

PAU 2026

Tema 7. Biología molecular



1. Introducción General a la Replicación del ADN

- 1.1. Importancia biológica de la replicación
- 1.2. Características generales de la replicación semiconservativa

2. Replicación en Procariotas: Visión Global

- 2.1. Modelo de replicación en *Escherichia coli*
- 2.2. Origen de replicación: OriC
- 2.3. Burbujas de replicación y formación de horquillas replicativas

3. Enzimas y Proteínas Implicadas en la Replicación Procariota

- 3.1. Helicasa: desenrollamiento de la doble hélice
- 3.2. Proteínas SSB (Single-Strand Binding): estabilización de las cadenas separadas
- 3.3. Topoisomerasa (DNA girasa): alivio del superenrollamiento
- 3.4. Primasa: síntesis de primers o cebadores de ARN
- 3.5. ADN polimerasa III: síntesis principal de ADN
- 3.6. ADN polimerasa I: eliminación de primers y reparación
- 3.7. Ligasa: unión de fragmentos de Okazaki

4. Dinámica de la Horquilla de Replicación

- 4.1. Formación de la horquilla: estructuras clave
- 4.2. Dirección de síntesis: 5' → 3'
- 4.3. Hebra conductora (leading strand): síntesis continua
- 4.4. Hebra retardada (lagging strand): síntesis discontinua y fragmentos de Okazaki
- 4.5. Procesamiento y unión de fragmentos de Okazaki

5. Cebadores (Primers): Función y Eliminación

- 5.1. Naturaleza de los cebadores: ARN como punto de inicio
- 5.2. Remoción por ADN polimerasa I
- 5.3. Sellado de los espacios con ADN ligasa

6. Replicación en Eucariotas: Aspectos Diferenciales

- 6.1. Múltiples orígenes de replicación
- 6.2. Complejidad del ensamblaje del replisoma
- 6.3. Cronología de la replicación en células eucariotas

7. Telómeros y Telomerasa

- 7.1. Problema del acortamiento de los extremos 5'
- 7.2. Estructura y función de los telómeros
- 7.3. Telomerasa: mecanismo de elongación
- 7.4. Regulación de la actividad telomerasa
- 7.5. Implicaciones de la telomerasa en envejecimiento y cáncer

8. Transcripción

- 8.1. Concepto y relevancia biológica de la transcripción
- 8.2. Enzimas implicadas
- 8.3. Fases de la transcripción
- 8.4. Diferencias entre procariotas y eucariotas en la transcripción
- 8.5. Concepto de retrotranscripción

9. Traducción

- 9.1. Concepto general de traducción
- 9.2. Estructura y función de los ribosomas
- 9.3. Activación de los ARNt
- 9.4. Fases de la traducción
- 9.5. Polisomas: definición y función
- 9.6. Concepto de codones de inicio y codones mudos o de parada

10. Código Genético

- 10.1. Características del código genético
- 10.2. Importancia del código genético

11. Conceptos Fundamentales de Genética Molecular

- 11.1. Definiciones básicas
- 11.2. Herencia genética: nociones generales

12. Mutaciones

- 12.1. Concepto de mutación
- 12.2. Tipos de mutaciones
- 12.3. Inserciones, deleciones y duplicaciones
- 12.4. Euploidía y aneuploidía
- 12.5. Agentes mutagénicos
- 12.6. Mutaciones como fuente de variabilidad genética

13. Regulación de la expresión génica

- 13.1. Concepto de regulación de la expresión génica
- 13.2. Regulación en procariotas
- 13.3. Regulación en eucariotas

AUTOEVALUACIÓN

TEMA 7. BIOLOGÍA MOLECULAR

1. Introducción General a la Replicación del ADN

1.1. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LA REPLICACIÓN

La replicación del ADN es un proceso fundamental en la biología celular, indispensable para la perpetuación de la información genética de una célula a su descendencia. En organismos unicelulares, como las bacterias, es esencial para la reproducción por fisión binaria; en organismos multicelulares, permite el crecimiento, desarrollo y reparación de tejidos a través de la mitosis.

La fidelidad de este proceso es crítica. El ADN almacena las instrucciones precisas necesarias para la síntesis de proteínas y la regulación de procesos celulares. Un fallo en la replicación puede derivar en mutaciones, algunas de las cuales pueden tener consecuencias patológicas, incluyendo el cáncer y enfermedades hereditarias.

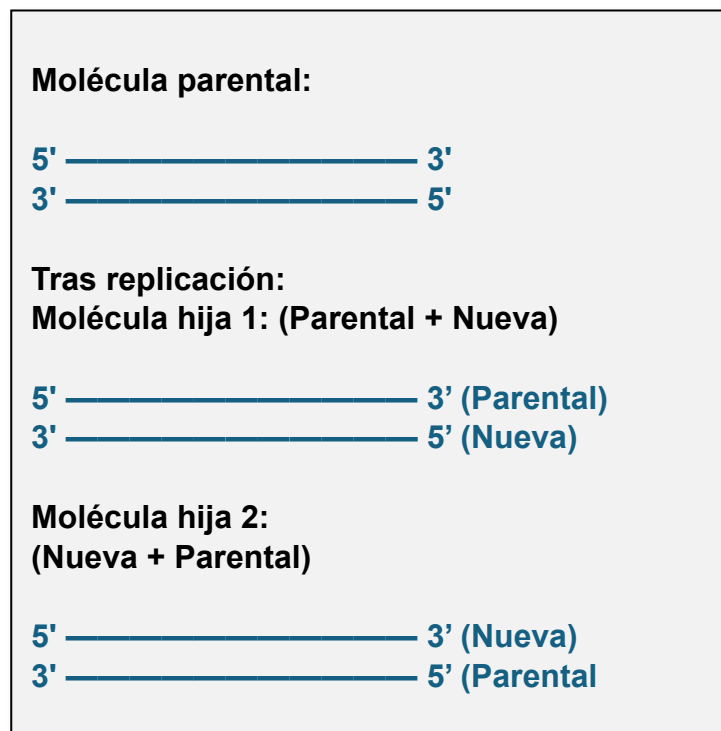
Desde un punto de vista termodinámico, el proceso de replicación es altamente eficiente, impulsado por la hidrólisis de trifosfatos de desoxirribonucleótidos, y regulado por un conjunto complejo de proteínas y enzimas que garantizan la exactitud y la completitud de la copia genética.

1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA REPLICACIÓN SEMICONSERVATIVA

La replicación del ADN sigue un modelo semiconservativo, como fue demostrado en el clásico experimento de Meselson y Stahl en 1958. En este modelo:

- Cada hebra parental sirve como molde (template) para la síntesis de una nueva hebra complementaria.
- Como resultado, cada molécula hija de ADN conserva una de las hebras originales y sintetiza una nueva hebra complementaria.
- Las principales características de la replicación incluyen:
 - Bidireccionalidad: En procariotas y eucariotas, la replicación se inicia en un punto específico del ADN (origen de replicación) y progresa en dos direcciones opuestas, formando dos horquillas de replicación.
 - Direccionalidad de síntesis: La síntesis de las nuevas hebras siempre ocurre en dirección $5' \rightarrow 3'$, debido a las propiedades catalíticas de las ADN polimerasas que añaden nucleótidos al extremo $3'$ -OH libre de la cadena en crecimiento.

- Alta fidelidad: Las ADN polimerasas poseen actividad exonucleasa $3' \rightarrow 5'$, lo que permite la corrección de errores durante la síntesis por un mecanismo conocido como proofreading o corrección de pruebas.
- Semidiscontinua: Mientras que una hebra (hebra conductora o leading strand) se sintetiza de manera continua, la otra hebra (hebra retardada o lagging strand) se sintetiza en fragmentos cortos denominados fragmentos de Okazaki, que posteriormente serán unidos.
- Necesidad de un cebador (primer): La ADN polimerasa no puede iniciar la síntesis de novo; requiere un cebador de ARN sintetizado por la enzima primasa.



Esta naturaleza semiconservativa asegura no solo la copia fiel de la información genética, sino también que cualquier modificación o daño preexistente en una de las hebras pueda ser detectado y, en muchos casos, reparado, antes de que se transmita a la siguiente generación celular.

2. Replicación en Procariotas: Visión Global

2.1. MODELO DE REPLICACIÓN EN ESCHERICHIA COLI

El modelo de replicación procariota más estudiado es el de *Escherichia coli*, una bacteria gramnegativa cuyo genoma circular, de aproximadamente 4,6 millones de pares de bases, ha servido como paradigma para entender los mecanismos fundamentales de duplicación del ADN.

La replicación en *E. coli* sigue un patrón bidireccional a partir de un único origen de replicación (OriC), generando dos horquillas de replicación que progresan en sentidos opuestos a lo largo de la molécula circular hasta encontrarse en una región específica denominada terminus (ter), donde concluye el proceso replicativo.

Características clave:

- El ADN bacteriano es superenrollado de manera negativa, lo que facilita la apertura de la doble hélice.
- La replicación es altamente eficiente: todo el genoma puede ser duplicado en aproximadamente 40 minutos bajo condiciones óptimas.
- La fidelidad es altísima, en gran parte debido a las funciones de corrección de pruebas (proofreading) de las ADN polimerasas.

2.2. ORIGEN DE REPLICACIÓN: ORIC

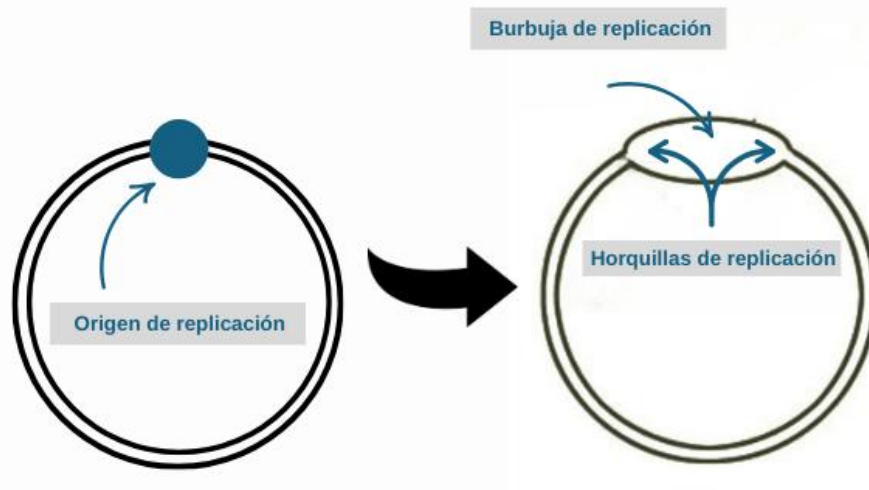
El origen de replicación en *E. coli*, denominado OriC, es una región específica de aproximadamente 245 pares de bases con características particulares:

Contiene repeticiones de 9 y 13 nucleótidos que son ricas en adeninas y timinas (secuencias AT), más fáciles de desenrollar debido a sus dos enlaces de hidrógeno por par de bases.

Es el sitio de unión de proteínas iniciadoras, como DnaA, que reconocen estas secuencias repetitivas para comenzar el proceso de replicación.

Pasos en la activación del OriC:

- Unión de **DnaA** a las cajas de 9 pb (cajas DnaA) → formación del **complejo de iniciación**.
- Desnaturalización local en las regiones ricas en AT de 13 pb → **apertura de la doble hélice**.
- Reclutamiento de la **helicasa DnaB** y de la primasa DnaG para ensamblar el **primosoma**.



2.3. BURBUJAS DE REPLICACIÓN Y FORMACIÓN DE HORQUILLAS REPLICATIVAS

Tras la apertura en el OriC, se forma una estructura característica conocida como **burbuja de replicación**:

Se origina cuando dos **horquillas de replicación** se alejan en direcciones opuestas desde el origen.

Cada horquilla es una estructura asimétrica donde un conjunto coordinado de enzimas y proteínas trabajan para desenrollar el ADN parental y sintetizar las hebras hijas.

La horquilla de replicación está compuesta por:

- ADN parental desenrollado en forma de "Y" invertida.
- Complejo de proteínas replicativas, incluyendo helicasas, primasas, polimerasas, proteínas SSB, y topoisomerasas.

Dinámica:

A medida que las horquillas avanzan, el ADN delante de ellas se sobreenrolla (genera tensiones topológicas), que deben ser resueltas por las topoisomerasas.

El avance de las horquillas es sincrónico y coordinado, aunque la síntesis de las hebras hijas ocurre de forma asimétrica (una continua y otra discontinua).

3. Enzimas y Proteínas Implicadas en la Replicación Procariota

La replicación del ADN es un proceso orquestado por un conjunto sofisticado de enzimas y proteínas accesorias que, trabajando de manera coordinada, aseguran la exactitud, velocidad y eficiencia del copiado genético.

En el modelo procariota clásico (*E. coli*), los actores principales son:

3.1. HELICASA: DESEENROLLAMIENTO DE LA DOBLE HÉLICE

La helicasa principal en *E. coli* es DnaB. Su función es:

- Romper los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias de las dos hebras de ADN parental.
- Utilizar energía derivada de la hidrólisis de ATP para desplazarse a lo largo del ADN en dirección 5' → 3' sobre la hebra que será usada como molde de la hebra retardada.

Características destacadas:

- Forma un anillo hexamérico alrededor de una sola hebra de ADN.
- Actúa de manera processiva: una vez cargada, puede desenrollar miles de pares de bases sin disociarse.

3.2. PROTEÍNAS SSB: ESTABILIZACIÓN DE LAS CADENAS SEPARADAS

Las proteínas de unión a cadena simple (SSB) se adhieren a las hebras individuales de ADN recién separadas para:

- Prevenir la re-annealing espontáneo (reunión de las cadenas por recombinación espontánea).
- Proteger las hebras simples de la degradación por nucleasas.
- Impedir la formación de estructuras secundarias (como horquillas intramoleculares) que podrían obstruir la replicación.

Cada tetrámero de SSB cubre aproximadamente 65 nucleótidos de ADN de hebra sencilla.

3.3. TOPOISOMERASA (DNA GIRASA): ALIVIO DEL SUPERENROLLAMIENTO

Durante el desenrollamiento del ADN parental, se generan tensiones topológicas delante de la horquilla de replicación, conocidas como superenrollamiento positivo.

La DNA girasa (una topoisomerasa tipo II específica de bacterias) se encarga de:

- Introducir superenrollamientos negativos para aliviar la tensión.
- Cortar ambas hebras del ADN, pasar una sección intacta a través del corte y luego religar las hebras.

Su acción es también dependiente de ATP.

Importante: La DNA girasa es un objetivo terapéutico crucial, ya que es inhibida por antibióticos como las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino).

3.4. PRIMASA: SÍNTESIS DE PRIMERS O CEBADORES DE ARN

La primasa (producto del gen DnaG) es una ARN polimerasa especializada que sintetiza cebadores cortos de ARN (~10-12 nucleótidos).

Funciones:

- Proporciona el extremo 3'-OH libre necesario para que la ADN polimerasa III inicie la síntesis de ADN.
- En la hebra conductora, se necesita un único cebador; en la hebra retardada, se requiere un cebador nuevo para cada fragmento de Okazaki.

La primasa forma un complejo funcional con la helicasa DnaB, denominado primosoma.

3.5. ADN POLIMERASA III: SÍNTESIS PRINCIPAL DE ADN

La ADN polimerasa III es el enzima replicativo principal en procariotas.

Características:

- Es un complejo multisubunidad, también conocido como holoenzima.
- Posee actividad polimerasa $5' \rightarrow 3'$.
- Posee actividad exonucleasa $3' \rightarrow 5'$ para corrección de errores (proofreading).

Componentes clave del complejo:

- Subunidad α : actividad polimerasa.
- Subunidad ϵ : actividad exonucleasa $3' \rightarrow 5'$ (corrección de errores).
- Subunidad β : actúa como abrazadera deslizante (sliding clamp) aumentando la processividad.
- Complejo de carga de abrazadera: ensambla la subunidad β alrededor del ADN.

La polimerasa III tiene una velocidad de síntesis de ~1000 nucleótidos por segundo.

3.6. ADN POLIMERASA I: ELIMINACIÓN DE PRIMERS Y REPARACIÓN

La ADN polimerasa I tiene funciones auxiliares pero críticas:

- Elimina los cebadores de ARN en los fragmentos de Okazaki utilizando su actividad exonucleasa $5' \rightarrow 3'$.
- Rellena los huecos resultantes con ADN.
- También tiene actividad exonucleasa $3' \rightarrow 5'$ para corrección de pruebas.

Aunque no es tan procesiva como la polimerasa III, es esencial para la maduración de la hebra retardada.

3.7. LIGASA: UNIÓN DE FRAGMENTOS DE OKAZAKI

La ADN ligasa completa el proceso de replicación en la hebra retardada:

- Une los fragmentos de Okazaki sellando los huecos entre los nucleótidos recién añadidos y los extremos de ADN adyacente.
- Forma un enlace fosfodiéster entre el grupo 3'-OH de un nucleótido y el 5'-fosfato del siguiente.
- Utiliza NAD^+ (en procariotas) como fuente de energía para catalizar la reacción (en contraste, en eucariotas utiliza ATP).

4. Dinámica de la Horquilla de Replicación

La **horquilla de replicación** es una estructura dinámica en forma de “Y” que se forma cuando el ADN parental se separa para servir de molde en la síntesis de dos nuevas hebras hijas. Es el centro operativo de toda la maquinaria replicativa.

4.1. FORMACIÓN DE LA HORQUILLA: ESTRUCTURAS CLAVE

La formación de la horquilla comienza tras el desenrollamiento local del ADN en el origen de replicación (OriC en procariotas) y la carga de la helicasa DnaB:

- **DnaB** separa las hebras utilizando energía de ATP.
- **SSB** estabiliza las hebras desenrolladas.
- **Primasa** (DnaG) sintetiza un primer de ARN en cada hebra molde.

Se ensamblan las ADN polimerasas en el **replisoma**, complejo supramolecular que coordina la replicación de ambas hebras simultáneamente.

El resultado es una estructura asimétrica en la que ambas hebras se replican de forma coordinada, pero con diferencias significativas en su modo de síntesis.

4.2. DIRECCIÓN DE SÍNTESIS: 5' → 3'

La síntesis de ADN ocurre exclusivamente en la dirección 5' → 3', porque la ADN polimerasa puede añadir nucleótidos solo al grupo 3'-OH libre del extremo creciente de la cadena.

Consecuencia:

Aunque las dos hebras parentales son antiparalelas, la maquinaria de replicación debe adaptarse para sintetizar simultáneamente ambas hebras respetando esta dirección.

4.3. HEBRA CONDUCTORA: SÍNTESIS CONTINUA

La hebra conductora (leading strand) es aquella que:

- Tiene su extremo 3' dirigido hacia la horquilla.
- Permite que la síntesis de ADN ocurra de manera continua en la dirección de avance de la horquilla.

Proceso:

Tras la síntesis inicial de un cebador por la primasa, la ADN polimerasa III sintetiza una nueva hebra de ADN de manera ininterrumpida a medida que la horquilla avanza.

Nota importante:

Solo se necesita un cebador al inicio de la hebra conductora.

4.4. HEBRA RETARDADA: SÍNTESIS DISCONTINUA Y FRAGMENTOS DE OKAZAKI

La hebra retardada (lagging strand):

- Tiene su extremo 5' dirigido hacia la horquilla.
- No puede ser sintetizada de forma continua, ya que la polimerasa debe seguir la dirección 5' → 3', que es opuesta al movimiento de la horquilla.

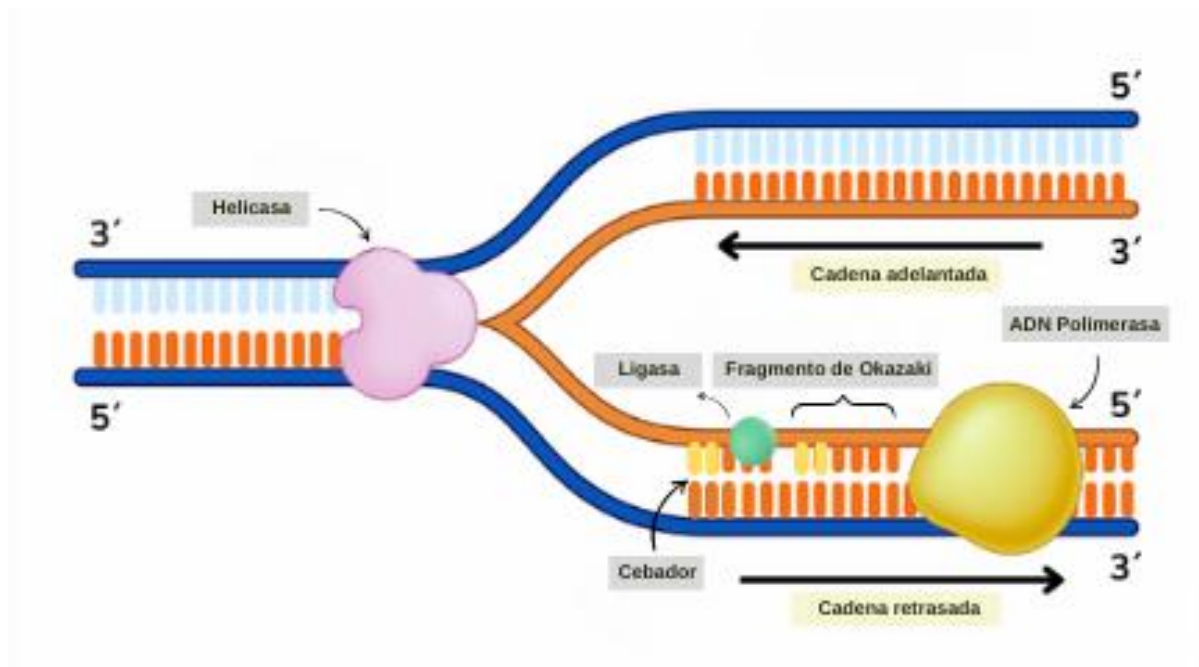
Estrategia adoptada:

- La síntesis ocurre de manera discontinua en fragmentos cortos llamados fragmentos de Okazaki (~1000-2000 nucleótidos en procariotas).
- Cada fragmento requiere un nuevo cebador sintetizado por la primasa.

Mecanismo:

- Primasa sintetiza un cebador de ARN.
- ADN polimerasa III sintetiza el fragmento de Okazaki.
- ADN polimerasa I elimina el cebador y rellena el hueco con ADN.
- ADN ligasa une los fragmentos mediante enlaces fosfodiéster.

Este mecanismo exige una coordinación exquisita para asegurar que ambas hebras sean replicadas a la misma velocidad, evitando desincronizaciones que comprometerían la integridad genómica.



4.5. PROCESAMIENTO Y UNIÓN DE FRAGMENTOS DE OKAZAKI

Tras la síntesis de los fragmentos de Okazaki:

- ADN polimerasa I reconoce los cebadores de ARN y utiliza su actividad exonucleasa 5' → 3' para eliminarlos.
- Simultáneamente, sintetiza ADN para rellenar los huecos que quedan tras la eliminación de los primers.
- Finalmente, la ADN ligasa sella los huecos entre los fragmentos al catalizar la formación de un enlace fosfodiéster.

Este ensamblaje final da como resultado una hebra hija continua, equivalente en longitud y secuencia a la hebra parental.

5. Cebadores (Primers): Función y Eliminación

5.1. NATURALEZA DE LOS CEBADORES: ARN COMO PUNTO DE INICIO

La síntesis de ADN no puede iniciarse de novo; requiere de un extremo 3'-OH libre sobre el cual añadir el primer nucleótido. Este extremo es proporcionado por un cebador (primer) de ARN, sintetizado por la enzima primasa.

Características del cebador:

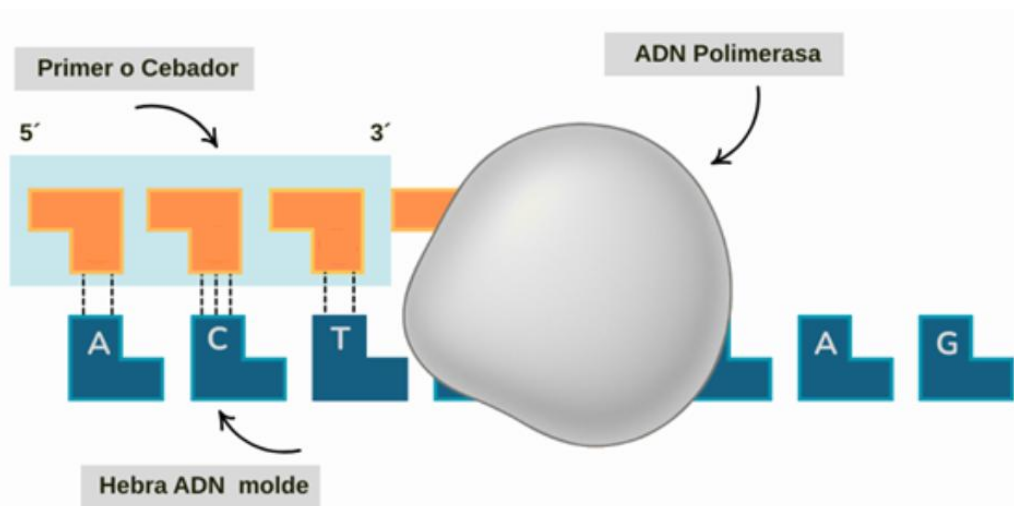
- Compuesto de 10 a 12 ribonucleótidos.
- Complementario a la hebra molde de ADN
- Posee un extremo 3'-OH libre disponible para que la ADN polimerasa III inicie la elongación de la nueva cadena.

Importante:

El uso de ARN en lugar de ADN como cebador tiene ventajas evolutivas, ya que facilita su posterior eliminación y reemplazo, minimizando errores permanentes.

Diferencias en las dos hebras:

- Hebra conductora (leading strand): Solo un cebador es necesario, al inicio de la replicación.
- Hebra retardada (lagging strand): Se requieren múltiples cebadores, uno por cada fragmento de Okazaki.



5.2. ELIMINACIÓN DE LOS CEBADORES

Una vez que la síntesis de ADN está completa, es esencial eliminar los cebadores de ARN y reemplazarlos por ADN.

La ADN polimerasa I de *E. coli* es la enzima responsable de esta tarea, gracias a su:

- **Actividad exonucleasa 5' → 3'**: Remueve los nucleótidos de ARN desde el extremo 5' del primer.
- **Actividad polimerasa 5' → 3'**: Rellena simultáneamente los huecos dejados con nucleótidos de ADN

Este mecanismo asegura una sustitución directa de ARN por ADN, manteniendo la continuidad de la cadena.

Importante:

La ADN polimerasa I también posee actividad exonucleasa $3' \rightarrow 5'$ para corregir errores (proofreading) durante este proceso de reemplazo.

Proceso resumido:

- ADN polimerasa I se une al sitio donde el fragmento de ADN nuevo se encuentra con el cebador de ARN.
- Elimina los ribonucleótidos del cebador.
- Sintetiza ADN complementario en el hueco dejado.
- Deja un "Nick" (una discontinuidad en el esqueleto de fosfodiéster).

5.3. SELLADO DE LOS ESPACIOS CON ADN LIGASA

La eliminación de los cebadores y el reemplazo por ADN deja pequeños huecos o Nick en la cadena de ADN, donde:

- El esqueleto de fosfato-azúcar no está completamente unido.
- Falta un enlace fosfodiéster entre el grupo $3'\text{-OH}$ y el $5'\text{-fosfato}$.
- La ADN ligasa es la encargada de:
- Catalizar la formación de este enlace fosfodiéster.
- Consumir NAD^+ (en procariotas) como fuente energética para la reacción (en eucariotas es ATP).

6. Replicación en Eucariotas: Aspectos Diferenciales

Aunque los principios básicos de replicación del ADN se mantienen entre procariotas y eucariotas (modelo semiconservativo, síntesis $5' \rightarrow 3'$, necesidad de primers, bidireccionalidad), los eucariotas enfrentan desafíos adicionales debido a:

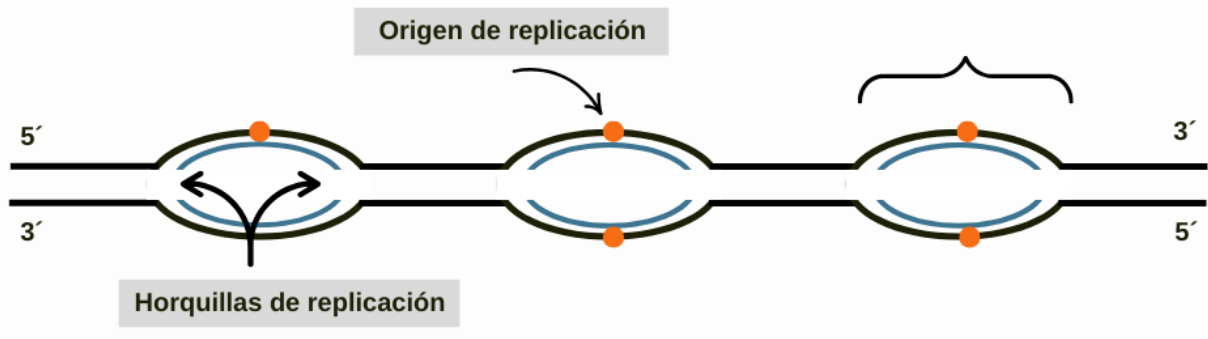
- El tamaño mucho mayor de sus genomas.
- La organización compleja del ADN en nucleosomas.
- La existencia de múltiples cromosomas lineales.
- El control más estricto del ciclo celular.

6.1. MÚLTIPLES ORÍGENES DE REPLICACIÓN

A diferencia de procariotas como *E. coli*, que poseen un único origen de replicación, los eucariotas:

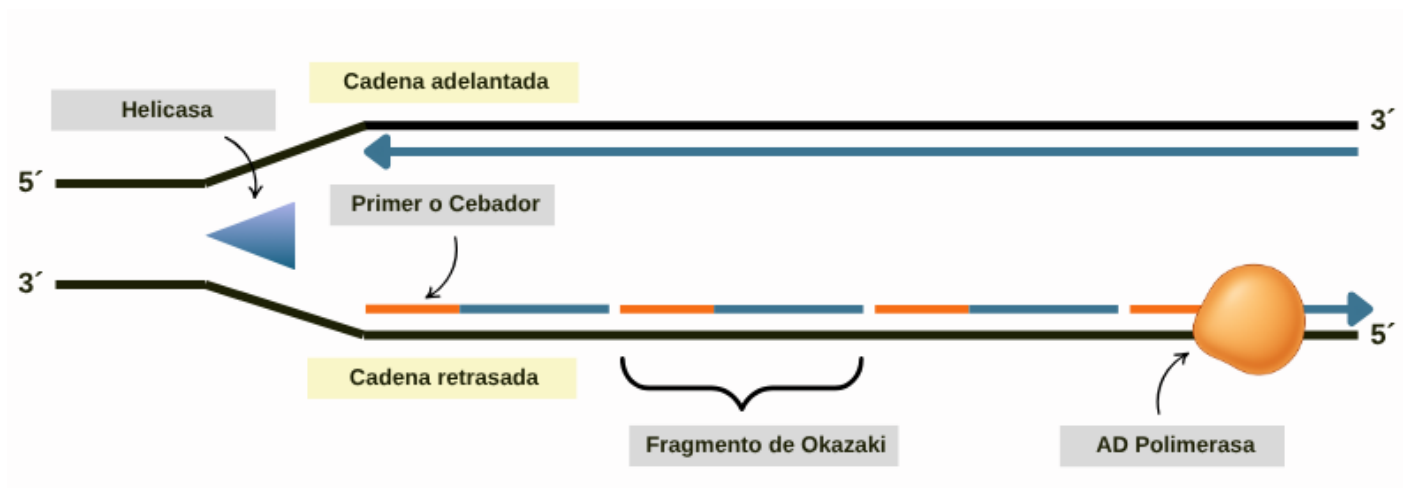
- Activan múltiples orígenes de replicación en cada cromosoma para acelerar el proceso, dado que los genomas son órdenes de magnitud más grandes (genoma humano: $\sim 3.2 \times 10^9$ pb).

- Cada cromosoma contiene cientos a miles de orígenes de replicación repartidos a lo largo de su longitud.
- La activación de los orígenes es coordinada y regulada de manera precisa durante la fase S del ciclo celular.



Características de los orígenes eucariotas:

- No tienen una secuencia consenso tan estricta como OriC en procariotas.
- Se definen más por la presencia de ciertas características epigenéticas (accesibilidad de la cromatina, modificaciones de histonas) que por una secuencia específica.
- En levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*), sin embargo, existen secuencias denominadas **ARS** que funcionan como orígenes.



6.2. COMPLEJIDAD DEL ENSAMBLAJE DEL REPLISOMA

El replisoma eucariota es considerablemente más complejo que su contraparte procariota:

- **La ADN polimerasa δ (delta) y ADN polimerasa ϵ (épsilon)** realizan la síntesis de la hebra retardada y conductora, respectivamente.
- **La ADN polimerasa α (alfa)** posee actividad primasa asociada: sintetiza primero un corto segmento de ARN (~10 nt) seguido de un breve tramo de ADN (~20-30 nt).
- La **PCNA** (es el equivalente funcional de la abrazadera deslizante procariota β , aumentando la processividad de las polimerasas.
- El **RFC** carga el PCNA alrededor del ADN.

Nota: La polimerasa α -primasa sintetiza el primer híbrido ARN/ADN, que es luego extendido por las polimerasas δ y ϵ .

Otros elementos importantes:

- **RPA:** equivalente eucariota de las proteínas SSB.
- **Topoisomerasa I y II:** alivian tensiones topológicas durante la replicación.
- **Helicasas:** como la MCM2-7, que forma parte esencial de la maquinaria replicativa.

La replicación eucariota también debe manejar el desafío de:

- Reasociación de nucleosomas tras el paso de la horquilla replicativa.
- Coordinación con mecanismos de control del ciclo celular (p. ej., puntos de control de fase S).

6.3. CRONOLOGÍA DE LA REPLICACIÓN EN CÉLULAS EUCARIOTAS

La replicación eucariota ocurre durante la fase S del ciclo celular y sigue una cronología bien organizada:

- Los orígenes activos se activan en olas: algunos al inicio de la fase S (regiones de genes activos), otros más tarde (regiones heterocromáticas o inactivas).
- La licencia de replicación: los orígenes son preparados (licenciados) durante la fase G1 mediante la carga del complejo pre-replicativo (pre-RC).
- Activación controlada: al entrar en fase S, la activación de los orígenes requiere la acción de quinasa dependiente de ciclina (CDK) y la quinasa Dbf4-dependiente (DDK).

Esta regulación estricta asegura:

- Que cada origen se active una sola vez por ciclo celular (previniendo re-replicación).
- Que la replicación sea completa antes de la mitosis.

Característica	Procariotas	Eucariotas
Número de orígenes	1 (<i>OriC</i>)	Múltiples orígenes por cromosoma
Genoma	Circular, pequeño	Lineal, grande
Complejo de replicación	Sencillo (Pol III)	Complejo (Pol α , δ , ϵ , PCNA, etc.)
Compactación del ADN	Sin nucleosomas	Asociado a nucleosomas
Control del ciclo celular	Rápido, poco regulado	Rigurosamente controlado (fase S)
Telómeros	No presentes	Presentes, requieren telomerasa

7. Telómeros y Telomerasa

7.1. PROBLEMA DEL ACORTAMIENTO DE LOS EXTREMOS 5'

Una consecuencia inevitable de la replicación de ADN en células con cromosomas lineales es el denominado problema de los extremos o end replication problem.

Causa:

La ADN polimerasa no puede replicar completamente el extremo 3' de la hebra molde de ADN. En la hebra retardada, tras la eliminación del último cebador de ARN, no queda un extremo 3'-OH disponible para rellenar el hueco dejado.

Esto provoca un acortamiento progresivo de los cromosomas en cada ciclo de replicación.

Consecuencia:

- Si no se compensara este acortamiento:
- Se perdería información genética esencial.
- Las células entrarían en senescencia replicativa tras un número finito de divisiones (límites de Hayflick).

7.2. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS TELÓMEROS

Telómeros son secuencias especiales localizadas en los extremos de los cromosomas eucariotas:

- Consisten en repeticiones en tándem de una secuencia corta rica en guanina (en humanos: 5'-TTAGGG-3').
- Se extienden varios miles de nucleótidos (5-15 kb en células humanas somáticas).

Funciones principales:

- Protección de los extremos cromosómicos: Evitan que los extremos del ADN sean reconocidos como roturas de doble cadena, previniendo la activación de respuestas de reparación de ADN inadecuadas.
- Preservación de la estabilidad genómica: Impiden la fusión de cromosomas o la degradación exonucleolítica.
- Contadores de divisiones: Actúan como un "reloj molecular", limitando el número de divisiones celulares.

La estructura final del telómero incluye un bucle en T (T-loop), donde la hebra 3' sobresaliente se pliega y se aparea con una región interna del telómero, estabilizado por un complejo proteico llamado **shelterina**.

7.3. TELOMERASA: MECANISMO DE ELONGACIÓN

Para contrarrestar el acortamiento de los telómeros, algunas células expresan la telomerasa, una ribonucleoproteína con actividad de transcriptasa inversa.

Componentes de la telomerasa:

- **TERT**: subunidad proteica catalítica.
- **TERC**: molécula de ARN que actúa como molde para la adición de repeticiones teloméricas.

Mecanismo de acción:

- El extremo 3' de la hebra molde de ADN se aparea con una porción complementaria del ARN de la telomerasa.
- La telomerasa extiende el extremo 3' mediante la adición de nuevas repeticiones TTAGGG.
- Tras varias rondas de elongación, la maquinaria replicativa convencional puede completar la síntesis de la hebra complementaria.
- El resultado es la restauración parcial de la longitud telomérica, permitiendo a las células dividirse durante más generaciones.

Células con actividad telomerasa:

- Células germinales: Mantienen telómeros para asegurar la herencia de un genoma intacto.
- Células madre: Actividad moderada de telomerasa para mantener su capacidad de autorrenovación.
- Células tumorales: Reactivación aberrante de la telomerasa en ~90% de los cánceres, permitiendo proliferación ilimitada.

7.4. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD TELOMERASA

La expresión y actividad de la telomerasa está finamente regulada:

- En células somáticas diferenciadas, la actividad telomerasa es muy baja o inexistente.
- Regulación transcripcional de TERT: Principal punto de control.
- Regulación postraduccional: Fosforilaciones y ensamblaje correcto de TERT y TERC.
- Factores epigenéticos: Estado de la cromatina en los promotores de los genes de la telomerasa.

El control adecuado de la telomerasa es esencial para mantener el equilibrio entre la proliferación celular y la estabilidad genómica.

7.5. IMPLICACIONES DE LA TELOMERASA EN ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER

Envejecimiento:

- El acortamiento progresivo de los telómeros en células somáticas contribuye al envejecimiento celular.

- Asociado a la aparición de signos de envejecimiento tisular y disfunciones relacionadas con la edad.

Cáncer:

- La reactivación de la telomerasa en células somáticas es un evento crucial en la oncogénesis.
- Permite a las células cancerosas superar el límite de Hayflick y alcanzar una proliferación ilimitada.
- Inhibidores de la telomerasa están en investigación como potenciales agentes terapéuticos anticancerígenos.

8. Transcripción

8.1. CONCEPTO Y RELEVANCIA BIOLÓGICA DE LA TRANSCRIPCIÓN

La transcripción es el proceso mediante el cual la información codificada en el ADN se copia en una molécula de ARN. Es el primer paso en el flujo de información genética, conocido como el dogma central de la biología molecular:

Este proceso es fundamental porque:

- Transforma información genética almacenada de manera estable en ADN en instrucciones móviles en forma de ARN mensajero (ARNm).
- Regula de manera crucial qué genes se expresan, cuándo y en qué cantidad, modulando así la fisiología celular.
- No todo ARN generado codifica proteínas; existen ARN funcionales como ARNr (ribosomal), ARNt (transferencia), ARNsn (nuclear pequeño), ARNm (microARNs) con funciones estructurales y regulatorias.

8.2. ENZIMAS IMPLICADAS

ARN polimerasa: estructura y funciones

La ARN polimerasa es la enzima que cataliza la síntesis de ARN a partir de un molde de ADN.

En procariotas (*E. coli*):

- Existe **una única ARN polimerasa** compuesta por cinco subunidades ($\alpha 2$, β , β' , ω) y un factor sigma (σ).

- El **factor sigma** es esencial para el reconocimiento específico de los promotores de los genes.

En eucariotas, existen tres ARN polimerasas nucleares principales:

- **ARN polimerasa I:** transcribe ARNr 5.8S, 18S y 28S.
- **ARN polimerasa II:** transcribe ARNm, algunos ARNsn y ARNmi.
- **ARN polimerasa III:** transcribe ARNt, ARNr 5S y otros pequeños ARN.

Factores de transcripción

Son proteínas que regulan la actividad de la ARN polimerasa, permitiendo o impidiendo su unión al ADN y la iniciación de la transcripción.

En eucariotas, la ARN polimerasa II requiere un conjunto de factores generales de transcripción (TFIIA, TFIIB, TFIID, etc.) para ensamblarse en el promotor y comenzar la transcripción.

8.3. FASES DE LA TRANSCRIPCIÓN

Iniciación

Etapas:

- Reconocimiento del promotor:
- En procariotas: regiones -35 y -10 (caja de Pribnow).
- En eucariotas: caja TATA (cerca de -25) y otros elementos reguladores.
- Unión de la ARN polimerasa (con o sin factores de transcripción) al ADN.
- Formación del complejo abierto: desenrollamiento local del ADN.
- Síntesis inicial de ARN (~10 nucleótidos), tras la cual el factor sigma en procariotas o los factores generales en eucariotas son liberados.

Elongación

- La ARN polimerasa sintetiza el ARN de manera complementaria a la hebra molde de ADN.
- La síntesis ocurre en dirección 5' → 3'.
- El ARN es complementario y antiparalelo a la hebra molde (antisentido).
- La burbuja de transcripción avanza, y el ARN recién sintetizado se desprende de la hebra molde.

Terminación

En procariotas:

- Terminación dependiente de Rho: Rho es una helicasa que desestabiliza el híbrido ARN-ADN.
- Terminación intrínseca: formaciones de horquillas en el ARN provocan la disociación.

En eucariotas:

- La terminación de la transcripción por la ARN polimerasa II implica señales de poliadenilación (AAUAAA) y corte del pre-ARNm.

Maduración postranscripcional

En procariotas:

- Generalmente no hay maduración del ARNm; la transcripción y traducción son acopladas espacial y temporalmente.

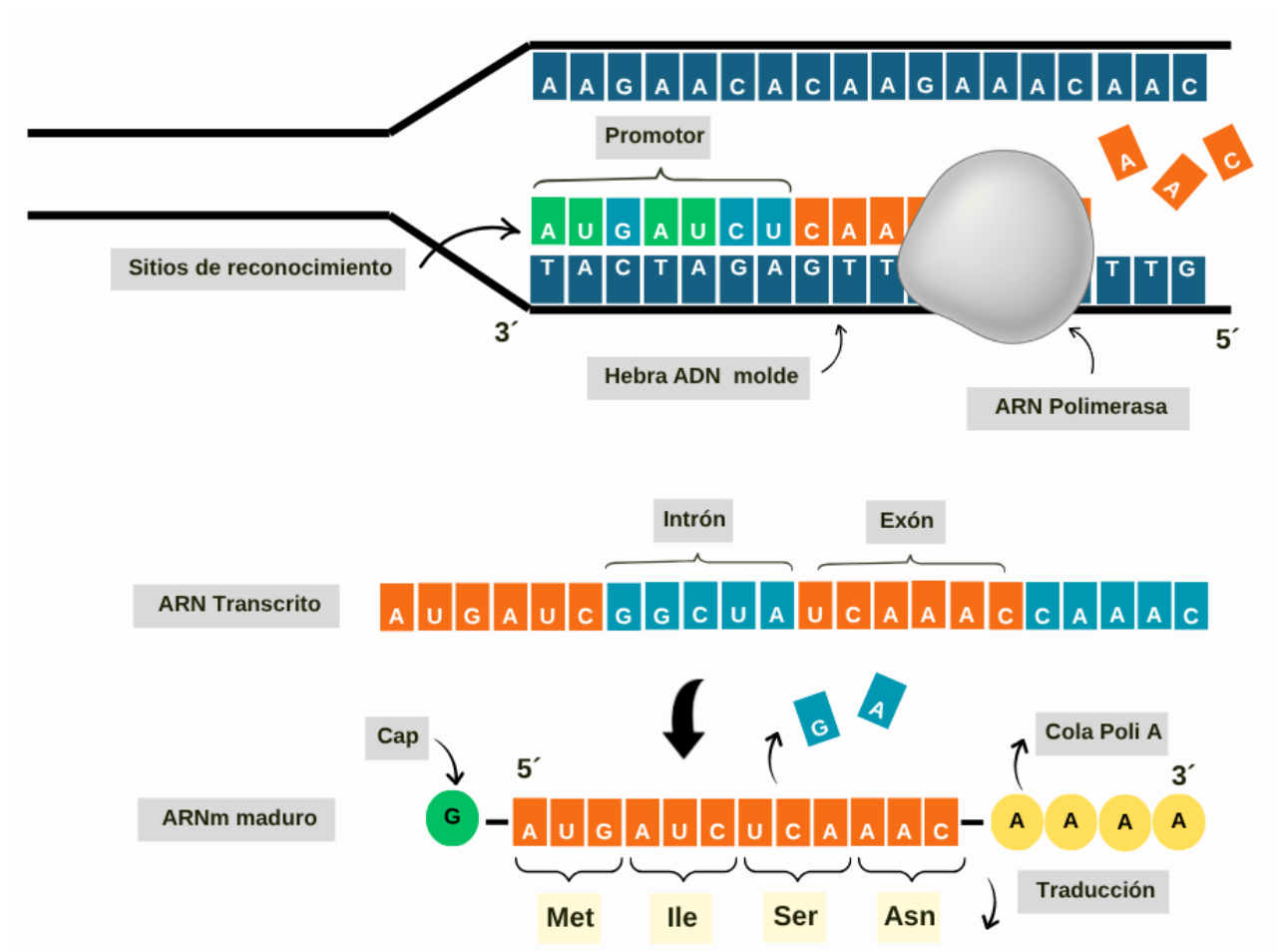
En eucariotas:

- Los pre-ARNm deben madurar antes de ser funcionales:
- Caperuza 5' (5' cap.):
- Adición de un nucleótido de 7-metilguanosina en el extremo 5'.
- Función: protege el ARN de la degradación y facilita la unión al ribosoma.
- Poliadenilación en el extremo 3':
- Adición de una cola de poli-A (~200 adeninas).
- Mejora la estabilidad y exportación al citoplasma.
- Corte y empalme (splicing):
- Eliminación de intrones (secuencias no codificantes).
- Unión de exones (secuencias codificantes) para formar un ARNm maduro.
- Edición del ARN (en ciertos genes):
- Modificación puntual de bases que altera la secuencia codificada.

Exones e intrones: definición y función

- **Exones:** regiones codificantes del gen que serán traducidas en proteínas.
- **Intrones:** secuencias intercaladas no codificantes, eliminadas por splicing.

Los intrones permiten splicing alternativo, aumentando la diversidad proteica a partir de un único gen.



8.4. DIFERENCIAS ENTRE PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS EN LA TRANSCRIPCIÓN

Característica	Procariotas	Eucariotas
Número de ARN polimerasas	1	3 (I, II, III)
Maduración del ARN	No	Sí (capping, poli-A, splicing)
Estructura de los genes	Contiguos	Interrumpidos (exones e intrones)
Acoplamiento transcripción-traducción	Sí (sin núcleo)	No (separados por el núcleo)
Promotores	Simples (-10 y -35)	Complejos (caja TATA + enhancers)

8.5. CONCEPTO DE RETROTRANSCRIPCIÓN O TRANSCRIPCIÓN INVERSA

La retrotranscripción es el proceso inverso a la transcripción normal:

- Una molécula de ARN sirve como molde para sintetizar ADN.
- Catalizada por la transcriptasa inversa (RT).

Relevancia biológica:

Retrovirus como el VIH utilizan esta estrategia para integrar su genoma en la célula huésped.

Aplicaciones biotecnológicas:

- Generación de ADN complementario (ADNc) para estudios de expresión génica.
- RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción) para amplificar ARN.

9. Traducción

9.1. CONCEPTO GENERAL DE TRADUCCIÓN

La traducción es el proceso mediante el cual la secuencia de nucleótidos de un ARN mensajero (ARNm) se convierte en una secuencia de aminoácidos para formar una proteína funcional.

Es el segundo gran paso del dogma central de la biología molecular y ocurre en el citoplasma, principalmente en los ribosomas.

La fidelidad de la traducción es crítica porque errores pueden generar proteínas disfuncionales, con potenciales consecuencias patológicas.

Elementos implicados

- **ARNm:** Lleva la información genética codificada en tripletes (codones).
- **ARNt** (ARN de transferencia): Adapta los codones del ARNm a sus correspondientes aminoácidos.
- **Ribosomas:** Máquinas moleculares que catalizan la formación de enlaces peptídicos.
- **Factores de iniciación, elongación y terminación:** Proteínas auxiliares que facilitan las diferentes fases de la traducción.

9.2. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIBOSOMAS

Los ribosomas están compuestos por ARN ribosómico (ARNr) y proteínas ribosomales.

En procariotas:

- Subunidad pequeña 30S (contiene 16S ARNr).
- Subunidad grande 50S (contiene 23S y 5S ARNr).
- Ribosoma funcional 70S (30S + 50S).

En eucariotas:

- Subunidad pequeña 40S (18S ARNr).
- Subunidad grande 60S (28S, 5.8S, 5S ARNr).
- Ribosoma funcional 80S (40S + 60S).

Funciones:

- Leer el ARNm.
- Coordinar la entrada del ARNt correspondiente.
- Catalizar la formación del enlace peptídico (actividad peptidil transferasa, una ribozima del 23S o 28S ARNr).

9.3. ACTIVACIÓN DE LOS ARNt

Antes de la traducción, los ARNt deben ser aminoacilados, es decir, cargados con su aminoácido específico.

Catalizado por aminoacil-ARNt sintetetas.

Cada enzima es específica para un aminoácido y su(s) correspondiente(s) ARNt.

9.4. FASES DE LA TRADUCCIÓN

Iniciación

Procariotas:

- La subunidad 30S reconoce la secuencia Shine-Dalgarno en el ARNm (~6-10 bases antes del codón de inicio AUG).
- El iniciador ARNt lleva formilmetionina (fMet).
- La subunidad 50S se une para formar el ribosoma 70S completo.

Eucariotas:

- El ribosoma 40S se une al extremo 5' cap. del ARNm.
- Escanea el ARNm hasta encontrar el primer codón AUG en un contexto óptimo (secuencia de Kozak).
- El iniciador ARNt lleva metionina (sin formilación).
- La subunidad 60S se une para formar el ribosoma 80S funcional.

Elongación

Proceso cíclico en el cual tiene lugar:

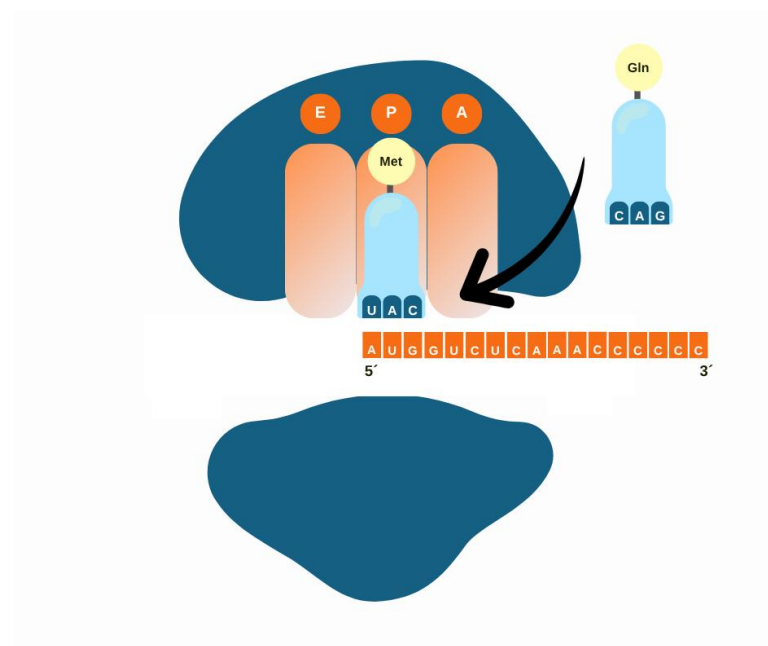
- Entrada de un aminoacil-ARNt al sitio A (aminoacil).
- Formación de un enlace peptídico entre el nuevo aminoácido y el péptido en crecimiento en el sitio P (peptidil).
- Translocación: el ribosoma se desplaza un codón en dirección 5' → 3', liberando el ARNt vacío en el sitio E (exit).

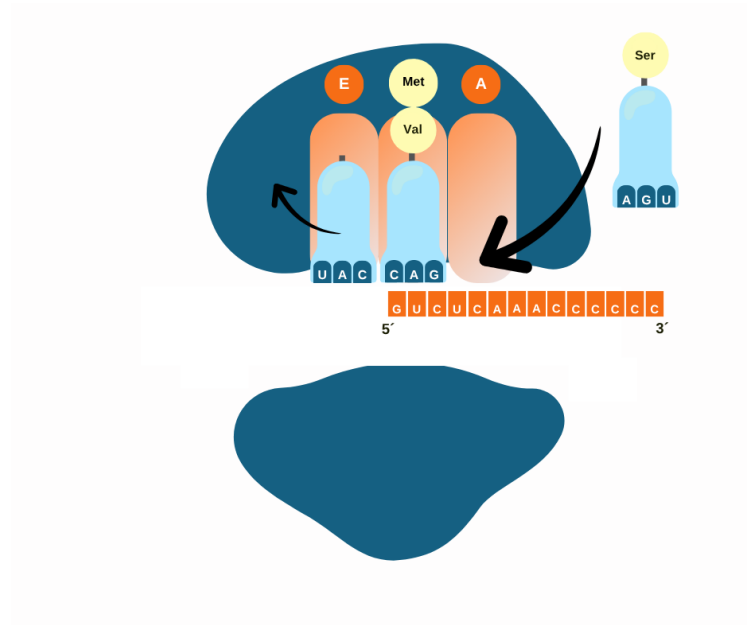
Factores de elongación:

- EF-Tu y EF-G en procariotas.
- eEF1 y eEF2 en eucariotas.

Terminación

- Ocurre cuando un codón de terminación (UAA, UAG, UGA) entra en el sitio A.
- No existen ARNt que reconozcan estos codones.
- Factores de liberación (RF en procariotas; eRF en eucariotas) promueven la liberación del polipéptido.
- El ribosoma se disocia en sus subunidades.





9.5. POLISOMAS: DEFINICIÓN Y FUNCIÓN

Un polisoma es un conjunto de varios ribosomas traduciendo simultáneamente un mismo ARNm.

Función:

- Aumenta la eficiencia de la traducción.
- Permite la síntesis rápida de múltiples copias de una proteína a partir de un solo ARNm.

Observación:

Pueden ser visualizados mediante microscopía electrónica como “rosarios” de ribosomas sobre una hebra de ARNm.

9.6. CONCEPTO DE CODONES DE INICIO Y CODONES MUDOS O DE PARADA

- **Codón de inicio:** Generalmente AUG, que codifica metionina (o formilmetionina en procariotas).
- **Codones de parada:** UAA, UAG, UGA — no codifican ningún aminoácido, indican el final de la traducción.
- **Codones mudos:** Codones que, debido a la degeneración del código genético, no cambian el aminoácido codificado cuando son mutados (mutaciones silenciosas).

10. Código Genético

10.1. CARACTERÍSTICAS DEL CÓDIGO GENÉTICO

El código genético es el conjunto de reglas que define cómo la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero (ARNm) se traduce en la secuencia de aminoácidos de una proteína.

Es uno de los descubrimientos fundamentales en biología molecular, descifrado en la década de 1960 principalmente gracias a los experimentos de Marshall Nirenberg, Har Gobind Khorana y sus colaboradores.

Características principales:

- Universalidad:
- El código genético es casi universal, compartido por la inmensa mayoría de los organismos, desde bacterias hasta humanos.
- Existen algunas excepciones menores, como en mitocondrias y ciertos protozoos.
- Redundancia o degeneración:
- Hay 64 codones posibles (4^3 combinaciones de A, U, C y G en tripletes).
- Solo existen 20 aminoácidos codificados.
- La mayoría de los aminoácidos están codificados por más de un codón (por ejemplo, leucina tiene seis codones posibles).
- No solapamiento:
- Los codones son leídos de manera lineal y secuencial, sin compartir nucleótidos entre ellos.
- Sin comas:
- No existen nucleótidos “de separación” entre codones; la lectura es continua desde el codón de inicio hasta un codón de terminación.
- Direccionalidad:
- El ARNm es leído en dirección $5' \rightarrow 3'$ durante la traducción.
- Codones de inicio y terminación:
- AUG es el codón de inicio más común, codificando para metionina.
- UAA, UAG y UGA son codones de terminación (stop codons), no codifican aminoácidos y señalan el final de la síntesis proteica.

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

10.2. IMPORTANCIA DEL CÓDIGO GENÉTICO

El código genético es esencial para la vida por varias razones:

- Estabilidad evolutiva:
- Su universalidad sugiere que surgió muy temprano en la evolución de la vida.
- Cambios en el código serían letales para la célula, lo que explica su notable conservación.
- Robustez frente a errores:
- La degeneración minimiza el impacto de las mutaciones puntuales silenciosas.
- En muchos casos, un cambio en el tercer nucleótido de un codón no altera el aminoácido especificado (regla del "tercer nucleótido" o "flexibilidad").

Aplicaciones biotecnológicas:

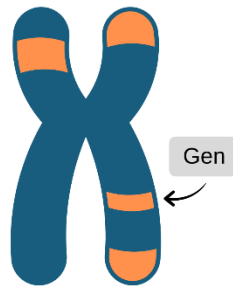
- Ingeniería genética: diseño de genes artificiales optimizados para la expresión en diferentes sistemas.
- Biología sintética: expansión del código genético para incluir aminoácidos no naturales.
- Comprensión de enfermedades: Muchas patologías genéticas están asociadas a mutaciones que afectan la correcta lectura del código genético, provocando proteínas truncadas o disfuncionales.

11. Conceptos Fundamentales de Genética

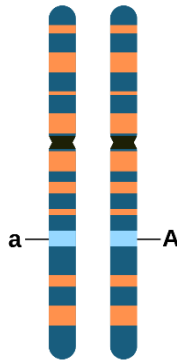
Además de los ARN tradicionales (ARNm, ARNr, ARNt), existen otros tipos de ARN de pequeño tamaño con funciones reguladoras, que participan en el control de la expresión génica después de la transcripción. Los más destacados en el currículo PAU son el microARN (miARN) y el ARN de interferencia (ARNi o siRNA).

11.1. DEFINICIONES BÁSICAS

Gen: Unidad funcional de la herencia. Segmento de ADN que contiene la información necesaria para la síntesis de un producto funcional, ya sea una proteína o un ARN funcional.



Alelo: Variantes de un mismo gen que ocupan el mismo locus en cromosomas homólogos. Responsables de la variabilidad genética entre individuos de una misma especie.



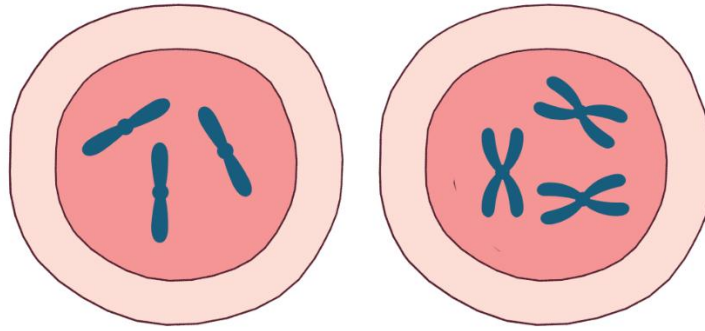
Locus: Localización física específica de un gen o secuencia de ADN en un cromosoma.

Genotipo: Conjunto de genes que posee un organismo. Define la constitución genética particular respecto a un rasgo específico.

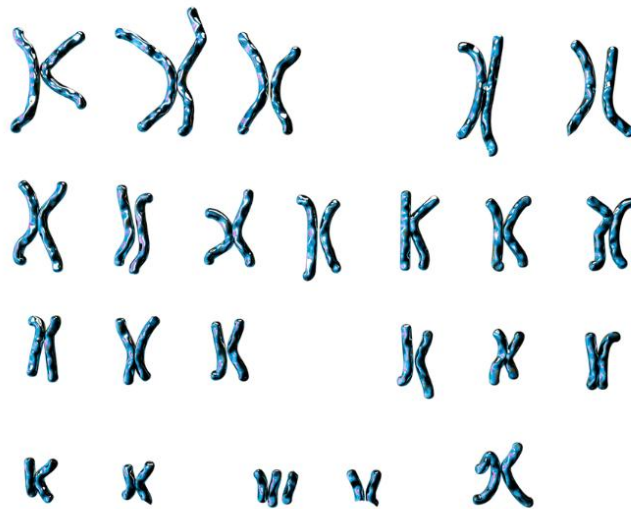
Fenotipo: Manifestación observable del genotipo, influenciada también por factores ambientales. Ejemplos: color de ojos, tipo de sangre, altura.

Haploide: Organismos o células que poseen un solo juego de cromosomas (n). Ejemplo: gametos (óvulos y espermatozoides) en organismos diploides.

Diploide: Organismos o células con dos juegos completos de cromosomas ($2n$), uno heredado de cada progenitor. Ejemplo: células somáticas humanas (46 cromosomas, 23 pares).



Cariotipo: El cariotipo es el **conjunto de cromosomas** de una célula, ordenados y clasificados según su tamaño, forma y número. Sirve para **identificar alteraciones genéticas** como síndromes o anomalías cromosómicas. (Suele representarse en una imagen en la que los cromosomas aparecen emparejados y numerados).



Genoma: El genoma es el conjunto completo de material genético de un organismo, es decir, toda la información codificada en su ADN. Incluye todos los genes y las secuencias no codificantes que controlan su funcionamiento.

Alelismo múltiple: El Alelismo múltiple ocurre cuando un **mismo gen** presenta **más de dos formas alternativas** llamadas **alelos**. Aunque un individuo solo puede tener **dos alelos** (uno de cada progenitor), en la población puede haber **muchos más**. (Ejemplo clásico: los grupos sanguíneos **A, B y O** en humanos).

Cromosomas homólogos: Par de cromosomas, uno materno y uno paterno, que tienen la misma secuencia de genes, aunque pueden diferir en los alelos presentes.

11.2. HERENCIA GENÉTICA: NOCIONES GENERALES

Herencia mendeliana:

- Principios formulados por Gregor Mendel:
- Primera ley o ley de la segregación: Los alelos de un gen se separan durante la formación de los gametos.
- Segunda ley o ley de la distribución independiente: Los alelos de diferentes genes se distribuyen de manera independiente unos de otros.

Herencia no mendeliana:

Mecanismos que no siguen las proporciones clásicas mendelianas:

- Dominancia incompleta: el heterocigoto muestra un fenotipo intermedio.
- Codominancia: ambos alelos se expresan simultáneamente (por ejemplo, grupo sanguíneo AB).
- Herencia ligada al sexo: genes localizados en los cromosomas sexuales.
- Pleiotropía: un solo gen influye en múltiples rasgos fenotípicos.
- Epistasia: interacción entre genes donde un gen enmascara la expresión de otro.

Bases moleculares de la herencia:

- Los genes son segmentos de ADN que codifican ARN y proteínas, transmitidos de generación en generación.
- Las mutaciones, cambios en la secuencia de ADN, son fuente de variabilidad genética y evolución.

12. Mutaciones

12.1. CONCEPTO DE MUTACIÓN

Una **mutación** es un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos del material genético (ADN o ARN, en algunos virus).

Las mutaciones son:

- **Espontáneas:** producto de errores en la replicación o daño endógeno.
- **Inducidas:** causadas por agentes externos, denominados **mutágenos**.

Importancia: biológica:

- Son fuente principal de **variabilidad genética**.
- Pueden ser **neutras**, **deleterias** o, en raros casos, **ventajosas**.
- Constituyen la materia prima de la **selección natural** y, por tanto, de la **evolución biológica**.

12.2. TIPOS DE MUTACIONES

Mutaciones génicas o puntuales

Afectan a un solo gen o incluso a un solo nucleótido.

Tipos:

- **Sustitución de bases:**
- **Transición:** purina ↔ purina (A↔G) o pirimidina ↔ pirimidina (C↔T).
- **Transversión:** purina ↔ pirimidina (A↔T, G↔C).
- **Mutaciones silenciosas:** no cambian el aminoácido codificado.
- **Mutaciones de cambio de sentido (missense):** cambian un aminoácido por otro.
- **Mutaciones sin sentido (nonsense):** generan un codón de terminación prematura.

Mutaciones cromosómicas

Afectan a la estructura de los cromosomas.

Tipos:

- **Delección:** pérdida de un segmento cromosómico.
- **Duplicación:** repetición de un segmento cromosómico.
- **Inversión:** rotación de un segmento cromosómico en 180°.
- **Translocación:** intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos.

Mutaciones genómicas

Afectan al número total de cromosomas.

- **Euploidía:** cambio en el número completo de juegos cromosómicos (haploidia, triploidia).
- **Aneuploidía:** alteración en el número de cromosomas individuales.

12.3. INSERCIONES, DELECCIONES Y DUPLICACIONES

Inserciones

Adición de uno o más nucleótidos en una secuencia de ADN.

Pueden causar **mutaciones de cambio de marco de lectura** (frameshift), alterando toda la secuencia de aminoácidos aguas abajo.

Deleciones

Eliminación de uno o más nucleótidos.

También pueden causar frameshift, con consecuencias graves en la estructura de la proteína.

Duplicaciones

Repetición de segmentos de ADN o cromosomas enteros.

Pueden generar nuevas funciones (neofuncionalización) o efectos deletéreos.

12.4. EUPLOIDÍA Y ANEUPLOIDÍA

Euploidía

Variación en el número completo de juegos de cromosomas.

Ejemplo: triploidía ($3n$), tetraploidía ($4n$).

Común en plantas, rara en animales.

Aneuploidía

Variación en el número de cromosomas individuales.

Consecuencia de no disyunción durante la meiosis.

Tipos:

- **Monosomía:** pérdida de un cromosoma ($2n-1$). Ejemplo: Síndrome de Turner ($45, X$).
- **Trisomía:** ganancia de un cromosoma ($2n+1$). Ejemplo: Síndrome de Down (trisomía 21).

12.5. AGENTES MUTAGÉNICOS

Concepto de mutágeno

Un **mutágeno** es cualquier agente físico, químico o biológico que incrementa la frecuencia de mutaciones en un organismo.

Tipos de agentes mutagénicos

- **Agentes físicos:**
 - ✓ Radiación ultravioleta (UV): formación de dímeros de timina.
 - ✓ Radiación ionizante (rayos X, gamma): rotura de cadenas de ADN.
- **Agentes químicos:**
 - ✓ Agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas): alteran bases nitrogenadas.
 - ✓ Análogos de bases (5-bromouracilo): sustitución de bases normales durante la replicación.
- **Agentes biológicos:**
 - ✓ Virus oncogénicos (por ejemplo, virus del papiloma humano).
 - ✓ Transposones (elementos genéticos móviles).

12.6. MUTACIONES COMO FUENTE DE VARIABILIDAD GENÉTICA

La **variabilidad genética** es esencial para:

- Adaptación evolutiva.
- Diversidad dentro de las poblaciones.
- Respuesta a cambios ambientales.

Relación con la evolución:

- Las mutaciones generan alelos nuevos que pueden conferir ventajas adaptativas.
- La selección natural actúa sobre la variabilidad genética, favoreciendo los alelos beneficiosos.

Ejemplo clásico:

Mutación en la melanina de la polilla del abedul durante la Revolución Industrial.

13. Regulación de la Expresión Génica

13.1. CONCEPTO DE REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

La **regulación de la expresión génica** es el conjunto de mecanismos que controlan **cuándo**, **dónde** y **cuánto** de un gen se expresa en una célula.

Es esencial porque:

- Permite la **diferenciación celular** y el desarrollo de organismos multicelulares.
- Asegura respuestas **adaptativas** rápidas a cambios en el ambiente.
- Evita la **producción innecesaria** de proteínas, optimizando el uso de recursos.

La expresión génica puede ser regulada en diferentes niveles:

- Transcripcional (control de inicio de la transcripción).
- Postranscripcional (procesamiento del ARN).
- Traduccional (control del inicio de la traducción).
- Postraduccional (modificaciones de proteínas).

13.2. REGULACIÓN EN PROCARIOTAS: MODELO DEL OPERÓN LACTOSA

El modelo clásico de regulación en procariotas es el **operón lac** en *Escherichia coli*, descrito por François Jacob y Jacques Monod (1961).

Componentes del operón lac:

- **Genes estructurales:**
- **lacZ**: codifica β -galactosidasa (degrada lactosa en glucosa y galactosa).
- **lacY**: codifica permeasa (facilita la entrada de lactosa).
- **lacA**: codifica transacetilasa (función accesorio).

Elementos reguladores:

- **Promotor (P):** sitio de unión de la ARN polimerasa.
- **Operador (O):** sitio de unión del represor.
- **Gen regulador (lacI):** codifica el **represor**.

Mecanismo de regulación:

- **En ausencia de lactosa:**
 - ✓ El represor lacI se une al operador, bloqueando la ARN polimerasa.
 - ✓ No hay transcripción: operón **reprimido**.
- **En presencia de lactosa:**
 - ✓ La lactosa (o su derivado alolactosa) actúa como **inductor** al unirse al represor.
 - ✓ El represor cambia de conformación y libera el operador.
 - ✓ La ARN polimerasa transcribe los genes estructurales: operón **activado**.

Importancia:

Es un modelo de regulación **negativa** inducible.

Permite a las bacterias adaptarse a diferentes fuentes de carbono.

14.3. REGULACIÓN EN EUCARIOTAS

La regulación en eucariotas es más compleja debido a:

- La compartimentación nuclear.
- La organización del ADN en cromatina.
- La necesidad de control temporal y espacial más preciso.

Mecanismos de regulación génica

Modificaciones de la cromatina:

- **Acetilación de histonas:** relaja la cromatina y facilita la transcripción.
- **Metilación del ADN:** generalmente reprime la transcripción.
- **Regulación transcripcional:** Unión de **factores de transcripción** a elementos cis-reguladores como promotores, enhancers y silencers.
- **Splicing alternativo:** Un único pre-ARNm puede generar múltiples proteínas diferentes.
- **Interferencia por ARN (RNAi):** Pequeños ARN (microARNs, siRNAs) degradan ARNm o inhiben su traducción.
- **Modificación postraducciona de proteínas:** Fosforilación, ubiquitinación, etc., que alteran la actividad, localización o estabilidad de las proteínas.

Factores reguladores de la transcripción

- **Activadores:** proteínas que se unen a enhancers para **aumentar** la transcripción.
- **Represores:** proteínas que se unen a silencers para **disminuir** la transcripción.
- **Coactivadores y correpresores:** median la interacción entre factores de transcripción y el complejo de ARN polimerasa

Preguntas cortas y Preguntas Competenciales PAU 2026

PREGUNTA CORTA 1

Un estudiante observa este fragmento de ARNm:

5'— AUG UUU GGC UAA —3'

Preguntas:

1. ¿Cuál es el codón de inicio?
2. ¿Cuántos aminoácidos codifica este ARNm antes del STOP?
3. El codón UUU codifica fenilalanina (Phe).
Si se muta a UUC, ¿cambiaría el aminoácido? ¿Qué tipo de mutación sería?

PREGUNTA CORTA 2

Durante la replicación del ADN, un estudiante afirma lo siguiente:

“La ADN polimerasa puede empezar a sintetizar una nueva hebra desde cero, sin necesidad de nada más.”

Preguntas:

1. ¿Qué parte de la afirmación es incorrecta?
2. Explica brevemente por qué.
3. ¿Qué molécula es realmente necesaria para que la ADN polimerasa pueda comenzar?

PREGUNTA CORTA 3

Un alumno lee en un examen:

“Una mutación puntual cambia el codón UAU por UAA.”

Preguntas:

1. ¿Qué tipo de mutación es (según su efecto en la proteína)?
2. Explica por qué puede ser más grave que un cambio de un aminoácido por otro.
3. ¿Qué ocurriría con la longitud de la proteína resultante?

PREGUNTA CORTA 4

Un fragmento de ARNm contiene la siguiente secuencia de codones:

AUG — CUC — GGU — UGA

Un alumno duda sobre lo que ocurre durante la traducción y afirma:

“Todos los codones del ARNm se traducen a aminoácidos.”

Preguntas:

1. ¿En qué codón comienza realmente la traducción?
2. ¿Qué ocurre cuando el ribosoma encuentra el codón UGA?
3. ¿Cuántos aminoácidos formarán la cadena producida a partir de este ARNm?

PREGUNTA CORTA 5

Un texto dice:

“La helicasa avanza separando las dos hebras de ADN, pero esto provoca tensión en la molécula.”

Preguntas:

1. ¿Qué enzima reduce esa tensión?
2. Explica brevemente por qué es necesaria.
3. Indica qué ocurriría si esa enzima fallara durante la replicación.

PREGUNTA CORTA 6

Un alumno dispone de esta correspondencia codón–aminoácido:

AUG → Met

GAU → Asp

UUU → Phe

Preguntas:

1. Escribe la secuencia de aminoácidos codificada por el ARNm:
5'— AUG GAU UUU —3'
2. Indica en qué sentido se lee un ARNm durante la traducción.
3. Explica por qué no se pueden solapar los codones entre sí.

PREGUNTA CORTA 7

Un estudiante afirma:

“La transcripción y la traducción ocurren siempre al mismo tiempo.”

Preguntas:

1. ¿En qué organismos esta afirmación puede ser correcta?
2. ¿Por qué en células eucariotas no ocurre así?
3. Explica brevemente una consecuencia funcional de esta diferencia.

PREGUNTA CORTA 8

Se observa una mutación que cambia un triplete del ADN de CCT a CCA.
Ambos codones del ARNm resultante codifican prolina.

Preguntas:

1. ¿Se trata de una mutación silenciosa, missense o nonsense?
2. Explica por qué no afecta a la proteína.
3. ¿Por qué este tipo de mutaciones contribuye a la “robustez” del código genético?

PREGUNTA COMPETENCIAL 1

Un equipo de astrobiología afirma haber encontrado una bacteria en un meteorito. Para demostrar que tiene un origen común con la vida terrestre, deciden introducir un gen humano que codifica la insulina en el genoma de esta bacteria. Tras unos días, observan que la bacteria fabrica una proteína cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la insulina humana.

- a) ¿Qué característica fundamental del código genético explica que una bacteria pueda interpretar correctamente un gen humano?. Defina dicho concepto y explique su significado biológico.
- b) Si los científicos hubieran analizado el proceso de obtención de la insulina en la bacteria, ¿podrían haber encontrado "maduración de ARN" (corte y empalme de intrones)?. Razone la respuesta indicando en qué tipo de células ocurre este proceso y el nombre de la enzima responsable de la síntesis del ARN.
- c) Durante la traducción, ¿qué molécula actúa como "adaptador" para asegurar que a cada codón le corresponda el aminoácido correcto?. Defina los términos codón y anticodón indicando en qué moléculas se localiza cada uno..
- e) Explique dos características del código genético

PREGUNTA COMPETENCIAL 2

En un hospital se estudia a un paciente con una enfermedad metabólica rara. El análisis genético revela que, debido a un fallo en la ADN polimerasa durante el desarrollo embrionario, se perdió un solo nucleótido de guanina (G) en la región media de un gen crítico. Como consecuencia, la célula produce una proteína mucho más corta de lo normal y carente de función.

- a) ¿Cómo se denomina el proceso de síntesis de ADN y en qué fase del ciclo celular ocurre?. Explique por qué se dice que este proceso es semiconservativo.
- b) Explique razonadamente por qué la pérdida de un solo nucleótido (mutación por delección) tiene consecuencias mucho más graves para la proteína que la simple sustitución de una base por otra. ¿Cómo afecta este cambio al marco de lectura?
- c) Si esta mutación se produjo en una célula de la piel del paciente, ¿existe riesgo de que sus futuros hijos hereden la enfermedad? Justifique la respuesta distinguiendo entre mutaciones somáticas y germinales-

PREGUNTA COMPETENCIAL 3

Un estudiante de Biología lee en una revista de divulgación la siguiente frase: "Cada persona tiene un código genético único que la distingue de las demás; por eso somos diferentes". El estudiante sospecha que el periodista ha confundido términos biológicos fundamentales.

- a) Basándose en sus conocimientos de genética molecular, explique el error del periodista. ¿Es el código genético algo único de cada individuo o es el mismo para casi todos los seres vivos?. ¿Qué es lo que realmente diferencia a un individuo de otro?.
- b) Imagine que dispone de la secuencia de aminoácidos de una proteína (por ejemplo: Met-Pro-Arg). ¿Podría deducir la secuencia exacta de nucleótidos del ARNm que la originó?. Razone la respuesta basándose en que el código genético es degenerado.
- c) Las mutaciones suelen verse como algo negativo, pero son esenciales para la supervivencia de las especies a largo plazo. Explique el papel de las mutaciones en el proceso evolutivo y por qué son la base de la selección natural-

PREGUNTA COMPETENCIAL 4

En las salas de espera de los servicios de radiología, existen carteles que advierten a las mujeres embarazadas sobre los riesgos de someterse a exámenes de rayos X.

- a) ¿En qué se basa esta advertencia desde el punto de vista de la genética molecular? ¿Qué efecto tienen los rayos X sobre la secuencia de bases del ADN?
- b) Si una radiación provoca una alteración en el ADN de una célula de la piel de la madre, ¿heredará el feto dicha alteración? Justifique la respuesta distinguiendo entre células somáticas y células germinales.
- c) Defina el concepto de agente mutagénico y cite un ejemplo de tipo físico y otro de tipo químico

PREGUNTA COMPETENCIAL 5

En un laboratorio se sintetiza una molécula de ARNm artificial compuesta únicamente por una secuencia repetitiva de nucleótidos de uracilo y citosina en este orden: 5 {-UCUCUC...} 3.

- a) Utilizando el código genético (anexo), determine la secuencia de aminoácidos del polipéptido resultante de la traducción de los primeros 12 nucleótidos
- b) Indique cuáles serían los anticodones de los ARN transferentes (ARNt) que participarían en este proceso.
- c) Explique qué ocurriría con la proteína resultante si la ARN polimerasa de la célula dejara de funcionar por la acción de una toxina. ¿Qué proceso se vería directamente interrumpido?

PREGUNTA COMPETENCIAL 6

Un equipo de investigación descubre que una proteína esencial para el metabolismo de carbohidratos ha perdido su función catalítica en un grupo de pacientes. Al secuenciar el gen, observan que una mutación puntual ha sustituido una Citosina por una Adenina, creando un codón de terminación prematuro (UAA, UAG o UGA)

- a) ¿Cómo se denomina este tipo de mutación según su efecto en la proteína?. Razone cómo afecta esto a la longitud y funcionalidad de la cadena polipeptídica.
- b) Si la mutación hubiera consistido en la sustitución de una base que diera lugar a un codón diferente pero que codificara el mismo aminoácido, ¿se vería afectada la función de la proteína? Justifique la respuesta basándose en que el código genético es degenerado.
- c) Describa brevemente la finalidad de la transcripción y cite el nombre de la enzima responsable de realizarla.

PREGUNTA COMPETENCIAL 7

Un estudio sobre mamuts lanudos hallados en Siberia revela que acumularon un alto número de mutaciones a lo largo de miles de años. Algunas de estas mutaciones permitieron a la especie adaptarse a climas extremos.

- a) Defina el concepto de mutación y explique por qué se consideran la base de la variabilidad genética y la selección natural en las especies.
- b) ¿Podría evolucionar una población de organismos genotípicamente idénticos que se reproducen asexualmente si no se produjeran mutaciones?. Razone su respuesta.
- c) Explique la diferencia entre una mutación espontánea e inducida.

SOLUCIONES PREGUNTAS CORTAS Y COMPETENCIALES

RESPUESTA 1

ARNm: 5'— AUG UUU GGC UAA —3'

1. El codón de inicio es AUG.
2. Codifica tres aminoácidos antes del STOP (AUG, UUU y GGC).
3. UUU y UUC codifican el mismo aminoácido, fenilalanina. Por tanto, no cambiaría el aminoácido. Es una mutación silenciosa.

RESPUESTA 2

Afirmación: “La ADN polimerasa puede empezar a sintetizar una nueva hebra desde cero, sin necesidad de nada más.”

1. Es incorrecto afirmar que la ADN polimerasa puede iniciar la síntesis “desde cero”.
2. La ADN polimerasa no puede comenzar sola; solo puede añadir nucleótidos a un extremo 3'-OH ya existente.
3. Necesita un cebador (primer) de ARN, que proporciona ese extremo 3'-OH inicial.

RESPUESTA 3

Mutación: UAU → UAA

1. Es una mutación sin sentido (nonsense), porque convierte un codón que codifica un aminoácido en un codón STOP.
2. Es más grave porque detiene la síntesis proteica antes de tiempo, produciendo una proteína incompleta.
3. La proteína resultante sería más corta de lo normal.

RESPUESTA 4

ARNm: AUG — CUC — GGU — UGA

1. La traducción comienza en el codón AUG.
2. Cuando el ribosoma encuentra UGA, la traducción se detiene porque es un codón STOP.
3. La cadena sintetizada tendrá tres aminoácidos.

RESPUESTA 5

Texto: “La helicasa avanza separando las dos hebras de ADN, pero esto provoca tensión en la molécula.”

1. La enzima que reduce esa tensión es la topoisomerasa (en procariotas suele llamarse girasa).
2. Es necesaria porque al abrir la doble hélice se genera un superenrollamiento por delante de la horquilla de replicación. La topoisomerasa corta y vuelve a unir el ADN para aliviar esa tensión y permitir que la horquilla avance.
3. Si esta enzima fallara, la tensión acumulada impediría el avance de la helicasa. La replicación se detendría y podrían producirse roturas en el ADN.

RESPUESTA 6

Correspondencia:

AUG → Met

GAU → Asp

UUU → Phe

ARNm: 5'— AUG GAU UUU —3'

1. La secuencia de aminoácidos codificada es: Met – Asp – Phe.
2. El ARNm se lee siempre en dirección 5' → 3' durante la traducción.
3. Los codones no pueden solaparse porque el ribosoma lee los nucleótidos en grupos de tres, de forma lineal. Cada nucleótido pertenece únicamente a un codón; si los codones se solaparan, la interpretación sería inconsistente y no se podría mantener una lectura estable.

RESPUESTA 7

Afirmación: “La transcripción y la traducción ocurren siempre al mismo tiempo.”

1. Esto puede ser correcto en organismos procariotas (bacterias y arqueas), donde ambos procesos pueden estar acoplados.
2. En eucariotas no ocurre así porque el ADN está dentro del núcleo. La transcripción se realiza en el núcleo y la traducción en el citoplasma; la separación física impide que se den simultáneamente sobre la misma molécula de ARN.
3. Una consecuencia funcional es que en eucariotas el ARNm puede someterse a maduración (caperuza, cola poli-A, splicing). Esto permite una regulación más compleja y la existencia de diferentes formas de ARNm a partir del mismo gen.

RESPUESTA 8

Mutación: CCT → CCA. Ambos codones de ARNm resultantes codifican prolina.

1. Es una mutación silenciosa, porque no cambia el aminoácido incorporado.
2. No afecta a la proteína porque el codón modificado sigue codificando prolina; por tanto, la secuencia de aminoácidos permanece igual.
3. Este tipo de mutaciones demuestran la degeneración del código genético: varios codones pueden codificar el mismo aminoácido. Esta característica hace que algunas mutaciones no alteren la proteína, aumentando la estabilidad funcional del sistema genético.

RESPUESTA COMPETENCIAL 1

a) *Universalidad del código genético.*

- Es (casi) universal: los mismos codones codifican los mismos aminoácidos en la gran mayoría de seres vivos.
- Importancia: permite expresión heteróloga (p. ej., producir proteínas humanas en bacterias) y evidencia un origen común.

b)

- No: el *splicing* (eliminación de intrones del pre-ARNm mediante espliceosoma) es propio de eucariotas; bacterias no poseen ese sistema (ni, en general, intrones en genes codificantes).
- Enzima de la transcripción: ARN polimerasa (en bacterias, una sola ARN polimerasa para ARNm).

c)

- Molécula adaptadora: ARNt.
- Codón: triplete del ARNm (5'→3') que determina un aminoácido o señal.
- Anticodón: triplete del ARNt complementario y antiparalelo al codón.

e) *Dos características del código genético (cualquiera 2 bien definidas):*

- Degenerado (redundante): varios codones para un mismo aminoácido.
- No ambiguo: cada codón especifica un único aminoácido/señal.
- No solapado y sin comas (lectura continua en tripletes).
- Casi universal.

Errores que anulan/penalizan fuerte: confundir codón con anticodón; decir que hay *splicing* normal en bacterias; atribuir la transcripción al ribosoma.

RESPUESTA COMPETENCIAL 2

a)

- Proceso: replicación del ADN (fase S).
- Modelo semiconservativo: cada doble hélice hija conserva una hebra parental y sintetiza una hebra nueva complementaria.

b)

- Deleción de 1 nucleótido → mutación por corrimiento de pauta (frameshift): cambia todos los codones desde el punto de deleción y suele generar STOP prematuro → proteína truncada y normalmente no funcional.
- Sustitución (cambio de una base) suele afectar un codón: puede ser silenciosa, missense o nonsense (efecto, en general, más localizado).

c)

- Si ocurre en una célula somática (piel): no se hereda.
- Solo se transmite si aparece en línea germinal (células que originan gametos).

RESPUESTA COMPETENCIAL 3

a)

- La frase es incorrecta: lo “único” (universal) es el código genético (relación codón–aminoácido), pero no la información genética individual.
- Las diferencias entre personas se deben a variantes/alelos, recombinación, mutaciones, regulación génica, etc.

b)

- No se puede deducir una única secuencia de ARNm: por la degeneración del código, varios codones pueden dar el mismo aminoácido.
- Sí puede proponerse una posible:
 - Met = AUG (único)
 - Pro = CCU/CCC/CCA/CCG
 - Arg = CGU/CGC/CGA/CGG/AGA/AGG
 - Ser = UCU/UCC/UCA/UCG/AGU/AGC

c)

- Las mutaciones generan nuevos alelos → variabilidad genética.
- La selección natural actúa sobre esa variación: mutaciones beneficiosas tienden a aumentar en frecuencia; perjudiciales disminuyen; neutras pueden mantenerse por deriva.

RESPUESTA COMPETENCIAL 4

a)

- Rayos X = mutágeno físico ionizante: produce roturas de cadenas, alteraciones de bases y reordenamientos cromosómicos → aumento de mutaciones (riesgo alto en embriones por alta mitosis).

b)

- Si la alteración ocurre en una célula de la piel de la madre (somática), el feto no la hereda.
- Solo habría herencia si afectara a células germinales (ovocitos/precursoras).

c)

- Mutágeno: agente que incrementa la frecuencia de mutación.
- Ejemplos: UV, rayos X/γ; químicos como ácido nitroso, mostazas nitrogenadas, benzopireno, EMS (cualquier 2–3 correctos)

RESPUESTA COMPETENCIAL 5

a)

- (*tomando el inicio en el primer triplete*) ARNm: 5'-UCU CUC UCU CUC-3' → Ser – Leu – Ser – Leu. (UCU = serina; CUC = leucina)

b) (*anticodones en sentido 3'→5'*)

- Para UCU (codón 5'→3'): anticodón 3'-AGA-5'.
- Para CUC: anticodón 3'-GAG-5'.

c)

- Si la ARN polimerasa deja de funcionar: no hay transcripción, no se sintetiza ARNm → no puede formarse (o se detiene) la proteína por falta de molde de traducción.

RESPUESTA COMPETENCIAL 6

a)

- Sustitución que genera codón STOP → mutación nonsense (puntual).
- Consecuencia: proteína truncada y, por lo común, no funcional (a menudo degradada).

b)

- Si el cambio no altera el aminoácido: mutación silenciosa/sinónima.
- Efecto esperado en PAU: no cambia la secuencia proteica (impacto funcional, en general, nulo o muy pequeño).

c)

- Transcripción: síntesis de ARN usando ADN como molde.
- Enzima: ARN polimerasa.

RESPUESTA COMPETENCIAL 7

a)

- Mutación: cambio estable del material genético.
- Importancia evolutiva: fuente primaria de variabilidad heredable; sin variación no hay adaptación por selección.

b)

- En una población asexual genéticamente idéntica y sin mutaciones, no se generan variantes → la selección natural no puede actuar (no hay diferencias heredables). Resultado: no hay adaptación evolutiva.

c)

- Espontáneas: surgen sin agente externo (errores de replicación, tautomerías, desaminación, etc.).
- Inducidas: provocadas por mutágenos (radiación UV/ionizante, sustancias químicas mutagénicas).