

LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

HERENCIA GENÉTICA

En 1866, Mendel publica las leyes de la herencia tras estudiar en el huerto de su monasterio como se transmitían distintos caracteres en los guisantes. Observó que algunas versiones para un carácter son dominantes sobre otras, y que los caracteres se transmiten de generación en generación de manera independiente.

En 1902, Sutton y Boveri proponen la Teoría cromosómica de la Herencia, según la cual para cada carácter existe un gen, situado en un determinado cromosoma. En 1915, Thomas Hunt Morgan demostró esta teoría haciendo experimentos con la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*.

La información genética se almacena en una macromolécula denominada ADN, que se encuentra en el interior del núcleo de cada una de nuestras células. El ADN se encuentra distendido en la **interfase** (periodo entre 2 divisiones celulares).

Cuando la célula se va a dividir el ADN se empaqueta, y junto con unas proteínas llamadas **histonas** forma los **cromosomas**.

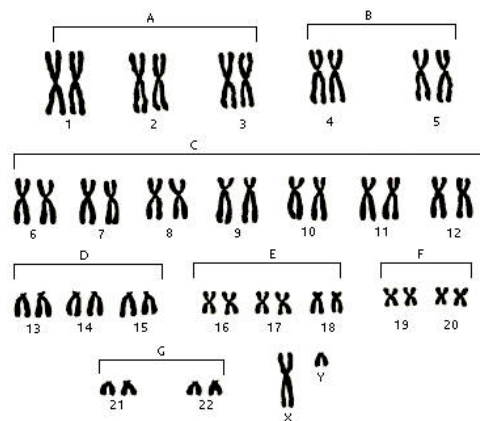
Los individuos de una misma especie tienen el mismo número de cromosomas. La **especie humana** tiene **46 cromosomas**.

Todas las células tienen 2 informaciones para cada carácter, heredadas de cada progenitor (alelos). Los **alelos** de un gen pueden ser **dominantes o recesivos**. El alelo recesivo sólo se manifiesta cuando está presente en las dos copias.

Genotipo: Conjunto de genes presentes en un organismo.

Fenotipo: Conjunto de caracteres observables en un organismo. El fenotipo depende tanto del genotipo como del ambiente.

Cariotipo de hombre



Algunas enfermedades genéticas conocidas son:

- ❖ **La hemofilia:** Es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Los que la padecen presentan problemas de coagulación. Al afectar al cromosoma X, todos los hombres (XY) que hereden un cromosoma con la mutación padecerán la enfermedad, mientras que las mujeres (XX) pueden ser portadoras, si sólo uno de los cromosomas X contiene la mutación.
- ❖ **Daltonismo:** Es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que provoca una imposibilidad para distinguir algunos colores.

- ❖ **La anemia falciforme:** Es una enfermedad recesiva debida a un cambio de un nucleótido en el gen que codifica para la hemoglobina (cromosoma 11), haciendo que ésta sea menos eficiente en el transporte de oxígeno y dando lugar a glóbulos rojos en forma de media luna.
- ❖ **La fenilcetonuria:** Es una enfermedad recesiva en la que falta la enzima encargada de degradar el aminoácido fenilalanina, por lo que éste se acumula en la sangre y en la orina, afectando al desarrollo normal del sistema nervioso. La llamada “prueba del talón” que se realiza a todos los bebés al nacer, sirve para diagnosticar esta enfermedad. En caso de salir positiva esta prueba, se puede controlar la enfermedad mediante una dieta pobre en el aminoácido fenilalanina.
- ❖ **La fibrosis quística:** Es una enfermedad recesiva debida a una mutación en el gen CFTR, que da lugar a un canal iónico de cloruro defectuoso en las células. Afecta sobre todo a los pulmones, donde se produce una mucosidad muy espesa, que destruye los tejidos pulmonares gradualmente.
- ❖ **Corea de Huntington:** Es un ejemplo de enfermedad debida a un alelo dominante situado en el cromosoma 4, que provoca deterioro físico y mental.

ESTRUCTURA DEL ADN

En 1953, **Watson y Crick** proponen la **estructura de doble hélice del ADN**, basándose en los siguientes datos:

- ❖ Imágenes de difracción de rayos X de hebras de ADN (**Rosalind Franklin**)
- ❖ **Leyes de Chargaff**, que establecen la complementariedad entre las bases nitrogenadas: A=T y G=C.

FUNCIONES DEL ADN

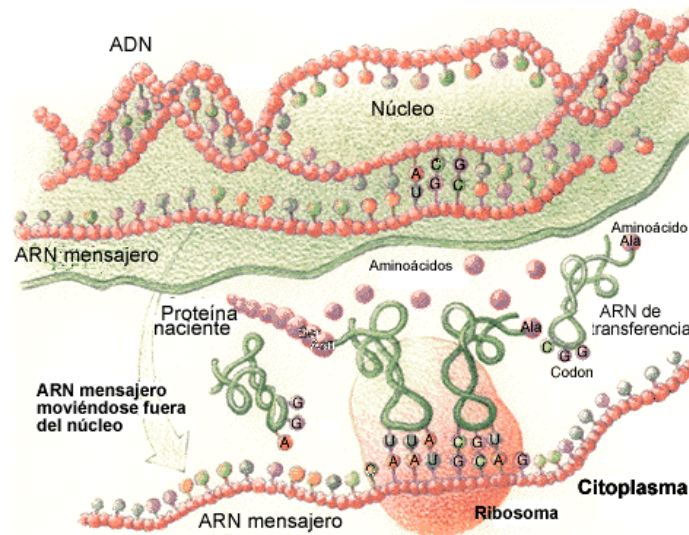
El ADN posee una doble función: por una parte, almacenar la información genética del individuo y transmitirla a la descendencia, para ello debe ser capaz de **replicarse**.

Replicación del ADN: Cuando la célula se va a dividir es necesario sintetizar una copia de su ADN para cada una de las células hijas.

Por otra parte, expresar la información que contiene para generar proteínas, que son las que hacen el trabajo en la célula. Esta segunda función se lleva a cabo mediante los procesos de **transcripción y traducción**.

Gen: Segmento de ADN con información para un carácter de un ser vivo.

Al ser el ADN una molécula muy grande con información para muchos genes, el ADN se **transcribe** en moléculas de ARN mensajero, que son más pequeñas y pueden salir del núcleo de la célula hacia el citoplasma. La **traducción** del mensaje se realiza en los ribosomas y da lugar a las proteínas, que son la expresión del mensaje genético.



Mutaciones: Son cambios en el material genético. Como dijimos en el tema anterior son la base de la evolución ya que generan variabilidad genética, sin embargo, pueden ser patológicas, y producir enfermedades. Pueden darse:

- ❖ **Alteraciones en la secuencia de nucleótidos** de un gen (sustituciones, deleciones o adiciones). Por ejemplo, la sustitución de un solo nucleótido en el gen que codifica para la hemoglobina, provoca la anemia falciforme.
- ❖ **Variaciones en la secuencia normal de genes** en un cromosoma, como ocurre en la *translocación de Filadelfia*, que provoca un intercambio de fragmentos entre los cromosomas 9 y 23 y está asociada a la Leucemia Mieloide Crónica (**LMC**).
- ❖ **Variaciones en el número de cromosomas**, como ocurre en el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21).

PROYECTO DEL GENOMA HUMANO

En 1977, **Frederick Sanger**, ideó un método para **secuenciar el ADN**, es decir averiguar la secuencia en que están dispuestos los nucleótidos A, C, T, G en el ADN. Esta técnica nos permite aislar genes, modificarlos y transferirlos a otras células. Actualmente, se utilizan grandes máquinas (**secuenciadores automáticos**).

En 1986, **Kary B. Mullis** desarrolló una técnica denominada **PCR** (reacción en cadena de la polimerasa), que permite amplificar un fragmento de ADN (obtener muchas copias) en el laboratorio, mediante una serie de ciclos repetidos alternando altas y bajas temperaturas. Algunas de las **aplicaciones** de esta técnica son: diagnóstico de enfermedades hereditarias, secuenciación del ADN, estudios relacionados con la evolución, identificación y análisis mediante ADN (genética forense, pruebas de paternidad).

El objetivo del **Proyecto Genoma Humano** fue determinar la secuencia de nucleótidos del genoma humano. En el año 2000 la empresa *Celera*, de *Craig Venter*, obtiene los primeros resultados. En el año 2001, aparecen dos borradores del genoma humano, obtenidos por el consorcio público y por *Celera*, que se publicaron en las revistas *Science* y *Nature*, respectivamente. El proyecto finalizó en el año 2003.

El genoma humano está formado por 3000 millones de pares de bases, y unos 23.000 genes, número muy inferior al previsible inicialmente, debido a la existencia de "**ADN basura**" que no codifica proteínas. Lo sorprendente es que el llamado "**ADN basura**" constituye el 90 % del genoma, y una gran parte de este ADN está formado por secuencias repetidas. Aunque no

conocemos su función, debe tenerla, ya que de otro modo hubiera sido eliminado por la selección natural.

Además, dentro de los genes, también encontramos fragmentos denominados **intrones**, que no se emplean en la síntesis proteica y son eliminados en el proceso de traducción.

Comparando el **genoma de distintos organismos**, cabe destacar que un mayor tamaño del genoma no implica una mayor complejidad.

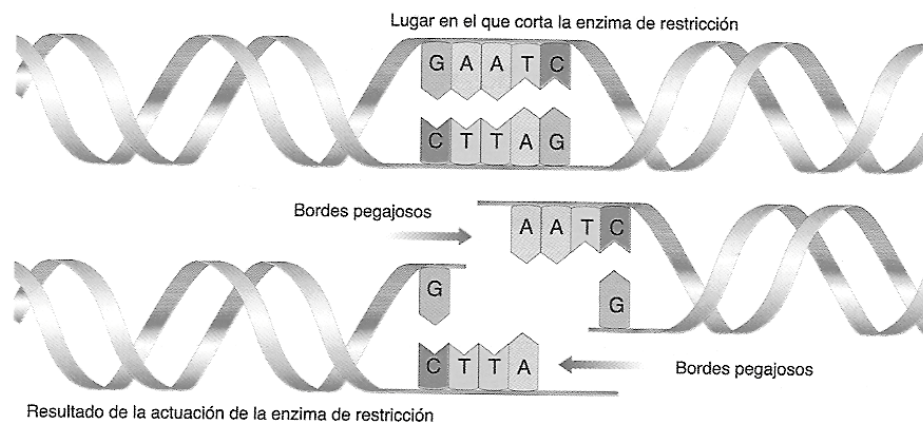
Otro dato interesante es que el número de proteínas codificadas por el genoma humano (unas 100.000) es superior al número de genes (23.000); esto es debido a que algunos genes pueden codificar para más de una proteína.

La ciencia que estudia los genomas se denomina **genómica** y la ciencia que estudia las proteínas codificadas por el genoma se denomina **proteómica**.

INGENIERÍA GENÉTICA

Ingeniería genética: Conjunto de técnicas que permiten manipular los genes de un ser vivo. La ingeniería genética comienza a desarrollarse a partir de 1970 gracias al descubrimiento de las **enzimas de restricción** y la **PCR** (reacción en cadena de la polimerasa).

Enzimas de restricción: Enzimas aisladas en bacterias que reconocen secuencias específicas de ADN denominadas **dianas de restricción** (Ej. EcoRI reconoce la secuencia GAATTC) y cortan ambas cadenas en un punto determinado, de forma que los extremos libres pueden unirse a otros fragmentos de ADN que hayan sido cortados por la misma enzima de restricción. Pueden considerarse como una especie de “*tijeras moleculares*”. Han hecho posible el desarrollo de la tecnología del **ADN recombinante** que permite aislar y manipular un fragmento de ADN de un organismo para introducirlo en las células de otro organismo.



Plásmidos: Son pequeñas moléculas de ADN que viven en el interior de las bacterias y se usan como **vectores** en ingeniería genética, ya que nos permiten por ejemplo introducir genes humanos en bacterias mediante un proceso llamado **transformación**, y utilizar la bacteria como una factoría de proteínas humanas.

Algunas de las **aplicaciones** de la ingeniería genética son:

- Obtención de plantas y animales transgénicos.
- Clonación de animales
- Obtención de microorganismos modificados genéticamente para la producción de fármacos.

- Diagnóstico de enfermedades hereditarias.
- **Terapia génica:** Consiste en introducir una copia de gen sano en las células del enfermo para sustituir al gen defectuoso. Puede realizarse **in vivo** o **ex vivo** y se utiliza un vector como un retrovirus o un liposoma en el que se ha introducido el gen correcto como vehículo de transporte. Esta técnica plantea algunas dificultades, como conseguir que el virus infecte las células que queremos y que se exprese correctamente, y algunos problemas de seguridad, ya que se utilizan virus, que pueden desencadenar respuestas inmunológicas y cáncer. No obstante, se han conseguido realizar algunos tratamientos con éxito.
- Identificación de especies.

CLONACIÓN DE ORGANISMOS

La clonación es una técnica que permite obtener individuos iguales o casi idénticos al original.

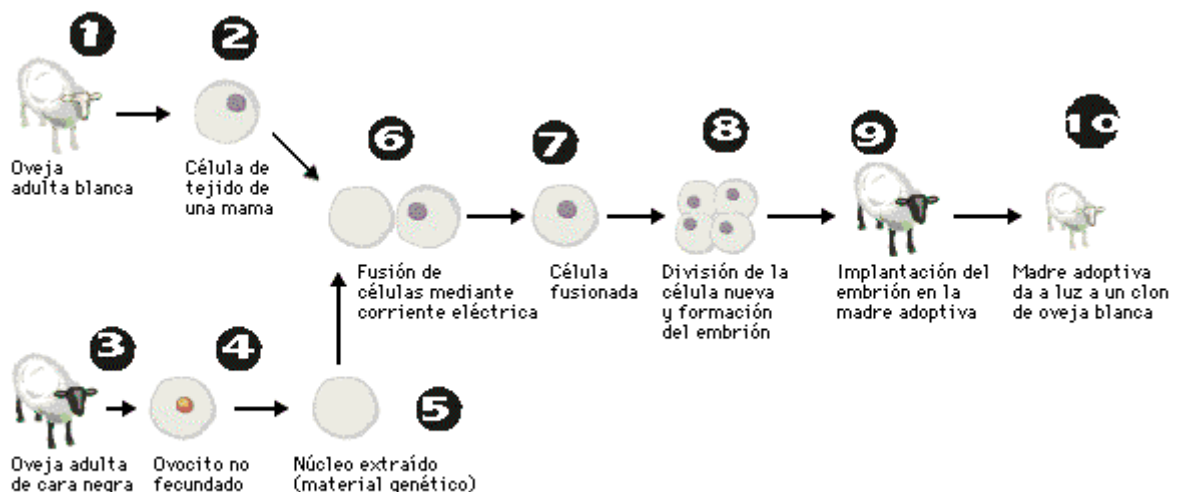
Los animales superiores se forman por la unión de un óvulo y un espermatozoide para formar un cigoto o embrión. El óvulo y el espermatozoide son **células sexuales** o **gametos** y poseen la mitad de cromosomas que las células del resto del individuo (**células somáticas**).

En las primeras fases del desarrollo embrionario, las células son **pluripotentes**, pudiendo generar por división repetida y especialización, los distintos tejidos del animal adulto.

En **1996**, tras múltiples intentos, se consiguió obtener por clonación a la **oveja Dolly**. Los pasos seguidos figuran a continuación:

- 1) Se extrae un óvulo de una primera oveja.
- 2) Se toma una célula poco diferenciada de una segunda oveja (célula mamaria) y se le extrae el núcleo, que se introduce en el óvulo de la primera oveja.
- 3) El embrión obtenido se implanta en una tercera oveja (madre de alquiler) que lleva a término la gestación.

La verdadera progenitora es la segunda oveja, que aporta el material genético. El experimento demuestra que es posible **reprogramar el material genético** de una célula poco diferenciada, para desencadenar el complejo proceso del desarrollo embrionario. Sin embargo, en el caso de Dolly, se observó que sufría de vejez prematura.



CÉLULAS MADRE

Son células que no han completado su diferenciación, bien por formar parte de un embrión (**células madre embrionarias**) o por formar parte de las reservas naturales de células madre en el organismo adulto (**células madre adultas**), que permiten la reparación de tejidos y órganos.

Las características de las células madre son las siguientes:

- **Autorrenovación**, es decir, capacidad de producir más células madre.
- **Pluripotencia**, o capacidad de originar células hijas que se convierten por **diferenciación** en distintos tipos celulares especializados.

La existencia de bancos de embriones congelados excedentes de las técnicas de fecundación *in vitro* ha permitido las primeras investigaciones con **células madre embrionarias** y ha dado origen a un gran debate dentro del marco de la bioética sobre la aplicación de la **clonación terapéutica** (con fines curativos) en seres humanos, existiendo un rechazo muy generalizado a la **clonación de embriones con fines reproductivos**.

Por otra parte, **se ha descartado el uso terapéutico de células madre embrionarias**, ya que estas células generan tumores por su gran capacidad de proliferación y autorrenovación. Además provocan rechazo como cualquier trasplante, por lo que es necesario usar fármacos inmunosupresores.

Actualmente la investigación se centra en la terapia con **células madre adultas**, que permitan regenerar tejidos dañados.

En el año 2007, **Yamanaka y Thomson** descubrieron paralelamente que manipulando 4 genes específicos de células diferenciadas de la piel (fibroblastos) usando retrovirus, podían crear células pluripotenciales inducidas (**IPS**) que dan lugar a otros tipos celulares (células nerviosas, células cardíacas...).

BIOÉTICA

La **bioética** es la rama de la ética que aspira a proveer los principios orientadores de la conducta humana en el campo biomédico.

Un principio fundamental de la bioética es que **no todo lo que es técnicamente posible puede considerarse moralmente admisible**.

El criterio ético que inspira la bioética es la **dignidad del ser humano**.