

UNIDAD 3.- TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN CELULAR

CICLO CELULAR	2
LA INTERFASE:	2
LA DIVISIÓN CELULAR:	3
MITOSIS	4
PROFASE:	4
METAFASE:	5
ANAFASE:	6
TELOFASE:	6
CITOCINESIS:	6
MEIOSIS	8
PROFASE I:	9
Leptoteno:	9
Zigoteno:	9
Paquiteno:	9
Diploteno:	10
Diacinesis:	10
METAFASE I:	10
ANAFASE I:	10
TELOFASE I:	11
INTERFASE:	11
SEGUNDA DIVISIÓN:	11
DIFERENCIAS FUNDAMENTALES ENTRE MITOSIS Y MEIOSIS	14
REPLICACIÓN, BASE DE LA CONSERVACIÓN DE LAS ESPECIES	15
SÍNTESIS DEL ARN: TRANSCRIPCIÓN	19
EXPRESIÓN DEL MENSAJE GENÉTICO: TRADUCCIÓN	23
CÓDIGO GENÉTICO	27
REGULACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS GENES: HIPÓTESIS DEL OPERÓN	28
REPRODUCCIÓN	32
CONCEPTO	32
TIPOS DE REPRODUCCIÓN	32
DIFERENCIAS FORMALES Y GENÉTICAS ENTRE LA REPRODUCCIÓN SEXUAL Y ASEXUAL	32
REPRODUCCIÓN SEXUAL	33
GENÉTICA	35
CONCEPTOS FUNDAMENTALES	35
GEN	35
LOCUS	35
MUTACIÓN	36
ALELOS O ALELOMORFOS	36
GENOTIPO	36
FENOTIPO	36
DOMINANCIA – RECESIVIDAD	36
HOMOCIGÓTICO Y HETEROCIGÓTICO	37
CODOMINANCIA	37
HERENCIA INTERMEDIA	37
EXPRESIVIDAD	37
HERENCIA MENDELIANA	37
GENÉTICA HUMANA	42
GENÉTICA APLICADA	46
MUTACIONES	55
MUTACIONES GÉNICAS O PUNTUALES	55
MUTACIONES CROMOSÓMICAS	58
AGENTES MUTÁGENOS	65
MUTACIONES Y EVOLUCIÓN	65
CÁNCER: CAUSAS GENÉTICAS Y AMBIENTALES	66

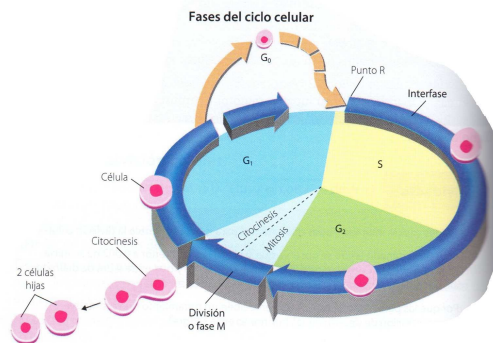
CICLO CELULAR

El ciclo celular o ciclo vital de una célula es el período de tiempo que abarca desde que se forma una célula hasta que se divide dando lugar a dos nuevas células. Comprende dos etapas muy diferentes:

1. La **división celular** o período en que se forman las dos células hijas a partir de la célula inicial.
2. La **interfase**, o período de crecimiento celular, que comprende el tiempo que transcurre entre dos divisiones sucesivas. En ella tienen lugar la mayoría de las actividades celulares, entre ellas la síntesis de proteínas, replicación del ADN, etc.

LA INTERFASE:

Dividimos la interfase en tres subfases: **G₁**, **S** y **G₂**. La síntesis de proteínas y de ARN se produce a un ritmo constante a lo largo de toda la interfase pero la síntesis de ADN (duplicación) solamente se realiza durante la fase S (S de síntesis). Durante G₁



El **período G₁** comienza inmediatamente después de la división anterior y es un período en el que tiene lugar una gran actividad metabólica, es la fase de crecimiento inicial. La célula aumenta de tamaño, se sintetizan proteínas, se forman orgánulos citoplasmáticos (por ejemplo microtúbulos, ribosomas) y estructuras membranosas a partir del retículo que se renueva... En G₁ se sintetizan sustancias que inhiben o estimulan la fase S y el resto del ciclo, determinando si habrá de ocurrir o no la división celular. Al final de la G₁ se distingue un momento de no retorno, denominado **punto de restricción o punto R**, a partir del cual ya es imposible detener que se sucedan las fases S, G₂ y M.

El **período S** es el de síntesis o duplicación del ADN. Se siguen transcribiendo los genes necesarios para sintetizar las proteínas que precise la célula. Durante esta fase comienza la duplicación de los centriolos: primero se separan un poco y a continuación, cerca de la base de cada centriolo y perpendicularmente, empiezan a polimerizarse los microtúbulos del nuevo centriolo hijo.

El **período G₂** es el que antecede a la mitosis. En este período las fibras cromatínicas (moléculas de ADN) ya están duplicadas, cada cromosoma estará formado por dos cromátidas (o moléculas de ADN) unidas a nivel del centrómero. En esta fase la célula contiene el doble de ADN que en la fase G₁. Se sintetizan las proteínas necesarias para la división de la célula, la tubulina del huso y otras estructuras que intervienen en la separación de los cromosomas y en la citocinesis. Al final de esta fase la célula ya contiene 2 diplosomas inmaduros.

LA DIVISIÓN CELULAR:

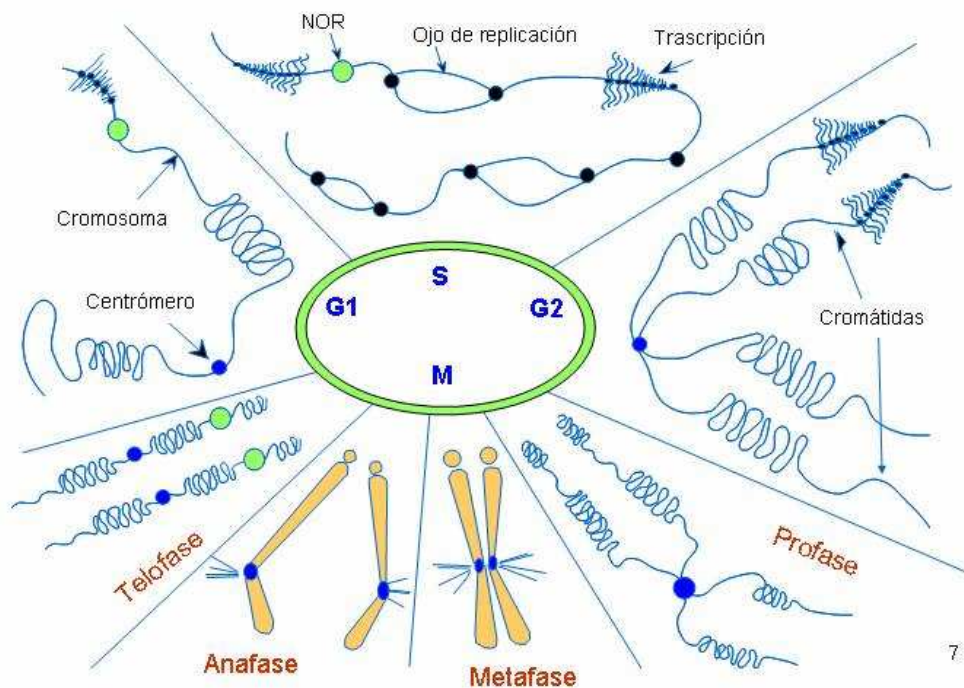
La división celular comprende dos procesos: la **cariocinesis o mitosis (fase M)**, que es la división del núcleo y la **citocinesis**, que es la división del citoplasma. Normalmente a cada mitosis le sigue una citocinesis pero a veces no ocurre esto y se forman células con dos o varios núcleos.

A partir de la fase M, la célula puede entrar de nuevo en la fase G_1 y dividirse otra vez o en la llamada G_0 en la que sufre una serie de transformaciones que conducen a la diferenciación celular. Ejemplo, las células epiteliales se dividen continuamente, las neuronas no se dividen y otros tipos celulares como los hepatocitos, si son debidamente estimulados pueden recuperar la capacidad de división y pasar de G_0 a G_1 .

En cuanto al tiempo que se requiere para completar el ciclo varía según el tipo de célula y los factores que puedan influir, como la temperatura o los nutrientes disponibles. El periodo más variable del ciclo es el de G_1 en el que algunas células permanecen incluso años.

Si consideramos que el ciclo vital de una célula son 24 horas: 11 horas estaría en G_1 , 8 horas en S, 4 horas en G_2 y sólo 1 hora en M.

Trasformaciones del cromosoma durante el ciclo celular.



MITOSIS

El ciclo celular se divide en interfase y mitosis, en interfase se duplica el material genético y por medio de la mitosis ese material se reparte por igual entre las dos células hijas. Así, a partir de una célula madre por mitosis se obtienen dos células hijas con igual dotación cromosómica que la progenitora.

Este mecanismo de división se utiliza en procesos de renovación de tejidos, regeneración, crecimiento, siempre que se necesite obtener células del mismo tipo.

El origen de las fuerzas que arrastran a los cromosomas así como el mecanismo general de la mitosis todavía no se conoce muy bien. No obstante se sabe que formando parte del huso se encuentran microfilamentos contráctiles constituidos por proteínas como la actina, la miosina y la dineína; también han sido aisladas en esta zona enzimas ATPásicas que proporcionarían la energía necesaria.

Los microtúbulos del huso harían el papel de guías sobre las que se desplazarían los cromosomas y las proteínas contráctiles que los arrastrarían; la polimerización y despolimerización de los microtúbulos controlaría el desplazamiento de los cromosomas durante la anafase.

Dividimos la mitosis en una serie de etapas para facilitar su estudio, pero teniendo en cuenta que se trata de un proceso continuo.

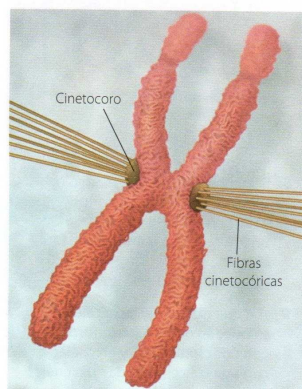
PROFASE:

Es la fase más larga y a su vez podemos dividirla en dos subfases:

- Profase temprana, antes de la desaparición de la envoltura nuclear.
- Profase tardía o premetafase, después de la desaparición de la envoltura nuclear.

a) PROFASE TEMPRANA.

Se aprecia en la célula un núcleo muy dilatado y una tendencia a la esfericidad general por pérdida de su citoesqueleto (El citoesqueleto se despolimeriza dejando libres sus proteínas constitutivas para, con ellas, formar más adelante el huso acromático.). En el interior del núcleo se observa la condensación progresiva de la cromatina para dar lugar a los cromosomas, la desaparición de los nucléolos y la construcción de los esbozos de los **cinetocoros cromosómicos**.



El cinetocoro del cromosoma captura las fibras cinetocóricas.

En el citoplasma de las células animales se observa que el diplosoma o pareja de centriolos del centrosoma ya está duplicada (se había duplicado durante la etapa G_2) y en este momento comienzan a separarse progresivamente desplazándose hacia polos opuestos. En las células animales el par de centriolos (diplosoma) se ha dividido en interfase y ha dado lugar a dos pares de centriolos que constituirán los focos de unas ordenaciones radiales de microtubulos, los **asteres**. Los dos asteres que al principio están juntos se separan, los haces de microtubulos se alargan y se forma un **huso mitótico bipolar**. Algunos microtúbulos van, sin solución de continuidad, desde un polo hasta el opuesto pero la mayoría van solo hasta un poco más allá del ecuador del huso.

Las células vegetales, aunque carecen de centriolos, también forman huso acromático. Parece ser que esta función la desempeña el centro organizador de microtubulos. Los husos sin centriolo son **anastrales**, están menos centrados en los polos.

b) PREMETAFASE O PROFASE TARDÍA.

A medida que van condensándose los cromosomas (puesto que hubo duplicación del material genético en interfase, cada cromosoma esta formado por dos cromátidas unidas por el centromero), la envoltura nuclear se desintegra y confunde con el retículo endoplasmático. Decimos entonces que comienza la premetafase o profase tardía. La envoltura nuclear desaparece totalmente, los cinetocoros terminan su formación y los cromosomas, totalmente condensados, quedan libres en el hialoplasma.

Los cinetocoros, que también son centros organizadores de microtúbulos, comienzan a emitir unos microtúbulos llamados fibras cromosómicas o cinetocóricas que se alargan progresivamente hacia los polos del huso acromático. **Los cromosomas se orientan** entonces de tal manera que cada uno de sus cinetocoros mira hacia un polo opuesto del huso.

Los cromosomas, posiblemente arrastrados por los microtúbulos cinetocóricos, se desplazan hacia el huso hasta que los microtúbulos del huso y los cinetocóricos se imbrican dejando a los cromosomas sobre el huso acromático, relacionados a éste por su cinetocoro.

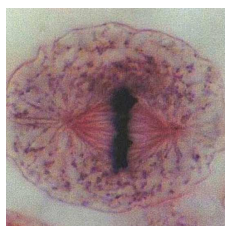
METAFASE:

Consideramos que la célula está en metafase cuando los cromosomas, desplazándose, se sitúan exactamente en el ecuador del huso. Se disponen formando la llamada **placa metafísica (ecuatorial)** o antigua estrella madre. Es el momento más adecuado para la observación de los cromosomas.

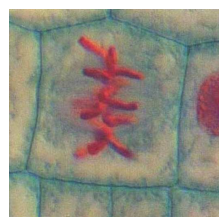
Al principio de la metafase las cromátidas hermanas se mantienen más o menos juntas y puede resultar difícil darse cuenta de la duplicidad del cromosoma pero a medida que avanza la metafase se observa perfectamente que cada cromosoma es doble, las cromátidas gemelas tienden a separarse y al final quedan unidas solamente por el centrómero.

La separación de las cromátidas progresa hasta que el centrómero se rompe en dos. En este momento decimos que termina la metafase y comienza la anafase.

Metafase en célula animal



Metafase en célula vegetal



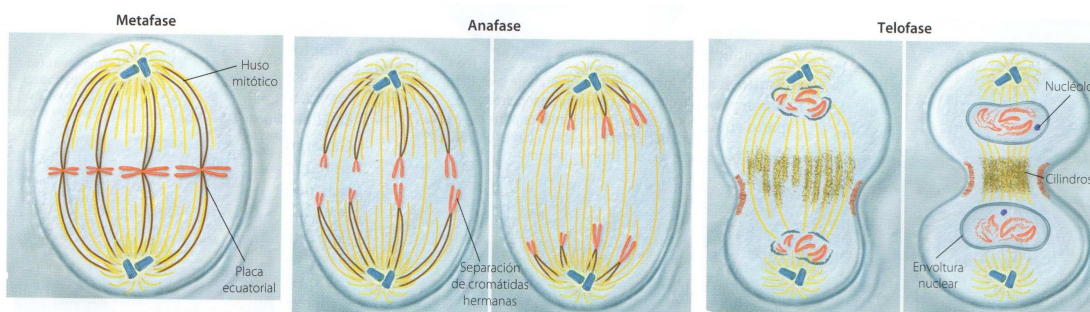
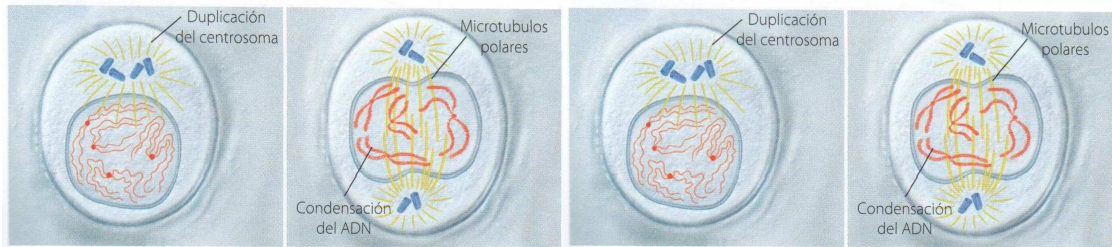
ANAFASE:

Se separan los cinetócoros de cada cromosoma y cada cromátida es arrastrada hacia un polo. El movimiento puede ser que se produzca por desensamblaje de los microtúbulos. Al desplazarse cada cromátida, sus brazos se retrasan formando estructuras en V con los vértices dirigidos hacia los polos.

TELOFASE:

Los cromosomas hijos ya han llegado a los polos y los microtúbulos cinetocóricos desaparecen. Los microtúbulos polares se alargan aún mas y forman una envoltura nuclear a partir del retículo endoplasmático. La cromatina condensada se expande de nuevo y los nucléolos comienzan a reaparecer. Si contásemos el número de cromosomas de cada núcleo sería exactamente el mismo que poseía la célula madre de la que procede.

Sucesos durante la profase

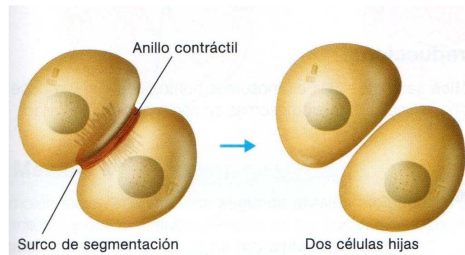


CITOCINESIS:

La división del citoplasma normalmente se inicia ya al final de la anafase de tal manera que se solapa en parte con la telofase. El proceso es distinto según se trate de células animales o vegetales.

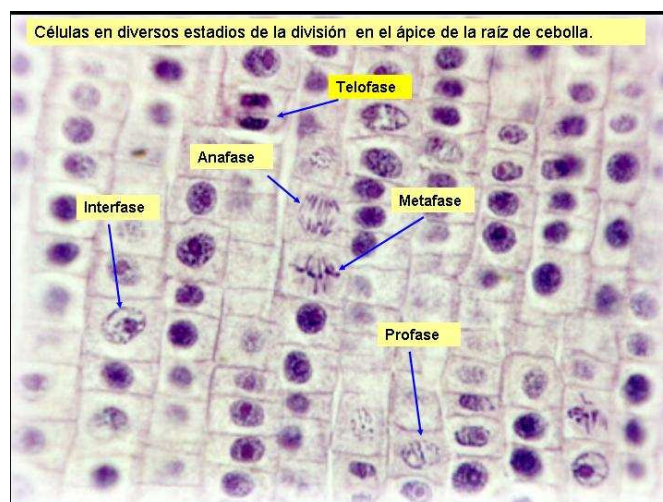
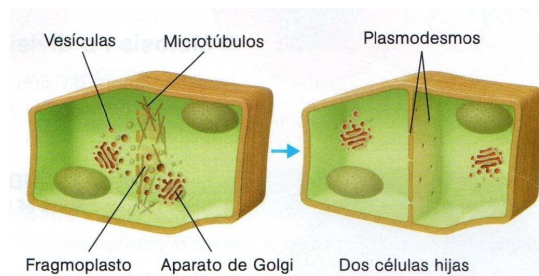
En las **células animales** consiste en una simple estrangulación de la célula a la altura del ecuador del huso acromático. Esta estrangulación se produce gracias a la acción de proteínas contráctiles (filamentos de actina y miosina) que, ligadas a la membrana plasmática, formarán un anillo contráctil formándose un anillo de segmentación. La división es por estrangulación.

Apuntes de Biología 2º Bachillerato



En las **células vegetales** la citocinesis ocurre a partir de un tabique que aparece en la zona ecuatorial y que llamamos **fragmoplasto**. El fragmoplasto se forma por la agrupación y fusión de vesículas que provienen de los dictiosomas del aparato de Golgi, del retículo endoplasmático... que contienen los precursores de la pared primaria. La división no es completa, se mantienen algunos poros de comunicación entre ambas células hijas: los **plasmodesmos**, que permiten que las células vegetales vecinas puedan comunicarse a pesar de la pared de celulosa que cubre sus membranas plasmáticas.

También debemos indicar que en algunas ocasiones, por ejemplo en los hongos, a la cariocinesis no sigue una citocinesis y el resultado es la formación de masas de células no separadas por membranas plasmáticas y que parecen una gran célula con muchos núcleos envueltos en una única membrana. Esta formación multicelular recibe el nombre de **plasmodio**.



MEIOSIS

La meiosis es un proceso de división que supone reducción cromosómica. A partir de una célula diploide ($2n$), que posee, por tanto, dos dotaciones cromosómicas (es decir, parejas de cromosomas), se obtienen cuatro células hijas, cada una de ellas con una sola dotación cromosómica (n). Así pues durante la meiosis, que también recibe el nombre de división reduccional, las parejas de cromosomas homólogos se separan, permaneciendo en cada una de las cuatro nuevas células solamente uno de los ejemplares de cada pareja.

La meiosis tiene una importancia biológica fundamental en los organismos que se reproducen sexualmente. Recuerda que en la reproducción sexual, dos células, los gametos haploides, se unen para dar lugar a una célula huevo o cigoto. Este proceso requiere que en algún momento de la vida del organismo se produzca en determinadas células la división reduccional, se formen células con la mitad del número de cromosomas y de esta manera se mantenga la constancia numérica de los cromosomas.

Además, en este proceso se produce variación genética debido a la distribución al azar de los homólogos y al sobrecruzamiento cuya consecuencia es la recombinación.

La meiosis está precedida de una interfase en la que se produce la duplicación del ADN.

Dividimos la meiosis, para su estudio, en las siguientes fases:

La meiosis ocurre, según como sea el organismo, en distintos momentos:

- En los seres **diploides** la meiosis ocurre antes de la fecundación, para la formación de los gametos (meiosis gamética). Los gametos son las únicas células haploides.
- En los seres **haploides**, ocurre inmediatamente después de la fecundación (meiosis cigótica). El cigoto es la única célula diploide.
- En los seres **diplo-haploides**, tiene lugar en un momento determinado de la vida del organismo diploide o esporofito, para la formación de esporas sexuales (meioesporas), que originarán el ser haploide o gametofito, que producirá gametos para unirse en la fecundación y originar el cigoto que nuevamente dará paso al esporofito.

Dividimos la meiosis, para su estudio, en las siguientes fases:

División I:

- Profase I (Leptoteno, Zigoteno, Paquiteno, Diploteno, Diacinesis)
- Metafase I
- Anafase I
- Telofase I

División II:

- Profase II
- Metafase II
- Anafase II
- Telofase II

Entre la División I y la División II no se produce duplicación del ADN.

PRIMERA DIVISIÓN:

PROFASE I:

Es la etapa más larga y compleja, la que va a determinar todo el proceso meiótico. La envoltura nuclear se conserva hasta el final de la fase que es cuando se desintegra, al mismo tiempo desaparece el nucleolo y se forma el huso.

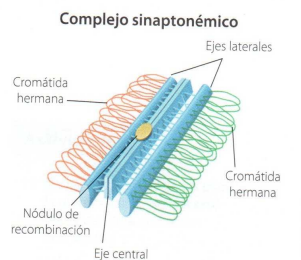
La dividimos para su estudio en cinco etapas: leptoteno, zigoteno, paquitenio, diploteno y diacinesis.

Leptoteno:

Comienza como una profase normal con la condensación progresiva de los cromosomas. En ella los cromosomas que se encuentran unidos por sus extremos a la membrana nuclear por medio de una estructura llamada **placa de unión**. Aunque cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas, estas se encuentran tan estrechamente unidas que no serán visibles hasta el final de la profase.

Zigoteno:

Comienza con el apareamiento entre cromosomas homólogos, que puede comenzar en los extremos, a nivel de la envoltura nuclear, y continuar hacia el interior a modo de cremallera; en otros casos, puede empezar en zonas interiores y avanzar hacia los extremos. Cuando homólogos se aparean cada gen queda yuxtapuesto a su homólogo. Cada par cromosómico recibe el nombre de **bivalente**. Esto ocurre en todas las parejas excepto en el XY, que sólo se aparean parcialmente, puesto que no son totalmente homólogos. A este proceso se le denomina **sinapsis**. El apareamiento es posible gracias a la formación del **Complejo Sinaptonémico**.



Paquitenio:

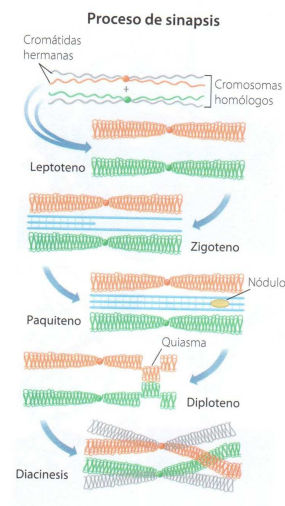
En esta fase ocurren los sobrecruzamientos entre cromátidas no hermanas, es decir, se intercambian fragmentos entre homólogos apareados. Como consecuencia del entrecruzamiento se produce la recombinación génica que es fuente de variabilidad genética. Los sobrecruzamientos no son visibles en esta fase. Se apreciarán más tarde en forma de **quiasmas**. Las cromátidas hermanas que estaban unidas en el extremo por una estructura fibrosa llamada placa de unión han dejado de estarlo para que se produzca el sobrecruzamiento.

Diploteno:

A continuación, los homólogos se van separando, aunque permanecen unidos en los **quiasmas**, reflejo de los lugares donde hubo sobrecruzamiento. El quiasma es la manifestación citológica del sobrecruzamiento; la recombinación es la consecuencia genética del sobrecruzamiento. Esta fase puede durar meses, e incluso años, por ejemplo, en la mujer los ovocitos se forman en el quinto mes de vida fetal y permanecen en esta fase hasta la formación de los óvulos.

Diacinesis:

En este momento cesa la síntesis de ARN, los cromosomas se separan de la envoltura nuclear y se aprecian claramente las cromátidas. Se observa que cada bivalente está formado por 4 cromátidas; cada par de cromátidas hermanas están unidas por el centromero. Las cromátidas no hermanas que han entrecruzado están unidas por los quiasmas.



La Profase acaba al desaparecer la membrana nuclear y terminar de formarse el huso.

METAFASE I:

Las parejas de homólogos se disponen en el plano ecuatorial de la célula. Se forma una placa metafásica doble (imagen claramente diferente a la que observamos en la mitosis). Los homólogos se unen al huso, cada bivalente se dispone de forma que sus centrómeros estén situados a ambos lados del plano ecuatorial. Las fibras cinetocóricas de cada centrómero se orientan hacia los polos de la célula -**coorientación**-. Así, los homólogos irán a polos distintos.

La diferencia típica con la metafase mitótica radica en el apareamiento de los cromosomas homólogos que en aquella no existe.

ANAFASE I:

Los filamentos tractores del huso se van acortando. Se produce la rotura de los quiasmas, recogen los cromosomas por los centrómeros y los cromosomas homólogos se separan, y se desplazan a polos opuestos. No se separan $2n$ cromátidas hermanas como ocurría en la anafase mitótica, sino n cromosomas homólogos, cada uno de ellos con sus dos cromátidas. La distribución al azar de los homólogos es una fuente de variabilidad.

Cada cromosoma lleva sus dos cromátidas y, si ha habido sobrecruzamiento, llevarán una cromátida pura y otra mixta. Al final, la mitad del total de cromosomas (de cada pareja, uno) se situarán en un polo y, la otra mitad en el otro.

TELOFASE I:

Los cromosomas ya han llegado a los polos, se regenera la envoltura nuclear y desaparecen las fibras del huso. Los cromosomas experimentan una ligera descondensación y por lo general tiene lugar la citocinesis. Hay que indicar que en la mayoría de los casos esta fase no existe o es muy breve.

INTERFASE:

Es muy variable en cuanto a duración e importancia, incluso puede faltar completamente y, en este caso tras la telofase I se inicia una profase II sin interrupción. En cualquier caso y aunque sí se pueda observar una breve interfase entre una división meiótica y la siguiente, nunca se duplica el ADN, de tal manera que en la división II se separarán las cromátidas "hermanas recombinadas". Se trata de interfase sin período S.



SEGUNDA DIVISIÓN:

Las fases en que se divide se corresponden con las de una mitosis normal. La diferencia con las otras divisiones estudiadas es que en este caso se separan n cromátidas hermanas recombinadas mientras que en una mitosis normal se separan $2n$ cromátidas hermanas.

En la **Profase II** desaparecen las membranas nucleares (si las hay) y se forman dos nuevos husos.

En **Metafase II** los n cromosomas (con dos cromátidas cada uno) se disponen en la placa ecuatorial.

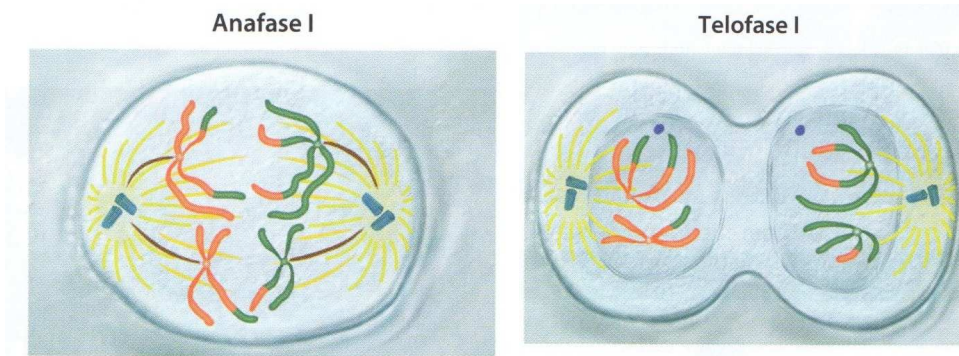
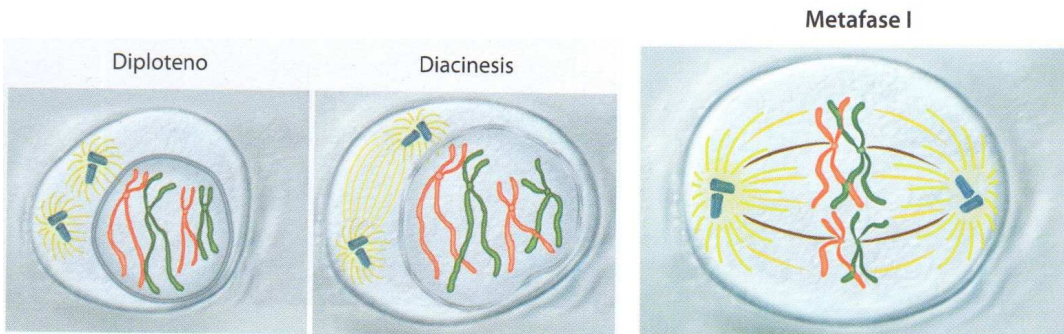
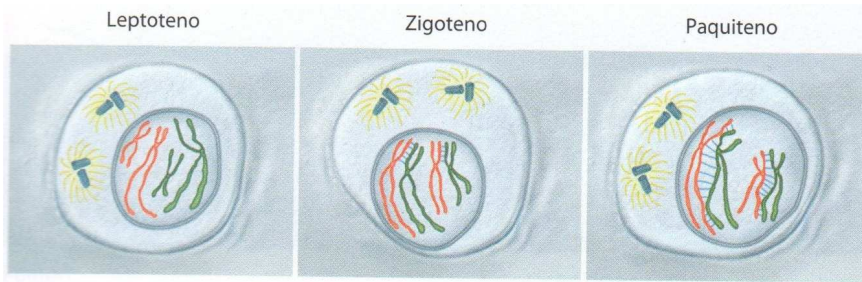
En la **Anafase II** las cromátidas se separan y cada una emigra a un polo distinto.

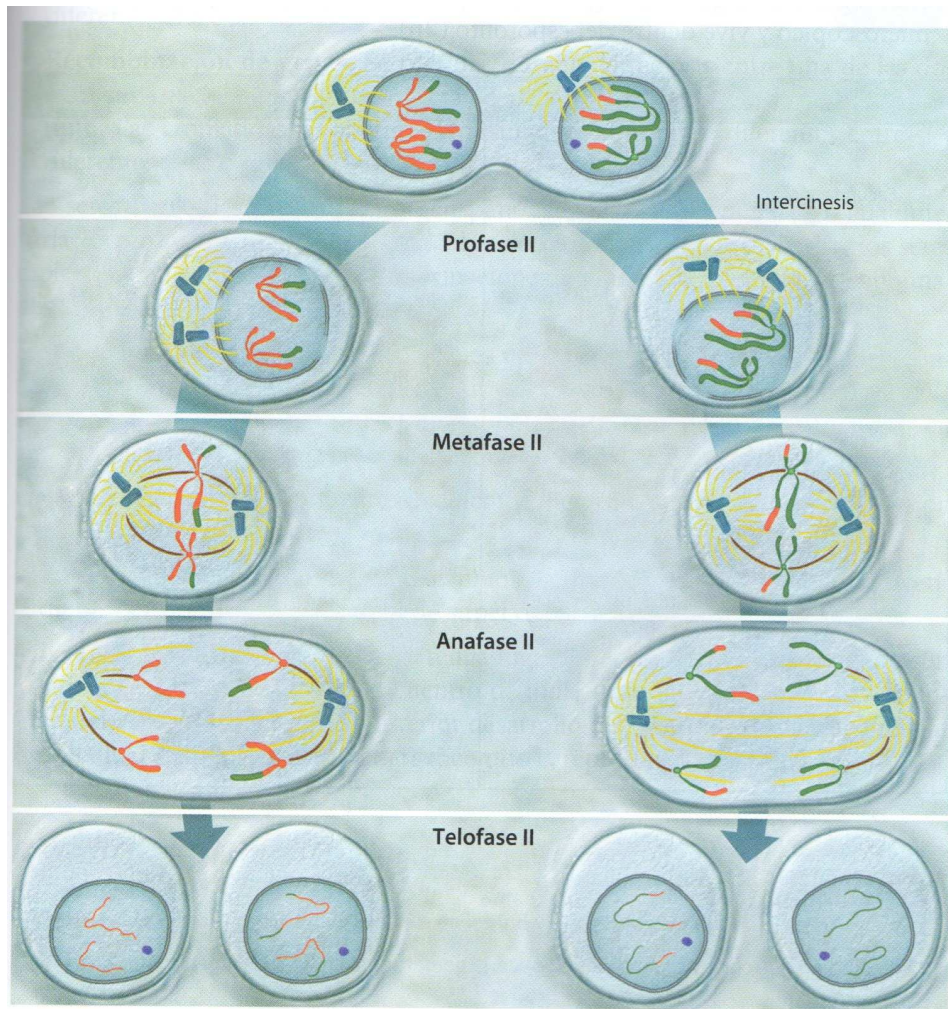
Apuntes de Biología
2º Bachillerato

En **Telofase II** una vez que las cromátidas (n cromátidas) han llegado a los polos, desaparecen los husos, se forman las envolturas nucleares y se produce la citocinesis (similar a la que ocurre en la Mitosis).

Al final del proceso meiótico, se habrán obtenido cuatro células haploides y además se ha producido intercambio de material cromosómico.

Profase I





La meiosis en las anteras del lirio

Meiosis II

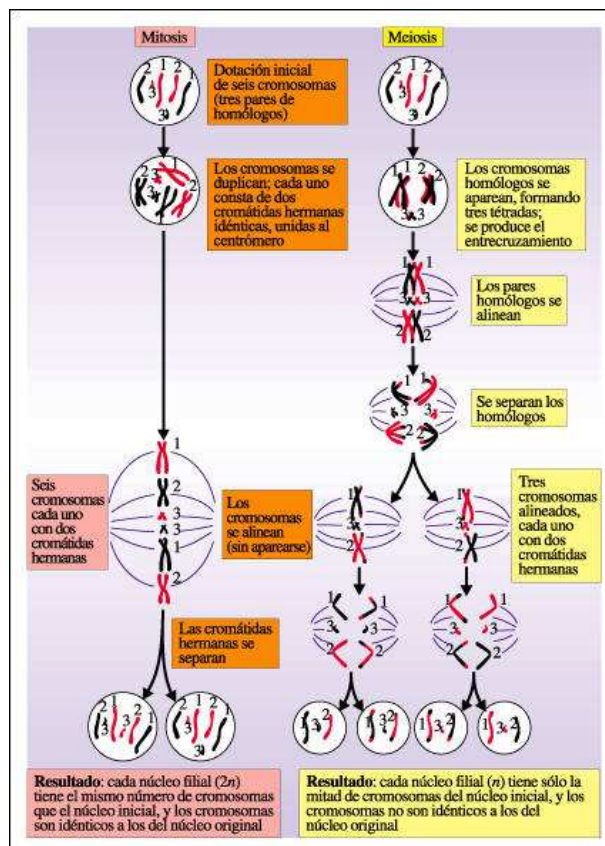


Apuntes de Biología
2º Bachillerato

MITOSIS	MEIOSIS
A NIVEL GENÉTICO	
Reparto exacto del material genético	Segregación al azar de los cromosomas homólogos y sobrecruzamiento como fuente de variabilidad genética.
A NIVEL CELULAR	
Como consecuencia de lo anterior se forman células genéticamente iguales (clones)	Reducción del juego de cromosomas a la mitad exacta de los cromosomas homólogos
A NIVEL DE ORGANISMO	
Se da este tipo de división en organismos unicelulares con reproducción asexual y en pluricelulares para el desarrollo, crecimiento y reparación de tejidos.	En la aparición de las células sexuales. Formación de los gametos para que sea posible la fecundación y el origen de un nuevo ser.

DIFERENCIAS FUNDAMENTALES ENTRE MITOSIS Y MEIOSIS

MITOSIS	MEIOSIS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiene lugar una sola división celular, sólo se forman dos células hijas. 2. En profase mitótica no ocurre apareamiento entre homólogos. 3. En metafase se forma una placa metafásica sencilla. 4. En anafase se separan cromátidas hermanas (cromosomas hijos para las células resultantes). Se divide el centrómero. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tienen lugar dos divisiones sucesivas, por cada célula madre se forman cuatro células hijas (primera división, reduccional; segunda división, mitótica). 2. En profase I hay apareamiento de homólogos con posible sobrecruzamiento e intercambio génico. 3. En metafase I se forma una placa metafásica doble. 4. En anafase I se separan cromosomas con sus dos cromátidas. No se divide el centrómero.



REPLICACIÓN, BASE DE LA CONSERVACIÓN DE LAS ESPECIES

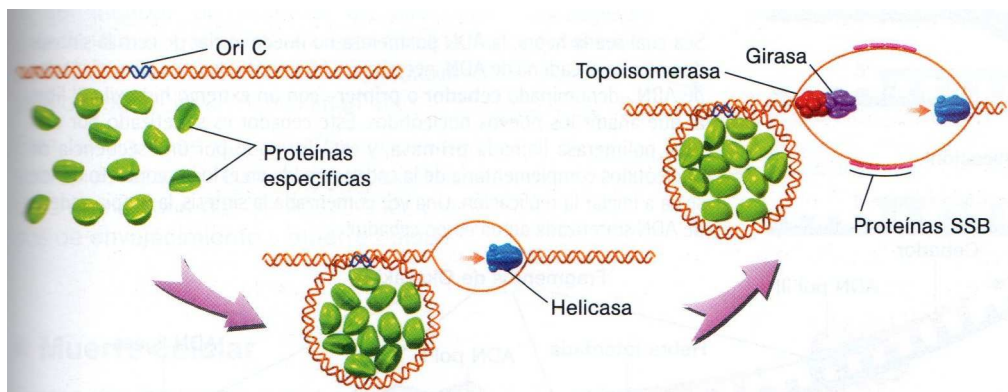
Podemos diferenciar tres etapas en el proceso de replicación del ADN:

A) Iniciación:

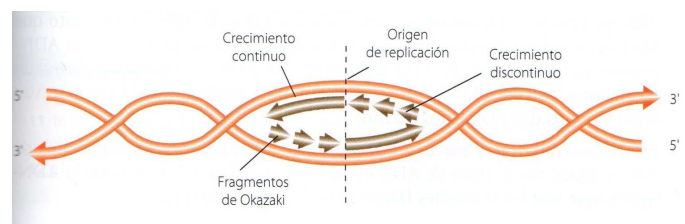
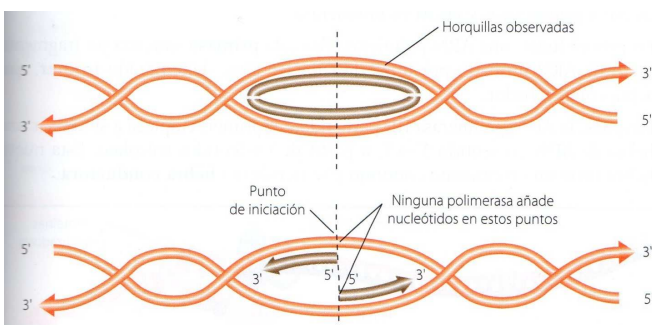
Consiste, básicamente, en el desenrollamiento y apertura de la doble hélice. Se inicia en una región del ADN denominada **oriC** o **punto de iniciación**. Es una zona donde abundan las secuencias de bases GATC.

Durante la iniciación se producen varios acontecimientos:

1. El punto de iniciación es reconocido por unas **proteínas específicas** que se unen a él. Las enzimas **helicadas** rompen los enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas y la doble hélice se abre como una cremallera.
2. Cuando la doble hélice se abre se produce **desenrollamiento** en esa zona, lo que crea en las zonas próximas unas **tensiones** que podrían provocar un mayor enrollamiento. La acción de otras enzimas, las **girasas** y las **topoisomerasas**, evita esas tensiones rompiendo y soldando de nuevo la hélice de ADN en estos puntos.
3. Las **proteínas SSB** (del inglés *Single Strand Binding-DNA*, proteínas de unión a la cadena sencilla) se unen a las hebras molde e impiden que se vuelva a enrollar. Dejan libre la parte de la hebra que lleva las bases, de modo que éstas sean accesibles para otras moléculas.



En el lugar de origen de replicación, alrededor de **oriC**, se ha formado una **burbuja de replicación** en la que hay dos zonas, con forma de Y, denominadas **horquillas de replicación**, donde se van a sintetizar las nuevas hebras de ADN. La burbuja de replicación se va extendiendo a lo largo del cromosoma en los dos sentidos, de ahí que se diga que la replicación es bidireccional.



B) Elongación:

Es la fase en la que se sintetiza una nueva hebra de ADN sobre cada hebra de la doble hélice original. Además de las enzimas que actúan en la fase de iniciación, en la elongación intervienen las ADN polimerasas. Hay varios tipos, que se nombran como I, II y III. Su función es doble:

1. **Actividad polimerasa:** Unen entre sí los nucleótidos que formarán el ADN. Para ello, recorren la hebra molde, seleccionan el desoxirribonucleótido cuya base es complementaria con la de la hebra molde, y lo unen. Las nuevas cadenas de ADN se sintetizan por unión de desoxirribonucleótidos trifosfatos. La energía para el nuevo enlace se obtiene de la hidrólisis de los dos grupos fosfato del nucleótido entrante.
2. **Actividad exonucleasa:** Eliminan nucleótidos, cuyas bases nitrogenadas están mal apareadas, así como fragmentos de ARN.

Las ADN polimerasas no pueden iniciar de cero la síntesis de una nueva cadena de ADN. Necesitan un fragmento de unos 10 nucleótidos de ARN, denominado **cebador o primer**, con un extremo hidroxilo 3' libre al que añadir los nuevos nucleótidos. El cebador es sintetizado por una ARN polimerasa denominada **primasa**. Una vez comenzada la síntesis, la propia cadena de ADN ya sintetizada actúa como cebador.

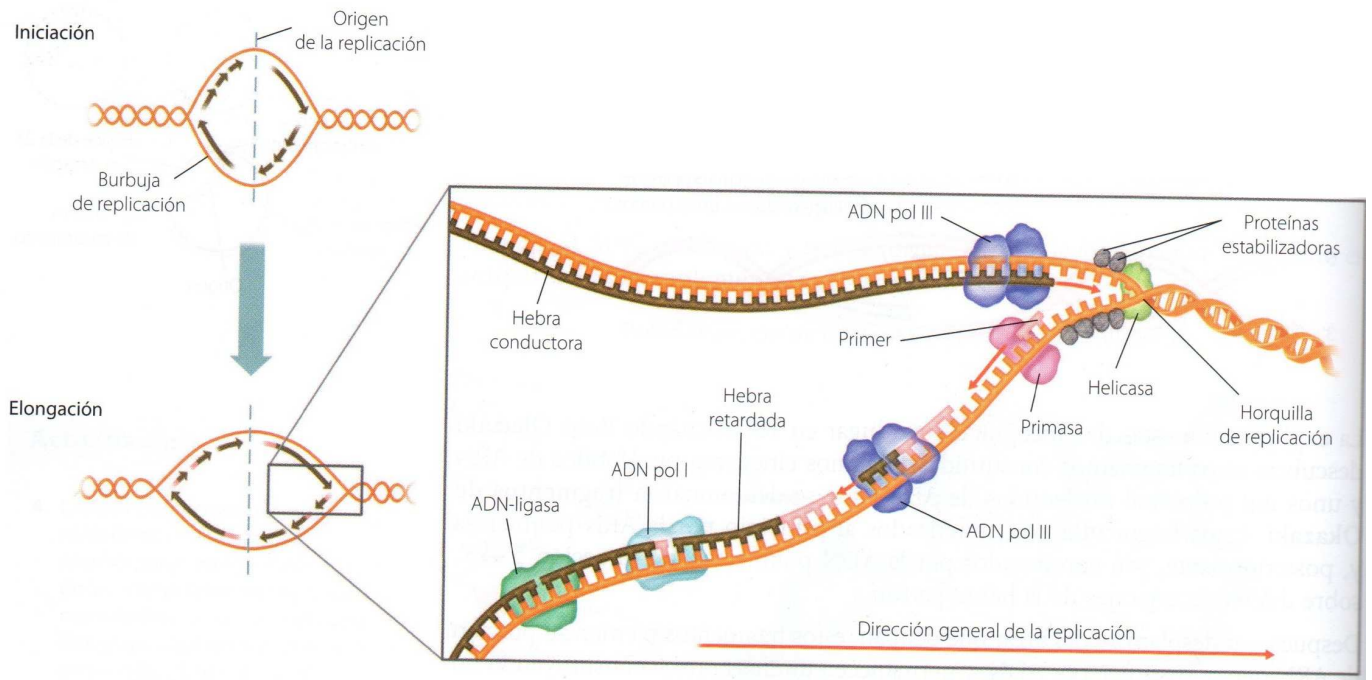
Al descubrir el modo de acción de la ADN polimerasa se encontró un obstáculo que impedía explicar cómo se desarrollaba este proceso. Se observó que **la ADN polimerasa recorre las hebras molde en sentido 3' - 5' y va uniendo los nuevos nucleótidos en el extremo 3'** hasta que se forman las hebras replicadas.

Sin embargo las dos cadenas de ADN son **antiparalelas**, cuando se forma la horquilla de replicación la ADN polimerasa sólo puede sintetizar nucleótidos en uno de los dos sentidos. La síntesis de la nueva hebra orientada en sentido 3' - 5' se realiza sin interrupciones. A esta hebra se la denomina **conductora o líder**.

El mecanismo de síntesis de la hebra orientada en sentido 5' - 3' (**hebra retardada**) fue descubierto en 1973 por R. Okazaki. Consiste en una síntesis discontinua de pequeños fragmentos de ADN de unos mil nucleótidos (**fragmento de Okazaki**). Cada uno de los fragmentos requiere de un cebador de ARN sintetizado por la primasa cada ciertos intervalos. La ADN polimerasa va eliminando el cebador y sustituyéndolo por ADN. Finalmente la **ADN ligasa** suelda todos los fragmentos obtenidos.

En casos excepcionales las dos nuevas hebras de ADN crecen de modo discontinuo, es decir, como la hebra retardada.

POLIMERASA	EXONUCLEASA		POLIMERIZACIÓN		INICIACIÓN
	Dirección	Función	Dirección	Función	
I	5'→3' 3'→5'	Elimina cebador Reparación	5'→3'	Síntesis	No
II	3'→5'	Reparación	5'→3'	Síntesis	No
III	3'→5'	Reparación	5'→3'	Síntesis	No



C) Corrección de errores:

Durante la replicación es frecuente que se produzcan errores y se incorporen nucleótidos que no tengan correctamente apareadas sus bases. La **ADN polimerasa** actúa entonces como **exonucleasa** y elimina los nucleótidos mal apareados.

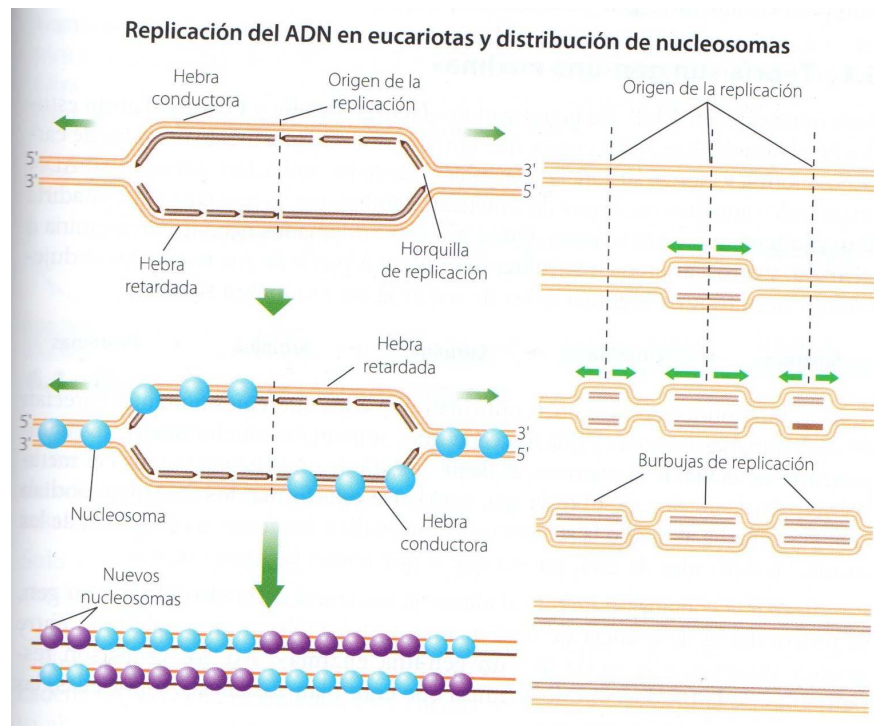
Aunque el mecanismo de errores es muy eficiente, a veces queda alguno sin corregir. Esos errores pueden ser importantes en la evolución.

3.7. REPLICACIÓN EN LOS EUCARIOTAS

La replicación del ADN en los organismos eucariontes es muy parecida a la de los procariontes, salvo diferencias derivadas, en parte, de la mayor complejidad del material genético de los eucariotas. Las principales diferencias son:

1. Los cromosomas de eucariotas contienen moléculas de ADN muy largas. Para abreviar el proceso, la replicación se inicia de manera simultánea en varios puntos de cada cromosoma denominados **replicones**. En *Drosophila melanogaster* el mayor cromosoma contiene unas seis mil horquillas de replicación, y el proceso dura aproximadamente 3 minutos.
2. Existen 5 tipos de **ADN polimerasas** (α , β , γ , δ y ϵ) que se reparten todas las tareas de elongación (replicación de la hebra líder y retardada) y corrección de errores. La γ interviene en la replicación del ADN mitocondrial.
3. En los cromosomas de los organismos eucariotas el ADN se encuentra asociado a las **histonas**, proteínas básicas que no tienen los procariontes, y que durante la replicación se duplican. Las histonas, junto con el ADN, forman un **nucleosoma**. Parece ser que los nuevos nucleosomas se incorporan a la hebra retardada, mientras que los viejos se quedan en la conductora.
4. El proceso de replicación del ADN se va completando normalmente hasta llegar al extremo del cromosoma, el **telómero**. Cuando se elimina el último ARN cebador la hebra retardada quedará incompleta ya que la ADN polimerasa no podrá rellenar el hueco, al ser incapaz de sintetizar en dirección 3'-5'. Para poder completar esta cadena, la polimerasa necesitaría un extremo hidroxilo 3' libre donde iniciar un nuevo

fragmento. Este hecho hace que el telómero se vaya acortando un poco cada vez que la célula se divide, fenómeno que se asocia a los procesos de envejecimiento y muerte celular.



En las células madres de los gametos, las células cancerosas o las de los tejidos embrionarios, que se dividen continuamente, existe una enzima, la **telomerasa**, que impide el acortamiento del telómero. Está formada por una porción proteica y por un ARN que actúa como molde. A partir de este molde, la enzima sintetiza ADN para completar la hebra retardada; la telomerasa es una retrotranscriptasa.

MUERTE CELULAR:

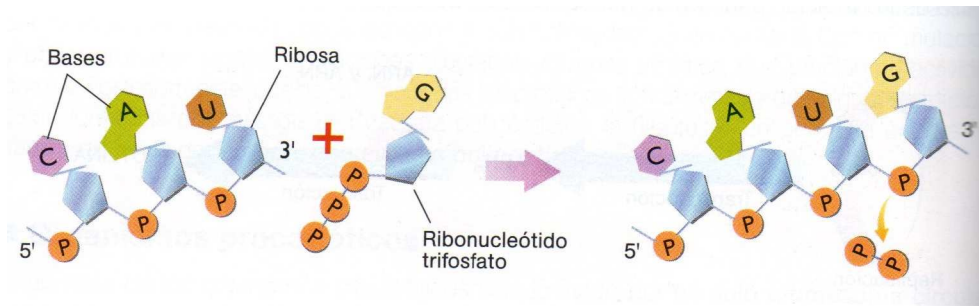
Existen dos formas de muerte celular:

- **Necrosis o muerte accidental:** Se produce cuando la célula sufre un daño grave; por ejemplo, por falta de oxígeno. Los caracteres morfológicos que acompañan este tipo de muerte implican un hinchamiento de la célula y una intensa y rápida alteración de la estructura normal de la membrana plasmática y de los orgánulos citoplasmáticos, incluido el núcleo.
- **Apoptosis o muerte celular programada:** Se trata de una muerte natural, en el curso de la cual las células se autodestruyen en ejecución de un programa genético en el que están implicadas proteínas de efectos antagónicos. Se caracteriza porque se produce una retracción celular, una condensación de la cromatina y su fragmentación en oligonucleosomas (por activación de endonucleasas), y culmina con la formación de protuberancias en la superficie de la célula. La célula se rompe en muchos fragmentos o cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos.

SÍNTESIS DEL ARN: TRANSCRIPCIÓN

La síntesis del ARN o transcripción ocurre en el interior del núcleo. Como requisitos previos necesita:

- Una cadena de ADN que actúe como molde.** De las dos cadenas de nucleótidos que forman el gen, sólo una, la denominada molde, se transcribe realmente, mientras que la otra, llamada **informativa**, no lo hace.
- Enzimas.** El proceso está catalizado por las **ARN-polimerasas**. En los procariotas sólo existe una, mientras que en los eucariotas existen tres, las llamadas ARN-polimerasas I (formación del ARNr), II (síntesis de todos los ARNm) y III (ARNt y ARNr de pequeño tamaño).
- Ribonucleótidos trifosfato de A, G, C y U.** Se unen mediante un enlace éster entre el ácido fosfórico situado en la posición 5' de un ribonucleótido trifosfato y el grupo -OH situado en posición 3' del último ribonucleótido de la cadena de ARN en formación.



EL PROCESO DE LA TRANSCRIPCIÓN:

La transcripción consta de 3 etapas: la iniciación, la elongación y la terminación. Tras ella se produce la maduración del ARN.

➤ Iniciación:

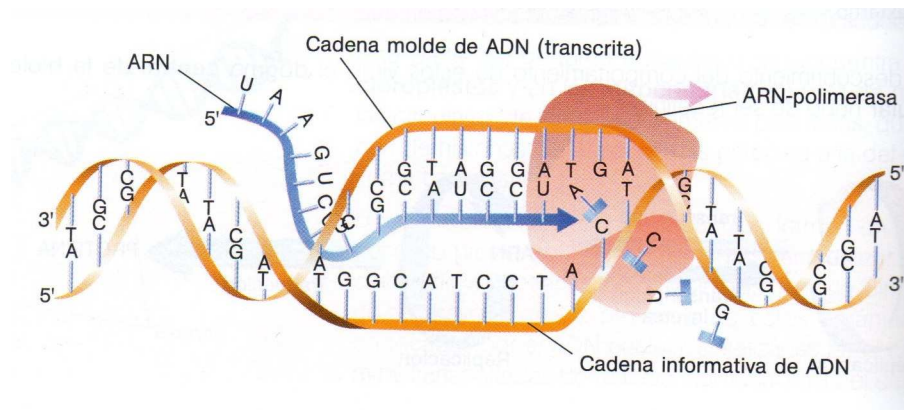
Comienza cuando la ARN-polimerasa reconoce en el ADN que se va a transcribir una señal que indica el inicio del proceso. Tales señales, denominadas **centros promotores**, son unas determinadas secuencias cortas de bases nitrogenadas a las que se une la ARN-polimerasa.

La ARN-polimerasa hace que la doble hélice de ADN se abra para permitir que quede expuesta la secuencia de bases del ADN y se puedan incorporar los ribonucleótidos que se van a unir.

➤ Elongación:

Es la adición de sucesivos ribonucleótidos para formar el ARN. La ARN-polimerasa avanza a lo largo de la cadena de ADN "leyéndola" en sentido 3'-5', mientras que el sentido de síntesis del ARN es 5'-3'. La enzima **selecciona** el ribonucleótido trifosfato cuya base es complementaria con la de la cadena de ADN que actúa como molde y lo une, mediante un enlace éster, al siguiente nucleótido, desprendiéndose un grupo pirofosfato (Ppi).

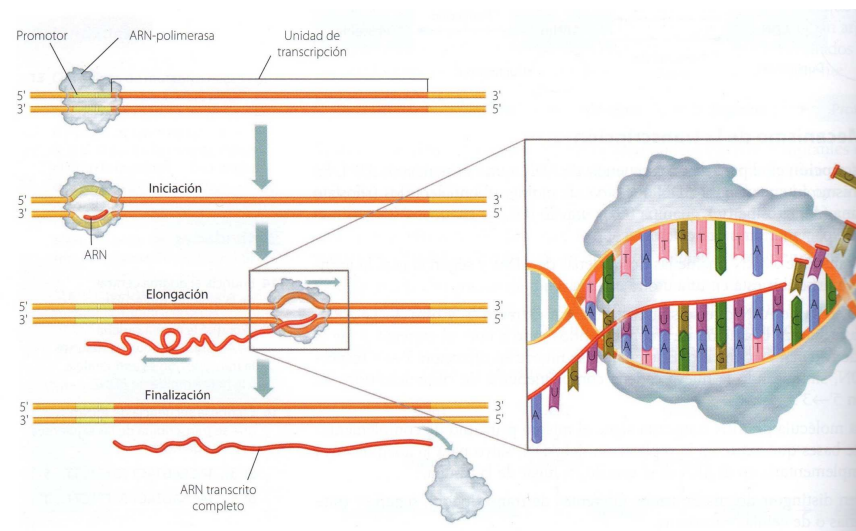
En los eucariotas, tras la unión de los 30 primeros ribonucleótidos se añade en el extremo 5' una "caperuza" formada por metil-guanosin-fosfato, que durante la traducción será una señal de reconocimiento del inicio de lectura.



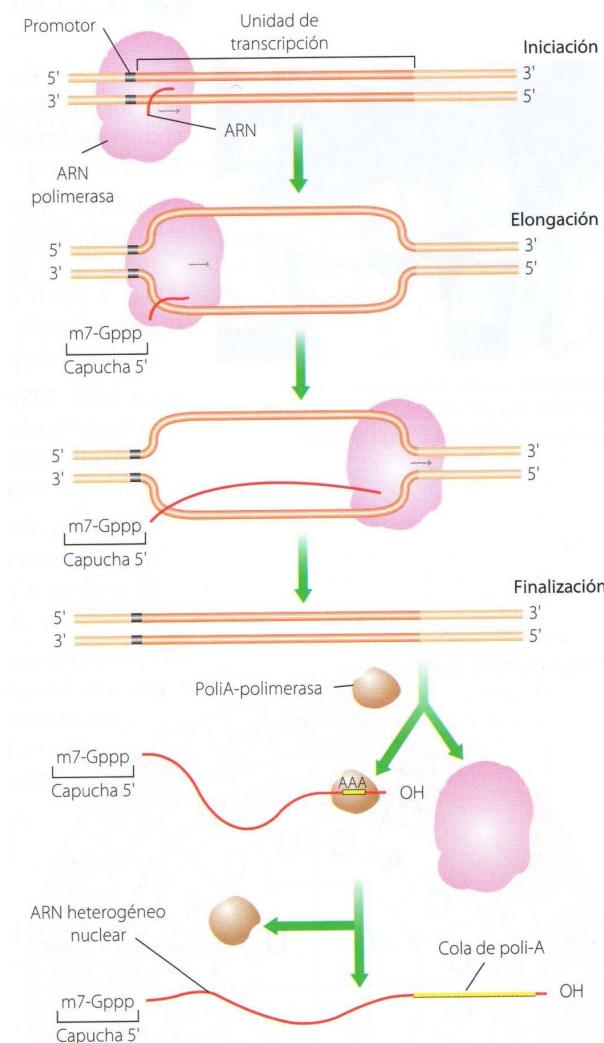
➤ **Terminación:**

La ARN-polimerasa reconoce en el ADN unas señales de terminación que indican el final de la transcripción. Esto implica el cierre de la burbuja formada en el ADN y la separación de la ARN-polimerasa del ARN transcrito.

- ✓ **En los procariontes**, la señal de terminación es una secuencia de bases **palindrómicas** (secuencias que tienen la misma lectura de izquierda a derecha y de derecha a izquierda) formada por G y C seguidas de varias T, que origina al final del ARN un bucle. Éste favorece su separación del ADN. El bucle se forma por autocomplementariedad de las bases G y C situadas en la cola del ARN.



- ✓ **En los eucariotas**, la ARN-polimerasa transcribe regiones de ADN largas, que exceden en la longitud de la secuencia que codifica la proteína. En ciertos puntos, una enzima corta el fragmento de ARN que lleva la información para sintetizar la proteína del ARN que sigue transcribiéndose. La señal de corte es una secuencia (AAUAA) que aparece sobre el ARN unos pocos nucleótidos antes del punto de corte, además de otras secuencias mal conocidas. Con posterioridad a la separación del ARN, una enzima (poli-A polimerasa) añade en el extremo final 3' una secuencia formada por unos 200 nucleótidos de adenina, llamada **cola poli-A**, que al parecer interviene en los procesos de maduración y transporte del ARN fuera del núcleo.



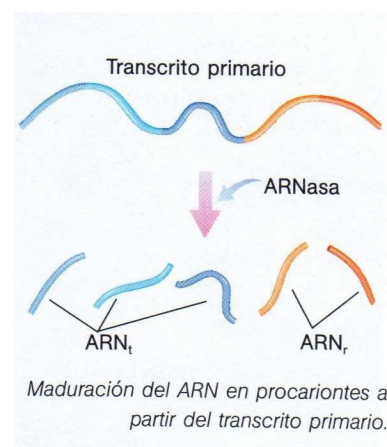
MADURACIÓN DEL ARN:

A veces, los ARNm no se pueden traducir directamente en proteínas, sino que necesitan un **procesamiento previo o maduración postranscripcional**.

Organismos procariotas:

El ARNm de los procariotas puede ser directamente traducido y a partir de él se forma una proteína funcional. No se puede hablar, por tanto, de una maduración de los mensajeros en estos organismos.

Sin embargo, cuando se transcribe el ADN que codifica los ARNt y los ARNr se forma una larga molécula de ARN que contiene numerosas copias de las secuencias del ARNr o el ARNt. Esta larga molécula, el **transcrito primario**, es posteriormente cortada en fragmentos más pequeños por enzimas específicas, para dar lugar a los distintos ARNt y ARNr.

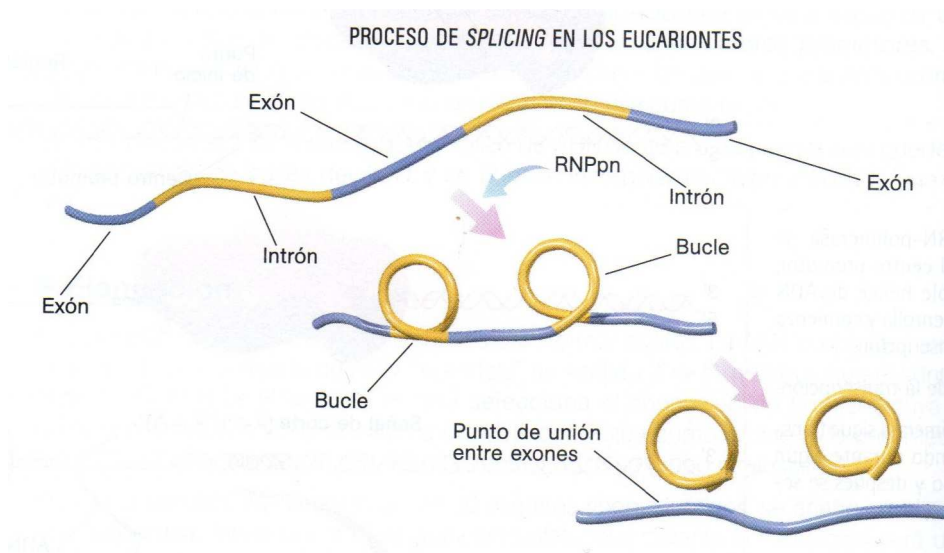


Organismos eucariotas:

En los eucariotas la maduración es más compleja, ya que la mayor parte de los genes que codifican las proteínas están **fragmentados**. Cada gen consta de varios fragmentos denominados **intrones** y **exones**, intercalados unos con otros.

- ✓ **Los intrones** son secuencias de bases más o menos largas que **se transcriben**, pero que **no se traducen**, es decir, no codifican una secuencia de aminoácidos.
- ✓ **Los exones** son las secuencias que **se transcriben y se traducen**, es decir, tienen información para formar una cadena polipeptídica.

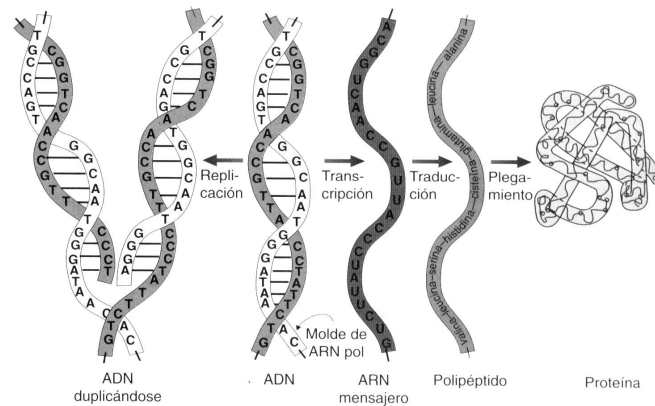
Así pues, el ARN transcrito primario está formado por intrones y exones. Su maduración consiste en la eliminación de los primeros y la unión de los segundos mediante un mecanismo que se conoce con el nombre de **splicing** (empalme). Requiere la presencia de una enzima llamada **ribonucleoproteína proteica nuclear (RNPpn)**. El proceso de splicing comienza cuando las secuencias intrónicas forman unos bucles que provocan el acercamiento de los extremos de los exones y continúa con el corte de los intrones y la unión de los exones, para formar un ARNm que ya está en condiciones de salir del núcleo.



Los intrones no existen en procariotas y no se sabe que función cumplen en eucariotas. Lo que sí se sabe es que, a veces, un mismo gen puede madurar de diferentes maneras, dependiendo de cómo se eliminen los intrones. De este modo, a partir de un solo gen se pueden obtener diferentes proteínas.

Actualmente se piensa que los genes del primitivo antecesor común a procariotas y eucariotas debía tener intrones. Las bacterias los habrían perdido por selección natural, pues para ellas es crucial dividirse muy rápidamente. Se habrían conservado en eucariotas porque presenta ventajas evolutivas. Las levaduras, que son unos eucariotas con un modo de vida similar al de muchas bacterias, no presentan intrones; sin embargo las mitocondrias, que se cree que descienden de bacterias endosimbiontes, sí tienen intrones en su ADN, pues no están sometidas a la misma presión.

EXPRESIÓN DEL MENSAJE GENÉTICO: TRADUCCIÓN



Representación del dogma central de la Biología molecular.

El **núcleo** contiene la información genética; esto es, la información necesaria para que se puedan realizar las funciones celulares.

La transmisión de la información genética de los ascendientes a los descendientes y de una generación celular a la siguiente se realiza a través del núcleo celular. Debido a esto en el núcleo se realizará el proceso de **duplicación o replicación del ADN** ya estudiada.

Los procesos de síntesis del ARN (anteriormente vistos), **transcripción** de la información genética para la posterior síntesis de proteínas en el hialoplasma, se dan también en el núcleo.

Por último, esta información se traducirá (**Traducción**) en el citoplasma celular, pues en él se realizará la síntesis de proteínas.

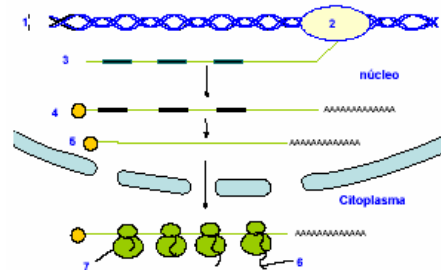


Fig. 2 Transcripción y traducción de un gen en eucariotas. 1) ADN; 2) ARN polimerasa; 3) ARN_{np} ; 4) ARN_m ; 5) ARN_m maduro; 6) Proteína; 7) Ribosoma.

Para que tenga lugar el proceso de traducción o síntesis de proteínas se necesitan:

- ✓ **Ribosomas**, donde se realiza la síntesis proteica.
- ✓ **ARN mensajero**, que lleva la información para sintetizar cada proteína.
- ✓ **Aminoácidos**, que son los componentes de las proteínas.
- ✓ **ARN de transferencia**, que aporta los aminoácidos en el orden preciso.
- ✓ **Enzimas y energía**, necesarias en toda reacción de biosíntesis.

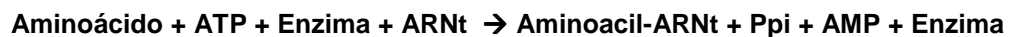
La traducción se realiza en los **ribosomas**, orgánulos citoplasmáticos formados por dos subunidades, una pequeña y otra grande, formadas por ARNr específicos y por proteínas. En la subunidad pequeña se une el ARNm, mientras que en la subunidad grande es donde

se unen los aminoácidos para formar la cadena polipeptídica. Ambas se unen cuando van a sintetizar proteínas.

En el ribosoma se distinguen tres lugares diferentes de unión a los ARN de transferencia; el **sitio P** (peptidil), donde se sitúa la cadena polipeptídica en formación; el **sitio A** (aminoacil), donde entran los aminoácidos que se van a unir a la cadena proteica, y el **sitio E**, donde se sitúa el ARNt antes de salir del ribosoma.

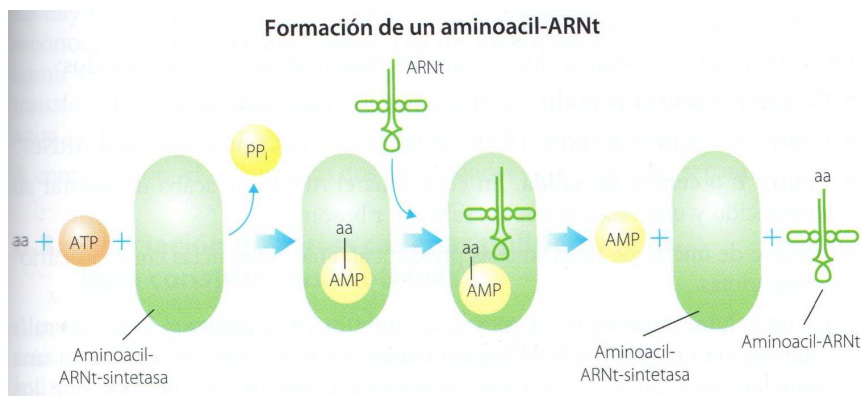
ACTIVACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS:

La activación consiste en la unión de un aminoácido con el ARNt que le corresponde. Interviene la enzima **aminoacil-ARNt-sintetasa**, que da lugar a un complejo denominado **aminoacil-ARNt**. La reacción requiere energía, que es aportada por la molécula de ATP:



La unión del aminoácido y su ARNt se realiza entre el grupo carboxilo del aminoácido y el grupo -OH del extremo 3' del ARNt.

Existen al menos 20 aminoacil-ARNt-sintetasas, una para cada aminoácido. Estas enzimas son muy específicas, pues han de unir cada aminoácido a los ARNt que les corresponde. Así pues, estas enzimas son piezas clave en la cadena de transferencia de la información.



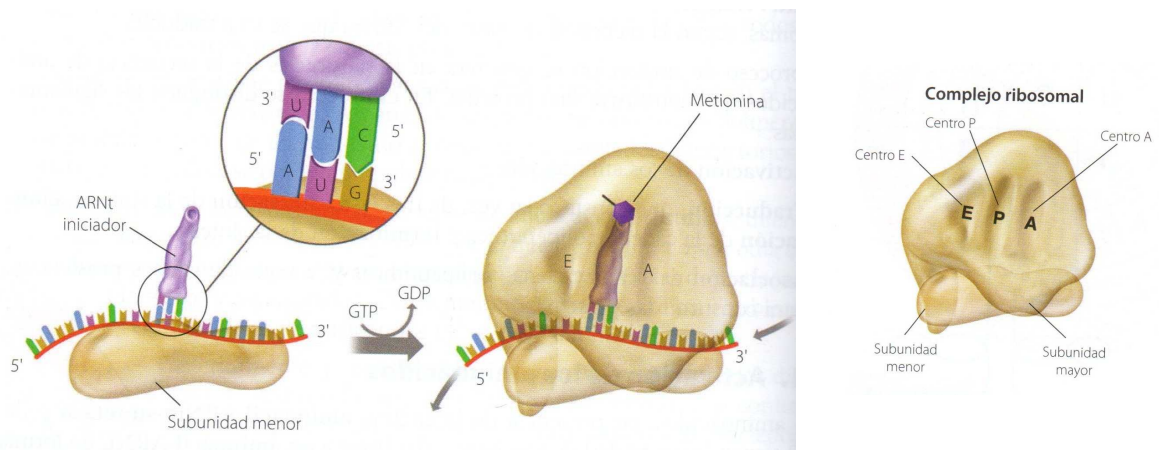
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS:

Excepto con pequeñas diferencias, la síntesis proteica transcurre de igual forma en procariotas y eucariotas. El proceso se puede dividir en varias etapas:

1. Iniciación de la cadena proteica:

La síntesis se inicia cuando la subunidad pequeña del ribosoma y el ARNm se unen en un punto localizado cerca del codón AUG, que es el **codón iniciador** y marca el inicio de la proteína. A continuación entra en el sitio P del ribosoma un primer aminoacil-ARNt, aquel cuyo anticodón esté formado por 3 bases (UAC) complementarias del codón iniciador. Este primer ARNt lleva unido el aminoácido **N-formil metionina** (f-Met) en las bacterias, mientras que en los eucariotas es la **Metionina** (Met). Todas las proteínas inician su síntesis con uno de estos aminoácidos, aunque en algún caso puede separarse una vez formada la proteína.

La subunidad pequeña del ribosoma, el ARNm y el primer aminoacil-ARNt forman el **complejo de iniciación**, al que con posterioridad se une la subunidad grande del ribosoma.



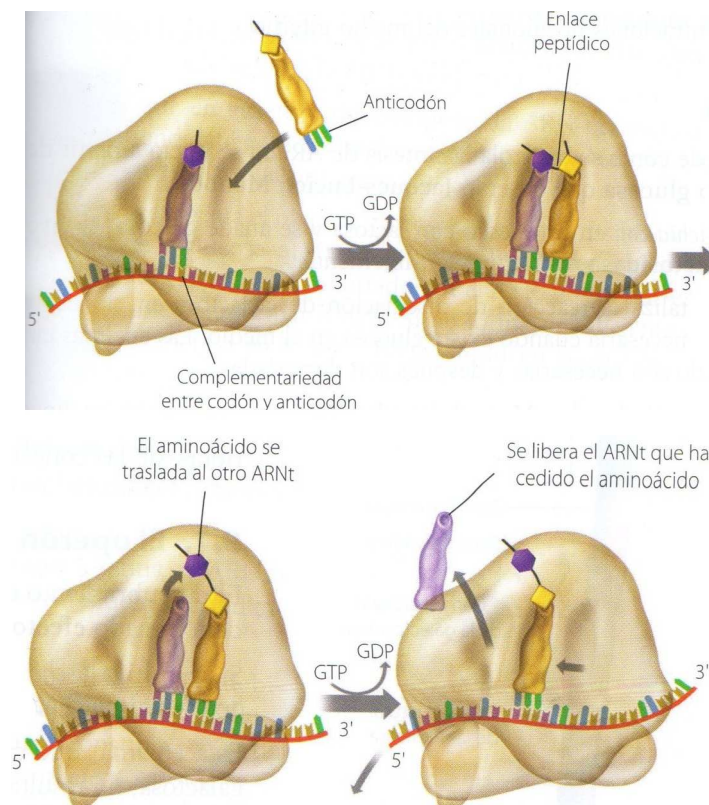
2. Elongación:

La elongación consiste en el alargamiento de la cadena proteica y se inicia cuando un segundo aminoacil-ARNt, cuyo anticodón es complementario al codón situado a continuación del iniciador, “entra” en el ribosoma y ocupa el sitio A que se halla libre.

El siguiente paso es la formación de un enlace peptídico entre el aminoácido que ocupa el sitio P (que suele ser la metionina o formil-metionina) y el nuevo aminoácido que ocupa el sitio A. La reacción de formación del enlace peptídico está catalizada por la enzima **peptidil-transferasa**, cuya actividad catalítica reside en el ARN que forma parte de esta subunidad, lo que ha llevado a pensar que esta enzima es una ribozima.

Como consecuencia de la formación de este enlace peptídico, el segundo ARNt queda unido por un extremo al dipéptido formado y por el otro a su codón complementario. A continuación se produce la translocación del ribosoma. La **translocación** implica el desplazamiento del ribosoma a lo largo del ARNm en sentido $5' \rightarrow 3'$. Como este desplazamiento es exactamente de tres bases, el primer ARNt abandona el ribosoma, y el peptidil-ARNt, que todavía se mantiene unido a su codón, pasa a ocupar el sitio P, quedando el sitio A libre.

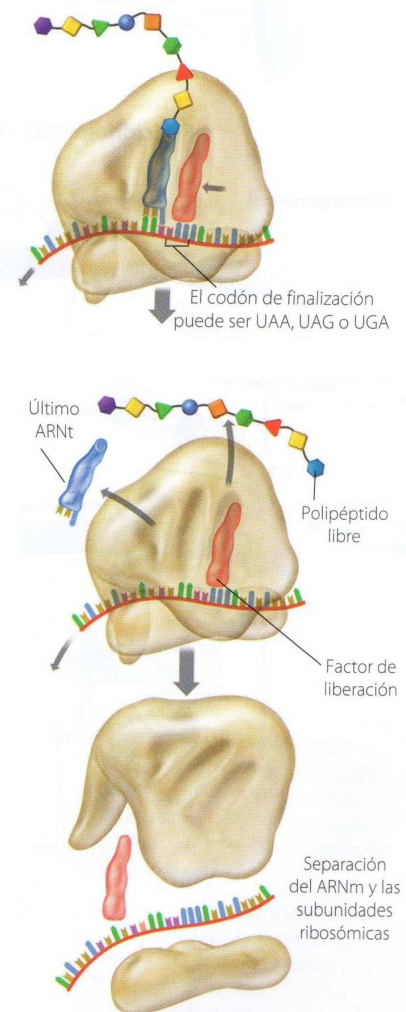
En estas condiciones otro aminoacil-ARNt se puede incorporar al sitio A, de manera que el proceso de alargamiento de la cadena proteica puede continuar, repitiéndose el ciclo.



3. Terminación:

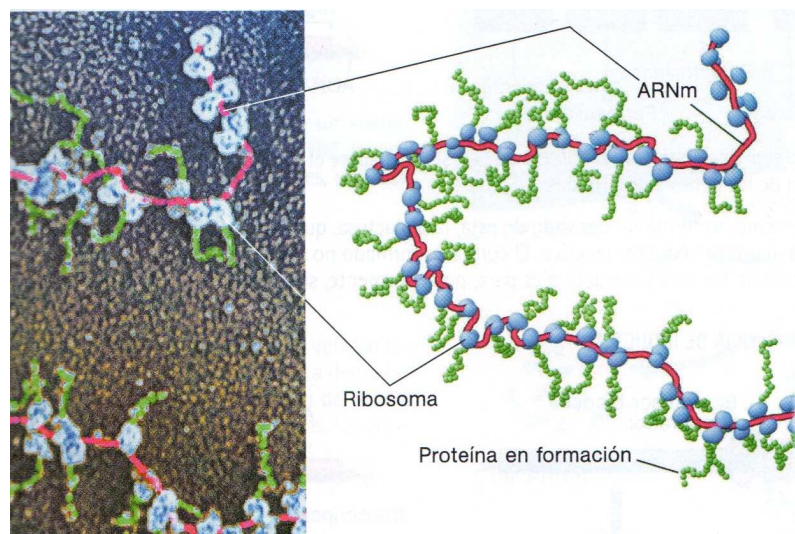
La terminación de la cadena proteica tiene lugar cuando el ribosoma llega a un lugar del ARNm donde se encuentra un codón de terminación (UAA, UAG o UGA), que no es reconocido por ningún ARNt y sí por unos factores de liberación de naturaleza proteica que se sitúan en el sitio A y hacen que la peptidil-transferasa separe, por hidrólisis, la cadena polipeptídica del ARNt.

Una vez completada la traducción, la proteína formada, el ARNm y el ARNt abandonan el ribosoma, que se disocia en sus dos subunidades hasta el momento en que se inicie una nueva síntesis.



A medida que se van sintetizando, las proteínas adquieren la estructura secundaria y terciaria que les corresponde, mediante la formación de enlaces de hidrógeno y enlaces disulfuro entre los aminoácidos que la forman.

Tanto en procariotas como en eucariotas, si el ARNm que se tiene que traducir es lo suficientemente largo, puede ser leído por más de un ribosoma a la vez, formando un **polirribosoma o polisoma**, que es observable con ayuda del microscopio electrónico.



En los procariotas, al no haber división entre núcleo y citoplasma, la traducción es simultánea a la transcripción: el ARNm comienza a traducirse antes de que termine la transcripción. Las tres etapas se caracterizan la síntesis de proteínas requieren energía, que se obtiene a partir de la liberada en la hidrólisis del GTP a GDP.

CÓDIGO GENÉTICO

El CÓDIGO GENÉTICO es la clave que relaciona la secuencia de bases del ADN o del ARN con la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

Si el lenguaje cifrado reside en el ADN, es lógico pensar que está basado en la secuencia de bases. Como son cuatro bases (Adenina, Guanina, Timina, Citosina), si las ordenamos de 2 en 2 ($V'_{4,2} = 4^2 = 16$) resultarían 16 variantes, insuficientes ya que existen 20 aminoácidos. Si tomamos variaciones de 3 en 3 ($V'_{4,3} = 4^3 = 64$), resultan 64, es decir, nos sobran tripletes para nombrar a los 20 aminoácidos, pero se demostró que muchos aminoácidos responden a más de un triplete y que hay tripletes que no llaman a ningún aminoácido, los cuales se conocen como “stop, paro o sin sentido”.

El descifrado del código se inició en 1965, se debe a Severo Ochoa (Premio Nobel 1959), que utilizó la enzima polinucleótido-fosforilasa, la cual permitió unir nucleótidos y formar polinucleótidos. Unió varios nucleótidos con la base U y repitiendo esta secuencia varias veces, en presencia de distintos aminoácidos, comprobó que siempre se formaba un polipéptido de fenilalanina. Estaba claro que el triplete UUU llamaba al aminoácido fenilalanina.

Experiencias similares permiten descubrir que el triplete AUG llamaba a la metionina, etc. De este modo se descifró todo el código genético, es decir, los tripletes o codones específicos para los distintos aminoácidos. Sin lugar a duda, fue el mayor avance de los años '60.

CARACTERÍSTICAS DEL CÓDIGO

- 1) Es **universal**. Es válido para todos los seres vivos. Gracias a la genética molecular, se ha descubierto que tiene **excepciones**, concretamente mitocondrias y algunos protozoos, utilizan un código genético ligeramente diferente.
- 2) Disposición lineal, cada tres nucleótidos corresponden a un aminoácido específico.
- 3) Existe un codon de iniciación AUG y tres de terminación UAG, UAA y UGA llamados **codones sin sentido, de paro o stop**. El codon AUG al mismo tiempo sirve para codificar el aminoácido Metionina. Por tanto todas las proteínas comienzan por la Metionina. Ahora bien, posteriormente, esta Metionina que ocupa la posición inicial puede ser eliminada.
- 4) El código está **degenerado**, ya que exceptuando el Triptófano y la Metionina, existen dos o más codones para cada aminoácido. Ello es así puesto que el número de tripletes es superior al de aminoácidos existentes en las proteínas. Los distintos codones que codifican para un mismo aminoácido se denominan **codones sinónimos**; esto supone una ventaja, ya que en el caso de que se produzcan cambios en algún nucleótido, es decir, que haya mutaciones, no se tiene por qué alterar el orden de los aminoácidos que forman una proteína.

Apuntes de Biología 2º Bachillerato

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

EL CÓDIGO GENÉTICO (orden alfabético)

AMINOÁCIDO	TRIPLETA O CODÓN
Alanina (Ala)	GCU, GCC, GCA, GCG
Arginina (Arg)	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
Asparagina (Asn)	AAU, AAC
Ácido aspártico (Asp)	GAU, GAC
Cisteína (Cys)	UGU, UGC
Ácido glutámico (Glu)	GAA, GAC
Glutamina (Gln)	CAA, CAG
Glicocola (Gly)	GGU, GGC, GGA, GGG
Histidina (His)	CAU, CAC
Isoleucina (Ile)	AUU, AUC, AUA
Leucina (Leu)	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Lisina (Lys)	AAA, AAG
Metionina (Met)	AUG
Fenilalanina (Phe)	UUU, UUC
Prolina (Pro)	CCU, CCC, CCA, CCG
Serina (Ser)	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
Treonina (Thr)	ACU, ACC, ACA, ACG
Triptófano (Trp)	UGG
Tirosina (Tyr)	UAU, UAC
Valina (Val)	GUU, GUC, GUA, GUG
Sin sentido (Stop)	UAA, UAG, UGA

REGULACIÓN DE LA ACCIÓN DE LOS GENES: HIPÓTESIS DEL OPERÓN

Todas las células de un organismo pluricelular, excepto los gametos, poseen la misma información genética. Ahora bien, no todos los genes se encuentran activos durante el ciclo celular. Uno de los modelos de regulación de la expresión génica mejor conocidos en procariotas es el modelo del operón, descrito en los años cincuenta por Jacob y Monod en *Escherichia coli*. Un operón se compone de los siguientes elementos:

- **Promotor (p):** Es una secuencia de nucleótidos del ADN a la que se une la ARN polimerasa para iniciar la transcripción de un gen o un conjunto de genes.
- **Genes estructurales:** Aquellos que codifican la síntesis de proteínas implicadas en un mismo proceso metabólico. Se transcriben sin interrupción, de modo que el ARNm resultante lleva la información para varias proteínas y recibe el nombre de **ARNm policistrónico**.
- **Operador (o):** Secuencia de nucleótidos situada entre el promotor y los genes estructurales.
- **Gen regulador (r):** Puede estar situado en cualquier lugar del cromosoma bacteriano y codifica la proteína que actúa de **represor**. Cuando la proteína represora se asocia al operador



Apuntes de Biología

2º Bachillerato

impide físicamente que la ARN-polimerasa se pueda unir al ADN y con ello imposibilita la transcripción. Cuando el represor se separa, la transcripción ya es posible.

Muchos genes no actúan nunca y otros actúan sólo en determinados momentos, pudiendo permanecer durante largos periodos de tiempo inactivos. Para poder comprender el mecanismo de acción de los genes veamos a continuación estos dos modelos de regulación:

REGULACIÓN DE LA ACTUACIÓN DEL OPERÓN LAC EN LA BACTERIA ESCHERICHIA COLI

La β -galactosidasa es una enzima que rompe el enlace O-glicosídico entre la galactosa y la glucosa en la lactosa.

Si no hay lactosa en el medio, *E. coli* apenas dispone de unas pocas moléculas de enzima, una o dos solamente.

Sin embargo, si añadimos lactosa al medio donde se encuentra la bacteria, al cabo de unos pocos minutos los niveles de β -galactosidasa suben hasta alcanzar las 5000 moléculas por célula, aproximadamente.

Aparecen además otras dos enzimas: una permeasa que facilita la absorción de la lactosa a través de la membrana plasmática de la célula y una transacetilasa, necesaria también para el metabolismo de la lactosa.

Jacob y Monod interpretaron estos resultados planteando la hipótesis del operón. Según esta hipótesis la actividad de varios genes que codifican enzimas relacionadas entre sí, genes estructurales, sería desencadenada por la acción de un gen operador, contiguo a los genes estructurales en la molécula de ADN. El conjunto formado por los genes estructurales y el gen operador recibe el nombre de operón.

Si el gen operador se encuentra libre, los genes estructurales se transcriben. A su vez, el gen operador estaría controlado por un gen regulador, que puede estar situado lejos del operón.

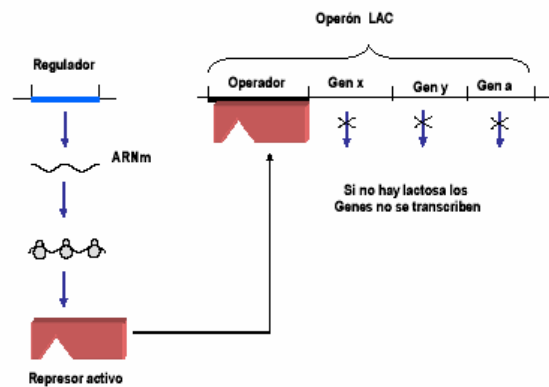
Este gen va a sintetizar un ARNm que servirá para la síntesis de una proteína: el represor. Si el represor se encuentra activo se unirá al gen operador inhibiéndolo, con lo que los genes estructurales no se transcribirán.

El operón LAC en *E. coli* constaría de tres genes estructurales que codificarían respectivamente: la β -galactosidasa (gen *z*), la permeasa (gen *y*) y la transacetilasa (gen *a*).

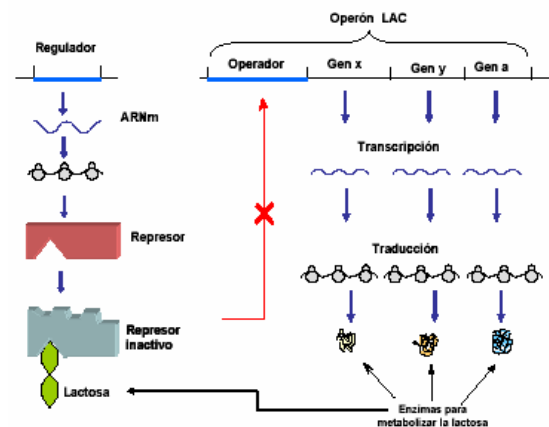
Si no hay lactosa en el medio, el gen regulador se traduciría en una proteína, el represor, con dos centros activos. Por uno de ellos sería capaz de unirse al gen operador inhibiendo la síntesis de los ARNm codificados por los genes estructurales *z*, *y*, *a*. Por el otro centro activo podría unirse a la lactosa cuando la hubiese.

La lactosa cambiaría la estructura del represor inactivándolo e impidiendo que éste pudiese unirse al gen operador. De esta manera los genes estructurales se transcribirían produciéndose la síntesis de las tres enzimas que metabolizan la lactosa en *E. coli*.

Apuntes de Biología 2º Bachillerato



Regulación del operón LAC en E. coli. Si no hay lactosa el represor está activo, se une al operador, y los genes estructurales no se transcriben.



Regulación del operón LAC en E. coli. Si hay lactosa, ésta se une al represor, lo inactiva, y los genes estructurales se transcriben, sintetizándose las enzimas que metabolizan la lactosa.

LOS OPERONES REPRIMIBLES

Un ejemplo de este tipo de operones es la regulación de los genes responsables de los procesos de síntesis.

Supongamos que la célula necesita producir una determinada cantidad de una sustancia A y que no interesa que haya un exceso de A ni que ésta falte. Supongamos también que para sintetizar A se necesitan tres enzimas: a, b y c.

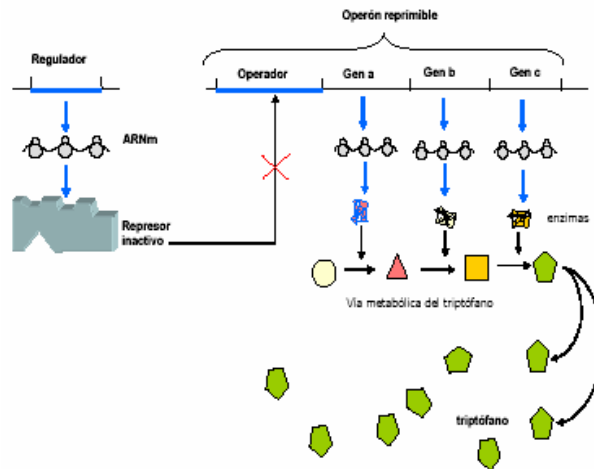
En estos casos, la proteína que actúa como represor del gen operador se encuentra normalmente en estado inactivo, permitiendo que los genes a, b y c se transcriban y que A se sintetice. Cuando A alcanza unos niveles elevados, se une al represor, activándolo.

El represor activo se une al operador y los genes estructurales a, b y c no se transcriben. Esto hace disminuir la cantidad de A, con lo que el represor vuelve a estar inactivo, los genes estructurales vuelven a traducirse y vuelve a sintetizarse A.

De esta manera la célula mantiene unas determinadas cantidades de A.

Apuntes de Biología 2º Bachillerato

Como se ve, se trata de un mecanismo que funciona como un termostato, manteniendo unos niveles adecuados de una determinada sustancia, en este caso A, necesaria para la célula.



Operón reprimible: El regulador sintetiza un represor inactivo que no se puede unir al operador. Los genes estructurales se transcriben y se traducen, sintetizándose las enzimas necesarias para la síntesis de la sustancia A: triptófano, en este caso.

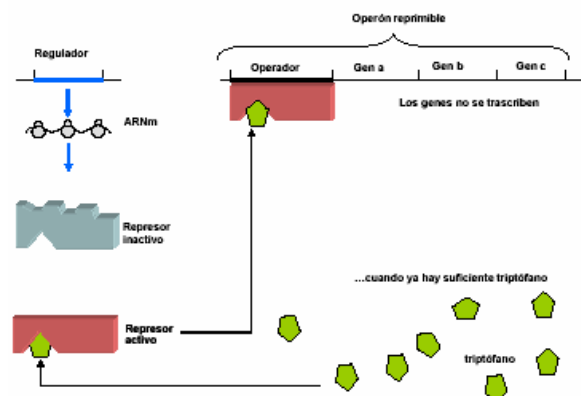
Un ejemplo sería el del “operón del triptófano”:

Funcionamiento del operón “trp” (sin triptófano)

El gen regulador codifica continuamente un represor inactivo que no se une al operador y la ARN-polimerasa puede pasar y transcribir los genes estructurales que codifican la vía metabólica del triptófano.

Funcionamiento del operón «trp» (con triptófano)

El triptófano se une al represor inactivo y modifica su estructura con lo que puede unirse al operador y no deja pasar la ARN-polimerasa: la transcripción cesa.



Operón reprimible: Cuando ya hay un exceso de triptófano, éste se une al represor y lo activa. El represor activo se une al operador y los genes a, b y c no se transcriben.

REPRODUCCIÓN

CONCEPTO

La reproducción es una cualidad esencial de los seres vivos, mediante la cual, los individuos existentes engendran nuevos individuos semejantes a ellos mismos, perpetuando de este modo la especie y la vida.

TIPOS DE REPRODUCCIÓN

Los modelos reproductivos varían mucho de unas especies a otras. Simplificando podemos considerar dos modalidades básicas: **sexual y asexual**.

- En la **reproducción asexual** un único organismo produce copias idénticas de sí mismo, separando de su cuerpo una célula, una parte diferenciada de la célula o un grupo de células. Ya conoces varios tipos de reproducción asexual que ahora vamos a recordar:

- ✓ Bipartición
- ✓ Pluripartición
- ✓ Gemación
- ✓ Escisión o fragmentación
- ✓ Esporulación
- ✓ Regeneración

- En la **reproducción sexual**, dos células diferenciadas, llamadas gametos, previa reducción a la mitad del número de cromosomas, se fusionan formando una célula única o cigoto que por sucesivas mitosis va a dar lugar a un individuo completo. El objetivo fundamental de la reproducción sexual es formar individuos con mezcla de caracteres o material genético que proviene de dos progenitores diferentes.
- Hay seres vivos en cuyo ciclo biológico alterna la reproducción sexual con alguna modalidad de reproducción asexual. A este tipo de modalidad reproductiva se la denomina **reproducción alternante**.

La reproducción sexual es la más común en los seres vivos, sólo en algunos organismos muy sencillos y primitivos no se ha evidenciado alguna modalidad de reproducción sexual o al menos algún modelo de reproducción que permita la mezcla de diferentes informaciones genéticas.

DIFERENCIAS FORMALES Y GENÉTICAS ENTRE LA REPRODUCCIÓN SEXUAL Y ASEJUAL

Diferencias formales:

La reproducción **asexual** se lleva a cabo a partir de células somáticas.

En la reproducción **sexual** intervienen células germinales especializadas, los gametos.

Diferencias genéticas:

Reproducción **asexual**: No produce variabilidad genética al existir sólo mitosis.

Reproducción **sexual**: Produce variabilidad genética mediante la recombinación genética y distribución al azar de las cromátidas en la meiosis y mediante la fecundación.

REPRODUCCIÓN SEXUAL

La reproducción sexual produce la variabilidad genética mediante la recombinación genética en la meiosis y mediante la fecundación.

El proceso de formación de los gametos recibe el nombre general de **gametogénesis** e implica casi siempre un mecanismo reductor del número de cromosomas y que asegura la constancia del número de cromosomas de la especie.

Seres **unicelulares**: toda la célula es gameto.

Seres **pluricelulares**: Se forman estos gametos en órganos especializados:

- ✓ En las plantas los **gametangios: anteridios** masculinos en ellos van a formarse los **anterozoides** y **arquegonios** femeninos que darán lugar a las **oosferas**.
- ✓ En los animales son las **gónadas: testículos** masculinos donde se forman los **espermatozoides** y **ovarios** femeninos donde se forman los **óvulos**.

4.1. GAMETOGENESIS

Nos referimos en este apartado a la producción de gametos en los animales.

La gametogénesis es el proceso por el cual las células indiferenciadas que forman el epitelio germinativo ($2n$) de las gónadas se transforman en gametos (n), mediante procesos que incluyen una meiosis.

Los mecanismos de producción de los espermatozoides reciben el nombre de **espermatogénesis**, a la formación de gametos femeninos se la denomina **ovogénesis**.

En algunas especies inferiores evolutivamente, puede que no existan gónadas, en este caso, durante la época de reproducción, algunas células somáticas se modifican y dan lugar a los gametos.

4.1.1. ESPERMATOGÉNESIS

Formación de los espermatozoides en los testículos de los machos.

- 1) **Proliferación o multiplicación**: Las células madres germinales ($2n$) se multiplican por mitosis formando **espermatogonias** ($2n$).
- 2) **Crecimiento**: las espermatogonias por crecimiento dan **espermátocitos de 1er orden** ($2n$).
- 3) **Maduración (Meiosis)**: el espermátocito de 1er orden por división reduccional (1^a división meiótica) da 2 **espermátocitos de 2º orden** (n) que al sufrir la 2^a división meiótica dan en total 4 **espermátidas** (n).
- 4) **Espermioagénesis**: espermátidas por diferenciación dan **espermatozoides**.

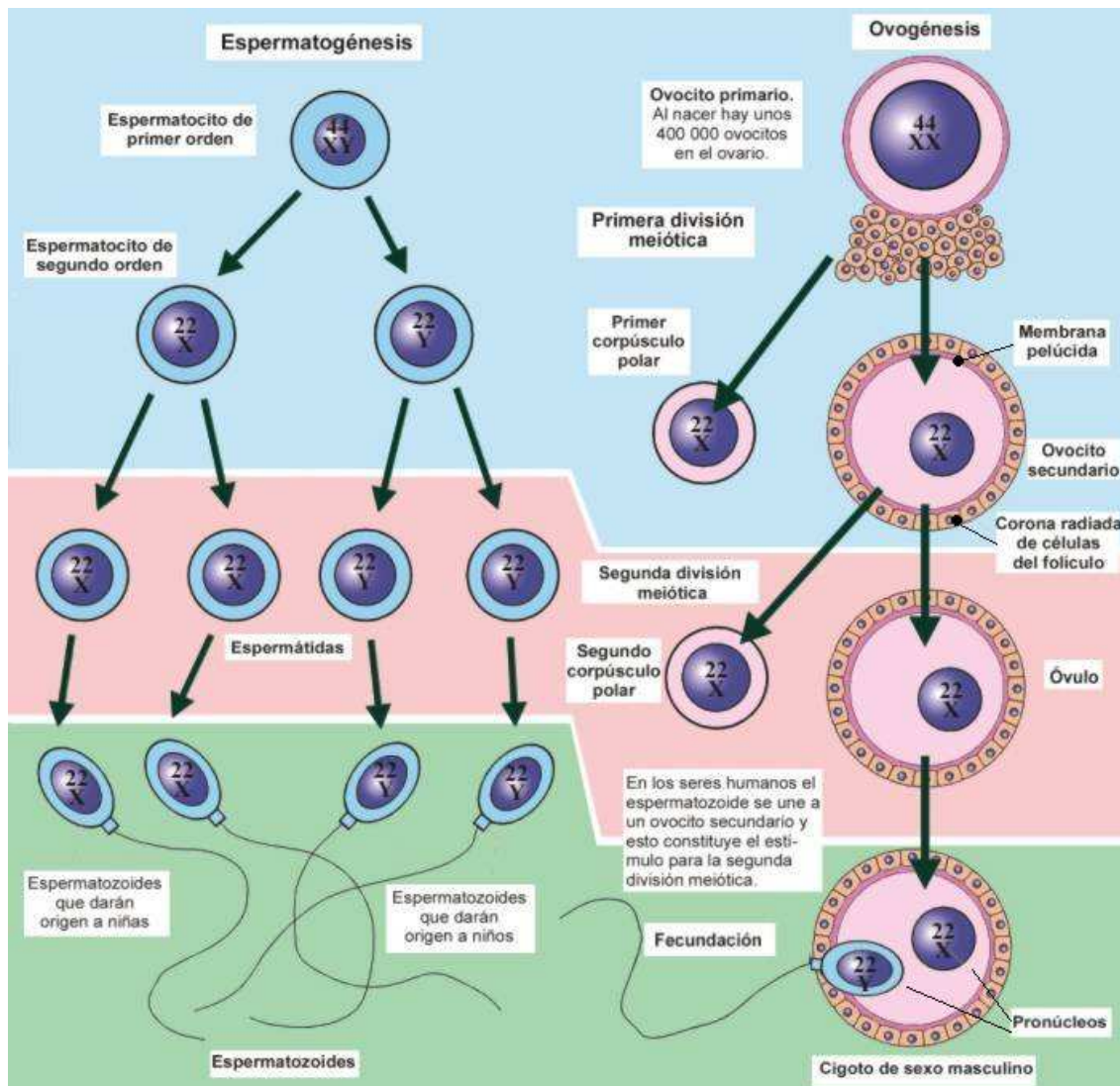
4.1.2. OVOGÉNESIS

Formación de los óvulos en los ovarios de las hembras.

- 1) **Proliferación o multiplicación**: Las células madres germinales ($2n$) se multiplican por mitosis dando **ovogonias** ($2n$).

- 2) **Crecimiento:** las ovogonias por crecimiento dan **ovocitos de 1er orden** ($2n$).
- 3) **Maduración (Meiosis):** el ovocito de 1er orden por división reduccional (1^a división meiótica) da 1 **ovocito de 2º orden** (n) y el 1er **corpúsculo polar**. El ovocito de 2º orden (n) por 2^a división meiótica da 1 **ovotida** (n) y el 2º corpúsculo polar (n). El 1er corpúsculo polar (n) por 2^a división meiótica da dos corpúsculos polares (n).
- 4) **Diferenciación:** La ovótida se transforma en el **ovulo**. Mientras que los corpúsculos polares degeneran.

En los mamíferos la fase de maduración se inicia en el embrión y se interrumpe en la profase I (Diploteno), permaneciendo así hasta llegada la madurez sexual. En ese momento, bajo influencia hormonal, el proceso continúa y se origina el ovocito de segundo orden y el corpúsculo polar. La segunda división de la maduración se inicia después de la fecundación, al parecer activada por la llegada del espermatozoide, el ovocito de segundo orden se divide entonces, originando un segundo corpúsculo polar y un óvulo.



GENÉTICA

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

Como ya sabes, las células de todos los organismos, desde las bacterias hasta el hombre, contienen una o más copias de una dotación básica de ADN que es característica de la especie. Esta dotación fundamental de ADN se denomina **Genoma**.

GEN

Los estudiosos de la herencia siempre han querido saber donde se encontraba y cual era el mecanismo hereditario para dar lugar a un determinado fenotipo. En esta investigación podemos diferenciar tres etapas:

➤ **Primera etapa**

Comienza a primeros del siglo XX, en el momento que se redescubren las Leyes de Mendel. El material genético es un elemento hipotético y se llaman “factores” a algo que se suponía había en las células reproductoras y que era responsable de la transmisión de un carácter. Al “factor” solo se le conoce por sus efectos, es decir por el fenotipo.

➤ **Segunda etapa**

Se inicia una década más tarde. Johannsen da el nombre de genes a los factores de la herencia y Morgan y sus cols. emiten su Teoría Cromosómica de la Herencia según la cual, los genes son un material (no se sabe su naturaleza, ni cómo es su modo de actuación) que está situado en los cromosomas.

➤ **Tercera etapa**

Corresponde con las últimas décadas del siglo XX. Se conoce la naturaleza de los cromosomas y de los genes, la autoduplicación del ADN y el código genético, las causas de las mutaciones, el genoma humano ...

Desde el punto de vista de la **Genética Molecular** se define **gen** como un fragmento de ADN (excepto los virus con ARN) que lleva la información para la síntesis de una proteína, es decir, para que unos determinados aminoácidos se unan de un modo concreto y formen una proteína.

Los genes son los responsables de los caracteres hereditarios, son las unidades estructurales y funcionales de la herencia transmitida de padres a hijos a través de los gametos y regulan la manifestación de los caracteres heredables.

Los miembros de un par de cromosomas homólogos llevan el mismo rosario de genes dispuestos en fila.

LOCUS (loci en plural)

Es el lugar que los genes ocupan en los cromosomas.

MUTACIÓN

Con este nombre reconocemos cualquier tipo de cambio brusco en el material genético. Si este cambio afecta a las células germinales, será heredado por los descendientes. Si afecta a las células somáticas, solo será heredable cuando se trate de una especie con reproducción asexual.

ALELOS O ALELOMORFOS

Son las distintas expresiones que puede tener el gen responsable de un carácter. Un gen puede modificarse por mutaciones dando lugar a la aparición de dos o más variantes alternativas, a cada una de esas alternativas la denominamos alelo o alelomorfo. El alelo más abundante en una población se dice que es el alelo normal o salvaje, el resto se consideran alelos mutados. Ten en cuenta que esto no tuvo por que ser así, es posible que el más abundante no sea el gen primitivo, simplemente es el más exitoso en el medio donde vive la especie.

GENOTIPO

Combinación de alelos (AA, Aa, aa) que presenta un individuo para un determinado carácter. Por extensión se define el genotipo como el conjunto de genes que tiene un organismo, heredados de sus progenitores. Permanece constante a lo largo de la existencia del individuo.

FENOTIPO

Es el nombre que recibe la manifestación externa del genotipo y representa lo que nosotros podemos observar: morfología, fisiología, etc. En el caso de las vainas del guisante, el fenotipo correspondería al color manifestado: amarillo o verde. Puede cambiar a lo largo de la existencia de un individuo, ya que el ambiente puede influir sobre el fenotipo modificándolo.

$$\text{Fenotipo} = \text{Genotipo} + \text{Acción ambiental}$$

El ambiente de un gen lo constituyen los otros genes, el citoplasma celular y el medio externo donde se desarrolla un individuo. Hay que tener en cuenta que se hereda el genotipo (los genes), pero esto no significa la manifestación automática de los caracteres regulados por dichos genes; para ello es precisa su expresión, es decir, que se transcriban y se traduzcan, y aquí es donde interviene la capacidad moduladora del ambiente. Por ejemplo, todas las células humanas poseen genes que regulan la pigmentación de los ojos, pero solo se expresan en las células del iris.

DOMINANCIA – RECESIVIDAD

Se dice que un carácter tiene herencia dominante cuando se expresa uno de sus alelos, alelo dominante; el otro alelo, alelo recesivo, para poder manifestarse debe encontrarse en homocigosis. Los alelos dominantes se representan con letras mayúsculas y los recesivos con minúsculas. En el ejemplo del color de las vainas del guisante El alelo dominante sería A para el color amarillo y el alelo recesivo para el color verde a.

HOMOCIGÓTICO Y HETEROCIGÓTICO

Los organismos diploides poseen dos alelos para cada gen: uno que proviene del progenitor femenino y otro del masculino. Si los dos alelos son iguales el individuo se llama homocigótico o raza pura (AA) dominante o recesivo (aa). Cuando los dos alelos son diferentes (Aa), se le denomina heterocigótico o híbrido.

CODOMINANCIA

Cuando los dos alelos que definen un carácter se manifiestan conjuntamente en heterocigosis. La razón está en que ambos alelos dan lugar a productos activos que se manifiestan en el fenotipo del individuo (caso de los alelos I^A y I^B en los grupos sanguíneos humanos).

HERENCIA INTERMEDIA

En algunas ocasiones no es fácil diferenciarla de la codominancia. En este caso el fenotipo del individuo heterocigótico es intermedio entre los fenotipos de los dos homocigóticos posibles. El resultado es como si los dos alelos se expresaran (dieran lugar a productos activos) pero lo cierto es que un alelo no se expresa y el otro, aunque se expresa con normalidad, no puede producir la cantidad de sustancia activa suficiente para paliar la deficiencia del primer alelo.

EXPRESIVIDAD

Grado en que un gen concreto se expresa fenotípicamente. Es decir, el grado de influencia del ambiente sobre un gen concreto.

HERENCIA MENDELIANA

Frente a todas las teorías que se habían postulado anteriormente, Mendel tuvo el gran acierto de utilizar un adecuado planteamiento experimental en el desarrollo de sus trabajos llevados a cabo en el monasterio de Brunn (República Checa) Mendel quería saber como se heredaban los caracteres individuales y utilizó para ello la planta del guisante (*Pisum sativum*) por ser económica, producir gran número de descendientes, y como era hermafrodita permite su autofecundación y la fecundación cruzada artificial.

Al acierto de elección de la planta, Mendel añadió la del método científico empleado, consiguiendo demostrar que la herencia se producía de manera predecible.

Sus trabajos fueron publicados en 1866, aunque sus experiencias pasaron inadvertidas, hasta que 35 años después fueron reconocidas y renombradas como leyes de Mendel.

En 1900, tres botánicos confirmaron, de forma independiente, las conclusiones de Mendel, dando a conocer sus tres leyes. La primera y segunda ley se refieren a la herencia de un solo carácter (monohíbridos), y la tercera estudia la transmisión simultánea de dos caracteres (dihibridismo).

2.1. HERENCIA DE UN SOLO CARÁCTER

Los caracteres se heredan de forma predecible.

Primera ley. Ley de la uniformidad de los híbridos de la primera generación filial.

Cuando se cruzan dos individuos razas puras (homocigóticos) de una misma especie que difieren entre sí en un carácter, todos los individuos de la F_1 (primera generación) son idénticos entre sí genotípica y fenotípicamente (fenotipo idéntico al mostrado por uno de los progenitores).

Mendel inicio sus experimentos cruzando dos individuos homocigóticos para un determinado carácter. Así, en el siguiente cruzamiento entre guisantes, para el carácter color de la vaina, representamos por **A** el alelo dominante (amarillo) y por **a** el alelo recesivo (verde), la generación parenteral estará formada por:

- Plantas homocigóticas de vainas amarillas (**AA**)
- Plantas homocigóticas de vainas verdes (**aa**)

Los gametos producidos por las plantas **AA** llevan un solo alelo **A**, mientras que los de las **aa** llevan solo el **a**.

Los dos tipos de gametos se unen en la fecundación y todas las vainas formadas en la F_1 serán heterocigóticas (**Aa**).

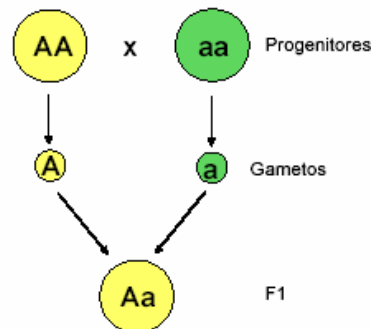


Fig. 1- Primera ley de Mendel.

Segunda ley. Ley de la segregación de los caracteres en la F_2

Segregación de los genes que forman la pareja de alelos de la F_1 para formar los gametos que luego vuelven a unirse al azar en la F_2 .

Al cruzar entre sí individuos pertenecientes a la F_1 , los factores o genes que controlan un determinado carácter, y que se encontraban juntos en los híbridos, se separan y se transmiten separadamente uno del otro, de tal manera que en la F_2 reaparecen los fenotipos propios de la generación parental.

Para obtener la F_2 , Mendel dejó que las plantas de genotipo **Aa** de la F_1 se autofecundaran.

Cuando los heterocigóticos (**Aa**) forman los gametos, los dos alelos se separan. Así se forman con la misma probabilidad, los gametos con el alelo **A** y con el **a**. La unión al azar de los distintos tipos de gametos origina las siguientes combinaciones de los genotipos de la F_2 : **AA**, **Aa** y **aa**.

Los individuos de genotipo **AA** y **Aa**, de los que se obtiene un 75%, presentan el fenotipo dominante (amarillo), y los de genotipo **aa**, un 25 %, el fenotipo recesivo (verde).

Apuntes de Biología
2º Bachillerato

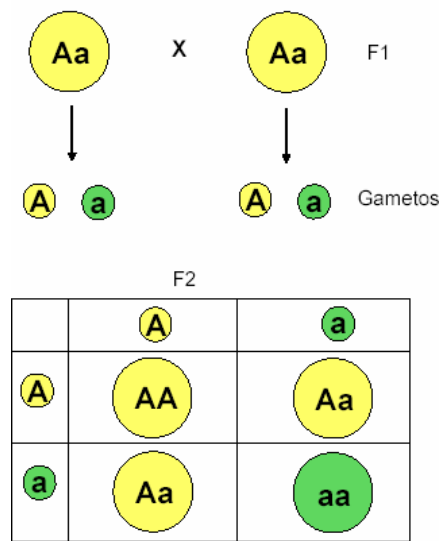


Fig. 2- Segunda ley de Mendel.

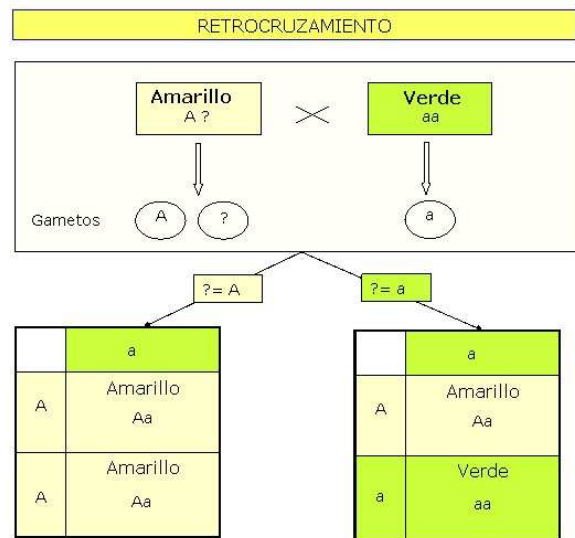
Si el alelo dominante “A” determina el fenotipo amarillo y el alelo recesivo “a” el verde, se obtendrán 3/4 Amarillos y 1/4 Verdes, por lo tanto la segregación será 3:1

Retrocruzamiento o cruzamiento de prueba

Los genes no se ven se ven y los fenotipos son el reflejo de los genes. Por eso, en los casos de herencia dominante en los cuales obtenemos individuos heterocigóticos (**Aa**) y homocigóticos (**AA**) con el fenotipo dominante amarillo, para conocer cuál es el genotipo, se cruzan con otro individuo de genotipo homocigótico recesivo (**aa**), lo que se denomina retrocruzamiento.

Por ejemplo al cruzar vainas de guisantes amarillas que pueden ser **AA** o **Aa**, con, vainas de guisantes verdes, **aa**, son posibles dos resultados.

- **Resultado 1.-** Aparecen plantas con guisantes verdes: el individuo problema es **Aa**.
- **Resultado 2.-** No aparecen plantas con guisantes verdes: el individuo del problema puede ser **AA**.



2.2. HERENCIA DE DOS CARACTERES SIMULTÁNEAMENTE

Comportamiento o transmisión independiente de los caracteres. Estudia la transmisión simultánea de dos caracteres.

Tercera ley. Ley de la independencia de los caracteres

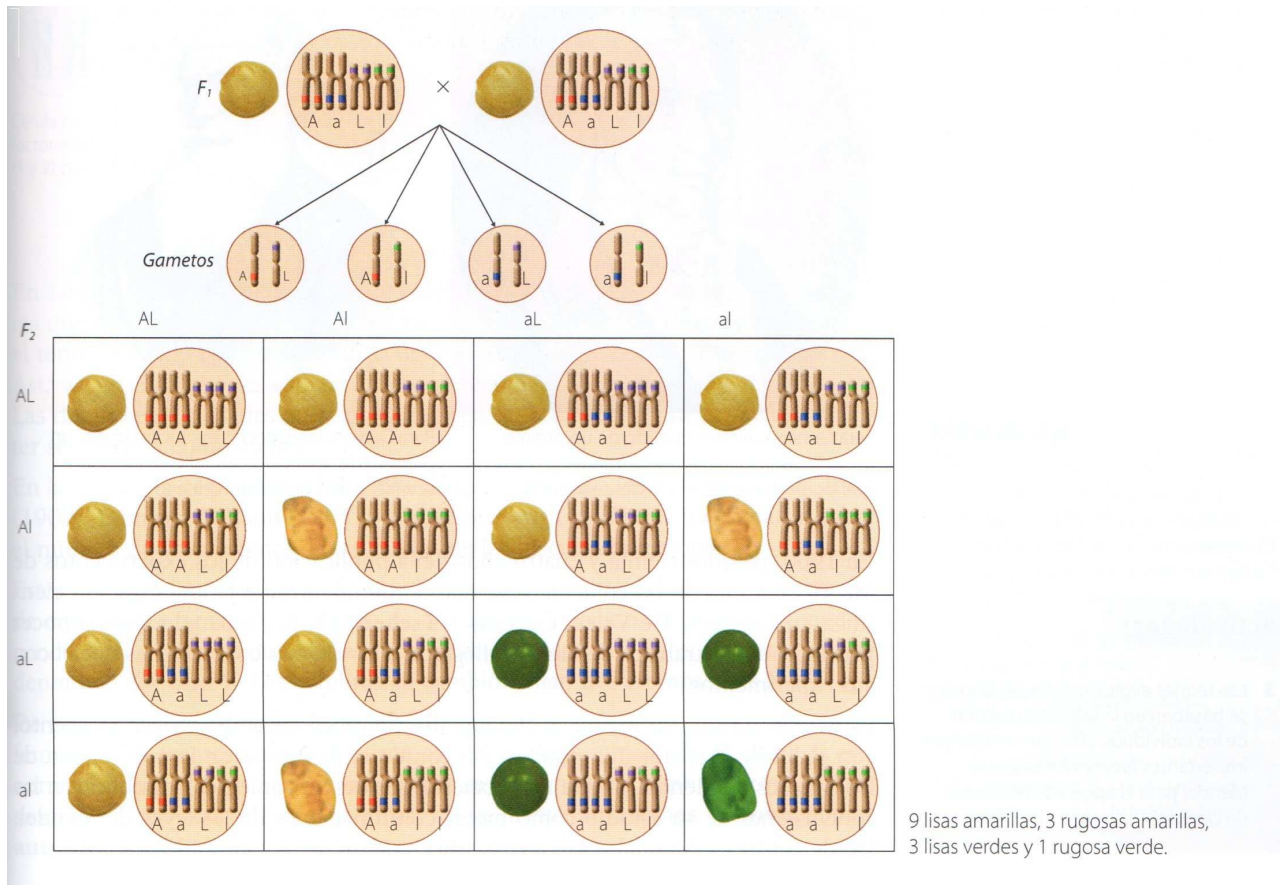
GENES INDEPENDIENTES

Cuando los genes que regulan ambos caracteres se localizan en pares de cromosomas homólogos distintos.

Cuando se forman los gametos, los alelos de un gen se transmiten independientemente de los alelos del otro gen. En la transmisión de dos o más caracteres, cada par de alelos que controla un carácter se transmite a la F2 independientemente de cualquier otro par de alelos que controle otro carácter y no esté en el mismo cromosoma.

Durante la anafase I se separan los cromosomas homólogos de cada par y en la anafase II se separan las cromátidas de cada cromosoma; después de la autoduplicación del ADN se forman cuatro clases de gametos, cada uno de los cuales posee dos cromosomas. Puesto que su distribución se realiza totalmente al azar, existen cuatro posibilidades para que los cromosomas con sus genes se agrupen en cada gameto: (A-B), (A-b), (a-B) y (a-b).

Esta conclusión, a la que llegó Mendel contabilizando los descendientes de los cruzamientos, en la actualidad se entiende porque sabemos que los cromosomas emigran aleatoriamente a los polos.



Si el alelo dominante “A” determina el fenotipo amarillo, el alelo recesivo “a” el verde, el alelo dominante “B” el fenotipo liso y el alelo recesivo “b” el fenotipo rugoso, se obtendrán 9/16 Amarillos y Lisos y 3/16 Amarillos y Rugosos, 3/16 Verdes y Lisos y 1/16 Verdes y Rugosos; por lo tanto la segregación será 9:3:3:1

Si comparamos la 3ª ley con la 2ª ley, la 3ª podemos considerarla como un caso particular de la 2ª, pues si consideramos un solo carácter, por ejemplo, el color, por cada 12 amarillos, salen 4 verdes; es decir 12 a 4 → 3 a 1, exactamente igual que en la 2ª ley.

Si consideramos el tipo de piel, por cada 12 lisos salen 4 rugosos, es decir 3 es a 1, exactamente igual que en la segunda ley.

Por lo tanto la 3ª ley podemos considerarla como un caso particular de la 2ª.

GENES LIGADOS. GRUPOS DE LIGAMIENTO

Cuando los genes que regulan caracteres diferentes tienen sus loci en la misma pareja de homólogos no podrá cumplirse la 3ª ley de Mendel porque no se heredarán independientemente. Decimos que esos genes forman un grupo de ligamiento y se heredarán más o menos en bloque:

- Si sus loci están muy próximos en el cromosoma, se heredarán siempre juntos y decimos que se trata de un **ligamiento absoluto**.
- Si sus loci están a cierta distancia, podrá realizarse algún crossing-over y aparecerán recombinaciones entre ellos. Podrán heredarse por separado, pero las frecuencias observadas en los descendientes no se ajustan a las previstas por la 3ª ley de Mendel (9:3:3:1).

GENÉTICA HUMANA

Dada la naturaleza del ser humano, no es posible emplear para su estudio genético los mismos métodos empleados con otros organismos por eso la **genética humana** tiene que recurrir a la confección de **árboles genealógicos o pedigríes**, en los que se estudia la transmisión de un determinado carácter a través de varias generaciones.

3.1. CONFECCIÓN DE UN ÁRBOL GENEALÓGICO

Cada individuo se representa mediante un símbolo:

- Los **círculos** representan a las mujeres y los **cuadrados** a los hombres. Los círculos y cuadrados oscuros indican personas con el carácter estudiado, mientras que los blancos representan personas normales.
- Cada fila horizontal de círculos y cuadrados representa una generación, de tal manera que las situadas en la parte inferior del árbol genealógico son las más recientes. Para distinguir una generación de otra se utilizan los números romanos: el I es la primera, el II la segunda, el III la tercera, el IV la cuarta y así sucesivamente. Para distinguir a las personas que pertenecen a una misma generación se numeran de izquierda a derecha, 1, 2, 3, 4, etc.
- Los matrimonios se indican mediante una línea uniendo a las dos personas.
- Los hijos de una misma pareja se unen con una línea horizontal, que estará unida por una línea vertical a la que liga a los padres. Los hijos se disponen de izquierda a derecha según su orden de nacimiento.

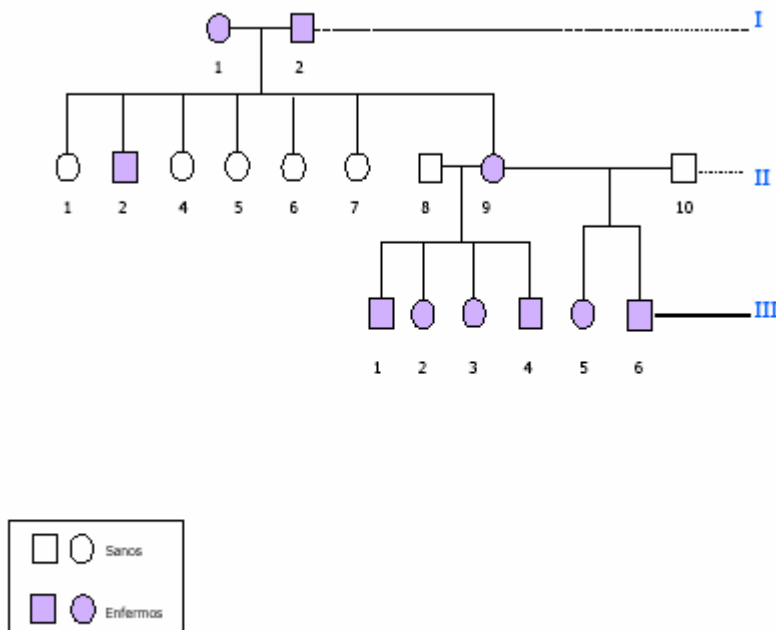


Fig. 7- Árbol genealógico.

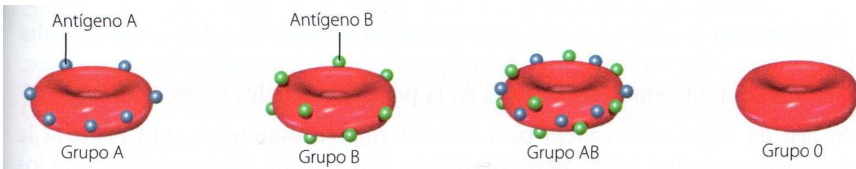
3.2. HERENCIA DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS DEL SISTEMA ABO

Se trata de un caso de herencia polialélica, que fue descubierta por el médico austriaco Kart Landsteiner.

Según el sistema ABO, las personas se clasifican en cuatro grupos (fenotipos) distintos en función de que se produzca o no la aglutinación sanguínea al mezclar una suspensión de eritrocitos de un grupo con suero sanguíneo de otro.

Los cuatro fenotipos **A**, **B**, **AB** y **O**, están controlados por una serie alélica integrada por tres alelos: I^A , I^B e i . La pertenencia a uno u otro grupo sanguíneo viene determinada por la presencia en la membrana de los glóbulos rojos de un polisacárido o antígeno específico y por anticuerpos específicos en el plasma sanguíneo.

Los alelos I^A e I^B determinan la producción de los antígenos A y B, respectivamente, y son codominantes, mientras que el alelo i no produce antígeno y es recesivo frente a los otros dos. Con estos tres alelos son posibles cuatro fenotipos y seis genotipos distintos, recogidos en el cuadro siguiente:



Cada individuo posee dos alelos, y las combinaciones de estos dan lugar a seis genotipos y cuatro posibles fenotipos distintos.

Genotipo	Fenotipo	Antígenos en la membrana de los glóbulos rojos
$I^A I^A$	A	Antígeno A
$I^A i$		
$I^B I^B$	B	Antígeno B
$I^B i$		
$I^A I^B$	AB	Antígenos A y B
ii	O	Ninguno

Landsteiner descubrió que en los hematíes de la sangre además de los antígenos (sustancia extraña producida por un gen que no es propio) correspondientes a los grupos sanguíneos existen aglutininas o anticuerpos α y β .

La aglutinina α reacciona frente al antígeno o aglutinógeno B.

La aglutinina β reacciona frente al antígeno o aglutinógeno A.

Esto significa que un individuo con grupo B no puede tener aglutinina α y uno con el grupo A no puede tener aglutinina β . Los del grupo AB no podrán tener ningún tipo de aglutinina y los del grupo OO, podrán tener ambos tipos.

FACTOR Rh:

Viene determinado por una pareja de alelos; uno dominante (R) y otro recesivo (r). El Rh+ es dominante, por lo tanto se manifiesta en heterocigosis y en homocigosis (RR y Rr). El Rh- es recesivo, sólo se manifiesta en homocigosis (rr).

El Rh tiene importancia en transfusiones y también en la descendencia si la madre es Rh- y concibe un hijo Rh+. Durante el embarazo o en el parto puede existir

comunicación entre la sangre fetal y la de la madre. La madre reacciona frente al factor Rh (proteína antigénica para la madre Rh-) y fabrica anticuerpos. Para el primer hijo no existe riesgo, pero en un segundo hijo, si es Rh+, los anticuerpos fabricados por la madre pueden reaccionar y provocarle una reacción hemolítica o destrucción de glóbulos rojos. La transmisión del factor Rh sigue las leyes de Mendel.

3.3. HERENCIA LIGADA AL SEXO

Caracteres ligados al sexo son aquellos que están determinados por genes localizados en los cromosomas sexuales. Se trata de caracteres que aparecen en uno solo de los sexos o bien, si lo hacen en ambos, con más frecuencia en uno de ellos que en el otro.

La especie humana tiene 46 cromosomas, es decir 22 parejas de autosomas y una pareja de heterocromosomas sexuales, XX en la mujer y XY en el hombre. Como en otras muchas especies, el tamaño del cromosoma X es mayor que el del Y, pero en ambos existe un largo **segmento homólogo**, que les permite aparearse y entrecruzarse durante la meiosis, y un corto **segmento diferencial**, no apareable, con genes específicos para cada uno de los dos cromosomas.

Herencia ligada al cromosoma Y

Todos los genes que se encuentran situados en el segmento diferencial del cromosoma Y son heredados únicamente por los hijos varones. Por ejemplo la presencia de pelos en las orejas (hipertricosis) y la ictiosis, enfermedad de la piel caracterizada por la formación de escamas y cerdas.

Herencia ligada al cromosoma X

Dado que el número de genes ligado al segmento diferencial del cromosoma X, es más numeroso que el de los ligados al Y, se generaliza como ligada al sexo todos los que se encuentren en el cromosoma X. Lo mismo que en la herencia autosómica, el carácter puede estar controlado por un gen dominante o recesivo.

La **herencia dominante** ligada al cromosoma X se reconoce porque:

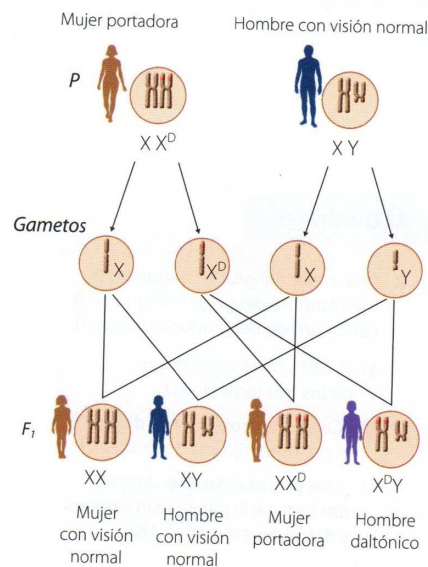
- El carácter se manifiesta con una frecuencia aproximadamente el doble en las mujeres que en los hombres.
- El varón que presenta la enfermedad la transmite a todas las hijas y a ninguno de los hijos.
- La mujer heterocigótica, que presenta un carácter, lo transmite a la mitad de los hijos y a la mitad de las hijas.
- Este tipo de herencia es poco frecuente. Un ejemplo es el raquitismo resistente a la vitamina D.

La **herencia recesiva** ligada al cromosoma X se reconoce porque:

- En el hombre se manifiesta simplemente con que sea portador del gen; en la mujer, el gen debe estar en homocigosis. La aparición del carácter queda prácticamente restringida al hombre y es raro en la mujer.
- Se transmite de generación en generación a través de las mujeres portadoras.
- El padre que presenta el carácter nunca lo transmite a sus hijos varones. Lo transmite a sus nietos varones a través de sus hijas, que serán portadoras del mismo.

El daltonismo y la hemofilia dos enfermedades provocadas por un gen recesivo situado en el segmento diferencial del cromosoma X; por ello para que una mujer padezca la enfermedad debe de ser homocigótica recesiva, mientras que los hombres, que son hemicigóticos, basta que el gen se encuentre en el único cromosoma X que tienen.

El daltonismo es un defecto visual que hace que la persona afectada tenga dificultades para distinguir con claridad en color rojo del verde. La hemofilia es una enfermedad que provoca problemas de coagulación de la sangre debido a la carencia de alguno de los factores proteicos responsables de la misma.



Herencia influida por sexo

Existen caracteres como, como la calvicie en la especie humana y la presencia o ausencia de cuernos en algunas razas ovinas, que están determinados por genes situados en la parte homóloga de los cromosomas sexuales o bien en los autosomas, y cuya manifestación depende del sexo.

Genotipos	Fenotipos	
	Hombres	Mujeres
CC	Normal	Normal
Cc	Calvo	Normal
cc	Calvo	Calva

GENETICA APLICADA

4.1 TÉCNICAS DE INGENIERÍA GENÉTICA

La **ingeniería genética** es una rama moderna de la biotecnología. Consiste en el uso de diversas técnicas para manipular el ADN de los organismos, básicamente mediante la transferencia de ADN de unos organismos a otros.

El objetivo de la ingeniería es, en algunas ocasiones, la **clonación**. Este término significa obtención de copias idénticas, lo que equivale a la reproducción asexual. Pero también se pueden clonar genes. Esto significa obtener, por diversos métodos, múltiples copias de dicho gen.

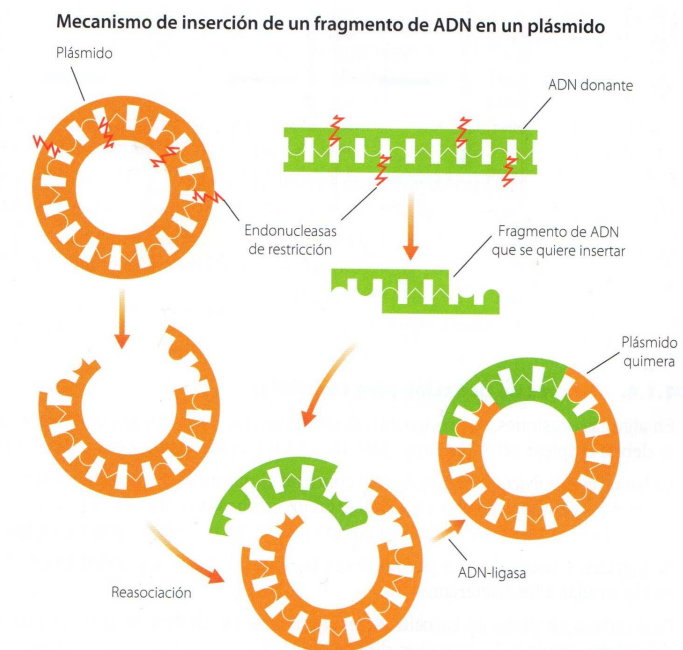
La ingeniería genética también se conoce como la técnica del ADN recombinante. Un ADN recombinante es un ADN obtenido en el laboratorio que incluye fragmentos de distintas procedencias.

Estas técnicas comienzan por la obtención del fragmento de ADN que interesa. A continuación, se inserta en otro fragmento de ADN, que suele ser un plásmido bacteriano. Más tarde, este ADN recombinante se introduce en el organismo receptor.

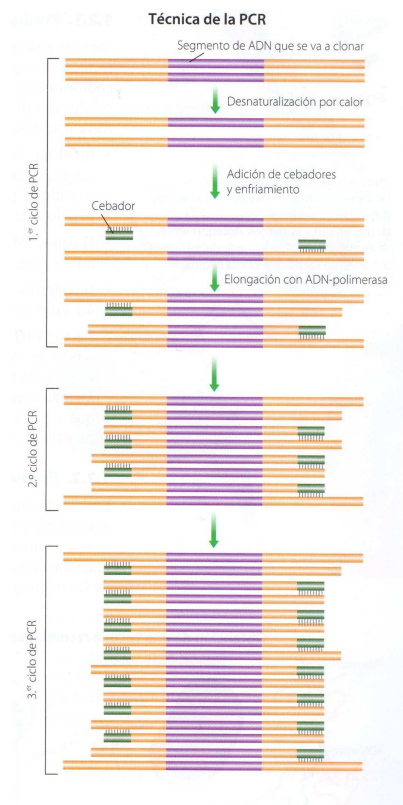
Este organismo que contiene ADN de otro ser vivo diferente, se denomina **transgénico**, y suele ser una bacteria, pero también puede ser una célula de levadura, una planta o un animal.

Ejemplos de técnicas utilizadas son las siguientes:

1. **Enzimas de restricción:** Los enzimas o endonucleasas de restricción son un grupo de varias enzimas propias de diversas especies de bacterias. Su función es destruir los ADN víricos que puedan entrar en estos organismos, para lo cual realizan cortes en el ADN extraño.
2. **Vectores de clonación:** Son los medios biológicos que se emplean para introducir material genético en una célula. Para introducir material genético en las células bacterianas se emplean: **plásmidos**, **virus bacteriófagos** o **fagos** y **cósmidos**.



3. **Tecnología del ADN complementario:** Uno de los objetivos de la ingeniería genética es introducir en las bacterias genes de interés. Luego, esas bacterias se pueden cultivar en grandes cantidades y hacer que fabriquen la proteína que interesa.
4. **Vectores de clonación para eucariotas:** En algunas ocasiones, es preciso introducir genes en células eucariotas. En ese caso, se deben emplear otros sistemas diferentes a los empleados para los procariotas.
5. **Reacción en cadena de la polimerasa:** También conocida como PCR (del inglés, *polymerase chain reaction*) se emplea para conseguir una gran cantidad de ADN a partir de cantidades minúsculas. Es decir, sirve para clonar fragmentos de ADN.



4.2. LA INGENIERIA GENÉTICA Y LA TERAPIA DE ENFERMEDADES HUMANAS

Hay en los humanos numerosas enfermedades de carácter hereditario o relacionadas con alteraciones genéticas. En la mayoría de los casos no se han identificado los genes responsables. En unos pocos casos estos se conocen. En muy pocos se dispone del mecanismo para incorporar el gen correcto a las células del individuo afectado.

➤ **PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS TERAPÉUTICAS**

Algunas enfermedades tienen su origen en la carencia de una proteína. Mediante técnicas de ingeniería genética se ha conseguido insertar en bacterias los genes que codifican esas proteínas. Luego, se pueden inyectar a los pacientes las proteínas producidas de ese modo, a fin de tratar su enfermedad. Algunas proteínas humanas conseguidas por ingeniería genética son: **Insulina, Hormona del Crecimiento, Interferón y Factor VIII de la coagulación.**

*Ej. bacterias que producen **insulina humana**. La insulina es la molécula encargada de regular el nivel de glucosa en sangre. Tiene 2 cadenas de aminoácidos (el péptido A y el B). Una vez aisladas las dos secuencias de nucleótidos, se*

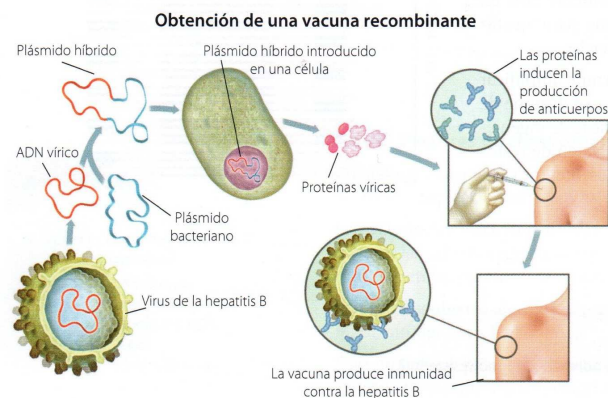
introdujeron por separado, mediante plásmidos (moléculas de ADN extracromosómico circular o lineal, se replican y transcriben independientes del ADN cromosómico; presentes normalmente en bacterias, y en algunas ocasiones en organismos eucariotas como las levaduras), en dos estirpes diferentes de bacterias, detrás del operón *lac*. Éstas proporcionaron en muy poco tiempo muchas bacterias portadoras de esos genes. Al añadir lactosa al medio, estas bacterias empiezan a sintetizar los péptidos A o B, respectivamente. Luego se retiran, se purifican y se activan los grupos $-SH$ para que se unan los dos péptidos y se forme la insulina humana madura. Como el metabolismo bacteriano es muy elevado, esta vía de obtención resulta muy rentable. Además se trata de insulina humana en lugar de porcina, que es la que había antes en el mercado para los enfermos de diabetes.

➤ **PRODUCCIÓN DE ENZIMAS**

En la industria se emplea un gran número de enzimas, sobre todo en la industria alimentaria y en la producción de detergentes.

➤ **PRODUCCIÓN DE VACUNAS**

La ventaja de este tipo de vacunas es que no hay que inyectar agentes patógenos debilitados o muertos, sino solo sus proteínas. De este modo las vacunas son más seguras y tienen menos efectos adversos.



➤ **TERAPIA GÉNICA**

Introducción de genes en seres humanos con el fin de corregir alguna enfermedad de origen genético. En este caso, se pretende restaurar la función de un gen defectuoso y lograr una curación definitiva. A nivel teórico podemos distinguir dos tipos de terapias génicas:

- ✓ **Terapia de células germinales:** Se introduce el gen en células de la línea germinal, es decir, en los gametos o sus precursores o en un cigoto.
- ✓ **Terapia de células somáticas:** Se introduce el gen en un grupo más o menos amplio de células somáticas. De este modo la corrección no pasa a la descendencia.

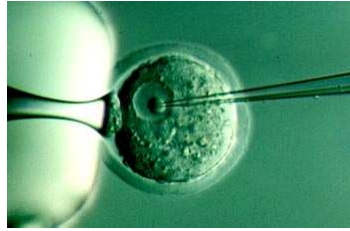
4.3. INGENIERÍA GENÉTICA Y LA PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL

Llamamos organismos transgénicos a aquellos que se desarrollan a partir de una célula en la que se han introducido genes extraños.

El objetivo es obtener características “útiles” de otros organismos. Estas características pueden ser muy variadas. Fue una técnica difícil por la impermeabilidad de las membranas de las células eucariotas animales y por la pared celulósica de las vegetales, aunque cada vez hay mejores técnicas para resolver estos problemas.

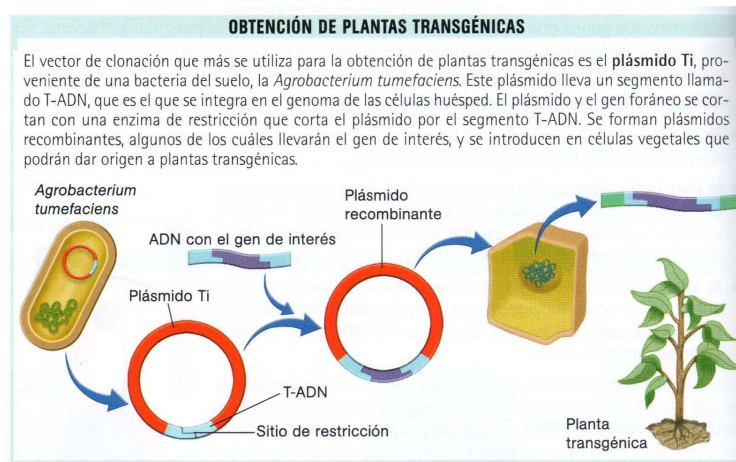
Apuntes de Biología 2º Bachillerato

Se usa: Microinyección (introducción de ADN mediante microjeringa y micromanipulador).



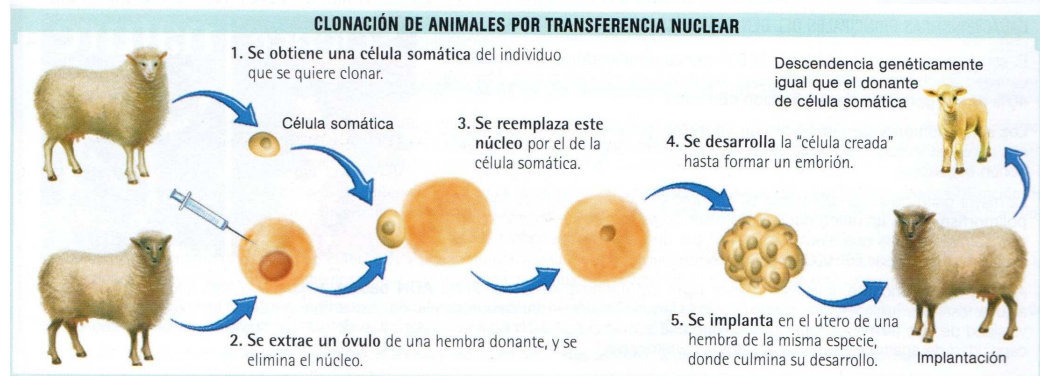
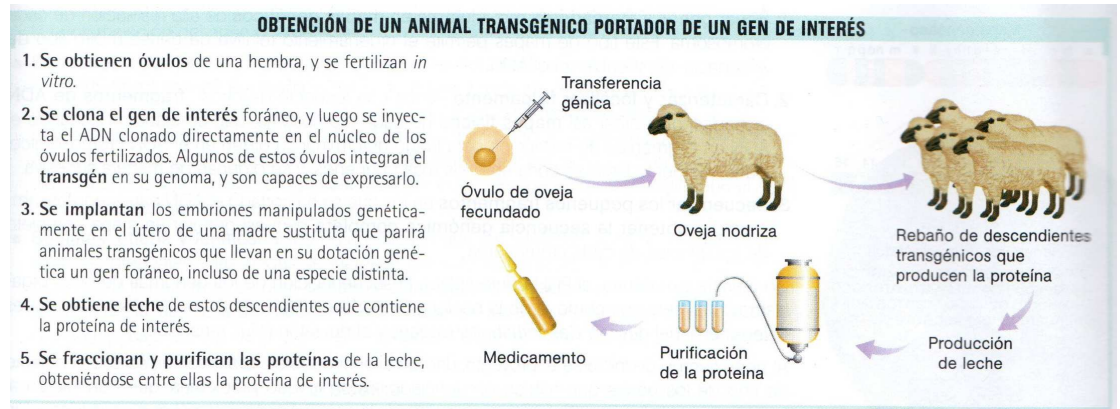
En plantas:

- ✓ Uso de pistolas con microbalas de metal recubiertas de ADN.
- ✓ Uso como vector de un plásmido de una bacteria simbiote que produce tumores.



- **PRODUCCIÓN AGRÍCOLA:** Se han conseguido variedades transgénicas del maíz que resisten heladas por incorporación de un gen de un pez resistente al frío o variedades de trigo más nutritivas o de tomate que maduran más lentamente.
- **PRODUCCIÓN ANIMAL:** La técnica empleada es la microinyección de genes en cigoto. Mediante esta técnica se han conseguido carpas que crecen más rápido, por introducción del gen de la hormona del crecimiento de la trucha arco iris o salmones transgénicos que resisten mejor las temperaturas bajas por incorporación de un gen de una especie de platija del ártico.

En animales puede realizarse una **clonación terapéutica** que consiste en la creación de embriones por clonación para utilizarlos como materia prima en distintas terapias, mientras que la **clonación reproductiva** persigue conseguir animales genéticamente iguales a otro, a partir de una célula adulta. La clonación reproductiva mediante transferencia nuclear es el método más utilizado.



RIESGOS:

- **BIOSANITARIO.** La mayoría de los productos se destinan al consumo humano y aún no se puede afirmar que no sean perjudiciales para la salud.
- **BIOÉTICO.** ¿Hay derecho a monopolizar el uso de la información genética presente en la naturaleza?
- **BIOTECNOLÓGICO.** ¿Qué pasaría si el material genético de un virus tumoral terminara formando parte del genoma de alguna bacteria simbiote del ser humano?. ¿Y si los genes que permiten la resistencia a los antibióticos entraran en el genoma de los patógenos?. ¿O si los microorganismos inocuos adquirieran los genes para producir toxinas potentes como la difteria, el cólera, el botulismo o el tétanos?.

4.4. PROYECTO GENOMA HUMANO

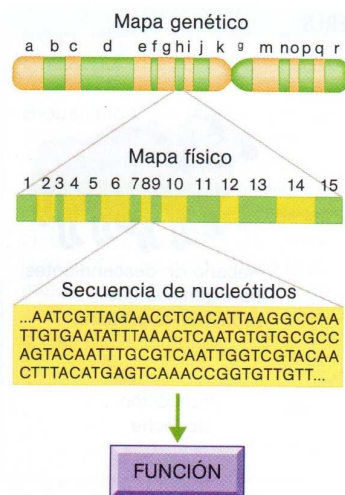
¿QUÉ ES EL PROYECTO GENOMA HUMANO?

En la década de 1980, y gracias a los avances de la ingeniería genética, científicos de todo el mundo decidieron secuenciar el genoma humano; se trataba de uno de los mayores proyectos de investigación emprendidos hasta entonces. Tras años de controversia sobre la viabilidad del proyecto, en 1988, el Congreso de los Estados Unidos autorizó el dinero para su financiación, y puso al frente del mismo a James D. Watson, codescubridor de la doble hélice de ADN. En 1990 se creó un consorcio público con la colaboración de distintos países, como el Reino Unido, Francia, Alemania, China y Japón, con el fin de desarrollarlo: había nacido el **Proyecto Genoma Humano** (PGH). El proyecto original fue planificado para durar 15 años, pero los rápidos avances de la tecnología hicieron que fuera completado en el 2003.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

El principal objetivo del PGH era secuenciar el genoma humano para, de esta manera, poder elaborar mapas que permitieran saber cuántos genes son los codificadores de proteínas.

1. **Situar genes y marcadores moleculares en mapas genéticos** de alta resolución de cada cromosoma. Este tipo de mapas permite el ordenamiento relativo de genes u otro tipo de secuencia identificable de ADN.
2. **Caracterizar y localizar físicamente** –unos con respecto de otros– **fragmentos de ADN clonados**, para crear así **mapas físicos** de cada cromosoma, que se elaboran cortando el ADN en fragmentos de restricción para luego determinar su orden en el ADN cromosómico. Cada fragmento largo se corta en otros más pequeños, y se ordenan de manera sucesiva.
3. **Secuenciar los pequeños fragmentos** en los que se ha cortado el ADN para luego ensamblarlos y **obtener la secuencia genómica completa** para así generar un mapa completo de secuencias de cada cromosoma.



De manera simultánea, el PGH contemplaba la secuenciación de los genomas de otros organismos más sencillos como el de la bacteria *Escherichia coli*, el de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el del gusano *Caenorhabditis elegans* y el del ratón (*Mus musculus*).

Al poco de iniciarse el proyecto, uno de sus fundadores, Craig Venter, solicitó la patente de uno de los genes que había secuenciado; esto provocó problemas, que condujeron al cambio en la dirección del Proyecto, a la salida de Venter del consorcio público y a la fundación de una compañía privada –**Celera Genomics**– que, en 1999, inició la secuenciación del genoma humano utilizando un método diferente con ayuda de potentes ordenadores.

El 26 de junio de 2000, Craig Venter (director de Celera Genomics) y Francis Collins (director del consorcio público) dieron a conocer las dos versiones del borrador del genoma humano, que en febrero de 2001 fueron publicadas por dos prestigiosas revistas científicas. El 14 de abril de 2003, coincidiendo con la celebración del 50 aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN, se anuncia que el ambicioso Proyecto Genoma Humano ha concluido, y que la secuencia del genoma humano ha sido descifrada completamente.

Estudiar el genoma humano es un camino para estudiar detalles fundamentales sobre nosotros mismos. Por supuesto, las personas no son idénticas, y las secuencias de ADN se diferencian sutilmente entre los individuos. Actualmente, una serie de proyectos están buscando variaciones de secuencias encontradas en poblaciones humanas.

La secuencia representada es una composición de varias personas que donaron muestras de sangre. Al principio, cerca de 100 personas se ofrecieron para dar una muestra de su sangre. Cada persona proporcionó su consentimiento informado, afirmando que ellos estuvieron de acuerdo al estudio de su ADN. Ningunos nombres fueron conectados a las muestras de sangre y en última instancia los científicos usaron sólo algunos de ellos. Estas medidas aseguraron que las secuencias de ADN permanecieron anónimas; los donantes no sabían si sus muestras en realidad fueron usadas o no.

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL GENOMA HUMANO

El ser humano posee de 20.000 a 25.000 genes codificadores de proteínas, cantidad mucho menor de la esperada. Más del 40% de los genes no tienen función conocida.

Los seres humanos son idénticos en un 99,9%, y nos diferenciamos en apenas unos tres millones de nucleótidos de los más de 3000 millones que componen el genoma.

Al ADN no codificante, que la mayor parte del genoma, se le denomina ADN basura porque se creyó que no tenía función alguna; estudios recientes creen que regula la expresión diferencial de los genes. En septiembre de 2008, investigadores de la universidad de Yale afirmaron haber descubierto una secuencia de ADN basura, responsable de que los humanos hayan desarrollado la capacidad de agarrar o manipular objetos o herramientas.

APLICACIONES DEL PROYECTO GENOMA HUMANO

Los investigadores médicos no esperaron para usar datos del Proyecto Genoma Humano. Cuando comenzó el proyecto en 1990, menos de 100 genes de enfermedad humanos habían sido identificados. En el final del proyecto en 2003, el número de genes de enfermedad identificados se había elevado a más de 1,400. Algunas aplicaciones de este Proyecto son:

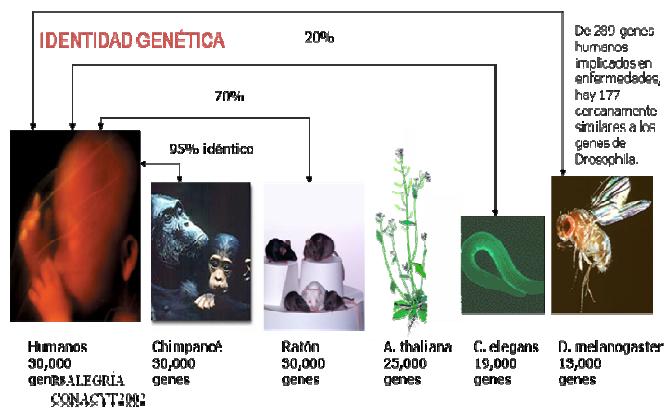
- ✓ El logro de encontrar una cura para enfermedades aún incurables como el SIDA, el cáncer, la hepatitis B, etc., a través de la individualización y temprana detección de las causas de éstos y otros males.
- ✓ La detección prácticamente inmediata de enfermedades genéticas.
- ✓ La posibilidad de determinación de la mayor o menor predisposición de una persona a contraer, por ejemplo, diabetes o ciertos tipos de cáncer.
- ✓ Contribuye a facilitar la determinación de paternidades y a desentrañar la identidad de las víctimas de distintos crímenes.
- ✓ Permitirá desarrollar diversas alternativas para el tratamiento de enfermedades graves teniendo en cuenta las características particulares de cada paciente con miras a lograr su curación, con especial interés en lo que respecta, por ejemplo, a las de origen hereditario que, en la actualidad, no poseen terapias adecuadas.
- ✓ El conocimiento de la raíz genética de las enfermedades hereditarias aportará una herramienta útil para determinar el efecto de los medicamentos y de distintos tratamientos como por ejemplo la quimioterapia, que no producen el

mismo efecto en todos los individuos debido, en gran medida, a condicionamientos de origen genético.

- ✓ Ya se han identificado genes asociados con algunas enfermedades hereditaria como la distrofia muscular, la fibrosis quística y la enfermedad de Huntington.
- ✓ Cabe la posibilidad de que, ante el descubrimiento de genes enfermos en embriones y terapias génicas mediante, se logre el nacimiento de bebés libres de tales enfermedades.
- ✓ Ante la detección de genes enfermos en personas adultas, puede ser también posible su reemplazo por genes sanos evitando así directamente las enfermedades antes de que se desencadenen.
- ✓ El conocimiento de la identidad genética permitirá, en lo concerniente a la vida privada, establecer donde se debe vivir, que se debe consumir, a que enfermedades se es propenso, etc. Podrán saberse características de las personas tales como el nivel de inteligencia o la propensión a la calvicie ya que todas vienen grabadas de alguna manera en el código genético.
- ✓ Asimismo, hay quienes sostienen que con la publicación detallada del mapa del Genoma Humano la expectativa de vida de los individuos podría aumentar, (especialmente en el caso de los países desarrollados), más de diez años, es decir, hasta los noventa años de edad.

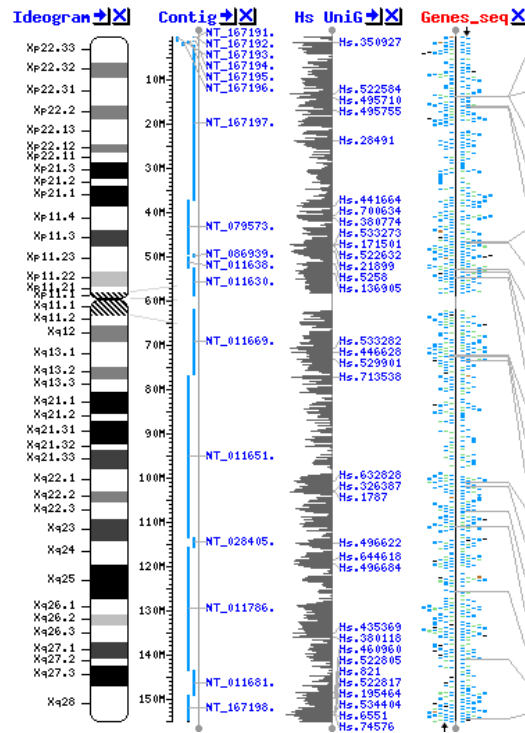
Si bien todos los beneficios señalados son de una importancia vital tanto para el presente como futuro de la humanidad, es necesario establecer pautas humanitarias, jurídicas y especialmente éticas de manera de circunscribir el campo de las investigaciones y las prácticas que se vayan realizando conforme a las para evitar las consecuencias negativas que derivan del conocimiento del genoma.

GENOMAS



A continuación mostramos un ejemplo de un cromosoma secuenciado, el cromosoma X en humanos:

Region Displayed: 0-155M bp



4.5. RIESGOS E IMPLICACIONES ÉTICAS DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Existe un Comité Internacional de Bioética de la Unesco fundado en 1993 por Federico Mayor Zaragoza.

Los criterios establecidos son:

1. Límites por motivos ecológicos y de sanidad.
2. Límites por motivos éticos y morales.
3. Límites por motivos sociales.
4. Límites por motivos políticos.
5. La organización HUGO (Organización del Genoma Humano) defiende que sólo se puedan patentar las secuencias de las que se sepa su función.

MUTACIONES

Una mutación es cualquier alteración que sufra el material genético (los genes, los cromosomas o el cariotipo en su conjunto). El término "mutación" fue introducido por **De Vries** que lo aplicó a la aparición súbita de un nuevo gen. Al nuevo alelo se le denomina "mutante" y al primitivo "normal" o "salvaje". Las frecuencias de mutaciones espontáneas son muy bajas y dependen mucho del lugar que ocupen los genes en el cromosoma entre otras cosas. Una mutación puede producirse en cualquier célula de un organismo pero solo serán heredables las que se producen en las células germinales (los gametos o las que dan lugar a los gametos); a éstas las llamaremos **mutaciones germinales** mientras que al resto las llamaremos **mutaciones somáticas**. Podemos clasificar las mutaciones en dos tipos:

Génicas o puntuales si el cambio afecta a un determinado gen.	Adición de un nucleótido. Pérdida de un nucleótido	
	Cambio de un nucleótido por otro (Sustitución)	Transición Transversión
Cromosómicas si el cambio afecta a un cromosoma total o parcialmente, o al cariotipo.	Estructurales (cromosómicas propiamente dichas)	
	Deleción Duplicación Inversión Translocación	
	Genómicas	Euploidías Aneuploidías
		Triploide, Tetraploide, etc. 2n+1 ó 2n-1

Las mutaciones pueden ser **naturales** (espontáneas) o **inducidas** (provocadas artificialmente por radiaciones, sustancias químicas y otros agentes mutágenos).

MUTACIONES GÉNICAS O PUNTUALES

Son aquellas que producen alteraciones en las secuencias de nucleótidos de un gen.

1.1. SUSTITUCIONES DE PARES DE BASES

Éstas pueden ser:

- **Transiciones:** Es el cambio en un nucleótido de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica.
- **Transversiones:** Es el cambio de una base púrica por una pirimidínica o viceversa.

Provocan la alteración de un único triplete y, por tanto, salvo que indiquen un triplete de parada, o un aminoácido del centro activo de un enzima, pueden no ser perjudiciales.

1.2. PÉRDIDA O INSERCIÓN DE NUCLEÓTIDOS

Se produce un corrimiento en el orden de lectura. Pueden ser:

- **Adiciones génicas:** Es la inserción de nucleótidos en la secuencia del gen.
- **Deleciones génicas:** Es la pérdida de nucleótidos.

Salvo que las adiciones o deleciones se compensen entre sí, pueden alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada y sus consecuencias suelen ser graves.

1.3. CAUSAS

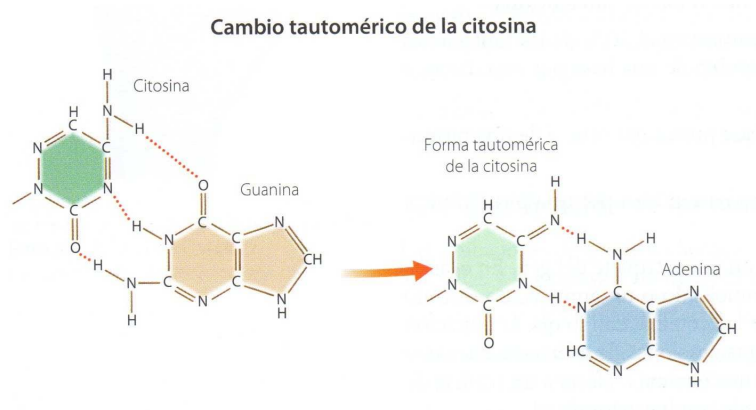
Las mutaciones génicas o puntuales, son debidas a errores que se producen durante la duplicación del ADN. Pueden producirse por 3 causas: por errores de lectura durante la replicación del ADN, por lesiones fortuitas, como, por ejemplo, la rotura del enlace que une una base nitrogenada a la desoxirribosa, o por transposiciones (cambios de posición) de ciertos segmentos del gen.

ERRORES DE LECTURA

Pueden aparecer durante la replicación del ADN pueden deberse a dos causas:

a) Cambios tautoméricos

Cada base nitrogenada puede presentarse en dos formas diferentes denominadas formas tautoméricas o tautómeros, una es la normal y la otra la rara. Ambas formas están en equilibrio, y espontáneamente se pasa de la una a la otra, lo que se denomina cambio tautomérico. Esto, si sucede durante la replicación, implica mutaciones, ya que cambia la base complementaria en la nueva hebra de ADN. Por ejemplo la forma normal de la G se complementa con la C, mientras que la forma rara de G, es decir, su forma tautomérica, lo hace con la T.



b) Cambios de fase

Son deslizamiento de la hebra que se está formando sobre la hebra molde, de forma que quedan bucles al volverse a emparejar. El crecimiento sigue y la diferencia queda fijada, originándose así la mutación.

Cambio de fase que da lugar a una delección		
Transcripción en progreso	Cambio de fase	Adición de una T más
$-C-T-T-T-T-T-$ $-G-C-A-A-A-A-C-$	$-C-G-\overset{\text{T}}{\text{T}}-T-$ $-G-C-A-A-A-A-C-$	$-C-G-\overset{\text{T}}{\text{T}}-T-T-T-G-$ $-G-C-A-A-A-A-C-$

LESIONES FORTUITAS

Son alteraciones de la estructura de uno o de varios nucleótidos, que aparecen de forma natural. Las más frecuentes son:

a) **Despurinización**

Pérdida de purinas por rotura del enlace entre éstas y las desoxirribosas. Se dan unas 5.000 a 10.000 por día en cada célula humana.

b) **Desaminación**

Pérdida de grupos amino en las bases nitrogenadas, que entonces se emparejan con una distinta de la normal. Se producen unas 100 por genoma y día.

c) **Dímero de timina**

Enlace entre dos timinas contiguas. Generalmente provocado por los rayos ultravioleta de la radiación solar.

TRANSPOSICIONES

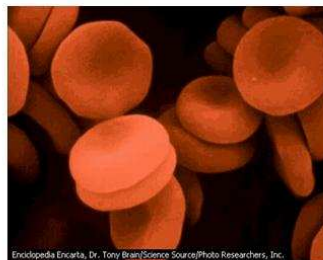
Son cambios de lugar espontáneos de determinados segmentos de ADN, los denominados **elementos genéticos transponibles**. Éstos pueden ser menores que un gen (como las llamadas **secuencias de inserción**), un gen, o un grupo de genes (como los denominados **transposones**). Las transposiciones pueden producir mutaciones génicas si el elemento genético transpuesto se sitúa dentro de un gen o mutaciones cromosómicas si pasa a un lugar donde no hay un gen, ya sea dentro del mismo cromosoma o incluso a otro cromosoma.

UN caso de mutación génica: La anemia falciforme o drepanocitosis.

Esta alteración génica se debe a la presencia en las personas que la padecen de una forma de hemoglobina, la hemoglobina S, en la que se ha producido un cambio en la Aa 6 de la cadena de globina Beta del aminoácido glutámico por valina. Debido a esto los glóbulos rojos adoptan una forma de hoz cuando disminuye su oxigenación obstruyendo los capilares sanguíneos.



Anemia falciforme



Glóbulos rojos normales

11

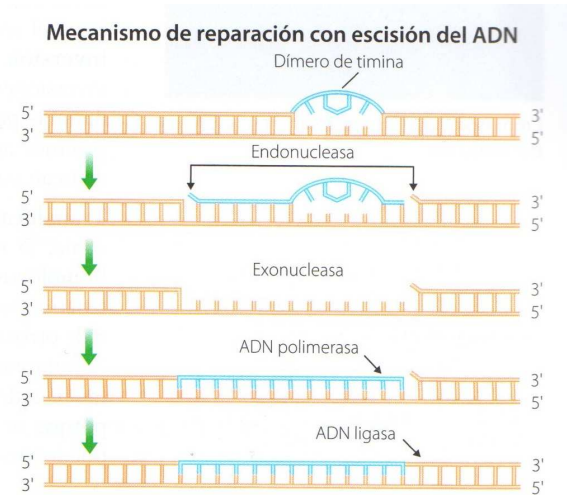
1.4. SISTEMAS DE REPARACIÓN

Estos sistemas revisan constantemente el ADN recién sintetizado y arreglan las lesiones. Existen 3 sistemas de reparación:

a) **Reparación con escisión del ADN**

Este proceso se inicia con una **endonucleasa**, que detecta el error y produce dos cortes a ambos lados del error. Luego actúa una enzima **exonucleasa** que elimina todos los nucleótidos del segmento cortado. A continuación la **ADN-polimerasa I**

sintetiza el segmento de forma correcta, y finalmente una **ADN-ligasa** une su extremo final.

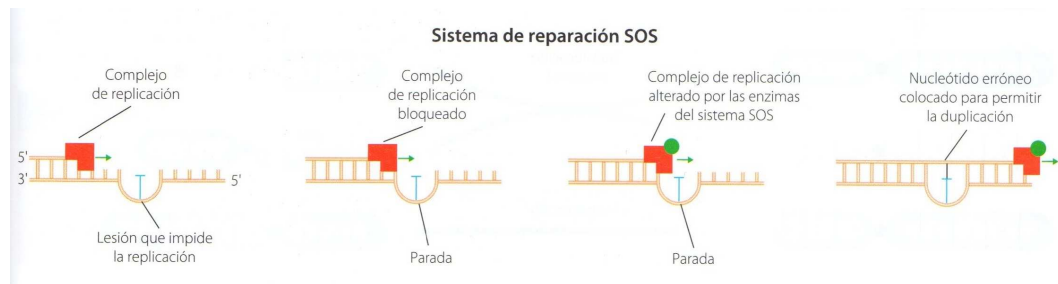


b) Reparación sin escisión del ADN

Se conocen mecanismos directos de reversión de las lesiones. Por ejemplo, el caso de las enzimas fotorreactivas, unas enzimas que se activan con la luz y que son capaces de romper los enlaces entre dos pirimidinas contiguas eliminando los dímeros de timina.

c) Sistema SOS

Si por la acción prolongada de un agente mutágeno importante se produce un número elevado de faltas o alteraciones de bases nitrogenadas en la hebra patrón, puede ser que se inicie la duplicación del ADN sin que los mecanismos de reparación hayan acabado de arreglarlas. Como la ADN-polimerasa sólo reconoce A, T, C y G, la duplicación quedaría paralizada. Para evitarlo existe un sistema enzimático denominado enzimas correctoras del sistema SOS que elimina este bloqueo pero a expensas de introducir una base complementaria al azar y por ello muy probablemente errónea. Se evita el bloqueo de la replicación pero se originan células hijas con muchas mutaciones. Así pues, es el sistema SOS el que permite que las alteraciones originadas por esos agentes mutágenos acaben dando células con mutaciones. Si estas afectan al control de la división celular, pueden ser el origen de las células cancerosas.



MUTACIONES CROMOSÓMICAS

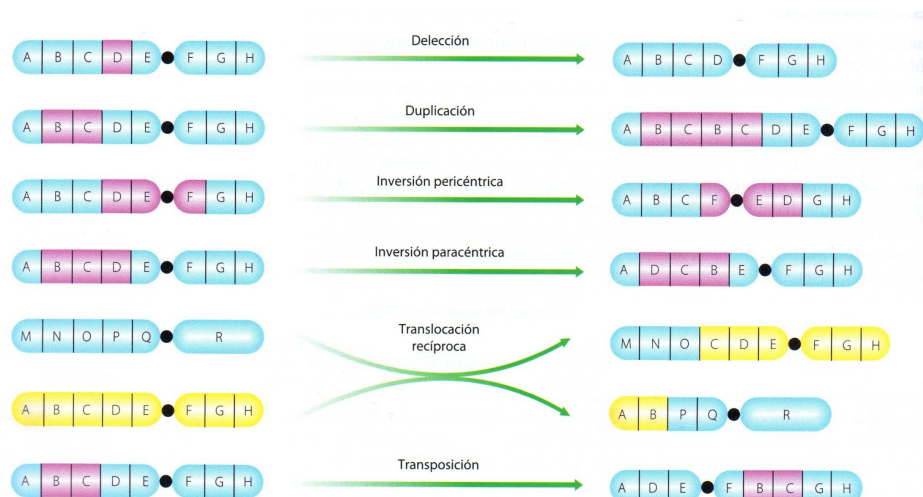
Podemos diferenciarlas en dos clases:

- a) **Mutaciones cromosómicas propiamente dichas o estructurales**, se producen por un cambio en la estructura de los cromosomas.
- b) **Mutaciones genómicas**. Se producen por un cambio en el número de los cromosomas.

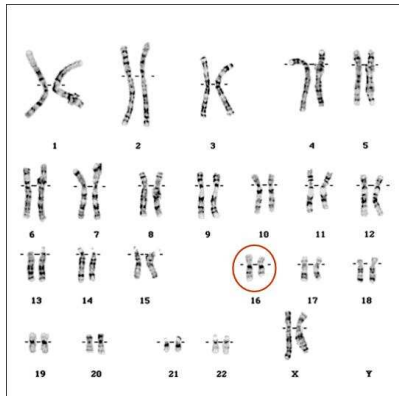
a. **MUTACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES**

Las cromosómicas propiamente dichas se producen porque durante la meiosis los cromosomas pueden romperse y soldarse y no siempre consiguen hacerlo correctamente, de tal suerte que el fragmento de un cromosoma puede ir a parar a otro o puede perderse, repetirse, etc. Considerando todo esto podemos clasificarlas en cuatro clases:

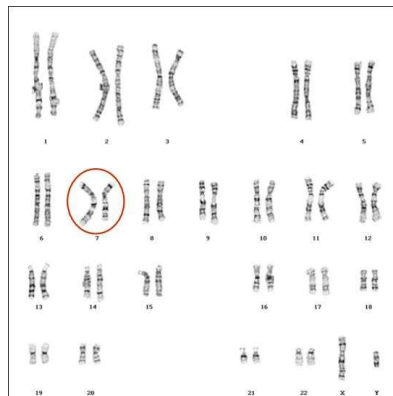
- a) **Deleciones** o deficiencias. Consiste en la pérdida de un fragmento del cromosoma.
- b) **Duplicaciones**. Consiste en la repetición de un fragmento, normalmente en serie.
- c) **Translocaciones**. El fragmento de un cromosoma o el cromosoma entero se fusiona con otro cromosoma que puede ser homólogo (translocación no recíproca) o no homólogo (translocación recíproca).
- d) **Inversiones**. Un segmento cromosómico está invertido (girado 180°) respecto al original. Si se ve afectado el centrómero decimos que es una inversión pericéntrica, si no está afectado el centrómero, decimos que es una inversión paracéntrica.



Todas estas mutaciones son detectables citológicamente durante la meiosis a la hora de emparejarse los homólogos. Si hay mutaciones de esta clase, se ven al microscopio en forma de lazos, nudos, etc. incluso puede ser imposible el emparejamiento de homólogos, pueden producirse fracturas durante la disyunción en la anafase, puede que sea imposible la disyunción, etc.



Ejemplo de
delección: Cariotipo
con una delección en
uno de los
cromosomas del par
16.

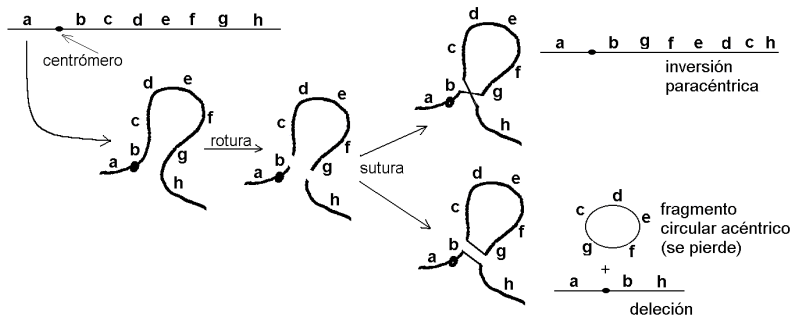


Ejemplo de delección:
Cariotipo con una
delección en uno de
los cromosomas del
par 7.

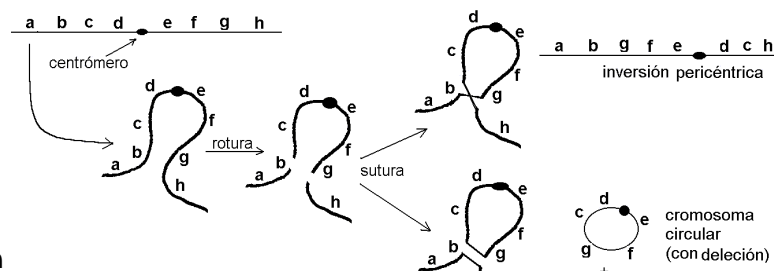
Origen de las mutaciones cromosómicas estructurales

Todos los cambios estructurales que se producen en los cromosomas pueden explicarse por la rotura y reunión de sus fragmentos. Podemos considerar 4 casos posibles, los dos primeros se refieren a un solo cromosoma y los dos últimos a parejas de cromosomas.

1^{er} caso. Las roturas están en el mismo brazo cromosómico y afectan a un solo cromosoma. Al producirse la rotura los fragmentos pueden reunirse de dos formas distintas, una da lugar a una inversión paracéntrica y otra a una delección más un fragmento acéntrico que se pierde.

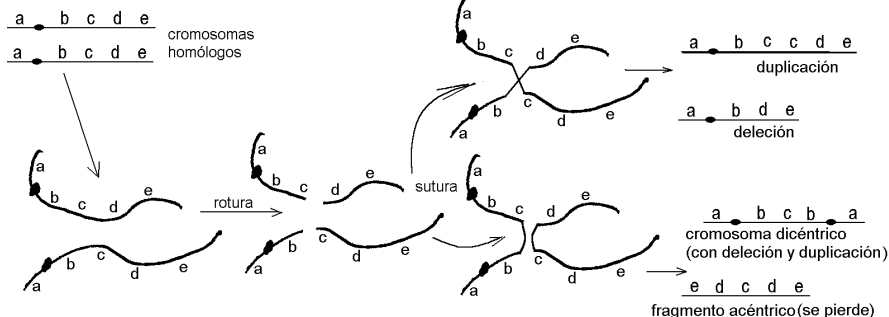


2º caso. Las roturas están en distinto brazo cromosómico pero en el mismo cromosoma. La reunión de los fragmentos después de la rotura puede realizarse también de dos formas distintas, una produce una inversión pericéntrica y otra produce un fragmento acéntrico que se pierde y un cromosoma circular (delección).



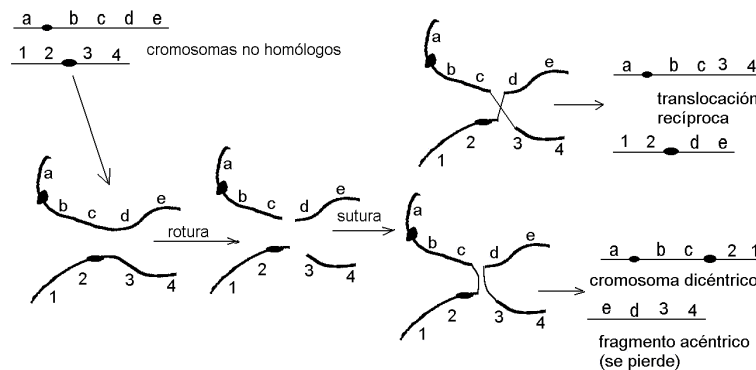
3^{er} caso.

Las
roturas
están en
distinto
brazo
cromosó
mico y



afectan a dos cromosomas homólogos. Después de la rotura la reunión de los fragmentos produce los siguientes resultados: o una duplicación más una deleción o un cromosoma dicéntrico (en el que se aprecia una duplicación y una deleción simultáneamente) más un fragmento acéntrico que se pierde.

4º caso. Las roturas están en distinto brazo cromosómico y afectan a dos cromosomas no homólogos. Después de la rotura son posibles dos soluciones para soldar los fragmentos: la primera da lugar a otros dos cromosomas con fragmentos intercambiados en los que se ha producido una translocación recíproca y la segunda da lugar a un cromosoma dicéntrico que es inestable, más un fragmento acéntrico inviable. Se ha producido en conjunto una deleción.



Efecto fenotípico de las mutaciones cromosómicas estructurales

Las deleciones y duplicaciones producen un cambio en la cantidad de genes y por tanto tienen efectos fenotípicos, por lo general deletéreos (letales, mortales). Sin embargo las inversiones y translocaciones no suelen tener efecto fenotípico, aunque de las translocaciones pueden derivarse problemas de fertilidad por apareamiento defectuoso de los cromosomas durante la gametogénesis o la aparición de descendientes con anomalías.

Importancia evolutiva de las mutaciones cromosómicas estructurales

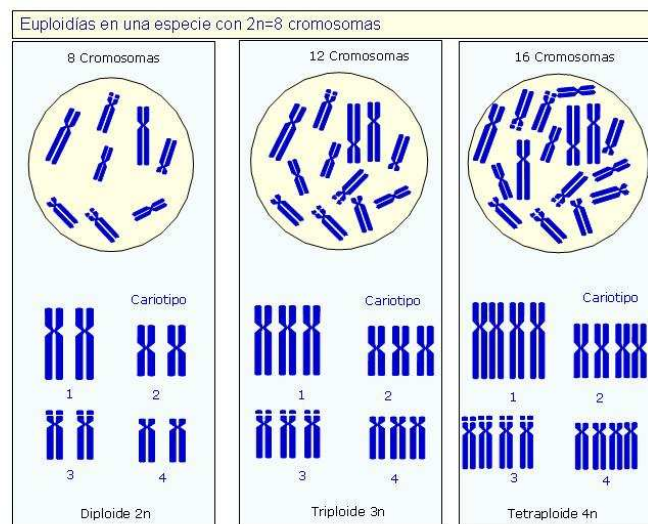
La deleción apenas tiene importancia evolutiva, mientras que la duplicación, en cambio, posee una gran importancia evolutiva. A su vez las inversiones y translocaciones están también asociadas de una forma importante a la evolución, por ejemplo la fusión de dos cromosomas acrocéntricos puede dar lugar a uno metacéntrico, como ha ocurrido con el cromosoma 2 de la especie humana, que es el resultado de la fusión de dos cromosomas de un mono antropomorfo antepasado. Se piensa que los distintos genes de la hemofilia se han adquirido, a lo largo de la evolución, por duplicación.

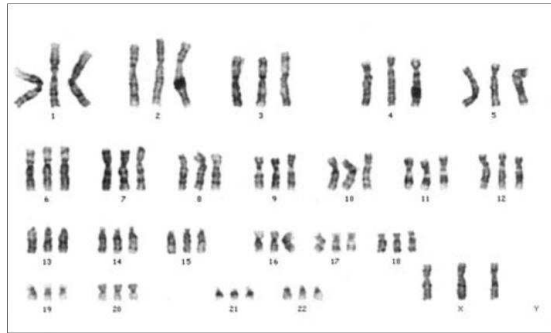
b. MUTACIONES GENÓMICAS

Las mutaciones genómicas, cambian el número de cromosomas del genoma de un individuo, su cariotipo presentará un número anormal de cromosomas. Las más frecuentes son debidas a un mal reparto de los cromosomas durante la meiosis, con frecuencia debido a alguna de las alteraciones cromosómicas que provocan meiosis difíciles: inversiones, duplicaciones, etc. Pueden ser de dos tipos:

1. Euploidías, se trata de alteraciones que afectan al número de juegos completos de cromosomas con relación al número normal de cromosomas de la especie:

- **Monoploide** si presenta un solo juego de cromosomas. Serán individuos haploides (n).
- **Poliploide**, Si presentan más de dos juegos cromosómicos, en general Xn (siendo X un número entero cualquiera). Será triploide si $3n$, tetraploide si $4n$, etc. Las podemos dividir según el origen de los juegos extras de cromosomas en:
 - ✓ **Autopoliploidía**, si todos los cromosomas proceden de la misma especie.
 - ✓ **Alopoliploidía**, si los juegos de cromosomas proceden de la hibridación de dos o más especies.
- ✓ **Origen.** La no disyunción en la meiosis de todos los cromosomas homólogos, seguida de la fecundación entre los gametos resultantes, puede producir cigotos haploides o triploides. La formación de gametos diploides puede producirse por fallos en la meiosis, esto dará lugar durante la fecundación a cigotos triploides o tetraploides. En las plantas pueden conseguirse tetraploides experimentalmente por tratamientos con colchicina.
- ✓ **Efectos fenotípicos.** En general las anomalías de los euploides son menores que en los aneuploides en los que los efectos fenotípicos son mayores al no mantenerse las dosis relativas de genes.





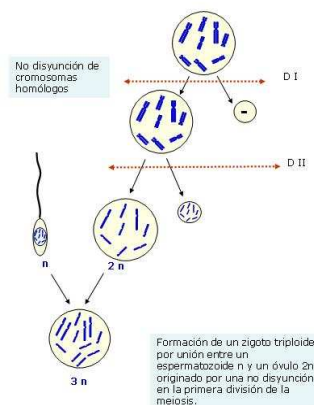
Ideograma de una célula humana triploide (3n)

41

Ejemplo de origen de una triploidia.

Si durante la primera división de la meiosis del ovocito primario se produce la no disyunción de todos los cromosomas homólogos se producirá una célula con $2n$ cromosomas y un corpúsculo polar sin cromosomas. La segunda división de la meiosis dará un óvulo con $2n$ cromosomas. La unión de este óvulo con un gameto masculino (n) puede producir un cigoto triploide ($3n$).

En las plantas pueden conseguirse euploides, experimentalmente, por tratamientos con colchicina.



2. **Aneuploidías**, cuando afectan a una parte del juego cromosómico (el individuo presenta algún cromosoma de más o de menos):

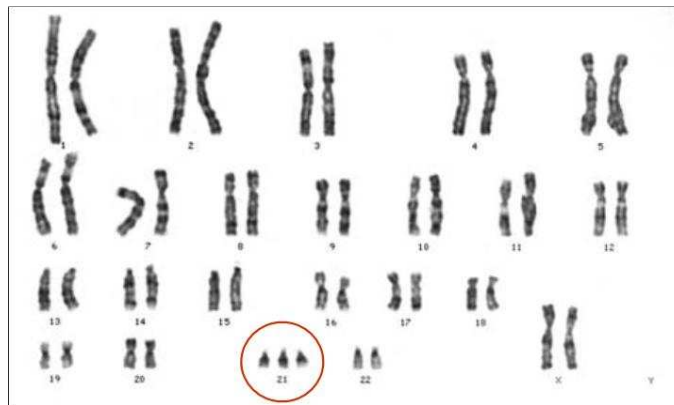
- **Monosomías**, $2n-1$. Si falta un cromosoma completo.
- **Trisomías**, $2n+1$. Si el individuo tiene un cromosoma extra.

Las aneuploidías y sus consecuencias en la meiosis					
Carotipo normal Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n cromosomas.		Nulisómico Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: $n-1$ cromosomas.			
Mono sómico Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n y $n-1$ cromosomas.		Trisómico Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n y $n+1$ cromosomas.			
Tetrasómico Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: $n+1$ cromosomas.		Doble trisómico Contenido cromosómico de los gametos o de las esporas: n , $n+1$ y $n+2$ cromosomas.			

Efectos fenotípicos: Algunos de los síndromes por aneuploidías más destacados en la especie humana figuran en la tabla a continuación:

Apuntes de Biología
2º Bachillerato

ANEUPLOIDÍAS AUTOSÓMICAS		
SÍNDROME	MUTACIÓN	CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS
Down	Trisomía 21	CI medio de 50, talla baja, ojos oblicuos, macroglosia, anomalías digestivas y cardiocirculatorias, hipotonía muscular, etc.
Edwards	Trisomía 18	Retraso mental y psicomotor, anomalías en las extremidades, labio leporino, etc
Patau	Trisomía 13	Labio leporino, paladar hendido, microcefalia, microftalmia, polidactilia, etc.
ANEUPLOIDÍAS EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES		
Turner	X0	Mujeres, inmadurez emocional, retraso mental (no siempre), cuello corto, tórax ancho, sin desarrollo sexual secundario, esterilidad, riñón en herradura, etc.
Klinefelter	XXY	Varones, genitales no desarrollados, retraso mental, talla alta, obesidad, diabetes, etc.
Triple X	XXX	Mujeres fenotípicamente normales, CI bajo o retraso mental
Jakob o doble Y	XYY	Varones, talla alta, en algunos casos oligofrenia y alteraciones de la conducta.



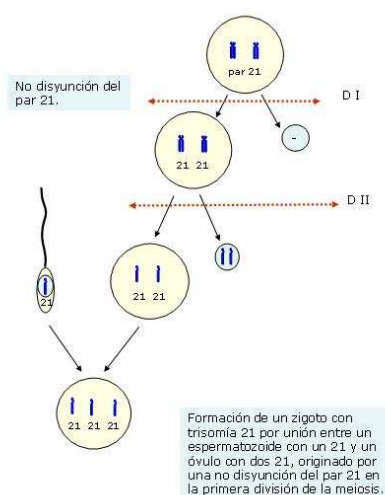
Ideograma de un cariotipo de una mujer con trisomía 21.

46

Ejemplo de origen de una trisomía 21 o síndrome de Down.

En la especie humana se da un tipo de trisomía, particularmente corriente, es la llamada trisomía 21 o síndrome de Down (también conocida como mongolismo).

Parece ser que las trisomías se originan por una no **disyunción** de los cromosomas en la primera división de la meiosis.



AGENTES MUTÁGENOS

Es un agente mutágeno todo factor capaz de aumentar la frecuencia de mutación natural. Los principales agentes mutágenos conocidos son:

- Las radiaciones electromagnéticas como los rayos X y los rayos γ
- Las radiaciones corpusculares como los rayos α , los rayos β , y los flujos de protones y neutrones que generan los reactores nucleares.
- Las radiaciones solares, como las ultravioletas, porque producen dímeros de timina.
- Ciertas sustancias químicas como son:
 - ✓ Los análogos de las bases nitrogenadas como el 5-bromouracilo, la 2-aminopurina, el AZT (azidotimidina) empleado contra el SIDA, etc.
 - ✓ El ác. nitroso (HNO_2), porque desamina las bases nitrogenadas.
 - ✓ El formaldehído.
 - ✓ El sulfuro de dicloroetilo.
 - ✓ Las acridinas.
 - ✓ Ciertas drogas como el LSD.
 - ✓ Los alcaloides como la cafeína, la nicotina, etc.
 - ✓ El gas mostaza, el agua oxigenada el ciclamato, etc.
- Ciertos factores físicos como los ultrasonidos, choques térmicos, centrifugación, etc.

Es cierto que no todos estos factores tienen el mismo potencial como mutágenos, así la nicotina es mucho más mutágena que la cafeína, las dosis de ciclamatos tienen que ser muy altas para que resulten peligrosas, las radiaciones provocadas por los reactores o explosiones nucleares tienen un altísimo potencial mutágeno, los rayos ultravioleta son muy poco penetrantes y a dosis moderadas resultan beneficiosos, etc.

Las células blanco de las mutaciones pueden ser tanto las somáticas como las germinales; las germinales se heredan mientras que las somáticas, aunque no trascienden a la generación siguiente, son una de las principales causas de la **aparición de los cánceres más frecuentes**.

Las células poseen mecanismos que les permiten reparar la mayoría de las mutaciones, especialmente las génicas, pero esta capacidad disminuye con la edad del individuo y con su estado físico y psíquico en un momento determinado, por ejemplo disminuye en los estados depresivos, mala nutrición, etc.

MUTACIONES Y EVOLUCIÓN

La evolución es el proceso por el que las poblaciones cambian sus características genéticas a lo largo del tiempo. Llamamos "pool" génico de una población al conjunto de genes de la misma, formado por todos los alelos de los genes que tienen los individuos que la constituyen. Una combinación favorable de alelos en un individuo favorece su supervivencia y por tanto su reproducción.

La mutación es la fuente primaria de variación, pero no la única. La recombinación génica incrementa la variabilidad. Las características de un organismo dependen de las proteínas que lo forman, es decir de la secuencia de nucleótidos.

La mayoría de los cambios evolutivos se producen por acumulación gradual de mutaciones en los genes y por variaciones en su número y organización. La mayor parte de las mutaciones génicas son deletereas y las que se han mantenido producen una mejora. Y estas son las esenciales para la evolución.

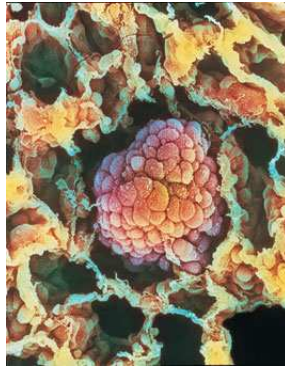
La separación entre los miembros de una población impide el intercambio genético entre los mismos, esto, produce cada vez más diferenciación al necesitar adaptarse a ambientes distintos. Cuando con el tiempo, las diferencias impiden la reproducción entre los miembros de esos grupos, decimos que se trata de especies distintas.

CÁNCER: CAUSAS GENÉTICAS Y AMBIENTALES

El cáncer se produce cuando un grupo de células no responde a los controles de proliferación y diferenciación celulares y se reproduce aceleradamente. La masa de células que resulta, daña los tejidos limítrofes e incluso puede fraccionarse, emigrar hacia otros puntos utilizando el sistema circulatorio y establecer colonias en otros órganos; proceso que denominamos **metástasis**. A estos grupos de células en continua mitosis descontrolada se les denomina **tumores**. Si el tumor está muy localizado y no crece indefinidamente, decimos que se trata de un **tumor benigno**. Si no tiene sus límites bien definidos y crece invadiendo y destruyendo los tejidos vecinos, decimos que es un **tumor maligno o cáncer maligno**.

La transformación de una célula normal en cancerosa, como vamos a ver a continuación, está relacionada con el genotipo de cada individuo y con ciertos factores ambientales que alteran su ADN, como son las costumbres alimenticias, ciertos virus y la exposición o contacto con agentes cancerígenos (o mutágenos).

A continuación observamos una fotografía de una masa de células tumorales:



CAUSAS GÉNICAS

Dentro del genoma existen una serie de genes encargados del control de la proliferación y muerte de las células. Estos genes codifican información para diversos tipos de proteínas desde receptores de factores de crecimiento, a proteínas que controlan el ciclo celular, o factores de transcripción que regulan la expresión de otros genes. La alteración de estos mecanismos de control es la responsable de que una célula prolifere desordenadamente y se transforme en célula cancerosa. Generalmente esta transformación requiere la alteración de varios de estos mecanismos de control.

Atendiendo a todo esto podemos concluir en los siguientes conceptos:

- **Protooncogenes:** Son los genes normales que están implicados en el crecimiento y diferenciación celular.
- **Antioncogenes:** Genes normales que inhiben la proliferación descontrolada de las células.
- **Oncogenes:** Son las versiones alteradas (mutadas) de los protooncogenes o de los antioncogenes, cuya presencia en una célula le confiere características neoplásicas o cancerosas.

Los oncogenes pueden actuar por tres vías principales:

1. **Adquisición de genes alterados.** Consiguen alterar a la célula y hacerla proliferar desordenadamente.
2. **Pérdida de antioncogenes.** Estos genes inhiben las mitosis descontroladas de la célula, son de carácter dominante y por lo tanto deben perderse las dos copias del gen en cuestión para que se transforme la célula normal en cancerosa. Es el caso del p53, el oncogen más importante de todos los detectados hasta el momento, está presente en el 50% de los tumores humanos.
3. **Bloqueo de la apoptosis** (o muerte celular programada). Esto puede ocurrir por presencia de un gen que inhiba este proceso o por pérdida de cualquiera de los genes que se encargan de inducir este proceso, que es natural y espontáneo cuando algo va mal en la célula o simplemente cuando envejece.

c. CÁNCER PRODUCIDO POR VIRUS

En animales de laboratorio se conocen numerosos virus que pueden provocar cánceres, son los virus oncogénicos. Estos virus poseen uno o más genes, que también llamamos oncogenes, que son capaces de inducir la transformación de células normales en cancerosas. El ejemplo más conocido es el del sarcoma de Rous de los pollos, el virus oncogénico de este tipo de sarcoma posee el oncogen **src**. Este virus es muy conocido porque fue en su material genético donde se descubrió la retrotranscriptasa o transcriptasa inversa, enzima que poseen algunos virus con ARN que cataliza la formación de cadenas de ADN utilizando al ARN como molde.

d. CÁNCER PRODUCIDO POR SUSTANCIAS QUÍMICAS O POR RADIACIONES

En los humanos, la mayoría de los cánceres, excepto algunos tipos de cáncer de hígado y de leucemia, no están relacionados con virus, sino con ciertos agentes físicos o químicos que denominamos *agentes cancerígenos* que se supone producen la transformación de los protooncogenes y/o antioncogenes en oncogenes. Básicamente son los mismos agentes mutágenos que ya estudiamos, es decir, agentes que aumentan la mutabilidad de los genes.

La capacidad de producir cáncer de ciertos agentes químicos y físicos se conoció por vía epidemiológica hace ya algunos años:

- En 1775, un médico inglés atribuyó la alta incidencia de cáncer de escroto en los deshollinadores londinenses, al hollín. Hoy sabemos que el hollín, como toda sustancia carbonizada, es un agente cancerígeno.
- A principios del siglo XX se establece claramente la relación que existe entre el cáncer y las radiaciones, muchos investigadores pioneros en el estudio de la naturaleza de las radiaciones y los elementos radiactivos murieron víctimas de procesos cancerosos (Marie Curie y su hija entre otros).
- De todos es conocido el efecto cancerígeno del tabaco, no solo respecto al cáncer de pulmón, sino que también está directamente relacionado con otros tipos de cánceres como: laringe, estómago, etc.



En la práctica todos los agentes mutagénicos son también agentes cancerígenos: anilinas, benceno, formaldehído, las radiaciones UV y X las radiaciones nucleares, tabaco, el alquitrán (también presente en los cigarrillos), los ahumados el pan tostado y chamuscado, el amianto, las bebidas alcohólicas de alta graduación, algunos conservantes y colorantes artificiales, etc.

Los efectos de los agentes cancerígenos no son inmediatos, como sucede con los agentes mutágenos, es precisa la repetición y la intervención de otros factores complementarios para que se desencadene la transformación de una célula normal en célula cancerosa. Se cree que además de la exposición repetida frente el agente mutágeno, es necesario un **proceso promotor**, por ejemplo, una recombinación que sitúe el oncogen en posición de ser transcrito y por lo tanto de que se exprese, dando lugar a la aparición de grandes cantidades de la proteína alterada capaz de la transformación de la célula normal en cancerosa.

También se ha comprobado que existen **sustancias anticancerígenas** naturales que actúan activando los sistemas de reparación del ADN o evitando los procesos promotores. Estas sustancias se encuentran principalmente en las frutas, verduras, aceite de oliva y en el pescado azul y hoy por hoy constituyen la mejor prevención contra el cáncer.