## TEMA 6. EL ADN, PORTADOR DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

### INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

- A partir del **redescubrimiento de Mendel en 1900**, los científicos comenzaron a investigar de qué estaba compuesto el material hereditario y cómo funcionaba.
- Los genes son **estables** generación tras generación, pero pueden experimentar **mutaciones** ocasionales, lo que aporta variabilidad genética.

### TEORÍAS INICIALES SOBRE LA NATURALEZA DE LOS GENES

- En la década de 1930, muchos científicos creían que los genes estaban compuestos de **proteínas**, debido a su complejidad estructural y diversidad de funciones.
- Sin embargo, los experimentos realizados por **Griffith** y otros demostraron que esta hipótesis era incorrecta.

### AVANCE CLAVE

El descubrimiento de Griffith refutó la idea de que las proteínas eran el material hereditario y abrió camino a la investigación del ADN como la molécula clave.

Veamos en que consistieron estos experimentos de Griffith:

### DESCUBRIMIENTO DE LA TRANSFORMACIÓN

**1. Organismo modelo: Neumococo**

→ Se utilizó la bacteria **Streptococcus pneumoniae**, que presenta dos cepas:

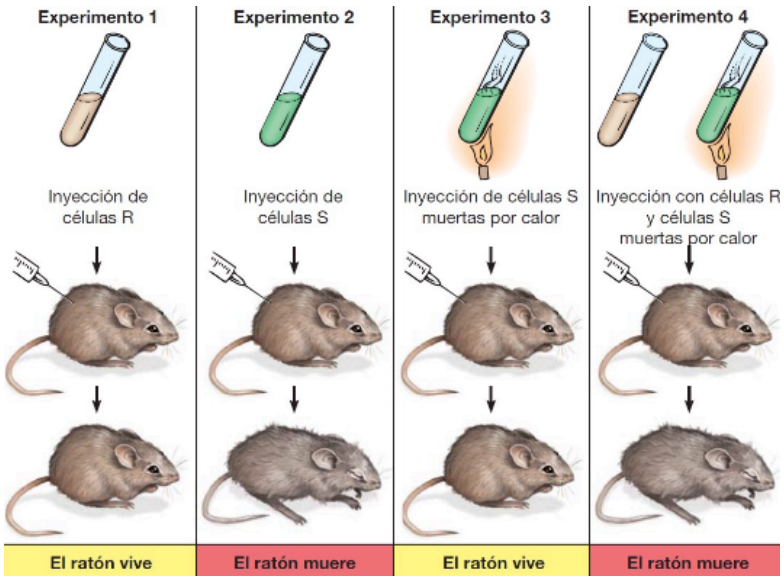
- **Células R (cepa avirulenta)**: No causan enfermedad.
- **Células S (cepa virulenta)**: Causan enfermedad debido a una cápsula protectora.

**2. Observaciones clave:**

Griffith demostró que:

- Al mezclar **células S muertas** por calor con **células R vivas**, estas últimas adquirían la capacidad de causar enfermedad.
- Este fenómeno se denominó **transformación**: algo en las células S muertas se transmitía a las células R vivas, confiriéndoles virulencia.

Esta imagen representa el **experimento de Griffith** llevado a cabo en 1928, que fue clave para descubrir el fenómeno de la **transformación genética**. Aquí tenemos una explicación detallada:




Explicación previa:

Se denomina **cápsula** a la **estructura gelatinosa o viscosa** que rodea la pared celular de algunas bacterias.

❖ **Descripción de las cepas bacterianas:**

- Las **células R** son una **cepa avirulenta** ya que no tienen **cápsula**, por lo tanto, no son virulentas y no causan enfermedad.
- Las **Células S** son **cepa virulenta** porque poseen una **cápsula** protectora que las hace virulentas, causando enfermedad.

→ **Veamos ahora el resultado de los experimentos:**

**Experimento 1: Inyección de células R**

- Las células R (no virulentas) se inyectan en el ratón.
- Resultado: **El ratón vive**, porque las células R no pueden causar enfermedad.

**Experimento 2: Inyección de células S**

- Las células S (virulentas) se inyectan en el ratón.
- Resultado: **El ratón muere**, porque las células S causan neumonía.

**Experimento 3: Inyección de células S muertas por calor**

- Las células S se matan por calor y se inyectan en el ratón.
- Resultado: **El ratón vive**, ya que las bacterias muertas no pueden causar enfermedad.

**Experimento 4: Inyección de células S muertas y células R vivas**

- Se mezclan células S muertas por calor con células R vivas y se inyectan en el ratón.
- Resultado: **El ratón muere**, y en su sangre se encuentran células S vivas.

**Explicación**: Las células R avirulentas absorbieron algo de las células S muertas, transformándose en virulentas.

**Conclusión del experimento de Griffith**

- Algo en las células S muertas fue capaz de transferir información genética a las células R vivas, haciéndolas virulentas.
- Este "algo" fue identificado posteriormente como el **ADN** (por Avery, MacLeod y McCarty en 1944).

**Conclusión**: El experimento de Griffith fue fundamental para demostrar que el material genético puede ser transferido entre organismos, allanando el camino para descubrir que el ADN es el portador de la información genética.

## IDENTIFICACIÓN DEL ADN COMO EL MATERIAL GENÉTICO

**Experimento de Avery, MacLeod y McCarty (1944)**: Tras el descubrimiento de Griffith sobre la transformación, en 1944 se demostró que el **factor de transformación** era el **ADN**.

→ **Procedimiento:**

**Lisis celular:** Las células se descompusieron para aislar sus componentes principales:

- **Lípidos.**
- **Polisacáridos.**
- **Proteínas.**
- **Ácidos nucleicos (ADN y ARN).**

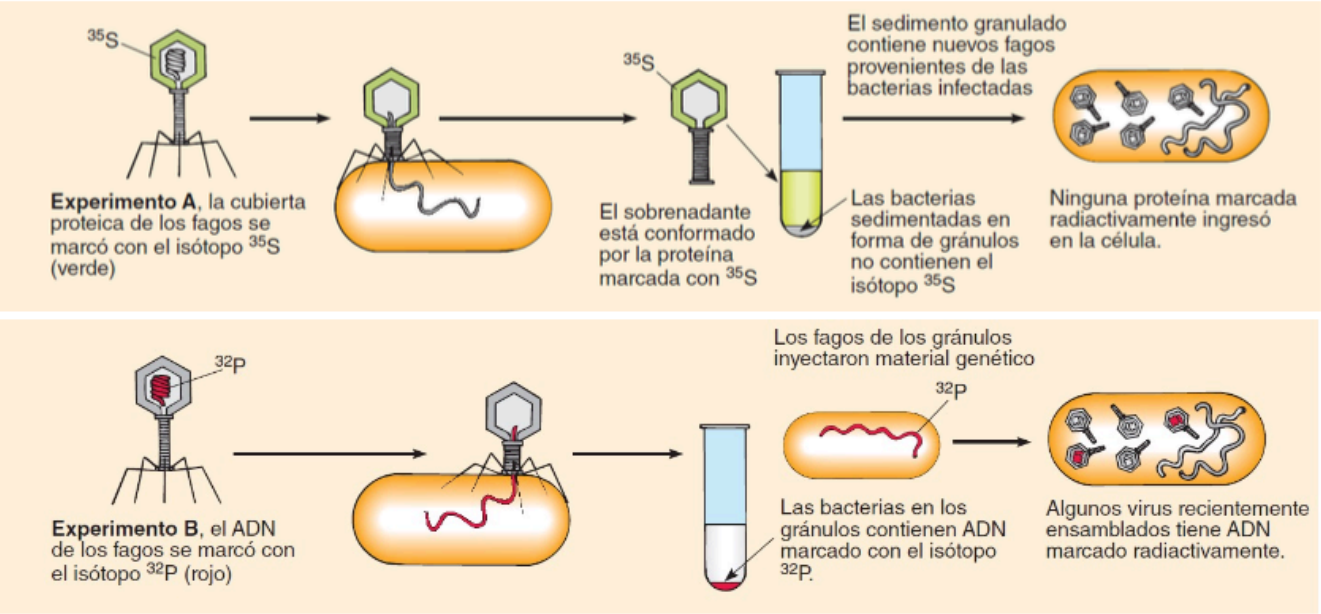
→ **Ensayos de transformación:**

- Cada componente se probó por separado en células vivas avirulentas (R).
- Solo los **ácidos nucleicos (ADN)** indujeron la transformación, convirtiendo las células R en virulentas (S).

**Resistencia inicial de la comunidad científica**: Aunque este hallazgo era revolucionario, muchos científicos eran escépticos debido a la creencia generalizada de que las proteínas, con su mayor complejidad, debían ser el material hereditario.

**Conclusión**: El trabajo de Avery, MacLeod y McCarty consolidó al ADN como el portador de la información genética, sentando las bases para investigaciones posteriores como las de Hershey y Chase y la estructura del ADN por Watson y Crick.

## EXPERIMENTO DE HERSHEY Y CHASE (1952)




Esta imagen describe el **experimento de Hershey y Chase** (1952), que confirmó que el ADN es el material genético, utilizando bacteriófagos marcados radiactivamente.

**Parte superior: Experimento A (Proteínas marcadas con $^{35}S$)**

1. **Marcaje radiactivo**:
   - La **cubierta proteica** de los bacteriófagos se marcó con **azufre-35 ($^{35}S$)**, ya que las proteínas contienen azufre, pero el ADN no.
2. **Infección bacteriana**:
   - Los fagos infectaron bacterias, inyectando su material genético.
3. **Separación**:
   - Se usó un homogeneizador para separar las cápsides proteicas de las bacterias infectadas.
   - Después, se centrifugó la mezcla:
   - **Sobrenadante (líquido superior)**: Contenía las cápsides proteicas, que permanecieron fuera de las bacterias.
   - **Pellet (sedimento en el fondo)**: Contenía las bacterias infectadas.
4. **Resultados**:
   - La radiactividad del $^{35}S$ se encontró únicamente en el sobrenadante, lo que demostró que las proteínas **no ingresaron** a las bacterias ni participaron en la transmisión genética.

**Parte inferior: Experimento B (ADN marcado con $^{32}P$)**

1. **Marcaje radiactivo**:
   - El **ADN** de los bacteriófagos se marcó con **fósforo-32 ($^{32}P$)**, ya que el ADN contiene fósforo (en los grupos fosfato), mientras que las proteínas no.
2. **Infección bacteriana**:
   - Los fagos infectaron bacterias, inyectando su material genético.
3. **Separación**:
   - Se usó el mismo procedimiento de centrifugación para separar las cápsides de las bacterias.

**Resultados**:

- La radiactividad del $^{32}P$ se encontró en el **pellet** (bacterias infectadas), demostrando que el ADN había ingresado a las bacterias y era responsable de transmitir la información genética.

**Conclusión**

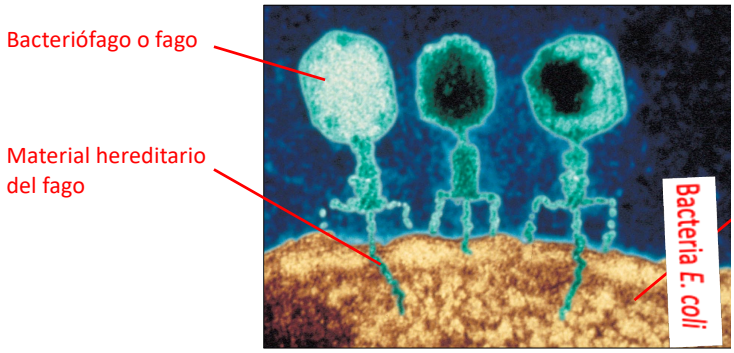
- El experimento demostró que el **ADN** es el material genético que los bacteriófagos transfieren a las bacterias para reproducirse.
- Las **proteínas** permanecen en el exterior y no participan en la transmisión de la información genética.

**Impacto del experimento**: Este trabajo fue clave para confirmar que el ADN es la molécula portadora de la información genética en todos los organismos, marcando un antes y un después en la biología molecular.

---

**1. Contexto**

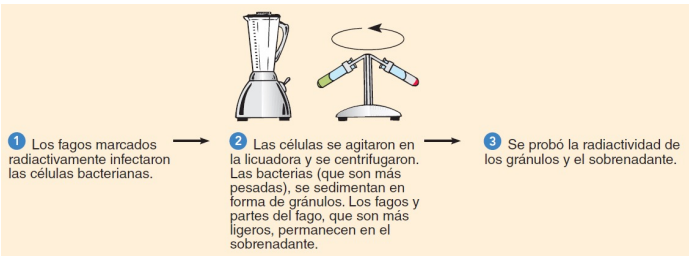
- **Organismo modelo**: Bacteriófagos (virus que infectan bacterias).
- Los bacteriófagos están compuestos únicamente de **proteínas** (en la cápside externa) y **ADN** (dentro de la cápside).
- Infectan bacterias como **E. coli** al inyectar su material genético.




**2. Hipótesis**: Hershey y Chase querían determinar si el material hereditario inyectado por los bacteriófagos en las bacterias era el **ADN** o las **proteínas**.

**3. Diseño del experimento**

1. **Marcaje radiactivo de componentes del fago**:
   - **Proteínas**: Marcadas con isótopo radiactivo de **azufre-35 ($^{35}S$)**, ya que las proteínas contienen azufre (en los aminoácidos cisteína y metionina) pero el ADN no.
   - **ADN**: Marcado con isótopo radiactivo de **fósforo-32 ($^{32}P$)**, porque el fósforo está presente en los ácidos nucleicos pero no en las proteínas.
2. **Infección de bacterias**:
   - Se infectaron bacterias **E. coli** con los fagos marcados radiactivamente.
3. **Separación de las cápsides y el contenido interno**:
   - Utilizaron un **homogeneizador** para separar las cápsides de los fagos de las bacterias.
   - Después, centrifugaron la mezcla:
   - Las bacterias formaron un **pellet** (al fondo del tubo).
   - Las cápsides virales quedaron en el **sobrenadante** (líquido superior).




4. **Medición de la radiactividad**:
   - Si la radiactividad del **$^{32}P$ (ADN)** estaba en el pellet, significaría que el ADN es el material hereditario.
   - Si la radiactividad del **$^{35}S$ (proteínas)** estaba en el pellet, significaría que las proteínas eran el material hereditario.

**4. Resultados**

- En el **pellet (interior de las bacterias)**, se encontró radiactividad del **$^{32}$P (ADN)**.
- En el **sobrenadante (cápsides separadas)**, se encontró radiactividad del **$^{35}$S (proteínas)**.

**5. Conclusión**: El experimento demostró que:

- El **ADN** es el material hereditario que los bacteriófagos inyectan en las bacterias para producir nuevas partículas virales.
- Las **proteínas** no tienen función directa en la herencia.

## ESTRUCTURA DEL ADN: BASES PARA SU DESCUBRIMIENTO

### 1. Composición molecular del ADN (descubierta por Erwin Chargaff en 1949)

El ADN está compuesto por unidades básicas llamadas **nucleótidos**, cada uno con tres componentes principales:

- **Desoxirribosa**: Un azúcar de cinco átomos de carbono (pentosa).
- **Grupo fosfato**: Confiere una carga negativa al ADN y forma la columna vertebral del polímero.
- **Bases nitrogenadas**: Hay cuatro tipos, divididas en dos grupos:
- **Purinas**: Adenina (A) y Guanina (G).
- **Pirimidinas**: Timina (T) y Citosina (C).

### 2. Reglas de Chargaff

Erwin Chargaff descubrió proporciones específicas entre las bases nitrogenadas, conocidas como las **reglas de Chargaff**:

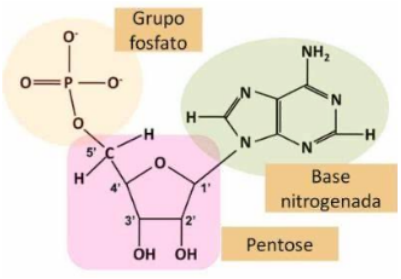
- La cantidad de **Adenina (A)** es igual a la de **Timina (T)**.
- La cantidad de **Guanina (G)** es igual a la de **Citosina (C)**.
- Relación entre purinas y pirimidinas: $A + G = T + C$

Adenina Timina Guanina Citosina

| | Porcentaje de bases de ADN | | | | Proporciones | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Fuente de ADN | A | T | G | C | A/T | G/C |
| *E. coli* | 26.1 | 23.9 | 24.9 | 25.1 | 1.09 | 0.99 |
| Levadura | 31.3 | 32.9 | 18.7 | 17.1 | 0.95 | 1.09 |
| Esperma de erizo de mar | 32.5 | 31.8 | 17.5 | 18.2 | 1.02 | 0.96 |
| Esperma de arenque | 27.8 | 27.5 | 22.2 | 22.6 | 1.01 | 0.98 |
| Hígado humano | 30.3 | 30.3 | 19.5 | 19.9 | 1.00 | 0.98 |
| Maíz (*Zea mays*) | 25.6 | 25.3 | 24.5 | 24.6 | 1.01 | 1.00 |

Estas reglas fueron fundamentales para deducir el apareamiento de bases en la doble hélice del ADN.

### 3. Estructura tridimensional del ADN (1953)




Aunque las evidencias acumuladas señalaban al ADN como el portador de la información genética, esto no fue aceptado completamente hasta que Watson y Crick describieron su estructura en 1953. Utilizaron:

- **Datos experimentales de difracción de rayos X** obtenidos por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins.
- Las proporciones de las bases descritas por Chargaff.

**Conclusión**: El descubrimiento de la composición y estructura del ADN permitió entender cómo esta molécula almacena, copia y transmite la información genética. Esto marcó el inicio de la biología molecular moderna.


Maurice Wilkins (1916-2004)


Rosalind Franklin (1920-1958)


James Watson (1928-)


Francis Crick (1916-2004)

Estas son las personas involucradas en todos estos descubrimientos sobre la estructura del ADN, especialmente Rosalind Franklin, Watson y Crick.

**1. Contexto del descubrimiento**

- **Años 50**: James Watson y Francis Crick trabajaban en el Laboratorio Cavendish (Universidad de Cambridge), mientras Maurice Wilkins y Rosalind Franklin investigaban en el Colegio King de Londres.
- Watson y Crick reconocieron que determinar la estructura del ADN era crucial para entender cómo esta molécula almacena y transmite la información genética.

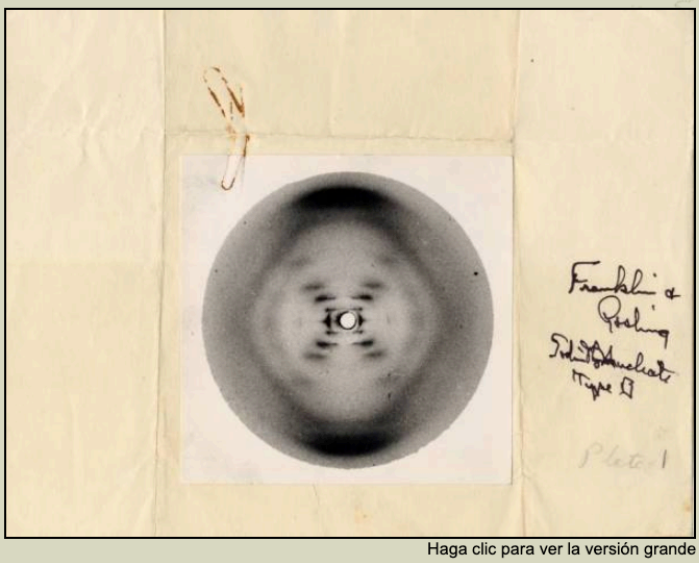
**2. Rosalind Franklin y las imágenes de difracción de rayos X**

- Rosalind Franklin produjo las **mejores imágenes de rayos X** del ADN disponibles en ese momento. Estas imágenes revelaban que el ADN tenía una **estructura helicoidal**.
- Franklin trabajaba de manera independiente y era cuidadosa al compartir sus datos, pues quería asegurarse de que sus resultados fueran rigurosos.

**3. Uso no autorizado de las imágenes**

- En 1953, Maurice Wilkins mostró las imágenes de Franklin (en especial la famosa "Fotografía 51") a Watson y Crick **sin su consentimiento**.
- Basándose en estas imágenes y las reglas de Chargaff, Watson y Crick construyeron un modelo tridimensional del ADN como una **doble hélice**.
- Ese mismo año, publicaron su modelo en la revista *Nature*, lo que marcó un hito en la biología molecular.

Fotografía cristalográfica de timonucleato de sodio, tipo B. "Foto 51". Mayo de 1952.



Haga clic para ver la versión grande

*Original conservado en los documentos de Ava Helen y Linus Pauling.*

**Creador:** Rosalind Franklin, Raymond G. Gosling

**4. Premios y reconocimiento**

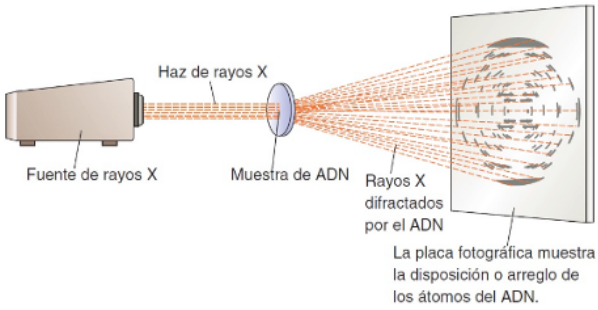
- Rosalind Franklin falleció en 1958 debido a un cáncer de ovarios, antes de que el impacto de su trabajo fuera completamente reconocido.
- En 1962, Watson, Crick y Wilkins recibieron el **Premio Nobel de Fisiología o Medicina** por el descubrimiento de la estructura del ADN. Franklin no fue incluida debido a su fallecimiento (los Nobel no se otorgan póstumamente).

**5. Confirmación del modelo**

- Aunque el modelo de Watson y Crick fue revolucionario, no se confirmó experimentalmente hasta la década de los 80, cuando se comprendió completamente cómo el ADN se replica y transmite información.

**1. Difracción de Rayos X: Rosalind Franklin y la "Fotografía 51"**

Rosalind Franklin utilizó la técnica de **difracción de rayos X** para analizar la estructura del ADN.




- **Fuente de rayos X**: Genera un haz de rayos X que incide sobre una muestra de ADN cristalizado.
- **Interacción con el ADN**: Los rayos X son difractados al interactuar con los átomos del ADN.
- **Placa fotográfica**: Captura los patrones de difracción, que representan la disposición espacial de los átomos en la molécula de ADN.

El resultado de este análisis fue un patrón de **forma helicoidal**, que Franklin interpretó como evidencia de la estructura de doble hélice del ADN.

**<u>ESTA ES LA ESTRUCTURA DEL ADN QUE DESCUBRIÓ:</u>**

**A. Doble hélice**

- El ADN está formado por **dos cadenas de nucleótidos** dispuestas en forma de doble hélice.

**B. Emparejamiento de bases nitrogenadas conectadas mediante puentes de hidrógeno**

- **Adenina (A) - Timina (T)**: Unidos por **dos puentes de hidrógeno**.
- **Guanina (G) - Citosina (C)**: Unidos por **tres puentes de hidrógeno**.

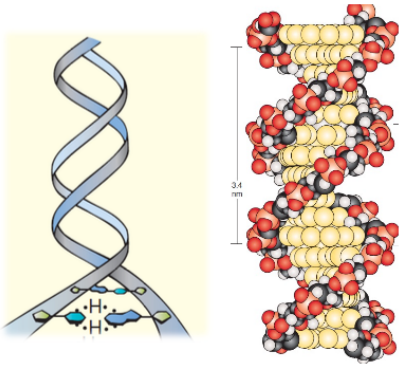
Este emparejamiento específico es lo que permite la complementariedad entre las cadenas.

**C. Antiparalelismo**

- Las dos cadenas del ADN son **antiparalelas**, es decir, corren en direcciones opuestas:
- Una cadena tiene su extremo **3' (-OH)** en un lado y su extremo **5' (grupo fosfato)** en el otro.
- La otra cadena está orientada de manera inversa.

**<u>ESTA ES LA MÓLECULA DEL ADN EN LA GENÉTICA MODERNA:</u>**

**1. Doble hélice**

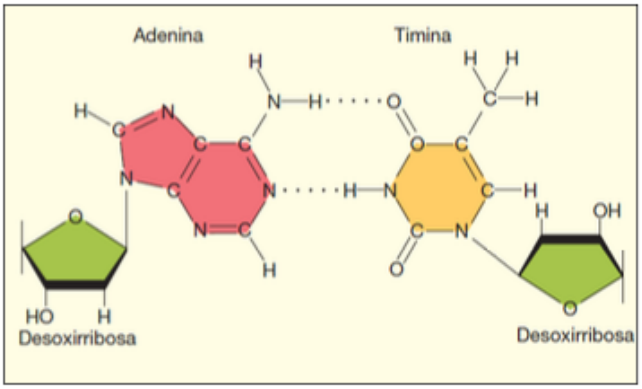


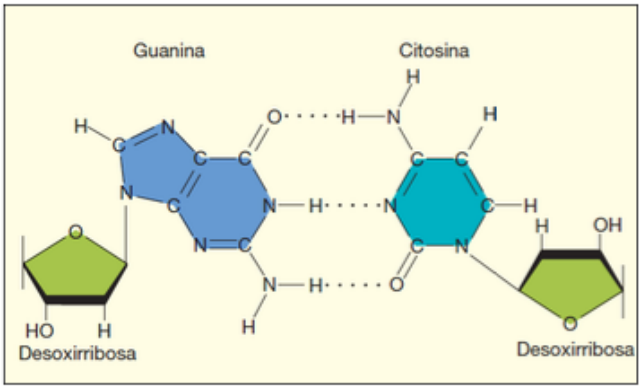
- El ADN consiste en **dos cadenas de nucleótidos** dispuestas en una estructura helicoidal.
- Estas cadenas son complementarias y se mantienen juntas mediante enlaces entre las bases nitrogenadas.

**2. Bases nitrogenadas y enlaces de hidrógeno**

- Las bases nitrogenadas de los nucleótidos se emparejan según la regla de **complementariedad**:
- **Adenina (A)** se une con **Timina (T)** mediante **dos enlaces de hidrógeno**.
- **Guanina (G)** se une con **Citosina (C)** mediante **tres enlaces de hidrógeno**.

- Esta especificidad asegura la estabilidad de la molécula y su capacidad para almacenar información genética de forma precisa.

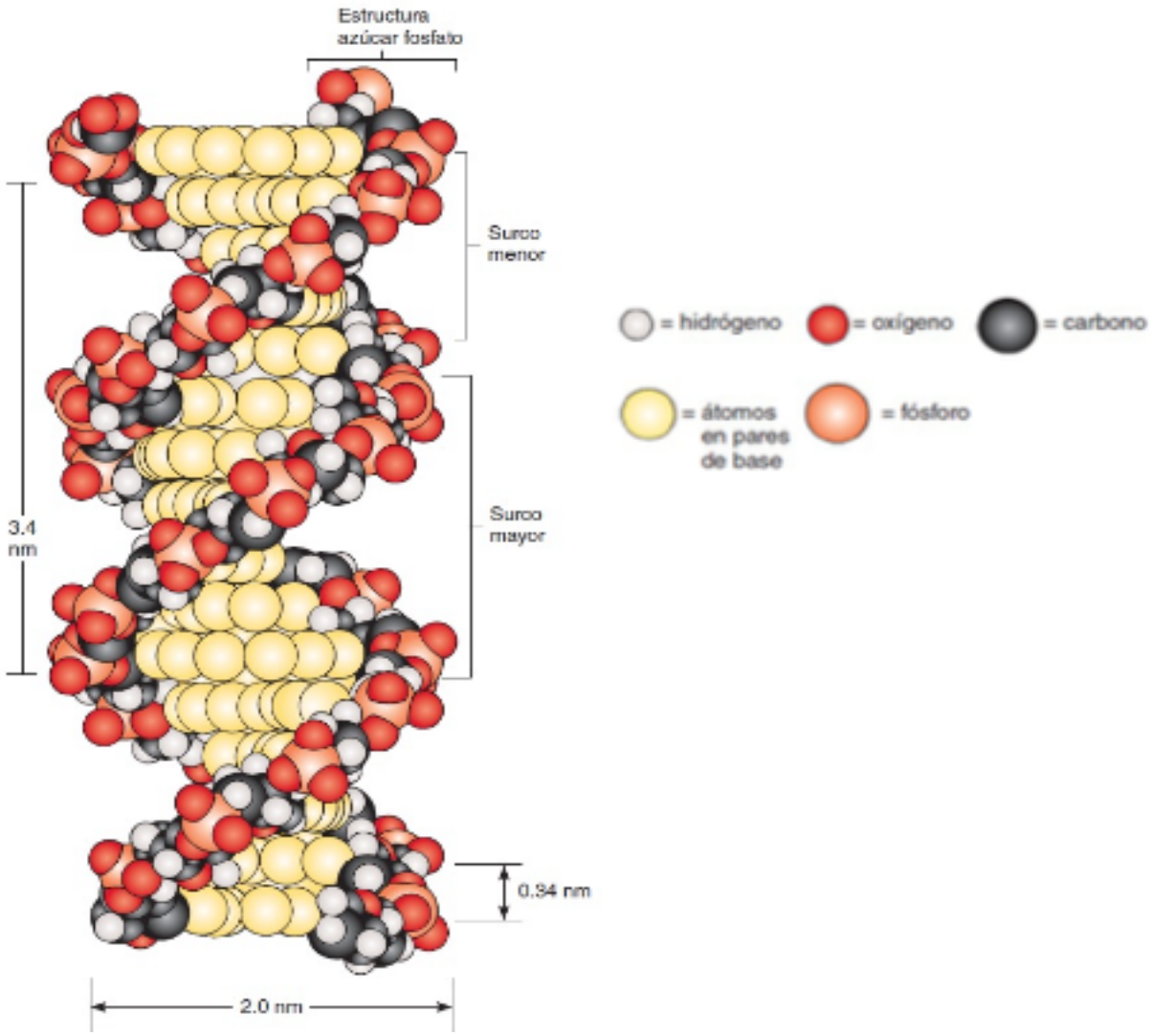



**3. Cadenas antiparalelas**

- Las dos cadenas del ADN tienen **orientaciones opuestas**:
- Una cadena va en dirección **5' a 3'** (grupo fosfato en el extremo 5', y grupo hidroxilo en el extremo 3').
- La otra cadena va en dirección opuesta (**3' a 5'**).
- Este antiparalelismo es esencial para procesos como la **replicación del ADN**, ya que las enzimas como la ADN polimerasa solo pueden trabajar en una dirección (5' → 3').

## ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA DOBLE HÉLICE DEL ADN



**1. Características generales de la doble hélice**

- **Forma helicoidal**: El ADN tiene dos cadenas enrolladas en espiral alrededor de un eje común.
- **Dimensiones clave**:
- **Diámetro de la hélice**: 2.0 nm, que corresponde a la distancia entre las dos cadenas.
- **Paso de hélice**: Cada vuelta completa de la hélice mide **3.4 nm** e incluye **10 pares de bases**.
- **Distancia entre pares de bases**: 0.34 nm.
- **Surcos mayor y menor**:
- El ADN tiene un **surco mayor** y un **surco menor**, que son zonas donde las proteínas y otras moléculas pueden interactuar con las bases nitrogenadas.

**2. Componentes del ADN**

- **Estructura azúcar-fosfato**:
- Las columnas exteriores de la hélice están formadas por una **columna vertebral de azúcar (desoxirribosa)** y **grupos fosfato**, que le confieren estabilidad y una carga negativa.
- **Bases nitrogenadas**:
- Están orientadas hacia el interior de la hélice.
- Se unen entre sí mediante **puentes de hidrógeno** para formar los pares complementarios (**A-T** y **G-C**).

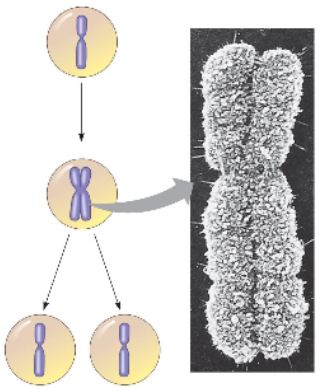
**3. Código de colores en la imagen**

- **Hidrógeno (blanco)**.
- **Oxígeno (rojo)**.
- **Carbono (negro)**.
- **Fósforo (naranja)**: Representa los grupos fosfato que forman parte de la columna vertebral.
- **Átomos de las bases nitrogenadas (amarillo)**.

**4. Importancia funcional**

- La doble hélice y su estructura compacta:
- **Protege el material genético**.
- Permite **almacenar grandes cantidades de información** en un espacio pequeño.
- Facilita la **replicación precisa** y la transmisión de información genética.

**Conclusión**: La doble hélice del ADN, con sus cadenas complementarias y antiparalelas, es una estructura perfectamente adaptada para cumplir su función como portador de la información genética, además de ello, permite que esta molécula sea estable, flexible y capaz de replicarse con precisión. Sus dimensiones precisas, la complementariedad de las bases y la organización en surcos permiten interacciones clave con proteínas y enzimas responsables de procesos biológicos como la replicación y transcripción. Estos principios son fundamentales para entender cómo funciona la transmisión de la información genética.



## REPLICACIÓN DEL ADN: PROCESO Y MODELOS

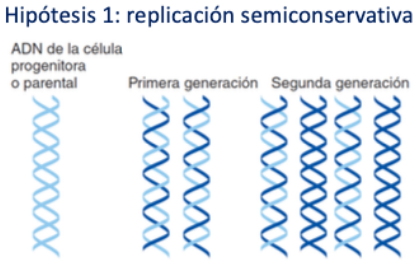
**1. Introducción al proceso de replicación del ADN**: La **replicación del ADN** es el proceso mediante el cual el ADN se copia para asegurar que cada célula hija reciba una copia completa y exacta del material genético tras la división celular. Este proceso es esencial para la herencia genética y se basa en la estructura de doble hélice del ADN.

**2. Replicación semiconservativa**: El modelo aceptado para la replicación del ADN es el **modelo semiconservativo**, que implica los siguientes pasos clave:

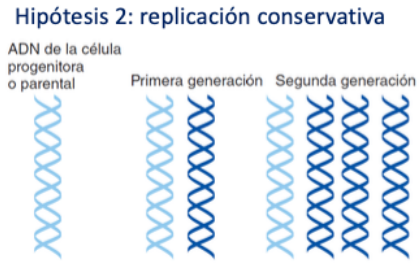
- **Separación de las cadenas**: Los enlaces de hidrógeno entre las bases complementarias (A-T y G-C) se rompen, separando las dos cadenas del ADN.
- **Cadenas como plantillas**: Cada cadena original sirve como plantilla para la síntesis de una nueva cadena complementaria.
- **Resultado final**: Cada molécula de ADN hija contiene:
- Una cadena de la molécula original (progenitora).
- Una cadena recién sintetizada.

Esto asegura que cada célula hija reciba una copia exacta del ADN.

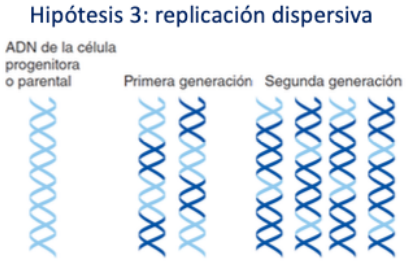
**3. Modelos propuestos para la replicación del ADN**: Se reivindicaron tres hipótesis iniciales para explicar cómo se replicaba el ADN:




**Hipótesis 1: Replicación semiconservativa (modelo aceptado)**: Cada molécula de ADN hija contiene una cadena original y una cadena nueva. Confirmada por el experimento de Meselson y Stahl.




**Hipótesis 2: Replicación conservativa**: La molécula original de ADN permanece intacta y se forma una nueva molécula completa. Este modelo fue descartado.

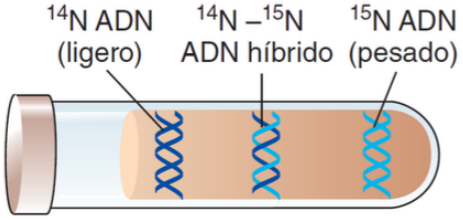



**Hipótesis 3: Replicación dispersiva**: Las cadenas de ADN original y nuevo se mezclan de manera aleatoria, formando segmentos híbridos. También fue descartado.

**4. Importancia del modelo semiconservativo**. Este modelo explica cómo se mantiene la fidelidad del material genético durante la división celular, permitiendo que las características genéticas se transmitan de una generación a otra con alta precisión.

## EXPERIMENTO DE MESELSON Y STAHL (1958)

El experimento de Meselson y Stahl fue diseñado para determinar cómo se replica el ADN y confirmar en base a un organismo modelo "*Escherichia coli*" ya que es una bacteria fácil de manipular y rápida para crecer en cultivos, cuál de las tres hipótesis propuestas (semiconservativa, conservativa o dispersiva) era la correcta.




**1. Diseño del experimento**

1. **Cultivo inicial con nitrógeno pesado ($^{15}$N):**

Se cultivaron las bacterias en un medio que contenía **nitrógeno pesado ($^{15}$N)** en forma de cloruro de amonio. Este nitrógeno se incorporó al ADN, aumentando su densidad.

2. **Extracción y centrifugación del ADN:** Después de varios ciclos de crecimiento, se extrajo ADN de las bacterias. Se centrifugó en un gradiente de densidad (cloruro de cesio), comprobando que el ADN tenía **alta densidad** debido al $^{15}N$.

3. **Transferencia a medio con nitrógeno ligero ($^{14}N$):** El resto de las bacterias se transfirieron a un medio con **nitrógeno ligero ($^{14}N$)** y se dejó que pasaran por una división celular.

4. **Análisis tras una división celular:** Se extrajo y centrifugó ADN de las bacterias hijas. El ADN resultante tenía una **densidad intermedia**, indicando que contenía una cadena con $^{15}N$ (original) y una cadena con $^{14}N$ (nueva).

5. **Análisis tras dos divisiones celulares:** Se observó ADN de **dos densidades**:
   - Una banda intermedia (ADN híbrido: una cadena $^{15}N$ y una cadena $^{14}N$).
   - Una banda ligera (ADN completamente nuevo: ambas cadenas con $^{14}N$).

**2. Resultados clave**

- **Primera división celular**: ADN híbrido (densidad intermedia), confirmando que cada molécula hija retiene una cadena original.
- **Segunda división celular**: Mezcla de ADN híbrido e íntegramente nuevo, lo que descarta los modelos conservativo y dispersivo.

**3. Conclusión**: El experimento de Meselson y Stahl confirmó que la replicación del ADN es **semiconservativa**, es decir, cada molécula de ADN hija conserva una de las cadenas originales de la molécula progenitora y sintetiza una nueva cadena complementaria.

**Impacto**: Este experimento es considerado uno de los más elegantes y definitivos en la biología molecular, validando un mecanismo que asegura la precisión en la transmisión de información genética durante la división celular.

## EXPLICACIÓN EN DETALLE DE LA REPLICACIÓN SEMICONSERVATIVA DEL ADN

La **replicación semiconservativa** es el proceso mediante el cual se duplica la molécula de ADN antes de la división celular, garantizando que cada célula hija reciba una copia exacta del material genético. Esto es en profundidad cada paso y detalle:

### 1. PRINCIPIO DE LA REPLICACIÓN

→ Durante la replicación:

- Cada cadena de la doble hélice original actúa como **plantilla** para la síntesis de una nueva cadena complementaria.

→ Al final del proceso, cada nueva molécula de ADN contiene:

- Una **cadena original (progenitora)**.
- Una **cadena nueva (recién sintetizada)**.

### 2. FASES DEL PROCESO DE REPLICACIÓN

**A. Inicio (origen de replicación)**

1. **Reconocimiento del origen**:
   - La replicación comienza en regiones específicas llamadas **orígenes de replicación**.
   - En procariotas, hay un único origen. En eucariotas, hay múltiples orígenes por cromosoma.
2. **Separación de cadenas (desenrollamiento)**:
   - Enzimas como la **helicasa** rompen los **enlaces de hidrógeno** entre las bases complementarias (A-T, G-C), separando las dos cadenas y formando una **burbuja de replicación**.

3. **Prevención de re-enrollamiento**:
   - Las **proteínas de unión a cadena sencilla (SSB)** estabilizan las cadenas separadas, evitando que vuelvan a unirse.

**B. Elongación (síntesis de nuevas cadenas)**

1. **Preparación de las cadenas**:
   - La **primasa** sintetiza un pequeño fragmento de ARN llamado **cebador (primer)**, que proporciona un extremo 3'-OH libre necesario para iniciar la síntesis de ADN.
2. **Actividad de la ADN polimerasa**:
   - La **ADN polimerasa III** (en procariotas) o **ADN polimerasas δ/ε** (en eucariotas) añaden nucleótidos complementarios a la cadena molde, siguiendo las reglas de apareamiento de bases:
   - A-T (unión por 2 enlaces de hidrógeno).
   - G-C (unión por 3 enlaces de hidrógeno).
3. **Dirección de síntesis**:
   - La síntesis ocurre siempre en dirección **5' → 3'**:
   - En la **cadena líder (leading strand)**, la síntesis es continua.
   - En la **cadena rezagada (lagging strand)**, la síntesis es discontinua y se realiza mediante **fragmentos de Okazaki**.
4. **Eliminación de cebadores y unión de fragmentos**:
   - La **ADN polimerasa I** (en procariotas) o **RNasa H** (en eucariotas) elimina los cebadores de ARN.
   - La **ADN ligasa** une los fragmentos de Okazaki, formando una cadena continua.

**C. Terminación**

1. **Finalización de la replicación**:
   - En procariotas, el proceso termina en regiones específicas llamadas **secuencias terminadoras**.
   - En eucariotas, las moléculas de ADN lineales tienen **telómeros**, extremos especializados que requieren la enzima **telomerasa** para mantener su longitud.
2. **Revisión de errores (proofreading)**:
   - La ADN polimerasa verifica y corrige errores mediante su actividad **exonucleasa 3' → 5'**, garantizando la fidelidad del proceso.

## 3. EXPERIMENTO DE MESELSON Y STAHL: VALIDACIÓN

- Este modelo fue confirmado por el **experimento de Meselson y Stahl** en 1958:
- Cultivaron bacterias en nitrógeno pesado ($^{15}N$) y luego en nitrógeno ligero ($^{14}N$).
- La replicación semiconservativa predijo correctamente que, tras una división celular, el ADN tendría una densidad intermedia (híbrido) y, tras dos divisiones, una mezcla de ADN híbrido y ligero.

## 4. IMPORTANCIA DEL MODELO SEMICONSERVATIVO

- **Precisión**: Cada cadena original sirve como plantilla, reduciendo los errores durante la copia.
- **Fidelidad genética**: Garantiza que las células hijas sean genéticamente idénticas a la célula progenitora.
- **Evolución**: Los errores ocasionales (mutaciones) introducen variación genética, clave para la evolución.

## 5. COMPARACIÓN CON OTROS MODELOS

- **Modelo conservativo**: Predice que una molécula hija contiene ambas cadenas nuevas y la otra ambas originales (descartado).

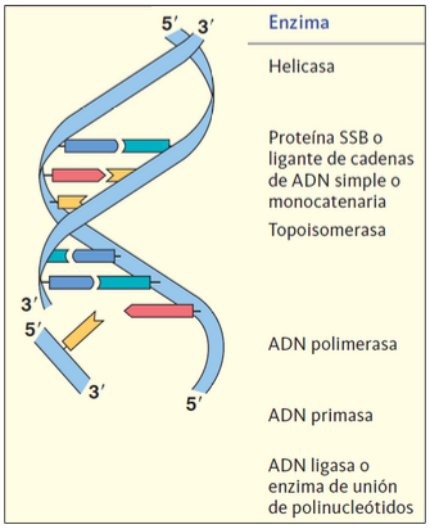
- **Modelo dispersivo**: Predice que ambas cadenas tienen segmentos mezclados de ADN nuevo y original (también descartado).

**Conclusión**: La replicación semiconservativa del ADN es un proceso altamente organizado y eficiente que garantiza la transmisión precisa de la información genética en cada división celular. Este modelo ha sido crucial para entender los mecanismos fundamentales de la biología molecular.

## MÁS DETALLES SOBRE LAS ENZIMAS INVOLUCRADAS Y LOS MECANISMOS ESPECÍFICOS EN PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS

La replicación del ADN es un proceso enzimático complejo que garantiza la copia precisa del material genético. Estos son las **enzimas clave** que participan y los **mecanismos específicos** en procariotas y eucariotas:

### 1. ENZIMAS CLAVE EN LA REPLICACIÓN




**A. Helicasa**

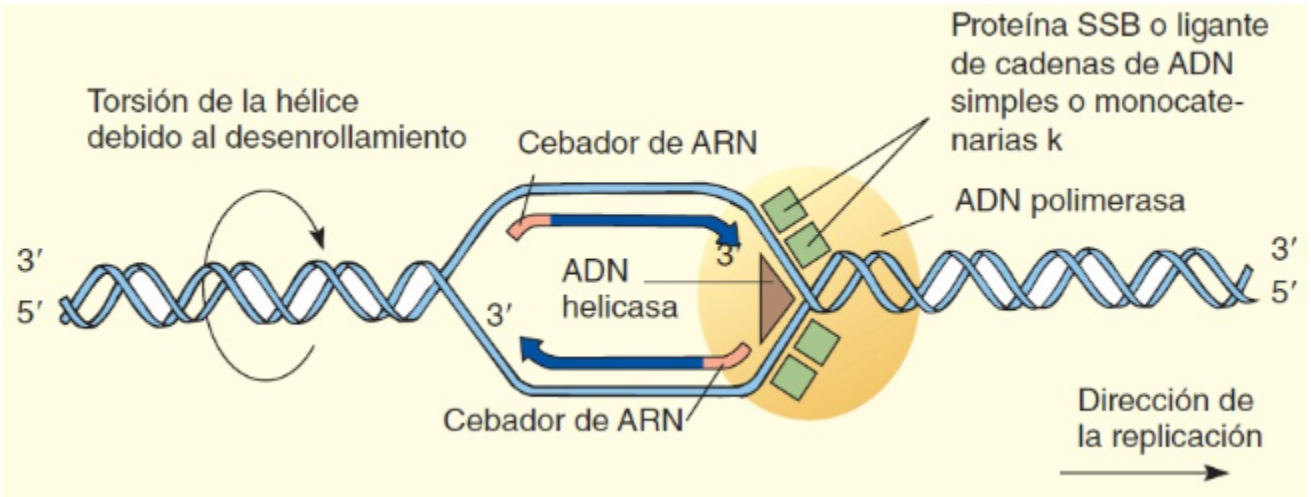
- **Función**: Desenrolla la doble hélice del ADN separando las dos cadenas mediante la ruptura de los **enlaces de hidrógeno** entre las bases complementarias.
- **Ubicación**: En el **tenedor de replicación** (región donde se separan las cadenas).
- **Relevancia**: Permite que las cadenas estén accesibles para las enzimas de síntesis.

**B. Proteínas de unión a cadena sencilla (SSB, por sus siglas en inglés)**

- **Función**: Estabilizan las cadenas de ADN separadas evitando que vuelvan a enrollarse o formen estructuras secundarias.
- **Importancia**: Protegen las cadenas simples y permiten que las enzimas trabajen de manera eficiente.

**C. Primasa**

- **Función**: Sintetiza **cebadores de ARN** (primers), que son pequeños fragmentos de ARN complementarios a la cadena molde.
- **Necesidad**: Proporciona un extremo **3'-OH** libre para que la ADN polimerasa inicie la síntesis.



**D. ADN polimerasa**

La ADN polimerasa es la principal enzima responsable de la **síntesis de nuevas cadenas de ADN**. Existen diferencias entre procariotas y eucariotas:

1. **En procariotas**:
- **ADN polimerasa III**:
- Principal enzima para la síntesis de ADN en ambas cadenas (líder y rezagada).
- **ADN polimerasa I**:
- Elimina los cebadores de ARN y los reemplaza con ADN.
2. **En eucariotas**:
- **ADN polimerasa α**:
- Inicia la síntesis de ADN junto con la primasa.
- **ADN polimerasa δ**:
- Sintetiza la cadena rezagada.
- **ADN polimerasa ε**:
- Sintetiza la cadena líder.

**E. ADN ligasa**

- **Función**: Une los **fragmentos de Okazaki** en la cadena rezagada, formando enlaces fosfodiéster para crear una cadena continua.
- **Relevancia**: Es esencial para finalizar la replicación en la cadena discontinua.

**F. Topoisomerasa**

- **Función**: Alivia la tensión que se genera delante de la helicasa debido al superenrollamiento del ADN.
- **Tipos**:
- **Topoisomerasa I**: Corta una hebra del ADN.
- **Topoisomerasa II (girasas en procariotas)**: Corta ambas hebras para reducir el superenrollamiento.

**G. Telomerasa (solo en eucariotas)**

- **Función**: Restaura los extremos de los cromosomas (telómeros), que tienden a acortarse en cada división celular.
- **Importancia**: Mantiene la longitud de los telómeros en células germinales y algunas células somáticas.

**2. MECANISMOS ESPECÍFICOS**

**A. Cadenas líder y rezagada**

- **Cadena líder**:
- Se sintetiza de manera **continua** en la dirección **5' → 3'**.
- Solo requiere un cebador.
- **Cadena rezagada**:
- Se sintetiza de manera **discontinua** en dirección **5' → 3'** (opuesta al desenrollamiento).
- Se forman **fragmentos de Okazaki**, cada uno iniciado por un cebador.

**B. Inicio de la replicación**

1. Reconocimiento del origen de replicación por proteínas específicas:
- **OriC** en procariotas (único origen).
- **Múltiples orígenes** en eucariotas (debido a su mayor tamaño genómico).
2. Reclutamiento de las helicasas y apertura de las cadenas de ADN.

**C. Elongación**

1. La **primasa** coloca los cebadores.
2. La **ADN polimerasa** sintetiza las nuevas cadenas, añadiendo nucleótidos complementarios.
3. **Revisión de errores** (proofreading):

- La ADN polimerasa elimina nucleótidos incorrectos utilizando su actividad **exonucleasa 3' → 5'**.

**D. Terminación**

1. En procariotas:

- La replicación termina en las **secuencias terminadoras**, donde actúan proteínas específicas.

2. En eucariotas:

- Los extremos de los cromosomas lineales (telómeros) se replican con ayuda de la **telomerasa** para evitar su acortamiento progresivo.

**3. DIFERENCIAS ENTRE PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS**

| CARACTERÍSTICA | PROCARIOTAS | EUCARIOTAS |
|---|---|---|
| **Origen de replicación** | Único (OriC) | Múltiples orígenes |
| **Velocidad** | Rápida (~1000 nucleótidos/seg) | Más lenta (~50 nucleótidos/seg) |
| **Enzimas principales** | ADN polimerasa III y I | ADN polimerasas α, δ, ε |
| **Estructura del ADN** | Circular | Lineal |

**4. Conclusión**: El proceso de replicación del ADN, dirigido por un conjunto coordinado de enzimas, asegura la duplicación precisa del material genético. En eucariotas, el proceso es más complejo debido al tamaño del genoma y la presencia de cromosomas lineales. Si deseas, puedo explicar en detalle los roles de alguna enzima específica o los errores comunes durante la replicación.

https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw

https://www.youtube.com/watch?v=Mu2bJgEZtwE

## MUTACIONES QUE CAUSAN PROBLEMAS Y SUS EFECTOS PERJUDICIALES

Las mutaciones son cambios en la secuencia del ADN que pueden afectar la función de los genes. No todas las mutaciones son dañinas, pero algunas pueden tener consecuencias graves o incluso mortales. A continuación, vemos los **tipos de mutaciones perjudiciales**, sus causas y cómo pueden afectar al organismo:

**1. Clasificación de mutaciones dañinas**

**A. Según su tipo molecular**

1. **Mutaciones puntuales (cambio de un solo nucleótido)**

- **Mutación sinónima**: No afecta la proteína (normalmente no es dañina).
- **Mutación de cambio de sentido (missense)**:
- Cambia un aminoácido en la proteína.
- Ejemplo: La anemia falciforme es causada por un cambio en un solo nucleótido en el gen de la hemoglobina.

- **Mutación sin sentido (nonsense)**:
- Convierte un codón normal en un codón de terminación, interrumpiendo la síntesis de proteínas.
- Ejemplo: Algunos tipos de distrofia muscular de Duchenne.

2. **Inserciones o deleciones (indels)**
- Pueden causar **desplazamientos del marco de lectura (frameshift)**, alterando toda la secuencia de aminoácidos posterior.
- Ejemplo: Fibrosis quística causada por la deleción de tres nucleótidos en el gen CFTR.

3. **Mutaciones en regiones reguladoras**
- Alteran la expresión de un gen (cuánto, cuándo o dónde se expresa).
- Ejemplo: Algunas formas de cáncer surgen por mutaciones en promotores de oncogenes o genes supresores de tumores.

**B. Según el efecto en el genoma**

1. **Mutaciones germinales**
- Ocurren en células reproductoras (óvulos o espermatozoides) y se transmiten a la descendencia.
- Ejemplo: Síndrome de Down, causado por una trisomía del cromosoma 21.

2. **Mutaciones somáticas**
- Ocurren en células no reproductoras y no se heredan.
- Ejemplo: Cáncer causado por mutaciones acumuladas en oncogenes (como RAS) o genes supresores de tumores (como TP53).

**2. Ejemplos De Mutaciones Perjudiciales Y Sus Efectos**:

| MUTACIÓN | CAUSA | EFECTO | ENFERMEDADES |
|---|---|---|---|
| **ANEMIA FALCIFORME** | **Cambio de A a T en el gen de la hemoglobina** | **Cambia un aminoácido (glutamato por valina), deformando los glóbulos rojos** | **Anemia falciforme** |
| **FIBROSIS QUÍSTICA** | **Deleción de tres nucleótidos en el gen CFTR** | **Falta una proteína funcional para transportar cloro** | **Fibrosis quística** |
| **SÍNDROME DE DOWN** | **Trisomía del cromosoma 21** | **Exceso de genes causa discapacidad intelectual y problemas físicos** | **Síndrome de Down** |
| **CÁNCER** | **Mutaciones en oncogenes o genes supresores de tumores** | **Crecimiento celular descontrolado** | **Cáncer de colon, pulmón, mama, entre otros** |
| **DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE** | **Mutaciones en el gen de la distrofina** | **Pérdida de fuerza muscular progresiva** | **Distrofia muscular de Duchenne** |

**3. Tipos de mutaciones que pueden ser letales o causar enfermedades graves**

**A. Mutaciones en genes esenciales**
- Los **genes esenciales** son aquellos necesarios para la supervivencia de un organismo.
- Mutaciones en estos genes pueden causar:
- **Muerte embrionaria** (el embrión no se desarrolla).
- **Enfermedades graves** (alteraciones metabólicas, problemas cardíacos, etc.).
- Ejemplo: **Síndrome de Tay-Sachs**, causado por mutaciones en el gen HEXA, que afecta el sistema nervioso.

**B. Mutaciones que causan acumulación de proteínas dañinas**
- Algunas mutaciones provocan el **mal plegamiento** de proteínas, causando toxicidad celular.
- Ejemplo: **Enfermedad de Huntington**, causada por expansiones de repeticiones de tripletes en el gen HTT.

**C. Mutaciones cromosómicas**

1. **Duplicaciones**:
- Un segmento del cromosoma se duplica.
- Ejemplo: Síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

2. **Deleciones**:
- Se pierde un segmento del cromosoma.
- Ejemplo: Síndrome del maullido de gato (deleción en el cromosoma 5).

3. **Translocaciones**:
- Intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos.
- Ejemplo: Leucemia mieloide crónica, causada por la translocación entre los cromosomas 9 y 22 (cromosoma Filadelfia).

**4. Causas externas de mutaciones dañinas**

**A. Agentes mutagénicos físicos**

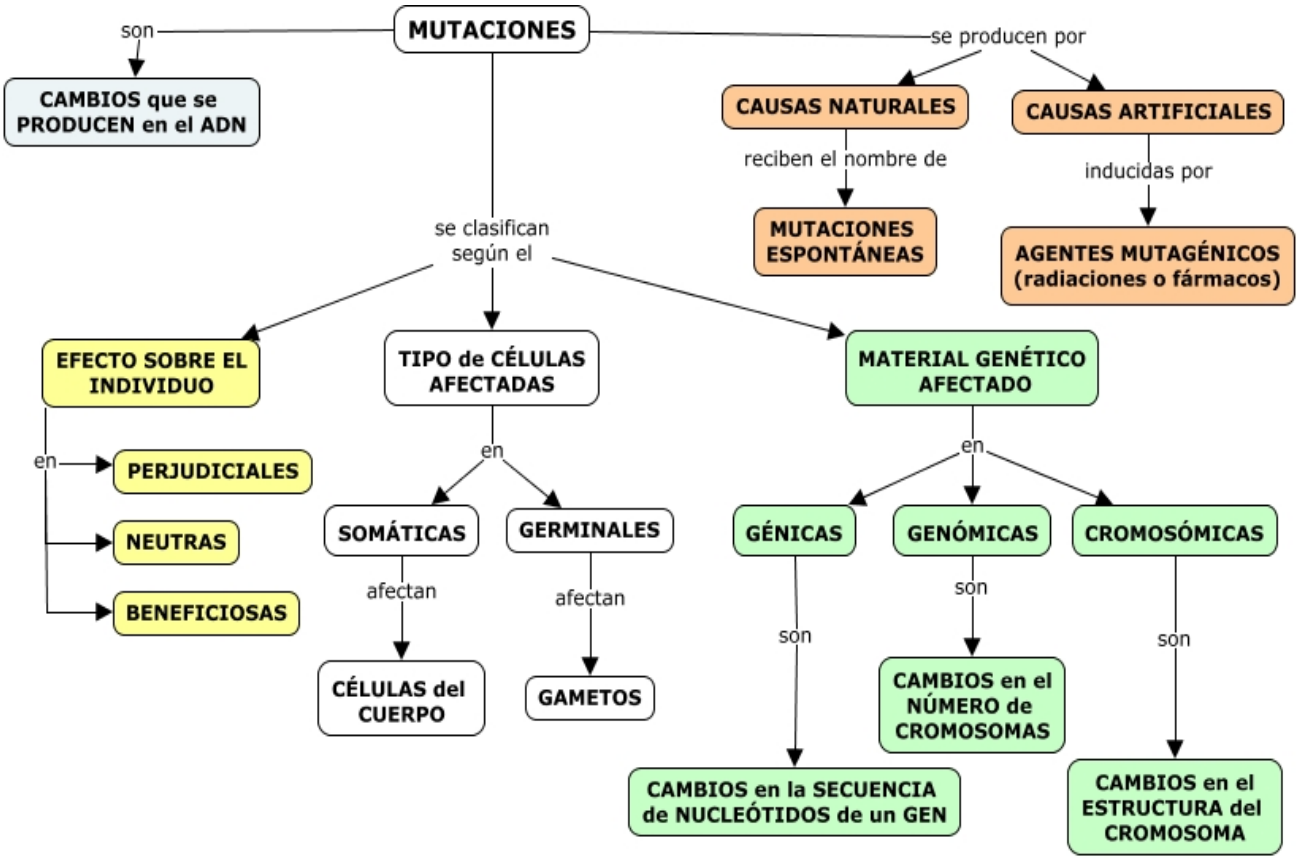
- **Radiación UV**: Causa dímeros de timina, que interfieren con la replicación y transcripción. Está muy relacionada con cáncer de piel.
- **Radiación ionizante (rayos X, gamma)**: Causa roturas en el ADN que pueden ser letales o cancerígenas.

**B. Agentes mutagénicos químicos**

- **Sustancias químicas** como benzopireno (en el humo del tabaco): Interfieren con la replicación y causan mutaciones en genes críticos, como TP53.

**C. Agentes biológicos**

- **Virus oncogénicos**: Algunos virus (como el VPH) insertan su material genético en el ADN humano, causando mutaciones.






**Conclusión**: Las mutaciones dañinas pueden tener efectos devastadores en el organismo, desde enfermedades genéticas hasta cáncer. La gravedad depende de la naturaleza de la mutación, el gen afectado y su papel en el organismo. A pesar de ello, los mecanismos de reparación del ADN y la redundancia genética ayudan a minimizar estos riesgos.

## REPARACIÓN DE ERRORES DURANTE LA REPLICACIÓN DEL ADN

Durante la replicación, es crucial que el ADN sea copiado de manera precisa para evitar estas mutaciones que pueden ser dañinas o incluso mortales. Sin embargo, existen mecanismos de reparación de errores que minimizan los riesgos. Aquí se describen en detalle los mecanismos mencionados:

### 1. Reparación por la ADN polimerasa (proofreading)

- **Mecanismo**:
- La **ADN polimerasa** tiene una función de **autocorrección** (proofreading) durante la síntesis.
- Antes de añadir un nuevo nucleótido, la enzima verifica si el nucleótido recién añadido es complementario a la base de la plantilla.
- Si detecta un error, la **actividad exonucleasa 3' → 5'** de la polimerasa elimina el nucleótido incorrecto y lo reemplaza por el correcto.
- **Importancia**: Este mecanismo es la primera línea de defensa contra errores en la replicación. Aumenta significativamente la fidelidad del proceso de replicación.

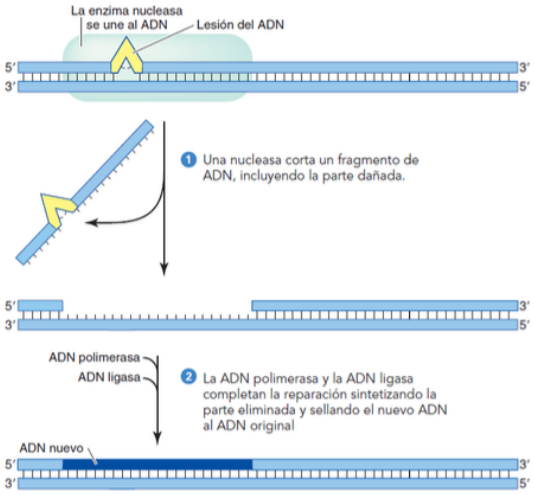
### 2. Reparación de parejas de bases incorrectas (Mismatch Repair, MMR)

- **Mecanismo**:
- Este sistema corrige errores que pasan desapercibidos durante la replicación, como **mismatches** (bases mal apareadas) o inserciones y deleciones pequeñas.

- Enzimas especializadas identifican distorsiones en la doble hélice causadas por apareamientos incorrectos.
- Se elimina la región incorrecta del ADN y se sintetiza una nueva utilizando la cadena complementaria como plantilla.
- **Relevancia clínica**: Defectos en este sistema están asociados con ciertos tipos de cáncer, como el **cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch)**.

**3. Reparación por escisión de nucleótidos (Nucleotide Excision Repair, NER)**

- **Mecanismo**:
- Este sistema repara **daños importantes en el ADN**, como los causados por la **luz ultravioleta (UV)** o agentes químicos que inducen lesiones voluminosas (por ejemplo, dímeros de timina).
- Pasos principales:
  1. **Reconocimiento del daño**.
  2. Una **nucleasa** corta la región dañada del ADN.
  3. Una **ADN polimerasa** sintetiza una nueva cadena utilizando la complementaria como plantilla.
  4. Una **ADN ligasa** sella el enlace fosfodiéster, restaurando la continuidad de la cadena.
- **Importancia**:
- Es esencial para la supervivencia celular, ya que elimina daños graves que interfieren con la replicación y transcripción.
- Defectos en este sistema pueden causar enfermedades como **xerodermia pigmentosa**, en la que los individuos son extremadamente sensibles a la luz UV.




**Impacto de los mecanismos de reparación**

- **Eficiencia**: Los mecanismos de reparación del ADN mantienen la tasa de error extremadamente baja (aproximadamente 1 error cada 10 mil millones de nucleótidos).
- **Evolución**: Aunque estos mecanismos son altamente eficientes, los errores que no se reparan pueden generar mutaciones. Algunas mutaciones son perjudiciales, pero otras pueden ser beneficiosas y contribuir a la evolución.

**Conclusión**: La reparación de errores en el ADN es esencial para la estabilidad genética y la prevención de enfermedades. Cada uno de los mecanismos mencionados cumple una función específica para corregir errores en distintos contextos y asegurar la integridad del genoma.

## ALGO DE HISTORIA SOBRE EL ROL DEL ADN

Desde la década de 1950, se reconoció que el ADN contiene las instrucciones necesarias para la síntesis de proteínas, ya que estas son las macromoléculas esenciales para la vida. Y es que las proteínas cumplen funciones como soporte estructural, metabolismo, almacenamiento de energía y transporte de sustancias, entre otras.

→ **Descubrimientos históricos**:

- **James Summer,** bioquímico norteamericano**,** en el año 1926 identificó por primera vez una enzima, la **ureasa**, como una proteína.

- El genetista estadounidense **George Beadle,** junto al biólogo y químico americano **Edward Tatum,** en la década de 1940, proponen la teoría de "un gen-una enzima", relacionando los genes con la síntesis de proteínas específicas.
- A partir de la estructura del ADN descubierta en 1953, se estudió cómo la información genética da lugar a proteínas a través de los procesos de replicación, transcripción y traducción.
- En este contexto, las bacterias sirvieron como modelos experimentales clave para entender estos mecanismos, por lo que se llegó a tres procesos claves: **Transcripción, Traducción** y **Replicación.**

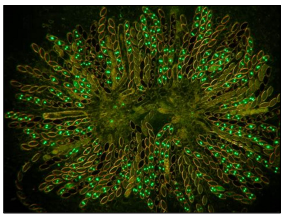
## EL LEGADO DEL GRUPO DE "*NEUROSPORA CRASSA*"

Este grupo de investigadores al que se conoce con el nombre de "Neurospora" realizó una importantísima contribución a la biología moderna al extenderse a múltiples áreas de investigación, como la genética, la bioquímica y la biología molecular.

Estas son las principales áreas de impacto y cómo influyeron en la ciencia:

### 1. Fundamentos de la genética bioquímica

El concepto de **"un gen, una enzima"** fue revolucionario porque proporcionó evidencia directa de que los genes controlan reacciones bioquímicas específicas. Este trabajo conectó por primera vez:





1. **Genética**: Los genes no eran simplemente unidades hereditarias abstractas; tenían funciones específicas que afectaban directamente a las células.
2. **Bioquímica**: Las mutaciones podían bloquear pasos específicos en las rutas metabólicas, lo que permitió identificar el papel de las enzimas individuales en esas rutas.

**Ejemplo clave:** Al exponer *Neurospora crassa* a radiación, los investigadores generaron mutantes que no podían crecer en un medio mínimo (una mezcla simple de sales, glucosa y biotina). Cuando añadieron ciertos compuestos (como aminoácidos o vitaminas), restauraron el crecimiento de los mutantes, vinculando estos compuestos con los genes afectados.

### 2. Desarrollo de técnicas experimentales

El Grupo de Neurospora desarrolló y perfeccionó herramientas experimentales que transformaron la genética en una ciencia más cuantitativa y precisa:

1. **Inducción de mutaciones**:
   - Usaron rayos X y rayos ultravioleta para inducir mutaciones en el ADN del hongo.
   - Esto permitió generar cientos de mutantes y mapear las funciones de genes específicos.
2. **Genética de recombinación**:
   - Diseñaron técnicas para mapear genes en los cromosomas, utilizando cruces entre mutantes con características conocidas.
3. **Medios mínimos y selectivos**:
   - Inventaron medios de cultivo que contenían solo los nutrientes esenciales, lo que facilitó identificar qué rutas metabólicas estaban afectadas por mutaciones.

### 3. Estudio de rutas metabólicas

Una de las mayores contribuciones de este grupo fue el esclarecimiento de rutas metabólicas claves, muchas de las cuales siguen siendo fundamentales en bioquímica moderna:

1. **Biosíntesis de aminoácidos**:
   - Identificaron las rutas de síntesis de aminoácidos como la arginina y el triptófano.
   - Por ejemplo, demostraron que el gen **arg-1** estaba relacionado con la síntesis de arginina al codificar una enzima específica.
2. **Síntesis de vitaminas**:
   - Descubrieron que ciertas mutaciones bloqueaban la síntesis de vitaminas como la riboflavina, lo que permitió entender su papel en el metabolismo.
3. **Modelos metabólicos**:
   - El uso de *Neurospora* permitió generar un modelo de cómo las moléculas pequeñas se sintetizan y degradan en las células, una base para estudios de metabolismo humano.

### 4. Influencia en el desciframiento del código genético

Aunque el Grupo no trabajó directamente en el ADN, su enfoque en la relación entre genes y proteínas inspiró investigaciones posteriores sobre:

1. **Estructura del ADN**:
   - Los trabajos de Beadle y Tatum sobre el control genético de las enzimas influyeron indirectamente en la carrera por entender cómo el ADN lleva información genética.
2. **Código genético**:
   - Las ideas de que cada gen produce una proteína específica sentaron las bases para entender cómo las secuencias de ADN determinan las cadenas de aminoácidos en proteínas.

### 5. Ritmos circadianos y regulación génica

En años posteriores, *Neurospora crassa* se convirtió en un modelo fundamental para estudiar **ritmos circadianos**:

1. **Gen frq (frequency)**:
   - Este gen regula los ritmos diarios de actividad metabólica y expresión génica en el hongo.
   - Estudios con *Neurospora* ayudaron a identificar los relojes biológicos que también están presentes en humanos.
2. **Aplicaciones modernas**:
   - El estudio de los ritmos circadianos en *Neurospora* ha contribuido al conocimiento de trastornos del sueño, metabolismo, y cómo los ciclos biológicos afectan la salud humana.

### 6. Conexión con la biología molecular

El trabajo del grupo también influyó en el desarrollo de herramientas moleculares, como:

1. **Clonación de genes**: Las técnicas para mapear y analizar genes en *Neurospora* se adaptaron más tarde a otros organismos, incluidos humanos.
2. **Estudio de la regulación génica**: La observación de cómo *Neurospora* ajusta la expresión de genes metabólicos según las condiciones ambientales fue clave para entender la regulación génica en eucariotas.

**Legado y reconocimiento**

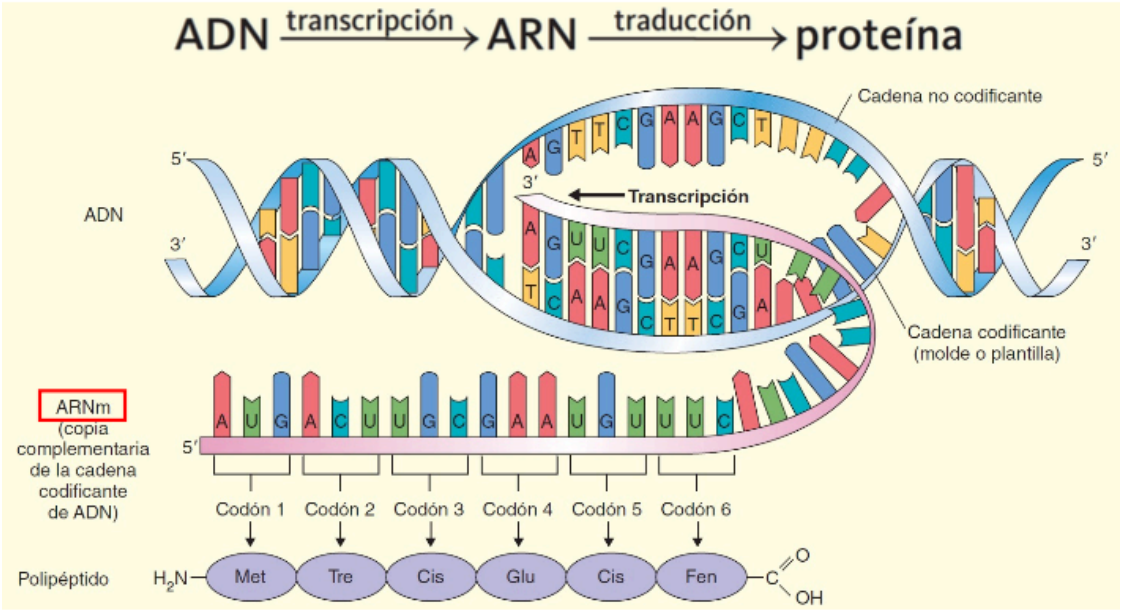
1. **Premios Nobel**: George Beadle y Edward Tatum compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1958 con Joshua Lederberg, quien trabajó en conjugación bacteriana.
2. **Base para organismos modelo posteriores**: El éxito de *Neurospora crassa* como organismo modelo allanó el camino para usar otros modelos, como *Escherichia coli*, levaduras y *Drosophila melanogaster*.
3. **Continuidad en la investigación**: *Neurospora crassa* sigue siendo utilizado en laboratorios para estudios de genética, bioquímica y biología del desarrollo.

**Conclusión**: Este Grupo no solo revolucionó la biología al conectar los genes con las enzimas, sino que también estableció principios que siguen siendo el núcleo de la investigación biológica. Su trabajo fue un puente esencial entre la genética clásica y la biología molecular moderna.

Pasamos ahora a ver a fondo los tres procesos:

## LA TRANSCRIPCIÓN CELULAR

La **Transcripción** es el primer paso en la expresión génica, el proceso mediante el cual la información genética contenida en el ADN se utiliza para producir proteínas, que son fundamentales para las funciones celulares. En términos simples, la transcripción es el mecanismo mediante el cual el ADN se copia en una molécula de ARN. Esta molécula de ARN puede ser mensajero (ARNm), ribosomal (ARNr), de transferencia (ARNt) o de otros tipos, dependiendo de la función que desempeñe.




**Etapas de la transcripción celular**

La transcripción consta de tres etapas principales: **iniciación, elongación** y **terminación**. Este es el desglose en detalle:

**1. Iniciación**

1. **Reconocimiento del promotor**:
   - La transcripción comienza cuando una enzima llamada **ARN polimerasa** se une a una secuencia específica de ADN llamada **promotor**, ubicada al inicio del gen.
   - En organismos eucariotas, proteínas auxiliares conocidas como **factores de transcripción** ayudan a la ARN polimerasa a localizar y unirse al promotor.
   - En procariotas, el factor sigma de la ARN polimerasa desempeña este papel.

2. **Apertura del ADN**:
   - Una vez unida al promotor, la ARN polimerasa desenrolla un pequeño segmento de ADN, creando una **burbuja de transcripción** para exponer la hebra molde.

**2. Elongación**

1. **Síntesis del ARN**:
   - La ARN polimerasa utiliza una de las hebras de ADN como **molde** (hebra molde o antisentido) para ensamblar una cadena complementaria de ARN.
   - Incorpora nucleótidos de ARN (adenina, uracilo, citosina y guanina) de acuerdo con la regla de apareamiento de bases: A-U y C-G.
2. **Movimiento de la ARN polimerasa**:
   - La ARN polimerasa avanza a lo largo del ADN en dirección 3' a 5' de la hebra molde, pero sintetiza la nueva hebra de ARN en dirección 5' a 3'.
3. **Formación de ARN pre-mensajero (en eucariotas)**:
   - En eucariotas, la ARN polimerasa produce inicialmente un **ARN pre-mensajero** (pre-ARNm), que es una versión inmadura del ARNm que necesita ser procesada antes de su uso.

**3. Terminación**

1. **Señales de terminación**:
   - La transcripción finaliza cuando la ARN polimerasa encuentra una secuencia específica de ADN conocida como **señal de terminación**.
   - En procariotas, estas señales son intrínsecas o dependen de una proteína llamada **Rho**.
   - En eucariotas, la terminación a menudo involucra una señal de poliadenilación en el ARN.
2. **Liberación del ARN**:
   - La ARN polimerasa libera el ARN sintetizado y se separa del ADN. En eucariotas, este ARN suele ser un pre-ARNm que necesita maduración.

**Procesamiento del ARN (en eucariotas)**

Después de la transcripción, el pre-ARNm en eucariotas pasa por modificaciones antes de convertirse en ARNm funcional:

1. **Adición de la caperuza 5'**:
   - Se añade un nucleótido modificado (7-metilguanosina) en el extremo 5', lo que protege al ARN de la degradación y facilita su reconocimiento por los ribosomas.
2. **Cola poli-A**:
   - Una serie de adeninas (cola poli-A) se añade al extremo 3', mejorando la estabilidad del ARN y ayudando en su exportación del núcleo.
3. **Splicing**:
   - Las regiones no codificantes llamadas **intrones** se eliminan, y las regiones codificantes (**exones**) se unen para formar el ARNm maduro.

**Diferencias entre eucariotas y procariotas:**

| CARACTERÍSTICA | EUCARIOTAS | PROCARIOTAS |
|---|---|---|
| Lugar de la transcripción | Núcleo | Citoplasma |
| ARN polimerasa | Varias (I, II y III) | Una sola ARN polimerasa |
| Procesamiento de ARN | Necesita modificaciones (cap, cola poli-A, splicing) | No requiere procesamiento extenso |

**Importancia biológica**

- **Control de la expresión génica**: La transcripción es un punto clave para regular qué genes están activos o inactivos.

- **Producción de proteínas**: Es el paso inicial para la síntesis de proteínas, esenciales para la estructura y función celular.
- **Diversidad funcional**: En eucariotas, el splicing alternativo permite generar múltiples proteínas a partir de un solo gen.

## EJEMPLOS CONCRETOS DE TRANSCRIPCIÓN EN DISTINTOS TIPOS DE ÓRGANOS

**En procariotas (Ejemplo: Escherichia coli)**

1. **Gen lacZ** (del operón lac):

• En *E. coli*, el gen **lacZ** codifica la enzima **beta-galactosidasa**, que descompone la lactosa en glucosa y galactosa.

• La transcripción del gen lacZ ocurre cuando la bacteria detecta lactosa en su entorno.

• **Mecanismo**:

• Una proteína represora se une al operador del operón lac y bloquea la ARN polimerasa.

• Si la lactosa está presente, un derivado (alolactosa) inactiva el represor, permitiendo que la ARN polimerasa transcriba lacZ y otros genes relacionados.

2. **Terminación intrínseca en procariotas**:

• En el gen *trp* (de la biosíntesis de triptófano), la terminación se da mediante una estructura de horquilla en el ARN, seguida de una serie de uracilos. Esto causa que la ARN polimerasa se detenga y libere el ARN.

**En eucariotas (Ejemplo: Homo sapiens)**

1. **Gen hemoglobina beta (HBB)**:

• El gen HBB, ubicado en el cromosoma 11, codifica una subunidad de la hemoglobina, esencial para el transporte de oxígeno en los glóbulos rojos.

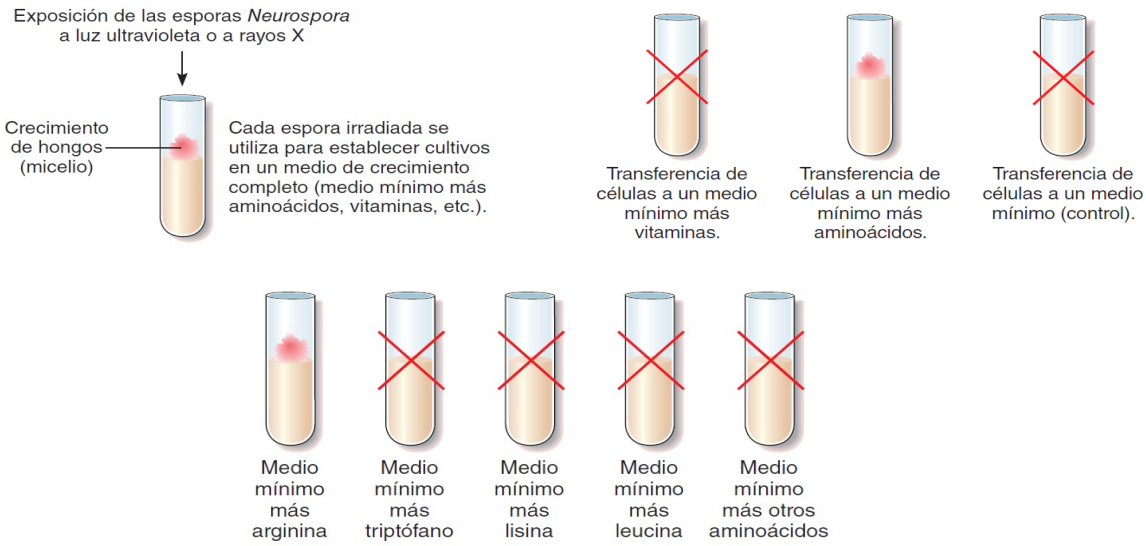
• **Transcripción**:

• Los factores de transcripción específicos como **GATA-1** y **NF-E2** ayudan a que la ARN polimerasa II reconozca el promotor del gen HBB.

• Después de la transcripción, el ARN pre-mensajero pasa por **splicing** para eliminar los intrones antes de formar el ARNm maduro.

2. **Splicing alternativo**:

• Un ejemplo famoso es el gen **Tropomiosina** en humanos. Dependiendo del tejido (músculo, hígado, cerebro), se eliminan intrones y exones específicos, generando proteínas diferentes adaptadas a cada función.



**COMPARACIÓN ENTRE PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS:**

| ASPECTO | PROCARIOTAS | EUCARIOTAS |
|---|---|---|
| Lugar de la transcripción | Citoplasma | Núcleo |
| ARN polimerasa | Una sola ARN polimerasa | Tres tipos: I (ARNr), II (ARNm), III (ARNt) |
| Promotores | Secuencias simples como -10 (TATAAT) y -35 | Promotores más complejos con secuencias como TATA box, enhancers y silencers |
| Factores de transcripción | No se requieren proteínas adicionales | Necesitan múltiples factores de transcripción |
| Procesamiento de ARN | El ARNm se usa directamente para la traducción | El ARN pre-mensajero necesita procesamiento (cap, cola poli-A, splicing) |
| Duración del ARNm | Vida corta (segundos o minutos) | Vida más larga (horas a días) |
| Ejemplo de gen | Operón lac | Gen de la hemoglobina beta |

## EJEMPLOS CLAVE DE DIFERENCIAS FUNCIONALES

**Rapidez y simplicidad en procariotas**

- En bacterias como *E. coli*, la transcripción y la traducción ocurren simultáneamente. Esto significa que el ARNm comienza a ser traducido en proteínas antes de que se complete su síntesis.
- **Ventaja**: Respuesta rápida a cambios ambientales.
- **Desventaja**: Menor regulación y control fino.

**Regulación compleja en eucariotas**

- En humanos, genes como **p53** (un supresor tumoral) están altamente regulados. Su transcripción depende de señales como daño al ADN y la interacción con varias proteínas (como MDM2, que regula su estabilidad).
- **Ventaja**: Permite un control preciso sobre qué genes se expresan en qué momento.
- **Desventaja**: Consume más recursos y tiempo.

**Impacto evolutivo de las diferencias**

1. **Procariotas**:
- La simplicidad les permite adaptarse rápidamente a entornos cambiantes.
- Ejemplo: Las bacterias pueden activar genes para descomponer nutrientes específicos solo cuando están presentes.

2. **Eucariotas**:
- La complejidad permite una mayor diversidad funcional y especialización celular.
- Ejemplo: En humanos, el splicing[14] alternativo permite que un solo gen produzca diferentes proteínas según el tipo de célula o tejido.

**Conclusión**: La transcripción celular es un proceso universal que varía en detalles entre procariotas y eucariotas, reflejando adaptaciones evolutivas específicas. Los organismos procariotas optimizan la velocidad y la eficiencia, mientras que los eucariotas se benefician de un control y especialización más refinados.

[14] El **splicing**, también conocido como **corte y empalme de ARN**, es un proceso fundamental en la biología molecular de las células eucariotas. Ocurre durante la maduración del ARN mensajero (ARNm) y es esencial para la correcta expresión de los genes. Imaginemos un texto con frases (**exones**) y palabras sin sentido entre ellas (**intrones**). El **splicing** sería como eliminar esas palabras sin sentido para que el texto tenga coherencia y pueda ser leído correctamente.

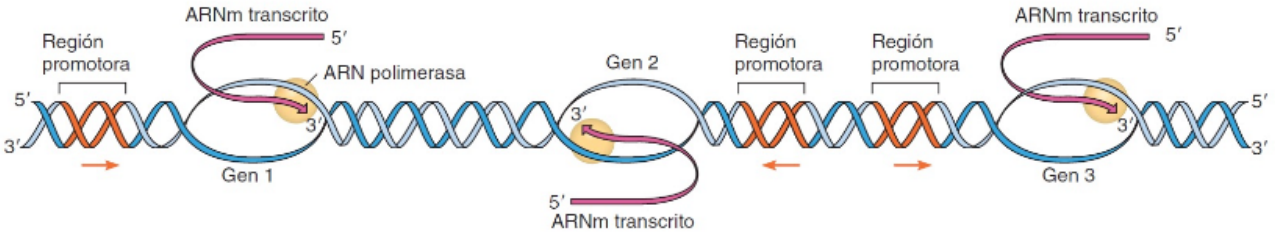
## TRANSCRIPCIÓN DEL ADN Y EL PROCESAMIENTO DEL ARN MENSAJERO (ARNM).

### 1. Una cadena de ADN puede servir como molde o no

• El ADN está formado por dos cadenas complementarias.

• Según el gen que se vaya a transcribir, una cadena servirá como **molde** para fabricar el ARNm, mientras que la otra no se usará en ese momento.

• Esto permite que diferentes genes puedan transcribirse desde distintas hebras del ADN.



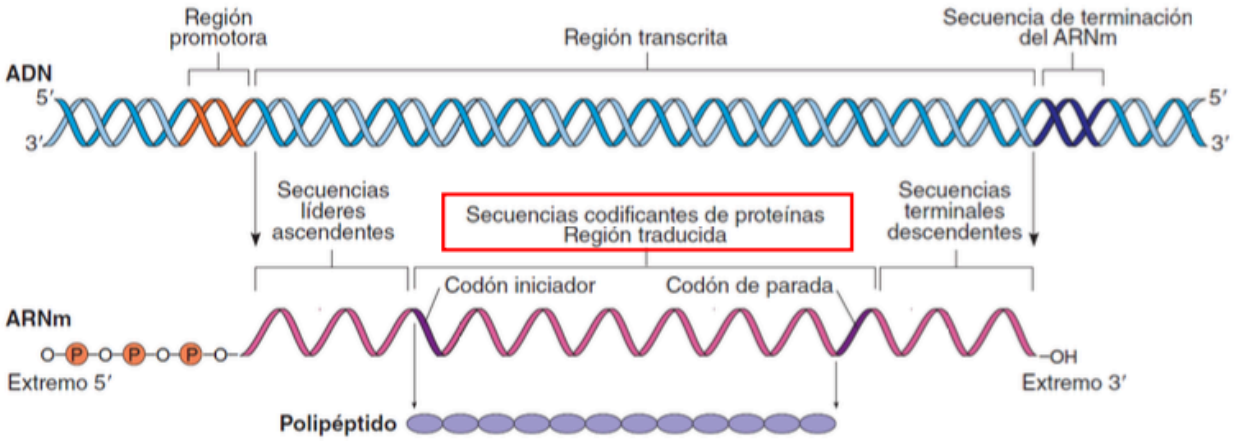

### 2. El ARNm tiene más información que solo el código para una proteína

• En el ADN, la región que se transcribe, incluye más información que solo las instrucciones para fabricar proteínas, de esta manera:

• **Secuencias líderes y descendentes**: Estas partes ayudan en el proceso de traducción, pero no se convierten en proteínas.

• **Región codificante**: Es la parte del ARNm que contiene el "código" para ensamblar los aminoácidos en una proteína.

Ejemplo con ARNm bacteriano




### 3. El ARNm bacteriano es eficiente

• En bacterias, una sola molécula de ARNm puede contener información para fabricar más de una proteína.

• Además, el proceso de traducción (fabricación de proteínas) comienza mientras el ARNm todavía se está sintetizando. Esto hace que las bacterias sean muy rápidas en fabricar proteínas.

## EXPLICACIÓN SENCILLA DEL PROCESAMIENTO DEL ARNM EN EUCARIOTAS

Después de la transcripción del ADN, el **ARN mensajero (ARNm) en eucariotas** pasa por varias modificaciones antes de ser traducido en proteínas. Veamos estos pasos de forma clara y sin muchos detalles técnicos:

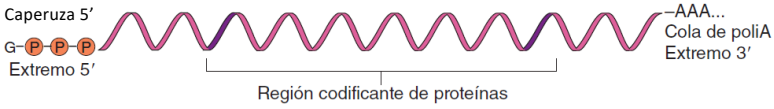
### 1. Modificaciones iniciales del pre-ARNm

El ARN mensajero que se produce directamente del ADN se llama **pre-ARNm**. Antes de que pueda ser utilizado para fabricar proteínas, sufre tres modificaciones clave:

1. **Caperuza 5'**:

• Se le añade un "sombrero" (7-metilguanosina) en un extremo.

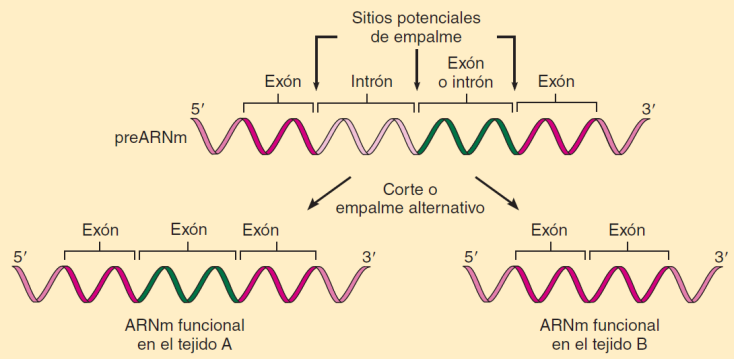
• Esto ayuda a **proteger el ARN** de ser degradado y facilita su reconocimiento por los ribosomas.




2. **Cola Poli-A**:

• Se le agrega una larga cadena de adeninas en el extremo 3'.

• Esto **aumenta su estabilidad** y ayuda en su transporte fuera del núcleo.




### 2. Eliminación de intrones y empalme de exones

La mayor parte de los genes eucariotas contiene partes que **no codifican proteínas** (intrones) y partes que sí (exones). Antes de que el ARN pueda ser usado, se realiza un proceso llamado **splicing**:

• **Intrones**: Se eliminan, ya que no contienen información útil para fabricar proteínas.

• **Exones**: Se juntan entre sí para formar el ARNm maduro.

• **Mecanismo**: Este proceso es llevado a cabo por un complejo llamado **espliceosoma**, aunque en algunos casos el ARN puede cortarse y unirse por sí mismo (ribozimas).

### 3. Función de los intrones

Aunque los intrones no se traducen en proteínas, tienen varias funciones importantes:

• **Vestigios evolutivos**: Son restos de nuestros ancestros genéticos.

• **Favorecen la recombinación genética**: Ayudan a la evolución de nuevos genes.

• **Regulan la expresión génica**: Permiten que un mismo gen produzca diferentes versiones de una proteína dependiendo de cómo se procesen los exones (splicing alternativo).

## ESTRUCTURA Y PROCESAMIENTO DEL ADN - EXPRESIÓN GÉNICA

### 1. Estructura del ADN: La base de la información genética

El **Ácido Desoxirribonucleico (ADN)** es la molécula que almacena toda la información genética en los seres vivos. Su estructura fue determinada por los biólogos genetistas **Watson y Crick en 1953** y se describe como una **doble hélice** formada por dos cadenas de nucleótidos.

→ **Componentes del ADN:**

• **Azúcar desoxirribosa** (soporte estructural).

• **Grupo fosfato** (conexión entre nucleótidos).

• **Bases nitrogenadas** (información genética):

• **Adenina (A)**

• **Timina (T)**

• **Citosina (C)**

• **Guanina (G)**o

→ **Regla de emparejamiento de bases**

• **Adenina (A) siempre se une con Timina (T)**

• **Citosina (C) siempre se une con Guanina (G)**

Este emparejamiento mantiene la estructura del ADN estable.

→ **Importancia**

• El ADN almacena y transmite información genética.

• Es la base de la **expresión génica** (proceso mediante el cual la información del ADN se traduce en proteínas).

### 2. Expresión génica: Cómo el ADN da lugar a proteínas

La **expresión génica** es el proceso mediante el cual la información contenida en un gen se utiliza para producir una proteína. Se divide en **tres etapas**:

#### 2.1. Transcripción: Del ADN al ARN

• Ocurre en el **núcleo** (en eucariotas) o en el **citoplasma** (en procariotas).

• Una enzima llamada **ARN polimerasa** copia la información de un gen en una molécula de ARN mensajero (**ARNm**).

• **Diferencias entre ADN y ARN**:

• El ARN tiene **ribosa** en lugar de desoxirribosa.

• Usa **uracilo (U) en lugar de timina (T)**.

#### 2.2. Procesamiento del ARN (solo en eucariotas)

Antes de que el ARNm pueda ser usado en la fabricación de proteínas, sufre varias modificaciones:

1. **Caperuza 5'**:

• Un nucleótido especial (7-metilguanosina) se añade al inicio del ARNm.

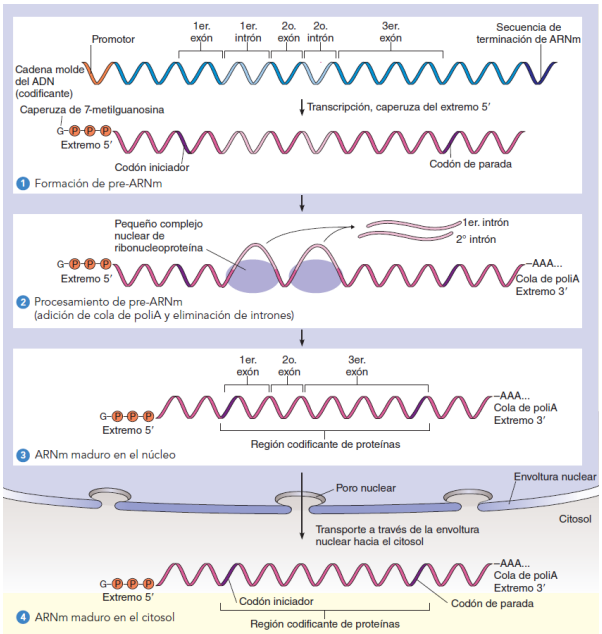
• Protege al ARN de ser degradado y ayuda a su reconocimiento por los ribosomas.

2. **Cola Poli-A**:

• Se añaden de 100 a 250 adeninas al final del ARNm.

• Esto **aumenta su estabilidad** y facilita su transporte.

3. **Splicing (empalme de exones)**:




• El **pre-ARNm** contiene regiones codificantes (**exones**) y no codificantes (**intrones**).

• Un complejo llamado **espliceosoma** corta los **intrones** y une los **exones**.

• Esto permite que el ARN esté listo para la traducción.

#### 2.3. Traducción: De ARN a proteína

• Ocurre en los **ribosomas**.

• El ARNm se lee en grupos de **tres nucleótidos (codones)**.

• Cada codón **corresponde a un aminoácido**, que se unen formando una **proteína**.

• El **ARN de transferencia (ARNt)** lleva los aminoácidos adecuados al ribosoma.

### 3. Regulación de la expresión génica

No todos los genes están activos todo el tiempo. La célula regula la **expresión génica** para producir solo las proteínas necesarias.

**Mecanismos de regulación**

1. **Factores de transcripción**:

• Proteínas que activan o reprimen la transcripción de un gen.

2. **Modificaciones del ARN**:

• El **splicing alternativo** permite generar diferentes proteínas a partir de un solo gen.

3. **Señales ambientales**:

• Factores como **nutrientes, temperatura y señales hormonales** pueden activar o desactivar genes.

**Conclusión:**

• **El ADN almacena la información genética**.

• **La expresión génica transforma esta información en proteínas**, a través de la transcripción, procesamiento del ARN y traducción.

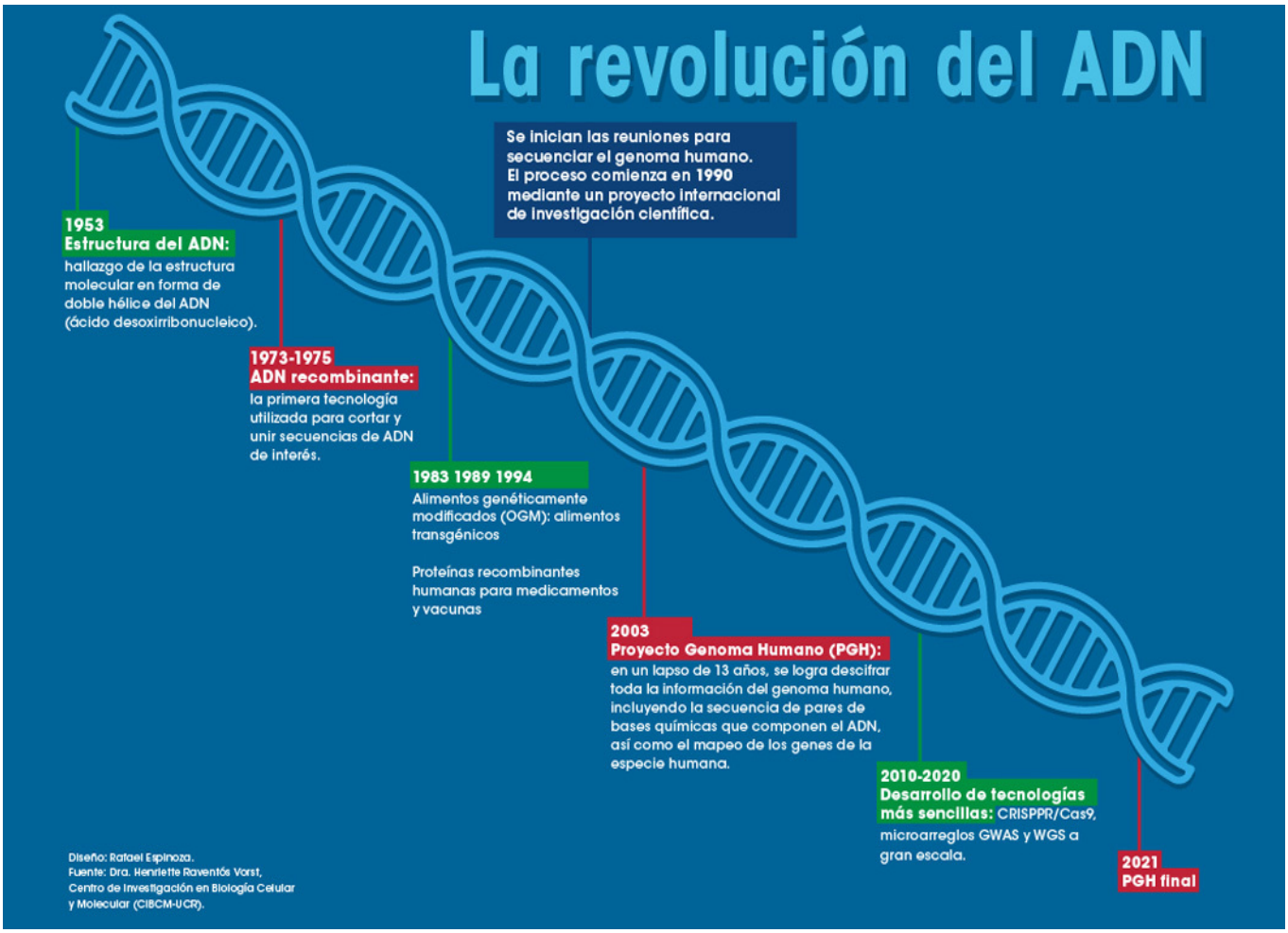
• **Las células regulan qué genes se activan y cuándo**, optimizando su función.

→ **RESUMEN FINAL:**

1. **El pre-ARNm se modifica** añadiendo la caperuza 5' y la cola Poli-A.
2. **Los intrones se eliminan y los exones se empalman** para formar el ARNm maduro.
3. **El ARNm ya maduro sale del núcleo** y se dirige a los ribosomas, donde se traducirá en proteína.

Estas modificaciones permiten que el ARNm **sea estable, legible por los ribosomas y capaz de generar proteínas correctamente.**

## TRADUCCIÓN: DE ARN A PROTEÍNA:



La traducción es el proceso en el que la célula convierte la información contenida en el **ARN mensajero (ARNm)** en una proteína. Este proceso ocurre en los **ribosomas** y requiere la participación de varias moléculas

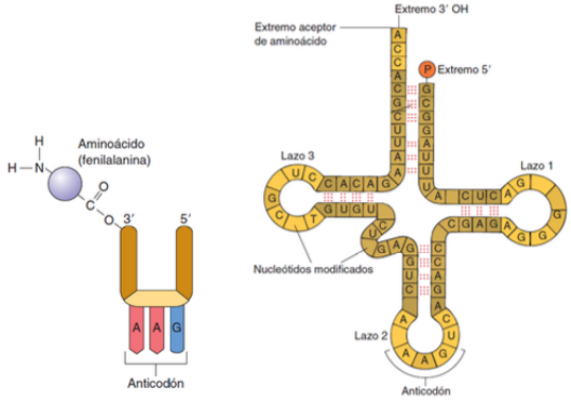
.

**1. Conversión del código genético en proteínas**

El código genético está compuesto por **tripletes de bases (codones)** en el ARNm. Cada triplete codifica un aminoácido específico. En la traducción, este código de nucleótidos se convierte en una **cadena de aminoácidos**, que luego se pliega formando una proteína funcional.

**Moléculas involucradas en la traducción:**

1. **ARN mensajero (ARNm)**: Contiene la secuencia de tripletes de bases que indican el orden de los aminoácidos.




2. **ARN de transferencia (ARNt)**: Actúa como **adaptador**, uniendo el **ARNm** con los aminoácidos correctos.

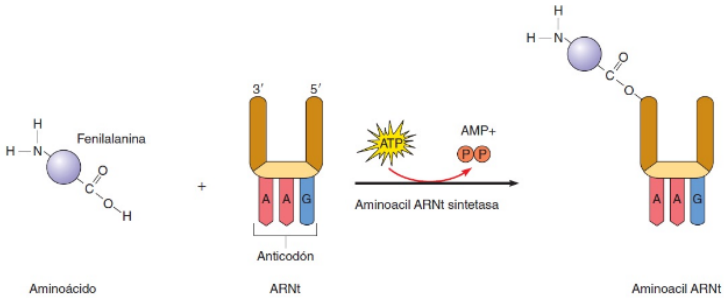
3. **Ribosomas y ARN ribosómico (ARNr)**: Son los "fabricantes de proteínas" que facilitan la unión de los aminoácidos.

**2. Función del ARN de transferencia (ARNt)**

El **ARNt** es clave en la traducción porque transporta los aminoácidos hasta el ribosoma y los coloca en la secuencia correcta.

- **Extremo aceptor**: Se une a un aminoácido específico.
- **Anticodón**: Se une a un codón complementario del **ARNm** asegurando que el aminoácido correcto se añada en el orden correcto.

La enzima **aminoacil-ARNt sintetasa** es la encargada de unir el aminoácido correcto a su ARNt correspondiente.

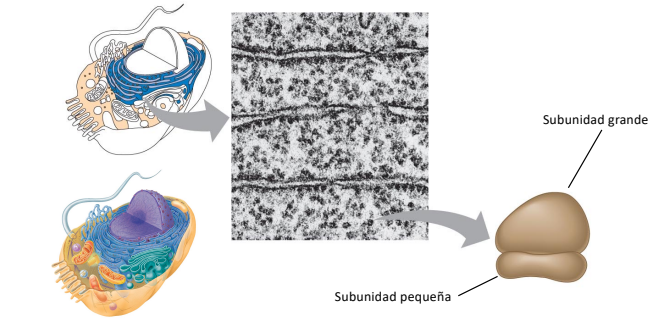



**3. Estructura de los ribosomas**

Los **ribosomas** son estructuras celulares responsables de la síntesis de proteínas. Están formados por dos subunidades:

- **Subunidad pequeña**: Se encarga de leer el ARNm.
- **Subunidad grande**: Facilita la formación de enlaces entre los aminoácidos.

Ribosomas




**4. Proceso de traducción**

La traducción se realiza en tres etapas principales:

1. **Iniciación**:
   - La subunidad pequeña del ribosoma se une al ARNm.
   - Un ARNt especial con el aminoácido **metionina** se une al codón de inicio (AUG).
   - Se une la subunidad grande del ribosoma.

2. **Elongación**:

• Los ARNt continúan entregando aminoácidos según la secuencia del ARNm.

• Los aminoácidos se van uniendo mediante enlaces peptídicos, formando la cadena polipeptídica.

3. **Terminación**:

• Cuando el ribosoma llega a un **codón de parada** (UAA, UAG o UGA), se libera la proteína sintetizada.

• El ribosoma se separa y queda listo para un nuevo ciclo de traducción.

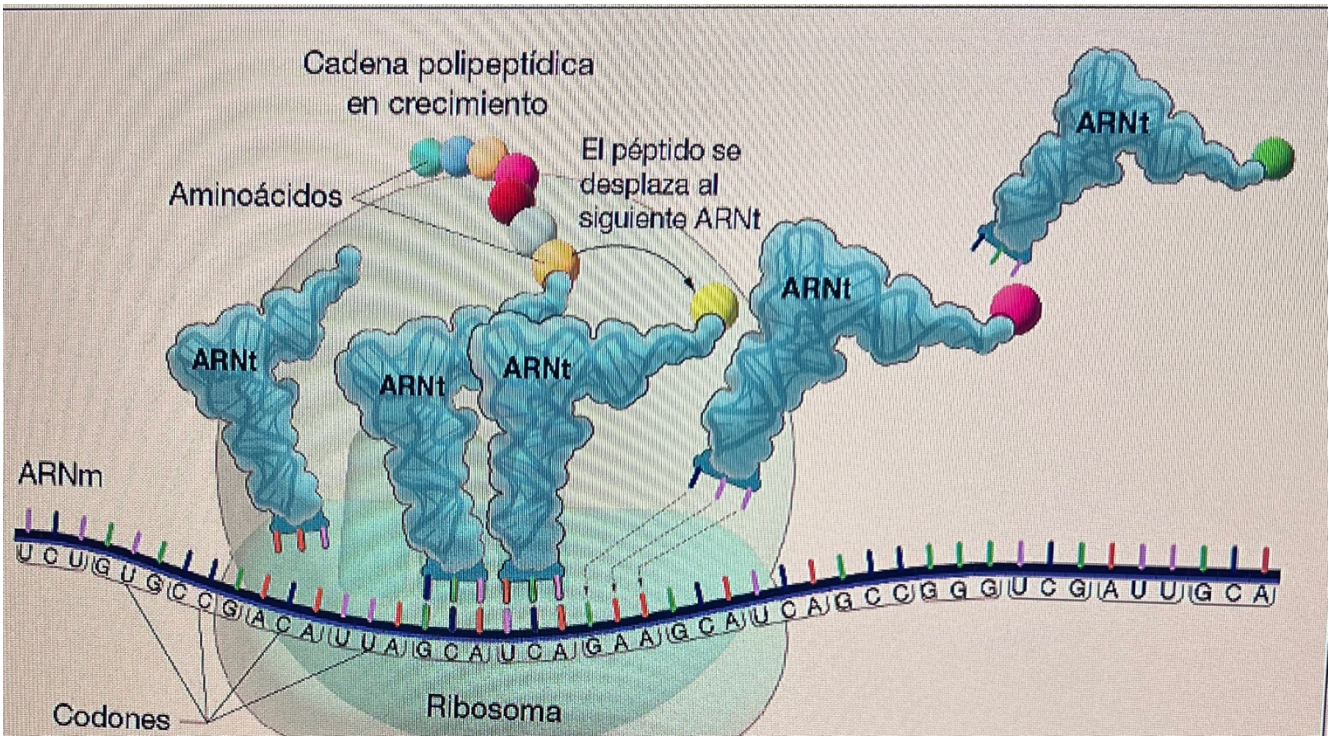
**Conclusión:**

• La traducción convierte la información del ARNm en una proteína funcional.

• Se necesita la colaboración de ribosomas, ARNt y diversas enzimas.

• Este proceso es fundamental para la expresión de los genes y el funcionamiento de la célula.

**ESTA IMAGEN REPRESENTA EL PROCESO DE TRADUCCIÓN EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS DENTRO DE LA CÉLULA. VEAMOS QUÉ SIGNIFICA CADA PARTE:**




**ELEMENTOS CLAVE EN LA IMAGEN:**

1. **ARN mensajero (ARNm)** (línea azul en la parte inferior):

• Contiene la secuencia de nucleótidos organizados en **tripletes de bases** llamados **codones**.

• Estos codones especifican qué aminoácidos deben incorporarse a la proteína en formación.

2. **Ribosoma** (estructura semitransparente que rodea y avanza a lo largo del **ARNm**):

• Es el complejo celular encargado de leer el ARNm y ensamblar los aminoácidos en la secuencia correcta.

• Funciona como una "fábrica de proteínas" y procesa cada codón uno por uno.

3. **ARN de transferencia (ARNt)** (estructuras azules en forma de "L" o "trébol"):

• Transportan aminoácidos específicos y los entregan al ribosoma.

• Poseen una región llamada **anticodón**, que se empareja con el codón complementario en el ARNm.

4. **Cadena polipeptídica en crecimiento** (esfera de bolas de colores en la parte superior):
• Representa la proteína que está formación.
• Cada aminoácido se une mediante **enlaces peptídicos**, formando una cadena que eventualmente se pliega en una proteína funcional.
5. **Movimiento del péptido entre ARNt**:
• La imagen indica cómo el péptido en crecimiento se transfiere al siguiente ARNt conforme el ribosoma avanza.
• Este proceso ocurre en el **sitio P y A del ribosoma**, donde se van añadiendo aminoácidos uno por uno.

**Resumen del proceso:**

1. **El ribosoma lee los codones del ARNm**.
2. **Los ARNt llevan los aminoácidos correctos**, emparejando sus anticodones con los codones del ARNm.
3. **Los aminoácidos se unen entre sí**, formando una cadena polipeptídica en crecimiento.
4. **El ribosoma avanza**, permitiendo que nuevos ARNt traigan más aminoácidos.
5. **Cuando se alcanza un codón de parada**, la síntesis se detiene y la proteína se libera.

→ **Esta imagen nos muestra claramente:**

- **Cómo se construyen** las proteínas en las células.
- **Explica** la relación entre **ARNm, ARNt y ribosomas** que **traduce el ARNm en una proteína.**
- Los **ARNt entregan los aminoácidos correctos**, formando la cadena polipeptídica.
- **Ilustra** cómo el código genético se traduce en proteínas, que cumplen funciones clave en los organismos.
- El proceso se organiza en **tres sitios del ribosoma (A, P, E)**, donde cada A**RNt** cumple su función antes de salir.

## FUNCIÓN DEL ARNT EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Los **complejos aminoacil-ARNt** llegan al ribosoma transportando los aminoácidos necesarios para formar una proteína. Cada **ARNt** tiene:

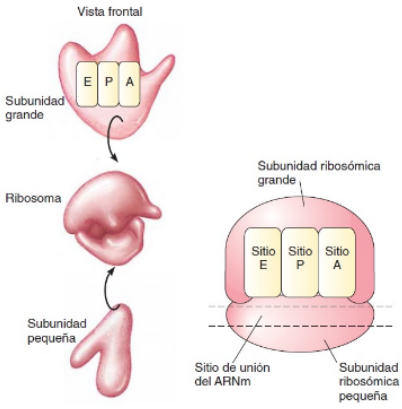
• **Un extremo aceptor**, que se une a un aminoácido específico.
• **Un anticodón**, que se empareja con el codón complementario del **ARNm**.

Este proceso ocurre en los **ribosomas**, que son estructuras celulares formadas en un **60% por ARN ribosómico (ARNr) y 40% por proteínas**. Es importante destacar que el **ARNr tiene una función catalítica**, lo que significa que facilita la formación de enlaces peptídicos sin transferir información genética.

## ESTRUCTURA DEL RIBOSOMA Y SUS SITIOS DE TRADUCCIÓN

Los ribosomas tienen dos subunidades principales:

1. **Subunidad pequeña**: Su función es **estabilizar el ARNm**, asegurando que se lea correctamente.
2. **Subunidad grande**: Contiene tres sitios clave donde ocurre la síntesis de proteínas:
   • **Sitio A (Aminoacil-ARNt)**: Es donde **los ARNt entran con su aminoácido**.
   • **Sitio P (Peptidil-ARNt)**: Aquí es donde **se forma el enlace peptídico** entre los aminoácidos.
   • **Sitio E (Exit)**: Es la zona donde **el ARNt ya vacío sale del ribosoma**.



**Conclusión**

• La imagen muestra **cómo el ribosoma traduce el ARNm en una proteína**.
• Los **ARNt entregan los aminoácidos correctos**, formando la cadena polipeptídica.
• El proceso se organiza en **tres sitios del ribosoma (A, P, E)**, donde cada ARNt cumple su función antes de salir.

## ETAPAS DEL PROCESO DE TRADUCCIÓN

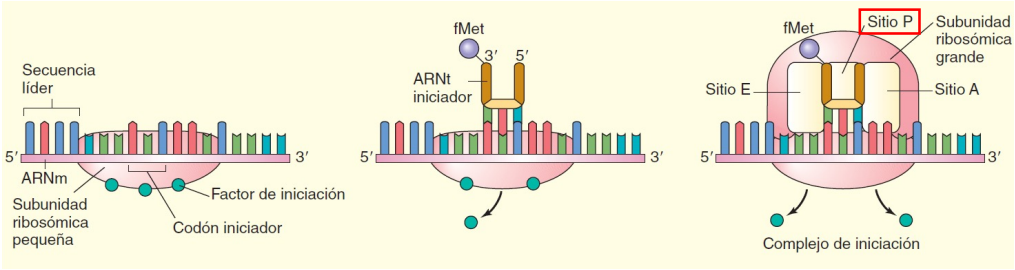
**1ª ETAPA** - La **iniciación:** Es la primera fase del proceso de traducción, en la cual el ribosoma se ensambla en torno al ARNm y se prepara para sintetizar una proteína.

**Pasos principales de la iniciación:**

1. **Unión de los factores de iniciación**:

• Proteínas especiales llamadas **factores de iniciación** se adhieren a la **subunidad pequeña del ribosoma**.

• Esta subunidad reconoce el **ARN mensajero (ARNm)** y se une a él en el **codón de inicio AUG**.




2. **Llegada del ARNt iniciador**:

• Un **ARN de transferencia (ARNt) especial**, llamado **ARNt iniciador**, transporta el primer aminoácido (**metionina**) hasta el ribosoma.

• Su anticodón se empareja con el **codón AUG** en el ARNm.

3. **Unión de la subunidad grande del ribosoma**:

• La **subunidad grande** del ribosoma se ensambla sobre el complejo.

• Los **factores de iniciación se desprenden**, dejando listo el **complejo de iniciación** para continuar con la siguiente fase, la **elongación**.

**¿Por qué es importante esta etapa?**

• Determina **dónde** comenzará la síntesis de la proteína.
• Asegura que el **ARNm se lea correctamente** en el marco de lectura adecuado.
• Es el punto clave donde se **regula** la velocidad de la traducción.

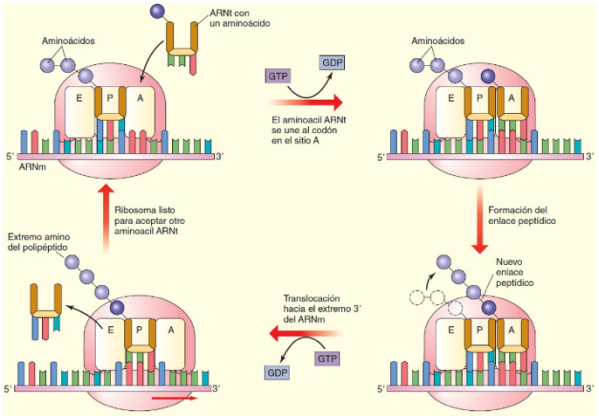
**2ª ETAPA –** La **Elongación:** Esta etapa es la fase en la que la cadena polipeptídica (proteína en formación) crece mediante la adición secuencial de aminoácidos.

**Pasos principales de la elongación:**

1. **Llegada del ARNt con el nuevo aminoácido**:

• Un **nuevo ARNt** cargado con un aminoácido llega al **sitio A** del ribosoma.

• Este proceso **requiere energía en forma de GTP**.




2. **Formación del enlace peptídico**:

• La **enzima peptidil transferasa** (una ribozima, es decir, un ARN catalítico) de la subunidad grande del ribosoma **une el nuevo aminoácido a la cadena en crecimiento**.

• **No requiere energía adicional**, ya que es un proceso espontáneo.

3. **Translocación del ribosoma**:

• El ribosoma **se desplaza sobre el ARNm**, moviendo el ARNt desde el **sitio A** al **sitio P**.

• El ARNt que ya descargó su aminoácido **pasa al sitio E y se desprende**.

• Este movimiento **consume energía en forma de GTP**.

**¿Por qué es importante la elongación?**

• Es el proceso clave donde **se construye la proteína**.

• La precisión en la selección de ARNt asegura que **los aminoácidos se ensamblen en el orden correcto**.

• La energía de GTP impulsa la eficiencia y fidelidad del proceso.

**3ª ETAPA - La terminación:** Esta es la fase final de la síntesis de proteínas, en la que el ribosoma reconoce que la proteína está completa y libera la cadena polipeptídica.

**Pasos principales de la terminación:**

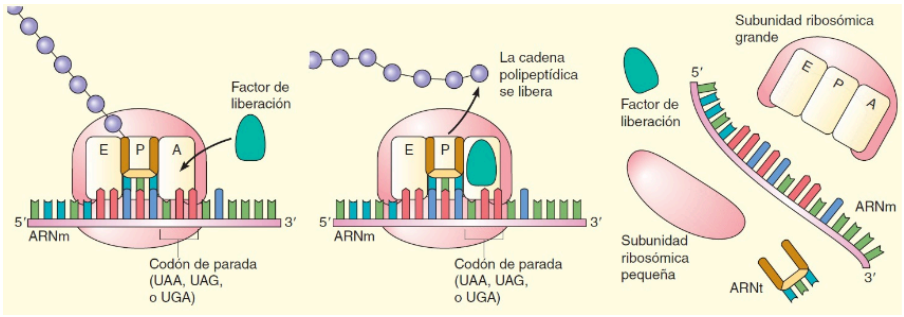
1. **El ribosoma encuentra un codón de terminación**:

• Estos codones pueden ser **UAA, UAG o UGA**.

• No existen **ARNt** que reconozcan estos codones.

2. **Un factor de liberación se une en lugar del ARNt**:

• Esta proteína especial **rompe el enlace** entre el último ARNt en el sitio **P** y la cadena polipeptídica.




3. **Liberación de la proteína**:

• La **proteína completa** se separa del ribosoma.

4. **Disociación del ribosoma**:

• La subunidad **grande y pequeña del ribosoma** se separan.

• Quedan listas para iniciar **una nueva ronda de traducción** si es necesario.

**Importancia de la terminación**

• Asegura que la proteína tenga **la longitud correcta** y no continúe sintetizándose de forma errónea.

• Permite que el ribosoma y otros factores sean **reciclados** para nuevas traducciones.

## CHAPERONAS PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

**¿Qué son las chaperonas?**

• Son **proteínas asociadas a los ribosomas** que **ayudan a la cadena polipeptídica** (recién sintetizada) a adquirir su **forma tridimensional correcta**.

• Sin un plegamiento adecuado, las proteínas pueden ser **inestables** o **no funcionales**.

**¿Por qué es importante el plegamiento de proteínas?**

• Las proteínas necesitan una forma específica para cumplir su función.

• Si una proteína se pliega mal, puede generar enfermedades como **Alzhéimer o Parkinson**.

• Las chaperonas evitan que las proteínas se agreguen o formen estructuras incorrectas.

## HIPÓTESIS DEL TAMBALEO Y CÓDIGO GENÉTICO

→ **¿Qué es la hipótesis del tambaleo?**

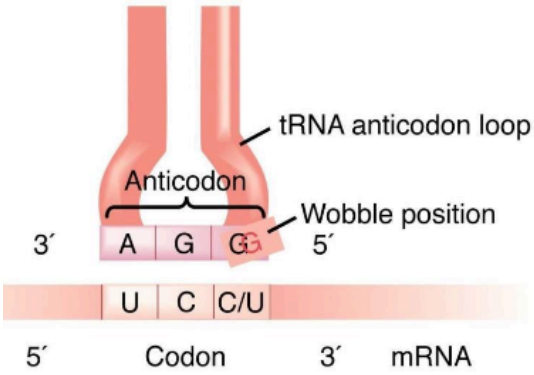
• **El tercer nucleótido de un anticodón de ARNt** (posición de tambaleo o *wobble position*) puede **aparearse con más de un nucleótido en el ARNm**.

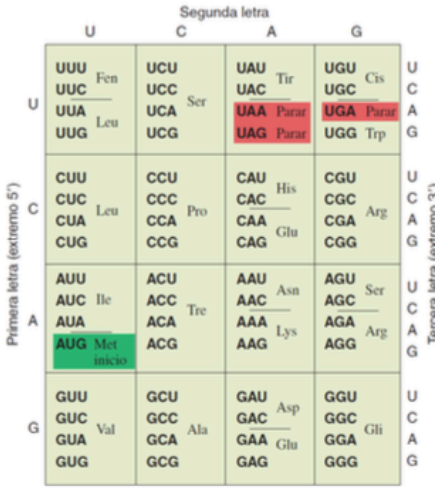
• Esto significa que un mismo **ARNt** puede reconocer **más de un codón** y ayudar a reducir la cantidad de ARNt necesarios para la traducción.

• En esta imagen se muestra un anticodón **GGA** en el ARNt que se empareja con un codón **CCU** en el ARNm.

• Pero, gracias al "tambaleo", ese mismo anticodón también podría emparejarse con otro codón, como **CCC**.

**¿Para qué sirve este mecanismo?**




• Reduce la cantidad de ARNt necesarios en la célula.

• Aumenta la eficiencia de la traducción.

• Permite que haya cierta flexibilidad sin comprometer la fidelidad del código genético.

En la imagen también aparece la **tabla del código genético**, que muestra los 64 posibles codones y los aminoácidos que codifican. Se destaca:

• **AUG** → Inicio (Metionina).

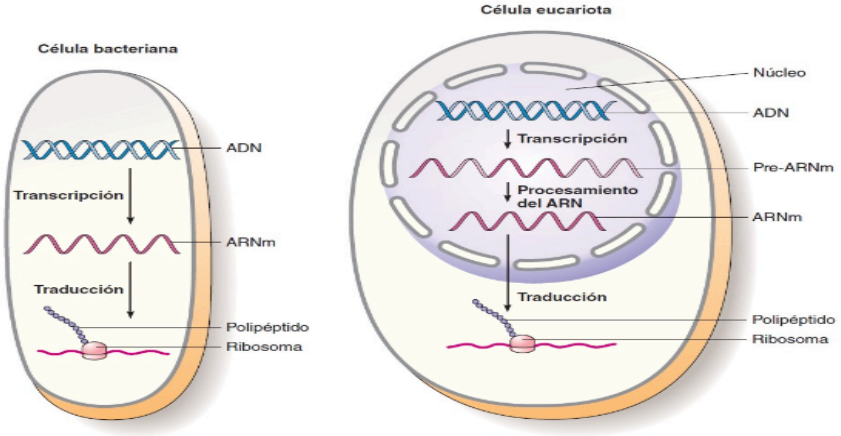
• **UAA, UAG, UGA** → Codones de parada, conocidos como los tres tripletes que al no codificar ningún aminoácido ocasionan el cese de la síntesis proteica.

## DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA ENTRE CÉLULAS PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS

• **Célula bacteriana (procariota):** La transcripción y la traducción ocurren simultáneamente en el **citoplasma**.

• **Célula eucariota:** Hay tres pasos diferenciados:

1. **Transcripción en el núcleo** → Se produce un **pre-ARNm**.




2. **Procesamiento del ARN** → Se eliminan intrones y se añaden modificaciones.

3. **Traducción en el citoplasma** → El ARNm maduro es traducido en proteínas.

**DIFERENCIAS CLAVE:**

| Característica | Procariotas | Eucariotas |
|---|---|---|
| Lugar de la transcripción | Citoplasma | Núcleo |
| Lugar de la traducción | Citoplasma | Citoplasma |
| Procesamiento del ARN | No hay procesamiento | Se eliminan intrones y se añaden caperuza y cola poli-A |
| Simultaneidad | Transcripción y traducción ocurren al mismo tiempo | Ocurren en compartimentos separados |

**Conclusión:**

• En **procariotas**, el proceso es rápido y eficiente.

• En **eucariotas**, el procesamiento del ARN permite una mayor regulación y diversificación de proteínas.

## TIPOS ADICIONALES DE ARN EN LA CÉLULA

Además del **ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia (ARNt) y ARN ribosómico (ARNr)**, existen otros tipos de ARN importantes:

📌 **ARN nucleares pequeños (ARNnp)**

• Participan en el **splicing** (eliminación de intrones en eucariotas).

• Forman parte del **espliceosoma**.

📌 **ARN nucleolares pequeños (ARNnop)**

• Ayudan en la **modificación y procesamiento del ARNr** dentro del nucleolo.

📌 **¿Por qué es importante conocer estos ARN?**

• Regulan la **expresión génica** y el procesamiento del ARN.

• Son esenciales para que los ribosomas y otras estructuras celulares funcionen correctamente.

## EVOLUCIÓN DE LAS SECUENCIAS CODIFICANTES EN EUCARIOTAS

📌 **¿Por qué los genes eucariotas tienen intrones?**

- **Hipótesis evolutivas** sugieren que los intrones favorecen:
  - La **recombinación genética**, facilitando la evolución de nuevos genes.
  - El **splicing alternativo**, permitiendo que un solo gen produzca **varias proteínas diferentes**.
  - La regulación de la **expresión génica**.

📌 **Diferencias clave con los procariotas**

• En **procariotas**, los genes suelen ser **contiguos y sin intrones**, lo que permite una expresión más rápida.

• En **eucariotas**, los genes están **interrumpidos por intrones**, lo que da mayor flexibilidad y control.

⇒La definición nueva de GEN en base al conocimiento actual es: "**Una secuencia de nucleótidos en el ADN que transporta la información necesaria para elaborar un ARN específico o un producto polipeptídico**."

Esto refleja el hecho de que no todos los genes **codifican proteínas**. Algunos codifican **ARN funcionales**, como **ARNr o ARNt**

→ **Conclusión General por si sirve para aclarar algo este complicado tema:**
• Las **chaperonas** ayudan al plegamiento de proteínas recién sintetizadas.
• Hay más tipos de **ARN** en la célula que regulan la expresión y el procesamiento del ARN.
• Los **intrones** en eucariotas han evolucionado para permitir más flexibilidad en la expresión génica.
• La definición de gen ha cambiado con los avances en genética molecular.

---

## MUTACIONES: CAMBIOS EN LA SECUENCIA DE ADN

Las mutaciones son **alteraciones en la secuencia del ADN** que no son corregidas por la célula y que pueden **transmitirse a las siguientes generaciones**.

⇒ **Tipos de mutaciones**

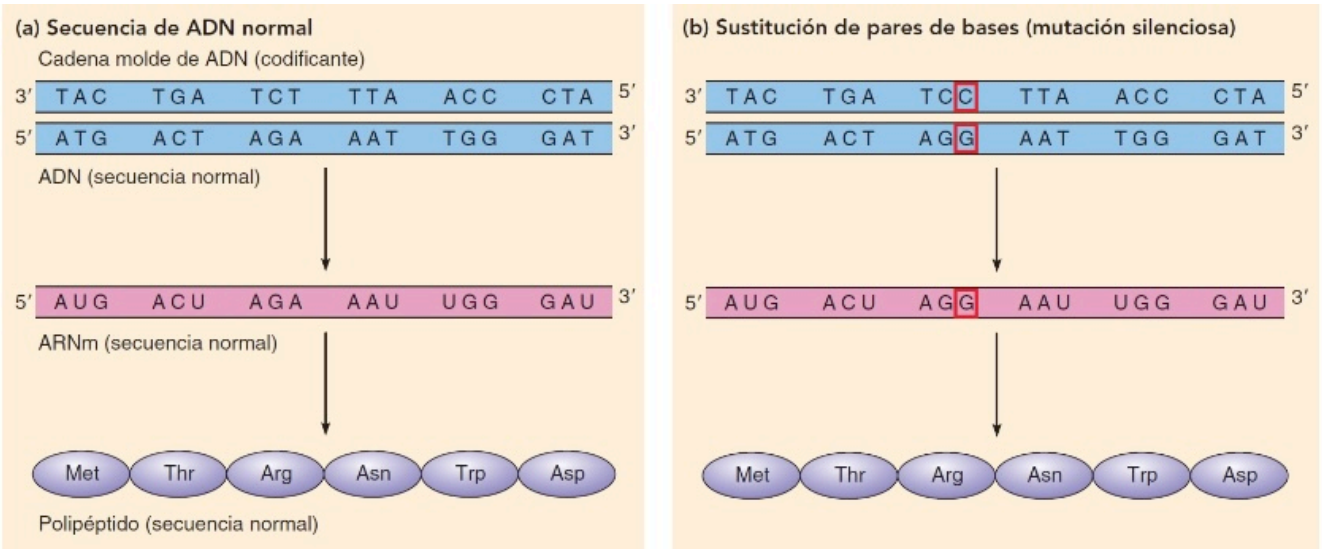
📌 **1. Mutaciones Silenciosas**
• No tienen **efectos observables** en el organismo.
• Ocurren cuando el cambio en el ADN **no altera la proteína resultante** (debido a la redundancia del código genético).
• Ejemplo: El triplete **CCG** y **CCA** codifican para **prolina**, por lo que un cambio en la tercera base puede no afectar la proteína.

📌 **2. Mutaciones Perniciosas**
• Son **dañinas o incluso mortales**.
• Pueden provocar **enfermedades genéticas** al alterar proteínas esenciales.
• Ejemplo:
- **Anemia falciforme**: causada por una mutación en el gen de la hemoglobina.
- **Cáncer**: mutaciones en genes supresores de tumores como **p53** pueden llevar a crecimiento celular incontrolado.

📌 **3. Mutaciones Útiles**
• **Confieren una ventaja adaptativa** al organismo.
• Son clave para la **evolución** y la **selección natural**.
• Ejemplo:
• La **mutación que permite la digestión de lactosa en adultos** en poblaciones humanas que domesticaron ganado.
• **Resistencia a antibióticos en bacterias** debido a mutaciones en sus genes.

⇒ **Importancia de las mutaciones**
✓ Son la base de la **variabilidad genética**.
✓ Pueden ser **beneficiosas, neutras o dañinas**, dependiendo del entorno.
✓ Son clave en la **evolución de las especies**.

## SECUENCIA DE ADN NORMAL CON UNA MUTACIÓN SILENCIOSA




Aquí se muestran dos casos:

→ **(a) SECUENCIA DE ADN NORMAL**

- La **cadena de ADN codificante** tiene una secuencia específica.
- La transcripción genera un **ARNm** con codones específicos.
- La traducción da lugar a una **cadena de aminoácidos (polipéptido)** que forma una proteína funcional.

→ **(b) SUSTITUCIÓN DE PARES DE BASES (MUTACIÓN SILENCIOSA)**

- Se ha producido un **cambio en una base del ADN** (señalado en rojo).
- Como resultado, el ARNm cambia ligeramente en un codón (**AGA → AGG**).
- **Sin embargo, ambos codones codifican para el mismo aminoácido (Arginina)** debido a la redundancia del código genético.
- **No hay cambio en la proteína final**, por lo que la mutación es **silenciosa** y no afecta la función.

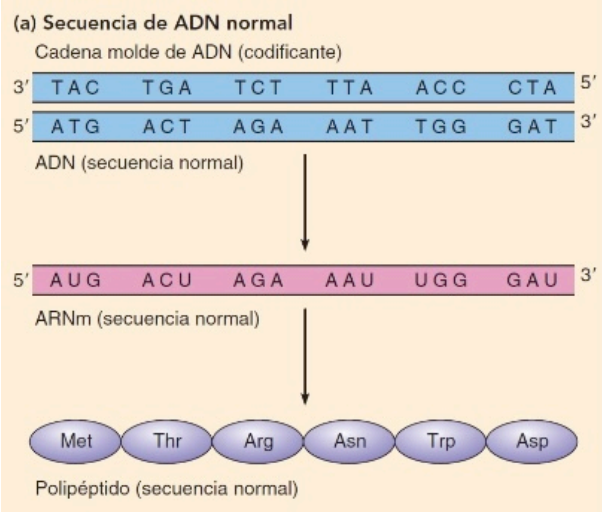
**Resumen:**

✓ **Mutación silenciosa:**

- Cambio en la secuencia de ADN.
- No afecta la secuencia de aminoácidos.
- No genera efectos observables en la proteína.

Este tipo de mutaciones son comunes y pueden acumularse sin consecuencias en el genoma de los organismos.

## SECUENCIA DE ADN NORMAL CON UNA MUTACIÓN DE SENTIDO ERRÓNEO




Esta imagen muestra otra clase de mutación:

→ **(a) SECUENCIA DE ADN NORMAL**

• La transcripción del ADN genera un **ARN mensajero (ARNm)** con una secuencia de codones específica.

• Durante la traducción, estos codones son interpretados por los ribosomas para ensamblar una **cadena de aminoácidos** (polipéptido).

• La secuencia final de aminoácidos es:

**Met - Thr - Arg - Asn - Trp - Asp** (proteína normal).

→ **(c) SUSTITUCIÓN DE PARES DE BASES (MUTACIÓN DE SENTIDO ERRÓNEO O MISSENSE)**

📌 **¿Qué sucede aquí?**

• Se ha producido una **sustitución de bases en el ADN** (resaltado en rojo).

• Esto genera un cambio en el ARNm transcrito, donde un **codón cambia** (de **AGA** a **ACA**).

• Como consecuencia, en lugar de **Arginina (Arg)**, se traduce **Treonina (Thr)**.

• La proteína final es:

**Met - Thr - Thr - Asn - Trp - Asp** (proteína alterada).

📌 **¿Cuál es el efecto de esta mutación?**

• Como se ha cambiado un aminoácido en la proteína final, **su estructura y función pueden verse afectadas**.

• Dependiendo del tipo de proteína y la posición del cambio, esto podría:

✓ No afectar la función de la proteína si el cambio es en un sitio no crucial.

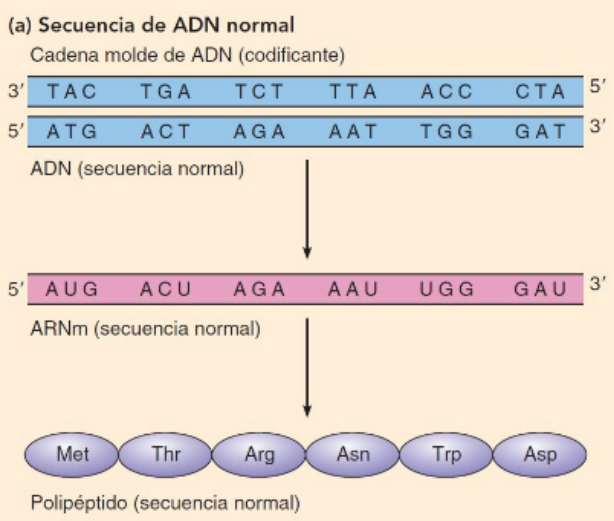
❌ Alterar la funcionalidad si la nueva proteína no puede plegarse correctamente o no cumple su función.

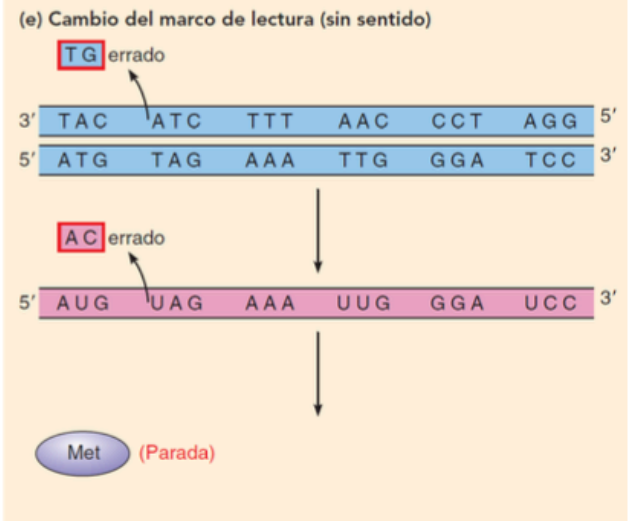
🔬 **Ejemplo en enfermedades: Anemia falciforme**: ocurre por una mutación missense en la hemoglobina (Glu → Val).

→ **Resumen: Mutación Missense (Sentido Erróneo)**

• Cambia un aminoácido en la proteína final. Puede ser **neutral, beneficiosa o perjudicial**, dependiendo de la función de la proteína.

## SECUENCIA DE ADN NORMAL A CAMBIO DEL MARCO DE LECTURA (SIN SENTIDO)




En esta imagen vemos otras dos situaciones:

→ **(a) SECUENCIA DE ADN NORMAL**

- La transcripción y traducción generan un **ARNm** y una **proteína funcional**.
- La secuencia de aminoácidos es:
  **Met - Thr - Arg - Asn - Trp - Asp**.

→ **(e) CAMBIO DEL MARCO DE LECTURA (MUTACIÓN SIN SENTIDO)**

- Se ha producido una **mutación en el ADN** (cambios resaltados en rojo).
- Este cambio altera **los codones en el ARNm**, desplazando el marco de lectura.
- Como consecuencia, se genera un **codón de parada (UAG)** demasiado temprano.
- Esto provoca que la traducción se detenga y la proteína resultante sea **truncada e incompleta**.

→ **IMPACTO DE ESTA MUTACIÓN**

📌 **Mutación sin sentido**

- Se introduce un **codón de parada prematuro** en el ARNm.
- Esto impide que la proteína se sintetice completamente.
- La proteína resultante suele ser **no funcional** o degradada por la célula.

📌 **Cambio del marco de lectura**

- Si se añaden o eliminan nucleótidos que **no son múltiplos de 3**, se altera la lectura de los codones.
- Esto genera una proteína completamente diferente o **no funcional**.

→ **EJEMPLO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESTA MUTACIÓN**

❌ **Distrofia muscular de Duchenne**: causada por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina.

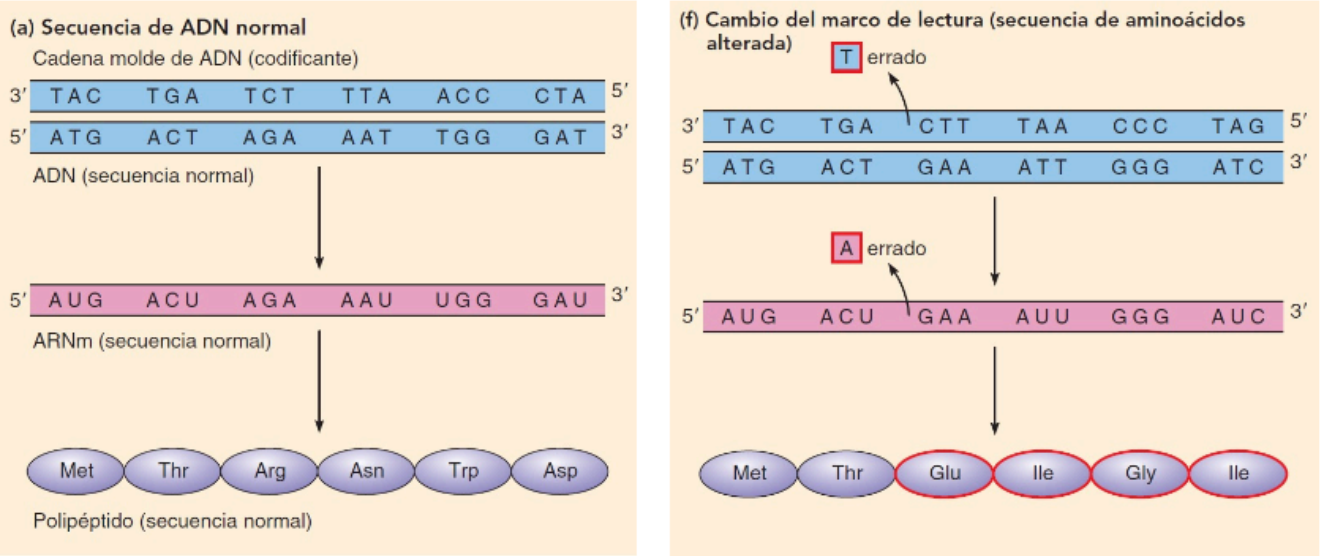
❌ **Fibrosis quística**: algunas variantes ocurren por cambios en el marco de lectura.

**Resumen:**

✓ **Mutación sin sentido:** Introduce un **codón de parada prematuro**, lo que **trunca la proteína**.

✓ **Cambio del marco de lectura:** Desplaza los codones y genera **una proteína alterada o no funcional**.

# CAMBIO MARCO DE LECTURA A SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS ALTERADA




Por último, vemos estas otras dos situaciones:

→ **(a) SECUENCIA DE ADN NORMAL**

- La transcripción y traducción generan un **ARNm** y una **proteína funcional**.
- La secuencia de aminoácidos es:

  **Met - Thr - Arg - Asn - Trp - Asp**.

→ **(f) CAMBIO DEL MARCO DE LECTURA CON SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS ALTERADA**

- Se han producido **mutaciones en el ADN** (resaltadas en rojo).
- Estos cambios han desplazado el marco de lectura del **ARNm**, alterando la agrupación de codones.
- Como consecuencia, la proteína resultante tiene una **secuencia de aminoácidos completamente diferente**.
- La nueva secuencia de aminoácidos es:

  **Met - Thr - Glu - Ile - Gly - Ile**.

→ **IMPACTO DE ESTA MUTACIÓN**

📌 **Cambio del Marco de Lectura**

- Si se añaden o eliminan nucleótidos **(que no sean múltiplos de 3)**, se altera la forma en que los ribosomas leen el ARNm.
- Esto **cambia completamente la secuencia de aminoácidos**, lo que puede generar una proteína **no funcional o dañina**.
- Dependiendo de la importancia de la proteína, esta mutación puede ser **letal o causar enfermedades genéticas**.

📌 **Diferencia con la mutación sin sentido**

- En la **mutación sin sentido**, un **codón de parada aparece prematuramente** y la proteína se **trunca**.
- En el **cambio del marco de lectura**, **toda la secuencia de aminoácidos cambia**, produciendo una proteína completamente diferente.

→ **EJEMPLO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESTA MUTACIÓN**

❌ **Fibrosis Quística**: Algunas variantes ocurren por desplazamiento del marco de lectura en el gen **CFTR**.

❌ **Síndrome de Tay-Sachs**: Mutación en la enzima **hexosaminidasa A**, afectando la degradación de lípidos en el cerebro.

**Resumen:**

✓ **Cambio del Marco de Lectura:**

- Desplaza los codones y cambia **toda la secuencia de aminoácidos**.
- Puede generar una proteína **no funcional o dañina**.
- Es una de las mutaciones más **severas** en términos de impacto funcional.

**https://www.youtube.com/watch?v=7Hk9jct2ozY**

**https://www.youtube.com/watch?v=WkI_Vbwn14g**

---

## ADN MITOCONDRIAL Y SU ORIGEN

📌 **1. Teoría de la Endosimbiosis Seriadas**

• Según esta teoría, las **mitocondrias** eran originalmente **bacterias** que fueron ingeridas por una célula ancestral eucariota.

• Estas bacterias establecieron una relación **simbiótica**, evolucionando hasta convertirse en **orgánulos celulares**.

• Una de las principales **evidencias** de esta teoría es el **ADN mitocondrial**, ya que:

- Es **circular**, similar al de las bacterias.
- Se encuentra **exclusivamente en la mitocondria**, separado del ADN nuclear.

📌 **2. ADN Mitocondrial y su Herencia Materna**

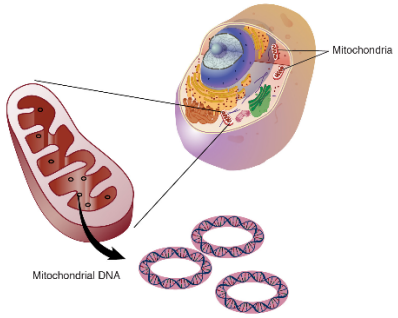
• A diferencia del ADN nuclear, el **ADN mitocondrial (ADNmt) se hereda solo de la madre**.

• Esto se debe a que los espermatozoides **apenas contribuyen con mitocondrias** en la fecundación, y las que aportan se degradan.

📌 **3. Eva Mitocondrial**

• Se llama **"Eva Mitocondrial"** al **primer ancestro común femenino de toda la humanidad**.

• Se puede rastrear gracias a la **frecuencia de mutación del ADN mitocondrial**, que es relativamente estable.




• No significa que fue la única mujer viva en su tiempo, sino que es la única de su linaje cuya línea materna ha perdurado hasta hoy.

**Importancia del ADN Mitocondrial:**

✓ Se usa en estudios evolutivos para rastrear linajes maternos.

✓ Es clave en estudios forenses y de genealogía.

✓ Algunas enfermedades genéticas están relacionadas con mutaciones en el ADN mitocondrial, como el síndrome de Leigh.

Como todas las búsquedas que he realizado para enterarme algo más de este tema del ADN me ha entusiasmado, he elaborado un informe detallado sobre la **Teoría de la Endosimbiosis Seriadas**, del **ADN mitocondrial y su herencia materna**, y del concepto de **Eva Mitocondrial**.

Voy a incluir las referencias y los enlaces de los lugares que he visitado.

## TEORÍA DE LA ENDOSIMBIOSIS SERIADA

La **Teoría de la Endosimbiosis Seriada (SET)**, propuesta por la bióloga **Lynn Margulis** en 1967, explica el origen de las células **eucariotas** a partir de la simbiosis secuencial entre distintos microorganismos procariotas. En esencia, Margulis planteó que ciertas bacterias libres fueron incorporadas por otras células, estableciendo relaciones simbióticas permanentes que dieron lugar a orgánulos como las **mitocondrias** y los **cloroplastos**.

Este modelo proporcionó una solución al "salto evolutivo" entre células **procariotas** (sin núcleo) y **eucariotas** (con núcleo), uno de los grandes dilemas que tenía la biología evolutiva ( Lynn Margulis, la bióloga que reinterpretó la evolución).

Tras años de escepticismo inicial, la teoría endosimbiótica ganó amplio respaldo al acumularse numerosas evidencias experimentales, y hoy se acepta que la aparición de la célula eucariota se debe a estas simbiosis en serie propuestas por Margulis (Endosimbiosis seriada - Wikipedia, la enciclopedia libre) ( Lynn Margulis, la bióloga que reinterpretó la evolución).

⇒ **Evidencias científicas que respaldan la SET (**teoría de la endosimbiosis seriada**):**

Diversos hallazgos apoyan la idea de que mitocondrias y cloroplastos descienden de bacterias endosimbiontes[15]:

- **ADN y genomas:** Las mitocondrias y cloroplastos poseen su propio ADN circular de doble hebra, similar al genoma de las bacterias, mientras que el ADN nuclear eucariota es lineal y se organiza en cromosomas. De hecho, los análisis genéticos mostraron que la **secuencia de ADN** de mitocondrias y plastos es mucho más parecida a la de bacterias libres que a la del núcleo eucariota, lo que obligó a la comunidad científica a aceptar la teoría de Margulis. Además, han perdido autonomía genética: sus genomas son pequeños en comparación con los de bacterias actuales, habiendo **transferido muchos genes al núcleo** de la célula hospedadora a lo largo de la evolución (Endosimbiosis seriada - Wikipedia, la enciclopedia libre).
- **Ribosomas y síntesis proteica:** En las mitocondrias y cloroplastos se encuentran **ribosomas 70S**, del tipo bacteriano, en lugar de los 80S típicos del citoplasma eucariota. Consecuentemente, la maquinaria de síntesis de proteínas de estos orgánulos es sensible a antibióticos que inhiben la traducción en bacterias, pero no a los que afectan ribosomas eucariotas, lo que evidencia su origen procariota. Asimismo, el análisis del **ARN ribosómico 16S** de mitocondrias y cloroplastos revela un parentesco cercano con ciertos grupos de bacterias actuales (Endosimbiosis seriada - Wikipedia, la enciclopedia libre).
- **Membranas y estructura celular:** Tanto mitocondrias como cloroplastos están rodeados por una **doble membrana**. La membrana interna corresponde a la original de la bacteria fagocitada, y la membrana externa sería la vesícula de la célula hospedadora que la englobó. Esta característica concuerda con un evento de **endocitosis**. Además, en los cloroplastos la membrana interna forma tilacoides, estructuras análogas a las membranas

[15] La endosimbiosis es una simbiosis en la que un simbionte habita dentro del cuerpo del otro. Normalmente son bacterias o hongos que viven dentro de la célula eucariota o simplemente dentro del cuerpo.

internas de las **cianobacterias** fotosintéticas (Endosimbiosis seriada - Wikipedia, la enciclopedia libre).

- **División y reproducción:** Mitocondrias y cloroplastos se multiplican dentro de la célula por **fisión binaria**, un proceso de división simple típico de bacterias, independiente de la mitosis celular. En algunos organismos unicelulares, si se destruyen experimentalmente todos los cloroplastos, la célula sobrevive, pero **no puede regenerarlos** por sí misma, indicando que solo surgen a partir de organelos preexistentes (como ocurre con bacterias). También nunca se encuentran mitocondrias o cloroplastos formándose de nuevo en el núcleo, sino que siempre provienen de otros preexistentes.
- **Relaciones filogenéticas:** Estudios comparativos muestran claras **similitudes genéticas** entre los orgánulos eucariotas y sus supuestos ancestros bacterianos. Por ejemplo, los genes ribosómicos de los cloroplastos son casi idénticos a los de las cianobacterias, algo evidenciado cuando se secuenció el ADN de algas verdes y se comprobó que era mucho más parecido al de una cianobacteria que al ADN nuclear de la propia alga. De igual forma, las secuencias de ADN mitocondrial son cercanas a las de bacterias **α-proteobacterias** (probables antecesoras de las mitocondrias, como *Rickettsias*). Estas similitudes apoyan fuertemente un origen simbiótico.
- **Otros orgánulos simbióticos:** La teoría de Margulis abarcó también otros posibles eventos endosimbióticos. El caso mejor establecido es el de los **cloroplastos**, que habrían evolucionado a partir de antiguas cianobacterias fotosintéticas ingeridas por un eucariota primitivo. Esto explica que las plantas y algas fotosintéticas posean cloroplastos con ADN y características bacterianas, heredadas de aquella simbiosis. Margulis llegó a proponer además que estructuras como los **flagelos y cilios** eucariotas podrían haberse originado por la incorporación de bacterias espiroquetas móviles. Sin embargo, esta última hipótesis (y la idea de un origen endosimbiótico del propio núcleo celular) sigue siendo controvertida y no cuenta con consenso científico general (Endosimbiosis seriada - Wikipedia, la enciclopedia libre). En cambio, las endosimbiosis que dieron origen a **mitocondrias** y **cloroplastos** sí se consideran demostradas y universalmente aceptadas.
- **Implicaciones evolutivas:** La Teoría Endosimbiótica supuso un cambio de paradigma al enfatizar la **cooperación biológica** como motor evolutivo. Frente a la visión clásica darwiniana centrada únicamente en la competición y la selección natural, Margulis mostró que la **simbiosis** –la cooperación entre especies distintas– tuvo un papel fundamental en la aparición de la complejidad eucariota ( Lynn Margulis, la bióloga que reinterpretó la evolución). La incorporación de bacterias aeróbicas permitió a los primeros eucariotas **respirar oxígeno** eficientemente, obteniendo mucha más energía (gracias a las futuras mitocondrias) Más adelante, la captación de bacterias fotosintéticas proporcionó la base para la **fotosíntesis** en eucariotas (cloroplastos), originando las algas y plantas (La teoría endosimbiótica). Estos eventos de endosimbiosis seriada ocurrieron hace cientos de millones a miles de millones de años, y facilitaron la diversificación de los eucariotas en los distintos reinos (protistas, hongos, animales y plantas) (La teoría endosimbiótica). En resumen, la teoría de Margulis no solo explica el origen de orgánulos clave, sino que subraya cómo la **integración de linajes distintos** fue crucial para la evolución de la vida compleja en la Tierra. Hoy en día, la endosimbiosis seriada se considera uno de los hitos centrales en la **evolución de los eucariotas**, estando incorporada en la biología evolutiva moderna como explicación del origen de la célula compleja.

## ADN MITOCONDRIAL Y SU HERENCIA MATERNA

El **ADN mitocondrial (ADNmt)** es el material genético contenido en las mitocondrias, orgánulos celulares encargados de la respiración y producción de energía (ATP). A diferencia del ADN nuclear (localizado en cromosomas dentro del núcleo), el genoma mitocondrial es **pequeño, circular y multicopia**. En los seres humanos, consta de una molécula circular de aproximadamente

*16.569 pares de bases* que codifica **37 genes** (13 proteínas, 22 ARN de transferencia y 2 ARN ribosómicos) esenciales para el funcionamiento de la cadena respiratoria (PERSONAS DESAPARECIDAS ANÁLISIS FORENSE DE ADN E IDENTIFICACIÓN DE RESTOS HUMANOS). Este ADN carece de histonas y posee muy pocas regiones no codificantes, siendo un genoma compacto y con una tasa de mutación más alta que la del ADN nuclear. Cada célula puede contener **cientos a miles de copias** de ADNmt (varias copias por mitocondria y numerosas mitocondrias por célula), lo que contrasta con las 2 copias de cada gen nuclear por célula. Además, el ADNmt se replica y se transmite de manera diferente al nuclear, siguiendo un patrón de **herencia no mendeliana** particular.

**Herencia exclusivamente materna:** Una característica fundamental del ADN mitocondrial es que se **hereda casi exclusivamente por vía materna**. Esto significa que todos los hijos (hombres o mujeres) de una mujer recibirán sus mitocondrias (y ADNmt) prácticamente solo de ella, mientras que el aporte paterno de mitocondrias es nulo o se elimina tras la fecundación (¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?: MedlinePlus Genetics). Durante la fertilización humana, el espermatozoide aporta esencialmente solo su núcleo al óvulo; las mitocondrias del espermatozoide (situadas en la cola) no contribuyen al embrión o son activamente degradadas. Estudios recientes han aclarado el mecanismo: se ha descubierto que los **espermatozoides humanos carecen prácticamente de ADN mitocondrial funcional**, pues sus mitocondrias no contienen copias de ADNmt (o no tienen el factor TFAM necesario para replicarlo) (Por qué el ADN mitocondrial sólo se hereda de la madre). En cambio, el **óvulo** aporta todas las mitocondrias iniciales al cigoto, estableciendo así una **línea materna** de transmisión. Como resultado, las variantes o mutaciones del ADNmt pasan de madre a hijos, pero *nunca* de padres varones a su descendencia (¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?: MedlinePlus Genetics). Por ejemplo, una mujer portadora de una mutación mitocondrial la transmitirá a **toda su descendencia**, mientras que un varón portador *no la transmitirá a ninguno de sus hijos* (¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?: MedlinePlus Genetics). Este patrón de herencia uniparental explica por qué se le denomina también **herencia materna**.

**Características y funciones del ADNmt:** El ADN mitocondrial codifica proteínas cruciales del sistema de fosforilación oxidativa (complejos de la cadena respiratoria), así como los ARN necesarios para su propia síntesis proteica. Sin embargo, la mayoría de las proteínas mitocondriales (más de 1000) están codificadas por genes nucleares, sintetizadas en el citosol y luego importadas a la mitocondria. Durante la evolución, se cree que muchas secuencias génicas se transfirieron desde el genoma mitocondrial al nuclear, dejando al ADNmt actual con un conjunto mínimo de genes (Endosimbiosis seriada - Wikipedia, la enciclopedia libre). Aun así, esos genes restantes son vitales: mutaciones en ellos pueden afectar gravemente la producción de energía celular. A diferencia del ADN nuclear, el ADNmt normalmente **no se recombina** (no hay intercambio genético entre diferentes líneas mitocondriales), por lo que las secuencias de ADNmt se transmiten clonales de madre a hijos, acumulando solo las mutaciones que ocurren a lo largo del tiempo. Esta propiedad, junto con su alta tasa de mutación, hace del ADNmt una herramienta valiosa para **estudios evolutivos** y de parentesco, ya que permite rastrear linajes maternos directos a lo largo de muchas generaciones con relativa claridad.

**Importancia en estudios evolutivos y de población:** La herencia estrictamente materna y la ausencia de recombinación del ADNmt facilitan reconstruir **árboles genealógicos maternos** y estimar tiempos de divergencia entre linajes. Comparando las secuencias de ADNmt de distintas personas o especies, los científicos pueden inferir cuán emparentadas están y hace cuánto compartieron un ancestro común femenino. Por ejemplo, el análisis global de la variación en el ADNmt humano permitió identificar a la llamada **"Eva mitocondrial"**, el ancestro materno común más reciente de todos los humanos modernos (tema que se detalla en la siguiente sección). Del

mismo modo, en genética de poblaciones, los diferentes **haplotipos** o *haplogrupos* mitocondriales (variantes características del ADNmt) se usan para seguir las migraciones y mezclas de poblaciones humanas prehistóricas. Gracias a su **reloj molecular** relativamente constante, el ADNmt ha sido fundamental para proponer hipótesis sobre la salida del Homo sapiens de África, la colonización de otros continentes y la relación evolutiva entre grupos étnicos. En especies no humanas, los genes mitocondriales (como el citocromo c oxidasa I) se emplean como marcadores para inferir árboles filogenéticos y también para identificación de especies (códigos de barras de ADN), dada su variabilidad genética inter-especies y conservación intra-especie.

**Aplicaciones forenses:** En genética forense, el ADN mitocondrial es especialmente útil en casos donde el ADN nuclear está muy degradado o es escaso. Dado que cada célula aporta muchas copias de ADNmt (en contraste con solo dos copias de ADN nuclear por gen), las probabilidades de recuperar ADNmt intacto de restos antiguos o muestras muy pequeñas son mayores. Por ello, en restos óseos antiguos, cabellos sin raíz, dientes, etc., a menudo se puede extraer suficiente ADNmt para su análisis incluso cuando el ADN nuclear no es viable. Otra ventaja es que, al heredarse por línea materna, el perfil de ADNmt de un individuo coincidirá con el de su madre, abuela materna, hermanos y hermanas (por vía de madre), tíos maternos, etc. Esto permite identificar restos humanos comparando el ADNmt de un cadáver desconocido con el de un **familiar materno** sobreviviente (PERSONAS DESAPARECIDAS ANÁLISIS FORENSE DE ADN E IDENTIFICACIÓN DE RESTOS HUMANOS). Un ejemplo histórico es la identificación de los **restos de la familia del Zar Nicolás II (los Romanov)**: se extrajo ADN mitocondrial de los huesos hallados y se comparó con el de parientes maternos vivos de los Romanov, lo que confirmó la identidad de los cuerpos encontrados ( Hallazgo e identificación de los restos de los Romanov). En el ámbito criminal, el análisis de ADNmt se ha utilizado para vincular evidencias biológicas (como cabellos) con sospechosos o víctimas cuando no se dispone de suficiente ADN nuclear para un perfil de STR. También es importante mencionar que, debido a su herencia clonal, el ADNmt **no distingue individuos dentro de una misma línea materna** –es decir, personas emparentadas por vía materna tendrán ADNmt idéntico o muy similar–, por lo que su poder de discriminación es menor que el del ADN nuclear. Aun así, sigue siendo una herramienta poderosa para **exclusión e inclusión** de identidades en investigaciones forenses, complementando al ADN autosómico tradicional.

**Enfermedades asociadas a mutaciones en el ADNmt:** Las mutaciones en el ADN mitocondrial pueden causar un conjunto de **enfermedades hereditarias** conocidas como *enfermedades mitocondriales*. Estas dolencias típicamente afectan tejidos de alto consumo energético (sistema nervioso, muscular, cardíaco), debido a la disfunción en la producción de ATP. Siguen un patrón de herencia materna: una madre portadora puede transmitir la enfermedad a todos sus hijos, mientras que un padre portador no la transmite a ninguno. Un ejemplo bien documentado es la **neuropatía óptica hereditaria de Leber**, una enfermedad que causa ceguera en la adultez temprana, asociada a mutaciones en genes del ADNmt que afectan las células del nervio óptico (¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?: MedlinePlus Genetics). Otro caso es el **síndrome de Leigh**, una grave enfermedad neurodegenerativa infantil; ciertas formas de este síndrome son provocadas por mutaciones en genes mitocondriales, como se observó en una familia donde la madre portaba una mutación en ADNmt responsable de Leigh que fue transmitida a sus hijos (Nace el primer niño con ADN de tres personas mediante la técnica de transferencia del huso meiótico - Genotipia). Otras enfermedades mitocondriales incluyen el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de ictus), el síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y la enfermedad de Kearns-Sayre, entre muchas. Los síntomas pueden variar ampliamente incluso entre miembros de una misma familia, en parte por un fenómeno llamado **heteroplasmia** (coexistencia de mitocondrias mutadas y normales en una misma célula). Estas enfermedades no tienen cura definitiva, pero el diagnóstico molecular del ADNmt ha permitido un mejor asesoramiento genético a las familias afectadas, y sienta las bases para explorar posibles terapias.

## EVA MITOCONDRIAL

El término **"Eva Mitocondrial"** se refiere al **antepasado femenino común más reciente** de todos los humanos actuales, determinado a través del linaje genético mitocondrial. En otras palabras, es la mujer de la cual descienden, por línea materna ininterrumpida, *todas* las mitocondrias presentes hoy en la población humana. Si cada persona traza su genealogía exclusivamente a través de sus madres (madre, abuela materna, bisabuela materna, etc.), eventualmente todas las líneas convergen en una sola mujer: esa es la Eva mitocondrial. Es importante destacar que este concepto surge del análisis científico del ADNmt y no tiene connotaciones religiosas, aunque el nombre aluda metafóricamente a la "Eva" bíblica.

**Método de identificación (reloj molecular):** La existencia de una Eva mitocondrial es un resultado esperado de la coalescencia de linajes genéticos bajo herencia materna. Para encontrarla, los científicos comparan las secuencias de ADNmt de personas de diversas etnias y regiones del mundo. La alta variabilidad del ADNmt, acumulada por mutaciones a lo largo de las generaciones, permite estimar el tiempo que separa a dos individuos de un ancestro común: cuantas más diferencias en sus secuencias, más antiguo es su ancestro materno común. Usando el concepto de **reloj molecular** –suponiendo una tasa aproximadamente constante de mutación mitocondrial– se calcula el momento en que *todas* las líneas maternas confluyen. Los primeros estudios de este tipo, a finales de la década de 1980, analizaron muestras de ADNmt de poblaciones de todo el mundo y descubrieron que tenían una sorprendente similitud, apuntando a un origen común. Basándose en estos datos, se estimó que la Eva mitocondrial vivió hace alrededor de **150.000 años (±50.000)**, probablemente en África. Investigaciones posteriores han refinado estas cifras; se suele ubicar a la Eva mitocondrial entre hace ~100.000 y 200.000 años. La evidencia genética señala fuertemente que fue una **mujer africana**, ya que las poblaciones africanas actuales muestran la mayor diversidad de haplogrupos mitocondriales (lo que concuerda con un linaje materno más antiguo en ese continente). En contraste, las poblaciones de otros continentes poseen subconjuntos de esa diversidad africana, sugiriendo que sus ancestros salieron de África posteriormente. En resumen, *todos* los humanos modernos compartimos una misma madre ancestral lejana, por vía materna, que vivió en África en el Pleistoceno medio https://www.quimica.es/enciclopedia/Eva_mitocondrial )

**Evidencias científicas:** La hipótesis de la Eva mitocondrial se sustenta en múltiples líneas de evidencia genética. Por un lado, las comparaciones de secuencias de ADNmt de personas de distintas partes del mundo revelan que, pese a la diversidad, **todas las variantes mitocondriales derivan de una secuencia ancestral común.**

( https://www.quimica.es/enciclopedia/Eva_mitocondrial ).

Dicho de otro modo, al reconstruir el árbol filogenético del ADNmt humano, todas las ramas actuales (haplogrupos) convergen en un tronco único. Este tronco corresponde a la secuencia que habría tenido la Eva mitocondrial. Además, la distribución geográfica de las variantes más ancestrales (los haplogrupos *L0, L1, L2, L3* en nomenclatura genética) está restringida a África, mientras que los haplogrupos presentes en Eurasia, Oceanía y América (por ejemplo, *M, N, etc.* descendientes de L3) son derivados de aquellos africanos. Esto respalda el origen africano de esta ancestro común. Los estudios iniciales (Cann, Stoneking y Wilson, 1987) y numerosos trabajos posteriores en genética de poblaciones han reforzado este esquema, integrándolo con datos de otros marcadores (como el **cromosoma Y**, que traza la línea paterna y cuyo ancestro común más reciente –el "Adán del cromosoma Y"– también vivió en África en una época relativamente cercana a la de Eva mitocondrial) (El cromosoma Adán y la Eva mitocondrial aparecieron en la Tierra en fechas similares). Cabe señalar que la existencia de una Eva mitocondrial no implica que en su época hubiese una única mujer o una única población; más bien indica que **solo su linaje femenino perduró sin interrupciones** hasta todos nosotros, mientras que los linajes de sus contemporáneas se extinguieron en algún punto (por falta de hijas en alguna generación, por ejemplo).

**Aclarando conceptos erróneos:** Un malentendido común es creer que la Eva mitocondrial fue "la única mujer" que existía en su tiempo o la primera mujer de la humanidad. En realidad, Eva mitocondrial **no fue la única mujer de su generación**, ni tampoco vivió en la época en que surgió la especie humana. Probablemente formó parte de una población de varios miles de individuos. Lo especial de Eva es que es la única entre sus contemporáneas cuya descendencia femenina siguió ininterrumpidamente hasta el presente. Muchas otras mujeres de su época también tuvieron hijos, y de hecho todos los humanos actuales tenemos multitud de ancestros de aquel entonces; sin embargo, en el caso de las demás mujeres, o bien no tuvieron hijas, o sus líneas femeninas eventualmente se extinguieron (en generaciones posteriores podría haber solo hijos varones, por ejemplo). Por tanto, *Eva mitocondrial no aporta todo nuestro genoma*, solo el ADNmt. De hecho, genéticamente representa solo una fracción ínfima de nuestra ascendencia (nuestro ADN nuclear proviene de muchísimos otros ancestros). Como lo expresan los divulgadores, el nombre "Eva" puede llevar a confusión: **no fue la primera humana ni la única mujer viva en su época**, sino simplemente la más reciente entre las mujeres antepasadas comunes por línea materna (El cromosoma Adán y la Eva mitocondrial aparecieron en la Tierra en fechas similares). Dicho nombre se eligió por analogía con la figura bíblica, pero en ciencia únicamente denota ese punto común en el árbol genealógico maternal de la humanidad. Entender esto es importante para no interpretar erróneamente el hallazgo: todos compartimos una misma tatarata tatarabuela lejana por vía materna, pero además de ella existían y contribuyeron muchos otros antepasados (hombres y mujeres) a nuestro acervo genético. En resumen, la **Eva mitocondrial** es un concepto poblacional que evidencia la unidad de la humanidad en su origen reciente y apoya la teoría de un **origen africano común** para *Homo sapiens*. Su identificación fue un logro de la genética evolutiva y ha sido corroborada y afinada con estudios posteriores, convirtiéndose en pieza central en el estudio de la evolución humana.

**Importancia del ADN Mitocondrial**

El ADN mitocondrial ha demostrado ser de enorme valor en múltiples disciplinas de la biología y la medicina. A continuación, se detallan algunas de sus aplicaciones e importancias más relevantes en **genética evolutiva**, **genealogía**, **ciencias forenses** y **medicina**:

**1. Genética evolutiva y filogenia:** El ADNmt es ampliamente utilizado como marcador molecular para estudiar la evolución de especies y poblaciones. Su transmisión clonal materna y tasa relativamente rápida de mutación permiten establecer relaciones de parentesco a distintas escalas temporales. En antropología y paleogenética, el análisis de ADNmt de restos antiguos (por ejemplo, momias, huesos prehistóricos) ha ayudado a esclarecer migraciones humanas y el parentesco entre poblaciones antiguas. Un caso destacado es la delineación de la migración humana "*Out of Africa*" (fuera de África) sustentada en patrones globales de variación mitocondrial. También se ha logrado identificar e incluso secuenciar ADNmt de especies extintas, como neandertales y mamuts, comparándolo con especies actuales para inferir su posición evolutiva. En filogenia molecular, genes mitocondriales (p.ej., los citocromos o el ADN ribosomal 16S en bacterias y orgánulos) se emplean rutinariamente para construir árboles evolutivos. Debido a que el genoma mitocondrial está presente en prácticamente todos los organismos eucariotas y posee regiones conservadas junto a regiones variables, es útil tanto para resolver relaciones profundas entre grandes grupos (comparando secuencias muy conservadas) como para distinguir poblaciones cercanas (usando regiones hipervariables). Por ejemplo, en zoología, la técnica de **"DNA barcoding[16]"** utiliza la secuencia del gen mitocondrial COI para identificar especies animales de manera rápida y confiable, aprovechando que cada especie tiene variaciones únicas en dicho fragmento. En resumen, el ADNmt actúa como un **registro evolutivo**: sus mutaciones acumulativas son como "marcas de tiempo" que permiten estimar hace cuánto divergieron dos linajes, lo que ha sido fundamental para fechar eventos evolutivos (como la divergencia entre humanos y chimpancés, la radiación de razas de perros, etc.).

[16] El "DNA barcoding" o código de barras de ADN, es la técnica usada para identificar la especie a la que pertenece un espécimen biológico, usando una secuencia corta de ADN y comparándola con una secuencia de referencia.

Su importancia en genética evolutiva radica en que ofrece una ventana relativamente clara al pasado matrilineal de los organismos.

**2. Genealogía y estudios de linaje:** En genealogía genética[17], el ADN mitocondrial juega un papel central para seguir la línea materna de un individuo. Dado que se transmite prácticamente sin mezclarse de madre a hijo, un **test de ADN mitocondrial** puede revelar si dos personas comparten una antepasada común por vía materna, aunque su parentesco por otras líneas no sea evidente. Empresas de test genéticos directos al consumidor suelen analizar el ADNmt para determinar el **haplogrupo mitocondrial**[18] del cliente, el cual proporciona información sobre su ascendencia materna profunda (por ejemplo, si proviene del linaje euroasiático *H* típico de Europa, del linaje *L* propio de poblaciones africanas subsaharianas, del *A/B/C/D* de linajes nativo-americanos, etc.). Este haplogrupo se define por ciertas mutaciones características y se correlaciona con regiones geográficas de origen ancestral. Así, muchas personas han descubierto sus orígenes maternos étnicos o geográficos mediante el análisis de ADNmt. Además, en investigaciones genealógicas específicas, el ADNmt puede ayudar a confirmar o descartar relaciones: por ejemplo, si dos familias sospechan tener una bisabuela común por línea femenina, sus descendientes femeninas deberían compartir el mismo perfil de ADNmt. De hecho, **pruebas de parentesco mitocondrial** se utilizan para verificar si individuos pertenecen a la misma rama materna (Test de ADN mitocontrial - Prueba de Herencia Materna - Ampligen). Un caso famoso fue la identificación de los restos de King Richard III de Inglaterra, hallados en 2012, cuyo ADNmt coincidió exactamente con el de dos descendientes femeninas de su familia materna, lo que confirmó su identidad cientos de años después. En suma, el ADNmt proporciona una herramienta única para conectar generaciones lejanamente separadas a través de la línea materna, complementando la información del apellido (que sigue la línea paterna tradicionalmente) y del ADN autosómico que combina aportes de todas las ramas.

**3. Identificación forense y arqueológica:** Como se mencionó en la sección anterior, el ADN mitocondrial es muy valioso en contextos forenses y de identificación de restos. Su abundancia en cada célula hace posible obtener perfiles genéticos aun de muestras muy deterioradas. En investigaciones criminales, cuando se encuentran **cabellos sin raíz**, uñas, huesos calcinados u otras evidencias donde el ADN nuclear no es suficiente, el análisis del ADNmt puede proporcionar información genética útil. Aunque el ADNmt por sí solo no individualiza completamente (salvo que se encuentre una diferencia, puede haber muchas personas con el mismo haplotipo), sí puede **excluir** a sospechosos si no coincide con la muestra, o **incluir** probabilísticamente si coincide, especialmente cuando se combina con otros indicios. En casos de personas desaparecidas, desastres masivos o conflictos armados, la identificación de restos humanos a menudo recurre al ADNmt para cotejarlo con familiares: por ejemplo, si se recuperan huesos de un desaparecido sin identificar, se puede comparar su ADNmt con el de su madre o con el de un hermano/hermana, tía materna, etc., buscando una coincidencia que confirme la identidad (PERSONAS DESAPARECIDAS ANÁLISIS FORENSE DE ADN E IDENTIFICACIÓN DE RESTOS HUMANOS). Organismos internacionales como el Comité Internacional de la Cruz Roja han establecido bases de datos de ADNmt de familiares de desaparecidos para facilitar estas identificaciones. La **arqueología molecular** también aprovecha el ADNmt: en momias o esqueletos antiguos, se ha podido determinar sexo (el ADNmt indica solo linaje materno, para sexo se usa generalmente cromosoma Y si es masculino) y parentesco entre individuos enterrados juntos, o confirmar linajes dinásticos (por ejemplo, establecer que ciertos restos pertenecían a miembros de una misma familia real antigua porque comparten el mismo ADNmt). Un logro destacable fue la confirmación de parentesco en la tumba de Tutankamón y otras momias de la familia real egipcia mediante ADNmt combinado con ADN nuclear. Asimismo, en investigaciones históricas, el ADNmt ha ayudado a autenticar reliquias:

[17] Genealogía genética es el uso de ADN para rastrear ancestros en genealogías familiares.

[18] Los haplogrupos mitocondriales son conjuntos de haplotipos similares definidos por combinaciones de polimorfismos nucleares únicos (SNP) en el ADNmt heredado de un ancestro común. Estos haplogrupos se forman como resultado de la acumulación secuencial de mutaciones a través de linajes maternos

un famoso caso es el **Hallazgo de los Romanov**, mencionado antes, donde el ADNmt jugó un rol decisivo para autenticar los restos del último Zar de Rusia y su familia comparándolos con parientes vivos (como el príncipe Felipe de Edimburgo, emparentado por vía materna con la Zarina Alejandra) ( Hallazgo e identificación de los restos de los Romanov). En conclusión, el ADNmt es una herramienta estándar en la **caja de herramientas forense**, que complementa al análisis de STR nucleares, ampliando las posibilidades de lograr identificaciones en situaciones donde el material genético está comprometido.

**4. Medicina y enfermedades genéticas:** El estudio del ADN mitocondrial ha tenido gran impacto en la medicina, especialmente en el entendimiento de enfermedades metabólicas hereditarias y en avances de terapia génica y reproductiva. El reconocimiento de que ciertas patologías son causadas por mutaciones en el ADNmt (y no en el ADN nuclear) fue crucial para diagnosticar correctamente a pacientes que presentaban patrones de herencia materna. Actualmente, cuando se evalúa a un paciente con síntomas neuromusculares inexplicables, se considera la posibilidad de una enfermedad mitocondrial y se pueden secuenciar los 37 genes mitocondriales para buscar mutaciones causales. Esto ha permitido identificar síndromes antes misteriosos y brindar asesoramiento genético: por ejemplo, si una mujer es portadora de una mutación patogénica en su ADNmt, sabe que *todos* sus hijos podrían heredarlo, lo que plantea decisiones reproductivas difíciles. Aquí es donde la investigación médica ha dado un paso revolucionario: el desarrollo de la **terapia de reemplazo mitocondrial**. Esta técnica, también conocida popularmente como "bebés de tres padres", consiste en usar el óvulo de la madre portadora de la mutación, pero reemplazando sus mitocondrias defectuosas por mitocondrias sanas de una donante. En la práctica, se extrae el núcleo del óvulo de la madre (con su ADN nuclear intacto) y se inserta en un óvulo *enucleado* de una donante que tiene mitocondrias normales; luego se fecunda con el esperma del padre. El embrión resultante tiene el ADN nuclear de ambos padres (que determina prácticamente todas sus características físicas y genéticas) y el ADN mitocondrial de la donante sano. En 2016 se anunció el nacimiento del primer bebé libre de una enfermedad mortal gracias a esta técnica: una pareja con mutación de ADNmt causante del síndrome de Leigh tuvo un hijo sano con ADN de tres personas (padre, madre y una donante de mitocondrias) (Nace el primer niño con ADN de tres personas mediante la técnica de transferencia del huso meiótico - Genotipia). Este avance mostró directamente la relevancia médica del ADNmt: *interviniendo sobre él se pueden prevenir enfermedades antes inevitables*. Si bien existen debates éticos y se siguen estudiando los posibles riesgos a largo plazo de mezclar ADNmt de una persona con ADN nuclear de otra, países como el Reino Unido ya han reglamentado estas técnicas de reemplazo mitocondrial para uso clínico en prevención de enfermedades graves.

Más allá de la reproducción asistida, el ADNmt también está implicado en otros aspectos médicos. Por ejemplo, se ha observado que ciertas mutaciones mitocondriales somáticas (adquiridas durante la vida) se acumulan con la edad en tejidos como el cerebral y muscular, contribuyendo potencialmente al **envejecimiento celular** y a enfermedades degenerativas. Esto ha llevado a la llamada "teoría mitocondrial del envejecimiento", donde el daño en el ADNmt por radicales libres podría ser una de las causas del deterioro funcional asociado a la edad. Además, en oncología se investigan las mutaciones en ADNmt encontradas en algunos tumores, así como la posible liberación de ADNmt al torrente sanguíneo como biomarcador en ciertas patologías (por ejemplo, niveles de ADNmt libre circulante podrían indicar daño tisular o inflamación). Aunque estas áreas están en exploración, subrayan la importancia de la genética mitocondrial más allá de las enfermedades clásicas.

En el campo de la terapia génica, corregir defectos en el ADNmt es complejo debido a la dificultad de introducir genes en las mitocondrias (la mayoría de las terapias génicas actúan en el núcleo). Sin embargo, se están estudiando estrategias para mitigar los efectos de mutaciones mitocondriales, como usar moléculas que favorezcan la replicación de las mitocondrias sanas sobre las mutadas, o incluso editar el genoma mitocondrial mediante variantes adaptadas de CRISPR u otras nucleasas (un desafío técnico notable por las barreras de importación de ARN/ADN en

mitocondrias). El hecho de que las mitocondrias sean tan numerosas y esenciales en cada célula hace que cualquier avance en este terreno pueda tener un gran impacto terapéutico.

**5. Conclusiones – un organelo, múltiples aplicaciones:** El ADN mitocondrial, remanente de nuestro antiguo origen simbiótico, se ha convertido en un protagonista en numerosos ámbitos científicos. En evolución, nos cuenta la historia de la vida y la dispersión humana por el planeta; en genealogía, nos conecta con nuestras raíces maternas; en criminología y arqueología, ayuda a dar nombre a restos silenciosos; y en medicina, su alteración explica enfermedades y motiva innovadoras soluciones para evitarlas. Su estudio ejemplifica la belleza de la biología integrativa: un pequeño fragmento de ADN, transmitido de madres a hijos desde tiempos inmemoriales, que hoy nos permite entender mejor nuestro pasado y mejorar nuestra vida presente. Las investigaciones continúan, pero sin duda el **ADN mitocondrial** seguirá siendo clave en la genética evolutiva, la **bioarqueología**[19] y la medicina del futuro, arrojando luz sobre preguntas fundamentales de la ciencia y la humanidad. **(PERSONAS DESAPARECIDAS ANÁLISIS FORENSE DE ADN E IDENTIFICACIÓN DE RESTOS HUMANOS)**

**(¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?: MedlinePlus Genetics)**

NOTA: Los párrafos en color son enlaces al punto de consulta de la información.

---

[19] La bioarqueología es la ciencia que estudia los restos óseos humanos que son recuperados en sitios arqueológicos.