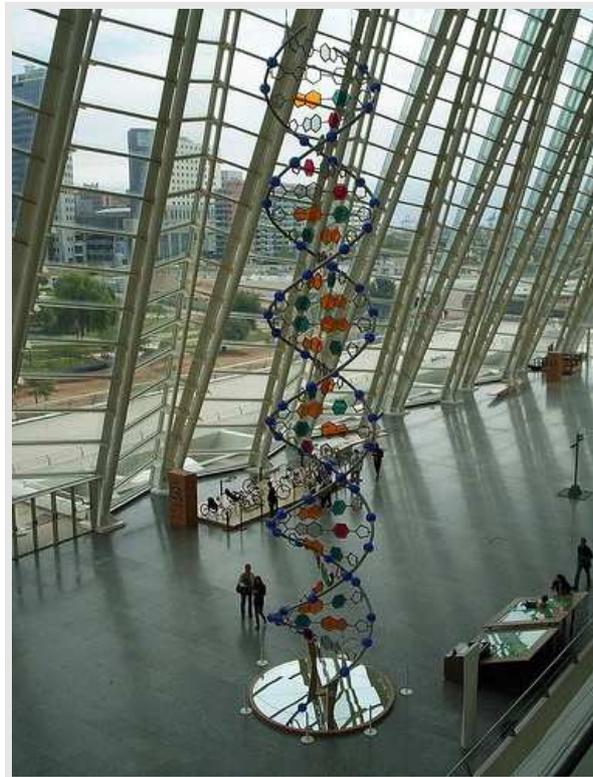


TEMA 3:

Genética molecular



ESQUEMA DE LA UNIDAD

- 1.- El ADN, la molécula de la herencia.
 - 1.1.- Ácidos nucleicos.
 - 1.2.- El ADN.
 - 1.3.- La duplicación de la información genética.
- 2.- La síntesis de proteínas.
 - 2.1.- Las proteínas.
 - 2.2.- El código genético.
 - 2.3.- La transcripción del ADN.
 - 2.4.- La traducción.
- 3.- La ingeniería genética.
 - 3.1.- Bacterias.
 - 3.2.- Ingeniería genética.
- 4.- Aplicaciones de la ingeniería genética.
 - 4.1.- Obtención de alimentos.
 - 4.2.- Mejora en la producción agrícola y ganadera.
 - 4.3.- Terapia génica.
- 5.- La clonación.
 - 5.1.- Células madre.
 - 5.2.- La clonación.
- 6.- El proyecto genoma humano.

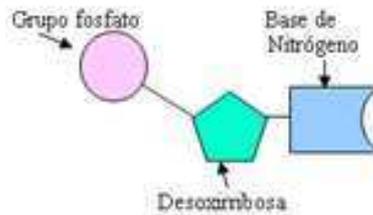
1.- EL ADN, LA MOLÉCULA DE LA HERENCIA

1.1.- Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos fueron descubiertos por Friedrich Miescher en 1869 y son grandes moléculas formadas a la vez por la unión de otras moléculas menores llamadas nucleótidos y que contienen las siguientes sustancias:

- Un azúcar con 5 átomos de carbono y que puede ser de dos tipos: ribosa y desoxirribosa (se diferencian en que el segundo tiene un oxígeno menos, de ahí su nombre).
- Una base nitrogenada (sustancia que como su nombre indica contiene nitrógeno) y que puede ser de cinco tipos: adenina (A), citosina (C), guanina (G), timina (T) y uracilo (U).
- Ácido fosfórico o grupo fosfato.

Nucleótido



Existen dos tipos de ácidos nucleicos: el ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico).

Diferencias entre el ADN y el ARN:

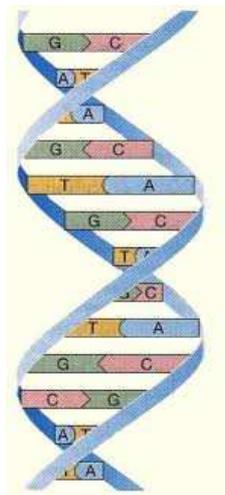
- En el ADN el azúcar es siempre la desoxirribosa mientras que en el ARN es la ribosa.
- El ADN nunca lleva uracilo y el ARN nunca lleva timina.
- El ADN está formada por dos cadenas de nucleótidos, mientras que el ARN está formada por una sola cadena.
- El ADN sólo podemos encontrarlo en el núcleo de la célula mientras que el ARN podemos encontrarlo tanto en el núcleo como en el citoplasma.

Definiciones:

- **DESOXIRIBONUCLEÓTIPO:** es el nucleótido que puede formar parte del ADN; es decir, que contiene, además del ácido fosfórico, desoxirribosa y cualquiera de las bases nitrogenadas excepto el uracilo.
- **RIBONUCLEÓTIPO:** es el nucleótido que puede formar parte del ARN; es decir, que lleva además del ácido fosfórico, ribosa y cualquier base nitrogenada excepto la timina.

1.2.- EL ADN

Como hemos dicho, una molécula de ADN está formada por dos cadenas de nucleótidos. Estas dos cadenas están enrolladas formando una doble hélice y unidas entre sí por las bases nitrogenadas enfrentadas siempre de la misma manera: A – T, C – G. Por este motivo se dice que las bases A y T son complementarias y la C y la G también. Ya hemos dicho también que nunca lleva uracilo y que el azúcar que la forma es la desoxirribosa.



El descubrimiento de la estructura en forma de doble hélice de la molécula de ADN se debe a James Watson y Francis Crick y es relativamente reciente (1966). Como reconocimiento a sus trabajos sobre la molécula del ADN, Watson, Crick y Wilkins (científico cuyos trabajos sirvieron de base para Watson y Crick) compartieron en 1962 el Premio Nobel de Medicina.

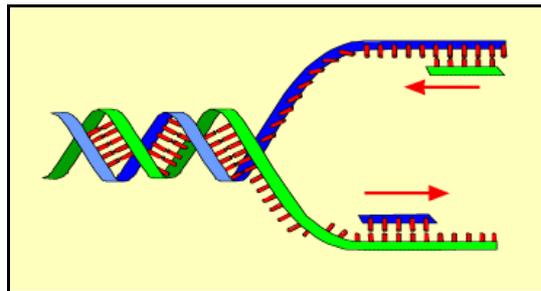


El ADN, además de guardar la información genética que determina las características de todo organismo y es necesaria para que pueda realizar sus actividades, se encarga de dictar las órdenes para que las células elaboren sus propias proteínas.

1.3.- La duplicación de la información genética

Ya sabemos que una célula, antes de dividirse, para que las células hijas sean idénticas a ella, ha de duplicar su información genética; es decir, tiene que hacer una copia de su ADN. En esta pregunta se explica cómo lo hace:

- En primer lugar la doble hélice se desenrolla gracias a la acción de una enzima y las dos cadenas de nucleótidos que forman el ADN se separan.
- A cada cadena, también gracias a la acción de otra enzima, se van acoplando otros nucleótidos que se encuentran libres por el núcleo de la célula, en el orden adecuado, formándose dos cadenas de ADN exactamente iguales.



2.- LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

2.1.- Las proteínas

Las proteínas son moléculas formadas por la unión de otras moléculas menores llamadas aminoácidos, de los que existen 20 tipos diferentes. Por tanto existen muchos tipos de proteínas, diferenciándose unas de otras en el número de aminoácidos que contienen y el orden en el que se sitúan.

Ejemplos de proteínas:

- Las enzimas: las hay de muchos tipos, nosotros hemos estudiado las que están dentro de los lisosomas de las células cuya función es la descomponer sustancias complejas en otras más sencillas. (A lo largo del tema conoceremos otros tipos de enzimas).



- La insulina (51 aminoácidos): fabricada por el páncreas y encargada de regular la cantidad de azúcar en la sangre.

- La hemoglobina: está presente en los glóbulos rojos de la sangre y además de ser la responsable del color rojo característico de la sangre, se encarga de transportar el oxígeno y el dióxido de carbono por el organismo.



En el organismo, los ribosomas de las células son los encargados de fabricar proteínas, para lo cual deben recibir previamente una orden contenida en el ADN. Pero si el ADN está en el núcleo de la célula y además no puede salir de él y los ribosomas están en el citoplasma, ¿cómo le llega esta orden a los ribosomas? ¿Cómo lee la orden una vez que la ha recibido? La orden le llega gracias a un proceso llamado transcripción de ADN (también se le puede llamar síntesis de ARN mensajero) y la lee gracias al proceso llamado traducción.

2.2.- El código genético

El código genético es un código que sirve para relacionar cada secuencia de 3 bases nitrogenadas del ADN o del ARN mensajero con un aminoácido.

		Segunda base				
		U	C	A	G	
P r i m e r a	U	UUU } Fen	UCU } Ser	UAU } Tir	UGU } Cts	T e r c e r a
		UUC } Fen	UCC } Ser	UAC } Tir	UGC } Cts	
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } Alto	UGA } Alto	
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } Alto	UGG } Trp	
C	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U b a s e
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Glu	CGA } Arg	
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Glu	CGG } Arg	
A	A	AUU } Ile	ACU } Tre	AAU } Asn	AGU } Ser	U b a s e
		AUC } Ile	ACC } Tre	AAC } Asn	AGC } Ser	
		AUA } Met	ACA } Tre	AAA } Lys	AGA } Arg	
		AUG } Met inicio	ACG } Tre	AAG } Lys	AGG } Arg	
G	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gli	U b a s e
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gli	
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gli	
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gli	

Fen = fenilalanina

Leu = leucina

Pro = prolina

Cis = cisteína

His = histidina

Lis = lisina

Arg = arginina

Met = metionina

Val = valina

Tre = treonina

Tir = tirosina

Gin = glutamina

Asp = ácido aspártico

Gli = glicina

Ile = isoleucina

Ser = serina

Ala = alanina

Trp = triptófano

Asn = asparagina

Glu = ácido glutámico

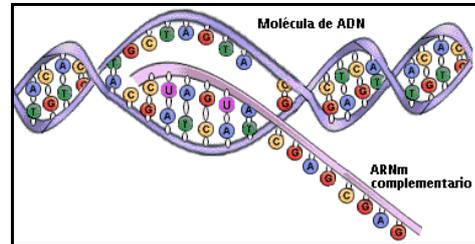
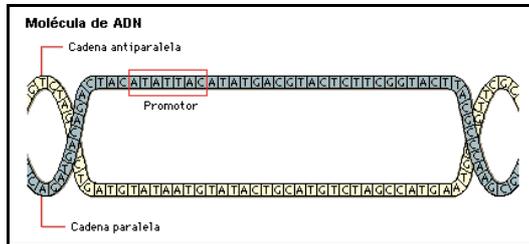
La importancia del código genético radica en que es un código universal; es decir, este código es el mismo para todos los seres vivos.

2.3.- La transcripción de ADN

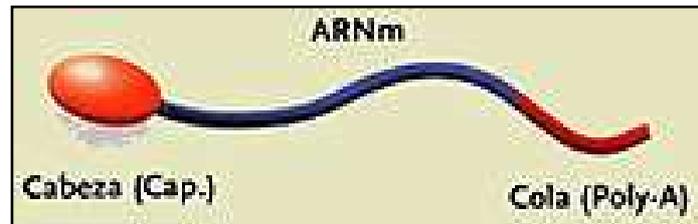
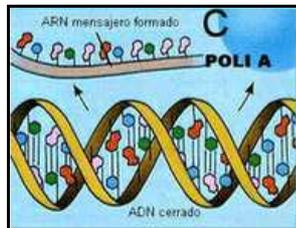
La transcripción de ADN es el proceso mediante el cual la célula hace una copia de una de las cadenas de ADN (que se llamará ARN mensajero) para que la información contenida en el ADN pueda llegar al citoplasma y ser utilizada por el resto de la célula sin que el ADN salga del núcleo.

La transcripción tiene lugar de la siguiente manera:

Una proteína llamada ARN polimerasa se une a una zona de ADN llamada región promotora o promotor que precede al trozo que hay que copiar provocando que las dos cadenas que forman el ADN se separen y se vayan insertando ribonucleótidos complementarios a la cadena de ADN que está actuando como molde, sustituyéndose la timina por el uracilo.



Cuando el ARN polimerasa llega al final de la zona que debe copiarse (llamada región terminadora), se libera el ARN que se ha formado y las cadenas de ADN se cierran. Al ARN se le añaden unos 200 nucleótidos de adenina formando una especie de cola y permanece en el núcleo hasta que madura.

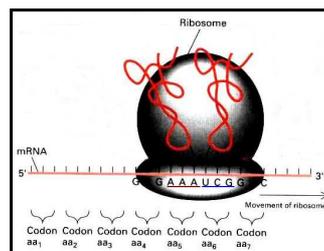


Durante la maduración se eliminan las secuencias que no tienen sentido. Cuando ya está maduro se considera formado el ARN mensajero que sale del núcleo para llevar la información que porta a los ribosomas (o a cualquier parte del citoplasma que la esté esperando).

<http://biomodel.uah.es/biomodel-misc/anim/transcr/transcr7.html>

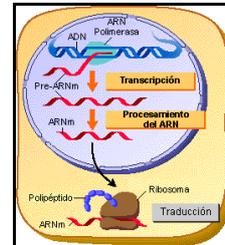
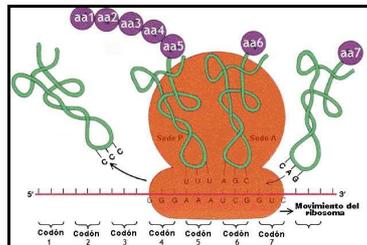
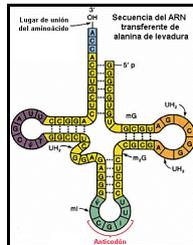
2.4.- La traducción

El ARN mensajero, una vez que llega a los ribosomas con la información para que se produzca la síntesis de proteínas (y que no es más que la información que determina la cantidad y el orden en el que se unirán los aminoácidos), se une a la subunidad menor. En esta subunidad caben 6 bases nitrogenadas del ARN mensajero (es decir, dos tríos o tripletes). Cada trío de bases que forman el ARN mensajero se llama codón y cada codón determina un aminoácido (ver código genético). (Los tripletes del ADN se llaman codógenos).



Con los 20 aminoácidos que existen se pueden formar 64 codones diferentes. De ellos hay 4 que no codifican ningún aminoácido: el codón AUG, que es el que indica el inicio de la síntesis de la proteína y los codones UAA, UAG y UGA denominados codones STOP que indican la finalización de la síntesis de la proteína. Los 61 codones restantes sí sintetizan aminoácidos.

Por otro lado, otro tipo de ARN llamado ARN transferente lleva los aminoácidos que se encuentran libres por el citoplasma hasta los ribosomas en el orden que indica la secuencia de codones del ARN mensajero. Un enzima del ribosoma se encargará de ir uniendo los aminoácidos que van llegando, y una vez que se ha formado la proteína, es liberada al citoplasma de la célula.



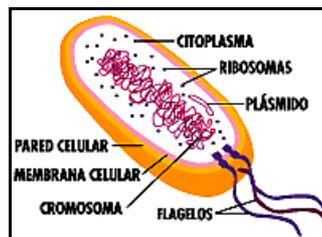
ARN transferente

3.- INGENIERÍA GENÉTICA

3.1.- Bacterias

Las bacterias son organismos procariontes; es decir, que no tienen núcleo. En su interior poseen:

- ADN (la región del citoplasma donde se localiza la molécula del ADN de un organismo procarionte se llama nucleoide).
- Vacuolas con sustancias de reserva.
- Ribosomas para sintetizar proteínas.
- Un plásmido: los plásmidos son moléculas de ADN en forma circular que contienen información genética fuera de los cromosomas y que no es indispensable para la vida de la bacteria (y esta es la diferencia con el ADN o información genética de los cromosomas) pero suele ser muy valiosa.



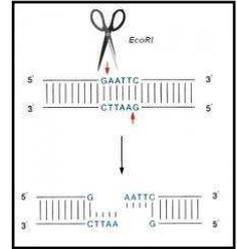
3.2.- Ingeniería genética

La ingeniería genética es un conjunto de técnicas que consisten en manipular la información genética de los seres vivos.



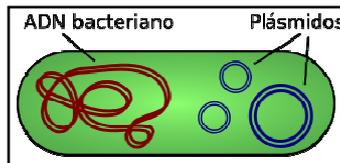
Gracias a estas técnicas se pueden transferir (pasar) genes de un organismo a otro, de modo que se puede conseguir que los organismos tengan características que inicialmente no poseen (por ejemplo se podrían conseguir animales o plantas fosforescentes, cultivos resistentes a determinados factores...). Para conseguirlo se necesitan los siguientes elementos:

- **ENZIMAS DE RESTRICCIÓN:** son enzimas producidas por determinadas bacterias que tienen la capacidad de reconocer una secuencia determinada de nucleótidos (es decir, un fragmento determinado de ADN) y extraerla del resto de la cadena. (Son como una especie de tijeras).



- **ADN LIGASAS:** son enzimas que tienen la capacidad de unir fragmentos diferentes de ADN. (es como una especie de pegamento).

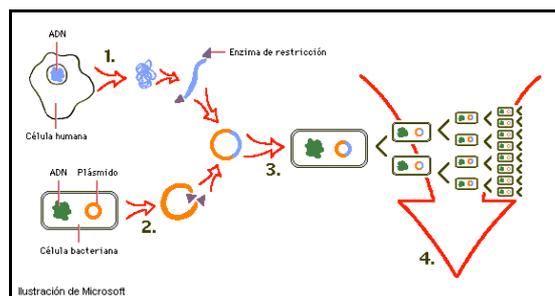
- **VECTOR DE TRANSFERENCIA:** es un agente (intermediario) que se utiliza para introducir el gen que queremos en el organismo receptor. Normalmente se utilizan plásmidos, por su capacidad para reproducirse y porque es relativamente fácil manipularlos e insertar nuevos fragmentos en ellos (dos características imprescindibles en estas técnicas).



- **ADN RECOMBINANTE:** es una molécula de ADN formada por la unión de dos moléculas de ADN de distinto origen.

El traspaso de genes de un organismo a otro se realiza en varias etapas:

- Las enzimas de restricción localizan y separan el gen que se quiere introducir en otro organismo.
- Se selecciona un vector (normalmente un plásmido de una bacteria) que se corta con las mismas enzimas de restricción que el gen anterior.
- Con las ADN ligasas se unen el gen que se va a introducir en un organismo al que no le pertenece con el vector, formando el ADN recombinante.
- El ADN recombinante se introduce en el organismo al que queremos transmitirle el gen.



A los organismos que poseen genes de otros organismos se les llama transgénicos.

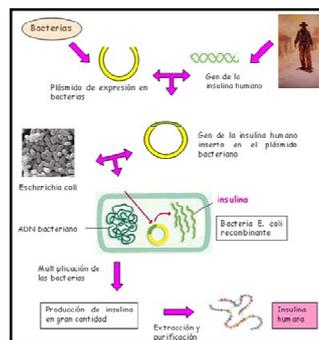
4.- APLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

4.1.- Obtención de medicamentos

La manipulación genética se utiliza en la industria farmacéutica para la obtención de medicamentos, como por ejemplo la insulina (necesaria para las personas diabéticas), proteínas de coagulación del suero sanguíneo (necesarias para los enfermos de hemofilia) o vacunas para defensa del organismo.

Ejemplo La obtención de la insulina tiene lugar de la siguiente manera:

- En las células del páncreas de una persona sana y gracias a la acción de las enzimas de restricción se localiza y se extrae el gen responsable de dictar la orden para la síntesis de insulina.
- De una bacteria y con las mismas enzimas, se extrae y corta el plásmido (será el vector).
- Gracias al ADN ligasa se une el gen con el plásmido, dando lugar al ADN recombinante.
- El ADN recombinante se introduce en una bacteria que sintetizará insulina porque posee un gen que le dicta la orden para hacerlo.
- Basta dejar que la bacteria se reproduzca para tener numerosas bacterias productoras de insulina.



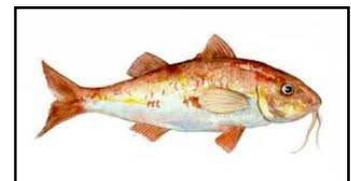
4.2.- Mejora en la producción agrícola y ganadera

En la agricultura se trata de dotar a los cultivos de genes que los hagan más resistentes a las plagas o a condiciones climáticas extremas (frío por ejemplo), y también que aumenten el valor nutritivo de los frutos.

En la ganadería se puede conseguir animales resistentes a condiciones climáticas adversas, animales que crezcan más, que produzcan sustancias útiles como por ejemplo hormonas...

Ejemplo La obtención de carpas o salmonetes resistentes a ambientes muy fríos:

- Gracias a la acción de las enzimas de restricción se localiza y se extrae el gen responsable de la resistencia a bajas temperaturas de un organismo que lo posea.
- De una bacteria y con las mismas enzimas, se extrae y corta el plásmido (será el vector).
- Gracias al ADN ligasa se une el gen responsable de la resistencia al frío con el plásmido, dando lugar al ADN recombinante.



- El ADN recombinante se inyecta en los embriones al poco tiempo de haberse producido la fecundación (recordar que los peces tienen fecundación externa).
- Los peces a los que den lugar los embriones anteriores serán resistentes al frío porque su ADN contiene el gen responsable de esta característica.

4.3.- Terapia génica

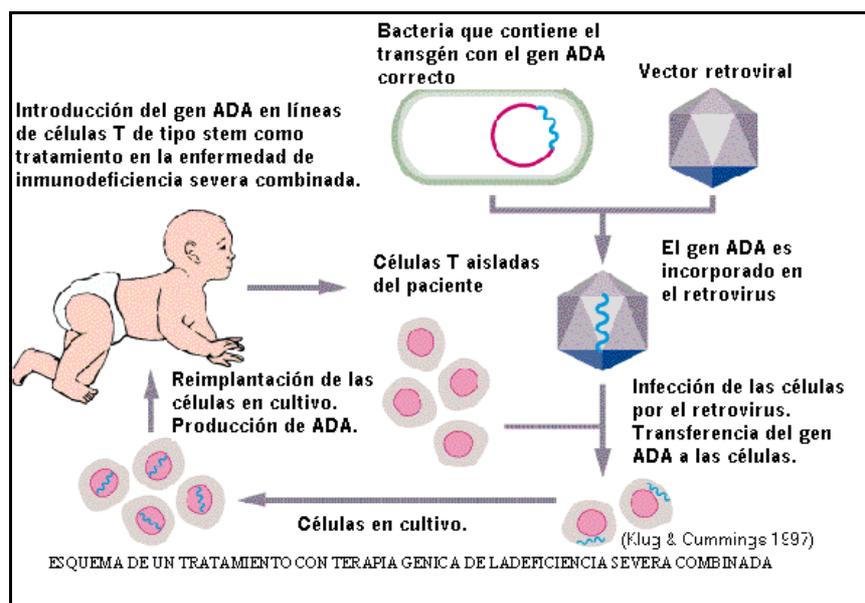
La terapia génica consiste en el tratamiento de enfermedades genéticas, en concreto esta terapia permite sustituir un gen defectuoso por otro sano, o sencillamente insertar un gen que no se posee.

Aunque la técnica todavía está en desarrollo, ya se ha utilizado con cierto éxito. El primer tratamiento de este tipo en personas se llevó a cabo en 1990 en Estados Unidos. La paciente era una niña de cuatro años que presentaba una enfermedad genética rara caracterizada por tener un sistema inmunológico débil debido a un defecto en el gen que codifica una proteína, por lo que era vulnerable a cualquier infección.

Para estos enfermos, enfermedades infantiles comunes como la varicela son peligrosas para su supervivencia. Esta niña tenía que estar aislada, ya que debía evitar todo contacto con personas ajenas a su familia, mantener un ambiente estéril de su hogar, y combatir las infecciones con gran cantidad de antibióticos.



En este caso los doctores extrajeron los glóbulos blancos del cuerpo de la niña, a los que insertaron el gen que faltaba en las células, para lo cual mezclaron los glóbulos blancos con un tipo de virus que poseía dicho gen y que lo insertaron en los glóbulos blancos. Después, tras cultivar los glóbulos blancos modificados y comprobar que el gen transferido se expresaba, introdujeron mil millones de glóbulos blancos modificados genéticamente dentro de la circulación sanguínea de la paciente. Algunas de estas células emigraron a la médula ósea y empezaron a dividirse y a producir la proteína que no tenía. Las pruebas de laboratorio han demostrado que la terapia fortaleció el sistema inmunológico de la niña; aunque este procedimiento no era curativo o definitivo, ya que los glóbulos blancos tratados genéticamente solamente son eficaces durante algunos meses, después de los cuales, el proceso debía ser repetido.

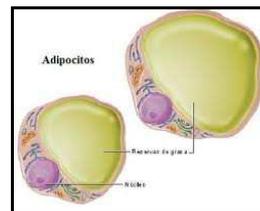
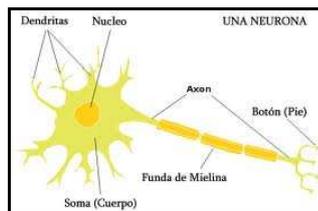


La terapia génica se quiere emplear para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, el sida, la hemofilia o la anemia falciforme entre otras.

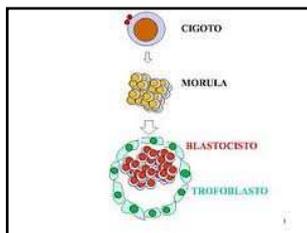
5.- LA CLONACIÓN

5.1.- Células madre

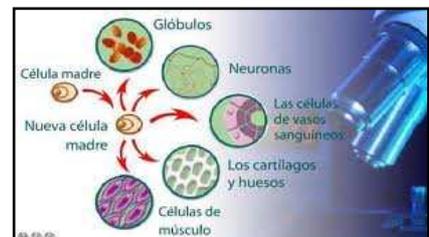
Las células de los organismos pluricelulares son muy diferentes entre sí, fundamentalmente en forma y tamaño (por ejemplo, en las personas pensar en las neuronas, en las células aplanadas de la piel o en los adipocitos redondeados donde se almacena la grasa). ¿A qué se deben estas diferencias, teniendo en cuenta que si pertenecen al mismo individuo portarán la misma información genética?



Sabemos que la forma y el tamaño de las células (y en general todas sus características) están relacionados con la función que realizan dentro del organismo, cada célula está especializada en una función concreta para la que fue "programada" al nacer (a cada célula se le activa un juego de genes determinados que son los que determinan su función). No obstante, las primeras células de un organismo, en concreto las que se forman al dividirse sucesivamente los cuatro primeros días el óvulo fecundado (cigoto), aún no están especializadas y por tanto son todas iguales. Estas células son a las que llamamos células madre.



Podemos decir entonces que las células madre son células cuyo destino todavía no se ha "decidido". A partir del cuarto día (el cigoto pasa a llamarse blastocisto), las células que surjan de las siguientes divisiones sí empezarán a especializarse y según la especialización que posean darán lugar a las células de los distintos tipos de tejidos que poseemos en el organismo (músculos, piel, huesos...).



Las células especializadas, al dividirse darán lugar a células con la misma especialización; es decir, serán del mismo tipo.

El trabajo con células madre es esperanzador para las personas que están esperando órganos para ser transplantados, ya que se piensa que si a una célula madre podemos activarle el juego de genes que nos interese, podríamos especializarlas en la formación de los órganos que queramos.

5.2.- La clonación

Clonar un organismo o una célula significa hacer una copia idéntica al original.



Hay dos tipos de clonación: la reproductiva y la terapéutica.

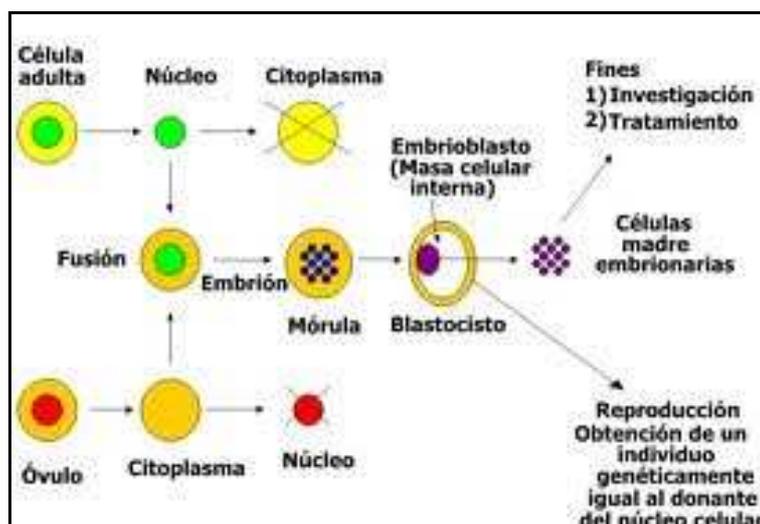


- **Clonación reproductiva:** consiste en obtener un individuo exactamente igual a otro, con su misma información genética. Este tipo de clonación se ha llevado a cabo con éxito en algunos mamíferos y actualmente está abierto el debate sobre si se debería intentar la clonación humana. La primera clonación exitosa conocida de un animal fue la de la oveja Dolly (en 1994), sin embargo también sirvió para que pocos años después los mismos científicos que la habían llevado a cabo, no vieran con buenos ojos la realización de este tipo de prácticas en personas.

- **Clonación terapéutica:** tiene como objetivo tratar enfermedades y regenerar tejidos. La clonación terapéutica consiste en fabricar células madre de un paciente con las que tratar determinadas enfermedades que pudiera padecer. De momento este tipo de clonación se está utilizando para obtener células madre que construyan tres tipos de tejidos: piel, hígado y médula ósea.

El proceso de clonación tiene lugar de la siguiente manera:

- A) Se extrae el núcleo de una célula cualquiera somática de un individuo y el resto de la célula se tira.
- B) Se extrae un óvulo de otro individuo al que se le quita el núcleo y se tira (el núcleo).
- C) Se le implanta al óvulo sin núcleo el de la célula somática (que será un óvulo con un lote completo de cromosomas sin haber sido fecundado por un espermatozoide, ya que contiene el núcleo de una célula somática).
- D) El embrión resultante tendrá un destino u otro dependiendo del tipo de clonación que se quiera hacer: si la clonación es reproductiva, el embrión se implanta en el útero de una hembra para que siga desarrollándose y dé lugar a un individuo clonado, mientras que si la clonación es terapéutica, gracias a la acción de determinadas sustancias químicas o de corriente eléctrica se consigue que el embrión empiece a dividirse de manera que dará lugar a células madre que tienen el mismo ADN que el individuo que ha donado el núcleo de la célula somática y por lo tanto no causarán rechazo cuando se extraigan del embrión y se utilicen para tratar a dicho individuo.



5.- EL PROYECTO GENOMA HUMANO

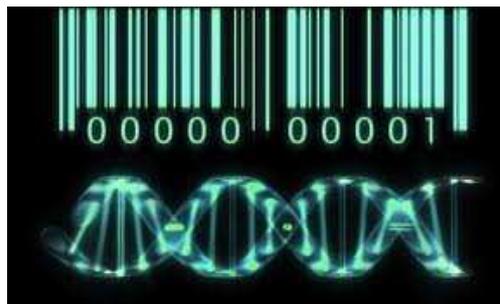
El **Proyecto Genoma Humano** fue un proyecto de investigación científica que se inició en el año 1990 en Estados Unidos bajo la dirección de James Watson (aunque fue reemplazado por Francis Collins tres años después de que se iniciara el proyecto) y que trataba de alcanzar dos objetivos:

- Averiguar la secuencia de pares de bases nitrogenadas que componen el ADN de una persona. (Un ser humano posee aproximadamente tres millones de bases).
- Identificar todos los genes que posee una persona. (Un ser humano posee aproximadamente treinta mil genes).



En este proyecto se invirtieron inicialmente noventa mil millones de dólares y se dio un plazo de quince años para finalizarlo, si bien la colaboración internacional en el proyecto así como la de instituciones privadas interesadas en el mismo permitieron que en el año 2000 viera la luz un borrador del genoma humano, siendo presentado el genoma completo tres años después, en el 2003, dos años antes de lo esperado.

El conocimiento del genoma humano facilitará la investigación de enfermedades poco estudiadas, la fabricación de nuevos medicamentos así como la rapidez y fiabilidad en el diagnóstico de muchas enfermedades.



FIN DEL TEMA