

- BIOLOGÍA 2BAC -

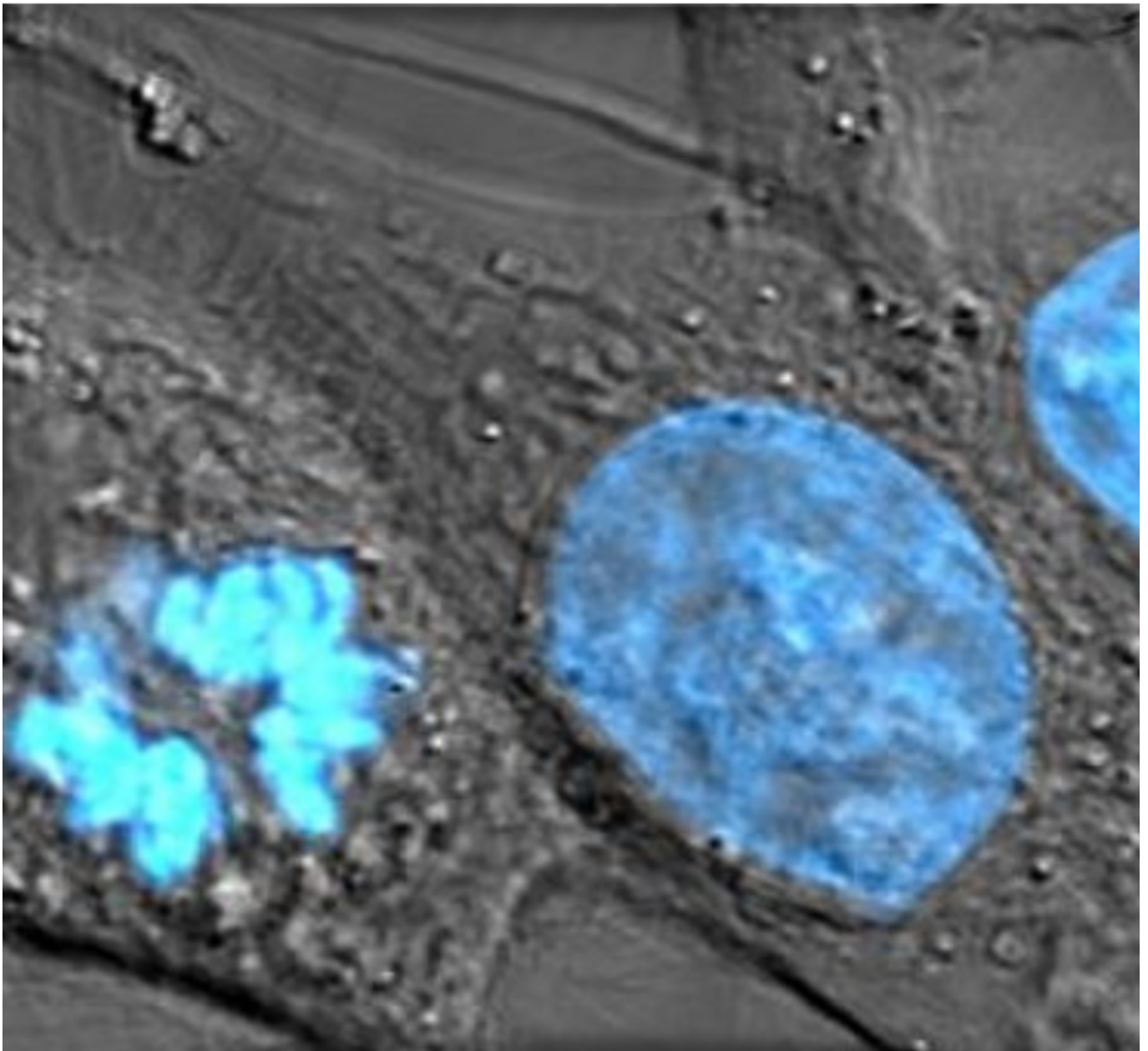


La RuBisCO
es lo más



Apuntes

TEMAS 12-15



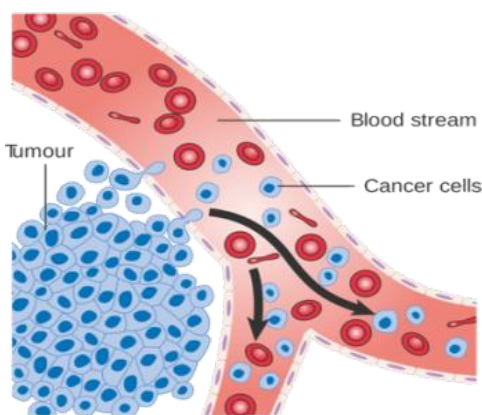
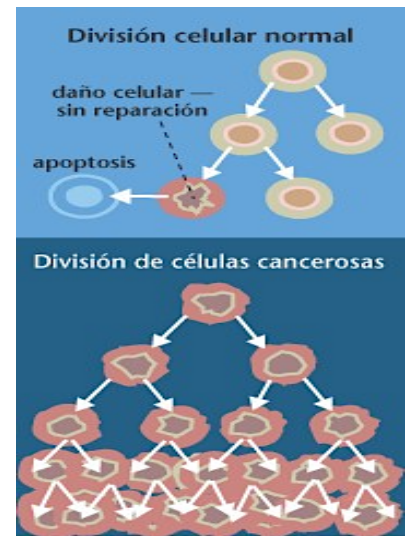
**BLOQUE III. LA HERENCIA BIOLÓGICA:
GENÉTICA CLÁSICA Y MOLECULAR**

TEMA 12: EL CICLO CELULAR. MITOSIS Y MEIOSIS

En la **vida celular** se diferencian 4 etapas: nacimiento, crecimiento, diferenciación y reproducción. Tanto si se reproduce como si no (en ese caso acabará por darse la muerte celular) la célula inicial deja de existir.

El ritmo con el que una célula se divide depende sobre todo del tipo de célula, pero también del tamaño total que alcanza, de la relación entre el volumen de núcleo y del citoplasma (el núcleo no puede controlar un citoplasma demasiado grande), de la disponibilidad de espacio y de un sustrato al que anclarse y de la presencia de factores de crecimiento o agentes que estimulen la división celular.

En condiciones normales, la muerte celular se produce por **apoptosis** (muerte celular programada), es decir, por *autolisis* a partir de la ruptura de sus propios lisosomas. La célula queda fragmentada en *corpos apoptóticos* que son ingeridos por las células vecinas o por macrófagos (células "carroñeras"). La apoptosis es una muerte programada y natural en la que las células se autodestruyen cuando les llega el momento. No obstante, cuando las células sufren una muerte accidental, a causa de una lesión que impide que la sangre llegue al tejido, por exposición a radiación o por alguna sustancia química nociva, se habla entonces de **necrosis**.



Si una célula se salta los controles celulares y no entra en apoptosis, a pesar de que no funcione correctamente o de que haya llegado al final de su ciclo vital, entonces sigue dividiéndose indefinidamente y se vuelve "inmortal", transformándose en cancerosa. Las células cancerosas se dividen incesantemente y sin ningún tipo de control, formando masas de células anormales denominadas **tumores**. Si una de estas células cancerosas abandona el tumor primario y consigue introducirse en el torrente sanguíneo, puede diseminarse por la sangre y proliferar en otras zonas del cuerpo formando tumores nuevos o secundarios (**metástasis**).

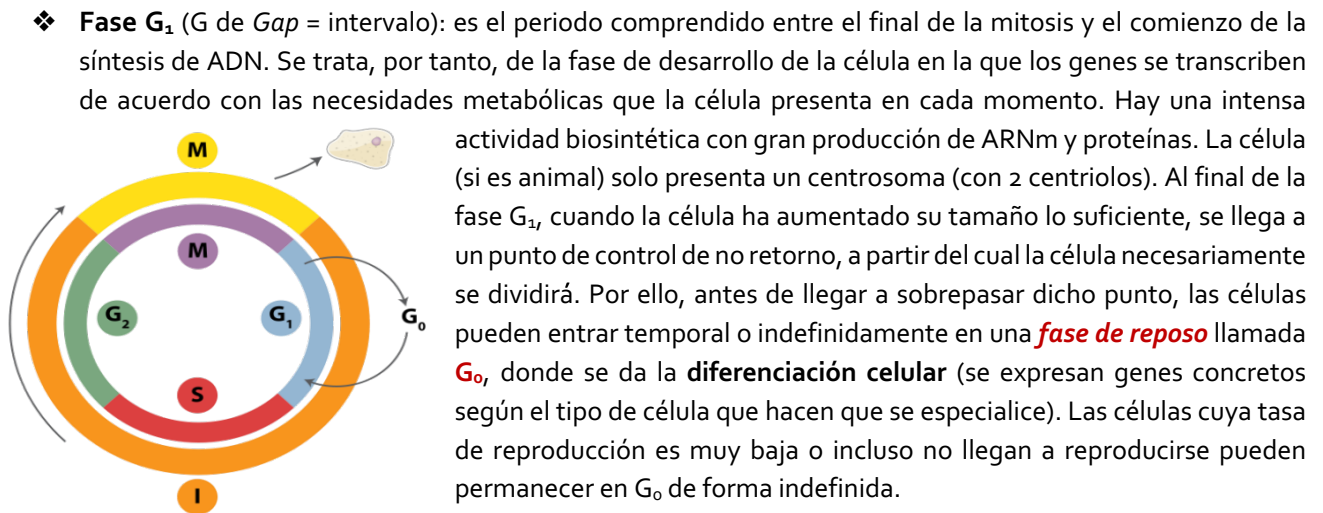
1. CICLO CELULAR

El **ciclo celular** de una célula eucariota comprende el periodo de tiempo que transcurre desde que se forma, es decir, desde que nace, hasta que se divide y genera otras células nuevas. Se diferencian claramente dos periodos: la **interfase** (periodo de no división en el que la célula crece y hace una copia de su ADN) y la **división o fase M** que engloba la **mitosis** (=cariocinesis o división del núcleo) seguida de la **citocinesis** (división del citoplasma). La duración del ciclo celular varía mucho de un tipo celular a otro, por ejemplo, las células del embrión temprano o las que recubren el intestino se dividen muy rápido mientras que otras, como las neuronas o las células musculares esqueléticas pueden incluso no llegar a dividirse.

En la interfase, el ADN está en forma de cromatina dentro del núcleo, en cuyo interior puede distinguirse una zona más oscura: el/los nucleolos. En cambio, únicamente cuando la célula va a dividirse, las fibras de cromatina se condensan en unas estructuras altamente organizadas: los cromosomas.

1.1. INTERFASE

Es la etapa de no división y la más larga del ciclo celular. En el núcleo interfásico no se distinguen los cromosomas. Se subdivide en la fase G_1 , la fase S y la fase G_2 :



* **Fase G_0** : Aunque se denomina fase de reposo, en realidad es una fase super activa metabólicamente donde las células ya diferenciadas están realizando las funciones propias de su especialidad como p.ej. transmitir el impulso nervioso, transportar O_2 , fagocitar cuerpos extraños, etc. Además, la mayoría de células solamente se dividen en circunstancias especiales (cicatrización, regeneración, etc.) así que permanecen temporalmente en esta fase G_0 hasta que determinados factores mitóticos las estimulan para reanudar su división. Otras células, como las neuronas o células musculares esqueléticas, al salir del ciclo celular, pierden su capacidad de división así que permanecen indefinidamente en fase G_0 . Las células madre, en cambio, se dividen constantemente sin entrar nunca en la fase de reposo G_0 para dar lugar a células hijas que podrán diferenciarse o permanecer como células madre y seguir a su vez dividiéndose.

- ❖ **Fase S**: una vez la célula ha doblado prácticamente su tamaño, comienza la síntesis de ADN para que cada célula hija contenga una copia idéntica del genoma. La doble hélice se abre en diversos puntos y comienza la replicación. Se sintetizan también ARNm e histonas y comienzan a duplicarse los centriolos. **A partir de la fase S, y hasta la fase M o mitosis, la célula contendrá doble cantidad de ADN.**
- ❖ **Fase G_2** : es el periodo comprendido entre el final de la síntesis del ADN y el comienzo de la mitosis. La fase G_2 finaliza cuando se empiezan a distinguir los cromosomas, ya duplicados, dentro del núcleo. Durante la fase G_2 continúa la síntesis de ARNm, proteínas y otros componentes necesarios para la mitosis. Por ejemplo, se transcriben y traducen los genes que darán lugar a las proteínas que formarán el huso o los que codifican proteínas que posibilitan la condensación de la cromatina (que se da justo antes de la mitosis).

**A lo largo del ciclo celular existen puntos de control (check point) en los que se controla que la célula esté funcionando adecuadamente y esté preparada para dividirse correctamente. Las células cancerosas se saltan estos controles y por eso son capaces de dividirse incesantemente a pesar de tener su función alterada y no funcionar bien.*

* DIFERENCIAS ENTRE LA CROMATINA INTERFÁSICA Y LOS CROMOSOMAS

Al observarse un núcleo de una célula en interfase con un microscopio electrónico de transmisión (MET) aparecen zonas claras y oscuras. Las zonas oscuras constituyen la denominada **heterocromatina**, que suele situarse en la periferia y cerca del nucleolo, y donde se localizan genes que normalmente no se expresan por lo que está muy compactada y densa. En las zonas claras, la cromatina está menos empaquetada (y por eso se le une menos colorante), se denomina **euromatina** y se corresponde con regiones del ADN muy activas metabólicamente, que están transcribiéndose a ARNm y traduciendo a proteínas.

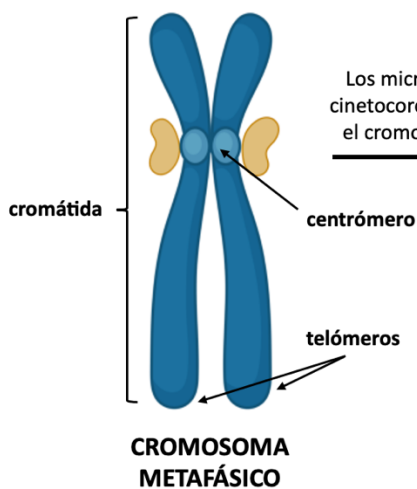
Todavía existe un grado de compactación mayor al de la heterocromatina: los **cromosomas**. En la fase M o de división celular, tanto la heterocromatina como la euromatina se empaquetan para formar los cromosomas, que constituyen el máximo grado de condensación de la cromatina.

Los cromosomas comienzan a condensarse una vez concluida la fase S del ciclo celular y, por tanto, contienen el ADN ya duplicado para que pueda distribuirse equitativamente entre las dos células hijas. Por esta razón, suelen presentar forma de X con dos cromátidas hermanas unidas por el centrómero. Es decir, al comenzar la fase M, las dos cromátidas de un cromosoma son una réplica la una de la otra y contienen exactamente la misma información, por eso se llaman "hermanas" (excepto en pasos posteriores de la meiosis, donde tras la recombinación genética, dejan de ser idénticas entre sí).

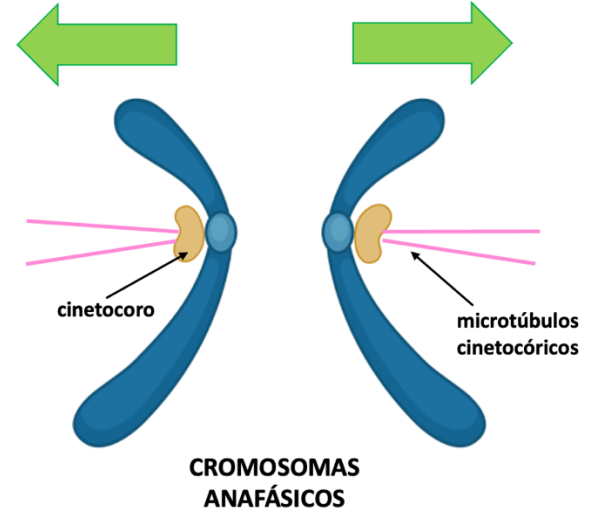
¡OJO! QUE UN CROMOSOMA TENGA UNA O DOS CROMÁTIDAS NO TIENE NADA QUE VER CON SER HAPLOIDE O DIPLOIDE, DEPENDE DEL MOMENTO DE LA DIVISIÓN CELULAR EN QUE SE ENCUENTRE (METAFASE O ANAFASE).

Al centrómero se le unen unas proteínas llamadas cinetocoros, a las que se unirán los microtúbulos del huso para separar las dos cromátidas y llevarlas a las células hijas. Nótese que a partir de ese momento los cromosomas solo tienen una única cromátida, que volverá a duplicarse cuando a la célula hija le llegue el momento de duplicar su ADN y dividirse.

LAS DOS CROMÁTIDAS HERMANAS SON UNA COPIA EXACTA UNA DE LA OTRA (EL ADN SE HA DUPLICADO EN LA FASE S) Y ESTÁN UNIDAS POR EL CENTRÓMERO



LAS CROMÁTIDAS SE SEPARAN POR EL CENTRÓMERO Y CADA UNA SE VA A UNA DE LAS CÉLULAS HIJAS



Por tanto, la cromatina interfásica que se observa en el núcleo interfásico presenta aspecto fibrilar (= de fibras), está poco compactada y es muy activa metabólicamente (en concreto, la euromatina, en la que los genes se transcriben y se traducen) mientras que el cromosoma metafásico presenta el mayor grado de condensación de la cromatina y se observan las dos cromátidas hermanas unidas por el centrómero, se sitúa en el plano ecuatorial de la célula y no es activa metabólicamente.

1.2. DIVISIÓN CELULAR: FASE M (MITOSIS + CITOCINESIS)

Se trata de un proceso complejo que garantiza la separación del material genético y el resto de los componentes celulares en dos partes iguales. La división o fase M incluye dos procesos: la **mitosis** propiamente dicha o **cariocinesis** (división del núcleo) y la posterior **citocinesis** (división del citoplasma). Se produce en las **células somáticas**, es decir, en todas menos en las células germinales que darán lugar a los gametos.

La mitosis es un sistema de **reparto equitativo e idéntico** de la información genética. Ambas células hijas tendrán la misma información genética que, además, será igual que la que poseía la célula madre. Por tanto, la mitosis dará lugar a **2 células hijas con el mismo nº de cromosomas que su progenitora** que podrán ser haploides (n) o diploides (2n) según cual fuera la dotación cromosómica de la célula inicial.

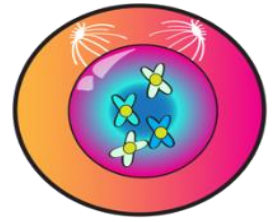
A nivel celular y, por tanto, también **en organismos unicelulares**, la mitosis permite la perpetuación de una estirpe celular y la formación de colonias de células (clones celulares) mediante **reproducción asexual**.

En seres pluricelulares, la mitosis permite el **crecimiento y desarrollo de tejidos y órganos**, así como la **reparación y regeneración** de los mismos.

Aunque se trata de un proceso continuo, para facilitar su estudio se divide en varias fases:

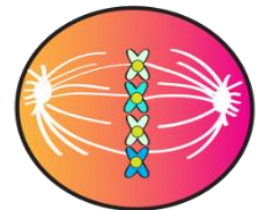
★ Profase

- Es la etapa inicial y una fase bastante larga.
- Las fibras de ADN que forman la cromatina van acortándose y engrosándose, por lo que ya se pueden distinguir los cromosomas con sus 2 cromátidas unidas por el centrómero (que se duplicaron en la fase S del ciclo celular).
- **Se desintegra el nucléolo** ya que este se ha repartido entre los distintos cromosomas con regiones organizadoras del nucléolo (NOR), que suelen estar en satélites separados por constricciones secundarias del resto del cromosoma, **y también desaparece la envoltura nuclear**.
- Cada uno de los dos centrosomas (también duplicados en la fase S) se van alejando uno del otro impulsados por el alargamiento de las **fibras o microtúbulos polares** (se forman por adición de la proteína tubulina). Por tanto, los dos pares de centriolos migrarán hacia los polos y entre ellos se irán formando las fibras o microtúbulos polares.
- En los cromosomas, a la altura del centrómero, se forman unas estructuras proteicas llamadas **cinetocoros** a los que se anclarán los microtúbulos polares que se dirigen hacia los cromosomas como si quisieran "pescarlos". Una vez se unen a los cinetocoros, pasan a denominarse **fibras o microtúbulos cinetocóricos** (que mediante un tira y afloja irán moviendo los cromosomas hacia el centro de la célula).



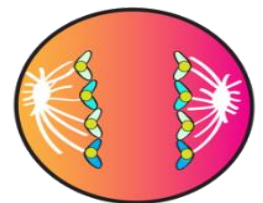
★ Metafase

- Es la fase más larga de toda la mitosis.
- Los microtúbulos cinetocóricos se alargan y forman, junto con los microtúbulos polares y los microtúbulos astrales que salen de cada centrosoma, el denominado **huso acromático o mitótico**.
En las células vegetales, al no existir centriolos, el huso se forma independientemente de ellos, a partir de unas zonas más densas del citoplasma que ejercen como centros organizadores de microtúbulos. En este caso, la mitosis se denomina **anastral (porque no tiene ni centriolos ni **áster**, que es como se denomina la estructura formada por los centriolos y las fibras o microtúbulos astrales que los rodean).*
- Los cromosomas se sitúan en el ecuador de la célula con sus cromátidas dirigidas hacia los polos formando la **placa ecuatorial**, estructura que es característica de la metafase. Los cromosomas metafásicos son los que presentan el máximo grado de empaquetamiento, con sus 2 cromátidas dispuestas en forma de X.



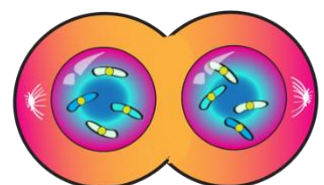
★ Anafase

- Es la fase más corta de la mitosis, y en la que se da la **segregación**.
- Gracias a una combinación de movimientos de los microtúbulos polares y los cinetocóricos, **las cromátidas hermanas se separan** (se divide el cromosoma en dos por el centrómero) y migran hacia los polos de la célula. A partir de este momento, cada cromátida se transforma en un cromosoma individual.
- El movimiento hacia los polos se produce gracias a **proteínas motoras** que se fijan al cinetocoro y lo desplazan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos como si estos fueran raíles del ferrocarril.

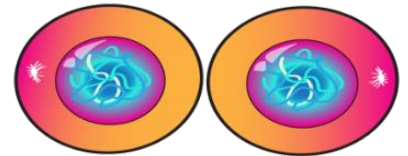


★ Telofase

- Los cromosomas empiezan a descondensarse de nuevo en cromatina que se rodea de pequeños fragmentos de envoltura nuclear que posteriormente se fusionarán para envolver al núcleo.
- Además de la envoltura nuclear, también se forma la lámina nuclear y reaparecen los nucléolos gracias a los *centros organizadores de nucléolos*.



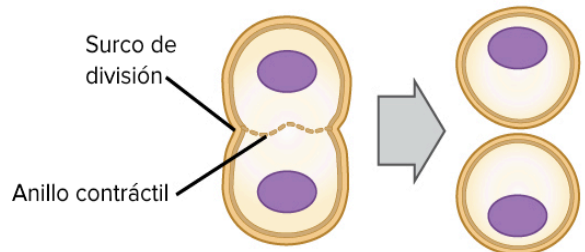
- Simultáneamente, comienza ya la citocinesis, es decir, la separación del citoplasma en dos partes iguales. Los restos de microtúbulos se van situando en la zona intermedia entre los núcleos y esta acumulación de proteínas en la *interzona* es la que posibilitará la posterior citocinesis.



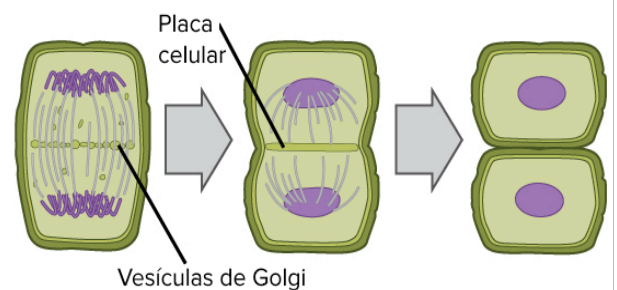
★ CITOCINESIS

- En las **células animales** la citocinesis ocurre por una constricción en la zona ecuatorial. Se produce una **estrangulación** del citoplasma. Esto es debido a que se forma un anillo contráctil de microfilamentos (=filamentos de actina) en la zona ecuatorial. Este surco o anillo se va cerrando y termina por separar el citoplasma entre las 2 células hijas.
- En las **células vegetales**, debido a la existencia de la pared celular, el proceso es más complejo y se lleva cabo mediante una **tabicación** del citoplasma. Numerosas vesículas cargadas de hemicelulosa y pectina (procedentes del ap. de Golgi) interaccionan con los microtúbulos del huso hasta formar una estructura llamada placa celular o **fragmoplasto**. El fragmoplasto crece progresivamente hacia la periferia dando lugar a la lámina media de la pared celular recién formada. Esta separación no es continua, sino que está interrumpida por puentes de comunicación llamados plasmodesmos.

Célula animal



Célula vegetal

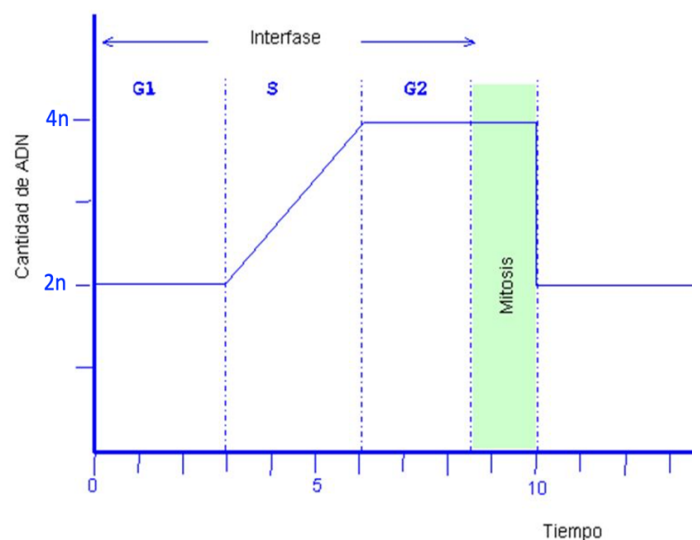


→ Cambios del contenido de ADN durante el ciclo celular:

En la **fase G₁** las células animales son **diploides**, es decir poseen un par de cromosomas homólogos, uno procedente del padre y otro de la madre, para cada uno de sus cromosomas. Se dice que su cantidad de ADN es **2n** siendo n el contenido de ADN haploide en el genoma. En esta fase, el ADN se mantiene constante porque la célula solo está creciendo y sintetizando proteínas.

Durante la **fase S**, se **duplica** la cantidad de ADN, pasando de **2n** a **4n**, debido a que la ADN polimerasa está llevando a cabo la replicación de todo el genoma.

En la fase G₂ la célula se prepara para la división y por tanto su ADN no varía. De hecho, el contenido de ADN se mantiene en **4n** durante la fase G₂ y hasta el final de la **fase M** que se **reduce** de nuevo a **2n** tras la separación de las cromátidas hermanas y la citocinesis.



1.3. Cálculo del número de cromátidas y cromosomas en la mitosis

Es importante conocer el número de cromosomas que existe en cada fase y si estos poseen una o dos cromátidas. Si partimos de una **célula diploide** con 3 pares de cromosomas, es decir, con una dotación cromosómica **2n=6**, entonces se cumplirá que:

- En la **fase G₁** del ciclo celular, la célula tendrá su ADN en forma de cromatina y no serán visibles los cromosomas. Pero si los empaquetáramos tendría la cantidad de ADN correspondiente a 3 pares de cromosomas (**6 cromosomas**) pero que no se habrán duplicado todavía, por lo tanto, si estuvieran condensados, solo tendrían una cromátida cada uno → **6 cromátidas**.
- A partir de la **fase S**, se duplicará el ADN. Seguirán sin ser visibles los cromosomas, pero si las fibras de cromatina se condensasen, cada cromosoma poseería ahora 2 cromátidas hermanas, siendo una cromátida la copia exacta de la otra. Como la célula es diploide, si condensáramos su cromatina poseería **6 cromosomas** (3 del padre y 3 de la madre, es decir 3 pares de cromosomas homólogos) de 2 cromátidas → tendríamos **12 cromátidas** en total.
- En la **fase G₂** y al inicio de la **mitosis**, es decir en la **profase**, la célula seguirá teniendo **6 cromosomas** (3 del padre y 3 de la madre) con 2 cromátidas cada uno (pero esta vez ya visibilizándose) → **12 cromátidas**.
- En la **metafase**, los **6 cromosomas metafásicos** (3 del padre y 3 de la madre) están ya totalmente condensados y visibles, se colocan en la placa ecuatorial y cada uno cuenta con 2 cromátidas → **12 cromátidas**.
- En la **anafase** se separan las dos cromátidas hermanas por el centrómero así que, a partir de aquí, y en la **telofase**, el resultado serán **2 núcleos con 6 cromosomas anafásicos** (3 del padre y 3 de la madre) de una única cromátida cada uno → **6 cromátidas** en cada uno de sus núcleos. Nótese que las células hijas continúan teniendo 3 cromosomas del padre y 3 de la madre por lo que la ploidía o dotación cromosómica no ha variado. Con la mitosis, de una célula diploide se obtienen 2 células hijas también diploides. Si hubiéramos partido de una célula haploide, hubiésemos obtenido 2 células hijas haploides también.

1.4. PLEUROMITOSIS, ENDOMITOSIS y AMITOSIS

Después de la duplicación del ADN, no siempre se produce una mitosis, pueden darse otros procesos:

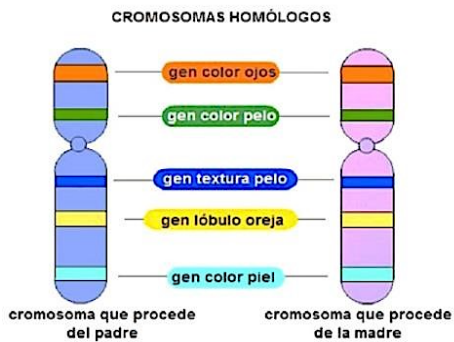
- **PLEUROMITOSIS:** es una mitosis intranuclear, en la que no se rompe la envoltura nuclear. Los cromosomas se separan y luego el núcleo se divide por constricción. Se da en protozoos ciliados.
- **ENDOMITOSIS:** Se duplica el ADN, pero no se reparte entre las células hijas, se queda en el mismo núcleo. Puede generar poliploidía (p.ej. núcleos tetraploides: $4n$) o cromosomas que no se separan y se quedan unidos entre sí formando cromosomas gigantes. Se da en ciertos insectos como la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*.
- **AMITOSIS:** división del núcleo por estrangulación sin separación previa de los cromosomas. Por tanto, los cromosomas no se reparten equitativamente en las células hijas. Ej: protozoos ciliados.

2. LA MEIOSIS

Es un proceso de división celular en el que se obtienen células hijas con la mitad de cromosomas que la célula inicial. La meiosis consta de dos divisiones sucesivas: cada una de ellas con una división del núcleo (cariocinesis) y una posterior división del citoplasma (citocinesis).

Antes de iniciarse la primera división meiótica hay un periodo de interfase durante el que se duplica el ADN. En cambio, como paso previo a la segunda división meiótica no se produce duplicación del material genético, aunque sí que hay reparto entre las células hijas. Por tanto, se partirá siempre de células diploides ($2n$) que, tras dos divisiones meióticas sucesivas, originarán cuatro células haploides (n).

La meiosis tiene un papel fundamental en la producción de los **gametos** y por ello se da en los organismos con reproducción sexual, ya que así se consigue que, tras la fecundación, el cigoto no duplique cada vez sus cromosomas y se mantenga constante el nº de cromosomas de generación en generación.



Respecto a la reproducción sexual, otra característica muy importante de la meiosis es que se produce la **recombinación genética** o intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos.

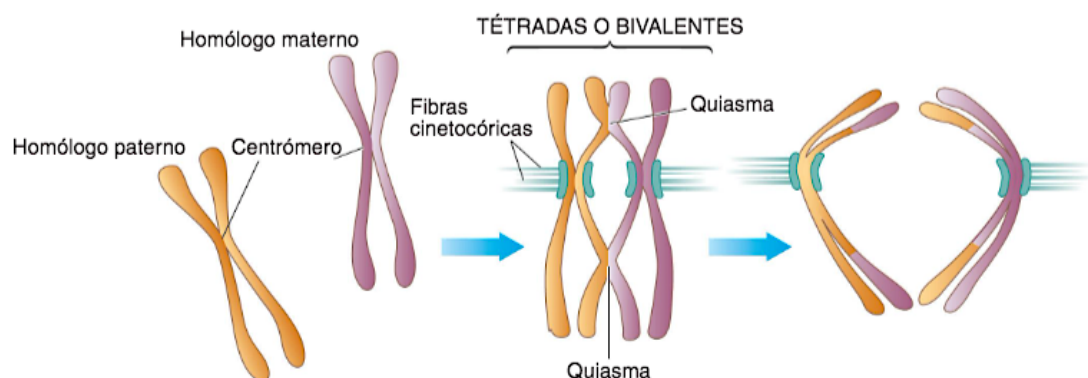
Los **cromosomas homólogos** son cada par de cromosomas (uno que aporta la madre y otro el padre) que contienen la misma disposición de la secuencia de ADN de un extremo a otro, pero distintos alelos y que se emparejan durante la meiosis. P.ej. el cromosoma 21 de la madre y el cromosoma 21 del padre son homólogos, tienen una misma secuencia determinada de genes, pero no la misma variante de cada gen (\neq alelos).

2.1. Primera división meiótica o MEIOSIS I

La 1ª división meiótica es una **división reduccional**, en la que las células hijas se quedarán ya con la mitad de cromosomas que la célula progenitora inicial. En esta 1ª división, además, tendrá lugar la recombinación del material hereditario. La **meiosis I** se divide en las siguientes fases:

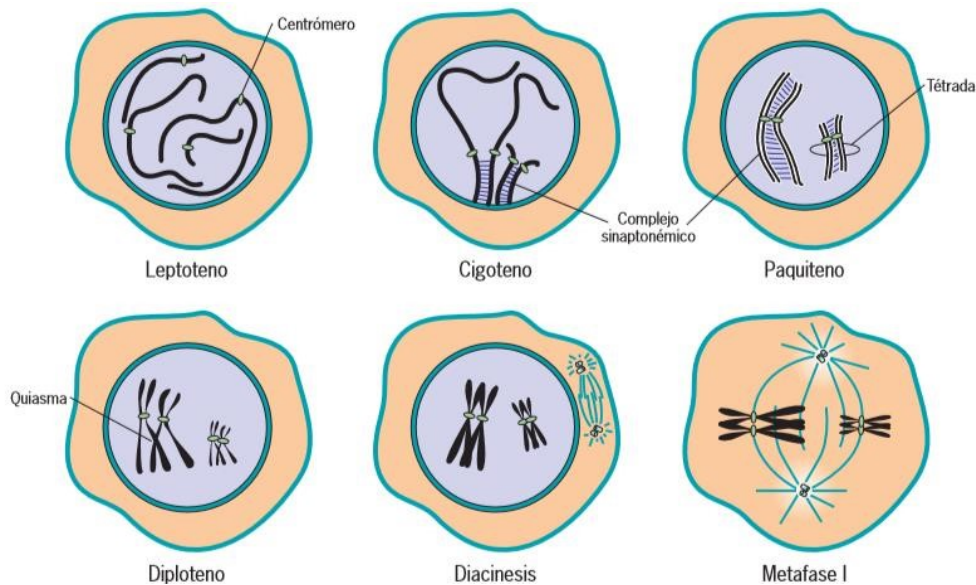
★ **Profase I**: en esta fase suceden los acontecimientos más característicos de la meiosis. La envoltura nuclear se conserva hasta el final de la fase que es cuando se desintegra, al mismo tiempo desaparece el nucléolo y se forma el huso. Dada su duración y complejidad se subdivide en cinco etapas:

- **Leptoteno**: los cromosomas duplicados comienzan a condensarse y los homólogos se aproximan. Cada cromosoma ya tiene 2 cromátidas, pero aún no se observan bien diferenciadas al microscopio óptico. Los cromosomas permanecen unidos por un extremo a la lámina nuclear o fibrosa.
- **Zigoteno**: en esta etapa se inicia la **sinapsis**, en la que los cromosomas homólogos se aparean, cada gen con su gen homólogo, en toda su longitud. Este apareamiento entre los cromosomas homólogos se mantiene gracias a unas estructuras proteicas que forman el **complejo sinaptonémico**, de una forma similar a una cremallera que se cierra.
- **Paquiteno**: los pares de cromosomas homólogos aparecen ya íntimamente unidos formando unas estructuras características llamadas **pares bivalentes**. Se produce el intercambio de fragmentos cromatídicos entre las cromátidas no hermanas, este proceso es el llamado **entrecruzamiento** o **sobrecruzamiento** (*crossing-over*) y supone una redistribución cromosómica del material genético. Por tanto, es en el paquiteno donde se da la **recombinación genética**. Desde ese momento, una de las cromátidas de cada cromosoma será mixta, es decir, estará formada por segmentos alternos maternos y paternos.



- **Diploteno**: los complejos sinaptonémicos desaparecen y las 2 cromátidas de cada cromosoma son ya bastante visibles así que, a partir de ese momento, a los bivalentes se les suele llamar **tétradas**. Los cromosomas **comienzan a separarse**, aunque todavía se mantienen unidos por los puntos donde tuvo lugar el entrecruzamiento, estas uniones en forma de X reciben ahora el nombre de **quiasmas**. En cada tétrada o par de cromosomas homólogos pueden persistir uno o varios quiasmas, depende de cuántos entrecruzamientos se hayan dado a lo largo del bivalente.

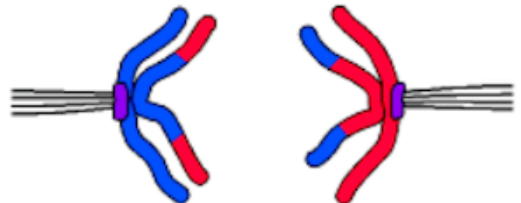
- **Diacinesis:** las tétradas, unidas en los quiasmas, alcanzan su máxima condensación. Se acentúa la repulsión entre los cromosomas homólogos así que en cada tétrada se observan perfectamente las 4 cromátidas: las cromátidas hermanas unidas por los centrómeros y las cromátidas no hermanas (homólogas) unidas por los quiasmas. Al final de esta fase, **desaparece la envoltura nuclear y nucléolo**, y empiezan a formarse los microtúbulos del huso.



Al final de la profase I, la envoltura nuclear ya ha desaparecido totalmente y se ha formado el huso mitótico o acromático con los microtúbulos polares y cinetocóricos.

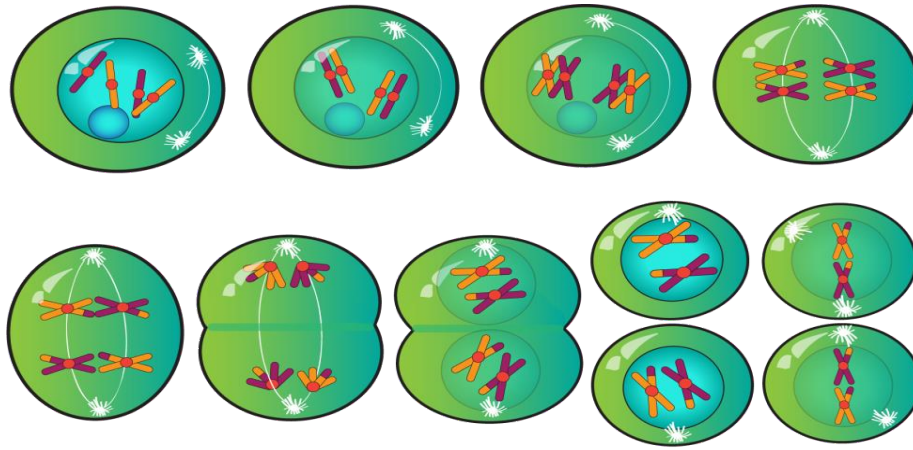
- ★ **Metafase I:** las tétradas se disponen sobre el ecuador en la **placa ecuatorial**, pero lo hacen de tal forma que los dos cinetocoros que tiene cada homólogo se fusionan en uno solo que se orienta hacia el mismo polo, que es el opuesto hacia el que se orientan los cinetocoros fusionados del otro homólogo. Los microtúbulos polares de cada polo se unen únicamente al cinetocoro orientado a ese polo y así, en la anafase I no se separarán las cromátidas hermanas (que permanecerán unidas por el centrómero) sino únicamente se separarán los cromosomas homólogos entre sí, rompiendo la tétrada.

- ★ **Anafase I:** se rompen los quiasmas y se separa cada cromosoma homólogo con sus 2 cromátidas (y no las cromátidas como en una mitosis normal) migrando cada uno al polo opuesto de la célula. No se separan 2n cromátidas, sino n cromosomas dobles. Esta disyunción o separación de los cromosomas, se denomina **segregación cromosómica**, y da lugar a una **reducción cromosómica**. La distribución al azar de los cromosomas es una de las fuentes de variabilidad genética, ya que una gran variedad de gametos distintos puede producirse como consecuencia de este proceso. Además, en cada cromosoma, una cromátida conserva su naturaleza inicial, sea materna o paterna, pero la otra es mixta, ya que se ha recombinado.



- ★ **Telofase I:** es una telofase que da lugar a dos células hijas cuyos núcleos tienen cada una de ellas un único juego completo de cromosomas homólogos, cada uno con sus dos cromátidas. En algunas especies, los cromosomas se descondensan durante un breve periodo de tiempo, aunque en otras, los cromosomas todavía condensados inician directamente la 2ª división meiótica.

Tras la **citocinesis I**, tiene lugar una pequeña y breve interfase, en la que no hay duplicación de ADN. El periodo de tiempo entre la telofase I y la profase II se denomina **intercinesis** (separa meiosis I y meiosis II).

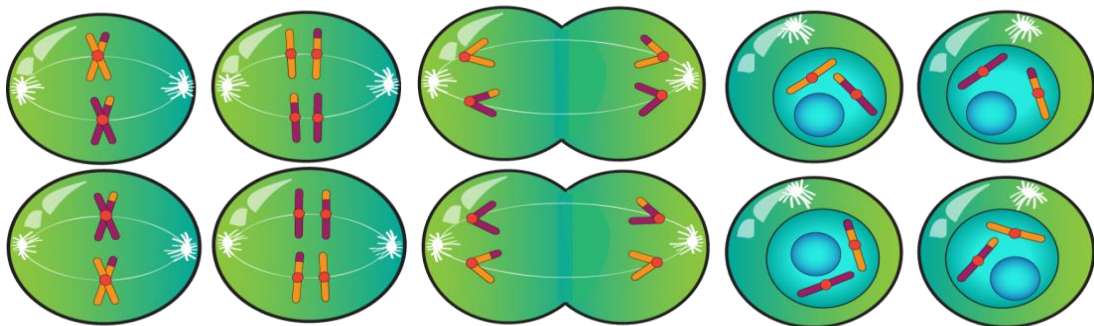


2.2. Segunda división meiótica o MEIOSIS II

Se produce sin duplicación del ADN previa. Es similar a una división mitótica, pero únicamente hay un cromosoma homólogo de cada pareja. Se distinguen las 4 fases típicas de cualquier división:

- ★ **Profase II:** se desintegran las envolturas nucleares de ambas células hijas y se forma un huso acromático con los microtúbulos polares y cinetocóricos en cada una de ellas.
- ★ **Metafase II:** mediante el "tira y afloja" de los microtúbulos, los cromosomas se disponen en la región ecuatorial de ambas células hijas.
- ★ **Anafase II:** se rompen los centrómeros y, en cada célula, las dos cromátidas de cada cromosoma se separan y migran hacia los polos, atraídas por las fibras ancladas a su cinetocoro.
- ★ **Telofase II:** los cromosomas se descondensan y se forman las envolturas nucleares alrededor de los 4 núcleos. Solo faltará la separación de los citoplasmas en la siguiente fase, la citocinesis II.

El último paso será la **citocinesis II** que dará como resultado final cuatro células hijas con la mitad de dotación cromosómica que la célula progenitora y en las que, cerca de la mitad de sus cromosomas son producto de la recombinación genética entre las cromátidas de los cromosomas homólogos.



2.3. Sentido biológico de la MEIOSIS

Tras la mitosis, las dos células hijas resultantes son clones idénticos de la célula original. Por tanto, para aquellos organismos que solamente se reproducen asexualmente, las posibilidades de variabilidad genética y, en consecuencia, de adaptación y evolución son muy limitadas (solo por mutaciones) especialmente en un medio inestable que cambie con frecuencia.

Sin embargo, en los organismos con reproducción sexual, la fusión de dos gametos haploides distintos, uno del padre y otro de la madre, permite recuperar la dotación cromosómica original de la especie formándose un cigoto diploide con información genética que procede de la recombinación de los dos núcleos parentales. Cada gameto posee una combinación genética distinta y por tanto una gran plasticidad evolutiva.

Si existe variabilidad genética entre individuos de una especie, es más probable que si el medio cambia y se vuelve hostil, exista algún individuo con la información genética necesaria para poder adaptarse a los nuevos cambios y sobrevivir.

En definitiva, la **variabilidad genética** generada en la reproducción sexual se debe a:

- ✓ La recombinación y el intercambio de información genética producidos en la profase I (concretamente en el sobrecruzamiento del paquiteno)
- ✓ Las distintas posibilidades de reparto en la segregación de los cromosomas parentales que tiene lugar durante la anafase I (en la que se segregan los cromosomas homólogos).

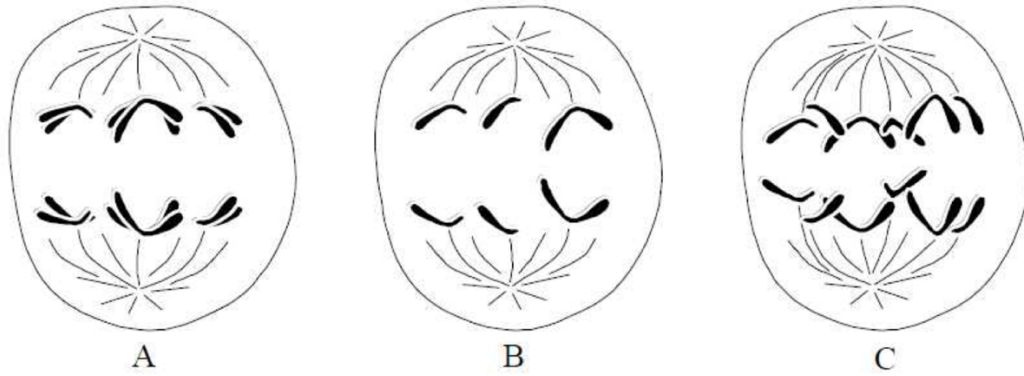
2.4. Cálculo del número de cromátidas, cromosomas y bivalentes en la 1ª y 2ª división meiótica

Es importante conocer el número de cromosomas que existe en cada fase y si estos poseen una o dos cromátidas, así como la existencia de bivalentes. También es importante saber cuando la célula todavía sigue siendo diploide ($2n$) y cuando deja de serlo para convertirse en un gameto haploide (n).

Si partimos de una **célula diploide** con 3 pares de cromosomas, es decir, con una dotación cromosómica **$2n=6$** , entonces se cumplirá que:

- En la **fase G₁** del ciclo celular, la célula tendrá su ADN en forma de cromatina y no serán visibles los cromosomas. Pero si los condensásemos tendría la cantidad de ADN correspondiente a 3 pares de cromosomas (**6 cromosomas**) pero que no se habrán duplicado todavía, por lo tanto, si estuvieran condensados, solo tendrían una cromátida cada uno → **6 cromátidas**.
- A partir de la **fase S**, se duplicará el ADN y seguirán sin ser visibles los cromosomas, pero si las fibras de cromatina se condensasen, cada cromosoma poseería 2 cromátidas hermanas, siendo una cromátida la copia exacta de la otra. Como la célula es diploide, si condensáramos su cromatina poseería **6 cromosomas** (3 del padre y 3 de la madre) de 2 cromátidas → tendríamos **12 cromátidas**.
- En la **fase G₂** y al inicio de la **1ª división meiótica**, es decir en la **profase I**, la célula seguirá teniendo, pero esta vez ya visibilizándose, **6 cromosomas** (3 pares de cromosomas homólogos) con 2 cromátidas cada uno (que además se buscan y forman **3 pares bivalentes o tétradas**) → **12 cromátidas**.
- En la **metafase I**, **los 3 bivalentes o tétradas** se colocan en la placa ecuatorial y la célula aún sigue siendo diploide, tiene **6 cromosomas metafásicos** (3 pares) con 2 cromátidas → **12 cromátidas**.
- En la **anafase I y telofase I**, se separan los cromosomas homólogos con sus 2 cromátidas así que, a partir de aquí, **no habrá ya ningún bivalente**. Finalmente, el resultado serán **2 núcleos con 3 cromosomas** de dos cromátidas cada uno → **6 cromátidas** en cada uno de sus núcleos. La anafase I es importante porque se separan los cromosomas homólogos, así que desde ese momento, las células tendrán una dotación $n=3$, y por tanto, a partir de aquí, las células hijas **pasarán de ser diploides a haploides**.
- A partir de la **citocinesis I**, las 2 células hijas dividirán su citoplasma, y cada célula **haploide** resultante tendrá ya solo **3 cromosomas** con 2 cromátidas cada uno → **6 cromátidas** pero que estarán descondensándose en cromatina para entrar en la meiosis II.
- En la **2ª división meiótica**, tanto en la **profase II** como en la **metafase II**, las 2 células haploides ($n=3$) continuarán teniendo **3 cromosomas** con 2 cromátidas cada uno → **6 cromátidas**. No hay ya bivalentes.
- En la **anafase II** y posterior **telofase II**, se rompen los centrómeros y cada cromátida se segrega y migra hacia los polos, aunque las células no se han dividido todavía, en cada uno de los nuevos 4 núcleos formados habrá **3 cromosomas anafásicos** de una sola cromátida → **3 cromátidas** que se descondensan.
- Tras la **citocinesis II**, ya se dividirán los citoplasmas y por tanto de cada una de las 2 células hijas de la 1ª división meiótica se formarán otras 2 células hijas, 4 en total. Cada una de estas 4 células resultantes serán **gametos haploides ($n=3$)** y sus **3 cromosomas** solo tendrán una cromátida (anafásicos) → **3 cromátidas** que se han ya descondensado en cromatina. Las 4 células hijas serán todas diferentes entre sí debido a la recombinación génica.

Si siguiendo con el ejemplo de una **célula diploide** con una dotación cromosómica **2n=6**, las imágenes **A, B y C** representan una anafase (de una mitosis o de una de las 2 divisiones meióticas) pero, ¿cuál?



- En C, se trata de la anafase de una mitosis en la que se separan las cromátidas hermanas de los 6 cromosomas y las células hijas tendrán igual dotación cromosómica ($2n=6$) que la célula original aunque los cromosomas de las células hijas solo tendrán 1 cromátida hasta que entren en la fase S del ciclo celular. En cambio, A y B son ambas representaciones de una anafase en la meiosis.
- En la 1ª división meiótica se parte de bivalentes y se termina con cromosomas, así que A es la anafase I, donde se están separando cromosomas enteros y no cromátidas.
- En la 2ª división meiótica se parte de cromosomas con 2 cromátidas y se acaba con cromosomas de 1 única cromátida, por lo que la B es una anafase II en la que se rompen los centrómeros y se separan las cromátidas.

*** CUADRO RESUMEN CON LAS PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE MITOSIS Y MEIOSIS**

	MITOSIS	MEIOSIS
Definición	Tipo de división celular ecuacional ya que las células hijas conservan el nº de cromosomas de la célula progenitora de partida	Tipo de división celular reduccional pues el nº de cromosomas se reduce a la mitad debido a la separación de los cromosomas homólogos
Células de partida	Se produce en las células somáticas , es decir, todas menos las sexuales. Puede ocurrir en células haploides (n) o diploides (2n)	Se da solo en células germinales (producen gametos) y es exclusiva de eucariotas con reproducción sexual. Se produce exclusivamente a partir de células diploides (2n) , porque si no sería imposible el entrecruzamiento entre cromosomas homólogos (las células haploides tienen un cromosoma de cada, no tienen homólogos)
Resultado y Dotación genética	2 células hijas clones idénticos de la célula original	4 células hijas haploides y diferentes entre sí
nº de cromosomas	Permanece constante	Se reduce a la mitad
Fases	Profase, metafase, anafase y telofase	Meiosis I (profase I, metafase I, anafase I y telofase I) y Meiosis II (profase II, metafase II, anafase II y telofase II)
nº de divisiones	Una única división	Dos divisiones sucesivas
Emparejamiento homólogos	No	Sí, en la profase I
Recombinación genética	No	Sí, en el paquiteno de la profase I

Tipo de reproducción	Asexual	Sexual (aunque las células somáticas de los organismos con reproducción sexual se reproducen por mitosis)
Función	Reproducción celular, crecimiento y reparación de tejidos	Formación de células reproductoras especializadas (haploides)
Significado biológico	Origina descendientes que son idénticos genéticamente a sus progenitores y entre sí. Esto garantiza la supervivencia de la especie en poblaciones adaptadas a ambientes estables. La única posibilidad de variabilidad genética son las mutaciones (errores en la replicación del ADN)	Las células haploides formadas por meiosis tienen nuevas combinaciones genéticas gracias al sobrecruzamiento en la profase I y la segregación aleatoria de las cromátidas durante su migración a los polos en las anafases I y II. La variabilidad genética en las poblaciones aumenta su probabilidad de supervivencia frente a cambios ambientales (fundamental en el proceso evolutivo)
Similitudes	Se requiere una fase previa de duplicación de ADN (fase S del ciclo celular), ya que, al comienzo de ambas, los cromosomas deben estar duplicados y contar con las 2 cromátidas hermanas	
	Los cromosomas están en la misma posición relativa en cada una de las fases	

3. CICLOS BIOLÓGICOS

Un **ciclo biológico** de un organismo abarca toda su vida, desde las estructuras reproductivas que lo originan hasta el momento que alcanza la madurez y es capaz de formar nuevas estructuras reproductivas, similares a las primeras. Cuando hay reproducción sexual, en todo ciclo biológico se alterna una fase haploide (n juegos de cromosomas) y una fase diploide ($2n$ juegos de cromosomas). El ciclo biológico se denominará de una manera u otra dependiendo de cuál de las dos fases predomine. P.ej. nosotros tenemos ciclo diplonte porque somos organismos que pasamos casi toda nuestra vida en fase diploide (solo son haploides los gametos que nos formaron).

Los distintos ciclos biológicos que pueden presentar los organismos se diferencian dependiendo del instante en que se produce la meiosis:



- **Ciclo haplonte:** este ciclo se da en algunas algas y ciertos hongos. Es propio de las especies que sólo tienen organismos haploides y, tras la fecundación, el cigoto diploide es el que experimenta meiosis. Cada una de las 4 células haploides resultantes dará lugar a un individuo adulto haploide. En el adulto se formarán gametos por mitosis que, al unirse con los de otro individuo, formarán un cigoto diploide, comenzando de nuevo el ciclo.

- **Ciclo diplohaplonte (=haplodiplonte):** este ciclo se da en los vegetales superiores. La meiosis tiene lugar al formarse las esporas. Una forma adulta de planta diploide, denominada **esporofito**, desarrolla unos esporangios, donde células diploides producen por meiosis esporas haploides (*meiosporas*). Estas esporas, al germinar, dan lugar a una forma adulta haploide, denominada **gametofito**, en la que se forman los gametos haploides. Tras la fecundación, el cigoto diploide da lugar a una nueva fase esporofítica diploide. Se da, por tanto, una **alternancia de generaciones**.
- **Ciclo diplonte:** este ciclo se da en casi todos los animales (humanos incluidos), muchos protozoos y, excepcionalmente, en algunas plantas, hongos y algas. La meiosis tiene lugar al formarse los gametos. Tras la fecundación, el cigoto diploide origina un adulto diploide. En este ciclo, solo los gametos presentan una dotación cromosómica haploide.

TEMA 13: GENÉTICA MENDELIANA

1. CONCEPTOS BÁSICOS EN GENÉTICA CLÁSICA

- **GENES:** Son las unidades que determinan los distintos caracteres hereditarios. Son fragmentos de ADN que ocupan una posición fija en el cromosoma, que se llama *locus*.
- **LOCUS:** Es el lugar que ocupa cada gen a lo largo del cromosoma (en plural es *loci*).
- **ALELOS:** Se trata de cada una de las variantes de un gen. Todos los alelos de un gen controlan el mismo carácter y, por tanto, se localizan en un mismo locus cromosómico.
- **SERIES ALÉLICAS:** Una serie alélica aparece cuando existen más de dos alternativas (más de 2 alelos distintos) para un mismo carácter. Por tanto, una serie alélica es el conjunto de alelos que controlan un mismo carácter. (Ej.: grupos sanguíneos I^A ; I^B ; i).
- **CARACTERES GENÉTICOS:** Son los rasgos o características que resultan de la expresión de los genes. Los caracteres que estudió Mendel eran *cualitativos*, es decir o se tenían o no, p.ej. un guisante es liso o no, pero no existe una gradación intermedia. Sin embargo, hay otros caracteres que son *cuantitativos* pues presentan una variación continua en la población p.ej. la altura o el color de la piel (normalmente dependen de más de un gen).
- **GENOTIPO:** Es el conjunto de genes de un organismo. Los organismos diploides, al poseer dos juegos de cromosomas, presentan 2 alelos para cada carácter, uno heredado del padre y otro de la madre.
- **FENOTIPO:** Es la totalidad de rasgos o caracteres observables en un organismo. Depende de la interacción entre el genotipo y el ambiente.

Las especies diploides, debido a la existencia de parejas de cromosomas homólogos, presentan dos alelos para cada carácter y pueden clasificarse en:

- **HOMOCIGOTOS (raza pura):** Poseen dos alelos idénticos para un carácter. P.ej. **AA** (homocigótico dominante) o **aa** (homocigótico recesivo).
- **HETEROCIGOTOS (híbrido):** Poseen dos alelos diferentes para un carácter. P.ej. **Aa**. Se conoce como *dihíbridos* aquellos heterocigóticos para dos caracteres concretos (**AaBb**).

La interacción génica o relación entre los alelos para un mismo gen puede ser:

- **DOMINANCIA:** Un alelo domina o enmascara al otro. Es el caso que observó Mendel en los guisantes. El alelo que se expresa se llama **dominante** y se representa con la letra en mayúscula, **A**. El alelo que queda enmascarado se denomina **recesivo** y se representa con la letra en minúscula, **a**.
- **HERENCIA INTERMEDIA / DOMINANCIA INCOMPLETA:** Los dos alelos, **A₁** y **A₂**, tienen la misma intensidad, por lo que cuando aparecen juntos, el fenotipo es una **mezcla** de ambos.
- **CODOMINANCIA:** Los dos alelos, **A₁** y **A₂**, tienen la misma intensidad, de manera que cuando aparecen juntos, se expresan ambos por igual y por tanto el resultado fenotípico es la **suma** de ambos no su mezcla.

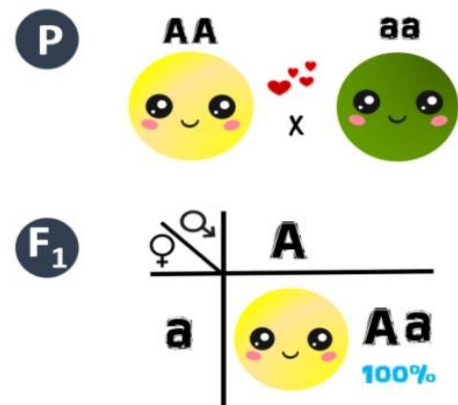
Otras definiciones que conviene conocer sobre genética:

- **ALELISMO MÚLTIPLE:** Se da cuando existe una serie alélica, es decir cuando existen más de 2 alelos diferentes para el mismo gen. P.ej. sistema ABO en grupos sanguíneos en las que existe codominancia entre los alelos $I^A = I^B$ y ambas dominan sobre el alelo i .
- **HERENCIA POLIGÉNICA:** Los caracteres cuantitativos que están controlados por un gran nº de genes (no alelos) situados en el mismo o en distinto par de cromosomas se llaman poligénicos. Cuando la manifestación de un carácter es debida a la acción de más de un gen (*poligenes*), se habla de herencia poligénica. P.ej. el color de los ojos en humanos.
- **RETROCRUZAMIENTO o CRUZAMIENTO PRUEBA:** Permite determinar si un individuo que exhibe el fenotipo del gen dominante es homocigótico (AA) o heterocigótico (Aa). Consiste en **cruzar** el individuo con el fenotipo dominante **con un homocigoto recesivo** para averiguar, analizando las proporciones fenotípicas en la descendencia, si se trata de un heterocigoto (híbrido) o bien es de raza pura (homocigoto).
- **GENES LETALES:** Presentan alguna variedad alélica, surgida por mutación, que provoca la muerte del organismo que los porta. Pueden ser dominantes o recesivos.
- **GENES LIGADOS:** Se llaman ligados porque al estar en el mismo cromosoma y muy cercanos el uno del otro hay más probabilidad de que se transmitan juntos a la descendencia.

2. LEYES DE MENDEL

➤ 1ª LEY DE MENDEL: Ley de uniformidad de los híbridos de la primera generación filial

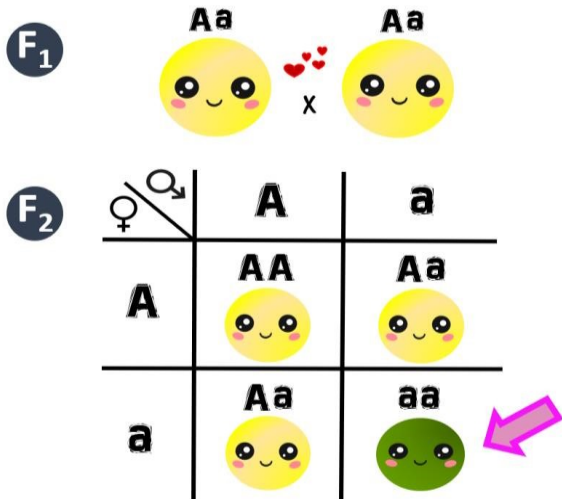
Cuando se cruzan dos individuos de raza pura para un determinado carácter (es decir, el homocigoto dominante **AA** con el homocigótico recesivo **aa**), la 1ª generación resultante (**F₁**) es **uniforme**. Ya que todos los descendientes son iguales fenotípicamente y genotípicamente (heterocigóticos, **Aa**). Mendel llegó a esta conclusión al cruzar variedades (parentales: **P**) puras de guisantes amarillos (**AA**) y verdes (**aa**) y siempre obtener guisantes amarillos (**Aa**).



➤ 2ª LEY DE MENDEL: Ley o principio de la segregación

Mendel tomó las plantas con guisantes amarillos (**Aa**) de la primera generación (**F₁**) del experimento anterior y las polinizó entre sí. Del cruce obtuvo semillas amarillas y verdes en la proporción 3:1 (75% amarillas y 25% verdes). Así pues, aunque el alelo que determina la coloración verde de las semillas parecía haber desaparecido en la **F₁** (estaba enmascarado) volvía a manifestarse en la **F₂**.

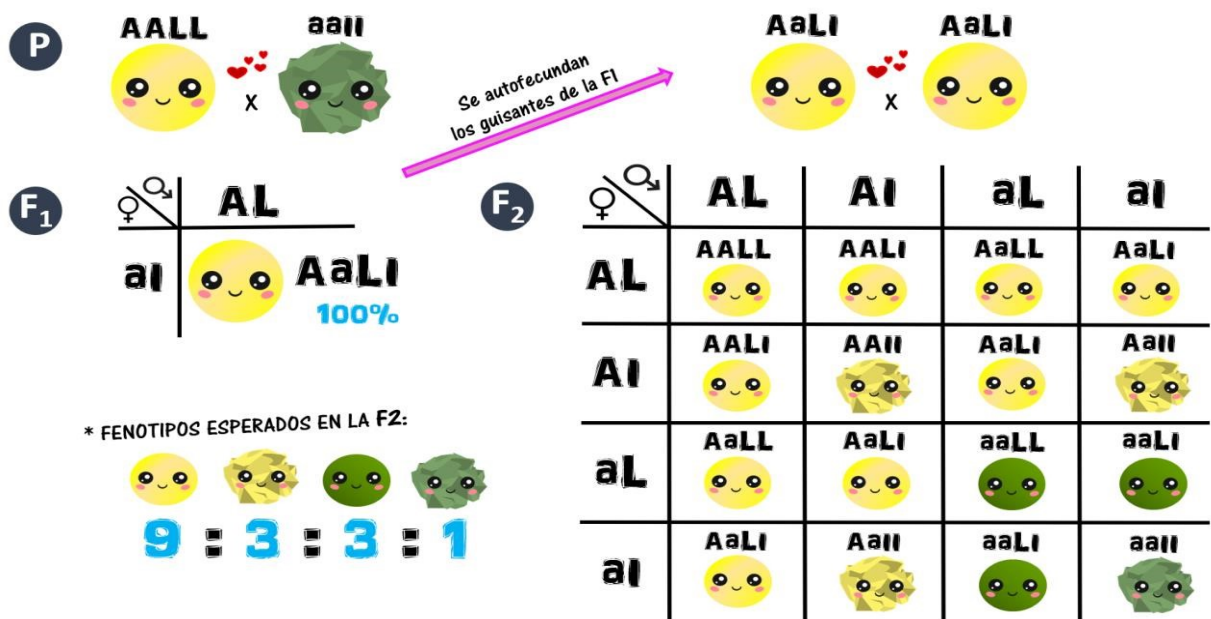
La pareja de alelos de cada gen (procedentes de la generación parental) que estaban unidos en los híbridos de la **F₁**, en la **F₂** se separan y se reparten en gametos diferentes.



Este es el fenómeno fundamental de la herencia mendeliana y no debe confundirse con la separación de los caracteres que se indica en la 3ª ley (aquí se hace referencia a la separación del par de alelos de cada gen y en el otro a la separación de los distintos genes). En realidad, actualmente (y no en tiempos de Mendel donde todavía no se conocían los cromosomas), conociendo la meiosis como el proceso fundamental en la formación de los gametos, esta 2ª ley resulta evidente.

➤ **3ª LEY DE MENDEL: Ley de la independencia de los caracteres y de su combinación libre en la segunda generación filial**

Para enunciar esta 3ª ley, Mendel ya no se fijó únicamente en un solo carácter (color amarillo o verde del guisante) sino también en si eran lisos o rugosos. Por tanto, Mendel realizó cruzamientos entre guisantes que se diferenciaban en dos caracteres, cada uno determinado por un gen, y cuyo locus (lugar físico que ocupan los genes en los cromosomas) estaba en pares de cromosomas homólogos distintos. Descubrió que las formas alélicas de dos caracteres distintos se distribuyen independientemente unas de otras en los gametos.



* Para ello, en la generación parental, cruzó dos variedades puras de plantas de guisantes; una con guisantes amarillos y lisos (homocigótica para ambos caracteres, **AALL**) con otra de guisantes verdes y rugosos (homocigótica para ambos caracteres, **aall**). Como en los casos anteriores, en la **F₁** obtuvo el 100% de guisantes amarillos y lisos (todos ellos uniformes y dihíbridos, **AaLi**). Posteriormente, en la **F₂** cruzó dos de estos descendientes dihíbridos (**AaLi** x **AaLi**) y contabilizó los descendientes, obteniendo una segregación **9:3:3:1**. Por consiguiente, la **F₂** resultante consta de individuos que presentan todas las combinaciones posibles de los dos caracteres (**AL**, **AI**, **aL** y **al**) por ello, la 3ª ley es "de la independencia de los caracteres y su combinación libre en la F₂".

3. TEORÍA CROMOSÓMICA DE LA HERENCIA

Cuando Mendel realizó sus experiencias, se desconocía la naturaleza de los genes y cuando publicó sus resultados en 1866 no le hicieron demasiado caso. Varias décadas después, gracias a los experimentos de **Morgan** entre otros, se retomaron los experimentos de Mendel y se estableció un paralelismo entre sus leyes y el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis. La unión del conocimiento sobre los cromosomas y las leyes de herencia mendeliana se conoce como la **teoría cromosómica de la herencia**, cuyos principales postulados son:

- Los caracteres del fenotipo vienen determinados por genes que están en los cromosomas.
- Los genes se localizan dispuestos linealmente a lo largo de los cromosomas y cada gen ocupa un lugar específico o locus dentro de un cromosoma concreto.
- Los genes que están localizados en un mismo cromosoma tienden a heredarse juntos y se denominan **genes ligados**. Da la casualidad de que Mendel estudió caracteres situados siempre en cromosomas separados y por eso se heredaban siempre de forma independiente. Sin embargo, cuando se estudian genes ligados, se observa que tienden a heredarse juntos y no cumplen las proporciones fenotípicas esperadas en la 3ª Ley de Mendel. En este sentido, Morgan comprobó que en la meiosis se daba la recombinación génica gracias a los genes ligados. Demostró que genes ligados que antes se heredaban juntos, tras el entrecruzamiento se heredaban por separado y, por tanto, habían cambiado de lugar (por el sobrecruzamiento).
- En los organismos diploides cada carácter está regido por un par de genes alelos, que se encuentran en el mismo locus de la pareja de cromosomas homólogos.

De este modo, la 2ª ley de Mendel de la segregación de los alelos puede explicarse por la segregación de los cromosomas homólogos durante la meiosis. La distribución independiente propuesta en la 3ª ley también puede explicarse si los genes están dispuestos en distintos pares de cromosomas (no son genes ligados).

4. HERENCIA AUTOSÓMICA

La herencia autosómica es el tipo de herencia en la que están involucrados los **autosomas**, es decir, cualquier cromosoma del cariotipo exceptuando los cromosomas sexuales. Existen enfermedades autosómicas dominantes en las que el alelo alterado es dominante sobre el normal y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad como es el caso de la **acondroplasia** (tipo de enanismo). Por el contrario, en las enfermedades autosómicas recesivas como el **albinismo**, los individuos deben ser homocigóticos recesivos para manifestar la enfermedad.

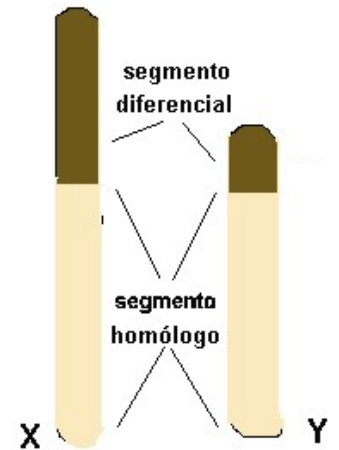
5. HERENCIA LIGADA AL SEXO

Se trata de la herencia de genes que están en los **heterocromosomas**, es decir, los cromosomas sexuales. En la especie humana el sexo viene determinado por la pareja cromosómica XY. El cromosoma Y es de mucho menor tamaño y contiene menos genes que el cromosoma X. El ser humano posee un ciclo diplonte donde las mujeres son XX (por lo que todos los óvulos haploides tendrán siempre un cromosoma X) mientras que los hombres son XY (la mitad de sus espermatozoides haploides llevará el cromosoma X y la otra mitad el cromosoma Y).

El sistema XX-XY aparece también en otros mamíferos, sin embargo, hay otros sistemas de determinación de sexo como el ZZ-ZW en aves y reptiles, etc.

Respecto a los heterocromosomas X e Y, cabe destacar que poseen **segmentos homólogos** y **segmentos diferenciales**. Es necesario que existan zonas homólogas entre el cromosoma X y el Y porque si no, los cromosomas sexuales no podrían aparearse en la *profase I* de la meiosis. Los genes que se sitúan en las regiones homólogas se heredan como cualquier otro gen de los autosomas, sin embargo, cuando los genes están en las partes diferenciales del cromosoma X o del Y, se habla de **herencia ligada al sexo**.

La herencia ligada al sexo, al igual que la herencia autosómica, puede ser de tipo dominante o recesiva y, dependiendo del cromosoma sexual al que afecte, se habla de:



- **Genes ligados al cromosoma X:** Destacan la **hemofilia** (recesivo) que es un trastorno en la coagulación y cicatrización por la falta de los factores VIII o IX de la coagulación sanguínea y el **daltonismo** (recesivo) que dificulta la distinción de colores. En estos casos, p.ej. en el daltonismo, los hombres podrán estar enfermos X^dY o sanos XY , mientras que pueden existir mujeres sanas XX , portadoras X^dX o enfermas X^dX^d .

Podéis utilizar también la nomenclatura: hombres enfermos X^dY o sanos X^DY y mujeres sanas X^DX^D , portadoras X^DX^d o enfermas X^dX^d . En los problemas de herencia ligada al sexo, las probabilidades se dan en hombres y mujeres por separado.

- **Genes ligados al cromosoma Y:** Las enfermedades ligadas al cromosoma Y son muy poco comunes y solo pueden transmitirse de padres a hijos varones, ya que las mujeres carecen de cromosoma Y. Por tanto, se mantienen en TODA la descendencia masculina. Este tipo de herencia es menos importante y mucho menos común que la herencia ligada al cromosoma X. Un ejemplo de herencia holándrica o ligada al cromosoma Y, aunque existe controversia al respecto (algunos autores la consideran autosómica), es la **hipertricosis auricular** (pelo en el pabellón auditivo).

5.1. CARACTERES INFLUIDOS POR EL SEXO

Son genes autosómicos cuya manifestación depende del sexo del individuo que los porta. Es el caso de la calvicie en el hombre, que actúa como dominante en el sexo masculino y recesivo en el femenino. Por tanto, mientras que en un hombre, solo una copia del gen dará lugar a la pérdida del pelo, en mujeres deberán estar los dos alelos de la calvicie para que esta se manifieste.

TEMA 14: EXPRESIÓN GÉNICA: REPLICACIÓN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN

1. PAPEL DEL ADN Y LOS GENES EN LA HERENCIA

A principios del siglo XX ya se sabía que los genes se encuentran en los cromosomas, pero la confirmación de que el ADN es la molécula portadora de información genética llegó durante las décadas siguientes con varios experimentos, entre los que destacan:

- **Experimentos de Griffith:** Investigó cepas patógenas y no patógenas de neumonía (*Streptococcus pneumoniae*) en ratones. Inyectando bacterias no patógenas vivas a ratones, los ratones sobrevivían mientras que si inyectaba bacterias vivas de la cepa patógena, se producía la muerte de los ratones. No obstante, los ratones no morían si se les inyectaba la cepa patógena muerta. Lo relevante para Griffith fue cuando descubrió que inyectando bacterias patógenas muertas junto a bacterias vivas no patógenas, los ratones seguían muriendo, por lo que existía un **factor transformante** que pasaba de las bacterias patógenas muertas a las otras bacterias vivas que en principio no causaban enfermedad.
- **Experimentos de Avery, McLeod y McCarty:** Descubrieron que el ADN era ese factor transformante que transformaba las bacterias vivas no patógenas en patógenas.
- **Experimento de Hershey y Chase:** Demostraron, marcando radiactivamente el ADN, que el ADN de un fago era el que se introducía en la célula bacteriana para la reproducción viral.



En cuanto a la relación de los genes con las proteínas, varios investigadores demostraron que había un paralelismo entre los genes o secuencias de ADN y las cadenas de polipéptidos (proteínas o enzimas):

- **Hipótesis "un gen - una enzima" de Beadle y Tatum:** Estudiando el metabolismo del moho rojo del pan observaron que cada mutación en un gen (inducida con rayos X) podía ser relacionada con la pérdida de función de un enzima de una determinada vía metabólica.
- **Hipótesis de la colinealidad de Crick:** Tras averiguar junto a Watson (y a Rosalind Franklin) la estructura de la doble hélice del ADN, Crick estableció que existe una correspondencia entre la secuencia de bases en el ADN y la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

¿Qué es un GEN?

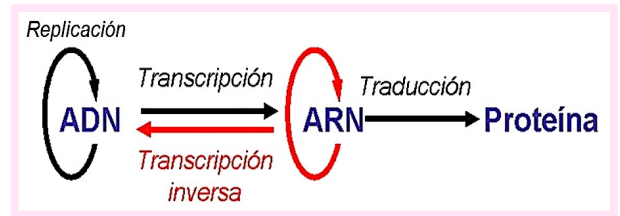
En la genética clásica o mendeliana, el **gen** se define como la unidad elemental de la herencia, responsable de una característica concreta (un carácter).

En genética molecular, un **gen** es una región del genoma que contiene la información necesaria para sintetizar un polipéptido. La mayoría de los **genes** son fragmentos de ADN que codifican una cadena polipeptídica (proteína), pero también existen otros genes que realizan funciones reguladoras.

En eucariotas, los genes poseen regiones codificantes llamadas **exones** (es decir porciones del gen que sí que codifican aminoácidos), alternadas con otras regiones no codificantes denominadas **intrones**, que se transcriben a ARNm pero que no se traducen a aminoácidos. Los exones son eliminados del transcrito primario (también preARNm o ARNhn) como paso previo a la traducción (en la maduración de los ARNm eucariotas) en un proceso llamado *splicing*.

2. DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

El dogma central de la biología molecular fue enunciado inicialmente por Crick y, posteriormente, se ha replanteado, añadiendo nuevos conceptos como la transcripción inversa o la duplicación del ARN.



El dogma central postula que el ADN puede duplicarse (**REPLICACIÓN**) y, por tanto, reproducirse y transmitir la información genética a la descendencia.

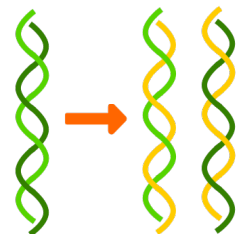
Además, el ADN se transcribe a ARNm (**TRANSCRIPCIÓN**) y este ARNm se traduce a una cadena polipeptídica o proteína (**TRADUCCIÓN**), que finalmente realizará la acción celular. Existen virus como el VIH, llamados *retrovirus*, en los que la información codificada por el ARN es capaz de transcribirse a ADN (**TRANSCRIPCIÓN INVERSA**). En algunos ribozimas, el ARN también es capaz de replicarse a sí mismo.

En definitiva, una secuencia del ADN determina la secuencia de aminoácidos (aa) de un polipéptido. La secuencia de aa determina la estructura tridimensional de la proteína y, por tanto, su funcionalidad. Una alteración en la secuencia del ADN (mutación) puede alterar también la secuencia de aas de la proteína y su estructura tridimensional, lo que puede provocar la pérdida de su función.

3. REPLICACIÓN DEL ADN

Es necesario que el ADN se transmita fielmente a las células hijas, por lo que debe originar copias exactas de sí mismo. Este proceso se denomina **replicación** o **duplicación** del ADN. En un principio, se propusieron varias hipótesis sobre cómo se producía la replicación:

- **Hipótesis conservativa**: la doble cadena original se mantiene y se sintetiza otra nueva doble cadena.
- **Hipótesis dispersiva**: las células hijas reciben fragmentos nuevos y antiguos al azar.
- **Hipótesis semiconservativa**: formulada por *Watson* y *Crick*, afirma que la doble hélice se separa y se fabrica una nueva hebra a partir de cada hebra original. De este modo, cada célula hija conserva una hebra original de la célula madre y una hebra nueva recién sintetizada (*es la hipótesis aceptada actualmente*).



Gracias a los **experimentos de Meselson y Stahl** se comprobó que la hipótesis semiconservativa era la correcta. Marcaron radiactivamente los nucleótidos con ^{15}N (isótopo más pesado que el ^{14}N , más común) mientras las bacterias duplicaban su ADN, y midiendo la proporción entre $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$ de las distintas generaciones, corroboraron que al replicarse, el ADN conserva una hebra original y sintetiza la otra hebra nueva.

3.1. Mecanismo de la replicación del ADN

La replicación se da **durante la fase S del ciclo celular** y se caracteriza principalmente porque:

- Es **semiconservativa** (se conserva una hebra original junto a una hebra nueva recién sintetizada).
- Se realiza en las dos hebras del ADN, aunque **una hebra se replica de forma continua** y la **otra lo hace de forma discontinua**.
- Es **bidireccional** ya las hebras del ADN original se separan en ambas direcciones a partir del origen de replicación, creando una horquilla de replicación hacia cada lado.
- El proceso es ligeramente **distinto en procariontes y eucariontes** (ya que se da en el núcleo).

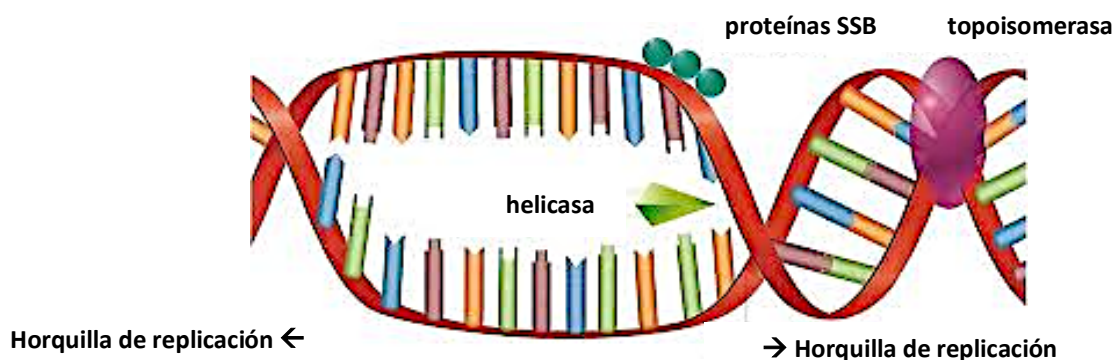
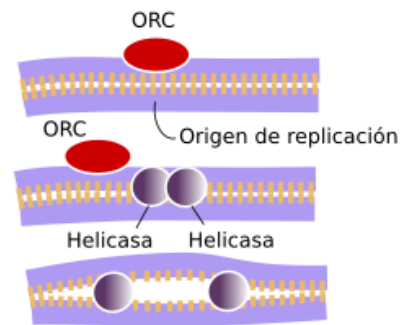
Podemos dividir la replicación en la fase de iniciación, la fase de elongación y la finalización/ terminación:

- **Fase de iniciación:**

Existe una secuencia de nucleótidos en el ADN, llamada **origen de replicación** que actúa como señal de inicio. Interviene entonces una enzima llamada **helicasa** que rompe los enlaces de hidrógeno entre las bases y separa las dos hebras.

Otras enzimas llamadas **topoisomerasas** eliminan las tensiones que se crean al desenrollar el ADN. Una vez separadas las dos hebras, se mantienen separadas gracias a pequeñas **proteínas estabilizadoras (SSB)**.

Se inicia así la formación de una **horquilla de replicación**. Como el proceso es bidireccional, hay una helicasa que actúa en un sentido y otra en el contrario. Por tanto, aparecen dos horquillas de replicación enfrentadas que en conjunto llamado **burbuja de replicación**.



- **Fase de elongación:**

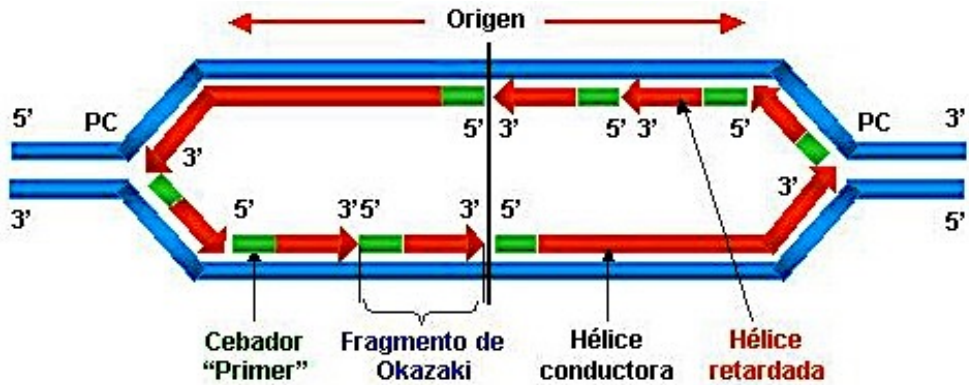
Además de las enzimas anteriores, en esta fase también intervienen ADN-polimerasas y ARN-polimerasas. Cada una de las hebras abiertas funciona como molde de una nueva. La ADN-polimerasa III es la enzima principal, encargada de ir colocando los nucleótidos (activados en forma de desoxinucleótidos trifosfato) complementarios a la hebra molde, formando así dos nuevas hebras.

No obstante, en la elongación aparecen dos pequeños inconvenientes:

1. La ADN-polimerasa puede alargar cadenas, pero no iniciarlas sin tener algo a lo que amarrarse. Por tanto, necesita un fragmento con algún extremo 3' (-OH) al que empezar a añadir nucleótidos de ADN. Este fragmento de unos 10 nucleótidos es de ARN y se llama cebador o **primer**, y lo sintetiza una enzima llamada **primasa** (es una ARN-polimerasa) que sí puede trabajar sin extremo 3'.
2. Todas las polimerasas añaden nucleótidos solamente en sentido 5' --> 3'. Las polimerasas catalizan un enlace entre el OH del carbono 3'- del último nucleótido de la cadena y el grupo fosfato en 5' (-PO₄) del nuevo nucleótido que se une a la cadena. Las cadenas del ADN son antiparalelas, por lo que las polimerasas leerán la cadena siempre en sentido contrario, es decir leerán de 3' --> 5'.

Por consiguiente, las dos cadenas no se replican del mismo modo. Existe una **hebra conductora** o **adelantada**, que tiene crecimiento continuo, puesto que va sintetizándose en el mismo sentido que la horquilla se abre (la que va sintetizando de 5' --> 3').

Sin embargo, la otra hebra deberá fabricarse a trozos, de forma discontinua, debido a que la ADN-polimerasa se mueve en sentido contrario a la horquilla de replicación. Se va sintetizando a pequeños fragmentos, cada uno con su cebador, denominados **fragmentos de Okazaki**. Esta cadena va duplicándose más lentamente, y por ello se denomina **hebra retardada**.



Para completar la replicación se eliminan los cebadores, la ADN-polimerasa I, que actúa como *exonucleasa*, elimina el fragmento del cebador anterior y lo sustituye por nucleótidos de ADN rellenando el hueco. * *Las enzimas exonucleasas rompen enlaces fosfodiéster de los extremos de un ácido nucleico mientras que las endonucleasas son capaces de romper la cadena de ácido nucleico en cualquier posición.*

Finalmente, la **ADN-ligasa** se encarga de unir los fragmentos mediante enlace fosfodiéster.

***Fase de finalización o terminación:**

Se van separando todas las enzimas implicadas y cada hebra se vuelve a enrollar con su complementaria formando ahora dos nuevas cadenas de ADN.

***Corrección de errores:**

La tasa de errores de las ADN-polimerasas es muy baja ya que debe asegurarse la fiabilidad de la nueva cadena sintetizada. La ADN-polimerasa tiene también actividad exonucleasa, así que antes de colocar un nucleótido nuevo revisa el anterior y si es erróneo lo retira y lo reemplaza por el nucleótido correcto.

Además, existen otros sistemas de corrección de errores complementarios en los que intervienen otras enzimas como p.ej. *endonucleasas* que cortan el segmento erróneo (no hace falta que esté al extremo como en una exonucleasa) o el sistema SOS (cuando el ADN está muy dañado) entre otros.

*** DIFERENCIAS ENTRE LA REPLICACIÓN DE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS:**

Las células eucariotas tienen varios cromosomas (lineales y de mayor tamaño) y presentan el ADN altamente empaquetado y con histonas, mientras que en procariotas suele existir un único cromosoma circular, de menor tamaño y sin histonas (*aunque en arqueas si hay histonas*). Es por ello que en el proceso de replicación aparecen algunas diferencias:

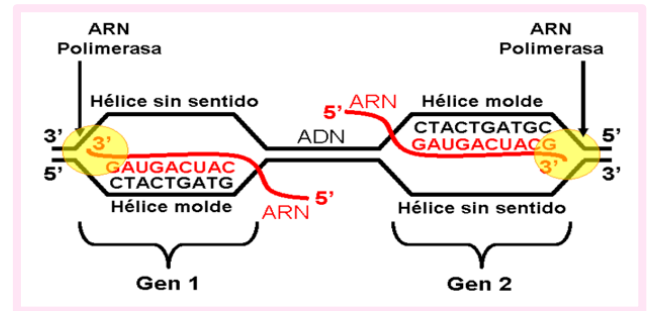
- ✓ En procariotas suele haber un solo origen de replicación mientras que en eucariotas existen múltiples orígenes de replicación (cientos o miles). Cada una de las zonas de replicación se llama **replicón**. Esto permite completar la replicación de los cromosomas eucariotas en un tiempo razonable pues la replicación en eucariotas es bastante más lenta que en procariotas, posiblemente debido al empaquetamiento con histonas y no solamente a su mayor tamaño.
- ✓ Los fragmentos de Okazaki en eucariotas son pequeños de 100 a 200 nucleótidos, mientras que en procariotas son mayores, de unos 1000 a 2000 nucleótidos.
- ✓ Las enzimas polimerasas nos son iguales. En procariotas existen 3 tipos de ADN polimerasas (I, II y III), mientras que los eucariotas tienen cinco (denominadas con letras griegas: α , β , γ , δ y ϵ). En procariotas, la ADN-polimerasa III es la principal enzima polimerasa activa durante la replicación del ADN mientras que la ADN-polimerasa I es la que elimina el cebador reemplazándolo por ADN y, también actúa durante los procesos de reparación.

4. TRANSCRIPCIÓN DE ADN A ARNm

La transcripción del ADN es la formación de ARNm a partir del ADN y constituye un mecanismo fundamental para el control celular y para la expresión de la información genética.

La transcripción permite que la información del ADN llegue al resto de orgánulos celulares y, en el caso de los eucariotas, salga del núcleo. Las enzimas encargadas de pasar de una secuencia de bases de ADN a otra de ARN son las **ARN-polimerasas**. El proceso es parecido a la replicación, pero se caracteriza por:

- No hace falta copiar cada vez toda la información del cromosoma sino únicamente la del gen o genes que interesan en cada momento, por lo que se trata de un proceso selectivo.
- Cuando es necesario sintetizar una cantidad abundante de alguna proteína, se transcribe de forma reiterada el mismo gen.
- Solo se transcribe una de las hebras de ADN, llamada **hebra molde**. La hebra que no se transcribe se llama hebra codificante, pues es idéntica en secuencia de bases al ARN transcrito, pero en vez de T tiene U. También se le puede llamar hebra sin sentido.
- Por la razón anterior, es un proceso asimétrico ya que, dependiendo del gen, cualquiera de las dos hebras puede ser la hebra molde. No siempre es la misma cadena la que tiene la hebra molde para cada ARNm.



4.1. Mecanismo de la transcripción del ADN

El ARNm sintetizado tendrá una secuencia de nucleótidos complementaria a la del fragmento de ADN que constituye el gen. En eucariotas, la transcripción tiene lugar en el **núcleo** de la célula, generalmente durante la interfase del ciclo celular.

Las enzimas y precursores que intervienen en la replicación son:

- **ADN original** que sirve de molde para ser copiado.
- **ARN-polimerasa**: al igual que el resto de polimerasas solo puede unir nucleótidos en 3' por lo que sintetiza en sentido 5' --> 3'. Necesita un **catión divalente** (Mg^{2+} o Mn^{2+}) y **ribonucleótidos trifosfato** (ATP, GTP, CTP, UTP) pero, a diferencia de la ADN-polimerasa, no le hace falta un cebador para poder comenzar.

En este caso, la transcripción se divide en 4 fases: iniciación, elongación, terminación y *maduración*.

***Fase de iniciación:**

La ARN-polimerasa, con la ayuda de unas proteínas llamadas **factores de iniciación**, reconoce y se acopla a una secuencia específica llamada **promotor**, situada por delante del gen que se va a transcribir. Las secuencias de los promotores no son idénticas pero, en muchas bacterias, ciertas secuencias son particularmente comunes en ciertas posiciones (se denominan **secuencias consenso**).

La doble hélice del ADN se desenrolla formando el **bucle de transcripción**, de tal forma que solamente una de las dos cadenas es la que transcribe la información al ARNm.

**Recordad que la ARN-polimerasa, como todas las polimerasas, añade nuevos nucleótidos en 3', por lo que leerá el ADN molde en sentido contrario, de 3' --> 5'. Si os dan la hebra de ADN en sentido 3' --> 5', podéis sacar directamente*

el ARNm (creando la cadena complementaria del ADN). En cambio, si te dan el ADN en sentido 5' --> 3', deberéis escribir la hebra complementaria de ADN de 3' --> 5' y ya de ahí sacar el ARNm complementario.

*Fase de elongación:

La enzima ARN-polimerasa continúa añadiendo nucleótidos en sentido 5' --> 3' según la complementariedad. La energía necesaria para formar los enlaces proviene de la hidrólisis de los dos fosfatos terminales de los nucleótidos trifosfato activados que se van incorporando. A medida que la ARN polimerasa recorre la hebra de ADN molde, se va desenrollando parcialmente el ADN de la región que se está transcribiendo y la que ya se ha leído se enrolla de nuevo.

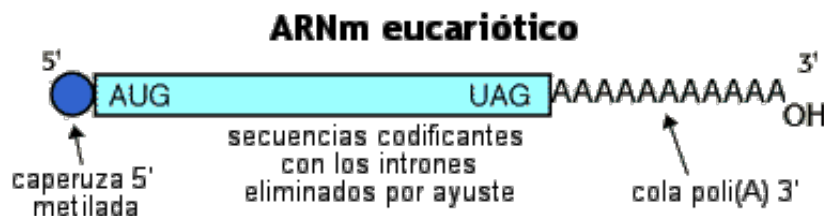
*Fase de terminación o finalización:

La ARN-polimerasa continúa con la transcripción hasta que llega a una zona en la que hay una secuencia de ADN que funciona como señal de finalización (**secuencia de terminación**), y entonces un factor de liberación, provoca la separación del ARNm recién sintetizado. Este ARNm *inicial* recibe el nombre de **pre-ARNm** o **transcrito primario** (también llamado ARN heterogéneo nuclear, abreviado como **ARNhn**).

*Maduración del ARNm en eucariotas:

En eucariotas, el **ARNhn**, **pre-ARNm** o **transcrito primario** que se ha formado durante el proceso de transcripción debe madurar para transformarse en un ARNm activo.

Esta maduración consiste en la adición de una **caperuza de 7-metil-guanosina trifosfato** en el extremo **5'** que servirá como señal de inicio en el posterior proceso de traducción. Tras separarse el ARN del ADN, en eucariotas, una poli-A-polimerasa añadirá un segmento de nucleótidos con muchas adeninas, denominado **cola poliA** en el extremo **3'** final que promueve el transporte del ARNm desde el núcleo al ribosoma. La caperuza y la cola ayudan al ARNm a unirse al ribosoma y protegen la molécula de la digestión enzimática.



Además, cada gen eucariota consta de varios fragmentos de intrones y exones intercalados, por lo que será necesario eliminar los intrones (regiones no codificantes) del transcrito primario. Los intrones son eliminados a través de un proceso de "corte y empalme" llamado **splicing**. Un complejo enzimático, la **ribonucleoproteína pequeña nuclear**, reconoce, corta y retira los intrones (se forman complejos llamados **espliceosomas**) y las ARN-ligasas unen los exones resultantes, formándose finalmente el **ARNm maduro** o **transcrito**.

* DIFERENCIAS ENTRE LA TRANSCRIPCIÓN DE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS:

- ✓ Como en procariotas no hay núcleo, la transcripción y traducción tienen lugar a la vez y en el mismo sitio: el citoplasma. En eucariotas son procesos separados en el espacio y en el tiempo, mientras que la transcripción tiene lugar en el núcleo, los ARNm ya formados salen al citosol para encontrarse con las subunidades del ribosoma que se ensamblan y comienzan la traducción (en el citoplasma).
- ✓ En eucariotas hay **3 clases de ARN-polimerasas** mientras que en procariotas solo hay una.
- ✓ En eucariotas, la **ARN polimerasa II** se fija a una región promotora, que en muchos genes consta de una **secuencia consenso** llamada **caja TATA**. Para que se pueda acoplar la ARN-polimerasa, antes se deben fijar unas proteínas llamadas **factores de transcripción**, con un papel fundamental en la regulación de la

expresión génica, pues pueden activar o inhibir la transcripción de determinados genes en función de las necesidades de la célula.

- ✓ En eucariotas maduran todos los tipos de ARN pero, como en procariontes (bacterias) no hay exones ni intrones, solo maduran los ARNt y ARNr, nunca el ARNm.
- ✓ En eucariotas todos los ARNm son **monocistronicos** (solo llevan información de una cadena polipeptídica) mientras que en procariontes pueden ser **poli-cistronicos** (un mismo ARNm codifica para más de un polipéptido).

5. TRADUCCIÓN DE ARNm A PROTEÍNA

La **traducción** es el proceso mediante el cual la información contenida en el ARNm especifica la síntesis de una proteína. Se traduce el lenguaje de nucleótidos del ARNm a un nuevo lenguaje que es el de los aminoácidos que formarán un polipéptido o proteína. Para poder traducir de un lenguaje a otro se necesita una correspondencia entre ambos lenguajes, el código genético, y un traductor que comprenda los dos lenguajes: el ARN de transferencia (ARNt).

¿Qué es el **CÓDIGO GENÉTICO**?

El **código genético** es la relación entre los tripletes de nucleótidos del ARNm y los aminoácidos que forman las proteínas. Cada triplete de nucleótidos del ARNm se denomina **codón**. En el ARN de transferencia, al triplete de nucleótidos del ARNt complementario al codón del ARNm, se le llama **anticodón**. Cada ARNt tiene unido un determinado aminoácido en su extremo 3' asociado a los tres nucleótidos de su anticodón y, por tanto, cada se corresponde a un codón del ARNm. El código genético define la relación entre cada codón y cada aa:

		Second Base						
		U	C	A	G			
First Base	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U	Third Base	
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys			C
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } STOP	UGA } STOP			A
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } STOP	UGG } Trp			G
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U		
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C		
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A		
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G		
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U		
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C		
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A		
		AUG } Met or Start	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G		
	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U		
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C		
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A		
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G		

Las proteínas están formadas por 20 aa distintos, pero solo hay 4 nucleótidos. Por tanto, para que pueda haber una correspondencia entre ambos, los nucleótidos deben ir de 3 en 3 (tripletes). De este modo, hay **4³ posibilidades** diferentes, es decir existen un total de **64** tripletes o codones posibles. Si los nucleótidos fueran de 2 en 2, solo habría **4² posibilidades** diferentes, es decir **16** tripletes, y no habría suficientes para los 20 aas.

*Características principales del código genético:

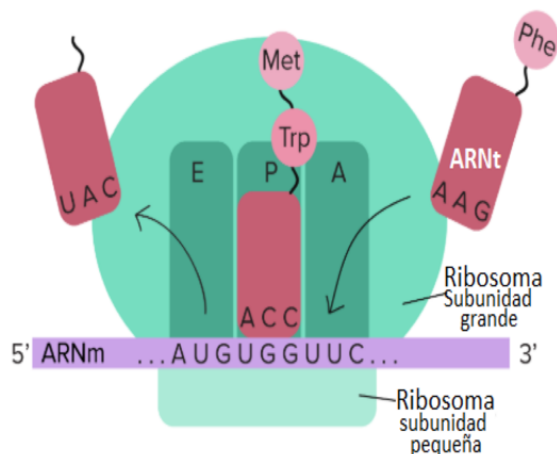
- ✓ Es **universal** (es igual en todos los seres vivos).
- ✓ Es **degenerado** o **redundante** porque un mismo aminoácido puede estar codificado por más de un codón (hay 64 tripletes posibles para únicamente 20 aa y 3 codones STOP, así que "sobran").
- ✓ **No es ambiguo** (ningún codón codifica más de un aminoácido).
- ✓ El triplete **AUG** actúa como señal de inicio de la traducción. El codón **AUG** codifica para el aa **metionina**, así que en las proteínas inicialmente siempre aparecerá un residuo de metionina en el extremo N-terminal. En procariontes, en cambio, aparece una *formilmetionina*.
- ✓ Los tripletes UAA, UAG y el UGA no codifican para ningún aa sino que marcan el final de la traducción (son las señales de terminación o de STOP). Son los codones de terminación o codones "sin sentido".

5.1. Mecanismo de la traducción del ARNm

La traducción requiere la interacción coordinada de varios tipos de moléculas. Hay tres tipos de ARN que participan en la síntesis proteica: en los ribosomas (ARNr) se va leyendo el ARNm de 5' a 3', incorporando a la cadena polipeptídica los aminoácidos correspondientes a cada codón a través de los ARNt, desde el codón de inicio (AUG) hasta llegar hasta el codón de stop (UAG, UAA y UGA) donde finaliza la síntesis de la proteína.

Por tanto, los tipos de ARN que intervienen en la traducción son:

- **ARNt:** antes de la traducción, los ARNt deben activarse uniéndose al aa específico marcado por su anticodón, formándose los **aminoacil-ARNt**. Para ello, una enzima llamada aminoacil-ARNt-sintetasa une el aminoácido a través de su grupo ácido (-COOH) al grupo -OH del extremo 3' del ARNt. Este proceso de activación de cada ARNt requiere energía en forma de ATP.
- **ARNm** que lleva la información genética transcrita y actúa como molde.
- **Ribosomas (ARNr):** son los orgánulos responsables del proceso de traducción. En el complejo ribosomal, existen 3 lugares en los cuales se unen los aminoacil-ARNt:



- el **centro P:** centro peptidil donde al principio se une el 1º aminoacil-ARNt y posteriormente el aminoacil-ARNt que lleva la cadena polipeptídica que está sintetizándose.

- el **centro A:** centro aceptor o aminoacil, donde se ubica el aminoacil-ARNt que lleva el siguiente aa que se va a añadir a la cadena.

- el **centro E:** centro de salida donde se sitúa el ARNt vacío que acaba de dar su aa y que está a punto de salir del ribosoma.

La traducción se divide en 3 fases: iniciación, elongación y terminación.

*Fase de iniciación:

La subunidad pequeña del ribosoma se une a la **región líder** (región inicial del ARNm que en eucariotas lleva la caperuza de 7-metil-guanosina trifosfato).

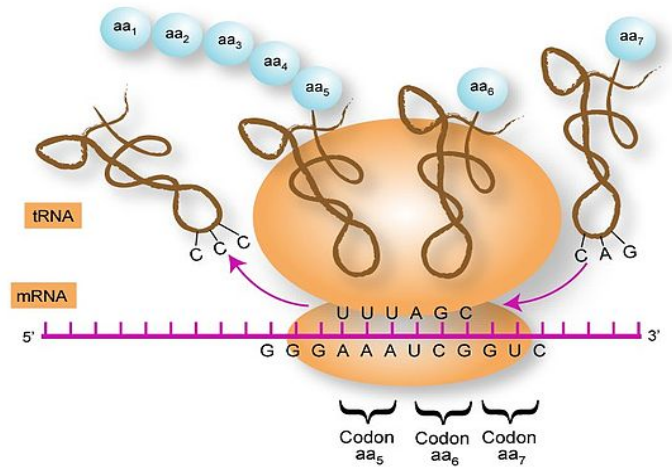
El ARNm se va desplazando hasta llegar al codón de iniciación AUG. Se le une el complejo formado por el ARNt-Metionina. La unión se da entre el codón del ARNm y el anticodón del ARNt que transporta el aa.

Por último, se une la subunidad mayor completándose el **complejo ribosomal**. Por tanto, es importante destacar que las subunidades del ribosoma se ensamblan una vez llega el ARNm, en el citosol.

***Fase de elongación:**

El siguiente aminoacil-ARNt se sitúa frente al codón correspondiente y se une al centro aceptor o aminoacil (**centro A**).

Se forma el enlace peptídico y la metionina se une al segundo aa. El ARNm se traslada como una cinta transportadora y el aminoacil-ARNt que lleva la cadena con la metionina inicial unida al 2º aa queda situado en el centro peptidil (**centro P**) del ribosoma. El centro aceptor queda libre entonces para la entrada del siguiente aminoacil-ARNt con el 3º aa. Mientras tanto, el ARNt vacío que antes llevaba la metionina, ha pasado al centro de salida (**centro E**) y se libera del complejo.



De este mismo modo, van a ir añadiéndose sucesivamente el resto de los aa que constituyen la cadena polipeptídica hasta llegar al codón de finalización (STOP).

***Fase de finalización o terminación:**

Cuando el ribosoma llega al codón de finalización (uno de los codones STOP o codones sin sentido: **UAA**, **UAG** o **UGA**), no hay ningún aminoacil-ARNt cuyo anticodón le sea complementario. Se une entonces un factor proteico de liberación en el centro A, provocando que la proteína se libere y las subunidades del ribosoma se disocien y se separen del ARNm. A partir de aquí, algunas proteínas ya sintetizadas pueden sufrir modificaciones posteriores como la maduración o plegamiento post-traduccionales

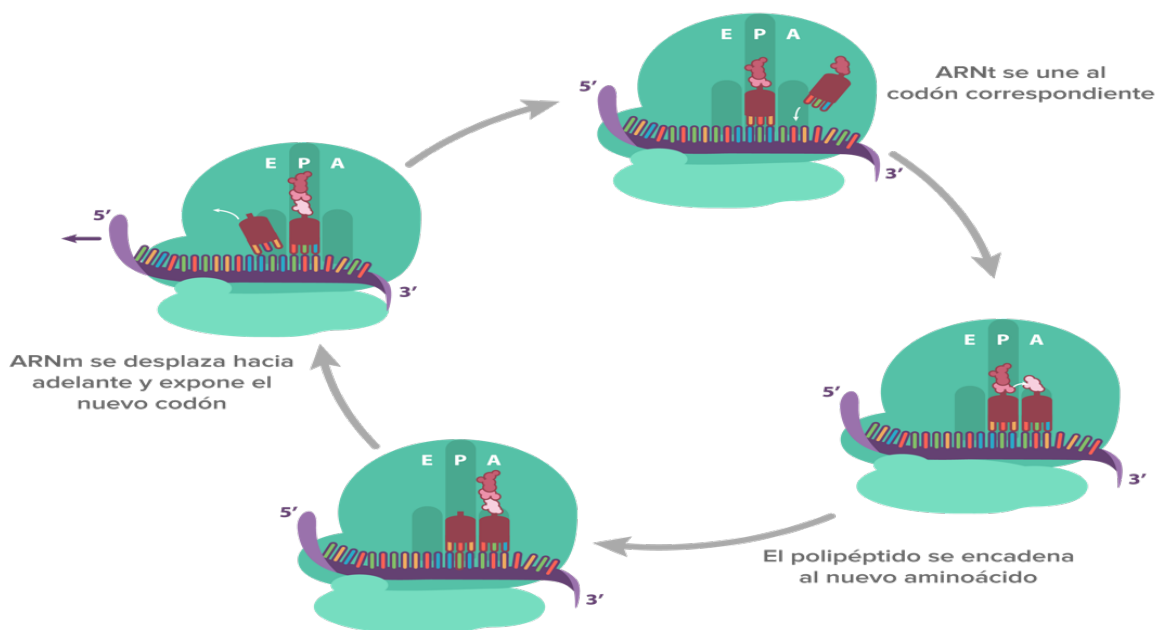


Imagen: Khan Academy

*** Tanto en procariontas como eucariotas, un mismo ARNm suele ser traducido por varios ribosomas a la vez. Este conjunto de ribosomas traduciendo un mismo ARNm se llama **polirribosoma** o **polisoma**.**

¡OJO! EN LAS CÉLULAS EUCARIOTAS, ADEMÁS DE LA REPLICACIÓN Y TRANSCRIPCIÓN DEL ADN NUCLEAR (AMBOS PROCESOS DENTRO DEL NÚCLEO) Y SU POSTERIOR TRADUCCIÓN EN EL CITOSOL, EXISTE TAMBIÉN REPLICACIÓN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL (EN LA MATRIZ MITOCONDRIAL) Y EN LAS CÉLULAS VEGETALES, ADEMÁS, TAMBIÉN DEL ADN PLASTIDIAL (EN EL ESTROMA DEL CLOROPLASTO).

6. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Cada célula solo expresa una pequeña proporción de los genes que contiene, en función de sus necesidades. La energía es muy valiosa y una célula nunca va a gastar sus recursos en sintetizar algo que no necesita. Por esta razón, la expresión génica está muy regulada tanto en procariontas como en eucariotas.

6.1. Regulación de la expresión génica en procariontas: el OPERÓN

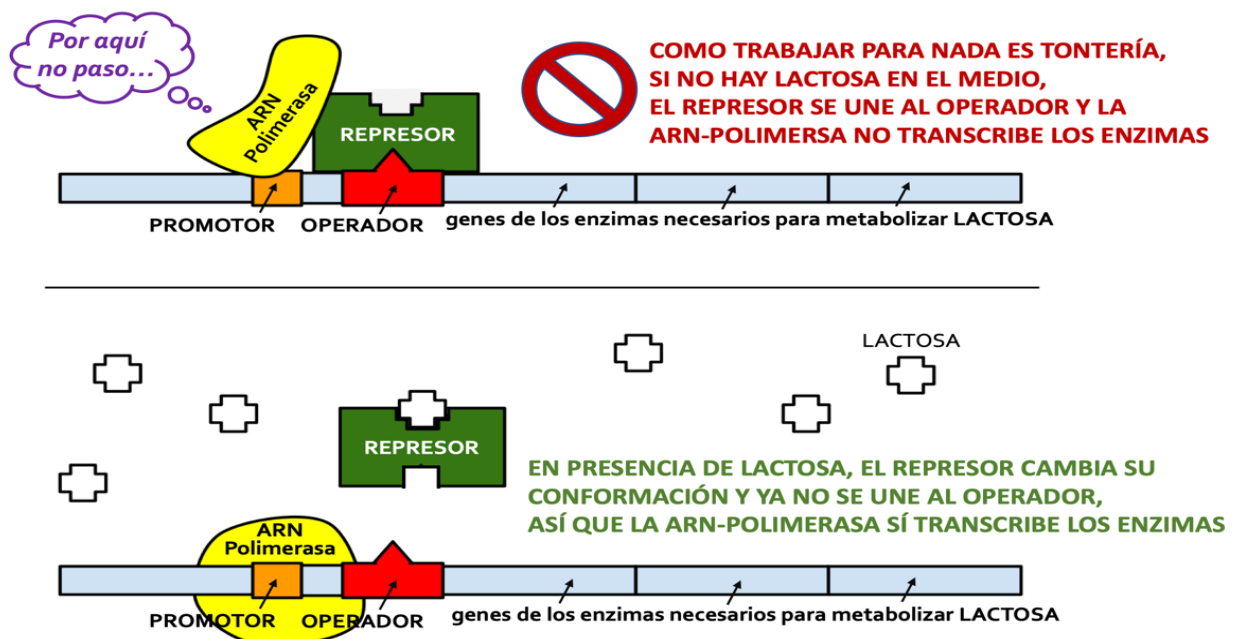
En procariontas es relativamente sencillo regular qué genes se expresan y cuáles no. Uno de los ejemplos de regulación más estudiado es el modelo del **operón**.

En un operón, los genes que codifican para proteínas con una función relacionada (generalmente enzimas) aparecen agrupados en la misma zona del genoma bacteriano. Dependiendo de las condiciones del medio, una bacteria o bien necesita todos los genes que forman parte del operón, o no le hace falta ninguno. Teniéndolos todos, uno detrás de otro, en un operón, facilita que se pueda inhibir su transcripción y traducción de forma conjunta o activar todos a la vez cuando sea necesario.

Un ejemplo es el **operón Lac**, que regula la expresión de tres proteínas implicadas en el metabolismo de la lactosa (p.ej. un gen codifica para la permeasa que introduce la lactosa en la célula y otro para la enzima que la hidroliza en glucosa y galactosa). Las tres proteínas del operón Lac, van precedidos de un **promotor** (región donde se une la ARN-polimerasa) y un **operador** (región que regula la expresión de los genes que le siguen).

Si hay suficiente glucosa en el medio o no hay lactosa, la bacteria no necesitará para nada estas proteínas, así que una molécula (llamada **repressor**) se unirá al operador e impedirá que la ARN-polimerasa transcriba los genes de las proteínas.

Si sí que hay lactosa en el medio, el repressor cambia de conformación y ya no puede unirse al operador, así que la ARN-polimerasa sí transcribe las tres proteínas del operón necesarias para metabolizar la lactosa.



6.2. Regulación de la expresión génica en eucariotas:

Aunque todas las células eucariotas de un organismo poseen el mismo ADN (excepto los gametos que poseen la mitad), no todos los genes permanecen activos todo el tiempo. De hecho, unos genes se expresan y otros no dependiendo de varios factores, como p.ej. el tejido al que pertenecen las células. Un hepatocito no va a necesitar (y por tanto no expresará) las mismas enzimas que una célula del epitelio gástrico. Existen genes que sí permanecen activos en todas las células todo el tiempo (p.ej. para mantener los componentes esenciales de sus estructuras) pero otros son susceptibles de ser regulados (se activan o se inhiben dependiendo de las circunstancias).

Los eucariotas regulan la expresión génica a través de:

- **Epigenética:** es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN que los compone. Establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo, es decir, la epigenética estudia cómo el ambiente, p.ej. la dieta o el tabaco, puede "*modificar químicamente*" el ADN y que dichas modificaciones sean heredadas por la descendencia. Se suele regular la expresión de un determinado gen, p.ej. silenciarlo, añadiendo grupos químicos al ADN. La metilación (introducir un grupo $-CH_3$) y la acetilación (introducir un grupo acilo) del ADN son ejemplos típicos de modificaciones epigenéticas.
- **Hormonas lipídicas:** atraviesan fácilmente la membrana puesto que por su carácter apolar no les cuesta pasar a través de las colas de los fosfolípidos de la bicapa. En el interior celular, se unen a receptores proteicos y se fijan sobre secuencias de ADN, induciendo o reprimiendo la expresión de determinados genes. P.ej. las hormonas anabolizantes inducen la expresión de proteínas musculares.
- **Hormonas proteicas:** Por su tamaño y polaridad no atraviesan las membranas, pero se unen a proteínas receptoras específicas de la membrana que desencadenan una cascada de señales. Esto produce un aumento del AMP_{cíclico} en el interior celular que regula la expresión génica en el núcleo.

TEMA 15: MUTACIONES. APLICACIONES DE LA BIOTECNOLOGÍA E INGENIERÍA GENÉTICA

¿Qué entendemos por MUTACIÓN?

Una mutación es todo cambio en el material genético, es decir, cualquier alteración de la secuencia de nucleótidos del ADN, de la estructura de los cromosomas o de su número.



Una alteración en la secuencia de bases de un fragmento de ADN puede producir un cambio en la secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica y, por tanto, puede originar una proteína diferente y un fenotipo distinto en el individuo que porta la mutación.

Una mutación puede afectar a las **células somáticas** o a las **células germinales**. Las mutaciones somáticas no suelen tener repercusiones para el individuo a no ser que tal mutación transforme la célula en cancerosa. Las mutaciones germinales sí son trascendentales pues son heredables y todas las células del nuevo organismo tendrán la misma información que el cigoto. En cambio, las mutaciones en células somáticas se extinguen con el propio individuo, excepto en los organismos con reproducción asexual.

Las mutaciones pueden ser: **naturales** (espontáneas, p.ej. por errores durante la replicación y la reparación del ADN, en la meiosis o provocadas por mutágenos endógenos) o **inducidas** (provocadas artificialmente por radiaciones, sustancias químicas u otros agentes mutágenos). En el ser humano, la tasa de mutación espontánea hace que, nazcamos con un número variable de nuevas mutaciones que no tenían nuestros progenitores. Además, la tasa de errores aumenta con edad debido al deterioro de los enzimas responsables de los sistemas de reparación del ADN.

*** Importancia biológica de las mutaciones:** A pesar de que a corto plazo las mutaciones pueden considerarse como algo perjudicial, a largo plazo las mutaciones son esenciales para nuestra existencia. Sin mutación no habría cambio y sin cambio la vida no podría evolucionar. Si el ADN fuese inmutable no hubiera existido la evolución de las especies.

Para que la **selección natural** pueda actuar en una población, deben existir diferencias entre los distintos individuos del grupo. La fuente de esta **variabilidad genética** son las mutaciones y en individuos con reproducción sexual, también la recombinación genética (durante la meiosis).

Si la mutación es beneficiosa y además afecta a las células germinales, el individuo portador de la mutación contará con una ventaja respecto al resto, por tanto, tendrá más probabilidad de tener descendencia y de transmitir a sus descendientes esta característica ventajosa. En cambio, las mutaciones perjudiciales tienden a ser eliminadas por la acción de la selección natural y sólo se mantienen en la población cuando tienen carácter recesivo. Si la mutación se da en una célula somática no se transmitirá a los descendientes. ¡LAS MUTACIONES SOLO SON HEREDABLES SI AFECTAN A CÉLULAS GERMINALES!

Según	Tipos de Mutaciones	
Efecto en el organismo	Perjudiciales	muerte o disminución de probabilidad de supervivencia
	Beneficiosas	aumenta probabilidad de supervivencia.
	Neutras	no afectan a la supervivencia.
Tipo de células afectadas	Somáticas	células somáticas
	Germinales	gametos. Son heredables
La extensión del material genético afectado	Génicas	provoca cambios en la secuencia de nucleótidos.
	Genómicas	provoca variación en el número de cromosomas.
	Cromosómicas	provocan cambios en la estructura interna del cromosoma.

1. MUTACIONES GÉNICAS O PUNTUALES

Son aquellas que producen alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen.

A veces, la mutación de algún nucleótido en la secuencia del ADN no afecta a la secuencia de aminoácidos (aa). Como el código genético está degenerado puede darse el caso de que varíe una de las bases del codón (normalmente la 3ª) y siga codificándose el mismo aminoácido. Otras veces, se altera la secuencia de aa de la proteína, pero el aa intercambiado (la mutación) no es imprescindible para que la proteína realice bien su función, p.ej. un aa que está lejos del centro activo de un enzima y no afecta a su actividad catalítica ni a su afinidad por el sustrato.

*TIPOS DE MUTACIONES GÉNICAS:

a) **Sustituciones de pares de bases.** Mutaciones en las que se reemplaza una base por otra. Durante la replicación, la ADN polimerasa puede cometer un error, colocar una base equivocada y que dicho error pase desapercibido a los sistemas de reparación. Normalmente se altera un único triplete (como máximo un aa). Las sustituciones se dividen en 2 tipos:

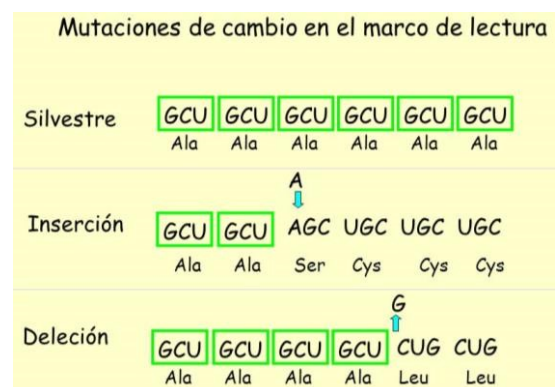
- **transiciones:** cuando una base púrica es reemplazada por otra base púrica (A×G) o una base pirimidínica es sustituida por otra base pirimidínica (C×T).
- **transversiones:** si hay un cambio de una base púrica por una pirimidínica, o viceversa.

Pueden ser **mutaciones silenciosas**, si el nucleótido erróneo no acarrea posteriormente consecuencias en la proteína traducida. Son **mutaciones con sentido erróneo** si ese único cambio en un nucleótido se traduce en el cambio de un aa y con él, se da la pérdida del correcto funcionamiento de la proteína. Un ejemplo es el famoso caso de la anemia falciforme, en el que el cambio de un único nucleótido (una A por una T) conlleva la síntesis de hemoglobina defectuosa. Por último, si cambia cualquier base que convierta el triplete en un codón de terminación prematuro, se frena la síntesis proteica, y entonces es una **mutación sin sentido**.

	SIN MUTACIÓN	MUTACIÓN SILENCIOSA	MUTACIÓN SIN SENTIDO
ADN	TTC	TTT	ATC
ARNm	AAG	AAA	UAG
Proteína	Lys	Lys	STOP

b) **Perdida o inserción de nucleótidos (INDEL).** Este tipo de mutación produce un corrimiento en el orden de lectura (*cambio del marco de lectura*) y sus consecuencias suelen ser más graves que las anteriores, puesto que todos los aminoácidos de la secuencia proteica a partir de dicho punto serán diferentes. Pueden ser:

- **Inserciones génicas:** Es la adición de algún nucleótido en la secuencia del gen.
- **Deleciones génicas:** Es la pérdida de algún nucleótido.



* Estos cambios de bases pueden deberse a que algunos de los átomos de H de las bases pueden cambiar sus posiciones (cambiando así de posición también los dobles enlaces) para originar **formas tautoméricas** que permiten apareamientos erróneos de bases.

Los agentes mutagénicos también pueden producir cambios de nucleótidos como por ejemplo:

- **Desaminación espontánea** en la que se pierde un grupo $-NH_2$ transformándose la citosina en uracilo y que se da por el mero hecho de que el humano está a $37^\circ C$ de T^a . La desaminación también puede darse tras la acción de algunos agentes mutágenos.
- Los **radicales libres** procedentes del metabolismo, sobre todo derivados del O_2 , que son muy reactivos y pueden lesionar el ADN, especialmente el de las mitocondrias.
- La radiación UV forma **dímeros de timina** (dos timinas unidas entre sí covalentemente T=T) que acortan la distancia normal del enlace deformando la cadena.

2. MUTACIONES CROMOSÓMICAS

Son los cambios en la estructura interna de los cromosomas. Se pueden detectar gracias al bandeado cromosómico (teñir los cromosomas) y se agrupan en:

- a) **Delección cromosómica**: es la pérdida de un segmento del cromosoma.



- b) **Duplicación** de segmentos o partes del cromosoma.



- c) **Inversión**: Aparición de segmentos en posición invertida.



- d) **Translocación** de un segmento de un cromosoma a otro, es decir, variaciones en la distribución de segmentos de los cromosomas.



En el genoma existen ciertos segmentos móviles de ADN, denominados **transposones**, que pueden cambiar de posición. Son "*genes saltarines*" que saltan de un sitio a otro, trasladándose a otro lugar dentro del mismo u otro cromosoma y causando transposiciones.

3. MUTACIONES GENÓMICAS O CARIOTÍPICAS

Son alteraciones a mayor escala, en el nº de cromosomas. Suelen darse por errores en la división celular, p.ej. durante la separación de cromosomas homólogos en la meiosis.

Las mutaciones genómicas se clasifican en:

- a) **Euploidías**: cambia el nº de juegos completos de cromosomas:

- **Monoploidía**: Si las células presentan un solo juego (n) de cromosomas cuando no deberían. Se deben distinguir de las células haploides que sí deben tener solo un juego de cromosomas como los gametos.
- **Poliploidía**: Si presentan más de 2 juegos de cromosomas, es decir, en vez de diploides ($2n$) son **tetraploides** ($4n$) si tienen 4 juegos, **triploides** ($3n$) si tienen 3, etc. (aunque en plantas estas células pueden ser viables, en animales no suele darse).

- b) **Aneuploidías**: Se dan cuando el cigoto presenta accidentalmente cromosomas de más o de menos sin llegar a alcanzar la dotación de un juego completo. Las aneuploidías pueden darse

tanto en los autosomas (p.ej.: **trisomía** del 21 → síndrome de Down), como en heterocromosomas / cromosomas sexuales (p.ej.: **monosomía X** → síndrome de Turner).

4. AGENTES MUTÁGENOS o MUTAGÉNICOS

Un **agente mutágeno** es todo factor capaz de aumentar la frecuencia de mutación natural. Se consideran como agentes mutágenos o mutagénicos todos aquellos agentes que sean capaces de alterar el material genético (modifiquen la secuencia del ADN).



Las mutaciones que se producen por la acción de **agentes mutágenos exógenos** sean físicos, químicos o biológicos, se conocen como **mutaciones inducidas**. No obstante, también existen **mutaciones espontáneas**, provocadas por **agentes mutágenos endógenos**, que se producen de forma natural como consecuencia de la propia actividad celular.

Los **agentes mutagénicos o mutágenos exógenos** se clasifican en:

- **Agentes físicos:** Son radiaciones de alta energía capaces de dañar el ADN y causar mutaciones. Entre los agentes mutágenos físicos más importantes destacan:
 - Las **radiaciones ionizantes** como los rayos X y los rayos gamma son radiaciones muy energéticas y de longitud de onda muy corta. Pueden provocar desde mutaciones puntuales hasta incluso romper cromosomas. Normalmente las células que están dividiéndose son más sensibles a la radiación que las células que están en interfase, por esta razón, se utiliza la radioterapia en el cáncer, para atacar a las células cancerosas que se dividen sin control. No obstante, la radioterapia también afecta a otras células del organismo que se dividen y no son cancerosas, como las células del bulbo piloso o los leucocitos, de ahí sus efectos secundarios, también presentes en la quimioterapia.
 - La radiación corpuscular por **desintegración de isótopos radiactivos** que emiten partículas que, de forma similar a las radiaciones γ o rayos X, pueden alterar el ADN. La exposición a estos elementos radiactivos, que se da p.ej. en accidentes de centrales nucleares como Chernóbil, hace que dichos elementos radiactivos se incorporen a los tejidos del organismo a través de las cadenas tróficas y causen mutaciones en el ADN, normalmente provocando la aparición de tumores cancerígenos.
 - Las **radiaciones no ionizantes** como la **radiación UV** también puede provocar la aparición de mutaciones como los dímeros de timina (dos timinas unidas entre sí covalentemente T=T que desorganizan la cadena de ADN a su alrededor) e incrementar la formación de radicales libres que son también mutágenos. Por dichas razones, las mutaciones que provoca la radiación UV pueden causar cáncer de piel.
- **Agentes químicos:** Numerosas sustancias químicas tienen acción mutagénica. Estos compuestos reaccionan con el ADN y provocan la modificación química de sus bases, lo que da lugar a sustituciones, inserciones o deleciones. Algunos ejemplos son:
 - **Modificaciones de las bases nitrogenadas** p.ej. el ácido nitroso provoca la desaminación de las bases y el gas mostaza añade grupos metilo en las bases.

- **Sustituciones de bases.** Algunas sustancias se parecen a las bases y provocan un emparejamiento erróneo durante la replicación. (P.ej. el 5-bromouracilo puede incorporarse al ADN en vez de timina cuando haya una adenina en la hebra molde).
- Ciertas moléculas **se intercalan en la cadena del ADN** y provocan mutaciones por inserción o delección. P.ej. el benzopireno, presente en el humo del tabaco y en alquitranes.
- **Otros agentes o agentes "biológicos":** Actúan dañando la estructura del ADN y/o aumentando la tasa espontánea de mutación. Entre ellos destacan:
 - Los **virus mutagénicos** pueden insertar segmentos de ADN en el genoma y producir cambios en la expresión de algunos genes. En este sentido, algunos virus animales, llamados **oncovirus**, son capaces de desarrollar cáncer. La infección por el virus de papiloma humano está implicada en la aparición de cáncer de cuello de útero, los virus de la hepatitis B y C en la aparición de cáncer de hígado, o el virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa (enfermedad del beso) predispone al linfoma de Burkitt y, según estudios recientes, incluso a la esclerosis múltiple.

Dentro de los **agentes mutágenos endógenos**, se engloban las fluctuaciones de temperatura, la presencia de radicales libres o los transposones. Los **transposones** son segmentos móviles de ADN que pueden cambiar de posición, trasladándose a otro lugar dentro del mismo u otro cromosoma.

4. MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL ADN

La ADN polimerasa al replicar el ADN puede cometer errores, pero gracias a su actividad exonucleasa, puede volver hacia atrás y corregirlos. Sin embargo, la ARN polimerasa no posee esta capacidad de autocorrección. Ello puede deberse a que los posibles errores en la transcripción a ARNm (molécula que no perdura pues se dirige a los ribosomas a traducirse) no son tan graves como los errores en la duplicación del ADN que sí que perduran en el tiempo. Durante la transcripción se realizan muchas copias de mRNA a partir del mismo gen, por lo que si la copia es incorrecta no tiene demasiada repercusión. En cambio, en la replicación, la DNA polimerasa debe hacer una copia exacta de todo el ADN para las células hijas: la información debe ser lo más fiel posible y sin errores.

Las células cuentan con otros mecanismos, normalmente con la intervención de diversos grupos de enzimas, para reparar las alteraciones ocasionadas en su ADN. P.ej. los enzimas fotorreactivos que rompen dímeros de timina o la respuesta SOS cuando el ADN tiene numerosas lesiones.

5. MUTACIONES Y CÁNCER

El **cáncer** es una enfermedad causada por un proceso de división celular sin control de forma que algunas células se multiplican de forma rápida y desorganizada lo que conduce a la formación de una masa de células llamada tumor (puede diseminarse a otras partes del organismo: metástasis). Las células tumorales no reaccionan positivamente a los mensajes químicos externos de regulación y se dividen indefinidamente (pueden incluso llegar a ser inmortales).

Todavía no se conocen todos los factores y mecanismos que conducen al cáncer, pero se sabe que ciertos agentes mutagénicos provocan alteraciones del material genético que desencadenan procesos cancerosos.

No obstante, no basta la mutación de cualquier gen para que se forme un cáncer. Las células solo se transforman en cancerosas cuando se producen mutaciones en unos genes concretos:

- **PROTOONCOGENES:** Se trata de genes que contienen la información para la síntesis de proteínas implicadas en la división celular. Las mutaciones en los protooncogenes provocan su **transformación en oncogenes** y afectan al crecimiento y la diferenciación celular.
- **GENES SUPRESORES DE TUMORES:** Codifican proteínas inhibidoras de la división celular. Las mutaciones en estos genes provocan un aumento del ritmo reproductor de las células.

** Cáncer producido por virus → Como se ha mencionado anteriormente, se conocen ciertos virus (ONCOVIRUS) que favorecen la aparición de células cancerígenas, debido a que producen alteraciones en el genoma que pueden afectar a protooncogenes o a genes supresores de tumores. Ej.: el virus del papiloma y su relación con el cáncer de cuello de útero // el virus de Epstein-Barr (enfermedad del beso) y el linfoma de Burkitt.*

La transformación cancerosa no solo se debe a mutaciones génicas, también puede originarse por cambios epigenéticos, es decir modificaciones como la metilación de las bases, la modificación de las histonas o cambios en la regulación de la expresión génica. Los cambios epigenéticos no afectan directamente a la secuencia de nucleótidos pero provocan la hiperexpresión e un gen o su silenciamiento. Los factores que influyen en estos cambios epigenéticos son el tipo de dieta, los hábitos sociales, la acción hormonal, etc.

7. BIOTECNOLOGÍA E INGENIERÍA GENÉTICA

La **biotecnología** se puede definir como el conjunto de técnicas y procesos que permiten manipular y utilizar organismos vivos (o compuestos obtenidos de organismos vivos) para obtener productos de interés para los seres humanos o para el medio natural.

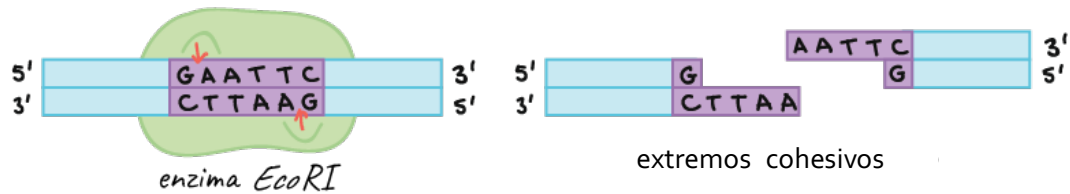
La **ingeniería genética** puede definirse como un conjunto de técnicas que permiten manipular el genoma de un ser vivo. Se utilizan distintas técnicas para acceder, aislar y modificar el ADN de un determinado organismo o para introducir genes de unos organismos en otros distintos.

La **tecnología del ADN recombinante** es el conjunto de técnicas que permiten la obtención de moléculas de ADN, combinando fragmentos de nucleótidos de distintos organismos. Es decir, cuando se combinan genes de varias especies, el organismo resultante contendrá un ADN recombinante, mezcla del suyo propio y del de la otra especie utilizada.

Los **organismos transgénicos** son aquellos que han sido modificados por ingeniería genética, es decir, poseen características genéticas nuevas debido a la transferencia de genes (DNA) de otra especie. Se les llama organismos genéticamente modificados o OGM. Ej: maíz Bt, soja transgénica...

Para poder modificar el ADN son necesarios enzimas (enzimas de restricción, ADN polimerasas, ligasas), vectores que transfieran el ADN de una célula a otra (plásmidos, bacteriófagos o cósmidos) y diversas técnicas como la secuenciación de ADN, la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), el CRISPR, la clonación, etc.

- **ENZIMAS DE RESTRICCIÓN:** son endonucleasas presentes en microorganismos capaces de "cortar" el ADN en puntos concretos para defenderse y "destrozar" la invasión de ADN ajeno. Los enzimas de restricción reconocen secuencias determinadas de nucleótidos (secuencias palindrómicas = *capicúa*) y producen cortes que pueden generar extremos cohesivos o extremos romos (= rectos). Ej.: EcoRI extraída de *Escherichia coli*.



- **VECTORES DE CLONACIÓN:** son los plásmidos (pequeñas moléculas de ADN circular presentes en la mayoría de las bacterias que pueden replicarse con independencia del cromosoma bacteriano) y fagos (o bacteriófagos, es decir virus que inyectan su material genético en bacterias). Estos vectores se suelen cortar con las mismas enzimas de restricción que los genes que se quieren introducir/ clonar. Luego, se unen con ligasas (enzimas que unen fragmentos de ADN) y para distinguir que vectores han incorporado el gen deseado de los que no, los vectores suelen llevar otros genes, denominados marcadores, como p.ej. la resistencia a un determinado antibiótico.
- Las **CÉLULAS UTILIZADAS** suelen ser **bacterias (*Escherichia coli*)** ya que poseen un crecimiento rápido, pueden incorporar ADN del medio (transformación) y es fácil y económico cultivarlas. También suelen utilizarse células eucariotas como las **levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*)**. Normalmente se les introduce el vector por una microinyección o por electroporación (descargas eléctricas que abren poros en la membrana).
- **TÉCNICAS MÁS UTILIZADAS EN INGENIERÍA GENÉTICA:** destacan la secuenciación de ADN que permite obtener la secuencia de nucleótidos de un determinado fragmento de ADN y la Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR).

***Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR):**

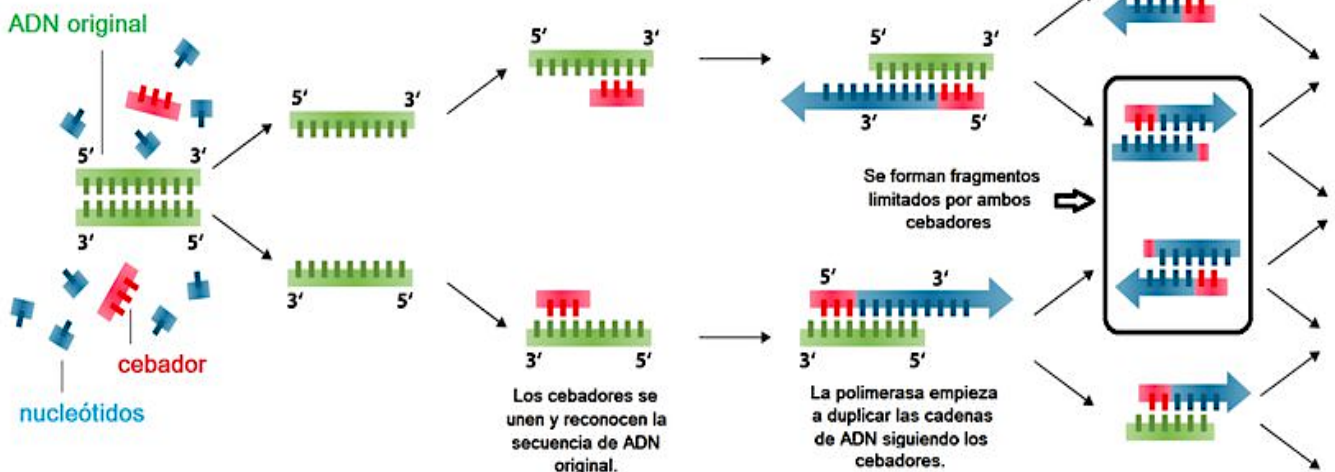
La PCR permite aumentar el nº de copias de un fragmento determinado de ADN, por lo tanto, con una mínima cantidad de muestra de ADN, se puede conseguir toda la que se necesite para un determinado estudio. También se puede detectar la presencia de determinados segmentos de ADN y amplificarlos, aunque sea una cantidad mínima, de ahí su utilidad como prueba diagnóstica de la infección por virus. Ej. PCR + en COVID.

Para realizar una PCR se necesita: el ADN muestra, nucleótidos libres, una **ADN polimerasa termorresistente** y cebadores o **primers** (son secuencias complementarias que delimitan el fragmento de ADN a amplificar). Con ayuda de un aparato llamado **termociclador**, se somete al ADN muestra a una serie de ciclos que alternan altas T° para desnaturalizarlo (se separan las 2 hebras) y luego temperaturas óptimas para que los cebadores se unan al ADN y la ADN polimerasa elongue la cadena. Tras varios ciclos se obtienen millones de copias del fragmento de ADN situado entre los cebadores.

La ADN polimerasa termorresistente se extrae de bacterias que resisten altas T° (en aguas termales) y por eso, a pesar de ser una proteína, no se desnaturaliza a $T^{\circ} \approx 90^{\circ}\text{C}$.

** La prueba PCR que determina positivo por infección COVID-19 es algo diferente. Se denomina RT-PCR porque intenta amplificar el material genético del coronavirus que es ARN, no ADN. Pero el fundamento es el mismo. Se intenta amplificar el ARN de alguna partícula vírica en la muestra, por eso es más sensible que los tests de antígenos.*

ESQUEMA DEL DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)



*Edición genética con CRISPR:

La tecnología CRISPR (o CRISPR/Cas9) es una novedosa herramienta molecular utilizada para editar o corregir el genoma de cualquier célula, gracias a unas tijeras moleculares que cortan el ADN de una manera precisa y controlada. Es decir, con el sistema CRISPR puedes elegir la localización exacta donde cortar un segmento del genoma y, p.ej. insertar otro segmento en su lugar, es una especie de "corta y pega" molecular. Se trata de una tecnología barata y sencilla de usar, actualmente disponible en prácticamente todos los laboratorios de genética mundiales. Se basa en un sistema que poseen las bacterias para defenderse del ADN de bacteriófagos (detectan secuencias ajenas de estos virus y las cortan para inactivarlas) y en cuyo desarrollo ha contribuido el investigador Francisco Mojica (Elche). Las dos científicas que aplicaron el descubrimiento de Mojica a la edición génica, Doudna y Charpentier, recibieron el Nobel de Química en 2020.

8. GENOMA, TRANSCRIPTOMA Y PROTEOMA

- El **genoma** es la secuencia total del material genético (ADN) que posee un organismo. En los procariotas comprende el ADN de su nucleoide. En eucariotas, el genoma comprende el ADN contenido en el núcleo, y el genoma de las mitocondrias y los cloroplastos.
- El **transcriptoma** es el conjunto de todas las moléculas de ARN que se están transcribiendo en una célula o grupo de células en un momento determinado.
- El **proteoma** es el conjunto total de proteínas expresadas en una célula bajo determinadas condiciones. El proteoma de una célula es siempre un subconjunto de su transcriptoma, el cual es a su vez un subconjunto de su genoma, por lo que los tres términos están relacionados.

Las ciencias como la **Genómica** (estudia el genoma), la **Transcriptómica** (estudia el transcriptoma), y la **Proteómica** (estudia el proteoma), están en auge actualmente por su gran potencial.

Últimamente también se estudia el **metaboloma** (conjunto total de metabolitos) o el **microbioma** (conjunto total de microorganismos en un hábitat determinado como en la microbiota intestinal).

9. APLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Son numerosas las aplicaciones prácticas y comerciales de la ingeniería genética. Se abre un campo que nos ofrece la posibilidad de utilizar plantas y animales transgénicos cuyas características hayan sido modificadas y mejoradas, así como microorganismos modificados genéticamente para producir fármacos u otros productos de utilidad para el hombre.

• **Aplicaciones de la ingeniería genética en Agricultura y Ganadería:**

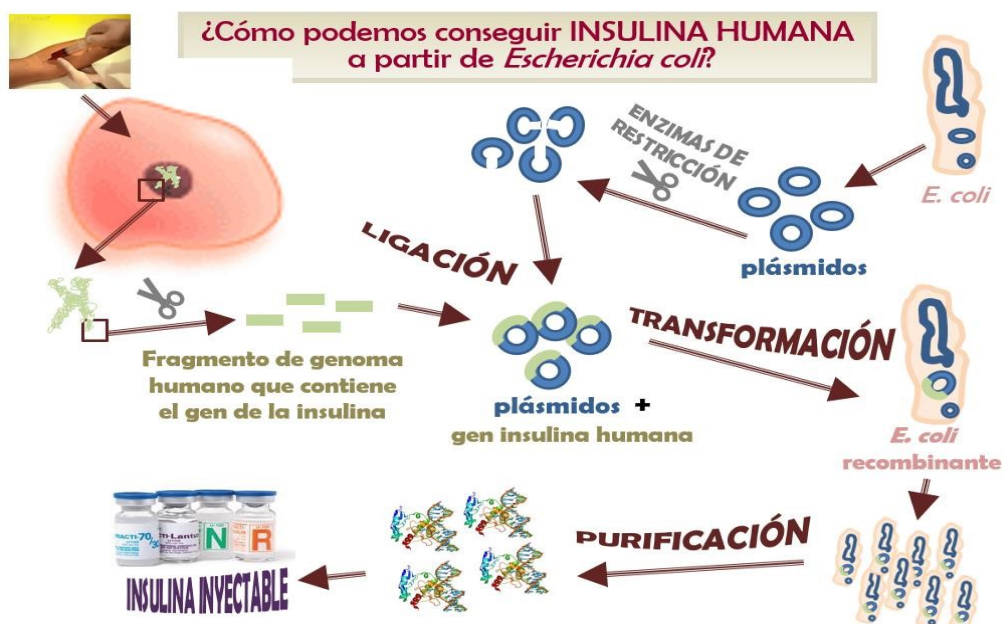
El uso de organismos modificados genéticamente en agricultura (=cultivos transgénicos) intenta aumentar la productividad de los cultivos y obtener productos con las características mejoradas. Por ejemplo, mediante la ingeniería genética se ha conseguido:

- Cultivos resistentes a herbicidas como la **soja transgénica** (permite que los herbicidas no dañen el cultivo y sí a las malas hierbas).
- Conseguir plantas resistentes a los insectos como el **maíz Bt** al que se le ha introducido un gen que le hace producir una proteína con propiedades insecticidas.
- Modificar las características de las plantas (maduración, resistencia a heladas y sequías, etc.) o las características organolépticas y nutritivas del producto. En cuanto a animales, estas técnicas se experimentan más en peces porque la fecundación es externa (carpas transgénicas que crecen más rápido o salmones que resisten bajas Tª).

En ganadería, es mucho más complejo obtener organismos modificados genéticamente, especialmente en mamíferos. Es un campo todavía en estudio y aunque se han obtenido resultados prometedores en laboratorio (especialmente con ratones), en la actualidad, todavía no hay ningún animal transgénico aprobado para el consumo humano.

• **Aplicaciones de la ingeniería genética en el campo de las Ciencias de la Salud:**

Algunas enfermedades humanas tienen su origen en la carencia de una proteína. Mediante técnicas de ingeniería genética se ha conseguido insertar en bacterias los genes humanos que codifican para esas proteínas. En el esquema aparece representado el proceso de obtención de insulina recombinante a partir de *Escherichia coli*.



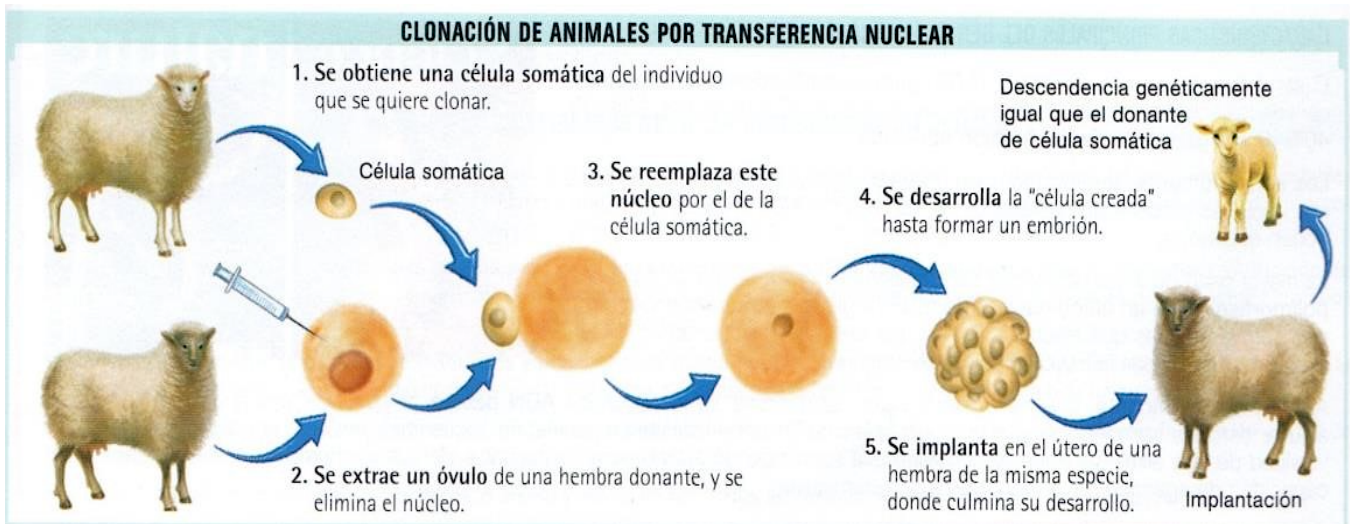
De este modo, se ha conseguido producir no solo insulina para el tratamiento de la diabetes sino también otras proteínas terapéuticas como hormona de crecimiento para tratar algunos casos de enanismo, interferón para infecciones víricas o factor VIII de coagulación para tratar la hemofilia.

La ingeniería genética permite también la obtención de anticuerpos monoclonales (que son proteínas) para tratar infecciones o para diagnosticar enfermedades. Además, es posible desarrollar nuevas vacunas gracias a la obtención de antígenos específicos (proteínas) a partir de organismos no patógenos. En la vacuna, por tanto, ya no sería necesario inyectar bacterias o virus muertos /atenuados sino sus proteínas obtenidas mediante ingeniería genética.

Por otro lado, la terapia génica consiste en la introducción de genes correctos en seres humanos con el fin de corregir alguna enfermedad de origen genético. Lo que se pretende es restaurar la función de algún gen defectuoso. La terapia génica en células somáticas (la modificación no pasaría entonces a la descendencia) todavía está en desarrollo, aunque ya ha habido algún tratamiento con éxito (p.ej. en la "enfermedad de los niños burbuja"). Los posibles "malos" usos de la terapia génica en células germinales hacen que no esté autorizada en prácticamente ningún país (por sus implicaciones éticas y sociales).

- **La clonación**

La clonación persigue conseguir animales genéticamente iguales a otro, a partir de una célula adulta. El caso más emblemático es la clonación de la oveja Dolly mediante transferencia nuclear. Dolly murió antes de lo normal y se especuló que fue porque tenía los telómeros acortados (con la edad de la oveja original) pero los últimos estudios lo desmienten. En 2018 se clonaron los 2 primeros monos de la historia en China. No obstante, la clonación es extremadamente difícil y mueren cientos de embriones para conseguir que uno sobreviva.



Se está investigando mucho actualmente en **clonación terapéutica**, que consiste en la creación de embriones por clonación para usarlos como materia prima en distintas terapias. Este tipo de clonación consiste en fusionar el núcleo de una célula adulta y un ovocito al que se le ha extraído el núcleo, para crear un embrión con el que conseguir tejidos y órganos que poder trasplantar al paciente donante de la célula original y curar así ciertas enfermedades.

** Si extraes el núcleo de una célula A y le introduces el núcleo de una célula B. La célula A tendrá la información genética de B no de A y, por tanto, ya no se parecerá a cómo era A genéticamente.*

- **Proyecto del Genoma Humano. Implicaciones éticas.**

El genoma comprende el conjunto de genes de un ser vivo, el juego completo de instrucciones hereditarias para la construcción y mantenimiento de un organismo.

El Proyecto Genoma Humano fue uno de los mayores hitos científicos y el mayor proyecto de colaboración científica del siglo XX, en el que decenas de Universidades e Institutos científicos de diferentes países, lograron secuenciar todo el genoma humano. Desde 2003, los datos se abrieron al público en una base de datos en Internet, generando un abanico de posibilidades médicas, puesto que se conoce la localización exacta de cada gen.

No obstante, la secuenciación por el genoma no sólo produjo notorios avances en materia de análisis bioinformáticos, sino condujo también a un serio debate ético y social, del que nació la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, redactada por la UNESCO en 1997. De hecho, también existe un Comité de Bioética en España que se encarga de valorar las implicaciones éticas de estas técnicas genéticas, especialmente si se quieren emplear en humanos.

Un ejemplo es el caso del científico chino He Jiankui que, en 2018, modificó 2 embriones humanos cuyo padre era VIH+ mediante CRISPR para introducirles una mutación que les confiriese resistencia al VIH. Nacieron 2 gemelas supuestamente sanas, pero al saltarse las normas y desconocerse los efectos a largo plazo del CRISPR, se le inhabilitó y encarceló.

** El año pasado fue noticia la completa secuenciación del genoma humano. En realidad, únicamente faltaba por esclarecer un 8% del genoma que estaba lleno de repeticiones y era difícil de secuenciar (como completar un puzle con miles de piezas casi idénticas). No obstante, un nuevo sistema ha permitido ya descifrar todos esos fragmentos. Ahora ya sí se ha secuenciado todo el genoma humano.*