

La prueba del talón

Análisis por comunidad autónoma

César Benito Jiménez



LA PRUEBA DEL TALÓN

Análisis por comunidad autónoma

PROYECTO EDITORIAL
MANUALES DE GENÉTICA

Coordinador:

César Benito Jiménez



Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los

derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (www.cedro.org) vela por el respeto de los citados derechos.

LA PRUEBA DEL TALÓN

Análisis por comunidad autónoma

César Benito Jiménez



EDITORIAL
SÍNTESIS

Consulte nuestra página web: **www.sintesis.com**
En ella encontrará el catálogo completo y comentado

© César Benito Jiménez

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34 - 28015 Madrid
Teléf.: 91 593 20 98
www.sintesis.com

ISBN: 978-84-1357-474-5
Depósito Legal: M. 4.818-2026

Impreso en España - Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.



Índice

Prólogo	11
1. La prueba del talón	13
1.1. El talón de Aquiles	13
1.2. Las pruebas del talón de las distintas comunidades autónomas	16
1.3. Los trastornos metabólicos	20
1.4. Las principales glándulas del sistema endocrino	21
1.5. Trastornos detectados en las pruebas del talón de las comunidades de Murcia, Madrid y Galicia	23
1.6. ¿A quién se dirige este libro?	27
2. Célula, ADN y cromosomas	31
2.1. La célula	31
2.2. El material hereditario. El ADN	33
2.3. Cromosomas del núcleo celular. Ciclo celular	35
2.4. Número de cromosomas del núcleo. Cariotipo	38
2.5. Cantidad de ADN del núcleo celular	39
2.6. Cromosomas de las mitocondrias	41
2.7. Número de células de una persona adulta	41
3. Terminología	43
3.1. 'Locus'	43
3.2. Alelos y genotipos	45

3.3. Fenotipo, alelos dominantes y alelos recesivos	45
3.4. Relación entre el genotipo y fenotipo. Pleiotropía. Penetración. Expresividad. Heterogeneidad	48
3.4.1. <i>Pleiotropía</i>	48
3.4.2. <i>Penetración</i>	48
3.4.3. <i>Expresividad variable</i>	49
3.4.4. <i>Heterogeneidad</i>	50
4. Mutaciones	51
4.1. Mutaciones génicas, cromosómicas y genómicas	51
4.1.1. <i>Mutaciones génicas</i>	52
4.1.2. <i>Mutaciones cromosómicas</i>	53
4.1.3. <i>Mutaciones genómicas</i>	54
4.2. Mutación y polimorfismo	56
5. Consecuencias de las mutaciones	57
5.1. La hipótesis de la secuencia	57
5.2. El código genético	57
5.3. ¿De qué manera pasa la información del ADN hasta los polipéptidos o proteínas? ..	59
5.4. Transcripción	61
5.5. Traducción	63
6. Replicación	71
6.1. La replicación es semiconservativa	71
6.2. La división celular: mitosis y citocinesis	74
6.3. El cariotipo humano	76
6.4. La formación de los gametos: óvulos y espermatozoides	78
7. Herencia autosómica recesiva	83
7.1. Enfermedades con herencia monogénica	83
7.2. Enfermedades con herencia autosómica recesiva	84
7.3. Tipos de uniones	86
7.4. Principales características de la herencia autosómica recesiva	92
7.5. Riesgo de recurrencia en la herencia autosómica recesiva y probabilidad de ser portador (Aa) siendo pariente de un enfermo	94
7.6. Frecuencia de portadores de una enfermedad con herencia autosómica recesiva en la población	96

8. Herencia autosómica dominante	99
8.1. Herencia autosómica dominante	100
8.2. Tipos de uniones	101
8.3. Principales características de la herencia autosómica dominante	105
8.4. Riesgo de recurrencia en la herencia autosómica dominante	106
8.5. Ejemplos de trastornos con herencia autosómica dominante	107
8.5.1. <i>Corea de Huntington</i>	107
8.5.2. <i>Acondroplasia</i>	109
8.5.3. <i>Síndrome de Marfan</i>	112
8.5.4. <i>Hipercolesterolemia familiar (HF)</i>	115
9. Enfermedades con herencia recesiva en las que el gen está en el segmento diferencial del cromosoma X	117
9.1. Estructura de los cromosomas sexuales	117
9.2. Inactivación de un cromosoma X en mujeres	118
9.3. Hemofilia B	119
9.4. Tipos de uniones	120
9.5. Principales características de la herencia recesiva ligada al segmento diferencial del cromosoma X	124
9.6. Riesgo de recurrencia en la herencia recesiva ligada al segmento diferencial del cromosoma X	125
10. Otros tipos de herencia monogénica	127
10.1. Tipos de uniones	128
10.2. Principales características de la herencia dominante ligada al segmento diferencial del cromosoma X	132
10.3. Riesgo de recurrencia en la herencia dominante ligada al segmento diferencial del cromosoma X	133
10.4. Herencia pseudoautosómica. Herencia de los genes que están situados en las regiones pseudoautosómicas o regiones apareantes de los cromosomas sexuales	133
10.5. Herencia ligada al segmento diferencial del cromosoma Y	134
10.6. Herencia mitocondrial	135
10.6.1. <i>Principales características de la herencia mitocondrial</i>	136
10.6.2. <i>Tipos de uniones</i>	136
10.6.3. <i>Ejemplos de trastornos con herencia mitocondrial</i>	138
11. Herencia monogénica y herencia poligénica	139
11.1. La herencia de los trastornos más frecuentes es poligénica	139
11.2. Estudios de asociación genómica (GWAS)	142

11.3.	Estimación del riesgo relativo (RR) de padecer un trastorno por tener un determinado nucleótido en un SNP	144
11.4.	¿Qué es una puntuación de riesgo poligénico (PRP)?	146
12.	Trastornos detectados en la prueba del talón en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia	149
12.1.	Enfermedades endocrinas	150
12.1.1.	Hipotiroidismo congénito (HC)	150
12.1.2.	Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	154
12.2.	Aminoacidopatías	155
12.2.1.	Fenilcetonuria (PKU) e hiperfenilalaninemia benigna	155
12.2.2.	Hiperfenilalaninemia (HFA)	157
12.2.3.	Defecto en la síntesis del cofactor de biopterina (BIOPT (BS))	157
12.2.4.	Defecto en la regeneración del cofactor de biopterina (BIIOPT (REG))	158
12.2.5.	Tirosinemia tipo I (TIR-I)	159
12.2.6.	Tirosinemia tipo II (TYR-II)	160
12.2.7.	Tirosinemia tipo III (TYR-III)	161
12.2.8.	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD)	161
12.2.9.	Homocistinuria (HCY)	163
12.2.10.	Hipermethioninemia (MET)	164
12.2.11.	Citrulinemia tipo I (CIT-I)	165
12.2.12.	Citrulinemia tipo II (CIT-II)	166
12.2.13.	Aciduria arginosuccínica (AAS)	166
12.2.14.	Argininemia (ARG)	167
12.3.	Defectos de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos	168
12.3.1.	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD)	168
12.3.2.	Deficiencia de la proteína trifuncional (TFPD)	170
12.3.3.	Deficiencia de L-3 hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)	170
12.3.4.	Deficiencia primaria de carnitina (CTD)	172
12.3.5.	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VL-CAD)	172
12.3.6.	Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)	174
12.3.7.	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I)	174
12.3.8.	Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT-II)	176
12.3.9.	Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa (CACT)	176
12.3.10.	Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa o aciduria glutárica tipo II (MADD o GLU-II)	177
12.4.	Acidurias orgánicas	178
12.4.1.	Aciduria glutárica tipo I (GLU-I)	178
12.4.2.	Acidemia isovalérica (IVA)	179

12.4.3. Acidemia 3-hidroxi-3-metil glutárica (HMG)	181
12.4.4. Deficiencia de la β -metilcrotonilglicinuria (3-DMCC)	181
12.4.5. Acidemia propiónica (PROP)	182
12.4.6. Acidemia metilmalónica (metilmalonil-CoA mutasa) (MUT) sin homocistinuria	184
12.4.7. Acidemias metilmalónicas (desórdenes de la cobalamina) (Cbl A y Cbl B)	184
12.4.8. Acidemias metilmalónicas (desórdenes de la cobalamina) (Cbl C y Cbl D)	185
12.4.9. Deficiencia de β -cetotiolasa (BKT)	186
12.4.10. Deficiencia múltiple de carboxilasa o deficiencia de holocarboxilasa sintetasa (MCD)	187
12.4.11. Déficit de biotinidasa (DB)	188
12.4.12. Deficiencia de la 2-metilbutirilglicinuria (2-MBG)	189
12.4.13. Isobutirilglicinuria (IBG)	190
12.4.14. Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica (2M3HB)	190
12.4.15. Aciduria 3-metilglutacónica (3-MGA)	191
12.4.16. Aciduria malónica (MAL)	192
12.4.17. Muestra de orina impregnada en papel recogida entre las 24-72 h de vida del neonato	193
12.5. Otras enfermedades	193
12.5.1. Fibrosis quística	193
12.5.2. Enfermedad de células falciformes (anemia falciforme)	194
12.5.3. Atrofia muscular espinal (AME)	195
12.5.4. Inmunodeficiencia combinada grave	196
12.5.5. Hipoacusias	197
13. Las pruebas del presente y del futuro en los recién nacidos	201
13.1. Las bases de datos de enfermedades raras	201
13.2. La secuencia completa de exomas y genomas	203
13.3. ¿Es posible predecir con alta fiabilidad el riesgo de enfermedades poligénicas mediante el análisis del ADN de embriones antes de su implantación?	206
13.4. Selección de embriones	208
13.5. El conocimiento de nuestro futuro puede generar infelicidad	210
14. Trastornos detectados en pruebas del talón por Comunidades Autónomas	211
Andalucía y Ceuta	211
Aragón	212
Asturias	214
Baleares	215

Canarias	216
Cantabria	217
Castilla-La Mancha	218
Castilla y León	219
Cataluña	220
Extremadura	221
Navarra y La Rioja	221
País Vasco	222
Valencia	223
Cartera común de trastornos analizados	224



Célula, ADN y cromosomas

Los organismos vivos están formados por células, que son las unidades básicas de organización y de estructura. La célula es, a su vez, la unidad básica de reproducción, una célula procede de otra célula. Por ello, es importante comenzar recordando de manera muy sencilla y básica, sin entrar en demasiadas profundidades, qué es una célula. Es importante recordar que los organismos vivos multicelulares, compuestos por muchas células, poseen distintos tipos de células que llevan a cabo diferentes funciones. Ahora bien, todas las células tienen una serie de estructuras y organizaciones comunes.

2.1. La célula

Un individuo de la especie humana, al igual que los individuos de otras especies animales y vegetales, está formado por células (figura 2.1). Las células de animales y vegetales son las unidades fundamentales del cuerpo y esencialmente constan de una membrana externa que envuelve al citoplasma. La función del citoplasma es la de contener los distintos orgánulos celulares y contribuir a su funcionamiento. El citoplasma contiene a su vez al núcleo de la célula, envuelto por una doble membrana que lo separa del citoplasma. En el núcleo se encuentra el material hereditario, el ADN. La función del núcleo es mantener el material hereditario, el ADN, separado del citoplasma. En el núcleo, el ADN se replica y se expresan los genes, es decir, se transcriben los genes produciendo ARN. Posteriormente, algunos tipos de ARN se exportan al citoplasma y allí forman parte de otras estructuras como los ribosomas (ARN ribosómico, ARNr), intervienen en la síntesis de proteínas (ARN de transferencia, ARNt) o ARN que se traducen a polipéptidos o proteínas llamados ARN mensajeros (ARNm).

En el citoplasma existen además varias estructuras más pequeñas y orgánulos celulares indispensables para el buen funcionamiento celular (figura 2.1). Cada orgánulo lleva a cabo al menos una determinada función a semejanza de los diferentes órganos del cuerpo humano. Los princi-

pales orgánulos son el retículo endoplasmático rugoso (con ribosomas) y liso (sin ribosomas), el aparato de Golgi, vacuolas, lisosomas, peroxisomas, centriolos, ribosomas, etc. En el retículo endoplasmático rugoso se sintetizan y elaboran las proteínas. En el retículo endoplasmático liso se sintetizan otros compuestos como lípidos (grasas) y carbohidratos (azúcares). El aparato de Golgi también produce proteínas y algunos lípidos para usarlos en otros lugares fuera y dentro de la célula. Los lisosomas reciclan los restos celulares. Las vacuolas se deshacen de los restos celulares y regulan el equilibrio hídrico en la célula. Los peroxisomas contienen enzimas que ayudan a la célula a metabolizar y descomponer los ácidos grasos. Los centriolos organizan los microtúbulos, que son los equivalentes al esqueleto celular y organizan el huso acromático en la división celular. Los ribosomas están constituidos por ARN y proteínas y forman parte de la maquinaria de traducción o de síntesis de proteínas junto con los ARN transferentes que transportan los aminoácidos. En las células de mamíferos y en las células humanas, uno de los orgánulos más importantes son las mitocondrias, localizadas en el citoplasma, encargadas de la respiración celular y de producir la energía necesaria para el funcionamiento de las células. Las mitocondrias también tienen en su interior ribosomas, algo distintos a los ribosomas del citoplasma, y también tienen ADN mitocondrial. Dentro de las mitocondrias se sintetizan o producen proteínas mitocondriales. Las células vegetales, además de los orgánulos anteriormente mencionados, tienen cloroplastos.

Los principales componentes químicos de las células son el agua (aprox. 70–80 %) y las sales minerales. Los componentes orgánicos son los glúcidos (carbohidratos), los lípidos, las proteínas –incluidas las enzimas– y los ácidos nucleicos (ADN y ARN).

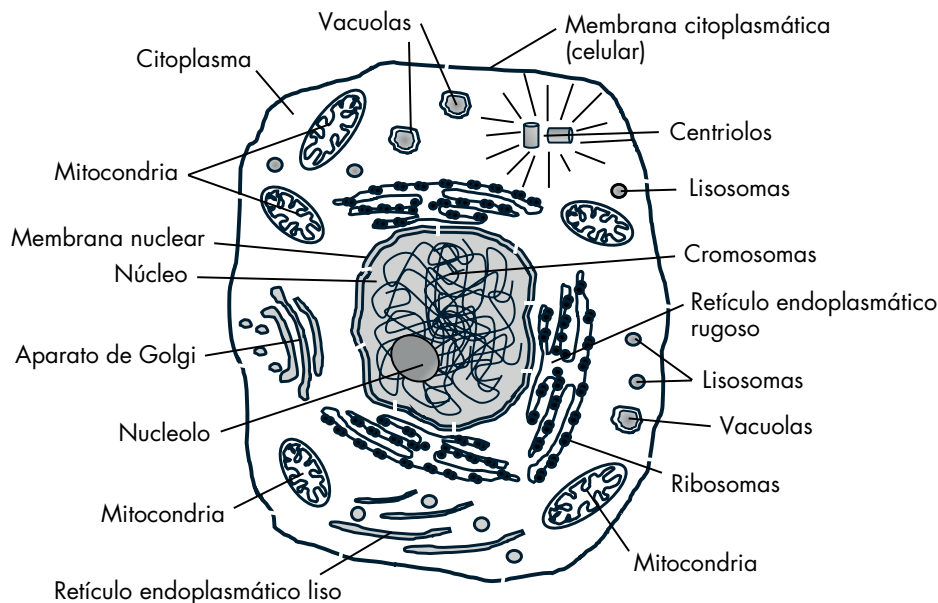


Figura 2.1. Esquema que resume las principales estructuras y orgánulos de una célula animal en interfase. La mayor parte del material hereditario, del ADN, se encuentra en el interior del núcleo. También hay moléculas circulares de ADN en el interior de las mitocondrias.

2.2. El material hereditario. El ADN

El material hereditario es el que contiene la información genética para dar lugar a todas las estructuras de la célula y del cuerpo humano, está en su gran mayoría en el interior del núcleo de la célula. También hay material hereditario en el interior de las mitocondrias y, en los vegetales, en el interior de los cloroplastos. El material hereditario que contiene la información es el ADN, el ácido desoxirribonucleico. La estructura del ADN es una doble hélice (Watson y Crick, 1953), constituida por dos hebras enrolladas helicoidalmente (figura 2.2). Cada hebra está formada por unidades llamadas *nucleótidos* unidos uno detrás de otro por enlaces constituyendo un polinucleótido. Cada nucleótido es el resultado de la unión de ácido fosfórico (H_3PO_4), con un azúcar o pentosa de cinco carbonos (2-desoxi-d-ribosa) y de una base nitrogenada (por ejemplo, timina). Hay cuatro bases nitrogenadas distintas, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T).

La unión de la base nitrogenada a la pentosa se llama *nucleósido* y la unión del nucleósido al ácido fosfórico se denomina *nucleótido* (figura 2.2a). En el ADN hay cuatro nucleótidos diferentes que suelen denominarse, de forma incorrecta, como las bases nitrogenadas, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T) dependiendo de la base nitrogenada que tengan. Las dos hélices del ADN se mantienen unidas a través de enlaces que se producen entre los nucleótidos de cada hebra, de forma que la A de una hélice aparea con la T de la hélice complementaria formando dos enlaces ($\text{A}=\text{T}$); la T se une a la A de la hélice complementaria formando otros dos enlaces ($\text{T}=\text{A}$); la G de una hélice aparea con C mediante tres enlaces ($\text{G}\equiv\text{C}$) y la C de una hélice se une con la G de la complementaria mediante tres enlaces ($\text{C}\equiv\text{G}$) (figura 2.2b). Ambas hélices son antiparalelas, una hélice tiene la polaridad 5'P (fosfato) hacia 3' OH y la complementaria tiene la polaridad 3' OH hacia 5'P (fosfato). El antiparalelismo es necesario para que puedan producirse los apareamientos entre las bases nitrogenadas de cada hélice de forma correcta. La secuencia de nucleótidos de una hélice puede ser cualquiera, por ejemplo, ATCGGGCAATTG. Una vez conocida la secuencia de nucleótidos de una hélice, siguiendo las reglas de apareamiento y formación de enlaces ($\text{A}=\text{T}$, $\text{T}=\text{A}$, $\text{G}\equiv\text{C}$ y $\text{C}\equiv\text{G}$) podemos escribir la secuencia de nucleótidos de la hélice complementaria, que siguiendo el ejemplo anterior sería TAGCCCGTTAAC.

Volviendo a la figura 2.2, a la izquierda (a) vemos el esquema de un nucleótido, que es el resultado de la unión de ácido fosfórico con el azúcar 2-desoxi-D-ribosa y una base nitrogenada (en este ejemplo timina). A continuación (b), se muestran dos parejas de nucleótidos complementarios, en la parte superior la adenina (A) de una hélice emparejada con la timina (T) de la hélice complementaria, unidas por dos enlaces y, en la parte inferior la guanina (G) de una hélice emparejada con la citosina (C) de la hélice complementaria, unidas por tres enlaces. Después (c) se puede observar un polinucleótido formado por tres nucleótidos unidos uno a continuación del otro. Luego (d), tenemos una doble hélice de ADN, las dos hebras están enrolladas helicoidalmente como si se tratará de una trenza. Cada hebra es un polinucleótido, una sucesión de nucleótidos. Ambas hélices son antiparalelas. A la derecha una doble hélice desenrollada, se indica la secuencia de nucleótidos de cada hebra y se pueden observar las reglas de apareamiento de los nucleótidos ($\text{A}=\text{T}$, $\text{T}=\text{A}$, $\text{G}\equiv\text{C}$ y $\text{C}\equiv\text{G}$). Si se conoce la secuencia de una hebra, por ejemplo, la de la izquierda (5'ATCGGGCAATTG3'), siguiendo las reglas de complementariedad de los nucleótidos se puede deducir la secuencia de la hebra complementaria, la de la derecha (3'TAGCCCGTTAAC5').

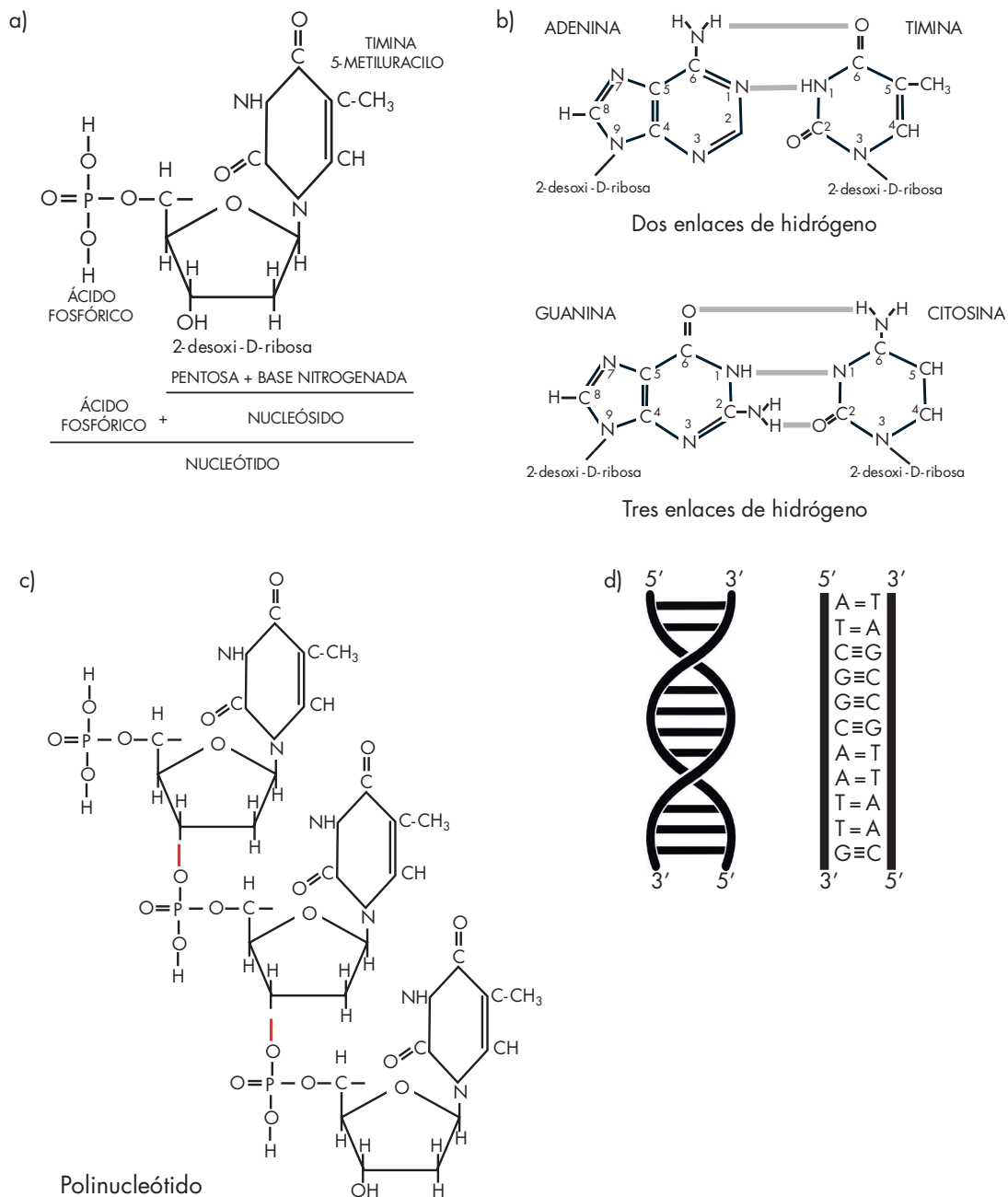


Figura 2.2. a) Esquema de un nucleótido. b) Dos parejas de nucleótidos complementarios. c) Polinucleótido formado por tres nucleótidos unidos uno a continuación del otro. d) Doble hélice de ADN.

A partir del ADN se produce ARN mediante un proceso que se llama transcripción del cual hablaremos más detalladamente en otro capítulo. El ARN es otro ácido nucleico constituido por una sucesión de ribonucleótidos unidos uno a continuación de otro mediante enlaces, formando polirribonucleótidos. El azúcar que forma parte del ARN es una pentosa distinta a la del ADN. Esta pentosa se llama *D-ribosa*. En el ARN existen cuatro bases nitrogenadas diferentes, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). En el ARN no hay timina (T) que, si está presente en el ADN, en su lugar hay uracilo (U) que no existe en el ADN. El ARN es el producto directo del ADN y se produce siguiendo las reglas de apareamiento de las bases nitrogenadas. La adenina (A) del ADN aparea con el uracilo (U) del ARN, la timina (T) del ADN aparea con la adenina (A) del ARN, la guanina (G) del ADN aparea con la citosina (C) del ARN y la citosina (C) del ADN aparea con la guanina (G) del ARN. Los ARN juegan un papel fundamental en diferentes procesos celulares.

2.3. Cromosomas del núcleo celular. Ciclo celular

El ADN del interior del núcleo se organiza formando unas estructuras denominadas *cromosomas*. Los cromosomas son el resultado de la interacción de moléculas de ADN, doble hélice lineales, con proteínas de tipo histónico, proteínas no histónicas y con ARN (ácido ribonucleico). La estructura de los cromosomas cambia a lo largo de las diferentes fases del ciclo celular (figura 2.3). El ciclo celular consta de dos fases diferentes, interfase y mitosis. La interfase se subdivide en G1, periodo S o de síntesis de ADN y G2. En mitosis, la célula se divide en dos células hijas idénticas. Antes de entrar en mitosis, la célula tiene que haber replicado o duplicado su ADN en el periodo S para repartir equitativamente el ADN entre sus dos células hijas. La mitosis se divide a su vez en varias fases denominadas profase, metafase, anafase y telofase.

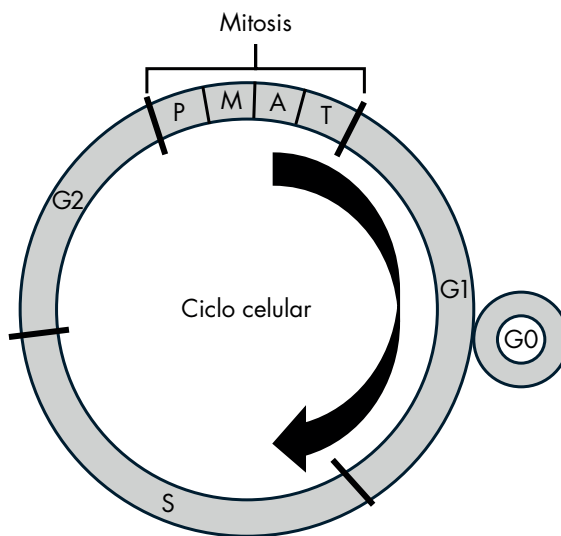
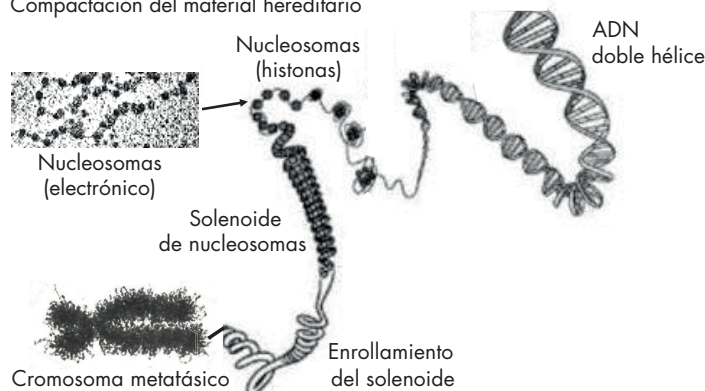


Figura 2.3. Ciclo celular. Interfase subdividida en tres períodos G1, S y G2. Fase estacionaria (G0). Mitosis subdividida en cuatro fases: profase (P), metafase (M), anafase (A) y telofase (T). La interfase comienza después de la telofase y termina al final de G2 cuando la célula entra en mitosis.

El ciclo celular transcurre en el sentido de las agujas del reloj. Durante el período G1 de la interfase al material hereditario del núcleo se le denomina *cromatina*. La cromatina, sustancia que se tiñe con determinados colorantes en el interior del núcleo, es el resultado de la interacción del ADN doble hélice lineal con unas proteínas llamadas *histonas*, con proteínas no histónicas y con ARN. El ADN interacciona con las histonas formando una estructura regular esférica que se denomina *nucleosoma* y que se repite a lo largo de la cromatina (figura 2.4).

a) Compactación del material hereditario



b) Cromosoma en estado de un cromatidio, en G1, en este estado no está compactado

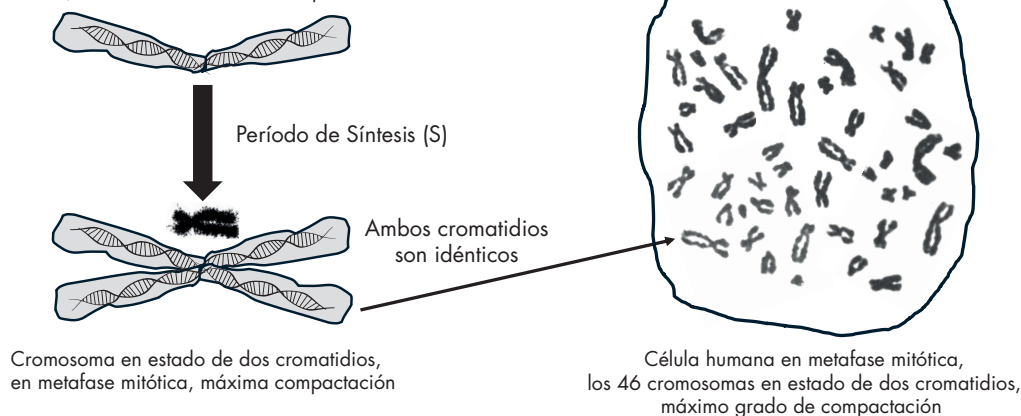


Figura 2.4. a) Compactación del ADN. El ADN en interacción con las histonas forma los nucleosomas, los nucleosomas forman solenoides o muelles y los solenoides se vuelven a compactar hasta llegar al máximo grado de compactación de los cromosomas en metafase mitótica. b) Esquema izquierda: en la parte superior está el esquema de un cromosoma en estado de un cromatidio en el período G1 de interfase. En este momento, los cromatidios no están compactados, por tanto, no tienen el aspecto del esquema. En la parte inferior central debajo de la flecha aparece un cromosoma en estado de dos cromatidios con el aspecto que tiene al observarlo al microscopio óptico en la metafase de la mitosis. Un cromatidio es una doble hélice de ADN lineal en interacción con histonas, no histonas y ARN. La doble hélice de ADN del esquema no se observa al microscopio en metafase mitótica. Esquema derecho, un leucocito de un varón en metafase mitótica, se ven 46 cromosomas.

Por tanto, la cromatina son los cromosomas en estado poco compactado (figura 2.4a). El aspecto de la cromatina en interfase en G1, cuando está muy poco compactada, es como el de un collar de cuentas o de perlas, una sucesión de estructuras esféricas, los nucleosomas formados por histonas con el ADN por fuera dando casi dos vueltas alrededor del núcleo del nucleosoma y, una fibra de ADN que sobresale y une un nucleosoma con el siguiente (figura 2.4a). En el período G1 suelen estar expresándose gran parte de los genes y la cromatina en general está poco compactada.

Como vemos en la figura 2.4a), el ADN en interacción con las histonas forma los nucleosomas, los nucleosomas forman solenoides o muelles y los solenoides se vuelven a compactar hasta llegar al máximo grado de compactación de los cromosomas en metafase mitótica. b) En la parte superior está el esquema de un cromosoma en estado de un cromatidio en el período G1 de interfase. En este momento, los cromatidios no están compactados, por tanto, no tienen el aspecto del esquema. En la parte inferior central debajo de la flecha aparece un cromosoma en estado de dos cromatidios con el aspecto que tiene al observarlo al microscopio óptico en la metafase de mitosis. Un cromatidio es una doble hélice de ADN lineal en interacción con histonas, no histonas y ARN. La doble hélice de ADN del esquema no se observa al microscopio en metafase mitótica.

Sin embargo, los cromosomas pasan por fases en las que están altamente compactados como la metafase mitótica (fase de la mitosis). Este alto grado de compactación hace que los cromosomas sean visibles al microscopio óptico con bordes claros y nítidos, y que además se puedan contar, identificar por su forma, tamaño y presencia de bandas específicas oscuras y claras obtenidas con tintes específicos (figura 2.4b). Este alto grado de compactación de los cromosomas en metafase es necesario para repartir de forma equitativa el ADN entre las dos células hijas resultantes de la mitosis. Los cromosomas antes de la fase de síntesis (S) están formados por un solo cromatidio, es decir, una molécula doble hélice lineal en interacción con los diferentes tipos de proteínas citadas anteriormente. Durante la fase de síntesis (fase S) el ADN se replica, y después de la Fase S, los cromosomas están constituidos por dos cromatidios, y así se mantienen durante las primeras etapas de la mitosis (profase y metafase). Los dos cromatidios del mismo cromosoma, también llamados cromatidios hermanos o cromátidas hermanas, son idénticos y tienen la misma secuencia de nucleótidos (figura 2.5).

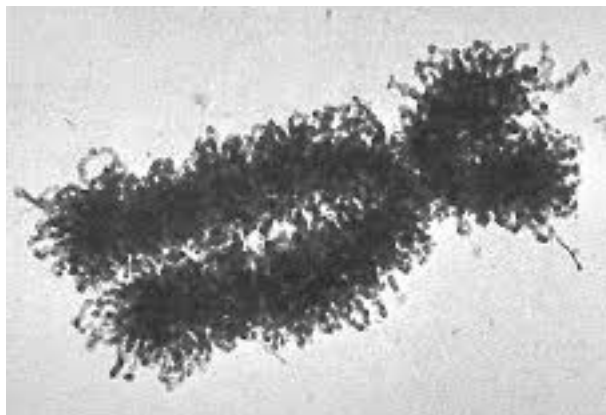


Figura 2.5. Cromosoma en estado de dos cromatidios

2.4. Número de cromosomas del núcleo. Cariotipo

En las células somáticas en interfase en G1 de nuestro cuerpo tenemos 46 cromosomas en estado de un cromatidio, dos juegos de 23 cromosomas cada uno, uno procedente de nuestra madre y otro procedente de nuestro padre. Ya hemos dicho que cada cromosoma es una molécula de ADN doble hélice lineal y tiene un tamaño diferente. Poseemos un par de cromosomas sexuales implicados en la determinación del sexo y 44 autosomas (cromosomas no sexuales), como se ve en las figuras 2.6 y 2.7.

El cariotipo de las mujeres consta de dos cromosomas sexuales denominados por la letra X, un X procedente de la madre y el otro X del padre, por tanto, su constitución cromosómica es XX más 44 autosomas (figura 2.6). El cariotipo de los hombres tiene un cromosoma X heredado de su madre y un cromosoma Y recibido del padre, siendo su constitución cromosómica XY más 44 autosomas (figura 2.7). El cromosoma X es bastante más grande que el Y. El Y es uno de los cromosomas más pequeños de nuestras células. Esta es la situación más frecuente, pero la variabilidad genética en las poblaciones humanas hace que existan casos de personas, que caracterizaríamos como mujeres, tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. También hay personas que caracterizaríamos como hombres con dos cromosomas X. Los gametos femeninos (óvulos) y los masculinos (espermatozoides) tienen la mitad de los cromosomas que las células somáticas. Todos los óvulos que producen las mujeres tienen 22 autosomas y un cromosoma X, mientras que los hombres producen dos clases de espermatozoides, la mitad tienen 22 autosomas y un cromosoma X y, la otra mitad poseen 22 autosomas y un cromosoma Y.

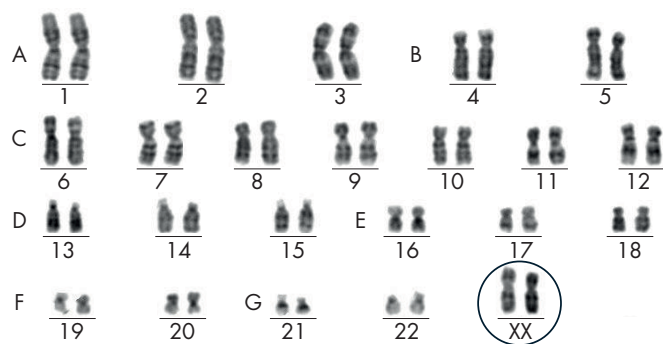


Figura 2.6. Cariotipo humano con bandas G de una mujer con 44 autosomas y dos cromosomas X. Cada cromosoma distinto aparece dos veces, por parejas, uno procede de la madre y el otro procede del padre.

La variabilidad genética también afecta al número de cromosomas sexuales, de manera que hay mujeres que tienen un exceso de cromosomas X, por ejemplo, mujeres triplo X con tres cromosomas X y 44 autosomas (44+XXX), incluso mujeres que tienen cuatro cromosomas X y 44 autosomas (44+XXXX). Además, hay mujeres con síndrome de Turner, que tienen un solo cromosoma X y 44 autosomas (44+X). Por otro lado, existen varones Klinefelter con dos cromosomas X, un cromosoma Y, y 44 autosomas (44+XXY), varones Klinefelter con tres cromosomas X, un cromosoma Y, y 44 autosomas (44+XXXY), varones Duplo Y con un cromosoma X, dos cromosomas Y, y 44 autosomas (44+YY).

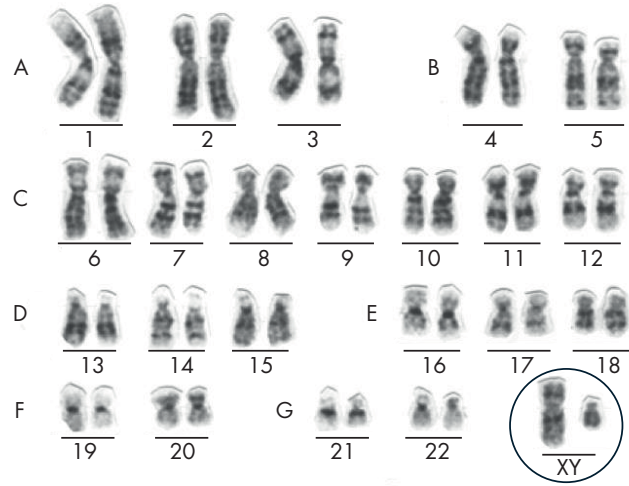


Figura 2.7. Cariotipo humano con bandas G de un hombre con 44 autosomas, un cromosoma X y un cromosoma Y.

somas Y, y 44 autosomas (XYY). Existen más variaciones cromosómicas que afectan a los cromosomas sexuales. En general, salvo algunas excepciones que ya hemos citado, en humanos basta la presencia de un solo cromosoma Y para ser hombre. Todas las variaciones que afectan a los cromosomas sexuales se producen habitualmente por errores en el proceso de formación de los gametos, en la meiosis.

El cariotipo es una imagen fotográfica de los cromosomas ordenados, por parejas, de mayor a menor tamaño y, dentro de un determinado tamaño, se ordenan los cromosomas por la posición del centrómero (constricción o estrangulamiento que aparece menos teñida que el resto del cromosoma). Comenzando por los metacéntricos (centrómero en el centro), después submetacéntricos (un brazo un poco más grande que el otro), luego acrocéntricos (un brazo bastante más grande que el otro) y por último los telocéntricos (con un solo brazo). Los cromosomas sexuales pueden ponerse en el grupo que les corresponde por tamaño o separados de los autosomas como sucede en las figuras 2.6 y 2.7. En el cariotipo humano todos los cromosomas tienen dos brazos, no hay cromosomas telocéntricos con un solo brazo.

2.5. Cantidad de ADN del núcleo celular

La suma del número de nucleótidos de cada uno de los 22 autosomas de un juego de cromosomas, más el cromosoma X da aproximadamente un total de 3 370 930 350 pares de nucleótidos, es decir, unos 3 371 millones. El número de nucleótidos de los 22 autosomas de un juego cromosómico más el cromosoma Y da un total de 3 272 116 950 pares de nucleótidos. Esta diferencia se debe al distinto tamaño de los cromosomas X (156.040.895 pares de nucleótidos) e Y (57 227 415 pares de nucleótidos). Tenemos que recordar que nuestras células poseen dos juegos de cromosomas, las mujeres tienen 44 autosomas más dos cromosomas X y su número total de pares de nucleótidos es 6 741 870 900, es decir, 6 742 millones.



Figura 2.8. Variación en pares de nucleótidos de la cantidad de ADN en diferentes grupos de especies.

Los hombres poseen 44 autosomas un X y un Y, por lo que el número de pares de nucleótidos es 6 643 047 300, es decir, 6 643 millones. Como pueden observar, la cantidad de ADN de una célula humana es realmente grande. Sin embargo, no somos la especie con mayor cantidad de ADN, hay muchas especies de plantas y de anfibios, que poseen mucha mayor cantidad de ADN que nosotros (figura 2.8). No existe una relación entre la cantidad de ADN que posee una especie y la posición que ocupa esa especie en el árbol evolutivo. Tampoco existe una relación entre el número de cromosomas y la posición en la escala evolutiva.

El núcleo de las células suele ser esférico y mide unas 5 micras de diámetro, una micra es la milésima parte de un milímetro, es decir, un milímetro dividido por mil o un metro dividido por un millón. Si estirásemos todo el ADN del núcleo de una célula femenina (6 741 860 700 pares de nucleótidos), teniendo en cuenta que cada par de nucleótidos está separado por 3,4 Å (ángstrom), su longitud sería 2,29 metros aproximadamente. Un ángstrom (símbolo Å) es una unidad de medida equivalente a la diezmilmillonésima parte del metro: 0,000 000 000 1 metros. Un metro dividido por 10 000 millones (10^{-10} m). Aunque el grosor (diámetro) de una doble hélice de ADN es extremadamente fino, 20 Å (ángstrom). Estos 2,29 metros de ADN estirado hay que empaquetarlos en un núcleo que solamente tiene 5 micras de diámetro. Recordemos que en el núcleo de la célula no existe solamente ADN, hay muchos tipos de ARN, y diferentes tipos de proteínas. Existen diferentes grados o niveles de compactación que permiten empaquetar todo el ADN en el interior de un núcleo de 5 micras de diámetro. Además, después del periodo S, todos los cromosomas están en estado de dos cromatidios y, por lo tanto, los 6 741 870 900 pares de nucleótidos de una célula femenina en G1 hay que multiplicarlos por 2 y la longitud estirada del ADN sería 4,58 m en G2. El máximo grado de compactación del ADN se alcanza en la metafase de la mitosis.

La variabilidad genética producida por diferentes tipos de mutaciones afecta a la cantidad de nucleótidos, que puede ser diferente entre personas, las mutaciones pueden aumentar o disminuir el número total de nucleótidos. Hay personas con uno o dos cromosomas extra, recuerden los ejemplos citados relativos al número de cromosomas X e Y. Hay otras personas a las que les

falta un cromosoma completo o un segmento cromosómico grande. Existen regiones duplicadas y regiones que se han perdido, por ello el número de nucleótidos es variable, es probable que no existan dos personas con el mismo número de nucleótidos excepto los gemelos idénticos.

2.6. Cromosomas de las mitocondrias

En el citoplasma existen decenas de mitocondrias y cada una de ellas tiene varias moléculas de ADN doble hélice circular (entre 4 y 5) de un tamaño pequeño, alrededor de 16 500 pares de nucleótidos cada una. Todas las moléculas de ADN doble hélice circular de una mitocondria tienen la misma secuencia de nucleótidos. Lo habitual es que todas las mitocondrias de la misma célula y de todas las células de nuestro cuerpo tengan la misma secuencia de nucleótidos en sus cromosomas circulares. Aunque, a veces, pueden existir dos tipos de mitocondrias diferentes, con distinta secuencia de nucleótidos en las células de una persona. A esta situación se la denomina *heteroplasmia*. Las mitocondrias de las personas proceden de las mitocondrias maternas. Después de la fecundación, las mitocondrias del espermatozoide se eliminan y solamente quedan las mitocondrias maternas. El espermatozoide entra completo en el ovocito. También se han descrito algunas excepciones a esta regla encontrándose casos de personas con mitocondrias maternas y algunas paternas, pero en la inmensa mayoría de los casos lo habitual es que las mitocondrias procedan solamente de la madre. Más adelante, veremos cómo se heredan los genes que están en el ADN mitocondrial.

2.7. Número de células de una persona adulta

Hemos visto el elevado nivel de complejidad de una célula, los diferentes orgánulos celulares con sus distintas funciones, el núcleo con el material hereditario, el ADN, en su interior. La cantidad de ADN del núcleo que tiene que empaquetarse para estar en un lugar tan pequeño, el ADN de las mitocondrias y que existe variabilidad genética producida por mutaciones. El grado de complejidad de una célula es realmente muy elevado, pero ¿cuántas células tenemos?

Comenzamos siendo una sola célula o cigoto, que se origina cuando un espermatozoide paterno con 23 cromosomas fecunda a un óvulo materno con otros 23 cromosomas. La célula inicial o cigoto comienza a dividirse, primero en dos células, estas dos vuelven a dividirse y originan 4 células y, así sucesivamente, hasta llegar a un individuo adulto. Suponiendo un peso corporal adulto de unos 70 kilos, el número total de células de nuestro cuerpo aproximadamente sería $3,72 \times 10^{13}$, es decir, unos 37,2 billones de células. El número medio de átomos de una célula es 10^{14} , es decir, 100 billones. Teóricamente todas las células de nuestro cuerpo tienen la misma información genética, 44 autosomas más dos cromosomas sexuales, y todas tienen en principio la misma secuencia de nucleótidos, ya que se han producido por divisiones mitóticas en las que una célula se divide y origina dos células hijas idénticas, con la misma secuencia de nucleótidos. Sin embargo, a lo largo del desarrollo embrionario y fetal las células de nuestro cuerpo se van diferenciando en células de la parte anterior del cuerpo (región de la cabeza), de la región posterior, de la zona dorsal, de la zona ventral, de la mitad izquierda, de la mitad derecha, y posteriormente en células musculares (miocitos), del sistema óseo (osteocitos), del sistema nervioso (neuronas), del sistema circulatorio