

INDICE.

1.Introducción (Historia y desarrollo de la genética).

2.Genética fundamental :

–.Genética molecular :

a.El material genético.

b.Estructura y organozación de los ác nucleicos.

c.Fisiología de los ác nucleicos.

d.Síntesis protéica.

–.Citogenética:

a.Cromatina y cromosomas.

d.La teoría cromosómica , leyes de Mendel.

3.Patología genética:

–.Enfermedades genotípicas:

a.La mutación.

b.Enfermedades autosómicas dominantes.

c.Enfermedades autosómicas recesivas.

d.Enfermedades de herencia codominante.

4.Herencia ligada al sexo:

a.Herencia del sexo.

b.Cromosoma x y cromosoma y .

c.Hermafroditismo.

d.Enfermedades hereditárias ligada al sexo.

5.Aberraciones cromosómicas:

a.Mapa cromosómico humano.

b.Ingeniería genética.

INTRODUCCIÓN.

Aunque ya en 1903 el farmacéutico danés Johanssen había propuesto el concepto de gen, a partir del cual Bateson en 1906 denominó *genética* al estudio de la herencia, iniciado por Menel en 1865, hasta 1950 no se creó en Francia la primera cátedra de genética médica.

Ello explica que no todo el mundo esté todavía al corriente de lo que han progresado los conocimientos durante estos años, en un terreno que incide considerablemente sobre la vida, la salud y el destino de la especie humana.

La genética, que es al mismo tiempo una ciencia fundamental, una especialidad clínica y una disciplina médico-social, ofrece hoy un conjunto de conocimientos que abarcan desde los propios fundamentos de su existencia hasta las perspectivas de su futuro, pasando por las condiciones normales de su duración y por los accidentes que pueden afectarla.

En su transcurso, la historia de la genética recuerda una carrera de relevos, a lo largo de la cual los investigadores reúnen un conjunto de datos y formulan un cierto número de hipótesis.

De este modo la zoología, la botánica, la bacteriología y la virología así como la bioquímica y la biofísica se han ido turnando en la carrera de esta ciencia llamada genética.

Tradicionalmente se atribuye la paternidad de los fundamentos científicos de la genética a Mendel que trabajando en su jardín del convento de los agustinos.

Mendel, que ignoraba todos nuestros actuales conocimientos sobre el núcleo celular, los cromosomas, los genes, descubrió y estableció las leyes que hoy llevan su nombre, mediante la observación paciente de la descendencia e los cruzamientos entre distintas razas de guisantes.

De todos modos Mendel había tenido precursores: Moreau de Maupertuis, A. Sageret y C. Naudin.

Parece ser que Maupertuis fue el primero, en la primera mitad del siglo XVIII, que intuyó una participación del padre y de la madre en los caracteres hereditarios. Sageret y Naudin, gracias al estudio de los árboles genealógicos, fueron los autores sobre los primeros trabajos sobre hibridación en vegetales, pero el hecho de ser trabajos carentes de datos cuantitativos les restó importancia. Pero bueno lo mismo ocurrió con las páginas publicadas por Mendel hasta pasado algún tiempo.

A esto le sucedió el período zoológico, anunciado por la publicación en 1859, en manos de Darwin sobre el origen de las especies; introduciéndose por primera vez el concepto de mutación y adaptabilidad de la especie al medio y cómo éste puede afectar al mismo.

En 1888, gracias a W. Waldeyer, se conoce la existencia de los cromosomas, y en 1903 un farmacéutico danés, Johanssen, concibió el concepto de gen a partir del cual W. Bateson en 1906 llamó genética a la nueva ciencia que acababa de nacer.

En 1902 se descubrió que los cromosomas están presentes por pares homólogos, de los que uno es de origen paterno y otro de origen materno, de forma que en el momento de la gametogénesis se da una división especial, meiosis.

Practicando cruces entre distintas razas de ratas y ratones, Cuenot demostró entre 1902 y 1905 que las leyes de Mendel son aplicables al reino animal.

Entre 1905 y 1910 una serie de trabajos asignan a los cromosomas un papel primordial en el determinismo del

sexo .

A partir de 1910 se abre para la genética un periodo revolucionario lleno de sucesivos descubrimientos hasta llegar a la ingeniería genética de nuestros días.

A partir de éste momento se empezarán a descubrir el ADN y ARN, las bases pirimidínicas etc.

GENETICA FUNDAMENTAL.

GENETICA MOLECULAR:

A. Material genético.

Considerada en su conjunto, la vida procede de la interacción de fenómenos dinámicos ligados a estructuras específicas.

El dinamismo adecuado para la vida se expresa en los diversos metabolismos transformadores de energía que garantizan el crecimiento y el funcionamiento del organismo, y el propio soporte de éste dinamismo está formado por macromoléculas protéicas, unas estructurales y otras enzimáticas, características de cada especie y cuya identidad de una a otra generación está garantizada por un proceso informativo que capacita a quién las posee para transmitir éstas características a sus descendientes. Esta información está contenida en sistemas moleculares cuyo conjunto constituye la maquinaria genética. En ella participan tres categorías de macromoléculas: ADN, ARN, Las proteínas, los cromosomas, el nucleólo y la envoltura nuclear.

El **ADN** está constituido por macromoléculas lineales formadas por la polimerización de desoxirribonucleótidos-5-monofosfato de adenina, guanina, citosina y timina.

En el medio acuoso celular, los largos filamentos de ADN adoptan estructuras con distintos grados de complejidad creciente. Una molécula de ADN puede contener varios millones de nucleótidos (proceden de la unión mediante un enlace éster de una molécula de ácido fosfórico con un nucleósido; los nucleósidos son moléculas que resultan de la unión entre una base nitrogenada y una pentósa)..

El **ARN**, de organización parecida al ADN, son de menor tamaño y aparecen tanto en el núcleo como en el citoplasma, existen de distintas clases, que a través de distintas funciones, garantizan la transferencia de la información contenida en el ADN y que en el seno del citoplasma se materializa en la síntesis de proteínas. Se diferencia de los desoxirribonucleicos en que éste lleva ribosa, como pentosa y que en lugar de la timina lo compone el uracilo. Además el ARN únicamente posee estructura primaria.

Las proteínas son cadenas de moléculas elementales, de las que aparecen veinte tipos distintos.

El considerable número de proteínas distintas existente exige un código de instrucciones lo bastante rico y variado como para explicar las infinitas posibilidades de encadenamiento de los aminoácidos entre sí. Estas distintas posibilidades de encadenamiento entre sí es lo que constituye las estructuras de las proteínas, responsables de su actividad biológica. Cabe destacar aquí, por la relación que guarda con la genética el dominio estructural de las proteínas.

Los dominios están formados por distintas combinaciones de estructura secundaria que resultan particularmente estables, hasta el punto de aparecer los mismos dominios en proteínas diferentes. Esto puede explicarse desde el punto de vista evolutivo, considerando que ciertas secuencias de aminoácidos fueron tan útiles para las estructuras y funciones que desempeñan, que han tenido que repetirse una y otra vez..

Los cromosomas en cuyo seno se han podido distinguir la estructura fibrilar de la molécula de ADN, en células

en miósis.

El nucléolo,orgánulo celular,rico en ARN elaborado en el lugar en contacto con el ADN y que puede pasar del núcleo al citoplasma.

La envoltura nuclear ,de doble pared, en comunicación con las membranas del retículo endoplasmático y que presenta unos poros que sin duda son las puertas de salida del ARN nucleolar hacia el citoplasma.

En éste último se observan los ribosomas ,gránulos formados de ARN y proteínas ,aislados o agrupados constituyendo polisomas,cadenas de varios elementos.

B.Estructura y organización de los ácidos nucleicos:

El ácido desoxirribonucleico y ribonucleico tienen ambos misma estructura primaria.

ESTRUCTURA PRIMARIA.

Cada nucleótido está formado por una base purínica o pirimidínica ,un azúcar y un grupo fosfato.

El ADN se encuentran dos bases purínicas ,la adenina la guanina ,y las bases pirimidínicas ,la citosina y la timina;el azúcar es siempre la 2-desoxi-D-ribosa,cuyas funciones alcohol 3 y 5 están esterificadas por las funciones ácidas del ácido fosfórico.

Por lo tanto, el ADN es un polímero de cuatro nucleótidos distintos:los ácidos desoxiadenílico,desoxiguanílico,desoxicitidílico y desoxitimidílico.

Estos nucleótidos se disponen en una larga cadena de polinucleótidos a lo largo de la cual cada dos nucleótidos adyacentes están unidos por el grupo fosfato.

En los ARN se encuentra una estructura parecida ,que se diferencia por el azúcar(la ribosa) y que posee uracilo en lugar de timina.

ESTRUCTURA SECUNDARIA.

Las propiedades originales del ADN dependen de su estructura secundaria que, explica,como se verá más adelante, la invariabilidad de la información genética y su transmisión íntegra y fiel de una generación a otra.

Esta estructura se llama bicatena y corresponde al esquema universalmente conocido de la doble hélice de Watson y Crick.

La molécula de ADN está formada por dos cadenas yuxtapuestas de polinucleótidos,unidas entre si por puentes de hidrógeno entre dos bases,una pirimidínica y la otra purínica,una de cada cadena.

El conjunto forma como una escalera cuyos largos están constituidos por la alternación regular de las moléculas de pentosa y de fosfato,y los travesaños,por las dos bases que se enfrentan hacia dentro y que se unen entre si por puentes de hidrogeno de una longitud de 2,8 Å.

Además,cada cadena es complementaria de su oponente.Esta complementariedad queda garantizada por el obligado apareamiento de las bases,de tal modo que la adenina se une siempre con la timina por dos puentes de hidrógeno, y la guanina con la citosina por tres puentes,lo que da para cada travesaño cuatro posibilidades de empaquetamiento:

adenina-timina (A-T)

timina-adenina (T-A)

guanina-citosina (G-C)

citosina-guanina (C-G)

Por último, la sucesión de las bases en cada largero es completamente libre, lo que explica la infinita variedad de combinaciones capaz de ofrecer las prodigiosas posibilidades del código genético.

Las dos cadenas polinucleotídicas paralelas se arrollan formando una doble hélice alrededor de un eje común y dando lugar a dos surcos desiguales, uno profundo y otro más superficial.

Este arrollamiento se hace hacia la derecha y según de la que una vuelta completa tiene una longitud de 34 angström; en ésta vuelta hay lugar para 10 pares de bases sucesivos, cada par separado del siguiente por 3,4 angström; la anchura de cada peldaño, la separación entre las dos cadenas, es de 20 angström.

La simetría de la molécula alrededor de su eje de revolución está asegurada por el hecho de que ambas cadenas son antiparalelas, es decir, de sentidos opuestos, donde empieza una termina la otra.

En el centro de la doble hélice las bases están dispuestas en un plano perpendicular al eje de la hélice mientras que de una y otra parte las moléculas de azúcar y de fosfato están en un plano paralelo al eje; por ello el conjunto adopta el aspecto de una escalera de caracol, cuyos peldaños están formados por las bases enfrentadas, y los largeros por la sucesión de los azúcares y de los fosfatos.

La cantidad de ADN incluía en el núcleo, así como la composición en bases de éste ADN, características de cada especie. La distribución cuantitativa de las bases ha dado lugar a observaciones que argumentan en favor del papel del ADN como soporte y archivo de la información genética.

Las más demostrativas son la idéntica composición en bases del ADN contenido en los distintos tejidos de una misma especie y su invariabilidad cualesquieran que sean el sexo, la edad y las condiciones de vida, y las diferencias de tal composición entre una y otra especie, tanto más evidentes cuanto más lejos estén en la escala zoológica.

De todos modos, está claro que la valoración de las distintas bases debería confirmar que cualquiera que sea el origen del ADN, el número de radicales adenina es igual que el de timina y lo mismo para la citosina y la guanina..

En cuanto a la estructura secundaria del ARN esta varía según su clase :

*El ARN mensajero tiene una sola cadena; forma una hélice sencilla, más corta que la molécula de ADN, consta de varios centenares de nucleótidos y su peso molecular es del orden de 70.000.

*El ARN ribosómico se concentra en los ribosomas, orgánulos granulares de 50 a 200 angström que aparecen, al microscopio electrónico, aislados o agrupados formando polisomas, y generalmente adosados a la superficie exterior de los canículos del retículo endoplasmático.

Cada ribosoma está constituido por dos subunidades, que difieren en su constante de sedimentación expresada en unidades Svedberg (S): una subunidad da 60 S y la otra 40 S, estando ambas formadas de proteínas y ARN ribosómico sintetizado en el núcleo.

En los polisomas 4 o 5 ribosomas se fijan a lo largo de una cadena de ARN mensajero , disanciados entre si aproximadamente 100 angström.

*El ARN de transferencia es el más ligero de los ARN : tiene aproximadamente 70 nucleótidos para un peso molecular del orden de 25.000.

Es soluble en agua , lo que explica que a veces se le denomine ARN soluble .

Forma también una sola cadena , pero con una estructura secundaria muy particular por que aquella aparece arrollada sobre si misma , con dos extremos libres y tres bucles sucesivos ,dando lugar a una forma conocida como hoja de trébol .Esta estructura se asegura mediante puentes de hidrógeno que unen los segmentos paralelos de la cadena .

En el citoplasma están presentes 20 tipos distintos de tARN, uno para cada aminoácido. En todos los tARN se distinguen:

---en uno de los extremos libres de la cadena , un ácido guanílico (G) ;

---en el otro extremo libre, la secuencia de tres nucleótidos :Ácido citidílico ,ácido citidílico,ácido adenílico (-C-C-A-).

En éste extremo se fijará el aminoácido a transferir ;

---en la cúspide del bucle central , una secuencia de tres nucleótidos que es quien individualiza cada uno de los 20 tARN y su correspondiente aminoácido. Este triplete de bases constituye el anticodón.

C.Fisiología de los ácidos nucleicos:

A partir de las peculiaridades de la estructura de los ácidos nucleicos podrán explicarse las dos funciones cardinales que se les han atribuido: el mantenimiento invariable del capital genético junto a su posibilidad de reproducción , y a la traducción del mensaje genético para llegar a la síntesis de las proteínas.

DUPLICACIÓN DEL ARN.

La duplicación del material genético es la función propia de ADN e inherente a su estructura bicatenaria.

Se sabe que una célula antes de dividirse duplica su cantidad de ADN nuclear.

Esta síntesis de ADN corresponde a una transformación en la doble hélice cuyas dos cadenas se separan y después de individualizarse ,reproducen cada una una nueva molécula de dos cadenas cualitativamente idéntica a la primitiva .

La fidelidad de ésta duplicación se basa naturalmente en la complementariedad de las cadenas , y por tanto en la especificidad de los emparejamientos adenina-timina,guanina-citosina.

El desarrollo de la doble hélice y la separación de las dos cadenas se acompañan de la ruptura de los puentes de hidrógeno ;cada cadena libre , a medida que se va abriendo el sistema bicatenario a modo de un cierre de cremallera, se convierte en la sede de la duplicación gracias a un enzima , la ADN polimerasa ,en sus dos variedades (3-5,5-3).

Las dos nuevas moléculas de ADN poseen la disposición en doble hélice , son idénticas entre si e idénticas a la molécula inicial. Además , hay que destacar que en cada molécula nueva se encuentra una cadena que

pertenecía a la molécula inicial :se dice que ésta duplicación es semiconservadora.

EL DOGMA CENTRAL:

A partir de la información genética contenida en el ADN , de la que se acaba de ver como permanece intacta y cómo se reproduce íntegra y exactamente a lo largo de las generaciones celulares , se plantea el problema de cómo pasa la información desde el ADN que la contiene hasta las moléculas protéicas que son su traducción final.

Esta transferencia de la información obedece a un principio fundamental , llamado dogma central: la información se transmite desde un ácido nucleico a una proteína ,pero nunca desde una proteína a un ácido nucleico,ni a otra proteína.Se trata pues de un proceso rigurosamente orientado.

Esta orientación aparece a dos niveles : un nivel molecular, que afecta a la sucesión de los distintos protagonistas que hacen circular la información (ARN mensajero,ARN ribosómico y ARN de transferencia) , y otro estructural , donde intervienen numerosos orgánulos celulares.cromosomas,nucleólos,ribosomas,que lo hacen desde el nucleo hacia el citoplasma porque el gran tamaño de la molécula de ADN le impide salir del núcleo , y en cambio la elaboración de las cadenas protéicas es estrictamente citoplasmática.Así pues, se estudiará como participan estos distintos elementos en la síntesis de las proteínas:

---el ADN que contiene ,codificado,el capital genético heredado de los padres;

---el ARN mensajero ,que representa una copia del código contenido en el ADN ,efectuado durante la transcripción y que sirve para transmitir el código desde el núcleo hacia el citoplasma y fijarlo en :

los polisomas ,que funcionan como una cadena de montaje de las molécula protéicas ,gracias a los aminoácidos que suministran a su nivel los ,

ARN de transferencia que garantizan así la traducción final en términos protéicos del mensaje codificado.

LOS DISTINTOS TIPOS DE GENES:

Sobre la molécula de ADN están situados los genes ,unidades que determinan cada uno de los caracteres hereditarios y de quienes depende la invariabilidad y la integridad de los caracteres específicos .

En realidad,bajo el término gen se agrupan distintos conceptos que a consecuencia de trabajos de genética bacteriana han podido ser bien definidos .

Aquí trataremos únicamente de:

- el gen , unidad funcional : lo que los genetistas denominan cistron.Es el segmento de ADN que contiene el código correspondiente a una proteína específica o a un enzima determinado .La longitud de éste cistron varia generalmente entre 900 y 3500 nucleótidos.Al comparar la estructura del cistron y de su correspondiente proteína se observa que la secuencia nucleotídica codificante del ADN y la secuencia de aminoácidos de la proteína que se sintetizan son homólogos.
- el gen ,unidad de codificación:es lo que explica aquella homología ,puesto que representa la unidad de ADN a nivel de la cual se corresponde con un aminoácido determinado de la molécula protéica ,correspondencia que constituye el fundamento del código genético.Al considerar la estructura del ADN se observa que la alternación regular de radicales fosfato y de moléculas de desoxirribosa no pueden constituir el fundamento de un código ,mientras que la sucesión de las bases en un orden absolutamente variable puede suministrar los elementos de un lenguaje codificado gracias al considerable número de combinaciones distintas a que puede dar lugar .

Al considerar por otra parte la estructura de una molécula protéica , se observa que está formada por cadenas polipeptídicas compuestas de aminoácidos. Ahora bien, existen 20 aminoácidos distintos , y tanto de su naturaleza como de su lugar respectivo en la cadena y de la longitud de ésta dependen las estructuras secundarias y terciarias de la proteína y , por lo tanto, sus propiedades biológicas.

Entre los cuatro nucleótidos y los 20 aminoácidos debe existir una correlación que permita pasar de un código de cuatro letras a una traducción que puede elegir entre veinte .

La correspondencia de un nucleótido y de un aminoácido debe excluirse ,puesto que sólo permitiría emplear cuatro aminoácidos ;con dos nucleótidos por aminoácido,y para una codificación de tres nucleótidos por aminoácidos resultan completamente utilizables los veinte aminoácidos,puesto que los distintos conjuntos de tres nucleótidos autorizan 64 combinaciones ,lo que excede ampliamente aquel mínimo de veinte .

Cualquier sustitución de un aminoácido por otro en la proteína será obligadamente consecuencia en el o los tripletes que codifican los aminoácidos en cuestión.En éste sentido se ha podido definir el triplete ,unidad de código,como unidad de mutación .

Por último cabe citar la existencia de un tercer gen ,denominado operón , que en el ADN constituye la unidad de regulación .Su necesidad es evidente ,puesto que todas las células de un mismo individuo conservan íntegra la información contenida en su ADN ,aunque pertenezcan a tejidos u órganos distintos y especializados en la síntesis de moléculas protéicas muy diferentes entre si (hormonas ,hemoglobinas,enzimasetc).

La selección de la información adecuada para la función elaborada de cada célula constituye el papel de ésta parte del ADN , que depende de uno o varios cistrones .

DEL ADN A LOS ARN MENSAJERO,RIBOSÓMICO Y DE TRANSFERENCIA:

LA TRANSCRIPCIÓN.

El tamaño de la molécula de ADN y el número considerable de cistrones que la forman exige un eslabón intermedio que transporte la información hasta el lugar en que se produce la síntesis de proteínas ,siempre en el citoplasma ,y que pueda suministrar sólo la información útil y adecuada únicamente al tipo de proteína que se deba sintetizar.

Este es el papel del ARN mensajero;constituye una secuencia nucleotídica mucho más corta que el ADN ,procede de la transcripción de un segmento de éste , y puede salir del núcleo llevando al citoplasma la información seleccionada de la que es vector .

El ARN como se ha dicho tiene una estructura monocatenaria . Esta cadena se forma en el núcleo , en contacto con los puentes de hidrógeno entre las bases del ADN , sin que seün parece se produzca la previa separación de las dos cadenas de la doble hélice ,como sucedería al inicio de la duplicación .

Una de las dos hebras del ADN sirve de matriz para la síntesis de la cadena de ARN.

Esta transcripción se efectúa gracias a la ARN-polimerasa o transcriptasa, y se obtiene así la copia codificada de una hebra más o menos larga de ADN en forma de un ARN mensajero.En éste último se encuentran grupos sucesivos de tres bases :cada grupo representa un codón ,copia complementaria de las bases del triplete de codificación suministrado por la hebra de ADN sobre la que se ha formado el ARN mensajero.

Es importante señalar que en cada una de las copias de las dos hebras de ADN el resultado no será el mismo según se obtenga de una u otra de las dos hebras .

Aunque se sabe que es siempre la hebra de ADN la que facilita la transcripción, todavía se ignoran qué factores presiden la elección de la hebra de ADN a transcribir. Algunos han dicho que su mayor riqueza en bases púricas podría designar la hebra más pesada para que fuera objeto de la transcripción.

Por otra parte es evidente que la transcripción no empieza en cualquier lugar de la hebra de ADN y que además debe terminar en otro lugar también muy determinado. Se distinguen dos regiones de la hebra de ADN copiado y a cuyo nivel se obtiene la copia, siempre en el sentido 3-5:

- una región anterior, llamada promotora, donde aparecen de 40 a 400 pares de nucleótidos que unidos a la transcriptasa necesaria para el inicio de la transcripción forman un complejo de iniciación que es estabilizado por una proteína especial, el factor D,
- otra, región posterior capaz de interrumpir la lectura, y en la que aparece una proteína particular, llamada factor p.

El microscopio electrónico ha suministrado imágenes muy evocadoras de ésta síntesis de ARN mensajero, especialmente en la fase de crecimiento del ovocito, en el tiempo en que éste debe preparar los elementos necesarios para la síntesis proteica que entonces empieza.

En ese momento aparecen en cada cromosoma, a nivel de ADN, numerosos lazos más o menos desarrollados que van a conferirle el aspecto particular conocido como cromosoma plumado.

Otro tipo de transcripción dirige la síntesis del ARN ribosómico. La síntesis de éste se efectúa según un proceso comparable al que se acaba de exponer, en contacto con cistrones especiales particularmente ricos de guanina y citosina, gracias a un ARN polimerasa especial situada en los nucleolos, lo que la diferencia de la transcriptasa anterior, que aparecía en el nucleoplasma.

El ADN que sirve para codificar el ARN ribosómico se localiza sobre todo en los nucleolos, y a éste nivel tiene una actividad especialmente intensa que es conocida con el término de amplificación genética. Se trata de la duplicación a millares e incluso millones de ejemplares, de los genes contenidos en el ADN nucleolar, y ésta multitud de copias elaborará una considerable cantidad de ARN ribosómico; entre los puntos de intersección de éstas cadenas se intercalan con regularidad zonas inactivas, denominadas espaciadores, en las que parece ser que el ADN contiene especialmente adenina y timina, a diferencia de las regiones activas donde predominan la guanina y la citosina.

Algunos autores hacen intervenir en el proceso de la amplificación genética no precisamente duplicaciones sucesivas que conducen a repetidas duplicaciones directas del ADN, sino de una posible síntesis del ADN a partir del ARN ribosómico ya sintetizado. Ésta síntesis del ADN hacia atrás, en la que el ARN podría servir de matriz, constituye una excepción al dogma fundamental, y podría ser posible por la intervención de una transcriptasa inversa que permitiera copiar en sentido ARN-ADN.

También podría ser una transcripción inversa la responsable de que se inserte el genoma de algunos virus oncógenos de ARN en el ADN de la célula huésped. Integrado de ésta forma, el genoma vírico podría pasar a las células hijas con la duplicación del ADN al que se ha incorporado; las secuencias de ADN adulteradas de ésta manera darían lugar a ARN mensajeros víricos a partir de los cuales se elaborarían en el citoplasma las moléculas que luego alterarían el metabolismo normal de la célula y provocarían su cancerización.

Los distintos ARN de transferencia se sintetizan a su vez en contacto con el ADN: los detalles de su estructura molecular permiten imaginar que su síntesis ocurre en contacto con genes muy precisos y bastante cortos, de los que además deben existir varios para un mismo ARN; ésta redundancia genética puede considerarse como un sistema de protección frente a mutaciones que pudieran alterar o suprimir la síntesis de uno o varios ARN de transferencia.

DEL NUCLEO AL CITOPLASMA:

LA TRANSMISIÓN DE LOS ARN.

Terminada la transcripción, los ARN mensajeros se liberan en el nucleoplasma, desde donde alcanzarán el citoplasma a través de los poros que atraviesan la envoltura nuclear. Ésta migración no la emprenden cadenas aisladas de ARN mensajero, sino complejos ribonucleoproteínicos, los informosomas, compuestos de ácido nucleico unido a proteínas particulares, los informóforos. Mecanismos parecidos garantizan la transmisión de los ARN ribosómicos y de los ARN de transferencia, debiendo de resultar especialmente fácil el paso de éstos en razón de su mayor solubilidad a causa de sus menores dimensiones.

d) Síntesis protéica:

Sirviéndose de los útiles de la transcripción (ARN mensajeros, ribosomas y ARN de transferencia), la célula va a fabricar las cadenas polipeptídicas de las proteínas, a partir de los veinte aminoácidos. Ésta síntesis protéica sólo se realiza en el citoplasma.

La cadena de montaje, que debe ajustar a los aminoácidos justamente en el orden adecuado, la forman los polisomas; ya que se ha dicho que constan de una fila de ribosomas alineados a lo largo de un filamento que no es ni más ni menos que la cadena de un ARN mensajero.

La secuencia nucleotídica de ese ARN, que contiene la copia del código contenido en un cistrón, representa el programa de fabricación que irá eligiendo los sucesivos aminoácidos en un orden determinado; de ésta forma se reconstituirá en la cadena polipeptídica el mensaje codificado contenido en el ADN y que ha sido llevado hasta allí por el ARN mensajero.

En cuanto a los distintos aminoácidos, su correcta colocación exige que intervengan aquellos transportadores selectivos que son los ARN de transferencia, con su característico perfil de tres lazos, uno de los cuales ostenta en su cumbre un triplete, distinto para uno u otro ARN de transferencia, que constituye un anticodón.

Por la ley de complementariedad entre bases el anticodón corresponde, como su nombre indica, el codón portado por el ARN mensajero, que a su vez es complementario del triplete contenido en el ADN; por lo tanto el anticodón es quien determina qué tipo de aminoácido se transporta. Éste último se fija en un extremo de la cadena nucleotídica de su ARN de transferencia, que determina en todos los tARN, con el triplete C-C-A. El complejo aminoácido + ARN de transferencia se forma gracias a que se activa el aminoácido en presencia de ATP y de un enzima específico para el aminoácido y el ARN de transferencia que le corresponde.

EL CÓDIGO GENÉTICO:

La traducción del mensaje del ARN mensajero supone conocer la clave para descifrar los codones, asignando a cada uno de ellos uno de los veinte aminoácidos. Las cuatro bases de ADN agrupadas de tres en tres permiten formar 64 tripletes distintos, a los que corresponden 64 codones a nivel de ARN mensajero, cifra muy superior al mínimo de 20 exigidos por la existencia de 20 aminoácidos, características:

- es universal, puesto que es el mismo para todos los seres vivos, desde los virus hasta los mamíferos; por lo tanto, no ha habido una evolución del código en correspondencia con la evolución filogenética;
- está degenerado: al disponer de 64 codones para 20 aminoácidos aparece la posibilidad de codificar un mismo aminoácido con codones distintos. Existen aminoácidos codificados por un único codón (metionina, triptófano), y otros que pueden ir asignados a varios codones: seis para la arginina, la leucina, la lisina y la serina; cuatro para la alanina, la prolina, la treonina; los aminoácidos más frecuentes en las proteínas son los que disponen de un mayor número de codones.
- no es ambiguo, lo que significa que al revés de lo anterior, no puede darse el caso de que varios

aminoácidos se disputen el mismo codón ;para un mismo codón existe siempre un mismo aminoácido .

- contiene tres codones (UAA,UAG y UGA) que no corresponden a ningún aminoácido .Se trata de codones sin sentido que sirven de puntuación en el código , puesto que presentan señales de terminación e indican el final de la síntesis de la cadena polipeptídica.
- Podría resultar sorprendente que no figuren en el código genético los codones correspondientes a algunos aminoácidos que aparecen sin embargo en determinadas proteínas tales como: la hidroxiprolina o la hidroxilisina del colágeno y la desmosina de la elastina.En todos éstos casos se trata de derivados de aminoácidos que disponen de codones específicos ; se forman a partir de sus precursores , una vez que éste ha sido ya situado en la molécula proteica .La hidroxiprolina se forma pues a partir de la prolina , del mismo modo que la hidroxilisina se forma a partir de la lisina .

DE LOS ARN A LA PROTEÍNA.

LA TRADUCCIÓN:

La traducción se efectúa en tres etapas:

1.La iniciación: sobre una porción determinada de ARN mensajero que deba ser traducido, viene a fijarse una subunidad ribosómica 40S seguida inmediatamente por una subunidad de 60S , de tal manera que el ribosoma completo pueda deslizarse a lo largo de la cadena del mensajero .Ésta fijación se realiza a nivel de un codón especial, llamado inicio , a partir del cual , a modo de un cabezal de lectura , el ribosoma se irá desplazando , codón a codón , en el sentido 5'OH»3'OH de la hebra de ARN mensajero.La lectura del ribosoma afecta simultáneamente a dos codones sucesivos , a nivel de dos emplazamientos adyacentes : el primero, o punto de reconocimiento, que sirve para identificar el codón , y el segundo o punto peptídico, a nivel del cual se produce .

2. La elongación: a nivel de cada codón el ribosoma ``llama`` al ARN de transferencia que posee el anticodón complementario, vehículo del correspondiente aminoácido.Este ARN de transferencia se une al codón por su anticodón , mientras que el aminoácido que transporta se une al que le precede gracias a la formación de un enlace peptídico -CO-NH-.Una vez realizada ésta unión , el ARN de transferencia que ya no está unido a su aminoácido queda libre en el citoplasma , donde será utilizado otra vez en su ulterior rotación ;por otra parte el número de rotaciones es limitado.

La cadena polipeptídica en curso de montaje va siendo retenida por la subunidad 60S del ribosoma ;va alargándose progresivamente mientras que el ribosoma va descifrando los sucesivos codones , uno después de otro .En una cadena de polisomas, cada ribosoma efectúa la traducción por su propia cuenta : de ésta forma se sintetizan a partir de un mismo mensajero, varias copias idénticas de la misma cadena polipeptídica.

3.La terminación:la síntesis termina cuando el ribosoma llega a un codón sin sentido que señala el término del proceso de elongación

El ribosoma se separa del ARN mensajero y se disocia en sus dos subunidades,la cadena polipeptídica liberada en el citoplasma se organiza inmediatamente para adoptar su configuración tridimensional , dependiente de las interacciones entre sus aminoácidos y de la que dependen sus propiedades biológicas.

LA REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS PROTEICA.

Al considerar que cada célula del organismo posee toda la información genética que está contenida en el ADN, aparece la necesidad de que en el sistema de transmisión y de síntesis que se acaba de describir actúen concomitantemente procesos reguladores capaces de dirigir cualitativa y cuantitativamente la síntesis de las distintas proteínas .

Por otra parte , el aspecto cualitativo es el más importante , puesto que es inherente a las exigencias de la diferenciación celular.

En un organismo plucelular las células están especializadas y cada una de ellas elabora únicamente aquellos enzimas o aquellas proteínas que están directamente relacionadas con su función. Las células cardíacas y musculares pueden contraerse por que han fabricado proteína contráctiles , actina y miosina; los eritrocitos son portadores de oxígeno en la sangre por que la hemoglobina está en ellos; y puesto que las células cardíacas y los eritroblastos tienen un origen embrionario muy próximo , lo que les diferencia rápida y fundamentalmente es la capacidad de sintetizar proteínas específicas seleccionando de entre el considerable número de genes que poseen , sólo aquellos que corresponden a su especialización.

Este mecanismo selector de la información está así mismo formado por genes situados en el ADN .

Si se pudiera desarrollar por completo la cadena de ADN contenida en el núcleo de la célula humana se obtendría una cinta de más de un metro de longitud . Ahora bien, ésta longitud corresponde a un almacenamiento de información que excede muy ampliamente la codificación de las proteínas identificadas en el organismo humano , y una parte importante del ADN la ocupan , junto a los cisrones, genes especiales encargados de controlar la transcripción de los cistrones próximos , regulando su puesta en marcha o su

inactivación, así como secuencias repetitivas y otras cuya función se desconoce.

El elemento esencial de la codificación a nivel de ADN es el cistrón : constituye la unidad funcional que garantiza la síntesis de una hormona o de una proteína .

Cada cistrón además forma parte de un conjunto que es el operón . En cada operón existen a menudo varios cistrones que colaboran para la síntesis de una serie de proteínas o de enzimas que con frecuencia se refieren a una misma función fisiológica : de tal modo que es prácticamente seguro que el conjunto de enzimas que regulan la neoglucogénesis está codificado por cistrones contenidos en un sólo operón.

Al principio del segundo segmento de ADN que contiene el conjunto del operón hay un gen diferenciado no estructural que representa un primer elemento de control y cuyo papel es regular la puesta en marcha o la inactivación de los cistrones que de él dependen : el gen operador. La actividad de éste gen operador será a su vez regulada por un gen regulador : éste controla la síntesis de una sustancia llamada represor que , actuando a nivel del gen operador , bloquea su funcionamiento y detiene así la actividad de los cistrones contenidos en el operón .

Por último, la eficacia del represor depende de una regulación retrógrada ejercida directamente por alguna de las sustancias que la célula utiliza o que se elaboran a partir del código cistrónico.

La acción sobre el represor se ejercerá de dos maneras distintas :

- en el caso de una sustancia a metabolizar, será una regulación por inducción. A partir de una determinada concentración , la presencia de éste producto , o inductor , bloqueará el funcionamiento del gen represor. Una vez eliminada de esta forma la inhibición del gen operador , éste permite que los cistrones contenidos en el operón entren en actividad ; a partir de los ARN mensajeros sintetizados van a elaborarse los enzimas adecuados para metabolizar el producto inductor. Tan pronto éste haya sido transformado , el represor recuperará su acción inhibidora sobre el gen operador, y la cadena cistrónica quedará en reposo.
- en el caso de una sustancia que deba ser sintetizada por la célula , se producirá una regulación por represión . Tan pronto tal sustancia haya alcanzado una cierta concentración activará a su represor. Tan pronto la concentración de la sustancia esté por debajo de las necesidades de la célula cesará la acción represiva.

Hay que señalar también el papel que en éste proceso desempeñan las histonas, fijándose a determinados segmentos de ADN impidiendo que fueran transcritos, proceso que se ha conseguido salvar por los procesos *in vitro*.

CITOGENETICA:

a). Cromatina y cromosomas.

La cromatina es la sustancia fundamental del núcleo y recibe éste nombre por la capacidad que tiene de teñirse con diferentes colorantes básicos.

Aunque con el microscopio electrónico se observa una masa grumosa y aparentemente amorfa, sin embargo, se trata de una de las estructuras celulares dotadas de mayor complejidad en su organización. El estudio ultraestructural ha permitido observar que su elemento fundamental lo constituyen unas fibras: las fibras cromatínicas, que constan de diferentes niveles de organización: nucleosoma, collar de peras, fibra de 30 nm, etc., que permiten empaquetar grandes cantidades de ADN asociado con las histonas, con el interior del reducido volumen nuclear.

Podemos distinguir dentro de la cromatina dos subclases: la eucromatina y la heterocromatina.

La eucromatina comprende el conjunto de zonas donde la cromatina está poco condensada, con el fin de que los bucles de ADN se encuentren lo suficientemente distendidos y permitan el acceso del ARN polimerasa y del resto de los enzimas que participan en la transcripción. La transcripción de la eucromatina es casi imposible de apreciar en la mayoría de las células, sin embargo, existen unos tipos de cromosomas, denominados **plumosos**, presentes en la mayoría de los ovocitos cuando se encuentran en la primera profase meiótica, en el estado de diploteno, cuyas cromatinas contienen regiones donde los bucles están extendidos y se transcriben, y aparece entonces la forma de fronde o pluma.

La heterocromatina es la parte de la cromatina que presenta mayor grado de empaquetamiento, con el fin de que el ADN que contiene no se transcriba y permanezca funcionalmente inactivo. Se caracteriza por que se replica más tardíamente al final de la etapa S (división celular).

Existen dos clases de heterocromatina: constitutiva y facultativa.

- La constitutiva es el conjunto de zonas que se encuentran condensadas en todas las células, y, por tanto, su ADN no se transcribe nunca en ninguna de ellas; se desconoce su función y su estructura aunque se sabe que contiene secuencias repetidas de ADN, ricas en T y A.

- La facultativa constituye zonas distintas en diferentes células , ya que representa el conjunto de genes que se inactivan de manera específica en cada estirpe celular durante el proceso de diferenciación; es escasa en los tejidos embrionarios y aumenta conforme se especializan las células en los tejidos.

2.Los cromosomas: las fibras de cromatina constituyen los cromosomas interfásicos,pero se encuentran tan extendidos y enmarañados que resulta imposible distinguirlos.Durante la fase S se duplica el ADN , y cada cromosoma origina una copia idéntica de sí mismo, por lo que a partir de éste momento cada cromosoma consta de dos subunidades idénticas , denominadas cromátidas.

Cuando la célula se encuentra en la fase M , las dos cromátidas de cada cromosoma se espiralizan , se acortan y se ensanchan, debido a que sus fibras de cromatina se enrollan y se pliegan en una serie de bucles , que a su vez ,se empaquetan y forman microcónvulos alrededor de un armazón proteico que constituye el esqueleto del cromosoma mitótico.

El cromosoma funcional y activo es la fibra de 30 nm que aparece bajo la forma de eucromatina.

Morfología:

Cada cromosoma consta de dos cromátidas gemelas unidas por una constricción primaria , denominada centrómero.Cada cromátida presenta a nivel de centrómero una estructura discoidal , denominada cinetocoro , que contiene un centro organizador de microtúbulos a partir del cual se forman filamentos tubulares que dirigen los movimientos cromosómicos durante la mitosis y la meiosis .El centrómero divide al cromosoma en dos partes ,llamadas brazos , que pueden ser iguales o desiguales , según la posición que ocupe, y permite clasificar a los cromosomas en cuatro categorías : metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos.

Número de cromosomas:

Todas las células de un individuo , excepto las células germinales,y todos los individuos de una misma especie se caracterizan por poseer el mismo número de cromosomas .La mayoría de los animales y plantas tienen un número diploide de cromosomas, representado por $2n$: un juego cromosómico es de origen materno y otro de origen paterno.La especie humana posee 46 cromosomas , de los cuales 44 se denominan autosomas , y los otros dos son los cromosomas sexuales XX la mujer y XY el varón.La representación gráfica del conjunto cromosómico se denomina cariotipo.Los cromosomas idénticos desde el punto de vista morfológico se denominan homólogos : uno procede de la dotación paterna y otro de la materna

b)..La teoría cromosómica,leyes de Mendel:

En un cromosoma , los genes están alineados ocupando cada uno un lugar bien definido , su locus, de manera que un gen determinado ocupa siempre el mismo locus en un mismo cromosoma.

Para un par de cromosomas homólogos , de los cuales, uno sea de origen paterno y el otro de origen materno, un carácter dado viene determinado por dos genes , cada uno de los cuales ocupa un locus idéntico en cada uno de los dos cromosomas.Estos dos genes se denominan alelos.

El conjunto de éstos alelos constituye el genotipo del individuo , mientras que su fenotipo es la traducción aparente de aquél , que depende a la vez del genotipo y de la acción del medio; podríamos decir que el fenotipo es lo que uno parece y el genotipo lo que uno es.

De éste modo encontramos dos posibilidades:

Los dos genes alelos pueden ser idénticos y corresponder por lo tanto a una misma manifestación del carácter;

entonces se dice que el sujeto es homocigótico para el carácter en cuestión. En tal caso su fenotipo corresponde a su genotipo.

Los dos genes alelomorfos pueden ser distintos y determinar cada uno una traducción distinta del mismo carácter ; entonces el sujeto es heterocigótico. En éste caso la traducción fenotípica del carácter puede corresponder a la mezcla o a la yuxtaposición de los caracteres resultantes de la manifestación simultánea de ambos genes (en cuyo caso se habla de herencia intermedia, y los genes se llaman codominante) o , por último, al carácter dominante de uno de los dos genes , que impone su expresión en detrimento del otro, llamado recesivo.

Leyes de Mendel .

El conjunto de éstos datos representa lo esencial de la teoría cromosómica de la herencia construida por Morgan y su escuela, que ha permitido interpretar las leyes que Mendel había enunciado en 1865 y que se resumen en los siguientes esquemas :

- Ley de la asociación:

Los descendientes en primera generación de dos sujetos homocigóticos son todos parecidos y representan la asociación de los caracteres de los progenitores, macho y hembra son heterocigóticos.

- Ley de la pureza de los gametos:

Tanto si son de un sujeto heterocigótico como homocigótico, los gametos normales macho y hembra , contienen sólo uno de los dos alelos. En los homocigóticos todos los gametos son portadores del mismo alelo ; en los heterocigóticos los gametos forman dos grupos numéricamente iguales que difieren por el alelo que contienen..

- Ley de la dominancia:

Los caracteres hereditarios dependientes de un par de alelos del genotipo pueden :

expresarse ambos en el fenotipo: herencia codominante (intermedia o yuxtapuesta) ,

ser uno dominante y el otro recesivo ; en cuyo caso el carácter dominante impone su expresión al fenotipo; de ello resulta que el individuo cuyo fenotipo corresponde al alelo recesivo es necesariamente homocigoto.

- Ley de la disyunción:

Los descendientes en primera generación de dos sujetos heterocigotos presentan el fenómeno de la disyunción de los genes , es decir, el regreso a los genotipos homocigotos en una proporción del 25% para cada uno de ellos; la segunda mitad la forman heterocigotos parecidos a los padres.

PATOLOGIA GENÉTICA.

La estructura y la función de los genes , así como la constitución y las reorganizaciones cromosómicas pueden dar lugar a alteraciones que afecten a la arquitectura molecular de algunos genes o a la forma y número de los cromosomas .

En el paciente portador , estas anomalías pueden provocar enfermedades que pueden transmitirse a su descendencia y entre las que se distinguen :

- enfermedades génicas debidas a un gen con una alteración en su organización molecular. Se trata de una lesión cualitativa, invisible por procedimientos microscópicos de investigación, por potentes que sean; las correspondientes enfermedades, dominantes o recesivas, pueden transmitirse según las leyes clásicas de la herencia mendeliana, autosómica o ligada al sexo;
- enfermedades por aberraciones cromosómicas, debidas a anomalías que afectan al número o/y la forma de algunos cromosomas; con frecuencia consisten en fallos de determinadas divisiones celulares durante la gametogénesis o de las primeras divisiones del huevo.

De acuerdo con Robert, las enfermedades genéticas pueden clasificarse en tres apartados:

morfodisplasias: malformaciones anatómicas que pueden afectar al aspecto externo del paciente o a la forma, disposición u organización de un órgano interno. Estos accidentes son debidos a la alteración profunda de la embriogénesis, que puede ser originada tanto por una mutación genética como por una anomalía cromosómica.

histodisplasias: se deben a trastornos de embriogénesis, pero no ya a nivel de un órgano determinado, sino ocurridos en la diferenciación de una hoja embrionaria. Aparecen manifestaciones citológicas estructurales en los tejidos derivados de la hoja afectada, que a menudo se acompañan de perturbaciones funcionales. Estas al contrario que las anteriores se van desarrollando a lo largo de los años; son de origen genético y se deben a mutaciones.

quimiodisplasias: constituyen enfermedades moleculares y representan por lo tanto la traducción fenotípica directa del funcionamiento anómalo del gen alterado. Estas displasias moleculares consisten en la síntesis de una proteína anormal, o en el déficit de la proteína normal de forma que pueden verse afectadas todas las topologías de proteínas, lo que nos indica la gran variedad clínica que pueden presentar las quimiodisplasias. Suelen aparecer después del nacimiento y su origen siempre es genético.

Por último, algunas enfermedades que son manifiestamente hereditarias esperan todavía encontrar su lugar en esta clasificación, a falta de un conocimiento escaso de su mecanismo.

ENFERMEDADES GENOTÍPICAS:

La mutación:

Las mutaciones son cambios o variaciones del material genético que aparecen espontáneamente o bien son inducidas por agentes mutágenos.

Sólo son heredables cuando afectan a las células germinales; si atañen a las células somáticas, se extinguen, por lo general, con el individuo con que aparecen, a menos que se trate de un individuo que admita la reproducción asexual.

Si la mutación se refiere a un carácter dominante, se localiza con facilidad; en cambio si es recesivo resulta más difícil su detección, ya que sólo se manifiesta en homocigosis recesiva.

CLASES DE MUTACIONES:

- Mutaciones puntuales o génicas:

Son errores de réplica, bien por colocarse una C en lugar de una T, o una A en lugar de una G, o bien por que el mecanismo de replicación se salta unas pocas bases y aparece una mella en la copia, el problema es que de la célula madre se transmiten a la hija.

Puede ocurrir también que la mutación afecte a una región intrónica o a cualquier otra parte no esencial del ADN, en cuyo caso no tendría serias repercusiones. Pero si se produce en una región exónica, supondrá una alteración de la secuencia de un gen que se traduce posteriormente en una modificación de la secuencia de aminoácidos de una proteína.

Al transmitirse la mutación, al menos un triplete del ARNm se encuentra modificado, y su traducción da lugar a que se incorpore un aminoácido distinto del normal en la cadena polipeptídica.

Si el nuevo aminoácido goza de unas propiedades similares a la de el sustituido, es posible que no se produzca una distorsión exagerada en los diferentes niveles de la proteína y se mantenga su funcionalidad biológica; pero si la diferencia entre ambos es radical la proteína pierde alguno de sus dominios estructurales y como consecuencia de ello su funcionalidad.

Pero también tenemos el caso en que una mutación mejore un gen, ya que gracias a éste error es posible que la nueva proteína modifique ligeramente su configuración espacial o las condiciones físico-químicas de su sitio activo, de manera que adquiera nuevas propiedades y sea capaz de mejorar la función que desempeña o participe en la formación de estructuras más eficaces.

Las mutaciones génicas pueden aparecer espontáneamente o ser inducidas por agentes físicos y químicos, llamados mutágenos (temperatura, radiación ultravioleta del sol, metabolitos reactivos, etc.).

- Mutaciones cromosómicas:

Se producen por la alteración de la secuencia de los fragmentos génicos que componen un cromosoma. Existen varias causas de ésta mutación: inversión, duplicación, delección y translocación.

Otros elementos responsables de modificaciones en la información genética son los transposones (genes móviles capaces de cambiar su posición en el genómio y saltar de unos cromosomas a otros de manera que el abandono de su posición y su reinserción en otro cromosoma provoca variaciones genéticas).

- Mutaciones genómicas:

Afectan al genoma y dan lugar a una variación del número de cromosomas. Pueden darse tres casos:

Poliploidía: consiste en un incremento de la condición diploide ($2n$) por el aumento de juegos completos de cromosomas, si estos juegos cromosómicos son idénticos se denominan **autopoliploides**, que es un fenómeno relativamente frecuente entre las plantas. Si los juegos cromosómicos proceden de especies diferentes, que se han reagrupado en un individuo mediante hibridación, reciben el nombre de alopoliploides.

Haploidía: es el caso contrario a la poliploidía, cuando se pierde un juego cromosómico de los dos que existen en el organismo diploide. Se manifiesta en los organismos partenogénicos.

Aneuploidía: se produce cuando un individuo presenta accidentalmente algún cromosoma de más o de menos en relación con su condición diploide. Se denominan monosomías cuando en lugar de dos cromosomas homólogos sólo hay uno; trisomías, si existen tres cromosomas homólogos, etc.

Estas alteraciones suelen estar ocasionadas por fallos en la separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis. En la especie humana aparecen espontáneamente alteraciones de tipo aneuploide que pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales.

Entre los más característicos encontramos:

–síndrome de Down o mongolismo

–síndrome de Edwards

–síndrome de Patau

–síndrome de Turner.

Enfermedades autosómicas dominantes.

MODALIDADES DE TRANSMISIÓN:

Aproximadamente uno de cada dos hijos de un individuo afectado está también afectado, resultando los enfermos de uno u otro sexo indistintamente y siendo la descendencia de la unión de dos sujetos sanos completamente normal. Es fácil interpretar estos hechos si se tiene en cuenta que en la generación I se han unido un hombre enfermo heterocigótico y una mujer sana; que la presencia de la anomalía depende de que en el genotipo del enfermo exista un gen mutado D que domine sobre su alelo normal d: de modo que el estado heterocigótico Dd corresponde a un fenotipo enfermo y el sano (de la mujer) al dd.

De esta forma una pareja de este tipo puede tener un hijo sano o un hijo enfermo.

Algunas enfermedades dominantes permiten que quienes las padecen lleven una vida más o menos normal, compatible con la procreación.

Esto explica que la anomalía se transmita durante varias generaciones sucesivas e incluso da lugar a que se una dos enfermos heterocigóticos, cuya descendencia se repartirá en tres genotipos distintos:

25% de DD

50% de Dd

25% de dd.

Los dos primeros agrupan los hijos enfermos, mientras que la tercera es sana.

El fenotipo de los sujetos enfermos homocigóticos es poco conocido, a causa de la poca frecuencia de las uniones entre heterocigotos. Algunas observaciones afortunadas permiten pensar que el homocigotismo comporta trastornos y malformaciones e mayor gravedad que el heterocigotismo, que casi siempre impiden la procreación y significan la incompatibilidad con la vida.

Citemos algunos ejemplos:

–eliptocitosis

–anomalía de Pelger

–hemeralopía

–discefalia.

Enfermedades autosómicas recesivas:

Los padres de los individuos enfermos son aparentemente normales de forma que los individuos enfermos están agrupados en una misma fratria y pertenecen indistintamente a uno u otro sexo, los hijos de un individuo enfermo son aparentemente normales o aparecen inopinadamente en un solo individuo cuyos hermanos son normales. La fratria afectada procede de una unión consanguínea.

Estos hechos se interpretan fácilmente si se tiene en cuenta que el gen anormal es recesivo en relación con el gen sano y que por lo tanto la enfermedad sólo puede manifestarse en los individuos homocigóticos, que recibieron el gen anormal simultáneamente de su padre y de su madre, aparentemente sanos.

Pueden sucederse varias generaciones sin que la enfermedad se manifieste, lo que no excluye que el gen anormal pase de una generación a otra a través de los individuos heterocigóticos, y que solamente se revele en aquellas familias en que haya posibilidad de homocigotismo.

Así pues podemos considerar las siguientes características de transmisión:

- Unión de un individuo sano heterocigótico con un individuo homocigótico para el gen normal. Todos los hijos serán sanos, pero la mitad de ellos son heterocigóticos y portadores del gen anormal.
- La unión de un individuo enfermo con un individuo sano, sucederá lo mismo en la unión de dos enfermos homocigóticos donde toda la descendencia será homocigótica y enferma.

CONSANGUINIDAD:

Se produce entre cónyuges con ascendientes comunes, se suele tratar de la unión entre primos hermanos con mismos abuelos.

La consanguinidad hace aumentar considerablemente el riesgo de procrear hijos enfermos. Dando el peligro de un hijo enfermo por cada cuatro.

Resulta interesante destacar que las uniones entre heterocigotos resultan ser tanto más frecuentes cuanto más raro es el gen anormal, de todas formas la consanguinidad no representa en sí misma ningún inconveniente; éste aparece en las asociaciones genéticas desventajosas que resultan favorecidas en relación con las uniones contraídas al azar.

Enfermedades de herencia codominante:

Debido a la gran amplitud de este apartado nos centramos en un tipo: **TALASEMIAS**.

Se deben a la alteración de mecanismos que regulan la síntesis de las cadenas normales y da lugar a modificaciones cuantitativas que se traducen en la menor elaboración de algunas cadenas, compensada con mayor cantidad de otras. Se centra fundamentalmente en los países de la cuenca mediterránea por lo que también recibe el nombre de anemia del mediterráneo.

Existen variantes: Talasemia mayor y Talasemia menor.

- La primera es propia del estado homocigótico y sus manifestaciones clínicas aparecen durante los primeros años de vida: alteración del crecimiento, cutis pálido, facies mongoloides con deformación de la cabeza etc.

Este cuadro es muy explícito si aparece en un individuo nativo de los países circunmediterráneos.

El estudio de la hemoglobina revela el estado homocigótico: falta la A y aparece un elevado porcentaje de hemoglobina fetal.

El tratamiento sólo es paliativo y consiste en transfusiones a repetir de cada 4 a 8 semanas pero de todos modos la muerte acaece antes de la edad adulta por empeoramiento de la anemia .

- La segunda corresponde al estado heterocigótico y que ofrece aspectos variables .

En estos casos no es necesario tratamiento médico ni seguimiento puesto que su evolución es excelente.

La única medida importante es de orden eugenésico, para prevenir la homocigosis.

HERENCIA LIGADA AL SEXO.

Herencia del sexo:

SEXUALIDAD;

Se entiende por sexualidad la facultad que presentan los organismos de poder intercambiar material genético.

En casi todos los organismos el intercambio de material genético está estrechamente relacionado con la reproducción, aunque existen algunos como los protozoos y las bacterias, que realizan directamente el intercambio genético de célula a célula independientemente del momento en que tiene lugar la reproducción.

En la mayoría de organismos el número de sexos se ha reducido a dos, que pueden localizarse en el mismo individuo (hermafroditas), o en distintos individuos (macho y hembra) .

En el segundo caso cada tipo de individuo manifiesta un conjunto de caracteres sexuales primarios (órganos etc) y secundarios (vellosidad, tamaño etc) que constituyen su expresión fenotípica característica .

El sexo es un carácter complejo, que representa las interrelaciones entre diferentes grupos de genes y entre éstos y el medio ambiente.

En la determinación del sexo intervienen factores génicos y ambientales :

- Los **factores génicos** son el conjunto de genes responsables de la diferenciación sexual; dichos genes poseen la información necesaria para que se formen las gónadas, se desarrollen los tractos genitales masculino y femenino y se segreguen las hormonas sexuales responsables de la aparición de los caracteres sexuales secundarios.
- Los **factores ambientales** influyen en el resto de los genes, el ambiente citoplásmico y el medio externo en que se desarrolla el organismo. Estos factores sólo son capaces de determinar el sexo en aquellos casos en que los efectos de los genes masculinizantes y feminizantes se equilibran.

En la mayor parte de los casos los genes masculinos y femeninos no se equilibran, y esto hace que el sexo quede determinado genéticamente desde los primeros momentos de la existencia, aunque hay organismos cuyas características sexuales están controladas por un único par de genes; en casi todas las especies animales y vegetales la determinación primaria del sexo está regulada por cromosomas especiales, llamados heterocromosomas o cromosomas sexuales .

LOS cromosomas sexuales reciben el nombre de heterocromosomas por que son diferentes morfológicamente y poseen un contenido génico diferente.

El sexo homogamético es el que contiene el par de cromosomas XX, y el heterogamético, el que presenta el par XY.

La importancia y la necesidad de estabilizar las combinaciones génicas que perpetúan la bisexualidad han llevado a la reducción progresiva de la homología existente en un principio entre los cromosomas X e Y, de forma que ambos no experimentan el sobrecruzamiento durante la meiosis.

Cromosomas X e Y :

Actualmente se cree que los heterocromosomas X e Y fueron originariamente un par de elementos homólogos. Entre las pruebas que apoyan esta tesis se encuentra la ausencia de cromosomas sexuales en algunos vertebrados inferiores cuyos determinantes sexuales dependen de un par autosómico, junto con otros genes alelos, es decir, que la fórmula XX de la hembra y YY del macho puede escribirse, respectivamente, aa y Aa.

La estructura actual de los cromosomas X e Y es el resultado de profundos remodelamientos a partir del par original de cromosomas homólogos, durante los cuales el par que corresponde al sexo homogamético, el X, ha permanecido intacto, mientras que el que distingue al sexo heterogamético, el Y, ha sufrido una delección génica prácticamente total. Al término de esta evolución el cromosoma X conserva la totalidad de los genes mendelianos de los que era portador, mientras que el cromosoma Y aparece desposeído de todos los alelos correspondientes a los genes del X, y conserva solamente aquellos que rigen la diferenciación del sexo masculino.

El X activo:

Es único en el hombre y duplicado en la mujer.

En un principio, la hipótesis de que en la mujer se inactiva un heterocromosoma X puede apoyarse en argumentos citológicos derivados de las observaciones de Barr y Bertram en 1949. Estos dos investigadores canadienses fueron los primeros en describir un corpúsculo de naturaleza cromatínica en el núcleo de las células de mamíferos hembra, de forma aproximadamente triangular, de alrededor de una micra, adherido casi siempre a la membrana nuclear; esta estructura, que falta en el núcleo de las células de los machos, recibe el nombre de cromatina sexual.

Está formado por heterocromatina y representa uno de los dos X, que de esta forma queda inactivado.

En las células masculinas el cromosoma X ofrece este mismo comportamiento, en cambio el otro cromosoma X, en la mujer, es heterocromático y da lugar al corpúsculo cromatínico, visible en los núcleos interfásicos.

Puesto que el desigual funcionamiento de los genes en el hombre y en la mujer exige que en esta última uno de los dos X se inactive, Lyon propone que esta inactivación se produzca muy pronto, en las primeras divisiones del huevo, y que en cada célula afecta al azar a uno u otro de los dos X. Además el carácter activo o inactivo de cada X se mantendría durante las sucesivas divisiones celulares, hasta el punto de que el organismo femenino podría ser un mosaico funcional formado por una mitad de células cuyo X sería de origen paterno, y otra mitad con un X de origen materno.

Los genes de la sexualización, cromosoma Y:

La simple presencia de un Y, cualquiera que sea el número de X que lo acompañe, siempre da lugar a que se desarrolle un testículo. Por lo tanto, el cromosoma Y es factor determinante de la diferenciación del testículo, que sin embargo sólo puede realizarse en presencia de un X, puesto que la combinación YO es letal.

Este papel inductor de la masculinización que asume el cromosoma Y debe interpretarse a la luz de los resultados obtenidos por Jost, con embriones de conejos castrados :

cualquiera que sea su constitución cromosómica ,un embrión de mamífero castrado en determinado momento de la gestación,desarrolla un tracto genital de tipo femenino semejante al de los embriones no castrados XX : el sexo femenino es un sexo neutro que tiende a desarrollarse espontáneamente en ausencia de gónadas , y la inflexión de la sexualización hacia un fenotipo masculino necesita la presencia del testículo embrionario.

El gen de diferenciación testicular T está situado en el cromosoma X , no lejos del gen regulador ,que elabora un factor de inhibición;el cromosoma Y contiene un gen desinhibidor capaz de eliminar la inhibición sobre el gen.

De éste modo en presencia de un cromosoma Y la dotación cromosómica ,el gen de la diferenciación testicular se activa , y entonces la progónada se masculiniza y evoluciona para convertirse en testículo.

En ausencia de Y,el gen masculinizante permanece reprimido y permite que el gen de la diferenciación ovárica ,O, dirija la evolución de la progónada hacia el ovario.Todos los genes determinantes sexuales están en los brazos cortos de su cromosoma respectivo.

Por otra parte,el cromosoma Y lleva tambien ,en su brazo largo,los genes que durante la vida fetal y neonatal regulan la masculinización del tracto genital ,el funcionamiento tónico del hipotálamo y ,m{as tarde,a partir de la pubertad, la maduración sexual (elaboración y mantenimiento de espermatozoides) .

Hermafroditismo y Pseudohermafroditismo:

HERMAFRODITISMO VERDADERO.

Consederado raro hasta éstos últimos años ,desde 1960 ha sido objeto de publicaciones cada vez m{as numerosas,gracias al perfeccionamiento de los métodos de detección basados en la citogenética .

En esta malformación los órganos genitales presentan todas las asociaciones posibles ,aunque generalmente predominan los atributos masculinos.

En la pubertad ,el hermafroditismo de un chico puede revelarse en forma de ginecomastia bilateral y hematurias periódicas ; y el de una chica,como hipertrófia del clítoris y amenorrea.

Asi se han podido distinguir cuatro tipos :

de diferenciación femenina:hipertrófia del clítoris en una mujer con reglas normales y senos bien desarrollados.

con un peno-clítoris,labio-escroto y esbozo vaginal bajo en la uretra ,se observa siempre hemorrágia periódica y senos normales.

son de diferenciación masculina,con hipospadias penoescrotal,esbozo vaginal alto en la uretra ,hasta el punto de que la hemorragia periódica,cuando existe,toma el aspecto de uretrorragia.

con órganos netamente masculinos ,escroto cerrado y pene sin hipospadias pero posibles uterorragias y dolores pélvicos periódicos.

PSEUDOHERMAFRODITISMO.

El masculino corresponde a la presencia de órganos genitales externos m{as o menos feminizados en un individuo que ,por su careotipo y porque posee testículos,es masculino.

Las malformaciones genitales son variables y todas se deben a un desarrollo del seno genital en sentido femenino.

Los testículos ,siempre presentes,aparecen en localización pélvica,inguinal o labioescrotal.Se distingue el pseudohermafroditismo masculino por una diferenciación morfológica ,genital y psicológica incontestablemente femenina que se contradice con la presencia de testículos intraabdominales y un sexo cromosómico XY.

El femenino corresponde a individuos en los que la diferenciación más o menos masculina de los órganos genitales externos coincide con la presencia de ovarios y un cariotipo femenino XX..

Esta virilización es obra de una impregnación del feto por hormonas andrógenas ,que pueden proceder del propio organismo fetal o bien de un tratamiento con hormonas esteroides virilizantes aplicado a la madre gestante.

Enfermedades hereditarias ligadas al sexo:

Además de los determinantes genéticos ,contenidos en el cromosoma X y el Y ,que regulan directamente el determinismo y la diferenciación de los sexos ,existen en estos mismos cromosomas genes mendelianos cuya mutación da origen a enfermedades hereditarias.

Para estos genes ,la mujer ,portadora de dos X ,siempre es hemicigótica y por ello posee u solo alelo ,normal o mutado.Los genes situados en el cromosoma Y son propios del varón,ello da lugar a unas características especiales que según el sexo determinan los distintos fenotípos,confirmando las leyes de Mendel.

Los encontramos de dos tipos:

- Ligados al Y:tales genes sólo los posee el varón ,que los transmite a todos sus hijos ,pero a ninguna hija.Se llama herencia holándrica.En realidad el cromosoma Y contiene un número reducido de genes.Entre las mutaciones patológicas de los genes situados en el se han citado repetidamente cierta membrana interdigital de los pies ,por ejemplo.
- Ligados al X :estos genes están representados por dos alelos en la mujer ,cuyo fenotipo, si es heterocigótica,se rige por la regla de la dominancia ;en el hombre ,que siempre es hemicigótico,el alelo presente en el cromosoma X siempre se expresa en el fenotipo.

EJEMPLOS:

- DALTONISMO:incapacidad de distinguir determinados colores ,especialmente el rojo y el verde .Es un carácter regulado por un gen recesivo localizado en el segmento diferencial el cromosoma X .
- HEMOFILIA:incapacidad de coagular la sangre debido a la mutación de uno de los factores protéicos que participan en la activación de la trombina ,se trata de un carácter recesivo y afecta fundamentalmente a varones,ya que las posibles mujeres hemofílicas no llegan a nacer,es letal en estado embionaio.
- RETINÍTIS PIGMENTÁRIA :se caracteriza por una degeneración bilateral primaria de la retina ,que se inicia en la infancia y progresa hasta la ceguera en la edad madura .
- ENFERMEDAD DE PARKINSON:transtorno neurológico caracterizado por temblor ,rigidez muscular,hipocinesia,marcha torpe y lenta etc

ABERRACIONES CROMOSOMICAS.

Mapa cromosómico humano:

Los fundamentos de la genética en los que se apoya el conocimiento de los fenómenos ,normales o patológicos se disponen en dos planos :

–plano génico,a escala molecular,al que se refieren las nociones de especificidad y mutación;

–el plano cromosómico,a escala citológica ,al que se refieren las nociones de locus,de determinismo del sexo y las leyes de la herencia mendeliana.

CRUZAMIENTO Y UNIONES GENÉTICAS

El estudio de los intercambios intercromátide entre dos cromosomas homólogos durante la meiosis permitió a Morgan interpretar la transmisión simultánea de varios caracteres hereditarios dominantes.

Estos están regidos por genes situados en un mismo cromosoma , y esta proximidad explica que permanezcan unidos al término de la diacinesis

y que por lo tanto resulten transmitidos en bloque .

Esta solidaridad entre dos genes resulta tanto más frecuente cuanto más próximos se encuentren en la cromátide y más raramente los separe un quiasma durante la meiosis .

La observación de las recombinaciones que resultan de esta separación y el cálculo de su frecuencia permite situar ,relativamente unos a otros ,los genes en el interior de cada grupo.En cambio no permite identificar el cromosoma vector ,a no ser que se trate de genes situados en los heterocromosomas.

ANOMALIAS CROMOSÓMICAS.

Las deleciones autosómicas representan una circunstancia privilegiada para localizar un gen :es evidente que si un individuo portador de una deleción no presenta la traducción fenotípica de un alelo que hubiera debido heredar de uno de sus padres ,hay que considerar que el locus del gen en cuestión estaba en el gen perdido por deleción .

Por un razonamiento inverso –que además es lo más frecuente –se puede llegar también a una exclusión de localización.El estado hemiciótico provocado por una deleción parcial para los genes situados en el segmento homólogo que ha permanecido en su lugar ,permite que se manifiesten los genes recesivos cuyos loci pueden entonces ser localizados en el segmento en cuestión .

También pueden utilizarse cromosomas marcadores .Se llaman así a los cromosomas de estructura anormal pero que no tienen consecuencias sobre el fenotipo;los cromosomas traslocados también pueden servir de marcadores .

EL GENOMA HUMANO.

Se compone de unos 7.000 millones de pares de bases ,está organizado de manera lineal en 23 pares de cromosomas y contiene ,aproximadamente,unos 100.000 genes que controlan todos los aspectos de la embriogénesis ,desarrollo,crecimiento.reproducción y metabolismo.En otras palabras ,todo lo que hace al ser humano un organismo viviente y funcional está directamente relacionado con el genoma por lo que resulta fácil corregir la amplitud y complejidad de la influencia de los genes y la genética en los estados de salud y enfermedad .

Se anticipa que toda la información del genoma será identificada a nivel molecular hacia el año 2005.Gracias a los avances de la genética molecular se ha podido localizar ,caracterizar e identificar un número importante

de genes , lo que ha servido para conocer su función y organización en el genoma .

INGENIERÍA GENÉTICA : LA CLONACIÓN.

1.FORMACIÓN DE LIBRERÍAS DE ADN.

Para clonar un gen hay que consruir una genoteca , que es un conjunto de fragmentos de ADN clonado ,incluido un fragmento con el gen de interés.Para hacer la genoteca podemos usar virus o plásmidos como vector.Aquí vamos ha hacer referencia a los métodos de clonaje en plásmidos.Los vectores plasmídicos son pequeñas moléculas circulares de ADN de doble cadena ,derivados de grandes plásmidos que aparecen de forma natural en bacterias.Normalmente son una pequeña parte del total de ADN de la célula huésped ,pero pueden ser separados fácilmente por su pequeño tamaño respecto a las moléculas de ADN de los cromosomas.

Una vez purificados los plásmidos circulares de ADN se cortan con una nucleasa de restricción para generar moléculas lineales .Con ésta nucleaa de restricción también se corta el ADN de la célula que vamos ha utilizar para construir la genoteca .

Los fragmentos de restricción resultantes (donde está el ADN que va a ser clonado)se añaden a los plásmidos cortados y se cierran ,dando lugar a moléculas circulares de ADN recombinante ,estas moléculas recombinantes de ADN ajeno ,se unen covalentemente mediante la enzima ADN girasa. Lo siguiente en la reconstrucción de la genoteca es introducir las moléculas circulares de ADN recombinante en bacterias que son temporalmente permeables al ADN ,es decir, han sido transfectadas con el plásmido.

Con el crecimiento y división de éstas células los plásmidos recombinantes también se van replicando y produciendo gran cantidad de copias de ADN circular con ADN ajeno.Cada bacteria transfectada tendrá insertado un fragmento de ADN diferente que será heredado por todas las células de la progenie de la bacteria ,que formaran un colonia en una placa de cultivo.

El conjunto de muchas bacterias supervivientes contiene la librería de ADN .

Pero el problema está en que sólo algunos contienen trozos de ADN con el gen de interés .Por ello,identificaremos las bacterias para recuperar el ADN en forma pura y en buena cantidad.

A.Librería de ADN complementario:

Consiste en la extracción del ARNm de las células ,mediante la transcriptasa inversa del retrovirus ,sintetizando una copia de ADNc de cada una de las moléculas de ARNm presente.Formandose así una hélice híbrida ADN/ARN,tratamos el híbrido con álcali que degrada la ebra de ARN,quedándose solo la cadena de ADNc.

Las moléculas de ADN de una sola cadena sintetizada por esta encima ,se transforma en moléculas de ADN de doble cadena por la ADN polimerasa ,insertándose en vectores víricos o plasmídicos y clonándose .

Cda clon obtenido así,se llama clon de ADNc y la colección completa de clones derivados de una preparación de ARNm forma una librería de ADNc.

2.AUMENTAR LA POBLACIÓN DE ARN CON EL ARNm DE INTERÉS.

Cuando se prepara el ADNc a partir de células que expresan el gen de interés a niveles extremadamente altos,la mayoría de los clones pueden contener la secuencia del gen ,pudiéndose seleccionar con un mínimo esfuerzo. La dificultad aparece en el caso de genes transcritos de forma menos abundante ;para hacerlo más fácil,antes de formar la librería de ADNc, se pueden utilizar diversos métodos para enriquezer la población de

ARN con ARNm de interés .Esto ocurría con los linfocitos.Los linfocitos T codificaban una proteína receptora de superficie mientras que los linfocitos B no lo hacían.Tanto en éstos tipos de células como en otros,podemos utilizar éste mecanismo.

Uno de estos métodos consiste en la **hibridación substractiva**:que se puede utilizar si se dispone de dos tipos celulares relacionados ,procedentes de organismos de una misma especie ,pero sólo uno de ellos produce la proteína o proteínas de interés.

En primer lugar ,lo que hacemos en éste proceso es sintetizar la molécula de ADNc,utilizando el ARNm del tipo que fabrica la proteína de interés .Una vez segregadas las moléculas de ADNc a partir del ARNm,se degrada el ARNm con álcali,obteniendo las copias de ADNc.A continuación se hibridan éstos ADNc con un exceso de moléculas de ARNm del segundo tipo celular.Las hebras de ADNc que no hibridan o que no encuentran pareja de ARNm complementario serán las que presenten las secuencias de ARNm que están presentes en el primer tipo celular ,estas células son purificadas con una columna de hidroxapatita que elimina todos los híbridos de ADN y ARN.

Con esto conseguimos enriquecer la población de ARN con los ARNm que expresan el gen de interés.

3.BÚSQUEDA DEL GEN DE INTERÉS CON LA UTILIZACIÓN DE SONDAS DE ADN.

A veces lo más fácil del proceso de clonaje consiste en identificar las escasas colonias de la librería que contienen los fragmentos de ADN de interés .

La técnica más utilizada para esta identificación es la **hibridación in situ**:este procedimiento consiste en la transferencia a un filtro de colonias crecidas en placas de cultivo .En este filtro quedan adheridos algunos miembros de la colonia bacteriana ,que son llamados réplicas .Estas se tratan con álcali y se incuban en una sonda radiactiva de ADN que contiene parte de la secuencia del gen que va a ser seleccionado,las colonias que hibridan con la sonda son las que contienen los fragmentos de ADN que me interesa .Pero para encontrar el clon de mi interés me hace falta una sonda adecuada .La construcción de ésta sonda va a depender del clon que queramos utilizar.

Para la construcción de estas sondas en muchos casos se parte de la proteína de interés ,esta ha sido identificada mediante estudios bioquímicos y purificada en pequeñas cantidades .Tomando unos pequeños microgramos de proteína pura es suficiente para determinar la secuencia correspondiente de nucleótidos,utilizando el código genético.

A continuación con métodos químicos se sintetizan dos juegos de oligonucleótidos que van a reconocer diferentes zonas de la secuencia de nucleótidos predicha por el gen .Las colonias que hibridan con los juegos de oligonucleótidos son las más seguras de que contengan el gen deseado.Po último,se aíslan estas colonias de células que hibridan.

4.IDENTIFICACIÓN DEL CLON DE ADN MEDIANTE TÉCNICAS IN VITRO.

La traducción in vitro facilita la identificación del clon de ADN correcto.

Cualquier método que se utilice para aislar clones específicos a partir de librerías genómicas detecta muchos falsos positivos .Se necesita una dosis suplementaria de ingenio para discriminar entre estos clones

y los auténticamente positivos.La tarea se facilita cuando el clon deseado codifica una proteína que ha sido bien caracterizada mediante otros sistemas .En este caso se comprobará si alguno de estos fragmentos de ADN clonados codifica la proteína apropiada .

5.TERAPIA GENÉTICA.

La investigación genética se centra en intentar solucionar o aliviar gran cantidad de enfermedades genéticas ,ya sea actuando directamente en los genes o bien con productos que puedan sanar estas enfermedades.

Producción de antibióticos,hormonas y anticuerpos.

Mediante los métodos genéticos se aísla el gen productor del antibiótico,se introduce en un microorganismo que tenga gran capacidad de reproducción.

Solución a enfermedades genéticas.

Estas enfermedades se caracterizan por defecto en los genes implicados.La ingeniería genética puede intervenir y cambiar los genes defectuosos por otros normales.

Tratamientos contra el cáncer.

Más de la mitad de éstas técnicas están dirigidas al tratamiento del cáncer.

En 1898,se iniciaron tratamientos en enfermos de tumores epidérmicos graves,se les introducían linfocitos modificados genéticamente para provocar una respuesta inmune mucho más intensa.El resultado ,aunque poco esperanzador,provocó la remisión de tumores en algunos pacientes .

Un tratamiento contra el cáncer consiste en introducir genes suicidas destinados a las células cancerosas.Al dividirse más rápido incorporan todo tipo de moléculas.Estos genes suicidas pueden actuar:

- matando las células directamente al segregar sustancias tóxicas.
- sensibilizar las células a determinados fármacos tóxicos.
- sustituir los genes responsables de la división celular desordenada y devolver así el crecimiento celular normal.

Soluciones a problemas de fertilidad.

Los mecanismos de fecundación asistida suelen tener poca efectividad,un 10% aproximadamente,por:

- dificultad para implantar el óvulo en el útero materno,
- imposibilidad de conseguir diversos óvulos maduros rápidamente.

La clonación permite solucionar estos dos problemas ya que a partir de un óvulo se pueden obtener decenas de clónicos que permite mejorar las posibilidades de implantación de los óvulos en el útero.A menudo se suelen tener mellizos ,trillizos,etc.

DOLLY Y POLLY.

La obtención de estas forma parte de un complicado experimento llevado a cabo por una empresa escocesa para obtener medicamentos procedentes de la leche de ovejas.Esta consta de varias fases:

- Año 1991.Obtención del ejemplar al que se le introdujo el gen humano que codifica para la proteína alfa 1–antitripsina.Ya tenemos una oveja transgénica ,una oveja a la que se le ha introducido un gen

externo, un gen que ella no recibió de sus progenitores. La siguiente fase tenía que consistir en poder duplicar cuantas veces mejor una de esas ovejas transgénicas, de manera que tengamos muchas ovejas que contengan el gen que codifica para tal proteína.

- Tenía que permitir clonar ovejas. El resultado, Dolly y Polly, es una oveja clónica formada a partir de una célula diferenciada proveniente de una oveja adulta.
 - ◆ La fusión de un óvulo vaciado de contenido genético con el material genético de una célula mamaria de dicha oveja adulta, origina un cigoto normal que se implantó en oveja M, madre de alquiler. De este modo nació la oveja clónica Dolly idéntica a la oveja adulta.
 - ◆ Este descubrimiento va más allá de la clonación de la fisión del cigoto en células idénticas, ya que se consiguen individuos clónicos a partir de otros adultos.
- Clonar a una oveja transgénica, entonces surgió Polly, en 1997.

Además de en ovejas se experimenta en :

–Cerdos :implantación de válvulas cardíacas en humanos.

–Ratones :se les implanta genes con el fin de que desarrollen las enfermedades humanas y someterlos a estudio.