

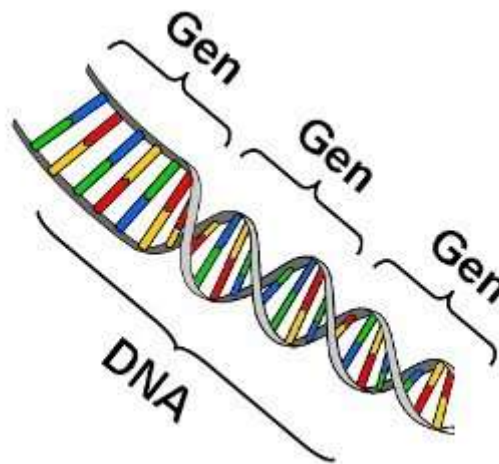
TEMA 6: LA HERENCIA DE LOS CARACTERES

Contenido

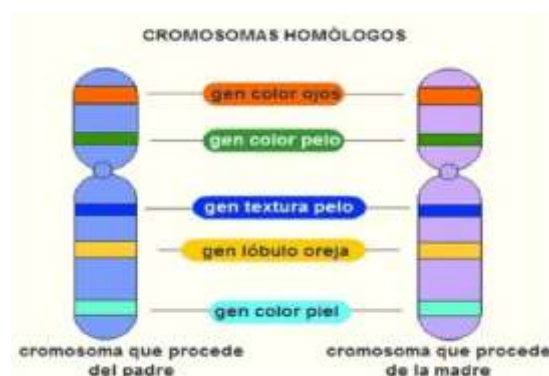
1. Conceptos básicos	210
2. Genética clásica, molecular y evolutiva	215
3. Genética mendeliana: leyes de mendel	216
4. Teoría cromosómica de la herencia	220
5. Determinación del sexo. Herencia ligada al sexo	223
6. La herencia del grupo sanguíneo	229
7. Genética molecular. Las mutaciones	231
7.1. Mutaciones génicas	233
7.2. Mutaciones cromosómicas estructurales	236
7.3. Mutaciones genómicas	237
7.4. Agentes mutágenos o mutagénicos	240
8. ADN recombinante. Recombinación genética	241
9. Proyecto genoma humano	243
10. Ingeniería genética	246
10.1 La tecnología del ADN recombinante	247
10.2. La secuenciación del ADN	247
10.3. Ingeniería genética en seres vivos	248

1. Conceptos básicos

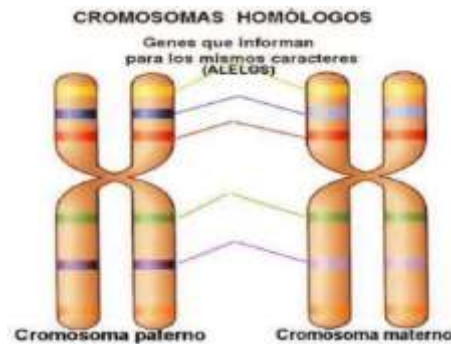
- **Carácter:** En biología se denomina carácter a cada atributo tomado del organismo que sea heredable y que posee función y por lo tanto, es una unidad evolutiva. Ejemplos son el color de ojos, el color de pelo, etc.
- **Gen:** Unidad hereditaria que controla cada carácter en los seres vivos. A nivel molecular corresponde a una sección de ADN, que contiene información para la síntesis de una cadena proteínica.



- **Ser haploide:** Ser que para cada carácter solo posee un gen o información.
- **Ser diploide:** Ser que posee dos genes o informaciones para cada carácter. Estos genes pueden ser iguales o distintos. Puede ser que se manifiesten ambos genes o que uno impida la expresión del otro.
- **Cromosomas homólogos:** En los seres diplontes, los cromosomas se agrupan por parejas, de forma que uno proviene del padre y otro de la madre. Cada pareja de cromosomas tiene genes para los mismos caracteres.



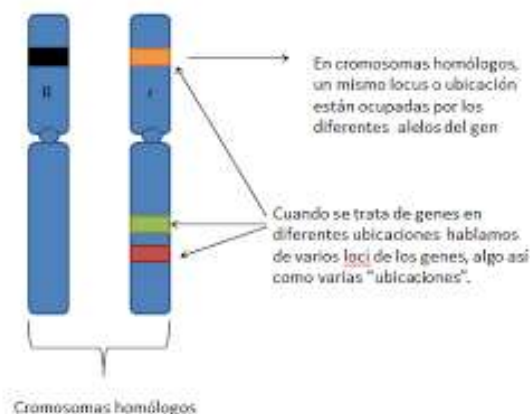
- **Alelo:** Cada una de las alternativas que puede tener un gen de un carácter. A los genes de cromosomas homólogos que codifican un mismo carácter se les denomina genes alelos.



- **Genotipo:** Es el conjunto de genes que contiene un organismo heredado de sus progenitores. En organismos diploides, la mitad de los genes se heredan del padre y la otra mitad de la madre.
- **Fenotipo:** Es la manifestación externa del genotipo, es decir, la suma de los caracteres observables en un individuo. El fenotipo es el resultado de la interacción entre el genotipo y el ambiente.



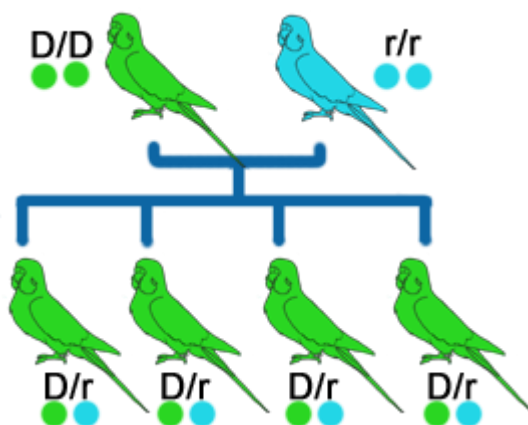
- **Locus:** Es el lugar que ocupa cada gen a lo largo de un cromosoma (el plural es loci).



- **Homocigoto o raza pura:** Individuo que para un gen dado tiene en cada cromosoma homólogo el mismo tipo de alelo.
- **Heterocigoto o híbrido:** Individuo que para un gen dado tiene en cada cromosoma homólogo un alelo distinto.



- **Gen dominante:** cuando un gen es dominante, si se encuentra en uno de los alelos (o en los dos), se manifestará en el fenotipo. Es decir, la presencia de un gen dominante en un ser homocigoto o heterocigoto hará que se manifieste la característica tal cual se expresa en el gen dominante.
- **Gen recesivo:** cuando un gen es recesivo, para poder manifestarse en el fenotipo, debe estar presente en ambos alelos, pues si se combinara con un gen dominante, el que se manifestaría sería el dominante.



Ejemplo

Gen dominante D: color verde

Gen recesivo r: color azul

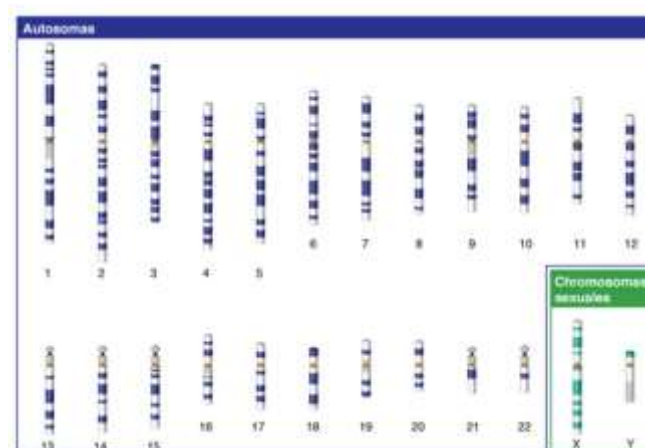
Genotipo DD → Fenotipo: color verde

Genotipo rr → Fenotipo: color azul

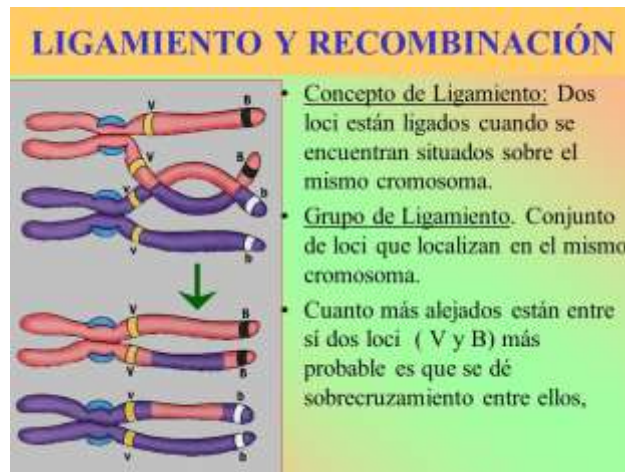
Genotipo Dr → Fenotipo: color verde

- **Herencia dominante:** Se da cuando un alelo, el dominante, no deja manifestarse al otro, llamado recesivo.

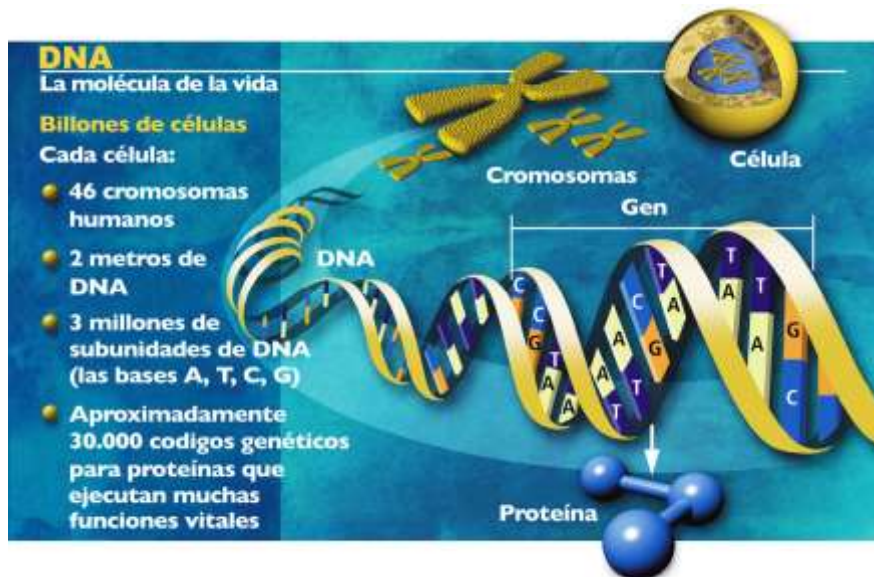
- **Herencia intermedia:** Cuándo los híbridos tienen un fenotipo intermedio entre las dos razas puras
- **Herencia codominante:** Se da cuando los dos alelos son equipotentes. En los híbridos se manifiestan los dos caracteres. Un ejemplo sería el grupo sanguíneo AB.
- **Retrocruzamiento o cruzamiento prueba:** Se utiliza en casos de herencia dominante para averiguar si un individuo es híbrido o de raza pura. Consiste en cruzar al individuo problema con un individuo homocigótico recesivo. Si en los descendientes aparecen homocigóticos recesivos es que el individuo problema era híbrido.
- **Autosomas y Alosomas:** Los autosomas son los cromosomas que no están ligados al sexo, y los alosomas son los cromosomas que determinan el sexo.



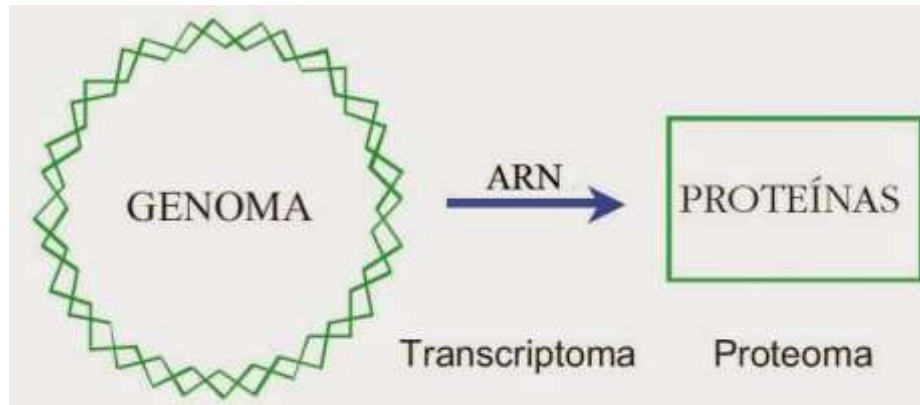
- **Ligamento:** Es cuando dos loci están ligados, cuando se encuentran situados sobre el mismo cromosoma. Todos aquellos loci que se encuentran situados sobre el mismo cromosoma forman un Grupo de Ligamiento. En la meiosis se producía después de la replicación de los cromosomas la recombinación genética, entrecruzamiento o sobrecruzamiento, por el cual los cromosomas intercambian fragmentos. Cuanto más alejados están entre sí dos loci ligados, más probable es que se dé sobrecruzamiento entre ellos, y cuanto más cerca están entre sí dos loci ligados menos probable es que se dé sobrecruzamiento entre ambos.



- **Genoma:** La información genética común a todas las células del organismo. Es la secuencia de ADN de un individuo, común a todas las células.



- **Proteoma:** Las proteínas que interactúan para dar a la célula su carácter individual. El proteoma es el conjunto de proteínas codificadas por un genoma, una célula o un tejido.



2. Genética clásica, molecular y evolutiva

La materia objeto de estudio de la genética puede enfocarse según distintos puntos de vista, por lo que se han diferenciado dos grandes vías de aproximación a la herencia biológica:

GENÉTICA CLÁSICA O FORMAL: es la vía más antigua, se inicia con las experiencias de Mendel y parte de los caracteres observables (el fenotipo), comprueba su transmisión a los descendientes y, a partir de aquí, deduce el genotipo, es decir el gen o los genes que determinan dichos caracteres. También estudia las leyes reguladoras de la transmisión de los caracteres y para ello realiza cruzamientos entre variedades distintas (por ejemplo para el color de la flor pueden existir variedades de fenotipo rojo, rosa, blanco, etc.).

GENÉTICA MOLECULAR: Su método consiste en aislar fragmentos de ADN, localizar en ellos los genes que se quieren estudiar, establecer la secuencia de sus bases y averiguar cuáles son las secuencias codificantes (exones), las no codificantes (intrones), las reguladoras, etc. y estudia las proteínas que controlan la expresión de dichos genes. Esta vía es inversa a la anterior, pues parte del genotipo (busca la secuencia de bases de un gen) y deduce el fenotipo (secuencia de aminoácidos de una proteína con una función biológica determinada).

GENÉTICA EVOLUTIVA O DE POBLACIONES: estudia cómo se distribuyen los alelos en las poblaciones de una generación a otra, basándose en la ley de Hardy-Weinberg, según la cual en una población de elevado número de individuos con reproducción aleatoria entre ellos y sin que actúe ninguna fuerza evolutiva, las proporciones de los alelos de un gen se mantienen estables, generación tras generación.

3. Genética mendeliana: leyes de mendel

Los principios de la transmisión hereditaria de las características físicas se formularon en 1865 por el monje agustino Gregor Mendel. Mendel descubrió al experimentar con siete características distintas de variedades puras de guisantes o chícharos de jardín, que al cruzar una variedad de tallo alto con otra de tallo enano, por ejemplo, se obtenían descendientes híbridos. Estos se parecían más a los ascendientes de tallo alto que a ejemplares de tamaño mediano. Para explicarlo, Mendel concibió la idea de unas unidades hereditarias, que en la actualidad llamamos genes, los cuales expresan, a menudo, caracteres dominantes o recesivos. Al formular su **primer principio (la ley de la segregación)**, Mendel planteó que los genes se encuentran agrupados en parejas en las células somáticas y que se segregan durante la formación de las células sexuales (gametos femeninos o masculinos). Cada miembro del par pasa a formar parte de células sexuales distintas. Cuando un gameto femenino y otro masculino se unen, se forma de nuevo una pareja de genes en la que el gen dominante (tallos altos) oculta al gen recesivo (tallos enanos).

BIOGRAFÍA

- Gregor Johann Mendel (1822 – 1884) fue un monje católico y naturalista nacido en Austria que describió, por medio de los trabajos que llevó a cabo con diferentes variedades del guisante las hoy llamadas leyes de Mendel que rigen la herencia genética. Los primeros trabajos en genética fueron realizados por Mendel.

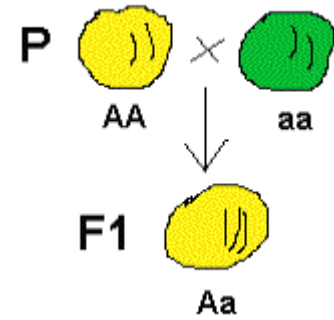


Mendel formuló en base a sus experimentos, las siguientes leyes:

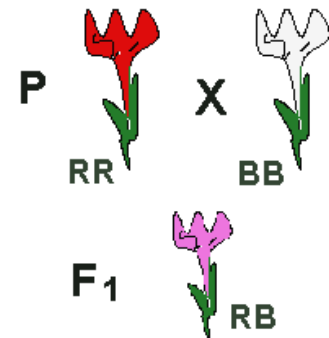
1ª ley de Mendel - Ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación

La llamada Ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación (F1), dice que cuando se cruzan dos variedades individuos de raza pura, **ambos homocigotos**, para un determinado carácter, todos los híbridos de la primera generación son iguales.

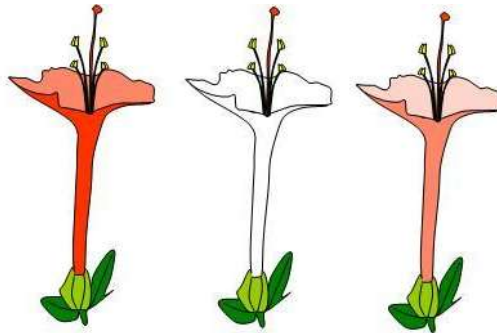
Los individuos de esta primera generación filial (F1) son **heterocigóticos** (Aa) o híbridos, pues sus genes alelos llevan información de las dos razas puras u homocigóticas: la dominante (AA) que se manifiesta, y la recesiva (aa), que no lo hace. En el caso de los guisantes, al cruzar guisantes amarillos homocigotos (AA) con guisantes verdes (aa) se obtenían guisantes amarillos heterocigotos (Aa), donde A es el gen dominante de color amarillo y a el recesivo de color verde.



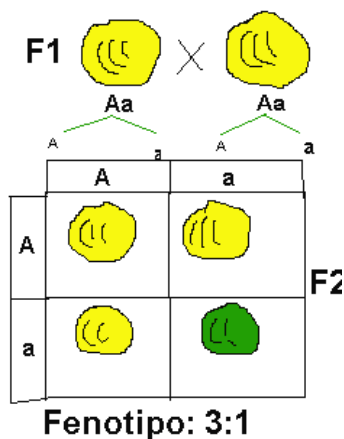
La primera ley de Mendel se cumple también para el caso en que un determinado gen dé lugar a una herencia intermedia y no dominante, como es el caso del color de las flores del "dondiego de noche". Al cruzar las plantas de la variedad de flor blanca con plantas de la variedad de flor roja, se obtienen plantas de flores rosas:



Dondiego de noche

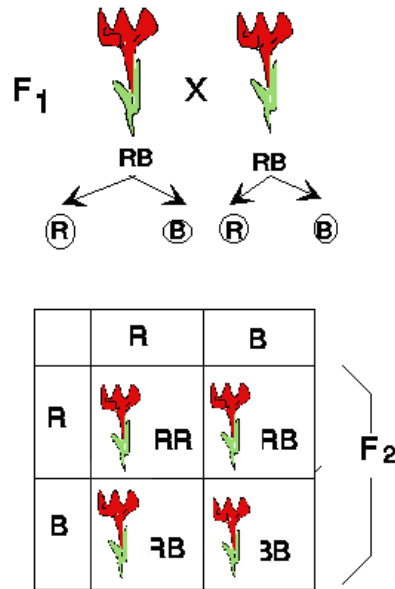


2ª ley de Mendel - Ley de la separación o disgregación de los caracteres independientes



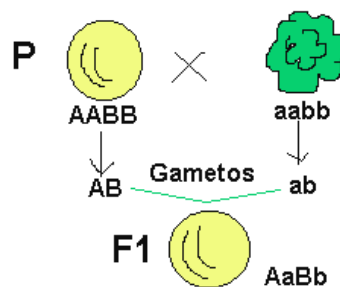
Mendel tomó plantas procedentes de las semillas de la primera generación (F1) del experimento anterior y las polinizó entre sí. Del cruce obtuvo semillas amarillas y verdes en la proporción que se indica en la figura. Así pues, aunque el alelo que determina la coloración verde de las semillas parecía haber desaparecido en la primera generación filial, vuelve a manifestarse en esta segunda generación.

En el caso de los genes que presentan herencia intermedia, también se cumple el enunciado de la segunda ley. Si tomamos dos plantas de flores rosas de la primera generación filial (F₁) y las cruzamos entre sí, se obtienen plantas con flores blancas, rosas y rojas. También en este caso se manifiestan los alelos para el color rojo y blanco, que permanecieron ocultos en la primera generación filial.



3ª ley de Mendel - Ley de la transmisión independiente de caracteres

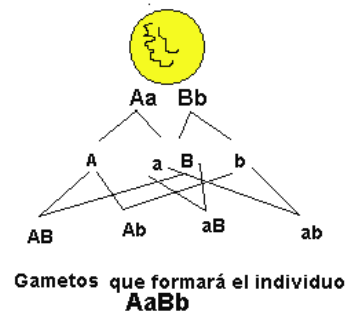
Esta ley hace referencia al caso de que se contemplen dos caracteres distintos. Cada uno de ellos se transmite siguiendo las leyes anteriores con independencia de la presencia del otro carácter. Mendel cruzó plantas de guisantes teniendo en cuenta dos caracteres, el color y la rugosidad. Cruzó guisantes de semilla amarilla y lisa con plantas de semilla verde y rugosa (Homocigóticas ambas para los dos caracteres).



Las semillas obtenidas en este cruzamiento eran todas amarillas y lisas, cumpliéndose así la primera ley para cada uno de los caracteres considerados, y revelándonos también que los alelos dominantes para esos caracteres son los que determinan el color amarillo y la forma lisa. Las plantas obtenidas y que constituyen la F1 son dihíbridas (AaBb).

Estas plantas de la F1 se cruzan entre sí, teniendo en cuenta los gametos que formarán cada una de las plantas. Se puede apreciar que los alelos de los distintos genes se transmiten con independencia unos de otros, ya que en la segunda generación filial F2 aparecen guisantes amarillos y rugosos y otros que son verdes y lisos, combinaciones que no se habían dado ni en la generación parental (P), ni en la filial primera. Asimismo, los resultados obtenidos para cada uno de los caracteres considerados por separado, responden a la segunda ley. A esta conclusión llegó Mendel en su 3ª Ley contabilizando los descendientes de los cruzamientos de la autopolinización de una planta amarillo, lisa, doble heterocigótica (Aa,Bb), al obtener una segregación: 9:3:3:1.

- 9, amarillos, lisos;
- 3, amarillos, rugosos;
- 3, verdes, lisos;
- 1, verde, rugoso



F1 x
AaBb AaBb

	AB	Ab	aB	ab
AB	 AABB	 AABb	 AaBB	 AaBb
Ab	 AABb	 AAbb	 AaBb	 Aabb
aB	 AaBB	 AaBb	 aaBB	 aaBb
ab	 AaBb	 Aabb	 aaBb	 aabb

F2

9/16 AB 3/16 Ab 3/16 aB 1/16 ab

Cuadro de Punnett (diagrama diseñado por *Reginald Punnett* y es usado por los *biólogos* para determinar la *probabilidad* de que un producto tenga *genotipo* particular)

Las tres leyes de la genética de Mendel

Primera ley

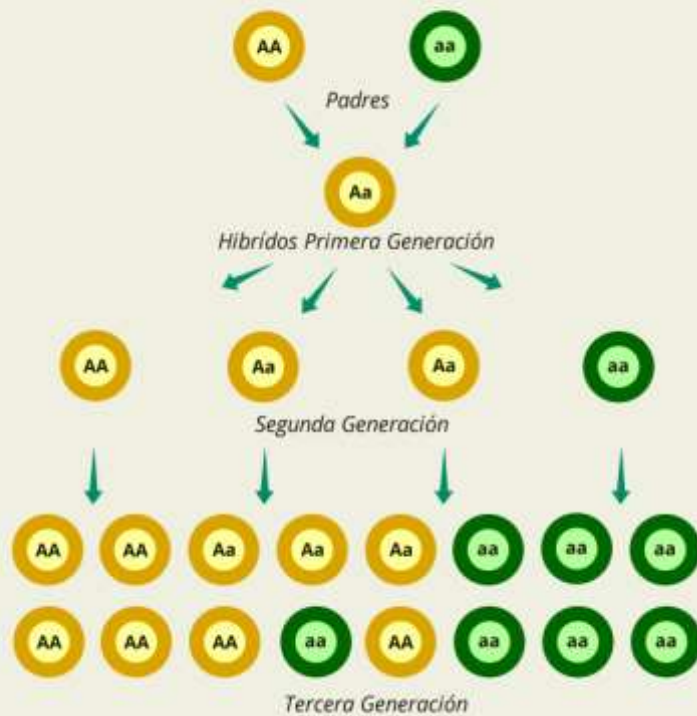
Cuando se cruzan dos variedades de individuos de raza pura para un determinado carácter, todos los híbridos de la primera generación son iguales.

Segunda ley

Cuando se cruzan variedades de la primera generación entre sí, se obtienen semillas amarillas y verdes en la proporción 3:1 (75% amarillas y 25% verdes).

Tercera ley

Cuando se cruzan plantas que difieren en dos caracteres (dihíbridos), cuyo genotipo, por ejemplo es $AaAa$, se originan cuatro tipos distintos, que se combinaron de todas las formas posibles. En total se obtienen 16 genotipos posibles.



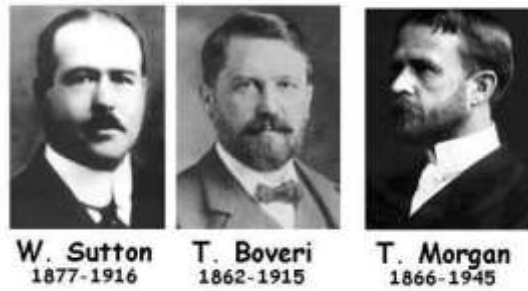
Cuadro resumen de las leyes de Mendel

4. Teoría cromosómica de la herencia

Cuando aún se desconocía la función de los cromosomas, Walter S. Sutton estudió las semejanzas entre los factores de Mendel y el movimiento de los cromosomas durante la meiosis. Entonces formuló la hipótesis de que los cromosomas eran los portadores de los factores, o genes, descritos por Mendel. Sutton no pudo probar que los genes estaban realmente en los cromosomas, pero otros científicos lo demostraron pocos años después. De manera independiente, Theodor Boveri también realizó otros estudios, de forma que ambos concluyeron que los alelos mendelianos están localizados en 3 partes. El trabajo de Sutton y Boveri llevó, a principios del siglo XX, a la formulación de la teoría cromosómica de la herencia, que afirma que los cromosomas son los portadores de los genes.

En 1910 T.H. Morgan mostró que los genes (el "factor hereditario" de Mendel) se encuentran en los cromosomas. Morgan, trabajando con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), observó que muchos caracteres hereditarios se transmiten juntos, como por ejemplo, el color de los ojos de la mosca y la forma de las alas. Entonces llegó a la conclusión de que los genes debían estar en los cromosomas y por lo tanto aquellos que se encontraban en el mismo cromosoma tendían a heredarse juntos.

Teoría cromosómica de la herencia



La teoría cromosómica de la herencia, la cual ha tenido aportaciones posteriores, hoy día puede resumirse en los siguientes postulados:

- ✓ Los factores (genes) que determinan los factores hereditarios del fenotipo se localizan en los cromosomas.
- ✓ Cada gen ocupa un lugar específico o locus (en plural es loci) dentro de un cromosoma concreto.
- ✓ Los genes (o sus loci) se encuentran dispuestos linealmente a lo largo de cada cromosoma.
- ✓ Los genes alelos (o factores antagónicos) se encuentran en el mismo locus de la pareja de cromosomas homólogos, por lo que en los organismos diploides cada carácter está regido por un par de genes alelos.



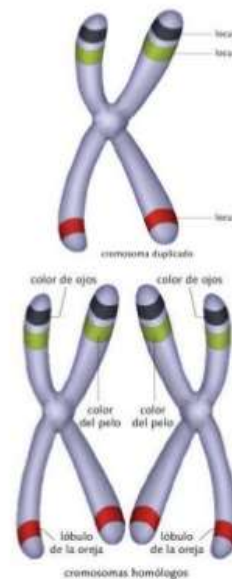
- Los factores hereditarios (o genes) se localizan en los cromosomas.

- Los genes se disponen linealmente en los cromosomas, unos detrás de otros. El lugar donde se encuentran se denomina locus (loci en plural). Se trata de un lugar concreto en un cromosoma concreto para cada gen. Así, por ejemplo, sabemos que el gen de la fibrosis quística se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 de los humanos.

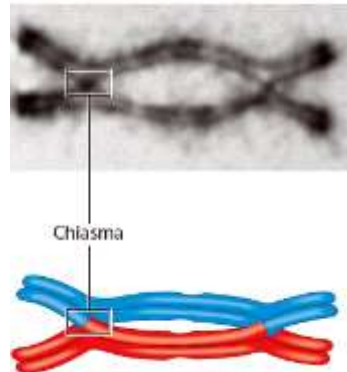
- Todos los genes de un mismo cromosoma están ligados y se transmiten juntos. Esto altera en muchos casos los resultados esperados por la tercera ley de Mendel.



TEORIA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

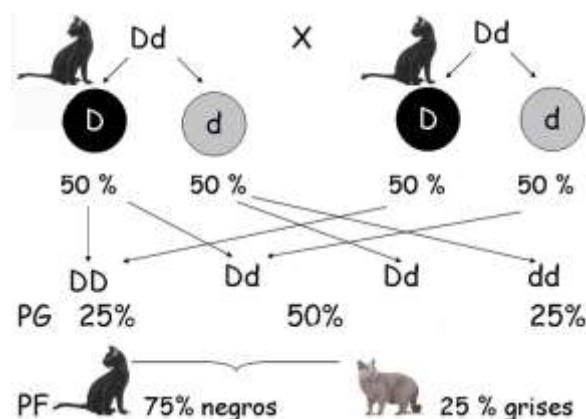


Se planteaba el dilema de por qué unas veces los genes se heredaban independientemente, como había demostrado Mendel, y otras juntos, como había encontrado Morgan y además que los genes ligados no siempre se heredaban juntos. Años antes, en 1909, se habían observado en la meiosis ciertos puntos de unión a los que se denominó “quiasmas”, entre las cromátidas de dos cromosomas homólogos.



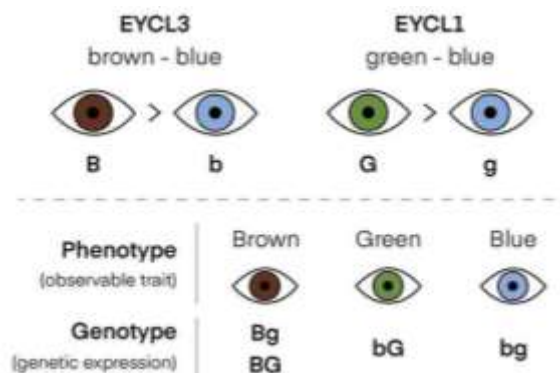
Morgan interpretó los quiasmas como la evidencia de que se habían producido entrecruzamientos (crossing-over) entre dichas cromátidas, es decir, intercambio de fragmentos y, por ello, recombinación de genes y esto era la causa de que los genes ligados no siempre se heredasen juntos. En resumen, según Morgan: “Los genes están en los cromosomas, su disposición es lineal, uno detrás de otro, y mediante el entrecruzamiento de las cromátidas homólogas se produce la recombinación genética”.

En organismos diploides, como el ser humano, se heredan genes para una determinada característica por parte de ambos progenitores. En este caso, a la combinación de dos genes para un mismo carácter, situados en genes alelos de cromosomas homólogos, proveniente uno del padre y otro de la madre, se le denomina **genotipo**. Ambos genes pueden ser idénticos, en cuyo caso se manifestará ese carácter (**fenotipo**) tal cual determine el gen, o pueden ser distintos, en cuyo caso se manifestará el gen dominante sobre el recesivo, o ambos si son codominantes. Cabe recalcar que dado que tanto el padre como la madre tienen también dos genes para un mismo carácter en su genotipo, un individuo puede heredar cualquiera de los dos genes de su padre y de los dos genes de su madre, por lo que habrá hasta cuatro combinaciones posibles para cada único gen.



En la realidad, hay caracteres que están determinados por una combinación de genes, y no por uno solo. En el caso del color de ojos en los humanos, se conocen varios genes asociados a este. Algunos de ellos son:

- **EYCL1:** es responsable de la determinación de los colores verde y azul –alelo dominante y recesivo, respectivamente–. Está localizado en el cromosoma 19
- **EYCL3:** figura entre los genes que regulan la cantidad de melanina del organismo animal. Es así como en los seres humanos estos están estrechamente relacionados con los genes responsables de la pigmentación de piel y pelos, y que en conjunto corresponden a los mismos que mutados o alterados causan los distintos tipos de albinismos oculocutáneos, y que se encuentran ubicados en el cromosoma 15.



5. Determinación del sexo. Herencia ligada al sexo

En la naturaleza, existen diferentes mecanismos para la determinación del sexo:

- a) **Determinación sexual debida a un par de genes:** como ocurre, por ejemplo, en las plantas dioicas.



b) **Determinación sexual por cromosomas sexuales:** En este caso, el sexo depende de la presencia o ausencia de determinados cromosomas. En el reino animal, los sistemas más frecuentes de determinación sexual son:

- **Sistema XX-XY:** Como en el ser humano y el resto de los mamíferos. En el que el sexo femenino tiene dos cromosomas iguales XX (homogamético); por lo que todos los gametos llevarán el cromosoma X. El sexo masculino posee un conjunto XY (heterogamético); por lo que dará lugar a dos tipos de gametos, la mitad con el cromosoma X y la otra mitad con el cromosoma Y.

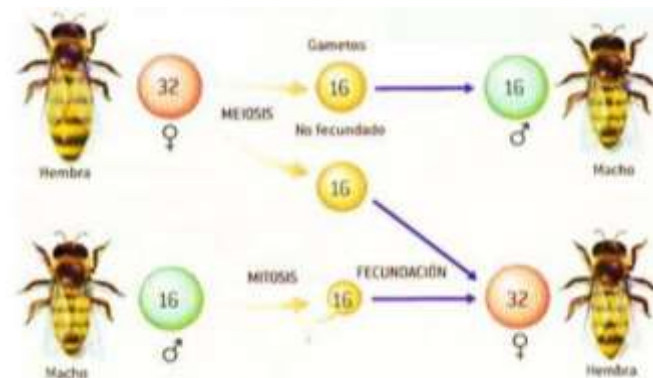
- **Sistema ZZ-ZW:** Se da en aves, reptiles, etc. En este caso el macho es el sexo homogamético (ZZ) y la hembra el heterogamético (ZW).



- **Sistema XX-XO:** La hembra es homogamética XX y el macho heterogamético (XO) posee un sólo cromosoma X y no tiene cromosoma Y. Se da en libélulas, saltamontes...



c) **Sexo por haploidia:** Los huevos fecundados (diploides) dan lugar a hembras y los no fecundados (haploides) a machos. Ejemplo: las abejas.



d) **Sexo debido al equilibrio genético:** La mosca *Drosophila* posee un sistema XX-XY pero el cromosoma Y no determina el sexo masculino, aunque sea necesario para la fertilidad. La determinación sexual se encuentra en los autosomas y depende de la relación numérica entre el número de cromosomas X y el de juegos autosómicos (A).

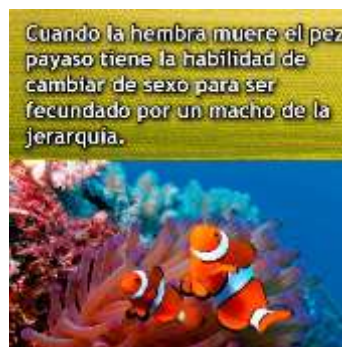
COCIENTE X/A	GÉNERO
Menor que 0,5	Supermacho
0,5	Macho
Entre 0'5 y 1	Intersexo
1	Hembra
Mayor de 1	Superhembra

Cromosomas X	Juegos de autosomas	Cociente X:A	Sexo
3	2	1.50	Superhembra
4	3	1.33	Superhembra
4	4	1.00	Hembra normal
3	3	1.00	Hembra normal
2	2	1.00	Hembra normal
2	3	0.66	Intersexo
1	2	0.50	Macho normal
1	3	0.33	Supermacho

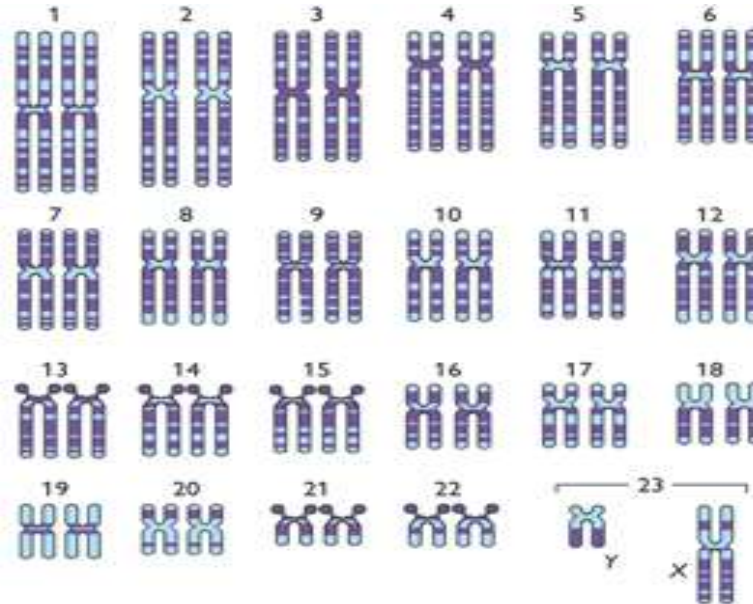
e) **Sexo debido a factores ambientales:** En ciertos casos, por ejemplo, en ciertas especies de cocodrilos, el sexo se determina en función de la temperatura de incubación de los huevos.



f) **Inversión o reversión sexual:** El sexo depende de la proporción de machos y hembras existentes en la población o de la edad. Así, ciertos peces cuando son jóvenes tienen un sexo y de adultos tienen otro.



En el caso de los seres humanos, todas las células somáticas (diploides) tienen 46 cromosomas. Éstos contienen la información genética para los mismos caracteres dos a dos (es decir, son homólogos por parejas), de forma que tenemos 23 parejas de cromosomas. Por tanto, cada ser humano tiene dos copias de cada uno de sus genes, una en un cromosoma y otra en su homólogo.



De las 23 parejas, existe una que puede considerarse especial, porque es la única en la que puede haber diferencias en los cromosomas. Es precisamente la pareja 23. En el sexo masculino, dicha pareja está formada por un cromosoma sexual X y uno Y (este es mucho más pequeño que el anterior). En el sexo femenino hay dos cromosomas X.

El conjunto de cromosomas recibe el nombre de cariotipo y la representación gráfica ordenada de estos constituye el cariograma. Analizando el cariotipo se pueden detectar anomalías en los cromosomas y relacionarlas con distintas enfermedades.

Para estudiar la herencia del sexo se considera solamente la herencia de los cromosomas sexuales (X e Y), ya que el resto de los cromosomas (autosomas) no influyen en este carácter.



En la especie humana, un individuo se origina mediante la fecundación de un gameto femenino (óvulo) por un gameto masculino (espermatozoide). Cada uno de estos gametos lleva la mitad de cromosomas (23) que las células somáticas, ya que se han originado en los aparatos reproductores mediante una división por meiosis. Este mecanismo logra que, a partir de las

células madre de los gametos, que tienen 46 cromosomas, se obtengan células sexuales, cada una de ellas con 23 cromosomas.



Los gametos de la madre llevarán cada uno un cromosoma X y 22 autosomas. Y los del padre, además de los 22 autosomas, llevan un cromosoma X o uno Y. La fecundación del óvulo la realiza un espermatozoide al azar: si este porta el cromosoma X, se originará un descendiente XX, es decir, una niña; si porta un cromosoma Y, se originará un descendiente XY, es decir, un niño.

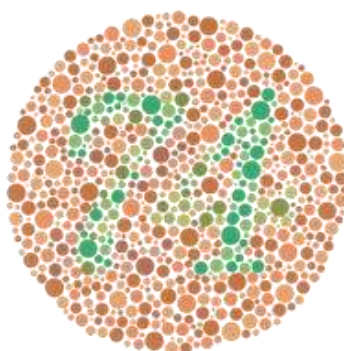
Los hombres producen gametos 22 + X y 22 + Y en una proporción uno a uno, es decir, que tienen la misma probabilidad de formarse. En cada fecundación, la probabilidad de que nazca niño o niña será la misma, un 50 %.

Existen enfermedades como la hemofilia o el daltonismo que están ligadas al sexo (en concreto, se ligan a los cromosomas X). **Las enfermedades ligadas al sexo son mucho más frecuentes en los hombres que en las mujeres.** Ello no quiere decir que las mujeres no las padezcan. Pero, puesto que estas enfermedades están asociadas a alelos recesivos; solamente cuando éstos se encuentran en homocigosis (un alelo recesivo en cada cromosoma X), pueden hacer que la mujer padezca la enfermedad.

Hay genes ligados al cromosoma X, que suele ser más importante que el Y, y genes ligados al cromosoma Y. La mujer tiene dos cromosomas X, por lo que, manifestará los caracteres dominantes cuando sea homocigoto dominante o heterocigoto, y los recesivos sólo cuando sea homocigoto recesiva. El hombre sólo tiene un cromosoma X por lo que manifestará el carácter determinado por un solo alelo, sea dominante o recesivo. Algunas anomalías recesivas se manifestarán en hombres y no en mujeres heterocigotos que actuarán como portadoras. Los genes ligados al cromosoma Y se transmiten directamente de un hombre a sus hijos varones. No afecta a las mujeres.

En un cruce entre una mujer portadora y un hombre normal, es imposible que alguna de las hijas padezca la enfermedad. Sí es posible, en cambio, que aparezca una hija afectada por la enfermedad cuando se cruza una mujer portadora con un hombre que padece dicho trastorno. Esa hija tendrá sus dos cromosomas X con los alelos recesivos causantes de la enfermedad.

El **daltonismo** es una alteración de origen genético en la capacidad de distinguir los colores. La palabra daltonismo proviene del químico y matemático John Dalton que la identificó. El grado de afectación es muy variable y oscila entre la falta de capacidad para discernir cualquier color (acromatopsia) y un ligero grado de dificultad para discriminar matices de rojo, verde y ocasionalmente azul que sí son capaces de discriminar las personas con visión normal del color o tricrómatas. A pesar de que la sociedad en general considera que el daltonismo pasa inadvertido en la vida diaria, supone un problema para los afectados en ámbitos tan diversos como: valorar el estado de frescura de determinados alimentos, identificar códigos de colores de planos o elegir determinadas profesiones para las que es preciso superar un reconocimiento médico que implica identificar correctamente los colores (militar de carrera, piloto, capitán de marina mercante, policía, árbitro de fútbol, etc.). Puede detectarse con las llamadas cartas de Ishihara, que mezclan puntos de colores en los que un daltónico no podría distinguir figuras o números.



Carta de Ishihara

GENOTIPO FENOTIPOS

XX	Mujer sana
XY	Hombre sano
X^dX	Mujer portadora del gen del daltonismo, pero no padece la enfermedad
X^dY	Hombre daltónico
X^dX^d	Mujer daltónica

Genotipos y fenotipo del daltonismo

La **hemofilia** es una enfermedad genética recesiva que impide la correcta coagulación de la sangre. Es causada por una alteración en los genes F8 o F9 que producen el factor VIII (FVIII) y el factor IX (FIX) de la coagulación, se trata de una enfermedad producida por la deficiencia de uno de estos factores en el sistema de coagulación. El sistema de coagulación funciona gracias a 13 factores (Factor I, Factor II, Factor III, Factor IV, Factor V, Factor VI, Factor VII, Factor VIII, Factor IX, Factor X, Factor XI, Factor XII y Factor XIII) coagulantes que trabajan conjuntamente en lo que se llama la "cascada de coagulación". Si uno de estos factores no funciona bien, la cascada se interrumpe y se forma más lentamente el coágulo que impide el sangrado. Como consecuencia de esta interrupción en la cascada de coagulación, las lesiones o heridas sangran durante más tiempo del debido, pudiéndose producir hemorragias internas y externas. Es una enfermedad que no se contagia y que afecta a 1 de cada 10.000 nacidos. La hemofilia es conocida desde la antigüedad como una enfermedad habitual en las casas reales. En el caso de España, se le atribuye a Alfonso XIII, bisabuelo del actual rey Felipe VI de Borbón, introducir la hemofilia en la monarquía española. Se casó con Victoria Eugenia (portadora de hemofilia), nieta de la reina Victoria I, y tuvieron dos hijos con esta enfermedad (Alfonso y Gonzalo). También procrearon cuatro hijos sanos, entre los que figura el abuelo del actual rey de España. Alfonso de Borbón y Battenberg y Gonzalo de Borbón y Battenberg murieron por hemorragias tras ser víctimas de accidentes de tráfico.

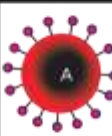
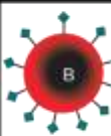
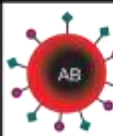
GENOTIPO FENOTIPOS

XX	Mujer sana
XY	Hombre sano
X^hX	Mujer portadora del gen de la hemofilia, pero no padece la enfermedad
X^hY	Hombre hemofílico
X^hX^h	Mujer hemofílica

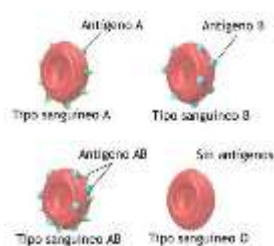
Genotipos y fenotipo de la hemofilia

6. La herencia del grupo sanguíneo

Nuestro grupo sanguíneo se divide en cuatro grupos en función de los antígenos presentes en los glóbulos rojos (eritrocitos) de la sangre. Aquí se da el llamado **ALELISMO MÚLTIPLE (HERENCIA CODOMINANTE)**. Una falsa impresión que se puede sacar de lo visto hasta ahora es que un gen solo tiene dos alelos. En realidad, un gen puede tener varios alelos, denominándose esto alelomorfismo múltiple. Un ejemplo de este caso son los grupos sanguíneos en el ser humano que dependen de 3 alelos que condicionan la presencia en los glóbulos rojos del antígeno A (tipo A), del antígeno B (tipo B), de los dos (tipo AB) o ausencia de antígenos (tipo O). Los alelos A y B son codominantes de tal modo que un individuo AB presenta los dos antígenos, mientras que el alelo O es recesivo.

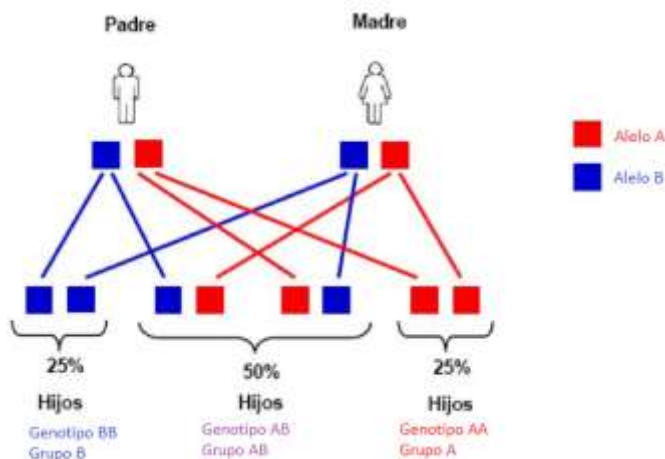
	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Eritrocito				
Anticuerpos en plasma sanguíneo	 Anti-B	 Anti-A	Ninguno	 Anti-A y Anti-B
Antígenos en los eritrocitos	 Antígeno A	 Antígeno B	 Antígenos A y B	Ninguno

Cada uno de nosotros hereda de nuestro padre y de nuestra madre un tipo de antígenos que presentan los glóbulos rojos de nuestra sangre (A, B y O), formando una combinación de dos de ellos en nuestro fenotipo. Las combinaciones posibles son:



GENOTIPO	GRUPO SANGUÍNEO (Fenotipo)
OO	O
OA	A
AA	A
OB	B
BB	B
AB	AB

Aunque el genotipo tiene dos tipos de antígenos, el fenotipo, es decir, el grupo sanguíneo, se reduce a cuatro tipos (A, B, O y AB). Conociendo el grupo sanguíneo de los padres, se puede saber el grupo sanguíneo posible de los hijos, y descartar en algunos casos los que son imposibles.



Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre O	Madre O	O	A, B, AB
Padre O	Madre A	O, A	B, AB
Padre O	Madre B	O, B	A, AB
Padre O	Madre AB	A, B	O, AB

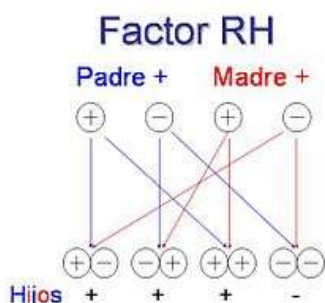
Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre B	Madre O	O, B	A, AB
Padre B	Madre A	O, A, B, AB	
Padre B	Madre B	O, B	A, AB
Padre B	Madre AB	A, B, AB	O

Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre A	Madre O	O, A	B, AB
Padre A	Madre A	O, A	B, AB
Padre A	Madre B	O, A, B, AB	
Padre A	Madre AB	A, B, AB	O

Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre AB	Madre O	A, B	O, AB
Padre AB	Madre A	A, B, AB	O
Padre AB	Madre B	A, B, AB	O
Padre AB	Madre AB	A, B, AB	O

HERENCIA AUTOSÓMICA DEL FACTOR Rh

Además, en la sangre hay que tener en cuenta el factor Rh, una proteína integral de la membrana de los glóbulos rojos. Son Rh positivo aquellas personas que presentan dicha proteína y Rh negativo quienes no presenten la proteína. El factor Rh se hereda del padre y de la madre, siendo el Rh+ dominante sobre el Rh-.



+ = gen dominante

- = gen recesivo

Los genotipos ++ y +- tendrán fenotipo +

El genotipo -- tendrá fenotipo -

A partir del grupo y el Rh, se establecen las posibles donaciones de sangre. Un Rh+ solo podrá donar a Rh+, mientras que un Rh- podrá donar a cualquier Rh. Además, el grupo O puede donar a O, A, B y AB, mientras que el AB sólo podrá donar al AB. Esto hace que el grupo O- sea el donante universal y el AB+ el receptor universal.

COMPATIBILIDAD ENTRE GRUPOS SANGUÍNEOS



Grupo sanguíneo	Puede donar a	Puede recibir de
A+	A+, B+	A+, A-, O+, O-
O+	A+, O+, B+, AB+	O+, O-
B+	B+, AB+	B+, B-, O+, O-
AB+	AB+	TODOS
A-	A+, A-, AB+, AB-	A-, O-
O-	TODOS	O-
B-	B+, B-, AB+, AB-	B-, O-
AB-	AB+, AB-	A-, O-, B-, AB-

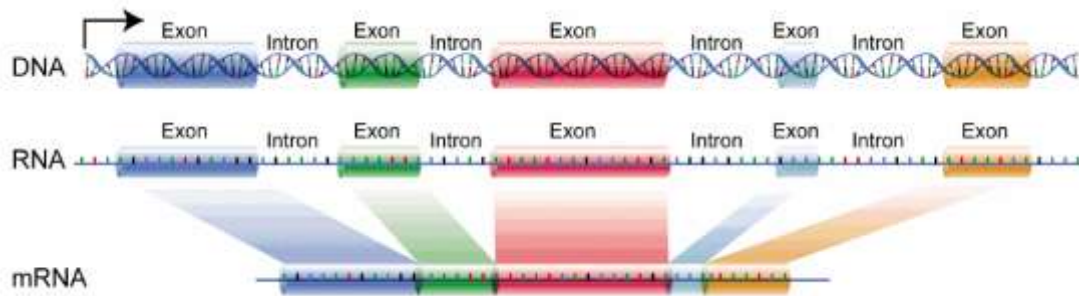
GENOTIPOS Y FENOTIPOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS DEL SISTEMA ABO		GENOTIPOS Y FENOTIPOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS ABO Y RH	
GENOTIPO	FENOTIPO (GRUPO SANGUÍNEO)	GENOTIPO	FENOTIPO (GRUPO SANGUÍNEO)
AA	A	AA++	A+
		AA+-	
		AO++	
		AO+-	
AO	A	AA--	A-
		AO--	
		BB++	B+
		BB+-	
BB	B	BO++	
		BO+-	
BO	B	BB--	B-
		BO--	
AB	AB	AB++	AB+
		AB+-	
		AB--	
		OO++	O+
OO	O	OO+-	
		OO--	
		OO--	

Tabla resumen de genotipos y fenotipos sanguíneos

7. Genética molecular. Las mutaciones

La información necesaria para la construcción y el funcionamiento de un organismo reside en el ADN, organizada en fragmentos denominados genes, los cuales están dispuestos linealmente unos a continuación de otros. Cada gen está constituido por una serie de nucleótidos, de los cuatro tipos posibles por las bases nitrogenadas que contienen: Adenina, Citosina, Guanina y Timina. La disposición ordenada de estas cuatro bases constituyen la información para la síntesis de una proteína; por este motivo la cantidad de información se suele dar en pares de bases. Este modelo de organización presenta una serie de complejidades:

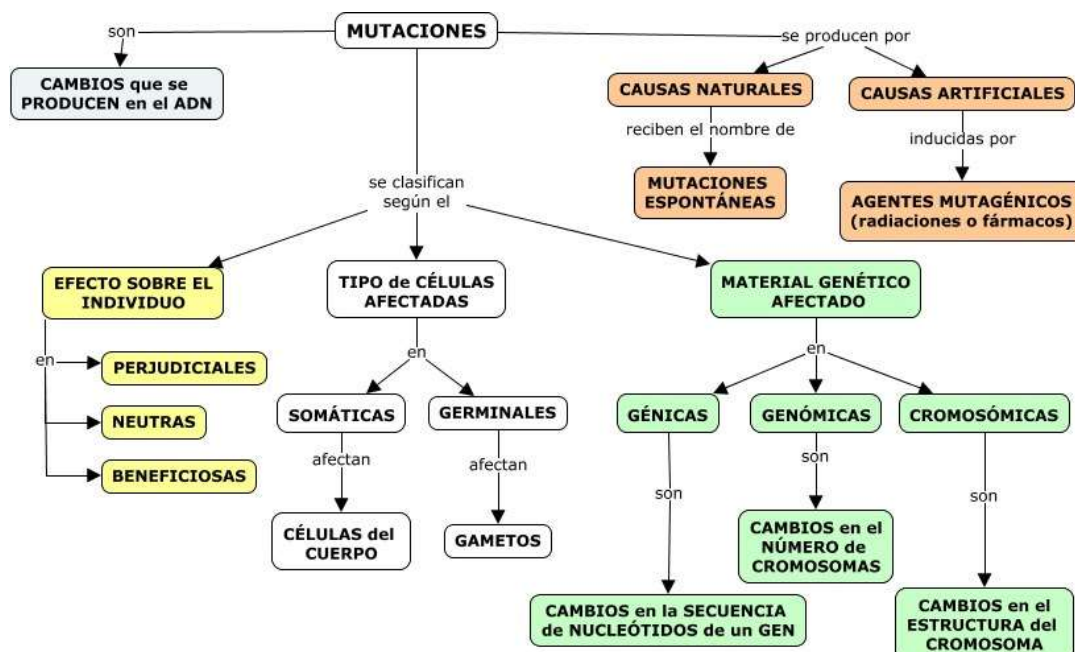
- La cantidad de ADN es diferente para cada especie, incluso especies parecidas
- Casi la mitad el ADN de las células eucariotas consiste en secuencias de nucleótidos que se repiten centenares o miles de veces
- En los organismos eucariotas, las secuencias de genes que codifican proteínas, llamadas exones, normalmente no son continuas, sino que están interrumpidas por secuencias no codificadoras llamadas intrones. Cuanto más evolucionada es una especie más cantidad de intrones tiene.



El ARN se duplica a partir del ADN, con exones e intrones. Posteriormente, en la síntesis del ARN mensajero que se utiliza para sintetizar proteínas, se eliminan los intrones.

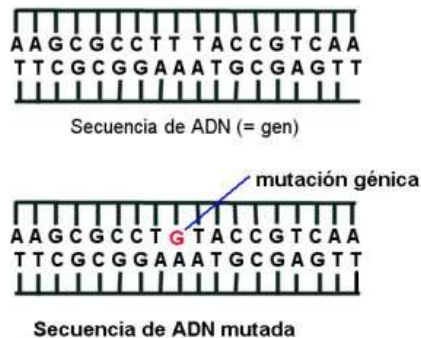
Una de las complicaciones a nivel genético que puede presentar los seres vivos son las mutaciones. Las mutaciones son cambios en el material genético, que pueden producirse por causas naturales (de manera espontánea) o causas artificiales (debido a la actuación de agentes mutagénicos). Pueden afectar a células somáticas (diploides) o germinales (haploides), y sus efectos pueden ser beneficiosos, neutros o perjudiciales. Dependiendo de cómo afecten al material genético, encontramos:

- Mutaciones génicas: alteraciones en la secuencia de nucleótidos
- Mutaciones cromosómicas: alteraciones en la estructura del cromosoma
- Mutaciones genómicas: alteraciones en el número de cromosomas



7.1. Mutaciones génicas

Son cambios en la información hereditaria, y afectan a la secuencia de nucleótidos del ADN de un determinado gen. Pueden producirse en células somáticas o en células haploides germinales (es decir, óvulos y espermatozoides), que son las más trascendentales. La mutación es un cambio en el material genético. Por lo tanto, sólo son heredables cuando afectan a las células germinales; si afectan a las células somáticas se extinguen, por lo general con el individuo, a menos que se trate de un organismo con reproducción asexual.



A su vez, pueden ser naturales (espontáneas) o inducidas (provocadas artificialmente con radiaciones, sustancias químicas u otros agentes mutágenos).



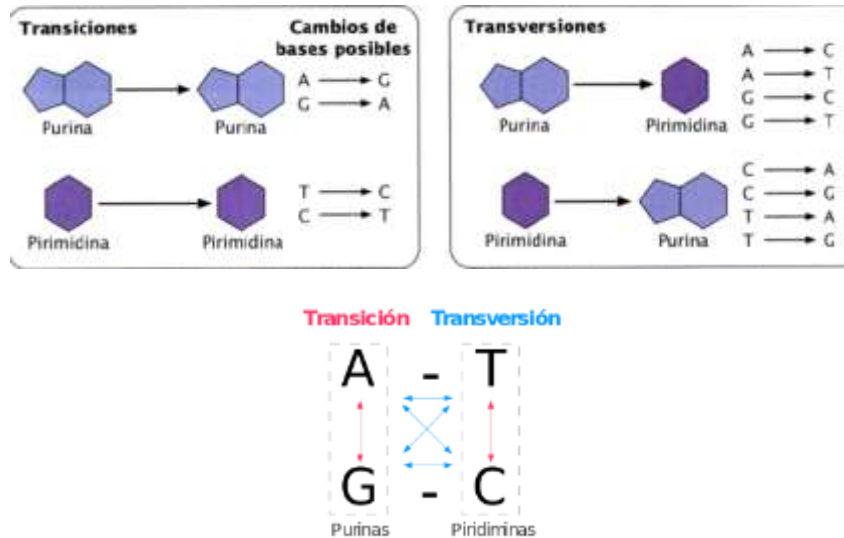
La **acumulación de mutaciones** que se producen a lo largo de la vida de un organismo está relacionada con el envejecimiento de sus células, y la aparición de determinados tipos de **cáncer**. Las mutaciones génicas se pueden producir por:

- Sustitución de pares de bases: por ejemplo, en lugar de un nucleótido de timina hay uno de citosina.
- Pérdida de nucleótidos.
- Inserción de nuevos nucleótidos.
- Inversión de nucleótidos.
- Translocación de pares de nucleótidos complementarios.

a) Sustitución de bases

Se producen al cambiar en una posición una base nitrogenada por otra (son las bases nitrogenadas las que distinguen los nucleótidos de una cadena). Suponen alrededor del 20% de las mutaciones génicas. Pueden ser de dos tipos:

- **Transiciones:** Cuando se sustituye una base púrica por otra púrica (Adenina por guanina o viceversa) o una pirimidínica por otra pirimidínica (citosa por timina y viceversa)
- **Transversiones:** Cuando se sustituye una base púrica por otra pirimidínica, o viceversa.



Estas mutaciones sólo alteran a un triplete, y como el **código genético** es degenerado, puede ser que el nuevo triplete codifique el mismo aminoácido y que esta mutación sea silenciosa y no afecte al individuo.

- Si la mutación crea un triplete de parada generará un proteína más corta.
- Si afecta al codón de terminación, la proteína sintetizada será más larga, hasta que aparezca otro codón de terminación.
- Si con la mutación se crea un aminoácido distinto del centro activo del enzima, también se alterará la función de la proteína.
- *Si esa proteína mejorase la original, el individuo tendría una ventaja respecto al resto de la población y podría transmitirla a su descendencia.*

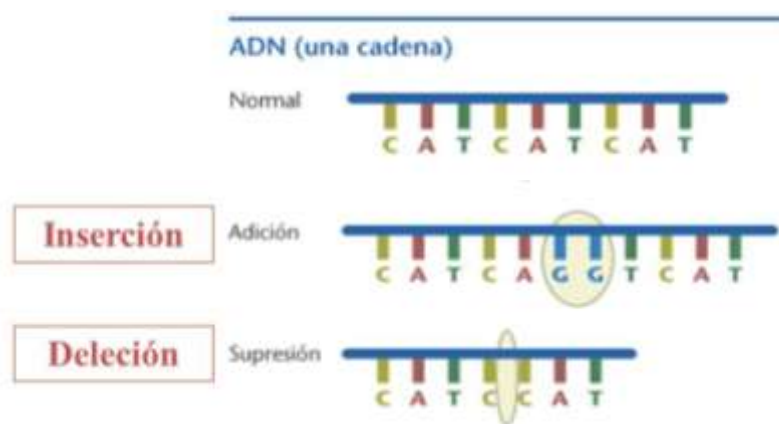
b) Mutación génica que afectan a la pauta de lectura

Las **mutaciones génicas** que afectan a la pauta de lectura se producen por inserciones o deleciones de nucleótidos, pero nunca tres o múltiplos de tres. Originan secuencias de aminoácidos distintas a las originales o un codón terminación, que impide que la proteína cumpla con su función.

Al añadirse o perderse algún nucleótido cambian todos los tripletes, por eso se dice que causan un corrimiento de la pauta de lectura, creando una proteína completamente diferente.

Estas mutaciones génicas se transmiten a todas las células descendientes de la célula en la que se produjo la mutación.

- Si la mutación afecta a una región intrónica u otra no esencial del ADN, sería una mutación silenciosa.
- Si se produce en una región exónica (codificante), se alterará la secuencia del gen que traducirá otra secuencia distinta de aminoácidos de una proteína. Si el nuevo aminoácido es similar al sustituido, puede ser que se mantenga la funcionalidad de la proteína, pero si son muy distintos o afecta al centro activo de la proteína, la nueva proteína no tendrá su función biológica.



Los efectos de estas mutaciones pueden ser distintos:

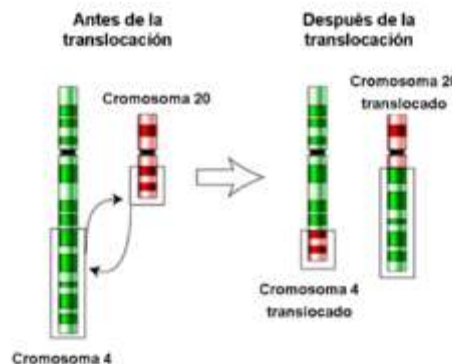
- **Perjudicial aunque compatible con la vida**, como por ejemplo:
 - *Enanismo hipofisiario*: producido por una mutación de la hormona del crecimiento.
 - *Anemia falciforme*: mutación de la hemoglobina que le hace perder capacidad de transportar oxígeno.
 - *Albinismo*: no pueden sintetizar melanina porque una mutación impide que una enzima la sintetice.
- **Beneficiosos**: Es raro, pero puede ser que la nueva proteína tenga mejores propiedades y pueda desempeñar mejor su función, por lo que los individuos que la tengan tendrán ventajas adaptativas respecto al resto de la especie, y la selección natural hará que este en se imponga al original, provocando la **evolución**.
- **Letales**: Causan la muerte del organismo que la sufre. Por ejemplo, en mutaciones producidas durante el desarrollo embrionario que causan muchos de los abortos naturales.

7.2. Mutaciones cromosómicas estructurales

Son modificaciones en la estructura de los cromosomas, afectando al orden o al número de los genes dentro de un cromosoma.

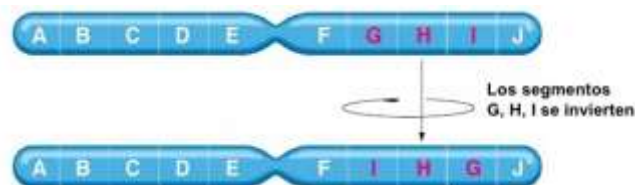
a) Translocaciones

Consisten en el cambio de lugar de un segmento del cromosoma a otro cromosoma. Pueden ser translocaciones homólogas (entre cromosomas homólogos) o recíprocas o heterólogas (entre dos cromosomas no homólogos).

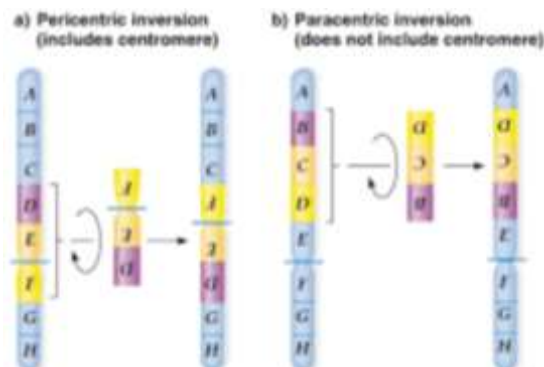


b) Inversiones

En este tipo de mutaciones, un segmento de cromosoma se rompe, gira 180° y se suelda.

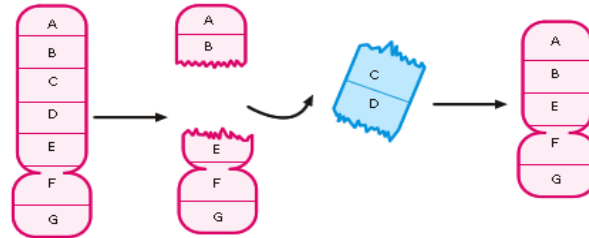


Las inversiones pueden ser pericéntricas, si la inversión incluye el centrómero, o paracéntricas, si no incluyen al centrómero.



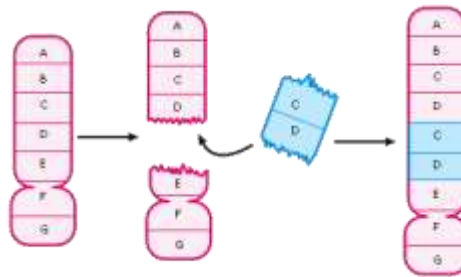
c) Delecciones

Es la pérdida de un segmento de cromosoma. Si el extremo que falta está en el extremo, recibe el nombre de **deficiencia**.



e) Duplicaciones

En este tipo, un segmento de cromosoma se duplica y pasa a estar repetido.



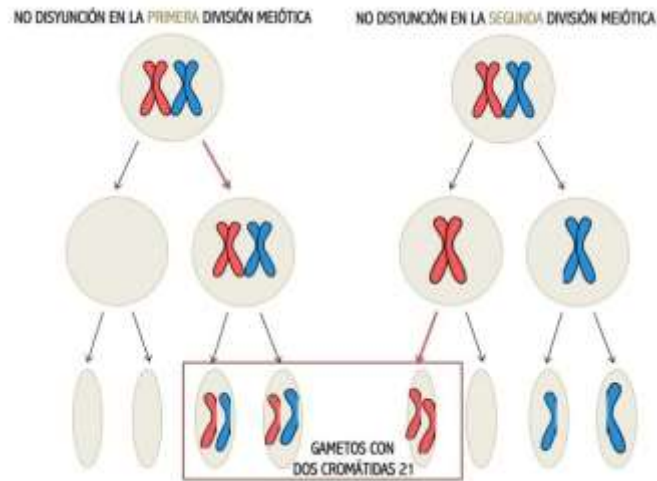
Las traslocaciones e inversiones alteran el orden de los genes, mientras que las delecciones y duplicaciones los modifican.

7.3. Mutaciones genómicas

Las mutaciones genómicas o mutaciones cromosómicas numéricas, son alteraciones en el número normal de cromosomas de las células de una especie. **Suelen ocurrir durante la meiosis** al no producirse correctamente la separación de los cromosomas o de las cromátidas. Se diferencian dos clases:

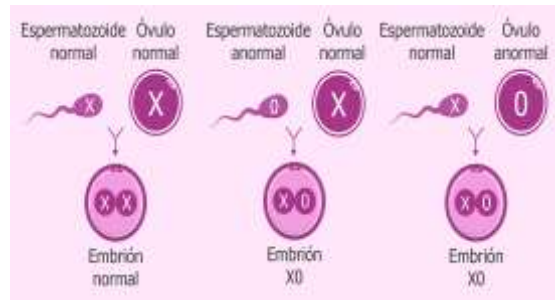
a) Aneuploidías

Son alteraciones en el número normal de una dotación cromosómica. Así, en las células diploides se pueden dar las **trisomías**, en las que se tiene un cromosoma de más, o **monosomías**, en las que hay un cromosoma de menos con respecto a la dotación normal. Estos casos se producen por el fenómeno de **no disyunción** durante la primera o segunda división meiótica, en el cuál no se separan dos cromosomas y se originarán células reproductoras con defecto de cromosomas y otras con exceso. Las delecciones cromosómicas suelen denominarse también como monosomías parciales.

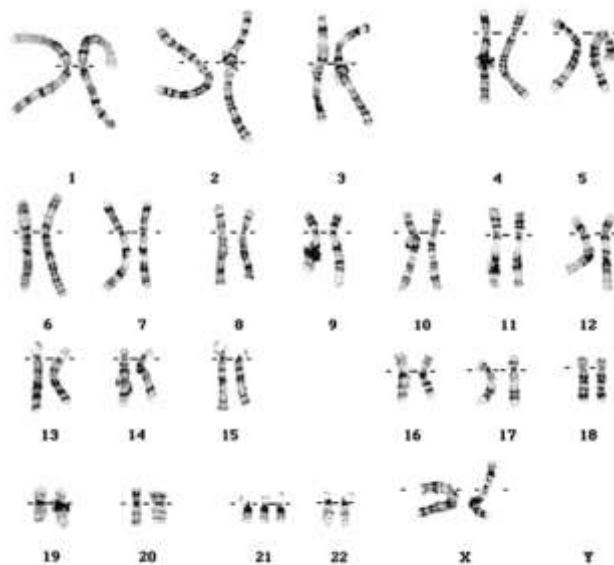


TRISOMÍA	CARACTERÍSTICAS
Trisomía 9	<i>Clinicamente se caracteriza por retraso mental y psicomotor, malformaciones craneofaciales distintivas y anomalías de manos y pies.</i>
Trisomía 13	<i>Síndrome de Patau. Puede causar defectos físicos, de órganos y mentales severos, como paladar hendido, pie equinovaro, defectos faciales y cardíacos. La esperanza de vida es menor a un año.</i>
Trisomía 16	<i>Esta trisomía es incompatible con la vida por lo que constituye una causa de aborto, aproximadamente en el 30% de los abortos espontáneos. La trisomía en mosaico es muy rara, la persona afectada tiene retardo del crecimiento intrauterino, defectos cardíacos, hipoplasia pulmonar y doliocefalia.</i>
Trisomía 18	<i>Síndrome de Edwards. Puede causar defectos físicos y de órganos graves, como el paladar hendido, pie equinovaro, afecciones renales y/o cardíacas, y discapacidad intelectual severa. La esperanza de vida es menor a un año.</i>
Trisomía 21	<i>Síndrome de Down. Puede asociarse con discapacidad intelectual, trastornos congénitos del corazón, deficiencias auditivas, o trastornos oculares. La esperanza de vida es hasta la edad adulta.</i>
XXX o triple X	<i>Puede no causar ningún síntoma, pudiendo ser estatura alta, dificultades en el habla, el lenguaje, problemas de aprendizaje e hipotonía.</i>
XXY	<i>Síndrome de Klinefelter. Puede acarrear problemas físicos y cognitivos, dificultad en el habla y lenguaje, y discapacidad. Son varones que pueden tener hipogonadismo.</i>
XYY o duplo Y	<i>Con gran frecuencia, esta alteración cromosómica no causa características físicas inusuales o problemas médicos. Afecta a varones. Los jóvenes y adultos son regularmente varios centímetros más altos que sus padres y hermanos, además de que acostumbran a tener las extremidades bastante más largas en proporción a su cuerpo. Tienen mayor riesgo de padecer problemas de aprendizaje y retardo en el desarrollo del lenguaje. Como los niños con síndrome de Klinefelter (XXY) y las niñas con síndrome del triple X (XXX), la puntuación de cociente intelectual de jóvenes con 47,XYY es en promedio 10–15 puntos por debajo de sus hermanos.</i>

Trisomías más relevantes



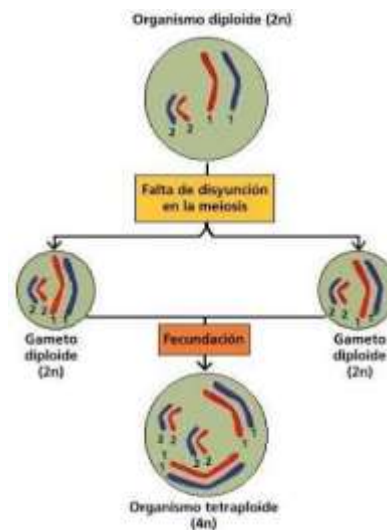
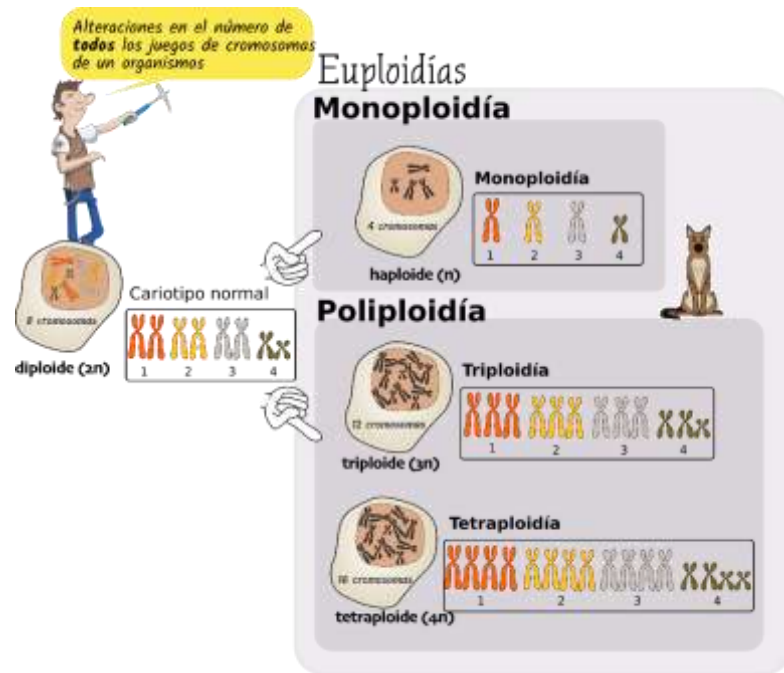
Cariotipo de la monosomía X o Síndrome de Turner, y esquema de la fecundación, donde o bien un espermatozoide o bien un óvulo carecen de cromosoma sexual. Son personas, de sexo femenino, que sólo tienen un cromosoma X, en lugar de los dos habituales; son estériles y con los caracteres sexuales poco desarrollados.



Cariotipo de trisomía 21 o Síndrome de Down. Se produce por la no disyunción de una pareja de cromosomas durante la meiosis, por lo que una de las células reproductoras aporta un cromosoma extra a ese par 21.

b) Euploidías

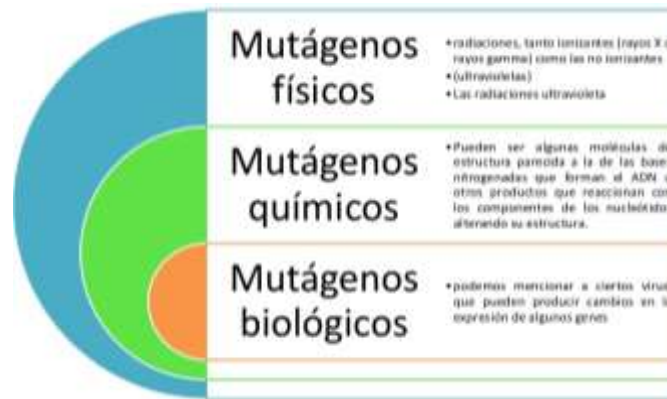
Son alteraciones en el número de dotaciones cromosómicas (n). En una especie diploide lo normal son dos ($2n$). Cuando sólo existe una dotación se llama **monoploidía (n)** (se han observado en algunas plantas). Si se tienen tres ($3n$), cuatro ($4n$), seis ($6n$) o más se habla de **poliploidía**, normalmente causa de la no disyunción durante la meiosis.



7.4. Agentes mutágenos o mutagénicos

Un mutágeno es un agente **físico, químico o biológico** que altera o cambia la información genética (usualmente ADN) de un organismo y ello incrementa la frecuencia de mutaciones por encima del nivel natural. Cuando numerosas mutaciones causan el cáncer adquieren la denominación de carcinógenos. No todas las mutaciones son causadas por mutágenos. Hay "mutaciones espontáneas", llamadas así debido a errores en la reparación y la recombinación del ADN.

- **Mutágenos físicos:** son radiaciones que pueden alterar la secuencia y estructura del ADN. Son ejemplos la radiación ultravioleta, la radiación gamma (rayos X) y la radiación alfa. También se consideran agentes físicos los ultrasonidos, con 400.000 vibraciones por segundo, que han inducido mutaciones en *Drosophila* y en algunas plantas superiores.
- **Mutágenos biológicos:** son aquellos organismos “vivos” que pueden alterar las secuencias del material genético de su hospedador; como por ejemplo; virus, bacterias y hongos. En el caso de los virus se ha demostrado que pueden producir anomalías cromosómicas, desde la simple rotura, a la pulverización de los cromosomas, por ello la vacunación con virus vivos puede implicar un riesgo potencial.
- **Mutágenos químicos:** son compuestos químicos capaces de alterar las estructuras del ADN de forma brusca, como por ejemplo el ácido nitroso (agente desaminizante), brominas y algunos de sus compuestos.

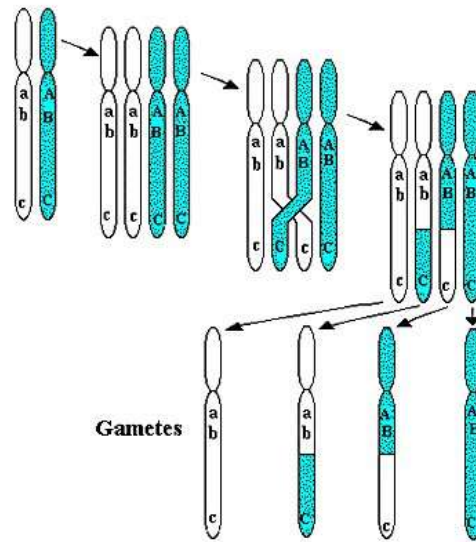


8. ADN recombinante. Recombinación genética

La recombinación genética es el proceso por el cual la información genética se intercambia en diversos puntos, entre los cromosomas. La recombinación genética ocurre durante la profase I de la meiosis. Existen varios tipos de recombinación genética, en las células eucariotas:

Recombinación homóloga

La recombinación homóloga (también llamada recombinación general) sucede durante la profase I de la meiosis y tiene lugar entre las largas regiones de ADN cuyas secuencias son homólogas, es decir altamente similares pero no idénticas.



Durante la profase I, las cuatro cromátidas disponibles están estrechamente posicionadas una con respecto a la otra. Mientras en esta formación, los sitios homólogos en las dos cromátidas pueden coincidir entre sí, y pueden intercambiar información genética. Como la recombinación puede producirse con baja probabilidad en cualquier lugar del cromosoma, la frecuencia de recombinación entre dos puntos depende de sus distancias. Por lo tanto, para genes suficientemente distantes en el mismo cromosoma la cantidad de recombinación es lo suficientemente alta para destruir la correlación entre alelos.

Recombinación no homóloga

Es la recombinación que puede ocurrir entre secuencias de ADN que no contienen secuencias homólogas. Raramente se da en procariotas y levaduras, pero es más frecuente en células de mamíferos.

La variabilidad genética de las especies debidas a los mecanismos vistos hasta ahora (mutaciones y recombinaciones génicas) produce un gran número de genotipos que se manifiesta en numerosos fenotipos. Las características fenotípicas van a determinar la viabilidad de una especie según presente caracteres favorables o desfavorables para sobrevivir en un ambiente concreto.

9. Proyecto genoma humano

El Proyecto Genoma Humano fue una investigación internacional que nació en 1990 en los EEUU, con un plazo de realización de 15 años, buscando seleccionar un modelo de organismo humano por medio del mapeo de la secuencia de su ADN. En julio de 2016 se completó la secuencia del genoma humano, aunque aún no se conoce la función del todo.

Los objetivos del Proyecto eran:

- Identificar todos los nucleótidos humanos en el ADN, así como su posición.
- Localizar todos y cada uno de los genes en los 23 pares de cromosomas
- Acumular la información en bases de datos.
- Desarrollar de modo rápido y eficiente tecnologías de secuenciación.
- Desarrollar herramientas para análisis de datos.
- Dirigir las cuestiones éticas, legales y sociales que se derivan del proyecto

El Genoma Humano es por tanto la secuencia de ADN contenida en los 23 pares de cromosomas del cuerpo humano. Los cromosomas contienen miles de genes que son los responsables de la herencia. La información contenida en los genes ha sido decodificada y permite a la ciencia conocer mediante tests genéticos, qué enfermedades podrá sufrir una persona en su vida. También con ese conocimiento se podrán tratar enfermedades hasta ahora incurables. Pero el conocimiento del código de un genoma abre las puertas para nuevos conflictos ético-morales, por ejemplo, seleccionar que bebés van a nacer, o clonar seres por su perfección. Esto atentaría contra la diversidad biológica y reinstalaría entre otras la cultura de una raza superior, dejando marginados a los demás.

En otras palabras, es el código que hace que seamos como somos. Un gen es la unidad física, funcional y fundamental de la herencia. Es una secuencia de nucleótidos ordenada y ubicada en una posición especial de un cromosoma. Un gen contiene el código específico de un producto funcional. El ADN es por tanto la molécula que contiene el código de la información genética.

La importancia de conocer acabadamente el genoma es que ***todas las enfermedades tienen un componente genético, tanto las hereditarias como las resultantes de respuestas corporales al medio ambiente.*** Una de las aplicaciones más directas de conocer la secuencia de genes que componen el genoma humano es que se puede conocer la base molecular de muchas enfermedades genéticas y se puede realizar un diagnóstico adecuado. Algunos ejemplos de estas enfermedades son las siguientes:

- **Enfermedad de Alzheimer:** *Esta enfermedad es una enfermedad degenerativa que destruye el cerebro, haciendo que los enfermos pierdan la memoria y el juicio, y que finalmente impide que se puedan valer por sí solos. Gracias al PGH (Proyecto Genoma humano) se han localizado marcadores para el Alzheimer de origen genético en los cromosomas 1, 14, 19 y 21.*
- **Enfermedad de Huntington:** *Esta enfermedad es también una enfermedad degenerativa y conduce a un deterioro mental que termina en demencia. Normalmente comienza a aparecer entre los 30 y los 50 años y presenta síntomas tales como cambios en la personalidad y en el estado de ánimo, depresión y pérdida gradual del control sobre los movimientos voluntarios, causando espasmos primero y grandes movimientos al azar posteriormente. En 1993 se consiguió aislar el gen que provoca esta enfermedad, localizado en el cromosoma 4, y en lo que se han ido desarrollando las investigaciones posteriores, ha sido fundamentalmente en conocer las razones que hacen que la Enfermedad de Huntington se manifieste de forma tardía, y muchas líneas de investigación están dirigidas a encontrar un tratamiento y una cura.*

Estos son algunos ejemplos de enfermedades que se han podido diagnosticar gracias, de una u otra manera, al conocimiento de las secuencias genéticas tras la secuenciación del genoma por el Proyecto Genoma Humano. ***El diagnóstico de cierta enfermedad, gracias al PGH se puede realizar de manera presintomática y prenatal.*** El conocimiento de la base molecular de las enfermedades permite realizar el diagnóstico presintomático y gracias a él tomar medidas preventivas, como alteraciones en el estilo de vida, evitar la exposición a factores de riesgo, realizar un seguimiento continuo del individuo o realizar intervenciones puntuales, para poder tratar la enfermedad aunque todavía no haya aparecido. En cuanto al diagnóstico prenatal, la polémica está también alimentada por el hecho de que se pueden conocer tanto enfermedades que se desarrollen desde el primer día de vida del individuo como enfermedades que pueden aparecer a su edad avanzada, como el Alzheimer, por ejemplo. En ese caso, ¿abortaríamos a un

feto que puede presentar la Enfermedad de Alzheimer casi al final de su vida, privándole de una vida previa normal? Esto conlleva también a realizar un baremo de qué enfermedades podrían considerarse suficientes para realizar el aborto, poniéndose por ejemplo, el daltonismo.

Por otra parte, y como consecuencia del desarrollo de las técnicas de la fecundación in vitro, hoy en día se puede realizar el conocido como diagnóstico genético preimplantacional (DGPI). Éste permite testar los embriones desde un punto de vista genético y cromosómico para así elegir el que se encuentre sano e implantarlo en el útero de la madre. El DGPI evita la gestación de un niño afectado genética o cromosómicamente, y conlleva la decisión de los padres de realizar, en su caso, un aborto terapéutico.

Otra consecuencia, del PGH es desarrollar terapias contra las enfermedades que ha diagnosticado. Se conocen la terapia génica, la terapia farmacológica y la medicina predictiva:

- La **terapia génica** consiste en curar las enfermedades hereditarias cartografiadas por éste, insertando copias funcionales de genes defectivos o ausentes en el genoma de un individuo para tratar dicha enfermedad.



- La **terapia farmacológica** consiste en realizar un tratamiento con medicamentos de una manera dirigida, neutralizando las alteraciones y modificando favorablemente el curso de la enfermedad de forma más efectiva que los tratamientos de la medicina actual, que están generalmente dirigidos a aliviar los síntomas.

- La **medicina predictiva** permite diagnosticar enfermedades, gracias a los conocimientos del genoma, que aún no se han desarrollado en el paciente.

Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos

Así como Estados Unidos tiene un programa para regular las implicaciones sociales y éticas que tienen las investigaciones científicas para tratar de regularlas y que no haya conflictos, la UNESCO redactó en 1997 la “Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos”, cuyo prefacio es el siguiente:

La Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, aprobada el 11 de noviembre de 1997 por la Conferencia General en su 29ª reunión por unanimidad y por aclamación, constituye el primer instrumento universal en el campo de la biología. El mérito indiscutible de ese texto radica en el equilibrio que establece entre la garantía del respeto de los derechos y las libertades fundamentales, y la necesidad de garantizar la libertad de la investigación. La Conferencia General de la UNESCO acompañó esa Declaración de una resolución de aplicación, en la que pide a los Estados Miembros que tomen las medidas apropiadas para promover los principios enunciados en ella y favorecer su aplicación. El compromiso moral contraído por los Estados al adoptar la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos es un punto de partida: anuncia una toma de conciencia mundial de la necesidad de una reflexión ética sobre las ciencias y las tecnologías. Incumbe ahora a los Estados dar vida a la Declaración con las medidas que decidan adoptar, garantizándole así su perennidad.

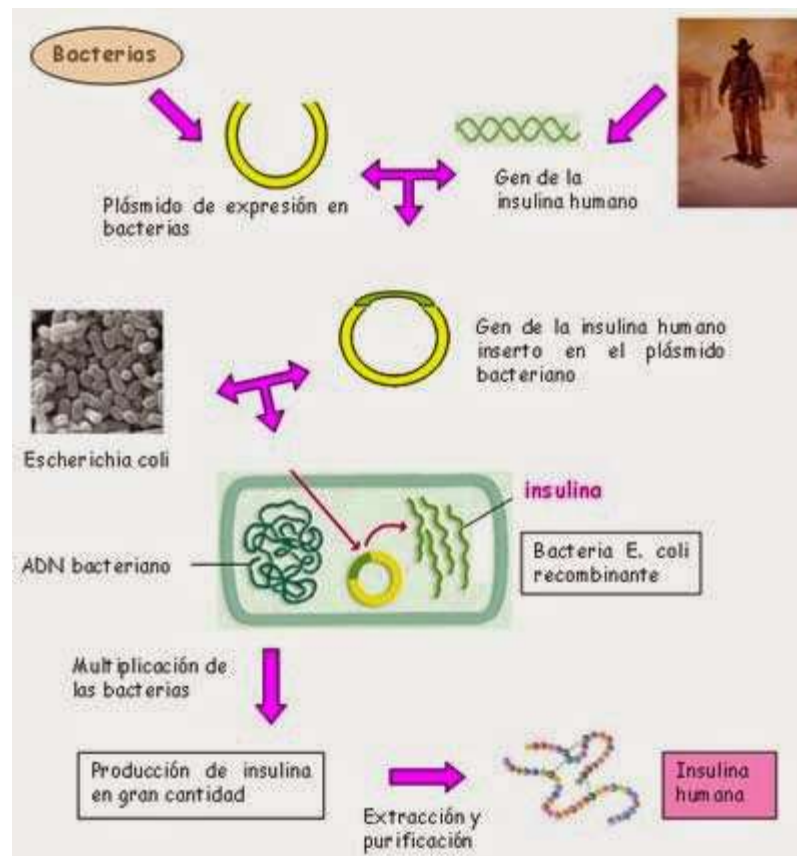
10. Ingeniería genética

La ingeniería genética es la manipulación directa de los genes de un organismo usando la biotecnología para modificar los genes, eliminarlos o duplicarlos.

La ingeniería genética incluye un conjunto de técnicas biotecnológicas, entre ellas destacan la amplificación del ADN, la secuenciación del ADN, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), plasmocitosis, clonación molecular, mutación excepcional, transgénesis o bloqueo génico.

10.1 La tecnología del ADN recombinante

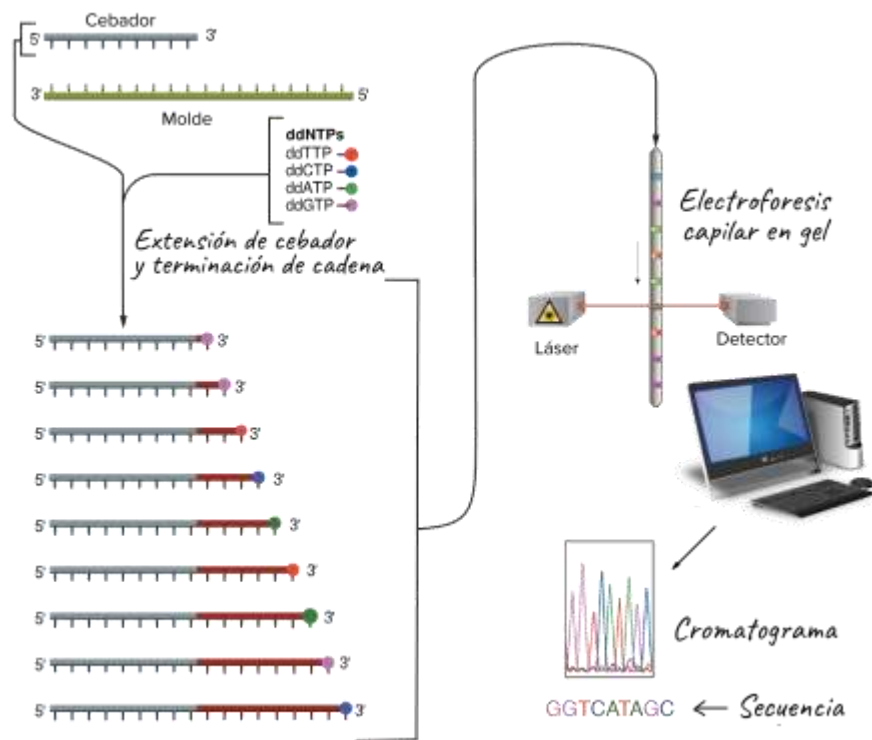
La tecnología del ADN recombinante consiste en aislar y manipular un fragmento de ADN de un organismo para "recombinarlo" con el de otro organismo. El ADN recombinado se inserta en un ADN vector que actúe como vehículo para introducirlo en una célula hospedadora que lo replique. Esta técnica se puede usar para la síntesis de proteínas/hormonas a gran escala, haciendo que una bacteria produzca una proteína y hormona humana. Esto se consiguió con la insulina, tras cortar y aislar el gen del resto del ADN humano; posteriormente se insertó en la bacteria *E. coli*, potenciando que dicha bacteria duplicara la insulina y generando así insulina en grandes cantidades que se extraía de la población de *E. coli*.



10.2. La secuenciación del ADN

Es un conjunto de técnicas que permiten conocer el orden en que aparecen los nucleótidos en el ADN. El método más utilizado es la secuenciación de Sanger, cuya estrategia se basa en sintetizar, de forma secuencial, y a través de varios ciclos, una hebra de

ADN complementaria desnaturalizada previamente a una hebra de cadena simple (que se utiliza como molde), en presencia de ADN polimerasa, los cuatro 2'-deoxinucleótidos que componen la secuencia del ADN (dATP, dGTP, dCTP y dTTP) y cuatro dideoxinucleótidos (ddATP, ddGTP, ddCTP y ddTTP).



10.3. Ingeniería genética en seres vivos

Las bacterias son los seres vivos más utilizados en Ingeniería Genética. La más utilizada es la *Escherichia coli*, que ataca al intestino delgado. Una de las aplicaciones más actuales que se han hecho, ha sido modificar genéticamente bacterias que vivan en el sistema digestivo del ser humano en un lapso mínimo de 6 meses a 1 año, con el objetivo de disminuir el apetito.

Las levaduras y hongos son junto con las bacterias los sistemas más utilizados. El *Saccharomyces cerevisiae* fue el primer sistema eucariota secuenciado completamente. Otra levadura importante es *P. pastoris*, utilizada para conseguir proinsulina en cultivo discontinuo y quitinasa en cultivo continuo. En el campo de los hongos destaca por su labor médica el *Penicillium*.

En el caso de los animales, la manipulación genética persigue múltiples objetivos: aumentar el rendimiento del ganado, producir animales con enfermedades humanas para la

investigación, elaborar fármacos, etc. Las principales aplicaciones en animales se han realizado en peces, debido a que la fecundación es externa, lo cual permite la introducción del gen en el cigoto antes de que se unan el núcleo del espermatozoide y el del óvulo. Se han producido carpas transgénicas que crecen mucho más rápido, debido a la incorporación del gen de la hormona del crecimiento de la trucha, y salmones transgénicos, que resisten mejor las bajas temperaturas.

También se han obtenido ratones transgénicos, con distintos genes modificados. Sin embargo, todavía su aplicación para la mejora de especies es preliminar, enfocándose el estudio desde un punto de vista más bien puramente científico.

Así mismo, se han desarrollado plantas transgénicas de más de cuarenta especies. Mediante ingeniería genética se han conseguido plantas resistentes a enfermedades producidas por virus, bacterias o insectos. Estas plantas son capaces de producir antibióticos, toxinas y otras sustancias que atacan a los microorganismos. También se han conseguido otro tipo de mejoras, como la producción de distintas sustancias en los alimentos que aumentan su calidad nutricional, mejorar las cualidades organolépticas de un producto o que ciertas plantas sean más resistentes a determinados factores ambientales, como el frío.

Las técnicas de ingeniería genética también permiten el desarrollo de plantas que den frutos de maduración muy lenta. Así, es posible recoger tomates maduros de la tomatera y que lleguen al consumidor conservando intactos su sabor, olor, color y textura. La mejora de la calidad de las semillas es también un objetivo.

Las aplicaciones farmacéuticas son otro gran punto de interés. La biotecnología permite desarrollar plantas transgénicas que producen sustancias de interés farmacológico, como anticuerpos, ciertas proteínas u hormonas, como la hormona del crecimiento.

El sistema tradicional de obtención de vacunas a partir de microorganismos patógenos inactivos, puede comportar un riesgo potencial. Muchas vacunas, como la de la hepatitis B, se obtienen actualmente por ingeniería genética. Como la mayoría de los factores antigénicos son proteínas lo que se hace es clonar el gen de la proteína correspondiente. También se desarrollan vacunas atenuadas, en las que se eliminan los genes de virulencia de un agente infeccioso para provocar una respuesta inmune. El organismo modificado genéticamente puede usarse como lo que es llamado una vacuna “viva” sin que exista riesgo de que se revierta al tipo virulento. Otro tipo de vacunas en las que se aplica la ingeniería genética son las vacunas de ADN: consisten en plásmidos en los que se introduce tan sólo una diminuta cantidad del material genético del patógeno contra el que se pretende luchar. Al inyectar el plásmido en el músculo o la piel, éste

penetra dentro de la célula y llega al núcleo, comandando entonces la producción de los antígenos del patógeno que desencadenarán la respuesta inmune. Así, se traslada la fábrica de la vacuna a los tejidos del huésped. En la actualidad se realizan ensayos de diversas vacunas de este tipo, algunos ejemplos son la vacuna para la hepatitis B, para la malaria, para la gripe, para el herpes simple y para el SIDA.