

III. BASES MOLECULARES Y CROMOSÓMICAS DE LA HERENCIA

INTRODUCCIÓN.

En el año 1865, el monje JOHANN GREGOR MENDEL, expone ante la Sociedad de Ciencias Naturales de Brunn los resultados de sus experiencias sobre cruzamientos de distintas razas de guisantes. Sus conclusiones se conocen como las tres leyes fundamentales de MENDEL.

— Uniformidad de los híbridos en la primera generación.

— Segregación de los caracteres de los híbridos de la segunda generación.

— Independencia de los caracteres, si se cruzan dos variedades que difieran en varios caracteres.

Para explicar estos resultados es necesario que los elementos responsables de la transmisión de los caracteres sean unas partículas materiales, independientes entre sí, y que constituyen lo que hoy conocemos por genes.

Pronto se llegó a la conclusión de que la reserva genética de las células debía hallarse en el núcleo. Núcleo que está compuesto fundamentalmente de DNA y RNA. Se sabía que el DNA era responsable de la mutación que se producía en ciertas bacterias y virus. Pero se desconocía el sistema por el cual DNA humano conserva y transmite el plan general de la vida (fig. 1).

El problema radicaba en el modo en que podía llevar tantas instrucciones una cadena de tan pequeño tamaño. El DNA tiene forma de filamento que puede replegarse.

CRICK y WATSON descubrieron la estructura de su molécula. Está formada por cuatro unidades que comportan cada una de ellas las cuatro bases: adenina, guanina, citosina, timina. Cada una de estas bases está unida a la siguiente por medio de la desoxirribosa y un resto de ácido fosfórico. Las cadenas forman en realidad un hélice, y la molécula de DNA está formada por dos hélices paralelos combinados entre sí por

ÁCIDOS NUCLEICOS, ESTRUCTURA Y PAPEL EN LA CÉLULA
medio de sus bases, uniéndose siempre entre sí la adenina con la timina; y la guanina con la citosina.

El orden de los peldaños (las bases) se sucede aparentemente al azar, y cada cadena no es igual a su pareja, sino complementaria, de tal

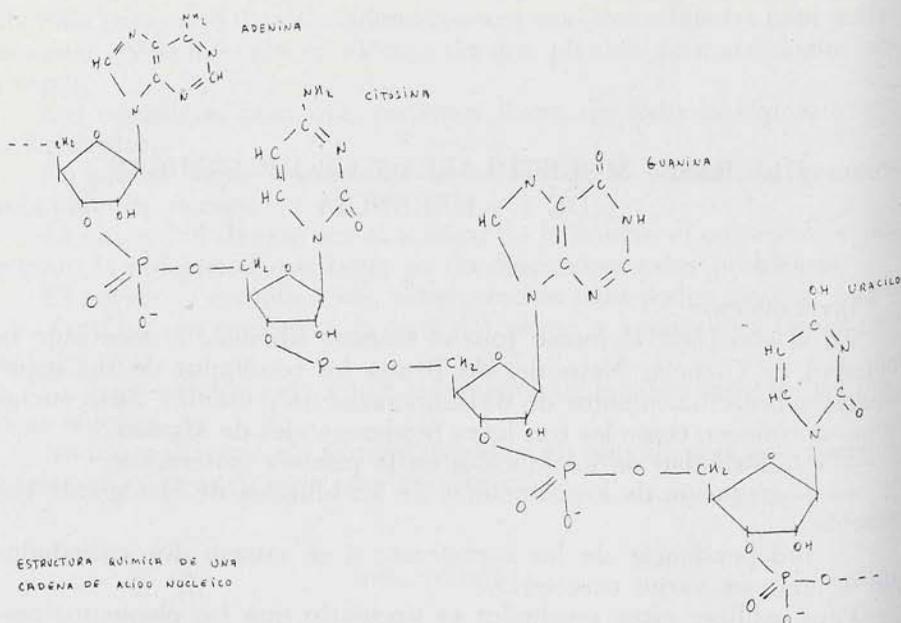


Fig. 2.

ACIDOS NUCLEICOS, ESTRUCTURA Y PAPEL EN LA CÉLULA

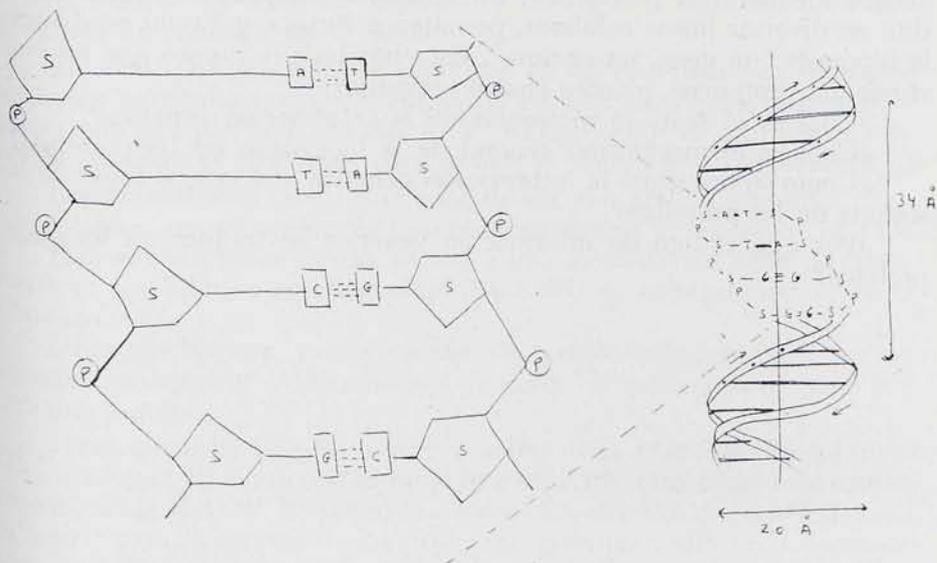
Localización	En el núcleo	En el citoplasma, nucleolo y cromosomas.
Bases pirimidínicas	Citosina	Citosina
	Timina	Uracilo
Bases púricas	Adenina	Adenina
	Guanina	Guanina
Pentosa	Desoxirribosa	Ribosa
Papel en la célula	Información genética	Síntesis de proteínas

Tomado de DE ROBERTIS: "Biología celular". El Ateneo. Buenos Aires, 1968.

modo que conociendo una de ellas podemos conocer la estructura de la otra. En el curso de la división celular estas cadenas se separan yendo cada una de ellas a una célula hija donde sirven de punto de partida para la síntesis de una cadena complementaria.

Así se explica la conservación de los caracteres genéticos (figs. 2 y 3).

El alto grado de polimerización de ADN y la secuencia de sus bases origina un número enormemente elevado de moléculas estructuralmente



MODELO DE ADN DE WATSON-CRICK.

Fig. 3.

diferentes, lo cual permite almacenar toda la información genética necesaria. En una sola fibra de ADN puede haber 10.000 escalones. En los 46 cromosomas del hombre, el número de escalones debe ser alrededor de 100 millones. Mutaciones, aparte, esto admite un número inmenso de combinaciones. O sea el ADN transporta la información genética de una célula a otra, y de un organismo a otro.

Respecto al ARN que se encuentra en la célula podemos avanzar aquí que se encuentra en tres formas distintas:

ARN mensajero: Su nombre proviene de su función, y es el que tiene una tasa de recambio más alta.

ARN de transferencia: Su función es transportar los aminoácidos a la síntesis proteica.

ARN ribosómico: Localizado en los ribosomas citoplasmáticos, pero se sintetiza en el núcleo.

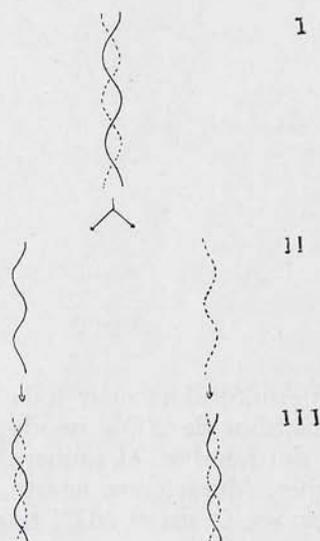
MECANISMO DE ACCIÓN DEL GEN.

Conocida la base molecular de la herencia, nos queda conocer ahora cómo un gen contenido en el ADN puede producir su acción.

En el ser humano, estudiando algunas enfermedades del tipo de los "errores del metabolismo", se llegó a la conclusión de que los genes

actúan mediante la producción de enzimas. Comprobados estos estudios en diversas líneas celulares, permiten a BEADLE y TATUM establecer la hipótesis "un gene, un enzima". Esta hipótesis (y puesto que los enzimas son proteínas), plantea cuatro preguntas:

- ¿Cuál es el sustrato molecular de la información genética?
- ¿Cuál es el mecanismo general de la biosíntesis de las proteínas?
- ¿Cómo se transmite la información genética, del gen, al lugar de la síntesis de las proteínas?
- ¿Por qué código de información genética se traduce en lenguaje proteico?



LA MOLÉCULA DE ADN
EN LA DIVISIÓN CELULAR.

Fig. 4.

Respecto al sustrato de la información genética sabemos que se trata del DNA, el cual es capaz de separar sus cadenas que pasan cada una a una célula hija, para dar lugar a otra complementaria en cada una de ellas. Esto exige una duplicación del DNA que exige el desenrollado de las dos cadenas de DNA, y la copia de las dos nuevas complementarias con la ayuda de un enzima ADN-polimerasa. Es una reduplicación conservadora, ya que media cadena de la nueva corresponde a la original (fig. 4).

Después de esta duplicación del ADN se produce en el mecanismo de transmisión genética, una transcripción de la clave sobre el ARN, el

cual la traduce en lenguaje proteico, y da lugar a distintas proteínas (incluidos los enzimas) de la célula.

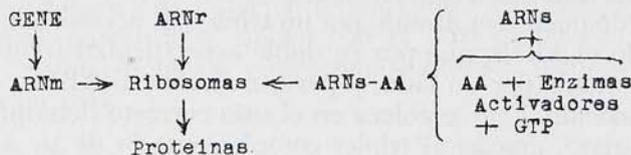
En efecto, las proteínas se sintetizan en los ribosomas, en forma de pequeñas partículas que están formadas en una mitad por proteínas, y por la otra por una fracción del ARN. El modo por el cual los aminoácidos celulares se combinan para formar proteínas es el siguiente:

Los aminoácidos (AA), alrededor de 20, son activos por unos enzimas solubles (en número similar), con la energía que le suministra el ATP.

Este aminoácido activado, se une a una molécula de ARN de transferencia, o soluble, y este complejo AA-ARNt es transportado sobre el ribosoma.

Sobre el ribosoma, y en presencia de guaisin-trifosfato (GTP), y un enzima denominado ácido-amino-polimerasa, se polimerizan para formar una proteína.

¿Pero cómo ha llegado a su vez sobre estos ribosomas la información genética? El ribosoma es muy rico en ARN que tiene una estructura parecida al ADN. Se pensó que este ARN ribosómico, o ARNr, sería la matriz para la síntesis de las proteínas, pero para ello sería necesario que este ARNr tuviera una vida más breve de la que en realidad tiene. Esto sugiere la existencia de un nuevo ARN, que sería sintetizado junto al ADN, que sería una especie de "imagen en espejo" de él, y que sería el que trasladado al ribosoma serviría de matriz para la formación de las proteínas. Se trata del ARN mensajero, o ARNm.



Este ARNm se fija en el ribosoma, y sobre él, y en función de la secuencia de sus bases se fija un ARNs que lleva un aminoácido enlazado. A medida que van encajando uno a continuación del otro, se van uniendo entre sí los aminoácidos del ARNs para formar la cadena proteica (fig. 5). M. B. HOAGLAND.

Finalmente veamos cuál es el código por el que la clave genética se constituye en lenguaje proteico.

Sabemos que por intermedio del ARNm, el lenguaje de las cuatro cadenas del ADN (adenina, guanina, sitosina, timina), ha sido transportado a otro lenguaje complementario de cuatro caracteres (guabina, adenina, uracilo, citosina), en el ARNm. Pero las proteínas están formadas por 20 unidades que son los 20 aminoácidos; y hay que traducir un lenguaje de cuatro letras a uno de veinte.

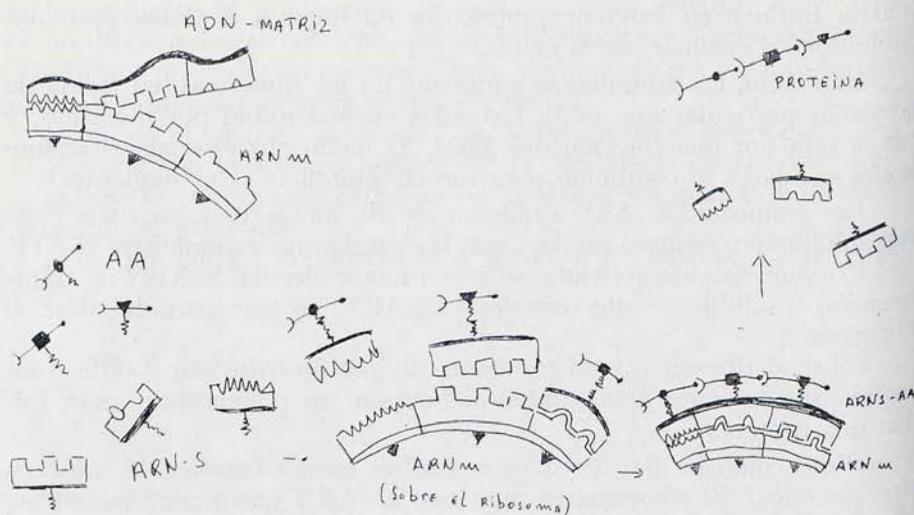


Fig. 5.

CRICK ha demostrado que es suficiente que tres bases de AND o de ARNm determinen un aminoácido. Con cuatro bases diferentes se pueden realizar 64 combinaciones diferentes de tres bases; es decir, más de las 20 necesarias. Esta forma de tres bases se denomina "triplet". Para que un aminoácido pueda ser atraído por un triplet, es necesario que actúe de intermediario el ARNs, que por su doble especificidad frente al aminoácido determinado por un lado, y por otro frente al ARNm, va a poder fijar el aminoácido. Este se coloca en el sitio correcto determinado por el triplet mensajero, gracias al triplet complementario de su ARNs.

Y aún más, empleando diversos polinucleóticos sintéticos, que hacen el papel de ARNm, OCHOA ha podido determinar el probable código genético de algunos aminoácidos. Al triplet de nucleóticos que en el ARNm determinan cada aminoácido, se la denomina "codón".

Según OCHOA y NIREMBERG la clave posee dos propiedades importantes.

— La clave es universal para todos los seres vivos estudiados, incluso para los vegetales.

— La clave no es genérica. Un mismo aminoácido puede estar codificado por varios triplets. Es lógico puesto que son 64 combinaciones para sólo 20 aminoácidos.

Vemos, pues, que un gen no es más que un acúmulo de DNA capaz de codificar la formación de un enzima específico. Estos genes se hallan

localizados en el núcleo de las células, y dentro del núcleo se encuentran formados los cromosomas.

Conocidos desde el siglo pasado, no fue sin embargo hasta 1956 que Tjio y Levan demostraron que su número en la especie humana es de 46. De éstos, 44 se pueden aparear por parejas iguales y se denominan autosomas, y los dos restantes, son los cromosomas sexuales X e Y, denominados gonosomas.

El cromosoma tiene una función e independencia especial.

Es capaz de autoduplicarse y mantener sus propiedades morfológicas y funcionales a través de las sucesivas divisiones celulares.

Su estudio se facilita en la metafase y en la anafase, ya que en la interfase prácticamente se convierten en "invisibles". Como formados por DNA tienen intensa absorción en el espectro ultravioleta a 2.600 Å.

Respecto a su íntima estructura cada cromosoma está formado por dos filamentos espirilados, denominados cromonemas, y su ciclo de espiralización es típico tanto de las mitosis como de las meiosis.

DIVISIÓN CELULAR.

A causa del crecimiento y desarrollo de los seres, sus células se dividen y multiplican constantemente, y es preciso que junto con el resto de constituyentes de las células, los cromosomas, que son depositarios de la clave genética lo hagan también. Para que la dotación cromosómica en las células hijas somáticas sea igual que en las originarias se produce el fenómeno de la mitosis. Y para que al formarse las células germinales éstas tengan una dotación cromosómica que sea la mitad de la célula original, para que al unirse con el otro gameto se reconstruya una célula con una dotación cromosómica normal, se produce el fenómeno de la meiosis.

MITOSIS.

Para que el número de cromosomas de una célula sea siempre el mismo a través de las distintas divisiones que sufre, el núcleo se divide por medio de la mitosis, con lo que las células hijas tienen el mismo número de cromosomas que las originarias.

La mitosis se divide en varias fases.

Profase. Los cromosomas adoptan la forma de espirales filamentosas, y empiezan a ser visibles al microscopio óptico. Cada cromosoma está compuesto por dos cromátides que están íntimamente adosadas al principio, pero que progresivamente se van separando y haciendo más cortas y gruesas. Se aprecia también perfectamente el centrómero como una zona pequeña y clara.

A la vez que avanza la profase los cromosomas se van colocando en la periferia del núcleo dejando libre la zona central en una especie de dispersión centrífuga. Y los centriolos, que están formados por una

zona central o microcentro y otra periférica más densa o centrófera, de la que irradia el aster; se colocan una en cada polo de la célula, por fuera del núcleo.

Prometáfase. Se produce la desaparición de la membrana nuclear. Los cromosomas empiezan una emigración hacia el teórico ecuador de la célula.

Metafase. Se forma el huso celular a partir del microcentro. Se trata de unas fibras que van de un centriolo al otro, de 150 a 200 A de espesor, y de varios micrones de largo. Pasan perpendicularmente por el ecuador de la célula y parece que terminan a cierta distancia de los centriolos.

Los cromosomas alcanzan el plano del ecuador y se colocan en la periferia del huso, formando la placa ecuatorial.

Los cromosomas están en contacto con el uso por medio del centrómero, y así las fibras del huso que tienen conexión con el centrómero se llaman cromosómicas, y las que no continúan.

En esta fase de la división celular es cuando los cromosomas se pueden estudiar con facilidad por estar bien diferenciados cada uno de ellos formando las dos cromátides unidas por el centrómero.

Anafase. Se produce la ruptura de los centrómeros con lo que cada cromátide, con su centrómero hijo, se va hacia un polo distinto. Las cromátides son ya los cromosomas hijos.

A su vez los centriolos se dividen en dos, con los que en realidad en este momento constituyen ocho formaciones, ya que cada centriolo es doble.

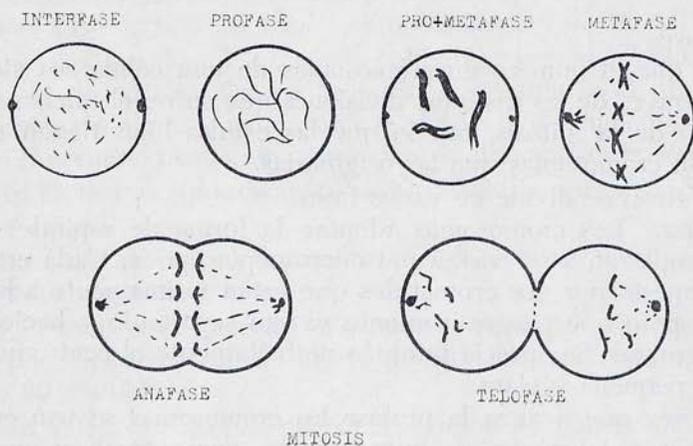


Fig. 6.

Telofase. Se inicia con los cromosomas hijos emigrados completamente a su polo respectivo. Al principio los cromosomas presentan una estructura espiralada, con sus cromonemas, pero a medida que avanza la fase tiene lugar un proceso de reconstrucción celular, con pérdida del estado de condensación y visibilidad al microscopio óptico, de los cromosomas; y aparición de la membrana nuclear de las células hijas. (Figura 6.)

MEIOSIS.

Este es un mecanismo de división celular que tiene lugar solamente en las células germinales de los animales, o de los vegetales que se reproducen sexualmente. Su finalidad es la creación de células germinativas con una dotación cromosómica $1/2$ de lo normal en la especie, para que al unirse con la célula germinativa procedente del sexo opuesto, se reproduzca un cigoto con una dotación cromosómica, $2n$, normal.

Las células germinales proceden de los gonocitos, los cuales después de una serie de divisiones se transforman en células goniales primarias, las cuales dan lugar a las espermatogonias en el macho y a las ovogonias en la hembra.

En el macho, la espermatogonia da lugar por división a una espermatogonia secundaria, la cual da lugar a su vez a dos células hijas que se denominan espermatoцитos primarios. Los primarios (ya en la primera división meiótica) dan lugar a los espermatoцитos secundarios, en número de dos, cada uno de los cuales se divide (en la segunda división meiótica) y da lugar a dos espermátidas, las cuales se terminan de diferenciar en espermatozoides.

En la hembra los pasos sucesivos son: ovogonia, ovocitos primarios, ovocitos secundarios, óvulos. Sólo dan lugar a un óvulo, porque las otras tres células se convierten en cuerpos polares.

En resumen, el objeto de la meiosis es la consecución de cuatro núcleos, que derivan de uno común, pero que sólo poseen un número simple o haploide de cromosomas.

La meiosis, como la mitosis, debe ser dividida en varias fases. En ella ocurren dos divisiones celulares, y cada una de estas divisiones debe ser dividida a su vez.

En la primera división, la profase es muy larga, y comprende varios estadios.

Preleptonema. Es el fin de la interfase. Los cromosomas no se ven y si acaso, sólo los sexuales, en forma de núcleo de cromatina.

Leptonema. Los cromosomas se hacen visibles, con sus cromómeras. Adoptan la forma de finos filamentos, y frecuentemente una disposición especial que se suele denominar "buquet", y que guarda relación con la disposición de los centriolos.



Meiosis.	División I	Profase I.	Preleptonema
		Prometafase I. Metafase I. Anafase I. Telofase I.	Leptonema Cigonema Paquinema Diplonema Diacinesis
	División II.	Profase II. Metafase II. Anafase II. Telofase II.	

Cigonema. Apareamiento de los cromosomas homólogos, que lo hacen punto por punto, cromómero por cromómero.

Paquinema. Los cromosomas se hacen más cortos y más gruesos, y observados atentamente se puede ver que están formados, cada par de cromosomas apareados, por cuatro elementos, ya que cada cromosoma se ha dividido. Cada cromosoma homólogo posee su centrómero independiente, común para sus dos mitades en que se ha dividido, de tal modo que cada tétrada (que así se llama a los elementos formados por la división de cada cromosoma apareado), solamente posee dos centrómeros. Al final de este período se aprecia claramente que cada elemento está compuesto por cuatro cromátides. Se llaman cromátides hermanas las de cada cromosoma homólogo.

En esta fase se produce un intercambio de material genético entre las cromátides de cada elemento. Se conoce este hecho como *crossing-over*, y es de una gran importancia genética.

Diplonema. Los pares resultantes del desdoblamiento de cada cromosoma empiezan a separarse, pero no lo pueden hacer completamente porque, como consecuencia del *crossing-over*, los cromosomas homólogos permanecen unidos por unos puntos de contacto o quiasmas. El quiasma no es más que la manifestación morfológica del fenómeno genético del *crossing-over*.

Diacinesis. Los cromosomas se contraen mucho; los quiasmas van deslizándose hacia los extremos hasta que sólo quedan los cromátides unidos por los quiasmas terminales.

Prometafase I. Desaparece la membrana nuclear, y los cromosomas se colocan en el ecuador de la célula.

Metafase I. Los dos miembros de cada par de homólogos, con sus centrómeros señalando cada uno hacia un polo de células distinto se empiezan a separar.

Anafase I. Las cromátidas hijas de cada cromosoma homólogo, que están unidas por el centrómero, se dirigen unas a cada polo. Por medio del *crossing-over*, los cromosomas que ahora se separan, son distintos de los originales. Esta es posiblemente la justificación de todo el fenómeno de la primera división meiótica.

Telofase I. Es el fin del proceso, después de que viene un período de interfase (Fig. 7).

- a) Apareamiento y duplicación de cromosomas homólogos.
 b) *Crossing-overs*; intercambio de material genético.
 c) Apareamiento y separación de homólogos sin rotura de centrómero.
 d) Células hijas con la mitad de cromosomas; cromátidas dobles.

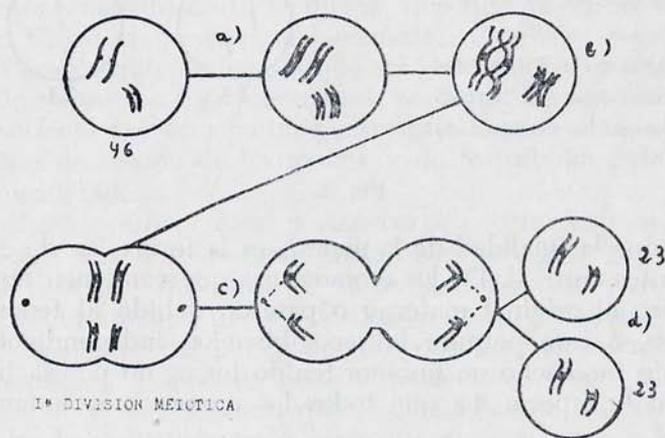


Fig. 7.

Se ha completado ya la primera división de la meiosis. Es una división reductora, y en la cual se produce el fenómeno del *crossing-over*. La segunda división meiótica, no deja de ser una división mitótica cualquiera.

Profase II. Los cromosomas se hacen visibles en forma de filamentos espiralados. Cada cromosoma ya sabemos que está compuesto por dos cromátidas, unidas por el centrómero.

Prometafase II. Desaparece la membrana celular.

Metafase II. Se forma el huso celular, y los cromosomas forman la placa ecuatorial en el centro de la célula.

Anafase II. Los centrómeros se dividen, y cada cromátida se dirige hacia un polo celular distinto. Son los cromosomas hijos.

Telofase II. Aparece la membrana celular y del núcleo. Cada nú-

cleo de los de la telofase II contiene una cromátida de las dos en que se separaron los cromosomas homólogos en el curso de la primera división meiótica. Cada núcleo tiene pues un número haploide de cromosomas (Fig. 8).

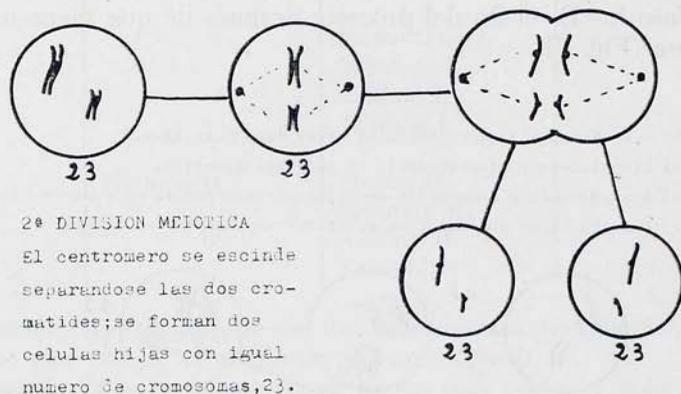


Fig. 8.

Vemos que la finalidad de la meiosis es la formación de cuatro núcleos diferentes entre sí. De los cromosomas que contienen no hay ninguno idéntico al original materno o paterno debido al fenómeno del *crossing-over*. Así se permite la recombinación independiente de los genes. Si este fenómeno no hubiera tenido lugar, no podría haber una evolución en la especie, ya que todos los cromosomas serían siempre idénticos.

BIBLIOGRAFÍA

- CALVET, F.: *Bioquímica*. Ed. Alhambra. Madrid (1956).
 DE ROBERTIS, E. D. P.; W. W. NOWINSKY, y F. A. SÁEZ: *Biología Celular*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires (1968).
 HOUSSAY, B. A.: *Fisiología Humana*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires (1958).
 KRUIH, J.: *ADN, ARN y biosíntesis de las proteínas*. *Med. e. Hig.* 105, 1 (1965).
 RENTCHNICK, P.: *El desarrollo de la genética en los últimos cien años. Mendel 1865* (1965). *Med. e Hig.*, 104, 7 (1965).
 STERN, C.: *Principios de genética Humana*. Ed. El Ateneo. Barcelona (1963).