


# INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA



**Dra. MSc. María Teresa Lemus Valdés**  
**Especialista I y II Grado en Genética Clínica**  
**Profesora e Investigadora Auxiliar**

**Parte II**



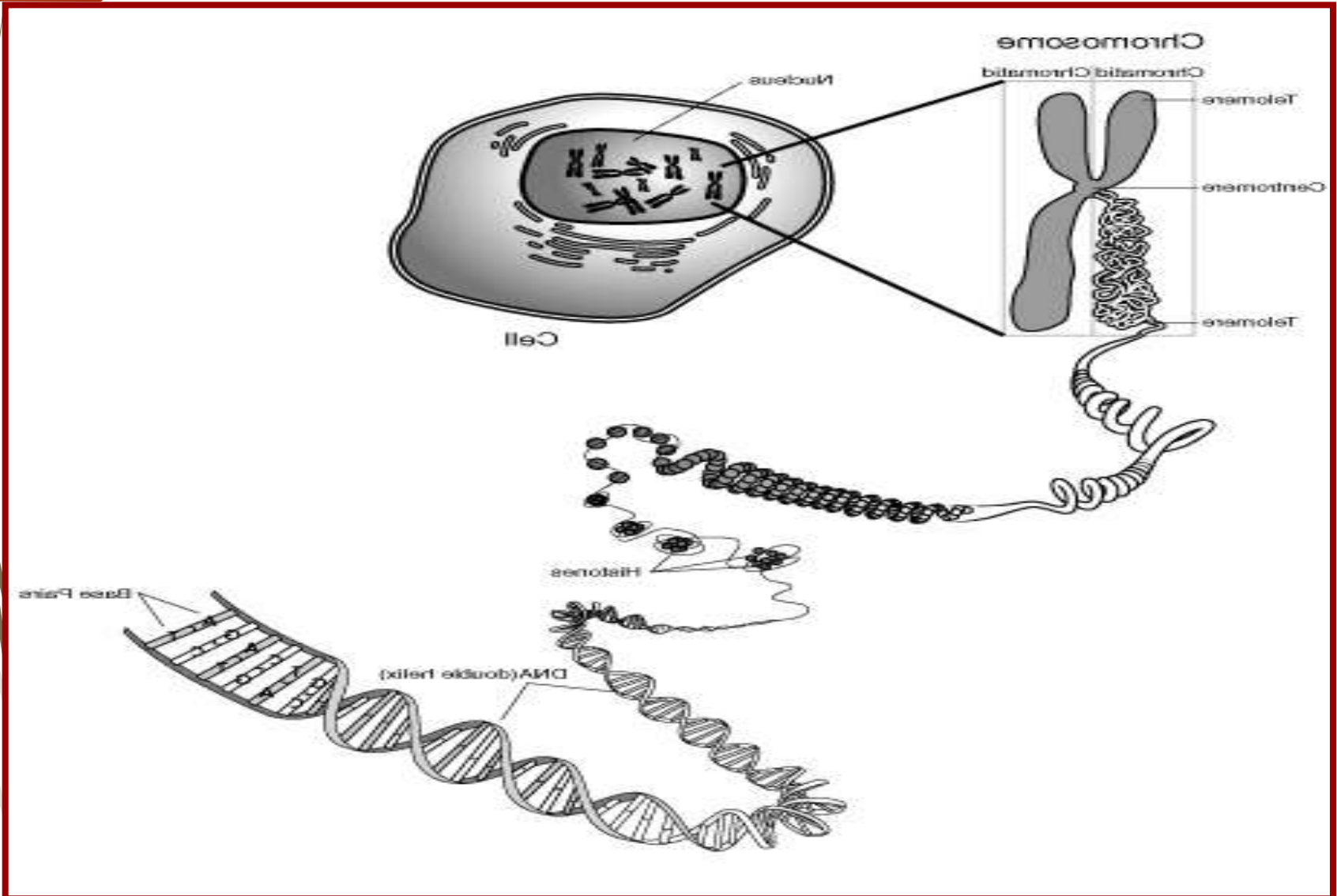
La función única de la molécula de ADN es la de conservar la información genética.

# ¿Cómo se garantiza la conservación de la información genética?

En primer lugar está la ***propia estructura del ADN.***

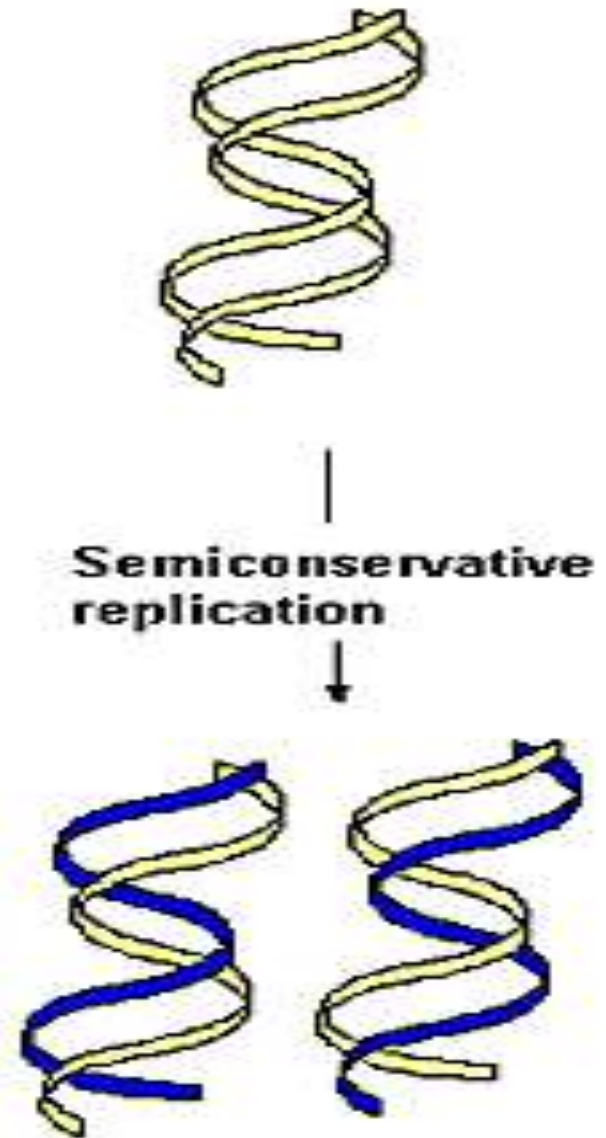
- Las ***bases nitrogenadas hacia el interior de la molécula*** proporciona un primer nivel de protección.
- El ADN está asociado con ***proteínas que lo rodean*** y constituyen un segundo nivel de protección.
- El ADN está ***confinado al núcleo celular*** separado del resto de la célula por la ***envoltura nuclear constituida por un doble membrana*** constituyen así un tercer nivel de protección.
- Cuando todos estos niveles fallan y se producen daños al ADN, todos los organismos cuentan con sistemas reparadores.

# Niveles de estructura del ADN



## REPLICACIÓN DEL ADN

- Responde a cómo se transmite la información genética de una generación a la siguiente
- La separación de las hebras mediante las helicasas del ADN y como resultado del apareamiento de bases específicas, cada hebra dirige la síntesis de su hebra complementaria dando lugar a dos hebras idénticas a la original, conservando y transmitiendo la información genética sin cambios
- El proceso es semiconservativo puesto que solo una hebra de cada molécula hija resultante es de nueva síntesis
- Todo este proceso se realiza con una alta fidelidad de copia pues las ADN polimerasas y ligazas cometen un error por cada  $10^8$  a  $10^{10}$  desoxinucleótidos incorporados.



# EL GENOMA HUMANO

## Genoma Nuclear

3 300 Mb.  
30 000 genes

Genes y secuencias  
génicas relacionadas  
(25%).....1200 Mb

Unicas o  
moderadamente  
repetidas

Codificantes  
48 Mb 10 %

No codificantes  
1152Mb 90%

## Genoma Mitocondrial

16 569 pb.  
37 genes

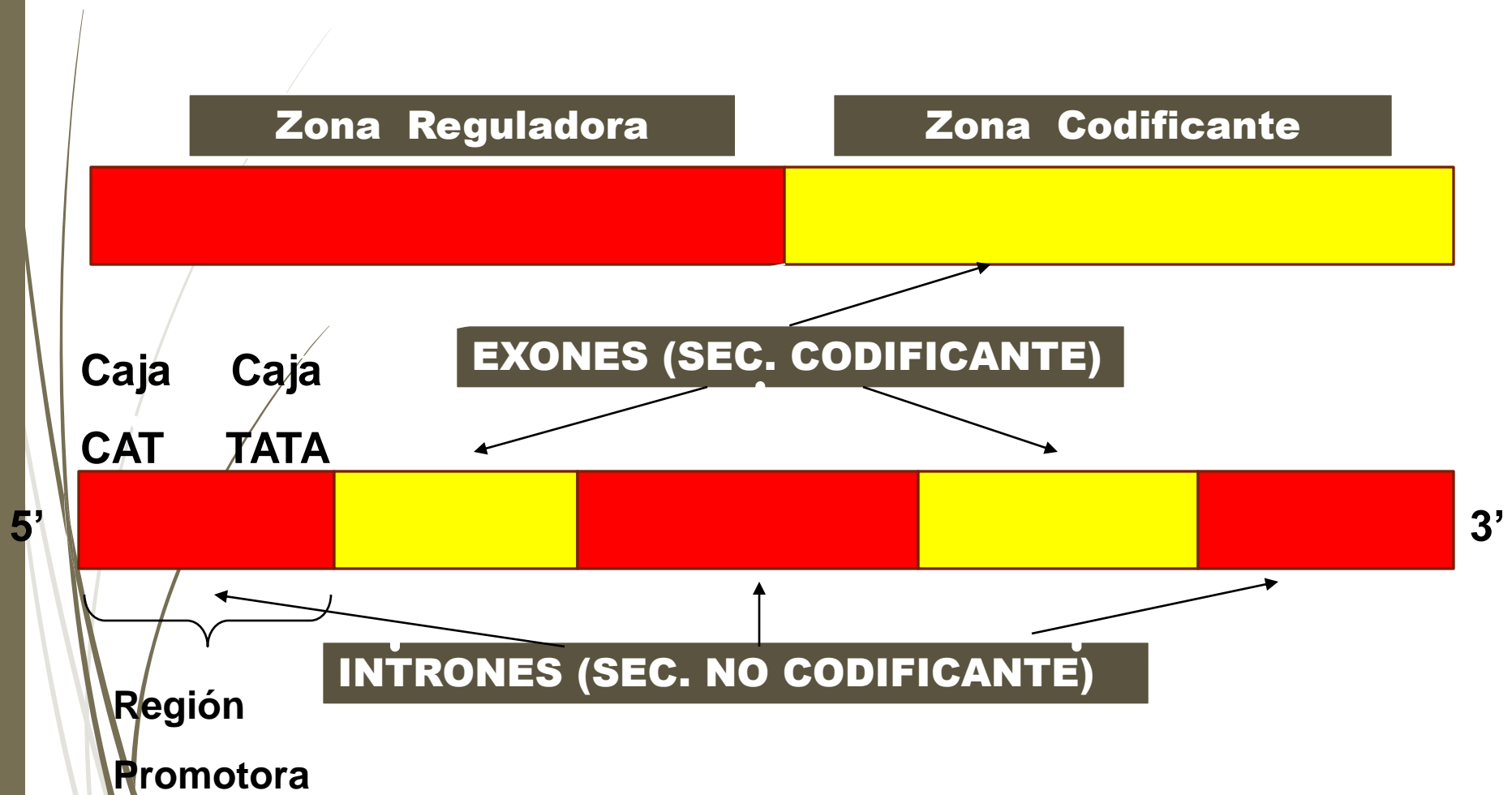
## ADN extragénico

Unica o con  
bajo número  
de copias  
60% 1400 Mb

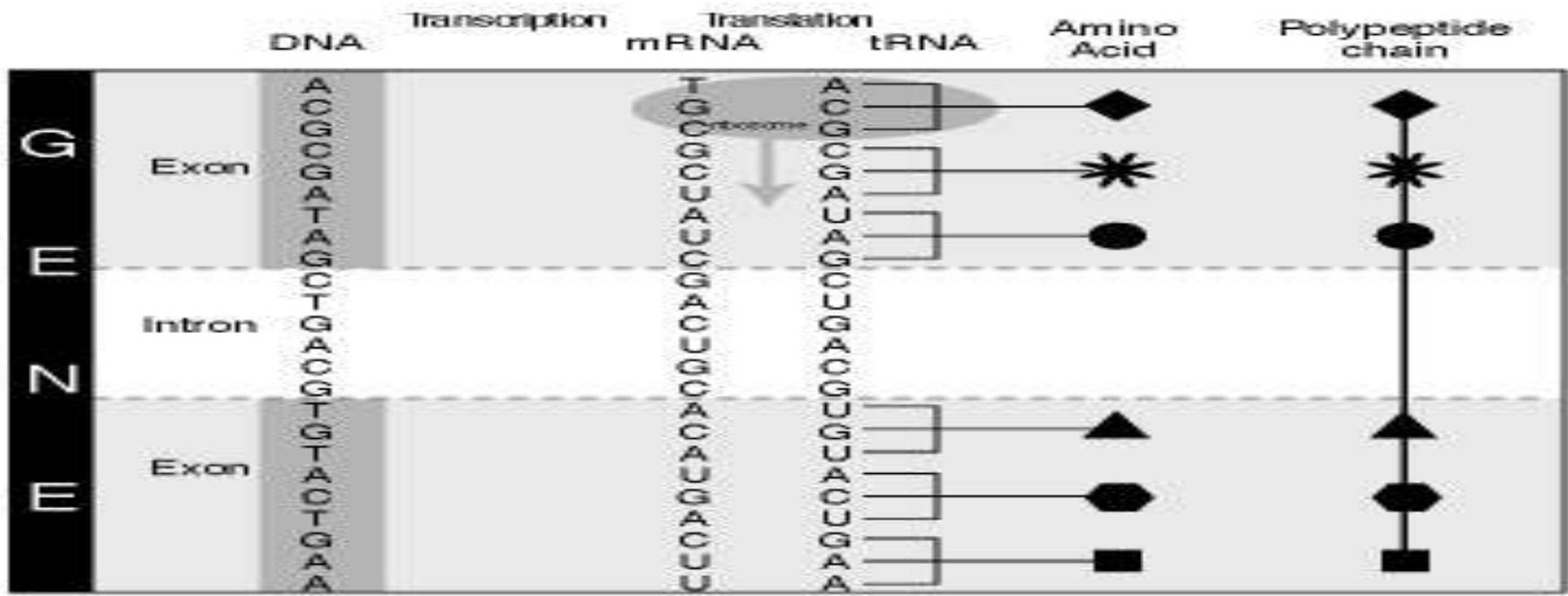
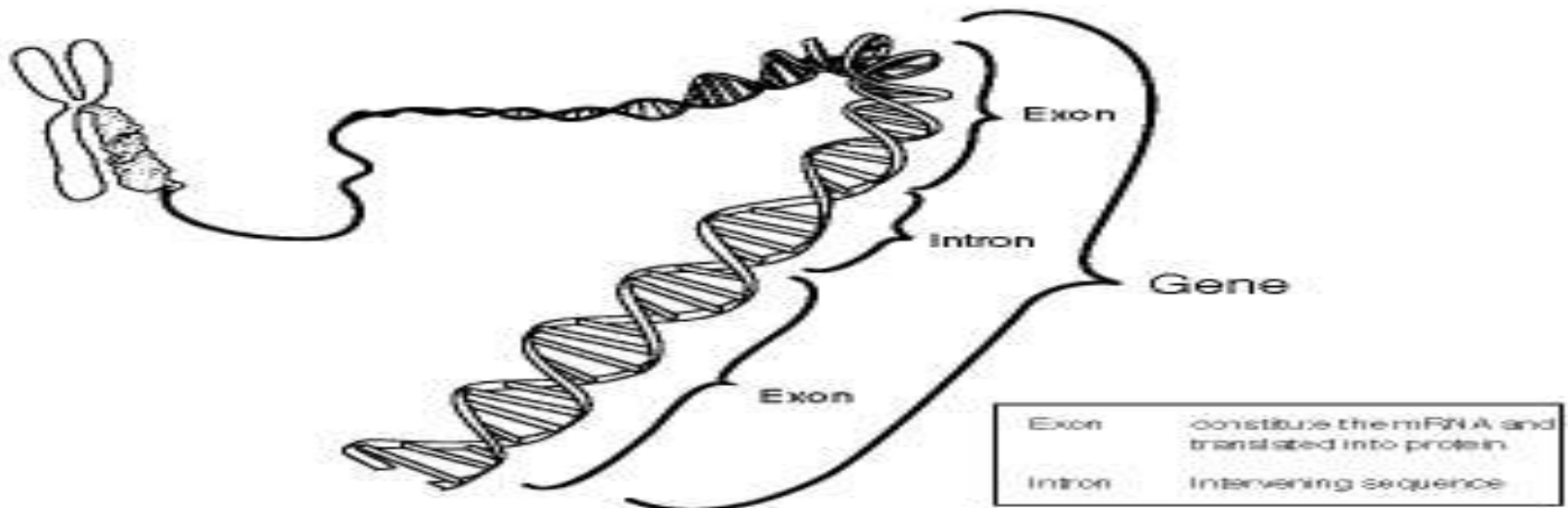
Moderada o  
altamente  
repetitiva  
40% 600 Mb

Repeticiones  
agrupadas o en  
tándem

# ESTRUCTURA DEL GEN

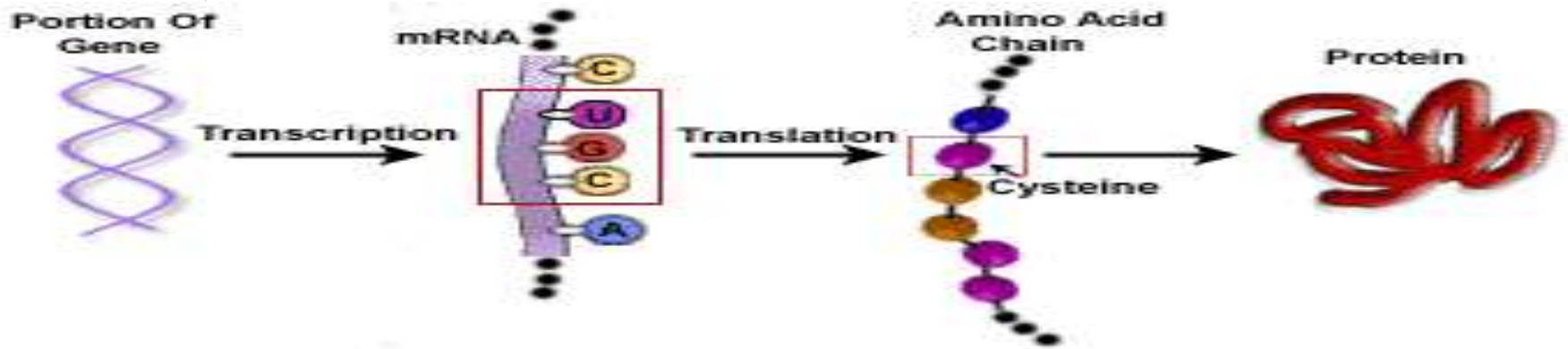


Lo reconoce la ARN polimerasa y distorsiona la molécula. Se desplaza hacia la caja TATA- zona débil.

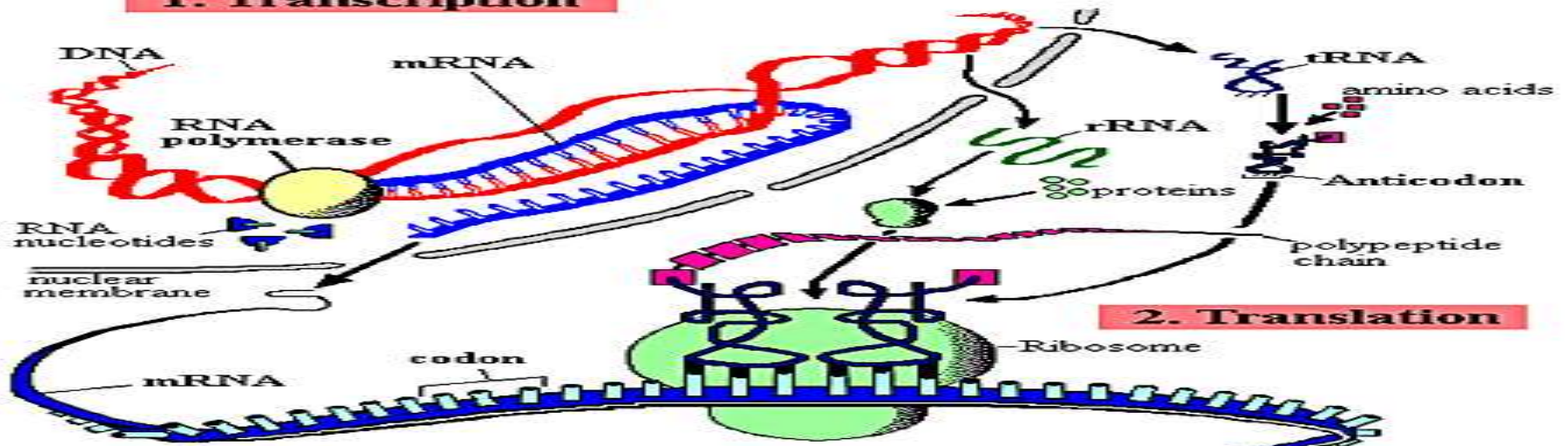




# DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGIA



## 1. Transcription



## Protein synthesis

## **Transcripción del mensaje genético:**

Trasmisión de la información genética del ADN al ARN mensajero.

## **Traducción**

Es la transmisión de la información genética desde el ARNm hasta las proteínas cuando migran al citoplasma y se asocian a los ribosomas (que unidos entre si forman *polisomas*).

## **El Código genético**

Permite establecer la equivalencia entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos a través de tríos de bases (codones) continuos, que c/u codifica un aminoácido específico.



## **Síntesis de proteínas**

Codón de iniciación: AUG; Codones de terminación: UGA, UAG, UGC que no lee ningún ARNt. Movimiento del ARNm a través de factores de elongación, tantos como aminoácidos tenga la proteína que se sintetiza. Factores de liberación por interacción liberan la proteína formada, que aún requiere modificaciones para funcionar.



# GEN

Uno o varios sectores de una molécula de ADN que contiene en su secuencia de bases nitrogenadas la información necesaria para llevar a cabo la síntesis de moléculas específicas, o sea, proteínas, ARN de transferencia y ARN ribosomal.

- ➔ Al sitio que ocupa un gen en el cromosoma se le denomina **LOCUS** una palabra del latín cuyo plural es loci.
- ➔ **ALELOS**. Son formas alternativas del mismo gen que ocupa un locus en igual posición en dos cromosomas homólogos y que se originan por mutaciones que ocurren en algún sitio del segmento de la cadena ADN que limita a este locus.

## CICLO DE VIDA CELULAR

En éste proceso están involucrados una serie de proteínas que controlan un preciso sistema de regulación que se ha venido a conocer en el curso de los progresos alcanzados en el estudio de la transformación cancerosa o de malignización celular , y que está mediado por mecanismos positivos que estimulan la proliferación y mecanismos negativos la inhiben (que son los que fallan en el cáncer).

## CICLO DE VIDA CELULAR

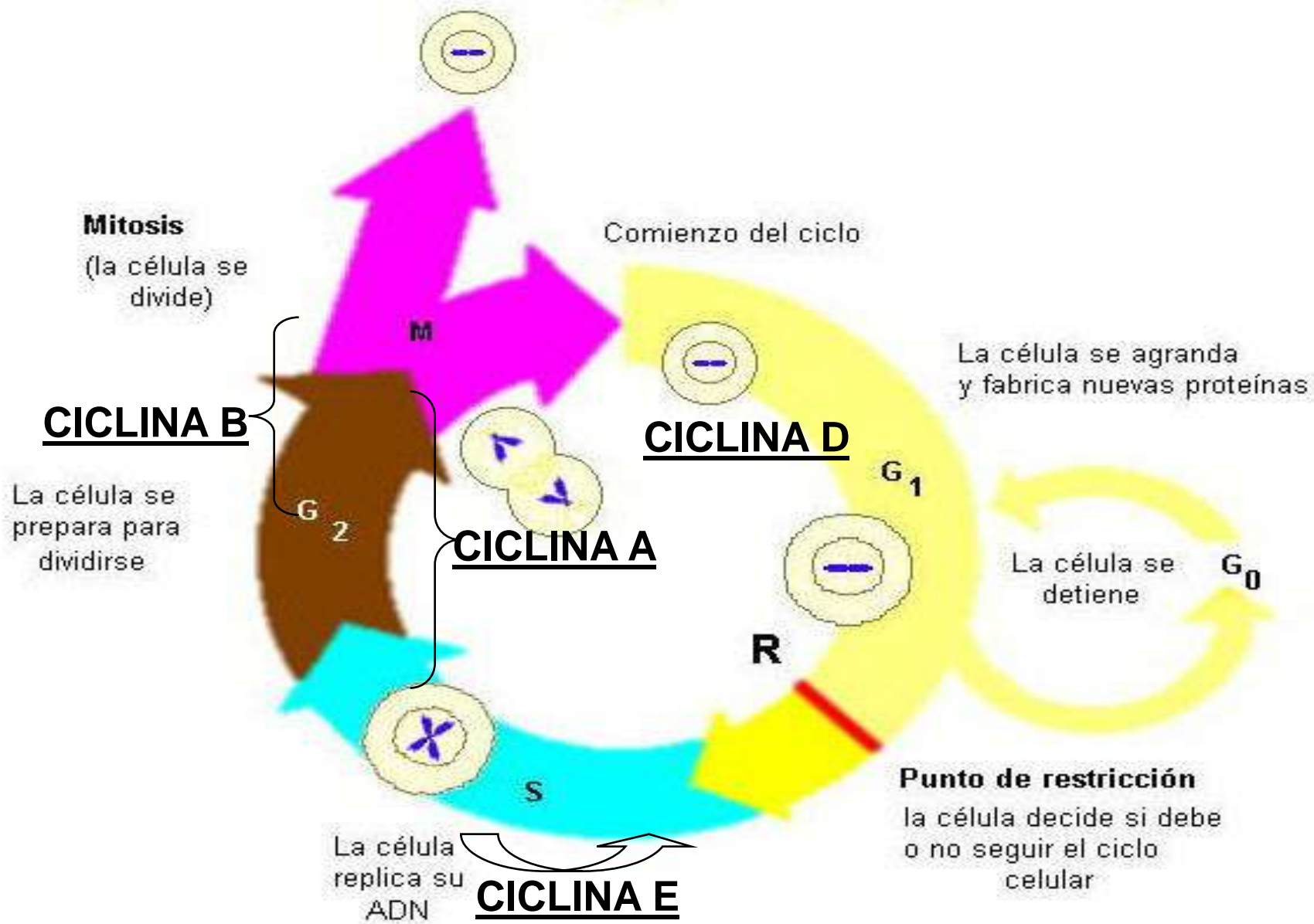
La señal de inicio de los mecanismos positivos está dada por proteínas llamadas **factores de crecimiento** que activan las **quinasas**, que forman una cascada enzimática que van transfiriendo la información recibida del exterior de la célula hacia el núcleo donde se active:

- 1) *la replicación del ADN y*
- 2) *la división celular.*

## CICLO DE VIDA CELULAR

- Las familias de proteínas implicadas en este proceso son las **ciclinas**, las **quinasas** dependientes de ellas (Cdk) y los inhibidores de las Cdk que son **fosfoproteínas fosfatasa**.





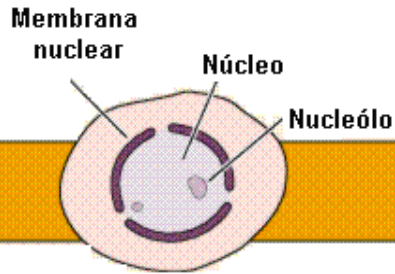
**Al terminar la división celular (fase M) a las células hijas se le presentan dos alternativas: Periodo de reposo ( $G_0$ ) donde la mayor parte de las funciones celulares se expresan a un nivel basal, o prepararse para un nuevo ciclo de replicación ( $G_1$ )**

- Las ciclinas identificadas y nombradas porque su síntesis fluctúa durante el ciclo celular (Ciclina D, E, A y B) elevan y disminuyen bruscamente su concentración intracelular en diferentes momentos del ciclo, dependen de las KINASAS y tienen sus propios inhibidores**

- **En condiciones normales los mecanismos positivos y negativos forman una intrincada red molecular cuyo funcionamiento armónico permite que el grado de proliferación celular se adapte perfectamente al momento del desarrollo del organismo y a las condiciones ambientales imperantes.**
- **Los estudios del ciclo celular en muchos organismos han mostrado que en todos ellos el ciclo celular progresa básicamente por la intervención de un número reducido de familias de proteínas.**

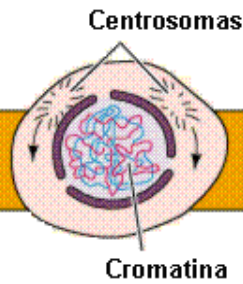
# MITOSIS

## Interfase



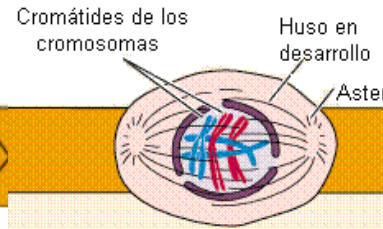
El núcleo duplica su ADN y centrosomas

## Transición interfase profase



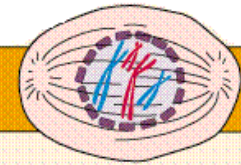
La cromatina comienza a condensarse

## Profase



La cromatina continúa enrollándose y superenrollándose, y por lo tanto compactándose cada vez más. El cromosoma consiste en dos cromátidas idénticas

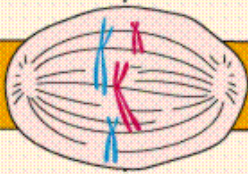
## Prometafase



La membrana nuclear se rompe. Los microtúbulos del cinetocoro interaccionan con los del huso, y el resultado es el movimiento de los cromosomas

## Metafase

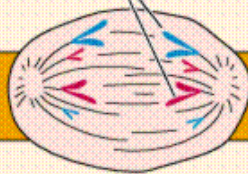
Placa ecuatorial



La región del centrómero (duplicada) que une las cromátidas se alinea en el plano ecuatorial de la célula

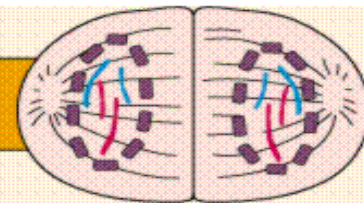
## Anafase

Cromosomas hijos



Cada centómero se divide, y el nuevo cromosoma (cada uno derivado de las cromátidas) comienza a moverse hacia los polos

## Telofase



Los cromosomas llegan a los polos. Se pasa a la próxima interfase, mientras se reconstituye la membrana nuclear y el nucleólo y la cromatina se vuelve difusa

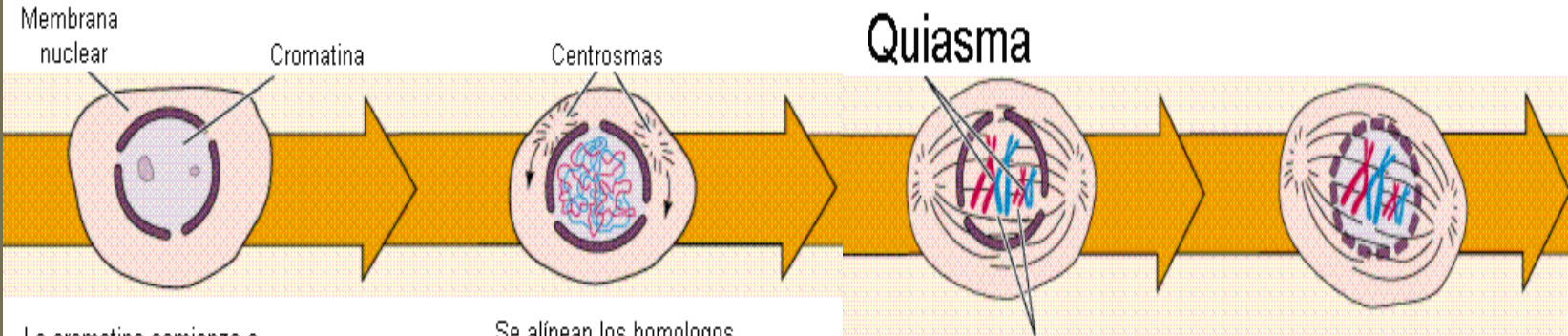
# MEIOSIS I

**Profase I temprana**

**Profase I media**

**Mitad de Profase I**

**Profase I tardía**



La cromatina comienza a condensarse

Se alinean los homólogos y los cromosomas se condensan.

**Quiasma**

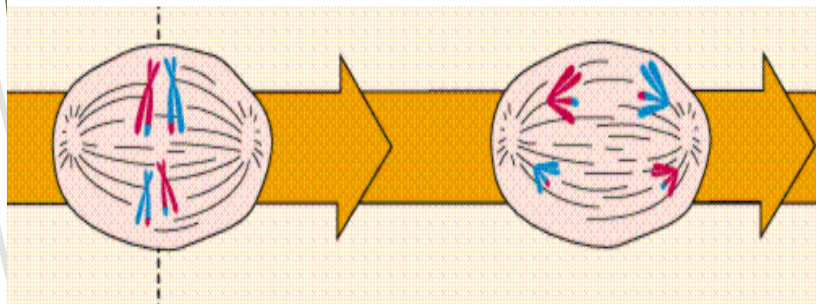
**Pares de homólogos**

Los quiasmas se hacen evidentes

**Metafase I**

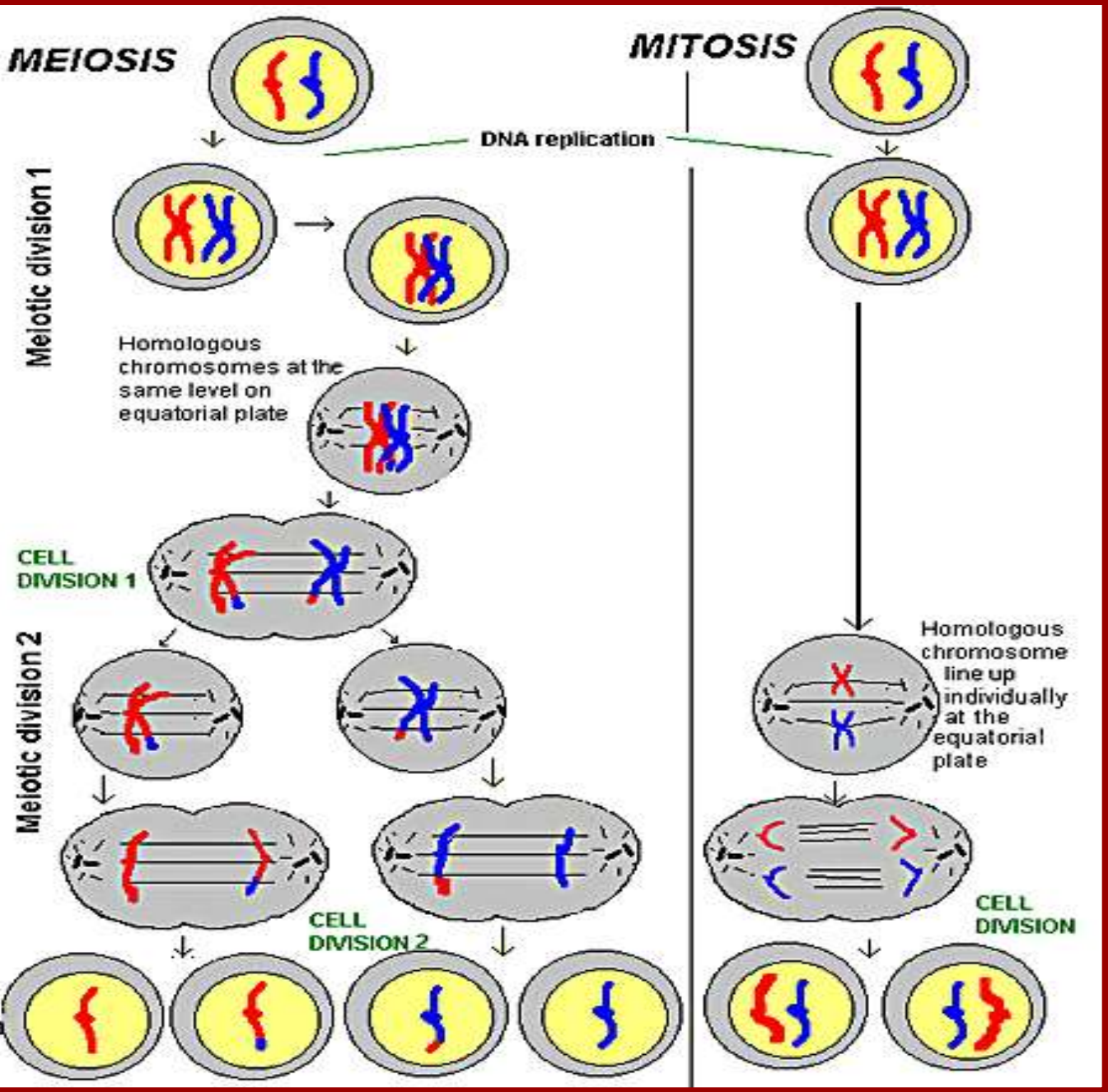
**Anafase I**

**Placa ecuatorial**



Los cromosomas se colocan en el plano de la placa ecuatorial



Los cromosomas homólogos se mueven hacia polos opuestos de la célula




# LA CONSERVACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA.

- La propia estructura del ADN, al tener las bases nitrogenadas hacia el interior de la molécula.
- En todos los organismos el ADN está asociado con proteínas que lo rodean.
- En los organismos eucariontes el ADN está confinado al núcleo celular separado del resto de la célula por la envoltura nuclear constituida por un doble membrana.
- Cuando todos estos niveles fallan y se producen daños al ADN, todos los organismos cuentan con sistemas reparadores.

**A pesar de eso....existen**  
**LAS MUTACIONES**

- 
- 
- Las mutaciones son alteraciones permanentes que se producen en el ADN y que son transmitidas de generación en generación
  - Pueden ser espontáneas si surgen como consecuencias de errores en los procesos relacionados con el ADN o inducidas si son productos de agentes externos
  - Los agentes externos más frecuentes son: los análogos de bases, los mutágenos químicos y las radiaciones.
  - Por su extensión las mutaciones se clasifican en cromosómicas y génicas que afectan pequeños sectores del gen y pueden producirse por cambios, adiciones o sustracciones de bases.



- 
- Mutaciones que se producen en la zona de regulación del gen (el promotor) alteran la cantidad de proteínas: **aumentando o disminuyendo**.
  - Si se produce en la zona de codificación del gen se altera la actividad de la proteína, **siendo la disminución lo más frecuente**.
  - Los cambios de bases no siempre producen cambios en los aminoácidos de las proteínas debido al carácter redundante del código genético (**mutaciones silentes**)
  - **Mutaciones neutras** (cambio de un aminoácido por otro del mismo tipo).
  - La adición o sustracción de bases provocan grandes **cambios en la proteína** pues como fue señalado anteriormente los codones del ARNm se encuentran uno a continuación del otro y por lo tanto la adición (o sustracción) de una base modifica todo el marco de lectura a partir de ese punto.

- Un tipo particular de mutaciones por cambio de una base es el que ocurre en lo codones de terminación.
- Pueden darse dos situaciones:
  1. Si un codón de lectura se transforma en un codón de terminación la cadena polipeptídica termina abruptamente.
  2. Por el contrario si un codón de terminación se convierte en un codón de lectura la proteína tendrá un exceso de aminoácidos.
- Cuando las mutaciones se producen en las zonas críticas de los intrones pueden dar lugar a proteínas totalmente diferentes e inservibles que la célula degrada rápidamente dando lugar a una deficiencia cuantitativa.

## Tipos de mutaciones:

(En el ADN codificante implican expresión fenotípica, en el AND no codificante afectan el fenotipo si ocurren en las regiones promotoras o en los puntos de unión de los intrones)


### • Mutaciones puntuales:

#### a) Mutaciones fijas o estables

- *Sustituciones de pares de bases simples...CxT*
- *Deleciones o pérdidas de nucleótidos..Interrumpe la lectura*
- *Inserciones o adiciones de nucleótidos..interrumpe la lectura*

#### b) Mutaciones dinámicas o inestables

Secuencia de repeticiones de tripletes que en las personas afectadas aparecen en mayor número de copias que en la población en general (amplificación o expansión de tripletes)  
Ejs. Huntington, RM del Frágil X, distrofia miotónica...

- 
- Sinónima o silente: Si no altera a la proteína (tripleto que codifica al mismo aminoácido)
  - No sinónima: Altera al producto del gen:
    - Con sentido erróneo: Se codifica un aa diferente*
    - Sin sentido: Se produce un codón de terminación. Acorta*
    - Cambio en la fase de lectura: Inserción o deleción de un número de nucleótidos que no sea múltiplo de 3*

# Consecuencias de las mutaciones: efectos funcionales

## • Pérdida de funciones

A) Reducción o pérdida de la actividad del gen:

afecciones recesivas...no se produce un producto o se reduce. Ejs. Enzimopatías

B) Mutaciones dominantes negativas: Gen mutado que en estado heterocigótico provoca pérdida de la función o actividad del gen. Ej. En las proteínas del colágeno

C) Haploinsuficiencia: Muy graves en homocigosis y con expresión fenotípica en heterocigosis. Mutaciones en los genes que codifican receptores o enzimas cuya función depende de sus niveles. Ejs. Hipercolesterolemia familiar, el edema angioneurótico, la porfiria intermitente aguda.

D) Ganancia de función: Producen un gen con nuevas funciones. Ej. Variante de la G6PD que conduce a la neuropatía sensorial motora (Enf. De Charcot Marie Tooth) y las mutaciones que combinan la secuencia 2 genes diferentes se relacionan con proceso tumorales malignos.

## **Conclusiones:**

- 1. La síntesis semiconservativa y la complementariedad de bases del ADN es la piedra angular de la conservación de la información genética.**
- 2. La meiosis es el fenómeno biológico de la expresión de la información genética a nivel celular.**

### **¿Qué aprendieron?**

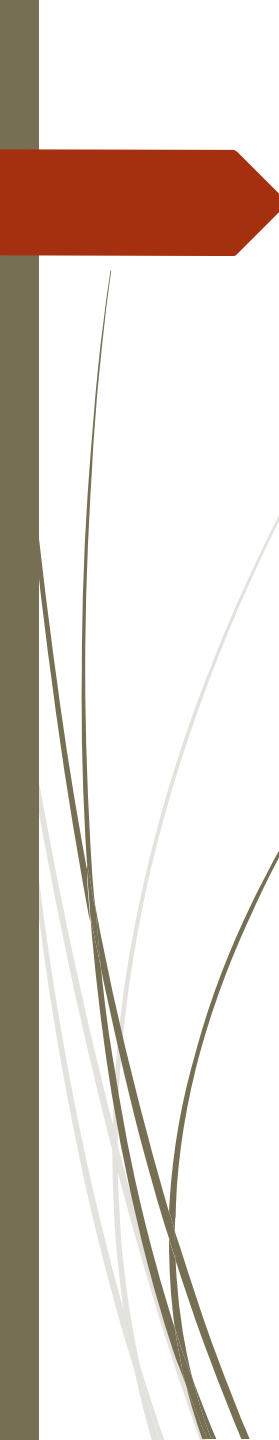
**• ¿Qué representa el material genético?**

**A nivel Químico.**

**A nivel Bioquímico.**

**A nivel Biológico.**

**• ¿Qué fenómenos se recordaron en la clase que están relacionados con la variación genética?**



**La próxima actividad es una clase teórico práctica en la cual vamos a consolidar los contenidos abordados hoy y además podremos contestar a preguntas como:**

**¿ por qué un cruce entre una pareja de ratones de pelo negro y blanco respectivamente, tiene toda su camada de ratoncitos de pelo negro?**



## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1. Introducción a la Genética Médica. Lantigua A. 1ra. Ed. 2011**
- 2. Introducción a la Genética Médica Guía de Clases Prácticas y seminarios. Colectivo autores. 2011**
- 3. Bioquímica Médica. Tomo II. Cardellá-Hernández. 2da Edición. 2014**
- 4. Genética Médica. Emery's. Muller and Young, 10ma. Ed.**
- 5. Catálogo de Genes Humanos y Enfermedades Genéticas: OMIM: <http://www.omim.org/>**



Fin Parte II

