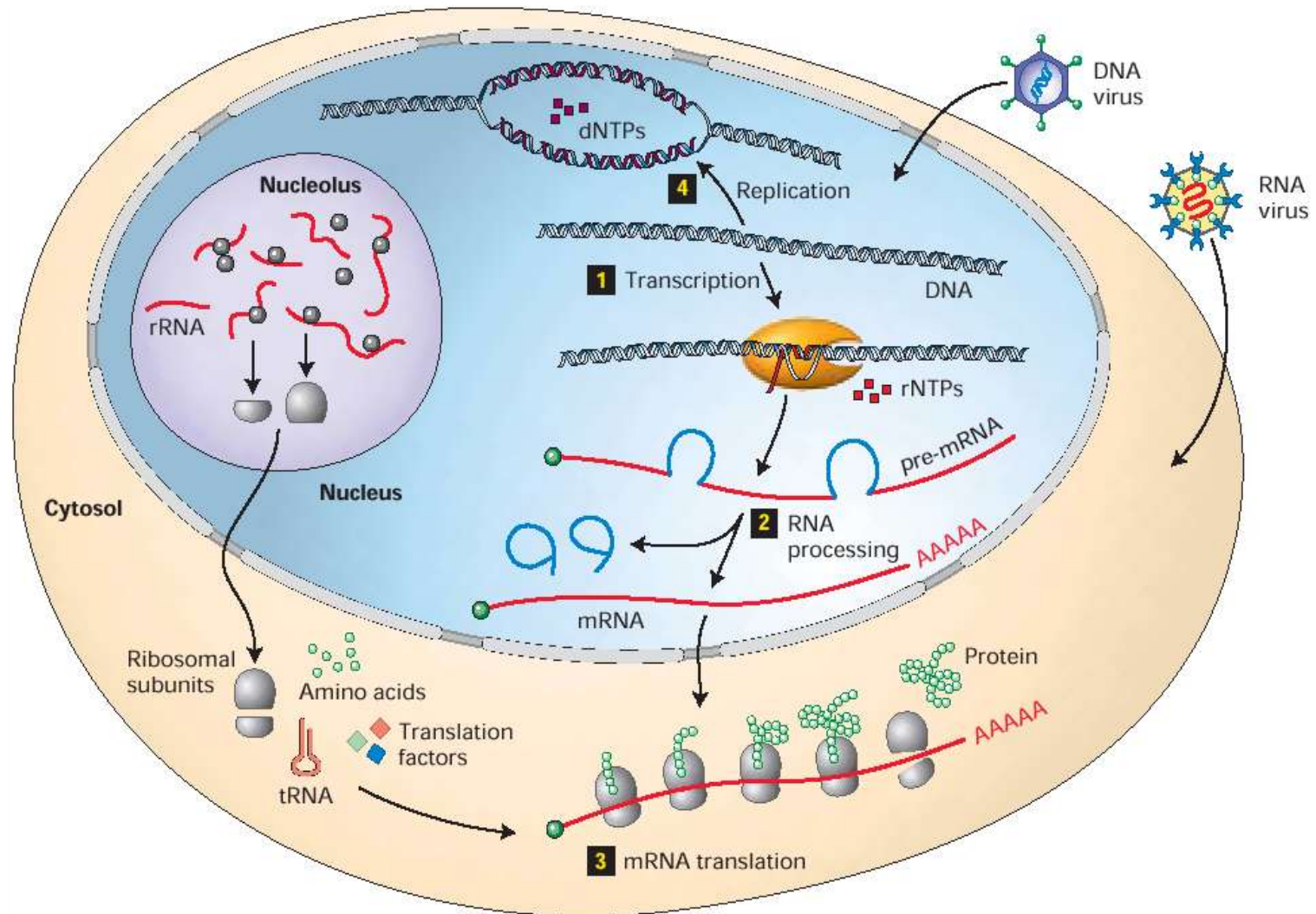


Bases moleculares de la herencia

- I. Que moléculas son las portadoras de la información hereditaria?
- III. Como se preserva y trasmite la información hereditaria?
- V. Como se expresa esta información. **Dogma central de la biología molecular**
- VII. Como se genera la variación ?

Flujo de información en la célula



La localización celular de la herencia

1839 Theodor Schwann. Identifica los núcleos al microscopio

1884-1888 Oscar Hertwig, Eduard Strasburger, Rudolph Von Kolliker, August Weissman. Proponen independientemente que el núcleo es el portador de la información hereditaria en las células.

1888-1890 Theodor Boveri, Walter Sutton. Plantean la teoría cromosómica de la herencia

La composición del núcleo

1869 Friedrich Miescher. Aisla de núcleos una sustancia rica en fósforo a la que denomina nucleína. También presenta H, C, N y O.

1881 Albrecht Kossel

- Los ácidos nucleicos se pueden descomponer en azúcares y compuestos ricos en nitrógeno (purinas y pirimidinas).
- la nucleína contiene proteínas y porciones no proteicas (ácidos nucleicos).

Propiedades y bases estructurales de las moléculas informativas

1. Formada por un número limitado de subunidades
2. Debe ser estable y reproducible
(CONSERVACION)
3. Contener información biológica útil y legible
4. Capacidad de trasmitir de un modo preciso la información (EXPRESION)
5. Capacidad de cambiar (generar VARIACION)

I.1) ESTRUCTURA DEL ADN

Macromoléculas constituidas por el ensamblaje de 4 moléculas básicas que difieren entre si en las bases nitrogenadas: **Nucleótidos**

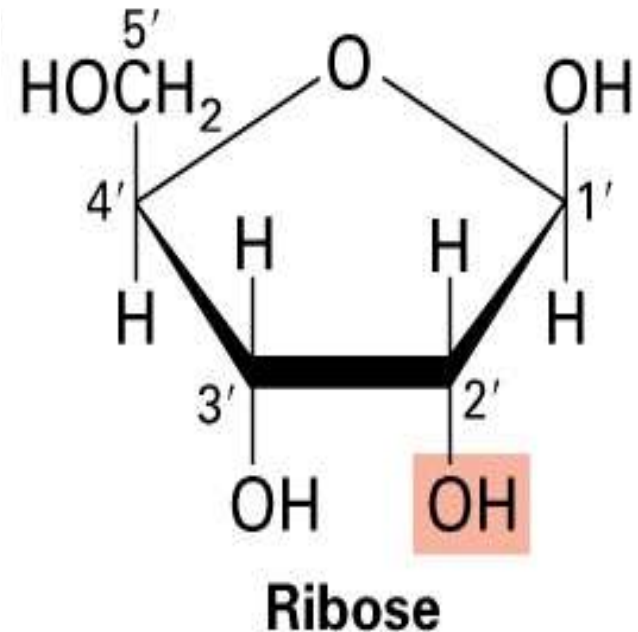
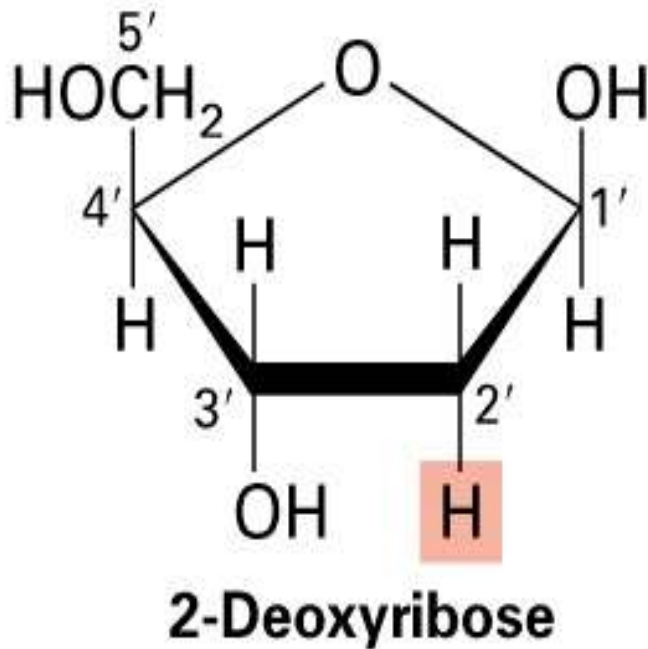
a) Composición química de Nucleótidos:

Cada nucleótido es un ensamblado de tres componentes:

- ✓ azúcar pentosa
- ✓ Bases nitrogenadas
- ✓ Grupo fosfato

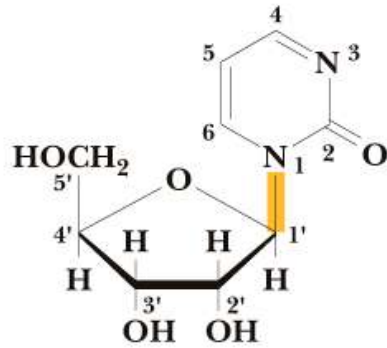
1- Pentosas: azúcar de cinco átomos de carbono.

Pueden ser: En ADN - Desoxirribosa
 En ARN - Ribosa

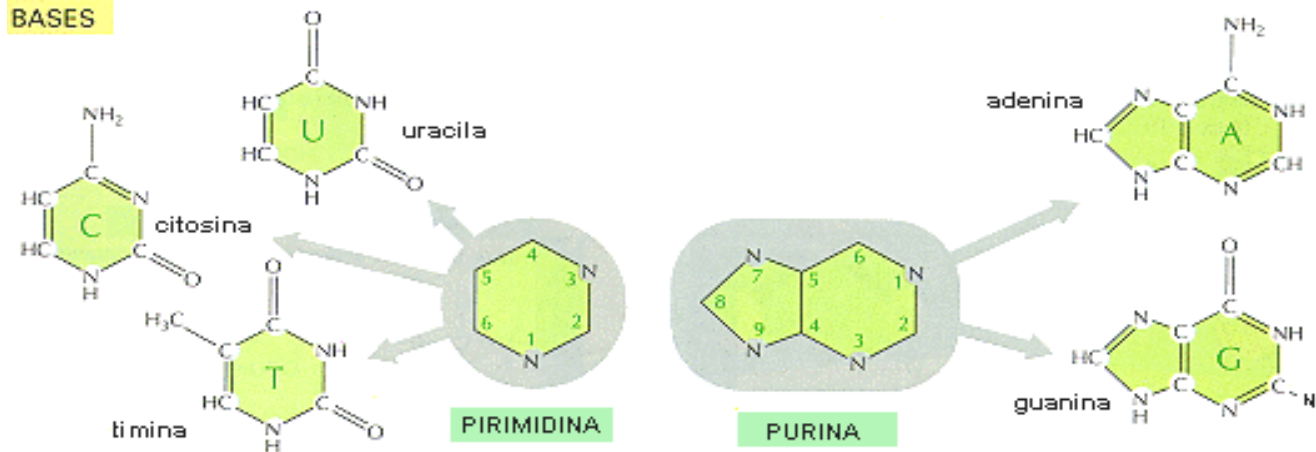


2 – Bases Nitrogenadas

Derivan de compuestos cíclicos aromáticos - Purina y Pirimidina



β -N₁-glycosidic bond in pyrimidine ribonucleosides



Enlace N-glicosídico

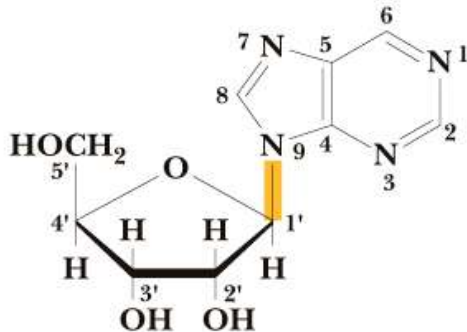
C1 de pentosa - N1 de pirimidina

N9 de purina

Pentosa + base nitrogenada



Nucleósido



β -N₉-glycosidic bond in purine ribonucleosides

3- Grupo fosfato

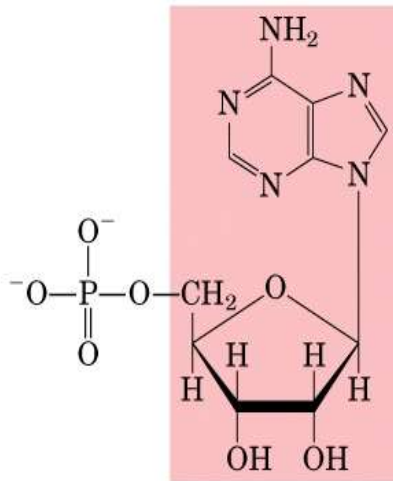
Pentosa + base nitrogenada + **G.fosfato**



Nucleótido

■ Enlace fosfo-di-éster :

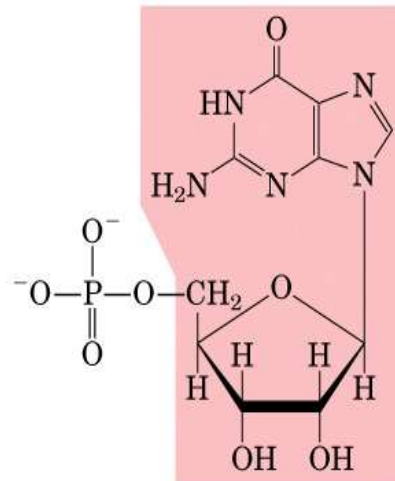
Fosfato - **C5** de pentosa



Nucleotide: Adenylate (adenosine 5'-monophosphate)

Symbols: A, AMP

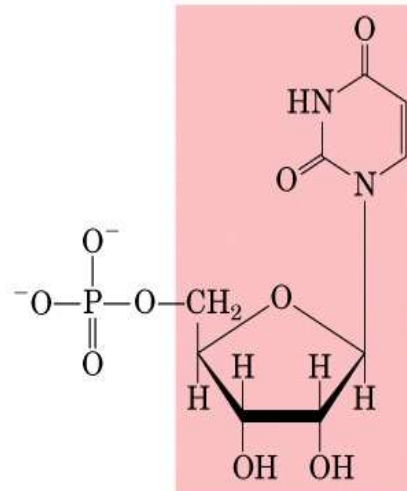
Nucleoside: Adenosine



Nucleotide: Guanylate (guanosine 5'-monophosphate)

Symbols: G, GMP

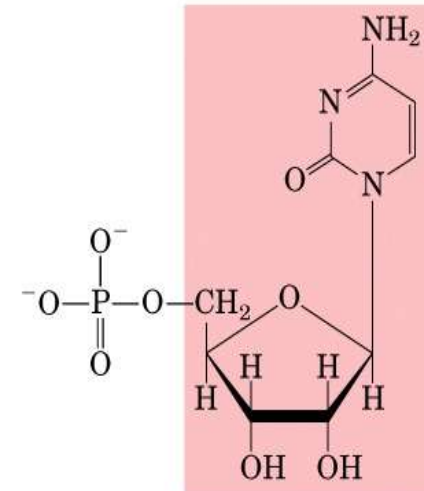
Nucleoside: Guanosine



Nucleotide: Uridylate (uridine 5'-monophosphate)

Symbols: U, UMP

Nucleoside: Uridine



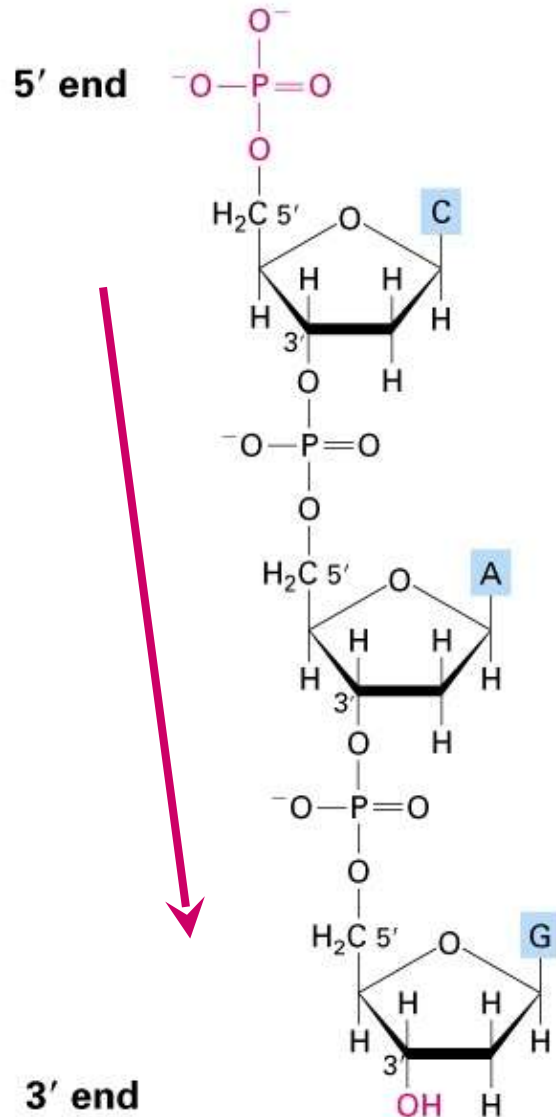
Nucleotide: Cytidylate (cytidine 5'-monophosphate)

Symbols: C, CMP

Nucleoside: Cytidine

(b) Ribonucleotides

b) Estructura primaria de los ácidos nucleicos



■ **Formación de cadenas lineales de nucleótidos.**

Enlace fosfo-di-ester con C3

■ **Orientación y sentido de la hebra**

● **Extremos 5' y 3'**

● **Crecimiento direccional 5' → 3'**

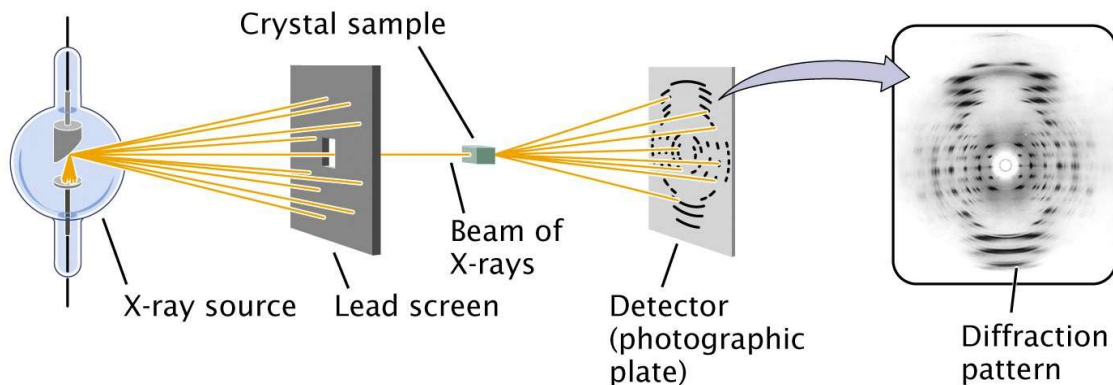
Las claves de la estructura del ADN

■ 1949 Erwin Chargaff analiza la proporción de bases en el ADN

DNA SOURCE	ADENINE	THYMINE	GUANINE	CYTOSINE
Calf Thymus	1.7	1.6	1.2	1.0
Beef Spleen	1.6	1.5	1.3	1.0
Yeast	1.8	1.9	1.0	1.0
Tubercle Bacillus	1.1	1.0	2.6	2.4

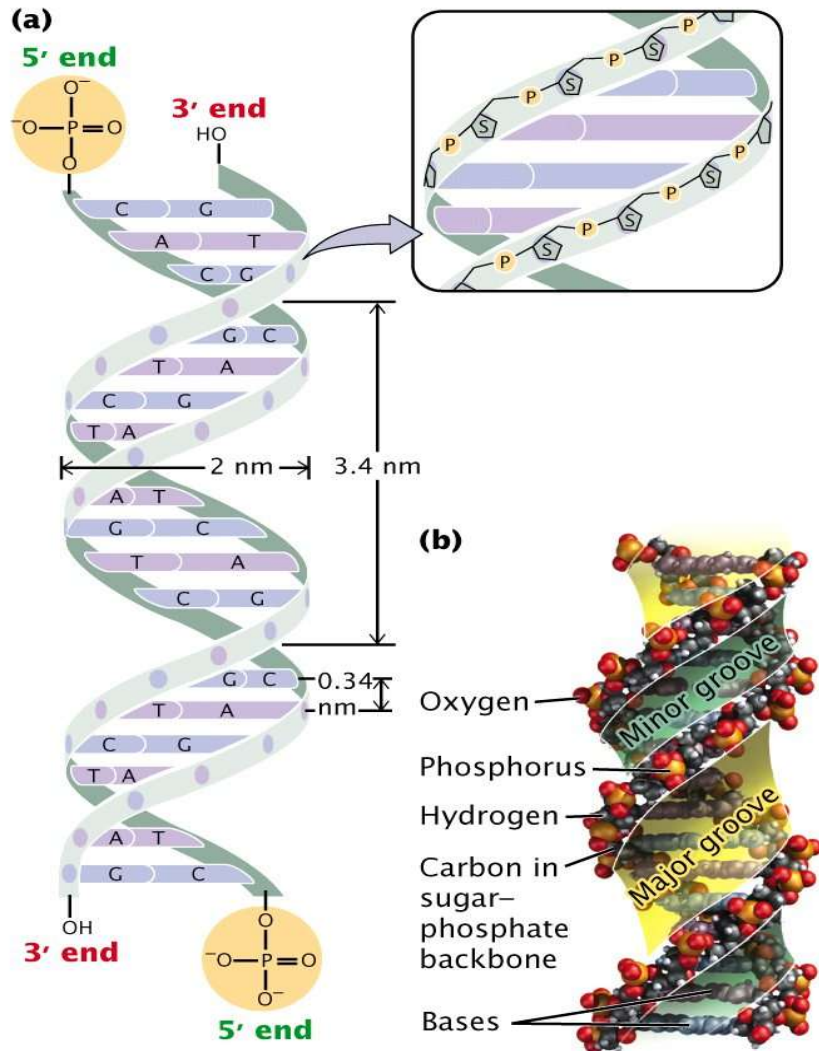
Las cantidades de $A=T$
 $G=C$

■ 1953 Datos cristalográficos de Rosalind Flanklin y Maurice Wilkins



c) Estructura secundaria del ADN:

Características Principales

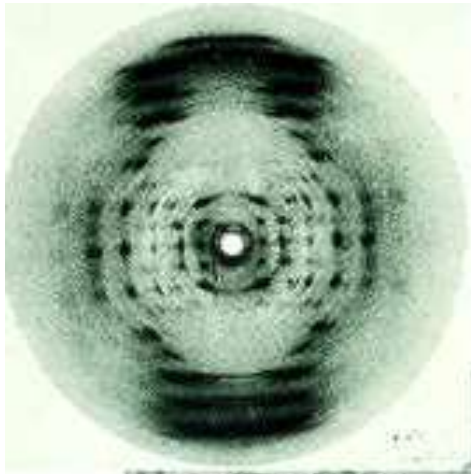


- Dos cadenas polinucleotídicas enrolladas en una doble hélice dextrógira
- Las hebras son antiparalelas
- Los esqueletos azucar-fosfato en el exterior de la doble hélice
- Pares de base planares a través de puentes de hidrógeno, en el centro de la estructura
 - A T (2 puentes de hidrógeno)
 - GC (3 puentes de hidrógeno)
- Pares de base separados 3.4 Å. Una vuelta de hebra (3.4 nm) tiene aprox. 10 pares de base
- La posición de los esqueletos azucar-fosfato definen surco mayor y menor.

El modelo del ADN de Watson y Crick

1953

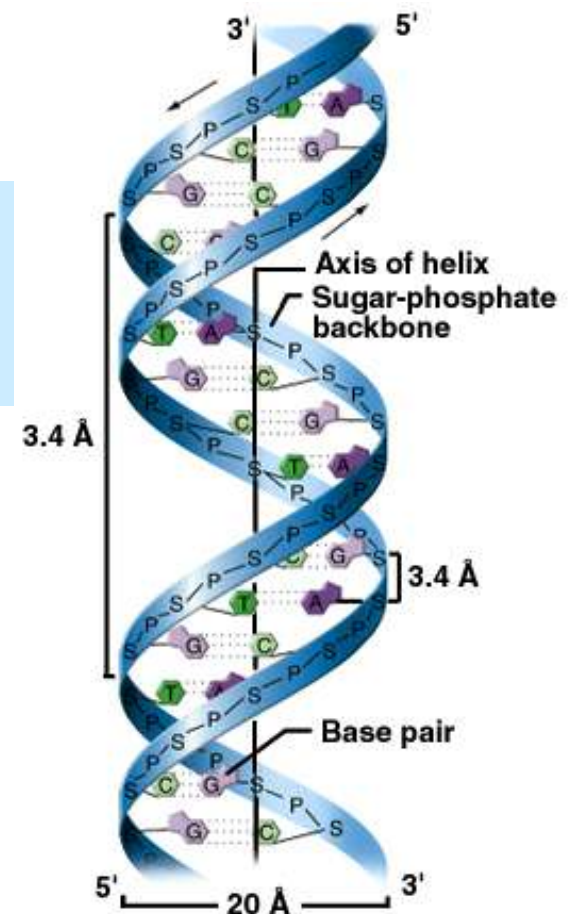
James Watson y Francis Crick



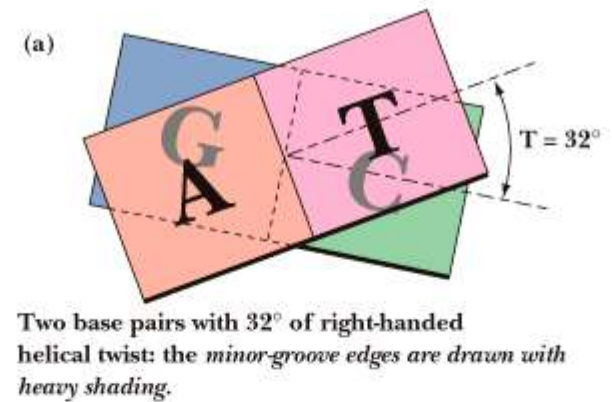
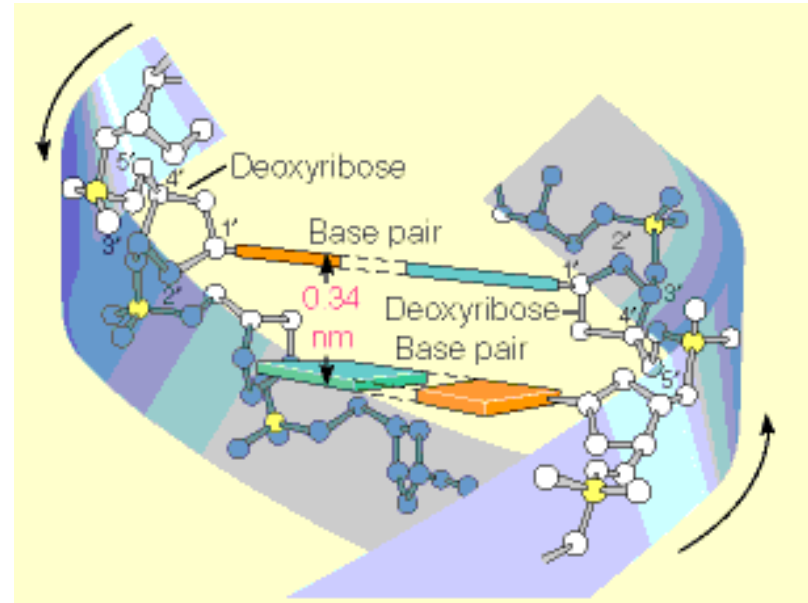
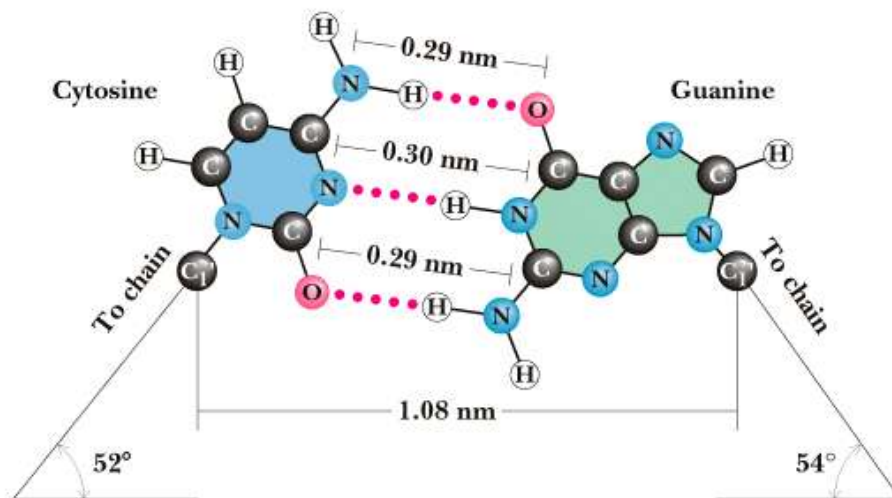
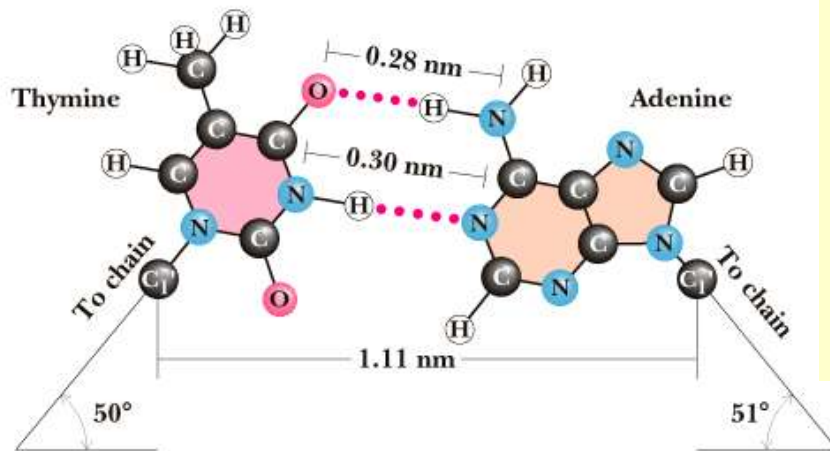
El ADN es una estructura helical con regularidades características de 0.34 nm & 3.4 nm.



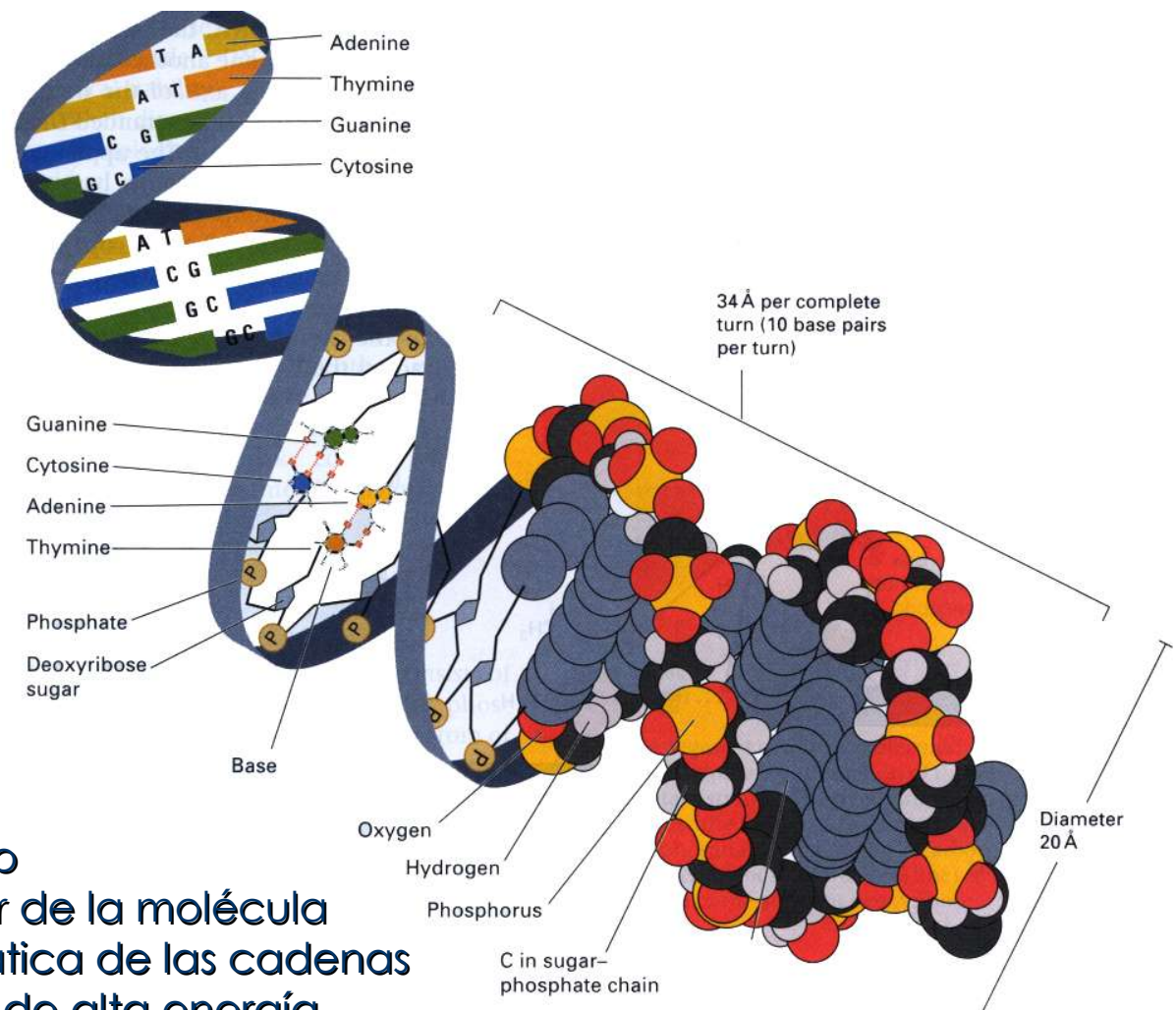
1. **Doble hélice de**
2. **cadenas antiparalelas unidas por**
3. **apareamiento de bases**



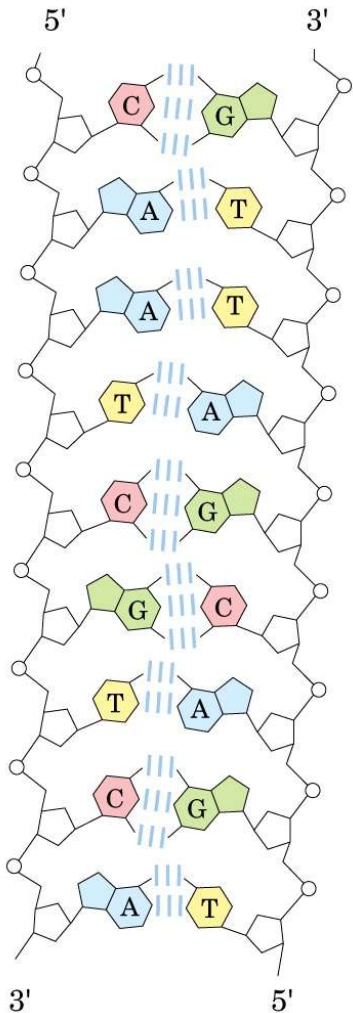
Pares de base



I. 2) Bases estructurales del ADN como molécula informativa



- ***ESTABILIDAD***
 - Esqueleto azúcar-fosfato
 - Hidrofílico al exterior de la molécula
 - Repulsión electrostática de las cadenas
 - Enlaces covalentes de alta energía
 - La reacción de disociación debe ser catalizada
 - Pares de base
 - Core hidrofóbico al interior de la molécula
 - Asociación de cadenas por puentes de H (enlaces débiles)
 - Apilamiento de bases (van Der Waals)



ADN como depositario de la información genética

1. CONTENIDO INFORMATIVO

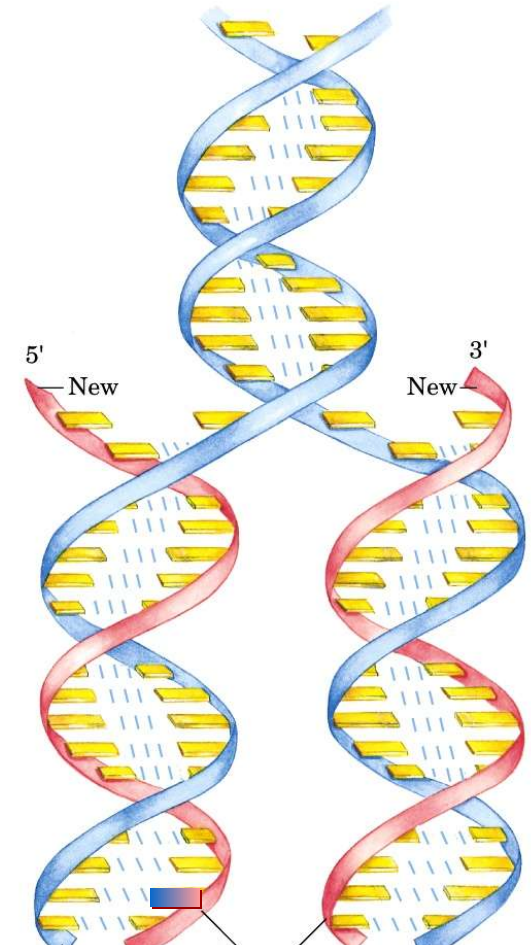
- La información contenida en secuencia de bases
- Información duplicada

1. TRASMISIBLE

- A la progenie celular y a la siguiente generación
- Replicado con fidelidad

5. VARIABLE

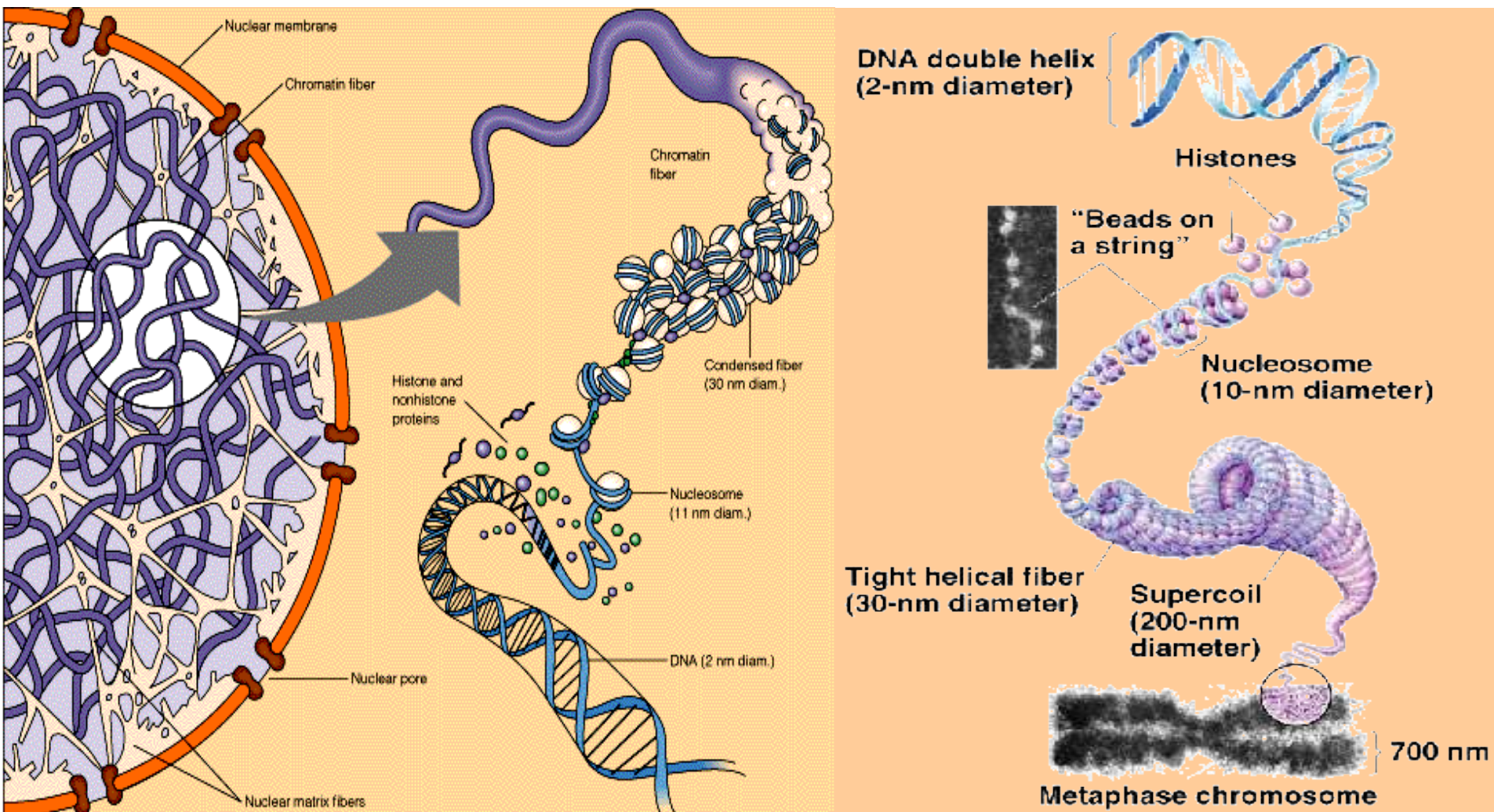
- Errores en el proceso de replicación
- Base de la variabilidad y sustrato de la evolución



La cadena de ADN es de largo variable...

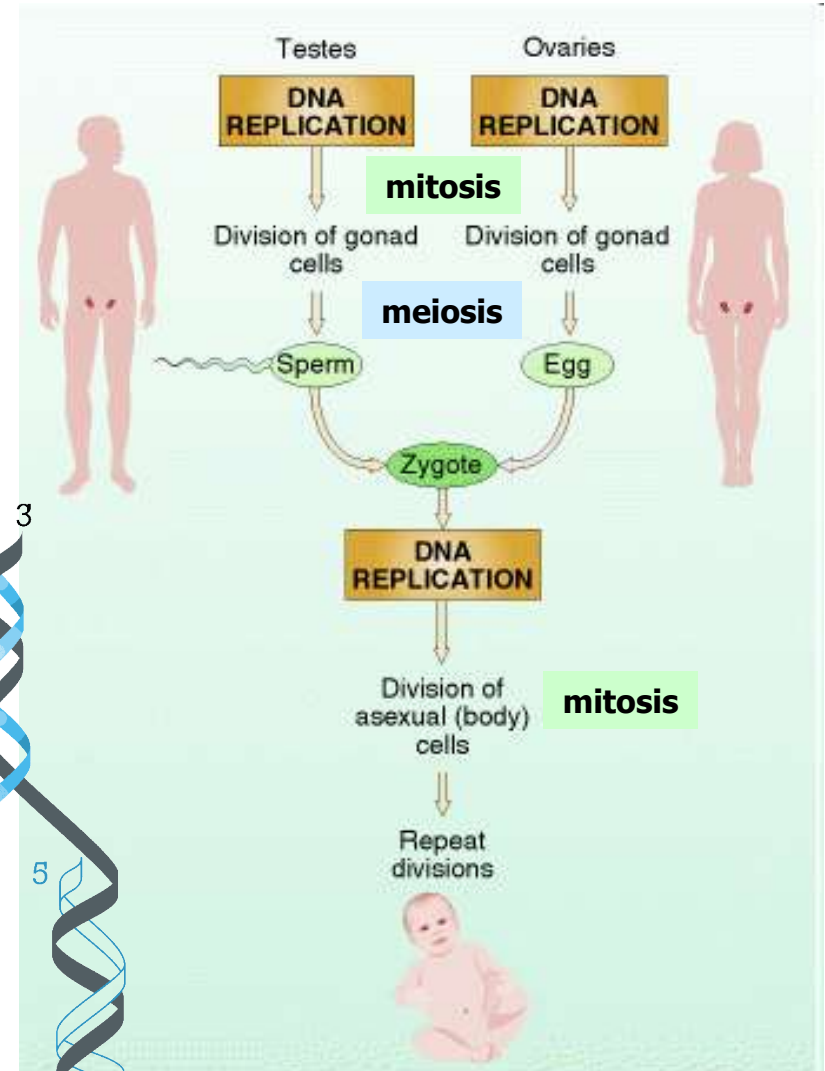
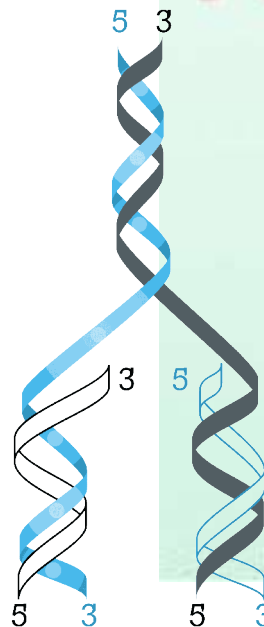
<u>Organismo</u>		<u>cantidad pb</u>	<u>longitud (um)</u>	<u>conformación</u>
Virus	SV40	5.100	1.7	circular
	Adenovirus	36.000	12	lineal
	fago I	48.600	17	circular
Bacterias	E.coli	4:700.000	1400	circular
Eucariotas	Levadura	13:500.000	4600	lineal
	Mosca	165:000.000	56.000	lineal
	Hombre	3.300:000.000	1.500.000	lineal

... y se asocia a proteínas para formar la cromatina



II- Como se preserva y transmite la información hereditaria?

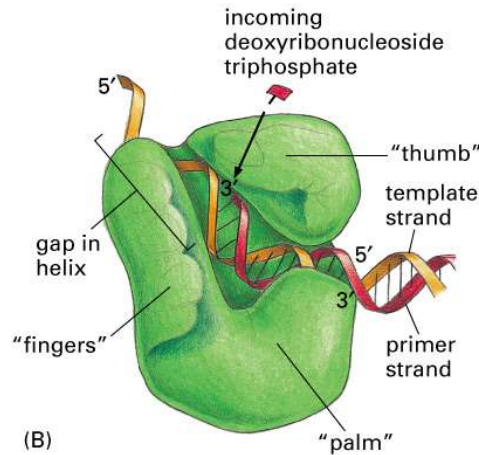
- Todas las células de un organismo tienen la misma información genética
- La replicación del ADN es un requisito imprescindible para el desarrollo y diferenciación celular.
- La estructura del ADN da una pista del posible proceso de replicación



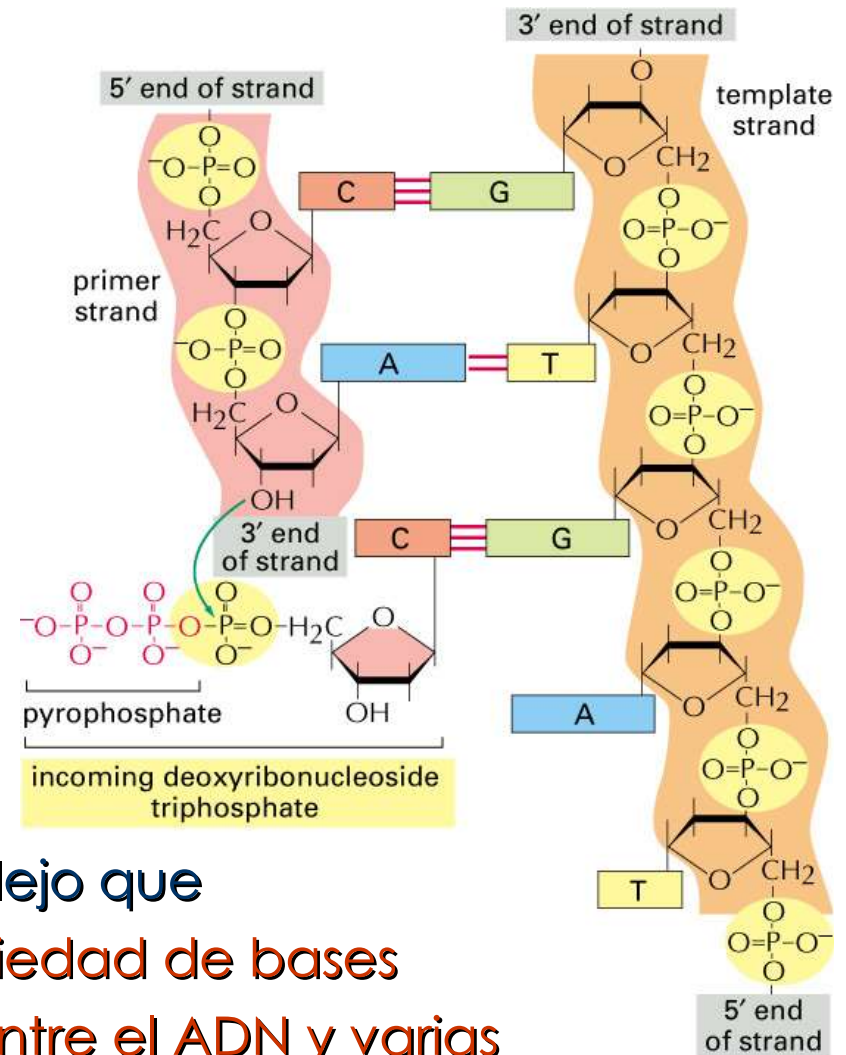
La maquinaria enzimática de la replicación

1956

Arthur Kornberg



Descubre una enzima responsable de la síntesis de ADN (DNA Polimerasa I)
Requiere un molde de ADN, dNTPs
Agrega nucleótidos direccionalmente



- La duplicación es un proceso complejo que
 - se basa en la complementariedad de bases
 - Depende de interacciones entre el ADN y varias proteínas
 - esta finamente regulado

III. ¿Como se expresa la información hereditaria?

Como se genera la diversidad de células y tejidos?

Los efectores celulares son las proteínas

Como pasa la información del ADN a las proteínas

Del genotipo al fenotipo

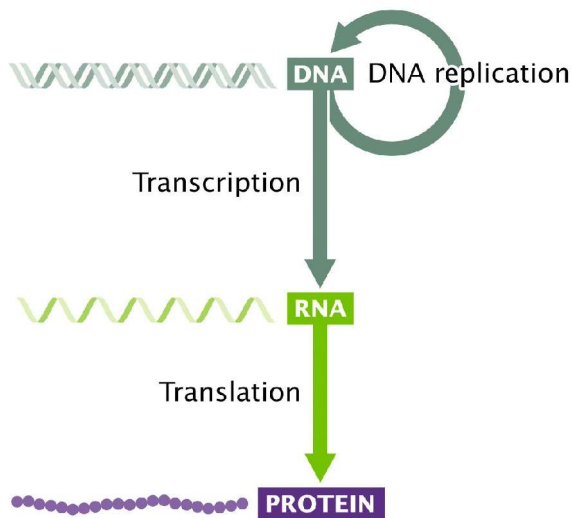
El dogma central

1957

Francis Crick

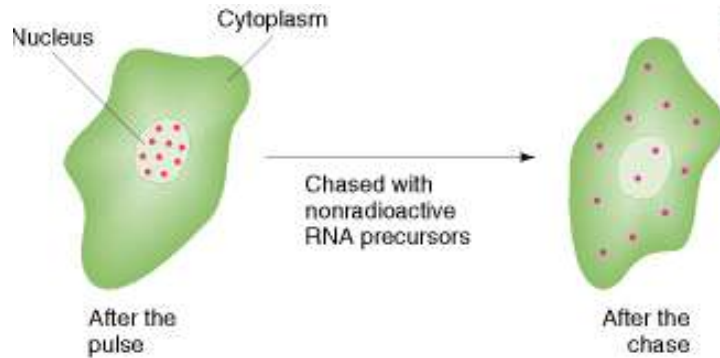
En una reunión de la British Society of Experimental Biology, titulada "On Protein Synthesis," propone las ideas centrales de la biología molecular

La principal función de los genes es la manufactura de proteínas.



- *La hipótesis de la secuencia* : El orden de las bases en una porción del ADN representa un código para una secuencia de aminoácidos específica.
- *El problema del código* : Si la secuencia "codifica" una proteína, con 4 nucleótidos y 20 Aa el código mas simple debe ser de "tripletes".
- *El Dogma Central* : La información se transmite del ADN a un intermediario de ARN y de éste a proteínas, pero la información no se puede transmitir de proteínas a ADN.

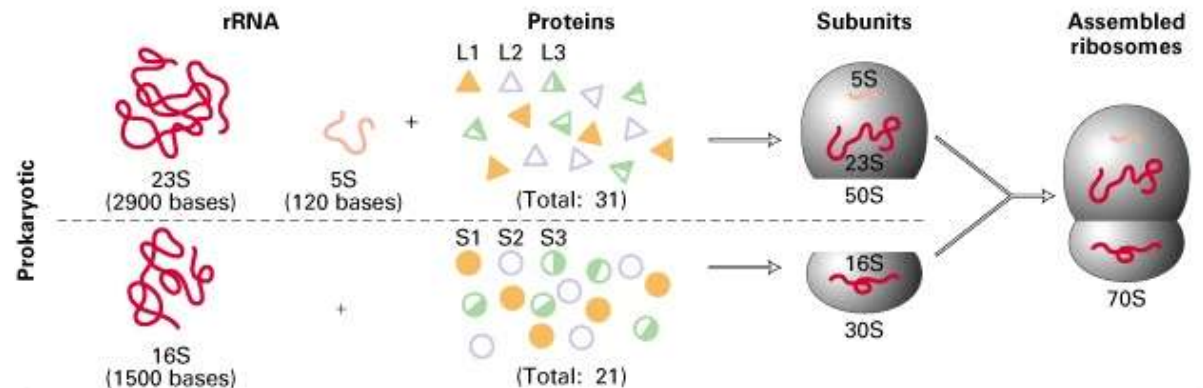
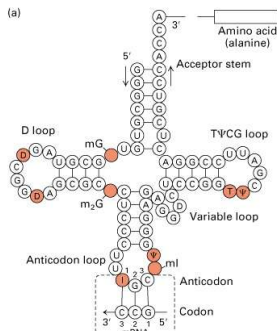
Distintos tipos de ARN en el citoplasma



El ARN se sintetiza en el núcleo y migra al citoplasma

1953-55
Paul Zamecnik
Mahlon Hoagland

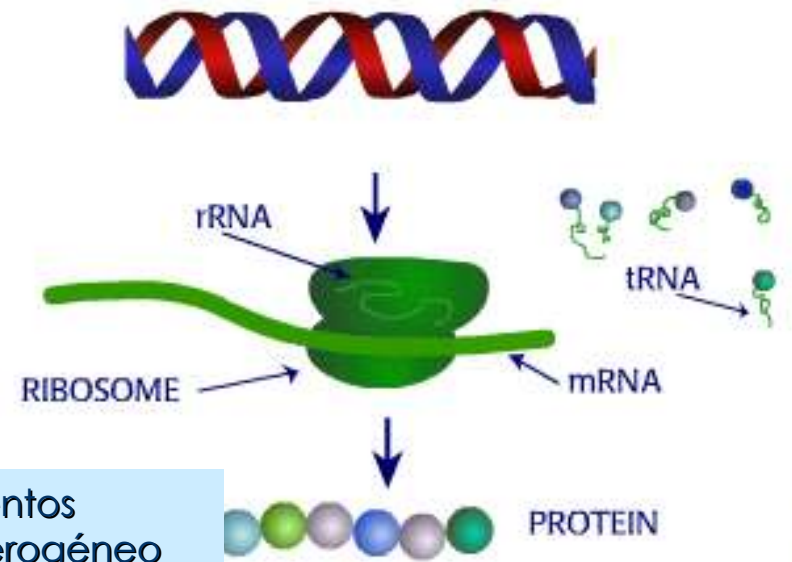
Primer sistema in vitro de síntesis de proteínas
 Descubren los ribosomas y los ARN de transferencia (adaptadores)



El ARN mensajero

1960-61

Francis Crick, Sydney Brenner,
Francois Jacob, Jacques Monod



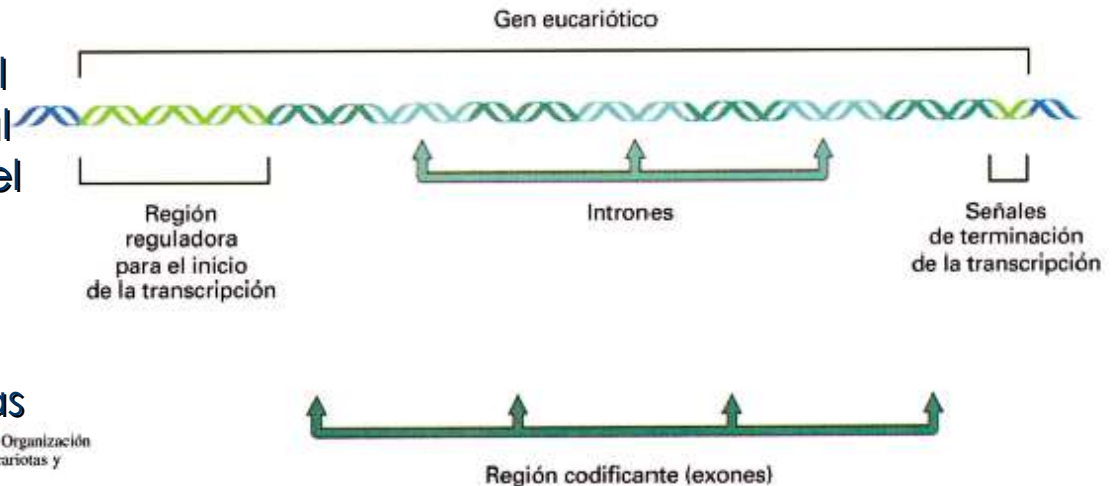
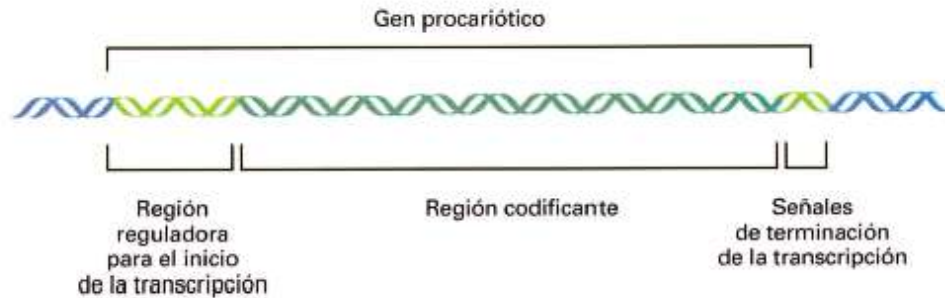
Por distintos experimentos detectan un tipo heterogéneo de ARN que aparece en el citoplasma y se asocia a ribosomas
Luego se vió que era copia de un fragmento de ADN



Que es un gen?

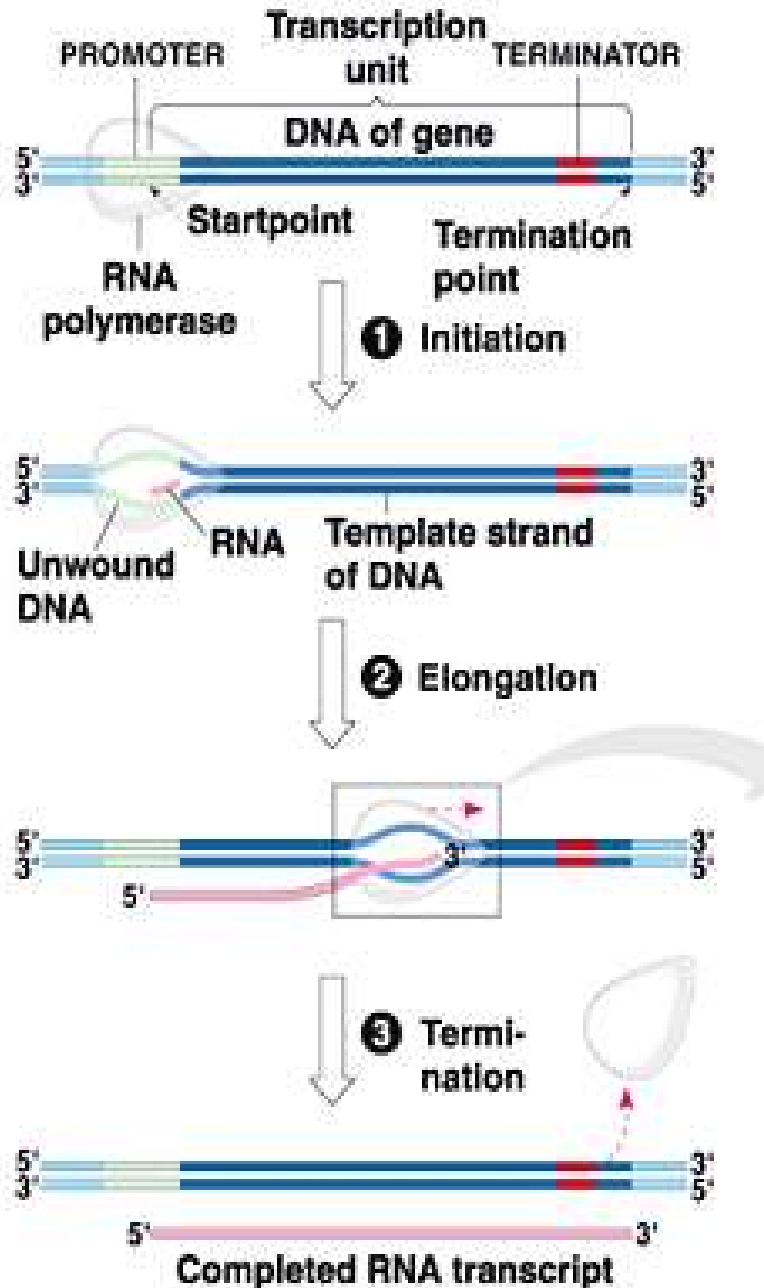
DEFINICION MOLECULAR

- Un gen es una secuencia de nucleótidos que contiene la información necesaria para la síntesis de un polipéptido o un ARN funcional.
- Se incluyen en esta definición operacional, la secuencia codificante del gen y las secuencias señal adyacentes que indican el comienzo y fin de la unidad transcripcional.
- En procariotas y eucariotas la estructura de los genes es levemente diferente.



Organización
procariotas y

La transcripción : síntesis de ARN



- Proceso de copia de una región del ADN (GEN)

- Se toma una hebra como molde (apareamiento de bases)

- Mediado por enzimas (interacción ADN-proteínas)

- Direccionalidad de copia

- Se transcribe el mensaje

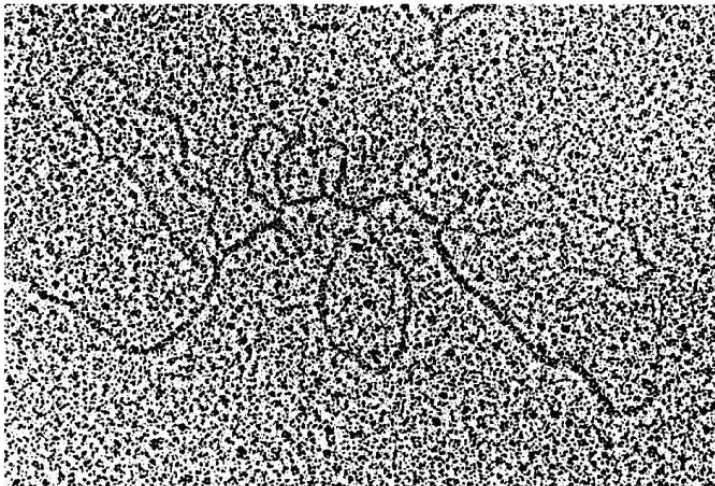
- Se transcribe para generar la maquinaria de la síntesis proteica

- Ribosomas
- ARNt

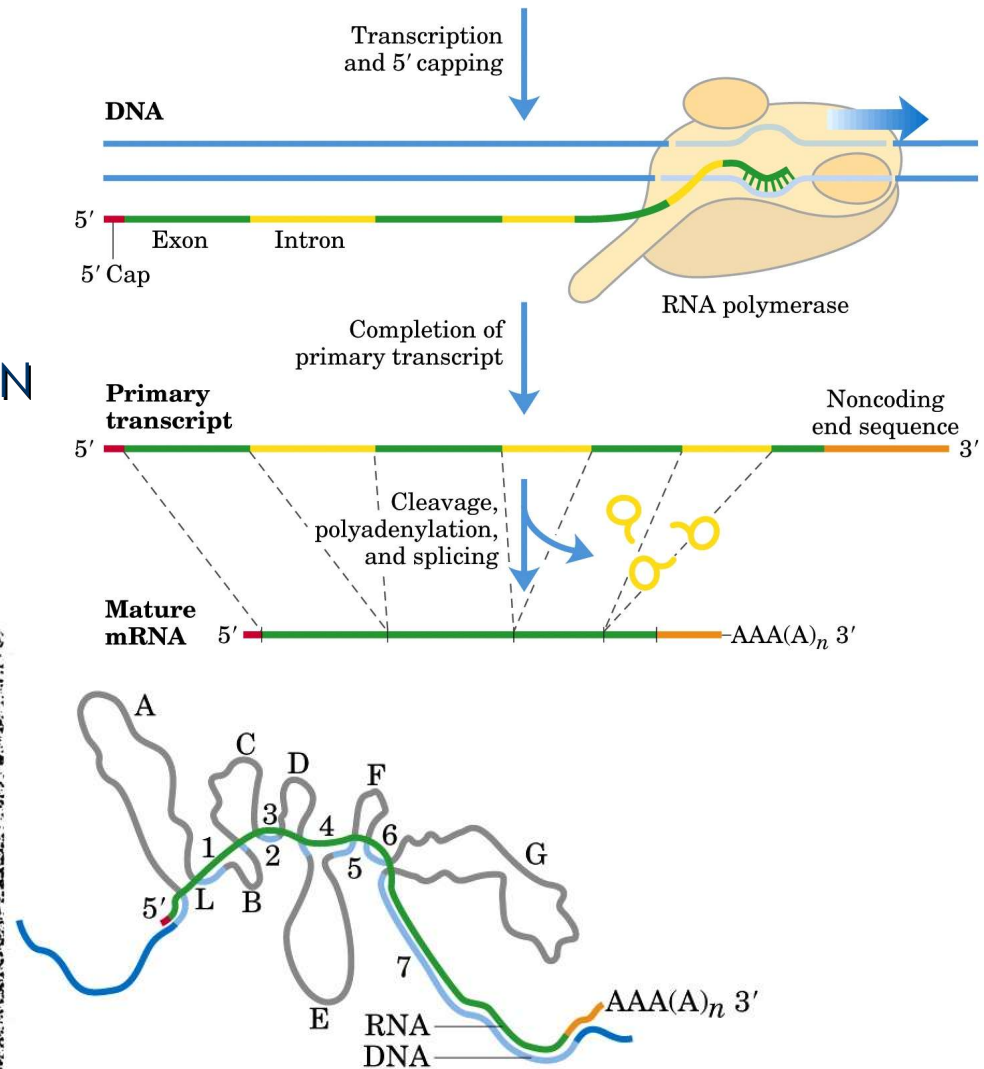
La maduración de los transcritos en eucariotas

Previo a salir al citoplasma se eliminan los “intrones”

Proceso preciso dirigido por **apareamientos de base** con ARN particulares que reconocen las uniones exón-intrón



(a)



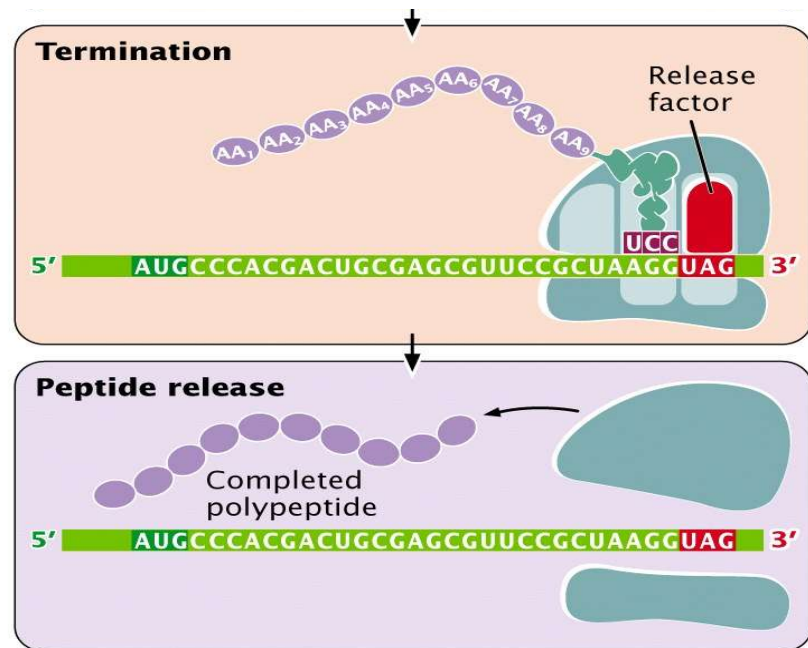
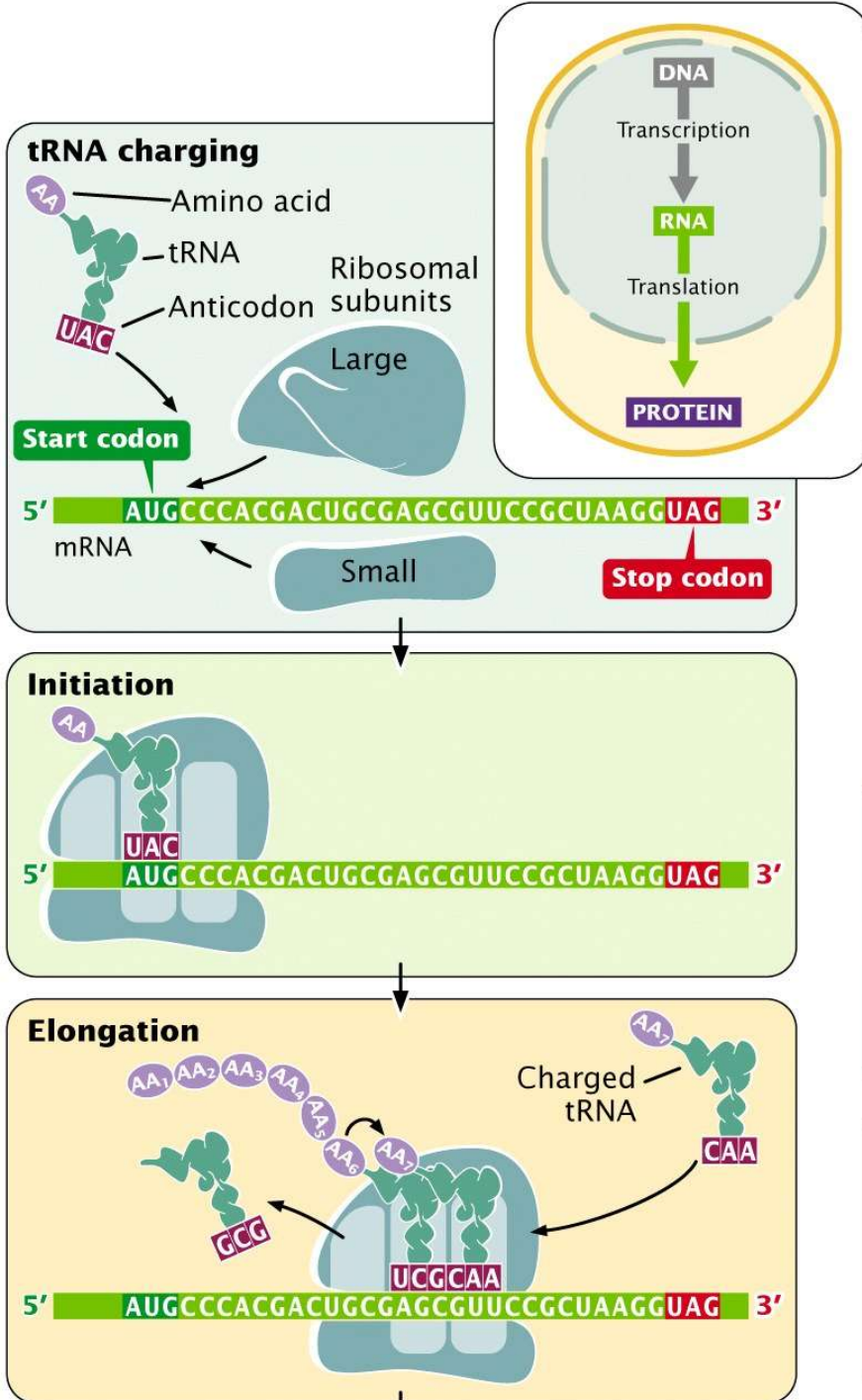
(b)

Los papeles de los ARN en la síntesis proteica

TRADUCCION

Pasaje de información de un ARNm a una cadena polipeptídica

- La lectura depende de la interacción codon en el ARNm – anticodon en el ARNt (**apareamiento de bases**)
- Mediado por complejo ribo-proteico: ribosomas (**interacción ADN-proteínas**)
- Direccionalidad de copia



El código genético

1960-1964

Francis Crick
Robert Holley
H. G. Khorana,
Marshall Nirenberg.

CODIGO GENETICO

UNIVERSAL
EN TRIPLETES
NO SOLAPADO
REDUNDANTE
NO AMBIGUO
DEGENERADO

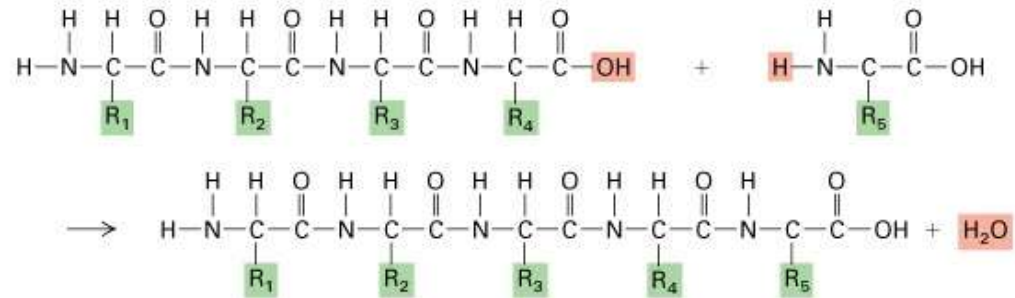
		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU Phe (F) UUC UUA Leu (L) UUG	UCU UCC Ser (S) UCA UCG	UAU Tyr (Y) UAC UAA Stop UAG Stop	UGU Cys (C) UGC UGA Stop UGG Trp (W)	U C A G
	C	CUU CUC Leu (L) CUA CUG	CCU CCC Pro (P) CCA CCG	CAU His (H) CAC CAA Gln (Q) CAG	CGU CGC Arg (R) CGA CGG	U C A G
	A	AUU AUC Ile (I) AUA AUG Met (M)	ACU ACC Thr (T) ACA ACG	AAU Asn (N) AAC AAA Lys (K) AAG	AGU Ser (S) AGC AGA Arg (R) AGG	U C A G
	G	GUU GUC Val (V) GUA GUG	GCU GCC Ala (A) GCA GCG	GAU Asp (D) GAC GAA Glu (E) GAG	GGU GGC Gly (G) GGA GGG	U C A G

= Chain termination codon (stop)

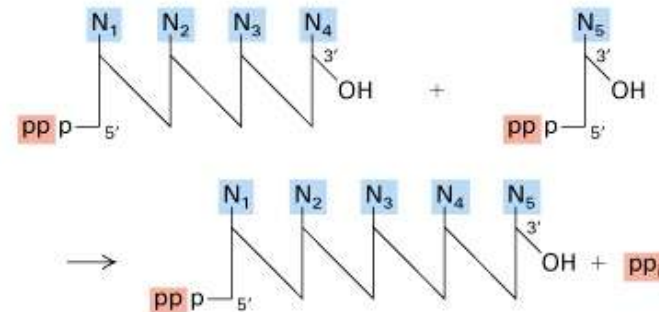
= Initiation codon

Reglas de síntesis de moléculas informativas

Growth of a polypeptide



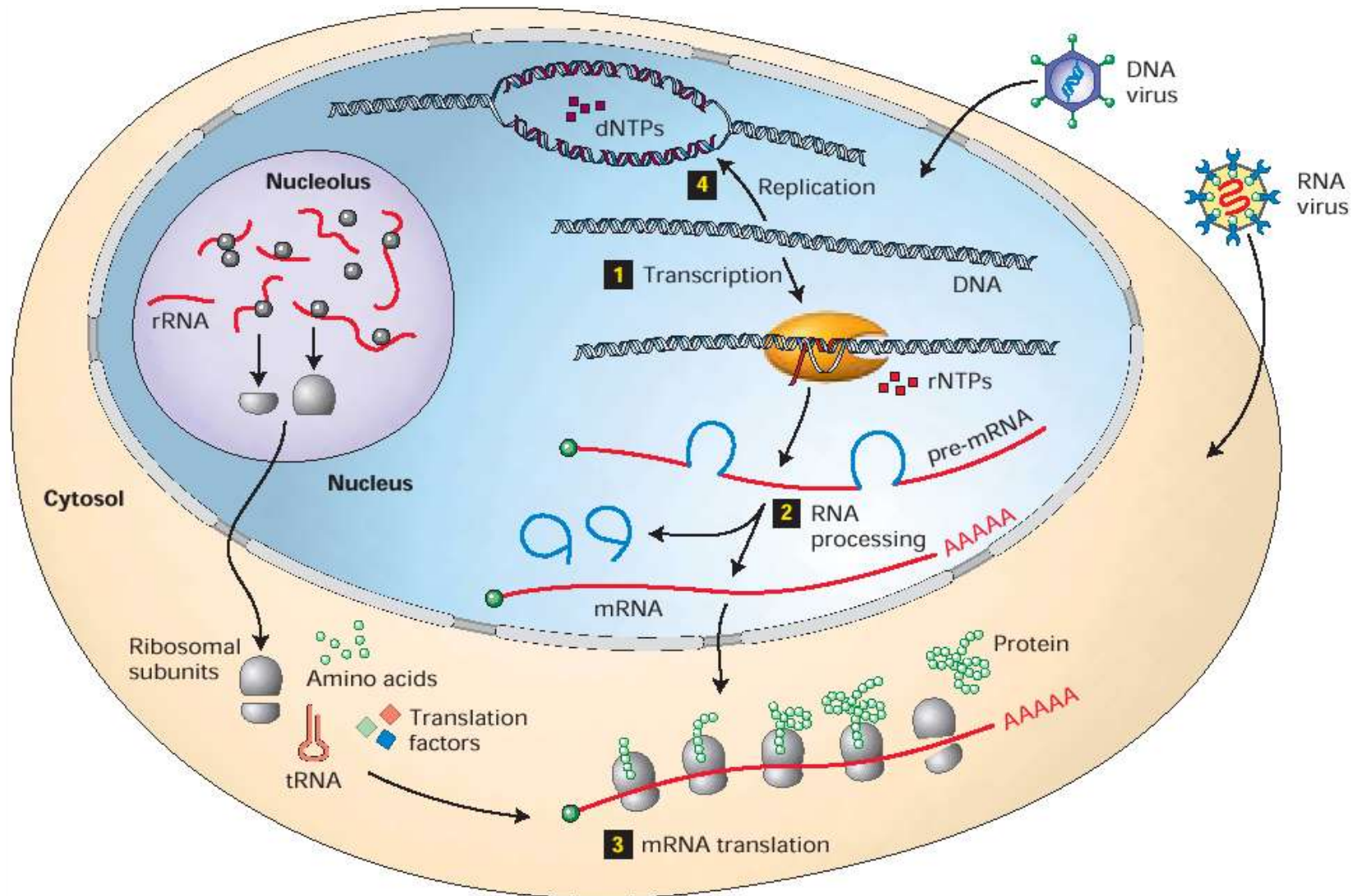
Growth of a nucleic acid



Acidos nucleicos y proteínas

- Formados por un número limitado de subunidades
- Las unidades son agregadas secuencialmente formando cadenas lineales
- Cada cadena tiene un punto de inicio, avanza en una única dirección y tiene un punto de finalización
- Cada proceso de síntesis depende de apareamientos de bases e interacciones acidos nucleicos-proteína
- Los productos de la síntesis primaria son modificados previamente a cumplir su función

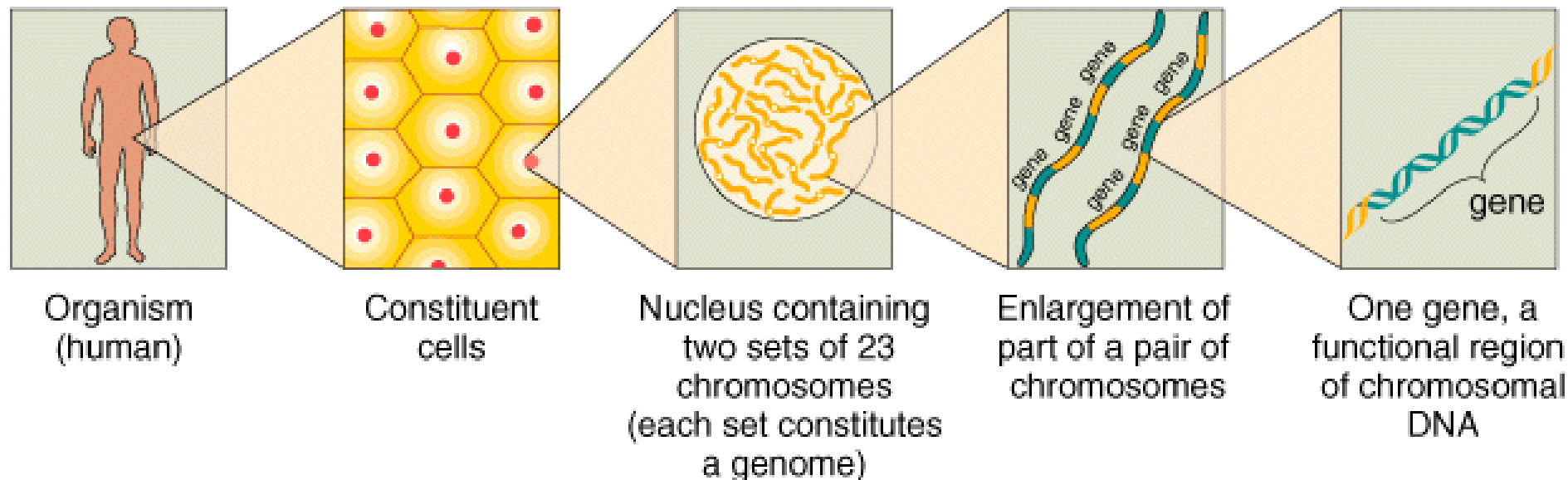
Flujo de información en la célula



IV- Como se genera la variación ?

Cambios en el ADN

Mutaciones alteran la **función génica** cambiando la **estructura** o la **función** de un producto



Cambios en una secuencia de ADN que codifica para una proteína...

...CCGCGTCAGACCGAAATTAAACGCG...

CCG	CGU	CAG	ACC	GAA	AUU	AAC	GCG

P R Q T E I N A

Tienen diferentes efectos:
1. mutación silenciosa

...CCGCGTCAGACCGAGATTAAACGCG...

CCG	CGU	CAG	ACC	GAG	AUU	AAC	GCG

P R Q T E I N A

Tienen diferentes efectos:
2. cambio de sentido

...CCGCGTCAGACCGCAATTAAACGCG...

CCG	CGU	CAG	ACC	GCA	AUU	AAC	GCG

P R Q T A I N A

Tienen diferentes efectos:
3. sin sentido

...CCGCGTCAGACCTAAATTAAACGCG...

CCG	CGU	CAG	ACC	UAA	AUU	AAC	GCG

P R Q T *

Tienen diferentes efectos:

4. Inserción y corrimiento del marco de lectura



...CCGCGTCAGACCGAAATTAACGCG...

CCGCGUCAGACCGAAAUUAAACGCG

P R Q T E I K R

Reading frame 1 5'--UUCUCGACCGAAGAAUUCACAGU---3'

Reading frame 2 ---UUCUCGGACCGAGAAUUCACAGU---

Reading frame 3 ---UUUCUCGACCGAGAAUAUCACAGU---

Tienen diferentes efectos:

5. Delección y corrimiento del marco de lectura

...CCGCGTCAGACCGAAATTACGCG...

A
↑

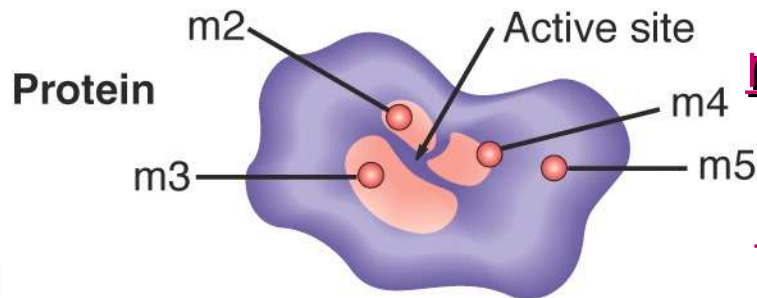
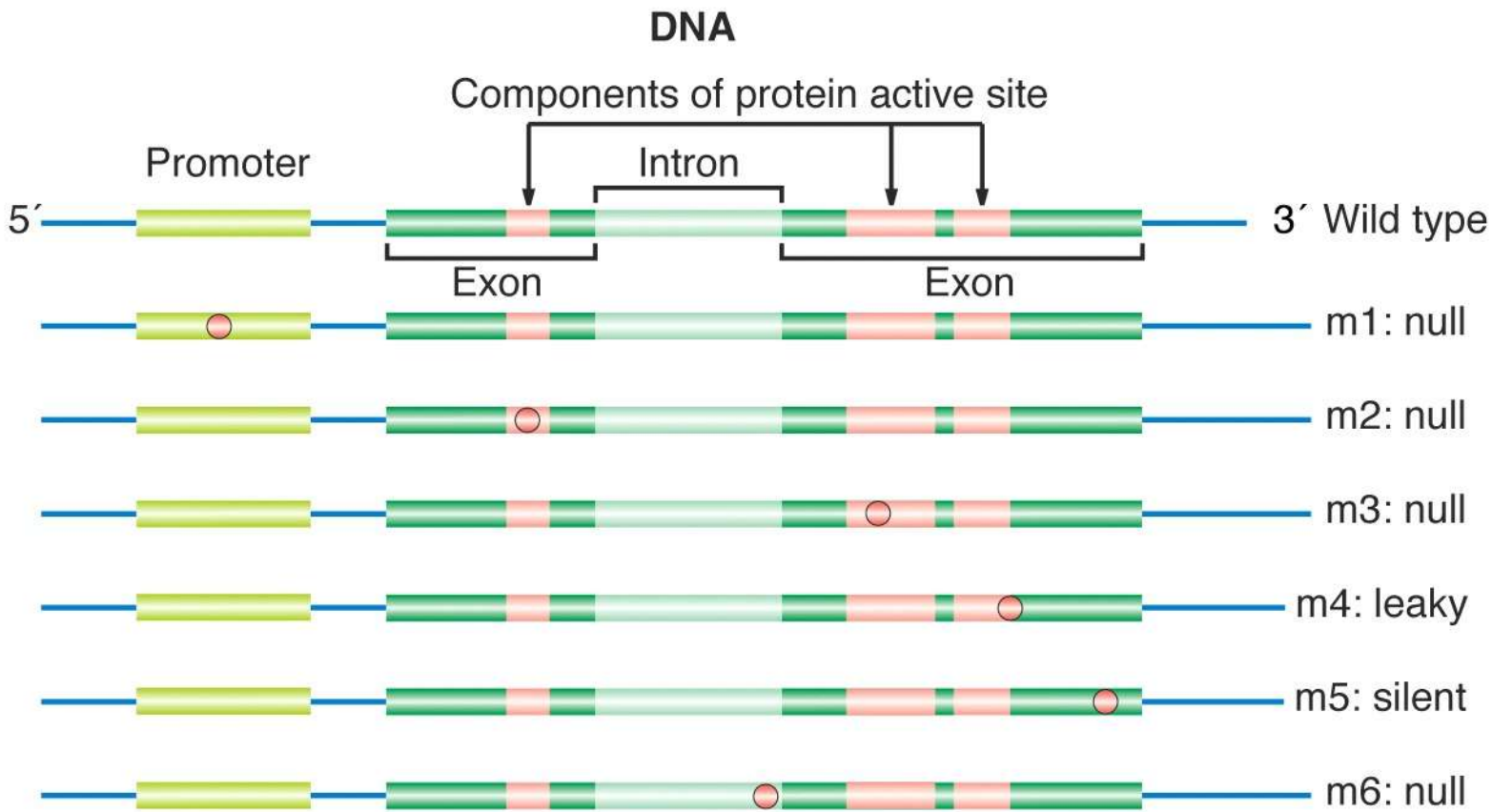
CCGCGUCAGACCGAAAUUACGCG

P R Q T E I T R

Reading frame 1 5'--UUCUCGGACCUGGAGGAUUCAACAGU---3'

Reading frame 2 --UUCUCGGACCUGGAGGAUUCAACAGU---

Reading frame 3 --UUUCUCGGACCUGGAGGAUUCAACAGU---



● = mutant site

La posición de una
mutación en la secuencia
de un gen tendrá
diferentes consecuencias
funcionales

La clasificación de alelos en A y a esconde gran diversidad de cambios en las secuencias de ADN

Mecanismos de las enfermedades recesivas

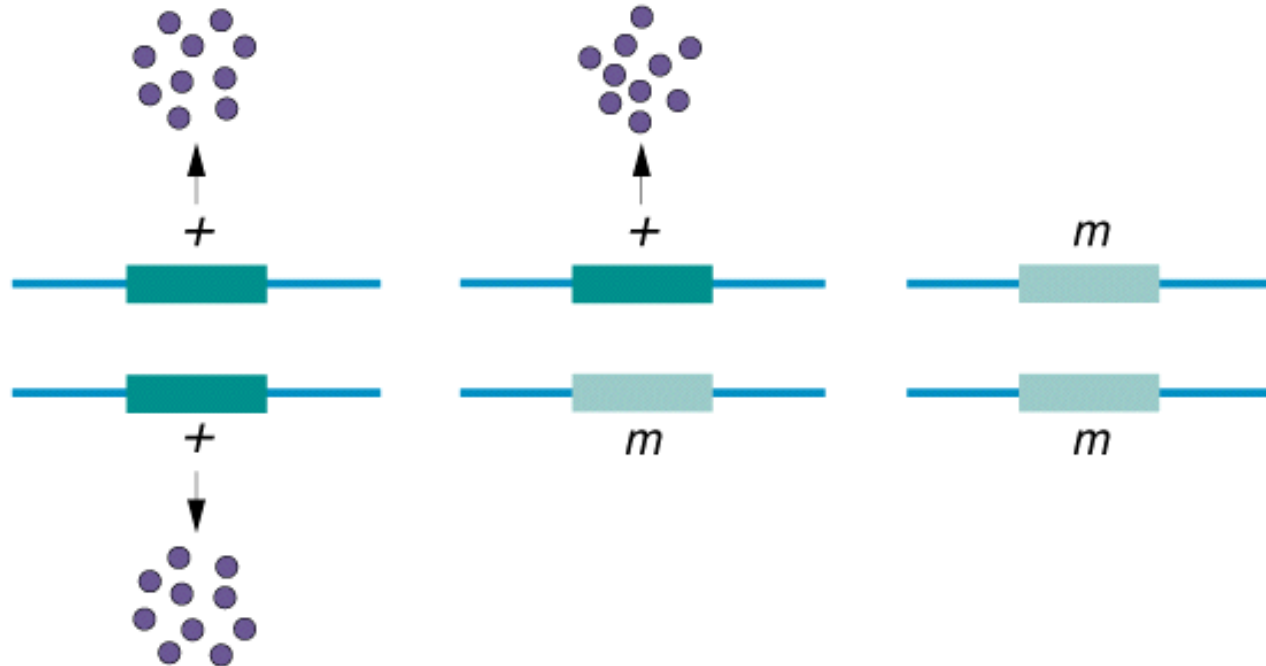
- Generalmente por defectos en una enzima que por mutación resulta en una **pérdida de función**

Mecanismos de las enfermedades dominantes

- Por mutación que resulta en una **pérdida de función** en proteínas reguladoras o de señalización celular
- Por pérdida de una proteína estructural
- Por mutación que da lugar a una forma anormal funcionalmente diferente (**ganancia de función**)

Mutaciones de pérdida de función

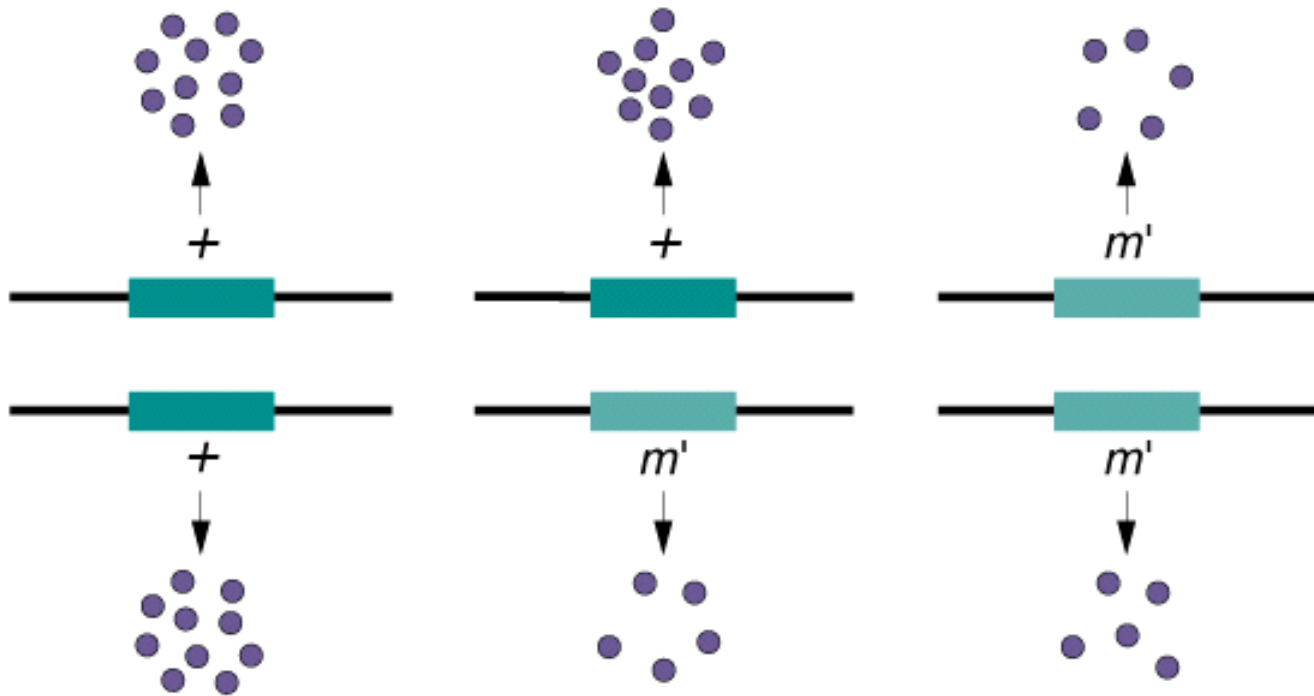
(a) Null loss-of-function mutation (m)



- Producto no es funcional o con funcionalidad muy reducida
- Generalmente se asocian a **fenotipos recesivos**
- Para la mayoría de los productos enzimáticos no importa la cantidad de producto, por lo que la mitad es perfectamente funcional

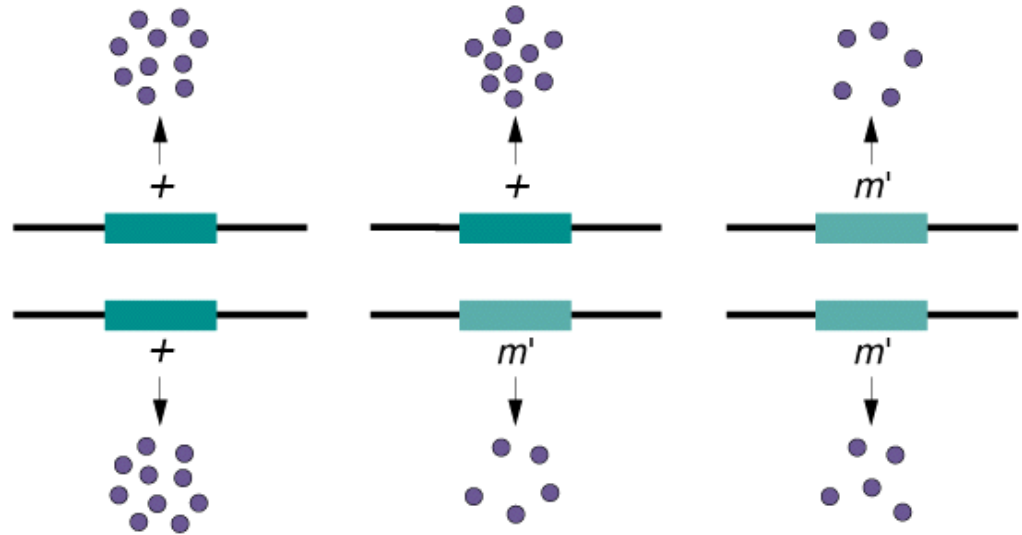
Mutaciones de funcionalidad reducida

(b) Leaky loss-of-function mutation (m')

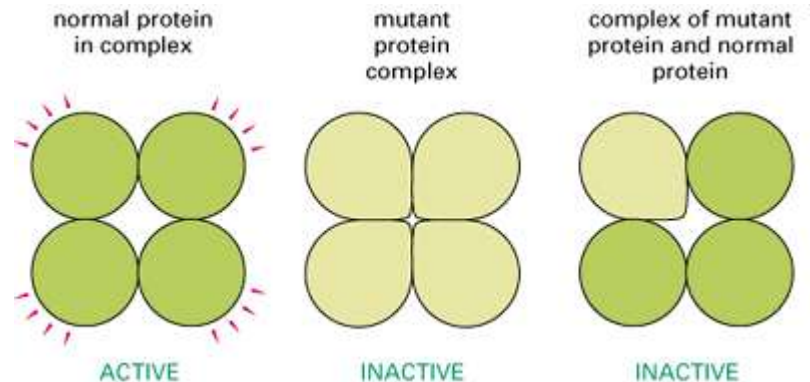


Mutaciones de pérdida de función dominantes

- cuando la cantidad de producto es crítica hay **haploinsuficiencia** (generalmente **dominante**)

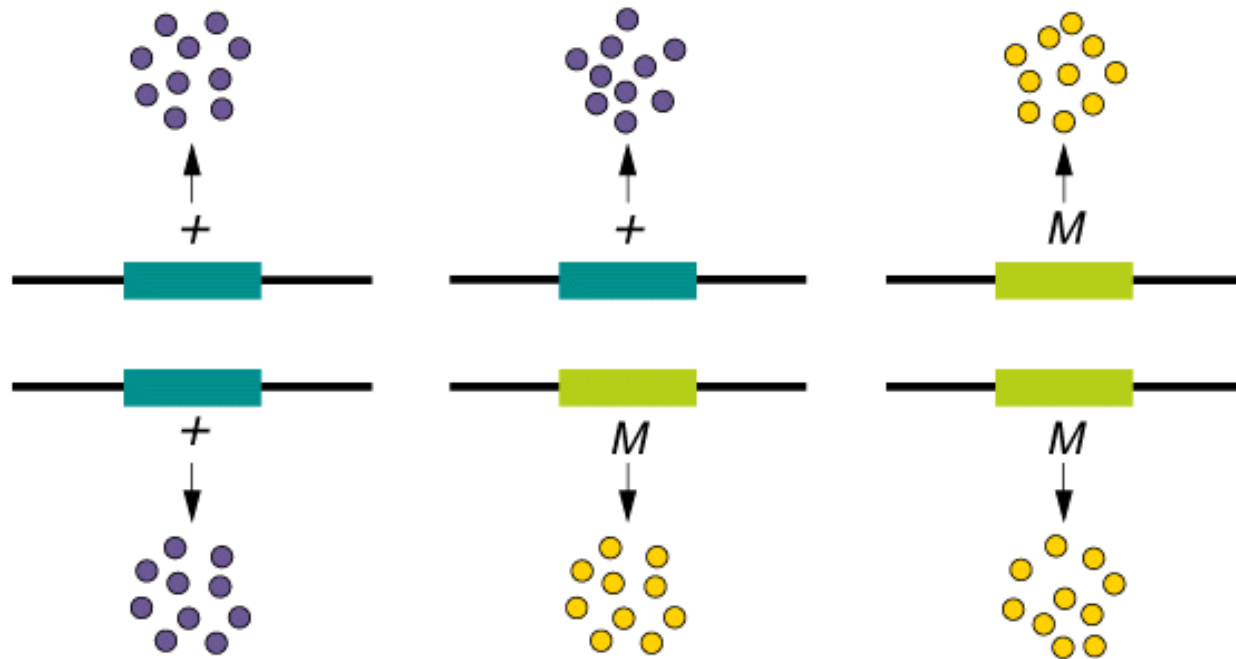


- **Dominantes negativos:** un polipéptido no funcional interfiere con el producto normal en un heterocigota (en proteínas diméricas o multiméricas)



Mutaciones de ganancia de función

(c) Gain-of-function mutation (M)



- El producto hace algo anormal (una nueva función)
- Generalmente se asocian a **fenotipos dominantes**, pues el alelo normal no impide el funcionamiento anormal del alelo mutado
- Generalmente involucran mecanismos de regulación o señalización intracelular

EL NUEVO DOGMA

