Colegio de
San Francisco de Paula

BLOQUE 3. GENÉTICA Y EVOLUCIÓN

3.3 Traducción

Germán Tenorio
Biología 12º

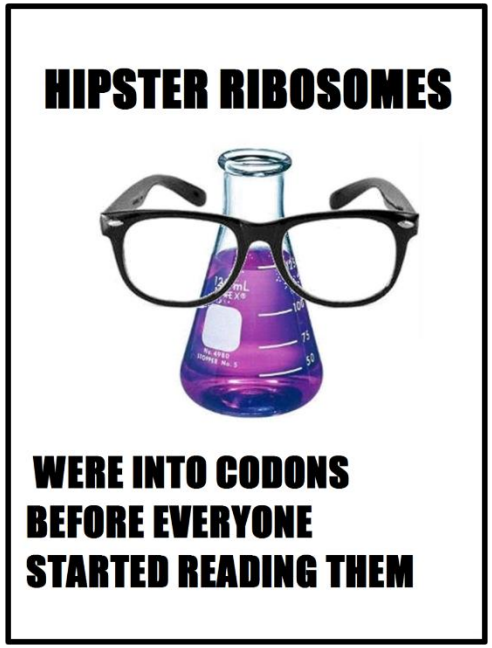


IMAGEN: sciencejokesdaily.com

Idea Fundamental: La información transferida del ADN al ARNm se traduce en una secuencia de aminoácidos.

Traducción

- Se necesitan dos procesos para la síntesis de proteínas, la transcripción, y en segundo lugar, la traducción.
- Se puede definir la **traducción como la síntesis de polipeptidos en los ribosomas**.
- El polipéptido sintetizado tiene una determinada secuencia de aminoácidos que viene determinada por la secuencia de ribonucleótidos en el ARNm, la cual a su vez está determinada por la secuencia de nucleótidos en el gen que codifica para dicha proteína.

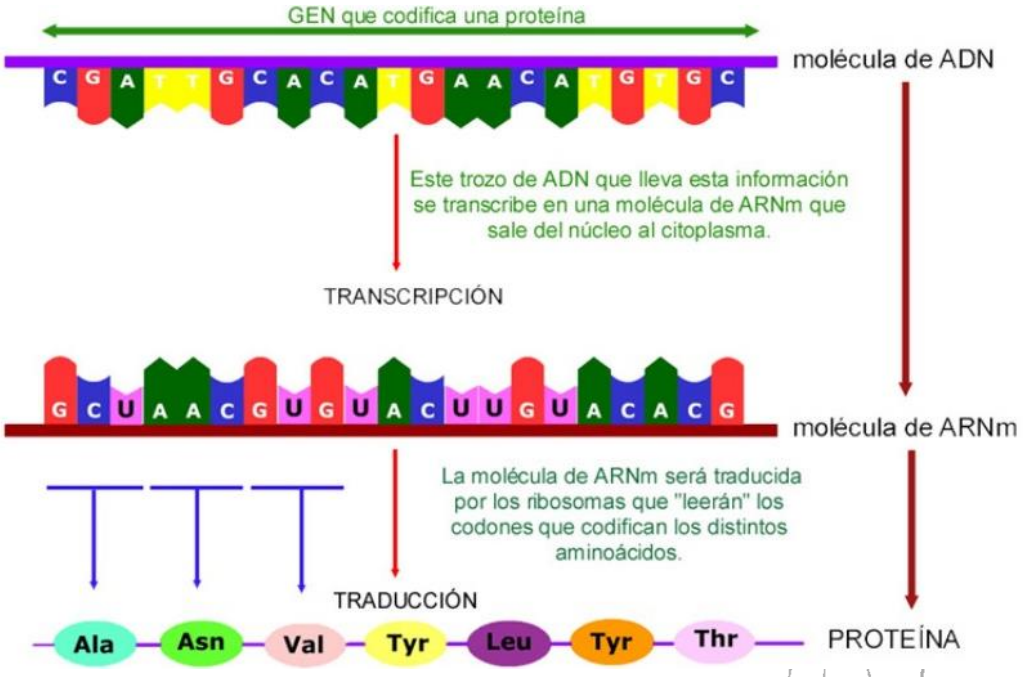


IMAGEN: lamalledesvt.chispasdesal.es

- **La secuencia de aminoácidos de los polipéptidos está determinada por el ARNm de acuerdo con el código genético**.

El código genético

- El **codigo genético** es la relación existente entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos que constituye una proteína.
- El código genético es la clave que permite la **traducción** del mensaje genético a su forma funcional, las proteínas.
- Como sólo hay 4 bases nitrogenadas, mientras que hay 20 aminoácidos, ¿cuál es la correspondencia entre ambos?

1 base = 1 Aa, entonces sólo se producen 4 Aa distintos

2 bases = 1 Aa, entonces 4^2 = 16 Aa distintos

3 bases = 1 Aa, entonces 4^3 = 64 Aa distintos (más que suficientes)

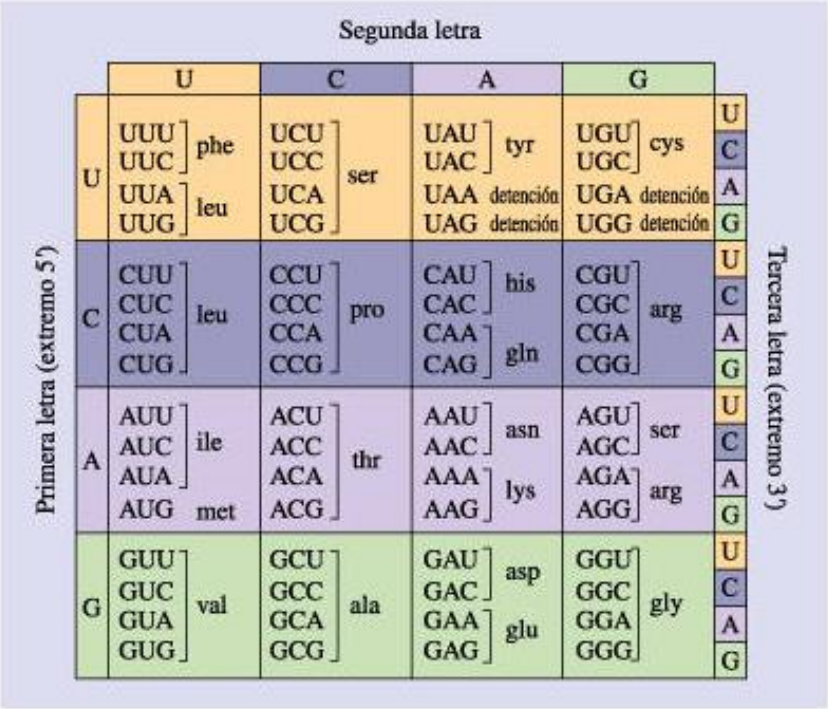
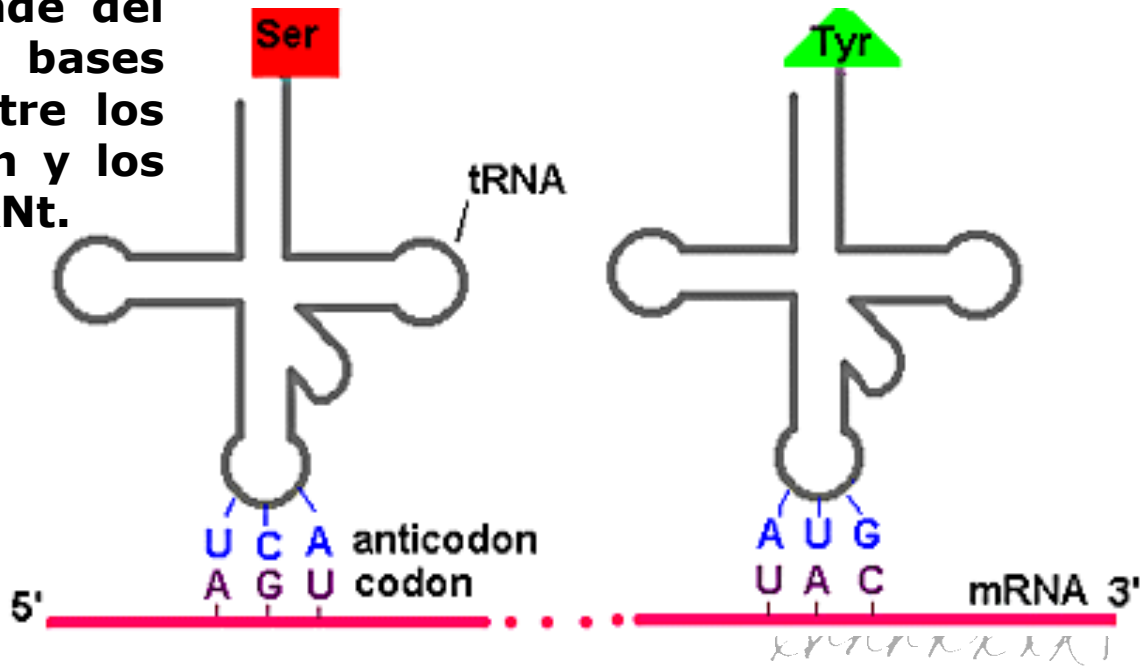


IMAGEN: anaisabelromerasanchez.blogspot.com

El código genético

- Cada **triplete** de bases en el ARNm que codifica a un determinado aminoácido se denomina **codón**.
- Los codones de tres bases en el ARNm se corresponden con un aminoácido en un polipeptido.
- Cada codón se aparerá durante la síntesis de proteínas con tres bases complementarias del ARNt denominadas **anticodón**.
- **La traducción depende del apareamiento de bases complementarias entre los codones en el ARNm y los anticodones en el ARNt.**



Características del código genético

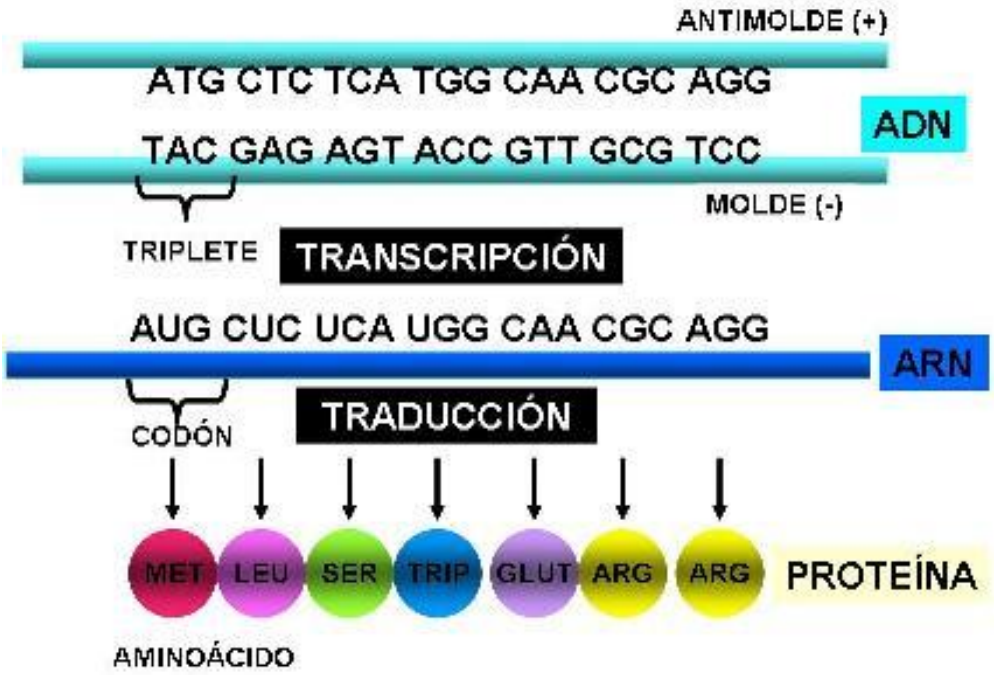
1. Universal. Es el mismo código para todas las células de todas las especies (incluso virus). Este hecho, constituye una prueba más a favor del origen de todos los seres vivos a partir de un ancestro común. Se han descubierto algunas excepciones en mitocondrias, algunos protistas ciliados y micoplasmas.

```
gorila
humano      GTGCCCATCCAAAAAGTCCAAGATGACACCAAAACCCTCATCAAGACAATTGTCACCAGG
chimpancé   GTGCCCATCCAAAAAGTCCAGGATGACACCAAAACCCTCATCAAGACAATTGTCACCAGG

humano      ATCAATGACATTTCACACACGCAGTCAGTCTCCTCCAAACAGAAAGTCACCGGTTTGGAC
chimpancé   ATCAATGACATTTCACACACGCAGTCAGTCTCCTCCAAACAGAAGGTCACCGGTTTGGAC
gorila

gorila
humano      TTCATTCCTGGGCTCCACCCTATCCTGACCTTATCCAAGATGGACCAGACACTGGCAGTC
chimpancé   TTCATTCCTGGGCTCCACCCCATCCTGACCTTATCCAAGATGGACCAGACACTGGCAGTC

humano      TACCAACAGATCCTCACCAGTATGCCTTCCAGAAACCTGATCCAAATATCCAACGACCTG
chimpancé   TACCAACAGATCCTCACCAGTATGCCTTCCAGAAACATGATCCAAATATCCAACGACCTG
gorila

humano      GAGAACCTCCGGGAACTTCTTCAGGTGCTGGCCTTCTCTAAGAGCTGCCACTTGCCCTGG
chimpancé   GAGAACCTCCGGGAGCTTCTTCAGGTGCTGGCCTTCTCTAAGAGCTGCCACTTGCCCTGG
gorila
```

IMAGEN: ayudahispano-3000.blogspot.com

APLICACIÓN: Producción de insulina

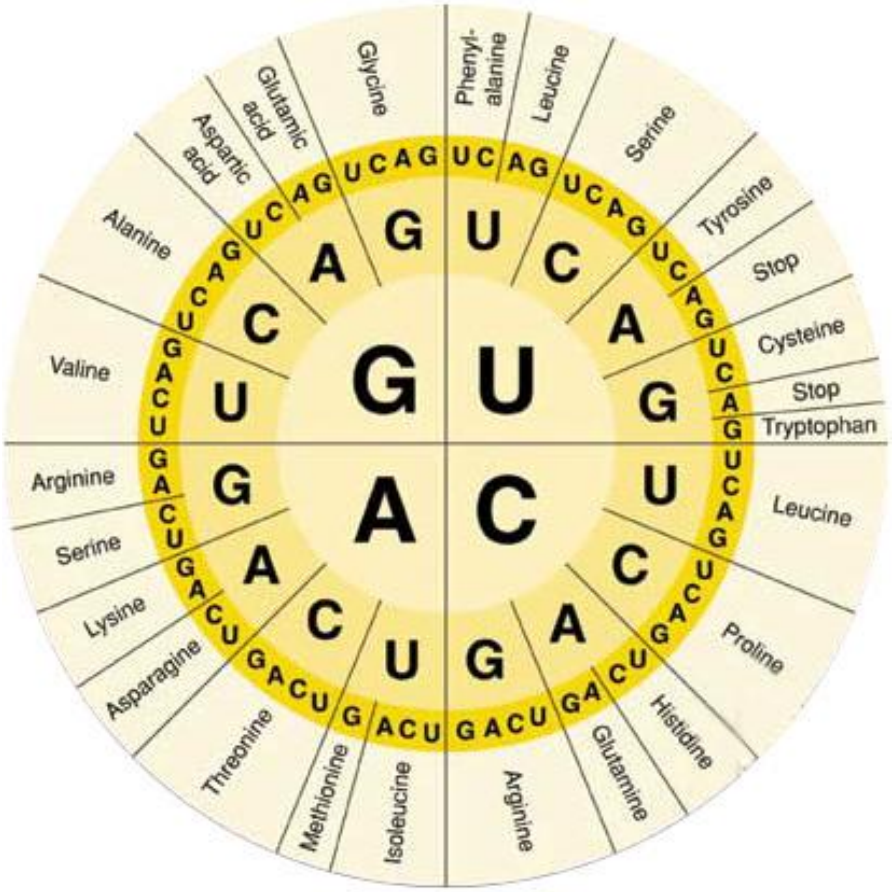
- Cuando se transfieren genes entre distintas especies, la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos traducida a partir de dichos genes no varia dado que el **código genético es universal**.
- Todos los seres vivos, salvo alguna excepción, poseen el mismo código genético, posibilitando que la secuencia de bases (gen) pueda ser transferida de un organismo a otro sin que cambie su función.
- **La producción de insulina humana en bacterias es un ejemplo de la universalidad del código genético, dado que permite la transferencia de genes entre especies.**



Características del código genético

2. Degenerado. No existe el mismo número de codones (64 tripletes posibles) que de aminoácidos (20 posibles). Esto significa que salvo la metionina y el triptófano, codificados por un sólo triplete, el resto de Aa está codificado por más de uno.

-Aa con 2 ó más posibles tripletes, sólo difieren en la última letra.
- Esto reduce 1/3 el efecto de posibles mutaciones, ya que sólo si ocurre en las dos primeras bases tendrá efecto.



3. Carece de solapamiento. Los codones se disponen de manera lineal y continua, sin espacios entre ellos y sin compartir bases nitrogenadas.

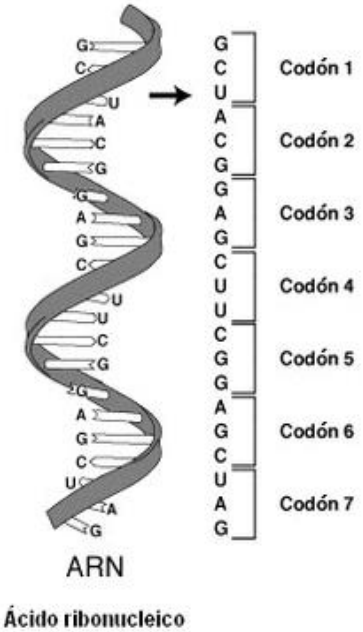
Características del código genético

4. No hay ambigüedad. Ningún triplete codifica para más de un aminoácido, es decir, cada codón solo codifica para un aminoácido.

5. **Es unidireccional**. Se lee desde el codón de iniciación hasta el de fin de mensaje.

2.» letra

1.» letra	U		C		A		G		3.» letra
U	UUU	Fen	UCU	Ser	UAU	Tir	UGU	Cis	U
	UUC	Fen	UCC	Ser	UAC	Tir	UGC	Cis	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Tre	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Tre	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Tre	AAA	Lis	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Tre	AAG	Lis	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gli	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gli	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gli	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gli	G



5. Inicio y fin de mensaje. El triplete AUG (metionina) indica el comienzo de la traducción, mientras que 3 posibles triplestes (UAA, UAG, y UGA) indican su final.

HABILIDAD: Uso del código genético

- Dada la siguiente secuencia de ARN mensajero:

5'.....GAGCGUGGGACUAGCUUUUAUGUC.....3'

a) Indique la secuencia de ADN bicatenario que sirvió de molde para este ARN mensajero, indicando cuál de las cadenas es sentido y cuál antisentido.

b) ¿Cuáles serán los anticodones de los ARN transferentes correspondientes?

c) Escriba la secuencia de aminoácidos que se puede originar.

d) Si la secuencia anterior pertenece a un polipéptido de 350 aa, ¿cuántos ribonucleótidos tendrá el fragmento completo de ARNm?

2ª posición del codón

1ª posición del codón	U	C	A	G	3ª posición del codón
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Traducción

- Consta de 3 etapas: inicio, elongación y terminación.

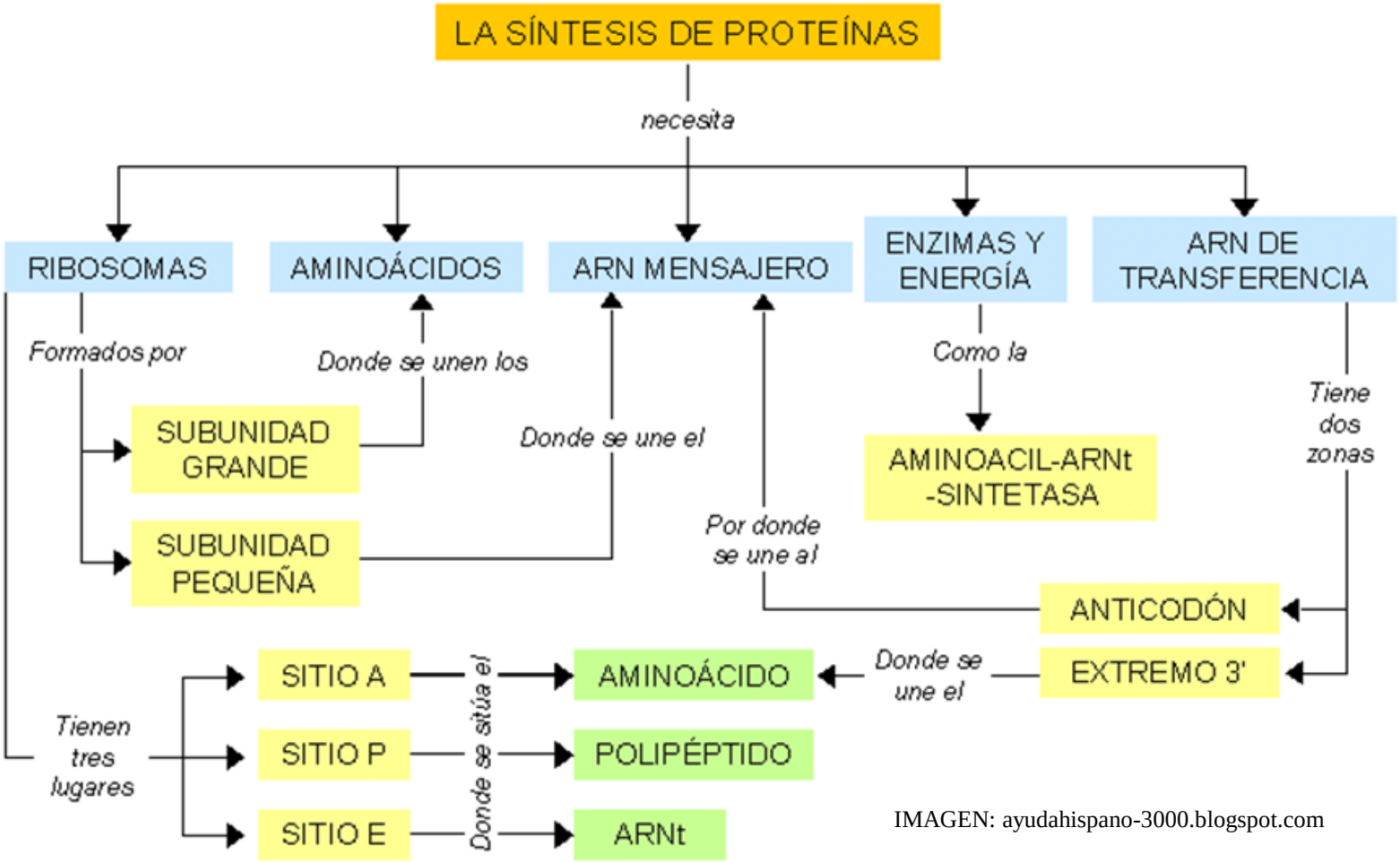
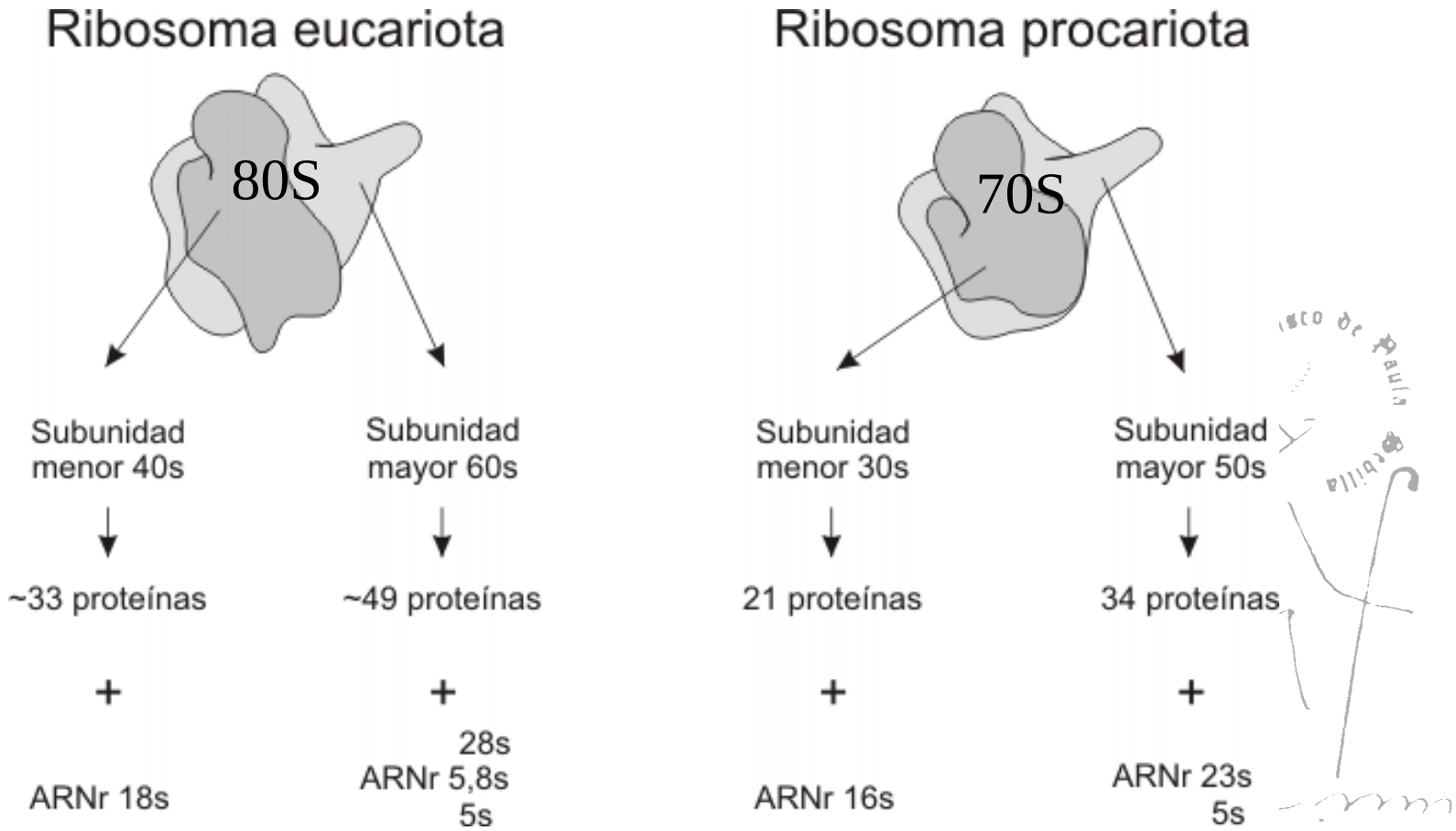


IMAGEN: ayudahispano-3000.blogspot.com

Traducción en procariotas: Estructura del ribosoma

- La **composición** de los ribosomas consta de proteínas y ARNr, y su **estructura** de dos subunidades, una mayor y otra menor.



Traducción en procariotas: Estructura del ribosoma

- Los ribosomas poseen **tres sitios de unión al ARNt en su subunidad mayor**, pudiendo estar dos ARNt unidos a la vez al ribosoma: El **sitio aminoacil (A)**, donde se forman los enlaces peptídicos durante la traducción, el **sitio peptidil (P)** donde se va colocando el ARNt que lleva al péptido en formación, y el **sitio de salida (E)** de los ARNt.
- Los ribosomas presentan un **sitio de unión al ARNm en su subunidad menor**.

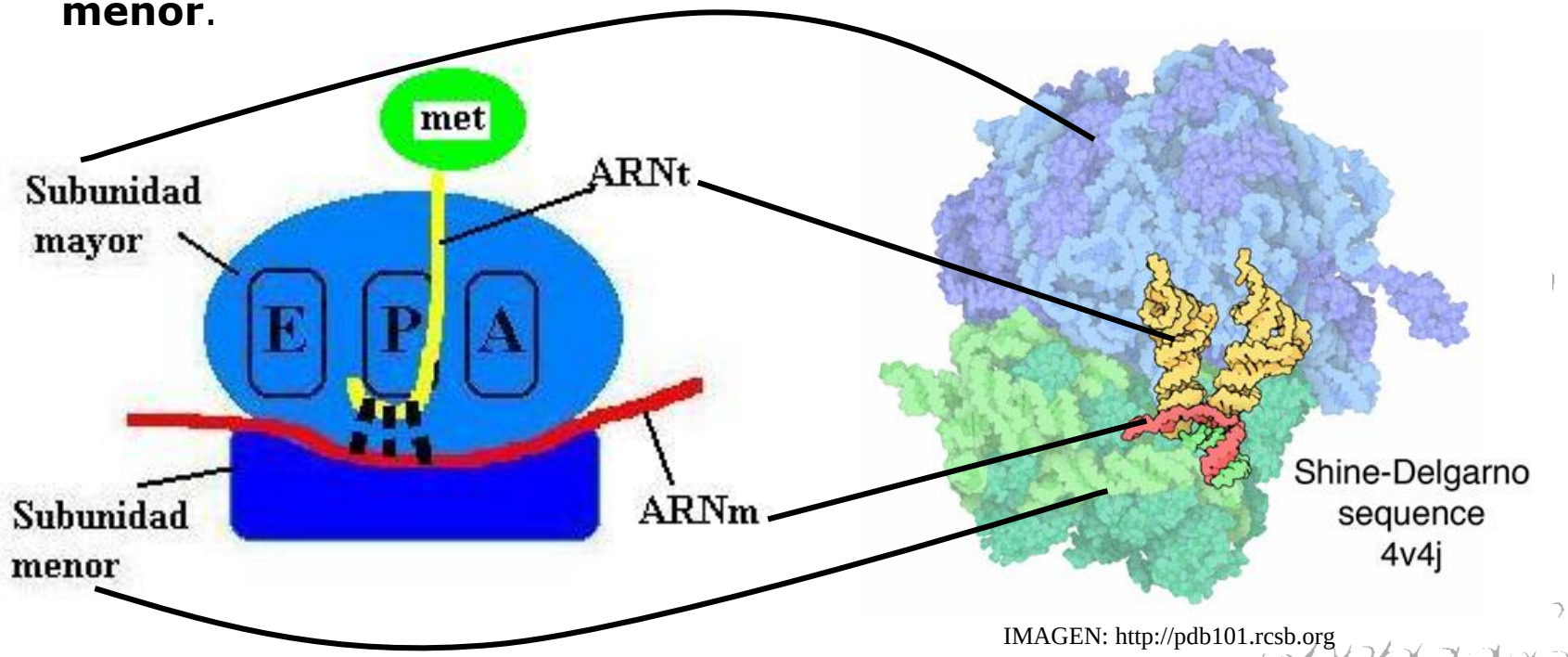


IMAGEN: http://pdb101.rcsb.org

Traducción en procariotas: Papel del ARNt

- La composición de un Aa y la de un codón de ARNm no tienen ningún parecido.
- Se necesita por tanto una molécula que por un lado lleve el Aa al ribosoma, y que por otro lado, reconozca a los codones del ARNm, es decir, moléculas que "hablen" los dos idiomas.
- **Todos los ARNt tienen las siguientes caracerísticas**:

  - Presentan regiones de doble cadena, debido al apareamiento de bases complementarias, que les proporciona una estructura en forma de trébol donde se distinguen brazos.

  - En su extremo 3', presenta las bases CCA sin aparear, y es por este **brazo acceptor** por donde los ARNt llevan al Aa.

  - En el extremo opouesto, en su **brazo anticodón**, llevan las tres bases complementarias al codón del ARNm.

  - Presentan otros dos brazos, uno para unirse al ribosoma (el T) y otro a la enzima activadora que les une el Aa (el D).

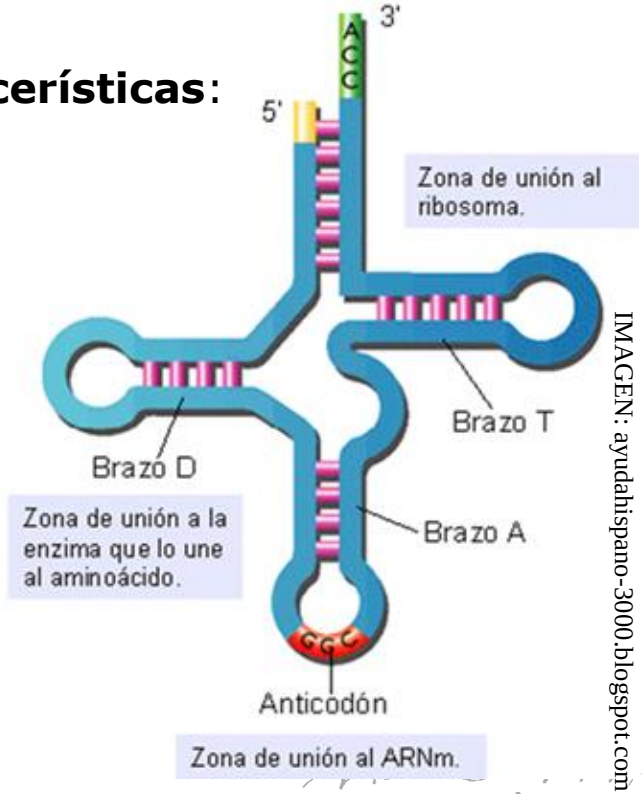


IMAGEN: ayudahispano-3000.blogspot.com

Traducción en procariotas: Papel del ARNt

- La complementariedad entre el codón y el anticodón solo es estricta en lo que se refiere a las dos primeras bases del anticodón (leídas en sentido 3´→ 5´) mientras que puede haber cierta relajación respecto a la tercera base del anticodón.
- Se llama **balanceo** el apareamiento defectuoso de la tercera base del anticodón y es la causa de la degeneración del código.

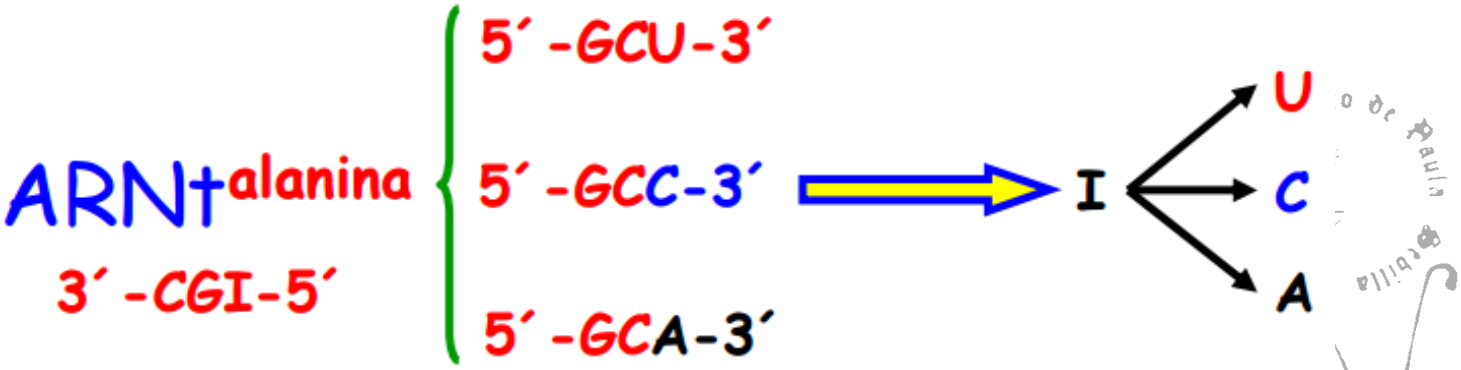


IMAGEN: http://personal.us.es/csm/docs/teoria/

- En el código genético, muchos Aa que tienen varios codones para ellos comparten las dos primeras bases, la que cambia es la tercera. Se denominan **isoaceptores** a los diferentes ARNt con anticodones distintos que aceptan el mismo Aa.

Traducción en procariotas: Activación de aminoácidos

- Antes de que se inicie la síntesis de las proteínas, es necesario que los distintos Aa que van a ser unidos se activen. Esta fase ocurre en el citoplasma, **fuera del ribosoma**.
- Cada Aa se une específicamente a su ARNt por acción de las **aminoacil-ARNt-sintetasas** (**enzimas activadoras del ARNt**) con consumo de energía. El proceso ocurre en dos pasos:

1. Formación del complejo Aa-AMP, con gasto de 1 molécula de ATP:

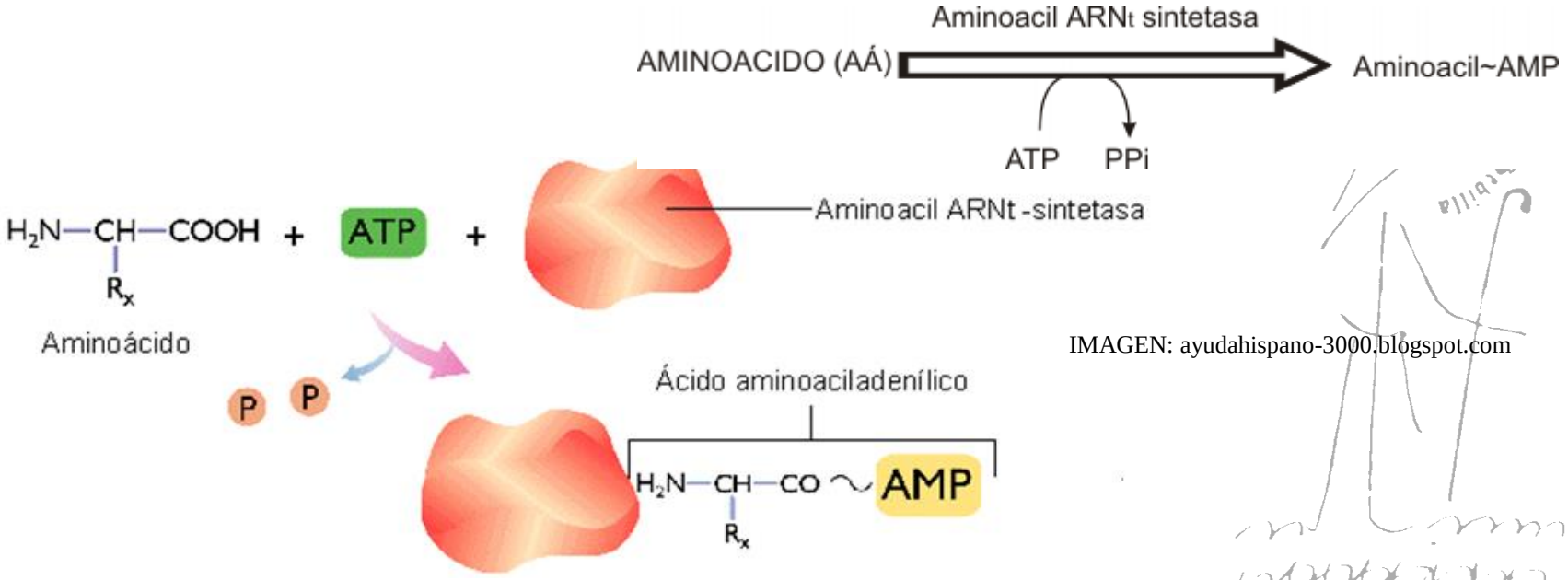
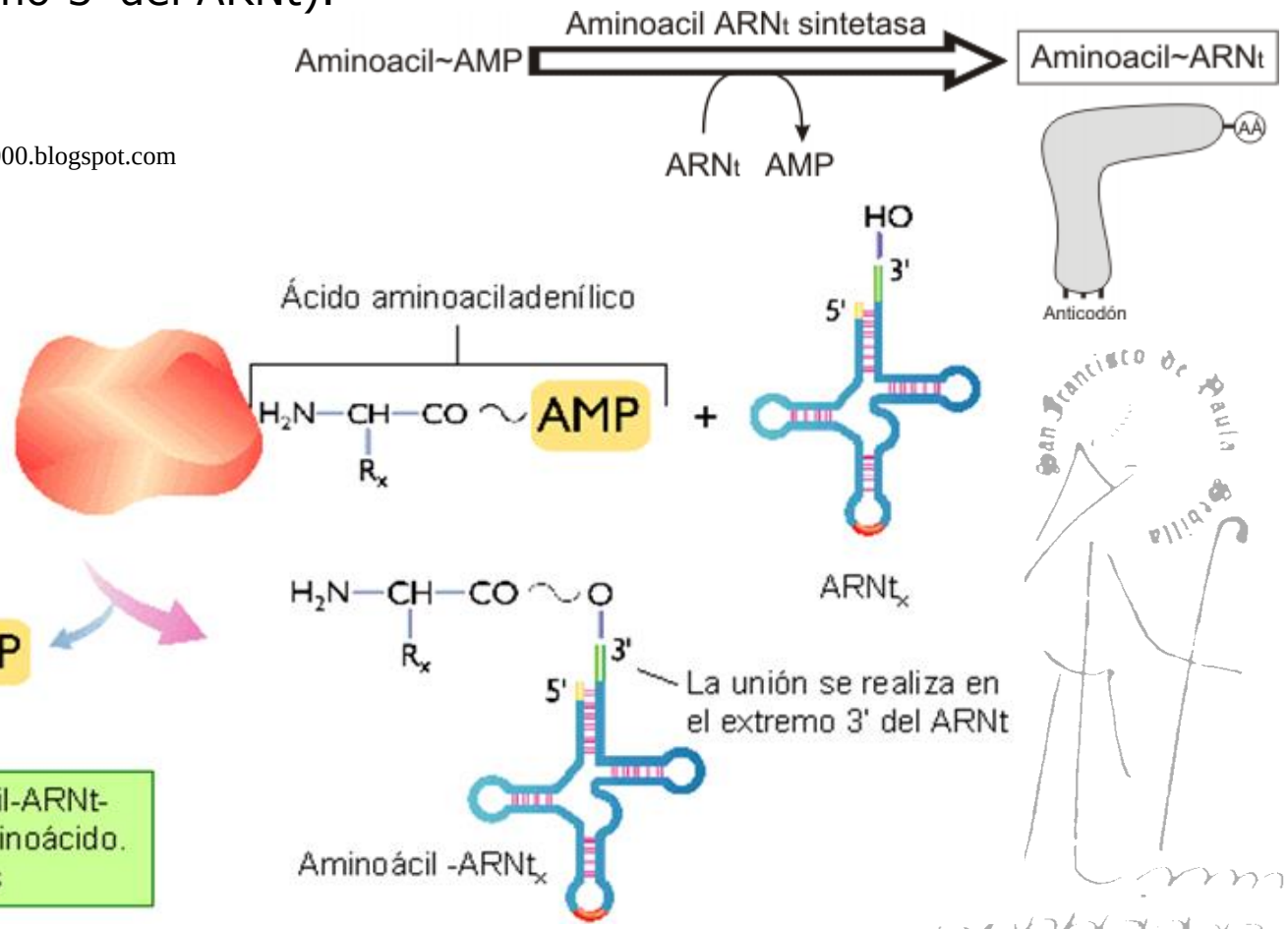


IMAGEN: ayudahispano-3000.blogspot.com

Traducción en procariotas: Activación de aminoácidos

2. Transferencia del Aa a su ARNt correspondiente (se une por su grupo carboxilo al extremo 3’ del ARNt).

IMAGEN: ayudahispano-3000.blogspot.com



Existen al menos 20 aminoacil-ARNt-sintetasas, una para cada aminoácido. Son enzimas muy específicas

Traducción en procariotas: Iniciación

- Mientras que en eucariotas la transcripción está separada de la traducción, la traducción puede producirse inmediatamente tras la transcripción en procariotas, debido a la ausencia de una membrana nuclear.
- La iniciación de la traducción implica la agregación de los componentes que llevan a cabo el proceso en el **complejo de iniciación.**

1. **Unión del ARNm por su extremo 5' a la subunidad menor del ribosoma**, gracias a un **factor proteico de iniciación.**

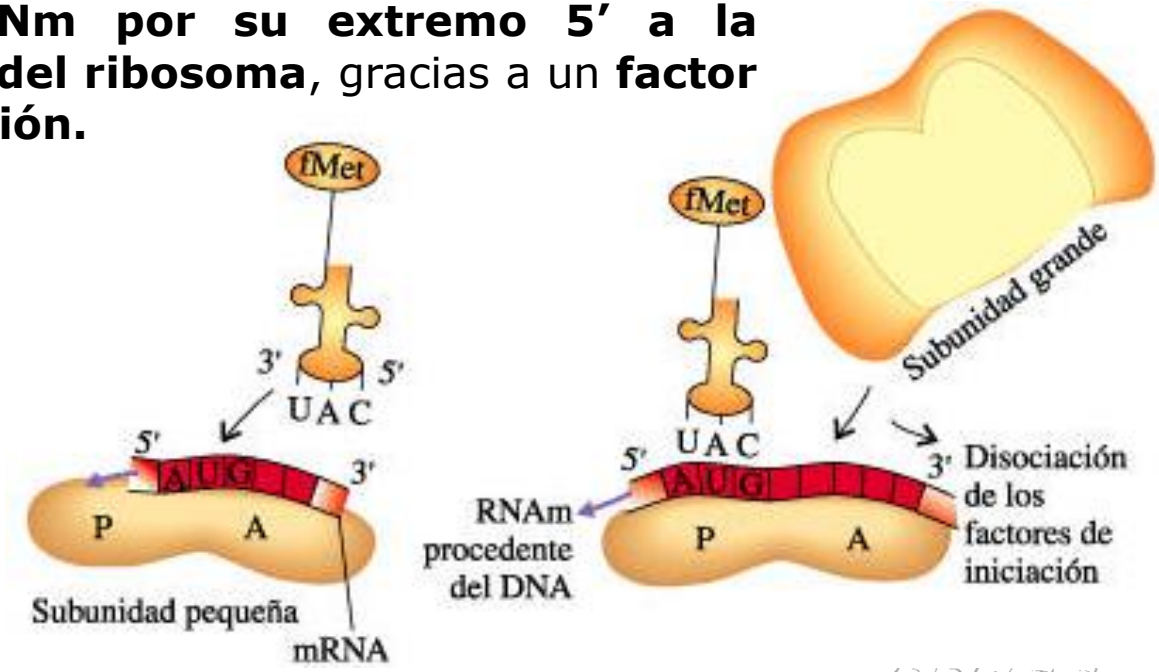


IMAGEN: docentes.educacion.navarra.es

Traducción en procariotas: Iniciación

2. **Unión del primer aminoacil-ARNt** por la formación de puentes de hidrógeno entre las bases complementarias del **anticodón** del ARNt y las del **codón** del ARNm (sitio P).

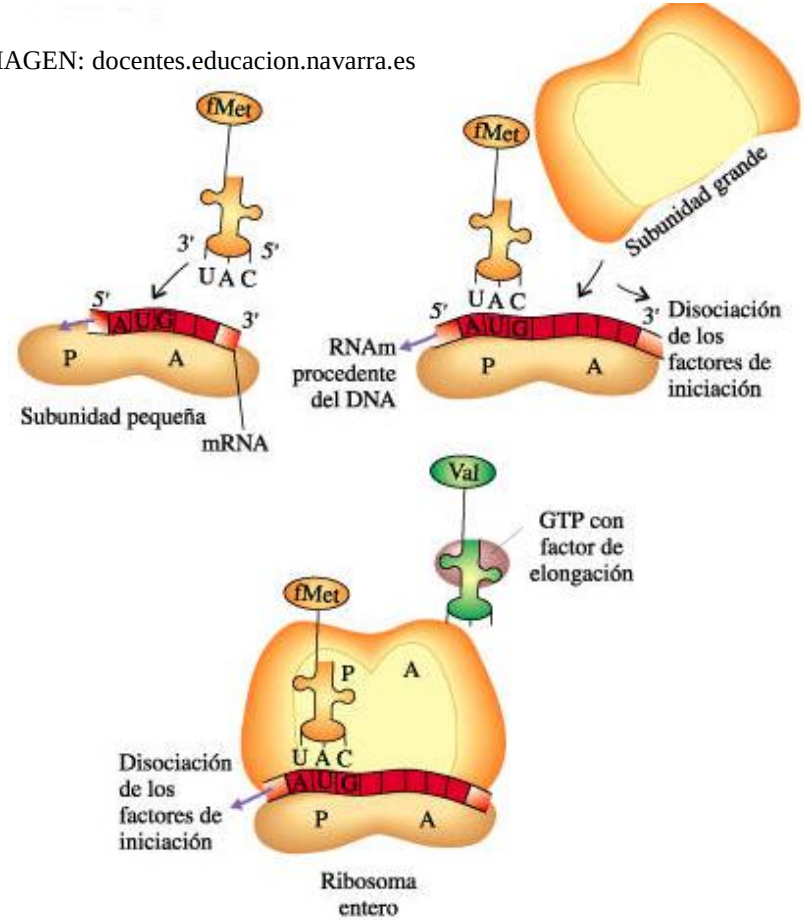
El primer codón (de iniciación) es siempre **5' AUG 3'**, por lo que el Aa que lleva el primer ARNt es **formil metionina**.

En la unión entre el ARNt y el ARNm interviene otro **factor de iniciación IF**

3. Por último, se produce el **acoplamiento de la subunidad mayor del ribosoma**, para lo que se se liberam los **factores de iniciación**. Este conjunto se denomina **complejo de iniciación**.

El proceso de iniciación requiere energía, que se obtiene por la hidrólisis del GTP.

IMAGEN: docentes.educacion.navarra.es



Traducción en procariotas: Elongación

- Tras la iniciación, tiene lugar la elongación del polipéptido. En esta etapa la cadena polipeptídica se sintetiza por la unión de los sucesivos Aa que se van situando en el ribosoma, transportandos por los correspondientes ARNt. Para ello es necesario el desplazamiento del ribosoma a lo largo de la cadena del ARNm. Es decir, l**a síntesis del polipéptido implica un ciclo repetitivo de eventos.**

1. **Unión de un aminoacil-ARNt al sitio A**. En esta etapa se gasta otro GTP y se necesitan dos **factores de elongación EF**.

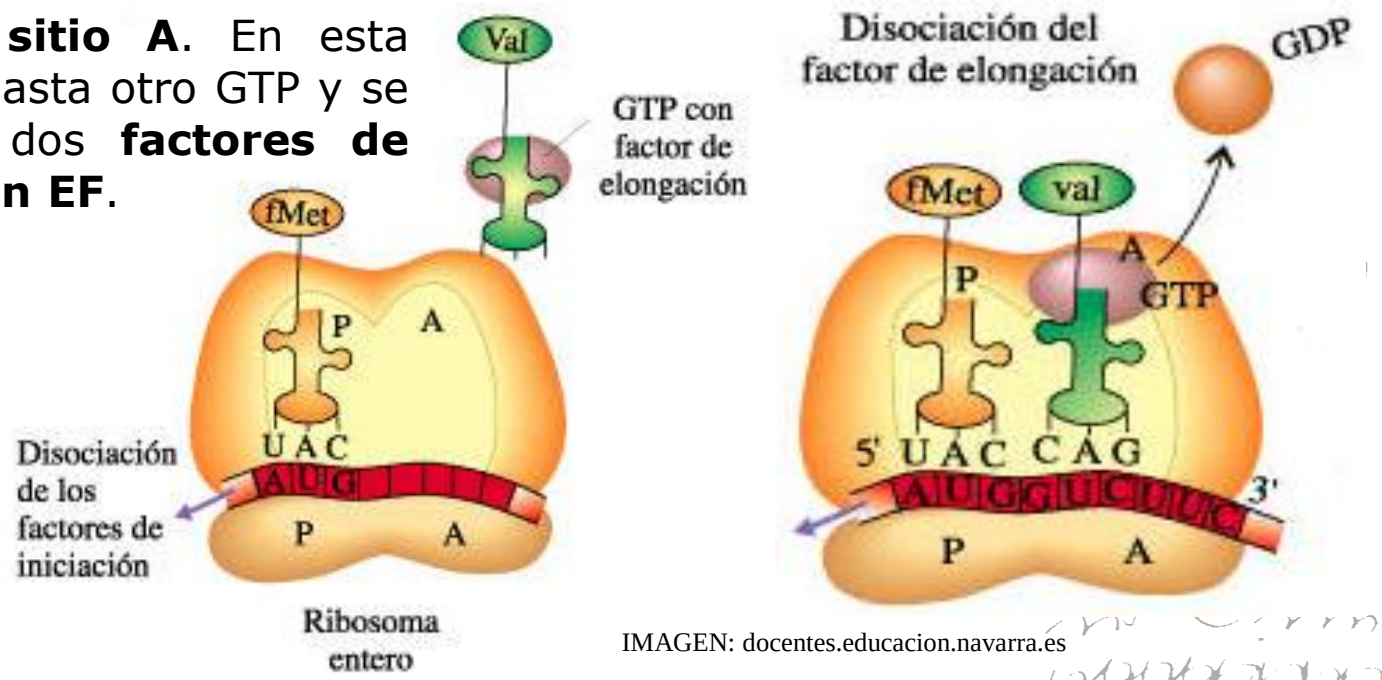


IMAGEN: docentes.educacion.navarra.es

Traducción en procariotas: Elongación

2. **Formación del enlace peptídico**. Se produce la unión entre los dos Aa por acción de la enzima **peptidil transferasa**, localizada en la subunidad mayor del ribosoma. Queda libre el ARNt del primer Aa, que se libera del ribosoma.

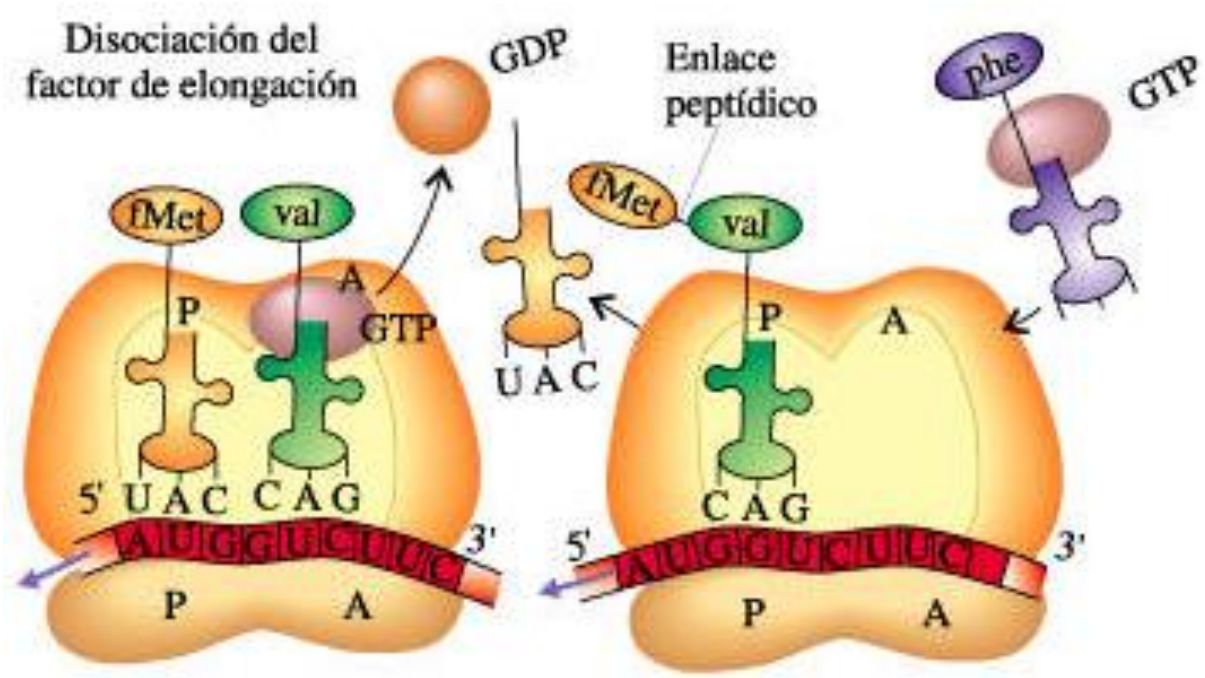


IMAGEN: docentes.educacion.navarra.es

Traducción en procariotas: Elongación

3. **Translocación del dipéptido al sitio P**. El ribosoma se desplaza 3 nucleótidos sobre el ARNm en sentido 5'-3', con lo que el segundo codón, con el ARNt fijado a él, pasa al sitio P, quedando libre el sitio A, que es ocupado por el tercer codón del ARNm.

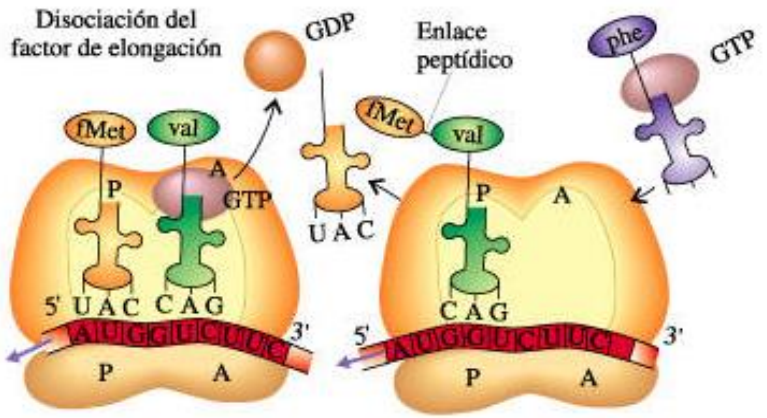
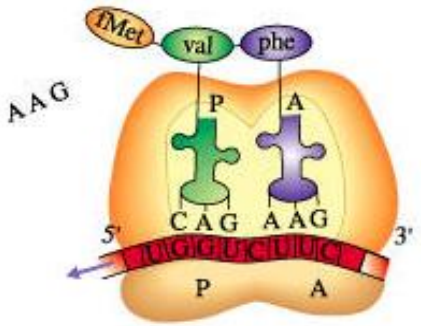
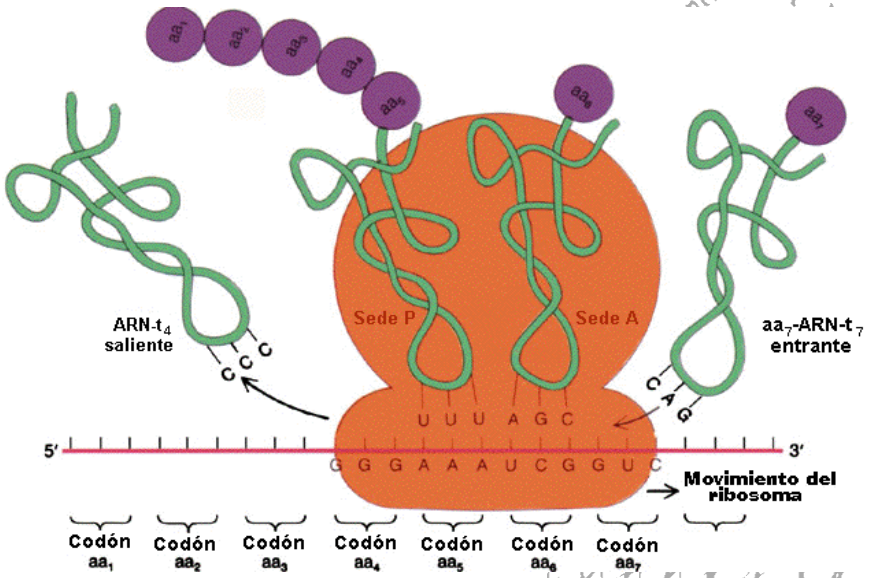


IMAGEN: docentes.educacion.navarra.es

Sobre este condón se fija un nuevo aminoacil ARNt, con la participación de otro **factor de elongación EF**. En la fijación de cada nuevo ARNt, se utiliza la energía aportada por el GTP.





Traducción en procariotas: Terminación

- Existen 3 codones de **fin de mensaje** o de terminación (**UAA**, **UAG** y **UGA**) en el ARNm para los que no hay ARNt con los correspondientes anticocodones.
- Cuando uno de ellos llega al sitio A del ribosoma, los llamados **factores de liberación** hacen que el enzima peptidil transferasa libere el péptido del ARNt al que está unido, al hacer que reaccione el grupo carboxilo del último Aa con agua, con gasto de otro GTP.
- **Tras concluir la traducción se produce la disgregación de los componentes.**

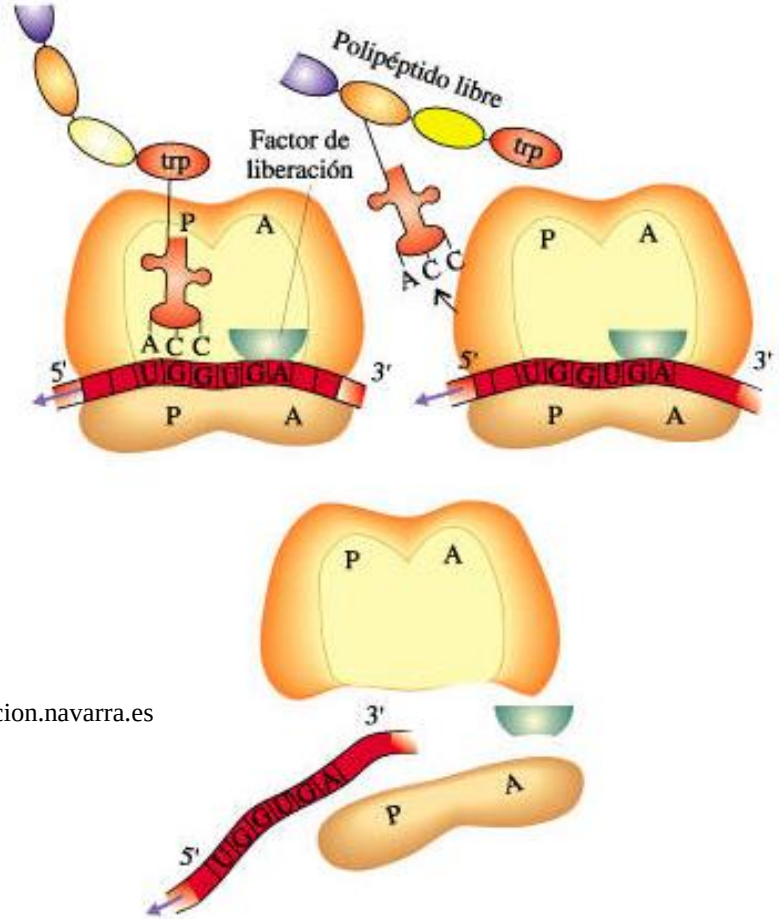
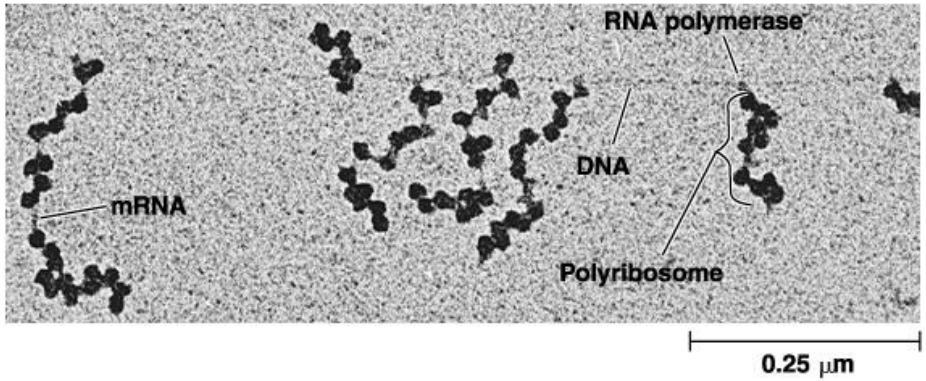


IMAGEN: docentes.educacion.navarra.es

HABILIDAD: Identificación de polisomas

- La cadena proteica a medida que se va sintetizando (1400 Aa/minuto), va adquiriendo su estructura secundaria y terciaria característica.
- Una cadena de ARNm suele ser leída por más de un ribosoma simultáneamente (**polirribosomas o polisomas**), con lo que se sintetizan muchas copias del polipéptido a la vez.
- **Los polisomas pueden ser identificados en micrografías electrónicas de procariotas y eucariotas.**



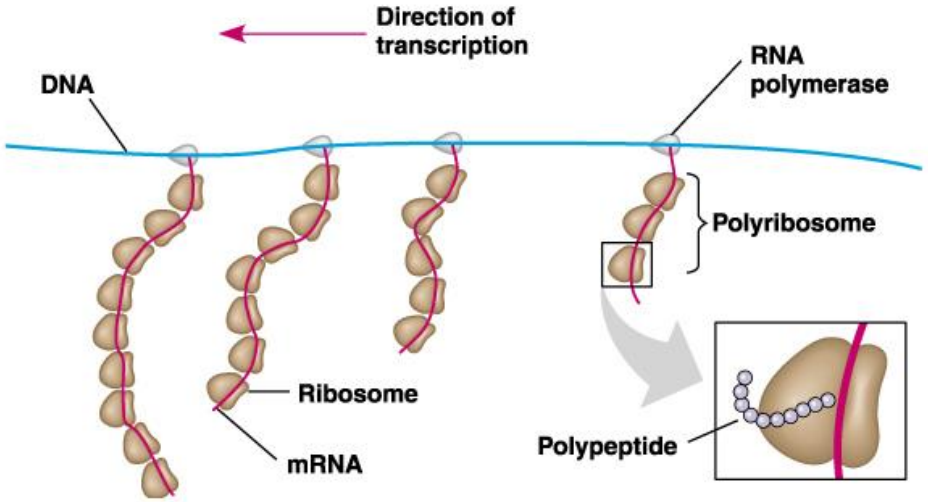


IMAGEN: mun.ca

Reprinted with permission from O. L. Miller , Jr., B. A. Hamkalo, and C. A. Thomas, Jr., Science 169 (1970):392. Copyright © 1970 American Association for the Advancement of Science.
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Esquema general de la traducción en procariotas

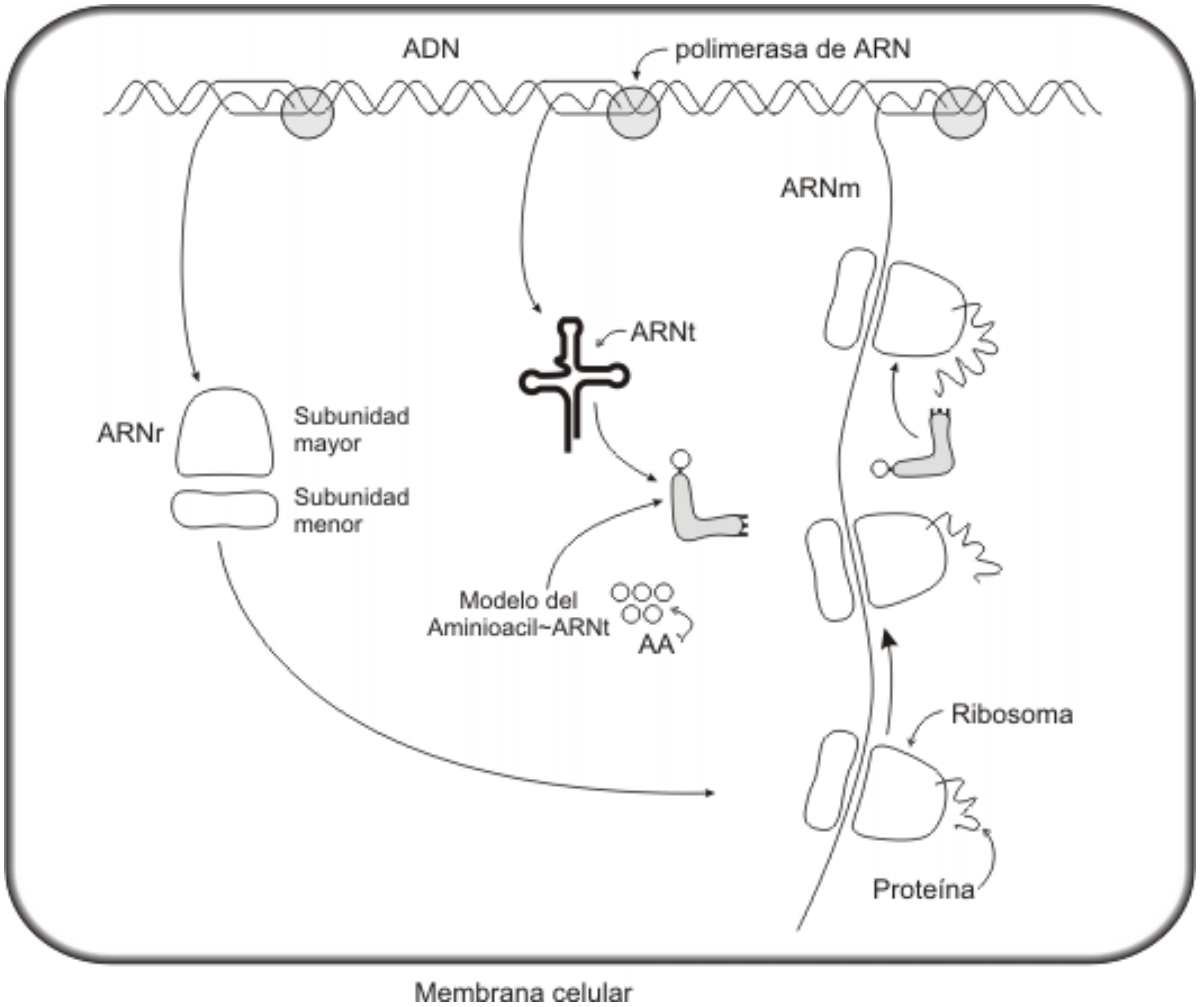


IMAGEN: genomasur.com

Traducción en eucariotas

- Respecto a lo explicado en procariotas, se observan las **siguientes diferencias**:

  1. La transcripción del ADN a ARNm ocurre en el núcleo, así como la maduración del ARNm transcrito primario hasta dar el ARNm maduro. La traducción ocurre en el citoplasma.

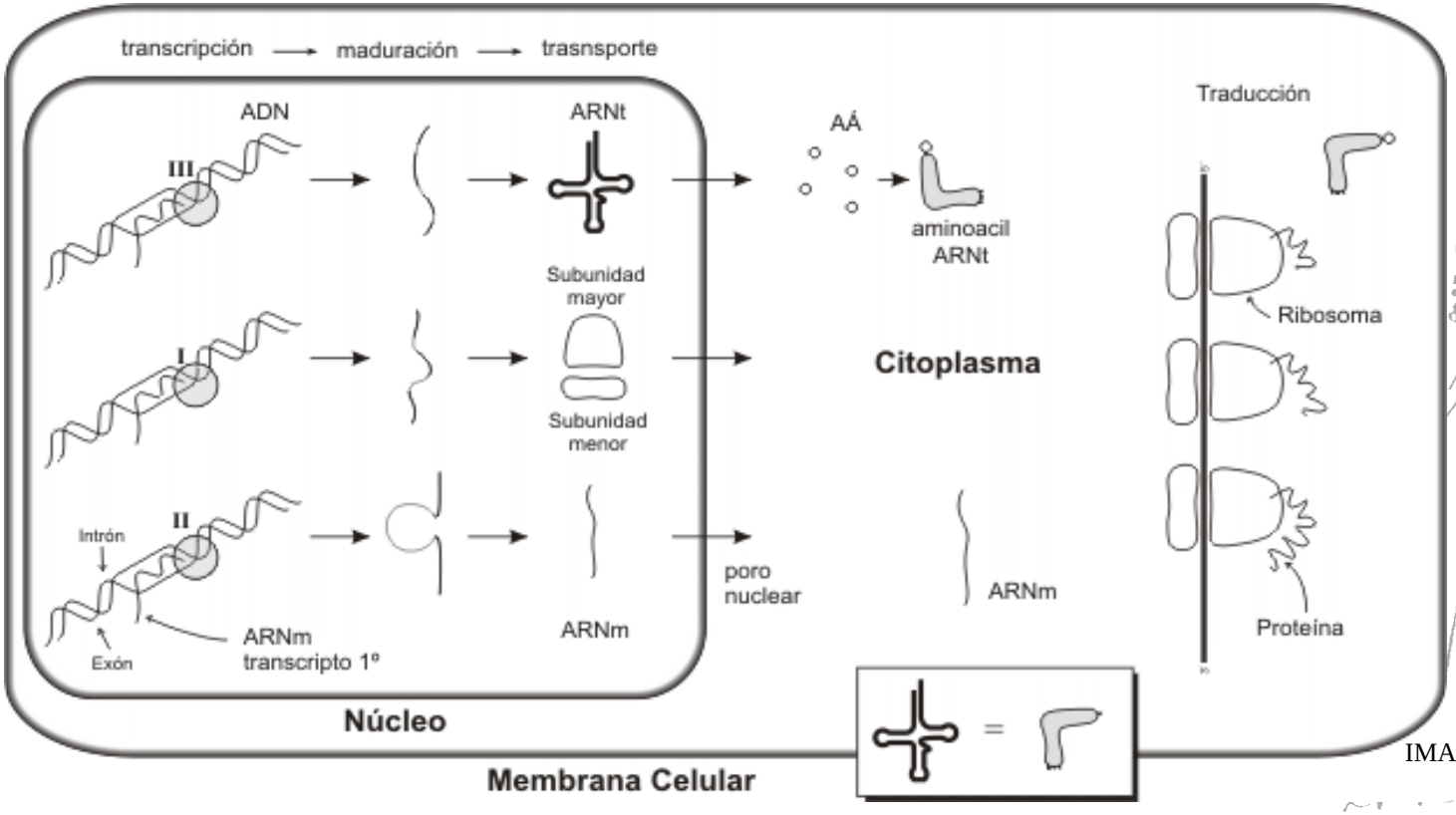


IMAGEN: genomasur.com

Traducción en eucariotas

2. Los ARNm son más estables que los de procariotas, tienen una mayor vida media. Además son **monocistrónicos**, es decir, cada molécula de ARN produce un péptido, mientras que los de procariotas suelen ser **policistrónicos**, donde a partir de una misma molécula de ARN se sintetizan varios péptidos.

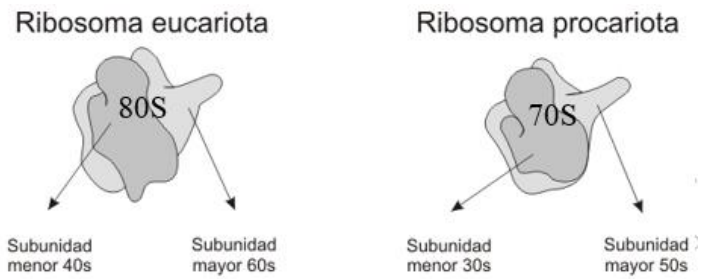
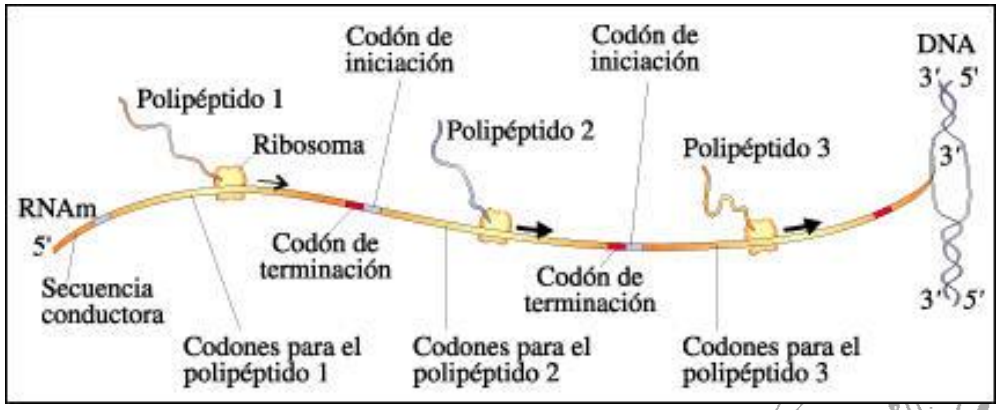


IMAGEN: genomasur.com



3. El ARNm eucariota tiene en su inicio 5' un capuchón de metilguanina trifosfato, para ser identificado por la subunidad pequeña del ribosoma.

4. Los ribosomas son 80S.

5. El primer ARNt no lleva formil metionina, sino metionina, y se une antes a la subunidad pequeña del ribosoma que al ARNm.

6. Los factores de iniciación y elongación son distintos.

Maduración postraduccional

- Muchos de los péptidos recién sintetizados no son funcionales, ya que Necesitan sufrir algunas modificaciones para convertirse en proteínas maduras activas funcionalmente.
- Entre estas modificaciones se encuentran la formación de puentes disulfuro (y otras uniones) que permiten el plegamiento correcto de la cadena; adición de grupos prostéticos (cadenas glucídicas, lipídicas…); modificación covalente de ciertos Aa (fosforilaciones, metilaciones…); cortes proteolíticos, etc.

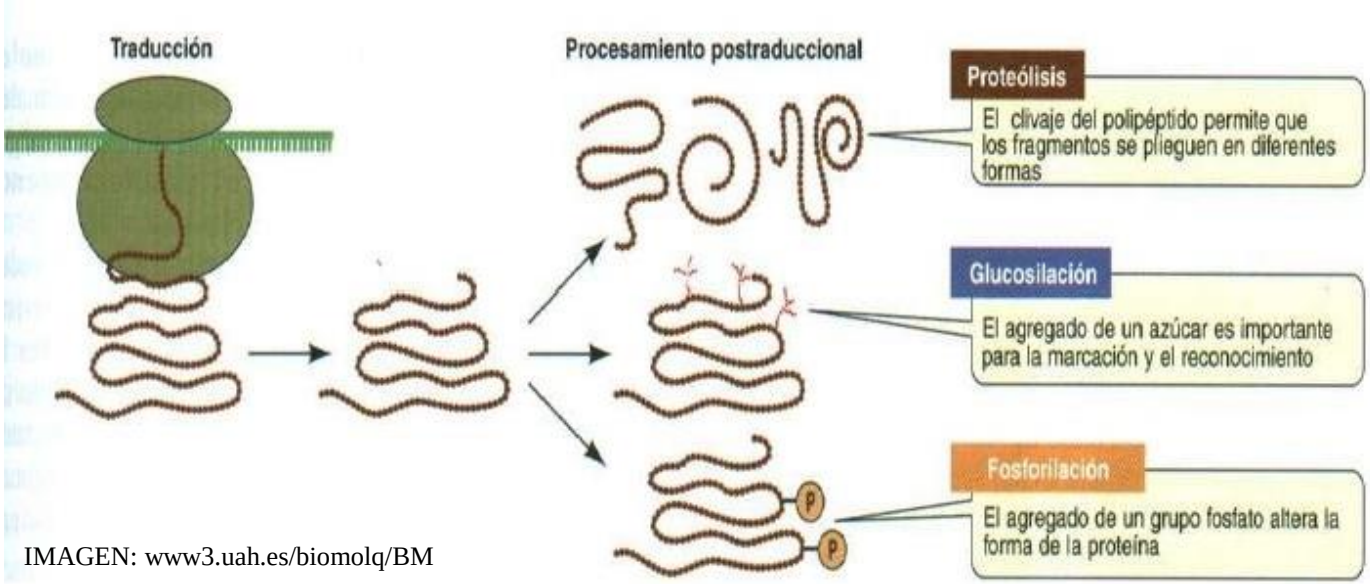
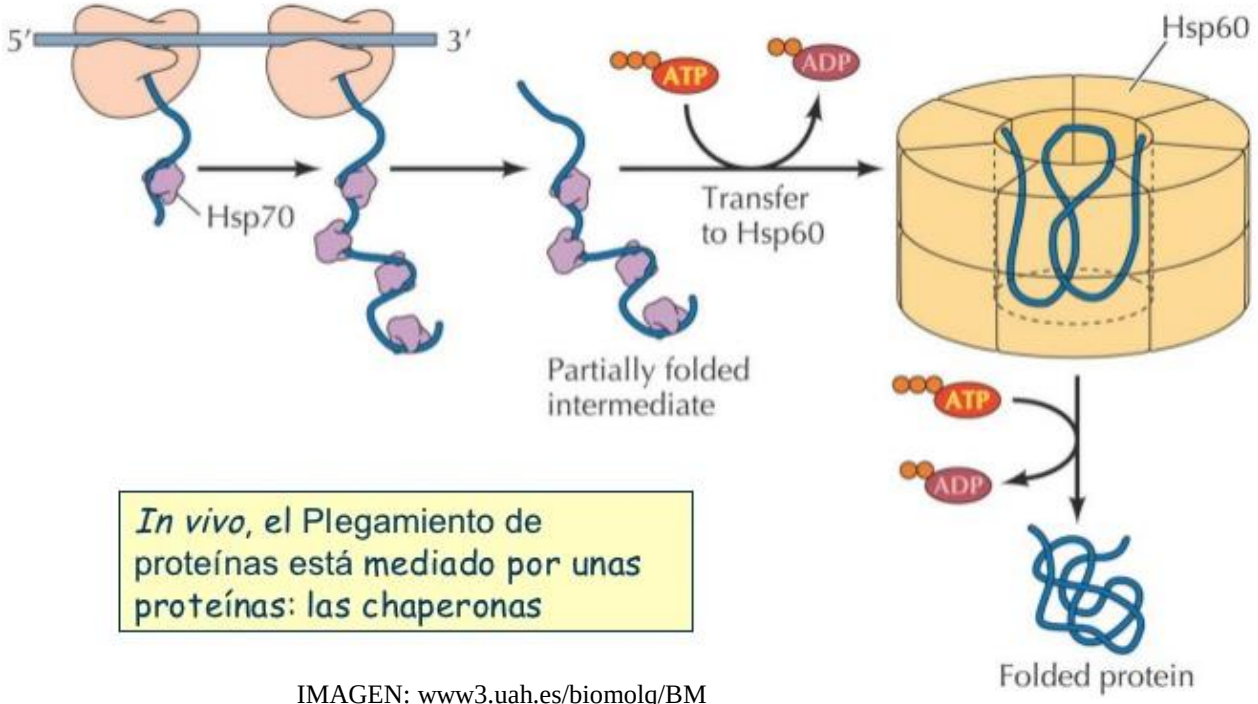


IMAGEN: www3.uah.es/biomolq/BM

Maduración postraduccional

- Aunque en general el plegamientos de las cadenas polipeptídicas es espontáneo (a medida que se van sintetizando van adquiriendo su conformación tridimensional que determinará su funcionalidad biológica) hay veces en las que se requiere de la acción de unas proteínas llamadas **chaperonas**, que proporcionan un entorno seguro para el correcto plegamiento de las cadenas polipeptídicas.



In vivo, el Plegamiento de proteínas está mediado por unas proteínas: las chaperonas

IMAGEN: www3.uah.es/biomolq/BM

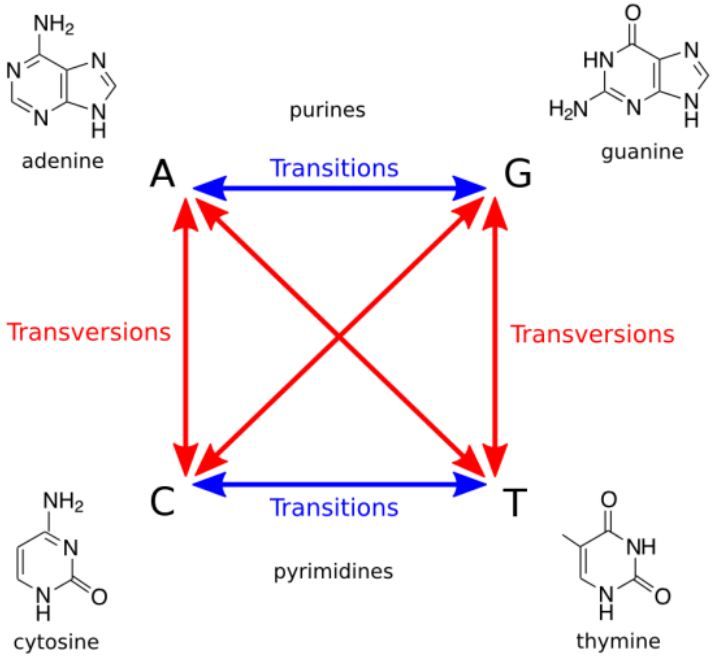
Mutaciones

- Las **mutaciones** son cambios al azar en el genoma, y se definen como un **cambio heredable de la secuencia de nucleótidos de un cromosoma**, es decir, **alteraciones genéticas**.
- Las mutaciones se pueden clasificar según varios criterios:

CRITERIO	TIPO DE MUTACIÓN
Células afectadas	Somáticas (no se transmiten a la descendencia) Germinales (se transmiten a la descendencia)
Causas	Naturales o espontáneas Inducidas por agentes mutagénicos
Efectos	Neutras, beneficiosas o perjudiciales
Tipo de expresión génica	Dominantes, recesivas o codominantes
Alteración	Génicas (afectan a la secuencia de un gen) Cromosómicas (afectan a la su estructura) Genómicas (afectan al número de cromosomas)

Mutaciones génicas

- Se define **mutación génica** como un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos de un gen, bien por sustitución, delección o inserción de bases.
- La mutaciones por **sustitución** (ya sean transiciones o transversiones) son el tipo más importante, donde se reemplaza una base por otra diferente en la secuencia del gen.

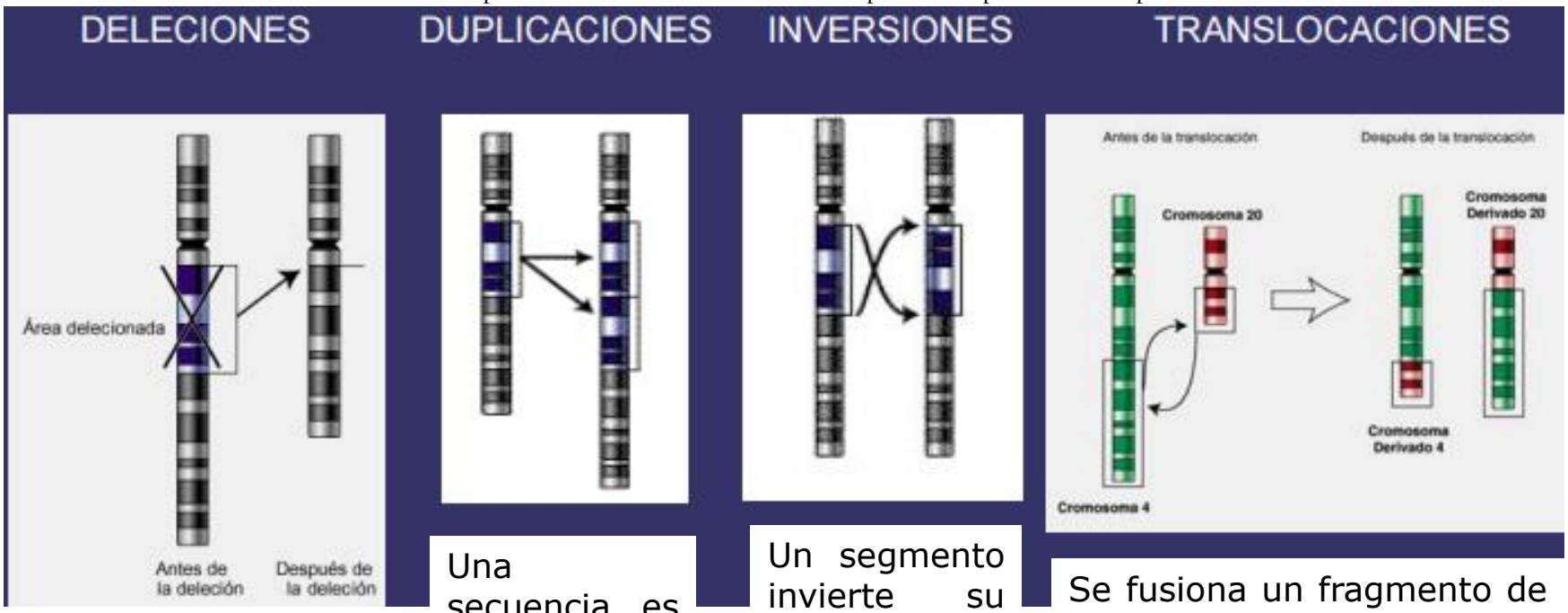


TIPO DE MUTACIÓN	CONSECUENCIAS							
SIN MUTACIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CAG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GUC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Val	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	son	más	que	uno
TRANSICIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CGG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GCC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Ala	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sen	más	que	uno
TRANSVERSIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CCG	ACG	TCT	TGT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GGC	UGC	AGA	ACA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Gly	Cys	Arg	Thr
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sin	más	que	uno
INSERCIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	TCA	GAC	GTC	TTG T
	ARNm	CUA	CCA	GCA	AGU	CUG	CAG	AAC A
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Ser	Leu	Gln	Asn
	Símil lingüístico	dos	por	dos	sso	nmá	squ	eun o
DELECIÓN	ADN	GAT	GGT	CGT	CAG	ACT	CTT	GT
	ARNm	CUA	CCA	GCA	GUC	UGA	GAA	CA
	Proteína	Leu	Pro	Ala	Val	Stop		
	Símil lingüístico	dos	por	dos	son			

Mutaciones cromosómicas

- Las **mutaciones cromosómicas** afectan a grandes trozos de cromosomas y son observables en la profase I de la meiosis, cuando los cromosomas están apareados, y en el cariotipo si afectan a varias bandas. **Pueden deberse a:**

IMAGEN: http://centros.edu.xunta.es/iesastelleiras/depart/bioxeo/pres2b/xenmo2.pdf



Se pierde un fragmento de un cromosoma.

Una secuencia es repetida.

Un segmento invierte su secuencia.

Se fusiona un fragmento de un cromosoma con otro cromosoma

Mutaciones cromosómicas

- **Mutación cromosómica: Síndrome del maullido de gato o Cri du chat** (deleción del brazo corto del cromosoma 5)**.**

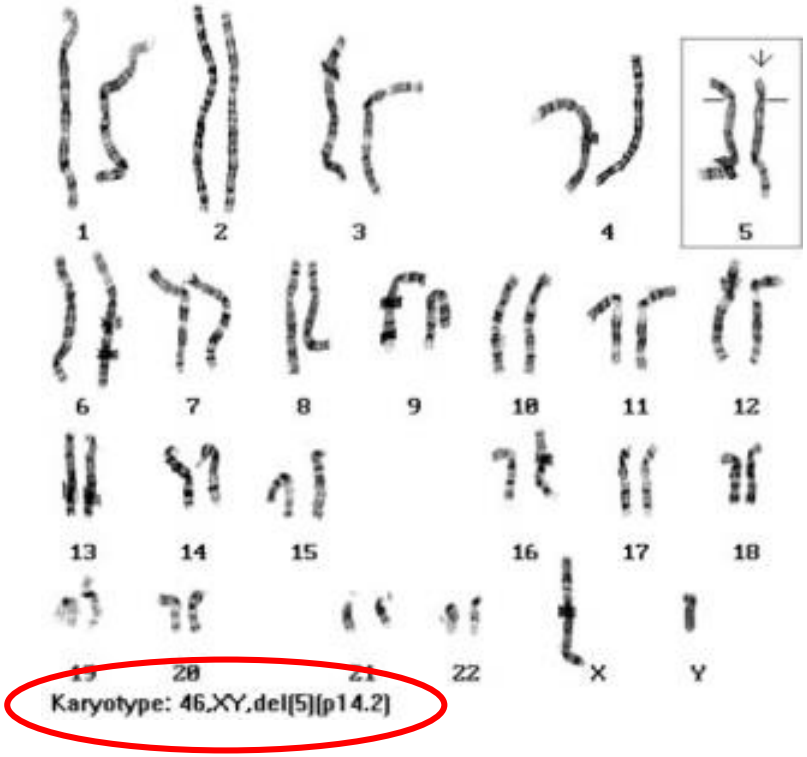
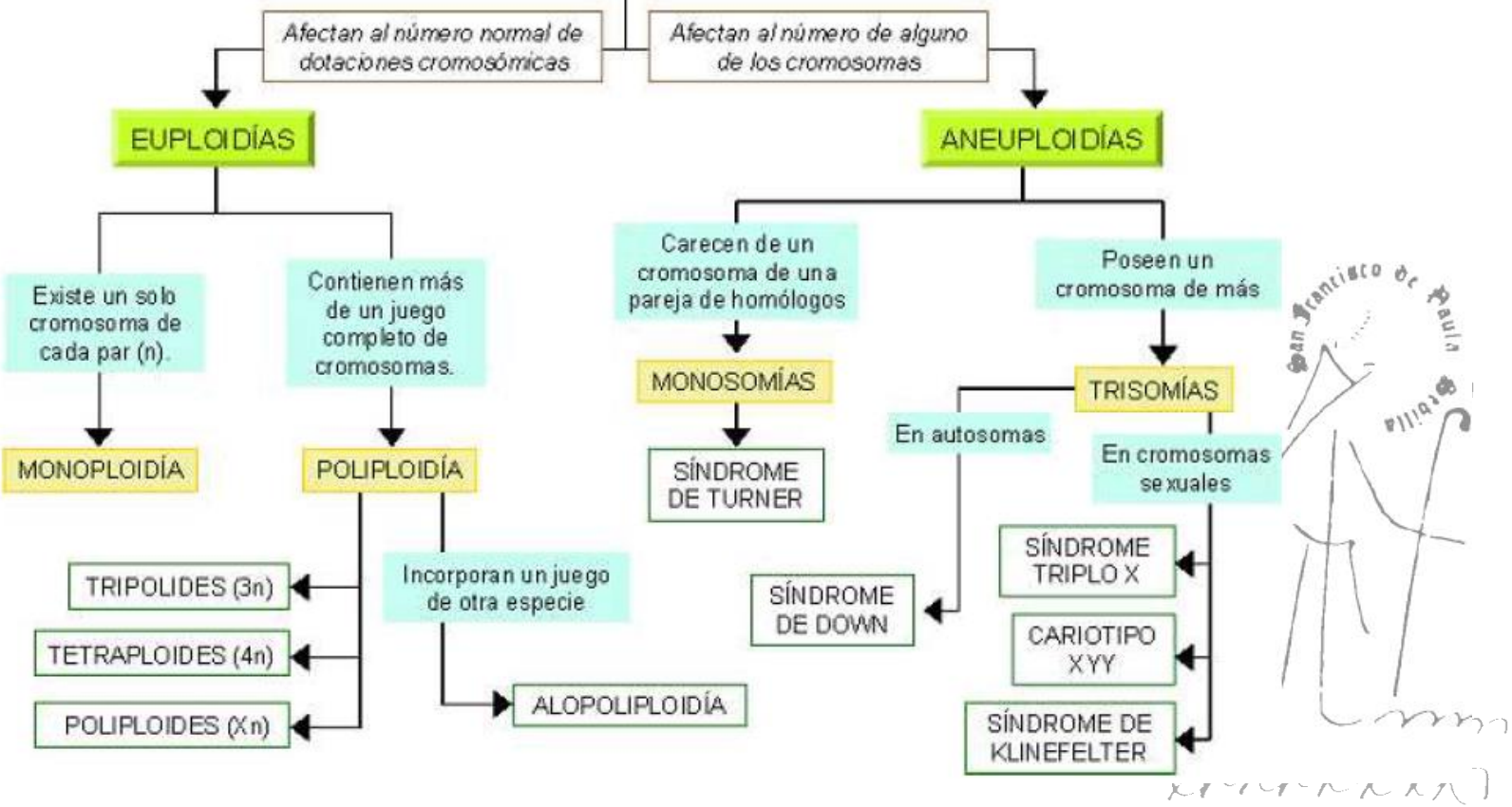


IMAGEN: http://centros.edu.xunta.es/iesastelleiras/depart/bioxeo/pres2b/xenmo2.pdf

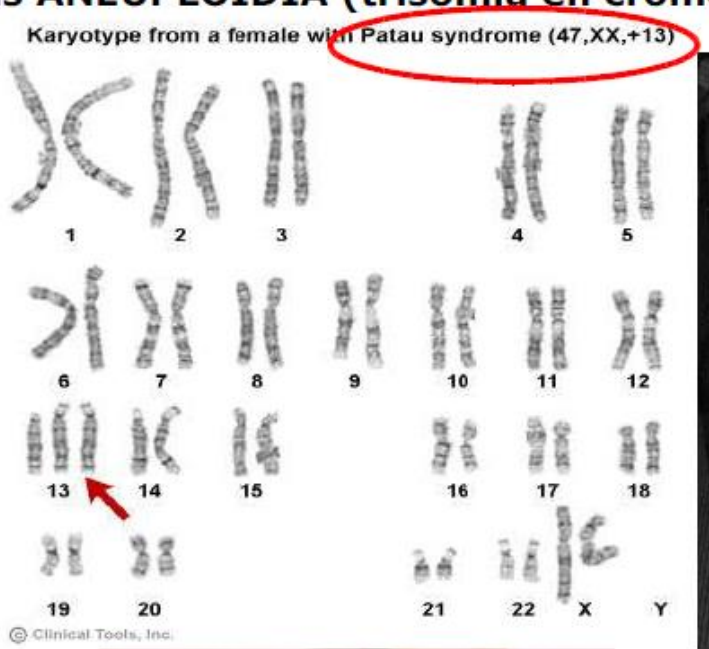
Mutaciones genómicas

- **Según la cantidad de material genético afectado** (alteración provocada), las mutaciones pueden ser: génicas, cromosómicas y genómicas.
- Las mutaciones de tipo **GENÓMICAS** afectan al genoma y varían el número de cromosomas. Pueden ser:



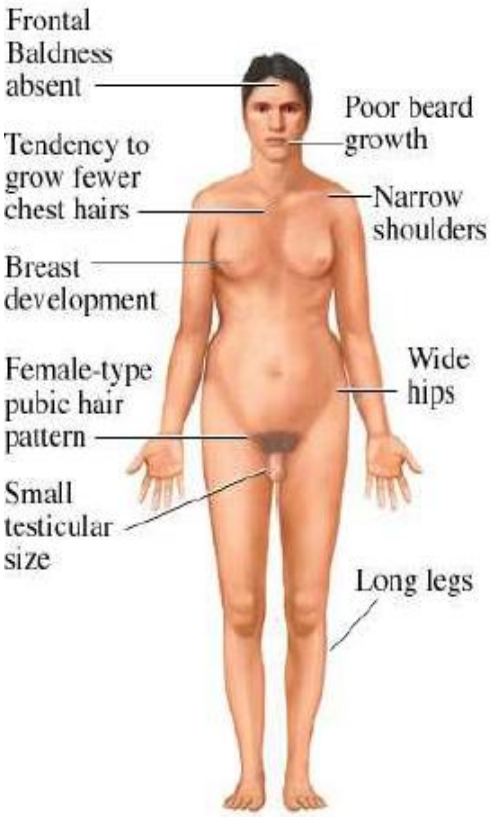
Mutaciones genómicas

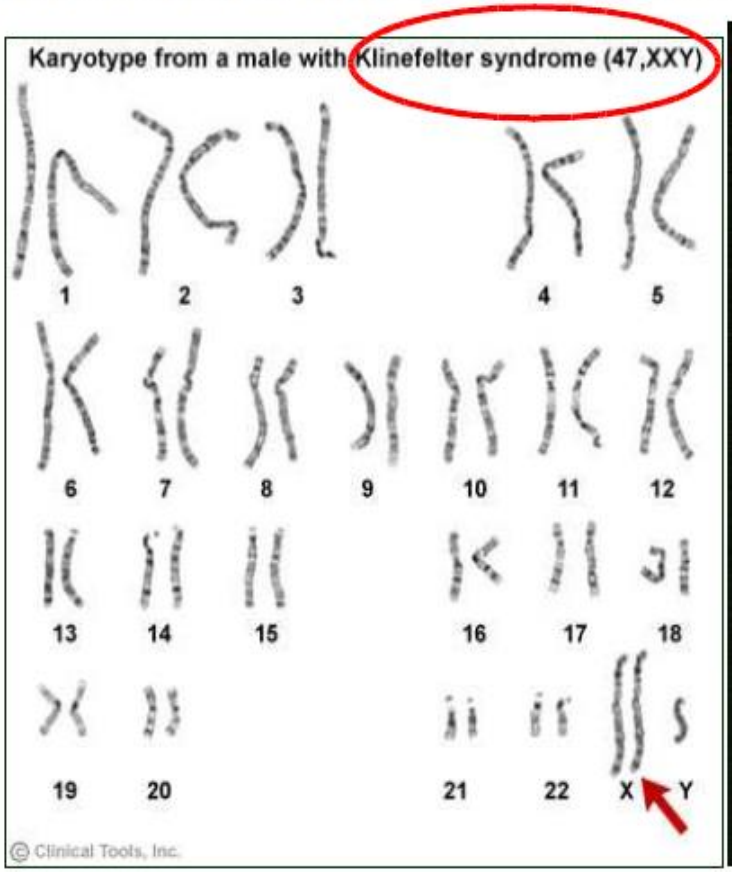
- **Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (trisomía en cromosomas somáticos)**



Mutaciones genómicas

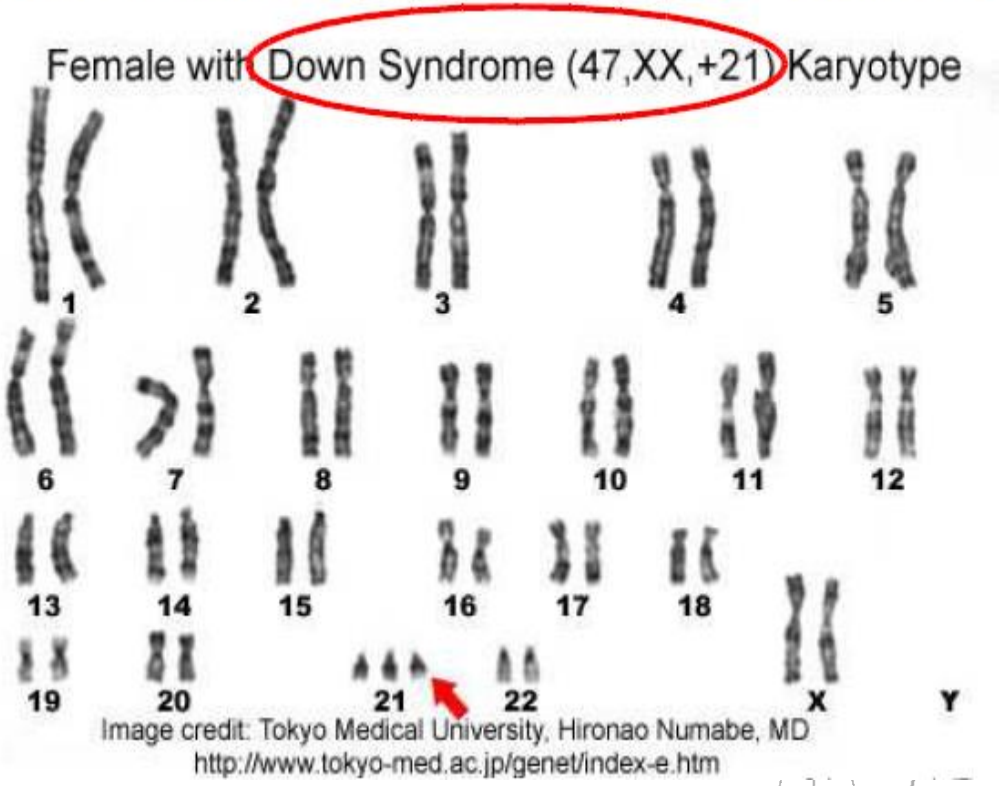
- **Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (trisomía en cromosomas sexuales)**





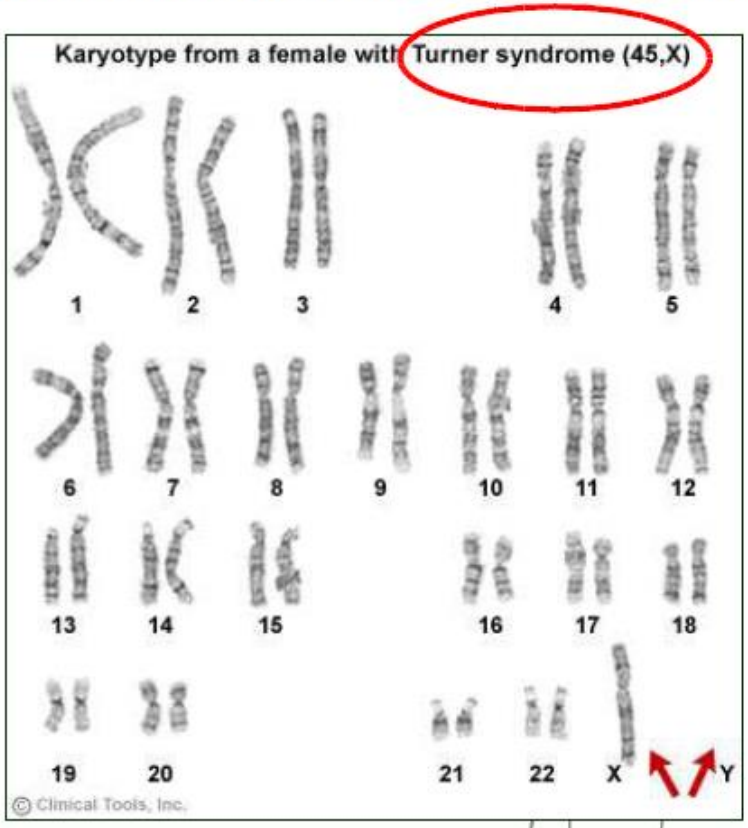
Mutaciones genómicas

- **Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (trisomía en cromosomas somáticos)**



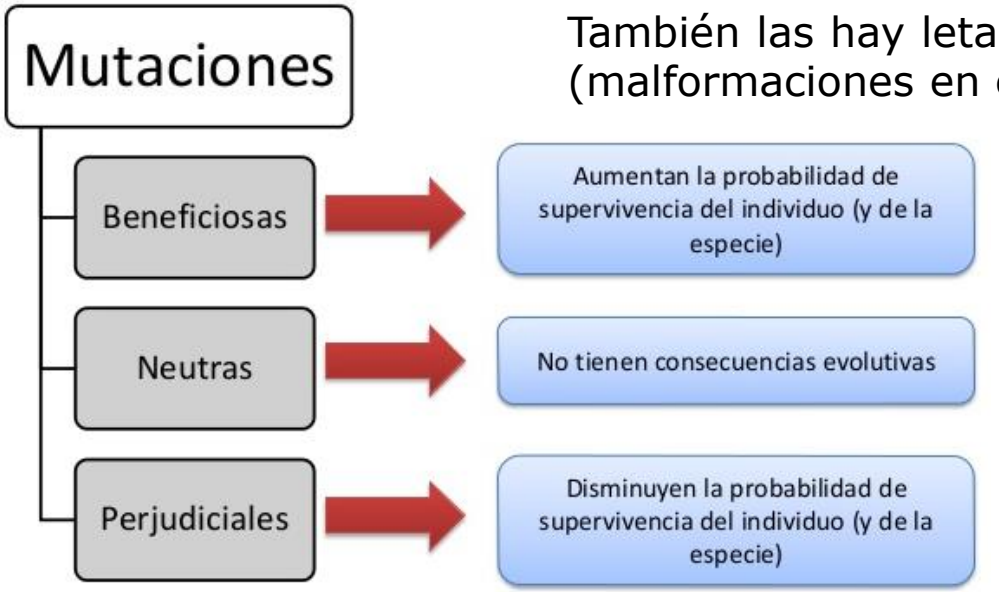
Mutaciones genómicas

- **Mutaciones genómicas ANEUPLOIDIA (monosomía en cromosomas sexuales)**



Consecuencias de las mutaciones

- **Según sus efectos**, las mutaciones pueden se:
  - **Neutros**, ya que no se expresan. Los cambios afectan a intrones, cambian un triplete por otro sinónimo, etc. Son, por tanto, compatibles con la vida.
  - **Perjudiciales**, ya que sí se expresan y ocasionan alteraciones en la función de proteínas. Pueden ser más o menos graves, pero los organismos portadores pueden vivir. Ejemplos son enfermedades genéticas como la anemia falciforme, albinismo, fenilcetonuria.

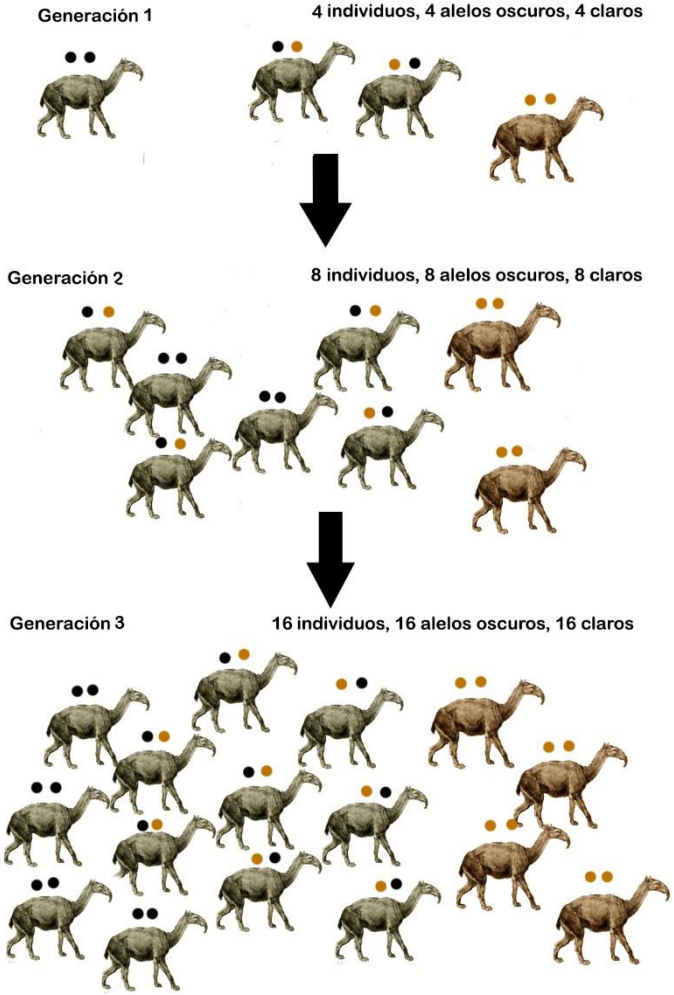


También las hay letales, cancerígenas y teratógenas (malformaciones en el feto)

- **Beneficiosas**. Pocas veces ocurre que la mutación mejora un gen (siempre en relación con el medio ambiente existente).

Efecto beneficioso de las mutaciones: Evolución

- En el caso de las **mutaciones beneficiosas**, los individuos portadores de esta información poseen ventajas adaptativas respecto al resto. Este gen mutado, por **selección natural** (que opera mediante la reproducción diferencial), puede sustituir al gen salvaje en la mayoría de los individuos de la población (evoluciona la población, no el individuo).
- La **evolución** es la consecuencia de la selección natural y consiste en el cambio progresivo de las frecuencias con que aparecen los distintos alelos en el conjunto de genes de la población, de manera que será más frecuente encontrar los alelos correspondientes a las combinaciones génicas más eficaces, pues los portadores de estas combinaciones o genotipos dejarán más descendientes que heredarán estos alelos.



Mutaciones espontáneas o endógenas

- **Según sus causas**, las mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas. Así, hay casos en los que las **mutaciones** se han producido porque los enzimas responsables de la replicación del ADN (ADN polimerasas) se equivocan y sus errores no son corregidos. Estas mutaciones son estrictamente **espontáneas**.
- Otras veces estas mutaciones espontáneas se producen también de forma natural por la propia actividad celular o por las propias condiciones ambientales del medio interno. Por ejemplo, destacan:
- **Radicales libres** generados en el metabolismo, **fluctuaciones térmicas**, **errores de apareamiento** y **transposones**.
- Estas mutaciones también pueden ser provocadas o **inducidas** por ciertos agentes, denominados mutágenos exógenos.

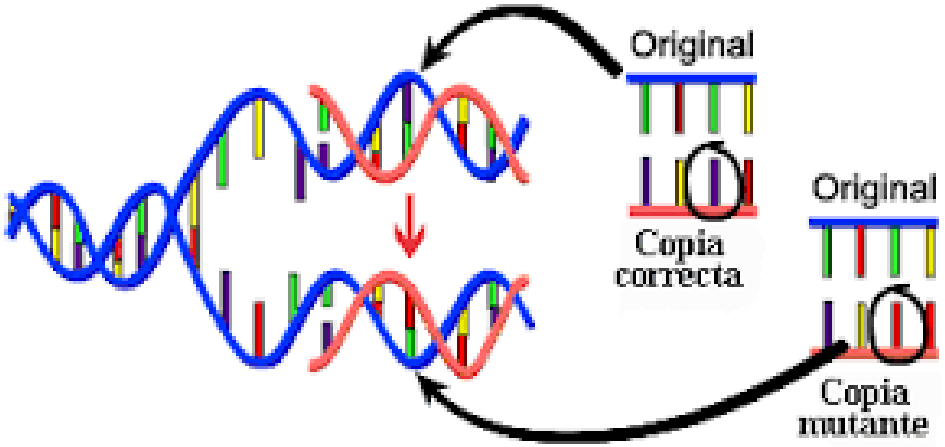


IMAGEN: http://agbrmutazioni.blogspot.com.es

Mutaciones inducidas o exógenas

- Como se ha comentado, los **mutágenos** son sustancias que provocan o inducen mutaciones.
- Los mutágenos presentan diferente naturaleza, pudiéndose clasificar como agentes físicos, químicos o biológicos.

Físicos	Químicos	Biológicos
Radiación ionizante	Análogos de bases	Virus
Radiación no ionizante	Agentes reactivos	Transposones
Radiación corpuscular	Formación de aductos	
	Formas reactivas del oxígenos	

Causas de las mutaciones: Mutágenos físicos

- **Fluctuaciones térmicas.**
- **Radiación ionizante.**
  * Longitud de onda muy corta (muy energéticos).
  * Rayos gamma, rayos X.
  * Causan:

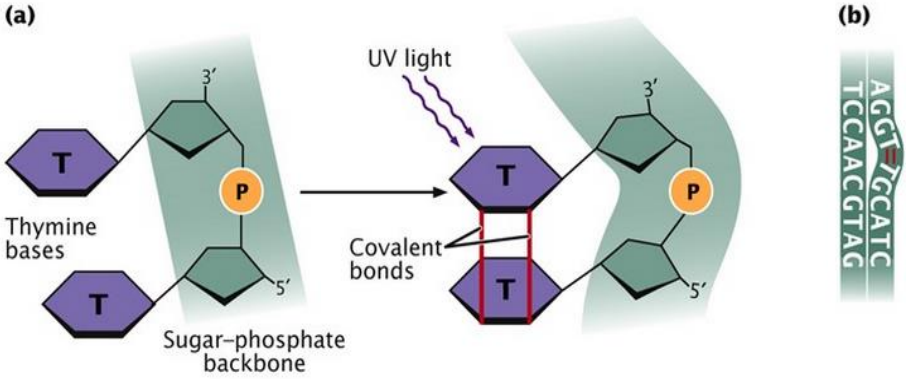


Fig_17-24 *Genetics, Second Edition* © 2005 W.H. Freeman and Company

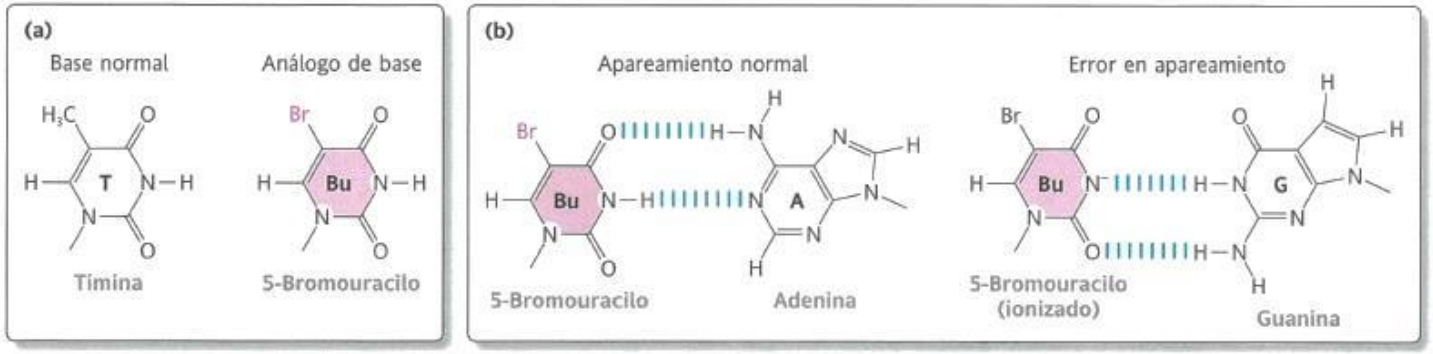
Roturas de cromosomas.

Modificación de bases nitrogenadas (mutaciones génicas).

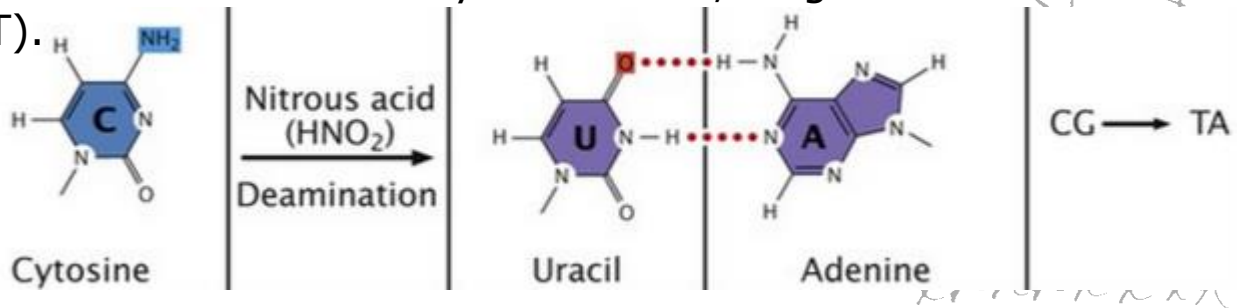
- **Radiación no ionizante.**
  * Rayos ultravioleta.
  * Forman dímeros de Timina o Citosina que desorganizan el ADN.
  * Pueden provocar la aparición de melanomas.
- **Radiación corpuscular.**
  * Partículas alfa y beta.
  * Causan rotura de cromosomas y modificación de bases.

Causas de las mutaciones: Mutágenos químicos

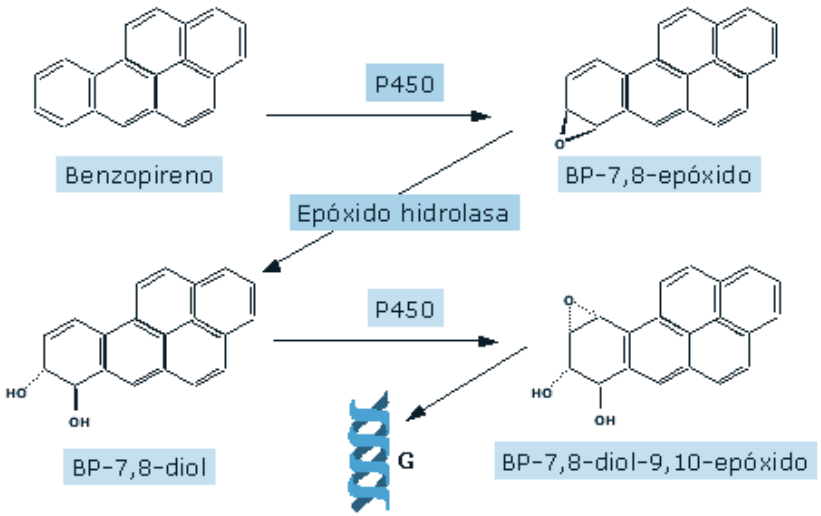
- Los **análogos de bases** tienen similitud estructural con las bases nitrogenadas, como el **5-bromouracilo** con la timina, y se incorporan en el ADN que se replica en lugar de la base correspondiente, permitiendo el apareamiento posterior con la guanina en lugar de adenina.

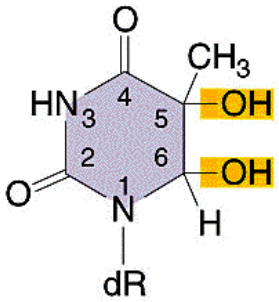


- Hay **moléculas que reaccionan** directamente con el ADN que no está replicándose, ocasionando cambios químicos en las bases, lo que provoca apareamientos incorrectos. Un ejemplo es el **ácido nitroso,** que provoca la desaminación oxidativa de la adenina y la citosina, originando transiciones (A por G o C por T).

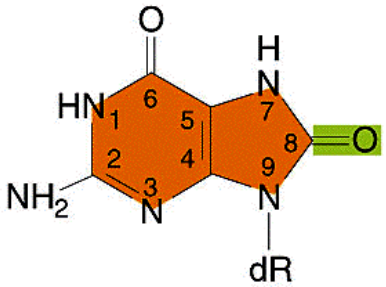


Causas de las mutaciones: Mutágenos químicos





Glicol de timidina



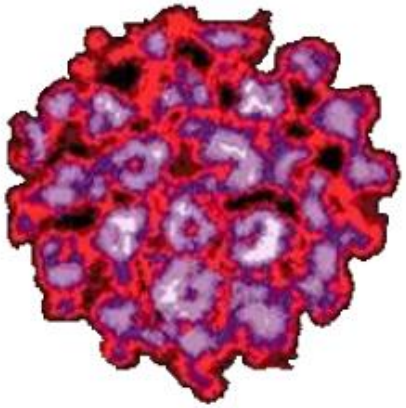
8-Oxo-hidrodesoxiguanosina
(8-Oxo-G)

- Actualmente se sabe que algunos carcinógenos bien conocidos y presentes en el humo del tabaco, como el **benzopireno**, actúan formando aductos sobre determinadas bases nitrogenadas del ADN e induciendo la aparición de mutaciones.
- Las **formas reactivas del oxígeno** (superóxidos, peróxidos y radicales hidroxilo) que se producen durante el metabolismo aeróbico normal pueden dañar el ADN. Una de las principales alteraciones que originan es la transformación de la Guanina en 8-oxo-G que aparea con la Adenina. Esta alteración del ADN produce transversiones: GC→TA.

Causas de las mutaciones: Mutágenos biológicos

- **Virus.**

  Ciertos virus pueden producir cambios en la expresión de algunos genes (retrovirus, adenovirus, etc.).



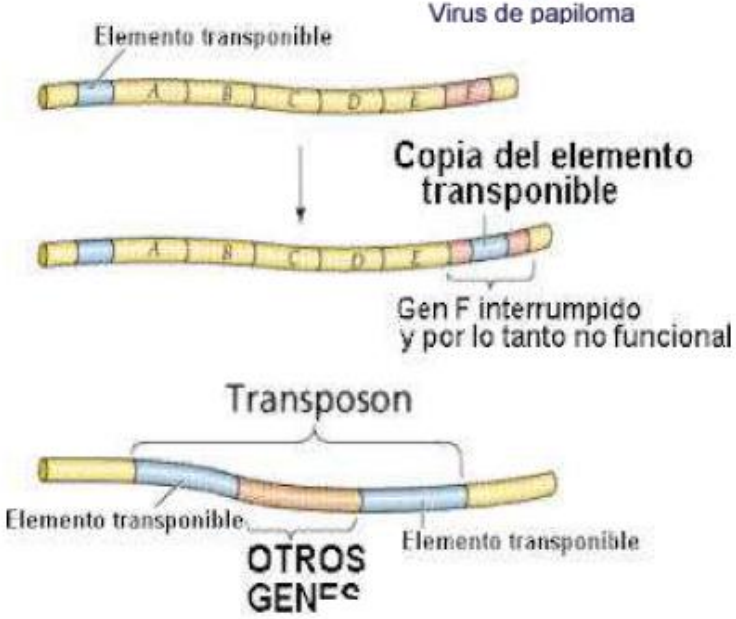
Virus de papiloma

- **Transposones.**

  * Son segmentos móviles de ADN que pueden cambiar de posición, trasladándose a otro lugar del cromosoma en el que se encuentran o a otro cromosoma distinto.

  * Se han encontrado en todo tipo de organismos.

  * Pueden originar mutaciones al producir inactivación o activación génica no deseada al insertarse en genes estructurales o reguladores.



Reproducción sexual

- Hemos visto la importancia de las mutaciones en la evolución de las especies, especialmente de aquellas con **reproducción asexual**, muy simple y que requiere un único progenitor, para originar por **mitosis** una descendencia genéticamente **idéntica** a él.

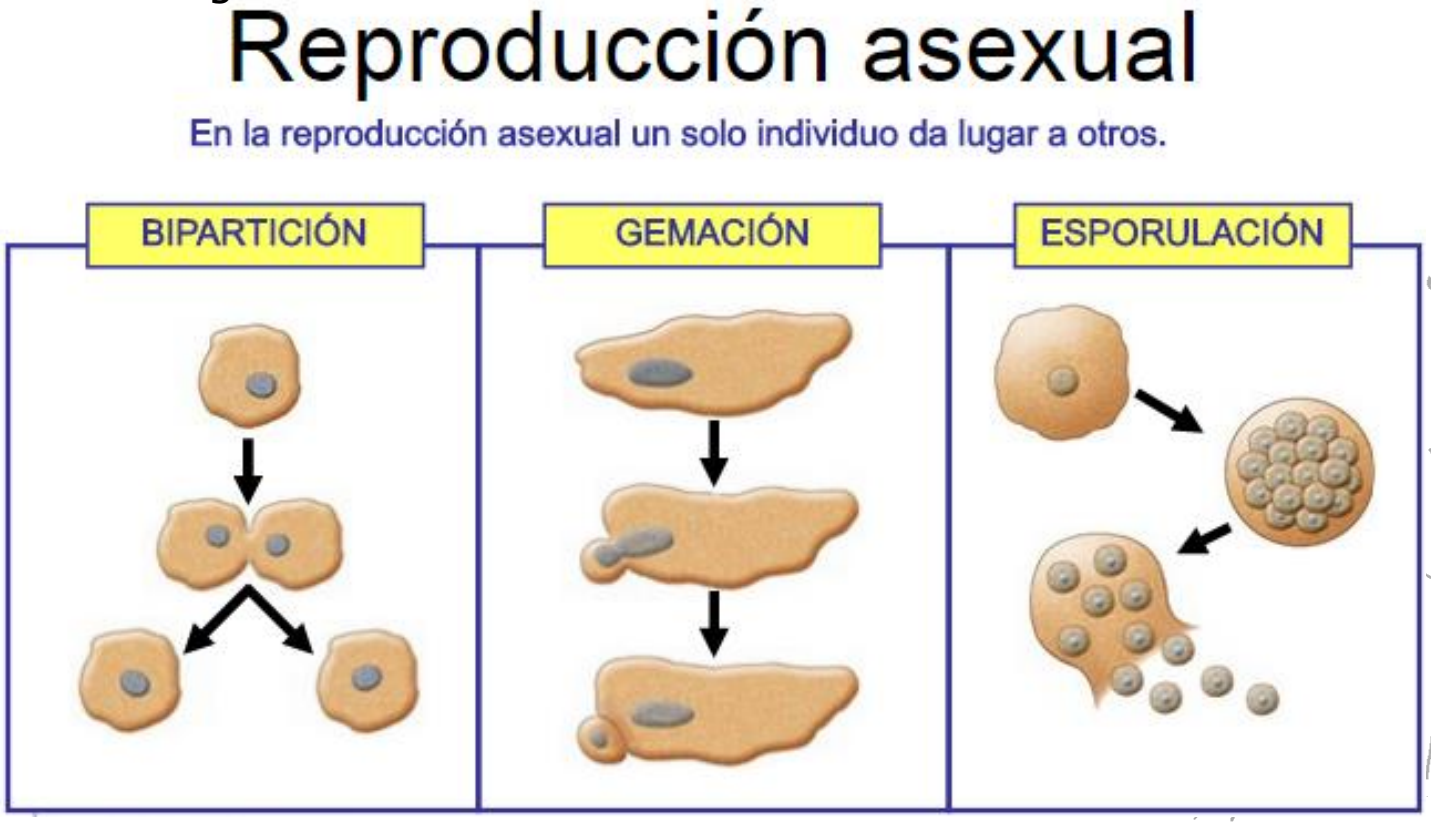


IMAGEN: www3.uah.es/biomolq/BM

Reproducción sexual

- Por otro lado, la **reproducción sexual** donde se requieren dos gametos, masculino y femenino, que se unen en la fecundación y sus núcleos se fusionan en un solo núcleo que contiene la suma de los cromosomas transportados por ambas células.
- Por tanto, hay una mezcla de los genomas procedentes de dos células diferentes, que producen descendientes genéticamente **distintos** entre sí y de sus progenitores. Por ello, la reproducción sexual genera **diversidad genética** en las poblaciones, lo que presenta grandes ventajas respecto a la reproducción asexual.

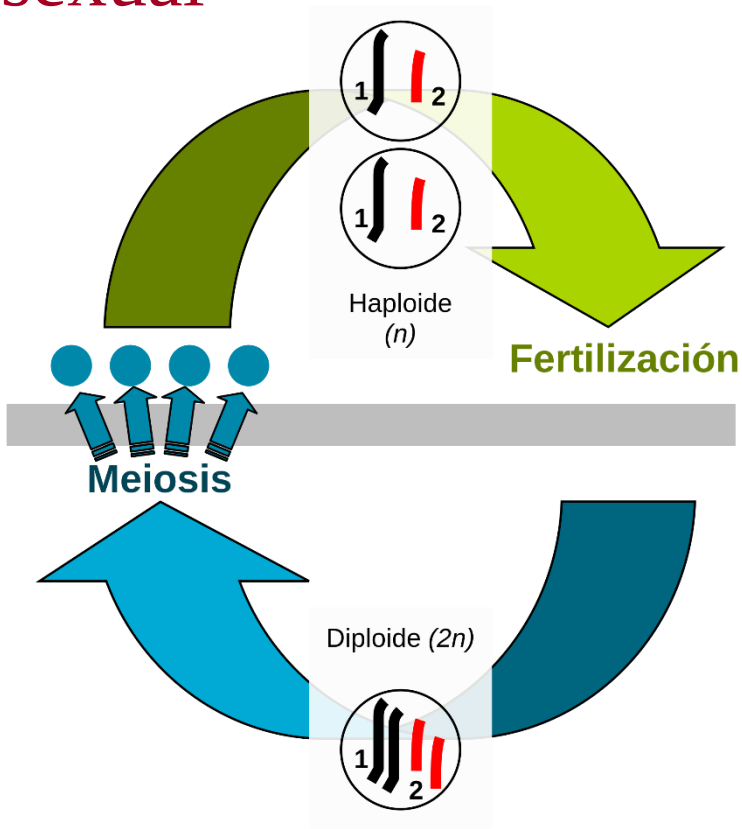


IMAGEN: www3.uah.es/biomolq/BM

- Como se ha comentado antes, las mutaciones pueden ser beneficiosas, provocando la evolución de una especie por selección natural. Sin embargo, la variabilidad generada mediante mutaciones es insuficiente, siendo necesario la reproducción sexual, es decir, la meiosis.

Reproducción sexual

- La **recombinación génica** -profase I- y la **segregación cromosómica** -metafase I- de la meiosis proporciona a cada célula hija un nuevo surtido de genes, ya que se crean cromátidas nuevas. Así, después de que haya tenido lugar la reproducción sexual, aumenta, al azar, la probabilidad de producir, al menos, algunos descendientes que puedan **adaptarse** y sobrevivir en un medio ambiente que varíe de forma impredecible y, de este modo, asegurar la continuidad de la especie.

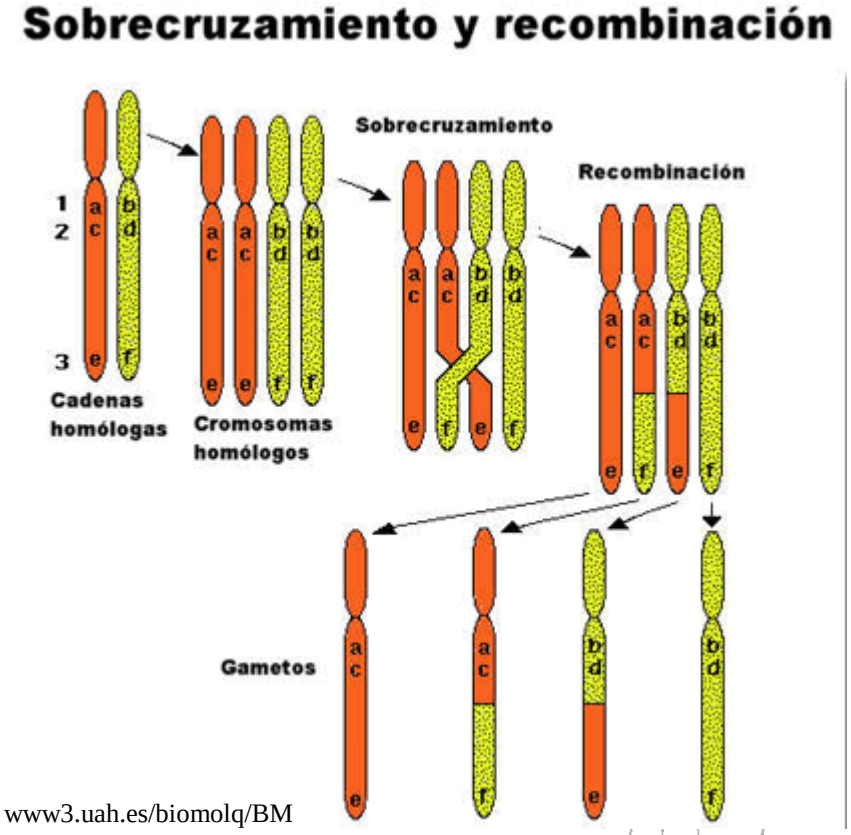
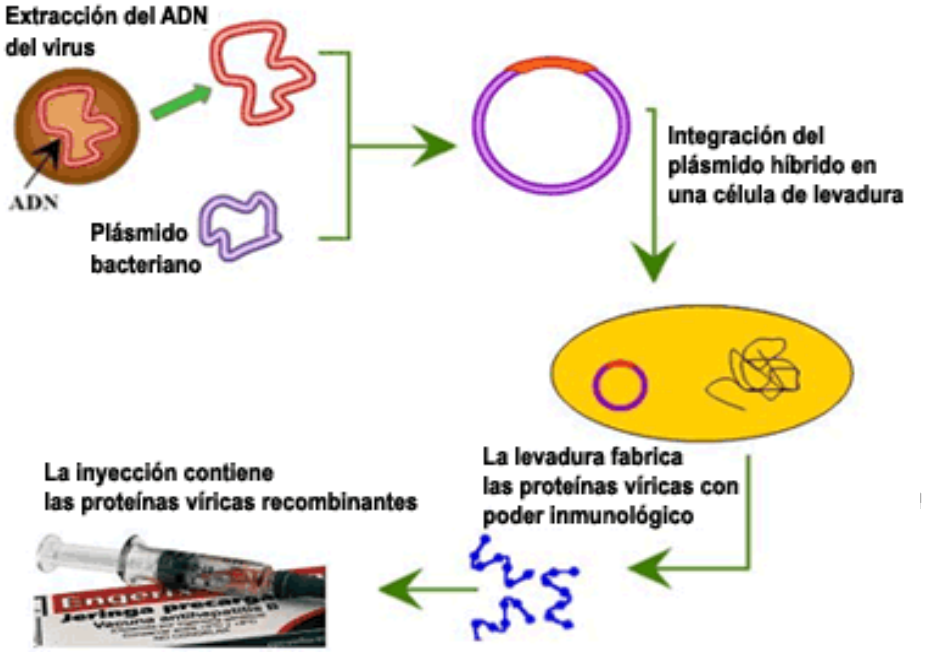


IMAGEN: www3.uah.es/biomolq/BM

- Además, puede favorecer la dispersión de mutaciones beneficiosas entre los individuos de una población y proporcionar un genoma más variado. Este es el verdadero **significado biológico** de la reproducción sexual.

Ingeniería Genética

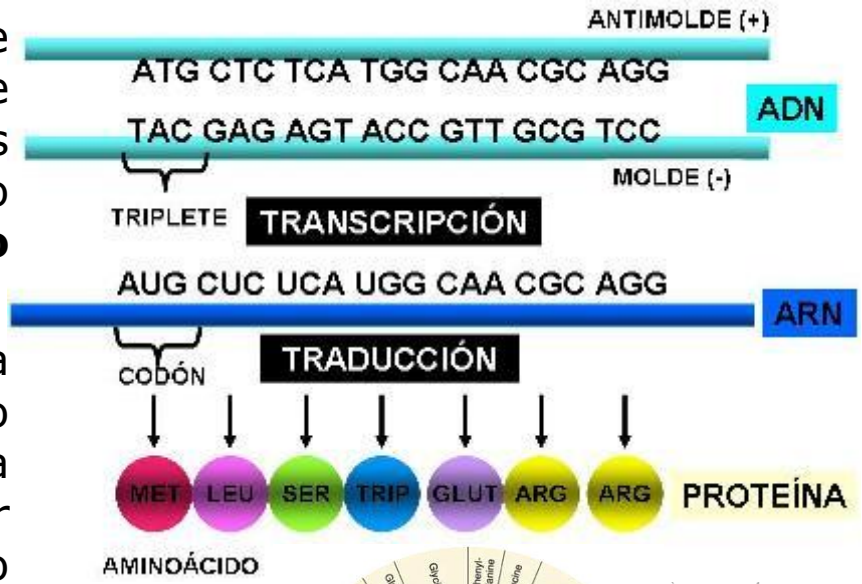
- La Genética molecular ha sido la pieza central de los estudios de Biología desde que **James Watson** y **Francis Crick** dieron a conocer la estructura del ADN en 1953.

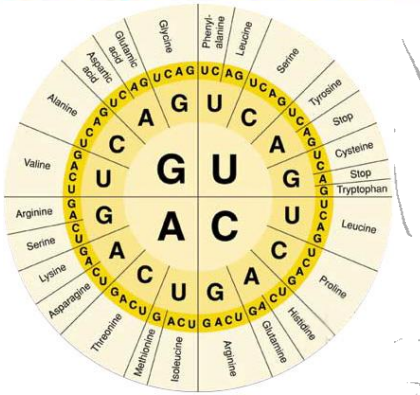


- A partir de 1970 se desarrolla un conjunto de técnicas que se denomina **ingeniería genética** y que consiste en **manipular y transferir el ADN de un organismo a otro**, obteniendo con ello una nueva variedad biológica con nuevas características, o bien la corrección de defectos genéticos.

Transferencia de genes entre especies

- **La modificación genética se lleva a cabo mediante la transferencia de genes entre especies.**
- Cuando se transfieren genes entre distintas especies, la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos traducida a partir de dichos genes no varia dado que el **código genético es universal**.
- Todos los seres vivos, salvo alguna excepción, poseen el mismo código genético, posibilitando que la secuencia de bases (gen) pueda ser transferida de un organismo a otro sin que cambie su función.
- Por tanto, podríamos coger el gen de la insulina de un humano e insertarlo en un plásmido bacteriano, de manera que la bacteria pudiera ahora producir insulina humana.



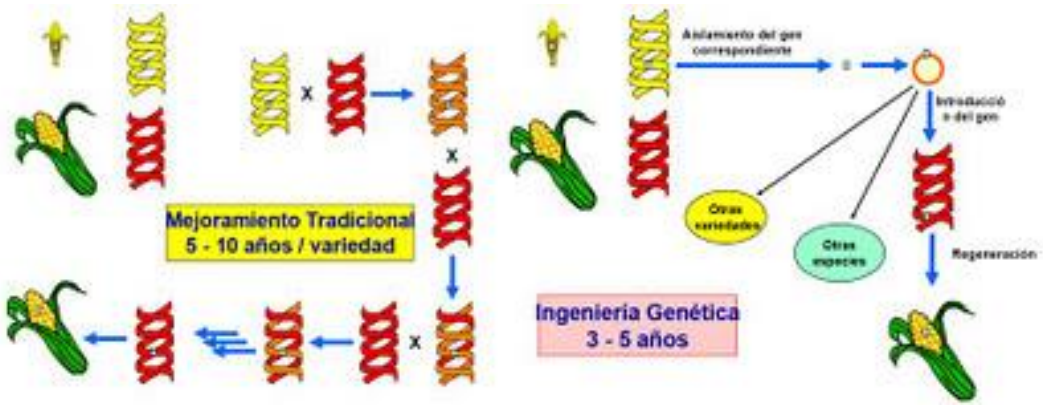


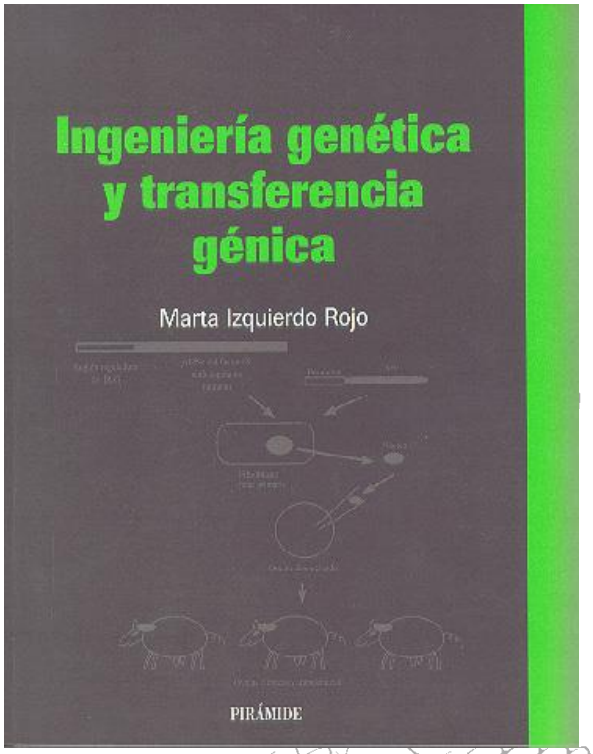
Transferencia de genes entre especies

- En las técnicas de transferencia génica, se identifica en un organismo el gen que codifica para una característica favorable y es transferido a otro organismo.
- La transferencia de genes entre especies, puede usarse en:

  - **Farmacología**; para producir grandes cantidades de una proteína deseada, como la insulina o factores de coagulación.

  - **Agricultura**; para modificar genéticamente (adquiriendo características favorables), organismos de interés agrícola como el arroz dorado rico en nutrientes.

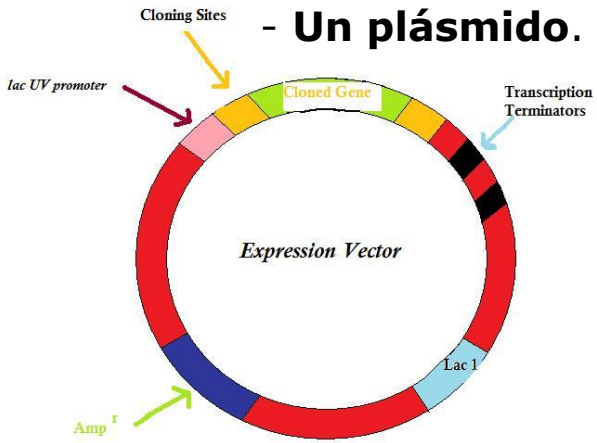




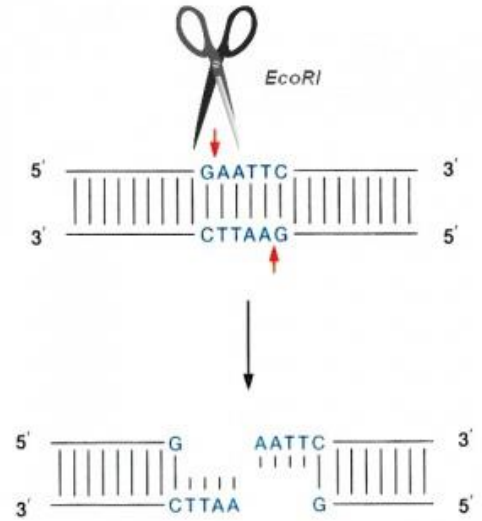
Transferencia de genes a bacterias

- **La transferencia de genes a bacterias mediante el uso de plásmidos supone el uso de endonucleasas de restricción y de la ADN ligasa.**

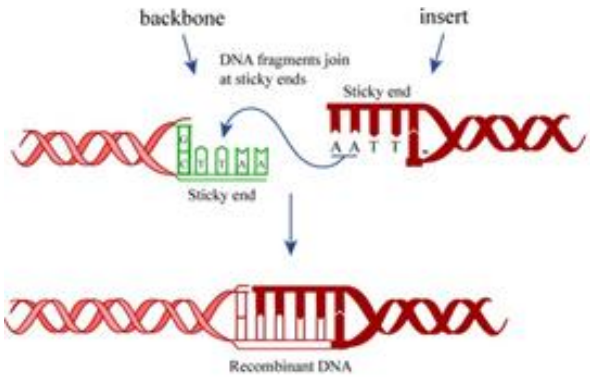
- Un plásmido.



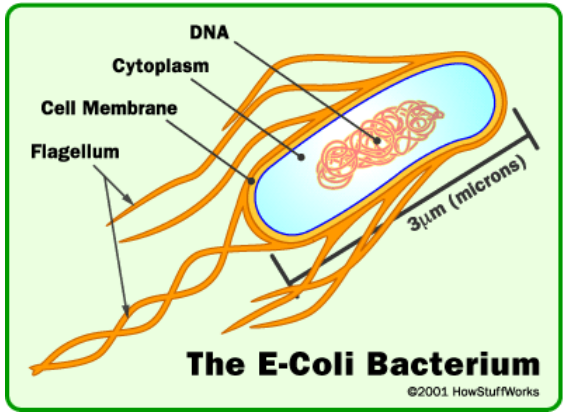
- Enzima de restricción.



- Enzima ADN ligasa.

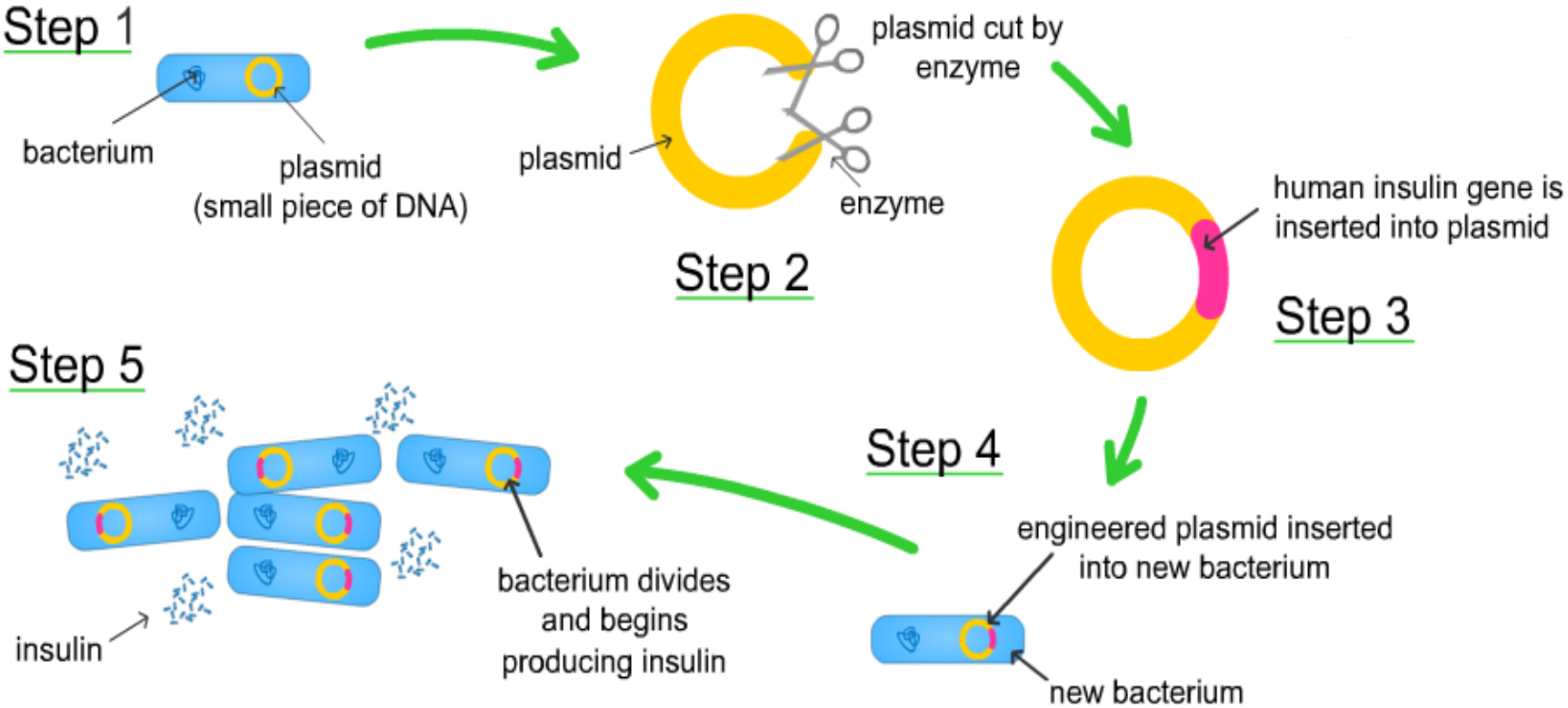


- Bacteria hospedadora.



Transferencia de genes a bacterias

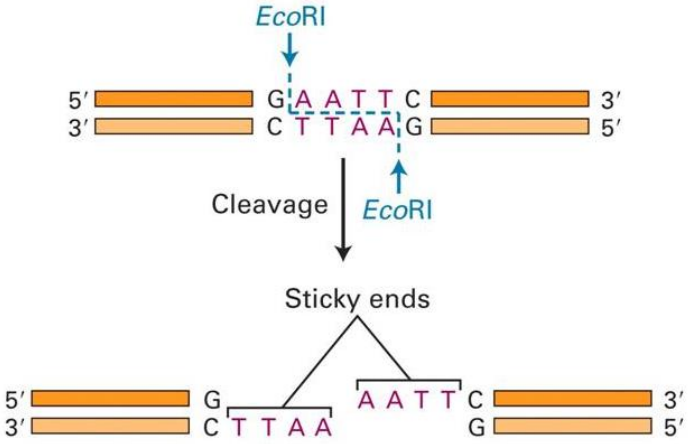
Step 1. Extraer un plásmido bacteriano (o comprarlo comerciales) que posea un gen de resistencia a un antibiótico.



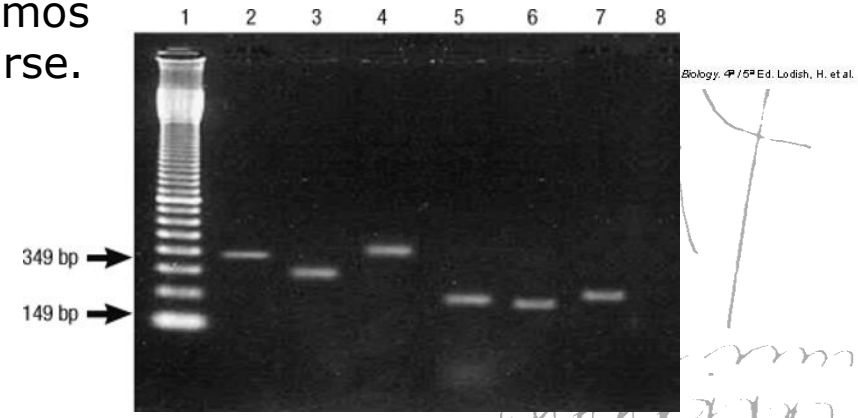
Step 2. Cortar dicho plásmido con una **enzima de restricción** (endonucleasas) que reconoce unas secuencias específicas en el ADN.

Transferencia de genes a bacterias

- Las **enzimas o endonucleasas de restricción** son aquellas que pueden reconocer una secuencia concreta de entre 4 y 12 nucleótidos dentro de una molécula de ADN y cortarlo en ese punto determinado, llamado sitio de restricción.
- El mecanismo de corte de ADN se realiza a través de la ruptura de dos enlaces fosfodiéster en la doble hebra, lo que da lugar a dos extremos de ADN. Algunas cortan el ADN en el mismo punto, originando extremos **romos** (cuando los enlaces rotos coinciden), pero otras cortan el ADN en puntos distintos, originando extremos **cohesivos**, que pueden volver a unirse.

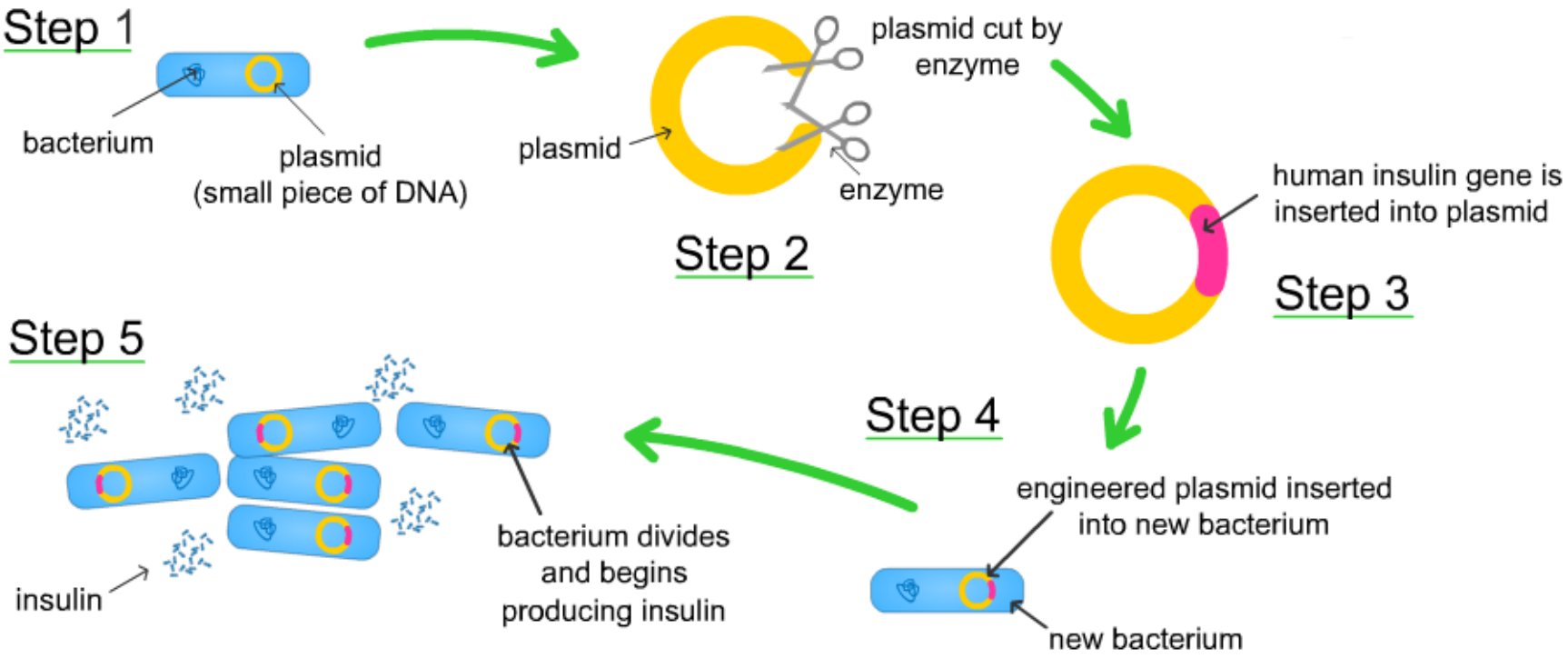


CCC|GGG G|AATTC
GGG|CCC CTTAA|G



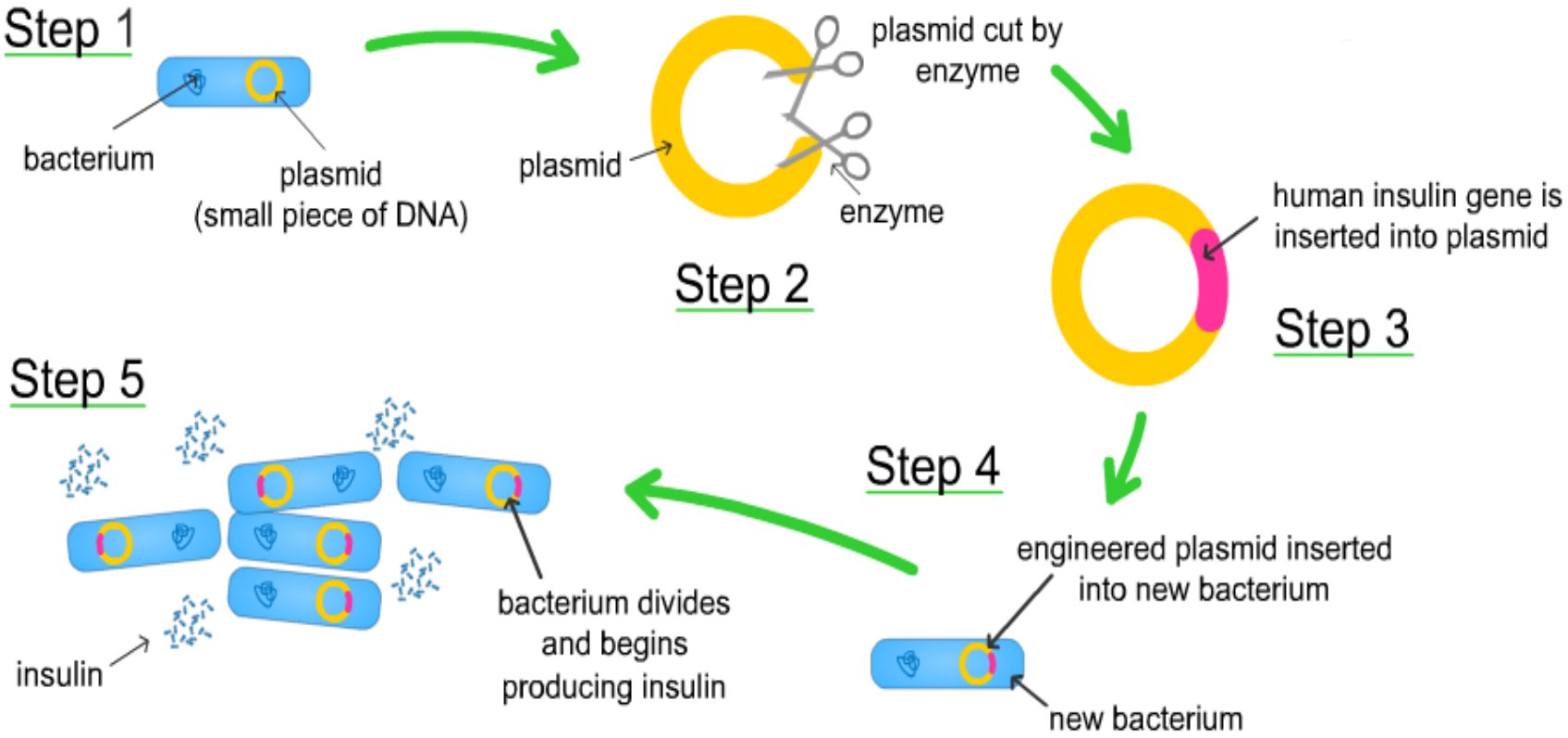
Transferencia de genes a bacterias

Step 3. El gen de interés es cortado con la misma enzima de restricción, generando extremos cohesivos, por lo que puede ser insertado en el plásmido mediante la enzima **ADN ligasa**. Si el gen de interés es eucariota, como la insulina, posee intrones, por lo que a partir de su ARNm aislado, se produce ADNc mediante la **enzima transcriptasa inversa**, que posteriormente en forma de doble cadena se inserta en el plásmido.



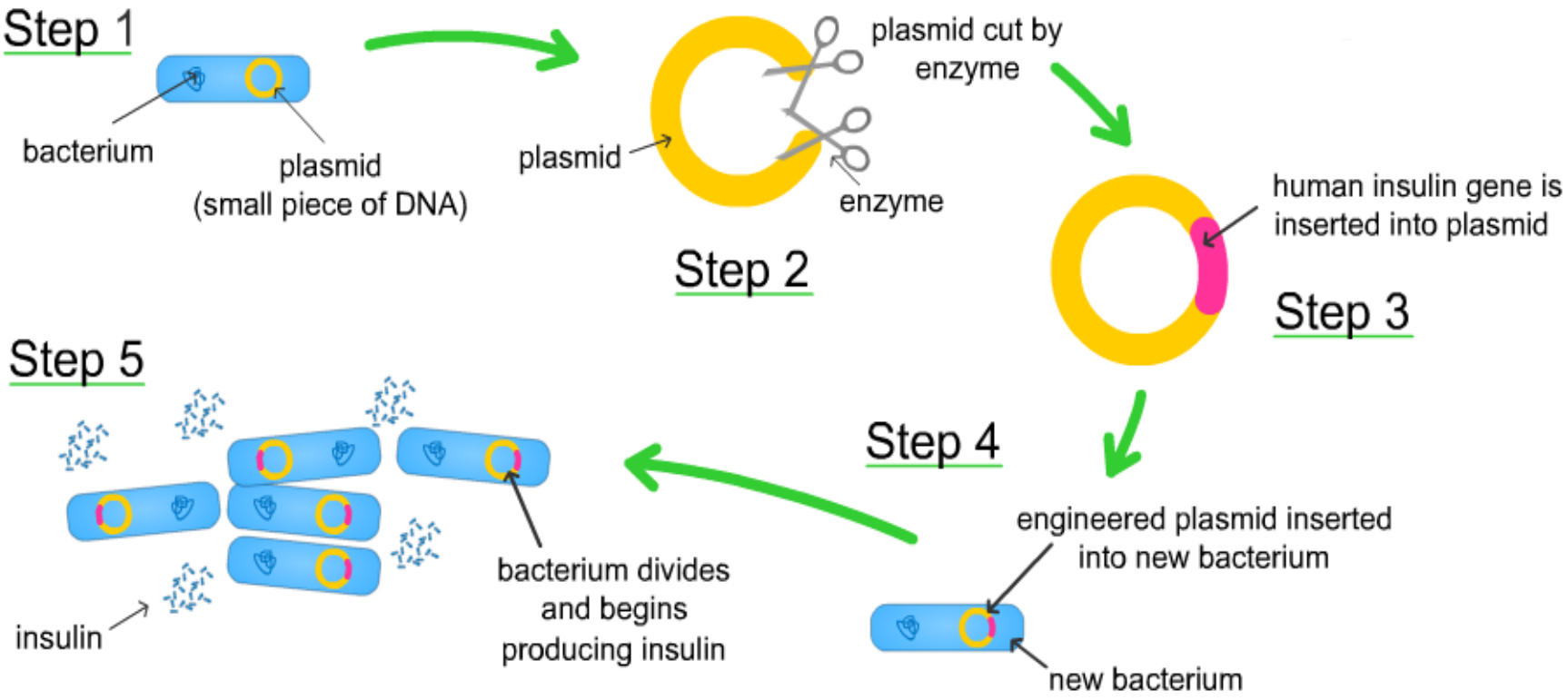
Transferencia de genes a bacterias

Step 4. El plásmido con el gen de la insulina es introducido por **transformación** en la bacteria (el hospedador). Para seleccionar los transformantes, se cultivan en medio con antibiótico, de manera que solo las bacterias que hayan incorporado el plásmido, sobrevivirán.



Transferencia de genes a bacterias

Step 5. Las bacterias transformantes seleccionadas se cultivan en grandes tanques de cultivo con el medio apropiado. Comienzan a dividirse, poseyendo cada una de ellas el plásmido con el gen de interés (**clonación**), y a producir insulina, la cual puede ser purificada.

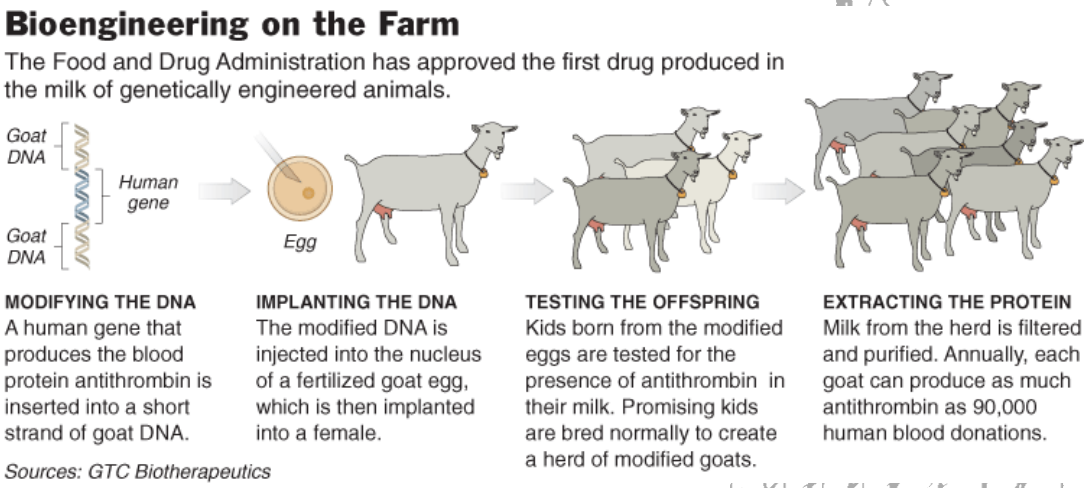


Aplicaciones Ingeniería Genética

- La modificación genética ha sido muy utilizada para:
  - Producción de antibióticos.
  - Obtención de proteínas de mamíferos (insulina, hormonas del crecimiento, factores de coagulación para hemofílicos, etc.) tanto en bacterias como en mamíferos, como cabras.
  - Obtención de vacunas en plantas.
  - Obtención de organismos transgénicos (soja resistente al herbicida glifosato, arroz enriquecido con beta-caroteno, maíz Bt).
  - Terapia génica y biorremediación.
  - Secuenciación de ADN: Proyecto Genoma Humano…)

IMAGEN: the-scientist.com

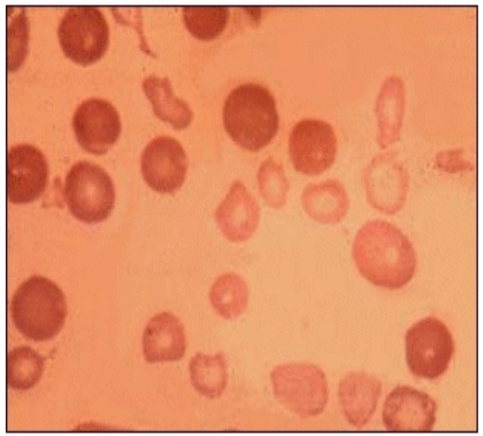
IMAGEN: http://www.northeastern.edu



Terapia génica

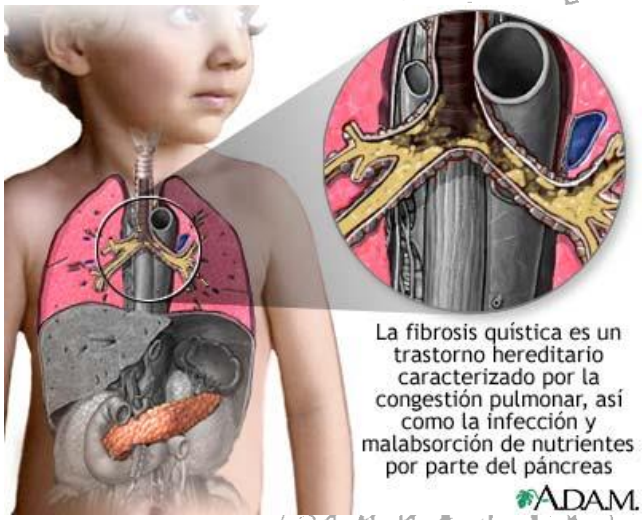
- Las enfermedades genéticas son desórdenes heredables causados por un defecto específico en un gen, y que afectan alrededor del 1-2% de la población humana.

Talasemia mayor

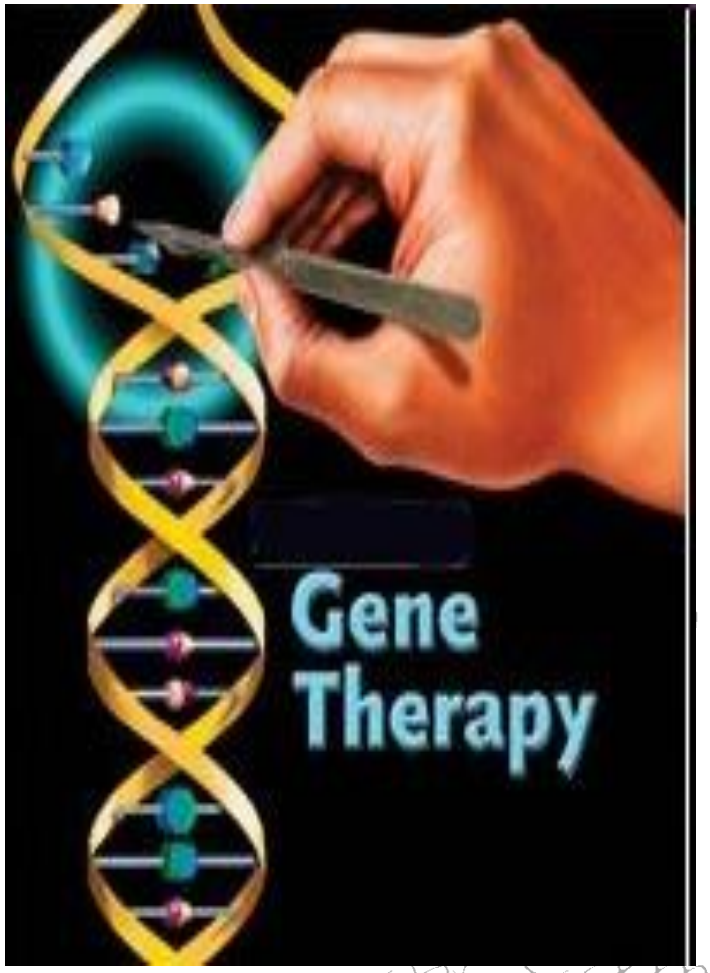


La talasemia mayor es la forma más severa de anemia y es una forma hereditaria de la anemia hemolítica, caracterizada por anomalías en la producción de los glóbulos rojos sanguíneos (hemoglobina). La disminución del oxígeno en el organismo se manifiesta desde los 6 meses de edad y si no se le da tratamiento generalmente produce la muerte en unos pocos años. Aquí se pueden observar los glóbulos rojos sanguíneos de forma anormal, pálidos (hipocrómicos) y pequeños asociados con esta enfermedad. Las células más oscuras probablemente representan los glóbulos rojos normales de una transfusión de sangre.

- Enfermedades genéticas comunes incluyen la **fibrosis quística**, **anemia falciforme**, **disfrofia muscular** de Duchenne, **talasemia**, **inmunodeficiencia severa combinada**, **hipercolesterolemia familiar** y la **hemofilia**.



- Estas enfermedades se deben a una mutación en un único gen, siendo recesivo el alelo mutante que causa la enfermedad. Por ejemplo, la fibrosis quística se debe a un gen recesivo en el cromosoma 7, mientras que la hemofilia se encuentra en el cromosoma X.

Terapia génica

- La **terapia génica** consiste en la introducción de genes en células humanas para aliviar una enfermedad genética. Es un tratamiento muy reciente y que conlleva ciertos riesgos.
- El objetivo es reemplazar genes defectuosos por los mismos en su versión correcta, con información para producir la proteína funcional.
- Estos genes son transportados en un **vector**, que es un virus modificado mediante ingeniería genética para infectar ciertas células humanas en el paciente mientras lleva ADN con los genes correctos.