

Biología

Unidad 7

Replicación del ADN, recombinación y evolución

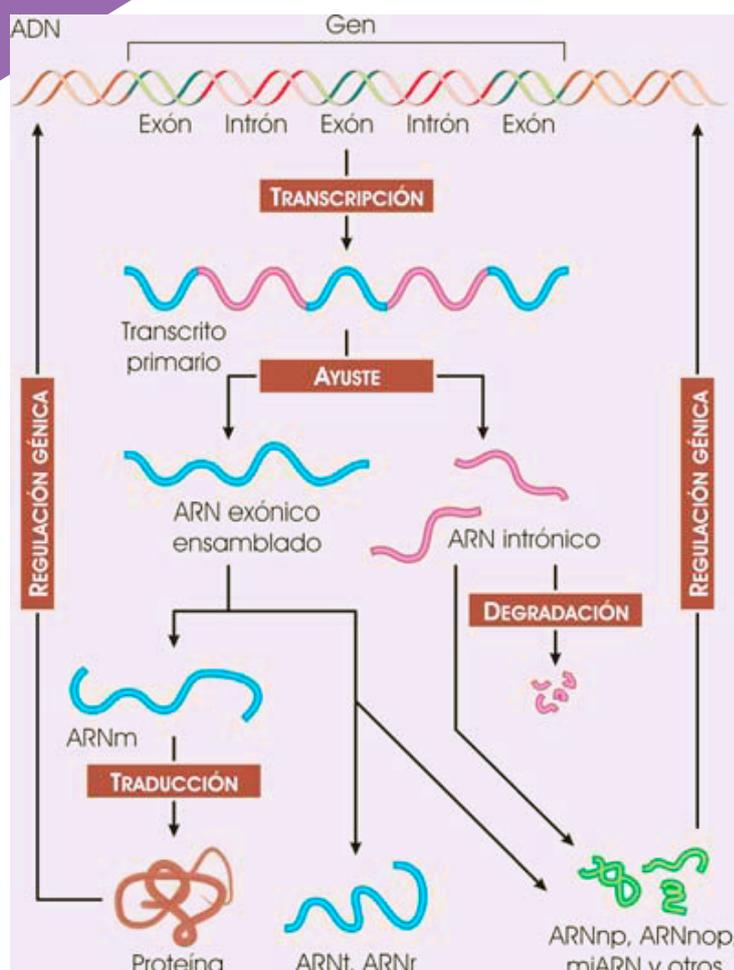


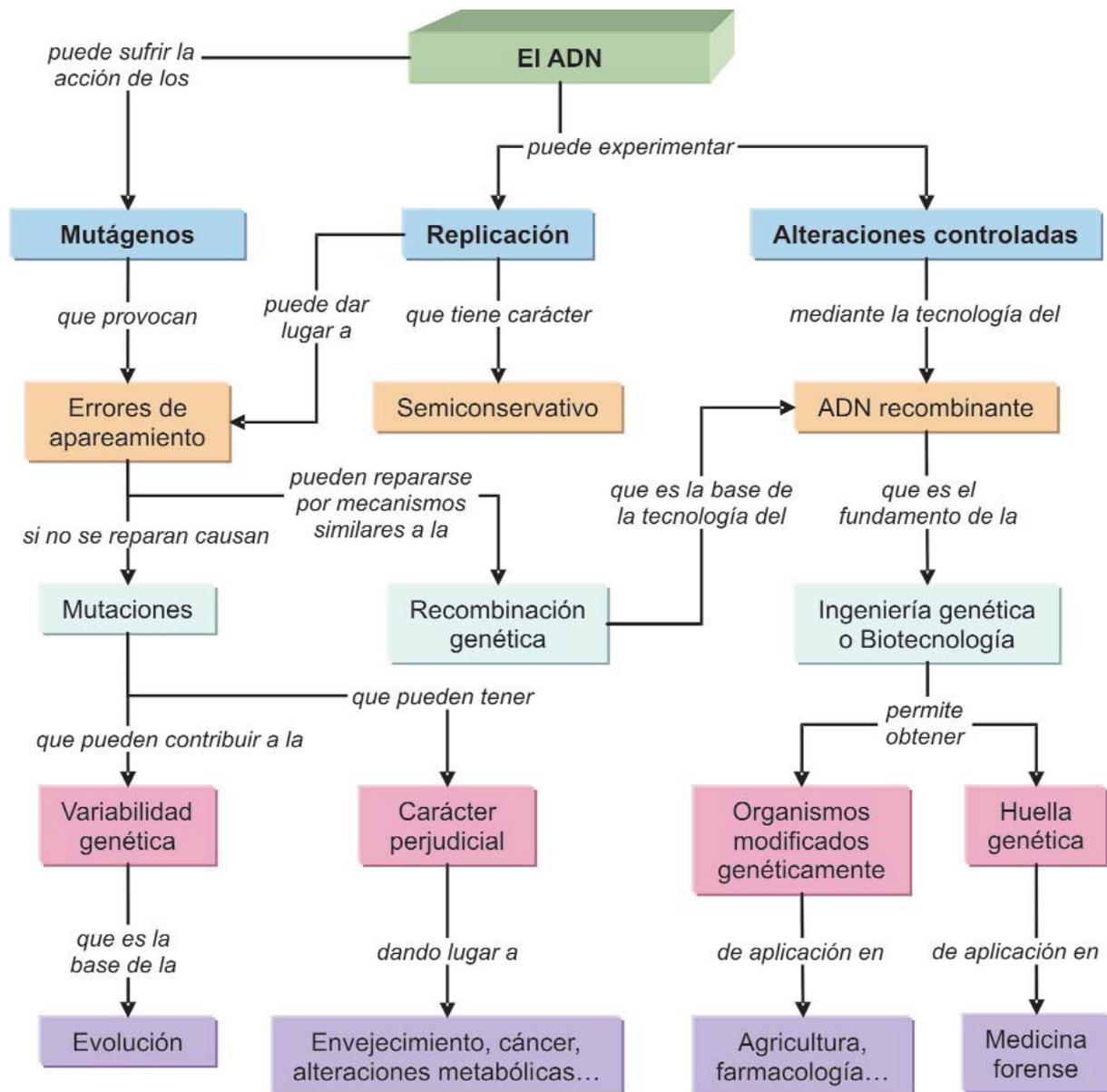
Ilustración 7.1. Actualmente predomina una visión de la actividad génica de los eucariotas más elaborada que el sencillo esquema derivado directamente del “dogma” central de la Biología molecular (Fuente: ASH).

Como estudiamos en la Unidad 6 y resumimos en la ilustración 7.1, los genes codificadores de proteínas no son los únicos depósitos de la herencia y, de hecho, representan (ciñéndonos al ser humano) menos del dos por ciento del ADN total de una célula.

El genoma dista de ser un texto estático que se transmite de generación en generación. Antes bien, semeja un sistema operativo que guarda trazas de viejos códigos ya obsoletos, vestigios de virus y archivos temporales no borrados. El ADN se replica y se transmite a las células hijas, duplicando de paso todas las secuencias parásitas y, a menudo, cometiendo errores (mutaciones). Alteraciones y añadidos que no solo representan la fuente de la que se nutre el proceso evolutivo, sino que han dado pie a numerosas aplicaciones prácticas, desde médicas a policíacas.

Índice

1. Replicación del ADN	278
1.1. Características de la replicación	279
1.2. Replicación del ADN en bacterias y en eucariotas	283
1.3. Mutaciones	286
Actividades	291
2. Reproducción de virus	293
3. Procesos parasexuales en bacterias	297
Actividades	299
4. Ingeniería genética	300
4.1. Principales técnicas de la ingeniería genética	300
4.2. Aplicaciones médicas y farmacológicas de la ingeniería genética	304
4.3. Otras aplicaciones de la ingeniería genética	306
Actividades	310
5. La variabilidad genética y la selección natural	311
5.1. La teoría sintética de la evolución	311
5.2. Mutaciones, variabilidad de los seres vivos y evolución	313
Actividades	316
Solucionario	317
Glosario	320
Bibliografía	321



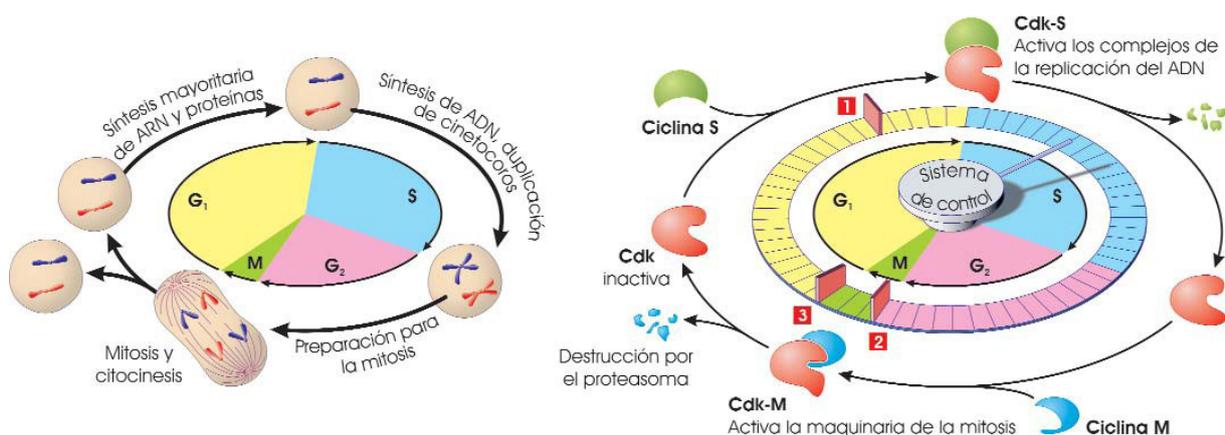
Con el estudio de esta Unidad nos proponemos alcanzar los siguientes objetivos:

1. Describir el proceso de replicación del ADN y resolver ejercicios prácticos referentes al mismo, reconociendo las peculiaridades de procariontas y eucariontas.
2. Explicar el concepto de mutación, clasificar las mutaciones, identificar los agentes mutagénicos y reconocer las mutaciones como fuente de variabilidad genética.
3. Relacionar los conocimientos sobre el ADN y su funcionamiento con las posibilidades de intervenir sobre esta macromolécula, explicando la necesidad de evaluar los aspectos éticos en la investigación en el campo de la bioingeniería.
4. Analizar ejemplos sencillos de manipulación genética en agricultura y en medicina y valorar la importancia del estudio del genoma tanto humano como el de otras especies.
5. Opinar razonadamente en debates relacionados con la ingeniería genética.

1. Replicación del ADN

La división celular o **mitosis** es el punto culminante en la vida de una célula. Pero su puesta en marcha requiere la llegada a buen término de varios procesos. El más notorio es la duplicación fiel de los cromosomas, aunque es necesaria, asimismo, la duplicación de las demás macromoléculas y orgánulos que, de lo contrario, disminuirían en cada división. Todos estos acontecimientos tienen lugar a lo largo del llamado **ciclo celular** [véase la *ilustración 7.2*], que se divide en las siguientes fases:

- **Fase M.** Comprende la mitosis junto a la citocinesis.
- **Fase G₁** (G del inglés *gap*, que significa “lapso”). Es el intervalo que transcurre desde que termina la mitosis hasta que empiezan a duplicarse los cromosomas. Es quizá la fase más activa, y en ella tiene lugar la mayor parte de la síntesis de ARN y proteínas que estudiamos en la Unidad 6.
- **Fase S o de síntesis.** En esta fase tiene lugar la duplicación de los cromosomas, tal y como puso de manifiesto la técnica de marcaje por autorradiografía descrita en la Unidad 1.
- **Fase G₂.** Corresponde al intervalo entre el final de la fase S y el inicio de la mitosis. En esta fase continua la síntesis de proteínas y de ARN. Al final de este periodo se producen una serie de cambios en la estructura celular que indica que va a comenzar la mitosis.



- 1 Punto de control de G₁/S:** impide la replicación del ADN si éste ha sido dañado
- 2 Punto de control de G₂/M:** impide el inicio de la mitosis si la replicación del ADN no ha finalizado
- 3 Punto de control de metafase:** detiene la mitosis en metafase si los cromosomas no se han unido al huso o este se ha ensamblado mal

Ilustración 7.2. Izquierda: Etapas del ciclo celular de una célula con $2n = 2$ (por claridad, no se muestra la descondensación de cromosomas en interfase ni la envoltura nuclear). Derecha: Mecanismos de control del ciclo celular, ilustrados mediante un brazo que gira activando las proteínas que ponen en marcha los diferentes procesos y que se detiene si se interponen ciertas “barreras” o puntos de control (Fuente: ASH).

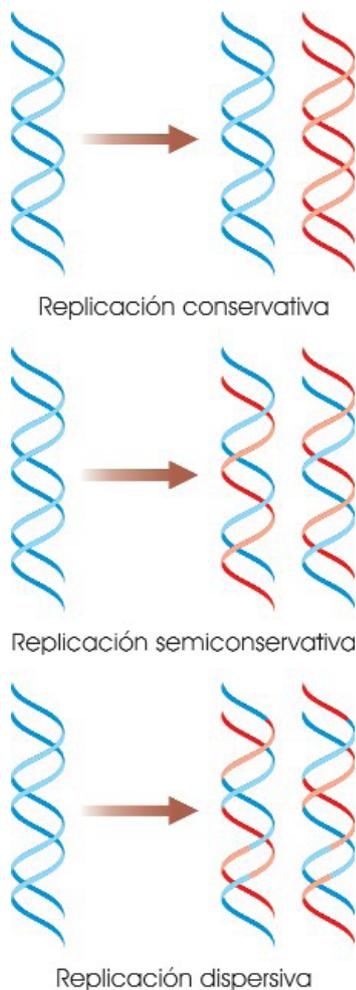


Ilustración 7.3. Tres posibles modelos de replicación del ADN. La molécula original se representa en azul, y la recién sintetizada en rojo (Fuente: ASH).

La duración de las fases G_1 , S, G_2 y M es muy desigual. A título de ejemplo, las células humanas que proliferan en cultivos tardan unas 24 horas en completar un ciclo, de las cuales 9 corresponden a la fase G_1 , 10 a la fase S, 4,5 a la G_2 y 0,5 a la M. Su duración depende de las condiciones externas y de señales procedentes de otras células. En realidad, la progresión a través del ciclo celular está altamente regulada mediante proteínas denominadas **cinasas dependientes de ciclina (Cdk)**, que solo se activan si se asocian con diferentes **ciclinas** [véase, de nuevo, la ilustración 7.2]; su irreversible degradación en los **proteasomas** —complejo proteico que se encarga de destruir todas aquellas proteínas dañadas o no necesarias— es lo que impulsa el ciclo en un solo sentido.

A su vez la acción de las Cdk depende de **puntos de control** que retrasan la entrada en la siguiente fase del ciclo si la fase previa no se ha completado satisfactoriamente (por ejemplo, si los cromosomas no se han duplicado por completo) o si el ADN ha sido dañado por radiaciones o agentes químicos, dando tiempo a la actuación de sistemas reparadores. El mal funcionamiento de estos mecanismos de control puede llevar a la proliferación de células anómalas y a la aparición de cáncer, lo que subraya la trascendental importancia del correcto transcurrir de todas las etapas del ciclo.

1.1. Características de la replicación

Si las condiciones extra e intracelulares son propicias, si todos los puntos de control han dado el “visto bueno”, la célula podrá ingresar en la fase S y duplicar sus cromosomas. Puesto que los cromosomas están formados esencialmente por ADN, la duplicación de los cromosomas implica la replicación del ADN, proceso caracterizado por las siguientes propiedades:

A. La replicación es semiconservativa

En un principio se propuso que el proceso transcurriría en dos etapas. En primer lugar se generaría una especie de “negativo” de la molécula, del mismo modo que se obtiene un molde de la mano presionándola sobre una plancha de escayola; a continuación se emplearía el negativo para la síntesis de la nueva molécula, por un procedimiento equivalente al de verter cera líquida en el molde de escayola para obtener una imagen positiva de la mano.

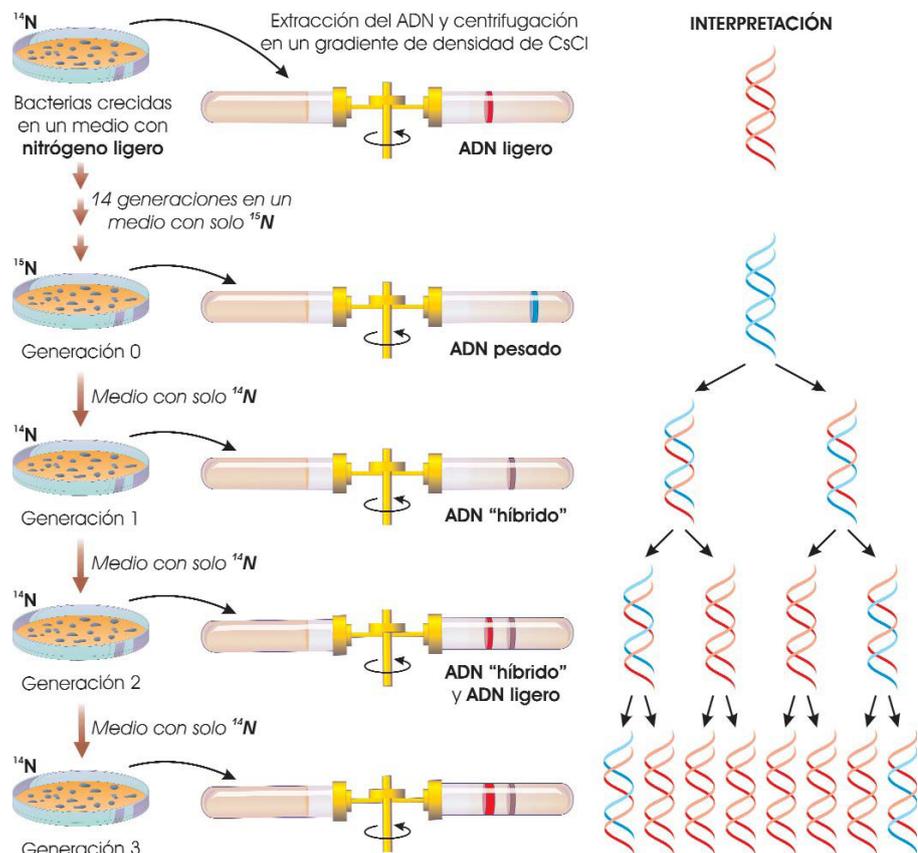
Sin embargo, el modelo de la doble hélice de Watson y Crick sugería que el hipotético ciclo de replicación podía abreviarse un paso, porque cada molécula de ADN portaba ya su propio “negativo”: si se separaban las dos cadenas, cada una de ellas podría servir de molde para que la maquinaria celular sintetizara una copia idéntica de la otra —ensamblando los nucleótidos complementarios— y produjera dos moléculas de ADN donde antes había solo una.

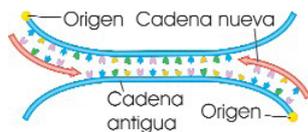
Este modelo de replicación fue bautizado como **semiconservativo**, porque cada molécula de ADN “hija” conservaba una de las dos cadenas originales (es decir, la mitad de la molécula “madre”). Parecía el modelo más lógico, pero podían concebirse dos alternativas verosímiles que, de entrada, no se debían descartar [véase la ilustración 7.3]:

- El mecanismo **conservativo**, en el que las dos hebras recién sintetizadas formarían una doble hélice enteramente nueva (en tanto que la original permanecería intacta).
- El modelo **dispersivo**, en el que la molécula “madre” se rompería en fragmentos antes de copiarse, repartiéndose las piezas originales y las nuevas entre las dos “hijas”.

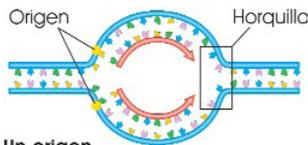
Interesaba, por tanto, hallar algún modo de decidir cuál de las tres alternativas era la correcta. En 1958, los estadounidenses Matthew Stanley Meselson (n. 1930) y Franklin William Stahl (n. 1929) publicaron un elegante experimento que daba por zanjada la cuestión [véase la ilustración 7.4]. Estos biólogos utilizaron la bacteria *Escherichia coli*, con cuyo ADN resultaba relativamente fácil trabajar. En primer lugar tuvieron que idear un método para poder distinguir el ADN original de las nuevas cadenas elaboradas a partir de los nutrientes que consumieran las bacterias. Sometieron, pues, el cultivo bacteriano a una dieta rica en ^{15}N , un isótopo pesado del nitrógeno que se fijaba en las bases nitrogenadas, de manera que al cabo de catorce generaciones el ADN bacteriano era más denso de lo habitual.

Ilustración 7.4. Experimento de Meselson y Stahl. Para comparar la densidad del ADN de distintas generaciones de bacterias lo dejaban flotar en una solución de cloruro de cesio —más denso que la sal común— a la que ultracentrifugaban, creando un gradiente de densidad: las moléculas más densas se situaban al fondo del tubo. Bajo la luz ultravioleta el ADN aparecía como una banda oscura, que pudieron fotografiar con una cámara especial mientras el tubo giraba aún en la ultracentrífuga (Fuente: ASH).

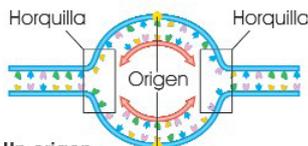




Dos orígenes
Dos extremos de crecimiento



Un origen
Una horquilla de crecimiento



Un origen
Dos horquillas de crecimiento

Ilustración 7.5. Mecanismos de replicación del ADN que son compatibles con el modelo semiconservativo. Para mayor claridad, las dos cadenas de la doble hélice no aparecen enrolladas entre sí (Fuente: ASH).

A continuación transfirieron las bacterias a un medio que tenía solo el isótopo ligero, ^{14}N , y cada veinte minutos —el tiempo necesario para que apareciera una nueva generación bacteriana— extrajeron muestras del cultivo. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- La densidad del ADN de la primera generación (señalado en la ilustración 7.4 como “híbrido”) revelaba que contenía ^{14}N y ^{15}N en la misma proporción. Es decir, cada bacteria había heredado la mitad de la molécula de ADN de su progenitora, y la otra mitad la había sintetizado a partir de componentes del medio, *en contra de lo predicho por la hipótesis conservativa.*
- En la siguiente generación aparecieron moléculas de ADN “híbrido” y de ADN con solo ^{14}N , *lo que permitía descartar el modelo dispersivo.*

Esto es, **la hipótesis semiconservativa era la única compatible con los resultados experimentales**; conclusión que fue corroborada poco después, mediante otros experimentos, en células eucariotas.

B. La replicación es bidireccional

La confirmación del modelo de replicación no acabó con las incógnitas, porque eran posibles varios mecanismos moleculares que darían como resultado la replicación semiconservativa del ADN. Por ejemplo, las dos hebras nuevas podrían originarse en diferentes puntos del ADN inicial, creciendo cada una en una dirección. Otra posibilidad es que ambas cadenas tuviesen el mismo origen y creciesen a partir de él en un solo sentido; en el frente de avance habría una horquilla de replicación, una estructura en forma de Y originada en el lugar donde se abre la doble hélice parental. Por último, se podrían copiar ambas hebras en dos horquillas de replicación, que avanzarían en sentidos opuestos a partir de un único origen [véase la ilustración 7.5].

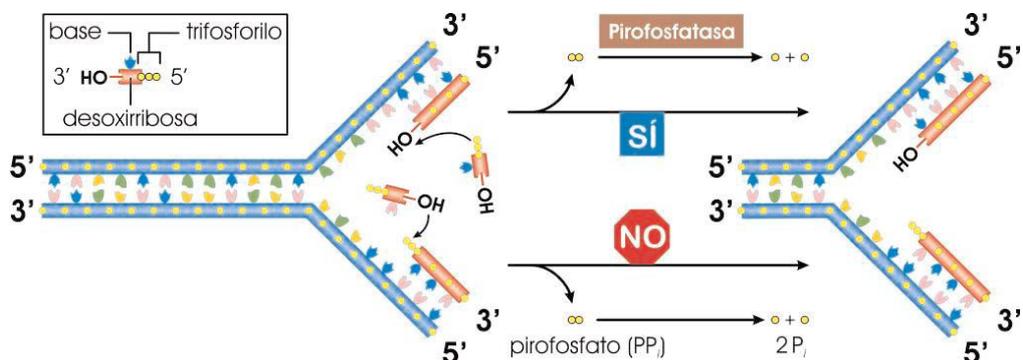


Ilustración 7.6. La síntesis de ADN podría transcurrir, en principio, por incorporación de nucleótidos al extremo 3' o al 5' de una cadena en crecimiento; en realidad, solo se ha observado la primera alternativa (Fuente: ASH).

Aunque se conocen ejemplos de plásmidos bacterianos o virus cuyo ADN se replica según los dos primeros mecanismos, la evidencia disponible sugiere que la tercera alternativa (es decir, la replicación bidireccional) es la utilizada por la inmensa mayoría de las células procariontas y eucariotas. Se ha observado también que los orígenes de la replicación no son puntos aleatorios de la molécula de ADN; por el contrario, han de poseer rasgos (por ejemplo, secuencias cortas repetidas) reconocibles por proteínas específicas que, a su vez, reclutan las enzimas responsables del proceso.

C. La síntesis de ADN progresa en sentido 5' → 3'

La ilustración 7.5 parece insinuar que, a medida que la horquilla de replicación se “desplaza” por la molécula de ADN, las dos hebras “hijas” crecen de forma continua, usando la energía de la hidrólisis del grupo pirofosforilo terminal para añadir el nucleótido siguiente a cada cadena. Como indica la ilustración 7.6, ello requeriría que una de las cadenas creciese en sentido 5' → 3' y la otra en sentido 3' → 5', ya que las dos hélices de ADN tienen orientación antiparalela. Sin embargo, nunca se ha descubierto una enzima que catalice la polimerización de nucleótidos en sentido 3' → 5'.

Pero si la replicación transcurre *siempre* en sentido 5' → 3', ¿cómo pueden producirse dos cadenas a la vez? El problema fue resuelto por los biólogos moleculares japoneses Reiji Okazaki (1930-1975) y Tuneko Okazaki (n. 1933)

al descubrir, en 1968, que solo una de las cadenas, a la que llamaron **cadena adelantada**, puede crecer de forma continua en sentido 5' → 3', “persiguiendo” a la horquilla de replicación en su movimiento. La otra, la conocida como **cadena retrasada**, debe sintetizarse en sentido contrario al de avance de la horquilla de replicación, por lo que inevitablemente tiene que hacerlo en forma de cortas piezas (de unos miles de nucleótidos de longitud en bacterias, y de pocos centenares en eucariotas) llamadas **fragmentos de Okazaki**: el desplazamiento de la horquilla de replicación pone al descubierto el sitio en donde se inicia la síntesis de cada uno de tales fragmentos, que crecen hasta toparse con el formado inmediatamente antes [véase la ilustración 7.7]. Posteriormente, estos fragmentos se unen entre sí.

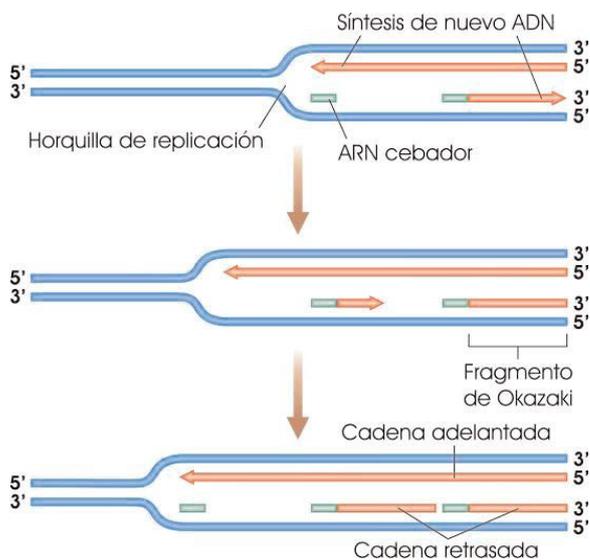


Ilustración 7.7. Síntesis de la cadena retrasada mediante la formación de fragmentos de Okazaki (Fuente: ASH).

1.2. Replicación del ADN en bacterias y en eucariotas

La búsqueda de enzimas capaces de sintetizar ADN se inició en 1955. El bioquímico estadounidense Arthur Kornberg (1918-2007), aisló y caracterizó en *Escherichia coli* una enzima hoy conocida como **polimerasa I del ADN** (abreviadamente, **ADN pol I**). Se trata de una *polimerasa de ADN dirigida por ADN*, es decir, agrega desoxirribonucleótidos utilizando como molde ADN. Sin embargo, poco después se comprobó que no es la enzima adecuada para la replicación del cromosoma bacteriano. Se han descubierto en *Escherichia coli* otras cuatro polimerasas del ADN, de las cuales la más importante es la **ADN pol III**, así como veinte o más proteínas diferentes, cada una con una tarea específica. El conjunto se denomina **replisoma** o **replicasa del ADN**.

El replisoma de las bacterias

La ADN pol III recuerda a la polimerasa del ARN propia de la transcripción: ambas polimerizan en sentido $5' \rightarrow 3'$ y requieren un molde de ADN; la formación de enlaces fosfodiéster está favorecida en los dos casos por la posterior hidrólisis del pirofosfato, debida a la enzima **pirofosfatasa**. No obstante, existen también diferencias notables entre ambas:

- La polimerasa del ADN une desoxirribonucleótidos, no ribonucleótidos.
- La polimerasa del ADN “lee” las dos hebras del ADN, no una sola.
- La polimerasa del ADN presenta actividad **exonucleasa** en sentido $3' \rightarrow 5'$, es decir, elimina el último nucleótido incorporado si no es complementario. Esta capacidad para **corregir errores** falta en la polimerasa del ARN, razón por la cual la tasa de error en la transcripción es mayor que en la replicación.
- La polimerasa del ADN es incapaz de **desenrollar** el ADN y separar las dos cadenas que deben copiarse. La polimerasa del ARN, en cambio, sí lo hace.
- Ni la ADN pol III ni ninguna otra polimerasa del ADN es capaz de **iniciar** la síntesis; tan solo puede alargar una cadena (un polinucleótido) ya existente.

La complejidad enzimática del replisoma [véase la ilustración 7.8] refleja precisamente la necesidad de solucionar los problemas de desenrollamiento, iniciación y síntesis discontinua en la hebra retrasada. El proceso incluye varios acontecimientos:

1. A la región de origen del cromosoma, identificada como *oriC*, se unen unas **proteínas iniciadoras** que separan las hebras de ADN gracias a la energía de hidrólisis de ATP. El complejo

de proteína y ADN se une a dos anillos llamados **helicasa**, que desenrollan el ADN en ambos sentidos y crean dos horquillas de replicación.

2. Numerosas proteínas **SSB** (del inglés *single-stranded DNA binding*, “unión a ADN de una sola cadena”) se asocian a las cadenas de ADN separadas por la helicasa e impiden que se vuelvan a unir, permitiendo así la actuación de la polimerasa.
3. La separación de las hebras en la horquilla de replicación crea tensiones tras esta, que pueden originar superenrollamientos; la **girasa del ADN** es la encargada de relajarlas.
4. Para que la polimerasa del ADN pueda actuar es necesario un **cebador**, esto es, una corta cadena a cuyo extremo 3’ pueda añadir nucleótidos. El cebador (*primer*, en inglés) es un oligonucleótido de ARN, no de ADN, y se sintetiza por una enzima llamada **primasa**, que se asocia a la helicasa formando un **primosoma**.
5. En cada horquilla, la **ADN pol III** cataliza la síntesis continua de la cadena adelantada y, simultáneamente, de un fragmento de Okazaki a partir de un cebador. Para evitar que la ADN pol III se disocie del ADN, incluye subunidades en forma de rosquilla llamadas **abrazaderas deslizantes**.

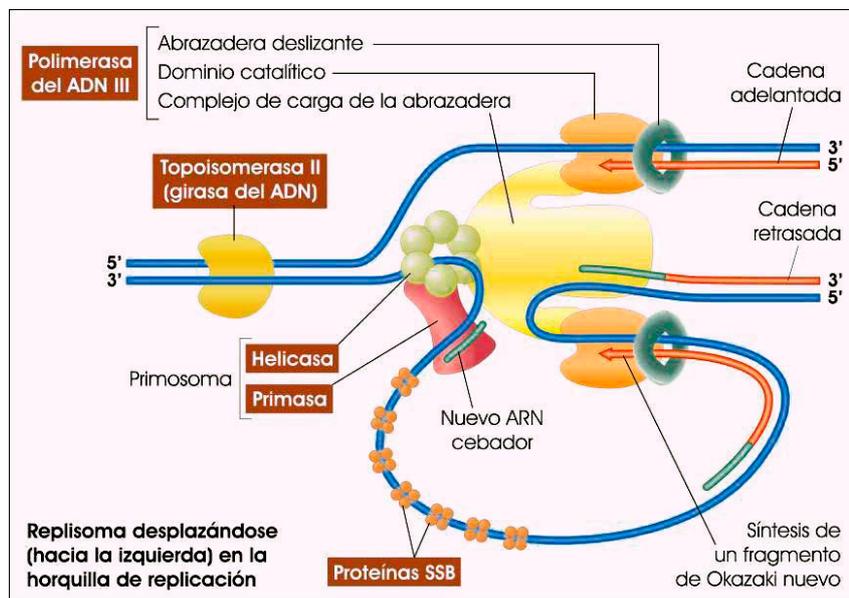
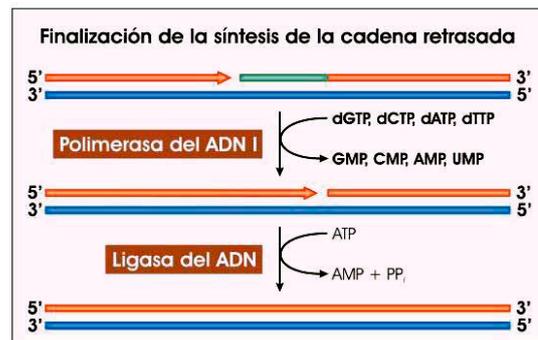
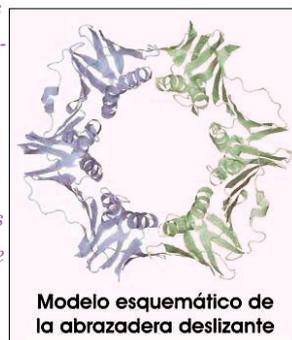
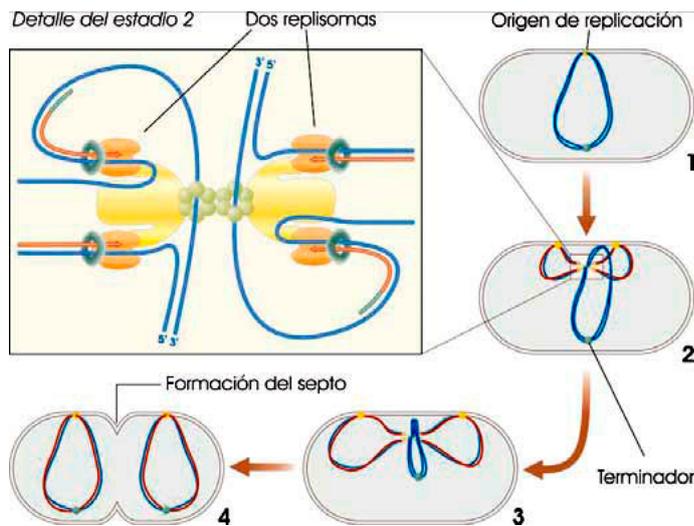


Ilustración 7.8. Principales tipos de proteínas que actúan en la horquilla de replicación de las bacterias (falta añadir la pirofosfatasa, citada en la ilustración 7.6). Obsérvese que el ADN se pliega sobre la cadena retrasada para permitir que una sola molécula de ADN pol III, con dos subunidades catalíticas, sintetice a la vez las hebras adelantada y retrasada (Fuente: ASH).



6. Una vez formado cada fragmento de Okazaki, la **ADN pol I** elimina los ribonucleótidos del cebador gracias a que posee actividad exonucleasa 5' → 3' (además de la actividad exonucleasa 3' → 5' típica de las polimerasas de ADN) y los reemplaza por los correspondientes desoxirribonucleótidos gracias a su actividad polimerizadora.
7. Tras la eliminación del cebador y el relleno del hueco con ADN aún queda una mella entre el extremo 3' de cada nuevo fragmento de ADN y el extremo 5' del anterior. La **ligasa del ADN** sella entonces dicho hueco formando un enlace fosfodiéster.



8. Cuando las dos horquillas de replicación iniciadas en *oriC* se aproximan al extremo opuesto del cromosoma circular de *Escherichia coli* tropiezan con la secuencia *Ter* (de **terminador**) que detiene su avance. Finalmente quedan dos cromosomas circulares encadenados, que más tarde se separan.

La replicación del cromosoma bacteriano está asociada a la membrana plasmática: la secuencia *oriC* es “secuestrada” por un complejo formado por dos replisomas [véase la ilustración 7.9] anclados a la membrana en el centro de la célula; tras duplicarse, los dos puntos *oriC* se desplazan a extremos opuestos y “arrastran” así cada cromosoma a su correspondiente célula hija.

Ilustración 7.9. En la replicación del cromosoma bacteriano no es el replisoma el que avanza a lo largo de cada horquilla, sino que ambos replisomas permanecen juntos y anclados a la membrana y es el ADN el que avanza a su través (Fuente: ASH).

Replicación en eucariotas

La replicación del ADN en eucariotas es similar a la que se da en bacterias, aunque hay algunas diferencias:

- Mientras que las bacterias pueden replicar su ADN continuamente, comenzando un nuevo ciclo de replicación incluso antes de finalizar el anterior, en los eucariotas el ADN solo se replica durante la fase S del ciclo celular.
- El cromosoma eucariota tiene varios orígenes de replicación (y no uno solo, como las bacterias): desde cada uno de ellos se desplazan dos horquillas, formando una **burbuja de replicación** [véase la ilustración 7.10].
- Las polimerasas del ADN son más numerosas —hay al menos quince— y también son distintas a las procariontes; alguna de ellas, como la **pol α**, tienen actividad primasa además de polimerizadora.

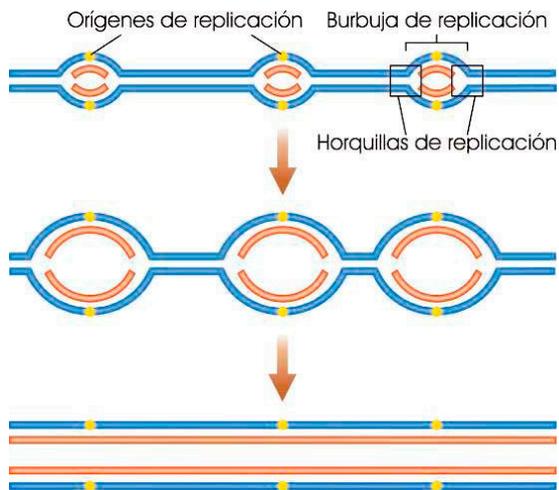


Ilustración 7.10. Replicación de una molécula de ADN eucariota a partir de varios orígenes (Fuente: ASH).

Más llamativo es un problema que afecta al cromosoma eucariótico por el hecho de ser lineal: la hebra retrasada tiende a acortarse en cada generación celular [véase la ilustración 7.11]. El problema se atenúa gracias a los **telómeros**, ubicados en los extremos de los cromosomas y formados por la repetición hasta miles de veces de cortas secuencias de nucleótidos. Cada vez que una célula somática se divide pierde entre 50 y 100 nucleótidos de los telómeros; tras muchas generaciones celulares se habrán “agotado” las secuencias teloméricas y el cromosoma perderá información genética importante, lo que podría estar relacionado con el **envejecimiento celular**.

Las células de la línea germinal, en cambio, poseen una enzima llamada **telomerasa** capaz de “reparar” los extremos de los cromosomas. Esta enzima sintetiza ADN utilizando ARN como molde (al revés que la transcripción), por lo que se dice que es una **transcriptasa inversa** o **retrotranscriptasa**.

1.3. Mutaciones

Pese a su elevada fidelidad en el proceso de copia, a veces las polimerasas del ADN cometen errores. Por término medio, uno de cada 10 000 nucleótidos incorporados por la ADN pol III es incorrecto (por ejemplo, se aparea una dG con una dT). A estos errores espontáneos hay que añadir las lesiones del ADN introducidas por:

- **Agentes ambientales**, entre los que cabe destacar:
 - ▶ **Calor**, que hidroliza los enlaces N-glucosídicos entre las bases púricas y la desoxirribosa (cada célula humana pierde alrededor de 5 000 bases púricas diarias).
 - ▶ **Radiaciones ionizantes**, como rayos X, gamma o partículas subatómicas de alta energía emitidas en desintegraciones radiactivas. Portan suficiente energía como para arrancar electrones de átomos que, a su vez, ionizan otros átomos cercanos. Como resultado, pueden romper las hebras del ADN.
 - ▶ **Radiación ultravioleta (UV)**. Esta radiación no ionizante induce alteraciones en el ADN porque es absorbida por los anillos de las bases pirimidínicas (timina y citosina). Una base pirimidínica que ha absorbido radiación UV puede formar un doble enlace con otra base pirimidínica vecina, originando un **dímero de pirimidina** [véase la ilustración 7.12].

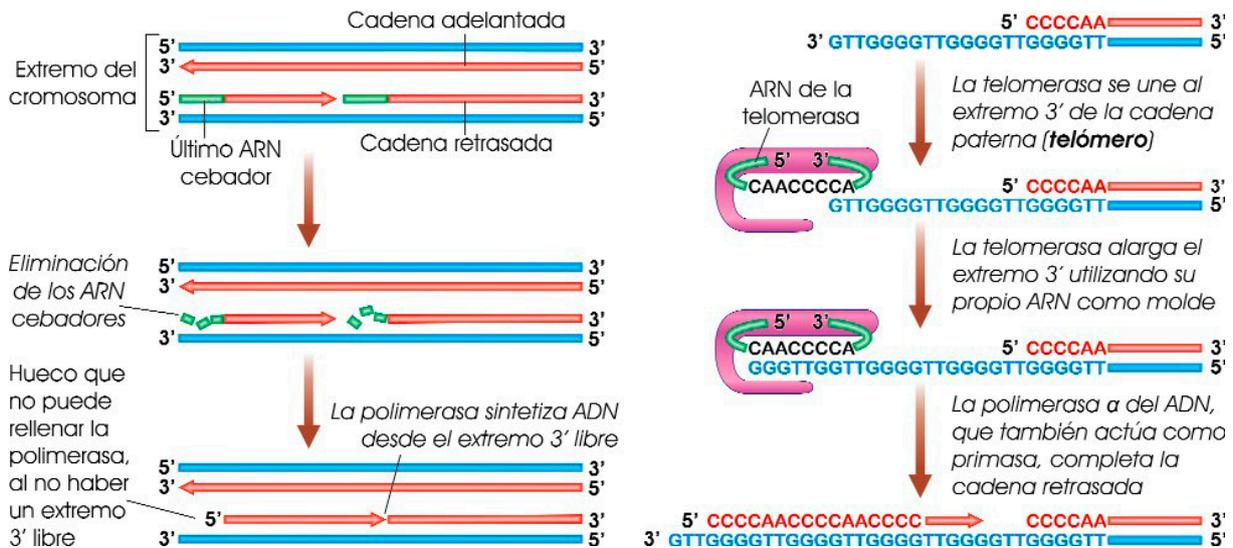


Ilustración 7.11. Izquierda: Acortamiento del extremo de un cromosoma. Derecha: Replicación mediante la telomerasa del telómero del protozoo *Tetrahymena* (con la secuencia repetida GGGTTG). (Fuente: ASH).

► **Carcinógenos químicos** (esto es, sustancias que inducen **cáncer** debido al daño que causan al ADN de determinados genes —**oncogenes**— que regulan la proliferación celular) y otras sustancias **tóxicas**. Algunos son análogos a las bases del ADN y se incorporan durante la replicación, pero se aparecen indebidamente [véase la ilustración 7.13], mientras que otros modifican químicamente las bases ya incorporadas (por ejemplo, metilándolas).

● **Subproductos del metabolismo**, como las formas reactivas del oxígeno (peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y superóxido). Provocan desde la oxidación de la desoxirribosa y de las bases nitrogenadas hasta la rotura de las cadenas de ADN.

Si no se corrigieran, estos cambios podrían bloquear la replicación del ADN y matar a la célula. Afortunadamente, la célula cuenta con **sistemas de reparación** que rastrean continuamente el ADN y reemplazan cualquier nucleótido alterado. Buena parte de los errores son corregidos por la actividad exonucleasa 3' → 5' de la propia polimerasa del ADN. Otros mecanismos dependen de sistemas enzimáticos que eliminan bases alteradas o secciones de la cadena dañadas; en ambos casos, el hueco dejado se rellena usando la hebra no alterada como patrón [véase la ilustración 7.14].

Muchos de estos sistemas de reparación no cometen errores, pero en otros casos el propio mecanismo reparador genera cambios en la secuencia del ADN que se propagan a las generaciones celulares siguientes (la sustitución de un par A-T por un par G-C que se explica en la ilustración 7.13 es un ejemplo). Estos cambios heredables en el material genético, originados bien porque no se repara una lesión, bien porque se repara introduciendo errores, se conocen como **mutaciones**.

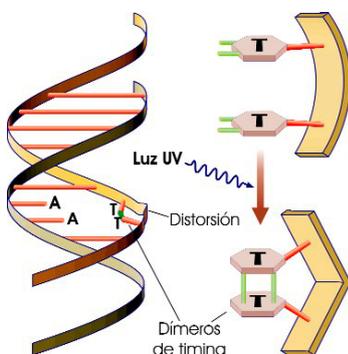


Ilustración 7.12. Formación de dímeros de pirimidina por acción de la radiación ultravioleta (Fuente: ASH).

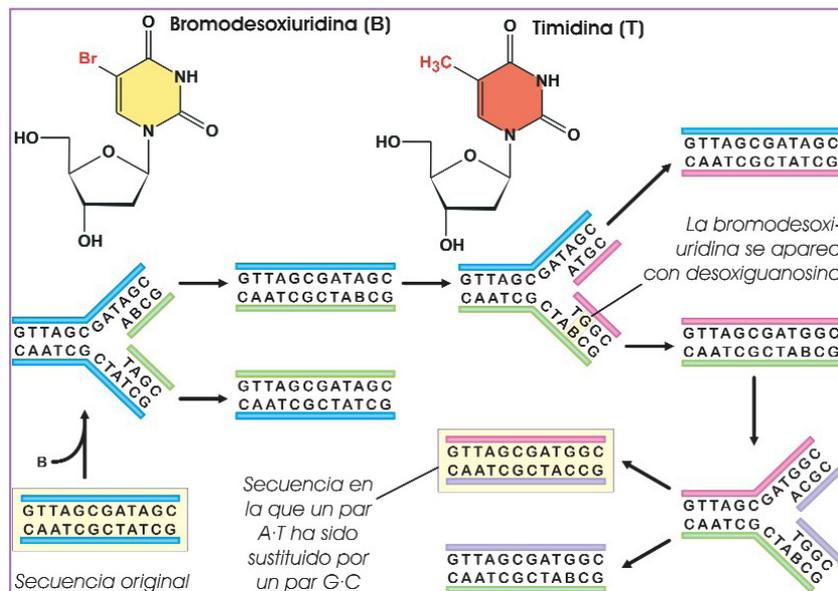


Ilustración 7.13. La bromodesoxiuridina es análoga a la timidina, pero se apareja con la desoxiguanosina e induce mutaciones (Fuente: ASH).

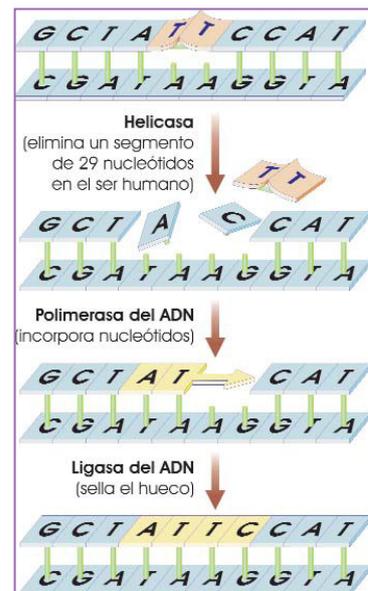


Ilustración 7.14. Reparación de lesiones en el ADN (dímeros de pirimidina, por ejemplo) por eliminación de varios nucleótidos (Fuente: ASH).

Debido a la eficacia de los sistemas de reparación la tasa de **mutaciones espontáneas** es baja (en *Escherichia coli* solo se acumula un error en la replicación cada 10^9 pares de bases), pero los agentes físicos y químicos más arriba citados (denominados **mutágenos**) pueden incrementarla, hablándose entonces de **mutaciones inducidas**. En los animales se transmiten a la descendencia solo las mutaciones que afectan a las células de la línea germinal (**mutaciones germinales**), pero no las **mutaciones somáticas**. Como veremos seguidamente, sus repercusiones son muy variables.

Estructuralmente, las mutaciones pueden clasificarse en:

- Mutaciones puntuales o génicas**, que se producen al cambiar la secuencia de nucleótidos de un gen. Pueden deberse a sustituciones de unas bases por otras o a la eliminación o adición de algunos nucleótidos. Si afectan a genes que codifican proteínas pueden ser:
 - **Mutaciones silenciosas**, que no alteran la secuencia de aminoácidos, bien porque se producen en intrones, bien porque dan lugar a codones sinónimos.
 - **Mutaciones con sentido erróneo**, en las que el cambio de una base origina un cambio en un aminoácido y, en consecuencia, una proteína alterada. Por ejemplo, la sustitución de una dT por una dA en el nucleótido 17 del gen *HBB* humano provoca que un codón GAG del ARNm cambie a GUG y el sexto aminoácido de la cadena β de la

hemoglobina sea valina en lugar de glutamato; esto origina una proteína anómala (la hemoglobina S) responsable de la anemia falciforme.

- **Mutaciones sin sentido**, si un codón se convierte en codón de terminación y la traducción acaba antes de lo previsto, produciendo una proteína acortada.
 - **Mutaciones por corrimiento del marco de lectura** [véase la ilustración 6.21], como en el gen ABO humano: la supresión de un nucleótido origina una proteína con los aminoácidos cambiados y, por tanto, no funcional (tipo sanguíneo O).
- 2. Mutaciones cromosómicas**, que suponen variaciones en la secuencia de genes de uno o varios cromosomas. Son ejemplos las **deleciones**, las **inversiones**, las **duplicaciones** y las **translocaciones**, explicadas en la ilustración 7.15. Muchas enfermedades humanas, incluyendo algunos tipos de cáncer, tienen su origen en anomalías cromosómicas de esta clase. A menudo alteran el correcto apareamiento de los cromosomas durante la meiosis, disminuyendo mucho la fertilidad.
- 3. Mutaciones genómicas**, si afectan al número de cromosomas. Según el nivel de **ploidía** celular (el número de juegos de n cromosomas homólogos) tendremos:
- a. **Euploidía**, cuando el nivel de ploidía es un número entero. Normalmente dicho número es 2 para las células somáticas (**diploidía**), pero puede variar:
 - En la **poliploidía** el nivel de ploidía es mayor de 2. Son ejemplos la *triploidía*, en la que la célula posee $3n$ cromosomas, o la *tetraploidía* ($4n$). En los seres humanos son generalmente incompatibles con la vida extrauterina, pero en plantas son muy corrientes; el trigo, por ejemplo, es *hexaploide* ($6n$).
 - En la **haploidía** o **monoploidía** solo hay un juego de cromosomas (n).

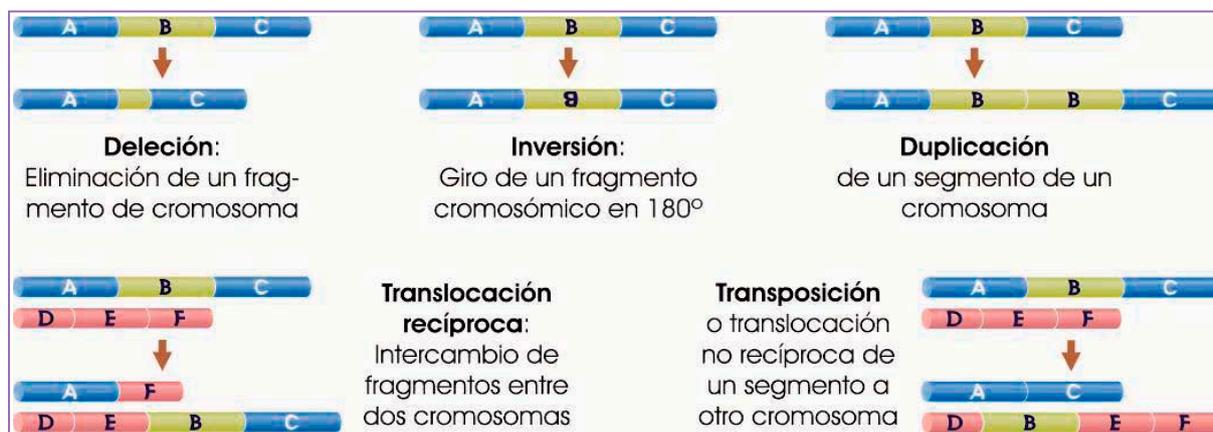


Ilustración 7.15. Descripción de algunas mutaciones cromosómicas (Fuente: ASH).

b. Aneuploidía, si el nivel de ploidía no es un número entero. Dicho en otros términos, cambia el número de uno o unos pocos tipos de cromosomas:

- Se habla de **nulisomía** cuando falta una pareja de cromosomas homólogos.
- La **monosomía** es la presencia de un solo cromosoma de una pareja. En la especie humana se conoce el *síndrome de Turner*, correspondiente a mujeres que solo tienen un cromosoma X (se simboliza por 45,X o por 45,X0, donde el número a la izquierda de la coma indica el total de cromosomas).
- La **trisomía** implica la posesión de un cromosoma extra. La más conocida en humanos es la trisomía en el cromosoma 21 (simbolizada por 47,+21), causante del *síndrome de Down*. Son también importantes el *síndrome de Klinefelter*, correspondiente a varones con dos cromosomas X y uno Y (47,XXY), y el *síndrome duplo Y* (varones con la constitución cromosómica 47,XYY).

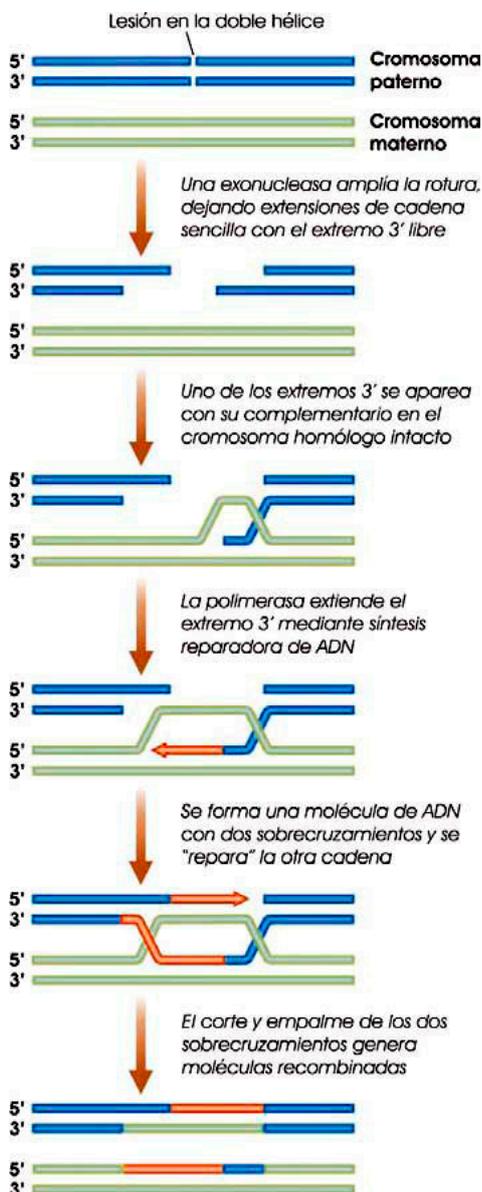


Ilustración 7.16. Reparación de una lesión en la doble hélice por recombinación homóloga. En la meiosis no existe el corte inicial, que es generado por una endonucleasa (Fuente: ASH).

Los mecanismos de reparación más arriba descritos dependen de la existencia de una hebra intacta que sirva como molde para restablecer el estado original de la hebra dañada. Pero ¿qué ocurre cuando la lesión afecta a *ambas* hebras? En tal caso la célula podría obtener la información requerida para una reparación precisa de un cromosoma homólogo distinto. Este mecanismo de reparación se conoce como **recombinación homóloga** o **general**, y es el mismo que causa el intercambio de fragmentos de cromosomas homólogos durante la **meiosis**. El proceso se esquematiza en la ilustración 7.16.

Los adjetivos *homóloga* y *general* evocan la posibilidad de recombinaciones no homólogas o **específicas**, que desplazan secuencias concretas de nucleótidos llamadas **elementos genéticos móviles** entre lugares no homólogos del genoma. La idea de su existencia se remonta a los trabajos de la citóloga estadounidense Barbara McClintock (1902-1992), sobre la coloración de las hojas de maíz, en 1948.

El tamaño de estos elementos genéticos móviles oscila entre unos pocos centenares y decenas de miles de nucleótidos, y se han encontrado prácticamente en todas las células. Los más estudiados son los **transposones**, que cifran una enzima llamada *transposasa* capaz de cortar los dos extremos del transposón e insertarlo en un nuevo lugar del ADN. En el proceso pueden desplazar o reordenar secuencias vecinas del ADN, causando mutaciones. Una fracción significativa del ADN humano consta de secuencias repetitivas relacionadas con transposones

que han “saltado” una y otra vez, dejando una copia en el lugar de partida: forman parte del denominado **ADN chatarra** (o **ADN basura**), que no tiene una función aparente. En el otro extremo, la transposición permite que un mamífero pueda producir *millones* de genes de **inmunoglobulinas** o anticuerpos mediante la recombinación de unos centenares de segmentos génicos diseminados por el genoma [véase la *Unidad 10*].

Algunos elementos genéticos han llevado aún más lejos su movilidad. No solo pueden saltar de un cromosoma a otro, sino incluso pasar de célula en célula a través del medio extracelular, para lo cual empaquetan su ácido nucleico en el interior de estructuras proteínicas sintetizadas por la célula a la que abandonan. Se trata de los **virus**.

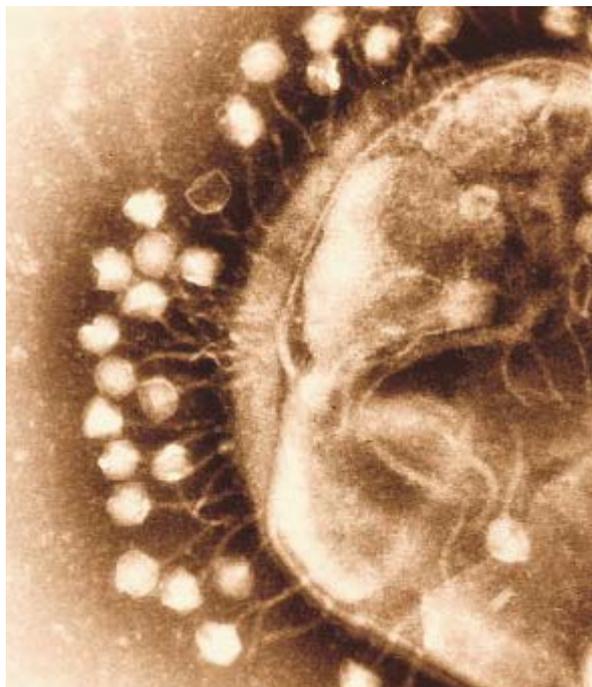


Ilustración 7.17. *Micrografía electrónica de fagos T1 fijados a la superficie de una bacteria* (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki>).

Actividades

1. ¿Cómo se habrían distribuido las bandas de ADN en los tubos de centrifugación de la ilustración 7.4 si la replicación fuese, en realidad, conservativa?
2. Al repetir el experimento de Meselson y Stahl con bacterias traídas del imaginario planeta *Tatooine*, el ADN de la primera generación aparecía como una sola banda “híbrida”; en las siguientes generaciones aparecía también una sola banda, pero de densidad cada vez menor. ¿A qué conclusiones permite llegar esta experiencia?
3. Una de las hebras de un ADN tiene la composición: A = 25 %, G = 24 %, C = 18 % y T = 33 %. ¿Qué composición tendrá el ADN **total** obtenido mediante su replicación?

4. Al centrifugar el ADN de una bacteria mutante cuya ligasa es defectuosa se obtienen dos bandas, una de alta y otra de baja masa molecular. Explica este resultado.
5. La horquilla de replicación avanza a un ritmo de unos 1000 nucleótidos por segundo en bacterias, pero de solo 50 por segundo en eucariotas. Propón una hipótesis que explique este hecho.
6. El ADN de *Escherichia coli* tiene unos 4 millones de pares de bases. ¿Cuánto tarda en replicarse? ¿Cómo, entonces, pueden dividirse las células cada 20 minutos?
7. Un cromosoma humano medio tiene unos 150 millones de pares de bases, ¿cuánto tardaría en duplicarse con un único origen de replicación? Saca conclusiones.
8. ¿Tiene sentido la distinción entre mutaciones **somáticas** y **germinales** en las plantas o en los microorganismos eucariotas (como los protozoos)? Discútelo.
9. Un tipo corriente de mutación espontánea es la pérdida del grupo amino (**desaminación**) de la citosina y su sustitución por un grupo cetona, lo que ocurre unas cien veces al día en cada célula. ¿En qué base se transforma la citosina?
10. ¿Qué consecuencias tendría el que el ADN contuviese uracilo en lugar de timina?
11. Una célula del esporofito de una planta tiene 12 cromosomas. ¿Cuántos cromosomas tendrá un individuo monosómico, un trisómico, un nulisómico, un triploide y un tetraploide?



Recuerda

- La replicación del ADN es semiconservativa y se inicia en regiones especiales llamadas orígenes. La mayoría de los cromosomas tienen orígenes bidireccionales.
- La polimerasa del ADN sintetiza en sentido 5' → 3', por lo que aunque en una de las hebras (la adelantada) la síntesis sea continua, en la otra (la retrasada) es discontinua, formándose fragmentos de Okazaki que se unen posteriormente.
- La fidelidad de la replicación depende de la actividad correctora de la polimerasa y de sistemas de reparación de errores, que también eliminan las lesiones introducidas por mutágenos. Una alteración no reparada o mal reparada puede dar lugar a una mutación, que puede afectar a la estructura de un gen (mutación puntual), a la de un cromosoma (mutación cromosómica) o al número de cromosomas, esto es, al genoma (mutación genómica).

2. Reproducción de virus

Como mencionamos en la Unidad 4, los virus son estructuras acelulares que inducen en las células huésped la síntesis de nuevos virus idénticos a los originales. La reproducción vírica varía en función del tipo de virus y, consecuentemente, de la célula huésped, aunque presentan una serie de etapas comunes:

- 1. Fase de fijación o adsorción.** Algunos componentes de la cápsida o de la cubierta lipoproteínica de los virus se fijan a determinadas glucoproteínas o lipoproteínas de la membrana de la célula hospedadora. En los virus vegetales no se han encontrado receptores de este tipo.
- 2. Fase de penetración.** Tras el primer contacto el virus penetra en la célula, lo que puede ocurrir de varias formas:
 - Los bacteriófagos, con la ayuda de una *lisozima*, realizan un pequeño orificio en la pared bacteriana y a través de él inyectan su ADN mediante la contracción de su cola. La cápsida queda vacía en el exterior.
 - Los virus desprovistos de envoltura penetran enteros, por endocitosis o perforando la membrana mediante hidrolasas.
 - Los virus con envoltura pueden pasar directamente al interior después de que su membrana y la de la célula hospedadora se hayan fusionado. En otras ocasiones es todo el virus, incluida su membrana, el que se introduce en la célula; en este caso se forma una vesícula endocítica que se fusiona con un lisosoma, momento en el que el virus aprovecha para escapar al citoplasma [véase la ilustración 7.18].
- 3. Fase de eclipse.** Tras la penetración, o al tiempo que esta, tiene lugar la **denudación**, que es la eliminación total o parcial de las cubiertas proteínicas del virus, de modo que el ácido nucleico desnudo, o asociado a alguna enzima implicada en su expresión, quede expuesto. Según la duración de esta fase podemos diferenciar dos tipos de ciclo:
 - a. Ciclo lítico.** En este caso la fase de eclipse es muy breve y el virus rápidamente se multiplica (fase siguiente). Es el tipo de ciclo más habitual en la naturaleza y los virus responsables se llaman **virulentos** (un ejemplo es el virus de la influenza).
 - b. Ciclo lisogénico.** En este ciclo, descrito por primera vez en fagos por el biólogo y médico francés André Lwoff (1902-1994), el ADN vírico no se multiplica inmediatamente, sino que permanece en estado latente por un periodo de tiempo más o menos largo.

Los extremos terminales del ADN de estos virus presenta unas secuencias llamadas **repeticiones terminales largas** (LTR, por las siglas del inglés **long terminal repeats**) que contienen regiones que promueven y potencian la integración del genoma vírico en un lugar específico del ADN bacteriano. A este virus insertado se le denomina **provirus** o **virus atenuado**. En otros casos, el ácido nucleico vírico permanece en el citoplasma en forma de plásmido.

La célula prosigue sus funciones vitales sin que el virus se manifieste; cuando el ADN bacteriano se duplica lo hace también el ADN vírico, de modo que el genoma vírico pasa a las células bacterianas hijas. Esta situación se puede prolongar durante muchas generaciones celulares hasta que una alteración de las condiciones ambientales provoca la activación del ADN vírico y se completan las restantes fases de ciclo infeccioso.

Un ejemplo de ciclo lisogénico lo hallamos en algunos tipos de virus del *herpes*, que producen lesiones cutáneas siempre en el mismo lugar; estos virus persisten en forma lisogénica hasta que una irradiación solar muy intensa o un acceso de fiebre los activa y entran en ciclo lítico, dando lugar a las llamadas “calenturas”. Otros virus animales llevan también a cabo este ciclo.

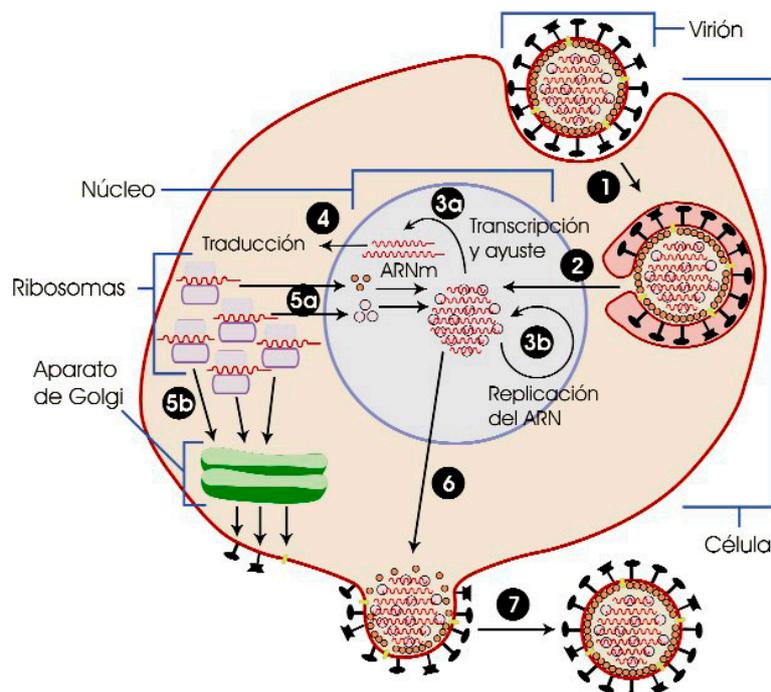


Ilustración 7.18. Ciclo reproductivo del virus de la influenza A. 1) El virión se une a la membrana y entra en la célula por endocitosis mediada por receptor, formando un endosoma. 2) la envoltura del virus se fusiona con la del endosoma y el ARN viral es translocado al núcleo. 3) En el núcleo, la polimerasa viral transcribe (3a) y replica (3b) el ARN viral. 4) El nuevo ARNm migra al citoplasma, donde es traducido. 5) Las proteínas recién sintetizadas pasan al núcleo (5a), donde se unen al ARN viral formando la nucleocápsida, o son transportadas a la membrana plasmática a través del aparato de Golgi (5b), generando las proteínas que permitirán a los futuros viriones adherirse a células epiteliales. 6) Las nucleocápsidas recién formadas migran al citoplasma y se asocian con las regiones de la membrana plasmática donde han sido insertadas las proteínas de adhesión. 7) Los nuevos viriones abandonan la célula mediante gemación (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki>).

4. Fase de multiplicación. En esta fase se activa la **transcripción** del ácido nucleico del virus para formar las proteínas encargadas de la síntesis de los componentes de la cápsida y las que participan en el ensamblaje de los distintos componentes del virus (los ribosomas y el resto de la maquinaria, así como la materia prima necesaria, proceden de la célula huésped). Los ácidos nucleicos y las proteínas recién sintetizadas se acoplan para producir nuevos viriones. Finalmente se sintetizan las **enzimas líticas** involucradas en la liberación de los viriones.

5. Fase de liberación. Es la etapa final de la infección. Las nuevas partículas víricas, a la vez que se sintetizan, se liberan de la célula huésped y pueden infectar otras células iniciando un nuevo ciclo. La liberación varía en función del tipo de virus:

- Los **virus sin envoltura** salen directamente por exocitosis [véase la Unidad 3] o bien perforando la membrana con enzimas líticas.
- Los **virus con envoltura** se rodean de una porción de membrana plasmática de la célula huésped, que constituye la cubierta lipoproteínica del nuevo virus, y se separa de la célula por gemación [véase la ilustración 7.18].

El ciclo reproductivo de los virus tiene una duración muy variable (5 o 6 horas en el virus de la gripe, varios días el virus del sarampión...).

Replicación, transcripción y traducción vírica

La multiplicación del virus implica la **replicación** de su material genético, la **transcripción** (formación del ARNm) y de la **traducción** (síntesis de proteínas). Las principales variaciones afectan a la **replicación** puesto que el material genético del virus no siempre es un ADN:

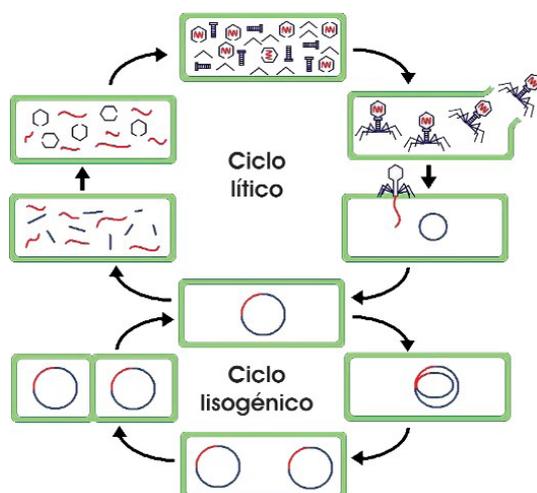


Ilustración 7.19. Ciclo lítico y lisogénico de Lwoff (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki/>).

- Los virus con ADN duplican su ácido nucleico por medio de mecanismos y herramientas similares a los empleados por las células para replicar su material genético. Si el ADN es monocatenario, previa a la replicación, ha de sintetizar una cadena de ADN complementaria para formar la doble hélice. La **replicación** del ADN viral es generalmente semiconservativa.
- Los virus con ARN duplican el material genético sin necesidad de “pasar” por ADN, actuando cada cadena de ARN como molde para la síntesis de su complementaria. La excepción la constituyen los **retrovirus** [véase el recuadro Ciclo de un retrovirus]: su ARN sintetiza un ADN bicatenario, que servirá posteriormente de molde para la síntesis de nuevos ejemplares de ARN vírico.

La **transcripción** del material genético vírico es similar a la de las células (en los virus con ARN, excepto en retrovirus, el ARNm utiliza como molde una cadena de ARN y no de ADN).

La **traducción** de los ARNm víricos también es semejante a la de las células. El único requerimiento, en los virus de células eucarióticas, es que los ARNm víricos han de ser monocistrónicos, dando como resultado una única proteína porque, como ya vimos en la Unidad 6, los ribosomas eucarióticos son incapaces de iniciar la traducción en el interior de un transcrito policistrónico (no pueden terminar la lectura de un ARNm en una señal de terminación y reiniciar la traducción en una señal de iniciación contigua para comenzar con la síntesis de otro polipéptido).

Ciclo de un retrovirus: el VIH

El VIH fue descubierto y relacionado con el SIDA en 1983 por el médico francés Luc Antoine Montagnier (n. 1932). El virión del VIH [véase la ilustración 4.19] tiene forma esférica, posee dos copias de ARN monocatenario positivo (es decir, su secuencia es como la del ARN mensajero correspondiente) rodeadas por una nucleocápsida en forma cónica, envuelta, a su vez, por una bicapa lipídica que aunque proceda de una célula huésped tiene proteínas víricas. Dentro de la nucleocápsida se encuentran algunas enzimas como la **transcriptasa inversa**, una **integrasa** y una **proteasa**.

Las células que el VIH invade son esencialmente los linfocitos T4 [véase la Unidad 10] especialmente los de los ganglios linfáticos. Las etapas de fijación, penetración (por endocitosis) y denuclación son las típicas del ciclo vírico. Una vez en el interior de la célula se suceden las siguientes etapas:

- La **transcripción inversa**. La transcriptasa inversa sintetiza una cadena de ADN complementario al ARN vírico. Posteriormente, las dos moléculas sintetizadas se asocian para formar una cadena de ADN bicatenario que pasa al núcleo y se inserta, con ayuda de la integrasa, en el ADN de la célula huésped.
- El ADN vírico se **transcribe** por los mecanismos normales de la célula y forma un ARNm complejo, constituido por intrones y exones, que debe ser procesado. Este ARNm sale del núcleo por los poros nucleares.
- Una vez en el citoplasma, el ARNm vírico es **traducido** usando la maquinaria de la célula infectada y se sintetizan proteínas víricas no funcionales que han de ser procesadas por proteasas específicas del VIH.
- Las proteínas víricas ya funcionales se **ensamblan**, junto con los ARN provirales previamente sintetizados, y forman la cápsida y sus componentes internos.

El último paso es la **gemación**, cuando las nucleocápsidas víricas se aproximan a la membrana plasmática, se forma una vesícula que termina por desprenderse mediante gemación, formando un nuevo **virión**.

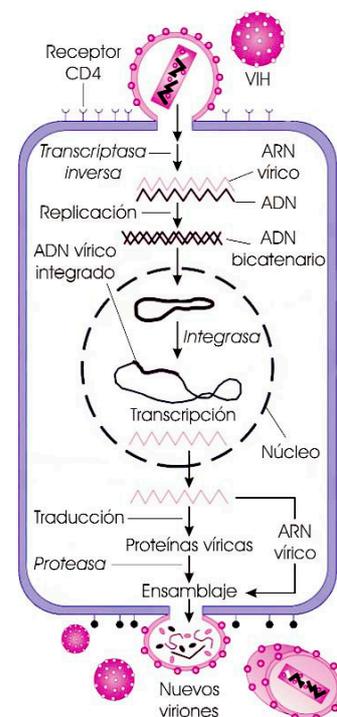


Ilustración 7.20. Ciclo reproductor del VIH (Fuente: www.wikipedia.org/wiki).

3. Procesos parasexuales en bacterias

Como revela la ilustración 7.9, las bacterias se multiplican asexualmente por bipartición, de forma que cada célula bacteriana da lugar a dos células hijas idénticas. Este tipo de división tiene el inconveniente de que todos los descendientes son genéticamente idénticos, salvo la variabilidad introducida por mutaciones. No obstante, las bacterias han desarrollado unos **procesos parasexuales** que, mediante mecanismos de recombinación, les aseguran cierto grado de variabilidad genética.

Básicamente, estos procesos implican el transporte de un fragmento de ADN procedente de una bacteria donadora a otra receptora (de la misma especie o de una especie distinta). En función de cuál sea el mecanismo de transporte del ADN, los procesos parasexuales [véase la ilustración 7.21] se clasifican en:

- 1. Transformación.** En este proceso descubierto por Griffith [véase la ilustración 6.3] no hay agente transportador: el ADN procedente de una bacteria muerta es captada por otra bacteria, denominada **competente**, que sintetiza una proteína específica llamada **factor de competencia**. Una vez dentro de la célula, si el ADN exógeno presenta segmentos homólogos con el ADN de la célula receptora, se puede producir la recombinación. La transformación solo se da, y con peculiaridades específicas, en algunas cepas de géneros como *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Bacillus*.
- 2. Transducción.** Es el proceso más frecuente. Implica la transferencia de ADN de una bacteria a otra por medio de un agente transportador o **vector**, que puede ser un fago atenuado o, en ocasiones, un **plásmido**. El primer caso tiene lugar cuando el ADN de un profago se separa del cromosoma bacteriano, arrastrando de forma accidental unos pocos genes bacterianos. Estos fragmentos de ADN bacteriano podrán pasar a una nueva bacteria infectada y, si este ADN exógeno es complementario con el del ADN de la bacteria, habrá emparejamiento y recombinación entre ambas cadenas de ADN.
- 3. Conjugación.** La conjugación permite el paso de grandes porciones de genoma de una bacteria a otra. La capacidad de una bacteria para funcionar como donadora o receptora está determinada genéticamente: en una población de bacterias las hay dadoras, las F⁺ o *fertilidad*⁺, y otras receptoras, las F⁻ o *fertilidad*⁻. Las primeras poseen un fragmento de ADN con el **factor F** que puede localizarse en un plásmido (**bacterias F⁺**) o bien estar integrado en el cromosoma bacteriano (**bacterias Hfr**, de sus siglas en inglés *high frequency of recombination*,

“alta frecuencia de recombinación”). Una célula F+ puede convertirse en Hfr y viceversa, simplemente incorporando o liberando el factor F al cromosoma bacteriano.

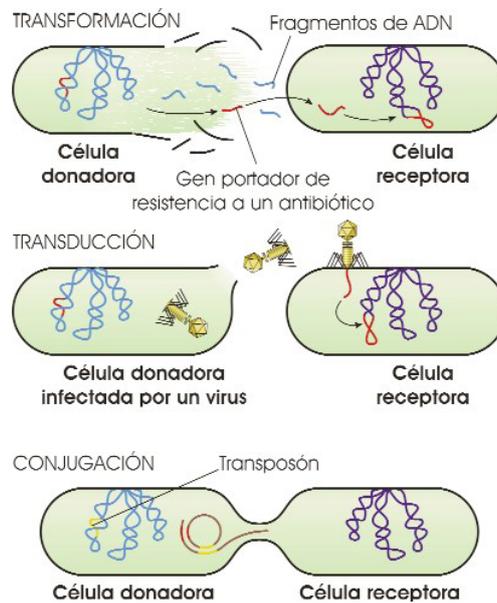


Ilustración 7.21. Esquema de los procesos parasexuales de bacterias (Fuente: ASH).

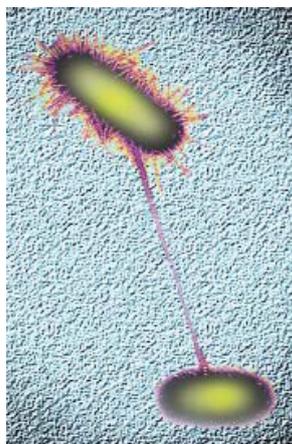


Ilustración 7.22. Conjugación bacteriana mediante pili. Imagen obtenida por microscopía electrónica (Fuente: <http://microbiologybytes.wordpress.com>).

La conjugación se realiza mediante los *pili* [véase la ilustración 7.22] presentes únicamente en las bacterias donadoras (en el factor F se encuentran, entre otros, los genes para su formación). Se forma un tubo de conjugación, a través del cual se va a transferir parte de genoma de la bacteria donadora a la receptora. En el caso de las bacterias F+, de forma simultánea a la transferencia se produce la rotura de una de las dos cadenas del plásmido con el factor F (la otra permanece cerrada y se replica); posteriormente, la cadena abierta pasa de la célula F+ a la F-. Cuando la transferencia finaliza, se rompe el contacto entre las células. Al final de la conjugación se obtienen dos bacterias F+ —una porque conserva el factor F y la otra porque lo ha recibido—. En el caso de bacterias Hfr, el proceso de transferencia es similar al de los plásmidos.

Los procesos parasexuales confieren variabilidad genética a las bacterias porque, junto con los caracteres genéticos que están codificados en el factor F, se transfieren otros genes como, por ejemplo, los que proporcionan resistencia a los antibióticos.

Actividades

12. Razona por qué los virus pueden causar la muerte de la célula hospedadora.
13. ¿Qué componentes básicos ha de presentar el genoma de un virus animal para poder formar nuevos viriones? Razona la respuesta.
14. ¿Por qué se denomina **transcriptasa inversa** a la enzima de los retrovirus?
15. ¿Pueden existir mecanismos de recombinación en virus? Razona la respuesta.
16. Explica cómo puede una bacteria hacerse resistente a un antibiótico.
17. ¿Los procesos parasexuales son formas de reproducción? Razona la respuesta.



Recuerda

- Los virus se multiplican utilizando toda la maquinaria de la célula huésped. Pueden reproducirse siguiendo el ciclo lítico (se forman gran número de viriones que rápidamente salen de la célula huésped) o el ciclo lisogénico (el material genético del virus se integra en el genoma de la célula huésped y se replica con él). El virus del SIDA presenta la transcriptasa inversa, que forma ADN tomando como molde el ARN.
- Los procesos parasexuales confieren a las bacterias variabilidad genética; son la transformación, la conjugación y la transducción.

4. Ingeniería genética

En las últimas décadas el interés por conocer el genoma, los mecanismos por los cuales se expresan los genes (fenotipo) y su regulación, ha fomentado el desarrollo de una serie de técnicas de aislamiento y manipulación del material genético y de transferencia de genes de un organismo a otro. El conjunto de todas estas técnicas constituye la **ingeniería genética** y posibilita la formación de nuevas especies, la reparación de defectos genéticos y la síntesis de una gran variedad de productos.

4.1. Principales técnicas de la ingeniería genética

A. Técnicas de ADN recombinante

La ingeniería genética utiliza las denominadas **endonucleasas de restricción** o **restrictasas**, unas enzimas que escinden el ADN en puntos concretos para, de esta manera, obtener los segmentos que nos interese. La mayoría de las restrictasas actúan sobre secuencias palindrómicas, es decir, “capicúas”:



Las flechas rojas indican el punto de corte. Vemos que tras el corte queda un oligonucleótido (en el ejemplo formado por un solo nucleótido) en cada uno de los lados, que son complementarios; estos extremos se llaman **cohesivos** y facilitan la unión entre distintos fragmentos cortados por la misma restrictasa.

Las enzimas de restricción permiten obtener ADN recombinante *in vitro* y producir múltiples copias de un determinado gen (proceso denominado **clonación**). Para ello se ha de aislar el gen e introducirlo en un organismo (por ejemplo, una bacteria) usando un **vector** adecuado; la célula lo integra en su material genético y, a partir de ese momento, cada vez que se reproduzca se obtiene una nueva copia del gen.

Dichos vectores son moléculas de ADN que se replican independientemente (o bien se integran en el genoma del huésped) y poseen algún rasgo (marcador) que permite que sean fácilmente detectables. También han de presentar al menos un sitio de unión a la restrictasa. Los principales vectores utilizados en ingeniería genética son:

- **Plásmidos.** Son fragmentos de ADN relativamente pequeños que suelen llevar genes de resistencia específicos a uno o más antibióticos y varios sitios de unión para las restrictasas.

- **Virus.** Análogamente a lo que ocurre en la naturaleza, el ADN foráneo se introduce dentro de la cápsida. Suelen tener varios lugares de unión para las endonucleasas.
- **Cósmidos,** de origen artificial. Se asemejan a plásmidos y se comportan como tales en las células, pero son más grandes (lo que permite transportar muchos genes).
- Los **YAC** (del inglés **yeast artificial chromosomes**, “cromosomas artificiales de levaduras”), que contienen todos los elementos necesarios para la replicación autónoma de un cromosoma (origen de replicación, centrómeros y telómeros). Con los YAC se pueden insertar y clonar moléculas de ADN de cientos de miles de bases. Se usan cuando se han de clonar genomas muy grandes, como en el caso humano.

Los principales pasos de la clonación del ADN son:

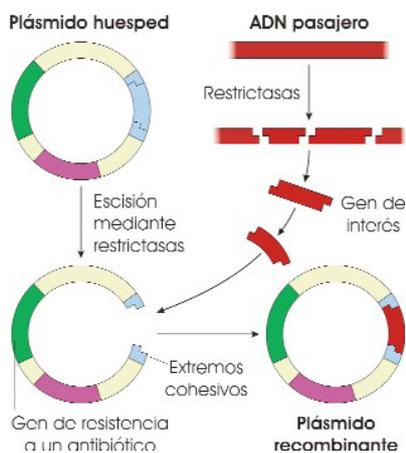


Ilustración 7.23. Obtención de un plásmido recombinante (Fuente: ASH).

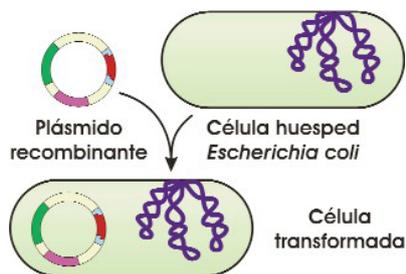


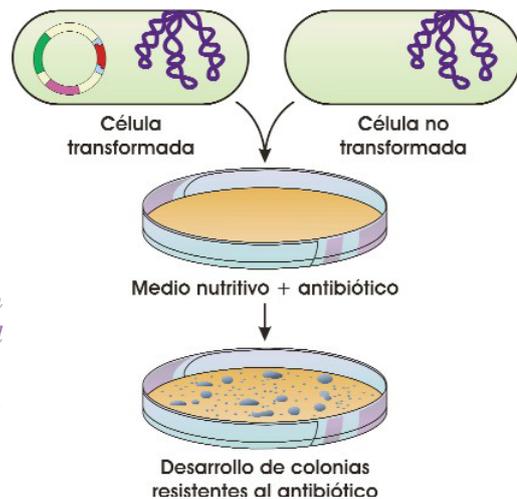
Ilustración 7.24. Introducción del plásmido recombinante en la célula huésped (Fuente: ASH).

1. Aislamiento del ADN que queremos clonar (**ADN pasajero**) y selección del vector mediante enzimas de restricción. Ambos deben presentar extremos cohesivos.
2. Unión del fragmento de ADN al vector por la ligasa del ADN. Esta enzima establece los enlaces fosfodiéster y se obtienen moléculas híbridas o recombinantes [véase la ilustración 7.23].
3. Introducción del recombinante en la célula hospedadora [véase la ilustración 7.24]. Este proceso es muy variable, en función de la célula hospedadora. Puede ocurrir por transformación, transferencia, conjugación (gracias a los *pili*), fusión de protoplastos que posteriormente se dividen, microinyección...
4. Localización de las células que han captado las moléculas recombinadas. Es el paso más laborioso y donde juegan un papel importante los **marcadores** presentes en el vector; estos marcadores pueden ser determinados genes (por ejemplo, los que confieren resistencia a un determinado antibiótico, como se muestra la ilustración 7.25) o **sondas** marcadas radiactivamente (una sonda es una molécula de ADN de cadena sencilla y complementaria del ADN que nos interesa localizar).
5. Por último, se ha de determinar si la información genética aportada por las moléculas recombinantes se mantiene estable en las siguientes generaciones.

El objetivo final es la obtención de al menos una colonia (clon) de células que lleven el recombinante, en cuyo caso, se ha logrado clonar, aislar, el ADN pasajero.

Las bacterias eran los organismos que comúnmente se usaban en los comienzos de la ingeniería genética. Hoy en día la manipulación se extiende a todo tipo de organismos, incluidos los animales y las plantas.

Ilustración 7.25. Selección de colonias recombinantes: en un medio nutritivo al que se le ha añadido un determinado antibiótico se hacen crecer bacterias no transformadas y bacterias transformadas (tienen el gen que confiere resistencia al antibiótico). Solo estas últimas crecen y forman colonias; las no transformadas mueren (Fuente: ASH).



B. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Las técnicas del ADN recombinante tienen varios inconvenientes: su lentitud, la necesidad de efectuarse en un ser vivo y la escasa cantidad de ADN recombinante que se obtiene. La conocida como **reacción en cadena de la polimerasa de ADN** (PCR, de *polymerase chain reaction*) ha venido a solventar estas dificultades, al permitir generar, en pocas horas, millones de moléculas idénticas a partir de una sola molécula de ADN. Esta técnica exige la síntesis previa de unos oligonucleótidos específicos que hibriden con el principio y el final del fragmento que se desea amplificar, actuando como ADN cebador (*primer*). La PCR consta de varios pasos [véase la ilustración 7.26]:

- 1°** Se incuba en un tubo de ensayo la muestra de ADN con la enzima polimerasa, trifosfatos de nucleósido y los dos oligonucleótidos cebadores.
- 2°** Se calienta el tubo a 96 °C durante 5 minutos; las dos hebras de ADN se separan.
- 3°** Se reduce la temperatura a unos 68 °C durante 1 minuto; los cebadores se unen.
- 4°** La temperatura se incrementa a 72 °C durante 5 minutos, para que actúe la polimerasa y se formen las cadenas complementarias.
- 5°** Se sube la temperatura a 94 °C durante 20 segundos, suficientes para separar la cadena recién sintetizada del molde original.

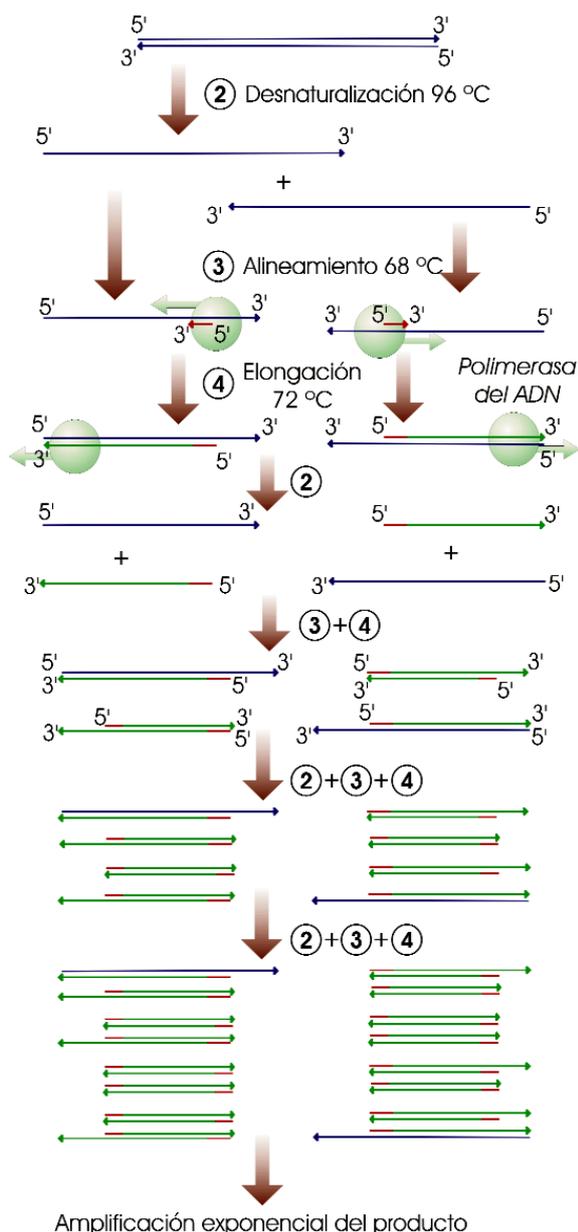


Ilustración 7.26. Esquema de sucesivos ciclos de la PCR. Estos ciclos se repiten hasta obtener el número de copias deseado (Fuente: www.wikipedia.org/wiki).

Las cadenas sencillas generadas entran en sucesivos nuevos ciclos (repetición de los pasos 1 al 5); tras 30 a 60 ciclos el ADN original se ha amplificado millones de veces.

La PCR se ha convertido en una técnica indispensable en gran variedad de aplicaciones: en clínica (como método de diagnóstico), en medicina forense (para determinar si una muestra orgánica pertenece o no a un individuo), en paleontología molecular (secuencias de organismos extinguidos cuyo ADN se ha conservado se pueden amplificar, secuenciar y comparar con especies contemporáneas)..., porque permite obtener una gran cantidad de ADN para analizar.

C. Perfilado del ADN

Uno de los aspectos más impactantes y populares de la ingeniería genética es la identificación de la **huella genética o perfilado** del ADN, utilizado en exámenes forenses para la identificación de personas y pruebas de paternidad a partir de una pequeña muestra orgánica (sangre, semen, pelos...).

La base científica de la huella genética se halla en la existencia de regiones no codificantes del ADN llamadas **minisatélites** o VNTR (siglas de *variable number of tandem repeats*, "número variable de repeticiones en tándem") repartidas por todo el genoma humano. Una repetición en tándem es una secuencia corta de ADN que se repite consecutivamente en un *locus* cromosómico específico. El número exacto de repeticiones varía entre individuos y, por lo tanto, varía la longitud de las VNTR.

Para obtener estas regiones se utilizan técnicas del ADN recombinante. También se puede utilizar la PCR si el tamaño de la muestra es muy pequeña; los fragmentos obtenidos se separan por electroforesis [véase la ilustración 1.14]. La utilización de sondas radiactivas permite la localización de los VNTR.

El análisis de un *locus* VNTR mediante hibridación suele mostrar un patrón de dos bandas, uno heredado del padre y otra de la madre. Puede darse un patrón de una sola banda, si el tamaño de las dos bandas es el mismo o muy similar. Habitualmente, los perfiles de un solo *locus* VNTR de individuos no relacionados entre sí son diferentes; no obstante, es posible que dos personas tengan el mismo perfil en uno o dos *loci*, aunque las posibilidades de coincidencia disminuyen drásticamente a medida que se incrementa el número de *loci* comparados. Cuando se usan los perfiles de ADN con fines medicolegales, se analizan generalmente de 4 a 6 *loci* VNTR diferentes.

4.2. Aplicaciones médicas y farmacológicas de la ingeniería genética

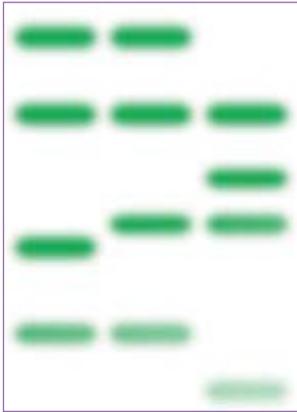


Ilustración 7.27. Perfilado de ADN de una familia. Las franjas oscuras corresponden a las regiones VNTR. De izquierda a derecha: patrones de la madre (M), del hijo (H) y del padre (P). Obsérvese que el patrón del hijo es combinación de los patrones de los padres (Fuente: ASH).

Las técnicas que acabamos de ver son una pequeña muestra de las herramientas de la ingeniería genética. De su enorme potencial práctico en Medicina y Farmacología dan cuenta los siguientes ejemplos:

A. Terapia génica

Consiste en la localización de genes defectuosos —capaces por tanto de provocar enfermedades— y sustituirlos por genes sin anomalías. La célula a la que se le ha introducido un gen en forma artificial se conoce como **célula transgénica**, y al gen involucrado se denomina **transgen**. Esta técnica también permite detectar enfermedades potenciales e iniciar un tratamiento preventivo (como, por ejemplo, algunas enfermedades cardíacas) que evite que la enfermedad se desarrolle. A través de sondas génicas se rastrea el ADN en busca de los genes defectuosos responsables de enfermedades genéticas graves, para sustituirlos o bien comenzar un tratamiento preventivo.

La terapia génica se puede realizar en células somáticas, con lo cual solo se modifica el individuo sobre el que se actúa, y en las células germinales (espermatozoides y óvulos, aunque no se aplica en humanos por razones éticas), lo que origina un cambio permanente de todo el organismo y en las siguientes generaciones.

La terapia génica se utiliza para el tratamiento de algunos tipos de cánceres y de enfermedades sanguíneas, pulmonares y hepáticas. Esta técnica puede ser realizada tanto *ex vivo* como *in vivo*.

- El primer caso [véase la ilustración 7.28] consiste en el tratamiento *in vitro* de las células o tejidos de un individuo afectado o de un donante, a las que se les transfiere, con distintos vectores, el gen terapéutico; las células o tejidos modificados son posteriormente injertados en la persona afectada.
- La metodología *in vivo* se emplea cuando las células afectadas no pueden ser cultivadas o reemplazadas; en este caso, se manejan técnicas de ADN recombinante.

En ambos casos, se usan como vectores **virus** (retrovirus o adenovirus) o **liposomas** [véase la Unidad 2], y la transferencia se realiza por endocitosis mediada por receptor o, en células superficiales, por **pistola génica** [véase la ilustración 7.29].

Las técnicas de terapia génica también permiten introducir **genes suicidas** en células tumorales (estos genes cifran para una enzima que es capaz de modificar una sustancia no tóxica, convirtiéndola en un metabolito tóxico que lleva a la muerte de

la célula tumoral). Asimismo, es posible incluir en el tumor o en el organismo genes de sustancias inmunoestimulantes como la **interleucina 2**, que potencialmente protegen de distintos tipos de cáncer y de sus recidivas. Igualmente, mediante terapia génica ex vivo se pueden elaborar vacunas a partir de las propias células tumorales de un enfermo.

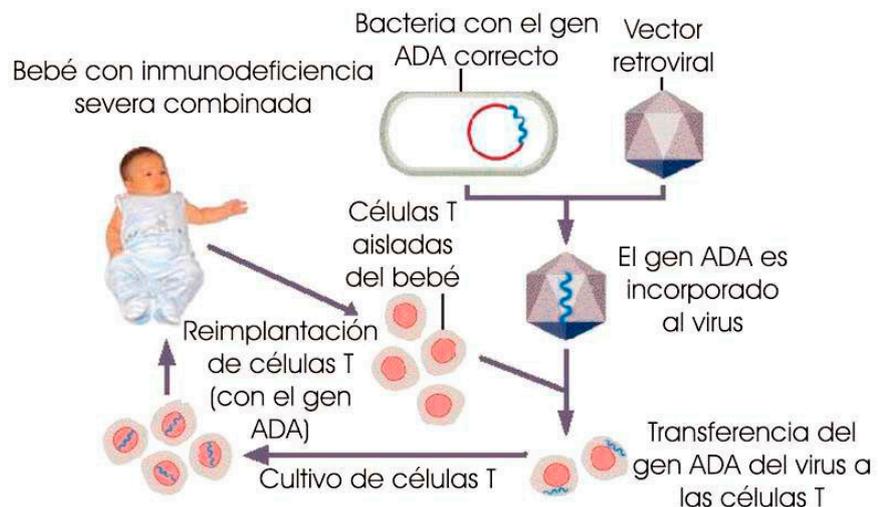


Ilustración 7.28. Terapia ex vivo utilizada para el tratamiento de la Inmunodeficiencia severa combinada. El gen ADA es imprescindible para la formación de células T y NK del sistema inmune a partir de las células madre. Sin este gen, las células no se desarrollan, no crecen y tampoco proliferan. Los afectados están indefensos frente a la más leve infección y se ven obligados a vivir en el interior de una burbuja estéril bajo un estricto control. La terapia génica puede solucionar este problema (Fuente: <http://www.aragoneria.com/boreas/articulos/terapiagenica1.htm>).



Ilustración 7.29. Pistola genética utilizada para introducir en ratones una vacuna genética contra el Alzheimer. El ADN se une a partículas de oro coloidal de 1 micra de diámetro y luego son disparadas a gran velocidad hacia las células que se desea modificar (Fuente: <http://www.bio-rad.com>).

B. Técnicas de diagnóstico

Hasta ahora, para el diagnóstico prenatal preciso de posibles anomalías cromosómicas se solía realizar un análisis del cariotipo [véase la ilustración 5.9], lo que requería un periodo de cultivo de varias semanas. Actualmente se pueden diagnosticar rápidamente estas alteraciones (en 24 horas) utilizando una técnica mixta de QF-PCR (*quantitative fluorescence polymerase chain reaction*). Gracias a la PCR obtenemos gran cantidad de muestra, y la inmunofluorescencia nos permite cuantificarla.

La PCR, la QF-PCR y la secuenciación también se usan para el **diagnóstico molecular**, que consiste en la determinación de cambios en la secuencia o en la expresión de genes críticos en el cáncer (por ejemplo, para localizar algunas translocaciones relacionadas con leucemias agudas). Estas técnicas son muy sensibles, lo que permite realizar un diagnóstico preciso incluso antes de que el cáncer se manifieste clínicamente o determinar la presencia de enfermedades residuales en pacientes en remisión clínica.

C. Aplicaciones farmacéuticas

En la actualidad, se emplea la tecnología del ADN recombinante con fines comerciales; por ejemplo, se produce insulina humana en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, por clonación del gen correspondiente. También con estas técnicas se elaboran vacunas, como la de la hepatitis B (la mayoría de los **factores antigénicos** son proteínas, y por ello se clona el gen adecuado).

4.3. Otras aplicaciones de la ingeniería genética

A. Aplicaciones en agricultura

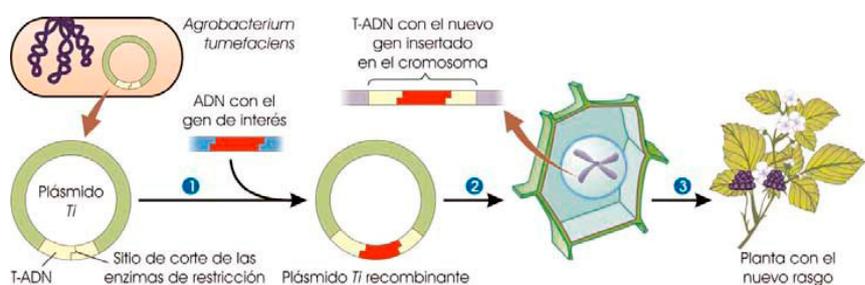
Mediante ingeniería genética se han modificado gran número de plantas para hacerlas más útiles para el ser humano: son las llamadas **plantas transgénicas**. Las técnicas utilizadas se clasifican en:

1. Técnicas indirectas, entre las que cabe destacar la transformación de células mediada por *Agrobacterium tumefaciens*. Esta bacteria presenta en su citoplasma un plásmido *Ti* (*tumor inducing*, “inductor del tumor”) que incluye una zona T-ADN que contiene genes oncogénicos (*onc*). Esta bacteria puede penetrar a través de tejidos lesionados en algunas dicotiledóneas. Seguidamente establece contacto directo con las células vegetales y les transfiere el plásmido *Ti*, que se integrará en el material genético de la célula vegetal. Los genes *onc* provocan la formación de un tumor o agalla.

La ingeniería genética usa este proceso para transmitir genes foráneos: del plásmido *Ti* se eliminan los genes causantes de tumores y se sustituyen por los que interese clonar; después, el nuevo plásmido se inserta en la bacteria que, a su vez, se introduce en las células vegetales de un cultivo; estas últimas se desarrollarán en una planta con características nuevas y sin la enfermedad [véase la ilustración 7.30]. De esta manera se ha introducido, por ejemplo, el gen *Bt* de la bacteria *Bacillus thuringiensis*, que codifica para una toxina insecticida, en el algodón, las patatas, el maíz...

Ilustración 7.30. Transferencia de genes con el plásmido *Ti* de *Agrobacterium tumefaciens*.

- 1) Tratamiento del ADN pasajero y del plásmido con enzimas de restricción y ligasa del ADN.
- 2) Introducción del plásmido recombinante en un cultivo de células vegetales.
- 3) Regeneración de plantas a partir del cultivo celular (Fuente: ASH).



2. Técnicas directas. Comprenden prácticas como:

- La *fusión de protoplasmas* (unión de los genomas de dos células vegetales, incluso de especies diferentes, para dar lugar a un híbrido).
- La *selección de mutantes* que presenten algún rasgo especialmente interesante.
- La *transferencia directa de genes* mediante liposomas, microinyección... Entre los caracteres transferidos destacan:
 - *Resistencia a herbicidas, a virus y a insectos*, como el caso antes citado de la toxina producida por algunas cepas de *Bacillus thuringiensis* que impiden el desarrollo de las larvas de muchos insectos sobre las plantas transgénicas que portan el gen responsable (como el maíz que se cultiva en España).
 - *Incremento del rendimiento fotosintético* mediante la transferencia de los genes implicados en la ruta fotosintética de plantas C4 (más eficaces en el proceso).
 - *Retraso en la maduración*, por ejemplo, de tomates por inserción de un gen que inhibe la expresión de la proteína responsable de la maduración.
 - *Síntesis de productos de interés comercial*, como el **interferón** usado en el tratamiento de las hepatitis B y C (obtenido en arroz y tabaco transgénicos) y la **vacuna contra el cólera** producida por patatas transgénicas. Actualmente se evalúan muchos de estos productos para su empleo en la alimentación humana [véase la ilustración 7.31].
 - *Obtención de plantas capaces de fijar nitrógeno atmosférico* (por transferencia de los genes que codifican para la *nitrogenasa*), por lo que no necesitan abonos nitrogenados.



Ilustración 7.31. El arroz de la imagen incorpora dos proteínas humanas, lactoferrina y lisozima, usadas en el tratamiento de la diarrea aguda del lactante (actualmente en fase de experimentación). (Fuente: <http://www.aporrea.org/tecnologia/79258.html>).

B. Aplicaciones en ganadería

Las técnicas de ingeniería genética permiten obtener animales transgénicos con distintas finalidades:

- *Producción de proteínas terapéuticas.* En este caso, además del gen codificante, se ha de introducir en las células huésped, la secuencia promotora que permite que ese gen se exprese solamente en unas determinadas células. Mediante esta tecnología se ha producido en la leche de oveja la α -antitripsina, una proteína humana que se emplea para curar el **edema pulmonar**. La misma técnica se ha utilizado para obtener en la leche de cerdos la **proteína C humana**, que controla la coagulación sanguínea y es necesaria para los hemofílicos.

- *Obtención de órganos compatibles con el ser humano* (por inoculación de genes humanos, por ejemplo, en cerdos) para usarlos en transplantes entre individuos de distinta especie (**xenotransplantes**).
- *Clonación de individuos*. Como hemos mencionado con anterioridad, clonar, en el ámbito de la ingeniería genética, es aislar y multiplicar en un tubo de ensayo un determinado gen o, en general, un fragmento de ADN. Sin embargo, es frecuente aplicar este término a la obtención de uno o varios individuos a partir de una célula somática o de un núcleo de otro individuo, de modo que los individuos clonados sean idénticos o casi idénticos al original. En ganadería, esta técnica tiene como finalidad el conseguir y mantener animales con unas determinadas características: mayor producción cárnica, incremento del volumen de leche...

¿Son peligrosos los organismos transgénicos?



Ilustración 7.32. A la izquierda, cerdo transgénico con un 20 % menos de ácidos grasos. Presenta el hocico y las patas amarillas porque se le ha insertado un gen fluorescente para poder distinguirlo de uno normal (Fuente: <http://www.todoagro.com.ar>).

Un transgénico (u **organismo modificado genéticamente**, OMG) es un organismo vivo portador de material genético perteneciente a especies no emparentadas y transferido a él mediante ingeniería genética. La biotecnología aplicada a los seres vivos presenta una serie de aspectos positivos, algunos de los cuales ya conocemos y otros los intuimos (por ejemplo, sintetizar plantas comestibles que puedan cultivarse en terrenos pobres y en climas muy duros, lo que contribuiría a paliar el hambre en el mundo).

Sin embargo, son muchas las voces que se levantan en contra de la utilización de estas técnicas, especialmente en la producción de productos alimentarios, afirmando que existen una serie de riesgos (mayores en especies vegetales, porque se dispersan más fácilmente) como es, por ejemplo, la posibilidad de que los OMG puedan combinarse con especies silvestres e incluso transmitirse de forma imprevisible a otros organismos relacionados (**contaminación genética**), la aparición de nuevas alergias o de nuevos tóxicos... Es imprescindible un debate sereno y argumentado científicamente para valorar tales riesgos.

C. La Genómica y la Proteómica

El avance en las técnicas de secuenciación del ADN, del análisis del genoma y de la bioinformática ha permitido el desarrollo de la **genómica** que abarca *todas las ciencias y técnicas que estudian el funcionamiento, la evolución y el origen de los genomas*. A diferencia de la genética clásica en la que a partir de un

fenotipo, generalmente mutante, indaga el o los genes responsables del carácter mostrado, la genómica tiene como objetivo predecir la función de los genes a partir de su secuencia.

Dentro del campo de la genómica, el trabajo más conocido es el Proyecto Genoma Humano (PGH), una investigación internacional en la que participaron China, Francia, Alemania, Japón, Reino Unido y, principalmente, Estados Unidos, cuya finalidad fue secuenciar el genoma humano. Se inició oficialmente en 1990 y en 2003 finalizó, gracias a los grandes avances tecnológicos. El *Genoma humano fue declarado Patrimonio de la Humanidad por la UNESCO en 1997*.

De estas investigaciones se han podido extraer varias conclusiones iniciales: las diferencias de composición de los exones son relativamente constantes; solo una de cada mil bases difieren de un individuo a otro (unos tres millones de letras), y muchas discrepancias son irrelevantes.

El objetivo inicial del PGH fue no solo secuenciar los tres mil millones de pares de bases del genoma humano, sino también identificar todos los genes (fase actual del proyecto) y almacenar esta información en una base de datos electrónica, el *Database of human genome*, de libre acceso (actualmente existe otra base de datos, el *GenBank*, que contiene todos los datos públicos de secuencias de ADN).

Conocer y descifrar el genoma permitirá desarrollar nuevas biotecnologías y tratamientos mediante terapia génica de casi todas las enfermedades con un origen genético como, por ejemplo, algunos tipos de cáncer o la enfermedad de Alzheimer.

También existen otros centros de información como el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) que permiten conocer las secuencias de cientos de miles de genes de distintos organismos.

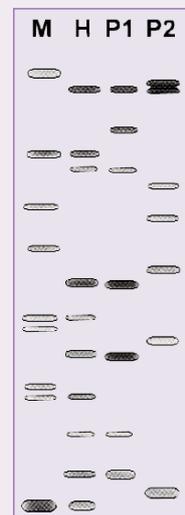
De forma paralela a la Genómica se ha desarrollado otra ciencia, la **Proteómica** que estudia el **proteoma celular**. El proteoma celular es la totalidad de proteínas que se expresan en una célula particular, en un momento concreto del ciclo celular y en determinadas condiciones medioambientales, aunque también es frecuente utilizar el término aplicado al conjunto completo de proteínas que posee un determinado organismo (de forma análoga al genoma pero referido a proteínas). El estudio de las proteínas se ha revelado mucho más complejo que el del genoma y, así, de forma similar al PGH, surge en 2001 el Proyecto Proteoma Humano (PPH), que tiene como principales objetivos desarrollar las técnicas de análisis de proteínas, la construcción de bancos de datos de las expresiones proteicas —como la *Protein Data Bank* (banco de datos de proteínas) que recoge datos de distintos laboratorios y que son de libre acceso—, la integración de datos ge-

nómicos y proteómicos, relacionar determinadas enfermedades con anomalías en ciertas proteínas, desarrollar nuevos medicamentos, descubrir nuevos biomarcadores aplicables al diagnóstico precoz del cáncer...

La electroforesis y la cromatografía líquida [véase la ilustración 1.14], así como la espectrometría de masas son dos de las técnicas utilizadas en la Proteómica.

Actividades

18. En los vectores utilizados actualmente en la obtención de ADN recombinante se introduce un fragmento de ADN, denominado *polylinker*, provisto de varias dianas únicas para diferentes enzimas de restricción. ¿Qué objetivo persigue esta práctica?
19. ¿Por qué se debe estudiar la estabilidad del ADN recombinante en el huésped?
20. Para evidenciar la paternidad de un niño se realizan los perfiles de determinados loci de VNRT. La imagen representa las bandas obtenidas (M: madre; H: hijo; P1: supuesto padre 1; P2: supuesto padre 2). ¿Quién es el padre? ¿Por qué?
21. ¿Qué ventajas tiene el uso de liposomas como sistema de transferencia génica?
22. ¿Qué problemas puede tener la endocitosis mediada por receptor como sistema de transferencia génica?
23. Recientemente se ha sintetizado un gen capaz de detener la multiplicación del virus VIH (SIDA), y se ha insertado en células humanas infectadas. El resultado fue exitoso: el virus detuvo su propagación e incluso aumentó la longevidad de los linfocitos T_H . ¿Qué tipo de terapia se ha aplicado en este caso?
24. El plásmido *Ti* de *Agrobacterium tumefaciens* ha de ser desactivado y se le ha de incorporar un gen que confiere resistencia a determinados antibióticos antes de ser insertado en una célula vegetal. ¿Por qué?



Recuerda

- La ingeniería genética comprende una serie de técnicas y procedimientos, como el ADN recombinante, las sondas génicas, la reacción en cadena de la polimerasa y la huella genética, que permiten modificar los organismos.
- La ingeniería genética tiene aplicaciones en medicina, agricultura y ganadería, mediante la obtención de individuos recombinantes o transgénicos.

5. La variabilidad genética y la selección natural

El análisis del genoma humano y su comparación con el de otros organismos ha abierto un fascinante camino en el estudio de la **evolución**. En muchos casos, preguntas que permanecían sin respuesta han podido ser contestadas; pero también se han planteado nuevos interrogantes.

5.1. La teoría sintética de la evolución

Se afirma en ocasiones que el gran problema de la teoría de la evolución de Darwin era la ausencia de un mecanismo que explicara el origen de la variación necesaria para el proceso de **selección natural** [véase el epígrafe 3 de la Unidad 1], y que el problema quedó resuelto en 1900, tras el “redescubrimiento” de las leyes de Mendel [véase el epígrafe 2.3 de la Unidad 5]. Sin embargo, las primeras tres décadas de genética mendeliana no contribuyeron a reforzar el darwinismo; al contrario, personajes como de Vries o Morgan consideraban que el carácter discreto de la variabilidad de los caracteres mendelianos probaba que el proceso evolutivo no se ajustaba al cambio gradual descrito por Darwin. La aparición de nuevas especies se debería a las **macromutaciones** propuestas por de Vries [véase el epígrafe 3 de la Unidad 5], y la selección natural se limitaría a eliminar mutaciones nocivas.

Probablemente, una de las causas del rechazo que encontró el darwinismo entre estos **mutacionistas** fue que, para ellos, el individuo mutante era más importante que la población a la que pertenecía; pero la esencia de la revolución darwiniana estaba, precisamente, en el planteamiento opuesto: para Darwin, la evolución era *el proceso mediante el cual la variación entre los individuos de una población se convierte en variación entre poblaciones y, de ahí, en variación entre especies*.

Por ello, el resurgir del **neodarwinismo** —el darwinismo desprovisto de la herencia de los caracteres adquiridos, tal y como lo desarrolló Weismann— solo fue posible cuando se adoptó definitivamente el pensamiento “poblacional”, lo que ocurrió durante los años 1930-1950 fundamentalmente en tres disciplinas: la **genética**, la **sistemática** y la **paleontología**. Su confluencia motivó el nombre de **teoría sintética** que, en adelante, se daría al neodarwinismo.

La genética, en particular, permitió identificar las fuentes de la variabilidad sobre la que actúa la selección natural. En último término toda la variación genética procede de la mutación, entendida en su sentido moderno —tal y como se ha definido en

esta misma Unidad—. Las mutaciones son el origen de los diferentes **alelos** de cada gen. En una población, los individuos pueden presentar diversas combinaciones de alelos; si algunos de estos **genotipos** determinan que sus portadores tengan mayor **eficacia biológica** que otros individuos de la población, entonces las frecuencias de los alelos presentes en dichos genotipos aumentarán en la población generación tras generación, hasta convertirse en genes exclusivos. Si esa sustitución de unos alelos por otros más aptos afecta a un gran número de genes, la población podría acabar teniendo una constitución genética muy distinta de la inicial, hasta el punto de que los individuos que la constituyen no podrían cruzarse —y tener descendencia fértil— con los de otras poblaciones: habría nacido una nueva especie.

Sin embargo, la evolución no puede limitarse a cambios en las frecuencias de genes que ya existen. A lo largo de la historia evolutiva se han ido fabricando nuevos genes por una doble vía:

- Un gen se duplica accidentalmente, y la copia extra se inserta en una nueva ubicación de los cromosomas (gracias a un **transposón**). Como solo se necesita una copia para producir la proteína original, la copia suplementaria puede mutar sin restricciones y originar un gen capaz de cifrar una proteína con funciones novedosas.
- Un ARNm puede copiarse “hacia atrás” gracias a la **transcriptasa inversa**, para dar una secuencia de ADN que se inserta en un cromosoma. Este fenómeno, la **retrotransposición**, produce genes ya “procesados”, esto es, sin intrones.

A menudo, no obstante, la copia del gen está dañada y no es funcional, convirtiéndose en un **pseudogen**. Se conocen en la actualidad más de 19 000 pseudogenes en la especie humana, en vivo contraste con los 20 000 a 25 000 genes codificantes de proteínas. De hecho, da la impresión de que en los organismos pluricelulares solo un pequeño porcentaje del material genético total alberga copias únicas de genes funcionales.

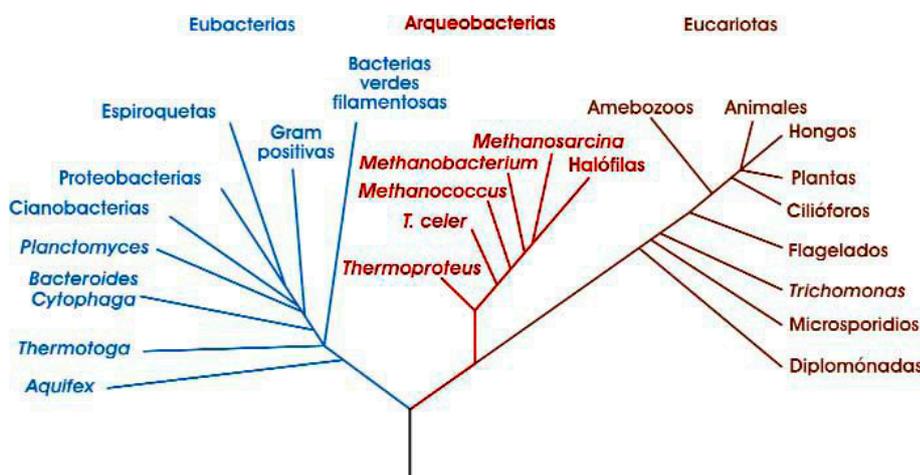


Ilustración 7.33. *Árbol filogenético universal obtenido tras comparar secuencias de ARNr de muchas especies. El color es conforme al sistema de tres dominios de Woese. En la ilustración 4.12 se presenta un árbol construido con arreglo a criterios diferentes (el sistema de seis reinos de Cavalier-Smith). (Fuente: <http://commons.wikimedia.org/wiki>).*

5.2. Mutaciones, variabilidad de los seres vivos y evolución

En el transcurso de la evolución algunas partes del genoma cambiarán más fácilmente que otras. Un pseudogen, por ejemplo, puede acumular mutaciones sin límite, incluidas las alteraciones que resultarían deletéreas para un gen normal. Por lo tanto, la comparación de este tipo de secuencias en dos especies nos indicará cuántas mutaciones se han sucedido desde que divergieron a partir de un antepasado común y, si se conoce el ritmo al que se producen las mutaciones, nos permitirá estimar el tiempo transcurrido. Esta suerte de **reloj molecular** ha permitido averiguar que el común ancestro a humanos y chimpancés vivió hace unos cinco millones de años.

En cambio, un gen que cifre una molécula de ARNr o de una proteína esencial altamente optimizada no puede alterarse fácilmente: si se produce un error, la célula afectada generalmente es eliminada. Por tanto, estos genes se conservarán en buena medida a lo largo de la evolución, y su análisis permitirá determinar las relaciones de parentesco entre los organismos más alejados en el árbol evolutivo.

A finales de los años 70 del siglo XX, el microbiólogo estadounidense Carl Richard Woese (n. 1928) abordó la tarea de reconstruir el **árbol filogenético universal** comparando secuencias de ARNr. A tenor del cuadro resultante, los primeros descendientes del “último antepasado común universal” (LUCA, de last universal common ancestor) dieron lugar a dos grupos de procariontes: las bacterias y las arqueas; más tarde, a partir de estas últimas surgieron los primitivos eucariotas. Uno de estos fagocitó bacterias rojas capaces ahora de obtener energía por respiración, pero estas no fueron digeridas por el eucariota primitivo, sino que establecieron con él una relación simbiótica de mutuo beneficio y se transformaron en mitocondrias. En un proceso similar, los cloroplastos derivaron de cianobacterias retenidas por una célula eucariótica que ya era portadora de mitocondrias.

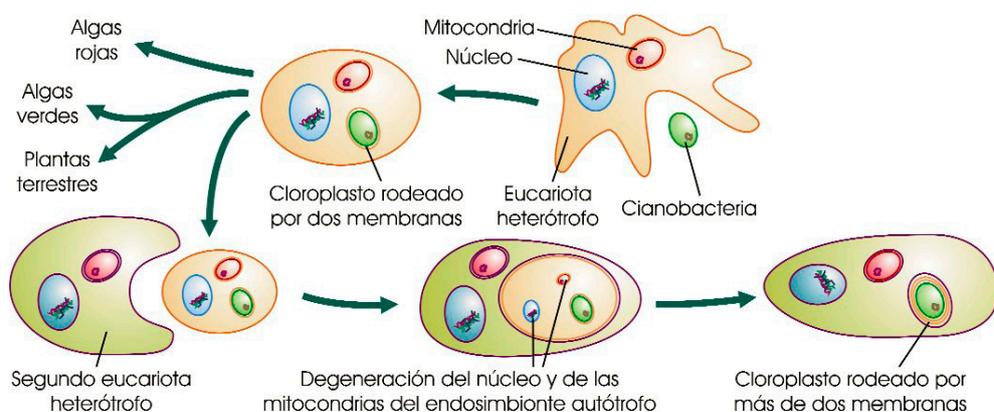


Ilustración 7.34. Supuesto origen de los euglenozoos por una doble endosimbiosis (Fuente: ASH).

Realmente, la idea había sido sugerida una década antes por la bióloga estadounidense Lynn Margulis (n. 1938) con el nombre de **teoría de la endosimbiosis en serie**. La teoría explica por qué mitocondrias y cloroplastos se rodean de una doble membrana (la exterior derivaría de la membrana plasmática del eucariota ancestral) y por qué poseen ADN y ribosomas similares a los bacterianos. Innumerables análisis genéticos han dejado escaso margen para dudar de la veracidad de esta teoría, y han deparado nuevas sorpresas. Así, el cloroplasto de las algas verdes y rojas (encuadradas en el reino de las plantas) es el resultado de un único proceso de endosimbiosis con una cianobacteria, pero las restantes algas (cromistas y ciertos protozoos) se han originado mediante varios procesos de endosimbiosis secundaria, cuando una célula engullía algas completas: esto explicaría la existencia de tres o cuatro membranas en sus cloroplastos. Incluso se ha querido explicar el origen del núcleo de las células eucarióticas por medio de la endosimbiosis de una arquea y una bacteria (del grupo de las **proteobacterias**, al que pertenecen las bacterias rojas), como muestra la ilustración 7.35.

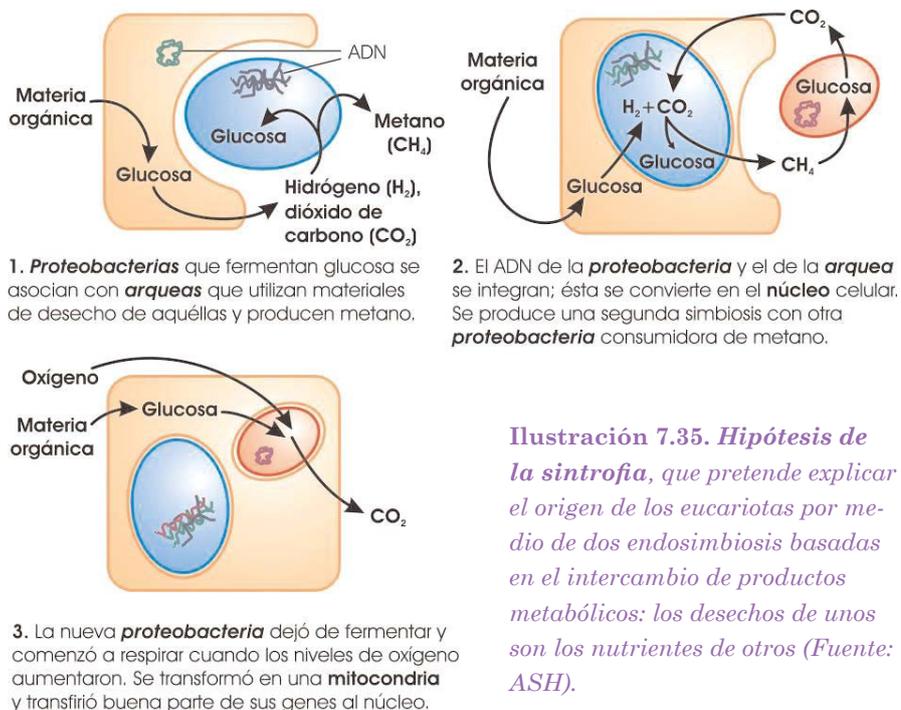


Ilustración 7.35. Hipótesis de la sintrofia, que pretende explicar el origen de los eucariotas por medio de dos endosimbiosis basadas en el intercambio de productos metabólicos: los desechos de unos son los nutrientes de otros (Fuente: ASH).

En los últimos tiempos el esquema de Woese está siendo sometido a profundas revisiones. Para investigadores como Cavalier-Smith los eucariotas y las arqueas no son dos dominios independientes, sino dos grupos que surgieron paralelamente a partir de bacterias que remplazaron los peptidoglucanos de la pared celular por glucoproteínas con enlaces N-glucosídicos, como refleja la ilustración 4.12; el sistema de membranas internas (envoltura nuclear incluida) y el citoesqueleto tendrían un origen esencialmente autógeno (esto es, no ligado a endosimbiosis) y posibilitarían la fagocitosis, esencial para la posterior “ingestión” de los antecesores de las mitocondrias y los cloroplastos. Y los eucariotas que carecen de mitocondrias (los *Trichomonas*,

microsporidios y diplomónadas de la ilustración 7.33) no serían reminiscencias del tiempo en que aún no había ocurrido la endosimbiosis, como sugería Woese, sino organismos “modernos” que las habrían perdido secundariamente.

¿Cuál es, entonces, el origen de las bacterias de las que parecen proceder los restantes seres vivos? Los datos se vuelven confusos a medida que nos remontamos en el tiempo, pero múltiples indicios hablan de una época en la que los precursores de las bacterias carecían de ADN. Más allá de esa época remota entraríamos en los escurridizos terrenos del origen de la vida a partir de materia inanimada.

El origen de la vida

Según la definición de la NASA la vida corresponde a *un sistema químico autosuficiente, capaz de experimentar una evolución de tipo darwinista*. Las teorías científicas sobre el origen de la vida se pueden agrupar en dos modelos no compatibles:

- **Modelos del metabolismo primordial.** Proponen que el origen de la vida estaría en un conjunto de moléculas pequeñas que formarían un entramado de reacciones químicas impulsado por una fuente de energía y capaz de evolucionar; abordaremos el análisis de las teorías metabólicas sobre el origen de la vida en la Unidad 9.
- **Modelos del replicador primordial.** Se basan en la presunción de la aparición de una molécula autorreplicante surgida por azar.

En el modelo del replicador primordial, algunas moléculas formadas en procesos químicos no biológicos se unen entre sí, de forma aleatoria, para formar una cadena capaz de autorreplicarse. Los promotores de este modelo se han afanado en buscar el replicador primordial; tras descartarse el ADN y las proteínas [véase la actividad 26], el principal candidato fue el ARN, especialmente desde que se descubrieron los **ribozimas**; el ARN *primordial* surgiría, así, de la materia inerte, y desempeñaría las funciones que hoy ejercen el ARN, el ADN y las proteínas.

Según estas teorías, algunas de las copias del replicador primordial habrían experimentado mutaciones, aunque habrían conservado la capacidad de replicarse. Las macromoléculas mutantes que presentasen una mayor adaptación al medio habrían sido seleccionadas y habrían sustituido gradualmente a las versiones primitivas.

Sin embargo, la complejidad molecular del ARN (la misma que la del ADN o la de las proteínas) constituye un serio hándicap a la hora de ser considerado la molécula primordial; ya de por sí, la síntesis de nucleótidos exige la participación de un gran número de elementos, a los que habría que añadir que estos nucleótidos

se tendrían que ensamblar para dar lugar a larga cadena, todos ellos sucesos altamente improbables. No obstante, la principal dificultad con la que se tropiezan los modelos del ARN primordial radica en la inestabilidad de la ribosa debido a la presencia del grupo carbonilo, aunque en recientes investigaciones se ha logrado sintetizar ribosa estable a partir de formaldehído mezclando compuestos orgánicos, como los que abundan en los meteoritos, con óxido de boro y calentando la mezcla con descargas eléctricas.

A lo largo del proceso evolutivo se ha de desarrollar la compartimentación (células) y el metabolismo; en este último caso moléculas de menor tamaño se encargarían de llevar a cabo los procesos biológicos utilizando diversas fuentes de energía, como veremos en la siguiente Unidad.

Actividades

25. ¿Qué importancia biológica tienen los procesos de mutación, recombinación y segregación cromosómica?
26. ¿Qué inconveniente hay para que el ADN pudiera ser la primera molécula capaz de replicarse? ¿Y las proteínas?



Recuerda

- La ingeniería genética ha permitido profundizar en el estudio de la evolución a escala celular y molecular, incrementando notablemente nuestros conocimientos sobre el origen de las especies.
- La teoría de la endosimbiosis en serie de Lynn Margulis podría explicar el origen de mitocondrias y cloroplastos.
- La variabilidad genética necesaria para la evolución de las poblaciones se puede deber a cambios en la frecuencia de los genes, en la duplicación de genes y en la retrotransposición.
- Existen dos modelos distintos para explicar el origen de la vida: los del metabolismo primordial y los del replicador primordial. El candidato más firme para ser el replicador primordial es el ARN.

Solucionario

1. En la primera generación habría una mitad de moléculas de ADN enteramente nuevas (ADN ligero), mientras que las moléculas originales permanecerían intactas (ADN pesado). Como muestra la ilustración adjunta, no se formaría una banda de ADN "híbrido". En generaciones sucesivas se mantendría el mismo patrón, aunque aumentaría la proporción de moléculas ligeras.



2. La única explicación concebible es que la replicación del ADN de ese planeta es dispersiva: en este modelo todo el ADN de cada generación tiene la misma densidad, ya que está formado por fragmentos nuevos y viejos intercalados al azar; como cada vez hay menos ADN pesado para repartir, la densidad se irá aproximando generación tras generación a la del ADN ligero.

3. Dada la complementariedad de bases, en la otra cadena tendremos las siguientes proporciones: A = 33 %; G = 18 %; C = 24 % y T = 25 %. Tomadas en conjunto, ambas hebras tendrán la composición calculada de la forma siguiente: A = $(25 + 33)/2 = 29\%$; G = $(24 + 18)/2 = 21\%$; C = $(18 + 24)/2 = 21\%$, y T = $(33 + 25)/2 = 29\%$ (adviértase que A = T y G = C). El ADN replicado tendrá esta misma composición.

4. Al no funcionar la ligasa del ADN los fragmentos de Okazaki no se unen, y quedan como piezas de masa molecular baja. En cambio, la hebra adelantada tendrá elevada masa molecular.

5. Probablemente obedezca a la dificultad de replicar el ADN compactado de la cromatina.

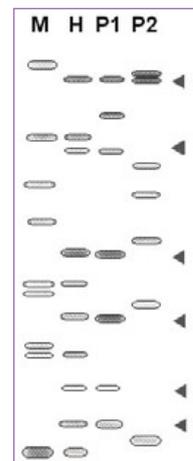
6. Teniendo en cuenta que el ADN es circular y se replica mediante dos horquillas que actúan simultáneamente, se sintetizarán unos 2 000 nucleótidos por segundo. La replicación de todo el cromosoma llevará $4\,000\,000 / 2\,000 = 2\,000$ segundos = 33,3 minutos. El hecho de que una célula de *Escherichia coli* se divida en solo 20 minutos seguramente signifique que antes de que se acabe de replicar un cromosoma ya han comenzado a hacerlo sus dos cromosomas "hijos".

7. Si el origen se situara en el centro del cromosoma podría haber dos horquillas simultáneas, sintetizándose ADN a un ritmo de 100 nucleótidos por segundo. En replicar todo el cromosoma se tardaría entonces $150\,000\,000 / 100 = 1\,500\,000$ segundos = 17,36 días. Esta cifra disparatada explica por qué en los eucariotas son necesarios múltiples orígenes de replicación.

8. En las plantas no hay una separación neta entre la línea somática y la germinal. En una angiosperma, por ejemplo, las células reproductivas de una flor particular derivan del mismo meristemo del que proceden las restantes células de esa flor y las del tallo sobre el que se asienta, que es a su vez diferente del meristemo del que proceden otras flores de la planta. En los microorganismos unicelulares, la distinción carece por completo de sentido.

9. Como puede apreciarse en la ilustración 4.2, al sustituir el grupo amino de la citosina por un grupo cetona se obtiene uracilo.
10. Si el uracilo fuese un componente habitual del ADN, la mutación que transforma citosina en uracilo (citada en la actividad 9) no sería reconocida como errónea por la célula y, en la replicación, el uracilo recién aparecido se aparearía con adenina, causando un cambio permanente en la secuencia. Con el tiempo, aumentarían los pares A-U y disminuirían los G-C, quizá llegando a desaparecer. Probablemente la incorporación de timina al ADN haya sido fundamental para estabilizar la información genética a largo plazo.
11. Al ser diploide el esporofito, $2n = 12$, luego $n = 6$. Por tanto, el monosómico tendrá 11 cromosomas, el trisómico 13, el nulisómico 10, el triploide ($3n$) 18 y el tetraploide ($4n$) 24.
12. La muerte celular se produce principalmente durante la replicación viral y puede ser causada por diversos factores. En esta etapa, el virus induce a la maquinaria celular a fabricar principalmente productos virales y los productos celulares necesarios para la supervivencia de la célula no están presentes, o lo están pero en cantidades demasiado bajas como para mantener su viabilidad. Además, la acumulación excesiva de productos virales (ARN, ADN, proteínas) puede ser tóxica para las células. Por último, en la fase de liberación de algunos virus se estimula la apoptosis (muerte celular programada) de la célula huésped.
13. Los virus animales han evolucionado de manera que se adaptan a las posibilidades que le brinda la célula para llevar a cabo la transcripción. La célula eucariota sintetiza sus ARNm en el núcleo, a partir de un molde de ADN y utilizando la enzima ARN polimerasa II. Por lo tanto, solo aquellos virus con ADN que lleguen al núcleo de la célula pueden utilizar las enzimas celulares para transcribir sus mensajes. Si el virus debe sintetizar sus ARNm en otras condiciones (por ejemplo, a partir de un molde de ARN o a partir de ADN en el citoplasma), debe necesariamente traer todas las enzimas correspondientes (ARN polimerasa ARN dependiente o ARN polimerasa ADN dependiente, respectivamente) como proteínas constitutivas del virión o bien tener codificada en el genoma la información para sintetizarlas en la célula infectada.
14. Porque esta enzima permite que se promueva una transcripción en sentido inverso al del resto de los seres vivos. En los retrovirus es el ARN el que sirve de molde para sintetizar ADN.
15. Al igual que las bacterias, también existen mecanismos que originan recombinación en virus. Cuando dos virus diferentes infectan a la misma bacteria, sus ADN pueden intercambiar segmentos y, como consecuencia, pueden aparecer partículas virales recombinantes con nuevas combinaciones genéticas.
16. Podría deberse a un proceso parasexual. La bacteria, que en un principio no era resistente, puede recibir el gen de otra bacteria resistente, por transferencia, por transducción o por conjugación.
17. No, la transferencia es horizontal, es decir, entre organismos de la misma generación. La reproducción es una transferencia vertical, es decir, entre dos generaciones distintas.
18. Los *polilinker* presentan varias dianas únicas para diferentes enzimas de restricción para que en cada experimento se pueda elegir la que más convenga.
19. Si el ADN recombinante está integrado en forma estable en células huésped, se garantiza que toda la descendencia de estas células heredarán una copia de los genes recombinantes.

20. El perfil del niño ha de ser una combinación de los perfiles del padre y de la madre (en algunos casos habrá heredado la banda del padre y en otros la banda de la madre). En los sitios señalados por una flecha, las bandas del niño coinciden con las de P1 pero no con las de la madre (por lo tanto, el niño no las ha recibido de la madre). P2 no presenta bandas que coincidan con las del niño. Podemos concluir que P1 es el padre del niño.



21. Los liposomas presentan la ventaja de que pueden atravesar fácilmente la membrana plasmática dada su liposolubilidad [véase su estructura en la Unidad 3].

22. La unión del complejo ADN-ligando al receptor provocará la internalización del mismo en vesículas endocíticas que son transportadas a los lisosomas donde el complejo es degradado. Para que el gen pueda expresarse tiene que escapar del lisosoma sin ser degradado por lo que la eficiencia de la transferencia por de este sistema es baja.

23. Terapia génica *ex vivo*.

24. Al plásmido *Ti* se le desactivan los genes responsables de la aparición de tumores. La inserción de genes resistentes a un determinado antibiótico permite la selección de las células recombinantes [véase la ilustración 7.30].

25. Los tres originan variabilidad genética: la mutación produce nuevos alelos, la recombinación ocasiona nuevas combinaciones alélicas y la segregación cromosómica combina los cromosomas de origen materno y paterno.

26. Porque la replicación del ADN requiere la intervención de cierta serie de proteínas, especialmente enzimas, sin cuyo concurso las reacciones químicas serían tan lentas que imposibilitarían la vida. Para la síntesis de proteínas se necesita la información que contiene el ADN.

Glosario

Eficacia biológica

Número de descendientes viables que se espera que un individuo aporte a la generación siguiente, en el caso de que sobreviva para reproducirse.

Factor antigénico

Sustancia que puede inducir la formación de anticuerpos y desencadenar una respuesta inmunitaria.

Paleontología

Ciencia que estudia los seres orgánicos, incluyendo su estructura, medio ambiente, evolución y distribución, a base de analizar restos fósiles.

Sistemática

Estudio de la diversidad de los organismos y de sus relaciones de parentesco evolutivo.

Bibliografía

ASIMOV, I.: Fotosíntesis. Barcelona, Plaza & Janés, 1992.

Uno de los más conocidos divulgadores científicos, y también afamado escritor de ciencia-ficción, nos muestra con estilo claro y ameno el proceso del que depende la vida. Aunque se trata de un libro antiguo (fue escrito en 1968), su principal atractivo es que, partiendo de preguntas casi triviales (¿por qué no se agotan la comida ni el oxígeno?), logra introducirnos en la comprensión de los esfuerzos de tantos científicos por desentrañar el mecanismo de la fotosíntesis.

CAIRNS-SMITH, A. G.: Siete pistas sobre el origen de la vida. Madrid, Alianza, 1990.

El autor, emulando a Sherlock Holmes, va buscando “pistas” entre los seres vivos actuales para intentar averiguar su origen, lo que le permite explorar la estructura y funcionamiento de las células desde una perspectiva sorprendente, prescindiendo de tecnicismos.

DE DUVE, C.: La célula viva (2 tomos). Barcelona, Prensa Científica, 1988.

En este libro, su autor, premio Nobel de Medicina, nos introduce en un maravilloso viaje por el interior de una célula eucariótica viva, reduciéndonos con la imaginación al tamaño de bacterias y permitiéndonos nadar a nuestro gusto por su interior. Combina magistralmente la amenidad y el rigor científico, y constituye la mejor forma de adentrarse en los contenidos de la asignatura.

MAYNARD SMITH, J., Y SZATHMÁRY, E.: Ocho hitos de la evolución. Barcelona, Tusquets, 2001.

Obra que recorre de forma panorámica la evolución de los seres vivos, desde el origen de la vida hasta la aparición del lenguaje, jalonándola de una serie de “transiciones principales” (la aparición de las células, el surgimiento del sexo, la emergencia de la pluricelularidad...). Dirigido a un público no especializado, hace hincapié en los principales problemas que deben resolver los biólogos y trata muchos de los aspectos de la asignatura desde una perspectiva evolutiva.

SCHRÖDINGER, E.: ¿Qué es la vida? Barcelona, Tusquets, 1983.

Es uno de los textos más influyentes en la historia de la Biología, escrito en 1944 por uno de los físicos más prestigiosos. Schrödinger, presentándose a sí mismo como un “físico ingenuo”, intenta dilucidar —con prosa clara y argumentos persuasivos— los problemas de la herencia y la organización celular; parte únicamente de consideraciones físicas y predice la estructura de los genes antes del descubrimiento de la doble hélice.

SOL, C. Y OTROS: Selectividad Biología: pruebas de 2006. Madrid, Anaya, 2007.

Es un libro bastante económico en el que se plantean y se resuelven las cuestiones formuladas en pruebas de acceso a la Universidad de toda España.

TEIXIDÓ, F.: Biología. Schaum. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2005.

Adaptado al currículo vigente de segundo curso de bachillerato, en cada uno de sus capítulos se resumen de forma concisa los principales conceptos de Biología, se aportan instrucciones y consejos para no cometer errores en los exámenes y se proponen y resuelven multitud de ejercicios y problemas. Útil para preparar las pruebas de acceso a la Universidad.

VOGEL, G. Y ANGERMANN, H.: Atlas de biología. Barcelona, Omega, 1987.

Se trata de un libro que conserva plena vigencia en la presentación de los contenidos básicos de la Biología de forma esquemática y asociada siempre a ilustraciones claras y detalladas.

WATSON, J.: La doble hélice. Barcelona, Salvat, 1987.

Best-seller internacional desde su publicación, en 1968, narra de forma autobiográfica los acontecimientos que desembocaron en el descubrimiento de la estructura del ADN. Constituye una interesante descripción del modo en que trabajan los científicos, de sus anhelos y sus mezquindades; en suma, un relato de la naturaleza del éxito.

Aviso legal

El contenido de esta unidad es adaptación del existente en el libro de Biología para 2º de Bachillerato a distancia (NIP0: 660-09-096-2).

Adaptación: César Martínez Martínez
Asesor Técnico Docente Biología y Geología. CIDEAD, 2016.

La utilización de recursos de terceros se ha realizado respetando las licencias de distribución que son de aplicación, acogiéndonos igualmente a los artículos 32.3 y 32.4 de la Ley 21/2014 por la que se modifica el Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. Si en algún momento existiera en los materiales algún elemento cuya utilización y difusión no estuviera permitida en los términos que aquí se hace, es debido a un error, omisión o cambio de licencia original.

Si el usuario detectara algún elemento en esta situación podrá comunicarlo al CIDEAD para que tal circunstancia sea corregida de manera inmediata.

En estos materiales se facilitan enlaces a páginas externas sobre las que el CIDEAD no tiene control alguno, y respecto de las cuales declinamos toda responsabilidad.



DIRECCIÓN GENERAL DE
FORMACIÓN PROFESIONAL

