

UNIVERSIDAD DE
LOMAS DE ZAMORA

Módulo: ADN, el código

Cátedra de Biología

Profesora a cargo de cátedra:
Lic. Ripa María Inés

J.T.P.:
Lic. Regueiro Graciela

Ayudante de 1º:
Prof.: Roig María del Pilar
Lic.: Gasdia Beatriz
Lic.: Lois Delia
Prof.: Sambad Norberto
Lic. Silvana Espinosa

El presente material de estudio tiene los siguientes objetivos:

- Describir la estructura del ADN
- Explicar el proceso de Replicación del ADN
- Mostrar el flujo de la información genética en las células desde el ADN a las proteínas: transcripción.
- Definir la universalidad del código genético.
- Identificar los mecanismos de regulación de la expresión de los genes, tanto en Procariontas como en Eucariotas.

Pre-requisitos:

Átomo, molécula, compuestos orgánicos, enzimas. Uniones puente de hidrógeno. Célula, núcleo celular.

El modelo de ADN

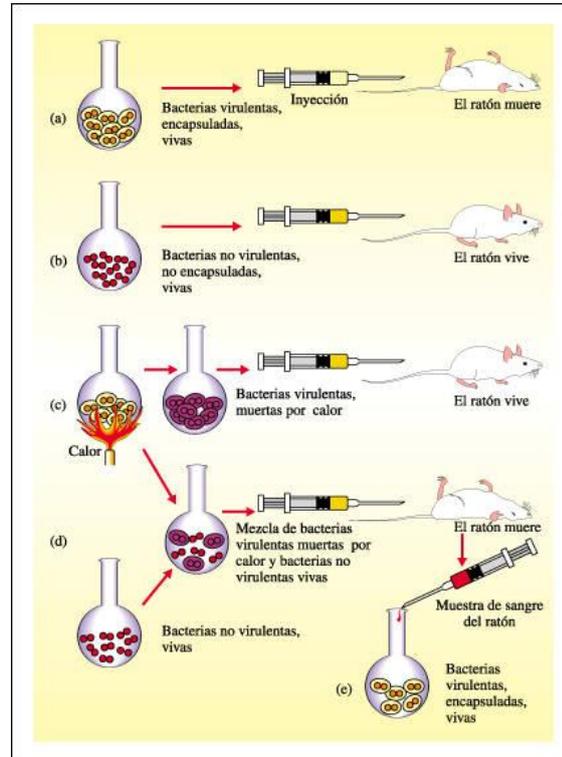
Todos sabemos de la importancia para la ciencia de la creación del modelo de ADN. Pero...siempre se supo lo que se sabe hoy del modelo de ADN?

El ADN fue aislado por primera vez en **1869** por el médico alemán **Friedrick Miescher**. La sustancia era blanca, azucarada, ácida y contenía fósforo. La llamó “**nucleón**” ya que la había encontrado en el núcleo celular. Este nombre luego se transformó en ácido nucleico y luego en ácido desoxirribonucleico.

En **1914**, otro alemán, **Robert Feulgen**, descubrió que el ADN tenía una llamativa atracción con un colorante rojo llamado fucsina. Ésta permitió ubicar al ADN en todas las células.

Por **1920** el bioquímico **P. Levene** mostró que el ADN podía ser degradado en una **azúcar de cinco carbonos, un grupo fosfato y cuatro bases nitrogenadas**.

En **1928** el bacteriólogo **Federick Griffith** trabajando en la obtención de una vacuna contra la neumonía bacteriana causada por la bacteria *Pneumococcus* logró un gran hallazgo. Contaba con cepas de bacterias, algunas que causaban la enfermedad y otras que no. Griffith quería saber si se podrían utilizar inyecciones de *Pneumococcus* virulentos, muertos por calor, para inmunizar contra la neumonía. Para dicha experimentación utilizaba ratones. Cuando se cultiva *Pneumococcus* con agar, la colonia que forma la cepa no patógena tiene un aspecto “suave” por lo que la llamó S).



Hoy sabemos que la virulencia de la cepa depende de la presencia o no de la enzima que posibilita la formación de una cápsula de polisacáridos por fuera de la pared celular de la bacteria que impide que el sistema inmune del animal infectado la destruya.

Griffith inyectó bacterias vivas de la cepa R (sin cápsula, no virulentas) y éste no desarrollaba la enfermedad. Mientras que si le inyectaba bacterias vivas de la cepa S (con cápsula, virulentas), el ratón moría de neumonía. Obviamente cuando se le inyectaban bacterias virulentas muertas por el calor, el ratón no desarrollaba la enfermedad.

Pero Griffith mezcló un cultivo de bacterias R con uno de bacterias S muertas por el calor, e inyectó esta muestra a ratones. Éstos murieron de neumonía. Al analizar el cuerpo de los ratones muertos, los encontró llenos de bacterias S vivas. Evidentemente las R vivas se transformaron en S. Esta transformación era permanente y se transmitía a la descendencia.

Era evidente que el “**factor transformador**” era el gen necesario para la enzima que formaba la pared. Más adelante otros investigadores continuarían con el análisis de este “factor transformador”.

En 1940, Max Delbruck y Salvador Luria, iniciaron una serie de estudios con un grupo de virus que atacaban a las células bacterianas, por lo que los llamaron bacteriófagos. Cada tipo de célula bacteriana era atacada por un tipo de virus. Delbruck y Luria concentraron sus investigaciones sobre siete virus relacionados que atacaban a *Escherichia coli* (bacteria que habita en el intestino humano).

El análisis clínico de los bacteriófagos reveló que **consistían en ADN y proteína**. Los genes virales, el material hereditario, que dirigía la síntesis de nuevos virus dentro de las células bacterianas, debía ser llevado a cabo o bien por las proteínas, o bien por el ADN. Si se podía determinar cuál de los dos era, entonces podía conocerse la identidad química del gen.

En 1943 el biólogo Oswald Avery retomó la experimentación de Griffith, e inició la era de la biología molecular. Avery buscaba la explicación para la sugestiva observación de que las bacterias responsables de la neumonía ya muertas podían transmitir su capacidad de producirla a determinadas bacterias vivas que se hallaban próximas a ellas, pero no causantes por sí mismas de la enfermedad. O sea, las bacterias perjudiciales muertas conseguían que bacterias inocuas vivas se volvieran dañinas, y una vez producida la transformación, ésta se transmitiría a la descendencia. De la bacteria antes inofensiva. Avery razonaba que al desintegrarse las bacterias muertas, sus cuerpos liberaban **materiales con información química**, que eran consumidos por las bacterias vivas. De esta manera los genes entraban en las bacterias vivas y determinaban su heredabilidad.

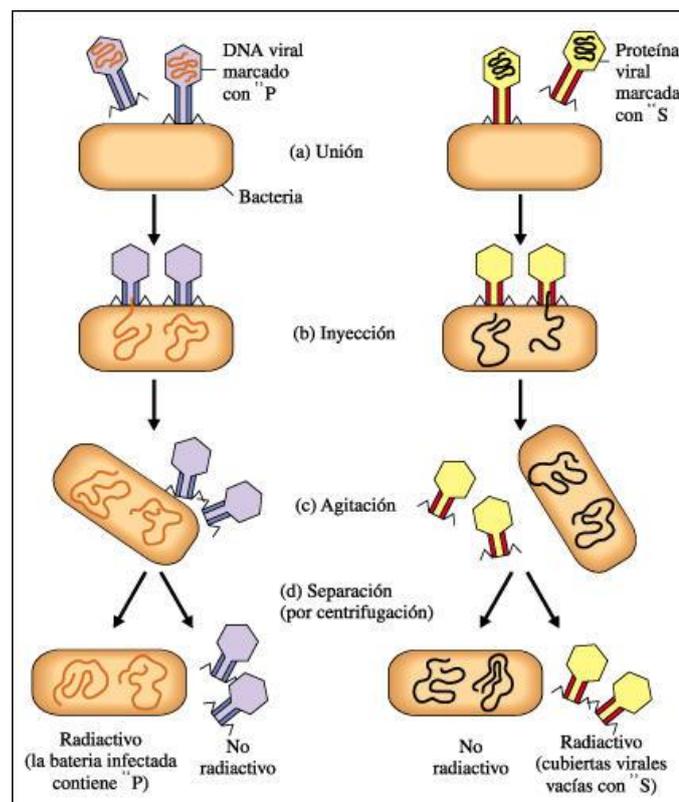
Avery tomó la mezcla de moléculas liberadas por las bacterias muertas y añadió una enzima que destruye el ácido desoxirribonucleico. La destrucción de éste ácido suprimió la capacidad de la mezcla de transformar a las bacterias inofensivas en patógenas.

De esta manera Avery puso de manifiesto que el **ADN** era el responsable de la transformación de las bacterias inocuas en patógenas.

En 1952 Alfred Hershey y Martha Chase marcaron radioactivamente moléculas de proteínas y ADN viral, y luego de sucesivas reproducciones de los virus, llegaron a la conclusión de que el **material genético** del virus era el **ADN** y no las proteínas.

También Alfred Nirsky en 1952, en una larga serie de cuidadosos estudios, mostró que generalmente las **células somáticas de cualquier especie, contienen cantidades iguales de ADN.**

Erwin Chasrgaff analizó el contenido de purinas y pirimidinas del ADN de muchos tipos diferentes de seres vivos y encontró que las bases nitrogenadas no siempre aparecían en proporciones iguales. Las proporciones de las cuatro bases nitrogenadas son iguales en todos los individuos de una especie dada, pero no de una especie a otra. Por lo tanto, **las variaciones de composición de bases** podrían proporcionar “un lenguaje” en el cual podrían escribirse las instrucciones que controlan el crecimiento celular.



Experimento de Alfred Hershey y Martha Chase

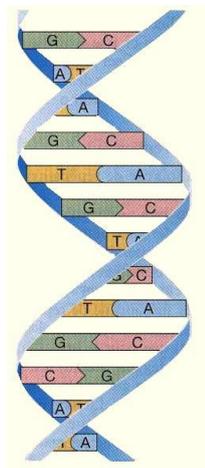
El modelo de ADN hoy:

En 1953 **J. Watson y F. Crick** postularon una estructura de **ADN** de doble hélice que sugirió un mecanismo sencillo de transferencia de la información genética de las células progenitoras a las células hijas.

Tres procesos principales de preservación y transmisión de la información genética son:

- **Réplica:** copia del ADN para formar moléculas de ADN hijas idénticas.
- **Transcripción:** proceso por el cual el mensaje del ADN es transcrito en forma de ARN.
- **Traslación:** por el que el mensaje genético es descifrado y utilizado en la síntesis de proteínas, en los ribosomas.

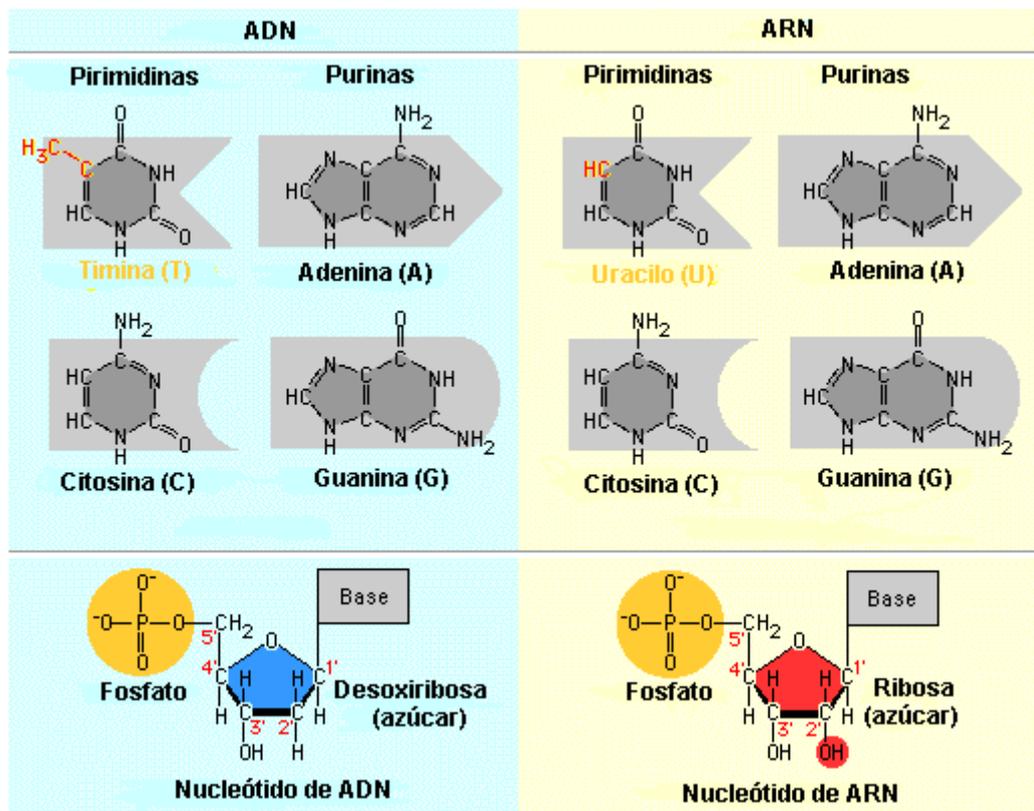
Watson y Crick postularon un modelo tridimensional de ADN que consta de **dos cadenas** de polinucleótidos helicoidales enroscadas alrededor de un eje central, formando una doble hélice. Los respectivos puentes internucleótidos (se denomina nucleótido al monómero o unidad de los ácidos nucleicos) de la hebra van en direcciones opuestas. Las **bases purínicas y pirimidínicas** de cada hebra están en el interior de la hélice dúplex (bases purínicas son las que derivan de la purina, bases pirimidínicas son las que derivan de la pirimidina).



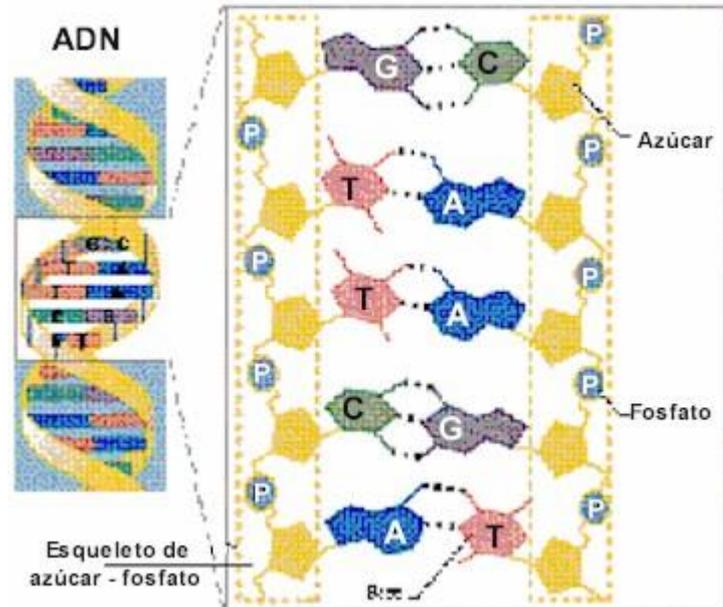
Las bases de cada una de las hebras se encuentran apareadas, en el mismo plano, con las bases de la otra hebra. El apareamiento de las bases es tal, que únicamente encajan en la estructura determinadas parejas, estableciéndose entre sí puentes de hidrógeno. Las uniones **puente de hidrógeno** se establecen entre **Adenina con Timina (A-T)**, y entre

Citocina con Guanina (C-G):

Las bases hidrofóbicas, que son relativamente insolubles, se encuentran ubicadas en el interior de la doble hélice, protegidas del agua, mientras que los restos hidrofílicos están ubicados en la periferia, expuestos al agua. Resulta así una molécula estable, no sólo por sus fuertes uniones puente de hidrógeno, sino también, por las interacciones hidrofóbicas entre las bases.



Las dos cadenas polinucleótidas del ADN duplohelicoidal no son idénticas, ni en secuencia de bases, no en composición. Por el contrario, las cadenas son complementarias por sus bases nitrogenadas. Adenina es complementaria de Timina y viceversa, y Citocina de Guanina y viceversa.



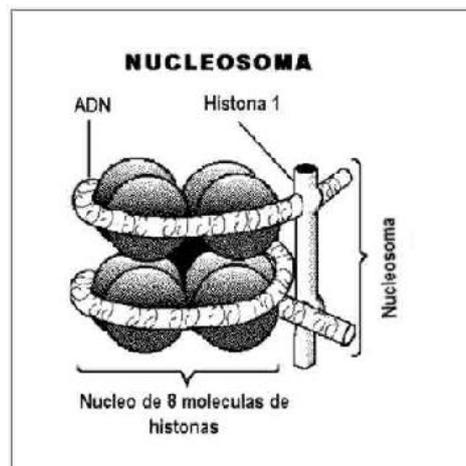
El ADN y sus estados en la célula

Los cromosomas de los eucariotas consisten en ADN y proteínas que parecen jugar un importante rol en la regulación de los genes eucariotas. El ADN de cada cromosoma es una larga cadena de ADN bicatenario. El ADN eucariota se presenta en dos formas.

- La **cromatina** que es la forma no empaquetada y tiene un 50% de proteínas.
- Los **cromosomas** que son ADN y proteínas empaquetados y se forman durante los primeros estadios de la división celular.

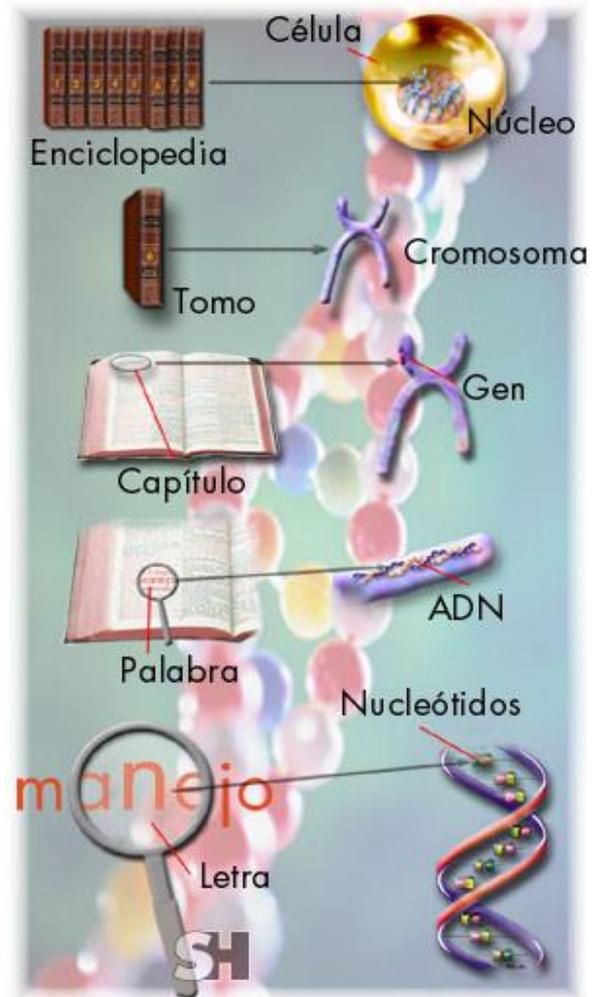
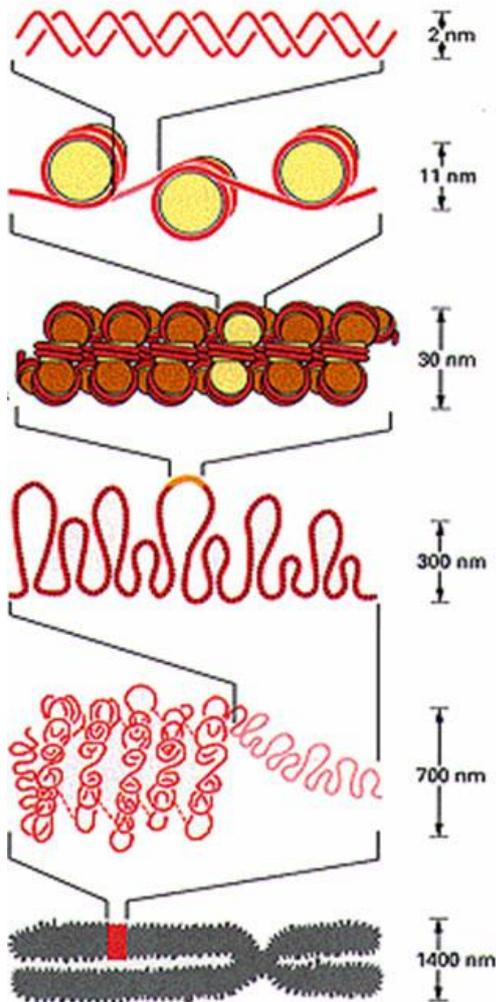
Las proteínas asociadas al ADN se conocen colectivamente con el nombre de **histonas**. Son polipéptidos relativamente cortos cargados positivamente (básicos) y por lo tanto son atraídos por las cargas negativas del ADN (ácido). Las histonas son sintetizadas en cantidad durante la fase S (S por síntesis) del ciclo celular. Una de las funciones de esas proteínas está relacionada con el empaquetamiento del ADN en la

forma del cromosoma: los 2 metros de ADN de la célula humana son empaquetados en **46 cromosomas** de un largo combinado de aproximadamente 200 nm. La célula tiene unas 90 millones de moléculas de histonas siendo la mayoría perteneciente a un tipo conocido como **H1**. Se conocen cinco tipos de las siguientes histonas (**H1, H2A, H2B, H3, y H4**, 8 moléculas en total); con la excepción de la H1 la mayor parte de las histonas de los eucariotas son muy similares.



El **nucleosoma** es la unidad fundamental de "empaquetamiento" del ADN eucariótico. Cada nucleosoma consiste en un número de ocho moléculas de histona u **octómero**, alrededor de las cuales el filamento de ADN se enrolla dos veces (ADN core), como el hilo alrededor de un carretel. Otra molécula de histona se extiende sobre la molécula de ADN, fuera de la parte central del nucleosoma. Los nucleosomas están unidos por un trecho de DNA llamado **DNA de enlace** ("linker en inglés)". En esta región se une la **histona de enlace H1**. La unión de la histona H1 al nucleosoma core forma una subunidad de la cromatina que es llamada **cromatosoma** que está compuesto por 166 pares de bases de DNA (dos vueltas de la superhélice) envuelto alrededor del centro octamérico de histonas y sujeto o sellado por la histona de enlace H1, que se encuentra unida al nucleosoma core y a un fragmento del DNA de enlace, situada en el sitio donde este entra y deja el nucleosoma. Este nivel de empaquetamiento ("*packing*") se conoce como "**cuentas de un collar**". El siguiente nivel se conoce como la fibra de 30 nm, cuyos detalles de organización no se conocen completamente. Las fibras se condensan *a posteriori* en **dominios en bucle** de 300

nm. Los dominios son parte de las **secciones condensadas** (700 nm) de los cromosomas (el cromosoma tiene un ancho de unos 1.400 nm en la metafase).



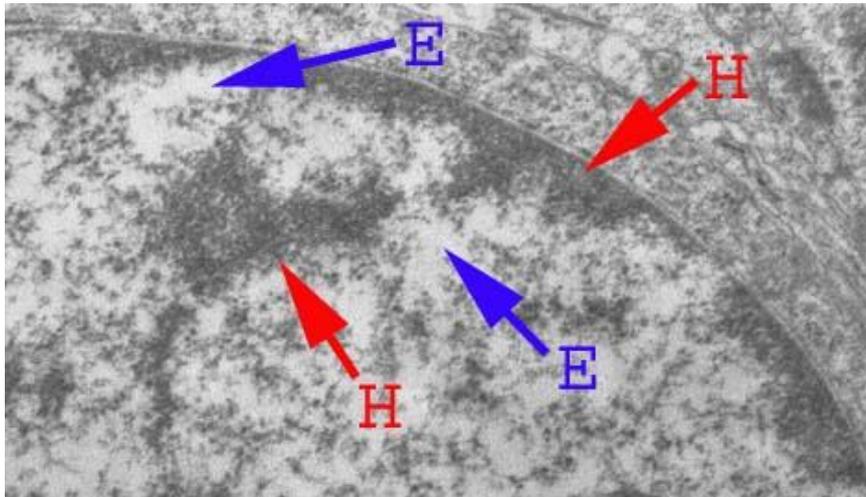
Tipos de cromatina

La **heterocromatina** es una cromatina que se tiñe más fuerte y es más condensada. La **euromatina** se tiñe débilmente y es mas "abierta" o sea es menos condensada. La euromatina permanece dispersa (no condensada) durante la interfase, momento donde ocurre la transcripción del ARN.

Algunas regiones de la heterocromatina parecen ser estructurales (como la heterocromatina que se encuentra cerca de la región de los centrómeros). Los **cuerpos de Barr** (cromosomas X irreversiblemente inactivados), son también

heterocromatina condensada. Otras regiones de heterocromatina varían de célula a célula. A medida que la célula se diferencia, la proporción heterocromatina/eucromatina se incrementa, reflejando la especialización de la célula a medida que se diferencia.

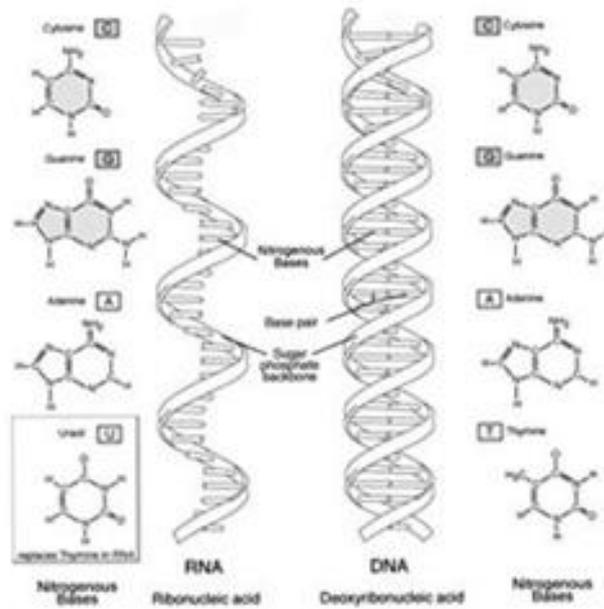
Los cromosomas "plumosos" de los insectos tienen en sus "plumas" o lazos ("*loops or puffs*") áreas de síntesis activa de ARN sugiriendo, nuevamente que los genes activos están situados en la eucromatina.



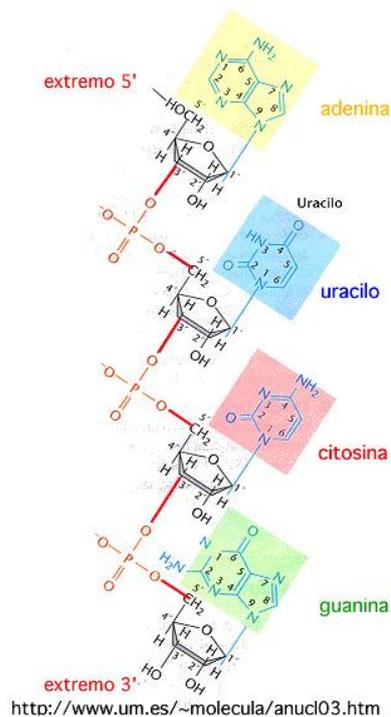
Los eucariotas también tienen proteínas específicas que intervienen en los procesos de síntesis en manera similar a la de los procariotas, sin embargo, tal como cabría esperarse el proceso es mucho más complicado.

EI ARN

El ARN, o ácido ribonucleico, es similar al ADN aunque no igual.



Como muestra la imagen, el **ARN** se diferencia del ADN en que es de cadena simple, en lugar del azúcar desoxirribosa tiene **ribosa**, y en lugar de la base nitrogenada timina, (T), tiene **uracilo** (U).



Replicación del ADN

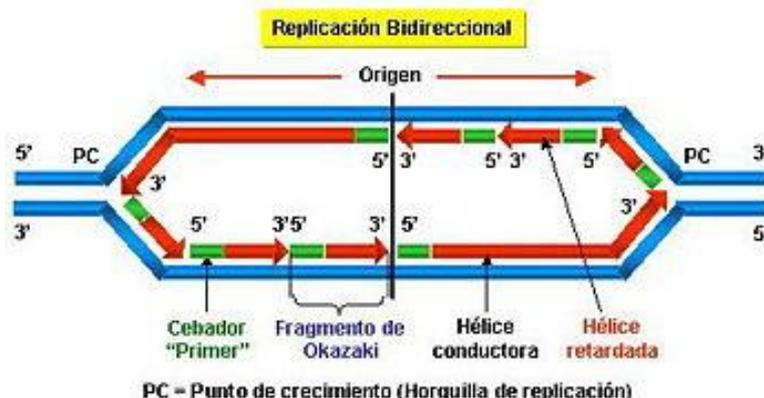
Sabemos que las células necesitan duplicar su material genético antes de la división celular. Es por eso que **en el período S de la interfase** (previa a la mitosis) el **ADN debe replicarse**.

Watson y Crick propusieron un mecanismo de replicación **semiconservativo**, mediante el cual la molécula de ADN se abre a través de los enlaces puente de hidrógeno que unen a las dos hebras. Cada una de las hebras sirve de molde para la copia de una hebra nueva para cada una. Las hebras hijas, formadas respetando la complementariedad de las bases nitrogenadas, será una copia idéntica a la hebra original complementaria a la hebra madre que le dio origen. De esta manera, cada molécula hija conserva una hebra original y sirve de molde para la síntesis de una nueva cadena.

El mecanismo:

Este proceso generalmente ocurre en el período S del ciclo celular de las células eucariotas.

La iniciación: Tanto en eucariotas como en procariontes comienza en una secuencia específica de nucleótidos llamada **origen de replicación**. Para que pueda sintetizarse una hebra nueva de ADN es necesaria una **secuencia de inicio** para la nueva cadena que permita que otra enzima, una **ADN polimerasa**, prolongue la cadena. En la cadena simple del ADN abierto, la síntesis del **cebador de ARN** es catalizada por la enzima **ARN primasa**. Sin el cebador, la ADN polimerasa no puede actuar.



Síntesis de las nuevas cadenas: en la zona de síntesis de las nuevas hebras se observa, al microscopio electrónico, un “ojo” o **burbuja de replicación**. En algún punto de la burbuja la **enzima helicasa** comienza a separar las uniones puente de hidrógeno que une a las bases nitrogenadas complementarias, y en los extremos de la burbuja la molécula parece formar una estructura en forma de Y llamada horquilla de replicación. Dentro de la horquilla la enzima **ADN Polimerasa** sintetiza las nuevas cadenas complementarias de ADN.

La ADN polimerasa añade nucleótidos de a uno para permitir el crecimiento de las hebras. Además verifica que los nucleótidos hayan sido colocados correctamente.

La replicación avanza en forma **bidireccional**, es decir, la síntesis se produce en direcciones opuestas desde un mismo origen.

En las **células procariotas** hay un **único origen de replicación** en una secuencia específica de nucleótidos. Se forman dos moléculas de ADN circulares. En las **células eucariotas** puede haber **muchos orígenes de replicación**, y cada burbuja se expande hasta que alcanza a otra adyacente.

Los fragmentos de Okasaki: Se comprobó que la ADN Polimerasa solo puede sintetizar en sentido 5' 3', es decir que los nucleótidos eran añadidos sólo al extremo 3' de la cadena. El bioquímico japonés **Reiji Okasaki** encontró que la **cadena 5'3'** se sintetiza de manera **continua** como una sola unidad, llamada **cadena adelantada**, y que la **cadena 3'5'** lo hace mediante **fragmentos**, llamada **cadena retrasada**. La cadena adelantada requiere de un cebador de iniciación, pero la cadena retrasada necesita de varios cebadores, uno para cada fragmento de Okasaki. Una vez usados los cebadores son degradados y reemplazados por ADN. **La ADN Polimerasa** coloca nucleótidos donde había nucleótidos de ARN, luego de que el cebador es degradado y luego de que la **enzima ligasa**, une todos los fragmentos.

Corrección de errores:

Es importante evitar la mayor cantidad posible de errores en la replicación del ADN para poder conservar la información genética. Para esto es importante un **mecanismo preciso de copia** del ADN y un **mecanismo de corrección** de los posibles errores

producidos. Los errores se producen cuando se añade un nucleótido incorrecto a la nueva cadena hija. Cuando esto sucede la ADN Polimerasa, retrocede y elimina los nucleótidos añadidos hasta que encuentra apareado correctamente, entonces reanuda su trabajo en la dirección de síntesis, 5'3'.

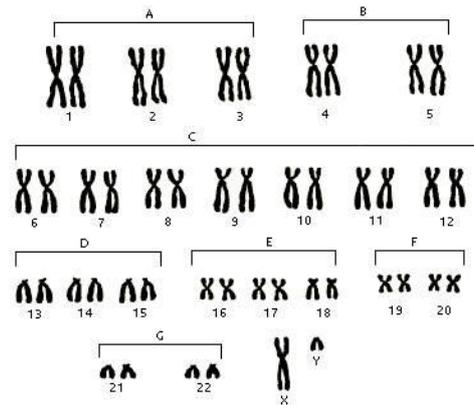
La ADN Polimerasa con este mecanismo de **reparación coduplicativa**, permite obtener gran eficiencia en la replicación de ADN. Las enzimas ADN Polimerasa II, IV y V participan en la reparación del ADN posterior a la duplicación.

El genoma eucariota

El término **genoma** se usa para referirse a todos los **alelos** que posee un organismo (o una población, especie, o un gran grupo taxonómico). Si bien la cantidad de ADN de una célula diploide es constante para una especie, existen grandes diferencias entre las mismas. *Homo sapiens* tiene 3.5×10^9 pares de bases y la *Drosophila* tiene 1.5×10^8 , por genoma haploide.

Mucho del ADN de una célula eucariota **no tiene función o bien la misma no es conocida**. Solo el 2% del ADN eucariota codifica para proteínas. Los virus y procariontes aparentemente usan mucho más su ADN. Prácticamente la mitad del ADN eucariota corresponde a secuencias nucleotídicas repetidas.

Secuencias codificadores de ARNt y ARNr: existen múltiples copias de ADN que codifican para estos ARN, ya que se precisan en grandes cantidades. (Se explicará ARN más adelante).



Cromosomas humanos

La síntesis de proteínas

Las proteínas son macromoléculas que cumplen funciones variadas. Hay proteínas estructurales, otras son enzimas, otras transportan oxígeno como la hemoglobina, hay proteínas involucradas en la defensa inmunitaria, como los anticuerpos, otras cumplen funciones de hormonas como la insulina, etc.

Los monómeros que constituyen a las proteínas son los aminoácidos. Existen 20 aminoácidos diferentes, cada proteína tiene un ordenamiento particular de ellos.

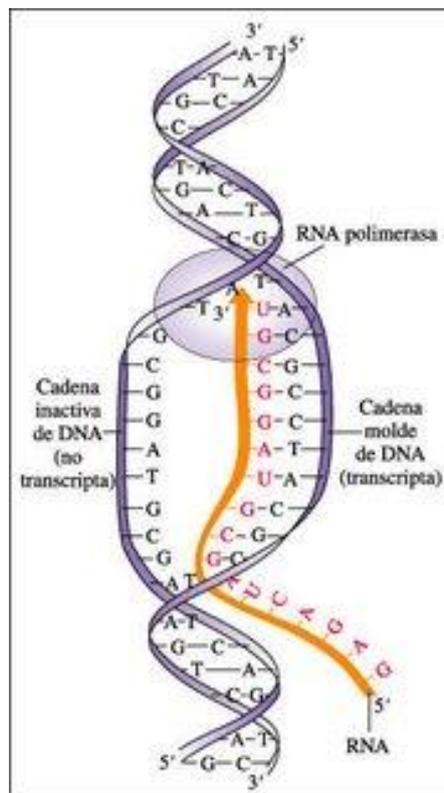
El proceso de síntesis de proteínas consta básicamente de dos etapas: la **transcripción** y la **traducción**. En la primera etapa, las "palabras" (genes) escritas en el ADN en el lenguaje de los nucleótidos se copian o transcriben a otra molécula, el **ARN mensajero** (ARNm). Luego, en la etapa siguiente, el ARNm se traduce al idioma de las proteínas, el de los aminoácidos. Este flujo de información se conoce como el "**dogma central de la biología**".

Transcripción

El proceso de transcripción en los eucariotas es similar a los de los procariotas, existen sin embargo algunas diferencias. Si bien los procariotas tienen un solo tipo de ARN polimerasa para todos los tipos de ARN, los eucariotas tienen una para cada

tipo. Una para el ARNm, una para los ARNr largos y una tercera para los ARNr cortos y los ARNt.

Las proteínas se sintetizan a partir de la información genética del ADN que se halla en el núcleo. Es por ello que la célula produce una copia del ADN transcrita a una molécula de ARN mensajero (ARNm), que puede salir al citoplasma para organizar la unión de los aminoácidos que constituirán la proteína. Durante la transcripción la enzima **ARN Polimerasa**, copia la secuencia de una hebra del ADN y fabrica una molécula de ARN complementaria al fragmento de ADN transcripto. El proceso es similar a la replicación del ADN, pero la molécula nueva que se forma es de cadena simple y se denomina ARN. La cadena que sirve como molde al ARN es la 3'-5' y se llama **con sentido**, la otra es la **antisentido** cuya secuencia coincide con la del ARNm transcrito. Se denomina **ARN mensajero** porque va a llevar la información del ADN hacia los ribosomas, las organelas encargadas de fabricar las proteínas.



Los ribonucleótidos libres en la célula como trifosfatos son añadidos por la enzima

ARN Polimerasa que cataliza la adición de ribonucleótidos, uno a uno, al extremo 3' de la cadena de ARN en crecimiento. Se mueve en sentido 3'-5' a lo largo de la cadena molde de ADN, sintetizando la nueva cadena complementaria de ribonucleótidos en la dirección 5' a 3'. Así la cadena de ARN es antiparalela a la cadena molde de ADN, y la secuencia de nucleótidos, por lo tanto, es igual a la de la otra cadena de ADN.

La ARN Polimerasa no necesita de un cebador para iniciar la síntesis de ARN. Esta enzima se une al ADN en una secuencia específica de nucleótidos llamada **promotor** que define el punto exacto de inicio de la transcripción y el sentido de la misma. Una vez unida la ARN Polimerasa al ADN abre una pequeña región de la doble hélice dejando expuestos unos pocos nucleótidos. Luego la enzima va añadiendo ribonucleótidos moviéndose a lo largo de la cadena molde, desenrollando la hélice y exponiendo así nuevas regiones con las que se aparearán los ribonucleótidos complementarios.

En las procariontes la transcripción finaliza cuando la ARN Polimerasa encuentra una secuencia especial en la cadena naciente, la señal de terminación de la transcripción. En eucariontes finaliza cuando el ARN es cortado en una secuencia específica.

Cuando la transcripción finaliza la ARN Polimerasa se detiene y libera la cadena de ADN molde y la nueva cadena de ARNm. Esta enzima no corrige errores como la ADN Polimerasa, pero como de una secuencia de ADN se generan varias copias de ARN, estos posibles errores afectarían sólo a alguna molécula proteica y no serían heredables.

El procesamiento del ARNm

Durante la transcripción, y en células eucariontes, el ARNm llamado **transcripto primario**, sufre ciertas transformaciones. Esto sucede antes de llegar al citoplasma, donde se producirá la siguiente etapa de transcripción para la formación del polipéptido.

Estas transformaciones son varias. Primeramente un **nucleótido modificado** llamado **CAP** se añade al extremo 5' del ARNm. Éste servirá para la protección contra la

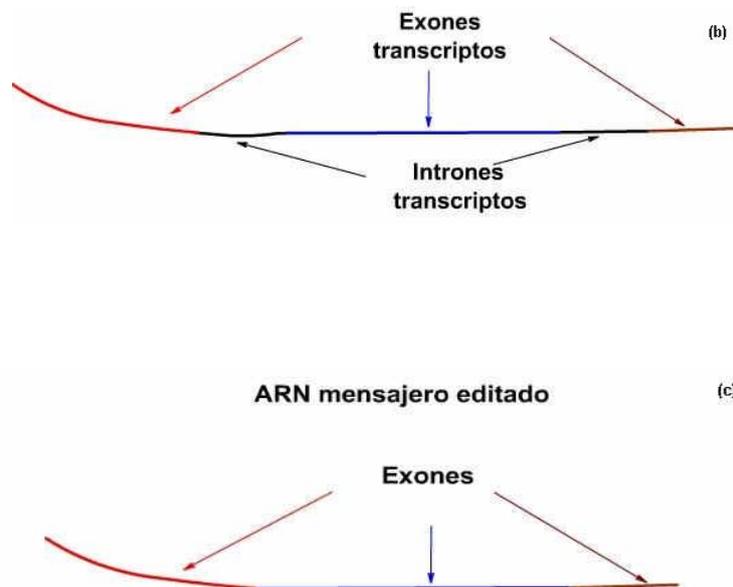
degradación del ARNm y para la unión de éste al ribosoma.

También en el extremo 3' del ARNm hay una **secuencia señal (AAUAAA)** a la que se unen factores específicos y la enzima **poli-A polimerasa** que estimula la escisión en un sitio ubicado a 10 o 35 nucleótidos hacia el extremo 3' de la señal. La enzima agregará de a uno, una cola de ribonucleótidos hacia el extremo 3' del **ARNm maduro**.

Durante la transcripción el ARNm sufre un proceso de corte y eliminación de secuencias llamadas **intrones** y el posterior empalme de las secuencias restantes llamadas **exones**.

A qué llamamos intrones y exones?

Las secuencias de ADN que codifican proteínas están interrumpidas por regiones que no codifican. Las secuencias no codificantes se denominan **intrones**. Las secuencias codificantes **exones**.

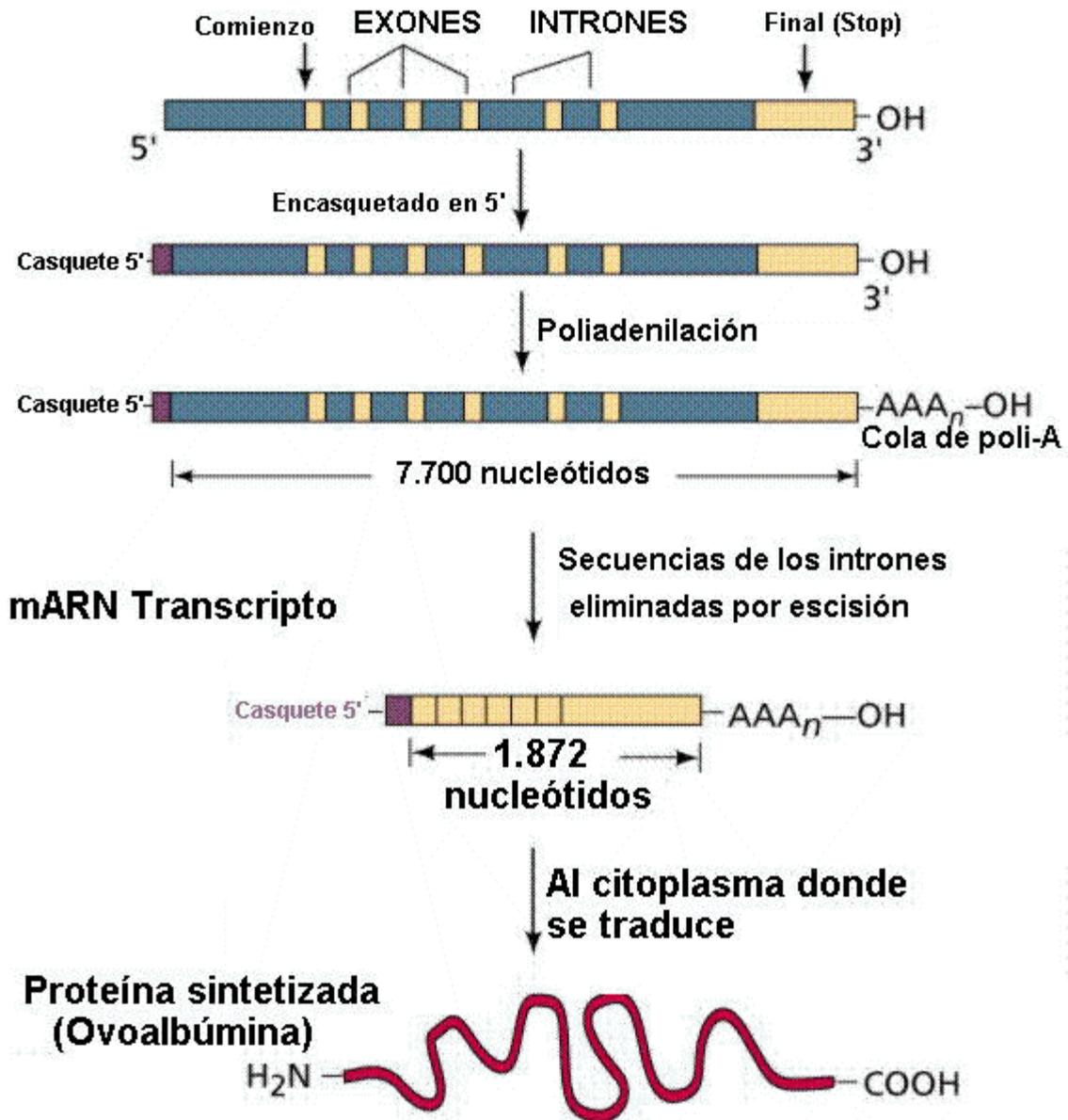


Transcripción, eliminación de los segmentos resultantes de los intrones transcritos, unión de los exones.

La mayor parte de los genes estructurales de los eucariotas contienen intrones. Si bien se transcriben, estos intrones son cortados antes de que el ARN salga del núcleo (procesamiento del ARN). Es decir el ARN sufre un proceso de edición, llamado "**splicing**" del ARNm, catalizado por **spliceosomas**, que puede resultar en diferentes péptidos (para el caso de un ARNm). El número de intrones varía para cada gen, pueden encontrarse inclusive en ARNt y genes virales. Generalmente cuanto más complejo y de reciente evolución es el organismo, más numerosos y grandes son los intrones. Se ha propuesto que los intrones promueven la recombinación genética (vía *crossing-over*), y por lo tanto aumentan la velocidad de evolución. Los exones codifican diferentes regiones funcionales de las proteínas.

En muchos casos un mismo transcrito primario puede sufrir splicing en más de una forma. Este **empalme alternativo** permite obtener moléculas de ARNm maduro diferentes a partir de ARNm inmaduro idénticos, de lo que resultan polipéptidos con diferentes funciones.

Se ha encontrado que en algunos organismos unicelulares eucariontes el propio **intrón del ARNm inmaduro** actúa como catalizador de la escisión y el empalme, es decir, se produce un empalme **autocatalítico**. Esta secuencia de ARN se pliega formando una estructura compleja que funciona como enzima, que se denomina **ribozima**.



La traducción y el código genético

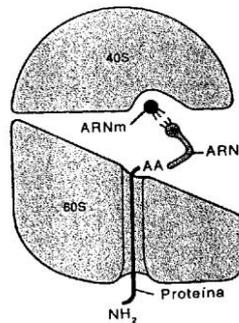
La siguiente etapa en la síntesis de proteínas es la traducción, que consiste en la conversión de la secuencia de nucleótidos del ARN en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido.

Participan en este proceso el ARNm, los ARN ribosómicos (ARNr), y los ARN de

transferencia (ARNt).

El ARNr

El ARNr forma a los **ribosomas** al asociarse con aproximadamente 50 **proteínas**. Cada ribosoma está constituido por **dos subunidades, la mayor y la menor**.



La molécula del ARN mensajero se traslada a los ribosomas, en el **citoplasma**, donde ocurre la etapa de **traducción**. Durante esta etapa el ribosoma lee la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero por **tripletes de nucleótidos**, denominados **codones**. A medida que el ribosoma lee la secuencia de codones va formando una proteína, a partir de la unión de aminoácidos. Según cuál es el codón que el ribosoma lee va colocando el aminoácido que corresponde. Si se considera la combinación de cuatro bases tomadas de a tres, existe un total de 64 codones posibles. Cada codón determina qué aminoácido se colocará en la proteína que se está fabricando. De los 64 codones, 61 corresponden a aminoácidos y 3 son codones de terminación (stop), responsables de la finalización de la síntesis proteica.

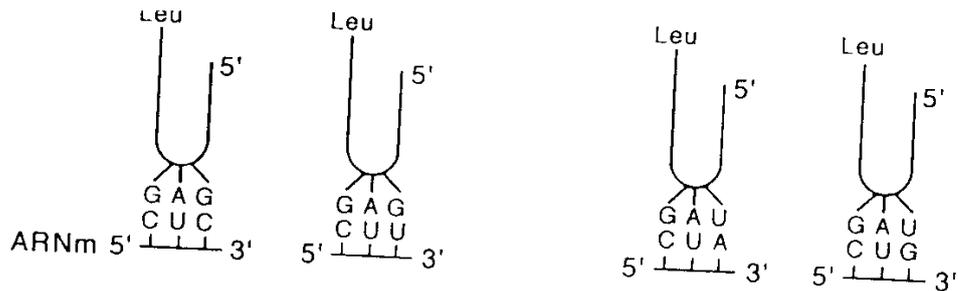
La siguiente tabla es el código genético o "diccionario" que permite traducir la información escrita en el lenguaje de los ácidos nucleicos (nucleótidos) al lenguaje de las proteínas (aminoácidos), y es universal, o sea, es válido para todos los seres vivos.

		Second base of codon							
		U	C	A	G				
First base of codon	U	UUU	UCU	UAU	UGU	U	C	A	G
		UUC	UCC	UAC	UGC				
		UUA	UCA	UUA	UGA				
		UUG	UCG	UAG	UGG				
CUU	CCU	CAU	CGU	C	A	G	U		
CUC	CCC	CAC	CGC						
CUA	CCA	CAA	CGA						
CUG	CCG	CAG	CGG						
A	AUU	ACU	AAU	AGU	U	C	A	G	
	AUC	ACC	AAC	AGC					
	AUA	ACA	AAA	AGA					
	AUG	ACG	AAG	AGG					
G	GUU	GCU	GAU	GGU	U	C	A	G	
	GUC	GCC	GAC	GGC					
	GUA	GCA	GAA	GGA					
	GUG	GCG	GAG	GGG					

© Clinical Tools, Inc.

La tabla del código genético es universal y permite conocer a partir de la secuencia del ARN mensajero cómo será la secuencia de la proteína para la cual el gen correspondiente codifica.

Casi todos los aminoácidos (20) pueden ser reconocidos por más de un codón, por lo que algunos tripletes son llamados "**sinónimos**". Es decir, varios codones pueden codificar para el mismo aminoácido (por ejemplo, al aminoácido glicina le corresponden los codones GGU, GGC, GGA y GGG). Solamente el triptófano y la metionina -dos de los aminoácidos menos frecuentes en las proteínas - son codificados, cada uno, por un solo codón.



Generalmente los codones que representan a un mismo aminoácido se parecen entre sí y es frecuente que difieran sólo en el tercer nucleótido. La baja especificidad de este nucleótido ha llevado a decir que existe una "degeneración" en tercera base de la mayoría de los codones. Resta agregar que el número de codones en el ARNm determina la longitud de la proteína.

EI ARNt

Cada codón del ARNm es leído por otro ARN, llamado **ARN de transferencia** (ARNt), de 70 a 90 nucleótidos, que actúa como un "adaptador" entre la información que lleva el ARNm y los aminoácidos que deben ir colocándose para formar la proteína correspondiente. El ARNt es otro tipo de ARN que tiene una función muy importante en la síntesis de proteínas. Es muy pequeño comparado con los ARNm y tiene una secuencia, denominada **anticodón** que, es complementaria con el codón del ARNm. Cada ARN de transferencia "**carga**" un aminoácido en particular. Por ejemplo, el ARNt que tiene el anticodón UCA, se aparea al codón AGU, y carga el aminoácido serina (Ser). De la misma manera, el ARNt que carga tirosina (Tyr) se aparea, a través de su anticodón, con el codón UAC. Así se va formando una cadena polipeptídica a medida que los anticodones de los ARNt reconocen sus respectivos codones en el ARNm. Este proceso de síntesis proteica ocurre en los **ribosomas**.

Cada tipo de ARNt lleva antepuesto el nombre del aminoácido que transporta, por ejemplo, leucinil-ARNt para el aminoácido de la leucina, lisinil-ARNt para el de la lisina, fenilalanil-ARNt para el de la fenilalanina, metionil-ARNt para el de la metionina, etcétera.

Por su lado el ARNt unido al aminoácido compatible con él se designa **aminoacil-ARNt^{AA}**, en el que "AA" corresponde a la sigla del aminoácido. Por ejemplo, leucinil-ARNt^{Leu}, lisinil-ARNt^{Lys}, fenilalanil-ARNt^{Phe}, metionil-ARNt^{Met}, etcétera.

Si bien teóricamente pueden existir 61 tipos de ARNt diferentes, sólo hay 31. El déficit se resuelve por la capacidad que tienen algunos ARNt de reconocer a más de un codón. Lo logran porque sus anticodones suelen poseer la primera base "adaptable", es decir, que puede unirse con una base no complementaria situada en la tercera posición del codón.

La G en la primera posición del anticodón puede aparearse tanto con una C -es lo habitual - como con una U del codón. Similarmente, la U en la primera posición del anticodón puede hacerlo con una A o con una G.

La función básica de los ARNt es alinear a los aminoácidos siguiendo el orden de los codones para poder cumplir con sus funciones, los ARNt adquieren una forma característica semejante a un **trébol de cuatro hojas**. Los cuatro brazos se generan por la presencia en los ARNt de secuencias de 3' a 5' pares de nucleótidos complementarios, los cuales se aparean entre sí como los nucleótidos de las dos cadenas del ADN.

En la punta de uno de los brazos confluyen los extremos 5' y 3' del ARNt. El extremo 3' es más largo, de modo que sobresale el trinucleótido CCA que fue incorporado durante el procesamiento. Este brazo se llama aceptador porque a él se liga el aminoácido, que se une a la A del CCA.

Los tres brazos restantes poseen en sus extremos secuencias de 7 a 8 nucleótidos no apareados, -con forma de asas -, cuyas denominaciones derivan de los nucleótidos que las caracterizan. Una de ellas contiene el triplete de nucleótidos del anticodón, por lo que su composición varía en cada tipo de ARNt.

Un plegamiento ulterior en el ARNt hace que deje de parecerse a un trébol de cuatro hojas y adquiera la forma de la **letra L**. El cambio se debe a que se establecen apareamientos inusuales entre algunos nucleótidos, como la combinación de un nucleótido con dos a la vez.

Formada la L, las asas D y T pasan a la zona de unión de sus dos ramas y el brazo aceptador y el triplete de bases del anticodón se sitúan en las puntas de la molécula.

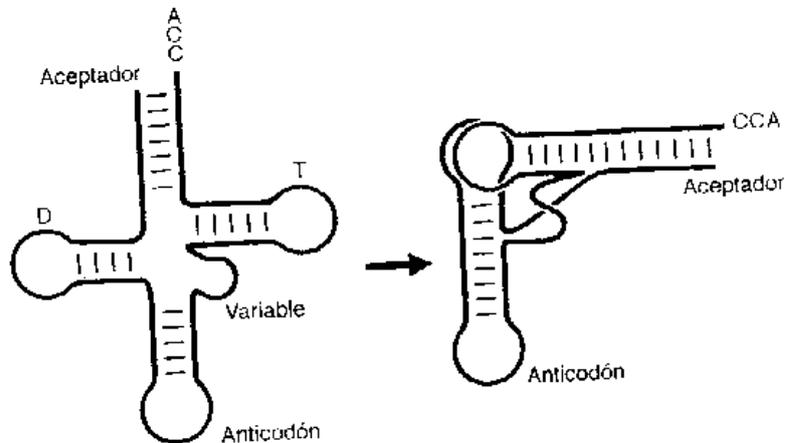
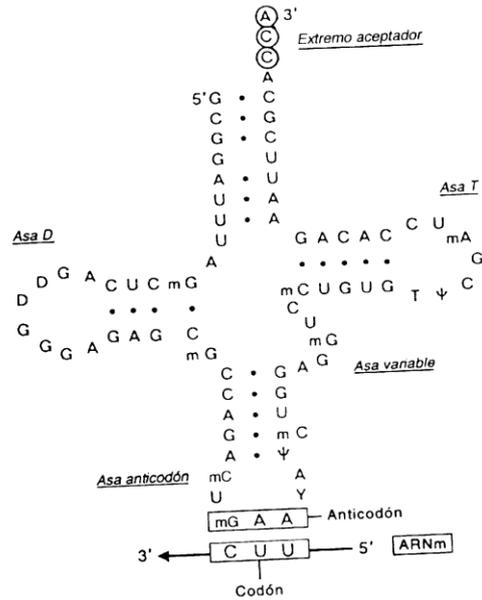
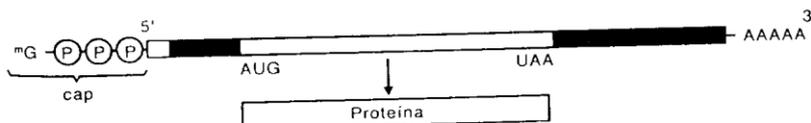


Figura 11.773)

El aminoácido se liga a su correspondiente ARNt por la acción de una enzima llamada **aminoacil-ARNt sintetasa**, que cataliza la unión en dos pasos.



Las etapas de la síntesis de proteínas

Para poder comprender mejor la síntesis de proteínas se la suele dividir en tres etapas llamadas de **iniciación, de alargamiento y de terminación.**

Etapas de iniciación

La etapa de iniciación comienza con la formación del **complejo de iniciación**, que está formado por **la subunidad pequeña del ribosoma, el ARNm y el ARNt iniciador**. La subunidad menor del ribosoma se acopla al extremo 5' del ARNm. El ARNt iniciador apareja su anticodón con el primer codón del ARNm (codón iniciador). Este proceso requiere de proteínas adicionales o factores de iniciación (FI), que se encuentran en la subunidad menor del ribosoma.

La energía para este proceso proviene del GTP.

Etapas de alargamiento de la cadena proteica.

La etapa de alargamiento comienza cuando se ensambló el ribosoma completo en el codón de iniciación, comienza cuando al sitio A del ribosoma se acerca transitoriamente un **aminoacil-ARNt** compatible con el segundo **codón del ARNm**, con el cual se une. Alternativamente, diferentes aminoacil-ARNt se ubicarán en el **sitio A del ribosoma**, sólo aquellos que tengan su anticodón complementario al codón del ARNm que quede expuesto. Antes de que cada aminoacil-ARNt se una a un codón del ARNm debe unirse a un factor de elongación que está unido a un GTP. Éste permite la hidrólisis del GTP y luego se disocia, lo que hace que el aminoacil-ARNt permanezca unido al ARNm un corto tiempo.

Cuando el sitio A y el sitio P están ocupados, la **peptidiltransferasa** cataliza la unión peptídica entre ambos aminoácidos.

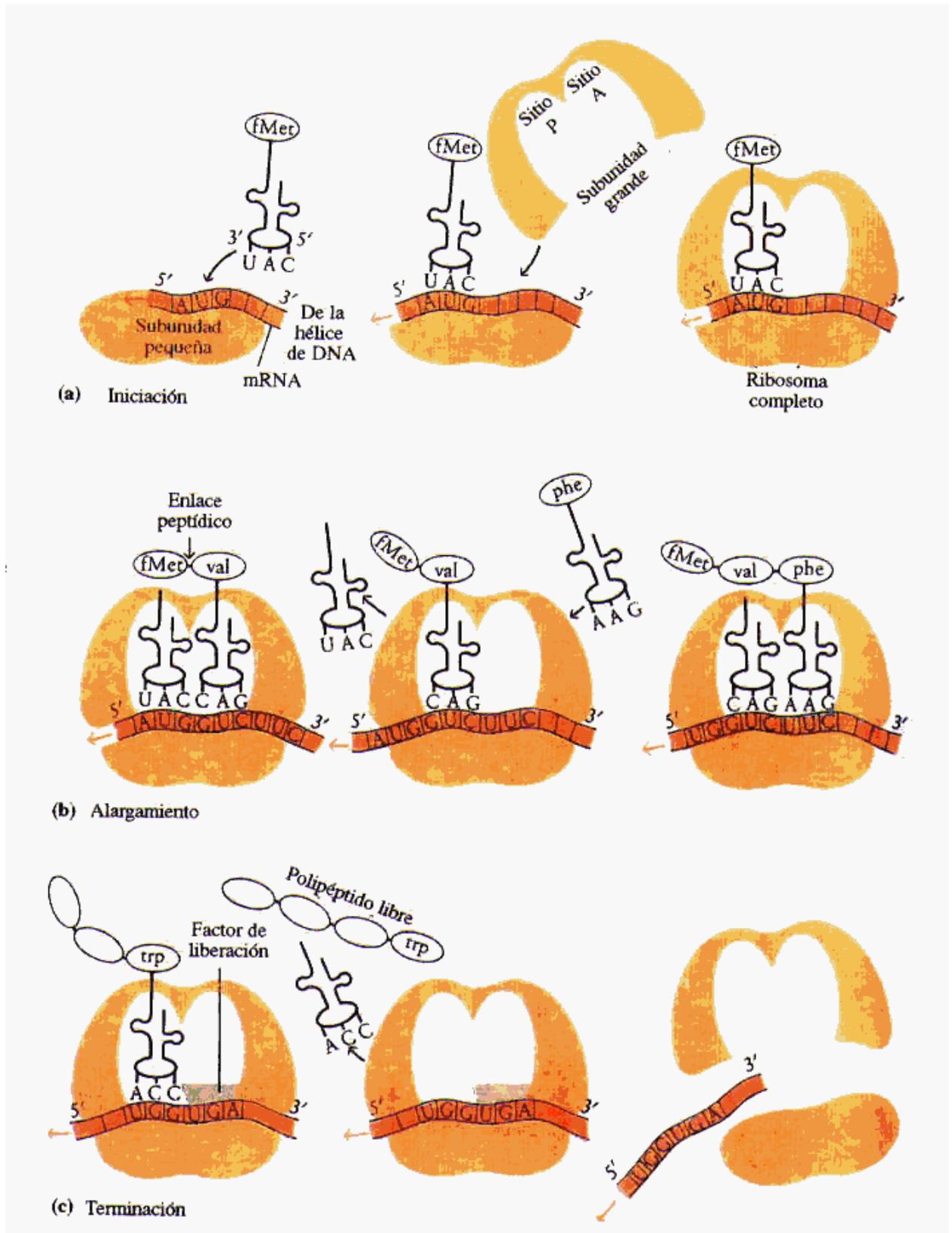
El primer ARNt se desliza hacia el sitio de salida y luego se libera. El ribosoma se mueve un codón a lo largo de la cadena de ARNm, se trasloca. En consecuencia, el segundo ARNt, que se encuentra acoplado a la formil-metionina o metionina en eucariontes, se transfiere de la posición A a la P. Un tercer aminoacil-ARNt se ubica

ahora en el sitio A desocupado, apareado el tercer codón del ARNm y se repite el proceso. El sitio P acepta el ARNt que porta la **cadena polipeptídica** creciente. La posición A acepta al ARNt que porta el nuevo aminoácido que se añadirá a la cadena en crecimiento. El ribosoma se va moviendo en la cadena de ARNm y por lo tanto la porción iniciadora de la molécula de ARNm es liberada y otro ribosoma puede formar con ella un nuevo complejo de iniciación. Un conjunto de ribosomas que leen la misma molécula de ARNm se conoce como **polirribosoma** o polisoma.

Etapa de terminación

La etapa de terminación determina la conclusión de la síntesis de la proteína cuando el sitio A del ribosoma es abordado por el **codón de terminación** (o stop) del ARNm (UUA, UGA o UAG, indistintamente). Ello deja al sitio A sin el esperado aminoacil-ARNt, aunque pronto es ocupado por un factor de terminación llamado eRF (eucaryotic releasing factor), que sabe reconocer a los tres codones de terminación.

En síntesis la terminación de la cadena polipeptídica está señalada por el ARNm mediante un codón que no especifica la incorporación de ningún aminoácido. Ese codón de terminación puede ser **UUA, UGA o UAG**, y sobre él no se une ningún ARNt. En [cambio](#), es reconocido por dos proteínas llamadas factores de liberación (eRF). Cuando esto sucede, la **proteína terminada** se **libera** del último ARNt, que también se separa del ARNm. Por último también se disocian las subunidades ribosómicas. Todos estos elementos pueden ser reutilizados en una nueva síntesis.



Mutaciones

Un cambio en la secuencia de ribonucleótidos del ARNm puede hacer variar la secuencia de codones de éste, y por lo tanto la ubicación de los aminoácidos que formarán el polipéptido en la síntesis de proteínas. Un buen ejemplo es la anemia falciforme.

Hace más de 100 años se definía a las mutaciones en función de las características que aparecían en el fenotipo. Actualmente definimos a la mutación **como un cambio en la secuencia o en el número de nucleótidos en el ADN de una célula.**

Las mutaciones que ocurren en las células sexuales se transmiten a la descendencia, no así las que ocurren en las células somáticas, que sólo se transmiten a las células hijas que se originan por mitosis.

Una mutación puede producirse por la **sustitución de unos nucleótidos** por otros, en ese caso tenemos una **mutación puntual**. O puede producirse por la **sustracción (delección)** o la **adición** de nucleótidos dentro del gen. Cuando esto ocurre el resultado es una **proteína diferente.**

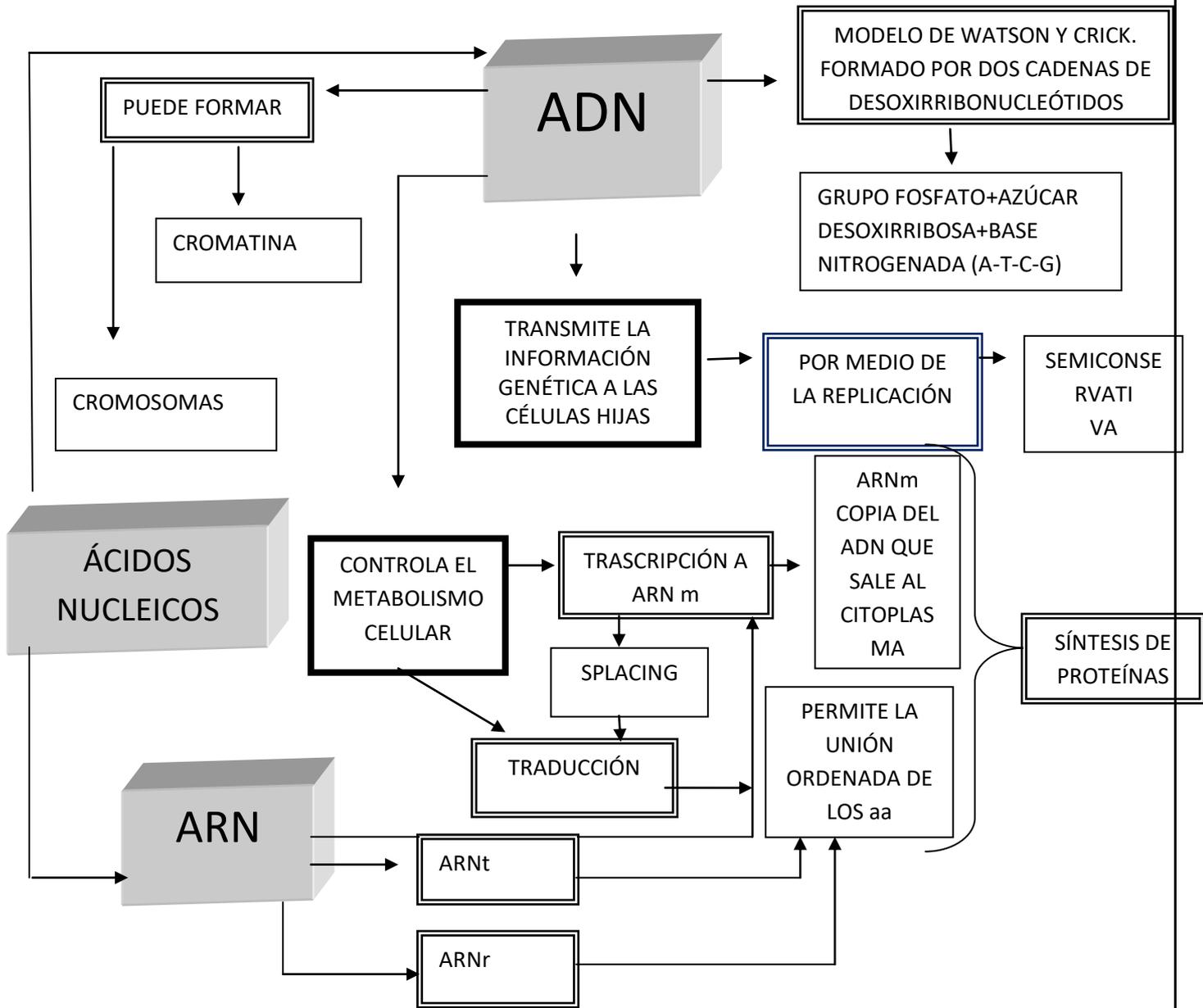
Ciertas mutaciones afectan secuencias en regiones no codificantes del gen. Por ejemplo en la caja TATA del promotor que producirá la inhibición de la transcripción del gen. Una mutación en la secuencia donde se produce el splicing de un intrón provocará una falla en este procesamiento llevando a una proteína diferente a la original.

Transcriptoma y proteoma

El genoma se define como todo el ADN presente en los cromosomas, incluidos los genes y las regiones no codificantes.

Como ya dijimos, en una misma especie los individuos tienen la misma cantidad de ADN en cada una de sus células diploides, pero la diferencia de éste entre las diversas especies es muy amplia. Por ejemplo, los humanos tenemos cerca de 3500 millones de pares de bases (Mpb) por célula, casi la misma cantidad que un sapo, poco más que un ratón y veinte veces más que la mosca de la fruta *D. melanogaster*.

Las distintas especies además difieren en el número de genes. Sabemos que no todos los genes codifican proteínas. El conjunto de ARN expresados por los genes de un organismo se denomina **transcriptoma**. El conjunto de polipéptidos producidos por la traducción del transcriptoma constituyen el **proteoma**.



Ejercitación

Responda las siguientes cuestiones

- 1) ¿Por qué se dice que las dos cadenas de DNA son antiparalelas?
- 2) ¿A qué se denominaba "factor transformador", quién lo denominó así y en qué ocasión?
- 3) ¿A qué se denomina cebador o "primer" y cómo funciona?
- 4) ¿A qué se refieren las expresiones 5' y 3'?
- 5) ¿Qué son los fragmentos de Okazaki?
- 6) ¿Qué molécula aporta la energía necesaria para que se produzcan las reacciones catalizadas por la DNA polimerasa?
- 7) Explique brevemente qué significa que la información genética fluye en el siguiente sentido: DNA → RNA → proteínas, y si esto se cumple sin excepciones.
- 8) ¿Qué relación existe entre el proceso de transcripción y la replicación del DNA y qué papel cumple el uracilo?
- 9) ¿Qué función cumplen el promotor y el cebador en la transcripción?
- 10) ¿Qué es una ribozima, qué función tiene y dónde se encuentra?
- 11) ¿A qué molécula se refiere esta descripción? "Son moléculas pequeñas, con una estructura secundaria semejante a la hoja de un trébol, que presentan dos sitios de unión. Uno de ellos es el anticodón."
- 12) Tanto en procariontes como en eucariontes, la síntesis de polipéptidos ocurre en tres etapas: iniciación, elongación y terminación. Describa muy brevemente cada una de ellas.
- 13) Una mutación ocurrida en una célula adiposa de un ratón adulto, ¿Puede transmitirse a su descendencia? ¿Por qué?
- 14) ¿Qué variedad de RNA copia la información del DNA, que será utilizada para la síntesis de proteínas?
- 15) Se le presenta la siguiente secuencia de desoxirribonucleótidos a partir de los cuales se producirá la transcripción del ARN m. Señale esta última y la cadena polipeptídica resultante de la traducción:

CGC CCC GAC TAT GAT ATT GCG -----ADN (hebra pasiva)
-----ADN (hebra activa)
-----ARN
-----Polipéptido

- 16) Qué sucedería con la cadena polipeptídica si se produce la adhesión o adición de un desoxirribonucleótido en la replicación del ADN del problema anterior?

GLOSARIO:

Ácido ribonucleico (ARN)

Clase de ácidos nucleicos caracterizada por la presencia del azúcar ribosa y la pirimidina uracilo; incluye: ARNm, ARNt y ARNr. El ARN es el material genético de muchos virus.

Anticodón

En la molécula de ARNt, secuencia de tres nucleótidos que es complementaria con el codón del ARNm .

ARN de transferencia (ARNt)

Clase de ARN pequeños con dos sitios funcionales; uno reconoce un aminoácido específico activado; el otro lleva el triplete de nucleótidos (anticodón) para ese aminoácido. Cada tipo de ARNt acepta un aminoácido activado específico y lo transfiere a una cadena polipeptídica nascente, según lo especifica la secuencia de nucleótidos del ARNm que está siendo traducido.

ARN ribosómico (ARNr)

Tipo de molécula de ARN que se encuentra junto con proteínas características en los ribosomas; se transcribe a partir del ADN de los bucles de cromatina que forman el nucléolo.

Base nitrogenada

Una molécula que contiene nitrógeno y tiene propiedades básicas (tendencia a adquirir un ion H⁺); purina o pirimidina

Codón

Tripletas de nucleótidos de un gen (o de su transcripto de ARNm) que especifican los 20 aminoácidos y las 3 señales de stop incluidas en el código genético.

Exón

Región codificadora de proteínas de un gen eucariótico.

Fragmentos de Okazaki

En la replicación del ADN, los segmentos discontinuos en los cuales se sintetiza la cadena 3' a 5' (la cadena rezagada) de la doble hélice de ADN, típicamente, de 1.000 a 2.000 nucleótidos de longitud en los procariontes y de 100 a 200 nucleótidos de longitud en los eucariotes.

Genoma

Todo el ADN funcional o no, presente en los cromosomas de un organismo.

Interfase

Período del ciclo celular que ocurre antes de que comience la mitosis o la meiosis; incluye las fases G1, S y G2.

Intrón

Segmento intercalar en el ADN no codificador de proteínas en un gen eucariótico que se transcribe en ARN, pero no se traduce pues es eliminado antes que el ARNm maduro salga al citoplasma.

Mutación

El cambio de un gen de una forma alélica a otra; cambio heredable en la secuencia del ADN de un cromosoma.

Nucleosoma

Complejo de ADN y proteínas histónicas que forma la unidad de empaquetamiento fundamental del ADN eucariótico; su estructura se asemeja a una cuenta en un collar.

Nucleótido

Molécula compuesta por un grupo fosfato, un azúcar de cinco carbonos (ribosa o desoxirribosa) y una base nitrogenada púrica o pirimídica. Los nucleótidos son las unidades estructurales de los ácidos nucleicos.

Peptidil transferasa

Enzima ribosómica que cataliza la formación del enlace peptídico.

Splicing

Del inglés corte y empalme. Proceso de remoción de intrones y unión de exones en el ARN.

Traducción

Proceso por el cual los aminoácidos se unen en una cadena polipeptídica en el ribosoma, de acuerdo con la secuencia de nucleótidos del ARNm transcripto del gen.

Transcripción

Proceso enzimático en el cual la información contenida en una cadena de ADN se utiliza para especificar una secuencia de bases complementaria en una cadena de ARN.

BIBLIOGRAFÍA

- H. CURTIS. N SUE BARNES. “Biología”. Edit. Médica Panamericana. Bs. As. 1994).
- AUDESIRK T. y G.,BRUCE. “Biología. La vida en la Tierra”. 6º Edición. Pearson Educación. México. (2003).
- LEHNINGER, ALBERT. R. “Principios de Bioquímica”. Worth Publishers, Inc. New York (1992).
- S. MARQUEZ. L. VALENZUELA PÉREZ. G. GÁLVEZ. L. FERNÁNDEZ. C. BOCCHINO. “Guías temáticas de Biología”. Cátedra Márquez – UBA. Bs. As. (2008).
- ALBERTO B. et al “Biología Molecular de la Célula”. 3º Edición. Ediciones Omega S.A. Barcelona (1996).
- DE ROBERTIS, E., HIB, J. “Fundamentos de Biología Celular y Miolecular. Edit. El Ateneo (1998).
- Solari, A, Genética Humana-S.E.Panamericana.

