

Figura 1. La diferencia entre las distintas especies reside en la secuencia de nucleótidos particular en el ADN de cada una.

Los ácidos nucleicos son macromoléculas encargadas de almacenar y transmitir la información genética de una generación a otra. Pero, ¿cómo lo hacen? La respuesta está —en gran parte— en su estructura química, como se estudiará a continuación.

1.1 Generalidades

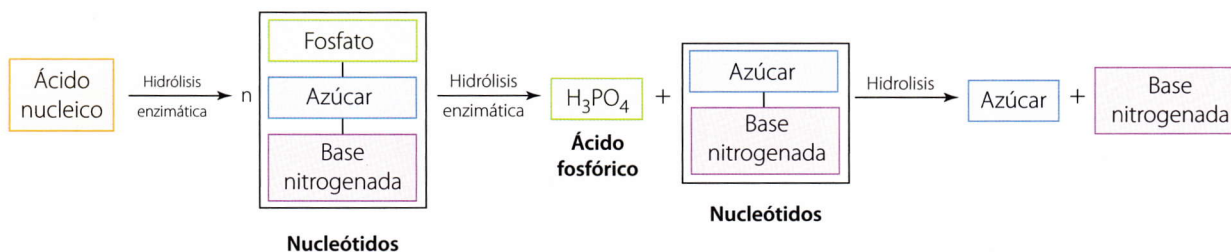
Toda la información que determina la naturaleza de una célula y por consiguiente, los rasgos principales de un ser vivo está codificada en una molécula de ácido nucleico, conocida como ADN o ácido desoxirribonucleico, el cual además controla la división y el crecimiento celular y dirige la biosíntesis de las enzimas y otras proteínas que se requieren para que la célula desempeñe todas sus funciones.

De la misma manera que las proteínas están constituidas por unidades de aminoácidos formando grandes cadenas poliméricas, los ácidos nucleicos son polímeros formados por bloques de construcción llamados **nucleótidos** (Fig. 1).

1.2 Nucleótidos

Un nucleótido está formado por tres componentes: un **grupo fosfato** (PO_4), derivado de una molécula de ácido fosfórico (H_3PO_4), un monosacárido de cinco carbonos, es decir, una **pentosa**, y una **base nitrogenada**.

Estos componentes pueden ser separados mediante la hidrólisis enzimática del nucleótido. En una primera etapa, se obtiene ácido fosfórico y el azúcar unido a la base nitrogenada, lo cual constituye un **nucleósido**. La hidrólisis del nucleósido genera el azúcar y la base nitrogenada. El siguiente esquema ilustra el proceso:



1.2.1 Bases nitrogenadas

Las bases nitrogenadas son moléculas heterocíclicas. Como su nombre lo indica, la estructura cíclica contiene nitrógeno, además de carbono. En la figura 2 se muestran algunos ejemplos de compuestos heterocíclicos con propiedades biológicas importantes.

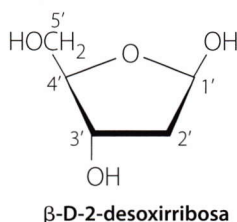
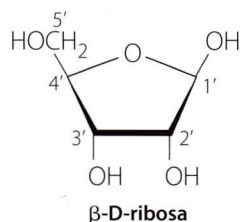
Las bases nitrogenadas que forman parte de los ácidos nucleicos son derivados de dos tipos de moléculas heterocíclicas: la **purina** y la **pirimidina**. Los derivados de la purina, o purinas, presentan una estructura básica constituida por dos anillos fusionados, con cuatro átomos de nitrógeno.

Los derivados de la pirimidina, o pirimidinas, por su parte, se derivan de un anillo aromático de seis miembros, conformado por dos átomos de nitrógeno y cuatro de carbono (Fig. 2A). Las diferentes sustituciones sobre estas estructuras caracterizan a las bases nitrogenadas que se conocen.

Tres diferentes pirimidinas se encuentran formando parte de los nucleótidos naturales. Estas son: **citiosina** o 2-oxi-4-aminopirimidina, **uracilo** o 2,4-dioxipirimidina y **timina** o 2,4-dioxi-5-metil pirimidina. Entre las purinas se distinguen dos: **adenina** o 6-aminopurina y **guanina** o 2-amino-6-oxipurina. Con frecuencia las bases nitrogenadas se escriben de forma abreviada, empleando la letra inicial del nombre. Así, citiosina = C, uracilo = U, timina = T, adenina = A y guanina = G (Fig. 2B).

1.2.2 Pentosas

Se conocen dos pentosas como constituyentes de los ácidos nucleicos:



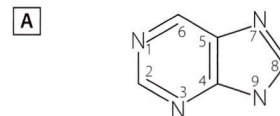
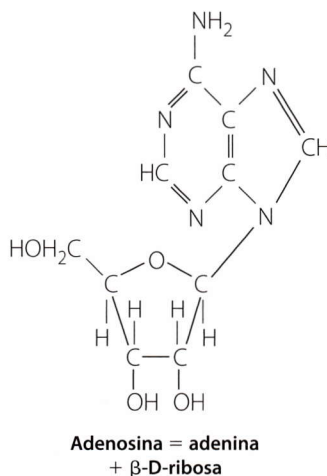
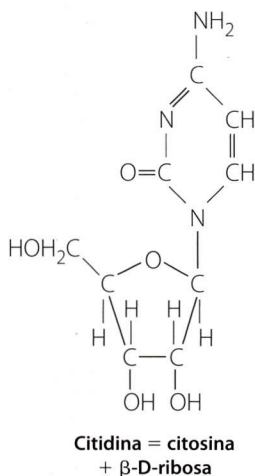
Esta última, como se puede observar, ha perdido un oxígeno en la posición 2, razón por la cual se denomina desoxirribosa.

Obsérvese que los átomos de carbono de las pentosas se denotan como 1', 2', etc. Esto tiene como propósito diferenciarlos de los átomos de carbono y nitrógeno que conforman los anillos de las bases nitrogenadas, de forma que sea fácil identificar un carbono cuando estos compuestos se unen para formar nucleósidos y nucleótidos.

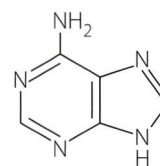
1.2.3 Nucleósidos

El primer paso para la formación de un nucleótido es el acople de una molécula de cualquiera de las dos pentosas con una base nitrogenada, ya sea púrica o pirimídica, para dar lugar a un **nucleósido**. El enlace químico entre las dos moléculas involucra uno de los átomos de nitrógeno de la base (posición 1 para las pirimidinas y posición 9 en las purinas) y el carbono 1' de la pentosa.

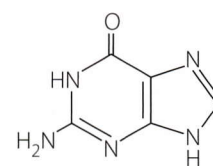
A continuación se muestran dos ejemplos de nucleósidos:



Purina



Adenina (A)

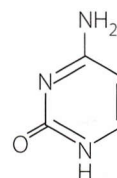


Guanina (G)

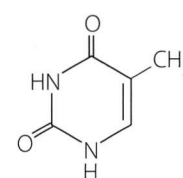
Purina y sus derivados



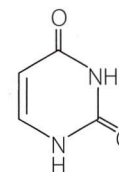
Pirimidina



Citiosina (C)



Timina (T)



Uracilo (U)

Pirimidina y sus derivados

Figura 2. Purinas (A) y pirimidinas (B).

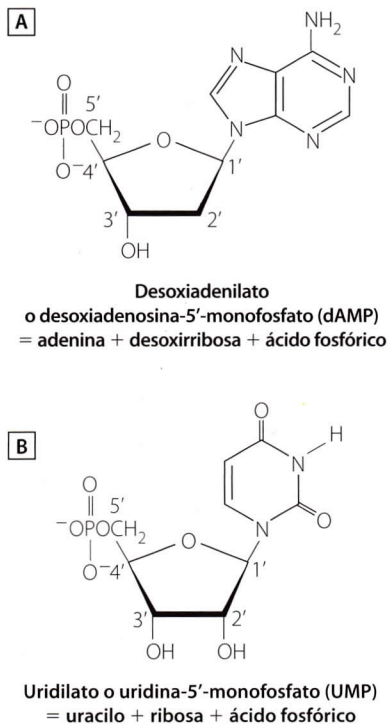


Figura 3. Dos ejemplos de nucleótidos. Los nucleótidos son los monómeros que constituyen los ácidos nucleicos.

1.2.4 Estructura de los nucleótidos

La adición de un grupo fosfato a un nucleósido da lugar a la formación de un nucleótido. Esto se lleva a cabo mediante una reacción tipo éster entre uno de los grupos hidroxilo del azúcar y uno de los protones (H^+) provenientes de la disociación del ácido fosfórico, con la consecuente formación del enlace y la liberación de una molécula de agua. Las posiciones de los grupos involucrados en el enlace se indican mediante los números de los correspondientes carbonos (**Fig. 3**).

Generalmente, este tipo de moléculas se nombran empleando abreviaturas. Por ejemplo, el desoxiadenosín monofosfato se designa como dAMP y el uridín monofosfato se conoce como UMP.

Uno de los nucleótidos más importantes, aunque no forma parte los ácidos nucleicos, es el **adenosín trifosfato** o **ATP** (**Fig. 4**). Como su nombre lo indica, posee tres grupos fosfato, en lugar de uno, como el AMP. La formación de los enlaces entre grupos fosfato requiere de una gran cantidad de energía, por lo que el ATP puede actuar como reserva energética dentro de las células. Cuando esta energía es requerida, los enlaces entre fosfatos se rompen y la energía que se utilizó en su formación es liberada para ser usada en diversos propósitos.

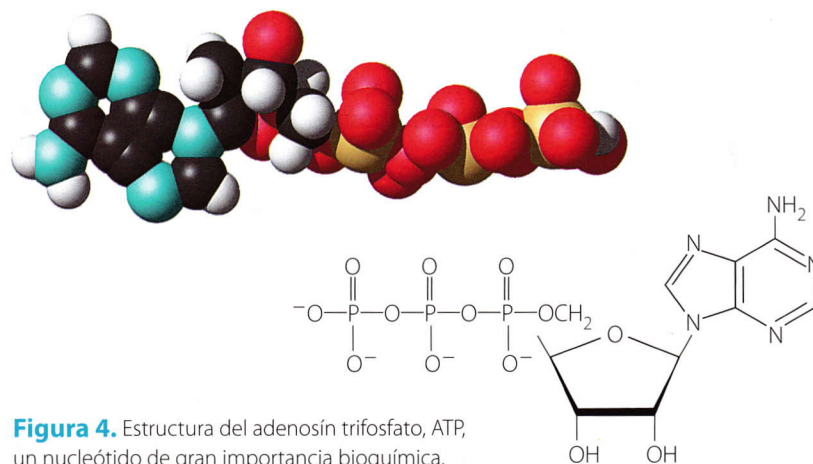


Figura 4. Estructura del adenosín trifosfato, ATP, un nucleótido de gran importancia bioquímica.

1.3 Estructura de los ácidos nucleicos

1.3.1 Ácido desoxirribonucleico (ADN)

Los nucleótidos que conforman el ADN están compuestos por una molécula de desoxirribosa, un grupo fosfato y una base nitrogenada, que puede ser: adenina, guanina, timina o citosina (nunca uracilo). Por lo tanto, el ADN es un polímero formado por la unión de cuatro diferentes monómeros en diversas combinaciones.

La unión entre nucleótidos se da mediante un enlace tipo éster entre el protón no disociado del grupo fosfato, el cual se halla unido al OH del carbono 5' de un azúcar y el OH del carbono 3' del otro azúcar. Una vez, se libera una molécula de agua y se forma un enlace fosfodiéster ($-O-P-O-$), como se muestra en la figura 5.

Uno de los extremos del polímero de ácido nucleico, llamado **extremo 3'**, tiene un hidroxilo libre en el carbono 3', mientras que el otro extremo, llamado **extremo 5'**, tiene un residuo de ácido fosfórico en el carbono 5', de manera análoga a los extremos N y C terminal de las proteínas.

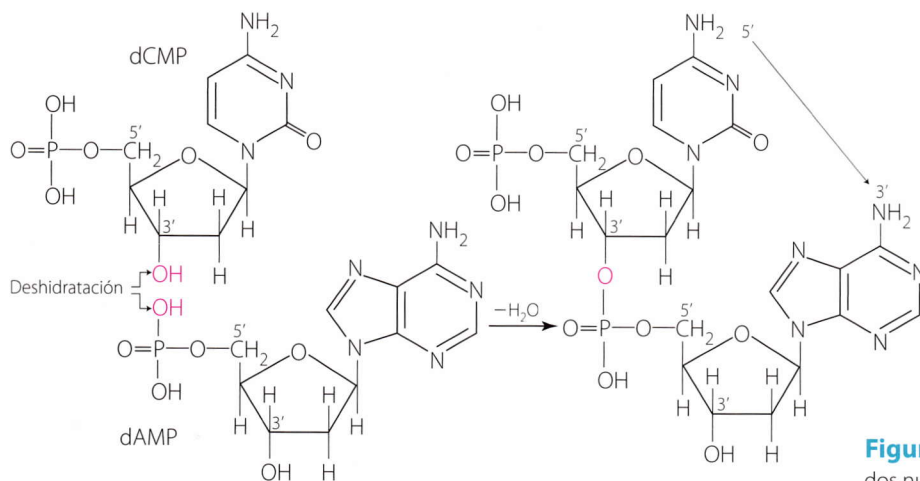


Figura 5. Enlace fosfodiéster entre dos nucleótidos (dCMP y dAMP).

Así como una proteína tiene una estructura de poliamida con diferentes cadenas laterales unidas a ella (representadas por los grupos R de cada aminoácido), un ácido nucleico tiene una estructura de azúcar y fosfato alternados, con diferentes bases nitrogenadas unidas a este esqueleto básico. La secuencia de nucleótidos en una cadena de ADN se describe en dirección 5'-3', identificando las bases, de forma abreviada, en el orden de aparición.

■ Estructura tridimensional del ADN

Al igual que las proteínas, los ácidos nucleicos también poseen varios niveles de estructura. La estructura primaria de un ácido nucleico está dada por la secuencia de bases nitrogenadas unidas al esqueleto de nucleósidos (azúcar + fosfato). La interacción entre bases da lugar a la formación de puentes de hidrógeno entre ellas, lo que determina el siguiente nivel de estructura. Estos puentes de hidrógeno solo se establecen entre determinados pares de bases, denominados **complementarios**. Así, adenina (A) y timina (T) constituyen un par de bases complementarias, al igual que guanina (G) y citosina (C) (**Fig. 6**).



Figura 6. Puentes de hidrógeno entre bases complementarias (A-T y C-G). La unión C-G es más fuerte que A-T, pues se forman tres puentes de hidrógeno.

La estructura secundaria del ADN fue descubierta por **James Watson y Francis Crick** en 1953, quienes la dedujeron a partir de los datos experimentales que se tenían hasta el momento. Por ejemplo, **Erwin Chargaff**, también en 1953, demostró que la cantidad de adenina presente en una molécula cualquiera de ADN, sin importar su procedencia, era igual a la cantidad de timina. Igualmente las cantidades de guanina y citosina eran siempre las mismas. Poco tiempo después **Maurice Wilkins y Rosalind Franklin** obtuvieron imágenes del ADN por difracción de rayos X (**Fig. 7**). Según la propuesta de Watson y Crick, la molécula de ADN consta de dos cadenas simples de ADN, cuyas bases complementarias se encuentran apareadas, de tal manera que se forma una doble hélice. Con el fin de lograr el mayor apareamiento posible, las bandas individuales de ADN que forman la doble hélice se alinean en direcciones opuestas, una de 3' a 5' y la otra de 5' a 3', de forma **antiparalela** (**Fig. 8A**, página siguiente).

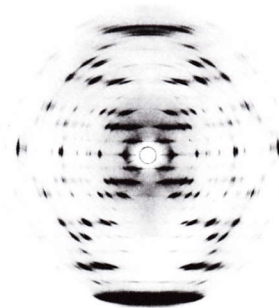


Figura 7. Imagen de una molécula de ADN obtenida por difracción de rayos X en 1953.

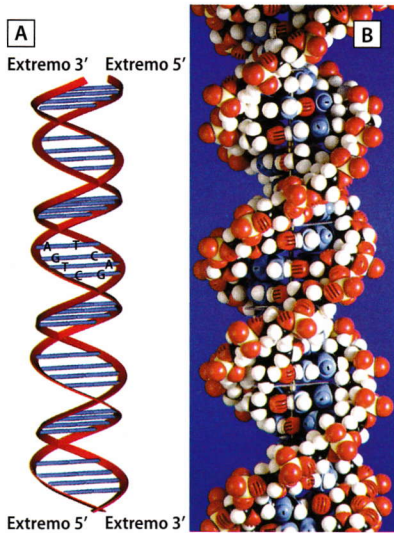


Figura 8. A. Esquema de la doble hélice de ADN. B. Modelo.

■ Estructura terciaria y cuaternaria del ADN

Como se sabe, el ADN de una célula se encuentra en el interior del núcleo de esta. El diámetro promedio del núcleo de una célula humana es de $1 \mu\text{m}$ (10^{-6} m), mientras que el ADN total, si se estira, puede llegar a medir 1 m.

En la figura 9 se muestran los diferentes niveles de organización de una molécula de ADN. La doble hélice se enrolla alrededor de estructuras proteicas globulares, llamadas **nucleosomas**. Los nucleosomas están constituidos por ocho proteínas acopladas, conocidas como **histonas**. El conjunto de nucleosomas y ADN forma una especie de collar de cuentas que se enrolla sobre sí mismo, en una espiral muy densa. El resultado son fibras más gruesas, llamadas fibras de cromatina, las cuales se enrollan sobre sí mismas formando los cromosomas.

Este nivel de máximo empaquetamiento del ADN no aparece siempre, sino que se produce únicamente cuando la célula se va a dividir.

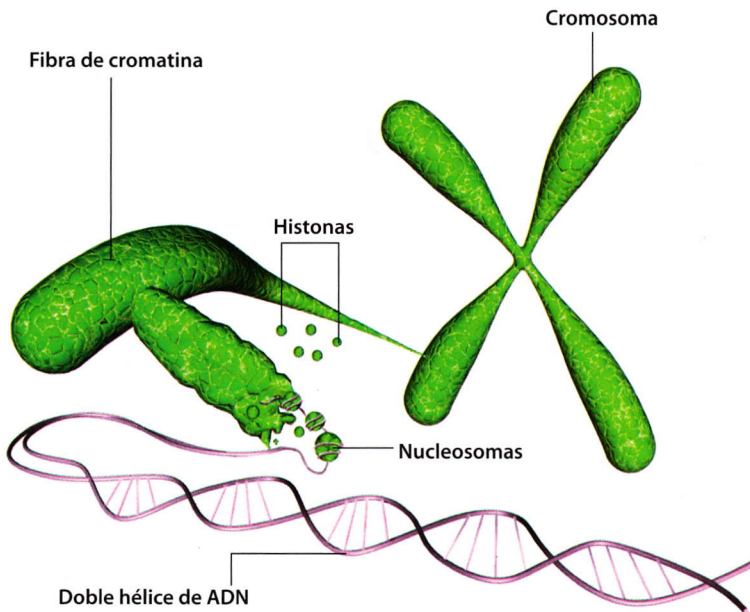


Figura 9. Estructura terciaria y cuaternaria del ADN.

■ Replicación del ADN

El ADN de un organismo contiene la información genética que determina todos los rasgos, físicos y químicos, de dicho organismo. Así, cada vez que una célula se divide, debe sintetizarse una copia completa de su ADN, para la nueva célula. Este proceso se conoce como **replicación** e implica la acción de varias enzimas para catalizar cada paso de la síntesis. Para empezar, es necesario desestructurar los cromosomas, las fibras de cromatina y los nucleosomas, para luego abrir la doble hélice. Sobre cada una de las cadenas de ADN se van añadiendo nucleótidos, cuyas bases son complementarias con las bases de la cadena que sirve de molde (A con T y C con G). La adición de nucleótidos es catalizada por la enzima **ADN-polimerasa** y se realiza en sentido 5'-3'. Como las dos cadenas del ADN que se está replicando son antiparalelas, las ADN-polimerasas añaden nucleótidos en direcciones opuestas. Finalmente se obtienen dos moléculas de ADN, cada una de las cuales consta de una hebra nueva y una vieja (el molde), por lo que se dice que la síntesis de ADN es **semi-conservativa** (Fig. 10).

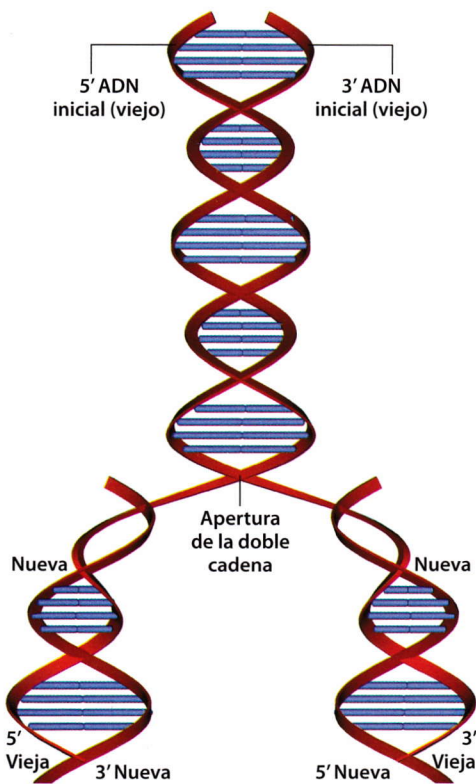


Figura 10. Replicación de ADN.

1.3.2 Ácido ribonucleico (ARN)

El ARN, al igual que el ADN, es una molécula que almacena y transfiere información genética dentro de las células. Algunos virus, por ejemplo, almacenan su información genética en moléculas de ARN, en lugar de ADN (Fig. 11). En los organismos donde el ADN es el principal depósito de información, el ARN cumple funciones de intermediario, transfiriendo esta información entre diferentes puntos de la célula. Por ejemplo, durante la síntesis de proteínas, como se estudió en la unidad precedente, dos tipos de ARN, el ARNm (mensajero) y ARNt (transferente) transportan y traducen el mensaje genético contenido en el ADN.

■ Estructura del ARN

Los nucleótidos que forman el ARN contienen una ribosa, en lugar de una desoxirribosa; un grupo fosfato y cualquiera de las siguientes bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y uracilo; pero nunca timina (Fig. 12).

El ARN consta de cadenas sencillas de polinucleótidos, a diferencia del ADN, que es una doble hélice. Aun cuando las cuatro bases mencionadas se pueden acoplar (A con U y G con C), las moléculas de ARN no forman hélices dobles debido a la presencia del grupo OH en el carbono 2 de la ribosa, que no está en la desoxirribosa, y que representa un impedimento espacial para el plegamiento de la cadena. Las cadenas de ARN también poseen una dirección 3'-5' y son más flexibles e inestables que el ADN.

■ Tipos de ARN

Existen tres tipos principales de ARN, **ribosomal** (r), **mensajero** (m) y **de transferencia** (t). Cada uno posee una estructura tridimensional característica y cumple una función específica.

• ARN ribosomal (ARNr)

Los **ribosomas** son orgánulos celulares que se encuentran en el citoplasma de las células. Son **nucleoproteínas**, es decir, están compuestos por una parte proteica, que representa cerca de 40% del peso, y una parte de ácidos nucleicos, que constituye el 60% del peso y corresponde al ARNr.

Los ribosomas constituyen la maquinaria donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas. Para ello, el ARNm debe acoplarse al ribosoma. Se cree que el ARNr sirve como punto de anclaje para el ARNm a través del apareamiento de bases complementarias entre ambas cadenas.

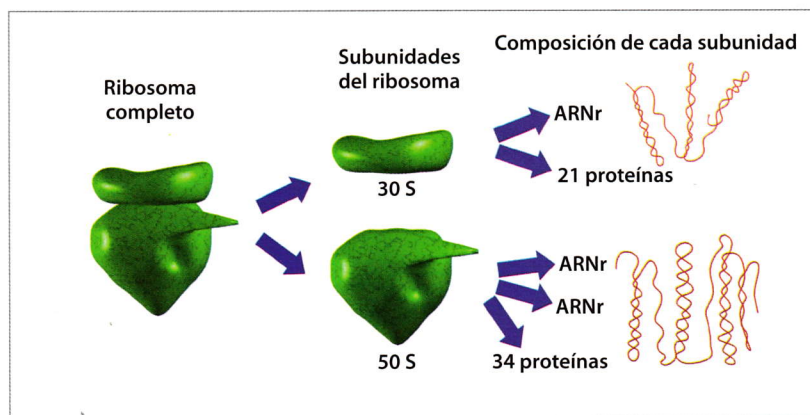


Figura 13. Los ribosomas son orgánulos celulares, compuestos por dos subunidades de nucleoproteínas, denominadas 30 S y 50 S, las cuales se descomponen en cadenas de ARNr y proteínas de diferentes tamaños.



Figura 11. El bacteriófago T4 es uno de los llamados ARN-virus, es decir, uno de los que poseen ARN y no ADN como depósito de información genética.

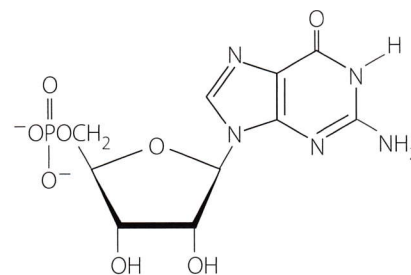


Figura 12. Nucleótido de ARN (GMP).

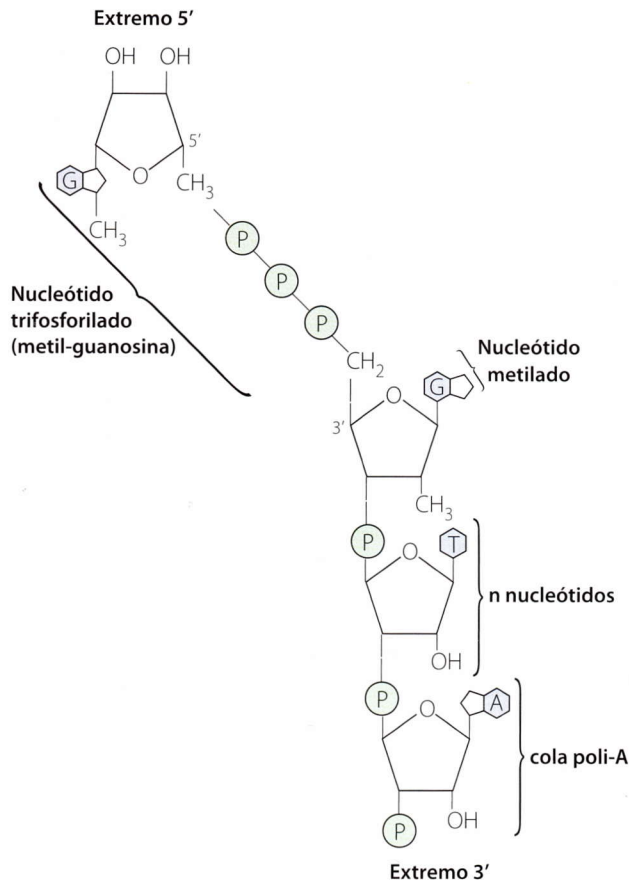


Figura 14. ARN mensajero.

• **ARN mensajero (ARNm)**

Presenta un peso molecular muy variable, entre 300 000 y dos millones. Esta sustancia contiene la información para dirigir la síntesis de una o más proteínas específicas. El nombre de mensajero deriva de su papel de intermediario: actúa como vehículo de transporte de información genética entre el ADN y las proteínas. Es una cadena lineal y se caracteriza porque en el extremo 3' posee varios nucleótidos de adenina, que conforman la llamada cola poli-A. Además, en el extremo 5' presenta un nucleótido trifosforilado (como el ATP) y metilado. Se cree que estos rasgos específicos intervienen en el reconocimiento y acople entre el ARNm y los ribosomas (Fig. 14).

• **ARN de transferencia (ARNt)**

Se trata de moléculas pequeñas, con pesos moleculares comprendidos entre 25 000 y 40 000. Intervienen en la síntesis de proteínas, complementando la función del ARNm al traducir el lenguaje de nucleótidos a aminoácidos. Por ello, existe un ARNt específico para cada aminoácido.

Una molécula de ARNt contiene entre 75 y 90 nucleótidos. La formación de puentes de hidrógeno entre bases complementarias, en ciertos puntos, le confiere una estructura tridimensional similar a un trébol (Fig. 15). La función del ARNt es transportar aminoácidos concretos a sus puestos específicos en el molde que sintetiza las proteínas. Cada ARNt tiene una secuencia de tres nucleótidos llamada **anticodón**, la cual resulta clave para la síntesis de proteínas.

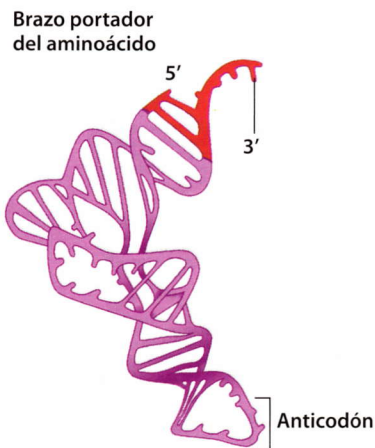


Figura 15. ARN de transferencia.

1.4 Ácidos nucleicos como portadores de la información genética

La función principal del ADN es almacenar la información genética, de manera que sea transmitida adecuadamente a las siguientes generaciones. Además, dicha información debe ser constantemente consultada para poder controlar y coordinar el funcionamiento correcto de las células que componen un organismo. Podemos identificar tres procesos básicos a través de los cuales se logrará cumplir con estas tareas. La **replicación** o duplicación del ADN, la **transcripción** o copia del mensaje genético desde el ADN hasta el ARN y la **traducción** o expresión de este mensaje en forma de proteínas y en último término en todos los rasgos morfológicos y fisiológicos que caracterizan un organismo (Fig. 16).



Figura 16. Flujo de la información genética dentro de una célula y entre células de diferentes generaciones.

1.4.1 Transcripción: síntesis de ARN

La transcripción del ADN se basa en la copia de un segmento de una de las cadenas de este a una molécula de ARN, concretamente de ARNm. Este proceso se lleva a cabo en el núcleo de las células y requiere, al igual que la replicación del ADN, de la apertura parcial de la doble hélice. Mediante la catálisis realizada por la enzima **ARN-polimerasa**, los ribonucleótidos se alinean en el orden apropiado sobre sus bases complementarias en el ADN, siguiendo el sentido 5'-3'. Una vez que se ha completado la síntesis de la molécula de ARNm, esta es separada de la cadena complementaria de ADN y migra hacia el citoplasma celular, donde se realiza la traducción y síntesis de proteínas.

Solamente una de las dos cadenas de ADN es transcrita en ARNm, a diferencia de lo que ocurre en la replicación del ADN, en la cual se copian ambas cadenas. La cadena que contiene las instrucciones que van a ser ejecutadas, por ejemplo, la síntesis de una enzima, se llama **cadena de información**. La cadena complementaria se denomina **cadena patrón** o plantilla, pues, a partir de ella se realiza la transcripción, de manera que el ARNm producido es una copia exacta de la cadena de información y su tamaño depende de la complejidad del mensaje que debe ser transmitido. El segmento de ADN que es transcrito se denomina **gen** y el conjunto de todos los genes en un organismo es su **genoma**.

1.4.2 Traducción: síntesis de proteínas

La transferencia de información desde los ácidos nucleicos hasta la maquinaria encargada de la síntesis de proteínas se realiza a través de un lenguaje cuyas letras son los nucleótidos y más específicamente, la secuencia de bases nitrogenadas, conocido como el **código genético**. Las palabras en este lenguaje son conjuntos de tres bases consecutivas, denominadas **codones**. Cada codón o triplete de bases posee un conjunto de tres bases complementarias, denominado **anticodón**. Ambos, codón y anticodón, equivalen a un único aminoácido (Fig. 17), por lo que la adición de aminoácidos durante la síntesis de una proteína se realiza según el orden de codones presentes en el ARNm. La traducción como tal se realiza cuando un ARNt dado se acopla con un codón en el ARNm a través del correspondiente anticodón (Fig. 18). Una vez se ha completado la síntesis de la proteína, un codón portador de la señal de terminación impide la adición de más aminoácidos y la proteína es liberada del ribosoma al citoplasma celular, desde donde es transportada adonde debe cumplir su función.

Primera base	Segunda base				Tercera base
	U	C	A	G	
U	Fenilalanina	Serina	Tirosina	Cisteína	U
	Fenilalanina	Serina	Tirosina	Cisteína	C
	Leucina	Serina	Señal de terminación	Señal de terminación	A
	Leucina	Serina	Señal de terminación	Triptófano	G
C	Leucina	Prolina	Histidina	Arginina	U
	Leucina	Prolina	Histidina	Arginina	C
	Leucina	Prolina	Glutamina	Arginina	A
	Leucina	Prolina	Glutamina	Arginina	G
A	Isoleucina	Treonina	Asparagina	Serina	U
	Isoleucina	Treonina	Asparagina	Serina	C
	Isoleucina	Treonina	Lisina	Arginina	A
	Metionina (señal de inicio)	Treonina	Lisina	Arginina	G
G	Valina	Alanina	Ácido aspártico	Glicina	U
	Valina	Alanina	Ácido aspártico	Glicina	C
	Valina	Alanina	Ácido glutámico	Glicina	A
	Valina	Alanina	Ácido glutámico	Glicina	G

Figura 17. Código genético.

Equivalencia entre codones y aminoácidos de ARNm.

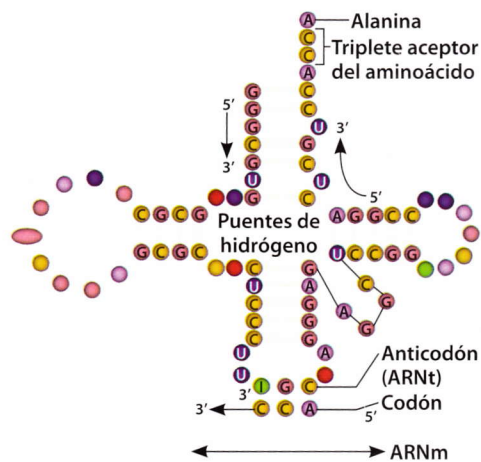


Figura 18. Acople entre un codón en el ARNm y un anticodón en el ARNt, para el aminoácido alanina.

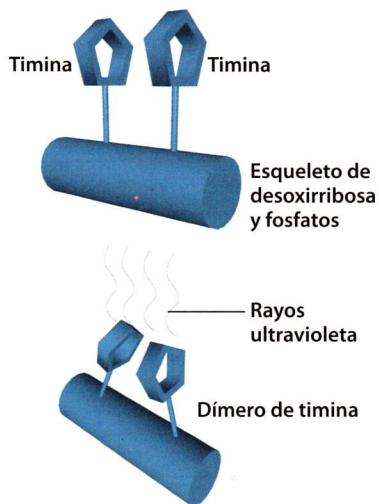


Figura 19. Las radiaciones no ionizantes como los rayos UV pueden causar mutaciones al provocar la fusión de dos bases adyacentes, como en este caso, en el cual dos timinas forman un dímero.



Figura 20. El nitrito de sodio es un aditivo usado para conservar y colorear las carnes frías y evitar la formación de toxinas bacterianas. En el estómago, el NaNO_2 se convierte en ácido nitroso.

1.4.3 Mutaciones

Las mutaciones se presentan cuando ocurre un cambio en la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN. Estas pueden deberse a errores durante la replicación o la reparación del ADN. La frecuencia con la cual ocurren las mutaciones es cercana a una por cada millón de divisiones celulares. Algunos factores como virus, agentes químicos, luz ultravioleta y radiación ionizante, incrementan la frecuencia y la velocidad de las mutaciones.

Cuando una mutación involucra una **célula germinal**, como los óvulos, es transmitida a la siguiente generación. Es el caso, por ejemplo, de las enfermedades hereditarias. Por el contrario, si la mutación ocurre en **células somáticas**, como las del hígado o de los músculos, es transmitida a las células hijas que son productos de la división celular normal, pero no a la descendencia. Varios tipos de cáncer son generados por células que han mutado y que se dividen a una tasa mucho mayor de lo normal, por lo que producen tumores.

Un cambio en la secuencia de bases del ADN y por ende en los ARNm transcritos pueden tener diferentes efectos sobre las cadenas proteicas que se derivan de ellos. La alteración de un codón resulta en la lectura de un aminoácido incorrecto: dependiendo del lugar que ocupe este aminoácido en la proteína, puede alterar total, parcial o imperceptiblemente la actividad de dicha proteína. Se dice entonces que la mutación es *aceptable*, *parcialmente aceptable* o *inaceptable* para la ejecución de las funciones de esa molécula. Por ejemplo, si el aminoácido alterado se halla en el sitio activo de una enzima, es altamente probable que esta enzima no cumpla adecuadamente su función catalítica. No obstante, el análisis cuidadoso del código genético muestra que codones similares codifican aminoácidos con grupos funcionales similares. De esta manera se evita la ocurrencia de mutaciones inaceptables.

Otra forma de alteración es la aparición prematura de una señal de terminación, que trae como consecuencia la producción de un fragmento de la proteína prevista, y por lo tanto la pérdida de la funcionalidad de la molécula.

Las mutaciones pueden producirse por **sustitución** de bases, por **delección** (eliminación de bases) o por **inserción** de una o más bases en un gen.

■ Causas de las mutaciones

Muchas mutaciones son de origen desconocido y se denominan mutaciones **espontáneas**. En otros casos, es posible identificar un **agente causal** de las alteraciones, por lo que se habla de mutaciones **inducidas**. Los agentes causales, llamados **mutágenos** o **mutagénicos**, pueden ser de diversos tipos:

- **Radiaciones ionizantes:** los flujos de protones o de neutrones, así como los rayos α , β , γ o X, producen cambios en los números de oxidación de los elementos por la expulsión de electrones, lo cual altera la estabilidad y conformación tridimensional de las moléculas.
- **Radiaciones no ionizantes:** la radiación ultravioleta y el calor, entre otras, ocasionan una elevación de los niveles de energía de los átomos, haciéndolos menos estables (**Fig. 19**).
- **Mutágenos químicos:** son sustancias que producen errores en el proceso de replicación del ADN. Por ejemplo, algunos mutágenos poseen estructuras similares a las de las bases nitrogenadas, por lo que se introducen en el lugar correspondiente a una base nitrogenada cualquiera. Otros pueden alterar químicamente una base, sin cambiar su ubicación en la cadena. Por ejemplo, el ácido nitroso, por desaminación directa, convierte la adenina en hipoxantina y la citosina en uracilo (**Fig. 20**).

1.4.4 Genotipo y fenotipo

La información almacenada en los genes se transmite de padres a hijos. En los genes están codificadas las características físicas de los individuos, tales como la estatura, el color del pelo, ojos o piel, e incluso la propensión a padecer ciertas enfermedades. La información contenida en los genes está, a su vez, modulada por otros factores genéticos y ambientales, lo cual permite un rango muy grande de variabilidad que hace que cada individuo sea único.

El **genotipo** es el conjunto de instrucciones necesarias para construir y mantener un organismo vivo. Se encuentra en todas las células y está escrito en el código genético, que se copia en el proceso de la división celular y pasa de generación en generación. Por su parte, el **fenotipo** es el conjunto de características bioquímicas, físicas y morfológicas observables, determinadas por el genotipo y las condiciones ambientales en las cuales se expresan (**Fig. 21**).

Durante los últimos años, uno de los campos de estudio de la genética ha sido la búsqueda de la relación entre lo que viene programado en los genes y la forma en que estos se expresan. Esta investigación tiene especial interés en el campo de las enfermedades hereditarias.

La expresión de un defecto genético depende de varias circunstancias. Hay enfermedades producidas por genes **dominantes** en las cuales, siempre que se presenta el defecto en el gen, se expresa la enfermedad. En las controladas por genes **recesivos** se requiere que las dos copias del gen, la heredada del padre y la heredada de la madre, sean defectuosas. En otros casos existe propensión a padecer una enfermedad, debida a un problema genético. Por ejemplo, la hipercolesterolemia se debe a un defecto en el receptor de una lipoproteína, lo cual produce predisposición al infarto de miocardio. Esta aumentará si el individuo se expone a factores de riesgo como el cigarrillo, la obesidad o el estrés.

Si el defecto en la actividad de la proteína es severo y esta desempeña un papel importante en la estructura o función de las células, los síntomas sobrevienen ya en el feto y este no es viable. La severidad y la edad de aparición dependen del tipo de defecto en la proteína, del papel que esta cumple en la célula y de si se requieren otros factores genéticos o ambientales para que se manifieste la enfermedad.

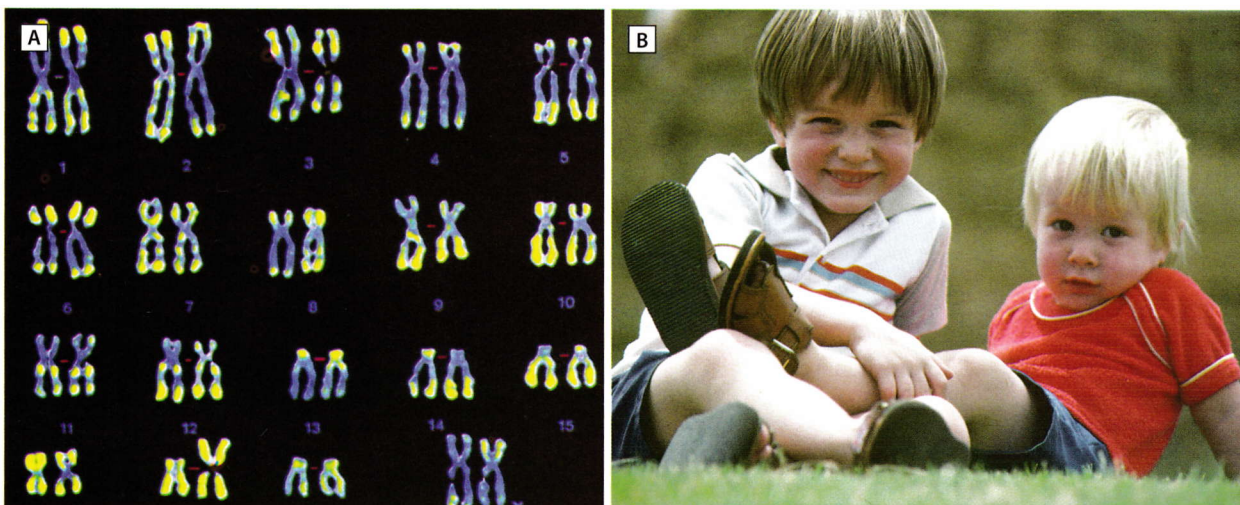


Figura 21. A. Los cromosomas contienen los genes y, por lo tanto, constituyen el genotipo de un organismo. B. El fenotipo es la expresión de los genes en el individuo, en su color de pelo, piel, estatura, etc.

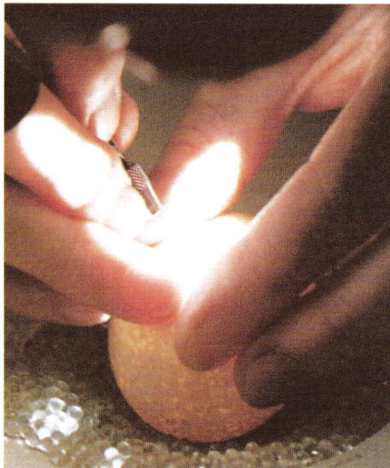


Figura 22. La ingeniería genética hace posible la inserción del material hereditario de un organismo en el núcleo de otro, modificando así su fenotipo.



Figura 23. El conocimiento de la biología y la fisiología de las células ha servido para dilucidar las causas fisiológicas y hereditarias de muchas enfermedades, desde un punto de vista molecular.

ACTIVIDADES

1. Buscar información sobre la polémica referente a los cultivos transgénicos. ¿Cuáles son los riesgos y cuáles las ventajas logradas a través de esta manipulación genética?

1.5 Ingeniería genética

1.5.1 Antecedentes

El ADN fue descubierto por el químico suizo **Friedrich Miescher** en 1868. La demostración de que el ADN contiene la información genética se hizo por primera vez en 1944, en una serie de experimentos realizados por Avery, MacLeod y McCarty, quienes mostraron que la determinación genética del tipo de la cápsula de un neumococo específico podía ser transmitida a otro neumococo de un tipo capsular diferente, introduciendo ADN purificado de uno en el otro.

En 1973, Paul Berg y Stanley N. Cohen, de la Universidad de Stanford, y Herbert Boyer, de la Universidad de San Francisco, sentaron las bases para el desarrollo de la ingeniería genética. Cohen y Boyer trasplantaron genes funcionales de diferentes organismos a bacterias, las cuales expresaban el gen y producían grandes cantidades de la proteína como fábricas biológicas (**Fig. 22**).

1.5.2 Técnicas de ingeniería genética

- **Detección y cuantificación:** se realiza por absorción de radiación ultravioleta, teniendo en cuenta que el ADN de doble cadena absorbe menos fuerte la radiación que en monocatenario. Por otro lado, técnicas de **electroforesis en gel de alta resolución**, permiten separar los diferentes tipos de ARN.

El análisis de los puntos de fusión de diferentes muestras de ADN permite definir la proporción de bases complementarias (T-A : C-G) presentes. La unión entre G y C implica la formación de tres puentes de hidrógeno, mientras que entre A y T solo se forman dos puentes. Así, entre más G-C haya, mayor será la temperatura de fusión en la muestra.

- **ADN recombinante:** estas técnicas se basan en la combinación de ADN proveniente de diferentes organismos, para producir un resultado específico en el organismo receptor.
- **Hibridación:** consiste en construir dobles cadenas por complementariedad de bases entre cadenas simples de ADN y de ARN, o entre cadenas del ADN de distintas especies.

1.5.3 Aplicaciones de la ingeniería genética

La recombinación de ADN es muy útil para producir diversos medicamentos a gran escala. Esto se basa en el aislamiento de genes que codifican proteínas con uso terapéutico potencial y en su posterior clonación y expresión en células. La insulina, la hormona de crecimiento humana, los interferones y la eritropoyetina son ejemplos de drogas producidas por ingeniería genética de ADN recombinante (**Fig. 23**).

Otro campo de aplicación de la ingeniería genética está en la determinación de la paternidad, a partir de la comparación de secuencias de bases de padre e hijo.

Finalmente, la introducción de segmentos de ADN provenientes de una especie dadora, en genomas de otros organismos, da lugar a los llamados organismos **transgénicos**. Los genes insertados pueden cumplir diversas funciones, como acelerar el crecimiento, proteger contra agentes patógenos o inducir resistencia a las condiciones ambientales extremas (heladas, sequías, etc.), entre otras.