# Historia y conceptos generales de la genética humana.

James Watson y Francis Crick le robaron el trabajo a Rosalind Franklin y descubrieron que el ADN está compuesto por dos cadenas unidas por enlaces de hidrogeno

* Genotipo: composición genetica de un individuo
* Fenotipo: características observables de un individuo
* Alelo: posibles variaciones de un gen
* Homocigoto: 2 alelos iguales
* Heterocigoto: 2 alelos diferentes
* Celulas haploides: tiene un único cromosoma. Solamente las células gametos.
* Diploide: todas las demás células. Tienen dos cromosomas emparejados
* Recesivo: tipo de alelo que solo se manifiesta cuando las dos copias del gen son iguales
* Dominante: alelo que se expresa con más fuerza. Solo se necesita uno
* Enfermedades congénitas: Pueden o no ser hereditarias (pudo haber surgido una mutación en algún momento)
* Enfermedades hereditarias: afección que se transmite de generación en generación por medio de la transmisión del material genético. Puede o no ser congénita
* Autosomas: cromosoma que no es el que define el sexo. Son del 1 al 22
* Gonosoma: define el sexo del individuo
* Cariotipo: cromosomas que tiene un individuo

## Genética, gen, genoma, genómica.

La genética es la rama de la biología que estudia la herencia biológica y su varianza. También estudia los mecanismos que rigen la transmisión de genes de una generación a otra.

El gen, la unidad funcional de la genética, es una molécula en la que se almacena la información genética donde se transportan las características de una generación a otra. Es una serie de nucleótidos (y por lo tanto una serie de aminoácidos) que tiene la información genetica, desde las instrucciones para sintetizar proteinas, hasta las características físicas del individuo Los caracteres hereditarios son características genéticas transmitidas de una generación a otra.

El genoma es un conjunto de genes contenidos en las célula de un organismo. Un humano tiene 46 cromosomas almacenados en el núcleo, con 20-50 mil genes en cada uno. Al reproducirnos, heredamos 23 de los cromosomas. El ADN mitocondrial tiene 1 cromosoma con 37 genes organizados como un anillo.

Un genoma diploide tiene tres mil megabases, o tres mil millones de bases. Una megabase es una unidad de longitud de fragmentos de ADN que equivale a 1 millón de nucleótidos. Hay 23 pares de cromosomas en casi todas las células del cuerpo (las somáticas). Las únicas en las que no son las células gonadales (ovocito y espermatozoide), que tienen solo 23 cromosomas sin par.

## Genotipo y fenotipo.

El genotipo es la información genética de un gen (agrupada en un alelo)

El fenotipo es la información genética que se manifiesta, por ejemplo el color

## Alelos, homocigoto, heterocigoto.

Los alelos son las distintas formas en las que se puede expresar un gen, por ejemplo las diversas características físicas y sus variaciones.

Un homocigoto es cuando se presentan alelos iguales

Un heterocigoto es cuando los alelos son diferentes.

## Haploide y diploide.

Las células pueden ser haploides, con un solo conjunto de cada cromosomas como las bacterias y los gametos, o diploides, con dos copias de cada cromosoma (una del padre y una de la madre). Todas las células del cuerpo menos los gametos son diploides.

## Dominancia y recesividad.

Hay algunos alelos que presentan dominancia ante otros, esto se significa que se manifestaran ante el otro alelo, conocido como alelo recesivo. Un alelo dominante siempre se manifestará ante uno recesivo. Si hay dos dominantes o dos recesivos, es probable que ocurra una codominancia o una dominancia incompleta.

## Congénito y hereditario.

Una enfermedad congénita es aquella detectada en el desarrollo embrionario, en el parto o como consecuencia hereditaria. Puede o no ser hereditaria, por ejemplo el sífilis es hereditaria pero si congénita y el síndrome de Down es congénita y hereditaria.

Las enfermedades hereditarias son aquellas que se pueden pasar de progenitores a hijos. No necesariamente es congénita. El síndrome de Down es hereditaria y congénita (se da por una mutación en el cromosoma 22), la condición de Huntington solo es genética.

## Cromosomas (Autosomas y gonosomas).

Los cromosomas son un método de compactación del ADN. Solo ocurre en el ADN nuclear. Primero se tiene que enrollar sobre una proteína llamada cromatina haciendo como cuentas en un rosario, luego se enrolla otra vez en fibras para luego hacer bucles (dominio de bucles). Después se enrolla en espirales para finalmente compactarse en cromosomas.

|  |  |
| --- | --- |
| ADN |  |
| Cromatina |  |
| Fibras |  |
| Dominio de Bucle | 300 nanómetros |
| Espirales | 700 nanómetros |
| Cromosomas | 1400 nanómetros |

Los autosomas o cromosomas genéticos son los cromosomas no sexuales del primer par al par 22

Los gonosomas son los cromosomas del par 23 que determinan el sexo del bebe

|  |  |
| --- | --- |
| A | 1 2 3 |
| B | 4 5 |
| C | 6 7 8 9 10 11 12 |
| D | 13 14 15 |
| E | 16 17 18 |
| F | 19 20 |
| G | 21 22 |
| H | 23 XY |

Tabla 1.1: distribución de los genes

El locus genético es la posición física de un gen.

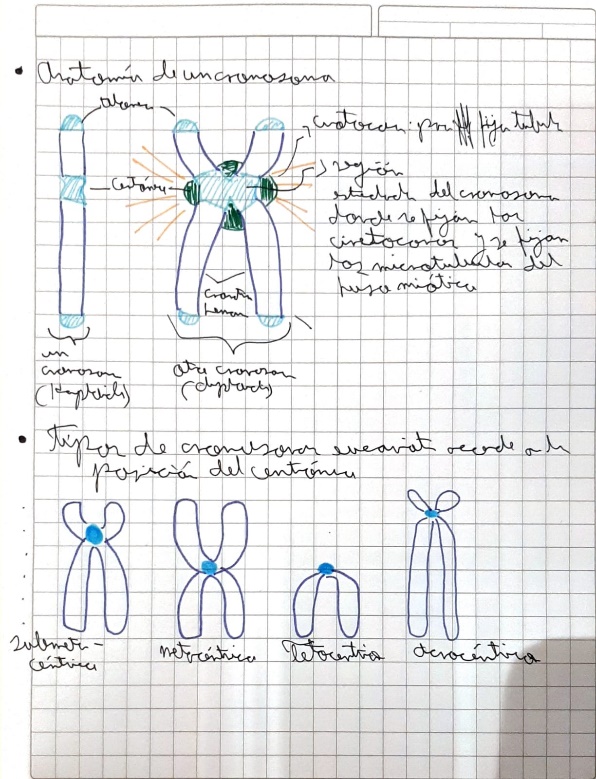


Figura 1.1: anatomía del cromosoma y clasificación según la posición del centrómero.

* Submetacéntrico: desplazado hacia un extremo creando un brazo corto (p) y otro largo (q)
* Metacéntrico: aproximadamente en el centro. Los brazos son del mismo tamaño
* Telocéntrico: el centrómero está en un extremo o muy cerca.
* Acrocéntrico: El centrómero está muy cerca del extremo, creando un extremo largo y un botón o satélite del otro extremo.

# Bases Moleculares de la Información Genética.

## Estructura de ácidos nucleicos, bases nitrogenadas

El ADN está formado por una cadena de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster. Su unidad fundamental son las bases, que están hechas de ácidos nucleicos

Los nucleósidos están compuestos por una base nitrogenada y un azúcar (una pentosa). El azúcar puede ser una ribosa (que tiene un grupo OH en 2’ carbono (este oxigeno hace que sea menos estable) en el ARN, o una Desoxirribosa (sin el OH, un hidrogeno solo) para el ADN. Si se le añade un grupo fosfato se convierte en un nucleótido, que es lo que forma el ADN como tal. Existen dos purinas, la adenina y la guanina. Las pirimidinas son tres, la citosina, la timina y el uracilo (este último remplaza el uracilo en el ARN). Suele haber la misma cantidad de timina que de adenina, y la misma de guanina a citosina. A+G=T+C

Si se le añade un grupo fosfato a un nucleósido en el quinto carbono se convierte en un nucleótido, el componente básico del ADN. Como nota adicional, la presencia del grupo fosfato trae una carga negativa que se le pasa a toda la molécula, convirtiendo en un ácido al ADN.

El ADN es una cadena de doble hélice con dirección 5’-3’. Sus bases son complementarias (la adenina solo se junta con timina y la citosina solo con guanina) y se encuentran unidas por puentes de hidrogeno entre las bases. Los pares T-A tienen dos enlaces y los C-G tienen tres puentes de hidrogeno.

Su estructura primaria es una única cadena, la estructura secundaria es una doble hélice dividida en b) la doble hélice convencional, es la más común. A) se encuentra mucho más comprimida que el ADN regular. C) esta alargada la cadena. La estructura terciaria requiere de proteinas especiales para comprimirse más en un fenómeno llamado supercomputación.

Estructura secundaria del ADN: como se une una cadena con otra. Las uniones entre a adenina y la timina son dos puentes de hidrogeno, mientras que los de la guanina y la citocina son tres puentes de hidrogeno. El enlace que une las bases con las pentosas se llama beta-N-glucosídico. Las uniones de la pentosa se dan en el C1 con el N1 de las pirimidinas y el N9 de las purinas. Las pentosas se unen a sus fosfatos por medio de un enlace fosfodiéster.

Las cadenas se unen de forma antiparalela, de polaridad 5'-3'

hay tres tipos de estructura terciara, la Alfa, que es más corto y ancha que las cadenas normales en sentido horario. Las cadenas B son las más comunes en la célula debido a su estabilidad. Hay diez bases por giro y suelen tener treinta y cuatro en un giro completo. EL ultimo tipo se llama tipo Z /de zigzag). Es el único que va en zig zag y va en sentido del esqueleto ribosa-fosfato

## Dogma central de la biología molecular (Flujo de la información genética)

Originalmente se creía que la información genética fluye de una manera lineal, del ADN a ARN y luego a proteinas. Ahora se sabe que fluye de una manera mucho más complicada

Sigue existiendo el flujo lineal de ADN a ARN y luego a proteína, pero el ADN se puede replicar a sí mismo. Algunos virus pueden convertir el ARN en ADN, o sintetizarlo a partir del propio ARN (al igual que algunas formas de vida simples). EL ADN se puede convertir en proteinas en condiciones de laboratorio

## Proceso de transmisión de la información genética

## Organización del material genético, cromatina y cromosomas

Los cromosomas son la estructura con la mayor compactación de ADN posible, como se dijo anteriormente contienen aproximadamente ciento cincuenta millones de bases. Tienen varias partes. El centro se llama centrómero, que es el lugar donde se unen los microtúbulos durante la división celular. La parte de hasta abajo se llaman telómeros, son secuencias especificas TTAGGG en dirección 5'-3’ y le dan estabilidad al cromosoma, determinan el tiempo de vida de la célula ya que si se destruyen el material genético se puede perder. El cinetocoro es la parte más cercana al centrómero. Los palitos del cromosoma se llaman cromátides hermanas. Hay varios tipos de cromosomas: Los metacéntricos son aquellos cuyos brazos son del mismo tamaño. Su metacéntrico tienen un brazo más grande que otro. Acrocéntricos tienen un brazo notablemente más pequeño que otro. Los telocéntricos solo tiene un brazo.

### Compactación

Compactación del ADN: El conjunto entre ADN y proteinas compactadoras se llama cromatina. Hay dos tipos de cromatina, la eucromatina que esta menos condensada y es de donde se transcriben las cosas, y la heterocromatina.

El primero paso en la unión del ADN con las histonas, que tienen carga positiva y se anudan de manera similar a discos. Hay 5 tipos: H2A, H2B, H3 y H4 que se unen en todas partes, y la H1 solo en los extremos para cerrar todo. Luego de que se haya compactado por los nucleosomas se compacta en solenoides, que son fibras de 30 nanómetros con seis a siete nucleosomas por vuelta. Finalmente se enrolla una última vez en cromosomas, que contiene aproximadamente ciento cincuenta millones de bases.

## Replicación de DNA

Es un proceso semiconservativo (se conserva la cadena que se replica y se genera otra). Se hace en dirección 5' a 3'.

Primero la helicasa se pega a las cadenas y las separa. También son necesarios los factores de permiso de replicación (complejo MCM con helicasa). Es necesaria la intervención de proteinas estabilizadoras de ADN para que la cadena no se desestabilice y se destruya. Luego el ADN primasa se pega y se inicia la replicación. Cuando la replicación se termina se libera el factor permisivo inactivando el origen. La ligasa pega las bases reclutadas a su lugar.

Nota: el proceso requiere ATP

Hay muchos tipos de polimerasa

Alfa es para los cebadores, beta para la reparación y recombinación del ADN. Gama para la replicación y reparación del ADN mitocondrial. Delta para replicar la hebra retrasada. Épsilon para replicar la hebra líder. Lambda para la replicación del ADN mitocondrial

La ligasa liga los fragmentos de ADN dados por la polimerasa en una cadena completa.

## Transcripción y modificaciones postranscripcionales.

Transcripción de ADN a ARN, un paso antes de sintetizar proteinas. Suele ocurrir después de la replicación.

Ocurre en tres pasos: la iniciación, la elongación y la terminación. Cada paso usa ARN polimerasas diferentes.

La acetil transferasa es una enzima que añade acetil a los aminoácidos que forman en complejo del nucleosoma, degrada las histonas causando que se abran permitiendo la manipulación del ADN.

Para hacer la transcripción requiere de

Promotores: indica la hebra que se tiene que replicar. no se transcribe

Secuencias iniciadoras y promotoras.

Polimerasa para que lleve a cabo el proceso como tal. La tipo uno polimeriza al ARN ribosómico. La tipo II lo hacer con el preARN, snoARN y snARN. La tipo tres lo hace con tRNA, rRNA pequeño y algunos tipos de snRNA

Factores de transcripción

Proteinas activadoras de la transcripción

Promotor Principal: ubicado entre 25 y 30 pares de bases del gen. El más común es la caja TATA

La iniciación es el proceso por el cual los promotores y las secuencias iniciadoras se unen a hebra que se replicara. La elongación en la síntesis en sí y la unión de las bases en una cadena. La Terminación Es cerrar desactivar el material usado y cerrar la cadena de ADN transcribid

Después de la transcripción es necesario hacer el splicing, o corte y empalme. Recorta los segmentos de ADN que no contiene información genetica, solo instrucciones que no se usaran como por ejemplo información sobre cómo se tiene que doblar el ADN. Las células eucariontes tienen extremos modificados de cap5´ en el inicio y una cola de poli-A3´ al final, cosa que se tiene que recortar

Los intrón son las partes que no tiene información necesaria y son las partes que se recortan. Los exones son las partes importantes y durante el splicing se vuelven a juntar.

Durante la transcripción, solo una cadena se transcribe.

## Código genético y Traducción (síntesis de proteínas), modificaciones

## postraduccionales.

Paso de ADN a proteinas. Se lleva a cabo en los ribosomas. Se une un codón, que va reclutando anticodones pegados a los péptidos a los que se traducirá. Los codones son ARN mensajero. Los anticodones son tARN. El codón de inicio AUG transcribe a metionina. El ribosoma se desplaza en dirección 5'-3'. El orden de los codones es EPA, pero se unen primero a la sección A, luego pasan a la P y luego a la E

Hay 20 aminoácidos y muchas combinaciones de bases, por lo que varias de estas combinaciones dan el mismo aminoácido. Las únicas que no codifican nada son la AUG, que es el codón iniciador, y los codones terminadores: UAA, UAH y UGA (cavernícola, mono y vomito)

## Epigenética: Mecanismos epigenéticos (metilación del DNA, acetilación de histonas).

# Leyes de la Herencia Mendeliana o Monogénica

## Leyes de Mendel

Por medio de la cruza de chicharos Mendel descubrió en 1854 patrones muy importantes para la determinación de la herencia y su funcionamiento, a las que se les conoce como las Leyes de la Genética Mendeliana

Primera ley: Uniformidad

(NO se considera una ley como tal)

O Principio de la uniformidad de los híbridos

La descendencia de dos individuos homocigotos dará un individuo heterocigoto (AA+aa=Aa)

Cuando se cruzan dos individuos de raza pura (homocigotos), el genotipo y el fenotipo de la descendencia será igual, y también sobresaldrá un fenotipo dominante de alguno de los progenitores.

Segunda Ley: Principio de la Segregación

En el cruce de los individuos de la segunda generación resurgirá el fenotipo y genotipo recesivo en uno de los individuos (AA, Aa, Aa y aa). En otras palabras en la tercera generación resurgen genes recesivos.

Tercera Ley: Principio de la Segregación (o Transmisión) Independiente

Algunos alelos son totalmente independientes unos de otros y la herencia de uno no afectara en ninguna manera al otro alelo, por ejemplo el color de ojos no afecta el color del cabello. AABB aabb.

Científico que a través de un riguroso estudio de guisantes descubrió como se pasa la información genetica de una generación a otra

Thomas Hunt Morgan fue un seguidor de Mendel que intento expandir y aplicar en animales lo que Mendel había descubierto. Descubrió que los cromosomas son los portadores de los genes, que algunas características se heredan dependiendo del sexo del individuo (por ejemplo el daltonismo)

## Herencia autosómica dominante

Autosómica dominante: si se hereda se expresa

Las enfermedades autosómicas no están ligadas al sexo. La enfermedad de Huntington es el ejemplo más común.

## Herencia autosómica recesiva

Autosómico recesivo: necesita dos copias del gen para que se exprese

## Herencia ligada al X

Solo lo trae el cromosoma x o él y.

El x es más grande y suele traer muchísima más información que su contraparte masculina. EL esperma es lo que determina el sexo del bebe. La mayoría de las enfermedades ligadas al sexo provienen de la madre.

Las enfermedades ligadas al cromosoma X si dependen del sexo. Las mujeres no lo manifiestan porque tienen otra copia en su otro cromosoma X que corrige eso. Los hombres, al tener un solo cromosoma X (que en ese caso estaría dañado), se manifestaría. Si es dominante el 100% de las hijas saldrán afectadas, y los hijos sanos. Si es recesivo solo los hombres lo pueden tener, pero las hijas son portadoras (este último no se transmite de padres a hijos, solo a hijas).

## Codominancia

Hay algunos alelos que presentan dominancia sobre otros. Esto se refiere a que hay algunos alelos que siempre se manifestaran como fenotipo independientemente de los otros alelos. Hay tres tipos de dominancia:

Completa: Cuando el gen dominante siempre se manifiesta sobre el gen recesivo. Un ejemplo es el color del cabello, los colores más oscuros serán dominantes y se les dará prioridad ante los recesivos claros.

Incompleta: Cuando las características de los genes se mezclan. Es más común en plantas, por ejemplo cuando los colores de las flores se mezclan para dar una combinación de ambos genes dominantes.

Codominancia: Cuando ambos genes se manifiestan de forma igual. El mejor ejemplo es el grupo sanguíneo AB. Se manifiestan los antígenos A y B en la sangre de forma igual.

## Impronta genética

## Herencia mitocondrial

La mitocondria también tiene su propio ADN, pero en su caso es cíclico. Lo hereda la madre.

# Herencia

## Penetrancia y expresividad

Penetrancia de un gen: probabilidad de que se presente un gen, o es todo o es nada

Expresividad es la diferencia de intensidad en la que se puede presentar una enfermedad con mismo genotipo.

## Estudio de genealogías (árboles genealógicos)

Cuadro es hombres

Circulo es mujeres

Rombo es de sexo indefinido

Si están coloreados tienen la afección, sino son sanos. Si tienen un numero adentro tienen múltiples descendientes. Si están tachados están muertos. Si están unidos por una línea es porque están casados y/o tuvieron descendencia. Dos líneas es porque tuvieron consanguinidad.

## Herencia multifactorial o poligénica

Es afectada por otros factores además de lo heredado. Por ejemplo una mutación que ocurrió ya que estuviera formado el individuo, por factores ambientales o por la exposición a factores ambientales.

# Mutaciones

Herencia multifactorial poligénica: causado por muchos factores, usualmente ambientales

Polimorfismos: mutación expandida por lo menos a un 1% de la especie, le dan diversidad al genoma es por donde se evoluciona

Puntuales, ya sean silenciosas, missense o nonsense. Esto se puede dar por el cambio de una base individual, por la adición de una base o por la supresión de una base.

## Mutación somática y geminal

## Efecto de las mutaciones en la función proteica

## Mutaciones de cambio de sentido

Missense: cambia una base por otra y se cambia de aminoácido. Puede causar problemas

## Mutaciones sin sentido

Nonsense: se produce un codón terminador (UGA, UAA o UAG), que termina esa proteína. Suele generar muchos problemas. Crean una proteína no funcional

## Mutaciones letales

Los agentes mutágenos son sustancias que promueven los errores en la información genetica. Algunos ejemplos son los nitritos, arsénico, benceno, estrés oxidativo y material particulado, así como la radiación ionizante.

## Diversidad genética y polimorfismos y su efecto en la salud humana

## Alteraciones cromosómicas o Cromosomopatías

### Cromosomas humanos

### Cariotipo

### Tipos de alteraciones o mutaciones cromosómicas (deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones)

Cromosómicas: puede ocurrir una deleción, duplicación, inversión o una translocación

Deleción: elimina un gen

Duplicación: duplica un gen

Inversión: cambia el orden de los genes

Translocación: cambia el gen de un cromosoma a otro.

La inversión da hemofilia, la deleción en el cromosoma 5 da síndrome de cru di chat, la duplicación Huntington

#### Euploidias

Euploidias: afectan a todos los cromosomas. Son monopolidias si existe un solo cromosoma en cada par. Si tienen más de un juego de cromosomas se le conoce como poliploidía (triploides, tetraploides o poliploides) o si mete cromosomas de otras especies es alopoliploidia

#### (Trisomías, monosomías, nulisomías)

Aneuploidías: afectan a un solo cromosoma. pueden causar monosomías al carecer de un cromosoma (que da síndrome de Turner), o trisomías al tener más de dos. Esto puede dar síndrome de Down en los autosomas, u otras cosas como xxx, xyy o síndrome de Klinefelter si ocurre en los cromosomas sexuales

## Mecanismos de reparación

Directa: exonucleasa

Escisión: de bases o de nucleótidos. Una glucosilada quita la base, la endonucleasa quita los enlaces. Luego la polimerasa rellena el hueco con la base correcta y finalmente la ligasa repara los enlaces fosfodiéster que une las pentosas (azucares). Puede ser por desaminación o despurinación

Por distorsión en doble hélice: detecta el daño, luego hacer una burbuja de reparación y recorta, luego la polimerasa y ligasa hacen si trabajo. Reparan cancerígenos, luz UV y a bases mal apareadas. Este tipo repara muchas bases, mientras que la distorsión de bases cambia una única base

Ruptura de doble cadena: unión de extremos homólogos o recombinación de homólogos

recombinación: la radiación de alta energía rompe las dos cadenas. El cromosoma roto se junta con su homólogo y lo copia para reemplazar las secuencias dañadas

Unión de extremos no homólogos: por radioactividad o por ROS. Se rompen las dos cadenas y se pegan directamente. Suele generar mutaciones

P53: es el último filtro que corrige cosas, sino puede matar a la célula.

# Referencias