

Del guisante de Mendel a la genética humana

Profesor Jean Louis Serre Laboratorio de citogenética y genética molecular humana Universidad de Versailles, Saint Quentin en Yvelines, Versailles.

Mendel, el padre natural de la genética

En 1900, los botánicos de Vries, Correns y Von Tschermak vieron que sus experimentos sobre el cruce de guisantes, maíz, crisantemos, verónicas y muchas otras plantas daban resultados idénticos a los publicados en 1865 por un monje moravo, Gregor Mendel. Se dieron cuenta entonces que 35 años antes había nacido una teoría de la herencia, sin que, ni ellos mismos hasta entonces ni Mendel, hubieran sido conscientes de ello. De este “redescubrimiento” de las leyes de Mendel ha nacido la leyenda del “genio incomprendido y olvidado”. Es efectivamente una leyenda, ya que no hay nada misterioso en ello. En realidad Mendel nunca pensó que investigaba las leyes generales de la herencia. Estaba interesado en dos problemas, el uno teórico, el otro práctico.

- El problema teórico consistía en preguntarse si cada uno de los sexos tenía un papel en la procreación (para Aristóteles, el sexo masculino lo determina todo, la mujer no tiene más que un papel de portadora); para resolver el problema Mendel demuestra experimentalmente que el contenido de las células sexuales o gametos, tanto masculinos como femeninos, tiene un papel en la herencia.

- El problema práctico es el de la estabilidad de los cruces o “híbridos”. A lo largo de los dos últimos siglos, los “hibridólogos” intentaron cruzar cepas puras para conseguir híbridos estables, con un claro interés agronómico. Con sus cruces de guisantes, Mendel demuestra se puede conseguir a una multitud de descendientes

híbridos, algunos de los cuales pueden ser estables: el mismo crea un híbrido estable de fucsia y proporciona un método práctico a los hibridólogos que pretenden conseguir variedades nuevas.

Pero en ningún momento pensó Mendel que las leyes de la herencia en el guisante pueden tener un alcance universal en todo el reino viviente, incluidos los vegetales, hongos y animales, entre ellos por supuesto el hombre. Mendel concibió la genética sin saberlo, es su padre natural.

Lo que descubrió Mendel y lo que vino después

La visión que tiene Mendel de los fenómenos naturales proviene de su formación de físico y se apoya sobre principios racionalistas. Consiste primero en concebir dos universos, el de los efectos y el de las causas que los determinan, en segundo lugar en considerar que se puede observar un fenómeno lo suficientemente sencillo para ser el resultado de una única causa.

Apoyándose en estas dos ideas reinterpreta los resultados del cruce de distintas variedades de guisante (*Pisum sativum*) conocidos por todos los hibridólogos botanistas desde el año 1820.

Sigamos el razonamiento de Mendel, y aprovechemos para definir los términos de la genética moderna a cuyo nacimiento el destino no le permitió asistir.

1. Dispongo de dos variedades puras de guisantes, la una con flores malvas, la segunda con flores blancas. Estas variedades son puras ya que si se

les deja reproducirse espontáneamente (por autofecundación), la descendencia es idéntica a los padres: flores malvas en el primer caso, blancas en el segundo. Me interesa una característica observable de los guisantes, el color que mis sucesores, los genetistas, definirán como **carácter**.

Este carácter puede adoptar dos formas llamadas **fenotipos**, el fenotipo malva y el blanco que mis sucesores denominarán fenotipos.

2. Si considero que la diferencia de color entre las dos variedades depende de una causa única, esta también puede adoptar dos formas: la forma A, responsable del color malva y la a, responsable del blanco. Mis sucesores darán a este factor el nombre le nombre de **gen**, y las dos formas de este gen, implicadas en la realización de los dos fenotipos, serán denominadas **alelos** del gen.

3. Realizo cruces entre estas dos variedades con castración previa de las anteras (son los órganos que forman el polen es decir los gametos masculinos) para así poder fecundar los estigmas (son los órganos que contienen los gametos femeninos) con polen procedente de la otra variedad. De esta manera hago dos cruces llamados recíprocos: en un caso el polen procede de una planta con flores malvas, en el otro de una planta con flores blancas.

4. Observo que todas las plantas que proceden de estos dos cruces tienen flores malvas, ninguna las tiene blancas.

5. Puedo concluir que si solo uno de los sexos importase, el

masculino o el femenino, todos los descendientes de un cruce serían blancos y los del otro cruce serían de color malva. Este no es el caso, en consecuencia Aristóteles se equivocaba. También tengo que concluir al ser todas las flores de color malva que el fenotipo malva es "dominante" y el blanco "recesivo".

6. Pero no observo más que los fenotipos, es decir lo producido por las causas, y se que estas causas están transmitidas tanto por el polen como por el óvulo. Se trata de saber si, los individuos con fenotipo malva procedentes de los cruces solo poseen alelos A responsables del fenotipo malva, o si también pueden contener alelos cuyo efecto no se podría manifestar de forma simultánea al del alelo A. Esto explicaría el que el fenotipo A sea el único presente en esta generación.

7. Para saberlo dejo que estas plantas de primera generación fabriquen sus propios gametos, se auto-fecunden y planto los guisantes procedentes de esta autofecundación. El 75% de las plantas de segunda generación tienen flores de color malva, el 25% las tienen blancas.

8. Puedo concluir que el alelo estaba presente en las plantas malvas de primera generación puesto que su efecto, el fenotipo blanco, está presente en las plantas de segunda generación. Las plantas blancas de primera generación contienen a la vez A y a: mis sucesores dirán que son heterocigotos, puesto que contienen dos alelos diferentes del gen analizado.

9. También puedo plantear la hipótesis que cada gameto del heterocigoto Aa es "puro" y solo contiene uno de los dos alelos, el A con una probabilidad del 50% el a con una probabilidad del 50%. De esta forma la unión al

azar de los gametos durante la autofecundación, tendrá como resultado 25% de AA, 50% de Aa y 25% de aa según el cuadro de cruces. Es exactamente el resultado observado, 75% de plantas con flores malvas y 25% de plantas con flores blancas.

10. También puedo, si mi teoría es exacta, decir que las plantas con flores blancas son puras ya que contienen dos alelos idénticos del gen, se dirá que son homocigotos, y que 1/3 de las plantas con flores malvas son "puras" ya que son homocigotos para el alelo A del gen.

Verifico la validez de mi teoría es exacta. Dejo para ello estas plantas de segunda generación autofecundarse y planto las semillas conseguidas para obtener plantas de tercera generación. Veo que:

Las plantas con flores blancas eran efectivamente homocigotos aa ya que sus semillas solo dan descendientes con flores blancas. Un tercio de las plantas con flores malvas eran efectivamente homocigotos AA ya que sus semillas solo dan descendientes con flores malvas.

Finalmente los otros dos tercios eran efectivamente heterocigotos Aa ya que sus granos dan un 50% de descendientes con flores blancas y un 50% de descendientes con flores malvas.

Precisiones sobre de historia y vocabulario

En 1865, los resultados de Mendel parecían interesantes sin más. Se tuvo que esperar al inicio del siglo XIX para descubrir su importancia y sobretodo para entender que la "ley de la pureza" de los gametos postulada por Mendel, no era sino la consecuencia del comportamiento de los cromosomas portadores de los genes. Cada individuo recibe un grupo de cromosomas del padre y otro de la madre. De esta forma tiene dos ejemplares de cada uno de los genes, uno de origen

paterno y el otro de origen materno.

El padre o la madre solo transmiten la mitad de sus cromosomas, es decir un solo ejemplar de cada uno de los genes. Cada uno de los descendientes tendrá para cada gen, un genotipo formado por dos ejemplares del gen, uno procedente del padre, el otro de la madre.

Consideremos ahora un gen A que tenga varios tipos de alelos: por ejemplo A1, A2 y A3. El padre y la madre pueden ser heterocigotos para este gen, por ejemplo A1/A2 y A1/A3. Puesto que cada uno de los padres transmiten uno solo de los alelos que determinan el genotipo, pueden engendrar hijos distintos genéticamente (A1A1, A1A2, A1A3 o A2A3) según la transmisión al azar de los alelos. La consecuencia de la herencia mendeliana es que los padres no transmiten sus caracteres, solo transmiten la mitad de los genes que determinan los caracteres de los hijos. ¿Porque hablar entonces de los "caracteres hereditarios" ya que no lo son? Por la confusión entre las palabras carácter y fenotipo.

Hemos visto que un carácter puede manifestarse bajo varias formas llamadas fenotipos. Se debería decir que los padres no transmiten el fenotipo, solo transmiten la mitad de los genes que determinan los fenotipos de los hijos.

Aplicación de las leyes de Mendel a las enfermedades hereditarias

Las enfermedades mendelianas

Se dice que una enfermedad es mendeliana o monogénica, si la diferencia entre los fenotipos sanos y patológicos no depende más que de un gen.

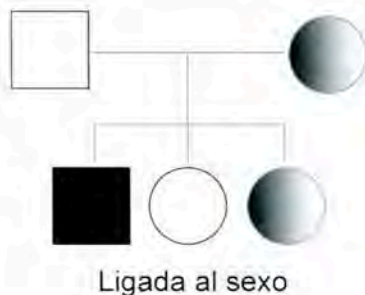
Alelos normales y alelos patológicos

A un gen implicado en una enfermedad, le corresponden uno o varios alelos "normales" y uno

o varios alelos "patológicos" o "patógenos". La presencia de estos últimos se asocia a la enfermedad. Se dice que los alelos patógenos son alelos que han experimentado una mutación, es decir que son el resultado de la modificación de un alelo normal. Una mutación es la modificación de la secuencia del ADN causada por elementos exógenos (radiaciones, agentes químicos como el alquitrán del tabaco) o con más frecuencia endógenos (radicales libres) o por errores que ocurren en el momento de la replicación, al dividirse las células.

Enfermedades autosómicas y enfermedades ligadas al sexo

Se dice que una enfermedad mendeliana es autosómica si el gen implicado está situado en un cromosoma autosómico es decir en uno de los 22 cromosomas humanos que no son ni el X ni el Y.



Se dice que una enfermedad mendeliana está ligada al sexo si el gen implicado está situado en un cromosoma sexual, X o Y. En este caso la transmisión de la enfermedad depende de la transmisión del sexo. Por ejemplo, una enfermedad que depende de un gen situado en el cromosoma Y, solo puede afectar niños y se transmite de padres a hijos. Veremos más adelante las enfermedades producidas por la mutación de un gen situado en el cromosoma X.

Enfermedades dominantes y enfermedades recesivas

De la misma forma que hemos hablado de los fenotipos dominantes y recesivos en relación con el carácter color en el guisante,

se habla de las enfermedades dominantes y recesivas. Una enfermedad es dominante si la presencia de un único alelo patológico es suficiente para provocarla. En la flor del guisante el fenotipo malva es dominante ya que la presencia de un solo gen A es suficiente (AA y Aa son color malva).

Una enfermedad es recesiva si los dos ejemplares del gen responsables del genotipo son alelos patológicos. En la flor del guisante el fenotipo blanco es recesivo puesto que los dos genes tienen que ser aa para conseguir ese color.

En el caso de una enfermedad recesiva, el heterocigoto Aa es un "portador sano" ya que su fenotipo es normal pero es portador de un gen patológico (en el caso del guisante el heterocigoto Aa tiene flores malvas, pero es portador del alelo a).

El entender el porqué una enfermedad es dominante y otra recesiva implica el conocer la función del gen y las consecuencias de las distintas mutaciones que lo pueden afectar.

Modo de transmisión de una enfermedad autosómica dominante

La genealogía de los pacientes presenta las siguientes características:

- Los dos sexos se ven igualmente afectados
- Todo individuo afecto tiene uno de sus padres que también lo está
- Los individuos sanos no transmiten la enfermedad



La transmisión de la enfermedad a lo largo del tiempo es pues "continua". Esto es fácil de entender si se tiene en cuenta que:

- El gen M implicado en la enfermedad está situado en un cromosoma autosómico, de tal forma que la posibilidad de verse afectados es la misma para los dos sexos.

- Los individuos afectados son heterocigotos para el gen, es decir que son portadores de un alelo normal N (funcionante) y de un alelo portador de una mutación (patógeno) que tiene un efecto dominante sobre el del alelo normal. Transmiten el gen patógeno a la mitad de su descendencia que se ve afectada; los hijos sanos han recibido un ejemplar sano de cada uno de los padres y no "transmiten" la enfermedad (no se transmite la enfermedad sino el alelo que la provoca).

Pero también puede ocurrir que los padres de un individuo afecto de una enfermedad autosómica dominante estén sanos. Esta aparente excepción a las reglas se debe a que uno de los gametos de los padres, el gen normal, ha sufrido una mutación, apareciendo un alelo patológico en el hijo.

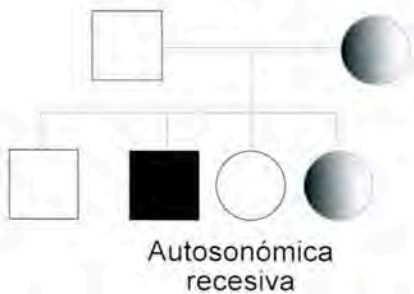
Modo de transmisión de una enfermedad autosómica recesiva

Una enfermedad "autosómica recesiva" o cuyo modo de transmisión es "autosómico recesivo" tiene las características siguientes:

- Los dos sexos están igualmente afectados
- Los padres de los individuos afectados, no están afectados, pero son una pareja "de riesgo" de transmisión de la enfermedad

- De media, una cuarta parte de los hijos de una pareja con riesgo, está afectada.

- Si los padres están emparentados, el riesgo de que un hijo este afectado aumenta. Es fácil entender estos resultados si se considera que para que la enfermedad aparezca, tienen que estar presentes dos ejemplares con mutación, denominados m, del gen responsable de la enfermedad. En este caso, cada uno de los padres, no afectos, se denominan "portador sano": son heterocigotos N/m, portadores del alelo patógeno m que han transmitido a su hijo afecto, y de un alelo



"normal" funcionante N, cuyo efecto predomina sobre el del alelo patógeno. También se dice que el efecto del gen patógeno es recesivo en relación al efecto del gen normal. Este tipo de transmisión ocurre en las enfermedades como la fibrosis quística, la nefronoptisis o las talasemias.

Enfermedades ligadas al sexo

Están principalmente asociadas a un gen del cromosoma X. Las mujeres solo poseen dos cromosomas X mientras los hombres poseen un X y un Y. Los hombres no poseen más que un ejemplar del cromosoma X: un alelo patógeno del X siempre produce la enfermedad en el sexo masculino. Por el contrario, en el sexo-femenino hay 2 ejemplares de los genes del cromosoma X y la expresión de las enfermedades ligadas al X depende de la dominancia o de la recesividad de los efectos de los alelos patógenos. Estos efectos de

dominancia o recesividad interfieren con el fenómeno de inactivación del X. Se trata de un fenómeno complejo que tiene por consecuencia la inactivación de un cromosoma X en las células del organismo femenino:

- Según la célula, tanto el X paterno como el materno pueden estar inactivados
- El porcentaje de inactivación del X paterno o del materno es variable de una célula a la otra.

Las enfermedades monogénicas "recesivas ligadas al sexo" como la hemofilia o la miopatía de Duchenne se caracterizan por afectar de forma casi constante a los hombres:

- Sea porque la enfermedad es letal y solo sobreviven las portadoras y solo se ven afectados la mitad de los hijos, la mitad de las niñas siendo portadoras.
- Sea porque es muy raro el alelo patógeno (en la hemofilia A, la frecuencia del alelo mutado responsable es de 1/10 000, 1/10000 niños esta afecto pero solo 1/100 millones de niñas lo son!

¿Como entender el que un carácter sea recesivo o dominante?

Para entenderlo hay que saber cual es la función de los genes y cuales son las consecuencias de las mutaciones que los pueden afectar. Hemos elegido como ejemplo dos enfermedades que no afectan los riñones:

- ¿Por qué es recesiva la fibrosis quística? El gen responsable esta localizado en el cromosoma 7 (es una enfermedad autosómica). Su función consiste en codificar un

canal que permite a los tejidos secretores secretar agua para fluidificar las secreciones. Cualquier mutación que altere el mensaje o la expresión del gen, provocando ausencia o mal funcionamiento del canal, sería una mutación patológica. De hecho los pacientes con fibrosis quística tienen secreciones demasiado espesas que permanecen estancadas en los tejidos provocando alteraciones de los tejidos (páncreas y sobre todo pulmones). Los individuos heterocigotos (N/m) portadores de un gen no funcional producen una cantidad suficiente de canales para fluidificar las secreciones y permanecen sanos.

- ¿Por qué la hipercolesterolemia familiar es dominante? Todos los organismos necesitan una cierta cantidad de colesterol que encuentran en los alimentos o que se produce por síntesis endógena en las células. Un receptor regula la producción endógena informando las células de la concentración del colesterol circulante en las arterias y venas. Este receptor esta codificado por un gen para el cual existen alelos mutados no funcionales..... Al revés de lo que ocurre en la fibrosis quística, la presencia de un solo alelo no funcional es patológica. El déficit de receptores a la superficie de las células las engaña sobre la concentración real de colesterol circulante y estas células producen más colesterol de lo debido, lo que provoca sobrecarga, un deposito arterial y finalmente un aumento de los riesgos de ruptura vascular o de trombosis, sobretudo si se añaden los riesgos relacionados a la ingesta excesiva de alimentos. En estos sujetos, hay riesgo de infarto alrededor de los 40 años, y en portadores de dos alelos no funcionales, el riesgo esta aumentado y ocurre a partir de los 20 años.