

MATERIA
Bioloxía Humana: Citoloxía e Xenética

**unidade
didáctica**
7

TITULACIÓN
Grao en Medicina

Organización, transmisión e expresión do material hereditario: patróns de herdanza

Juan Andrés Parga Martín

Área de Anatomía e Embrioloxía Humana
Departamento de Ciencias Morfolóxicas
Facultade de Medicina

unidadesdidácticas
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA





Esta obra atópase baixo unha licenza internacional Creative Commons BY-NC-ND 4.0. Calquera forma de reprodución, distribución, comunicación pública ou transformación desta obra non incluída na licenza Creative Commons BY-NC-ND 4.0 só pode ser realizada coa autorización expresa dos titulares, salvo excepción prevista pola lei. Pode acceder Vde. ao texto completo da licenza nesta ligazón: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.gl>

© Universidade de Santiago de Compostela, 2022

Deseño e maquetación

J. M. Gairí

Edita

Edicións USC

usc.gal/publicacions

ISBN

978-84-19679-00-0

DOI

<https://dx.doi.org/10.15304/9788419679000>

MATERIA: Bioloxía Humana: Citoloxía e Xenética

TITULACIÓN: Grao en Medicina

PROGRAMA XERAL DO CURSO

Localización da presente unidade didáctica

I. A célula: unidade básica da vida

Tema 1: A célula: Unidade básica da vida. Citoloxía especial

II. Superficie celular e biomembranas: membrana plasmática

Tema 2: Medio ambiente extracelular

Tema 3: Membrana Plasmática: Concepto e xeneralidades

Tema 4: Mecanismos de permeabilidade e transporte de micromoléculas a través da membrana

Tema 5: Transporte de macromoléculas a través da membrana: endocitose e exocitose

Tema 6: Especializacións da superficie celular

III. Hialoplasma e citoesqueleto: forma e movemento celular

Tema 7: Hialoplasma. Concepto e composición química. Citoesqueleto

Tema 8: Microfilamentos

Tema 9: Filamentos intermedios

Tema 10: Microtúbulos

IV. Compartimentación celular

Tema 11: Retículo endoplásmico

Tema 12: Aparato de Golgi

Tema 13: Lisosomas e endosomas

Tema 14: Orgánulos enerxéticos: Peroxisomas e mitocondrias

V. Orgánulos que procesan información: núcleo e ribosomas

Tema 15: Núcleo celular: Características xerais

Tema 16: Núcleo en interfase

Tema 17: Nucléolo: estrutura e función. Ribosomas. Proteosoma

VI. Ciclo celular e división celular

Tema 18: O ciclo celular

Tema 19: Mitose

Tema 20: Meiose

Bloque II: XENÉTICA (12 horas)

VII. Organización, transmisión e expresión do material hereditario: patróns de herdanza

- Tema 21: Organización do xenoma
- Tema 22: Patróns de herdanza mendeliana
- Tema 23: Patróns atípicos de herdanza
- Tema 24: Herdanza polixénica e multifactorial

VIII. CAMBIOS DO MATERIAL XENÉTICO

- Tema 25: Variación xénica. Mutación
- Tema 26: Alteracións dos cromosomas
- Tema 27: Poboacións mendelianas
- Tema 28: Polimorfismos
- Tema 29: Consello xenético
- Tema 30: Bases xenéticas do cancro

ÍNDICE

CONTEXTUALIZACIÓN

Presentación
Xustificación

COMPETENCIAS E OBXECTIVOS

Competencias
Obxectivos

CONTIDOS BÁSICOS

Tema 21: Organización do xenoma

Estrutura do ADN
Proxecto Xenoma Humano
Tipos de secuencias de ADN e as súas características
Xene: estrutura e función

Tema 22: Patróns de herdanza mendeliana.

Introdución á xenética mendeliana
Conceptos básicos da xenética
Herdanza autosómica dominante
Herdanza autosómica recesiva
Herdanza ligada ao sexo
Herdanza ligada ao cromosoma X
Herdanza recesiva ligada a X
Herdanza dominante ligada a X

Tema 23: Patróns atípicos de herdanza

Herdanza pseudoautosómica
Expresión monoalélica e dose xenética
Herdanza ligada a Y
Herdanza mitocondrial
Factores que alteran o patrón de herdanza

Tema 24: Herdanza polixénica e multifactorial

Herdanza polixénica
Caracteres multifactoriais
Estudos de factores en enfermidades polixénicas e multifactoriais
Estudos en xemelgos
Estudos de adopción
Risco de recorrencia en enfermidades complexas

PRINCIPIOS METODOLÓXICOS

ACTIVIDADES

Práctica 12- Sistema ABO. Determinación do grupo sanguíneo

Xustificación

Desenvolvemento

Obxectivos

Prácticas 13-14- Traballos de investigación en xenética

Xustificación

Desenvolvemento

Obxectivos

Seminario 3- Problemas e casos clínicos de xenética

Xustificación

Desenvolvemento

Obxectivos

BIBLIOGRAFÍA

CONTEXTUALIZACIÓN

Presentación

A unidade didáctica *Organización, transmisión e expresión do material hereditario: patróns de herdanza*, forma parte da materia BIOLOXÍA HUMANA: CITOLOXÍA E XENÉTICA (6 ECTS), que se imparte no primeiro curso e primeiro semestre do Grao en Medicina na Universidade de Santiago de Compostela. A materia está dividida en dous bloques: citoloxía e xenética. Esta unidade impártese unha vez que os alumnos viron a parte de citoloxía, incluídas as unidades didácticas dedicadas ao núcleo e ao ciclo celular, relacionadas con esta, que será a primeira do bloque de xenética.

Esta unidade didáctica, como parte dunha materia de carácter básico e de primeiro curso, está dirixida a alumnos que están iniciando a súa formación universitaria no eido da saúde. Este alumnado adoita ter unha boa base dos contidos que se tratarán na unidade didáctica, pois son tratados durante o bacharelato, e busca desenvolver as súas capacidades analíticas e de razoamento.

A unidade didáctica organízase en 4 temas, que se traballan en 6 horas de clases expositivas presenciais, 2 h de clases interactivas de laboratorio e 1 h de clases interactivas de seminario.

Xustificación

Esta unidade continúa coa temática do procesamento e transmisión de información nas células, iniciada nas dúas unidades previas, dedicadas aos orgánulos que procesan a información e ao ciclo celular.

Introduce o concepto de xenética, como campo da bioloxía que estuda aqueles caracteres transmisibles dunha xeración á seguinte. Ocúpase, polo tanto, da herdanza (os caracteres recibidos) e da transferencia (os caracteres transmitidos) por individuos dentro de poboacións.

A xenética médica versará sobre aqueles aspectos que afecten a xenes humanos, e terán especial interese aqueles xenes relacionados con afeccións comúns ou alteracións que máis frecuentemente afecten á saúde e benestar dos individuos, á súa función e aos mecanismos involucrados en diversas enfermidades. Dado que calquera enfermidade ten un certo compoñente xenético (ou ben como factor determinante, como causa principal, como factor modulador ou como factor de susceptibilidade), o coñecemento do modo de funcionamento e transmisión dos xenes ten grande importancia para o coñecemento dos mecanismos causais, a progresión e manifestacións da enfermidade e a busca de aproximacións terapéuticas útiles para o tratamento de pacientes na práctica clínica.

Por outra banda a xenética médica tamén se dedica a aqueles aspectos relacionados co rendemento (cun especial pulo no eido do deporte e na saúde laboral), desenvolvemento embrionario e maduración e mantemento das funcións vitais ao longo da vida do individuo.

Os contidos desta unidade didáctica permitirán comprender terminoloxía médica asociada a enfermidades e a súa relación coa información xenética contida en cada unha das nosas células.

COMPETENCIAS E OBXECTIVOS

Competencias

Entre as competencias da materia que se traballan nesta unidade atópanse as seguintes:

- CG 5 - Recoñecer as propias limitacións e a necesidade de manter e actualizar a súa competencia profesional, prestando especial importancia á aprendizaxe de maneira autónoma de novos coñecementos e técnicas e á motivación pola calidade.
- CG 6 - Desenvolver a práctica profesional con respecto a outros profesionais da saúde, adquirindo habilidades de traballo en equipo.
- CG 7 - Comprender e recoñecer a estrutura e función normal do corpo humano, no ámbito molecular, celular, tisular, orgánico e de sistemas, nas distintas etapas da vida e nos dous sexos.
- CG 9 - Comprender e recoñecer os efectos, mecanismos e manifestacións da enfermidade sobre a estrutura e función do corpo humano.
- CG 23 - Comunicarse de modo efectivo e claro, tanto de forma oral como escrita, cos pacientes, cos familiares, cos outros profesionais e cos medios de comunicación.
- CG 31 - Coñecer, valorar criticamente e saber utilizar as fontes de información clínica e biomédica para obter, organizar, interpretar e comunicar a información científica e sanitaria.
- CG 36 - Ser capaz de formular hipóteses, colleitar e valorar de forma crítica a información para a resolución de problemas, seguindo o método científico.
- CG 37 - Adquirir a formación básica para a actividade investigadora.
- CEMI.01 - Coñecer a estrutura e función celular.
- CEMI.06 - Comunicación celular.
- CEMI.08 - Ciclo celular.
- CEMI.09 - Diferenciación e proliferación celular.
- CEMI.10 - Información, expresión e regulación xénica.
- CEMI.11 - Herdanza.
- CEMI.18 - Manexar material e técnicas básicas de laboratorio.
- CEMI.20 - Recoñecer con métodos macroscópicos, microscópicos e técnicas de imaxe a morfoloxía e estrutura de tecidos, órganos e sistemas.

Obxectivos

As competencias que se van desenvolver serven para determinar os obxectivos desta unidade didáctica, aínda que os obxectivos xerais da materia non están establecidos de xeito explícito na memoria do grao. Os logros que deben acadar os alumnos son os seguintes (Indícase entre paréntese aquelas competencias que se traballan)

- **Comprender** a organización do material xenético (CG7, CG9, CG37): a súa estrutura e localización (CEMI.01), as bases moleculares que rexen a herdanza e as súas alteracións (CEMI.08, CEMI.10, CEMI.11) así como as consecuencias no ámbito celular e orgánico (CEMI.06, CEMI.09).
- Relacionar os **coñecementos** que se traen previamente cos novos coñecementos que se adquiren na aula, mediante a lectura da bibliografía da materia e de fontes de información clínicas relacionadas cos contidos da materia e actividades experimentais propostas polo profesorado da materia. (CG5, CG31).
- Aplicar os coñecementos para a resolución de **problemas prácticos**: diferenciar distintos tipos de herdanza, interpretar árbores xenealóxicas e identificar o patrón de herdanza asociado a cada un deles. (CG9, CG 31, CG36, CG37), relacionar as bases moleculares coas técnicas empregadas para analizar a estrutura dos xenes e diagnosticar as alteracións, así como interpretar as probas que se poden aplicar en cada caso (CEMI.18, CEMI.20).
- **Participar** activamente en clases teóricas e prácticas, mostrar unha actitude positiva cos seus compañeiros, os docentes, e os materiais e medios dispoñibles. (CG6, CG23).

CONTIDOS BÁSICOS

Tema 21: Organización do xenoma

Estrutura do ADN

O ADN, presente en células humanas en núcleo e mitocondrias, é a molécula que contén a información xenética. Aínda que hoxe está xeralmente aceptado, este coñecemento é relativamente recente. Historicamente, sabíase que había «algo» que permitía a transmisión dunha xeración á seguinte, pero a súa natureza non foi coñecida ata o século XX.

Os primeiros experimentos que permitiron distinguir o papel do ADN fronte ás proteínas son os de Avery, McLeod e McCarty en 1944, que traballando con distintas cepas de *Streptococcus pneumoniae* observaron que o ADN (e non proteínas ou ARN) era capaz de transformar estas bacterias.

A confirmación do papel do ADN como transmisor da información xenética foi confirmado en virus por Hershey e Chase en 1952. Infectaron con virus un cultivo de células, puxeron as células nun «batedor» e logo centrifugaron células e virus para

separalos. Observaron que o material incorporado ás células procedentes dos virus era o ADN, e non as proteínas.

No ano 1950 Erwin Chargaff analizou a composición de nucleótidos de diversos organismos, e atopou que as cantidades de guanina (G) eran iguais ás de citosina (C), e as de timina (T) eran iguais ca as de adenina (A), aínda que as cantidades destas parellas eran distintas en distintas especies. Hoxe en día coñécese como «regra de Chargaff» ($A=T$, e $C=G$).

Esta observación xunto con estudos de difracción de raios X de Rosalind Franklin permitiron a James Watson e Francis Crick presentar en 1953 o modelo da dobre hélice. O **modelo da dobre hélice** permitiu formular o **dogma central da bioloxía**, que di que a información xenética está conservada no ADN, que se pode replicar para dar máis copias, ou transcribirse a ARN, e este ARN pode traducirse a proteína.

Os cromosomas foron descubertos, no 1847, como estruturas celulares altamente tinguidas no núcleo das células. O ADN xunto con proteínas («nucleína») foi illado no 1869 como material presente no núcleo de células sanguíneas. A natureza bioquímica e o nome «ácido desoxiribonucleico» non se tivo ata o ano 1881, cando Albrecht Kossel identificou que esta substancia no núcleo era un polímero de nucleótidos, e as bases que se atopaban nos seus compoñentes individuais: adenina (A), guanina (G), citosina (C), timina (T), así como uracilo (U) no ácido ribonucleico (ARN). No ano 1882 Walther Flemming descobre que os cromosomas se duplican, idea que desenvolveron Walter Sutton e Theodor Boveri suxerindo que a información xenética en células eucariotas está presente en cromosomas, permitindo isto explicar como se transmite información xenética dunha célula ás súas células fillas. No ano 1920 descobre que na composición do ADN atópanse un azucre (ribosa) e unha base nitroxenada, unidas por enlaces fosfatos.

Proxecto Xenoma Humano

Unha vez establecido o papel central que ten o ADN como molécula portadora da información xenética, fíxose evidente a necesidade de coñecer o contido dese ADN. No ano 1975 Frederick Sanger introduce un método de secuenciación que permite a coñecemento dos nucleótidos que compoñen pequenos fragmentos de ADN: neste método de Sanger baseáronse con algunhas modificacións as primeiras máquinas de secuenciación semi-automáticas.

Esta tecnoloxía permitiu propor e lanzar o Proxecto Xenoma Humano no ano 1990, un proxecto de secuenciación internacional multicéntrico, cos seguintes obxectivos:

- Identificar os aproximadamente 100 000 xenes humanos no ADN.
- Determinar a secuencia de 3 000 millóns de bases químicas que conforman o ADN.
- Gardar a información en bases de datos.
- Desenvolver de modo rápido e eficiente tecnoloxías de secuenciación.
- Desenvolver ferramentas para análises de datos.

f) Dirimir as cuestións éticas, legais e sociais que se derivan do proxecto.

No eido da medicina, engadíanse dous obxectivos:

- g) Identificar ou achar os xenes que causan certas enfermidades (prevención, diagnóstico e tratamento)
- h) Curar e determinar a predisposición a certas enfermidades.

O proxecto completouse no ano 2003 coa publicación do xenoma de referencia, un borrador do xenoma humano no que só unhas rexións de difícil análise quedaban por secuenciar. No ano 2021 un novo proxecto completou boa parte destas rexións non secuenciadas, sendo secuenciado totalmente no ano 2022.

Tipos de secuencias de ADN e as súas características

O proxecto xenoma humano puxo en evidencia algunhas das cousas que ata o momento non se coñecían. Entre elas, que o número de xenes non era tan alto como se pensaba, reducíndose de 100 000 estimados a menos de 25 000. Menos do 2 % codificaba para proteínas (transcríbese a ARN e logo tradúcese a proteínas), aínda que case a metade se transcribe en ARN. En base a isto, pódese clasificar o ADN do xenoma humano en:

- ADN que se transcribe e se traduce a proteína: 2 %
- ADN que se transcribe, pero non se traduce: 43 %
- ADN que non se transcribe nin se traduce: 55 %

Outro descubrimento é que o ADN é altamente repetitivo. Menos da metade do ADN está composto por xenes (dos cales só unha pequena porción se traduce, correspondese a rexións intrónicas) ou secuencias de copia única que se atopan entre xenes. O resto está composto de secuencias de ADN que se poden atopar repetidas ao longo do xenoma. Aquelas secuencias cunha lonxitude curta, duns 300 pares de bases, pb, denomínanse SINE (do inglés «Short Interspersed Nuclear Elements») e un exemplo é a familia Alu, que constitúe por si soa o 10 % do xenoma. Aquelas secuencias cunha lonxitude longa (máis de 6 000 pb) denomínanse LINEs (do inglés «Long Interspersed Nuclear Elements») e son na súa maioría retrotransposóns que asemellan unha molécula de ARN integrada no xenoma nuclear.

Ademais deste ADN atopamos no xenoma humano secuencias de ADN repetitivo en tándem, isto é, secuencias curtas que se atopan repetidas unha tras outra. Poden ter unha grande importancia para a célula aínda que non codifiquen proteínas, xa que a miúdo as copias en tándem inducen a conformación heterocromática, e poden afectar así a expresión de xenes na súa proximidade. Así, o ADN macrosatélite consiste en pequenas rexións de ADN que se repiten milleiros de veces, e que se atopan principalmente en centrómeros e telómero. O ADN minisatélite, a secuencia de ADN é relativamente grande, pero repítese menos veces que no macrosatélite. No ADN microsatélite a secuencia é de só 1-6 pb, polo que tamén recibe o nome de STR (do inglés «Short Tandem Repeat»), e teñen importancia en certas enfermidades neurolóxicas así como en medicina forense.

En resumo, en base á repeticións, temos:

1. ADN de copia única: 45-50 %
 - 1.1. Rexión codificante: 1-2 %
 - 1.2. Rexión intrónica: 24-26 %
 - 1.3. ADN interxénico 20-22 %
2. ADN repetitivo disperso: 40-51 %
 - 2.1. LINEs 18-22 %
 - 2.2. SINEs 13-16 %
 - 2.3. Transposóns: 3-4 %
 - 2.4. Retrotransposóns (con LTR): 8-9 %
3. ADN satélite (macro, mini, micro): 3 %
4. Duplicacións de ADN: 5 %

Cabe destacar que aínda que unha boa parte do ADN non codifica para proteína ou é ADN repetitivo, estímase que un 80 % do xenoma ten algún tipo de función.

Xene: estrutura e función

O ADN é o material xenético contido no núcleo, como xa explicamos neste tema e no tema 15 (Núcleo celular). O ADN humano está disposto en cromosomas (Tema 16: Núcleo en interfase), e cada cromosoma presenta distintos tipos de ADN, tal e como vimos na anterior sección. Pero antes do descubrimento do papel do ADN na transmisión xenética xa se empregaba o termo «xene» como unidade básica da herdanza.

Un **xene** é unha secuencia de ADN que codifica para un produto funcional. É polo tanto unha unidade física, cunha lonxitude determinada de pares de bases e unha localización nun cromosoma, que a célula pode empregar para transcribir e dar lugar a unha molécula cunha función determinada para o seu funcionamento.

As proteínas están codificadas por xenes. En células eucariotas os xenes que codifican para proteínas presentan unha secuencia de ADN que se transcribe en ARN, e este tradúcese en proteínas, tal e como postula o dogma central da bioloxía. O ARN que codifica para proteínas denomínase **ARN mensaxeiro**, porque serve para levar unha información, a mensaxe, entre o núcleo, onde se sitúa a maior parte do ADN eucariota, e o citoplasma, onde se produce a tradución a proteínas. Pero a secuencia de ADN que codifica para proteínas adoita ser unha parte mínima do tamaño do xene. As secuencias que codifican para os aminoácidos dunha proteína, denominadas **exóns**, atópanse a miúdo interrompidas por rexións non codificantes denominadas **intróns**. Aínda que non codifican para proteína estas rexións intrónicas poden ter función reguladora.

Os intróns elimináronse da secuencia de ARN transcrito a partir do ADN, o que dá lugar a un **ARN maduro**, mediante un proceso denominado «corta-pega», ou co

termo inglés «splicing». Pero este proceso pode ser regulado, de xeito que a partir dun xene de ADN con varios intróns, o seu procesamento pode dar lugar a distintas variantes nas que se pegan ou empalman distintas combinacións de exóns. Estas combinacións alternativas poden dar lugar, a partir dunha única secuencia de ADN a múltiples secuencias de ARN. Ademais, unha vez traducidos cada un destes ARN a proteínas, as proteínas poden sufrir modificacións que afectan á súa función, e polo tanto ter distintas funcións no funcionamento da célula. Deste xeito, a partir duns 20 000 xenes humanos pódense obter ata 100 000 transcritos de ARNm distintos e unhas 500 000 proteínas distintas.

Outras secuencias reguladoras que se atopan nos xenes codificantes para proteínas, pero que non se traducen, son o **promotor**, que se localiza na rexión 5' do ADN que constitúe o xene (antes do lugar de inicio de transcrición), e un **sinal de poli-adenilación**, que sinala o punto onde se deben engadir múltiples unidades de adenosina ao ARN maduro. Na maioría dos casos hai outros **elementos reguladores**, potenciadores, que favorecen a unión de factores de transcrición e promoven a síntese de ARN, e silenciadores, que interfiren co proceso reducindo a produción de ARN. Estas rexións poden estar na rexión 5' do xene, na 3', ou mesmo nas rexións intrónicas.

Os xenes poden tamén codificar para outras moléculas distintas de proteínas. Nestes casos, o produto final será un ARN, que non necesita tradución para ter unha función celular. Se hai uns 20 000 xenes que codifican para proteínas, outros 25 000 codifican para ARN que non se traducirán. Estes pódense dividir en: ARN de pequeno tamaño que codifican para **ARN ribosómico** ou ARNr e **ARN transferinte** ou ARNt (ambos implicados na tradución de proteínas a partir do ARNm); para **microRNA**, para **ARN pequeno interferente** ou siRNA (de «small interfering RNA»), ambos implicados na regulación dos niveis de ARNm e a súa tradución); e snRNAs, snoRNAs, que interveñen no procesamento doutros ARN. **ARN non codificantes de cadea longa**, (lncRNA), a maioría con función reguladora sobre os ARNm

Tema 22: Patróns de herdanza mendeliana.

Introdución á xenética mendeliana

Gregor Mendel foi un frade austríaco que estudou a transmisión das características de chícharos (*Pisum sativum*) que cultivaba. Tras analizar matematicamente a frecuencia na que aparecían, propuxo en 1865 unha serie de regras básicas que describían e explicaban as súas observacións, que se poden resumir do seguinte modo:

Lei da segregación: Os caracteres dun individuo atópanse determinados por parellas de elementos (xenes), que se herdan de cada proxenitor. Estes xenes non se mesturan, e só un deles se transmitirá á descendencia.

Lei de distribución independente: xenes responsables de distintos caracteres transmítense de xeito independente.

Lei de uniformidade: os descendentes de individuos puros (homocigotos) son idénticos entre si na primeira xeración.

A pesar das implicacións deste traballo, a súa importancia pasou desapercibida ata que no ano 1900 o seu traballo foi re-descuberto e recoñecido.

As características que estudou Mendel tiñan certas particularidades que permitían que se comportasen dese xeito: eran caracteres monoxenéticos (isto é, estaban determinados por un único xene), e estaban suficientemente lonxe nos cromosomas dos chícharos como para que houbo entrecruzamento entre eles durante a meiose. As dúas primeiras leis reflicten o comportamento dos cromosomas na meiose, mentres que a terceira ten relación coa dominancia dos xenes analizados.

Conceptos básicos da xenética

A terminoloxía empregada hoxe en día inclúe conceptos non establecidos na época de Mendel, que teñen en conta aspectos moleculares da xenética. Antes incluso do establecemento do papel clave que xoga o ADN, na década de 1940, T.H. Morgan estudando a mosca do vinagre (*Drosophila melanogaster*) identificou os cromosomas como as estruturas celulares que conteñen a información xenética.

Os cromosomas son moléculas lineais de ADN e proteínas, e os xenes están localizados en rexións específicas dentro dos cromosomas. Un **locus** é a localización ou posición física concreta dun xene nun cromosoma. Cada cromosoma terá múltiples loci (plural de locus), que aparecerán na mesma orde en cromosomas de individuos distintos da mesma especie.

Os seres humanos somos diploides, o que significa que temos dous xogos de cromosomas, un herdado de cada un dos nosos proxenitores, e dúas copias de cada xene, un en cada loci deses cromosomas. As copias de cada xene non teñen por que ser iguais: As mutacións nun xene xerarán dúas variantes lixeiramente distintas (trataranse no Tema 25: Variación xénica. Mutación). Un **alelo** é cada unha das variantes dun xene, cando este presenta dúas ou máis formas. Habitualmente o alelo orixinal denomínase «normal» «natural», «común» ou «salvaxe», e o mutante recibe un nome relacionado coa alteración producida ou o fenotipo que o acompaña. Un xene é **polimórfico** cando hai dous ou máis alelos que aparecen no mesmo locus nunha poboación. A aparición ocasional dunha mutación non se considera, ten que aparecer cunha relativa frecuencia.

O **xenotipo** é a constitución xenética dun individuo. Pode referirse ao conxunto de todos os xenes, ou indicar o contido xenético nun locus concreto. O **fenotipo** será a expresión do xenotipo, que pode reflectir a información contida nun único locus ou a dos dous, e adoita estar influída polo ambiente. Sería a manifestación no ámbito morfolóxico, bioquímico e fisiolóxico destas interacción.

Os alelos estarán situados no mesmo locus, e poden ser distintos en cromosomas homólogos (p. ex. cando se herdán xenes distintos da nai e do pai). Se os dous xenes que hai nun locus son idénticos, ese individuo será **homocigoto** nese locus. Se os dous xenes nun locus son distintos alelos, ese individuo será **heterocigoto**. Se nun locus o individuo só presenta un xene (p. ex. os varóns para xenes localizados no cromosoma X e Y), entón será **hemicigoto**.

Se o alelo mutante é capaz de expresarse cando se atopa en heterocigose co alelo normal, dise que este é **dominante**. Será **dominancia completa** cando o fenotipo do heterocigoto portador dun alelo mutante é idéntico ao fenotipo dun homocigoto dese alelo. A **dominancia incompleta ou semidominancia** sucede cando o fenotipo do homocigoto é máis acentuado ca o do heterocigoto (p. ex. unha enfermidade máis grave). A **codominancia** prodúcese cando os produtos xénicos de dous alelos distintos se expresan e teñen efecto fenotípico, e polo tanto maniféstase no heterocigoto. Se se precisan as dúas copias do alelo mutante, unha en cada cromosoma homólogo, ese alelo é **recesivo**.

No eido sanitario os caracteres monoxenéticos adoitan manifestarse como síntomas dunha enfermidade: o efecto dos xenes obsérvase nas alteracións do funcionamento «normal» que produce. Para poder determinar como se transmitiu un xene e poder predicir cal é a probabilidade de que apareza na seguinte e futuras xeracións (*risco de recorrencia*) son útiles as **árbores xenealóxicas**: unha representación esquemática na que se indica características relevantes para a análise dos individuos obxecto de estudo. Información que se adoita incluír é cales son os antepasados dos individuos, cales son os descendentes, e que membros desta familia manifestan a enfermidade. Para a correcta interpretación resulta útil indicar o sexo dos individuos que conforman a árbore, así como as características que permitan interpretar as relacións xenéticas (parentesco) entre os individuos das árbores.

A análise da árbore xenealóxica permite inferir a localización cromosómica dos caracteres monoxenéticos responsables da enfermidade. Así, pódense clasificar en:

- **Herdanza autosómica**. Cando un xene responsable dun carácter monoxenético está localizado nun autosoma (cromosomas 1-22).
- **Herdanza ligada ao sexo**. Cando un xene está localizado no cromosoma X ou no cromosoma Y.
- **Herdanza pseudoautosómica**. Aqueles caracteres que, aínda estando localizados nun cromosoma sexual (X ou Y), a súa localización nestes cromosomas ocasionan que se comporten como caracteres autosómicos.
- **Herdanza mitocondrial**. Os xenes están localizados no cromosoma mitocondrial.

Neste tema centrarémonos nos patróns das enfermidades máis comúns (as asociadas a autosomas e ligadas ao cromosoma X) e no caso máis sinxelo (cando o locus é bialélico, podendo actuar os alelos asociados á aparición da enfermidade como dominantes ou recesivos). No seguinte capítulo (Tema 23: Patróns atípicos de herdanza.) veremos os patróns atípicos e os factores que poden alterar os patróns de herdanza.

Herdanza autosómica dominante

Este tipo de herdanza está asociada a aqueles xenes que, localizándose o seu locus nun autosoma, presentan dominancia en heterocigose, isto é, o carácter que codifican se expresa aínda que o xene normal tamén está presente.

A dominancia é incompleta na maior parte das enfermidades autosómicas dominantes, sendo a afección moito máis grave no homocigoto. En ocasións, o homocigosidade nestes caracteres provocan a morte temperá, e a frecuencia de individuos homocigotos na poboación é reducida ou case nula. Por isto, a unión máis frecuente é a dun individuo heterocigoto afectado cun individuo san. Nun 50 % dos casos os descendentes serán sans, e nun 50 % serán heterocitogos que estarán afectados.

As árbores xenealóxicas de herdanza autosómica dominante tenden a presentar un igual número de homes e mulleres afectados, e ambos os sexos poden transmitir a doenza. O patrón de transmisión é vertical: a enfermidade aparece en todas as xeracións, pero os individuos sans só terán descendentes sans.

Herdanza autosómica recesiva

Debido a que só os homocigotos presentarán a enfermidade, as unións que poden dar lugar a individuos afectados son as que involucran a dous portadores, un portador e un afectado, ou dous afectados. O risco de recorrencia é, respectivamente, dun 25 %, 50 % e 100 %.

Igual que na autosómica dominante, homes e mulleres están igualmente afectados e poden transmitir a enfermidade con igual risco, pero o patrón de transmisión é horizontal. Os proxenitores de afectados son frecuentemente portadores que non presentan a enfermidade (dando lugar a aparentes saltos xeracionais).

Herdanza ligada ao sexo

A determinación do sexo en humanos sucede por causas xenéticas. En bioloxía, son femininos os gametos grandes, que achegan a maior parte do material celular e que tipicamente presentan mobilidade reducida, e considéranse masculinos os gametos pequenos e móbiles. Na especie humana (e outras especies) os individuos producen un único tipo de gametos, e ademais presentan órganos que facilitan a fecundación interna e o desenvolvemento de gametos e os embrións.

En humanos e outros mamíferos xurdiu un xene determinante da masculinidade (que derivou no **xene SRY**), e por evolución quedou fixado nun cromosoma que ademais acumulou outros xenes beneficiosos para o desenvolvemento gonadal e diferenciación masculina. Co tempo o cromosoma X (o cromosoma homólogo) e o Y diverxeron, perderon algúns dos xenes que tiñan e especializáronse, presentando certas características que os diferencia do resto dos cromosomas humanos.

- A presenza de SRY durante o desenvolvemento embrionario determina a expresión de SOX9 e a diferenciación das células de Sertoli, que serán as responsables da diferenciación dos testículos e a síntese de testosterona, responsable de moitos dos caracteres sexuais masculinos.
- En ausencia de SRY as gónadas diferéncianse en ovarios, non dexeneran os condutos de Müller e fórmase o útero, a vaxina e as trompas uterinas.

Unha pequena rexión dos cromosomas X e Y aínda garda homoloxía, permitindo o entrecruzamento e a correcta meiose e segregación destes cromosomas. Esta pequena rexión é a responsable da herdanza pseudoautosómica.

Herdanza ligada ao cromosoma X

O **cromosoma X** é un cromosoma relativamente grande, con máis de 1 000 xenes, moitos deles asociados con distintas enfermidades. Mentres que as mulleres tipicamente teñen dous cromosomas X, podendo ser homocigotas ou heterocigotas para os loci deste cromosoma, os varóns só presentan un cromosoma X e un Y, polo que serán hemicigotos para a maior parte dos xenes nestes cromosomas.

A expresión de xenes por parte dun só dos cromosomas X abonda para unha expresión normal no ámbito nivel celular. Nas células somáticas das mulleres un dos cromosomas X sofre unha inactivación aleatoria durante o desenvolvemento. Se unha célula inactiva un cromosoma X, as células descendentes desa célula orixinal presentarán ese mesmo cromosoma inactivado. Isto resulta nun patrón de expresión común para todas as células que derivan das células que inactivaron o seu cromosoma X, e como consecuencia as mulleres presentan distintas poboacións de células cun cromosoma ou o outro inactivados, son mosaicos xenéticos respecto ao cromosoma X.

Debido a isto, as mulleres heterocigotas para un locus do cromosoma X poden manifestar a enfermidade nun grao distinto en función de que cromosoma estea inactivo nas súas células, e polo tanto se as células están expresando un alelo ou outro. Só un 40 % das enfermidades ligadas a X seguen un patrón tipicamente recesivo, e só un 30 % un patrón tipicamente dominante, mentres que un 30 % das enfermidades non poden describirse deste xeito porque o alelo recesivo se continúa a expresar nun número significativo de células.

Herdanza recesiva ligada a X

Os caracteres recesivos ligados a X aparecen en maior frecuencia en varóns, porque abonda con que o X que herdán conteña o xene responsable da característica para que manifesten a enfermidade.

- Un varón afectado non transmitirá a afección os seus descendentes varóns. Pero todas as descendentes mulleres dun varón afectado serán portadoras.
- O 50 % dos descendentes varóns dunha portadora estarán afectados. Non obstante, as mulleres descendentes dunha portadora non estarán afectadas salvo que o varón estea afectado.
- Se unha muller está afectada e o varón non o está, ningunha das fillas estará afectada, aínda que poden ser portadoras.

Aquelas enfermidades que se poden clasificar como recesivas ligadas a X son moi infrecuentes, e a probabilidade de que unha muller sexa homocigótica é practicamente nula, salvo en afeccións con pouco efecto sobre a saúde como o daltonismo.

Herdanza dominante ligada a X

Os caracteres dominantes ligados a X aparecen en maior frecuencia en mulleres, porque abonda con que un dos cromosomas X porte o alelo responsable para que se manifeste a enfermidade.

Os homes afectados con mulleres normais non teñen fillos afectados, pero todas as fillas estarán afectadas.

A metade dos descendentes das mulleres afectadas tamén estará afectada, con independencia do seu sexo.

Tema 23: Patróns atípicos de herdanza

Neste tema veremos aqueles patróns de herdanza non tratados no tema anterior, así como aqueles factores que poden afectar aos patróns de herdanza antes tratados de xeito que resulta nun patrón distinto do esperado.

Herdanza pseudoautosómica

A **rexión pseudoautosómica** é unha rexión do ADN nos cromosomas sexuais que teñen homoloxía (isto é, consérvase a similitude entre o cromosoma X e o Y), e permite a recombinación homóloga durante a meiose. Ademais, estes xenes non se inactivan no cromosoma X, polo que a súa expresión se mantén ao longo da vida igual que xenes autosómicos.

Estes xenes teñen un patrón de herdanza moi similar ao descrito nas leis de Mendel. A rexión involucrada é relativamente pequena, polo que só uns poucos xenes están localizados nesta rexión. P. ex. SHOX xenes, involucrados na lonxitude de extremidades. Porén, a localización destes xenes nos cromosomas sexuais a miúdo dificultan a determinación do patrón, pois non segregan de xeito totalmente independente do sexo.

O **xene SRY**, responsable da determinación do sexo, está moi próximo a esta rexión pseudoautosómica. Debido a isto, observouse que algunha vez durante a meiose en varóns que a recombinación entre o cromosoma X e o Y incluía o xene SRY. O resultado é a translocación do xene SRY ao cromosoma X, que dá lugar a gametos con cromosomas X co xene SRY, e gametos con cromosomas Y sen o xene SRY. Fenotipicamente, os descendentes poderían ser varóns XX (cando o SRY se localiza no cromosoma X) ou mulleres XY (no que o xene SRY está ausente no Y), aínda que a miúdo os caracteres sexuais non estarán ben definidos e poden ter problemas de fecundidade.

Expresión monoalélica e dose xenética

A maior parte dos caracteres monoxenéticos cun locus autosómico seguen as leis de Mendel. A expresión bialélica é aquela na que se expresan os dous alelos, un en cada locus dos cromosomas homólogos, un procedente da nai e outro do pai.

Nos cromosomas sexuais tamén haberá expresión bialélica nos xenes localizados na rexión pseudoautosómica, pero para o resto dos xenes (a maioría) ou se expresan en homocigose (varóns XY) ou sofren silenciamento (inactivación dun cromosoma X).

Algúns xenes, porén, non se expresan de igual modo a partir de cromosomas homólogos. A **expresión desequilibrada** dáse cando se expresa un dos alelos máis ca o outro. A **expresión monoalélica** sucede cando só un dos alelos se expresa. En ambos os casos os mecanismos epixenéticos que regulan a expresión xénica poden ser os responsables.

A **epixenética** estuda os cambios que regulan a expresión xenética dunha célula sen afectar á secuencia de ADN. Estes cambios poden afectar á metilación de nucleótidos, a modificación das histonas que empacotan o ADN ou actuar a nivel postranscricional regulando os niveis de ARN mensaxeiro. Estes cambios teñen grandes efectos sobre a bioloxía celular, e deben de ser tratados xunto co control da transcrición e expresión xénica.

A **impronta xénica** é un mecanismo epixenético que regula a expresión monoalélica dependendo do proxenitor de orixe. A impronta xenética sucede durante a gametoxénese. Nos gametos femininos algúns xenes siléncianse, e sucederá o mesmo nos gametos masculinos. Estes xenes polo tanto non contribuirán á expresión xénica durante a vida do individuo, aínda que no momento da gametoxénese perden a impronta e poderán silenciarse ou expresarse nas seguintes xeracións, dependendo do sexo do individuo.

A impronta, polo tanto, non é a aleatoria como sucedía co cromosoma X. Un exemplo típico é a expresión do xene IGF2, que determina o tamaño da placenta e a nutrición dos fetos dalgunhas especies antes do nacemento. Mentres que o xene materno está silenciado, o xene paterno exprésase e promove o investimento de recursos maternos no desenvolvemento da proxeie. Erros na impronta deste xene e xenes próximos no cromosoma 11 dan lugar á síndrome de Beckwith-Widemann se non se silencia o xene materno, ou á síndrome Silver-Russell se non se silencian outros xenes de orixe paterna.

Hoxe en día coñécese centos de xenes que sofren impronta xenética, e están relacionados con síndromes como a de Prader-Willi ou a de Angelman, que afectan á mesma rexión no cromosoma 15 pero que se manifestarán de forma diferente se se perden os xenes con impronta paterna ou os xenes con impronta materna.

Herdanza ligada a Y

O cromosoma Y é pequeno, e contén moi poucos xenes, case todos relacionados coa diferenciación sexual. A transmisión está limitada a individuos varóns, que herdarán o cromosoma Y do seu pai, denominándose a transmisión **holándrica**.

O cromosoma Y preséntase de xeito individual na maior parte dos casos, polo os xenes presentarase en hemicigose. Diferénciase, polo tanto, dos patróns de herdanza comentados ata o momento en que para un locus non se presentan dous alelos alternativos.

Herdanza mitocondrial

As proteínas localizadas na mitocondria sintetízanse na súa maior parte por xenes localizados en cromosomas no núcleo. Pero hai unhas poucas proteínas que non se codifican no núcleo e se importan dende o citoplasma, senón que están codificados no **ADN mitocondrial**.

O ADN mitocondrial é unha molécula de ADN circular e bicatenario, máis parecido ao ADN bacteriano que ao eucariota, sen histonas nin intróns. O tamaño é menor de 17 000 pares de bases, e contén 37 xenes: 2 codifican o ARNr e outros 22 o ARNt necesario para a expresión xenética no interior da matriz mitocondrial; os outros 13 xenes codifican para proteínas involucradas na fosforilación oxidativa na membrana mitocondrial interna.

O ADN mitocondrial ten catro características típicas que afectarán ao patrón de herdanza observado:

Herdanza materna: As mitocondrias que están presentes no cigoto derivan do óvulo, polo que as mulleres as transmiten tanto a fillos varóns como a femias. Os varóns non transmiten as súas mitocondrias á descendencia (salvo contadas excepcións).

Gran número de copias: Cada célula presenta milleiros de mitocondrias, e cada mitocondria pode ter máis dun xenoma mitocondrial. As mitocondrias ademais son capaces de dividirse por fisión ou ser eliminadas, podendo aumentar ou diminuír o número de copias de ADN mitocondrial nunha célula cun único conxunto de cromosomas nucleares.

Homoplasmia e heteroplasmia: A **homoplasmia** describe a situación na que todas as copias de ADN mitocondrial nunha célula son iguais. A miúdo o ADN mitocondrial acumula mutacións, que se transmitirán ás mitocondrias que se orixinen a partir desta. Como resultado, nunha mesma célula pódense atopar máis dun tipo de ADN mitocondrial. A **heteroplasmia** refírese a presenza de máis dunha variante de ADN mitocondrial dentro da mesma célula.

Segregación replicativa: En células heteroplásmicas durante a división celular e citocinese, as mitocondrias (e outros orgánulos celulares) non se separan de xeito tan preciso como os cromosomas nucleares. Como consecuencia a repartición de mitocondrias sucede dun xeito aleatorio, e no transcurso de varias divisións celulares algunhas das copias de ADN mitocondrial poden volverse máis abundantes ou poden ver reducido o seu número e mesmo eliminarse totalmente.

Como consecuencia destas características as condicións das células afectadas por mutacións mitocondriais poden ser moi variables en función dos eventos que regulen o número e composición de mitocondrias.

Factores que alteran o patrón de herdanza

Neste tema e no anterior describimos o patrón de herdanza esperable para distintos xenes. Mais durante a práctica clínica os patróns de herdanza poden resultar máis complicados debido a unha gran multitude de factores. Nesta sección

veremos algúns dos factores que alteran os patróns de herdanza descritos e que poden dificultar a interpretación de árbores xenealóxicas.

Penetrancia reducida. Describe os casos nos que unha persoa ten un fenotipo normal, distinto do esperado polo xenotipo que porta. No caso de herdanza dominante dará lugar a un salto aparente de xeracións (atípico deste modo de herdanza). Distintos estudos poden determinar o nivel de penetrancia para unha poboación, que permiten calcular o risco de recorrencia. Nalgúns casos dependen de factores polixénicos ou multifactoriais non ben coñecidos.

Penetrancia dependente da idade. A miúdo a enfermidade iníciase ao longo da vida do individuo. Isto determinará que unha análise temperá pode dar un falso negativo, pois non se manifesta clinicamente no momento do diagnóstico. Isto pode ter unha vantaxe evolutiva, pois reduce a selección natural fronte ao alelo causante da enfermidade, e dificulta a dedución do modo de herdanza da enfermidade. Como exemplo, moitas enfermidades dexenerativas maniféstanse en idades avanzadas.

Expresividade variable. Algunhas enfermidades poden presentarse con distintos síntomas e gravidades en individuos portadores do mesmo alelo. Deste xeito uns individuos poden presentar uns síntomas leves e mesmo non ser conscientes de ter a enfermidade (non motiva a visita médica e o seu diagnóstico), mentres que outros presentan manifestacións graves que mesmo poden causar a morte do individuo. Un exemplo é a neurofibromatose tipo I, que ten unha penetrancia completa (todos os individuos presentan síntomas), pero a manifestación clínica pode ser moi variable.

Anticipación. Algúns xenes conteñen repeticións de trinucleótidos que, se superan un determinado limiar, provocan a formación de precipitados proteicos tóxicos para as células. Unha particularidade deste fenómeno é que o número de repeticións influirá a idade de aparición e á gravidade da enfermidade. Ademais as mutacións que provocan o aumento do número de repeticións son dinámicas, tenden a aumentar as repeticións trinucleotídicas dunha xeración á seguinte, de xeito que a idade de inicio se adianta e os síntomas empeoran ao longo das xeracións.

Pleiotropía. Un mesmo xene pode expresarse en múltiples tipos celulares, e en cada tipo afectar distintos aspectos da súa bioloxía. P. ex. na fibrose quística a mutación do xene que codifica para canais transportadores de cloro vai afectar as vías respiratorias, glándulas exócrinas e o conduto deferente.

Novas mutacións. As árbores xenealóxicas permiten estudar o patrón de herdanzas, pero non son útiles para descubrir enfermidades que xorden nun individuo. As mutacións «de novo» son mutacións que non están presentes previamente na familia, senón que aparecen nun individuo debido a mutacións na liña xermlinal dos seus proxenitores ou como mutación durante as etapas iniciais de embrioxénese.

Trastornos influídos ou limitados polo sexo. Algúns caracteres autosómicos preséntanse de xeito distinto en homes e mulleres, podendo estar presente só nun dos sexos. A base destas distincións pode ser biolóxica ou mesmo cultural. P. ex. a hemocromatose hereditaria é mais frecuente en homes que en mulleres.

Epistasia (e letalidade). Refírese a aquelas condicións nas que a expresión dun xene pode estar alterada ou enmascarada por outros xenes con herdanza independente. O caso máis común é o de xenes independentes que actúan na mesma

ruta metabólica, de xeito que o produto da reacción dun enzima é o substrato para a reacción doutro enzima nesa ruta. En ocasións, un xene en homocigose pode causar a morte do individuo, polo que os patróns observados tamén poden ser distintos dos esperados para un carácter monoxenético.

Disomía. Nalgúns casos os dous alelos que presenta un individuo son herdados dun só proxenitor. Aínda que é un evento relativamente raro, os erros na meiose poden dar lugar a xeración de gametos con dous alelos distintos, que poden alterar o patrón de herdanza esperado para unha enfermidade.

Outros factores que poden dificultar a interpretación dunha árbore xenealóxica (como falsa paternidade, erros de diagnóstico de enfermidade) non serán tratados, pero convén consideralos nalgúns casos para poder facer unha interpretación correcta dunha árbore xenealóxica.

Tema 24: Herdanza polixénica e multifactorial

A maior parte dos caracteres están determinados por máis dun xene. Ata o momento centrámonos en caracteres monoxenéticos, pero a realidade é máis complexa: pode haber múltiples xenes afectando a un mesmo carácter, estes xenes vense influídos polo ambiente, e o resultado da interacción nas células dará lugar ao fenotipo observable. Neste tema trataremos o estudo dos caracteres polixénicos (máis dun xene) e multifactoriais (xenes e ambiente).

Un exemplo clásico é o da altura das persoas: ten un compoñente xenético (a altura dunha persoa está directamente relacionada coa altura dos seus proxenitores), e tamén ambiental (relacionado coa alimentación, infeccións, condicións de vida do individuo). A interacción xenes-ambiente dará lugar a un gran número de fenotipos posibles, características que se poden describir como unha distribución continua dentro dun rango. Isto contrasta cos caracteres monoxenéticos descritos nos temas anteriores que se describían como caracteres cualitativos, uns poucos fenotipos que encaixan en categorías bastante ben definidas.

Herdanza polixénica

Os caracteres polixénicos son aqueles que están afectados por varios xenes. A miúdo múltiples xenes, cada un na súa medida, actúan de xeito coordinado para dar lugar a un fenotipo. A interacción e efecto acumulativo destes xenes non encaixa cos patróns descrito nas leis de Mendel. A pesar disto convén recordar que cada un destes xenes de forma illada funcionará seguindo os mesmos principios, baseados na propia bioloxía molecular da célula.

A interacción de varios xenes de locus distintos permite obter unha distribución continua cunha forma típica, que se aproximará á campá de Gauss cantos máis xenes estean involucrados.

Caracteres multifactoriais

Os caracteres multifactoriais son aqueles nos que tanto factores ambientais como factores xenéticos teñen influencia. Case todas as enfermidades humanas teñen un certo compoñente xenético e ambiental. O compoñente xenético vese evidenciado pola maior incidencia en determinadas familias que na poboación xeral, pero o ambiente pode ser determinante para o seu desenvolvemento (p. ex. enfermidades infecciosas).

Convén recordar que os factores ambientais poden ter un papel no desenvolvemento embrionario: moitas enfermidades conxénitas (aquelas que se presentan no momento do nacemento) son enfermidades multifactoriais, aínda que a súa aparición tan temperá parecen indicar unha orixe exclusivamente xenética. Outras enfermidades que se desenvolven durante a idade adulta, pola contra, tenden a asociarse exclusivamente con factores ambientais. Porén factores xenéticos poden predispor ou desencadear a aparición de enfermidades.

Aínda que tanto caracteres polixénicos como multifactoriais adoitan dar unha distribución continua, estas poden aparecer como características discretas. Isto explícase mediante un **limiar de susceptibilidade**: por debaixo dese limiar os individuos non presentan a característica, e só cando ese limiar se ve superado esa característica se fará evidente no fenotipo. P. ex. enfermidades que se desencadean cando se acumula un certo número de alelos mutantes ou unha combinación de factores ambientais específicos.

Estudos de factores en enfermidades polixénicas e multifactoriais

A determinación da importancia relativa de factores xenéticos e ambientais é útil tanto para comprender a etioloxía da enfermidade como para orientar as estratexias preventivas ou terapéuticas. Hoxe en día pódense facer estudos en poboacións de asociación xenética (P. ex. estudos de asociación de xenoma completo, GWAS) que permiten establecer a relación entre xenes e unha determinada característica, pero tradicionalmente empregáronse métodos que permitían avaliar a interacción de xenes e ambiente.

Estudos en xemelgos

A análise das características comúns e diferenciais entre seres humanos supón unha gran dificultade, debido á dificultade de estandarizar as condicións de estudo así como limitacións éticas ao estudo en seres humanos que son doadas de comprender. Para solucionar parcialmente este problema recorreuse a estudos en xemelgos, que presentan unha serie de características que os fai especialmente útiles para estes estudos:

- Os embarazos xemelgares achegan unhas condicións ambientais moi similares a ambos os individuos durante o desenvolvemento.

- Os xemelgos poden ser monocigóticos, cando se desenvolven dous individuos a partir dun único óvulo e espermatozoide, e polo tanto estes individuos son idénticos xeneticamente; ou poden ser dicigóticos, cando proceden dunha dobre fecundación, e polo tanto teñen o mesmo parentesco que dous irmáns de embarazos separados, compartindo a metade dos xenes.

Os xemelgos serán **concordantes** se comparten a presenza (ou ausencia) dun carácter. Son **discordantes** se un presenta un carácter e o outro non. Defínese a **taxa de concordancia** como a porcentaxe ou ratio de xemelgos que son concordantes para un carácter. No caso de caracteres continuos a concordancia exprésase como un *coeficiente de correlación*. A concordancia por si mesma non nos dá moita información sobre o compoñente xenético ou ambiental dunha enfermidade: poden ter unha concordancia moi alta por compartir xenes ou por compartir ambiente. Para coñecer máis debemos ter en conta outras condicións.

A **herdabilidade** é un indicativo da importancia que ten a xenética nun carácter dentro dunha poboación. Calcúlase a partir da taxa de concordancia de xemelgos monocigóticos e dicigóticos. A herdabilidade (H) defínese como o dobre da diferenza entre as concordancias de xemelgos monocigóticos (C_{MC}) e a concordancia de xemelgos dicigóticos (C_{DC})

$$H=2x(C_{MC}-C_{DC})$$

Os caracteres que teñen un compoñente xenético importante teñen unha herdabilidade próxima a 1, canto menor sexa o valor máis compoñente ambiental terá.

Estudos de adopción

Outra forma de coñecer a importancia de xenes e ambiente é acudir a estudos de adopción.

- As persoas adoptadas comparten cos seus pais biolóxicos a metade dos xenes, pero non o ambiente.
- As persoas adoptadas comparten cos pais adoptivos o ambiente, pero non os xenes.

Para un carácter, se as persoas adoptadas se asemellan aos pais biolóxicos, este carácter terá un compoñente xenético. Se pola contra se asemellan máis aos pais adoptivos, o máis probable é que o ambiente teña un efecto sobre o fenotipo.

Risco de recorrencia en enfermidades complexas

O risco de recorrencia en enfermidades monoxenéticas dependía das posibilidades de transmitir un xene e que este se expresase. En enfermidades polixénicas e multifactoriais o cálculo faise máis complexo, aínda que hai certas aproximacións que se poden considerar para calcular o risco asociado coa herdabilidade.

O risco será maior en calquera destas circunstancias:

- cantos máis membros da familia estean afectados: isto é indicativo de máis factores de risco.
- canta maior sexa a gravidade da enfermidade noutros membros da familia: Isto é indicativo de que o limiar de susceptibilidade será superado de forma doada.
- cando o individuo afectado pertencen ao sexo que se afecta con menor frecuencia (para enfermidades influídas polo sexo): o que haxa unha persoa do sexo menos susceptible afectada indicaría que hai máis factores de risco.
- cando os individuos afectados teñan un grao de parentesco próximo.

PRINCIPIOS METODOLÓXICOS

As actividades formativas con presenza do profesorado que se desenvolverán nesta unidade didáctica son:

- Seis sesións expositivas, onde os contidos da materia son presentados polo profesorado, coa axuda de medios audiovisuais na aula, fomentando o espírito crítico e a participación activa, facilitando a adquisición das competencias.
- Unha sesión interactiva de seminario, onde os estudantes, de forma individual ou en parellas, aplican os contidos teóricos á resolución de problemas e casos clínicos presentados polo profesorado. Estas sesións tamén se fan nunha aula da Facultade, cos medios audiovisuais dispoñibles, e coa axuda dun encerado.
- Dúas sesións interactivas de laboratorio, nas que un número reducido de estudantes, de xeito individual ou divididos en grupos de traballo de dúas ou tres persoas, traballan aspectos relacionados cos contidos da unidade didáctica. Estas sesións desenvólvense nos laboratorios de bioloxía da facultade, o que facilita o uso das técnicas experimentais e de laboratorio básicas e a interacción entre os alumnos e co profesorado. Está limitado pola duración das sesións e polos recursos materiais dispoñibles para estas prácticas, que se busca que reflicten o material e técnicas habituais nun laboratorio.

ACTIVIDADES

Práctica 12- Sistema ABO. Determinación do grupo sanguíneo

Xustificación

Nesta actividade comentaranse as bases xenéticas da determinación do grupo sanguíneo, e farase unha determinación do grupo sanguíneo.

Desenvolvemento

Tras unha breve explicación por parte do profesorado, os alumnos, de xeito individual, disporán de material necesario para facer unha determinación rápida do grupo sanguíneo a partir dunha mostra do seu sangue. Tamén se lles aportará unha folla con problemas relacionados coa práctica, para avaliar os coñecementos.

Obxectivos

O alumno deberá ser capaz de interpretar os resultados da proba. Tamén debe de demostrar a comprensión do modo de herdanza dos determinantes do grupo sanguíneo, de xeito que poidan resolver satisfactoriamente os problemas presentados e explicar o razoamento e os pasos levados a cabo para a súa resolución.

Prácticas 13-14- Traballos de investigación en xenética

Xustificación

Nesta actividade traballarase a busca e presentación de información, relacionada con contidos da materia.

Desenvolvemento

Aos alumnos, divididos en grupos de 3-4 persoas, preséntaselle un tema, unha enfermidade con base xenética. A información sobre esta enfermidade está recollida en traballos científicos publicados e accesibles aos estudantes da universidade. Sobre esta información, os alumnos teñen que elaborar un breve informe, sobre as características da enfermidade, e no mesmo día presentala de forma oral ao resto dos alumnos

Obxectivos

O alumno deberá ser capaz de comunicarse de xeito oral e escritos, segundo os criterios de calidade estándar para a comunicación científica. Os alumnos deben ser capaces de interpretar a información contida nos documentos aportados, ser capaz de avaliar as discrepancias e valorando criticamente a información achegada.

Seminario 3- Problemas e casos clínicos de xenética

Xustificación

A partir dos coñecementos xerados na anterior práctica, os alumnos deben de interpretar correctamente árbores xenealóxicas e resolver problemas e cuestións baseadas nos contidos traballados nas clases expositivas.

Desenvolvemento

En grupos reducidos, tratarán de resolver problemas presentados en clase polo profesorado. Os problemas poden ter unha única solución ou poden ter unha resposta aberta. Os alumnos deberán de expoñer a súa resposta e explicar como resolveron os problemas. Pode ser que deban argumentar con outros alumnos ou co profesor se así se considera necesario.

Obxectivos

Os estudantes deben de dar as respostas con precisión. A velocidade de resolución será tida en conta, así como a capacidade de explicar a forma de resolver os casos aos seus compañeiros. A capacidade de debate será tamén considerada de xeito individual e tamén no conxunto da clase.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBERTS, Bruce, D. Bray, J. Lewis, M. Raff M, K. Roberts y J. Watson. (2016): *Biología molecular de la célula* (6ª ed.) Omega.
- BECKER, Waive, O. Kleinsmith y J. Hardin. (2006): *El mundo de la célula* (6ª ed.) Pearson Addison-Wesley.
- CALVO, Alfonso (2015): *Biología Celular Biomédica* (1ª ed.) Elsevier.
- KARP, Gerald. (2019): *Biología celular y molecular: Conceptos y experimentos* (8ª ed.) McGraw Hill.
- PANIAGUA, Ricardo (2017): *Biología celular y molecular* (4ª ed.) McGraw-Hill.



Unha colección orientada a editar materiais docentes de calidade e pensada para apoiar o traballo do profesorado e do alumnado de todas as materias e titulacións da universidade

unidadesdidácticas
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA