

Unidad 6. Objetivo 3

Flujo de la información genética

Prof^a Emma Rueda de Arvelo
Curso 2011-2012

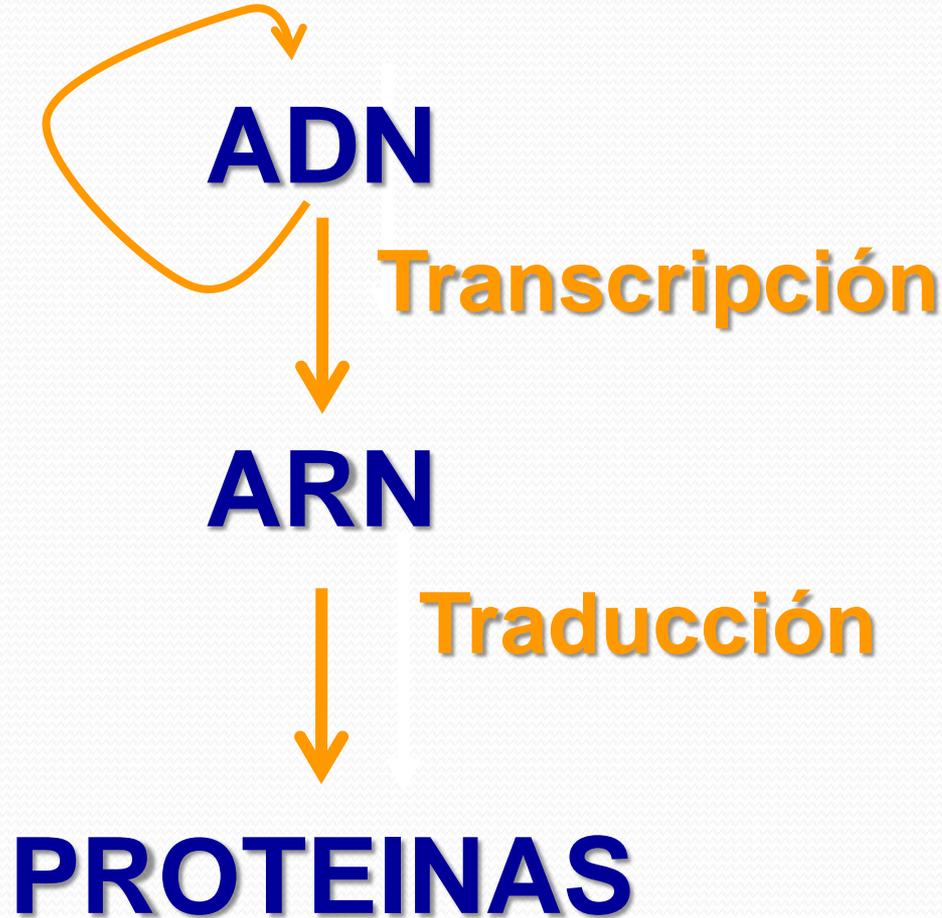
En eucariotas

Contenido:

- **Visión integrada flujo de información genética**
- **Replicación (Síntesis del ADN)**
- **Transcripción (Síntesis del ARN)**
- **Traducción (Síntesis de Proteínas)**
- **Enfermedades causadas por alteraciones en la síntesis de proteínas**

Visión integrada del flujo de la información genética

Replicación



¿ donde está contenida la información genética...?

...En el núcleo:

El ADN, a través de la secuencia de nucleótidos que lo conforman, contiene la información que especifica la síntesis de proteínas

¿ y cómo es transmitida esa información genética...?

La "REPLICACIÓN" exacta del ADN permite que esa información sea copiada desde una célula parental a dos células hijas

Parte de ésta información es copiada durante la síntesis del ARN nuclear a través de un proceso que se conoce como
TRANSCRIPCIÓN

...En el citosol:

El ARN formado en el núcleo se
TRADUCE por medio de la
síntesis de cadenas polipeptídicas
que constituyen a las proteínas

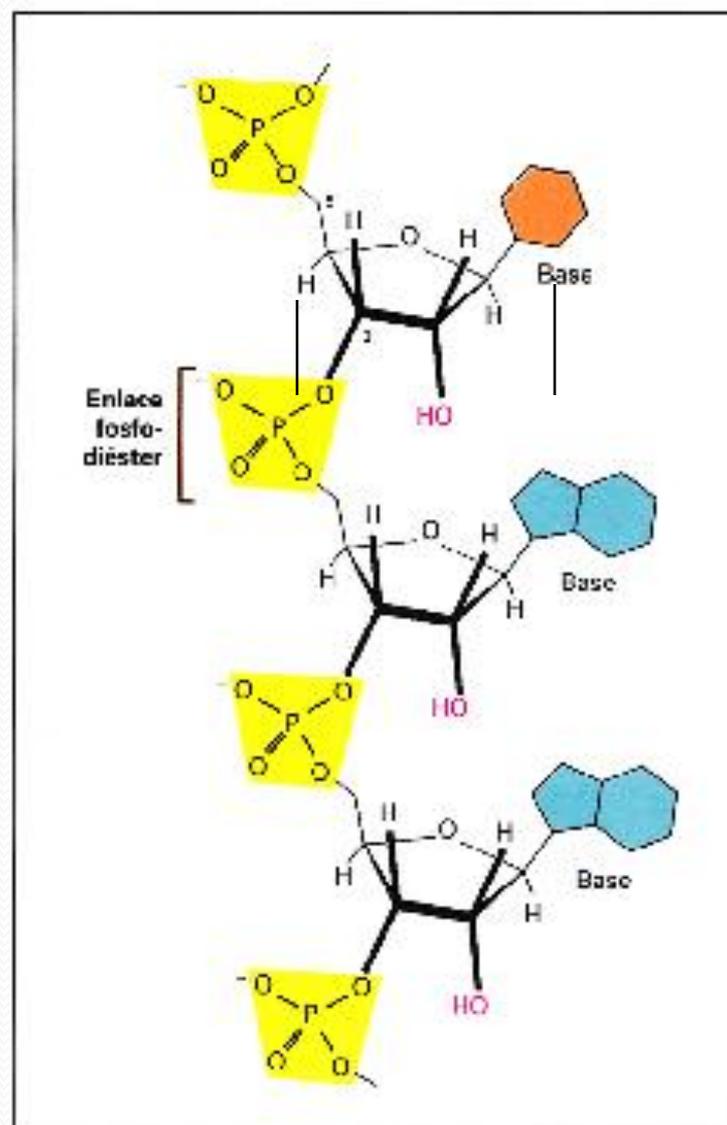
...De esta forma:

El ADN constituye la base
química de la herencia

EI ADN:

ESTRUCTURA

RNA



DNA

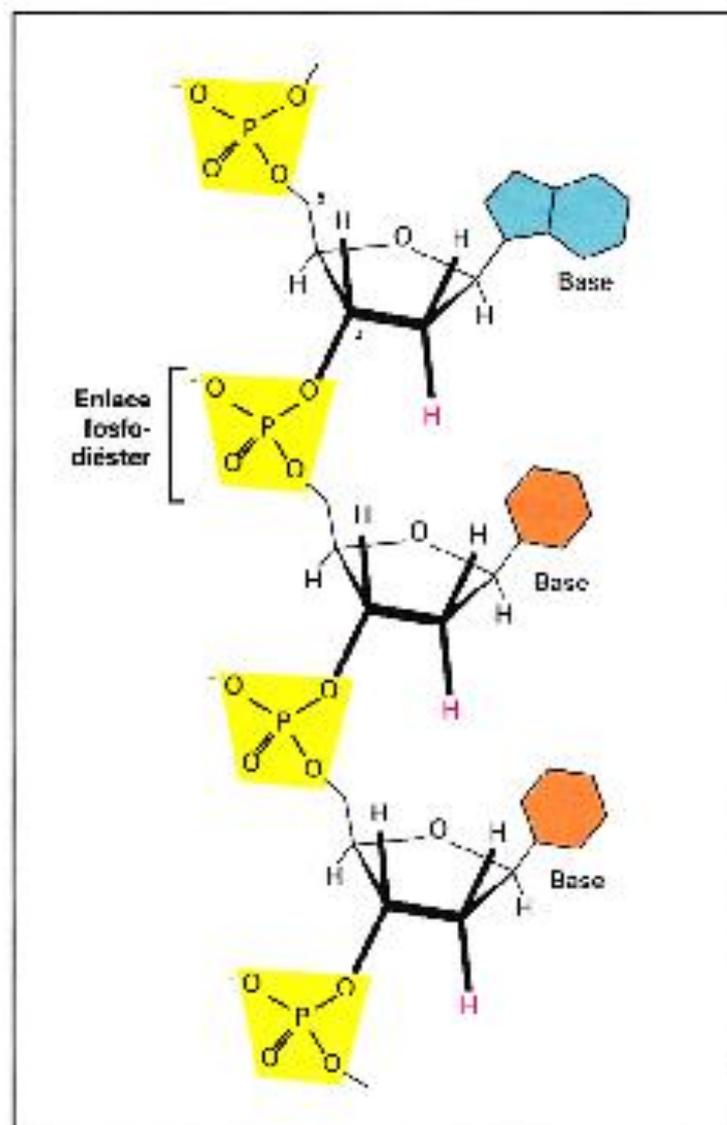
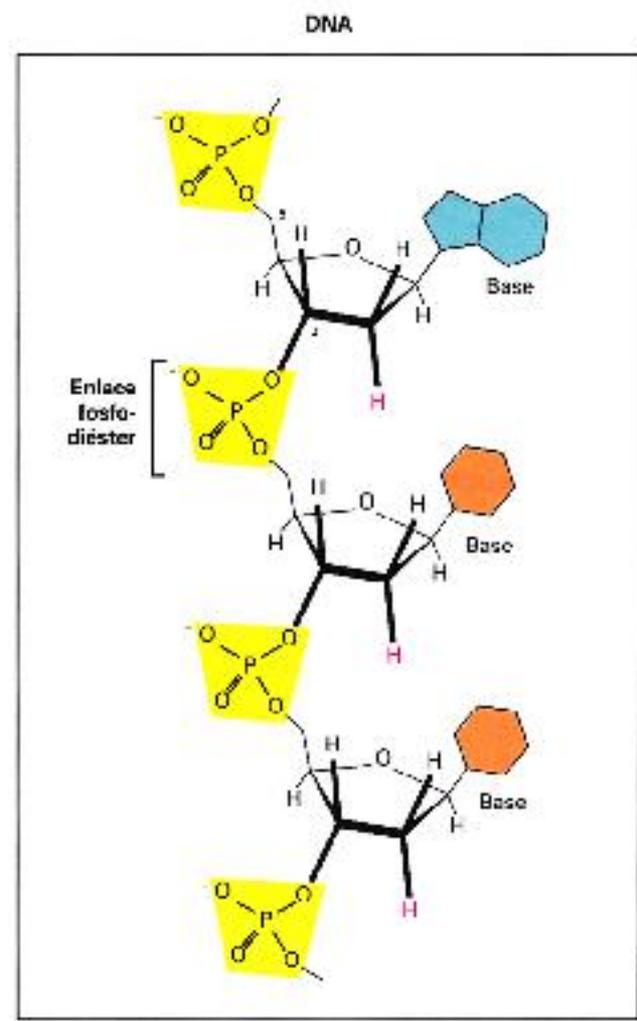
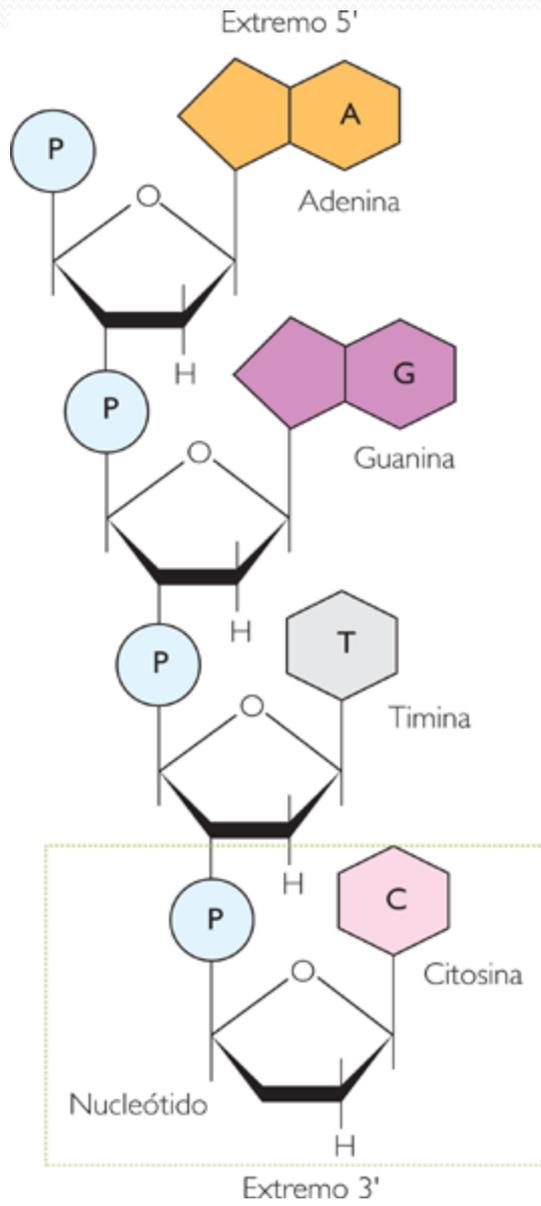


FIGURA 4.1

Estructuras químicas del ácido ribonucleico (RNA) y del ácido desoxirribonucleico (DNA).

Una cadena
polinucleotídica posee
"individualidad"
determinada por la
secuencia de sus bases,
es decir, la secuencia de
nucleótidos



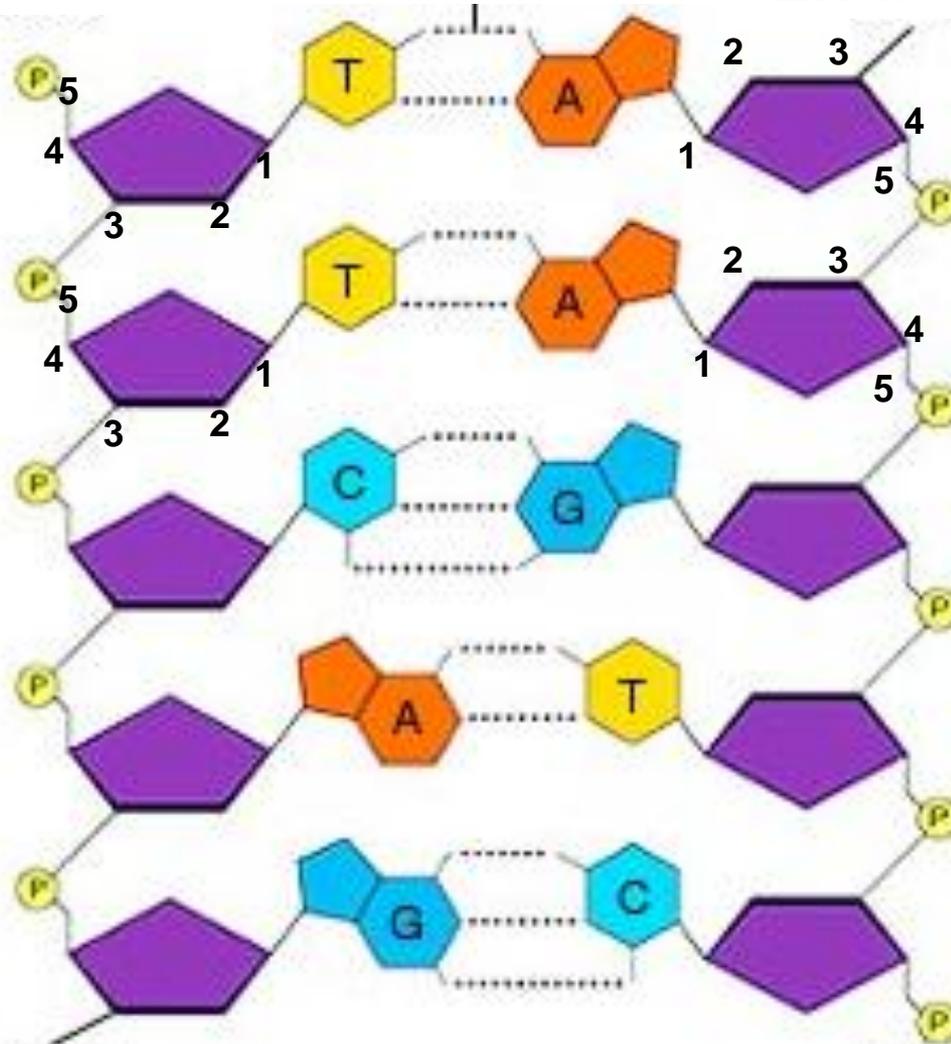
Una cadena polinucleotídica
posee un "sentido" o
"direccionalidad" :

Un extremo lleva un fosfato 5'
sin reaccionar y el otro
extremo lleva un grupo
hidroxilo 3' sin reaccionar.

Dos cadenas de
polinucleótidos giran
alrededor de un eje común
formando un plegado regular
conocido como "doble hélice
dextrógira"

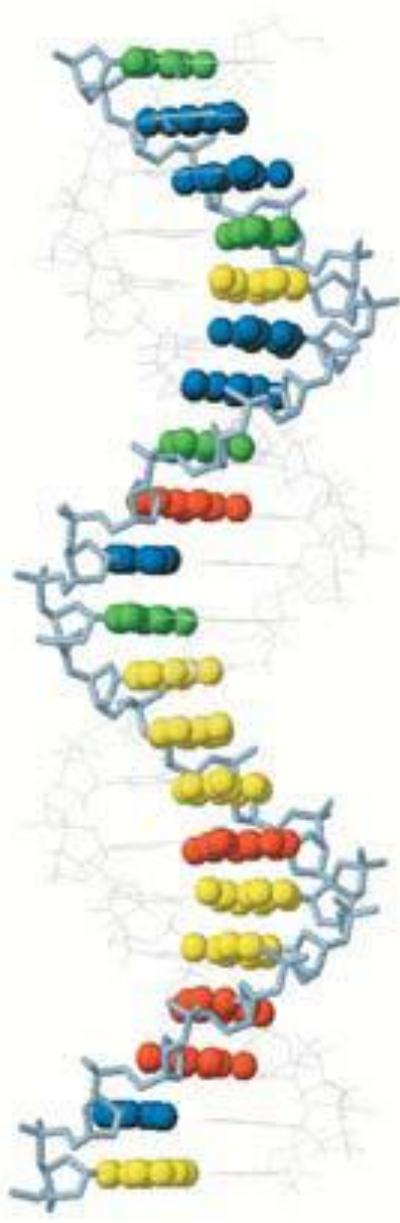
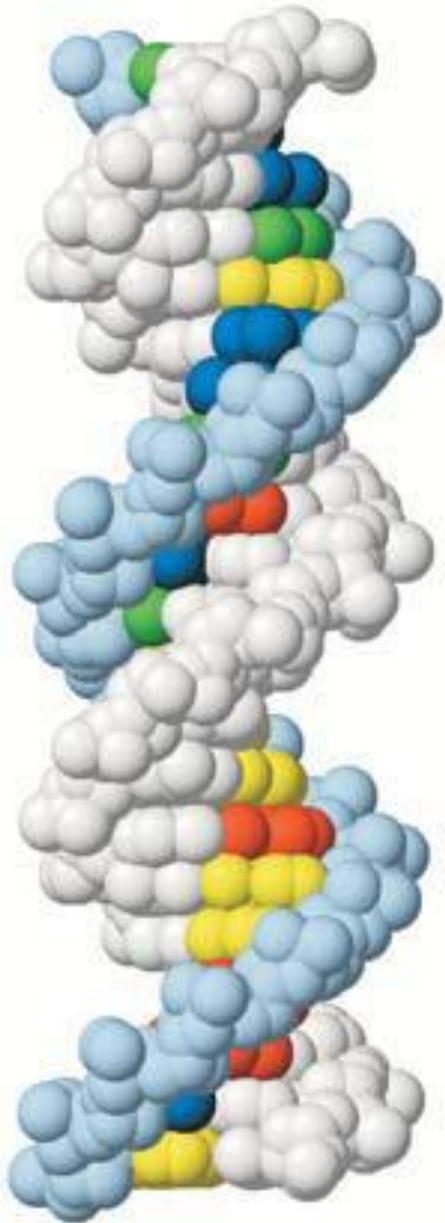
Extremo 5' Puentes de hidrógeno

Extremo 3'



Extremo 3'

Extremo 5'



Las bases de purinas y pirimidinas están ubicadas en el interior de la hélice, mientras que las unidades de fosfato y de desoxirribosa lo están en el exterior

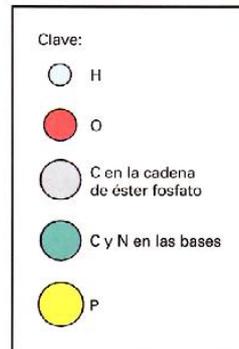
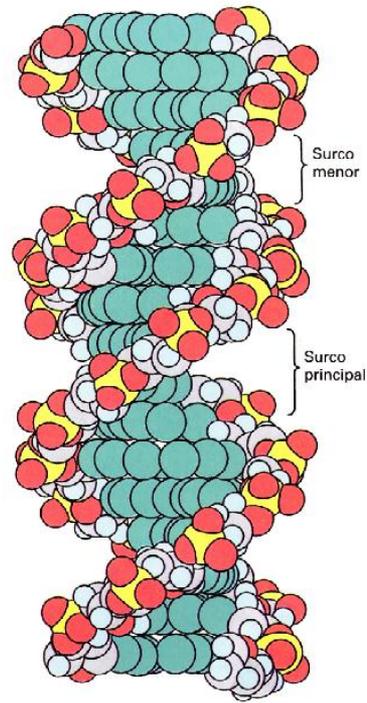


FIGURA 4.11
Modelo tridimensional del DNA.

La doble hélice se estabiliza mediante puentes de hidrógeno entre las bases de las hebras:

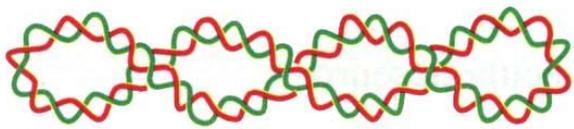
adenina con timina
guanina con citosina

Las dos hebras de la molécula son antiparalelas, es decir, una corre en dirección 5' a 3' y la otra tiene dirección 3' a 5'

ADN circular:

En algunos organismos, como bacterias y virus, las moléculas de ADN en forma natural son "circulares"

No tienen extremos libres 5' ó 3'



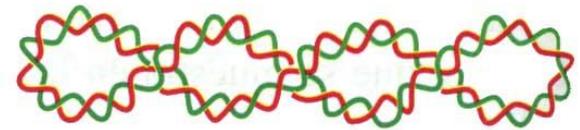
DNA superenrollado negativamente
($Wr \sim -3$)

A



DNA relajado

B



DNA superenrollado positivamente
($Wr \sim +3$)

C

EI ADN:

FUNCIONES

La información genética almacenada en la secuencia de nucleótidos del ADN tiene dos funciones:

Provee la información
heredada por las células
hijas o la progenie
(replicación)

Como fuente de información para
la síntesis de todas las moléculas
de proteínas en la célula
(transcripción)

**Replicación del ADN
(síntesis de ADN)
En eucariotas**

La replicación:

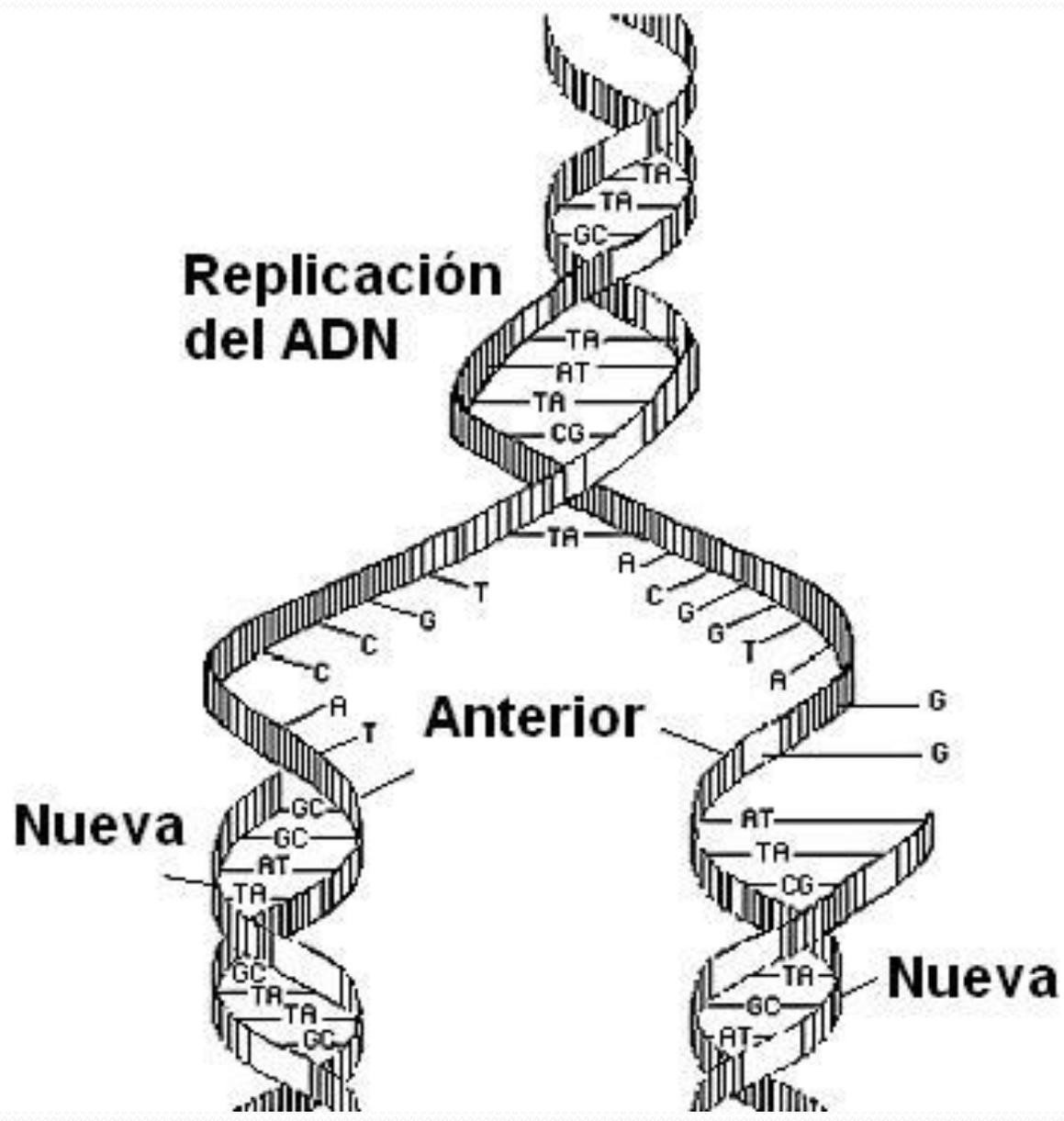
Es un proceso en el cual
el ADN actúa
como molde para su propia síntesis

Se inicia con el desenrollamiento
de las superhélices (superenrollamientos)
a través de enzimas llamadas
topoisomerasas

Después de eliminadas las superhélices, las enzimas llamadas “helicadas” catalizan el desenrollamiento de la doble hélice.

Las helicadas hidrolizan ATP y utilizan la energía libre de la hidrólisis para desenrollar y desnaturalizar el ADN

Replicación del ADN



Luego, cada banda de ADN se recubre con unas proteínas llamadas “proteínas de unión a ADN de banda simple” (pubs), que impiden la renaturalización, es decir mantiene a las dos bandas de ADN separadas en el lugar en el cual se está realizando la replicación.

Se ha formado la llamada

“horquilla de replicación”

(micromedio donde ocurre todo el proceso)

Ya el molde de ADN está expuesto

Cada hebra sirve de molde

Y las nuevas hebras hijas se sintetizarán en forma simultánea

Una vez que el molde de ADN está expuesto, actúa una enzima llamada *ADN polimerasa*, la cual requiere un cebador con un grupo 3'OH libre

Las enzimas *ADN polimerasas*
NO pueden iniciar cadenas
de novo,
pero las enzimas *ARN polimerasas*
si puede iniciar cadenas *de novo*

Por lo tanto, el cebador es una molécula de ARN (de ± 5 nucleótidos)

El cebador es sintetizado por una enzima *ARN polimerasa* llamada particularmente “*primasa*”

La “primasa” se une al complejo
carente de cebador formando un
ensamblaje de múltiples subunidades
llamado “primosoma”

La “primasa” sintetiza un pequeño
fragmento de ARN que es
complementario a la hebra molde

topoisomerasas

helicadas

Proteínas de unión
a ADN de banda simple
(puls)

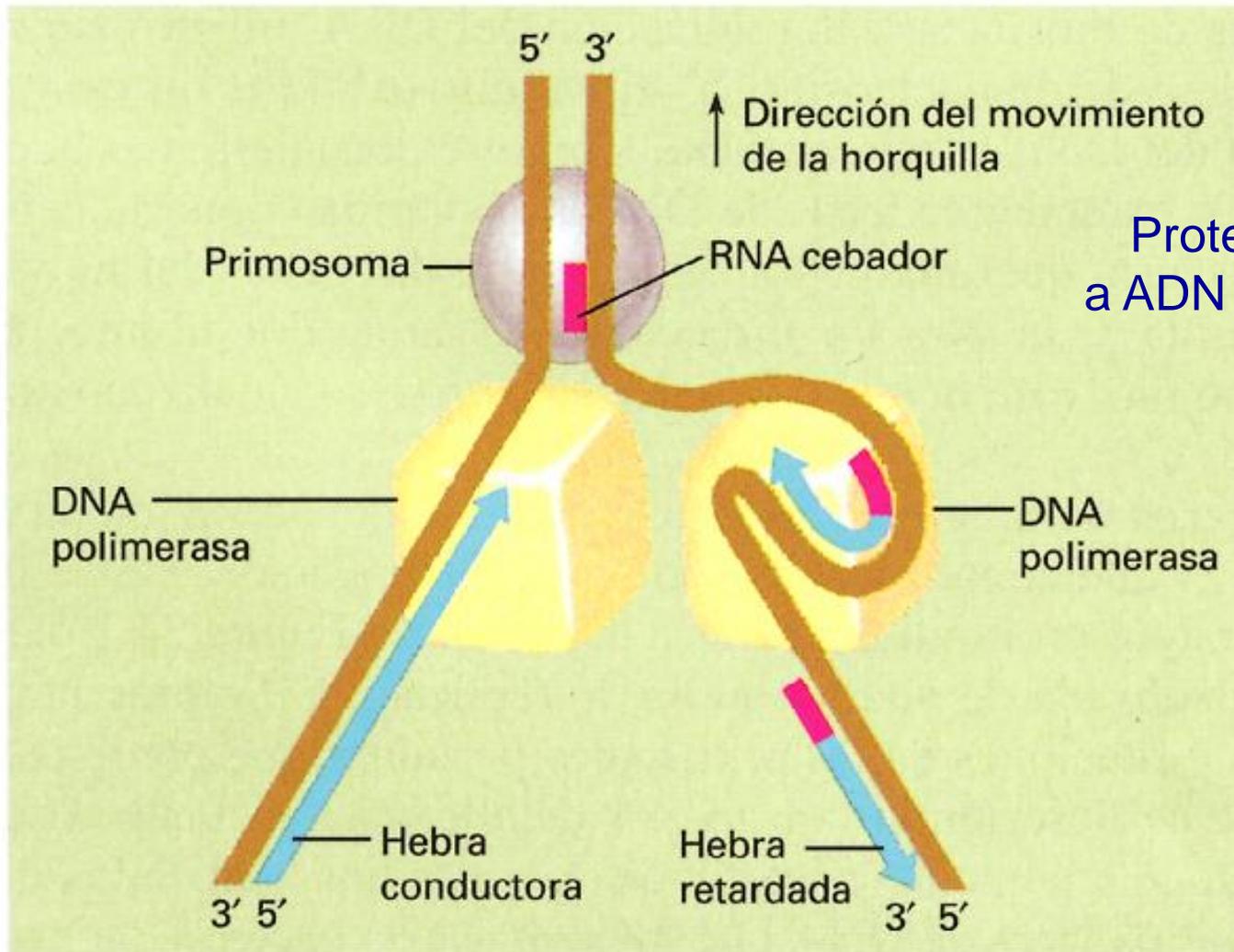


FIGURA 24.1
Vista simplificada de una
horquilla de replicación.

Comienza la síntesis de cada una de las hebras hijas, catalizada por la enzima *ADN polimerasa*

Esta enzima cataliza el ataque nucleofílico de 3'OH terminal de la cadena cebadora sobre el átomo de fósforo más interno de un dNTP, formando un puente fosfodiéster (con eliminación de pirofosfato)

Las dos hebras moldes son antiparalelas, por lo tanto, el sentido de la síntesis debe ser:

5' → 3' Para una hebra hija
3' → 5' Para la otra

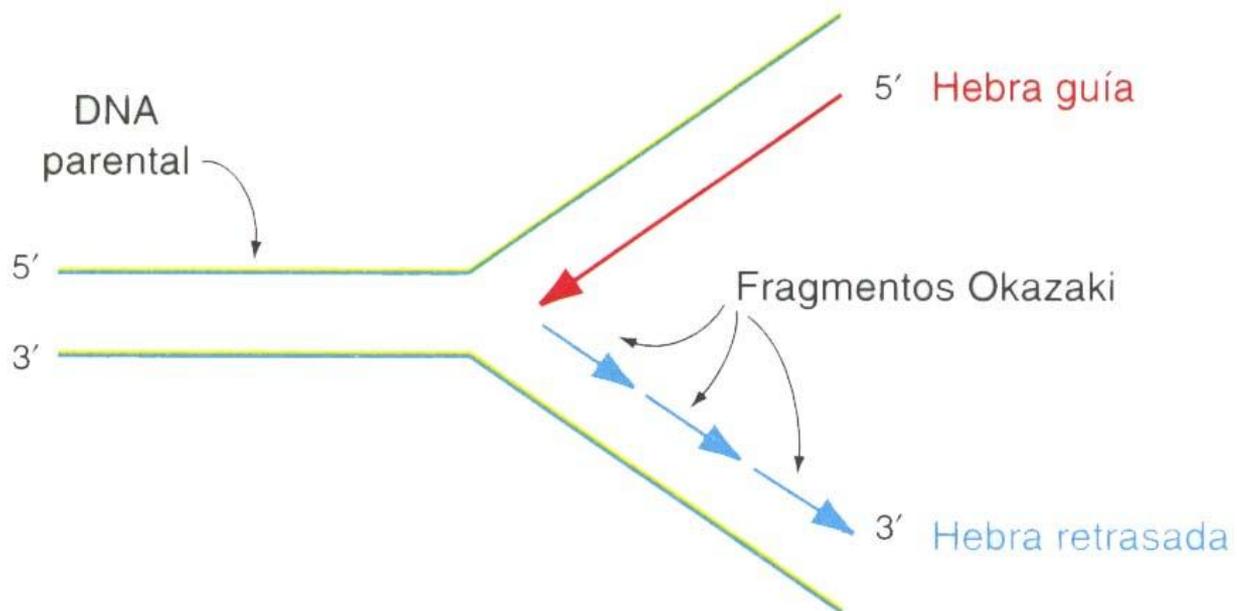
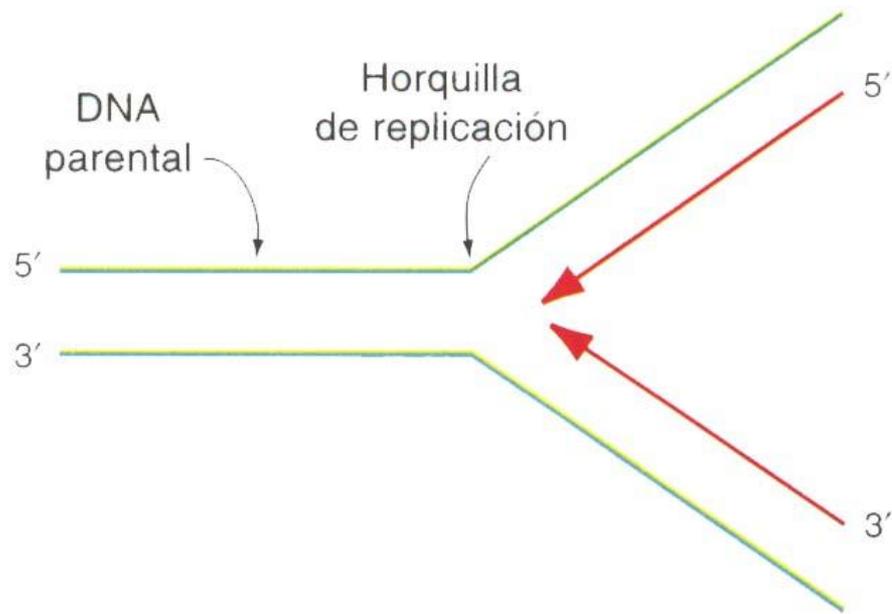
Sin embargo:

Todas las *ADN polimerasas*
sintetizan ADN únicamente en
sentido 5' → 3'

Por lo tanto:

Una hebra se sintetiza de forma continua en el sentido 5'  3' y se llama “hebra guía”

La otra hebra se sintetiza en fragmentos pequeños (fragmentos de Okasaki) y se llama “hebra retrasada”

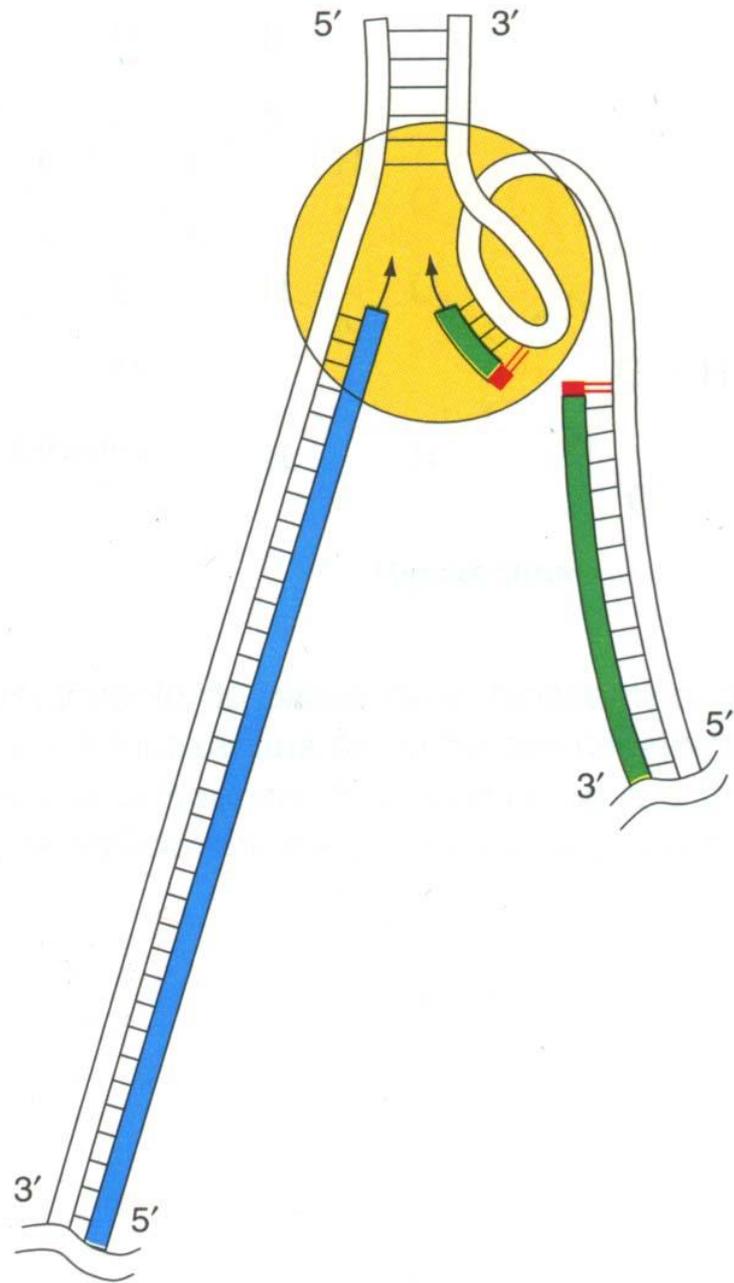


Cada fragmento de Okasaki
se sintetiza en sentido $5' \rightarrow 3'$
y tiene entre 100 y 200 nucleótidos

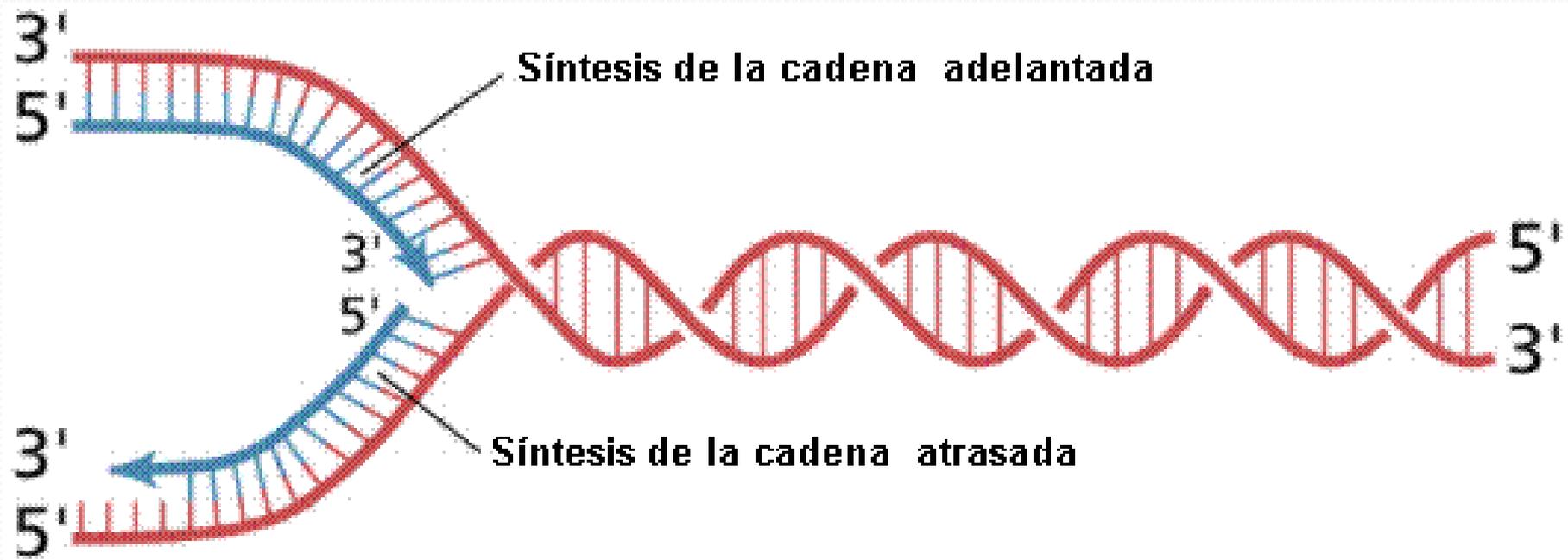
El ensamblaje discontinuo de
la hebra retrasada posibilita el que
la polimerización $5' \rightarrow 3'$ a nivel de
nucleótidos de lugar a un crecimiento
global en dirección $3' \rightarrow 5'$

AMBAS HEBRAS SE SINTETIZAN SIMULTANEAMENTE

Esto es posible mediante la formación
de un “bucle” en la hebra retrasada



De este modo el molde correspondiente a la hebra retrasada atravesaría el centro activo de la enzima *ADN polimerasa* en el mismo sentido en que lo hace el molde de la hebra guía (aunque en diferentes complejos enzimáticos)



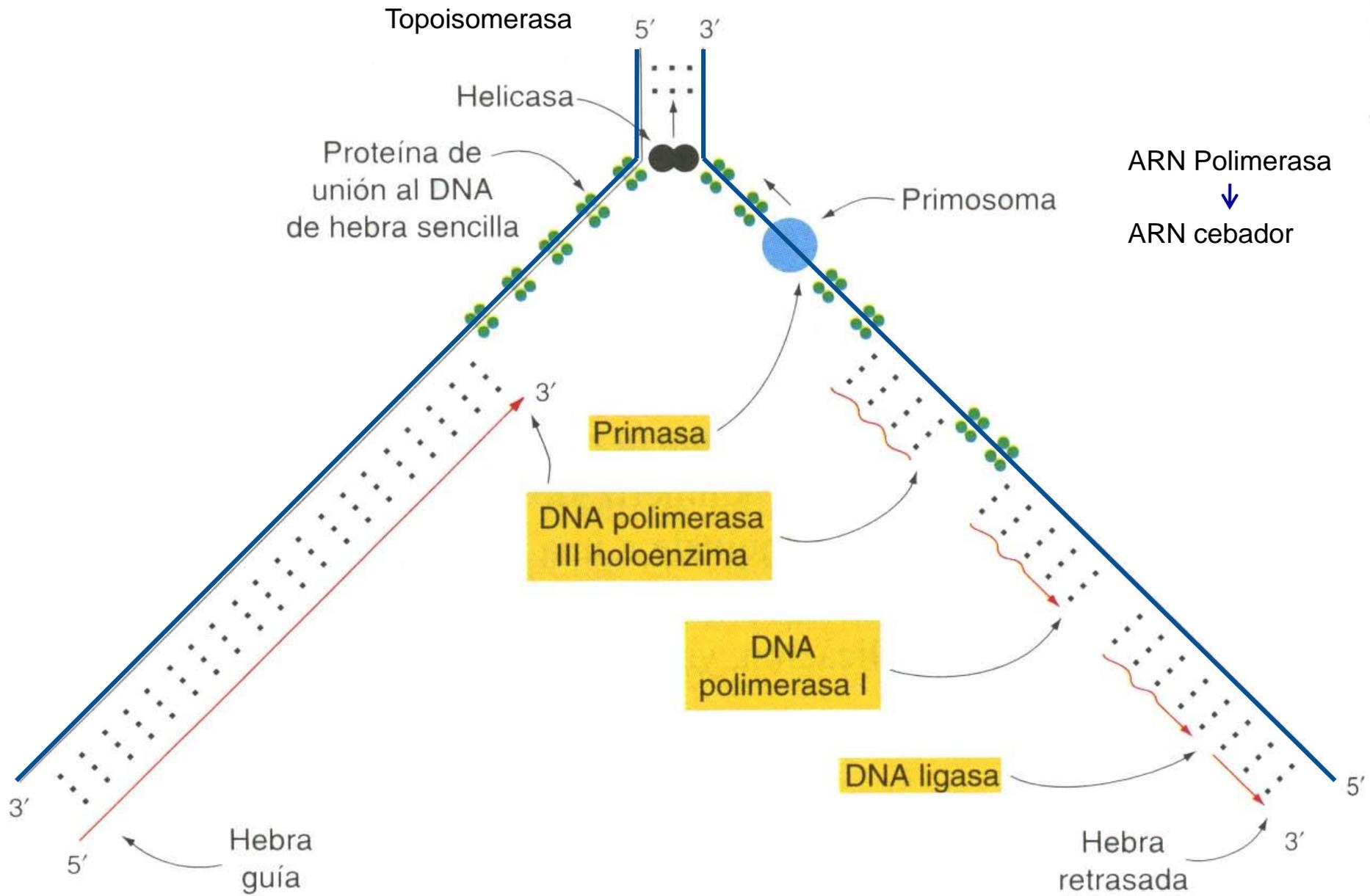
La *ADN polimerasa* abandona
el molde de la hebra retrasada
un segundo después
(ya habrá añadido unos 50
nucleótidos a esta hebra)

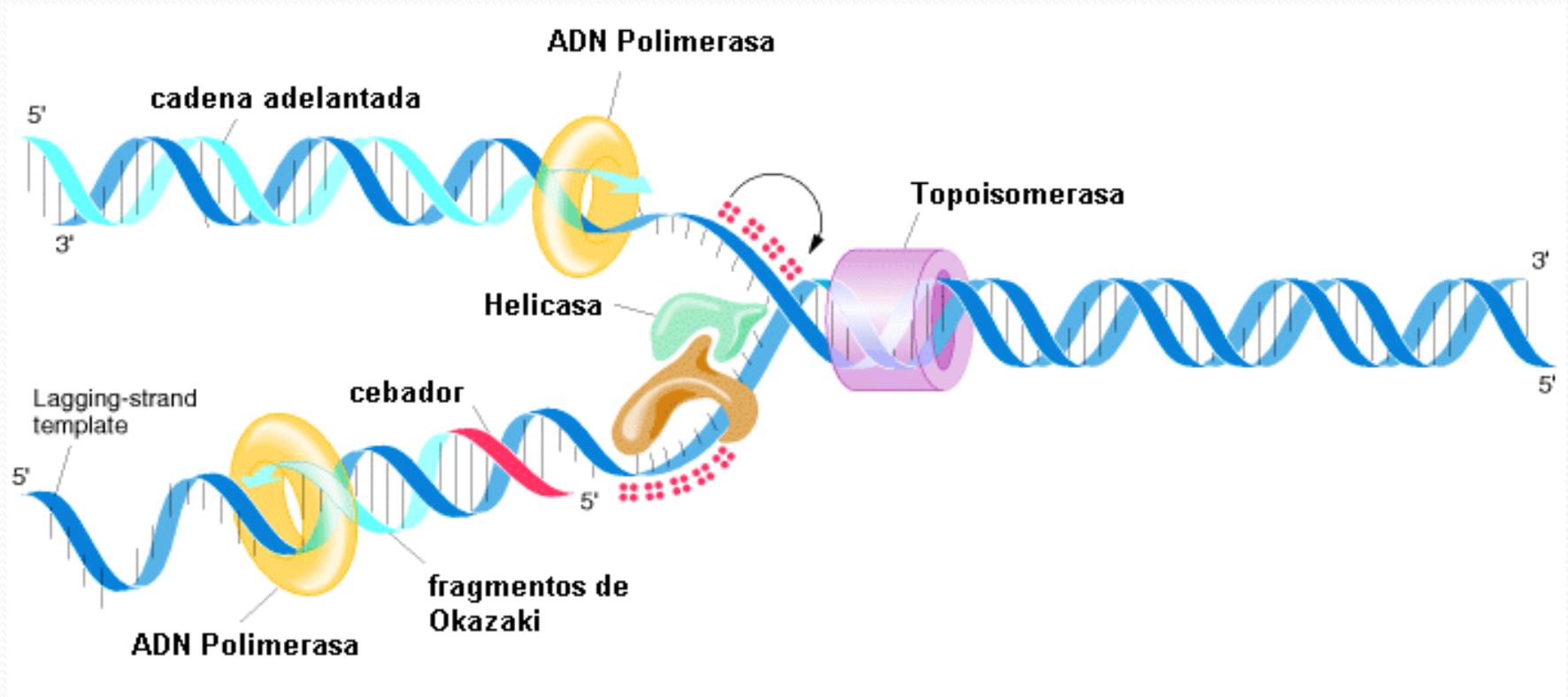
Luego se forma un nuevo bucle,
un nuevo fragmento de cebador
y un nuevo fragmento de Okasaki

Los espacios vacíos entre los fragmentos de la hebra retrasada naciente se rellenan por medio de la enzima *ADN polimerasa δ*

La *ADN polimerasa δ* elimina el fragmento de ARN cebador

La enzima *ADN ligasa* empalma los fragmentos





Características de la replicación:

- Es semiconservativa
- Es ordenada y secuencial
- Utiliza sustratos activados
- Es discontinua y bidireccional
- Es exacta

EI ARN:

ESTRUCTURA Y FUNCION

El ARN es un polímero de ribonucleótidos púricos y pirimidínicos enlazados por puentes 3'-5' fosfodiéster

Existen diferentes tipos de ARN :

mensajero

ribosómico

de transferencia

El ARN mensajero (ARNm)

Se sintetiza en el núcleo a partir de una hebra molde de ADN

Actúa transportando la información de un gen a la maquinaria que sintetiza las proteínas, donde el ARNm sirve como molde sobre el cual es polimerizada una molécula de proteínas específica.

El ARN de transferencia

Se sintetiza en el núcleo

Actúa como adaptador para la traducción

de la información contenida en la secuencia de nucleótidos del ARNm

ARN ribosómico:

Se sintetiza en el nucleolo

Está contenido en los ribosomas,
cataliza la síntesis de proteínas.

**Transcripción
(Biosíntesis de ARN)
en organismos eucariotas**

El ADN actúa como molde para la síntesis de ARN en un proceso conocido como Transcripción, en el cual las dos hebras del ADN se constituirán en:

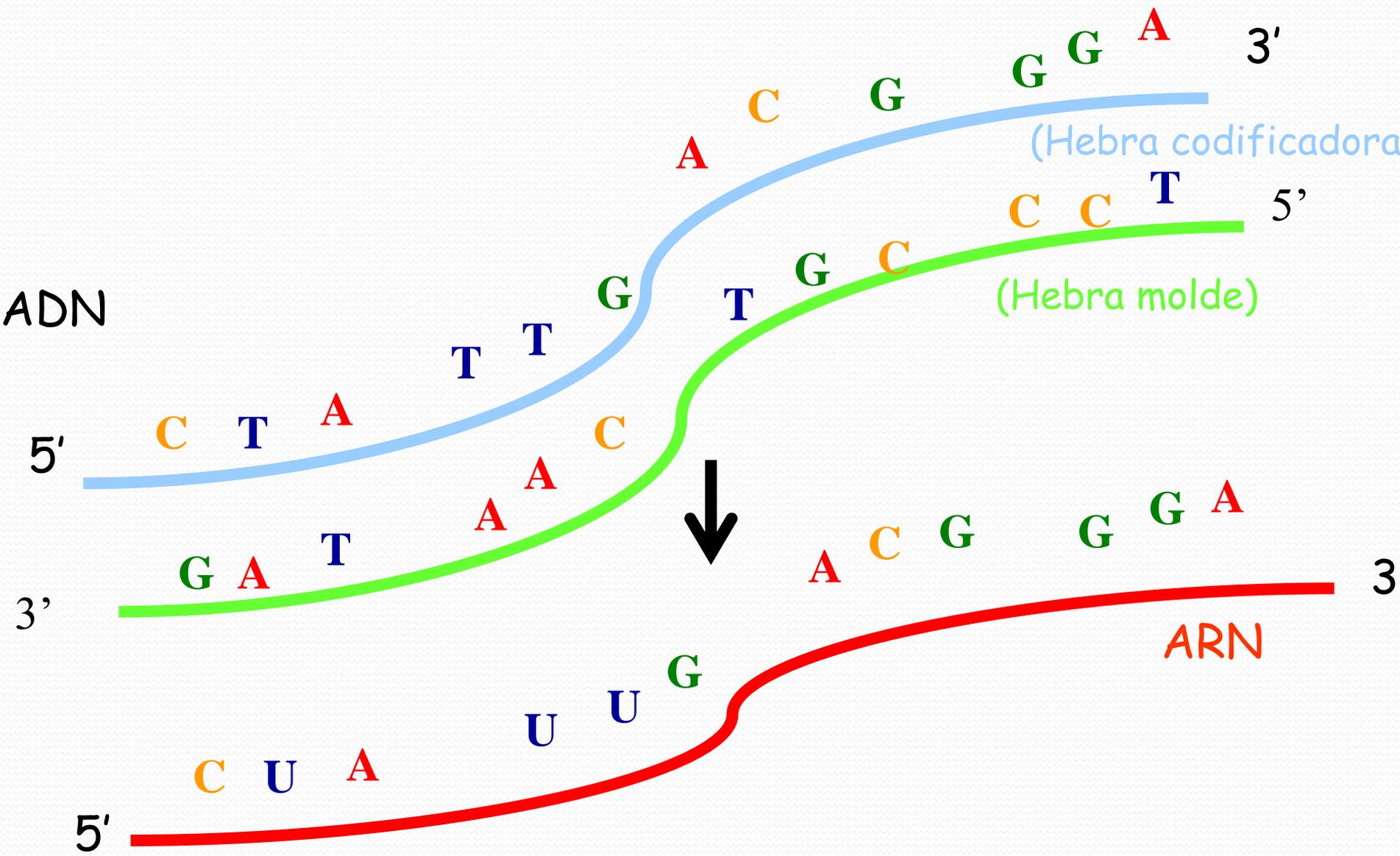
Hebra codificadora (5' → 3')

Hebra molde (3' → 5')

A partir de la hebra molde se formará el ARN cuyas bases y direccionalidad serán complementarios a ésta hebra molde

El ARN tendrá dirección $5' \rightarrow 3'$

Tendrá la misma secuencia y dirección de la hebra codificadora



Los precursores para la síntesis
de ARN son :

ATP, GTP, UTP y CTP

La síntesis de ARN consta
de 4 etapas
bien diferenciadas:

1. Unión de la enzima *ARNpolimerasa* al molde de ADN
2. Iniciación
3. Elongación
4. Terminación y liberación de la cadena

1. Unión de la enzima *ARN polimerasa* al molde de ADN:

La enzima se une inicialmente, de forma débil, a regiones inespecíficas del ADN

Luego empieza a desplazarse hasta localizar la secuencia de un "promotor"

En este punto se une fuertemente al ADN

**Los promotores están
constituidos por secuencias
de pares de bases cercanos
al centro de iniciación de
la síntesis.**

Los promotores contienen compartimientos activadores con las siguientes secuencias:

.....CAAT.....

.....GC.....

.....TATA.....

El compartimiento **TATA** es el
más cercano al centro de
iniciación

.....CAAT.....GC.....TATA.....CI.....

precursor de ARN

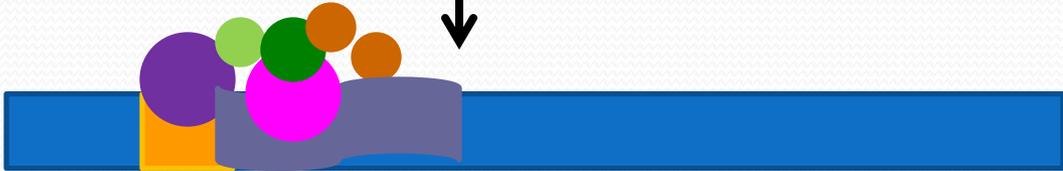
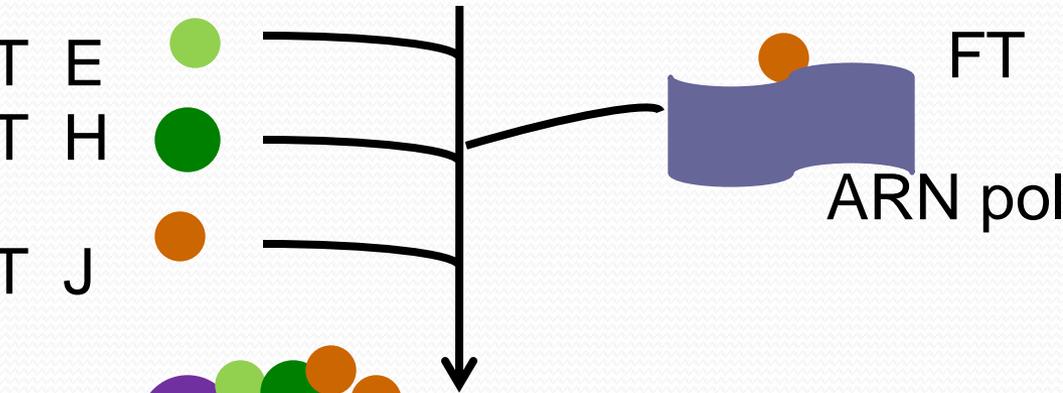
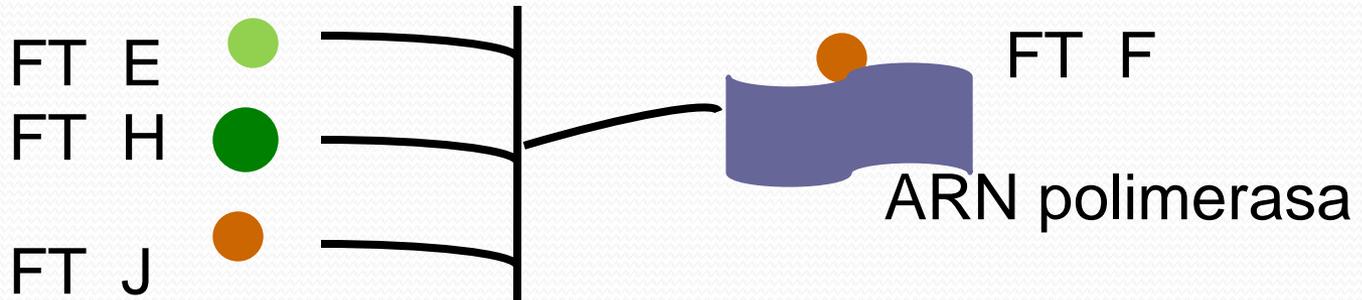
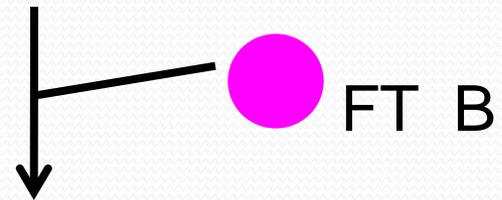
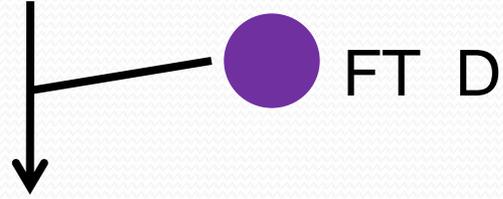
Esquema general de los promotores de
precursores de ARN en eucariotas

2. Iniciación

La enzima *ARN polimerasa* **NO** requiere un fragmento cebador ya que puede iniciar la síntesis de novo

Se requiere la presencia de "Factores de Transcripción" (FT :D, B, F,E, H, J)

TATA



Después de constituirse el complejo de transcripción, la enzima ARN polimerasa inicia la síntesis

El primer nucleótido incorporado se une a la enzima y forma puentes de hidrógeno con la base complementaria en el ADN

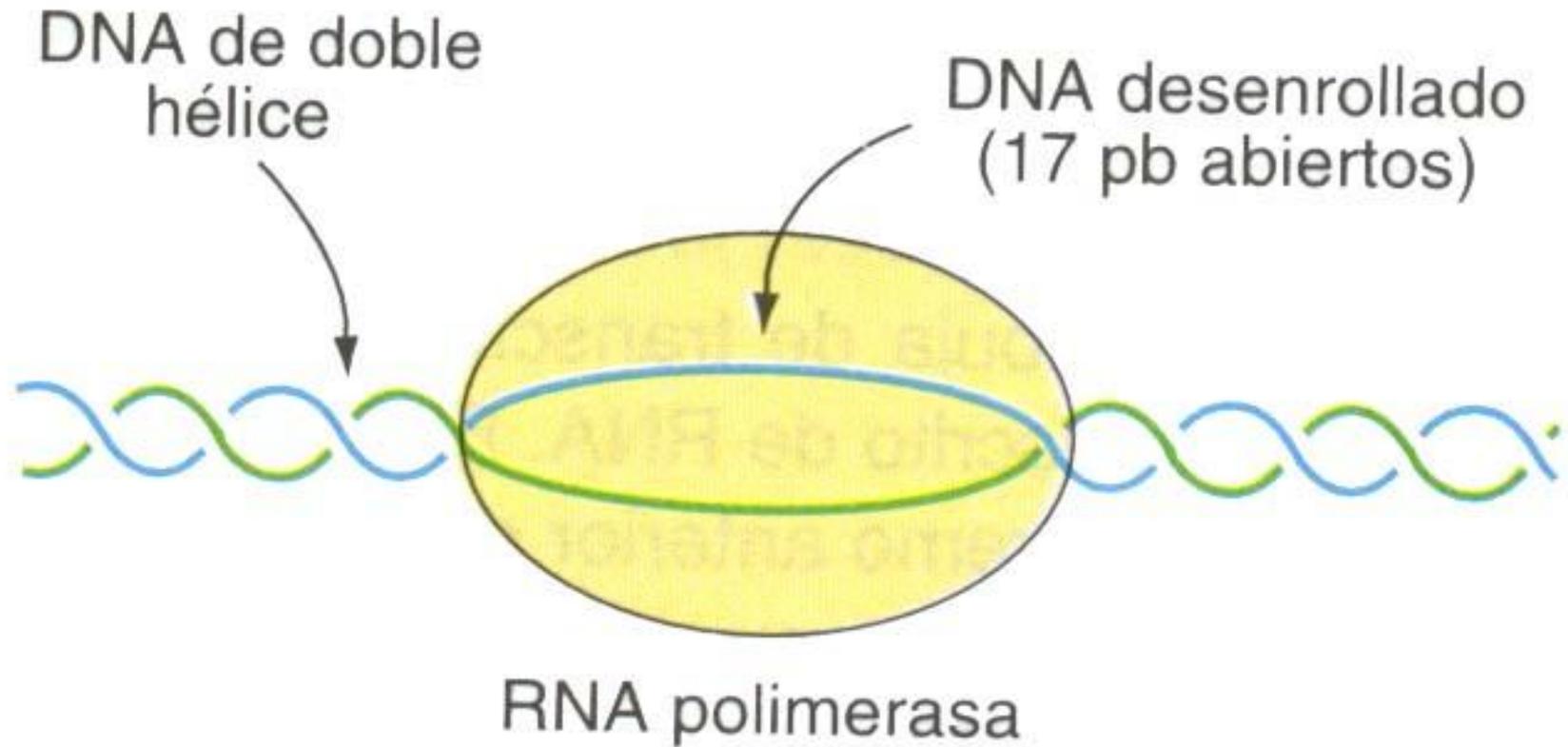
El segundo nucleótido se une covalentemente con el primero mediante la formación de un enlace fosfodiéster 3'-----5'.

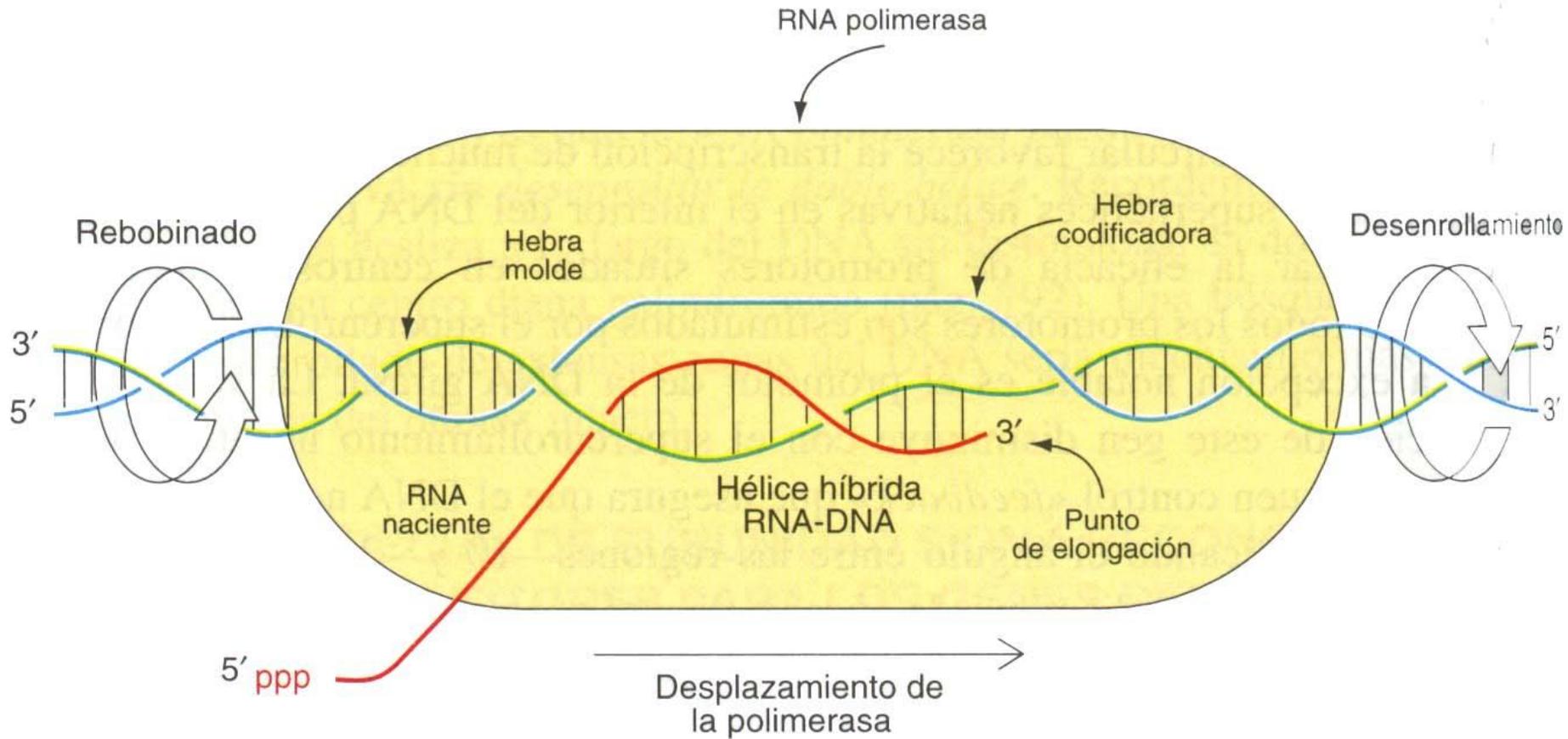
La enzima continúa catalizando el ataque nucleofílico del 3'OH al átomo de fósforo α del ribonucleósido trifosfato entrante

3. Elongación

La *ARN polimerasa* se desplazará a lo largo del ADN, en dirección $5' \longrightarrow 3'$ incorporando los nucleótidos sucesivos de acuerdo con el criterio de complementariedad de bases con la hebra de ADN molde

Los nucleótidos se unirán mediante un enlace covalente fosfodiéster 3'-5'.





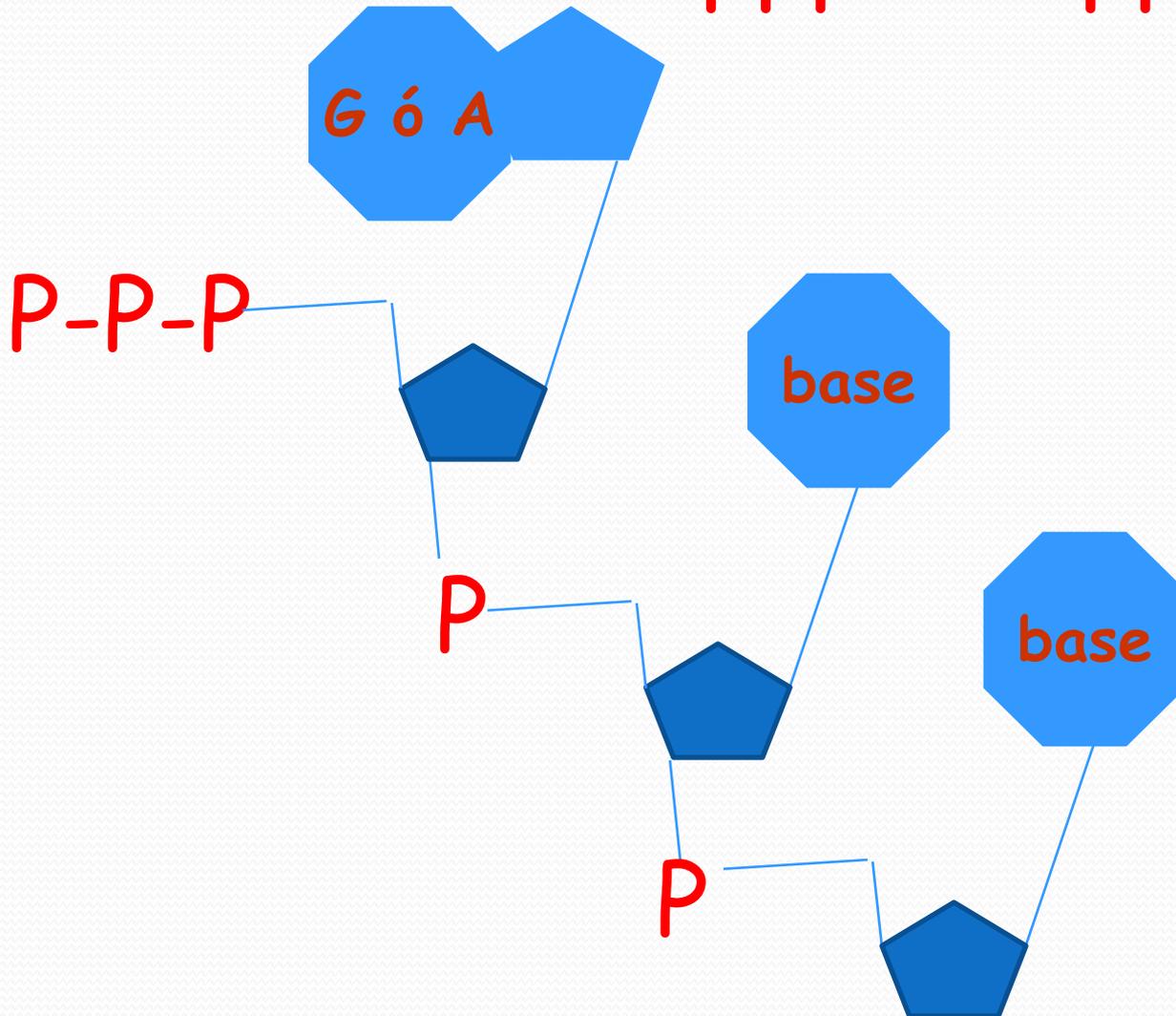
Modelo de una burbuja de transcripción durante la elongación del ARN.

4. Terminación y liberación de la cadena

La *ARN polimerasa* se continúa desplazando a lo largo del ADN hasta encontrar determinadas secuencias denominadas "terminadores" (AAUAAA)

Una endonucleasa específica que reconoce la secuencia AAUAAA libera el ARN formado

El extremo 5' de la nueva cadena de ARN es: **pppG ó pppA**



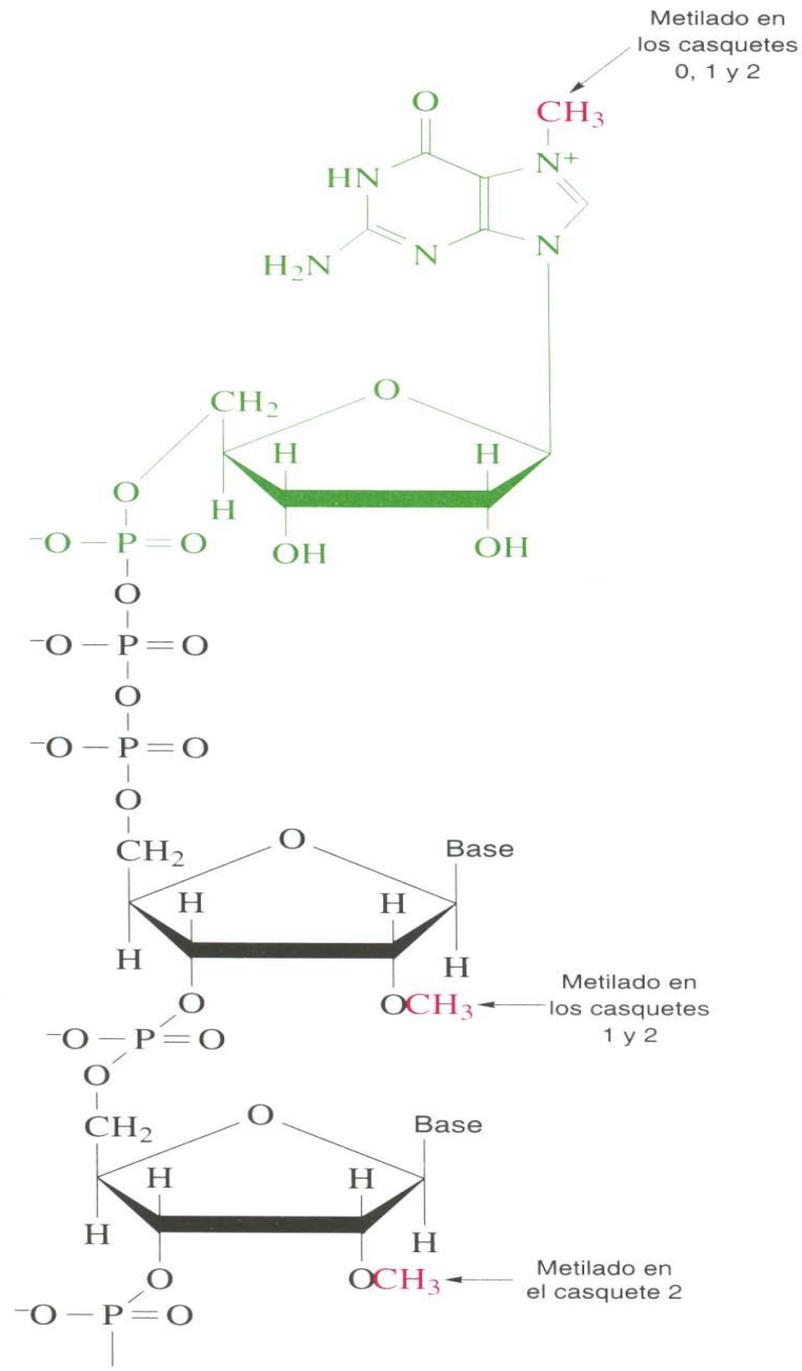
Resto de la
cadena de ARN

Modificaciones post transcripcionales del ARN

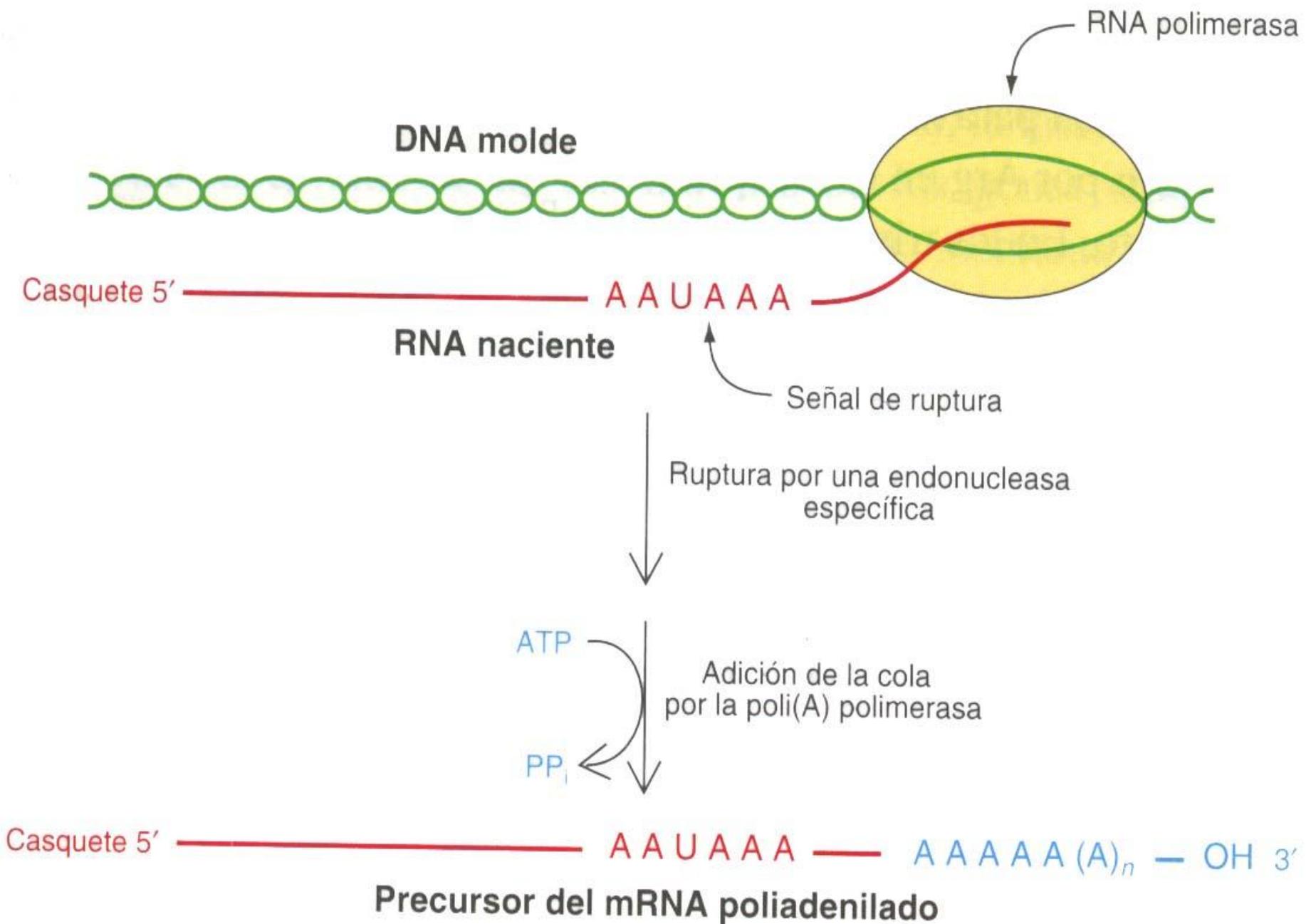
Los ARN sintetizados en el núcleo son modificados después de su síntesis, para dar origen al ARN m :

**Los precursores de los ARNm
adquieren casquetes metilados 5'**

**Estos casquetes contribuyen a la
estabilidad del ARNm porque lo
protegen de la actividad de las
fosfatasas y nucleasas**



Adición en el extremo 3' de una cola de ± 200 residuos de adenilato (AMP) por la acción catalítica de la enzima *Poli (A) polimerasa*.



Eliminación de los "intrones" a través de un proceso de corte y empalme en el cual se unen las secuencias correspondientes a los "exones" para dar lugar, finalmente, al ARN m maduro

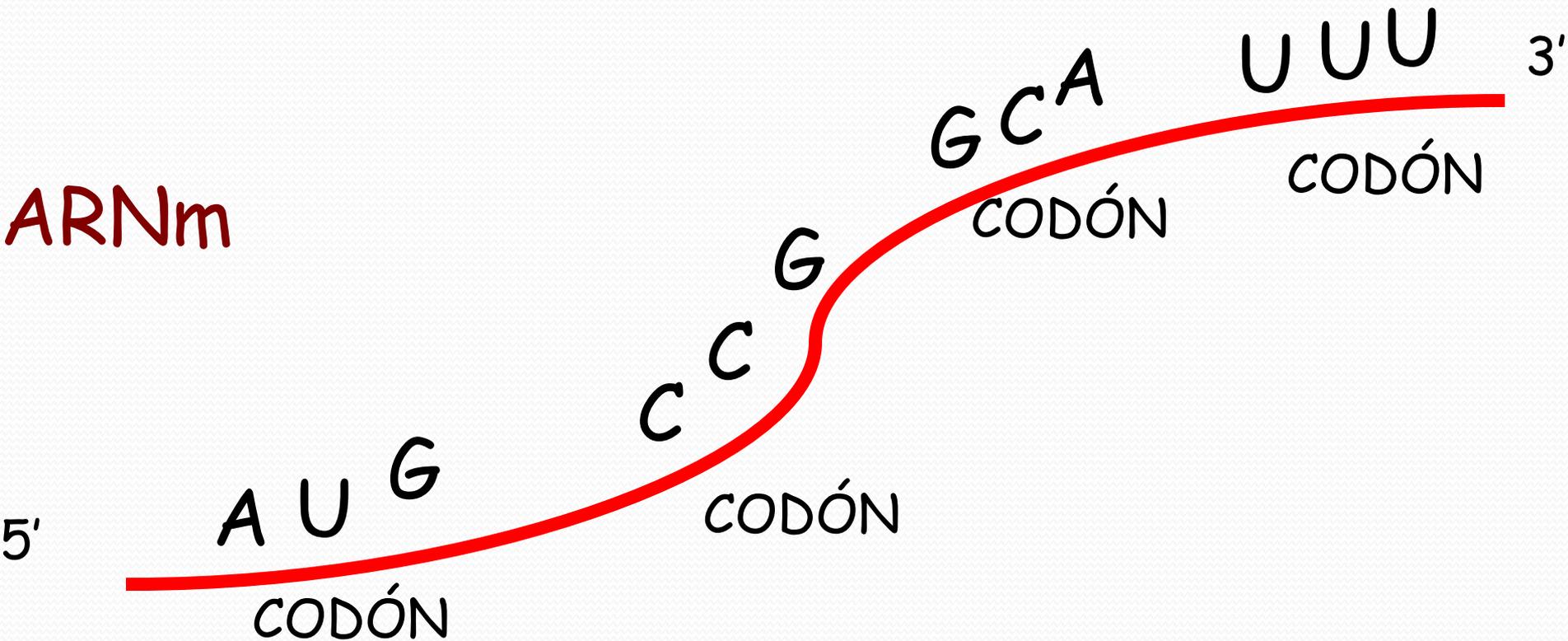
El ARNr y el ARNt también son modificados por eliminación de intrones

El código genético

El ADN contiene una información genética en la secuencia de las bases (A,G,C,T) presentes en los nucleótidos que lo constituyen (en la hebra codificadora)

Durante la transcripción, el ARNm copia esa secuencia

Esa secuencia se organiza en pequeños grupos de tres nucleótidos llamados **CODONES**



El conjunto de codones constituye
EL CODIGO GENETICO

Cada codón se traducirá en un aminoácido

La secuencia de codones en el ARNm será traducida en una secuencia de aminoácidos para la síntesis de una proteína

Como es una combinación de 4 bases
en grupos de 3, se formarán:

$$(4)^3 = 64 \text{ codones (palabras)}$$

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

Segunda posición

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

Tercera posición

Características del Código Genético:

- ✱ Inequivoco
- ✱ No traslapante
- ✱ Sin puntuación
- ✱ Degenerado
- ✱ Universal

Inequívoco: Cada codón corresponde sólo a un aminoácido

No traslapante: La última letra de un codón nunca será la primera letra del siguiente

Sin puntuación :No se leen comas ni espacios vacíos

Degenerado: Varios codones codifican a un mismo aminoácido (codones sinónimos) (existen 61 codones para 20 aminoácidos)

Universal: Es igual en todos los seres vivos (excepto en las mitocondrias de eucariotas y en algunos protozoos)

ARNm

5'

AUG

CODÓN

CC

CODÓN

G

G

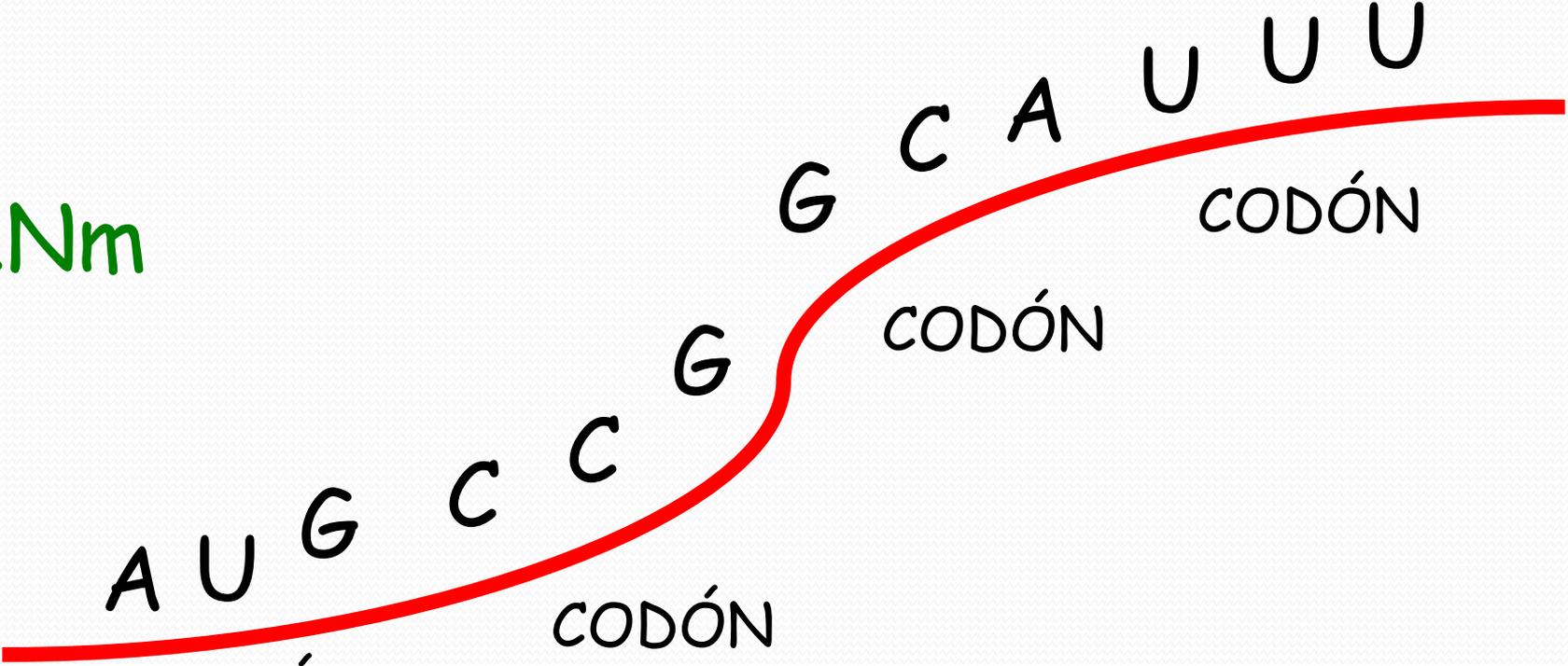
CODÓN

CA

CODÓN

UUU

3'



TRADUCCIÓN

(SÍNTESIS DE PROTEÍNAS)

En eucariotas

La célula debe **TRADUCIR** la secuencia de nucleótidos del ARNm a la secuencia de aminoácidos de la correspondiente proteína específica

ADN INFORMACION GENETICA



TRANSCRIPCIÓN

ARNm



TRADUCCIÓN

PROTEÍNAS

Principales participantes en la traducción:

✓ ARNm

✓ ARNt

✓ Ribosomas

ARNm:

Es un ácido nucleico de una sola hebra producto de la transcripción del ADN

La secuencia de nucleótidos en una molécula de ARNm consiste en una serie de codones que corresponden a cada aminoácido

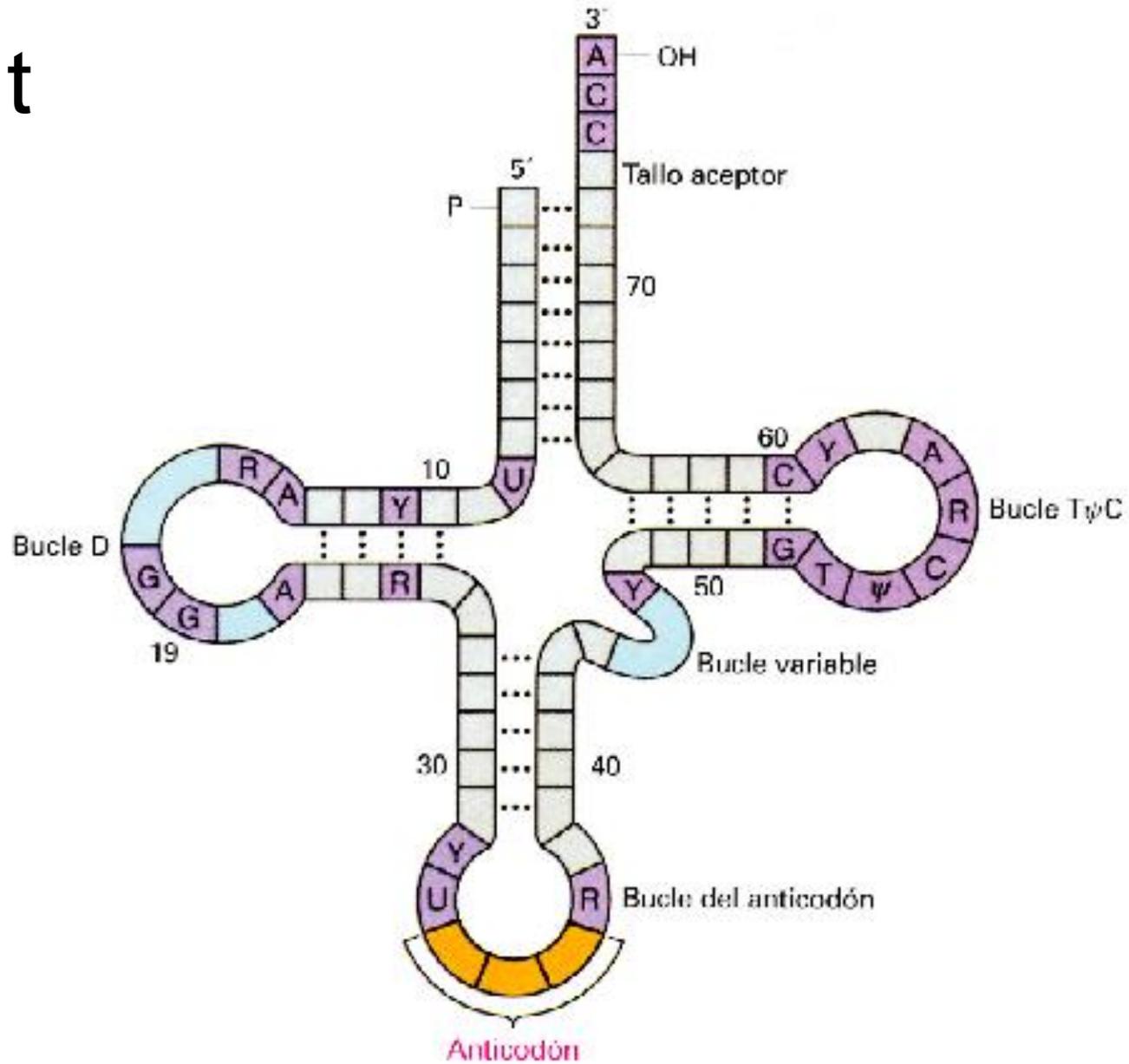
El ARNm contiene el código genético

El **ARNm** no tiene, por sí mismo, afinidad para los aminoácidos, por lo tanto, la traducción de la información de la secuencia de nucleótidos del **ARNm** en la secuencia de aminoácidos de una proteína requiere de una molécula adaptadora intermediaria: el **ARNt**

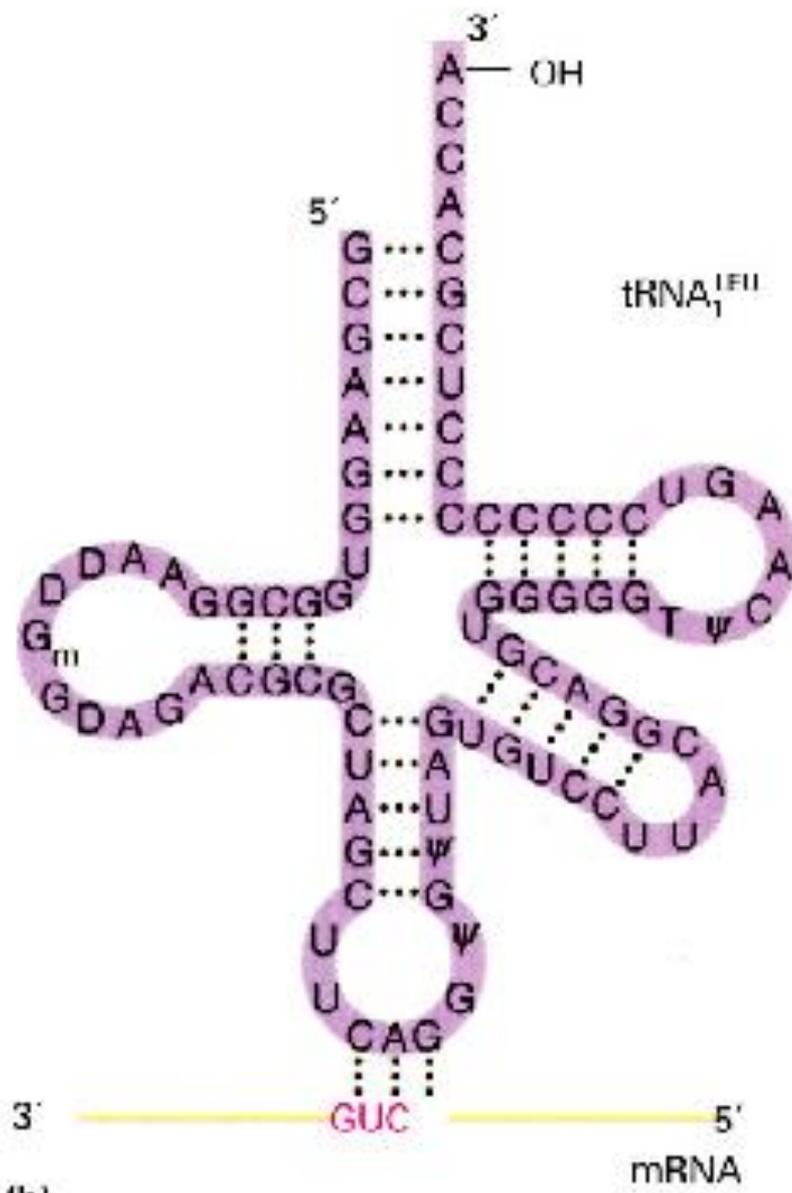
ARNt:

Es la molécula adaptadora que traduce los codones en la secuencia de aminoácidos

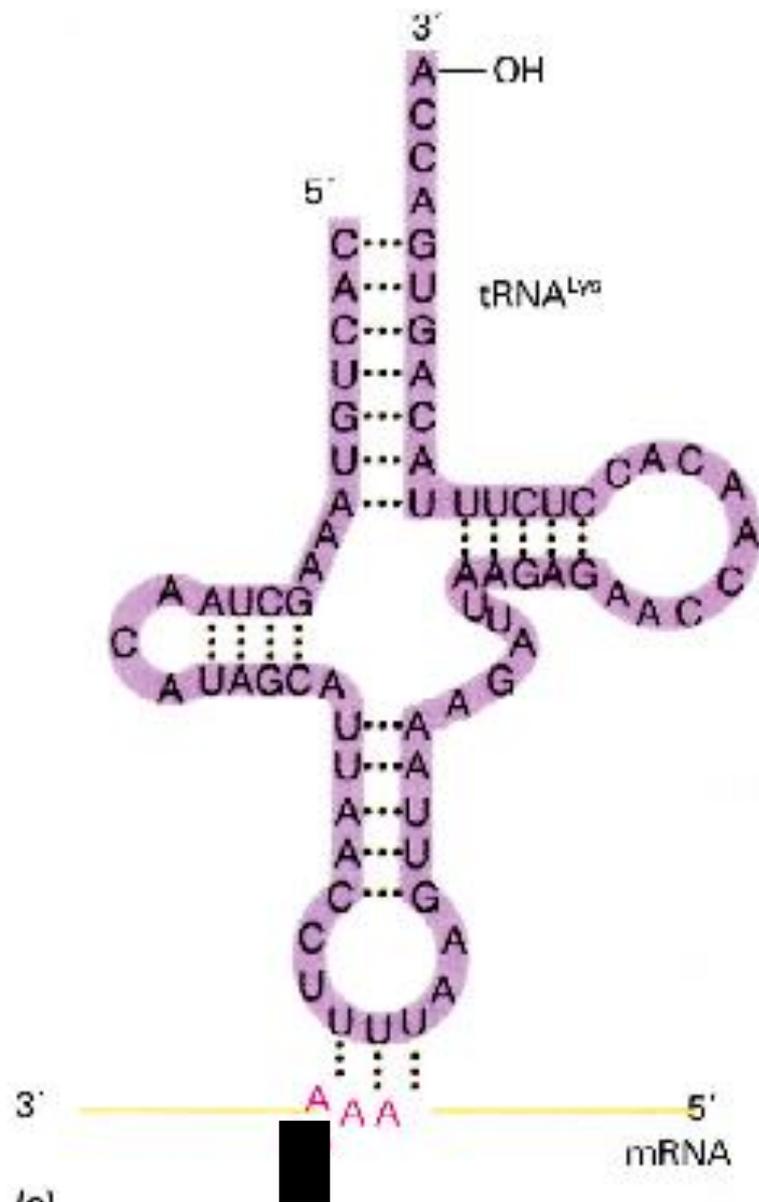
ARNt



(a)



(b)



Existe un **ARNt** para cada uno de los 20 aminoácidos

La función adaptadora de las moléculas de **ARNt** requiere que cada uno de ellos se cargue con su aminoácido específico

20 enzimas específicas participan en el reconocimiento y la adherencia de los 20 aminoácidos a las moléculas de **ARNt**

Estas enzimas se llaman:
aminoacil ARNt sintetasas

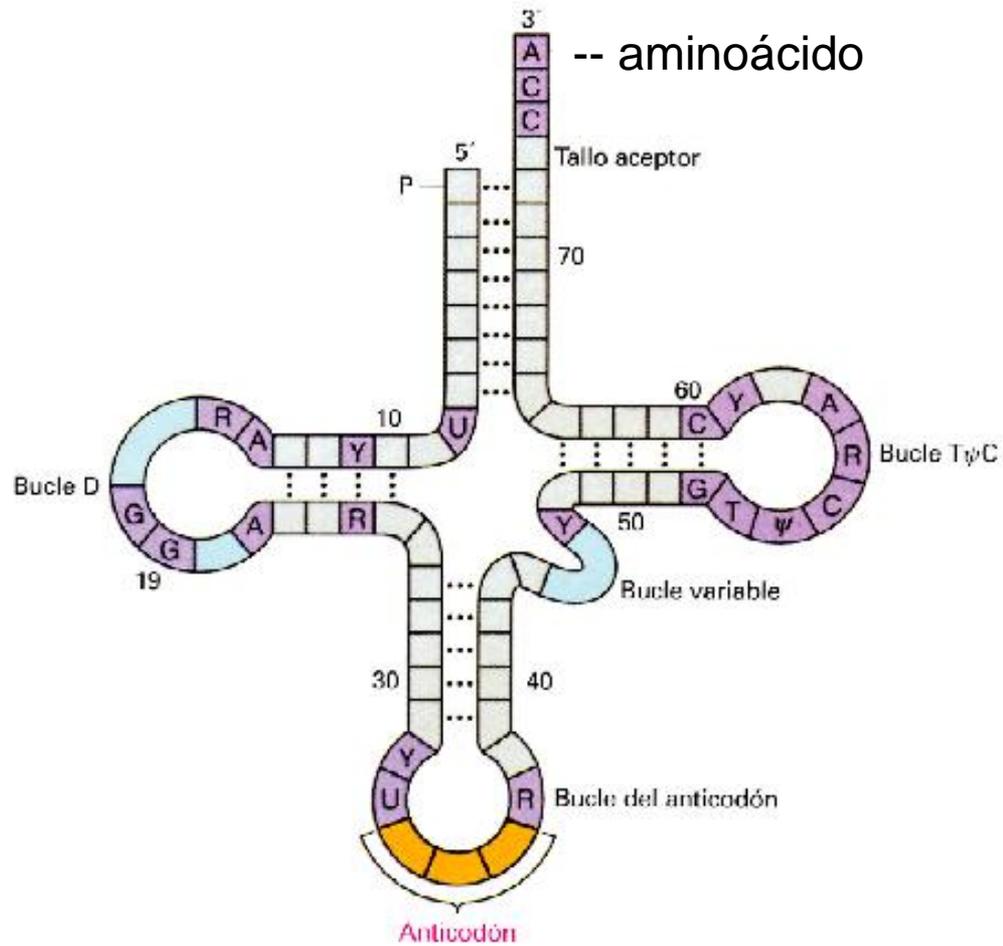
Formación de los *aminoacil ARNt*

Aminoácido + ATP + ARNt



Aminoacil ARNt + AMP + PPi

aminoacil ARNt



(a)

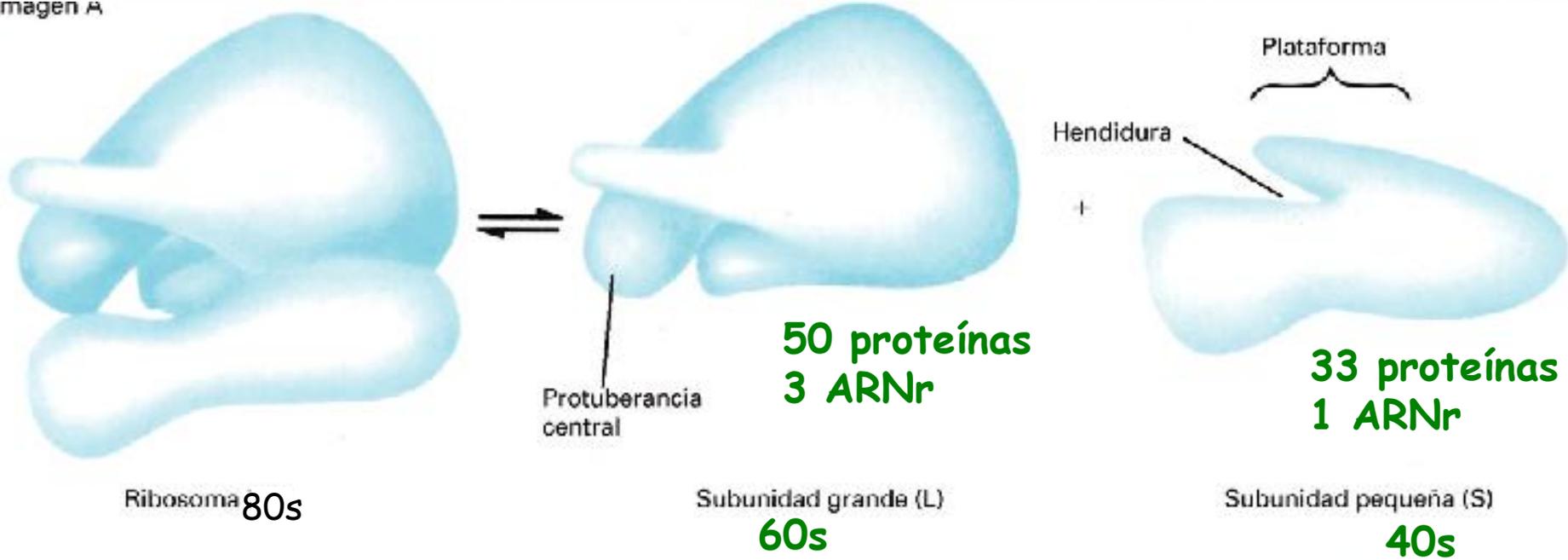
Los ribosomas:

Son estructuras ribonucleoproteicas complejas y altamente organizadas que permiten la interacción del ARNm con los ARNt

Los ribosomas...

Están compuestos por dos subunidades
que se mantienen juntas mediante
uniones NO covalentes

Imagen A



MECANISMOS DE LA TRADUCCION

(Síntesis de proteínas)

La síntesis de proteínas puede dividirse en tres fases:

Iniciación

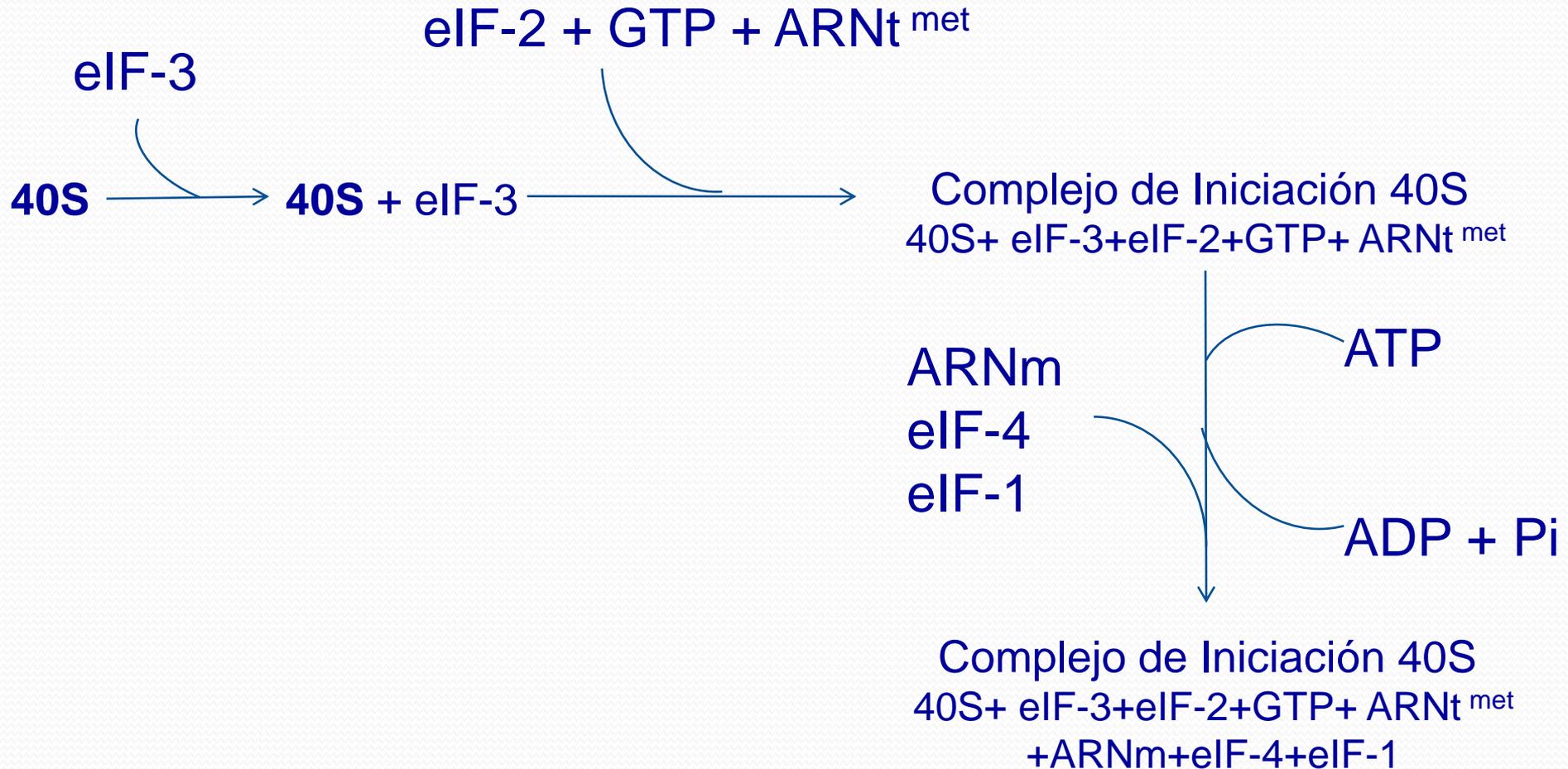
Elongación

Terminación

Iniciación:

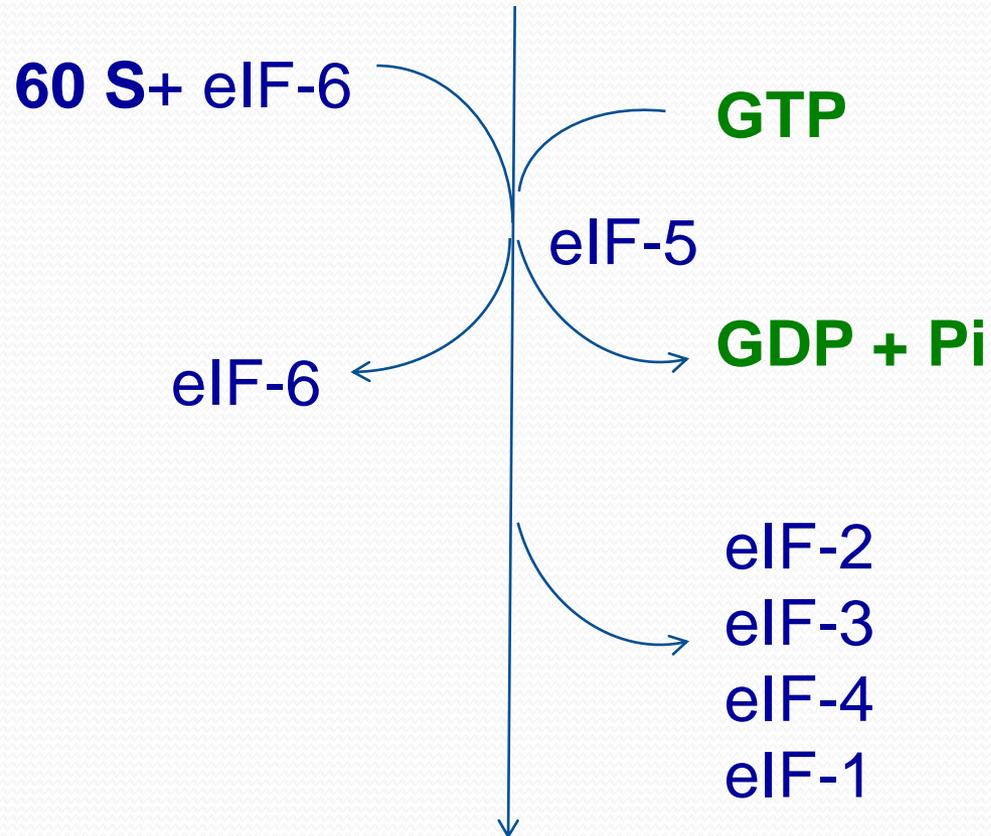
La iniciación da lugar a la formación de un *complejo de iniciación* que está formado por un ribosoma unido al **ARNm** y a un **aminoacil ARNt** iniciador

Se requieren 9 factores de Iniciación (eIF)



Complejo de Iniciación 40S

40S + eIF-3 + eIF-2 + GTP + ARNt^{met}
+ ARNm + eIF-4 + eIF-1

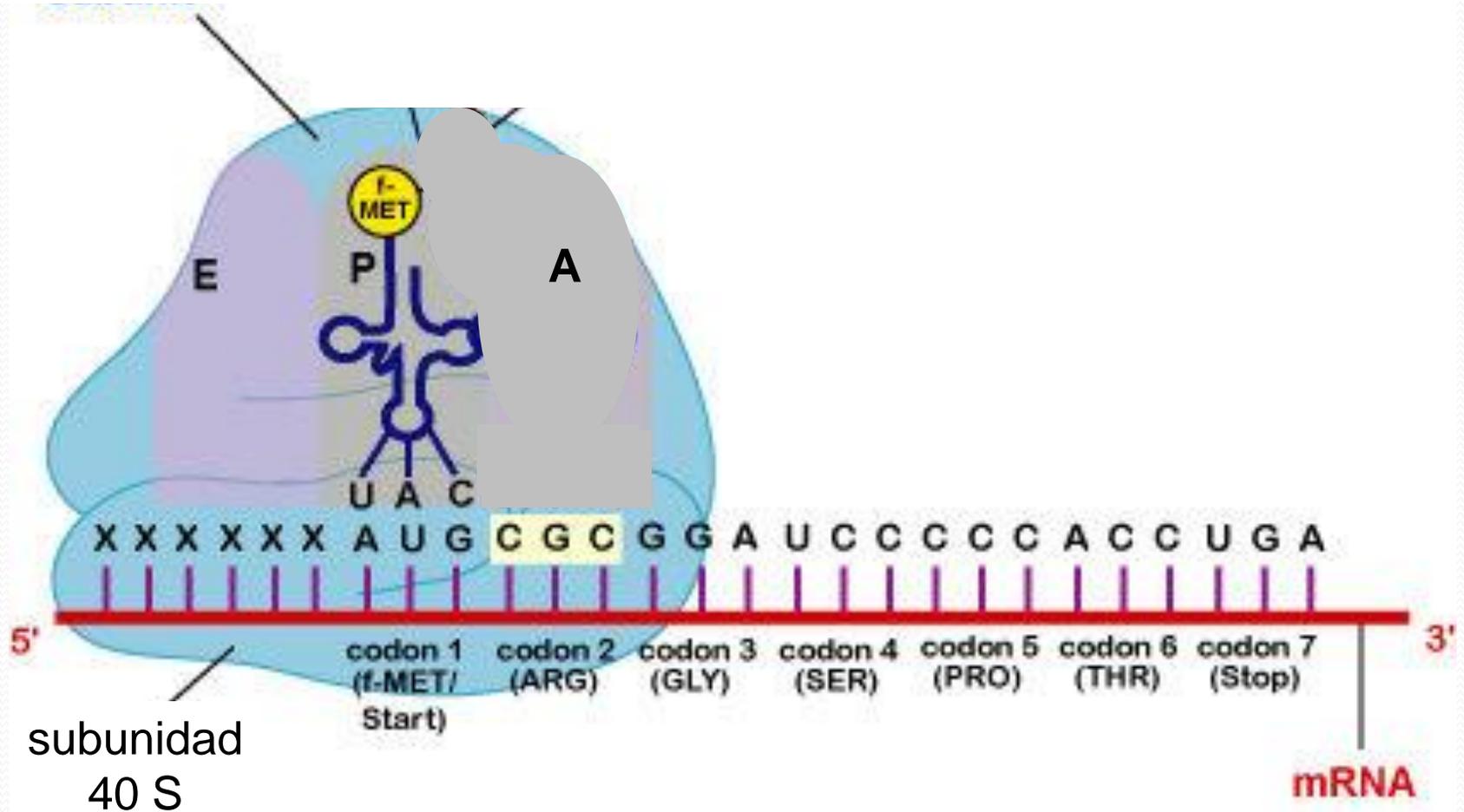


Complejo de Iniciación 80S

40S + 60S + ARNm + ARNt^{met}

COMPLEJO DE INICIACIÓN

Subunidad
60 S



Elongación:

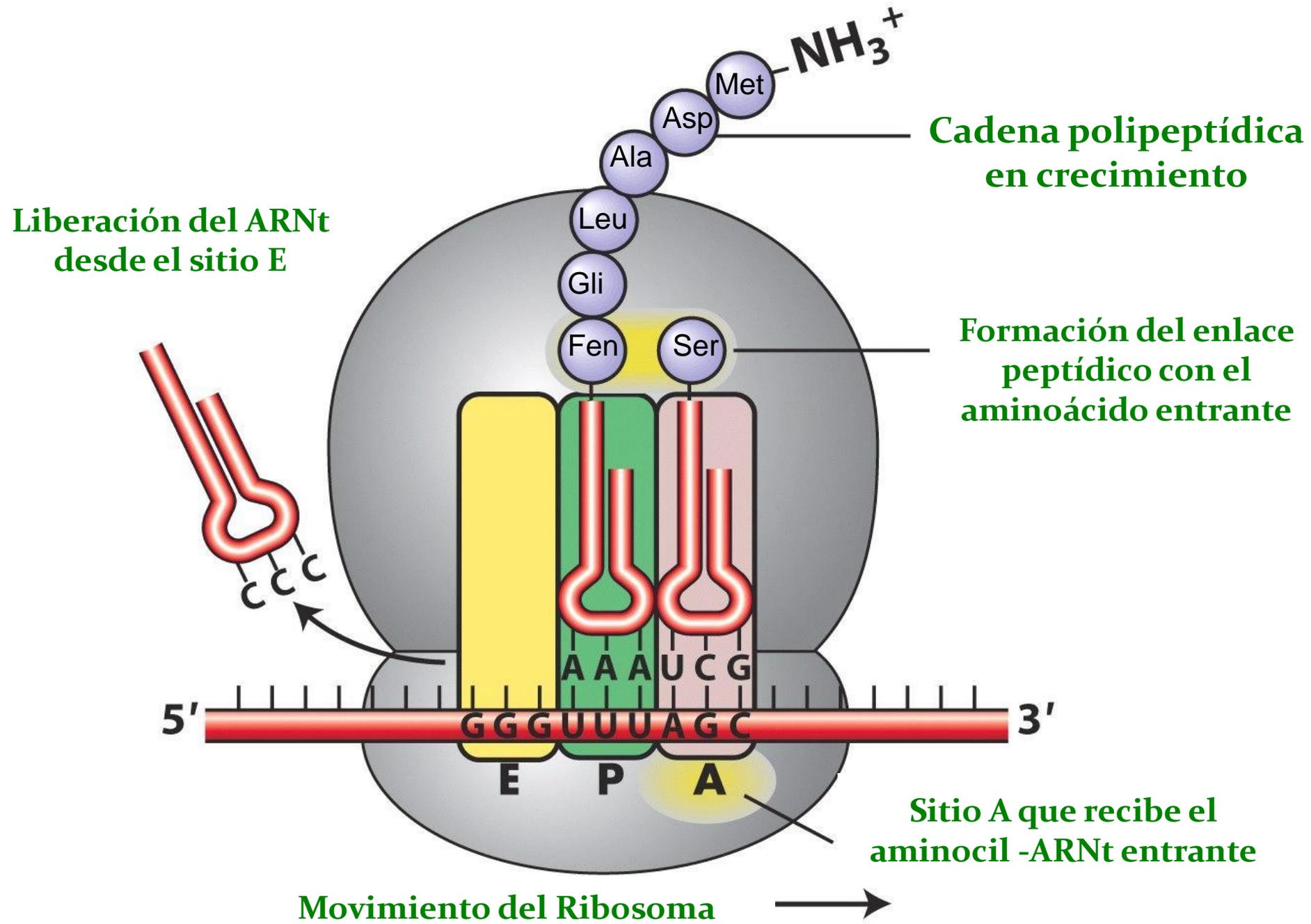
Tiene tres etapas:

- ✓ Adherencia del aminoacil ARNt al sitio A
- ✓ Formación del enlace peptídico
- ✓ Translocación del ribosoma

Se requieren factores de Elongación (eEF)

eEF-1 α = Lleva el ARNt al lugar A.
Une e hidroliza GTP

eEF-2 = Une e hidroliza GTP



Terminación:

La finalización de la síntesis proteica es señalada, en el lugar A, por uno de los codones de terminación:

UAA

UAG

UGA

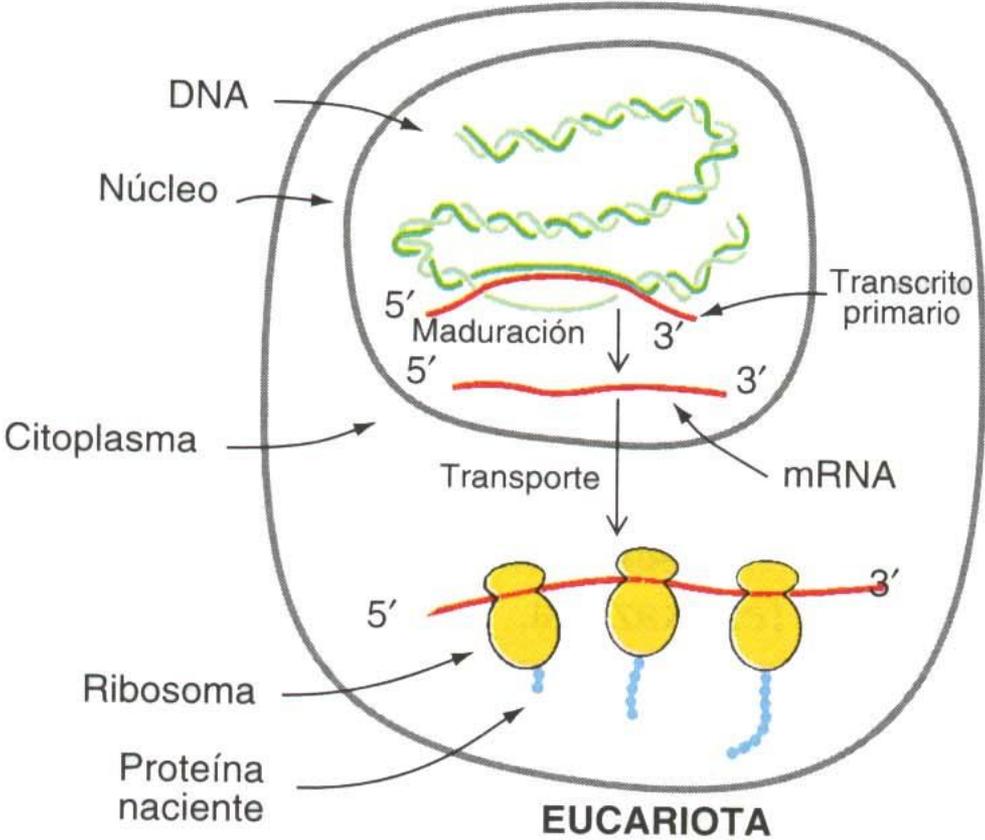
Se requieren los siguientes factores de Liberación (eRF)

eRF 1 = Identifica las secuencias UAA, UAG
UGA

eRF 3 = Une e hidroliza GTP

La actividad *GTPasa* impulsa la disociación
Del ribosoma de los eRF , se libera el ARNm
Y separan las dos subunidades ribosomales

B



Regulación de la traducción:

Los procariotas no utilizan el control de la traducción

Los eucariotas ejercen control a nivel de:

ARNm

Factores de Iniciación

ARNm específicos son secuestrados
al combinarse con proteínas de unión
al ARNm

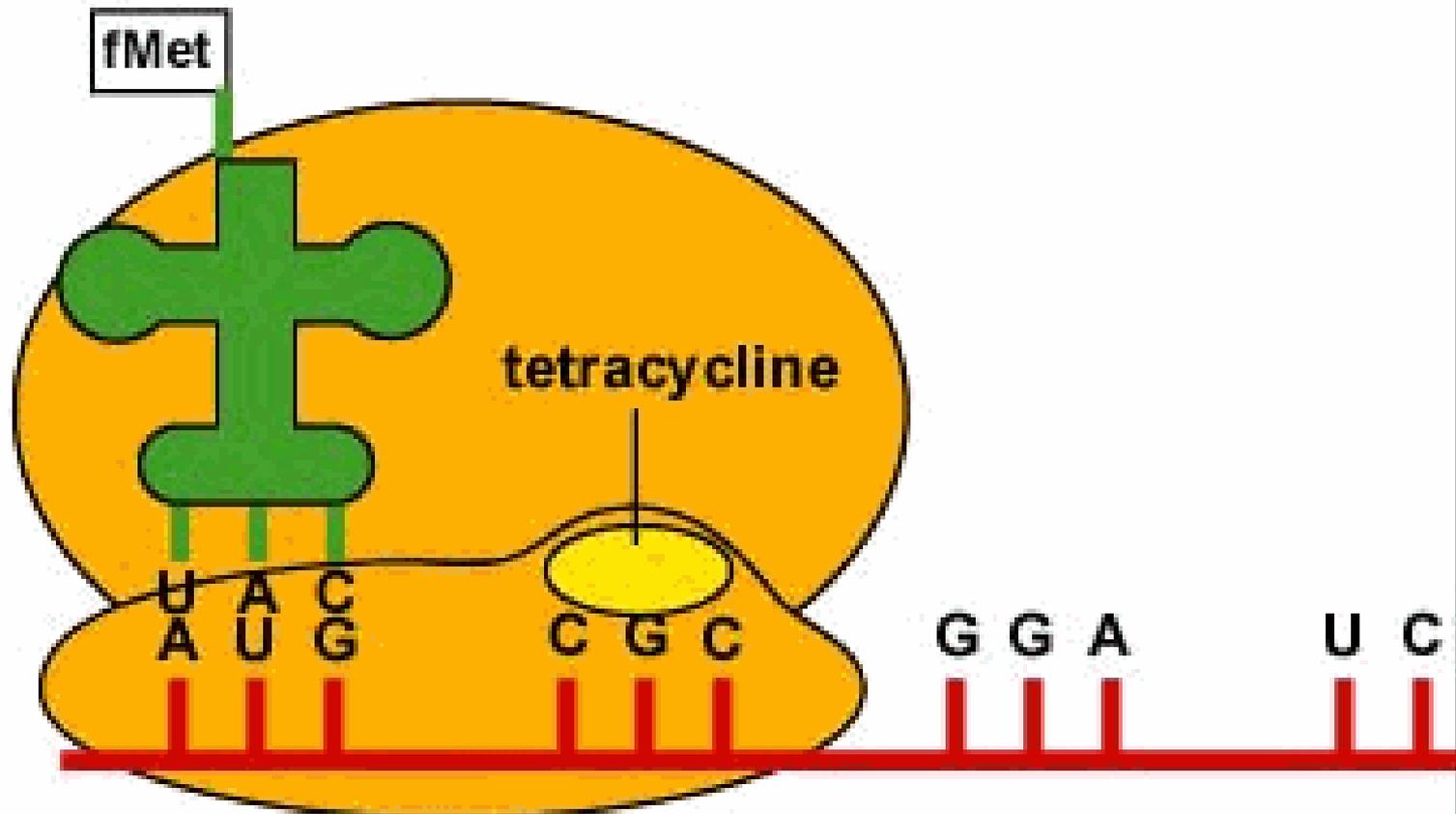
Algunos ARNm se degradan
rápidamente para que no persistan
en el ciclo celular

Varios factores de iniciación pueden ser fosforilados para regular la traducción

Inhibidores de la síntesis de Proteínas en procarionotas

Tetraciclina: Inhibe la unión del aminoacil ARNt al ribosoma

Eritromicina: Se une al ARN r e interfiere en la translocación



Estreptomycin: Interfiere con el apareamiento normal entre el aminoacil ARNt y los codones, causando errores de lectura y produciendo proteínas aberrantes

Enfermedades causadas por alteraciones en el plegamiento postraduccionnal de proteínas

Alzheimer

Enfermedad de las vacas locas