INTRODUCCION A LA GENETICA

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

RAMIRO LOPEZ P.

QUITO - ECUADOR
2009

SERIE BIOCIENCIAS NUMERO DOS

Sistema Integrado de Bibliotecas
Biblioteca digital UCE
Calle Jerónimo Leyton y Gato Sobral – Cdla. Universitaria
+593 2230757 ext: 808 biblioteca.general@uce.edu.ec

BASE LEGAL PARA DIGITALIZACIÓN DE LIBROS CON DERECHOS DE AUTOR

El Sistema Integrado de Bibliotecas de la Universidad Central del Ecuador, digitalizará su acervo bibliográfico siempre y cuando sea para fines educativos y de investigación. No se permite la reproducción y distribución para la comercialización directa e indirecta del mismo.

La digitalización del material bibliográfico se lo realiza de acuerdo al Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación Art. 212 numeral 9, Literal ii "(…) Una biblioteca o archivo podrá, además, realizar los siguientes actos (…) La reproducción electrónica y comunicación pública de obras de su colección para ser consultadas gratuita y simultáneamente hasta por un número razonable de usuarios, sólo en terminales de redes de la respectiva institución o para usuarios de esa institución bajo su control, en condiciones que garanticen que no se puedan hacer copias electrónicas de esas reproducciones" y literal vii "La reproducción, adaptación, traducción, transformación, arreglo, distribución y comunicación de una obra protegida por derechos de autor o una prestación protegida por derechos conexos, en uno o más formatos accesibles para el uso exclusivo de personas con discapacidad".

Este material se considera un producto intelectual a favor de su autor; por tanto, la titularidad de sus derechos se encuentra protegida por el Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación. La violación a dichos derechos constituye un delito que será responsabilidad del usuario.

Este libro está disponible físicamente en:

BIBLIOTECA	Sistema integrado de bibliotecas			**PISO**	
				ESTANTE	
				BANDEJA	
CONVENIO INTERINSTITUCIONAL		**UNIVERSIDAD**			

BASE LEGAL PARA DIGITALIZACIÓN DE LIBROS CON DERECHOS DE AUTOR

El Sistema Integrado de Bibliotecas de la Universidad Central del Ecuador, digitalizará su acervo bibliográfico siempre y cuando sea para fines educativos y de investigación. No se permite la reproducción y distribución para la comercialización directa e indirecta del mismo

La digitalización del material bibliográfico se lo realiza de acuerdo al Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación ***Art. 212 numeral 9, Literal ii "(…) Una biblioteca o archivo podrá, además, realizar los siguientes actos (…) La reproducción electrónica y comunicación pública de obras de su colección para ser consultadas gratuita y simultáneamente hasta por un número razonable de usuarios, sólo en terminales de redes de la respectiva institución o para usuarios de esa institución bajo su control, en condiciones que garanticen que no se puedan hacer copias electrónicas de esas reproducciones" y literal vii "La reproducción, adaptación, traducción, transformación, arreglo, distribución y comunicación de una obra protegida por derechos de autor o una prestación protegida por derechos conexos, en uno o más formatos accesibles para el uso exclusivo de personas con discapacidad"***

Este material se considera un producto intelectual a favor de su autor; por tanto, la titularidad de sus derechos se encuentra protegida por el Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación. La violación a dichos derechos constituye un delito que será responsabilidad del usuario.

5765
L864
E.1
1D29177

INTRODUCCION A LA GENETICA

Ramiro López P.

QUITO - ECUADOR
2009
REIMPRESIÓN

BIBLIOTECA * UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR * FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

576.5
L864
E.1
ID29177

INTRODUCCION A LA GENETICA

Ramiro López P.

QUITO - ECUADOR
2009
REIMPRESIÓN

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO
BIBLIOTECA * FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS * UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

INTRODUCCION A LA GENETICA

616-056.71
L867 López Ramiro P.
Introducción a la Genética / Ramiro López P.
Quito: Ed. Imprenta Terán, 2005-11-05
284p., ilus; tab

1. GENETICA MEDICA. 2. HISTORIA DE LA GENETICA. 3. LEYES DE MENDEL. 4. HERENCIA MULTIFACTORIAL. GENEALOGIA

ISBN -9978-44-699-0
©DERECHOS DE AUTOR No.
023398
Impreso por:
IT Imprenta Terán
Telefax: 2541 - 532 Telf: 2348 - 830 1
095007719 Quito - Ecuador

© 2005 Reservados todos los derechos.
Este texto no debe reproducirse o transmitirse en forma alguna por medio de cual-quier procedimiento, sea mecánico, electrónico, de fotocopia o cual-quier otro tipo, sin el permiso escrito del autor. Telf 098008607
ramírolopezp@gmail.com

AUTOR

Dr. Ramiro LÓPEZ P. MD, MSc
Profesor de Genética: Escuelas de Medicina, Tecnología Médica, Instituto Superior de Postgrados de la Facultad de Ciencias Médicas

Director Unidad de Citogenética Centro de Biomedicina Universidad Central del Ecuador

Profesor de Biología: Colegio San Gabriel de Quito.

Líder del Proceso de Ciencia y Tecnología: Ministerio de Salud Pública del Ecuador

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PRESENTACIÓN de la Segunda edición

La conquista del genoma humano

Durante los últimos años, el mundo ha sido testigo de una revolución sin precedentes en las ciencias de la vida. De los distintos avances, el más promocionado corresponde, por supuesto, al denominado Proyecto Genoma Humano (PGH). Nada es igual, después del conocimiento del genoma humano y de otros genomas. Su conquista representa el mayor logro científico del siglo XX.

El estudio del genoma humano y de otras especies (genómica comparada), ha generado un enorme desarrollo de biotecnologías emergentes, para comprender con mayor exactitud las interacciones de factores relevantes en el desarrollo de la vida humana. Conocemos actualmente que el ADN se replica fielmente para transferir la información necesaria en el proceso edificador de proteínas. Cada una de las especies, guarda una igualdad y diferencia genéticas de alta precisión. Los seres humanos compartimos el 99,9% de nuestro material genético. Por esta razón se enfatiza en el ambiente académico que el ADN representa el hilo común de la humanidad. El conocimiento derivado del genoma humano tiene un enorme impacto en un amplio ámbito de la industria, acarreando numerosos beneficios para la vida diaria de la población en el mundo entero. El estudio de la información de las secuencias genéticas diferentes dentro de los genomas de distintos individuos nos permite asociar pequeñas regiones del genoma con la predisposición genética para determinados trastornos o enfermedades, y a identificar mutaciones que pueden ayudar a explicar las diferencias individuales que existen en la respuesta de las enfermedades a los tratamientos.

El hecho de que los genes están compuestos de ADN se estableció en 1944 (identificación del ADN como la base molecular de la herencia), aunque la noticia no llegó a formar parte de la imaginación popular, sino hasta el gran descubrimiento de Watson, Crick, Wilkins y Franklin en 1953. Luego de más de 50 años de este gran acontecimiento, el PGH constituye el logro más colosal de todos los tiempos. Este proyecto representa el mayor hito de la ciencia del siglo XX, así como para los avances más insospechados que tendrán lugar en los próximos años.

Escribir sobre la historia de nuestros genes, apasiona y entusiasma a todos. Con ese ímpetu creativo y singular entusiasmo el Dr. Ramiro López narra en su segunda edición de Introducción a la Genética, los avatares seguidos a través de los tiempos el "trajinar" de los genes y su complejo mecanismo de la herencia. Bajo una rigurosa revisión y comprensión de estos mecanismos, los intangibles "factores mendelianos" comienzan a adquirir dimensión real y a cobrar vida, para iluminar lo que verdaderamente representa el estudio de la herencia de los genes en los seres humanos a través del linaje genealógico; abordando un concierto de complejidades relacionadas con la expresión del fenoma y genoma en el *homo sapiens sapiens*.

En esta segunda edición de la obra realizada por Ramiro López se actualiza y perfecciona el aporte bien logrado ya de la edición anterior. La docta formación en medicina y genética del autor, nos aporta claridad, precisión y armonía en la compleja trama del desarrollo cronológico y del camino seguido de la genética a la biología molecular a lo largo del transcurso de los siglos. Ejerciendo a plenitud su destacada capacidad de investigador y de hombre de ciencia, Ramiro López interroga a la naturaleza y nos brinda en su obra el detalle más fino de los hechos suscitados en la conquista del conocimiento de esta nueva disciplina. Su contribución llega en un momento oportuno, el del surgimiento de las ciencias genómicas y su adecuada comprensión. El conocimiento de los genes,

ahora pasa a nuestras manos, como un legado de exquisita ciencia escrita con esmerada fidelidad y destacada comprensión. Aprovechemos de estos saberes, penetremos en ellos, disfrutemos de este singular aporte de la inteligencia humana construido en más de dos siglos de desarrollo del pensamiento científico. Gracias Dr. López, por extendernos la mano a tan prodigioso recorrido sobre este bien patrimonial depositario de la herencia de la humanidad. Su mérito al incursionar en una de las más fascinantes aventuras del espíritu humano, es la de habernos hecho asequible el conocimiento y su verdad a los profanos.

Quito, 14 de Octubre de 2009

Dr. Edmundo ESTEVEZ M.
DIRECTOR
CENTRO DE BIOMEDICINA

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

INDICE

CAPITULO I

HISTORIA DE LA GENETICA y BIOLOGÍA MO-LECULAR

GENETICA CONCEPTO 1
HISTORIA ANTES DE CRISTO 2
SIGLO XVI 14
SIGLO XVII 16
SIGLO XVIII 22
SIGLO XIX 24
SIGLO XX 38
SIGLO XXI 110
PREMIOS NOBLES RELACIONADOS CON LA GE-NETICA 135
BIBLIOGRAFIA 145

CAPITULO II

GENETICA MENDELIANA 151
SELECCIÓN DE PLANTAS EXPERIMENTALES 155
Y MECANICA DE CRUZAMIENTOS 158
LEYES DE MENDEL 166
LEY DE LA UNIFORMIDAD
REPRESENTACIÓN DE LOS CRUZAMIENTOS 171
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS 172
ESTUDIOS MOLECULARES DE LAS
CARACTE-RÍSTICAS ANALIZADAS POR MENDEL 175
LEY DE LA DISYUNCION 175
EL RETROCRUZAMIENTO 176
CRUZAMIENTO MONOFACTORIAL, HERENCIA 177
DE UN *SOW*GEN
REGLAS PARA IDENTIFICAR LA HERENCIA AU- 182
TOSOMICA DOMINANTE
REGLAS PARA IDENTIFICAR LA HERENCIA AU- 183

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

TOSOMICA RECESIV A
LEY DE LA SEGREGACIÓN INDEPENDIENTE 184
GLOSARIO 188
LAS LEYES DE LA HERENCIA FRAGMENTO DEL 193
"VERSUCHE ÜBERPFLAN ZENHYBRIDEN
BIBLIOGRAFIA 197

CAPITULO III
PATRONES MODIFICADOS DE LA HERENCIA MENDELIANA 201
INTERACCIONES GENICAS 201
HERENCIA INTERMEDIA, DOMINANCIA INCOMPLETA O SEMIDOMINANCIA 202
CODOMINANCIA O DOMINANCIA INTERMEDIA 202
EPISTASIS 212
PLEIOTROPIA 217
GENES LETALES 219
PENETRANCIA Y EXPRESIVIDAD DE LOS GENES 224
TRANSPOSONES 226
HERENCIA POLIGENICA 226
ALELOS MULTIPOLARES-HERENCIA POLIALELICA 226
HERENCIA MULTIFACTORIAL 231
HERENCIA Y VARIACION 232
NORMA DE REACCION 234
HERENCIA CITOPLASMATICA 234
HERENCIA MITOCONDRIAL 234
HERENCIA LIGADA AL SEXO 236
HERENCIA POR IMPRESIÓN GENICA 238
DETERMINACIÓN DEL SEXO 240
HERENCIA LIGADA AL "X" 245

HERENCIA LIGADA AL "Y". HERENCIA HOLANDRICA 248
VARIACIONES DE LA HERENCIA LIGADA AL SEXO 249
BIBLIOGRAFIA 250

CAPITULO IV
GENEALOGIA 253
SÍMBOLOS GENEALOGICOS 254
CARACTERES HEREDITARIOS EN HUMANOS 262
ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DE HERENCIA
MENDELIANA EN LA POBLACION 262
BIBLIOGRAFIA 267

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPITULO I

HISTORIA DE LA GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

GENETICA. CONCEPTO.

La palabra Genética γενννητικκός es un término griego derivado del verbo gennaw (gennao), que significa engendrar, es decir introducir el gen, el elemento clave de la reproducción y de lo reproducido.

Genética es la ciencia que trata del estudio de la variación y la herencia, transmitida a través de los genes.

Variación son las diferencias de los caracteres existentes entre los individuos de una misma especie.

Herencia Forma en que se transmiten los genes y por tanto los rasgos de padres a hijos.

Gen es Unidad hereditaria que controla cada carácter en los seres vivos. A nivel molecular corresponde a una sección de ADN que contiene información para la síntesis de una cadena protéica.

La Genética es una ciencia relativamente nueva, debido a que la mayoría de los conocimientos adquiridos acerca de esta ciencia son por descubrimientos de los últimos cincuenta años; en la actualidad se cree que el número de conocimientos científicos se duplica cada diez años, de ser así, en los próximos decenios asistiremos a una explosión de información sobre los mecanismos genéticos. Más importante aún estamos empezando a aplicar los conocimientos genéticos de tal forma que nos afectarán a todos.

CRONOLOGÍA HISTÓRICA DE LA GENÉTICA-BIOLOGÍA MOLECULAR

El interés que despierta en la actualidad la genética y la transmisión de los caracteres hereditarios de una generación a otra se remonta varios cientos de miles de años atrás.

El patriarca **Noé**, Hijo de Lamec, descendiente de Set (Gn. 5:28-29), es uno de los personajes históricos más conocidos del antiguo testamento, la descripción física de este personaje bíblico se encuentra en el libro de Henoc, en el que se señala que su *"carne era blanca como la nieve, y roja como una rosa; el cabello de su cabeza era blanco como la lana, y largo y sus ojos eran hermosos"*.

Un fragmento reconstruido de uno de los manuscritos encontrados en el Mar Muerto, que habla del origen de Noé, lo considera como un niño anormal nacido de padres normales, esto posiblemente debido a que Noé era ¿albino?.

Noé y el arca. Magyar Szépművészeti Múzeum, Budapest . c.1675.

Dentro de la mitología hebrea , la Biblia recoge la existencia de una raza de gigantes llamada «**Nephilim** ». En el Génesis 6: 1-2 se señala que «Había gigantes en la tierra en aquellos días, y también después que se llegaron los hijos de Dios a las hijas de los hombres, y les engendraron hijos. *"Por entonces y también en épocas posteriores, cuando los hijos de Dios cohabitaban con las hijas de los hombres y éstas tuvieron hijos, aparecieron en la Tierra los gigantes. Éstos son los esforzados varones de los tiempos primeros, los héroes famosos".* » (Génesis, 6:4), «gigante» es una traducción del hebreo «Nephilim»,

También se señala que algunos de los restos óseos pertenecientes a *"gigantes"* encontrados, tenían – seis dedos en cada una de sus extremidades. La Biblia también hace mención a este dato en Paralipómenos 20, 6 *"Hubo una batalla más en Gat, en la que se halló un hombre de alta talla que tenía seis dedos en cada mano y en cada pie, venticuatro en total, que descendía también de Rafa".*

Polidactilia

Para la Biblia, la raza de los gigantes desapareció con el diluvio pero, al parecer, uno de ellos se salvó. La leyenda nos cuenta que al no caber en el Arca de Noé, se montó a horcajadas sobre ella. El gigante era tan grande que su cama medía unos 3,90 metros de largo por 1,80 de anchura. (Deuteronomio 3, 11).

Uno de los gigantes bíblicos mas conocidos fue Goliat, contra quien luchó el rey David. En los mitos hebreos se cuenta la historia de Goliat, el último descendiente de los nephilim, una especie híbrida de ángeles y mujeres humanas, según el Antiguo Testamento. Su derrota en manos de la honda del pastor David fue - además de una liberación para el pueblo judío - una metáfora para demostrar la superioridad de alguien a priori en desventaja; representando éste el mismo «pueblo elegido».

Representación de Goliat y David

Dependiendo de las dimensiones del pie cúbico (de 17.5 a 20.65 pulgadas), Goliat pudo haber medido entre 9 pies y medio y 13 pies. Otro gigante mencionado en las Escrituras es el Rey Og, quien era aún mayor.

a. El tamaño promedio del hombre moderno	6 pies	(Enciclopedia Británica)
a. Goliat (el gigante de la historia de David	9 ó 10 pies	(1 de Samuel 17:4)
c. El rey Og	14 pies	(Deuteronomio 3:11)

En **el "Popol Vuh"**, texto sagrado de los mayas, encontramos también la imagen de un gigante, que por rebelarse es destruido por los dioses. Estos habían tenido que destruir antes a la raza del Principal Guacamayo, luego a la del sabio Pez-Tierra y finalmente al gigante de la Tierra. Estos seres cíclopes, según el texto, disparaban sus cerbatanas y *"no había balas en sus cerbatanas, solamente soplaban disparando con las cerbatanas contra los pájaros"*. Dicen *"disparaban con cerbatanas mágicamente; por lo demás, los enviados de los Maestros Gigantes deben poder lanzar el rayo"*.

También existen otros relatos y hallazgos históricos de los "gigantes de la tierra", y no solamente huesos, sino también espadas, hachas, lanzas y otros instrumentos como picos de tal envergadura que para poder usarlos habría que tener una estatura de, por lo menos, ¡tres metros!

En una gruta de Atyueca, cerca de Mangliss (antigua Unión Soviética), se encontraron esqueletos de hombres que medían entre 2,80 y 3 metros. Éstos presentaban seis dedos en sus extremidades, otros hallazgos científicamente admitidos son el gigante de Java (sur de China) y el gigante de China meridional. El primero con una antigüedad de medio millón de años y el segundo también con seis dedos en sus extremidades.

En 1876 llegó a Londres un gigante fosilizado de 3,65 metros con 6 dedos en el pié derecho, el fue desenterrado por Mr. Dyer en County Antrim, Irlanda.

Foto del fósil en un depósito de mercaderías de *Broad Street de la Compañía de Carretera de Hierro North-Western . British Strand Magazine* (1895)

En 1877 en Spring Valley, Estado de Nevada, fue encontrado un fémur de 99 cm, perteneciente a una persona de aproximadamente 3,5 metros. En Pennsylvania en 1880 se encontró cráneos humanos que mostraban cuernos de 5 cm, encima de los arcos ciliares. La altura promedio de los esqueletos era de aproximadamente 2,13 metros con una antigüedad de 800 años, algunos de estos huesos al parecer fueron enviados al American Investigating Museum de Filadelfia. (*Strange Relics from the Depths of the Earth*, J.R. Jochmans, 1979)

En España, en 1917, se descubrieron, fémures de entre 70 y 92 cm de largo. A 6 km. de Safita (Siria) los arqueólogos hallaron hachas de mano de 3,8 kg y hachas de dos filos con 8 kg. Tales dimensiones requerían una buena envergadura para poder utilizar estos instrumentos eficazmente.

En Garós-España, al reconstruir la iglesia, el párroco Mossén Jaqquet encontró los restos de un gigante de 3 metros de altura con un hierro clavado en el cráneo..

El siglo pasado al final de los años 50, durante la construcción de una carretera en el sudeste de Turquía, en el Valle del Eufrates, donde vivió Noé después del diluvio, fueron encontradas varias tumbas de gigantes. Ellas tenían 4 metros de longitud y dentro de dos estaba un fémur de 120 cm de largo perteneciente a una persona de 4 metros y 53 cm.

En un cementerio de Toledo, en el Estado de Ohio, fueron encontrados 20 esqueletos, sentados con mandíbulas e dientes dos veces mayor que lo normal. *(Chicago Record, 24/10/1895, citado por Ron G. Dobbins, NEARA Journal, vol. 13, 1978)*

Entre 1911 y 1931, se descubrieron varias momias de 2,4 y 3 metros junto con artefactos en una caverna en Lovelock, en el Estado de Nevada (*The Unexplained: An Illustrated Guide to the World's Natural and Paranormal Mysteries*, Dr. Karl Shuker, 1996).

Mandíbula de una momia de Lovelock

En 1923 Samuel Hubbard, Curador Honorario de Arqueología del museo de Oakland, descubrió dos cuerpos petrificados: de 4,6 y de 5,5 metros, en el Gran Cañón de Arizona *(The Hubbard Discovery, Septiembre 1923).*

Los nephilim en los textos bíblicos

El término "nephilim" además del Génesis, vuelve a utilizarse para designar a una raza de gigantes en:

- **Números:** "Cuando Moisés envió a los espías a la tierra de Canaán, regresaron con la noticia de que allí habitaban gigantes" (Num. 13:33).
- **Eclesiástico:** "¿Acaso, siendo joven (David), no mató a un gigante y extirpó el oprobio del pueblo, cuando lanzó una piedra con la honda y abatió la arrogancia de Goliat?" (Eclesiástico. 47:4)
- **Baruc:** "Allí nacieron los famosos gigantes de los primeros tiempos, de gran estatura y expertos en la guerra. Pero no fue a ellos a quienes Dios eligió y les dio el camino de la ciencia; ellos perecieron por su falta de discernimiento, perecieron por su insensatez". (Baruc 3:26, 3:27 ,3:28)
- **Deuteronomio:** "Los emitas habitaron en ella antes, pueblo grande y numeroso, y alto como los hijos de Anac. Por gigantes eran ellos tenidos también, como los hijos de Anac; y los moabitas los llaman emitas. Porque únicamente Og rey de Basán había quedado del resto de los gigantes. Su cama, una cama de hierro, ¿no está en Rabá de los hijos de Amón? La longitud de ella es de nueve codos, y su anchura de cuatro codos, según el codo de un hombre". (Deuteronomio 2:10, 2:11, 3:11)

- **Libro de la sabiduría:** (un libro Deuterocanónico de la Biblia)"Así también, al comienzo, cuando murieron los orgullosos gigantes, la esperanza del mundo se refugió en una balsa (Arca de Noé) que, conducida por tu mano (Yahvé), dejó al mundo la semilla de una nueva humanidad". (Sabiduría 4:6)
- **Crónicas:** "Otra segunda guerra hubo después en Gob contra los filisteos; entonces Sibecai, el husatita, mató a Saf, quien era uno de los descendientes de los gigantes. 19 Hubo otra vez guerra en Gob contra los filisteos, en la cual Elhanán hijo de Jaare-oregim, de Belén, mató a Goliat, el geteo, cuya lanza tenía el asta tan grande como el rodillo de un telar. 20 Después hubo otra guerra en Gat, donde había un hombre de gran estatura, el cual tenía doce dedos en las manos y otros doce en los pies, veinticuatro en total; también él descendía de los gigantes. (1 Crónicas 20.4-8)

II Samuel: 16 e Isbi-benob, uno de los descendientes de los gigantes, cuya lanza pesaba trescientos siclos de bronce, y que llevaba ceñida una espada nueva, trató de matar a David; (II Samuel 21:16)

Los nephilim en los textos Apócrifos

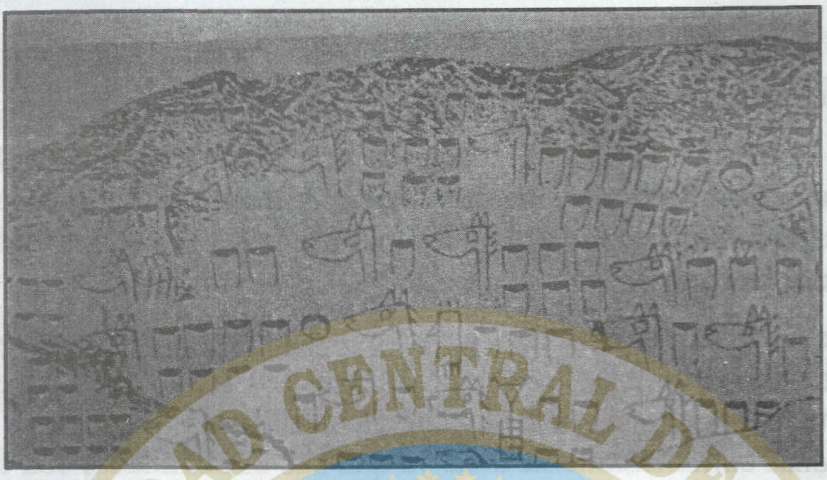
Igualmente los gigantes son nombrados en otros textos considerados apócrifos, tales como:

- **Libro de Enoch:** (de la biblia etíope); presenta una descripción más detallada sobre los gigantes bíblicos.Para más información sobre los gigantes mencionados en el libro de Enoch,
- **Libro de los Jubileos:** (de la biblia etíope), complementa la historia presentada en el Libro de Enoch.

Modificado de: http://www.bibliotecapleyades.net/esp_gigantes_1.htm

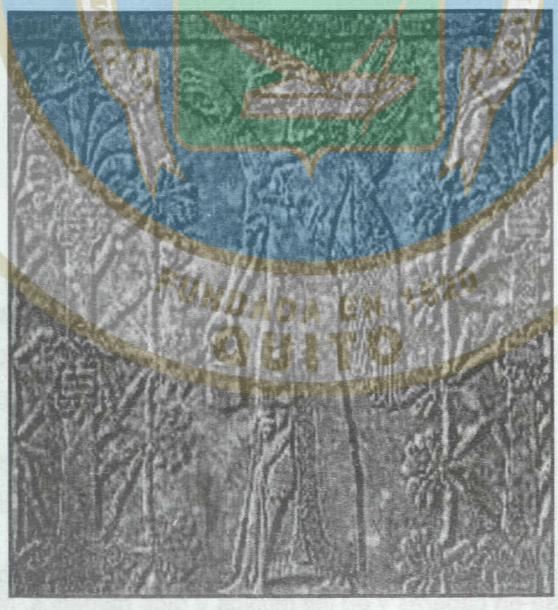
http://es.wikipedia.org/wiki/Gigante_(mitolog%C3%ADa)

6000 AC se ha encontrado una tablilla babilónica en la que se observa una genealogía (el pedigrí) de cinco generaciones del caballo, en el que se indica como se transmitía las características de la cabeza y la crin, lo que sugiere la intención de los babilonios hacia el mejoramiento de estos animales.



Genealogía que estudia la transmisión de caracteres hereditarios a través de cinco generaciones de caballos, se muestran tipos de crin y de perfiles. Esta genealogía grabada en piedra fue encontrada en Elam al este de Ur en Caldea, actualmente IRAQ

Otros grabados en piedra de la misma época muestran a los hombres realizando la polinización de la palmera, con la intención de producir plantas que rindieran frutos de mejor calidad, esta ceremonia la celebraban con ritos religiosos.



Polinización de la palmera

- **4000 AC** se han encontrado papiros chinos que indican los principios genéticos para el mejoramiento del arroz.
- **1353 y 1338 AC. Amemhotep IV (Amenofis IV o Akhenaton)** Se le consideró el "faraón hereje" puesto que, junto a su esposa Nefertiti, impulsó el monoteísmo y el culto a Atón (el disco solar).

Se le ha atribuido el padecimiento del síndrome de Marfan, que es un trastorno autosómico dominante en el tejido conectivo que afecta a ojos, piel, sistemas cardiovascular y esquelético (son personas extremadamente altas ya que sus extremidades son largas y delgadas con aracnodactilia, las costillas crecen demasiado lo que da al tórax un aspecto de embudo y sufren escoliosis con frecuencia). Se origina por un problema en un gen del cromosoma 15 responsable de la síntesis de la fibrilina. Su incidencia es de 1/10000 habitantes.

La figura de Akhenaton señala claras deformaciones: abdomen abultado y fláccido, labios gruesos, grasa en caderas y en los muslos y ojos rasgados, hombros pequeños y cuello largo

Otras investigaciones, también señalan que quizá Akenatón fuera víctima del síndrome de **Garner**, una enfermedad hereditaria que justificaría su aspecto amorfo así como el de sus descendientes

1350 AC grabados y pinturas egipcias del faraón **Tutankhamum,** (considerado a veces como hermano de Akenatón y otras como hijo de éste con una esposa no principal) permiten señalar que él presentaba un desarrollo mamario importante y unas paredes abdominales retraídas, que son rasgos que se observan con frecuencia en el síndrome de Klinefelter.

Tutankhamum 1341 AC– 1323 AC

Aunque las bases físicas de la herencia recién fueron conocidas desde hace dos siglos gracias a los trabajos de **Mendel;** en la antigüedad se especulaba mucho acerca de ellas.

500 AC el filósofo griego **Pitágoras** propuso que durante la unión sexual, un vapor desciende del cerebro y de otras partes del animal macho, el cual se condensa en el semen. El vapor es portador de recuerdos de las partes del cuerpo del que se originó y transmite esta información al embrión en desarrollo.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM SAPIENTIA VETUSTIOR EST
FUNDACIÓN 1620 QUITO
BIBLIOTECA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS ECUADOR

Pitágoras de Samos aproximadamente 582 AC - 500 AC.

420 AC Sócrates señala que los padres no se parecen a los hijos. *"Los hijos de grandes hombres de estado generalmente son perezosos o buenos para nada".*

Sócrates aproximadamente 470 AC – 399 AC

400 AC Hipócrates afirmaba que el hombre transmite las características hereditarias en el semen (semilla) y señala que debe haber otro fluido similar en la mujer y que el aporte es aproximadamente igual.

Hipócrates de Cos aproximadamente 460 AC – 370 AC

300 AC Empédocles, hizo algunas correcciones a lo formulado por Pitágoras, proponiendo que los dos progenitores producen semen de las partes de sus cuerpos y que es la unión de estos sémenes lo que forma el embrión.

Empédocles aproximadamente 490 AC – 430 AC

350 AC Aristóteles especula sobre la naturaleza de la reproducción y la herencia, propone la herencia de abuelos y bisabuelos. Cree que el semen masculino es producido por *sangre altamente purificada*, y que el semen femenino (menstruación) es producido por sangre impura, y que cuando se unen los dos, el semen femenino aporta la materia prima (sustancia) del nuevo ser y el semen masculino aporta la fuerza (espíritu) que da vida, además dice que algunos hijos se parecen a sus madres debido a que estos pasan mucho tiempo en el útero materno

Aristóteles aproximadamente 384 AC – 322 AC

100-300 los hindúes observan que ciertas enfermedades aparecen en las familias. *"El hombre no puede escapar a sus orígenes"* Manú.

1431 Juana de Arco, Doncella de Orléanss la descripción de sus rasgos físicos realizados durante los juicios contra ella, incluida su amenorrea y ausencia de vello púbico hacen suponer que tenía un *"síndrome de feminización testicular"*.

Juana de Arco 1412-1431

- **1495 Leonardo Da Vinci**, el gran pintor, uno de los mayores genios del renacimiento, al parecer padecía de Daltonismo consistente en una dificultad para distinguir los colores (enfermedad ligada al cromosoma X)

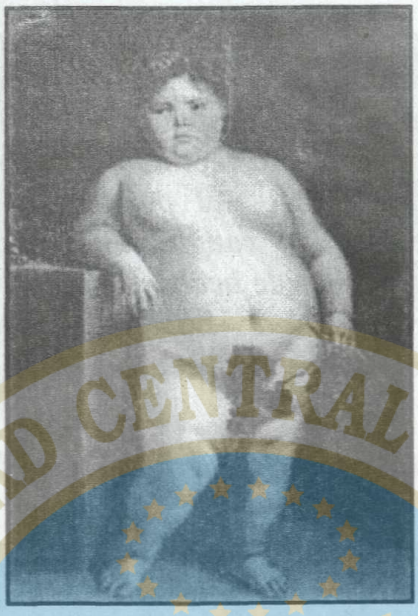
Leonardo Da Vinci 1452-1519

1500 nace el rey **Carlos I** de España, quien presentaba progantismo (mandíbula inferior prominente)que es compatible compatible con la presencia del síndrome de Marfan, característico de los Trastámaras y Austrias españoles, además también se refiere que tenía un paladar ojival.

Rey Carlos I 1516–1556

1550 la historia no establece claramente quien inventó el microscopio, algunos historiadores piensan que **Giovanni Farber** lo inventó en 1550; otros señalan que quien lo inventó fue **Zaccharias Jannsen** hacia el año de 1590.

1614-1685, Eugenia Martínez Vellago, de Juan Carreño de Miranda, elaboró un retrato de un niño imitando a Baco que presenta estatura baja, miembros cortos, obesidad, compatible clínicamente con el síndrome de Prader Willi.



Síndrome de Prader Willi

1651 Harvey, conocido por haber descubierto la circulación sanguínea, también realizó trabajos "que mostraban etapas de la coagulación de los sémenes para producir el embrión", examinó los huevos de incubación de gallinas en diferentes etapas, y aunque no encontró sémenes en coagulación, propuso que los mamíferos también forman huevos, pero más pequeños que los de las aves. Para probar esta teoría escogió 12 ciervas del rey Carlos I y las apareó con un macho, después con intervalos regulares mató a las ciervas y examino los úteros no encontrando signos de sémenes en coagulación, pero sí encontró un embrión de un ciervo, a medida que estudiaba fetos de etapas posteriores, pudo observar como iban adquiriendo la forma de sus progenitores. Propuso la hipótesis de que, así como el hierro se magnetiza por fricción para convertirse en imán, el útero por la fricción en el coito adquiere fuerzas magnéticas para concebir al embrión; pero la sola fricción no es suficiente, se requiere del semen del macho para dar vida al embrión. De sus observaciones concluye:

"El feto no deriva [....] de la sustancia de la sangre menstrual como decía Aristóteles. En efecto, la concepción no ocurre necesariamente enseguida después del coito. Por eso no es verdad que un acoplamiento fecundo presupone un material ya preparado en el útero, que el poder o la virtud del semen masculino, actuando como coagulante, mezclaría, coagularía y plasmaría, o acompañaría de hecho a la generación, o encerraría en membranas, después de haber enjugado las superficies externas. Durante muchos días, en efecto, en el útero no se encuentra nada".

(«Exercitationes de Generatione Animalium», 1651).

William Harvey 1578-1657

1655 Robert Hooke al observar una lámina de corcho al microscopio, señala que esta tiene la apariencia de celdas, del latín *"cellas"*, lo que actualmente se conoce como células.

Hooke y su microscopio

1661 nace el rey de España **Carlos II**, quien padeció de hipogenitalismo (¿síndrome de Klinefelter?) "el rey tenía un solo testículo y era atrófico".

Rey Carlos II 1665-1700

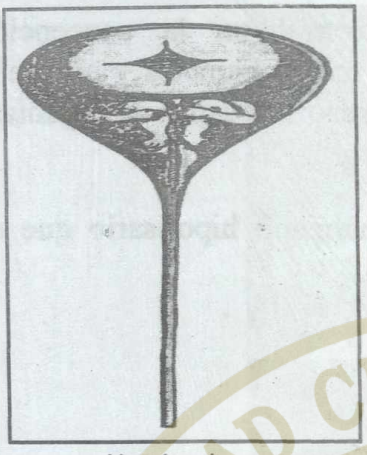
1670 el médico holandés **De de Graaf,** describió el proceso de la ovulación y el desarrollo del embrión en el útero de la madre.

Reignier de Graaf 1641-1673

1677 el tallador de lentes holandés **Leeuwenhoek** contempla el esperma animal a través del "microscopio" y a los organismos que se desplazaban bajo su lente los denominó *"espermatozoides"*, creó más de 400 diferentes tipos de microscopios, sólo nueve de los cuales siguen existiendo hoy en día.

Microscopio de Leeuwenhoek

Consideraba que el esperma contenía un ser humano preformado en miniatura y que este crecía al ser depositado en la vía genital femenina y entraba al útero.



Homúnculo

Antoni Van Leeuwenhoek 1632 - 1723

1679 el holandés **Swammerdam**, observó al microscopio la metamorfosis de los insectos y concibió dicho desarrollo como el engrosamiento de un animal formado previamente, de tamaño minúsculo, hasta su tamaño adulto. Esta idea fue generalizada en el **preformismo**, que sostenía que los individuos se encontraban preformados en el óvulo o en el espermatozoide. Realizó destacadas aportaciones al conocimiento de la fisiología de la respiración y del desarrollo embrionario.

Jan Swammerdam 1637 - 1680

BIBLIOTECA * UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR * FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Los seguidores de **Leeuwenhoek**, formularon la concepción **epigenista**, que negaba el preformismo en los gametos y afirmaba que éstos contenían sustancia viva indiferenciada capaz de organizar el cuerpo del animal después de fertilizado.

Una pintura de **1759** señala el enanismo hipofisario que se hereda de forma autosómica recesiva.

Conde de Boruwlaski (artista desconocido)

1746 Bonnet afirmó que era absurdo suponer que un animal podía originarse de un espermatozoide amorfo, sino que debía haber cierto grado de organización desde el inicio y propone la teoría de la "encapsulación", en la que cada hembra contiene en su cuerpo los *"gérmenes"* de todos los descendientes que pueden nacer de ella, una generación dentro de la otra, de ser así la primera hembra de cada especie en la tierra contuvo dentro de su organismo a todos los individuos que nacerán.

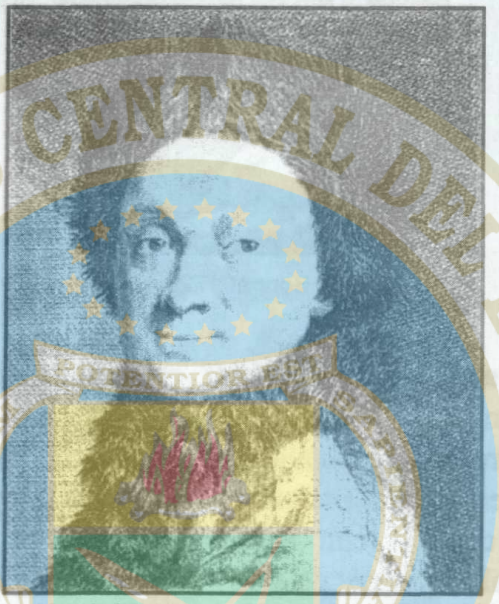
Charles Bonnet 1720-1793

1790 Caspar Friedrich Wolff estudio en forma extensa el desarrollo del embrión de pollo y demostró que los órganos del cuerpo se desarrollan siguiendo una secuencia lógica a partir de materia no indiferenciada, propone la teoría de la **epigénesis**, según esta teoría las células reproductoras contienen ciertos cuerpos definidos, los cuales después de la unión tienen la fuerza para originar las partes del cuerpo.

C. F. Wolff 1734 -1793

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDACIÓN 1620
QUITO
BIBLIOTECA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

1698-1759 Maupertuis propuso la hipótesis de que ambos progenitores aportan semen y que este, está formado por partículas pequeñas, cada una de las cuales es destinada a formar una parte específica del cuerpo, explica los fenómenos genéticos a partir de una teoría de atracción físico-química.



Pierre Louis Moreau de Maupertuis 1698 -1759

Fue uno de los primeros en que reunió genealogías de familias y empleó métodos estadísticos para demostrar como se heredaba un carácter específico, describió el modo de transmisión de la herencia del albinismo y la polidactilia.

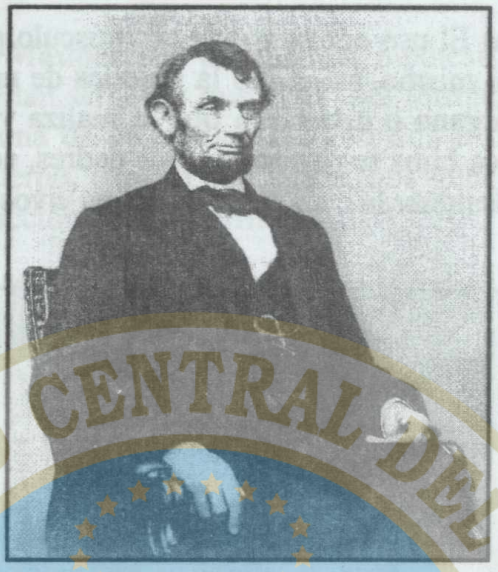
K. E von Baer (1792 – 1876), fue el primero en observar un embrión de perro y en descubrir el desarrollo embrionario de un pollo, con lo cual llegó a postular que luego de la fecundación, el nuevo ya posee una organización compleja, que sólo experimenta reordenamientos y que éstos conducen a la formación de un embrión y luego de un feto.

1809 Lamarck postuló la teoría de los caracteres adquiridos,

que se basa en: a) El uso constante de un músculo provoca un mayor desarrollo del mismo, así como la práctica de una cierta actividad refuerza el órgano o estructura que la realiza y b) Existe una tendencia a que los hijos se parezcan a sus padres, acuñó el término «biología» para designar la ciencia de los seres vivos.

Jean Baptiste de Monet Caballero de Lamarck 1874 -1829

. **1809-1865** El presidente **Abraham Lincoln**, presentó el síndrome de Marfan, caracterizado por ser un trastorno hereditario del tejido conectivo, que afectan los ojos y la piel;con defectos esqueléticos, las personas son altas y delgadas con extremidades y dedos largos (aracnodactilia), malformaciones torácicas (pectus excavatum o pectus carinatum), curvatura de la columna y con un grupo particular de rasgos faciales que incluyen un paladar alta-altamente arqueado y dientes apiñados.

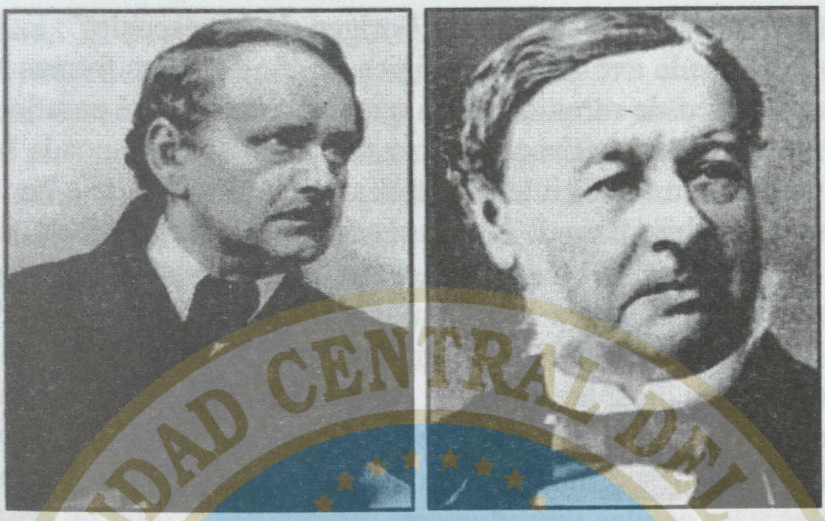


Lincoln 1861-1865

1830 Matthias Jakob Schleiden y Theodor Schwann establecen la *teoría celular* en la que señalan que todos los organismos están constituidos por células. Se puede resumir el concepto moderno en los siguientes principios:

1. *Todo en los seres vivos está formado por células o por sus productos de secreción. La célula es la unidad estructural de la materia viva, y una célula puede ser suficiente para constituir un organismo.*
2. *Todas las células proceden de células preexistentes, por división de éstas.*
3. *Las funciones vitales de los organismos ocurren dentro de las células, o en su entorno inmediato, controladas por sustancias que ellas secretan. Cada célula es un sistema abierto, que intercambia materia y energía con su medio.*

Cada célula contiene toda la información hereditaria necesaria para el control de su propio ciclo y del desarrollo y el funcionamiento de un organismo de su especie, así como para la transmisión de esa información a la siguiente generación celular. Así que la célula también es la unidad genética



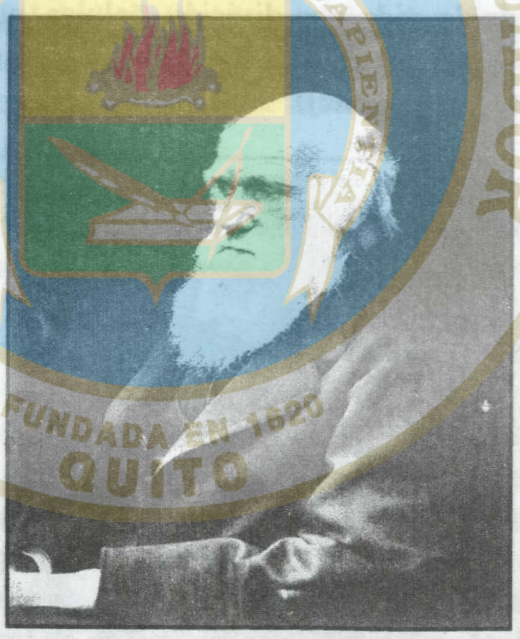
Schleiden 1804-1881 y Schwann 1810- 1882

- 1858 el alemán **Rudolf Virchow** establece el principio de la continuidad de la vida por división celular, que sintetiza en su célebre frase *"omnis cellula e cellula"*, (cada célula es derivada de otra célula [ya existente]).

Rudolf Virchow 1821-1902

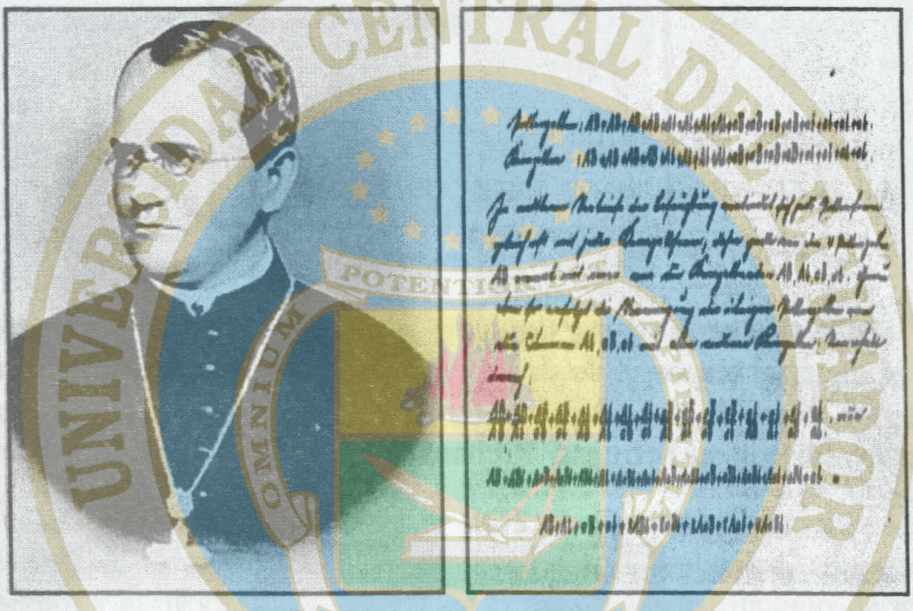
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

1859 Darwin en su libro "El origen de las especies", introduce la teoría de la evolución biológica, según ésta, las formas orgánicas proceden de otras distintas que existieron en el pasado, mediante un proceso de descendencia con modificación por la selección natural. En 1868, intenta explicar el fenómeno de la herencia a través de la hipótesis de la **pangénesis** que se recogen en un tratado "*The variation of animals under domestication*", postula la existencia de partículas hereditarias de reproducción **"gémulas"**. Cada parte del organismo producen sus específicas gémulas: las gémulas de los ojos, las gémulas del corazón-. Las gémulas fluyen por todo el cuerpo, de modo que en cada parte, tales como en los "óvulos" y el esperma, pueden encontrarse todos los tipos de gémulas y las células reproductoras pueden desarrollar un organismo completo.



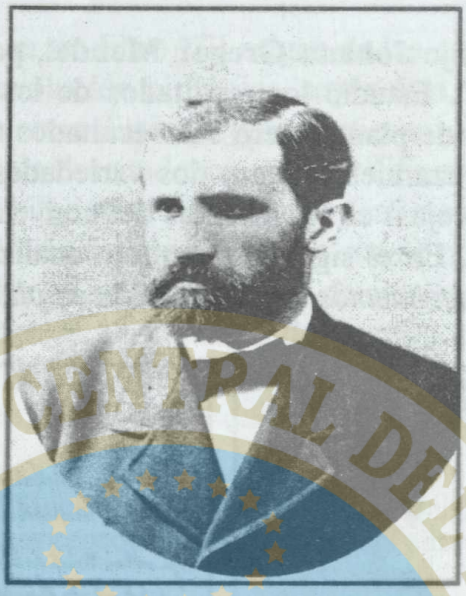
Charles Darwin en 1809-1882

1865 El monje **Johann Gregor Mendel**, postuló las **"Leyes de la Herencia"**. Estudió los resultados de los cruzamientos de muchas especies de plantas pero sus resultados más notorios fueron al realizar cruzamientos entre dos variedades de guisantes ***Pisum sativum*** (arvejas) en los jardines del convento de Brünn (hoy Checoslovaquia). En el siguiente capítulo analizaremos al detalle sus trabajos "*Experimentos de hibridación en plantas*".



Gregorio Mendel 1822-1884 y uno de sus manuscritos

1869 el suízo **Miescher** aisló una sustancia gelatinosa del núcleo de los glóbulos blancos de células de pus, que había recogido de heridas infectadas de un paciente, y también del esperma del salmón a la que llamó "nucleína" hoy sabemos que esta nucleoproteína forma la **cromatina** es decir es el descubridor de los ácidos nucléicos. —el término «ácido nucleico» fue acuñado posteriormente, en 1889, por Richard Altman—



Friedrich Miescher 1844-1895

- **1875 Oskar Hertwig** descubre la cromatina y afirma que esta es el material responsable de la transmisión de los caracteres hereditarios, también descubrió la fertilización de los erizos de mar. Desarrolló con su hermano Richard la teoría de la hoja blastodérmica.

Oskar Hertwig 1849- 1922

1876 Hermann Fol, reconoció el papel del núcleo celular en la herencia y la reducción cromosómica durante la meiosis: descubrió que la fecundación incluye la penetración de un espermatozoide en el óvulo.

Hermann Fol 1845-1892

1873 Walther Flemming el citólogo alemán utilizando tintes de anilina, descubre los cromosomas (cromos= color, somato= cuerpo) y el proceso de la división celular y la distribución de los cromosomas en el núcleo hermano, proceso que denominó "mitosis" en aletas y branquias de salamandra. Estos resultados fueron publicados en 1882 en el volúmen semanario "*Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*" (Substancia celular, Núcleo y División celular).

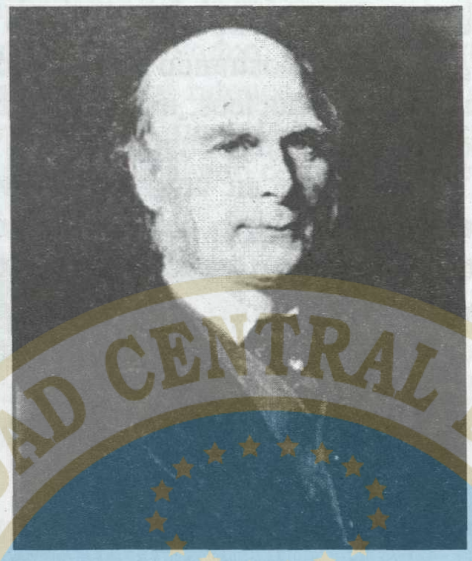
Su descubrimiento de la mitosis y los cromosomas se considera uno de los 100 descubrimientos más importantes de todos los tiempos, y uno de los 10 más importantes de la biología celular. Los términos "Profase," "Metafase," "Anaphase" fueron inventados en 1884 por E. Strasburger, el término "Telofase" fue presentado en 1894 por Martin Heidenhain y el término "interfase" fue

acuñado en 1913 por H. Lundergardh *(Archiv. Zellforsch. 9:203 y Arch. Mikroskop. Anat. 23:246).*

Walther Flemming 1843-1905

Gráfico de Fleming 1881 mitosis en células humana

1876 Francis Galton ofrece una aproximación estadística al entendimiento de la genética, sobrino de Charles Darwin refutó las teorías de la herencia de Darwin con un experimento de transfusión sanguínea recíproca entre dos cepas de conejos que diferían en su color y postuló las teorías de la herencia: leyes de *"la regresión filial y de la herencia ancestral"* que fueron rápidamente refutadas por la genética mendeliana). En 1883 acuña el término eugenesia (aplicaciones de la genética para el mejoramiento de la raza humana)



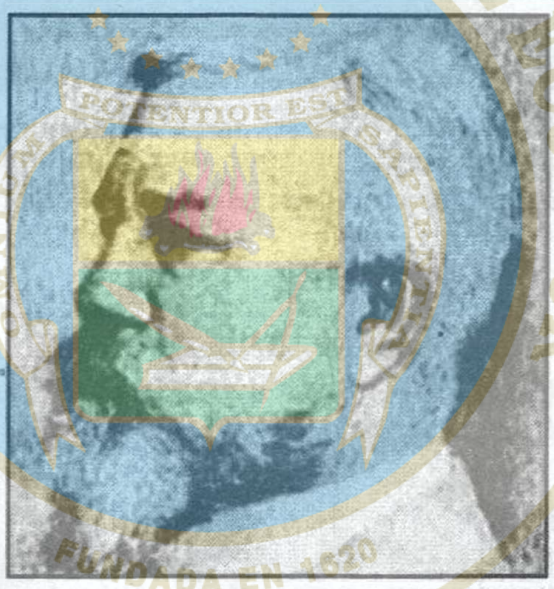
Francis Galton 1822-1911

- **1880 Wilhelm Roux**, propone que la información genética está almacenada en los cromosomas, fundó la embriología experimental.

Wilhelm Roux 1850-1924

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
FUNDADA EN 1620
QUITO
BIBLIOTECA
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS

1883 Edouard van Beneden Observó y describió la "Meiosis" en el Áscaris, demostrando que el proceso de fecundación se realiza entre dos pronúcleos, uno masculino y otro femenino, los cuales portan la mitad de cromosomas para la próxima célula. En 1887, observó que en la primera división celular que llevaba a la formación de un huevo, los cromosomas no se dividían en dos longitudinalmente como en la mitosis, y que cada par de cromosomas se separaba para formar dos células, cada una de las cuales presentaba tan sólo la mitad del número usual de cromosomas. Posteriormente, ambas células se dividían de nuevo según el proceso asexual ordinario. También demostró que el número de cromosomas es constante para cada especie.



Edouard van Beneden 1846-1910

1885 Weismann propuso la teoría de que las partículas hereditarias eran invisibles, autorreplicativas y asociadas con los cromosomas de un modo lineal. Enuncia la "*teoría de la continuidad del plasma germinal*", que señala que en el organismo existen dos tipos de tejidos: **somatoplasma** que forma el cuerpo y el **germo-**

plasma una porción inmortal de un organismo que tenía la potencialidad de duplicar a un individuo. Para demostrar esta teoría, comenzó a cortar la cola de los ratones al momento en el que nacían durante 22 generaciones, al final de su experimento se dio cuenta de que no sucedía nada, quedando debilitada la teoría de la **pangénesis.**

August Weismann 1843-1914

1885 Georges Pilles de la Tourette neurólogo francés describió por primera vez el trastorno que lleva su nombre, el **"síndrome de Tourette"**, que es un trastorno neurológico heredado de modo dominante, caracterizado por movimientos involuntarios repetidos y sonidos vocales incontrolables"tics" que incluyen palabras incomprensibles (coprolalia).

Georges Gilles de la Tourette

Muchos personajes han presentado este trastorno: el emperador **Claudio I, Napoleón Bonaparte, Moliere, Pedro el Grande, Amadeus Mozart, Howard Hughes.**

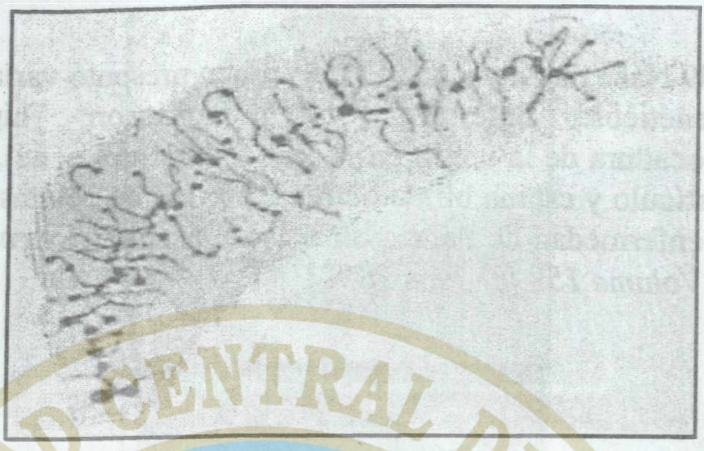
1886 El citólogo americano **E. B. Wilson** sugiere que existe una relación entre la cromatina y el material genético y escribe la obre "La célula en el desarrollo y la herencia", propuso que los ácidos nucleícos podían constituir la sustancia física de la herencia

Edmund Beecher Wilson 1856 -1939

1889 Nace en Alemania, **Hitler,** quien presentó varias trastornos genéticos: enfermedad de Parkinson, hipospadias (desembocadura de la uretra en la cara ventral del pene), ausencia de un testículo y espina bífida oculta, arteritis de células gigantes, hasta la enfermedad de Parkinson. *(The American Journal of Psychiatry, Volume 159 (6) June 2002)*

Adolf Hitler Pölzl 1889-1945

1891- 1892 H. Henking y J. Rükert describen el apareamiento entre los cromosomas homólogos maternos y paternos durante la meiosis, señalan que cada uno de los dos cromosomas está constituido por dos largas hebras que forman "bucles", a lo largo del eje mayor del cromosoma. Esos permiten que el ADN se halle disponible para el proceso de transcripción durante la maduración del ovocito. La presencia de cromosomas en escobilla en una célula es indicador de que está ocurriendo la transcripción del ARN mensajero.

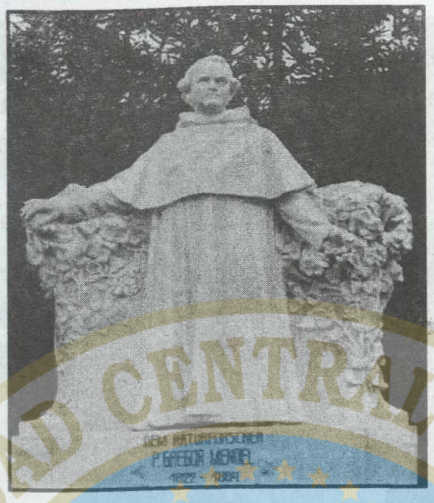


Cromosoma en escobilla de un ovocito. Fotografía de Oscar Hertwig, 1906.

1900-1901 El holandés **de Vries,** el austríaco **Tschermak** y el alemán **Correns,** redescubrieron los postulados de Mendel, confiriendo su nombre a dos de las leyes fundamentales de la herencia.

Hugo de Vries 1848-1935 Erich Tschermak 1871-1962 Carl Erich Correns 1864-1933

Pero su La consagración oficial fue en 1910, cuando los sabios de Europa, reconocieron la primacía de Mendel para esta clase de trabajos, le erigieron un monumento de mármol en el mismo huerto donde el monje iniciara sus experiencias.



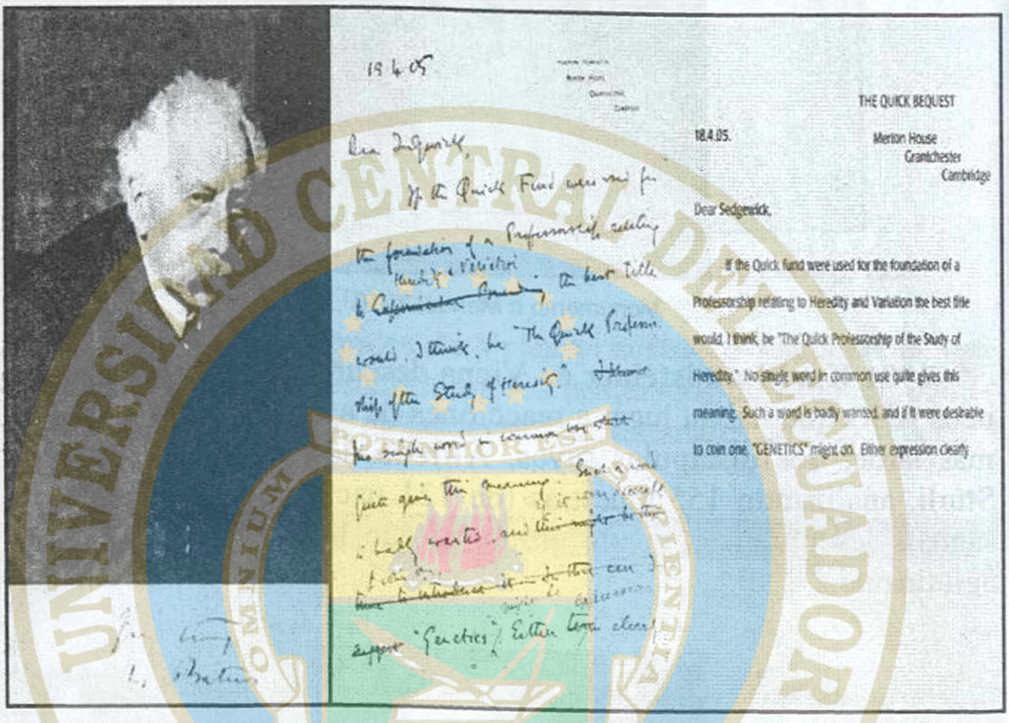
Monumento a Mendel 1910

1901 Karl Landsteiner en Viena descubre los grupos sanguíneos ABO que daban lugar a reacciones de aglutinación. Dos años más tarde, dos discípulos suyos, Alfredo de Castello y Adriano Sturli, analizando 155 muestras (de 121 pacientes y 34 controles sanos), descubren un cuarto grupo, al que llaman AB, sin poder aglutinante.

K. Landsteiner

Karl Landsteiner 1868-1943

1901 Bateson introdujo el término alelomorfo, y en 1905 "acuñó" por primera vez la palabra **Genética** para designar "la ciencia dedicada al estudio de los fenómenos de la herencia y de la variación".



THE QUICK BEQUEST

18.4.05.

Merton House
Grantchester
Cambridge

Dear Sedgewick,

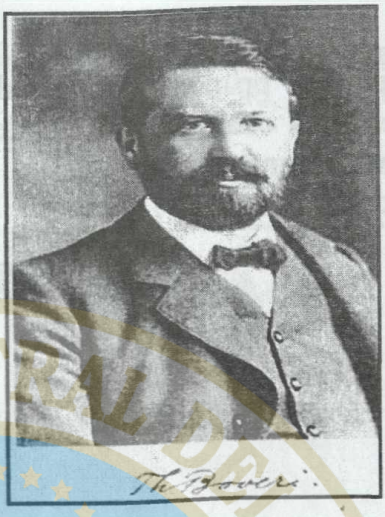
If the Quick fund were used for the foundation of a Professorship relating to Heredity and Variation the best title would, I think, be "The Quick Professorship of the Study of Heredity." No single word in common use quite gives this meaning. Such a word is badly wanted, and if it were desirable to coin one, "GENETICS" might do. Either expression clearly

William Bateson 1861-1926 documento del 18-05-1905 con la palabra ***GENETICA***

1902 el americano **W.S. Sutton,** y el alemán **Theodoro Boveri** formulan la Teoría Cromosómica de la Herencia que establece que los genes mendelianos se localizan como unidades físicas en los cromosomas.

Boveri demuestra que los cromosomas mantienen su estabilidad entre generaciones.

Walter Stanborough Sutton 1877-1916



Theodoro Boveri 1862-1915

1902 Spemann divide embriones de salamandras formados por dos células en dos células separadas y muestra que cada célula puede dar origen a una salamandra. Este experimento da lugar al primer "**clon**" que originó individuos idénticos.

Hans Spemann 1869-1941

1903 Webber del Departamento de Agricultura de los USA utiliza por primera vez la palabra **"clon"** (brote para plantar) al referirse a cualquier grupo de células o organismos **producidos asexualmente** a partir de un único ancestro producto de una reproducción sexual".

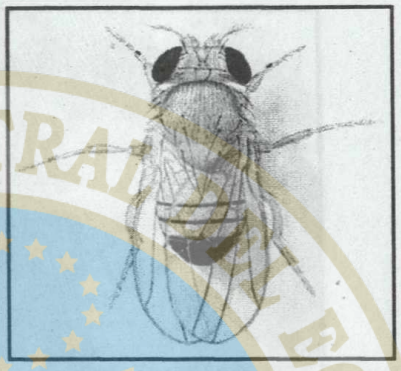
Herbert John Webber 1865-1946

1904 William Curtis Farabee describió la braquidactilia (malformación de los dedos humanos) como producto de la herencia mendeliana

Diferentes tipos de braquidactilia

1905 N. Stevens y E. Wilson señalaron que los cromosomas sexuales **XX** determinan hembra; **XY** determina macho, y que la Drosophila melanogater tiene 4 pares de cromosomas.

Nettie María Stevens 1861 -1912



Drosophila melanogaster

1908 Garrod afirmó que algunas enfermedades que se presentan en seres humanos se deben a errores innatos del metabolismo. "Albinismo", "Alcaptonuria", "Cystinuria", "Cistinuria & Diaminuria", "Haematoporfiria congénita", "Esteatorrea Congénita".

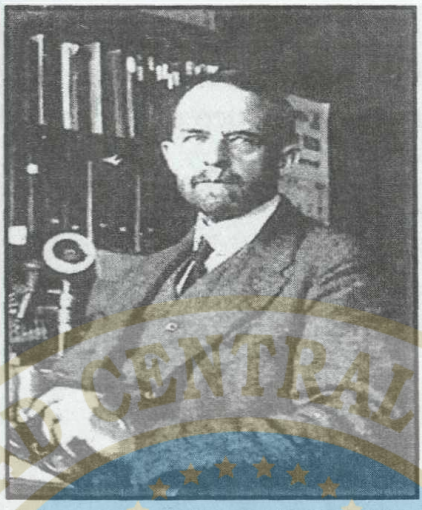
Sir Archibald Garrod 1857-1936

1908 se formula la ley de **Hardy-Weinberg,** que relaciona las frecuencias génicas con las genotípicas en poblaciones panmícticas que a su vez es una consecuencia de la extensión de la primera ley de Mendel a las poblaciones.

G.H. Hardy 1877-1947 Wilhelm Weinberg 1862-1937

1909-1910 Morgan y su grupo de investigación de la Universidad de Columbia estudiando la mosca de la fruta (Drosophila melanogater), demostraron la herencia ligada al cromosoma sexual **"X"** y establecen la base cromosómica del ligamiento genético, que prueba que los genes se encuentran ubicados a lo largo de los cromosomas.

Introducen los términos **"biotecnología"** y en 1926 publica **"la Teoría del Gen"**



Thomas Hunt Morgan 1866-1945

1909 el danés **Johannsen** introduce el término **gen** (*"una palabra útil como expresión para los factores unitarios que se ha demostrado que están en los gametos por los investigadores modernos del mendelismo"*). como abreviatura de la palabra pangen, acuñada por Hugo de Vries en 1889.

Wilhelm Johannsen 1857-1927

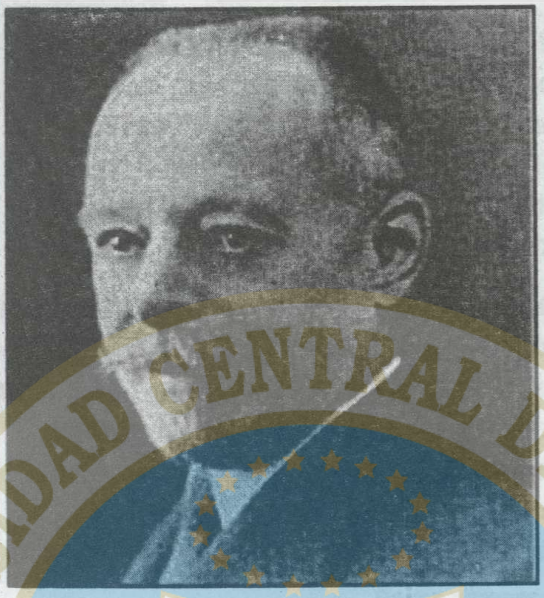
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1826 QUITO
BIBLIOTECA FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

1912 - 1913 Sturtevant publicó en 1909 un análisis de pedigrí de caballos que pertenecían a su padre y posteriormente construye el primer mapa genético de la drosophila.

Alfred H. Sturtevant 1891-1970

1914 Robert Feulgen, (1844 1955) inventó una técnica nueva de tinción del ADN conocida como tinción de Fuelgen, la que permitió visualizar el material contenido en el núcleo, y medir de una manera aproximada la cantidad de ADN presente, dependiendo de la intensidad del color. Esto llevó al descubrimiento de que todos los núcleos de las células de un mismo individuo tienen la misma cantidad de ADN, a excepción de los gametos, cuya coloración era aproximadamente la mitad de la intensidad más alta.

1915 El francés **Herelle** descubre los bacteriófagos (virus destruidores de las bacterias, utilizados en las técnicas de Ingeniería Genética).



Félix d' Herelle 1873 - 1949

- **1916 Calvin Bridges** demuestra definitivamente la teoría cromosómica de la herencia mediante la no disyunción del cromosoma "X".

Calvin Bridges 1889-1938

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

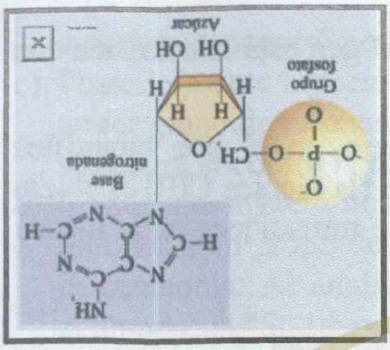
- **1918-1932 Rhonald Fisher, Sewall Wright y JBS Haldane,** llevaron a cabo la síntesis del darwinismo, el mendelismo y la biometría y fundaron la teoría de la ***"genética de poblaciones"***. Fisher desarrolla el modelo infentesimal que es la base de la genética cuantitativa aplicada a los programas genéticos de mejoramiento de animales y plantas.

- **1920 Aaron Levene,** un investigador ruso, comprobó en 1900 que la nucleína se encontraba en todos los tipos de células animales analizadas y posteriormente determina que, en la composición química del ADN se encuentran cuatro bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y timina), una molécula de azúcar (desoxirribosa) y ácido fosfórico.

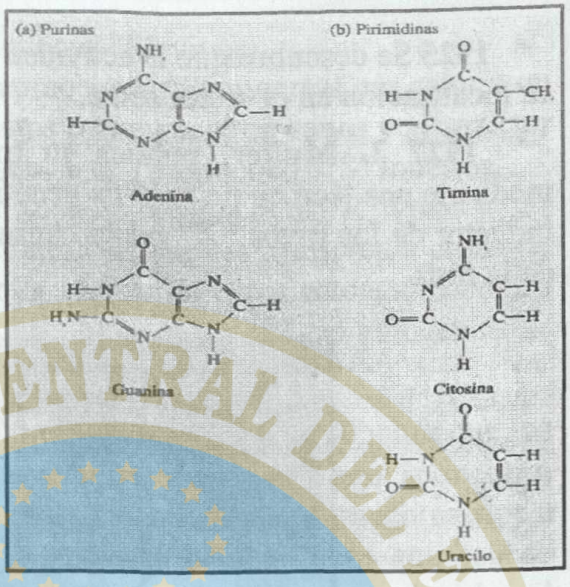
El concluyó:

1. que la unidad básica (nucleótido) estaba compuesta de una base pegada a un azúcar y que el fosfato también estaba pegado al azúcar y
2. lamentablemente también concluyó *erróneamente* que las bases estaban en cantidades iguales y, que un tetranucleótido era la unidad repetitiva de la molécula.

Sin embargo queda su idea de la estructura del nucleótido, el cual es realmente la unidad fundamental (monómero) del ácido (polímero).



Estructura de un nucleótido



Bases nitrogenadas

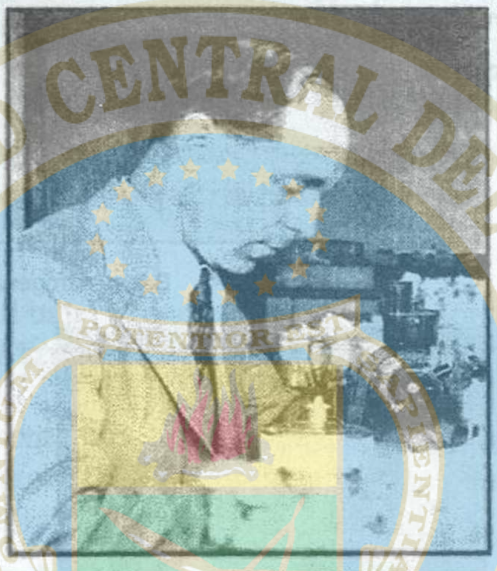
Phoebus Aaron Levene 1869-1940

1924 La Ley de Inmigración en USA limita la entrada al país en base al origen racial o étnico de los migrantes.

1924 El dermatólogo alemán **Hermann Siemens** publica sus experimentos en hermanos gemelos que relacionan el comportamiento humano con la herencia.

1925 Se descubre que la actividad del gen está relacionada con su localización en el cromosoma.

1927 J. Muller, publica su trabajo en el que cuantifica mediante una técnica de análisis genético (la técnica ClB) el efecto inductor de los rayos "X" como causa de mutaciones en la mosca de la fruta.



Herman J. Muller 1890-1967

1928 Fred Griffith establece el *"Principio Transformante"* que explica la transformación de cepas R a cepas S en *Diplococus,* al trabajar con estas descubrió que los neumococos rugosos, no patógenos, se podían convertir en neumococos lisos que causaban la neumonía.

El experimento que realizó fue el siguiente:

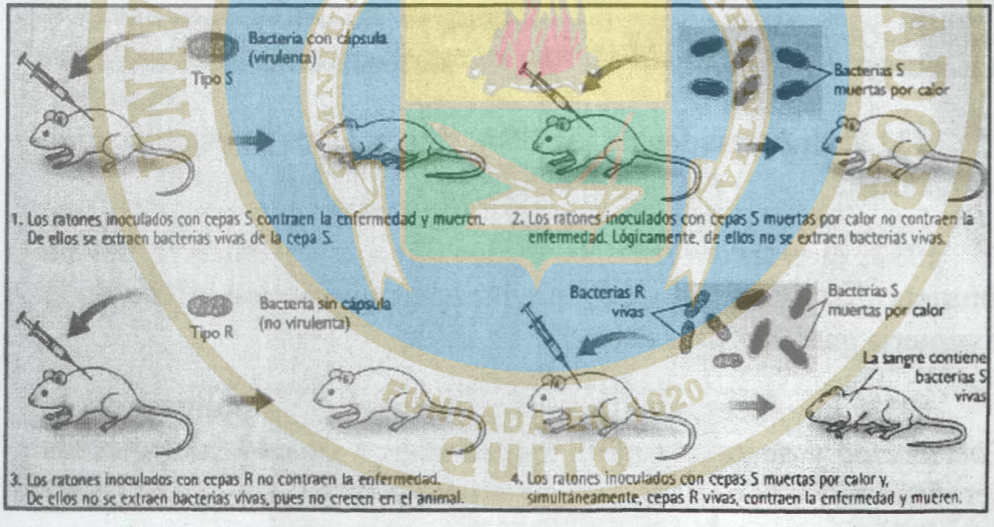
a) Inyectó neumococos "S" vivos a un grupo de ratones, los cuales murieron a causa de la neumonía. Al analizar la sangre de los ratones muertos encontró neumococos "S" vivos.
b) Tomó un segundo grupo de ratones a los cuales inyectó neumococos "R" vivos, estos permanecieron sanos y al analizar

su sangre, encontró neumococos "R" vivos.

c) Posteriormente inyectó neumococos "S" muertos por calor a un tercer grupo de ratones, estos permanecieron sanos y al analizar su sangre encontró la presencia de neumococos "S" muertos.

d) Finalmente inyectó una mezcla de neumococos "R" vivos y "S" muertos a un grupo de ratones; los ratones murieron a causa de la neumonía. Al analizar la sangre de estos ratones, encontró neumococos "S" vivos. Los neumococos "R" no patógenos, se convirtieron en neumococos "S" patógenos.

Los resultados de este experimento le permitieron concluir que los neumococos "S" muertos transmitieron un "agente (principio) transformador" a los neumococos "R" vivos para transformarlos a "S" vivos. Griffith no pudo establecer la naturaleza química de este agente, sentó una base importante que conduciría al descubrimiento del papel genético del ADN.



1931 Creighton y McClintock en el maíz y **Gunter Stern** en Drosophila demuestran que la recombinación genética (crosing overs) está correlacionada con el intercambio de marcadores citológicos. Barbara McClintock, descubrió que los genes pueden

cambiar de posición en los cromosomas, lo que supuso un importante hallazgo de cara a comprender los procesos hereditarios.

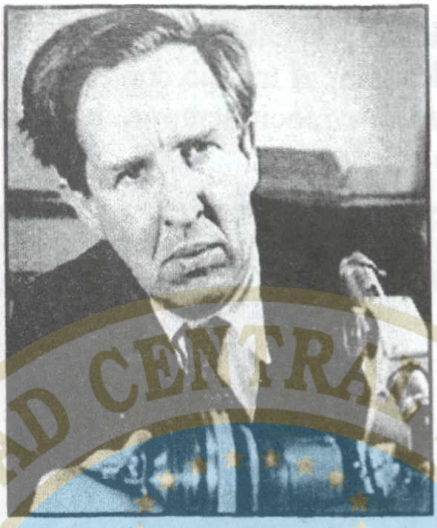
Barbara McClintock (1902-1992) y Harriet Creighton (1909-2004) McClintock en un campo de maíz

1931 Treinta estados de los USA, tienen leyes de esterilización obligatoria.

1932, el escritor británico Aldous Huxley publica la novela futurista *"Un Mundo Feliz"*, que presenta una visión crítica de la ingeniería genética y de la clonación actual.

1933 La Alemania nazi por orden de su política de la *"perfección y de raza superior"* esteriliza a 56.244 "defectuosos hereditarios".

1934 John Bernal usó cristalografía de rayos "X" para analizar la estructura de las proteínas.



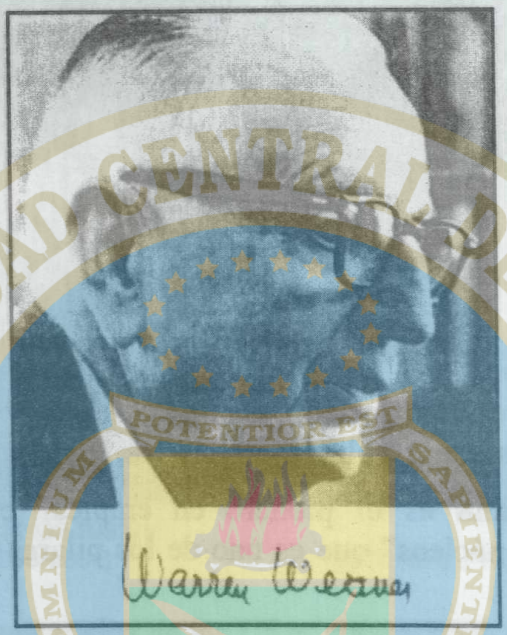
John Desmond Bernal (1901-1971

- **1933-1945** el holocausto nazi extermina a más de seis millones de judíos por su política eugenésica.
- **1938 Spemann** es el pionero en emplear el método de "transferencia de núcleos" que es uno de los pilares actuales para la clonación.

Hans Spemann (1869-1941)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO
BIBLIOTECA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

1938 el americano **Weaver** crea el término **"biología molecular"** para designar el trabajo conjunto de la biología, física y química en busca del conocimiento de las moléculas que actúan en el interior de las células.

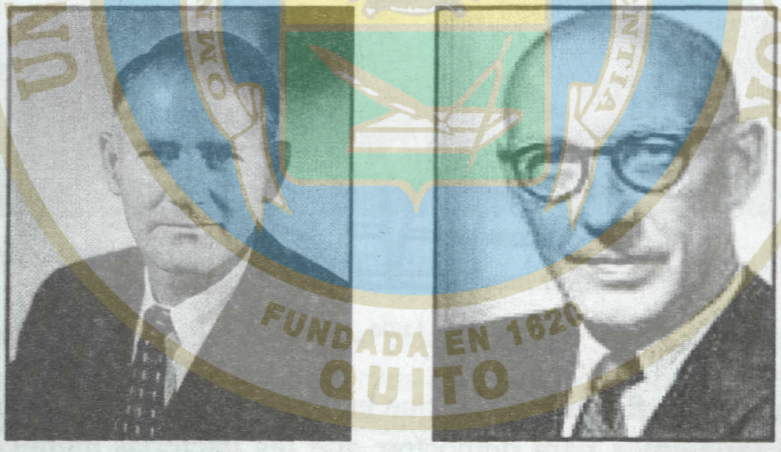


Warren Weaver (1894-1978)

En 1938 **Astbury y Florence Bell**, de la Universidad de Leeds, proponen que el ADN debe de ser una de fibra periódica, al encontrar un espaciado regular de 0,33 nm a lo largo del ADN mediante estudios preliminares de difracción por rayos X, veía que las bases estaban apiladas a 0,33 nm unas de otras, y perpendiculares al eje de la molécula; de hecho, era la distancia que separaba los tetranucleótidos. Fue el primer científico en denominarse «biólogo molecular». Muchos autores proponen que el nombramiento de Astbury marca el nacimiento de la biología molecular como área de conocimiento independiente. ***La biología molecular***: es el dominio de la biología que busca explicaciones a las células y organismos en términos de estructura y función de moléculas.

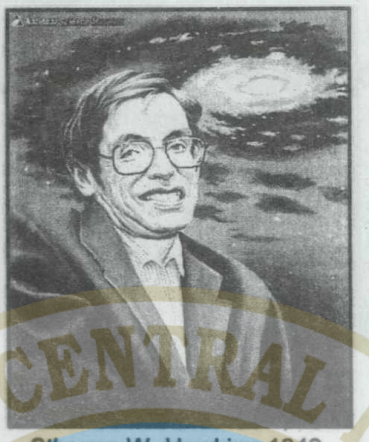
Sir William Thomas Astbury (1898-1961)

1941 los americanos **George Wells Beadle** y **Edward Lawrie Tatum** demostraron que los genes controlan la síntesis de las enzimas, estableciendo el concepto de un gen-una enzima, trabajando con los hongos *Neurospora crassa* y *Penicillium*.



Beadle (1903-1989) y Tatum (1909-1975)

1942 nace **Sthepen W. Hawking,** el postulante de la teoría de los agujeros negros en la creación del universo. A los 20 años de edad empieza a desarrollar los primeros síntomas de esclerosis lateral amioatrófica, enfermedad por mutaciones en el cromosoma 21 (21q22.1-22.2).



Sthepen W. Hawking 1942-

1943 Max Delbrück y Salvador Luria, empleando bacteriófagos iniciaron el estudio de la genética de bacterias.

Delbruck_&_Luria_1953.jpg

Luria, era un físico italiano que huyó a Estados Unidos, diseñó varios experimentos para demostrar que las bacterias mutan en la misma forma que los organismos superiores y que sus adaptaciones son el resultado de la evolución. Por lo tanto, su aparato genético, aunque pequeño, es semejante al de los demás organismos conocidos.

Delbruck era un especialista física cuántica, se encontraba en Copenhagen, en 1932, cuando **Bohr**, pronunció un famoso

discurso en el que expuso que la naturaleza de la vida podía interpretarse a partir de una base física, sin necesidad de acudir a ninguna fuerza vital, señalo: ***"si lográramos profundizar en el análisis del mecanismo de los organismos vivos hasta el nivel de los fenómenos atómicos, apenas habríamos de esperar el hallazgo de características que difieran de las propiedades de la materia inorgánica.."***, estas palabras produjeron un impacto en Delbruck quien después ocupó una plaza de investigador en Berlín para trabajar junto con **Lise Meitner**, pionera de la fisión nuclear. Trabajó conjuntamente con los biólogos **N.W.Timofeelf Ressovsky** y **K.G. Zimmer**, quienes publicaron un artículo científico de las nociones físicas sobre la herencia y las moléculas de la vida.

Delbruck 1906 -1981 Niehl Bohr1885-1962 Lise Meitner 1878-1968

Delbruck propuso que los genes debían ser moléculas muy estables cuyos átomos se unirían entre sí por medio de fuerzas fuertes a temperaturas ambientales, hasta 1935 los virus eran considerados como seres submicroscópicos con una estructura mucho más compleja que los genes, puesto que nadie sabía de qué moléculas estaban compuestos los genes.

Schrödinger en 1940 recibió una copia del artículo **de Delbruck** y en 1943 dictó una serie de conferencias basadas en parte en las ideas formuladas por Delbruck acerca de la mutación, que se publicaron en el año siguiente bajo el título de ¿Qué es vida?

Nikolay Timofeev-Ressovsky 1900-1981

Erwin Schrödinger 1887-1961

1944 Los canadienses **Oswald Theodore Avery, Colin McLeod** y el americano **Maclyn McCarty**, fraccionaron el extracto celular de neumococos "S" muertos y agregaron estos componentes a cultivos de neumococos "R", observando que el fenómeno de transformación solo se presentaba cuando a los neumococos "R" le agregaban la fracción de ADN de los neumococos "S"; esto los llevó a concluir que el principio transformador descubierto por Griffith era el ADN y por lo tanto, el ADN es el material de la herencia. Esta es la primera vez que se relaciona experimentalmente la herencia con una molécula química, estableciendo así el papel genético del ADN.

Avery (1877-1955)

McLeod 1909-1972

McCarty (1911-2005)

1946 los americanos **Edward Tatum y Joshua Lederberg** observan que en la bacteria Escherichia coli, existe la posibilidad de transferencia de material genético de un organismo a otro.

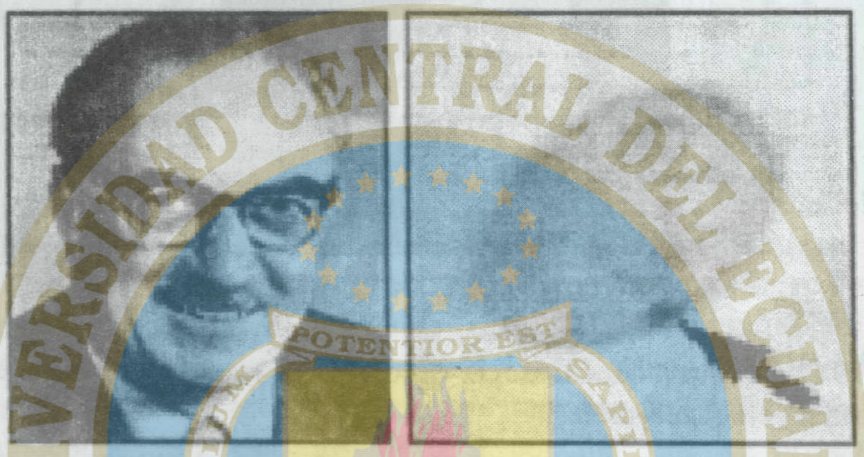
Joshua Lederberg (1925-2008)

1947 Bárbara McClintock, descubre los transposones (genes saltarines) en el zea-maíz.

1948 el soviético **George Gamow** formula la hipótesis del código genético, según el cual los ácidos nucleicos contienen la información que determinan el tipo de proteína que va a ser sintetizada.

George Gamow (1904-1968)

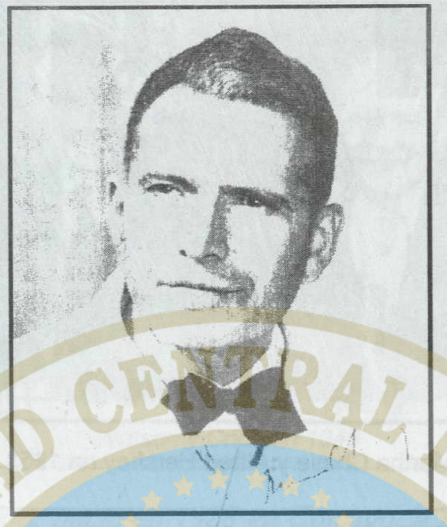
1949 Murray Barr describe la cromatina sexual que solo están presentes en las hembras (corpúsculo de Barr), la misma que sirve para el diagnóstico del sexo, **Barr y Bertrain** descubren que un cromosoma "X" es inactivo en los mamíferos que poseen dos, hay tantos cuerpos de Barr como cromosomas "XX" menos 1: femenino "XX" - 1 = 1, masculino "XY" - 1 = 0.



Murray Llewellyn Barr 1908-1995 cromatina sexual

1949-1951 el austriaco **CHARGAFF**, utilizó una nueva técnica para analizar la composición de las bases nitrogenadas de diversas fuentes de ADN tales como humanos, ternera, ovejas, ratas, gallinas, etc. Los resultados obtenidos le permitieron llegar a las siguientes conclusiones:

a) En todo tipo de ADN la cantidad de adenina es igual a la de timina (A = T) y la cantidad de guanina es igual a la de citocina (G = C).
b) El ADN de tejidos diferentes de la misma especie, tiene la misma composición de bases nitrogenadas y la composición de bases nitrogenadas varía de una especie a otra.
c) La composición del ADN de una especie, no cambia con la edad o con la nutrición



Erwin Chargaff (1905-2002)

- **1950,** el médico británico **Douglas Bevis** describe como la amniocentesis puede ser utilizada para detectar en el feto la incompatibilidad con el factor Rh.

- **1952 Thomas King y Robert Briggs,** presentan al mundo las primeras ranas clónicas.

- **1952, Martha Chase y Alfred Hershey** idearon un experimento a través del cual confirmaron el papel genético del ADN. Ellos trabajaron con el bacteriófago T2 el cual infecta a la bacteria E. Coli; observaron que al cabo de pocos minutos, la bacteria reventaba y liberaba una gran cantidad de nuevos virus. Dado que el bacteriófago está formado únicamente por proteínas y ADN, era lógico suponer que alguno de estos dos componentes obligaba a la bacteria a producir nuevos virus, en lugar de nuevas bacterias. Con ayuda de una técnica radioactiva que permitía marcar las proteínas y el ADN del bacteriófago T2 confirmaron que el ADN inyectado por el bacteriófago era el responsable de los cambios sufridos por la bacteria. Con este experimento se confirmaba el papel genético del ADN.

Martha Chase y Alfred Hershey en 1953

LOS PROTAGONISTAS

Francis Crick *nació en 1916 en Northampton Inglaterra, se graduó de Físico en el University College de Londres, en 1938, colaboró en el desarrollo de radares y minas para el ejército de 1940-1947. En 1947 demuestra afición por la Biología luego de escuchar una conferencia de* ***Linus Pauling.*** *Trabajó en Cambridge durante dos años investigando sobre el movimiento de las partículas magnéticas en las células, en 1949, se incorporó en calidad de alumno a la unidad de Investigaciones Médicas del Cavendish, defendió su tesis,* ***"Polipéptidos y proteínas: estudiados mediante rayos X"*** *y antes de graduarse de doctor planteo la estructura del ADN, junto con James Watson.*

LINUS PAULING 1901-1994 Conocido como "el mago de Cal Tech" por sus éxitos en la investigación de la estructura de las proteínas, era en principio el favorito para descubrir la estructura del DNA

Watson y Crick en 1949

James Watson, *nació en 1928 en Chicago, a los quince años de edad ingresó a la universidad para estudiar zoología y se graduó en 1947, posteriormente ingresa a la universidad de Bloomington e influenciado por* ***Luria*** *se familiarizó con las técnicas de estudio de los fagos. Junto con* ***Delbruck*** *fundó "el grupo de los fagos". Luria, dirigió las tesis doctoral de Watson sobre* ***"las propiedades bacteriológicas inactivados por rayos X"****, se graduó a los 22 años, posteriormente en Copenhagen trabajó en un proyecto de marcaje del ADN de fagos con fósforo radiactivo.*

En 1951 ***Watson*** *escuchó una presentación de* ***Maurice Wilkins*** *sobre* ***"el estudio del ADN con rayos X"****, quedó convencido de que el ADN era el material genético y que el mayor descubrimiento de la historia sería determinar la estructura de este ácido aplicando técnicas de difracción de rayos X.*

Se trasladó a Cambridge, debido a que sabía de los trabajos de ***Perutz*** *sobre la estructura de las macromoléculas; pidió a* ***Luria*** *que le ayudará para persuadir al grupo del Cavendish de que dejaran un espacio para él porque se encontraba disfrutando de una beca Merck que sólo le permitía investigar en el área aprobada por la junta de concesión de becas. Las gestiones de* ***Luria*** *no tuvieron éxito total debido a que la junta, redujo a Watson la asignación de 3000 a 2000 USD y acortó el tiempo de terminación de la beca de septiembre a mayo de 1952.*

Las primeras imágenes de difracción de rayos X por ADN las había

obtenido ***William Astbury****, en 1938, y fue retomado en 1950 por el grupo de Wilkins*

La publicación de los trabajos de ***Pauling, Corey y Branson*** *sobre la triple hélice del ADN (Hélice Alfa), en abril de 1951 despertó el interés entre quienes investigaban la estructura del ADN, este modelo preocupaba a* ***Watson y Crick****, quienes respetaba la capacidad de* ***Pauling*** *y creía estar a punto de perder la carrera de del descubrimiento de la estructura del ADN, ;* ***Pauling*** *se encontraba en desventaja pues no disponía para su trabajo mas que de viejas fotografías de Atsbury.*

Salvador Edward Luria 1912-1991

Max Ferdinand Perutz, 1941-2002

Robert Corey 1897-1971

Herman Branson 1914-1995.

***Watson**, confiaba en el método de elaboración de los modelos por parte de **Pauling**, mientras el punto de vista de **Franklin** era de índole analítica, se medían ángulos e intensidades de los patrones de difracción y se intentaba interpretarlos por medio de longitudes de enlace valiéndose de la aplicación de un detallado análisis matemático.*

***Crick** trabajó intensamente en la interpretación de los patrones matemáticos de difracción, pero carecía de la familiaridad con los conceptos químicos que le permitían a **Pauling** sospechar dónde residía la clave de ese tipo de problemas. Lo que más les favorecía era el aprovechamiento y la reconstrucción de las ideas del otro, no sucedía lo mismo con **Wilkings** y **Franklin**, que trabajaba en el mismo edificio londinense pero no se hablaban.*

Imagen parcial de la hélice alfa de Pauling y Corey 1951

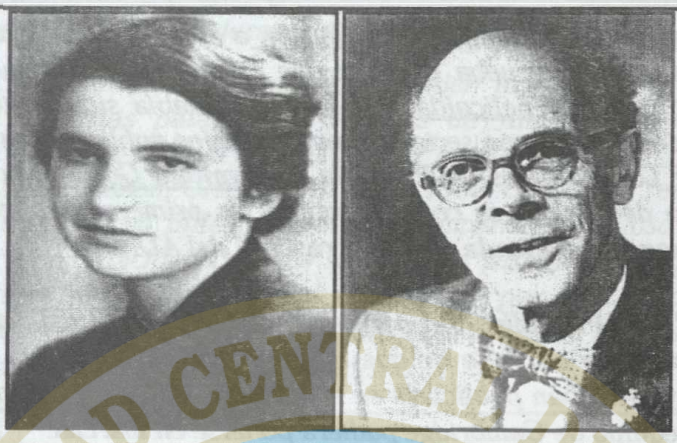
***Maurice Wilkins** nació en 1916 en Antípodas, en Nueva Zelanda, se graduó en Cambridge en 1938 y se doctoró en 1940, en 1950 era el director adjunto de la unidad de investigación biofísica del King´s*

College de Londres; ese año el laboratorio de ***Rudolf Signer****, en Berna, le obsequió ADN puro en forma de gel,* ***Wilkins*** *lo examinó con una varilla de vidrio y observó una delgada hebra de ADN, parecida a un hilo de telaraña. La perfección de esas hebras sugería que sus moléculas se disponían de forma muy ordenada;* ***Wilkins*** *y su alumno* ***Raymond Gosling*** *adaptaron de inmediato su equipo de difracción de rayos X (ensamblado de piezas de aparatos de radiografía que sobraron a la guerra), obtuvieron fotografías de calidad sorprendente debido a que mantuvieron húmedas las fibras.*

Wilkins 1916-2004 Rudolf Signer 1903-1990 Raymond Gosling 1926

Las imágenes obtenidas sugirieron una disposición helicoidal del ADN, pero los investigadores no sabías de qué tipo de hélice se trataba.

Rosalind Franklin*, nació en 1920, se graduó de fisicoquímica en Cambridge, desde 1947 trabajó en el laboratorio central de los servicios químicos de París; ayudó al establecimiento de lo que hoy es la tecnología de la fibra de carbono, era experta en las técnicas de difracción de rayos X, en 1951, se incorporó al grupo de investigación de* ***Randall****, encargándosele en colaboración con Gosling de los estudios del ADN.*



Rosalind Franklin 1920-1958 John T. Randall dirigía el equipo de cristalógrafos del King's College de Londres, donde Wilkins y Franklin investigaban en la estructura del DNA

Franklin *creyó en principio que el ADN sería su proyecto y que* ***Wilkins*** *no estaba ya interesado en él. Al enterarse que a* ***Wilkins*** *sí le interesaba, y que su intención no era que* ***Franklin*** *ocupase un cargo de investigación de categoría comparable a la suya, surgió entre ellos una rivalidad y dejó el camino libre a* ***Watson*** *y* ***Crick****. Presionado por* ***Randall, Wilkins*** *accedió a ceder a* ***Franklin*** *el ADN enviado por* ***Signer*** *para concentrarse el en una muestra proporcionada por* ***Chargaff****, el ADN cedido ofrecía patrones de difracción de calidad inferior, pero Franklin obtuvo una fotografía de calidad que ayudaba a dilucidar la estructura del ADN.*

Fotografía 51, es una imagen del ADN obtenida por Franklin mientras trabajaba en el King's Collage Lomdon, en el grupo de Sir John Randall, usando difracción de rayos X en 1952.

Wilkins mostró la fotografía a Watson a escondidas de Franklin y se convirtió en la prueba decisiva que llevó a la confirmación de la estructura doble helicoidal del ADN que había sido postulada a lo largo de 1953 en una serie de cinco artículos publicados en la revista Nature Los artículos de Franklin y Raymond Gosling, en el mismo número de Nature, se convirtieron en las primeras publicaciones de esta imagen clarificada mediante rayos-X del ADN.

1953 Franklin y Gosling, en marzo de 1953, tuvieron la interpretación correcta de que la estructura del AND era una doble hélice y pensaban publicarla en una revista top de la ciencia antes de que el equipo de Cambridge pudiera ponerse en marcha.

A los pocos días de recibir la copia del artículo de Pauling, Watson lo mostró a Wilkings y Franklin, según Watson, su presencia en el laboratorio de la investigadora y la mención de las hélices encolerizó a Franklin. En posteriores conversaciones Wilkings comentó y le dio a Watson una de las fotografías tomadas por Franklin del ADN, la denominada forma B, al ver la fotografía, Watson, señaló que el patrón era simple y que la forma B era una hélice, mientras que la forma A daba fotografías de interpretación más complicada. Watson se llevó a Cambridge la noticia de los datos de rayos X el 30 de enero de 1953

El sábado 7 de marzo de 1953 se completó el modelo del ADN. El lunes siguiente Crick recibió una carta de Wilkings donde le informaba que Franklin abandonaba el King´s para trabajar con el equipo de Bernal del Birkbeck College, y de que puesto que disponemos ya de gran parte de los datos tridimensionales, esperaba resolver en breve la estructura del ADN. Inmediatamente la segunda semana de marzo las noticias de gran descubrimiento se dispersaron, por todo Cambridge y antes del fin de semana se preparó el borrador de una comunicación a Nature, y se mandó una copia a King´s, Wilkings señaló que él mismo y su colega podrían publicar en Nature una breve nota junto a la de Watson y Crick que mostrara el caso general de helicidad y señalaba al final de la carta mencionada de Franklin y Gosling que también había llegado a ciertas conclusiones antes de conocer el modelo de Watson y Crick, y que lo tiene todo por escrito, de modo que, al menos podrían escribir tres artículos en Nature. Lamentablemente Franklin murió prematuramente, de cáncer de ovario, en 1958 en Londres, probablemente debido a las repetidas

exposiciones a la radiación durante sus investigaciones.

Las condiciones de trabajo que como mujer tuvo que soportar en Cambridge y ciertas palabras despectivas de James Watson, hacen aparecer como un agravio la concesión del Premio Novel de Fisiología o Medicina sólo a Watson, Crick y Wilkins en 1962, cuando en realidad ya se había producido su fallecimiento. Sus compañeros, incluso Watson, famoso por la mordacidad con que se refiere a sus colegas, expresaron repetidas veces su respeto personal e intelectual por ella. En cualquier caso, Rosalind Franklin merece el lugar que ha llegado a ocupar como icono del avance de las mujeres en la ciencia.

1953 el americano **James Dewey Watson** y él inglés **Francis Harry Compton Crick** interpretan los datos de difracción de los rayos "X" **de Maurice Hugh Frederick Wilkins**, junto con datos de composición de bases de **Erwin Chargaff,** concluyeron que la estructura del ADN es una doble hélice, formada por dos cadenas orientadas en direcciones antiparalelas.

La estructura en tres dimensiones (3-D) del ADN, se mantiene gracias a enlaces de hidrógeno entre bases nitrogenadas que se encuentran orientadas hacia el interior de las cadenas, dicha estructura sugería, de un modo inmediato, como el material hereditario podía ser duplicado o replicado. ***El descubrimiento de la doble hélice se considera el más revolucionario y fundamental de toda la biología.***

Watson-CKrik en 1953 y en el 2003

No. 4356 April 25, 1953 NATURE 737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

[1] Young, F. B., Gittens, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 161 (1920).

[2] Saint-Blaise, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 295 (1949).

[3] Van Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog., Meteor. **11** (1) (1956).

[4] Ekman, V. W., *Ark. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

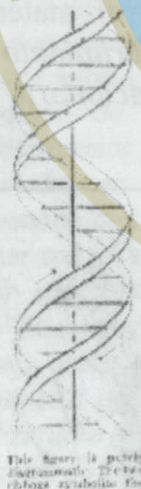
A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey[1]. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three interwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining 3:5-deoxyribofuranose residues with 3':5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's[2] model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 A. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 A. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 A. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate–sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally[3,4] that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data[5,6] on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems,
Cavendish Laboratory, Cambridge.
April 2.

* Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 84 (1953).
* Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 634 (1952).
* Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).
* Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).
* Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol. No. 1, Nucleic Acid* (Camb. Univ. Press, 1947).
* Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).

Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids

WHILE the biological properties of deoxypentose nucleic acid suggest a molecular structure containing great complexity, X-ray diffraction studies described here (cf. Astbury[4]) show the basic molecular configuration has great simplicity. The purpose of this communication is to describe, in a preliminary way, some of the experimental evidence for the polynucleotide chain configuration being helical, and existing in this form when in the natural state. A fuller account of the work will be published shortly.

The structure of deoxypentose nucleic acid is the same in all species (although the nitrogen base ratios may vary considerably) in nucleoprotein, extracted or in cells, and in purified nucleate. The same linear group of polynucleotide chains may pack together parallel in different ways to give crystalline[1,2], semi-crystalline or paracrystalline material. In all cases the X-ray diffraction photograph consists of two regions, one determined largely by the regular spacing of nucleotides along the chain, and the other by the longer spacings of the chain configuration. The separation of different nitrogen bases along the chain is not made visible.

Oriented paracrystalline deoxypentose nucleic acid (Structure *B* in the following communication by Franklin and Gosling) gives a fibre diagram as shown in Fig. 1 (cf. ref. 4). Astbury suggested that the strong 3.4 A. reflexion corresponded to the inter-nucleotide repeat along the fibre axis. The ~ 34 A. layer lines, however, are not due to a repeat of a polynucleotide composition, but to the chain configuration repeat, which causes strong diffraction as the nucleotide chains have higher density than the interstitial water. The absence of reflexions on or near the meridian immediately suggests a helical structure with axis parallel to fibre length.

Fig. 1. Fibre diagram of deoxypentose nucleic acid (structure *B*). Fibre axis vertical.

Diffraction by Helices

It may be shown (also Stokes, unpublished) that the intensity distribution in the diffraction pattern of a series of points equally spaced along a helix is given by the squares of Bessel functions. A uniform continuous helix gives a series of layer lines of spacing corresponding to the helix pitch, the intensity distribution along the nth layer line being proportional to the square of J_n, the nth order Bessel function. A straight line may be drawn approximately through the innermost maxima of each Bessel function and the origin. The angle this line makes with the equator is roughly equal to the angle between a normal to the helix and the helix axis. If a unit repeat occurs along the helix, there will be a meridional reflexion (J_0) on the sixth layer line. The helical configuration produces side-bands on this fundamental frequency, the effect being to reproduce the intensity variation about the origin around the new origins on the sixth layer line, corresponding to 0° in Fig. 2.

We will now briefly analyse in physical terms some of the effects of the shape and size of the repeat unit or nucleotide on the diffraction pattern. First, if the nucleotide consists of a unit having cylindrical symmetry about an axis parallel to the helix axis, the whole diffraction pattern is modified by the form factor of the nucleotide. Second, if the nucleotide consists of a series of points on a radius at right angles to the helix axis, the phases of radiation scattered by the helices of different diameter passing through each point are the same. Summation of the corresponding Bessel functions gives reinforcement for the inner-

Fig. 2. Diffraction pattern of oriented fibres composed of strands of deoxypentose nucleic acid. The squares of Bessel functions are plotted about the equator and the first several layer lines. Mind and fall layer lines for half of the pattern is shown. A different and somewhat exaggerated helical pitch is used at a given radius being proportional to the order. Note that the 3.4 A. layer line double continuous period for no other diameter of helix.

CASA CENTRAL DEL ECUADOR FUNDADA EN 1620 QUITO

Estructura Molecular de los Ácidos Nucleicos, NATURE, Abril 1953

[Traducción del trabajo original de Watson y Crick]

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Una estructura para el Ácido Desoxirribonucleico

Deseamos sugerir una estructura para la sal del Ácido Desoxirribonucleico (A.D.N..). Esta estructura tiene aspectos novedosos que son de un interés biológico considerable.

Una estructura para el ácido nucleico ya ha sido propuesta por Pauling y Corey(1). Amablemente han puesto el manuscrito a nuestra disposición antes de su publicación. Su modelo consiste en tres cadenas entrelazadas, con los fosfatos cerca del eje de la fibra, y las bases hacia fuera. En nuestra opinión, esta estructura es poco satisfactoria por dos razones: (1) creemos que el material del que se obtienen los diagramas de rayos-X es la sal, no el ácido libre. Sin los átomos de hidrógeno del ácido no está claro qué las fuerzas puedan mantener la estructura unida, especialmente porque los fosfatos cargados negativamente cerca del eje se repelerían el uno al otro. (2) Algunas de las distancias de van der Waals parecen ser demasiado pequeñas.

Otra estructura en cadena triple ha sido sugerida por Fraser (en prensa). En su modelo los fosfatos, están hacia fuera y las bases hacia dentro, manteniéndose unidas por enlaces de hidrógeno. Esta estructura así descrita está más bien mal definida por lo que no la comentamos.

Deseamos ofrecer aquí una estructura radicalmente distinta para la sal del ácido desoxirribonucleico. Esta estructura tiene dos cadenas helicoidales cada vuelta en torno al mismo eje (ver diagrama). Hemos hecho las suposiciones químicas usuales, más específicamente, que cada cadena consiste en grupos fosfato-diéster uniendo residuos de ß-D-desoxirribofuranosa con enlaces 3',5'. Las dos cadenas (pero no sus bases) se relacionan por una díada perpendicular al eje de la fibra. Ambas cadenas siguen una hélice dextrógira, pero debido a las díadas las secuencias de átomos en las dos cadenas corren en direcciones opuestas. Cada una de las cadenas, por separado se parece al modelo Nº 1 de Furberg (2); esto es, las bases están sobre la parte interna de la espira y los fosfatos en la externa. La configuración del azúcar y los átomos cercanos se aproxima a la "configuración estándar" de Furberg, el azúcar se dispone perfectamente perpendicular a la base adjunta. Hay un residuo sobre cada cadena cada 3,4 *Å* en la dirección-z. Hemos asumido un ángulo de 36 grados entre residuos adyacentes en la misma cadena, para que la estructura se repita después de 10 residuos sobre cada cadena, esto es, después de 34 Å. La distancia de un

átomo de fósforo desde el eje de la fibra es 10 Å. Como los fosfatos están sobre la parte externa, los cationes tienen fácil acceso a ellos. La estructura es abierta, y su contenido de agua es más bien alto. Para nosotros, a contenidos bajos las bases se acercarían y la estructura sería más compacta.

El aspecto novedoso de la estructura es la manera en que las dos cadenas se mantienen unidas por bases púricas y pirimidínicas. Los planos de las bases son perpendiculares al eje de la fibra. Se reúnen en pares, una base de una de las cadenas unida mediante enlaces de hidrógeno a una base de la otra cadena, y así las dos se unen lado a lado con idéntica coordenada z. Una del par debe ser purínica y la otra pirimidínica. Los enlaces de hidrógeno se hacen como se indica a continuación: purina en posición 1 con pirimidina en posición 1; purina en posición 6 con pirimidina en posición 6 [etc.]

Si se asume que las bases sólo aparecen dentro de la estructura en la forma tautomérica más plausible (que es, con la configuración ceto más que con la enol) se encuentran los pares específicos de bases que pueden unirse. Estos pares son: la adenina (purínica) con timina (pirimidínica), y guanina (purínica) con citosina (pirimidínica).

En otras palabras, si una adenina es uno de los miembros de un par, sobre una cadena, entonces el otro miembro debe ser timina; algo similar ocurre para la guanina y la citosina. La sucesión de bases sobre una cadena única no parece estar restringida de ninguna forma. Sin embargo, *si* sólo pueden formarse determinados pares de bases, se sigue que conociendo la sucesión de bases sobre una de las cadenas, entonces la sucesión sobre la otra cadena queda determinada automáticamente.

Se ha encontrado experimentalmente (3,4) que la relación de adenina a timina, y la relación de guanina a citosina, están siempre muy cerca de la unidad para el ácido desoxirribonucleico. Probablemente es imposible construir esta estructura con un azúcar ribosa en lugar de desoxirribosa, el átomo extra de oxígeno la haría demasiado cerrada y formaría un enlace de van der Waals.

Los datos de rayos-X anteriormente publicados (5,6) sobre el ácido desoxirribonucleico son insuficientes para una prueba rigurosa de nuestra estructura. Hasta el momento lo que podemos decir es a *grosso modo* compatible con los datos experimentales, pero debe observarse como improbado hasta que se haya verificado con resultados más exactos. Algunos de estos se aportarán en las siguientes comunicaciones. Nosotros no éramos conscientes de los detalles de los resultados presentados cuando

ideamos nuestra estructura, que descansa principal aunque no enteramente sobre datos experimentales ya publicados y argumentos estereoquímicos.

No se escapa a nuestra comunicación que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un mecanismo copiador para el material genético.

Todos los detalles de la estructura, incluyendo las condiciones presumidas para su construcción, junto con un conjunto de coordenadas para los átomos, se publicarán con posterioridad.

Estamos en deuda con el Dr. Jerry Donohue por las constantes críticas y consejos, especialmente sobre distancias interatómicas. También hemos sido estimulados por el conocimiento general de la naturaleza y los resultados experimentales inéditos así como ideas del Dr. M.H.F. Wilkins, la Dra. R.E. Franklin y sus colaboradores del King's College, en Londres. Uno de nosotros (J.D.W.) ha sido subvencionado por una beca de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil.

J.D. WATSON

F.H.C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure Biological Systems

Cavendish Laboratory, Cambridge 2 de Abril

(1) Pauling, L. y Corey, R.B., Nature, 171, 346(1953); Proc.U.S.Nat.Sci., 39, 84(1953).

(2) Furberg, S. Acta Chem.Scand., 6, 634 (1952).

(3) Chargaff, e. Para la referencia ver Zamenhof, S., Brawerman, G. y Chargaff, E., Biochem. et. Biophys. Acta, 9, 402 (1952).

(4) Wyatt, G.R., J. Gen.Physiol., 36, 201 (1952).

(5) Astbury, W.T., Symp.Soc.Exp.Biol. 1, Nucleic Acid, 66 (Cambridge University Press, 1947).

(6) Wilkins, M.H.F. y Randall, J.T., Biochim. et Biophys. Acta, 10, 192 (1953).

1953 Rosalin Franklin y **Raymond Gosling** publican la evidencia de que el ADN tiene estructura de doble cadena.

156 NATURE July 25, 1953 Vol. 172

is no *obvious* formula for its construction; and what is obvious, of course, varies between observers. Perhaps it should therefore be a matter of some surprise that present probability theory applied to science in fact works as well as it does; and if we could discover how it is that it does work so well, we might be able to see how it is that it does not appear to work quite well enough.

I wish to express my gratitude to the Pemott Electors of Trinity College, Cambridge, under whom the new description of this psychical research problem was originally made, and to Prof. A. C. Hardy, of Oxford, who generously provided a grant for the research to continue in his Department. I should also like to thank Sir Ronald Fisher, by whose writings and conversation I have been greatly helped.

1 Gower, John L., "Experiments in Psychical Research" (Stanford University Press, 1917).
2 Thouless, R. H., *Proc. Soc. Psych. Res.*, **42**, 24 (1934).
3 Rhine, J. B., "Extra-Sensory Perception" (Boston, 1935).
4 Fretwell, H. J., *Psychological*, **16**, 58 (1936).
5 Richmond, Nigel, *J. Soc. Psych. Res.*, **30**, 577 (1938).
6 Fisher, Ronald A., "The Design of Experiments" (London, 1947).
7 Keynes, John Maynard, "A Treatise on Probability" (London, 1921).
8 Venn, John, "The Logic of Chance" (London, 1866).

EVIDENCE FOR 2-CHAIN HELIX IN CRYSTALLINE STRUCTURE OF SODIUM DEOXYRIBONUCLEATE

By ROSALIND E. FRANKLIN* and R. G. GOSLING

Wheatstone Physics Laboratory, King's College, London, W.C.2

WATSON AND CRICK[1] have proposed a structure for sodium deoxyribonucleate consisting of two co-axial helical chains related by a diad axis. We have shown[2] that the main features of their structure are consistent with certain important features of our X-ray diagrams of structure *B* (the high-humidity less-ordered form of the salt). A subsequent closer investigation of density and water content in relation to the prominent equatorial spacing, and also of equatorial intensities calculated from a projection of the proposed structure (kindly provided by Watson and Crick), makes it clear that in detail the structure is not consistent with the observed equatorial reflexions. Both density and intensity considerations lead us to favour a more compact helical structure in which the phosphorus atoms lie on a helix of radius about 8·5 A. rather than 10 A. This value also lies within the range of spread of the more diffuse layer-line peaks.

We are more concerned here, however, with evidence which confirms in principle the type of structure suggested by Watson and Crick, than with criticism on points of detail.

If a 2 chain helical molecule exists in structure *B*, then such a molecule, in modified form, must also exist in structure *A* (the crystalline form obtained at 75 per cent relative humidity), since the change *A* ⇌ *B* is readily reversible. The purpose of this communication is to point to evidence for a 2-chain helical molecule in structure *A*.

For structure *A* we have measured the positions and intensities of reflexions and have calculated the cylindrically averaged Patterson function[3]. The work

* Now at Birkbeck College Crystallographic Laboratory, 21, Torrington Square, London, W.C.1.

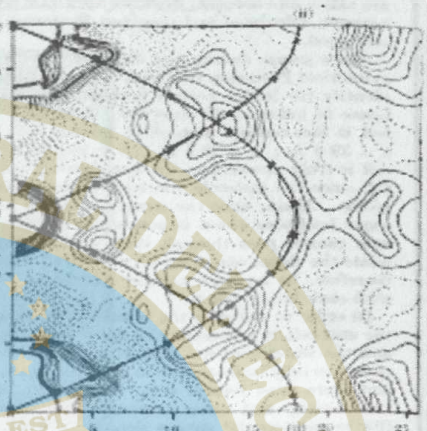


Fig. 1. Cylindrical Patterson function of crystalline sodium deoxyribonucleate. ⊗, theoretical peak for intra-helical P – P vector

is described in detail elsewhere[3]. The Patterson function is reproduced in Fig. 1. The theoretical curve for the Patterson function of a smooth helix of radius 9·0 A. is also shown (curve (ii)). The very strong peak at height $z = \frac{1}{4}$ on the fibre axis suggests that the phosphate groups of the two chains are separated by approximately $\frac{1}{2}$. We therefore added to Fig. 1 curve (ii), which completes the theoretical Patterson function for two smooth co-axial helices separated by $\frac{1}{2}c$ (*c* is the pitch of the helix). Curves (i) and (ii) together clearly pass through a large proportion of the important Patterson peaks. Moreover, if we take into account the fact that the real structure contains, not smooth helices, but phosphate groups equally spaced along such helices, the agreement is even better.

The only near-meridional reflexion in the X-ray diagram of structure *A* is a rather weak one on the eleventh layer-line. This suggests that there are eleven nucleotides per turn of the helix. (This is sufficiently near to the number ten, found for structure *B*[4], for the reversible transformation *A* ⇌ *B* to be plausible.) Further, we may suppose that the well-resolved peak at 5·7 A. from the pseudo-origin peak at $z = \frac{1}{4}$ represents a P – P vector, and this distance is exactly that between neighbouring phosphorus atoms if eleven are equally spaced along one turn of a helix of radius 9 A. In Fig. 1 we have marked with a cross the theoretical positions of intra-molecular Patterson peaks to be expected for this arrangement, assuming that the phosphorus atoms on one helix lie vertically above those on the other. The agreement with the observed Patterson peaks is seen to be remarkably good.

In Fig. 2 we have marked on the Patterson function the positions of all inter-molecular P – P vectors obtained when, in the unit cell described below, there is one molecule (that is, two chains) associated with each lattice point. The circles in Fig. 2 have each only 1/11 of the weight of the crosses in Fig. 1, and 1/22 and 1/44 of the weight of the pseudo-lattice points (relating phosphate residues only) shown by crosses.

No. 4356 July 25, 1953 NATURE 157

near the half-cell height in Fig. 2. The lattice points relating the whole structure are denoted by larger crosses near to the origin level in *c*. In addition to this weighting, for correlation with the cylindrically averaged Patterson function, the weight of each calculated peak should be considered as inversely proportional to *x*, since in averaging it must be spread over a circle of radius *x*. When these factors are taken into account, it will be seen that agreement between calculated and observed Patterson peaks is still good.

Space group, density and the unit cell. Using the cylindrical Patterson function, we have been able to identify the lattice vectors (indicated in Fig. 2) and hence to index all 66 observed reflexions. The unit cell is face-centred monoclinic having $a = 22{\cdot}0$ A.; $b = 39{\cdot}8$ A.; $c = 28{\cdot}1$ A.; $\beta = 96\frac{1}{2}°$. If the unit cell is truly monoclinic, the space-group can only be *C*2, since the molecule contains asymmetric carbon atoms. Again, since the structure of the phosphate sugar backbone chain is non-centric, the symmetry axis cannot pass through such a chain, but must relate the chains one to another in pairs. There must, therefore, be an even number of chains associated with each lattice point.

In order to calculate the number of nucleotides in the unit cell, it is necessary to know both the density and the water content. Unfortunately, these quantities can only be measured on a polycrystalline mass, and there must remain some uncertainty as to the true density and water content of the crystallites. Our measurements[3] gave a density of 1·47 gm./c.c. at 75 per cent relative humidity and a water content of about 40 per cent of the dry weight (or about 8H$_2$O per nucleotide). We have confirmed that the specimens used for these measurements were in the form of structure *A* and not structure *B*. These results correspond to twenty-three nucleotides per lattice point, which is in reasonable agreement with the suggestion that the primitive unit cell contains eleven nucleotides on each of two chains.

The three-dimensional Patterson function. After establishing the unit cell and indexing the reflexions, the complete three-dimensional Patterson function

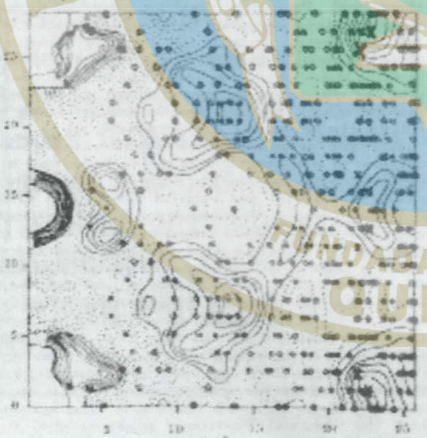


Fig. 2. Cylindrical Patterson function of crystalline sodium deoxyribonucleate. O, theoretical peak for interaxial P···P vector

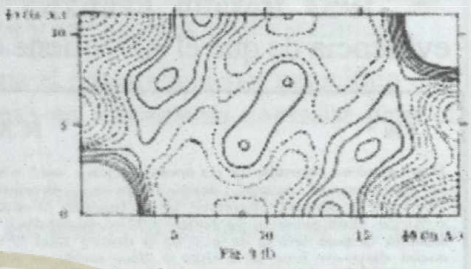


Fig. 3 (b)

Fig. 3 (a)

Three-dimensional Patterson function of crystalline sodium deoxyribonucleate. Sections in *a* = 0 plane at (a) *z* = 0, (b) *c* = ½

was calculated. This will be published and discussed in detail elsewhere. The $a - b$ sections at heights $c = 0$ and $c = \frac{1}{2}$ are shown in Fig. 3. The very strong peak at $x = \frac{1}{2}$, $z = 0$, $c = \frac{1}{2}$ suggests a pseudo-halving of the unit cell. On the other hand, all features of the zero section other than the origin peak are almost entirely reversed in the section $c = \frac{1}{2}$. This at once suggests that only a part of the structure repeats at $c = \frac{1}{2}$. This is exactly what would occur for two co-axial chains related by a dual axis, as suggested by Watson and Crick. The phosphate groups repeat at $c = \frac{1}{2}$, as indicated in Fig. 1; but, since the two chains run in opposite directions, this will not be true of the rest of the molecule.

Relationship between structure A and structure B. In conclusion, we suggest that the unit in structure *A* is, as in structure *B*, two co-axial helical chains running in opposite directions. In the change from *B* to *A* the number of residues per turn increases from ten to eleven and the pitch of the helix decreases from 34 A. to 28 A. In structure *A* the phosphate groups lie on a helix of radius 9 A., with a separation of approximately ⅛ between the phosphate groups of the two co-axial chains.

The vertical component of the inter-base distance is thus decreased from 3·4 A. in structure *B* to 2·55 A. in structure *A*. This indicates that in structure *A* the planes of the bases cannot be perpendicular to the fibre axis. The positions of the strong reflexions on the sixth, seventh and eighth layer-lines suggest that the angle of tilt is about 25°.

We are grateful to Prof. J. T. Randall for his interest and encouragement. One of us (R. E. F.) acknowledges the award of a Turner and Newall Fellowship.

[June 25.

[1] Watson, J. D., and Crick, F. H. C., *Nature*, **171**, 737 (1953).
[2] Franklin, R. E., and Gosling, R. G., *Nature*, **171**, 740 (1953).
[3] MacGillavry, C. H., and Bruins, E. M., *Acta Cryst.*, **3**, 158 (1948).
[4] Franklin, R. E., and Gosling, R. G., *Acta Cryst.* (in the press, Part II).
[5] Franklin, R. E., and Gosling, R. G., *Acta Cryst.* (in the press, Part I).

Evidencia para la doble hélice en una estructura cristalina de deoxiribonucleato de sodio , NATURE, Julio 1953

1953: **F. Sanger** determina la secuencia aminoacídica de una proteína por primera vez (insulina)

1955 Severo Ochoa logra sintetizar en el laboratorio, el segundo ácido nucleico el Ácido Ribonucleico (ARN).

Severo Ochoa 1905-1993

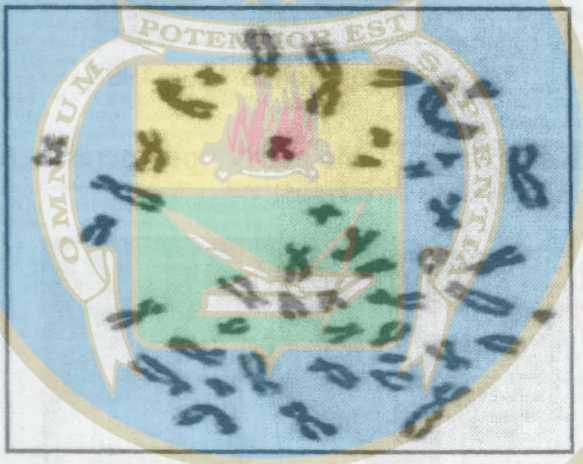
1956 Kornberg obtiene ADN polimerasa (enzima para la síntesis del ADN).

Arthur Kornberg 1908-2007

1956 Joe Hin Tjio y Albert Levan observando cultivos celulares de pulmón de un embrión humano, descubren el 22 de diciembre de 1955 que el número diploide de los cromosomas

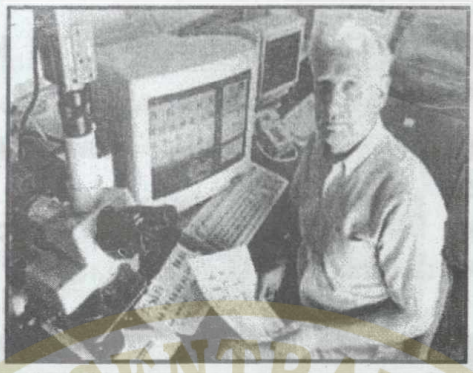
humanos es de 46, lo que fue publicado en el Scandinavian Journal Hereditas el 26 de enero de 1956.

Tjio 1916-2001 Levan 1905-1998



Cromosomas humanos en metafase

1957 Peter Nowell descubre la Fitohemaglutinina (un estimulante mitogénico) indispensable para el crecimiento de las células en cultivos celulares in vitro, posteriormente descubre el cromosoma Philadelphia (Ph), que es un defecto genético, que juega un papel importante en el desarrollo de la leucemia.

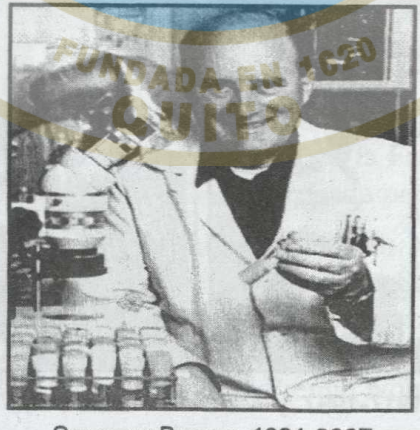


Nowell 1930-2007

1957 Francis Crick señala que la información genética es transmitida del ADN al ARN y luego a las proteínas, pero la información no puede ser transmitida de las proteínas al ADN.

> ***"El orden de bases en una porción de ADN representa un código para la sucesión del aminoácido de una proteína específica. Cada uno "palabra" en el código nombraría un aminoácido específico. Del texto genético bidimensional, escrito en ADN, se forja la diversidad entera de proteínas tridimensionales singularmente formadas. "***
>
> ***Francis Crick (1916-2004)***

1957 el americano **Seymour Benzer** estudiando el virus T4, descubre que el gen puede ser dividido en unidades menores, que actúan en los niveles de función, mutación y recombinación.



Seymour Benzer 1921-2007

- Entre **1957 y 1962, A Motulsky y W Kalow** fundaron la farmacogenética

- **1958 Matthew Meselson y Franklin Stahl,** lograron demostrar que el
ADN tenía una forma de replicarse de acuerdo al modelo semiconservativo, descartando el conservativo y el dispersivo.

Meselson y Stahl

- **1958 A. Kornberg** descubre la ADN polimerasa I en la Escherichia *coli.*

- **1960 J. Kendrew y M. Perutz** descifran por primera vez la estructura tridimensional de la hemoglobina y mioglobina.

Kendrew 1917-1997 y Max Ferdinand Perutz, 1941-2002

1959-1960 Moorhead PS desarrolla una técnica para analizar los cromosomas en sangre periférica. **Jerome Lejune** es el primero en describir que el síndrome de Down o trisomía 21.

Lejune 1926-1994

El 26 de junio de 1926 en Montrouge de Francia, nació **Jérôme Jean Louis Marie Lejeune.** Es llamado el **"padre de la genética moderna"**, por el asombroso descubrimiento que hizo sobre el Síndrome de Down.

El había asistido a un congreso científico, donde **Albert Levan** había expuesto el número de cromosomas que tenía el ser humano. Reflexionando sobre el tema, **Lejeune** cuando tenía 32 años hizo una biopsia a uno de sus pacientes con síndrome de Down usando un equipo prestado y descubrió que en el cromosoma 21 estas personas presentan una trisomía.

También diagnosticó el primer caso del síndrome Cri du Chat. En 1962 fue designado como experto en genética humana en la OMS y en 1964 fue nombrado Director del Centro nacional de Investigaciones Científicas de Francia y en el mismo año se crea para él en la Facultad de Medicina de la Sorbona la primera cátedra de Genética fundamental.

Jerome Lejeune estaba postulado para ser Premio Nobel, se opuso al proyecto de ley de aborto eugenésico de Francia. Se refirió a la OMS diciendo: *"he aquí una institución para la salud que se ha transformado en una institución para la muerte"*. Esa misma tarde escribe a su mujer y a su hija diciendo: "Hoy me he jugado mi Premio Nobel". Y así fue, cayó

en desgracia ante el mundo y la comunidad científica y el premio no le fue concebido. Le cortaron los fondos para sus investigaciones.

Horas antes de que Juan Pablo II sufriera el atentado que casi lo mata en la plaza de San Pedro en 1981, se había reunido Jerome con él para discutir asuntos de genética y la ética. Era amigo personal del difunto Papa.

Juan Pablo II reconoció la excelencia de **Lejeune** nombrándolo Presidente de la Pontificia Academia para la Vida, el 26 de febrero de 1994, pero murió el 3 de abril del mismo año, un Domingo de Pascua. Con motivo de su muerte, Juan Pablo II escribió al Cardenal Lustinger de París diciendo:

"En su condición de científico y biólogo era una apasionado de la vida. Llegó a ser el más grande defensor de la vida, especialmente de la vida de los por nacer, tan amenazada en la sociedad contemporánea, de modo que se puede pensar en que es una amenaza programada. Lejeune asumió plenamente la particular responsabilidad del científico, dispuesto a ser signo de contradicción, sin hacer caso a las presiones de la sociedad permisiva y al ostracismo del que era víctima".

Con base en estos hechos contundentes de su vida, en la XIII Asamblea General de la Pontificia Academia para la vida el 25 de febrero del 2008, se anunció la apertura de la causa de beatificación de **Jerome Lejeune.**

http://salvadormisvivenciaseinquietudes.blogspot.com/2008/11/jerome-lejeune.html

1961 Los franceses **François Jacob** y **Jacques Monod** descubren el ARN-mensajero, una molécula que actúa como intermediaria en la síntesis de proteínas comandada por los genes reguladores. "la *Teoría del Operón*", sus trabajos se refieren básicamente a los mecanismos de transmisión de la información genética, **Jacob, Jacques Monod y André Lwoff** recibieron el Premio Nobel de Medicina por estas investigaciones.

Jacob escribió Lógica de lo viviente. Historia de la Biología (La logique du vivant, 1970), un interesante análisis histórico sobre el concepto de herencia. Monod escribió el azar y la necesidad.

Jacob 1920- Monod 1910-1976 Lwoff 1902-1994

1961 el norte americano **Marshall Warren Nirenberg** y su becario el alemán **Johann Matthaei** descifran la primera secuencia de nucleótidos de ADN, que sintetizan la fenilalanina, Posteriormente **Nirenberg**, se dedicó a investigar profundamente en el área de la neurociencia, el desarrollo neural, y los genes homeobox.

Matthaei y Nirenberg en 1961

1963-1966 Warren Nirenberg, Philip Leder y el indiano **Har Gobind Khoranna**, descifran el código genético. **Khorana**, obtuvo valiosas síntesis de polinucleótidos con secuencias de bases conocidas. Estos hallazgos fueron imprescindibles para la

elaboración del *Diccionario de palabras del código genético*, y ello gracias a su labor realizada en la síntesis de 64 codones.

Con este descubrimiento la biología molecular dio un gran salto adelante en su evolución. **Khorana** continuó trabajando sobre el ADN y el ARN de la E. Coli, un gen que posee 126 pares de bases nucleótidos.

Leder 1934- Khorana 1922-

- **1965**: **Roberth Holley**. publica en Science, la secuencia completa del ARNt de alanina que contiene un total de 77 nucleótidos. Propone además, posibles estructuras para el tRNA de alanina, entre ellas se encuentra la estructura tipo trébol

Holley 1922-1993

1965 H Harris y JF Watkins lograron la hibridización de células hombre-ratón.

1966, Charles Yanofsky demostró la correspondencia biunívoca entre las secuencias de nucleótidos de ADN y de los aminoácidos de cadena de proteínas. Sus resultados fueron obtenidos a partir del aislamiento de varias mutantes de la triptofano sintasa (268 residuos especificados por el gen *trpA*) de *Escherichia coli*. Encontró que la posición de las mutaciones en el gen correspondían con los cambios en la secuencia de aminoácidos en la proteína.

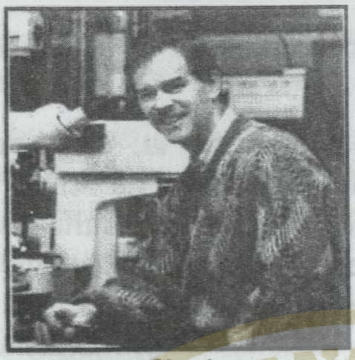
Yanofsky

1966 R. Lewontin, J. L. Hubby y H. Harris aplican la técnica de la electroforesis en gel de proteínas al estudio de la variación alozímica de las poblaciones naturales, obteniéndo las primeras estimas de la variación genética de un sinnúmero de especies.

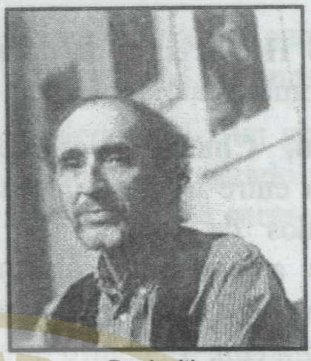
1967, Arthur Kornberg, Mehran Goulian e Robert Louis Sinsheimer sintetizan en el laboratorio el ADN de un virus.

1968 Severo Ochoa aísla la ARN polimerasa, con la que inicia la elucidación del código genético.

1968- 1969 James A. Shapiero y **Jonathan Beckwith,** aislan el primer gen de un cromosoma bacteriano.



Shapiero y Beckwith

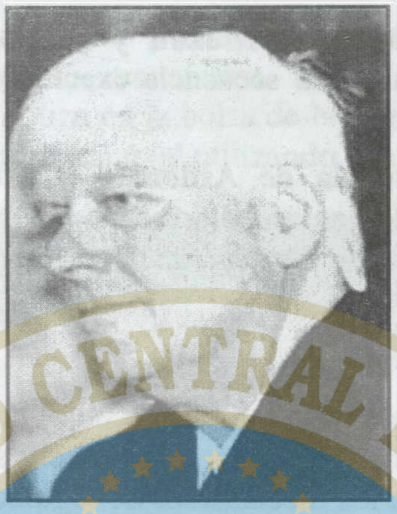


1970 el equipo de **Khoranna** realiza la primera síntesis completa de un gen, en la secuencia deseada de nucleótidos.

1970 Howard Temin y David Baltimore descubren la enzima transcriptasa reversa, conjuntamente con **Renato Dulbelcco,** compartieron en 1975 el Premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos sobre la interacción entre virus tumoral y el material genético de la célula.

Howard Temin 1934-1994 David Baltimore 1938

1970 Hamilton O. Smith descubre los sitios específicos donde actúan las enzimas de restricción, que sirve para cortar al ADN.



Hamilton O. Smith 1931-

1972-1973 los americanos **Paul Berg, Stanley Cohen** y **Herbert Boyer** hacen experiencias sobre la modificación de los caracteres genéticos hereditarios de un virus y realizan la separación de células con genes **defectuosos en la Universidad de Maryland, USA, además inventaron la** tecnología del ADN recombinante (ADNr) *in vitro, dando* inicio a la **Ingeniería genética.**

Berg 1926- ,

Cohen 1922-

Boyer 1936-

- **1975, W. Gilbert, A. Maxon y F. Sanger** crearon dos técnicas para determinar la secuencia exacta de las bases para la fabricación de un gen.

- **1975** la conferencia de **Asilomar** (California) evalúa los riesgos biológicos de las tecnologías de ADN recombinante, y aprueba una moratoria de los experimentos con estas tecnologías.

- **1975** se obtienen por primera vez los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales.

- **1976** científicos del Instituto de Tecnología de Massachussets, USA, anuncian la construcción de un gen sintético funcional completo, incluyendo los mecanismos de regulación.

- **1976** se funda en Estados Unidos **Genentech**, la primera empresa de ingeniería genética.

- **1977 Walter Gilbert** y **AM. Maxam** desarrollan una técnica de secuenciación del ADN de las bacterias que acelera la clonación (reproducción de organismos con material genético modificado), posteriormente **Gilbert** y **Frederick Sange**r publican las técnicas de secuenciación del ADN

- **1977** la Somatostatina es la primera hormona de origen humano producida por ingeniería genética al ser intoducido el gen humano en la E. Coli.

1978 se clona el gen y se produce insulina humana por Genentech, Inc. y se transforma en la primera empresa biotecnológica que cotiza en la bolsa de NY y en 1982 se produce "Eli Lilly's Humulin" comercial utilizando técnicas de ADNr.

Humulin

1978 nace en Inglaterra **Luise Brown** el primer bebe probeta, realizado por **Robert Edwards**

Noticia del nacimiento de Luise Brown

Actualmente la primera bebé probeta sigue viviendo en Inglaterra y el 4 de septiembre de 2004 se casó. En 2006 dio a luz a su primer bebé concebido de forma natural y recientemente tuvo gemelos gracias a un tratamiento de fertilización.

1978 David Botstein inicia el uso de fragmentos de restricción de polimorfismos (RFLPs) en el mapeo de genes para indicar las diferencias genéticas entre individuos.

Botstein 1942

1979-1981 M. Wigler y su grupo de trabajo descubren, clonan y caracterizan a los oncogenes celulares humanos.

Mike Wigler 1947-

1980-2000 Lee Hartwell descubrió muchos de los genes implicados en el ciclo celular utilizando levaduras, conjuntamente con **Howard Horvitz** y **Mike Hengartner** describen el mecanismo de la apoptosis (muerte celular programada).

Hartwell 1939- Howard Robert Horvitz (1947-) Michael Otmar Hengartner (1966-)

Horvitz compartió el Premio de Nobel 2002 de Medicina con **John Sulston** y **Sdyney Brenner**. Los tres realizado importantes contribuciones en el campo de la biología del desarrollo mediante el organismo de modelo Caenorhabditis elegans.

- **1980** el Tribunal Supremo de los USA, dictamina que se pueden patentar los microorganismos obtenidos mediante ingeniería genética.
- **1980 Frederick Sanger** descubre los intrones (interrupción de los genes).

Sanger (1918-) recibiendo el premio Nobel en 1980 por su trabajo en la secuencia del ADN y proteínas

1981-1982 se consiguen en el laboratorio la creación de las primeras moscas transgénicas.

1981 se realiza el primer diagnóstico prenatal de una enfermedad humana por medio del análisis del ADN.

1982 los americanos **Richard Palmiter y Ralph Brinster** obtienen el primer animal por manipulación genética, un "ratón gigante", que contiene el gen de la hormona de crecimiento humano.

Palmiter Bristner y el ratón gigante

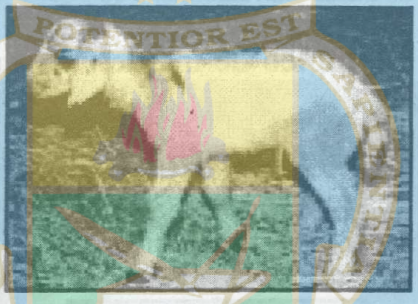
1983 Thomas Cech y Sidney Altman descubren que para conseguir la unión de fragmentos de ARN era necesario la presencia del nucleósido, componente básico del ARN, sin la necesidad de estar presente cualquier otra actividad catalítica.

Cech 1947- y Altman 1939-

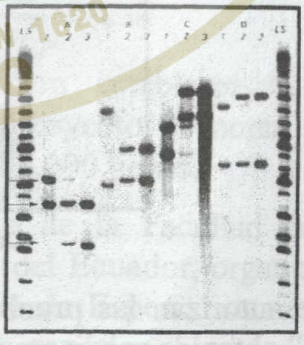
1983 J. Gusella identifica el Gen de la enfermedad de Huntington en el cromosoma 4.

1983 creación de las primeras plantas transgénicas.

1984: Primera oveja clonada por **Steen Willadsen** del British Agricultural Research Council usando células embriogénicas como donoras. Es el primer mamífero clonado por transferencia nuclear.

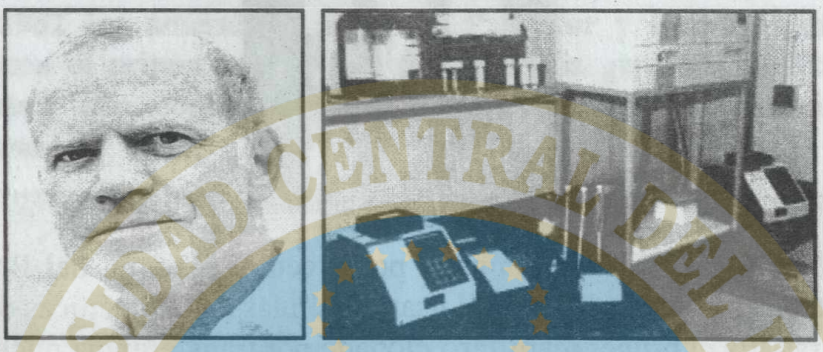


1894 Alec Jeffreys accidentalmente inventa el "ADN fingerprinting" en Leicester cuando estaba estudiando "la evolución de los genes"



Sir Alec Jeffreys

1985 Kary Mullis describe el método de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), técnica que permite reconstruir un gen completo a partir de un fragmento reproducido de ADN, este descubrimiento le valdrá posteriormente el premio nobel.



Mullis y un laboratorio de PCR

1985 se inicia el empleo de interferones en el tratamiento de enfermedades víricas.

1985 Walter Gilbert propone la realización del proyecto genoma humano a nivel mundial y **Charles DeLisi** del Departamento de Energía (DOE) lo organiza.

DeLisi

1986 se autorizan las pruebas clínicas de la vacuna contra la hepatitis "B" obtenida mediante ingeniería genética.

1986 Lleroy Hood desarrolla el secuenciador automático de genes.

1987 son liberadas por primera vez bacterias genéticamente alteradas, en la tentativa de evitar daños causados por congelamiento en una plantación de moras en Brentwood, USA.

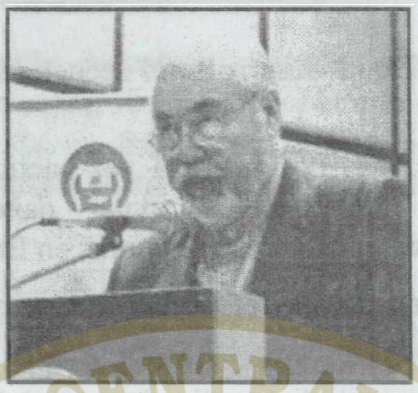
1987 comercialización del primer anticuerpo monoclonal de uso terapéutico.

1987 Según un estudio realizado por el **ECLAM** (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) en las capitales de varios países latinoamericanos, en Quito Ecuador se encuentra una de las tasas más altas del mundo de "microtia" (oreja pequeña) del mundo 17,4 por 10000, mientras que en el resto de América Latina es de 3,2 por 10000 recién nacidos vivos.

Microtia

1987 propuesta comercial para establecer la secuencia completa del genoma humano (proyecto Genoma Humano), compuesto aproximadamente por 100.000 genes.

1987 Rodrigo Yépez Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, organiza y dirige la primera promoción del Postgrado de Especialistas en Ciencias Básicas Biomédicas con mención en **genética.**



Rodrigo Yépez Miño

1988 Mario Capecchi de la Universidad de Utah desarrolla un método para realizar mutaciones dirigidas en ratón. Se obtiene el primer **ratón "knockout"** que ayuda a descifrar la función de distintos genes.

Mario Capecchi 1937

1988 científicos de la Universidad de Harvard, USA, **patentan a "Myc Mice"**, un ratón poseedor de un gen humano que causa predisposición al cáncer.

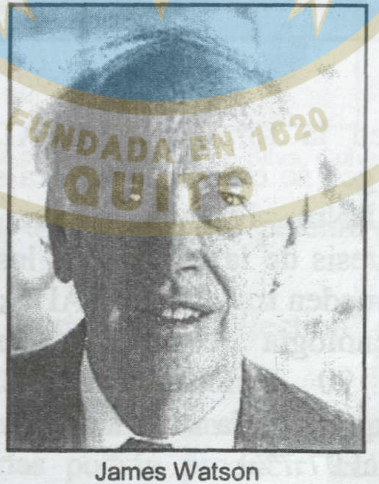
1989 comercialización de las primeras máquinas automáticas de secuenciación del ADN.

1989 David Dunlap y **Carlos Bustamante**, de la Universidad

de Nuevo México USA, consiguen desenrollar y fotografiar un filamento de ADN, cuya imagen coincide con una proyectada teóricamente en 1961.

Dunlap y Bustamante

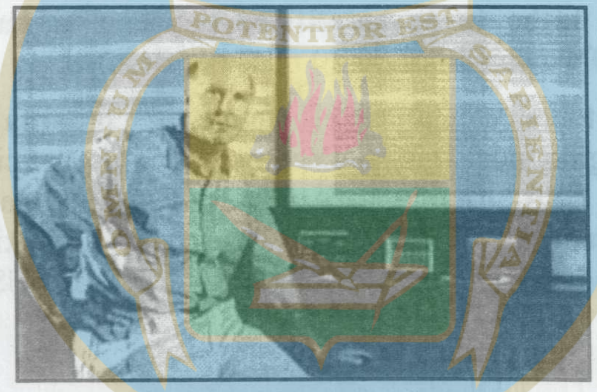
- **1990** en Idaho USA, científicos obtienen la muestra más antigua de ADN de un árbol de 20 millones de años.
- **1990** octubre comienza el **Proyecto Genoma Humano** (HUGO) dirigido por **James Watson,** con la participación de científicos de USA, Alemania, Australia, Brasil, Canadá, Corea, Dinamarca, Francia, Holanda, Israel, Italia, Japón, México, Rusia, Suecia, con un presupuesto de tres billones de dólares USA.



James Watson

Objetivos del proyecto Genoma:
•Completar un mapa físico del genoma de modo de tener hitos de referencia a lo largo de cada cromosoma.
•Desarrollar métodos para ubicar genes conocidos en los cromosomas.
•Desarrollar métodos de secuenciamiento rápidos y eficientes
•Desarrollar áreas como la robótica
•desarrollar herramientas de bases de datos y softwares adecuados para manejar e interpretar los datos del genoma.
•Formar recursos humanos
•Explorar las implicancias éticas, legales y sociales de la investigación genómica.

1990 Venter propone patentar secuencias al azar de ADN, además describe un nuevo método para secuenciar genes *"Expressed sequences tags ESTs"*.



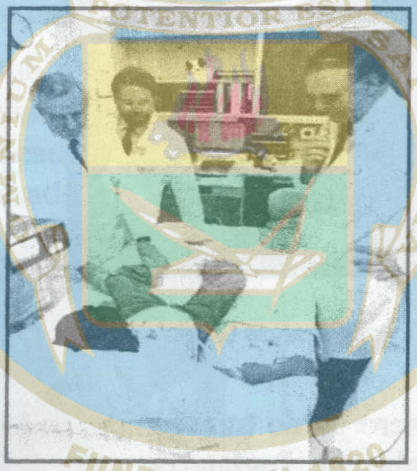
Craig Venter

El EST, se basa en la formación del ADN complementario (ADNc), cuando un gen se expresa, su única sucesión de bases se transcribe hacia ARNm. Estas moléculas que sirven como plantillas para la síntesis de la proteína de los tejidos en los que ellos se encuentran pueden traducirse en ADNc. El ESTs mostró la exactitud de la tecnología de la secuenciación automatizada. Comparando unos 90 fósforos entre ESTs y genes ya secuenciados, la máquina de la secuenciación (Biosystems 373A) tenía una exactitud del 97.7%.

1990 investigadores británicos anuncian el descubrimiento del gen determinante del sexo.

1990 Lap-Chee Tsui, Michael Collins y **John Riordan** encontraron el gen cuyas mutaciones alélicas son las responsables principales de la fibrosis quística.

1990 El Equipo del "NIH", USA, liderado por **French Anderson, Kenneth Culver** y **Michael Blaese**, realizan el primer implante genético en humanos, se trata a Ashanti DiSilva, una niña de años quien padece ADA (deficiencia de adenosine deaminase), se inserta un gen normal de en las células T de la niña y re-introducen las células T en su circulación, corrigiendo después de dos meses la recuperación del 25% de la función del sistema inmune.



Anderson, la paciente Ashanti de Silva, Culver y Blease

1991 NIH de los USA solicita la patente para 2800 genes de Colombia.

1992 "American Type Culture Collection" solicita 1094 patentes celulares.

1991 nace "Herman", en Holanda, el primer toro transgénico del mundo cuyas crías podrán producir leche enriquecida con

lactoferrina.

- **1992** científicos de Australia modifican en el laboratorio, la bioquímica de ovejas haciendo que los folículos de los animales secreten repelentes contra moscas y otros tipos de insectos.

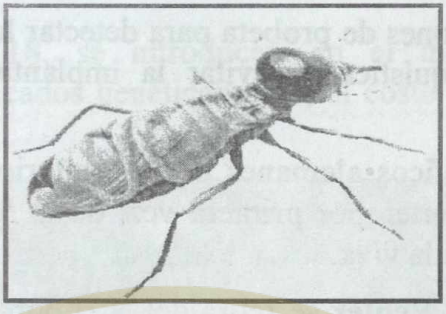
- **1992** renuncia **Watson** a la direccion del proyecto HUGO por desacuerdos con NIH en patentes de secuencias y asume la conducción del proyecto **Francis Collins.**

Francis Collins

- **1992** Nace el primero cerdo transgénico, en los laboratorios de la Universidad de Cambridge, Inglaterra

- **1992** se establecen regulaciones en USA y la Comunidad Europea para organismos modificados genéticamente.

- **1992** el equipo del americano **Robert de Salles** identifica una molécula de ADN de 40 millones de años, extraída de un fósil de un ancestro de la termita (cupim); es la secuencia mas antigua aislada



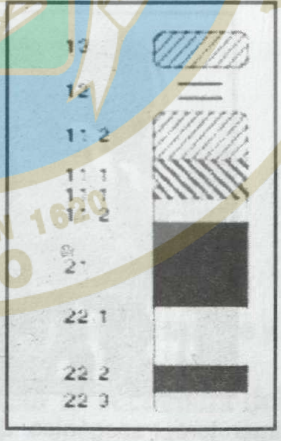
termita

1992 El equipo de **Craig Venter,** aísla de una sola vez 2.375 genes humanos.

1992 El americano **Eduardo de Robertis** anuncia el descubrimiento de los genes que controlan la formación de la columna vertebral; de los 38 genes que intervienen en el desarrollo del embrión humano, 26 ya fueron aislados.

1992 Son publicados los primeros mapas completos de dos cromosomas humanos el sexual "Y" y el 21, construidos, por el Instituto Whitehead de Cambridge, USA, y por un equipo internacional liderado por el francés **Daniel Cohen**

Cohen



Idiograma del cromosoma 21 humano

1992 se publica un trabajo de un equipo anglo-americano que

investigó embriones de probeta para detectar la presencia del gene de la fibrosis quística, y evitar la implantación de embriones defectuosos.

- **1992** científicos alemanes del laboratorio de investigaciones de la IBM advierten por primera vez, de la fuga de partes de un virus de una célula viva.

- **1993 Craig Venter** se retira del NIH por falta de fondos para sus nuevas técnicas y preside "The Institute for Genome Research" (TIGR), que posteriormente secuencia el genoma de la *Haemophilus influenzae.*

- **1993** científicos de la Universidad de New York, USA, identifican el gen que fabrica la proteína que permite el contacto del ovocito con el espermatozoide.

- **1993 Hall** y **Stillman** de la Universidad de Washington realizan clonación por separación de blastómeras con 17 embriones humanos anormales.

- **1994** se autoriza en Holanda la reproducción del primer toro transgénico.

Herman, el primer toro transgénico del mundo, fue desarrollado por la empresa GenPharm International en 1990. Este animal poseía el gen para la lactoferrina humana (HLF), una proteína de importancia terapéutica para la salud humana. Este gen fue transmitido a su descendencia, obteniéndose en 1994 las primeras vacas transgénicas que producían HLF en su leche. Imagen tomada de: http://www.txtwriter.com/backgrounders/Genetech/GEpage04.html

1994 mayo 18, se introducen en el mercado Tomates "FlvrSavr", modificados genéticamente, el costo fue de USD 525 millones

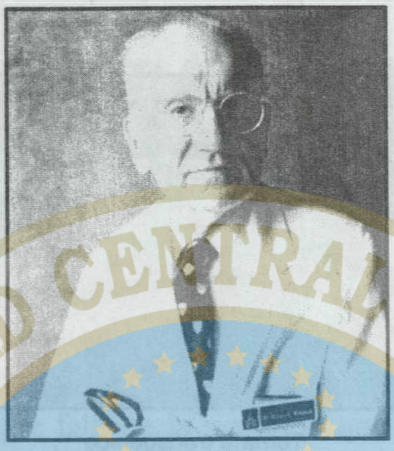
Tomate transgénico

1995 Venter y William Haseltine publican la secuencia completa del *Haemophilus influenzae* (1600 genes) y del Mycoplasma genitalium.

Haseltine presidente de la Fundación de Ciencias Médicas y Artes

1996 por primera vez se completa la secuencia del genoma de un organismo eucariótico, la levadura "Saccharomyces cerevisiae". Por otra parte, el catálogo de genes humanos que **Victor McKusick,** de la Universidad John Hopkins actualizan cada semana contiene ya más de cinco mil genes conocidos. El

proyecto Genoma, avanza a buen ritmo. McKusick es considerado como el padre de la genética clínica médica



McKusick 1921-2008

1996 se obtiene el primer mamífero clónico (la oveja Dolly) obtenido a partir de células mamarias diferenciadas.

Dolly

Ian Wilmut
en una visita realizada al Ecuador en el 2003 junto a él Ramiro López

1996 se desarrolla por parte del Departamento de Bioquímica de Stanford y Affymetrix el **GeneChip®**, un microchip de silicio

que contiene miles de genes individuales que pueden ser analizados simultáneamente.

Gene Chip

- **1997** se separa **Venter** del TIGR y vende por 9 millones USD las acciones de "Human Genome Science"
- **1997** el Centro de investigación de enfermedades hereditarias NIH, de John Hppkins USA señala que tienen secuenciados los siguientes genes aislados por clonación posicional Fibrosis Quistica, Marfan, Alzheimer, Distrofia Muscular de Duchenne, Neurofibromatosis, Waardernburg.
- **1997** La **UNESCO** aprueba la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.
- **1997**: Se completa el genoma de E. coli.
- **1997** Infigen, Inc. produce Gene, la primera vaca clonada a partir de una célula fetal. Más tarde lograrían exitos con cerdos clonados.

Vaca y cerdos clonados

- **1997** Investigadores de la Escuela de Medicina de Hawaii producen "**Cumulina,**" el primer ratón clonado a partir de células adulto en el laboratorio de Ryozo Yanagimachi

Cumulina en la portada de Nature en julio de 1997

- **1997** se crea el primer cromosoma humano artificial por científicos de Athersys en Cleveland, usando una combinación de AND natural y sintético para crear un "cassete genético" para ser usado en la terapia génica.

Cromosoma artificial

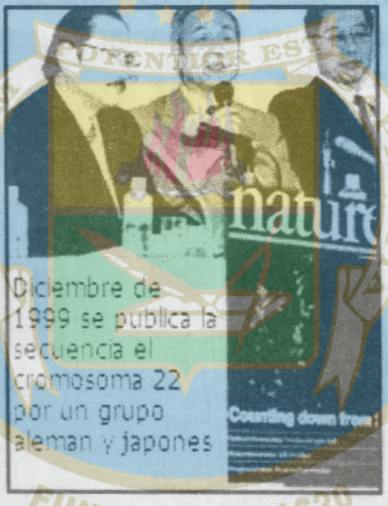
- **1998 Venter** se asocia con "Perkin-Elmer Bio systems" y obtiene 200 millones mas de USD para su trabajo y obtiene 30 millones USD anuales para secuenciar el genoma humano en tres años = **"Celera Genomics".**

BIOINFORMÁTICA Celera Genomics posee 800 supercomputadores

- **1998** Genzyme Transgenics Corporation y Tufts University producen a **Mira**, la primera cabra clonada a partir de células embrionarias.

Cabra clonada

- **1999** diciembre, se publica que el primer cromosoma humano en ser secuenciado totalmente, es el "22".



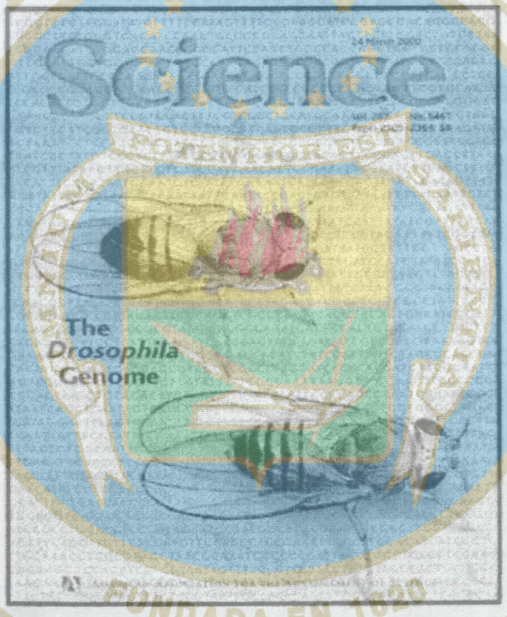
- **1999** "Incyte Genomics" patentó 500 genes y presentó 7000 más para trámite.
- **1999** "Myriad Genetics" patentó los genes BRCA1 y BRCA2 causantes del cáncer de mama.
- **1999** "Human Genome Sciences" patentó 100 genes.
- **2000** El Ministerio de Salud Pública del Ecuador a través del

Instituto Nacional de Ciencia y Tecnología (ICT) inicia un programa nacional de detección prenatal de anomalías genéticas mediante la cuantificación de Alfa Feto proteína en mujeres embarazadas.

2000 enero Celera señala que tiene el 90% del Genoma Humano secuenciado

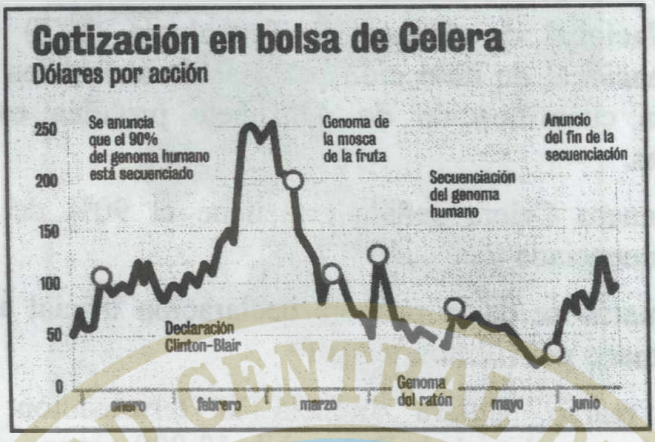
2000 marzo se da la primera declaración oficial acerca del genoma humano por Clinton y Blair

2000 marzo, Celera anuncia la terminación de la secuenciación completa de la Drosophila 13,000 genes.



Portada de Science que anuncia el genoma de la Mosca de la Fruta

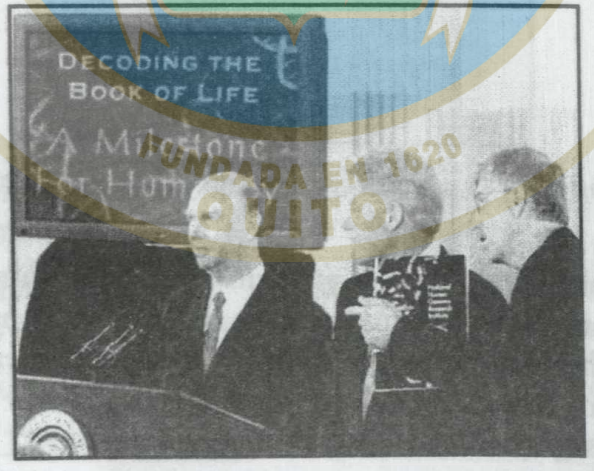
2000 Junio, se produce el anuncio oficial del primer borrador del genoma humano y se señala que es un trabajo "conjunto" entre esfuerzos gubernamentales y privados con la secuenciación de todo el genoma humano de unos 30,000 genes y 3 mil millones de pares de bases (pb).



Tomado de revista Cambio No. 367 del 2000

2000 el catalogo de **Victor Mckusik** señala que existen 8500 síndromes monogénicos descritos clínicamente y con patrón de herencia especificado, se descifran los cromosomas 5, 16, 19 y 21.

2000 junio 26, el presidente de los USA, **Bill Clinton**, el Pri-Primer ministro británico, **Tony Blair** (vía satélite), el presidente de Celera Genomics, **Craig Venter** y el director del proyecto del genoma humano, **Francis Collins**, anuncian la terminación de la secuencia del genoma humano.

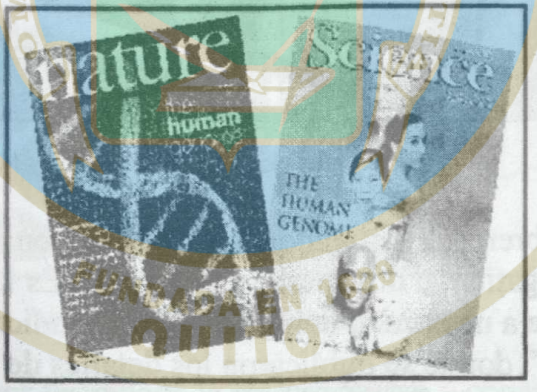


Venter, Presidente Clinton y Collins

- **2000** diciembre, se presentó la secuencia del genoma del primer vegetal "*Arabidopsis thaliana*".

Arabidopsis thaliana

- **2001** enero se termina la secuencia de los genes del arroz "*Orizae sativa*".
- **2001** febrero se publica la secuencia completa del genoma humano por "Human Genome Sequencing Consortium (Nature) y Celera Genomics (Science)"



Nature (2/15/01) , Science (2/16/01)

- **2001** abril en el Ecuador según publicación del Registro Oficial No. 313 por decreto del Ministro de Salud Pública, se crea el **Comité Nacional Ecuatoriano del Genoma Humano y los Derechos Humanos.**

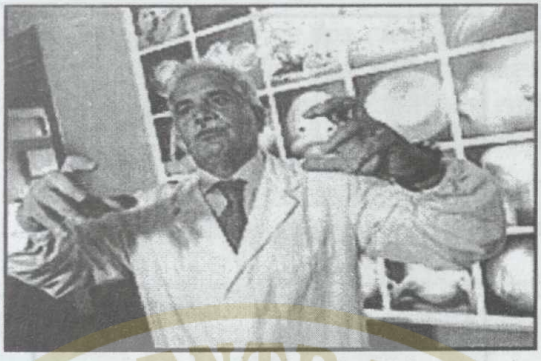
2002, se termina la secuenciación completa del ratón 30,000 genes.

2002 enero La compañía biofarmacéutica PPL Therapeutics, los mismos que produjeron la primera oveja clonada, anunciaron un nuevo avance hacia el uso de órganos animales en transplantes en seres humanos.
Se trata de una camada de cinco cerditas clonadas, los primeros animales clonados que no tienen el gen que causa el rechazo de los órganos en el tejido humano.

Cerditas clonadas Noel, Angel, Star, Joy y Mary

2002 febrero, investigadores de Texas clonaron a una gata, y crearon una gatita de dos meses llamada Cc. Es la primera vez que alguien clona a un animal doméstico, según indicó la revista científica "Nature", donde se publicaron los detalles de esta clonación.

2002 abril la prensa señala que según declaraciones de **Severino Antinori** que hay una mujer embarazada de un embrión clonado de 8 ¿semanas?.

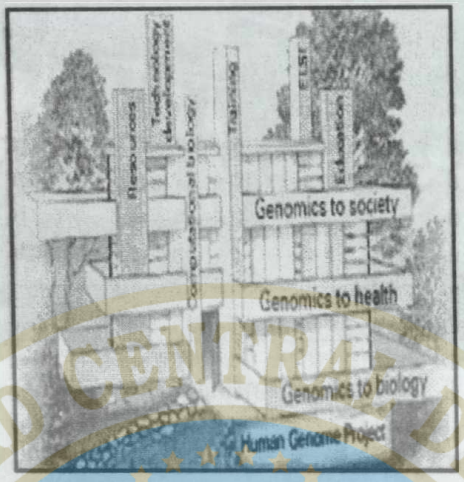


Antinori

- **2002** Venter deja Celera Genomics
- **2003** febrero 14, muere Dolly a la edad de seis años con signos de envejecimiento prematuro
- **2003** abril, se obtiene la secuencia completa del genóma humano. Primeros experimentos de clonación terapéutica con células humanas.

Fuente: www.cibertol.com/humor2.htm

- **2003** se da por terminada la era **genómica** y ccomienza la **proteómica, cuya función es describir y conocer la función de las proteínas (clave para entender y tratar las enfermedades).** "Al entender a las proteínas, los científicos consideran que podrán resolver los mecanismos bioquímicos básicos fundamentales de las enfermedades y la salud."



El futuro de la genómica http//www.genome.gov/

El Futuro

".....Las implicaciones de haber terminado con la decodificación del genoma humano son tan grandes, que es posible que en el momento actual no podamos siquiera imaginar todas las aplicaciones del descubrimiento sobre la práctica médica y la vida cotidiana en general.

Es posible imaginar que los defectos genéticos que dan origen a muchas de las enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes o la hipertensión puedan ser identificados y corregidos. Se abre también la posibilidad de seleccionar las características de la progenie o de inducir, mediante modificación de los genes originales, respuestas diferentes a las normales ante eventos como la infección por microorganismos. De esta manera, el conferir inmunidad ante ciertas infecciones es otra aplicación posible del conocimiento en detalle del genoma humano.

Sin embargo, la tarea por delante es extensa y nada fácil. Es más, puede ser aún más larga que el camino ya recorrido si se tiene en cuenta que lo que resta es leer, entender e interpretar, la enciclopedia a la que hemos venido haciendo referencia.

Es por ello que el público en general debe entender que los beneficios esperados podrán verse sólo en el transcurso de los próximos años (algunos expertos han calculado que podría a partir del año 2015) y por ende no es posible en la actualidad ni el futuro inmediato acudir a la consulta médica pretendiendo que el profesional sea capaz de predecir qué enfermedades puede una persona desarrollar en el futuro.

Como acertadamente lo definió uno de los científicos participantes en la rueda de prensa llevada a cabo en la Casa Blanca luego del anuncio del Presidente Clinton, este hallazgo es tan sólo "el fin del comienzo" en el largo camino hacia comprender el complejo funcionamiento del cuerpo humano....."

Tomado de www.saludhoy.com/articulo/f1sh0204.jpg

Resolución de designación del Día Nacional de ADN por el Congreso de los Estados Unidos

RESOLUCIÓN CONCURRENTE

Designación de abril de 2003 como "Mes del Genoma Humano" y 25 de abril de 2003, como "Día de ADN"

108th CONGRESS

1st Session

Considerando que el 25 de abril 2003, marcará el 50 aniversario de la ***descripción de la estructura de la doble hélice del ADN por James D. Watson y Francis HC Crick, considerado por muchos como uno de los descubrimientos científicos más importantes del siglo 20;***

- Considerando que, en abril de 2003, el Consorcio Internacional de Secuenciación del Genoma Humano Consorcio completó la secuencia del genoma humano y publicó en bases de datos públicas, y se completaron todos los objetivos originales del Proyecto del Genoma Humano;
- Considerando que, en abril de 2003, la Comisión Nacional del Genoma Humano del Instituto de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud del Departamento de Salud y Servicios Humanos dará a conocer un nuevo plan para el futuro de la investigación genómica;
- Considerando que, abril de 2003 marca 50 años del descubrimiento del ADN durante el cual los científicos en los Estados Unidos y muchos otros países, impulsado por la curiosidad y armados con ingenio, lograron descifrar los misterios de la herencia humana de la vinculación de una generación a otra y descifrado el código genético;
- Considerando que, la comprensión de ADN y el genoma humano ya ha impulsado notables avances científicos, médicos y económicos, y
- Considerando que, la comprensión de ADN y el genoma humano representan una gran promesa para mejorar la salud y el bienestar de todos los estadounidenses:
- Ahora, por lo tanto, se resuelve por el Senado (la Cámara de Represen-

tantes), que el Congreso designa:

1. -a abril de 2003 como «Mes del Genoma Humano", a fin de reconocer y celebrar el 50 aniversario de la descripción de la estructura del ADN, la conclusión esencial de la secuencia del genoma humano y el desarrollo de un plan de el futuro de la genómica;
2. designa al 25 de abril 2003, como "Día de ADN", en celebración del 50 aniversario de la publicación de la descripción de la estructura del ADN el 25 de abril de 1953, y
3. recomienda que las escuelas, museos, organizaciones culturales y otras instituciones educativas de todo el país reconozcan el mes y el día del Genoma Humano y del ADN y llevar a cabo actividades apropiadas centradas en la genómica humana, utilizando la información y los materiales proporcionados a través de Instituto Nacional del Genoma Humano y de otras entidades.

Aprobado por el Senado febrero 27, 2003.
DOY FE Secretario.

2003 Investigadores en Trans Ova Genetics and Advanced Cell Technologies producen el primer "bantengs" (una especie en peligro de extinsión) clonado a partir de células de adulto. Estos fueron introducidos en vacas. El dador genético había muerto 23 años atrás y células de su piel habían sido preservadas congeladas por el Zoológico de San Diego como parte del "Frozen Zoo" del Centro de San Diego para reproducir especies en peligro de extinción.

Bantengs clonado

2003: Investigadores de la University of Idaho producen a "Idaho Gem," la primera **mula clonada** a partir de un feto de mula.

Mula clonada nació en mayo del 2003

2003 Investigadores del Italy's Consortium for Zootechnical Improvement producen "Prometea," el primer **caballo clonado** a partir de células adultas de su propia madre.

Un equipo de científicos italianos creó el primer caballo clonado.

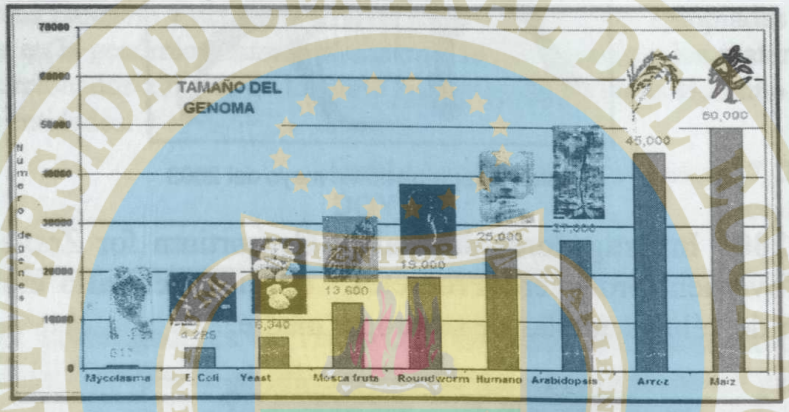
2003 Investigadores del Texas A&M University y ViaGen Inc. producen a "Dewey," el primer **ciervo** (*Odocoileus virginianus)* clonadas a partir células adultas.

2003: Investigadores del Audubon Center for Research of Endangered Species producen **"Ditteaux,"** el primer gato montés africano clonado (*Felis silvestris*) a partir de células adultas.

2004 junio, Brasil crea el primer banco de ADN destinado para el registro y preservación de muestras genéticas de plantas en peligro de extinción.

2004 septiembre Se completa la secuencia del cromosoma 5.

2004 octubre El consorcio internacional de secuenciación del genoma humano, estima que el número de genes del hombre es de 20.000 a 25.000.



Tamaño relativo de varios genomas es una sorpresa

2004 diciembre, la empresa *"Genetic Savings and Clone"*, aseguró haber vendido el primer gato clonado por encargo a partir del ADN de una mascota, se trata de **Little Nicky**, un gato de nueve semanas que fue adquirido en el estado de Texas por US$50.000.

Little Nicky

2005 abril 13, La IBM y la revista National Geographic presentaron el proyecto "GENOGRAFICO", que se basa en el estudio comparativo de los genes de diez poblaciones autóctonas alrededor del mundo, el examen de 12 patrones de ADN revelará la clave genética de la humanidad que se ha mantenido sin cambios por cientos de generaciones.

El estudio permitirá responder a varias interrogantes sobre el origen africano de los primeros emigrantes, la colonización americana desde Asia y el desplazamiento de los europeos en el Atlántico norte. A un costo de US$ 40 millones, el proyecto requerirá de cinco años de investigaciones.

"Esto se puede convertir en la mayor base de datos genética creada por la humanidad" Dr. Spencer Wells

- El proyecto Genográfico tiene tres componentes clave:
- Trabajo de campo: la recolección de muestras de ADN de pueblos indígenas y el trabajo de investigación de campo con este tipo de poblaciones son una de las claves del proyecto. Las muestras de sangre de poblaciones indígenas, cuyo ADN contiene datos que han permanecido relativamente inalterados durante cientos de generaciones, son indicadores fiables de patrones migratorios antiguos. Spencer Wells y un consorcio de científicos de instituciones internacionales se encargarán de la recolección de datos y el trabajo de laboratorio. Un consejo asesor internacional supervisará la selección de poblaciones indígenas y el seguimiento estricto de protocolos de investigación determinados.
- Participación pública y de campaña de concienciación: los ciudadanos de todo el mundo pueden participar comprando un "kit de participación" por 99,95 dólares y enviando sus propias muestras de células (del interior de la boca). Ello les permite hacer un seguimiento de todo el proyecto y de su propia historia migratoria. Estos resultados personales se almacenarán de forma segura y anónima para asegurar la privacidad de los participantes. National Geographic e IBM informarán periódicamente a la comunidad científica sobre los progresos de la investigación a través de un sitio en Internet y otros medios de

los que dispone National Geographic en todo el mundo. Un programa de televisión, "En Busca de Adán", será emitido en Estados Unidos y por todo el mundo a través de National Geographic Channel".

- El legado del proyecto Genographic: los recursos obtenidos por la venta de los kits de participación servirán para financiar el futuro trabajo de campo y para apoyar proyectos de preservación cultural y soporte a la educación entre las poblaciones indígenas que hayan participado.
- *"Esto se puede convertir en la mayor base de datos genética creada por la humanidad" Dr. Spencer Wells*

2005 agosto 3, es presentado Snuppy, el primer perro clonado a partir de células adultas mediante transferencia nuclear de células somáticas. Con esta tecnología Snuppy se une a Dolly la oveja, CC el gato y Ralph la rata, en la nueva fauna de seres producidos artificialmente.

Snuppy con su padre

2005 septiembre 9, se anuncia que expertos británicos podrán clonar embriones humanos usando genes de dos madres con el propósito de evitar que las madres transmitan a sus hijos enfermedades mitocondriales.

2005 octubre 19, por primera vez en la historia fue inaugurado un banco internacional de células madre en Corea del Sur, para contribuir en la investigación de enfermedades incurables: SIDA,

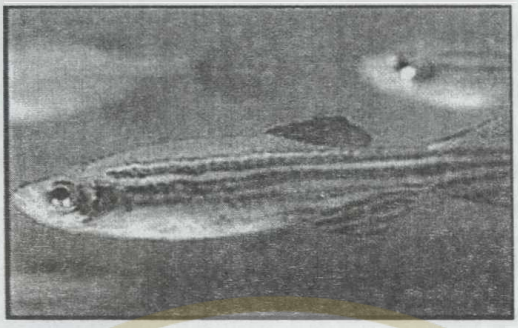
Parkinson, diabetes.

2005 octubre 17, **Robert Lanza** y cols. del Advanced Cell Technology, de EEUU, afirman que lograron crear células madre sin destruir al embrión del cual se las obtuvieron; logrando en 47 intentos, desarrollar 29 fetos de ratón.

2005 noviembre 2, un estudio que investigaba genes en China determinó que 1,5 millones de habitantes de ese país tienen un antepasado en común. Todos serían descendientes directos de Giocangga, el abuelo del emperador Nurhaci, quien fundó la dinastía Qing.

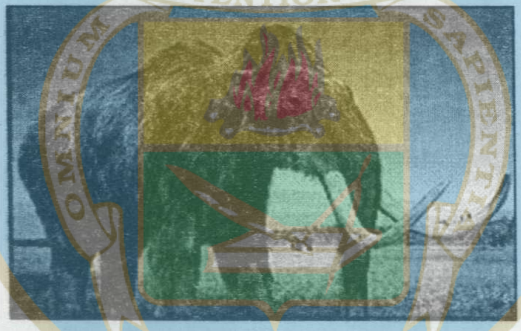
Giocangga era el abuelo del emperador Nurhaci, fundador de la dinastía Qing.

2005 diciembre 17, gracias al gen **SLC24A5** del pez cebra, científicos estadounidenses creen haber resuelto el misterio del color de la piel humana. La mayor parte de los humanos portan la misma versión del gene **SLC24A5**, pero aquellos con ancestros europeos tienen una variante con una mutación, produciendo melanosomas, más pequeños y menos pigmentados. Los resultados indican que el gen controla hasta un 38% de la pigmentación en una población mixta.



Pez cebra

2005 diciembre 19, **Michael Horfreiter**, del Instituto Max Plack de Antropología Evolutiva en Alemania, logró armar las 5.000 letras del ADN mitocondrial, del extinto mamut lanudo y el 7 de julio de 2006, se logró determinar el color del pelaje gracias a la secuenciación del gen Mc1r.



El mamut fue pariente más cercano del elefante asiático y no del africano.

En los humanos, una actividad reducida del gen Mc1r genera cabello pelirrojo, mientras que en los perros, ratones y caballos, produce pelo de color amarillo.

2006: agosto 8, se clona a "Scamper" , un caballo campeón de Carreras de Barriles por la compañía de clonación ViaGen.

2006 marzo 15, investigadores británicos proponen la creación del **"Biobanco"** el mayor estudio que se ha realizado sobre las causas genéticas y ambientales de las enfermedades, el "Biobanco" intenta obtener muestras de ADN de personas de 40 a 69 años y

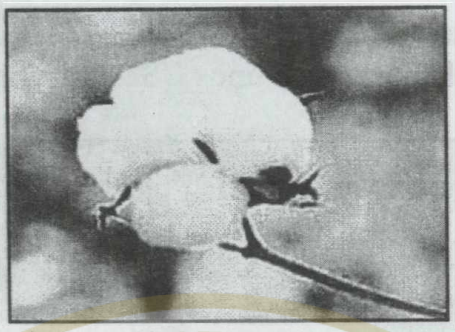
mantener un registro de su salud. El banco está ubicado en Manchester, y se calcula que cuesta unos US$ 100 millones.

El proyecto reunirá datos de 500.000 personas.

2006 junio 6, científicos lograron recuperar el ADN humano de una muela procedente de restos fósiles de un niño de entre 10 y 12 años de edad hallados en la gruta de Scladina, en Bélgica, procedente de ***un Hombre de Neanderthal*** que vivió hace 100.000 años. Los expertos decodificaron la secuencia de 123 "letras" de ADN mitocondrial.

Mandíbula del hombre de Neandertal

2006 julio 25, se demuestra el fracaso transgénico del **algodón Bt** introducido al mercado en 1996, cayó víctima de otros tipos de gusanos, lo cual llevó a los cultivadores de la planta a usar pesticidas, casi en la misma cantidad que él no transgénicos.



Algodón Bt

2006 agosto 16, **Shinya Yamanaka** y su equipo de científicos japonés creó una "célula madre pluripotencial inducida", a partir de la piel de un ratón y que podría ser usada para la regeneración de tejidos.

2006 septiembre 24, en los EEUU, se comercializan por la firma biotecnológica Allerca gatos hipo alérgicos a US$ 3.950, se trata de un proceso natural de variación genética en el ADN del gato

Gatitos hipoalérgicos

2006 octubre 2, un equipo de científicos de la Universidad de Pittsburgh creó dos ratones a partir de una célula madura de sangre. Esta célula se caracterizaba por su incapacidad de reproducir otras células más que la de su propio tipo

2007 enero 1, mujeres con daño en el gen PALB2 tienen el doble de riesgo de tener cáncer de seno, que no estaba causada por los genes BRCA1 o BRCA2.

2007 enero 15, un equipo de científicos del Instituto Roslin, desarrolló gallinas modificadas genéticamente que pueden poner huevos con proteínas necesarias para fabricar fármacos anticancerígenos.

Gallinas transgénicas ISA Brrown, con genes humanos.

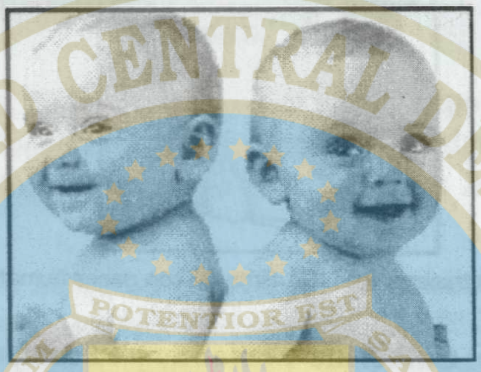
2007 enero 16, Catherine Verfaillie y su equipo de la Universidad de Minnesota, lograron reconstruir sistemas inmunes devastados por la radiación y las médulas en ratones, así como crear nuevas neuronas y células hepáticas.

2007 marzo 6, los EEUU aprueban un plan de la empresa Ventria Bioscience, para cultivar las primeras plantas de arroz modificadas genéticamente para producir proteínas humanas (genes que se encuentran en la leche materna), para combatir la diarrea y otras enfermedades.

Arroz transgénico

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
BIBLIOTECA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

2007 marzo 27, se descubre una pareja de gemelos que son idénticos por el lado materno pero comparten únicamente la mitad de los genes aportados por el padre. Los gemelos **semi idénticos** son el resultado de la fusión de dos espermatozoides con un único óvocito y cada espermatozoide ha aportado genes a cada niño, explican los científicos, que destacan que se trata de una forma de gemelos inédita.



Gemelos semi idénticos

Los investigadores estudiaron la estructura genética de los dos hermanos porque uno de ellos, que nació con ambigüedad genital, resultó ser hermafrodita al contar tanto con tejido ovárico como testicular, mientras que el otro era anatómicamente un varón.

2007, marzo 23, científicos japoneses y australianos utilizando una técnica denominada RNA Interference (RNAi), para reemplazar genes en las plantas, crean la rosa azul.

Rosa azul

2007 abril 4, la empresa canadiense, Sembiosys, anunció que tiene previsto poner en el mercado, para el 2010, insulina producida por plantas transgénicas con el gen humano.

Carthamus tinctorius, se cultiva en Chile, Canadá y EE.UU

2007 mayo 1, un equipo ingles del Hospital Oftalmológico de Moorfields, Gran Bretaña, realizó por primera vez una cirugía (terapia génica) practicada para corregir un desorden visual por un gen defectuoso (**RPE65**) que impide el funcionamiento de las células en la retina. La operación se realizó con copias de este gen en sólo uno de sus ojos.

2007 Junio 14, Un equipo del Instituto Broad y la Universidad de Harvard, ha presentado la secuencia del primer genoma de un marsupial, la zarigüeya gris de rabo corto "Monodelphis domestica", (único animal de laboratorio conocido en el cual la radiación ultravioleta por sí sola puede causar melanoma)

Monodelphis

2007 julio 3, una madre canadiense que tiene una hija con síndrome de **"Turner"** ha congelado sus ovocitos para que su hija de siete años los pueda usar en el futuro. Si la niña optase por usar estos huevos y conseguir la aprobación legal, tendría un bebé que sería su medio hermano o hermana.

2007 julio 31, un equipo de investigadores de la Universidad de Oxford descubrió el gen LRRTM1, que hace que las personas sean zurdas, característico de personajes como: Miguel Angel, Rafael, Rubens, Picasso, Bach, Beethoven, Mozart, Schumann, Jimmy Hendrix, Bob Dylan, Paul McCartney, Gandhi, Winston Churchill, Reagan, Vladimir Putin, George Bush padre, Bill Clinton, Greta Garbo, Cary Grant, Chaplin, Fred Astaire y Ginger Rogers, Marilyn Monroe, entre otros.

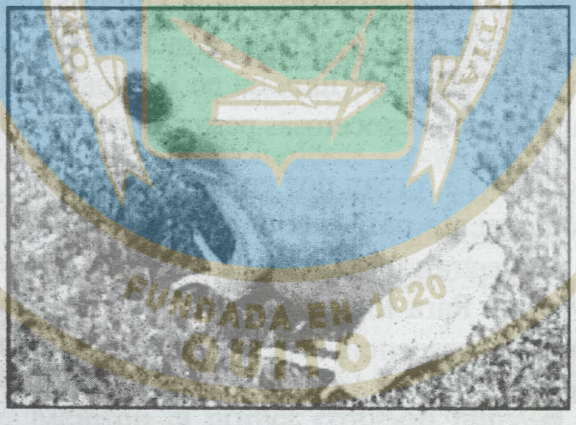
2007 agosto 19, Craig Venter anuncia que se ha secuenciado su mapa "diploide del genoma humano, el genoma publicado en el 2000 era un mapa haploide. Eran 3.000 millones de pares de bases, el que estamos haciendo ahora es de 6.000 millones de pares de bases…."

2007, septiembre 5, Biólogos de Johns Hopkins crean un ratón transgénico cuatro veces más musculoso que uno normal, lograda por mutaciones genéticas inducidas. Las características principales de estos ratones de laboratorio son: la no producción de la proteína "miostatina" a la vez que generan un exceso de otra, la "folistatina". La combinación de ambos factores hace que los roedores tengan un aumento del 117% en el tamaño de cada una de sus fibras musculares y que el aumento total de su corpulencia sea de hasta un 73%.

Ratón transgénico

Septiembre 24, 2007 **Masayuki Sumida** y su equipo de investigación del Hiroshima University's Institute for Amphibian Biology crean una rana translúcida en la que los órganos internos son visibles a través de su piel.

Los investigadores justifican este experimento diciendo que la rana ayuda a estudiar visualmente algunas enfermedades y el efecto de algunos medicamentos sin tener que diseccionarlas.



Rana translúcida

2007 octubre 12, decodifican el genoma del gato doméstico, convirtiéndose en el séptimo mamífero (incluido el ser human) cuyos genes son identificados por completo.

Gato abisinio bautizado Cinnamon (canela).

Los genetistas del Cold Spring Harbor Laboratory pudieron identificar 20.285 genes que forman el genoma del gato. Los otros descifrados: humano, chimpancé, ratón, perro, rata y vaca.
Los gatos domésticos sufren más de 250 problemas hereditarios, de los cuales una gran cantidad son similares a patologías genéticas humanas. La decodificación del genoma del gato probablemente también se traducirá en tratamientos que permitan cuidar mejor a este animal doméstico.

2007 noviembre 11, investigadores de la Universidad de Kentucky logran crear un ratón resistente al cáncer, incluso a los más agresivos. Encontraron un gen supresor tumoral en la próstata llamado **Par-4**, este gen mata las células cancerosas pero no las normales.

2007 diciembre 13, crean dos gatos transgénicos clonados modificados genéticamente para que nazcan con la piel y los órganos fluorescentes y muestran un color rojo brillante cuando se les mira con luz ultravioleta. Para lograr este efecto se utiliza una proteína que provoca una fluorescencia rojiza en todo su organismo, incluso en sus excrementos.

El procedimiento consistió en recoger óvulos de gata, vaciar el núcleo y llenarlos en su lugar con el de un siamés turco, del que se querían obtener copias exactas. Después, se añadió la proteína de la fluorescencia y, por último, se implantaron en 11 gatas, que hicieron de madres de alquiler. De los 176 óvulos transferidos, sólo se desarrollaron tres fetos, de los cuales uno nació muerto.

Gatos fluorescentes

2008 febrero 4, un grupo de científicos de la Universidad de Newcastle crearon células de esperma humano usando células madre embrionarias femeninas.

2008 febrero 6, científicos británicos de la Universidad de Newcastle, fecundaron un embrión in vitro a partir del ADN de un hombre y dos mujeres. Para esto, realizaron un transplante de mitocondria en diez embriones anormales descartados de tratamientos de fertilidad asistida. Se retiró el núcleo y se lo implantó en otro óvocitoenucleado. Estos embriones comenzaron a desarrollarse normalmente, pero los destruyeron a los seis días.

2008 abril 2, científicos ingleses Crean los primeros embriones humanos híbridos humano-animales, estos embriones, desarrollados a partir de la inyección de material genético de células epidérmicas humanas en óvulos de vaca vaciados, sobrevivieron hasta tres días.

2008 mayo 13, investigadores de la Universidad de Cornell en Nueva York, hicieron el primer embrión humano genéticamente modificado para estudiar las células y los principios que desarrollan ciertas enfermedades. El embrión fue destruido cinco días después.

2008 mayo 20, hace más de 70 años el último tigre de Tasmania murió por descuido de sus cuidadores, al dejarlo a la intempe-

rie, en invierno. Científicos australianos de la Universidad de Melbourne han "creado" un ratón con los mismos cartílagos del tigre de Tasmania, convirtiéndose en el primer ser vivo que lleva genes de una especie extinta hace 70 años.

- **2008** octubre 10, investigadores de la Universidad de Tubinga en Baden-Wuerttemberg (Alemania) consiguieron derivar células madre adultas pluripotentes de células de testículos humanos adultos.

- **2008** noviembre 20, investigadores de los EEUU secuenciaron por primera vez el genoma de una especie extinta, el mamut lanudo, que desapareció hace unos 10.000 años.

Mamut Lanudo

- **2009** enero 30, un cachorro de labrador de 10 meses que fue clonado por una empresa californiana en Corea del Sur (por 155-000 USD) ha sido entregado a sus dueños siendo el primer caso de un "perro clonado comercialmente".

Clon de un labrador "Lancelot"

2009 febrero 13, se logra elaborar el primer borrador del genóma del Hombre de Neandertal, para esto se secuenció más de 3.000 millones de bases de ADN, tomando muestras óseas de seis hombres del Neandertal, equivale a leer el 63% de los datos genéticos del pariente prehistórico más cercano a los humanos modernos.

2009 Julio 16, se descubre el gen ApoE4 que está relacionado con el aparecimiento del Alzheimer. Varias compañías -incluidas la islandesa DeCodeME de Decode Genetics <DCGN.O>, 23andME respaldada por Google Inc <GOOG.O> y la privada Navigenics- venden test que permiten a las personas saber si heredaron la variante genética ApoE4, que aumenta en más del 50 por ciento el riesgo de desarrollar Alzheimer.

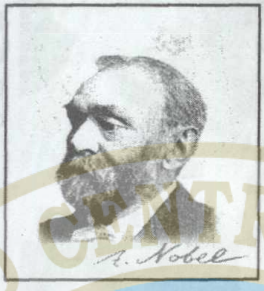
2009 septiembre, *"De la lectura a la escritura del código genético", en la que ha repasado los avances que se han producido en este campo en los últimos quince años y sus posibles implicaciones en la ciencia y en la Medicina. "Si se superan los prejuicios y el miedo a esta ciencia, la Genómica puede ayudar a conseguir agua, comida y energía sostenible"* **Craig Venter.**
Las investigaciones del científico se centran en la actualidad en la modificación genética de bacterias y microorganismos, en el desarrollo de biocombustibles a partir de algas y en los viajes por mares de todo el mundo que está realizando en el barco Sorcerer II en

busca de muestras, emulando otros viajes científicos como el realizado por Darwin. Hasta ahora, se han secuenciado 20 millones de genes que podrán servir para diseñar los organismos del futuro.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

PREMIOS NOBEL RELACIONADOS CON LA GENETICA Y LA BIOLOGIA MOLECULAR

Allfred Nobel



Albrecht Kossel

1910

Por sus trabajos sobre las sustancias albuminoides, incluyendo las nucleínas, que han contribuido al conocimiento de la química de las células.

Karl Landsteiner

1930

Por sus descubrimientos de los grupos sanguíneos de la especie humana.z

Thomas H. Morgan

1933

Por su descubrimiento sobre la función de los cromosomas como portadores de la herencia.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR ESTO OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Hermann J. Muller

1946

Por su descubrimiento de la inducción de mutaciones mediante radiación con rayos X.

Linus Carl Pauling

1954

Por sus investigaciones sobre la naturaleza de los enlaces químicos y su aplicación en la elucidación de la estructura de las sustancias complejas.
También recibió el Premio Nobel de la Paz en 1962 por su lucha contra el desarrollo de las armas nucleares.

George W. Beadle **Edward L. Tatum**

1958

Por su descubrimiento de que los genes actúan regulando sucesos químicos definidos.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

Joshua Lederberg

1958

Por sus descubrimientos relacionados con la recombinación genética y la organización del material genético en las bacterias.

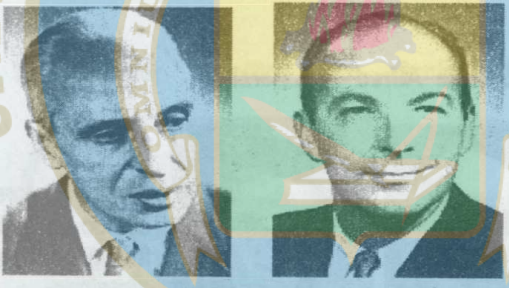
Frederick Sanger

1958

Por sus trabajos sobre la estructura de las proteínas, especialmente de la insulina.

Severo Ochoa **Arthur Kornberg**

1959



Por su descubrimiento de los mecanismos de la síntesis biológica de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico.

Peter Medawar **Frank Macfarlane Burnet**

1960

Por su descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida.

1962

J. D. Watson F.H. C. Crick M. H. F. Wilkins

Por sus descubrimientos en relación con la estructura molecular de los ácidos nucleícos y su significación para la transmisión de la información en la materia viva.

1965

Francois Jacob Jacques Monod Andre Lwoff

Por sus descubrimientos en relación con el control genético de la síntesis de enzimas y virus.

1968

Max Delbrück S. E. Luria Alfred D. Hershey

Por su interpretación del código genético y su función en la síntesis de proteínas.

1969

Max Delbrück S. E. Luria Alfred D. Hershey

Por sus descubrimientos sobre el ciclo de reproducción de los virus y el papel del material genético en las bacterias y los virus.

1972

Rodney R. Porter

Gerald M. Edelman

Nobel de Química
Por sus descubrimientos de la estructura química de los anticuerpos.

1975

Renato Dulbeco David Baltimore Howard Temin

Por sus descubrimientos en relación con la interacción entre los virus tumorales y el material genético en la célula.

1978

Werner Arber Hamilton Smith Daniel Nathans

Por su descubrimiento de las endonucleasas de restricción y su aplicación en la genética molecular.

1980

George Snell Baruj Benacerraf Jean Dausset

Por sus descubrimientos sobre las estructuras de las superficies celulares genéticamente determinadas que rigen las reacciones inmunológicas.

Paul Berg

1980

Nobel de Química
Por sus estudios fundamentales de bioquímica de los ácidos nucleícos, en particular el ADN recombinante.

Walter Gilbert **Frederick Sanger**

1980

Nobel de Química
Por sus contribuciones a la determinación de las secuencias de bases en los ácidos nucleícos.

Aaron Klug

1982

Nobel de Química
Por su desarrollo de la microscopía electrónica cristalográficas sus descubrimientos sobre la estructura de complejos de ácidos nucleícos-proteínas biológicamente importantes.

Barbara McClintock

1983

Por su descubrimiento de estructuras móviles en la masa genética.

Niels K. Jerne

1984

Por sus teorías sobre la especificidad en el desarrollo y control de los sistemas de inmunidad.

George J.F. Köhler **Cesar Milstein**

1984

Por su descubrimiento del principio que rige la producción de anticuerpos monoclonales.

Susumu Tonegawa

1987

Por su descubrimiento del fundamento genético de la formación de una rica variedad de anticuerpos.

J. Michael Bishop **Harold E. Varmus**

1989

Por sus descubrimientos sobre el origen celular de los oncogenes retrovirales.

1989

Sidney Altman

Thomas R. Cech

Nobel de Química
Por su descubrimiento de las propiedades catalíticas del ácido ribonucleíco.

1993

Richard J. Roberts

Phillip A. Sharp

Por el descubrimiento de los genes discontinuos.

1993

Kary B. Mullis

Nobel de Química
Por su invención del método de reacción en cadena de la polimerasa.

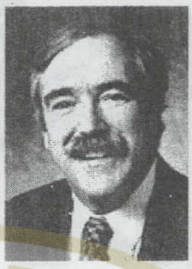
1993

Michael Smith

Nobel de Química
Por su contribución fundamental al establecimiento de la mutagénesis dirigida mediante oligonucleótidos y su desarrollo para estudios de proteínas.

1995

E. Lewis **Nüsslein-Volhard** **Erick Wieschaus**



Por sus descubrimientos sobre el control genético del desarrollo temprano del embrión.

1996

Peter C. Doherty **Rolf M. Zinkernagel**

Por sus descubrimientos sobre la respuesta inmunitaria de las células frente al ataque de organismos infecciosos.

1997

Stanley B. Prusiner

Por su descubrimiento de los Priones - un nuevo principio biológico de infección.

2001

Leland Hartwell **R. Timothy Hunt** **Paul Nurse**

Por sus descubrimientos sobre los reguladores clave del ciclo celular (ciclinas).

2002

Sydney Brenner **John Sulston** **Robert Horvitz**

Por sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de los órganos y la muerte celular programada.

2003

Sydney Brenner **John Sulston** **Robert Horvitz**

Nobel de Química
Por el descubrimiento de los canales líquidos presentes en las membranas celulares y el mecanismo de los canales iónicos.

2004

Richard Axel **Linda B. Buck**

Por haber descubierto los fundamentos genéticos del sentido del olfato"

2006

Andrew Z Fire **Craig C.Mello**

"Por haber descubierto el mecanismo fundamental para el control del flujo de la información genética interferencia del ARN

2006

Roger Kornberg

Nobel de Química
"alteraciones en la trascripción genéticas están relacionadas con el cáncer

2007

Mario Capecchi Martin Evans Oliver Smithies

Nobel de Fisiología y Medicina
"descubrimiento de los principios para introducir modificaciones específicas de genes en ratón usando células stem embrionarias"

Modificado de http://www.ucm.es/info/genetica/AVG/nobel/nobel.htm
http://www.ucm.es/info/genetica/AVG/nobel/nobel.htm
http://www.aldeaeducativa.com/aldea/Articulo.asp?WhichI=1801
http://www.nobelpreis.org/castellano/

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams, M.D. et al. Complementary DNA sequencing "expressed sequence tags" and the human genome project. Science 252, 1651-1656 (June 21, 1991).
2. Adams, M.D. et al. Initial assessment of human gene diversity and expression patterns based upon 83 million nucleotides of cDNA sequence. Nature 377 (Suppl.) 3-174. (September 28, 1995).
3. agro.uncor.edu/~mejogeve/der.html
4. anil299.tripod.com/vol_002_no_001/ papers/paper005.html
5. Baltzer, F. Theodor Boveri. Science 144, 809-815 (1964).
6. Berry, R. J. 1982. Neo-Darwinism. E. Arnold, Londres.
7. Bowler, P. J. 1983. The eclipse of Darwinism Anti-Darwinian evolution theories in the decades around 1900. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
8. Bowler, P. J. 1989. The mendelian revolution the emergence of the heredi-

tarian concepts in modern science and society. Athione, Londres.
9. callie.csci.unt.edu/RetzlaffFamilyHistory/ 1997reunion
10. 200.3harvard.edu/ faculty/green/
11. cont1.edunet4u.net/cobac2/scientist/ Landsteiner.html
12. Cummings M. Herencia Humana, Interamericana Mc Graw Hill 1995
13. davidprn.spaces.live.com/blog/cns!EB2BFB34D91...
14. Dermitzakis, E. T. et al. Numerous potentially functional but non-genic conserved sequences on human chromosome 21. Nature 420, 578-582 (December 5, 2002).
15. Dunn, L. C. 1965. A short history of genetics. McGraw-Hill, Nueva York.
16. es.geocities.com/kuarxo/ index2.htm
17. Estevez E. El Arte de Curar y Enseñar en la Audiencia de Quito. Propumed/ Publicaciones Médicas. 2002
18. Fleishmann, R.D. et al. Whole-genome random sequencing and assembly of Haemophilus influenzae Rd. Science 269, 496-512 (July 28, 1995).
19. focus.hms.harvard.edu/1996/Sep6_1996/ images/Beckwith.JPG
20. Gardner, E. J. 1972. History of biology. 3ª edición. Macmillan, Nueva York.
21. genome-www.stanford.edu/ genetics/faculty.html
22. gnn.tigr.org/timeline/ 1902_Boveri_Sutton.shtml
23. gnn.tigr.org/timeline/ 1927_Muller.shtml
24. Hardy, G. H., 1908 Mendelian proportions in a mixed population. Science 28:49-50.
25. Historia del proyecto Genoma Humano academic.brooklyn.cuny.edu/.../ virtual/portrait/lamarck.jpg
26. home.c2i.net/msjaavik/
27. home.tiscalinet.ch/biografien/ biografien/bonnet.htm
28. home.tiscalinet.ch/biografien/ biografien/correns.htm
29. home.tiscalinet.ch/biografien/ biografien/schleiden.htm
30. home.tiscalinet.ch/biografien/ biografien/schwann.htm
31. home.tiscalinet.ch/biografien/ biografien/tschermak.htm
32. home.tiscalinet.ch/biografien/ biografien/vries.htm
33. http//gnn.tigr.org/timeline
34. http//mx.geocities.com/avolaje/
35. http//mx.geocities.com/avolaje2/Genes_b2/historiadna_b2.html#hertwing
36. http//www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi? cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10731133&dopt=Abstract
37. http//www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi? cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11181995&dopt=Abstract
38. http//www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi? cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11237011&dopt=Abstract

39. http://antesdelfin.com/gigantes.html
40. http://arqbib.atspace.com/gigante.html
41. http://arqbib.atspace.com/gigante.html
42. http://en.wikipedia.org/wiki/Caspar_Friedrich_Wolff
43. http://es.wikipedia.org/wiki/Gigante_(mitolog%C3%ADa)
44. http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/gene/hisbiotech/hisbiotech.htm
45. http://masterdan.wordpress.com/2007/05/28/hallazgo-de-esqueletos-gigantes-en-la-india/
46. http://masterdan.wordpress.com/2007/05/28/hallazgo-de-esqueletos-gigantes-en-la-india/
47. http://profiles.nlm.nih.gov/.../visuals/missouri.html
48. http://www.amazings.com/ciencia/noticias/140607e.html
49. http://www.bibliotecapleyades.net/esp_gigantes_1.htm
50. http://www.correodelmaestro.com/anteriores/2003/julio/3anteaula86.htm
51. http://www.fondationlejeune.org/es/pr_jerome_lejeune.asp
52. http://www.galileog.com/ciencia/biologia/adn/adn1.htm
53. http://www.genome.gov/12513430
54. http://www.genome.gov/page.cfm?pageID=10506367
55. http://www.monografias.com/trabajos12/desox/desox.shtml
56. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000418.htm
57. http://www.scribd.com/doc/8914355/Breve-historia-sobre-descubrimiento-de-la-doble-helice-de-ADN
58. http://www.slideshare.net/jgcalleja/cidos-nucleicos
59. http://www.time.com/time/covers/1101030217/
60. http://www.ucm.es/info/genetica/AVG/nobel/nobel.htm
61. Jijón M: Temas en Genética Médica Ed. UNP, 1987
62. Kelly T.J. Jr, Smith H.O. A Restriction Enzyme from Haemophilus influenzae. II. Base sequence of the recognition site. J Mol Biol 51, 393-400 (July 28, 1970).
63. Lamy M. Génetiqué Médicale. Masson & CIE, 1971
64. Lloyd M. Smith et al. Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. Nature 321, 674-679 (June 12, 1986).
65. Mayr, E. 1982. The growth of biological thought. Diversity, evolution and inheritance. Harvard University Press, Cambridge, MA.
66. McKusick, V.A. Walter S. Sutton and the physical basis of Mendelism. Bull Hist Med 34, 487-497 (1960).
67. members.aol.com/ldaucourt/ Histmed.htm
68. micro.magnet.fsu.edu/optics/ timeline/people/hooke.html
69. micro.magnet.fsu.edu/optics/timeline/ people/swammerdam.html
70. micro.magnet.fsu.edu/primer/ museum/leeuwenhoek.html

71. Moore K. Embriología Clínica. Interamericana, 1989
72. Moore, J. A. 1993. Science as a way of knowing. The foundations of modern biology. Harvard University Press, Cambridge, MA.
73. Muller, H. J. Artificial transmutation of the gene. Science 46, 84-87 (1927).
74. Mural, R.J. et al. A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome. Science 296, 1661-1671(May 31, 2002).
75. newscenter.cancer.gov/sciencebehind/ cioc/connection/44.1.jp
76. newscenter.cancer.gov/sciencebehind/ cioc/new/37.1.jpg
77. Olby, R. C. 1966. Origins of Mendelism. Constable, Londres.
78. Olby, R. C. 1991. El camino hacia la doble hélice. Alianza, Madrid.
79. Portugal, F. H. y J. S. Cohen. 1977. A century of DNA. MIT Press, Cambridge, MA.
80. Provine, W. B. 1971. The origins of theoretical population genetics. The University of Chicago Press, Chicago.
81. Robby.nstemp.com/photo5.html
82. Rockefeller Archive Center(documentos fotográficos)
83. Sakhmet figure, from Tutankhamun's tomb.
84. scienceworld.wolfram.com/biography/ Maupertuis.html
85. Smith H.O., Wilcox K.W. A restriction enzyme from Haemophilus influenzae. I. Purification and general properties. J Mol Biol 51, 379-391 (July 28, 1970).
86. spot.colorado.edu/ ~gamow/george/
87. staff.science.uva.nl/~grunberg/ photos/sep-1993/armenia.html
88. Stent, G. S. y R. Calendar. 1978. Genetics An introductory narrative. 2ª edición. Freeman, San Francisco.
89. Stigler, S. M. 1986. The history of statistics the measurement of uncertainty before 1900. Harvard University Press, Cambridge, MA.
90. Stuble, H. 1972. History of genetics. MIT press, Cambridge, MA.
91. Sturtevant, A. H. 1965. A history of genetics. Raper and Row, Nueva York.
92. sturtevant.com/reed/ family.htm
93. T. Hunkapiller, R. J. Kaiser, B. F. Koop, L. Hood. Large-Scale and automated DNA sequence determination. Science 254, 59-67 (October 4, 1991).
94. vlp.mpiwg-berlin.mpg.de/ people/data/index2.html
95. Waterston, R. H. et al. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. Nature 420, 520-562 (December 5, 2002).
96. Watson, J. D. 1968. La doble hélice. Salvat, Barcelona, 1987.
97. Watson, J. D. y J. Tooze. 1982. The DNA story. Freeman, San Francisco
98. Weinberg, W., 1908 Ãœber den Nachweis der Vererbung beim Menschen. Jahresh. Wuertt. Ver. vaterl. Natkd. 64:369-382.
99. Winchester A.M. Genética CECSA, 1982

100. www.aclaic.org/Historia%20y%20alergia/cesar_carlos_y_fernando_vii.htm
101. www.ac-nancy-metz.fr/ pres-etab/Charlema/Bac9e...
102. www.adeptis.ru/vinci/
103. www.aldeaeducativa.com/aldea/Articulo.asp?Which1=1801
104. www.alterguia.com/QUIEN_ES/ juana_arco.htm
105. www.amphilsoc.org/library/ guides/genetics.htm
106. www.amphilsoc.org/library/ guides/genetics.htm
107. www.artehistoria.com/frames.htm?http://www.artehistoria.com/batallas/ personajes/7055.htm
108. www.arturosoria.com/.../ art/carlos_II.asp/
109. www.arvo.net/includes/ seccion.php?IdSec=443
110. www.bbc.co.uk/health/genes/disorders/ recessive_2.shtml
111. www.bilimveteknoloji.com /arastirmalar / klonlama/ insan_k.htm
112. www.bio.psu.edu/Courses/ Fall2002/Anth-Biol460H/
113. www.biografiasyvidas.com/.../h/hipocrates.htm
114. www.britannica.com/nobel/ micro/524_62.html
115. www.cchem.berkeley.edu/.../ newsletter/2002/jan2002/
116. www.childersburg.org/council/davidDunlap/ images/dunlap.jpg
117. www.cooperativeindividualism.org/ lincoln-abra...
118. www.dnalc.org/dnaftb/concept_5/ con5bio.html
119. www.dragonridge.com/ egypt/tut.htm
120. www.erain.es/.../ religion/primbn/at12.jpg
121. www.fundp.ac.be/bioscope/1883_vanbeneden/ vanbeneden.html
122. www.genset.fr/Corporate/ popup/popup_cohen.html
123. www.gs.washington.edu/ faculty/palmiter.htm
124. www.hmds.org.uk/figures/ pcr4_sm.gif
125. www.hopkinsmedicine.org/humangenetics/ faculty.html
126. www.i-a-s.de/IAS/botanik/ e01/nageli.htm
127. www.iespana.es/kalimochoweb/ imagenes/ genoma.jpg
128. http//www4.ncbi.nlm.nih.gov/
129. www.lagranepoca.com/articles/2007/03/28/295.html
130. www.legadocosmico.com/marte.html
131. www.lib.utexas.edu/photodraw/ portraits/harvey.jpg
132. www.martharosenthal.com/.../gigantes.html
133. www.mcb.harvard.edu/News-Events/ MCBnews/
134. www.medinfo.ufl.edu/other/histmed/ okun/images/07.jpg
135. www.mendel-museum.org/ eng/3news/gagrpt.htm
136. www.menzelphoto.com/gallery/ big/humangenome10.htm
137. www.micanoa.com/soc/especial/ nobel/nobel4.html

138. www.mun.ca/biology/scarr/ Chase_&_Hershey_1953.jpg
139. www.nature.com/.../v2/n1/slideshow/ nrm0101_072a_F1.html
140. www.nature.com/.../v7/n8/fig_tab/nrg1917_ft.html
141. www.nichd.nih.gov/publications/ pubs/downsyndrome/down-sp.ht
142. www.nih.gov/news/NIH-Record/ 02_11_97/story01.htm
143. www.nobel.se/medicine/ articles/lewis/
144. www.nobelpreis.org/castellano
145. www.oei.org.co/sii/entrega20/ art05.htm
146. www.osti.gov/accomplishments/ genome.html
147. www.pbs.org/wttw/ceoexchange/ images/show4/haseltine.jpg
148. www.philosophyprofessor.com/philosophers/char...
149. www.princeton.edu/~eszter/rs/photos/ RS-Gilbert-SangerC.jpg
150. www.science.ca/scientists/ scientistprofile.php?pID=119
151. www.science.go.kr/.../ engexh/natu3_5104.jsp
152. www.secpre.org/ documentos%20manual%2068.html
153. www.sitepalace.com/ tourette/srpreviews.html
154. www.tedmed.com/ presenters2a.html
155. www.telegraph.co.uk/news/graphics/ 2002/06/09/ntest09.jpeg
156. www.the-scientist.com/yr2000/ oct/russo_p1_001030.html
157. www.the-scientist.com/yr2001/ jun/anderson_p12_010625.html
158. www.uag.mx/cristeros/public_brigadasfem.htm
159. www.ucl.ac.uk/~ucbhjow/ b241/introduction.html
160. www.ucm.es/info/genetica/AVG/nobel/nobel.htm
161. www.unc.edu/~clyde/ rlsphoto.jpeg
162. www.uni-kiel.de/.../krawczak/ folien/vorlesung2/img002.jpg
163. www.upenn.edu/pennnews/current/ 1999/012899/Nowell.jpeg
164. www.urmc.rochester.edu/ research/kornberg.html
165. www.usc.edu/.../summer01/ Sample/Discipline.html
166. www.vatican.va/.../acdscien/ own/documents/khorana.html
167. www.vetref.net/emscope/ hist01.html
168. www.wikipedia.org/upload/ August%20Weismann.jpg
169. www.wikipedia.org/wiki/ Rudolf_Virchow
170. www/es.wikipedia.org/wiki/Gigante_(mitolog%C3%ADa)
171. www2.aya.yale.edu/clubs/ca10/
172. www-micro.msb.le.ac.uk/ 109/Introduction.html

CAPITULO II

GENETICA MENDELIANA

"Las leyes que gobiernan la herencia nos son desconocidas en su mayor parte. Nadie puede explicar porqué la misma peculiaridad unas veces se hereda y otras no, sea en diferentes especies, o en diferentes individuos de la misma especie, ni porqué a veces un niño nace mostrando características de su abuelo o abuela, o de un ancestro más remoto".

Ernest Borek, 1965, "The Code of Life"

Johann Mendel (1822 - 1884).

Johan Mendel fue un monje austriaco cuyos experimentos se convirtieron en el fundamento de la actual teoría de la herencia. Nació el 22 de julio de 1822, en Heinzendorf (actualmente Hynice, Checoslovaquia), una pequeña villa de 72 casas.

Su padre **Antón Mendel** un soldado de las guerras napoleónicas y su madre **Rosine Schwirtlich** eran campesinos pobres; Johann fue el segundo de 5 hermanos: la primera Verónica nació en 1820, la tercera Theresa en 1829 y dos hermanos menores que fallecieron poco después del nacimiento.

Asistió al colegio en Opava y en 1841 ingresó al Instituto Filosófico de Olomouc (Olmütz) en donde estudió: filosofía, ética, matemáticas, física y filosofía; ingresó el 7 septiembre de 1843 al monasterio de agustinos "Santo Thomas" en Brünn, en donde toma el nombre de **"Gregorio"**. Inició sus estudios religiosos en la Universidad Teológica de Brünn, y el 6 de agosto de 1847 se ordenó como sacerdote.

Después de su ordenación como religioso, a Mendel le asignaron a que cumpla con los deberes religiosos en una parroquia muy pobre, cuando visitaba a los feligreses que estaban enfermos, compartía su honda angustia, Gregorio Mendel, al parecer no se sentía muy a gusto en estas funciones y no encontraba satisfacción en su trabajo parroquial.

Un sacerdote interesado en ayudar al joven Mendel, se dio cuenta de sus dificultades y sugirió a sus superiores que se le diera la oportunidad de enseñar, por lo tanto, volvió al monasterio y empezó a servir de maestro en matemáticas y griego en el "gymnasium" local de Brünn. En 1849, le encargaron una tarea de maestro "interino" en una escuela secundaria en la ciudad de Znaim, conservó esa categoría docente, porque fracasó en los exámenes para lograr una posición definitiva de maestro.

Catedral de BRÜNN

En 1850 presentó un examen solicitando un certificado de maestro de historia natural y física elemental; quedando los examinadores asombrados de su disertación, pero sin embargo fue reprobado con el argumento de no utilizar "conceptos científicos".

En 1851, Mendel fue enviado a la Universidad de Viena para mejorar su preparación y tomar el nuevo examen de maestro, allí Mendel se especializó en ciencias naturales, física y matemáticas, a su retorno es 1853 fue nombrado Profesor de Física e Historia Natural en la escuela de Brünn.

Se cree que el estímulo que impulsó a Mendel a iniciar sus experimentos fue una discusión con uno de sus examinadores, el profesor E. Fenol-abuelo de Edward von Teschmark, quien fue uno de los redescubridores de las leyes de la herencia de Mendel, en el último de los exámenes que sustentó sin éxito en 1855.

En 1856 inició sus 8 años históricos de laboriosa experimentación con los guisantes en un pequeño jardín del monasterio de Albrünn. Su objetivo era descubrir cómo pasaban los rasgos opuestos de los

padres a los descendientes, para esto cultiva 27.000 plantas del género Pisum, estudiando detenidamente a 12.000 descendientes Obtenidos de cuyos cruzamientos dirigidos y conservó unas 300.000 semillas.

Realizó sus estudios en un jardín de 7 m de ancho y 35 m de largo.

Jardín de Mendel en la actualidad

El guisante, en el cual se obtuvieron los mejores resultados, fue el guisante de olor *Pisum sativum,* el mismo que se poliniza (autofecunda) a sí mismo, y es capaz de reproducirse mediante cada una de sus flores, las cuales están formadas de tal manera que los pétalos envuelven y protegen sus órganos reproductores contra el viento y los insectos. Sin embargo es posible la fecundación cruzada experimental.

Pisum sativum

Mendel, intentó determinar si era posible obtener nuevas variantes por el cruzamiento, los guisantes fueron elegidos cuidadosamente pues la polinización podría ser controlada fácilmente. Sus investigaciones involucraban un planeamiento cuidadoso, necesitaba del uso de miles de plantas experimentales, esto le demoró más de ocho años.

Antes de Mendel, la herencia se consideraba como un simple proceso de "mezcla" y la descendencia era esencialmente una "dilución" de las diversas características parentales.

SELECCIÓN DE PLANTAS EXPERIMENTALES Y MECANICA DE CRUZAMIENTOS.

La eficacia y la utilidad de cualquier experimento depende de la aptitud del material para el fin que se pretende; y en el caso presente no puede carecer de importancia la clase de plantas que se someten a la experimentación y el modo como se llevan a cabo los experimentos.

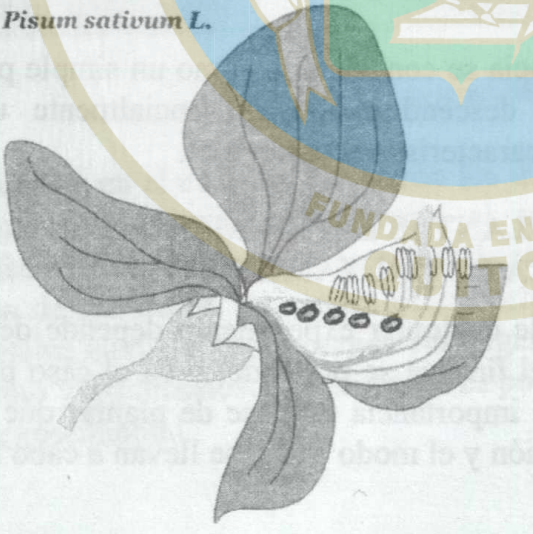
En total se obtuvieron de diversos proveedores de semillas, 34 va-

riedades más o menos distintas y se sometieron a una prueba de dos años, la mayoría de ellas pertenecían a la especie ***Pisum sativum***; las demás se consideran y clasifican como subespecies de ***Pisum sativum***, y algunas como especies independientes, como "***Pisum quadratum, Pisum sacharatum y Pisum umbellatum***".

Esta planta había sido recomendada por otros biólogos, tales como Kölreuter en Alemania, Seton y Goss en Inglaterra,

Para una sola de esas variedades Pisum sativum (arvejas o guisantes); se observaron entre muchas plantas semejantes, unas cuantas formas claramente distintas. Pero al año siguiente éstas no variaron, y concordaron con otra variedad obtenida del mismo vendedor de semillas; de donde se cree evidentemente que las semillas se habían mezclado por pura casualidad. Todas las demás variedades produjeron descendencia perfectamente constante y parecida; al menos, no se observó ninguna diferencia esencial durante los dos años de prueba. Durante el tiempo total que duraron los experimentos se seleccionaron y cultivaron para fecundación veintidós de esas variedades ***sativum***, todas ellas constantemente, sin fecundación.

Pisum sativum L.



Las estructuras reproductivas de la flor de arveja (*Gineceo* y *Androceo*) se encuentran dentro de uno de sus pétalos. Por esta razón la flor normalmente se **autopoliniza.**

Las plantas que se usaron para la realización de los cruzamientos eran las más vigorosas.

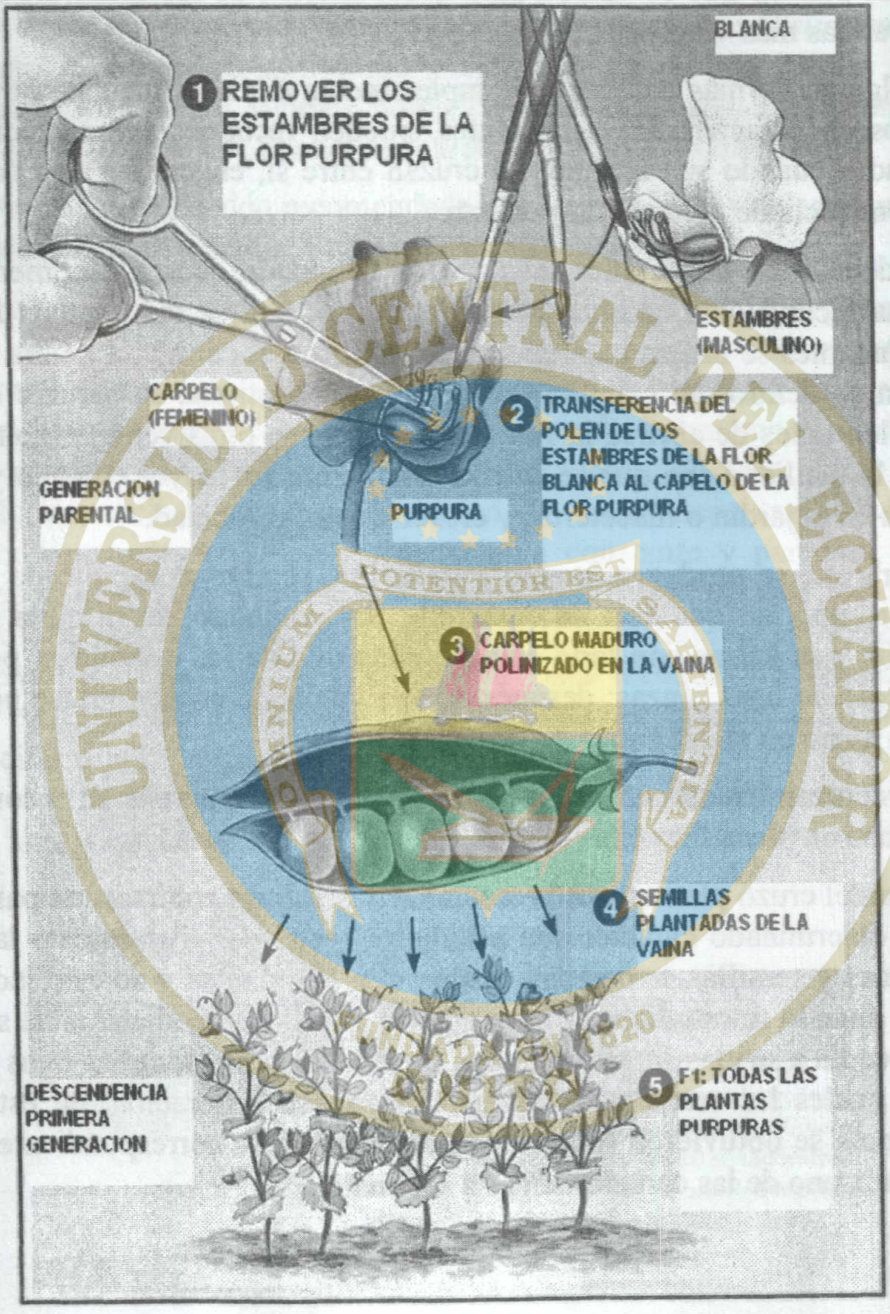
Algunas formas de Pisum, completamente distintas unas de otras, poseen características constantes, pueden reconocerse con facilidad y cuando sus híbridos se cruzan entre sí, engendran una descendencia de fecundidad perfecta.

Además, es importante señalar que no puede ocurrir fácilmente una fecundación causada por polen ajeno, porque los órganos fecundantes se hallan bien encerrados dentro del cáliz y la antera se rompe dentro del capullo, de modo que el estigma se recubre de polen antes de abrirse la flor, además existen otras ventajas como es la facilidad con que se cultiva esta planta sin mayor cuidado ya sea en el jardín o maceteros, y crecen a gran velocidad.

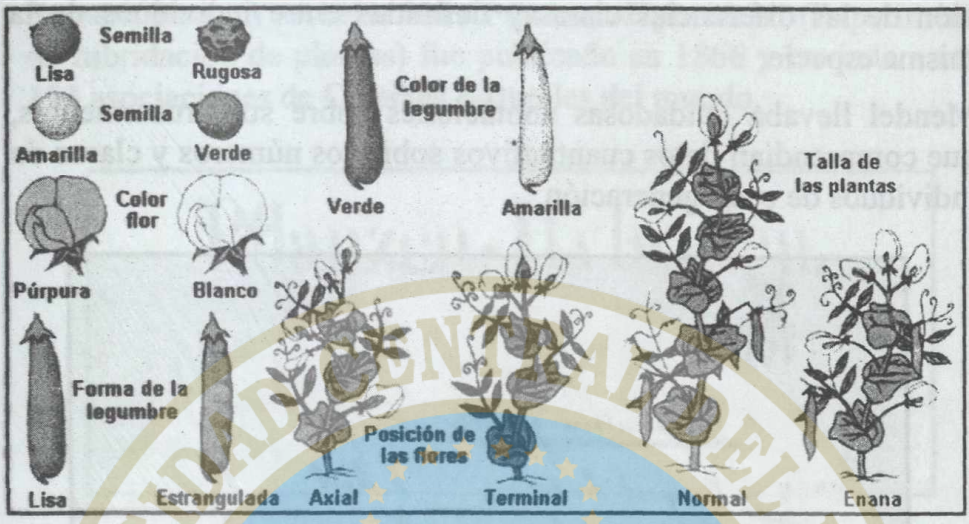
Para que se produzca la autofecundación, se abre el capullo de la flor antes de que ésta se desarrolle por completo, se le quita el cáliz y se extrae con todo cuidado cada uno de los estambres, por medio de unas pinzas; después de eso ya puede espolvorearse polen ajeno en el estigma.

Los cruzamientos siempre se realizaron cuando las arvejas se encontraban en plena floración.

Mendel cruzó plantas que presentaban las formas contrastante para un determinado carácter que estudiaba, luego del cruzamiento las vainas y semillas se dejaban madurar en las plantas y de este modo, cuando se estudiaba la forma de las semillas inmediatamente se procedía a su clasificación. Luego se sembraron las semillas hijas a las cuales las cruzó para obtener una nueva generación, de esta manera se obtuvieron todos los tipos de híbridos correspondientes a cada uno de las características a ser analizados.



MECANICA DE CRUZAMIENTOS TRADUCIDO DE © 1999 DE ADDISON WESLEY LONGMAN, INC

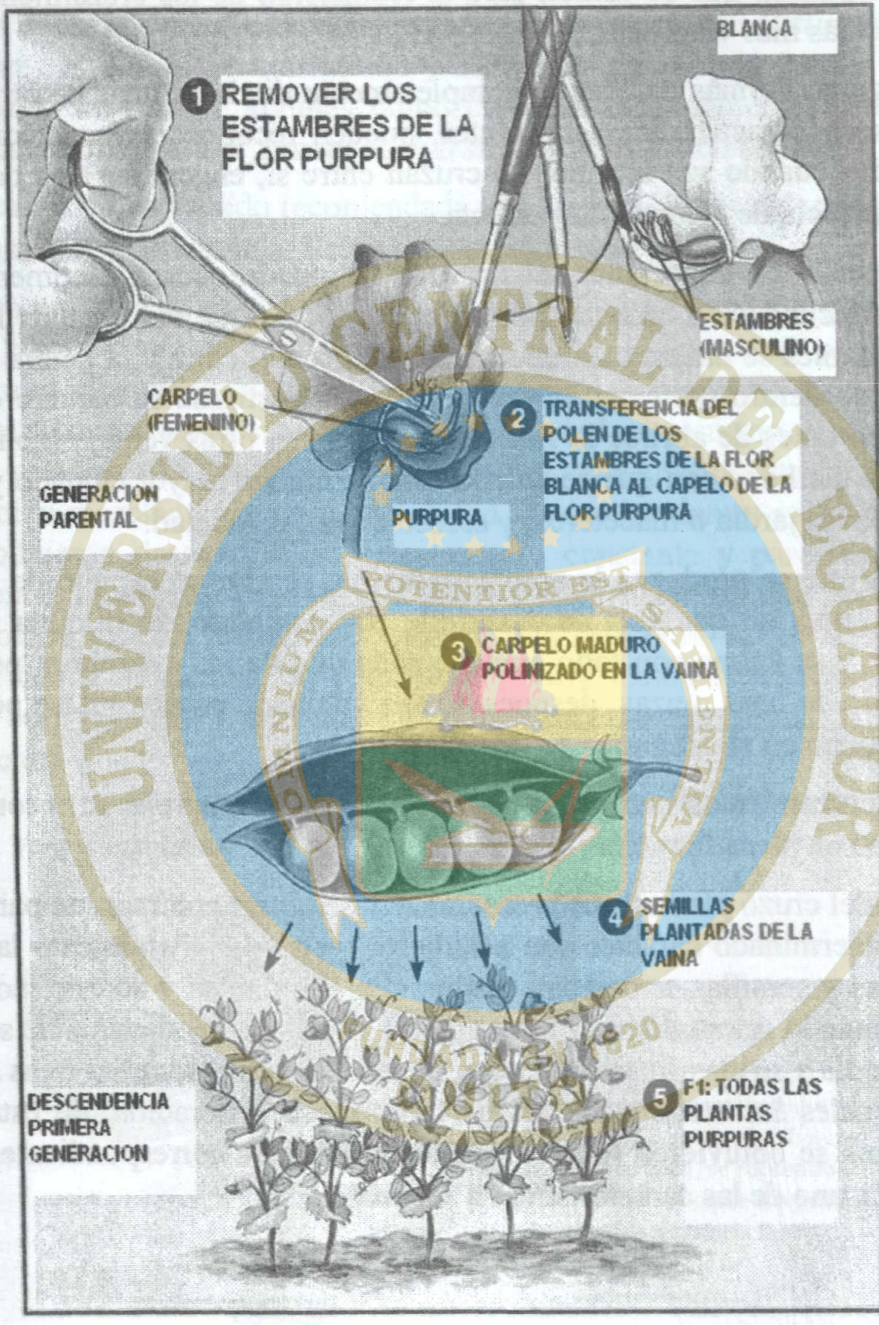


Caracteres del guisante analizados por Mendel

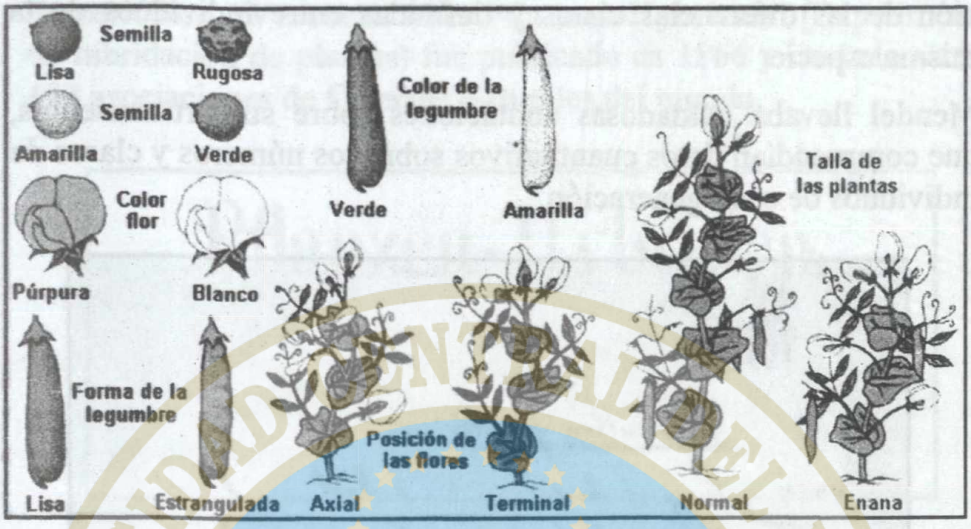
Las distintas formas de guisantes elegidas para el cruce mostraban diferencias en las características siguientes: forma de la semilla (lisas y rugosas), color del tegumento de la semilla (gris y blanco), forma de la vaina (inflada y arrugada), color de la vaina inmadura (verde y amarilla), posición de las flores (axial y terminal), longitud del tallo (cortos 9 a 18 pulgadas y largos de 6 a 7 pies) y al color del albumen o cotiledones (amarillo y verde).

La mayoría de los guisantes tardaba diez semanas para crecer hasta alcanzar la madurez, durante ese tiempo, Mendel estudiaba individualmente la transmisión de cada uno de los siete diferentes pares visibles de rasgos o características.

En el primer cruzamiento los padres de línea pura, se fecundaban con otras plantas de línea pura que tenían rasgos opuestos, por ejemplo: largos y cortos, en la siguiente generación, se cruzaban los descendientes híbridos para producir una nueva generación. Mendel escogió una manifestación dominante sobre otra alterna bien definida, para realizar los cruzamientos entre líneas puras para todos los caracteres alternativos, de esta manera el primer paso dado por Mendel respecto al análisis de la herencia, fue la observa-



MECANICA DE CRUZAMIENTOS TRADUCIDO DE © 1999 DE ADDISON WESLEY LONGMAN, INC



Caracteres del guisante analizados por Mendel

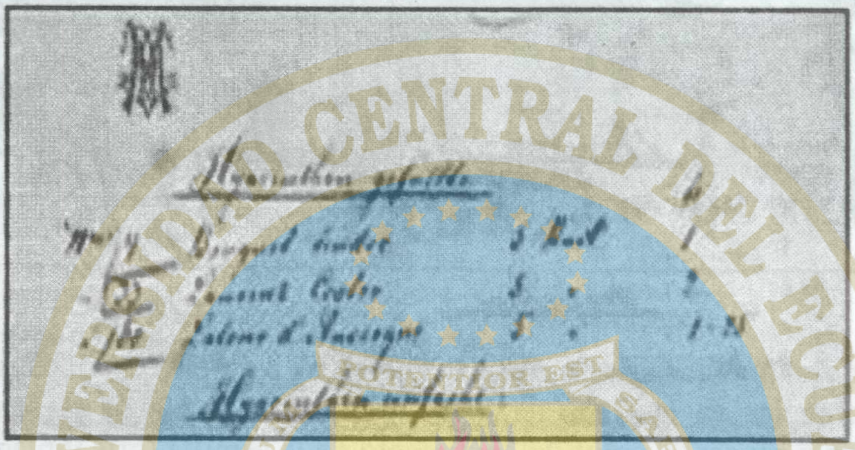
Las distintas formas de guisantes elegidas para el cruce mostraban diferencias en las características siguientes: forma de la semilla (lisas y rugosas), color del tegumento de la semilla (gris y blanco), forma de la vaina (inflada y arrugada), color de la vaina inmadura (verde y amarilla), posición de las flores (axial y terminal), longitud del tallo (cortos 9 a 18 pulgadas y largos de 6 a 7 pies) y al color del albumen o cotiledones (amarillo y verde).

La mayoría de los guisantes tardaba diez semanas para crecer hasta alcanzar la madurez, durante ese tiempo, Mendel estudiaba individualmente la transmisión de cada uno de los siete diferentes pares visibles de rasgos o características.

En el primer cruzamiento los padres de línea pura, se fecundaban con otras plantas de línea pura que tenían rasgos opuestos, por ejemplo: largos y cortos, en la siguiente generación, se cruzaban los descendientes híbridos para producir una nueva generación. Mendel escogió una manifestación dominante sobre otra alterna bien definida, para realizar los cruzamientos entre líneas puras para todos los caracteres alternativos, de esta manera el primer paso dado por Mendel respecto al análisis de la herencia, fue la observa-

ción de las diferencias claras y definidas entre individuos de la misma especie.

Mendel llevaba cuidadosas anotaciones sobre sus cruzamientos, que comprendían datos cuantitativos sobre los números y clases de individuos de cada generación.



Manuscritos de Mendel

Mendel demostró que la aparición de diversos caracteres en la herencia seguía leyes específicas, que podían ser determinadas contando las diversas clases de descendientes producidas en conjuntos determinados de cruces. Sus observaciones le llevaron también a acuñar dos términos que siguen empleándose en la genética actual: **dominante y recesivo.**

Las leyes de Mendel explican y predicen cómo van a ser las características de los descendientes partiendo de las características de los progenitores.

Mendel fue el primero en entender la importancia de la investigación estadística y la aplicación de conocimientos matemáticos en un problema biológico. Sus descubrimientos sobre la hibridación de plantas fueron presentados en dos conferencias ante la Sociedad para el Estudio de las Ciencias Naturales en Brünn el 8 de febrero de 1865.

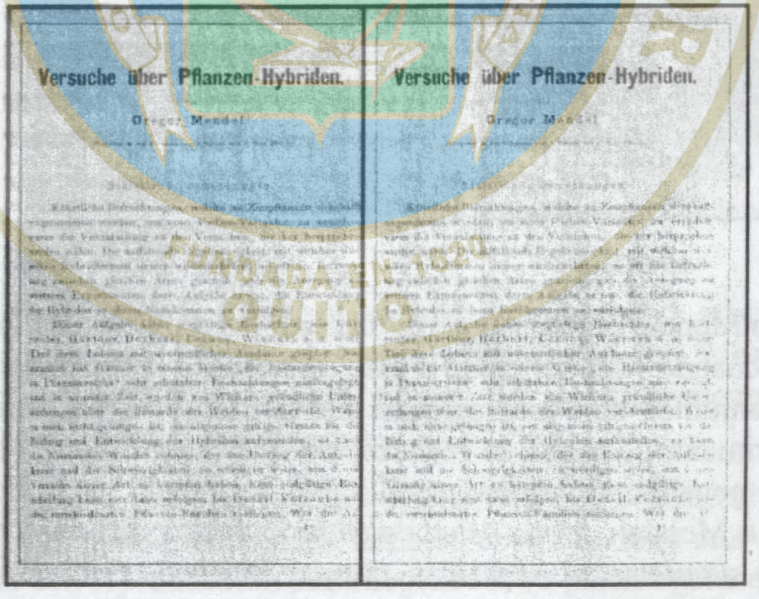
Su periódico, **"Versuche über Pflanzen-Hybriden"** (Experimentos de hibridación de plantas) fue publicado en 1866 y enviado a otras 133 asociaciones de Ciencias Naturales del mundo.

Pflanzen-Hybriden.

Gregor Mendel.

Artículo de de Mendel

Además fue enviado a las más importantes librerías en varias ciudades de Europa. Gregorio Mendel inclusive ordenó realizar 40 copias del artículo, las cuales envió a varias escuelas en las afueras de Brünn. Su trabajo, sin embargo, fue totalmente ignorado, posiblemente estaba más adelantado a su época.



Versuche über Pflanzen-Hybriden.

Gregor Mendel

Versuche über Pflanzen-Hybriden.

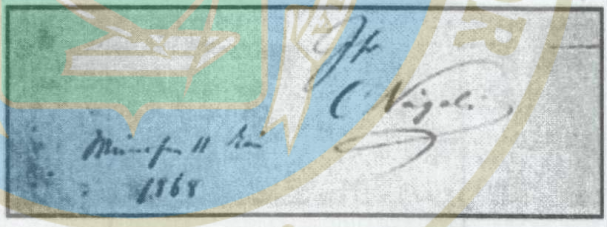
Gregor Mendel

PUBLICACION DE LAS LEYES DE MENDEL

En 1900, Hugo de Vries (botánico holandés), Karl Correns (botánico alemán) y Erich Tschermak (austriaco, comerciante de plantas en Viena) parecen haber tenido noticia del trabajo de Mendel por una referencia incluida en una bibliografía exhaustiva sobre hibridación de vegetales, compilada en 1881 por algún meticuloso erudito alemán, los tres reconocieron honestamente la prioridad de Mendel en el descubrimiento de los mecanismos de la transmisión hereditaria y lo designaron como las **"Leyes de Mendel"**.

Mendel tenía conciencia de la importancia de su descubrimiento, trató de interesar en él a los científicos profesionales de la época y envió personalmente una copia de sus hallazgos sobre la herencia a un notable botánico suizo, **Carlos von Näegeli.**

NAEGELI



Carta de Mendel a Nageli

Tanto Mendel como Nägeli estudiaban la formación de las plantas; pero cuando Mendel envió a este último uno de los más penetrantes conjuntos de observaciones que jamás se hayan sacado de un experimento, Näegeli lo rechazó, porque los guisantes (chícharos) no se pegaban al dogma que él había designado para ellos, y contestó a Mendel: *"debe usted considerar las expresiones numéricas como simplemente empíricas, porque no puede probarse que sean racionales".*

El mismo Mendel en 1869 hace alusión a Nägeli en su obra posterior al decir: *"La pregunta acerca del origen de numerosas y constantes formas intermediarias ha cobrado un reciente interés desde que un famoso especialista en Hieracium [Carlos Nägeli], bajo el espíritu de las enseñanzas Darwinistas, haya defendido la opinión de que éstas formas debieran de ser consideradas como [surgiendo] de la transmutación de especies extintas o aún en existencia".*

Mendel fue uno de los pocos hombres afortunados que pudieron hacer exactamente lo que querían. Por sus cartas podemos tener idea de su trabajo:

"Como era de esperarse, los experimentos progresan lentamente. Al principio, se necesita cierta paciencia; pero más tarde, cuando varios experimentos van desarrollándose simultáneamente, las cosas mejoran.

Mendel destiló la esencia de la vida del verdadero científico en una frase: *" Día tras día, de la primavera al otoño, se renueva el interés que uno tiene, y eso recompensa ampliamente el cuidado que les necesita uno consagrar".*

Los experimentos de Mendel han resistido la prueba de incontables repeticiones con todas las especies de organismos vivientes que se reproducen por función de dos células sexuales. Todos, desde el hombre hasta el ratón muestran caracteres dominantes y recesivos, y la manifestación de estos siguen generalmente las leyes de Mendel.

La sustancia hipotética a la cual Mendel intuitivamente adscribió la capacidad de representar un carácter hereditario (el *"elemento formador" o "factor"*) fue aislado, sin saberlo, por un contemporáneo de Mendel: **Federico Miescher.**

Nägeli *"le prescribió"* a Mendel que probara sus hoy clásicos hallazgos realizados en chícharo, también en *Hieracium*, una especie vegetal con reproducción partenogenética (o partenogénica), en

partenogénica), en la que todo intento de cruza con polen externo a ella es generalmente pasado por alto, **Bateson** así lo señala en su reproducción de este no exitoso trabajo con *Hieracium* impuesto por Nägeli e intentado por Mendel: *"El descubrimiento de Ostenfeld y de Raunkiaer de que Hieracium es frecuentemente partenogenético, o apógamo, desde luego que requiere una completamente nueva reconstrucción con respecto a los resultados de estos experimentos".*

Hieracium umbellatum

Mendel no pudo replicar sus resultados ya que la vellosilla de tejido fino diploide en el ovario se reproduce asexualmente, produciendo un clon del padre.

Al final del reporte de Mendel respecto a los *"híbridos de Hieracium obtenidos por fertilización artificial"*, fechado en el año de 1869, y haciendo referencia a su previo trabajo con chícharos (el cual sentó el inicio y el fundamento de la genética) señala:

"Cuando los experimentos con Pisum fueron explicados, se señaló que aparecieron también híbridos cuya posteridad no varía, y esto, por ejemplo, está de acuerdo a Wichura quien encontró que los híbridos de Salix se reproducen a sí mismos como especies puras. En Hieracium hemos de considerar que tenemos un caso similar.

Ya sea por esta circunstancia que nos aventuremos a trazar la conclusión de que el polimorfismo de los géneros Salix y Hieracium está conectado con la condición especial de sus híbridos sigue siendo una pregunta abierta, la cual puede ciertamente ser planteada pero aún no contestada..... "

En el ante penúltimo párrafo de la octava carta que Mendel dirigió a Carl Nägeli desde Brünn, fechada el 3 de julio de 1870 podemos leer lo siguiente:

"Respecto a los experimentos iniciados en años anteriores, aquellos referentes a Matthiola annua y glabra, Zea, y Mirabilis fueron completados el año pasado. Sus híbridos se comportaron exactamente como aquellos de Pisum. Las afirmaciones de Darwin referentes a híbridos de los género mencionados en la variación de animales y plantas bajo domesticación, basados en reportes de otros, necesitan ser corregidas en muchos aspectos".

En la décima y última carta de Mendel a Nägeli fechada en Brünn el 18 de noviembre de 1873, se aprecia que al menos en tres ocasiones Mendel hace referencia a los trabajos de **Gärtner**, los mismos que mencionó en el penúltimo párrafo de su trabajo clásico con chícharos como apoyo a su convicción de que las especies se encuentran circunscritas dentro de límites naturales más allá de los cuales no pueden ir. Estas son las referencias que Mendel hace respecto a los trabajos de Gärtner:

"Gärtner ha probado lo prepotencia del polen progenitor sobre el polen de los híbridos en varias especies de plantas", "Lejos de mi sea el interpretar los resultados de este experimento como muestra de que Gärtner estaba equivocado cuando el señaló que el polen del híbrido es ineficaz en competir con el polen progenitor (o parental). No se puede deducir una prueba de lo contrario con estos experimentos..." "Gärtner estaba también convencido por sus experimentos de que el principio paterno (como el lo describe) es siempre el primero en ser afectado."

El 30 de marzo de 1868, Mendel fue elegido abad del monasterio

de Santo Thomas, lo que le impidió seguir realizando su trabajo científico, casi inmediatamente después de asumir su nuevo cargo se vio envuelto en una confrontación con el gobierno por el pago de impuestos (una nueva ley de impuestos en 1874 aumentó la contribución de los monasterios para cubrir los costos de las instituciones de la iglesia). Mendel, "solo" entre los superiores del monasterio, discutió y rechazó la idea vigorosamente para reconocer la invalidez de la ley, pese a su aislamiento en el monasterio continuó conduciendo investigaciones de horticultura, apicultura, meteorología, y astronomía, hasta el día de su muerte.

Mendel, momentos antes de su muerte él comentó: *" mis trabajos científicos me han traído gran satisfacción, y estoy convencido de que pronto el mundo entero elogiará el resultado de estos trabajos"*. Falleció el 6 de enero de 1884 en Brünn.

La naturaleza universal de la herencia Mendeliana no tardó en ser reconocida, y ya en 1902, **Garrod** ("co-fundador con Galton de la genética médica") pudo publicar el primer ejemplo de herencia Mendeliana en el hombre: la alcaptonuria. En este trabajo, Garrod reconoció con liberalidad todo lo que le debía al biólogo **Bateson**, quien se había dado cuenta de la importancia de los matrimonios consanguíneos en los padres de las personas afectadas recesivamente. Fue esta la primera interacción evidente entre las investigaciones llevadas a cabo por parte de geneticistas médicos y no médicos, que ha proseguido hasta la actualidad.

LEYES DE MENDEL

Experimentos de Mendel

Los estudios de Mendel se basaron en cuatro aspectos: a) estudiar la transmisión de caracteres aislados; b) contar el número de descendientes de cada tipo; c) cruzar cepas o razas puras; y d) elegir una planta en la cual el origen de los gametos podía ser controlado.

En primer lugar cruzaba dos individuos puros que diferían en la manifestación de uno de los caracteres. Los descendientes del

primer cruzamiento eran híbridos, a continuación cruzaba estos híbridos entre sí. La primera generación era la llamada paterna P o F0; a la segunda generación la denominaba primera generación filial o F1, a la tercera la llamaba la segunda generación filial o F2.

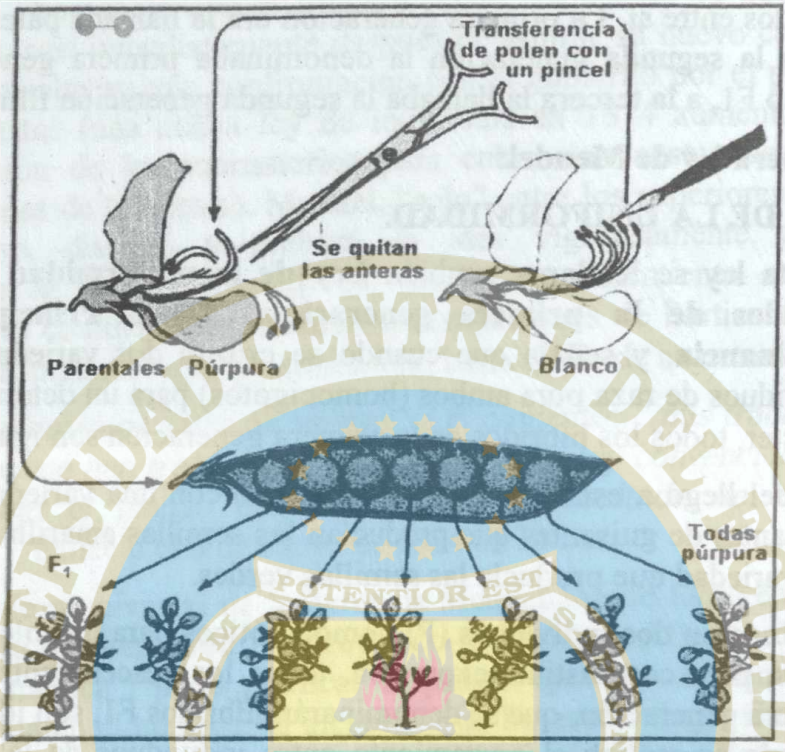
Primera ley de Mendel:

LEY DE LA UNIFORMIDAD.

A esta ley se le llama también **Ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación** (F1) o **Principio de Dominancia**, y señala que cuando se cruzan dos variedades de individuos de raza pura ambos (homocigotos) para un determinado carácter, todos los híbridos de la primera generación son iguales.

Mendel llegó a esta conclusión trabajando con una variedad pura de plantas de guisantes que producían las semillas amarillas y con una variedad que producía las semillas verdes.

Si se cruzan dos individuos (P) homocigóticos para un solo par de alelos, pero con distinta expresión, todos los descendientes de la primera generación, que se denominarán híbridos F1, son idénticos (cuando se realiza el cruzamiento entre individuos de la misma especie pertenecientes a razas puras, todos los híbridos de la primera generación filial son fenotípicamente iguales).



Principio uniformidad: ♀Púrpura x ♂Blanca

Estos híbridos manifiestan enteramente el carácter de uno de los progenitores (carácter dominante purpura), mientras que el carácter del otro progenitor no se muestra, como si estuviera oculto o desaparecido (carácter recesivo blanco).

Mendel llamó **"factores hereditartios"** a los responsables de la herencia biológica; en la actualidad a estos "factores" se les denomina **genes**, los cuales se encuentran ubicados en lugares específicos de los cromosomas llamados locus.

Los cromosomas homólogos tienen los mismos genes, de tal forma, que se corresponden exactamente punto por punto; por tanto, cada célula no tiene uno, sino dos genes para regir un carácter determinado.

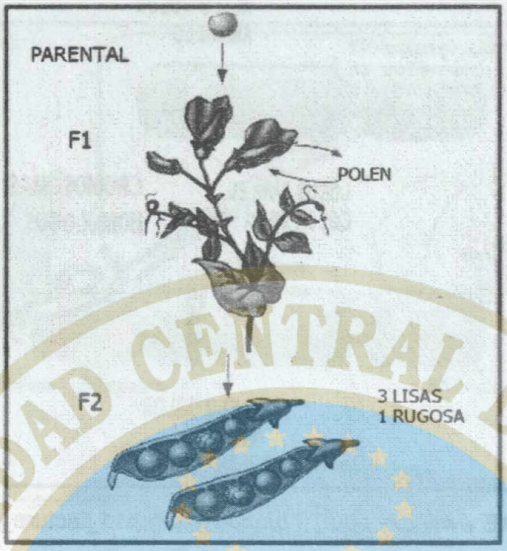
MODIFICADO DE www.oxy.edu/.../ bio130_march11_lecture_mendel1.htm

Así pues, cualquier carácter hereditario estará determinado por dos genes, uno procedente del padre y otro de la madre. A estos genes que rigen un carácter se les llama alelos. Si estos alelos son iguales, al individuo se le denomina homocigótico o puro, y si son distintos, heterocigótico o híbrido.

Interpretación del experimento: El polen de la planta progenitora aporta a la descendencia un alelo para la forma de la semilla, y el ovocito de la otra planta progenitora aporta el otro alelo para la forma de la semilla; de los dos alelos, solamente se manifiesta aquél que es dominante liso (**R**), mientras que el recesivo rugoso (**r**) permanece oculto en la primera generación (**F1**), pero vuelve a manifestarse en esta segunda generación.

Los dos alelos distintos para la forma de la semilla presentes en los individuos de la primera generación filial, no se han mezclado ni han desaparecido, simplemente ocurría que externamente se manifestaba sólo uno de los dos.

Cuando el individuo de fenotipo liso y genotipo **Rr**, forme los gametos, se separan los alelos, de tal forma que en cada gameto sólo habrá uno de los alelos y así puede explicarse los resultados obtenidos.



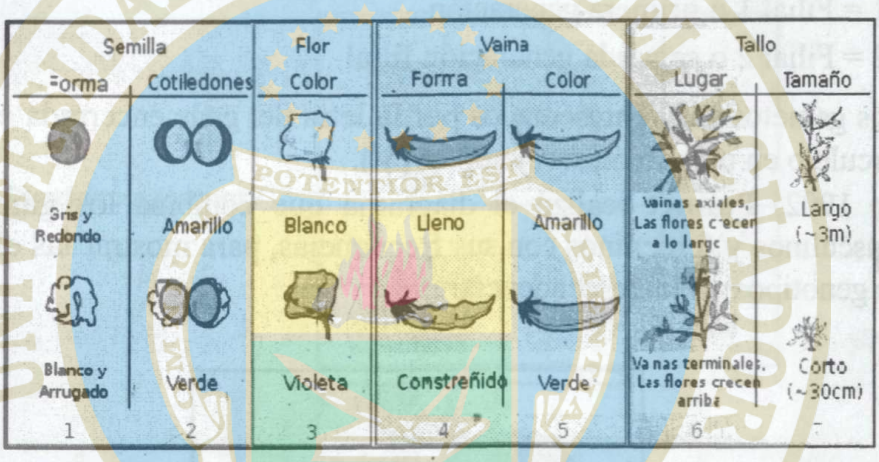
Se aprecia la relación fenotípica 3:1 del carácter dominante liso en relación al recesivo rugoso

RESULTADOS DE LOS CRUZAMIENTOS DE MENDEL

FENOTIPO DE LOS PADRES	FENOTIPO F1	NÚMERO DE DESCENDIENTES DE F2 POR FENOTIPO	PROPORCIO N DE F2
LISO X RUGOSO (SEMILLAS)	LISO	LISA 5474 RUGOSA 1850	2.96:1
AMARILLO X VERDE (COTILEDONES)	AMARILLA	AMARILLA 6022 VERDE 2001	3.01:1
BLANCO X GRIS (TEGUMENTO)	GRIS	GRIS 705 BLANCO 224	3.15:1
LISA X CONSTRICTA (FORMA DE LA VINA)	LISA	LISA 822 CONSTRICTA 299	2.95:1
VERDE X AMARILLO (COLOR DE LA VAINA)	VERDE	VERDE 428 AMARILLA 152	2.82:1
AXIAL X TERMINAL (POSICIÓN DE LA FLOR)	AXIAL	AXIAL 651 TERMINAL 207	3.14:1
NLARGO X ENANO (LONGITUD DEL TALLO)	LARGO	LARGO 788 ENANO 277	2.84:1
TODAS LAS CARACTERISTICAS (DOMINANTE X RECESIVO)	DOMINANTE	DOMINANTE 14949 RECESIVO 5010	2.98:1

Mendel encontró que los caracteres seleccionados, se comportaban siempre en la misma forma,

- **DOMINANTES**: forma de la semilla **lisa;** coloración del cotiledón **amarillo**; color **gris** del tegumento de la semilla; forma de la vaina **lisa**; coloración **verde** de la vaina; flores de posición **axial**; tallo **largo.**
- **RECESIVOS**: semilla **rugosa**; cotiledón **verde**; tegumento **blanco**; forma de vaina **constricta**; color **amarillo** de la vaina; flores **terminales**; tallo **enano.**



CARACTERISTICAS MENDELIANAS

REPRESENTACION DE LOS CRUZAMIENTOS

Es posible representar el cruce de esta forma:

Progenitores: Semilla amarilla x Semilla verde.

F1: Semillas amarillas.

Progenitores (F1): Semillas amarillas x semillas amarillas

F2: 3 semillas amarillas y 1 semilla verde.

La relación en todos los caracteres estudiados es de tres para el carácter dominante y uno para el recesivo (3:1).

Mendel investigó si las semillas amarillas y las semillas verdes de

F2 eran variedades puras, para esto autopolinizó y dejó que se autofecundaran. Las semillas verdes se desarrollaban en plantas que producían solamente semillas verdes. Una tercera parte de plantas producían únicamente plantas con semillas amarillas, las otras dos terceras plantas originaban tanto semillas amarillas como verdes.

SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

P = generación parental

X = símbolo de cruzamiento

G = gametos

F1 = Filial 1 o primera generación

F2 = Filial 2 o segunda generación filial

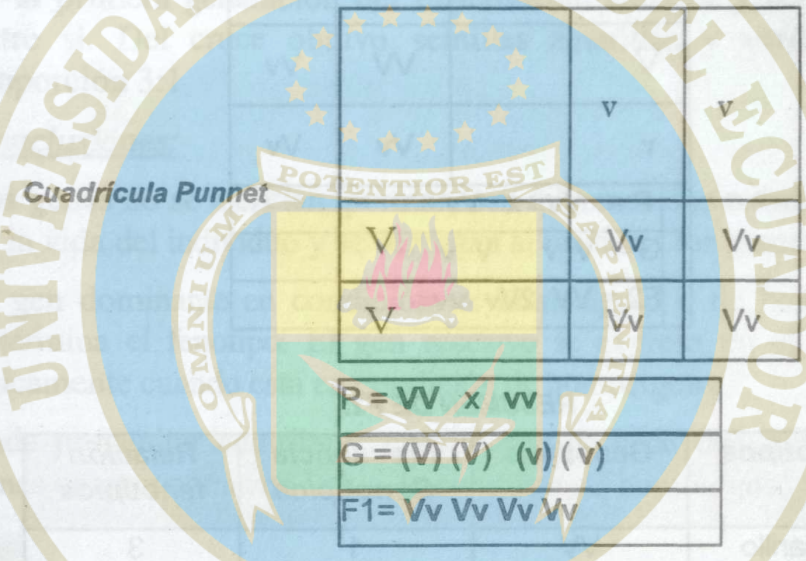
Los gametos son representados por la letra del gene encerrada en un círculo o en un paréntesis ejemplo: (V).

En 1902, **Punnet** realizó el diagrama que combina los gametos masculinos y femeninos con sus frecuencias, para mostrar las clases de genotipos en la descendencia.

Punnet

Para realizar las combinaciones de genes de los gametos, se utiliza la cuadrícula de **Punnet**, en esta se ubican a los gametos de un progenitor en un lado de la cuadrícula y los del otro progenitor a lo largo del lado opuesto (ejes de coordenadas **"X"/ "Y"**) y las combinaciones de genes para formar los cigotos en el interior de los cuadros.

Con la ayuda de los símbolos se puede expresar los cruzamientos en forma genética. El cruzamiento entre dos variedades de arvejas una de semillas amarillas y otra de semillas verdes, ambas homocigotas, se representa de la siguiente manera:



En la representación se designa por V al gen amarillo y v para el verde. Las plantas de P tendrán la composición VV y vv, los que se van a segregar al formarse los gametos, así, un progenitor tiene cada gameto con el gen (V) y el otro tiene gametos con el gen (v). El cigoto, posee un gene de cada progenitor Vv.

Las plantas híbridas de F1 se cruzan entre sí y segregan los genes a los gametos. Como cada individuo produce dos tipos de gametos (V) y (v) existen cuatro combinaciones posibles en la F2: 1 VV, 2 Vv y 1 vv,

La relación fenotípica corresponde a 3 semillas amarillas y 1 verde

(3:1). Los genotipos son: 1 homocigoto dominante **V V**, 2 heterocigotos **V v** y 1 homocigoto recesivo **v v**. Es la relación genotípica 1:2:1 característica de F2 en un cruzamiento monohíbrido, cuando hay dominancia completa.

El cruzamiento analizado corresponde al esquema siguiente:

	V	v
V	VV	Vv
v	Vv	vv

P = Vv x Vv

G = V v V v

F2 = VV 2Vv vv

RESUMEN DE F2:

Fenotipos	*Genotipos*	*Frecuencia Genotípica*	*Relación fenotípica*
Amarillo	VV	1	3
	Vv	2	
Verde	vv	1	1

También este resultado puede representarse en proporciones ejemplo

Fenotipos	*Genotipos*	*Proporción Genotípica*	*Proporción fenotípica*
Amarillo	VV	¼	¾
	Vv	½	
Verde	vv	¼	¼

Los cruzamientos de plantas de arveja en las que intervienen cada una de las otras características con sus respectivos alelos, respondieron al mismo modelo descrito para el color de la semilla.

Segunda Ley de Mendel:

LEY DE LA DISYUNCIÓN

Establece que los caracteres recesivos, al cruzar dos razas puras, quedan ocultos en la primera generación, reaparecen en la segunda en proporción de uno a tres respecto a los caracteres dominantes, Recordemos que Mendel tomó plantas procedentes de las semillas de la primera generación del experimento anterior y las polinizó entre sí. Del cruce obtuvo semillas amarillas y verdes en la proporción 3:1

Conclusiones:

Los genes no se mezclan, permanecen diferenciados a todo lo largo de la vida del individuo y se segregan al formarse los gametos.

El gen dominante en condición de homocigoto o de heterocigoto determina el fenotipo. El gen recesivo se expresa en el genotipo únicamente cuando está en condición de homocigoto.

Cada progenitor contribuye con un gen de cada dos genes, estos genes ocupan el mismo locus de cromosomas homólogos.

Estudios moleculares de las características analizadas por Mendel

Los estudios genéticos en *Pisum sativum* continúan en la actualidad y hasta el momento se han clonado dos de los genes que codifican para características estudiadas por Mendel:
Forma de la semilla: locus *r* del cromosoma 7
Largo del tallo: locus *Le* del cromosoma 4

En 1990 Bhattacharyya *et al.* (Cell 60: 115-122) clonaron el gen responsable de la característica forma de la semilla. A medida que las

semillas de arveja se secan, pierden agua y se encogen. Las semillas arrugadas pierden agua irregularmente mientras que las semillas redondas lo hacen de forma uniforme. Estas diferencias se deben a la presencia o ausencia de una enzima. El fenotipo arrugado es debido a la ausencia de una enzima. Ésta no se sintetiza en las semillas rugosas debido a un defecto en la enzima I para el ramificado del almidón SBEI (starch branching enzyme I). El alelo de tipo salvaje del gen SBEI se denomina W y el alelo mutante se le llama w. Las semillas heterocigotas Ww tienen la mitad de la cantidad de enzima que los homocigotas WW, pero esta cantidad es suficiente para producir amilopectina de manera que las semillas heterocigotas pierden agua de forma uniforme y son fenotípicamente redondas. Respecto del fenotipo de la forma de la semilla el alelo W es dominante sobre el w y solamente las semillas homocigotas ww son arrugadas

(http://www.jbpub.com/genetics/Hartl_Genetics_Chapter3.pdf).

Siete años después investigadores de la Universidad de Tasmania, Australia (Lester D. et al.) clonaron el gen *Le*, el cual determina el largo del tallo y por lo tanto que las plantas sean altas o bajas. El alelo funcional de Le codifica una enzima necesaria para la síntesis de giberelina, una de las hormonas de la planta responsable de la elongación del tallo entre dos. Un cambio en el gen (una mutación) reemplaza un aminoácido por otro en la enzima, justo en su sitio activo, dañando su función. Con la enzima dañada la giberelina es escasa y la planta queda disminuida en su crecimiento

(http://www.academicpress.com/refer/genetics/mend.htm).

EL RETROCRUZAMIENTO

Mendel apreció debidamente la importancia de este paso. Para probar su hipótesis, cruzó guisantes heterocígoticos de semillas redondas (*Rr*) con semillas arrugadas homocigóticas (*rr*).

Pensó que el progenitor homocigótico recesivo podría solamente producir gametos que contenían el alelo (*r*). El padre heterocigótico produciría igual número de gametos (*R*) y gametos (*r*). Mendel predijo además que la mitad de las semillas producidas a partir de este cruce serían redondas (*Rr*) y que la mitad sería arrugadas (*rr*).

Este tipo de apareamiento en el cual participa un progenitor identificado como recesivo, homocigótico, se denomina **retrocruce o cruce de prueba.** Por este medio se ***<<prueba>>*** la composición del genotipo en aquellos casos en donde dos genotipos diferentes (como ***RR*** y ***Rr***) producen el mismo fenotipo. Guisantes de semilla redonda se cruzaban con guisantes de semilla rugosa, pero Mendel, suponiendo que los guisantes de semillas redondas utilizados en este cruce en realidad eran heterocigóticos, predijo que se producirían tanto semillas redondas como arrugadas en una proporción 50:50. Mendel llevó a efecto los apareamientos y cosechó 106 semillas redondas y 101 semillas arrugadas de guisantes.

CRUZAMIENTO MONOFACTORIAL, HERENCIA DE UN SOLO GEN

Tomando como característica el color de la semilla del guisante; el color amarillo es dominante (alelo: V) y el verde es recesivo (alelo: v)

1. Progenitores Homocigóticos Dominantes V V x V V

	V	V
V	VV	VV
V	VV	VV

Los descendientes resultaran así:

GENOTIPO: 100% Homocigotos Dominantes

FENOTIPO: 100% Semilla Amarilla (Dominante)

2. Un progenitor homocigoto Dominante y el otro Heterocigoto: VV x Vv

	V	v
V	VV	Vv
V	VV	Vv

Los descendientes resultaran así:
GENOTIPO: 50% Homocigotos Dominantes
50% Heterocigoto
FENOTIPO: 100% Semilla Amarilla

3. Un progenitor Homocigoto Dominante y el otro Homocigoto Recesivo VV x vv

	v	V
V	Vv	Vv
V	Vv	Vv

Los descendientes resultarán así:
GENOTIPO: 100% Heterocigotos
FENOTIPO: 100% Semilla Amarilla

4. Progenitores heterocigotos Vv x Vv

	V	V
V	VV	Vv
v	Vv	Vv

Los descendientes resultarán así:

GENOTIPO:	¼, 0.25 o 25% Homocigotos Dominantes ½, 0.5 o 50% Heterocigotos ¼, 0.25 o 25% Homocigotos recesivos
FENOTIPO:	¾, 0.75 o 75% Semilla Amarilla ¼, 0.25 o 25% Semilla verde (Recesivo)

5. Un progenitor heterocigoto y el otro homocigoto Recesivo: Vv x vv

	v	v
V	Vv	Vv
v	vv	vv

Los descendientes resultarán así:

GENOTIPO:	½, 0.5 o 50% Homocigotos Recesivos ½, 0.5 o 50% Heterocigotos
FENOTIPO:	½, 0.5 o 50% Semilla Amarilla ½, 0.5 o 50% Semilla verde

Este tipo de cruce corresponde al **retrocruce o cruce de prueba** para determinar si el dominante es homocigoto.

En los cruces monohíbridos se usa el retrocruce, con el propósito de descubrir individuos heterocigotos portadores de genes recesivos indeseables, evitando de esta manera su propagación en la población.

6. Progenitores Homocigotos Recesivos vv x vv

Los descendientes resultarán así:

GENOTIPO: 100% Homocigotos Recesivos

FENOTIPO: 100% Semillas Verdes

Varios caracteres humanos normales y anormales en la herencia de un solo gene se transmiten en forma mendeliana, siguiendo el mismo modelo de los seis tipos básicos de combinación expuestos en el ejemplo anterior.

Es importante recordar que el uso de la palabra heterocigoto es igual a híbrido; los rasgos dominantes son los manifiestos en el homocigoto y en el heterocigoto; los recesivos se observarán solo en el homocigoto.

Entre los caracteres humanos que se segregan mendelianamente se pueden mencionar los siguientes: pelos en las falanges medias, forma de cabello, forma del pabellón auricular, etc.

En términos mendelianos la herencia en humanos controlada por los genes ubicados en cromosomas somáticos es de dos tipos: **autosómico dominante y autosómico recesivo.**

Herencia autosómica dominante. Entre las patologías causadas por genes autosómicos dominantes se encuentran:

Acondroplasia o condrodistrofia: Es un trastorno genético del crecimiento óseo que es evidente desde el nacimiento. Se presenta en uno de cada 20.000 recién nacidos. La palabra acondroplasia significa "sin formación cartilaginosa", si bien las personas con acondroplasia sí tienen cartílagos. En los acondroplásicos sucede algo anormal durante este proceso, especialmente en los huesos más largos. Las células cartilaginosas de las placas de crecimiento de estos huesos se convierten en tejido óseo de forma demasiado lenta, lo que resulta en huesos cortos y en baja estatura).

Si uno de los padres es acondroplásico y el otro no lo es, en cada embarazo existe una probabilidad del 50% de que el niño herede la condición. Si los dos padres son acondroplásicos, existe una probabilidad del 50% de que el niño herede la acondroplasia, una probabilidad del 25% de que no la herede y una probabilidad del 25% de que el niño herede un gen anormal de cada uno de sus padres, lo que producirá graves anomalías del esqueleto y conducirá a una muerte temprana. Si el niño no hereda el gen anormal, no será acondroplásico en absoluto y no podrá transmitir el gen a sus propios hijos.

La enfermedad de Huntington: Recibe este nombre en honor a George Huntington, que la describió en 1872, aunque es también conocida por Corea, (en griego danza) debido al movimiento característico de esta enfermedad, su resultado es la destrucción progresiva de la células del cerebro. Si uno de los padres es heterocigoto (lo cual por supuesto implica que es enfermo) el 50% de los hijos tendrá el carácter y la enfermedad. Si es homocigota el 100%. La enfermedad no se manifiesta hasta la edad de 30 años, aunque algunos fenómenos relacionados con la enfermedad

pueden presentarse a los 20 años.

Las tres manifestaciones más importantes de la enfermedad son: movimientos involuntarios incontrolados, desarreglos psíquicos, y una perdida de las funciones intelectuales (demencia).

Entre otras patologías se encuentran: aniridia, anoniquia, aracnodactilia, catarata congénita.

REGLAS PARA IDENTIFICAR LA HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE.

a. Los individuos afectados tienen siempre uno de sus padres portadores del gen anormal, apareciendo individuos afectados en todas las generaciones.

b. La frecuencia de afectados y normales en la descendencia de individuos afectados es de 1:1.

c. Descendientes de los dos sexos son afectados por igual.

d. La proporción de consanguinidad entre los padres de los afectados no es mayor que la observada en la población general.

Herencia autosómica recesiva. Las patologías recesivas son determinadas preferentemente por genes raros en la población, entre las patologías más comunes se observan los errores innatos del metabolismo

Albinismo: Los individuos homocigotos recesivos (**aa**) no fabrican melanina, y por lo tanto tiene su cara, cabello, que son blancos. Los padres heterocigotos con pigmentación normal (**Aa**), producen dos tipos de gametos: (**A**) o (**a**). De la cruza de dos heterocigotos 1/4 de los hijos puede resultar albino.

Hemacromatosis hereditaria: Se caracteriza por un exceso de depósitos de hierro principalmente en el hígado y páncreas (hasta 100 veces la concentración normal) que conducen a cirrosis, diabetes, artritis, responde a una terapia clásica: la sangría, por esta razón la mayoría de las mujeres están a salvo hasta la menopausia

dado que la menstruación elimina el exceso de hierro.

Fibrosis quística del páncreas (FQ): Es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva mas frecuente en las poblaciones de raza blanca (*uno por cada 2000 nacidos vivos). Se caracteriza por la producción de un mucus espeso, que afecta a las glándulas secretoras del cuerpo, causando daños a órganos como los pulmones, páncreas, hígado y a los aparatos digestivo y reproductor. Las personas que tienen FQ, producen un moco muy viscoso, que tapona los pulmones y el sistema digestivo, haciendo difícil la respiración y la correcta asimilación del alimento.

En ausencia de tratamiento es mortal y con tratamiento rara vez superan la adolescencia. La causa es un defecto en un único gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7.

La esperanza de vida se ha visto incrementada en los últimos años, los pacientes diagnosticados con FQ llegan a la edad adulta, disfrutando de una vida activa y casi normal.

Fenilcetonuria (PKU): Existe incapacidad para transformar el aminoácido fenilalanina en tirosina. Los individuos homocigotos recesivos para este alelo tienen un exceso de fenilalanina y productos de su metabolismo en sangre y en la orina. Estos metabolitos pueden ser dañinos para el sistema nervioso que se está desarrollando y producen retardo mental. Uno de cada 15.000 recién nacidos sufre este problema. La detección de esta enfermedad en el recién nacido es hoy parte de la rutina bioquímica.

Entre otras patologías, se encuentran: galoctosemia, alcaptonuria, acatalasia, ictiosis congénita.

REGLAS PARA IDENTIFICAR LA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA:

- Los individuos que presentan la patología provienen generalmente de progenitores normales.
- La presencia de sanos y afectados entre hermanos de los afectados

es de 3:1.

- Los dos sexos son igualmente afectados.
- La consaguinidad entre los padres de los afectados es mayor que la observada en la población general.
- Entre más raro fuera el gene que determina la anomalía, mayor es la probabilidad que los cónyuges sean heterocigotos.

Tercera Ley de Mendel:

LEY DE LA SEGREGACIÓN INDEPENDIENTE.

Establece que los caracteres son independientes y se combinan al azar. Si se cruzan razas que difieren en uno o más alelos, los alelos son independientes o ligados y siguen las dos primeras leyes de Mendel. Es decir, cada uno de los caracteres hereditarios se transmite a la progenie con total independencia de los restantes.

Mendel entendió que era necesario realizar su experimento en una situación más compleja y realizó experimentos siguiendo dos caracteres de las semillas: forma y color. Un entrecruzamiento concerniente a dos caracteres se conoce como cruzamiento dihíbrido en oposición al cruzamiento de una sola característica o, monohíbrido.

Mendel postuló que si una planta homocigota para semillas redondas (RR) y cotiledones amarillos (VV) se cruza con una planta que tiene semillas rugosas (rr) y cotiledones verdes (vv). Toda la generación F1 tiene semillas redondas y amarillas (RrVv), cumpliéndose así la primera ley para cada uno de los caracteres considerados.

Luego Mendel sembró estas semillas y produjo la autopolinización de las flores resultantes, la generación F2 no muestra la característica relación fenotípica 3:1 dominante: recesivo. Los dos caracteres, si consideramos que se heredan independientemente, "calzan" dentro del principio de la segregación. En vez de los 4

posibles genotipos de un monohíbrido, el cruzamiento dihíbrido tiene 16 posibles genotipos.

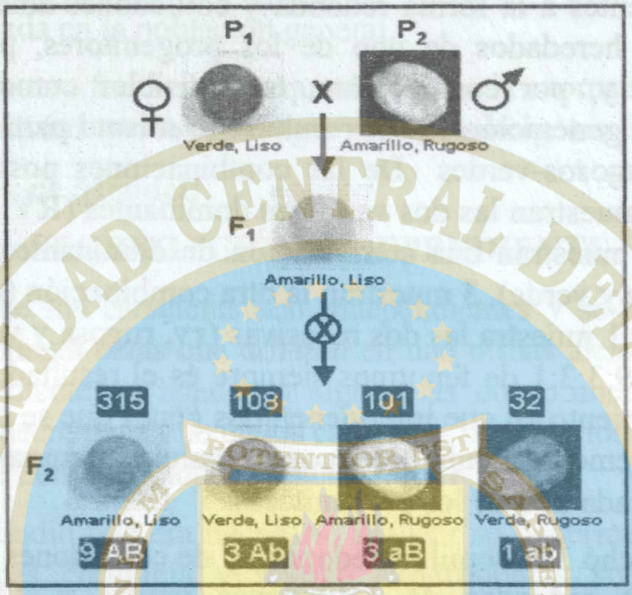
Podría esperarse cualquiera de las dos posibilidades. Los alelos correspondientes a la forma redonda y cotiledones amarillos, que habían sido heredados de uno de los progenitores, podrían ser inseparables y, por consiguiente, transmisibles como una sola unidad de la generación F_2. Si resultase lo mismo para el caso de los alelos rugosos-verdes De las combinaciones posibles en la progenie, 9 muestran las dos variantes dominantes (**RV**, redonda y amarilla), 3 muestran una combinación de dominante y recesivo (**Rv**, redonda y verde), 3 muestran la otra combinación (**rV**, rugosa y amarilla) y 1 muestra las dos recesivas (**rv**, rugosa y verde). Esta distribución 9:3:3:1 de fenotipos siempre es el resultado esperado de un cruzamiento en que intervienen dos genes que se distribuyen independientemente, cada uno con un alelo dominante y uno recesivo en cada uno de los progenitores.

Mendel cosechó 315 semillas redondas y de cotiledones amarillos, 108 semillas redondas de cotiledones verdes y 32 semillas arrugadas de cotiledones verdes. Un rasgo característico del trabajo cuidadoso de Mendel es que entonces él procedió a sembrar todas estas semillas y a verificar la presencia de cuatro genotipos separados entre los guisantes de semillas redondas y cotiledones amarillos y la presencia de dos genotipos separados en cada uno de los guisantes con la nueva combinación de características. Solamente los 32 guisantes de semillas arrugadas y cotiledones verdes resultaron ser de un solo genotipo.

Esto confirmaba el hallazgo anterior de Mendel de que el alelo correspondiente a los cotiledones amarillos, al igual que el alelo de semillas redondas, era dominante. (Esta generación F_1 se dice que es *dihíbrida* por cuanto se produce mediante el cruce de padres que difieren en dos caracteres.).

Si, en cambio, los genes que determinan la forma de las semillas y aquellos que determinan el color de los cotiledones fuesen distribuidos independientemente a los gametos, entonces habría

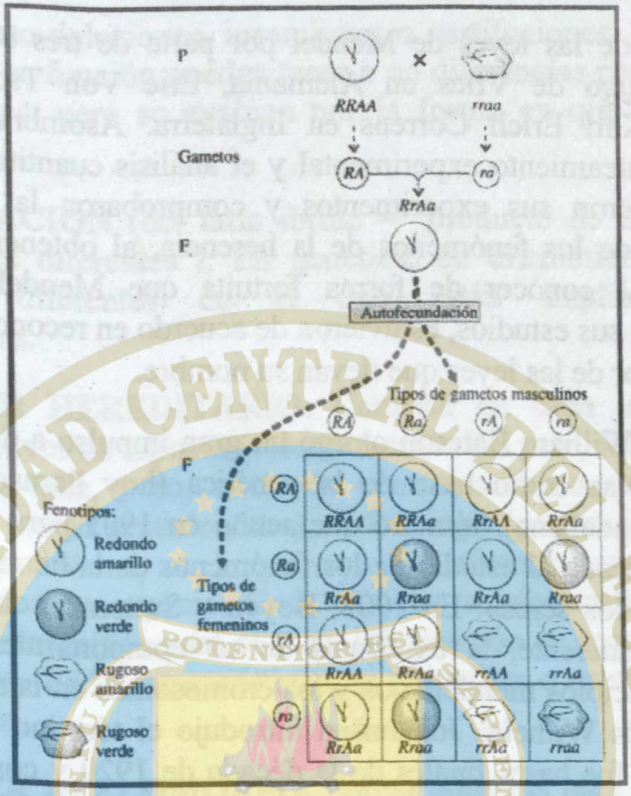
que esperar encontrar en la generación F_2 algunos guisantes que tuvieran semillas redondas y cotiledones verdes y algunos otros que fuesen de forma arrugada y cotiledones amarillos.



Amarillo, liso	Verde, liso	Amarillo, rugoso	Verde, rugoso
9/16	3/16	3/16	1/16

Todas las plantas o animales capaces de efectuar fecundaciones cruzadas difieren en dos o más pares de alelos. De acuerdo con el número de pares de genes que entran en juego en el híbrido, se pueden poner de manifiesto las combinaciones genéticas y cigóticas del modo siguiente:

Pares de genes	Número de gametos	Número de genotipos	Proporción de fenotipos
1	2	4	3:1
2	4	16	9:3:3:1
4	16	256	$(3:1)^4$
n	2n	4n	$(3:1)^n$



Resumen del cuadro de dihibridismo

Conclusiones.

- En ningún momento se mezclan los genes, sino que al contrario mantienen su pureza e independencia.
- La combinación y recombinación de los genes posibilita el aparecimiento de nuevos genotipos y fenotipos, siendo así un factor determinante de la variabilidad de las especies.
- La Ley se cumple siempre que los genes se ubiquen en cromosomas diferentes.

REDESCUBRIMIENTO DE LAS LEYES DE MENDEL

En 1900 se produjo el redescubrimiento, de forma prácticamente

simultánea, de las leyes de Mendel por parte de tres botánicos: el holandés Hugo de Vries en Alemania, Eric Von Tschermak en Austria y Karl Erich Correns en Inglaterra. Asombrados por el sencillo planteamiento experimental y el análisis cuantitativo de sus datos, repitieron sus experimentos y comprobaron la regularidad matemática de los fenómenos de la herencia, al obtener resultados similares. Al conocer de forma fortuita que Mendel les había precedido en sus estudios, estuvieron de acuerdo en reconocerle como el descubridor de las leyes que llevan su nombre.

El británico William Bateson otorgó un gran impulso a dichas leyes, considerándolas como base de la genética (hoy llamada genética clásica o mendeliana), término que acuñó en 1905 para designar la «ciencia dedicada al estudio de los fenómenos de la herencia y de la variación de los seres». En 1902, Boyen y Sutton descubrieron, de forma independiente, la existencia de un comportamiento similar entre los principios mendelianos y los cromosomas en la meiosis. En 1909 el danés Wilhelm Johannsen introdujo el término «gen». Sin embargo, no fue hasta finales de la década de 1920 y comienzos de 1930 cuando se comprendió el verdadero alcance del trabajo de Mendel, en especial en lo que se refiere a la teoría evolutiva

GLOSARIO.

Mendel precisó que los caracteres hereditarios estaban determinados por factores hereditarios (genes), que son transmitidos de los progenitores a los descendientes a través de los gametos. Cada gene puede presentarse en formas alternas (alelos), por ejemplo, el gene que determina el color amarillo de la semilla, es alelo del gene para la semilla de color verde. Los pares de genes se simbolizan con letras, el dominante con letra mayúscula y el alelo recesivo con la misma letra en minúscula, ejemplo, el alelo amarillo se representa por V y el del verde por v.

ALELO: Son formas alternas de un gen, que difieren en secuencia o función. Los alelos que varían en secuencia tienen diferencias en

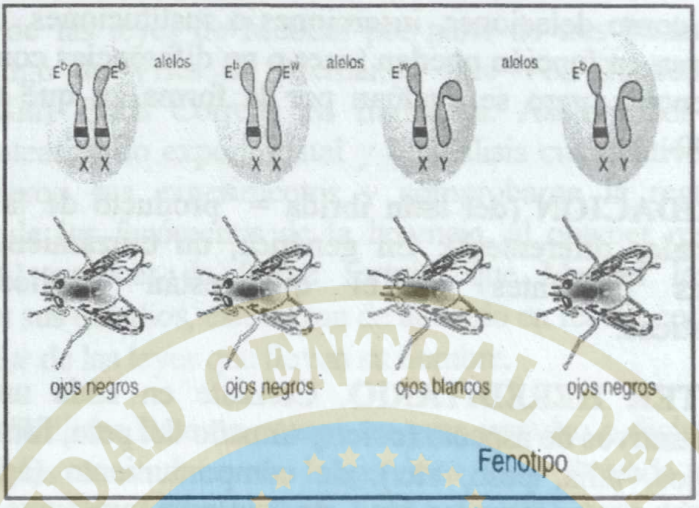
el ADN, como deleciones, inserciones o sustituciones. Los alelos que difieren en función pueden tener o no diferencias conocidas en las secuencias, pero se evalúan por la forma en que afectan al organismo.

DIHIBRIDACIÓN (del latín ibrida = "producto de la cruza de dos animales diferentes"): En genética, un cruzamiento de dos variedades diferentes en el que están implicadas dos características.

CARÁCTER HEREDITARIO. Consiste en cada uno de los rasgos distintivos de aspecto (color y tamaño del pelo, forma y color de los ojos, talla, peso, etc.), de comportamiento (agresividad, inteligencia, pautas sexuales, etc.), de fisiología (presencia de ciertas enzimas y hormonas, etc.), que son los mismos para todos los individuos de una especie. Cada carácter se desarrolla según la información específica para él. Esta información se encuentra en el ADN nuclear. Es la característica que se analiza o es motivo de la investigación.

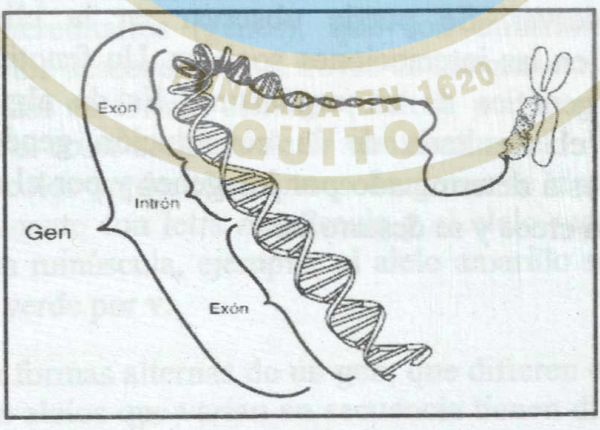
CARÁCTER ALELOMORFO. Forma opuestas para un carácter hereditario, ejemplo, el amarillo es alelomorfo del color verde.

FENOTIPO. Es el conjunto de características observables de un organismo. Por ejemplo, el color del cabello, la presencia o ausencia de una enfermedad. El fenotipo es siempre algo que podemos observar. Se puede observar en la clínica, en el laboratorio o en las interacciones sociales. Un fenotipo NO es la constitución genética de un organismo. Es de algún modo la expresión o el resultado de la constitución genética de ese organismo y está determinado por los genes y por el ambiente en que la persona crece y se desarrolla.



FUENTE: NHGRI glossary@nhgri.nih.gov

GEN: Un conjunto de información que lleva consigo una instrucción en particular que generalmente codifica una proteína. Existen fragmentos de ADN que no codifican una proteína. Codifican otras moléculas como el ARN estructural y a esos también los debemos denominar genes. Además, se presentan situaciones en las que un fragmento de ADN es capaz de codificar más de una proteína. En general, se puede decir que un gen es un fragmento de ADN, que puede tener 100 pares de bases o hasta dos millones de pares de bases.



FUENTE: NHGRI glossary@nhgri.nih.gov

GENOTIPO: Se refiere a la constitución genética del individuo u organismo, el genotipo está dado por los alelos localizados en un locus particular de un cromosoma de un individuo.

HEREDITARIO: Heredado es una palabra que describe los rasgos o las características que se trasmiten a través de los genes de los padres a los hijos. Sin embargo, no todas las características que son determinadas por los genes son heredadas de los padres. Por ejemplo, las formas más comunes de cáncer son causadas por alteraciones en uno o varios genes pero en la gran mayoría de los casos el cáncer no es heredado; lo que se hereda es la predisposición a padecerlo. Por otra parte, algunos rasgos presentes en una familia pueden ser debido al impacto del medio ambiente donde la familia se desenvuelve, por ejemplo, la obesidad puede ser el resultado de los hábitos alimenticios en una familia y no necesariamente debido a un gen que se está segregando dentro de la misma familia.

HERENCIA DOMINANTE: Es aquella en la que uno de los alelos tiene más fuerza para manifestarse que el otro. Al más fuerte se le denomina *ALELO DOMINANTE* y al más débil, *ALELO RECESIVO*. Cuando están juntos el dominante y el recesivo, el dominante se manifiesta mientras que el recesivo queda oculto.

HÍBRIDO. Es el individuo que procede del cruce entre dos líneas puras.

HOMOCIGOTO: Los seres humanos tenemos 46 cromosomas agrupados en 23 pares. Para cada gen hay dos copias, una de cada miembro del par en un cromosoma determinado.

Los genes en la población pueden mostrar variación, es decir diferencias de secuencia de una copia del gen a otra. Si un individuo tiene dos copias idénticas de un gen localizado por ejemplo en ambas copias del cromosoma dos, entonces él es homocigoto para ese gen. Si una persona hereda dos variantes de un gen en un par de cromosomas, uno del padre y uno de la madre, esta persona se denominará **heterocigota** para ese gen.

LIGAMIENTO (del inglés linkage): la proximidad de dos o más genes en un cromosoma; a mayor proximidad de los genes, menor posibilidad de que se separen durante los procesos de división celular y por lo tanto mayor la posibilidad de que se hereden juntos.

LÍNEA PURA. Son los individuos que transmiten siempre los mismos genes de generación en generación.

LOCUS: Nuestros cromosomas contienen alrededor de 30 mil genes, distribuidos en los 23 pares de cromosomas. El locus es el sitio de un cromosoma donde se localiza un gen determinado. En otras palabras, es la dirección de este gen.

MONOHIBRIDACIÓN (del latín mono = uno; ibrida = "producto de la cruza de dos animales diferentes"): En genética, un cruzamiento de dos variedades diferentes en el que está implicada una sola característica.

MUTACIÓN (del latín mutare = cambiar): El cambio de un gen de una forma alélica a otra, cambio que resulta heredable

POLINIZACIÓN: la transferencia del polen de la antera al stigma femenino.

RETROCRUCE DE PRUEBA: Es el cruce entre un organismo que exhibe el fenotipo dominante, pero que no se sabe si es homocigoto o heterocigoto; se realiza con otro individuo del sexo opuesto que exhibe el fenotipo recesivo.

Tablero de Punnett: Diagrama que permite calcular las posibilidades de combinaciones en un entrecruzamiento.

Segregación: separación de los cromosomas durante la división celular

LAS LEYES DE LA HERENCIA

FRAGMENTO DEL "*VERSUCHE ÜBER PFLANZENHYBRIDEN*" (1866)

Las investigaciones de fecundación artificial, tal como las llevadas a cabo con plantas de ornato para obtener nuevas variedades de color, motivaron a hacer los experimentos que aquí se exponen. La notable regularidad con que tornaban a aparecer los mismos híbridos siempre que se realizaba la fecundación entre individuos de la misma especie, indujeron a emprender nuevos experimentos, destinados a seguir los desarrollos de los híbridos en sus descendencias.

Las formas de los híbridos.

Los experimentos realizados en años pasados con plantas de adorno habían suministrado ya pruebas de que los híbridos, por regla general, no son un término medio justo entre las especies parentales. Cierto que, tratándose de algunos caracteres salientes - por ejemplo, los relativos a la forma y tamaño de las hojas, la pubescencia de las diversas partes, etc. -, casi siempre se ve una índole intermedia; pero en otros casos, uno de los dos caracteres prevalecía hasta el punto de hacerse difícil, si no del todo imposible, descubrir el otro en el híbrido.

Esto es, justamente lo que sucedió con los híbridos de guisantes. En cada uno de los siete cruces, el carácter híbrido se parece tanto a una de las formas parentales, que el otro, o rehuye por completo toda observación, o no puede descubrirse con certeza. Esta circunstancia es muy importante para la determinación o clasificación de las formas en que se presenta la prole de los híbridos.

Más adelante, en este escrito, llamaremos dominantes los caracteres que en la hibridación se transmiten por completo o casi sin alteración alguna, y, por lo tanto, constituyen por sí mismos los caracteres del híbrido. A los que en el proceso se hacen latentes, daremos el nombre de recesivos.

Hemos seleccionado "recesivo" porque los caracteres que con él designamos, se retiran en los híbridos o bien desaparecen en ellos por completo, y, con todo, vuelven a aparecer intactos en su descendencia, como se hará ver más adelante...

La primera generación procreada por los híbridos

En esta generación reaparecen, junto con el carácter dominante, los

recesivos, con sus peculiaridades completamente desarrolladas, y esto ocurre en la razón media, claramente manifestada, de 3 a 1; de modo que cada 4 plantas de esta generación, 3 ostentan el carácter dominante y 1 el recesivo. Esto vale, sin excepción, para todos los caracteres que se investigaron durante los experimentos, reaparecen en la razón numérica dada, sin cambios esenciales, la forma angulosa y arraigada de la semilla, el color verde del albumen, el color blanco de la caperuza de la semilla y las flores, las ranuras de las vainas, el color amarillo de la vaina sin madurar, del tallo, del cáliz y de las venas de las hojas, la forma umbelífera de las inflorescencias, y el vástago atrofiado. En ningún experimento se patentizaron formas de transición...

Ahora bien, si consideramos la totalidad de los experimentos, hallaremos, entre el número de formas que presentan los caracteres dominantes y el de las que presentan los caracteres recesivos, una razón media de 2.98 a 1 o de 3 a 1.

El carácter dominante puede tener aquí dos significados, es decir, el de carácter parental y el de carácter híbrido. En cual de éstos sentidos se presente en cada caso particular, sólo puede determinarse mediante la generación siguiente. Como carácter parental, puede transmitirse intacto a la descendencia entera; como carácter híbrido, tiene que portarse en la misma forma que en la primera generación.

La segunda generación procreada por los híbridos

Las formas que en la primera generación muestran el carácter recesivo ya no varían en la segunda generación por lo que concierne a dicho carácter, sino que permanecen constantes en su descendencia.

No ocurre con las que en la primera generación (procreada por los híbridos) poseen el carácter dominante. Dos tercios de éstas generan prole que manifiesta los caracteres dominante y recesivo en razón de 3 a 1, y por lo tanto, muestran cabalmente la misma razón que las formas híbridas; sólo en un tercio permanece constante el carácter dominante...

En cada uno de los experimentos apareció constante en cierto número de plantas el carácter dominante. Para cuantificar en que proporción se da la separación de las formas con carácter constante, tienen importancia especial los dos primeros experimentos, porque en ellos puede compararse un número mayor de plantas. Tomando juntas las razones de 1.93 a 1 y 2.13 a 1, resulta casi exactamente la razón de 2 a 1. El experimento sexto dio resultado del todo concordante; en los demás, la razón varía mas o menos,

como era de esperar, dado que se utilizó menos de un centenar de plantas de experimentación. Al repetirse el experimento quinto, en el que apareció la diferencia mayor, resultó, en vez de la razón 60 a 40, la razón de 65 a 35. Por consiguiente, parece que consta con certeza la razón media de 2 a 1. Queda demostrado, pues, que de las formas que en la primera generación poseen el carácter dominante, los 2/3 poseen el carácter híbrido, y 1/3, de acuerdo con la cual se hace en la primera generación la distribución de los caracteres dominante y recesivo, se descompone en todos los experimentos en la razón 2 a 1 a 1, si el carácter dominante difiere según su significado como carácter híbrido o carácter parental. Puesto que los individuos de la primera generación salen directamente de la semilla de los híbridos, queda ahora claramente demostrado que las semillas de formas híbridas tienen uno u otro de los caracteres diferenciales y que la mitad se desarrolla nuevamente a forma híbrida y la otra mitad produce plantas que permanecen constantes y reciben el carácter dominante o el recesivo (respectivamente) en número igual...

Si sintetizamos brevemente los resultados a que hemos llegado, hallamos que los caracteres diferenciales que en las plantas de experimentación pueden reconocerse con facilidad y certeza se conducen todos exactamente del mismo modo en sus asociaciones híbridas.

De la prole de los híbridos, de cada pareja de caracteres diferenciales, una mitad también es híbrida y la otra mitad es constante, y tiene en proporciones iguales los caracteres de la semilla y del polen de los padres, respectivamente. Si por medio de la fecundación de cruzamiento en un híbrido se combinan varios caracteres diferenciales, la prole resultante forma los términos de una serie combinatoria en la cual se unen las series combinatorias para cada pareja de caracteres diferenciales.

La uniformidad del proceder del conjunto de los caracteres sometidos a experimentación, permite y justifica plenamente, el que se acepte el principio según el cual existe una relación semejante en los demás caracteres que aparecen menos nítidamente en las plantas, y que por lo tanto, no pudieron incluirse en los experimentos individuales. Un experimento realizado con pedúnculos de longitudes diferentes, dio en general un resultado bastante satisfactorio; aunque la diferenciación y distribución serial de las formas no pudo efectuarse con la certeza que es indispensable para el experimento correcto.

Las células reproductivas de los híbridos

Los resultados de los experimentos antes explicados indujeron a llevar a cabo experimentos cuyos resultados parecen aptos para dar algunas

conclusiones acerca de la composición del óvulo y del polen de los híbridos...

Por lo tanto, queda confirmada experimentalmente la teoría según la cual, los híbridos del guisante forman óvulos y polen cuyas células en su constitución representan en números iguales todas las formas constantes que resultan de la combinación de los caracteres unidos en la fecundación.

Experimentos con híbridos de otras especies de plantas

Todo aquel que estudie la coloración que resulta de plantas ornamentales con similar fertilización puede difícilmente escapar de la convicción de que aquí también su desarrollo sigue una ley definida que posiblemente encuentre su expresión en la combinación de varios caracteres independientes para el color.

Conclusiones

La característica pretendida aquí de la diferencia esencial en el desarrollo de los híbridos a una unión permanente o temporal de los elementos celulares diferenciales, puede desde luego, solo enfatizar el valor de hipótesis para la cual, la carencia de datos definidos ofrece una amplitud de posibilidades.

Alguna justificación a la opinión expresada yace en la evidencia proporcionada por *Pisum* de que el comportamiento de cada par de caracteres en diferenciación en una unión híbrida, es independiente de otras diferencias entre las dos plantas originales, y adicionalmente, que el híbrido produce tantos tipos de células huevos y células de polen como hay de formas posibles de combinaciones constantes. Los caracteres diferenciales de dos plantas, pueden sin embargo, finalmente y solamente depender de diferencias en la composición y agrupamiento de los elementos que existen en las células iniciales de la misma, en una vital interacción.

Aunque el caso en el cual los caracteres dominantes pertenecen exclusivamente a una u otra de las plantas parentales originales podría no ocurrir con frecuencia, siempre habrá una diferencia sobre cual de las dos posee la mayoría de dominantes. Si el polen parental tiene la mayoría, entonces la selección de formas para cruzas adicionales permitirá un menor grado de certeza que en el caso inverso, el cual debiera implicar un retraso en el periodo de transformación, dado que el experimento es considerado solamente completo cuando una forma llegó, no solamente a asemejar con exactitud de forma a la del polen parental, sino que también permanece constante en su progenie.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bateson, 1909, Mendel's Principles of Heredity. Cambridge University Press. Available separately as: Gregor Mendel
2. Callender, L. A., 1988, "Gregor Mendel - an Oponent of Descent with Modification", History of Science, 26:41-75].
3. Ernest Borek, 1965, "Homenaje a los Precursores" y a la Introducción de la obra de Thompson & Thompson (2da. Edición, 1975), "Genetics in Medicine":
4. Ernest Borek, 1965, "The Code of Life" (Columbia University Press), editada en español por Limusa (1979), 205 p., México
5. Experiments in plant hybridisation. Harvard University Press. 41 pp. (1948).
6. Gregor Mendel's letters to Carl Nägeli, 1866-1873.
7. Heredity Before Mendel", by Vítezslav Orel. This essay is the second chapter of Orel's 1996 biography, Gregor Mendel: The First Geneticist, published by and available from Oxford University Press.
8. http://images.google/imgres?/imgurl =www.oxy.edu/ departaments / biology /franck/bio130s_2002/ images/ch14/fig14_1.jpgLas
9. http://www.academicpress.com/refer/genetics/mend.htm
10. http://www.aldeaeducativa.com/aldea/Biograf2.asp?Which1=6 http:// astro4.ast.vill.edu/mendel/gregor.htm
11. http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/ag-02.pdf
12. http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/ahs-13.pdf
13. http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/cbb-14.pdf
14. http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/hardy.pdf
15. http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/thm-09.pdf
16. http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/wss-02.pdf
17. http://www.geocities.com/fcastrocha/mendel1.htm
18. http://www.jbpub.com/genetics/Hartl_Genetics_Chapter3.pdf
19. http://www.ncsa.uiuc.edu/SDG/IT94/Proceedings/Educ/ blumberg.mendelweb/MendelWeb94.blumberg.html
20. http://www.netspace.org/MendelWeb/MWsciences.final.html
21. In the Footsteps of Mendel", by Margaret Peaslee, Professor of Biology and Vice President of Academic Affairs at the University of Pittsburgh at Titusville. It appears exclusively at MendelWeb, and includes a number of images from the author's recent travels to Brno, in the Czech Republic.
22. Lederberg, 1960. "A view of genetics". Science 131:269-76, reprint of Nobel prize lecture, 1959.
23. Mendel and his contemporaries. Together with 3 other less important es-

says" (PDF typeset file: 247,951 bytes - 54 pages - no figures), by East, E. M.The Scientific Monthly **16**: 225-237 (1923)

24. Mendel in America: Theory and Practice, 1900-1919", by Diane B. Paul and Barbara A. Kimmelman. This article first appeared in The American Development of Biology, edited by Ronald Rainger, Keith R. Benson and Jane Maienschein, (University of Pennsylvania Press, 1988), pp. 281-310.
25. Mendel, Mendelism and Genetics", by Robert C. Olby, Professor in the Department of the History and Philosophy of Science, University of Pittsburgh. This essay appears exclusively at MendelWeb.
26. Mendel's Laws, Ricki Lewis, Ph.D., In the: Encyclopedia of Genetics, Edited by: Sydney Brenner & Jeffrey H. Miller, Academic Press
27. Mendel's Paper in English (revised version of the English translation by C.T. Druery and William Bateson, with notes), Experiments in Plant Hybridization (1865), by Gregor Mendel, Read at the meetings of February 8th, and March 8th, 1865
28. Mendel's Principles of Heredity: A Defence. Bateson, William. 1902. London: Cambridge University Press. This is a full-text PDF image facsimile version of the entire 212-page original first edition.
29. OMIM™ Online Mendelian Inheritance in Man (Johns Hopkins University & The National Center of Biotechnology Information (NCBI, USA))
30. On Hieracium-hybrids obtained by artificial fertilisation. Mendel, Gregor 1869. Verhandlungen des naturforschenden Vereines, Abhandlungen, Brünn, Bd. VIII für das Jahr 1869, 26-31. (Translated and reprinted as an appendix to Bateson, W. 1909. Mendel's Principles of Heredity. Cambridge University Press)
31. Sturtevant, Alfred H. 1965. First published in 1965, it is has been republished in 2001 by Cold Spring Harbor Laboratory Press, in collaboration with the Electronic Scholarly Publishing project (full-text PDF typeset version of the entire 167-page original book). The itroduction and the first four chapters deal widely with Mendel, it is, the Front Matter (table of contents, introduction), chapter 1 Before Mendel, chapter 2 Mendel, chapter 3 1866 to 1900, and chapter 4 The Rediscovery...
32. The Mechanism of Mendelian Heredity. Morgan, Thomas H., Sturtevant, A. H., Muller, H. J., and C. B. Bridges 1915. New York: Henry Holt and Company (full-text PDF image facsimile version of the entire 262-page original book).
33. The Nine Lives of Gregor Mendel", by Jan Sapp. This article first appeared in Experimental Inquiries, edited by H. E. Le Grand (Kluwer, 1990), pp.137-166.
34. Thompson & Thompson (2da. Edición), "Genetics in Medicine" (W. B. Saunders), editada en español por Salvat (1975), 401 p. Barcelona:

35. Über einige aus künstlicher Befruchtung gewonnene Hieracium Bastarde" (1869), translated in W. Bateson (l.c.).
36. Versuche über Pflanzenhybriden" (1866), translated in journal of the Royal Horticultural Society 26: 1-32 (1901). Reprinted in W.
37. What Did Gregor Mendel Think He Discovered?", by by Daniel L. Hartl and Vítezslav Orel. This paper first appeared in Genetics **131**: 245-253 (1992)
38. www.infoscience.fr/histoire/ portrait/mendel.html
39. www.mendelweb.org/images/ MWhartl.f1.GIF
40. www.musikhug.ch/about/ history_1.html
41. www.oxy.edu/.../ bio130_march11_lecture_mendel1.htm
42. www.the-scientist.com/yr2000/ mar/russo_p1_000320.html

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO
BIBLIOTECA
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPITULO III

PATRONES MODIFICADOS DE HERENCIA MENDELIANA

Una de las condiciones para el cumplimiento de las leyes de Mendel es la existencia de dominancia completa, que ocurre entre un alelo dominante y otro recesivo, resultando iguales los fenotipos de los individuos con genotipos heterocigoto y homocigoto dominante.

Todos los pares alélicos que Mendel estudió mostraban esa relación, pero esto no es universal para cualquier par de alelos que se considere, siendo la dominancia completa y la recesividad completa los dos extremos de un rango de relaciones de dominancia

INTERACCIONES GÉNICAS.

Luego de que los principios de la herencia fueron redescubiertos en 1900, las primeras evidencias de las formas en que se trasmitían las características hereditarias fueron aportadas en 1906 por **Bateson y Punnet**, quienes realizaron diversos experimentos, con estos estudios se comprobó que los genes que se encontraban en el mismo locus, en un par de cromosomas homólogos, (genes alelos) o en locus distintos (genes no alelos) podrían influir en la herencia de un rasgo. Por ejemplo, si un rasgo o enfermedad que se hereda en una familia y los individuos afectados en la familia comparten también un marcador genético, entonces se puede concluir que ambos tienen que estar muy cerca en el cromosoma.

El ligamiento es un primer paso al aislar un gen y permite localizar el gen en un área específica del cromosoma. Estas interacciones se denominan interacciones génicas y pueden ser entre genes alelos y entre genes no alelos, las primeras incluyen:

dominancia incompleta o herencia intermedia, codominancia, pleiotropia, alelos múltiples, genes letales, genes modificadores, elementos genéticos transponibles, penetrancia y expresividad de los genes; entre las interacciones entre genes no alelos está la epistasis.

HERENCIA INTERMEDIA, DOMINANCIA INCOMPLETA O SEMIDOMINANCIA

Cuando un alelo no es completamente dominante con respecto a otro alelo, (ninguno de los alelos o genes involucrados eclipsa al otro) se dice que muestra una dominancia incompleta o ausencia de dominancia. En estos casos, ocurre que el heterocigoto en F1 presenta un fenotipo intermedio entre los individuos homocigotos dominantes y recesivos.

Ejemplos. En humanos de la raza caucásica el pelo rizado (**L**) y el pelo lacio (**l**) son alelos de dominancia incompleta. El matrimonio entre un individuo homocigoto para pelo rizado (**LL**) y una mujer homocigota para pelo lacio (**ll**), producirá descendientes de pelo ondulado.

P = LL x ll

G = (L) (L) (l) (l)

Cuadrícula Punnet

	l	l
L	Ll	Ll
L	Ll	Ll

F1 = Ll Ll Ll Ll

Si se cruzan caucásicos heterocigotos de pelo ondulado (**Ll**) las probabilidades son las siguientes: una de cuatro será de hijos de pelo rizado, dos de cuatro de pelo ondulado y una de cuatro de pelo lacio.

P = Ll x Ll

G = (**L**) (**l**) (**L**) (**l**)

Cuadrícula Punnet

F2 = LL Ll Ll ll

RESUMEN DE F2:

Fenotipos	*Genotipos*	*Frecuencia*	*Relación*
Rizado	LL	1	1
Ondulado	Ll	2	2
Lacio	Ll	1	1

En cruzamientos de plantas homocigotas de Mirabilis Jalapa "don diego de noche", las flores de un progenitor son rojas **BB** y las del otro son flores blancas **bb**. Las plantas de F1 tienen flores rosadas **Bb**. Si estos alelos hubiesen presentado dominancia completa, entonces el fenotipo de la F1 hubiera sido rojo, en el caso de ser el color rojo el dominante.

En F2, el 25% de plantas tienen flores rojas **BB**, el 50% llevan flores rosadas **Bb**, el 25% con flores blancas **bb**.

P = BB x bb

G = **(B) (B) (b) (b)**

Cuadrícula Punnet

	b	b
B	Bb	Bb
B	Bb	Bb

F1 = Bb Bb Bb Bbr

P Bb x Bb

G = **(B) (b) (B) (b)**

Cuadrícula Punnet

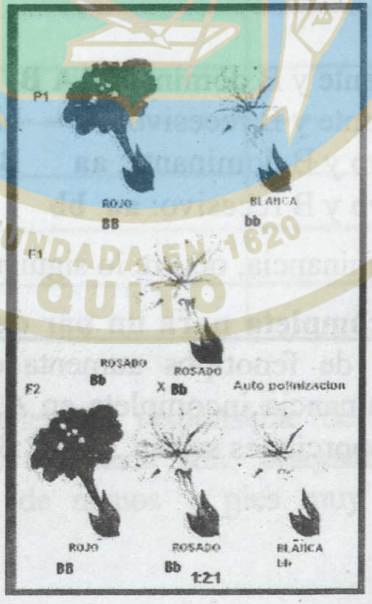
	B	b
B	BB	Bb
b	Bb	bb

F2 = BB Bb Bb bb

Planta de Don Diego de la noche

RESUMEN DE F2:

Fenotipos	*Genotipos*	*Frecuencia Genotípica*	*Relación fenotípica*
Rojo	BB	1	1
Rosado	Bb	2	2
Blanco	Bb	1	1



Herencia intermedia

En ausencia de dominancia la proporción fenotípica es 1:2:1, en lugar de 3:1. Algunos genetistas para la representación de herencia intermedia suelen utilizar letras mayúsculas diferentes para los dos alelos, ejemplo, para el pelo rizado **RR**, para el liso **LL** y el ondulado **RL**.

Otro ejemplo en los perros es el gen **M**. El homocigoto (**MM**) es casi totalmente blanco, con ojos azules y generalmente sordos, mientras que el heterocigoto (**Mm**) es "mirlo", (combinación de manchas pálidas y oscuras de forma irregular a veces encajantes, pero más a menudo yuxtapuestas, que se distribuyen por toda la superficie del manto, típica del Pastor Escocés y el Shetland).

Si se considera un cruzamiento entre dihíbridos, las proporciones características de fenotipos de 9:3:3:1 que predice la Tercera Ley de Mendel también van a variar en casos de ausencia de dominancia. Esta falta en la dominancia puede ocurrir en uno de los parés de genes o en ambos pares.

El cruzamiento entre dihíbridos **AaBb** X **AaBb**, considerando dominancia completa para ambos pares de genes, produce de acuerdo con la Tercera Ley de Mendel las siguientes 4 clases de fenotipos:

Fenotipo A dominante y B dominante: **A B**
Fenotipo A dominante y B recesivo: **A bb**
Fenotipo A recesivo y B dominante: **aa B**
Fenotipo A recesivo y B recesivo: **aa bb**

Cuando falta la dominancia, ocurre lo siguiente:

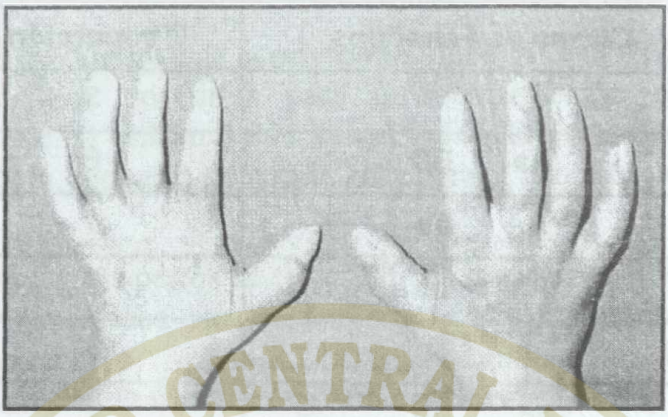
1 **Dominancia incompleta para un par de genes**. En este caso el número de clases de fenotipos aumenta de 4 a 6. Ejemplo, si consideramos dominancia incompleta en A, entonces las clases de fenotipos y sus proporciones serían 3:6:1:2:3:1

Clases de Fenotipos	Proporción
AA B	3
Aa Bb	6
AA bb	1
Aa bb	2
aa B	3
aa bb	1

2. Dominancia incompleta para ambos pares de genes. En este caso la proporción de fenotipos llega a ser igual a la proporción de genotipos, es decir, se obtienen 9 clases de fenotipos en la proporción 1:2:2:4:1:2:1:2:1.

Clases de Fenotipos	Proporción
AA BB	1
AA Bb	2
Aa BB	2
Aa Bb	4
AA bb	1
Aa bb	2
Aa BB	1
Aa Bb	2
Aa bb	1

La dominancia incompleta es responsable de muchas patologías humanas, ejemplos en humanos son: braquidactilia (la segunda falange de los dedos de manos y pies muy corta); la anemia falciforme.

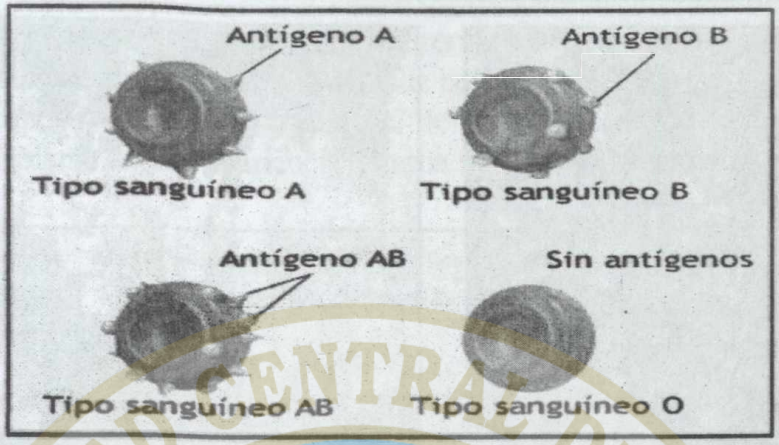


Braquidactilia tomado de http://www.oftalmo.com/seo/2002/07jul02/09.htm

Células falciformes, tomado de . http://www.esmas.com/salud/enfermedades/cronicas/377038.html

Este tipo de interacción se encontró en la herencia de los grupos sanguíneos ABO en el hombre.

En la especie humana se distinguen cuatro grupos sanguíneos: A, B, AB y O. En humanos las personas del grupo sanguíneo A producen un antígeno A en la membrana de los glóbulos rojos y el antígeno B en los glóbulos rojos de personas con grupo de sangre B. Si se cruza un individuo de tipo A homocigoto con un tipo de B homocigoto, todos los hijos serán de tipo AB y tendrán la presencia de ambos antígenos A y B que se expresan de igual manera en el nuevo individuo, la este tipo de herencia se la conoce como codominancia.



Ejemplo de codominancia

Otro ejemplo de codominancia en seres humanos lo constituye la herencia de los grupos sanguíneos de la clasificación MN (para la representación de los cruzamientos codominantes se puede utilizan letras mayúsculas básicas y sobre ellas la letra índice que simboliza el gen).

En este caso los individuos con genotipo heterocigoto $L^M L^N$, estos son fenotípicamente MN, y al realizar cruzamientos entre heterocigotos, en la F_1 aparecerán 3 clases de fenotipos en la proporción 1 para el grupo M, 2 para el grupo MN y 1 para el grupo N. De esta manera se modifica la proporción clásica de 3:1 que predice la Segunda Ley de Mendel.

$$P = L^A\ L^A \quad x \quad L^B\ L^B$$
$$G = (L^A)\ (L^A) \quad (L^B)\ (L^B)$$
$$F = L^AL^B \quad L^AL^B \quad L^AL^B \quad L^AL^B$$

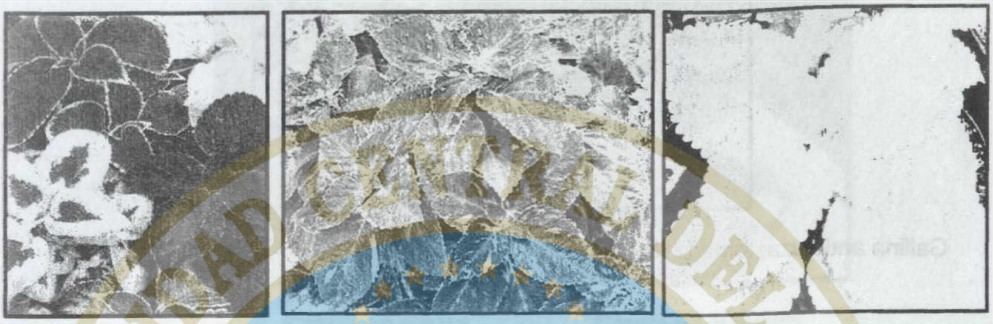
Un ejemplo en las plantas lo constituye el color de la flor en plantas de "boca de dragón"

Flor boca de dragon rojo y blanco , tomado de http://www.ucm.es/info/genetica/

El carácter "pluma rizada" de las gallinas muestra también dominancia intermedia con respecto al normal. El cruzamiento de un gallo Aa con una gallina Aa, ambos con plumaje "rizado suave" origina una descendencia con 1/4 parte de individuos con plumaje normal (AA), 1/2 de descendientes con plumaje "rizado suave" (Aa) y 1/4 de individuos con plumaje "rizado fuerte" (aa).

Gallinas
Diferencias en el color del plumaje

Carácter nuevo: A veces los heterocigotos o individuos de la F_1 presentan un fenotipo que no coincide con ninguno de los parentales y que tampoco es intermedio entre el de los parentales. En estos casos suele hablarse de una apariencia externa nueva o fenotipo nuevo.



Diferentes variedades de hoja de colores plantas Coleus

En el ganado Shorthron existen tres colores de pelaje: rojo, blanco y roano. El roano es un color cenizo debido a la mezcla de pelos rojos y blancos en todo el pelaje del animal.

Ganado shorthron, tomado de http://www.viarural.com.ar/viarural.com.ar/ ganaderia/ asociaciones/shorthorn/htm

En las gallinas de raza andaluza el color de las plumas son: negras, blancas y azul grisáceo, este último color es debido a la presencia de plumas negras y blancas.

Gallina andaluza, tomado de http://www.viarural.com.ar/viarural.com.ar/ganaderia / asociaciones/exterior-andaluzas.

Ejemplo un sujeto que posea los genes amarillo y rojo, será tintado, es decir, con manchas amarillas y rojas (**AR**). Cuando se cruza un ejemplar lipocrómico con otro melánico, los hijos son píos o manchados, fruto de este tipo de herencia.

EPISTASIS.

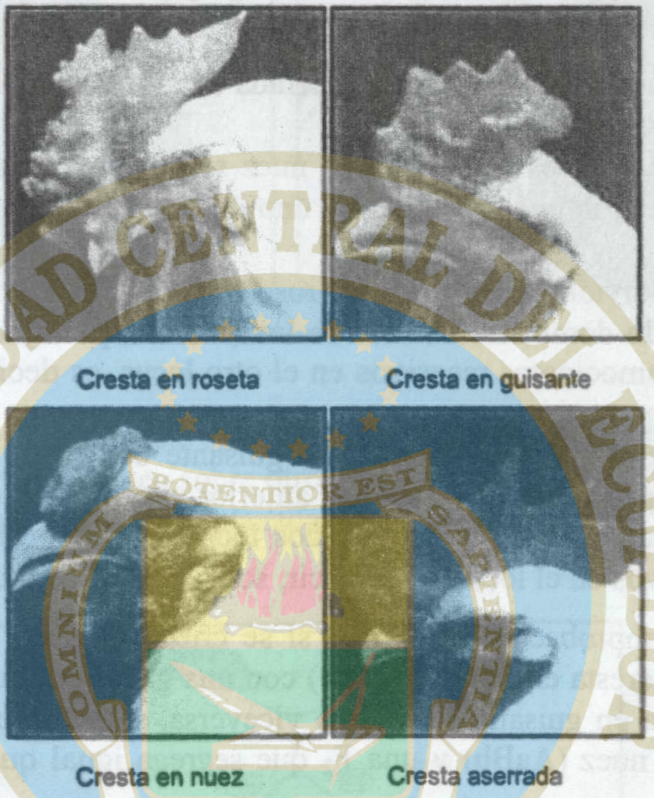
El efecto enmascarador sobre el fenotipo que tiene un gen sobre otro gen no alelo se denomina epistasis La epistasis se presenta cuando un gen enmascara o eclipsa la manifestación fenotípica de otro gen no alélico o que esta en locus diferente. Se denomina epistático al gen que se manifiesta en el fenotipo y gen hipostático es el que se inhibe de expresarse. Los genes epistáticos e hipostáticos pueden estar ubicados en el mismo cromosoma o en cromosomas diferentes.

La epistasis y la dominancia completa tienen el mismo efecto fenotípico, la diferencia radica en que la dominancia está dada por genes alélicos y la epistásis por genes no alélicos.

Este es un caso relativamente excepcional, en el cual sistema de los dos genes segrega a las frecuencias mendelianas esperadas, es decir, 9 : 3 : 3 : 1 pero se observan fenotipos excepcionales.

El ejemplo por excelencia de esta situación es la interacción entre

los genes que determinan la forma de la cresta de las gallinas en diversas razas. Existen cuatro fenotipos que, en principio, podrían proceder de una serie alélica: roseta, guisante, nuez y aserrada.



Si se cruza una gallina de una raza pura con cresta en nuez con un gallo de una raza pura con cresta aserrada (o viceversa) la descendencia híbrida de la F_1 tiene cresta en nuez. Si, a continuación cruzamos una pareja de híbridos de la F_1, la segregación fenotípica de la descendencia será:

9 Cresta en nuez : 3 Cresta en roseta : 3 Cresta en guisante : 1 Cresta aserrada

Esta descendencia presenta la segregación mendeliana esperada 9 : 3 : 3 : 1 pero aparecen dos fenotipos nuevos que corresponden con las clases que aparecen con frecuencia 3 en el cruce mendeliano, es

decir, si los genes afectaran a caracteres distintos se trataría de las clases fenotípicas con un carácter dominante y otro recesivo.

Por tanto, por comparación con la segregación 9: 3: 3: 1 estándar, la conclusión que se deduce es la siguiente:

- Los individuos con cresta aserrada son los dobles homocigotos recesivos aabb,
- Los individuos con cresta en nuez son los que tienen al menos un alelo dominante en cada uno de los dos loci, es decir, son los de genotipo A_B_,
- Los individuos con cresta en roseta son los que tienen al menos un alelo dominante en uno de los dos loci, por ejemplo el A, y son homocigotos recesivos en el otro locus, es decir, son los de genotipo A_bb,
- Los individuos con cresta en guisante son los que tienen el genotipo contrario al delcaso anterior, o sea, al menos un alelo dominante en el otro de los dos loci, el B, y son homocigotos recesivos en el locus A, es decir, son los de genotipo aaB_.

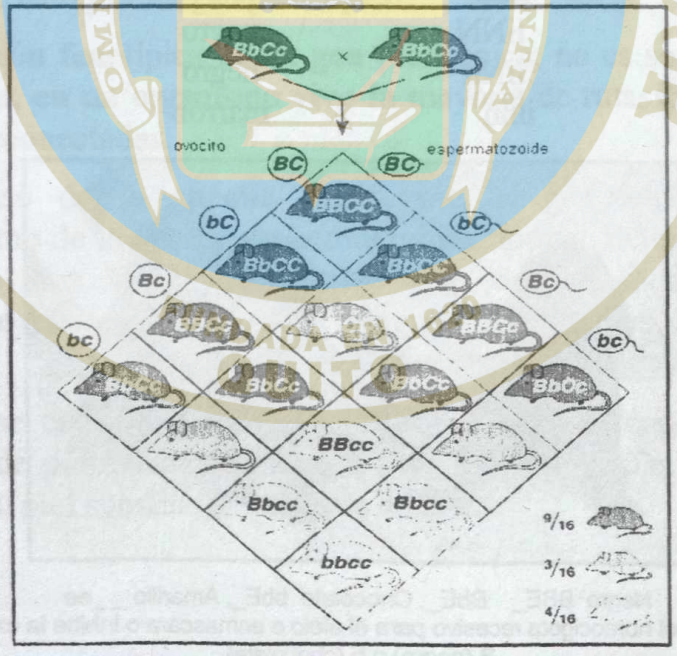
Como comprobación adicional, si se cruza un gallo de una raza pura con cresta en roseta (AAbb) con una gallina de una raza pura con cresta en guisante (aaBB) o viceversa, se obtiene una F_1 con cresta en nuez (AaBb) y una F_2 que segrega igual que en el caso anterior.

Se distinguen distintos tipos de epistasis: dominante, recesiva, doble dominante y doble recesiva, y en cada una, las proporciones clásicas se ven alteradas.

Epistasis dominante: Se produce cuando el gen dominante es epistático sobre otro gen no alelo a él. En esta interacción la proporciones mendelianas para un dihibridismo de 9:3:3:1 se alteran y se obtienen 12:3:1. Ejemplo de este tipo de interacción ocurre al cruzar dos variedades puras de gallinas de plumaje blanco: Leghorn y Wyandotte.

Gallinas Wyandotte y Leghorn

Epistasis recesiva: En este tipo de interacción un gen recesivo actúa como gen epistático sobre otro gen no alelo, la proporción 9:3:3:1 se ve alterada y reemplazada por 9:3:4. Un ejemplo típico es el color del pelaje del ratón.



Tomado de http://io.uwinnipeg.ca/~simmons/1115/cm1503/dihybrid.htm

Epistasis doble dominante: Los genes presentes en los dos locus que intervienen en la característica, serán epistáticos en condición dominante. La proporción mendeliana en este caso es de 15:1.

Epistasis doble recesiva: Los genes epistáticos deben estar en condiciones recesivas. La proporción clásica está cambiada por 9:7.

En perros cuando el alelo dominante de un locus, por ejemplo, el alelo **I** produce el fenotipo blanco, es epistático a los genes **N** para el color negro y **n** para el color marrón. El alelo **I** es capaz de expresarse fenotípicamente aún en presencia de N o n. Sólo cuando el genotipo epistático de un individuo es homocigoto recesivo (ii), los alelos de locus hispostático **N** o **n** podrán expresarse en el fenotipo.

Genotipo	Fenotipo
IINN	blanco
IiNN	blanco
IINn	blanco
IInn	blanco
iiNN	negro
iiNn	negro
iinn	marrón

Negro BBE_ BbE_, Chocolate bbE_, Amarillo _ _ee
En el labrador el homocigota recesivo para el alelo e enmascara o inhibe la expresión de B (negro) o b (chocolate)

DIFERENTES TIPOS DE EPISTASIAS
INTERACCIONES ENTRE ALELOS DE DISTINTOS LOCI

Tipos de epistasias
Simple dominante 12:3:1
Simple recesiva 9:3:4
Doble dominante 15:1
Doble recesiva 13:3
Sin modificación de la segregación 9:3:3:1

PLEIOTROPÍA.

Es un tipo de interacción entre genes no alelos que ocurren cuando la acción o cambio de un solo gen provocan la aparición de muchos fenotipos distintos.

En medicina, se usa el término síndrome para explicar un conjunto de síntomas o estigmas relacionados, que componen un cuadro clínico causado por un gen pleitrópico.

La expresión fenotípica de un gen pleitrópico, no es sorprendente, puesto que, en un organismo vivo la mayoría de rutas bioquímicas están interconectadas.

En el caso de la **anemia falciforme,** el gen letal afecta el metabolismo de la síntesis de hemoglobina normal, determinando la forma en hoz de los eritrocitos que tienden a precipitarse, aglutinarse y taponan los vasos sanguíneos en varios órganos del cuerpo.

El gen que causa el **albinismo** en humanos es el causante de la ausencia de pigmentación de piel, pelo y ojos, además de miopía, nistagmus, piel sensible a los rayos solares.

Albinismo en humanos tomado de http://www2.uah.es/genetica_juangonzalez/Genetica Humana/

Albinismo en animales tomado de www.boastop.com

El gen causante de la **fenilcetonuria**, que es debida al bloqueo del metabolismo que interfiere con la conversión de la fenilalanina en tirosina. La fenilalanina se acumula y se convierte en el hígado a ácido fenilpirúvico, parte se elimina por la orina, pero la otra parte se acumula en el líquido cefalorraquídeo, y el efecto pleiotrópico se manifiesta al provocar deficiencia mental, microcefalia, retardo del crecimiento del individuo afectado.

También se observa en el color y distribución del manchado de los ratones

GENES LETALES.

Los genes letales producen una supervivencia mínima y generalmente cualquier especie que los poseen mueren, pueden ser dominantes y recesivos. Manifiestan su efecto letal en condición de homocigosis dominante o recesiva, y en heterocigocis producen producir enfermedades debido a la semidominancia entre el gen letal y el normal.

Muchos de los productos génicos son imprescindibles para el desarrollo de los organismos, de modo que cuando uno de estos genes sufre una mutación, podemos encontrar que el nuevo alelo no cumple con lo mínimo necesario para que el individuo pueda desarrollarse adecuadamente. Si estos genes se encuentran combinados con un alelo no letal en un individuo heterocigoto, entonces este individuo podrá desarrollarse. Esto es llamado alelo letal recesivo, pero no implica que en estado heterocigoto el alelo no letal manifieste dominancia sobre el letal, generalmente lo que se observa son nuevos fenotipos. Si el alelo letal aún en heterocigosis conduce a la muerte de los individuos portadores, entonces será altamente eliminado de las poblaciones.

Los genes letales se expresan en el período prenatal o poco tiempo después del nacimiento, unos interfieren con el desarrollo embrionario, otros ejercen su letalidad en el momento del nacimiento y en el inicio de la madurez sexual de los animales.

Ejemplo en dominancia: **La micromelia** de las aves que se caracteriza por las extremidades cortas, es causada por un gen dominante incompleto. Las aves que tienen el gen en estado de homocigocis mueren. Las aves que portan el gen en heterocigocis presentan micromelia.

El cruce entre aves micromélicas produce dos aves micromélicas y una normal.

N = gen de la micromelia, n = gen normal.

P = Nn x Nn

G = (N) (n) (N) (n)

Cuadrícula Punnet

	N	n
N	NN	Nn
n	Nn	nn

F = NN Nn Nn nn

RESUMEN

Fenotipos	*Genotipos*	*Frecuencia Genotípica*	*Relación fenotípica*
Mueren	NN	1	1
Micromelia	Nn	2	2
Normal	Nn	1	1

Del cruce de aves micromélicas con normales producen crías en proporciones de una micromélica por cada ave normal.

P = Nn x nn

G = (N) (n) (n) (n)

Cuadrícula Punnet

	n	n
N	Nn	Nn
n	nn	nn

F = Nn Nn nn nn

RESUMEN DE F2:

Fenotipos	*Genotipos*	*Frecuencia Genotípica*	*Relación fenotípica*
Micromelia	Mm	2	1
Normal	Mm	2	1

Otro ejemplo de gen letal dominante es el de la **Telangiectasia** que es una enfermedad causada por gen letal dominante.

En homocigosis (TT) es letal, debido a la ruptura de los vasos sanguíneos.

En heterocigosis (Tt) solamente se dilatan los vasos sanguíneos ubicados en nariz, labios, lengua y cara.

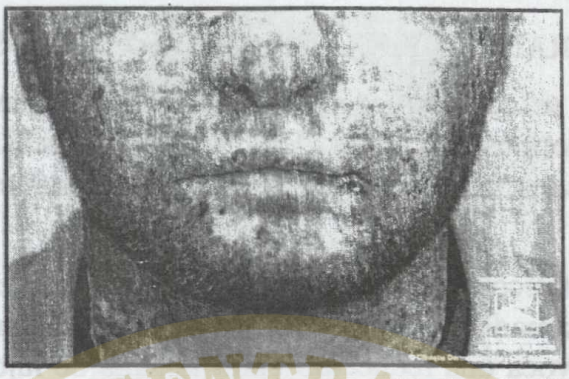
El genotipo (tt) produce normalidad.

BIBLIOTECA * UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR * FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Telangiectasia de miembro inferior Tomado de http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ pages/2998.htm

Ejemplo en recesividad: En humanos, el gen recesivo letal en estado homocigoto **(dd)** es causante de la **anemia drepanocítica,** caracterizada por un defecto enzimático de la membrana eritrocitaria produciendo una destrucción acelerada de los eritrocitos, debido a que la hemoglobina se cristaliza dentro del eritrocito, causando su deformación y ruptura. Los heterocigotos **(Dd)** sufren una forma muy leve de drepanocitemia. Los individuos normales son genéticamente **(DD)**.

Otras enfermedades causadas por gen letal recesivo son: la talasemia, ictiosis congénita (piel débil y agrietada), idiotez amaurótica infantil o síndrome de Tay Sachs, (degeneración de nervios espinales, retardo mental severo, ceguera, acumulación anormal de grasa en la cubierta de los nervios), xeroderma pigmentoso (piel débil, cicatrices, carcinoma), en heterocigocis presentan pecas en exceso, el albinismo en plantas, entre otros.



Xeroderma pigmentoso tomado de www.dermis.net/dermisroot/es/40704/image.htm

Son aquellos que producen una mutación dominante completa, determinan una alteración del fenotipo.

Gen Fold es el que produce las orejas dobladas en el gato. Hoy en día se crían como una Raza llamada Fold Escocés. (Fd_)
El gen Manx (letal y pleiotrópico y deletéreo)

El gen Manx (M) es el que, en los animales heterocigotas Mm, produce ausencia de cola.
En Homocigosis dominante (MM) es Letal.
En homocigosis recesiva mm produce gatos normales con cola

PENETRANCIA Y EXPRESIVIDAD DE LOS GENES

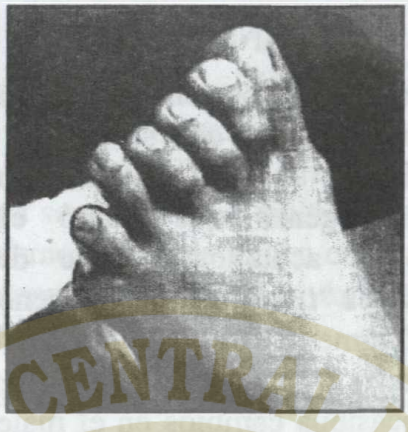
Actualmente se conoce que individuos que con genotipo idéntico muestran fenotipos diferentes debido a la interacción de factores genéticos (genes modificadores, relaciones epistáticas) y factores ambientales.

Un ejemplo típico de penetrancia y expresividad es la mutación dominante llamada Lobe (L) en Drosophila melanogaster. Esta mutación provoca una reducción en el tamaño de lujo de la mosca. La penetración del gen es del 75%, también el gen alterado que controla la característica de las alas vestigiales; todas las moscas homocigotas muestran un fenotipo alterado, pero el tamaño de las alas depende de la temperatura a la que se mantiene el cultivo.

La penetrancia de un gen es el porcentaje de individuos de la población que muestran el fenotipo esperado, de acuerdo al genotipo poseen, esta puede ser expresada en porcentaje. La expresividad es el grado de manifestación fenotípica del gen; cuando el 90 a 100% de los individuos portadores del gen expresan la característica fenotípica se dice que este gen tiene alta penetrancia, si el porcentaje es menor se dice que existe penetrancia incompleta.

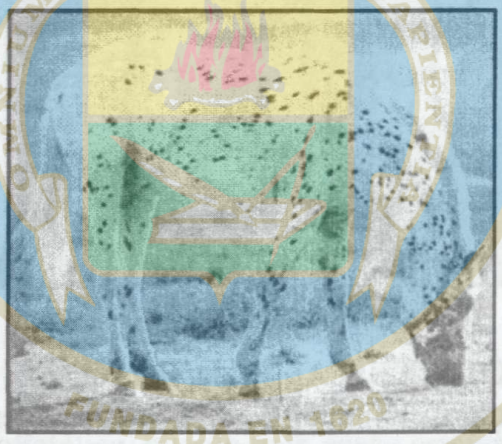
Existe genes que tienen penetración y expresividad completa. Mendel estudió estos factores en la arveja y vio que todos los individuos de la población que portan un genotipo determinado muestran el fenotipo respectivo. La expresión es completa porque no existen gradaciones de ese fenotipo.

Ejemplo: en el caso de la polidactilia (dedos supernumerarios) puede haber individuos con seis dedos completos en cada extremidad, otros presentan el dedo extra solo en una extremidad, y otros presentan solo esbozos del dedo supernumerario, (diversos grados de expresividad).



polidactilia

En Medicina la expresividad es el grado de severidad o gravedad de una condición patológica, ejemplo los diferentes tipos de diabetes mellitus (hiperglicemia por mal funcionamiento del páncreas que es el órgano productor de la insulina).



Ejemplo de expresividad, el Gen S de manchas blancas. Pueden ser muy pequeñas o cubrir casi por completo al individuo

En un trabajo del autor López R y cols. *"Inestabilidad cromosómica en Neurofibromatosis"*, se señala que esta enfermedad (presencia de manchas de color café con leche, neurofibromas en la piel e incremento notable de cromosomas con quiebras, fragmentos y dicéntricos) tiene alta penetrancia (80%) y es de expresividad variable.

TRANSPOSONES

Hasta 1960, se pensaba que los genes ubicados en los cromosomas eran estables e inmóviles, ya que se podían hacer mapas de su ubicación. Sin embargo, en 1947, B. Mc Clintock identificó, por vez, un grupo de genes que llamó elementos genéticos controladores. En la actualidad se le denomina elementos genéticos transponibles "**transposones**" o genes saltarines. Uno de estos genes es un fragmento de ADN que puede moverse por todo el material hereditario de un organismo contenido en una célula. Este movimiento ocasiona cambios en el material hereditario que se traduce en la síntesis de distintos polipéptidos, lo que a su vez genera distintos fenotipos.

Ejemplo de transposones en el maíz

HERENCIA POLIGÉNICA: Es la transmisión de información debida a la acción conjunta de más de un gen. El resultado fenotípico final se debe a la suma de la acción parcial de cada gen. También se llama *HERENCIA CUANTITATIVA.* La presentan la mayoría de caracteres cuantitativos tales como peso, talla, color de la piel, etc.

ALELOS MULTIPLES- HERENCIA POLIALELICA.

Existen muchas características que están controladas por más de un gen, es decir, su fenotipo se debe a un efecto aditivo de los

genes que determinan la característica. El término polialelo (poli = varios) fue acuñado por primera vez vez por **Mather** en 1954 para referirse a este tipo de genes. Tres o veinte o más genes alélicos pueden componer una serie de alelos múltiples, pero solamente dos de ellos ocupan el mismo locus a la vez en cromosomas homólogos, para un fenotipo determinado. Además, únicamente uno de ellos puede ir a un gameto.

Muchos científicos contribuyeron al conocimiento de esta herencia, entre lo que se encuentran **Hermann Nilsson-Ehl** y **Davenport**.

Nilsson-Ehl

En la herencia polialelica, cuanto más genes estén involucrados en una característica, con mayor claridad se expresará el rasgo en cuestión. En este tipo de herencia los rasgos tienden a expresarse de acuerdo a la distribución normal; muy pocos individuos presentan algunas de las dos características paternas y una gran cantidad poseen características intermedias, las que pueden mostrar todo el abanico de posibilidades fenotípicas.

Los alelos múltiples tienen una jerarquía de dominancia entre ellos,

en la que uno de ellos es dominante a todos los demás y otro recesivo a todos los alelos de la serie. El fenotipo que se manifiesta es correspondiente con esta jerarquía de dominancia.

Este fenómeno es importante en el proceso de variabilidad hereditaria de los organismos.

Ejemplos.

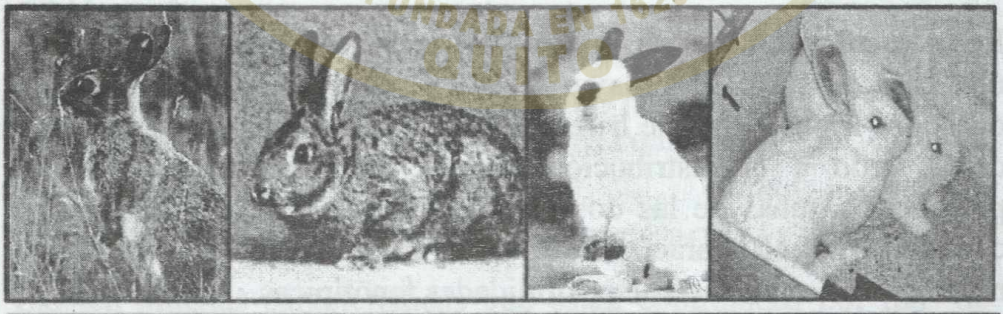
En los conejos hay cuatro colores de pelaje que están regulados por una serie de alelos múltiples. El gen (C) regula el color gris agutí que es el color ancestral, es dominante al gen (c^{ch}) que produce el color gris chinchilla, al gen (c^{h}) que produce el color himalaya y al gene (c) que produce el fenotipo albino.

En el ejemplo el genotipo y fenotipo de la serie alélica es el siguiente:

GENOTIPO	FENOTIPO
1. CC, Cc^{ch}, Cc^{h}, Cc	Gris agutí
2. $c^{ch}c^{ch}$, c^{ch} c^{h},$c^{ch}c$	Gris chinchilla
3. $c^{h}c^{h}$,$c^{h}c$	Himalaya
4. cc	Albino

La jerarquía de dominancia de la serie alélica se la puede representar de la siguiente manera:

C ------->c^{ch} ----->c^{h} -----> c



Agutí | Chinchilla | Himalaya | Albino

No obstante, existen multitud de variantes de coloración que se deben a otras series alélicas para pigmentación.

En el color del pelaje de los gatos se puede apreciar claramente este modelo de herencia, ejemplo

1. CC, CC^s, CC^b, Cc^a, Cc: Color uniforme
2. C^sC^s, C^sc^a, C^sc: Siamés
3. C^bC^b, C^bc^a, C^bc: Burmese
4. c^ac^a, c^ac: Semialbino
5. cc: Albino
6. C^sC^b: tonquines (codominancia)

Uniforme Siames Burmese Tonquinés

Existen cuatro grupos sanguíneos en humanos: A, B, O, AB. Estos son determinados por alelos I^A, I^B, I^O. Los alelos I^A e I^B son dominantes sobre el alelo I^O, pero codominantes entre sí en el grupo I^A I^B. El grupo O se manifiesta en forma homocigota I^oI^o. El

grupo A tiene una serie alélica A^1, A^2, A^3, A^4, y el orden jerárquico de los genes que regulan esta subserie es el siguiente: I^{A1}, I^{A2}, I^{A3}...

Todos codominantes con el grupo I^B, y el grupo I^O que es recesivo para todos.

GENOTIPOS	FENOTIPOS
I^AI^A, I^AI^O	A
I^BI^B I^BI^O	B
I^AI^B	AB
I^OI^O	O

Distribución de los cuatro grupos sanguíneos entre la población:

Grupo Sanguíneo	O 46%	A 42%	B 9%	AB 3%
Hematíes	-	Aglutinógeno A	Aglutinógeno B	Aglutinógenos A y B
Plasma	Aglutininas Anti-A y Anti-B	Aglutinina Anti-B	Aglutinina Anti-A	-

Serie de alelos múltiples de los grupos sanguíneos:

GENOTIPOS	FENOTIPOS
$A^1 A^1$	A
$A^2 A^2$	A
B B	B
O O	O
$A^1 A^2$	A
A^1 B	AB

$A^1 O$	A
$A^2 B$	AB
$A^2 O$	A
BO	B
$A^3 A^3$	A
$A^1 A^3$	A
$A^2 A^3$	A
$A^3 B$	AB
$A^3 O$	A

Otra serie de alelos múltiples encontrados en la sangre de humanos es la del factor Rhesus o sistema Rh, que fue descubierto en 1940 quienes tienen el aglutinógeno en sus eritrocitos se denominan Rh^+ y las que no son Rh^-. Aproximadamente, el 85% de las personas son Rh^+ y el 15% son Rh^-, valores variables de acuerdo a la localización geográfica y étnica de las poblaciones. La presencia de Rh^+ gen (**R**) es dominante al Rh^- (r). Un individuo Rh^+ puede ser RR, o Rr. Un Rh^- es rr, pero es importante señalar que el Rh depende de una serie de alelos múltiples y ha sido posible distinguir ocho genotipos: Rh^+: R^o, R1, R2, Rz, para Rh^-: r', r'', r''', r.

HERENCIA MULTIFACTORIAL

Es un tipo de herencia de alelos múltiples, que ayuda a explicar caracteres cuantitativos en animales y en humanos, que no pueden diferenciarse claramente en dos formas alternas, puesto que supone que las diferencias en dichos caracteres están determinados por una serie de genes independientes. Los efectos de estos genes son acumulativos o aditivos; es decir, que cada gen contribuye con una cierta cantidad para el efecto fenotípico; pero este fenotipo también depende de las variaciones ambientales, aunque no son hereditarios modifican el fenotipo.

Por ejemplo, la talla en una población humana depende del número de pares que segregan y de las condiciones nutricionales o de salud, presentando una variación fenotípica entre individuos de tallas promedio, altos y pequeños, también se puede incluir: peso, inteligen-

cia, color del cabello, color de los ojos, color de la piel, entre otros.

HERENCIA Y VARIACIÓN.

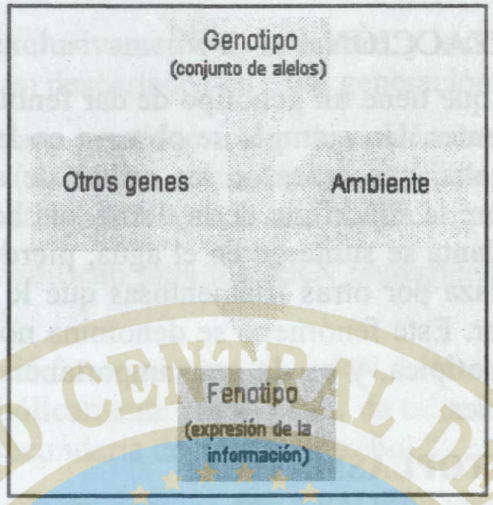
Es innegable que un animal bien alimentado frente a otro desnutrido tendrá una mayor talla corporal, o que un niño que recibió durante su niñez mayor estimulación, poseerá un coeficiente intelectual mayor al de un niño que durante la misma etapa de desarrollo no la recibió. Estos ejemplos dejan de manifiesto el importante papel del ambiente en la expresión de las características hereditarias.

Sin embargo, no debemos olvidar que hay un componente genético que determina nuestro genotipo; ninguna forma de vida puede ser más de lo que su patrimonio genético le permite. La adecuada alimentación y estimulación, en el caso del niño, sólo lograrán desarrollar al máximo las potencialidades genéticas que cada individuo posee.

Las características fenotípicas de un organismo no están determinadas sólo por información genética o genotipo, también influye el ambiente. Esta conclusión se representa en la siguiente ecuación:

Fenotipo = genotipo + ambiente: Con esta simple relación se puede explicar las diferencias observables entre los gemelos. Debido a que tienen el mismo genotipo, el único factor que puede causar diferencias es el ambiente.

La variación que un rasgo presenta en este tipo de herencia es continua.



Variación Continua: En esta fm-orma de variación, los organismos exhiben fenotipos que cambian dentro de ciertos límites. En la estatura, por ejemplo, la mayoría de las personas miden entre 1,45 m. y 1,85 m., ± 5 cm de estatura.

La hembra de Drosophila, puede depositar desde unos pocos hasta varios cientos de huevos y la mazorca de maíz puede tener desde pocos a muchos cientos de semillas. Los rasgos que muestran variación continua son llamados también caracteres cuantitativos o métricos, ya que las diferencias entre los organismos se pueden medir y son de pequeña magnitud.

Los rasgos de variación continua se distribuyen en una curva de distribución normal, en donde se encuentran individuos con características extremas y una gran cantidad en el centro, con características intermedias entre los dos progenitores.

A principios del siglo XX, los genetistas se preguntaron si los caracteres de variación continua eran hereditarios y, en caso de serlo, si se regirán por las leyes de la herencia postuladas por **Gregorio Mendel.**

Los estudios demostraron que los rasgos estudiados por Mendel son de variación discontinua, en el hombre los grupos sanguíneos A, B, O presentan esta distribución.

NORMA DE REACCIÓN.

Es la capacidad que tiene un genotipo de dar fenotipos distintos en ambientes diferentes. Un ejemplo se observa en la planta acuática Ranunculus aqualis, que crece en las orillas de algunas lagunas. Cuando ésta sobre la superficie de la tierra, sus hojas son enteras. Si esta misma planta se sumerge en el agua, pierde las hojas enteras y las reemplaza por otras filamentosas que le permiten captar mejor la luz solar. Este fenómeno se denomina norma de reacción o plasticidad fenotípica, y es de gran importancia para la adaptación de las especies.

HERENCIA CITOPLASMÁTICA.

Los principios de la herencia postulados por Mendel han sido aplicados en todo los organismos: procariotes y eucariotes. En estos últimos, se han construido mapas genéticos que muestran la ubicación de los genes en los cromosomas.

Las investigaciones demuestran, que no todos los genes están ubicados en el núcleo; también hay información hereditaria en el citoplasma, es la información citoplasmática, que incluye a las mitocondrias y los cloroplastos de las plantas. Estos organelos se autoreproducen. El ADN se replica de manera similar al del núcleo, y algunas veces su código se transcribe y se traduce en proteínas.

HERENCIA MITOCONDRIAL

En 1981 se determinó la secuencia completa de nucleótidos del ADN de una mitocondria. En apariencia, la mitocondria utiliza un código que difiere muy poco del utilizado por el núcleo. Los caracteres determinados por el ADN citoplasmático se heredan con más frecuencia a través de la madre que del padre (exclusivamente a través de la madre en el caso del hombre), debido a que los espermatozoides y el polen contienen por lo general menos material citoplasmático que el ovocito secundario, si bien las mitocondrias del espermatozoide ingresan en el ovocito estas son destruidas por un mecanismo no muy clarificado, por tanto, los genes mitocon-

driales derivan exclusivamente de la madre, y los de los progenitores masculinos son descartados en cada generación.

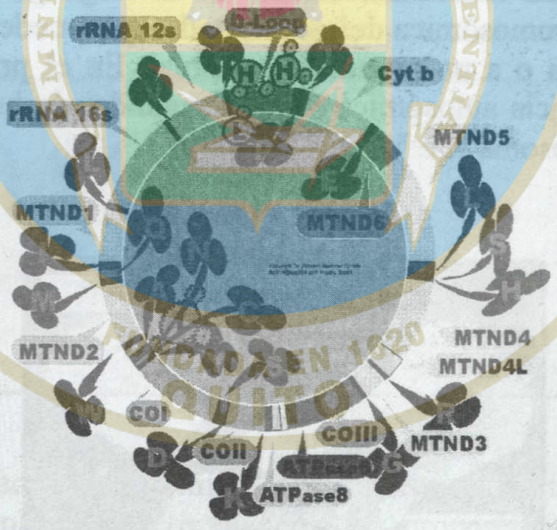
Cada célula humana contiene miles de moléculas de ADN mitocondrial circular (ADNmt), el mismo que consiste de 16.567 pares de bases que constituyen 37 genes que codifican para:

- 13 genes que codifican para los ARN mensajeros, y por lo tanto para 13 proteínas.

- 22 genes que codifican para los 22 ARN de transferencia, que se representan simbólicamente como hojas de trébol, por denominarse la estructura secundaria de " hoja de trébol ").

- 2 genes que codifican para los dos ARN mitocondriales.

El ADNmt está casi exclusivamente codificando con genes que contienen exones. Dentro de una célula diploide podrían haber más de 1000 copias del genoma mitocondrial, varias enfermedades neuromusculares han sido asociadas con mutaciones en el ADNmt.



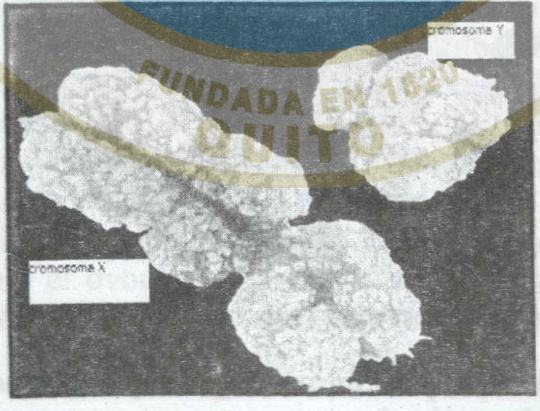
Genoma mitocondrial Tomado de www.lab314.com

Lo importante es que predomina el genotipo aportado por el progenitor de un determinado sexo, en contraste con el comporta-

miento de la herencia mendeliana en la que los cruzamientos recíprocos muestran que la contribución de ambos progenitores se hereda por igual. Debido a que múltiples copias de ADNmt están presentes en la célula, las mutaciones mitocondriales son frecuentemente heteroplásmicas, es decir, que una sola célula contendrá una mezcla de ADNmt mutante y normal. La severidad de la enfermedad causada por mutaciones mitocondriales probablemente depende de la presencia de proporciones relativas de ADN mutante y normal, pero es muy difícil predecir en un determinado sujeto, la acumulación de mutaciones mitocondriales, el ADNmt presenta una tasa de mutación espontánea 10 veces superior a la del DNA nuclear. Todo esto lleva a que las mitocondrias se deterioren con la edad como consecuencia de la acumulación de mutaciones se ha sugerido que tienen un rol importante en el envejecimiento.

HERENCIA LIGADA AL SEXO

Numerosos rasgos normales y un número importante de padecimientos presentan patrones hereditarios bien definidos. Estos patrones dependen fundamentalmente de la carga genética y de la localización cromosómica del gen mutado, que puede corresponder a un autosoma o a un cromosoma sexual. En el primer caso, se habla de herencia autosómica y en el segundo, de herencia ligada al sexo (cromosoma X o Y).



Microscopia electrónica de los cromosomas sexuales

El descubrimiento de los genes ligados al sexo en Drosophila fue hecho por T. H. Morgan, en 1910. Durante sus investigaciones seleccionó y crió moscas de ojos rojos. De dentro de ésta cepa encontró una variedad con ojos blancos, las que aisló y crío hasta obtener una cepa pura para el color de ojos blancos, es decir, una cepa donde sólo existen genes para este color de ojos.

En sus trabajos, Morgan realizó cruzamientos entre machos ojos blancos con hembras de ojos rojos. En la primera generación filial todos los individuos de ambos sexos tenían ojos rojos. Cuando las moscas de F_1 de ojos rojos se cruzan entre sí, el 25% de los descendientes de la generación F_2 presenta ojos blancos y el 75% restante ojos rojos. Estos resultados permite inferir que la característica color de ojos esta controlada por dos genes alelos, en donde el gen determina el color rojo es dominante sobre el gen para el color blanco.

Si se analiza el sexo y color de ojos de los individuos de F_2, se comprueba que todas las hembras son de ojos rojos, en tanto que los machos, sólo la mitad es de ojos rojos y la otra mitad de color blanco.

Drosophila de ojos rojos

Cuando se hace el cruzamiento recíproco entre machos de ojos rojos con hembras de ojos blancos, las proporciones en F_1 cambian: todas las hembras son de ojos rojos y todos los machos de ojos blancos. Al cruzar alguno de los machos de F_1 de ojos blancos con alguna de las hembras F_1 de ojos rojos, se obtiene la F_2. En

esta generación, la mitad de las hembras es de ojos rojos y la mitad de ojos blancos. En los machos de esta generación la distribución del color de ojos es igual a la obtenida en las hembras.

Las moscas Drosophila melanogaster de ojos blancos tienen genes puros para ese carácter, ya que generan solamente descendencia con ojos blancos. En cambio, las moscas hembras de ojos rojos pueden tener genes para ojos rojos o blancos, ya que la descendencia obtenida de ellas presenta las dos características.

La herencia ligada al sexo en la Drosophila melanogaster sigue una herencia cruzada, ya que las proporciones varían según el sexo del individuo que porta el gen. Así, los caracteres parecen alternarse o cruzarse de un sexo al otro al pasar de una generación a la siguiente. Este es el modo transición seguido por el cromosoma X, ya que sólo y las hijas reciben un cromosoma X del padre; la madre transmite un cromosoma X a los hijos e hijas en igual proporción.

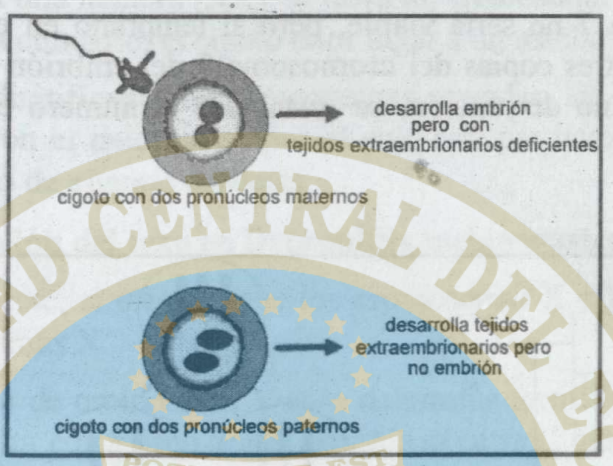
HERENCIA POR IMPRESION GENICA (Impronta Genómica)

Se refiere a la expresión diferencial del material genético de un cromosoma o un alelo, dependiendo de si el material genético proviene del padre o de la madre. El mecanismo exacto que produce los diferentes fenotipos de un mismo gen en la impronta no es conocido. Se presume que existe un cambio funcional en alelos particulares durante la gametogénesis determinado por el sexo del padre.

Debería asumirse que genes localizados dentro de una deleción, deberían expresarse a un 50% de sus niveles normales, pero a veces este no es el caso. En algunos genes la expresión difiere según el alelo sea paterno o materno. Es más, el alelo materno o el paterno se expresan preferencialmente, al menos durante el desarrollo temprano. Si el alelo perdido en la deleción es el que normalmente se encuentra activo, el gene resultará funcionalmente ausente, aunque la otra copia se encuentre presente.

La impronta genómica, fue estudiado en mamíferos por primera

vez en experimentos en ratones, donde se encontró que embriones derivados de la duplicación ya fuera del juego de cromosomas materno o del paterno no eran viables.



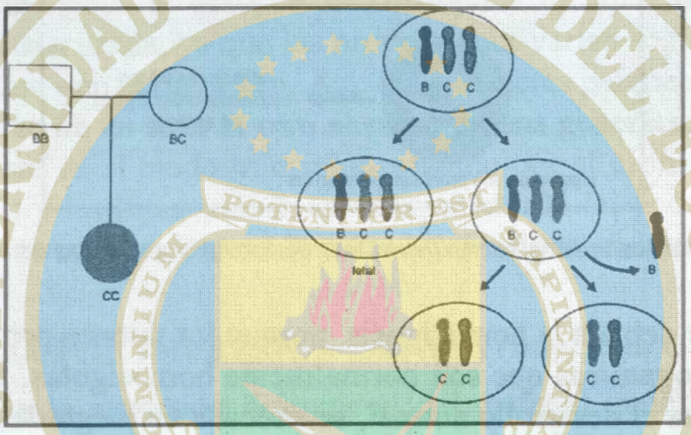
Impronta genómica tomado de http://www.huarpe.com/gen/grado/programa/imprin3.html

Esto no se debía a la homocigosis, porque los ratones provenían de cepas endogámicas que son normalmente homocigotas. Aparentemente, para el desarrollo normal, se necesita un juego de cromosomas de cada progenitor. Este importante papel de los genes con impronta, también se ha observado en ciertas aberraciones del embarazo humano. En efecto, la mola hidatiforme completa es una enfermedad del trofoblasto que se caracteriza porque todos los cromosomas celulares son de origen paterno y surge de la fertilización de un óvulo anucleado por un espermatozoide haploide (seguido de la duplicación de los cromosomas paternos) o por dos espermatozoides haploides (diploide diándrico). En contraste, los quistes dermoides de ovario se originan de la activación espontánea de un ovocito materno en el ovario.

Los efectos de **imprinting** se conocieron en humanos a través del estudio de casos raros de individuos afectados de fibrosis quística que tenían además severo retardo del crecimiento y del desarrollo. Se encontró que habían heredado la mutación del gen de la fibrosis

quística, junto con otros genes del cromosoma 7, sólo de uno de sus padres. Esto se conoce como **disomía uniparental,** se cree que esta se debe a la pérdida de un cromosoma de un estado trisómico.

La trisomía 7 no sería viable, pero si temprano en el desarrollo, una de las tres copias del cromosoma 7 del embrión trisómico se pierde por no disyunción, se restablece el número cromosómico normal



Disomía uniparental tomado de http://www.huarpe.com/gen/grado/programa/imprin3.html

DETERMINACIÓN DEL SEXO

Como resultado del descubrimiento de que algunos mecanismos que explicaban la continuidad de la vida, surgió una interrogante: con ¿Qué determina el sexo en el ser vivo?

Los primeros estudios asociaron el sexo de un individuo a la presencia de un par cromosómico específico, investigaciones posteriores establecieron que este par corresponde a los **cromosomas sexuales.** El resto de los cromosomas se conocen como **autosomas** o **cromosomas somáticos** y no se relacionan directamente con determinación del sexo.

En la meiosis de las hembras, cada ovocito recibe un cromosoma

X. En la meiosis de los machos, cada espermatozoide puede recibir un cromosoma X o un cromosoma Y. Si un espermatozoide que lleva un cromosoma X fecunda al ovocito secundario, el cigoto dará lugar a una hembra (XX); si lleva un cromosoma Y y fecunda al ovocito secundario, el cigoto dará lugar a un macho (XY).

Luego de identificados los cromosomas sexuales, los investigadores analizaron el mecanismo por el cual este par homólogo determina el sexo de algunas especies.

Determinación del sexo en Drosophila melanogaster.

En esta especie, el macho tiene los cromosomas X e Y, la hembra los cromosomas X.

La presencia de cromosoma Y sólo determina fertilidad: el fenotipo sexual está controlado por el equilibrio entre el número de cromosomas X y el número de juegos de autosomas, lo que se expresa a través de la siguiente relación:

$$\text{Fenotipo sexual} = \frac{X}{Y}$$

Cuando esta relación es igual a 1, el individuo es hembra; si el coeficiente es 0,5, es macho; cuando oscila entre 0,5 y 1, el individuo es de intersexo; si el valor es superior a 1 el individuo es una metahembra ; y cuando es inferior a 0,5, es metamacho. En estos dos últimos casos, los individuos son estériles.

Determinación del sexo en la especie humana.

Las mujeres poseen dos cromosomas X y los varones un cromosoma X y un cromosoma Y.

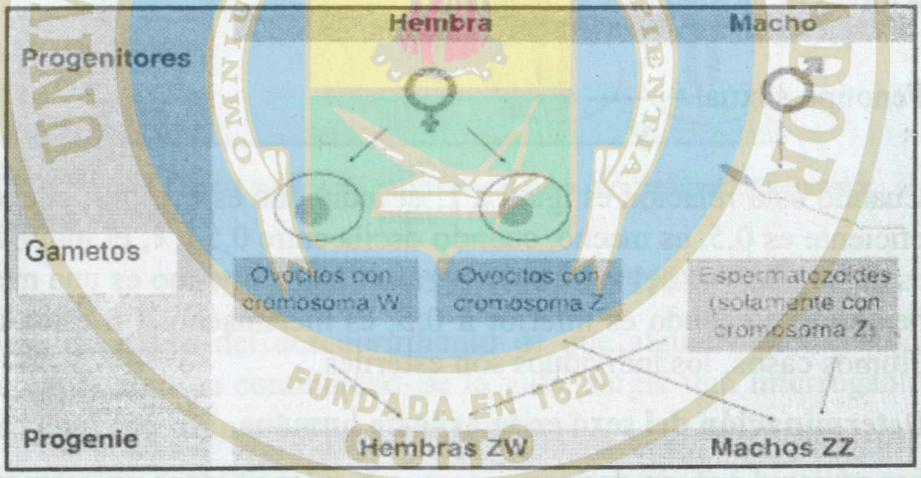
A diferencia de la Drosophila, el cromosoma Y en la especie humana determina masculinidad y es necesario para el desarrollo del fenotipo normal del hombre.

Recientemente, se ha descubierto la presencia de un gen en el cro-

mosoma **Y** que inicia la determinación del sexo masculino, recibe el nombre de "factor diferenciador del testículo" **"gen TDF"**.

Determinación del sexo en aves, mariposas y polillas.

En estas especies el macho es homogamético, (**XX**) y las hembras son heterogaméticas, (**XY** o **XO**). En el estudio de estos organismos se utiliza también el llamado sistema Abraxas, que señala al macho como **ZZ** y a la hembra como **ZW** o **ZO**. El cromosoma **W** de las aves fue descubierto por J. Frederic en 1961. Lo tardío del hallazgo en comparación al de otros cromosomas se debe a que el estudio de estos con los métodos corrientes era sumamente difícil en las aves, porque estas tienen un número elevado de cromosomas (frecuentemente entre 70 y 90) y numerosos cromosomas muy pequeños ("microcromosomas").



Esquema de la reproducción de las aves. (María Inés Pigozzi y Alberto J. Solari Ciencia Hoy Nº 56 - Abril/Mayo 2000

Los espermatozoides (que contienen siempre el mismo cromosoma sexual **Z**) pueden fecundar ovocitos que contengan el cromosoma **W** o el **Z**, dando lugar respectivamente a

hembras (**ZW**) o a machos (**ZZ**). Por lo tanto, el sexo de las aves

está determinado por el cromosoma W. Este modo de determinación del sexo es exactamente inverso al de los mamíferos, en los cuales los espermatozoides contienen cromosomas X o cromosomas Y, mientras que los ovocitos siempre contienen cromosomas X. Es decir que, en los mamíferos, según la fecundación de un ovocito se realice por espermatozoides que contengan el cromosoma Y o el cromosoma X se producirán machos (XY) o hembras (XX).

Determinación del sexo en abejas y hormigas.

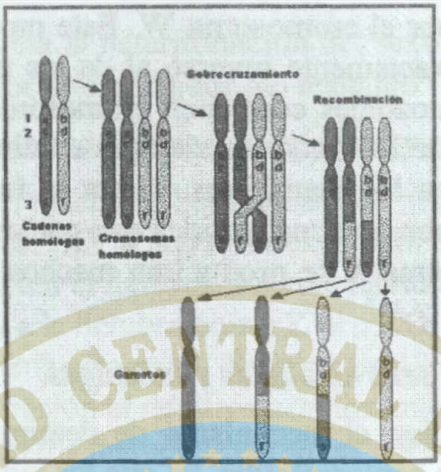
En estas dos especies, el mecanismo de determinación del sexo recibe el nombre de haplodiploidía, ya que los individuos diploides son hembras y los individuos haploides son machos.

Los machos se desarrollan en ovocitos no fecundados; las hembras lo hacen en ovocitos fecundados.

Ligamiento genético y mapa genético

En una serie de experimentos con moscas de la fruta, se encontró que los genes se disponen de forma lineal en los cromosomas y que cuando éstos se encuentran en el mismo cromosoma, se heredan como una unidad aislada mientras el propio cromosoma este intacto. Los genes que se heredan de esta forma se dice que están ligados, pero se ha observado que este ligamiento rara vez es completo. Las combinaciones de características alelas de cada progenitor pueden reorganizarse entre algunos de sus descendientes.

Durante la meiosis, una pareja de cromosomas análogos puede intercambiar material durante lo que se llama recombinación o entrecruzamiento. Si los genes están relativamente alejados, los gametos recombinados serán habituales; si están más o menos próximos, los gametos recombinados serán poco frecuentes. En el descendiente que procede de los gametos, el entrecruzamiento se manifiesta en la forma de nuevas combinaciones de caracteres visibles.



Recombinación genética

Cuanto mayor sea el entrecruzamiento, más elevado será el porcentaje de descendientes que muestran las combinaciones nuevas, como consecuencia de esto se pueden trazar o dibujar mediante experimentos de reproducción apropiados, las posiciones relativas de los genes a lo largo del cromosoma. El método introducido en el laboratorio de Morgan ha adquirido hoy tal precisión que se pueden dibujar las diferencias que se originan en un gen particular. Estos mapas han demostrado que no sólo los genes se disponen de forma lineal a lo largo de los cromosomas, sino que ellos mismos son estructuras lineales. La detección de recombinaciones poco frecuentes puede poner de manifiesto estructuras incluso más pequeñas que las que se observan con los microscopios más potentes. En apariencia, cuando existen dos versiones distintas del mismo gen (en un individuo heterocigótico), una de ellas puede ser "corregida" para equipararse a la otra. Tales correcciones pueden tener lugar en cualquier dirección (por ejemplo, el alelo *A* puede ser modificado a **a**, o a la inversa). Este proceso se ha denominado conversión genética. En ocasiones, varios genes adyacentes experimentan una conversión conjunta; la probabilidad de que ésta se produzca entre dos genes depende de la distancia entre ellos. Esto proporciona otra forma de determinar las posiciones relativas de los genes en el cromosoma.

HERENCIA LIGADA AL "X"

Igual que para los rasgos autosómicos, aquellos determinados por genes ligados al X pueden comportarse como dominantes o recesivos. Sin embargo, los patrones hereditarios de genes ligados a este cromosoma presentan ciertas características debido a la presencia de dos X en la mujer y sólo uno en el hombre. Los dos cromosomas X en el sexo femenino se comportan como homólogos, de manera que las mujeres pueden ser homocigotas o heterocigotas para un alelo anormal. Si el alelo anormal es dominante, se expresará en la paciente heterocigota; y si es recesivo, la mujer será portadora fenotípicamente normal. Por otra parte, el único "X" presente en el hombre siempre, va a mostrar el efecto deletéreo de un gen anormal, independientemente de que éste sea dominante o recesivo. En esta última situación el gen se va a expresar debido a la ausencia del alelo correspondiente normal en el cromosoma Y, condición denominada hemiciga.

La mayoría de los genes ligados al cromosoma X son recesivos, prácticamente todos los individuos afectados son hombres y para que una mujer presente la enfermedad debe ser homocigota para el alelo anormal. En ausencia de una mutación espontánea, esto sólo puede ocurrir si su madre es portadora y su padre estuviera afectado, o en caso de que la mujer tenga un solo cromosoma X con el gen anormal (45,X). Otro mecanismo podría ser que en una mujer portadora se inactivara preferentemente el cromosoma X con el alelo normal. Por otra parte, todos los hijos de hombres afectados que se casan con mujeres normales son sanos y en cambio, todas sus hijas son portadoras. Ejemplo

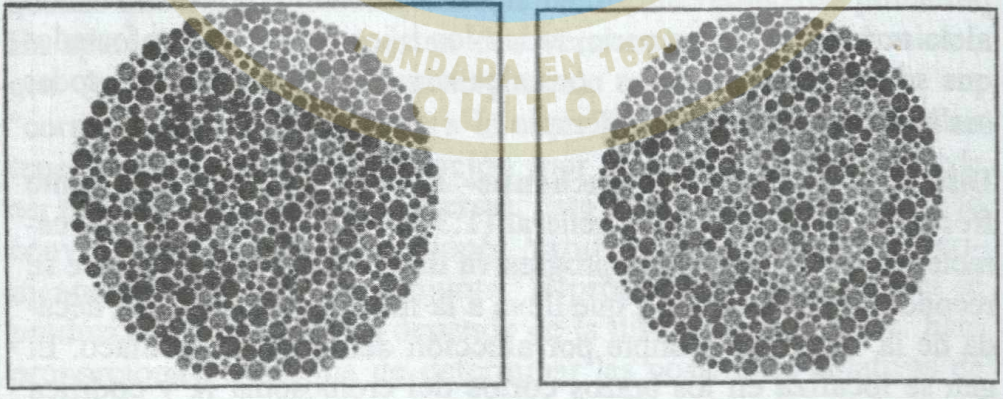
Distrofia muscular de Duchenne- Becker: Es un padecimiento frecuente en la población general (1:3000 RN masculinos); se caracteriza por disminución progresiva de la fuerza muscular que se reconoce en la infancia y que lleva a la muerte en la segunda década de la vida casi siempre por afección del músculo cardiaco. El gen se localiza en los brazos cortos del cromosoma X y codifica para una proteína, distrofina, necesaria para mantener la estructura

del citoesqueleto de la fibra muscular. Se han descrito diferentes mutaciones del gen, en su mayoría se trata de **deleciones** que conducen a la falta de distrofina y en consecuencia a la aparición de la enfermedad.

Discromatopsia o daltonismo: Es una alteración en la percepción de los colores que consiste en la incapacidad de distinguir el rojo del verde. La perfección de los colores está a cargo de un grupo de células nerviosas ubicadas en la retina llamadas conos.

Existen tres clases de conos que contienen distintos pigmentos, los cuales absorber la luz de distinto color. Hay conos que absorben la luz azul, la roja y la verde. Los genes para los pigmentos que absorben la luz roja y verde se encuentran en el cromosoma X, por lo que su herencia está ligada al sexo del individuo. Los genes de los pigmentos que absorben la luz azul se encuentran en el cromosoma número siete, por lo que su herencia es autosómica o no-ligada al sexo.

Un hombre incapaz de distinguir el rojo del verde, porta un gen recesivo alterado en el cromosoma X que transmitirá a sus hijas. Debido a que el gen es recesivo, las mujeres que llevan un cromosoma X con el gen alterado no presentan daltonismo pero son portadoras. Ellas lo transmitirán a la mitad de sus hijas que serán portadoras y a la mitad de sus hijos que serán daltónicos.



Visión normal y del daltonismo

Hemofilia: Es una enfermedad que se caracteriza por la incapacidad de la persona para coagular la sangre, lo que causa hemorragias frecuentes. Es una alteración de las reacciones que conducen a formación de fibrina que, junto a los elementos figurado en de la sangre, forma un "tapón" en la herida. Durante estas reacciones interviene en factores proteicos que participan en la transformación de un precursor en otro. Los hemofílicos no fabrican el factor VIII y IX de la coagulación, con lo que la serie de reacciones no se completa ni sintetiza fibrina. La ausencia de estos factores se debe a la acción de un gen recesivo ligado al cromosoma X. El mecanismo de su herencia es similar al del daltonismo.

Otros padecimientos recesivos ligados al X son: atrofia óptica o degeneración del nervio óptico, glaucoma juvenil, estenosis mitral del corazón, algunas formas de retardo mental, la miopía hereditaria, la ceguera nocturna y la ictiosis como caracteres ligados al sexo, síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II), síndrome de feminización testicular, síndrome de Lesh Nyhan, enfermedad granulomatosa crónica, favismo, etc.

En la herencia dominante ligada al X, podemos mencionar que la mayoría de las mujeres afectadas son heterocigotas y transmiten el gen anormal a la mitad de sus hijas y a la mitad de sus hijos. Si el padre es el afectado heredará el padecimiento a todas sus hijas y sus hijos serán sanos, otros ejemplos son el raquitismo hipofosfatémico y la incontinencia pigmenti (letal en el varón).

El síndrome de X frágil: es uno de los padecimientos más frecuentes ligados al X y probablemente la causa más común de retraso mental (1:1250 varones y 1:2500 mujeres). Los pacientes presentan grados variables de retraso mental y ciertos signos característicos como cara alargada, orejas prominentes, prognatismo y en 90% de los adultos hay macroorquidismo. Un dato interesante del padecimiento es que el gen responsable, localizado en el brazo largo del cromosoma X. Se ha reconocido que se requiere la modificación de este gen durante la meiosis femenina para que los hijos

(50%) de estas portadoras estén afectados.

Cromosoma X frágil, tomado de: http://www2.ueh.es/genetica_juangonzalez/GeneticaHumana/Temario/Tema7/

HERENCIA LIGADA AL "Y" - HERENCIA HOLÁNDRICA

El patrón hereditario de genes ligados al cromosoma Y es muy simple porque sólo los hombres reciben este cromosoma. De esta manera, cuando un varón presenta una característica determinada por un gen en el Y, lo transmitirá a todos sus hijos y a ninguna de sus hijas Estos genes y los rasgos hereditarios que determinan se denominan holándricos.. El ejemplo clásico lo constituye la hipertricosis auricular, los antígenos de e histocompatibilidad y el factor de diferenciación testicular (TDF).

- Holándrico: sexo masculino es el heterogamético. Es característica que solo tendrán los machos.
- Hologínico: sexo heterogamético es el femenino (ZW en aves). Característica que solo presentan las hembras.

Hipertricosis auricular

VARIACIONES DE LA HERENCIA LIGADA AL SEXO.

Los cromosomas sexuales **XX**, tienen distintas características: forforma, tamaño y zonas de apareamiento. Por el hecho de que se aparean durante la meiosis, se deduce que posean zonas homólohomólogas. Los genes que se encuentran en estas regiones se dedenominan *rasgos influidos por el sexo.* Si la expresión del gen es cero en un sexto se dice que es un *rasgo limitado por el sexo.* Ejemplo: en hembras: producción de leche, de huevos, aptitud materna, mientras que en machos: criptorquidismo, tamaño escro-

Ejemplo de expresión dependiente del sexo

BIBLIOGRAFIA

1. Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J.D. (1.989). Biología molecular de la célula. 2ª Edición. Ediciones Omega, S.A. España.
2. Ayala, F.J.; Kiger, J.A. (1.984). Modern Genetics. 2ª Edición. Benjamin/ Cummings Pub. Co. Inc. Usa.
3. Bate, M. and Martínez Arias, A. (Ed.) 1993. The Development of Drosophila melanogaster. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York.
4. Cummings, M.R. (1.995). Herencia humana. Principios y conceptos. 3ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. España.
5. Darnell, J.; Lodish, H.; Baltimore, D. (1.986). Biología Celular Y Molecular. 1ª Edición. Ed. Labor. Barcelona.
6. Emery, A.E.H.; Mueller, R.F. (1.992). Principios De Genética Médica. Ed. Churchill Livingtone, Madrid.
7. Fincham, J.R.S. (1.987). Genética.. Ediciones Omega, S.A. España.
8. Gilbert, S.F. 1994. Developmental Biology (4th edition). Sinauer Associates, Inc.
9. Goodenough, U. (1.984). Genetics. 3ª Edición. Cbs College Pub. Hong Kong
10. Griffiths, A.J.F.; Gelbart, W.M.; Miller, J.H. & Lewontin, R.C. (1.999). Modern Genetic Analysis. 1ª Edición. W.H. Freeman & Co. Hay traducción española. Interamericana
11. Hartl, D.L. & Jones, E.W. (1.998).Genetics. Principles And Analysis. 4ª Edición. Jones & Bartlett Pub.. U.S.A..
12. http://e-huntington.tripod.com
13. http://ejb.ucv.cl/gmunoz/genweb/genetica/Asparchivos/capt8_afig.htm
14. http://io.uwinnipeg.ca/~simmons/1115/cm1503/dihybrid.htm
15. http://members.es.tripod.de/LaOsteopetrosis/
16. http://www.bib.uab.es/pub/ ensenanzadelasciencias/02124521v18n3p439.pdf
17. http://www.eucarpia.org/secretariate/honorary/tschermak.html
18. http://www.eucarpia.org/secretariate/honorary/tschermak.html
19. http://www.huarpe.com/gen/grado/programa/imprin3.html
20. http://www.huarpe.com/gen/grado/programa/modulo3.html
21. http://www.huarpe.com/gen/grado/programa/modulo3.html
22. http://www.labordadurtx.org/articles/parentesc_1/index_cas.htm
23. http://www.lafacu.com/apuntes/biologia/genet_clasi_mole
24. http://www.lafacu.com/apuntes/biologia/ genet_clasi_mole/..\..\Asparchivos/
25. http://www.lafacu.com/apuntes/medicina/repr_gene/default.htm
26. http://www.nacersano.org/BibliotecaDeSalud/informatiuas/ acondroplasia.htm
27. http://www.netspace.org/MendelWeb/MWsciences.final.html

28. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2998.htm
29. http://www.obesidad.net/spanish/default.htm
30. http://www.oftalmo.com/seo/2002/07jul02/09.htm
31. http://www.sigenlab.com/adnmt.htm
32. http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/bolarios/BiologiaCCAA/resumenes/tema12a.rtf
33. http://www.ucm.es/info/genetica/
34. http://www2.uah.es/genetica_juangonzalez/GeneticaHumana/Temario/Tema7/
35. Izquierdo Rojo, M. (1.993). Ingeniería Genética. 1ª Edición. Ediciones Pirámide, S.A. España.
36. Jenkins, J.B. (1.982). Genética. 1ª Edición. Reverté, S.A. España.
37. Kingston, H.M. 1997. Abc Of Clinical Genetics.Bmj Publishing Group, Great Britain.
38. Klug, W.S. & Cummings, M.R. (1.998). Conceptos De Genética. 5ª Edición. Prentice Hall. España.
39. Korf, B.R., Human Genetics, a problem based approach, Blackwell Science, Boston, 1996. 2.- Falls, JG, Pulford, DJ, Wyllie, AA y Jirtle, RI, Genomic Imprinting: Implications for Human Disease, Am j Pathol 154: 635-647, 1999
40. Lacadena, J.R. (1.988). Genética. 4ª Edición. A.G.E.S.A.. España.
41. Leon Serrano, J., Garcia Lobo, J.M. (1.990). Manual De Genética Molecular. Ed. Síntesis, Madrid.
42. Lewin, B. (1.994). Genes 2. Ed. Reverté, Barcelona.
43. Pigozzi María Inés y Solari Alberto J. Ciencia Hoy Volumen 10 - Nº 56 - Abril/Mayo 2000
44. Pigozzi, M.I. & Solari, A.J., 1997, "Extreme axial equalization and wide distribution of recombination nodules in the primitive ZW pair of Rhea americana (Aves, Ratitae)", Chrom. Res., 5: 421-428.
45. Puertas, M.J. (1.999). Genética. Fundamentos Y Perspectivas. 2ª Edición. Ed. Interamericana/Mcgraw-Hill, Madrid.
46. Rieger, R; Michaelis, A; Green, M.M. 1982. Diccionario De Genética Y Citogenética: Clásica Y Moderna. Editorial Alhambra, S.A; Madrid - España.
47. Sanchez Monge, E.; Jouve, N. (1.989). Genética. 2ª Edición. Ediciones Omega, S.A. España.
48. Schimke, R.N; Jackson, L.G. 1979. Fundamentals Of Clinical Genetics. En: Clinical Genetics (L.G. Jackson Y R.N. Schimke, Eds.) Pp. 3-32. John Wiley & Sons, Inc; New York, U.S.A.
49. Singer, M. & Berg, P. (1.993). Genes Y Genomas, Una Perspectiva Cambiante. 1ª Edición. Ediciones Omega, S.A. España.
50. Sunderland, Massachusetts. Wilkins, A.S. 1992. Genetic Analysis of Animal Development (2nd edition). John Wiley & Sons, Inc. New York

51. Tamarin, R.H. (1.996). Genética. 4ª Edición. Editorial Reverté, S.A.. España.
52. Thompson & Thompson (2da. Edición), "Genetics in Medicine" (W. B. Saunders), editada en español por Salvat (1975), 401 p. Barcelona:
53. Watson; Hopkins; Roberts; Steitz; Weiner. (1.987). Molecular Biology Of The Gene. 4ª Edición. Benjamin/Cummings Publiching Co. Inc. Usa.
54. webs.comb.es/syndrom/cast/sindromes/proteus.htm
55. Winter, P.C.; Hickey, G.I.; Fletcher, H.L. (1.998). Instant Notes In Genetics. Bios. Reino Unido.
56. www.arrakis.es/~ibrabida/vigpcr.html
57. www.belgamedica.com/historia.htm
58. www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/2001_05/2001_05_04.html
59. www.cpclab.com.mx/Pruebas/Tipificacionhla.html
60. www.infoscience.fr/histoire/ portrait/mendel.html
61. www.mendelweb.org/images/ MWhartl.f1.GIF
62. www.oxy.edu/.../ bio130_march11_lecture_mendel1.htm
63. www.tecmed.co.cl/in3-1d.htm
64. www.um.edu.ar/um/programas/m/2/mgenetica.htm

UNIVERSIDAD GENERAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

CAPITULO IV

GENEALOGÍA

Todos los diferentes tipos de herencia mendeliana y sus variantes provienen del análisis de cruzamientos controlados. En algunas situaciones no tenemos oportunidad de realizar cruzamientos controlados y debemos analizar una población ya existente, para esto se ha diseñado el análisis de genealogías, para estudiar la herencia de los genes en los seres humanos.

La genealogía conocida también como patrón de pedigrí, linaje genealógico o árbol genético, heredograma, es una lista de antepasados o un registro genealógico. Gracias a los trabajos realizados en conejos, ganado vacuno y otros, se ha podido generalizar las leyes de la herencia a la especie humana, en que los estudios se dificultan por el reducido número de hijos, por el largo período de gestación y el tiempo necesario para llegar a ser fecundables. Es decir, la genealogía es la representación gráfica de una familia que muestra a sus miembros distribuidos en generaciones.

Si la recolección de los datos es cuidadosa, muestra con exactitud el sexo de las personas, y sus relaciones de unión conyugal, filiales y de hermandad y aún parentescos más alejados.

Los análisis de genealogías también son útiles cuando se estudia una población en que los datos de la progenie de algunas generaciones es limitado. También se utilizan para estudiar especies que tienen un tiempo de generación largo. Se utiliza una serie de símbolos para representar diferentes aspectos de una genealogía.

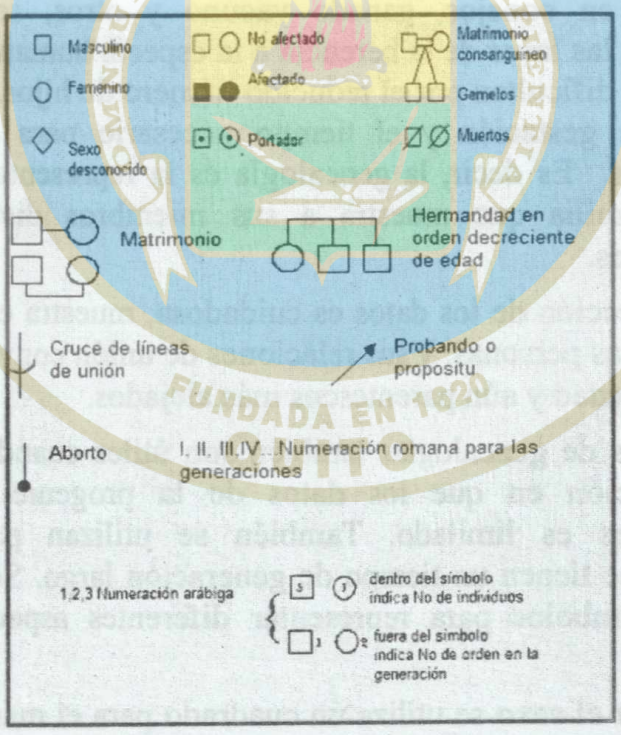
Para indicar el sexo se utiliza un cuadrado para el masculino y un círculo para el femenino. El tipo de líneas de unión permite

visualizar con facilidad el tipo de parentesco. Para numerar las generaciones, se coloca el número romano a la izquierda de la generación correspondiente, y a cada individuo dentro de una generación, número arábigo colocado debajo del símbolo de esa persona.

Se muestran algunas marcas que pueden utilizarse para indicar a los afectados de alguna patología, el pintado completo se usa para la patología principal.

Las personas fallecidas se indican con una línea que cruza el símbolo. Los hijos adoptivos se colocan entre corchetes que están abiertos hacia fuera si no tiene ningún parentesco conocido con la familia que se está estudiando y hacia adentro si existe parentesco de algún tipo. Los abortos se indican con un punto grueso.

Siempre se señala el caso índice, se llama **probando o propositu.**



Símbolos más usados de en la elaboración de genealogías, modificado de http://www2.uah.es/genetica_juangonzalez/GeneticaHumana/Temario/temario.html

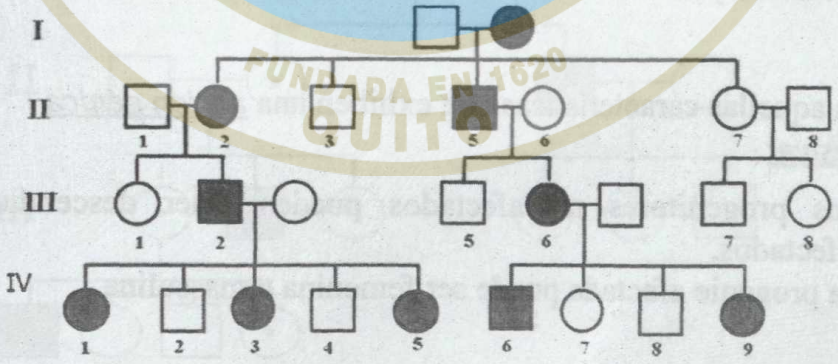
Es interesante señalar que el orden en que se interroga es importante para un mejor resultado final:

- Conviene comenzar por la hermandad (y los hijos de cada hermano) de uno de los padres del probando y se los va anotando de mayor a menor. Se anotan los abuelos.
- Luego se procede igual con el otro progenitor.
- Los progenitores deben ocupar el lugar que les corresponde en el orden.
- Cada generación ocupa una sola línea.
- Finalmente se hace la línea de unión entre los cónyuges y se anota, también en orden decreciente de edad la hermandad del probando y se marca a éste con una flecha.

Una vez que se reúnen los datos de varias generaciones y se dibuja la genealogía, un análisis cuidadoso permitirá determinar si la característica es dominante o recesiva.

Para aquellos caracteres que exhiban una *acción génica dominante:*

- los individuos afectados tienen por lo menos un progenitor afectado.
- el fenotipo aparece en cada generación.
- dos individuos no afectados tienen solamente descendientes no afectados.



Ejemplo de una genealogía con característica autosómica dominante

Las enfermedades autosómicas dominantes están asociadas a alteraciones clínicas muy diversas que afectan diferentes órganos y sistemas. Ejemplo: la neurofibromatosis de Von Recklinghausen (NF1) que se caracteriza clínicamente por presentar manchas "café con leche" y neurofibromas en todo el organismo.

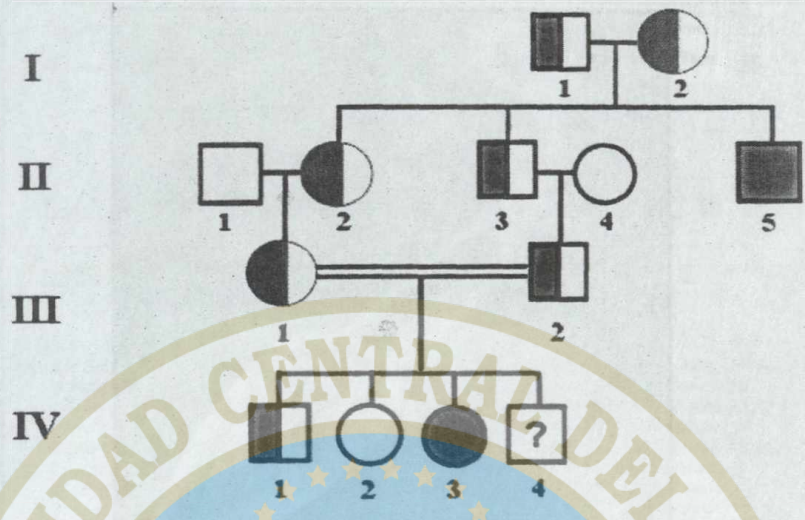
El gen responsable de este padecimiento se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 y funciona como un gene tumor supresor, por lo que los individuos con NF1 tienen mayor riesgo de que los neurofibromas se malignicen.

Otro ejemplo de enfermedad autosómica dominante es el síndrome de Marfán, cuyo gen se encuentra en el brazo largos del cromosoma 15 y codifica para una glicoproteína llamada fibrilina que es un componente de las fibras del tejido conectivo asociadas a la elastina.

La mutación del gene conduce a una disminución de fibrilina, lo que se traduce en un fenotipo caracterizado por hábito longilíneo, aracnodactilia, aneurisma de la aorta y luxación de cristalino. Se ha de mostrado, la existencia de otros genes que codifican para otros tipos de fibrilina, localizados en los cromosomas 5 y 17. Las mutaciones en estos genes son responsables de otros síndromes con características similares al de Marfán (síndromes marfanoides): aracnodactlia contractural congénita, hipermovilidad marfanoide y otros.

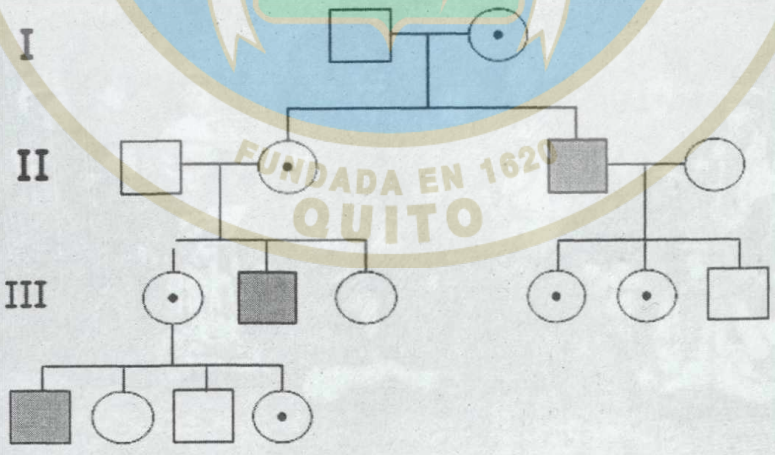
Para aquellas características que exhiben una *acción génica recesiva:*

- los progenitores no afectados pueden tener descendientes afectados.
- la progenie afectada puede ser femenina o masculina.

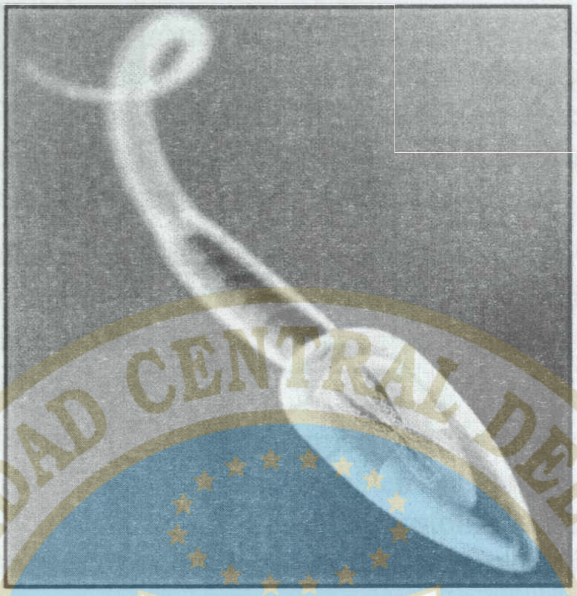


Ejemplo de una característica de herencia recesiva

La enfermedad autosómica recesiva más frecuente (1:2500 recién nacidos vivos en poblaciones caucásicas) es la fibrosis quística, caracterizada por trastornos pancreáticos, respiratorios y de la sudoración, cuyo gene (CFTR) ha sido localizado en los brazos largos del cromosoma 7



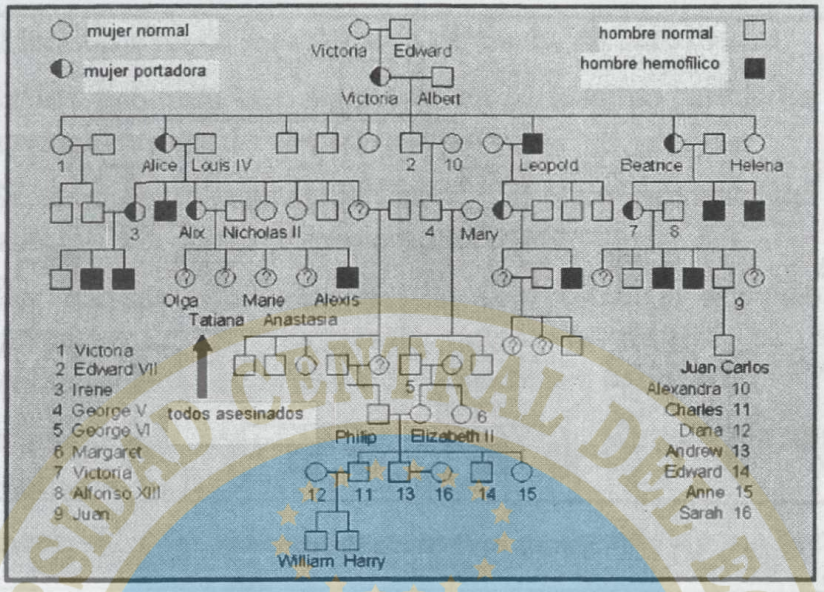
Herencia ligada al cromosoma X



Representación gráfica de un espermatozoide con el cromosoma "X"

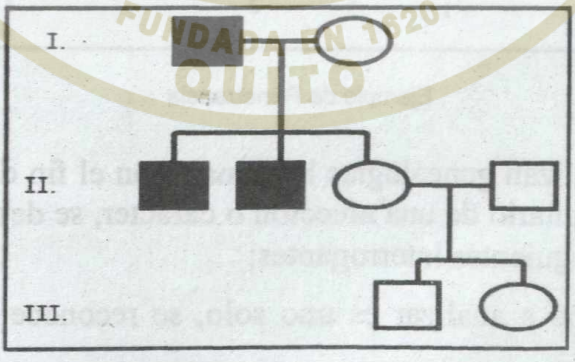
Una de las genealogías que ha sido más cuidadosamente estudiada, corresponde a la de la hemofilia que afecta a las familias de la realeza europea.

La Reina Victoria y su familia

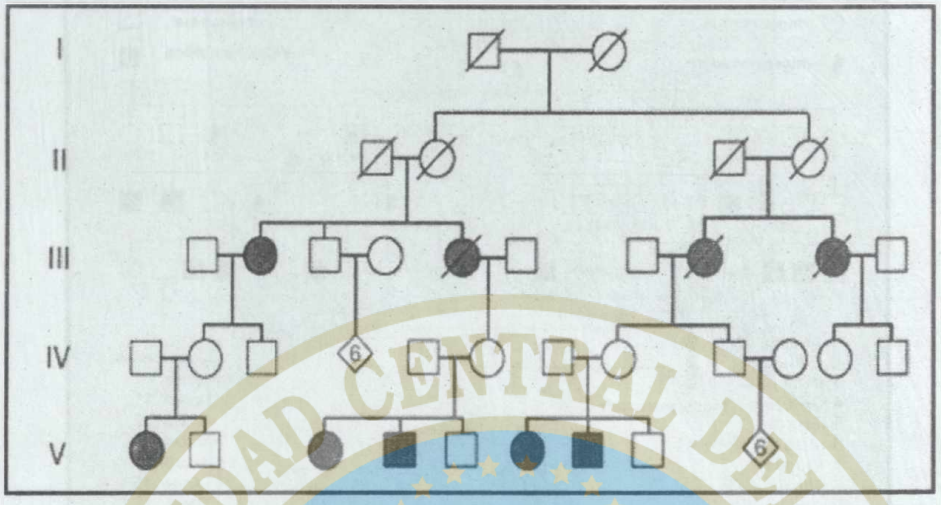


Hemofilia de la realeza europea
Modificado de http://www2.uah.es/ genetica_juangonzalez/ GeneticaHumana/Temario/ Tema7/Imagenes-7/arbolreinavictoriahemofilia.jpg

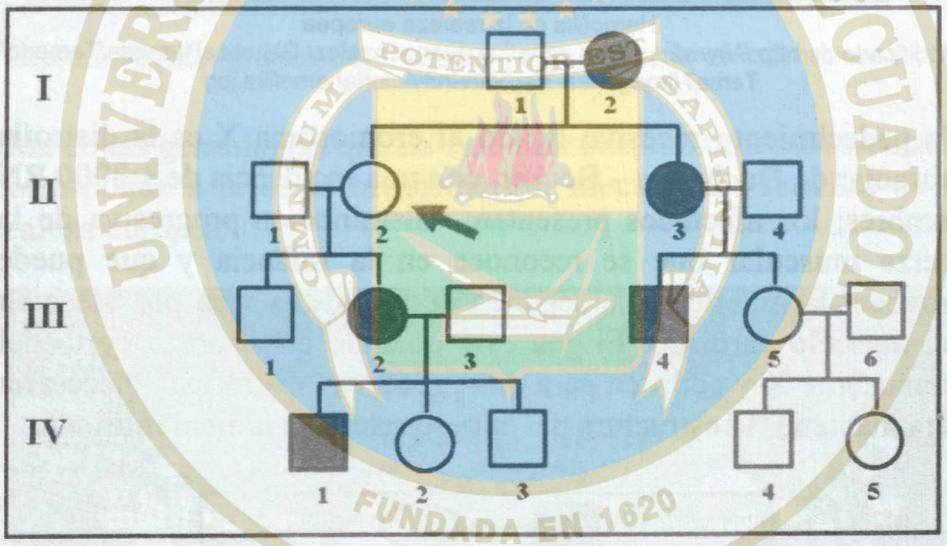
Un padecimiento recesivo ligado al cromosoma X es la distrofia muscular de Duchenne – Becker, con una incidencia de 1:3000 RN hombres; los afectados presentan: disminución progresiva de la fuerza muscular que se reconoce en la infancia y que puede provocar la muerte en la segunda década de la vida por afección del músculo cardiaco. El gen está ubicado en el brazo corto del cromosoma X y codifica para una proteína, "distrofina", necesaria para mantener la estructura del citoesqueleto de la fibra muscular.



Ejemplo de Herencia ligada al cromosoma Y.



Ejemplo de Herencia Mitocondrial



Ejemplo de Penetrancia

Cuando se realizan genealogías humanas, con el fin de determinar el origen hereditario de una afección o carácter, se debe considerar al menos las siguientes interrogantes:

¿1. .El fenotipo a analizar es uno solo, se reconoce una causa o varias.

2. .El fenotipo puede ser resultado de causas no hereditarias.

3. .En los parientes que no presentan el fenotipo problema, está totalmente demostrado que no lo poseen

4. .Se conoce su ubicación en el cariotipo humano del gen causante, ya sea en autosomas o gonosomas.

5. .De tratarse efectivamente de un problema genético, su comportamiento es dominante, recesivo, ligado al sexo, codominante, tiene expresividad o penetrancia variable?

Estas respuestas son difíciles de contestar y requieren mucho conocimiento de la Genética Humana.

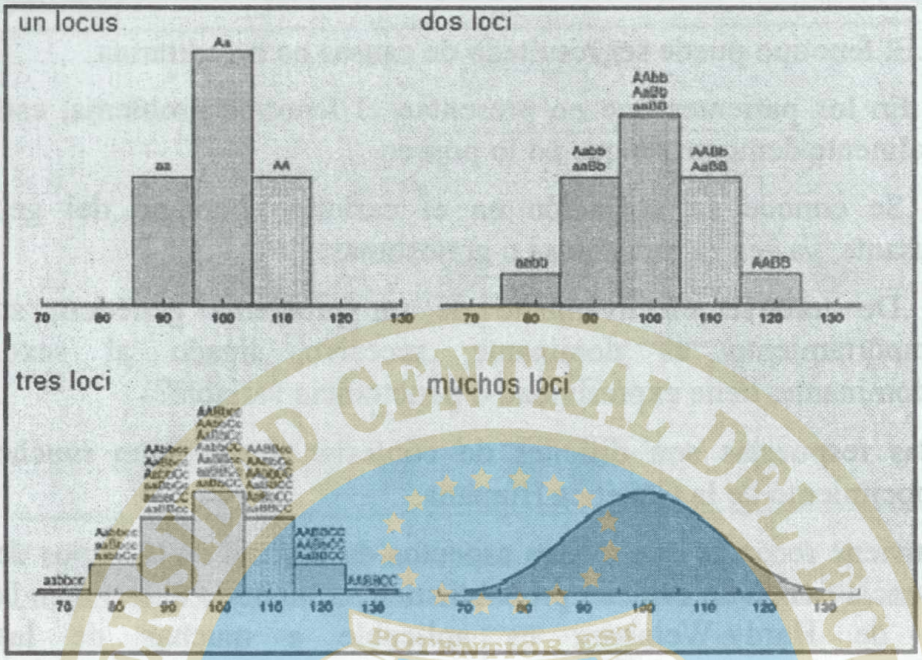
Conviene recordar que ciertos aspectos de análisis de los tipos de herencia tienen un carácter probabilístico, el binomio descrito en la ley de Hardy-Weinberg es aplicable a muchas de las características: $(p+q) = p + 2pq + q = 1$

p: representa el genotipo homocigoto dominante

2pq : representa el genotipo heterocigoto

q: representa el genotipo homocigoto recesivo

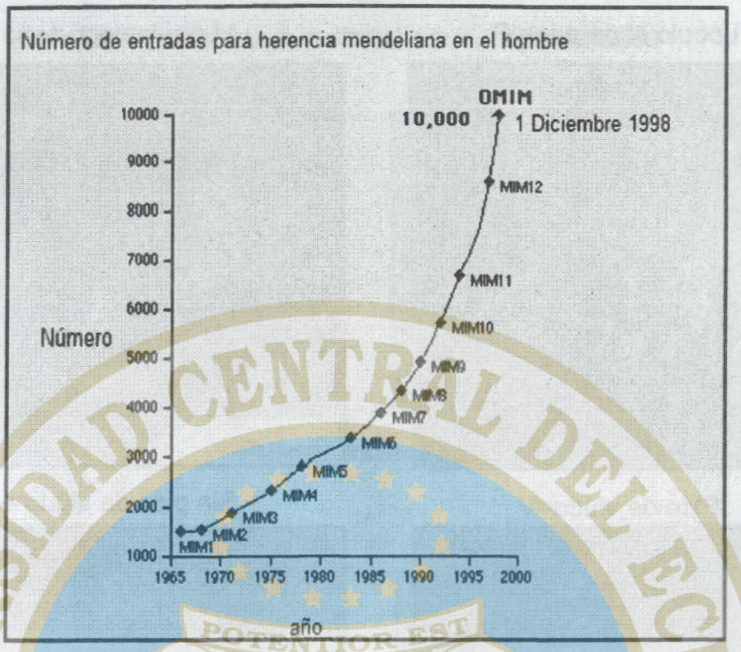
Esta fórmula se puede aplicar a cualquier par de alelos, siempre y cuando sea posible determinar la frecuencia en la población de uno de los alelos.



Distribución de frecuencias fenotipicas para varios alelos en la población
Mmodificado de http://www2.uah.es/genetica_juangonzalez/ GeneticaHumana/ Temario/ Tema8/Imagenes-8/Distribucion%20gausiana.jpg

CARACTERES HEREDITARIOS EN HUMANOS

En su revisión de 1992, McKusick indicaba la existencia de 3711 caracteres controlados por alelos autosómicos dominantes, 1631 por alelos autosómicos recesivos y 368 por genes ligados al sexo, lo que hace un total de 5710 rasgos reconocidos. En noviembre de 2000, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) contabilizaba 12055 caracteres (autosómicas: 11295, ligadas al X: 663, ligadas al Y: 37, mitocondriales: 60)

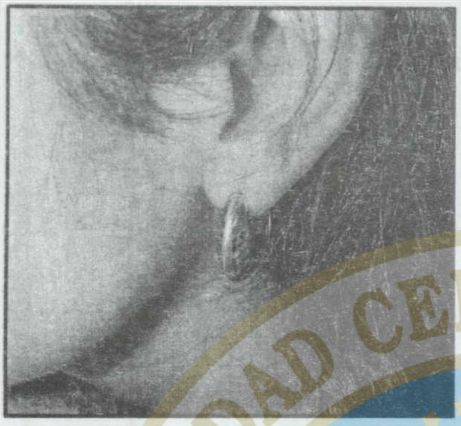


Tomado de OMIM, 2004, Este mismo autor señala que el conocimiento del mapa cromosómico humano se consigue por la síntesis de datos obtenidos por métodos diferentes, incluyendo la segregación de variantes cromosómicas familiares y de células somáticas híbridas, la recombinación entre loci ya localizados y otros sin localizar y en estos últimos años, la técnica de hibridación in situ

Muchos de los caracteres hereditarios humanos son difíciles de estudiar por necesitarse en su determinación complicados métodos bioquímicos, por su baja frecuencia en las poblaciones, por estar regulados por poligenes, etc. Además, los genes pueden presentar variación en su expresión,

debido a que no todos los individuos que tienen un cierto genotipo manifiestan el fenotipo esperado o porque el fenotipo puede expresarse en grados diferentes en distintos individuos.

Lóbulo separado= P

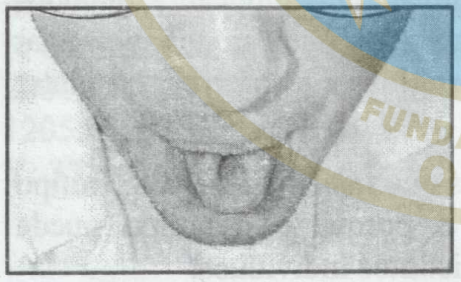


Lóbulo pegado=p

Pico de viudo=V

Sin pico de viudo=v

Capacidad de enrollar la lengua=L



Incapacidad de enrollar la lengua=

Existen dudas acerca de la base genética de este rasgo

Sturtevant (1940) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 26: 100-102. Propuso que este rasgo podría ser debido a un gen dominante

Matlock (1952) J. Hered 43:24. Se encuentran discordancias entre gemelos idénticos y en pedigrís

Martin (1975). J. Hered. 66:179-180. Encuentra la misma tasa de discordancia entre gemelos monozigóticos y dizigóticos (aprox. un 30%). Estos datos arrojan serias dudas sobre la base genética de este rasgo

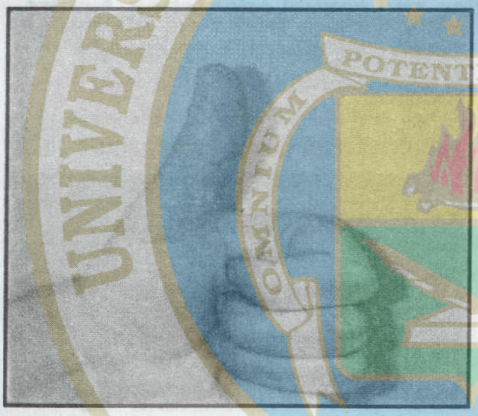
Dedo meñique curvado o campodactilia

Meñique curvado=R

Meñique recto=r

Pulgar extensible.

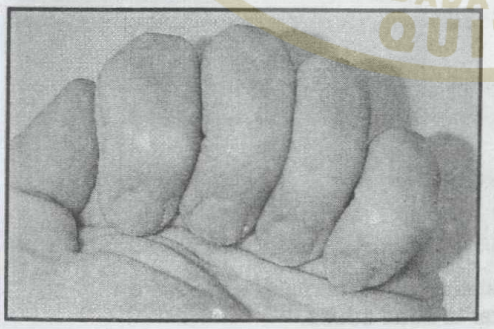
Pulgar no extensible=E



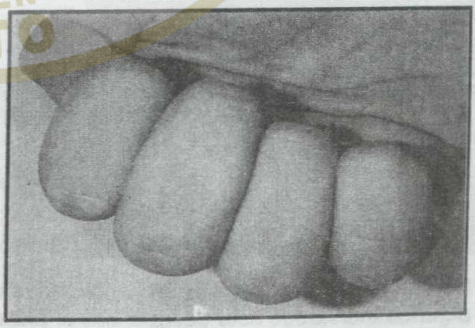
Pulgar extensible=e

Pelo en la articulación media de los dedos

Presencia de pelo=A



Ausencia de pelo=a



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1622
QUITO

Longitud relativa del dedo índice.

Índice corto= S^s machos $S^s > S^l$ Índice largo= S^l hembras $S^s < S^l$

Se trata de un carácter influido por el sexo, ya que el dedo índice más corto que el anular es dominante en los hombres y recesivo en las mujeres:

Actualmente hay dudas acerca de la base genética de este rasgo Williams et al. (2000). Finger-length ratios and sexual orientation. Nature 404: 455-456

Hoyuelo en el mentón

Con hoyuelo=H Sin hoyuelo=h

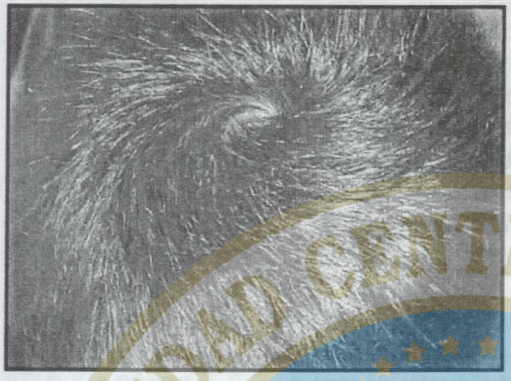
Hoyuelos en las mejillas.

Con hoyuelos=H Sin hoyuelos=h

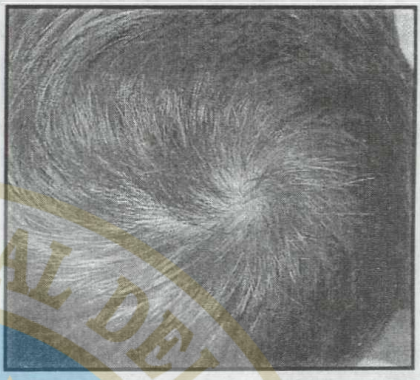
Se han descrito casos de manifestaciones unilaterales del carácter e incluso en algunos individuos éste desaparece al alcanzar la edad adulta.

Sentido de enrollamiento del pelo en la coronilla.

Sentido contrahorario=S



Sentido horario =s



BIBLIOGRAFIA

1. Ayala, F.J.; Kiger, J.A. (1.984). Modern Genetics. 2ª Edición. Benjamin/ Cummings Pub. Co. Inc. Usa.
2. Bate, M. and Martínez Arias, A. (Ed.) 1993. The Development of Drosophila melanogaster. Cold Spring Harbor Laboratory Press. New York.
3. Brown, T.A. (1.999).Genomes. 1ª Edición. Bios Scientific Publishers. U.K.
4. Cummings, M.R. (1.995). Herencia humana. Principios y conceptos. 3ª Edición. McGraw-Hill Interamericana. España.
5. Egozcue, J; Antich, J; Ballesta, F; Goyanes, V; Izquierdo, L; Tamparillas, M; Tavares, A. 1978. Genética Médica. Editorial Espaxs, Barcelona España.
6. Emery, A.E.H.; Mueller, R.F. (1.992). Principios De Genética Médica. Ed. Churchill Livingtone, Madrid.
7. Fincham, J.R.S. (1.987). Genética.. Ediciones Omega, S.A. España.
8. Griffiths, A.J.F.; Gelbart, W.M.; Miller, J.H. & Lewontin, R.C. (1.999). Modern Genetic Analysis. 1ª Edición. W.H. Freeman & Co. Hay traducción española. Interamericana
9. Goodenough, U. (1.984). Genetics. 3ª Edición. Cbs College Pub. Hong Kong
10. Hartl, D.L. & Jones, E.W. (1.998).Genetics. Principles And Analysis. 4ª Edición. Jones & Bartlett Pub.. U.S.A..
11. http://e-huntington.tripod.com
12. http://www.lafacu.com/apuntes/biologia/genet_clasi_mole/
13. http://www.lafacu.com/apuntes/biologia/genet_clasi_mole/..\..\Asparchivos/capt8_afig.htm
14. http://www.nacersano.org/BibliotecaDeSalud/informatiuas/acondroplasia.htm

15. http://www.netspace.org/MendelWeb/MWsciences.final.html
16. http://www.obesidad.net/spanish/default.htm
17. http://www.uam.es/personal_pdi/ciencias/bolarios/BiologiaCCAA/resumenes/tema12a.rtf
18. http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/ciencias/11004/lecciones/cap03/03_05_01_02_03.htm
19. http://www.esmas.com/salud/enfermedades/cronicas/377038.html
20. http://uvigen.fcien.edu.uy/utem/genmen/03var1ley.htm
21. http://www.viarural.com.ar/viarural.com.ar/ganaderia/asociaciones/exterior-aves/gallinas/clase-04/andaluzas.htm
22. http://io.uwinnipeg.ca/~simmons/1115/cm1503/dihybrid.htm
23. http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2998.htm
24. http://www.oftalmo.com/seo/2002/07jul02/09.htm
25. http://www.huarpe.com/gen/grado/programa/modulo3.html
26. Jenkins, J.B. (1.982). Genética. 1ª Edición. Reverté, S.A. España.
27. Kingston, H.M. 1997. Abc Of Clinical Genetics.Bmj Publishing Group, Great Britain.
28. Klug, W.S. & Cummings, M.R. (1.998). Conceptos De Genética. 5ª Edición. Prentice Hall. España.
29. Korf, B.R., Human Genetics, a problem based approach, Blackwell Science, Boston, 1996. 2.- Falls, JG, Pulford, DJ, Wyllie, AA y Jirtle, RI, Genomic Imprinting: Implications for Human Disease, Am j Pathol 154: 635-647, 1999
30. Lacadena, J.R. (1.988). Genética. 4ª Edición. A.G.E.S.A.. España.
31. Lewin, B. (1.994). Genes 2. Ed. Reverté, Barcelona.
32. OMIM™ Online Mendelian Inheritance in Man (Johns Hopkins University & The National Center of Biotechnology Information (NCBI, USA))
33. Pigozzi María Inés y Solari Alberto J. Ciencia Hoy Volumen 10 - Nº 56 - Abril/Mayo 2000
34. Puertas, M.J. (1.999). Genética. Fundamentos Y Perspectivas. 2ª Edición. Ed. Interamericana/Mcgraw-Hill, Madrid.
35. Rieger, R; Michaelis, A; Green, M.M. 1982. Diccionario De Genética Y Citogenética: Clásica Y Moderna. Editorial Alhambra, S.A; Madrid - España.
36. Russel, P.J. (1.996). Genetics. 4ª Edición. Harper Collins College Pub.. Usa.
37. Sanchez Monge, E.; Jouve, N. (1.989). Genética. 2ª Edición. Ediciones Omega, S.A. España.
38. Singer, M. & Berg, P. (1.993). Genes Y Genomas, Una Perspectiva Cambiante. 1ª Edición. Ediciones Omega, S.A. España.
39. Strickberger, M.W. (1.988). Genética. 3ª Edición. Ediciones Omega, S.A. España.

40. Schimke, R.N; Jackson, L.G. 1979. Fundamentals Of Clinical Genetics. En: Clinical Genetics (L.G. Jackson Y R.N. Schimke, Eds.) Pp. 3-32. John Wiley & Sons, Inc; New York, U.S.A.
41. Tamarin, R.H. (1.996). Genética. 4ª Edición. Editorial Reverté, S.A.. España.
42. Thompson & Thompson (2da. Edición), "Genetics in Medicine" (W. B. Saunders), editada en español por Salvat (1975), 401 p. Barcelona:
43. Thompson, J.S; Thompson, M.W. 1975. Genética Médica. Salvat Editores, S.A; Barcelona -España.
44. Thompson, M.W; Mcinnes, R.R; Willard, H.F. 1991. Genetics In Medicine. W.B. Saunders Company, Philadephia, U.S.A.
45. Verma, R.S; Babu, A. 1994. Human Chromosomes. Mcgraw-Hill, New York.
46. webs.comb.es/syndrom/cast/sindromes/proteus.htm
47. Watson; Hopkins; Roberts; Steitz; Weiner. (1.987). Molecular Biology Of The Gene. 4ª Edición. Benjamin/Cummings Publiching Co. Inc. Usa.
48. Winter, P.C.; Hickey, G.I.; Fletcher, H.L. (1.998). Instant Notes In Genetics. Bios. Reino Unido.
49. www.cpclab.com.mx/Pruebas/Tipificacionhla.html
50. www.infoscience.fr/histoire/ portrait/mendel.html
51. www.musikhug.ch/about/ history_1.html
52. www.nacersano.org/BibliotecaDeSalud/informatiuas/taysachs.htm
53. www.tumpline.com/.../ html/argcattle3.html
54. www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/2001_05/2001_05_04.html
55. www.um.edu.ar/um/programas/m/2/mgenetica.htm -

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

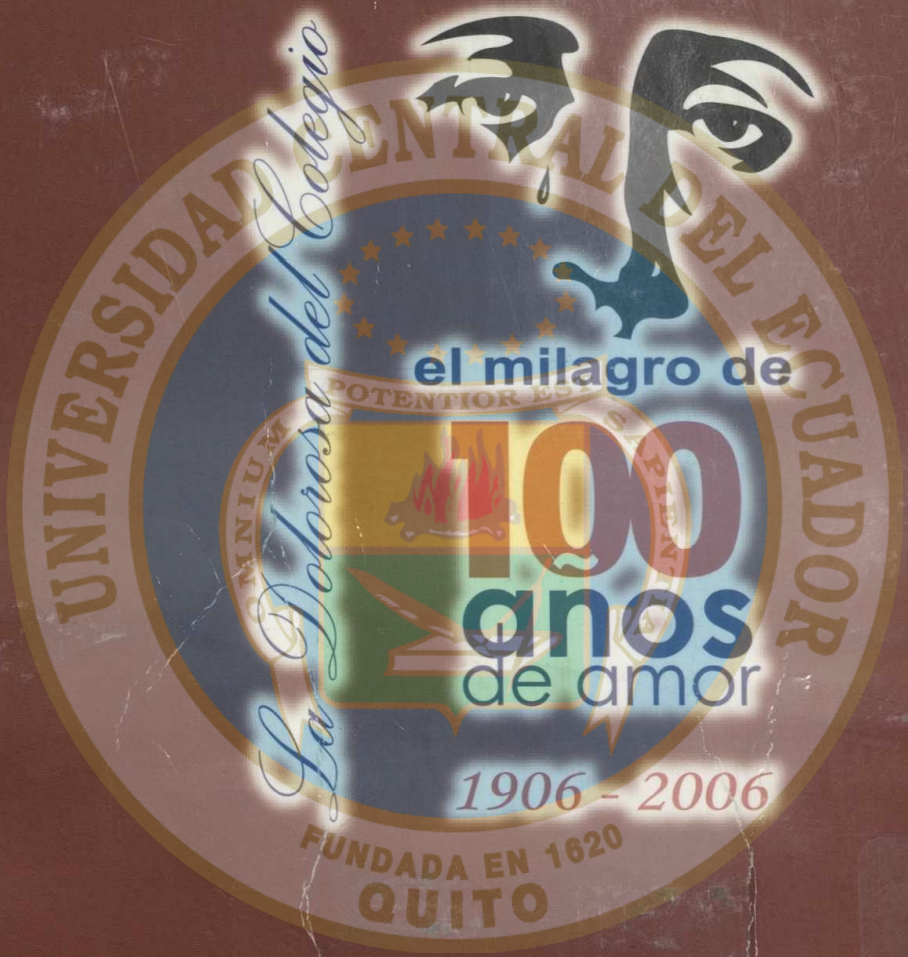
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM
SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

576.5
~~L864~~ ~~Lopez, Ramiro~~
Ej.1 Introducción a la genética

FECHA	PRESTADO A
01/06/2015	Quinenela Jen Danny
21/07/2015	Vallejo Maura
25/09/2015	Viteri María José
24/07/2016	Aracely Quinapaxi
10/11/2016	Andrés Tipán
18/01/2017	Andres Tipán
24/07/20	Pablo Padilla
28/02/2018	Victor Moncayo
10/05/2018	Nathalia Narvaez
	Narvaez

576.5
L864 López, Ramiro
Ej.1 Introducción a la genética

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
BIBLIOTECA



centro de
biomedicina
biomedical center
CBM
UNIVERSIDAD CENTRAL
DEL ECUADOR

ISBN 9978-44-699