



10

La genética molecular II. Expresión y regulación de la información genética

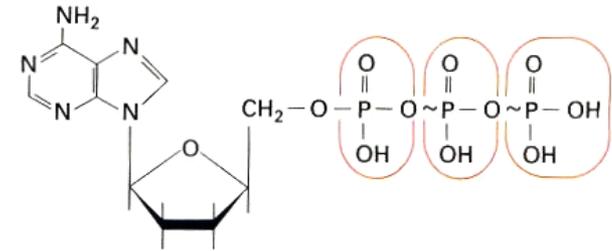
La transcripción

La **transcripción** es el proceso por el que la información genética contenida en el ADN se **transfiere** al **ARN**. El proceso está catalizado por la enzima **ARN polimerasa** que sintetiza una cadena de ARN complementaria a una de las dos cadenas de ADN, que actúa como molde.

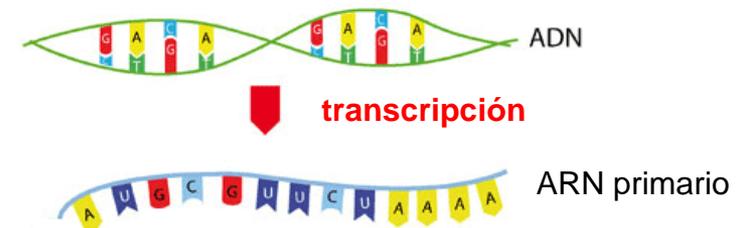
La síntesis del ARN cumple una serie de requisitos:

- Todos los ARN, mensajeros, ribosómicos y transferentes, se sintetizan a partir de **nucleótidos trifosfato**, por medio de reacciones catalizadas por las enzimas ARN polimerasas y gracias a la información contenida en el ADN, que sirve de molde.
- La cadena de ARN que se forma es complementaria de un fragmento de una de las cadenas de ADN que componen la doble hélice. En la cadena de ARN no aparecerá la base timina, que será sustituida por uracilo.
- El resultado del proceso de transcripción es un **ARN transcrito primario**, que solo en algunos casos será ARN mensajero. En otros sufrirá un proceso de **maduración** o *splicing* para convertirse en los diferentes ARN que intervienen en la síntesis de proteínas (mensajeros, ribosómicos y transferentes).

DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR



Nucleótido trifosfato



1.2. La transcripción en eucariotas

La **transcripción** en **eucariotas** tiene lugar en el **núcleo de la célula**. En los organismos eucariotas también se realiza la transcripción del ADN de mitocondrias y cloroplastos, para los que existen también polimerasas específicas.

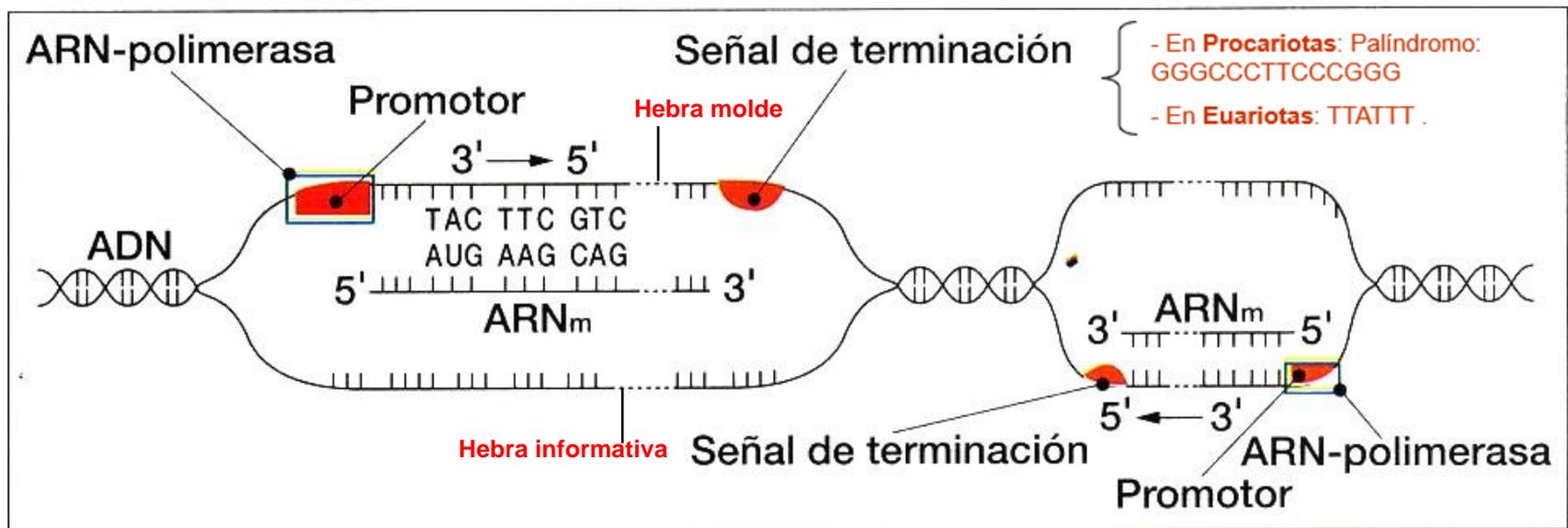
Las ARN polimerasas eucariotas funcionan de forma similar a como lo hacen las de procariotas. Existen tres tipos de ARN polimerasas:

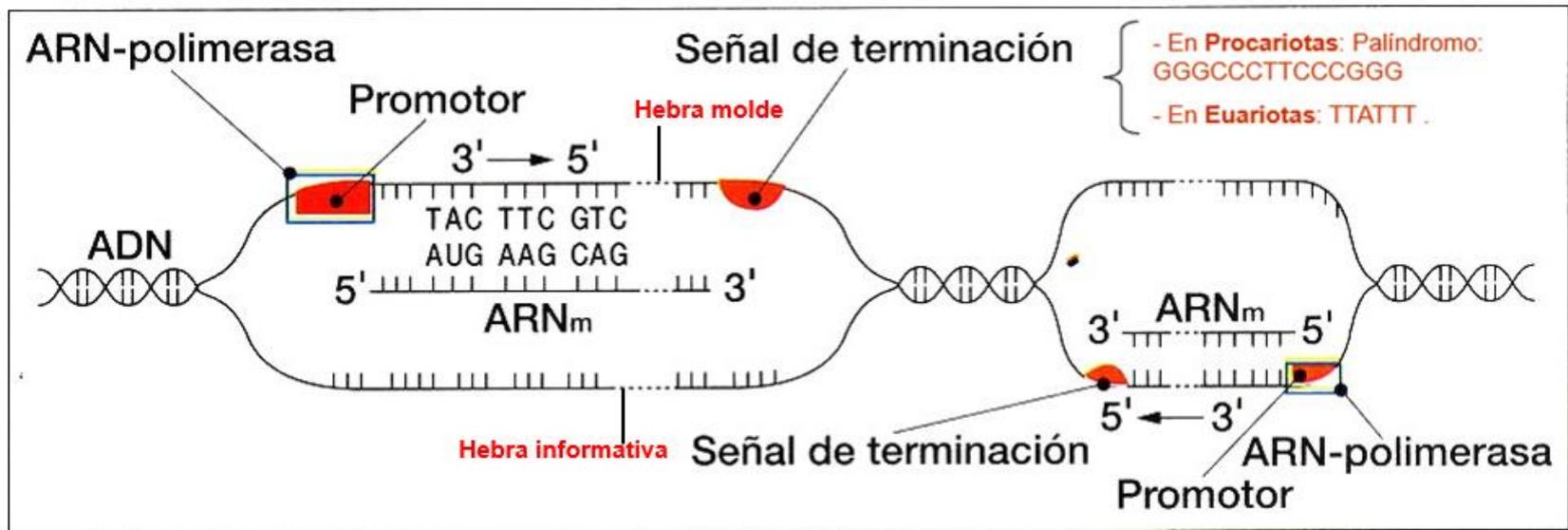
- La **ARN polimerasa I**, que se localiza en el núcleo y es responsable de la transcripción del ADN ribosómico, que contiene las secuencias del **ARN ribosómico**.
- La **ARN polimerasa III**, que transcribe el **ARN de transferencia**, y el ARN 5S, que es un componente de los ribosomas.
- La **ARN polimerasa II**, que transcribe el resto de ARN, incluyendo todos los **ARN mensajeros**.

La transcripción en eucariotas se lleva a cabo en cuatro fases: iniciación, elongación, terminación y maduración.

La iniciación

En el ADN de eucariotas también hay promotores con secuencias reguladoras definidas, muy conservadas en cada especie. El centro promotor más frecuente es el llamado **caja TATA**, que se sitúa a -25 nucleótidos del inicio de la transcripción. La ARN polimerasa no se une directamente al promotor, sino que necesita unirse a proteínas auxiliares que se llaman **factores generales de la transcripción**. Esta unión forma un complejo de iniciación.





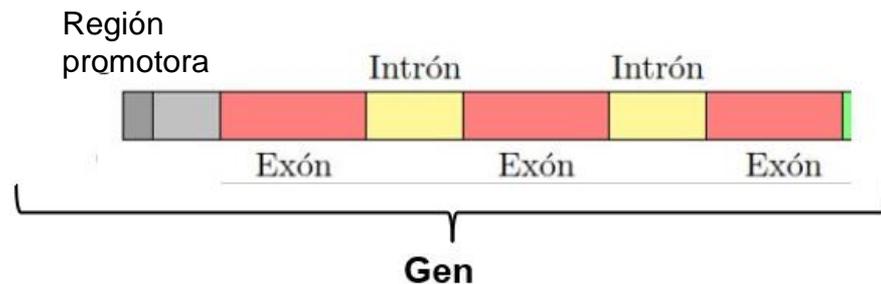
En las células sólo se transcribe una de las dos cadenas de ADN, la denominada cadena o **hebra molde**, que se “lee” en el sentido 3' → 5', ya que la **ARN-polimerasa sintetiza en dirección 5' → 3'**. La otra cadena del ADN, complementaria de la hebra molde, se denomina **hebra informativa**. Para poder distinguir las dos cadenas, en la cadena molde, antes del inicio del gen propiamente dicho, existe una región denominada **promotor**, con una secuencia específica de nucleótidos, la **secuencia consenso**, que actúa como señal de reconocimiento para la enzima. Ésta se une al promotor, gracias a la ayuda del cofactor σ , desenrollando y separando las cadenas del ADN. La ARN-polimerasa sitúa un ribonucleótido trifosfato frente a su complementario, a continuación sitúa el siguiente uniendo por enlace éster su fosfato en 5' al carbono 3' del primero y liberando los dos fosfatos restantes. La cadena empieza a crecer en dirección 5' → 3'. Posteriormente se separa el cofactor σ .

La ARN polimerasa empieza transcribiendo una secuencia que hay después de la secuencia consenso y que luego no se traducirá, la 5' UTR.

La elección para copiar una u otra cadena de ADN depende de la secuencia del promotor situado en cada cadena, ya que éste dirige y orienta a la ARN polimerasa; por tanto, la cadena de ADN que se transcribe puede ser la 3'-5' o la 5'-3'.

La elongación

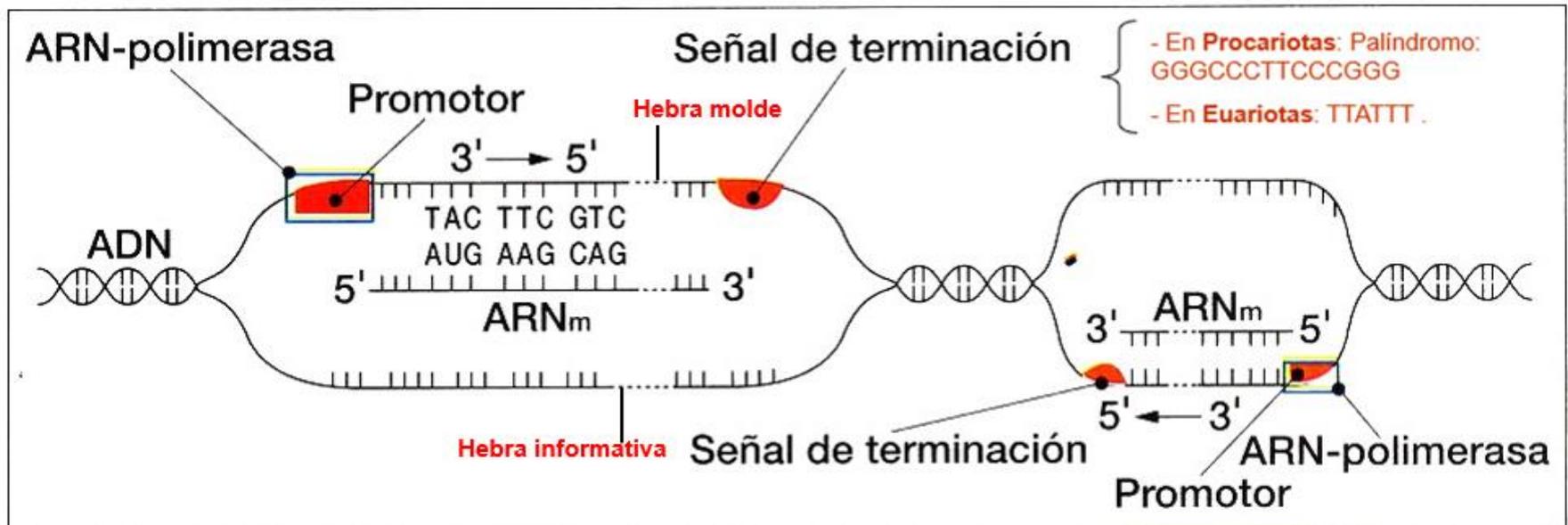
Después de iniciarse la transcripción, se produce la **fosforilación de la ARN polimerasa** por uno de los factores generales de la transcripción. Esto provoca un cambio conformacional en la ARN polimerasa que hace que deje de estar unida fuertemente al promotor, se separe del complejo de iniciación y pueda continuar la transcripción del gen. El complejo de iniciación queda unido al promotor, donde puede iniciar la transcripción de un nuevo ARN mensajero. Como en el caso de los procariontes, la ARN polimerasa avanza sobre la cadena molde del ADN en la dirección 3' a 5', a medida que va sintetizando la cadena de ARN (complementaria a la de ADN) en dirección 5' a 3'. En el caso de los organismos eucariotas, el transcrito contiene la información codificante (**exones**) y no codificante (**intrones**) de los genes, por lo que la información está fragmentada y dispuesta de forma discontinua. Posteriormente, el ARN mensajero será procesado, eliminándose los intrones y uniéndose los exones, dando como resultado la molécula de ARN mensajero maduro.



La terminación

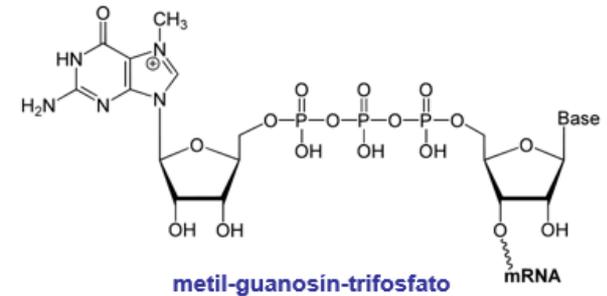
En eucariotas, **no hay señales de terminación exactas** o **consenso** tal y como ocurre en procariontas. La ARN polimerasa sigue la transcripción del gen incluso de la secuencia no codificante de la porción 3' no traducida o 3' UTR (*untranslated region*).

ARN transcrito primario

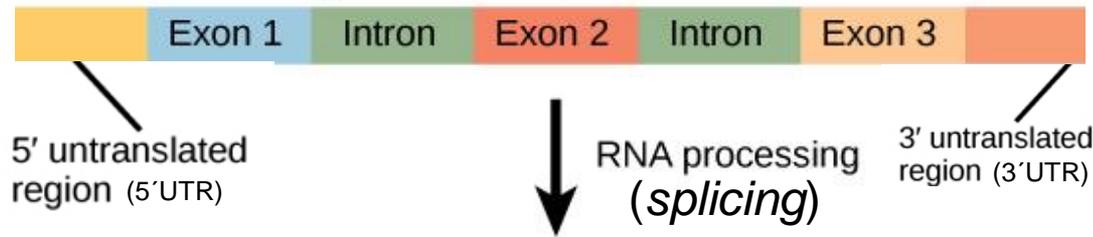


La maduración

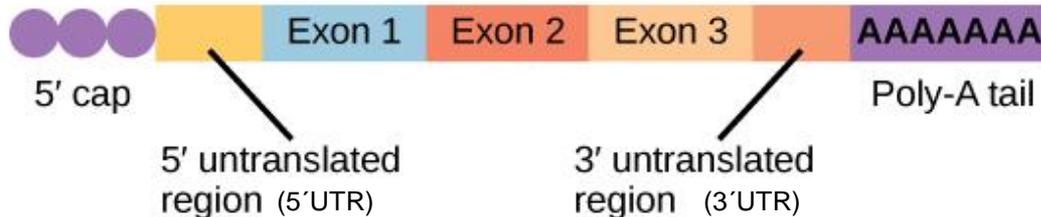
Los transcritos eucariotas sufren una serie de modificaciones en el proceso de **maduración postranscripcional**. Este proceso implica que se escinden los fragmentos no codificantes del transcrito, los intrones, en un proceso que se denomina *splicing*, y se unen ordenadamente los fragmentos codificantes del gen, los **exones**. Además, el ARN mensajero es modificado en su extremo 5', al que se le añade la **caperuza** o **CAP** que es de metilguanósina trifosfato, y en su extremo 3', por adición de una cola **poliA**.



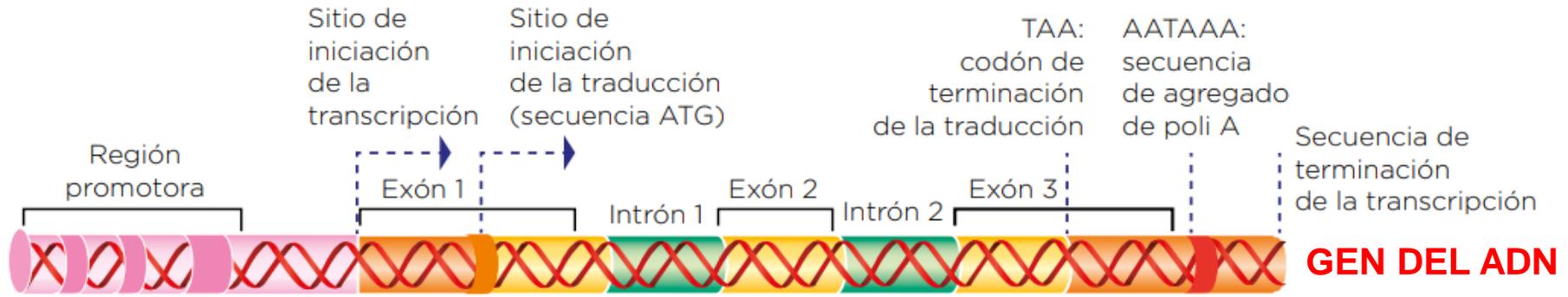
ARN transcrito primario



ARN mensajero maduro



Estructura de un gen eucariota

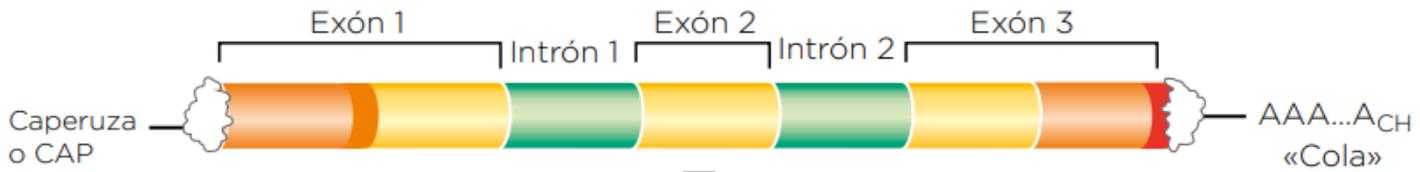


Secuencia TATA

TRANSCRIPCIÓN

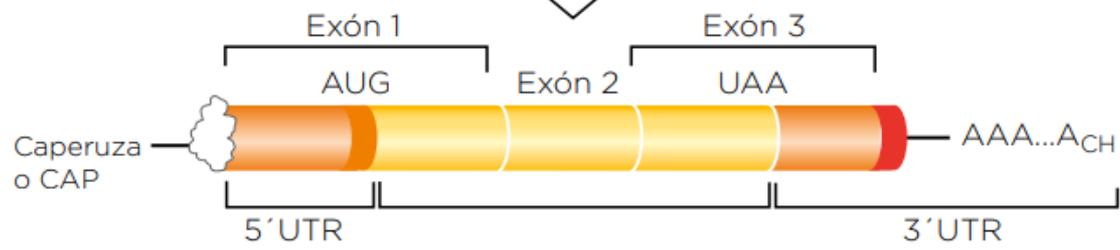
Situación del agregado de poli A

ARN transcrito primario



PROCESAMIENTO (*splicing*)

ARN mensajero maduro



1.3. La transcripción inversa

La **transcripción inversa** o retrotranscripción es el proceso por el que a partir de ARN se sintetiza ADN, utilizando la molécula de ARN como molde.



1.3. La transcripción inversa

La **transcripción inversa** o retrotranscripción es el proceso por el que a partir de ARN se sintetiza ADN, utilizando la molécula de ARN como molde.

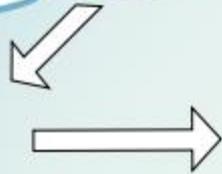
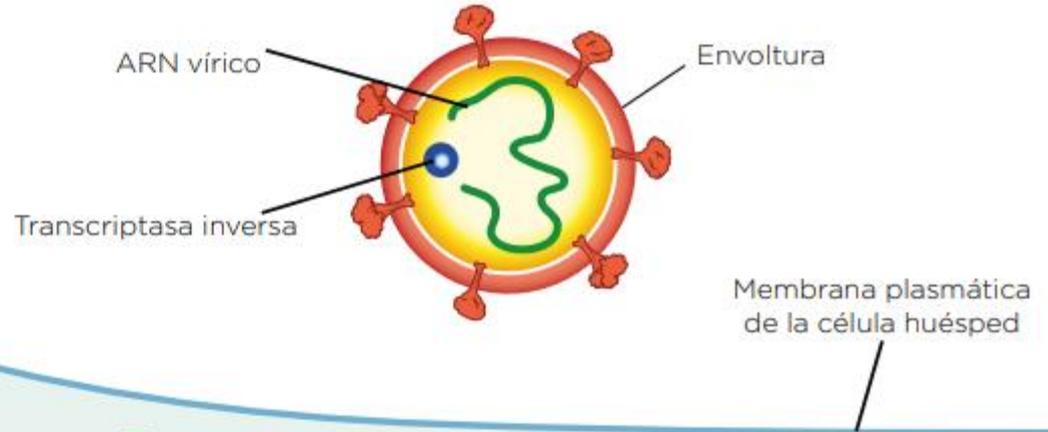
Este proceso se da en los retrovirus (virus ARN), como el VIH, cuya información genética está contenida en el ARN. El ADN constituye un intermediario en el proceso de la replicación del virus. Para ello, tienen una enzima que se denomina **retrotranscriptasa** o **transcriptasa inversa**, capaz de sintetizar ADN usando como molde una cadena de ARN. Otros virus de ARN replican su material genético, empleando enzimas capaces de sintetizar ARN utilizando como molde otra cadena de ARN.

La transcripción inversa no tiene lugar ni en las células procariontas ni en las eucariotas, y constituye una excepción en el dogma central de la biología molecular propuesto por Crick.

Retrovirus

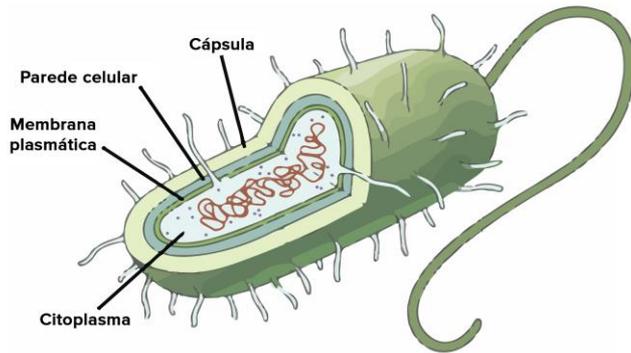
Retrovirus

Fusión de la envoltura del virus con la membrana de la célula huésped y entrada en ésta de la nucleocápsida con el ARN vírico y la transcriptasa inversa



Destrucción del ARN vírico





Las diferencias entre la transcripción de los organismos procariontes y la de los eucariontes

Procariontes

Eucariontes

La transcripción tiene lugar en el citoplasma de las células y la traducción es casi simultánea.

La transcripción tiene lugar en el núcleo de las células y la traducción en el citoplasma.

El proceso está controlado por una sola enzima ARN polimerasa.

El proceso está controlado por tres tipos de ARN polimerasa, para sintetizar los distintos transcritos precursores de ARNm, ARNr, ARNt.

En la fase de iniciación hay dos centros promotores, cuyas secuencias de consenso son: TTGACA y TATAAT.

En la fase de iniciación, el centro promotor más frecuente es la secuencia denominada caja TATA.

La transcripción es continua, es decir, se añaden nucleótidos de acuerdo a la complementariedad de bases.

Se transcriben exones (regiones codificadas) e intrones (regiones no codificadas).

El ARN mensajero resultante de la fase de terminación se emplea tal cual para la traducción.

Los precursores de los tres tipos de ARN necesitan un proceso de maduración. Durante este proceso se eliminan los intrones, mediante un proceso de *splicing*, y se unen los exones.

Muchos ARN mensajeros contienen información para sintetizar varias proteínas diferentes.

El ARN mensajero codifica la información correspondiente a una sola cadena polipeptídica.

2

La traducción

La **traducción** es el proceso por el cual, a partir de la **información** contenida en el **ARN mensajero** (ARNm), se **sintetiza** una **proteína**. La traducción tiene lugar en los **ribosomas**, donde se produce la unión de aminoácidos, gracias a la acción del ARN ribosómico (ARNr) y requiere de la función del ARN de transferencia (ARNt).



2

La traducción

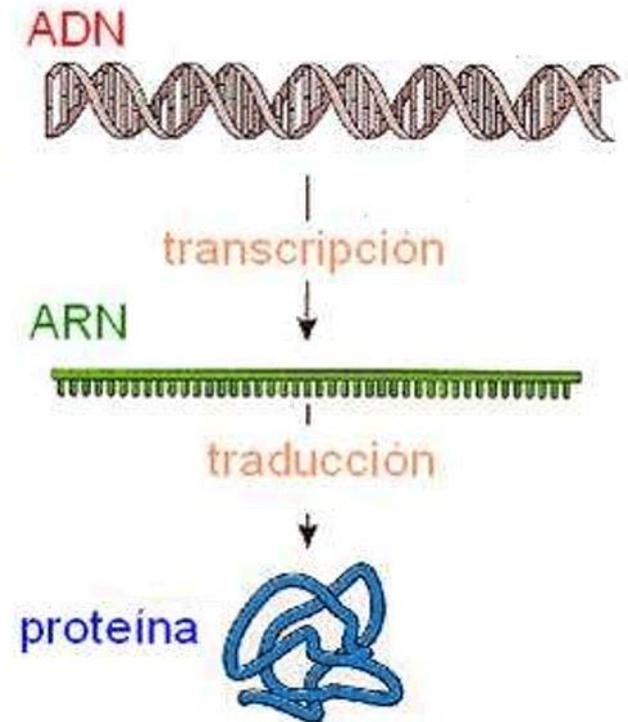
La **traducción** es el proceso por el cual, a partir de la **información** contenida en el **ARN mensajero** (ARNm), se **sintetiza** una **proteína**. La traducción tiene lugar en los **ribosomas**, donde se produce la unión de aminoácidos, gracias a la acción del ARN ribosómico (ARNr) y requiere de la función del ARN de transferencia (ARNt).

Durante el proceso de traducción, una secuencia de nucleótidos del ARNm se plasma en una secuencia de aminoácidos. Por eso, a este proceso se lo denomina traducción, ya que consiste en la decodificación de un mensaje y su transformación de un lenguaje a otro. La información contenida en los ácidos nucleicos se basa en un código, denominado **código genético**, que constituye la forma de «nombrar» aminoácidos mediante secuencias de nucleótidos.

2.1. El código genético

El **código genético** define la **conversión** de secuencias de nucleótidos (el lenguaje de los ácidos nucleicos) a secuencias de aminoácidos (lenguaje de las proteínas). Para ello, utiliza 64 combinaciones diferentes de tres nucleótidos, denominados **codones**.

ARNm $\xrightarrow{?}$ aa – aa –aa –aa –aa – aa- aa
(A, G, C, U) Proteína (20 aa distintos)



2.1. El código genético

El **código genético** define la **conversión** de secuencias de nucleótidos (el lenguaje de los ácidos nucleicos) a secuencias de aminoácidos (lenguaje de las proteínas). Para ello, utiliza 64 combinaciones diferentes de tres nucleótidos, denominados **codones**.

Características del código genético

El código genético presenta las siguientes características:

- Es un **código universal**, que utilizan todos los seres vivos, con muy raras excepciones.
- Es un código que **no presenta variaciones**, se ha mantenido a lo largo de la evolución.
- Se basa en combinaciones de **tres nucleótidos**, los codones o **tripletes**.
- Los tripletes determinan (codifican) un aminoácido concreto. El ribosoma decodifica el mensaje escrito en el ARN de codón en codón.

CÓDIGO GENÉTICO

Varios codones codifican para el mismo aminoácido. Por ejemplo, los codones UUA y UUG codifican para el aminoácido leucina.

Final de la traducción

Segunda base do código

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

Primeira base do código

Tercera base do código

Inicio de la traducción

HAY 64 CODONES POSIBLES
(Son tripletes de nucleótidos del ARNm)

- Es un **código degenerado**. Debido a que el número de codones distintos (64) es superior al número de aminoácidos diferentes (20). Hay **varios codones** que **codifican un mismo aminoácido**, por lo que podemos decir que, en el lenguaje del código genético, existen sinónimos.

Varios codones codifican para el mismo aminoácido. Por ejemplo, los codones UUA y UUG codifican para el aminoácido leucina.

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

Final de la traducción

Inicio de la traducción

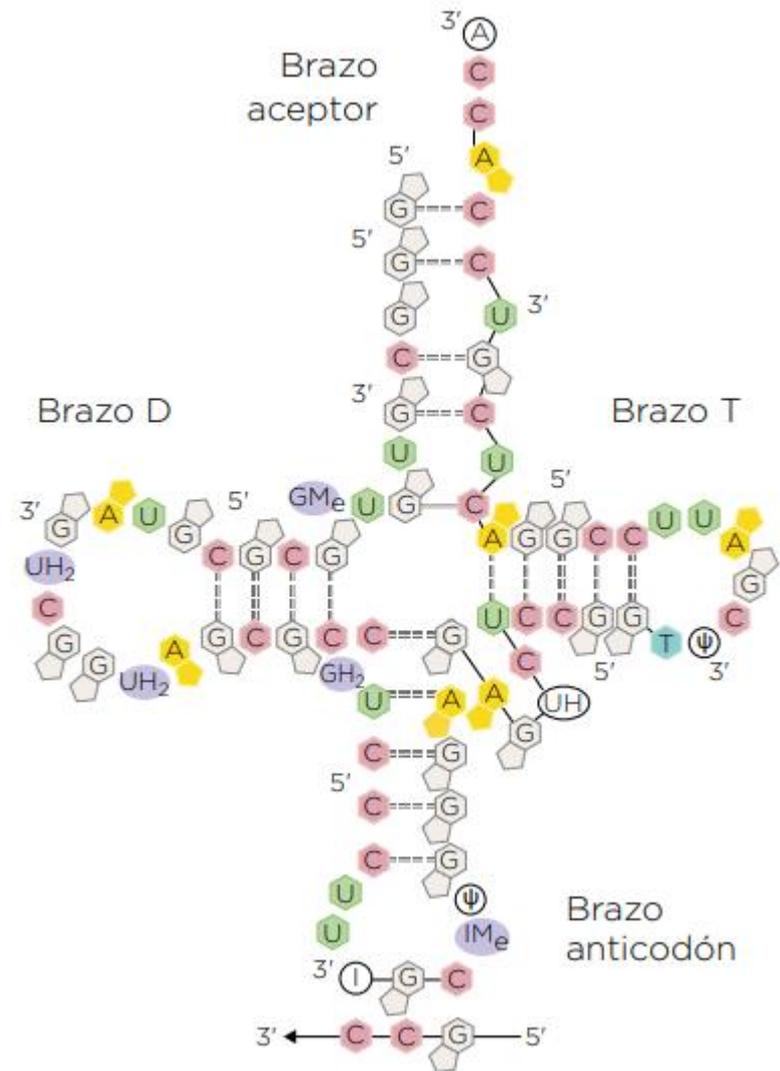
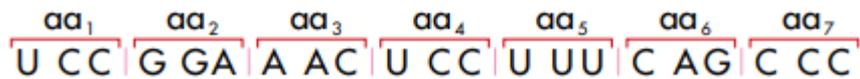
HAY 64 CODONES POSIBLES

- Es un **código sin solapamientos**: cada tres bases se corresponden con un aminoácido.

Código sin solapamientos

Se ha comprobado que en la clave genética no hay solapamientos, es decir, cada tres bases se corresponden con un aminoácido.

No existen interrupciones, comas o puntos que separen los codones.



- Hay un **codón de inicio**: el **AUG**. Este codón siempre es el mismo y codifica el aminoácido metionina, por lo que este es el primer aminoácido de todas las proteínas, aunque en muchas ocasiones es, posteriormente, eliminado.
- Algunos codones no codifican ningún aminoácido. Son **codones de terminación**, interpretados por el ribosoma como el fin de la síntesis de la proteína. Son los codones UAA, UAG y UGA.

Varios codones codifican para el mismo aminoácido. Por ejemplo, los codones UUA y UUG codifican para el aminoácido leucina.

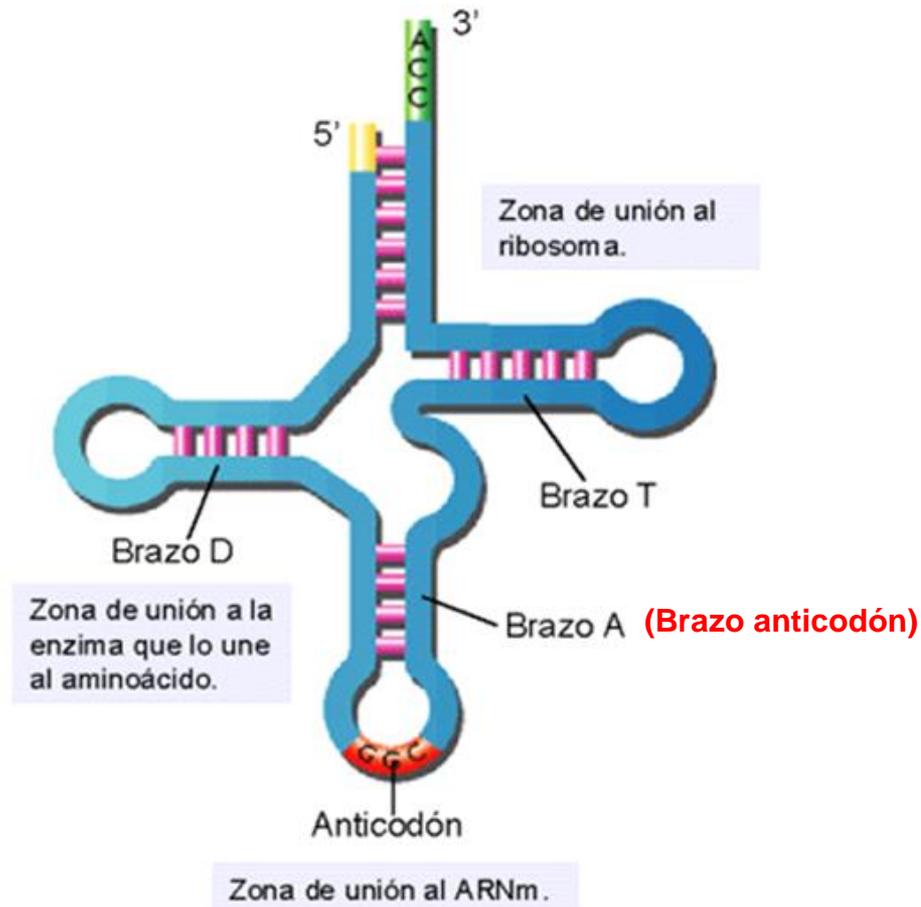
		Segunda base do código					
		U	C	A	G		
Primeira base do código	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } SER UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } UGG } Trp	U	C
	C	CUU } Leu CUC } CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA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

HAY 64 CODONES POSIBLES

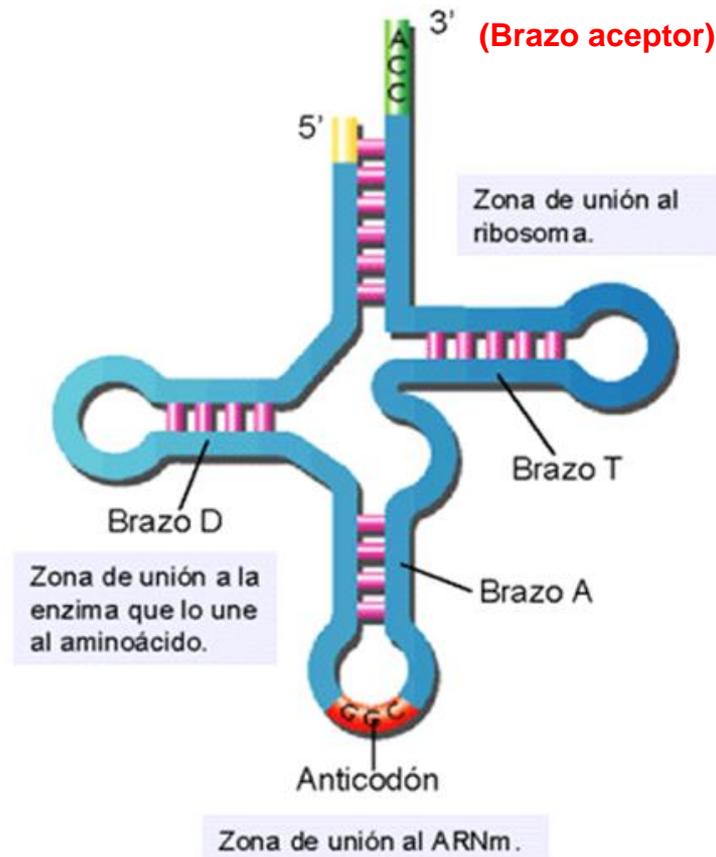
2.2 La función del ARN de transferencia en la traducción

El ARN de transferencia (ARNt) es la molécula en la que reside la decodificación del código genético y la conversión del lenguaje de nucleótidos al lenguaje aminoácidos. Este funcionamiento se debe, principalmente, a su estructura en forma de trébol, que ya estudiaste en la unidad 3. Recuerda que:

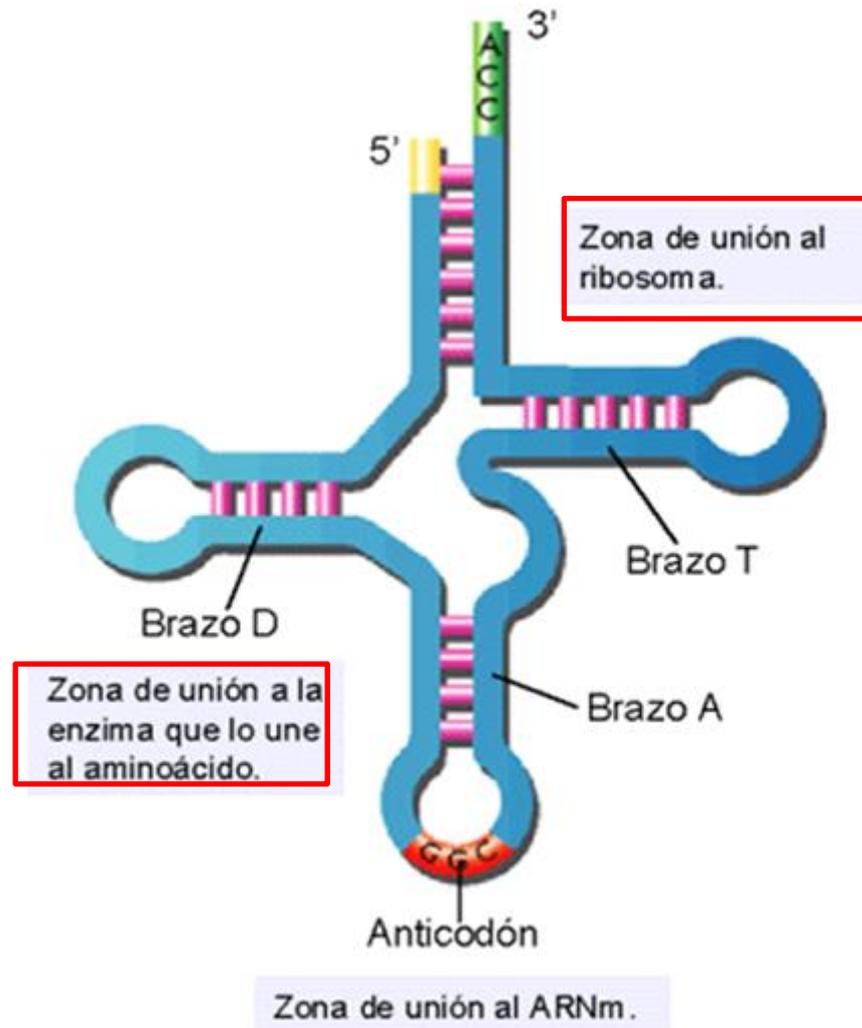
- El **brazo anticodón** tiene un triplete de bases complementarias al codón del ARN mensajero que determina el aminoácido que se unirá a la cadena polipeptídica.



- El **brazo aceptor**, en posición opuesta al brazo del anticodón, contiene los extremos (3' y 5') de la molécula. El extremo 3' termina en la secuencia CCA, denominada triplete aceptor. En este punto, el ARNt se unirá a un aminoácido para formar un **aminoacil-ARNt**. Las enzimas **aminoacil-ARNt sintasas** específicas para cada aminoácido catalizan la unión entre el aminoácido y el ARN cuyo anticodón le corresponde. Estas enzimas cuentan con lugares de reconocimiento que permiten que se establezca el enlace entre el aminoácido y el ARNt solo si este tiene el anticodón correspondiente.



- Los **brazos T y D** están implicados en el reconocimiento y la unión del ARN de transferencia, tanto a la aminoacil-ARNt sintasa correspondiente como al ribosoma.

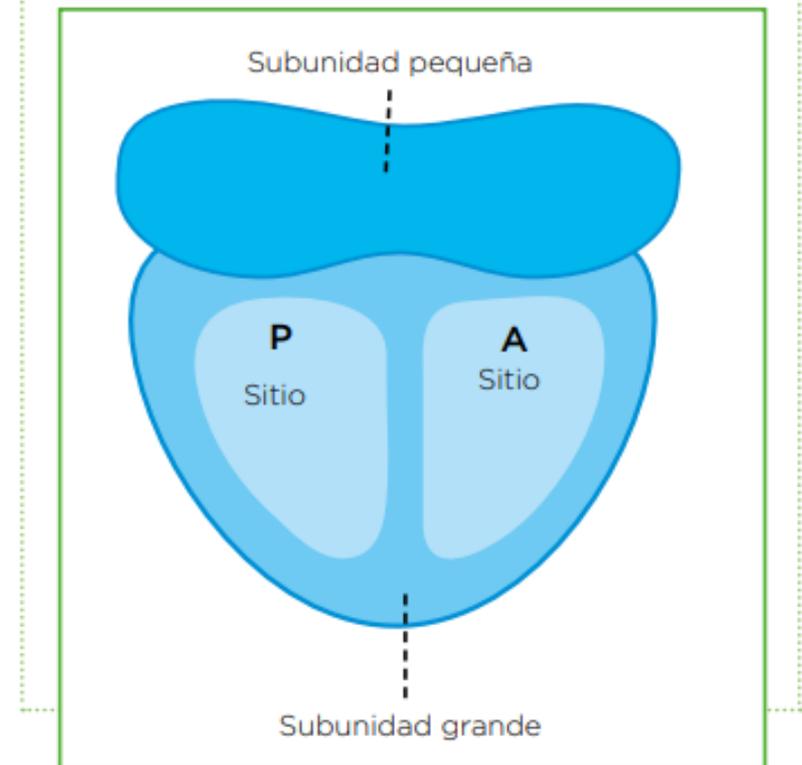


2.3. Las fases de la traducción

La traducción tiene lugar en tres fases, la fase de **iniciación**, la fase de **elongación** y la fase de **terminación**.

RECUERDA QUE...

Los **ribosomas** son los orgánulos en los que tiene lugar la síntesis de proteínas; es decir, el proceso de la **traducción**. Como ya has estudiado en unidades anteriores, los ribosomas están formados por **dos subunidades**. Para que un ribosoma sea activo, sus dos subunidades deben estar ensambladas y unidas al ARN mensajero. En esta conformación activa, el ribosoma presenta **dos sitios** o **centros activos** a los que pueden unirse el ARN de transferencia, el **sitio A**, o centro aminoacilo y el **sitio P**, o centro peptidilo, formados cada uno de ellos por componentes de las dos subunidades ribosomales, grande y pequeña.



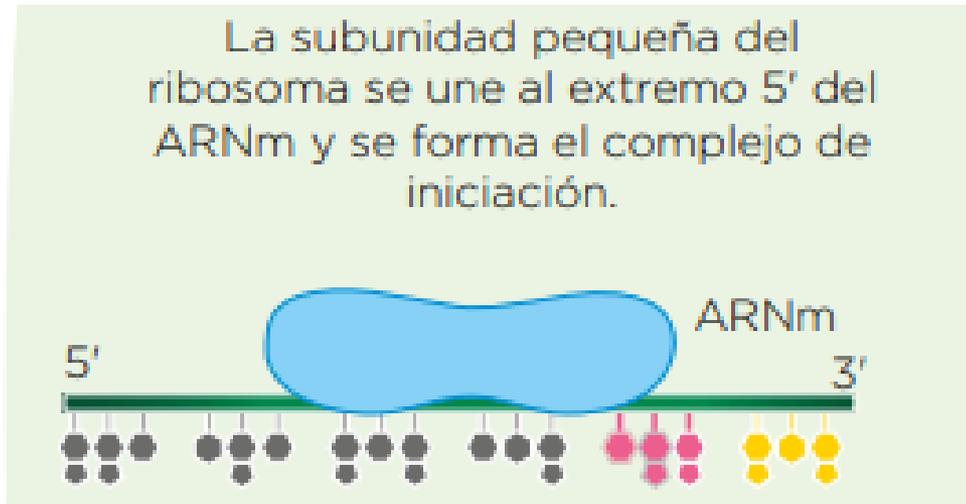
RIBOSOMA

La fase de iniciación

La traducción comienza con la formación del **complejo de iniciación**. Este proceso implica la unión entre la subunidad pequeña del ribosoma, el ARNm y el ARNt que lleva la metionina (metionil-ARNt), cuyo anticodón es complementario al codón de inicio AUG.

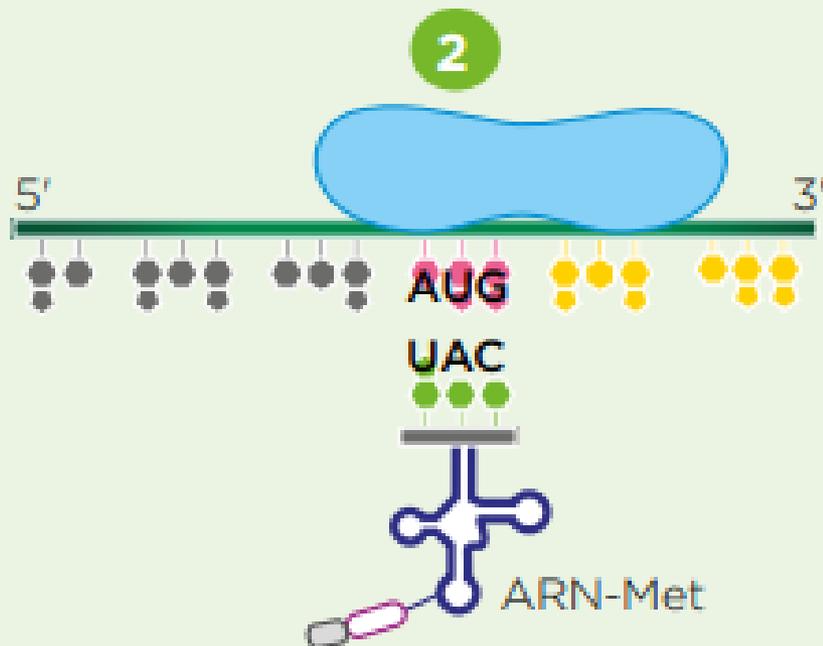
La formación del complejo de iniciación requiere de la acción de unas proteínas, denominadas **factores de iniciación**, y de la hidrólisis de GTP, que proporciona la energía necesaria. Tiene lugar en tres etapas:

- La **unión del ARNm** a la **subunidad pequeña** del ribosoma, de manera que el codón de inicio AUG se sitúa en una región determinada de la subunidad ribosomal. En esta unión desempeñan un papel importante la caperuza o CAP del ARNm y una señal de iniciación que se encuentra en la región 5' de la molécula, antes del codón de inicio.

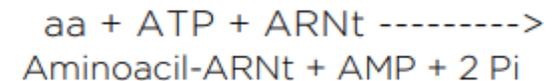
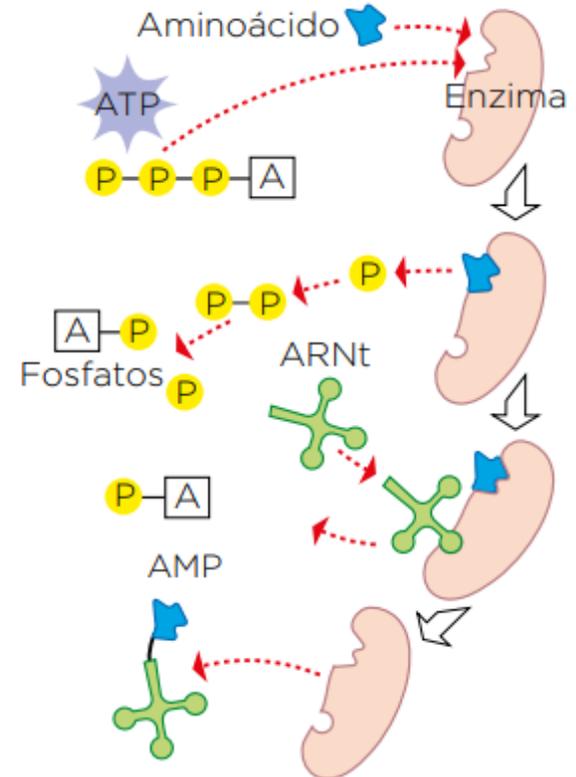


- La **unión** del **metionil-ARNt**, gracias a la complementariedad de bases entre su anticodón y el codón de inicio.

La subunidad pequeña encuentra el codón de iniciación AUG. Se coloca el ARNt cargado con metionina y que presenta el anticodón complementario al AUG.

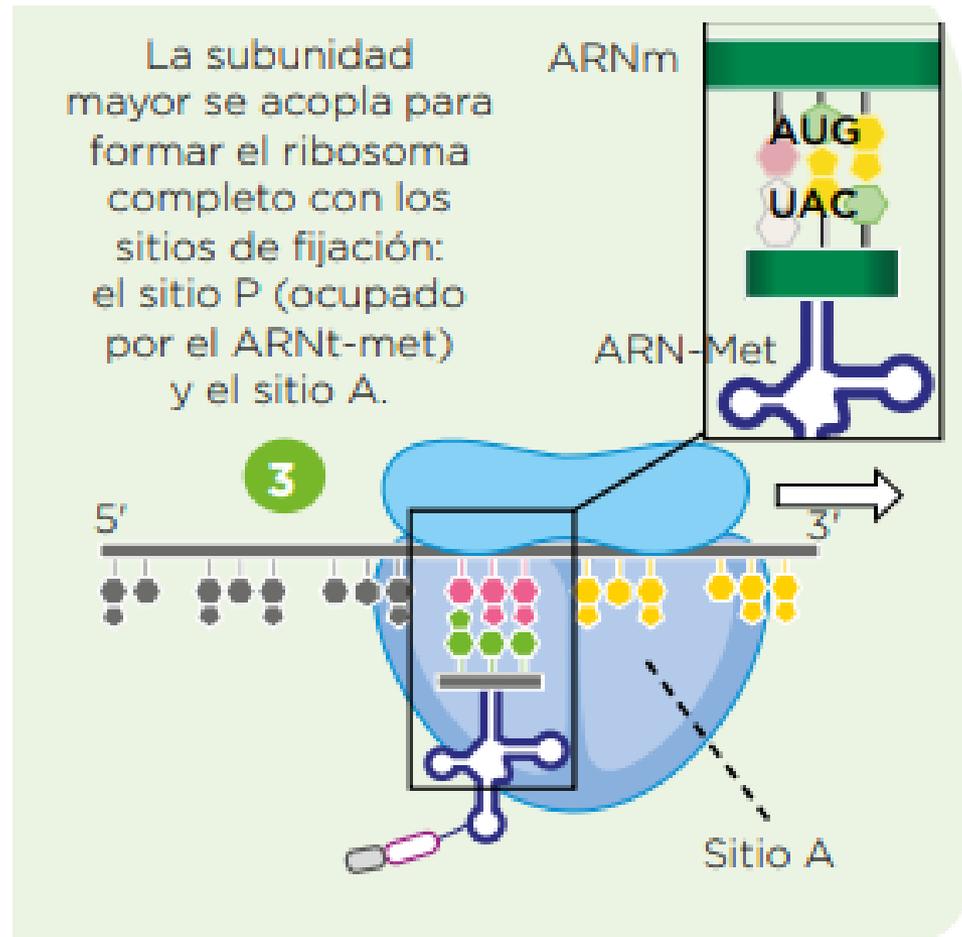


Formación del aminoacil-ARNt



- La **incorporación** al complejo de la **subunidad grande** del ribosoma.

De esta forma queda ensamblado el complejo de iniciación, con el metionil-ARNt correctamente situado en el sitio P.

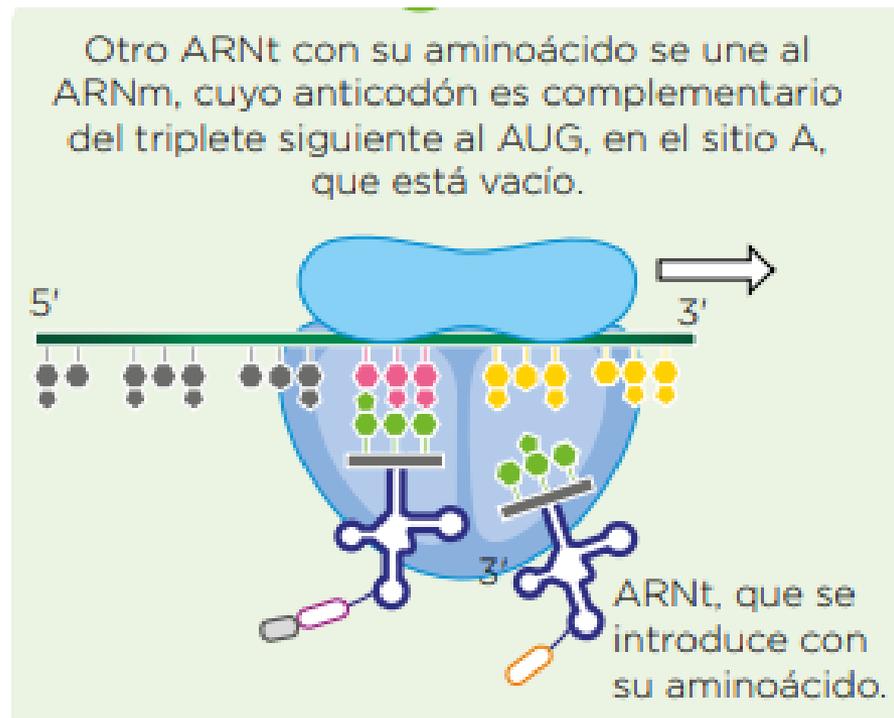


La fase de elongación

Durante esta fase tiene lugar la unión de los aminoácidos que formarán la secuencia de la proteína. Es decir, la elongación es el crecimiento de la cadena polipeptídica y se puede considerar como la repetición de ciclos de elongación. También, en el crecimiento de la cadena, intervienen **factores de elongación** y la energía necesaria para el proceso se obtiene de la hidrólisis de GTP.

Cada ciclo tiene lugar en tres etapas:

- **Primera etapa.** Se une un aminoacil-ARNt al sitio A del ribosoma, según la secuencia del triplete correspondiente.



- Segunda etapa.** Se forma el enlace peptídico entre los dos aminoácidos. El proceso está catalizado por la **peptidil-transferasa**, que provoca la traslocación de la metionina (primer ciclo) o del péptido naciente (posteriores ciclos) desde el sitio P hasta el A.

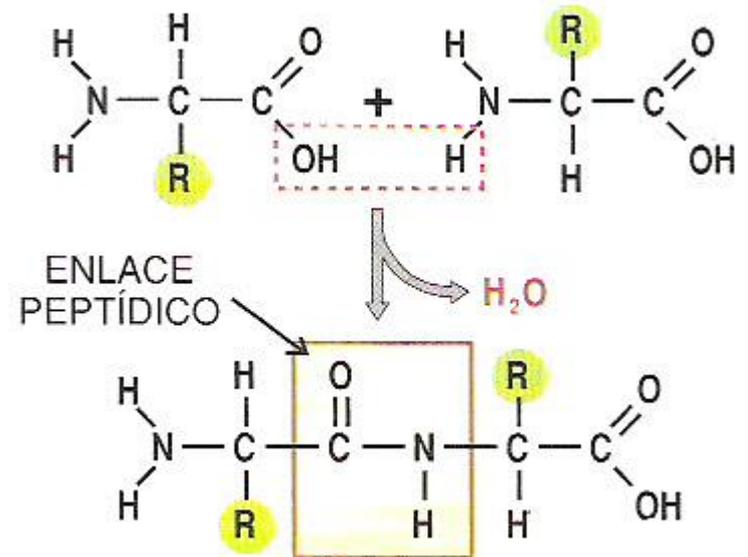
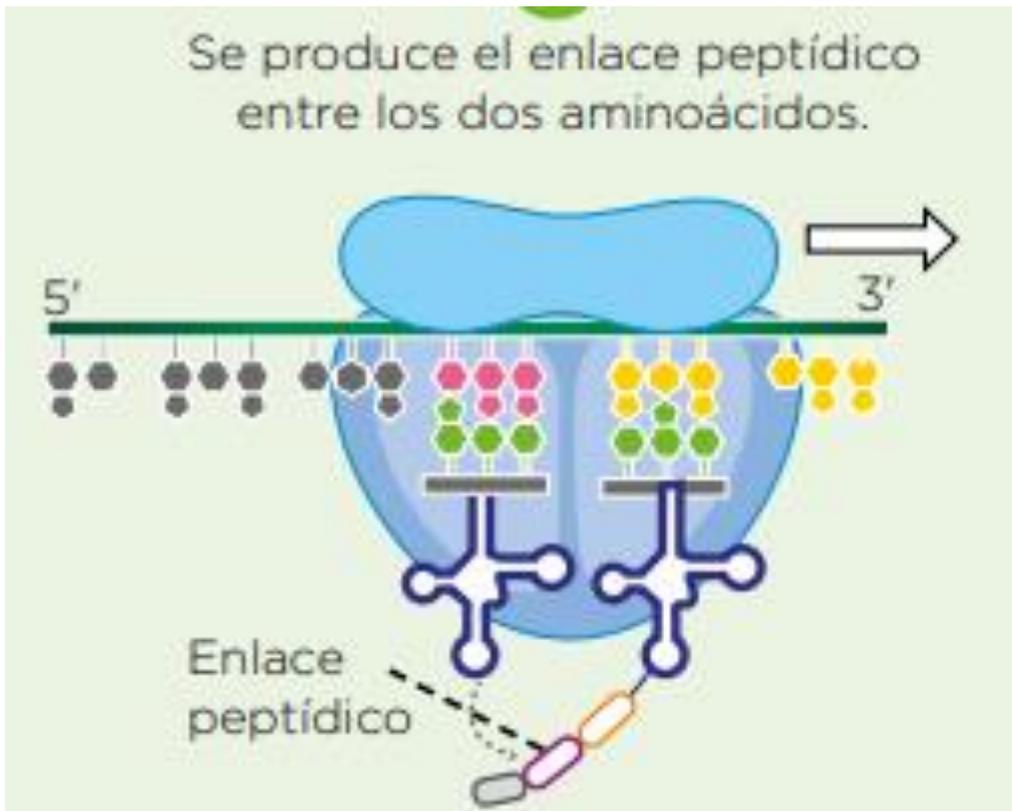
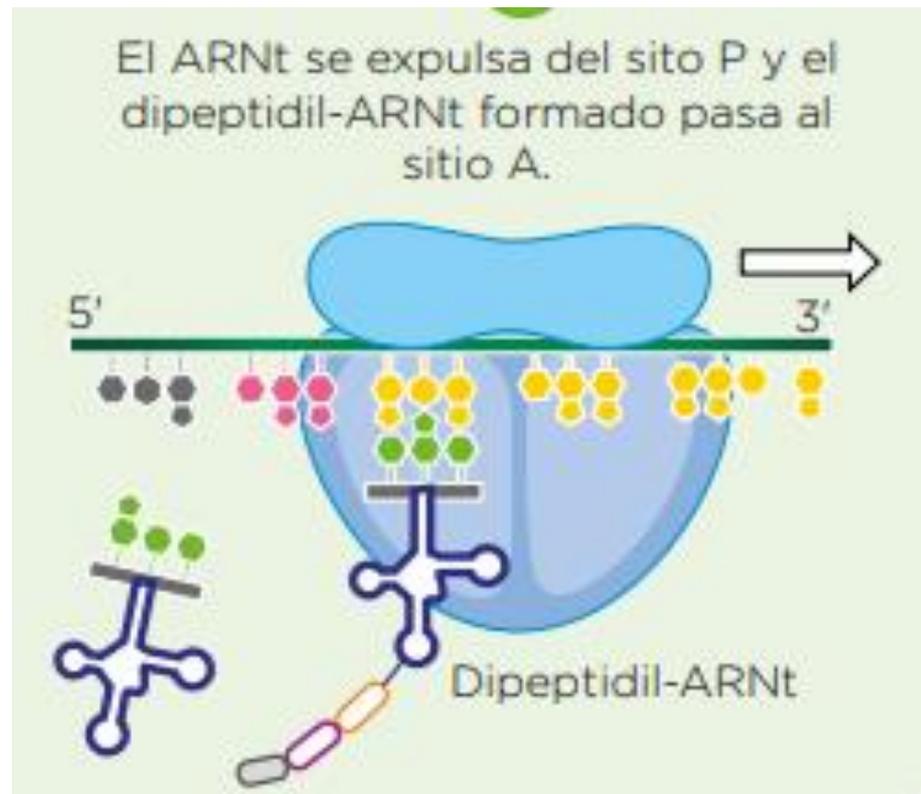
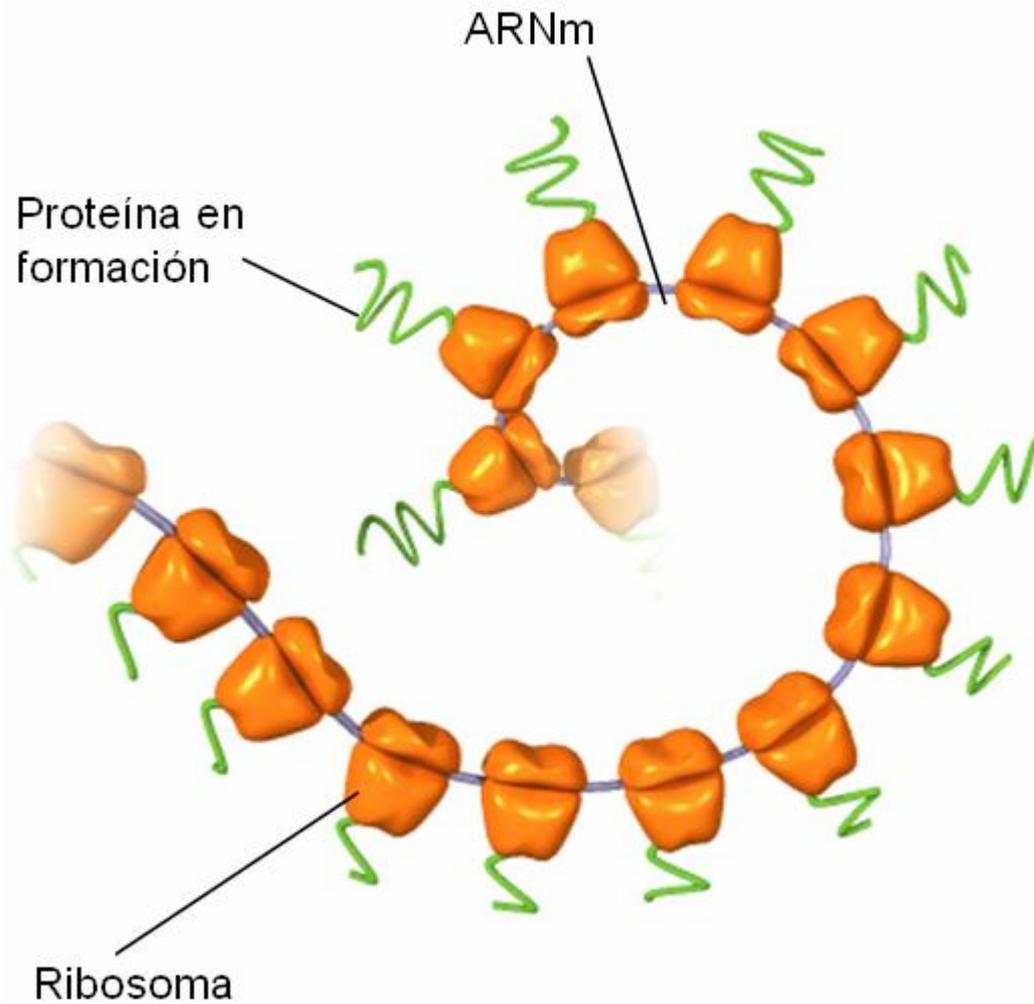


Figura 8.5

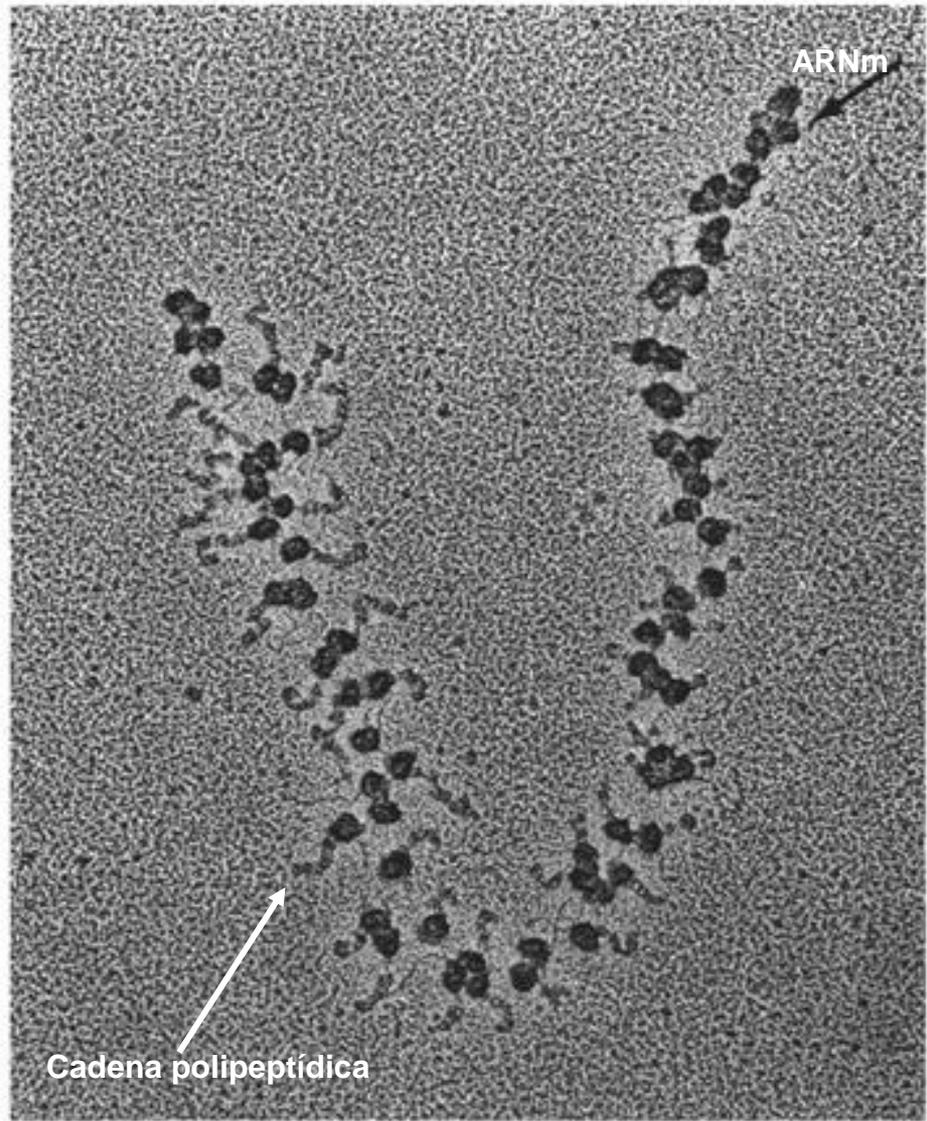
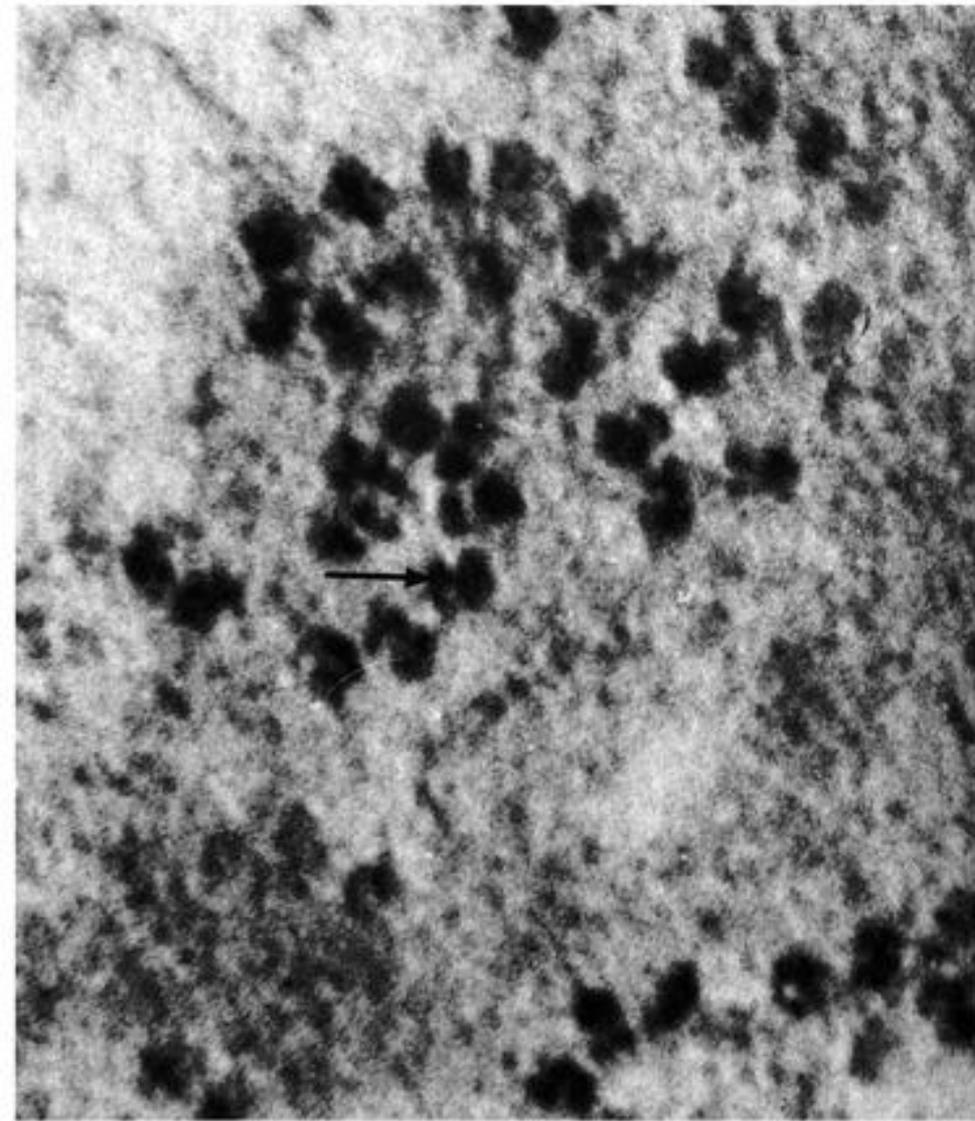
- **Tercera etapa.** El ARNt que ha transferido el aminoácido (o péptido) es liberado del ribosoma. El ribosoma avanza entonces tres nucleótidos (un triplete) en dirección 5' a 3' del ARNm, situándose ahora el ARNt que lleva la cadena naciente de nuevo en el sitio P.

A medida que un ARNm es «leído» por un ribosoma, nuevos ribosomas pueden ensamblarse a su codón de inicio, por lo que puede ser traducido por varios ribosomas a la vez. Así se forman los **polisomas**.





Polisoma



La terminación

En la fase de la terminación tiene lugar la liberación de la proteína sintetizada y la separación de las subunidades del ribosoma.

Tras la formación del último enlace peptídico y la traslocación de la cadena naciente al sitio P, el triplete del ARNm que queda situado en el sitio A corresponde a un codón de terminación. Estos codones no son reconocidos por ningún aminoacil-ARNt, pero sí por los **factores de terminación**, que provocan la liberación de la proteína recién sintetizada y la disgregación del ribosoma.

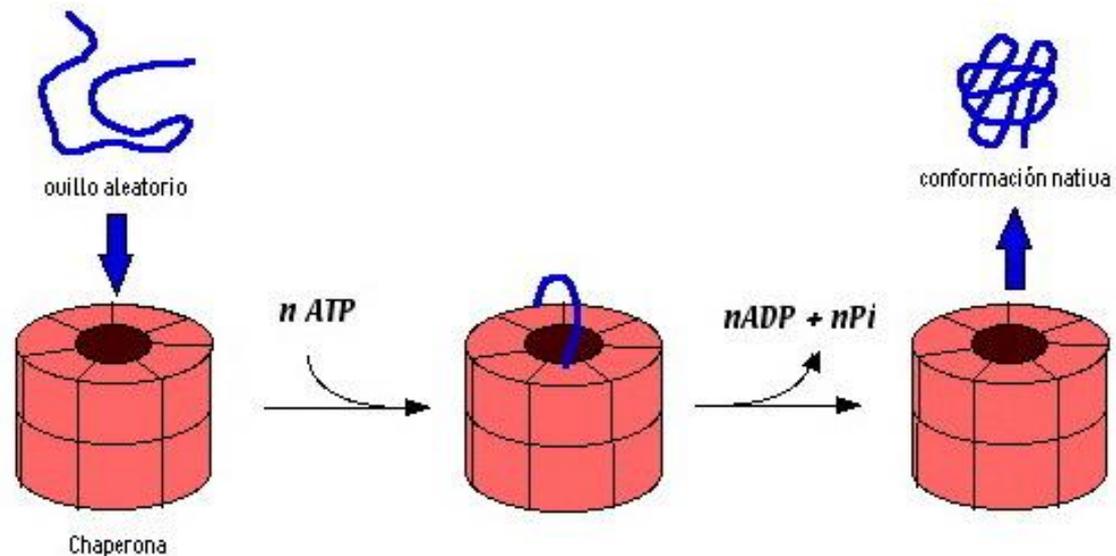


Plegamiento postraduccionl de las proteínas: chaperonas moleculares

Generalmente, los polipéptidos recién sintetizados no son funcionales, ya que deben adquirir la conformación tridimensional adecuada y, en muchas ocasiones varias cadenas polipeptídicas deben plegarse correctamente para poder agruparse y formar una estructura cuaternaria funcional. El **plegamiento** de las **cadenas peptídicas** es espontáneo, de manera que conforme se van sintetizando, la propia secuencia de sus aminoácidos va dictando la forma en que deben plegarse para adoptar la **conformación espacial** adecuada que determina su **funcionalidad biológica**.

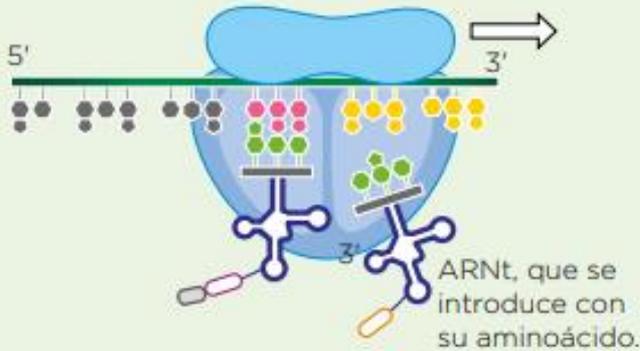
Pero, a veces, el plegamiento no es espontáneo, ya que muchas proteínas son incapaces por sí solas de alcanzar su conformación nativa y requieren la actuación de las **chaperonas moleculares**.

Las chaperonas moleculares son un grupo diverso de proteínas que proporcionan un entorno seguro para que las cadenas peptídicas puedan plegarse correctamente. Las chaperonas no alteran el resultado final del plegamiento proteico, simplemente lo aceleran, evitando la formación de agregados proteicos antes de que finalice el plegamiento correcto de las proteínas.



1

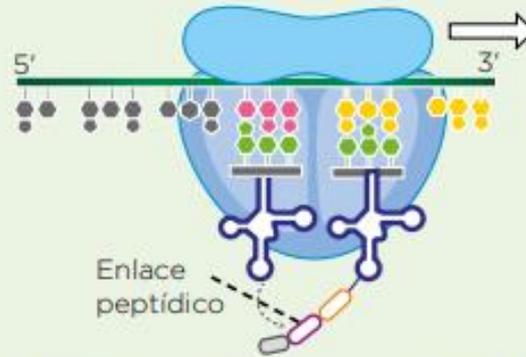
Otro ARNt con su aminoácido se une al ARNm, cuyo anticodón es complementario del triplete siguiente al AUG, en el sitio A, que está vacío.



Esquema fase 2. ELONGACIÓN

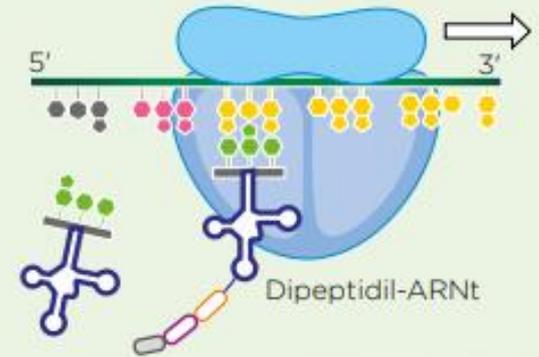
2

Se produce el enlace peptídico entre los dos aminoácidos.



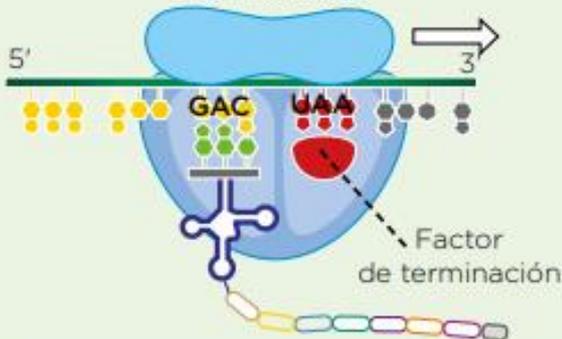
3

El ARNt se expulsa del sitio P y el dipeptidil-ARNt formado pasa al sitio A.



1

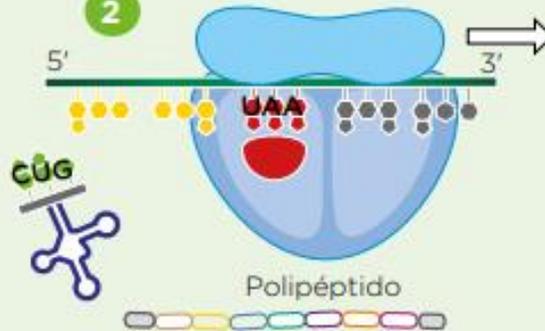
El ribosoma llega en el sitio A a uno de los tres codones de terminación en el ARNm. A este codón se une el factor de terminación.



Esquema fase 3. TERMINACIÓN

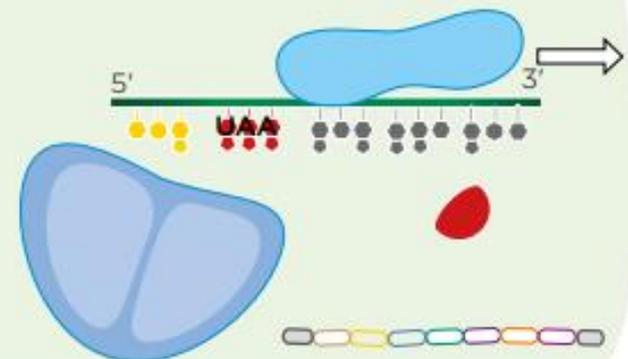
2

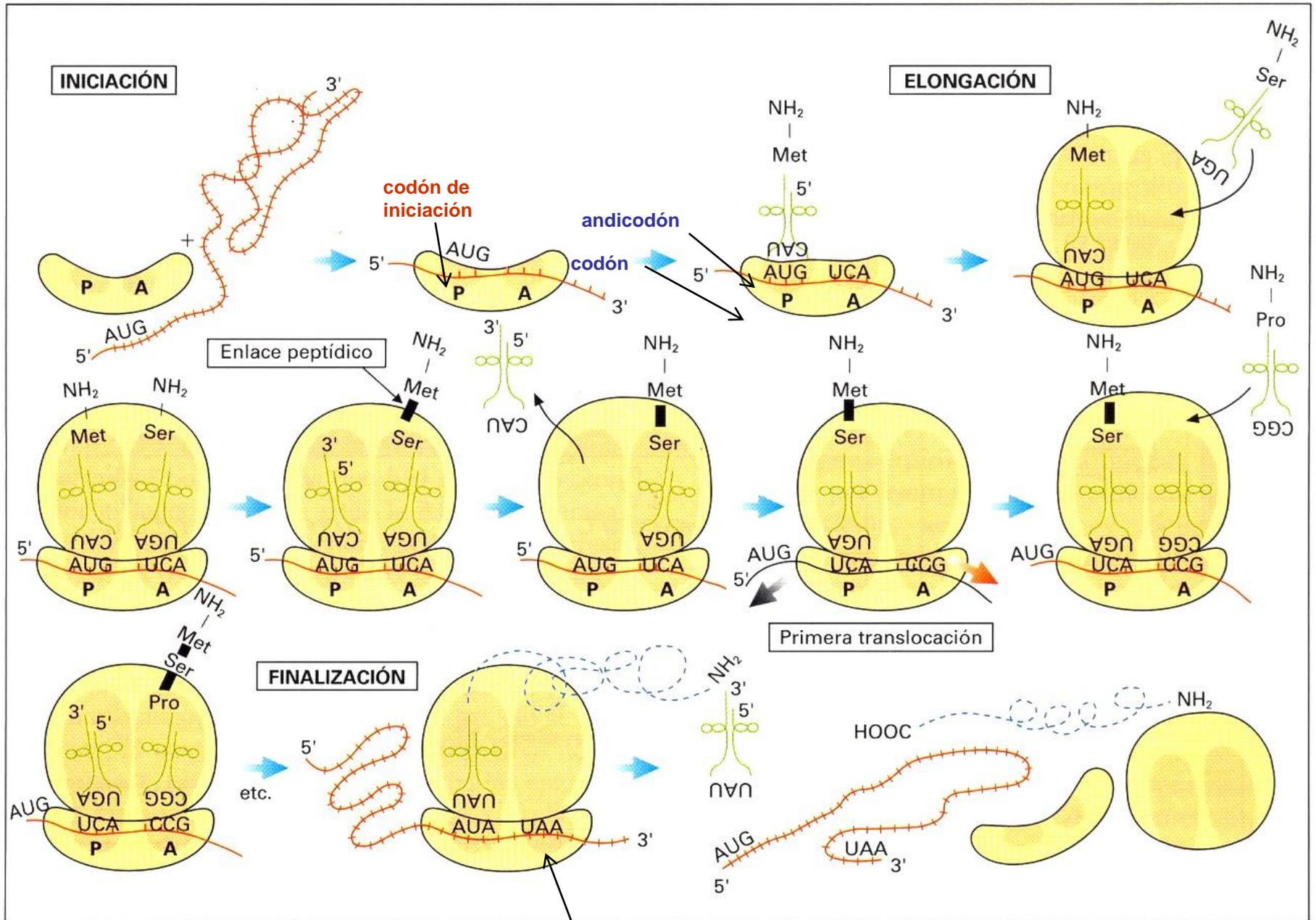
Se libera el polipéptido completo y el último ARNt se desprende del ribosoma.



3

Se separan las dos subunidades del ribosoma.





codón de terminación

DIFERENCIAS EN EL GENOMA Y LA EXPRESIÓN GÉNICA ENTRE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS

	PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
Genes	Genes CONTINUOS . La mayoría son POLICISTRÓNICOS ya que en muchos casos un único ARNm tiene varias secuencias de inicio y terminación que reconoce el ribosoma y origina varios polipéptidos.	Genes FRAGMENTADOS que tienen intrones y exones. Hay que eliminar los intrones y unir los exones antes de su traducción. El ARNm es MONOCISTRÓNICO y durante la traducción del ARNm forma un único polipéptido.
ADN	Sin histonas . Bajo empaquetamiento y es fácil de iniciar la replicación y transcripción.	Asociado a histonas y muy empaquetado en forma de cromatina. El ADN debe desempaquetarse para ser accesible en la replicación y transcripción. Tras la replicación hay que duplicar el número de histonas, por lo que se necesita fabricar nuevas.
	ADN circular y único . En la replicación, al eliminar los cebadores no se acorta .	ADN lineal y fragmentado en cromosomas . En la replicación al eliminar el cebador del extremo 5' no puede ser reemplazado por ADN y el cromosoma se acorta (se reducen los telómeros en cada replicación).
	Inicio de replicación único . Secuencias de iniciación y terminación de transcripción propias de procariontes.	Hay múltiples puntos de inicio de replicación . Las secuencias de iniciación y terminación de la transcripción son diferentes de los procariontes.

	PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
ARN	Solo madura el ARNr y el ARNt , no el ARNm tras la transcripción.	Maduran todos los tipos de ARN tras la transcripción.
ADN-polimerasa	Se precisan 3 tipos en la replicación.	Se precisan 5 tipos en la replicación.
ARN-polimerasa	Una única ARN-polimerasa transcribe los tres tipos de ARN.	Se precisan tres tipos de ARN-polimerasas , uno por cada tipo de ARN para la transcripción.
Localización de los procesos de expresión génica	No hay separación espacial , ya que la transcripción y la traducción se producen en el citoplasma, al carecer de núcleo. El ARNm se puede ir traduciendo a la misma vez que se va transcribiendo.	Hay separación espacial , ya que la transcripción ocurre en el núcleo. El pre-ARNm debe madurar y transportarse después al citoplasma donde se traduce. Por la maduración y posterior transporte del ARNm la transcripción y traducción no son simultáneas.

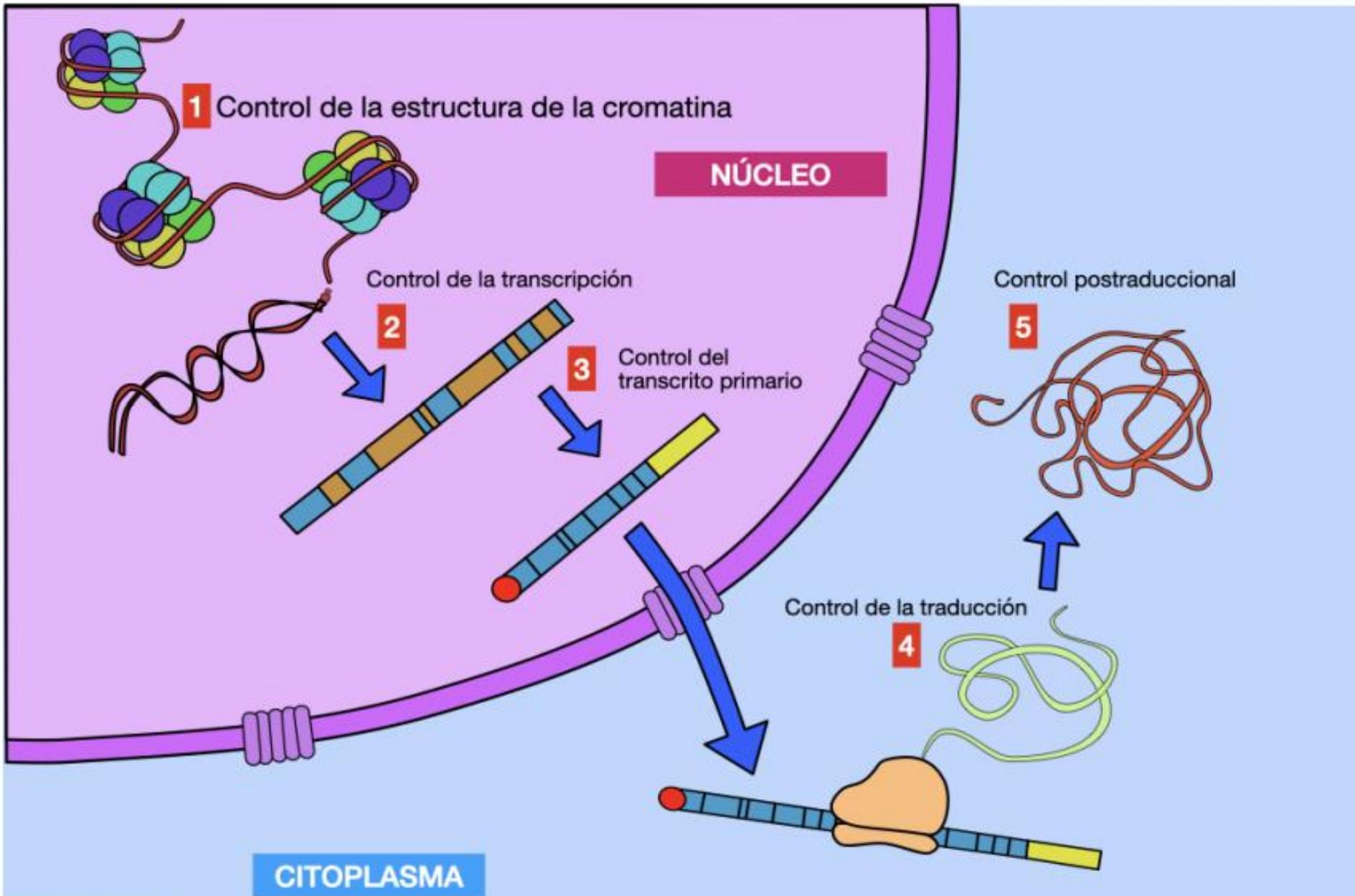
REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EUCARIOTAS.

Las células eucariotas no fabrican continuamente las proteínas que son codificadas por sus genes, lo que supondría un gran gasto de energía. Los genes están regulados por distintos factores, de modo que su expresión se activa o se reprime y sólo se fabrican las proteínas necesarias en un momento dado. Además, los distintos tipos de células sólo forman las proteínas necesarias para desarrollar su función; no expresan la totalidad de sus genes, a pesar de tener toda la información genética propia de la especie.

Durante el desarrollo embrionario las células de un ser pluricelular van a adoptar decisiones programadas y otras reguladas por los factores epigenéticos, activando o reprimiendo genes, y de ese modo, las células madre indiferenciadas pueden convertirse en los distintos tipos celulares especializados del organismo, que van a realizar funciones concretas. Este proceso se denomina diferenciación y supone la represión o activación de genes por determinados factores, en determinados momentos.

La regulación de la expresión génica se lleva a cabo en 5 niveles. Los tres primeros niveles ocurren en el núcleo: 1) control de la estructura de la cromatina; 2) control de la transcripción; 3) control la maduración del pre-ARNm o transcrito primario; y otros dos en el citoplasma: 4) control de la traducción; y 5) control postraduccional.

En el siguiente esquema podemos ver las fases:



1) Control de la estructura de la cromatina. (Núcleo)

El primer nivel de la regulación de la expresión genética afecta a la estructura de la cromatina, de modo que, según el nivel de condensación de la misma, los genes serán accesibles o no para la transcripción. En la eucromatina, la ARN polimerasa puede acceder a los genes y los puede transcribir. En la heterocromatina los genes no son accesibles, ya que el ADN está muy empaquetado con las histonas.

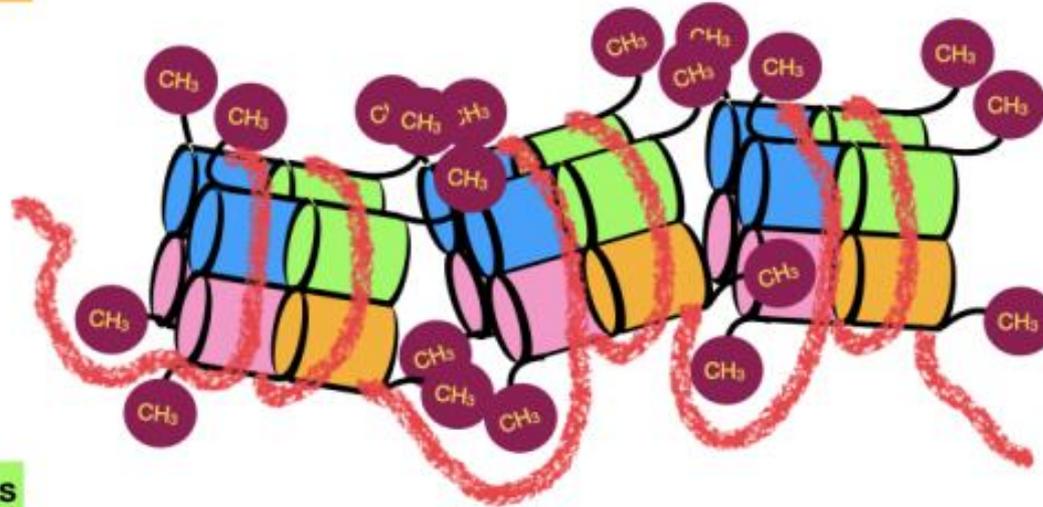
A) La condensación de la cromatina se puede regular mediante modificaciones reversibles de las histonas que forman el nucleosoma, por ejemplo:

- Acetilación de histonas. Favorece la separación de las histonas y el ADN, de modo que es más accesible activando la transcripción.
- Metilación de histonas. Favorece la condensación de la cromatina y tiene el efecto contrario al anterior.

En la figura podemos ver el efecto de la metilación y la acetilación en la cromatina:

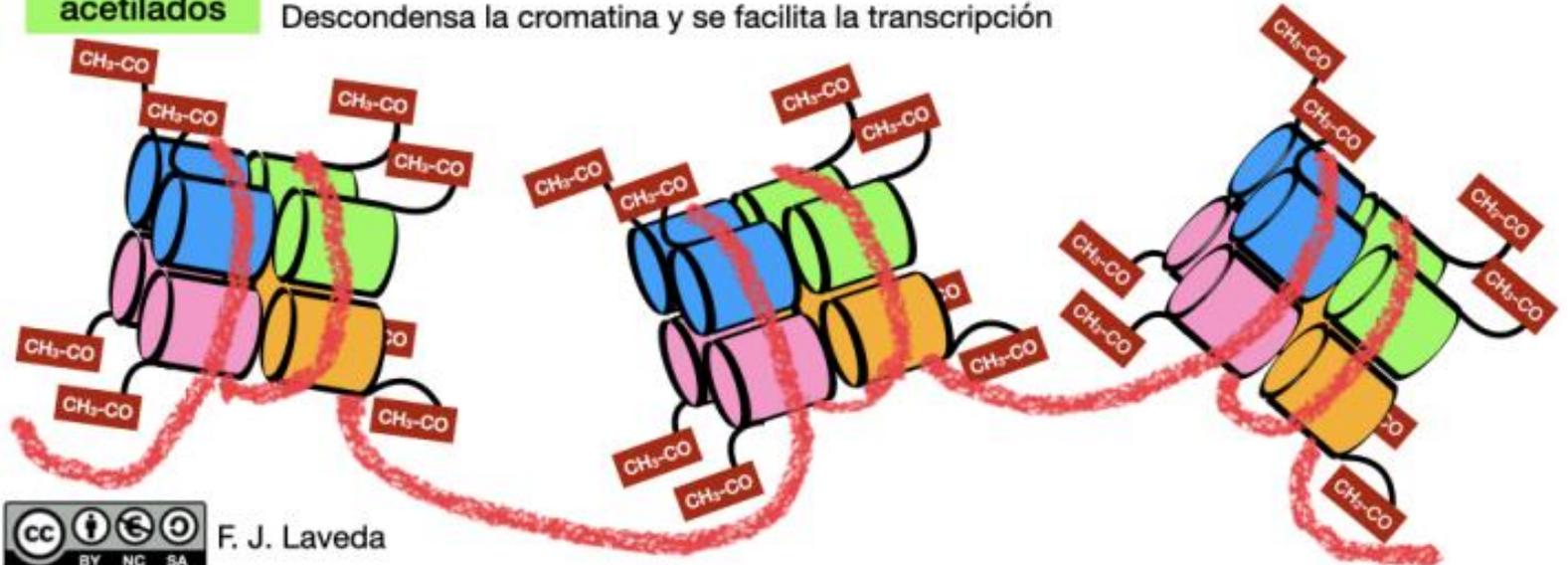
Nucleosomas metilados

Condensación cromatina y se impide la transcripción



Nucleosomas acetilados

Descondensa la cromatina y se facilita la transcripción



F. J. Laveda

B) Modificaciones reversibles de las bases del ADN afectan a la transcripción de los genes. Por ejemplo, la metilación en determinadas bases silencia la expresión génica ya que son señales de la condensación de la cromatina.

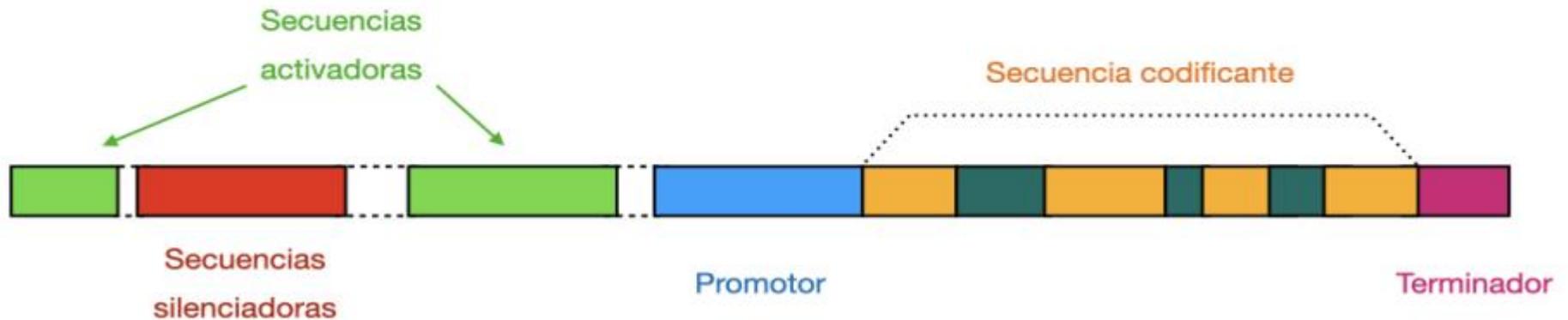
Estas modificaciones no afectan al código genético, solo a la expresión de los genes y son cambios reversibles y heredables de célula a célula cuando estas realizan la división celular.

2) Control de la transcripción. (Núcleo)

Se lleva a cabo mediante factores proteicos que pueden acelerar la transcripción (activadores) o dificultarla (represores).

En la estructura de un gen tenemos las siguientes secuencias:

ESTRUCTURA DE UN GEN



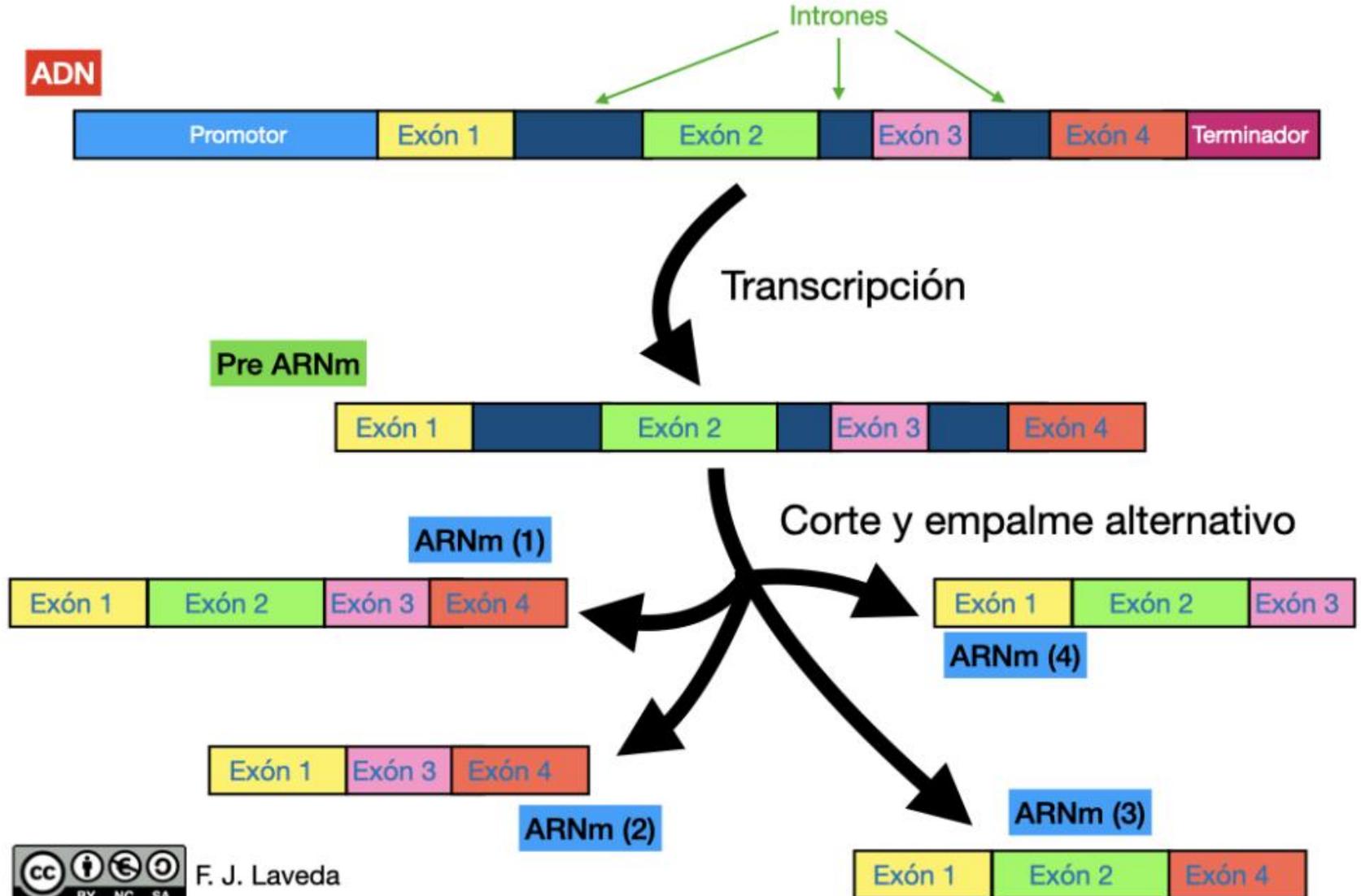
Las secuencias activadoras o silenciadoras se encuentran mucho antes del promotor del gen. A dichas secuencias se unen factores de transcripción, de modo que si a las secuencias silenciadoras se le unen factores represores de la transcripción impiden la unión de la ARN polimerasa al promotor y el gen no se transcribe, mientras que si a las secuencias activadoras se unen factores potenciadores de la transcripción se facilita la unión de la ARN polimerasa al promotor y se acelera la transcripción.

3) Control de la maduración del Pre-ARNm o transcrito primario. (Núcleo)

La unión de exones y la eliminación de los intrones puede llevarse a cabo por mecanismos alternativos de corte. Esto se denomina corte y empalme alternativo (*splicing* alternativo). Es un mecanismo que permite que a partir de una única secuencia de ADN se generen diversas proteínas.

El pre-ARNm que se transcribe a partir de un gen eucariota contiene varios intrones y exones que pueden cortarse de diversos modos, de forma que, al eliminarse los intrones, también se puede eliminar algún exón, de modo que origina distintos ARNm y por tanto distintas proteínas, lo que hace que se generen nuevas funciones que facilitan la capacidad de adaptación a distintos ambientes.

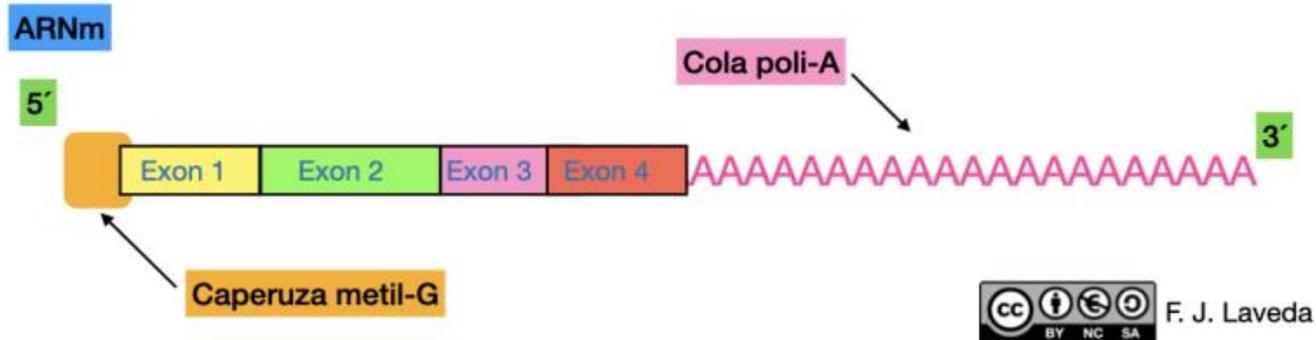
En la imagen siguiente podemos ver un ejemplo del corte y empalme alternativo:



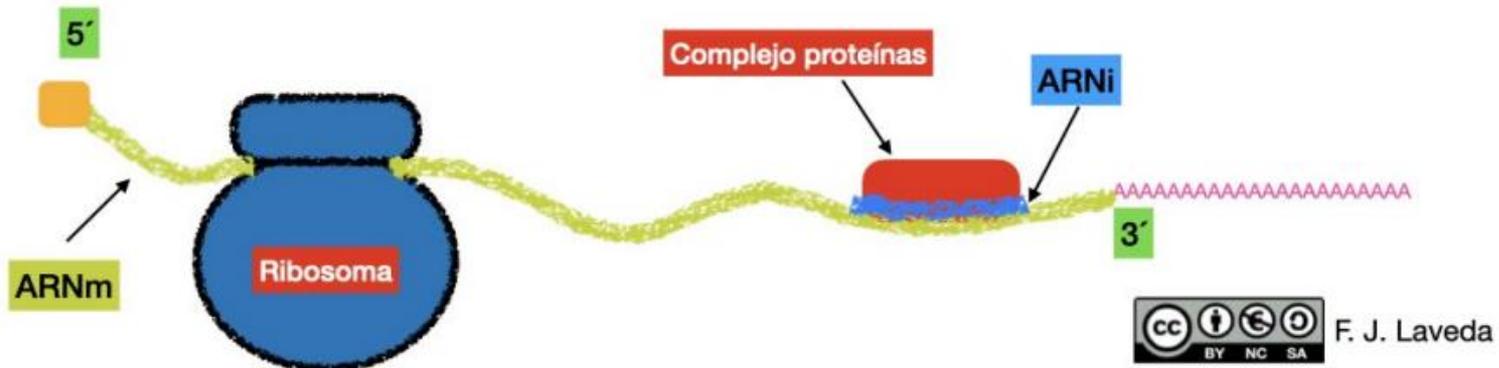
Por ejemplo, un ARNm que en el hígado origina una proteína transportadora de lípidos en sangre, al sufrir un corte y empalme alternativo en una célula de intestino origina una proteína que absorbe los lípidos en el intestino.

4) Control de la traducción. (Citoplasma)

Un mecanismo de control consiste en reducir o ampliar el tiempo que el ARNm está disponible para ser traducido por el ribosoma, eliminando la caperuza del extremo 5' o acortando la cola de poliA.



También puede producirse el fenómeno de ribointerferencia, de modo que interacciona el ARNi (ARN de interferencia), asociado con complejos de proteínas, con el ARNm para impedir la traducción. El ARNi son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que se asocian con proteínas y bloquean la traducción o eliminan al ARNm.



5) **Control postraduccional. (citoplasma)**

Las proteínas tras su formación experimentan cambios químicos, como adición de grupos prostéticos, unión de oligosacáridos, cortes proteolíticos... antes de convertirse en proteínas funcionales.

Por otra parte, también se puede activar o desactivar reversiblemente por la adición de grupos químicos, por ejemplo, la fosforilación puede activar algunas proteínas.

Se puede regular igualmente su vida media añadiendo una pequeña proteína (ubiquitina) que es una señal para indicar su degradación en los proteosomas.

La epigenética

Los factores epigenéticos son factores del ambiente (núcleo, citoplasma o entorno celular) que promueven o inhiben la expresión de los genes y son heredables.

La epigenética estudia los cambios en la expresión génica que son heredables y reversibles y que se producen sin que ocurran cambios en la secuencia de ADN.

Los factores epigenéticos actúan mediante modificación reversible de las histonas, adición de grupos químicos en las bases del ADN (como la metilación) o mediante el silenciamiento de genes por ARN pequeños reguladores (un tipo de ARN de interferencia). Determinan la accesibilidad a la transcripción de los genes en el tiempo y posibilitan la diferenciación de las células.

Se llama epigenoma al conjunto de factores epigenéticos.

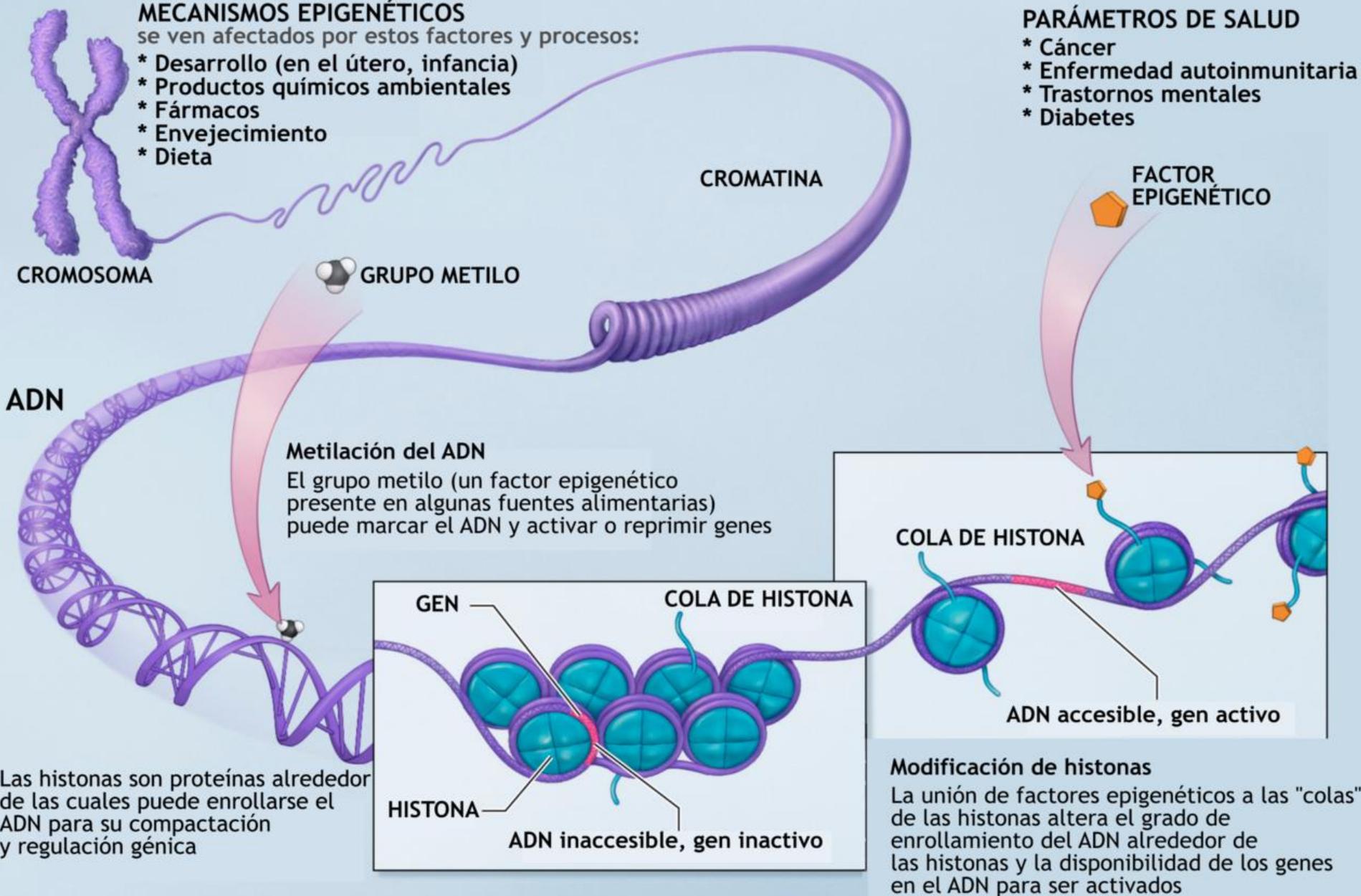
MECANISMOS EPIGENÉTICOS

se ven afectados por estos factores y procesos:

- * Desarrollo (en el útero, infancia)
- * Productos químicos ambientales
- * Fármacos
- * Envejecimiento
- * Dieta

PARÁMETROS DE SALUD

- * Cáncer
- * Enfermedad autoinmunitaria
- * Trastornos mentales
- * Diabetes



4

Las mutaciones

Cuando, en 1901, Hugo de Vries se encontraba realizando estudios genéticos con la planta onagra (*Oenothera lamarckiana*) apareció de pronto un ejemplar gigante entre la descendencia, al que llamó forma «mutante». Así, acuñó el término **mutación** para referirse a los cambios inesperados en la información biológica.

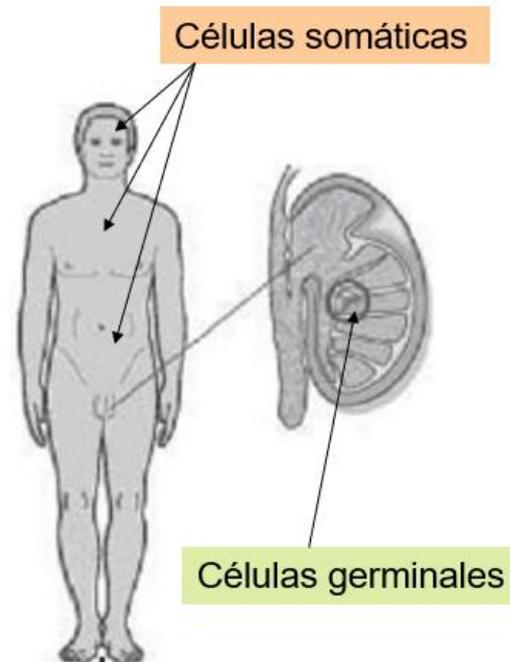
Las **mutaciones** son cambios que se producen en el material genético de un organismo debido a errores en la replicación y reparación del ADN, o en el reparto de los cromosomas durante la división celular.

Las mutaciones se consideran la principal fuente de variabilidad genética en las especies y, por tanto, fundamentales para la evolución biológica.

4.1. Los tipos de mutaciones

Las mutaciones se clasifican atendiendo a varios criterios:

- Según el efecto que producen en el individuo, pueden ser **beneficiosas, perjudiciales** o **neutras**.
- Según la causa que las produce, pueden ser **espontáneas** o **inducidas**. Estas últimas, según el agente que las induce, pueden ser de origen **físico, químico** o **biológico**.
- Según la línea celular a la que afecten, pueden ser **somáticas** o **germinales**. Solo se heredan las mutaciones en las células germinales.



4.1. Los tipos de mutaciones

Las mutaciones se clasifican atendiendo a varios criterios:

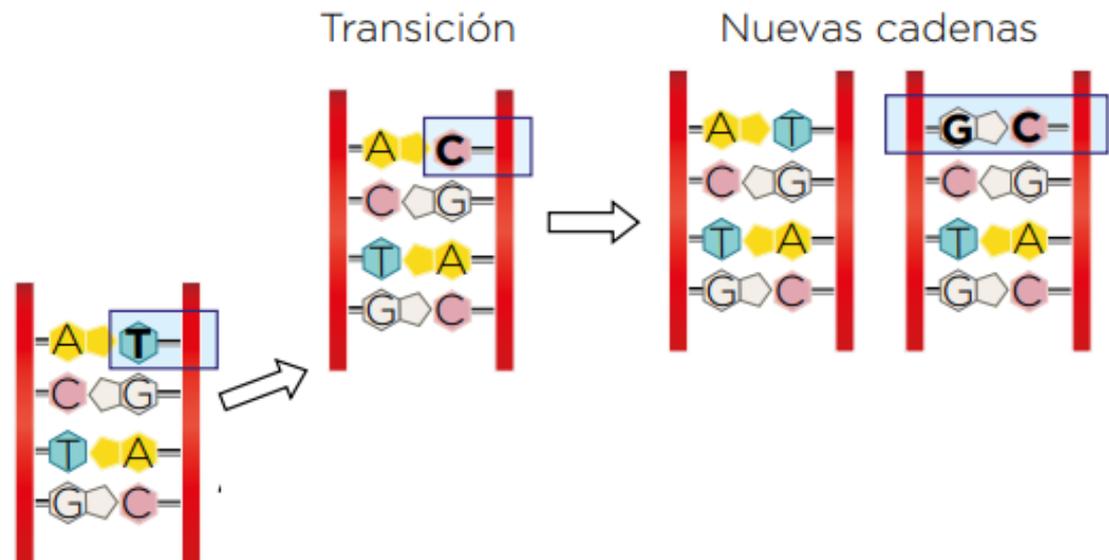
- Según el efecto que producen en el individuo, pueden ser **beneficiosas, perjudiciales** o **neutras**.
- Según la causa que las produce, pueden ser **espontáneas** o **inducidas**. Estas últimas, según el agente que las induce, pueden ser de origen **físico, químico** o **biológico**.
- Según la línea celular a la que afecten, pueden ser **somáticas** o **germinales**. Solo se heredan las mutaciones en las células germinales.
- Según la cantidad de ADN afectado, pueden ser **génicas, cromosómicas** o **genómicas**. Trataremos en detalle esta última categoría.

Las mutaciones génicas

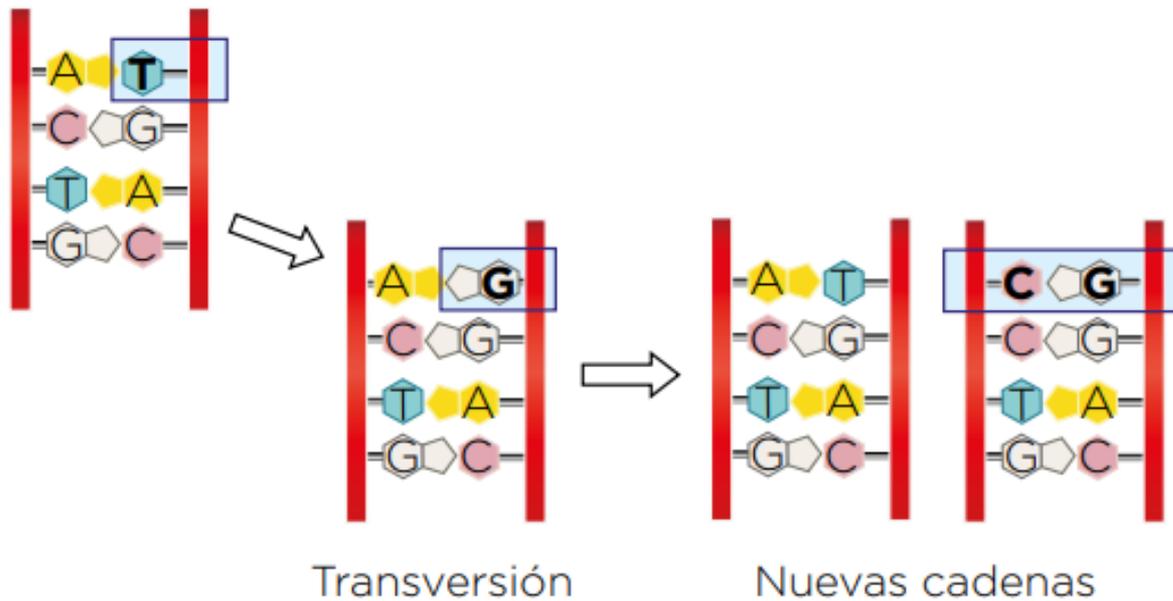
Las **mutaciones génicas** son alteraciones de uno o de unos pocos nucleótidos de la secuencia de un gen y producen alelos diferentes de ese gen.

Estas mutaciones pueden producirse de dos maneras:

- **Por sustitución de nucleótidos.** Son de dos tipos:
 - **Transiciones.** Son sustituciones de un nucleótido por otro con una base del mismo tipo (púrica por púrica, es decir A por G, o bien pirimidínica por pirimidínica es decir, C por T).



- **Transversiones.** Son sustituciones de una base púrica por otra pirimidínica, o viceversa; por ejemplo, A por C, o T por G.



Cualquiera de estas mutaciones afecta a uno solo de los nucleótidos y solo un triplete de bases es el que se ve afectado. Como el código genético es degenerado, el triplete puede sustituirse por otro **que codifique al mismo aminoácido**, de modo que la mutación no afectaría al individuo y sería entonces una **mutación silenciosa**.

Por otra parte, puede que **el nuevo triplete codifique otro aminoácido diferente**. En este caso, salvo que sea uno de los aminoácidos que conforman el centro activo de una proteína, no tienen graves consecuencias. Si la mutación ocurre en el codón de terminación, se producirá una proteína más larga, hasta que aparezca un nuevo codón de terminación. Si la mutación crea un codón de terminación antes del lugar apropiado, se formará una proteína más corta.

En algún caso se puede producir una proteína que mejore a la original, y entonces el portador tendrá una ventaja que podrá transmitir a sus descendientes.

TIPO DE MUTACIÓN	CONSECUENCIAS							
SIN MUTACIÓN	ADN:	GAT	GGT	CGT	CAG	ACG	TCT	TGT
	ARNm:	CUA	CCA	GCA	GUC	UGC	AGA	ACA
	Proteína:	Leu	Pro	Ala	Val	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico:	dos	por	dos	son	más	que	uno
TRANSICIÓN	ADN:	GAT	GGT	CGT	CGG	ACG	TCT	TGT
	ARNm:	CUA	CCA	GCA	GCC	UGC	AGA	ACA
	Proteína:	Leu	Pro	Ala	Ala	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico:	dos	por	dos	sen	más	que	uno
TRANSVERSIÓN	ADN:	GAT	GGT	CGT	CCG	ACG	TCT	TGT
	ARNm:	CUA	CCA	GCA	GGC	UGC	AGA	ACA
	Proteína:	Leu	Pro	Ala	Gly	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico:	dos	por	dos	sin	más	que	uno

- **Por delección (pérdida) o adición de nucleótidos.** Estas mutaciones pueden afectar a uno o más de los nucleótidos de la cadena. En ambos casos son alteraciones de la secuencia que suponen cambios en la expresión de los genes afectados.

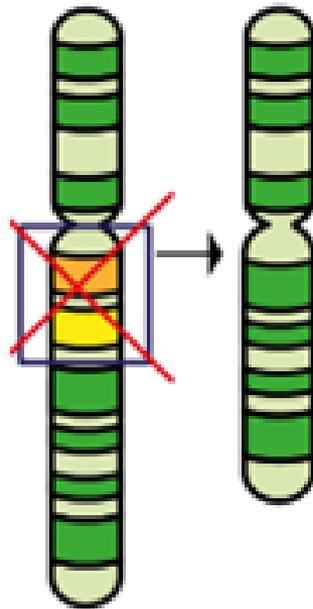
TIPO DE MUTACIÓN	CONSECUENCIAS							
SIN MUTACIÓN	ADN:	GAT	GGT	CGT	CAG	ACG	TCT	TGT
	ARNm:	CUA	CCA	GCA	GUC	UGC	AGA	ACA
	Proteína:	Leu	Pro	Ala	Val	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico:	dos	por	dos	son	más	que	uno
DELECIÓN	ADN:	GAT	GGT	CGT	CAG	ACT	CTT	GT
	ARNm:	CUA	CCA	GCA	GUC	UGA	GAA	CA
	Proteína:	Leu	Pro	Ala	Val	Parada		
	Símil lingüístico:	dos	por	dos	son			

Mutaciones cromosómicas

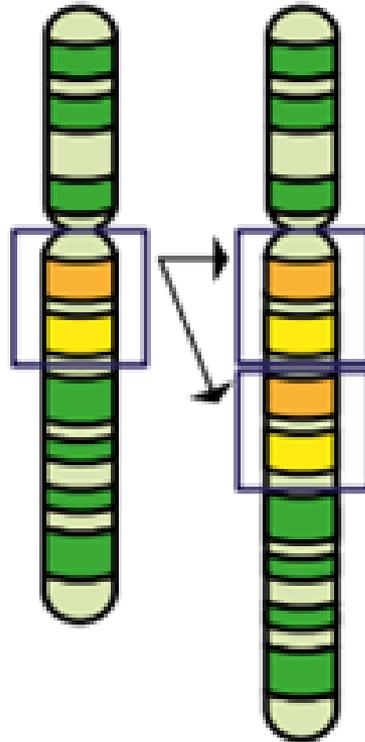
Las **mutaciones cromosómicas** son las que afectan a un segmento de cromosoma e implican a varios genes.

Suelen producirse por la rotura de un cromosoma, que después no es bien reparado por los mecanismos celulares que se encargan de ello. Pueden ser de varios tipos:

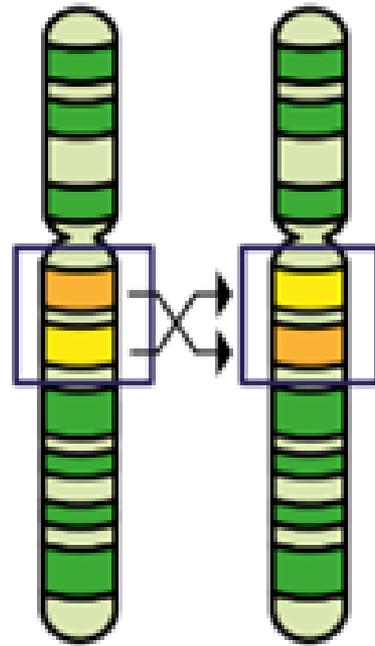
- **Delección.** Es la pérdida de un fragmento del cromosoma.



- **Duplicación.** Ocurre cuando se repite un fragmento del cromosoma. El fragmento duplicado puede quedarse en el mismo cromosoma, transponerse a otro o independizarse.

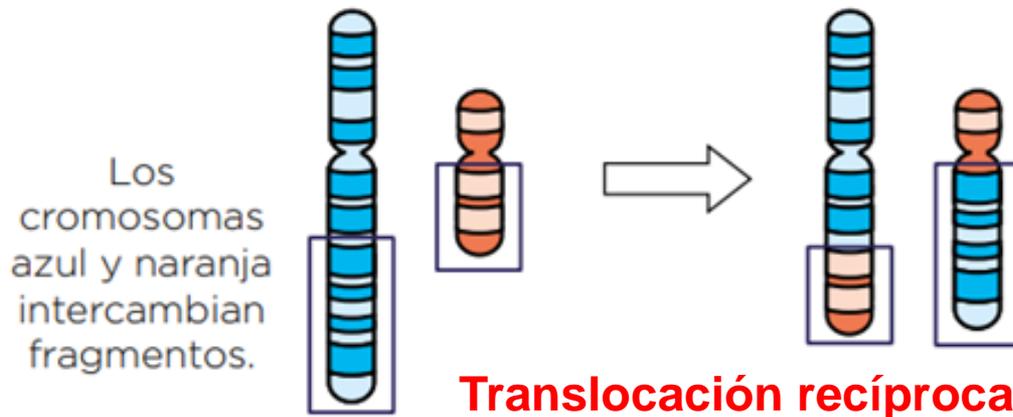
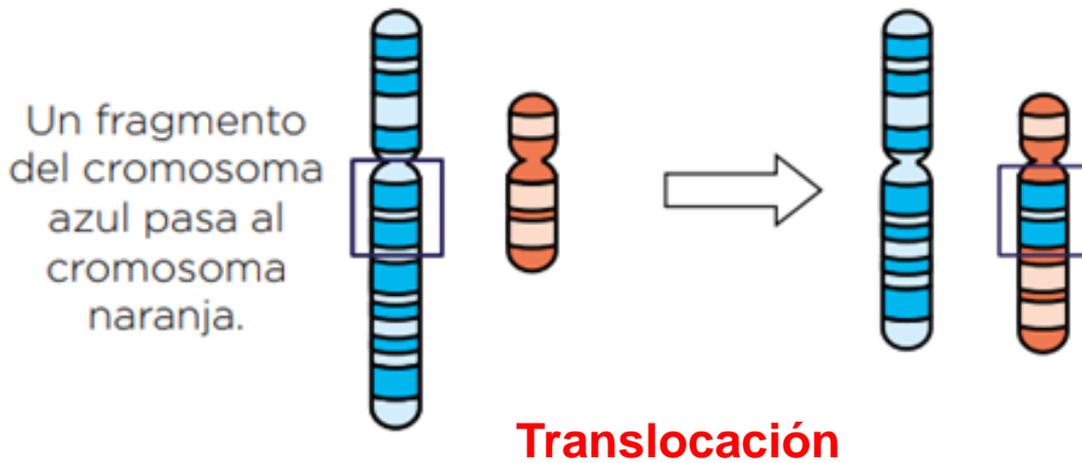


- **Inversión.** Es la inversión de la ordenación de un fragmento cromosómico. Es **pericéntrica** si el centrómero está incluido en el fragmento invertido, y **paracéntrica** si no lo está.

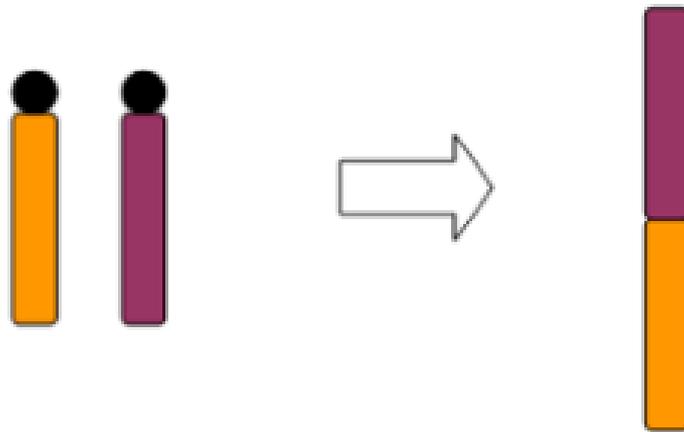


Inversión paracéntrica

- **Translocación.** Es la inserción de un segmento de un cromosoma en otro cromosoma. Si el intercambio de fragmentos se da entre dos cromosomas no homólogos se trata de una **translocación recíproca**.



- **Translocación robertsoniana.** Es la unión de dos cromosomas, generalmente telocéntricos o acrocéntricos. En la fusión se suele perder algún fragmento.



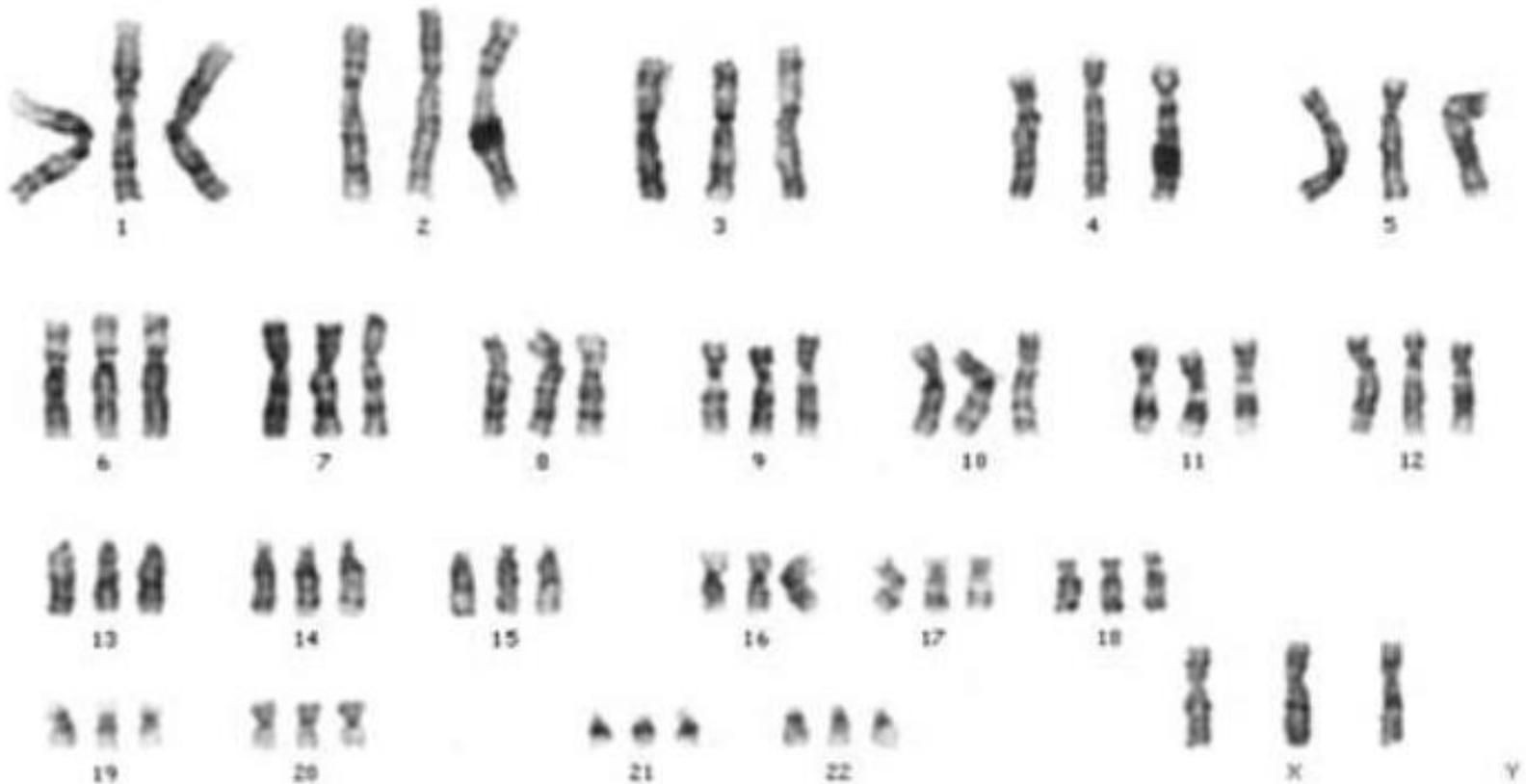
Mutaciones genómicas

Las **mutaciones genómicas** son las que afectan al número o a la dotación cromosómica característica de la especie.

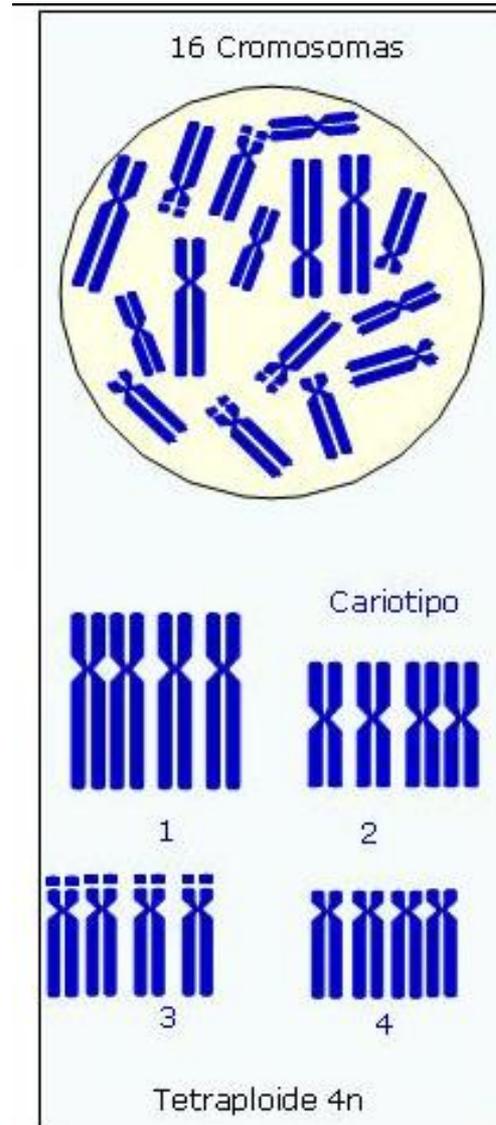
Este tipo de mutaciones suelen ser producto de fallos en el proceso de la división celular y pueden ser:

- **Euploidías.** Afectan a todo el juego de cromosomas del ser vivo. Pueden ser de dos tipos:
 - **Las monoploidías (n).** Se pierde uno de los cromosomas de cada una de las parejas de homólogos y queda un único cromosoma de cada par. Se da en artrópodos.
 - **Las poliploidías (3n, 4n...).** Se forma más de un juego completo de cromosomas. Son frecuentes en plantas.

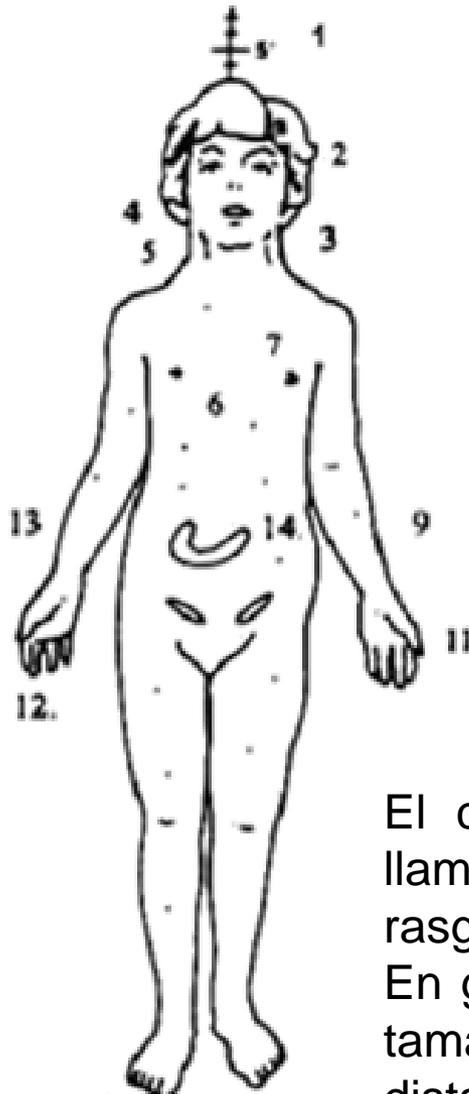
- **Triploidía.** En este caso las células somáticas contienen tres juegos de cromosomas ($3n$). Los individuos triploides **son estériles**, ya que la distribución de los cromosomas del tercer juego en los gametos admite diversas combinaciones desde n a $2n$, pasando por todos los números intermedios.



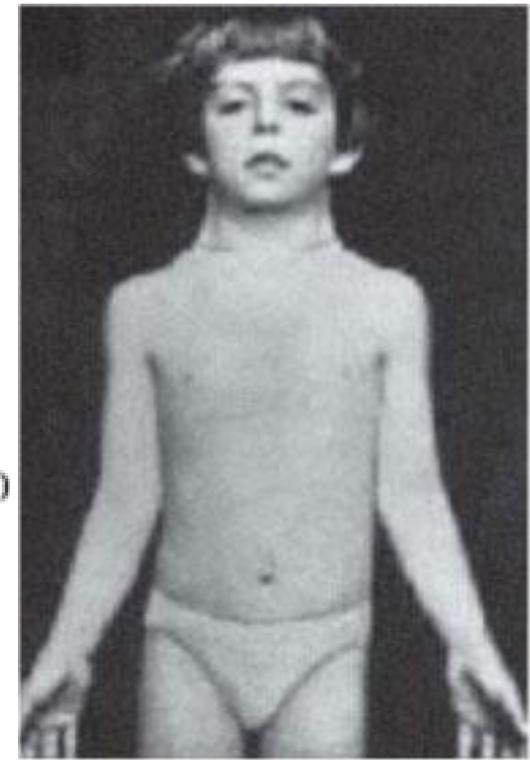
- ***Tetraploidía***. Son tetraploides aquellas células o individuos con cuatro juegos de cromosomas ($4n$).



- **Aneuploidías.** Son falsas euploidías que solo afectan a un par de cromosomas de toda la dotación. Se producen por una disyunción o separación errónea de cromosomas homólogos o cromátidas en una de las dos divisiones meióticas. Lo más habitual es que, debido a un sobrecruzamiento mal realizado, no se produzca la disyunción en la meiosis I. Estas mutaciones pueden darse tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales. Las más comunes son:
 - Las monosomías ($2n - 1$), el mutante acaba teniendo un cromosoma de menos.
 - Las trisomías ($2n + 1$), el mutante acaba con un cromosoma de más.



1. Baja estatura (100%)
2. Malformaciones craneales
Micrognatia (60%)
Paladar ojival (38%)
3. Cuello corto (40%)
Hipoplasia de las vértebras cervicales
4. Orejas de baja implantación y rotadas
5. Cuello ancho (25%)
Baja implantación del cabello (42%)
6. Múltiples nevos (26%)
7. Mamas hipoplásicas o invertidas
8. Acortamiento del cuarto metacarpiario (37%)
9. *cavitas volgas* (47%)
10. Obstrucciones linfáticas:
edemas congénitos
11. Edema en manos y pies (22%)
12. Uñas hiperconvexas y frágiles (13%)
13. Alteraciones renales (40%)
14. Gónadas en cintillas (96%)



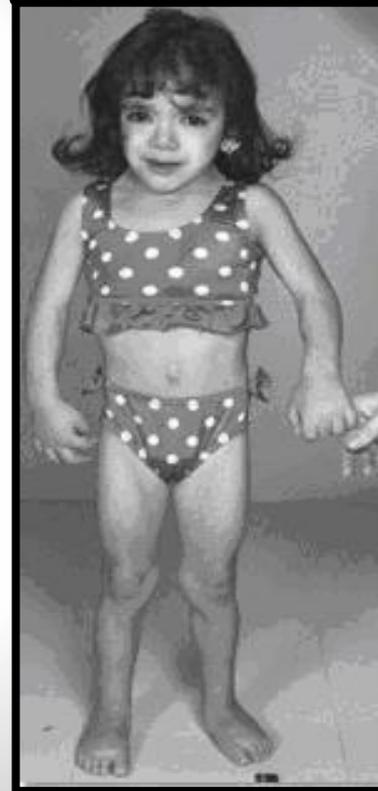
El caso de monosomía más común en el hombre es la **XO**, llamada **síndrome de Turner**. Los individuos afectados presentan rasgos variables que se pueden manifestar total o parcialmente. En general se caracterizan por un aspecto senil, orejas de mayor tamaño del normal y de baja implantación, cuello corto, mamas distanciadas. Al llegar a la pubertad presentan un aspecto somático femenino con ausencia de caracteres secundarios. Son estériles debido a la falta de desarrollo de los ovarios y del útero y a la atrofia de los oviductos. Su cariotipo es de 45 cromosomas (44+X).

Se trata de la única monosomía viable en humanos, la carencia de cualquier otro cromosoma en la especie humana es letal.

Aneuploidías en heterocromosomas

- Síndrome de Turner (44 autosomas + X)

- Afecta sólo a las mujeres
- Genitales y mamas subdesarrolladas
- Estériles
- Cuello corto
- Baja estatura
- Ausencia de menstruación
- Anomalías en ojos y huesos



- **Trisómico**. Corresponde a diploides con un cromosoma extra en uno de los pares cromosómicos; su fórmula genómica es $2n+1$. Forman gametos (n) y ($n+1$), ya que durante la profase meiótica los tres homólogos se pueden asociar formando una estructura trivalente que ocasiona una distribución irregular del cromosoma extra. En el hombre se pueden presentar diversas trisomías, según cuál sea el cromosoma triplicado.

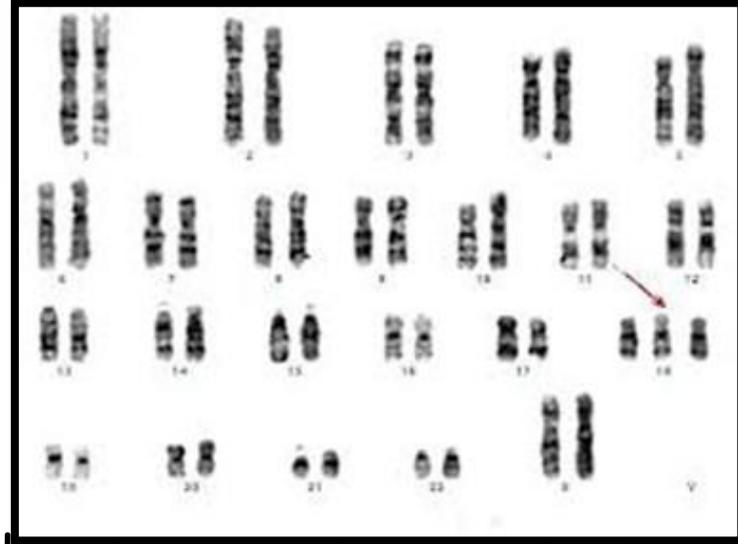
Un ejemplo común es **Síndrome de Down (trisomía 21)**. Su cariotipo es de 47 cromosomas ($45+XX$ o XY). El individuo afectado presenta tres cromosomas en el par 21 en lugar de los dos normales, lo que crea un desbalance genético que actúa durante el desarrollo embrionario y que es el responsable de las manifestaciones patológicas posteriores que, en líneas generales, son:

- Desarrollo defectuoso del sistema nervioso central.
- Retraso mental.
- Hipotonía muscular.
- Repliegue de la piel en el ángulo interno del ojo, característico de la raza mongólica, que ha sido la causa de la utilización del ambiguo nombre del mongolismo.
- Achatamiento nasal.
- Separación de los ojos.
- Cara con aspecto de luna llena.



La probabilidad de tener un hijo afectado con el síndrome de Down aumenta con la edad de la madre hasta valores comprendidos entre el 1-6% en mujeres que superan los 40 años de edad.

- TRISOMÍA 18, Síndrome de Edwards (47 cromosomas)



Causa muerte fetal durante el embarazo, los que logran nacer tienen complicaciones médicas más graves y peligrosas que el Síndrome de Down, padecen retraso mental y malformaciones del aparato circulatorio.

- Síndrome Triple X (44 autosomas + XXX)

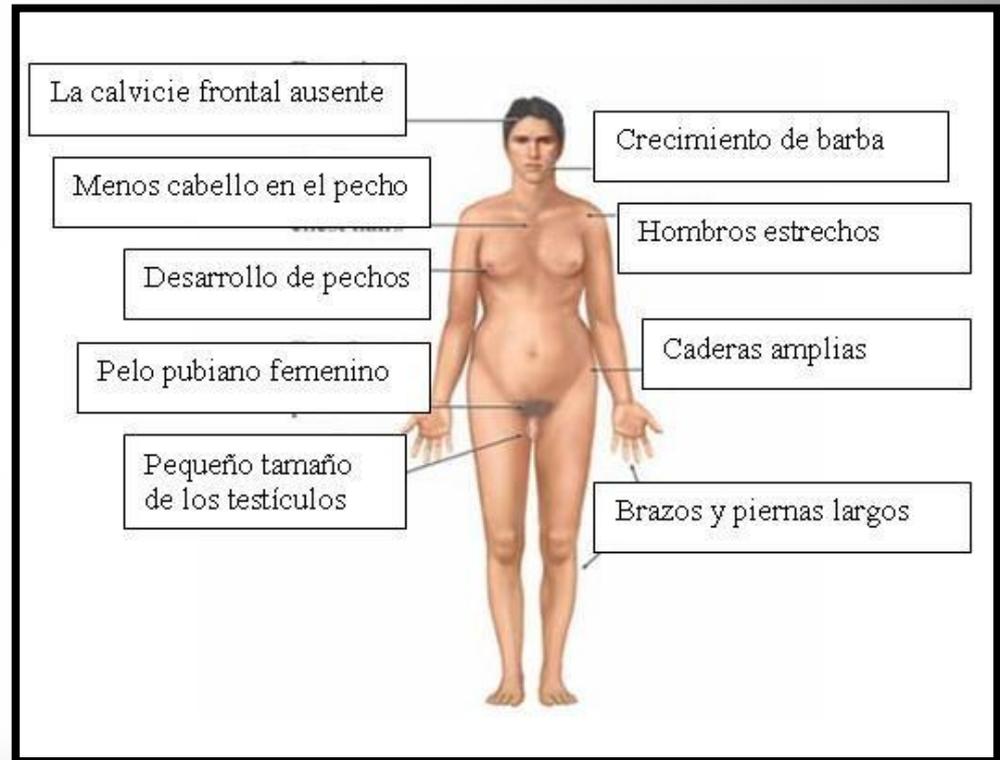
- Las "super-mujeres"
- Suelen ser más altas
- Tienen menos coordinación
- Fertilidad limitada
- Con rasgos de gigantismo y masculinos



Ewa Kłobukowska

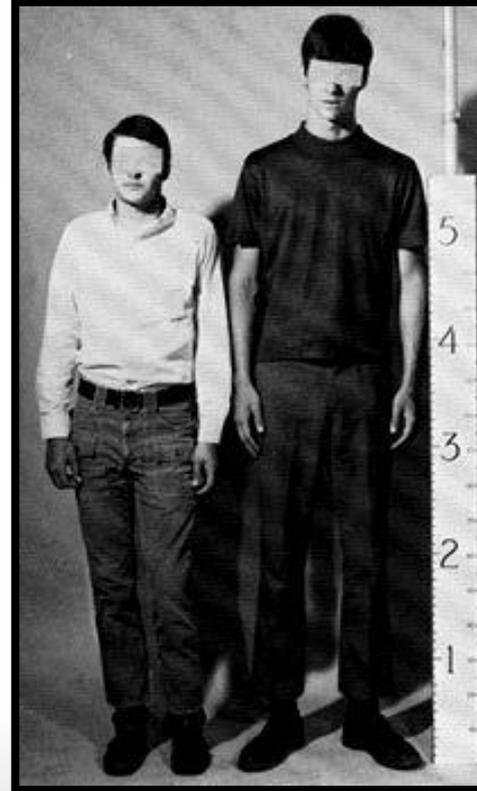
• Síndrome de Klinefelter (44 autosomas + XXY)

- Afecta a hombres
- Retraso mental
- Estériles
- Genitales poco desarrollados
- Desarrollo de pechos

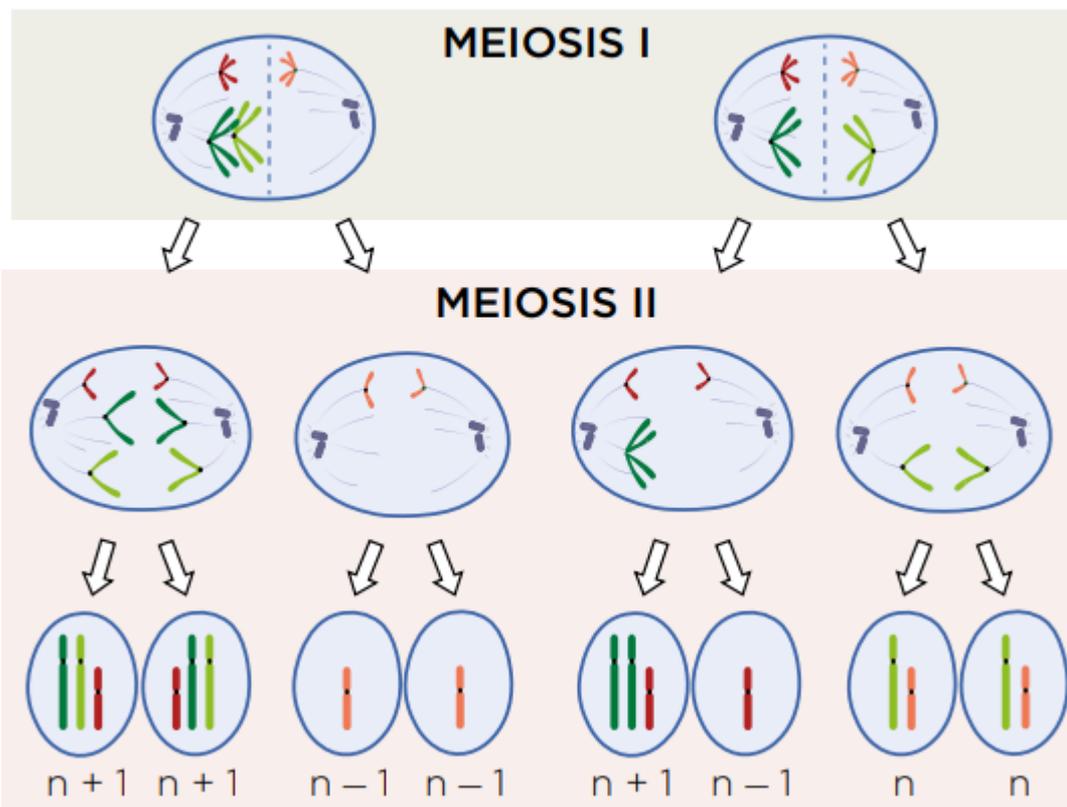


- Síndrome duplo Y (44 autosomas +XYY)

- "Super-hombre"
- Muy altos y delgados
- Retraso mental leve
- Problemas de comportamiento



Origen de las mutaciones genómicas



4.2. Las consecuencias de las mutaciones

Las alteraciones del ADN pueden tener repercusiones en la célula que las sufre, que serán más o menos intensas dependiendo de la magnitud de la mutación o del tipo de genes a los que afecte.

Si una mutación afecta al ADN de una célula somática, solo tendrá efectos en ella o en las pocas células que produzca al dividirse por mitosis a lo largo de su ciclo celular.

En cambio, las mutaciones que afectan a una célula germinal se transmiten al descendiente con la reproducción sexual y afectarán a todas sus células a través del desarrollo del cigoto. A su vez, el descendiente puede transmitir su mutación a su descendencia.

Consecuencias de las mutaciones génicas

Las mutaciones por sustitución, que alteran un solo nucleótido, no suelen tener efectos a no ser que ese nucleótido forme parte de un triplete de parada o que codifique un aminoácido del centro activo de una enzima.

En cambio, las mutaciones producidas por adición o deleción, que implican un corrimiento en la pauta de lectura, pueden alterar muchos aminoácidos y, por tanto, provocar graves alteraciones.

Consecuencias de las mutaciones cromosómicas

Las inversiones y las translocaciones, como no suponen una pérdida de genes, no suelen afectar al organismo.

Las deleciones pueden tener graves consecuencias patológicas o ser incluso letales si el fragmento perdido contiene un gran número de genes. Por ejemplo, la pérdida de un fragmento en el cromosoma 5 humano provoca la enfermedad del Cri du Chat, llamada así porque los bebés afectados lloran emitiendo sonidos parecidos a maullidos, además de padecer retraso físico y mental.

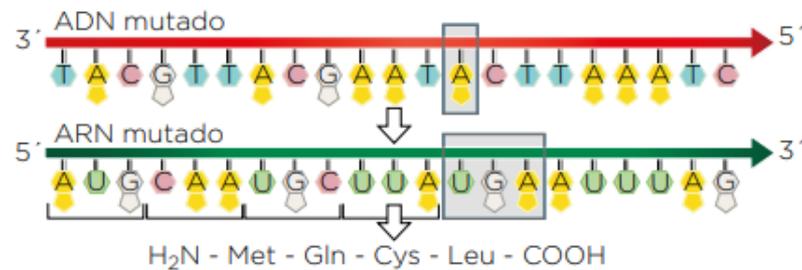
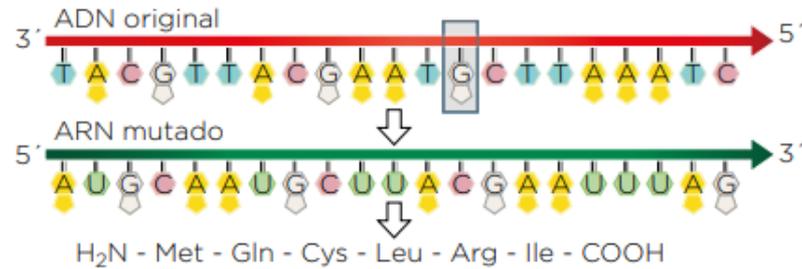
Las duplicaciones pueden causar desequilibrios en la expresión de los genes. En el ser humano, por ejemplo, causan síndromes como el de Pallister-Killian, debido a una duplicación en un brazo del cromosoma 12, que da lugar a un retraso mental. Por otro lado, las duplicaciones suponen un aumento del material genético que, gracias a posteriores mutaciones, pueden facilitar la aparición de nuevos genes durante el proceso evolutivo.

Consecuencias de las mutaciones genómicas

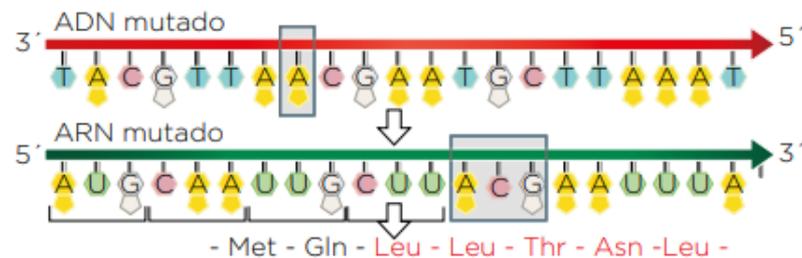
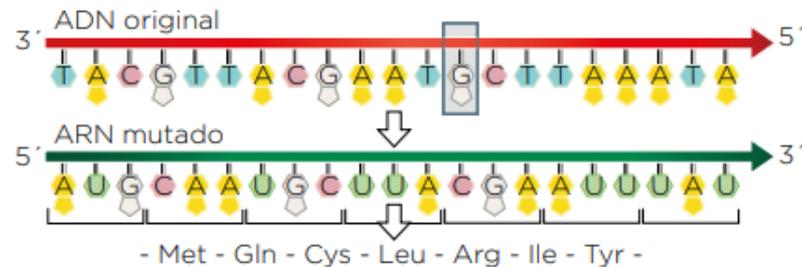
En humanos, las aneuploidías viables son las monosomías y trisomías, que siempre causan síndromes o enfermedades tanto si afectan a los autosomas como a los cromosomas sexuales. Algunas de las más conocidas son el síndrome de Down o el de Klinefelter.

Ejemplos de consecuencias de mutaciones génicas

Generación de un triplete de stop por sustitución



Corrimiento del orden de lectura por adición



4.3. Los agentes mutagénicos

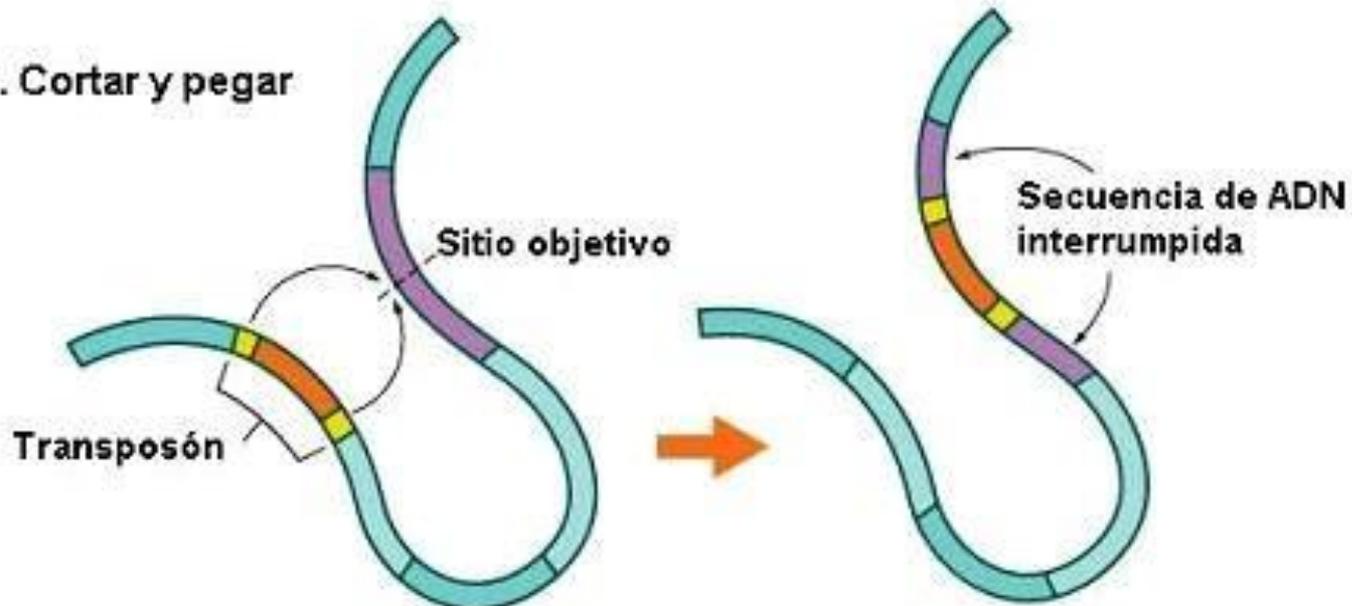
Además de formarse por errores en los procesos celulares en los que está implicado el ADN, las mutaciones también pueden ser causadas por los llamados **agentes mutágenos**, que pueden ser **endógenos** (presentes en la propia célula) o **exógenos** (proceden del exterior).

Mutágenos endógenos

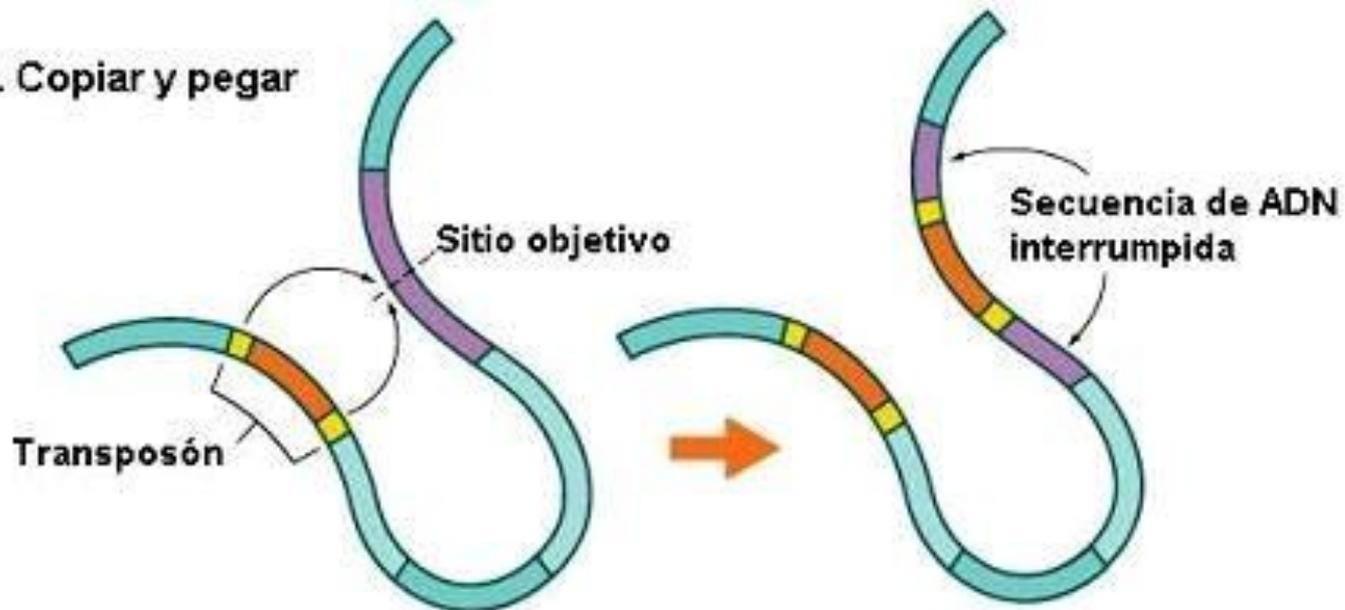
- **Los radicales libres.** Son sustancias que llevan electrones libres que atacan los lípidos de las membranas, inactivan enzimas y provocan mutaciones en el ADN, sobre todo en el mitocondrial. Un ejemplo es el radical hidroxilo (OH⁻) que se produce al generar ATP durante el catabolismo aeróbico de la glucosa. Las mutaciones que causan estos radicales libres se relacionan con el envejecimiento celular.
- **Los transposones.** Son fragmentos móviles de ADN que pueden cambiar de posición dentro del cromosoma, o incluso translocarse a un cromosoma diferente. Producen una deleción en el fragmento de ADN que abandonan, y una adición en el lugar donde se insertan. Estos agentes mutagénicos pueden generar variabilidad genética y están implicados, por ejemplo, en el desarrollo de resistencia a antibióticos en bacterias.

Dos métodos de transposición:

1. Cortar y pegar



2. Copiar y pegar



Mutágenos exógenos biológicos

Algunos agentes biológicos, principalmente los virus, pueden producir cambios en la expresión de los genes al llevar en su genoma fragmentos de ADN tomados de una célula que infectaron previamente y que incorporan a las nuevas células que infectan.

Estas mutaciones pueden tener efectos diversos, pero uno de ellos especialmente importante es la **transformación celular**, es decir, el desarrollo de **cáncer** en la célula infectada. Entre los virus más frecuentemente cancerígenos están el de la hepatitis B, los oncovirus, el virus del herpes genital o los del papiloma humano.

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, está causada por mutaciones en los genes clave que controlan el crecimiento y la división normales de las células.

Bajo la denominación de cáncer se agrupan más de cien enfermedades diferentes y que afectan a diversos tejidos. Todas tienen en común un efecto: hacen que las células crezcan de manera descontrolada, ocupando los tejidos y causando daños en ellos.

Además, las células transformadas, o cancerosas, son capaces de migrar a través de la sangre o linfa y extenderse por todo el organismo invadiendo órganos y tejidos, mediante el proceso denominado **metástasis**.

Mutágenos exógenos físicos

- **Radiaciones ionizantes.** Son las radiaciones de longitud de onda muy cortas y de alta energía, que provocan la ionización de los átomos de las sustancias que atraviesan y las destruyen. Por ejemplo, los rayos X pueden romper los enlaces covalentes entre los azúcares y los fosfatos de la cadena de ADN, provocando mutaciones puntuales y cromosómicas. Un daño similar, pero más intenso, lo producen las radiaciones emitidas por radioisótopos.



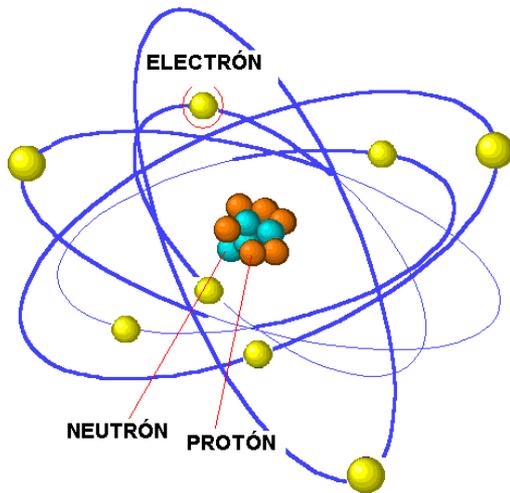


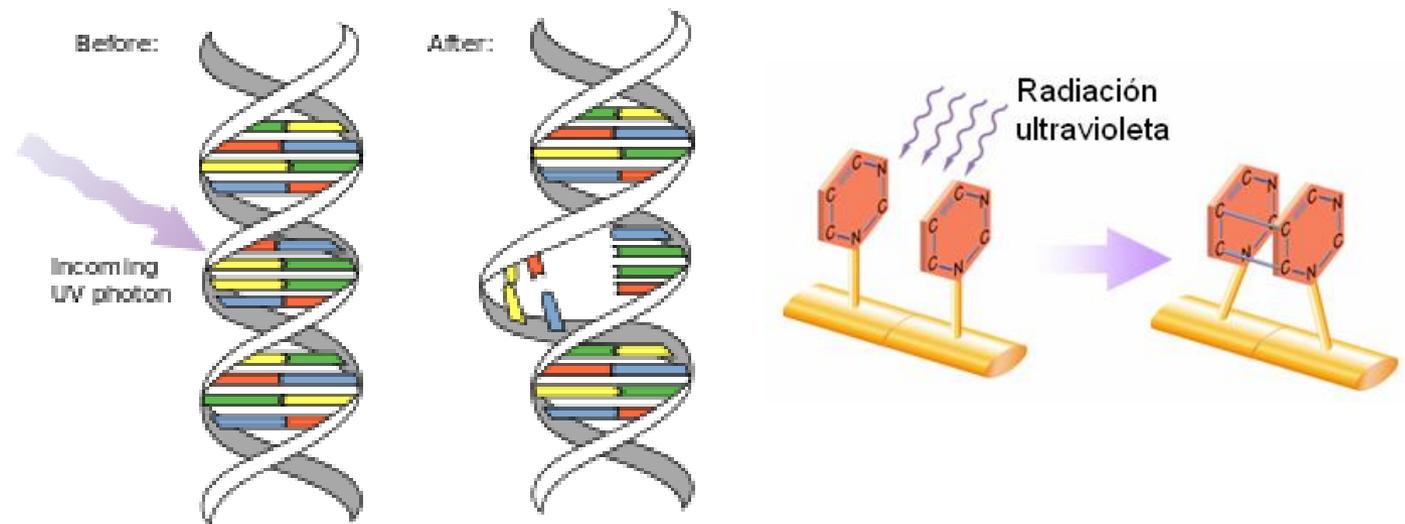
Diagrama que ilustra la penetración de tres tipos de radiación a través de diferentes materiales:

- α** (alfa): Las radiaciones α (alfa) recorren una distancia muy pequeña y son detenidas por una hoja de papel o la piel del cuerpo humano.
- β** (beta): Las radiaciones β (beta) recorren en el aire una distancia de un metro aproximadamente, y son detenidas por unos pocos centímetros de madera o una hoja delgada de metal.
- γ** (gamma): Las radiaciones γ (gamma) recorren cientos de metros en el aire y son detenidas por una pared gruesa de plomo o cemento.

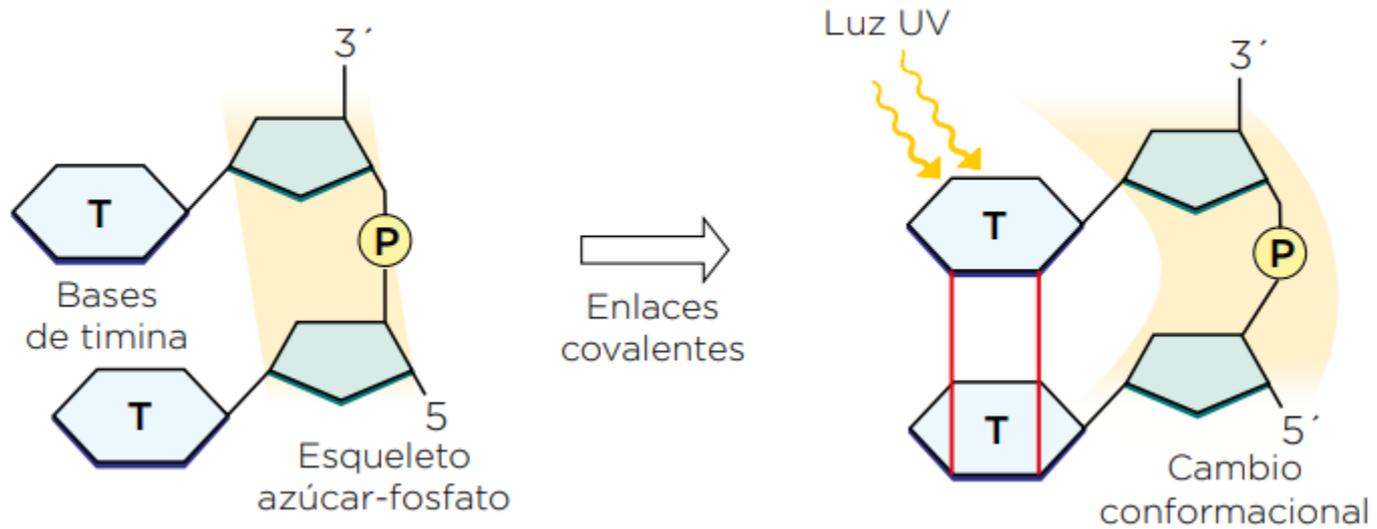
Pueden causar la rotura de los cromosomas, promoviendo así mutaciones cromosómicas y también modificar las bases nitrogenadas, lo que da lugar a mutaciones puntuales.

Las partículas α son núcleos de helio, es decir, dos protones con dos neutrones y las partículas β son electrones.

- **Radiación ultravioleta.** Provoca que dos bases nitrogenadas pirimidínicas contiguas reaccionen y queden unidas formando dímeros, los más frecuentes son los de timina. Esto impide la unión con las bases complementarias, de forma que la replicación y la transcripción se ven afectadas. En los seres vivos unicelulares es letal, y en los pluricelulares causa lesiones en sus tejidos epidérmicos, ya que la capacidad de penetración de la radiación UV es de unos pocos milímetros.



Efecto de la luz ultravioleta en el ADN



Mutágenos exógenos químicos

Son muchas y muy variadas las sustancias con potencial mutagénico. Algunas son sustancias que se encuentran en la naturaleza, pero la mayoría son sustancias artificiales o concentradas de forma artificial.

Entre las más conocidas están los nitritos y las nitrosaminas, los pesticidas, el benzopireno, las dioxinas, la nicotina, los metales tóxicos como el cromo, el cadmio o el arsénico...

Según la alteración que producen se pueden clasificar en:

- **Modificadores de las bases nitrogenadas.** Como los nitritos que se añaden a las carnes para conservarlas y que, al disociarse en su ion nitroso, pueden provocar la eliminación del grupo amino de las bases o transformarse en nitrosaminas, que producen alquilación en las bases. Estos agentes provocan mutaciones puntuales pero pueden inducir cáncer si afectan a genes clave.
- **Análogos a las bases nitrogenadas.** Son sustancias similares a las bases, que pueden ocupar su lugar en el ADN y provocar errores de apareamiento entre las dos hélices. Por ejemplo, el 5-bromouracilo puede sustituir a la timina y la 2-aminopurina, a la citosina.
- **Las sustancias intercalantes.** Son moléculas que se intercalan en la cadena nucleotídica del ADN y provocan mutaciones por inserción o deleción. Por ejemplo, el benzopireno, que se encuentra en el humo y en los alquitranes del tabaco, provoca mutaciones al intercalarse entre las dos cadenas del ADN y formar enlaces covalentes entre ellas que impiden los procesos de la replicación o la transcripción.

4.4. Los mecanismos de reparación del ADN

Para que el ADN no sufra demasiadas mutaciones, las células cuentan con una serie de mecanismos que reparan los daños sufridos por las moléculas de ADN y garantizan que la información genética se transmita a la descendencia con el menor número de errores posible.

Los principales mecanismos de reparación del ADN actúan sobre los procesos de replicación, transcripción y recombinación durante la meiosis.

Destacan los siguientes:

Reparación de roturas en una de las dos cadenas del ADN

Si se ha producido un error en la replicación o en la recombinación y aparece un hueco en la hebra copiada o una rotura en la doble hélice, la forma de reparación es:

- Pegar directamente los extremos rotos aunque suponga la pérdida de nucleótidos.
- Recombinación entre cromátidas hermanas para que a partir de la hebra molde se pueda fabricar el fragmento ausente en la cadena complementaria.

Reparación de bases, nucleótidos o fragmentos erróneos en el ADN

Para reparar estos daños, la célula cuenta con sistemas enzimáticos.

- Si se trata de una base errónea, las enzimas la eliminan y la ADN polimerasa incorpora el nucleótido correcto.
- En el caso de ser varios nucleótidos dañados, un conjunto de enzimas escinde o corta la hebra a ambos lados de la lesión, elimina el fragmento dañado y lo sustituye por el adecuado.

Eliminación de agentes mutágenos

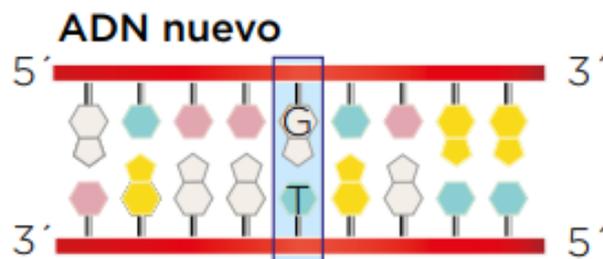
Las células cuentan con mecanismos de detoxificación para neutralizar los mutágenos químicos antes de que actúen. Por ejemplo, la enzima superóxido dismutasa evita que se acumulen radicales libres y se produzcan lesiones oxidativas en el ADN.

Reparación directa de la lesión

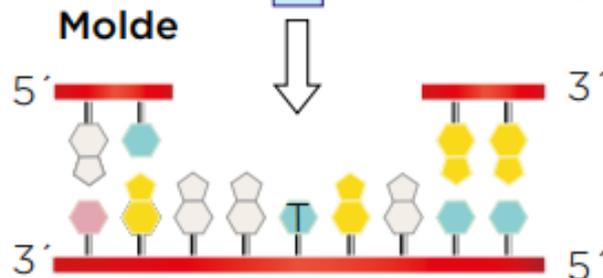
La célula también cuenta con enzimas que reparan directamente las alteraciones sin la eliminación de nucleótidos o bases nitrogenadas.

Las principales enzimas de este tipo son la fotoliasa, que separa los dímeros de timina formados por la radiación UV, y la metiltransferasa, que retira los grupos metilo añadidos al ADN por mutágenos químicos.

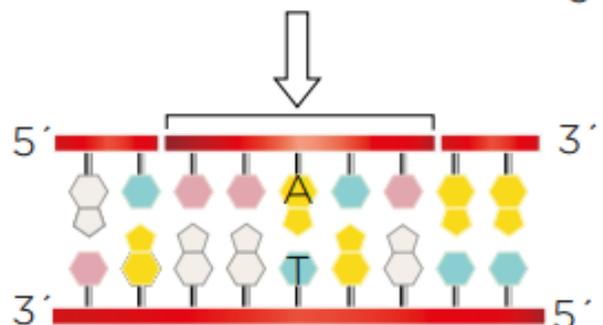
Ejemplos de reparación de la secuencia de ADN



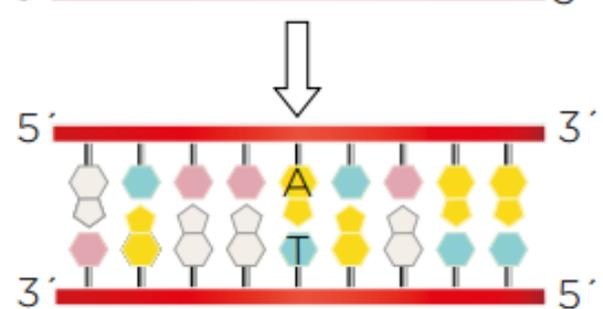
Se detecta un emparejamiento erróneo en una hebra de ADN recién sintetizada.



La nueva cadena de ADN se corta y se elimina el nucleótido mal emparejado y sus vecinos.



La ADN polimerasa reemplaza el fragmento eliminado con nucleótidos correctos.



Una ADN ligasa repara la rotura del esqueleto de azúcar-fosfato del ADN.

Fotorreparación

Fotoliasa (enzima fotorreparadora)



Dímero de timina

