

# Genética III: Genética humana

## §1. Genética humana

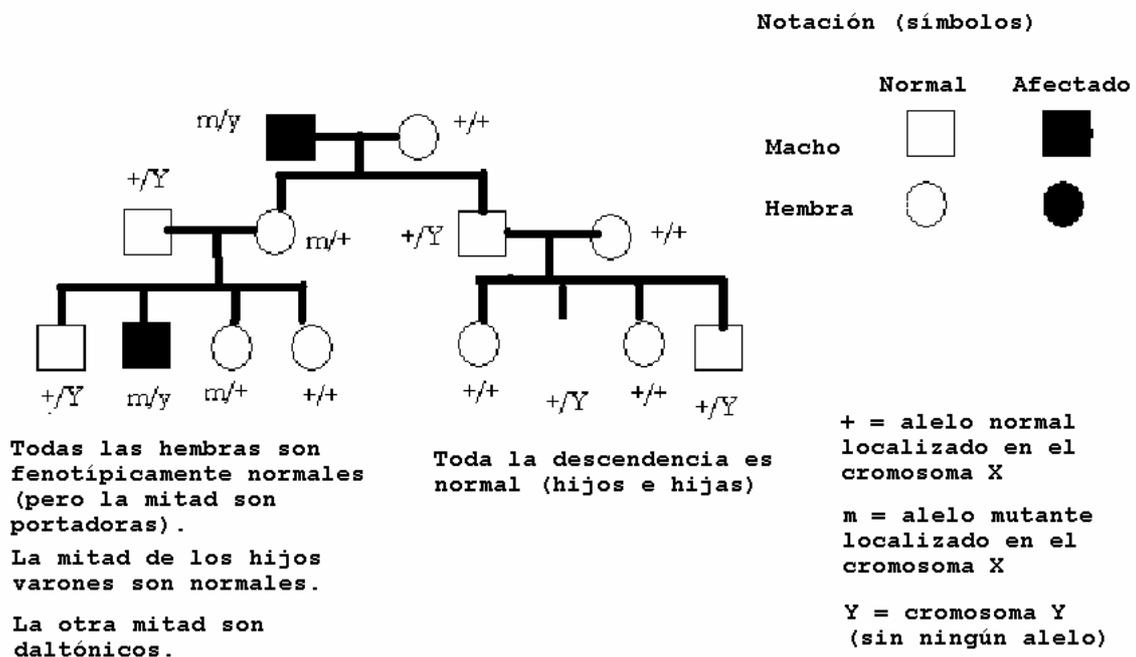
Los **pedigrís** se utilizan para mostrar la transmisión hereditaria de enfermedades humanas de base genética.

En un pedigrí, se puede trazar el patrón de herencia de un determinado rasgo genético.

### Modos de herencia de las enfermedades genéticas

1) Herencia ligada a X (ligada al sexo);(rasgo recesivo ligado a X)

a) Pedigrí:



En los rasgos ligados a X con fenotipo recesivo, las hembras son portadoras. Las mujeres portadoras tienen el alelo mutante, pero no manifiestan el rasgo.

b) Características de un rasgo heredado ligado a X:

1. Afecta predominantemente a los varones - éstos sólo necesitan una copia del alelo mutante para manifestar el rasgo.  
(El rasgo es poco frecuente en las hembras: tienen que ser m / m para manifestar el rasgo. El rasgo sí que se manifiesta si un varón afectado se une a una hembra portadora).
2. Los varones afectados (m / y) no transmiten el rasgo a los hijos varones (no transmiten el alelo mutante).
3. El rasgo "se salta" generaciones. Las hembras son portadoras que no se ven afectadas por el gen - portan el alelo mutante pero no manifiestan el rasgo; son, por lo tanto, fenotípicamente normales.
4. Las hembras portadoras pueden transmitir el rasgo (el alelo mutante) a la mitad de sus hijos y a la mitad de sus hijas.
5. Las hembras afectadas transmiten el **alelo mutante** a todos los hijos y a todas las hijas (las hijas pasan a ser portadoras).



Ejemplos de enfermedad de penetración incompleta:

Cáncer de colon: el ~80% de los individuos con genotipo m / + desarrollarán cáncer.

Diabetes tipo I (diabetes juvenil): presenta un ~30% de penetración.

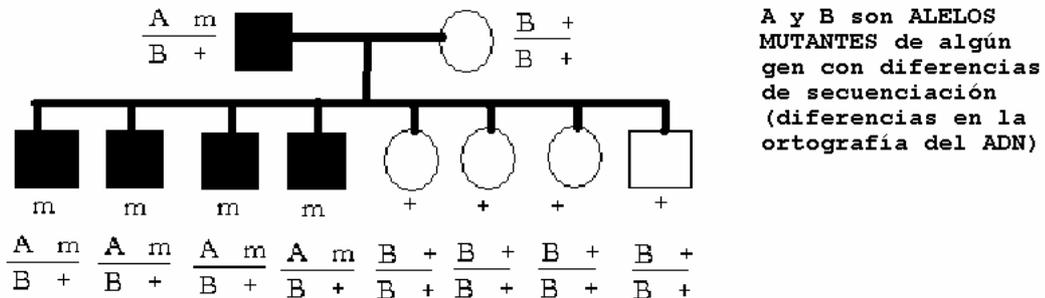
Cáncer de mama: el ~85% de los individuos con el alelo mutante desarrollan cáncer de mama.

Dos genes implicados: BRAC1, BRAC2 (del inglés "BReast CAncer"). Los genes están ubicados en el cromosoma 17.

Se hereda de modo autosómico dominante.

Se puede usar el ligamiento a otros genes para trazar y encontrar estos genes mutantes.

Ejemplo: Pedigrí que muestra la transmisión hereditaria de un gen mutante (m).



A y B son ALELOS MUTANTES de algún gen con diferencias de secuenciación (diferencias en la ortografía del ADN)

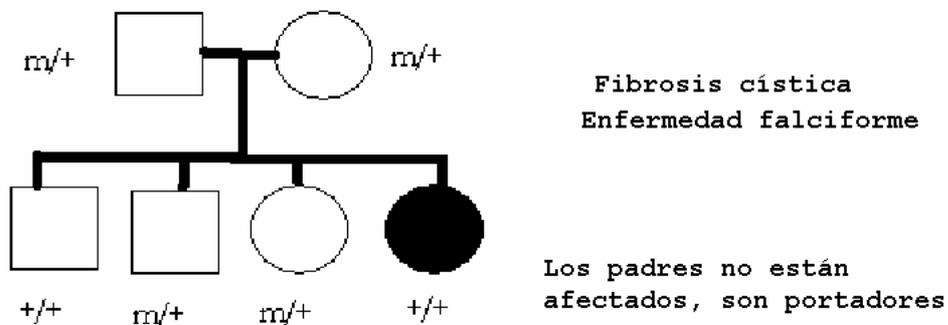
El alelo mutante A se transmite con el alelo mutante m.  
 El alelo mutante B se transmite con el alelo mutante +.

Ya que el fenotipo del alelo mutante A siempre va emparejado con el fenotipo del alelo mutante del gen de la enfermedad (m), podemos decir que A está ligado a m y que, por tanto, están próximos entre sí en el cromosoma. Del mismo modo, B debe estar ligado al alelo de tipo salvaje.

Si A se presenta con el fenotipo de tipo salvaje ó B se presenta con el fenotipo mutante (el de la enfermedad), podemos asumir que ha habido recombinación.

3) Herencia autosómica recesiva

a) Pedigrí:



Fibrosis cística  
 Enfermedad falciforme

Los padres no están afectados, son portadores

1/4 tipo salvaje, 1/2 portador, 1/4 afectado

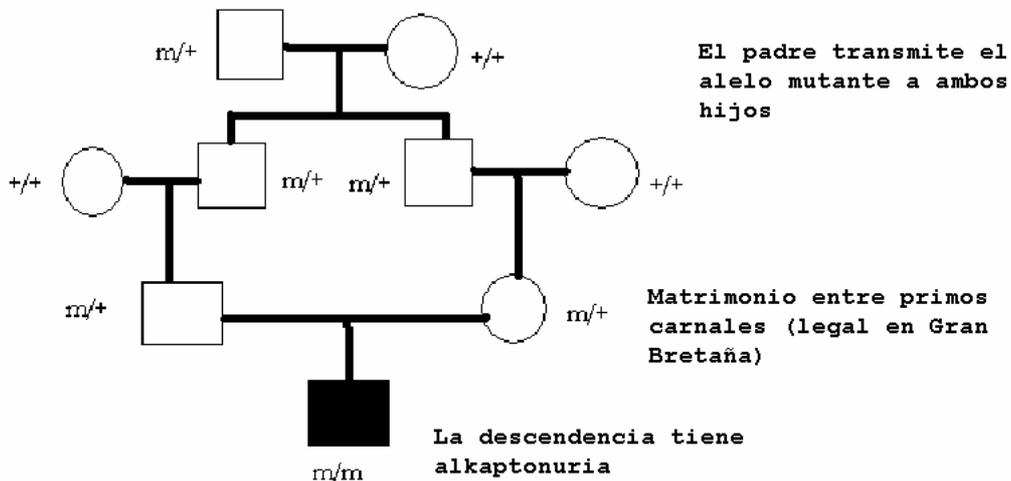
b) Características de un rasgo autosómico recesivo:

1. No está presente en todas las generaciones; en un pedigrí amplio puede haber sólo una o dos personas afectadas.
2. Progenitores no afectados: generalmente  $\frac{1}{4}$  de la descendencia afectada.
3. Normalmente, la descendencia de los afectados no está afectada (no se suele transmitir a la siguiente generación).
4. Afecta a varones y hembras por igual.

**Archibald Garrod** (médico británico, ~1900) estudió este tipo de herencia.

Garrod estudió a pacientes con la enfermedad denominada **alkaptonuria**.

- Fenotipo de la alkaptonuria: la orina del individuo se vuelve negra en contacto con el aire.
- Estudió a los pacientes con alkaptonuria y descubrió que 8 de cada 17 eran nacidos de matrimonios entre primos carnales.
- Esto llevó a Garrod a creer que la alkaptonuria era una **enfermedad genética**.



- La endogamia aumenta las posibilidades de que un alelo enfermo (m) poco frecuente en la población devenga heterigótico (m/m).

- Muchas enfermedades poco frecuentes son el resultado de la endogamia. Ej.: los casos de albinismo son debidos a matrimonios entre primos carnales.

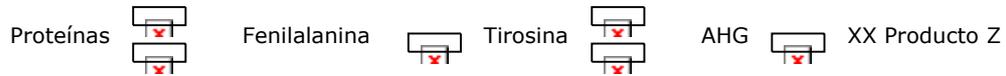
Garrod investigó por qué la orina de los enfermos de alkaptonuria se volvía negra en contacto con el aire.

- Descubrió que los pacientes con alkaptonuria segregaban grandes cantidades de **ácido homogentísico (AHG)**, que se vuelve negro en contacto con el aire.
- Hipotetizó que el AHG se producía tras la ruptura de las proteínas, especialmente con los aminoácidos fenilalanina y tirosina.
- El AHG se oxida (en contacto con el aire) y se vuelve una sustancia negra.

Garrod **puso a prueba su hipótesis** alimentando a sus pacientes con:

1. Una dieta rica en proteínas  resultado: mayores cantidades de AHG en la orina
2. Fenilalanina  resultado: mayores cantidades de AHG en la orina
3. Tirosina  resultado: mayores cantidades de AHG en la orina
4. HGA  resultado: aumento cuantitativo de AHG en la orina

Garrod propuso que, en humanos, pudiera tener lugar la ruptura o descomposición de los aminoácidos. También sugirió que la alcaptonuria (enfermedad genética) se debía a un bloqueo en la descomposición del AHG.



Garrod hipotetizó que la enfermedad podría deberse a un **defecto bioquímico**. Las cantidades de AHG aumentan porque los pacientes con alcaptonuria no tienen la enzima necesaria para romper el AHG.

Hipótesis: Enfermedad genética debida a un defecto bioquímico

Garrod se dio cuenta de que los **genes** podían codificar **enzimas**, creadoras de reacciones químicas.

Denominó a las enfermedades como la alcaptonuria "errores innatos del metabolismo".

El trabajo de Garrod constituyó la base del trabajo de Beadle y Tatum, que en 1942 desarrollaron la noción de que un gen corresponde a una enzima.