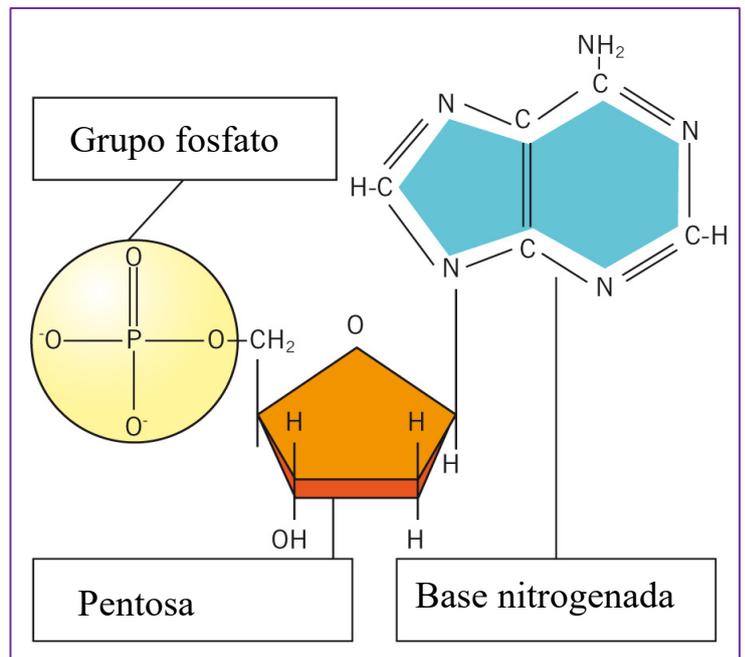


TEMA 3: LA INFORMACIÓN GENÉTICA

1- LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Los ácidos nucleicos son macromoléculas formados por unos monómeros que son los **nucleótidos**. Éstos se componen a su vez de las siguientes moléculas:

- Una **pentosa**: glúcido de cinco átomos de carbono, que puede ser la Ribosa o la Desoxirribosa.
- **Bases nitrogenadas**. Compuestos cíclicos de carácter alcalino y con nitrógeno en su composición. Pueden ser los siguientes: Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C), Timina (T) y Uracilo (U).
- Acido Fosfórico en forma de grupo **Fosfato**.



1.1 - EL ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) se compone de un polímero formado por numerosos nucleótidos que contienen desoxirribosa como pentosa y A, G, C y T como bases nitrogenadas. Por tanto, los nucleótidos se diferencian entre sí únicamente por la base nitrogenada. Se unen entre sí por enlaces fosfodiéster y su secuencia es la base de la información genética.

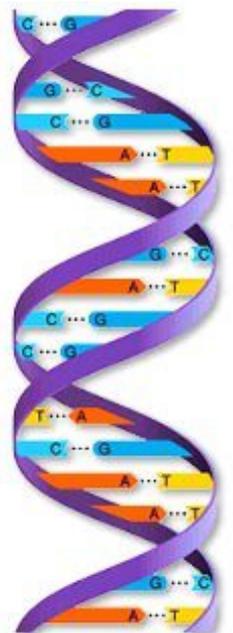
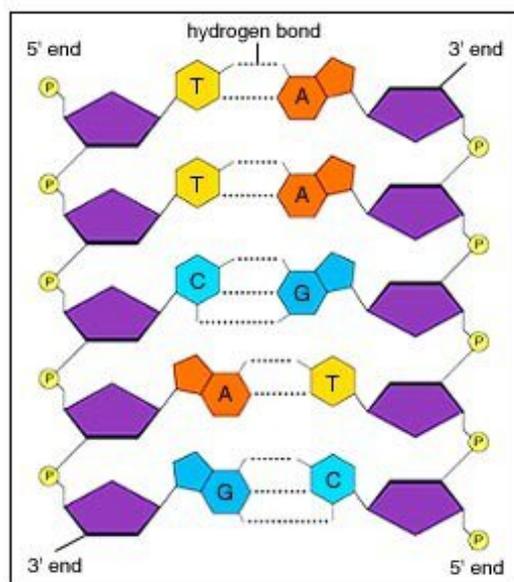
En cuanto a su localización, en procariontas el ADN está en el citoplasma. En eucariotas se encuentra básicamente en el núcleo (concretamente en la cromatina o los cromosomas), aunque también está presente en las mitocondrias y en los cloroplastos.

La Función del ADN consiste en almacenar y transmitir la información genética.

En cuanto a la estructura, el ADN consta de dos cadenas **antiparalelas** y **complementarias** de polinucleótidos, ambas enrolladas en torno a un eje imaginario a modo de **doble hélice**.

Las bases nitrogenadas de las dos cadenas se sitúan en el interior y se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno, siguiendo la regla de complementariedad de bases:

- A - T
- C - G

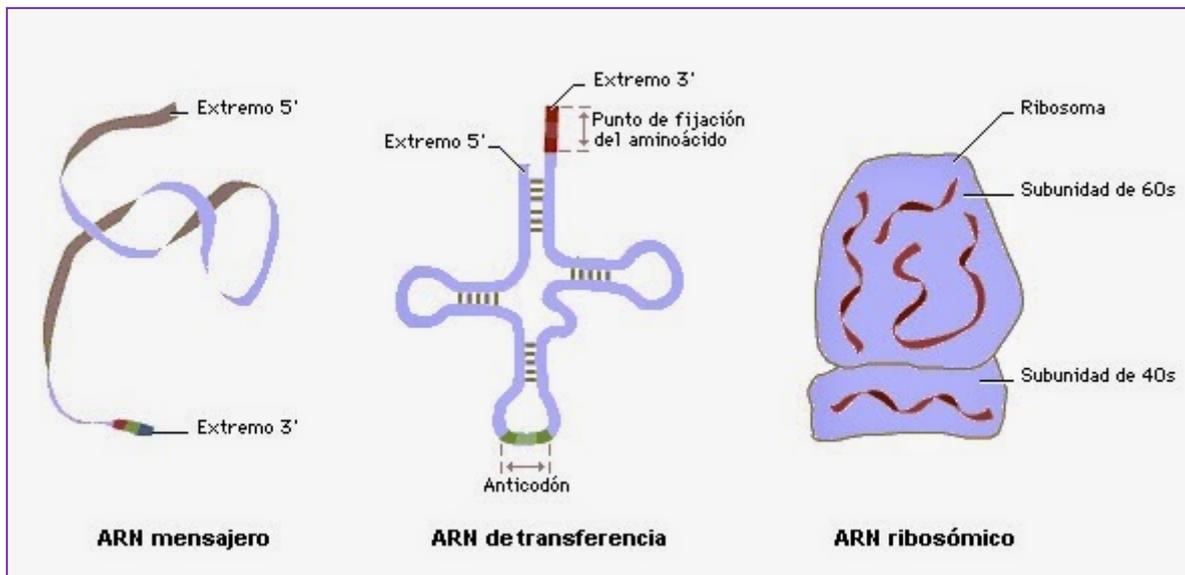


1.2- EL ARN

El ácido ribonucleico (ARN) está formado por nucleótidos con ribosa como pentosa y A, C, G y U como bases nitrogenadas. Se localiza tanto en el núcleo y como en el citoplasma.

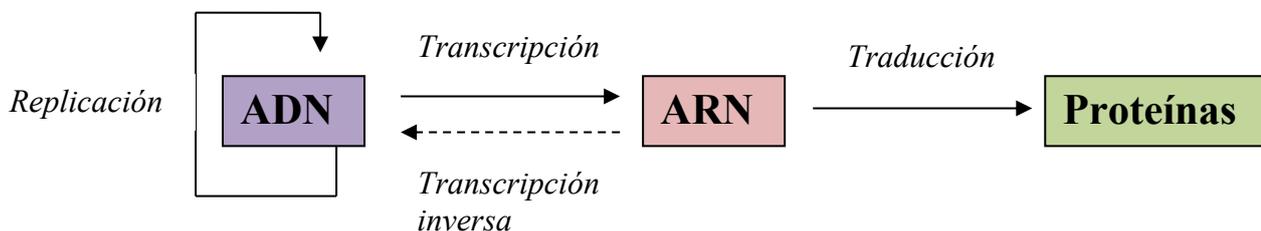
La función del ARN está encaminada a expresar la información genética a través de la síntesis de proteínas. Se definen tres tipos, con distinta estructura y distinta función:

- 1- **ARN mensajero (ARNm)**: cadena simple de polinucleótidos que transporta la información genética del ADN a los ribosomas.
- 2- **ARN ribosómico (ARNr)**: forma los ribosomas junto a proteínas.
- 3- **ARN de transferencia (ARNt)**: transporta de forma específica los aminoácidos a los ribosomas.



2- EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Este concepto fue propuesto por Francis Crick y en él se representan los mecanismos unidireccionales de la expresión de la información contenida en los genes hasta que se producen las proteínas que codifican. Se incluyen los procesos que figuran en el esquema siguiente:



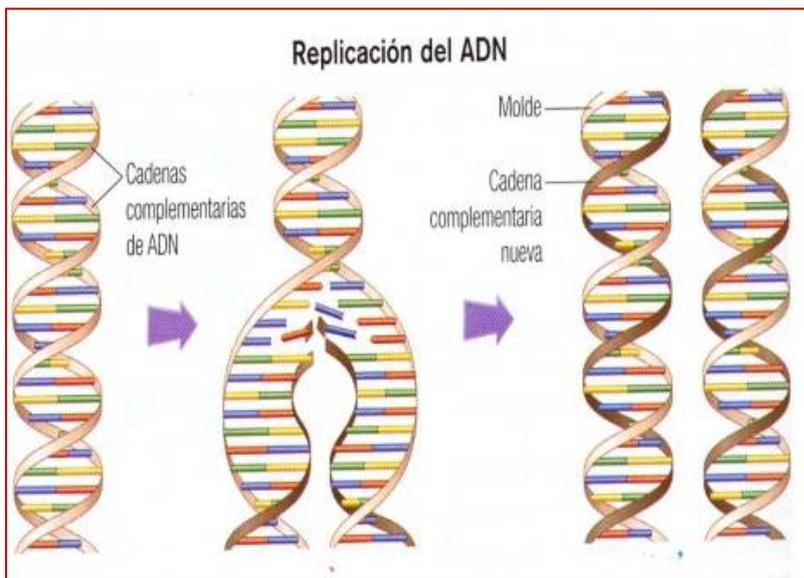
1. **Replicación**: es la síntesis o duplicación de ADN previa a la división celular.
2. **Transcripción**: es la síntesis de ARN (de cualquiera de los tres tipos) a partir del ADN.
3. **Traducción**: consiste en la biosíntesis de proteínas, tomando como base la secuencia de bases del ADN y utilizando para ello los tres tipos de ARN. Este proceso tiene lugar en los ribosomas, tanto libres, como asociados al R.E.R.

2.1- LA REPLICACIÓN DEL ADN

Este proceso consiste en la formación o síntesis de dos copias de ADN a partir de un ADN original y es necesario en la transmisión de la información genética a las células hijas. Se realiza en el citoplasma de las células procariotas y en el núcleo de las células eucariotas al final de la interfase (fase S), antes de la división celular.

En la replicación se produce la separación de las dos cadenas del ADN, sirviendo cada una de ellas como molde de otra cadena complementaria formada por incorporación de nuevos nucleótidos. Este proceso se realiza según postula la hipótesis **semiconservativa**, en que cada copia de ADN se compone de una hebra original y otra de nueva síntesis.

Descripción del proceso:



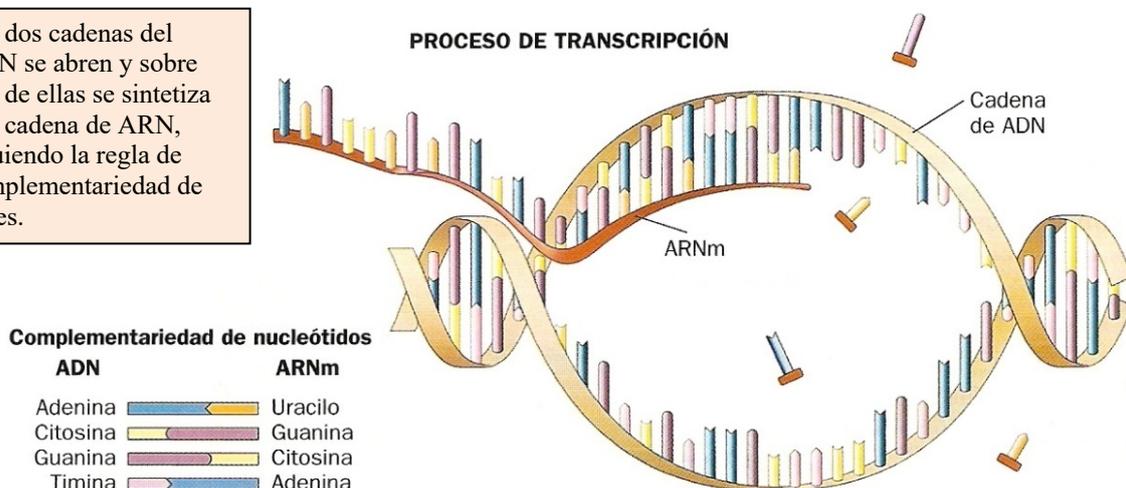
1. La doble hélice o doble cadena se abre como una cremallera, formándose la burbuja de replicación.
2. Cada una de las cadenas sirve de molde para fabricar una nueva cadena, respetándose la **complementariedad: A-T; G-C**
3. Las dos nuevas hélices formadas llevan una **cadena antigua** y una **cadena nueva**.

4. Los errores que se puedan producir en el proceso son corregidos por **enzimas de reparación**, que reemplazan los nucleótidos incorrectamente apareados.

2.2- LA TRANSCRIPCIÓN

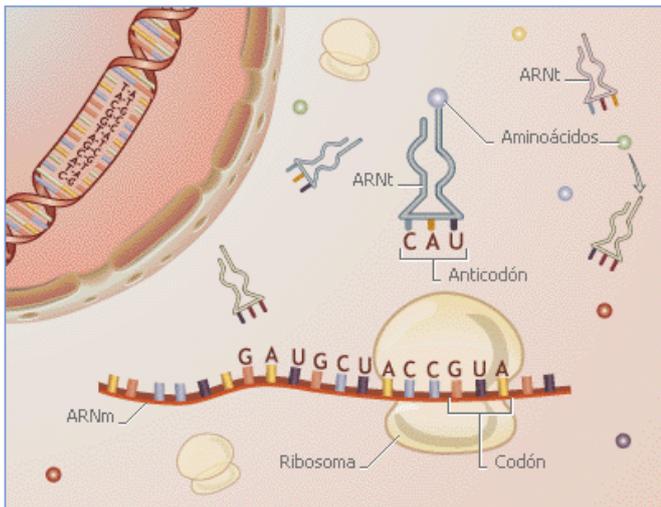
La transcripción es el paso de una secuencia de ADN a una molécula de ARN de cualquier tipo, constituyendo un flujo o transferencia de información. Se trata de un proceso **selectivo**, en que no se transcribe todo el ADN, sino que lo hacen los genes o grupos de genes que son necesarios expresar en un momento dado.

Las dos cadenas del ADN se abren y sobre una de ellas se sintetiza una cadena de ARN, siguiendo la regla de complementariedad de bases.



2.3 - LA TRADUCCIÓN

Es el proceso de síntesis de proteínas en los ribosomas, en que la secuencia de bases del ARNm se transforma en la secuencia de aminoácidos de una proteína, cuya función específica es el resultado de la expresión de la información genética contenida en el ADN de donde procede el mensajero.



Los ribosomas leen el ARNm en grupos de tres nucleótidos denominados **codones**. Cada uno de estos tripletes tiene otro complementario, el **anticodón**, presente en un ARNt específico que porta el aminoácido que corresponde al codón.

Al ir avanzando el ribosoma sobre el ARNm, se van incorporando los aminoácidos correspondientes a los codones a la proteína en formación, hasta llegar a uno de terminación, momento en que la proteína ya está formada y se libera.

pendencia entre bases y aminoácidos y se establece por tripletes de bases o **codones**. Tiene las siguientes características:

- 1 **Es universal:** el mismo para todos los seres vivos.
- 2 **Es degenerado** como hay 64 combinaciones distintas para 20 aminoácidos, existen aminoácidos codificados por más de un triplete (es redundante).
- 3 **Existen codones especiales:** uno de iniciación (AUG, que también codifica la metionina) y tres de terminación (UAG, UAA, UGA, también denominados mudos).

El **código genético** establece la corres-

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

3- EL CONCEPTO DE GEN

El ADN tiene la información suficiente para sintetizar todas las proteínas de un organismo, las cuales realizan las distintas funciones que generan los distintos caracteres. La unidad de información genética es el gen, concepto que ha seguido la siguiente evolución:

1. El ADN es el portador de la información genética (experimentos de Griffith y Avery)
2. Un gen es un fragmento de ADN que codifica un carácter (rasgo distintivo de organismos de la misma especie) y además se encuentran en los cromosomas (teoría cromosómica de la herencia).
3. Un gen es un fragmento de ADN que codifica una enzima.
4. Un **gen** es un fragmento de ADN que codifica una proteína necesaria para que se exprese un determinado carácter. Es, por tanto, la unidad básica de información genética.

El **genoma** es el conjunto de genes de un organismo. En los organismos procariotas se encuentra en el cromosoma circular y en los plásmidos (pequeños ADN circulares dispersos en el citoplasma). En los organismos eucariotas la mayoría del genoma está en el ADN nuclear, aunque también existe ADN en las mitocondrias y en los cloroplastos.

4- LAS MUTACIONES

Las **mutaciones** son alteraciones en la información genética contenida en el ADN. Esto genera nuevas formas (alelos) de un determinado carácter (gen). Las mutaciones se traducen en cambios en las proteínas, lo que puede alterar sus funciones. En la mayoría de los casos, la proteína no funciona bien, por lo que la mutación resulta ser **perjudicial** para el organismo. En algunos casos, el funcionamiento es el mismo, por lo que la mutación es **neutra**, y en ocasiones, la proteína presenta un mejor funcionamiento y la mutación se considera **beneficiosa** porque mejora la adaptación del organismo al medio. El origen de estas alteraciones puede ser por dos vías:

- **Espontánea**: cambios al azar producidas por causas naturales como errores en la replicación del ADN. La frecuencia es muy baja (1 gen por cada 50.000 en la especie humana), dado que en el ADN existen mecanismos de reparación y corrección de errores.
- **Inducida** por la exposición a agentes **mutágenos** presentes en el ambiente, que aumentan la frecuencia de las alteraciones del ADN. Éstos pueden ser **físicos** (radiaciones como rayos U.V. y rayos X, o emisiones radiactivas de partículas subatómicas a alta velocidad) o **químicos** (sustancias que reaccionan con las bases y las alteran).

Las mutaciones son heredables si afectan a la línea germinal, es decir a los gametos o a las células que los generan. Las que afectan a las células somáticas no se transmiten a la descendencia, aunque sí a las células del individuo que generan por mitosis. Se definen los siguientes tipos de mutaciones:

1. **Las mutaciones génicas** consisten en el cambio en la secuencia de bases de un gen, lo que puede generar un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada, la alteración en su estructura y, por consiguiente, en su función. Estas mutaciones se pueden producir por sustitución, adición o supresión de nucleótidos.
2. Las **mutaciones cromosómicas** consisten en cambios en la estructura del cromosoma y alteran el orden lineal de los genes en este cromosoma.
3. Las **mutaciones genómicas** son alteraciones en el número de cromosomas y por tanto de alelos de un mismo gen. Se producen por anomalías en la segregación de los cromosomas homólogos en la meiosis. Entre ellos están las monosomías (presencia de sólo un homólogo de un par) y las trisomías (presencia de tres cromosomas homólogos).

5- LA INGENIERÍA GENÉTICA

En la **biotecnología** se incluyen todas aquellas técnicas en que se usan y manipulan seres vivos para obtener productos de interés para las personas. Técnicas tan ancestrales como la ganadería y la agricultura, que implican la domesticación de animales y plantas respectivamente, se incluirían aquí, al igual que la fabricación de productos que necesitan la participación de microorganismos como el pan, el vino, la cerveza o los derivados lácteos (biotecnología tradicional).

El moderno conocimiento de la genética ha permitido el impulso de la biotecnología mediante la manipulación directa del ADN de los organismos para mejorar las características

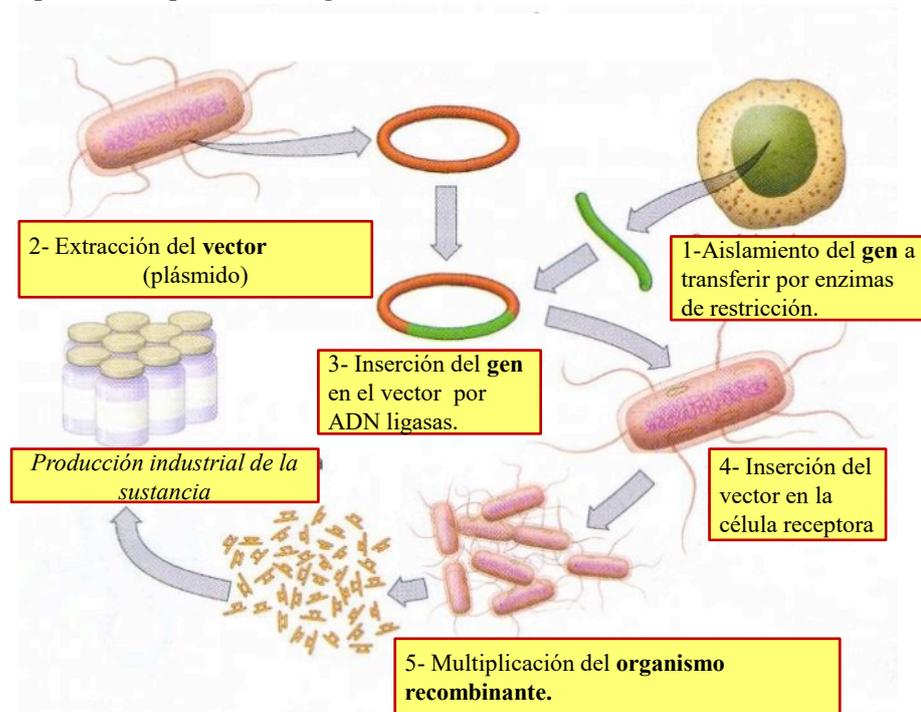
de los productos, en contraste con las técnicas de **selección artificial** (selección de organismos que tienen un mayor rendimiento y el posterior cruce hasta la obtención de razas puras), que se prolongaban durante siglos.

La **ingeniería genética** es una rama moderna de la biotecnológica que consiste en la introducción de genes exógenos en el genoma de un organismo que carece de ellos. Utiliza bastantes técnicas moleculares, de las que vamos a destacar dos: la técnica del ADN recombinante y la PCT.

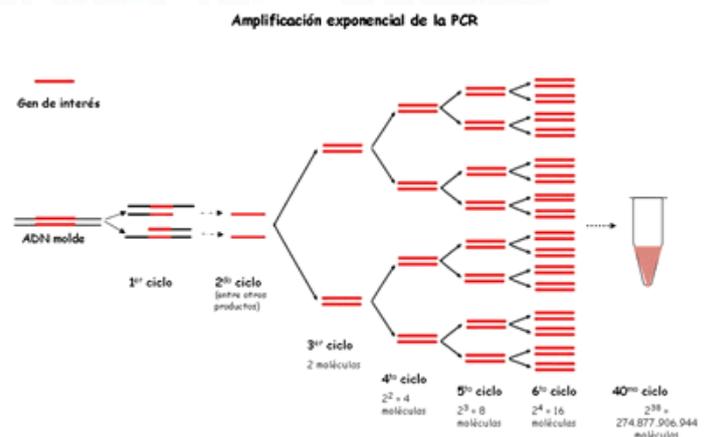
La técnica **del ADN recombinante** permite la obtención de organismos modificados genéticamente (**OMG** u **OGM** en sus iniciales en inglés) mediante el uso de las siguientes herramientas moleculares:

- **Enzimas de restricción:** proteínas capaces de cortar el ADN en puntos específicos. Hay unos 400 diferentes que realizan el corte en distintos lugares y con su ayuda se puede aislar un gen determinado.
- **Vectores de transferencia:** moléculas de ADN que sirven para transportar los genes. Pueden ser plásmidos (para insertar genes en bacterias), virus (para insertar genes en eucariotas) o cósmidos (artificiales)
- **ADN ligasas:** proteínas que unen fragmentos de ADN

Etapas en la obtención de un OMG mediante la técnica del ADN recombinante (ejemplo de la obtención de la insulina)



La técnica de la reacción en cadena de la Polimerasa (**PCR**) permite la obtención de un elevado número de copias idénticas a partir de un fragmento de ADN. Esto se realiza mediante numerosos ciclos exponenciales de desnaturalización (separación de cadenas), hibridación (con un ARN cebador) y elongación (síntesis de copias a partir de las dos cadenas separadas).



La posibilidad de ampliar la cantidad de ADN a partir de una muestra muy escasa hace que la técnica PCR tenga interesantes aplicaciones en la identificación de microorganismos patógenos, la obtención del ADN de especies extintas o la determinación de **huellas genéticas** (identificación de personas importante en medicina forense, criminología o pruebas de paternidad).

Aplicaciones de la ingeniería genética:

En medicina:

- Obtención de **proteínas humanas** con funciones terapéuticas como la insulina, la hormona del crecimiento, el interferón o el factor VIII de la coagulación. Para ello se utilizan bacterias recombinantes, lo que favorece su producción industrial en grandes cultivos bacterianos (obteniéndose grandes cantidades de producto a bajo coste).
- Producción de **vacunas** mediante la introducción en bacterias de genes del agente patógeno. Las proteínas resultantes actúan de antígeno al introducirlos en el paciente, lo que aumenta la seguridad comparándola con las vacunas que introducen al patógeno debilitado o muerto.
- Diagnóstico molecular de **enfermedades genéticas** mediante el uso de enzimas de restricción que cortan de forma diferente genes sanos y genes defectuosos. Esto permite un diagnóstico (y tratamiento) precoz.
- **La terapia génica** consiste en sustituir genes defectuosos que generan enfermedades genéticas por genes sanos. Se realiza primero una extracción de células somáticas para introducirles el gen sano a través de un virus. Las células sanas obtenidas se inoculan en el paciente. Estas técnicas se están ensayando en tratamientos de algunos cánceres o en enfermedades como la talasemia y la fibrosis quística.

En la industria alimentaria:

Consiste en la obtención de plantas o animales modificados genéticamente a los que se denomina **transgénicos**. En estos organismos se introduce genes de otros seres vivos portadores de una característica que se considera útil, para mejorar los alimentos que generan (textura, color o características nutritivas), aumentar la productividad y reducir costes.

Las técnicas de ingeniería genética han tenido un notable éxito en vegetales. Por ejemplo, se han obtenido vegetales resistentes a heladas (incorporando un gen de un pez antártico), a plagas o a herbicidas (insertando genes procedentes de insectos o bacterias), vegetales de maduración más lenta o vegetales capaces de fijar el N₂ atmosférico (por incorporación del gen de la nitrogenasa). En animales el desarrollo es todavía incipiente, pero se podrían obtener variedades que produzcan mayor cantidad de leche o una carne pobre en colesterol.

Los OMG presentan indudables ventajas, pues aumentan la producción y la calidad de los alimentos. Sin embargo, su uso es muy controvertido a causa de los inconvenientes que presentan:

- Su consumo puede tener efectos desconocidos en la salud (alergias, toxicidad, etc).
- Favorecen el desarrollo de resistencias en las plagas que puedan inutilizar los avances conseguidos (se seleccionarán las variedades resistentes a un insecticida natural que haya sido incorporado por estas técnicas, por ejemplo)
- Puede generar pérdida de biodiversidad, dado que pueden desaparecer variedades naturales que son peores competidores.

- Puede haber restricciones económicas debido al riesgo de que multinacionales puedan controlar el mercado de los alimentos.

En el medio ambiente:

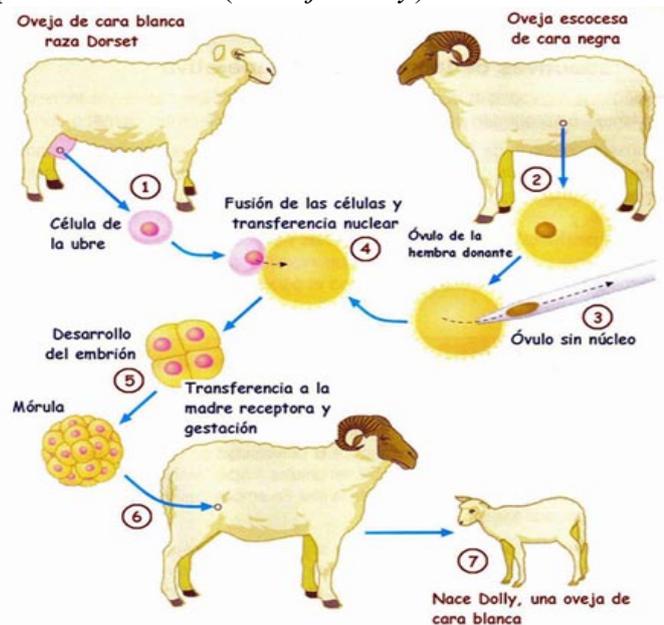
- **Biorremediación:** utilización de microorganismos recombinantes que degradan sustancias químicas contaminantes y así tratar residuos, eliminar metales pesados o manchas de petróleo (combinando en un sólo organismo todos aquellos genes que codifican proteínas capaces de degradar cada uno de los hidrocarburos del petróleo).
- Producción de sustancias de las cuales se obtiene energía como el etanol o metano.
- Eliminación de materia orgánica en la depuración de aguas residuales.

6- LA CLONACIÓN

Un **clon** es una copia genética idéntica a un organismo, algo que se obtiene de forma natural mediante los procesos de reproducción asexual. La **clonación** es el proceso artificial de obtención de organismos genéticamente iguales. Existen dos modalidades de la clonación, con diferentes fines (e incluso límites morales y legales):

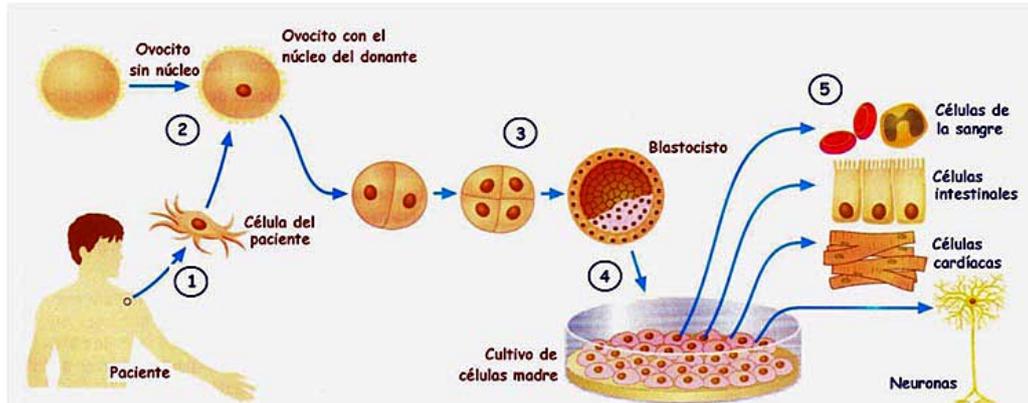
1. **Clonación reproductiva:** consiste en la obtención de individuos genéticamente iguales al original. En animales se sigue la técnica de la **transferencia nuclear somática** que permitió clonar el primer mamífero (*la oveja Dolly*):

- Eliminación del núcleo de un óvulo de un donante.
- Introducción en el óvulo un núcleo de una célula somática del donante genético (el animal que se quiere clonar).
- Implantación del embrión resultante en el útero de un tercer individuo.
- Desarrollo y nacimiento de un clon del donante de la célula somática.



La clonación reproductiva no está permitida legalmente en seres humanos, pero puede ser utilizado en la recuperación de aquellas especies ya extinguidas de las que se guarden o se puedan obtener muestras de ADN (especies recientemente extinguidas como el bucardo pirenaico e incluso restos congelados de mamut).

2. La **clonación terapéutica** consiste en la obtención de **células madre** embrionarias no diferenciadas de carácter totipotente, es decir, capaces de generar cualquier línea celular e incluso seres completos. A partir de estas células, activándolas de forma conveniente, se pueden obtener los distintos tipos celulares en grandes cantidades para regenerar órganos y tejidos. Como el embrión se obtiene por la técnica de la transferencia nuclear, tendrá la misma información genética que el donante, por lo que éste, al recibir los tejidos u órganos, no tendrá los problemas de rechazo al considerarse un autotransplante.



La utilización de células madre embrionarias para la medicina regenerativa plantea problemas éticos y morales en cuanto se manipulan y destruyen embriones humanos, por lo que en la actualidad (en nuestro país) no se permite generar embriones para la investigación en clonación terapéutica, aunque sí se permite investigar en aquellos embriones generados por las técnicas de fecundación asistida y que hayan superado los cinco años de espera para su implantación.

Una alternativa a estos dilemas morales es el uso de **células madre adultas multipotentes** (como los de la médula ósea, cordón umbilical y placenta), más fáciles de obtener, también sin problemas de rechazo y sin el riesgo de generación de tumores que tienen las células madre embrionarias. Como inconveniente principal, presentan una menor capacidad de generación de líneas celulares.

7- LA GENÓMICA Y EL PROYECTO GENOMA HUMANO

El proyecto genoma humano (P.G.H.) es una acción conjunta de numerosos equipos de varios países que comenzó en 1990 con el fin de conocer la secuencia de bases de los 100.000 genes humanos que se creía entonces que existían. Para ello, una vez obtenido el mapa genético humano (en 1996), en que se señala el orden y la distancia entre sí de los genes, se inicia la secuenciación de cada gen. En el año 2003 se consideró finalizado el trabajo de secuenciación completa del genoma y se inició la actual fase de identificación de todos los genes y de almacenamiento de la información en una base de datos electrónica de acceso libre (*Database of Human Genome*). Las conclusiones que se pueden sacar de este estudio son las siguientes:

- El ser humano posee entre 20.000 y 25.000 genes.
- Las secuencias que realmente codifican proteínas sólo suponen sólo un 2 % del genoma.
- El 55% del ADN lo constituyen secuencias repetitivas no codificantes (*el mal llamado ADN basura*).
- Existe un 99,9 % de genes comunes entre todas las personas.

Por otra parte, la consecución del genoma humano permite el diagnóstico precoz de aquellas enfermedades que no se manifiestan en los primeros años de vida y así obtener medicamentos y terapias contra esas enfermedades. El P.G.H. inició la era de la **genómica**, ciencia que se encarga del estudio de los genomas de los seres vivos. De este modo, se han secuenciado los genomas de virus, bacterias, levaduras, un gusano, la mosca del vinagre, del ratón y de algunas plantas. Esto permite la comparación de los genomas de varias especies y así estudiar su origen y los mecanismos de la evolución biológica.

La **proteómica** estudia el conjunto de proteínas de un organismo (el proteoma) y trata de identificar todas las proteínas que producen los genes y su función en el organismo.

8- LA BIOÉTICA

La **bioética** es una rama de la ética que trata de limitar las investigaciones biomédicas que atenten contra la dignidad humana o supongan riesgos derivados de su aplicación. Por una parte, vela por la calidad, eficacia y seguridad de los productos y por otra parte plantea las cuestiones éticas (reflexionar lo que es bueno y es malo) y su relación con procesos legislativos (determinar lo que se permite y lo que no se permite). Los límites que se plantean son los siguientes:

- **Límites éticos y morales.** Muchas aplicaciones que pueden ser lícitas en animales o vegetales (como la clonación) no lo son en humanos. Se considera deseable la terapia génica, mientras que la selección o manipulación de embriones sólo es deseable en determinadas circunstancias (con el consentimiento de los padres). La selección genética en gametos no es correcta, salvo que tenga intención curativa, dado que puede romper el equilibrio génico o de sexos en una población.
- **Límites sociales,** basados en el derecho a la intimidad como, por ejemplo, impedir legalmente la exigencia de un sondeo genético para acceder a puestos de trabajo, asistencia sanitaria o pólizas de seguro.
- **Límites políticos** al uso de patentes de genes u organismos transgénicos, para que favorezcan a toda la humanidad y no sólo a los grupos que dispongan de las técnicas. Las aplicaciones biotecnológicas, dependientes de una industria que invierte mucho dinero, puede agrandar aún más la brecha entre ricos y pobres.
- **Límites sanitarios,** dado que las técnicas de manipulación de genes pueden suponer la aparición de nuevas enfermedades (nuevos virus o bacterias, más virulentas) o nuevos contaminantes (nuevos procesos metabólicos).
- **Límites ecológicos** en la producción de organismos transgénicos, puesto que su introducción puede generar la extinción de especies naturales o plagas de difícil control.