



BLOQUE III. GENÉTICA Y EVOLUCIÓN

TEMA 1. GENÉTICA MOLECULAR O QUÍMICA DE LA HERENCIA

1.1. El ADN como portador de la información genética.

- 1.1.1. ADN y cromosomas.
- 1.1.2. Concepto de gen.
- 1.1.3. Conservación de la información: la replicación del ADN. Etapas de la replicación.
- 1.1.4. Diferencias entre el proceso replicativo de procariontes y eucariontes.

1.2. EL ARN

- 1.2.1. Tipos y funciones.
- 1.2.2. La expresión de los genes.
- 1.2.3. Transcripción y traducción genéticas en procariontes y eucariontes.

1.3. ELCÓDIGO GENÉTICO EN LA INFORMACIÓN GENÉTICA

1.4. ALTERACIONES DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA.

- 1.4.1. Concepto de mutación: tipos.
- 1.4.2. Causas de las mutaciones. Los agentes mutagénicos.
- 1.4.3. Consecuencias de las mutaciones.
 - 1.4.3.1. Consecuencias evolutivas y aparición de especies.
 - 1.4.3.2. Efectos perjudiciales: mutaciones y cáncer.

1.1 EL ADN COMO PORTADOR DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA.

[Leer] 1.1.0 Historia del descubrimiento del ADN como portador de la información genética.

El ADN es la molécula portadora de la información genética, es decir, en esta sustancia se encuentra “escrito” cómo ha de ser y cómo va a funcionar un ser vivo (características anatómicas y fisiológicas). La demostración de tal afirmación ha llegado a través de multitud de experiencias y observaciones. Aunque muchos hechos los damos como ciertos porque desde que somos pequeños nos los cuentan (“Si lo dice el maestro...”), no olvidemos que los que aquí se tratan han sido el resultado de un trabajo de investigación llevado a cabo por muchas personas (cientos) a lo largo de mucho tiempo (décadas). Ya sabemos que el método científico, con todas sus limitaciones y todos sus errores, trata de explicar razonadamente la realidad.

He aquí algunas pruebas que ratifican que el ADN es el portador de la información genética:

- 1- Se había observado al microscopio que cuando se producía una fecundación en animales, el espermatozoide o célula masculina solo introducía en el óvulo su núcleo con la cromatina, quedando fuera la cola y todo el citoplasma. En la célula huevo o cigoto se observaba asimismo que la cromatina del espermatozoide y del óvulo se encontraban en la misma cantidad y que invariablemente, el nuevo ser era semejante a sus progenitores.
- 2- Se había observado también el reparto equitativo de cromosomas en el proceso de reproducción asexual o de mitosis. Dicho reparto se cumplía a pesar de que en ocasiones las dos células hijas resultaban tener tamaños muy diferentes (gemación).
- 3- Con posterioridad se analizó químicamente el material constituyente de la cromatina y los cromosomas, llegándose a la conclusión de que estaba formado por ADN y proteínas íntimamente asociadas. Se descartaron estas últimas como las portadoras de la información porque eran muy simples de estructura y porque eran prácticamente idénticas cualquiera que

fuese el organismo estudiado (la polémica de si la información estaba en las proteínas o en el ADN duró casi dos décadas).

- 4- La cantidad de ADN de individuos de la misma especie es constante.
- 5- Salvo excepciones, *dentro de su grupo*, cuanto más compleja es una especie, mayor es la cantidad de ADN que posee (los mamíferos tienen más ADN que los peces dentro del grupo de los vertebrados).
- 6- La luz ultravioleta (de 360 nanómetros de longitud de onda) es la más absorbida por el ADN y es la que produce una mayor tasa de mutaciones (luego debe haber una relación entre ADN e información, ya que la mutación es un error o cambio en la información).
- 7- La prueba definitiva de que el ADN es el portador de la información hereditaria fue aportada por una experiencia realizada a finales de la década de 1.920 por el microbiólogo Griffith, y que él mismo no supo interpretar, siendo replanteada en 1.944 por Avery, Mcleod y Mcarty. Dicha experiencia consistió en lo siguiente:

Se conocían dos cepas (variedades) de una bacteria responsable de neumonía, una de ellas era infecciosa, mientras que la otra, surgida de la anterior (por mutación) era inocua.

Si se inyectaban bacterias del primer tipo a un ratón, este desarrollaba la enfermedad y moría. Si las bacterias eran matadas por calor no sucedía nada al inyectarlas. Del mismo modo, si a otro ratón se le inyectaban bacterias de la cepa no infecciosa no enfermaba.

Si a un tercer ratón se le inyectaban bacterias virulentas muertas por calor y bacterias inofensivas, el ratón enfermaba y moría y, además, se recuperaban del ratón bacterias infecciosas vivas. Griffith no supo a qué achacar el fenómeno.

El segundo grupo de científicos, se dedicó a preparar extractos de bacterias muertas por calor en vez de inyectarlas completas. Eliminando en cada extracto unos tipos u otros de moléculas e inyectándolos junto con bacterias de la cepa inofensiva, solo cuando se introducía ADN de las bacterias virulentas muertas, se producía la enfermedad, puesto que de algún modo este material alteraba a las bacterias, aportándoles la información que las convertía en infecciosas. De esta experiencia se concluyó que el ADN era el portador de la información genética. [Por qué sucedían estos hechos tiene que ver con otros fenómenos que se estudiarán en el tema de microbiología y que se conocen como *transformación bacteriana*].

1.1.1. ADN Y CROMOSOMAS.

Los cromosomas representan el último nivel de compactación o replegamiento de la cromatina en el momento de la división (5º nivel de condensación), de modo que facilitan el reparto de material genético para las futuras células hijas surgidas de la división celular.

Sabemos que comienzan a formarse en la primera etapa de división celular (profase), tanto de mitosis como de meiosis, apareciendo individualizados en metafase y anafase. En metafase, cada cromosoma está constituido por dos **cromátidas**, estructuras simétricas que contienen una molécula de ADN y que se mantienen unidas mediante un estrechamiento llamado **constricción primaria** o **centrómero**. Los cromosomas **siempre aparecen como estructuras dobles puesto que antes del comienzo de la mitosis y de la meiosis la cromatina sufre un proceso de copia que llamamos replicación que ocurre en el PERIODO S de la interfase**.

Sobre el centrómero se sitúa una estructura, de naturaleza proteica, llamada **cinetocoro**, que es el punto donde se anclan los microtúbulos del huso acromático (estas fibras "tirarán" de cada cromátida durante la anafase).

Otros componentes de los cromosomas (no aparecen en todos los cromosomas) son los **satélites**, que se encuentran en las porciones terminales, tras un estrechamiento que llamaremos **constricción secundaria**. Los extremos finales de los satélites se denominan **telómeros**. (De *tele* = lejos y *meros* = parte) (constricción=estrechamiento).



El **telómero** constituye el extremo de cada brazo (o de cada cromátida) de un cromosoma. Representa la parte final de la molécula de ADN y por alguna razón, impide que los distintos cromosomas se adhieran entre sí, asegurando su estabilidad. Cada vez que una célula se divide, sus cromosomas pierden una porción terminal de los telómeros. Cuando tras un número determinado de divisiones los telómeros se pierden totalmente (se han consumido), los distintos cromosomas se pegan unos a otros y el proceso reproductivo termina debido a los problemas que causan los cromosomas unidos, de modo que la célula degenera sin poder reproducirse. Por lo tanto, las células tienen o, mejor dicho, cada tipo de célula tiene un número limitado de divisiones y por lo tanto un número de células descendientes predeterminado.

Interesante: hoy día los telómeros están de moda; parece ser que el envejecimiento de las células y, en consecuencia, de los seres vivos, está programada genéticamente mediante la pérdida progresiva de los telómeros. En el organismo, no obstante, hay células que expresan una enzima, la **telomerasa**, encargada de reponer el fragmento de telómero perdido tras una división. Esta telomerasa es necesaria para asegurar una progenie más abundante en células con una alta tasa de reproducción, tales como las células *epidérmicas*, las *glandulares* y las *germinales*. Las últimas investigaciones tratan de activar la telomerasa en otros tejidos celulares con el fin de conseguir la inmortalidad de las células. La inmortalidad antes que cualquier otra característica es lo que convierte en cancerosa a una célula (para este caso, se investiga cómo desactivar la telomerasa). Hoy día no está todavía claro si la famosa oveja clonada, Dolly, tenía la edad transcurrida desde su nacimiento o en realidad era tan vieja como la oveja donante de la célula que sirvió para clonarla (murió antes de llegar a la edad media que alcanzan las ovejas).

El **satélite** es una zona del cromosoma con aspecto redondeado unida al resto del cromosoma mediante una constricción secundaria de tamaño variable. [Algunas de estas constricciones secundarias contienen el **organizador nucleolar (NOR)**. Se trata de una zona del cromosoma en la que están los genes que codifican los ARN ribosómicos].

Tipos de cromosomas: la posición de la constricción primaria de un cromosoma determina la longitud de sus brazos (cada cromátida tiene dos brazos, uno a cada lado del centrómero). Esta característica se toma como referencia para la clasificación de los diversos tipos de cromosomas:

- a) **Cromosoma metacéntrico.** Los brazos del cromosoma son iguales, por lo que la constricción primaria se sitúa en el centro del cromosoma (recuerdan a una X).
- b) **Cromosoma submetacéntrico.** La constricción primaria aparece algo desplazada respecto al centro del cromosoma, determinando dos brazos desiguales.
- e) **Cromosoma acrocéntrico.** En este caso, la constricción primaria está muy desplazada en relación al centro del cromosoma y los brazos que se forman son muy desiguales.
- d) **Cromosoma telocéntrico.** Presentan su constricción primaria en el extremo del cromosoma, de modo que contienen un brazo de gran longitud y otro prácticamente indistinguible (recuerdan por su forma a una V).

[El tamaño de los cromosomas varía dentro de ciertos límites. La longitud oscila entre 0,2 y 50 micras (o micrones); el grosor, entre 0,2 y 2 micras. Estas diferencias no guardan relación con la escala zoológica (así, en los humanos, la longitud es de 2 a 8 micras y el grosor, de 1 a 1,5 micras. Tampoco el tamaño guarda una relación directa con la cantidad de información, dado que una gran proporción de ADN no se halla codificada ("ADN basura")].

1.1.2. CONCEPTO DE GEN.

Hasta ahora habíamos definido gen como "un fragmento de ADN que tiene la información para un determinado carácter". Pero más adelante veremos que no es una buena definición.

Un gen ocupa un lugar fijo llamado **locus** dentro del filamento de ácido nucleico. Un mismo locus puede estar ocupado por uno de entre varios genes distintos denominados **genes alelos**. Estos genes contienen información para un mismo carácter (Los genes alelos son "versiones diferentes de un mismo gen").

Para ciertos caracteres solo existe un alelo, que podríamos llamar “normal” o correcto y que contendrá información sobre un carácter. A veces, puede existir otro alelo que lleva la información incorrecta y que, por lo tanto, es defectuoso. También existen caracteres que pueden venir marcados por diferentes alelos que lleven informaciones todas ellas correctas, si bien algo diferentes. Es el caso, por ejemplo, del carácter “color de ojos” cuyos genes alelos son los que llevan información “azul”, “marrón”, etc. A su vez, los alelos pueden ser dominantes, recesivos, codominantes... ver tema de genética mendeliana.

[Mediante experiencias con algunas especies de hongos sencillos y el estudio de ciertas enfermedades metabólicas en la especie humana se ha podido establecer de qué modo se expresa la información del ADN. Veamos un ejemplo:

Proyectando rayos ultravioleta sobre ciertos hongos (*Neurospora crassa*) se consiguieron mutantes diferentes. Estudiando tanto las cepas normales como las mutadas, se observó que estas últimas solo podían vivir si se añadían al medio algunos compuestos orgánicos que no eran precisados por las cepas “normales” y en cambio acumulaban ciertas sustancias que se consideraban intermediarias de reacciones metabólicas.

Con todos los datos en la mano, se llegó a la conclusión de que los hongos irradiados carecían de ciertas enzimas, llegándose a conocer alguna de sus cadenas de reacciones catalizadas por sistemas multienzimáticos. Se dedujo que un hongo normal tenía todas las enzimas necesarias para realizar sus funciones vitales, mientras que los mutantes no y por esto precisaban para sobrevivir aquel sustrato que no había podido ser producido al ser defectuosa una enzima].

Experiencias de este tipo han permitido entrar en el mundo de las reacciones metabólicas, y además, es el caso que nos ocupa, han demostrado que en realidad **los genes codifican enzimas, que a su vez son responsables de la realización de reacciones bioquímicas que formarán al propio ser y lo mantendrán vivo.**

A la vista de estos conocimientos debemos dar una nueva definición del concepto diciendo que un **GEN ES UN FRAGMENTO DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA.** La mayor parte de las proteínas son enzimas pero no todas. La definición que se dio en un principio no es por lo tanto correcta al ser incompleta: muchos genes no son responsables directos de la aparición de un carácter.

[La confirmación de que hay muchos genes que regulan la expresión de otros genes hace necesaria la utilización de la última definición: no se debe especificar más].

1.1.3. LA CONSERVACIÓN DE LA INFORMACIÓN: LA REPLICACIÓN DEL ADN. ETAPAS

La duplicación del ADN es un proceso lógico si queremos explicar el trasvase de información que ha de existir en la reproducción, una función propia de los seres vivos.

La estructura en doble hélice del ADN permite comprender cómo dicha molécula puede dar lugar a copias de una manera relativamente sencilla. Mediante la acción de una enzima, las dos cadenas se separan; por mediación de otra enzima y con la presencia de nucleótidos sueltos (materia prima), se irán construyendo dos nuevas cadenas complementarias tomando como modelo cada una de las dos hebras originales. El diseño de experimentos muy ingeniosos permitió comprobar que la replicación del ADN es **semiconservativa**. Esto significa que al construirse dos moléculas de ADN a partir de una inicial, cada una de estas últimas posee una cadena antigua (la que sirvió de modelo) y otra nueva (la copia). (Esquema).

La explicación que sigue a continuación se refiere a la **replicación** o **duplicación** del ADN en **procariotas**, que poseen un solo cromosoma cerrado en forma de anillo. En eucariotas el mecanismo es parecido, diferenciándose en ciertos aspectos que más adelante serán tratados. Por claridad en la explicación podemos dividir el proceso de replicación en cinco etapas:



1. Existe una **secuencia específica de nucleótidos** en el ADN, que actúa como señal de iniciación para las enzimas y que se conoce como **origen de la replicación**.
2. El proceso se inicia con una enzima, la **helicasa**, que rompe los puentes de hidrógeno entre las bases de las dos cadenas del ADN, en la zona del origen de la replicación y las separa. Como el desenrollamiento en una zona conlleva al superenrollamiento de las zonas adyacentes, otra enzima se encarga de cortar una o las dos cadenas (topoisomerasa o **girasa**) y, tras la eliminación de las tensiones por el giro de las cadenas, una sobre otra, vuelve a unir los nucleótidos que separó. (Hacen falta dos moléculas de cada tipo para ir abriendo la doble hélice en las dos direcciones).
3. A continuación, intervienen unas proteínas (SSb) que se enlazan con cada una de las dos hebras recién separadas para evitar que vuelvan a unirse.
4. El proceso descrito es bidireccional, es decir, la doble hélice se va abriendo en ambos sentidos. Con el avance hacia los dos lados se forma una **burbuja u ojo de replicación**.
5. Una enzima, la **ADN polimerasa** (ADNpol III) se encargará de sintetizar las nuevas cadenas de nucleótidos tomando como modelo las viejas (para replicar cada una de las dos cadenas hace falta una molécula de ADN polimerasa), y la materia prima serán **nucleótidos trifosfato** que haya en el medio. (Cada nucleótido lleva "incorporada" la energía que se precisa para formar el enlace éster-fosfórico con el nucleótido de la cadena al que se unirá).

Pero el proceso de síntesis es mucho más complejo y a continuación se explica de modo más exhaustivo. La realización de esquemas es fundamental para la comprensión del mecanismo.

La enzima ADN polimerasa es incapaz de comenzar a unir nucleótidos si no hay ya, al menos, un fragmento de cadena pegado a la hebra molde o modelo (imagina la cremallera de un chubasquero: si falta la pequeña pieza del extremo, el tirador no puede progresar uniendo dientes). Para iniciar la síntesis de ADN, otra enzima, la **ARN-polimerasa**, sintetiza una secuencia corta de ARN (unos 50 nucleótidos) complementarios de los de la hebra molde. Este fragmento, de ARN, se llama **CEBADOR o "PRIMER"** y permitirá la actuación de la **ADNpol III**, que comenzará la síntesis de ADN a continuación del cebador. Posteriormente, otra polimerasa, la **ADNpol I** quitará los nucleótidos de ARN y los sustituirá por otros de ADN. Una **ADN ligasa**, por último, unirá el fragmento de ADN recién sintetizado al tramo fabricado anteriormente. Es muy destacable el hecho de que todas las polimerasas siempre actúan colocando nucleótidos en la dirección **5' → 3'** y a partir de nucleótidos trifosfato, que al perder dos de sus grupos ácido fosfórico aportan la energía necesaria para el enlace éster-fosfórico. Por eso, en una burbuja, cada una de las dos nuevas cadenas se sintetizará en la dirección **5' → 3'**, "leyendo" la polimerasa la hebra molde en dirección 3' → 5', ya que las dos cadenas, original y copia, deberán ser antiparalelas.

Pero conforme la síntesis progresa, la burbuja se abre y aumenta en tamaño en las dos direcciones, por eso, desde el origen de la replicación hacia el extremo 3' la síntesis del nuevo ADN se realizará de manera continua a la vez que se va ampliando el **ojo de replicación** (o burbuja); sin embargo, por el otro extremo, la nueva hebra comienza a sintetizarse justo en el extremo que se está abriendo para poder seguir la dirección ya mencionada, **3' → 5'**, y que la polimerasa pueda poner nucleótidos en la dirección **5' → 3'** (No olvidemos que **las polimerasas fabrican una cadena de nucleótidos en la dirección 5'→3' leyendo la cadena patrón en dirección contraria 3'→ 5' ya que ambas cadenas son antiparalelas**). Esta cadena progresará hasta toparse con el comienzo de la hebra que se ha mencionado antes y que parte del origen de la burbuja. Al abrirse un poco más dicha burbuja, deberá comenzarse nuevamente la síntesis de ADN, con la formación previa del cebador de ARN. Decimos que esta síntesis es discontinua ya que se hace a fragmentos (de unos 1.000 nucleótidos aproximadamente). Dichos tramos, con cebador incluido, reciben el nombre de **fragmentos de Okazaki**.

Posteriormente, una ADN-polimerasa retirará los fragmentos de ARN y rellenará el hueco con nucleótidos de ADN y, por último, una enzima **ligasa** unirá los distintos fragmentos existentes. La

hebra de crecimiento continuo recibe el nombre de **hebra conductora** y la de crecimiento discontinuo se denomina **hebra retardada**. El proceso continúa hasta completar la duplicación de todo el ADN.

1.1.4. DIFERENCIAS ENTRE EL PROCESO REPLICATIVO DE PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS.

En eucariotas el proceso de replicación es similar al anterior, pero con ciertas variantes como las siguientes:

- 1- El ADN está asociado a histonas que se quedan con la hebra conductora y la hebra patrón o molde, mientras que la otra hebra patrón y la hebra retardada se enrollan sobre nuevas histonas.
- 2- La velocidad del proceso de síntesis de ADN es mucho más lenta, pero queda compensada por la existencia simultánea de cien o más orígenes de replicación que generan otras tantas burbujas. Estas burbujas reciben el nombre de **replicones** y no se distribuyen de manera homogénea a todo lo largo de la fibra de cromatina que va a replicarse.
- 3- Otra tercera diferencia, poco significativa, es que los segmentos de Okazaki son menores, contando con entre 100 y 200 nucleótidos.

En las células eucariotas, el proceso de replicación tiene lugar en el periodo **S** o de síntesis, que sucede entre los periodos G1 y G2 de la interfase y antes de la mitosis o de la meiosis: por eso los cromosomas siempre aparecen como estructuras dobles.

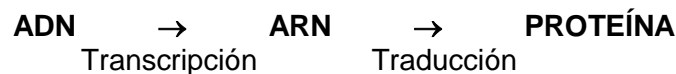
1.2. EL ARN

1.2.1. TIPOS Y FUNCIONES.

El ARN ya fue tratado en el tema de ácidos nucleicos, viéndose sus tipos y sus funciones.

1.2.2. LA EXPRESIÓN DE LOS GENES.

Una vez establecida la relación gen-enzima, se llegó a la conclusión de que había una correspondencia entre la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos de la proteína enzimática. También mediante experiencias se ha conocido que el paso de la primera secuencia a la segunda se realiza en dos etapas: una primera en la que se sintetiza dentro del núcleo una copia de ARNm a partir de ADN, y una segunda que tiene lugar en los ribosomas, por lo tanto, en el hialoplasma y en la que la secuencia de nucleótidos pasa a secuencia de aminoácidos. El primer proceso se conoce como **transcripción** y el segundo como **traducción**.



1.2.3. TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN GENÉTICAS EN PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS

La transcripción es el paso de una secuencia de ADN a una secuencia de ARN. En general, puede tratarse de cualquiera de los tipos conocidos de este ácido nucleico, pero nos referiremos, por su interés, a la síntesis de **ARNm**, y concretamente a la **transcripción en las células eucariotas**. Las etapas en las que podemos dividir el proceso son:

Iniciación: la **ARN-polimerasa** reconoce una región en una de las dos cadenas del ADN con una secuencia específica y que llamamos **promotor**. La hebra que lo posee se denomina **cadena codificante**. La ARNpol se une al promotor y desnaturaliza (rompe los puentes de hidrógeno) una pequeña zona de la doble hélice (de unas 17 pares de bases). Pero la síntesis de ARN se hace tomando como modelo la otra hebra, que se llama **cadena molde** (ver esquema).



En las células eucariotas cada ARNm lleva información sólo para una proteína. Se dice que es **monocistónico**

Alargamiento: Ambas cadenas del ADN permanecen dentro de la polimerasa, que se desplaza a lo largo de ellas colocando ribonucleótidos en sentido $5' \rightarrow 3'$ tras “leer” la cadena molde en sentido $3' \rightarrow 5'$. Conforme avanza la transcripción, se va desnaturalizando la doble hélice para permitir la continuación del proceso y se va renaturalizando el fragmento ya transcrito.

Cuando lleva unas decenas de nucleótidos, añade un nucleótido especial (7-metilguanosina) en el extremo $5'$ inicial que se denomina **caperuza**.

Terminación: La señal de terminación viene marcada por una secuencia en la cadena molde que produce en el ARN recién sintetizado la formación de un bucle o lazo (rulo y tallo) por apareamiento de dos tramos de la molécula (de modo semejante como ocurre con el ARN de transferencia).

Tras la señal de terminación sigue una secuencia rica en uracilo, que se aparea débilmente con la adenina de la cadena molde. Esta “zona de debilidad” junto con la estructura forzada del lazo produce la separación entre el ARN recién formado y la cadena molde.

A continuación, una enzima añade al extremo $3'$ un segmento de unos 200 nucleótidos de adenina denominado **poli A o cola**.

Esta molécula de ARN recién sintetizada (aparte de su **caperuza** y **cola**) contiene porciones codificadas que llamamos **exones** y secuencias carentes de información denominadas **intrones**. Tal como se ha descrito se denomina a esta molécula **ARN TRANSCRITO PRIMARIO** o **pre-ARNm** y debe pasar por un proceso de **maduración o splicing** para poder ser útil a la célula.

La maduración consiste en la eliminación de los intrones: una enzima los reconoce, los corta y los retira para que a continuación unas ARN-ligasas empalmen los exones. El ARN sin intrones y con caperuza y cola es el **transcrito maduro** que podrá ser traducido por los ribosomas.

IMPORTANTE: no olvidemos que la dirección de síntesis de las ADN y ARN polimerasas es siempre $5' \rightarrow 3'$, pero “leen” la hebra molde, que es antiparalela, en la dirección $3' \rightarrow 5'$.

Pero aún hay más:

El que se copie una u otra cadena (cadena molde) depende de donde se encuentre el promotor (cadena codificante). A lo largo de un fragmento de ADN podemos encontrar promotores en ambas cadenas, de modo que un gen puede transcribirse en una de las cadenas, y en una dirección concreta, y otro gen que esté a continuación puede leerse en dirección contraria porque el promotor esté en la cadena complementaria. Lo que nunca sucede es que haya solapamiento de genes.

Transcripción en procariontes:

- 1- En los procariontes el ARN no lleva intrones y por lo tanto no tiene que madurar.
- 2- Se transcriben fragmentos de ADN con uno o varios genes. Decimos que se trata de un **ADN policistónico**.
- 3- El ARN aun sin terminar de sintetizar ya comienza a ser traducido por ribosomas, mientras en los eucariotas deberá salir del núcleo al hialoplasma.

TRADUCCIÓN O BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS.

En la biosíntesis de proteínas hay que distinguir dos procesos:

1. Activación de los aminoácidos.

2. Traducción propiamente dicha. En ella se consideran tres fases: **iniciación**, **elongación** o alargamiento de la cadena polipeptídica y **terminación** del proceso.

No es raro que se produzca la asociación de varias cadenas polipeptídicas recién sintetizadas o la unión de una de ellas a un grupo prostético (o no proteico). En el caso de grandes proteínas, el repliegamiento de las mismas, fundamental para conseguir su funcionalidad, puede hacerse con la colaboración de otras proteínas especiales llamadas chaperonas o chaperoninas.

1. **Activación de los aminoácidos.** Los a.a. en presencia de una enzima específica y de **ATP** se asocian a un **ARN transfer** específico dando lugar a un **aminoacil-ARNt**, liberándose AMP + 2Pi y la enzima. (Ver esquema). Hay 20 aminoácidos diferentes y ARNt específicos para todos ellos. La energía desprendida al romperse el enlace aminoacil-ARNt servirá para enlazar dos aminoácidos de la molécula que se está sintetizando.
2. **Traducción (en eucariotas).** En las células eucariotas (a diferencia de los procariontes) cada ARNm lleva información para una sola proteína. Se dice que es **monocistónico**. Las etapas en que dividimos el proceso son:

1. **Iniciación.**

Tanto la caperuza como los primeros nucleótidos del ARNm no se traducen, pero a continuación (en la dirección $5' \rightarrow 3'$) se encuentra un triplete de bases con la secuencia **AUG**, que es la **señal de inicio** de la traducción. Esta secuencia AUG corresponde al aminoácido **metionina**. (No olvidemos que la secuencia de nucleótidos se corresponde con la secuencia de a.a. En el código genético, común a todos los seres vivos de la Tierra, salvo excepciones, tres bases seguidas denominadas **tripleto, tripleta** o **codón** se corresponden con un aminoácido.) [El ARNt con la metionina se acopla en la subunidad menor del ribosoma y entonces el ARNm también se dispondrá apareándose el codón AUG con el anticodón del ARNt. Entonces se unirá a este complejo la subunidad mayor del ribosoma. Este ARNt se encuentra en un hueco llamado centro P o peptidil].

2. **Elongación o alargamiento.**

El ribosoma tiene dos centros donde encajarán dos moléculas de ARNt con sus correspondientes a.a. Este orgánulo celular se desplaza a lo largo de toda la molécula de ARNm (**dirección $5' \rightarrow 3'$**), de modo que en estos centros se situarán dos tripletes consecutivos de este ácido nucleico y solo encajarán aquellos ARNt que contengan, en una zona especial, la tripleta complementaria a la que muestra el ARNm. Por lo tanto, a cada **codón**, le corresponderá un ARNt que posea el **anticodón** complementario y que portará un a.a. específico para dicho codón.

El primer ARNt con un a.a. (el que lleva la metionina) se situará en el primer centro del ribosoma o **centro P** [de péptido] y el segundo ARNt encajará en el segundo centro o **centro A** [de aminoacil-ARNt].

Entonces la enzima peptidil transferasa, rompe el enlace (enlace éster) entre el primer a.a. y su ARNt, y la energía desprendida la emplea para realizar el enlace peptídico al segundo a.a., que permanece unido a su ARNt. A continuación, el ARNt libre de su a.a. sale del ribosoma dejando vacío el centro P. [Recuerda que la energía que se empleó para formar el enlace aminoacil-ARNt, se desprende al romperse dicho enlace dentro del ribosoma y es aprovechada para establecer el enlace peptídico entre aminoácidos].

Entonces, el ribosoma se desplaza sobre el ARNm tres bases, de modo que ahora el dipéptido anclado al ARNt segundo pasa a ocupar el centro P, liberándose el centro A, que rápidamente es ocupado por el ARNt que lleve un anticodón complementario de la tripleta de ARNm que acaba de entrar en el mismo lugar. Una nueva acción enzimática liberará el ARNt del dipéptido y la energía desprendida lo enlazará al a.a. que porta el tercer ARNt que estamos tratando. Liberado el ARNt del dipéptido, sale del ribosoma y el proceso vuelve a repetirse: el ribosoma avanza otras tres bases, el ARNt que lleva el tripéptido pasa al centro P y el centro A, que se queda vacío, es rellenado por un



nuevo ARNt con el anticodón complementario de la tripleta que ahora aparece...etc. Y así, el proceso continúa hasta que el ribosoma recorre todo el ARN mensajero. (Esquemas). [No se pretende el aprendizaje de memoria este proceso, pero sí que mediante esquemas se comprenda y se pueda responder a preguntas cortas sobre el mismo].

Finalización de la síntesis.

Hay **tres** secuencias de bases sin sentido, es decir, que no codifican a.a. y por lo tanto no hay ARNt con el anticodón complementario correspondiente. Las secuencias sin sentido marcan el fin de la traducción y son **UAA, UAG y UGA**.

Hay una enzima que libera el extremo de la cadena peptídica del último ARNt y seguidamente el ARNm se desprende del ribosoma a la vez que este último se separa en sus dos subunidades constitutivas.

El ARNm puede ser traducido por varios ribosomas a la vez, situándose unos detrás de otros y guardando una cierta distancia. A esta fila de ribosomas se la denomina **polirribosoma o polisoma**, (es visible al microscopio electrónico). Los ribosomas no son específicos y pueden leer cualquier ARNm.

A medida que va formándose una proteína comienza a formarse su estructura secundaria y aun su terciaria, pero en muchas ocasiones no será una proteína activa hasta que sea eliminado el primer aminoácido (el iniciador) e incluso algunos más.

4. Asociación de varias cadenas polipeptídicas.

Algunas proteínas pueden estar formadas por varias cadenas polipeptídicas y cada subunidad estará codificada por un gen diferente. Dichas cadenas serán unidas por enzimas.

[Las proteínas de gran tamaño necesitan ayuda para adquirir su estructura espacial correcta. De ello se encargan otras proteínas: las *chaperoninas*].

1.3. ELCÓDIGO GENÉTICO EN LA INFORMACIÓN GENÉTICA

La interpretación del Código o Lenguaje Genético fue realizada por varios grupos de investigadores entre los que destacó el del científico español Severo Ochoa.

Mediante multitud de experiencias se llegó a las conclusiones siguientes:

- ◆ Hay una correspondencia entre nucleótidos y aminoácidos, de modo que **tres nucleótidos seguidos codifican un aminoácido**. Estos nucleótidos son los que constituyen un **tripleto, tripleta o codón**.
- ◆ Es un código sin pausas: todos los nucleótidos que codifican una proteína van seguidos. Pero incluso se pasa a secuencias sin sentido sin que haya interrupción.
- ◆ Se da la circunstancia de que para algunos a.a. existen varias tripletas diferentes (sinónimas). Por este motivo se dice que el código genético es **DEGENERADO**. Este hecho tiene claras ventajas evolutivas. El nº de secuencias de tripletas posibles (asociaciones de cuatro bases distintas tomadas de tres en tres) es de $4 \cdot 4 \cdot 4 = 4^3 = 64$; sin embargo, solo hay 20 a.a. para codificar, de lo que resulta que en teoría quedan $64 - 20 = 44$ secuencias sin sentido o vacías de contenido. Este hecho llevaría a que un solo error en un nucleótido de una tripleta de ARNm supondría con mucha seguridad una tripleta sin sentido y, en consecuencia, una detención en el proceso de traducción, por no entender el ribosoma dicho tripleto y no existir ningún ARNt ni aminoácido correspondiente a esa secuencia.

Sin embargo, al existir **sinónimos**, la mayor parte de las tripletas tienen sentido y, como mal menor, un error en una tripleta (una mutación) dará como consecuencia la sustitución de un a.a. por otro diferente, pero en casi ningún caso a la interrupción de la traducción (solo si la nueva tripleta es una de las tres que se conocen de terminación). Si dicho a.a. tuviera una función destacada en el mantenimiento de la estructura terciaria de la proteína o formara parte del centro activo, tratándose de una enzima, el error se pagaría caro ya que la proteína deja de ser funcional, pero si no es así, el

fallo no produce ningún efecto. En ocasiones el cambio puede producir una proteína más eficaz o simplemente diferente en el modo de actuación. En estos casos tendremos **nuevos alelos** que pueden suponer ventajas a sus portadores. Claro está que será función de la selección natural mantener o no estos nuevos alelos en la población.

Esta existencia de tripletas “sinónimas” resulta ventajosa sin lugar a dudas, y por este hecho de que varias tripletas diferentes codifiquen un mismo aminoácido decimos que **el código genético es degenerado** [Una palabra con connotaciones peyorativas que en este caso supone una gran ventaja evolutiva].

Podemos establecer un cierto paralelismo del lenguaje genético con la lengua castellana:

LENGUA CASTELLANA	CÓDIGO GENÉTICO
27 letras	4 letras (4 bases diferentes)
Palabras de 1, 2, 3... letras	Palabras siempre de 3 letras (tripletas)
Miles de palabras diferentes	64 palabras diferentes
Existencia de sinónimos	Existencia de sinónimos (código degenerado)
Infinitas frases con sentido	Infinitas proteínas diferentes

1.4. ALTERACIONES DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA.

1.4.0. INTRODUCCIÓN.

Las alteraciones en los genes o **mutaciones**, ya hayan sido **inducidas** por agentes físicos, químicos o biológicos, ya hayan sucedido al **azar** (sin que intervengan dichos agentes), tienen efectos impredecibles tanto sobre los humanos como sobre los demás seres vivos. Estos cambios en la información son responsables de la existencia de **variabilidad** entre los diferentes individuos de una especie y de que haya **biodiversidad** o variedad de especies en nuestro planeta. Las mutaciones junto con la selección natural son responsables de la **evolución de las especies**.

Por lo tanto, **LA MUTACIÓN ES LA BASE DE LA BIODIVERSIDAD QUE POSEE NUESTRO PLANETA**. Por supuesto, los mecanismos de la reproducción sexual con su gametogénesis (y, dentro de ella, la meiosis y su recombinación) producen seres diferentes, pero todo ello porque hay alelos distintos que “barajar” y estos alelos diferentes son el resultado de errores.

Por otra parte, la **manipulación genética del ADN** supone producir artificialmente cambios en individuos: **organismos modificados genéticamente (OMG u OGM)**. Estas nuevas tecnologías ya plantean y plantearán en un futuro próximo problemas de carácter ético a pesar del objetivo claro en su desarrollo y aplicación: por una parte, mitigar el sufrimiento de la especie humana abriendo nuevas vías en el tratamiento de las enfermedades y por otra, mejorar el rendimiento de plantas y animales que resultan básicos para nuestra economía y que podrían significar la erradicación del hambre en el mundo. (Los OMG se denominan transgénicos cuando los genes introducidos proceden de otra especie, lo cual no siempre es el caso). El lado oscuro de estas tecnologías es que podrán abrir la puerta a la creación de auténticos monstruos de todo tipo, y que en gran medida, estos organismos son producidos por empresas privadas en las que el dinero es lo primero (la salud de los humanos y del propio planeta no es nunca una prioridad: el documental [“El mundo según Monsanto”](#) de la periodista Marie Monique Robin da una idea de ello).

1.4.1. CONCEPTO DE MUTACIÓN. TIPOS.

El ADN se caracteriza por su alta estabilidad (frente al ARN), así como por la gran fidelidad con la que es transmitido de generación en generación. No obstante, en ocasiones, puede sufrir cambios.



Las mutaciones se definen como alteraciones en el material genético de un individuo que son heredables (el material genético es mayoritariamente ADN, pero hay virus de ARN, como los retrovirus o los coronavirus). Sus efectos pueden pasar desapercibidos externamente (en el fenotipo) o provocar grandes cambios en el funcionamiento de los seres vivos, que pueden significar la aparición de enfermedades a lo largo de la vida del individuo que las porta (por ejemplo, determinados tipos de cáncer; distrofia muscular o artritis reumatoide) o desde el nacimiento (enfermedades congénitas) como por ejemplo ciertos tipos de sordera, fenilcetonuria, enfermedad celíaca (en realidad hay cientos de enfermedades metabólicas, muchas de ellas mortales). En otros casos, más que de enfermedad, se suele hablar de defectos como la ceguera a los colores (daltonismo), la falta de pigmentación (albinismo) o la polidactilia (6 dedos en cada mano y cada pie). Ciertas mutaciones pueden ser tan perjudiciales que incluso el gameto que las porta es inviable o el embrión en formación no llega al término de su desarrollo (aborto espontáneo).

Las mutaciones también pueden suponer cambios que no deben considerarse en ninguno de los apartados anteriores, simplemente producen la aparición de nuevos alelos en las poblaciones que la selección natural favorecerá o no (tener el pelo castaño o tenerlo negro, en principio, no es ni mejor ni peor). Estas mutaciones, hay que insistir, son la base de la variabilidad y por lo tanto de la supervivencia de las especies y de la evolución.

Al considerar las mutaciones en los seres pluricelulares, ser heredables puede referirse tanto a que pasen a los hijos como a que, si una célula somática ha sufrido la alteración, la transmitirá a la estirpe de células hijas producidas por mitosis (es el caso de la mayor parte de los cánceres).

Desde el punto de vista evolutivo, las mutaciones son el origen de la **variabilidad genética de las poblaciones**; sin ellas, la evolución no se habría producido, pues no existiría la diversidad necesaria para permitir actuar a la selección natural (a pesar de la reproducción sexual y de la meiosis) [los procesos de reproducción sexual solo agitan las bolas de la lotería genética con las que jugará el nuevo individuo. Si todas las bolas tuvieran el mismo número, de nada serviría darles vueltas en el bombo].

Las mutaciones pueden ser agrupadas en diferentes tipos según la magnitud del material genético afectado (y no a su posible repercusión):

Mutaciones génicas: afectan sólo a la secuencia de pares de bases de **un gen**, y se pueden deber a **sustituciones, adiciones o pérdidas** de uno o varios nucleótidos.

Mutaciones cromosómicas: cuando afectan a grandes fragmentos de cromosomas y se ven implicados **varios genes**. Suelen distinguirse varios tipos:

Deleciones o pérdidas de fragmentos completos de ADN.

Duplicaciones o repetición de fragmentos, que pueden ser desde dos a múltiples copias de una secuencia determinada.

Inversiones o alteración del orden de un fragmento dentro del mismo cromosoma.

Translocaciones o cambios de un fragmento de cromosoma de un lugar a otro del mismo cromosoma o de otro diferente.

Fusiones o unión de dos cromosomas y **Fisiones** o rotura de un cromosoma en dos.

Mutaciones genómicas: muchos autores las consideran **mutaciones cromosómicas**, ya que afectan a cromosomas pero, como se trata de alteraciones del número total de cromosomas del individuo, pueden considerarse aparte. Dos de estos casos son la **aneuploidía** y la **poliploidía**.

Algunos de los efectos de los diferentes tipos de mutaciones en los seres vivos son los siguientes:

- La **sustitución de un nucleótido** en el ADN (o DNA), provoca un cambio de a.a. en la proteína correspondiente siempre que la nueva tripleta no sea sinónima de la original. Este cambio, puede resultar indetectable o bien causar importantes alteraciones de la función biológica de la proteína, dependiendo de la función concreta del a.a. en cuestión dentro de la molécula: si interviene

en la formación de un enlace responsable de mantener su estructura tridimensional o si pertenece al centro activo, tratándose de una enzima, el error llevará a la pérdida de función de la proteína. Un efecto igualmente grave se debe a que el cambio produzca un **codón de terminación**, ya que los tripletes siguientes no serán traducidos a a.a., y la proteína resultante será incompleta. (Por suerte, tener un código degenerado minimiza esta posibilidad).

- La **adición o delección (pérdida) de un nucleótido**, siempre origina grandes cambios en la proteína codificada, debido a que se altera la pauta de lectura de la secuencia [laspa labras delcód digoge net icon ovan sep aradasu nasde otraspor loqueuntra ductorpue de tenerpro ble masen sutra bajo].

- Las **inversiones** son cambios de sentido de un fragmento de cromosoma: al ir al contrario, hay problemas en la lectura de las tripletas, **translocaciones** (cambio de lugar de un fragmento, bien dentro del mismo cromosoma o bien en otro). Pueden ser **recíprocas** si se intercambian fragmentos o **transposiciones** si no lo son.

- Las **fusiones** (de dos cromosomas en uno) y **fisiones** (rotura de un cromosoma en dos), como en los casos anteriores (inversiones, etc.) no modifican la cantidad de ADN de la especie pero cuando tiene lugar el proceso de meiosis en el que los cromosomas homólogos se aparean e intercambian fragmentos nos encontramos con problemas si hay genes cambiados de lugar. Esto lleva a la producción de gametos inviables en muchos casos.

- Las **deleciones cromosómicas** y las **duplicaciones** sí modifican la cantidad de ADN del organismo, disminuyéndola o aumentándola respectivamente. Las deleciones, generalmente, son letales, al menos en homocigosis, a causa de la ausencia de genes que pueden ser esenciales para el mantenimiento de la vida. En humanos se conocen algunas deleciones que originan síndromes como el de "grito de gato", consistente en malformaciones graves y un lloro del recién nacido muy característico. Estos individuos tienen una corta esperanza de vida y todos los problemas se deben a que sus células sufren la delección parcial del brazo corto de uno de los dos cromosomas del par nº 5. La delección del brazo largo del cromosoma 13 ocasiona el retinoblastoma o cáncer de retina, que aparece en niños con este defecto cromosómico.

Las duplicaciones del material genético sí parecen ser frecuentes en los seres vivos. La posterior divergencia del ADN duplicado (nuevas mutaciones a lo largo del tiempo), origina la **aparición de nuevos genes**.

Las duplicaciones génicas, así como las deleciones, surgen frecuentemente como resultado de un apareamiento incorrecto durante la meiosis (en la profase I) que genera una cromátida con un aumento de material genético (esa cromátida contará con dos copias de uno o más genes) y, lógicamente otra con una delección o pérdida correspondiente al fragmento que quedó en la primera (el gameto con duplicación será viable, pero el que queda falto de genes por delección no podrá ser funcional). Repeticiones de fragmentos o incluso de genes un número mayor de veces, puede acarrear algunos problemas graves, y así, la enfermedad conocida como *Corea de Huntington*, que provoca una degeneración del sistema nervioso que comienza hacia los 40 años de edad y que acaba llevando a la muerte, se debe a una repetición de más de 15 copias de una corta secuencia de ADN.

- La **poliploidía** es el aumento de lotes o juegos completos de cromosomas y obviamente supone un incremento en la cantidad de ADN del organismo. Es rara en animales porque produce desequilibrios graves. Es frecuente sin embargo en vegetales. Por ejemplo, el plátano es triploide, la patata tetraploide y el trigo hexaploide. La poliploidía puede dar lugar a la aparición de una especie nueva de forma instantánea. La poliploidía aparece espontáneamente como consecuencia de la formación de gametos que no han sufrido la meiosis (serán diploides) o por la fecundación simultánea de un gameto femenino por dos gametos masculinos. Como ya se ha dicho, en el mundo vegetal es un fenómeno frecuente, siendo las especies poliploides sensiblemente mayores en tamaño (también sus semillas y sus frutos) que sus correspondientes congéneres diploides: estas variedades poliploides han sido seleccionadas desde antiguo para la agricultura. [En la naturaleza, dar frutos de



mayor tamaño no tiene por qué suponer una ventaja para la especie, pero los humanos sí podemos aprovecharnos de ello y por eso se lleva a cabo una selección artificial...]

• La **aneuploidía** significa poseer algún cromosoma de menos o de más. La ausencia de un cromosoma o más suele ser letal para el propio gameto y por lo tanto no es normal que un individuo la presente, aunque existen algunos casos bien conocidos como, en humanos, el síndrome de Turner, consistente en poseer un sólo cromosoma sexual X (genotipo: XO). Se trata de mujeres con una serie de anomalías, entre las cuales está la de ser estéril). En cuanto a tener más de dos veces repetido un mismo cromosoma, tampoco es muy ventajoso, ya que acarrea desequilibrios en el portador (es muy conocida la trisomía del par 21 en humanos, que da origen al síndrome de Down, y ciertos síndromes menos comunes por aumento de cromosomas sexuales: XXX (“superhembra”); XXY (síndrome de Klinefelter); XYY. La trisomía del par 13 se conoce como síndrome de Patau y la del par 18, síndrome de Edwards.

1.4.2. AGENTES MUTAGÉNICOS (CAUSAS DE LAS MUTACIONES).

Aunque este y el siguiente epígrafe ya han sido tratados en parte anteriormente, conviene especificar cuáles son las causas de las mutaciones. Se puede hablar de **mutaciones espontáneas**, cuando surgen de forma natural sin intervención de ningún agente (al menos conocido) y de **mutaciones inducidas**, cuando se producen por la acción de un agente externo a la célula, que denominamos **agente mutágeno**.

Las **mutaciones espontáneas** se producen por **errores en la replicación** de una de las cadenas de ADN. Son errores de lectura de la polimerasa, bien por alteraciones en algunos grupos funcionales de las bases (que son confundidas por otras) o bien por saltarse la enzima alguna base al seguir la secuencia. No son muy frecuentes y además, las células cuentan con mecanismos de corrección muy efectivos, pero a pesar de todo existen errores en los procesos de mitosis y de meiosis. [Gracias a los errores estamos aquí y tenemos un aspecto bastante diferente al de “nuestras primas” las bacterias].

Las **mutaciones inducidas** se deben a agentes **físicos** y **químicos** que producen cambios en el material genético y desde hace algún tiempo se conocen también agentes mutágenos de origen **biológico**.

Entre los agentes físicos destacan diferentes tipos de radiaciones, todas ellas muy energéticas como la **luz ultravioleta** (recuerda el cáncer de piel producido por tomar el Sol sin filtro protector), **rayos X**, **rayos γ** (radiaciones ionizantes), etc.

Entre los agentes químicos, hay ciertas **sustancias análogas de las bases** que las sustituyen pero que se aparean con otras bases que no son las complementarias de las originales:

[Así, el 5-Bromo-uracilo sustituye a la timina, pero se apareará no con la adenina sino con la guanina].

Hay también **sustancias que atacan a las bases** y les alteran grupos funcionales que las hacen aparearse con bases que en principio no son complementarias. En otros casos no se conoce bien el modo de actuación, pero no queda duda acerca de la capacidad de producir alteraciones.

[Ej. una adenina atacada por una de estas sustancias pierde un grupo amino y ya no puede aparearse con una timina sino con una citosina].

Muchos agentes mutágenos no son nuevos: las radiaciones electromagnéticas siempre han existido, pero la radiación UV parece ir en aumento; las microondas han proliferado (telefonía móvil), así como las ondas de radio; hay muchas centrales nucleares y también armas atómicas que aparte del peligro potencial que suponen, implican unos procesos de extracción de minerales radiactivos, de procesamiento de los mismos, de transporte y, por último, de acumulación de residuos. Pero si esas fuentes suponen riesgos, la industria y la medicina también utilizan de modo habitual materias radiactivas e instrumentos que producen radiaciones ionizantes.

También ha habido siempre sustancias químicas potencialmente mutagénicas, pero es cierto que ahora mismo, en nuestra sociedad, estamos en contacto con un sinfín –decenas de miles- de nuevas moléculas creadas artificialmente (compuestos químicos empleados en industria, agricultura, alimentación... si no vivimos aterrados es porque nuestra ignorancia es muy grande y “ojos que no ven, corazón que no siente”).

Un ejemplo de las alteraciones en la información genética provocadas por agentes mutágenos son los cambios que se producen en los procesos de embriogénesis. En estos casos parece ser que se ven afectados genes reguladores del propio proceso de desarrollo de un embrión: radiaciones como rayos X pueden producir embriones con graves malformaciones (la exposición a esta radiación de una mujer embarazada de pocos meses se contempla como uno de los supuestos legales de aborto terapéutico en España desde 1985). La mayoría de los medicamentos están contraindicados durante el embarazo por su posible efecto teratogénico [busca información sobre la *talidomida* y el *agente naranja* y sobre el propio término “teratogénico”].

La tasa de cáncer que hay en los países industrializados aumenta sin cesar anualmente. Sin duda tiene que haber una relación entre cáncer y estilo de vida: estamos en contacto con miles de productos químicos nuevos para los seres vivos, muchos de los cuales son ingeridos con los alimentos y con el agua que bebemos y otros tantos son inhalados al respirar.

Se sabe que hay agentes biológicos inductores de mutaciones. Se trata de algunos virus productores de tumores. Algunos de ellos, en su proceso de reproducción, arrastran consigo genes de la célula hospedadora, y si estos resultan tener una mutación, dicha mutación se transmite con el virus a una nueva célula infectada, heredando las células hijas la alteración. También se piensa que otros virus, de alguna manera, activan la expresión de genes en la célula hospedadora que de otro modo no tendrían por qué transcribirse (en este último caso no debería hablarse de mutación). El virus del papiloma humano, que provoca el cáncer de cuello de útero, es un caso reconocido.

1.4.3. CONSECUENCIAS DE LAS MUTACIONES

Podríamos decir que las mutaciones producen consecuencias tanto positivas como negativas para los seres vivos.

1.4.3.1. Consecuencias evolutivas y aparición de especies.

Las mutaciones son la base de:

A) La variabilidad genética dentro de cada especie. La existencia de “alelos mendelianos”, es decir variaciones en la expresión de un carácter (por ejemplo, las alternativas “amarillo” y “verde” en el carácter “color de las semillas” de la planta del guisante) que se aprecian en las especies y en sus poblaciones se explican por las mutaciones. Se llega así al concepto de que una población no es tanto un conjunto de individuos como un «conjunto de genes». (“Los individuos somos los recipientes y la maquinaria que emplean los genes para hacer más genes” según palabras del biólogo Richard Dawkins).

B) El origen y la evolución de las especies. Cuando Darwin publicó su obra “**El origen de las especies**”, admitió como base del proceso evolutivo los siguientes postulados:

1. Existen variaciones o diferencias entre los individuos de una especie.
2. Estas variaciones se transmiten a la descendencia.
3. Las variaciones que por azar posee cada individuo, tienen consecuencias importantes, afectando a la supervivencia y, por ello, a la capacidad reproductora de cada cual. Este hecho, fue definido como «selección natural». [Esa selección natural la entendía como una lucha por la supervivencia: nacen más individuos de los que sobreviven y serán los individuos mejor dotados o mejor adaptados al medio los que más se reproduzcan y dejen más descendientes con esas características ventajosas. Está mejor adaptado el que ha nacido con ciertas variaciones que, en el medio en el que vive, le son ventajosas. Para Darwin está claro que **se nace mejor o peor**



adaptado al ambiente que le ha tocado vivir, pero no –como proponía Lamarck- que había individuos **que se adaptaban mejor al medio** que otros].

Hoy en día todos estos postulados cuya **causa** Darwin no pudo explicar, tienen respuesta en la genética. (La teoría neodarwinista o sintética añade estos conocimientos a los postulados de Darwin). [Hay nuevas respuestas a la causa de la evolución de las especies que, en mayor o menor medida, se salen del neodarwinismo: no hay tiempo para hablar de ellas, pero no olvidemos el equilibrio puntuado de Jay Gould y Niles Elredge].

Así, se sabe que la mayoría de las especies vegetales se han originado por alteración numérica de sus cromosomas (poliploidías, fusiones, etc.), mientras que en el origen de las especies animales han influido más las alteraciones génicas. De ese modo, en el curso de la evolución, las secuencias de nucleótidos se han ido sustituyendo unas a otras de tal forma que, incluso dentro de la misma especie, las actuales son distintas de las ancestrales y las secuencias homólogas de distintas especies no suelen ser idénticas (la insulina de vaca sirve para lo mismo que la humana, pero no es idéntica). A pesar de todo, se han conservado genes sin apenas cambios: si el producto de un gen funciona bien y es indispensable para la vida, las mutaciones no lo mejoran y por ello, el portador de un cambio no suele tener muchas posibilidades de supervivencia. Es por ello que **todas las especies** compartimos muchos genes con apenas diferencias y así, por ejemplo, las bacterias y nosotros tenemos enzimas asombrosamente semejantes para realizar la glucólisis y para la cadena transportadora de electrones. Es un hecho extraordinario que las moscas y los humanos tengamos los mismos **genes homebox**, que son genes que marcan cómo hay que fabricar apéndices, ya sean brazos o ya sean patas. Un conjunto de genes homebox humanos introducido en un embrión de mosca desprovisto de los propios, desarrollará patas de mosca sin problemas. Sin duda, el antepasado común de moscas y humanos poseía estos genes que le permitían fabricar apéndices [Si lo piensas fríamente, este descubrimiento es asombroso].

Los estudios comparativos de las secuencias de bases de los genes y de aminoácidos de las proteínas ayudan a comprender el proceso evolutivo y han dado luz a pasajes oscuros en la evolución de las especies. Tanto es así, que esta investigación ha originado el concepto de **reloj molecular**: la comparación de la secuencia de aminoácidos de proteínas homólogas de distintas especies hace pensar que el número de sustituciones o diferencias podría ser proporcional al tiempo transcurrido desde que ambas especies derivaron de un antepasado común. No obstante, aún hoy se discute la fiabilidad de este método, ya que nada demuestra que la tasa de mutación sea constante a lo largo del tiempo.

El conjunto de genes de cualquier especie es el resultado de numerosas mutaciones y **para que una mutación aparezca en un individuo se transmita y quede fijada en una población tienen que darse muchas circunstancias, entre ellas largos periodos de tiempo**. Entre otras cosas, la mutación deberá ser favorecida por la selección natural: el conjunto de factores, bióticos y abióticos del ecosistema favorece las variantes ventajosas, de modo que los individuos que portan esas variantes sobrevivirán en mejores condiciones y ello se traducirá en tener mayor número de descendientes que los individuos que no las presenten. Al cabo de una serie de generaciones, serán mayoría los descendientes de la forma mutada y así, cualquier especie a lo largo del tiempo se transformará en otra diferente y en ocasiones en varias distintas. [Pero un individuo mutante dentro de una gran población no tiene mucho que hacer y la característica ventajosa se diluirá entre los demás genes sin llegar a nada].

1.4.3.2. Efectos perjudiciales: mutaciones y cáncer.

En el aspecto negativo, las mutaciones también son la causa de **la aparición de enfermedades hereditarias**. Muchas enfermedades tienen su explicación en los cambios acaecidos en el ADN, ya que pueden suponer una alteración en el normal funcionamiento del organismo. A principios del siglo XX ya se hablaba de errores congénitos del metabolismo para designar el fallo hereditario de reacciones enzimáticas controladas por genes. En estos casos, los alelos no son simples alternativas para un carácter sino genes defectuosos.

Se han descrito en la actualidad **miles** de enfermedades con esta etiología (origen), que afectan a la especie humana y a muchos animales. Genéricamente, merecen citarse: **metabolopatías**, enfermedades congénitas que afectan al metabolismo en general, como las relativas al catabolismo de la fenilalanina y tirosina (fenilcetonuria, alcaptonuria); la enfermedad celíaca o de intolerancia al gluten; fibrosis quística, mucopolisacaridosis, y un largo etcétera de síndromes que puedes consultar en Internet, buscando “enfermedades raras”; **hemoglobinopatías**, relativas a los glóbulos rojos, como la anemia falciforme, la talasemia o la porfiria (de esta enfermedad surgió el mito del vampiro); **inmunodeficiencias**, relativas al sistema inmunitario, como la agammaglobulinemia infantil; **trastornos hereditarios de la coagulación**, como las hemofilias A y B. Se habla también de **defectos** como el daltonismo, el albinismo, la polidactilia, la braquidactilia, sordomudez, ceguera, enanismo, etc. Existen varios miles de anomalías si bien muchas de ellas son muy raras, es decir, afectan a una baja proporción de individuos en las poblaciones y por ello se conocen poco (se investigan poco).

Otro grupo de enfermedades debidas a las mutaciones constituyen el cáncer:

La palabra **cáncer** significa cangrejo y procede del latín, que a su vez proviene del griego karkinus. No está clara la relación entre el animal y la enfermedad, pero parece ser que el médico griego Galeno en el siglo II d.C. pudo poner el nombre al encontrar cierto parecido entre algunos tumores (con venas ramificadas) y la forma de un cangrejo.

Otros términos relacionados con el cáncer son:

Oncología es la rama de la medicina especializada en el cáncer. De oncos= masa o tumor y logos= estudio de

-plasia: crecimiento celular (neoplasia, hiperplasia, aplasia)

-oma: sufijo con varios significados, y entre ellos, tumor (carcinoma, melanoma, mioma)

El Cáncer es un conjunto de enfermedades que tienen en común que algunas de las células del cuerpo se dividen sin parar y se diseminan por distintos tejidos del organismo. El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano y a partir de todo tipo de célula.

Un cáncer es una enfermedad genética que se produce debido a mutaciones en una o varias células que originarán un tumor. No basta con una mutación ni con cualquiera de ellas. Para que se origine un cáncer deben haber mutado varios genes muy específicos y a lo largo del desarrollo de la enfermedad lo normal es que se produzcan más mutaciones.

En un organismo, las células están especializadas (diferenciadas) formando tejidos, órganos y aparatos. Para que dicho organismo funcione adecuadamente, el crecimiento de las células está exquisitamente regulado por cientos de genes que controlan el crecimiento del individuo y la regeneración que sigue al envejecimiento celular y a los daños accidentales (una herida, por ejemplo). En definitiva, las células se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las reemplazan.

En el cáncer, este proceso ordenado se descontrola: las células se reproducen sin parar y se vuelven inmortales [telomerasas]. Estas masas de nuevas células (neoplasia), que normalmente dejan de tener las funciones propias de su clase, se llaman tumores. Muchos cánceres forman tumores sólidos, que son masas de tejido. Los cánceres de la sangre, como las leucemias, en general no forman tumores sólidos.

Los **tumores malignos** tienen, además, la cualidad de que algunas de sus células pueden desprenderse del propio tumor y llegar, por el sistema circulatorio sanguíneo o linfático, a otros lugares del organismo donde desarrollarán nuevos tumores. Es el proceso denominado **metástasis**.

Los **tumores benignos** se diferencian de los malignos en que no provocan metástasis, de modo que si se extirpan no tienen por qué volver a aparecer. En ocasiones, los tumores benignos



pueden ser bastante grandes y no siempre resultan operables (por ejemplo, algunos de los que se originan en el cerebro).

Diferencias entre las células cancerosas y las células normales

Las células cancerosas difieren de las células normales en que crecen sin control y se vuelven invasivas, pero además son células menos especializadas que las células normales de modo que dejan de "trabajar para la comunidad" en la función que deberían realizar, simplemente se alimentan y se reproducen. Además, dejan de responder a las señales que reciben del organismo para que cesen de reproducirse o para que se destruyan (suicidio celular o apoptosis), señales que acatan las células sanas.

Las células cancerosas necesitan nutrientes y oxígeno para desarrollarse y para ello inducen, mediante mensajeros químicos, la producción de nuevos vasos sanguíneos. Si no lo hicieran, no habría posibilidad de crecimiento.

Por si todo esto fuera poco, Las células cancerosas, con frecuencia, son también capaces de evadir el sistema inmunitario, que continuamente está eliminando células anormales que se producen en nuestro organismo. Y en otros casos, se sirven de células del sistema inmunitario para que estas no produzcan respuesta contra ellas.

Cómo aparece el cáncer

Los cambios genéticos que causan cáncer pueden heredarse de los padres. Pero los cánceres hereditarios son una minoría dentro de todos los posibles (ser hereditario no quiere decir que tenga que heredarse, pero sí que hay mayores probabilidades de que aparezca). La mayor parte de las mutaciones suceden en el individuo como resultado de errores que ocurren al dividirse las células o por el daño del ADN causado por agentes mutágenos. Los errores durante la replicación pueden ser fortuitos o también, las más de las veces, son debidos a agentes mutágenos.

La edad y estar sometidos a agentes cancerígenos (mutágenos) son los dos factores principales de riesgo de desarrollar cáncer.

Una mutación en una célula "en dirección al cáncer" puede pasar desapercibida. Todas las células hijas de aquella la tendrán. Una de sus descendientes puede sufrir una segunda mutación. Tampoco pasa nada. Todas sus hijas tendrán dos mutaciones... a lo largo de la vida, se van sumando mutaciones y, a partir de un momento, el conjunto de mutaciones sí puede ser tan grande y específico, que una última mutación signifique cáncer. Por eso las probabilidades de desarrollar la enfermedad aumentan con la edad: más número de divisiones celulares, más tiempo en contacto con agentes mutágenos.

El cáncer de cada persona tiene una combinación única de cambios genéticos. Conforme sigue creciendo el cáncer, ocurrirán cambios adicionales. Aun dentro de cada tumor, células diferentes pueden tener cambios genéticos distintos. Las células cancerosas tienen más mutaciones que las células normales si bien algunos de estos cambios pueden ser el resultado del propio descontrol celular y no son la causa del propio cáncer sino una consecuencia.

"Causantes" de cáncer

Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar -a la vez- a tres tipos principales de genes: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. Estos cambios se llaman a veces "causantes" de cáncer.

Los **proto-oncogenes** están relacionados con el crecimiento y la división celular normal. Sin embargo, cuando estos genes se alteran en ciertas maneras o son más activos de lo normal, pueden convertirse en genes causantes de cáncer u **oncogenes**, al permitir a las células que se reproduzcan y sobrevivan cuando no deberían.

Los **genes supresores de tumores** se dedican también a controlar el crecimiento y la división celular. Si por una mutación, un gen supresor de tumores deja de actuar, una célula que se divida más de la cuenta por otra anomalía pierde un sistema de control importante.

Los **genes reparadores del ADN** se dedican a arreglar un ADN dañado. Las células con mutaciones en estos genes tienden a desarrollar más mutaciones en otros genes.

[Si los genes reparadores de ADN funcionan, se corrigen la mayor parte de las mutaciones, por lo que no habrá tumor. Si fallan estos genes, pueden producirse mutaciones en proto-oncogenes, que pasan a oncogenes, pero si funcionan los genes supresores de tumores no hay problema. Ahora bien, juntas, estas mutaciones en los tres tipos de genes pueden causar que las células se hagan cancerosas].

No obstante, para que se produzca un cáncer o tumor maligno, tiene que estar alterados más genes (varias decenas): los que inducen a la formación de vasos sanguíneos; los que “engañan” al sistema inmunitario; los que hacen inmortales a estas células; los que permiten a las células desprenderse del tumor (metástasis); ...

Debe quedar claro que las mutaciones que llevan al cáncer no producen genes nuevos con funciones especiales. En realidad, son alteraciones que provocan que un gen que existe deje de expresarse cuando debería hacerlo o que se exprese cuando tendría que estar silenciado. Por eso, cada día está más claro que **los responsables del cáncer, además de mutaciones, son los cambios en los patrones epigenéticos** [\[epigenética\]](#)

Quando el cáncer se disemina

En la metástasis, las células cancerosas se separan del sitio donde se formaron inicialmente (cáncer primario), se desplazan por medio del sistema vascular o linfático, y forman nuevos tumores (tumores metastásicos) en otras partes del cuerpo. El tumor metastásico es del mismo tipo que el tumor primario.

El tratamiento puede ayudar a prolongar las vidas de algunas personas con cáncer metastásico. Aunque, en general, el objetivo principal de los tratamientos para cáncer metastásico es frenar el crecimiento del cáncer o aliviar los síntomas que causa. Los tumores metastásicos acaban por causar un grave daño al funcionamiento del cuerpo, y la mayoría de la gente que muere por cáncer muere por enfermedad metastásica (los órganos afectados dejan de funcionar).

[Cambios no cancerosos en los tejidos

No todo cambio en los tejidos del cuerpo es canceroso. Sin embargo, algunos cambios pueden hacerse cancerosos si no reciben tratamiento. Estos son algunos ejemplos de cambios en los tejidos que no son cancerosos, pero en algunos casos, necesitan vigilarse.

La **hiperplasia** (Hiper=mucho; plasia=crecimiento) ocurre cuando las células en un tejido se dividen más rápido de lo normal y las células adicionales se acumulan o proliferan. Sin embargo, las células y la forma como está organizado el tejido se ven normales al microscopio. La hiperplasia puede ser causada por varios factores o situaciones, incluso por la irritación crónica (un queratoma es una callosidad).

La **displasia** (dis= anormal; plasia= crecimiento) es un estado más grave que la hiperplasia. En la displasia hay también una acumulación de células adicionales. Pero las células se ven anormales y hay cambios en la forma como está organizado el tejido. En general, en cuanto más anormales se ven las células y el tejido, mayor es la posibilidad de que se forme cáncer.

Un **carcinoma in situ** es un estado aún más grave. No es cáncer porque las células anormales no se extienden más allá del tejido original. Es decir, no invaden el tejido de alrededor como lo hacen las células cancerosas. Pero, ya que algunos carcinomas in situ se convierten en cáncer, de ordinario reciben tratamiento (un tumor benigno sería como un carcinoma in situ, pero que se sabe que no tiene por qué más adelante producir metástasis).



Tipos de cáncer

Hay más de 100 tipos de cáncer. Los tipos de cáncer reciben, en general, el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman los cánceres. Por ejemplo, el cáncer de pulmón empieza en las células del pulmón, y el cáncer de cerebro empieza en las células del cerebro. Los cánceres pueden también describirse según el tipo de célula que los forma.

Estas son algunas categorías de cánceres que empiezan en tipos específicos de células:

Los carcinomas son los tipos más comunes de cáncer. Se forman en las células epiteliales, las cuales son las células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Hay muchos tipos de células epiteliales. Los carcinomas que empiezan en diferentes tipos de células epiteliales tienen nombres específicos. Por ejemplo, los adenocarcinomas aparecen en los tejidos glandulares (un tipo de tejido epitelial). La mayoría de los cánceres de mama, de colon y de próstata son adenocarcinomas.

Los sarcomas (sarco= carne) son cánceres que se forman en el hueso y en los tejidos blandos, incluso en músculos, tejido adiposo (graso), vasos sanguíneos, vasos linfáticos y en tejido fibroso (como tendones y ligamentos). Por ejemplo, el osteosarcoma es el cáncer de hueso más común. El sarcoma de Kaposi se produce en los vasos linfáticos y es muy característico de los enfermos del VIH.

Las leucemias (Leuco= blanco; hemia= sangre) son los cánceres que empiezan en los tejidos que forman la sangre en la médula ósea. Estos cánceres no forman tumores sólidos. En vez de eso, un gran número de glóbulos blancos anormales (leucocitos y sus precursores inmaduros) se acumulan en la sangre y en la médula ósea y desplazan a los glóbulos normales de la sangre. La concentración baja de células normales de la sangre puede hacer que el cuerpo lleve con dificultad oxígeno a los tejidos, que no controle las hemorragias o que no combata las infecciones. Hay varios tipos.

Los linfomas son cánceres que empiezan en los linfocitos (células T o células B). Estos son glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario. En el linfoma, los linfocitos anormales se acumulan en los ganglios linfáticos y en los vasos linfáticos, así como en otros órganos del cuerpo. Hay dos tipos principales de linfomas: Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin.

El mieloma múltiple es un cáncer que empieza en las células plasmáticas, otro tipo de células inmunitarias. Las células plasmáticas anormales, llamadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y forman tumores en los huesos de todo el cuerpo.

El melanoma es cáncer que empieza en las células que se convierten en melanocitos, que son células especializadas en producir melanina (el pigmento que da el color a la piel). La mayoría de los melanomas se forman en la piel, pero pueden formarse también en otros tejidos pigmentados, como en los ojos.

Tumores de cerebro y de la médula espinal. Hay diferentes tipos de tumores de cerebro y de la médula espinal. Estos tumores se llaman según el tipo de célula en donde se formaron y en donde primero se formó el tumor en el sistema nervioso central.

Otros tipos de tumores: Los **tumores de células germinativas** son un tipo de tumores que empiezan en las células que forman los espermatozoides o los óvulos. Los **tumores neuroendocrinos** se forman de células que secretan hormonas en la sangre como respuesta a una señal del sistema nervioso. Estos tumores, que pueden producir hormonas en cantidades mayores de lo normal, causan muchos síntomas diferentes. Los tumores neuroendocrinos pueden ser benignos o malignos].

Para saber más:

Enfermedades genéticas.

https://es.wikipedia.org/wiki/Categor%C3%ADa:Enfermedades_gen%C3%A9ticas

Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>