

* DEPARTAM. DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES DE JAÉN
UNIVERSIDAD DE JAÉN

** DEPARTAM. DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
CENTRO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DE MENDEL A LA INGENIERÍA GENÉTICA

Aranda, F.*, Cañabate, R.*, García-Salguero, L.** y Lupiáñez, J. A.**

RESUMEN

El presente trabajo intenta analizar los principales eventos que han caracterizado el desarrollo conceptual de la genética desde los inicios más genuinos representados por los trabajos de Mendel hasta los últimos avances relacionados con las técnicas de ingeniería genética.

SUMMARY

The present work intent to analyze the most important events involved in the development in the field of the Genetic from the beginning, represented by the Mendel's works, to the last advances related with the tecnicos of genetic engineering.

INTRODUCCIÓN

Según Lacadena, Genética "es la ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión". Por tanto, la Genética abarca, según su definición, un amplio campo de actuación: el conocimiento del material genético en cuanto a su estructura y función, su expresión dentro de los organismos, la regulación de dicha expresión, su transmisión, los mecanismos de su variación y evolución, etc.

La capacidad de los organismos de transmitir a sus descendientes sus características es tan evidente, que sin duda figura entre las primeras observaciones del hombre. La aparición de animales domésticos y plantas cultivadas, mediante la cría selectiva se hizo desde la Edad de Piedra. Esto quizás fuera uno de

los principales impulsos del sedimentarismo, ya que la posibilidad de cultivar plantas y criar animales evita el tener que buscarlos.

La primera teoría conocida sobre la herencia data del siglo V a.d.C. y fue dada por Hipócrates. Según él, el semen que daba lugar al niño portaba elementos representativos de todas las partes del cuerpo del progenitor. Esto apoyaría la teoría de los caracteres adquiridos. Aristóteles rebatió muchos de los aspectos de esta teoría, aunque seguía pensando que el semen contenía el plan general según el cual la madre elaboraría al descendiente. Según él, sería una información precisa y particular y no un paso de muestras a través de las generaciones para el desarrollo del individuo.

Durante el Renacimiento se avanzó poco en este campo, surgiendo una teoría similar a la anterior, que es la de la preformación. El desarrollo no sería nada más que el agrandamiento de un hombrucillo (homúnculo) presente en el semen del padre o en la sangre de la madre.

Fue durante los siglos XVIII y XIX cuando empieza a plantearse la participación equivalente de ambos progenitores en la formación de las características del nuevo individuo. Mendel puso de relieve la contribución igual del óvulo y del grano de polen en la fecundación, mientras otros, como Schleiden, uno de los autores de la teoría celular, decían que el óvulo tenía un papel nutritivo y el polen aportaba el bagaje genético. Sin embargo, y como sucede a menudo, los planteamientos científicos son interferidos por otros tipos de planteamientos, y los descubrimientos o no se producen, o si se producen quedan relegados a un segundo plano, lo cual retrasa indudablemente el conocimiento científico. Los descubrimientos de Mendel no fueron una excepción.

MENDEL Y SU ENTORNO

Para conocer la obra de Mendel hemos de situarnos en su entorno socio-cultural. En primer lugar, Mendel no era un monje aficionado a la jardinería que en sus ratos libres se dedicaba a cuidar su jardín. Mendel era un científico con una sólida formación y un bagaje cultural importante. Nació en 1822 en Heinzendorf (hoy Hyncice en checo) en Moravia, cuando esta región pertenecía al imperio austrohúngaro. Cursó estudios en Olmütz (hoy Olomouc) en esa misma región, e ingresó en el monasterio de Santo Tomás de Brünn (hoy Brno), que era la capital de Moravia, en 1843. Los monjes eran agustinos y no se dedicaban a la vida contemplativa sino a la enseñanza universitaria. Poseía el monasterio una buena biblioteca y colecciones de minerales y plantas. El director, cuando ingresó Mendel, era el padre Napp, un amante de la ciencia que promovió la investigación científica en su monasterio, en especial la agronómica. Por ello, cuando llegó Mendel había un jardín experimental, y además, se mandó construir un invernadero para que trabajara Mendel. El padre Napp era miembro de la Sociedad de Agricultura de Moravia y asistiendo a sus

sesiones oyó una intervención de Nestler en la que dijo que para mejorar la selección artificial había que aclarar previamente las leyes que rigen la herencia, es decir, qué se transmite y cómo se transmite. Napp sabía que esto sólo podía hacerse investigando y por ello empujó a Mendel a seguir este camino.

Por otra parte, Mendel era hijo de campesinos, y como tal, conocedor de la agricultura y su problemática. También tenía conocimientos de botánica que debía al maestro y cura de su pueblo. Ellos convencieron a su padre para que continuara sus estudios y Mendel ingresó en el monasterio para liberarles del peso económico y poder dedicarse plenamente a los mismos. Desde 1850 a 1853, enviado por el padre Napp, prosigue sus estudios y obtiene un diploma para enseñar. Uno de sus profesores, Unger, tenía ideas evolucionistas, o transformistas como se decía entonces. También conoció allí al físico Doppler.

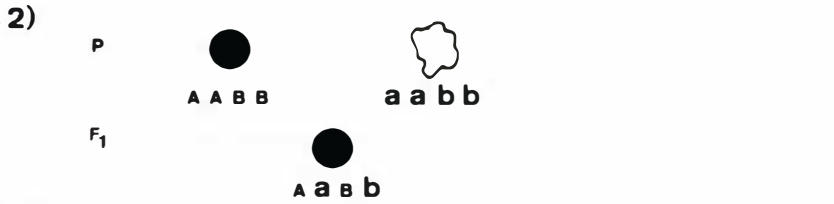
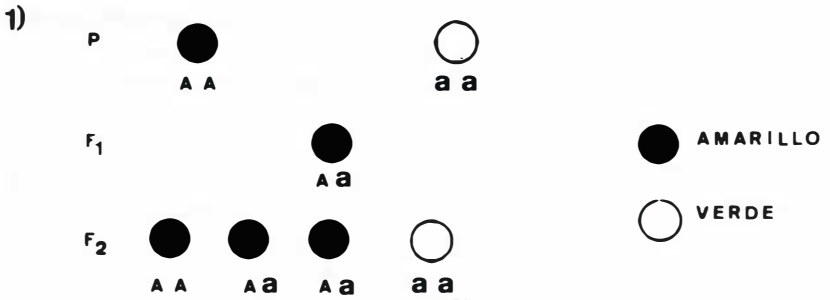
Mendel conocía, además, todos los trabajos realizados hasta entonces sobre hibridación. El primero de los hibridadores fue Carlos Linneo, autor de la clasificación binomial de las especies. Linneo era creacionista y además fijista. No admitía que las especies se fueran transformando para dar lugar a otras nuevas. Para él, los híbridos chocaban con el plan general de la naturaleza establecido por el Creador y estaban destinados a desaparecer de forma rápida. Resultado avalado por otros investigadores por el hecho de que la mayoría de los híbridos eran estériles (mulos). Algunos investigadores incluso llegaron a obtener resultados semejantes a los de Mendel, pero no fueron capaces de captar su importancia. En definitiva, existía una visión teológica de la naturaleza en estos hibridadores que dificultó mucho el conocimiento científico. Hay que recordar las discusiones de Darwin con el capitán del Beagle, y los enfrentamientos con sus contemporáneos.

¿Cuales fueron las principales aportaciones de Mendel? Podemos resumirlas en la siguientes:

- Cada característica está regulada por dos factores.
 - Tales factores provienen de cada progenitor.
 - Los factores se transmiten como unidades discretas inmodificables.
 - Al formar los gametos los factores se separan y van cada uno a un gameto (ley de la segregación) (Figura 1).

Sin embargo, y a pesar del notable avance que esto supone respecto al pensamiento de la época, no podemos desligarlo de su entorno en cuanto al conocimiento científico. No se conocía ni la naturaleza del material genético, ni su localización intracelular. Mendel creía que el material genético era una mezcla de fluidos. Si esta mezcla era inestable se daba la segregación, y si era estable entonces era un mecanismo de transformación de las especies.

Una cosa que quizás convenga aclarar es que la primera ley, o ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación, cuya paternidad se atri-



F₂

A A B B ●	A A b b ●	A a B B ●	A a b b ●	● AMARILLO LISO
A A B b ●	A A b b ○	A a B b ●	A a b b ○	○ VERDE LISO
A a B B ●	A a b b ●	a a B B ☼	a a b b ☼	☼ AMARILLO RUGOSO
A a B b ●	A a b b ○	a a b b ☼	a a b b ☼	○ VERDE RUGOSO

Figura 1: Leyes de Mendel

1) Cruce monohíbrido en el que se observa la segregación de los caracteres para dar la F₂.
 2) Cruce dihíbrido en el que se aprecia la distribución independiente de los caracteres para dar las proporciones típicas 9:3:3:1 en la F₂. En ambos casos se cumple que el híbrido de la F₁ es uniforme.

buye a Mendel en realidad era un hecho ya constatado por numerosos hibridadores anteriores a él.

A pesar de sus valiosas aportaciones, la obra de Mendel, aunque no desconocida por sus contemporáneos, no fue aceptada sino como una simple teoría que permitía explicar y predecir la existencia de algunos cruzamientos en los cuales el híbrido era inestable. El mismo Mendel en algunos aspectos no fue mendeliano en el sentido en que hoy se emplea ese término, llegando a concebir que un determinado carácter pudiera estar determinado por tres factores, o si un carácter estaba determinado por varios genes, los alelos recesivos de ellos serían todos iguales. Por ejemplo: A_1, A_2, A_3 serían tres genes y, según Mendel, el recesivo de todos ellos sería a y no a_1, a_2, a_3 como hoy lo concebimos.

SE REDESCUBREN LAS LEYES DE MENDEL Y SE COMPRUEBA EL PARALELISMO GENES-CROMOSOMAS

En 1900 se conocía ya la presencia de cromosomas en las células y que los núcleos del óvulo y el espermatozoide aportan un número igual de ellos en la formación del huevo. Se conocían también la mitosis y la meiosis. Ya en esta época Roux proponía que los cromosomas constituían el material hereditario y que las unidades hereditarias presentarían una ordenación lineal a lo largo del cromosoma. En ese año tres investigadores por separado, de Vries, Correns (8), y Tschermak, dan a conocer resultados semejantes a los de Mendel, citándolo en sus trabajos. A partir de entonces, realmente, se puede hablar de la Genética como tal. Aparece el término de gen para designar la unidad hereditaria de Mendel, y el de alelomorfos o alelos para sus posibles formas alternativas; incluso se llegó a pensar que estas formas alternativas se podían producir por un cambio brusco que se denominó mutación. Se extienden los cruzamientos híbridos a una gran diversidad de organismos, observándose que la genética mendeliana era aplicable no solo a las plantas, sino también a los animales y al hombre.

En 1902, Sutton y Boveri (3,25), demuestran el paralelismo existente entre la transmisión de los determinantes hereditarios y el comportamiento de los cromosomas:

- Los genes se presentan en parejas y los cromosomas también.
- En los híbridos se produce la segregación de los caracteres. Los cromosomas también segregan en la meiosis.
- Los genes se distribuyen independientemente. Los cromosomas en la meiosis también.

Sin embargo, era preciso obtener una prueba mas directa: asociar la presencia o ausencia de un carácter o caracteres dados en el organismo, con la presencia o ausencia de un determinado cromosoma o fragmento de él en las células de ese organismo. Fue Morgan en 1910 (21) quien trabajando con la

mosca del vinagre (*Drosophilla melanogaster*), obtuvo la primera confirmación de la teoría cromosómica de la herencia. Observó como las diferencias sexuales estribaban en la presencia de un par de cromosomas que eran iguales en la hembra y desiguales en el macho (Figura 2). A partir de aquí surgen un gran número de pruebas que confirmaron ampliamente esta teoría.

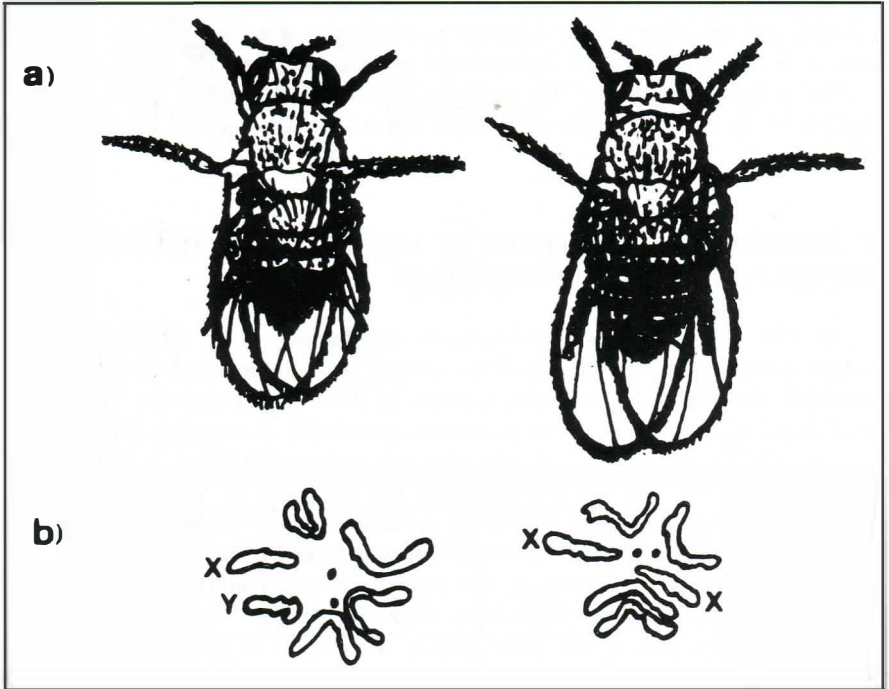


Figura 2: Teoría cromosómica de la herencia

a) podemos observar las diferencias sexuales entre el macho (izquierda) y la hembra (derecha) de la mosca del vinagre (*Drosophilla melanogaster*).

b) las diferencias cromosómicas entre ambos. Se puede correlacionar la aparición de un carácter diferencial (macho o hembra) con una diferencia en los cromosomas (XY macho y XX hembra).

Con la confirmación de la teoría cromosómica de la herencia se puso de manifiesto la suerte que tuvo Mendel al concretar sus estudios sobre determinados caracteres que o bien estaban colocados en diferentes cromosomas, o sobre el mismo, pero muy alejados entre sí y que por tanto muestran segregación independiente. Los genes ligados o situados en el mismo cromosoma tienden a permanecer juntos y no a segregarse, aunque no sea absoluto por la posibilidad de recombinación. Morgan también, junto con sus colaboradores, pudo establecer mapas genéticos, es decir, indicar los lugares cromosómicos de los genes hasta entonces conocidos.

SE DESCUBRE CUAL ES EL MATERIAL GENÉTICO

Quedaba aún mucho camino por recorrer; por ejemplo: ¿Cómo actúan los genes y cuál es su naturaleza química? La primera de las cuestiones se empieza a conocer gracias a los trabajos de Beadle y Tatum (2), en el hongo *Neurospora crassa*, en 1941, aunque la idea fue sugerida en estudios sobre la enfermedad conocida por alcaptonuria. Estos autores comprobaron la relación que existe entre un gen normal o mutado con la presencia o ausencia de una determinada proteína, lanzando su teoría un gen-un enzima. Esto condujo al conocimiento de nuevas informaciones de ciertas enfermedades humanas hereditarias.

La segunda cuestión planteada era acerca de la naturaleza de los genes. Avery, McLeod y McCarty (1), en 1944, culminando unos trabajos comenzados en 1928 por Griffith (11), descubren que el material responsable de la transformación en bacterias del género *Neumococo* es el ADN. De nuevo la incompreensión de sus contemporáneos retrasó notablemente los estudios. Tal incompreensión tenía como base la creencia de que las proteínas, mejor estudiadas que los ácidos nucleicos y con funciones tan nobles como la de ser los catalizadores de los seres vivos, debían ocupar tan preponderante papel de portadoras del mensaje genético. La confirmación provino de los trabajos de Hershey y Chase en bacteriófagos T de *E.coli* en 1952 (12).

Pero ¿qué se sabía de estas moléculas hasta 1952?. Echemos la vista atrás. Los primeros conocimientos de los ácidos nucleicos son, curiosamente, contemporáneos a los descubrimientos de Mendel. En 1868 Miescher (20), caracteriza en el pus una sustancia fosforada que él llama nucleína. Después se supo que estaba formada por un componente proteico de naturaleza básica llamado histona y un componente prostético que Altmann denominó ácido nucleico en 1889. Feulgen (10), en 1924, comprueba que los cromosomas lo contiene. Entre 1925 y 1930 Levene (18), deduce la estructura de los mononucleótidos y demuestra su condición de sillares estructurales de los ácidos nucleicos. Levene, sin embargo, pretendía que los ácidos nucleicos estuvieran formados por la repetición monótona de cuatro bases.

SE ACUMULAN LOS DESCUBRIMIENTOS

Cuando se descubre que el material genético responsable de los fenómenos de la herencia son los ácidos nucleicos, se impulsa grandemente su estudio y comprensión, ya que se piensa, y con razón, que el mejor conocimiento de estas moléculas hará comprender mejor los procesos hereditarios. Chargaff (9), en 1950, descubre la equivalencia entre A y T (Adenina y Timina), y G y C (Guanina y Citosina) que sirvió de base a los estudios de Watson y Crick (27), en 1953, para elaborar el modelo de la doble hélice.

Comienza aquí la era de la genética molecular. Había que estudiar profun-

damente y de forma concienzuda estas moléculas para comprender mejor la transmisión de los caracteres, la base de las mutaciones, las relaciones entre los genes y las proteínas, y si fuera posible la manipulación de las mismas en beneficio del hombre.

En la década de los 50 Zamecnik y colaboradores (28), descubren que la síntesis de las proteínas se da en los ribosomas e identifican el ARN de transferencia (ARNt). Jacob y Monod (14), postulan en 1961 la existencia de un ARN mensajero (ARNm) intermediario entre la síntesis de proteínas y el ADN, suposición que fue rápidamente confirmada. Entre 1961 y 1965 Nürenberg, Ochoa y otros (16,17 y 24), descubren el código genético y por la misma época se empieza a comprender cómo e regulan los genes gracias a los trabajos de Jacob y Monod y otros (15).

También desde 1956 empiezan a descubrirse las enzimas implicadas en la reparación, replicación y transcripción de los ácidos nucleicos. En 1957 Meselson y Stahl (19), demuestran siguiendo las ideas de Crick que la replicación de los ácidos nucleicos es semiconservativa, con las implicaciones que eso conlleva.

De la importancia de los avances en el campo del conocimiento de los ácidos nucleicos, da fe el hecho de que numerosos premios Nobeles de las dos últimas décadas han recaído en investigadores sobre estos temas. Ochoa, Kornberg, Baltimore, Temin, etc., son algunos de ellos.

LA INGENIERÍA GENÉTICA

A principios de los años 70 se estaba ya en condiciones de poder manipular los genes. ¿Que supuestas ventajas podría presentar esto?. En primer lugar, y al menos teóricamente, poder conseguir que los genes se expresen en organismos distintos a los de su origen, buscando un máximo de eficacia y economía.

Así se podría introducir ADN de eucariotas en procariotas y expresarse allí dando lugar a una proteína que puede ser útil, por ejemplo, para el hombre, como es el caso de la insulina. ¿Cómo llevar a cabo esto? Previamente es necesario recordar algunas cosas. Las bacterias tienen un único cromosoma circular, pero poseen una cierta cantidad de ADN extracromosómico formando lo que se denominan plásmidos, uno o varios; estos plásmidos son también circulares y presentan una cierta autonomía, ya que pueden replicarse por poseer los mecanismos necesarios para ello. Los plásmidos son portadores de información genética, por ejemplo, la resistencia a algunos antibióticos. Además, los plásmidos se pueden transmitir de unas bacterias a otras por conjugación.

Hay que recordar también las propiedades de algunas enzimas muy empleadas en la ingeniería genética y en especial dos. Las primeras son las enzimas de restricción o restrictasas (4). Estas están presentes solamente en las bacterias y tienen por misión eliminar ADNs extraños que pueden llegar a ellas. Lo

curioso de estas enzimas es que reconocen secuencias específicas dentro de los ADN's y por allí cortan. Además, en bacterias diferentes y aún en cepas distintas las restrictasas tienen diferente especificidad, por lo que se puede tener una amplia gama de estas enzimas donde elegir la más adecuada para el trabajo que se desea realizar. El mayor problema estriba en que su concentración es baja, lo cual encarece su extracción y purificación (Figura 3).

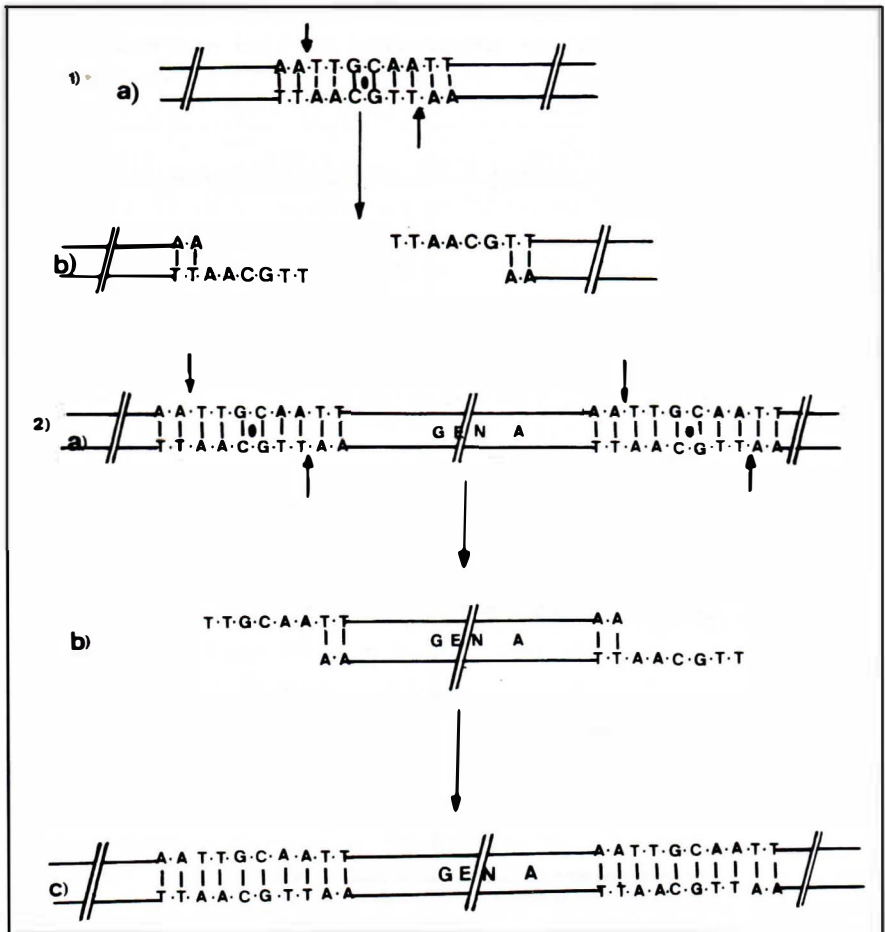


Figura 3:

1) Actuación de una endonucleasa de restricción hipotética. En a) podemos observar el centro de simetría binaria (punto grueso) y los puntos de corte (flechas). En b) como quedan los fragmentos después de la rotura.

2) Si sobre otro ADN actúa esa misma restrictasa (a), produce una serie de cortes y al azar puede quedar un gen A (b), que por poseer extremos cohesivos puede integrarse en la apertura efectuada anteriormente en la molécula de ADN que va a servir de vehículo de la clonación del gen A (c).

Las otras enzimas a tener en cuenta son las transcriptasas inversas (26). Es decir, una enzima que sintetiza ADN a partir de ARN. Es muy interesante ya que nosotros no podemos clonar directamente ADN de eucariotas en procariotas, debido a que en los primeros los genes están entrecortados, precisando de un proceso de maduración que tiene por misión recortar ese ARN primario y transformarlo en maduro, que es el que puede ser leído por el ribosoma en la proteína correcta. Este proceso no puede ser llevado a cabo en procariotas. Operan de la siguiente manera: se toma el ARN ya maduro, se transcribe en ADN mediante la transcriptasa inversa y éste es el que se introduce en las bacterias (Figura 4).

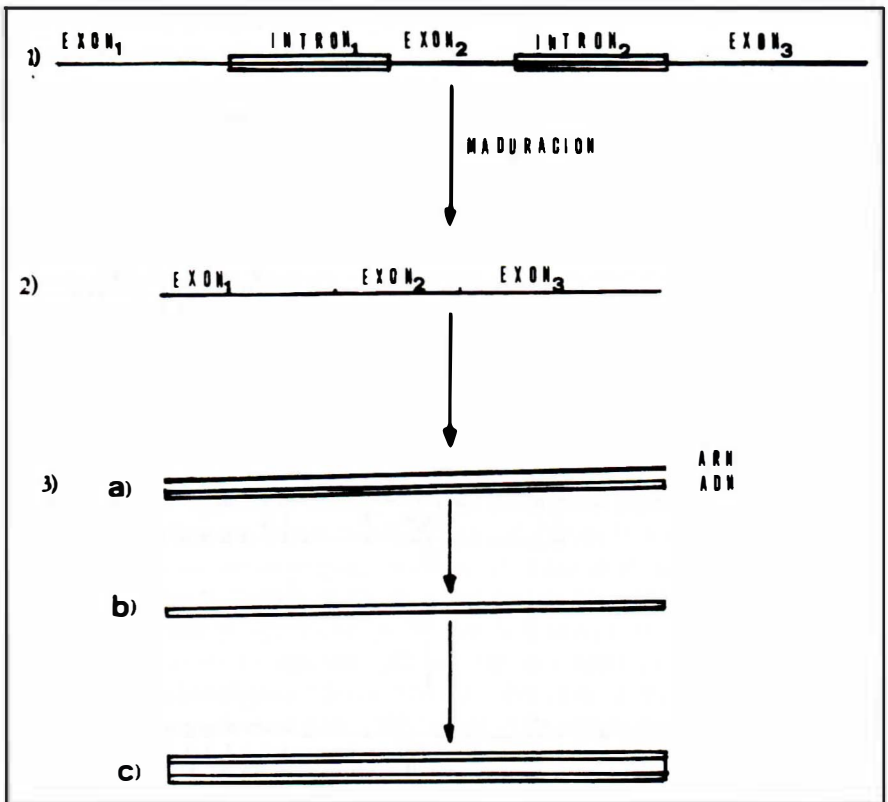


Figura 4:

Los genes de eucariotas constan de secuencias de bases con significado (exones), y secuencias sin significado (intrones). Cuando un gen es transcrito para dar un ARN, tanto unos como otros se encuentran en el transcrito primario (1), pero los intrones tienen que ser eliminados porque no sirven para ser traducidos en proteínas. Este proceso se llama maduración y solo puede ser llevado a cabo en los eucariotes (2). A partir de los ARN maduros y mediante las transcriptasas inversas (3), obtenemos un ADN duplex en tres pasos: a) formación de un híbrido ARN-ADN, b) eliminación del ARN del híbrido, y c) duplicación del ADN. El gen así obtenido puede ser clonado posteriormente.

Las primeras experiencias de manipulación de genes fueron llevadas a cabo por Cohen en 1973 (7). Este investigador partió de dos cepas de *E.coli*, una que era resistente al antibiótico kanamicina y otra a la tetraciclina y formó una bacteria resistente a ambos antibióticos. El método operativo fue el siguiente: tomó el plásmido de la cepa resistente a la kanamicina, introdujo un corte con una restrictasa de tal manera que no afectara a su mecanismo replicativo. Con la misma enzima trató el plásmido de la segunda cepa que quedó dividido en varios trozos. Puso en contacto el plásmido primero con los fragmentos del segundo y como los extremos eran cohesivos se formaron plásmidos activos que fueron introducidos en bacterias. Naturalmente no todas las bacterias portaban los genes deseados, ya que la unión era completamente al azar, pero las que sí los portaban podían ser seleccionadas poniendo a las bacterias en un medio que contuviera kanamicina mas tetraciclina, ya que las únicas que sobrevivirían serían las resistentes a ambos (figura 3).

En el año 1974 varios investigadores, de una forma similar, clonaron ADN que codificaba el ARN ribosomal del sapo *Xenopus* (22); era ya un gen de un eucariote que se expresaba en un procarote. Ese mismo año se emplean también en lugar de plásmidos como vectores de clonaje a los bacteriófagos (23), concretamente el fago Lambda de *E. coli*. La técnica es similar. Se toma un fago defectuoso, en el cual su mecanismo replicativo se ha atenuado conservando todo lo demás, se trata con una restrictasa que introduce un corte, el ADN que se desea clonar se trata con la misma restrictasa y los fragmentos se ponen en contacto, reconstruyendo el fago que llevará el gen deseado. Se infecta una bacteria con ese fago, el cromosoma del mismo se une al ADN bacteriano y se replica con él, manifestando en la bacteria la información que porta.

En 1976 se emplean las transcriptasas inversas (6); aquí hay que tener en cuenta que el ADN sintetizado no tiene extremos cohesivos y por lo tanto hay que ponérselos artificialmente (Figura 5).

En 1977 se introduce una nueva técnica, la síntesis química de genes y su posterior clonación. Esto se hace por Ikura quien obtiene de esta forma el gen de la somatostatina, hormona compuesta por 14 aminoácidos (13). La técnica consiste en lo siguiente: conocida la secuencia de aminoácidos, utilizando el código genético se construye un polinucleótido artificial al que posteriormente se le ponen extremos cohesivos.

Uno de los problemas que se plantean es el de identificar qué colonia bacteriana es la que produce la sustancia deseada, ya que a menudo el número de colonias después de la clonación es muy elevado. Existen varios métodos. Uno de ellos es utilizar anticuerpos específicos frente a la sustancia que nosotros queremos obtener; estos anticuerpos se unirán específicamente a ella. Otro método que puede llevarse a cabo es el siguiente: si conocemos al menos la secuencia de aminoácidos de alguna porción de la proteína producto del gen deseado, se fabrican los polinucleótidos correspondientes a esos fragmentos a

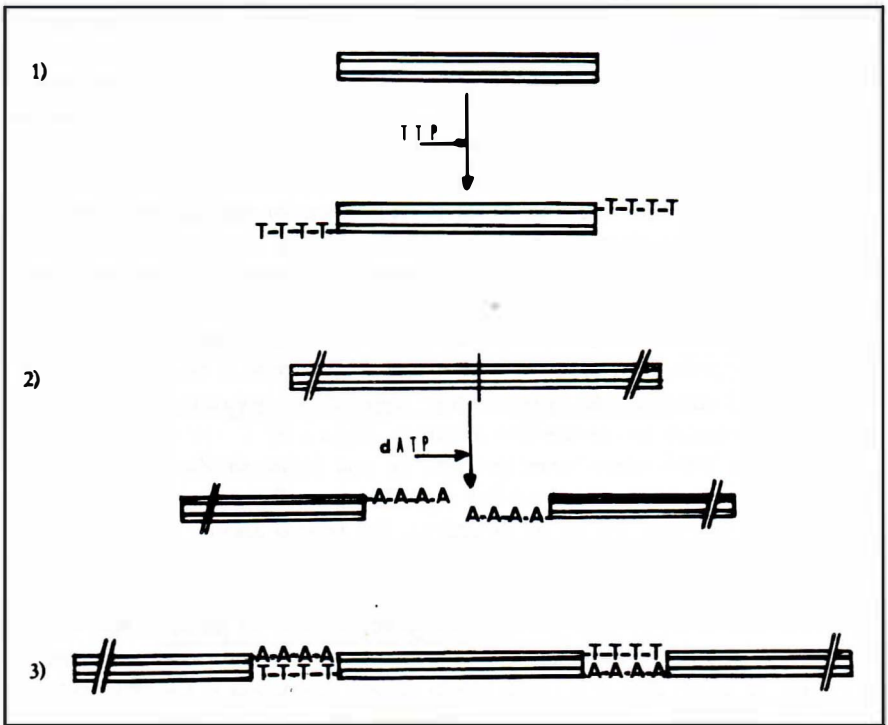


Figura 5: Formación de extremos coesivos

Un fragmento que deseemos clonar (1), que no posea extremos coesivos, se pueden añadir al mismo tales extremos. Para ello es necesario el concurso de una enzima denominada polinucleótido terminal transferasa que añade nucleótidos a los extremos en una única dirección. En el ADN en el cual se desea introducir el fragmento anterior se lleva a cabo, una vez roto, la misma operación pero con el nucleótido complementario (2). El fragmento primero puede entonces ser intercalado en el segundo (3).

partir de nucleótidos radiactivos y teniendo en cuenta el código genético; estos polinucleótidos se les suministran a las bacterias e hibridará, por complementariedad de bases, con el gen que nosotros buscamos si alguna de las colonias bacterianas lo posee, pudiendo revelarse por impresión de una placa fotográfica.

Para que nos demos cuenta de la importancia de todo esto, sobre todo de tipo económico, pongamos un ejemplo: para obtener 5 mg de somatostatina por el método tradicional, se necesitarían medio millón de cerebros de ovejas; por ingeniería genética nueve litros de cultivo bacteriano. Pero el interés no es solamente económico, sino también sanitario. Algunas de las sustancias obtenidas a partir de voluntarios pueden llevar algún tipo de contaminación nociva, por ejemplo virus patógenos. Así, el suministro de factor antihemofílico a hemofílicos, ha traído como consecuencia, en algunos casos, el desarrollo del

SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirido) en estos pacientes. La insulina que se les suministra a los diabéticos proviene de animales y puede producir, en algunos casos, problemas inmunológicos, lo que no sucedería por la insulina obtenida por ingeniería genética, ya que el gen introducido sería de humanos y la insulina, por tanto, humana.

Mediante la ingeniería genética se están consiguiendo una gran cantidad de proteínas muy utilizadas en la terapéutica de determinadas enfermedades. Por ejemplo, la insulina, factores de coagulación, vacuna de la hepatitis B, interferones, l-antitripsina (previene el enfisema pulmonar), hormona del crecimiento, etc.

Sin embargo, la clonación en procariotas está lejos de resolver todos los problemas, ya que muchas proteínas de organismos superiores, después de sintetizarse son modificadas en un proceso que se denomina maduración y que solo puede ser llevado a cabo en eucariotas. Por tanto, la tarea de los investigadores está encaminada a poder clonar genes de eucariotas en otros eucariotas de forma efectiva. Esto tropieza con no pocas dificultades, debido a que el genoma de estos organismos, en cuanto a los mecanismos de su regulación, es mucho más complejo que en los procariotas y no se comprende aun bien. No obstante, se están realizando algunos avances en este sentido en los últimos años.

En 1982, Brinster y colaboradores (5), obtuvieron ratones gigantes al inyectar el gen de la hormona del crecimiento humano en el huevo fecundado de los ratones. Sin embargo, esto tropieza con bastantes dificultades, ya que la integración es al azar y por tanto puede hacerse en un lugar donde no pueda expresarse. También existe la posibilidad de que se presenten numerosas mutaciones, a menudo letales. Para que este trasplante de genes resulte interesante debe de estar el gen insertado en el lugar correcto y responder a estímulos fisiológicos adecuados, de tal manera que se exprese en el órgano adecuado y no en otro.

En humanos adquiere otra dimensión. La inyección de genes en el huevo requiere un diagnóstico previo del mismo, lo cual es materialmente imposible. Por otra parte, el riesgo de mutaciones, que puede ser aceptable en el ratón, no lo es, por razones obvias, en humanos. En el hombre no solamente hay que tener en cuenta los aspectos puramente técnicos, sino también los aspectos teológicos, éticos, sociológicos, morales, psicológicos e inclusive jurídicos. No obstante, no deben desdeñarse las técnicas de la ingeniería genética y sus aplicaciones en el hombre, porque estas nos permiten, por ejemplo el diagnóstico de taras genéticas en los embriones o el descubrimiento de portadores sanos de esas taras genéticas, lo cual permitiría una adecuada planificación familiar.

Hay numerosos aspectos que no hemos tocado, ya que el tema es muy amplio. Entre éstos están la obtención de individuos clónicos, el control del sexo o la partenogénesis diploide. Nos hemos limitado a exponer como el

conocimiento de las moléculas, de sus reacciones, de sus funciones, permite avanzar en el conocimiento de los problemas biológicos y así poder mejorar las condiciones de vida del hombre. Indudablemente quedan muchos problemas que resolver, y ahí está el reto para los investigadores actuales y los de futuras generaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) AVERY O.T., MCLEOD C.M. and MCARTY M. (1944). *J. Exp. Med.* 79: 137.
- (2) BEADLE G.W. and TATUM E.L. (1941). *Proc.Nat.Acad.Sci.* 27: 499.
- (3) BOVERI T. (1902). *Verh.Phys.Med.Gesllse.Würzburg*, 35: 67.
- (4) BOYER H.W. (1971). *Ann.Rev.Microbiol.* 25: 153.
- (5) BRINSTER y col. (1982). *Nature*, 300: 611.
- (6) BROWN J.K. y col. (1977). *Science*, 195: 389.
- (7) COHEN S.N., CHANG A.C.Y., BOYER H.W. and HELLING R.B. (1973). *Proc.Nat.Acad.Sci.* 70: 3240.
- (8) CORRENS C.G. (1900) *Ber.Dtsch.Bot.Ges.* 18: 158.
- (9) CHARGAFF E. (1950). *Experientia*, 6: 201.
- (10) FEULGEN F. and ROSENBECK H.Z. (1924). *Physiol.Chem.* 135: 203.
- (11) GRIFITT F. (1928). *J.Hyg.Camb.* 27: 113.
- (12) HERSHEY A.D. and CHASE M. (1952). *J.Gen.Physiol.* 36: 39.
- (13) ITAKURA K. y col. (1977). *Science*, 198: 1056.
- (14) JACOB F. and MONOD J. (1961). *J.Mol.Biol.* 3: 318.
- (15) JACOB F., PERRIN D., SANCHEZ C. and MONOD J. (1960). *C.R. Acad.Sci.* 250: 1727.
- (16) KHORANA H.G. (1965). *Fed. Proc.* 24: 1473.
- (17) LENGYEL P., SPEYER J.F. and OCHOA S. (1961). *Proc.Nat.Acad. Sci.* 47: 1942.
- (18) LEVENE P.A. and BASS L.W. (1931). *Nucleic Acids. Chemical Catalog Co.* New York.
- (19) MESELSON M. and STAHL F.W. (1958). *Proc.Nat.Acad.Sci.* 44: 671.
- (20) MIESCHER F. (1871). *Hoppe-Seyler's Med.Chem.Untersuch.* 4: 441.
- (21) MORGAN T.H. (1910). *Science*, 12: 120.
- (22) MORROW N.E. y col. (1974). *Proc.Nat.Acad.Sci.* 71: 1743.
- (23) MURRAY N.E. and MURRAY K. (1974). *Nature*, 251: 476.
- (24) NÜRENBERG M.W. and MATTHAEI J.H. (1961). *Proc. Nat. Acad. Sci.* 47: 1588.
- (25) SUTTON W.S. (1903). *Biological Bulletin*, 4: 231.
- (26) TEMIN H. (1972). *Sci.Am.* 226: 24.
- (27) WATSON J.D. and CRICK F.H. (1953). *Nature*, 171: 737.
- (28) ZAMECNIK P.C. (1960). *Harvey Lect.* 54: 256.

PARA MAS INFORMACIÓN CONSULTAR

- DAVIS B.D., DULBECCO R., EISEN H.N. y GINSBERG H.S. (1980). *Microbiology.* Harper and Row, Publishers, Inc., 3ª edición.
- LACADENA J.R. (1981). *Genética.* AGESA. Madrid, 3ª edición.

- SERRE J.L. (1984). La génesis de la obra de Mendel. Mundo Científico nº 41, 1084.
- TOLSTOSHEV P. y LECOLQ J.P. (1984). La ingeniería genética y las industrias biomédicas. Mundo Científico nº 38, 728.
- STENT G.S. y CALENTAR R. (1981). Genética molecular. E. Omega, 2ª edición.