

ESTRUCTURA DEL ADN

Es un polinucleótido de doble cadena cuya función es conservar la información genética, especificando la secuencia de Aa de todas y cada una de las proteínas celulares.

Dogma general de la genética

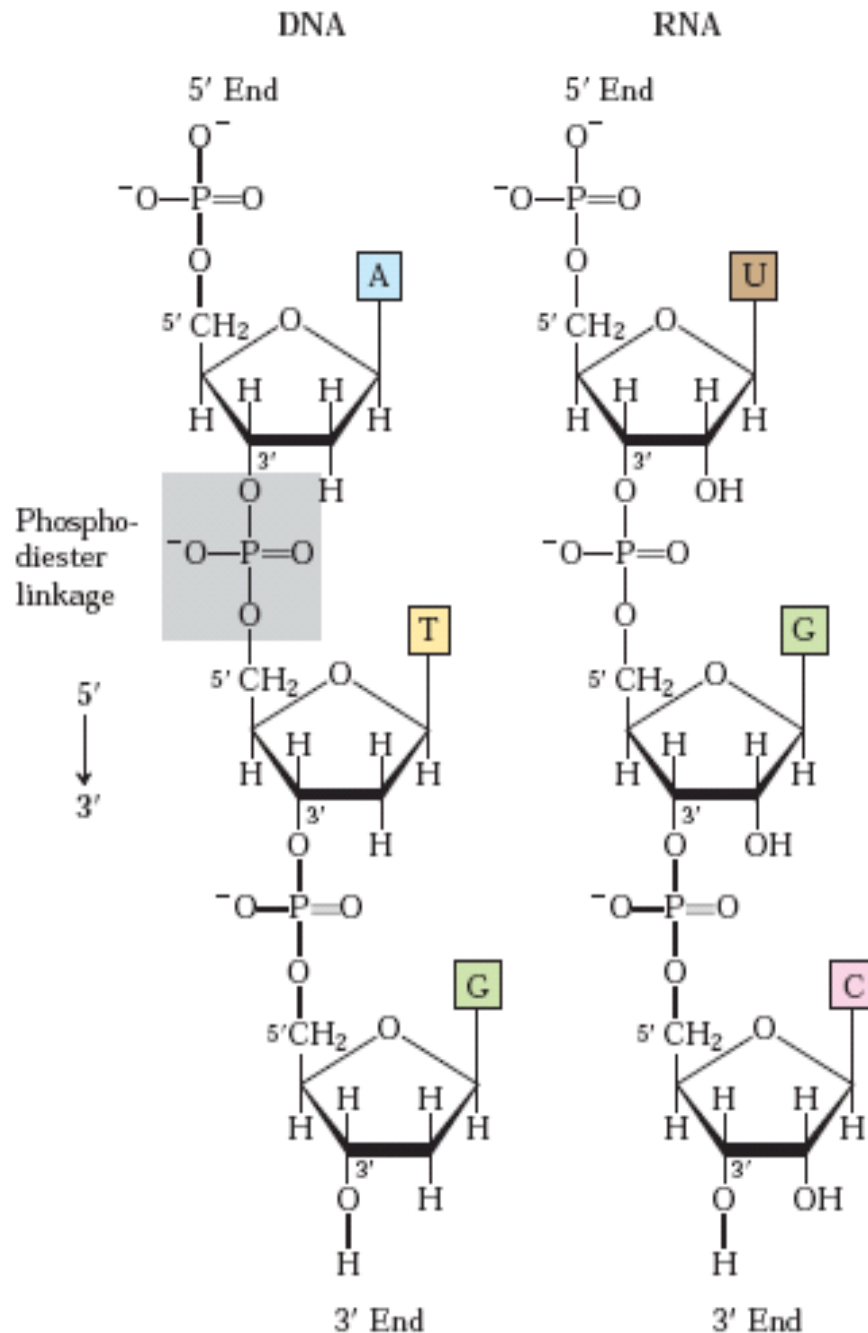
Tres procesos:

Replicación: obtener copias exactas

Transcripción: transferir la información al ARN

Traducción: biosíntesis de proteínas.

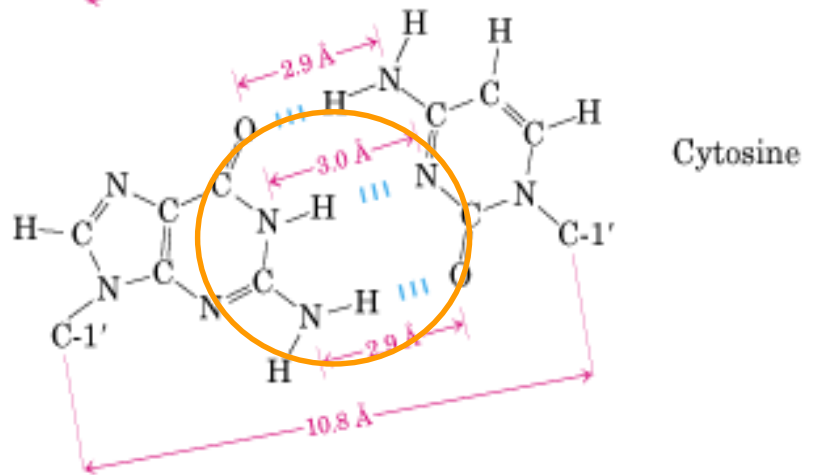
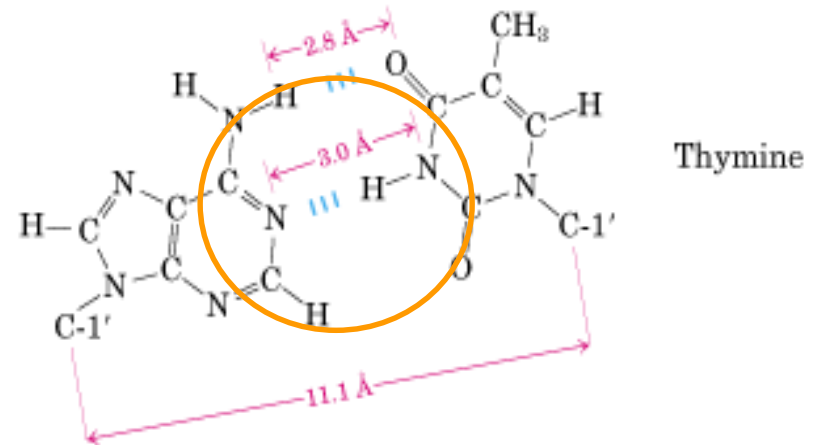
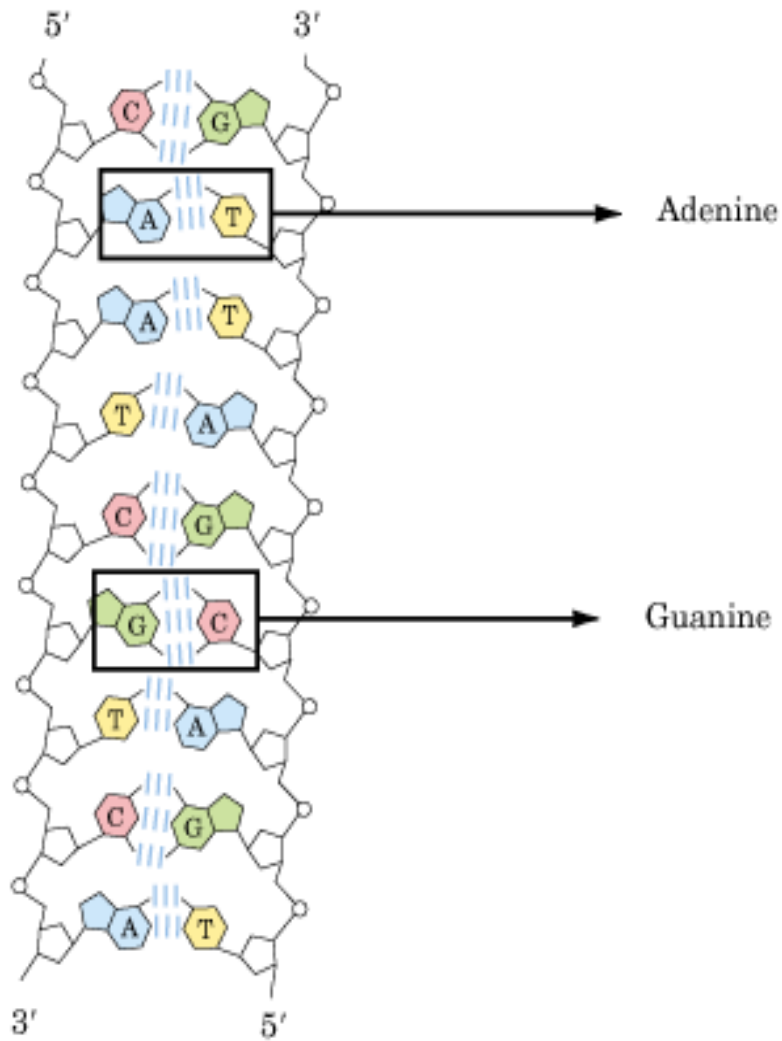
ESTRUCTURA PRIMARIA



Encadenamiento entre nucleótidos mediante enlaces covalentes con el ácido fosfórico que produce un éster doble en las posiciones 5' de uno y 3' del otro

- Las 2 cadenas que constituyen el ADN resultan enlazadas por las interacciones que desarrollan entre sí las bases nitrogenadas de uno y otro filamento, uniéndose en pares de bases específicos
- Dos tipos de uniones: puente hidrógeno
interacción hidrofóbica
- La parte variable es la secuencia de bases
- Tripletas o codones --- Código genético
- Información para control y protección del código

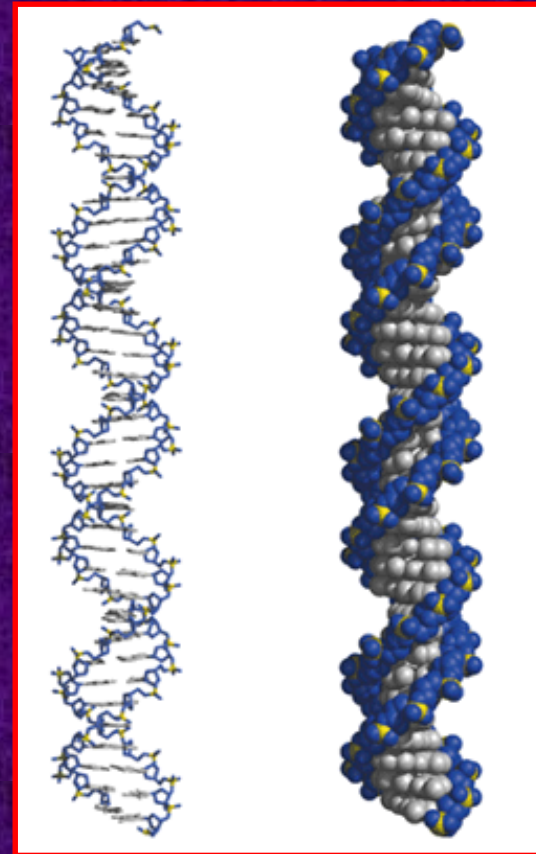
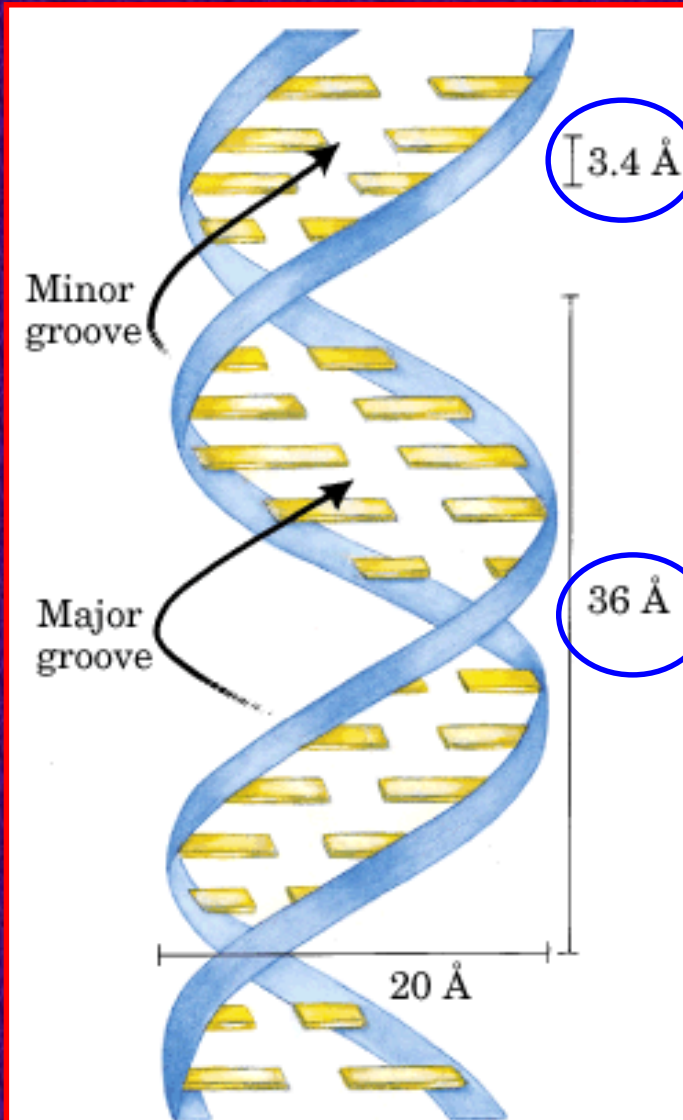
- **Watson y Crick modelo estructural para ADN**
- **Debido a la distancia entre las bases en apareamiento sólo es factible entre una base púrica y una pirimidínica :**
- **$A = T$ $C \equiv G$**
- **Las cadenas de la doble hélice son complementarias y antiparalelas**



ESTRUCTURA SECUNDARIA

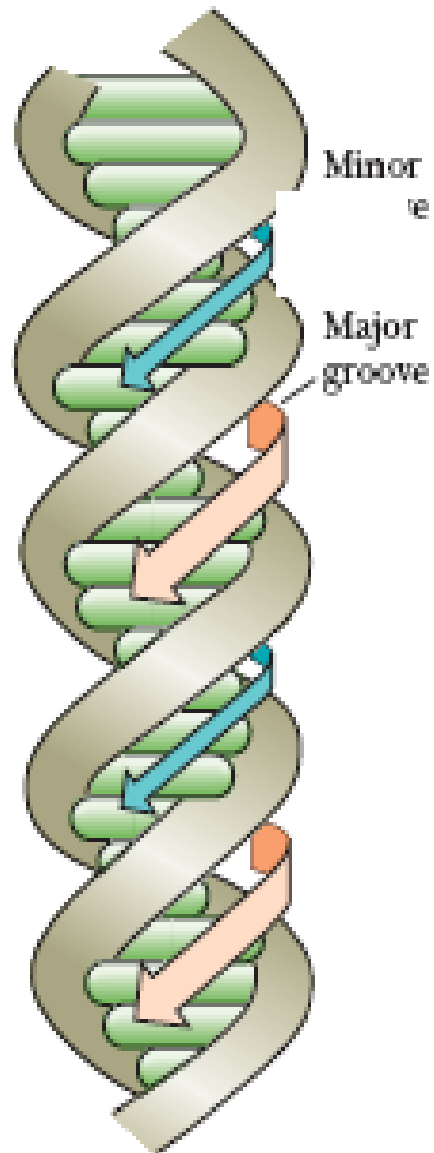
- ESTUDIOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X SOBRE CRISTALES DE ADN:
- DOBLE CADENA NUCLEOTIDICA DE ORDENACIÓN HELICOIDAL
- ENROLLADA ALREDEDOR DE UN EJE COMUN.
- HACIA EL EXTERIOR ARMAZON COVALENTE HIDROFILICO DE FOSFATOS Y PENTOSAS
- HACIA EL INTERIOR BASES NITROGENADAS SIGUIENDO UN ORDEN DE COMPLEMENTARIEDAD
 $A=T$ $C \equiv G$

ESTRUCTURA DEL DNA

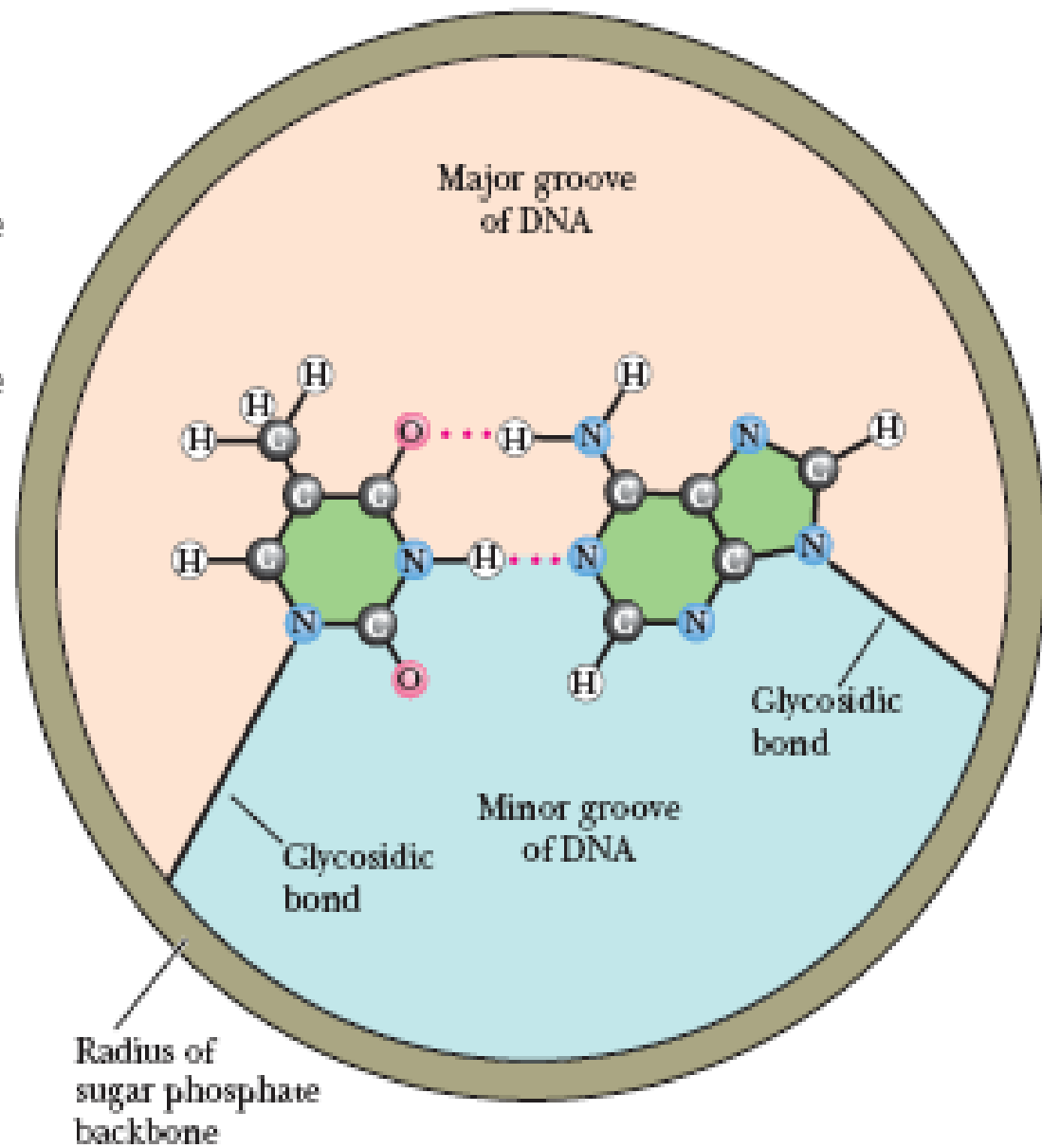


La doble hélice es dextrógira y la forma B
Tiene 11 pb por vuelta

B-DNA



Top view



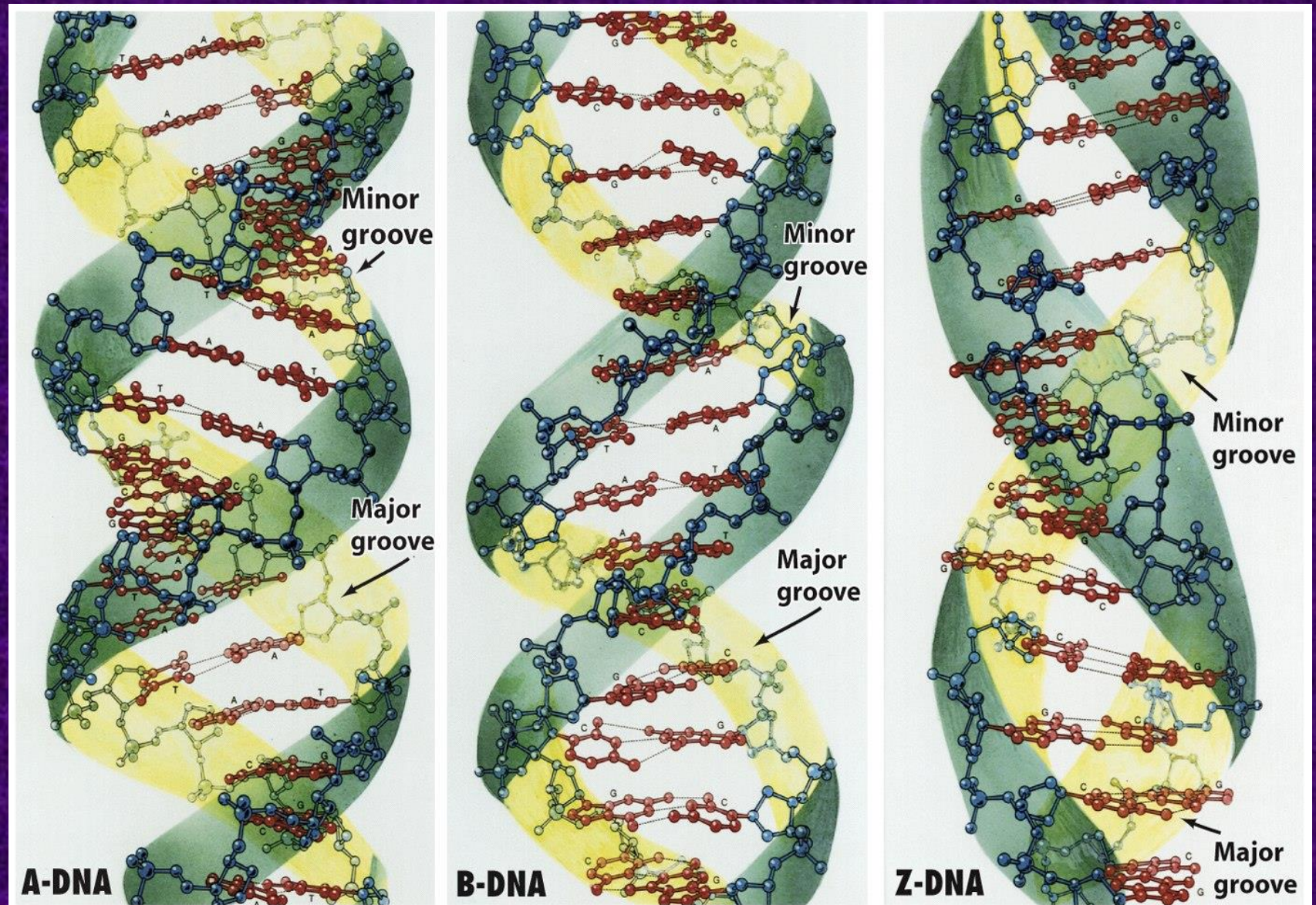


Figure 23-2a Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

ESTRUCTURA TERCIARIA

- La molécula de ADN en la célula se encuentra con diferentes niveles de enrollamiento como resultado de flexiones en el eje longitudinal.
- El ADN de la célula humana mide aproximadamente 2 m.
- Presenta Superenrollamiento --> con proteínas histonas

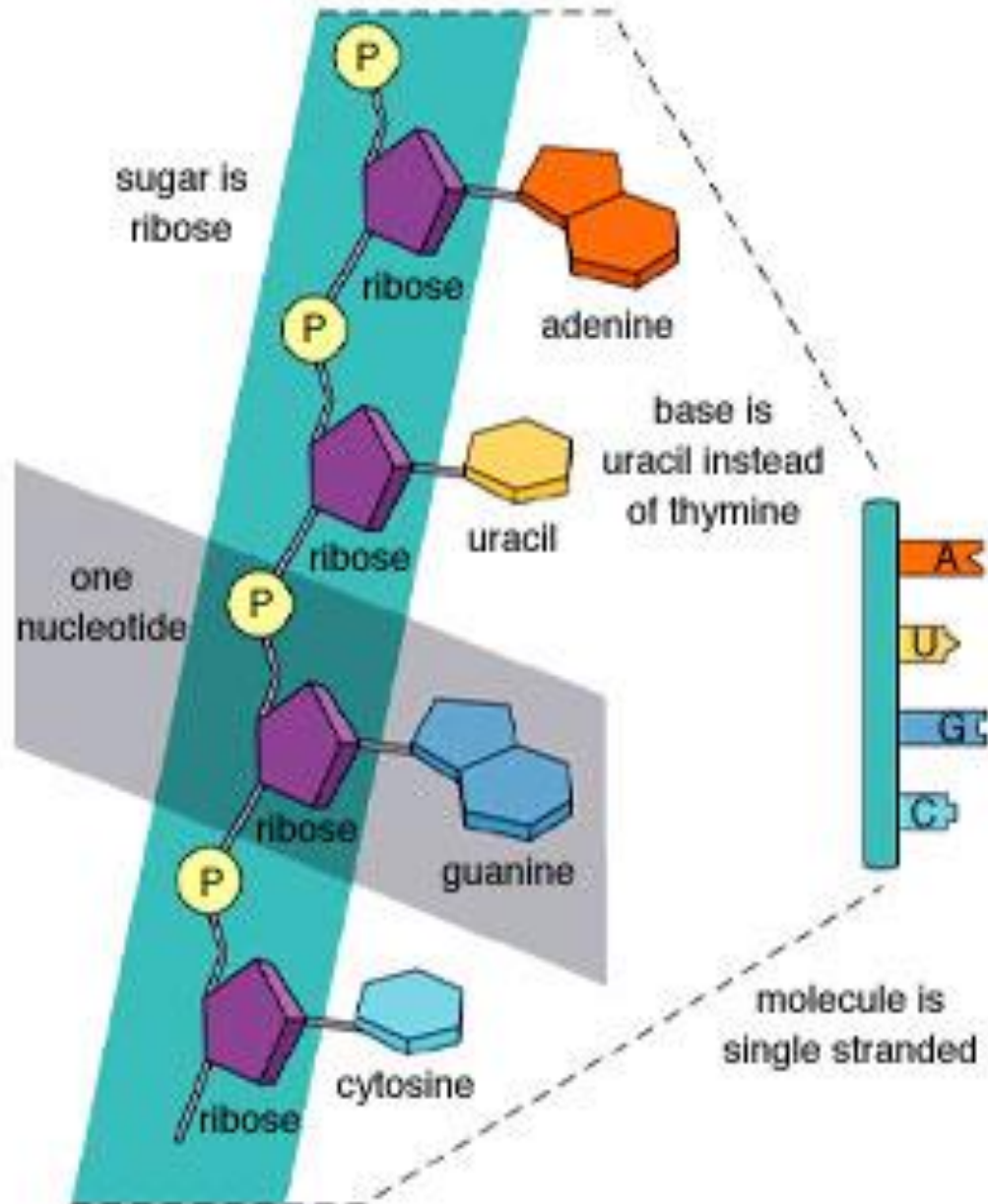
El ADN es más largo que las células que los contienen

TABLE 24-2 DNA, Gene, and Chromosome Content in Some Genomes

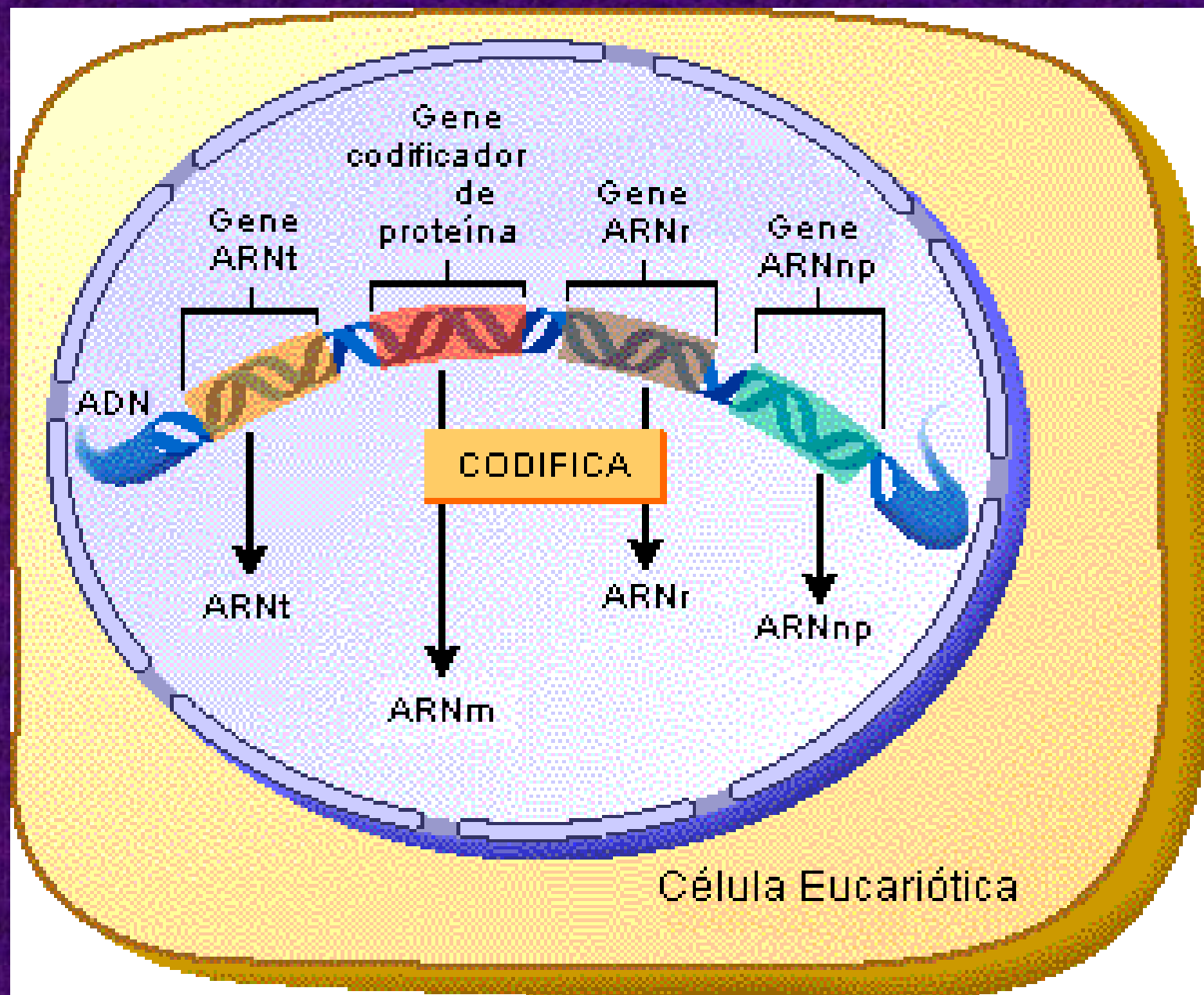
	<i>Total DNA (bp)</i>	<i>Number of chromosomes*</i>	<i>Approximate number of genes</i>
Bacterium (<i>Escherichia coli</i>)	4,639,221	1	4,405
Yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	12,068,000	16 [†]	6,200
Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	97,000,000	12 [‡]	19,000
Plant (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	125,000,000	10	25,500
Fruit fly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	180,000,000	18	13,600
Plant (<i>Oryza sativa</i> ; rice)	480,000,000	24	57,000
Mouse (<i>Mus musculus</i>)	2,500,000,000	40	30,000-35,000
Human (<i>Homo sapiens</i>)	3,200,000,000	46	30,000-35,000

- **ARN: Polinucleótido intermediario entre el ADN y la maquinaria de síntesis de proteínas**
- **Necesidad de trasladar la información genética desde el núcleo al citoplasma**
- **Formado por una cadena de monómeros repetitivos o nucleótidos.**
- **Los nucleótidos se unen uno tras otro mediante enlaces fosfodiéster cargados negativamente.**
- **Cada nucleótido está formado por una molécula de pentosa ribosa, un grupo fosfato, y uno de cuatro posibles bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y uracilo.**

RNA structure

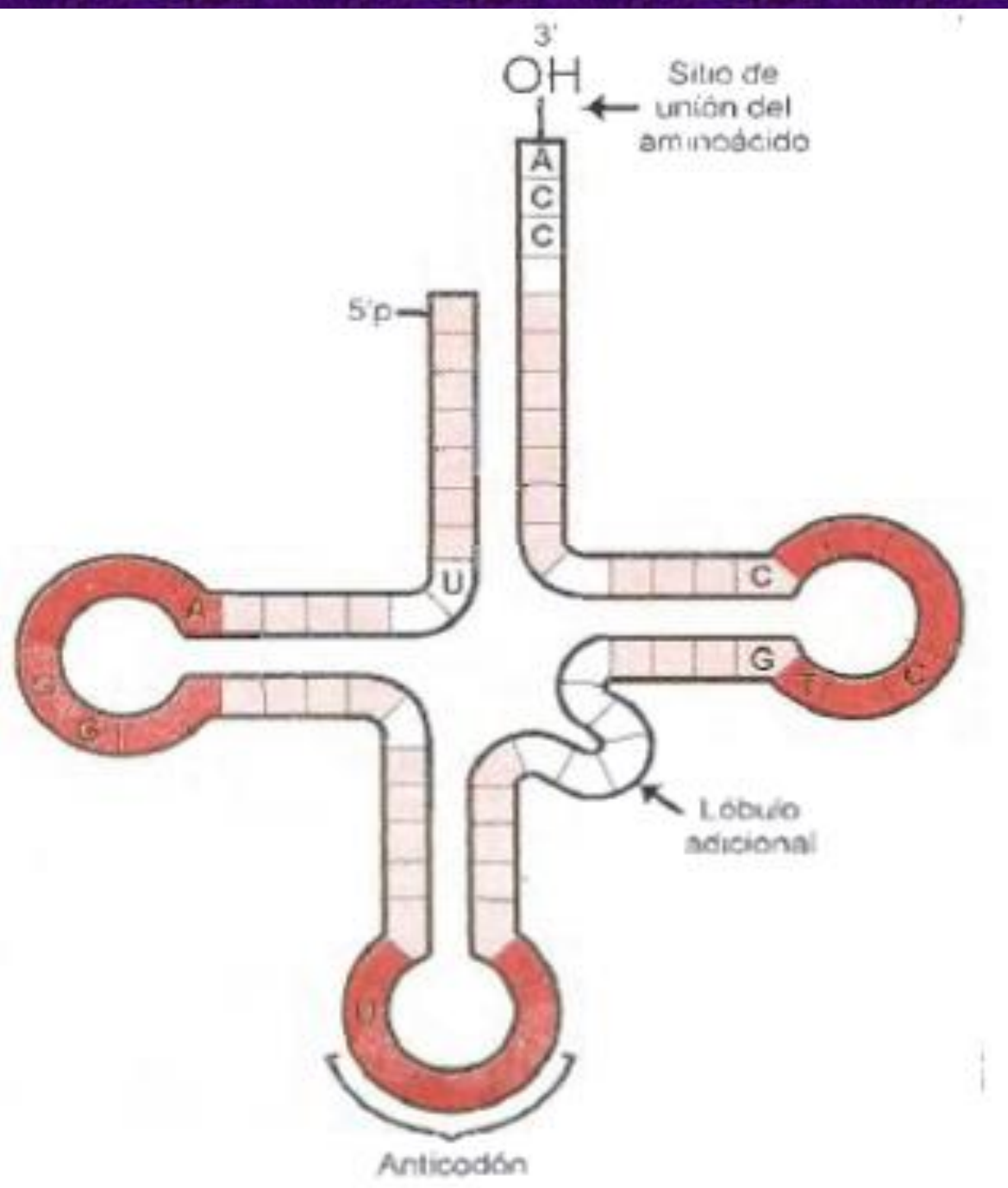


- La biosíntesis de ARN está catalizada normalmente por la enzima ARN polimerasa que usa una hebra de ADN como molde, proceso conocido con el nombre de **TRANSCRIPCIÓN**
- Todos los ARN celulares provienen de copias de GENES presentes en el ADN.
- Durante la transcripción genética las secuencias de ADN son copiadas a **ARN MENSAJERO** que mantiene la información de la secuencia del ADN.



- **ARN implicados en la síntesis de proteínas**
- **ARN MENSAJERO**
- Molécula intermediaria entre el ADN y la proteína.
- "mensajero" es porque lleva la información sobre la secuencia de aminoácidos de la proteína desde el ADN, lugar en que está escrita, hasta el ribosoma, lugar en que se sintetizan las proteínas de la célula.
- En eucariotas se sintetiza en el nucleoplasma del núcleo celular, se constituye un transcrito primario de elevado PM (10^6 Da) y, luego de "cortes y empalmes" (*splicing*) de allí accede al citosol, donde se hallan los ribosomas, a través de los poros de la envoltura nuclear.

- **ARN TRANSFERENCIA (ARNt o tRNA) 15%**
- Son cortos polímeros de unos 80 nucleótidos que transfiere un aminoácido específico al polipéptido en crecimiento
- Se unen a lugares específicos del ribosoma durante la traducción
- Tienen un sitio específico ACC para la fijación del aminoácido (extremo 3') y un anticodón formado por un triplete de nucleótidos que se une al codón complementario del ARNm mediante puentes de hidrógeno.



- **ARN ribosómico (ARNr o RNAr)**

- Combinado con proteínas para formar los ribosomas, donde representa unas 2/3 partes de los mismos.
- En procariotas, la subunidad mayor del ribosoma contiene dos moléculas de ARNr y la subunidad menor, una.
- En los eucariotas, la subunidad mayor contiene tres moléculas de ARNr y la menor, una.
- El ARNr muy abundante. 80% del ARN hallado en el citoplasma de las células eucariotas
- ARNr componente catalítico de los ribosomas; se encargan de crear los enlaces peptídicos entre los aminoácidos del polipéptido en formación durante la síntesis de proteínas; actúan, pues, como ribozimas



A



B



C

Ribosoma. A: Partícula menor. B: Partícula mayor. C: Ensamble de las dos partículas para formar el ribosoma.

VIRUS

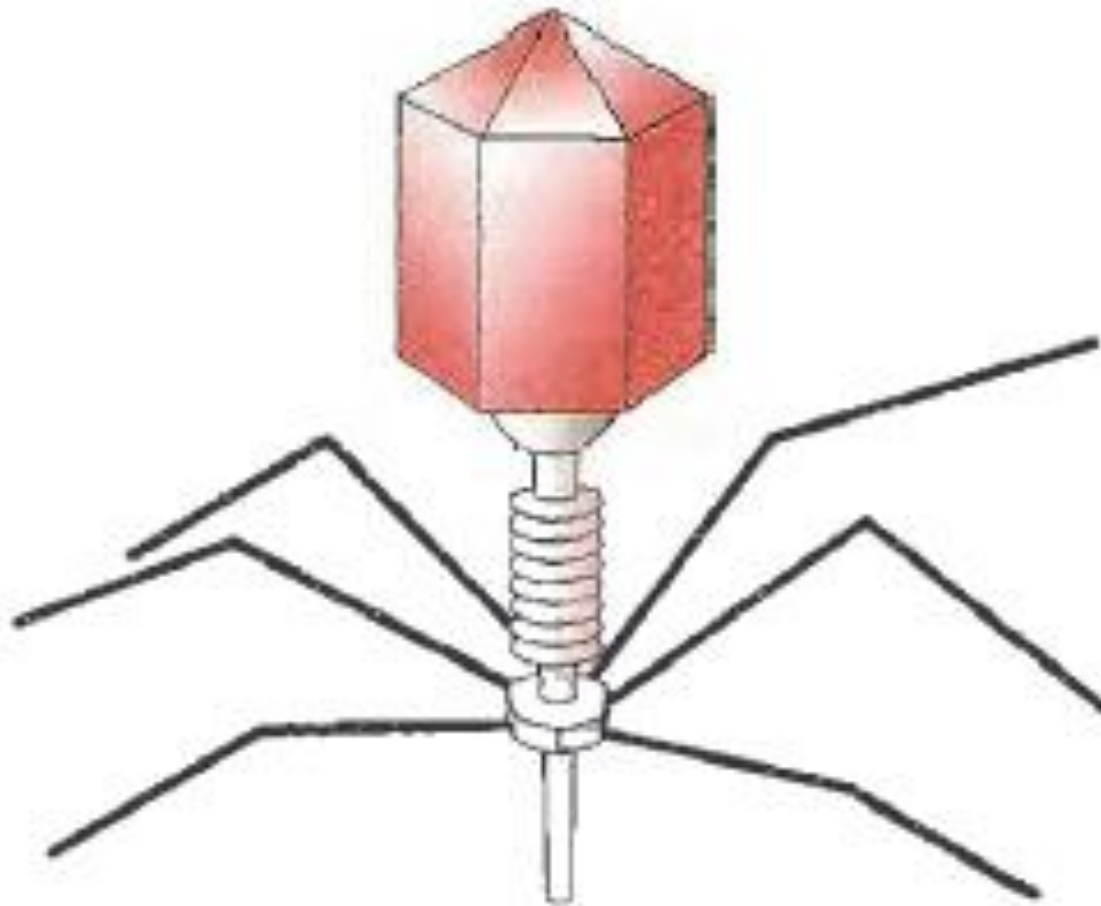
Los virus son partículas formadas por ácidos nucleicos rodeados de proteína (*Cápside*).

Son agentes de numerosas enfermedades tanto en animales como en vegetales. Algunos de ellos producen tumores en el hospedador.

Existen virus que atacan bacterias (*bacteriófagos*).

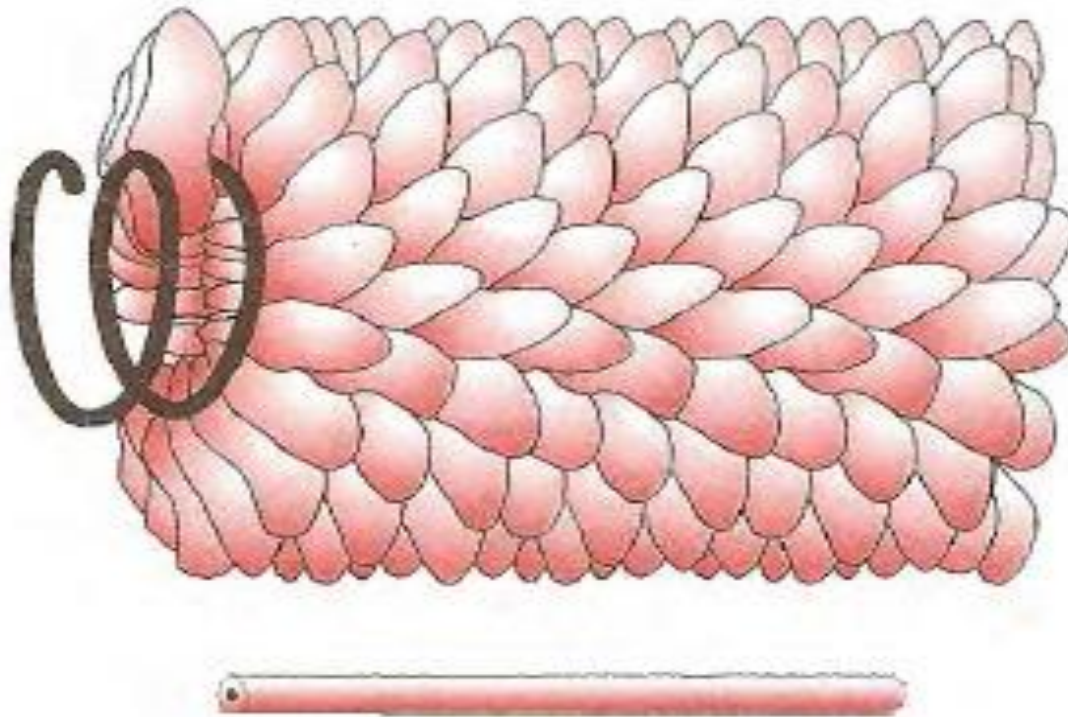
En el interior de la cápsida, se aloja el material genético: ADN o ARN.

El bacteriófago FX174, es uno de los más chicos con una sola hebra de ARN con 5386 nucleótidos.

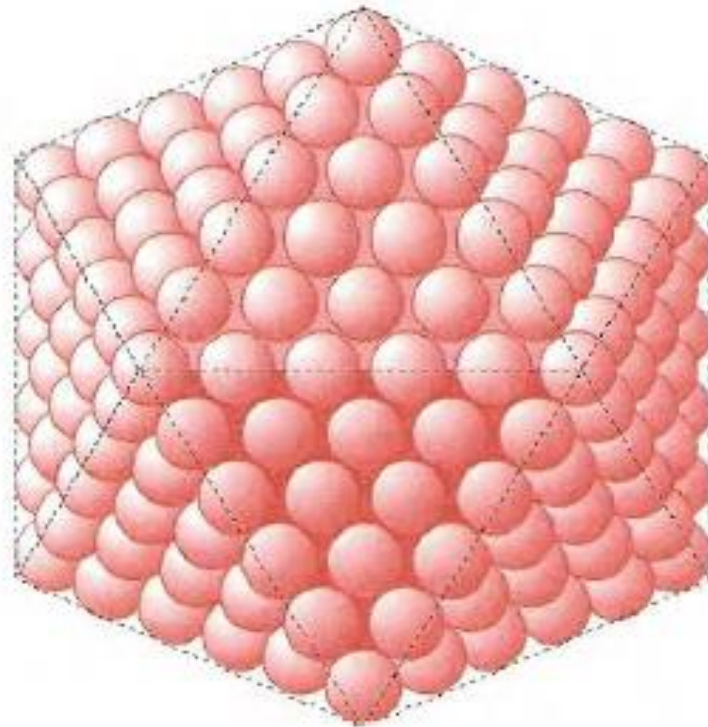


... Bacteriófago T4.

El Virus vegetal, del mosaico del tabaco, tiene una cadena de ARN enrollada en hélice y cubierta por múltiples unidades proteícas.



Virus del mosaico del tabaco; se representa esquemáticamente la hélice de ARN en el interior y unidades polipeptídicas de cubierta. Debajo se muestra un virus completo con su forma de bastoncillo cilíndrico.

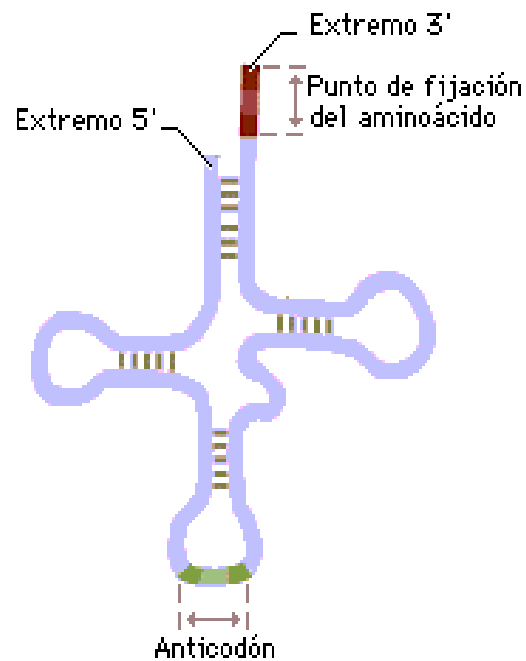


Adenovirus (simetría icosaédrica).

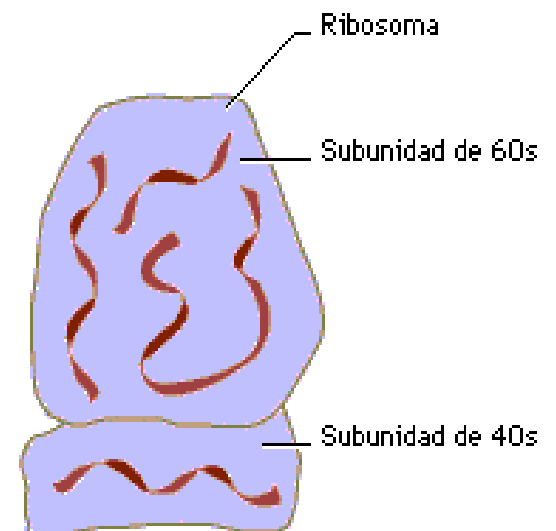
presenta un esquema de *adenovirus*, cuya cubierta está formada por 252 cápsomos dispuestos según la simetría de icosaédro. En el interior de esta cubierta se encuentra ADN de doble hélice.



ARN mensajero



ARN de transferencia



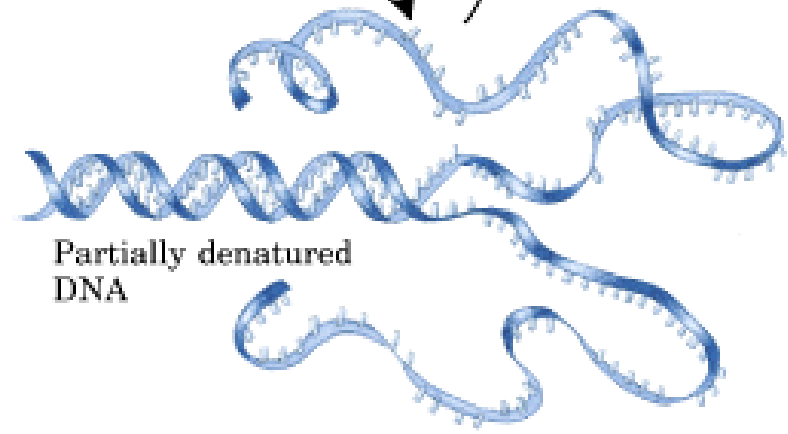
ARN ribosómico



Double-helical
DNA

Denaturation

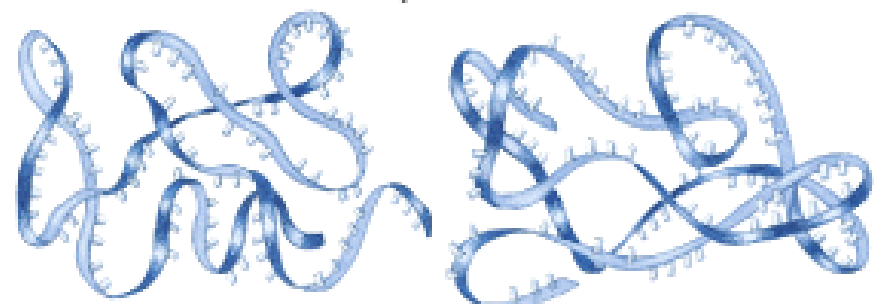
Annealing



Partially denatured
DNA

Separation
of strands

Association of
strands by base
pairing



Separated strands
of DNA in random coils

DESNATURALIZACIÓN DEL DNA

80°C o pH ácido o alcalino
Fusión a causa de rotura de
puentes hidrógeno entre
bases entre Interacciones
hidrofóbicas

t_m = temperatura de fusión

Temperatura
que desnaturaliza la mitad de
la doble cadena

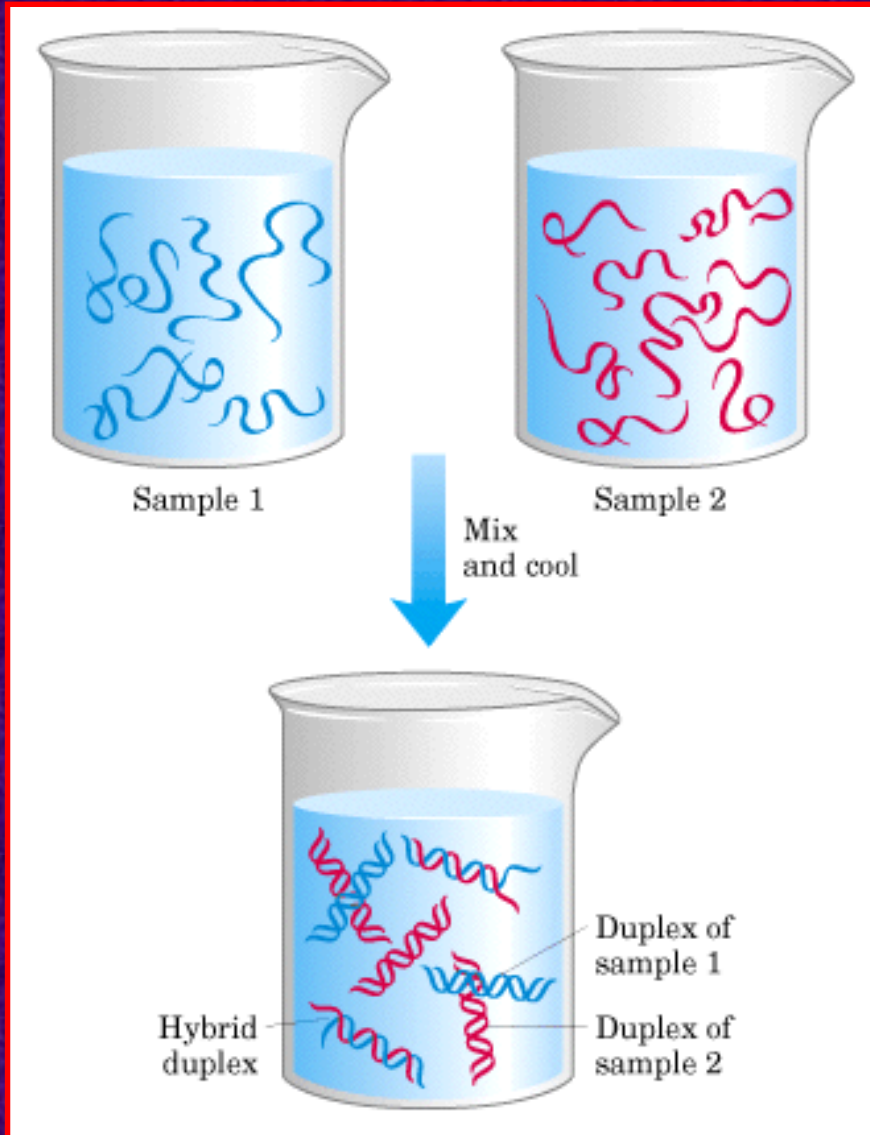
Hibridación de los ácidos nucleicos

Cuando la Temperatura es menor de la T_m , las hebras desnaturalizadas se aparean

La capacidad de ambas cadenas para hibridizar es debido a la complementariedad

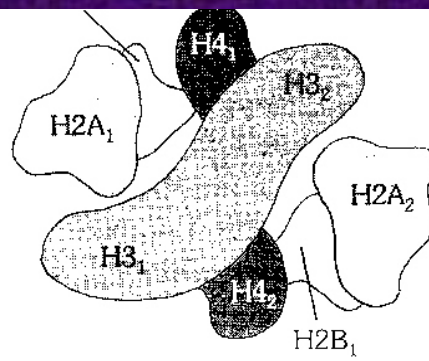
La hibridación es una técnica para determinar relaciones evolutivas

Hibridación o annealing



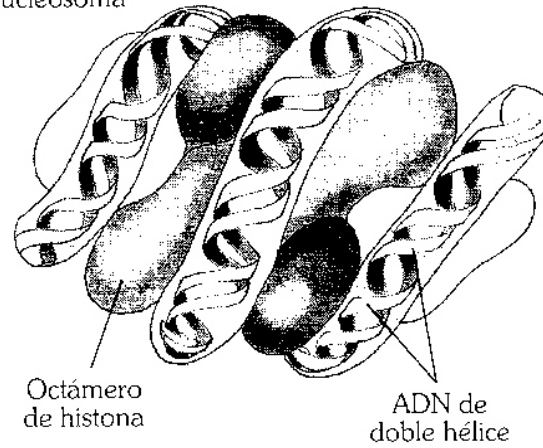
- **Proteínas nucleares: HISTONAS**
- La cromatina que constituye los cromosomas eucarióticos es un complejo formado por el ADN cromosómico con proteínas histonas.
- Proteínas simples básicas, elevado contenido de arginina y lisina (20-30%). Policatiónicas. Globulares, solubles en agua. 11-21KDa
- Unidas por enlaces iónicos al ADN originando nucleoproteínas neutras.
- Las histonas empaquetan y ordenan el DNA en unidades estructurales los Nucleosomas constituidos por un octámero de histonas alrededor del cual se enrollan 140 pares de bases.

a)

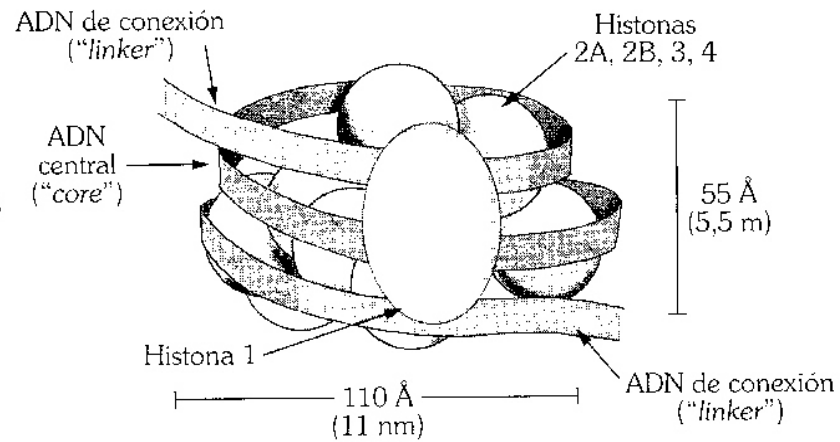


Nucleosoma

(b)

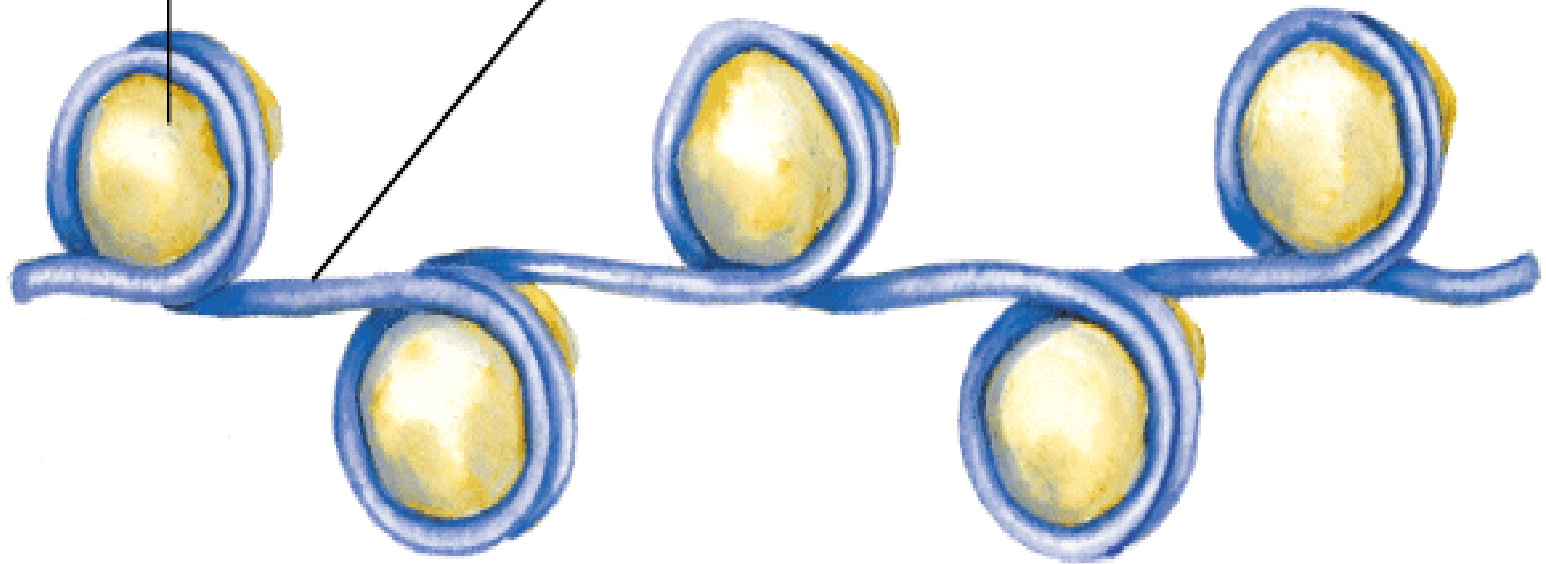


(c)



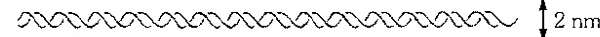
Histone core
of nucleosome

Linker DNA
of nucleosome

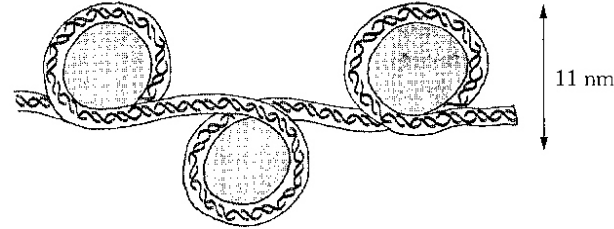


**Al microscopio electrónico forma de rosario o "collar de perlas".
Entre dos nucleosomas consecutivos existe un fragmento de
ADN espaciador.**

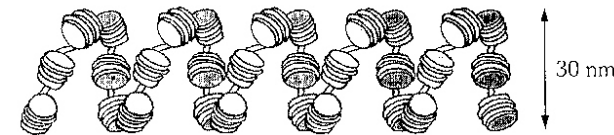
(a) ADN de doble hélice



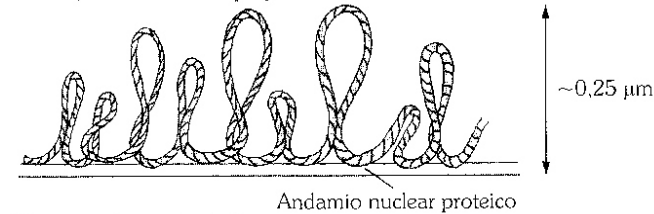
(b) Cromatina en forma de "cuentas de collar"



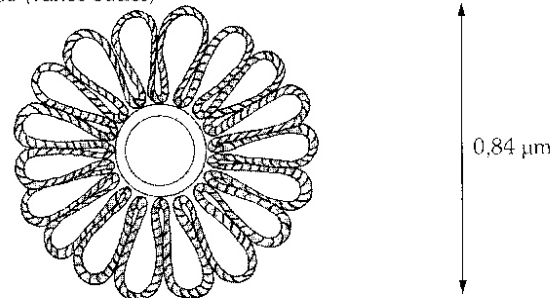
(c) Solenoide: 6 nucleosomas por vuelta



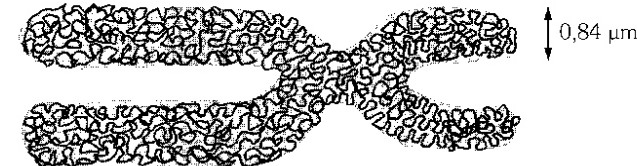
(d) Bucles (5000 – 120.000 pb por bucle)



(e) Minigrupo (varios bucles)



(f) Cromosoma (minigrupos apilados)



Cociente empaquetamiento
1
6-7
~40
680
1.2×10^4
1.2×10^8

Two
chromatids
(10 coils each)

One coil
(30 rosettes)

One rosette
(6 loops)

Nuclear
scaffold

One loop
(~75,000 bp)

30 nm Fiber

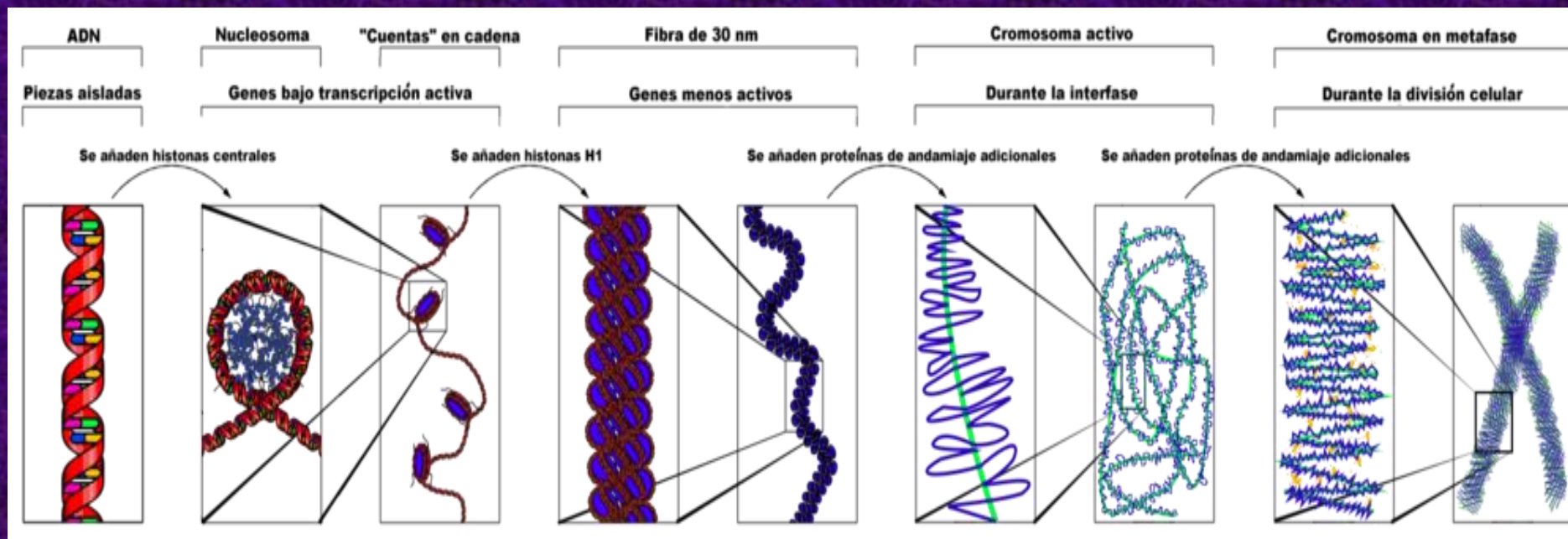
"Beads-on-
a-string"
form of
chromatin

DNA



ESTRUCTURA DE LOS CROMOSOMAS

Compactación del ADN en eucariotas



DUPLICACIÓN O REPLICACIÓN DEL DNA

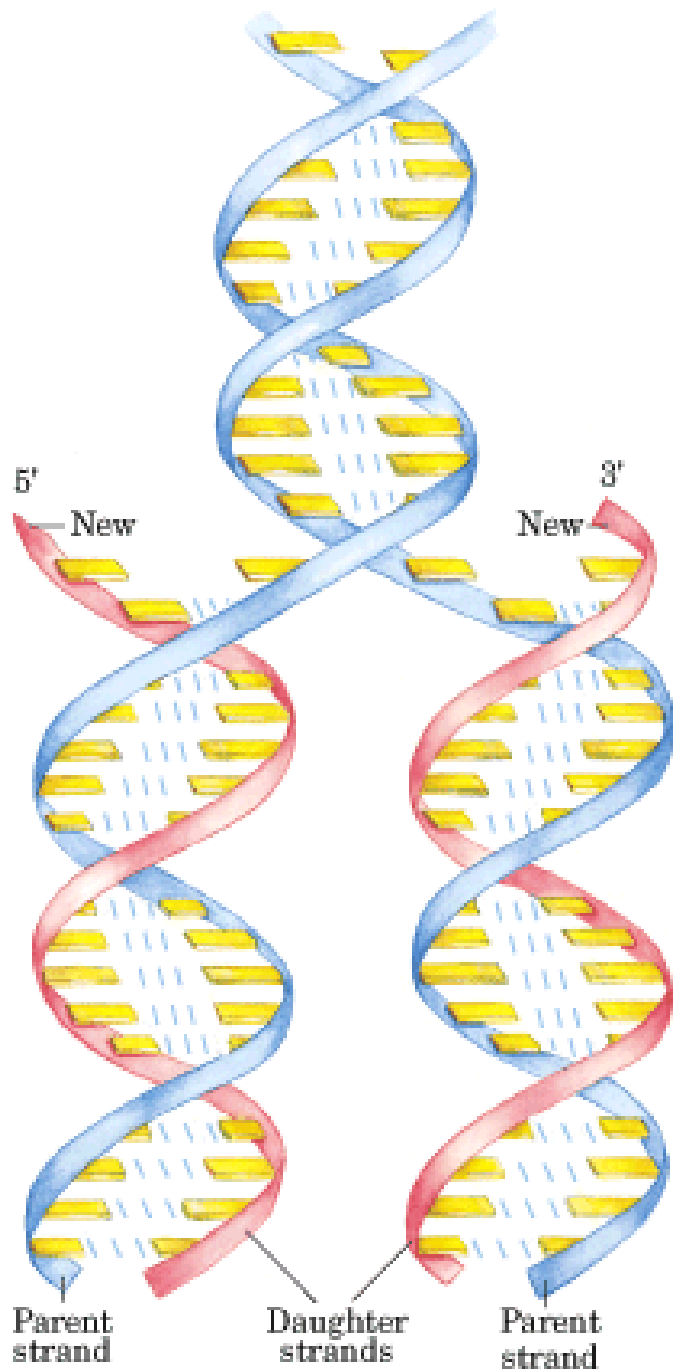
Se copia totalmente

Se copian por separado las 2 hebras del DNA

MODELO DE REPLICACIÓN SEMICONSERVATIVA

Las 2 hebras de DNA que estan apareadas formando la doble hélice se abren y a medida que las cadenas se separan sirven de molde para la síntesis de una nueva hebra complementaria. Complementariedad de las bases.

Cada una de las 2 nuevas doble hélices formadas conservan una hebra vieja y se agrega una nueva SEMI-CONSERVATIVA



REPLICACIÓN DEL ADN

La estructura de la doble hélice sugiere el mecanismo de la replicación del DNA

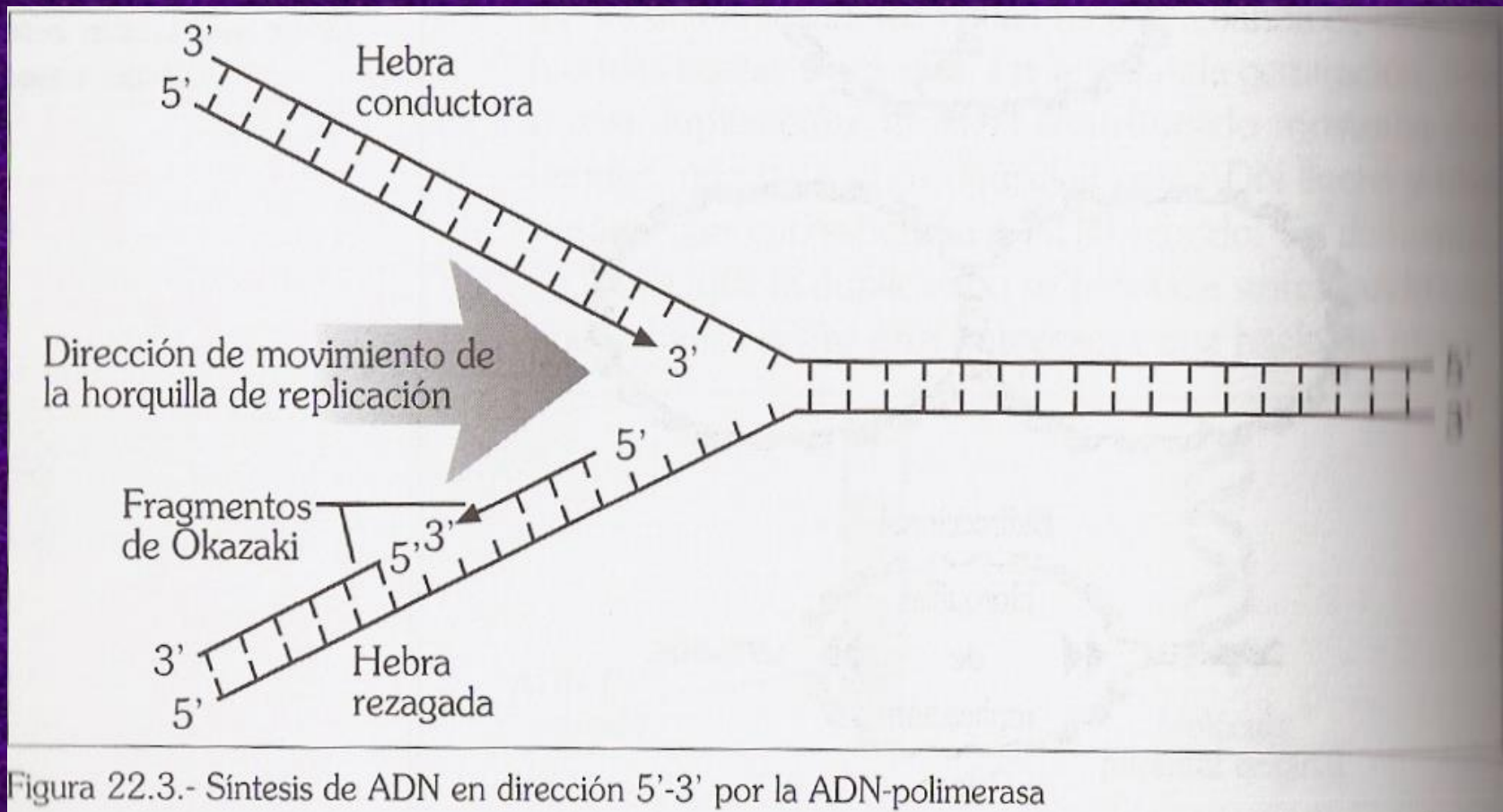
Las cadenas se separarán y actuarán
Cada una como molde de una nueva

Se sintetizarán dos nuevas cadenas hijas
complementarias a las cadenas madres

Transferencia de información genética
a las células hijas

Este tipo de replicación se denomina
semiconservativa

- **DNA molde**
- **RNA cebador** que al unirse activa la polimerasa
- **Nucleótidos trifosforilados activados:** dATP, dGTP, dTTP, dCTP
- **DNA polimerasa (RNA dirigida)** dirección 5' $\longrightarrow$ 3'
- **DNA ligasa**
- La enzima DNA polimerasa polimeriza sólo en un sentido, agregando nucleótidos al extremo 3' libre de la hebra en crecimiento



- **OKASAKI:** replicación discontinua
- Una hebra se replica rápidamente y en forma continua (la hebra 3'-5') y la otra se replica en fragmentos discontinuos.
- La síntesis de los fragmentos es en sentido contrario al avance de la horquilla de replicación (hebra 5'-3')

- **Enzimas necesarias:**
- **RNA polimerasa del complejo primasa**
- **DNA polimerasa**
- **Helicasa**
- **Ligasas**
- **Girasas**
- **Topoisomerasas**

- En procariotas la replicación comienza en un punto (origen ori) y se lee en forma continua y bidireccional, constituyendo sendas horquídeas de replicación hasta el extremo opuesto al origen .

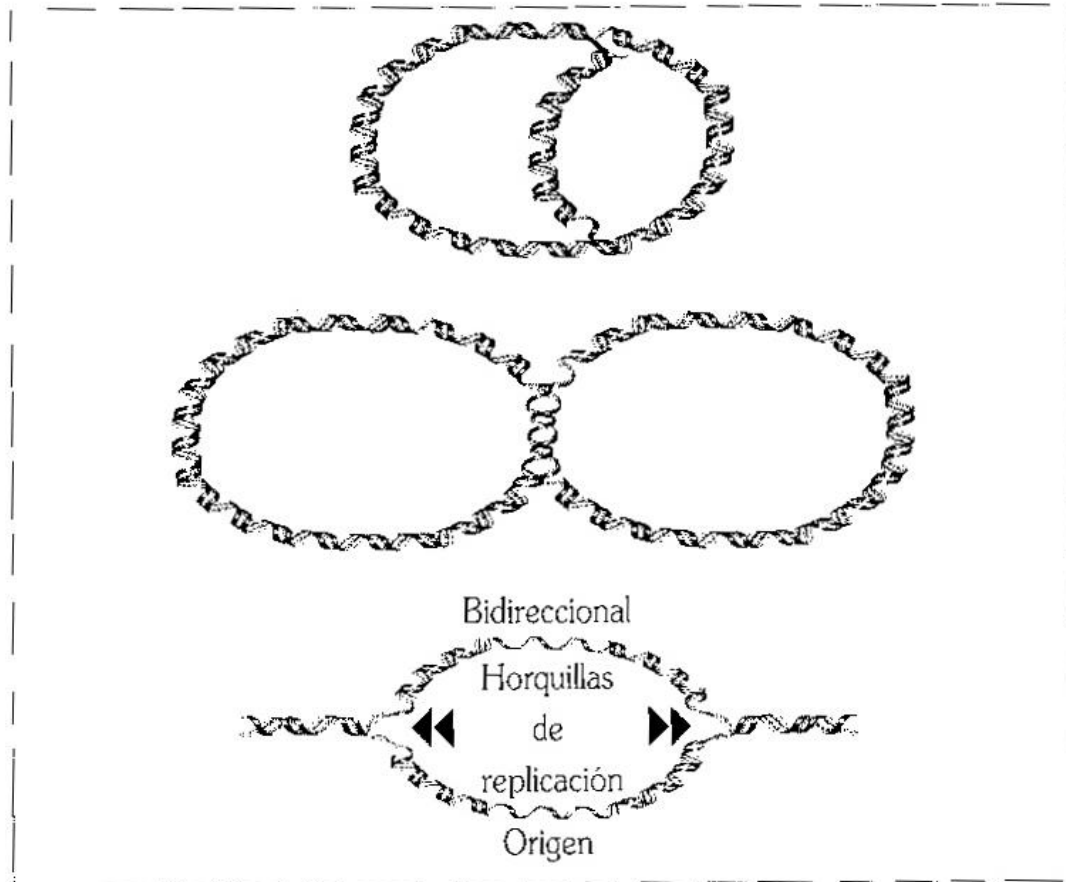
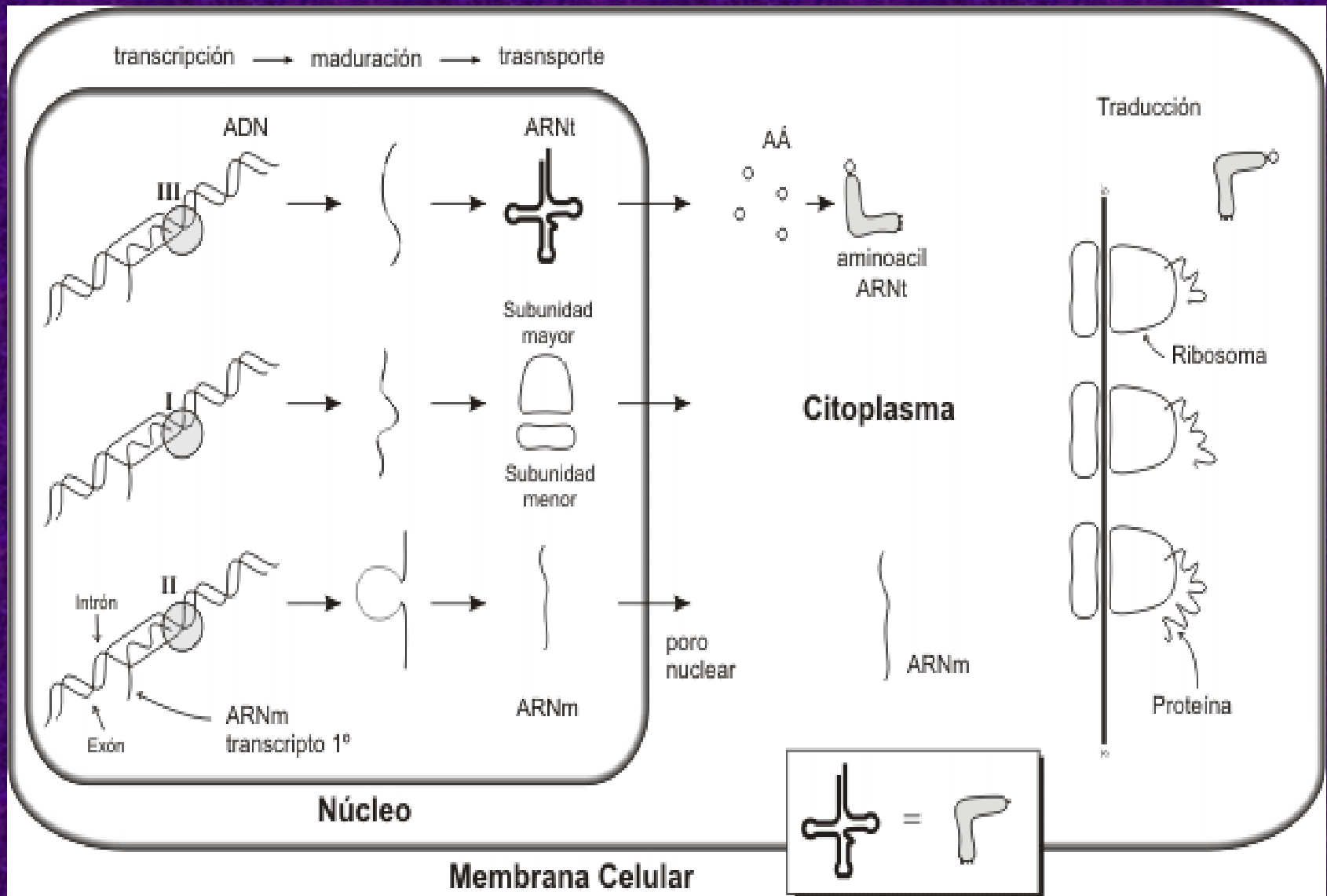


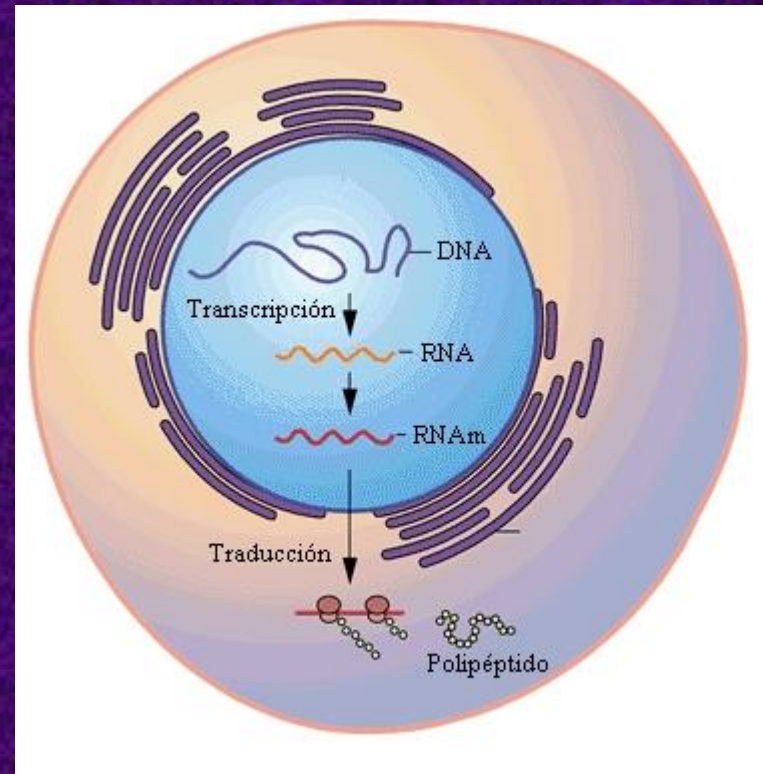
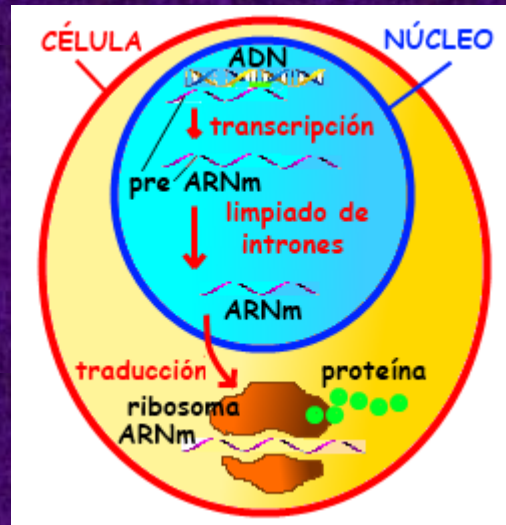
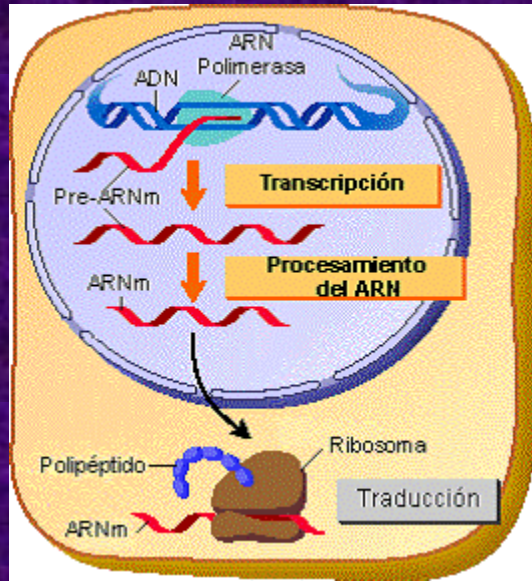
Figura 22.2.- Replicación del ADN en *E-coli*, a partir de un punto de origen

- **TRANSCRIPCIÓN:**
- síntesis de los distintos tipos de RNA a partir de determinados segmentos de DNA
- Sólo una cadena del DNA se usa como molde
- Se requiere:
- **DNA molde**
- **Sin RNA cebador**
- **Nucleótidos trifosforilados activados** :Unidades de construcción y fuente de energía
- **Sin ligasa**
- **Enzima específica:** Transcriptasa o RNA-polimerasa-DNA dependiente

- Se realiza en el núcleo durante la interfase
- La doble hélice se escinde temporalmente
- Sobre la cadena molde se van uniendo los ribonucleótidos complementarios
- La RNA polimerasa cataliza la unión entre los nucleótidos adyacentes con pérdida del grupo pirofosfato
- Tanto en procariotas como en eucariotas:
- ARNm, ARNr, ARNt luego de su síntesis sufren en el núcleo modificaciones postranscripcionales, maduración, como cortes específicos, adición de secuencias en ambos extremos.
- Luego salen al citoplasma

Transcripción, maduración y traducción en eucariotas





- **Código genético** como un idioma
- las letras son las 4 bases A, U, C, G
- las palabras son agrupaciones de 3 letras o tripletes de bases, llamadas codones en la molécula del ARNm
- los objetos designados por dichas palabras son cada uno de los 20 tipos de aminoácidos que componen las proteínas.
- La información reside en la secuencia de bases y está “escrita” en un código propio al que llamamos código genético.
- **Una secuencia determinada de nucleótidos puede codificar una secuencia definida de Aa.**

- Si un Aa estuviera codificado por 1 base $\longrightarrow$ 4 Aa.
- 2 bases $\longrightarrow 4^2 = 16$ combinaciones
- Si las bases se combinan de a 3 $\longrightarrow$ 64 combinaciones diferentes que codifican a los 20 aminoácidos.
- Los 44 codones restantes son codones sinónimos.
- El código genético emplea codones diferentes para nombrar a un mismo aminoácido.

Segunda Letra

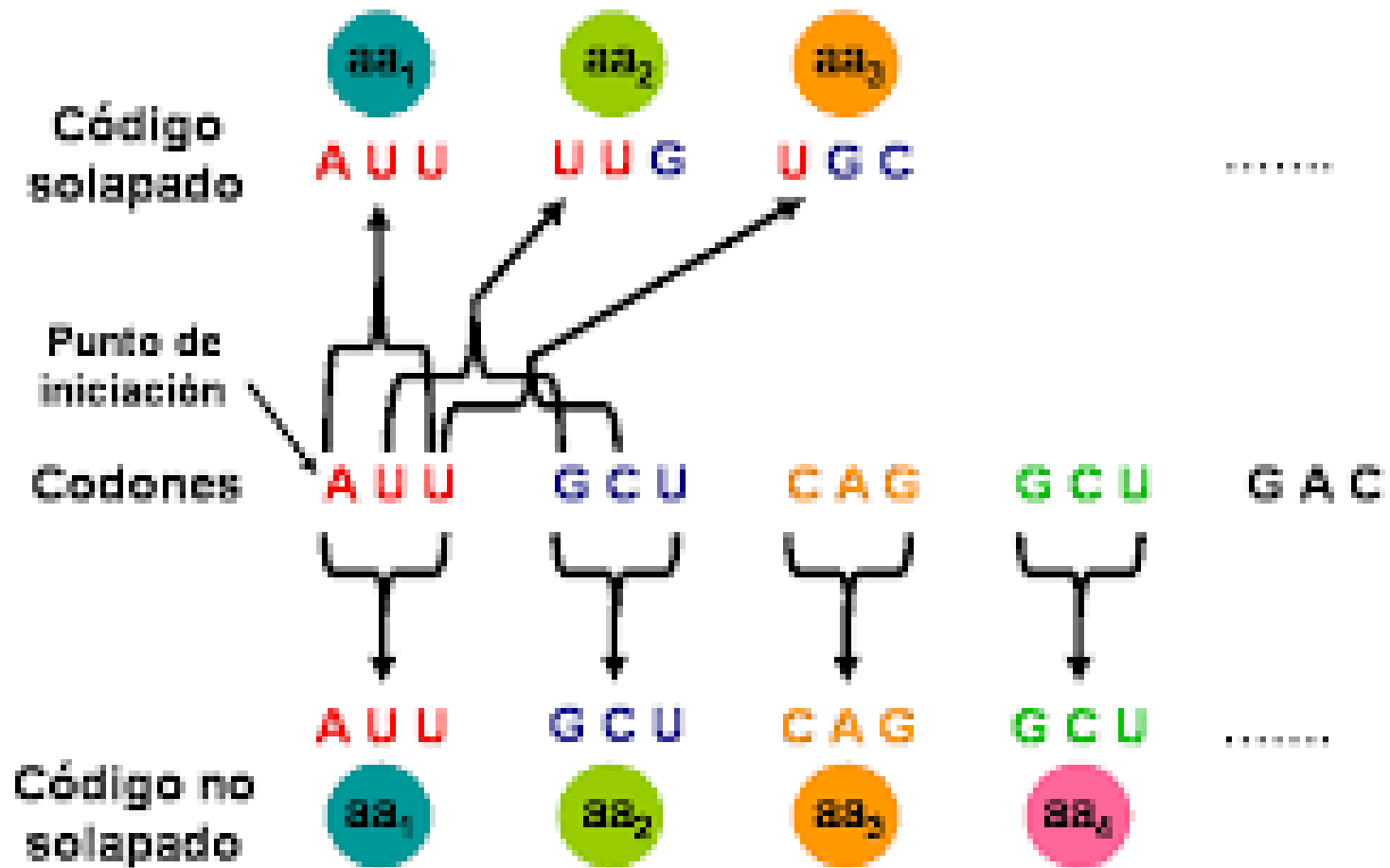
Primera letra

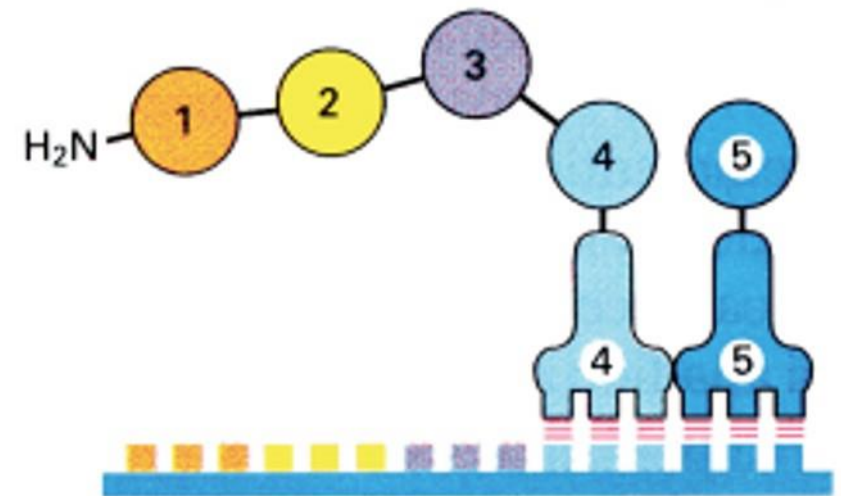
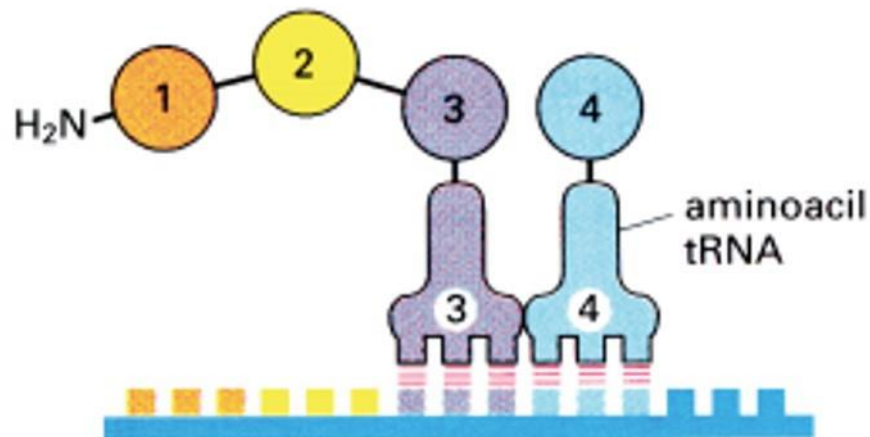
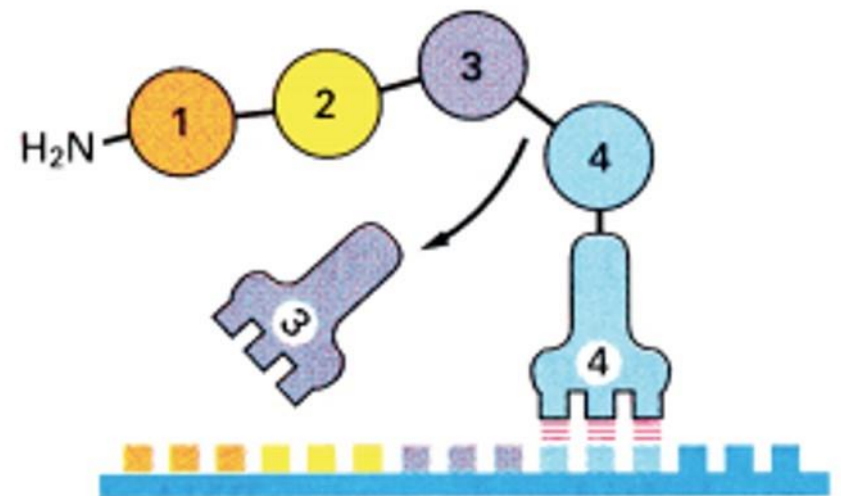
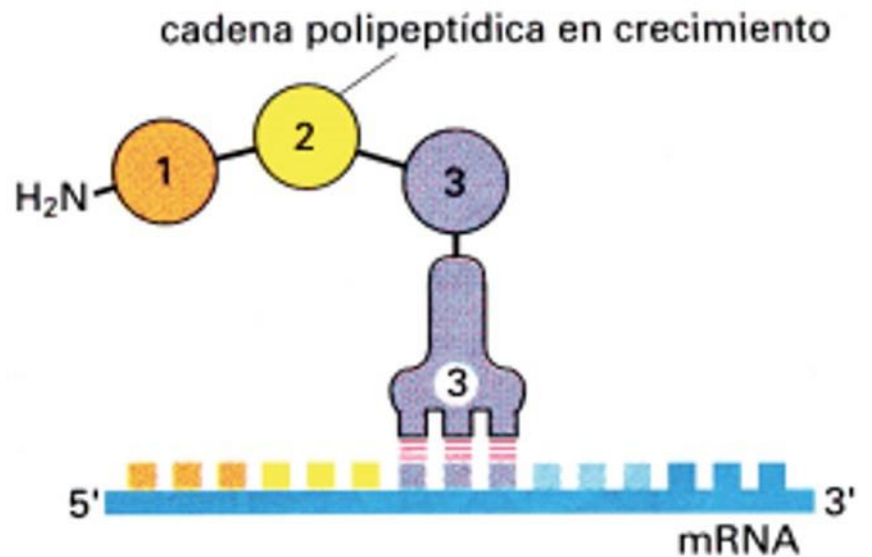
	U	C	A	G	
Primera letra	U	UUU UUC Fenilalanina	UCU UCC UCA UCG Serina	UAU UAC Tirosina	UGU UGC Cisteína
		UUA UUG Leucina		UAA UAG Código de parada (stop codon)	UGA UGG Código de parada (**) Triptófano
	C	CUU CUC CUA CUG Leucina	CCU CCC CCA CCG Prolina	CAU CAC Histidina	CGU CGC CGA CGG Arginina
				CAA CAG Glutamina	
A	A	AUU AUC AUA Isoleucina	ACU ACC ACA ACG Treonina	AAU AAC Asparagina	AGU AGC Serina
		AUG Metionina (Iniciación)		AAA AAG Lisina	AGA AGG Arginina
G	G	GUU GUC GUA GUG Valina	GCU GCC GCA GCG Alanina	GAU GAC Ácido Aspartico	GGU GGC GGA GGG Glicina
				GAA GAG Ácido Glutámico	

La mayoría de los aminoácidos están codificados por más de 1 codón: **código degenerado**.

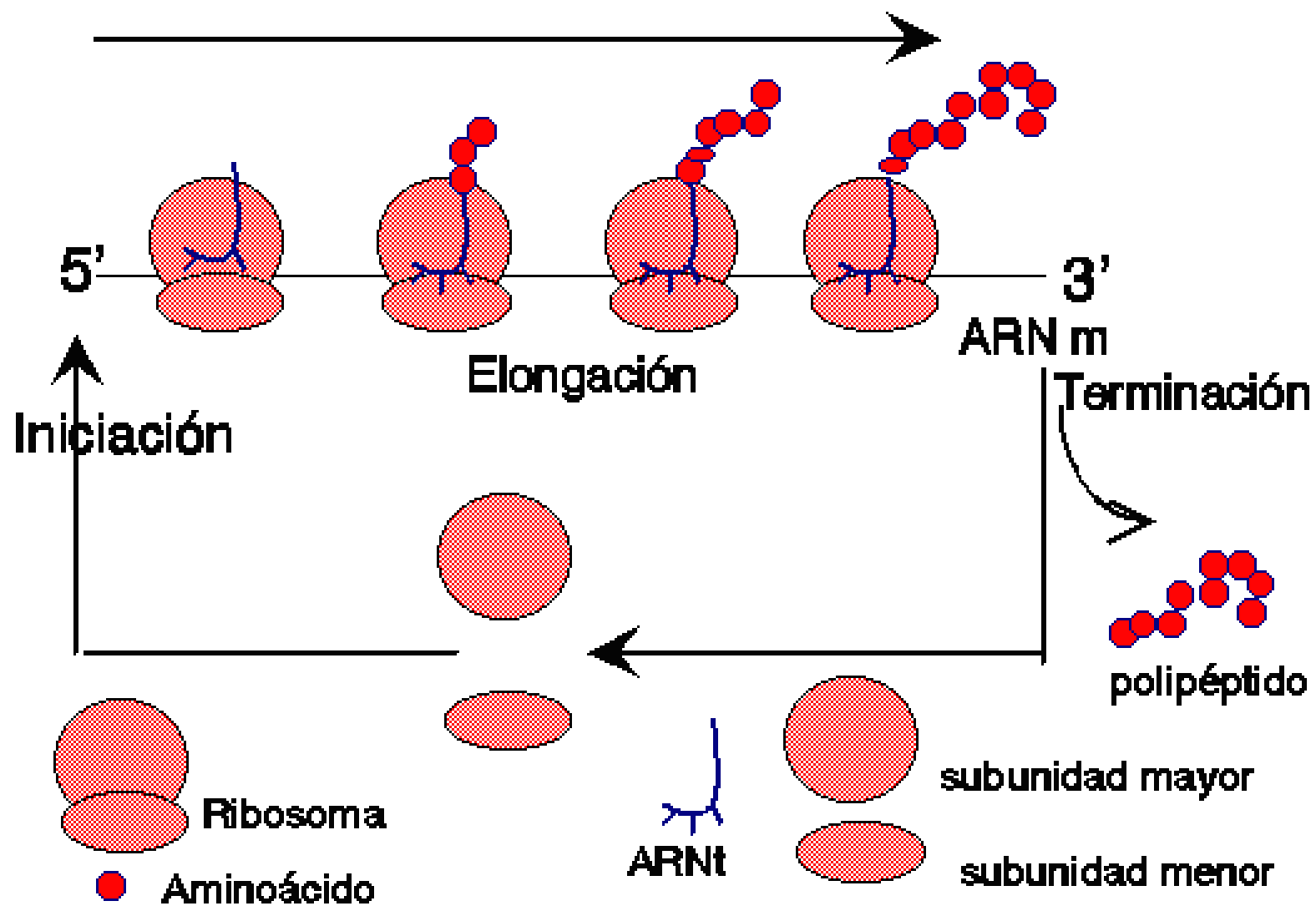
Aminoácido	Codones					
Alanina	GCA	GCC	CGC	GCU		
Arginina	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
Aspartato	GAC	GAU				
Asparagina	AAC	AAU				
Cisteína	UGC	UGU				
Glutamato	GAA	GAG				
Glutamina	CAA	CAG				
Glicina	GGA	GGC	GGG	GGU		
Histidina	CAC	CAU				
Isoleucina	AUA	AUC	AUU			
Leucina	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Phenilalanina	UUC	UUU				
Prolina	CCA	CCC	CCG	CCU		
Serina	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
Treonina	ACA	ACC	ACG	ACU		
Triptofano	UGG					
Tirosina	UAC	UAU				
Valina	GUA	GUC	GUG	GUU		
Stop	UAA	UAG	UGA			

Cada codón especifica a uno y sólo a un aminoácido.
Así no da lugar a error en el momento de ser traducido.

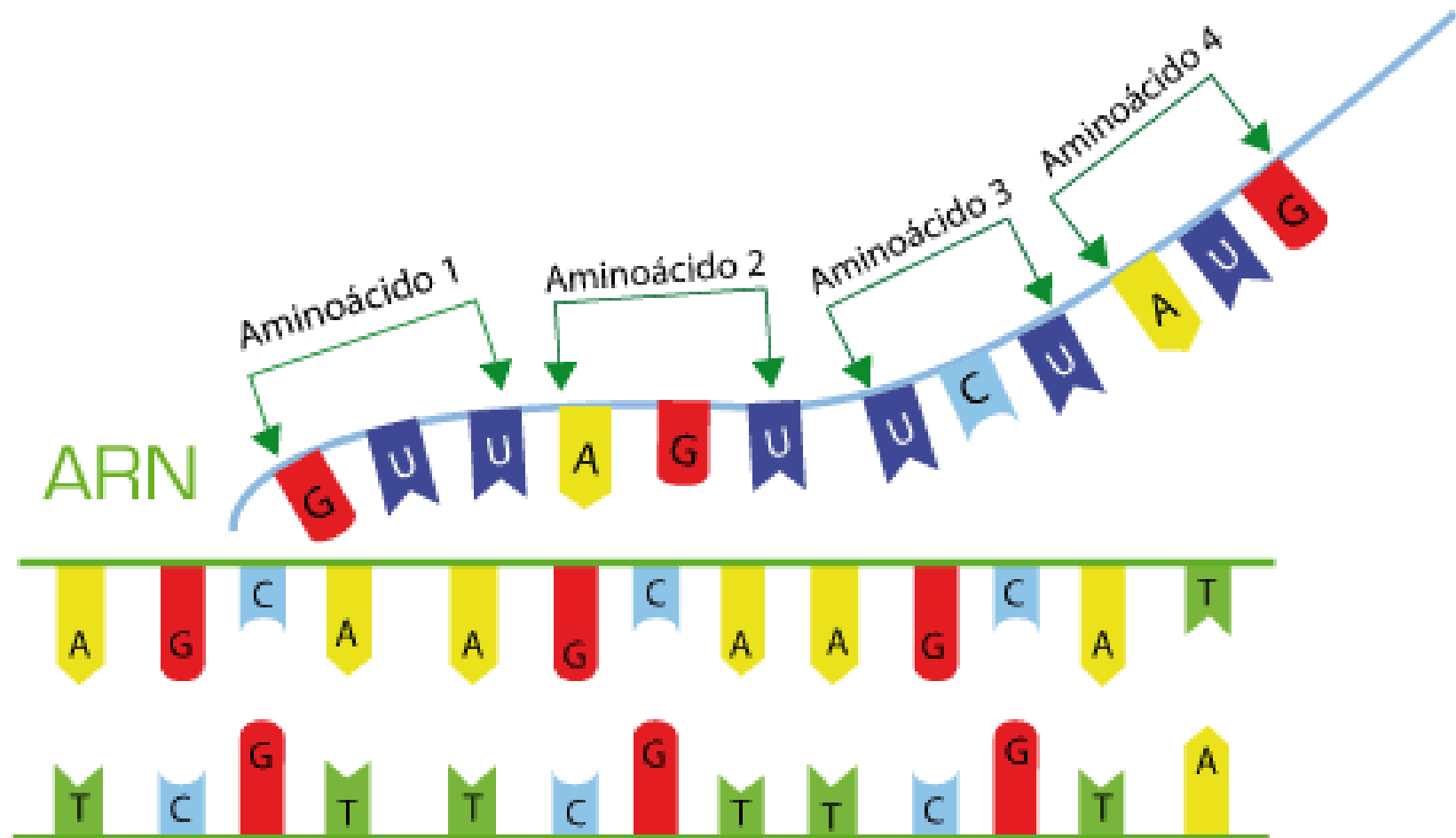




Formación de un polipéptido de acuerdo a la entrada y salida de ARNt con sus respectivos aminoácidos.



Código Genético



- UGA, UAG y UAA: codones de terminación o stop.
- AUG: Codón INICIADOR

- **CARACTERISTICAS DEL CODIGO GENETICO**

- 64 CODONES O TRIPLETES DE BASES.
- 61 CODONES CODIFICAN PARA Aa
- 3 CODONES FUNCIONAN COMO SEÑALES DE TERMINACIÓN
- NO ES AMBIGUO: CADA CODON ESPECIFICA UN SOLO Aa
- ES DEGENERADO: UN Aa PUEDE ESTAR CODIFICADO POR MAS DE UN CODON
- UNIVERSAL EL MENSAJE SE INTERPRETA DE LA MISMA FORMA EN TODOS LOS ORGANISMOS
- UTILIZA UN MARCO DE LECTURA AL INICIO Y NO LO MODIFICA
- NO SE PRODUCE SOLAPAMIENTO

- **SINTESIS DE PROTEÍNAS**

- **ELEMENTOS INDISPENSABLES**

- Aminoácidos activados
- RNAm
- RNAt
- Ribosoma
- Enzimas
- Factores de Iniciación, alargamiento y terminación (proteínas no ribosómicas)

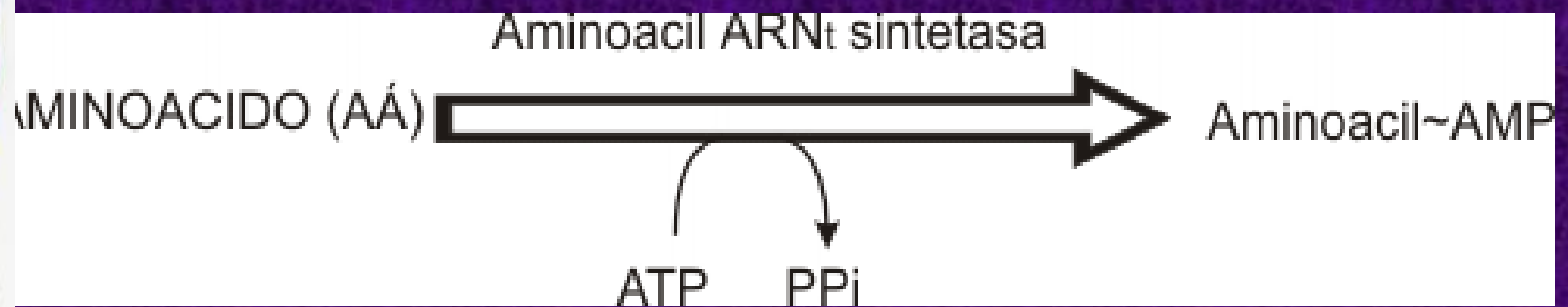
- **ETAPAS**

- Activación de los Aa
- Iniciación de la cadena
- Alargamiento de la cadena polipeptídica
- Finalización de la cadena polipeptídica

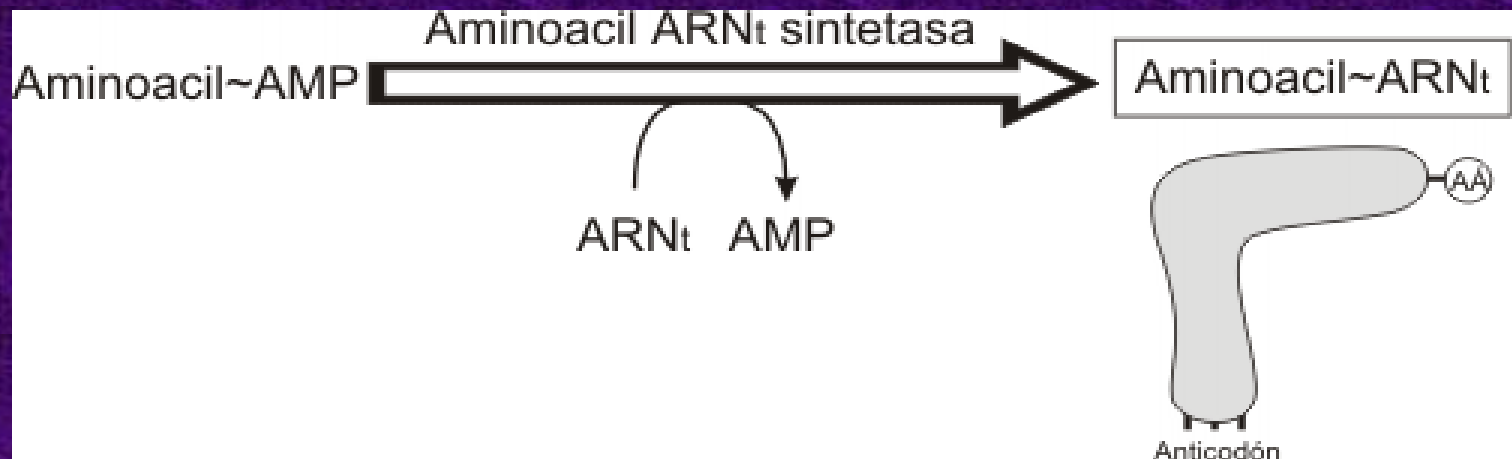
Activación de los Aa:

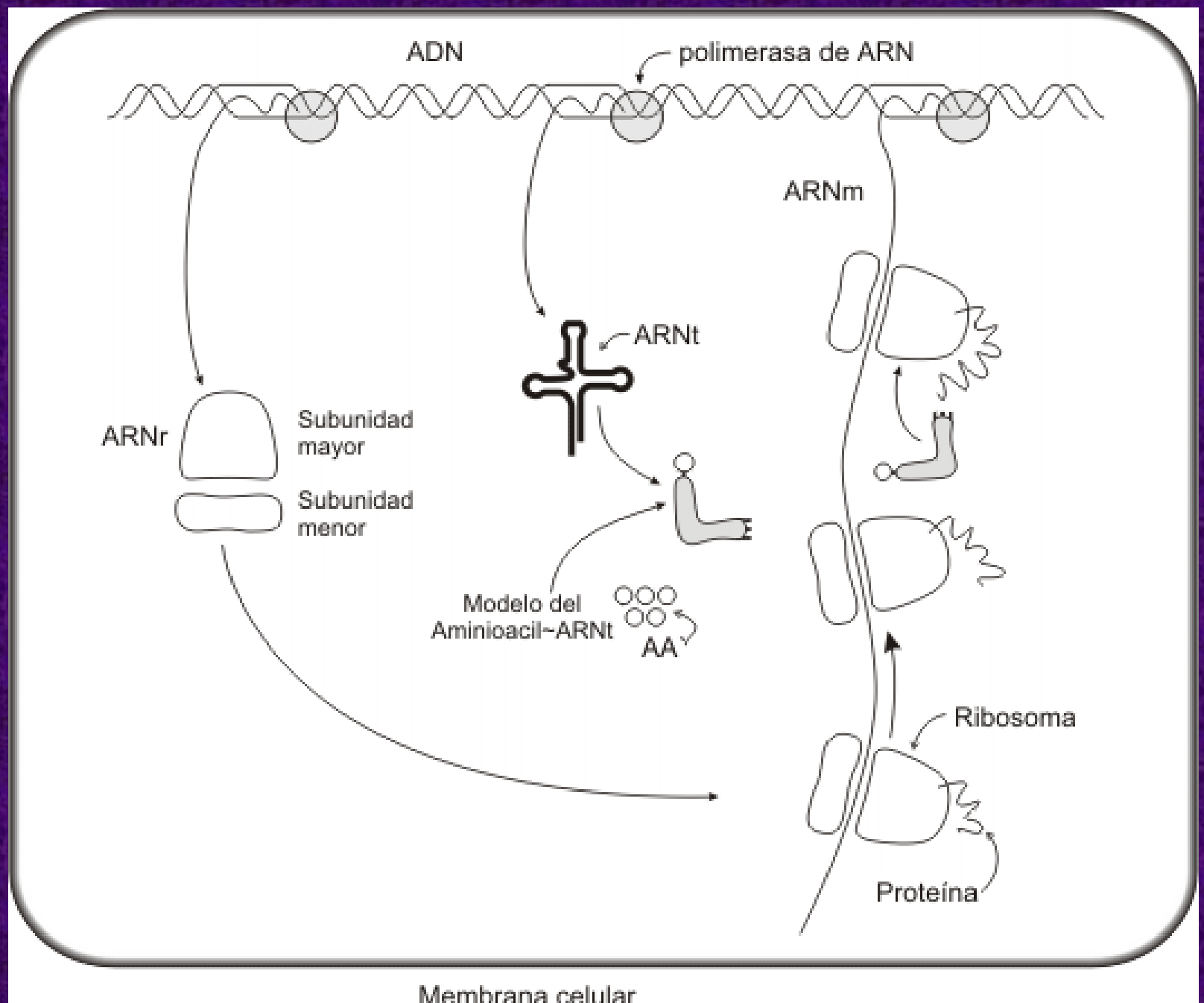
La formación de enlaces peptídicos requiere gasto de energía.

Cada Aa es activado a un nivel de energía superior



- Se transfiere el aminoácido del complejo aminoacil-AMP al ARNt específico, con lo cual se origina la molécula final: **AMINOACIL-ARNt**





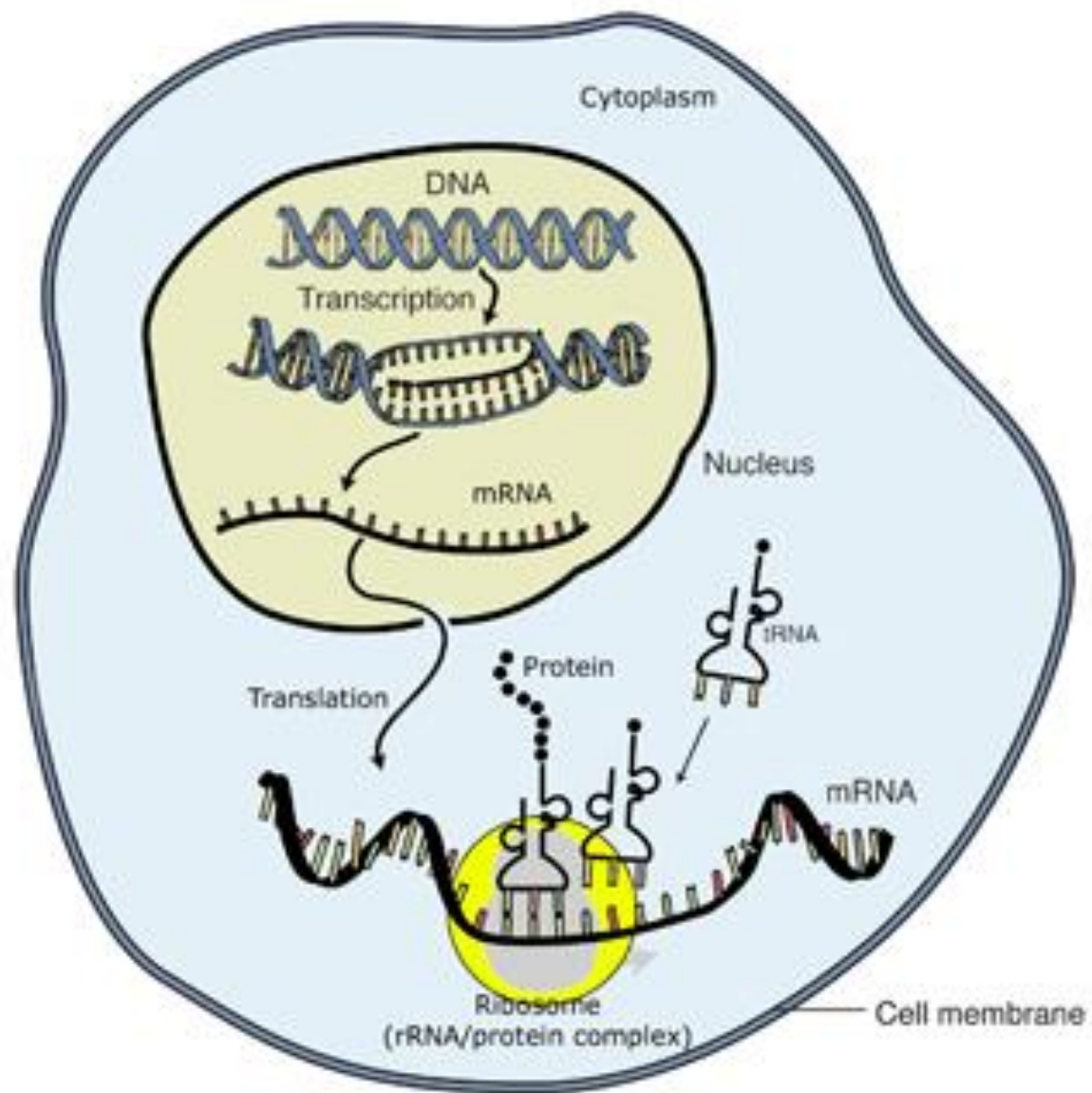


Image adapted from: National Human Genome Research Institute.

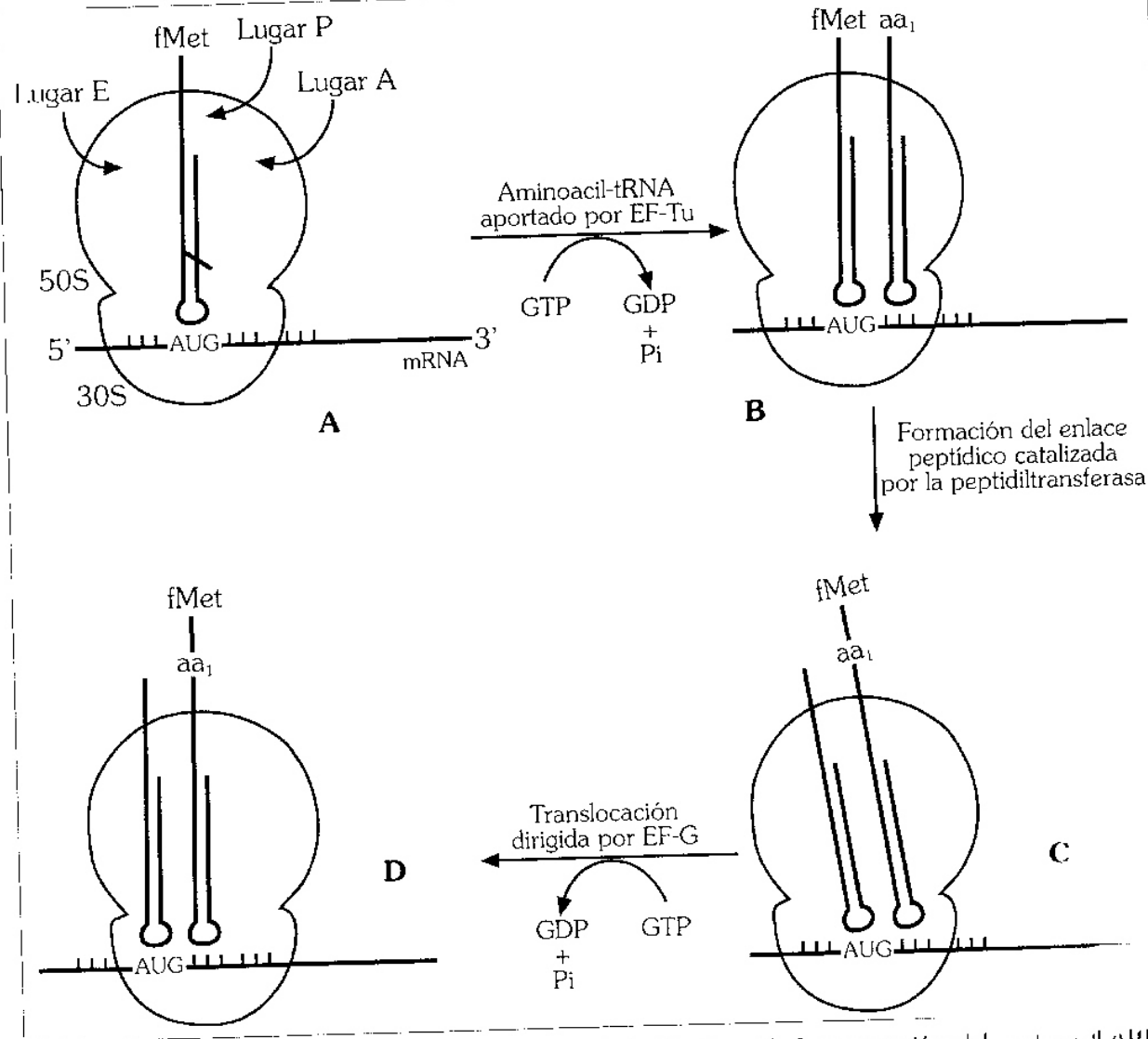


Figura 23.4.- Ciclo de elongación. A): Complejo de iniciación. B): Incorporación del aminoácido siguiente, con intervención del factor EF-Tu. C): Unión peptídica catalizada por la peptidiltransferasa. D): Desplazamiento del ribosoma, con posterior expulsión del ARNt desacylado.

