

GENÉTICA



**Desde la herencia
a la manipulación
de los genes**



FUNDACIÓN
DE HISTORIA NATURAL
FÉLIX DE AZARA

SILVIA B. COPELLI

GENÉTICA



**Desde la herencia
a la manipulación
de los genes**

F | H | N

FUNDACIÓN
DE HISTORIA NATURAL
FÉLIX DE AZARA

SILVIA B. COPELLI



Fundación de Historia Natural Félix de Azara

Departamento de Ciencias Naturales y Antropología

CEBBAD - Instituto Superior de Investigaciones - Universidad Maimónides

Hidalgo 775 P. 7º - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

(54) 11-4905-1100 int. 1228 / www.fundacionazara.org.ar

Diseño gráfico: Mariano Masariche

Impreso en Argentina - 2010.

Se ha hecho el depósito que marca la ley 11.723. No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Copelli, Silvia B.

Genética : desde la herencia a la manipulación de los genes. - 1a ed. - Buenos Aires : Fundación de Historia Natural Félix de Azara, 2010.

96 p. : il. ; 24x17 cm.

ISBN 978-987-25346-6-0

1. Genética. I. Título

CDD 611.018 16

Fecha de catalogación: 15/11/2010

PRÓLOGO

El propósito de este libro es contribuir a la difusión de la genética. Algunos temas son clásicos pero son la base de esta ciencia. La mayoría de ellos han sido expuestos con el enfoque más actualizado posible, aunque su exposición no ha pretendido ser exhaustiva.

Tan solo es un comienzo, una introducción a esta maravillosa temática que conlleva un lenguaje propio, el cual a veces es un poco arduo para aquellos que no lo conocen. Se han expuesto conocimientos elementales de la genética y de la biología molecular propios de un primer curso universitario pero con un lenguaje mas llano y con la intención que pueda ser leído por el público en general. Se abordan además de estas cuestiones básicas, el estudio de las enfermedades hereditarias, el proyecto genoma humano y sus consecuencias en el conocimiento de los genomas de diversas especies, la manipulación de los genes y sus cuestiones éticas, para finalmente acercarnos a los tratamientos posibles, tales como la terapia génica o el clonado terapéutico.

De cualquier manera, estudiantes de biología, bioquímica, medicina y otras especialidades vinculadas al área de salud, podrían beneficiarse con la lectura de estos contenidos ayudándoles a la comprensión de textos más complejos y actualizándolos en temas que no son fáciles de encontrar en la literatura existente en español. Al final del libro se encuentra una lista de lecturas adicionales y sitios Web para los que quieran ampliar conocimientos de cada tema.

Un texto introductorio como el presente, en un campo de conocimiento tan amplio y complejo ha sido selectivo con la intención de ilustrar los principios generales. Por otro lado, ha sido necesaria una cierta simplificación con el fin de presentar los capítulos de este libro, de una manera accesible a los lectores no iniciados.

Estoy especialmente agradecida a todos aquellos que me han ayudado a la preparación de este libro y a quienes me acompañaron en esta etapa de mi vida. Agradezco a las autoridades de la Universidad CAECE por el apoyo académico. Especialmente agradezco al Profesor Henri Bosch, quien fuera el Vicerrector General de la institución por su soporte y estímulo. Su partida prematura, no le ha permitido ver concretado este proyecto que tanto alentó. Muchas gracias, querido Profesor! Agradezco la detallada lectura y corrección por parte de la Dra. Viviana Varela, Profesora de la cátedra de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

A la Fundación Félix de Azara y a los directores de la colección, por brindarme la oportunidad de escribir este libro. Especialmente agradezco la paciencia y la comprensión de Adrián Giacchino, quien es además director de la Fundación. Agradezco a Gabriel Lio por las ilustraciones y dibujos que con entusiasmo realizó para este libro. Finalmente, extendiendo mis agradecimientos al equipo directivo de la Editorial por su ayuda y apoyo.

SUMARIO

5 CAPÍTULO 1

¿QUÉ ES LA GENÉTICA?
EL GEN COMO RECETA DE COCINA: LOS GUISANTES DE MENDEL.
LOS GENES EN EL HOMBRE: GENÉTICA HUMANA.
¿PUEDEN INTERACTUAR ENTRE SÍ LOS GENES?
LAS LEYES DE MENDEL ¿SE CUMPLEN EN LOS HUMANOS?
¿CUÁLES SON ESTOS PATRONES DE HERENCIA EN HOMO SAPIENS?

19 CAPÍTULO 2

LA INFORMACIÓN HEREDITARIA ¿DÓNDE ESTÁ?
GENES Y CÉLULAS.
LA CÉLULA ES LA UNIDAD BÁSICA DE VIDA.
¿CROMATINA O CROMOSOMAS?
LA CÉLULA SE DIVIDE.
ASÍ EN LA MEIOSIS COMO EN LA GAMETOGÉNESIS.
EN TODA LA CÉLULA: ÁCIDOS NUCLEICOS.
¿QUÉ SON QUÍMICAMENTE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS?
¿CÓMO ESTÁ CONSTITUIDO EL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO O ADN?
OBTENER EL ADN PROPIO EN EL HOGAR.
ÁCIDOS RIBONUCLEICOS - ARN.
EL ADN CONTIENE LA INFORMACIÓN HEREDITARIA.

37 CAPÍTULO 3

DEL ADN A LAS PROTEÍNAS.

47 CAPÍTULO 4

GENOMA HUMANO.
¿QUÉ ES UN GEN DESDE EL PUNTO DE VISTA FUNCIONAL?
LA PARADOJA DE LOS GENOMAS EUCARIOTAS: GENES EGOÍSTAS.
LAS SECUENCIAS DE ADN QUE FORMAN EL GENOMA SON HETEROGÉNEAS Y SON DE TRES TIPOS: 1. ADN ALTAMENTE REPETIDO. 2. ADN MEDIANAMENTE REPETITIVO.
3. ORGANIZACIÓN DE LOS GENES QUE CODIFICAN PROTEÍNAS.
TODO EL ADN ¿ESTÁ EN EL NÚCLEO?

55 CAPÍTULO 5

¿CUÁL ES EL ORIGEN DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS?
PATRONES DE HERENCIA MENDELIANOS.
CARACTERÍSTICAS DE LAS ENFERMEDADES.
CUANDO EL HOMBRE DECIDIÓ CONOCER TODOS SUS GENES: PROYECTO GENOMA HUMANO.

67 CAPÍTULO 6

MANIPULACIÓN DE LOS GENES.
DE ADN RECOMBINANTE A TERAPIA GÉNICA.
ACOMODANDO NUEVOS GENES EN PLANTAS Y ANIMALES.
¿PUEDE HABER ALGUIEN SEMEJANTE A MÍ MISMO EN EL PLANETA TIERRA?: LA CLONACIÓN

79 CAPÍTULO 7

HABLEMOS UN POCO DE ÉTICA Y EL LADO OSCURO DE LA GENÉTICA.

85 CAPÍTULO 8

EN GENÉTICA: EL FUTURO ES HOY.
BIOCHIPS O MICROARRAYS DE ADN.
GENÓMICA Y PROTEÓMICA ESTRUCTURAL VERSUS GENÓMICA Y PROTEÓMICA FUNCIONAL.
CLONACIÓN TERAPÉUTICA.
GRANJA FARMACOLÓGICA.

90 GLOSARIO

93 BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA PARA AMPLIAR EL CONOCIMIENTO SOBRE EL TEMA



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO I

¿QUÉ ES LA GENÉTICA?

La genética es la ciencia que se encarga de estudiar las formas en que se heredan los genes portadores de la información hereditaria de generación en generación. La genética afecta todo lo que vive en esta tierra y su comprensión ha sido crucial para la comprensión de otras ciencias.

EL GEN COMO RECETA DE COCINA: LOS GUISANTES DE MENDEL

Allá lejos y hace tiempo, un ex estudiante de Ciencias luego monje, llamado Gregor Mendel (1822-1884) en el monasterio agustino de Königs-kloster, cercano a Brunn, se interesó por la herencia.

Es decir, que “es” lo que heredamos de nuestros ancestros, cuales son las diferencias y en que somos semejantes entre parientes vivos o muertos y entre seres vivos o extinguidos... Éstas diferencias y semejanzas están registradas en los genes. Es decir, que los genes, son las “recetas” para crear la vida en animales, plantas, y en bacterias, entre otros seres vivos. A partir del año 1856 debido a sus experimentos de cruzamientos con guisantes efectuados en el jardín del monasterio, descubrió las leyes fundamentales de la herencia o leyes de Mendel, gracias a las cuales es posible describir los mecanismos de la herencia. Estas leyes o principios fueron explicados con posterioridad por el padre de la genética experimental moderna, el biólogo estadounidense Thomas Morgan (1866-1945) que lo hizo estudiando la mosquita de la fruta. Cuando en 1868, Mendel fue nombrado abad del monasterio, abandonó definitivamente la investigación científica.

Podríamos llamar a Mendel, el “gran olvidado” porque nadie apreció el significado de su trabajo, hasta que tres investigadores, en el 1900, De Vries en Holanda, Correns en Alemania y Tschermak en Austria descubrieron en la literatura y en forma simultánea, las leyes que habían sido descritas previamente por Mendel. Además desde el momento de la publicación por parte del monje hasta ese año, se descubrieron los cromosomas, los cuales hoy sabemos que están constituidos por ADN (ácido desoxirribonucleico, donde se encuentra la información hereditaria) y proteínas, se progresó en la microscopía surgiendo como especialización la citología o estudio de la célula y se comprendió como se originaban las gametas, a través del proceso de la meiosis.

La genética clásica o mendeliana estudia la transmisión de caracteres que nos hace iguales o diferentes, por lo cual, cuando Mendel describía como se hereda un carácter en realidad, hoy sabemos que describía como se heredan los genes.

Antes de continuar con este relato desde el punto de vista histórico, vamos a definir desde la mirada de Mendel algunas cuestiones básicas, para una mejor comprensión del tema

El gen de acuerdo al punto de vista de la genética clásica es una unidad de información hereditaria.

Si consideramos al **gen** como una “receta de cocina”, el libro que contiene a estas recetas es un **cromosoma**.

Imaginemos que nuestra receta, fuese una receta de cocina llamada “pollo a la cacerola” y se encuentra en la página 14 de nuestro libro, entonces la página donde está escrita es lo que se denomina **locus** (del latín: lugar, varios locus se denominan **loci**). Por lo tanto, es el lugar donde encontramos la receta o la localización física del gen en el cromosoma. Pero la información hereditaria se encuentra habitualmente por duplicado en los pares de **cromosomas homólogos**. Es decir, este es el par de cromosomas que contienen la misma información con algunas modificaciones, porque uno de ellos proviene del padre y otro de la madre. Por ejemplo, es como si el individuo heredara la 3ª edición del libro de recetas de cocina por parte del padre y la 80ª edición por parte de la madre. De esta manera, el par de recetas de cocina “pollo a la cacerola” de la 3ª y 80ª, es decir ambos genes o miembros de un gen, son llamados Alelos.

Entonces, podemos definir a los **alelos** como genes ubicados en el mismo locus de cromosomas homólogos y que actúan sobre el mismo **carácter**.

Pero siguiendo con nuestro ejemplo, podría suceder que la receta de la 3ª edición “pollo a la cacerola”, contenga pimienta y en la 80ª edición no la contenga. Si cocino en cacerolas separadas cada una de las recetas y luego uno ambas cocciones en una gran cacerola y la degusto, lo que detecta mi paladar es la pimienta de la receta de la 3ª edición. Es decir ambas cocciones están presentes pero la receta de la 3ª edición enmascara el sabor de la receta de la 80ª edición. Por lo tanto, a la receta que enmascara la presencia de la otra receta se la denomina **dominante**. Se la nombra con una letra mayúscula, por ejemplo, **A** y a la receta enmascarada se la denomina **recesiva**. Se la nombra con una letra minúscula, por ejemplo, **a**. En algunas ocasiones, es como si heredáramos genes con la misma información, por lo cual ambas recetas contienen pimienta (**AA**) o no la contienen (**aa**). Es decir, un individuo es **homocigota** para un determinado carácter, cuando los dos alelos de un gen llevan la misma información. En nuestro ejemplo puede ser **AA**, **homocigota dominante** o **aa**, **homocigota recesivo**. Cuando existe un alelo dominante y otro recesivo, es decir que los dos alelos de un gen llevan distinta información por ejemplo **Aa**, se dice que el individuo es **heterocigota** para un determinado carácter. *Ver Figura 1.*

Si tuviéramos diferentes ediciones de los libros de recetas de cocina pero en uno de ellos hay pimienta negra y en el otro hay pimienta blanca, en realidad se suman los sabores picantes de ambas recetas es decir están presentes por igual ambos sabores intensos y ninguna de las recetas enmascara a la otra, a esta situación se la denomina **codominancia** y es cuando ambos alelos se expresan por igual.

Si tuviéramos diferentes ediciones de los libros de recetas de cocina pero en uno de ellos se incluye mostaza, páprika y azafrán, el arroz que acompaña a la receta y el mismo pollo quedarían teñidos de un intenso color anaranjado casi rojo y si la receta de la otra edición no lleva condimentos, cuando junto ambas recetas en una olla (en exactas iguales proporciones) y las mezclo en una olla mayor que las contenga, observaré que el color del pollo es intermedio entre el anaranjado casi rojo y la receta

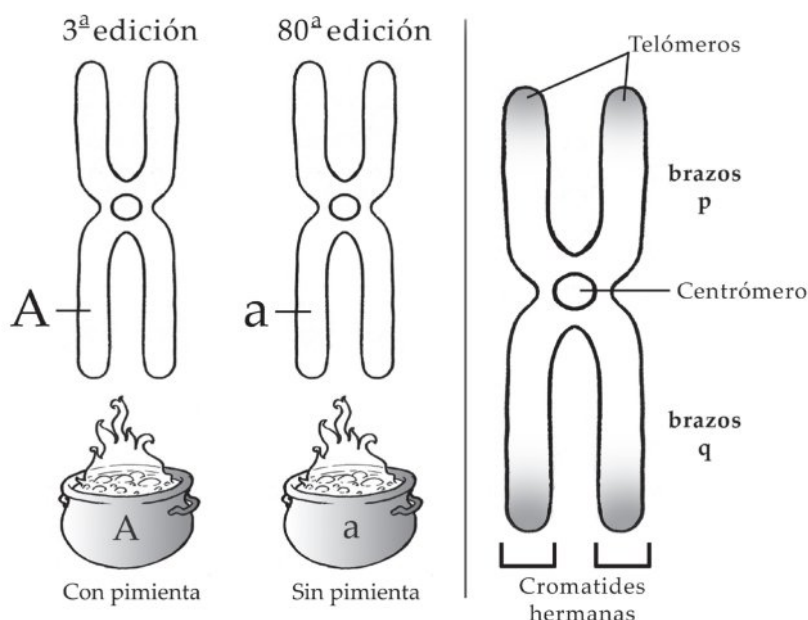


Figura 1.

sin condimentos, siendo de un anaranjado muy claro. A esta situación se la denomina **dominancia incompleta** y es cuando ninguno de los alelos o genes por duplicado, que forma parte del par de alelos puede enmascarar por completo al otro alelo. En la actualidad, muchos biólogos moleculares no creen en la dominancia incompleta y se inclinan a pensar, que todos los genes tienen algún tipo de interacción que llevaría a este tipo de situaciones dando así colores diferentes a las recetas.

Habiendo definido algunas de estas cuestiones básicas podemos adentrarnos y comprender mejor los estudios que realizó Mendel. En sus observaciones con los guisantes, tenía plantas masculinas y femeninas, que podía estudiar al mismo tiempo y además podían autofecundarse. Como resultado de la autofecundación consiguió obtener líneas puras de guisantes, es decir en la que las plantas obtenidas (las descendientes) eran iguales entre sí. Cuando se comparaba con otras líneas, cada línea contenía plantas iguales que compartía una determinada característica que las diferenciaba de las otras. Por ejemplo, una variedad siempre producía semillas que cuando se secaban quedaban rugosas, otra variedad siempre producía semillas que cuando se secaban quedaban lisas o si tomaba en cuenta el color, una variedad producía sólo semillas verdes y la otra sólo semillas amarillas. Además estas plantas son fáciles de cultivar y crecen rápidamente. Es decir, quizás sin saberlo, eligió el material adecuado para poder hacer sus experimentos. Estas características de los guisantes seleccionados es lo que le permitió a Mendel estudiar los mecanismos de la herencia.

Los primeros experimentos que realizó fueron fecundando semillas de una línea de guisantes lisos con polen de otra línea de guisantes rugosos (progenitores). Todos

los descendientes fueron lisos (los podemos llamar generación filial 1 o F1). Es decir, tenían las características de uno de los progenitores y las características del otro no se observaban en la descendencia.

Cuando volvió a cultivar esos guisantes lisos y los polinizó entre sí, introduciendo polen en los óvulos de la misma planta (generación filial 2 o F2): Volvían a aparecer las variantes lisas y rugosas. Pero lo hacían de una forma determinada: por cada 3 guisantes lisos siempre había uno rugoso. *Ver Figura 2.*

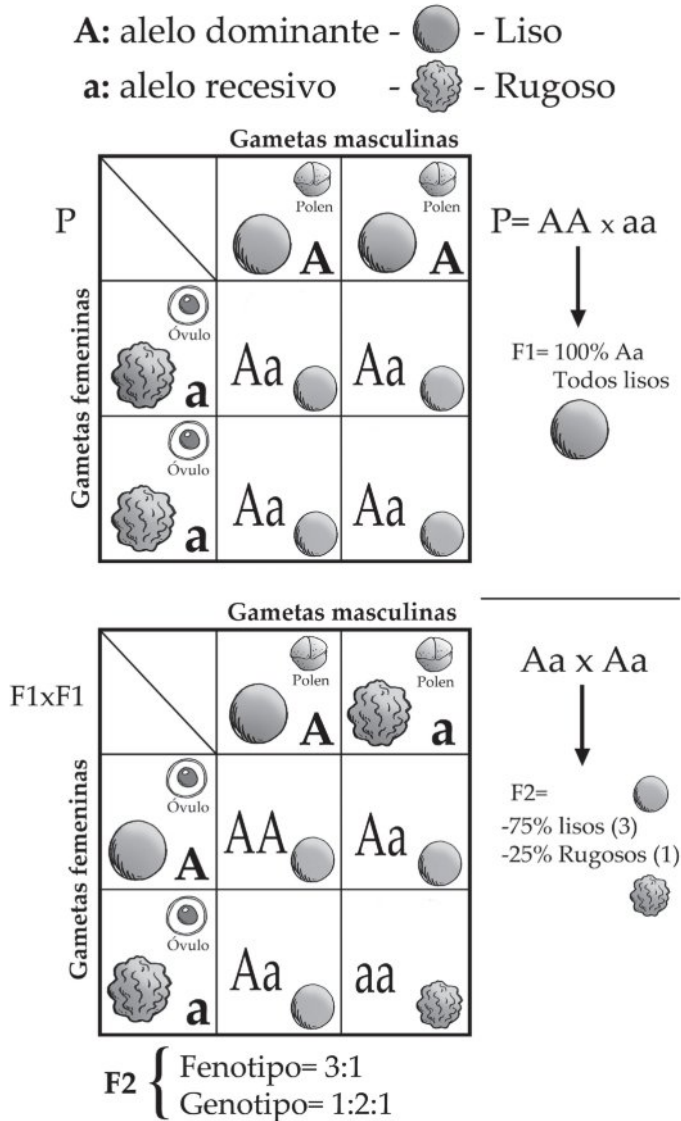


Figura 2.

Mendel se preguntaba a sí mismo si no había algo más: quizás las instrucciones para la rugosidad de la semilla, estuvieran escondidas de alguna manera.

Por lo cual en sus trabajos presentados el 8 de febrero y el 8 de marzo de 1865 en la Sociedad de Historia Natural de Brunn, titulados “Experimentos de hibridación en plantas”, (luego publicados en los Anales de la Sociedad al año siguiente) sugerían que el polen y los óvulos de las plantas eran portadores de un “factor” (hoy en día, lo llamamos gen) que contenía la información de la forma y color que tendrían los guisantes en su descendencia. Actualmente, se sabe que no sólo están en las plantas sino que también están presentes en los animales.

Luego Mendel obtuvo iguales resultados experimentando con otros rasgos, como por ejemplo, si los guisantes eran verdes o amarillos, los tallos eran largos o cortos, o si las flores eran rosas o blancas.

De esta manera, la hipótesis de que cada individuo, porta un par de factores (provenientes de sus progenitores: padre y madre) y que los miembros de cada par segregan es decir, se separan, durante la formación de las gametas (óvulos-femeninas y espermatozoides-masculinas) se conoce como el principio de la segregación o primera ley de Mendel.

Por supuesto, estamos hablando de lo que sucede con un par de genes o alelos presentes en un par de cromosomas homólogos (par de cromosomas con la información por duplicado o alelos, en el cual uno de los miembros del par porta la información del padre y el otro de la madre).

Volviendo a los guisantes lisos y rugosos, podemos decir que los guisantes lisos que aparecían en la primera generación o F1 como resultado del cruzamiento de 2 progenitores, (uno liso y el otro rugoso) eran tanto homocigotas dominantes -AA, como heterocigotas-Aa (genotipos posibles) y todos tenían un fenotipo liso. Ver Figura 1 y Figura 2A.

Así podemos definir al **genotipo** como al conjunto de genes o caracteres de un individuo y **fenotipo** al genotipo que se expresa en un ambiente determinado.

La F2 o segunda generación obtenida del cruzamiento de dos individuos heterocigotos Aa nos da como resultado individuos con las siguientes características: fenotípicamente 3:1 es decir el 75% son lisos y el 25% son rugosos. Y genotípicamente 1:2:1 es decir 25% son AA homocigoto dominante, 50% son Aa heterocigotos, y 25% son aa homocigotos recesivos. Ver Figura 2B.

Al realizar otros cruzamientos con otros caracteres tales como el color (guisantes verdes y amarillos) y el tamaño de los tallos (largos o cortos) obtuvo los mismos resultados. Además, esto funcionó con todos los rasgos elegidos por Mendel. Pero a su vez se hizo evidente, que por ejemplo, la herencia de la forma del guisante era independiente de cómo se heredaba el color. Así postulaba que los genes eran totalmente independientes uno del otro (podían incluso estar presentes en otro par de cromosomas homólogos). A partir de esto Mendel formuló su segunda ley o principio de la transmisión independiente: cuando se forman los gametos, los alelos del gen para una característica determinada segregan independientemente de los alelos del gen para otra característica. *Ver figura 3.*

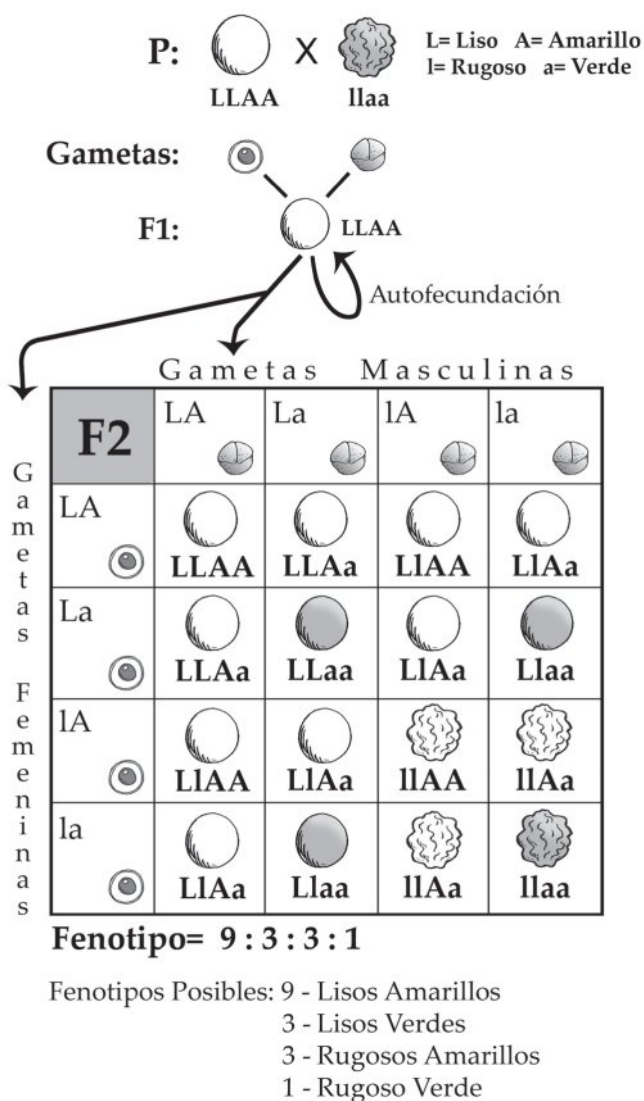


Figura 3.

Todo aparentaba ser muy simple: la genética parecía basarse en factores que se transmitían de generación en generación, de los progenitores a su descendencia. Pero cuando empezó a estudiar otras plantas con patrones de herencia más complejos, sus leyes no se cumplían.

Aunque envió su manuscrito a los biólogos más importantes de fines de siglo XIX, estos lo ignoraron y los estudios como fue comentado pasaron al olvido.

Es que el pensamiento científico de la época, fundamentalmente el de los aristócratas victorianos, era tal, que entre otras cosas se los solía ver interesados, en descu-

brir otras cuestiones como por ejemplo, ¿cómo logra un ovulo fecundado formar una estructura compleja como un ser humano, un elefante o una planta?

La **herencia** y sus leyes, debieron aguardar mejores momentos para ser comprendidas en profundidad.

Las respuestas estaban ahí esperando, el problema es que aparecieron antes de que fueran realizadas las preguntas adecuadas...

LOS GENES EN EL HOMBRE: GENÉTICA HUMANA

Para hallar a los genes de nuestro interés, es decir que tengan la información para alguna característica fenotípica del individuo, no podemos realizar cruzamientos como en los animales o plantas. De hecho, los seres humanos generalmente elegimos la pareja que más nos gusta (en el mundo occidental, y si no median otras cuestiones...). Que no siempre será la que más nos conviene... (aunque esta disquisición es para otro libro...). Así que la genética humana debe esperar a que la naturaleza experimente y nos brinde la oportunidad de comprenderla.

Esta disciplina analiza la historia familiar que se dibuja como genealogía o pedigrí, derivado del francés *pie de grue* (pie de grulla), por la forma en abanico que despliegan los dedos, de esta ave.

La información hereditaria se despliega del mismo modo de generación en generación. *Ver figura 4.*

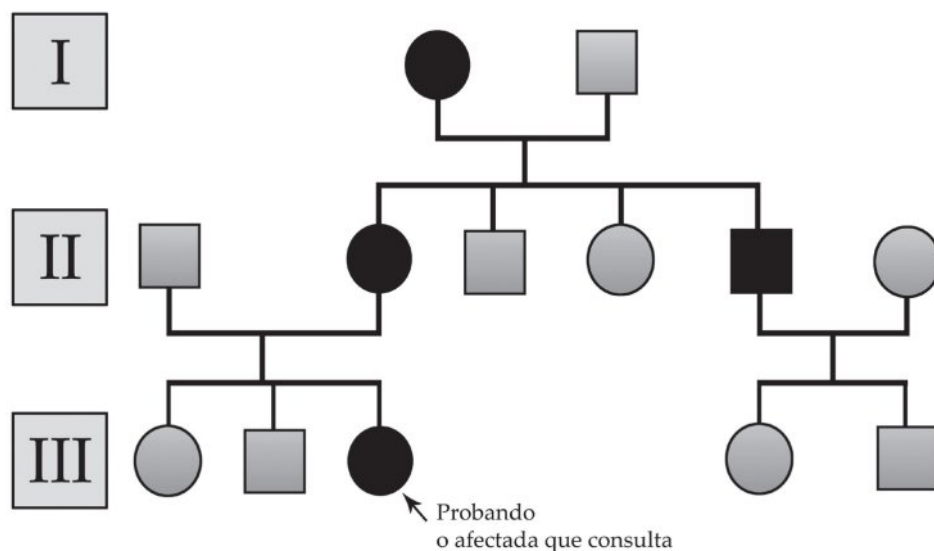


Figura 4. En un pedigrí, los cuadrados son los hombres (sin alusiones feministas) y los círculos son las mujeres.

Pero históricamente, esto no siempre fue analizado así. El hecho de cómo, los seres humanos heredamos determinadas características y cómo estamos emparentados con otras especies, fue durante miles de años una cuestión que se le atribuía al entorno que nos rodeaba. O en el peor de los casos se hablaba de una maldición de los dioses. Pero la idea predominante, en la época de Mendel, era que los parientes o individuos de una misma familia, se parecían porque compartían los mismos ambientes y que las acciones y experiencias modificaban nuestro aspecto.

A fines del siglo XIX, Charles Darwin proponía que la sangre era importante, y que nos formábamos al mezclarse la sangre de nuestros padres. Si la sangre era aristocrática, era sangre azul!

En la actualidad, esta idea sigue arraigada en los ámbitos del derecho europeo en los que todavía se habla de los derechos de la sangre cuando se trata de la herencia, inclusive en nuestros días, este tema esta presente en cuestiones de ciudadanía.

Francis Galton, primo de Darwin, se interesó por el mejoramiento de la raza humana, especialmente como se heredaba la inteligencia. Para ello, realizó experimentos en los que intercambiaba la sangre de conejos de distinto color de pelo: negro y blanco y no veía que lo de las mezclas de sangre funcionara. Si no se descubría el mecanismo que permitiera que se hereden estas mejoras no se podía avanzar en este plan. Mendel, contemporáneo de Galton estaba descubriendo estos mecanismos pero bueno, ya vimos que fue lo que pasó...

Una vez redescubiertas las leyes de la herencia, la genética humana empezó a avanzar analizando los pedigrís o genealogías de familias enteras y se determinaron patrones distintivos de herencia familiar. Los caracteres dominantes parecían fáciles de distinguir, entre los primeros caracteres analizados se encontraban los dedos cortos y los enanos de “circo”. Luego se descubrieron mecanismos recesivos es decir que se heredaban 2 copias del gen (uno del padre, y el otro de la madre) y ambas estaban afectadas. La primera enfermedad recesiva descrita en los primeros años de la genética humana, fue el Albinismo. De acuerdo al libro de Enoch que forma parte del Antiguo Testamento, es probable que el primer albino conocido sea Noé. Pero estos rasgos aparecían ocasionalmente en las familias, y se observaba que saltaba varias generaciones. Esto podía explicar la tendencia de un individuo a parecerse a algún antepasado.

Cuando de Vries analizó las leyes de Mendel en la planta con flor observó que en algunas generaciones aparecían flores de colores nuevos, diferentes a las líneas originales, aún en las líneas puras y luego estos cambios se transmitían en las generaciones sucesivas. A estos cambios al azar, los denominó **mutaciones**. De Vries pensó que la aparición de estos cambios podría ayudar a una mejor comprensión de lo que sucedía con los factores hereditarios o genes.

Pero en 1909, fue Thomas Morgan quien al frente de un laboratorio de la Universidad de Columbia, estudiando a las mosquitas de la fruta, describió con mayor detalle la presencia de mutaciones y sus consecuencias fenotípicas. Estas moscas son fáciles de criar y enseguida empezaron a mostrar cambios en su cuerpo que luego se heredaban. Esto era posible porque tienen un ciclo de vida corto y descendencia numerosa. Así Morgan obtuvo un gran número de moscas con mutaciones creadas

en su laboratorio. Por ejemplo, en vez de ojos rojos (fenotipo normal), tenían ojos blancos (fenotipo con mutación), en vez de antenas normales tenían forma de tenedor (fenotipo con mutación). Casi todas las mutaciones tenían patrones de herencia como Mendel predijo: o eran dominantes o eran recesivas. Pero había excepciones y muchas veces dependían del sexo de la mosca. Mientras tanto, Walter Sutton, un estudiante graduado de la misma Universidad estudiaba la formación de las células sexuales o gametas en machos de saltamontes, es decir estudiaba la meiosis (división sexual que origina a las gametas). Encontró que de acuerdo a si las mutaciones estaban en machos o hembras, es decir según el sexo, difería el modo en que se transmitía de generación en generación, a diferencia de lo que ocurría con los factores o caracteres descritos por Mendel. Además, ya se había descubierto que todas las células con núcleo presentan en ellos unos hilos más o menos condensados o cuerpos filiformes que fueron llamados **cromosomas**. Como los caracteres de Mendel, se distribuían entre sus descendientes. Por lo tanto, esto era un fuerte indicio de la relación de los cromosomas con los genes. Morgan confirmó la creencia de que los genes están en los cromosomas.

Por otra parte, los cromosomas de machos y hembras sólo diferían en un par de cromosomas cuya presencia determinaba de que sexo era la mosca. Si tenía dos cromosomas X era una hembra y si presentaba un cromosoma X y uno más pequeño llamado cromosoma Y era un macho. Por lo tanto los cromosomas semejantes, no importaba el sexo, fueron llamados **autosomas** o **cromosomas autosómicos** y al par que determinaba el sexo, **cromosomas sexuales** o **par sexual**. Pasaron muchos años hasta que se pudo determinar cuantos cromosomas tenía la especie humana y hubo que esperar los trabajos pioneros de la citogenética (ciencia que estudia a los cromosomas y su herencia) realizados por Jérôme Lejeune en París (1958), para determinar que en nuestros núcleos hay normalmente 46 cromosomas, los cuales están constituidos por 22 pares de cromosomas autonómicos, y 1 par de cromosomas sexuales XX, si es mujer y XY si es varón. *Ver figura 5.*

Pero volviendo a las mosquitas de la fruta, Morgan demostró que la herencia de los ojos blancos (mutantes) estaba ligada a la transmisión del cromosoma X. Con este carácter y otros se pudo realizar un mapa genético ubicando donde se localizaba la mutación y se observó que había genes que estaban ligados entre sí. Por ejemplo, los genes para el color de ojos estaban en el cromosoma X y cercanos (en el mismo cromosoma), es decir, se encontraban ligados a los genes para la longitud de las alas. Por lo tanto, estos genes que formaban parte de un grupo de **ligamiento**, es decir genes que tendían a transmitirse juntos pero si formaban parte de diferentes grupos tendían a transmitirse independientemente. Cada cromosoma tenía su propio grupo de ligamiento. Mendel describió sus leyes en genes que no estaban ligados, o estaban en diferentes pares de cromosomas o tan alejados entre sí en el mismo cromosoma que nunca podrían estar ligados. Si no hubiera sido así, nunca hubiera podido describir las leyes que llevan su nombre.

Pero el ligamiento no siempre es perfecto: si uno observa dos genes o caracteres ligados a lo largo de varias generaciones, a veces se puede observar que se separan.

Por este motivo se analizaron las frecuencias en que los distintos genes se transmiten ligados para ver cuales eran las distancias entre ellos. Cuanto más cercanos eran, había menos posibilidad de romper el ligamiento, pero cuanto más alejados estaban entre sí, más posibilidades existían de perder la unión o ligamiento entre ellos (a través de las generaciones).

Los **mapas de ligamiento** permitieron cartografiar todos los genes presentes en la mosquita de la fruta es decir en que locus o lugar dentro de los cromosomas se encontraba cada gen. Pero en la especie humana, esta cartografía se hace más difícil, porque las descendencias no son tan numerosas, y existe un tiempo de reproducción diferente. Además las relaciones pueden ser imprevistas y las familias pueden ser pequeñas...

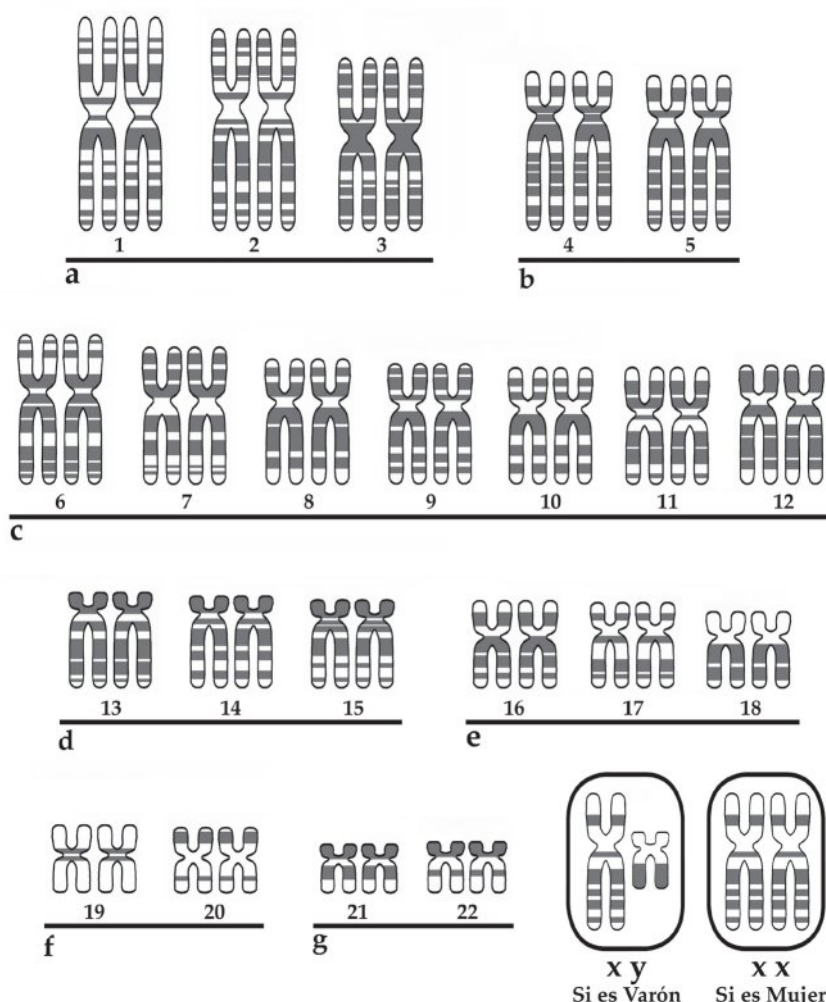


Figura 5.

Para un genetista, no es una población ideal de estudio especialmente si la comparamos con la de las mosquitas...

En 1930, Herman J. Muller, fascinado con las mutaciones utilizó nuevamente en sus estudios a las mosquitas de la fruta, pero esta vez eligió mutaciones que les provocaban la muerte o **mutaciones deletéreas** (también llamados **genes letales**) y descubrió que una pequeña exposición a los rayos X en los progenitores aumentaba hasta 150 veces la cantidad de mutaciones. Este efecto de los rayos X y la posibilidad que la exposición a sustancias químicas pudiera incrementar este tipo de mutaciones llamó la atención de los militares y sus gobiernos por las implicancias de su aplicación en la guerra. Pero esta historia, pertenece a la parte oscura de la ciencia y no la desarrollaremos en este libro.

Actualmente, la genética se ha ido especializando y existen diversas ramas de la misma como por ejemplo, la genética toxicológica que se ocupa de las alteraciones génicas (en los genes) provocadas por diversas sustancias químicas, rayos X, radioactividad y también virus u otros agentes biológicos y si se trata de la mutagénesis, analiza los agentes que provocan mutaciones y sus consecuencias. Existen otras especializaciones tales como la genética de poblaciones y la genética del sexo entre otras.

¿PUEDEN INTERACTUAR ENTRE SÍ LOS GENES?

Sí, y lo pueden hacer de múltiples formas como vamos a ver:

Interacciones entre alelos:

Es cuando los alelos para un mismo gen interfieren entre sí (forman parte del mismo par de cromosomas homólogos o que contienen la misma información). Es importante notar que pueden surgir nuevos alelos en una especie determinada por mutación y muchos genes tienen más que un par de alelos y se los llama **alelos múltiples** por ejemplo, el sistema ABO de los grupos sanguíneos.

Otra variedad de interacción entre alelos de un mismo gen que se puede observar es la **pleiotropía**: cuando un único alelo posee más de un efecto sobre el fenotipo distinguible decimos que ese alelo es pleiotrópico, por ejemplo el gen responsable del color de pelo del gato siamés: es el mismo gen pero origina un color claro en el cuerpo y en las extremidades un color oscuro.

Interacciones entre genes:

Es cuando un par de alelos tiene una información determinada e interactúa con otro par de alelos que puede estar en el mismo o en diferente par de cromosomas homólogos.

Si interactúan para lo mismo por ejemplo para la altura de las personas, es porque el fenotipo es el resultado de los **efectos aditivos** de varios genes (poligenes) y la

herencia es cuantitativa. Es decir, es como si juntaran sus esfuerzos para lograr un mejor producto. De acuerdo a esta forma aditiva y en función de cuantos de estos genes están activos se podría predecir cual será el fenotipo posible.

Por ejemplo el hombre posee genes para la talla final en las regiones terminales de los brazos cortos de los cromosomas X e Y (genes SHOX) y a su vez existe una dosis extra del gen para la talla final en el brazo largo del cromosoma Y. La mujer sólo tiene la dosis de genes presente en cada cromosoma X. Por lo tanto, el hombre genéticamente tiene una talla final mayor que la de la mujer. De cualquier manera, es importante la herencia de los padres para cada familia, va a ver una talla genética determinada según el sexo del integrante familiar.

Para complicar aún más las cosas, las **variables ambientales** como la temperatura, la nutrición y la luz afectan la acción de los genes.

Epistasis:

El color del pelaje en los ratones está determinado por varios genes. Se llama agutí, al color de tipo salvaje, grisáceo como resultado de la presencia de bandas sobre los pelos individuales. B es el alelo dominante que determina que los pelos tengan bandas y por lo tanto que el color sea agutí, mientras que el genotipo homocigoto recesivo bb produce pelos sin banda y el ratón es negro. Existe un segundo locus en otro par de cromosomas homólogos que afecta los primeros pasos de la formación del pigmento del pelo que llamaremos A. El alelo dominante A permite el desarrollo normal del color pero en presencia de aa (homocigoto recesivo) se bloquea toda producción de pigmento y por lo tanto, los ratones son albinos. De esta manera, no importa el alelo o alelos presentes B o b cada vez que esta aa el color en el pelaje de los ratones se bloquea y el fenotipo es albino. Por lo tanto, la epistasis es cuando un gen o par de alelos puede afectar a otro gen o par de alelos alterando su expresión o fenotipo.

LAS LEYES DE MENDEL ¿SE CUMPLEN EN LOS HUMANOS?

La primera enfermedad genética relatada en la historia, fue la hemofilia A (enfermedad que impide la coagulación de la sangre) hace 1.800 años. En la Torah recopilaciones orales y escritas judío sagradas, se describía la presencia de esta patología en el momento de la circuncisión. En ese libro un rabino comentaba que los dos hijos anteriores de una mujer murieron desangrados luego de esta práctica y se decidía eximir al tercer hijo de la misma.

En el siglo XII, el médico judío Maimónides, revisó este y otros casos de la literatura de los rabinos y estableció que el tercer hijo no debía ser circuncidado. Además, no importaba si el hijo provenía de un primer o segundo matrimonio. La hemorragia, tal como interpretó Maimónides, era debido a que la madre portaba alguna anomalía y la transfería a su descendencia. Sin saber nada de la Herencia Mendeliana, los rabinos habían asociado una enfermedad humana con un patrón que se heredaba.

Recién en el siglo XX se pudo comprender a la hemofilia A y las características genéticas de esta patología.

Así como en las plantas, también en los humanos...

Como sucedía con los guisantes, la genética humana parecía sencilla porque mostraba patrones de herencia mendelianos.

¿CUÁLES SON ESTOS PATRONES DE HERENCIA EN HOMO SAPIENS?

Los rasgos heredados tienden a repetirse en las familias pero existen otros factores, no genéticos, que pueden mimetizarse con un defecto genético y confundir al médico. Por ejemplo, la desnutrición, las costumbres y tradiciones o las condiciones ambientales adversas que llevan a un determinado hábito dietético, que puede mantenerse a través de las generaciones y llevar a patologías “familiares” no genéticas como por ejemplo la desnutrición.

Asimismo, puede aparecer esporádicamente alguna enfermedad sin antecedentes en la familia cercana y que su origen sea genético.

Pero lo que identifica a las enfermedades hereditarias es que siempre pueden transmitirse de una generación a la siguiente y si se saltea alguna generación o generaciones es probable que se vuelva a manifestar.

Recordemos que siempre poseemos 2 cromosomas de cada par de cromosomas homólogos (cromosomas que comparten la misma información) uno heredado de nuestra madre y el otro proveniente de nuestro padre. Puede ocurrir que heredemos ambas alelos o genes correctamente (homocigosis) o que uno este alterado y el otro sea correcto (heterocigosis) o que ambos estén alterados (homocigosis). De acuerdo a como heredemos a los alelos de nuestro gen o duplicaciones de nuestro gen, y si un alelo es enmascarado por el otro alelo (recesivo) o una de ellos es el que enmascara al otro (dominante) podemos determinar los patrones de herencia mendeliana presente en nuestra especie.

Además, para que se manifieste fenotípicamente el carácter recesivo, deben estar presentes ambas alelos alterados, mientras que para un carácter dominante sólo basta la presencia de un alelo alterado (heterocigosis) para que se manifieste en su fenotipo. En el capítulo 3, retomaremos el tema de los patrones de herencia, el cual profundizaremos.



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 2

LA INFORMACIÓN HEREDITARIA ¿DÓNDE ESTÁ? ¿DE QUÉ SE COMPONE?

Desde que se comenzó a hablar de partículas, factores, caracteres y/o genes a principios del siglo XX y su relación con los cromosomas se intentó dilucidar las bases moleculares es decir cómo estaban compuestos los lugares que contenían esa información y dónde estaba localizada. ¿De qué estaban hechos?

Ácido nucleico: ¡Me dicen que soy aburrido!

En la época en que Johannes Friedrich Miescher (bioquímico alemán) se había interesado por una sustancia maloliente que contenía muchos glóbulos blancos: el pus, se suponía que los caracteres hereditarios o genes podían estar en los núcleos de las células. Obtenía de las gasas de los pacientes hospitalizados, el pus, porque era una gran fuente de glóbulos blancos o leucocitos y le servían para estudiar los núcleos de las células, que contenían proteínas en abundancia y una nueva sustancia a la que denominó Ácido Nucleico.

Se inclinó por las proteínas como lugar de almacenamiento de la información hereditaria porque las proteínas están constituidas por 20 aminoácidos. Es decir significaba que existían más posibilidades de combinación como de hecho se esperaba que ocurriera con los genes. En cambio en los ácidos nucleicos encontraron 4 posibilidades o 4 nucleótidos, que además químicamente eran muy semejantes, por lo cual dada la poca variabilidad posible (en apariencia) se desechó al ácido nucleico como portador de la información hereditaria (demasiado aburrido para ser un gen).

Ácidos nucleicos, la revancha

Avery, McLeod y McCarty estudiaban la neumonía que mataba a muchas personas y especialmente a los soldados que estaban en la guerra, así que el esfuerzo científico de estos investigadores estaba orientado a encontrar la causa y la curación de la enfermedad. En 1944, al analizar bacterias que provocaban la neumonía descubrieron que cuando las cultivaban aparecían dos tipos de colonias: lisas y rugosas (como los famosos guisantes de Mendel). Cuando inyectaban ambas colonias a ratones parecían entrecruzarse la información hereditaria durante la infección. Así que las bacterias también tenían genes. Luego probaron que el material de la colonia muerta rugosa se podía incorporar al material de la colonia viva lisa inyectándola en las bacterias de esta colonia. Y lo más interesante: cambiaban su forma y esta nueva forma, se transmitía de generación a generación. Es decir se heredaba la transformación!!! Las bacterias debían contener la información hereditaria que controlaba la forma de las colonias y podía transformar en lisa lo rugoso o viceversa. Hoy lo llamamos principio de la transformación. Y el principio de la transformación como ellos luego

confirmaron, era debido a los ácidos nucleicos. Por lo tanto, los genes estaban constituidos por ácidos nucleicos y como se descubrió en años posteriores, por el **ácido ribonucleico o ADN**.

Entonces, el material genético primario es el ADN

GENES Y CÉLULAS

La genética como ciencia está estrechamente relacionada con la citología: el estudio de como funcionan las células. El proceso de traspaso de información hereditaria o de material genético de una generación a otra, depende completamente de cómo la célula crece y se divide. Para reproducirlo, podemos analizar un simple organismo como una bacteria. Y observamos que puede obtener millones de copias a través de un proceso llamado replicación que luego explicaremos. Las bacterias pueden producir millones de descendientes en corto tiempo, cada bacteria sintetiza sus genes constituidos por ADN y se divide en dos, observándose un crecimiento exponencial siempre que existan los nutrientes necesarios. Pero para los organismos que se reproducen sexualmente, esta situación se vuelve más complicada, es como un ritual en el que los ADN de los organismos mezclan sus contenidos y tratan de superponer aquellos que son complementarios (proceso de recombinación) para finalmente reducir y comprimir la cantidad de ADN en un tipo de células sexuales o gametas y así llegar a obtener una nueva combinación genética en sus descendencias. Este proceso extraordinario es lo que nos hace únicos e irrepetibles. Por lo tanto antes de seguir avanzando en el estudio de la genética, es necesario que entremos en una de nuestras células, para familiarizarnos con el proceso de la división celular o mitosis y el proceso de producción de las células sexuales o meiosis y veremos como funciona la genética en ambos procesos.

LA CÉLULA ES LA UNIDAD BÁSICA DE VIDA

De acuerdo a la teoría celular, todos los organismos están compuestos por células. Todas las células provienen de células preexistentes.

¿Cómo es una célula de mi cuerpo?

Para poder contestar esta pregunta tenemos que saber a que tipo de organismo básico pertenecemos, y en la naturaleza existen dos. Ambos organismos son similares pero no idénticos y todos los organismos vivos caen en una de estas categorías. *Ver figura 6.*

1. **Procariotas.** Son organismos sin núcleo (sin membrana nuclear) y por lo tanto tienen su ADN flotando en el líquido central de la célula. Los procariotas son las

formas más comunes de vida en la tierra, millones de ellas se encuentran dispersas habitando nuestra tierra, entre ellos las bacterias. Algunas de ellas también están habitando nuestro cuerpo realizando diferentes procesos, por ejemplo la bacterias *Escherichia coli* en nuestro intestino, pero son inocuas, es decir no nos hacen daño. Pero aquellas que ingresan a nuestro organismo y no cumplen ninguno de los procesos mencionados pueden ser perjudiciales y hasta causar nuestra muerte por ejemplo transmitiendo el cólera. El exterior de una célula procariota está protegida por una pared celular (sería el único muro de contención que la separa del mundo) y la membrana celular regula el intercambio de nutrientes, agua y gases que nutre al ADN celular bacteriano, que tiene una forma de único lazo, es decir es “una sola pieza” y se lo llama también ADN circular, muchas veces unido a un punto de la membrana celular y lo llamamos cromosoma bacteriano. Los procariotas se dividen exclusivamente por mitosis.

2. Eucariotas. Son aquellos organismos que tienen un núcleo bien definido por una membrana nuclear que envuelve y protege al ADN que está adentro del núcleo (eu-verdadero, cariotota-núcleo) separado del resto de la célula (citoplasma). Por lo tanto, esto hace que el núcleo sea el hogar del ADN. Tienen una gran complejidad y van desde una única célula animal o vegetal hasta un organismo complejo multicelular. Por lo tanto, lector, Usted y yo, sin dudarlos: ¡somos eucariotas!

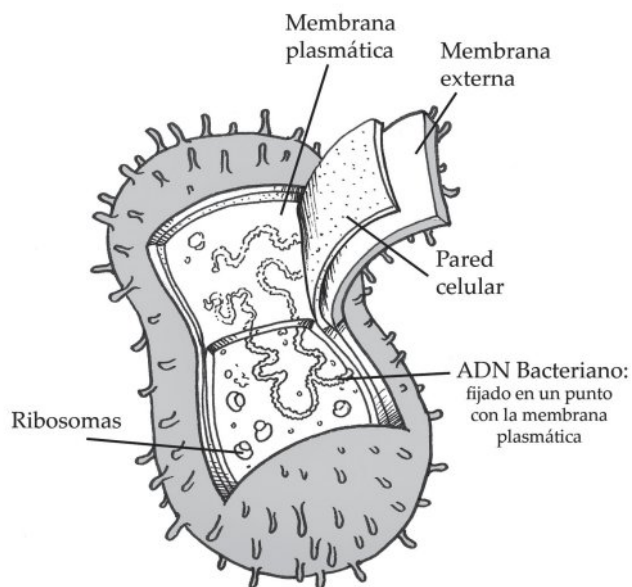
Como en los procariotas, las células vegetales pueden tener pared celular, pero esto no sucede en las células animales que no la tienen. Pero lo más importante es el núcleo que protege al ADN, que es mucho más largo y está unido a proteínas que le permite superenrollarse para permanecer en el pequeño espacio del núcleo (empaquetamiento del ADN). Además el ADN se encuentra en forma de una doble hebra. Los eucariotas tienen múltiples organelas fuera del núcleo, que cumplen diferentes funciones que ayudan a llevar adelante diversos procesos celulares para la vida. Las organelas se encuentran flotando en el citoplasma y dos de las más importantes son:

Mitocondria: es la “Usina de la célula”. Convierte a la glucosa en ATP (Adenosin trifosfato). El ATP es como una batería que almacena energía hasta que se la necesita. Tanto los animales como las plantas tienen mitocondrias. Se pueden auto-duplicar.

Cloroplastos: son organelas propias de las plantas. Procesan la energía de la luz solar en azúcares que luego son usados por la mitocondria de la planta para generar la energía necesaria para la vida de la célula

Ambas organelas tienen como característica que tienen en su interior un ADN circular y tienen capacidad de autoduplicarse, por lo cual se propuso que en el origen de los tiempos eran células procariotas que se incluyeron dentro de las células eucariotas para realizar determinadas funciones (endosimbiosis). Las células eucariotas son capaces de comportarse de una forma diferente a las procariotas. Por ejemplo una célula eucariota generalmente tiene apéndices largos (flagelos) o cortos (cilias) que le permiten desplazarse. Además sólo las células eucariotas son capaces de ingerir fluidos y partículas para la nutrición. Los procariotas deben transportar materiales a través de sus paredes delgadas y es un proceso que limita bastante sus opciones culinarias...

Celula Procariota



Celula Eucariota

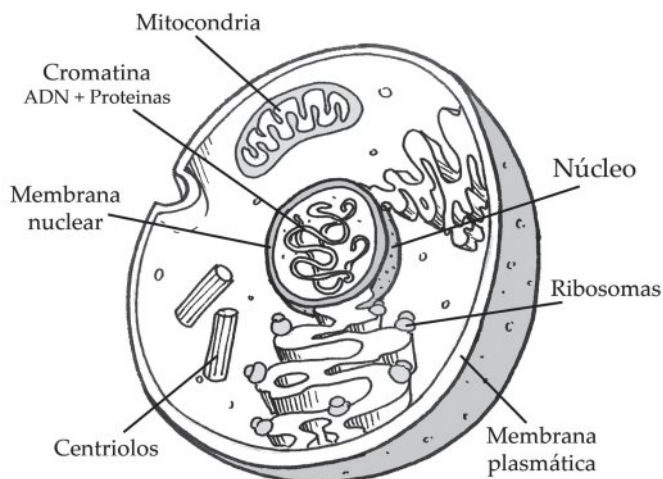


Figura 6.

La mayoría de las células eucariotas multicelulares generan dos posibilidades, o forman parte de las células del cuerpo también llamadas “células somáticas” (soma: cuerpo) o forman parte de las “células sexuales”.

Células somáticas: se producen por una simple división celular llamada mitosis. Estas células se diferencian en los organismos multicelulares de acuerdo a su función, en tejidos, por ejemplo: los glóbulos rojos transportan el oxígeno a los tejidos, o las células beta del páncreas sintetizan insulina.

Células sexuales: son células especializadas para la reproducción. Sólo los organismos eucariotas tienen reproducción sexual. Justamente este tipo de reproducción, combina el material genético de dos organismos y requiere de una preparación especial que reduce la cantidad de este material a la mitad. En la especie humana, existen dos tipos de células sexuales: el óvulo y el espermatozoide, y se obtienen a partir de una célula madre diploide o $2n$ que tiene 2 veces la cantidad de ADN y luego a través de la gametogénesis de esta célula madre se obtienen cuatro células con un contenido haploide o n , de ADN. Es decir, se reduce la cantidad de ADN a la mitad.

¿CROMATINA O CROMOSOMAS?

¿Qué es la cromatina? Como vimos, en el núcleo de las células eucariontes se encuentra compactado el ADN unido a unas proteínas llamadas histonas y esto es la cromatina. Se observa fundamentalmente en la interfase del ciclo celular. Durante la división celular, la cromatina, comienza a compactarse hasta llegar a su estado de máxima condensación y esto es en la metafase, entonces la cromatina condensada superenrollada tiene forma de cromosomas. Así que cuando hablamos de cromatina o cromosomas estamos hablando de lo mismo y sólo depende del grado de compactación y el momento del ciclo celular. Ahora bien, existe una cromatina que permanece enrollada, no importa el momento del ciclo celular que estemos analizando llamada heterocromatina (inactiva desde el punto de vista genético porque sus genes no sintetizan nada), y una cromatina que puede desenrollarse durante la interfase del ciclo celular (momento previo a la división de la célula) llamada eucromatina (permitiendo que se realicen los procesos básicos tales como la síntesis de ADN).

Tipos de heterocromatina: La heterocromatina a su vez puede ser **constitutiva**, y esta intercalada dentro de los cromosomas con la eucromatina, y ser **centromérica**, cuando esta heterocromatina constitutiva tienen secuencias de ADN muy repetitivas que desempeñan un rol estructural en los cromosomas y está presente en la constricción primaria de los mismos (sitio de unión de las cromátides hermanas, que divide al cromosoma en brazos p y q). *Ver figura 1.*

Heterocromatina facultativa: está condensada y es genéticamente inactiva en determinados tejidos y períodos del desarrollo. Esto ocurre habitualmente con el cromosoma X cuya inactivación sucede al azar, en las células de hembras o mujeres en un período temprano del desarrollo. Se la suele ver en las células en interfase como un corpúsculo pegado a la membrana nuclear y se lo denomina **corpúsculo de Barr**.

La especie humana tiene un total de 46 cromosomas que pueden agruparse de a pares (en total 23), de los cuales 22 pares son autosómicos y un par es el sexual. *Ver figura 5.*

Lo que determina el sexo de una célula o de un individuo es la presencia o ausencia de cromosoma Y. Si el par sexual es XX, el individuo será una mujer 46, XX y si el par sexual es XY el individuo será un varón 46, XY.

Por último remarquemos que cada cromosoma contiene numerosos genes.

LA CÉLULA SE DIVIDE

En el ciclo celular antes de cada mitosis o división celular propiamente dicha, existe una interfase, que es el momento donde la célula duplica su ADN (síntesis del ADN o replicación). Este material genético duplicado se repartirá entre dos células hijas. Recordemos que en esta etapa se encuentra como cromatina. Entonces la mitosis es un mecanismo que asegura que cada célula hija recibirá la misma información genética que tenía la célula progenitora. Esta división se observa en todas las células eucariontes. Este proceso sucede fundamentalmente en el núcleo de la célula y a la división nuclear se la denomina **cariocinesis**. La **citocinesis** es un proceso suplementario, que implica la división del citoplasma para originar dos células hijas. Es decir puede haber cariocinesis pero la citocinesis puede ocurrir o no, dependiendo del tipo de tejido al que la célula pertenece. Algunas células una vez diferenciadas no realizan más mitosis, como por ejemplo, las neuronas. Otras experimentan mitosis frecuentes como por ejemplo, las células embrionarias y en estos casos el objetivo de la mitosis es el desarrollo y crecimiento de los organismos multicelulares o de los tejidos que los conforman y también sucede en la regeneración de tejidos que sufrieron destrucción celular. Clásicamente se divide a la mitosis en: a. Profase, b. Prometáfase, c. Metafase, d. Anafase, e. Telofase.

a. Profase: La cromatina comienza a condensarse para formar a los cromosomas. Se forma el huso mitótico constituido por un sistema de microtúbulos que se extiende en toda la célula y en cuyos polos se encuentran unas organelas llamadas centriolos, permitiendo que los cromosomas migren ordenadamente. A lo largo de toda la profase la condensación de los cromosomas es continua y se va haciendo evidente que los cromosomas están constituidos por cromátides hermanas unidas por el centrómero. Mientras tanto la membrana nuclear se disgrega.

b. Prometáfase: es cuando los cromosomas condensados (la cromatina está superenrollada) comienzan a migrar hacia el plano ecuatorial de la célula (parte central). En la medida que se acercan a este plano los cromosomas se condensan aún más.

c. Metafase: Es el momento de máxima condensación de los cromosomas. Están ubicados en el plano ecuatorial de la célula. Cada cromosoma en forma independiente de los demás cromosomas, se encuentra unido por su centrómero a una fibra o microtúbulo del huso mitótico. La cromátides hermanas comienzan a escindirse.

d. Anafase: en esta etapa las dos cromátides hermanas que componen cada cro-

mosoma se separan por la fisión o corte del centrómero dirigiéndose hacia los polos opuestos de cada célula. Es decir, el cromosoma se divide en cada cromátide y cada cromátide migra hacia uno de los polos. Lo van a hacer a través de los microtúbulos del huso mitótico. Las fibras de este huso serían como poleas que arrastran a las cromátides hasta llevarlas a los extremos (polos del huso mitótico).

e. Telofase: al terminar la migración de los dos grupos de cromátides hermanas (ahora son los cromosomas hijos) el huso mitótico se desorganiza y alrededor de cada grupo cromosómico se organiza la membrana nuclear. De esta manera se conforman los dos núcleos hijos, los cromosomas se desenrollan y se los observa como cromatina. Después se realiza la citocinesis o no dependiendo del tipo de tejido al que la célula pertenece.

ASÍ EN LA MEIOSIS COMO EN LA GAMETOGENÉISIS

La meiosis es un proceso que implica dos divisiones sucesivas que sirve para generar a las gametas o células sexuales (o proceso de gametogénesis). Partiendo de una célula diploide ($2n$), la primera etapa es llamada reduccional o meiosis I porque como producto de esta división el material genético o ADN queda reducido a la mitad (n). La segunda etapa es llamada ecuacional o meiosis II, que se realiza sin duplicar el ADN. En esta etapa se mantiene la cantidad de ADN (n).

La primera división de la meiosis es la más importante porque en este proceso el par de cromosomas homólogos se recombina o intercambian fragmentos de material genético que contienen la misma información hereditaria, es decir se mezclan los genes. Esto sucede especialmente, en la Profase meiotica I: 1) los cromosomas homólogos se agrupan de a pares (apareamiento de las cromátides no hermanas del par de cromosomas homólogos), 2) estas cromátides se entrecruzan la información genética para barajar nuevas combinaciones (crossing over o recombinación) en la medida que avanza la primer división hacia el estadio de metafase llegan los pares de cromosomas homólogos hacia el ecuador de las células. Mientras los lugares de apareamiento y recombinación se van desplazando hacia los extremos para completar el entrecruzamiento. En la Anafase I se separan los cromosomas homólogos y se dirigen a los polos (tienen la información hereditaria presente en el ADN con nuevas combinaciones o recombinada). Cuando termina la Telofase I y concluye la primera división meiotica, se obtienen dos células nuevas. Se dice que esta división es reduccional porque cada célula lleva solamente uno de los miembros del par de cromosomas homólogos. La siguiente división meiotica es semejante a una mitosis y se mantiene la cantidad de cromosomas por lo tanto se la llama división ecuacional y de 2 células se obtienen 4 que son las células sexuales o gametas que contienen la mitad de los cromosomas de la célula original. En realidad cuando finaliza este proceso la maduración de las células sexuales se llama gametogénesis. La gametogénesis femenina se llama ovogénesis y el producto final de la misma son las gametas femeninas u óvulos. Se realiza en el ovario. En la gametogénesis masculina o esper-

matogénesis, este proceso es de cambios dramáticos o maduración generando así a los espermatozoides (las células pierden gran parte del citoplasma). Esto sucede en el testículo. Qué copia del gen va a parar a cada célula es totalmente al azar porque se distribuyen en forma independiente. Ver figura 7.

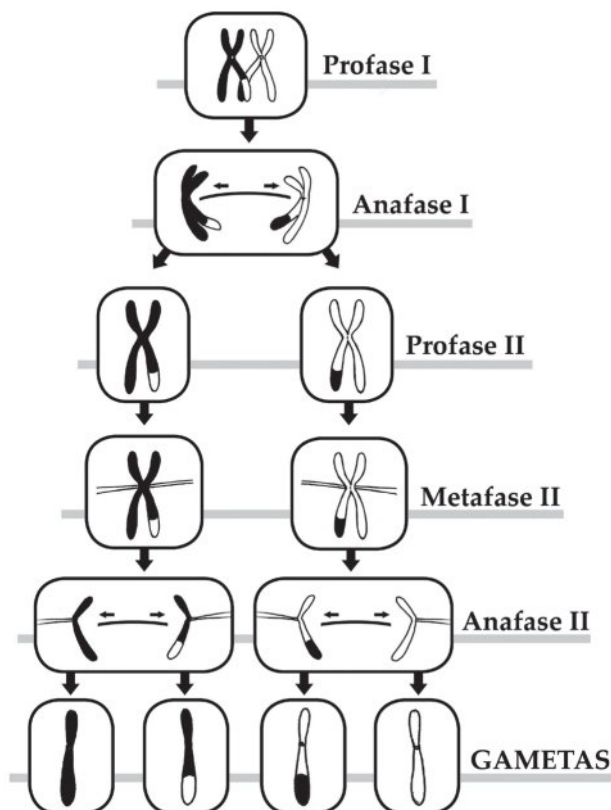


Figura 7.

Recordemos que los genes ligados (que se encuentran muy cercanos en el mismo cromosoma) se pueden recombinar por crossing over o entrecruzamiento si existe cierta distancia entre ellos durante la Profase meiotica I. El resultado son gametas recombinadas, que presentan nuevas combinaciones de genes ligados debido al intercambio.

La frecuencia de recombinación o entrecruzamiento es proporcional a la distancia entre genes en un cromosoma determinado. Los mapas genéticos se basan en la frecuencia de recombinación.

Si tomáramos el caso de los cromosomas sexuales en la especie humana, en la gametogénesis masculina o espermatogénesis el 50% de los espermatozoides contienen al cromosoma X y el 50% restante contienen al cromosoma Y. En cambio si

analizamos la gametogénesis femenina u ovogénesis el 100% de las células sexuales u ovocitos contienen al cromosoma X.

Por lo tanto, dependiendo del tipo de espermatozoide que fecunde al óvulo tenemos 50% de posibilidades de que el huevo o cigoto sea masculino o femenino. Es decir tener un cariotipo XX femenino o XY masculino. Pero como veremos más adelante, esto también tiene que ver con genes que determinan el sexo dentro del cromosoma Y.

Vimos que los genes están constituidos por un tipo de ácido nucleico que es el ADN, que ahora vamos a conocer en más detalle y además existen otros ácidos nucleicos que son muy importantes para que un gen se pueda expresar, es decir sea capaz de producir o sintetizar una proteína. Por lo tanto, vamos a aprender un poco más de ellos.

EN TODA LA CÉLULA: ÁCIDOS NUCLEICOS

Están distribuidos en toda la célula y se dividen en 2 tipos principalmente según el azúcar que tengan asociado. El azúcar es una pentosa y se lo denomina así, porque tiene 5 átomos de carbono y puede ser ribosa y desoxirribosa la diferencia está en que la desoxirribosa que está en el ADN, es un azúcar modificada, dado que carece de un átomo de oxígeno (de ahí en nombre de “desoxi”). Al Carbono nº 2 debería unírsele un hidrógeno y un oxígeno como sucede en la ribosa pero solo tiene unido un hidrógeno. El Carbono Nº3 en ambos casos tiene unido un oxígeno y un hidrógeno (a ambos juntos se los llama oxhidrilo) y es la parte de la molécula que ofrece un extremo que se llama 3'oxhidrilo que cuando esta libre permite la unión con los nucleótidos como veremos más adelante, permitiendo la síntesis de los ácidos nucleicos.

Ribosa:

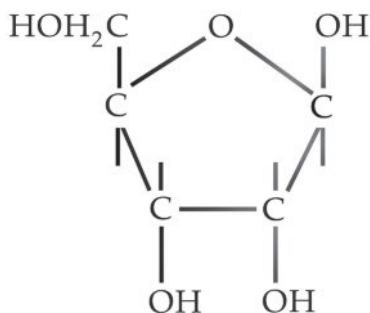


Figura 8.

Desoxirribosa:

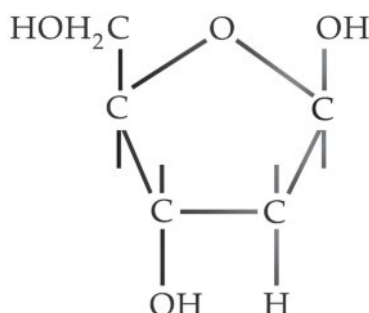


Figura 9.

C: Carbono, H: hidrógeno, O: oxígeno.

¿QUÉ SON QUÍMICAMENTE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS?

Son macromoléculas. Polímeros de nucleótidos. Es decir como si fuera un collar de perlas (polímero) y cada perla es un nucleótido (monómero o unidad del polímero). Están constituidos por una base nitrogenada, una pentosa y un grupo fosfato unidos entre sí por uniones covalentes (uniones químicas fuertes).

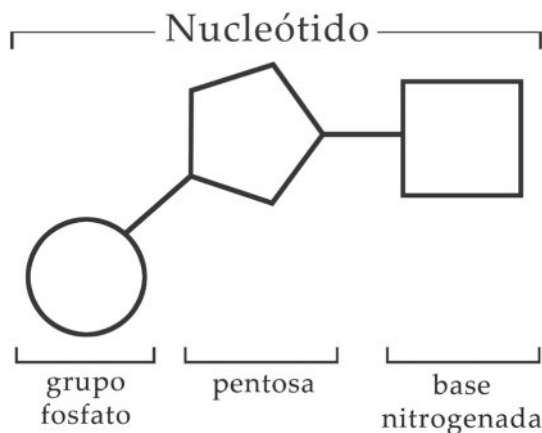


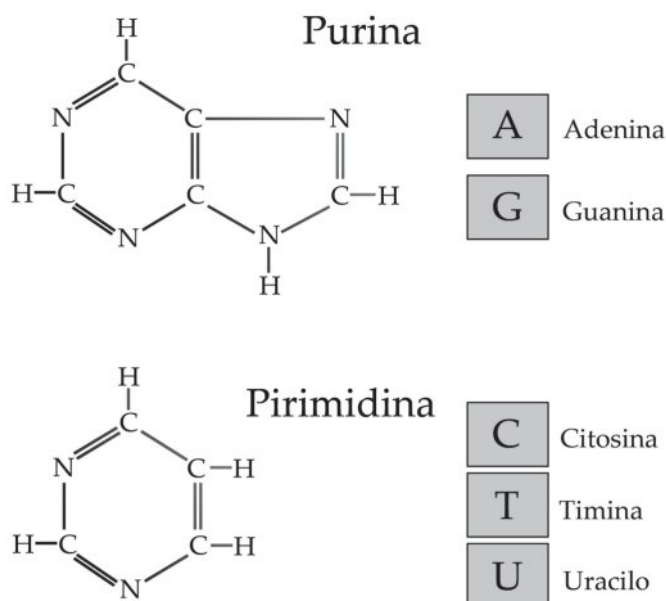
Figura 10.

Bases nitrogenadas

Existen 2 tipos de bases nitrogenadas, de acuerdo a su composición química. a) bases púricas (derivan de las purinas) y b) bases pirimídicas (derivan de las pirimidinas). *Ver Figura 11.*

La unión covalente entre una base nitrogenada y la pentosa forma un nucleósido. Cuando el nucleósido se une al grupo fosfato (se le pueden unir hasta 3 grupos fosfatos por enlaces covalentes) se forma el nucleótido, por ejemplo para Adenosina: Adenosin-mono-fosfato: AMP. Los nucleótidos di y tri fosfatos tienen una gran importancia biológica porque las 2 últimas uniones fosfato son de alta energía, entonces por ejemplo para la Adenosina sería: Adenosin-di-fosfato: ADP cuando se le unen 2 grupos fosfatos y Adenosin-trifosfato: ATP, cuando se le unen, 3 grupos fosfatos.

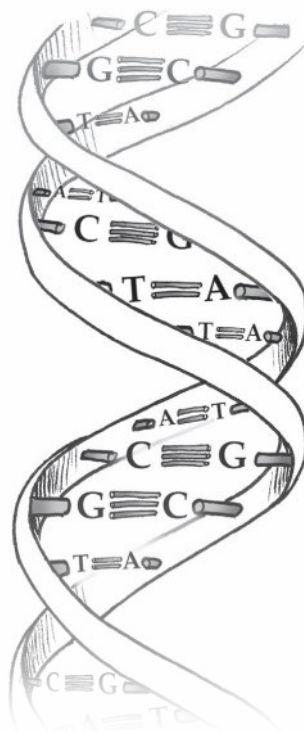
Entonces, de acuerdo a la pentosa presente en la cadena de nucleótidos pueden ser ribonucleótidos (ribosa) o desoxirribonucleótidos (desoxirribosa).

**Figura 11.**

C: átomo de Carbono, N: átomo de Nitrógeno y H: átomo de Hidrógeno.

¿CÓMO ESTÁ CONSTITUIDO EL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO O ADN?

Está constituido de acuerdo al Modelo de Watson y Crick, por 2 cadenas de polinucleótidos helicoidales antiparalelas, es decir, las uniones entre nucleótidos se dirigen a direcciones opuestas. Es una doble hélice que gira a la derecha y las bases nitrogenadas, se encuentran apiladas en el interior de la hélice en un plano perpendicular al eje helicoidal. Ambas cadenas se encuentran unidas entre sí por puentes de hidrógeno (uniones químicas débiles). Se asemeja a los peldaños de una escalera de caracol. La unión de Adenina **A** con Timina **T** se hace por medio de **2 puentes de hidrógeno** y la unión de Citosina **C** con Guanina **G** se hace por medio de **3 puentes de hidrógeno** siendo por este motivo el par más estable y el que necesita mayor energía para la ruptura o separación de ambas hebras o cadenas de ADN. Por lo tanto, la secuencia de ambas cadenas debe

**Figura 12.**

ser complementaria entre sí. En la Argentina para recordar mejor que nucleótidos se unen entre sí, se apela a una regla nemotécnica inspirada en 2 ídolos del tango: A-T, Anibal Troilo y C-G, Carlos Gardel

Los ADN en todas las especies vegetales, animales y de virus, hongos y bacterias son los portadores universales de la información genética.

OBTENER EL ADN PROPIO EN EL HOGAR

¿Se puede? Sí, se puede. Para ello el primer paso es, obtener células nucleadas. Si realizamos un buche con agua, usando un vaso como soporte, lo que queda mezclada con la misma, son las células de descamación de la mucosa bucal siendo una fuente accesible de células nucleadas para obtener el ADN propio. El segundo paso es agitar este volumen de agua, con una espátula o cuchara en forma circular y vigorosa. De esta manera, las membranas celulares se rompen (tanto la nuclear como la plasmática). En el tercer paso agregamos una cucharadita de cloruro de sodio (sal fina) y volvemos a agitar en forma circular y agregamos un volumen igual al del agua, de alcohol (alcohol común del que se compra en una farmacia) bien frío. En el cuarto paso agitamos la mezcla de líquidos, nuevamente en forma circular con espátula o cuchara y, Oops! empezamos a ver unas hebras flotando en la mezcla, estas hebras son moléculas de ADN.

El tiempo aproximado de preparación del ADN en un vaso: 5 minutos.

Es una experiencia tan simple que podemos obtener el ADN de parientes o amigos cada vez que lo queramos...

Pero, ¿cómo es que se logra sacar el ADN del núcleo de una célula sólo con sal y alcohol?

Cuando ponemos a las células de la descamación de la mucosa bucal en presencia del agua la concentración salina de la célula es mayor (hipertónica) con respecto al agua (hipotónica). Estas diferencias en las concentraciones hacen que el agua ingrese masivamente al interior de la célula haciendo que se rompan sus membranas, incluso la nuclear. Se necesitan varias hebras de ADN para formar una gran fibra lo suficientemente grande para hacerse visible. A su vez cada hebra contiene miles de genes por lo cual lo que vemos es un material que contiene millones de genes. Pero estamos viendo al mismo tiempo el ADN de miles de células provenientes del extracto celular presente en nuestro buche.

ÁCIDOS RIBONUCLEICOS - ARN

Están constituidos por una cadena simple que puede adoptar estructuras lineales o secundarias (por ejemplo, formar horquillas). Las bases nitrogenadas que los forman son Adenina A, Guanina G, Citosina C y Uracilo U en lugar de Timina T y el azúcar es la ribosa. Clásicamente se distinguen 3 tipos de ARN (*Figura 13*):

1. ARN ribosomal (ARNr): Que unido a las proteínas ribosomales forma los ribosomas donde se sintetizan las proteínas

2. ARN mensajero (ARNm): Lleva el mensaje del núcleo, en el ADN y lo transfiere es decir lo lleva al citoplasma. Más precisamente a los ribosomas. El mensaje se encuentra en forma de triplete o codón (formado por 3 nucleótidos) y va a ser traducido en el ribosoma. Cada codón tiene información para la incorporación de un aminoácido es decir se dice que codifica para un aminoácido. Este codón va a ser reconocido por una secuencia complementaria anticodón que está presente en el ARN de transferencia.

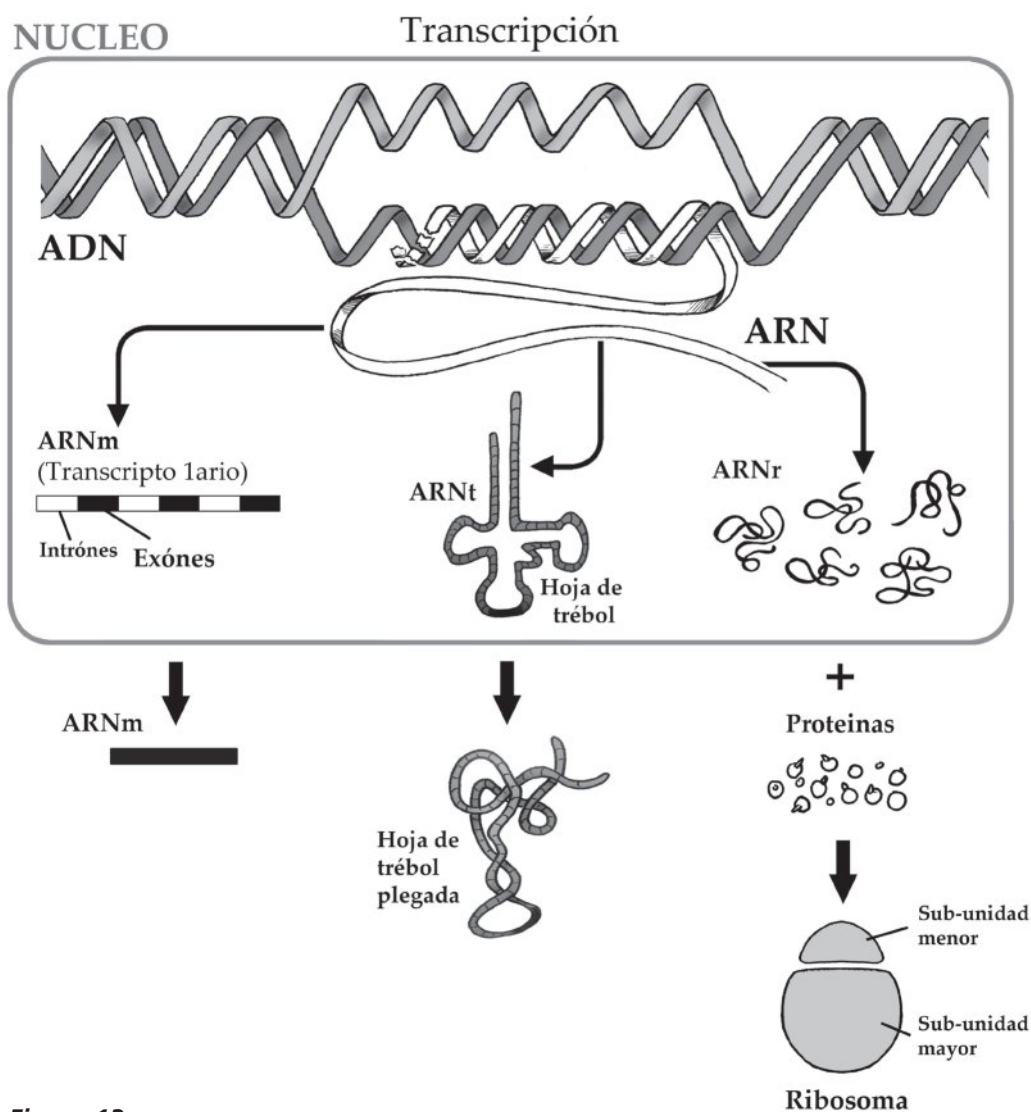
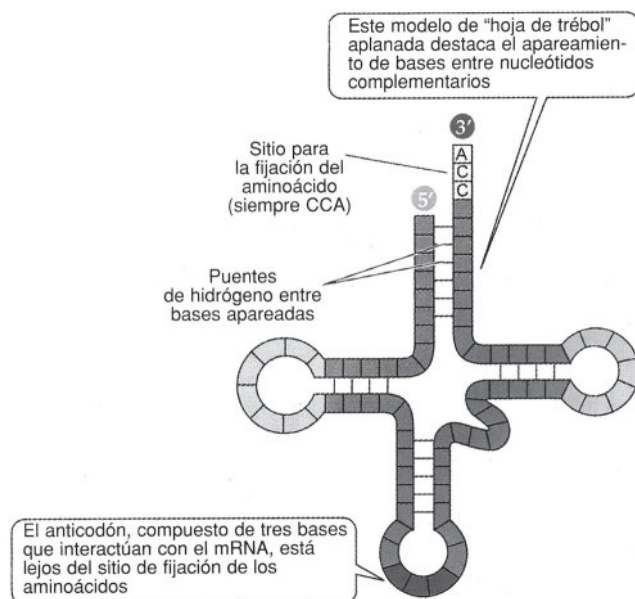


Figura 13.

3. ARN de transferencia (ARNt): Tiene una estructura secundaria llamada hoja de trébol con 3 zonas que presentan horquillas. Su función es el transporte de aminoácidos hasta los ribosomas. Tiene una región de reconocimiento del codón llamada anticodón. Y una secuencia en uno de los extremos donde se va a unir el aminoácido correspondiente a la secuencia del anticodón.



Además en los últimos años los investigadores han descubierto unos ARN pequeños, de cadenas simples con un longitud variable de entre 21 a 23 nucleótidos que llamaron Micro ARN (ARNmi).

Los ARNmi son transcritos a partir de ADN pero no se traducen a proteína. Forman transcritos primarios o pre-ARNmi y son transportados del núcleo al citoplasma donde son procesados. Esto sucede en animales aunque en las plantas el procesamiento se da exclusivamente en el núcleo. Finalmente en el citoplasma ya procesados intervienen en la regulación de la expresión génica, es decir, deciden si un gen va a producir proteínas o no.

EL ADN CONTIENE LA INFORMACIÓN HEREDITARIA

Como ya hemos visto, la genética clásica se centra en el fenotipo (las apariencias) pero el estudio de los genes tal como se realiza hoy en día es el dominio de la genética molecular, es decir los genes, son mensajes ocultos en el ADN. Estos genes entonces, son verdaderas instrucciones para la apariencia y todo lo que conforma al individuo en cuestión, desde el color de los ojos hasta el metabolismo de los hidratos de carbo-

no, desde el grupo sanguíneo hasta la susceptibilidad a determinado tipo de cáncer o enfermedad. Los genes se expresan a partir de un sistema complejo de interacciones que incluyen la copia de la información génica de ADN a ARN a partir del proceso de transcripción (en el núcleo), el cual es transportado para la traducción de este lenguaje (de nucleótidos a aminoácidos que forman las proteínas) en los ribosomas presentes en el citoplasma. Esta traducción es fuente de la síntesis de proteínas. El estudio de cómo se prenden o apagan genes o expresión génica, cómo se procesan los ARN mensajeros (splicing o corte y empalme del ARN mensajero) y cómo el código genético trabaja tanto a nivel del ADN como del ARN es considerada parte de la genética molecular.

Como ya hemos comentado, históricamente se descubrió que tanto las bacterias con un ADN sencillo y sin núcleo (procariotas) como en organismos avanzados con núcleo (eucariotas) la información hereditaria se transmitía de generación en generación. Esto también ocurría en los virus a pesar de tener una estructura molecular mucho más simple. Por otra parte, los experimentos de replicación viral de aquella época, confirmaron que el ADN era el material genético.

Entonces, la pregunta era:

¿Cómo una macromolécula con sólo 4 unidades (A,T,C,G) podía contener toda la información hereditaria y se transmitía a las generaciones sucesivas?

La respuesta vino de la mano de la bioquímica pero fundamentalmente de la física.

Una vez que los científicos coincidieron en que el material genético era el ADN quisieron saber cual era su estructura química. Se realizaron muchos estudios pero la evidencia crucial provino de la cristalografía por rayos X. Cuando se cristaliza una sustancia y se hace pasar a través de los cristales rayos X, algunos lo atraviesan y otros rebotan. Por detrás se pone una placa fotográfica y se forman así diferentes diseños debido a la difracción de estos rayos.

A principio de los años '50, Rosalind Franklin, trabajaba en el King's College en este tema y tenía múltiples imágenes del ADN e intentaba describir su estructura. Era una mujer de fuerte personalidad, la cual tenía una relación difícil con Maurice Wilkins su jefe. Cuenta la historia que este investigador mostró sin su permiso sus imágenes de difracción de rayos X del ADN a James Watson y Francis Crick. Ellos mismos admitieron que gracias a esta imagen se inspiraron fuertemente para describir la estructura del ADN la cual fue publicada en la revista científica Nature en 1953.

Este hallazgo no fue casual, Franklin era una maravillosa cristalógrafa que describió entre otras cosas la estructura del grafito o del virus del mosaico del tabaco. Franklin murió prematuramente de cáncer de ovario en 1958 probablemente por efecto de las repetidas exposiciones a las radiaciones durante sus investigaciones.

En 1962 Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel por este descubrimiento pero nunca reconocieron la importancia de Franklin en este hallazgo.

Watson y Crick explicaron que lo que vieron en estas imágenes solo era posible si el ADN era una doble hélice como una escalera de caracol. De acuerdo a la hipótesis presentada, y luego confirmada, las dos hebras de la doble hélice se mantenían

entre sí, unidas porque los distintos nucleótidos. El diámetro es uniforme porque de acuerdo a experimentos previos de Erwin Chargaff (1950) en el ADN la cantidad de purinas A+G es siempre igual a la cantidad de pirimidinas T+C, y la Adenina siempre se une por 2 puentes de hidrógeno a la Timina, y la Guanina siempre se une por tres puentes de hidrógeno a la Citosina a esto se lo llama apareamiento de bases complementarias (peldaños de la escalera de caracol). Por otra parte describieron que este helicoide siempre gira a la derecha (dextrogira) y es antiparalela (las dos hebras o cadenas corren en direcciones opuestas). Los esqueletos de azúcar-fosfato de las cadenas, vendrían a ser las barandas de la escalera de caracol. La estructura del ADN descripta permitía hipotetizar que se reproducía en forma semiconservativa.

En 1958, dos bacteriólogos americanos, Matthew Meselson y Franklin Stahl, convencieron a la comunidad científica de que la **replicación o síntesis de ADN** era como se había hipotetizado: **semiconservativa**.

El ADN bacteriano se marcó con nitrógeno pesado y en las siguientes generaciones o divisiones de las bacterias no se le agregaba esta sustancia pesada. Luego se pesaba al ADN y se analizaba la facilidad que tenían las hebras de ADN para flotar. En cada generación siempre se mantenía una hebra original de ADN pesado. Entonces lo que se observó era que, las hebras livianas se iban haciendo cada vez más numerosas de generación en generación. Cada hebra original servía a su vez como molde para generar a la otra es decir sólo se conservaba a una de las hebras originales. Estos experimentos confirmaban el modelo semiconservativo de la replicación del ADN postulado por Watson y Crick. Asimismo se descubrieron una serie de enzimas especializadas o polimerasas encargadas de la síntesis del ADN.

Pero entonces, lo que quedaba por resolver era el o los mecanismos para la replicación y cómo estaba constituido el código genético. A principios de la década del '60 el problema parecía difícil.

¿Cómo era posible que con un alfabeto de 4 letras (ATCG) se podían “escribir” 20 aminoácidos?

Realizando mutaciones en el ADN de fagos o bacteriófagos (virus que infectan bacterias) descubrieron que el ADN se leía en grupos de tres letras o nucleótidos y los llamaron codón. En definitiva el código genético era un código de codones. Cada triplete tenía 1 de 4 opciones posibles ($4^3=64$) para cada componente de los 3 que lo forman, entonces $4 \times 4 \times 4 = 64$ codones posibles. Tres de ellos UAA, UAG y UGA son llamados codones stop o de terminación e indican el fin de la síntesis de proteínas. Es decir, no tienen información para incorporar aminoácidos. Los demás codifican (contiene la información) para los 20 aminoácidos que constituyen las proteínas. Entonces en el código genético un triplete de bases nitrogenadas codifica para un solo aminoácido, excepto para el aminoácido metionina AUG o triptofano UGG, donde sólo existe un codón, para los demás aminoácidos existen 2 a 4 codones, para cada uno, y estos se llaman codones sinónimos. Por ejemplo, para el aminoácido serina, los codones son UCU, UCC, UCA, UCG. Como vemos si cambiara el tercer

nucleótido por una mutación, si pasa de U a G igualmente sigue codificando o teniendo la información para la serina. Por este motivo, se dice que el código genético es redundante o degenerado. Esta “degeneración” reduce el efecto de las mutaciones puntuales (cambio de un nucleótido por otro) y aumenta las probabilidades de incorporar dentro de una proteína el mismo aminoácido o un aminoácido similar cuando estas se producen en un codón.

Se dice que el código genético es universal porque prácticamente es común a todos los organismos procariontes y eucariontes. Aunque las mitocondrias de la células eucariontas son una excepción porque tienen un código genético propio. Los sistemas de traducción de codones o tripletes a aminoácidos están igualmente conservados en la evolución.

Los años '60 fueron prolíficos en el estudio de las moléculas que formaban parte de los mecanismos genéticos y dieron lugar a una nueva disciplina científica: la biología molecular.

CÓDIGO GENÉTICO

		Segunda letra					
		U	C	A	G		
Primera letra	U	UUU Fenilalanina UUC UUA Leucina UUG	UCU Serina UCC UCA UCG	UAU Tirosina UAC UAA Codón de terminación UAG Codón de terminación	UGU Cisteína UGC UGA Codón de terminación UGG Triptófano	U C A G	Tercera letra
	C	CUU Leucina CUC CUA CUG	CCU Prolina CCC CCA CCG	CAU Histidina CAC CAA Glutamina CAG	CGU Arginina CGC CGA CGG	U C A G	
	A	AUU Isoleucina AUC AUA AUG Metionina; codón de iniciación	ACU Treonina ACC ACA ACG	AAU Asparagina AAC AAA Lisina AAG	AGU Serina AGC AGA Arginina AGG	U C A G	
	G	GUU Valina GUC GUA GUG	GCU Alanina GCC GCA GCG	GAU Ácido aspártico GAC GAA Ácido glutámico GAG	GGU Glicina GGC GGA GGG	U C A G	



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 3

DEL ADN A LAS PROTEÍNAS

Pero ¿Cómo se expresan los genes? ¿Se multiplican, se copian o se traducen? ¿Cómo se pasa de la información portada por el ADN a la actividad enzimática de las proteínas?

En 1957, Crick propuso que la actividad de las proteínas sería una consecuencia directa de su secuencia de aminoácidos, es decir del tipo de aminoácidos que los constituyen y como se unen entre sí y que estas secuencias estarían determinadas por la secuencia de nucleótidos del ADN, es decir, el tipo de nucleótido y como están encadenados entre sí dando así origen, como hemos visto, a la búsqueda de un código genético.

La cuestión era saber si la traducción, el traslado de la información presente en el ADN al idioma de las proteínas, se hacía directamente a partir del ADN o si existían intermediarios. Ya en los años '50 se sabía que la síntesis de proteínas en las células eucariotas se hacía en el citoplasma y no en el núcleo de la célula (lugar donde se encontraba el ADN). Por un lado estaba claro que la codificación estaba en el centro de control de la célula: el núcleo y que el trabajo de elaborar proteínas se realizaba en el resto de la célula. Se observó que otro ácido nucleico, el ARN mensajero (ARNm) estaba implicado en el proceso de transporte de las instrucciones escritas en el ADN hasta el ribosoma, lugar de síntesis y producción de la proteína, que está constituido por proteínas ribosomales y ARN ribosomal (ARNr). Una vez allí como si fueran obreros especializados, los ARN de transferencia (ARNt) recogen los aminoácidos para elaborar a la proteína y dentro de los ribosomas los aminoácidos se unen entre sí. La síntesis del ARNm que lleva el mensaje del ADN en forma complementaria es denominada transcripción y la elaboración de la proteína en sí en el retículo endoplasmático granular (lugar del citoplasma donde se encuentran los ribosomas) es denominada traducción. Entonces Watson llamó a esta forma de pasaje de la información hereditaria:

Dogma Central de la Biología Molecular: ADN → ARN → Proteínas.

Quiso dar una idea de inamovible, pero, actualmente se sabe que la información puede ir de ARN a ADN por medio de la enzima transcriptasa reversa, como sucede por ejemplo, en el virus de HIV. Además, el ARN puede codificar y sintetizar ARN, o a partir de ARN, sintetizar proteínas y que también, existen proteínas con capacidad infectiva como los priones (viriones de proteínas) que son capaces de autoreplicarse (autosintetizarse o autoduplicarse). Con respecto al hallazgo de los priones, al poner este nombre a los viriones se generaron extraños malentendidos entre los científicos; sucede que, los biólogos previamente llamaban priones, a un grupo de aves marinas antárticas. Por último, de acuerdo a lo que se fue descubriendo respecto a las variables y excepciones al dogma central de la biología molecular, se hizo evidente que hasta los dogmas dejan de serlo.

Brevemente comentaremos el mecanismo de replicación o síntesis del ADN: en este mecanismo la enzima ADN polimerasa facilita el agregado de nucleótidos al extremo 3' de cada cadena. Recordemos, que los nucleótidos tienen un extremo de la molécula 5'fosfato y el otro extremo es 3'oxhidrilo porque tienen un oxígeno e hidrógeno disponibles (-OH) para la unión del nucleótido siguiente. Siempre la unión va a ser entre el grupo 3'-OH y el grupo fosfato del nucleótido que se incorpora.. Por lo tanto, la dirección u orientación de la síntesis siempre será 5'fosfato-3'oxhidrilo. La célula para realizar la síntesis de ADN siempre necesita de un extremo 3'oxhidrilo libre y un templado o hebra complementaria para copiar. Entonces a partir de este extremo 3'OH- libre que le sirve a la polimerasa para enganchar al nucleótido siguiente, va a ir agregando nucleótidos que van a ser complementarios al templado o molde. Por ejemplo, si en el molde a copiar hay una A (Adenina) le corresponde el nucleótido o base complementaria T (Timina). Si le sigue una G (guanina) le corresponde copiar el nucleótido o base complementaria C como veremos a continuación:

a)

3'-ATAGGAGGCAT-5'

(molde o templado)

5'-TATCC-3'OH

(primer o cebador: secuencia que ofrece un extremo 3'OH para enlazar el nucleótido siguiente)

b)

3'-ATAGGAGGCAT-5'

5'-TATCCTCCGTA-3'

Los ladrillos que forman parte de la hebra nueva o sustratos son desoxirribonucleósidos trifosfatos, por ejemplo ATP (Adenosin Trifosfato) que pierden los dos grupos fosfatos para unirse a la cadena.

Así el ATP se une al cebador como AMP (Adenosin Monofosfato), liberando una gran cantidad de energía (al liberarse PPi es decir los dos fosfatos) que se usa para realizar el enlace entre nucleótidos, y se van agregando así los nucleótidos complementarios a la cadena creciente de ADN que se va sintetizando.

El complejo de replicación del ADN está ubicado en un lugar fijo y el ADN es enhebrado a través de este complejo para su replicación o síntesis. Entre la proteínas del complejo podemos encontrar, la **ADN helicasa** que va desenrollando a la doble hélice y las cadenas moldes son estabilizadas por otras proteínas tales como **ADNsb** (proteínas que se unen al ADN simple cadena que evita que se vuelvan a unir las cadenas simples de ADN una vez abiertas).. Los procariotas tienen un único origen de replicación mientras que los eucariotas tienen muchos. En ambos casos, una vez que se inicia la replicación se dirige hacia ambas direcciones. La **ARN primasa** es una ARN polimerasa que sintetiza cebadores cortos que permite que se sinteticen a partir de ellos las hebras de ADN (se agregan nucleótidos en forma complementaria). Debido a la acción de la **ADN polimerasa**, se sintetiza una **cadena líder** que crece

en forma **continua** en dirección 5' a 3' hasta que se termina la síntesis o replicación de ese fragmento de ADN. Entonces el primer cebador se degrada y la célula agrega ADN en su lugar completando la síntesis de la cadena líder. En la cadena contraria, la síntesis se hace a partir de pequeños cebadores y se forman fragmentos cortos de ADN a los que se llama **fragmentos de Okazaki**. Es decir se la llama **cadena retrasada** y crece en dirección opuesta. Lo sigue haciendo en dirección 5'-3' pero se aleja de la horquilla de replicación. La síntesis entonces de la cadena retrasada es **discontinua**. Luego se degradan los cebadores y en ese lugar se sintetiza ADN y una enzima, la ADN ligasa, se encarga de unir a los fragmentos recién sintetizados de ADN. Así termina la síntesis de ambas cadenas de ADN. Por lo tanto, como resultado de la replicación del ADN a partir de una molécula de ADN, se sintetizan dos moléculas de ADN que están formadas por una cadena que sirve de molde y una cadena nueva (replicación semiconservativa). *Ver figura 14.*

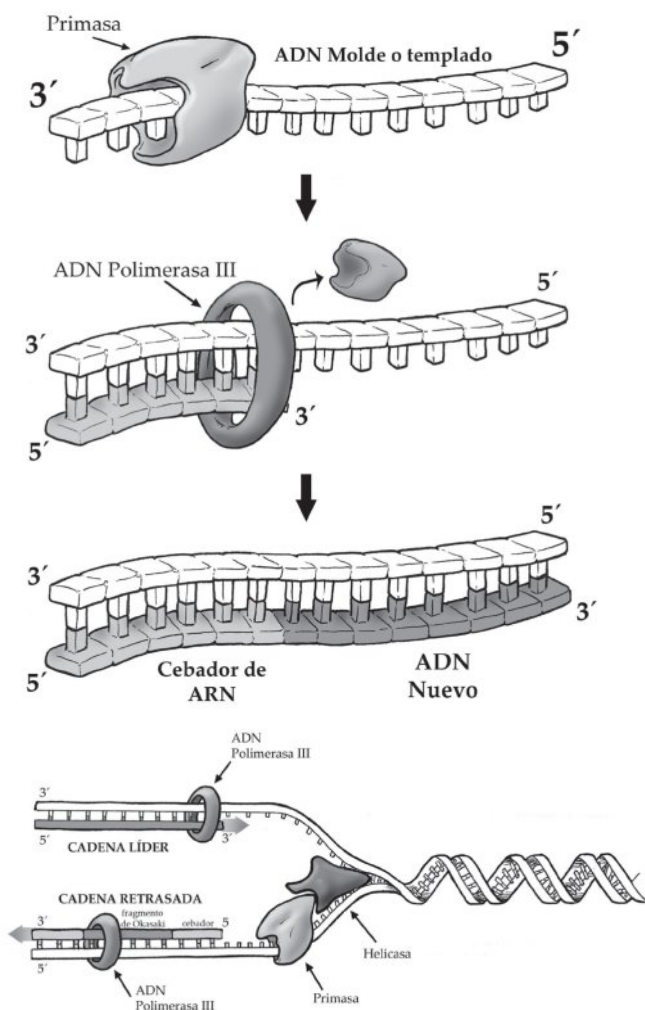
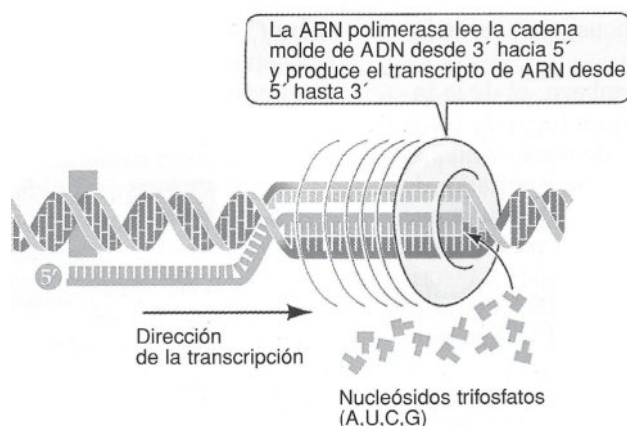
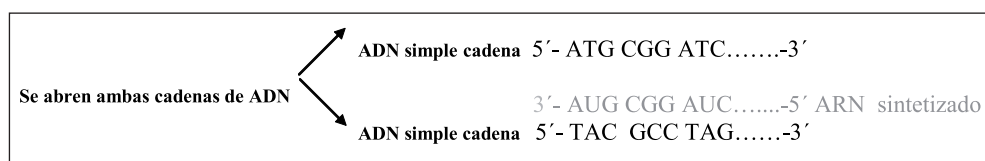


Figura 14.

¿Cómo dirige el ADN la síntesis de ARNm? ¿cómo lleva y pasa la información del núcleo al citoplasma? En definitiva ¿cómo se expresa un gen?

Transcripción del ARN:

Lo primero que tenemos que tener claro es que un gen se expresa en dos pasos: primeramente, el ADN es transcrito a ARN. Es decir que la información que está en el ADN pasa a un intermediario el ARNm y transporta esta información al citoplasma. Y en segundo lugar, el ARN es traducido en proteínas. Es decir la información que trajo del núcleo en el lenguaje de nucleótidos va a ser traducida en el lenguaje de los aminoácidos (que forman a las proteínas). La transcripción se inicia con el desenrollamiento de la doble cadena de ADN que va a servir de molde quedando expuestas para ser copiadas en forma complementaria, cada una de las hebras de ADN. Sólo una de las dos cadenas de ADN va a servir como molde para la transcripción o síntesis de ARNm. La iniciación de la transcripción requiere que la enzima **ARN polimerasa** reconozca una secuencia promotora especial sobre el ADN y se una a ella, rompiendo los puentes de hidrógenos entre las hebras de ADN. Este es un sitio de reconocimiento para que la ARN polimerasa se ubique en forma adecuada y pueda comenzar la transcripción o síntesis de ARN. El ARNm se sintetiza en dirección 5' a 3', antiparalela al molde de ADN, en forma complementaria como sucedía con la replicación del ADN. La diferencia es que aquí los nucleótidos que forman el ARN son ribonucleótidos y que en presencia de una A (Adenina) se le une U (Uracilo) en vez de T (Timina).



Las secuencias especiales y las proteínas colaboradoras terminan la transcripción. La información se encuentra en el ARNm en forma de **tripletes o codones** (constituido por 3 nucleótidos) y así también será decodificada en el momento de la traducción. *Ver Figura 13.*

Procesamiento del ARNm recién sintetizado:

Como veremos en el capítulo 4, los genes que codifican proteínas presentan secuencias internas no codificantes o **intrones** (sin información genética) y secuencias flanqueantes que participan en la transcripción y la traducción. Al ARNm recién sintetizado se lo llama **transcripto primario** o **ARNm precursor** y aún contiene los intrones. Además, presenta una caperuza de Guaninas en el extremo 5' y una cola poli Adeninas o poli A en el extremo 3' que le da estabilidad e impide su degradación temprana dentro del núcleo de la célula. Los intrones son eliminados del precursor del ARNm por el **espliceosoma** que es un complejo de ARN y proteínas, que se encarga de cortar y empalmar entre sí, los fragmentos de ARN con información genética o exones. Y así sin intrones sale del núcleo hacia el retículo endoplasmático granular (sede de los ribosomas) en el citoplasma, adonde será leída y traducida la información hereditaria que transporta desde el núcleo en su secuencia de ARN.

¿Cómo se regula la expresión de los genes?

En definitiva ¿cómo se controla la transcripción especialmente en los eucariotes?

Si bien el ADN es el mismo en todas las células del individuo, la regulación de la expresión puede ser controlada durante la transcripción, postranscripción, traducción y postraducción. Pero la forma más importante de control de la expresión génica es por proteínas específicas que se unen a regiones reguladoras en el ADN. Es decir que “prenden” o “apagan” ese gen.

Una serie de factores de transcripción se deben unir a la región promotora antes que la ARN polimerasa pueda hacerlo. Que la ARN polimerasa inicie la transcripción también depende de la unión de proteínas reguladoras, proteínas activadoras (que se unen a regiones activadoras de la transcripción) y estimulan la transcripción y de proteínas represoras (que se unen a regiones silenciadoras de la transcripción) la que inhiben.

El control simultáneo de regiones muy distantes o de genes muy separados es posible a través de proteínas que pueden unir secuencias comunes que estén dispuestas en distintas regiones del ADN a sus promotores o que pueden plegar al ADN uniendo regiones muy distantes entre sí. La mayor parte de las proteínas que se encargan de regular genes uniéndose al ADN tienen zonas con conformaciones específicas llamadas **motivos o dominios de unión al ADN**. Los 3 motivos más frecuentes son: dedos de zinc, cremallera de leucina y hélice-bucle-hélice. Este tipo de proteínas es-

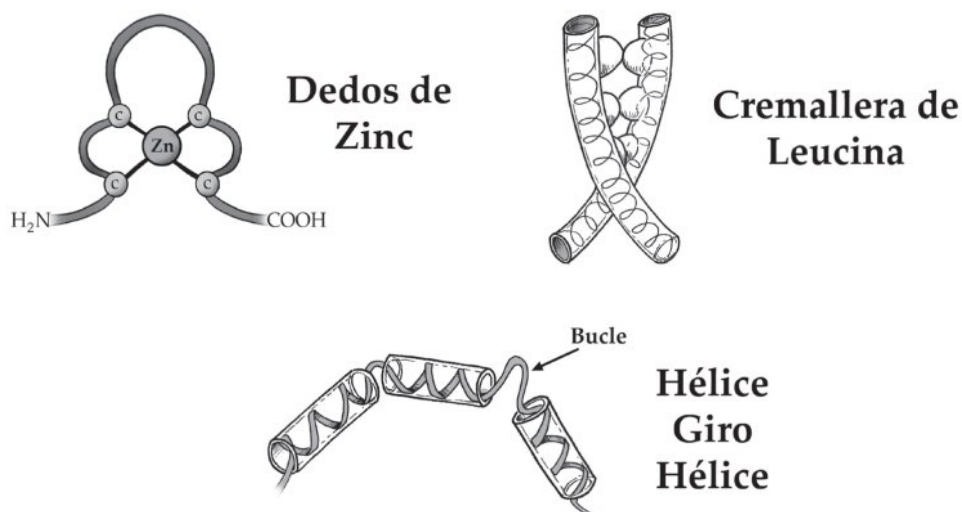


Figura 15.

timulan o inhiben con diferentes intensidades la expresión de un gen. *Ver figura 15.*

Otra forma de regulación, es cuando la cromatina se vuelve heterocromatina, es decir, se superenrolla y se condensa, porque de esta manera no puede ser transcripta.

Por último existe otra forma de regular la expresión de los genes. Se ha observado que no todos los intrones se degradan totalmente, ya que algunos contienen porciones de **microARN** que pueden interferir en la transcripción o expresión de los genes, y en tal caso los podemos llamar ARN de interferencia o **ARNi**. Además, otros tipos de microARN pueden regular o degradar secuencias de ARN procedentes de otros genes. Por este motivo, los microARN han alcanzado una gran importancia estos últimos años especialmente en el estudio de la regulación de la expresión de los genes durante el desarrollo embrionario, la diferenciación y proliferación celular y la apoptosis (muerte celular programada) entre otros procesos.

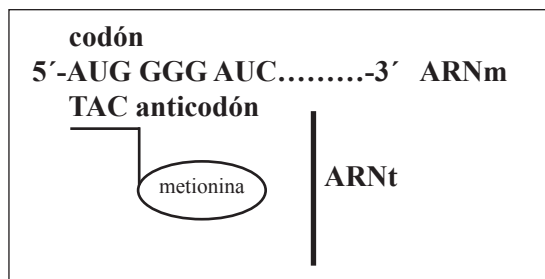
Traducción: la célula decide fabricar una proteína.

¿Cómo se prepara la célula para la traducción? Reunión amistosa de ARN's, aminoácidos y ribosomas

En los procariontas, la traducción comienza antes que el ARNm termine de sintetizarse recordemos que no tienen núcleo y tampoco forman un transcrito primario a procesar porque no tienen intrones. En los eucariontas, la transcripción ocurre en el núcleo y la traducción en el citoplasma. Para realizar la traducción la célula necesita de aminoácidos, ARNt, enzimas activantes y ribosomas. En la traducción los aminoácidos se van uniendo de acuerdo al orden especificado por los codones o tripletes

presentes en el ARNm. Esta tarea se logra mediante un adaptador que es un ARNt que se fija mediante una secuencia complementaria **anticodón** al codón del ARNm (forma puentes de hidrógeno) y porta el aminoácido correspondiente. Las enzimas **aminoacil-ARNt sintetetasas** son una familia de enzimas activantes que cargan los aminoácidos específicos (la información de cual aminoácido cargar, está en la región anticodón) a sus ARNt correspondientes formando ARNt cargados.

Por último el ARNm encuentra al ARNt cargado con el aminoácido correspondiente en el ribosoma.



El ARN dirige la síntesis de la proteína

El inicio de la traducción consiste en la formación de un complejo de iniciación que contiene un ARNt cargado con un aminoácido, la metionina y de la subunidad menor ribosomal unida al ARNm. Es decir en ese momento el ribosoma que está constituido por una subunidad menor y una mayor tienen ambas subunidades dispersas en el retículo endoplasmático granular (en el citoplasma). Y cuando comienza la síntesis estas subunidades se reúnen para poder hacer la traducción o síntesis de la proteína.

El polipéptido o proteína que se forma crece desde el grupo amino terminal de la molécula al grupo carboxilo terminal. El ribosoma completo una vez iniciada la traducción, simultáneamente se va moviendo a lo largo del ARNm un codón por vez, es decir va leyendo la información cada tres nucleótidos. En el sitio A del ribosoma (presente en la subunidad mayor) se lee el primer codón y se une el ARNt correspondiente con su aminoácido, luego se desplaza hacia el sitio P dejando el espacio en el sitio A donde se lee el codón siguiente y se une el siguiente ARNt. Luego en el sitio P, los aminoácidos se unen entre sí liberándose el ARNt unido a este sitio y entonces se desplaza nuevamente el ARNm dejando libre el sitio A. Esto se repetirá tantas veces como sea necesario y a este proceso se lo llama **elongación**. Finalmente la llegada del codón de terminación al sitio A de ribosoma determina que la traducción finalice porque no se une ningún ARNt y se desarmen las dos subunidades ribosomales. *Ver figura 16.*

ELONGACIÓN DE LA TRADUCCIÓN

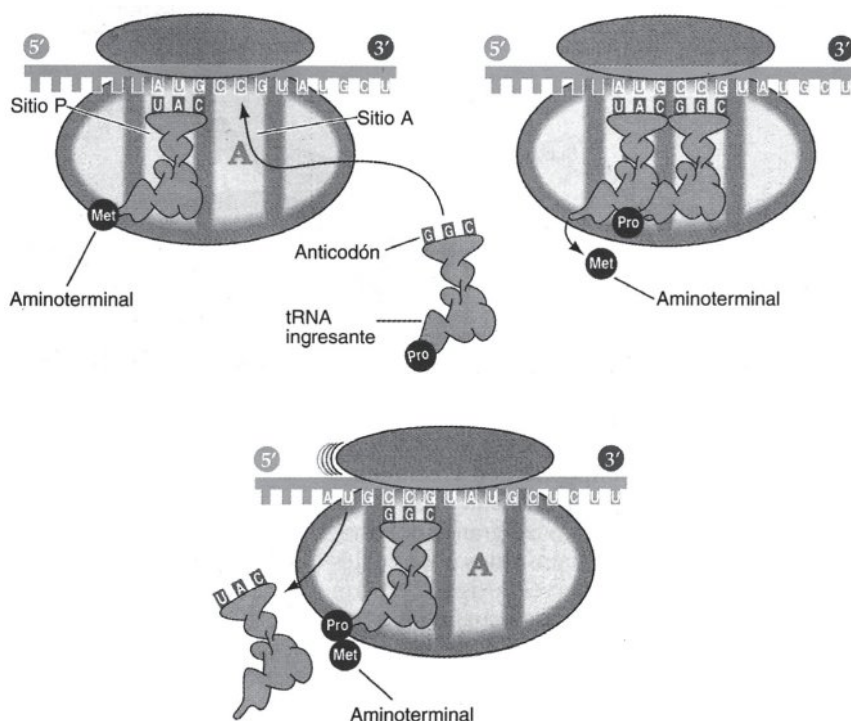


Figura 16.

Y las mutaciones puntuales, ¿qué son?

Una mutación puntual es un cambio en el ADN que puede modificar o anular la función de una proteína. Esto puede originarse, por ejemplo, cuando una ADN polimerasa durante la síntesis o replicación del ADN se equivoca y coloca un nucleótido en lugar de otro. Cuando como en el caso del ejemplo se produce un único cambio en la secuencia se dice que ese cambio en un único nucleótido es una mutación puntual.

La mayoría de las mutaciones puntuales no se expresan porque se dan en secuencias del ADN donde no hay genes o porque no cambian el aminoácido, gracias a que existe más de un codón para la mayoría de los aminoácidos o porque no alteran la función de la proteína. Si provoca la alteración de una proteína, esta puede no cumplir con su función o lo hace en forma defectuosa. Aquí podemos entonces, ver el origen de muchas de las enfermedades de origen genético.



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 4

GENOMA HUMANO

La palabra genoma ha sido creada en 1920 por Hans Winkler un botánico alemán que llamó de esta forma al contenido haploide (n) de los cromosomas (antes de la duplicación del ADN) en los eucariotas. Este término fue evolucionando hasta llegar hoy en día a designar al conjunto de secuencias de ADN de un individuo o de una especie.

El genoma humano es el término utilizado para describir al total de moléculas de ADN que se encuentran en cada célula del cuerpo humano. Casi todo el genoma se encuentra en el núcleo; sin embargo, la mitocondria contiene también información genética esencial por ejemplo para enzimas de la cadena respiratoria. En el genoma haploide humano, el ADN que se encuentra en el gameto es la mitad (n) del complemento ($2n$) de una célula somática y en ese estado, consta de 3.000 millones de pares de bases de ADN (el equivalente a 3,2 Gb).

Este ADN contiene toda la información necesaria para que el huevo o cigoto, originado durante la fecundación por unión de una gameta masculina y una femenina, se convierta en un ser humano adulto. La información se encuentra en forma de genes. Cada gen es un fragmento de ADN que codifica para alguna función, es decir que contiene la información específica para la síntesis de un péptido o una proteína. Sin embargo es interesante notar que en el genoma humano las secuencias codificantes (con información por ejemplo para un péptido o proteína representan solamente el 1,5% del total del ADN). El resto es no codificante, no tiene esta información pero puede tener funciones diversas en la regulación de la expresión génica o en la estructura de los cromosomas y su segregación y en la división nuclear. Una parte importante del genoma parece directamente no tener una función, y si la tu-

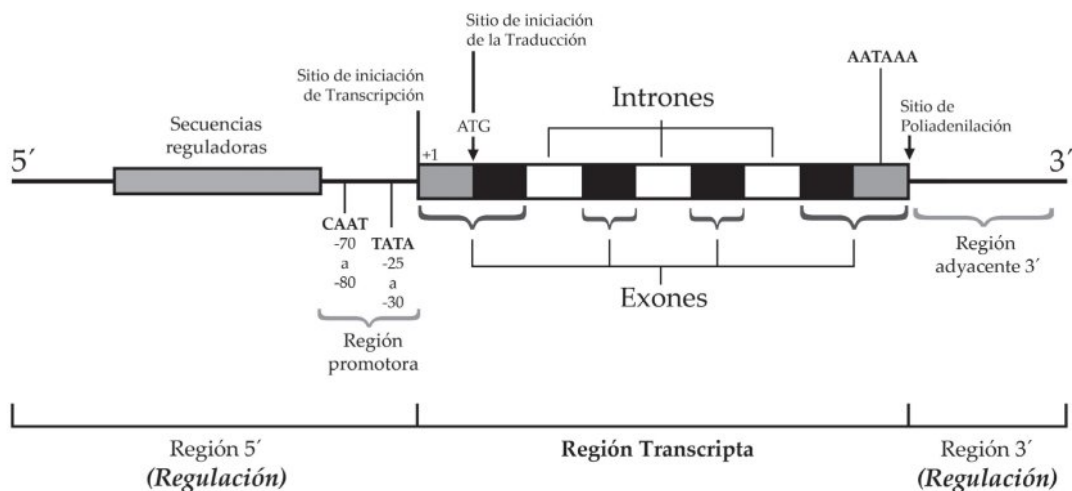


Figura 17.

viera, ésta no parece depender de la secuencia de bases de ADN dado que consisten en una colección de secuencias o elementos repetitivos y móviles que en su origen podrían ser secuencias parásitos. Los genes de eucariotas, entre ellos el hombre no son secuencias continuas de ADN: las secuencias codificantes (exones) se intercalan con otras secuencias no codificantes (intrones). *Ver figura 17*. En algunos casos, se ha observado, que sólo el 1%, o incluso menos, del total de la secuencia de un gen puede contener la información codificante.

En los últimos años se ha producido un espectacular progreso en la comprensión del genoma humano, permitiendo la construcción de mapas físicos y genético, y determinando su secuencia de nucleótidos. Esta información es la que nos da una idea de la organización estructural del genoma humano.

¿QUÉ ES UN GEN DESDE EL PUNTO DE VISTA FUNCIONAL?

Un gen es aquella secuencia de ADN que contribuye al fenotipo de un organismo. Por lo tanto, si se produce un cambio en la secuencia del gen, esto puede afectar a su función y entonces tener consecuencias fenotípicas. Muchos genes codifican proteínas. Las secuencias que codifican para moléculas funcionales de ARN se consideran también genes, ya que su función depende de su secuencia.

LA PARADOJA DE LOS GENOMAS EUCARIOTAS: GENES EGOÍSTAS

Se ha observado que no existe ninguna relación entre el contenido de ADN y el tamaño de un organismo incluido el *Homo sapiens*. Ciertas plantas y ciertos anfibios poseen cerca de 100 veces más ADN en sus núcleos que en el hombre. Y aquí no se detiene la paradoja, en todos los casos contrariamente a lo que se observa en los procariotas es por lo menos 10 veces superior al que se necesita para codificar a las proteínas. Por lo tanto, los genes se encuentran inmersos dentro de una gran masa de ADN no codificante pero cuyas secuencias presentan una organización particular. Este ADN algunas veces es llamado ADN egoísta, estas secuencias podrían jugar algún rol importante pero por ahora no se conoce. Lo que se propone es que la mayor parte de este ADN, no importa la especie en estudio, es egoísta porque en algún momento de la evolución pudo actuar como secuencias parásitos que obtuvieron algún beneficio de su huésped. Este indicio lo aporta el estudio del cromosoma Y humano cuyo gen más importante es el gen SRY que determina el sexo masculino. El resto del cromosoma está abierto a los ataques de genes parásitos que no tienen una función específica. Casi todo el cromosoma Y contiene millones de repeticiones de la misma serie de mensajes que se mantuvieron en el tiempo como si el organismo que los portara sólo fuera un vehículo. La cuestión es que donde se insertan pueden provocar mutaciones o deleciones de otras secuencias de ADN.

LAS SECUENCIAS DE ADN QUE FORMAN EL GENOMA SON HETEROGÉNEAS Y SON DE TRES TIPOS:

1. ADN altamente repetido:

Corresponde al ADN satélite observado que se deposita en el extremo de los tubos luego de la centrifugación (se lo observa como una banda bien marcada en el fondo del tubo). Es no codificante (no tiene información genética). Representa del 10 al 15% del genoma de los mamíferos. Gran parte de este ADN está situado a nivel de los centrómeros de los cromosomas, es decir es heterocromatina constitutiva. Este ADN se encuentra localizado en determinados puntos del genoma en vez de estar disperso. La función de estas secuencias aún no es conocida pero si se han podido describir dentro de ellas tres tipos definidas:

a. Primer tipo: llamadas microsátélites, que son la mayoría de las secuencias compuestas de secuencias cortas de 2 a 10 pares de nucleótidos (secuencias “core”) dispuestas en tandem. Estas secuencias tienen un bajo número de repeticiones. También llamadas STR (Single Tandem Repeats). Se los encuentra distribuidas en todo el genoma.

b. Segundo tipo: llamadas minisátélites que son secuencias repetidas, igualmente organizadas en tandem pero en bloques mayores de 100 a 200 pares de bases o nucleótidos (secuencias “core”). Son secuencias altamente repetidas dispersas llamadas minisátélites situadas por fuera de la heterocromatina constitutiva. Algunas de ellas muestran alta variabilidad (gran número de alelos) por eso se las llama VNTR (Variable Number Tandem Repeats). Pueden tener cientos a miles de repeticiones.

Las huellas digitales genéticas se analizan fundamentalmente al estudiar minisátélites y microsátélites en genética forense y análisis de filiación.

c. Tercer tipo: los centrómeros y las secuencias CEN: los telómeros y las secuencias TEL.

Las secuencias CEN son secuencias centroméricas. En las Levaduras (eucariotas) se ha observado que están constituidas por: 5' TCACATGAT.....80 a 90 repeticiones A-T..... TGATTTCGAA 3'.

En el hombre y en los primates, las secuencias centroméricas constituyen la familia de las secuencias alfa satélite que corresponde a una repetición en tandem de secuencias de 171 pares de bases (secuencia “core”). Estas repeticiones se encuentran en los centrómeros de todos los cromosomas. Hay secuencias con motivos específicos para proteínas centroméricas que se unen a las mismas. Tanto en el hombre, como en el ratón, estas secuencias centroméricas están acompañadas por secuencias pericentroméricas de tipo minisatélite.

Una serie de proteínas se fijan a nivel del ADN centromérico: CENP-A, CENP-B, CENP-C, CENP-D, ICENP y una serie de proteínas llamadas CLIP. Estas proteínas constituyen los cinetocoros que permiten a los cromosomas fijarse al huso mitótico y migrar a través de él durante la anafase.

Los télómeros y las secuencias TEL: las funciones del télómero son múltiples. Por ejemplo, evitan la degradación de los extremos de los cromosomas debido a las nucleasas, mantienen la longitud de los cromosomas durante la replicación, tienen un rol en la organización de la estructura de la cromatina durante la interfase por estar adjunta a la membrana nuclear, además las estructuras teloméricas ejercen un efecto inhibitorio sobre la expresión de genes situados en la proximidad.

Las secuencias TEL son secuencias teloméricas situadas en los extremos de los cromosomas. Ellas son muy conservadas, aún si lo comparamos con organismos tan distantes como las plantas y los hombres. Estas secuencias están constituidas por secuencias altamente repetidas: TTAGGG. El número de repeticiones puede variar con el tiempo, por un fenómeno de contracción. Estas secuencias son sintetizadas por una enzima llamada telomerasa. Esta enzima está constituida por una parte proteica y otra de ARN que sirve de molde para sintetizar las secuencias de ADN teloméricas.

2. ADN medianamente repetitivo:

Representa el 25 al 40% del genoma humano. Está también constituido por secuencias repetidas pero más largas de 100 a 1.000 pares de bases. Es mucho más heterogéneo que el ADN altamente repetido. Dentro de estas secuencias encontramos el ADN “móvil” o retrotransposon. Este ADN está disperso por todo el genoma. Aquí encontramos 2 familias de secuencias:

Las secuencias SINE (short interspersed repetitive elements) y las secuencias LINE (long interspersed repetitive element)

Secuencias SINE: En el hombre se las llama secuencias Alu. Si el ADN genómico humano es digerido por la enzima de restricción Alu I, se obtienen una familia de fragmentos de restricción correspondientes a secuencias repetidas: la familia Alu. Existen aproximadamente 900.000 copias por genoma humano. Estas secuencias parecerían resultar de una retrotransposición (un ARNm que se reinserta en el genoma). Las secuencias SINE de otras especies diferentes a la humana derivan de ARNt que se retrotranscribieron.

Secuencias LINE: Están compuestas por las familias Line 1 o Kpn I y THE 1. Las secuencias Line 1 se obtienen por corte del ADN genómico de la enzima de restricción Kpn I. Tienen una longitud entre 6 y 7 Kb. Se encuentran entre 5.000 copias completas y 100.000 copias parciales por genoma humano. Son las secuencias no codificantes y repetidas de mayor extensión conocida.

El ADN medianamente repetido puede también ser codificante. Los principales genes de este tipo son los ribosomales, los ARNt, los ARN 5S y ARN 7SL.

Genes ribosomales: Son transcritos por la ARN polimerasa I (genes de clase I) en precursores 45 S (13,7 kb en el hombre) que luego de la maduración darán 3 de los 4 ARN ribosomales: ARN 28 S, ARN 18 S, y ARN 5,8 S. Habitualmente estos genes se encuentran en serie o en clusters de hasta 200 copias. En el hombre estos grupos de secuencias se encuentran sobre los brazos cortos de los cromosomas acro-

céntricos 13, 14, 15, 21 y 22. Estos agrupamientos de genes se encuentran alrededor de los organizadores nucleolares dando como resultado una estructura particular a nivel de los cromosomas que es la constricción secundaria (la constricción primaria es donde está el centrómero). En la interfase la cromatina donde están estos genes se ubican en estructuras particulares: los nucleolos, que son variables en número y dependen del tipo y actividad de la célula.

Los ARNt y los ARN 5 S y ARN 7SL son transcritos por la ARN polimerasa III (genes de clase III). Además esta clase comprende a los genes que codifican para ciertos ARN pequeños que se encuentran tanto en el núcleo como en el citoplasma cumpliendo funciones tanto en la transcripción como en la traducción de genes.

El hombre posee más de 200 genes que codifican para los ARN 5 S. Estos genes se agrupan en puntos determinados de la cromatina.

Los genes de ARNt están organizados en grupos de genes repetidos en tandem, y se encuentran en el hombre aproximadamente 1.200 repeticiones

3. Organización de los genes que codifican proteínas:

Estos genes están transcritos por la ARN polimerasa II (genes de clase II). Generalmente son de copia única excepto los genes que codifican para las histonas que están en más de una copia. Además los genes de clase II codifican habitualmente para una única proteína.

¿Cómo es un gen que codifica para una proteína?

No existe una estructura totalmente definida pero en la Figura 17 podemos observar el modelo que se describe más frecuentemente. El gen comienza en 5' por una secuencia que no se transcribe, cuya presencia es necesaria para que la transcripción se efectúe normalmente. Estas secuencias inclusive pueden estar alejadas del sitio de iniciación de la transcripción, son difíciles de poner en evidencia y de delimitar de manera precisa. Cerca del nucleótido -100 al sitio de iniciación comienza la región promotora, por analogía los sistemas observados en los procariotas donde se fija la ARN polimerasa II. Hacia -70 o -80 se encuentra una secuencia CAAT donde se fijan numerosos factores proteicos de transcripción. Hacia -25 a -30 se encuentra salvo raras excepciones la secuencia TATA llamada TATA box. Es a este nivel donde se fija el factor de transcripción TFIID (iniciador de la transcripción). Luego está el sitio de iniciación de la transcripción que generalmente corresponde a una purina. Continúa una parte no codificante de longitud variable hasta el sitio de iniciación de la traducción que es donde encontramos a la secuencia ATG que corresponde al codón metionina. Sigue una alternancia de secuencias presentes (exones) o ausentes (intrones) en la versión madura del ARN m que encontramos en el citoplasma. Llamamos exones a todas las regiones del gen que contienen la información, es decir la región codificante del gen (región que contiene codones) y va estar presente en la versión final del

ARNm (una vez que se procese en el núcleo). Siempre en los extremos 5' y 3' de este ARNm procesado existen regiones no traducibles. El proceso de corte de los intrones y empalme de los exones se lo denomina “splicing” y sucede dentro del núcleo de la célula. Es un proceso de maduración de un transcripto primario cuyo transcripto maduro sale del núcleo hacia el citoplasma listo para ser traducido. La señal para finalizar la traducción está dada por los codones stop: UAA, UGA, UAG. Por último, 10 a 20 nucleótidos antes de finalizar el último exón se encuentra una secuencia AATAAA impropriamente llamada secuencia de poliadenilación. En realidad se trata de una secuencia de reconocimiento para el corte del transcripto primario. El gen se termina en una región 3' adyacente caracterizada por secuencias reguladoras.

Los límites de los genes son imprecisos y los tamaños de los genes son muy variables, por ejemplo hay genes enormes como el de la distrofina cuya región codificante tiene dos millones de pares de bases o tan pequeño como el gen SRY (determinante sexual humano) cuya región codificante tiene 300 pares de bases.

¿Cómo podemos clasificar a los genes según el número de copias?

Genes de copia única: o casi únicos, son la mayoría de los genes. Su estructura corresponde al modelo que acabamos de describir. La secuencia CAAT generalmente está ausente. Ciertos genes han sido duplicados en el curso de la evolución. Por ejemplo ambas copias pueden ser totalmente intercambiables como es el caso de la globina. En otro caso ambas copias divergieron un poco dando dos proteínas con propiedades semejantes pero con diferencias. La expresión de uno o de la otra de esas copias va a depender del órgano donde se exprese como es el caso de las isoenzimas; por ejemplo la enzima lactato deshidrogenada, tiene una isoforma H que se expresa en el miocardio del corazón y una isoforma M que se expresa en el músculo esquelético.

Familia de genes: se trata habitualmente de la consecuencia del fenómeno de duplicación/divergencia. Un gen pudo haberse duplicado varias veces en forma temprana durante la filogénesis y cada copia haber divergido independientemente, dando como resultado una serie de genes codificantes para proteínas muy semejantes. La expresión de cada copia depende del tipo celular o del estado celular. Ejemplos: familia de genes de la globina, de la actina y de la miosina que derivan de un gen ancestral común que existía hace 800 millones de años.

Superfamilias de genes: estas superfamilias resultan de un fenómeno análogo pero que se produce muy temprano en la evolución. La divergencia es tal que la relación entre los diferentes genes es difícil de poner en evidencia. La superfamilia de los genes de la inmunidad, es un ejemplo. Otro ejemplo es el de la superfamilia de los genes que codifican para los receptores nucleares de hormonas.

Genes domésticos (house-keeping genes): ciertos genes sólo se expresan en determinados tejidos y esto es la base de la diferenciación. Otros genes codifican para proteínas indispensables para la supervivencia de cada célula como por ejemplo los genes para las enzimas de la respiración celular y de los metabolismos intermedios.

Pseudogenes - genes que fueron silenciados: existen genes que no son funcionales y esto es debido a que no poseen un marco de lectura por ausencia de un codon iniciador metionina o ausencia de la región promotora o exceso de codones stop. Es decir, han sido “silenciados” a lo largo de la evolución. Sobre ellos no hay ninguna presión de selección, por eso las mutaciones se acumularon en gran número durante millones de años.

Todo el ADN ¿está en el núcleo?

Existe una pequeña fracción de ADN extranuclear, y es el ADN mitocondrial

Las mitocondrias poseen un genoma autónomo pero insuficiente para codificar todas las proteínas que necesitan. La mayoría de ellas son importadas del citoplasma. El genoma mitocondrial es corto y podemos encontrar numerosas copias en cada mitocondria. Además cada célula posee miles de mitocondrias. Este genoma es circular. Se asemeja al genoma de un procariota. En el hombre tiene una extensión de 16.569 pares de bases y su secuencia ha sido totalmente determinada. Tiene un código genético propio. No tiene intrones y los genes no tienen una región promotora individualizada. Todos los genes están separados por los genes de ARNt que constituyen así, señales de puntuación. Cada hebra es transcrita bajo la forma de un solo ARN que luego es recortado para originar los ARNr, los ARNt y los mensajeros. Este genoma tiene la característica de evolucionar 4 veces más rápido que el genoma nuclear y es transmitido exclusivamente a través de la madre. Una parte de las cadenas polipeptídicas sintetizadas forman las enzimas de la membrana interna mitocondrial. Parte de ellas están codificadas en el ADN nuclear. Son sintetizadas en el citoplasma y penetran la mitocondria donde se asocian a los polipéptidos codificados por el ADN mitocondrial y así formar la enzima activa que se inserta dentro de la membrana.



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 5

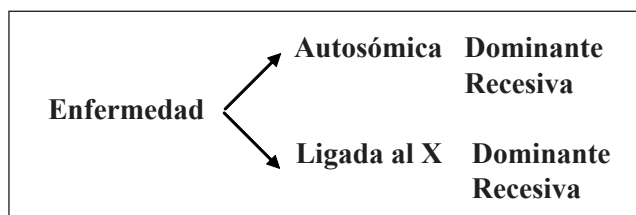
¿CUÁL ES EL ORIGEN DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS?

En los recién nacidos es común encontrar por día y a nivel mundial que un porcentaje del 5% nace con algún tipo de enfermedad o trastorno que puede afectar sus vidas. Si se manifiesta en el momento del nacimiento se dice que es congénita. El origen de muchas alteraciones congénitas puede ser genética y tener un patrón de herencia monogénico (un único gen afectado que pasa de generación en generación) como el observado en los guisantes de Mendel pero también pueden tener un origen mitocondrial o deberse a una alteración cromosómica o a una cuestión multifactorial o compleja que es en parte genética y en parte ambiental.

Estas alteraciones reducen la calidad de vida, conllevan mucho sufrimiento y afectan a las familias involucradas. Por otra parte, las dos terceras partes de las enfermedades de los adultos tienen un componente genético indicando la importancia de nuestro acervo genético, es decir, lo que heredamos de nuestros ancestros y como nos predispone.

PATRONES DE HERENCIA MENDELIANOS

También llamadas enfermedades monogénicas, se refiere a las enfermedades en las que se hereda el defecto de un gen.



CARACTERÍSTICAS DE LAS ENFERMEDADES

Enfermedad autosómica dominante

- Habitualmente se observa un padre o madre enfermo y vienen a consultar por su hijo enfermo.
- Tanto varones como mujeres pueden estar afectados por igual, (no hay diferencia de sexos) y ambos pueden transmitir el gen defectuoso, ya sea a un varón o a una mujer.
- Cuando un gen defectuoso es heredado de sólo uno de los padres (mamá o papá), siendo el del otro un gen normal, esta dosis única será suficiente para que el hijo esté afectado.
- El riesgo para cada hijo de heredar la mutación es del 50%. (recordemos que esta frecuencia se renueva en cada embarazo).

- La enfermedad afectará a miembros de la familia en las generaciones siguientes, dando lugar a un patrón familiar distintivo o particular.
- Cuando un hijo hereda la mutación de ambos padres, al tener ambos alelos afectados puede dar lugar a una forma más grave de la enfermedad.

Un ejemplo clásico es la Acondroplasia; los conocidos enanos de las cortes europeas y de los circos.

Enfermedad autosómica recesiva

- Habitualmente ambos padres son sanos y consultan por un hijo enfermo.
- Tampoco hay diferencia de sexos. Tanto el padre como la madre pueden estar afectados y transmitir el gen defectuoso, ya sea a un varón o a una mujer.
- Cuando la mutación es heredada de sólo un progenitor y el gen normal del otro, esta dosis única no será suficiente para que el hijo esté afectado por la patología.
- Para que el gen recesivo defectuoso se exprese, debe estar presente en doble dosis (ambos alelos mutados), o sea que debe ser heredado tanto del padre como de la madre.
- Por lo tanto, debido a la heterocigosis (en el que un alelo es normal y el otro está mutado) ambos padres son portadores sanos para una mutación determinada es decir no presentan síntomas de la enfermedad.
- El riesgo de que un hijo herede la doble dosis de una mutación, (hereda ambos alelos mutados) cuando ambos padres son portadores es del 25%.
- La probabilidad de que un hijo de padres portadores también sea portador es del 50%. Ambas probabilidades se renuevan en cada embarazo.

Las características mencionadas hacen que cuando analicemos el pedigrí familiar observemos que en la mayoría de los casos, no hay individuos afectados en generaciones previas, aunque varios de ellos pueden ser portadores de la mutación sin saberlo. Por eso ante la primera señal de la enfermedad genética en la familia pareciera que la aparición es esporádica en alguna generación y puede pasar desapercibido el riesgo de tener otros hijos afectados en la familia. Por lo tanto, los casamientos consanguíneos incrementan el riesgo para un hijo de heredar una doble dosis de una mutación recesiva (ambos alelos mutados) presente en sus padres emparentados. Frecuentemente existe consanguinidad en familias donde una enfermedad recesiva de pronto se ha manifestado, esto puede deberse a motivos religiosos o a cuestiones geográficas o raciales. Por ejemplo, entre las enfermedades autosómicas recesivas podemos citar a la beta talasemia también llamada anemia del mediterráneo, porque habitualmente los pacientes provienen de familias cuyos antepasados son de regiones alledañas o costeras al mar mediterráneo; los grupos de judíos eskenazi provenientes de los balcanes, que pueden ser portadores de una mutación determinada que provoca fenilcetonuria, enfermedad metabólica que lleva al retardo mental, o la fibrosis quística que afecta a los canales secundarios de membrana celular para el

cloro provocando la disfunción del páncreas y los pulmones entre otros órganos y que se observa más frecuentemente en la población caucásica (raza blanca).

Enfermedades ligadas al X

Esta se debe a que las mujeres poseen dos cromosomas X, mientras que los hombres tienen sólo un cromosoma X y un Y. Por esta razón, este patrón de herencia muestra diferencias entre sexos.

Enfermedad ligada al X dominante

El patrón de herencia es semejante al autosómico dominante pero la diferencia es que sólo está afectado el cromosoma X. Son enfermedades que en la población general son poco frecuentes y por eso mismo, son distinguibles o fáciles de diagnosticar. Por ejemplo la incontinencia pigmentaria, en las que los pacientes presentan en la piel ampollas, que luego se transforman en verrugas. Finalmente el aspecto de la piel parece una torta marmolada debido a que aparecen manchas marrones. Puede afectar la visión.

Enfermedad ligada al X recesiva

Si una mujer es portadora de un gen recesivo ligado al X, ella por lo general no estará afectada, pero podrá pasar dicho gen al 50% de sus hijos y al 50% de sus hijas. Por lo tanto, habrá un riesgo de que el 50% de sus hijos presente la enfermedad. El típico patrón de herencia generalmente se caracteriza por muchos varones afectados, y madres y hermanas portadoras, no afectadas. Por ejemplo, la hemofilia se conocía desde la antigüedad como la enfermedad del sangrado y tiene esta forma de herencia. En la Torá, se desaconsejaba circuncidar al tercer hijo de mujeres que habían tenido previamente otros hijos con excesivo sangrado que los llevaba a la muerte.

Las enfermedades monogénicas no son tan simples...

El crecimiento, desarrollo y funcionamiento del cuerpo humano está gobernado por aproximadamente 30.000 genes. Todos ellos son potenciales candidatos para alguna alteración genética que puede afectar tanto la salud como el comportamiento en mayor o menor medida.

Es un error pensar que el único factor a considerar en las enfermedades monogénicas o enfermedades mendelianas es la existencia de un gen mutado cuya herencia sigue un modelo predecible. La situación muchas veces, puede ser más compleja y

pueden combinarse varios genes y múltiples factores ambientales para su expresión. Estas cuestiones son:

Heterogeneidad genética: Es cuando diferentes genes causan enfermedades aparentemente semejantes. Por ejemplo: retinitis pigmentosa puede ser en su origen autosómica dominante, o autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Otra posibilidad: es cuando mutaciones en el mismo gen ocasionan fenotipos diferentes. Por ejemplo: distrofia muscular de Duchenne o de Becker, lo que varía es el tipo de alteración en el gen siendo mas graves (llevan al niño a los 12 años aproximadamente, a una silla de ruedas) las mutaciones del gen de la proteína distrofina que causa entonces distrofia muscular de Duchenne. En el caso de la distrofia muscular de Becker, se pierden exones o existen mutaciones puntuales que permiten que sintetice algo de proteína aunque sea anormal pero esto hace que la distrofia no sea tan grave.

Penetrancia: es cuando a pesar de que un gen tiene en un alelo dominante una mutación puntual, la enfermedad no se manifiesta o se manifiesta en forma moderada, y en estos casos se dice que la penetrancia es incompleta.. Por ejemplo el síndrome de la mano en forma de garra que es causada por un alelo dominante en la que algunos individuos heredan el alelo pero sus manos son normales.

Expresividad: Varios individuos pueden tener los mismos alelos mutados pero pueden existir diferencias en la gravedad. Por ejemplo en la anemia falciforme todos los casos pueden tener la misma mutación, pero algunos individuos pueden morir en la niñez y otros tienen formas más benignas que permanecen silenciosas hasta la adultez. Esto indicaría que existen otros genes capaces de modificar la expresión de este gen. Por ejemplo, cuando se asocian dos enfermedades sanguíneas como la drepanocitosis con la alfa talasemia, la alteración de la hemoglobina en el paciente es más benigna que si tuviera solo alguna de estas enfermedades.

Fenocopia: Pueden existir factores ambientales que provocan una enfermedad con los mismos síntomas de la enfermedad mendeliana. Sería el caso, por ejemplo, de una madre infectada durante el embarazo por el virus de la rubéola que causa sordera al feto. Por lo cual el médico deberá investigar si la sordera es causada por un agente infeccioso o por un algún gen alterado. Cuando se determina que la sordera es por el virus se dice que es una fenocopia.

Efectos ambientales: Los efectos ambientales pueden contribuir en la penetrancia y en la expresividad, aumentando o disminuyendo las mismas. Por ejemplo, en la fenilcetonuria, el retardo mental se puede evitar con una dieta baja en fenilalanina.

Fenómeno de la anticipación: En algunas enfermedades el alelo que está mutado no se mantiene estable y en alguna parte de su información puede sufrir una expansión o repetición de nucleótidos, es decir es como si una palabra tartamudeara y se repitiera varias veces y no se pudiera entender el mensaje del gen. En la medida que esta palabra tartamuda se hace cada vez más repetida, se hace cada vez más larga y al pasar de generación en generación se va haciendo cada vez más inestable y la expresión de la patología cada vez es más severa y más temprana. Lo que se observa es que la gravedad de la enfermedad se incrementa de generación en generación.

Por ejemplo la fragilidad del cromosoma X comienzan en un varón transmisor que es normal, pero en su espermatogénesis se produce una mutación en el gen FMR-1 (gen causante del retardo mental ligado al X) estos genes alterados son heredados por su hija y luego en la siguiente generación (vía meiosis materna en la ovogénesis) el varón finalmente presenta la enfermedad. En el caso de la corea de Huntington (popularmente llamada mal del sambito) y en las ataxias neurológicas ambos sexos se van afectando por igual, ya que está ligada a los autosomas. En todos los casos se observa que la inestabilidad de los nucleótidos repetidos hace que aumente el número de repeticiones durante la gametogénesis y esto puede llevar a manifestaciones de la enfermedad en edades más tempranas. En vez de aparecer en un adulto en generaciones siguientes aparece la patología en un adolescente. A esta situación se la llama fenómeno de la anticipación.

Impronta genómica: Es cuando en una gameta, ya sea óvulo o espermatozoide, dentro de algunos cromosomas de esta gametas, algún gen, esta activado o desactivado dependiendo si pasó a través de una meiosis femenina durante la ovogénesis o masculina durante la espermatogénesis. Es decir, en condiciones normales sólo expresamos el alelo de uno de nuestros padres, por lo cual si este proceso de activación y desactivación ha fallado puede originar alteraciones en la expresión del gen en cuestión. Por ejemplo, los pacientes que presentan deleciones en el brazo largo del cromosoma 15 en la región 15q12: si el alelo delecionado (que le falta un fragmento) o mutado es heredado del padre, el niño presenta un Síndrome de Prader-Willi que presenta como características: retardo mental, hipotonía, obesidad e hipogonadismo. Si el alelo alterado es el que se hereda de la madre, el niño presenta un Síndrome de Angelman con retardo mental y de crecimiento, hiperactividad y risa característica. Parece que el funcionamiento del alelo normal depende de que progenitor se herede. El mecanismo de regulación de la expresión de los genes presentes en la región 15q12, del cromosoma 15 parece depender de la metilación (agregado de grupos metilos) del ADN.

Mosaicismo: Se ha observado que los tejidos que conforman el cuerpo de un individuo pueden tener células que no son genéticamente idénticas entre sí a pesar de formar parte del mismo tejido. Habitualmente esta situación se origina por una mutación o una alteración cromosómica en el desarrollo temprano pudiendo afectar tanto a la línea germinal (gametas) como a la línea somática. Si sucede en la línea germinal las gametas (óvulos y espermatozoides) pueden tener diferente constitución génica o cromosómica. Por otra parte, si el mosaicismo sucede en los cromosomas X de células somáticas y uno se ve afectado por una mutación es probable que el X afectado resulte inactivado (no se va a expresar).

Enfermedad multifactorial: cuando los genes se combinan con el ambiente

Es cuando la enfermedad es el resultado de la acción simultánea de varios genes combinada con factores externos o ambientales. Dado que intervienen varios genes

e interactúan con el ambiente. Se las denomina también enfermedades complejas. En muchas de estas enfermedades lo que se han identificado son los factores de riesgo. Estos genes se pueden utilizar como marcadores para determinar la susceptibilidad a la enfermedad, permitiendo un diagnóstico más temprano y en consecuencia el tratamiento será más exitoso. En muchos casos, la identificación de las variables genéticas está asociada a determinados factores ambientales. La identificación de individuos portadores de riesgo para una enfermedad genética, es decir que presentan la predisposición pero que aún no han desarrollado la patología, es sumamente importante porque quizás cambiando el modo de vida o los hábitos de alimentación pueden evitar el desarrollo de la enfermedad. Es decir, los genes son la base que predispone el desarrollo de la enfermedad y los factores ambientales actúan como desencadenantes. Tal es el caso de la hipertensión arterial, o la diabetes tipo II en adultos: la obesidad en ambos casos predispone a estas enfermedades complejas.

Alteraciones cromosómicas:

Los cromosomas como hemos visto en capítulos anteriores, son como libros, cuyas páginas contienen a los genes. A veces, los cromosomas, pueden estar alterados en número o en su estructura, provocando la duplicación o ausencia de genes. Esto da como resultado en muchos casos, a la existencia de fenotipos sindrómicos o síndromes genéticos (porque están implicados varios genes) y esto es lo que caracteriza a una enfermedad cromosómica.

En la gametogénesis el número diploide de cromosomas ($2n=46$), se reduce a la mitad durante la meiosis, con lo que cada gameta recibe un set de 23 cromosomas (n), 22 autosomas y 1 sexual. Como vimos durante este proceso, sucede la recombinación que genera el intercambio de información dentro del par de cromosomas homólogos, es decir aquellos libros que comparten la misma información hereditaria. Un fallo en este proceso provoca que las gametas no tengan la correcta dotación de cromosomas. Cuando una gameta anómala se une con otra normal formando el huevo o cigoto, este tendrá una anomalía cromosómica. Si el cromosoma no ha segregado correctamente, es decir no migró correctamente durante la anafase meiotica, la consecuencia es la no disyunción o mala disyunción. La no disyunción puede originar un gameto que tenga un cromosoma extra por lo cual el cigoto tendrá tres cromosomas iguales y se dice que tiene una trisomía. La otra posibilidad que puede generar la no disyunción es que la gameta no reciba al cromosoma en cuestión. En tal caso el cigoto tiene una monosomía. La mala disyunción u otros accidentes durante la meiosis pueden llevar a reordenamientos, duplicaciones o deleciones (pérdidas de fragmentos cromosómicos). O al intercambio de una porción de un cromosoma con otro (traslocación).

Una translocación recíproca implica un intercambio de fragmentos entre cromosomas no homólogos. *Ver Figura 18*. Si el par de cromosomas traslocados se hereda conjuntamente no habrá pérdida de la información hereditaria, se dice que la trans-

locación es balanceada. Lo que sí puede ocurrir es que cambie la información si el punto de ruptura sucede dentro de un gen porque se daña el ADN. Si la pareja de cromosomas traslocados no se hereda en la misma gameta, entonces el cigoto puede presentar una deleción (pérdida) de algunos segmentos del cromosoma o una trisomía parcial (exceso de un fragmento). Por ejemplo el síndrome de Down se puede originar por una trisomía completa al heredar un cromosoma 21 extra, o por heredar parte del brazo largo del cromosoma 21 translocado en desequilibrio en este caso es por trisomía parcial. En este último caso puede originar un patrón de herencia familiar y en el primer caso se puede dar en forma esporádica. Las deleciones de los cromosomas provocan una monosomía de fragmentos cromosómicos. *Ver Figura 19.* Por ejemplo, el síndrome de Cri du Chat es causado por una deleción parcial del brazo corto del cromosoma 5. El paciente presenta retardo mental y lo caracteriza un maullido semejante al del gato. Existen otras anomalías cromosómicas como las inversiones que implican que un fragmento cromosómico gira 180° (se origina por mal apareamiento y recombinación durante la meiosis) si involucra al centrómero se dice que la inversión es pericentromérica si no lo involucra se dice que es una inversión paracentromérica. *Ver Figura 20.* Los cromosomas pueden perder los telómeros y como los extremos son pegajosos porque comparten secuencias muy repetidas tienden a reunirse entre sí y formar un anillo. *Ver Figura 21.*

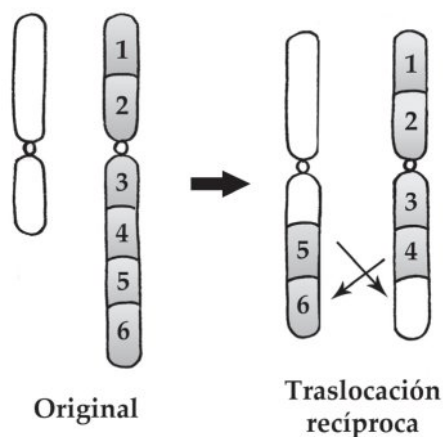


Figura 18.

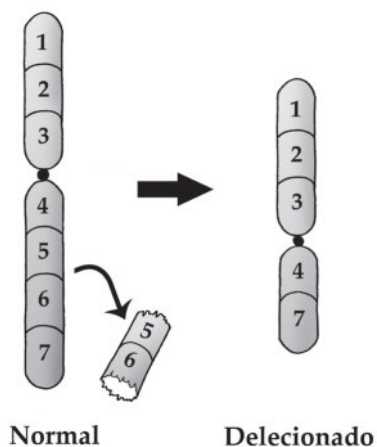


Figura 19.

Las alteraciones o aberraciones cromosómicas de los autosomas son bastante frecuentes. El 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre son debidos a estas anomalías. Además se ha visto que en muchos casos, son dependientes de la edad materna. Por encima de los 35 años va aumentando el riesgo de anomalías cromosómicas. Una madre de 20 años tiene un riesgo de 1 en 2.000 en tener un niño con síndrome de Down. En cambio una madre de 45 años tiene un riesgo de 1 en 45 de tener un hijo afectado, así que el riesgo va aumentando con la edad considerable-

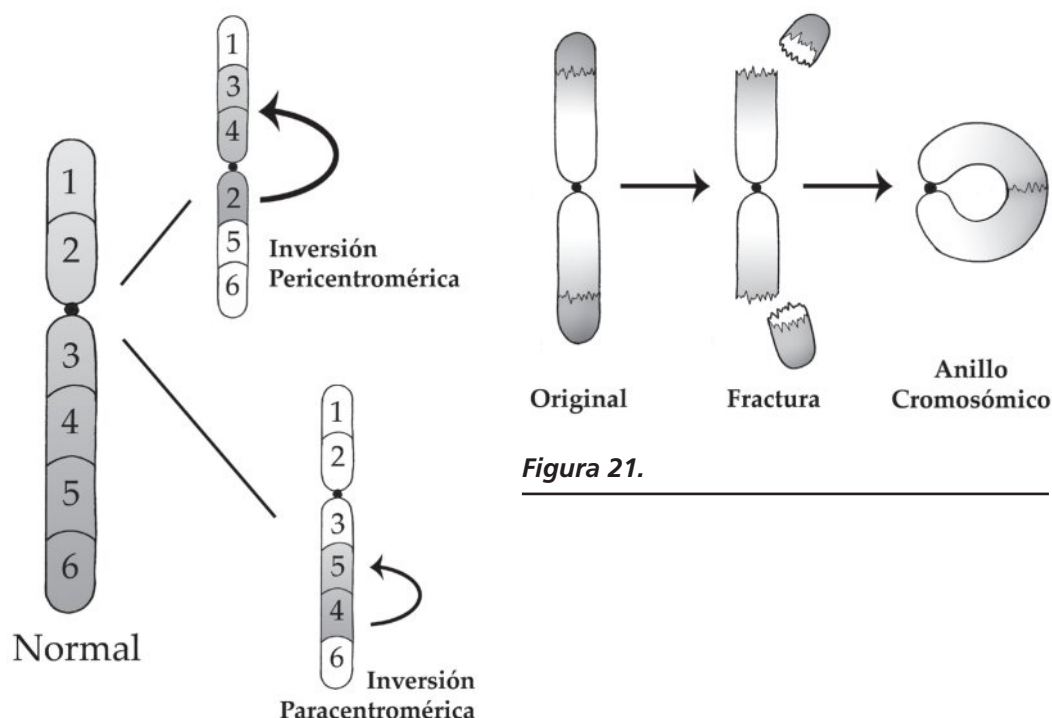


Figura 21.

Figura 20.

mente. Este se debe a que un óvulo fecundado tiene la misma edad que la madre y el deterioro por el envejecimiento puede afectar la precisión de la meiosis femenina y los procesos posteriores durante la fecundación.

Las anomalías de los cromosomas sexuales también son frecuentes. La única monosomía viable en la especie humana es la monosomía del cromosoma X. Las mujeres 45,X presentan el Síndrome de Turner, tienen baja talla, son estériles, tienen aumentadas las hormonas gonadotróficas y algunas características físicas tales como cuello corto. Hoy en día los biólogos moleculares consideran que las niñas que sobreviven y nacen vivas es porque tienen una segunda línea celular que podría ser reconocida molecularmente y que contiene a un cromosoma sexual completo o anómalo y que la ausencia completa de un cromosoma sexual se da exclusivamente en el alto porcentaje de abortos 45,X del primer trimestre. Esto aún está en discusión. En el síndrome de Klinefelter los varones presentan un cariotipo 47,XXY. Es un varón estéril, muy alto (no olvidemos que las dosis para la talla final está en los cromosomas sexuales), tienen aumentadas las hormonas gonadotróficas y puede presentar ginecomastia (desarrollo de mamas).

Enfermedades mitocondriales

No todos los genes se encuentran en los cromosomas o ADN del núcleo. Hay una mínima cantidad de las mismas que se encuentran en organelas celulares que están en el citoplasma llamadas mitocondrias. Como sabemos la energía se genera en las mitocondrias a través de un proceso químico llamado fosforilación oxidativa que genera un gradiente de energía en la membrana interna mitocondrial hasta llevar a la formación de ATP. Un mal funcionamiento de la mitocondria provoca la disminución de la energía disponible originando diversas enfermedades. Mutaciones en el genoma nuclear y mitocondrial pueden ser la causa de estas situaciones. Las mutaciones en el ADNmt (ADN mitocondrial) generan enfermedades multisistémicas que afectan al sistema nervioso central, el oído, la vista, el músculo esquelético, el corazón, los riñones, y el sistema endócrino.

Las enfermedades mitocondriales no presentan un modelo de herencia mendeliano. Esto es debido a que las mitocondrias se heredan por vía materna, de la misma manera que las enfermedades mitocondriales. Recordemos que cuando se produce la fecundación, el espermatozoide vierte el contenido nuclear únicamente y las mitocondrias masculinas no ingresan al huevo o cigoto, así que las mitocondrias de un individuo siempre son de origen materno.

Cuando todas las copias celulares del genoma mitocondrial son similares se dice que la célula tiene homoplasmia. Cuando se origina alguna mutación en el ADNmt de alguna mitocondria se producirá una mezcla celular de diferentes moléculas de este ADN, dando lugar entonces a la presencia de heteroplasmia.

La heteroplasmia acorta la vida, pero en general los individuos tienden a ser homoplásmicos. Por otra parte, si la madre es heteroplásmica, cada hijo puede recibir diferente número de mitocondrias afectadas, dando lugar a una variabilidad en la severidad de los síntomas. El ADNmt puede ser afectado tanto por deleciones como por mutaciones puntuales en sus genes. Por otra parte, durante la vida de un individuo proveniente de un cigoto heteroplásmico se pueden ver cambios en las proporciones de genomas mitocondriales afectados, ya sea porque sus tejidos sufren divisiones celulares sucesivas o porque aparecen nuevas mutaciones. De esta manera el efecto de la mutación tenderá a aumentar con el tiempo al aumentar el número de ADNmt alterados. Esta es la razón por la cual muchas enfermedades mitocondriales se manifiestan después de años de vida y la severidad se va haciendo en muchos casos proporcional a la edad. Por lo tanto, una alteración en la función mitocondrial puede en un principio no ser lo suficientemente grave como para causar síntomas clínicos pero finalmente puede ser la causa de un proceso degenerativo posterior. Ejemplo de enfermedad mitocondrial: la neuropatía óptica hereditaria de Leber, se produce una ceguera por lesión del nervio óptico y es debido a mutaciones en el gen de la enzima NADH deshidrogenada mitocondrial.

CUANDO EL HOMBRE DECIDIÓ CONOCER TODOS SUS GENES: PROYECTO GENOMA HUMANO

Desde que surgieron las técnicas moleculares y se comenzaron a clonar genes implicados en enfermedades monogénicas, se fue haciendo evidente la necesidad de construir mapas del genoma humano e intentar su secuenciación completa, por este motivo surgió el Proyecto Genoma Humano. Para realizar un mapa genómico, se trata de posicionar diferentes secuencias de ADN que pueden provenir de un gen o no, dentro de un gran número de secuencias, pertenecientes a un determinado cromosoma.

A finales de los '80 se planificó este proyecto y se comenzó formalmente en 1990. Se alentó en sus principios desde el NIH (National Institute of Health) y el DOE (Department of Energy) de los EEUU. Sin embargo, otras instituciones de otros países han contribuido como los laboratorios Génethon en París, actualmente emplazados en el Génopole de Evry en Francia, creados originalmente por la Asociación Francesa de la Distrofia Muscular y el Centro Sanger en el Reino Unido, creado por el MRC (Medical Research Council) y el Wellcome Trust for Biomedical Research. En 1990 se planificaron objetivos estratégicos que fueron revisados nuevamente en 1993 y en 1998. El proyecto se dividió en dos fases. La primera desde 1990 a 1998 se centró en la construcción de diferentes tipos de mapas del genoma humano. Es decir, se precisaban estos mapas antes de la secuenciación y además en 1990, la tecnología de la secuenciación no era aún tan óptima como lo es en la actualidad. Esta primera etapa, permitió aislar los genes de las enfermedades monogénicas más frecuentes. A partir de 1998 se continuó con la segunda etapa que intentó completar las secuencias analizadas. Se han clonado y secuenciado copias de ADN genómico llamadas ADNc (ADN copia) de la mayor parte de los genes implicados en las enfermedades de origen mendeliano más comunes, permitiendo grandes avances en el conocimiento del origen molecular de las enfermedades, el desarrollo de sistemas de diagnósticos y la prevención de las mismas. Cuando este proyecto comenzó en 1990, se habían descubierto menos de 100 de estos genes. Desde entonces, más de 1.400 genes involucrados en diferentes patologías han sido descritos. Los esfuerzos actuales están orientados al estudio de las enfermedades multifactoriales, lo cual supone un reto mayor que el estudio de las enfermedades monogénicas. Los mapas se construyeron según el calendario previsto en 1998, publicándose un borrador de la secuencia en junio del 2001, representando aproximadamente el 90% de las regiones codificantes (regiones que contienen genes).

El 14 de abril del año 2003, en una conferencia de prensa llevada a cabo en la ciudad de Bethesda, EEUU, el consorcio internacional responsable del Proyecto Genoma Humano IHGSC anunció la finalización de la secuenciación del genoma humano, proyecto integrado por investigadores de Francia, Alemania, Gran Bretaña, Japón, China y los Estados Unidos.

El anuncio de la secuencia “terminada”, coincidió con el aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN, publicada en 1953 por James Watson y Francis Crick.

La secuencia final obtenida a través de este proyecto representa el 99% de las regiones codificantes con una exactitud estimada del 99,99%, solo faltan menos de 400 brechas o espacios de longitud conocida. Estas regiones del genoma que aún no se han podido secuenciar contienen secuencias poco comunes, y deberán esperar el desarrollo de nuevas tecnologías para poder ser totalmente analizadas.

La secuencia completada alcanza las metas que el Proyecto se había propuesto alcanzar, para considerarla secuencia terminada: la presencia de menos de un error cada 10.000 bases, y una alta contigüidad (sólo existen los espacios correspondientes a las regiones que no se pueden secuenciar con la tecnología que se dispone en la actualidad). El primer cromosoma humano que se logró secuenciar completamente bajo estas condiciones fue el cromosoma 22 en el año 1999, cuando un grupo de investigadores británicos, japoneses y estadounidenses produjo su secuencia final.

Por lo tanto actualmente se sabe que el genoma humano está compuesto por tres mil cien millones de bases y que contiene la información para alrededor de treinta mil genes, cuyo número exacto sólo se conocerá luego de un análisis aún más profundo de su secuencia.

Además de la secuencia humana, las investigaciones realizadas por este consorcio permitieron obtener muchos datos adicionales, tales como los genomas casi completos de la rata y el ratón, publicados durante el año 2002, la identificación de más de 3 millones de variaciones genéticas en humanos, denominados polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphisms, SNP), y la generación de copias de ADN complementario (ADNc) completas para más del 70% de todos los genes humanos conocidos, estas últimas herramientas de gran utilidad para todo tipo de análisis genéticos en el hombre.

A partir de la era “genómica” han surgido nuevas maneras de enfocar las investigaciones biomédicas. La tecnología molecular asociada a la “farmacogenómica” promete acelerar nuestro conocimiento de los procesos metabólicos asociados a las diferentes enfermedades y mejorar los métodos actuales para el desarrollo de fármacos, permitiendo la detección de nuevos blancos para el diseño de drogas “a medida”.

El impacto de los resultados del Proyecto Genoma Humano no se limita al ámbito de la investigación científica. Dado que es el primer mega emprendimiento científico en el cual se asignó una partida presupuestaria al estudio de las consecuencias éticas, legales y sociales de los resultados obtenidos. El programa ELSI (Ethical, Legal and Social Implications), surgió como una necesidad dado que el crecimiento del conocimiento acerca de nuestra información genética afecta a los individuos, las instituciones y a la sociedad en su conjunto. El fin de este proyecto en realidad es el comienzo de la historia. Porque si bien ahora conocemos las secuencias, todavía no sabemos cual es la función de cada una de ellas y es parte de lo investigadores ya están estudiando a través de proyectos complementarios.



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 6

MANIPULACIÓN DE LOS GENES

Obteniendo una fotocopiadora de moléculas de ADN

Una vez conocidos los principios básicos, los biólogos se preguntaban como sería la secuencia de ADN, donde estarían localizados los genes y para ello era necesario realizar mapas y contar con nuevas tecnologías. Para lograr aislar genes humanos no se podían hacer cruzamientos y mapas de ligamiento como con la mosca de la fruta. La genética dejó de ser una ciencia barata...

El hallazgo del sexo bacteriano (conjugación: intercambio de material hereditario entre 2 bacterias a través de un tubo o Pili) tuvo que ver con los avances de la genética de los principios de los '80 y en ciertas ocasiones los genetistas se valen de los virus para poder transferir genes. En definitiva en la escala animal, el sexo es para intercambiar genes.

En esa época, se observó que cuando se inoculaba ADN viral a las bacterias, estas podían cortarlo con unas especies de “tijeras moleculares” a las que se llamó enzimas de restricción. A veces protegían su propio ADN bacteriano de sus tijeras metilándolo (agregando grupos metilos o $-\text{CH}_3$) en las mismas secuencias que eran reconocidas por estas enzimas. Es decir las enzimas de restricción reconocen secuencias específicas de ADN y hay miles de ellas. Pueden cortar cualquier ADN incluso el humano. En muchos casos se logró gracias a las enzimas de restricción cortar plásmidos (ADN bacteriano extracromosómico) e introducir fragmentos de ADN cortados en sus extremos con la misma enzima, pudiendo ser este fragmento un gen humano y luego ligarlos con otra enzima, la ligasa. A este tipo de plásmido, se lo llama plásmido recombinante. Así se introduce a una bacteria, se hace multiplicar a este gen cuando se multiplica el plásmido por un lado y la bacteria también y se obtienen millones de copia del fragmento de ADN foráneo. Por lo tanto, se dice que el gen ha sido clonado.

Entonces a este ADN plasmídico que contiene un fragmento propio y otro ajeno se los puede llamar vector e inserto respectivamente y lo que se ha creado es ADN recombinante. Estos fueron los comienzos de la ingeniería genética. Si se cultivan unas cuantas bacterias, se pueden obtener millones de copias del gen. Se pueden usar como vehículo de un ADN recombinante tanto bacterias, virus, levaduras como células eucariotas. Los vectores que llevan insertos son de diversos tamaños y características pero uno de los más usados en los últimos años han sido los YAC (Yeast Artificial Chromosome - Cromosomas Artificiales de Levadura) que pueden transportar fragmentos de hasta un millón de pares de base. El clonado permite obtener múltiples copias muy puras de fragmentos de ADN humano, muy útil para el mapeo de genes.

Como vimos para sintetizar ADN durante la división celular, se necesita de la enzima polimerasa que lo que hace es a partir de un cebador y un templado copiar, y duplicar el ADN.

Karis Mullis en 1983 tuvo una idea brillante, cuando conducía un viernes por la noche camino de la montaña. Esta idea en los años siguientes le permitió desarrollar

la técnica de la PCR - Polimerase Chain Reaction o Reacción en Cadena de la Polimerasa que terminó siendo una de las técnicas centrales de la biología molecular. Permite amplificar múltiples copias de una secuencia específica de ADN usando nucleótidos trifosfatos y una polimerasa de ADN. Pero era una polimerasa especial ya que al principio no funcionaba eficientemente con las polimerasas comunes. Sorprendido de que a nadie se le hubiera ocurrido previamente, intentó convencer a sus colegas de la compañía CETUS Corporation donde trabajaba, sin mucho éxito, hasta que pudo demostrar la aplicabilidad de la técnica. Cuando se le ocurrió emplear polimerasas del ADN termoestables, extraídas de microorganismos que vivían en Geysers, la técnica de PCR con la polimerasa llamada Taq, de bacterias *Thermophilus aquaticus* fue todo un éxito.

Podemos comparar a la técnica de PCR con una fotocopidora capaz de copiar a una molécula de ADN millones de veces. Ver Figura 22.

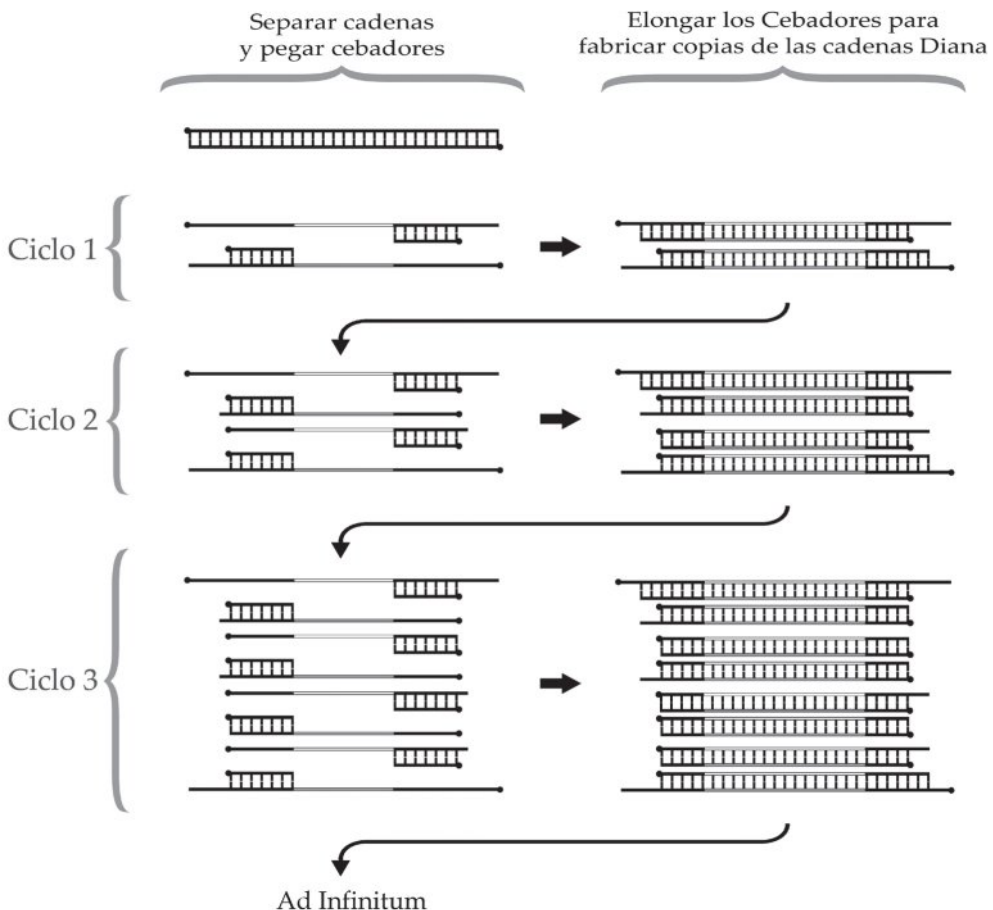


Figura 22.

La PCR ha sido el fundamento de varias revoluciones moleculares y de la genética. Por ejemplo, la secuenciación del ADN (análisis de la secuencia de ADN) era hasta entonces un proceso muy oneroso, y sólo posible cuando se podían obtener de manera natural muchas copias del mismo ADN. La PCR convirtió en una rutina la investigación de la secuencia de los genes permitiendo la lectura completa del genoma humano. *Ver Figura 23.*

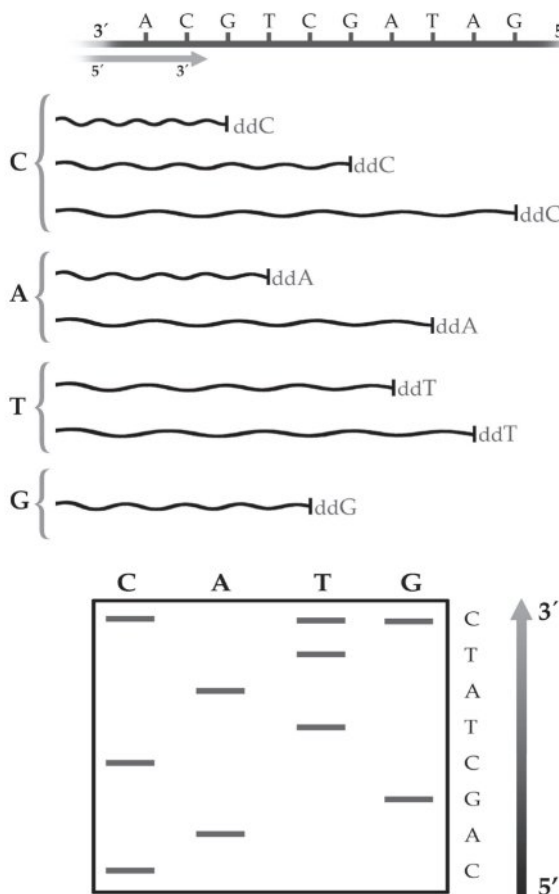


Figura 23.

Se usa actualmente en estudios de enfermedades hereditarias, en el análisis de filiación y para identificar victimarios y víctimas en cuestiones forenses. La técnica de PCR también ha permitido investigar la filogenia (historia evolutiva) de diversas especies comparando sus secuencias de ADN.

Por otra parte, ¿Qué sería de Parque Jurásico sin la PCR? El argumento de esta novela de Michael Crichton llevada al cine bajo la dirección de Steven Spielberg en 1993 tiene una relación con la PCR. En esta película se reconstruye el genoma de

dinosaurios extintos a partir de restos mínimos de su sangre conservada en ámbar. Esto teóricamente sólo podría ser posible con esta técnica.

¿Hasta donde podemos llegar con la técnica de PCR en nuestros días?

Cuando solo se pueden obtener muy pequeños fragmentos de ADN no siempre es posible el estudio de minisatélites o de microsatélites para su identificación. Por ejemplo cuando se está frente a una tragedia, y los restos de los individuos están en muy malas condiciones. En la Argentina esto sucedió con los restos humanos de la tragedia de la AMIA el 18 de julio de 1994 analizando STR y ADNmt, y en USA, el 11 de septiembre de 2001 con la tragedia del World Trade Center. Frente a estos casos es posible investigar los SNP y el ADNmt.

1) Análisis de los SNP (Single Nucleotide Polymorphism) o polimorfismos de un único nucleótido. El ADN tolera cierto tipo de mutaciones sin dañar al organismo. Los SNPs ocurren cuando una base reemplaza a otra y esto, como vimos es llamado mutación puntual. Estos pequeños cambios ocurren seguido (1 cada 100 pares de bases) y cuando algunos SNPs son comparados, los cambios pueden crear un perfil de ADN único para cada individuo semejante al de las huellas digitales genéticas. Además para el estudio de patologías hereditarias en las que interactúan varios genes al mismo tiempo, tales como el cáncer se pueden estudiar los SNP en microarreglos o microchips que permiten analizar en simultáneo miles de ellos para un mejor diagnóstico y/o pronóstico de la patología.

2) Análisis del ADNmt o ADN mitocondrial. Es útil cuando tenemos poco ADN del individuo a analizar, porque es un ADN que se encuentra en múltiples copias. Es decir, cada célula tiene muchas mitocondrias y cada mitocondria tiene su propio ADNmt. Es circular, haciéndolo más resistente a la descomposición porque las nucleasas que destruyen al ADN generalmente comienzan a degradarlo cuando encuentran un extremo libre de una de las moléculas. Y este ADN es circular. El único tema a tener en cuenta es que ADNmt es heredado directamente de madre a hijo por lo tanto sólo los parientes maternos pueden proveer de ADN para comparar frente a un tema forense.

DE ADN RECOMBINANTE A TERAPIA GÉNICA

Antes que nada ¿en qué consiste la terapia génica? En la inserción de genes sanos en las células de los tejidos de un paciente para corregir un defecto génico que origina una enfermedad. Actualmente, la terapia génica está dirigida a las enfermedades monogénicas y tienen como objetivo intercambiar un gen defectuoso es decir mutado por uno no mutado o funcional. La glamorosa promesa de una terapia génica se viene frenando día a día con distintos obstáculos tales como tratar de buscar la

mejor forma de hacer llegar el gen sano e intercambiarlo sacando al gen enfermo o que coexistan y el sano pueda sintetizar suficiente cantidad de proteínas como para suplantar las proteínas anómalas o su ausencia. Es decir, que el ingreso de este ADN recombinante no cause nuevos o peores problemas de salud que los que ya tiene el paciente con su enfermedad génica.

Por otra parte se ha visto que, no sólo las mutaciones pueden causar patologías que se transmiten de generación en generación, si no que hay mutaciones que se adquieren durante la vida y pueden tener consecuencias nefastas como sucede con el cáncer. Asimismo, los genes propios no son los únicos que pueden traer complicaciones también lo pueden hacer los de las bacterias, parásitos, y virus que a su vez pueden infectarnos e infectar a toda una población. Por este motivo las terapias génicas se han focalizado en dos grandes cuestiones:

- 1) Proveer de genes con determinadas funciones que se han perdido.
- 2) Bloquear aquellos genes que producen productos no deseados.

En los años '80 con la aparición de la tecnología del ADN recombinante se logró insertar genes foráneos en células procariontas y eucariontas, se obtuvo millones de copia gracias al clonado molecular y se buscaron nuevos vectores para hacer más eficaces estos procedimientos. En esos momentos se buscaba un método sencillo. Por ejemplo se producía en bacterias *in vitro* altas cantidades de proteínas tales como la insulina humana.

“Delivery” para genes:

El primer paso para que una terapia génica funcione es diseñar un sistema de “delivery” o transporte y reparto adecuado, que sea capaz de llevar al gen donde queramos. Tanto sea para introducir este nuevo gen o inactivar el “indeseable”. En realidad lo que se busca es un vector que debe tener la siguientes características: a) debe ser inócuo y no debe ser rechazado por el sistema inmune del paciente, b) debe ser fácil de obtener millones de copias de él porque se necesita un “delivery” o repartidor que lo transporte a cada una de las células afectadas, c) este vector debe ir a parar sólo al tejido que nos interesa, d) debe ser capaz de integrarse al genoma de cada célula del órgano afectado.

Habitualmente, los “delivery” o vectores más usados son virus. Son los que mejor se integran a la célula por su capacidad infectiva, toman el control de la célula y hacen que actúe para su beneficio y así pueden reproducirse en un gran número, pero muchas veces el sistema inmune del paciente lucha fuertemente contra ellos. La mayoría de los genes de los virus son delecionados especialmente aquellos que pueden dañar al paciente y sólo se le deja la parte por ejemplo que le permite integrarse al ADN del paciente. Existen otro tipo de vectores virales en terapia génica que entran al núcleo de la célula y se hacen residentes permanentes pero no se integran a su ADN, se lo llama epitomas.

Actualmente, uno de los tipos de virus más usados son los adenovirus porque

introducen los genes como episomas a la célula sin tener en cuenta el momento de la división celular. Pero inducen fuerte respuesta inmunitaria por parte del paciente.

Como alternativa a los vectores virales que traen tanta resistencia, se crearon los liposomas que son microesferas compuestas por una membrana lipídica que rodea un medio acuoso interno donde transporta al gen normal o se puede inyectar el ADN desnudo (que está dentro de un plásmido). Pero son métodos que en general tienen menos efectividad que los vectores virales.

Insertando un gen sano

Una de las mayores dificultades sigue siendo insertar un gen sano en el lugar correcto. Es decir, nuestro ADN tiene cerca de 30.000 genes dentro de 3 billones de pares de bases de ADN y además cada gen es relativamente pequeño (aproximadamente 5.000 pares de bases en promedio). Encontrar justo un único gen que es el de nuestro interés en el medio de tantas bases parece ser casi hasta imposible. Tengamos en cuenta que hasta hace poco la única herramienta de los genetistas para la búsqueda de genes era la observación de los patrones de herencia. ¿Es posible lograr que el gen introducido se recombine en el lugar justo donde se necesita y se inserte allí? Sería como cambiar un cd con sonido de mala calidad por uno que se escuche bien en un reproductor, y hasta ahora esto no se logró totalmente. Por otro lado, es posible insertar genes en células somáticas o en las células germinales (gametas) pero hasta ahora la terapia génica se ha centrado en las células somáticas más que en las gametas porque aquí la cuestión es aun más controversial porque plantea problemas de naturaleza ética. El tema es que para que el gen introducido sea transmitido normalmente a la descendencia, debe insertarse en la célula y luego incorporarse en los cromosomas por recombinación.

Se puede dividir a la terapia génica de células somáticas en: 1) Terapia génica “ex vivo”: las células se extraen del paciente y se modifican fuera del cuerpo, se les inyecta el ADN recombinante y luego se transplantan otra vez. 2) Terapia génica “in vivo”: se tratan de modificar a las células directamente en el tejido es decir se aplica directamente el ADN modificado en el paciente.

Los candidatos más prometedores para la terapia de células somáticas son los trastornos causados por el deterioro de un gen que haya sido aislado y clonado y por lo tanto esté disponible para el trasplante.

Se ha observado que por cada gen acoplado en su lugar correcto, más de 1.000 se integran aleatoriamente en el genoma.

Lo que se busca en pacientes tumorales es eliminar las células malignas, por lo cual la terapia génica busca corregir el defecto génico que provoca estas células. En las patologías hereditarias se busca restituir la función en forma permanente, por el resto de la vida del individuo.

El primer protocolo clínico autorizado en USA se realizó en el NIH (National Institute of Health) en septiembre de 1990 en el tratamiento de la deficiencia de la

enzima Adenosin Deaminasa - ADA, que provoca un trastorno severo de la inmunidad (era un niño que vivía en una especie de burbuja de plástico ya que no tenía un sistema inmune capaz de responder ante infecciones de virus o bacterias.). En estos pacientes no se ha podido retirar el tratamiento enzimático externo necesario para su supervivencia, sino sólo disminuirlo a la mitad, además se observó la persistencia en la expresión del gen aún después de cuatro años de iniciado el protocolo. En fibrosis quística una enfermedad que afecta a las glándulas exócrinas (enfermedad autosómica recesiva más frecuente) se utilizan en los protocolos de terapia génica, adenovirus, que administrados en forma de aerosol en los pacientes, muestran una mejoría parcial. Pero hay una alta respuesta inmune y una baja eficiencia por parte de los vectores que hace que deban administrarse estos aerosoles frecuentemente. El gen exógeno no se mantiene en la célula insertada por mucho tiempo. Este hecho es fundamental por lo cual la terapia génica en estos casos no es tan eficaz como se esperaba.

El mayor éxito en terapia génica puede ser considerado también una falla. En octubre de 2004, 15 niños fueron tratados para una inmunodeficiencia ligada al X con un gen normal introducido a los pacientes con un vector retroviral (retrovirus) los cuales aparentemente se habían curado. Sin embargo, a 3 de esos niños se les diagnosticó al tiempo una leucemia (cáncer de la sangre). La falla más famosa en terapia génica ocurrió en 1999 cuando un joven voluntario de 18 años afectado de una deficiencia para la enzima hepática ornitina transcarbamilasa, fue inyectado directamente en el hígado con el adenovirus que portaba el gen normal para esta enzima. El problema fue que el virus escapó por el torrente sanguíneo y produjo una infección masiva que lo llevó a la muerte.

La terapia génica se ha aplicado a otras patologías e inclusive para el tratamiento del cáncer donde unas pocas dosis solucionan el problema.

Pero en la actualidad, sigue confrontando numerosas limitaciones que aún no ha podido superar.

ACOMODANDO NUEVOS GENES EN PLANTAS Y ANIMALES

Uno de las aplicaciones de la manipulación genética que lleva a las mayores de las controversias es la transferencia mecánica de genes de un organismo a otro, este proceso es llamado modificación genética. Por lo tanto a estos organismos modificados genéticamente también se los llama por sus siglas OGM.

El nombre más apropiado sería el de transgénicos. La transferencia o introducción de genes se realiza con métodos de ADN recombinante. Simplifica la producción de algunos medicamentos, crea plantas resistentes a plagas, y mejora la calidad nutricional entre otras cuestiones.

En la actualidad se pueden transferir genes a plantas, animales, hongos, bacterias e insectos.

Modificaciones en los cultivos: plantas transgénicas

La idea de incorporar genes a las plantas especialmente a los cultivos es para su mejoramiento ya sea aumentando la productividad, y la calidad de los alimentos que provienen de estos cultivos, suprimiendo toxinas o sustancias que producen alergias o aumentando el contenido nutricional o sus resistencia a plagas. Los vectores o sistemas de “delivery” que se usan para introducir genes en plantas utilizan habitualmente a una bacteria proveniente del suelo llamado *Agrobacterium tumefaciens* que las infecta introduciendo el gen de interés.

La transgénesis se realiza con genes de muy diferentes especies por ejemplo la introducción de un gen bacteriano a plantas de maíz las hace resistentes a los insectos que encontraban a estas plantas irresistibles... El tema es que estos genes “extraños” no siempre se quedan donde el genetista los deja. Justamente uno de las cuestiones problemáticas es que puede haber una transferencia incontrolable de genes a otras especies por ejemplo por polinización. Es decir, apenas se necesita de una brisa para que esto suceda. Otro aspecto controversial, tiene que ver con la expresión de estos genes. A mucha gente le preocupa si estos transgenes serán expresados en productos de la granja (alimentos transgénicos) en formas inesperadas o indeseadas haciéndolos tóxicos o carcinogénicos. El mayor punto de oposición tiene que ver con el desarrollo de los cultivos transgénicos que controlan las plagas y las plagas. Tienen el potencial de reducir significativamente el uso de agroquímicos como los herbicidas o pesticidas. Sin embargo, las malezas o insectos con el tiempo adquieren la resistencia al efecto transgénico y los químicos rediseñados para estas plantas terminan siendo obsoletos. Las consecuencias de la adquisición de esta resistencia por parte de estos organismos tampoco son claras.

Las aplicaciones de las plantas transgénicas pueden ser múltiples pero sobre todo pueden ser verdaderas fábricas de medicamentos, vacunas y biopolímeros.

Animales transgénicos

Como hemos visto un animal transgénico es un animal genéticamente modificado. Entre los primeros animales modificados por los científicos se encuentran los ratones, en los que descubrieron que los genes de otras especies podían ser insertados en sus genomas durante el proceso de fertilización. Cuando un espermatozoide ingresa a un ovocito existe un breve período antes que los dos sets de ADN se unan, es decir, el de origen materno, pronúcleo femenino y paterno, pronúcleo masculino, se fusionen para ser uno. Los genetistas descubrieron que inyectando varias copias de un transgene directamente en el pronúcleo masculino estos se integraban directamente en los cromosomas del embrión. No todas las células del embrión contienen al transgen y se forman mosaicismos y muchas veces se necesitan de varias divisiones para que quede incorporado totalmente. La incorporación al genoma del ratón es al azar. Estos procedimientos se han extendido a vacas, cerdos, ovejas, cabras y peces.

Entonces, por definición, un animal transgénico debe tener el transgen en todas las células del organismo.

En 1982, se publicó en la revista *Nature* el primer ratón transgénico que producía hormona de crecimiento de rata. Hoy en día, los ratones transgénicos se emplean para estudiar la función y regulación de la expresión de los genes, como modelos para enfermedades especialmente las monogénicas, en el estudio de la diferenciación de órganos normales y patológicos y para el desarrollo de medicamentos. Los animales de mayor tamaño pueden ser modificados genéticamente gracias al desarrollo de técnicas de clonación.

En 1991 se creó la primera oveja transgénica que producía alfa-1-antitripsina humana en la leche. Pampa nacida en el 2001 por clonación y luego Mansa en el 2002 (primera ternera argentina clonada y transgénica), fueron creadas por una empresa farmacéutica argentina para producir hormona de crecimiento humana en la leche. La idea de obtener productos en la leche de animales transgénicos de gran porte es interesante especialmente para aquellas proteínas que son muy complejas o que se requieren en grandes proporciones. Además la producción en la leche hace que se puedan purificar en forma más simple.

Microorganismos y producción de proteínas recombinantes

En 1982, la insulina fue la primera proteína recombinante aprobada como medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus. Hasta ese momento la insulina se purificaba de páncreas de vacas o cerdos. En la actualidad, los laboratorios farmacéuticos producen grandes cantidades de insulina humana a partir de bacterias o levaduras sin ningún tipo de riesgo. También se puede realizar en células de mamífero en cultivo. Por otra parte, existen en el mercado un gran número de proteínas recombinantes que se comercializan como fármacos, como los factores de coagulación para la hemofilia, la eritropoyetina para anemias, y vacunas anti-hepatitis B. Como así también antígenos y anticuerpos que son empleados en sistemas de diagnóstico de patologías. Asimismo se comercializan enzimas producidas en bacterias y hongos genéticamente modificados que se usan en la industria alimenticia.

¿PUEDE HABER ALGUIEN SEMEJANTE A MÍ MISMO EN EL PLANETA TIERRA?: LA CLONACIÓN

Un clon es una copia idéntica. Pero para los genetistas clonar puede significar copiar una parte de una secuencia de ADN o un gen. Clonar genes es una parte vital de la secuenciación del ADN, el estudio de las funciones génicas, la creación de organismos recombinantes y el desarrollo de la terapia génica. El otro uso que le dan los genetistas a la palabra clonar, es hacer una copia de un organismo entero como una estrategia reproductiva. La forma de creación es asexual es decir, no es necesario

que sus padres tengan sexo previamente (no parece tan divertida...). En 1997, Ian Wilmut del Instituto Roslin de Edimburgo, Escocia anunció la clonación de la oveja Dolly, el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta. Dolly, recibió este nombre en honor a la cantante Dolly Parton dado que el animal se originó a partir de una célula mamaria (ubre). Es decir, a partir de una célula somática adulta a la que se le extrae el núcleo que contiene el genoma completo (célula donante), se le extrae el material genético y luego se transfiere a un óvulo no fecundado y enucleado (sin núcleo) lo que permite por estimulación del mismo, obtener un embrión. Luego ese embrión se implanta en otro animal para que lo geste (genéticamente no le aporta nada). Dado que se inyecta un núcleo de una célula adulta se observa que los animales clonados envejecen tempranamente. Dolly fue sacrificada a los 6 años de edad porque presentaba una enfermedad pulmonar degenerativa y artrosis, procesos típicos de una anciana a pesar de ser una adulta de mediana edad. Lo que fue fundamental, es que se demostró que un genoma de una célula adulta, en un medio celular adecuado dentro de un óvulo sin información hereditaria puede comportarse como si fuera el genoma de un embrión. Uno de los problemas técnicos, es que el procedimiento tiene una baja eficiencia por lo que se necesitan muchos óvulos (más de 200) para lograr un éxito (es decir, el nacimiento de un organismo). Hoy en día, la lista de animales clonados ha ido en aumento: desde terneras, cerdo, cabras, caballos y monos hasta mascotas como perros y gatos (hay compañías que los ofrecen por Internet), entre otros animales.



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 7

HABLEMOS UN POCO DE ÉTICA Y EL LADO OSCURO DE LA GENÉTICA

Cada semana, si seguimos las noticias nos encontramos con un nuevo descubrimiento vinculado a la genética. La información es cada vez mayor y vemos que este campo crece y cambia constantemente. Como se viene observando, los cambios tecnológicos se adelantan y facilitan los científicos. Con estos cambios rápidos y constantes aparecen las cuestiones éticas a cada momento y están interconectadas con las aplicaciones y los procedimientos.

Genética del racismo y los “inadecuados”...

En el año 2007 James Watson uno de los descubridores de la estructura del ADN tuvo la poco feliz idea de declarar lo que pensaba respecto a los negros, en un reportaje periodístico que le hicieron en Londres: consideraba que eran menos inteligentes que los blancos. Esto le valió perder su cátedra en Cold Spring Harbor en USA y no importa cuan enfáticas fueron sus disculpas, el daño estaba hecho porque además no hay hallazgo científico que avale este pensamiento. Pero esto nos lleva, a la eugenesia, la idea de que los humanos pueden practicar una reproducción selectiva en un esfuerzo por mejorar las especies. Después de todo, ¿no subyace un poco esta idea cuando el hombre crea animales transgénicos, o realiza fertilizaciones asistidas para “crear” un bebé? Históricamente, los ejemplos más terribles de eugenesia fueron las actividades genocidas durante las guerras como por ejemplo la del nazismo alemán durante los '30 y '40.

La eugenesia como vimos antes comenzó con Galton que estaba seguro que todos los hombres no fueron creados iguales (a la mujer ni siquiera la tenía en cuenta...), que algunos eran superiores a otros y que el ser un “genio” era algo heredado. Hoy en día, todavía hay quien piensa esto cuando en realidad, existe abundante evidencia de lo contrario. En USA, Charles Davenport siguiendo las ideas de Galton, a principios del siglo XX propuso la hipótesis de que la gente “degenerada” no debería reproducirse. Ser degenerado significaba tener algún defecto físico, ser “inadecuado” por algún motivo e inclusive ser pobre... Mientras, los británicos propusieron prevenir la cacogenia o erosión de la calidad genética. Debido a esto se propendió la esterilización de gente que juzgaron indeseable o inconveniente. Hasta 1970 era común la práctica de esterilizar a las personas mentalmente enfermas sin su consentimiento y esto se hizo extensivo a los Estados Unidos. La idea era remover esos genes “inadecuados” de la sociedad en forma permanente. En lo que se refiere al presente, sólo se requiere un poco de imaginación para ver como la terapia génica, la transferencia de genes, el clonado o el uso de las huellas digitales genéticas podrían ser utilizadas en forma abusiva y podrían convertirse en prácticas de eugenesia.

¿Y si quiero un bebé diseñado a medida?

Uno de los temas más controvertidos con raíces en la eugenesia es pensar que el hombre puede crear un bebe a su imagen y semejanza, perfecto y que puede para ello, valerse de las técnicas de fertilización asistida y el clonado y del diagnóstico prenatal para poder seguir este diseño, de acuerdo al deseo de sus padres, en particular, poder elegir el sexo, el color de pelo o de ojos, o su estado atlético, entre otras características. La realidad es que aún ni la tecnología ni el conocimiento del genoma humano es suficiente, para que el mito del bebé diseñado a medida se haga realidad. Por otra parte esta idea descansa en el determinismo biológico. Y esto no es verdadero: los genes no determinan todo porque se expresan en un ambiente determinado del que son altamente dependientes y este ambiente puede modificar su expresión.

Por otra parte, los procesos de fertilización asistida a los que se someten las parejas hoy en día son caros (aunque cada vez más accesibles), pueden ser invasivos y dolorosos, y las mujeres deben tomar enormes cantidades de medicamentos y hormonas potencialmente peligrosas para la salud y la realidad es que la vasta mayoría de los intentos no son exitosos (aproximadamente un 20% termina en embarazo). Otra cuestión de la que no se habla mucho es, que existe un riesgo muy bajo de anomalías cromosómicas especialmente de los cromosomas sexuales como por ejemplo un síndrome de Klinefelter cuyo cariotipo es 47,XXY es decir, es un varón que tiene un cromosoma X extra o que pueden surgir otras anomalías cromosómicas y en otros casos podría aparecer alguna mutación dentro de un gen, ambas situaciones como consecuencia de la manipulación de las gametas.

Diagnóstico prenatal: ¿que hay de nuevo?

Usando procedimientos semejantes al clonado, el diagnóstico genético preimplantatorio o PGD (preimplantation genetic diagnosis) es realizado antes que el huevo fertilizado se implante en el útero. Para ello se toma una célula del embrión y se analiza un gen determinado, esto se realiza si existen antecedentes de una enfermedad genética conocida, dentro de la pareja. Aunque es cierto que la PGD abre la remota posibilidad de crear humanos transgénicos usando la misma tecnología que se empleó para crear animales transgénicos la posibilidad de que esta técnica se haga rutinaria aún es remota y se extienda en forma masiva aún es remota. El proceso en sí de PGD es tecnológicamente complicado. Primero se usan ovocitos no fertilizados obtenidos de una mujer dadora. Luego se realiza una fertilización *in vitro* (un proceso semejante al llamado “bebé de probeta”). Luego se toma una de las células y como dijimos se hace una pesquisa de mutaciones. El tema es que existen muy pocos casos de padres desesperados, que han creado embriones de esta manera para buscar compatibilidad genética con algún niño de la pareja. El plan sería concebir a un bebé que pueda proveer de células madres o de médula espinal para el niño preexistente para así salvarle la vida de alguna enfermedad intratable. Salvarle la vida a un niño

indudablemente es una meta invalorable, el problema ético surge del hecho de que esto es realizado con un huevo fertilizado en estas condiciones, en los cuales se descartan otros incompatibles pero sanos y de hecho no se acerca a ningún criterio deseable. Por otro lado, una vez seleccionado el embrión se inserta en el útero de la madre y quizás no logre implantarse. La efectividad de la implantación depende de múltiples factores, entre ellos la edad biológica de la madre. Otra cuestión es que aún sigue siendo un tópico difícil el destino de los embriones extra, es decir aquellos que no fueron empleados en la fertilización asistida por diferentes motivos. Las opciones incluyen la donación a otras parejas, cederlos para la investigación científica o destruirlos.

El PGD y otras formas de diagnóstico prenatal como por ejemplo la biopsia de vellosidades coriónica permite a los padres prevenir, elegir o reducir el sufrimiento. Pero elegir el destino de un embrión fertilizado in vitro es una cuestión más profunda. Sin ponernos muy filosóficos, el sufrimiento es una experiencia altamente personal, es decir lo que constituye sufrimiento para una persona quizás para otra no lo sea. Por ejemplo, ¿que pasaría con una pareja con ceguera hereditaria que decidiera realizar un diagnóstico prenatal? Por un lado, un niño ciego comparte el mundo de sus padres. Por otro lado, un niño que ve bien se acomoda al mundo de los videntes muy rápidamente. Como podemos ver, son muy complejas las cuestiones que rodean al diagnóstico prenatal. Está claro que es difícil encontrar una respuesta verdadera si es que la hay o cual es la mejor respuesta. Sin embargo, es una opción válida para muchas patologías monogénicas frecuentes tales como fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne o talasemias.

El consentimiento informado

La idea es que una persona puede tomar una verdadera decisión acerca de realizarse un procedimiento determinado, cuando ha sido informada de todos los hechos, riesgos y beneficios. Por eso, el consentimiento informado es una cuestión estrechamente ligada a lo ético y lo legal. Sólo lo puede recibir quien va a realizarse el procedimiento y en el caso de un menor, aquel adulto que tenga su guarda, ya sea un padre o un tutor. Hoy en día, existen tres tópicos importantes en debate, en relación al consentimiento informado: 1) Las pruebas genéticas pueden ser realizadas en embriones, en muertos y también pueden ser efectuadas en alguien que se sometió a otros procedimientos médicos pero que no se lo está poniendo al tanto de estas pruebas (esto sucede, cuando se incluye a un paciente en un protocolo de investigación sin su consentimiento). 2) Los tratamientos experimentales genéticos como las terapias génicas son por naturaleza impredecibles siendo difícil cuantificar el riesgo de los que participan en ellos. 3) Una vez que una persona se hizo un estudio de ADN y aparece un riesgo para una enfermedad genética, el almacenamiento de la información y la privacidad de la misma es muy importante (habitualmente los pacientes presintomáticos sólo son estudiados después de haber cumplido los 18 años). El tema es, que las aseguradoras muchas veces están detrás de esta información.

Restricciones en las pruebas genéticas

Las pruebas genéticas ya sean huellas digitales genéticas (DNA fingerprinting), el análisis de polimorfismos (SNPs o STRs) y la secuenciación son pruebas relativamente rutinarias y rápidas. Pueden servir a diferentes propósitos tales como la filiación de un individuo hasta la presencia de mutaciones que originan desórdenes hereditarios. Pero ¿cual es el límite de un consentimiento informado? Supongamos que un individuo haya muerto y luego de una autopsia se guarden tejidos. Quizás su familia consintió esos procedimientos pero imaginemos que varios años después surgen otras pruebas que puedan echar luz a esta cuestión y los investigadores no tengan el consentimiento familiar. Esos tejidos ¿a quien pertenecen?

Los biólogos también almacenan tejidos para crear líneas celulares. Las líneas celulares son tejidos vivos que crecen en frascos de cultivo para propósitos de investigación. Generalmente los donantes son pacientes con alguna enfermedad en estudio, que mueren y cuyas líneas celulares siguen en análisis. Las líneas celulares no son difíciles de crear y de mantener. Pero la pregunta sería, si el dador original o sus familiares tienen derechos sobre la descendencia celular de esos tejidos. Muchas veces este tipo de líneas celulares provenientes de pacientes terminan siendo patentados con altos beneficios económicos para el laboratorio que las desarrolló. Entonces esta misma pregunta ampliada sería, si el dador o sus parientes tienen derecho a alguno de estos beneficios económicos.

Genes: productos “no patentables” de la naturaleza

De acuerdo a las leyes de cada país la patente le da al dueño derechos exclusivos para la venta y uso de la misma durante un cierto tiempo. Esto no representaría nada en particular excepto por el hecho que las compañías americanas y europeas están patentando genes y secuencias de ADN. Los genes de la especie humana son nuestro patrimonio, es el de todos, son nuestros genes... Las patentes les dan beneficios a sus inventores pero las compañías que conservan estas patentes no inventaron nuestros genes, porque además están presentes en todo organismo vivo. Generalmente, lo que hacen las compañías es patentar la secuencia de un gen bajo la forma de ADNc (recordemos que el ADN copia o complementario es una copia de la secuencia o gen en cuestión) más que el gen en sí mismo. Otra forma de patentamiento, es cuando una compañía descubre un gen o una enfermedad asociada con una versión de un gen y que luego inventen pruebas diagnósticas para detectarla o ver sus mutaciones. Cómo se apropian y ejercen derechos sobre nuestros genes es un poco difícil de entender. Por ejemplo en la invención de la técnica de PCR. En esta técnica se usa una enzima llamada Taq polimerasa que proviene de una bacteria *Thermophilus aquaticus* que vive en los geysers y soporta altas temperaturas sin desnaturalizarse. El gen que codifica para esta enzima puede ser introducido en otra bacteria como la *Escherichia coli* usando técnicas de recombinación del ADN *in vitro*. Esto quiere decir que usando

bacterias comunes se pueden obtener grandes cantidades de esta enzima para ser usada en el proceso de PCR. Pero si cualquier genetista intentara introducir el gen para la enzima y así obtener Taq pol debería pagar los beneficios a la compañía que por primera vez lo hizo y lo patentó. De hecho, esta compañía ha obtenido a partir de esta enzima recombinante billones de dólares en beneficios.

El tema de las patentes es, que en la medida que se patentan genes y secuencias tanto en forma directa o indirecta como vimos, impide muchas veces o hace más complicado por una cuestión económica, el acceso a las pruebas genéticas, limitando tanto el estudio de una determinada patología como el acceso al cuidado de la salud.



GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

CAPÍTULO 8

EN GENÉTICA: EL FUTURO ES HOY

Se ha observado a través de los tiempos que los avances tecnológicos son los que promueven los avances científicos. En este sentido, los avances tecnológicos aplicados a la genética se entrelazan con los de la biología molecular, la biotecnología, la medicina, la toxicología, la morfología y la ecología entre muchas disciplinas, aportando nuevas técnicas. Estos avances se realizan en menos tiempo de lo imaginado, gracias a la globalización de la información. En este sentido, Internet ha sido una de las herramientas subyacentes en el avance de estas técnicas. Presentaremos a los biochips como una técnica de última generación, a la genómica y proteómica como disciplinas nuevas, generadoras de datos biológicos analizados con herramientas de la bioinformática. También comentaremos a la clonación terapéutica que si bien está en fase experimental y lleva a muchas discusiones éticas, está en pleno desarrollo y por último, analizaremos el sueño de los biotecnólogos materializado en una granja farmacológica: animales de granja capaces de darnos grandes cantidades de proteína útiles para el hombre. Todo lo que veremos en este capítulo puede parecer ciencia ficción pero las pruebas pilotos están, en los laboratorios de investigación se están realizando y lo único que se espera es poder mejorar estas técnicas, tener una buena bioseguridad para su realización y así lograr que en algunos casos, su empleo pueda ser masivo. Por eso en genética, podemos decir que el futuro es hoy.

BIOCHIPS O MICROARRAYS DE ADN

Los biochips o microarrays de ADN surgieron de la combinación de las técnicas de microelectrónica con el empleo de secuencias de ADN. Esta tecnología fue desarrollada a finales de los '80, por cuatro científicos: Stephen Fodor, Michael Pirrung, Lubert Stryer y Leighton Read y la aplicación de esta idea, a mayor escala, fue llevada a cabo por la empresa Affymetrix, a partir de 1993.

Se denomina también microarray de ADN porque consiste en una oblea de silicio semejante al vidrio de un microscopio, dividido en casillas microscópicas, en la que cada una funciona como un tubo de ensayo en la que se realiza una determinada reacción. En estas obleas se encuentran miles de secuencias de ADN ordenadas (arrayed) y cada casilla del biochip puede contener una secuencia de ADN o un oligonucleótido que puede pertenecer a una parte de un gen o mutaciones de genes conocidos. El ensamblado de las secuencias ordenadas o arrays es realizada por robots especializados. Por ejemplo en un único chip podemos incluir todas las mutaciones conocidas del gen para la distrofia muscular de Duchenne y analizarlas en forma simultánea. Dado que se sabe de antemano, las secuencias y posiciones de los oligonucleótidos que fueron empleados, una vez realizada la reacción de hibridación y lavado, se lo introduce en un scanner óptico que detecta las secuencias que quedaron indicadas con un marcador no radioactivo o fluorocromo. Luego llega esta información a una computadora que con programas determinados puede evaluar la información obteni-

da y darnos un resultado. El gran éxito de esta tecnología es que es capaz de obtener un enorme volumen de datos. Otros términos empleados son chip de ADN, o chip de ARN, chip de oligonucleótidos, según el material con el que se construye. La utilización de los biochips contempla varios propósitos especialmente en investigación, por ejemplo para el análisis de SNPs que puede detectar la predisposición a ciertas enfermedades genéticas. Pero su aplicación más importante es la monitorización de la expresión génica: se puede evaluar el patrón de expresión y cuantificarlo en forma simultánea para un gran número de genes. Así podemos comparar que genes se expresan y quienes no, tanto en tejidos sanos como enfermos. Por ejemplo, para un determinado tejido podemos conocer el conjunto de genes que se expresan o transcriben y nos da una idea del “perfil de expresión” o transcriptoma de ese tejido. Se están creando así transcriptomas especializados muy útiles para el estudio del cáncer y la diferenciación del tipo de tumor en tejidos que parecen semejantes. Por ejemplo en el año 2000 se creó un “linfocchip” que permite distinguir dentro de los linfomas no -Hodgkin, dos tipos de celulares diferentes cuya evolución y pronóstico difiere, permitiendo un manejo clínico adecuado. Asimismo, el empleo de biochips permite analizar los cambios de expresión génica cuando se administra un fármaco, detectando nuevos “blancos” terapéuticos y los efectos toxicológicos implicados. Esto dio lugar a una nueva disciplina: la farmacogenómica. En el futuro podrá ser usado en medicina preventiva para conocer dentro del genoma de un individuo, cuales son los genes que predisponen a enfermedades y prevenirlas antes que estas aparezcan. Es probable que esta tecnología llegue a convertirse en una práctica diaria de un laboratorio de análisis clínicos, en un futuro no tan lejano.

GENÓMICA Y PROTEÓMICA ESTRUCTURAL VERSUS GENÓMICA Y PROTEÓMICA FUNCIONAL

La genómica estructural es una rama de la genética molecular que permite caracterizar y localizar secuencias de ADN y lo hace por ejemplo a través de la secuenciación de genomas (proyectos genómica de varios organismos entre ellos el humano).

La proteómica es el estudio de proteomas: si analizamos el proteoma celular, se estudian la totalidad de proteínas que se expresan en una célula y cuando nos referimos al proteoma completo se refiere al análisis de todas las proteínas que se expresan en un organismo. Se trata de analizar el modo en que estas proteínas se forman, se modifican dentro y fuera de la célula, cómo se relacionan con otras moléculas, cómo han evolucionado, y cómo se distribuyen en el tiempo y en los tejidos; por ejemplo como actúan frente a la estimulación hormonal. Dentro de la proteómica podemos distinguir: 1. Proteómica de Expresión: que estudia las variaciones en la expresión de las proteínas según el tipo celular en estudio y las condiciones del ambiente celular cuando estas proteínas se expresan; y 2. Proteómica Estructural: que analiza las estructuras proteicas y las interacciones proteína-proteína. En todos los casos la proteómica lo que se hace es separar, cuantificar y analizar a las proteínas que

forman al proteoma. Esa colección de proteínas elegida para el estudio, pueden ser separadas en geles por electroforesis de dos dimensiones: en la primera dimensión se las separa por su carga eléctrica (isoelectroenfoque) y en la segunda dimensión se las separa por peso molecular (SDS-PAGE), pero el análisis y caracterización se hace de manera automatizada.

La genómica funcional utiliza el gran número de datos obtenidos a través de los proyectos de genómica estructural, tales como el Proyecto Genoma Humano y evalúa las funciones de los genes y como estos interactúan entre sí. Por ejemplo, la idea del Proyecto Genoma Humano era conocer todas las secuencias de ADN que nos conforman pero ahora lo que nos falta saber es, cuáles de estas secuencias forman parte de genes, cuáles están silenciadas, y como se expresan, entre otras cuestiones. Este hueco en la información lo trata de llenar la genómica funcional. Esta disciplina analiza la transcripción y la traducción de los genes, y las interacciones proteína-proteína, pero su aplicación está relacionada a como funciona el genoma sin alteraciones o en presencia de mutaciones o polimorfismos como los SNPs. Entonces si analizamos la expresión de genes estamos estudiando transcriptomas (analizamos por ejemplo la transcripción de ARNs de un tipo celular), si analizamos cómo se traducen en proteínas y cómo funcionan, por ejemplo en un tipo celular, estamos estudiando proteomas. Ambos estudios podrían hacerse en simultáneo y en definitiva nos permitirían conocer la forma en que actúan los genes y como intervienen en los distintos procesos biológicos a través de sus productos génicos, especialmente las proteínas. Por lo tanto, ya sea en genómica funcional como en proteómica funcional se emplean los biochips, que ha sido la tecnología que hemos mencionado inicialmente. Dado el gran número de datos obtenidos y lo difícil que es establecer correlaciones entre ellos, era necesaria una herramienta capaz de integrar esta información, esta herramienta es la bioinformática. A través de los años, las técnicas ya mencionadas, han producido un gran acúmulo de información biológica. Esta información se fue depositando en diversas bases de datos alrededor del mundo en la medida que iba apareciendo generando una maraña de datos. Estas bases hoy en día están dispuestas en Internet al alcance de los científicos que las necesiten para comprender sus resultados. Lo que fue haciendo la bioinformática es integrar la información dispersa, gestionar bases de datos, ayudar a la selección automática de la información, evaluar la calidad de la misma y facilitar el acceso a los investigadores. Así se están descubriendo interrelaciones inesperadas entre moléculas y nos permite aprender aún más acerca de nuestro genoma. Las posibilidades terapéuticas en patologías tanto hereditarias como no, superan nuestras expectativas y quizá nuestra imaginación.

CLONACIÓN TERAPÉUTICA

Se están realizando distintos enfoques terapéuticos. En estos casos no se crean animales enteros, si no que se realiza en los laboratorios para obtener una línea celular de un paciente que esté afectado. No hay aún protocolos aprobados y está en una

verdadera fase experimental. Se trata de producir un grupo de células que funcionen normalmente para transplantarlas en el órgano afectado, por ejemplo para un paciente que tuvo un infarto de miocardio, el tejido es obtenido *in vitro* y se implanta directamente para recuperar la función del corazón. Las células se toman de un embrión de pocas células que aún no se ha implantado en el útero. Estas células son células madre embrionarias (stem cells o células troncales) que tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tejidos y órganos. Para realizar una clonación terapéutica se necesitan células madres. La cual es una célula poco diferenciada o está diferenciada y que teóricamente puede producir cualquier tipo de célula que forme un organismo. También llamadas stem cells o células troncales, básicamente se emplean de dos tipos: 1) célula madre totipotente que pueden crecer y formar un organismo completo y 2) célula madre pluripotente que no puede formar un organismo completo pero puede formar alguna de las líneas celulares provenientes de los linajes embrionarios como el ectodermo, mesodermo y endodermo o la línea germinal y el saco vitelino. La célula madre por excelencia es el huevo o cigoto porque es totipotencial y origina y diferencia todas las células y tejidos de un individuo. En la medida que el embrión se desarrolla y se divide, sus células van perdiendo la totipotencialidad llegando al estadio de blástula donde sus células se vuelven pluripotentes, hasta perder también esta capacidad que sólo puede quedar en algunos pocos tejidos del organismo adulto.

Dado que el uso de estas células lleva a una gran controversia por las implicancias éticas, se buscan en la actualidad otras técnicas que puedan suplantarlas. En el 2007, el profesor Yamakana de la Universidad de Kyoto en Japón, presentó una técnica que utiliza células adultas de la piel (fibroblastos) de ratones, genéticamente modificadas. Con esta técnica se revierte el desarrollo de estas células (las reprograma) hasta convertirlas de nuevo en células madres listas para diferenciarse en el tejido que se necesite. Si bien se realizó en ratón, se podría trasladar esta metodología a los humanos. Este nuevo método es socialmente más aceptable, que partir de embriones humanos. Es probable que pasen un par de años antes que este método pueda ser utilizado para hacer crecer tejidos para trasplantes.

GRANJA FARMACOLÓGICA

Es el concepto de utilizar animales de granja como vacas, gallinas, conejos, cabras, cerdos y otros, como fábricas de moléculas recombinantes. En realidad esto no sólo sería de utilidad a la industria farmacéutica sino también a las diferentes industrias como la química y la alimenticia. Por ejemplo serviría para obtener grandes cantidades de una hormona humana determinada o quizás la proteína de la tela de araña (muy resistente) para fabricar telas especiales. El tema es cómo se maneja la bioseguridad de estos organismos genéticamente modificados para evitar todo tipo de riesgos. Actualmente se hace hincapié en este tema para hacer que la granja farmacológica sea un sueño hecho realidad.

GLOSARIO:

ALELO: cada una de las posibles formas alternativas de un gen dado, que difiere en su secuencia de ADN y afecta a su función (a su producto, como ARN o proteína). Un organismo diploide tiene siempre dos alelos de cada gen, que pueden ser iguales (homocigosis) o diferentes (heterocigosis).

ALELO DOMINANTE (DOMINANCIA): el que manifiesta su fenotipo en el heterocigoto.

ALELO RECESIVO (RECESIVIDAD): son aquéllos que manifiestan su fenotipo sólo en homocigosis, es decir cuando los dos alelos de un individuo son iguales; pero quedan enmascarados en los heterocigotos por el alelo dominante.

AMINOÁCIDO: es la unidad básica constituyente de las proteínas. Existen 20 aminoácidos esenciales distintos, componentes de todas las proteínas, cada uno de ellos codificado por un codón (por una tripleta de nucleótidos) según el código genético. Los aminoácidos se unen linealmente uno a otro formando polipéptidos.

ANOMALÍA CROMOSOMICA: cualquier cambio en la estructura o en el número de los cromosomas propios de una célula, individuo o especie.

AUTOSOMA: cualquier cromosoma del complemento cromosómico que no es un cromosoma sexual. Cualquier gen en estos cromosomas se hereda de forma “autosómica”, es decir, no importa que sexo transmita el carácter afecta por igual a ambos sexos de la descendencia.

BIOTECNOLOGÍA: el conjunto de procesos industriales que implican la utilización de sistemas biológicos. En muchos casos estos procesos implican el uso de organismos modificados por ingeniería genética.

CLON: un grupo de células o individuos genéticamente idénticos. Coloquialmente un individuo formado por algún proceso asexual (de modo que es genéticamente igual a la fuente de la que deriva). En biología molecular se llama clonar a la incorporación de un segmento de ADN (exógeno) en otra molécula de ADN denominada vector que se introduce en una célula (o bacteria) y es capaz de replicarse y producir un número indefinido de copias.

CODON: es un triplete de nucleótidos que codifica un aminoácido o una señal de terminación de la traducción.

COMPLEMENTO CROMOSÓMICO - SET CROMOSÓMICO: es el conjunto de los cromosomas diferentes propio de un individuo o especie, portador de la información genética básica de una especie. Es el conjunto de cromosomas de un gameto, normalmente referido como ‘n’. En el caso del hombre 23, uno de ellos denominado cromosoma sexual (X ó Y). Los organismos diploides poseen dos juegos cromosómicos.

CROMOSOMA: es una ordenación lineal de ADN y proteínas (cromatina), es decir, una ordenación lineal de genes.

CROMOSOMAS SEXUALES: son los cromosomas que están implicados en la determinación del sexo del individuo. En el hombre, se denominan cromosomas X e Y. La presencia de un cromosoma Y determina el sexo masculino. Cualquier gen en el cromosoma X muestra un patrón concreto de herencia (denominada Herencia Ligada al Sexo) de modo que si un gen tiene dos alelos uno dominante (p.e. normal) y otro mutante (recesivo), las hembras heterocigóticas serán fenotípicamente normales mientras que los machos (con un sólo cromosoma X) que hereden el alelo mutante expresarán el carácter o enfermedad propia de ese alelo aunque sea recesivo ya que es el único alelo que tienen de ese gen.

DIPLOIDES (diploidía): $2n$, la célula u organismo que tiene dos juegos cromosómicos, es decir que porta dos copias de cada gen, en cada par de cromosomas homólogos y de cada secuencia de ADN (excepto los cromosomas sexuales que contienen distinta información). En el caso del hombre, cada célula tiene 46 cromosomas, 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales, iguales en la mujer (XX) y diferentes en el hombre (X e Y).

ADN RECOMBINANTE: es una secuencia nueva de ADN formada por la combinación artificial de dos moléculas de ADN de distinta procedencia. La tecnología del ADN recombinante supone el conjunto de técnicas para combinar moléculas de ADN in vitro e introducirla en una célula u organismo donde se replican y expresan su nueva información genética.

ADN (ácido desoxirribonucleico): es la molécula que lleva codificada la información genética. Está compuesto básicamente por cuatro moléculas diferentes llamadas nucleótidos iguales entre sí a excepción de que cada uno contiene una base nitrogenada diferente Adenina, Citosina, Guanina y Timidina, por lo que a cada nucleótido se le denomina abreviadamente por el nombre de su base (A;C;G;T). A nivel de estructura, el ADN es una doble hélice. Cada hélice es una cadena de nucleótidos en la que un grupo fosfato de un nucleótido se une al azúcar del nucleótido siguiente. La doble hélice se forma (y estabiliza) mediante puentes de hidrógeno entre las bases nitrogenadas de una hélice y las de otra según el principio de complementariedad: la Adenina siempre se une a la Timina y la Guanina a la Citosina (de modo que sabiendo la secuencia de una cadena se deduce rápidamente la otra). Esta estructura indica cómo se replica el ADN ya que cada base específica a la base complementaria. Esta es una de las condiciones que debe cumplir necesariamente como material genético de transmitir la información de una célula o de un individuo, a sus descendientes. En las células eucariontes (con núcleo) las moléculas de ADN siempre están unidas a proteínas formando la cromatina que tiene diversos niveles de compactación y forma los cromosomas. La función esencial del ADN (además de la perpetuación de la información genética) es la transcripción a una molécula de ARN que después se traducirá en una proteína.

ARN (ácido ribonucleico): Es un compuesto de nucleótidos y por eso presenta algunas similitudes con el ADN pero: a) el azúcar de los nucleótidos es distinto (ribosa en lugar de desoxirribosa), b) las cuatro bases nitrogenadas son A,C,G y Uridina en vez de Timidina, c) su estructura es una cadena sencilla de nucleótidos y no una doble hélice. Hay esencialmente 3 tipos de ARNs:

ARN mensajero (ARNm): que se produce a partir del ADN y contiene la información que ha de traducirse a proteínas. La secuencia de bases del ARNm determina la secuencia de aminoácidos de la proteína según el código genético, en que cada 3 nucleótidos (triplete) codifica un único aminoácido (o determina dónde debe terminar la proteína).

ARN ribosómico (ARNr): son moléculas de ARN cuya función es combinarse con un grupo de proteínas específicas para formar los ribosomas que es donde se realiza precisamente la síntesis de proteínas.

ARN de transferencia (ARNt): es un grupo de pequeñas moléculas de ARN cada una con especificidad por su aminoácido concreto. Estas moléculas llevan los aminoácidos al ribosoma donde se unen a la cadena proteica que se está sintetizando durante la traducción.

CIGOTO: es la célula formada por la fusión de un óvulo y un espermatozoide y que luego se dividirá mitóticamente para dar lugar a un individuo (diploide).

EPIGENÉTICOS: (cambios epigenéticos) cambios en las propiedades (fenotipo) de una célula o un individuo que se heredan pero no representan cambios en la secuencia de ADN.

EUGENESIA: movimiento científico-político que comenzó a principios de siglo en Inglaterra y pretendía la aplicación de los conocimientos genéticos para la “mejora” de la especie humana. Se basaba en la existencia de caracteres (o genes) “deseables” y de caracteres (o genes) “indeseables” de modo que se promovía el emparejamiento de las personas más aptas entre sí (eugenesia positiva) y se desaconsejaba el de las personas que mostraban caracteres desfavorables (eugenesia negativa).

FENOTIPO: es la forma observable de un determinado carácter o grupo de caracteres en un determinado individuo. Es decir es la manifestación detectable de un determinado genotipo. Los mismos genes a veces producen distintos fenotipos según en qué ambiente se expresen.

GAMETA: célula haploide especializada cuya función es fusionarse con un gameto del sexo opuesto, para formar un cigoto, que se desarrollará en un individuo diploide. En mamíferos, óvulos y espermatozoides. Son el resultado de la meiosis.

GEN: es la unidad de herencia física y funcional, portadora de información de una generación a la siguiente. Es un segmento de ADN que contiene los elementos necesarios para su función que es la producción de un ARN o una proteína (o polipéptido). Incluye regiones reguladoras en sus extremos así como las secuencias codificantes (exones) que determinan la secuencia de la proteína, secuencias no codificantes que se transcriben a ARN, pero no se traducen a proteínas y se denominan intrones. Ocupa un lugar específico en el genoma o en el cromosoma llamado locus.

GENOMA: es el conjunto de material genético (ADN) de una célula, individuo o especie. En el genoma humano, sólo el 5% del ADN es codificador (es decir se traduce en proteínas), otro 5% tiene funciones reguladoras de la expresión de los genes, mientras que del 90% restante se desconoce su función. La inmensa mayoría del ADN (en humanos > 99%) se encuentra en el núcleo celular organizado en cromosomas, pero algunas organelas citoplasmáticas como las mitocondrias y cloroplastos (en animales solo mitocondrias) también contienen ADN. En el caso del hombre, cada mitocondria tiene varias copias de una molécula circular de ADN que codifica algunas de las proteínas implicadas en la síntesis de energía. El conjunto de estas copias de ADN de todas las mitocondrias de una célula se denomina genoma mitocondrial y se transmite a la descendencia exclusivamente a través de la madre (herencia materna). A veces se utiliza para referirse al conjunto de genes de un gameto, es decir, a las secuencias de ADN contenidas en un juego cromosómico completo (en este caso es preferible referirlo como genoma haploide).

GENOTIPO: la composición alélica específica de una célula o individuo, bien para todos sus genes o, más comúnmente, para uno o pocos genes.

HAPLOIDE: individuo (o célula) que presenta un único juego o complemento cromosómico (n).

HEMICIGOSIS: la condición de un gen que está presente en una sola copia en un individuo diploide (p.e. el cromosoma X humano contiene muchos más genes que el cromosoma Y, estos genes están en hemicigosis en los machos que tienen un cromosoma X y un cromosoma Y).

HERENCIA MENDELIANA: se dice que un carácter se hereda de modo mendeliano cuando su transmisión a la descendencia se ajusta a las leyes de Mendel. Son aquellos caracteres que normalmente están determinados por un sólo gen (monogénicos).

HERENCIA MULTIFACTORIAL O COMPLEJA: se dice que un carácter (o un fenotipo) es multifactorial cuando se produce como resultado de la interacción de factores genéticos y de factores ambientales (p.e. un hijo de padres altos es mas probable que sea alto que un hijo de padres bajos, pero los factores ambientales como la nutrición son fundamentales en el fenotipo final).

HETEROCIGOTO: individuo (o célula) que tiene dos alelos distintos (del mismo gen) en los cromosomas homólogos (en las especies diploides).

HOMOCIGOTO: individuo que presenta dos alelos iguales en las dos copias de los cromosomas homólogos.

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X: proceso por el que la mayor parte de los genes del cromosoma X se inactivan en el desarrollo embrionario temprano de las hembras de mamíferos (en general) para igualar la dosis génica con los machos que sólo tienen un cromosoma X. Esta inactivación se produce al azar de modo que en unas células o tejidos el cromosoma X inactivado será uno (p.e. el de origen materno) mientras que en otras células y tejidos será el otro (el X de origen paterno). En las hembras, los dos cromosomas X sólo están activos simultáneamente en las primeras divisiones embrionarias y en las células germinales que darán lugar a los gametos y por tanto a la descendencia.

INGENIERÍA GENÉTICA: conjunto de técnicas de laboratorio e industriales que se usan para alterar la información genética de los organismos. Estas técnicas implican la manipulación de genes por vías distintas de las naturales.

LOCUS (locus génico): es el lugar específico en un cromosoma donde se localiza un gen.

MEIOSIS: División celular especial en la que después de dos divisiones sucesivas del material genético, sin que entre ellas haya habido duplicación, se producen 4 células diferentes entre sí y diferentes a las que las originó. Estas células, llamadas gametos, tienen la mitad del número cromosómico de la especie y la mitad del ADN.

MITOSIS: Proceso final por el cual una célula se divide en 2 células hijas iguales entre sí e iguales a la célula que las origina.

MOSAICO: un individuo o un tejido compuesto por células con diferente contenido genético o cromosómico (p.e.: es relativamente frecuente (5% del total de casos) la existencia de individuos que presentan tres copias del cromosoma 21 (en lugar de dos, que sería lo normal en una especie diploide) en algunas células o tejidos, mientras que el resto son normales (con 46 cromosomas). Estos individuos presentan algunas de las características fenotípicas propias del síndrome de Down, aunque en general sus síntomas son más leves que aquéllos que presentan la anomalía (47 cromosomas, +21) en todas sus células.

MUTACIÓN: cualquier cambio en la secuencia de ADN.

MUTAGENO: cualquier agente físico o químico que produce cambios en el ADN (mutaciones) están presentes en el 1% de la población humana.

NUCLEÓTIDO: la unidad básica que compone los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Cada uno está compuesto a su vez por una base nitrogenada (A;T;C;G) un azúcar y un grupo fosfato.

PCR (Reacción en cadena de la polimerasa): es una técnica para copiar una secuencia de ADN hasta obtener la cantidad deseada (normalmente una cantidad que permite su estudio y caracterización). Es como fotocopiar una secuencia específica de ADN, amplificarla y obtener millones de copias.

PROTEÍNA: son las moléculas que construyen las células e individuos. Están compuestas por una o más cadenas de polipéptidos, que a su vez están compuestas por una cadena lineal de aminoácidos. En general, un gen codifica un polipéptido o proteína (si ésta está compuesta por un sólo polipéptido).

RECOMBINACION: es el proceso por el cual una célula o un individuo genera una descendencia (progenie) con una combinación de genes distinta a cualquiera de los padres de los que proviene.

SÍNDROME: es un grupo de síntomas que concurren a la vez y caracterizan una enfermedad.

TRADUCCIÓN: es la síntesis de un polipéptido o proteína a partir de una molécula de ARN.

TRANSCRIPCIÓN: consiste en la síntesis de una molécula de ARN a partir de una molécula de ADN.

TRANSGÉNICOS: organismos (animales o plantas) en cuyo genoma se ha insertado un gen de otra procedencia (denominado transgen) para producir una proteína (o un carácter en general) que el organismo no produce de modo natural.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA PARA AMPLIAR EL CONOCIMIENTO SOBRE EL TEMA

- Alberts Bruce, Bray Dennis, Hopkin Karen, Johnson Alexander, Lewis Julian y Raff Martin.
Introducción a la Biología Celular.
Editorial Médica Panamericana, 2006.
Argentina, 868 páginas.
- Bernot Alain.
Analyse de Génomes, Transcriptomes et Protéomes.
Editorial Dunod, 2007.
Francia, 222 páginas.
- Crick Francis.
Que loco propósito.
Editorial Tusquets, 1990.
España, 216 páginas.
- Emery Alan y Mueller Robert.
Principios de Genética Médica.
Editorial Churchill Livingstone, 1999.
España, 404 páginas.
- Klug William S., Cummings Michael R. y Spencer Charlotte A.
Conceptos de Genética.
Editorial Pearson Educación, 2006.
España, 920 páginas.
- Lacadena Juan Ramón.
Genética General. Conceptos fundamentales.
Editorial Síntesis, 1999.
España, 624 páginas.
- Lee Thomas.
El proyecto genoma humano. Rompiendo el código genético de la vida.
Editorial Gedisa, 2000.
España, 308 páginas.
- Lewontin Richard.
El sueño del genoma humano y otras ilusiones.
Editorial Paidós, 2001.
España, 286 páginas.
- Lodish Harvey, Berk Arnold, Darnell James, Kaiser Chris, Krieger Monty y Matsudara Paul.
Biología Celular y Molecular.
Editorial Médica Panamericana, 2005.
Argentina, 1.086 páginas.
- Maddox Brenda.
The double helix and "the wronged heroine" (Rosalind Franklin).
Revista Nature, 2003.
Volumen 421, páginas 407-408.
- Muñoz de Malajovich María Antonia.
Biotechnología.
Editorial Universidad Nacional de Quilmes, 2006.
Argentina, 424 páginas.
- Pierce Benjamin.
Genética. Un enfoque conceptual.
Editorial Médica Panamericana, 2006.
Argentina, 811 páginas.

- Puertas M. J.
Genética. Fundamentos y Perspectivas.
Editorial McGraw Gill- Interamericana, 1992.
España, 741 páginas.
- Salamanca Gómez Fabio.
Citogenética humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas.
Editorial Médica Panamericana, 1990.
México, 411 páginas.
- Solari Alberto Juan.
Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina.
Editorial Médica Panamericana, 2004.
Argentina, 566 páginas

Sitios Web sugeridos:

- **Mendel**
www.mendelweb.org/homepage.html
- **Genética en general**
www.lagenetica.info
www.kumc.edu/gec/prof/genecour.html
www.geneticalliance.org
www.ncbi.nlm.nih.gov/Education
- **División celular**
www.pbs.org/wgbh/nova/miracle/divide.html
- **Proyecto genoma humano**
www.genome.gov/page.cfm?pageID=10001694
www.doegenomes.org
www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human
- **Genes, novedades**
www.genomenetwork.com
www.highwire.stanford.edu/lists/freeart.dtl
- **Enfermedades mendelianas humanas:**
www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM
www.rarediseases.org
- **Últimos descubrimientos**
www.nature.com/news/index.html
www.sciencenow.sciencemag.org
- **Biotechnología**
www.porquebiotecnologia.com.ar
www.foarbi.org.ar/ppal
- **Terapia génica**
www.cerezo.pntic.mec.es/~jlacaden/tgenica0.html
www.lab314.com/astrolab314.htm
- **Clonación**
www.geocities.com/ResearchTriangle/Campus/9851/introduc.htm
www.synapses.co.uk/science/clone.html
- **Genómica**
www.sciencemag.org/feature/plus/sfg

F H N
FUNDACIÓN
DE HISTORIA NATURAL
FÉLIX DE AZARA

La Fundación de Historia Natural Félix de Azara es una organización no gubernamental y sin fines de lucro creada el 13 de noviembre del año 2000, con el objetivo de contribuir a la conservación de la naturaleza y de los bienes culturales; al desarrollo de la ciencia; y al adecuado uso sustentable de los recursos naturales.

Desde sus inicios –y actualmente a través del Departamento de Ciencias Naturales y Antropológicas de la Universidad Maimónides– apoya proyectos de investigación y conservación; promueve la edición de libros, monografías, guías de campo y publicaciones periódicas; fomenta la gestión y la educación ambiental, la divulgación científica y los trabajos vinculados a la historia y la filosofía de la ciencia; contribuye a la formación y conservación de colecciones; posee una biblioteca especializada; proyecta un moderno museo de historia natural; efectúa exposiciones; realiza trabajos de campo; organiza y auspicia congresos y jornadas; da cursos y conferencias; y en pocas palabras desarrolla todo tipo de emprendimientos que contribuyan al estudio y la conservación del patrimonio natural y cultural.

Interactúa con más de 800 instituciones en todo el mundo y ha establecido convenios de cooperación con organizaciones nacionales e internacionales. Tiene un consejo asesor compuesto por profesionales de reconocida trayectoria. Para alcanzar sus fines busca el consenso entre los distintos sectores de la sociedad –organismos gubernamentales y privados, instituciones académicas y sociales, etc.– y cuenta con el apoyo de organismos internacionales, empresas, fundaciones y donantes particulares.

 **Universidad Maimónides**

Teléfono: 4905-1100 (int. 1228)

E-mail: secretaria@fundacionazara.org.ar

Página web: www.fundacionazara.org.ar

GENÉTICA

Desde la herencia a la manipulación de los genes

Es una introducción a la ciencia de la genética, que ha avanzado a pasos agigantados especialmente en las últimas décadas. La idea es que pueda ser leído tanto por una persona interesada en el tema pero sin conocimientos previos, como por un profesional que precise de una mejor comprensión de sus cuestiones esenciales. La genética afecta nuestra vida y esta presente en lo cotidiano. Es uno de los campos que más rápido ha crecido porque tiene un potencial que se descubre día a día y conlleva implicancias éticas y filosóficas. Aunque compleja como ciencia, es la intención de su autora conducirnos a partir de un lenguaje sencillo a través de los orígenes de la misma y actualizarlos. Por este motivo, se exponen los trabajos de autores pioneros como Mendel, y los de otros autores que sentaron las bases de la comprensión de los genomas, entre ellos el humano. Se tratan además diversos temas: los vinculados con las funciones básicas de los genes, el estudio de las enfermedades hereditarias, el proyecto genoma humano, la manipulación genética, las cuestiones éticas, para finalmente acercarnos a los tratamientos posibles, tales como la terapia génica o el clonado terapéutico. Es un viaje a través de su historia, sus hallazgos más importantes, y su posible devenir.

SILVIA B. COPELLI

Nació en la Ciudad de Buenos Aires. Es Licenciada en Ciencias Biológicas, Universidad CAECE (Buenos Aires) y Doctora en Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Fue docente de la cátedra de Genética y Biología Molecular, FFyB, UBA. Fue Becaria Doctoral y Postdoctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) en el Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE) donde trabajó por más de 20 años en investigación y análisis molecular de disgenesias gonadales. Participó en proyectos de investigación en genética de la diferenciación sexual humana, endocrinología y oncología molecular; reproducción, fertilización asistida y citogenética, tanto en nuestro país como en Francia. Los mismos fueron subvencionados por el CONICET y el INSERM (Institute Nationale de la Recherche Scientifique) y la Unión Europea. Trabajó en el Institut Pasteur, el Hôpital Cochin y Université Paris VII (Paris, Francia) y en la Unité Inserm 432 y el Hôpital Lapeyronie (Montpellier, Francia). Recibió varios premios tanto en nuestro país como el exterior, entre ellos el Premio "Academia Nacional de Medicina". Ha publicado en múltiples revistas con referato internacional y capítulos de libros en España, Francia y Argentina. Actualmente es Directora del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad CAECE, a cargo de las carreras de Licenciatura en Ciencias Biológicas y de Licenciatura en Gestión Ambiental. En cuanto a la divulgación científica: realizó Talleres sobre ADN en los que participaron más de 3.000 alumnos secundarios y con otras instituciones tales como la Fundación Azara y el Planetario de la Ciudad de Bs.As.

ISBN 978-987-25346-6-0



9 789872 534660