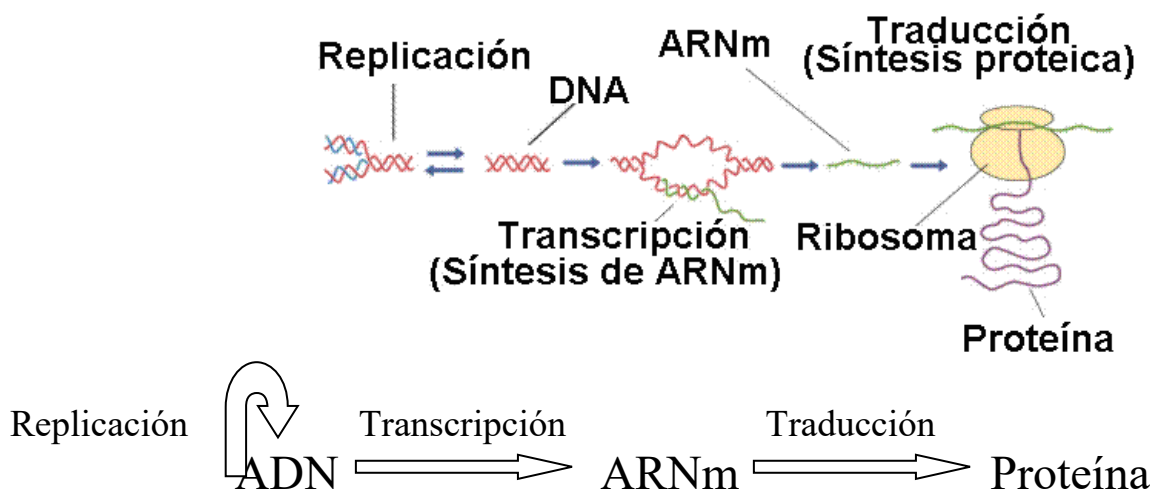


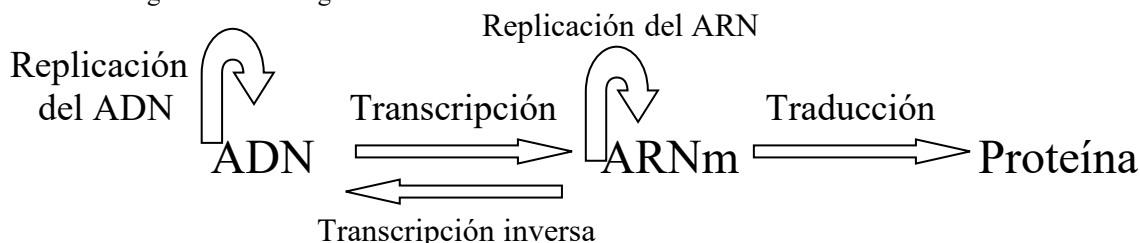
# GENÉTICA MOLECULAR

## Base molecular de la herencia. El flujo de la información: de los ácidos nucleicos a las proteínas.

El ADN es la molécula portadora de la información transmitida en los genes. Un **gen** es un fragmento de ADN que lleva la información necesaria para producir proteínas o ARN funcional (hay fragmentos de ADN que no son genes, pues no codifican proteínas ni son para producir ARN, por ejemplo secuencias repetitivas que forman los telómeros o fragmentos de ADN que regulan la transcripción de un gen cercano o distante). Los genes se encuentran en los cromosomas, y cada uno ocupa en ellos una posición determinada llamada **locus**. El conjunto de genes de una especie se denomina **genoma**. La información genética almacenada en el ADN se hereda a los descendientes mediante la **replicación** del ADN, por eso decimos que **el ADN es la base molecular de la herencia**. Sin la replicación no se podría conservar la información genética a lo largo del tiempo, ya que las células e individuos tienen un tiempo limitado de vida y la forma de que se conserve la información genética es pasarla a los descendientes. Sabemos que hay ADN que lleva la información genética para la formación de proteínas (muchas de ellas enzimas) que producirán los caracteres del individuo (color del pelo, altura, forma de la nariz,...). Pero las proteínas se forman en el citoplasma (ribosomas) y el ADN no sale del núcleo. Por ello, hace falta un intermediario del ADN que es el ARN, la síntesis de ARN a partir del ADN se llama **transcripción** y la formación de proteínas gracias a los 3 ARN (mensajero, de transferencia y ribosómico) y los ribosomas (ARNr y proteínas) se llama **traducción**. En resumen, el flujo de la información genética va desde el ADN al ARN y desde el ARN a las proteínas, como se aprecia en el siguiente diagrama:



Esta forma de expresarlo ha tenido que ser cambiada por recientes investigaciones en algunos virus sin ADN, siendo algunos capaces de hacer copias de su ARN mediante una enzima llamada ARN replicasa y otros llamados retrovirus poseen la enzima transcriptasa inversa que sintetiza ADN a partir de su ARN, proceso llamado **transcripción inversa**. Quedando el flujo de información genética de la siguiente manera:



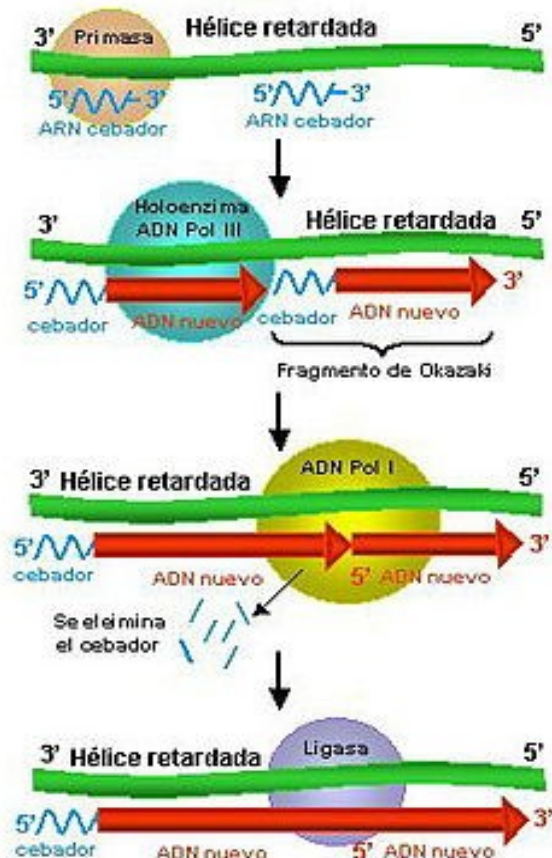
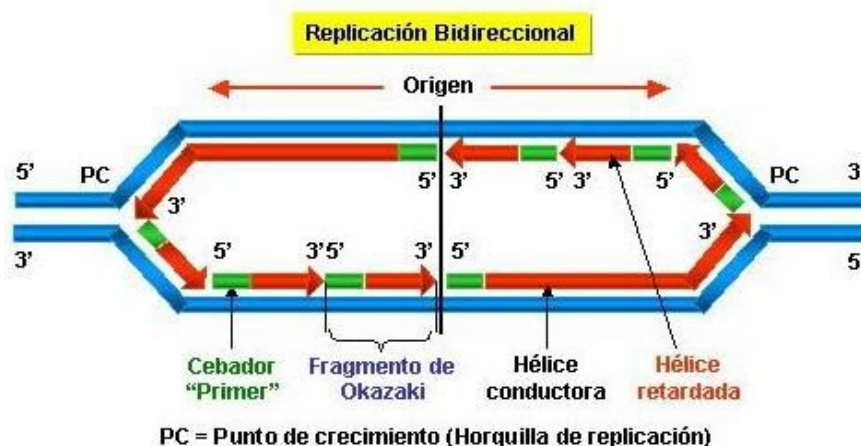
## LA REPLICACIÓN DEL ADN: Semiconservativa, bidireccional y discontinua.

La replicación del ADN es un mecanismo de transmisión y conservación de la información genética, ya que antes de dividirse la célula, se hace la replicación del ADN para **transmitir** una copia del ADN a cada célula hija. Al pasar la información genética a los descendientes se **conserva** la información genética a lo largo del tiempo. Para replicar el ADN se separan sus 2 cadenas de nucleótidos enrolladas en hélice y cada cadena se usa de molde para fabricar su complementaria (otra nueva), resultando 2 hélices de ADN, cada una con 2

cadena de nucleótidos en la que una de las cadenas es la del ADN antiguo, por lo que se llama replicación **semiconservativa** (una cadena se conserva y la otra es nueva).

Para separar las 2 cadenas de nucleótidos actúa la enzima helicasa que reconoce una región del ADN llamada oriC o punto de iniciación y rompe los puentes de hidrógeno entre las bases produciendo la apertura de la doble hélice (separación de las 2 cadenas de nucleótidos), lo que origina una estructura llamada burbuja de replicación (donde se van formando las nuevas cadenas de ADN) que se va extendiendo (abriendo) en los dos sentidos, por lo que la replicación será **bidireccional**.

A la hebra molde (cadena de ADN antigua) se le van añadiendo nucleótidos para formar una hebra replicada (cadena de ADN nueva) gracias a la enzima ADN polimerasa. Esta enzima va añadiendo nucleótidos en el extremo 3' (recordar del tema del ADN y ARN que los nucleótidos se unen por el carbono 3' de una ribosa o desoxirribosa), por lo que la ADN polimerasa sólo puede añadir nucleótidos si la nueva cadena de ADN va en sentido 5' → 3', además la ADN polimerasa necesita un fragmento de unos diez nucleótidos de ARN (cuidado no ADN) para tener algún extremo 3' al que empezar a añadir nucleótidos de ADN, este fragmento de ARN se llama cebador o primer y lo sintetiza una enzima llamada primasa.



En cada lado de la burbuja de replicación (horquillas de replicación) la ADN polimerasa sólo puede colocar nucleótidos en un sentido (5' → 3') dando cadenas de ADN llamadas hebras conductoras. Como en el sentido opuesto (3' ← 5') no se puede colocar nucleótidos, se soluciona formando hebras retardadas, ya que se sintetizan pequeños fragmentos de ADN llamados fragmentos de Okazaki que se dirigen en sentido (5' → 3'), resultando una replicación **discontinua** (a trozos).

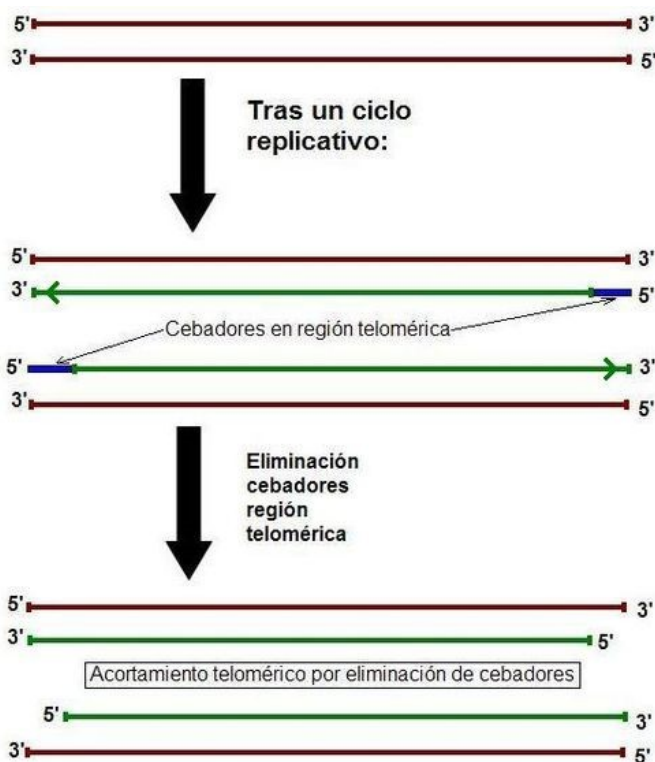
Cada fragmento de Okazaki requiere su cebador, los cebadores y los errores en la replicación serán eliminados por la ADN polimerasa (los reemplaza por ADN) y los fragmentos se sueldan por la enzima ligasa.

## Diferencias entre la duplicación en procariotas y eucariotas (mas puntos de replicación, empaquetamiento con histonas, origen de la replicación y extremos y ADN polimerasas implicadas)

El ADN en eucariotas es lineal, de mayor tamaño, tiene varios cromosomas y se empaqueta con histonas, mientras en procariotas es un único cromosoma, circular, de menor tamaño y carece de histonas.

En procariotas, generalmente hay un solo **origen de replicación** o punto donde se inicia la replicación, mientras que en eucariotas muchos (unos 30.000 orígenes de replicación o puntos de inicio de replicación) para compensar que la replicación en eucariotas es mucho más lenta (10 veces más lenta) posiblemente debido al **empaquetamiento con histonas** (se requiere un desempaquetamiento de la cromatina antes de proceder a su replicación, y además, hay que fabricar nuevas histonas para las dos réplicas) y no solamente a su mayor tamaño.

Los procariotas tienen 3 tipos de **ADN polimerasas** (ADN polimerasa I, II y III), mientras que los eucariotas más (se conocen hasta 14). Las principales ADN polimerasas eucariotas son  $\alpha$  (alfa),  $\delta$  (delta) y  $\epsilon$  (épsilon), que se encargan principalmente de la replicación del ADN nuclear. Otras polimerasas importantes son la  $\beta$  (beta), que participa en la reparación del ADN, y la  $\gamma$  (gamma), que replica el ADN mitocondrial).



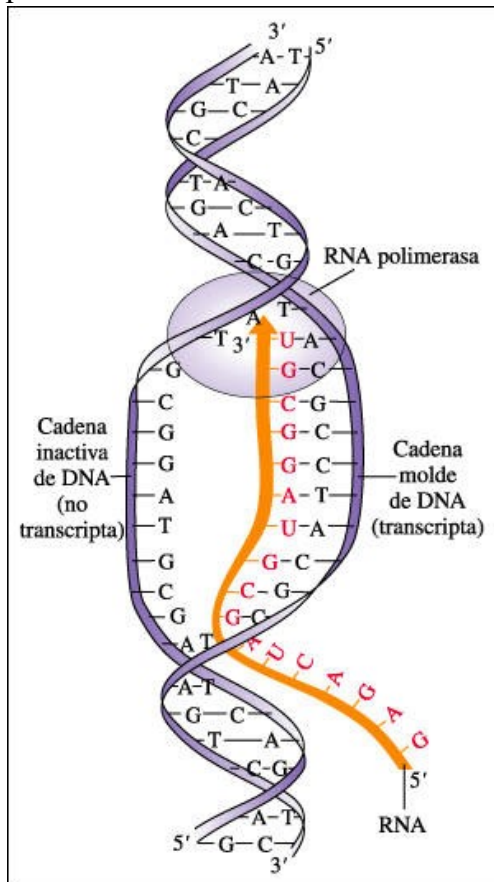
Al ser lineales los cromosomas de eucariotas, se pierden en cada duplicación fragmentos de ADN de los **extremos (telómeros)**, ya que al eliminar el cebador de cada extremo 5', la ADN polimerasa no tiene extremo 3' para que se puedan añadir nucleótidos. Por eso los telómeros llevan secuencias repetidas de nucleótidos (muchas repeticiones de la secuencia TTAGGG) que no codifican (no llevan información genética). El acortamiento de los telómeros tras cada replicación hace que una célula eucariota solo pueda dividirse un número limitado de veces; cuando los telómeros se acortan más allá de un punto crítico, los cromosomas se vuelven inestables, sufren fusiones y se produce la muerte celular. Por eso, el acortamiento de los telómeros se ha relacionado con el envejecimiento celular. En ciertos tipos celulares que deben dividirse muchas veces, como las células hematopoyéticas (las que fabrican células de la sangre) o las células cancerígenas, presentan la enzima telomerasa que evita el acortamiento de los telómeros (añade a los telómeros más copias de la secuencia que se repite). Cuando las células del cuerpo se diferencian, la telomerasa se inactiva.

## TRANSCRIPCIÓN

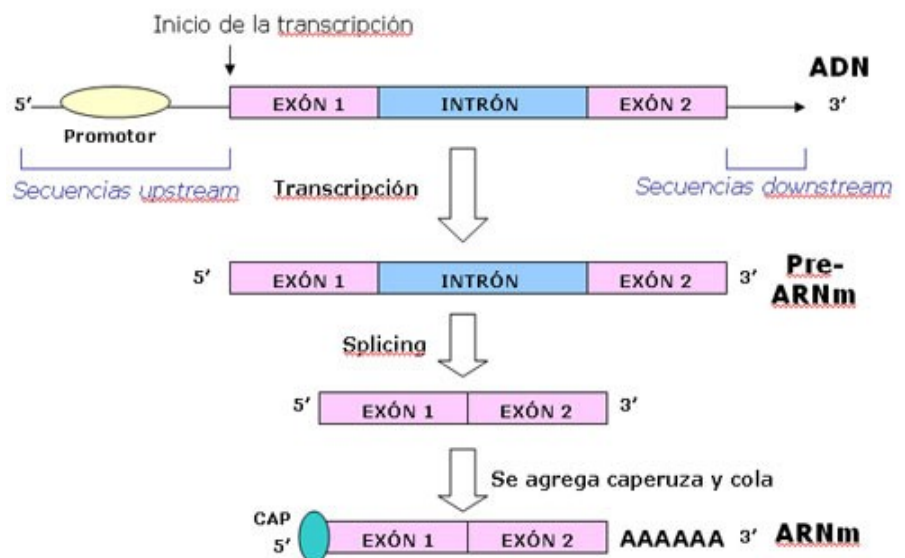
La formación de ARN a partir del ADN se llama transcripción y es realizado por enzimas llamadas **ARN polimerasas**. Sucede en 3 fases la iniciación, la elongación y la terminación, en eucariotas sucede una cuarta fase llamada maduración del ARN:

**Iniciación:** se inicia cuando la ARN polimerasa reconoce un centro promotor que es una secuencia de bases que señala el lugar donde tiene que empezar y coloca el primer nucleótido, **Elongación:** la ARN polimerasa se mueve a lo largo del ADN en el sentido ( $3' \rightarrow 5'$ ) y va añadiendo nucleótidos de ARN (recuerda que la pentosa es ribosa en vez de desoxirribosa y en lugar de timina tiene uracilo) en los extremos 3' formándose, por lo tanto, en el sentido ( $5' \rightarrow 3'$ ) igual que sucedía con la replicación del ADN. Los nucleótidos los añade de manera que sean complementarias sus bases con las bases de la cadena de ADN usada como molde (Cuando la ARN polimerasa detecta G en el ADN, coloca C en el ARN en formación, si detecta C coloca G, si detecta T coloca A, pero **cuidado al hacer ejercicios, si hay A en el ADN se coloca U en el ARN**), los nucleótidos deben tener 3 grupos fosfato para poder añadirse (ATP, CTP, GTP y UTP) y pierden 2 fosfatos al ser añadidos (al perderse

los fosfatos se aporta la energía necesaria para la reacción). **Terminación:** para terminar la ARN polimerasa reconoce secuencias de terminación en la cadena molde de ADN, se detiene, se suelta del ADN y libera el ARN transcrito. **Maduración:** en eucariotas, el ARN debe madurar para poder usarse, para ello se eliminan unos trozos que no se van a traducir (intrones) para que se unan los fragmentos que se van a traducir (exones) mediante un proceso llamado splicing (empalme en inglés). Termina con la adición de la caperuza y la cola de poli-A.



Fíjate en el dibujo de la izquierda como la ARN polimerasa se mueve a lo largo del ADN en el sentido ( $3' \rightarrow 5'$ ) y va añadiendo nucleótidos de ARN en los extremos  $3'$  formándose, por lo tanto, en el sentido ( $5' \rightarrow 3'$ ). De esto se deduce que la cadena molde de ADN es la que va de ( $3' \leftarrow 5'$ ) tenlo en cuenta cuando se hagan ejercicios de escribir el ARN y te dan el ADN sin indicar cuál es la cadena molde. Errata: en el dibujo de abajo el ADN debería tener  $3'$  a la izquierda y  $5'$  a la derecha y no al revés que es lo que pone en la imagen. El Pre-ARNm si lo tiene bien puesto.



Fíjate en el dibujo de arriba como hay en el ADN una región llamada promotor que indica a la ARN polimerasa donde iniciar la transcripción y una vez tenemos el ARN se eliminan los intrones y se coloca caperuza y cola poli-A.

### Diferencias entre procariotas y eucariotas en la transcripción.

Para la transcripción en eucariotas se necesita desempaquetar el ADN para que sea accesible. En eucariotas hay 3 ARN polimerasas (para los distintos tipos de ARN) y en procariotas 1.

En eucariotas, al extremo  $5'$  se añade una “caperuza” (formada por un nucleótido de guanina metilado) para señalar el principio del ARN.

En eucariotas, las secuencias de iniciación y terminación son diferentes a procariotas (la señal de corte en eucariotas es la secuencia de bases AAUAA que aparece en el ARN y en procariotas es una secuencia rica en C y G). Al terminar se añade en el final muchos nucleótidos de adenina (cola poli-A) que interviene en procesos de maduración y transporte del ARN. Los procariotas carecen de caperuza y cola poli-A.

En procariotas los genes son continuos, es decir, la secuencia de ADN que codifica una proteína es un fragmento continuo y el ARNm transcrito se utiliza directamente para la traducción, mientras que en eucariotas debe producirse la maduración del ARNm eliminando los intrones.

Los ARNm de eucariotas son monocistrónicos porque contienen información de un solo gen (forma una proteína determinada), mientras que en procariotas los ARNm son policistrónicos porque contienen generalmente la información de más de un gen (forman varias proteínas diferentes, al poseer varios puntos de inicio de traducción que son los lugares que el ribosoma reconoce donde puede empezar a fabricar la proteína).

En eucariotas la transcripción (en el núcleo) y la traducción (en el citoplasma) van separadas en el tiempo y en el espacio, mientras que en procariotas, al carecer de núcleo y al no haber maduración, antes de terminar la transcripción en el citoplasma, ya se está produciendo la traducción (el ribosoma se une al ARNm y comienza a formar proteínas antes de acabar la síntesis del ARNm).



<u>Eucariotas</u>	<u>Procariotas</u>
Existen 3 ARN polimerasas	Sólo tiene una ARN polimerasa
Señales de inicio y terminación diferentes a procariotas	Señales de inicio y terminación diferentes a eucariotas
Presenta caperuza con cola poli-A	Sin caperuza Sin cola poli-A
Con maduración (eliminación de los intrones)	Se usa directamente el ARNm formado
ARNm monocistrónico	ARNm policistrónico
Transcripción y traducción separados	Transcripción y traducción acoplados

## EL CÓDIGO GENÉTICO

El código genético es la forma en que está codificada la información genética. ¿Cómo el ARNm traduce la secuencia de aminoácidos que se tiene que formar? Mediante el código genético, que identifica el aminoácido que corresponde para cada 3 bases nitrogenadas del ARNm. Cada 3 bases es un codón o triplete, las posibles secuencias distintas de 3 bases que se pueden formar con 4 bases posibles (A, G, C y U) son 64 (hay 64 codones posibles). Cada uno de los 64 codones codifica alguno de los 20 aminoácidos o bien codifica una señal de terminación o inicio de la síntesis de proteínas. El código genético tiene las siguientes características:

- **Es universal:** Todos los organismos incluidos los virus que no son seres vivos tienen el mismo código genético, salvo rarísimas excepciones que tienen pequeñas diferencias. Ej: UUU codifica Fenilalanina en todos.

- **Es degenerado:** Todos los aminoácidos excepto metionina y triptófano están codificados por más de un codón (codones sinónimos). Ej: UUU y UUC codifican el mismo aminoácido (fenilalanina), por lo que son codones sinónimos.

- **Específico:** Ningún codón codifica más de un aminoácido. Ej: UUU no codifica otro distinto a fenilalanina.

- **No presentan solapamiento ni discontinuidades:** Los codones se hallan dispuestos de manera lineal y continua, donde una base no puede pertenecer a la vez a dos tripletes consecutivos ni puede quedar suelta sin pertenecer a ninguno. Ej: en la secuencia de bases AAAUUU estará el codón AAA y el codón UUU, sin solapamientos como AUU ó AAU.

		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	

## LA TRADUCCIÓN

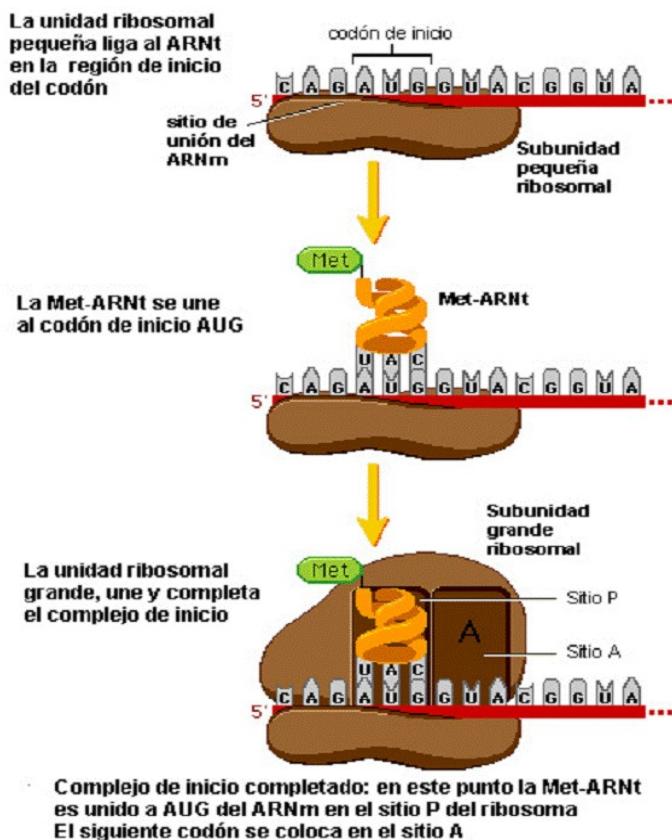
La síntesis de proteínas (traducción) se realiza en los ribosomas (formados por ARNr y proteínas). Para ello se une el ARNm a la subunidad pequeña del ribosoma y los ARNt llevan al ribosoma los aminoácidos que se van a unir en la subunidad grande del ribosoma para formar la cadena polipeptídica.

Hay muchos ARNt diferentes y cada uno lleva sólo un tipo de aminoácido específico, el aminoácido se une al extremo 3' del ARNt. Los ARNt tienen una zona llamada anticodón que es complementaria del codón del ARNm que especifica un aminoácido concreto. Ej: codón AGC y anticodón UCG, así no puede colocarse más que el aminoácido que diga el ARNm (no puede unirse otro ARNt con un anticodón distinto).

Los ribosomas contienen un sitio de unión para el ARNm y 3 sitios de unión para los ARNt: el sitio P que une el ARNt que lleva la cadena polipeptídica en formación, el sitio A que une el ARNt que lleva el aminoácido que va a unirse y el sitio E de salida de los ARNt vacíos.

La subunidad pequeña del ribosoma es responsable del apareamiento de los ARNt con los codones del ARNm y la subunidad grande cataliza la formación de los enlaces peptídicos que unen los aminoácidos entre sí.

Además de estos 3 tipos de ARN (ARNt, ARNr y ARNm), la traducción requiere enzimas, proteínas (factores de iniciación, elongación y terminación) y nucleótidos trifosfato (ATP y GTP) como fuente de energía.



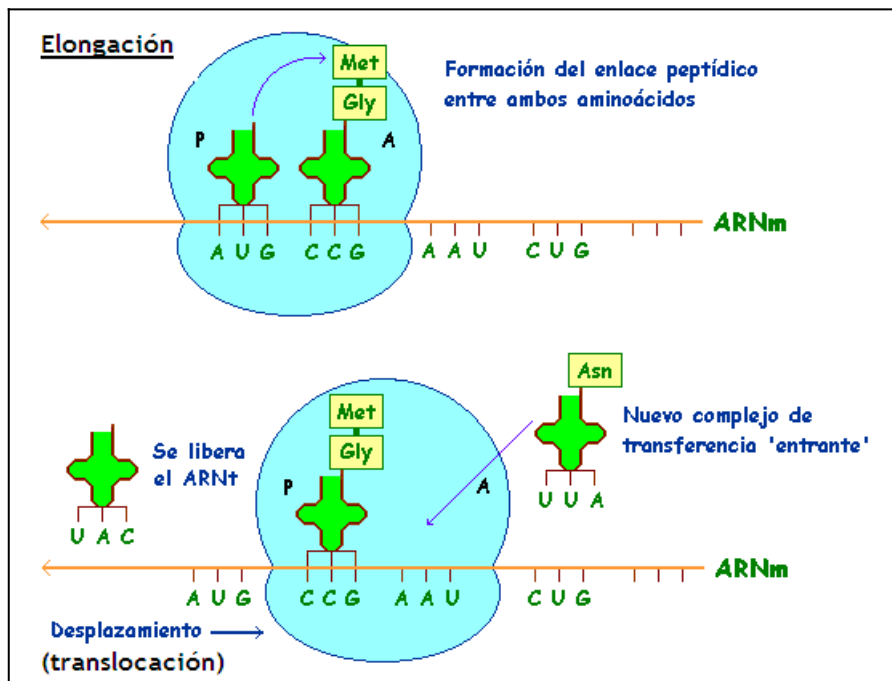
La traducción se divide en varias etapas: activación, iniciación, elongación y terminación.

**Activación:** Los aminoácidos se unen al ARNt (se activan) mediante la enzima aminoacil-ARNt-sintetasa (hay al menos 20 enzimas distintas, una para cada aminoácido, de manera que cada aminoácido se una al ARNt que le corresponda) gastando un ATP. El complejo aminoácido-ARNt se llama aminoacil-ARNt.

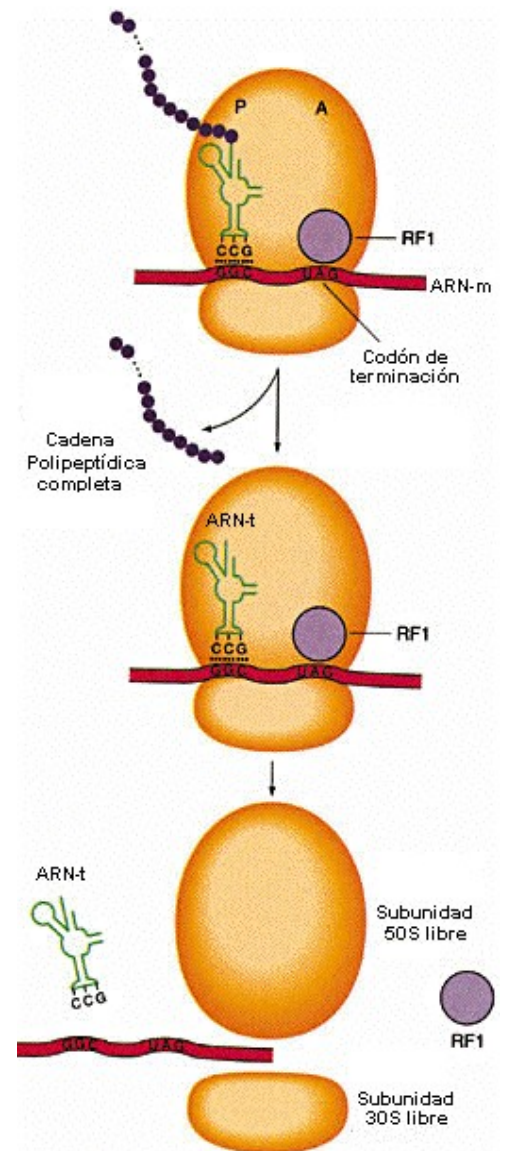
**Iniciación:** Para comenzar la síntesis proteica se une el ARNm a la subunidad pequeña del ribosoma en un lugar cerca del codón iniciador (AUG) que marca el comienzo (por eso siempre el primer aminoácido es metionina y el primer ARNt que se une al ribosoma es el que lleva el anticodón UAC), entra el ARNt cargado con metionina que se une al sitio P del ribosoma y se une la subunidad mayor del ribosoma (ver imagen de la izquierda).

**Elongación:** Se van añadiendo los siguientes aminoácidos. Para ello llega el segundo aminoacil-ARNt (ARNt con el aminoácido) al sitio A del ribosoma (necesita un factor de elongación y energía que le aporta un GTP),

se forma el enlace peptídico (el aminoácido situado en el sitio A reacciona con el situado en el sitio P) catalizado por la enzima peptidil-transferasa. Cada vez que se añade un nuevo aminoácido el ribosoma se desplaza a lo largo del ARNm una distancia de 3 bases nitrogenadas, proceso llamado **translocación** del ribosoma, este movimiento se acompaña por el movimiento del ARNt con el dipéptido del sitio A al P, todavía unido al segundo codón del ARNm, y el movimiento del ARNt descargado del sitio P al E, donde es liberado y abandona el ribosoma (estos movimientos necesitan un factor de elongación y energía que le aporta un GTP). El sitio A queda libre para el siguiente aminoacil-ARNt (que serán el que lleve el anticodón complementario del siguiente codón que lleve el ARNm) y el ciclo vuelve a comenzar (el dipéptido del ARNt del sitio P se transfiere al aminoácido del ARNt del sitio A al formar enlace peptídico. Se produce la translocación: el ARNt vacío del sitio P se desplaza al sitio E y el ARNt con todos los aminoácidos pasa del sitio A al P, queda libre el sitio A y el ciclo vuelve a comenzar). Ver imagen siguiente:



## Terminación

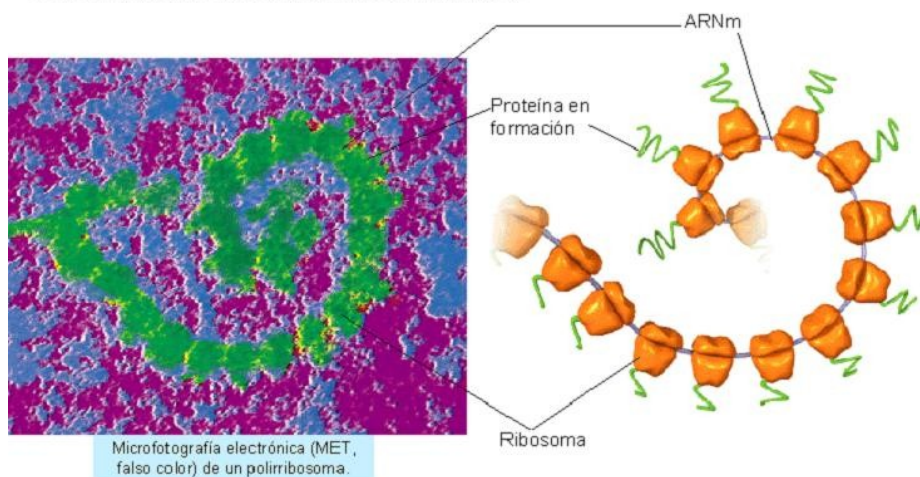


**Terminación:** Cuando el sitio A es ocupado por un codón de terminación (UAA, UGA o UAG), se une a él un factor de liberación que provoca la liberación de la cadena polipeptídica unida al último ARNt y la disociación del ARNt, de los factores de liberación y de las subunidades del ribosoma (ver imagen superior derecha).

Si el ARNm es muy largo puede ser leído por varios ribosomas a la vez (se forma varias veces la misma proteína a la vez). Esta estructura de varios ribosomas unidos a un ARNm forma un polirribosoma o polisoma.

## Polirribosomas

Si el ARN a traducir es lo suficientemente largo, puede ser leído por más de un ribosoma a la vez, formando un **polirribosoma o polisoma**.



## **Diferencias entre procariotas y eucariotas en la traducción.** (no PAU)

En eucariotas la transcripción (en el núcleo) y la traducción (en el citoplasma) van separadas en el tiempo y en el espacio, mientras que en procariotas, al carecer de núcleo, antes de terminar la transcripción en el citoplasma, ya se está produciendo la traducción (el ribosoma se une al ARNm y comienza a formar proteínas antes de acabar la síntesis del ARNm).

Los ribosomas de eucariotas son de mayor tamaño (80S) que los de las células procariotas (70S) y tienen ARNr diferentes (en eucariotas la subunidad grande contiene 3 tipos de ARNr: 28S, 5,8S y 5S y la subunidad pequeña solo ARNr 18S, mientras en procariotas la subunidad grande contiene 2 tipos de ARNr: 23S y 5S y la subunidad pequeña solo ARNr 16S). Además la subunidad mayor de eucariotas posee una molécula más de ARNr.

Las moléculas de ARNm de eucariotas solo poseen un punto de iniciación (porque son monocistrónicos, es decir, llevan información para una sola proteína), mientras que los ARNm de procariotas poseen varios, ya que portan información para varias proteínas (los ARNm de procariotas son policistrónicos).

En eucariotas, la “caperuza” (formada por un nucleótido de guanina metilado) del extremo 5' del ARNm es la señal reconocida por la subunidad pequeña del ribosoma para asociarse al ARNm e iniciar la traducción (recuerda que en procariotas no existe la caperuza ni la cola de poli-A).

En eucariotas el primer aminoácido que se incorpora a la proteína es metionina sin ninguna modificación (procariotas llevan formil metionina en su primer ARNt).

Hay factores de iniciación y elongación diferentes en procariotas y eucariotas

## **EJERCICIOS DE GENÉTICA MOLECULAR**

1- Dada la siguiente cadena de ADN: 3' ...A T C T G G T A C... 5', escribe su complementaria.

2- Fabrica el ARN del ejercicio anterior.

3- Dada una hebra (cadena) de ADN 5' ...CACAAAGAT ... 3' A) construye la hebra complementaria que la debe de acompañar e indica cuál de las dos será la que origine el ARNm y por qué. B) construye el ARNm que se formará y pon los aminoácidos a los que daría lugar.

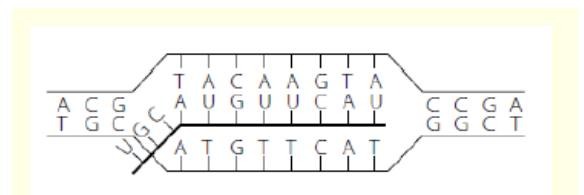
4- Dado el siguiente fragmento de ARNm: 5'... AAU CUA UUC UCU AUU AAA ACC...3'

A) Escribe la molécula de ADN completa que originó el fragmento inicial del ARNm

B) Escribe los aminoácidos que traduce el fragmento de ARNm

5- Consulta el código genético, escribe el nombre del polipéptido sintetizado por el siguiente fragmento de ADN: 3'...TAC GGA TTT CCG ATT... 5'

6- Fíjate en la imagen de la derecha. Nombra de qué proceso se trata, indicando cómo lo has sabido. Nombre los lugares de la célula eucariota donde se produce este proceso y el lugar de la célula procariota donde ocurre. Indique la polaridad de las moléculas.





## CONCEPTO DE GENOMA

El genoma es el conjunto del material hereditario (ADN) de un organismo, la secuencia de nucleótidos que especifican las instrucciones genéticas para el desarrollo y funcionamiento del mismo y que son transmitidas de generación en generación, de padres a hijos. En él, además de los genes propiamente dichos, se incluyen regiones espaciadoras, regiones reguladoras, restos de genes antaño funcionales y muchas otras secuencias de función o papel todavía desconocido, si es que tienen alguno. El genoma en eucariotas comprende el ADN contenido en el núcleo y el genoma de determinados orgánulos como las mitocondrias y los cloroplastos.

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

	PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
<b>Genes</b>	Genes <b>CONTINUOS</b> . La mayoría son <b>POLICISTRÓNICOS</b> ya que en muchos casos un único ARNm tiene varias secuencias de inicio y terminación que reconoce el ribosoma y origina varios polipéptidos.	Genes <b>FRAGMENTADOS</b> que tienen intrones y exones. Hay que eliminar los intrones y unir los exones antes de su traducción. El ARNm es <b>MONOCISTRÓNICO</b> y durante la traducción del ARNm forma un único polipéptido.
<b>ADN</b>	<b>Sin histonas</b> . Bajo empaquetamiento y es fácil de iniciar la replicación y transcripción.	<b>Asociado a histonas</b> 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.
	<b>ADN circular y único</b> . En la replicación, al eliminar los cebadores <b>no se acorta</b> .	<b>ADN lineal y fragmentado en cromosomas</b> . En la replicación al eliminar el cebador del extremo 5' no puede ser reemplazado por ADN y el cromosoma <b>se acorta</b> (se reducen los telómeros en cada replicación).
	<b>Inicio de replicación único</b> . Secuencias de iniciación y terminación de transcripción propias de procariotas.	Hay <b>múltiples puntos de inicio de replicación</b> . Las secuencias de iniciación y terminación de la transcripción son diferentes de los procariotas
<b>ARN</b>	Solo <b>madura el ARNr y el ARNt</b> , no el ARNm tras la transcripción.	<b>Maduran todos los tipos de ARN</b> tras la transcripción.
<b>ADN-polimerasa</b>	Se precisan <b>3 tipos</b> en la replicación.	Se precisan <b>5 tipos</b> en la replicación.
<b>ARN-polimerasa</b>	Una <b>única ARN-polimerasa</b> transcribe los tres tipos de ARN.	Se precisan <b>tres tipos de ARN-polimerasas</b> , uno por cada tipo de ARN para la transcripción.
<b>Localización de los procesos de expresión génica</b>	<b>No hay separación espacial</b> , 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 <b>separación espacial</b> , 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.

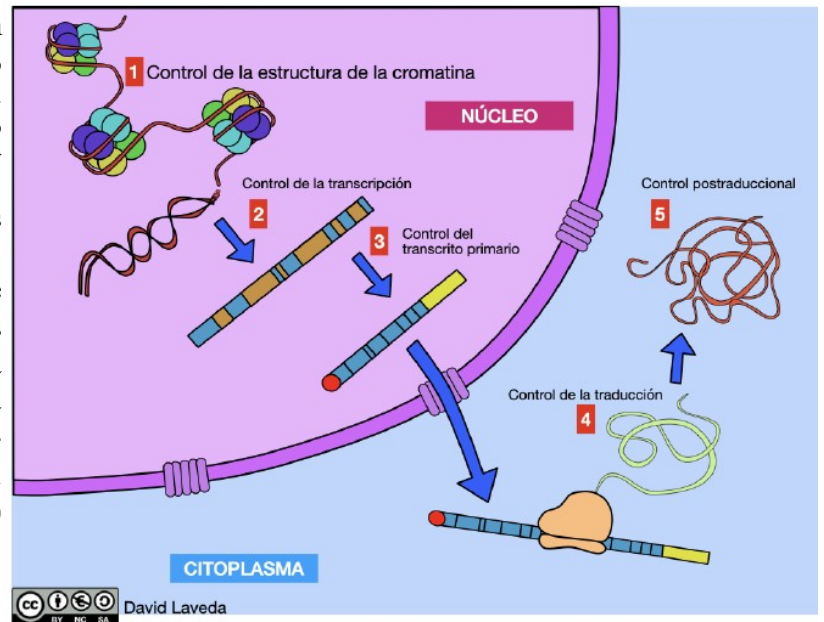
# REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EUCARIOTAS Y SU IMPORTANCIA EN LA DIFERENCIACIÓN CELULAR DE ORGANISMOS PLURICELULARES

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 (células **diferenciadas**), que van a realizar funciones concretas. Este proceso se denomina **diferenciación celular** y supone la represión o activación de genes por determinados factores, en determinados momentos. Ejemplo de que cada tipo celular sólo utiliza parte de su ADN: la célula nerviosa tiene activados genes necesarios para tener todo lo necesario para poder producir impulsos nerviosos y sinapsis pero no tiene activado el gen de la insulina, el cuál estaría activado únicamente en las células pancreáticas productoras de insulina.

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)

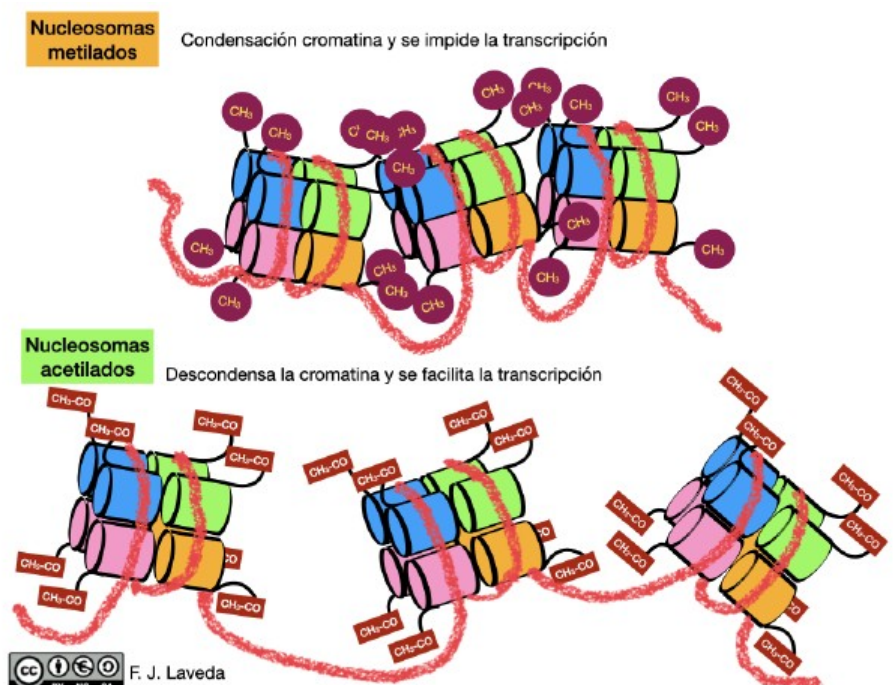
El primer nivel de la regulación de la expresión genética afecta a la estructura de la cromatina, de modo que, según el nivel de condensación de la misma, los genes serán accesibles o no para la transcripción. En la eucromatina, la ARN polimerasa puede acceder a los genes y los puede transcribir. En 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:

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.

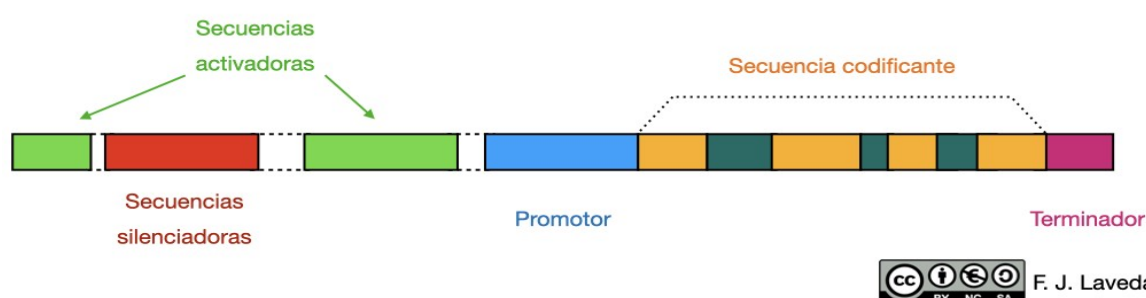
## 2) Control de la transcripción. (Núcleo)

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:

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.

### ESTRUCTURA DE UN GEN



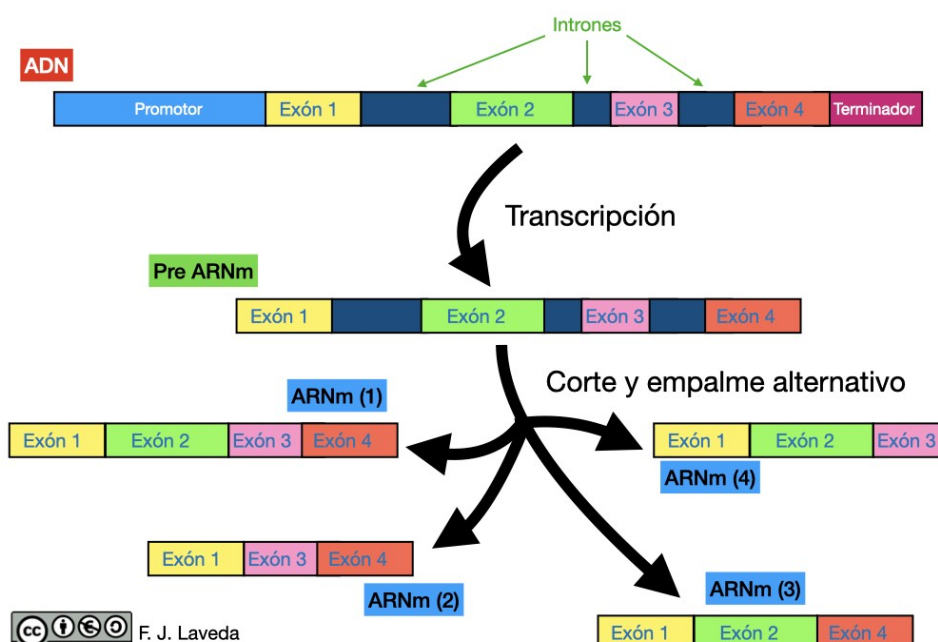
## 3) Control de la maduración del Pre-ARNm o transcrito primario. (Núcleo)

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:

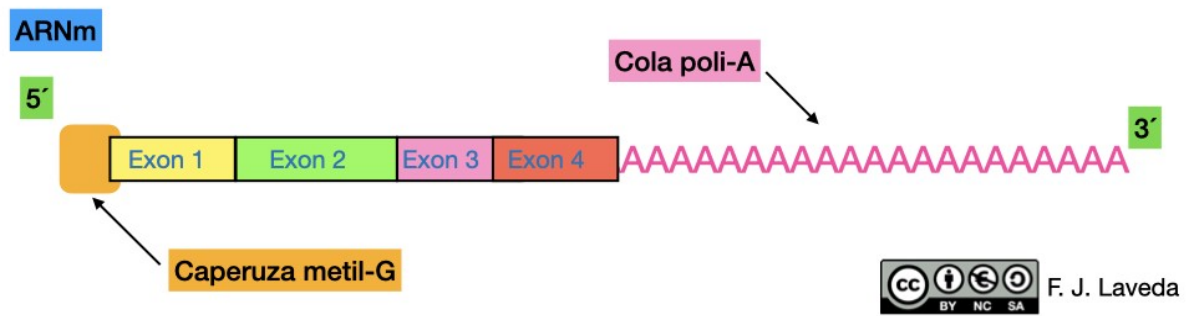
Por ejemplo, un ARNm que en el hígado origina una proteína transportadora de lípidos en sangre, al sufrir un corte y empalme alternativo en una célula de intestino origina una proteína que absorbe los lípidos en el intestino.



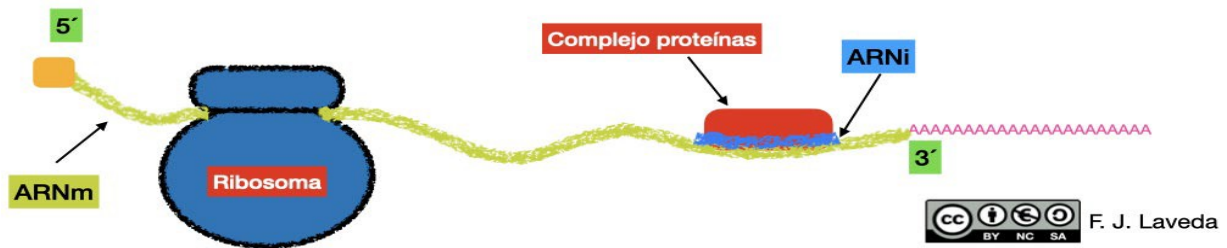
## 4) Control de la traducción. (Citoplasma)

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 (de naturaleza no protéica), 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 (el proteasoma es un complejo proteico que tiene como función principal la degradación de proteínas dañadas o innecesarias).

## LOS FACTORES EPIGENÉTICOS Y SU PAPEL EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y EN LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

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 son factores del ambiente (núcleo, citoplasma o entorno celular) que promueven o inhiben la expresión de los genes y son heredables. Por ejemplo en individuos con episodios de fuerte estrés o de hambruna prolongados, cambiaría en gran medida el medio ambiente celular, pudiendo provocar activación o inhibición de determinados genes (con metilaciones por ejemplo) sin que cambie la secuencia del ADN y estos cambios lo podrían heredar sus descendientes. Un ejemplo estudiado en niños que pasaron hambruna en la segunda guerra mundial, sufrieron inactivación de determinados genes que regulan el metabolismo, de manera que incluso al pasar la hambruna estos individuos y sus descendientes tenían un menor metabolismo y con ello, mayor facilidad de engordar y de enfermedades cardiovasculares.

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 (una célula indiferenciada pasa a un tipo concreto de célula diferenciada al inhibir los genes que no se utilizan en cada tipo de célula). En conclusión, los factores epigenéticos intervienen en la expresión de genes y en la diferenciación celular.

Se llama epigenoma al conjunto de factores epigenéticos.



# MUTACIONES

Las mutaciones son cambios que se producen en la secuencia o en el número de nucleótidos del ADN de una célula (las mutaciones son cambios en el ADN). Estas mutaciones sólo pueden pasar a la descendencia si suceden en los gametos o en las células que formarán los gametos (células germinales), si suceden en otras células (células somáticas) no son heredables pero pueden afectar al individuo como el cáncer. Según el efecto en el individuo las mutaciones pueden ser beneficiosas, perjudiciales o neutras.

## Las Mutaciones como fuente primaria de la variabilidad genética: alelos. Implicaciones de las mutaciones en la evolución y aparición de nuevas especies y la biodiversidad. Mutación beneficiosa.

Los alelos son las distintas alternativas posibles que existen para un mismo gen, por ejemplo para el gen que codifica el color del pelo tenemos los alelos color rubio, moreno y pelirrojo. Las mutaciones al ser cambios en el ADN, provocan que aparezcan alelos distintos (provocan **variabilidad genética**) para un mismo gen. Para un mismo carácter (ejemplo color del pelo) existen diferentes alternativas del gen que lleva la información para ese carácter (rubio, moreno, pelirrojo) que son los alelos surgidos por mutación de un gen original. Al haber varios alelos para cada carácter y debido a los numerosos caracteres que tienen los individuos, es prácticamente imposible que dos individuos tengan exactamente la misma constitución genética, habiendo una gran variabilidad genética en las poblaciones, lo que permite que unos individuos presenten genotipos y fenotipos más favorables que otros frente a determinados cambios en el medio ambiente, facilitando la **evolución** por selección natural: las variaciones (debido a la combinación de los diferentes alelos) menos adaptadas al medio favorecen la probabilidad de que mueran o no se reproduzcan aquellos individuos que las posean y las variaciones más favorables facilitan que sobrevivan y se reproduzcan más aquellos individuos con dichos alelos favorables, por lo que aumentarán en la población estas variaciones beneficiosas en las sucesivas generaciones (aumentarán los alelos beneficiosos en las sucesivas generaciones). Una **mutación beneficiosa**, por ser un cambio en el ADN que mejora la supervivencia o reproducción de un organismo, además de producir variabilidad, facilita que este cambio beneficioso se mantenga y extienda en la población, pudiendo permitir la adaptación a los cambios del medio y facilitar la evolución.

En resumen, las mutaciones provocan cambios (aumentan la variabilidad genética), que si son beneficiosas en un determinado medio ambiente (mutaciones beneficiosas), jugarán un papel importante en la evolución de las especies al aumentar estas variaciones beneficiosas en la población generación tras generación, produciendo la adaptación de la especie a dicho medio. Si una población de una zona determinada acumula un número importante de estas variaciones beneficiosas nuevas (obtenidas por mutación) y no se reproducen con otras poblaciones de la misma especie de otras zonas (no pasa estas mutaciones a otras poblaciones de su especie), puede acabar originando una **nueva especie**, al acumular tantos cambios que no comparte con otras poblaciones.

## TIPOS, CARACTERÍSTICAS Y CONSECUENCIAS DE LAS MUTACIONES

Existen 3 tipos según la extensión del ADN afectado:

- Las mutaciones génicas
- Las mutaciones cromosómicas estructurales
- Las mutaciones que afectan al número de cromosomas (o mutaciones genómicas)

### Las mutaciones génicas: sustitución, delección y adición

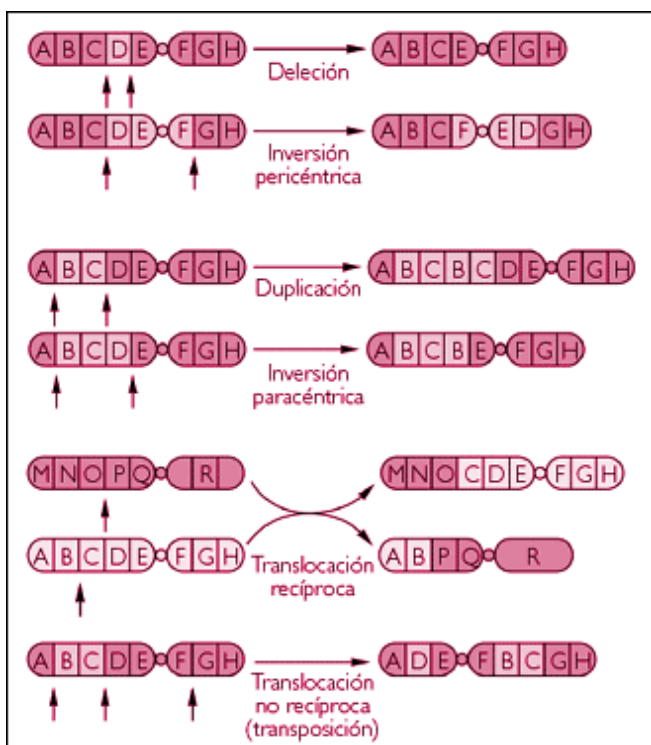
**CARACTERÍSTICAS:** son las que afectan a un solo gen, bien porque se sustituye alguna base del ADN por otra o bien porque se le provoca un corrimiento de la pauta de lectura al añadirse (inserción o **adición**) o perderse (**delección**) algún nucleótido en el gen. La **sustitución** de bases se llama **transición** si se sustituye por una base del mismo tipo (púrica por otra púrica, es decir, A↔G o bien pirimidínica por pirimidínica, es decir, C↔T) o se llama **transversión** si se sustituye por una base de distinto tipo ejemplo A↔C

**CONSECUENCIAS:** las inserciones y deleciones al producir corrimiento de la pauta de lectura producen proteínas totalmente distintas, es decir, inservibles. En las sustituciones de bases puede tener consecuencias muy distintas, si con la sustitución el nuevo triplete del ARNm (codón) que origine este ADN mutado, sigue dando el mismo aminoácido, no sucede nada (mutación silenciosa). Si cambia el aminoácido puede que no sea importante si dicho aminoácido no se encuentra en el sitio activo de la proteína codificada, o puede hacer una proteína inservible si afecta al sitio activo. También puede codificar una proteína más larga o corta de lo normal (si afecta a un codón de terminación o si origina un codón de terminación respectivamente). Ejemplos de enfermedades importantes sería la anemia falciforme (por tener la hemoglobina un solo aminoácido distinto no realiza correctamente su función) y el cáncer (provocado por el crecimiento descontrolado de células debido a mutaciones que afectan a genes que regulan la división celular).

Normal	ADN normal	3' ..	TAC	GGA	GAT	TCA	AGA	GAG	.. 5'
	ARNm normal	5' ..	AUG	CCU	CUA	AGU	UCU	CUC	.. 3'
	Proteína normal	H <sub>2</sub> N-	Met	Pro	Leu	Ser	Ser	Leu	-COOH
Transición	ADN mutante	3' ..	TAC	GGA	GAC	TCA	AGA	GAG	.. 5'
	ARNm mutante	5' ..	AUG	CCU	CUG	AGU	UCU	CUC	.. 3'
	Proteína normal	H <sub>2</sub> N-	Met	Pro	Leu	Ser	Ser	Leu	-COOH
Transversión	ADN mutante	3' ..	TAC	GGA	GTT	TCA	AGA	GAG	.. 5'
	ARNm mutante	5' ..	AUG	CCU	CAA	AGU	UCU	CUC	.. 3'
	Proteína alterada	H <sub>2</sub> N-	Met	Pro	Gln	Ser	Ser	Leu	-COOH
Delección	ADN mutante	3' ..	TAC	GGG	ATT	CAA	GAG	AG	.. 5'
	ARNm mutante	5' ..	AUG	CCG	UAA	GUU	CUC	UC	.. 3'
	Proteína alterada	H <sub>2</sub> N-	Met	Pro	Stop				
Adición	ADN mutante	3' ..	TAC	GGA	GGA	TTC	AAG	AGA	G .. 5'
	ARNm mutante	5' ..	AUG	CCU	CCU	AAG	UUC	UCU	C .. 3'
	Proteína alterada	H <sub>2</sub> N-	Met	Pro	Pro	Lys	Phe	Ser	-COOH

### Las mutaciones cromosómicas: delección, duplicación, inversión y translocación

**CARACTERÍSTICAS:** son las que afectan a la estructura de un cromosoma, bien porque falta un trozo del cromosoma (**delección** o deficiencia), bien porque aparece algún segmento cromosómico más de una vez (**duplicaciones** o repeticiones), o bien porque cambia de posición algún segmento cromosómico. Este cambio se llama **inversión** si en el mismo cromosoma el segmento se separa, gira 180° y se ensambla de nuevo (se invierte la posición pero no se desplaza a otro lugar del cromosoma), las inversiones que incluyen el centrómero se llaman pericéntricas; y las que no lo incluyen se llaman paracéntricas. Si el segmento se desplaza a otro lugar del mismo cromosoma o va a otro cromosoma se llama **translocación**. La translocación se llama recíproca cuando se intercambia segmentos entre cromosomas no homólogos.



**CONSECUENCIAS:** pueden afectar a la meiosis ya que al cambiar la estructura del cromosoma entorpece el emparejamiento de los cromosomas homólogos (recombinación de la profase I). Si ocurre la meiosis, los gametos pueden transmitir cromosomas defectuosos a los descendientes, como sucede con el síndrome de Down familiar ya que por una translocación o por una duplicación de un fragmento del cromosoma 21 los

descendientes pueden tener un fragmento más del cromosoma 21 (Recuerda que el síndrome de Down normal es por tener un cromosoma 21 de más).

Las deleciones y duplicaciones pueden tener consecuencias graves, ya que no basta con tener todos los genes de la especie, sino que han de estar en el número adecuado para que no se produzcan desequilibrios en su expresión. Las translocaciones e inversiones suelen afectar poco ya que tienen el número adecuado de genes.

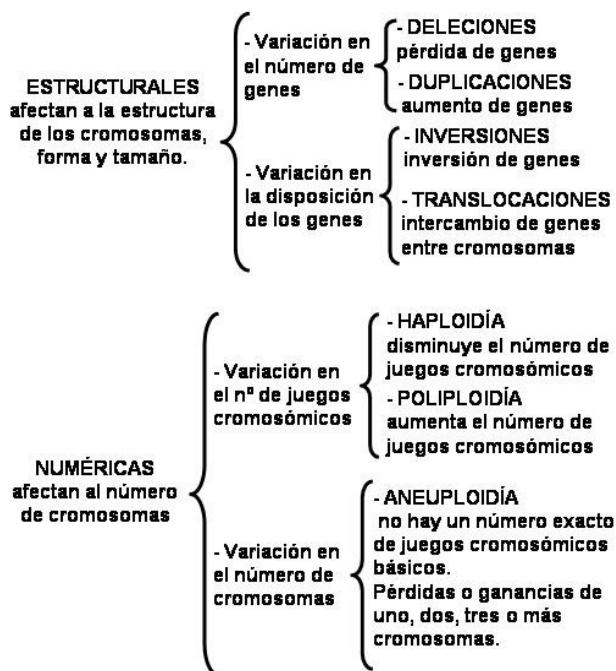
## Las mutaciones genómicas: poliploidía, haploidía, aneuploidías (trisomía 21 y síndrome de Turner)

**CARACTERÍSTICAS:** Son variaciones en el número normal de cromosomas de una especie, si afectan al número normal de la dotación cromosómica completa se llaman **euploidias** como por ejemplo la monoploidia o haploidía ( $n$ ) que es condición normal en individuos haploides no considerándose mutación en estos casos, y las poliploidias como la triploidia ( $3n$ ), tetraploidia ( $4n$ ),... pero si afectan solo a algún cromosoma se llaman **aneuploidias** como por ejemplo las monosomías ( $2n-1$ ) y las trisomías ( $2n+1$ ).

**CONSECUENCIAS:** las mayorías ocasionan individuos no viables (no llegan a nacer) o enfermedades importantes, la más conocida es el síndrome de Down que es una trisomía del cromosoma 21 (está 3 veces este cromosoma), sus síntomas son retraso mental, defectos cardiacos, rasgos faciales característicos y en muchos casos esterilidad. Ejemplo de aneuploidías en cromosomas sexuales:

- El síndrome triple X (XXX) o superhembra por lo general no suelen presentar complicaciones, pueden ser más altas pero en algunos casos presentan problemas de aprendizaje (ligero retraso mental). Aparece en una de cada 1500 niñas.
- El síndrome de Turner ( $X_{-}$ ) Es una monosomía, ya que únicamente posee un cromosoma sexual, el X. Tienen sexo femenino, pero presentan aspecto infantil e infertilidad de por vida, a menos que le inyecten hormonas femeninas. También pueden presentar retraso mental. Aparece en una de cada 2500 niñas.
- El síndrome de Klinefelter (XXY) Tienen sexo masculino, presenta órganos sexuales infantiles, infertilidad, posible retraso mental y agrandamiento anormal de las mamas. Aparece en uno de cada 500-1000 niños.
- El XXX se asocia con ser más alto de lo normal, no suelen tener complicaciones, aunque podrían presentar posibles problemas de comportamiento (se ha visto que una alta proporción de criminales encarcelados presentan esta mutación) y hay probabilidad de retraso mental. Aparece en uno de cada 2000 niños.

### MUTACIONES CROMOSÓMICAS



## AGENTES MUTÁGENOS O MUTAGÉNICOS (Tipos, efectos y ejemplos)

Los agentes mutágenos son todos los procesos físicos, sustancias químicas o estructuras biológicas que producen cambios en el ADN celular. Pueden ser endógenos o exógenos:

- Los **agentes mutágenos endógenos** causan mutaciones espontáneas que ocurren al azar dentro de la propia célula al estar el ADN sometido constantemente a diversos tipos de agresiones de origen interno como los radicales libres (residuos derivados del oxígeno durante el catabolismo) y los transposones (son segmentos móviles de ADN que pueden variar su posición dentro del cromosoma e incluso pueden translocarse a otro cromosoma diferente). Procedentes del interior del cuerpo.

- Los **agentes mutágenos exógenos** causan mutaciones inducidas, es decir, mutaciones provocadas por agentes externos como radiaciones, virus y diversos químicos procedentes del exterior del cuerpo. Los agentes mutágenos exógenos se dividen en físicos que son radiaciones como los rayos X y los ultravioleta, químicos como el gas mostaza y biológicos como algunos virus que nos puedan incorporar en nuestro genoma ADN que no es nuestro.

Algunos de los **efectos** producidos por los agentes mutágenos pueden ser sustitución (cambia una base por otra), inserción o delección de bases, alteración de bases (grupo químico o enlaces se pierden, añaden o cambian) y emparejamientos erróneos de bases. Todo ello puede provocar errores durante la replicación del ADN, puesto que las bases alteradas o cambiadas o una inserción o una delección en la cadena de ADN molde, ocasionarían que la ADN polimerasa cometa errores en la replicación al hacer las cadenas complementarias.

Algunas de estas mutaciones pueden ser eliminadas por mecanismos de reparación celular. Ya que durante la replicación del ADN, la ADN polimerasa puede detectar errores en la replicación y corregirlos.

TIPOS	MUTÁGENO	EFFECTOS EN EL ADN
FÍSICOS	<b>Radiación no ionizante:</b> Rayos ultravioleta	Provocan la formación de un enlace covalente entre dos bases contiguas, dando lugar a dímeros de timina y formas tautoméricas, que son el origen de mutaciones génicas del tipo transiciones.
	<b>Radiaciones ionizantes:</b> Rayos X, rayos gamma ( $\gamma$ ) y partículas $\alpha$ y $\beta$ emitidas en los procesos radioactivos	Producen radicales libres que alteran las bases púricas y pirimidinas, rompiendo las cadenas de ADN con pérdida de bases nitrogenadas y la aparición de formas tautoméricas.
QUÍMICOS	<b>Análogos de bases:</b> El 5-bromouracilo y la 2-aminopurina	Sustitución de bases: emparejamientos erróneos durante la replicación. El 5-bromouracilo sustituye a una timina y la 2-aminopurina se coloca en lugar de una adenina.
	<b>Agentes alquilantes:</b> El gas mostaza <b>Modificadores de bases:</b> El ácido nitroso y la hidroxilamina.	Modificaciones de las bases nitrogenadas: el gas mostaza añade grupos alquilo, y el ácido nitroso y la hidroxilamina eliminan grupos amino o añaden grupos hidroxilo, respectivamente. Como consecuencia, se producen errores durante la replicación.
	<b>Agentes intercalantes:</b> Naranja de acridina y benzopireno	Estas moléculas se pueden introducir entre los pares de bases del ADN, generando uniones covalentes entre las cadenas que provocan inserciones o delecciones de nucleótidos durante la replicación.
BIOLÓGICOS	Algunos virus como retrovirus o el virus de la hepatitis B humana	Pueden realizar su acción al llevar en su genoma fragmentos de ADN tomados de la célula infectada, que se incorporarían a la célula parasitada. El efecto sería similar al causado por los transposones (segmentos móviles de ADN) en el caso de mutaciones espontáneas, aumentando la frecuencia de mutaciones génicas.