

### 3.-LA BASE DE LA HERENCIA. ASPECTOS QUÍMICOS Y GENÉTICA MOLECULAR.

Conceptos básicos de genética. Buscar las definiciones correspondientes en el tema 18 del libro de texto.

Aportaciones de Mendel al estudio de la herencia. Leyes de Mendel. Seguir el libro de texto.

Teoría cromosómica de la herencia. Herencia ligada al sexo.

Morgan (Bridges fue un alumno de Morgan y continuó sus trabajos) elaboró en 1905 la *Teoría cromosómica de la herencia* que consta de los siguientes puntos:

- Los factores que determinan los caracteres hereditarios (genes) se localizan en los cromosomas.
- Cada gen ocupa un lugar determinado en un cromosoma concreto. Este lugar se denomina locus (loci en plural)
- Los loci para los distintos genes se encuentran situados linealmente sobre los cromosomas.
- Los alelos se encuentran en los loci de los cromosomas homólogos.

Ligamiento y recombinación. Cuando dos genes se transmiten juntos por estar localizados en el mismo cromosoma, se dice que están o son ligados. Si los dos alelos dominantes se encuentran en el mismo cromosoma y los recesivos en el homólogo, se dice que están en acoplamiento (AB/ab). En el caso contrario, es decir el alelo dominante de una pareja alélica y el recesivo de la otra están en el mismo cromosoma, se dice entonces que están en repulsión (Ab/aB).

El ADN como depositario de la información genética. Ver experimento de Griffith en la página 278 del libro de texto.

Concepto molecular de gen. En 1948 Beadle y Tatum enunciaron la hipótesis denominada "un gen-una enzima", según la cual cada gen (fragmento de ADN) lleva información para una enzima.

Con posterioridad esta hipótesis fue ampliada, ya que el gen podía codificar una proteína cualquiera, no necesariamente enzimática. La teoría pasó a llamarse teoría de "un gen-una cadena polipeptídica".

El ADN de las células procariotas se emplea casi en su totalidad como información para la síntesis de proteínas, mientras que solo el 10% del de una célula eucariota cumple esa función.

Casi la mitad del ADN de las células eucariotas es altamente repetitivo (secuencias de nucleótidos repetidas cientos o miles de veces) lo que parece ser importante para la estabilidad del cromosoma.

Los genes de las células eucariotas tienen secuencias codificadoras (exones) y secuencias no codificadoras (intrones).

Replicación del ADN. La finalidad de este proceso es la obtención de réplicas exactas de ADN. La importancia de este hecho es evidente, pues así puede

transmitirse la información genética fielmente a cada célula hija obtenida tras la división celular.

La replicación tiene lugar durante la fase S del ciclo celular.

La replicación se realiza siguiendo la hipótesis de Watson y Crick, denominada semiconservativa: separación de las dos cadenas del ADN y síntesis de la cadena complementaria de cada una de ellas. Hubo otras hipótesis, como la conservativa (la doble cadena original se mantiene y se sintetiza otra completamente nueva) y la dispersiva (en cada doble hélice existen fragmentos de la original y fragmentos nuevos)

La replicación se lleva a cabo mediante la enzima ADN-polimerasa, que tiene las siguientes características:

- Necesita una hebra molde de ADN que recorre en sentido 3' → 5'.
- Une nucleótidos en sentido 5' → 3'.
- Utiliza nucleótidos trifosfato, los cuales proporcionan al mismo tiempo la energía.
- Solo puede añadir nucleótidos sobre un extremo 3' libre de una cadena polinucleotídica previa, por lo que es necesario que exista una cadena corta de ARN denominada ARN cebador o primer.

#### Mecanismo de la replicación.

*(Hay que saber dibujar una horquilla de replicación)* Etapas:

1.-Inicio de la replicación: Comienza en ciertas zonas del ADN donde existen determinadas secuencias de nucleótidos e intervienen previamente las siguientes enzimas:

- helicasa: separa las dos hebras de ADN.
- Topoisomerasas: eliminan las tensiones creadas en las cadenas de ADN

2.-Formación de las nuevas hebras de ADN: Comienza con la síntesis del ARN cebador por la enzima primasa. A medida que la doble hélice del ADN original se va separando se forma la burbuja de replicación con una horquilla de replicación en cada extremo, pues el proceso es bidireccional. La hebra conductora se sintetiza de forma continua utilizando como molde la cadena que es recorrida en sentido 3' → 5'. Como la otra cadena no se puede recorrer en este sentido, la síntesis de la otra hebra, denominada retardada, se realiza de forma discontinua en segmentos separados denominados fragmentos de Okazaki, cada uno de los cuales requiere un ARN cebador. Posteriormente, tras la eliminación de los ARN cebadores por enzimas exonucleasas, los de iniciación y los de los fragmentos de Okazaki, se rellenan los huecos con ADN y se unen gracias a la acción de las enzimas ligasas.

3.-Finalización: cada hebra recién sintetizada y la que ha servido de molde se enrollan originando una doble hélice.

4.-Corrección de errores: Existe un proceso posreplicativo de corrección de errores en el que participan varias enzimas que detectan los errores y cortan la cadena (endonucleasas), eliminan el fragmento incorrecto (exonucleasas), sintetizan el fragmento correcto (polimerasas) y lo unen al resto de la cadena (ligasas). Con este mecanismo la frecuencia de errores disminuye de 1 cada  $10^7$  bases hasta 1 cada  $10^{10}$  bases, suficiente para mantener la fidelidad del mensaje genético y al mismo tiempo permitir variaciones que contribuyan a los cambios evolutivos.

Diferencias entre el proceso replicativo en procariotas y eucariotas.

	Célula procariota	Célula eucariota
ADN polimerasas	3	5
Fragmentos de Okazaki	Más grandes	Más pequeños
Origen de la replicación	Un único origen	Múltiples orígenes
Velocidad de la replicación	Más rápida	Más lenta

Expresión de la información genética: el dogma central de la biología molecular.  
Ver el esquema de la página 287.

Transcripción. Síntesis de ARN<sub>m</sub> a partir del ADN, copiándose así en el ARN<sub>m</sub> parte del mensaje genético del ADN. En las células procariotas se lleva a cabo en el citoplasma, y en el núcleo en las eucariotas.

Mecanismo y etapas de la transcripción del ARN<sub>m</sub>.

- 1.-Iniciación: Existen dos secuencias de iniciación en una región del ADN llamada región promotora donde se une la ARN polimerasa.
- 2.-Elongación: La ARN polimerasa une nucleótidos en sentido 5' → 3' por lo que recorre la cadena de ADN en sentido 3' → 5'. Al cabo de 30 nucleótidos unidos se añade la caperuza (metil-guanosín-trifosfato) al extremo 5'.
- 3.-Finalización: se produce cuando la ARN polimerasa llega a una secuencia de finalización. A continuación la enzima poli-A-polimerasa añade al extremo final 3' un segmento de unos 200 nucleótidos de adenina, el denominado segmento poli-A.
- 4.-Maduración (procesamiento del ARN<sub>m</sub>): La realiza una enzima denominada *ribonucleoproteína pequeña nuclear* (RNP<sub>pn</sub>). Reconoce los intrones (en las células eucariotas) los corta y retira. A continuación los exones serán unidos por enzimas ligasas.

Diferencias de la transcripción en eucariotas y procariotas.

	Células procariotas	Células eucariotas
Localización	citoplasma	núcleo
ARN polimerasas	una	tres
Maduración	no	si

La retrotranscripción. Proceso que se da solo en un grupo de virus (retrovirus) y que se considera la única excepción al dogma central de la biología molecular. En él se sintetiza ADN a partir de ARN (que es el material genético de estos virus) y por tanto la información genética va desde el ARN al ADN.

Explicación del proceso en un retrovirus: ver *Ciclo de un retrovirus* en el apartado 4 (*Microbiología y biotecnología*)

El código genético. Se denomina código genético a la relación entre la secuencia de nucleótidos (o, más concretamente, de bases nitrogenadas presentes en ellos) del ARN<sub>m</sub> y la secuencia de aminoácidos que constituye una

proteína. Los tripletes de bases del ARN<sub>m</sub> que codifican para un aminoácido se denominan codones. Los tripletes del ADN correspondientes, que han sido transcritos, se denominan codógenos. Existen 61 codones codificadores de aminoácidos y tres, llamados sin sentido, que señalan el final del mensaje y no especifican ningún aminoácido.

Características del código genético:

- Secuencia lineal de bases nitrogenadas.
- Entre los sucesivos codones no hay espacios ni separaciones.
- Es universal: es el mismo para todas las células de todas las especies.
- Es degenerado: existen más codones que aminoácidos para codificar. Esto quiere decir que existen varios codones para un mismo aminoácido (salvo para la metionina y el triptófano). Esto supone una cierta ventaja, pues si se produce un cambio en una base nitrogenada es posible que el codón alterado siga codificando para el mismo aminoácido.

Traducción. Síntesis de una proteína a partir de la información contenida en la molécula de ARN<sub>m</sub>. (el orden en el que se unen los aminoácidos dependerá del orden de las bases nitrogenadas del ARN<sub>m</sub>) en los ribosomas citoplasmáticos.

Intervienen varias moléculas de ARN en el proceso:

- ARN<sub>r</sub>: función estructural, forma parte de los ribosomas.
- ARN<sub>t</sub>: transporta a los aminoácidos y los ordena sobre el ARN<sub>m</sub> en función de la complementariedad codón-anticodón.
- ARN<sub>m</sub>: sobre él se ordenan y unen los distintos aminoácidos.

Fases del proceso:

1.-Activación de los aminoácidos: unión específica de un aminoácido a un ARN<sub>t</sub> en el citoplasma, formándose los aminoacil-ARN<sub>t</sub>.

2.-Iniciación:

- El ARN<sub>m</sub> se une por su extremo 5' a la subunidad menor del ribosoma.
- Se une el primer aminoacil-ARN<sub>t</sub> al sitio P de la subunidad menor del ribosoma.
- Se acopla la subunidad mayor del ribosoma. Queda constituido así el complejo de iniciación.

3.-Elongación:

- Unión de un nuevo aminoacil-ARN<sub>t</sub> al sitio A del ribosoma (solo es posible si el anticodón del ARN<sub>t</sub> es complementario del codón del ARN<sub>m</sub>).
- Formación del enlace peptídico entre los aminoácidos de los dos aminoacil-ARN<sub>t</sub> que se encuentran en los sitios P y A, quedando el dipéptido unido al ARN<sub>t</sub> que está en el sitio A. Se libera el ARN<sub>t</sub> que estaba situado en el sitio P.
- Translocación.
  - El ribosoma avanza sobre el ARN<sub>m</sub> de tal forma que el ARN<sub>t</sub> con el dipéptido se sitúa ahora sobre el sitio P, quedando el A libre.
  - Se fija un nuevo aminoacil-ARN<sub>t</sub> sobre el sitio A y se repite todo el proceso.

4.-Terminación: El proceso concluye cuando el ribosoma llega a un triplete de terminación, liberándose en ese momento la cadena proteica, el ARN<sub>m</sub> y separándose las dos subunidades del ribosoma.

Diferencias de la traducción en procariotas y eucariotas.

Células procariotas	Células eucariotas
Ribosomas citoplasmáticos	Ribosomas citoplasmáticos
ARN <sub>m</sub> policistrónicos	ARN <sub>m</sub> monocistrónicos
Transcripción y traducción simultánea	Transcripción y traducción separadas

Alteraciones de la información genética.

Mutación: alteración espontánea o inducida del material genético.

Mutante: organismo afectado por una mutación.

Clasificación de las mutaciones. Pueden ser de varios tipos:

- Puntuales o génicas. Alteraciones producidas en la secuencia de bases por errores no corregidos durante la replicación del ADN o por la acción de determinados agentes físicos y químicos. Pueden ser de dos tipos:
  - Sustitución de una base por otra distinta. Solo afecta a un codón y por tanto a un aminoácido de la proteína resultante de la traducción de un gen.
  - Pérdida o inserción de bases. Son más graves que las anteriores pues a partir de la mutación se ven afectados todos los codones.
- Cromosómicas. Afectan a la estructura de los cromosomas, por lo que es posible detectarlas al microscopio. No se altera la secuencia de bases, pero existen cambios en el número de genes o en su disposición lineal en los cromosomas. Existen varios tipos:
  - Deleciones: pérdida de un fragmento del cromosoma.
  - Duplicaciones: repetición de un segmento de un cromosoma.
  - Inversiones: la disposición de los genes de un fragmento está invertida. Si incluye al centrómero se denomina pericéntrica, y paracéntrica si no los incluye.
  - Translocaciones: un fragmento de un cromosoma cambia de posición, trasladándose a otro lugar del mismo o de otro cromosoma (transposición)
- Cromosómicas. Afectan al número de cromosomas de una especie, por lo que se detectan fácilmente al estudiar el cariotipo de un individuo. Varios tipos:
  - Euploidías: alteración en el número de juegos cromosómicos.
  - Aneuploidías: Falta o sobra algún cromosoma.
    - Nulisomías (2n -2). Falta una pareja cromosómica.
    - Monosomías (2n-1). Falta un cromosoma.
    - Trisomías (2n+1).Un cromosoma de más.

Agentes mutagénicos. Aquellos agentes físicos, químicos o biológicos capaces de inducir mutaciones.

- Físicos: radiaciones ionizantes (rayos X y *gamma* y partículas *alfa* y *beta*) y no ionizantes (radiaciones ultravioleta)
- Químicos: los efectos producidos suelen ser más retardados que los físicos. Hay numerosas sustancias con acción mutagénica (pesticidas, colorantes industriales, hidrocarburos policíclicos,...)

Mutaciones y evolución. La actuación de los mecanismos evolutivos de selección natural requiere la existencia previa de variabilidad entre los individuos que integran una población. Los principales agentes de la variabilidad de las poblaciones son la recombinación génica y las mutaciones. La recombinación consiste en la reordenación de los genes ya existentes en la población, que puede traducirse en la aparición de nuevos genotipos, pero no de nuevo material hereditario. Las mutaciones, por el contrario, permiten la aparición de genes que antes no existían.

Ideas básicas de las técnicas de ADN recombinante. En la actualidad, la tecnología existente emplea métodos que nos permiten conocer la secuencia de nucleótidos, cortar y empalmar ADN de distintos seres vivos, e incluso fabricar ADN artificial. Este conjunto de técnicas se denomina *tecnología del ADN recombinante* y forman parte de lo que se llama *Ingeniería genética* al permitir la manipulación del genoma de un ser vivo. Entre ellas destacan:

- Secuenciación de ADN
- Formación de moléculas de ADN recombinante (se denomina ADN recombinante a las moléculas de ADN que resultan de la unión de un gen elegido y un vector adecuado para su transporte). Esta técnica se realiza en tres etapas:
  - 1) Corte de fragmentos de ADN. Se utilizan las enzimas de restricción, que son enzimas bacterianas que tienen la propiedad de cortar el ADN solo en ciertas secuencias de nucleótidos.
  - 2) Separación de los fragmentos de ADN. Se utiliza la técnica de la electroforesis en gel para separar los fragmentos de ADN sometidos a un campo eléctrico en función de su tamaño (los más pequeños migran más en el gel que los más grandes).
  - 3) Unión al vector. Se suelen utilizar plásmidos bacterianos que previamente han tenido que ser cortados con enzimas de restricción.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica permite conseguir muchas copias de un fragmento de ADN aunque haya muy poca cantidad de muestra.

Clonación de genes. Clonar un gen es obtener un conjunto de copias idénticas de dicho gen. Las etapas de que consta el proceso son las siguientes:

- 1) Aislamiento y obtención del gen.
- 2) Selección del vector de clonación (normalmente plásmidos).
- 3) Formación de ADN recombinante.
- 4) Inclusión del ADN recombinante en una célula hospedadora. El organismo más utilizado como célula hospedadora es la bacteria

del intestino humano *Escherichia coli* , pues se conocen muy bien sus procesos metabólicos y su expresión génica.

- 5) Comprobación de la expresión del gen clonado y selección de las células hospedadoras que lo llevan.

#### Aplicaciones de la ingeniería genética.

- Aplicaciones médicas: Obtención de proteínas de mamíferos para el tratamiento de enfermedades (insulina, hormona del crecimiento, factores de coagulación,..), obtención de vacunas (la mayoría de los factores antigénicos son proteínas, pudiéndose clonar el gen de la proteína correspondiente) desarrollo de técnicas de diagnóstico clínico (se utilizan las *sondas de ADN*, fragmentos de ADN complementarios de una de las hebras de un fragmento de ADN de un organismo patógeno), terapia génica (cambiar el gen anómalo que produce una enfermedad por el gen correcto).
- Aplicaciones en agricultura y ganadería: Obtención de plantas y animales transgénicos que portan genes exógenos de utilidad (resistencia a plagas, herbicidas y enfermedades microbianas, o con un valor nutritivo mayor)

Significado e importancia del Proyecto Genoma Humano. Leer y resumir la página 332 del libro de texto.