UnADM
Universidad Abierta y a Distancia de México



Cuarto Semestre

Bioquímica básica

Unidad 3

Ácidos nucleicos

Programa desarrollado

División de Ciencias de la Salud, Biológicas y Ambientales

Ácidos nucleicos



ADN
https://www.geneticliteracyproject.org/2016/08/16/video-dna-looks-much-different-might-think/

Indice

Introducción 3
Competencia específica 3
Logros 3
3.1 Nucleótidos 4
3.2 ADN 7
3.2.1 Estructura 8
3.2.2 Replicación 12
3.2.3 Genes 14
3.3 ARN 17
3.3.1 Estructura 17
3.3.2 Transcripción 18
3.4 Síntesis de proteínas 20
3.5 Componentes genéticos de las enfermedades 25
3.5.1 Mutaciones 26
3.5.2 Enfermedades heredadas 28
3.5.3 Tratamiento de enfermedades genéticas 29
3.5.4 Bioética 30
Cierre de la unidad 32
Para saber más 33
Fuentes de consulta 34
Glosario 35

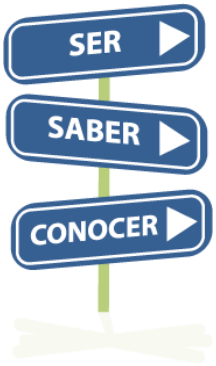
Introducción

En esta unidad revisarás cómo se organiza el material genético en las células y cómo se traduce para lograr la síntesis de proteínas, cuya importancia estudiaste en la *Unidad 1. Proteínas y enzimas.* Además, se expondrán los mecanismos por los cuales los seres vivos son capaces de heredar sus genes a sus descendientes, lo cual es clave para la continuación de la vida.

Por último, analizarás cómo algunos cambios en el material genético producen enfermedades que pueden ser transmitidas mediante herencia genética y cómo los avances en la manipulación de los genes puede ayudar a combatirlas.

A lo largo de la unidad encontrarás algunas palabras acompañadas del símbolo asterisco (*), lo que te indicará que forman parte del glosario de la asignatura que localizarás al final del documento. El glosario tiene la finalidad de ayudarte a comprender a profundidad el contenido, aunado al hecho de que construirás un lenguaje técnico propio de la materia.

Competencia específica



Identifica los ácidos nucleicos a través de su estructura, función y los procesos biológicos en los que intervienen para relacionarlo con la alteración de estas características y la aparición de enfermedades en el ser humano.

Logros

1	**Reconoce** la estructura química de los ácidos nucleicos, así como los procesos mediante los cuales la información genética, contenida en las células, se traduce a la formación de nuevas proteínas.
2	**Asocia** el hecho de que los seres vivos son capaces de heredar sus genes a sus descendientes con la transmisión de ciertas enfermedades y reconoce que la manipulación genética puede ayudar a combatirlas.

3.1 Nucleótidos

Los nucleótidos tienen una gran variedad de funciones en el metabolismo celular; por ejemplo, el ATP es un nucleótido fundamental en la obtención y transferencia de energía. Otros nucleótidos son esenciales en la respuesta de las células a las hormonas, a estímulos extracelulares y también son componentes de coenzimas importantes como el NAD + y el FAD. Además, los nucleótidos son los constituyentes de los ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) que son los materiales biológicos responsables del almacenamiento y la transferencia de información genética. A través de la secuencia de sus nucleótidos, los ácidos nucleicos almacenan y transmiten de un organismo a su progenie la información necesaria para la idéntica formación de cada proteína con su estructura química y su función asociada y, en última instancia, de cada biomolécula y componente celular. La capacidad de almacenar y transmitir información genética de una generación a otra es una condición fundamental para la vida.

Un nucleótido es una combinación de tres elementos estructurales unidos entre sí: una base nitrogenada, un azúcar de 5 carbonos y un grupo fosfato. Hay cinco bases diferentes que pueden estar presentes en un nucleótido y dos azúcares, cuya identidad determina la composición del ADN y el ARN. Las bases se dividen en dos categorías: las purinas (adenina y guanina), compuestas de dos anillos fusionados que incorporan dos átomos de nitrógeno en cada anillo y las pirimidinas (citosina, timina y uracilo), compuestas de un solo anillo con dos átomos de nitrógeno en su estructura (Figura 1). La adenina (A), la guanina (G) y la citosina (C) se producen tanto en el ADN como en el ARN. La timina (T) sólo se encuentra en el ADN y el uracilo (U) solo ocurre en el ARN. Algunas formas modificadas de estas bases están presentes en las moléculas de ácidos nucleicos.

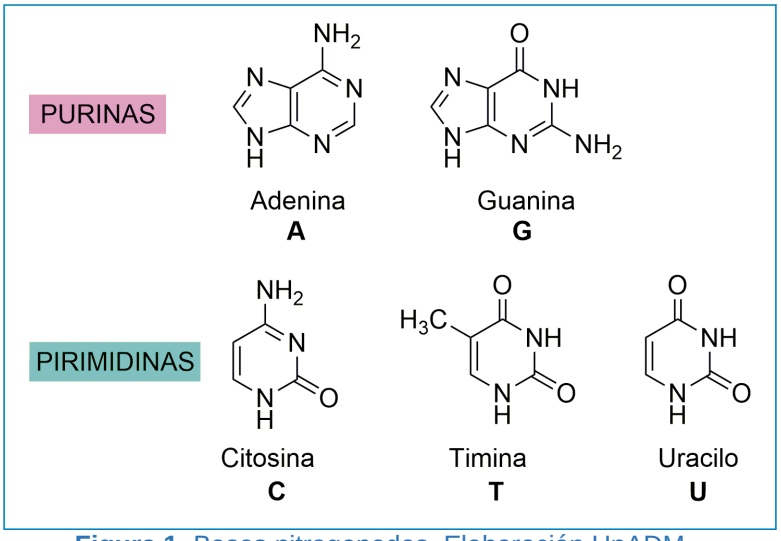


Figura 1. Bases nitrogenadas. Elaboración UnADM.

Los átomos de nitrógeno y oxígeno presentes en las bases nitrogenadas proporcionan un sitio donde es posible formar un enlace por puente de hidrógeno (N-- H -- O). Este enlace es más eficaz y se forma con mayor facilidad entre ciertas combinaciones de bases nitrogenadas. Estas combinaciones son las responsables de la transmisión de la información.

Los azúcares de 5 carbonos que se encuentran en los ácidos nucleicos son la D-Ribosa (en el ARN) y la D-Desoxirribosa (en el ADN). La diferencia entre estos azúcares es que la desoxirribosa tiene un átomo de H en lugar de un átomo de oxígeno en el átomo de carbono número 2 (Figura 2). Ambos azúcares adoptan la forma β (el OH en el C-1 hacia arriba) del anillo de furanosa*.

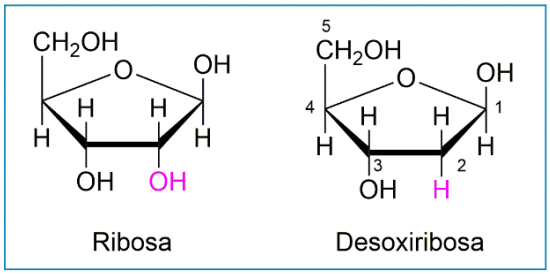


Figura 2. Pentosas en los nucleótidos. Elaboración UnADM.

Cuando una base nitrogenada y un azúcar se unen forman un **nucleósido**. Todas las bases están unidas a la pentosa correspondiente por un enlace beta-N-glucosídico entre el carbono 1 del azúcar y el nitrógeno 9 de una purina o el nitrógeno 1 de una pirimidina. Cuando el nucleósido se une a un grupo fosfato se forma un **nucleótido** (Figura 3). Finalmente, la combinación de los nucleótidos produce un ácido nucleico.

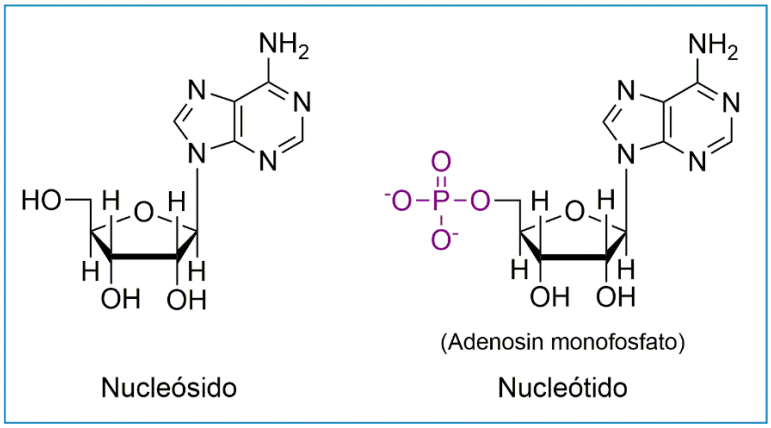


Figura 3. Diferencia entre un nucleósido y un nucleótido. Elaboración UnADM.

Los análogos sintéticos de las purinas y pirimidinas y de los nucleósidos y nucleótidos por la modificación tanto en el anillo heterocíclico como en el azúcar tienen numerosas aplicaciones en medicina. Su efecto puede consistir en la inhibición de enzimas esenciales para la síntesis de ácidos nucleicos o, ya incorporados en la estructura de estos, en la interrupción de la asociación de las bases ya que bloquean los sitios donde se pueden formar enlaces por puente de hidrógeno. Por ejemplo, se emplean en oncología los nucleótidos sintéticos 5-fluorouracilo, 5-iodouracilo, 3-desoxiuridina, 6-tioguanina, 6-mercaptopurina, 5- o 6-azauridina, 5- o 6-azacitidina y 8-azaguanina, que son incorporados en el ADN antes de la división celular (Figura 4). El análogo de purina alopurinol, utilizado en el tratamiento de la hiper-uricemia* y la gota*, inhibe la biosíntesis de la purina y la actividad de la xantina-oxidasa. La citarabina se utiliza en la quimioterapia del cáncer por leucemia o linfoma y la azotiopurina, que se cataboliza a 6-mercaptopurina, se emplea durante el trasplante de órganos para suprimir el rechazo inmunológico (Murray, 2003).

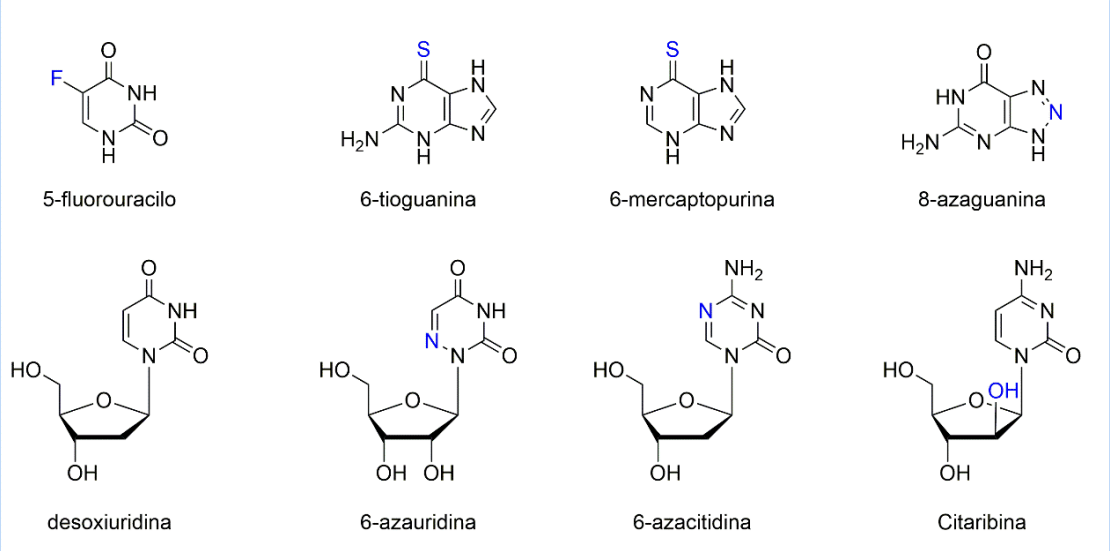


Figura 4. Nucleótidos sintéticos utilizados en oncología. Elaboración UnADM.

Los ácidos nucleicos se forman uniendo nucleótidos usando reacciones de condensación. Estas reacciones llevan a cabo la unión fosfato de un nucleótido que reacciona con el grupo alcohol que está sobre el átomo de carbono número 3 de otro nucleótido (Figura 5). Los ácidos nucleicos son moléculas muy grandes que se encuentran en el núcleo de la célula y son responsables de almacenar y de dirigir la información que las células utilizan para la reproducción y el crecimiento. La información genética está contenida en el ADN en términos de su estructura primaria y secundaria. A medida que una célula se divide y se reproduce, la información genética en la célula se reproduce en las nuevas células, lo que debe hacerse con precisión. El papel del ARN es transferir la información genética que se encuentra en el ADN a los ribosomas donde se produce la síntesis de proteínas. El

ADN y el ARN permiten vivir, funcionar y transmitir las características de generación en generación.

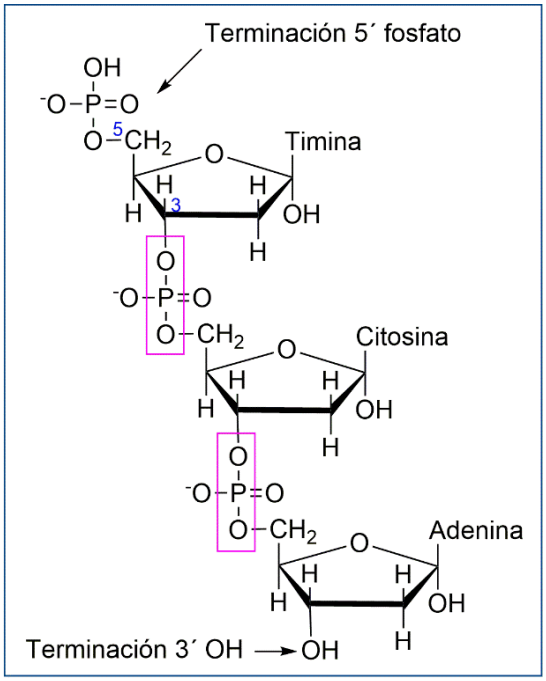


Figura 5. Polinucleótido. Los enlaces fosfodiester se resaltan en un rectángulo rosa. Elaboración UnADM.

A continuación, se estudiará la estructura, organización dentro de las células y función del ácido desoxirribonucleico, ADN.

3.2 ADN

El descubrimiento de que la información genética está codificada a lo largo de una molécula polimérica fue uno de los principales logros científicos del siglo XX. El ADN es la base química de la herencia y se organiza en genes que son las unidades fundamentales de almacenamiento de la información genética. El ADN dirige la síntesis de ARN y este, a su vez, dirige la síntesis de proteínas. El conocimiento de la estructura y función de los ácidos nucleicos es esencial para comprender la genética y muchos aspectos de las bases genéticas de las enfermedades (Murray, 2003).

La demostración de que el ADN contenía la información genética se hizo por primera vez en 1944 en una serie de experimentos de Avery, MacLeod y McCarty quienes demostraron que la información genética de un neumococo específico podría ser transmitida a otro mediante la introducción de ADN purificado. A la fecha se han realizado experimentos similares utilizando levaduras, células de mamífero cultivadas y embriones

de insectos y mamíferos como receptores y ADN clonado como donante de la información genética (Murray, 2003).

3.2.1 Estructura

Tanto el ADN como el ARN son polímeros compuestos de subunidades de nucleótidos. Sin embargo, el ADN es una molécula mucho más grande que el ARN. Las moléculas de ADN típicamente tienen pesos moleculares entre los miles de millones de unidades de masa atómica. El genoma humano contiene alrededor de 3 mil millones de nucleótidos.

Como simplificación, la estructura de un ácido nucleico particular puede representarse como 5'-C-G-T-A-3' (Retomar figura 5). Esta abreviatura indica que se comienza en el extremo 5' y se termina en el extremo 3' (en el caso del ADN, la secuencia siempre se escribe del extremo 5´al 3´), y las bases nitrogenadas sobre los nucleótidos son, por orden, citosina (C), guanina (G), timina (T) y Adenina (A).

El ADN se compone de dos cadenas de poli desoxirribonucleótidos enrolladas una alrededor de la otra en una doble hélice de giro derecho similar a una escalera en espiral. Los grupos azúcar y fosfato comprenden el pasamanos y las bases que sobresalen en su interior representan los escalones de la escalera. Las bases están situadas perpendicularmente al eje de la hélice, mientras que los azúcares son casi perpendiculares al eje. Los dos hilos son complementarios entre sí. Por lo tanto, la adenina de una hebra se empareja con la timina de la hebra opuesta, mientras que la guanina se empareja con citosina. La alineación espacial de la hélice solo permite este acoplamiento de bases (Figura 6). Un desajuste perturba la estructura estable de doble hélice. El emparejamiento de bases (A con T, G con C) se llama regla de Chargaff que establece que el número de purinas es igual al número de pirimidinas. Las cadenas de ADN se mantienen unidas principalmente por enlaces de hidrógeno entre las bases de purina y pirimidina. Hay dos enlaces de hidrógeno entre A y T, mientras que hay tres enlaces de hidrógeno entre C y G. El enlace G-C es, por lo tanto, más fuerte que el enlace A-T. Las dos hebras de una molécula de ADN funcionan antiparalelas, lo que significa que una hebra corre en la dirección 5' a 3', mientras que la otra está en la dirección 3' a 5'.

El modelo de doble hélice sugiere inmediatamente un mecanismo para la transmisión de información genética debido a la complementariedad de las dos cadenas de ADN. La estructura puede ser lógicamente replicada al separar las dos cadenas y sintetizar una cadena complementaria para cada una. Debido a que los nucleótidos en cada nueva hebra se unen en una secuencia específica, cada hebra preexistente funciona como una plantilla para guiar la síntesis de una hebra complementaria.

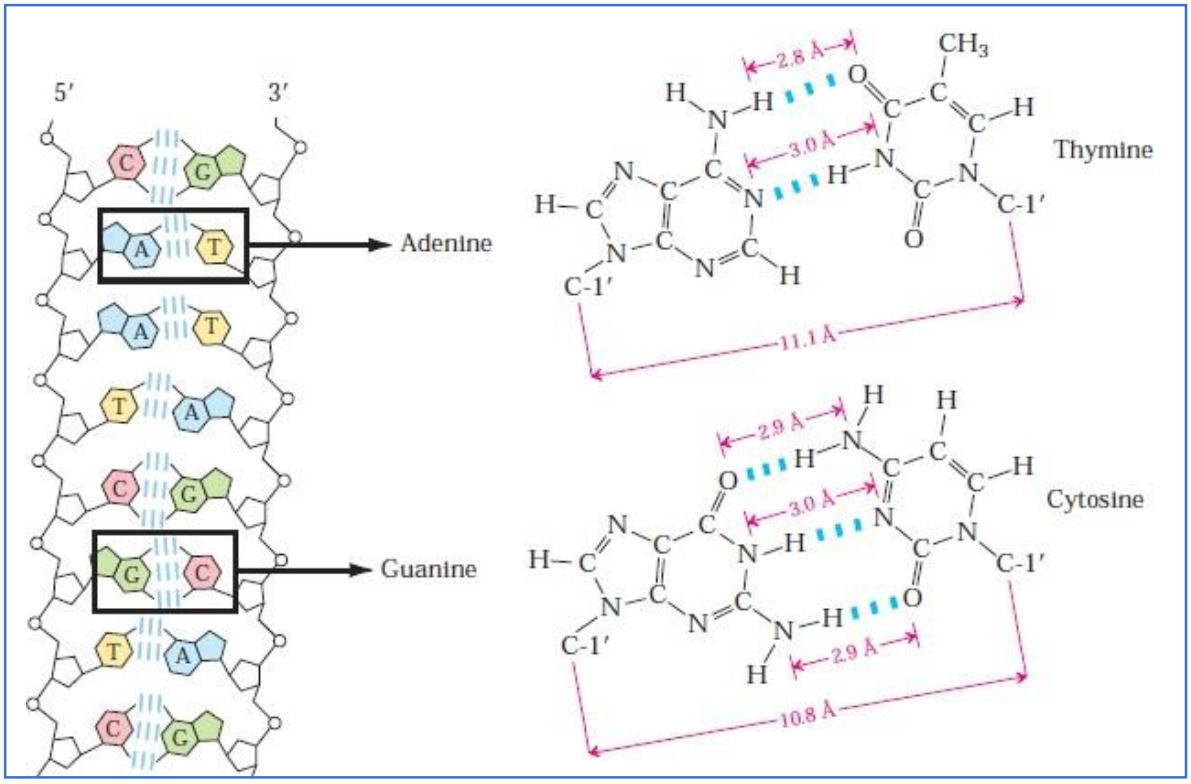


Figura 6. Estructura del ADN (Nelson, 2005).

El ADN es una molécula notablemente flexible. Por ejemplo, es posible la rotación de los enlaces en la cadena principal del azúcar fosfato, además, la fluctuación* térmica puede producir flexión, estiramiento y rompimiento de los puentes de hidrógeno entre los pares de bases de una determinada hebra. Existen muchas desviaciones significativas a la estructura del ADN propuesta por Watson y Crick, las cuales pueden desempeñar papeles importantes en el metabolismo del ADN sin que afecten sus propiedades clave como la complementariedad de las hebras, las cadenas antiparalelas y el requisito de dos puentes de hidrógeno entre A y T y tres puentes para G y C.

Otra posible fuente de confórmeros* está dada por la libre rotación alrededor del enlace C1-base nitrogenada (enlace N-glucosídico). Debido a las restricciones estéricas, las purinas en los nucleótidos se limitan a dos conformaciones estables con respecto a desoxirribosa denominadas *sin* (del mismo lado) y *anti* (lados opuestos) (Figura 7). Las pirimidinas están generalmente restringidas a la conformación *anti* debido a la interferencia estérica (dos cuerpos no pueden ocupar el mismo volumen) que existe entre el azúcar y el oxígeno de carbonilo en C2 de la pirimidina.

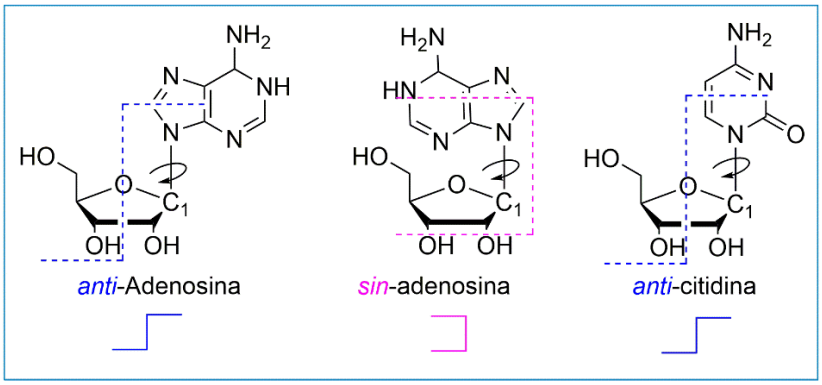


Figura 7. Las bases de purina ocurren en dos conformaciones con respecto a las unidades de ribosa, sin o anti. Las pirimidinas generalmente ocurren en la forma anti (Nelson, 2005).

La estructura de Watson-Crick también se conoce como la forma B del ADN. Esta es la estructura más estable en condiciones fisiológicas y por lo tanto es el punto de referencia estándar en cualquier estudio de las propiedades del ADN. Sin embargo, han sido caracterizadas dos variantes estructurales que son la forma A y la Z. Estas tres conformaciones de ADN se muestran en la Figura 8. La forma A es favorecida en soluciones que están relativamente desprovistas de agua. En la estructura A, el ADN todavía está dispuesto en una doble hélice derecha pero la hélice es más ancha y el número de pares de bases por vuelta helicoidal es 11, en lugar de 10.5 como en el ADN de forma B. El plano de los pares de bases en el ADN A está inclinado alrededor de 20° con respecto al eje de la hélice. Estos cambios estructurales profundizan el surco mayor (*major groove*), mientras que disminuyen el surco menor (*minor groove*). Los reactivos utilizados para promover la cristalización del ADN tienden a deshidratarlo por lo que las moléculas cortas de ADN tienden a cristalizar en la forma A.

El ADN en la forma Z tiene cambios más radicales. La distinción más obvia es que la rotación helicoidal se vuelve izquierda. Existen 12 pares de bases por vuelta helicoidal, la estructura aparece más esbelta y alargada y la columna vertebral del ADN adquiere una apariencia de zigzag. Ciertas secuencias de nucleótidos se pliegan en hélices Z mucho más fácilmente que otras, por ejemplo, secuencias en las que las pirimidinas alternan con purinas, especialmente C y G o residuos 5-metil-C y G. Para formar la hélice Z, los residuos de purina pasan a la conformación *sin*, alternando con pirimidinas en la conformación *anti*. El surco principal es apenas visible y el surco menor es estrecho y profundo. No se sabe con seguridad si el ADN A se produce en las células pero hay evidencia de él en algunos tramos cortos de ADN Z tanto en células procariotas como en eucariotas. Estos tramos de ADN Z pueden desempeñar un papel (aún no definido) en la regulación de la expresión de algunos genes o en la recombinación genética.

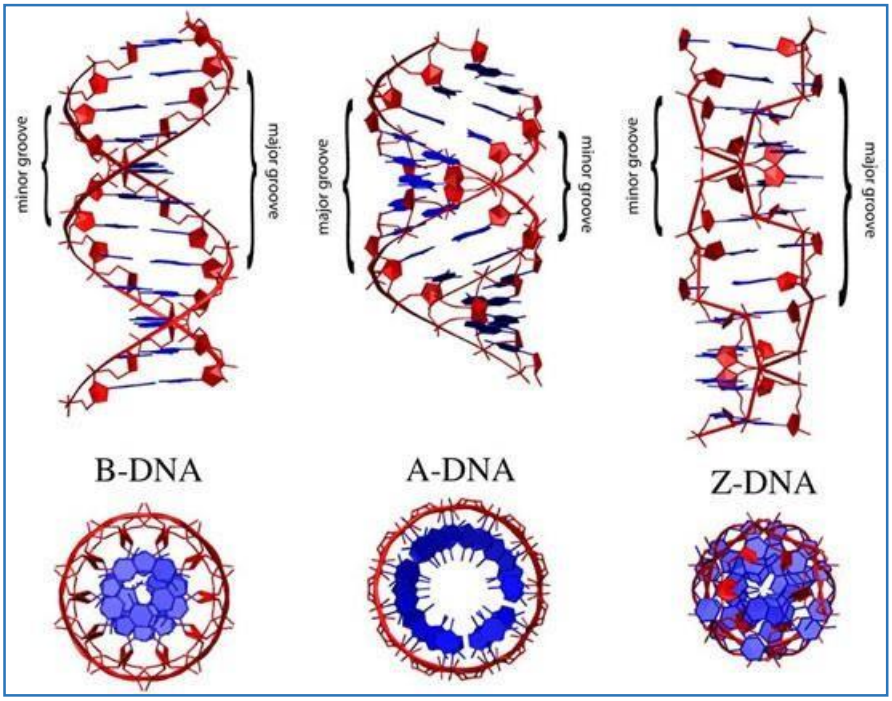


Figura 8. Conformaciones del ADN.
http://www.asturnatura.com/articulos/nucleotidos-acido-nucleico-adn/variaciones-estructura-dna.php

Algunas estructuras inusuales de ADN implican tres o incluso cuatro hebras. Estas variaciones estructurales han sido investigadas porque se ha encontrado una tendencia a que estas estructuras aparezcan en sitios donde se inician o regulan eventos importantes en el metabolismo del ADN (replicación, recombinación, transcripción). Cuatro cadenas de ADN pueden emparejarse para formar un tetraplex* (o cuadruplex) pero esto ocurre solo para secuencias de ADN con una proporción muy alta de residuos de guanosina*. El tetraplex de guanosina o tetraplex G es bastante estable en una amplia gama de condiciones.

En los organismos superiores, el ADN se organiza dentro del núcleo de las células. El ADN de doble cadena se enrolla alrededor de proteínas pequeñas llamadas histonas para formar nucleosomas que son hélices súper-torcidas que forma una partícula esférica de 10 nm de diámetro. La función del nucleosoma es condensar y estabilizar el ADN. Un grupo de nucleosomas forman fibrillas* y alrededor de 6 fibrillas se súper enrollan para formar cromatina o hilos de cromatina. En este momento, el ADN esta plegado aproximadamente 100 veces. En los cromosomas las fibras de cromatina se condensan en bucles ancladas en alguna matriz de soporte (Figura 9). La longitud de una molécula de ADN se comprime de 8 000 a 10 000 veces para generar cromosomas.

El ADN se puede ver bajo un microscopio como cromosomas súper empacados donde las cromátidas hermanas idénticas están conectadas a un centrómero*. Los cromosomas están numerados dependiendo de la longitud del cromosoma y la posición de su centrómero. La posición del centrómero es la marca característica para un cromosoma específico. En los seres humanos hay 23 pares de cromosomas.

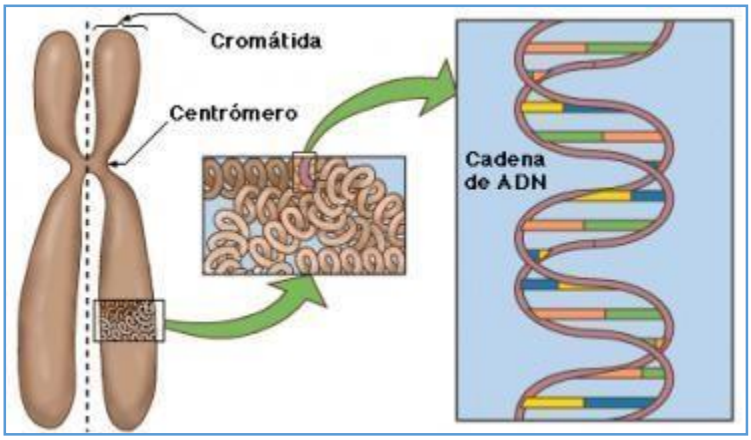


Figura 9. Cromosoma.
http://www.educarchile.cl/ech/pro/app/detalle?id=135219

3.2.2 Replicación

Durante la división celular cada célula hija obtiene una copia exacta de la información genética de la célula madre. El proceso de copiar el ADN se conoce como replicación. En la célula hija una hebra proviene de la célula madre mientras que la hebra complementaria es sintetizada sobre el molde de la primera, proceso denominado replicación semi-conservativa. La regla de emparejamiento de las bases se mantiene siempre, es decir la hebra recién formada se une a la ya existente mediante enlaces de hidrógeno entre pares de bases A-T y G-C.

La replicación del ADN necesita la participación de más de 20 enzimas y proteínas denominadas en conjunto como complejo de replicación de ADN o replisoma*. La replicación del ADN comienza en el sitio de origen de replicación, que es una determinada secuencia de nucleótidos. En los mamíferos se han identificado muchos orígenes de replicación llamados secuencias de replicación autónoma. Esta área del cromosoma es reconocida por proteínas específicas llamadas complejo de reconocimiento de origen que desenrollan el dúplex de ADN. Posteriormente, las proteínas helicasas* abren las hebras rompiendo los puentes de hidrógeno que unen las bases complementarias y forman una bifurcación de replicación. Por su parte, las topoisomerasas* actúan haciendo cortes a las cadenas de ADN para relajar la tensión provocada por la apertura de las hebras. Las topoisomerasas tipo I hacen la rotura en sólo una de las cadenas de ADN y la vuelven a

sellar una vez que la molécula es restaurada, las topoisomerasas tipo II actúan rompiendo ambas cadenas. Las girasas* son topoisomerasas tipo II que actúan sobre el ADN circular de las bacterias (Vasudevan, 2013).

Las helicasas separan los filamentos de ADN, sin cortarlo, utilizando energía que proviene de la hidrólisis de ATP y forman las horquillas de replicación. Cada horquilla contiene una helicasa que desenrolla una región corta de la hélice de ADN, una primasa* que inicia la síntesis de un segmento corto de ARN (iniciador), una polimerasa que sintetiza la nueva hebra y varias proteínas de unión de cadena sencilla que estabilizan el complejo y evitan que el ADN se vuelva a enrollar.

Las cadenas de ADN son antiparalelas, es decir se asocian en sentido contrario; una va en sentido 5´ a 3´ y su complementaria en sentido 3´ a 5´. Ambas cadenas complementarias se usan como molde para replicar el ADN, sin embargo su replicación ocurre por mecanismos distintos: en la hebra de ADN con sentido 5´ a 3´, llamada hebra principal, la ADN-polimerasa funciona unidireccionalmente y sintetiza una nueva hebra de ADN de forma continua. Mientras tanto, en la hebra contraria, con sentido 3´ a 5´, llamada hebra retrasada, el ADN se sintetiza en fragmentos cortos llamados fragmentos de Okazaki (Figura 10).

Las helicasas se asocian con las enzimas ARN-primasas en un complejo llamado primosoma para proporcionar acceso apropiado a las hebras separadas o plantillas. Esto permite que la ARN-primasa forme un iniciador (*primer*) que se une a la cadena molde por puentes de hidrógeno y que posteriormente la ADN-polimerasa reconozca dónde debe unirse y pueda comenzar a replicar el ADN añadiendo nucleótidos. Los iniciadores de ARN deben ser eliminados y sustituidos por nucleótidos de ADN. En la hebra principal, como la síntesis es continua, existe un solo iniciador de ARN y la eliminación se da solamente una vez. En la hebra rezagada, cuando la ADN-polimerasa hace contacto con el extremo de un fragmento de Okazaki, elimina el iniciador de ARN y une los dos fragmentos de Okazaki hasta completar una hebra completa, por lo tanto la eliminación se dará tantas veces como fragmentos de Okazaki haya que unir.

Al final de la eliminación del iniciador de ARN queda una rotura entre el extremo 3'-OH libre y el fosfato de la posición 5' de la cadena sintetizada. La ADN-ligasa sella esa rotura catalizando la reacción de condensación entre el grupo fosfato y el OH de la desoxirribosa del nucleótido contiguo completando el enlace fosfodiéster.

La replicación termina cuando el ADN-polimerasa se encuentra con una secuencia de nucleótidos de terminación. Entonces el replisoma deja de funcionar y el ADN recién sintetizado se dispone rápidamente en nucleosomas. Esto es facilitado por las proteínas chaperonas histonas y los complejos de remodelación de la cromatina. Algunos

medicamentos actúan inhibiendo la replicación del ADN bacteriano sin afectar el humano. Tal es el caso del ciprofloxacino que inhibe la acción de las girasas bacterianas.

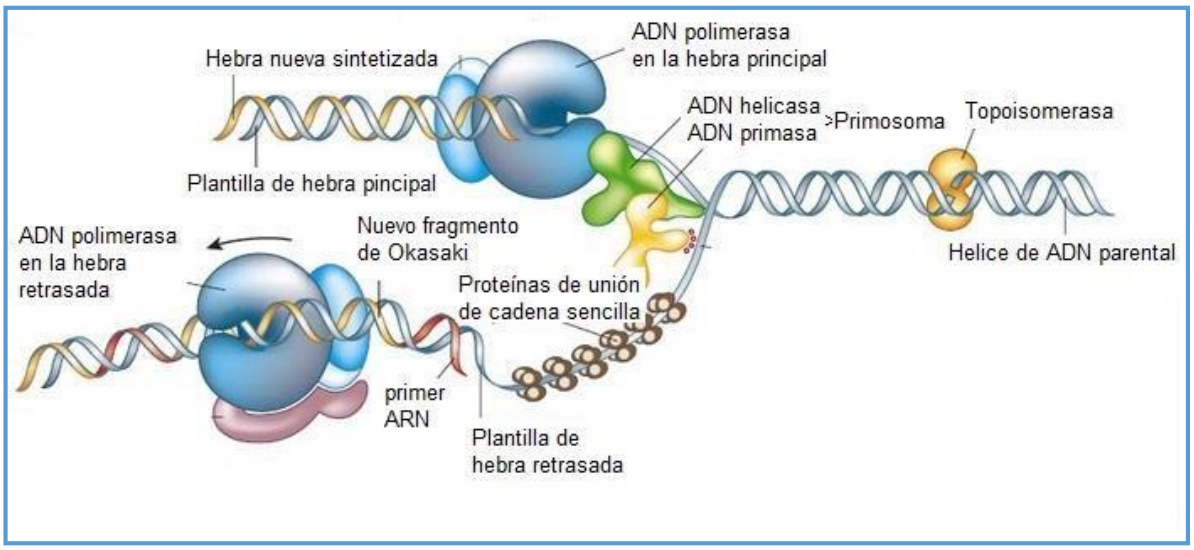


Figura 10. Replicación del ADN. Modificada de http://www.nature.com/scitable/topicpage/dna-replication-and-checkpoint-control-in-s-14202419

El siguiente video es útil para entender la replicación de la molécula de ADN:

Yourgenome (26 de junio de 2015). Replicación de ADN. Disponible en: *https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw*

Ahora que ya sabes cómo está constituida y cómo se replica la molécula de ADN, a continuación estudiarás la forma en la que este ácido nucleico se organiza en genes que pueden heredarse a la descendencia de un organismo para transmitir sus características.

3.2.3 Genes

La vida de cualquier organismo comienza con una única célula que, tras millones de divisiones, permite la formación de un organismo pluricelular. En cada división las instrucciones genéticas deben transmitirse a las células hijas, igual que ocurre cuando al reproducirse un organismo pasa sus genes a su progenie. Estas directrices deben copiarse con extrema fidelidad porque contienen las instrucciones para todos los rasgos y funciones del nuevo organismo.

Los genes son unidades de información que se relacionan con las características de los seres vivos. El **genotipo** se refiere a la información genética, en forma de ADN, que posee un organismo en particular. El **fenotipo** es el resultado de la interacción entre la información genética del organismo (su genotipo) y el ambiente en el que el organismo crece y se desarrolla. Mientras que el genotipo de un organismo es la información hereditaria que está contenida en su ADN, el fenotipo contiene los caracteres específicos del organismo, es decir los caracteres del genotipo que se manifiestan. Las bases moleculares del fenotipo descansan en las proteínas. Por lo tanto, debe existir un mecanismo para que las instrucciones genéticas puedan traducirse en la secuencia de aminoácidos de una proteína.

Un gen se puede definir como un segmento o secuencia de ADN susceptible de ser transcrito en una molécula de ARN en algún momento del ciclo celular. Esta transcripción puede llevar a la síntesis de un polipéptido que podría derivar en una proteína o una enzima (exones*) o a segmentos que no codifican para este tipo de moléculas pero funcionan como reguladores (intrones*). Cuanto más complejo es un organismo mayor es la posibilidad de obtener múltiples tipos de moléculas de ARN a partir de un solo segmento de ADN. Los genes no pueden, por si solos, producir directamente un resultado fenotípico como un color particular de ojos o la forma específica se una semilla. A manera de comparación, un gen es como un disco compacto que requiere de un reproductor para ejecutar un tema musical. Para relacionar el ADN con un fenotipo determinado es necesario reconocer el fenotipo en términos moleculares, es decir las principales diferencias fenotípicas se hallan en proteínas específicas. Existe una relación entre la ordenación lineal de nucleótidos en el ADN y la ordenación lineal de aminoácidos en los polipéptidos (Corbacho, 2012).

Muchas de las funciones biológicas de los organismos son efectuadas por proteínas, en consecuencia, la síntesis exacta de proteínas es esencial para su buen funcionamiento. El ordenamiento lineal de aminoácidos determina la estructura tridimensional de una proteína y la estructura determina la función. Por eso, una mutación es la alteración en la secuencia de aminoácidos aunque este alejada del sitio activo de una enzima puede provocar la pérdida o modificación de su función. Por este motivo el montaje de aminoácidos en el orden correcto es un elemento clave para la síntesis de proteínas funcionales. Si bien el ADN almacena la información para la síntesis de proteínas es el ARN el que transporta las instrucciones codificadas en el ADN.

En los organismos pluricelulares existen distintos tipos de células que tienen un alto grado de especialización. Por ejemplo, en una célula nerviosa se sintetizan determinadas proteínas que son importantes para la transmisión del impulso nervioso pero no se producen, por ejemplo: las enzimas digestivas que se sintetizan en el páncreas. Se puede deducir por lo tanto que aunque todas las células de un organismo tienen prácticamente

los mismos genes (este conocimiento sentó las bases de lo que ahora se conoce como clonación) no todos los genes están activos en un momento dado y para ello deben tener mecanismos que les posibiliten controlar cuáles están activos y cuáles no. Existen ciertas proteínas llamadas reguladoras que al interactuar con el ADN en sitios específicos favorecen o bloquean la expresión de los genes, estas proteínas r son codificadas por genes reguladores. Esta regulación implica que la proteína que controla la expresión de los genes debe ser capaz de reconocer e interactuar con una secuencia específica de nucleótidos próxima a los genes sujetos a control. A esta secuencia del ADN se llama operador y forma parte de un operón*. En un operón existen dos regiones una de ellas tiene una secuencia de nucleótidos que se traducirá en una proteína con una determinada secuencia de aminoácidos y la otra tendrá una función reguladora.

En 1996, la oveja de Dolly fue el primer mamífero clonado a partir de células adultas. La oveja clonada era genéticamente idéntica a la oveja adulta original. Este clon fue creado tomando células de la ubre de una oveja de 6 años que se cultivaron en el laboratorio. Luego se tomaron óvulos no fertilizados y se les remplazó el material genético original por el cultivado. Por último, los óvulos modificados fueron implantados en el útero de otra oveja y nació Dolly. Desde Dolly, muchos otros animales han sido clonados con éxito. Sin embargo, hay un debate mundial que seguramente continuará durante décadas, sobre la idea de la clonación de un ser humano (Vasudevan, 2013). De los poco más de 20 mil genes que contiene cada célula humana, aquellos que se relacionan con las funciones celulares básicas se encuentran funcionando en todas las células, mientras que otros solo están activos en algunos tipos celulares a los que les confieren características propias.



http://content.time.com/time/covers/0,16641,19970310,00.html

En las células eucariotas animales existen, en forma conjunta, dos genomas que se diferencian por su ubicación y características propias. el genoma nuclear y el genoma mitocondrial. El genoma nuclear se encuentra contenido en 46 cromosomas: 22 pares de autosomas y 2 cromosomas sexuales y proporciona la mayor cantidad de información genética. Por otro lado, el genoma mitocondrial, a pesar de ser extremadamente pequeño comparado con el genoma nuclear y contener muy pocos genes, codifica para proteínas indispensables. Es interesante recalcar que mientras el ADN nuclear se obtiene 50 % de la madre y 50 % del padre, el ADN mitocondrial se hereda solo por vía materna debido a que es el ovocito el que aporta el citoplasma en la fecundación, por lo tanto lleva consigo sus organelos.

El ADN, organizado en genes y cromosomas, guarda la información necesaria para la formación de un nuevo individuo. Sin embargo, esta información no podría expresarse si no se tradujera en la síntesis de proteínas. Para ello es necesaria la presencia de otro ácido nucleico: el ARN.

3.3 ARN

El ácido ribonucleico ARN es un intermediario entre la información que guarda el ADN y la síntesis de proteínas. El ARN traduce el lenguaje genético de los ácidos nucleicos al lenguaje de los aminoácidos para producir proteínas y así, nuevas células.

3.3.1 Estructura

Al igual que el ADN, el ARN es una molécula polimérica compuesta de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiester, sin embargo difiere del ADN en varios aspectos: el ARN es considerablemente más pequeño y contiene ribosa en lugar de desoxirribosa y uracilo en lugar de timina (Figura 11). Además, el ARN existe en forma de una hebra simple que es capaz de plegarse en estructuras complejas. Existen tres tipos principales de ARN que participan en el proceso de síntesis de proteínas, el ribosomal (ARN-r), el de transferencia (ARN-t) y el mensajero (ARN-m). El ARN ribosomal (ARNr) es el más común, representa aproximadamente el 80 % del ARN en una célula y se encuentra asociado con proteínas en los ribosomas celulares que son los sitios donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas. El ARN de transferencia es el más pequeño de las tres especies principales, tienen entre 74 y 95 residuos de nucleótidos y representan aproximadamente el 15 % del ARN total en la célula. Existe al menos un tipo específico de molécula de ARNt para cada uno de los veinte aminoácidos que se encuentran comúnmente en las proteínas. Cada ARNt sirve como un adaptador molecular que acarrea un aminoácido específico, unido a su terminación 3´, hasta el sitio de síntesis de proteínas, allí reconoce el lenguaje del código genético dado por el ARN mensajero que especifica en qué sitio de unión el aminoácido en cuestión debe unirse a la cadena peptídica que se está formando. El ARN mensajero comprende aproximadamente solo el cinco por ciento del ARN en la célula, aunque es, por mucho, el tipo más heterogéneo en tamaño (de 500 a 6000 nucleótidos) y secuencia de bases. El ARNm transporta información genética desde el ADN nuclear hasta el citosol donde se utiliza como molde para la síntesis de proteínas.

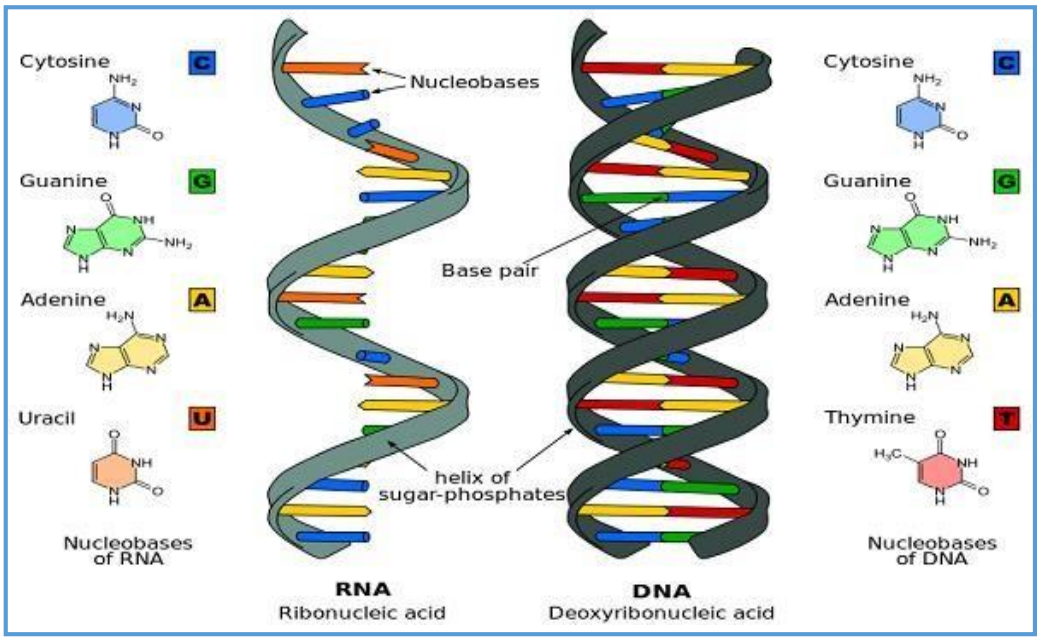


Figura 11. Comparación de la estructura del ADN y el ARN.
http://www.askiitians.com/biology/biomolecules/nucleic-acid.html

3.3.2 Transcripción

La síntesis de proteínas comienza con la transcripción, el proceso mediante el cual el ADN produce ARNm. La replicación del ADN se produce solo en el momento de la división celular y por analogía es como imprimir una copia de todas las páginas de un libro. La transcripción sin embargo puede tener lugar en cualquier momento, pero solo se copian ciertas regiones seleccionadas del ADN, en la analogía es como imprimir una copia de una página particular del libro. Durante la transcripción, el mensaje del ADN se transcribe (copia) al ARN mensajero en el lenguaje de los nucleótidos (un lenguaje de 4 letras). El ARNm llega entonces al citoplasma donde se traduce en la formación de proteínas funcionales. Durante la traducción, la secuencia de nucleótidos se pasa al lenguaje de la secuencia de aminoácidos (lenguaje de 20 letras) este proceso es conocido como el dogma central de la biología molecular (Figura 11) (Vasudevan, 2013).

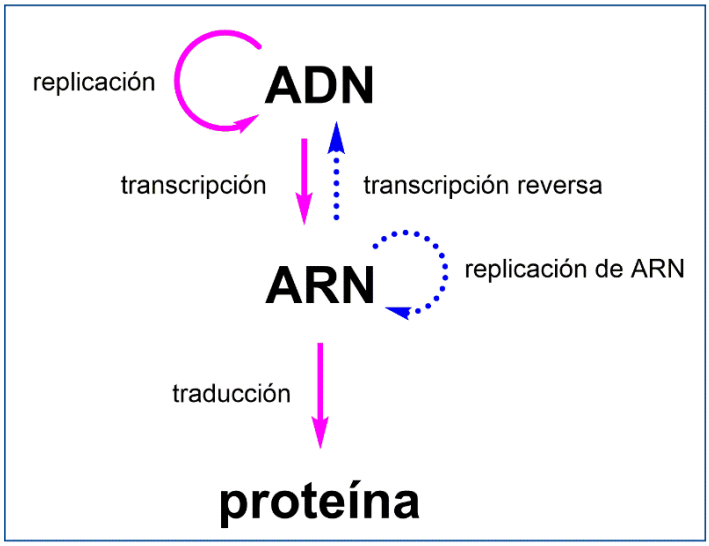


Figura 12. Dogma central de la biología molecular. Según información de Nelson, 2005.

En primer lugar, se abre una porción de la doble hélice de ADN (un gen) para que los nucleótidos nuevos puedan unirse a los nucleótidos del ADN expuesto (plantilla) a través de un proceso similar a la replicación. Sin embargo, este proceso difiere de la replicación en que solo una parte del ADN se abre, y los nucleótidos entrantes contienen uracilo en lugar de timina. El ARNm formado, que es una cadena simple, es una copia complementaria de la cadena molde del ADN. El proceso de síntesis de ARNm se consigue mediante la acción de la enzima ARN-polimerasa. La ARN polimerasa requiere precursores activados (trifosfatos) de cada uno de los cuatro ribonucleótidos (ATP, CTP, GTP y UTP) a partir de los cuales producir el nuevo ARN. También es necesario un ion metálico divalente, ya sea magnesio o manganeso. Finalmente, debe haber una plantilla de ADN. Hay muchas similitudes entre la replicación y la transcripción. En ambos procesos, la dirección de síntesis es 5' a 3', la elongación se produce cuando el grupo 3'-OH de la cadena se une al fosfato más interno del nucleótido trifosfato entrante (ataque nucleofílico) y la hidrólisis del pirofosfato proporciona la energía para impulsar el proceso. Sin embargo, hay diferencias, por ejemplo, la ARN-polimerasa no requiere un iniciador como el ADN-polimerasa. En los seres humanos existen diferentes tipos de ARN-polimerasas para sintetizar los diferentes tipos de ARN.

La región de una molécula de ADN que codifica una proteína es un gen estructural. Existen otras regiones para regular la actividad de este gen. Para iniciar la transcripción es necesario que la ARN-polimerasa detecte un gen particular presente en una cadena larga de ADN. La detección comienza cuando la enzima localiza una región en la cadena de ADN conocida como sitio promotor. La ARN polimerasa se une firmemente a este sitio promotor y una vez en su lugar puede comenzar la transcripción. La transcripción

continúa a medida de que la ARN polimerasa se mueve a lo largo de la hebra de ADN. Eventualmente, la enzima encuentra una señal de terminación. La ARN polimerasa viaja a lo largo de una hebra de ADN hasta encontrar un sitio promotor, se adhiere al sitio, desenrolla un segmento corto de la doble hélice de ADN y separa las hebras para alcanzar la plantilla. Entonces entra el ribonucleótido trifosfato apropiado y se produce la hidrólisis del fosfato para suministrar la energía necesaria. El ADN se desenrolla a medida que la enzima pasa y se vuelve a enrollar después de que las enzimas han transitado. Esto continúa hasta que la ARN polimerasa encuentra una señal de terminación. La enzima también debe interactuar con proteínas que actúan como activadores o represores para regular la transcripción.

Una vez que la información contenida en el ADN ha sido copiada en una plantilla de ARN mensajero mediante el proceso de transcripción, esta viaja del núcleo de la célula al ribosoma dónde se fabrican las nuevas proteínas según el proceso que se detallará en el siguiente tema.

3.4 Síntesis de proteínas

La traducción es el proceso por el que se sintetizan las proteínas. En este proceso, el alfabeto de cuatro letras de los ácidos nucleicos se convierte en el alfabeto de veinte letras de los aminoácidos, al hacerlo la información genética se transmite. La traducción se produce en los ribosomas de la célula que contienen ARN ribosomal (ARNr). La información necesaria para la traducción viaja desde el núcleo celular hasta los ribosomas a través de ARN mensajero (ARNm). El ARN mensajero se une al cuerpo ribosómico y el ARN de transferencia (ARNt) aporta los aminoácidos. Así como el ADN sirve como plantilla para la generación de ARN, el ARNm sirve como la plantilla para la generación de una proteína. Con el fin de sintetizar la proteína adecuada, es necesario que haya una especie que interactúe con esta plantilla para asegurar la incorporación del aminoácido correcto. La especie de interacción es el ARN de transferencia (ARNt). Esta forma relativamente pequeña de ARN tiene dos regiones importantes: un sitio de reconocimiento de plantilla y el aminoácido apropiado.

El código genético que contiene la información necesaria para la síntesis de proteínas se forma a través de **codones** que son triadas o conjuntos de tres de las cuatro bases nitrogenadas A, C, G y U y codifican a un aminoácido específico. En la tabla 1 se especifica qué triada codifica a cuál aminoácido en el código genético. El sitio del ARNt que reconoce la plantilla del ARNm es un anticodón que también es una secuencia de tres bases que complementan al codón del ARNm (Figura 12) (Moore, 2008).

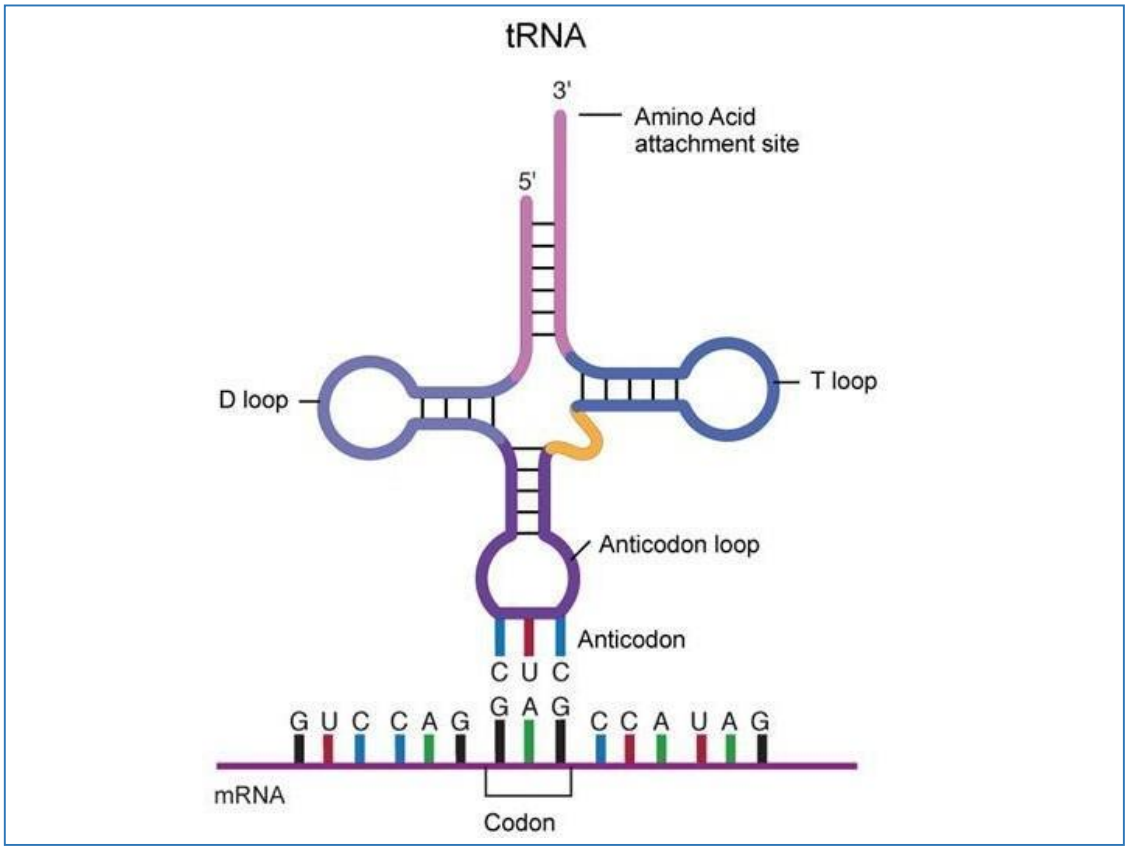


Figura 13. Estructura general del ARN de transferencia.
http://www.microbe.net/simple-guides/fact-sheet-dna-rna-protein/

Para que la síntesis de proteínas comience debe haber una activación de los aminoácidos. Esta activación se refiere a la unión del aminoácido al ARNt y se produce por acción de la enzima aminoacil-ARNt-sintetasa. Cada uno de los 20 aminoácidos tiene al menos una sintetasa específica. Esta enzima une el aminoácido específico a la adenosina 3' del ARNt (Figura 12). Se dice que el aminoácido unido al ARNt está activado ya que es más reactivo al estar implicado en un enlace anhídrido. El proceso comienza con un aminoácido y ATP que forman un aminoacil adenilato y producen la liberación de un pirofosfato (Figura 13) (Nelson, 2005).

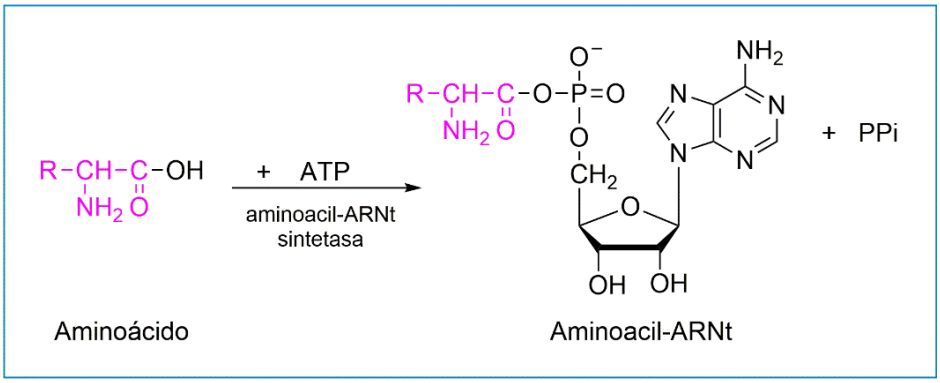


Figura 14. El ARN de transferencia tiene unido un aminoácido (marcado en rosa). Elaboración UnADM.

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

Tabla 1. Correspondencia codón-aminoácido del código genético (Moore, 2008).

Es muy importante que solo el aminoácido correcto se adhiera al ARNt porque la presencia de un aminoácido incorrecto o la ausencia por eliminación de cualquier aminoácido en la secuencia tendrían serias consecuencias para la traducción. Con el fin de asegurarse de que la aminoacil-ARNt-sintetasa* incorpore el aminoácido correcto, la enzima debe distinguir características específicas de los aminoácidos. Al examinar los aminoácidos serina, valina y treonina se puede dar una idea del proceso de selección (Figura 14). La serina y la treonina contienen grupos OH y la valina un grupo CH_3, la cadena lateral de treonina es quiral mientras que las otras no lo son; además existe diferencia en el tamaño de los grupos –OH, H y -CH_3. Por lo tanto, el sitio de reconocimiento en la aminoacil-ARNt-sintetasa debe ser muy específico. Otra característica de esta enzima es que contiene un ion de zinc que coordina la enzima con el aminoácido. Incluso con estas diferencias, la serina algunas veces puede reemplazar a la treonina en el proceso de traducción ya que la enzima cuenta con un sitio de “edición” que está cerca del sitio activo pero no es igual (Nelson, 2005).

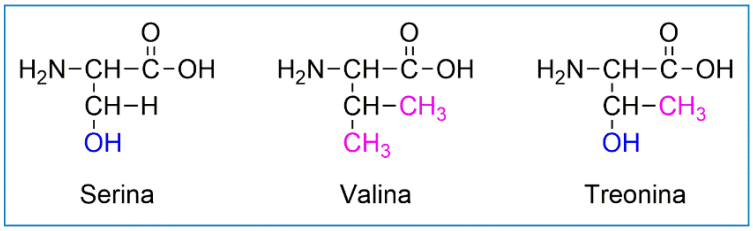


Figura 15. Diferencias entre aminoácidos que permiten la selectividad de una enzima. Elaboración UnADM.

El ribosoma es la fábrica que produce proteínas, miles de ribosomas están presentes incluso en las células más simples. Son unidades complejas compuestas de ARN y proteínas. El ARN constituye aproximadamente dos tercios de la masa de un ribosoma. En la siguiente etapa, el ribosoma se disocia en dos subunidades y el ARNm se une a la subunidad menor ribosomal por interacción con el ARNr. Entonces el anticodón del ARNt reconoce el codón del ARNm para iniciar la traducción. Aunque la secuencia de bases del ARNm se lea en la dirección 5' a 3', y la transcripción ocurra en esta misma dirección, la traducción no comienza en el extremo 5' de la molécula de ARNm sino que existe una señal de inicio. En la mayoría de los casos, la señal de inicio es el codón AUG (que codifica metionina*). A este grupo de moléculas se une la subunidad ribosómica mayor, formándose el complejo ribosomal o complejo iniciador. Todos estos procesos están catalizados por los llamados factores de iniciación (FI). El complejo ribosomal tiene dos sitios de unión, el centro peptidilo o P, donde se sitúa el primer aminoacil-ARNt y el centro aceptor de nuevos aminoacil-ARNt o centro A. Es en estos centros donde se forma el enlace peptídico por acción de la enzima peptidil transferasa (Moore, 2008).

Una vez que se formó el enlace peptídico, el centro P queda ocupado por un ARNt sin aminoácido. Este ARNt sale del ribosoma en un proceso conocido como translocación.

Entonces el dipeptil-ARNt recién formado ocupa el centro P. Según la terminación del tercer codón, el tercer aminoacil-ARNt ocupa el centro A y en este sitio se forma un tripéptido a partir del dipéptido ubicado en el centro P. El traslado del péptido del sitio P al A es llevado a cabo por la peptidiltransferasa. El centro P queda nuevamente ocupado por un ARNt sin aminoácido y por ello ocurre una segunda translocación. Los pasos se repiten hasta formar un polipéptido. Este proceso requiere la catálisis de factores de elongación (FE) y de la hidrólisis del GTP para obtener energía. Una vez que los aminoácidos entrantes se adjuntaron a la cadena peptídica, el ribosoma debe recorrer el ARNm al siguiente codón para codificar un aminoácido diferente. Este desplazamiento se da en sentido 5' a 3'. Es necesario notar que el sitio A es el punto de entrada de todo aminoacil-ARNt excepto el primero que entra por el sitio P (Moore, 2008).

Para finalizar la síntesis de proteínas se requieren señales de paro que no codifiquen para ningún aminoácido. Los codones UAA, UAG y UGA son esas señales, ya que no existe ningún ARNt cuyo anticodón sea complementario a dichos codones y, por lo tanto, la síntesis del polipéptido se interrumpe. El proceso de terminación está regulado por factores de liberación que se sitúan en el sitio A. Los factores de liberación llevan una molécula de agua en lugar de un aminoácido. La reacción final para libera la proteína recién formada, es la hidrólisis del último enlace éster a un ARNt. El agua aportada por los factores de liberación es necesaria para esta hidrólisis. Una vez finalizada la síntesis de una proteína, el ARN mensajero queda libre y puede ser leído de nuevo (Moore, 2008).

El siguiente video es útil para entender el proceso de síntesis proteica:



Yourgenome (7 de enero de 2015). Síntesis de proteínas. Disponible en:

https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA

Como se ha expuesto hasta el momento, en el ADN se encuentran las instrucciones para que los organismos sinteticen nuevas proteínas; además, es la fuente de información que las células hijas o descendientes heredan de sus progenitoras. De esta manera se perpetúa la especie pero también se transmiten enfermedades que pueden estar latentes en los organismos, como se verá a continuación.

3.5 Componentes genéticos de las enfermedades

En junio del 2000 se presentó el primer borrador del genoma humano y en abril de 2003 su versión final. El objetivo inicial era determinar la secuencia completa de nucleótidos en los genes del ADN humano e identificar esos genes en los cromosomas. Una vez finalizada la secuenciación del genoma empezó una etapa aún más importante: la de asignar una función biológica a cada segmento de ADN, es decir dilucidar la función de los distintos genes (Nelson 2005).

La herencia se transmite de padres a hijos por medio de los genes que están distribuidos en los cromosomas. Los cromosomas se encuentran formando pares y cada miembro del par es homólogo al otro. Las parejas de cromosomas homólogos presentan formas del mismo gen situados en los mismos lugares a lo largo del cromosoma. Estas formas del mismo gen se llaman alelos* y aunque llevan información genética para la misma característica del organismo (por ejemplo, el color de ojos) se manifiestan en modificaciones concretas (ojos de color azul, café, etc.). En organismos que se reproducen sexualmente, un alelo proviene de la madre y el otro del padre. Los alelos pueden ser dominantes o recesivos según su habilidad para expresarse en el fenotipo* (Murray, 2003).

Un alelo recesivo solo se expresará si el individuo posee dos copias del mismo. Por ejemplo, ya que el alelo para “ojos azules” es recesivo, el individuo necesitará dos copias del mismo para tener ojos azules. Un alelo dominante siempre se muestra, aun si solo hay una copia del mismo, los ojos cafés son un alelo dominante. Cuando ambos alelos portan la misma característica, el individuo es homocigótico*. Cuando un alelo es diferente, el organismo es heterocigótico* (Figura 15) (Murray, 2003).

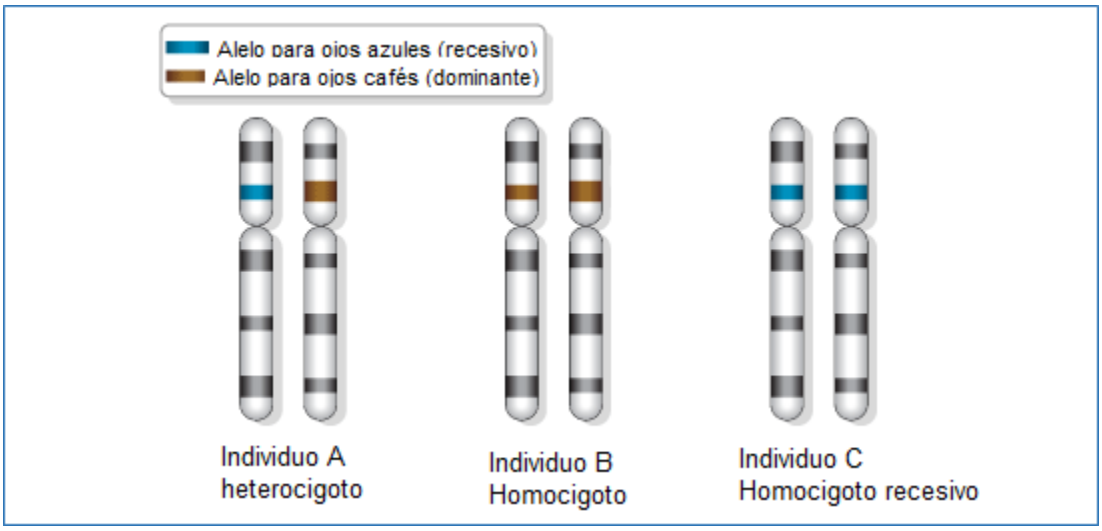


Figura 16. Sólo el individuo C tendrá ojos azules porque el alelo de ojos azules es recesivo. El individuo A será portador, pero tendrá ojos cafés como el B. Los cromosomas se muestran vistos de costado.
http://www.bbc.co.uk/schools/gcsebitesize/science/21c/genes/genetic_diseasesrev1.shtml

3.5.1 Mutaciones

Una mutación se define como un cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN. Esto puede ser abrupto, si se cambian grandes áreas del cromosoma o sutil cuando solo cambian uno o unos cuantos nucleótidos. Cuando el codón* de un aminoácido cambia por otro que codifica para el mismo aminoácido la mutación es silenciosa y no tiene ningún efecto sobre el fenotipo. Por ejemplo, el codón CUA muta a CUC pero como ambos codifican para leucina la mutación no tiene efecto. También puede ocurrir un cambio de aminoácido en una proteína sin consecuencias funcionales. Por ejemplo, en la molécula de hemoglobina A, el aminoácido 67 en la cadena beta es valina (el codón en el ARNm será GUU). Si una mutación puntual lo cambia a GCU, el aminoácido se convierte en alanina. Sin embargo, esta variante es funcionalmente normal. Una mutación conservada ocurre cuando el aminoácido alterado tiene propiedades similares a las del original, por ejemplo, ácido glutámico que se cambia por ácido aspártico (Vasudevan, 2013).

Sin embargo, también ocurren mutaciones en las que la sustitución de aminoácidos afecta la función de la proteína. Por ejemplo, cuando en la hemoglobina se produce una mutación de la cadena beta en la que el codón normal GAG (valina) se cambia a GUG (glutamato) se produce la anemia de células falciformes. La sustitución de un solo aminoácido altera las propiedades de toda la proteína hasta tal punto que esta se vuelve no funcional y la condición resultante es incompatible con una vida normal.

Si una tirosina (UAC) muta a un codón de terminación (UAA o UAG) ocurrirá la terminación prematura de la proteína y por tanto la actividad funcional se destruye. Por ejemplo, en la beta-talasemia que es una forma de anemia heredada. Por el contrario, un codón de terminación se altera a un codón de codificación (UAA a CAA) tendrá lugar una elongación* anormal de la proteína. Otra forma de mutación se debe a la adición o supresión de bases ya que cambiará el marco de lectura y se producirá una proteína "ilegible" o inútil. La supresión de una sola base cambia todos los codones siguientes.

La mayoría de las mutaciones espontáneas son condicionales y solo se manifiestan cuando las circunstancias son apropiadas. Las bacterias adquieren resistencia, si se tratan con antibióticos durante mucho tiempo. En circunstancias normales, los bacilos silvestres serán seleccionados. En un paciente tuberculoso, la cavidad pulmonar puede albergar tantos bacilos que sus mutaciones den lugar a la resistencia a la estreptomicina. Por lo tanto, si solo se administra este fármaco habrá sobre crecimiento de bacilos resistentes. Para evitar esto, se dan combinaciones de dos fármacos antituberculosos; de esta manera, los mutantes resistentes al fármaco 1 son eliminados por el fármaco 2 y los mutantes resistentes al fármaco 2 son eliminados por el fármaco 1. La probabilidad estadística de que un solo bacilo adquiera resistencia contra ambos fármacos es insignificante.

Cualquier elemento que aumente el daño al ADN o la proliferación celular puede causar una mayor tasa de mutaciones. Estas sustancias se llaman agentes mutágenicos. Algunos ejemplos de ellos son los rayos X, los rayos gamma, la luz ultravioleta, y compuestos químicos como las acridinas*. La alteración es incompatible con la vida de la célula o del organismo. La mutación puede no ser letal pero puede alterar los mecanismos reguladores. Tal mutación en una célula somática puede resultar en la división celular incontrolada que conduce al cáncer. Cualquier sustancia que causa una mayor tasa de mutación también puede aumentar la probabilidad de cáncer. Por lo tanto, todos los carcinógenos son mutágenos. Por otro lado, aunque las mutaciones espontáneas benéficas son raras, son la base de la evolución y el ser humano puede beneficiarse de ellas, por ejemplo, en la agricultura y la ganadería mediante la selección de los organismos mejor adaptados.

Una enfermedad genética o heredada resulta de la mutación en el ADN de un individuo que trae como consecuencia que una proteína no desempeñe su función normal. Aunque algunas enfermedades genéticas son causadas por mutaciones en un gen concreto como la enfermedad de Huntington y la fibrosis quística, la mayoría implican la mutación de varios genes que se ve agravada por factores ambientales. Por ejemplo, las enfermedades del corazón, el cáncer y la diabetes. A continuación se analizan algunos aspectos de estas enfermedades.

3.5.2 Enfermedades heredadas

Así como las características físicas en los organismos se heredan, también se pueden transmitir ciertas anormalidades (enfermedades) de padres a hijos. Cuando un padre heterocigoto afectado (Dd) tiene un cónyuge normal (dd), la mitad de la progenie tendrá la enfermedad. Ejemplos de enfermedades con herencia autosómica dominante son la condrodistrofía (enanismo) y algunos tipos de porfirias*. El rasgo puede ser transmitido por cualquiera de los padres y puede afectar tanto a los machos como a las hembras. Una enfermedad puede manifestarse slo en estado homocigótico, es decir, en transmisión recesiva, slo cuando ambos padres son portadores. Por ejemplo, en una persona que sufre de anemia de células falciformes, ambos alelos para el gen de la beta-globina deben ser genes mutados y, por lo tanto, todas las cadenas de beta-globina serán anormales. Cuando el padre y la madre son portadores, un cuarto de los hermanos expresan la enfermedad (ambos alelos son anormales), otro cuarto de los hermanos es normal y la mitad de los niños son portadores. Si solo uno de los padres es portador y el otro es normal; entonces no habrá ningún niño afectado, pero el 50 % de los niños serán portadores. Cuando un niño afectado nace, cada hijo subsiguiente tiene un 25 % de probabilidad de ser afectado. La mayoría de los errores innatos del metabolismo se transmiten recesivamente. Algunos ejemplos son la fenilcetonuria, el albinismo, la galactosemia y la anemia de células falciformes (Vasudevan, 2013).

En las condiciones autosómicas (no sexuales), la enfermedad ocurre en ambos sexos con igual frecuencia. Por otro lado, en las condiciones ligadas al sexo, el cromosoma X porta el gen anormal. Cuando un varón normal se une a una portadora femenina (padre no afectado), los niños pueden ser: varón afectado (25 %), portador femenino (25 %), varón normal (25 %) y mujer normal (25 %). Por otro lado, todos los niños varones de un hombre afectado y una mujer normal serán normales; pero todas las hembras serán portadoras, ya que heredan el cromosoma X anormal de su padre. No hay transmisión directa de macho a macho, pero sí de macho a hembra y de hembra a macho. Los rasgos ligados al cromosoma X se expresan en machos homocigotos (XY), pero no en hembras. La hemofilia, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la distrofia muscular pseudo-hipertrófica y el daltonismo son ejemplos de herencia recesiva ligada al sexo. La probabilidad de que dos portadores se casen se incrementa en los matrimonios consanguíneos. Por lo tanto, hay una mayor frecuencia de enfermedades genéticas en sus hijos. Por ejemplo, la fenilcetonuria tiene una incidencia de 1 en 25 000 en la población general, pero es 13 en 25 000 en los hijos de matrimonios de primos hermanos (Vasudevan, 2013).

A pesar de que el genoma mitocondrial es pequeño, hoy se conoce que mutaciones de este genoma son la causa de enfermedades importantes, no tanto por el número de personas afectadas sino por el impacto que producen en quienes las padecen. En 1988

Douglas Wallace describió por primera vez una mutación en el genoma de la mitocondria como causante de una enfermedad, la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Esta enfermedad se caracteriza por una ceguera permanente o temporal debido a la lesión del nervio óptico. Esta patología es producida por una mutación en donde una guanina es sustituida por una adenina. Las enfermedades mitocondriales se transmiten siempre por herencia materna, pero a diferencia de las enfermedades ligadas al cromosoma X, las padecen tanto mujeres como hombres (Carbacho, 2012).

La teoría mitocondrial del envejecimiento plantea que una persona que inicia su vida con el ADN mitocondrial sano, puede experimentar con el tiempo mutaciones que provocan la disminución en la producción de energía por pérdida de la capacidad respiratoria en los tejidos. Como consecuencia se produciría la aparición de signos de envejecimiento, como pérdida de la memoria, de la capacidad auditiva y visual, e incluso se podría activar la apoptosis*, la muerte celular programada. Esto ocurre porque en las mitocondrias tiene lugar la fosforilación oxidativa que involucra la producción de ATP. Este proceso libera radicales libres derivados del oxígeno que actúan sobre el ADN mitocondrial lesionándolo y por lo tanto dando lugar a mutaciones. La acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial está asociada con lo que se conoce como envejecimiento pero también a cuadros patológicos, los tejidos más afectados por este proceso serían sistema nervioso, el músculo estriado y el cardíaco (Carbacho, 2012).

El estudio de la genética de un individuo puede servir como herramienta para la detección temprana de una enfermedad, lo que puede derivar en una atención preventiva como se detalla en el siguiente tema.

3.5.3 Tratamiento de enfermedades genéticas

El control cada vez más efectivo de las medidas higiénicas sanitarias en las enfermedades infecciosas ha desplazado a las enfermedades genéticas o con un alto componente genético como las principales causas de mortalidad y estas constituyen un desafío a la medicina y a la sociedad. Una vez diagnosticada una enfermedad genética, es posible tomar ciertas medidas como sustituir el producto final de una enzima faltante, por ejemplo, administrar tiroxina para tratar el bocio familiar. Otra medida es limitar el sustrato de la enzima que falta (en la fenilcetonuria, reducir la fenilalanina en la dieta; en la galactosemia eliminar la lactosa) o reemplazar la proteína que falta, por ejemplo, administrar globulina antihemófila en la hemofilia. Se puede también mejorar la actividad de una enzima anormal (como cuando se administran grandes cantidades de vitamina B12 para tratar la aciduria metilmalónica o inducir la síntesis de una enzima faltante (la fenobarbitona es capaz de inducir la síntesis de la enzima glucuronil transferasa en el síndrome de Crigler-Najjar (Carbacho, 2012).

La terapia génica se encuentra todavía en etapas experimentales pero puede llegar a ser común en próximas generaciones. En la terapia de reemplazo genético, un gen modificado o sano se inserta en el organismo para reemplazar un gen que causa una enfermedad. Comúnmente se utiliza un virus que ha sido alterado para llevar ADN humano y entregar el gen sano a las células objetivo del paciente. Este proceso se utilizó por primera vez con éxito en 1990 en un paciente de cuatro años de edad que carecía de un sistema inmune debido a una enfermedad genética rara llamada inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Los individuos con SCID son propensos a infecciones que amenazan la vida por lo que llevan vidas aisladas, evitando a la gente y comúnmente tomando dosis masivas de antibióticos. Los científicos extrajeron los glóbulos blancos del paciente, los cultivaron en el laboratorio e insertaron el gen faltante en las células. Por último, esta sangre genéticamente alterada fue introducida nuevamente al paciente. El proceso permitió al niño desarrollarse normalmente e incluso asistir a la escuela, sin embargo, el tratamiento debe repetirse cada poco tiempo. La ingeniería genética implica tomar un gen de un organismo y colocarlo en otro. El receptor puede ser una bacteria, una planta o un animal. Uno de los ejemplos más conocidos de ingeniería genética implica a la hormona insulina. El uso de insulina derivada de cerdos o vacas en el tratamiento de la diabetes causó problemas en algunos individuos porque, aunque muy similares a la insulina humana, las insulinas derivadas de animales no son idénticas. Los bioquímicos resolvieron este problema insertando el gen de la insulina humana en bacterias. Las bacterias, a través del proceso de traducción, producen insulina humana (Vasudevan, 2013).

La prueba genética prenatal es una prueba que se realiza a los fetos para detectar posibles defectos genéticos. Las pruebas se realizan comúnmente en sangre o en muestras de tejidos, aunque también puede involucrar amniocentesis (recolección de una muestra de líquido amniótico que contiene células del feto) o la recolección de sangre del cordón umbilical. Las pruebas de este tipo se utilizan para detectar anomalías cromosómicas como el síndrome de Down o defectos de nacimiento como la espina bífida. Una vez encontrada la enfermedad, la bioética dará pautas para saber qué acciones tomar con el individuo enfermo.

3.5.4 Bioética

La bioética se ocupa de las cuestiones éticas de las ciencias de la vida como la biología molecular, la genética y la medicina. Por ejemplo, quién decide sobre la continuidad de la vida de un embrión enfermo o cuál es la mejor manera de remediar el dolor insoportable de un paciente terminal.

Cuando se difundió la técnica denominada reacción en cadena de la polimerasa, que permite producir miles de copias de ADN surgió la pregunta de quién tienen derecho de

producir la molécula que tiene información hereditaria no sólo de bacterias y virus, sino de una persona. En muchos casos la genética clínica se encuentra con un paciente asintomático, que hoy está sano pero que posee una enfermedad en su genoma que podría manifestarse en el futuro. La investigación genética permitiría identificar los factores que permitirían que la enfermedad retrase su aparición o limitaría sus efectos. Sin embargo, permanece sin resolver cómo pueden evaluarse los resultados de la experimentación genética y cuáles son los criterios para establecer los riesgos. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington se caracteriza por un grave deterioro físico y neuronal del paciente y es un caso en el que el diagnóstico genético puede detectar la enfermedad, pero aún no se puede impedir el desarrollo de la misma y en su caso la muerte, ya que no existe el conocimiento necesario del sistema nervioso y de la manera que interaccionan los productos del gen defectuoso. Se sabe que es producida por un alelo dominante y la condición se manifiesta tardíamente entre los 30 y los 50 años de edad; el saber que un individuo tiene la enfermedad puede redundar, por ahora, en solo abstenerse de transmitir sus genes a través de su descendencia.

Para establecer un límite entre la autonomía y la responsabilidad social, se creó en 1993 el Comité Internacional de Bioética (CIB). Posteriormente, en 1997, se realizó la declaración sobre el genoma humano suscripta en julio de 1997 y que la UNESCO puso en vigencia en 1998. Esta declaración en su Artículo Primero destaca la unidad del género humano oponiéndose a todo tipo de discriminación racista basada en la existencia de genes buenos o malos. “El genoma es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de una familia humana y el reconocimiento de su dignidad y diversidad. En sentido simbólico, el genoma es patrimonio de la Humanidad”.



Secretaría de Salud (7 de septiembre de 2015) Comisión Nacional de Bioética. Disponible en:

http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/interior/queeslabioetica.html

Cierre de la unidad

En esta unidad comprendiste que la molécula de ADN contenida en el núcleo de las células engloba la información necesaria para la síntesis de proteínas. Esta información se procesa gracias a la acción de tres tipos de ARN. Primero, la información extraída del ADN se transcribe a través del ARN mensajero que copia una hebra de ADN y la transporta del núcleo al ribosoma. Esta información se traduce a una nueva proteína gracias a la acción del ARN de transferencia que va leyendo, seleccionando y uniendo aminoácidos y con la ayuda del ARN ribosomal produce una proteína. Previamente, en la *Unidad 1. Proteínas y enzimas*, estudiaste que las proteínas realizan muchas funciones y además constituyen las estructuras celulares.

La información del ADN se hereda de una célula u organismo a su progenie, lo cual es vital para la perpetuación de la especie, pero también implica el riesgo de transmisión de genes que han sufrido mutaciones y que pueden llevar a la aparición de enfermedades.

En esta unidad también estudiaste cómo se transmiten las enfermedades genéticas, cómo pueden tratarse y algunos conceptos de bioética.

¡Sigue adelante!

Para saber más



Aprende sobre genética. *University of Utah*. *Genetic Science Learning Center.* Disponible en:

http://learn.genetics.utah.edu/

Portal para revisar conceptos de química orgánica necesarios en esta asignatura (unión covalente, resonancia, polaridad). Disponible en:

http://www.masterorganicchemistry.com/

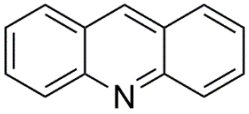
Fuentes de consulta



1. Corbacho, V. V. [et.al]. (2012). Del gen a la Proteína. Buenos Aires: Publicado por Ministro de Educación de la Nación – UNESCO.
2. Murray, R. K.; Graner, D. K.; Mayes, P. A. y Rodwell, V. W. (2003). *Harper´s Illustrated Biochemistry*. 26ª. Ed. EUA: Lange Medical Books/ Mc Graw Hill.
3. Moore, J. T. y Langley, R. (2008). *Biochemistry for Dummies*. 1ª. Ed. EUA: Wiley Publishing, Inc.
4. Nelson, D.L. y Cox, M.M. (2005). *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4ª. Ed. EUA: Macmillan Higher Education.
5. Vasudevan, D. M.; Sreekumari, S. y Vaidyanathan, K. (2013). *Biochemistry for Medical Students*. 7ª. Ed. India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.

Glosario

Acridina: Compuesto orgánico, heterociclo de nitrógeno.



Alelo: Forma del mismo gen situado en el mismo lugar de dos cromosomas homólogos. Aquel alelo que se manifiesta en el fenotipo se llama dominante y cuando no se expresa se llama alelo recesivo.

Aminoacil-ARNt-sintetasa: Enzima que cataliza la unión de un aminoácido a una molécula de ARN de transferencia.

Apoptosis: Muerte celular.

Centrómero: Región más estrecha de un cromosoma que lo separa en brazos.

Citarabina: Compuesto químico análogo de pirimidina por modificación en el azúcar, que se utiliza en la quimioterapia del cáncer por leucemia o linfoma.

Codón: Conjunto de tres letras (de las cuatro posibles: A, adenina; C, citosina; G, guanina y U, uracilo) que codifican un aminoácido.

Confórmero: Estructura de un mismo compuesto que se obtiene al girar una molécula alrededor de un enlace simple.

Elongación: Alargamiento.

Enlace fosfodiéster: Enlace que se produce por reacción de uno de los grupos hidroxilo (OH) en un nucleótido y el grupo fosfato (PO_4^{3-}) de otro para formar un dinucleótido.

Exón: Región de un gen (o tramo de ADN) cuya transcripción lleva a la síntesis de un polipéptido, una proteína o una enzima.

Fenotipo: Es el resultado de la interacción entre la información genética del organismo (su genotipo) y el ambiente en el que el organismo crece y se desarrolla. Mientras que el genotipo de un organismo es la información hereditaria que está contenida en su ADN, el fenotipo son los caracteres específicos del organismo, es decir, los caracteres del genotipo que se manifiestan.

Fibrilla: Cuerpo en forma de hilo de menores dimensiones que una fibra.

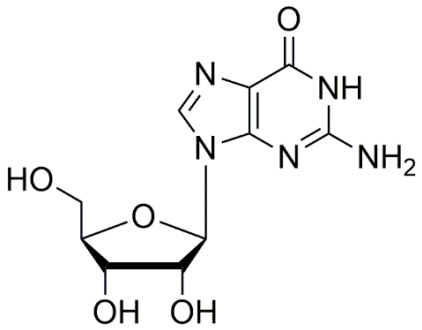
Fluctuación: Variación en la intensidad.

Furanosa: Monosacáridos de cinco carbonos en forma cíclica. Se le llama así porque recuerdan al compuesto furano.

Girasas: Son enzimas topoisomerasas tipo II que actúan rompiendo el ADN circular de las bacterias.

Gota: Forma de artritis producida por la acumulación de ácido úrico.

Guanosina: Nucleósido que se obtiene al enlazar la base nitrogenada guanina a un anillo de ribosa.



Helicasas: Proteínas que abren las hebras de ADN rompiendo los puentes de hidrógeno que unen las bases complementarias durante la replicación de la molécula.

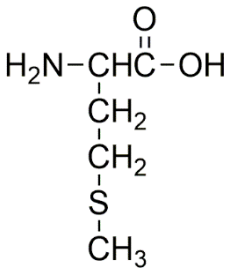
Heterocigótico: Cuando los alelos que codifican para cierto carácter son diferentes en un mismo organismo. Si un individuo con ojos de color café es heterocigótico quiere decir que los cromosomas del padre y de la madre tienen alelos que codifican para distinto color de ojos, pero el café fue el alelo dominante.

Hiperuricemia: Condición en la cual la concentración de ácido úrico en la sangre es alta.

Homocigótico: Cuando ambos alelos de un gen codifican la misma información para un determinado carácter. Si un individuo con ojos de color café es homocigótico quiere decir que ambos cromosomas, el del padre y el de la madre, tienen alelos para ojos color café.

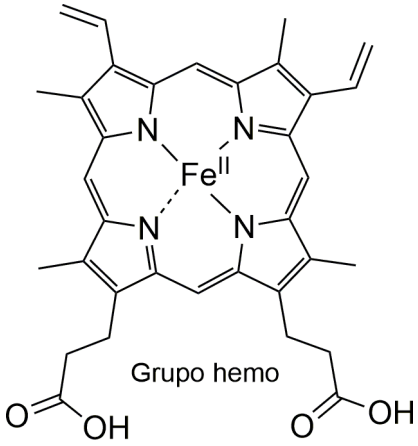
Intron: Región de un gen (o tramo de ADN) cuya transcripción no codifica para la síntesis de un polipéptido, una proteína o una enzima, pero que funciona como regulador.

Metionina: Aminoácido esencial.



Operón: Grupo de genes que contiene tanto exones, que se transcriben el ADN hacia la síntesis de una proteína, como intrones con acción reguladora.

Porfiria: Enfermedad en la que el grupo hemo de la hemoglobina no se produce apropiadamente, lo que causa sensibilidad a la luz y problemas en el sistema nervioso y muscular.



Primasa: Enzima que inicia la síntesis de un segmento corto de ARN.

Replisoma: Conjunto de más de 20 proteínas y enzimas que participan en la replicación (hacer una copia) del ADN.

Tetraplex de ADN: Conformación de la molécula de ácido desoxirribonucleico, ADN, en una célula que involucra no dos, sino cuatro hebras.

Topoisomerasas: Enzimas que actúan haciendo cortes a las cadenas de ADN para relajar la tensión provocada por la apertura de las hebras provocada por las helicasas.