

Estructura y función del ADN

¿Qué es un gen?

- Es una secuencia de nucleótidos en la molécula de ADN, equivalente a una unidad de transcripción.
 - Contiene la información, a partir de la cual se sintetiza un polipéptido, una enzima, un ácido ribonucleico: mensajero, de transferencia o ribosomal.
 - En el genoma humano la mayoría de los genes son únicos y se expresan en forma independiente. Los genes segregan cuando ocurre la meiosis.
-

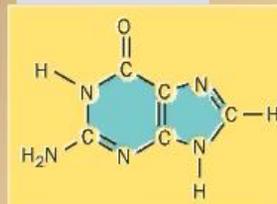
Naturaleza del material hereditario.

Los ácidos nucleicos y sus componentes

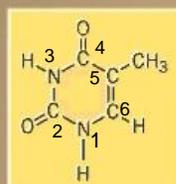
ADENINA (A)



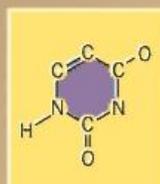
GUANINA (G)



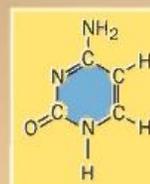
Los ácidos nucleicos son macromoléculas con estructura de polímero lineal, donde los monómeros son nucleótidos. Cada nucleótido está formado por un azúcar pentosa, un fosfato y una base nitrogenada. Las bases pueden ser purinas (de doble anillo), como la Adenina y la Guanina...



TIMINA (T)

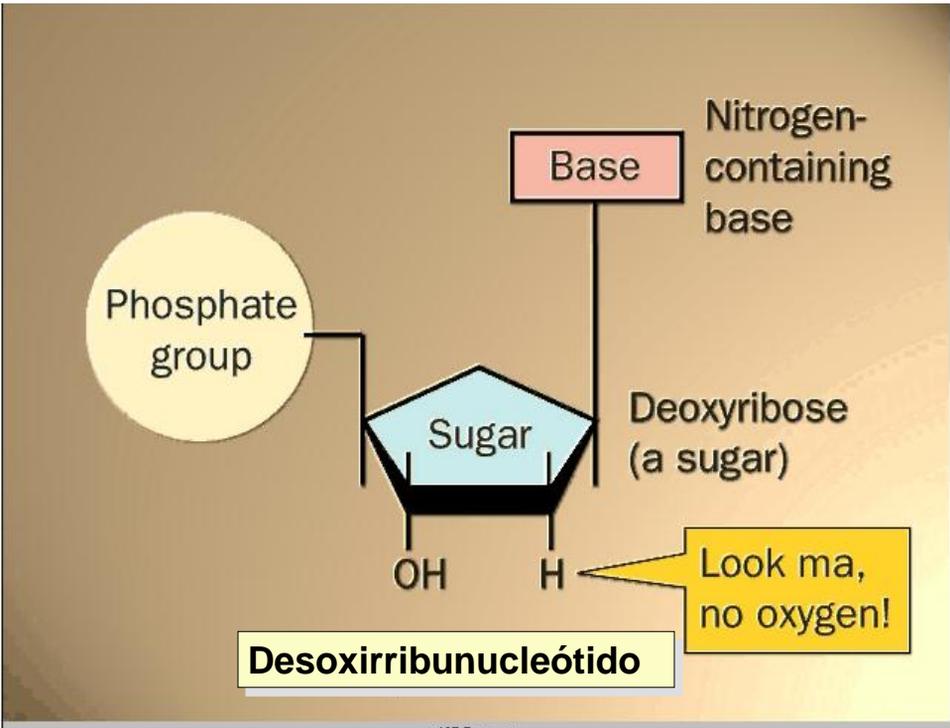
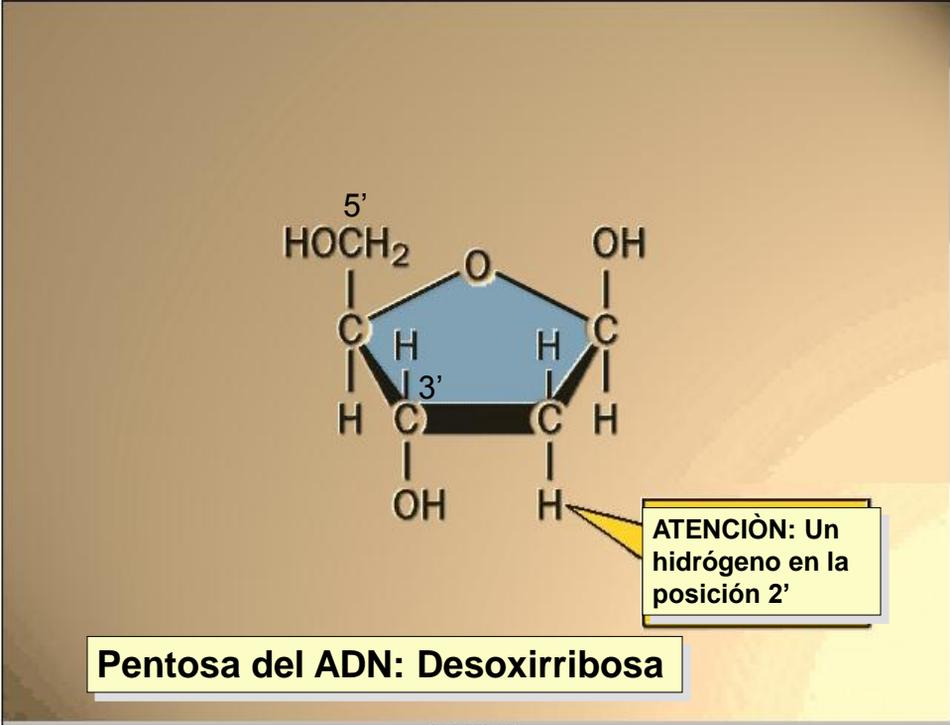


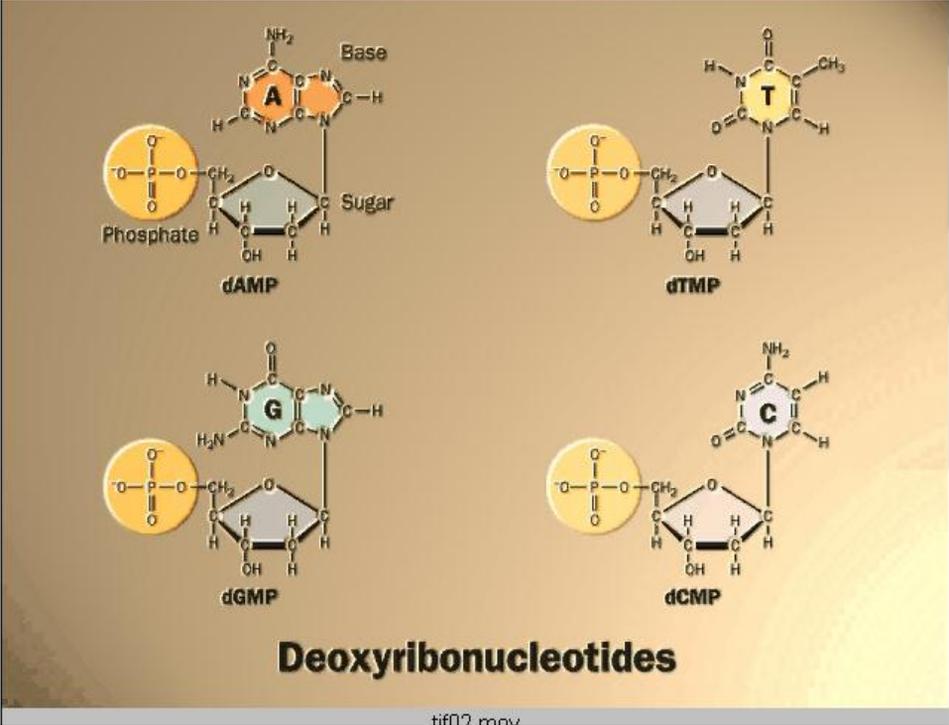
URACILO (U)



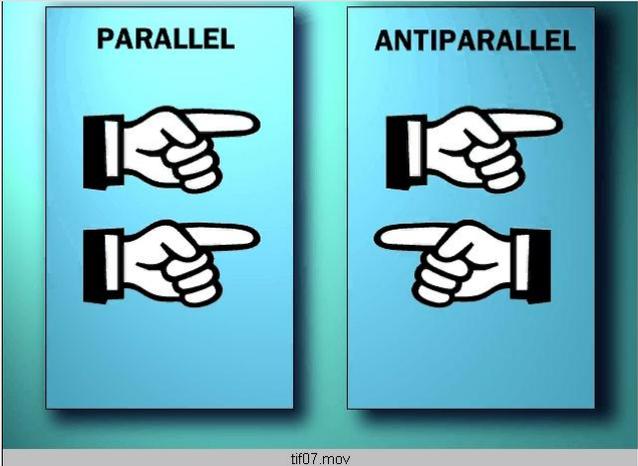
CITOSINA (C)

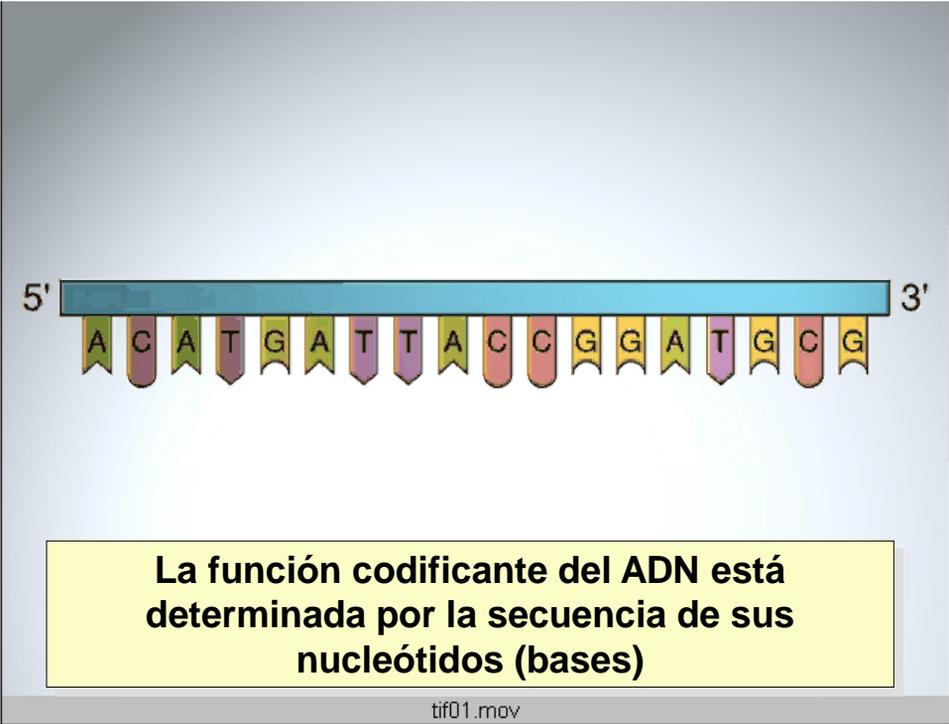
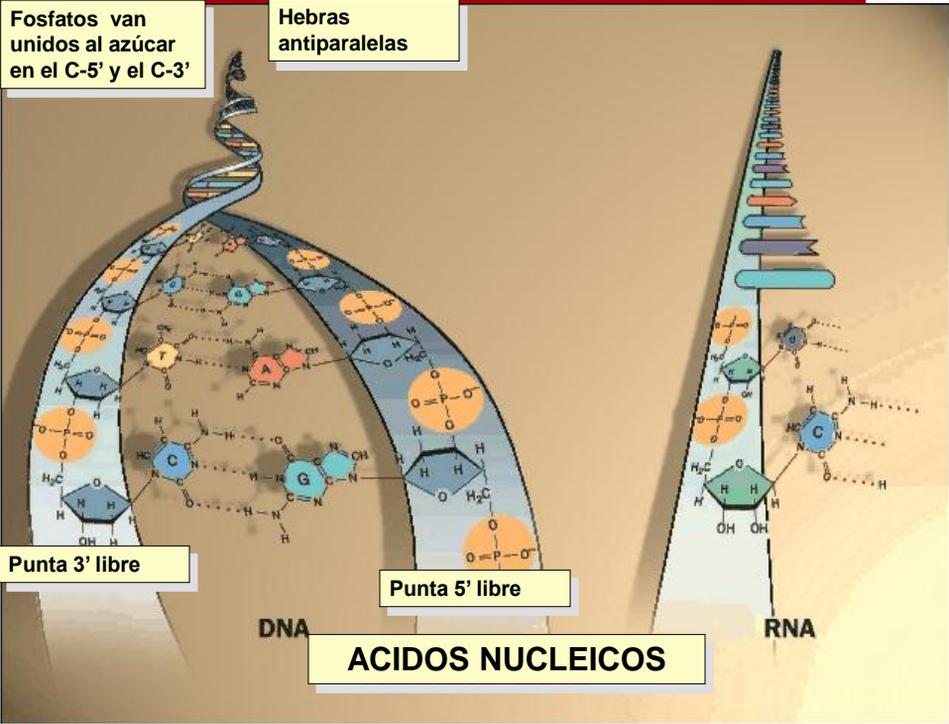
También pueden ser pirimidinas, de anillo sencillo, como la timina y la citosina, en el ADN; y la citosina y el uracilo en el ARN

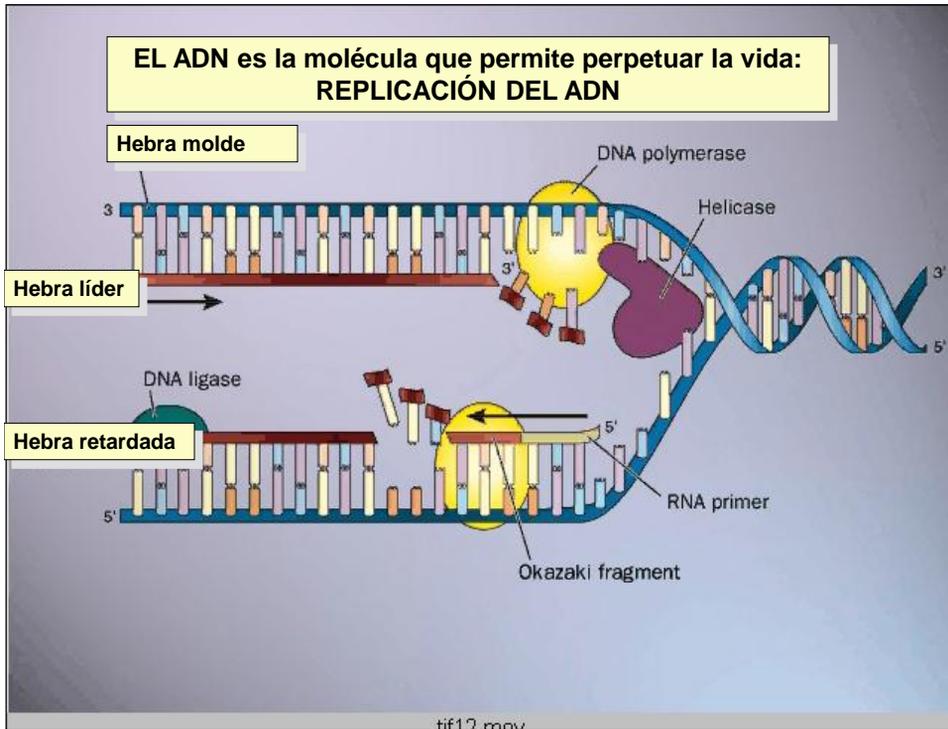




La molécula de ADN es una doble hélice antiparalela (Watson y Crick 1953)

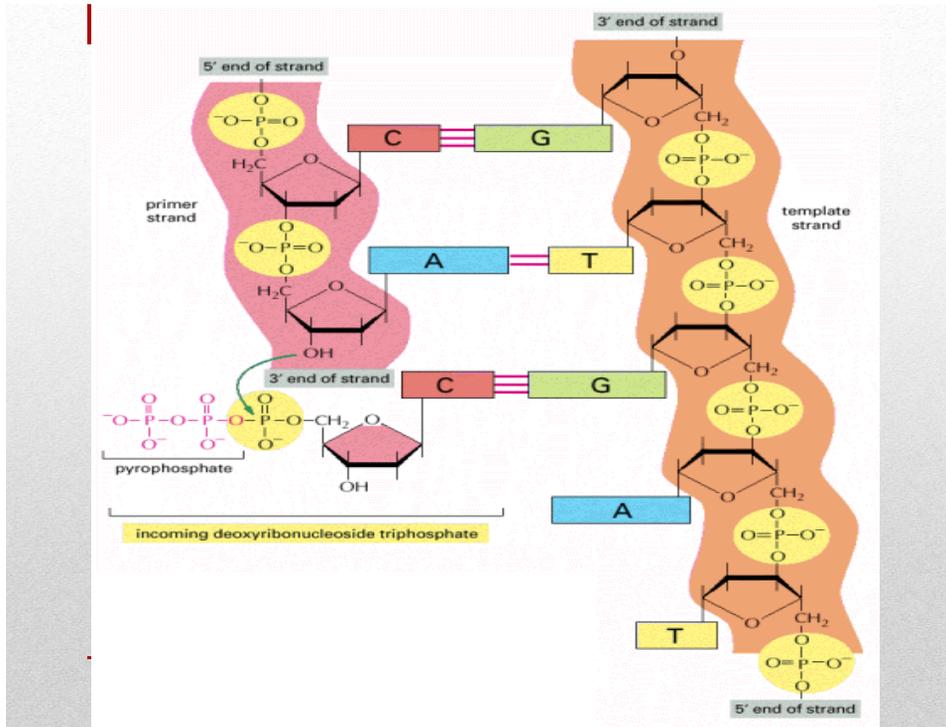






- Las ADN polimerasas requieren como sustrato la punta 3' hidroxilo libre de una base apareada para catalizar la unión de otro nucleótido.

Replicación

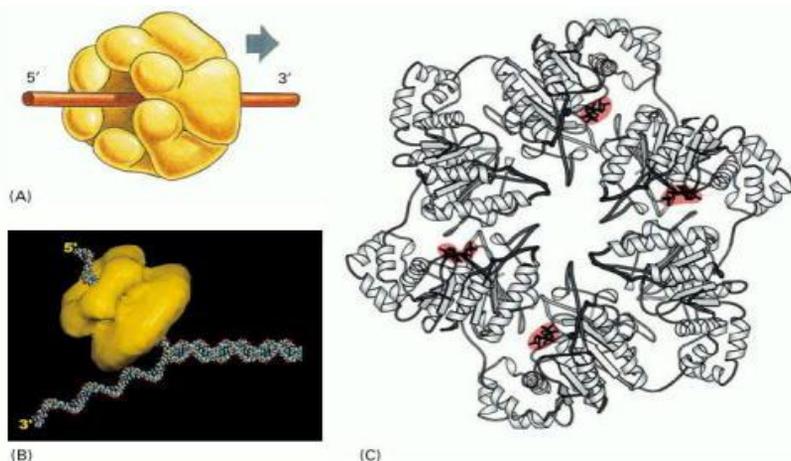


ADN polimerasas, ligasas....

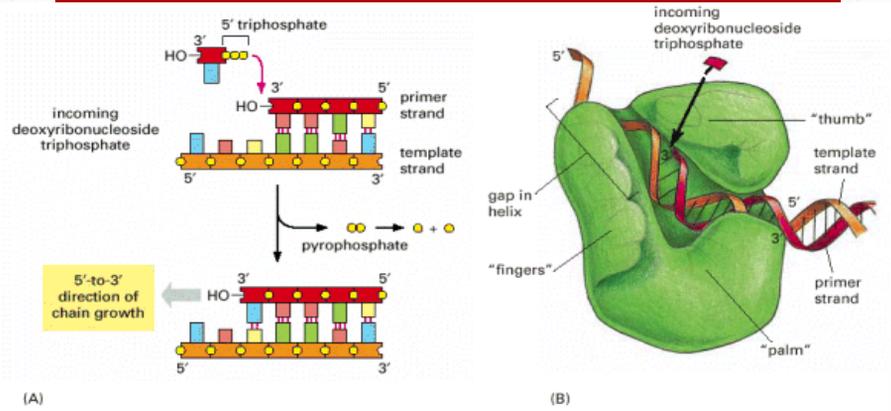
- ADN polimerasas de alta fidelidad dirigidas por ADN: dos de ellas replican los cromosomas.

Proteínas principales replicación

- **Topoisomerasas:** rompen una hebra y la tensión del enrollamiento de la hélice se relaja
- **Helicasas:** completan el desenrollamiento
- **ADN polimerasas:** complejos agregados de diferentes proteínas.
- **Primasas:** sintetizan los iniciadores de ARN que se necesitan para iniciar la replicación
- **Ligasas:** sellan las lagunas dejadas por las ribonucleasas cuando remueven los primers, catalizan la unión fosfodiéster entre nucleótidos adyacentes.
- **Proteínas de unión a la hebra sencilla del ADN:** estabilizan la horquilla de replicación.

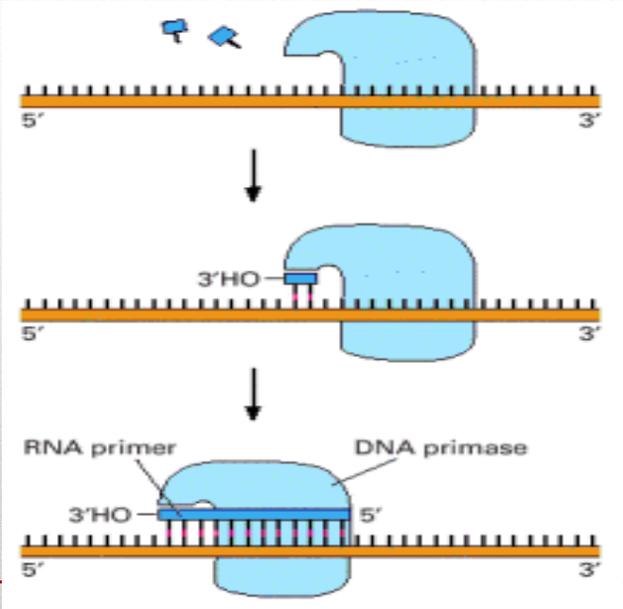


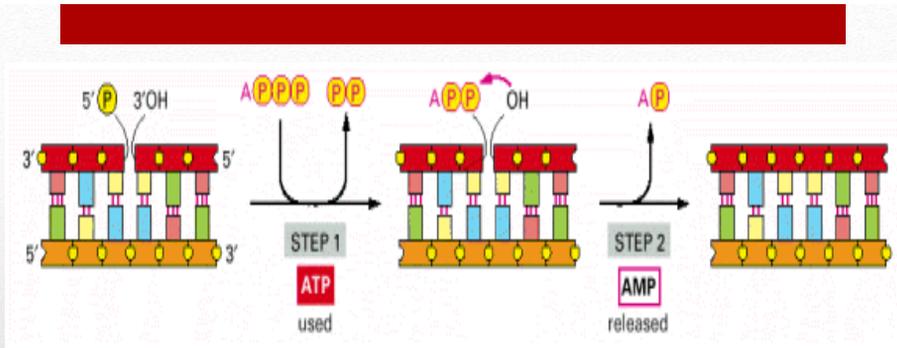
Estructura tridimensional de una helicasa: un hexámero con seis sitios de enlace al ATP. La hidrólisis secuencial de estos ATPs permite el desenrollamiento de la doble hélice.



La ADN polimerasa

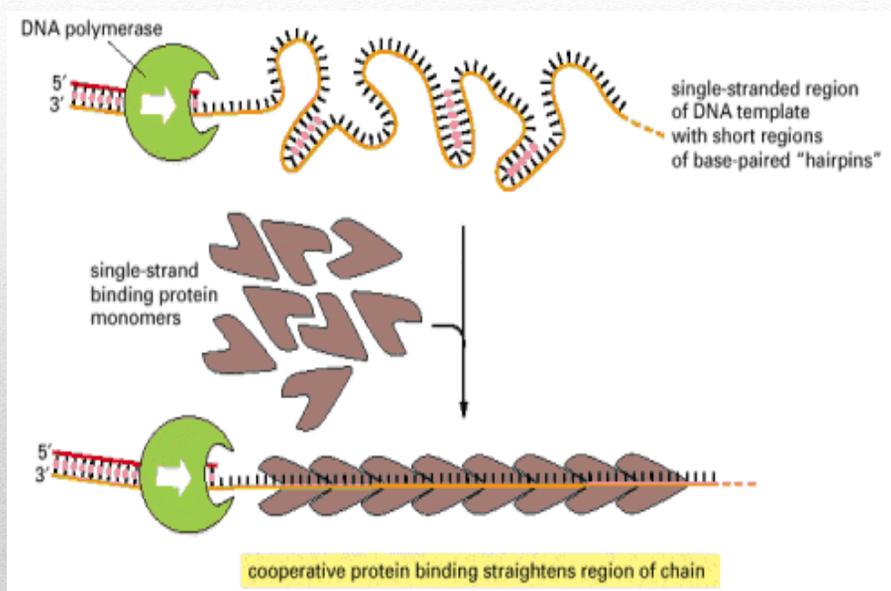
Síntesis del primer de ARN por una primasa



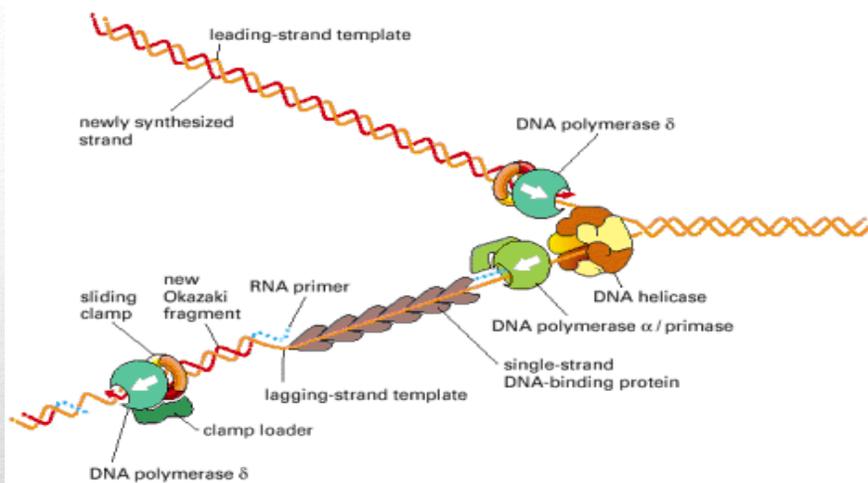
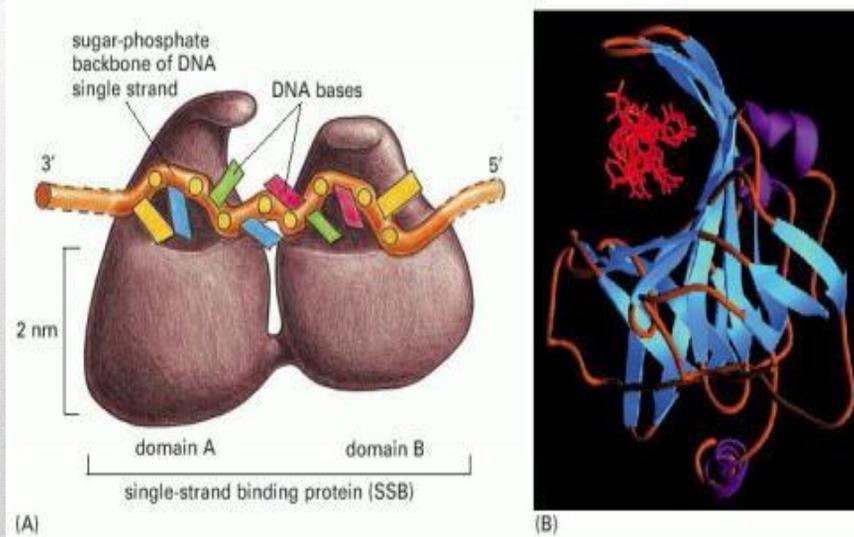


La ligasa acopla la hidrólisis de un ATP para hacer más favorable la reacción de unión entre el fosfato y el hidroxilo libre, liberando al final un AMP.

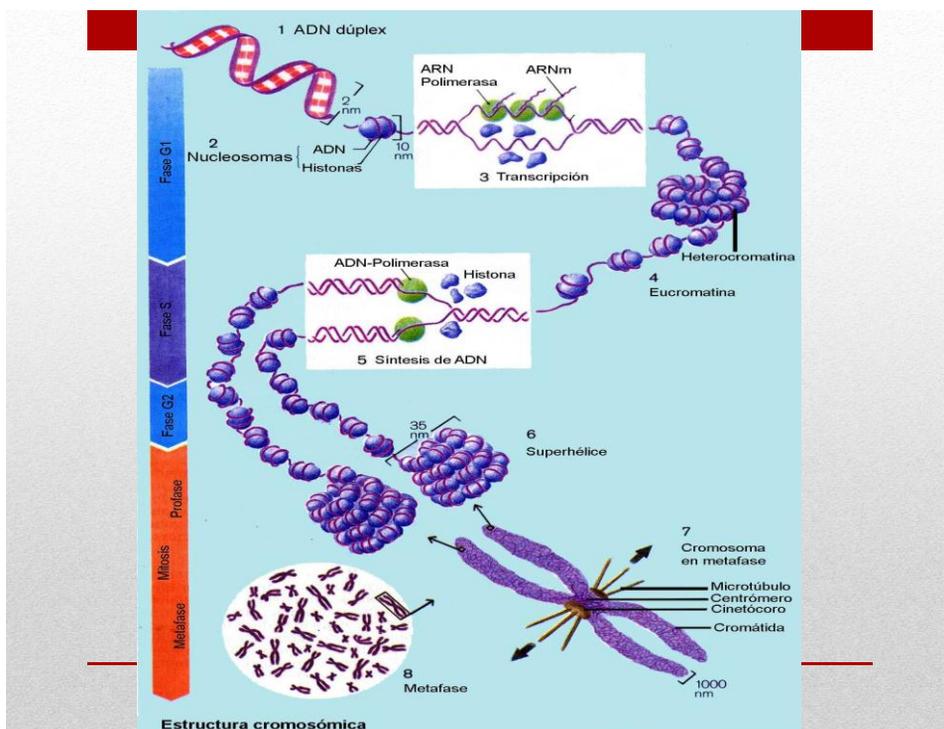
Efecto de las proteínas de enlace con la hebra sencilla del ADN



Estructura de las proteínas de enlace a la hebra sencilla Modelo de la proteína humana



Horquilla de replicación en los mamíferos: Dos polimerasas diferentes en la hebra retardada, primero empieza la pol α sintetizando el *primer* de ARN algo del ADN porque tiene una subunidad primasa, luego sigue trabajando la pol δ en la elongación del fragmento



Tipos de daño al ADN

Mecanismos endógenos:

1. Pérdida de bases tipo purinas por ruptura espontánea del enlace con el azúcar 5000/día/célula humana
2. Deaminación espontánea de citosinas y adeninas produce uracilo e hipoxantina
3. Moléculas con oxígenos reactivos atacan los anillos de las bases nitrogenadas
4. La ADN polimerasa puede incorporar bases equivocadas en la replicación
5. Errores en la replicación o recombinación provocan fracturas en el ADN

Agentes extracelulares

- 1. Radiaciones ionizantes:** rayos gamma y rayos X causan rupturas en la doble hélice
- 2. Luz UV** causa la formación de los dímeros de timina
- 3. Químicos ambientales** como agentes alquilantes y otras sust químicas forman aductos con las bases del ADN: hidrocarburos, productos naturales como las aflatoxinas.

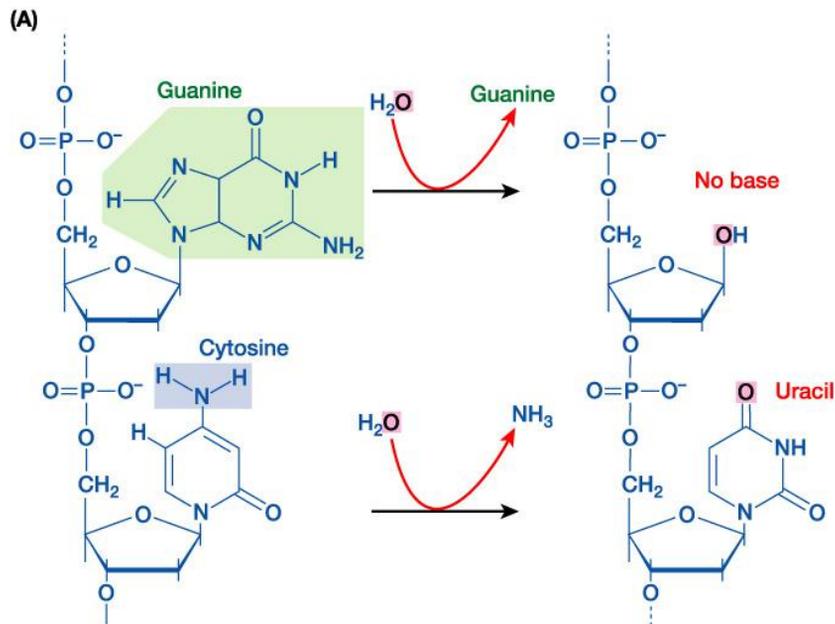
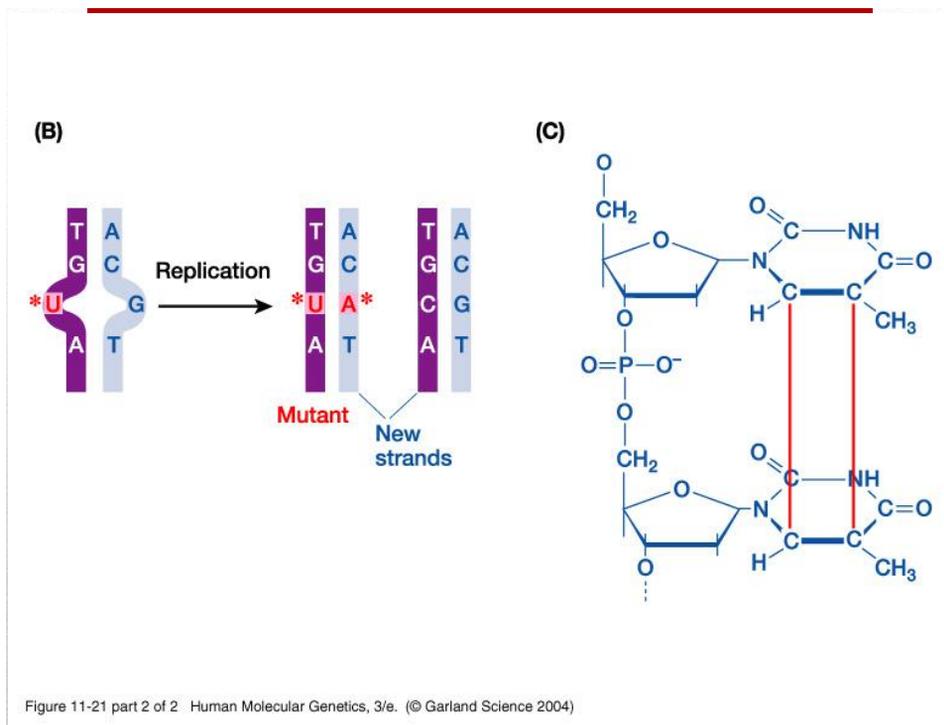


Figure 11-21 part 1 of 2 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)



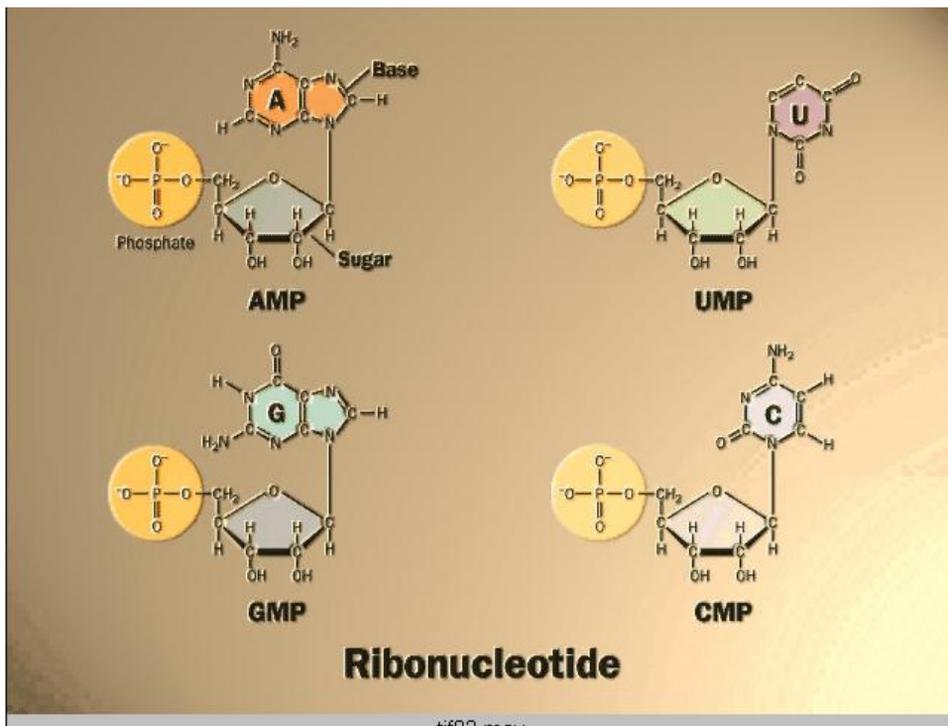
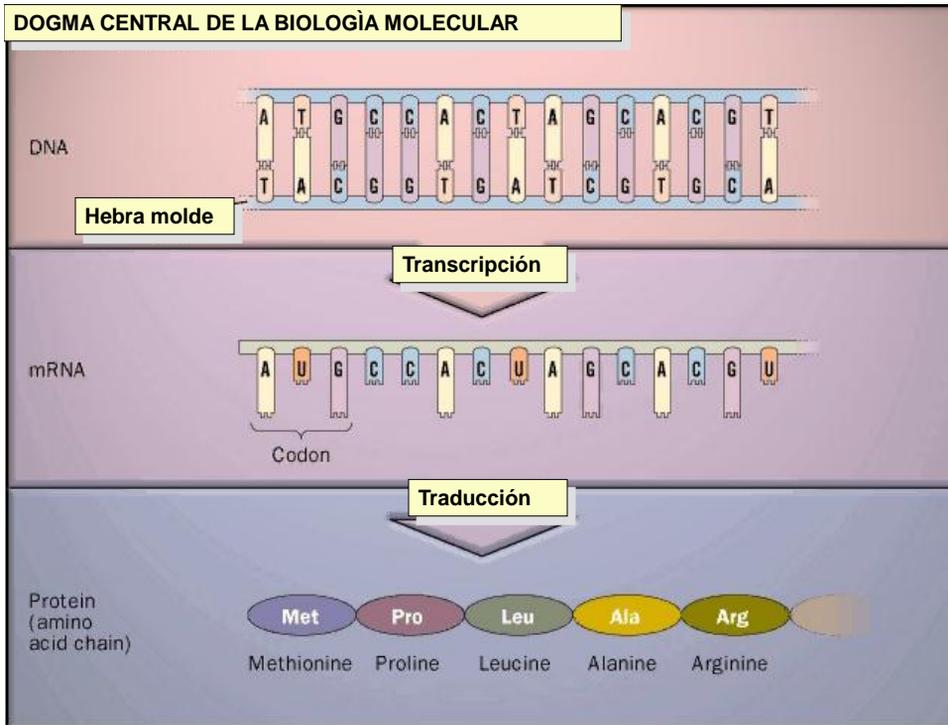
Mecanismos de detección y reparación de daños al ADN

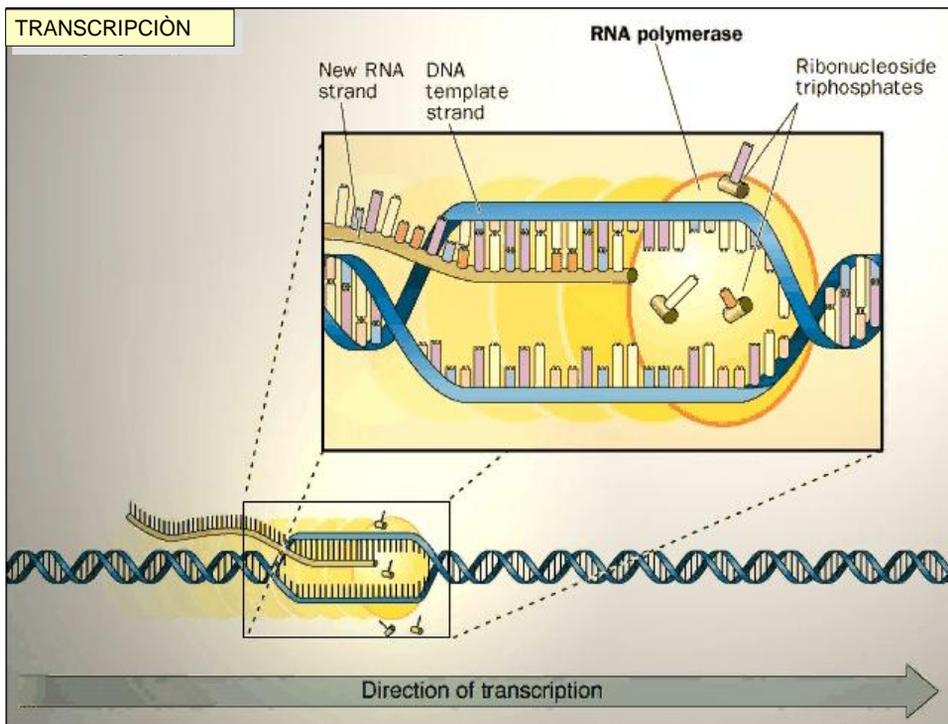
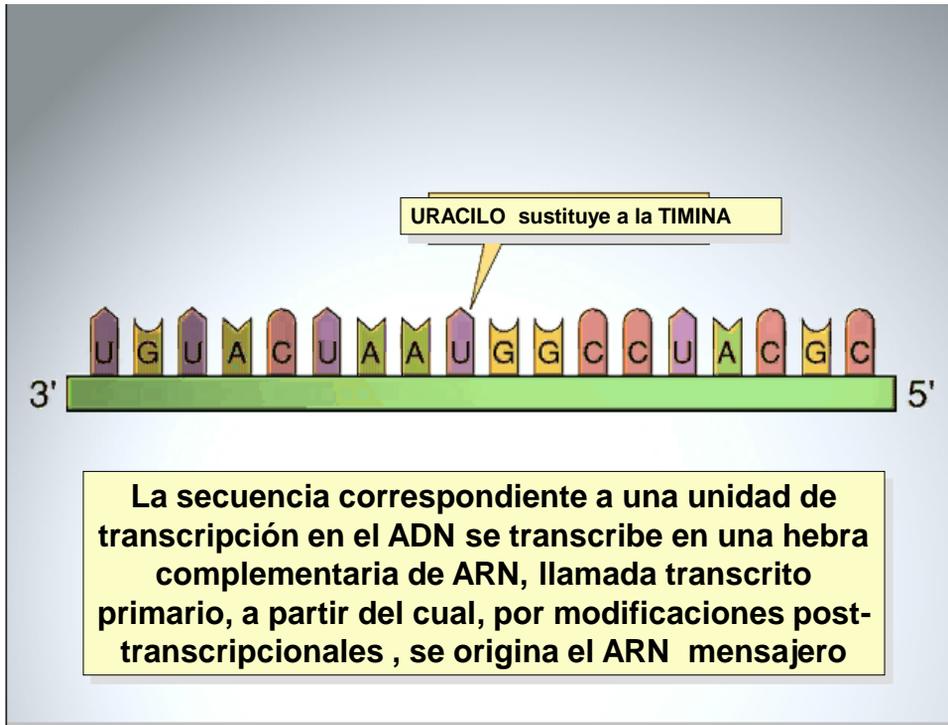
- Sistemas enzimáticos para reconocer, eliminar y reparar daños inducidos al ADN se han descrito y estudiado bien en bacterias
- El estudio de los síndromes hereditarios de predisposición al cáncer ha permitido ampliar el conocimiento en el ser humano

Del ADN a las proteínas

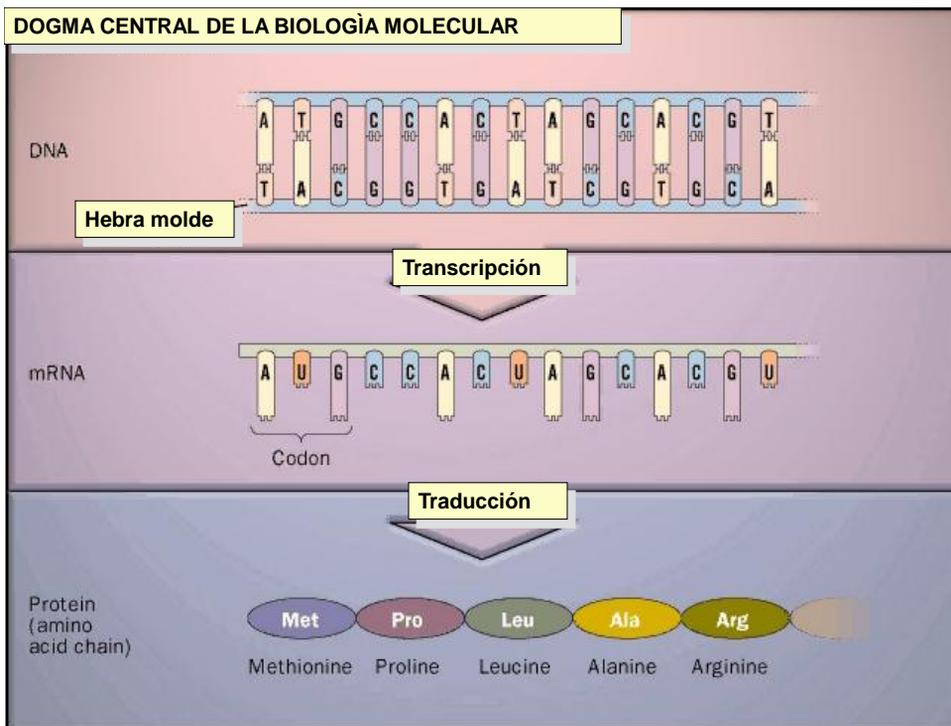
Transmisión de la información

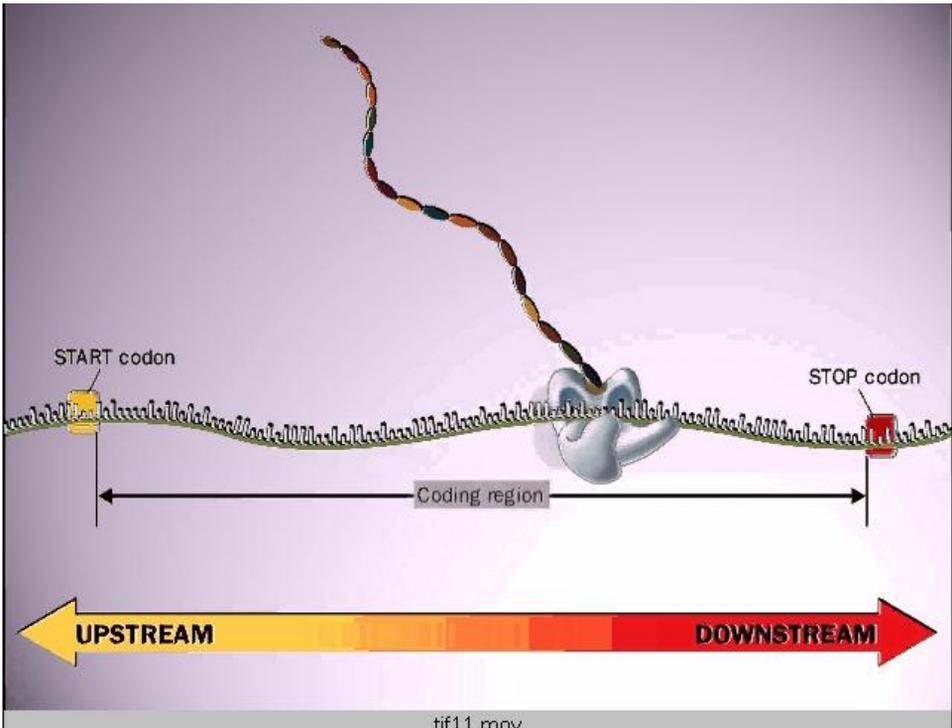
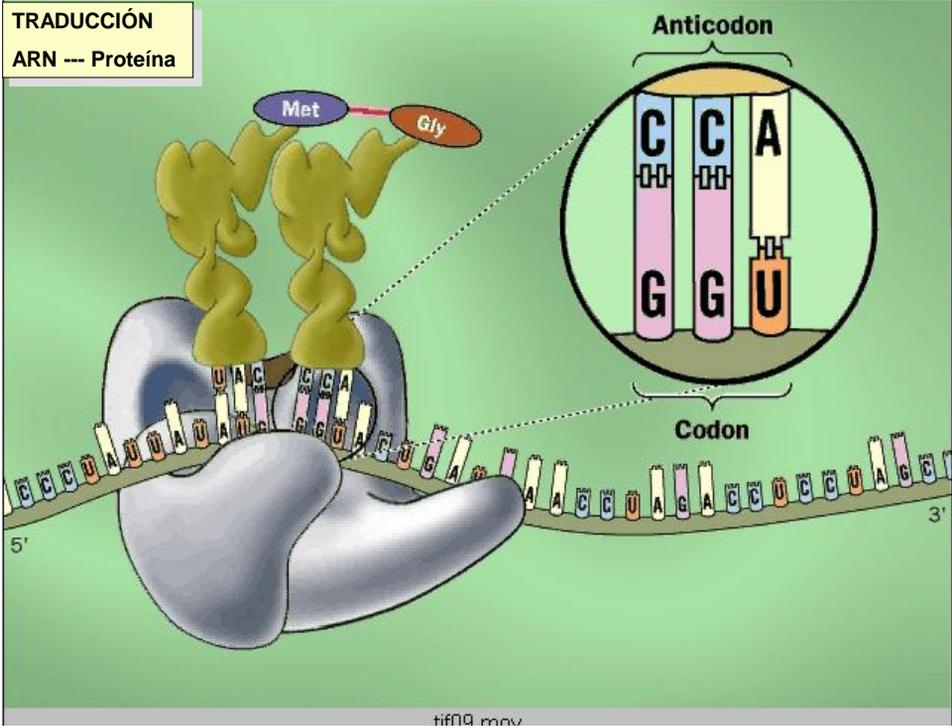
- La transmisión se lleva a cabo principalmente gracias a la existencia de los ácidos ribonucleicos o ARNs
 - ARN mensajero (lineal de hebra simple)
 - ARN de transferencia
 - ARN ribosomal
 - Y a las ARNs polimerasas
-

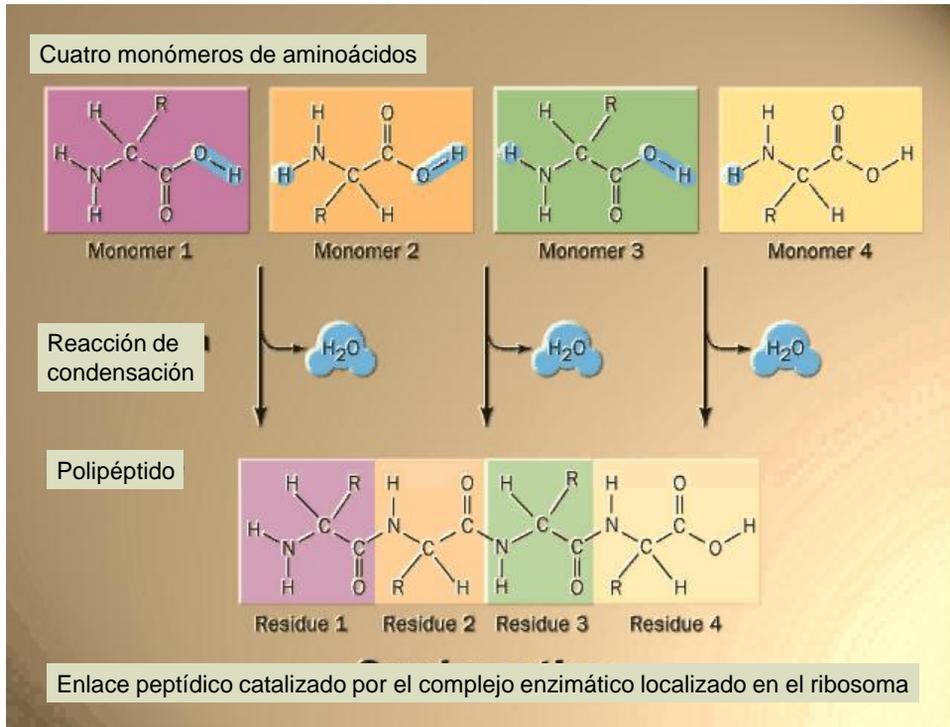




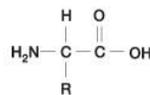
CODIGO GENETICO ARNm		Second base				Third base			
		U	C	A	G				
First base	U	UU	Phe	UCU		UAU	Tyr	UGU	Cys
		UC		UCC	Ser	UAC		UGC	
		UUA	Leu	UCA		UAA	Stop	UGA	Stop
	C	UUG		UCG		UAG	Stop	UGG	Trp
		CUU		CCU		CAU	His	CGU	
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC		CGC	Arg
		CUA		CCA		CAA	Gln	CGA	
	A	CUG		CCG		CAG		CGG	
		AUU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



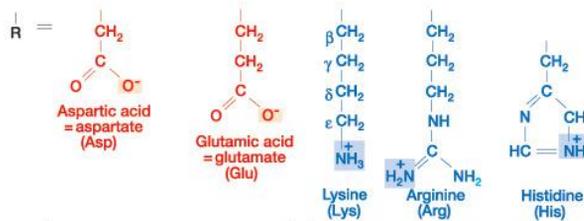




Estructura general de un aminoácido

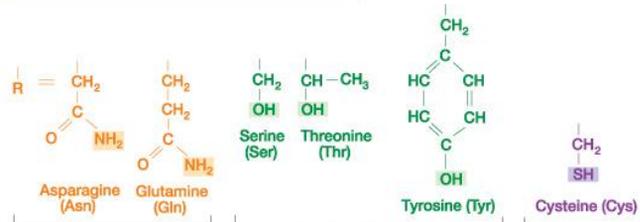


POLARES Cargados



Sus moléculas están parcialmente cargadas

Polares neutros



En sus residuos tienen grupos aminos, hidroxilos o sulfhidrilos

Figure 1-3 part 2 of 3 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

No polares o hidrofóbicos

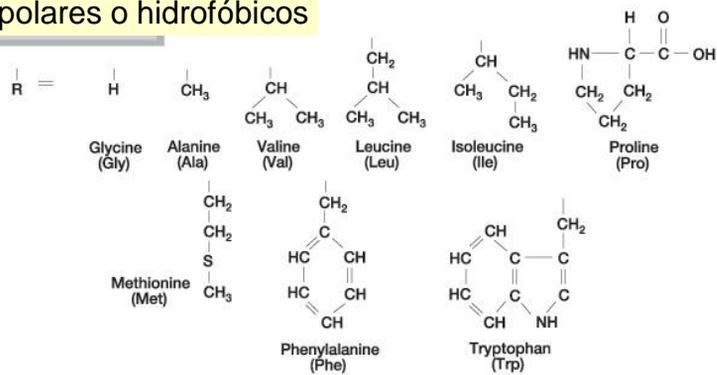
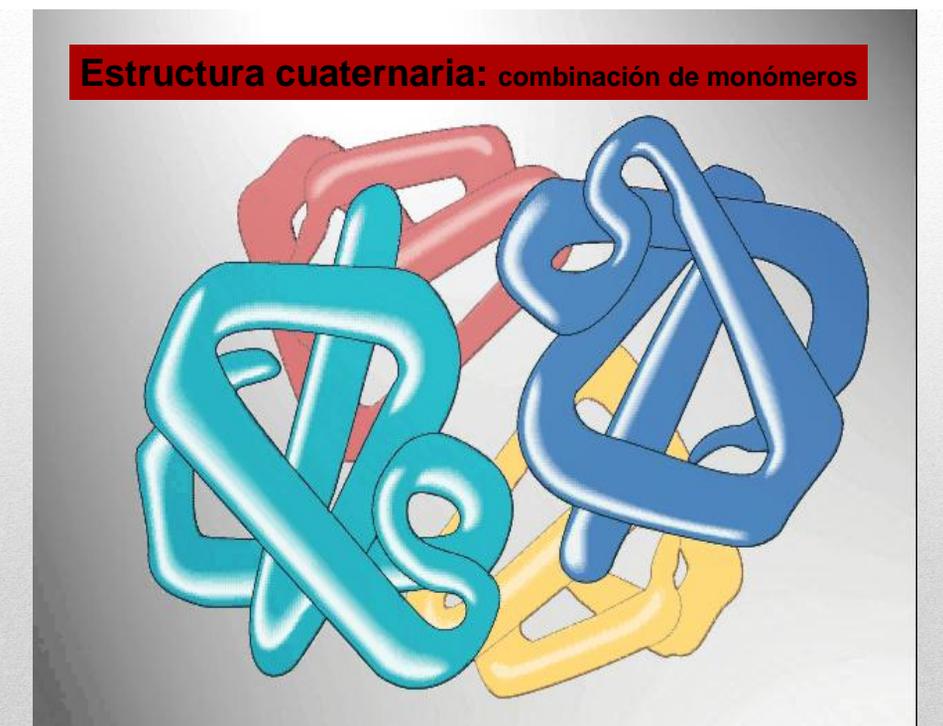
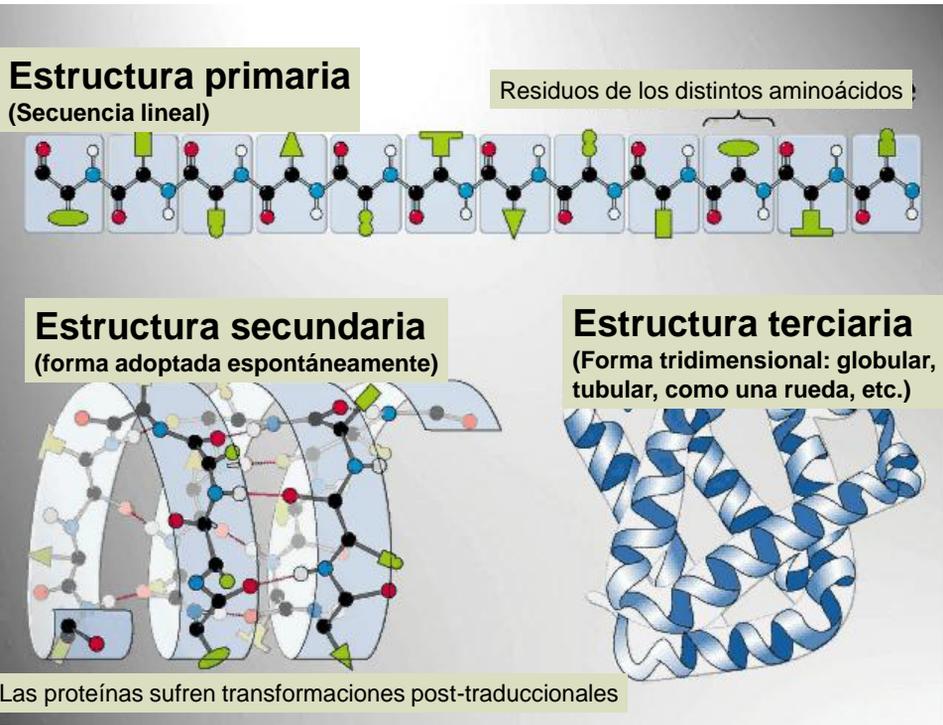
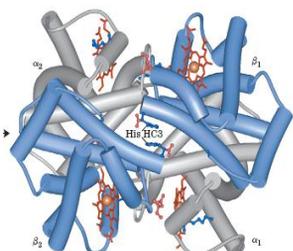
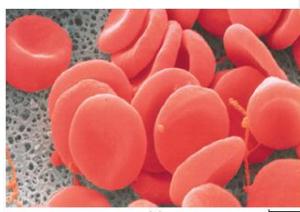


Figure 1-3 part 3 of 3 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)




Anemia falciforme:

Hemoglobina

HbA se transforma en HbS

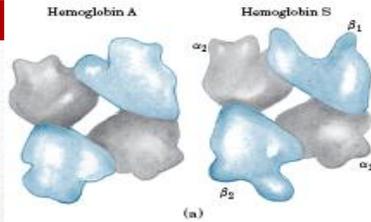
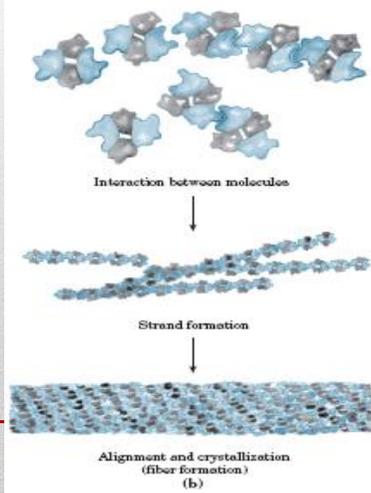
La mutación es un cambio del segundo nucleótido en el codón 6 en la subunidad beta

Adenina por timina

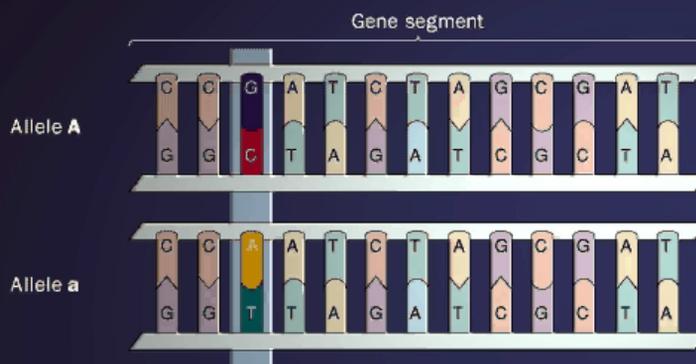
Ácido glutámico por valina

HbS

Selección Natural

Variaciones en la secuencia de bases del ADN que no causan alteraciones funcionales patológicas, son alelos o polimorfismos del gen existentes en la población (>1%)



Alteraciones en la secuencia de bases del ADN que alteran la función normal (produciendo patología) del producto génico son mutaciones

Mutaciones

- **Germinal o constitucionales:**

- El individuo las adquiere por herencia de sus padres, puede ocurrir *de novo* en una célula germinal de alguno de los padres.
- Todas las células del cuerpo llevan la misma mutación
- Ejemplo: enfermedades hereditarias

- **Somáticas:**

- Se adquiere en el transcurso de la vida
 - Es portada únicamente por la célula afectada y sus células hijas. El individuo es un mosaico.
 - Ejemplo: cáncer
-

•Clases de mutaciones:

Sustitución de bases:

- 1- Sustituciones sinónimas (otro codón : mismo aa)
 - 2- Mutaciones sin sentido (cambio a codón STOP)
 - 3- Mutaciones de sentido equivocado: sustitución del aa en la proteína
 - 4- Mutaciones en el sitio de corte y empalme del ARN.
-



•Otros tipos de mutaciones:

a- Mutaciones de cambio en el marco de lectura

- deleciones
- duplicaciones o inserciones

b- Mutaciones dinámicas: La patología molecular intenta explicar porque un cambio genético dado podría resultar en un fenotipo clínico particular.



Cambio fenotípico por dos mecanismos:

- 1- Pérdida o reducción de la función normal.
- 2- El producto podría adquirir una nueva función.

•¿Por qué las mutaciones tienen diferentes tipos de herencia, dominantes, recesivas, etc?

Las leyes de Mendel se cumplen en la herencia de algunos rasgos y enfermedades humanas, las que son codificadas por un solo gen.

Leyes de Mendel: redescubiertas 1900
Modelo de la doble hélice del ADN: 1953

Variabilidad de los genes

Gen	Tamaño	N° exones
ARNt	100 pb	2
β -globina	1.600 pb	3
colágenoVII	31.000 pb	118
Distrofina	2.400.000 pb	79

Genes dentro de genes:

Ej: el intrón 27 del gen NF1 contiene 3 genes

Genes que se sobreponen:

Ej: algunos genes mitocondriales

Proteoma

- Es el set de genes que codifican para proteínas

Distribución por su función en el GH:

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| • Procesos ADN (replic, trans, trad.) | 22% |
| • Metabolismo | 17% |
| • División celular | 12% |
| • Defensa | 12% |
| • Regulación y señales | 12% |
| • Estructura | 8% |
| • Función desconocida | 17% |
-