorescentes, correspondientes a la sonda unida al gen de la proteína muscular. (De Peter Lichter *et al.*, *Science* 247, 1990, 64.)

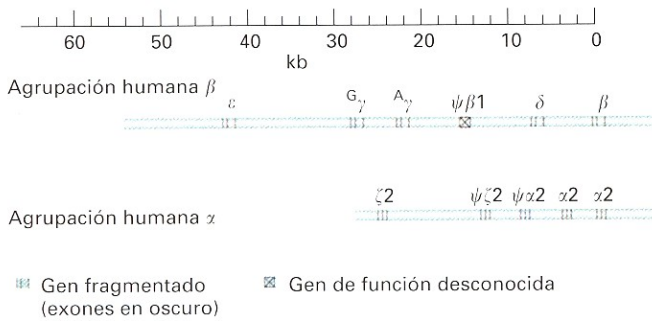


Figura 3-46. Las familias génicas humanas de las globinas tipo α y tipo β se encuentran organizadas en una sola agrupación que incluye genes funcionales y pseudogenes. Estos últimos están señalados aquí con el símbolo Ψ . (De B. Lewin. *Genes*. Wiley, 1983.)

ble de las inmunoglobulinas, 500; albúmina de huevo, 3; e histonas, de 100 a 1000. Dentro de una familia, las secuencias exactas de nucleótidos pueden variar y distintos genes homólogos pueden llegar a tener funciones ligeramente diferentes. Algunos genes de las familias han llegado a perder su función, dando lugar a **pseudogenes** no transcritos, como se ilustra en la Figura 3-46.

Familias de genes dispuestos en tándem. Las células necesitan grandes cantidades de los productos de ciertos genes, habiéndose llegado a formar familias de estos genes dispuestos en tándem. Un buen ejemplo es el organizador nucleolar (NO), observado nítidamente en preparaciones citológicas de núcleos antes de que se averiguara su función; se observaba con facilidad porque no se teñía con colorantes normales de la cromatina. Varios estudios genéticos y moleculares han permitido desvelar el papel del NO. Ahora sabemos que los NO de los cromosomas X e Y de *Drosophila* contienen, respectivamente, 250 y 150 copias en tándem de genes que cifran RNA ribosómico (rRNA). Un NO contiene unas 250 copias en la especie humana. Esta redundancia permite asegurar una producción alta de rRNA por célula.

COROLARIO

El organizador nucleolar, distinguible citológicamente, está formado por muchos genes dispuestos en tándem que cifran RNA ribosómico.

Otro ejemplo de disposición en tándem es el de los genes del RNA transferente (tRNA). En la especie humana existen unos 50 sitios cromosómicos que corresponden a distintos tipos de tRNA, y en cada uno de ellos encontramos de 10 a 100 copias de esos genes.

Finalmente, también los genes de las histonas están dispuestos en tándem en algunas especies (Fig. 3-47). Tanto en el caso de las histonas como en los otros casos de genes repetidos y dispuestos en tándem, el análisis de secuencia demuestra que las múltiples copias génicas son idénticas. Dado que uno esperaría que aparecieran algunas diferencias por mutación en puntos que no sean cruciales, parece que existe algún mecanismo que mantiene la identidad de secuencia entre los distintos miembros de la agrupación génica.

Secuencias funcionales que no cifran producto. Los telómeros, extremos de los cromosomas, están formados por ristas en tándem de secuencias sencillas de DNA que no cifran un RNA o una proteína pero, no obstante, cumplen una función definida. Por ejemplo, en el ciliado *Tetrahymena* la secuencia que se repite es TTGGGG, y en el hombre es TTAGGG. Las repeticiones teloméricas están ahí para resolver un problema funcional inherente a la replicación de moléculas lineales de DNA, del cual trataremos en el Capítulo 8.

Secuencias sin función conocida

No se conoce la función de algunos DNA repetidos. A esta categoría pertenecen secuencias de DNA de las que, en general, existen muchas más copias por genoma que de las secuencias funcionales descritas anteriormente. El tamaño conjunto de esta clase de DNA es sorprendente. Se calcula, por ejemplo, que alrededor del 20 % del genoma humano consiste en secuencias repetidas no funcionales de uno u otro tipo. Hablaremos de tres de ellas.

DNA centromérico muy repetido. Después de centrifugar DNA genómico en un gradiente de densidad de cloruro de cesio, aparecen a menudo bandas satélites, separadas de la banda principal de DNA. Este **DNA satélite** consta de múltiples repeticiones en tándem de secuencias cortas de DNA que llegan a alcanzar una longitud de centenares de kilobases. Si se preparan sondas de tales secuencias sencillas de DNA y se emplean en experimentos de marcado de cromosomas *in situ*, la mayoría del DNA satélite resulta estar localizado en las regiones heterocro-

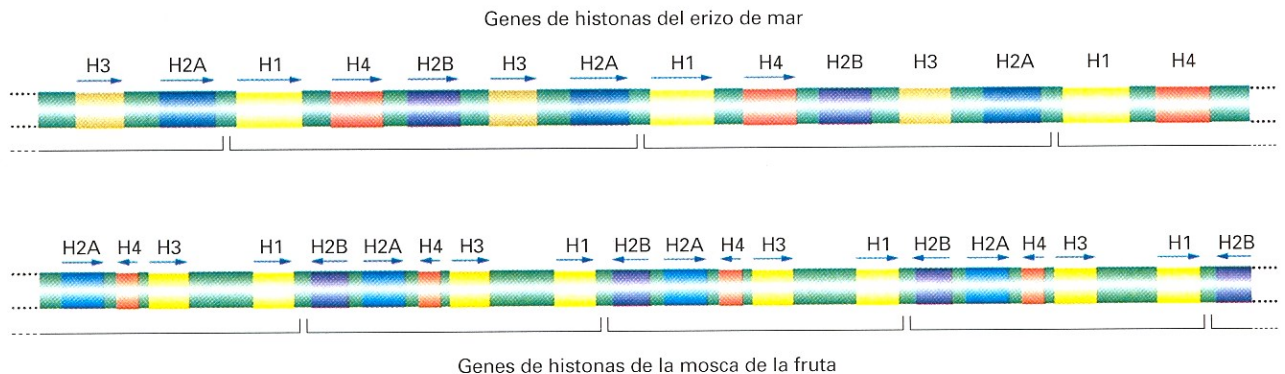


Figura 3-47. Repeticiones en tándem de los genes de las histonas del erizo de mar y la mosca de la fruta. Sólo se muestra una pequeña fracción de las repeticiones. Las flechas indican la dirección de la transcripción.



Figura 3-48. Localización por autorradiografía del DNA de ratón de secuencia sencilla en los centrómeros. Se añadió una sonda radiactiva de DNA de secuencia sencilla a los cromosomas, cuyo DNA había sido desnaturalizado. (Observe que todos los cromosomas de ratón tienen el centrómero en el extremo). (De M. L. Pardue y G. J. Gall, *Science* 168, 1970, 1356.)

matríticas que flanquean los centrómeros. Puede haber una o varias unidades básicas, pero normalmente su longitud no es mayor de 10 bases. En *Drosophila melanogaster*, por ejemplo, aparece la secuencia AATAACATAG repetida en tándem alrededor de todos los centrómeros. Igualmente, en el conejillo de Indias, la secuencia corta CCCTAA se repite en tándem a ambos lados de los centrómeros. En la Figura 3-48 se muestra un experimento de marcado *in situ* con DNA satélite de ratón.

Como las repeticiones centroméricas son una muestra no representativa del DNA genómico, su contenido en G + C puede ser significativamente distinto del resto del DNA. Ésta es la razón de que el DNA forme una banda separada en un gradiente de cloruro de cesio. El DNA centromérico repetido carece de función demostrada, tampoco sabemos qué relación tiene con la heterocromatina o con los genes presentes en la misma. Algunos organismos contienen una cantidad asombrosa de este DNA; el DNA satélite centromérico de canguro, por ejemplo, constituye hasta el 50 % de su DNA total.

VNTR. Una clase especial de repeticiones en tándem muestra variación en el número de éstas entre diferentes loci y entre distintos individuos de la misma especie. Este tipo de repeticiones se denominan **VNTR** (del inglés, *Variable Number of Tandem Repeat*, **número variable de repeticiones en tándem**). Los loci VNTR humanos están formados por tramos de 1 a 5 Kb, constituidos por un número variable de repeticiones de una unidad de 15 a 100 nucleótidos de larga. Si se dispone de una sonda VNTR, y se trata el DNA genómico completo con una enzima de restricción que no cuenta con un punto de corte dentro de la ristra de VNTR, la técnica Southern permite poner de manifiesto un gran número de bandas de tamaños distintos que se unen a la sonda. Dada la variación de un individuo a otro en el número de repeticiones en tándem, la serie de fragmentos que aparecen en la autorradiografía del Southern resulta ser específica de cada individuo. En realidad, los patrones de distribución de bandas se conocen como **huella digital del DNA** y son de uso corriente en la medicina forense (Capítulo 14).

Otro tipo de DNA repetido disperso consiste en repeticiones de dinucleótidos. Este tipo de DNA repetido se denomina **DNA microsatélite**. Aunque los microsatélites no se incluyen normalmente en la clase VNTR, son en realidad regiones dispersas de DNA compuestas de un número variable de dinucleótidos repetidos en tándem. Dado que el número de repeticiones varía entre distintos individuos, este tipo de DNA ha sido muy útil para obtener una gran colección de marcadores moleculares para cartografiar grandes extensiones del genoma humano, como veremos en el Capítulo 14.

Secuencias derivadas de transposiciones. Gran parte del genoma eucariótico está compuesto por elementos repetidos que se han propagado en el genoma haciendo copias de sí mismos y que pueden trasladarse a otras posiciones. Dichos elementos reciben el nombre genérico de elementos genéticos transponibles y se describen en detalle en el Capítulo 20. Los que se trasladan en forma de DNA se denominan **transposones**. El material genético de muchos organismos contiene múltiples copias de estos elementos, o de versiones truncadas de los mismos, dispersos por todo el genoma.

Otro tipo general de secuencias transponibles corresponde a los **retrotransposones** (Fig. 3-49), secuencias que se han extendido por todo el genoma mediante la acción de la transcriptasa inversa, una enzima que fabrica una cadena de DNA a partir de una de RNA. Una clase de esta categoría consiste en secuencias repetidas cuya estructura está relacionada con la de los retrovirus. Se desplazan mediante la transcripción inversa de sus transcritos de RNA en DNA, que entonces se inserta por todo el genoma. Ejemplos de tales retrotransposones son los elementos *copia* de *Drosophila* (secuencias de 5 kb presentes en unas 50 copias por genoma) y los elementos *Ty* de levadura (secuencias de 6 kb, con unas 30 copias completas por genoma). Los **LINE** (del inglés, *Long Interspersed Elements*, **elementos intercalados largos**) de mamíferos son retroelementos no víricos de 1 a 5 Kb que están presentes en 20 000 a 40 000 copias por genoma humano.

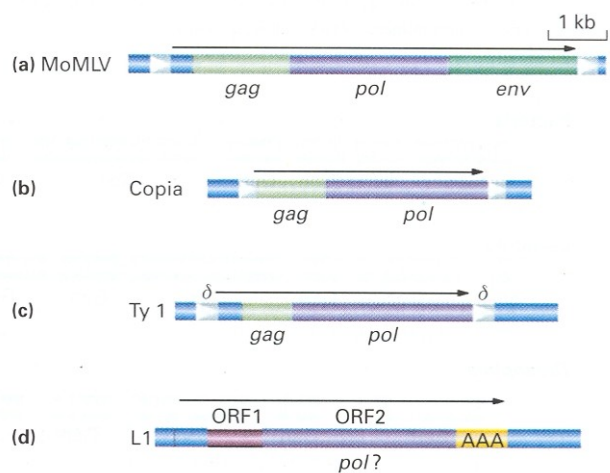


Figura 3-49. Estructura de cuatro retroelementos presentes en genomas eucarióticos: *gag*, *pol* y *env* son genes víricos; ORF1 y ORF2 son genes de función desconocida; AAA es la cola de poli(A) (presente en los mRNA); los triángulos indican repeticiones directas. (a) Un retrovirus, el virus de la leucemia murina Moloney. (b) Un retrotransposón de *Drosophila*, *Copia*. (c) Un retrotransposón de levadura, *Ty1*. (d) Una secuencia LINE humana, *L1*. (De J. R. S. Fincham, *Genetic Analysis: Principles, Scope and Objectives*. Blackwell, 1994.)

En la especie humana, la secuencia repetida Alu, llamada así porque contiene un punto de corte de la enzima de restricción *Alu*, es un ejemplo de un tipo de retrotransposones no relacionados con retrovirus. El genoma humano tiene cientos de miles de secuencias Alu completas o truncadas, dispersas entre los genes y en los intrones, llegando a constituir el 5% del DNA total. La secuencia Alu completa tiene unos 200 nucleótidos y posee una semejanza notable con el RNA 7SL, un RNA que forma parte de un complejo implicado en la secreción de polipéptidos recién sintetizados a través del retículo endoplásmico. Presumiblemente, las secuencias Alu se originaron como productos de la retrotranscripción de estas moléculas de RNA. Repeticiones cortas y dispersas como las secuencias Alu reciben el nombre genérico de **SINE** (del inglés, *Short INterspersed Elements*, **elementos intercalados cortos**).

Otros ejemplos de la clase de elementos moderadamente repetidos son los muchos *pseudogenes* que se encuentran dispersos por el genoma y que se crearon seguramente mediante el proceso de retrotranscripción, ya que carecen de los intrones que se encuentran en el gen funcional original.

DNA separador

La categoría final de DNA es el **DNA separador**. Se trata simplemente del DNA que queda una vez identificados todos los elementos reconocibles. No hay que decir que sabemos muy poco de su función. Posiblemente su único papel sea sólo ése, separar, pero aún no se han realizado estudios en los cuales se elimine este tipo de DNA y se observen las consecuencias.

COROLARIO

Los genes de copia única están embebidos en un complejo entramado de DNA repetido, en tándem o disperso, la mayoría del cual es de función desconocida.

La existencia de secuencias de DNA sin función conocida ha creado un dilema para los genetistas. Ideas previas sobre el poder de la selección natural habrían predicho que el DNA no funcional desaparecería a causa de la selección. Si fuera tan sólo por el gasto energético adicional que el organismo ha de invertir en la síntesis de este tipo de DNA, podríamos pensar que es una sobrecarga genética. Sin embargo, esta idea no parece ser correcta. Quizá lo que parece DNA no funcional sí desempeña alguna función, posiblemente como algún tipo de soporte genético que proporciona la masa adecuada para permitir el reparto eficaz de DNA durante la división celular, o quizá que separa los elementos funcionales (los genes) para su regulación adecuada. Alternativamente, los elementos repetidos que constituyen la mayor parte del DNA no funcional pueden haber aparecido de modo que escapen a la detección de las fuerzas de la selección natural. Este tipo de DNA se ha denominado **DNA egoísta**, DNA que existe con el único propósito de existir y que nunca se expone a los rigores del fenotipo.

La Figura 3-50 es un diagrama simplificado sobre la organización general de un cromosoma eucariótico hipotético, que resume mucho de lo explicado anteriormente. En la Figura 3-51 se muestran algunos de los separadores que se conocen actualmente, a partir de la secuenciación del DNA.

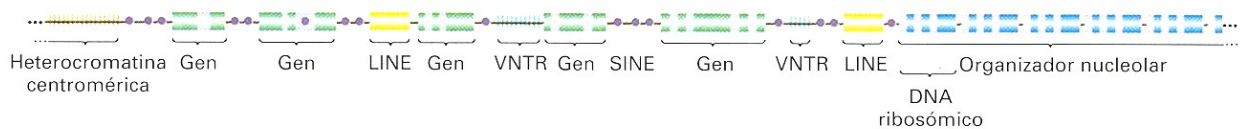


Figura 3-50. Representación general de la arquitectura de un cromosoma eucariótico. Esta pequeña región del cromosoma contiene cinco genes que determinan proteínas, un extremo con un organizador nucleolar y otro extremo de heterocromatina centromérica. Se muestran varios tipos de DNA de secuencia repetida. (Cada cromosoma contiene normalmente varios miles de genes.)

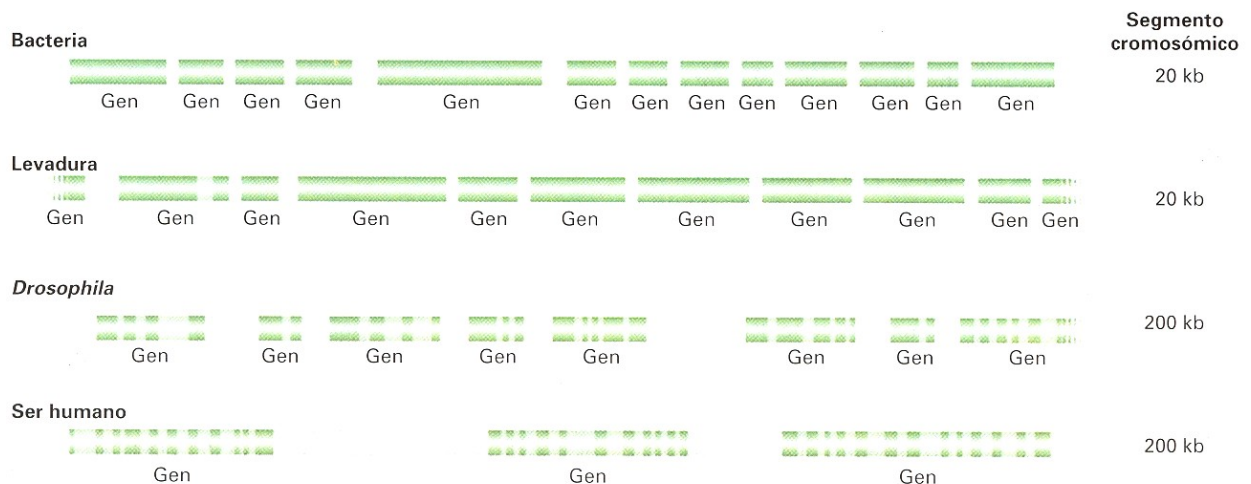


Figura 3-51. Tamaños aproximados de los genes (en kilobases) y regiones intergénicas de varios organismos representativos. Las secuencias que determinan proteína se muestran en verde oscuro; los intrones en verde claro. Hay que señalar que los segmentos de *Drosophila* y del ser humano mostrados son diez veces mayores que los de bacterias y levaduras.

RESUMEN

Tras el redescubrimiento de los principios mendelianos en 1900, los científicos se dispusieron a buscar qué estructuras dentro de las células se correspondían con las hipotéticas unidades de la herencia de Mendel, que hoy llamamos genes. Al darse cuenta de que el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis era paralelo al de los genes, Sutton y Boveri propusieron que los genes estaban situados en o sobre los cromosomas. Las observaciones de Morgan sobre la herencia ligada al sexo supuso un afianzamiento de la hipótesis. La prueba definitiva de que los genes están en los cromosomas se debe a la utilización que hizo Bridges del comportamiento de ciertas aberraciones cromosómicas para explicar anomalías en la herencia.

Hoy sabemos que los mecanismos cromosómicos son los que producen las proporciones mendelianas. La primera ley de Mendel (de la distribución igualitaria) es el resultado de la separación de una pareja de cromosomas homólogos en células opuestas, durante la primera división meiótica. La segunda ley de Mendel (de la segregación independiente) es el resultado del comportamiento independiente de distintas parejas de cromosomas homólogos.

Dado que las leyes mendelianas se basan en la meiosis, la herencia mendeliana se da en cualquier organismo con una fase

meiótica en su ciclo de vida, incluyendo organismos diploides, haploides y organismos que alternan una generación haploide con otra diploide.

Los cromosomas se distinguen por un número de características topológicas como la posición del centrómero y del nucléolo, su tamaño y su patrón de bandas. El material del que están hechos los cromosomas es la cromatina, compuesta por DNA y proteínas. Cada cromosoma es una molécula de DNA que se enrolla alrededor de octámeros de histonas. En el intervalo entre dos divisiones celulares, los cromosomas se encuentran en un estado relativamente extendido, aunque todavía están asociados a las histonas. Durante la división celular, los cromosomas se condensan por el estrechamiento de su estado enrollado. Dicho estado les permite ser manejados fácilmente por el huso acromático.

El DNA eucariótico contiene parte de secuencias repetidas. Las familias de genes funcionales, bien en tándem o dispersas, dan cuenta de parte del DNA de secuencia repetida. Algunos tipos de DNA muy repetido consisten en repeticiones de secuencias cortas sin función conocida. El número de repeticiones de un tipo determinado en una posición del cromosoma puede variar entre distintos individuos, dando lugar a una huella única de DNA.

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.

genes / cromosomas / meiosis / distribución igualitaria / segregación independiente / haploide / DNA / replicación / cromátida / histonas / DNA de secuencia repetida

PROBLEMA DE INTEGRACIÓN DE CAPÍTULO

Se cruzaron dos moscas de *Drosophila* de alas normales (transparentes y de forma alargada). En los descendientes aparecieron dos fenotipos nuevos: alas oscuras (de aspecto semiopaco) y alas recortadas (de extremos rectangulares). Los fenotipos de la descendencia fueron los siguientes:

<i>Hembras</i>	179 transparentes, alargadas
	58 transparentes, recortadas
<i>Machos</i>	92 transparentes, alargadas
	89 oscuras, alargadas
	28 transparentes, recortadas
	31 oscuras, recortadas

- Dé una explicación genética a estos resultados, indicando el genotipo de los parentales y de todas las clases fenotípicas descendientes, según su modelo.
- Diseñe un experimento que permita comprobar su modelo.

♦ Solución ♦

- El primer paso que debemos dar es entresacar los aspectos más notables de los datos. El primer aspecto que nos sorprende es la aparición de dos fenotipos nuevos. Ya encontramos este

fenómeno en el Capítulo 2, y lo explicamos por la presencia de alelos recesivos enmascarados por los correspondientes alelos dominantes. Así que empezaremos por suponer que una de las moscas parentales, o ambas, llevan alelos recesivos en dos genes diferentes. Esta inferencia se ve reforzada por la observación de que algunos descendientes manifiestan sólo uno de los nuevos fenotipos. Si los dos fenotipos nuevos aparecieran siempre juntos, podríamos suponer que un solo alelo recesivo es responsable de ambos.

Sin embargo, otro aspecto sorprendente de los datos, que no podemos explicar con los principios mendelianos del Capítulo 2, es la clara diferencia entre los dos sexos; aunque el número de machos es aproximadamente igual que el de hembras, los machos se distribuyen en cuatro clases fenotípicas, en tanto que las hembras se distribuyen sólo en dos. Ello sugiere inmediatamente algún tipo de herencia ligada al sexo. Al estudiar los datos, vemos que los fenotipos alas alargadas y alas recortadas segregan tanto en machos como en hembras, pero el fenotipo alas oscuras aparece solamente en los machos. Ello sugiere que el modo de herencia de la transparencia del ala difiere del modo de herencia de la forma del ala. En primer lugar, comprobamos que los fenotipos alas alargadas y alas recortadas aparecen en una proporción 3:1, tanto en machos como en hembras. Dicha proporción