

31

CAPÍTULO

Recombinación genética

La recombinación genética es uno de los procesos más importantes en que participa el ADN celular, durante su transcurso se produce el intercambio de grandes segmentos de ADN entre 2 moléculas. Sin el proceso de la recombinación, los cromosomas fueran una combinación fija de alelos particulares sujetos únicamente a los cambios mutacionales; el lugar de los daños provocados por las mutaciones se agrandaría en muchas veces, pues pasaría del gen al cromosoma; las mutaciones dañinas se irían acumulando hasta anular funcionalmente al cromosoma. Al intercambiar los genes de un cromosoma a otro la recombinación permite la separación de las mutaciones dañinas de las beneficiosas, haciendo posible la eliminación de las primeras y la conservación de las segundas. Desde el punto de vista de la evolución, un cromosoma viene a ser algo así como "un ave de paso", una asociación temporal de alelos, cuya existencia particular en los grandes períodos evolutivos sería efímera.

Existen numerosas formas de recombinación genética, teniendo en cuenta el modo en que se produce el intercambio de los bloques de ADN y de acuerdo con el tipo de organismo donde se produce. El mecanismo es complejo y no está totalmente esclarecido ni en los organismos más simples, a pesar del extraordinario avance logrado en su comprensión durante los últimos años.

En este capítulo se discutirán brevemente los conocimientos actuales sobre los mecanismos moleculares de la recombinación genética, tomando como referencia el sistema mejor conocido que es el de la *E. coli*, algunas evidencias experimentales sobre el proceso en eucariontes, la función de la recombinación en la evolución de los seres vivos y por último, se pondrá de manifiesto la aplicación de muchos de los conceptos relacionados con el estudio de la genética humana, sobre todo en el campo de la medicina.

Historia del problema

A pesar de que el gen como unidad del fenómeno hereditario fue descubierto por *Gregor Mendel*, quien además estableció las leyes que rigen su segregación, a mediados del siglo XIX, esto quedó casi olvidado hasta principios del siglo XX cuando prácticamente las leyes de Mendel fueron "redescubiertas". Es a partir de ese momento que comienza el desarrollo de la genética. Entre los años 1910 y 1925 *Thomas Hunt Morgan* y sus colaboradores llevaron a cabo extensos estudios sobre la genética de la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, mediante cuidadosas observaciones vi-

suales detectaron más de 100 anomalías físicas, debidas a mutaciones en los genes que se expresaban en variaciones en el color de los ojos, la forma de las alas, las antenas, etcétera. *Morgan* determinó que estos caracteres se segregaban en 4 grupos que se correspondían con el número de cromosomas de la *Drosophila*, introduciendo el concepto de ligamiento para aquellos genes que por estar ubicados en el mismo cromosoma con frecuencia se segregan unidos. Sin embargo, en algunos casos se observaba que los descendientes se apartaban del patrón de ligamiento, esto quiere decir que aparecían caracteres mezclados; a este fenómeno se le dio el nombre de recombinación.

El proceso de la recombinación pudo ser observado durante el estudio microscópico de la meiosis de las células germinales, donde los cromosomas homólogos se disponen uno al lado del otro en una estructura denominada sinapsis, y luego se observa la fusión de éstos en determinados puntos denominados quiasmas.

Las experiencias de transformación del neumococo realizada por *Fred Griffiths*, en 1928, constituyen también un proceso de recombinación genética, aunque en aquel momento no se conocía.

Desde entonces el fenómeno de la recombinación fue observado cada vez con más frecuencia en los estudios experimentales y se obtuvieron numerosos datos acerca de él, tanto cualitativos como cuantitativos, que permitieron la construcción de mapas genéticos basados en la frecuencia de recombinación. Sin embargo el mecanismo molecular continuaba siendo un misterio.

Un paso significativo fue dado en este sentido cuando en 1964 *Robin Holliday*, a partir de la interpretación de numerosos resultados experimentales, propuso un modelo que satisfacía todos los requerimientos y en el cual desempeñaba una función importante un intermediario en el que 2 cromosomas recombinantes se mantenían unidos de forma covalente, en una región determinada por una conexión entrecruzada formada por el intercambio recíproco de 2 de las 4 cadenas de las 2 moléculas de ADN que participan en el proceso. Esta estructura se conoce hoy como el intermediario de Holliday.

Este intermediario tuvo una comprobación física en 1970, cuando pudo ser visualizado por microscopía electrónica. En los últimos años estudios con extractos de la *E. coli* y con productos génicos purificados, que estaban involucrados en la recombinación, han profundizado el conocimiento del proceso al nivel enzimático. Al estudio de la recombinación a este nivel está dedicado el contenido de este capítulo.

Tipos de recombinación genética

La recombinación se expresa en fenómenos diferentes entre los microorganismos que son generalmente haploides y los organismos diploides. En los haploides siempre se requiere de la existencia de una molécula de ADN extraña o de un segmento de ella que se traslada de un lugar a otro. En los diploides el intercambio puede producirse entre 2 moléculas que se encuentran en cromosomas homólogos.

En el proceso de transformación una molécula de ADN que aparece en el medio, por haber sido liberada por otra bacteria, es captada e incorporada al cromosoma bacteriano, determinando la aparición de caracteres nuevos en la bacteria receptora, como sucedió en el experimento de Griffiths. Por su parte la transducción necesita de un virus como vector, el cual asimila un segmento de ADN de una célula infectada y lo transfiere a otra que lo incorpora a su genoma. Por último, la conjugación se produce por el traspaso directo entre bacterias de pequeñas moléculas de ADN circulares llamados plásmidos. En todos estos casos se requiere la existencia de grandes zonas de secuencias homólogas entre el ADN donante y el aceptor, las secuencias deben ser idénticas o casi idénticas. Debido a este requerimiento estos procesos pertenecen al tipo llamado recombinación homóloga o general.

Un segundo tipo se presenta cuando un virus infecta una bacteria y el ADN viral experimenta un proceso de integración al ADN bacteriano, donde no existe homología entre la secuencia donante y la aceptora, sino que se produce por la presencia de secuencias específicas que permiten que enzimas determinadas las reconozcan, corten y empaten con el ADN viral; este tipo recibe el nombre de recombinación por sitio específico.

En la transposición un segmento de ADN migra de una parte a otra de la molécula o de un cromosoma a otro en los organismos diploides, sin que se requiera la existencia de secuencias homólogas.

En ocasiones se emplea el término de recombinación ilegítima para aquellos casos que no se ajustan a ninguno de los señalados, cuyos mecanismo y requerimientos son desconocidos.

En lo que se refiere a organismos superiores se suele hablar de recombinación sexual para designar aquella que se produce en las células sexuales, y recombinación somática cuando ocurre en el resto de las células.

Modelo de Holliday

En la figura 31.1 aparece representado el modelo de Holliday, éste comprende 2 grandes etapas: la iniciación y la maduración.

Iniciación

Dos dobles hélices homólogas se alinean una al lado de la otra (apareamiento) (A) y cada una de las bandas es cortada mediante enzimas en un lugar específico (B), se crea un extremo libre que abandona la hebra complementaria a la cual estaba unida por puentes de hidrógeno, se asocia con la cadena complementaria de la otra molécula (invasión de hebra) (C D) y se establece una interacción física entre las 2 moléculas a recombinar. Esta estructura puede estabilizarse por la acción de la ADN ligasa que forma los enlaces fosfodiéster correspondientes en cada hebra (E). La hebra invasora puede ir estableciendo cada vez un mayor número de puentes de hidrógenos con la molécula invadida, desplazando a la cadena original (migración de hebra) (F). La estructura así formada recibe el nombre de intermediario de Holliday.

Este intermediario no es estático y su posición puede ir variando en un sentido o en otro por el mecanismo de migración, o puede rotar sobre su eje cilíndrico (isomerización) (G, H) adquiriendo una nueva forma.

La construcción de modelos espaciales ha probado, sorprendentemente, que no existen impedimentos estéricos para la existencia de esa estructura y que casi todas las bases se encuentran apareadas.

La migración de la hebra puede dar lugar a la formación de zonas heterólogas de ADN, segmentos donde el apareamiento de las bases está alterado con la formación de áreas que son genéticamente heterocigóticas; éste es uno de los hechos que más ha apoyado el modelo de Holliday.

Estudios teóricos y prácticos han llevado a la conclusión que la velocidad de migración es lo suficientemente elevada como para permitir la formación de zonas híbridas en condiciones fisiológicas.

Dada la simetría de la estructura, la maduración puede ocurrir de 2 formas, dando lugar a 2 pares de cromosomas recombinantes.

La ruptura de arriba abajo o de izquierda a derecha (I) libera moléculas de ADN de igual tamaño en las cuales pueden existir regiones heterocigóticas, y que los genes que están en los flancos pueden mantenerse en su posición original o con igual probabilidad pudo haberse realizado una recombinación recíproca (J, K).

Este modelo es muy atractivo como mecanismo general de la recombinación porque puede dar cuenta de las propiedades genéticas de cromosomas recombinantes

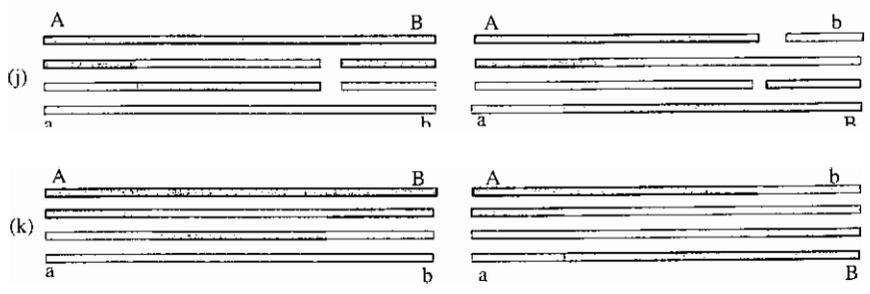
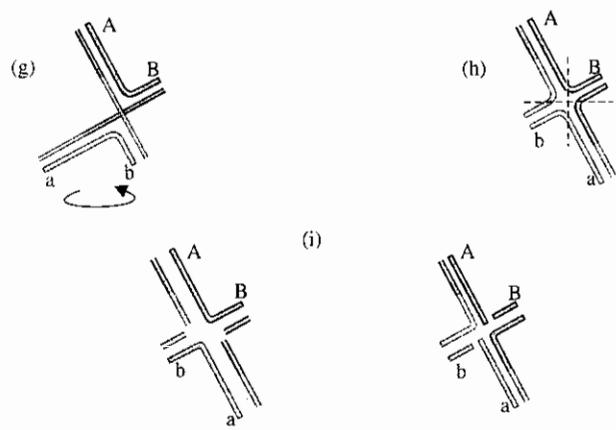
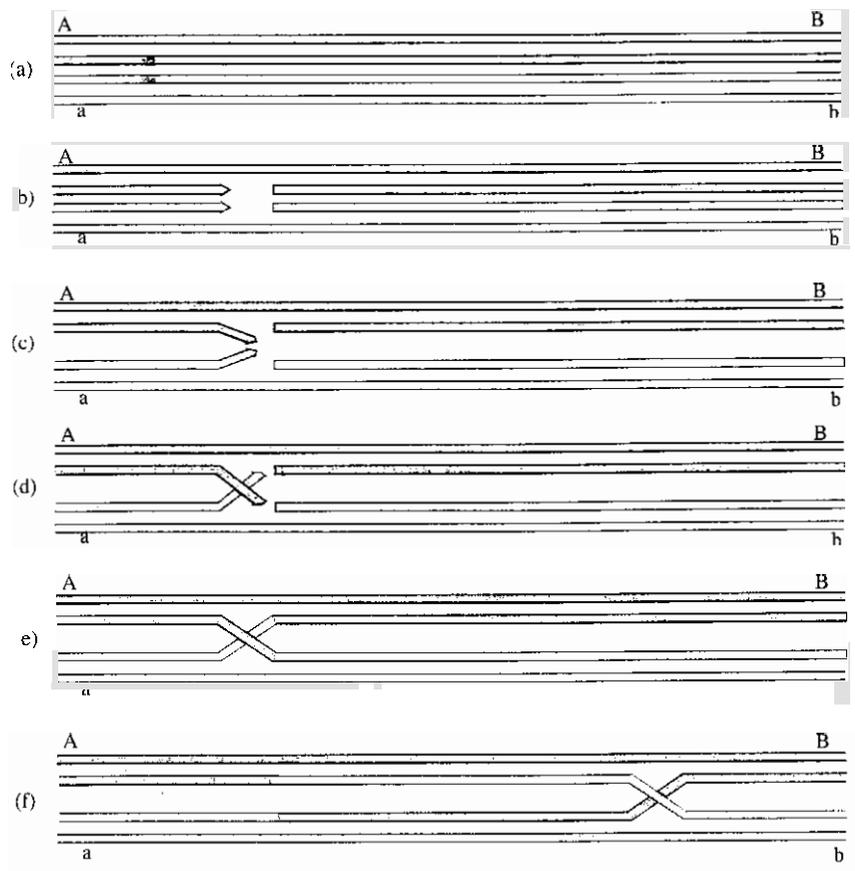


Fig. 31.1. El modelo general de Holliday. El modelo de recombinación propuesto por Holliday plantea que 2 moléculas de ADN se aparean (a) y se produce un corte en cada una de las bandas (b). Los extremos libres invaden la molécula contraria (c y d), formando puentes de hidrógeno con la cadena complementaria. La ADN ligasa sella la brecha (e) y se produce la migración de la hebra (f), dando el intermediario de Holliday. Obsérvese que en este momento existe una zona formada por 4 cadenas de ADN enrollada una sobre otra. La isomerización por rotación (g y h) y el corte posterior en un sentido vertical u horizontal (i) dan lugar a 2 moléculas recombinadas (j). La zona heteróloga o heterocigótica se observa cuando en un sector de la molécula, una de las cadenas aparece en rojo y la otra en azul.

que se producen en las formas más complejas de intercambio de genes que se conoce, la meiosis de los eucariontes.

Dos hechos importantes conviene recordar:

1. La recombinación ocurre con la conservación neta del material genético, por cada 2 cromosomas que entran al proceso salen 2 cromosomas.
2. Los cromosomas recombinantes se producen en pares recíprocos, no en general entre la población, sino durante eventos individuales de entrecruzamiento.

Comprobación del modelo

Aunque el modelo de Holliday fue propuesto sobre la base de estudios genéticos en eucariontes, su confirmación se realizó por estudios en procariontes, especialmente en la *E. coli*.

El genoma de la *E. coli* está constituido por una gran molécula circular de ADN y que en el citoplasma bacteriano se encuentran moléculas independientes de ADN también circulares, pero de mucho menor tamaño que reciben el nombre de plásmidos.

Si ocurriera la recombinación entre 2 moléculas circulares de ADN debe formarse una estructura semejante al número 8, como se muestra en la figura 31.2 o una molécula doble, dimérica, de acuerdo con el momento en que se observe la estructura.

Este tipo de estructuras en forma de 8 fue observado en el microscopio electrónico a partir de plásmidos extraídos de la *E. coli*.

Aunque la existencia de la estructura en 8 puede considerarse como una evidencia del mecanismo propuesto, no es suficiente para demostrarlo, pues se pueden obtener estructuras similares por la existencia de 2 círculos concatenados o por 1 solo círculo que se ha torcido sobre si mismo dando lugar a esta imagen. Para eliminar esas posibilidades los extractos fueron tratados con una enzima de restricción que provocaba 1 solo corte en cada una de las moléculas; si se tratara de alguno de los casos mencionados debía obtenerse 1 ó 2 moléculas lineales de ADN según el caso; si fuera el intermediario de Holliday lo que se está visualizando, el resultado sería una estructura de forma similar a la letra griega chi (χ) con 2 pares de brazos de igual longitud. Esta fue la estructura visualizada (Fig. 31.3), con lo cual quedó demostrada la existencia del intermediario de Holliday.

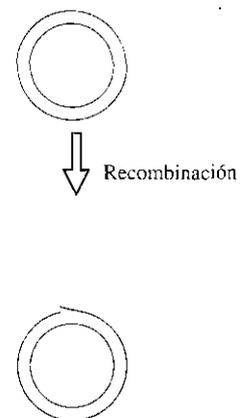
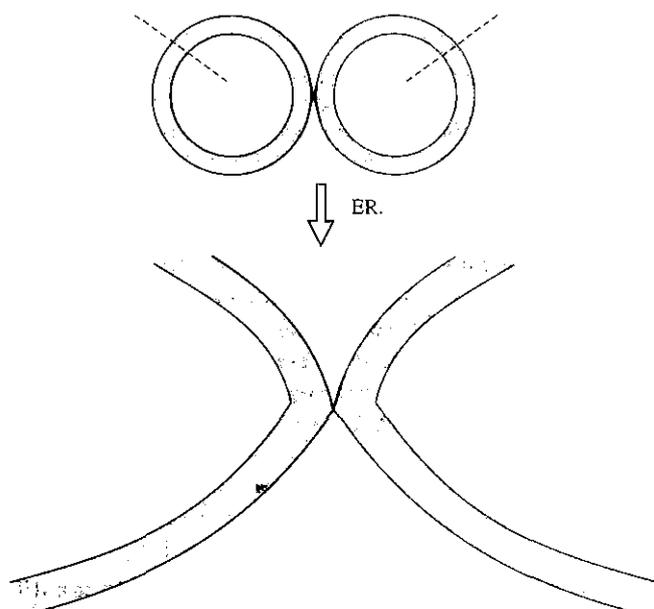


Fig. 31.2. Recombinación de moléculas circulares. Cuando las 2 moléculas recombinantes son circulares existe una estructura intermedia que recuerda la figura del número 8.

Fig. 31.3. Moléculas circulares recombinadas. Cuando las moléculas circulares recombinadas se tratan con una enzima de restricción, que haga sólo un corte en cada una de las moléculas, se origina una figura similar a la letra griega chi.

Formación del intermediario de Holliday

Existen 3 modelos fundamentales propuestos para explicar la formación del intermediario de Holliday, con el propósito de ajustar el mecanismo propuesto a los datos experimentales sobre todo en cuanto al grado de heterología del ADN recombinado.

El modelo descrito en la figura 31.1 supone que cada una de las moléculas de ADN una vez apareadas son cortadas mediante enzimas en un sitio específico. La hebra que posee el extremo libre invade la otra molécula en zonas de secuencias homólogas y posteriormente el mecanismo de migración aumenta la zona de ADN heterólogo. La brecha existente es sellada por la acción de la ADN ligasa; de esta forma la zona heteróloga es similar en ambas moléculas.

Un mecanismo alternativo (Fig. 31.4) plantea que el corte se produce en una sola hebra de una de las 2 moléculas (Fig. 31.3) y ésta invade la otra molécula en zonas homólogas. Se produce entonces la migración de la hebra mientras que la ADN polimerasa I va llenando el espacio que queda en la otra molécula. En algún momento posterior se produce la invasión de la otra molécula y con ello aparece el intermediario de Holliday cuando las bandas son selladas por la ligasa. En este caso las zonas heterólogas son de tamaño diferente.

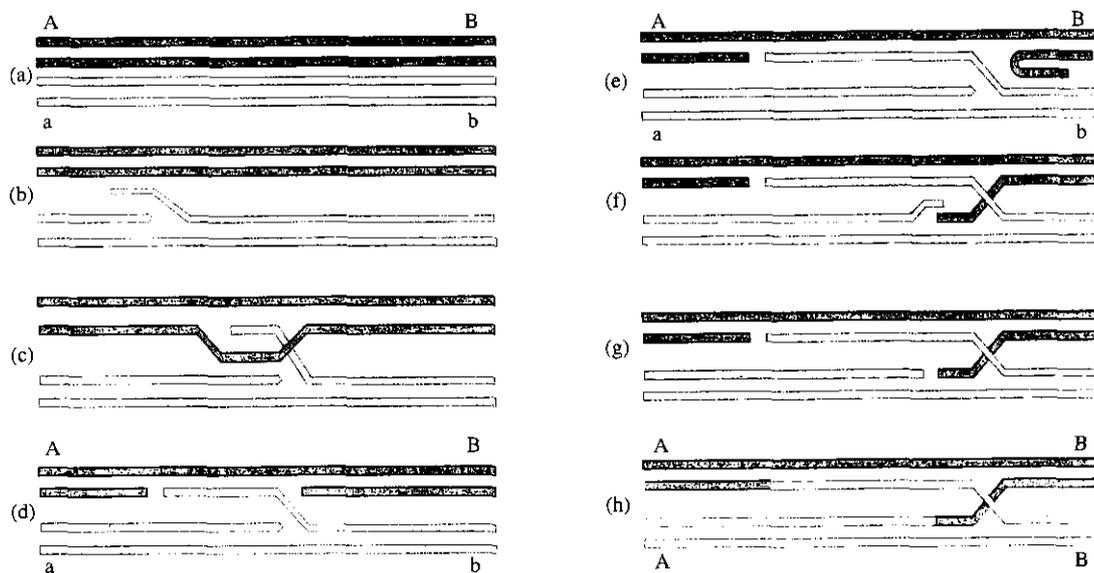


Fig. 31.4. Modelo de alternativo de recombinación. En este modelo una de las cadenas invade a la otra (a, b y c) y la hebra que queda desapareada es rellenada por la ADN polimerasa I (c, d y e). Después es que se produce la invasión de la hebra contraria (f) y el proceso sigue igual al modelo ya descrito. Obsérvese que en este caso la zona heteróloga es diferente en cada una de las moléculas recombinadas.

Un tercer modelo se muestra en la figura 31.5, según el cual se produce cierto grado de desnaturalización del ADN en las cadenas apareadas, lo cual posibilita la invasión recíproca de las bandas si existen secuencias homólogas. Se produce la migración en los 2 sentidos, para lo cual es necesario la participación de la topoisomerasa I, originándose 2 zonas de entrecruzamiento que por 1 solo corte dan lugar al intermediario de Holliday. Aquí las zonas heterólogas son iguales en tamaño.

Enzimología de la recombinación

Por estudios con bacterias mutantes se han podido identificar 12 genes involucrados en el proceso de la recombinación, que son principalmente de las fami-

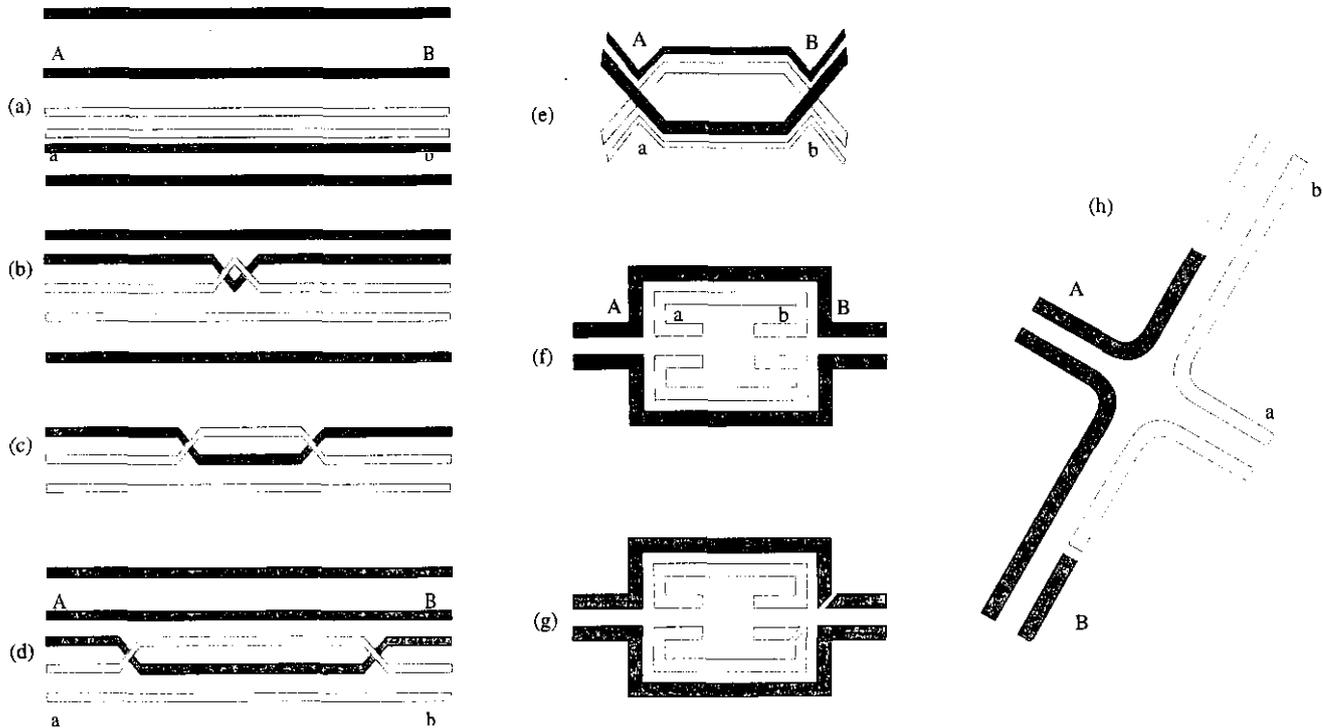


Fig. 31.5. Modelo de recombinación sin corte. Una desnaturalización local permite la invasión recíproca de las 2 moléculas (b), que va aumentando en longitud (c y d). El paso de isomerización por rotación (e y f) y el corte (g) dan lugar al intermediario de Holliday (h) que se madura y da 2 moléculas recombinadas, cuyas zonas heterólogas son de igual longitud.

lias rec y ruv. Además, están los relacionados con las proteínas que participan en el metabolismo general del ADN, como la ADN polimerasa I, la ADN ligasa, las SSB y las topoisomerasas I y II.

No todos los genes de la familia rec han podido ser caracterizados con igual profundidad, lo cual supone que el proceso no está completamente esclarecido. Sin embargo, el conocimiento actual permite una buena aproximación al mecanismo molecular del proceso.

Estudios experimentales han demostrado que mutaciones en el gen recA pueden reducir hasta 1 000 veces la recombinación genética. La proteína RecA es un polipéptido de 40 kD cuya síntesis se incrementa notablemente en situaciones que afectan de forma negativa el metabolismo del ADN (luz ultravioleta, ácido nalidíxico, bleomicina o mitomicina C), haciendo que pase de su nivel normal de unas 2 000 moléculas por célula a 50 000 aproximadamente, o sea, el 6% del total de las proteínas celulares.

La primera actividad enzimática conocida de RecA fue su acción proteolítica, cuyo significado se aclara en el capítulo 33 y que no está relacionada con la recombinación.

Con posterioridad se demostró que la interacción con ADN de cadena simple (ADNs) desarrollaba en ella una fuerte actividad de adenosintrifosfatasa (ATPasa) y le permitía catalizar la asimilación de esa hebra a una molécula de ADN de doble hebra (ADNd), donde existieran zonas de secuencias homólogas.

En experimentos de recombinación la cantidad de RecA necesaria es directamente proporcional a la cantidad de ADNs en el sistema en forma estequiométrica; un monómero de 40 kD es necesario por cada 3 bases de ADNs. La RecA puede unirse tanto al ADNs como al ADNd, pero de forma diferente y compleja. Su unión al ADNs es más simple y no requiere ATP pues si se añade, éste es hidrolizado rápidamente y RecA se une y se separa alternativamente del ADNs. En contraste, en condiciones fisiológicas,

la unión de RecA al ADN requiere ATP y es unas 100 veces más lenta que su unión al ADN. El sitio de unión del ADN y el ADN es el mismo o son tan próximos que llegan a superponerse.

El producto de *recB* es un polipéptido de 140 kD que se asocia al producto de *recC*, un polipéptido de 128 kD y al de *recD* de 58 kD, formando una proteína multimérica conocida como RecBCD. Mutaciones en estos genes disminuyen la recombinación al nivel del 1% del tipo silvestre, muy importante aunque menos que *recA*. Tiene una potente actividad de exo y endonucleasa. Lo más sobresaliente es una actividad de endonucleasa de sitio específico como la enzima de restricción que reconoce la secuencia 5'-GCTGGTGG-3', conocida como motivo chi (χ). La enzima corta el ADN en el cuarto o sexto nucleótido después de 3'. Los productos de los demás genes de la familia *rec* son menos conocidos, aunque se sabe que RecF es una proteína de unión al ADN, RecJ es una exonucleasa para ADN y RecQ es una helicasa.

La otra familia génica implicada es *ruv*. RuvA es una proteína de 22 kD que forma tetrámeros los cuales se unen al ADN que presente forma de X. RuvB es una débil ATPasa de 34 kD que se une al complejo ADN/RuvA, y RuvC que sólo tiene 19 kD es capaz de resolver los intermediarios de Holliday por rupturas endonucleolíticas.

Cuando RecBCD se incuba con ADN, ATP y ADN su actividad de nucleasa se suprime y actúa desenrollando el ADN, como una helicasa, exponiendo ADN que es cubierto por las SSB. Se ha propuesto un modelo a partir de los estudios cinéticos de la enzima. En condiciones fisiológicas un extremo de RecBCD se une al ADN y comienza a desenrollarlo a una velocidad de 300 nucleótidos por segundo. La cadena formada es liberada en el otro extremo a una velocidad de 200 nucleótidos por segundo. La diferencia de velocidades origina un asa de ADN, que va creciendo a medida que la enzima se desplaza sobre el ADN. Estas bandas simples interactúan con las SSB que las cubren totalmente, apareciendo cadenas simples que pueden servir de sustrato a RecA para comenzar la recombinación. Cuando aparece el motivo chi (ψ) corta la hebra y genera el extremo libre necesario para la acción de RecA, que se polimeriza en forma helicoidal alrededor del ADN y forma un surco donde se puede alojar, tanto el ADN como el ADN, por lo cual se supone que un ADN trifibrilar actúa como intermediario de la recombinación.

Una vez formado el complejo ADN:ADN:RecA se produce la asociación entre las 2 hebras si existe homología de secuencia, de no ser así se produce la hidrólisis del ATP y la separación del complejo que vuelve a unirse en otro sitio hasta formarse un apareamiento estable (Fig. 31.6).

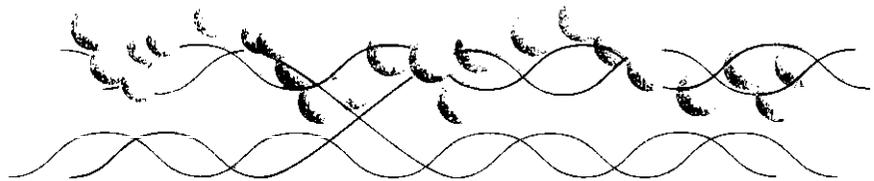


Fig. 31.6. Unión entre el ADN y RecA. Las moléculas globulares de RecA forman un filamento doble que se asocia al ADN. La rotación de la molécula va provocando la migración de la hebra invasora.

La homología que se requiere no es absoluta de lo contrario, las zonas heterólogas no se formarían. En pruebas realizadas se ha demostrado que el ADN con una homología del 90% pueden ser recombinado, en tanto otros con un 70% no puede recombinarse; el límite de máxima tolerancia no es conocido aún. En este primer paso se produce el apareamiento de 300 a 500 pares de bases, después el ATP es hidrolizado y el complejo se disocia. Para la migración es necesario la acción reiterada de RecA que se asocia y disocia hidrolizando ATP en cada ciclo.

En esta primera etapa intervienen las SSB, aun cuando RecA puede hacer todo el proceso hasta la formación del intermediario de Holliday, este evento mejora extraordinariamente su eficiencia si al sistema se añade SSB, con lo cual se requiere de menos cantidad de proteína RecA y de hidrólisis de ATP para lograr un grado igual de recombinación en relación con preparaciones que no contienen SSB.

Mientras la hebra invasora no se encuentre unida de forma covalente con la ADN ligasa, no se presentará ningún problema topológico, pues existe un extremo libre que permite la relajación de las tensiones que se van creando a medida que la migración avanza. Pero una vez que la brecha ha sido sellada aparecerán los problemas topológicos que pueden ser resueltos con la participación de la topoisomerasa I, que por ruptura y formación de enlaces fosfodiéster permite aliviar las tensiones en forma similar a como ocurre en la replicación.

La enzimología de la maduración es menos conocida. El descubrimiento de las enzimas codificadas por los genes de la familia *ruv* ha comenzado a esclarecer esta etapa final del proceso de recombinación. Sin embargo, aún queda mucho por aclarar. Se espera que los modernos métodos de análisis genéticos permitirán que en los próximos años todos los mecanismos implicados en el proceso de recombinación genética queden totalmente aclarados.

Significado biológico de la recombinación

La recombinación genética es un fenómeno fundamental en los seres vivos, pues constituye uno de los principales mecanismos de intercambio de información genética entre ellos. El hecho de que un organismo pueda captar e incorporar a su genoma segmentos extensos de ADN provenientes de otras fuentes, como sucede en la transformación, constituye un factor trascendente en la evolución de los seres vivos, pues ello le permite la adquisición de nuevos caracteres que pueden representar una ventaja selectiva. Lo mismo sucede con la transducción cuya diferencia esencial consiste en que el material genético es transportado de una célula a otra por la acción de un virus. El virus de la inmunodeficiencia humana productor del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) cuando penetra en las células del sistema linfóide forma un ADN que con posterioridad se integra al genoma celular mediante un mecanismo de recombinación por sitio específico.

En organismos con reproducción sexual la recombinación genética representa el mecanismo fundamental -aparte de la mutación- para la creación de nuevos genotipos por una redistribución de los genes parentales, lo cual en muchos casos puede originar genotipos ventajosos que representarían una mejoría en la adaptación al medio aumentando la supervivencia y la reproducción.

Pero la recombinación puede representar también un mecanismo de defensa o depuración contra las mutaciones dañinas y una forma de hacer perdurables las beneficiosas. Si no existiera la recombinación al producirse una mutación dañina, sobre un gen, comenzaría un proceso irreversible sobre el cromosoma que la porta que conduciría inevitablemente a su desaparición funcional. Una nueva mutación agravaría el proceso y así sucesivamente. Los efectos de mutaciones beneficiosas serían opacados por los daños establecidos. Como ya se ha dicho la localización de un gen en un cromosoma sólo es temporal, pues al producirse la recombinación ese gen puede trasladarse a otro cromosoma y de esta forma 2 mutaciones dañinas pueden ser físicamente separadas, incluso una beneficiosa de otra dañina como se muestra en la figura 31.7.

Durante la gametogénesis en la división meiótica ocurre la recombinación de los cromosomas homólogos, con lo cual pueden aparecer gametos con genotipos diferentes a los parentales.

Se ha planteado también la existencia de recombinación entre las células somáticas embrionarias, lo que ha permitido desarrollar toda una teoría para explicar la formación de la gran diversidad de inmunoglobulinas por las células linfoides, como se discute con mayor amplitud en el capítulo 82.

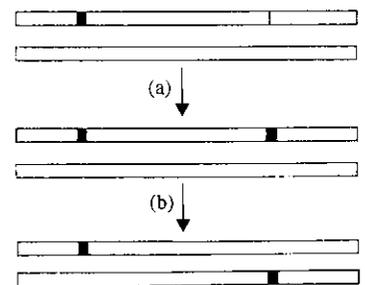


Fig. 31.7. Separación de genes mutados. En uno de los 2 cromosomas homólogos ha ocurrido una mutación beneficiosa que se representa en rojo (a) Se muestra el proceso de mutación, pero ahora se trata de una dañina representada en negro. El organismo que herede ese cromosoma heredará los 2 genes mutantes; pero como aparece en (b) un proceso de recombinación separa las 2 mutaciones durante la evolución, los organismos que adquieran la mutación beneficiosa se podrán adaptar mejor al ambiente sin llevar consigo la mutación dañina.

En la mitosis de las células somáticas se han observado entrecruzamientos de cromátides similar a los de la meiosis, pero no ocurre recombinación, pues en este caso las cromátides que intercambian son hermanas y por lo tanto iguales.

En resumen, el proceso de recombinación genética es uno de los principales mecanismos que intervienen en la producción de la gran variabilidad de los seres vivos, hasta tal punto, que se puede afirmar que en una especie dada no existen 2 individuos totalmente iguales.

Resumen

La recombinación genética es uno de los procesos más importantes en que participa el ADN celular, durante éste se produce el intercambio de grandes bloques entre 2 moléculas de ADN. Existen diferentes tipos de recombinación de acuerdo con las características de la molécula donante y la aceptora. La transformación, transducción y conjugación pertenecen al grupo denominado recombinación general u homóloga; en tanto la transposición es de tipo heteróloga. Al nivel molecular la recombinación consta de 2 etapas: la iniciación, con la formación del intermediario de Holliday, y la maduración.

Se ha planteado un modelo general para explicar el proceso en términos enzimáticos; éste comienza con la participación de la proteína RecBCD que al moverse sobre el ADN crea una zona desnaturalizada de varios cientos de bases que se mantiene gracias a la intervención de las proteínas SSB. Una de estas cadenas invade a la otra molécula que participa en el proceso.

En este momento interviene la proteína RecA que se une a la hebra invasora formando un complejo ADN-RecA, que explora la otra molécula hasta encontrar una zona de homología en la secuencia de bases, para lo cual provoca la desnaturalización parcial de la molécula receptora. Al encontrar la zona homóloga se produce el apareamiento de bases entre la hebra invasora y la molécula receptora. A medida que el apareamiento progresa se crean zonas de tensión en la molécula que pueden ser eliminadas con la participación de la topoisomerasa I. La rotación de la molécula formada da lugar a la aparición del intermediario de Holliday.

La ruptura del intermediario produce 2 nuevas moléculas recombinadas, pero de esta etapa es poco lo que se conoce y sólo recientemente se ha encontrado una enzima producida por el fago T4 que reconoce esta estructura como sustrato.

La frecuencia en la recombinación de 2 o más genes ha permitido la elaboración de mapas genéticos en varios organismos.

La recombinación genética es el principal mecanismo capaz de explicar la gran diversidad de organismos que componen una especie, de ahí su valor en el proceso evolutivo. Además puede significar un mecanismo de protección, pues permite la separación de las mutaciones dañinas de las beneficiosas. Se espera que en los próximos años se produzcan notables avances en nuestro conocimiento sobre los mecanismos moleculares de la recombinación genética.

Ejercicios

1. ¿Qué significado tuvo en la historia del conocimiento de la recombinación genética la aparición del modelo de Holliday?
2. ¿Según el modelo de Holliday puede afirmarse que en todo proceso de recombinación se obtienen siempre 2 moléculas recombinadas?
3. ¿Qué entiende usted por una molécula de ADN heterocigótica? ¿Qué función desempeña en la recombinación?

4. ¿Cuáles son las principales analogías y diferencias entre los modelos propuestos para explicar la formación del intermediario de Holliday? ¿En cuál de ellos es imprescindible la participación de la topoisomerasa I?
5. Los organismos que carecen de la proteína RecA realizan la recombinación con muy baja frecuencia ¿Cómo explicaría usted este fenómeno en esos organismos?
6. ¿Por qué puede afirmarse que la recombinación genética ha desempeñado una importante función en el proceso evolutivo de los seres vivos?