

PRINCIPIOS BÁSICOS DE GENÉTICA PARA ESTUDIOS DE BIOÉTICA

Teresa Ferrer Hurtado y Bernat Sánchez Pujol

RESUMEN: Este artículo presenta un breve resumen de los principios básicos de la genética destinado a aquellos profesionales no-científicos que están interesados en cuestiones de bioética. Empezando con el concepto de herencia, este artículo pretende iluminar las diferentes cuestiones relacionadas con los procesos genéticos celulares: la estructura molecular del ADN, la replicación del ADN, la expresión genética, el código genético y los procesos que generan variabilidad genética, como son las mutaciones y la recombinación. El objetivo de este artículo es de aclarar estos conceptos para posteriores estudios de bioética.

ABSTRACT: This article presents a short summary of the basic principles of genetics, addressed to those non-scientific professionals who are concerned about bioethical issues. Beginning with the inheritance concept, this article pretends to light several matters related with cellular genetic processes: DNA molecular structure, DNA replication, gene expression, genetic code and different processes which introduces variability, such as mutation and recombination. The prospect of this article is to make clear these concepts for a later survey on bioethics.

«Es preciso, según nuestros principios —dije—, que las relaciones de los individuos más sobresalientes de uno y otro sexo sean muy frecuentes, y las de los individuos inferiores muy raras; además, es preciso criar los hijos de los primeros y no los de los segundos, si se quiere que el rebaño sea excelente.»

(Platón, *La República*, 459a).

1. Introducción a la herencia

El control reproductivo de la población es una de las tesis fundamentales defendida aquí por Sócrates para la consecución del tan ansiado Estado ideal. Pero, ¿sostendría Platón esta tesis si no fuera consciente de que los rasgos físicos y psíquicos se transmiten, de algún modo, de una generación a otra? o lo que es lo mismo, ¿se preocuparía del control reproductivo si no fuera consciente del fenómeno de la herencia? Averiguar qué tipo de memoria es esa que determina los rasgos de los seres vivos y que puede ser transmitida de una generación a otra, ha sido uno de los interrogantes que durante mucho tiempo ha despertado la curiosidad del hombre.

Por herencia comúnmente se entiende la transmisión de rasgos físicos observables entre progenitores y descendientes. Desde sus inicios la genética se ha dedicado a la búsqueda del sustrato biológico de la herencia, es decir, determinar la naturaleza del

material hereditario, explicar cómo éste se transmite y varía de generación en generación. El material hereditario, que los genetistas denominan *genotipo*, es el que determina junto al medio los rasgos físicos de un organismo, o *fenotipo*. De este modo, las características de un organismo concreto dependen de la interacción entre genotipo y ambiente. En este sentido, los genetistas han considerado como fórmula fundamental de la genética la siguiente:

$$\text{FENOTIPO} = \text{GENOTIPO} + \text{AMBIENTE}$$

Uno de los primeros en dar explicación al fenómeno de la herencia fue Mendel, quién a mediados del siglo XIX determinó las leyes fundamentales de la herencia, al mismo tiempo que introdujo la idea de factores hereditarios, lo que hoy conocemos como genes.

En base a sus experimentos con el guisante común (*Pisum sativum*), Mendel propuso una teoría de la herencia particularizada según la cual los caracteres vienen determinados por unidades discretas que se transmiten de forma intacta a través de las diferentes generaciones, lo que actualmente conocemos como genes. La idea de la existencia de factores hereditarios particularizados se oponía a la teoría clásica de la herencia mezclada, teoría mantenida hasta ese momento según la cual las células sexuales contenían unas esencias que se mezclaban de algún modo en el proceso de generación de un nuevo individuo.

A partir de sus experimentos Mendel formuló lo que hoy conocemos como las tres leyes básicas de la herencia o leyes de Mendel,¹ que explican el modo en que tiene lugar la transmisión de material genético. En esencia, estas leyes formulan los siguientes principios:

1. Los organismos vivos cuentan con una información genética duplicada, heredada de cada uno de los progenitores. De este modo para cada rasgo fenotípico existen dos posibles alternativas, que en la actualidad reciben el nombre de *alelos*. Si ambos alelos son iguales se trata de un organismo *homocigótico*, mientras que si son diferentes hablamos de un organismo *heterocigótico*. En este último caso, se observa que si bien ambos alelos determinan diferencias fenotípicas dentro de un mismo carácter, normalmente² uno logra imponerse sobre el otro, de modo que puede diferenciarse un alelo *dominante* y otro *recesivo*.

2. Durante la reproducción cada uno de los progenitores aporta a su descendencia sólo la mitad de su material genético. Ello se debe a que cada uno de los alelos para un determinado gen se segrega en los gametos o células sexuales de forma igualitaria, es decir, se segrega un alelo para cada gameto.

¹ Las leyes de Mendel son: 1) La ley de la uniformidad, 2) La ley de la segregación igualitaria y 3) La ley de la independencia.

² Decimos «normalmente» porque en la naturaleza existen infinidad de excepciones a la relación de *dominancia-recesividad* descrita por Mendel: existe la posibilidad de la *herencia intermedia*, que supone una ‘mezcla’ de los efectos de ambos alelos, y la *codominancia*, que implica la expresión simultánea de ambos alelos. También un determinado gen puede tener más de dos alelos dentro de una población, aunque cada individuo no puede tener más de dos alelos en cada gen, fenómeno que es conocido con el nombre de *alelismo múltiple*.

3. Los distintos caracteres fenotípicos mantienen su independencia a través de generaciones sucesivas, agrupándose al azar en la descendencia.

A partir del s. XX el interés se centró en la búsqueda de la base química de los factores hereditarios. A la luz de numerosas pruebas indirectas y después de la realización de algunos experimentos cruciales se concluyó que era el ADN, y no las proteínas como se venía pensando, el portador de la información hereditaria.

2. Estructura del ADN

La genética molecular moderna fue inaugurada en 1953, por James Watson y Francis Crick, gracias al descubrimiento de la estructura en forma de doble hélice de la molécula de ADN. Este descubrimiento, con el que obtuvieron el premio Nobel, ha sido uno de los más importantes en la historia de la genética, por no decir el más importante, en tanto que abrió el camino a la comprensión de la herencia en términos moleculares.

Según el modelo propuesto por Watson y Crick, el ADN es una molécula con estructura de doble hélice formada por dos cadenas unidas a través de débiles enlaces químicos, llamados puentes de hidrógeno. Cada una de las cadenas está formada por una sucesión de *nucleótidos* unidos a través de otro tipo enlace, los llamados enlaces fosfodiéster.³ Los nucleótidos se caracterizan por compartir los siguientes componentes químicos:

— Un *grupo fosfato*⁴ que es constante en todos los nucleótidos.

— Un *azúcar*, denominado *desoxiribosa* para los nucleótidos de ADN y *ribosa* para los de ARN. De ahí, respectivamente, el nombre de ácido desoxiribonucleico y ácido ribonucleico.

— Y *bases nitrogenadas*, grupos nitrogenados mucho más variables estructuralmente que pueden contener o bien uno o dos anillos de carbono-nitrogeno. En ello estriba la diferencia entre bases *purinas*, formada por dos anillos, y las bases *pirimidinas* con un solo anillo. En el ADN las dos pirimidinas principales son la *citocina* (C) y la *timina* (T), mientras que en el ARN son la *citocina* y el *uracilo* (U). Las dos purinas principales, *adenina* (A) y *guanina* (G), se encuentra tanto en el ADN como el ARN.

³ Los *puentes de hidrógeno* son un tipo de enlace químico que consiste en la facultad de compartir un átomo de hidrógeno entre un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, o entre dos átomos de nitrógeno, opuestos uno a otro en las bases complementarias. Se trata de enlaces débiles ya que se rompen o *desnaturalizan* fácilmente mediante inducción de calor. Los *enlaces fosfodiéster* son otro tipo de enlace químico más fuerte en el que un grupo fosfato forma un puente entre grupos -OH.

⁴ Un átomo de fósforo unido a cuatro oxígenos (PO₄).

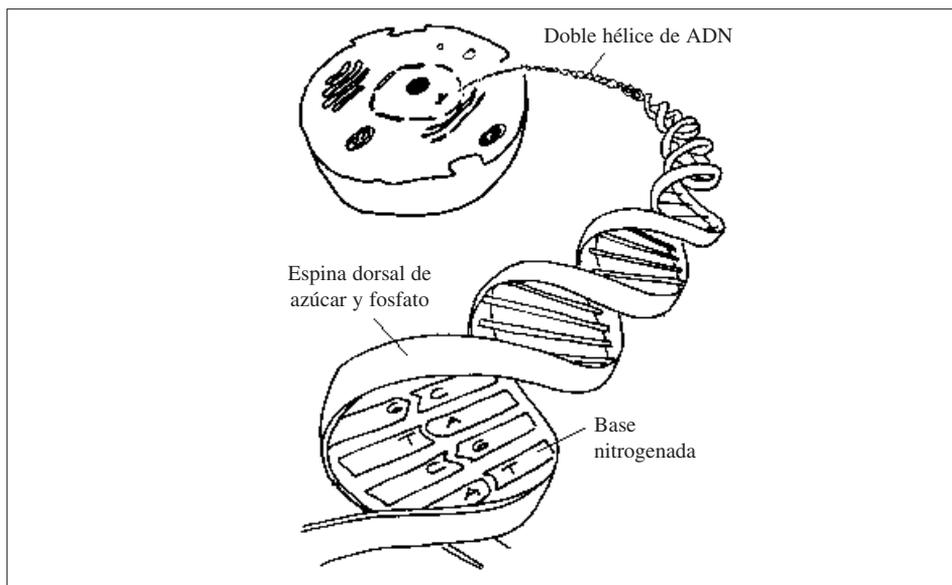


Figura 1. Estructura del ADN

Las cadenas de nucleótidos se unen a través de los enlaces débiles que se forman entre sus bases nitrogenadas. Esta posibilidad de establecer enlaces entre bases vendrá determinada estructuralmente por requerimientos espaciales y la posibilidad de establecer puentes de hidrógeno.⁵ De este modo, en la naturaleza sólo es posible encontrar determinadas combinaciones de bases que son complementarias:

- adenina con timina formando dos puentes de hidrógeno;
- y guanina con citosina formando tres puentes de hidrógeno, guanina con uracilo en el caso del ARN.

Hay por lo tanto, dos diferencias esenciales entre las moléculas de ADN y las de ARN, a saber: el tipo de azúcares y algunas bases nitrogenadas. Así mismo la mayor parte del ARN es de cadena sencilla. El ARN o bien constituye el material genético de organismos inferiores (bacterias, virus...), o bien interviene en procesos celulares de organismos superiores sumamente importantes, como la replicación y la síntesis proteica. Pero, a parte de esto, estas dos moléculas son muy similares estructuralmente hablando.

El descubrimiento de la estructura del ADN provocó gran revuelo y entusiasmo entre los genetistas y biólogos del momento ya que se abrió de repente la posibilidad de explicar los procesos vitales a otro nivel. Ello se debió fundamentalmente a dos razones:

⁵ El grosor uniforme de la doble hélice de ADN no sería posible si se uniesen dos bases purinas (ambas con dos anillos de carbono-nitrogeno) o dos bases pimidinas (las dos con un solo anillo). De modo que solo se unen bases de dos anillos con bases de un solo anillo, es decir, sólo son posibles enlaces entre bases purinas y bases pirimidinas. Igualmente, los puentes de hidrógeno son responsables químicamente del ajuste exclusivo entre determinadas bases.

1. La complementariedad de bases propuesta por el modelo de Watson y Crick sugería que la molécula podía ser de algún modo duplicada o replicada. Hasta entonces esta evidencia, crucial para poder sostener una teoría de la herencia, había permanecido oculta.

2. La estructura en forma de sucesión de nucleótidos del ADN hacía pensar que esta molécula escondía algún tipo de código genético donde quedaba cifrada la información que determinaba la secuencia de aminoácidos que forman las proteínas, los constituyentes fundamentales de la materia viva.⁶ Por tanto, la capacidad informativa del material hereditario no recaía en su complejidad estructural (el ADN es una molécula relativamente sencilla) sino en la secuencia y orden de las bases.

3. Configuración de los cromosomas

La peculiar estructura del ADN postulada por Watson y Crick, además, congeniaba con una teoría cromosómica de la herencia, es decir, con la idea de que el ADN debía estar localizado en el núcleo de las células, y más concretamente, en los cromosomas. Ya mucho antes del descubrimiento de la estructura molecular de ADN algunos investigadores habían señalado la correlación existente entre el comportamiento de los cromosomas durante los procesos de división celular y las leyes de la herencia formuladas por Mendel, un claro indicio de que el material hereditario debía estar en los cromosomas.

Estructuralmente, los cromosomas⁷ constan de una única molécula de ADN muy larga y muy enrollada. Pero ¿cómo puede llegar la estructura de doble hélice a configurar lo que conocemos como cromosomas? Detengámonos un momento a responder esta pregunta. Durante el ciclo vital de la célula es posible distinguir un breve período en el que la célula se divide y otro prolongado período en el que la célula se encuentra en «reposo», denominado *interfase*. Durante este interludio no reproductivo los cromosomas se hallan distendidos y difusos por todo el núcleo en una estructura llamada *cromatina* que generalmente no es visible. Pero para la distribución del material genético entre las células hijas durante la división celular la cromatina se condensa en estructuras más fácilmente manejables, denominadas cromosomas.

Para ello, el mecanismo utilizado por la célula consiste en enrollar la doble hélice de ADN en unas estructuras que conocemos como *nucleosomas*. Estas estructuras están formadas por el filamento de ADN asociado a un conjunto de proteínas llamadas *histonas* que son las encargadas de condensar la molécula de ADN. La suma de nucleosomas proporciona una estructura de «collar de perlas» que, tras ulteriores enrollamientos, conforma la superestructura compactada en forma de X que conocemos como cromosomas.

⁶ La importancia de las proteínas estriba en que desempeñan todo tipo de funciones en el organismo: estructurales, como en las membranas celulares; reguladoras de procesos biológicos, como las *hormonas* de naturaleza proteica; catalíticas, como los *enzimas*, que facilitan reacciones químicas; transportadoras, como la hemoglobina transportadora del oxígeno en la sangre; defensivas, como las inmunoglobulinas, etc.

⁷ Aquí sólo nos vamos a referir al cromosoma de las *células eucariotas*, células en cuyo núcleo diferenciado encontramos los cromosomas. Las *células procariotas*, en cambio, son aquellas células que no tienen núcleo diferenciado donde encerrar su material genético.

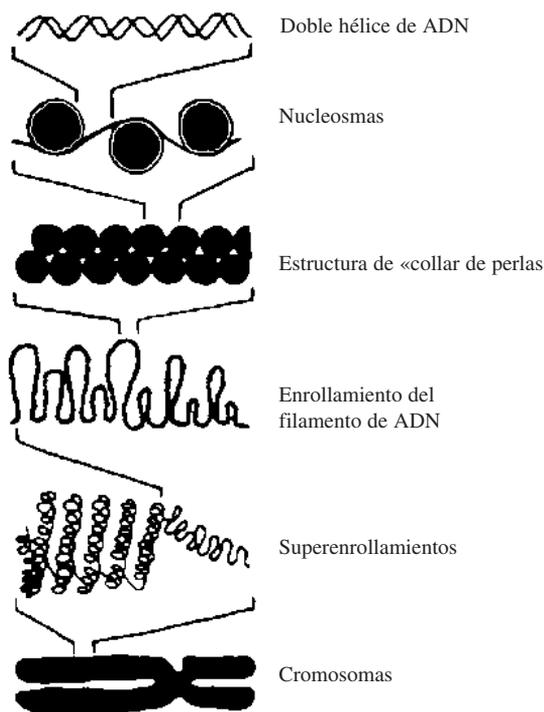


Figura 2. Condensación de la molécula de ADN

Aunque generalmente los cromosomas no son visibles al ojo humano, la citología⁸ y la histología⁹ disponen de diversas técnicas que nos permiten observarlos con mayor facilidad y así poder estudiar su estructura y su tipología. Con respecto a la estructura del cromosoma es posible diferenciar el *centrómero* (la zona más estrecha del cromosoma) y los *telómeros* (los brazos del cromosoma). Los cromosomas se pueden clasificar de acuerdo a la localización del centrómero o a la longitud de los brazos cromosómicos. Además, mediante técnicas histológicas de tinción es posible identificar los diferentes cromosomas de un organismo. Estas técnicas revelan patrones de bandas (regiones teñidas debilmente o intensamente) específicos para cada cromosoma. De este modo, se ha podido determinar el número y estructura de los cromosomas que componen el *cariotipo*¹⁰ humano.

En el ser humano cada *célula somática*, o corporal, posee dos juegos completos de 23 cromosomas, lo que suma un total de 46 cromosomas. Estas células son *células diploides*, es decir, poseen información genética por duplicado para cada carácter

⁸ Rama de la biología que estudia la estructura y función de la células.

⁹ Rama de la biología que estudia la composición y estructura microscópica de los tejidos vitales.

¹⁰ Un cariotipo es la serie completa de los cromosomas de una célula o de un organismo, visibles a través del microscopio durante la división celular.

fenotípico, un juego cromosómico proveniente del esperma paterno y el otro del óvulo materno. En estas células los cromosomas se emparejan con su homólogo formando parejas de cromosomas idénticos en tamaño, forma y función. Los espermatozoides y los óvulos, las denominadas células sexuales o *gametos*, son *células haploides*,¹¹ ya que sólo contienen un único juego de 23 cromosomas. Cuando las células haploides reproductivas se combinan durante la reproducción sexual dan lugar a una célula diploide que contiene dos juegos completos de 23 cromosomas.

4. Transmisión del material genético

Una vez que vista la estructura de la molécula de ADN y la configuración cromosómica pasaremos a explicar el significado de la teoría cromosómica de la herencia. El material genético pasa de una célula a otra o de una generación a otra en forma de estructuras celulares específicas, los cromosomas. Una de las principales pruebas que sustentan esta teoría de la herencia proviene del comportamiento de los cromosomas durante la división celular. Las observaciones de este fenómeno llevaron al descubrimiento de dos tipos de división celular, denominados *mitosis* y *meiosis*. Ambos procesos necesitan un período previo de replicación del material genético.

4.1. Replicación del ADN

Como hemos visto, a lo largo del ciclo vital de una célula se distinguen dos períodos bien diferenciados: un prolongado período en el que la célula permanece en reposo, denominado interfase; y un breve estadio en el que las células se dividen obteniendo múltiples copias, el denominado período de división celular. El proceso de replicación del material genético tiene lugar precisamente en el período de interfase, momento en el que la doble hélice de ADN se encuentra desenrollada en forma de cromátida.

La estructura de doble hélice del ADN, así como las reglas de emparejamiento de las bases nitrogenadas son las que determinan el modo en que se da el proceso de replicación. Para empezar, durante la replicación los dos filamentos de ADN se separan, sirviendo cada uno de ellos de cadena molde a partir de la cual se sintetiza una nueva cadena complementaria. En este proceso entran en juego un conjunto de enzimas,¹² denominadas enzimas *helicadas*, que se encargan de desenrollar la estructura de la doble hélice.¹³

A partir de estos dos filamentos, la síntesis de dos nuevas cadenas de ADN la lleva a cabo otro grupo de enzimas, las *ADN polimerasas*. Estas enzimas se desplazan a lo largo

¹¹ Las células sexuales no son la única excepción al fenómeno de la diploidía, a saber: las células musculares contienen múltiples copias de ciertos cromosomas, y las células sanguíneas pierden sus cromosomas durante el proceso de maduración.

¹² Las enzimas son proteínas o cadenas de ARN encargadas de facilitar o poner en marcha una reacción química específica. Prácticamente todas las reacciones químicas pierden sus cromosomas durante el proceso de maduración.

¹³ Durante el desenrollamiento se inducen, en el resto de la molécula, superenrollamientos que son compensados por otro grupo de enzimas *girasas*, que se encargan de desenrollar la molécula en dirección opuesta.

de la cadena molde identificando cada una de las bases nitrogenadas, e incorporando, al mismo tiempo, en la nueva cadena nucleótidos complementarios a éstas. De este modo, en base a las leyes de emparejamiento de bases nitrogenadas se van incorporando nuevos nucleótidos que configuran una cadena complementaria.¹⁴ La cadena molde y la nueva cadena quedan unidas a través de los débiles enlaces por puentes de hidrógeno que se forman entre las bases nitrogenadas. De este modo, el producto de este proceso de replicación es el de dos dobles hélices de ADN iguales a la original, que se segregarán durante el proceso de división celular, que explicamos a continuación.

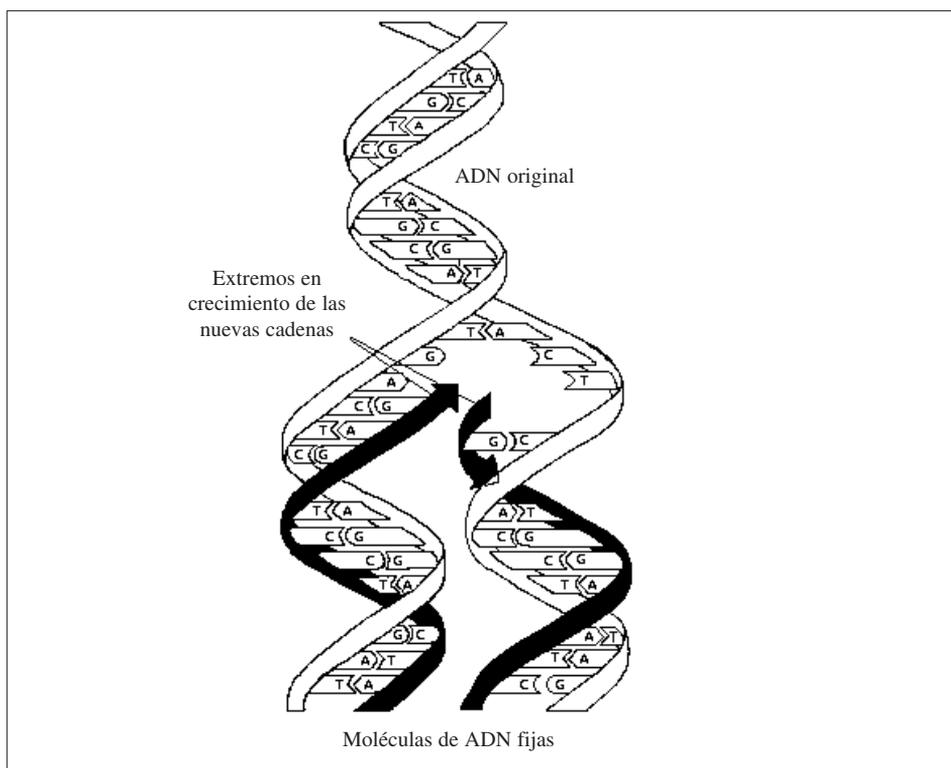


Figura 3. Replicación del ADN

4.2. La mitosis

El significado de la replicación del material genético es el de duplicar la información para que cuando se produzca la división celular se obtengan dos células hijas con la misma cantidad de material genético. Ésto es exactamente lo que ocurre en el caso de la mitosis, proceso de división nuclear asociado a las células somáticas, con el que se

¹⁴ El proceso de aplicación es altamente fiable debido, por una parte, a la complementariedad de bases, y por otra, a que las enzimas ADN polimerasas III tienen la capacidad de corregir los emparejamientos erróneos (la llamada *actividad exonucleasa* de la enzima polimerasa).

obtienen dos células hijas exactamente iguales. De este modo, una célula diploide humana con 46 cromosomas puede dividirse en dos células hijas iguales con 46 cromosomas cada una. A través de la mitosis se genera un gran número de células a partir de una célula progenitora, de hecho todas las células del organismo provienen de una sola célula: el óvulo fecundado que se ha dividido por mitosis.

La hipótesis más verosímil que intenta explicar por qué la célula entra en un estadio de división mitótica se basa en los problemas asociados al crecimiento celular. El incremento del volumen de la célula durante su crecimiento es mucho mayor que el aumento de la superficie de la membrana que la envuelve, por lo que todos los procesos de intercambio, como la eliminación de residuos, se ven desbordados. Esta situación resulta muy peligrosa para la célula, en la medida en que el volumen de residuos generado por el metabolismo celular no puede ser abordado por la capacidad excretora de la superficie celular. Si la célula no entra en un proceso de división celular puede incluso morir envenenada. Este desencadenante de la mitosis pone en marcha un proceso de cuatro etapas: *profase*, *metafase*, *anafase* y *telofase*.

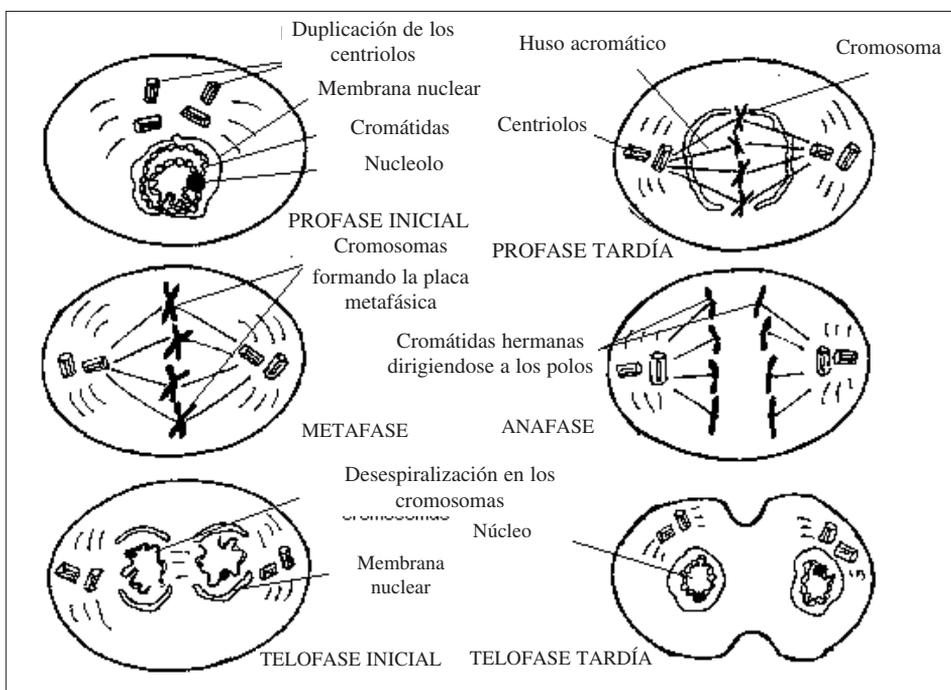


Figura 4. Estadios de la mitosis en una célula somática: Profase, Metafase, Anafase y Telifase.

En el primer estadio, denominado *profase*, se produce la condensación del material genético configurando los cromosomas, entrando en juego, como vimos, las proteínas histonas. Los cromosomas adoptan una apariencia de doble filamento, formado cada uno de ellos por dos bastoncillos denominados *cromátidas* unidos en el centrómero, y adoptando la estructura en X. Las cromátidas hermanas, fruto de la replicación del ADN, se mantienen, a su vez, unidas gracias al centrómero. Por otra parte, poco a poco,

comienza la transformación del interior de la célula. En primer lugar, la membrana nuclear, que envuelve a los cromosomas, comienza a disolverse, de manera que el líquido nuclear y el citoplasmático se mezclan. Los *nucleolos* (estructuras intranucleares grandes y esféricas) desaparecen, y los *centriolos* (órganulos cilíndricos duplicados) se dirigen a los polos de la célula.

Durante la *metafase*, los centriolos tejen un puente sedoso de fibras entre los dos polos de la célula denominado *huso acromático*, que tiene la forma de dos conos geométricos unidos por sus bases. Los cromosomas se unen al huso a través de sus centrómeros, y quedan distribuidos en el centro de la célula de forma lineal formando lo que se conoce como *placa metafásica*. El huso acromático tira de los cromosomas hacia los polos de la célula simultáneamente, hasta que en el estadio de *anafase* esta tensión provoca la ruptura de la unión entre la dos cromátidas hermanas. De este modo, se separan y se dirigen, a través del huso, a los polos celulares. Finalmente, a lo largo de la *telofase*, cuando los dos conjuntos de cromosomas han completado sus respectivas trayectorias hacia cada uno de los polos, las células hijas recuperan una situación de normalidad. Se forma la membrana nuclear en ambas células, los cromosomas se desenrollan y reaparecen los nucleolos, lo que significa la regeneración del núcleo. El huso se dispersa y los centriolos se duplican para que cada célula hija contenga las dos parejas necesarias en su propia división. Finalmente la membrana celular se comprime en la región ecuatorial y las dos células hijas se separan definitivamente. Cada una es idéntica a la célula original y lo que hasta ahora denominamos cromátidas se transforma en cromosomas.

4.3. La meiosis

A diferencia de la mitosis, asociada al crecimiento celular del organismo y a la reproducción asexual, la meiosis es el proceso de división de los gametos, relacionado con la reproducción sexual. Lo característico de la reproducción sexual es que, por una parte, son necesarios dos progenitores y que, por otra, proporciona diferencias notables a la descendencia. Esto deriva directamente de la naturaleza misma del proceso de división celular que denominamos meiosis, ya que esta se encarga:

- de proporcionar células reproductoras o *gametos*, dotadas únicamente con la mitad del material genético;
- y de generar variabilidad a través de la *recombinación*, es decir, a través del intercambio de información entre cromosomas.

En primer lugar ¿qué importancia tiene que los gametos cuenten sólo con la mitad del material genético? La respuesta es sencilla, como hemos señalado, la mayor parte de las células de los organismos diploides contienen dos juegos completos de cromosomas, es decir, dos genomas completos. Si ambos progenitores pasaran sus genomas a la descendencia, ésta tendría cuatro genomas. De este modo, en cada generación se doblaría la cantidad de información genética, una situación que resultaría inviable. La reducción que se lleva a cabo durante la meiosis, permite así que la fusión de dos gametos forme un *cigoto*¹⁵ diploide, con un juego de material genético de cada progenitor, que se desarrollará dando lugar a un nuevo individuo.

¹⁵ Célula producida por la fecundación de dos gametos (por ejemplo de un óvulo y un espermatozoide) en la reproducción sexual.

Por otra parte, en el proceso de división celular que da lugar a los gametos se produce la segregación aleatoria de cada uno de los juegos de cromosomas de la célula diploide dando lugar a dos células haploides. Esta distribución de los cromosomas, junto a la *recombinación*, hace que la descendencia sea genéticamente única. Cuando hablamos de recombinación nos referimos al intercambio de material genético (genes o bases nitrogenadas) entre cromosomas homólogos en los organismos diploides.

Esencialmente, el mecanismo de la meiosis consiste en dos mitosis consecutivas con una sola duplicación del material genético, por lo que es posible distinguir profase I y II, anafase I y II, etc. Es concretamente en la profase I donde se produce la recombinación del material genético. Recordemos que durante este estadio el material genético, después de haberse replicado, se condensa adoptando la forma de cromosomas. Los cromosomas homólogos y sus correspondientes cromosomas hermanos, fruto de la replicación, se unen para formar una estructura que los genetistas denominan *tétrada*. Es esta estructura la que posibilita el *entrecruzamiento*, es decir el intercambio de material genético, entre las *cromátidas homólogas*. Una cromátida es cada una de las dos cadenas paralelas de ADN, unidas por el centrómero, que resultan de la duplicación de un cromosoma. Una vez que se ha completado el intercambio de material genético, las cromátidas homólogas se separan definitivamente, segregándose en la descendencia únicamente junto a su réplica. De este modo, cada una de los cromosomas incorpora información 'nueva', que supone una recombinación del material existente.

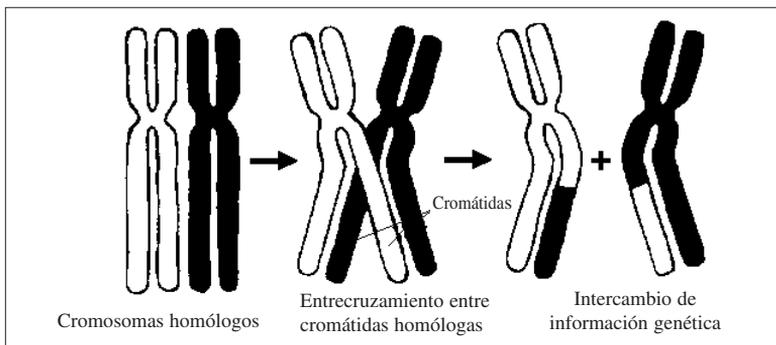


Figura 5. Entrecruzamiento entre cromosomas homólogos

El producto de esta primera mitosis es el de dos células hijas que no son genéticamente equivalentes, pero que contienen la misma cantidad de material genético. No son equivalentes en tanto que las cromátidas homólogas se separan en la descendencia (sólo se transmiten juntas las cromátidas hermanas), por lo que esta primera mitosis recibe el nombre de *mitosis reduccional*. Entre la primera y la segunda mitosis, por otra parte, no se produce la replicación del material genético, de manera que el material existente, es decir las cromátidas hermanas se disgregan en la descendencia, dando lugar a dos células hijas haploides. Sólo así se explica que el resultado de la meiosis sea el de cuatro células hijas haploides.

A parte de la reducción de la cantidad de material genético en la descendencia, la importancia de la meiosis radica en que en ella se produce la recombinación. Ésta proporciona variabilidad genética, si bien no es posible decir que aporta información

genética estrictamente nueva, al menos introduce nuevas combinaciones de los genes ya existentes. Esta variabilidad, junto a la mutación, es la que posibilita la evolución de las especies, bajo la presión de la selección natural. Sin embargo, la importancia de la recombinación va mucho más allá. Los genetistas han observado que la probabilidad de que dos genes se separen por un proceso de recombinación es directamente proporcional a la distancia que los separa. Es decir, cuanto más alejados están dos genes, mayor es la probabilidad de que se produzca recombinación. Esta propiedad ha sido explotada por los genetistas a la hora de elaborar mapas genéticos, en los que la posición relativa de los genes, queda determinada respecto a otros genes o respecto al centrómero.

4.4. La meiosis femenina y masculina

Veamos este proceso de división celular en el caso del ser humano. En la mujer, el proceso de división meiótica, denominado *ovogénesis*, que da lugar a los óvulos (gametos femeninos) comienza al quinto mes de vida, cuando la futura mujer aún se encuentra en el interior del útero materno. El producto de esta división es el conjunto completo de *ovocitos*¹⁶ que tiene la mujer a lo largo de su vida. Estos ovocitos permanecen en un estado de latencia hasta la pubertad, a partir de la cual, periódicamente maduran dando lugar a los óvulos. En cada ciclo menstrual, un ovocito sufrirá las restantes divisiones meióticas, hasta que la mujer alcance lo que conocemos como menopausia.

Curiosamente, en la mujer, de las cuatro células hijas fruto de la meiosis sólo una formará un óvulo haploide apto para la fecundación, las tres células restantes, llamadas *cuerpos polares*, mueren y desaparecen.

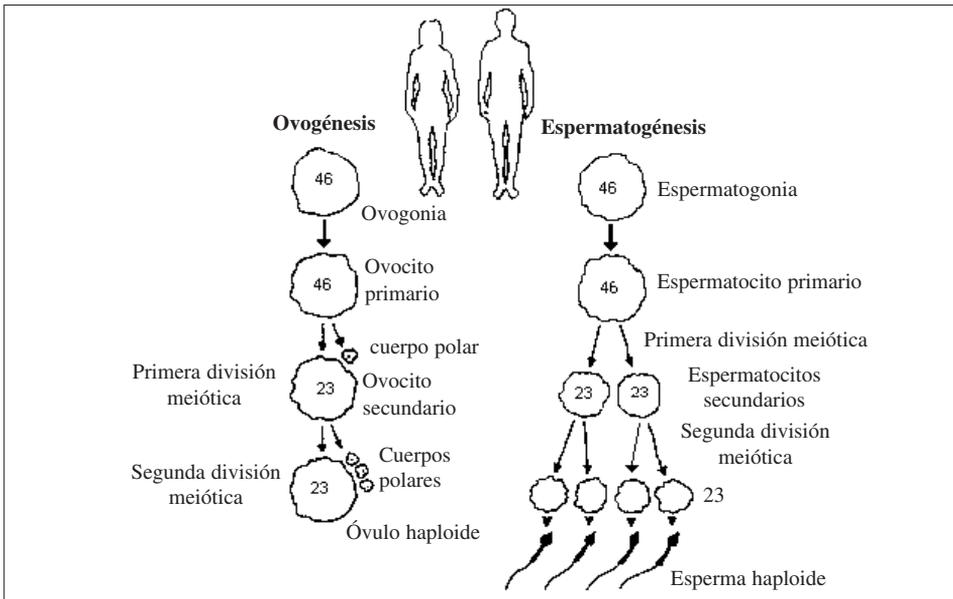


Figura 6. *Ovogénesis y espermatogénesis.*

¹⁶ Un ovocito es una célula diploide que experimenta la meiosis y forma un óvulo haploide.

Por otra parte, la división meiótica masculina, o *espermatogénesis*, no comienza en el embrión sino durante la pubertad, y se da de forma ininterrumpida a lo largo de toda la vida adulta del varón. Además, las cuatro células germinales masculinas, producto de la meiosis, consiguen sobrevivir formando espermatozoides haploides. Esto hace que la meiosis masculina sea mucho más pródiga que la femenina, llegando a fabricar diariamente hasta unos 50 millones de espermatozoides.

El gameto masculino es, además, el que aporta el gen que determina el sexo de la descendencia. Como es bien sabido, la combinación XX es propia de la mujer, y la XY del hombre. De modo que el gameto masculino puede aportar el cromosoma X o Y, mientras que el gameto femenino sólo puede aportar el cromosoma X. Pero esto, que a nivel popular se concibe como la potencialidad que tiene el varón de determinar el sexo, esconde el hecho de que el cromosoma Y es mucho más pequeño que el X. Y esto provoca que el hombre se encuentre en situación de homocigosis respecto a muchos de sus caracteres, es decir que sólo cuente con uno de los dos posibles alelos. Esta homocigosis provoca que determinadas enfermedades se manifiesten, aunque se deban a alelos recesivos. En este sentido hablamos de enfermedades asociadas al sexo masculino, como son la hemofilia y el daltonismo.¹⁷

5. Expresión del material genético

Hasta ahora hemos estudiado una de las características que hacen que la molécula de ADN sea tan importante, a saber: que es heredable. No obstante, la heredabilidad por sí misma no tendría mayor relevancia si esta molécula no escondiese cifrada la información respecto a lo que es un ser vivo. Obviamente, la importancia del genotipo estriba en que, en interacción con el ambiente, determina el fenotipo. Pero, ¿cómo es posible que semejante secuencia de bases nitrogenadas se convierta en mensajes significativos para la vida de un organismo? La respuesta a esta pregunta la encontramos en la naturaleza química del gen. Un gen puede definirse como un fragmento de la doble hélice de ADN que codifica información genética a partir de la cual sintetizar una cadena de aminoácidos.¹⁸ Éstas cadenas de aminoácidos son los componentes esenciales de las proteínas. Es la condensación de una o varias cadenas de aminoácidos la que configura la estructura tridimensional característica de cada una de las proteínas. Las proteínas son, en última instancia, las que intervienen en la determinación del fenotipo.

Este flujo genético de la información que aquí hemos simplificado en extremo es lo que los genetistas denominan *expresión del material genético* o *expresión de los genes*. La complejidad de este proceso de decodificación es notable, en el intervienen diferentes enzimas y diferentes tipos de ARN, y requiere que se den los siguientes pasos:

1. *Transcripción*: a partir de una de las cadenas de ADN se sintetiza una molécula de *ARN mensajero*, que puede salir del núcleo. De este modo, la información genética se traslada al citoplasma.

¹⁷ La hemofilia es una patología caracterizada por la no coagulación de la sangre; mientras que el daltonismo supone la incapacidad de distinguir el color verde del rojo.

¹⁸ También llamada cadena polipeptídica o polipéptido en tanto que los aminoácidos están unidos a través de enlaces peptídicos.

2. *Traducción*: este ARN mensajero dirige la formación de polipéptidos gracias a la actividad del ARN *ribosómico* y del ARN de *transferencia*.

Así mismo, cabe señalar que la célula no está constantemente transcribiendo y traduciendo todos sus genes, ni tampoco lleva a cabo tales procesos de forma aleatoria. Existe un conjunto de enzimas especializadas que intervienen en la regulación de la expresión génica. Estas enzimas activan o bloquean, ante la presencia de determinados compuestos, la expresión de los genes, teniendo en cuenta las necesidades de la célula en cada momento. Estos sistemas de regulación se conocen como *sistemas operon*.

5.1. La transcripción

La transcripción es un proceso esencialmente similar a la replicación del ADN, a saber: da comienzo cuando la enzima *ARN polimerasa* irrumpe en la molécula. Esta enzima está preparada para reconocer una secuencia particular de bases, denominada *región promotora*, que indica el comienzo del mensaje codificado por el gen. Así mismo, esta enzima es la encargada de ir separando las dos cadenas de ADN. Una de ellas servirá como cadena molde a partir de la cual la enzima ARN polimerasa, siguiendo las reglas de emparejamiento de bases nitrogenadas, sintetizará la cadena de ARN mensajero. Nucleótido a nucleótido esta cadena se irá sintetizando hasta que la enzima llega a la una región que codifica el final del gen, denominada *región terminal*.

La molécula de ADN, por lo tanto, no sólo codifica genes sino también largas secuencias de bases que cifran el inicio y el fin de la transcripción de un gen. Pero la cuestión es aún más compleja, los genetistas han encontrado en el ADN largas regiones irrelevantes para la síntesis proteica. Estas regiones, denominadas *intrones* o más comúnmente ADN basura, quedan cifradas en la molécula de ARN mensajero. Antes de que este ARN pase al citoplasma a través de la membrana nuclear, estas regiones son eliminadas a través de un proceso de maduración.

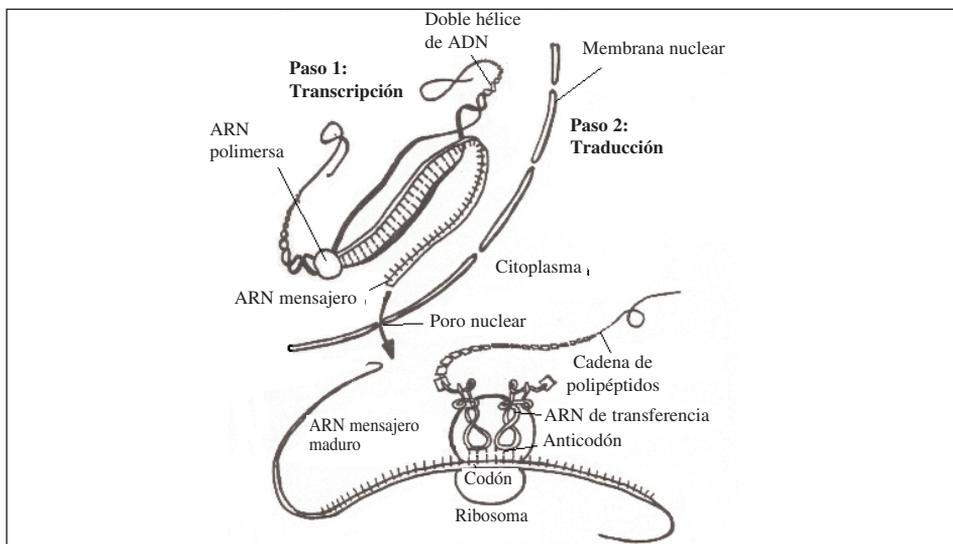


Figura 7. Expresión del material genético: traducción y transcripción

5.2. La traducción

Una vez que al ARN mensajero maduro ha salido del núcleo comienza el proceso de traducción en el citoplasma celular. En este proceso intervienen otros dos tipos de moléculas de ARN fundamentales, el ARN ribosómico y el ARN de transferencia, que también son sintetizadas a través de un proceso de transcripción. Por una parte, el ARN ribosómico se une a un conjunto de proteínas, formando los *ribosomas*, orgánulos celulares que funcionan como fábricas de polipéptidos. Por otra, el ARN de transferencia es el encargado de transportar hasta los ribosomas los aminoácidos que finalmente constituirán la cadena polipeptídica.

La traducción comienza cuando un ribosoma reconoce una molécula de ARN mensajero. A partir de aquí, deja que un extremo del ARN mensajero pase a través de él. Como si de una rueda dentada se tratase, el ribosoma va leyendo el mensaje cifrado en la molécula de ARN mensajero y decodificándolo en forma de cadena polipeptídica. La lectura, no obstante, se lleva a cabo de una forma muy especial, a saber: las bases nitrogenadas del ARN mensajero se leen de tres en tres, es decir en forma de tripletes. De este modo, cada tres bases, lo que los genetistas denominan *codón*, codifican un aminoácido específico. Aquí entra en juego el ARN de transferencia, unas moléculas muy pequeñas en forma de trébol, que se encargan de transportar los aminoácidos hasta el ribosoma para que pueda sintetizarse la cadena polipeptídica. La correspondencia existente entre codón y aminoácido, o más bien entre codón y ARN de transferencia depende de lo que los genetistas denominan *anticodón*. Un anticodón no es más que una secuencia de tres bases que el ARN de transferencia porta, y sirve para traducir el lenguaje de las bases nitrogenadas al lenguaje de los aminoácidos. Si existe una complementariedad de bases entre el codón y el anticodón, siguiendo las reglas de emparejamiento ya mencionadas, el ARN de transferencia aterrizará sobre el ARN mensajero en el ribosoma, y descargará en la cadena polipeptídica el aminoácido que porta en uno de sus brazos. De este modo, codón a codón, el ARN mensajero se va desplazando a lo largo del ribosoma al mismo tiempo que gracias a las moléculas de ARN de transferencia y las reglas de complementariedad se van incorporando nuevos aminoácidos a la cadena polipeptídica.

El proceso de traducción termina cuando el ribosoma encuentra un codón especial de terminación en la molécula de ARN mensajero. Es entonces cuando el ribosoma deja libre a la cadena de aminoácidos para que se enrolle en su configuración tridimensional característica, sólo o en combinación con otras cadenas polipeptídicas, para formar una molécula proteínica más larga y elaborada.

5.3. Las proteínas

Las proteínas son largas cadenas formadas por distintas combinaciones de 20 pequeñas moléculas denominadas aminoácidos. Estas cadenas, también denominadas cadenas polipeptídicas se pliegan, adoptando una estructura tridimensional que las hace específicas. Las proteínas son los determinantes principales de las características de un organismo, a saber: proporcionan la maquinaria enzimática para la síntesis del ADN y del ARN, y para las actividades sintéticas y energéticas de todas las células; proporcionan además los elementos reguladores que coordinan estas actividades, incluso su propia síntesis; aportan muchos de los elementos estructurales que determinan la forma y la movilidad de las células y de los organismos. En resumidas cuentas, los organismos son lo que son en función a la gama de proteínas que fabrican.

Como ya hemos señalado, es la estructura tridimensional de la cadena de aminoácidos la que hace que una proteína sea específica. En esta estructura es posible distinguir esencialmente cuatro niveles:

1. La secuencia lineal de aminoácidos constituye lo que conocemos como estructura primaria de la proteína.

2. La estructura secundaria aparece a partir de las interrelaciones que se establecen entre los aminoácidos que están próximos en la secuencia lineal, esta estructura puede adoptar diversas formas como la configuración repetitiva regular de la hélice y de la hoja plegada.

3. La arquitectura tridimensional propia de las proteínas es la denominada estructura terciaria. Es esta estructura la que confiere a la proteína su especificidad, y la que determina su función.

4. Muchas proteínas tienen una estructura cuaternaria, formada a partir de la asociación de dos o más cadenas polipeptídicas.

En la actualidad sabemos que el cambio de un sólo aminoácido es suficiente para alterar la función de una proteína, en la medida en que dicha alteración supone una organización estructural anómala. Este es el caso de la anemia falciforme causada por la hemoglobina falciforme (HbS), que sólo difiere en un aminoácido¹⁹ con respecto a la hemoglobina normal (HbA). Así, un único aminoácido provoca cambios morfológicos muy importantes en los glóbulos rojos, a saber: en un individuo normal los glóbulos rojos son globulares mientras que en un individuo con anemia falciforme tienen forma de hoz. En muchos casos, la sustitución de un solo aminoácido por otro en una enzima o proteína estructural puede tener poco impacto (o quizá, incluso ninguno) sobre sus funciones celulares. Pero, en la hemoglobina, la conexión entre su estructura y su función de transporte de oxígeno es tan íntima que, incluso, este cambio en un aminoácido puede acarrear consecuencias catastróficas. Los individuos afectados por esta alteración pueden presentar diversas anomalías, muchas de las cuales dan lugar a enfermedades graves, e incluso pueden provocar la muerte.

5.4. El código genético

El hecho de que las proteínas sean, en última instancia, cadenas lineales compuestas por pequeños elementos, los aminoácidos, evidencia la correspondencia estructural existente entre la molécula de ADN y las proteínas. Resulta, entonces, interesante ver cómo se lleva a cabo la traducción del código de bases nitrogenadas al de aminoácidos. Como vimos cuando estudiamos la traducción en los ribosomas, la información genética está codificada en base a ciertas <<palabras>>, compuestas por tres letras o bases nitrogenadas. Teniendo en cuenta que el alfabeto está compuesto por cuatro letras (adenina, guanina, citosina y timina) la combinación en forma de tripletes da un total de 4^3 ó 64 posibles palabras. Sólo de este modo es posible codificar los 20 tipos de aminoácidos existentes. Algunos de estos tripletes codifican el inicio y el fin de la traducción del ARN en un polipéptido, sin embargo, aún así el código genético es

¹⁹ Concretamente el aminoácido de la posición 6 es un ácido glutámico en la hemoglobina normal y una valina en la hemoglobina falciforme.

redundante. En la mayor parte de casos, varios tripletes pueden codificar un mismo aminoácido. Esta ambigüedad o redundancia del código genético es importante en el sentido que, un error en una simple base nitrogenada puede no alterar la secuencia de aminoácidos.

Tabla 1. El código genético. Emparejamiento de los codones de ARN mensajero con aminoácidos.

		Segunda letra									
		U		C		A		G			
Primera letra	U	UUU	Phe	UUU	Ser	UAC	Tyr	UGU	Cys	U	Tercera letra
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C	
		CUC	Leu	UCA	Ser	UAA	Parada	UGA	Parada	A	
		CUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Parada	UGG	Trp	C	
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C	
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A	
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G	
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C	
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A	
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G	
	G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C	
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A	
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G	

Otra característica fundamental del código genético es que no es solapante, es decir, la lectura de bases siempre se da de tres en tres siguiendo un orden. De este modo no es posible que dos codones diferentes compartan la misma base. Otra característica del código genético es que este es universal, es decir es el mismo en las diferentes especies. Así un triplete determinado, como por ejemplo el codón UUA corresponde al aminoácido de la leucina tanto si la lectura se produce en el ser humano, en una mosca o en una bacteria.

6. Procesos que generan variabilidad

Una vez que hemos estudiado los procesos de transmisión y expresión del material genético, pasaremos por último a analizar cómo aparece la variación genética y qué importancia tiene. Empezando por la segunda cuestión, la importancia de la variación genética estriba en que es el combustible de la selección natural. De hecho, sin diferencias heredables entre los organismos de una población, no habría ningún carácter que seleccionar y el proceso de evolución llegaría a un punto de completo colapso.

Por otra parte, y respondiendo a la primera cuestión que planteamos, encontramos que la naturaleza tiene dos medios fundamentales a través de los cuales introducir la variación genética: la recombinación y la mutación.

Con respecto a la recombinación cabe recordar que si bien es un mecanismo capaz de introducir cambios genéticos que provocan diferencias fenotípicas, no es un proceso que introduzca variación génica propiamente dicha. Es decir, la recombinación meiótica no puede generar material genético esencialmente nuevo, sino más bien nuevas combinaciones alélicas del material ya existente. La mutación, en cambio, sí es un proceso que genera variación génica.

6.1. La mutación

El concepto de mutación puede definirse como el proceso por el cual un gen (o un cromosoma) sufre un cambio en su estructura, o también como el resultado final de este proceso. Otra posible definición es la de cambio en el material genético drástico, estable y hereditario que tiene lugar en el genoma de un organismo. En la primera definición se hace hincapié en el hecho de que la mutación es un cambio estructural en el material genético, mientras que la segunda definición describe la mutación como un cambio hereditario.

Cabe señalar que las mutaciones pueden ocurrir tanto en células somáticas como en células germinales y, en función de ello, se denominan *mutaciones somáticas* o *mutaciones germinales*. Las mutaciones somáticas por definición, salvo excepciones, no pueden transmitirse a la descendencia. Así, en principio, la mutación somática no formaría parte de la definición de mutación como cambio hereditario. Aunque se podría incluir dentro de esta definición si ampliamos el concepto de heredabilidad más allá de la transmisión sexual, para incluir la transmisión que se da entre las células de un tejido y sus células hijas. En cambio mutación germinal es la que ocurre en un tejido que en última instancia dará lugar a células sexuales. Si estas células sexuales participan en la fecundación, la mutación se transmitirá a la siguiente generación. De este modo, las mutaciones germinales coincidirían más con la definición de mutación como cambio hereditario.

Desde el punto de vista evolutivo la mutación es un *fenómeno preadaptativo*, es decir, el cambio genético no es una consecuencia del cambio ambiental. Por el contrario, un organismo puede adaptarse al cambio ambiental en la medida en que tiene previamente codificada esa posibilidad en sus genes. Las repercusiones evolutivas de este fenómeno son muy significativas, por ejemplo, supone que los organismos pueden tener codificada la adaptación a una gran cantidad de situaciones a las que no tiene por qué enfrentarse a lo largo de su vida. Básicamente podemos distinguir dos tipos de mutaciones, las génicas o puntuales y las cromosómicas.

6.1.1. Mutaciones génicas o puntuales

Estas mutaciones consisten en un cambio en la secuencia de bases nitrogenadas, tiene lugar durante la replicación y son citológicamente invisibles. Como hemos visto, el cambio de una sola base originará un nuevo codón, que en muchos casos, cifrará un nuevo aminoácido. Cuando una mutación provoca un cambio en la cadena polipeptídica, aparecen nuevas proteínas que pueden alterar la morfología y fisiología celular determinando un nuevo fenotipo, a veces letal.

Este tipo de mutación puede provocar: la sustitución de una base por otra, la delección o pérdida de una base o la inserción de una nueva base. Por una parte, la

sustitución puede determinar el cambio de un aminoácido en la cadena polipeptídica, alterando la estructura de una proteína. Por otra, la delección y la inserción provocan un cambio en la pauta de lectura alterando: 1) todos los codones situados más allá del lugar donde se encuentra la mutación, y 2) la información de la señal de terminación.

SECUENCIA ORIGINAL

	Inicio					
	Met	Phe	Phe	Asp	His	
...CGA	ATG	TTT	TTT	GAC	CAC	T..

Cambio de Base

	Inicio					
	Met	Phe	Cys	Asp	His	
...CGA	ATG	TTT	TGT	GAC	CAC	T..



Delección

	Inicio				
	Met	Phe	Leu	Thr	Thr
...CGA	ATG	TTT	TTG	ACC	ACT..



Inserción

	Inicio					
	Met	Phe	Cys	Asp	His	
...CGA	ATG	TTT	TTT	TGA	CCA	CT..



Figura 8. Tipos de mutaciones génicas o puntuales.

Este tipo de mutación puede ocurrir de forma espontánea o puede ser inducido. Las mutaciones espontáneas se producen en todas las células debido a errores en la replicación del ADN y a lesiones fortuítas. Las *mutaciones inducidas*, en cambio, se producen cuando las células están expuestas a un *agente mutagénico o mutágeno*, un agente que hace que las mutaciones ocurran en una frecuencia superior a la espontánea. Entre los grandes grupos de mutágenos encontramos factores químicos como son algunas sustancias químicas y factores físicos entre los que encontramos las radiaciones.

6.1.2 Mutaciones cromosómicas

Por mutación cromosómica se conoce el proceso de cambio que da lugar a la reorganización de parte de un cromosoma, o de la serie cromosómica completa. Como ocurre con las mutaciones génicas, el término mutación se aplica tanto al proceso como al producto, de este modo las nuevas organizaciones también se denominan mutaciones cromosómicas. Las mutaciones cromosómicas normalmente son detectables citológicamente a través del microscopio. Las mutaciones pueden derivar tanto de una

defectuosa segregación de las cromátidas durante los procesos de división celular como de la exposición del material genético a radiaciones o agentes que pueden provocar roturas. Dentro de estas mutaciones diferenciamos entre las que afectan a la estructura de los cromosomas y las que afectan al número de cromosomas. De este modo, las mutaciones cromosómicas pueden ser de dos tipos:

1) *Mutaciones estructurales*: Son el resultado de roturas de los cromosomas, con pérdida o reorganización de los fragmentos de una manera diferente a la normal. Estos cambios en la estructura pueden consistir: en la *delección* de un segmento del cromosoma; la *duplicación* de un fragmento cromosómico; la *inversión* de una parte del filamento; o bien la *translocación*, que supone el intercambio de un fragmento de ADN entre dos cromosomas.

2) *Mutaciones por cambio en la ploidía*: Son el resultado de cambios en el número de cromosomas, de la serie de cromosomas o de uno o más cromosomas. Estas mutaciones suponen o bien una alteración de toda la dotación cromosómica, o bien a una simple anomalía respecto a una pareja de cromosomas. En el primer, denominado *euploidía*, tenemos que el número de cromosomas de la dotación genética de un organismo se ve afectada. Este es el caso, por ejemplo, de los organismos diploides que tienen duplicada cada una de las parejas cromosómicas, de modo que en vez de contar con parejas de cromosomas, cuentan con conjuntos de cuatro cromosomas. En el segundo caso hablamos de *aneuploidía*, en la que la alteración sólo afecta a un cromosoma o a una pareja. Por ejemplo un organismo diploide podría contar con una 'pareja de cromosomas' formada por cinco cromosomas (organismo pentasómico). El Síndrome de Down²⁰ es el ejemplo paradigmático de este tipo de mutación, éste viene determinado por la trisomía del 21, la pareja de cromosomas número 21 está compuesta por tres cromosomas.

El progresivo avance de la biotecnología junto con el creciente desarrollo de las técnicas de la genética humana han abierto amplios y extensos horizontes en el ámbito científico, al mismo tiempo que han generado incertidumbre e inquietud. En esta última década los grandes avances en el ámbito de la ingeniería genética han suscitado importantes cuestiones de carácter ético, legal y social. Se ha abierto así un amplio debate social acerca de los problemas asociados a las nuevas técnicas de manipulación genética. Pero para poder abordar estas cuestiones es preciso comenzar conociendo la naturaleza de los genes y por consiguiente su origen, naturaleza y función en los procesos de la herencia celular, así como las posibilidades de controlar esos mismos procesos.

Con este artículo nuestra intención es la de ofrecer una primera aproximación al mundo de la genética a aquellas personas que aún no siendo científicos están interesados en cuestiones de bioética. Asimismo, es necesario complementar este artículo con un acerca de las nuevas técnicas de ingeniería genética y con bibliografía complementaria.

²⁰ Ésta es la anomalía congénita más común (1 de cada 500-600) que provoca retraso mental acompañado de rasgos físicos muy característicos (forma de manos, ojos boca, cuello alado...). Está relacionada con la edad de la madre, el grupo de riesgo está compuesto por madres jóvenes y por madres que superan los cuarenta años.

Bibliografía

- Berg P. y Singer M. (1994): *Tratar con genes. El lenguaje de la herencia*, Omega, Barcelona.
- Hubbard, R. Y Wald, E. (1999): *El mito del gen*, Alianza Editorial, Madrid.
- Russo, E. y Cove, D. (1999): *Ingeniería genética. Sueños y pesadillas*, Alianza Editorial, Madrid.
- Suzuki, D. y otros (1998): *Introducción al análisis genético*, Mcgraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Suzuki, D. y Knudtson, P (1991): *Genética. Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos*, Tecnos, Madrid.
- Tamarin, R. H. (1996): *Principios de genética*, Reverté, Barcelona.