



Universidad Nacional de Educación a Distancia

GRADO EN FÍSICA

BIOLOGÍA

Autor:
Daniel Pérez

Índice general

1. Introducción a la Biología	3
1.1. La teoría celular	3
1.2. La teoría de la evolución	3
1.3. Taxonomía fundamental	4
2. Biomoléculas	6
2.1. Estructura y funciones de las proteínas	6
2.1.1. Los aminoácidos	6
2.1.2. Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas	7
2.1.3. Las enzimas y la catálisis de las reacciones	7
2.2. Estructura y función de los ácidos nucleicos	8
2.2.1. Los nucleótidos	8
2.2.2. El DNA	9
2.2.3. El RNA	9
2.3. Introducción a los hidratos de carbono	10
2.3.1. Estructura de los hidratos de carbono: monómeros y polímeros	10
2.3.2. Funciones (estructurales, energéticas y su papel en la célula)	11
2.4. Introducción a los lípidos	11
2.4.1. Características de los lípidos	12
2.4.2. Estructura y función de los lípidos de membrana	12
3. Estructura y función celular	13
3.1. Estructura de la célula procariota	13
3.2. Estructura de la célula eucariota	14
3.3. Membrana plasmática	14
3.4. Citoplasma	15
3.5. Sistema de endomembranas	16
3.5.1. Retículo endoplasmático	16
3.5.2. Aparato de Golgi	16
3.5.3. Síntesis de proteínas	16
3.6. Núcleo	17
3.7. Citoesqueleto	17
4. Metabolismo	19
4.1. Conceptos generales: metabolismo y redes metabólicas	19
4.2. Obtención y transformación de la energía por los seres vivos	20
4.2.1. Respiración celular	20
4.2.2. Fermentación	22

4.2.3. Fotosíntesis	22
5. Ciclo celular y meiosis	25
5.1. Etapas del ciclo celular	25
5.1.1. Interfase	25
5.2. División celular en eucariotas: mitosis	26
5.3. Citocinesis	27
5.4. Control de ciclo celular y cáncer	27
5.5. Reproducción sexual: meiosis	28
5.5.1. Fases de la meiosis	28
5.5.2. Consecuencias de la meiosis	29
5.5.3. Errores en la meiosis	30
6. Replicación del DNA	31
6.1. El DNA como material hereditario	31
6.2. Composición química y estructura del DNA	31
6.3. Replicación: modelo y mecanismo	31
6.3.1. Cadena adelantada	32
6.3.2. Cadena retrasada	32
6.4. Los telómeros	33
6.5. Reparación de errores	33
7. Transcripción y traducción del DNA	34
7.1. El dogma central de la biología molecular	34
7.2. Síntesis del RNA o transcripción	35
7.2.1. Transcripción en bacterias	35
7.2.2. Transcripción en eucariotas	36
7.3. El código genético	37
7.4. Síntesis de proteínas o traducción	37
7.5. Mecanismos de regulación de la traducción	38
7.6. Modificaciones postraduccionales	38
7.7. Mutaciones	39
8. Expresión de la información génica	40
8.1. Organización del genoma en eucariotas	41
8.1.1. Remodelación de la cromatina	41
8.2. Iniciación de la transcripción	42
8.3. Control postraducciona	43
8.4. Relación entre el cáncer y los defectos de la regulación génica	43
9. Ingeniería genética y biotecnología	44
9.1. Tecnología del DNA recombinante	44
9.2. Reacción en cadena de la polimerasa: fundamentos, etapas y variables a tener en cuenta	44
9.3. Secuenciación del DNA	45
9.4. Conocer como localizar y manipular genes asociados a enfermedades. Terapia génica.	46
9.5. Genómica y proteómica	46

Capítulo 1

Introducción a la Biología

1.1. La teoría celular

En 1665 Robert Hooke utilizó un microscopio muy simple para estudiar la estructura del corcho de un roble. El instrumento aumentaba los objetos sólo 30 veces, pero permitió a Hooke ver pequeños compartimentos similares a poros, que eran invisibles para el ojo humano. Estas estructuras se llamaron células.

Poco después de que Hooke publicara sus resultados, Anton van Leeuwenhoek consiguió fabricar microscopios mucho más potentes, algunos capaces de lograr hasta 300 aumentos. Con estos instrumentos Leeuwenhoek estudió muestras de agua de un estanque y realizó las primeras observaciones de organismos unicelulares como los paramecios. También observó y describió la estructura de las células sanguíneas humanas y los espermatozoides estableciendo la diversidad de células. En 1670, un investigador italiano concluyó que los tejidos de las plantas también estaban formados por muchas células individuales. Estos descubrimientos llevaron a la conclusión de que todos los organismos están compuestos por células.

La teoría celular se completó en 1858, cuando Rudolph Virchow declaró que todas las células surgen de células preexistentes, (solo se producen cuando otras células preexistentes crecen y se dividen) echando por tierra la hipótesis de la generación espontánea, la explicación dominante hasta la fecha. Esta afirmación fue corroborada con el experimento de Pasteur.

1.2. La teoría de la evolución

En 1858, en la Sociedad Lineana de Londres, se leyeron a un pequeño grupo de científicos unos cortos artículos escritos independientemente por Darwin y Wallace. Un año más tarde Darwin publicó “El origen de las especies”. La teoría de Darwin y Wallace establecía dos importantes conceptos respecto a los modelos del mundo natural:

1. Las especies estaban relacionadas por ancestros comunes. Esto se oponía a la opinión predominante de la ciencia en ese momento, que era que las especies representaban entidades independientes creadas de una en una por un ser divino.
2. Las características de las especies pueden cambiar de generación en generación, en lugar de aceptar la hipótesis popular de que las especies permanecen inalterables en el tiempo. Darwin denominó a este proceso como “descendencia con modificación”.

Evolución significaba, por tanto, que las especies no son unidades independientes e inalterables, sino que se relacionan entre sí y cambian en el tiempo. Esta parte de la teoría de la evolución no era original de Darwin y Wallace, puesto que varios científicos habían llegado a las mismas conclusiones acerca de las relaciones entre especies. El gran mérito de Darwin y Wallace fue proponer el proceso de la selección natural como el mecanismo que explica cómo sucede la evolución.

La selección natural actúa sobre los individuos, pero el cambio evolutivo sólo afecta a las poblaciones. Se produce cuando se cumplen dos condiciones:

1. Los individuos de una población varían respecto a una serie de características que son heredable (se transmiten de generación en generación)
2. Ciertos rasgos heredables conducen a un mayor éxito en la producción de descendencia, entonces esos rasgos se hacen más frecuentes en la población a lo largo del tiempo.

1.3. Taxonomía fundamental

La selección natural ha provocado que las poblaciones de una especie diverjan y formen nuevas especies. Este proceso de divergencia se denomina especiación. Si todas las especies derivan de especies previas y todas las especies comparten un único ancestro común, significa que la vida en la tierra surgió una única vez y que los biólogos deberían ser capaces de construir un árbol de la vida (diagrama) que describa las relaciones de parentesco entre las especies con una única especie ancestral en la base.

El biólogo americano Carl Woese, comenzó a analizar los componentes químicos de los organismos para conocer su filogenia (para conocer la cercanía o la distancia entre distintos organismos). Para ello estudio la molécula de ARNr, una molécula grande y compleja compuesta de secuencias de cuatro componentes químicos más pequeños llamados ribonucleótidos (A, U, C, G). La secuencia de ribonucleótidos es un rasgo que puede cambiar a lo largo de la evolución por lo que la secuencia no es idéntica en todas las especies. Si la teoría de la evolución es correcta, las secuencias de ARNr deberían ser muy similares en los organismos estrechamente relacionados pero no tan parecidas en aquellos menos relacionados.

Un diagrama que describe la historia evolutiva de esta forma es un árbol filogenético. Las ramas que comparten un ancestro común reciente representan especies estrechamente relacionadas, mientras que las que no comparten ancestros comunes recientes representan especies cuyas relaciones mas distante.

Existen tres grupos fundamentales o linajes de organismo llamados dominios: Bacteria, Archaea y Eukarya. En todos los eucariotas, todas las células tienen un componente prominente denominado núcleo, y suelen ser multicelulares. La gran mayoría de células de bacterias y arqueobacterias carece de núcleo y son denominadas procariotas, además suelen ser unicelulares.

El trabajo de nominar y clasificar los organismos se llama taxonomía, y todo grupo nominado se llama taxón. Los dominios son categorías taxonómicas. El término phylum se refiere a los principales linajes dentro de cada dominio, cada phylum se considera una rama principal del árbol de la vida (dentro del dominio eukaria está el linaje animales con distintos phyla, entre ellos el phylum cordados).

El nombre científico de una especie es un sistema que estableció en 1735 Linnaeus para denominarlas y se compone de un nombre en dos partes: la primera palabra se refiere al género

y se escribe siempre con mayúscula (*Homo*) y la segunda identifica la especie del organismo (*sapiens*). Los nombres y términos científicos están basados a menudo en raíces de palabras latinas o griegas que resulten descriptivas. Cada nombre es único para cada organismo. Para organizar y clasificar la inmensa diversidad de especies descubiertas en el siglo XVIII, Linneo creó una jerarquía de grupos taxonómicos. Del agrupamiento más específico al menos, los grupos son especie, género, familia, orden, clase, filo y reino. Cada uno de estos grupos se puede denominar taxón y, por tanto, la base del sistema de Linneo es que los taxones inferiores están anidados con los superiores.

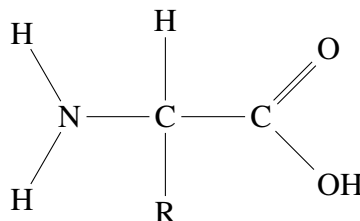
Capítulo 2

Biomoléculas

2.1. Estructura y funciones de las proteínas

2.1.1. Los aminoácidos

Definition 2.1.1 (Proteínas). Las proteínas son las macromoléculas mayoritarias en los seres vivos. Las proteínas son polímeros de aminoácidos, monómeros constituidos por un átomo de carbono central que está unido a un grupo amino, un ácido y un radical distintivo que hace que haya 20 tipos de aminoácidos diferentes.



El radical hace que las propiedades de cada aminoácido sean diferentes. Afecta a su reactividad, ya que son diferentes grupos funcionales, y a su solubilidad, por que hacen a los aminoácidos polares (cargados positivos, cargados negativos o sin carga) o apolares. Los monómeros se polimerizan mediante enlaces peptídicos para formar las proteínas.

Definition 2.1.2 (Enlace peptídico). Reacción de condensación del grupo ácido de un aminoácido con el grupo amino del siguiente, obteniéndose además una molécula de agua.

Los enlaces peptídicos son especialmente estables debido a que una pareja de electrones de valencia del nitrógeno en el aminoácido están parcialmente compartidos con el carbono, lo que hace que se asemeje a un enlace doble. El enlace peptídico es un enlace rígido, fuerte y direccional, con un N terminal a la izquierda y un C terminal a la derecha, que proporciona a la estructura global de la proteína flexibilidad (el propio enlace no puede rotar pero los enlaces simples a cada lado sí).

Definition 2.1.3 (Polipéptido). Polímero que contiene más de 50 aminoácidos.

Las proteínas pueden realizar diferentes funciones en la célula porque difieren mucho el tamaño y forma, así como las propiedades químicas de sus residuos (aminoácidos unidos). Independientemente de lo grande o compleja que puede ser una proteína, su estructura se clasifica en cuatro niveles de organización.

2.1.2. Estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas

La estructura primaria es la secuencia característica de aminoácidos que componen la proteína. Las posibles estructuras primarias son prácticamente infinitas porque existen 20 aminoácidos que se combinan en número y orden diferente, y cada una determina la función de la proteína. Esta estructura determina los siguientes niveles estructurales.

La estructura secundaria se origina por los enlaces de hidrógeno entre los aminoácidos que conforman el esqueleto. Son posibles entre el oxígeno del grupo $\text{C}=\text{O}$ (con carga parcial negativa) y entre el hidrógeno de los grupos $\text{N}-\text{H}$ (con carga parcial positiva). Se puede formar una hélice alfa cuando el esqueleto se enrolla, o una lámina pegada beta si el esqueleto se dobla 180° y luego se pliega el mismo plano. El gran número de enlaces de hidrógeno en estas estructuras las hace especialmente estables.

La estructura terciaria resulta de las interacciones entre los radicales o de las interacciones entre el esqueleto y radicales. Cada contacto contribuye a moldear la forma tridimensional distintiva de cada proteína. Hay cinco tipos de interacciones que producen los plegamientos: enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, interacciones de Van der Waals, puentes disulfuro y enlaces iónicos.

La estructura cuaternaria es una combinación de polipéptidos unidos mediante los mismos tipos de enlace que proporcionan la estructura terciaria.

2.1.3. Las enzimas y la catálisis de las reacciones

Si una proteína pierde su propia estructura (plegamiento, orden de aminoácidos etc) se dice que está desnaturalizada. Esto ocurre por diferentes factores como calor o cambio de pH. Muchas veces sólo cuando la proteína va a realizar su función se pliega correctamente. El plegamiento de las proteínas está regulado por las chaperonas moleculares. Ciertas proteínas pueden formar agentes infecciosos cuando se pliegan de forma defectuosa llamados priones.

Las proteínas realizan mas tipos funciones en los organismos que cualquier otra molécula:

1. Defensa: los anticuerpos atacan y destruyen virus y bacterias. Ejemplo: Inmunoglobulinas.
2. Movimiento: responsables de mover las células o grandes moléculas y sustancias dentro de la misma. Ejemplo: Actina.
3. Señalización: Implicadas en transporte y recepción de señales de una célula a otra. Ejemplo: Hormonas peptídicas.
4. Estructura: las proteínas forman componentes corporales como las uñas o el pelo y define la forma de las células individuales. Ejemplo: Proteínas de membrana.
5. Transporte: permiten que ciertas moléculas entran o salgan de la célula Y transportan sustancias por todo el cuerpo. Ejemplo: Hemoglobina.
6. Catálisis: la mayoría de las reacciones químicas que hacen posible la vida dependen de las enzimas.

Definition 2.1.4 (Catalizador). Sustancia que acelera una reacción química sin consumirse él mismo, es decir, sin sufrir ninguna transformación en la reacción. A nivel biológico, un catalizador es una sustancia que permite que una reacción tenga lugar en unas determinadas condiciones de presión, temperatura, etc.

En una reacción catalizada por una enzima, los elementos fundamentales son:

1. Sustrato: las moléculas que van a sufrir la reacción química. Mantienen su lugar gracias a enlaces de hidrógeno y otras interacciones débiles.
2. Sitio activo: lugar donde ocurre la reacción química. Es específico para cada sustrato de cada reacción química. Cuando el sustrato llega al sitio activo los radicales entran en acción y la interacción entre sustrato y la enzima aumenta hasta que llega a una condición temporal conocido como estado de transición.
3. Complejo enzima-sustrato: unión del sustrato al sitio activo de la enzima. En este momento la enzima cambia su conformación original y da lugar al producto de la reacción química, tras lo cual vuelve a quedar libre con su forma y estado original.

Muchas reacciones químicas requieren un aporte de energía para iniciarse (energía de activación) y llegar así al estado de transición. Las enzimas acercan entre sí los sustratos en una orientación precisa para que la reacciones sea más probables. Muchas enzimas son específicas de una reacción, lo que depende de su geometría y propiedades químicas de los sitios a los que se unen los sustratos.

Algunas enzimas requieren la presencia en su estructura de otras moléculas que les permitan ser químicamente activas. Estas moléculas pueden ser de diferente naturaleza:

1. Cofactores: iones inorgánicos.
2. Coenzimas: moléculas orgánicas pequeñas que se unen temporalmente al sitio activo de la enzima para que esta actúe.
3. Grupos prostéticos: unidos de forma permanente a la enzima para que ésta sea activa.

Definition 2.1.5 (Inhibidor). Moléculas que se unen a la enzima impidiendo su actuación. La actuación de las enzimas determina el metabolismo, por lo que es necesario regular la actividad enzimática para regular la actividad metabólica. La inhibición de la actividad enzimática puede ser irreversible o reversible.

2.2. Estructura y función de los ácidos nucleicos

2.2.1. Los nucleótidos

Definition 2.2.1 (Ácido nucleico). Polímeros de nucleótidos.

Definition 2.2.2 (Nucleótido). Compuestos formado por una base de pentosa (un azúcar que es ribosa en el ARN y desoxiribosa en el ADN), un grupo fosfato, y una base nitrogenada (purinas: adenina A y guaina G, y pirimidinas: citosina C, uracilo U para el ARN y timina T para el ADN).

Definition 2.2.3 (Enlace fosfodiéster). Reacción de condensación del grupo fosfato de un nucleótido (carbono 5') y el grupo hidroxilo del azúcar de otro nucleótido (carbono 3').

Los ácidos nucleicos se forman mediante la polimerización de nucleótidos mediante el enlace fosfodiéster.

El esqueleto de un ácido nucleico es direccional, un extremo tiene un fosfato 5' libre y el otro un hidroxilo 3' libre. La secuencia de bases del ADN o ARN siempre se escribe en la dirección 5' a 3'. El orden de las distintas bases forman la estructura primaria la molécula. La polimerización tiene lugar porque primero se aumenta la energía potencial de los monómeros añadiendo dos grupos fosfato y creando nucleótidos trifosfato. Los grupos fosfato de carga negativa se repelen, lo que almacena suficiente energía como para hacer posible una reacción en condiciones normales no sería espontánea.

2.2.2. El DNA

La estructura primaria del DNA está formada por una secuencia de bases nitrogenadas. La estructura secundaria del DNA está formada por dos hebras de DNA que discurren en direcciones opuestas y que se encuentran enfrentadas por las bases nitrogenadas, por las que se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno. Las cadenas con esta orientación se denominan antiparalelas (una va en dirección 5'3' y la otra 3'5') y están enrolladas en forma de doble hélice ya que las bases nitrogenadas situadas en la parte central son hidrófobas. El enrollamiento minimiza el contacto con el agua y la molécula en su conjunto se disuelve en agua porque el exterior de la molécula contiene grupos fosfato negativamente cargados que interactúan con el agua. En el exterior helicoidal se forman dos surcos, uno mayor y otro menor.

Las bases nitrogenadas del DNA son adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T), que aparecen siempre emparejadas A-T y G-C, unidas por puentes de hidrógeno (dos en el caso de A y T y tres en el caso de G y C). Este emparejamiento de bases complementarias, siempre una purina con una pirimidina, es muy estable, universal y es la clave de la información contenida en los ácidos nucleicos y de su transmisión. La secuencia de las bases nitrogenadas es el lenguaje en el que se escribe toda la información vital para la célula.

El ADN transporta la información necesaria para el crecimiento y la reproducción del organismo, gracias a que se replica. La estructura primaria del ADN sirve como molde para la síntesis de una cadena complementaria. El calentamiento hace que la doble hélice se separe. Los desoxirribonucleótidos libres forman enlaces de hidrógeno con las bases complementarias de la cadena molde, a la vez que sus grupos azúcar-fosfato forman uniones fosfodiéster para crear una nueva cadena llamada cadena complementaria, que opuesta a la cadena molde. De esta forma se copia con exactitud la cadena de un ADN.

2.2.3. El RNA

La estructura primaria del RNA está formada por una secuencia de bases nitrogenadas que son adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). La presencia de dos grupos OH en su pentosa hace que sea mucho menos estable que el ADN y le permite realizar actividades catalíticas.

Su estructura secundaria son dobles hélices cortas y estructuras llamadas horquillas. Resulta del emparejamiento entre las bases complementarias de una misma cadena. Aparecen siempre

emparejadas A–U y G–C, unidas por puentes de hidrógeno (dos en el caso de A y U y tres en el caso de G y C). Las dos cadenas azúcar-fosfato son antiparalelas y los enlaces de hidrógeno da lugar a una doble hélice estable. Las moléculas de RNA se pliegan y pueden interaccionar entre sí, formando algunas estructuras terciarias y cuaternarias.

Las moléculas de RNA no pueden almacenar información tan eficazmente como el ADN pero si llevan acabo funciones clave para el procesamiento de información. Se puede copiar a sí mismo al igual que el ADN. Una serie de ribonucleótidos libres forma de enlaces de hidrógeno con las bases de la cadena molde de RNA. Sus grupos azúcar-fosfato forman uniones fosfodiéster para crear una molécula de doble cadena. Cuando gracias al calor los enlaces de hidrógeno se rompen, una molécula complementaria de RNA existe independientemente de la cadena molde.

Además el RNA puede actuar como catalítico. En 1989 el descubrimiento de RNA catalítico (las ribozimas) marcó un cambio en la investigación, al demostrar que las proteínas no son las únicas moléculas de catalizar reacciones químicas. La naturaleza tridimensional de las ribozimas es crucial para su actividad catalítica, ya que permiten crear un sitio activo donde los sustratos se junten y se promueva la reacción.

1. RNA mensajero (mRNA): Transporta la información del núcleo al citoplasma, al traducirse da lugar a proteínas. Se traduce en los ribosomas. Cadena simple.
2. RNA ribosómico (rRNA): Forma parte de los ribosomas. Hay varios tipos que forman la subunidad pequeña y grande del ribosoma junto con proteínas. Cadena simple con estructura secundaria.
3. RNA transferente (tRNA): Transporta los aminoácidos al ribosoma. Cadena simple con estructura secundaria en forma de trébol.
4. RNA no codificante (ncRNA): Incluye gran variedad de RNAs con funciones muy diversas. Cadena simple, cada uno una estructura diferente

2.3. Introducción a los hidratos de carbono

Definition 2.3.1 (Hidratos de carbono). Compuestos carbonados, aldehídos y cetonas, con grupos hidrógeno e hidroxilo ($\text{H}—\text{C}—\text{OH}$), cuyas funciones principales son servir como fuente de energía y constituir esqueletos carbonados a partir de los cuales se puedan formar otras moléculas importantes para los seres vivos.

Existen muchos monosacáridos distintos porque los aspectos de su estructura son variables: la colocación del grupo carbonilo o hidroxilo, variación del número de carbonos, y formas alternativas del anillo... esto hace que cada monosacárido tenga una estructura y función distintas.

2.3.1. Estructura de los hidratos de carbono: monómeros y polímeros

Definition 2.3.2 (Enlace glucosídico). Enlace covalente originado por una reacción de condensación entre dos grupos hidróxido. Se libera una molécula de agua con un oxígeno de un polisacárido y el grupo OH del otro polisacárido.

La localización, orientación y la geometría de los enlaces pueden variar enormemente en los polisacáridos, y condicionan la estructura, función y durabilidad de las moléculas (determinan tanto sus propiedades físicas como químicas)

Algunos polisacáridos son:

1. Almidón: Es un polisacárido de reserva en las plantas, mezcla de amilosa y amilopectina, polisacáridos formados por glucosa.
2. Glucógeno: Es un polisacárido de reserva en los animales.
3. Celulosa: Polímero estructural de paredes vegetales formado por glucosa. Las fibras de celulosa se disponen linealmente formando uniones entre ellas (enlaces de hidrógeno).
4. Quitina: Polímero estructural de animales formado por N-acetil-glucosamina.
5. Peptidoglucano: Es un polisacárido estructural de las bacterias.

2.3.2. Funciones (estructurales, energéticas y su papel en la célula)

Los hidratos de carbono tienen distintas funciones en las células.

1. Proporcionan soporte estructural. (celulosa, quitina, peptidoglucano) forman fibras que dan fuerza y elasticidad a las células de los organismos. Son rígidos y fuertes, duraderos, y además son resistentes a la degradación y al deterioro gracias a las fuertes interacciones entre cadenas compuestas por enlaces β -1,4 que excluyen el agua y hacen que las fibras sean insolubles (porque las enzimas digestivas de la mayoría de los organismos no son capaces de romper los enlaces β -1,4).
2. Indican la identidad celular. Gracias a la gran cantidad de tipos de monosacáridos, son capaces de comunicar información a otras células, actuando en la superficie exterior de la membrana plasmática. Un ejemplo es la glucoproteína. Cada célula de nuestro organismo tiene glucoproteínas en su superficie que la identifican como una parte de nuestro cuerpo.
3. Almacenamiento de energía. Los carbohidratos almacenan y proporcionan energía química en las células. Un ejemplo de esto es la fotosíntesis, o transformación de energía luminosa en energía química para producir azúcar. El almidón y el glucógeno son muy eficientes en esta tarea gracias a que sus enlaces los hacen muy hidrófilos, por lo que pueden disolverse fácilmente en agua y liberar catalizados por la encima fosforilasa. Así liberan energía que luego se utiliza para producir ATP.

2.4. Introducción a los lípidos

Definition 2.4.1 (Lípidos). Moléculas hidrocarbonadas, muy heterogéneas desde el punto de vista químico, pero que comparten todas ellas la propiedad de ser mayormente hidrófobos porque tienen un significativo componente de hidrocarburos (insolubles en agua) y apolares, aunque sí son solubles en disolventes apolares.

2.4.1. Características de los lípidos

Constituidas básicamente por tres elementos: carbono (C), hidrógeno (H) y oxígeno (O); en menor grado aparecen también en ellos nitrógeno (N), fósforo (P) y azufre (S). Pueden encontrarse unidos covalentemente (glucolípidos) o no covalentemente (lipoproteínas) a otras biomoléculas. Aunque forman agregados macromoleculares, no se pueden considerar como polímeros propiamente dichos, ya que estos agregados se mantienen gracias a fuerzas no covalentes débiles como son las fuerzas de Van der Waals, típicas de moléculas no polares.

Las cadenas de hidrocarburos que están compuestas únicamente por enlaces simples entre los átomos de carbono se denominan saturadas. Si tienen uno o más enlaces dobles, se dice que son insaturadas. La saturación de enlaces afecta profundamente al estado físico de los lípidos, las grasas altamente saturadas son sólidas a temperatura ambiente (mantequilla), las grasas saturadas forman sólidos particularmente consistentes a temperatura ambiente (ceras), las grasas altamente insaturadas son líquidas a temperatura ambiente (aceites).

2.4.2. Estructura y función de los lípidos de membrana

La estructura de los lípidos es muy variable pero se pueden distinguir tres grandes grupos presentes en las células:

1. Triglicéridos: moléculas no polares compuesta por tres ácidos grasos unidos a una molécula de alcohol con tres carbonos llamada glicerol. Si solo se un ácido graso se habla de monoglicéridos y si se unen dos se denominan diglicéridos. Se llaman grasas (característico de los animales) cuando son sólidos a temperatura ambiente y aceites(característico de los vegetales) cuando son líquidos. Se forman por la reacción de deshidratación entre el grupo hidróxilo del glicerol y el grupo carboxilo de un ácido graso creando un enlace éster. Tiene función de reserva energética y protectora o aislante.
2. Esteroides: son una familia de lípidos caracterizada por la estructura de cuatro anillos hidrófobos a los que se unen grupos funcionales o grupo laterales diferentes en cada esteroide y que los diferencian. Tienen una función reguladora o estructural.
3. Fosfolípidos: consisten en un glicerol unido a un grupo fosfato (al que se unen diferentes radicales polares) y a dos cadenas de hidrocarburos (isoprenoides o ácidos grasos). Los fosfolípidos son componentes importantes de la membrana plasmática, además de función estructural también podemos encontrar fosfolípidos que almacenan energía, actúa como pigmentos o como vitaminas, sirven como señal de comunicación entre las células, forman recubrimientos... Son moléculas anfipáticas: tienen una región hidrófila (la cabeza polar gracias a las cargas y a los enlaces polares de los fosfatos interaccionan con las moléculas de agua) y una región hidrófoba (las largas colas de hidrocarburos son apolares e hidrófobas). Esta es una característica esencial para que exista la membrana plasmática.

Capítulo 3

Estructura y función celular

Definition 3.0.1 (Célula). La célula es la unidad estructural y funcional de los seres vivos. Todos los seres vivos están constituidos por células. Los hay formados por una única célula (organismos unicelulares) y seres vivos formados por multitud de células (organismos pluricelulares). Toda célula proviene de una célula anterior, es decir, se origina por la división de otra célula. Por tanto, la célula es también la unidad básica de reproducción de los seres vivos.

Según el grado de diferenciación estructural alcanzado a través de la evolución, se han establecido dos tipos de organización celular: procariota y eucariota. Los dominios Bacteria y Archaea son procariotas, y Eukarya (algas, hongos, plantas y animales) son eucariotas.

3.1. Estructura de la célula procariota

La célula procariota es la más sencilla estructuralmente. Sus características se resumen en:

1. Son más pequeñas que las células eucariotas, aunque visibles al microscopio óptico. Son unicelulares, aunque podemos encontrarlas en colonias de varios cientos de individuos. Son más sencillas que las células eucariotas en su arquitectura interna. Aunque carecen de orgánulos membranosos propiamente dichos algunas bacterias poseen ribosomas que fabrican proteínas o cloroplastos presentes en las especies fotosintéticas.
2. Tienen membrana plasmática.
3. El DNA consiste en un único cromosoma circular adosado a proteínas que lo pliegan para formar una estructura superenrollada. Se encuentra libre en el citoplasma concentrado en una zona llamada nucleoide ya que carecen de núcleo rodeado de membrana. Además de uno más cromosomas, las células bacterianas también pueden contener plásmidos que contienen genes pero son físicamente independientes del cromosoma.
4. Casi todas presentan pared celular rígida. Protegen el organismo y le proporciona rigidez. Además muchas bacterias tienen otra capa protectora por fuera de la pared celular con puesta de glucolípidos.
5. Poseen citoesqueleto: fibras delgadas y largas que desempeñan diversos papeles dentro de la célula como dar forma ayudar en la división celular. Algunas células procariotas tienen también fimbrias (proyecciones parecidas a agujas que se extiende desde la membrana plasmática y ayudan en la unión a otras células o superficies) y flagelos.

3.2. Estructura de la célula eucariota

Las características principales de las células eucariotas son las siguientes:

1. Su organización se basa en: membrana plasmática, citoplasma y núcleo.
2. Poseen un esqueleto interno que mantiene la forma de la célula y participa en el transporte de los materiales.
3. Tienen compartimentos membranosos u orgánulos, localizados en el citoplasma y separados del citosol por una membrana, cada uno con funciones específicas, lo que permite que las reacciones químicas que tiene lugar dentro de la célula puedan separarse si son incompatibles y además aumenta la eficiencia de las reacciones químicas.
4. Se distinguen las células animales de las vegetales.
5. En el caso de las vegetales hay una pared vegetal. Se sitúa fuera de la membrana plasmática y proporciona una resistente capa exterior que dota de soporte estructural a la célula. Se compone de bastones o fibras de celulosa que discurren a través de una matriz rígida formada por otros polisacáridos y proteínas.

3.3. Membrana plasmática

La membrana plasmática delimita la superficie y el volumen de la célula realizando las siguientes funciones:

1. Es una barrera selectiva permeable: evita que algunas sustancias salgan o entren, controla y regula el contenido químico de las células.
2. Es el límite físico exterior de la célula y por tanto, el medio de comunicación con células próximas y el medio de recepción de señales extracelulares.
3. Permite a la célula mantener un ambiente interno más o menos constante, ya que es un factor clave para la vida.

Su estructura se conoce como el modelo del mosaico fluido. Es una bicapa de fosfolípidos con proteínas en su superficie (proteínas periféricas de membrana) o inmersas en la misma (proteínas transmembranales o integrales de membrana) que presenta también colesterol entre los fosfolípidos e hidratos de carbono asociados a las proteínas de superficie. Las superficies interior y exterior de la membrana plasmática son diferentes porque las proteínas periféricas y los extremos de las proteínas transmembranales difieren. Existen otro tipo de clasificación de las proteínas de membrana según las funciones que realicen y como afecten a la permeabilidad de la membrana:

1. Proteínas de canal: proteínas de membrana especializadas llamadas canales iónicos que forman poros o aberturas en la membrana para permitir el paso de iones. Los iones se mueven en respuesta a una combinación de diferencia eléctrica y de concentración ambos lados de la membrana, lo que se denomina gradiente electroquímico. Son selectivas, cada proteína tiene una estructura que sólo permite que la atraviese un tipo concreto de ion o molécula pequeña.

2. Proteínas transportadoras: proteínas de membrana especializadas que cambian de forma durante el proceso de transporte de algunas sustancias como la glucosa (difusión facilitada).
3. Proteínas bomba: proteínas que proporcionan la energía requerida para alimentar el movimiento de una molécula distinta en contra de su propio gradiente (transporte activo).

Definition 3.3.1 (Transporte pasivo). Transporte sin aporte de energía y espontáneo a favor del gradiente de concentración. En el caso de la membrana nos encontramos con ósmosis (movimiento del agua entre ambos lados de la membrana celular dependiendo de la concentración de solutos (sustancias disueltas) a cada lado de la membrana) y difusión (movimiento de moléculas e iones ambos lados de la membrana por la diferencia de concentración de solutos, hasta que se alcance el equilibrio de concentraciones a ambos lados de la membrana).

Definition 3.3.2 (Transporte activo). Transporte con aporte de energía. En él intervienen proteínas transportadoras y puede darse el co-transporte de sustancias.

3.4. Citoplasma

Constituye la mayor parte de la masa celular. Es muy complejo y está altamente organizado. Contiene los orgánulos, alrededor de los cuales se encuentra el citosol (solución acuosa con sales, proteínas, etc). Presenta una red de filamentos proteicos que constituyen el citoesqueleto. Algunos orgánulos importantes son:

1. Ribosomas: Se encuentran libres en el citoplasma, adheridos a la membrana del RER y dentro de las mitocondrias y de los cloroplastos. Llevan a cabo la traducción (síntesis de proteínas a partir de la información que porta el mRNA).
2. Lisosomas: Orgánulos que se originan en el aparato de Golgi. En su interior se hidrolizan las macromoléculas, así como cuerpos extraños que hayan podido entrar en la célula. Las moléculas resultantes abandonan el lisosoma mediante proteínas de transporte situadas en la membrana del orgánulo.
3. Vacuolas: Las células de plantas, hongos y algunos otros grupos carecen de lisosomas. En su lugar contienen vacuolas, y normalmente en las células vegetales se trata de una sola. Normalmente actúan como depósitos de almacenamiento de iones K^+ Cl^- . Al absorber los iones también absorben agua del entorno de forma que se expande el volumen de la vacuola y empuja la membrana plasmática contra la pared celular, lo que mantiene la forma de la planta.
4. Peroxisomas: Orgánulos pequeños con membrana sencilla que proceden del aparato de Golgi y contienen enzimas para tratar los peróxidos producidos en la célula ya que dentro de ellos se llevan a cabo reacciones de reducción-oxidación.
5. Mitocondrias: Orgánulo relativamente grande con doble membrana: una externa lisa y una interna muy replegada formando crestas. Su función es principalmente la obtención de ATP utilizando oxígeno como aceptor final de electrones. Es capaz de replicarse a sí misma independientemente de la replicación celular.

6. Cloroplastos: Orgánulos específicos de células vegetales fotosintéticas donde tiene lugar la fotosíntesis. Consta de doble membrana, interna y externa. Contienen cromosomas y puedan crecer y dividirse independientemente.

3.5. Sistema de endomembranas

El sistema interno de membranas se compone de una serie de membranas que forman sáculos, cisternas y túbulos esparcidos por el citoplasma. Constituyen el centro para la producción, transporte y procesamiento de proteínas y lípidos en las células eucariotas.

3.5.1. Retículo endoplasmático

Sistemas de endomembranas que se extienden desde la envoltura nuclear hacia el interior del citoplasma para formar un conjunto de sacos y tubos membranosos. Tiene dos regiones que difieren en su estructura y función.

1. Retículo endoplasmático rugoso: Presenta ribosomas asociados a su membrana que sintetizan proteínas. En el interior del retículo las proteínas se pliegan y se someten a otros tipos de procesamiento, es decir maduran, para luego ser transportadas a la membrana plasmática, algún órgano al exterior de la célula.
2. Retículo endoplasmático liso: Carece de ribosomas y contiene enzimas que catalizan las reacciones de lípidos. Recibe proteínas sintetizadas del R.E. rugoso y las modifica químicamente para determinar el destino final de estas proteínas según las modificaciones que realiza.

3.5.2. Aparato de Golgi

Constituido por una serie de sacos membranosos aplastados, llamados cisternas o dictiosomas, apilados unos encima de otros y acompañados de pequeñas vesículas membranosas.

La función del aparato de Golgi es participar en la síntesis de proteínas a través de las modificaciones post-traduccionales. En células animales suele ser único y bastante grande. mientras que en células vegetales, hongos y levaduras suele estar disperso y resulta más difícil de visualizar.

3.5.3. Síntesis de proteínas

Comienza en los ribosomas que están libres en el citosol. El ribosoma sintetiza la secuencia de señal que le permita acoplarse al ER. Si la proteína va a terminar siendo enviada al interior de un órgano o va a ser secretada por la célula, será transferida completamente al lumen de RER, mientras que si es una proteína integral de membrana, parte de ella permanecerá en el citosol y en la membrana del ER mientras se procesa.

Cuando la proteína está procesada se pliega para adquirir su forma tridimensional. Un tipo de vesículas característico transporta las proteínas del RER hasta el aparato de Golgi. De esta forma las proteínas se clasifican.

Estos receptores junto con proteínas, dirigen las vesículas de transporte hacia los destinos correctos al interactuar las proteínas de superficie de la vesícula con los receptores del destino.

3.6. Núcleo

Contiene los cromosomas y funciona como centro administrativo para almacenamiento y el procesamiento de información. Está encerrado en una compleja membrana doble denominada envoltura nuclear.

La membrana nuclear separa el núcleo del resto de la célula. Es una membrana porosa formada por dos bicapas lipídicas cuya superficie interna está unida proteínas fibrosas que forman una lámina llamada lámina nuclear que confiere rigidez de la estructura y mantiene su forma. La envoltura nuclear tiene continuidad con el retículo endoplasmático. Las aberturas de la cubierta nuclear se denominan poros nucleares. Se extienden a través de la membrana nuclear externa e interna conectando el núcleo con el citosol.

Cada poro está compuesto por más de 50 proteínas diferentes que forman una elaborada estructura conocida como el complejo del poro nuclear. El complejo del poro nuclear sirve como puerta para controlar el paso a través de la membrana de las subunidades ribosómicas y varios tipos de ARN que salen del núcleo y los nucleótidos y determinadas proteínas que entran en él. Las proteínas nucleares son sintetizadas por ribosomas en el citosol y contienen un marcador de dirección molecular que las marca para su transporte a través del complejo del poro nuclear. Este marcador permite al poro abrirse de forma que puedan pasar las moléculas de ARN las proteínas de mayor tamaño. Esta secuencia de aminoácidos común que forman el marcador se denomina señal de localización nuclear. Las proteínas que abandonan el núcleo tienen una señal diferente necesaria para la exportación celular.

Es el lugar donde se encuentra almacenado el DNA de la célula (aunque también hay DNA en algunos orgánulos celulares, como mitocondrias y cloroplastos), en forma de cromatina. Cuando la célula no se encuentra en división es una estructura donde las hebras del DNA se encuentran poco enrolladas, mientras que cuando la célula se va a dividir la cromatina se condensa de tal manera que las hebras del DNA se encuentran muy empaquetadas formando los cromosomas ocupando cada uno un lugar determinado dentro del núcleo.

Existe una región diferenciada más oscura y densa del núcleo llamada nucleolo, donde se produce el RNA ribosómico y se ensamblan los ribosomas a partir de proteínas específicas y RNA ribosómico.

3.7. Citoesqueleto

Está formado por una serie de fibras delgadas que se localizan en el citoplasma de las células. Sus funciones principales son mantener la forma y dar sostén a la estructura celular y permitir diferentes tipos de movimiento, tanto de materiales dentro de la célula como de la propia célula. Existen tres elementos distintos en el citoesqueleto de las células eucariotas:

1. Filamentos de actina o microfilamentos: ayudar a que toda o parte de la célula se contraiga (movimiento) y estabilizar la forma celular (soporte).
2. Filamentos intermedios: exclusivos de células de organismos pluricelulares. Estabilizar la estructura celular al anclar el núcleo y otros orgánulos, y resistir la tensión.
3. Microtúbulos: los elementos más grandes del citoesqueleto. Se originan a partir de una estructura llamada centro organizador de microtúbulos o centrosoma. Sus funciones principales son formar un esqueleto interno rígido en la célula y constituir elementos esenciales

en las extensiones celulares como cilios, flagelos y centriolos. Los microtúbulos constituyen los flagelos y cilios que permiten desplazarse a la células.

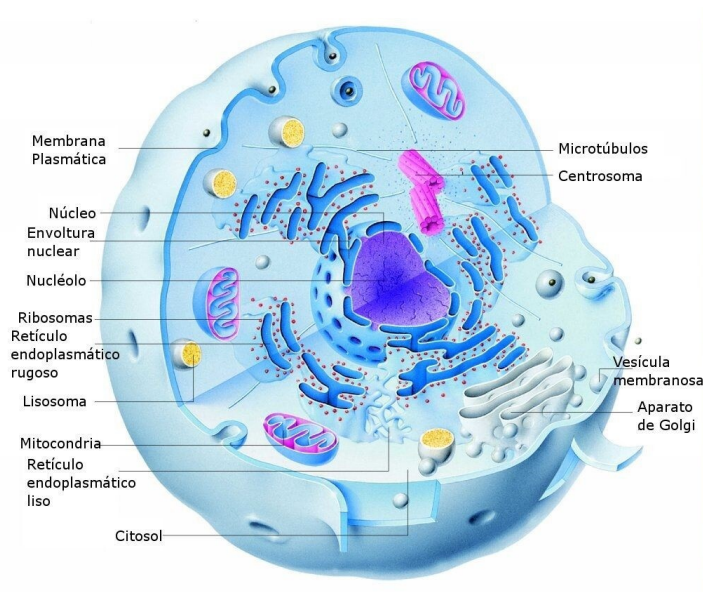


Figura 3.1: Anatomía de una célula animal

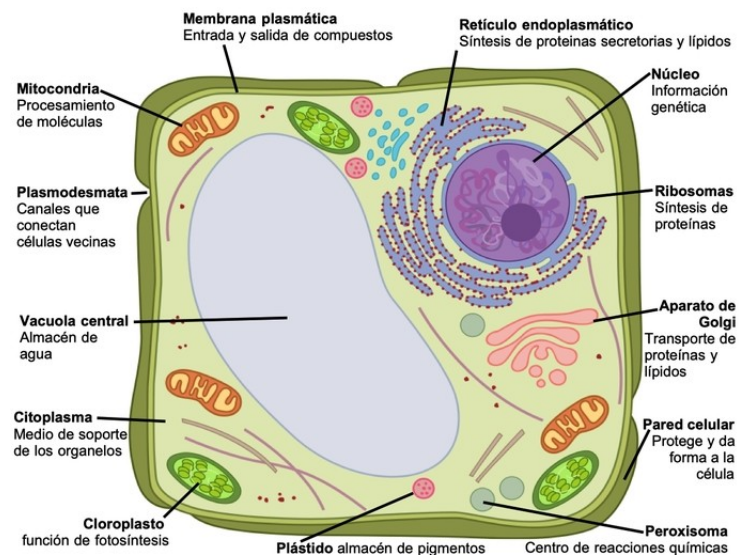


Figura 3.2: Anatomía de una célula vegetal

Capítulo 4

Metabolismo

4.1. Conceptos generales: metabolismo y redes metabólicas

Las células vivas están altamente ordenadas. Esto es posible gracias a una entrada continua de energía, parte de la cual las células ceden a su entorno en forma de calor. Esta energía procede en último término de la radiación electromagnética del sol, que impulsa la formación de moléculas orgánicas en los organismos fotosintetizadores. Las reacciones químicas que tienen lugar en las células componen el metabolismo celular y se clasifican en dos grandes grupos:

1. Reacciones para la formación de nuevas moléculas a partir de otras más pequeñas, con gasto energético: anabolismo.
2. Reacciones para la ruptura de moléculas existentes en otras más pequeñas, con liberación de energía: catabolismo.

En cuanto a esta transferencia de energía, las reacciones pueden ser:

1. Exergónicas : cuando la reacción se produce espontáneamente y libera energía.
2. Endergónicas : cuando la reacción no es espontánea y sólo tiene lugar con un aporte de energía.

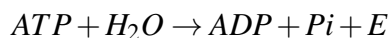
Definition 4.1.1 (FAD). El flavin adenín dinucleótido *FAD* es un aceptor de electrones celular que es reducido por dos electrones acompañados por dos protones para formar *FADH₂*, que dona fácilmente estos electrones de alta energía a otras moléculas.

Definition 4.1.2 (NAD⁺). La nicotinamida adenina dinucleótido *NAD⁺* se reduce con la adición de dos electrones acompañados por dos protones para formar *NADH*, pero el *NAD⁺* adquiere solo uno de los dos hidrógenos y libera el segundo al entorno en forma de protón *H⁺*.

Ambos aceptores de electrones celulares se denominan portadores electrónicos y tienen poder reductor.

Definition 4.1.3 (ATP). El adenín trifosfato o ATP es nucleótido de adenosina con tres grupos fosfatos adheridos. Hace que las cosas sucedan en las células porque tienen una gran cantidad de energía potencial. Cuando el ATP reacciona con agua durante una reacción de hidrólisis, el enlace entre el grupo fosfato más externo del ATP y su vecino se rompe, dando como resultado la formación de ADP y fosfato inorgánico (*H₂PO₄⁻*) esta reacción es altamente exergónica.

La energía que se libera se emplea para transferir el fosfato desgajado a una molécula destino denominada sustrato, proceso llamado fosforilación. Cuando las moléculas reactantes de una reacción endergónica se fosforilan, la energía libre liberada durante la fosforilación se acopla a la reacción endergónica para hacer que la reacción combinada global sea exergónica.



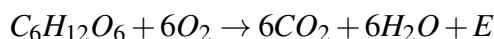
siendo E energía libre.

Definition 4.1.4 (Vía metabólica). Cada una de las moléculas de la vida se fabrica mediante una serie de reacciones, cada una de las cuales está catalizada por una enzima distinta. Estos procesos de varios pasos se denominan vías metabólicas.

Cuando una enzima de una vía metabólica es inhibida por el producto de la secuencia de reacciones, tienen lugar lo que denominamos inhibición por realimentación. A medida que la concentración de la molécula producto pasa a ser abundante se detiene la secuencia de reacciones porque el producto inhibe a una de las enzimas anteriores en la vía.

4.2. Obtención y transformación de la energía por los seres vivos

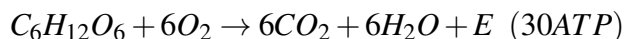
Aunque la célula puede emplear cualquier biomolécula para obtener energía, los hidratos de carbono son la fuente primaria, especialmente la glucosa ($C_6H_{12}O_6$). Este azúcar es la fuente principal de energía y electrones por reacciones de tipo redox. Cuando la célula no dispone de glucosa pero tiene otros hidratos de carbono disponibles, transforma éstos en glucosa para obtener la energía a partir de ésta (en forma de ATP en su mayor parte). La reacción que resume el proceso de obtención de energía es:



La energía que surge de la oxidación de la glucosa no se libera en forma de calor, sino que se utiliza para fabricar ATP. Este proceso se produce en presencia de oxígeno (ambiente aerobio) y supone la oxidación de la glucosa para liberar la energía. En ausencia de oxígeno (ambiente anaerobio) no se puede realizar una oxidación completa de la glucosa por lo que se realiza una fermentación, la cual produce una cantidad de energía mucho menor.

4.2.1. Respiración celular

La respiración celular se define como cualquier conjunto de reacciones que utilice los electrones recolectados a partir de moléculas de alta energía para producir ATP mediante una cadena de transporte de electrones.



Glucólisis

Tiene lugar en el citosol de todas las células y no necesita oxígeno. Se producen dos moléculas de piruvato (tres carbonos) a partir de cada molécula de glucosa (seis carbonos) y 4 ATP pero se gastan 2 en la activación la glucosa: rendimiento neto de 2 ATP. Además, se producen dos $NADH^+H^+$ por reducción del NAD^+ , que producirán más ATP al entrar en la cadena transportadora de electrones. La glucólisis se regula por realimentación.

Oxidación del piruvato

Oxidación del piruvato: El piruvato producido por la glucólisis es transportado del citosol a las mitocondrias, atravesando la membrana mitocondrial externa por unos pequeños poros y por transporte activo a través de la membrana interna. Dentro de las mitocondrias el piruvato reacciona con un compuesto llamado coenzima A *CoA*.

La *CoA* actúa como una coenzima aceptando y luego transfiriendo un grupo aceite al piruvato para producir el acetil *CoA*. La secuencia de reacciones tiene lugar dentro de un complejo enzimático intrincado y enorme llamado piruvato deshidrogenasa que se encuentra en la matriz mitocondrial (o en el citosol de las procariotas). Cada piruvato se desdobra en CO_2 y un grupo acetilo de dos carbonos (acetil *CoA*) y el NAD^+ se reduce a *NADH* y un H^+ .

Ciclo de Krebs

El punto de partida es el acetil *CoA* y ácido cítrico. Consiste en una serie de ocho reacciones químicas, cíclicas y no lineales que tienen como resultado la oxidación del acetil *CoA* para producir dos moléculas de CO_2 y liberar energía que se utiliza posteriormente en la síntesis de ATP. Además se produce una reducción de NAD^+ y *FAD*.

En cada ciclo, la energía liberada por la oxidación de una molécula de aceite *CoA* se utiliza para producir tres moléculas de *NADH*, una de *FADH*₂ y una de guanosín trifosfato *GTP* (en las células hepáticas de los mamíferos) o ATP (en las células musculares) mediante la fosforilación a nivel de sustrato.

En los eucariotas la mayor parte de las enzimas responsables del ciclo del ácido cítrico se localizan en la matriz mitocondrial fuera de las crestas. Puesto que la glucólisis produce dos moléculas de piruvato, el ciclo se repite dos veces para cada molécula procesada en la respiración celular. El ciclo de Krebs también está cuidadosamente regulado.

Cadena de transporte de electrones

Las moléculas responsables de la oxidación del *NADH* y el *FADH*₂ se denominan cadena de transporte de electrones. A medida que los electrones pasan de una proteína a otra de la cadena, la energía liberada por las reacciones redox se utiliza para bombear protones a través de la membrana interna de la mitocondria. A medida que los electrones se muevan por la cadena, serán atraídos cada vez más fuertemente. En cada reacción se liberará una pequeña cantidad de energía y la energía potencial de cada enlace sucesivo disminuirá progresivamente. Los componentes de la cadena de transporte de electrones están organizados en cuatro grandes complejos proteicos.

Una coenzima no proteica llamada ubiquinona *Q* y la proteína citocromo *c* actúan como transportes que transfieren los electrones entre estos complejos. El Complejo I oxida *NADH* y transfiere dos electrones a *Q*. El Complejo II oxida *FADH*₂ y transfiere dos electrones a *Q*. *Q* es reducida por los dos complejos anteriores y se mueve a través del hidrófobo de la membrana de las crestas de las mitocondrias, donde es oxidada por el Complejo III.

El Complejo III oxida a *Q* liberando un total de cuatro protones por cada pareja de electrones. El citocromo *c* es reducido aceptando un único electrón del Complejo III y se mueve a lo largo de la superficie de la membrana de las crestas donde es oxidado por el Complejo IV. El Complejo IV oxida a *c* y transfiere cada electrón para reducir gas oxígeno, que capta dos protones de la matriz para producir agua.

La función real de la cadena de transporte de electrones es bombear protones a través de la membrana interna de las mitocondrias, desde la matriz hasta el espacio intermembranoso. Después de establecido un gradiente de protones, una encima de la membrana interna llamada ATP sintasa se encarga de sintetizar ATP a partir de ADP y P_i , mediante el proceso llamado quimiósmosis.

4.2.2. Fermentación

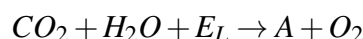
La fermentación es una vía metabólica que regenera NAD^+ oxidando depósitos de $NADH$. Los electrones eliminados del $NADH$ se transfieren al piruvato o una molécula derivada del mismo, en lugar de a una cadena de transporte de electrones.

La fermentación es sólo un modo alternativo de producir ATP para cuando el suministro de oxígeno se agota temporalmente. Los organismos que pueden conmutar entre la fermentación y la respiración celular se llaman anaerobios facultativos.

Para entender el inventario químico de las células y el alcance global del metabolismo, es crucial darse cuenta de que las células tienen dos requisitos fundamentales para vivir, crecer y reproducirse: energía y carbono. Las células necesitan una fuente de electrones de alta energía química en forma de ATP y una fuente de moléculas compuestas por carbono que puedan usarse para sintetizar DNA, RNA, proteínas, ácidos grasos y otras moléculas.

4.2.3. Fotosíntesis

La fotosíntesis es una serie endergónica de reacciones redox que produce azúcares a partir de dióxido de carbono y energía lumínica. Se pueden resumir en la ecuación opuesta a la de la respiración celular:



donde E_L es energía lumínica y A es azúcar. Se produce en los cloroplastos. Los pigmentos son moléculas que sólo absorben la luz de ciertas longitudes de onda. El pigmento más abundante de las plantas se denomina clorofila (pigmento que refleja la luz verde) y se almacena en las membranas de los tilacoides de los cloroplastos.

Fase luminosa

Consiste en una serie de procesos por los que la fotosíntesis transforma la energía electromagnética en forma de luz solar en energía química almacenada en los enlaces $C-C$ y $C-H$ del azúcar. Una molécula de pigmento absorbe fotones de longitudes de onda concretas, por lo que cada pigmento tiene un espectro de absorción característico. Hay dos clases principales de pigmentos en las hojas de las plantas:

1. Clorofilas: absorben intensamente en las regiones azules y rojas del espectro visible y reflejan la luz verde porque no la absorben.
2. Carotenoides: absorben en las regiones azul y verde del espectro visible. Se llaman pigmentos accesorios porque absorben longitudes de onda que no son absorbidas por la clorofila y transmiten la energía la misma.

Cuando un fotón incide sobre una molécula de clorofila, la energía del fotón puede transferirse a un electrón de la cabeza de la molécula de clorofila. El electrón entonces se excita y pasa un

estado de mayor energía. Entonces pueden ocurrir cuatro cosas: emitir una fluorescencia, liberar calor, pasar energía a un pigmento cercano mediante resonancia o transferir el electrón a un aceptor de electrones. La mayoría de los pigmentos energizados usan sus electrones excitados para realizar la fotosíntesis.

En la membrana del tilacoide se agrupan mediante un conjunto proteico de 200 a 300 moléculas de clorofila y pigmentos accesorios formando estructuras denominadas el complejo antena y el centro de reacción. Estos complejos, junto con las moléculas que capturan y procesan electrones excitados forman un fotosistema.

Cuando un fotón incide sobre una molécula de pigmento del complejo antena se absorbe la energía y un electrón se excita. Esta energía se transmite a una molécula de clorofila cercana lo que se conoce como transferencia resonante de energía. Una vez transferida la energía, el electrón originalmente excitado vuelve a su estado fundamental y la mayor parte de la energía resonante se dirige hacia el centro de reacción. Cuando se excita una molécula de clorofila en el centro de reacción su electrón excitado se transfiere a un aceptor electrónico que se reduce de modo que la energía electromagnética se transforman energía química. La reacción redox que se producen el centro de reacción resulta en la producción de energía química a partir de luz solar. La energía almacenada en los electrones de la clorofila excitada puede transferirse a otras moléculas mediante un flujo de electrones que generan el fotosistema I y II.

El fotosistema II utiliza la energía lumínica para oxidar el agua produciendo electrones, protones (H) y oxígeno. El fotosistema I utiliza la energía lumínica para reducir el $NADP^+$ a $NADPH^+H^+$. En conjunto y los fotosistemas I y II produce energía química que almacenar en el ATP y NADPH.

El hidrógeno que se utiliza para convertir el $NADP^+$ a NADPH, procede del agua, y el paso de electrón del agua a través de la cadena de reacciones redox de una forma lineal se denomina flujo de electrones no cíclico. También existe una vía alternativa para los electrones llamado flujo de electrones cíclico.

Fase oscura

También denominada ciclo de Calvin-Benson consiste en la incorporación del CO_2 ambiental a un compuesto orgánico para formar de hidratos de carbono. Tiene lugar en el estroma de los cloroplastos y no necesita la presencia de luz. El recatase inicial es la ribulosa bifosfato RuBP, un compuesto de cinco carbonos. El ciclo de Calvin tiene tres fases:

1. Fase de fijación. El CO_2 reacciona con la RuBP, que fija el carbono y produce dos moléculas de 3PGA.
2. Fase de reducción. El 3PGA es fosforilado por el ATP y después reducido por los electrones del NADPH produciéndose un azúcar de 3 carbonos denominada gliceraldehído-3-fosfato G3P. Parte del G3P resultante se desvía a la producción de glucosa y fructosa.
3. Fase de regeneración. El resto del G3P hace que el ciclo siga funcionando, sirviendo de sustrato para la tercera fase del ciclo: las reacciones que utilizan ATP adicional para la regeneración de RuBP.

Se necesitan tres vueltas del ciclo para fijar tres moléculas de CO_2 obteniendo una molécula de G3P y una RuBP. El ATP y NADPH producidos en la reacciones que capturan la luz permite las células reducir el dióxido de carbono a carbohidratos.

El rubisco es la enzima que fija el CO_2 al RuBP. La reacción de oxígeno con RuBP se procesa en reacciones que consumen ATP y liberan CO_2 con el fin de regenerar 3PGA, proceso que se denomina fotorrespiración.

La superficie de las hojas está punteada por aberturas limitadas por dos células de forma distintiva llamadas células oclusivas. La abertura entre estas células emparejadas se llama ostiolo la estructura global se llama estoma. El CO_2 se difunde hasta los cloroplastos por un gradiente de concentración.

Capítulo 5

Ciclo celular y meiosis

La división celular es una actividad común a todas las células , ya que toda célula procede de otra célula por división de ésta y puede, a su vez, llegar a dividirse o no para dar otras células. En las bacterias, la división de la célula equivale a su método de reproducción y se realiza por medio de la bipartición, dando dos células iguales entre sí e iguales a la célula original. Las células eucariotas, al ser más complejas, se dividen para dar lugar a órganos y sistemas, existiendo en el caso de la reproducción células especializadas que tienen una forma de división particular llamada meiosis. Los requisitos generales para la replicación celular son copiar del ADN, separar las copias y dividir el citoplasma para crear dos células completas e idénticas. La replicación de células eucariotas es el responsable del crecimiento, la curación de heridas y la reproducción.

5.1. Etapas del ciclo celular

Definition 5.1.1 (Ciclo celular). Proceso que transcurre desde que una célula se divide hasta que vuelve a dividirse, la secuencia ordenada de sucesos que llevan a una célula a pasar por la duplicación de sus cromosomas hasta que sufre la división. Tanto en eucariotas como en procariotas, el ciclo celular tiene dos fases diferenciadas: la fase M y una interfase compuesta por las fases G1, G2 y S.

5.1.1. Interfase

Durante la interfase la célula crece y se prepara para dividirse, tiene que copiar sus cromosomas, replicar orgánulos y aumentar de tamaño. Antes de que la mitosis pueda tener lugar, la célula original debe crecer lo suficiente como para dividirse en dos células cuyo tamaño y función sean normales.

1. Fase de síntesis (FASE S): se produce la replicación del ADN.
2. Fases GAP (FASE G1 Y G2): Dos huecos entre la fase S y la fase M que proporciona a la célula el tiempo requerido para prepararse para la división Durante la interfase. El tiempo requerido para las fases G1 y G2 varía dependiendo del tipo de célula, las condiciones de crecimiento y de unos organismos a otros.

5.2. División celular en eucariotas: mitosis

Está compuesta de dos sucesos distintos, la división del núcleo y la división de citoplasma. La mitosis divide los cromosomas replicados para formar dos núcleos hijos con idénticos cromosomas y genes (idénticos a la célula madre) y la citocinesis divide el citoplasma dando como resultado dos células hijas idénticas.

Profase

Los cromosomas se condensan haciéndose visibles al microscopio óptico y se forma el huso mitótico. El huso mitótico es una estructura que consta de microtúbulos y mueve los cromosomas replicados al principio de la mitosis además de separar las cromátidas al final del proceso. Se origina en centros organizadores de microtúbulos MTOC, que se mueven hasta los polos del huso mitótico y producen un gran número de microtúbulos.

Prometafase

La envoltura nuclear se desintegra y los microtúbulos se unen a los cromosomas por el cinetocoro (estructura especializada), después los cromosomas comienzan a moverse hacia el centro de la célula. Cada cromátida hermana tiene su propio cinetocoro que se fabrica en el centrómero. Los microtúbulos conectados a estas estructuras se denominan microtúbulos del cinetocoro.

Metafase

Los microtúbulos del cinetocoro desplazan a los cromosomas hasta que los alinean en un plano imaginario situado entre los dos polos del huso que se llama placa metastásica. Cada cromosoma es sostenido por microtúbulos del cinetocoro que ejercen la misma cantidad de tensión y salen de polos opuestos. Se mantienen en su sitio gracias a los microtúbulos astrales, que interaccionan con las proteínas de membrana. Puesto que las cromátidas hermanas están conectadas a polos opuestos, emigrarán en direcciones opuestas durante la división.

Anafase

Las cohesinas que mantiene unidas las cromátidas hermanas en los centrómeros se dividen y cada cromosoma replicado es separado para crear dos cromosomas hijos independientes, lo que duplica el número de cromosomas de la célula. Los cromosomas hijos se mueven hacia polos opuestos a la vez que los dos polos del huso se separa porque las proteínas motoras en los microtúbulos polares solapados los empujan.

Durante la anafase los microtúbulos del cinetocoro permanecen estacionarios pero se acortan perdiendo subunidades de tubulina por los extremos más. A medida que los extremos de los microtúbulos se van contrayendo hacia los polos del huso, los cromosomas se ven arrastrados con ellos al empujar el anillo del cinetocoro.

Telofase

La envoltura nuclear se vuelve a formar alrededor de cada conjunto de cromosomas y los cromosomas se descondensan.

5.3. Citocinesis

Definition 5.3.1 (Citocinesis). El citoplasma se divide para formar dos células hijas cada una con su propio núcleo y su juego completo de orgánulos.

En las plantas, los microtúbulos polares restantes del huso mitótico ayuda definir y organizar la región donde se formarán la nueva membrana plasmática y paredes celulares. Vesículas del aparato de Golgi son transportadas por proteínas motoras a lo largo de microtúbulos polares transportando componentes hacia la mitad de la célula. En la mitad del huso las vesículas se fusionan para formar la placa celular, luego continúa creciendo hasta que se funde con la membrana plasmática existente y divide la célula en dos nuevas células hijas.

En los animales, la citocinesis comienza con la formación de un surco de división formado por un anillo de filamentos de actina en el centro de la célula dentro de la membrana plasmática. Proteínas motoras miosina se unen a estos filamentos de actina y utilizan ATP para contraerse de forma que los filamentos de actina se deslizan para cerrar el anillo. La membrana de la célula se estrangula hasta que se pliega hacia adentro y se divide en dos, completando la división.

5.4. Control de ciclo celular y cáncer

Una de las moléculas reguladoras del ciclo celular es la factor promotor de la fase M o MPF, que induce la mitosis en los eucariotas. Está formado por dos subunidades polipeptídicas, una quinasa o quinasa dependiente de la ciclina Cdk (enzima que canaliza la transferencia del ATP a una proteína diana) y una ciclina (proteína cuya concentración fluctúa a lo largo del ciclo celular, su concentración aumenta durante la interfase y llega a su punto máximo en la mitosis).

Los enormes cambios en la actividad de la ciclina y en la actividad de la Cdk controlan los sucesos ordenados del ciclo celular. Pero el MPF es solo uno de los múltiples complejos proteicos implicados en la regulación del ciclo celular. Un complejo de ciclina diferente activar el paso de la fase G1 a la fase S y diversas proteínas reguladoras están implicadas en el mantenimiento del estado G0 de las células quiescentes.

1. Punto de control G1: Determina si la célula se dividirá o saldrá del ciclo y entrará en estado G0. Los factores que determinan si una célula pasa el punto de control G1 son el tamaño (debido a que la célula debe alcanzar cierto tamaño para que sus células hijas sean suficientemente grandes para ser funcionales), disponibilidad de nutrientes, señales sociales (en los organismos pluricelulares las células pasan o no el punto de control en respuesta a moléculas de señalización procedentes de otras células) y daños en el ADN (si el ADN está físicamente dañado, la proteína p53 activa genes que detienen el ciclo celular hasta que se repare o conduce a la destrucción programada y controlada de la célula apoptosis).
2. Punto de control G2: Si el ADN está dañado o los cromosomas no se replican correctamente se bloquea la eliminación del fosfato de inactivación del MPF, por lo que las células permanecen en la fase G2. Las células en este punto de control pueden responder también a señales de otras células y a señales internas relativas a su tamaño.
3. Punto de control de la fase M: el primero regula el inicio de la anafase para que las células en fase M no dividan las cromáticas hasta que todos los cinetocoros estén unidos

correctamente al huso mitótico. El segundo punto de control regula la progresión a través de la fase M hacia la G1, de modo que si los cromosomas no se separan completamente en la anafase la concentración de MPF no se reduce y la célula se ve detenida en la fase M hasta que todos los cromosomas se separen.

Los cuatro puntos de control del ciclo celular tienen el propósito de evitar la división de células que estén dañadas o que tengan otros problemas. Si uno de estos puntos de control falla, las células pueden comenzar a dividirse de una forma descontrolada provocando cáncer.

Las células cancerígenas provocar enfermedad porque consumen nutrientes y espacio que necesitan las células normales interfiriendo con la función normal de los tejidos. Si las proteínas requeridas para el crecimiento celular se activan cuando no deberían hacerlo o los genes supresores de tumores no detienen el ciclo celular puede formarse una masa de células llamada tumor.

5.5. Reproducción sexual: meiosis

La meiosis es un tipo de división celular que se puede definir como dos divisiones consecutivas precedidas por una única duplicación del DNA, de tal forma que a partir de una célula diploide se obtienen cuatro células haploides (formación de gametos para la reproducción sexual). La finalidad de la meiosis es reducir el número de cromosomas celulares (obtener células haploides a partir de células diploides), asegurar que cada célula haploide resultante tenga un juego completo de cromosomas de los dos de la célula original y promover la diversidad genética en los gametos (conseguida por intercambio de material genético entre cromosomas homólogos o sobrecruzamientos).

El cario tipo de un organismo es el número y tipo de cromosomas presentes en cada célula del organismo. Los organismos que tienen dos versiones de cada tipo de cromosoma se denominan diploides y tienen dos alelos de cada gen, uno en cada cromosoma. Aunque un individuo diploide sólo puede portar dos alelos distintos de cada gen, en una población puede haber muchos alelos diferentes. Los organismos cuyas células sólo contienen un cromosoma de cada tipo se denominan haploides y tienen un alelo de cada gen.

La letra n (número haploide) representa el número de tipos de diferentes cromosomas en una célula determinada. Los cromosomas sexuales cuentan como un solo tipo. Para indicar el número de conjuntos completos de cromosomas se coloca un número antes de la n . La combinación del número de conjuntos y n se conoce como la ploidía de la célula.

5.5.1. Fases de la meiosis

Durante la meiosis cambiar el número de cromosomas en la célula. Las células replican cada uno de sus cromosomas antes de sufrir meiosis y pasa por dos divisiones celulares. La primera división separa una pareja de cromosomas de otra produciendo una célula haploide de una diploide y la segunda separa las cromátidas hermanas de cada cromosoma, produciendo cuatro células hijas con un cromosoma de cada tipo sin replicar. Las fases de la meiosis I son:

1. Profase temprana I: la envoltura nuclear comienza a descomponerse, los cromosomas se condensan y comienza a formarse el huso mitótico. Las parejas de cromosomas homólogos se juntan mediante la sinápsis. Las cromátidas hermanas se mantienen unidas en toda

su longitud por cohesinas. Cuando los cromosomas homólogos condensados se emparejan se produce una rotura en el ADN de una cromátida que inicia un entrecruzamiento entre cromátidas no hermanas. Una red de proteínas que forma el complejo sinaptonémico mantiene estrechamente unidos a los cromosomas homólogos hasta la profase tardía I cuando los homólogos se separan parcialmente y sólo se mantienen unidos por los quiasmas. En un quiasma las cromátidas no hermanas de cada homólogo han sido rotas en un mismo punto y se han unido entre sí intercambiando segmentos correspondientes a los cromosomas maternos y paternos.

Cuando los quiasmas se rompen para separar los cromosomas individuales, gracias al entrecruzamiento poseen una mezcla de alelos maternos y paternos dando lugar a la diversidad genética. La estructura que resulta de la sinapsis se denomina bivalente o tétrada compuesta de cromosomas homólogos emparejados, estando cada homólogo formado por dos cromátidas hermanas.

2. Profase tardía I: la envoltura nuclear se descompone y los microtúbulos del huso mitótico se unen a los cinetocoros. A continuación, se produce el entrecruzamiento mediante la formación de quiasmas entre cromátidas no hermanas de cada cromosoma homólogo.
3. Metafase I: los microtúbulos del cinetocoro mueven las parejas de cromosomas homólogos hacia la placa metastásica situada en el centro del huso mitótico. Cada tétrada migra de forma independiente a la placa metafásica y el alineamiento a un lado u otro de la placa metafásica es aleatorio para los homólogos maternos y paternos de cada cromosoma.
4. Anafase y telofase I: las cromátidas hermanas de cada cromosoma permanecen juntas mientras que los cromosomas homólogos de cada tétrada se separan y comienzan a migrar a polos opuestos del huso mitótico. Cuando los homólogos acaban su migración a los polos opuestos se completa la meiosis I, en algunas especies se restaura la envoltura nuclear, y tiene lugar la citocinesis.

Al comienzo de la meiosis II cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas (haploides). Las fases de la meiosis II son:

1. Profase II: si se forma una envoltura nuclear al final de la meiosis I ésta se rompe, se forma un huso mitótico y los microtúbulos se unen al cinetocoro de cada cromosoma.
2. Metafase II: los cromosomas replicados se alinean en la placa metastásica.
3. Anafase II: las cromátidas hermanas se separan y los cromosomas hijos resultantes comienzan su migración hacia polos opuestos del huso mitótico.
4. Telofase II: los cromosomas finalizan su migración hacia los polos opuestos y se forma una envoltura nuclear alrededor de cada conjunto haploide de cromosomas.

El proceso da como resultado un total de cuatro células hijas de cada célula progenitora original.

5.5.2. Consecuencias de la meiosis

Gracias al reparto independiente de cromosomas maternos y paternos y al entrecruzamiento, los cromosomas de un gameto son diferentes de los de otros gametos y diferentes de los

cromosomas de las células progenitoras. El reparto aleatorio de cromosomas homólogos se conoce como el principio de segregación independiente. La aparición de nuevas combinaciones de alelos de los diferentes genes durante el entrecruzamiento se denomina recombinación genética, de modo que son posibles cuatro combinaciones diferentes de cromosomas paternos y maternos cuando se distribuyen dos cromosomas entre las células hijas durante la meiosis I. Un organismo diploide puede producir 2^n combinaciones de cromosomas. La fecundación junta un conjunto haploide de cromosomas de la madre y del padre para formar una descendencia diploide.

1. Reproducción asexual: cualquier mecanismo de producir descendientes que no involucre la producción y fusión de gametos, de forma que los cromosomas de las células producidas por mitosis son idénticos los cromosomas de la célula progenitora.
2. Reproducción sexual: producción de descendientes mediante la producción y fusión de gametos dando como resultado descendencia con carga genética diferente entre los hermanos indiferente de la de los progenitores.

El entrecruzamiento y la segregación independiente de los cromosomas maternos y paternos aseguran que cada uno de los gametos sea genéticamente único. Incluso si dos gametos producidos por el mismo individuo se unen para formar un descendiente (autofecundación) es muy probable que la descendencia sea genéticamente diferente del progenitor.

5.5.3. Errores en la meiosis

Para que un gameto consiga un juego completo de cromosomas:

1. Los cromosomas de cada pareja de homólogos se deben separar durante la primera división meiótica de forma que un solo homólogo terminen cada célula hija.
2. Las cromátidas hermanas deben separarse la una de la otra y migrar hacia los polos opuestos de la célula en la segunda división meiótica.

Si estos dos pasos no se producen la perfección los productos de la meiosis serán anormales. Este tipo de error se denomina no disyunción porque los homólogo o las cromátidas hermanas no consiguen separarse. Si un gameto $n + 1$ es fecundado por un gameto n normal, el cigoto resultante será $2n + 1$ y se produce una trisomía. Si el gameto $n - 1$ es fecundado por un gameto n normal, el cigoto resultante será $2n - 1$ y se produce una monosomía. Las células que tienen demasiados o insuficientes cromosomas de un tipo concreto se conocen como aneuploides.

1. se producen cuando no se separan correctamente los cromosomas y alguno de los gametos queda con un cromosoma completo en lugar de una cromátida. La fecundación de ese gameto da lugar a un individuo con alguna trisomía.
2. todo el conjunto de los cromosomas aparece en más copias de las normales, dando lugar a individuos triploides, tetraploides, etc., los cuales no siempre son viables o fértiles.

La reproducción asexual es mucho más eficiente que la reproducción sexual porque no se produce machos y por consecuencia produce mas descendencia en menos generaciones ya que cualquier individuo es capaz de reproducirse por sí mismo.

Capítulo 6

Replicación del DNA

Es un proceso muy complejo en el que intervienen muchas más enzimas y proteínas reguladoras. Durante la replicación, la doble hélice se separa en sus dos hebras o cadenas por ruptura de los enlaces de hidrógeno, que mantienen unidas a sus bases, y cada una de las hebras separadas actúa como molde para otras dos hebras que serán complementarias a las del DNA molde. De esta forma, a partir de una doble hélice se obtiene otra. La síntesis de las nuevas hebras se realiza por la adición de los nucleótidos complementarios, que se van uniendo en una reacción catalizada por la enzima DNA polimerasa.

6.1. El DNA como material hereditario

6.2. Composición química y estructura del DNA

El ADN está compuesta normalmente por una doble cadena, cada una de un largo polímero lineal formado por monómeros llamados desoxirribonucleótidos. Cada desoxirribonucleótido consta de un azúcar desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada. Los monómeros se polimerizan mediante enlaces fosfodiéster dando lugar a las dos cadenas que forma la molécula de ADN, que funciona como molécula de almacenamiento de información genética de la célula. Cada cadena de ADN tiene polaridad: un extremo tiene grupo hidroxilo expuesto en el carbono 3' de una desoxirribosa, mientras que el otro tiene un grupo fosfato expuesto en un carbono 5', y la molécula presentan dos extremos 3' y 5' perfectamente diferenciados. Las cadenas antiparalelas se enrollan una alrededor de la otra formando una espiral al emparejarse ciertas bases nitrogenadas formando enlaces de hidrógeno.

6.3. Replicación: modelo y mecanismo

para producirse era necesario la presencia de:

1. Un DNA que actúe como molde para ser copiado.
2. Los cuatro tipos de desoxirribonucleótidos trifosfato: dATP, dGTP, dCTP y dTTP.
3. La enzima DNA polimerasa, que es parte de un complejo enzimático mayor. Esta proteína polimeriza desoxirribonucleótidos para formar ADN, de modo que cataliza la polimerización de la macromolécula.

4. Energía química, ya que es una reacción anabólica con alto consumo energético.

Primero se forma la burbuja de replicación en una secuencia específica de bases llamada origen de replicación. Los cromosomas bacteriano sólo tienen un origen de replicación y por tanto se forma una única burbuja de replicación, mientras que los eucariotas tienen múltiples orígenes de replicación a lo largo de cada cromosoma y por tanto múltiples burbujas de replicación.

La síntesis de ADN es bidireccional, tiene lugar en ambas direcciones aún mismo tiempo y las burbujas de replicación crecen en ambas direcciones a medida que se produce la replicación del ADN. Un conjunto específico de proteínas es el responsable de reconocer los lugares donde empieza la replicación y abrir la hélice en esos puntos. Estas proteínas son activadas por las proteínas responsables de iniciar la fase S en el ciclo celular. Una vez abierta una burbuja de replicación un grupo distinto de enzimas inicia la síntesis de ADN en las horquillas de replicación, regiones en forma de Y donde la doble hélice progenitor se divide en dos cadenas simples. El ADN helicasa rompe los enlaces de hidrógeno existentes entre las bases separando las dos cadenas, y las proteínas de unión al ADN monocatenario SSBP se unen a las cadenas separadas e impiden que vuelvan a formar la doble hélice. El proceso de desenrollar que tiene lugar en la horquilla crea una tensión en los puntos situados más adelante en la hélice. Estas fuerzas de torsión son no sé si para contrarrestadas por la topoisomerasa, encima que corta el ADN para desenrollarse y lo vuelve a unir por delante de la horquilla de replicación que va avanzando.

6.3.1. Cadena adelantada

El molde de cadena simple determina qué desoxirribonucleótido será el siguiente en añadirse. Un cebador proporciona a la ADN polimerasa un grupo hidroxilo 3' libre que puede combinarse con otro desoxirribonucleótido entrante para formar un enlace fósfordiéster. Una encima llamada primasa, un tipo de ARN polimerasa que canaliza la polimerización de ribonucleótidos para formar ARN, sintetiza el fragmento de ARN que sirve como cebador ya que esta no requiere de un cebador para iniciar la síntesis. Una vez el cebador está presente la ADN polimerasa empieza trabajar la dirección 5'-3' añadiendo desoxirribonucleótidos para completar la cadena complementaria. La adición de desoxirribonucleótidos se cataliza en un sitio activo de la ADN polimerasa que envuelve a la cadena y una estructura en forma de rosquilla situadas detrás, pinza de deslizamiento, sujeta la encima en su sitio sobre la cadena molde. El producto de la encima es la cadena adelantada, porque avanza hacia la horquilla de replicación y se sintetiza de forma continua.

6.3.2. Cadena retrasada

La otra cadena se tiene que sintetizar en una dirección que se aleja de la horquilla de replicación. Esta es la cadena retrasada, ya que a medida que la horquilla de replicación se desplaza, va exponiendo fragmentos de ADN molde monocatenario. La ARN primasa sintetiza nuevos cebadores de ARN para las cadenas retrasadas a medida que la horquilla de replicación móvil expone regiones de ADN monocatenario, Y la ADN polimerasa utiliza estos cebadores para sintetizar fragmentos cortos de ADN a lo largo de la cadena retrasada que posteriormente se unen para formar una cadena continua. Las pequeñas secciones de ADN se denominan fragmentos de Okazaki y se van haciendo más grandes a medida que se ensamblan en piezas de mayor tamaño.

6.4. Los telómeros

La región del extremo de un cromosoma eucariótico se llama de telómero. Cuando la horquilla de replicación alcanza el extremo de un cromosoma lineal una ADN polimerasa sintetiza la cadena adelantada hasta el final del molde de ADN original. Pero en la cadena retrasada, la primasa añade un cebador de ARN cerca del extremo del cromosoma con lo que la ADN polimerasa sintetiza en fragmento de Okazaki final en la cadena retrasada. Pero como la ADN polimerasa es incapaz de añadir ADN cerca del final del cromosoma porque no hay cebador, el ADN de la cadena simple retrasada continúa siendo monocatenario y acaba siendo degradado lo que provoca un acortamiento del cromosoma. Si este proceso continuará con el tiempo los cromosomas lineales desaparecerían por completo. El problema se resuelve gracias a la telomerasa.

Los telómeros no contienen genes sino que están formados por cortos fragmentos de bases que se repiten una y otra vez. La telomerasa no necesita de cebador porque cataliza la síntesis del ADN a partir de un molde de ARN que contiene, y añade bases al extremo de un cromosoma para impedir que se acorte. Como resultado en la cadena retrasada se hace ligeramente más larga de lo que era originalmente.

La telomerasa está activa solo en una serie limitada de tipos de células. En la mayor parte de las células somáticas, que no participan en la formación de gametos, no hay actividad de la telomerasa. Los cromosomas de las células somáticas se acortan gradualmente con cada división mitótica haciéndose progresivamente más pequeños a medida que el individuo envejece, por lo tanto el número de divisiones celulares posibles para una célula somática está limitado a la longitud inicial de sus telómeros.

6.5. Reparación de errores

Las ADN polimerasa añaden las bases correctas porque los emparejamientos de bases complementarias (A-T y C-G) son energéticamente más favorables y tienen forma distintiva. Esto hace que se inserte un desoxirribonucleótido incorrecto una vez por cada 100.000 bases añadidas. Además una parte de la encima ADN polimerasa III llamada subunidad épsilon actúa como una exonucleasa, elimina desoxirribonucleótidos de los extremos de las cadenas de ADN. Si un desoxirribonucleótido recién añadido no está emparejado correctamente, el posicionamiento del desoxirribonucleótido incorrecto proporciona un sustrato inadecuado para que la ADN polimerasa se pueda mover. El sitio activo de la ADN polimerasa detecta la forma física incorrecta del enlace y reemplaza el desoxirribonucleótido. La ADN polimerasa III actúa como un corrector de pruebas eliminando el desoxirribonucleótido erróneo.

Los genes están sometidos a continuo daño por la luz solar, los rayos X o diferentes sustancias químicas. Si este daño se ignorara las mutaciones se acumularían rápidamente. Para reparar este daño, los organismos han desarrollado una amplia gama de sistemas de reparación de ADN. Por ejemplo, el sistema de reparación por escisión de nucleótidos actúa sobre el ADN dañado por la luz ultravioleta y muchos compuestos químicos diferentes.

Capítulo 7

Transcripción y traducción del DNA

Los genes tienen la información hereditaria, es decir, la información que determina aquellas características, propiedades o actividades de un determinado ser vivo, que lo identifican como individuo de una especie y que transmitirá a sus descendientes, y están hechos de ADN.

7.1. El dogma central de la biología molecular

Resume el flujo de información en las células, el ADN codifica el ARN, que a su vez codifica proteínas. El ADN es el material hereditario, los genes consisten en secciones específicas de ADN que codifican productos utilizados por las células. La secuencia de bases del ADN especifica la secuencia de bases en una molécula de ARN que a su vez especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína, de modo que en la práctica los genes codifican proteínas. El proceso ocurre de la siguiente manera:

1. El ADN se transcribe a ARN mediante la ARN polimerasa en la transcripción.
2. El ARNm se traduce a proteínas en los ribosomas en la traducción.
3. El ADN puede copiarse a sí mismo por replicación y transmitir su información a la descendencia.

El genotipo de un organismo queda determinado por la secuencia de bases de su ADN, que se expresa en su fenotipo, producto de las proteínas que fabrica. Los alelos de un gen difieren en su secuencia de ADN, de modo que las proteínas producidas por diferentes alelos de un mismo gen tendrán una secuencia de aminoácidos distinta y por lo tanto distinta función, de modo que un pequeño cambio en el genotipo puede resultar en una gran diferencia en el fenotipo. El dogma central vincula los genotipos con los fenotipos.

Existen excepciones al dogma central. Muchos genes codifican moléculas de ARN que no funcionan como ARNm y no traduce a proteínas, la información también puede fluir en el sentido inverso ARN-ADN, muchos virus tienen genes que están compuestos de ARN y cuando infectan una célula la transcriptasa inversa (enzima vírica especializada) sintetiza una versión de ADN de los genes de ARN (transcripción inversa).

7.2. Síntesis del RNA o transcripción

El primer paso para convertir la información genética en proteínas, consiste en sintetizar una versión de ARN las instrucciones archivadas en el ADN. Las enzimas ARN polimerasas no requieren de un cebador para comenzar la transcripción, si no que añaden directamente un monómero de entrada (un NTP, nucleótido de ribosa) que se empareja con una base del molde del ADN. La cadena leída por enzima es la cadena molde, la otra cadena se denomina cadena no molde o cadena codificante, y su secuencia se corresponde con la secuencia de ARN transcrita a partir de la cadena molde (con el cambio de uracilo por timina).

7.2.1. Transcripción en bacterias

Fase de iniciación

La ARN polimerasa inicia la transcripción cuando una subunidad proteica llamada sigma se une a ella, formando en conjunto una holoenzima que consta de un núcleo enzimático con el sitio activo para la catálisis (ARN polimerasa) y otras proteínas necesarias (sigma). Sigma permite que la holoenzima se una sólo a secciones de ADN específicas, estos sitios de unión se llaman promotores y son segmentos de ADN que promueven el inicio de la transcripción. La mayoría de las bacterias tienen proteínas sigma alternativas que se unen a promotores consecuentes de bases de ADN ligeramente diferentes y pueden activar un grupo de genes en respuesta a los cambios ambientales. Sigma es la responsable de guiar a la ARN polimerasa a las localizaciones específicas dónde la transcripción debe iniciarse.

Los promotores bacterianos tienen una longitud de 40 a 50 bases y poseen una sección concreta en común (secuencia TATAAT) conocida como la caja-10. El ADN que está localizado en la dirección en la que se mueve la ARN polimerasa durante la transcripción se dice que está aguas abajo respecto al punto de referencia (lugar donde comienza la transcripción o sitio +1) el ADN localizado en la dirección opuesta se dice que está aguas arriba.

La transcripción comienza cuando sigma se une a las cajas -35 y -10 iniciando el contacto con el ADN del promotor. Esta unión determina dónde y en qué dirección comenzará la ARN polimerasa a sintetizar. Una vez que en la holoenzima esta unida a un promotor, la ARN polimerasa abre la hélice de ADN y crea dos cadenas separadas. La cadena molde es llevada a través de un canal que conduce al sitio activo en el interior de la ARN polimerasa. Los NTP entran por otro canal de la enzima y se difunden hacia el sitio activo, donde se emparejan con las bases complementarias de la cadena de ADN. La reacción canalizada es exergónica y espontánea porque los NTP tienen mucha energía potencial gracias a sus tres grupos fosfato. La fase de iniciación se completa cuando la ARN polimerasa produce el ARNm correspondiente al sitio +1.

Fase de elongación y terminación

Una vez que la RNA polimerasa comienza a moverse a lo largo del molde de ADN sintetizando el ARN comienza la fase de elongación de la transcripción. En el interior de la enzima, un grupo de aminoácidos forman un timón que ayuda conducir las cadenas codificante y no codificante a través de canales situados en el interior de la enzima. El sitio activo cataliza la adición de nucleótidos al extremo 3' en crecimiento de la molécula de ARNm, y otro grupo de

aminoácidos forma una región denominada cremallera que separa el RNA recién sintetizado del ADN.

La transcripción acaba con la fase de terminación. La ARN polimerasa transcribe una secuencia de ADN que funciona como una señal de terminación. Una vez que es sintetizada esta secuencia de bases, esta parte del ARNm se pliega hacia atrás sobre sí misma y forma una pequeña doble hélice. La estructura en horquilla interrumpe la interacción entre la ARN polimerasa y el transcrito de ARN, dando como resultado la separación física de la enzima y su producto.

7.2.2. Transcripción en eucariotas

Los eucariotas tienen tres tipos de polimerasas, ARN polimerasas I, II y III que transcriben cada una ciertos tipos de ARN. La que interviene en la transcripción de genes que codifican proteínas es la polimerasa II. Los promotores eucarióticos son más diversos que los promotores bacterianos y la mayor parte de ellos incluyen una secuencia denominada caja TATA, localizada unos 30 pares de bases aguas arriba del sitio de inicio de la transcripción.

Las ARN polimerasas reconocen los promotores usando un grupo de proteínas denominadas factores de transcripción basales. La terminación en los genes eucarióticos codificantes de proteínas implica una corta secuencia denominada señal de poliadenilación o señal poli(A). Después de transcribir la señal el ARN es cortado por unas enzimas aguas abajo de la señal poli(A) mientras la polimerasa continúa transcribiendo el molde de ADN. Al final, la ARN polimerasa separa el molde de ADN y termina la transcripción a una distancia variable de la señal poli(A).

Procesamiento del ARN

Cuando se transcriben genes eucarióticos el producto inicial se denomina transcrito primario o pre-ARNm, y debe sufrir un procesamiento de múltiples pasos antes de poder llegar a ser funcional. Los genes eucarióticos no constan de una secuencia continua de ADN que codifica un producto, sino que las regiones que codifican proteínas están interrumpidas de forma intermitente por fragmentos intermedios que, aunque forman parte del gen, no codifican un producto.

Para crear un ARN funcional, las células eucarióticas tienen que eliminar ciertas secuencias dentro del transcrito primario y luego combinar las regiones separadas en un todo integrado. No existe una correspondencia biunívoca entre la secuencia de nucleótidos de un gen eucariótico y su ARNm. Las regiones de los genes que forman parte del ARNm final se llaman exones, y las secciones que no están en el ARNm se denominan intrones (su existencia provoca que los genes eucarióticos sean mucho más largos que sus correspondientes ARN maduros). El transcrito primario contiene tanto exones como intrones, y estos últimos son eliminados de la cadena de ARN en crecimiento mediante un proceso conocido como corte y empalme.

El proceso ocurre dentro del núcleo mientras el ARN se transcribe y da lugar a un ARN que contiene un mensaje genético ininterrumpido. El corte y empalme de los transcritos primarios es catalizado por los ARN pequeño nuclear (ARNsn) que trabajan en unión de un complejo proteico formando las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP). Después llegan otras snRNP para formar un complejo con múltiples partes llamado espliceosoma. El intrón forma un bucle más un tallo monocatenario con la adenina en su punto de conexión. Por último, el lazo se corta y un enlace fosfodiéster une los exones situados a ambos lados generando una secuencia

codificante continua ARNm, y el intrón extirpado es degradado a ribnucleótidos monofosfato. Las reacciones son catalizadas por una ribozima.

7.3. El código genético

Son las reglas que especifican la relación entre una secuencia de nucleótidos de ARN o ADN y la secuencia de aminoácidos de una proteína. El código de tres bases se llama código de triplete, y es redundante, más de un triplete de bases puede especificar el mismo aminoácido. El grupo de tres bases que especifica un aminoácido determinado se llama codón, muchos de los 64 codones posibles pueden especificar los mismos aminoácidos.

Las propiedades del código genético son, además de codificar los aminoácidos, existe un codón de inicio AUG que señala que la síntesis proteica debe comenzar en ese punto de la molécula de ARNm y además codifica la metionina, y un codón de fin UAA, UAG, UGA, que señalan que la proteína está completa.

El código genético es:

1. Redundante: todos los aminoácidos, menos la metionina y el triptófano, se codifican mediante más de un codón.
2. No ambiguo: un mismo codón nunca codifica más de un aminoácido.
3. No solapante: una vez que el ribosomas se sincroniza con el primer codón, va leyendo uno tras otro los demás.
4. Universal: en todos los organismos, los codones codifican el mismo aminoácido.
5. Conservativo: si varios codones especifican en mismo aminoácido, las dos primeras bases de esos codones son casi siempre idénticas.

7.4. Síntesis de proteínas o traducción

Para sintetizar una proteína, la secuencia de bases de una molécula de ARNm es traducida a una secuencia aminoácidos de un polipéptido. La secuencia de sucesos es similar en bacterias, arqueas y eucariotas, y se produce en los ribosomas que sintetizan las proteínas y luego las liberan. Los ribosomas se unen a los ARNm y comienzan a sintetizar proteínas incluso antes de que la transcripción se haya completado en las bacterias, formando un polirribosoma cuando varios ribosomas se conectan a cada ARNm (de esta forma se pueden producir muchas copias de una proteína a partir de un único ARNm) porque no hay envoltura nuclear que separe los dos procesos. En los eucariotas, los transcritos primarios se procesan en el núcleo para producir ARNm maduro que luego se exporta al citoplasma hasta los ribosomas, y comienza la traducción.

Un tipo de ARN llamado ARN transferente o ARNt actúa como interprete durante la traducción, los aminoácidos son transferidos de los ARNt a las proteínas. La estructura primaria de los ARNt son secuencias de nucleótidos relativamente cortas. Ciertas partes de la molécula pueden formar estructuras secundarias al emparejarse por enlaces de hidrógeno bases de la estructura primaria en cualquier punto de la misma molécula, informan estructuras de tallo y lazo.

Se necesita un aporte de energía en forma de ATP para unir un aminoácido a un ARNt. Unas enzimas denominadas aminoacil-ARNt sintetasa catalizan la adición de los aminoácidos. Cada aminoacil-ARNt sintetasa tiene un sitio de unión para un aminoácido concreto y un ARNt determinado. La combinación de una molécula de ARNt unida covalentemente a un aminoácido se denomina aminoacil-ARNt.

7.5. Mecanismos de regulación de la traducción

La traducción de cada codón de ARNm comienza cuando el anticodón de un aminoacil-ARNt se une al codón. Tiene lugar el interior de un ribosoma. Los ribosomas contienen una cantidad considerable de proteínas junto con ARN ribosómico o ARNr. Se pueden separar en dos subestructuras principales llamadas subunidad grande (en ella tiene lugar la formación del enlace peptídico) y su subunidad pequeña (mantiene el ARNm en su lugar durante la traducción). Los ribosomas sintetizan las proteínas en tres pasos:

1. **Iniciación:** El proceso comienza cuando una sección de ARNr en la subunidad pequeña del ribosoma se une a una secuencia complementaria en el ARNm denominada sitio de unión al ribosoma o secuencia de Shine-Dalgarno. Las interacciones entre la subunidad pequeña, el mensaje y el ARNt son mediadas por unas proteínas llamadas factores de iniciación. Los factores de iniciación unen el primer aminoacil-ARNt al ribosoma e impiden que las subunidades grande y pequeña del ribosoma se unan hasta que el ARNt iniciador está en su sitio en el codón de inicio AUG, y ayudan a unir el ARNm con la subunidad pequeña. La subunidad grande se une al complejo y el ARNt que porta f-met queda en el sitio P.
2. **Elongación:** Los sitios A y E del ribosoma están vacíos, la elongación se produce cuando un aminoacil-ARNt se une al codón del sitio A mediante el emparejamiento de bases complementarias entre el codón y el anticodón. Una vez completado el enlace peptídico, la cadena polipeptídica se transfiere del ARNt del sitio P al aminoácido sujeto por el ARNt del sitio A. La traslocación, ocurre cuando los factores de elongación ayudan a mover el ribosoma respecto al ARNm de manera que la traducción tenga lugar en la dirección 5'-3' con ayuda de GTP.
3. **Terminación:** Cuando el ribosoma en traslocación llega a uno de los tres codones de terminación, como en la mayoría de las células ningún ARNt tiene un anticodón que se una esta secuencia, una proteína llamada factor de terminación reconoce el codón de terminación y rellena ella sitio A. Los factores de terminación no portan ningún aminoácido, y cuando ocupan el sitio A, el sitio activo de la proteína cataliza la hidrólisis del enlace que mantiene unidos el ARNt del sitio P con la cadena polipeptídica de manera que se libera el polipéptido, los ARNt no cargados son liberados del ribosoma, el ribosoma se separa del ARNm y las dos subunidades ribosómicas se disocian.

7.6. Modificaciones postraduccionales

Las proteínas no están completamente formadas ni son totalmente funcionales al terminar la traducción, sino que la mayoría de ellas atraviesan una larga serie de pasos de procesamiento antes de ser completamente funcionales.

1. Plegamiento: aunque el plegamiento puede ocurrir de manera espontánea, frecuentemente es acelerado por unas proteínas denominadas chapetonas moleculares, que se unen al ribosoma cerca del "túnel" por donde el polipéptido en crecimiento emerge del ribosoma.
2. Modificaciones químicas: en los orgánulos se pueden añadir azúcares o grupos lipídicos que son críticos para el funcionamiento de la proteína, o distintos marcadores de dirección.

7.7. Mutaciones

Una mutación es cualquier cambio permanente del ADN de un organismo, una modificación en el archivo de información de una célula, un cambio en su genotipo. Las mutaciones crean alelos nuevos y pueden alterar desde un único par de bases hasta conjuntos completos de cromosomas.

Si se produce un error durante la síntesis o reparación del ADN, resultará un cambio de una sola base y se conoce como mutación puntual. Dependiendo del efecto que tenga el error en la expresión génica se denominan:

1. mutación de sentido erróneo o de sustitución, provoca cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína.
2. mutación silenciosa, (mutación sinónima) no hace variar la secuencia de aminoácidos del producto génico porque se añade una base cuyo triplete codifica el mismo aminoácido.
3. mutación de desfase del marco de lectura, hace que dejen de funcionar proporciones significativas de una proteína por una adición o delección de una base que provoca una desincronización de la secuencia de codones y altera el significado de todos los codones posteriores.
4. mutación sin sentido, se produce cuando un codón que especifica un aminoácido es modificado transformándose en otro que especifica un codón de terminación, lo que provoca una terminación anticipada de la cadena polipeptídica y da como resultado una proteína no funcional.

La mutación puede ser beneficiosa, neutra o deletérea. La mayoría de las mutaciones puntuales son ligeramente deletéreas o neutras, y se pueden producir en las secuencias de ADN que no codifican proteínas.

Las mutaciones cromosómicas son formas de mutación que no alteran las secuencias de ADN pero cambian el número de copias de los cromosomas. La poliploidía, aneuploidía y otros cambios del número cromosómico resultan de errores aleatorios a la hora de transferir los cromosomas a las células hijas durante la mitosis o meiosis. La composición de cromosomas individuales puede cambiar de forma importante además de su número.

Segmentos cromosómicos se pueden separar cuando tienen lugar roturas accidentales, los segmentos pueden darse la vuelta y unirse de nuevo (inversión cromosómica) o unirse a un cromosoma diferente (traslocación cromosómica). Cuando se pierde un segmento de un cromosoma se produce una delección, y cuando hay presentes copias de un segmento se produce una duplicación.

Capítulo 8

Expresión de la información génica

La mayoría de los genes no se están expresando siempre. Una de las características más importantes de los sistemas vivos es su capacidad para regular la expresión de sus genes. Mientras que determinadas proteínas o enzimas se expresan de manera constitutiva en la mayoría de las células o tejidos, otras son específicas de determinados tejidos o células, variando su nivel de expresión durante el desarrollo o en función de su interacción con hormonas u otros mensajeros intercelulares.

Definition 8.0.1 (Expresión génica). La expresión génica es el proceso de convertir la información archivada en el ADN en moléculas útiles para la célula, es decir, tiene lugar cuando una proteína otro producto génico se sintetiza y está activo. La mayor parte de la expresión génica está controlada por señales específicas procedentes del entorno, y existen diferentes mecanismos de regulación.

El flujo de información que va desde el ADN hasta la activación del producto génico final tiene lugar en tres pasos:

$$\text{ADN} \xrightarrow{\text{transcripción}} \text{ARNm} \xrightarrow{\text{traducción}} \text{proteína} \xrightarrow{\text{control postraduccional}} \text{proteína activa}$$

La expresión génica se puede controlar en cualquiera de estos pasos.

1. La célula puede evitar la producción de los ARNm para determinadas enzimas, y sin ARNm los ribosomas no pueden fabricar los productos génicos. El control transcripcional tiene lugar cuando las proteínas reguladoras afectan la capacidad del ARN polimerasa para unirse a un promotor e iniciar la transcripción. Con este mecanismo se ahorra la máxima cantidad de energía porque detiene el proceso de la expresión génica en el punto más temprano posible.
2. Si el ARNm correspondiente a una enzima ya se ha fabricado, la célula puede impedir que el ARNm se traduzcan en una proteína. El control de traducción tiene lugar cuando las moléculas reguladoras alteran el periodo de tiempo que sobrevive un ARNm o afectan a la iniciación o elongación de la traducción. Este control permite a la célula efectuar rápidos cambios en las cantidades existentes de distintas proteínas.
3. Muchas proteínas tienen que ser activadas por modificación química (adición de un grupo fosfato...). La regulación de este paso es el control postraduccional, y proporciona la respuesta más rápida de los tres mecanismos porque sólo es necesario un paso para activar una proteína ya existente.

Algunos genes son transcritos siempre o constitutivamente, pero la expresión génica no es una proposición de todo o nada, el nivel de expresión de los genes varía entre dos extremos, y la capacidad para regular la expresión génica permite a la célula responder a las variaciones de su entorno.

8.1. Organización del genoma en eucariotas

Las células de nuestro cuerpo se diferencian unas de otras en los distintos órganos, no porque tengan genes diferentes, sino porque expresan genes distintos en respuesta a señales de otras células. La expresión génica diferencial es la responsable de crear distintos tipos de tejidos y coordinar su actividad para formar la sociedad pluricelular a la que denominamos individuo.

Los eucariotas pueden controlar la expresión génica en los niveles de transcripción, traducción y postraducción, y además existen tres niveles adicionales de control en los eucariotas. El primer nivel adicional consiste en la estructura del ADN enrollado alrededor de proteínas para crear una estructura llamada la cromatina. Los genes eucarióticos también tienen promotores, pero antes de que pueda empezar la transcripción la sección de ADN que contiene al promotor debe liberarse de modo que la ARN polimerasa pueda hacer contacto con el promotor, es decir, antes de la transcripción debe ocurrir la remodelación de la cromatina. El segundo nivel implica el procesamiento del ARN para producir un ARNm maduro y procesado a partir de un transcrito primario de ARN. Para ello se dan alteraciones cuidadosamente orquestadas en el patrón de corte y empalme, de modo que diferentes células utilizan patrones distintos y dan lugar a productos génicos diferentes. El tercer nivel es el control del ciclo vital del ARNm, el control postraduccional.

8.1.1. Remodelación de la cromatina

La cromatina puede contener hasta 6000 millones de pares de bases de ADN. Por tanto, para que quepa en un núcleo de $5\mu\text{m}$ de diámetro es necesario que esté muy bien empaquetada. El ADN está entrelazado con unas proteínas denominadas histonas. De hecho, estas histonas se unen en grupos de cuatro para formar nucleosomas. Luego los nucleosomas forman fibras de 30nm que mediante la unión con proteínas de andamiaje forman estructuras altamente condensadas.

Dado que la cromatina está tan bien empaquetada la ARN polimerasa no puede acceder a los genes. Los investigadores se dieron cuenta de que la cromatina tiene que descondensarse para exponer al promotor y que la ARN polimerasa pudiese unirse a él. Esto es, si el ADN está empaquetado el gen no se puede transcribir. A continuación, se exponen algunos de los métodos principales para cambiar el estado de la cromatina:

1. Metilación del ADN: unos grupos metilo CH_3 se añaden a las cadenas de ADN con bases CG. Estas cadenas se conocen como CpG metilados y son reconocidas por proteínas que provocan la condensación de la cromatina. Por tanto, los genes no transcritos suelen tener altos niveles de CpG.
2. Modificación de las histonas: la acetilación de histonas suele dar como resultado un cromatina descondensada.
3. Complejos de remodelación de la cromatina: estas máquinas aprovechan la energía del ATP para cambiar la forma de la cromatina.

Un punto crucial de las modificaciones de la cromatina es que se pueden heredar, lo cual se conoce como herencia epigenética. Esto implica otro nivel de herencia por encima del ADN. No se controlan los genes que se heredan pero sí cuáles se expresan.

8.2. Iniciación de la transcripción

El promotor es el sitio del ADN donde la ARN polimerasa se une para iniciar la transcripción, los promotores eucarióticos son más complejos que los promotores bacterianos, conteniendo a menudo dos o tres secuencias conservadas que sirven como sitios de unión para proteínas. De estas secuencias, la mejor estudiada es la caja TATA. Una vez que un promotor que contiene una caja TATA ha sido expuesto gracias a la remodelación de la cromatina se une a una proteína de unión a TATA TBP. Pero además de la unión de la TBP una amplia variedad de otras secuencias de ADN (secuencia reguladoras) y proteínas funcionan conjuntamente para permitir la transcripción. En los eucariotas los genes que necesitan ser regulados conjuntamente comparten una secuencia de ADN reguladora, no están agrupados en un mismo operón como en las bacterias, sino que se unen a una misma proteína reguladora.

Las secuencias reguladoras que están ubicadas cerca del promotor y se unen a proteínas reguladoras se denominan elementos proximales del promotor, tienen secuencias que son características de conjuntos específicos de genes de forma que proporcionan un mecanismo para que las células eucarióticas expresen ciertos genes pero no otros.

Las secuencias reguladoras que están lejos del promotor y activan la transcripción se denominan intensificadores, están presentes en todos los eucariotas y tienen varias características clave:

1. pueden estar situados a más de 100.000 bases de distancia del promotor y localizarse en intrones o en secuencias no transcritas en el lado 5' o 3' del gen
2. existen muchos tipos de intensificadores
3. la mayoría de los genes tiene más de un intensificador
4. tienen sitios de unión para más de una proteína
5. pueden funcionar incluso si su orientación normal 5'-3' se voltea o si se mueven a una nueva posición en las proximidades del gen

Los intensificadores son secuencias reguladoras de ADN exclusivas de los eucariotas, cuando unas proteínas reguladoras llamadas activadores transcripcionales se unen a los intensificadores comienza la transcripción, de modo que los intensificadores y activadores son elementos de control positivo. Además existen unos elementos de control negativo que trabajan para inhibir la transcripción, son los silenciadores. Cuando unas proteínas reguladoras llamadas represores se unen a los silenciadores la transición se desactiva. Los intensificadores y los silenciadores son sitios de unión para activadores y represores que activan o desactivan la transcripción. Colectivamente éstas proteínas se denominan factores reguladores de la transcripción o factores de transcripción.

La expresión génica diferencial es el resultado de la producción o activación de factores de transcripción específicos, los genes eucarióticos se activan cuando los factores de transcripción

se unen a los intensificadores ya los elementos próximos del promotor y se desactivan cuando los factores de transcripción se unen a los silenciadores o cuando la cromatina está condensada.

La regulación del inicio de la transcripción es especialmente importante. Los factores de transcripción basales son proteínas que interaccionan con el promotor y no están restringidas a tipos celulares. Los genes concretos, son necesarias para que la transcripción se produzca pero no intervienen en su regulación. Además de los factores de transcripción un gran complejo de proteína denominado mediador actúa como puente entre los factores reguladores la transcripción, los factores basales y la ARN polimerasa II.

8.3. Control postraduccional

Una vez que la cromatina se ha remodelado y la transcripción ha tenido lugar también se puede seguir controlando la expresión. A continuación, se comentan brevemente los siguientes puntos de control que existen:

1. Corte y empalme alternativo de los ARNm: el corte y empalme alternativo permite además de eliminar los intrones también seleccionar que exones se incluyen en el ARNm. Por tanto, la combinación de distintos exones permite que un gen codifique más de una proteína. De hecho, se estima que el 90 % de los genes generan múltiples productos debido al corte y empalme alternativo.
2. Estabilidad del ARNm e interferencia del ARN: la vida útil de una molécula de ARNm puede variar considerablemente dependiendo de las condiciones del citoplasma. Además, la interferencia del ARN produce un diminuto ARN monocatenario que se puede acoplar al ARNm y producir su destrucción.
3. Traducción: se puede controlar por diversos mecanismos como el cambio de temperatura o la invasión vírica.
4. Control postraduccional: la célula puede mantener la proteína en reserva sin llegar a activarla o incluso cortarlas en pequeños segmentos.

8.4. Relación entre el cáncer y los defectos de la regulación génica

Cada tipo de cáncer está provocado por un conjunto diferente de mutaciones que conducen al cáncer cuando afectan a una de dos clases de genes, genes que detienen o ralentizan el ciclo celular, o genes que provocan el crecimiento y división celulares. Muchos de los genes que están mutados en el cáncer influyen sobre la regulación génica. Las proteínas que detienen o ralentizan el ciclo celular se denominan supresores de tumores y están codificadas por genes denominados genes supresores de tumores. Si la función de un gen supresor de tumores se pierde debido a una mutación se elimina el punto de control en el ciclo celular. Los genes que estimulan la división celular se denominan protooncogenes, y en células normales, las proteínas producidas por los protooncogenes sólo están activas cuando las condiciones son adecuadas para el crecimiento celular. En células cancerígenas estos genes estimulan el crecimiento de forma continuada, de forma que una mutación ha convertido el protooncogen en un oncogén, un alelo que promueve el desarrollo del cáncer.

Capítulo 9

Ingeniería genética y biotecnología

La Ingeniería genética es un conjunto de métodos, técnicas y procedimientos destinados al aislamiento, caracterización, modificación, clonaje y expresión de ácidos nucleicos (manipulación de las secuencias de ADN de los organismos). Estas técnicas permiten manipular genes para obtener proteínas en cantidades mayores de las que se obtienen normalmente e incluso producirlas en organismos que no poseen los genes necesarios. Como la mayoría de las manipulaciones de ADN a menudo producen nuevas combinaciones, se hace referencia a las técnicas utilizadas en ingeniería genética como tecnología del ADN recombinante. A continuación se presentan algunas de las técnicas básicas de la biología molecular.

9.1. Tecnología del DNA recombinante

El objetivo principal de las técnicas de ingeniería genética es obtener múltiples copias idénticas de algún gen en poco tiempo. Esto se puede hacer insertando el gen en una bacteria que lo copie, por ejemplo, siguiendo los siguientes pasos:

1. Uso de la transcriptasa inversa para producir ADNc
2. Uso de plásmidos para la clonación
3. Uso de las endonucleasas de restricción y de la ADN ligasa para cortar y pegar el ADN
4. Introducción de plásmidos recombinantes en células bacterianas
5. Producción y sondeo de una biblioteca de ADN

9.2. Reacción en cadena de la polimerasa: fundamentos, etapas y variables a tener en cuenta

La reacción en cadena de la polimerasa o PCR, es una reacción de síntesis de ADN in vitro que utilizan la ADN polimerasa para replicar una sección específica de ADN varias veces para generar muchas copias idénticas de esa región concreta. Aunque la PCR es mucho más rápida y tecnológicamente más simple que clonar genes en una biblioteca de ADN, sólo es posible cuando se tiene cierta información sobre las secuencias de ADN próximas al gen que se quiere clonar. Esto es necesario porque para realizar la PCR hay que empezar sintetizando fragmentos cortos

de ADN de cadena simple que se emparejan con secuencias de alguno de los extremos del gen, para que luego actúen como cebadores para la ADN polimerasa. Se requiere que un cebador sea complementario a la secuencia de uno de los extremos del gen diana, y que el otro cebador sea complementario a la secuencia de la otra cadena de ADN en el extremo opuesto del diana. Cuando se unen los cebadores, la ADN polimerasa puede elongar cada nueva cadena de ADN en la dirección 5'-3'.

La PCR permite conseguir un número de copias de DNA en un número creciente exponencialmente, ya que a partir de una copia se obtienen dos, a partir de esas dos se obtienen otras cuatro y así sucesivamente (un total de n ciclos genera 2^n copias), porque se trata de un proceso cíclico que se puede repetir tantas veces como se quiera. Para comenzar la PCR se precisa:

1. Una copia del DNA que se quiere amplificar.
2. Una DNA polimerasa que resista las altas temperaturas: se utiliza la de una bacteria llamada *Thermus aquaticus* (Taq) que habita en fuentes termales y resiste hasta 95°C.
3. Una pareja de cebadores u oligonucleótidos.
4. Los cuatro desoxirribonucleótidos.
5. Ciclos controlados de aumentos y bajadas de temperaturas.

La reacción de amplificación consiste en la repetición de un ciclo formado por tres etapas:

1. Desnaturalización del DNA molde mediante la elevación de la temperatura. Se separan así las dos hebras de ADN.
2. Hibridación de los cebadores. Reduciendo la temperatura se induce la unión de los cebadores a las zonas complementarias del ADN desnaturalizado, lo que permite iniciar la síntesis de nuevas cadenas de ADN complementarias al molde.
3. Elongación. La DNA polimerasa, resistente al calor, realiza la síntesis de las nuevas hebras complementarias a las originales del molde a partir de los cebadores utilizando los dNTP.

Las dos primeras copias actúan de molde para el segundo ciclo y así sucesivamente. Los cambios de temperatura referidos en cada paso se controlan mediante máquinas automatizadas y no hay necesidad de añadir más componentes una vez que comienza la reacción.

Como ya se han secuenciado los genomas completos de una amplia variedad de organismos, se puede encontrar fácilmente las secuencias cebadoras adecuadas para la clonación de casi cualquier gen diana mediante la PCR.

9.3. Secuenciación del DNA

Una vez que se ha clonado un gen, bien por una biblioteca de ADN o por la PCR, se debe determinar la secuencias de bases de un gen por diferentes razones:

1. Para poder producir directamente la secuencia de aminoácidos de su producto a partir del código genético y conocer la estructura primaria de la proteína que codifica.
2. Para comparar las secuencias y comprender por qué varía la función de los distintos alelos.

3. Para deducir relaciones evolutivas comparando las secuencias del mismo gen en diferentes especies.

La ADN polimerasa sintetiza una cadena complementaria a partir de la cadena molde presente en la mezcla de reacción. La síntesis de cada una de estas cadenas complementarias comienza en el mismo punto (el cebador). A medida que la ADN polimerasa va avanzando a lo largo del molde incorpora dNTP que permiten que la síntesis continúe. La adición del ddNTP impide que continúe la elongación, produciéndose detenciones para cada una de las bases de la cadena molde, de modo que se produce una colección de cadenas recién sintetizadas cuyas diversas longitudes se corresponden con la ubicación de cada base dentro de la cadena molde. Cada fragmento emitirá fluorescencia del color correspondiente a su ddNTP.

9.4. Conocer como localizar y manipular genes asociados a enfermedades. Terapia génica.

La terapia génica es una estrategia de tratamiento de enfermedades o trastornos hereditarios que pretende reemplazar o complementar copias defectuosas del gen que causa el trastorno con ellos normales. Para que la terapia génica tenga éxito, la secuencia del alelo asociado con el fenotipo sano tiene que ser conocida y debe existir un método para introducir este alelo en los individuos afectados y hacer que se exprese en los tejidos apropiados, en la cantidad apropiada y en el momento apropiado.

La manera de introducir genes en células humanas es empaquetando los genes en virus para transportarlos a las células humanas. Éstos virus están modificados para que puedan suministrar los genes a las células sin poder replicarse para producir nuevos virus. Una infección vírica comienza cuando un virus se une a una célula e inserta su genoma en ésta, entonces el ADN vírico se inserta en un cromosoma de la célula huésped. Es posible utilizar virus como vectores para transportar genes modificados, y potencialmente los alelos transportados por el virus se pueden expresar y generar un producto capaz de curar una enfermedad genética. Los vectores utilizados son retrovirus modificados, virus con genomas compuestos por ARN de cadena simple. Cuando un retrovirus infecta una célula humana una transcriptasa inversa codificada por el virus cataliza la producción de una copia del ADN del genoma de ARN del virus. Otras enzimas víricas catalizan entonces la inserción del ADN vírico en un cromosoma de la célula huésped. Desgraciadamente, hay problemas asociados con la utilización de retrovirus como agentes para la terapia génica, ya que si el virus inserta por casualidad el gen humano recombinante en una posición que interrumpe la función de un gen importante de la célula diana, las consecuencias pueden ser graves.

9.5. Genómica y proteómica

La secuenciación, interpretación y comparación entre genomas completos se denomina genómica. La genómica proporciona una serie de genes presentes en el organismo. La genómica funcional es la que se pregunta cuándo se expresan esos genes y cómo interaccionan sus productos. Esto ha permitido la secuenciación del genoma de diferentes especies, entre ellas el del hombre. Los datos obtenidos en los proyectos de secuenciación de genomas se utilizan actualmente para el desarrollo de nuevas vacunas, nuevas dianas farmacológicas y nuevos marcadores genéticos que ayuden en la búsqueda de alelos asociados a enfermedades humanas.