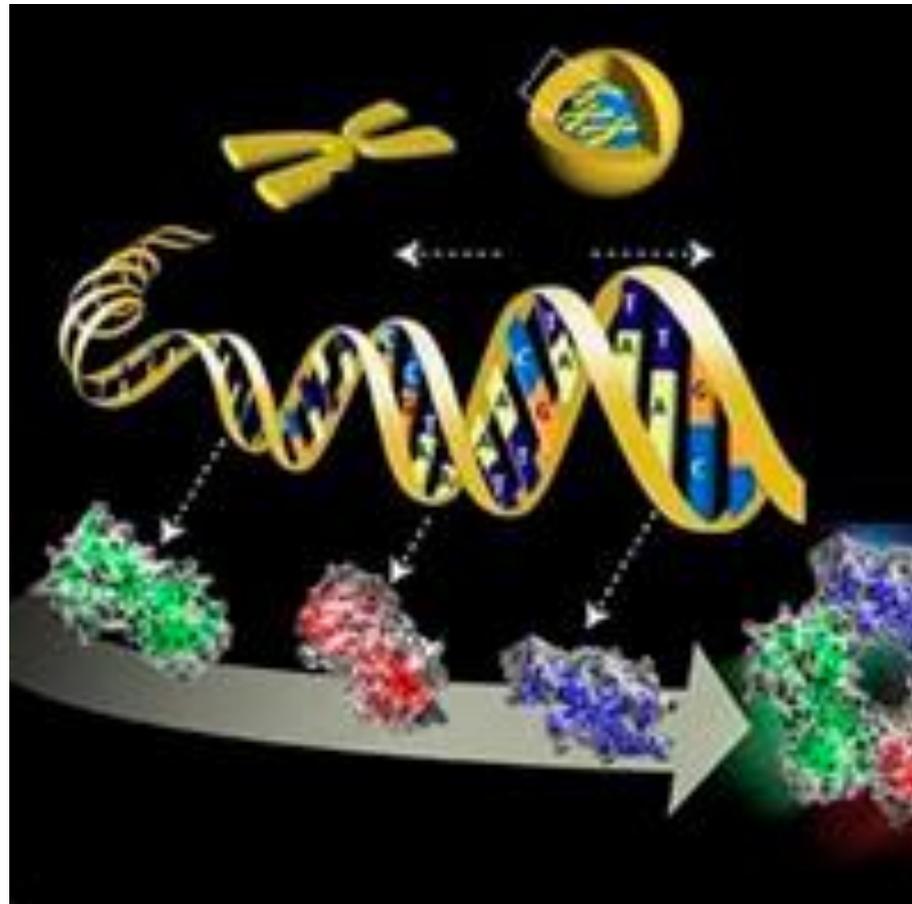


ANEXO T.7

GENÉTICA MOLECULAR



1.- Genética molecular

Concepto de *gen*

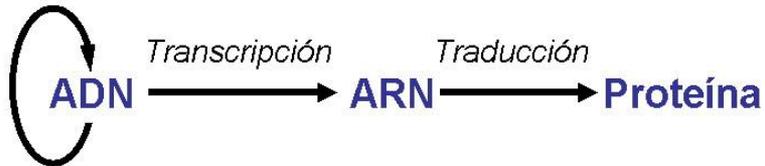
- **Genética clásica** (*Del fenotipo al genotipo*)
Unidad elemental de la herencia, responsable de una característica concreta
- **Genética molecular** (*Del genotipo al fenotipo*)
Región del genoma que contiene la información necesaria para sintetizar una molécula de polipéptido.

Relaciona las **proteínas** con los **ácidos nucleicos**:

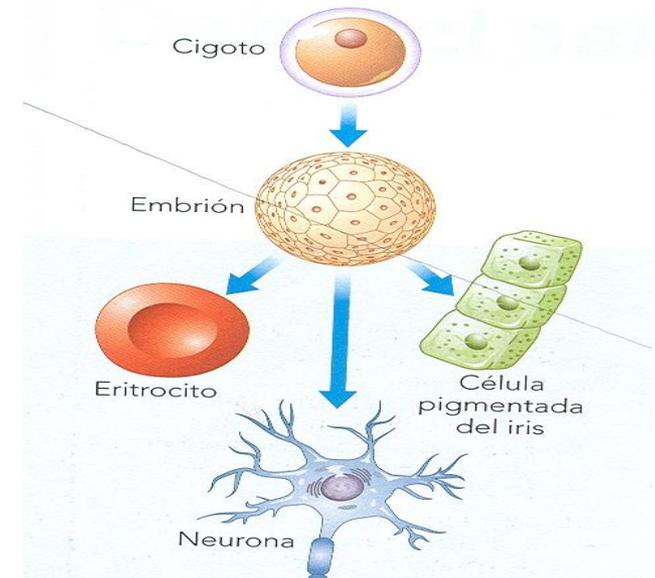
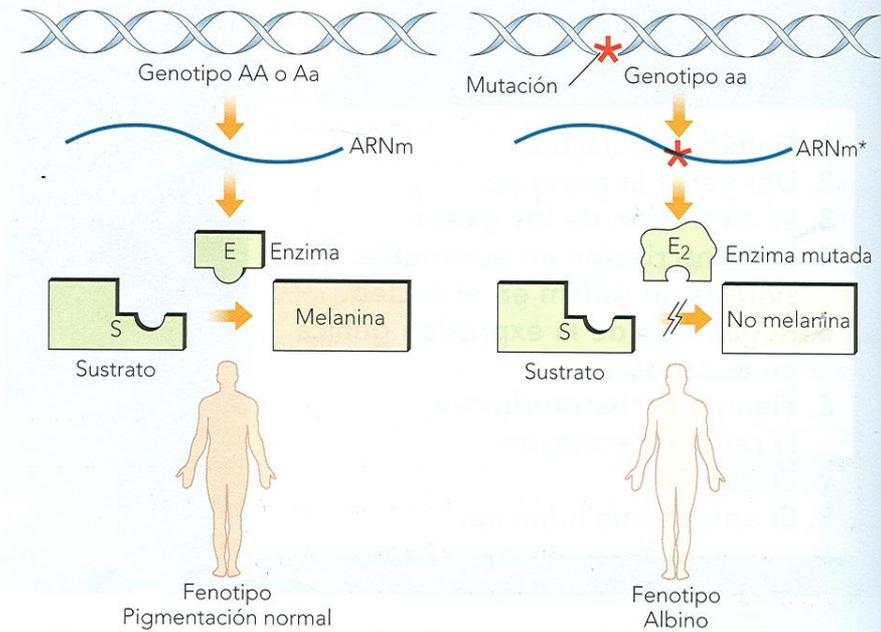
El ADN se **replica** (heredar el **genotipo**) y se **expresa** (**transcribe** y **traduce**) para formar proteínas y ejecutar las órdenes (**fenotipo**)

Propuesta inicial de Crick (1970)

Replicación



Los mismos genes (genotipo) no se expresan por igual (fenotipo) en todas las células (**Especialización**)



Experimentos que demostraron el papel del ADN en la herencia.

- EXPERIMENTO DE GRIFFITH (1928):

Transformación bacteriana de *Streptococcus pneumoniae* → Existencia del “Principio Transformante”.

- EXPERIMENTO DE AVERY, McLEOD Y McCARTHY (1944):

El **ADN** es el responsable de la transformación.

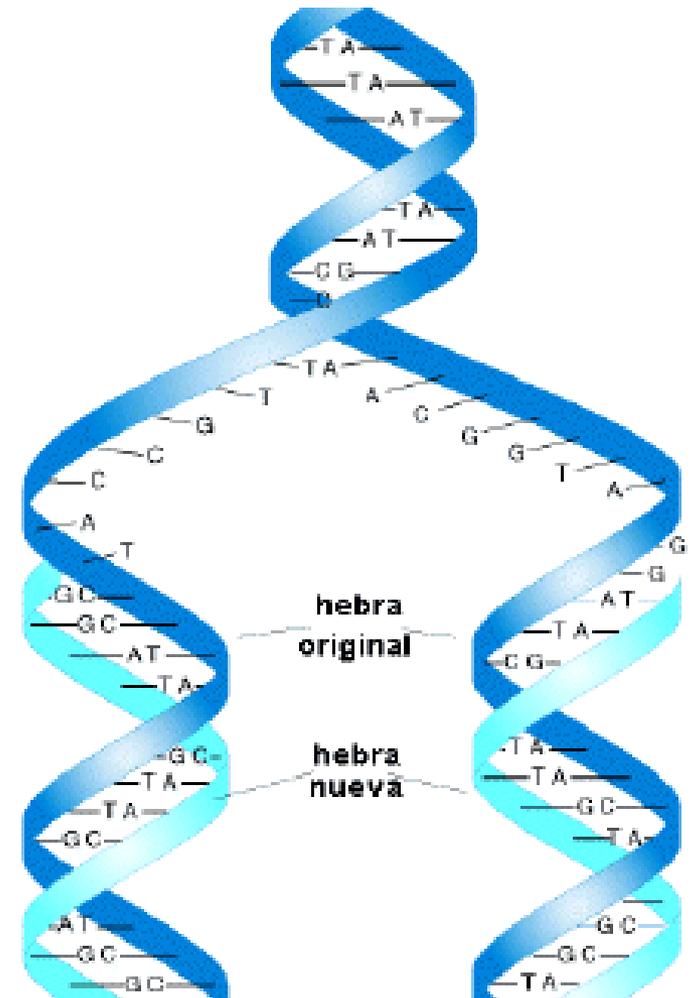
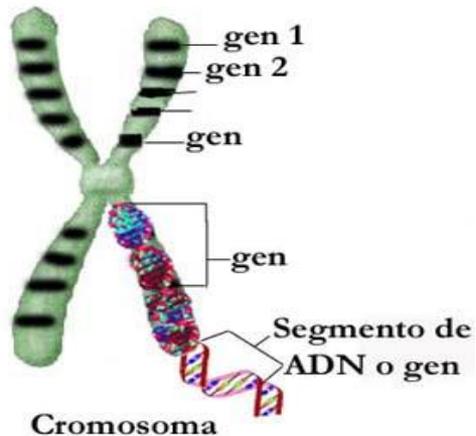
- EXPERIMENTO DE HERSEY Y CHASE (1952):

Comprobación definitiva del ADN como material hereditario

Marcadores radiactivos de **ADN** (^{35}P) y **proteínas** (^{32}S)

- EXPERIMENTO DE MESELSON Y STAHL (1958):

La duplicación del ADN es semiconservativa.

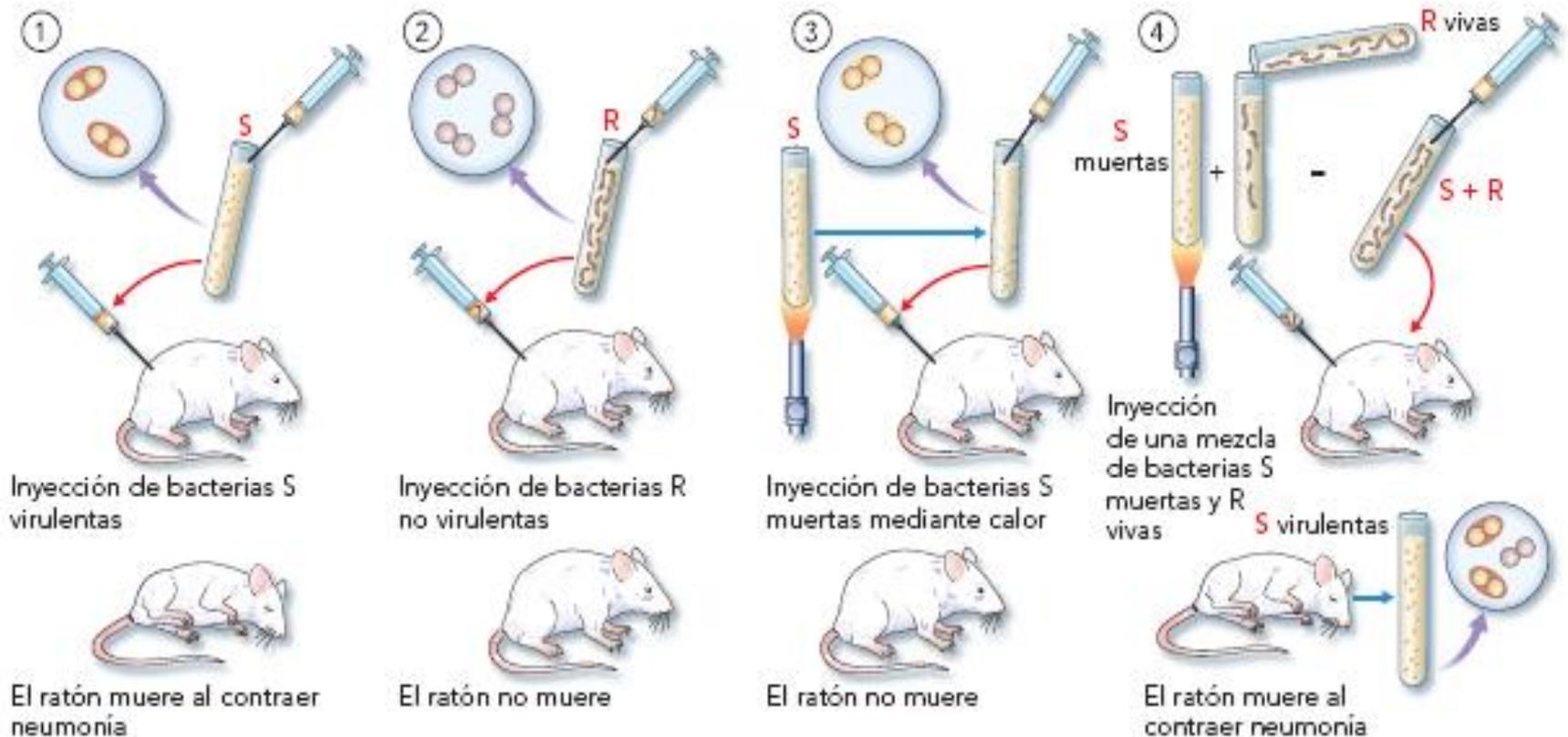


EXPERIMENTO DE GRIFFITH (1928)

Existencia del “Principio Transformante” . **Transformación bacteriana** de *Streptococcus pneumoniae*
Una cepa **inocua** (R) se **transforma** en **virulenta** (S) si previamente ha estado en contacto con bacterias virulentas muertas (destruidas por calor)

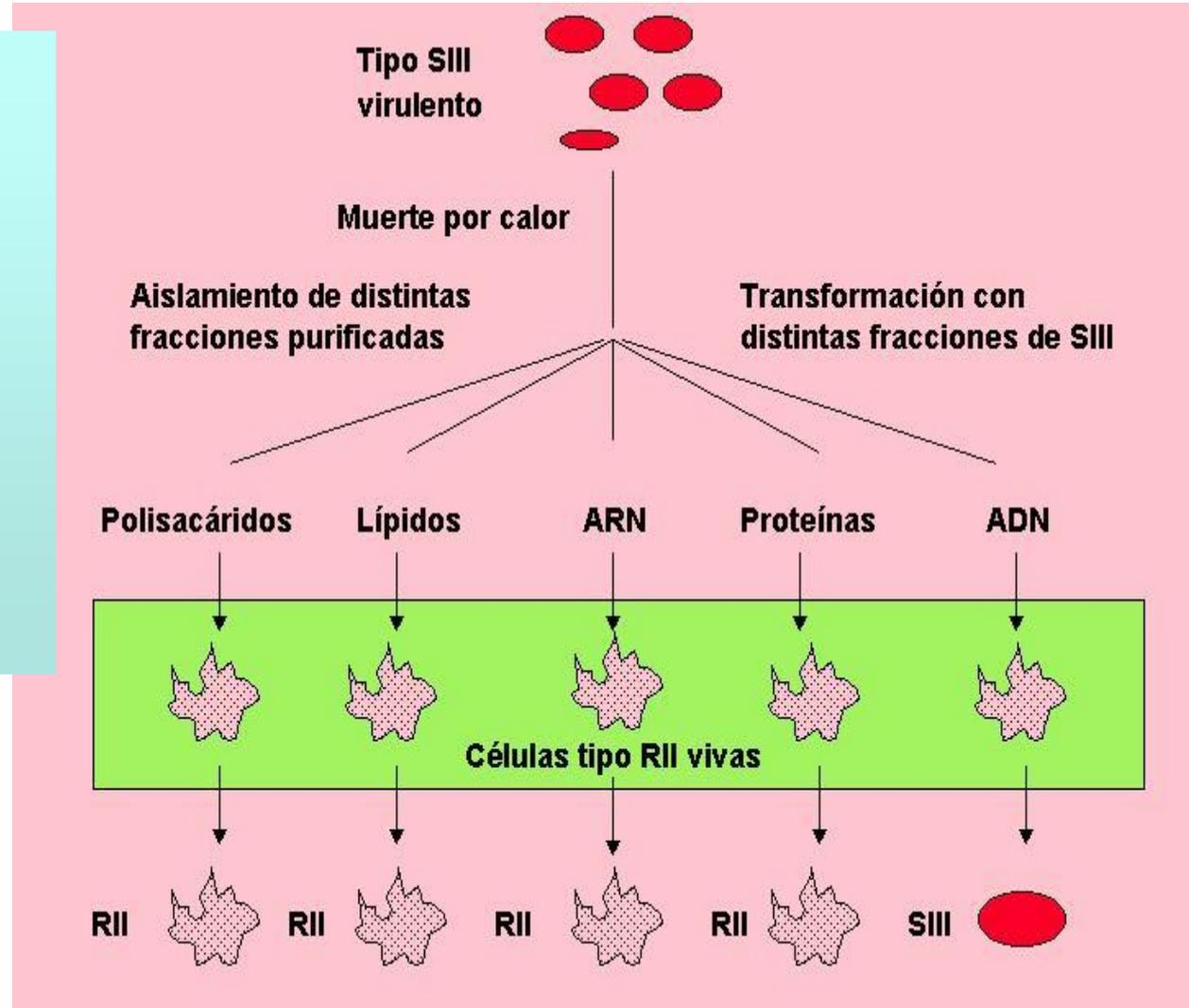
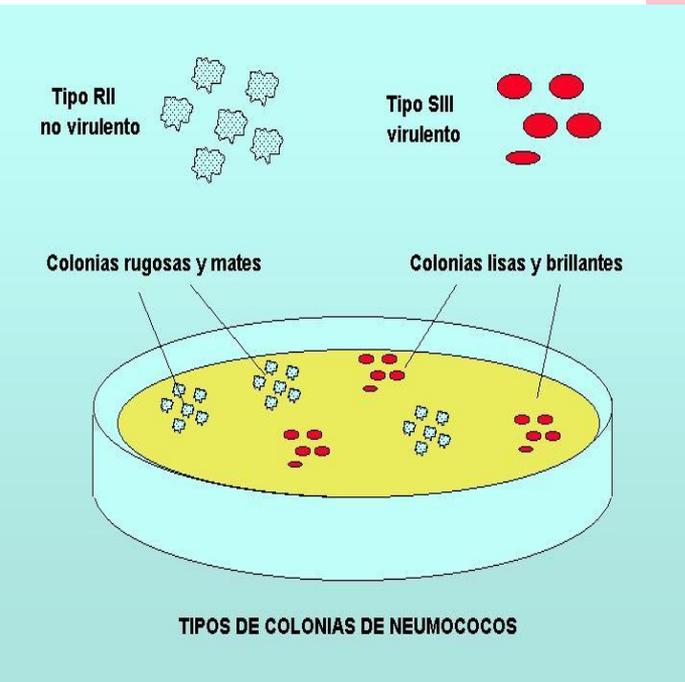
Los cultivos de bacterias S destruidas por calor contienen un **factor transformante** que transforma algunas R en S

Experimento de Griffith



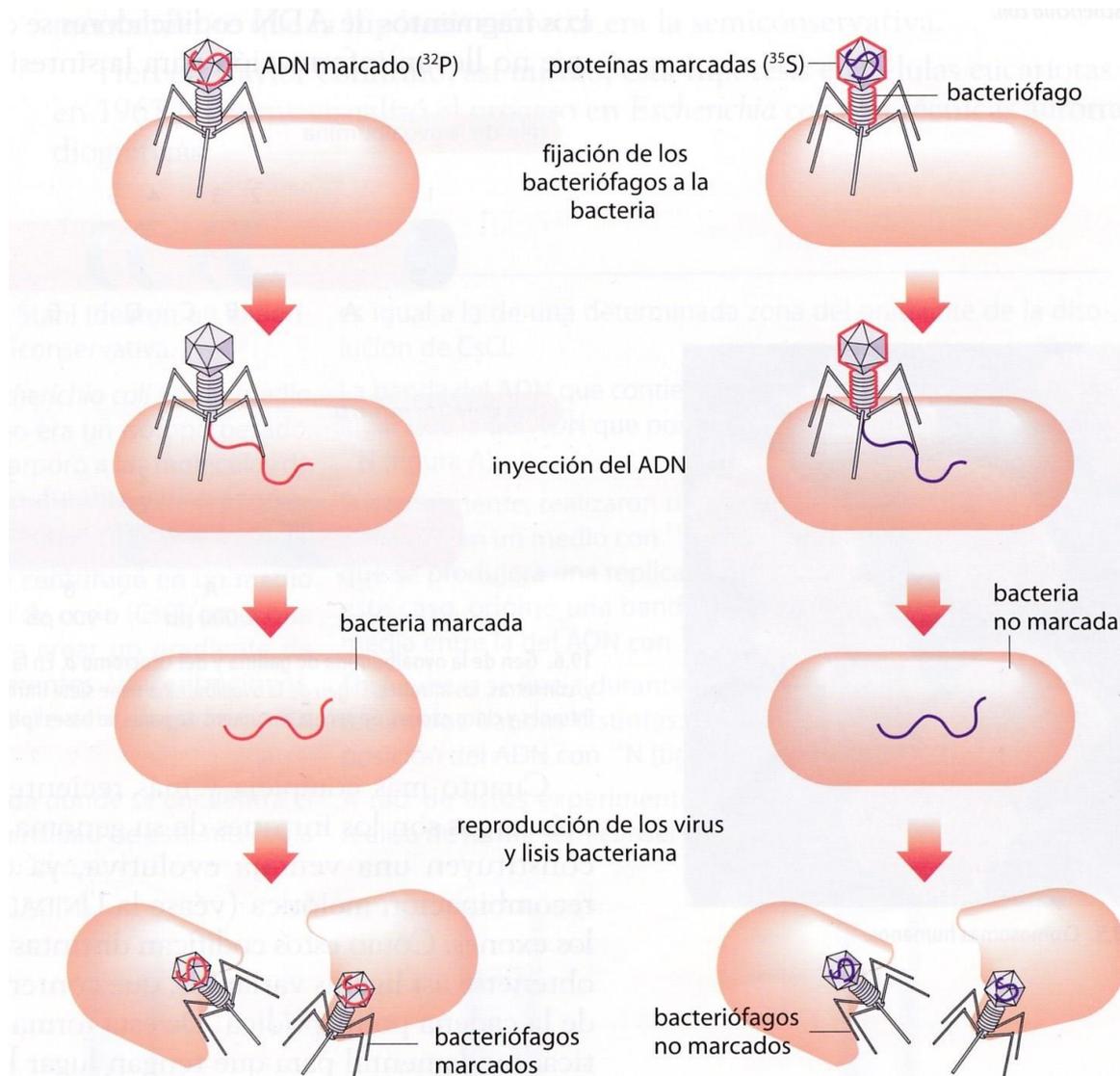
EXPERIMENTO DE AVERY, McLEOD Y McCARTHY (1944)

- Identificaron que el *factor transformante* de Griffit era el ADN.
- Comprobación ADN es el material hereditario:



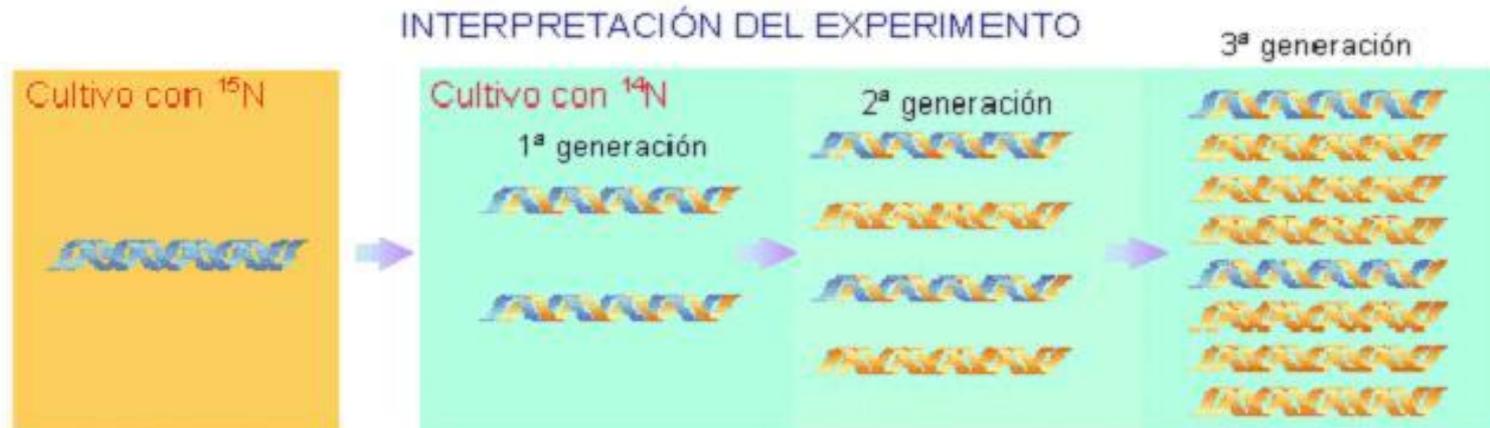
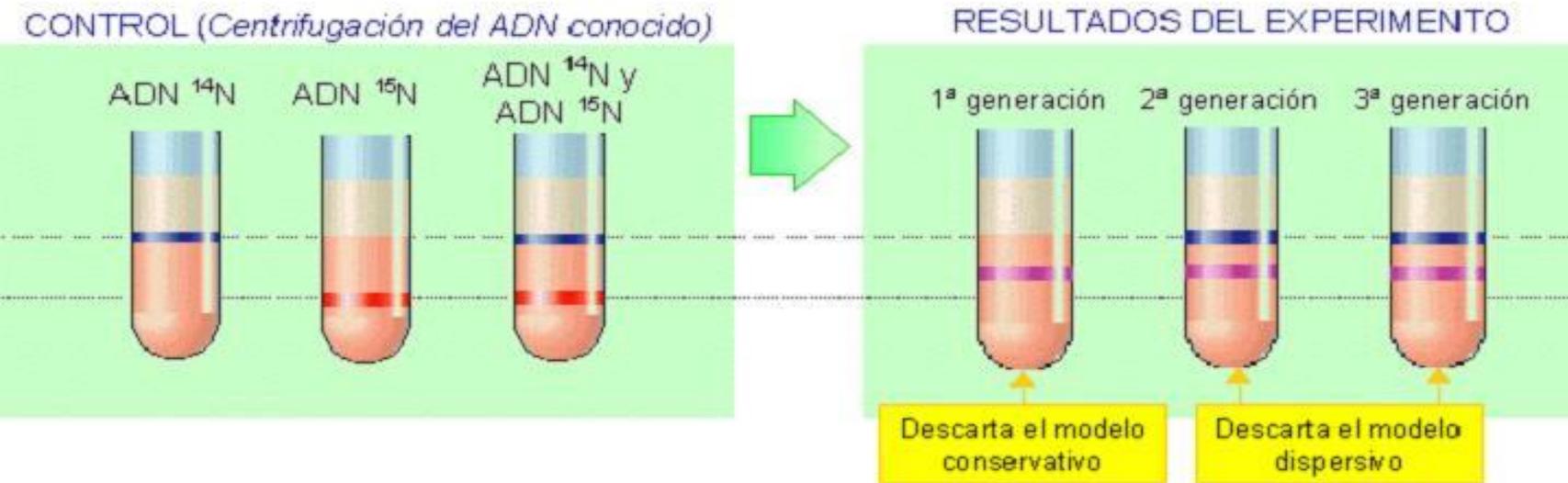
EXPERIMENTO DE HERSEY Y CHASE (1952)

- Comprobación definitiva del **ADN** como **material hereditario**
- Marcadores radiactivos de ADN (^{32}P) y proteínas (^{35}S)



EXPERIMENTO DE MESELSON Y STAHL (1958)

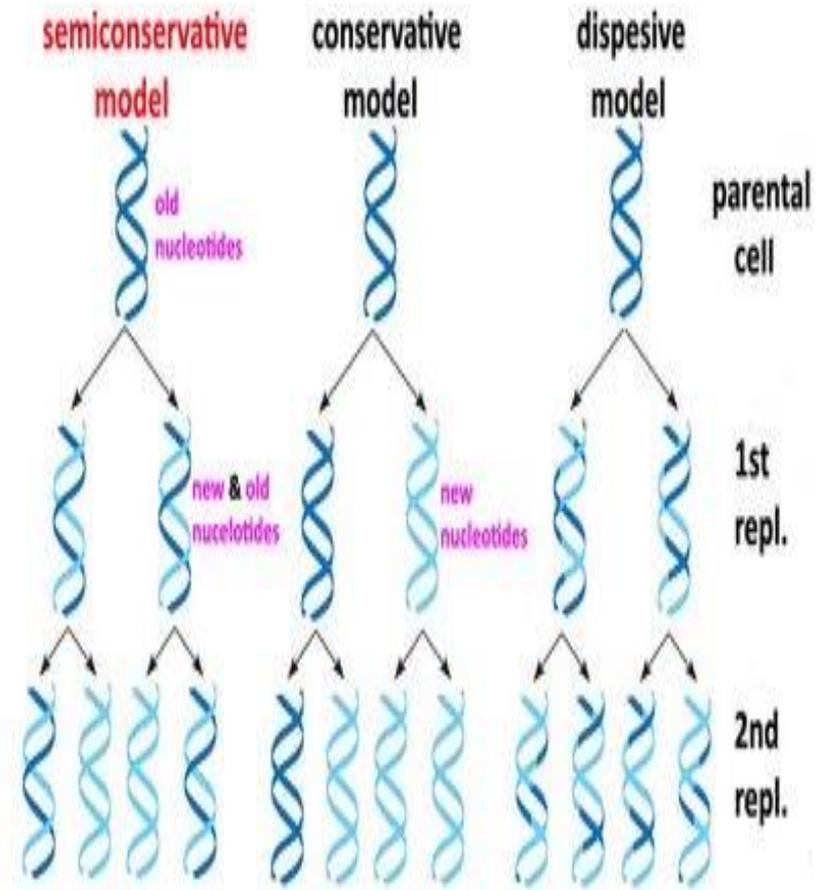
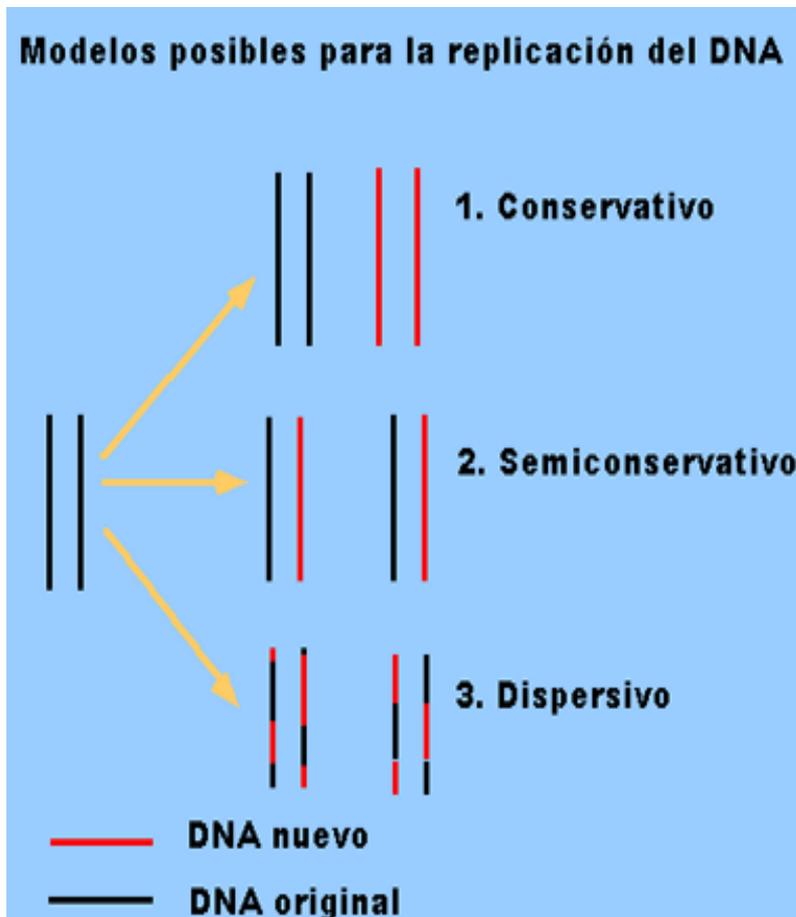
Experimento de Meselson y Stahl



2. Replicación de la doble hélice: biosíntesis de ADN

- La información de los genes (**ADN**) debe:
 - Expresarse → **Transcripción** (ADN → ARN) y **Traducción** (ARN → Proteínas)
 - Transferirse a las células hijas → **Replicación** (ADN → ADN)

Hipótesis para explicar la replicación del ADN

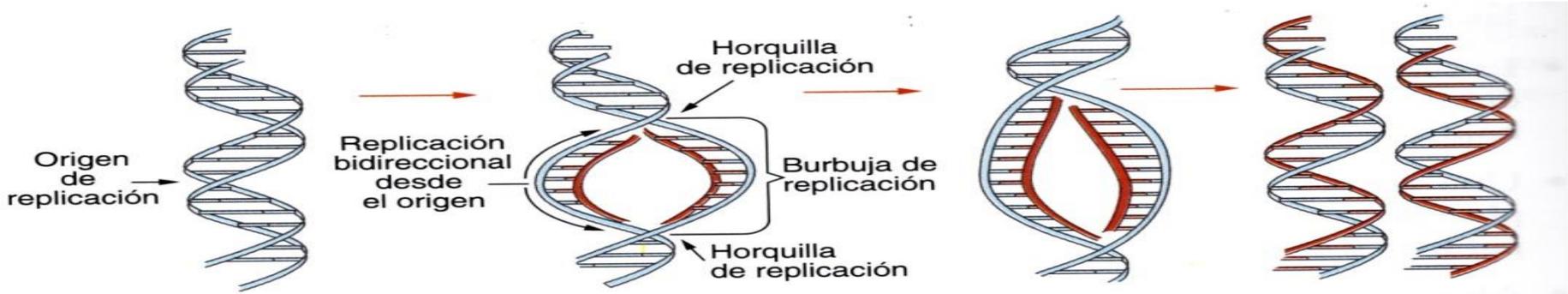


MECANISMO DE LA REPLICACIÓN

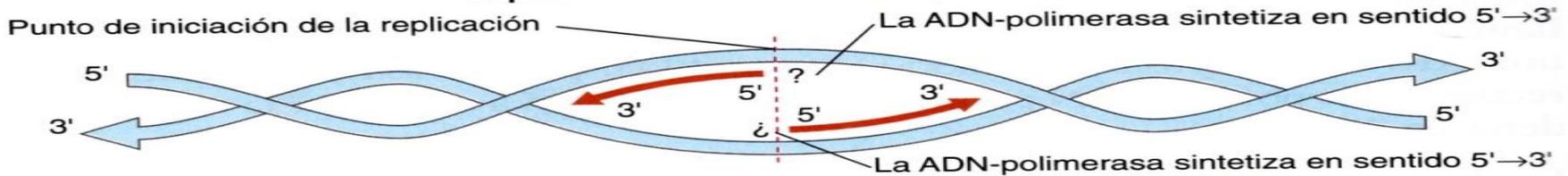
- La **replicación** del ADN es:

- **Semiconservativa** → Cada hebra se separa y actúa como **molde** para la síntesis de una nueva hebra (*Réplica*)

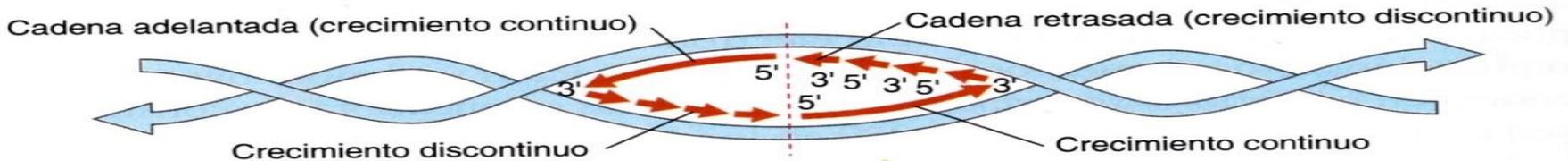
- **Bidireccional** → Comienza en el origen de replicación y se extiende en los dos sentidos



El problema del sentido de replicación



Explicación del proceso gracias a los fragmentos de Okazaki



↑ Etapas en el proceso de replicación del ADN. El problema del sentido de replicación.

- Requerimientos:** ADN molde, Proteínas y enzimas (Replisoma), Nucleótidos trifosfato

3. REPLICACIÓN DEL ADN EN BACTERIAS

- La replicación es **semiconservativa** y **bidireccional**

Se desarrolla en 3 etapas:

1. Apertura y desenrollamiento de la doble hélice
2. Síntesis de las dos nuevas cadenas
3. Corrección de errores

3.1.- Apertura y desenrollamiento de la doble hélice

Comienza en un punto de origen de replicación (**ori C**) rico en secuencias GATC (**Proteína iniciadora** → Reconoce ori C)

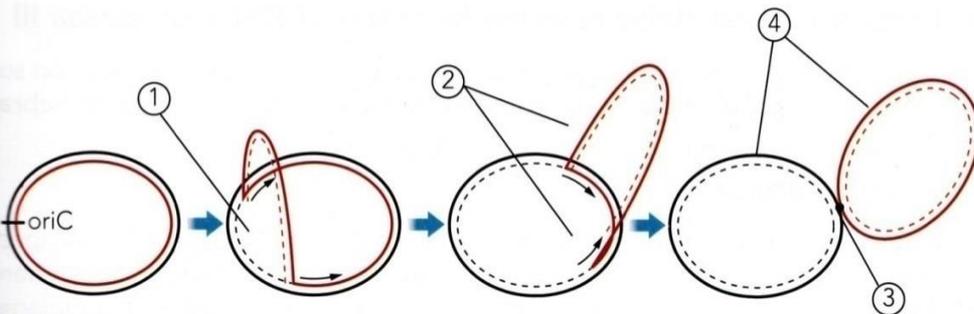
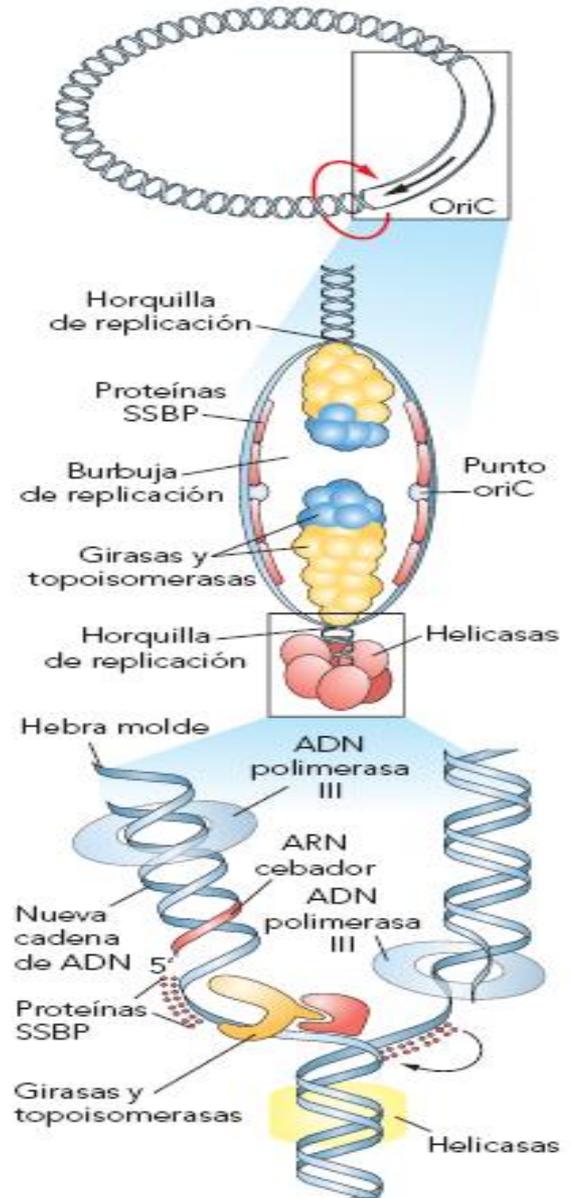
Formación de **burbuja de replicación** → Dan lugar a dos **horquillas de replicación** (forma de Y)

Para desenrollar sin tensiones → Intervienen proteínas y enzimas (Estabilizadoras)

- **Helicasas** → Rompen enlaces de H (abren la hélice)
- **Girasas y topoisomerasas** → Eliminan tensiones (giran y estabilizan la cadena)
- **Proteínas SSBP**: Proteínas de unión a cadena sencilla (mantienen separadas las dos cadenas)

Replisoma: Aparato molecular de replicación

Replicación de procariontas



2.2. Síntesis de las dos nuevas cadenas

Cuando se forma la burbuja de replicación → Actúan las **ADN polimerasas**

Tipos:

ADN pol III: genera las nuevas hebras y corrección de errores.

ADN pol II: ADN mitocondrial y reparación ADN dañado por agentes físicos

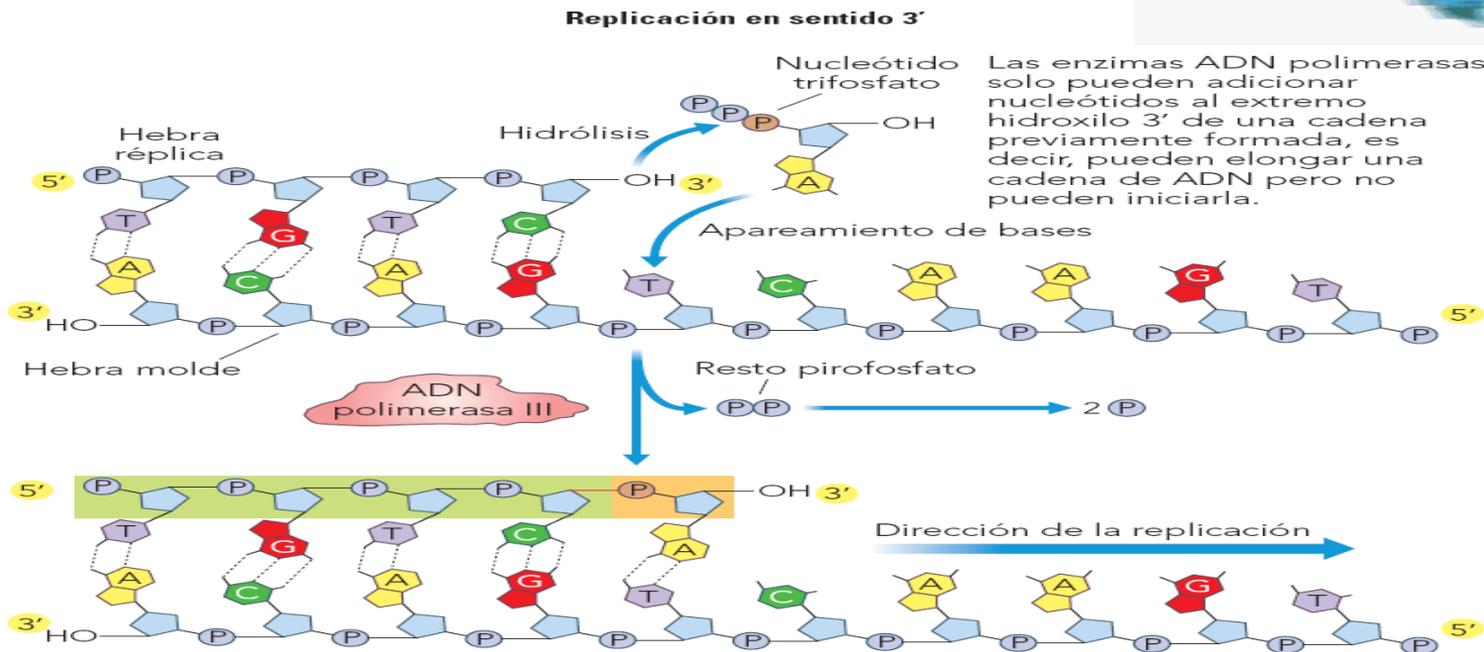
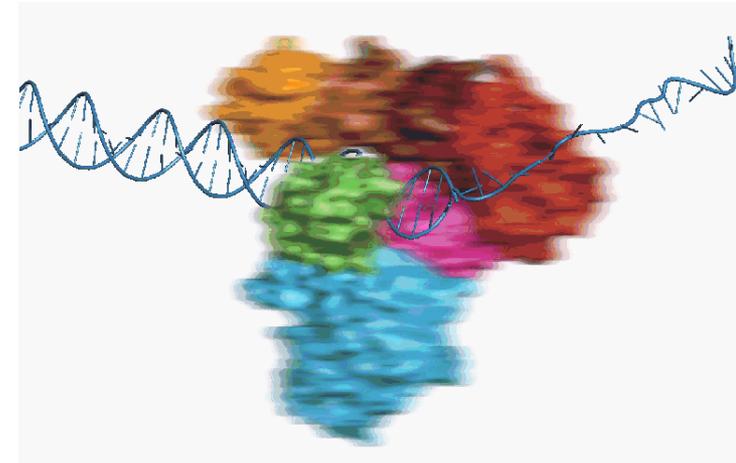
ADN pol I: retira los *primer*, rellena los huecos y repara posibles errores).

Leen en **sentido 3' → 5'** y construyen en sentido **5' → 3'**

Funciones de la ADN pol

Recorren las hebras **molde** y seleccionan el nucleótido complementario

Catalizan el **enlace fosfodiéster** (añaden el nuevo nucleótido a la cadena)



Problemas que debe resolver la ADN polimerasa III

- **Inicio de la síntesis**

Es incapaz de iniciar una nueva cadena, solo puede elongarla (necesita grupo $-OH$ 3' libre)

Necesita a la **ARN polimerasa** → Sintetiza fragmento de ARN (**cebador** o *primer*) con $-OH$ 3' libre

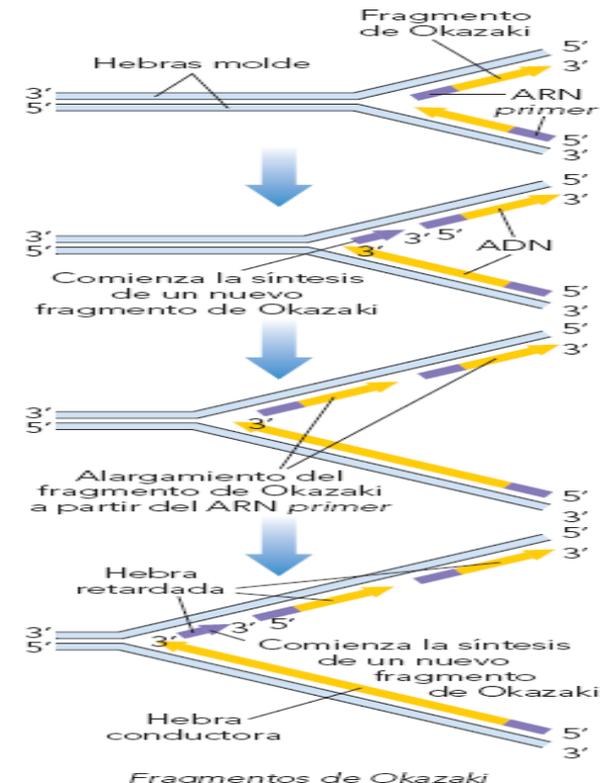
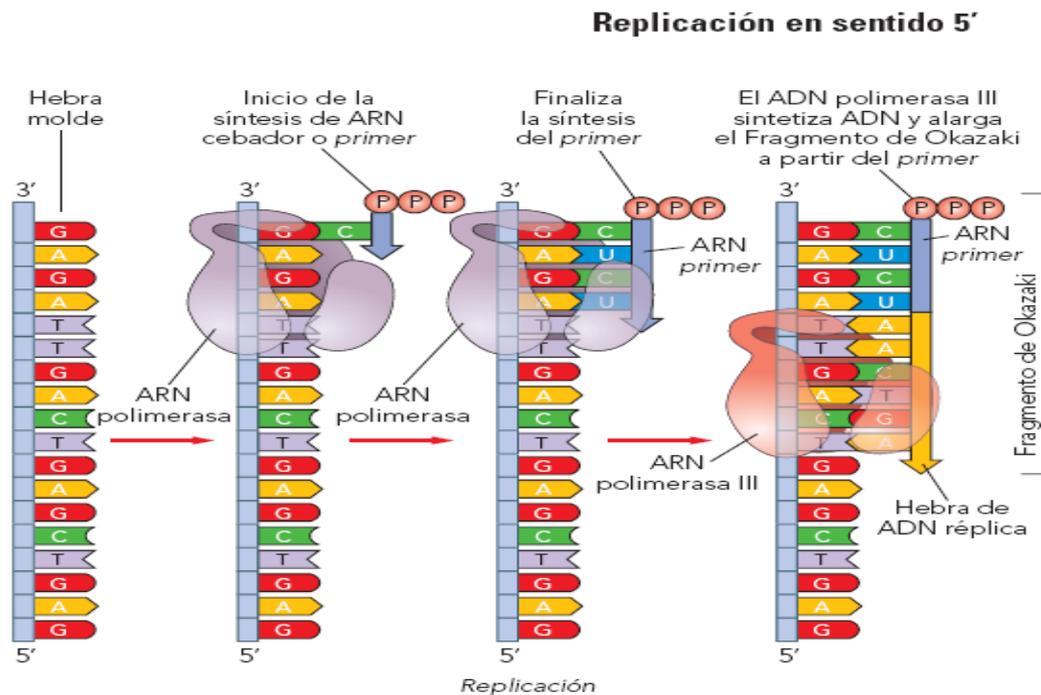
La ARN polimerasa o **Primasa** actúa como iniciador de las réplicas (se eliminará)

- **Sentido de lectura de la hebra molde** → Solo lee en sentido 3' → 5'

La hebra conductora o **lider** (réplica de la hebra molde orientada en sentido 3' → 5') se sintetiza de manera **continua**

La hebra retardada (réplica de la hebra molde orientada en sentido 5' → 3') se sintetiza de forma **discontinua**, mediante la formación de **fragmentos de Okazaki**:

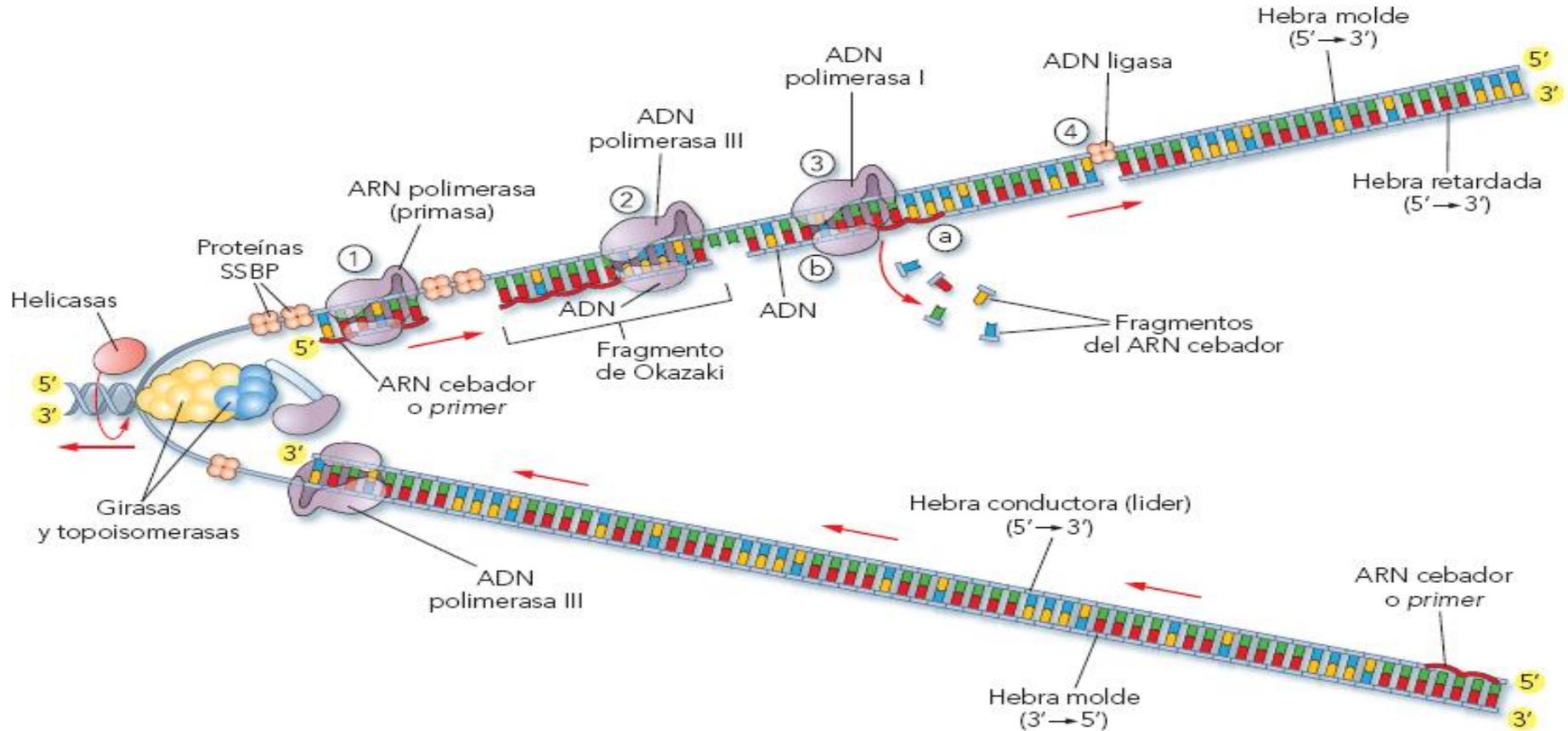
- Comienzan con la síntesis de un **ARN cebador** mediante la **ARN polimerasa** (*primasa*)
- Continua la elongación de cada fragmento mediante la **ADN polimerasa III**
- Por último, se unen los fragmentos mediante la **ADN ligasa**



Hebra conductora y hebra retardada

- Hebra conductora → Mayor rapidez (la primasa y ADN pol III solo actúan al principio)
 - Hebra retardada → Más lenta (las enzimas actúan varias veces → Fragmentos de Okazaki)
1. ARN pol → forma primer
 2. ADN pol III → completa frgamento de Okazaki
 3. ADN I → elimina el primer y rellena hueco
 4. ADN ligasa → une fragmentos

Modelo de horquilla de replicación en *E. coli*



2.3. Corrección de errores

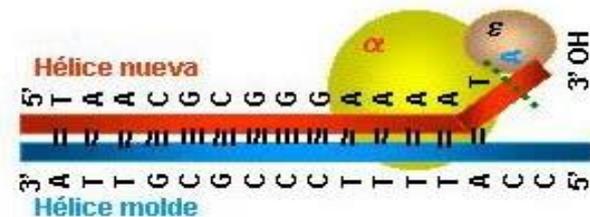
Necesario mantener fidelidad de la copia → Los posibles errores se corrigen por:

- Actividad autocorrectora de las propias ADN polimerasas I y III (**corrección de pruebas**)
- Sistemas enzimáticos de corrección postreplicativa

- **Actividad autocorrectora de la ADN-polimerasa: Corrección de prueba**

ADN pol I y III **autocorrectoras** (actividad **exonucleasa**)

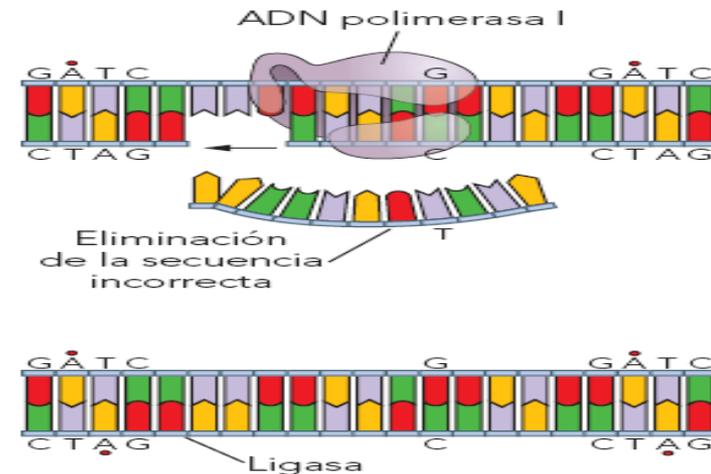
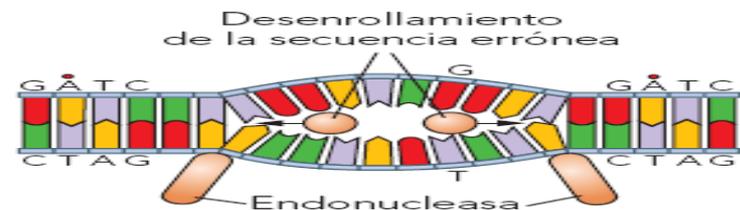
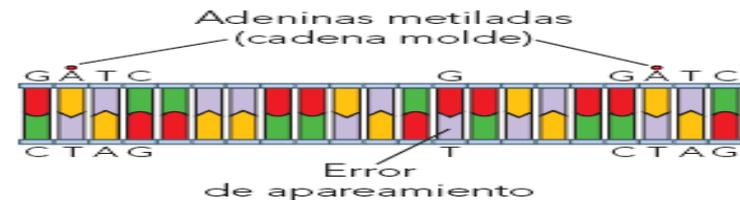
Corrigen sus propios errores (1error cada 10^6 nucleótidos; al corregirlo lo reducen a 1 de 10^8)



La subunidad ϵ de la Polimerasa III realiza la corrección de pruebas



- **Corrección postreplicativa: reparación del mal apareamiento** → Enzimas correctoras (**replisoma**) detectan nucleótido mal emparejado, lo eliminan (actividad **endonucleasa**) y regeneran secuencia correcta: (1 de 10^{10}) (La hebra molde presenta metiladas las A en las secuencias GATC)

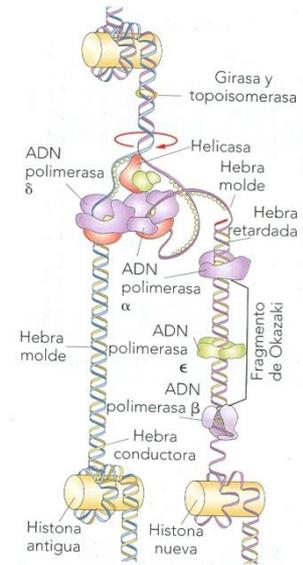
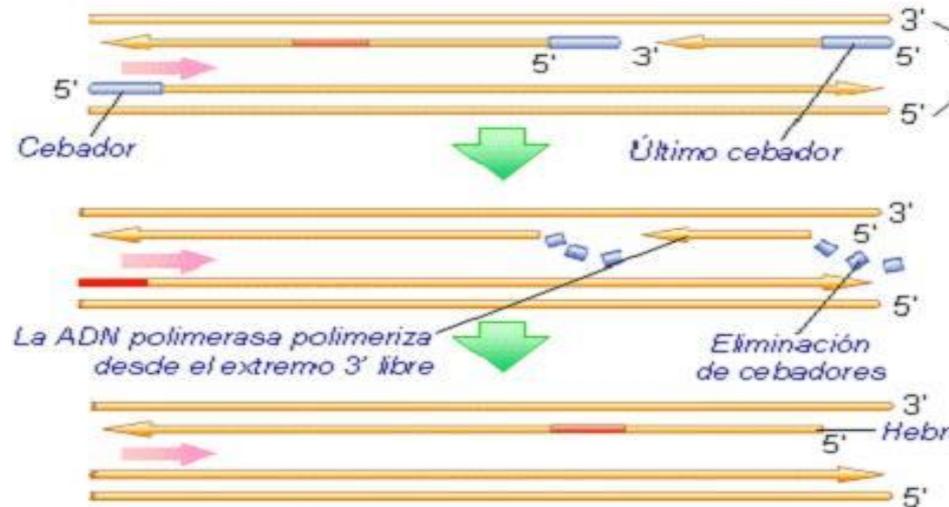
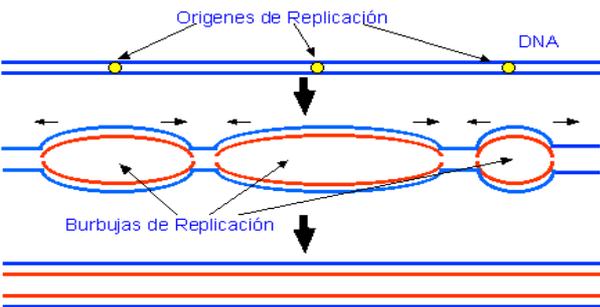


Replicación en los eucariontes

Es muy parecida a la de los procariontes, salvo en algunas diferencias:

- La replicación se inicia simultáneamente en varios puntos del cromosoma llamados **replicones**.
- Existen cinco tipos de **ADN polimerasas (α , β , γ , δ , y ϵ)**.
- Las histonas se duplican durante la replicación. Junto al ADN formarán el nucleosoma. Los **nuevos nucleosomas** se incorporan a la **hebra retardada** y los **viejos** en la **conductora**.
- Cuando se elimina el último cebador, la ADN polimerasa no podrá rellenar el hueco, al no poder sintetizar en dirección 3' - 5'.

Debido a esto el extremo del cromosoma (telómero) se va acortando cada vez que la célula se divide. Esto se asocia al envejecimiento y muerte celular.



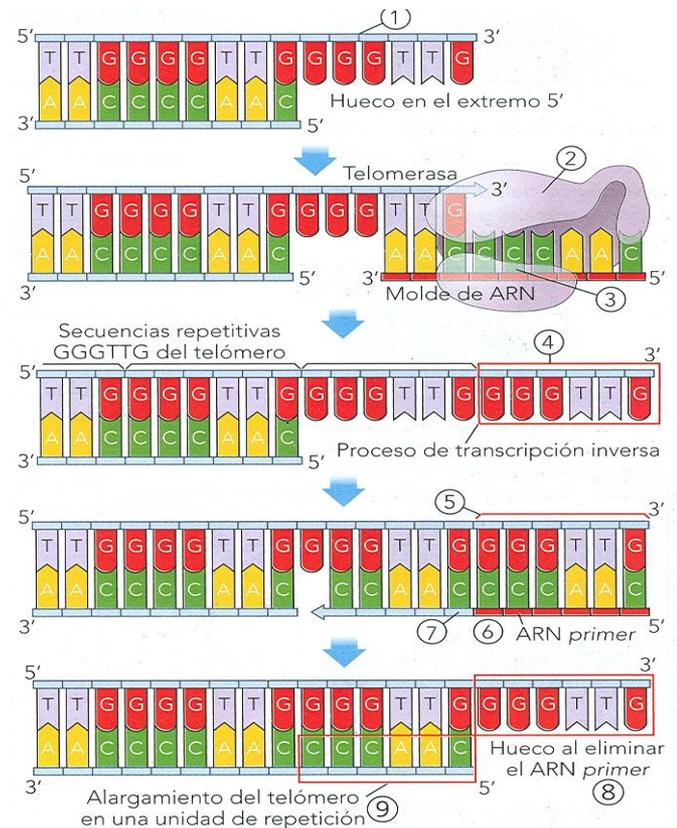
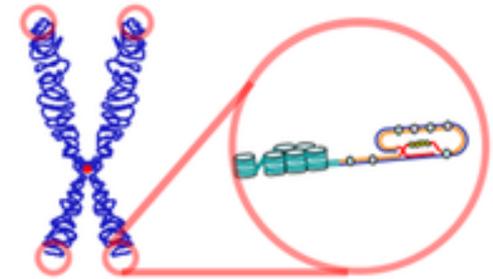
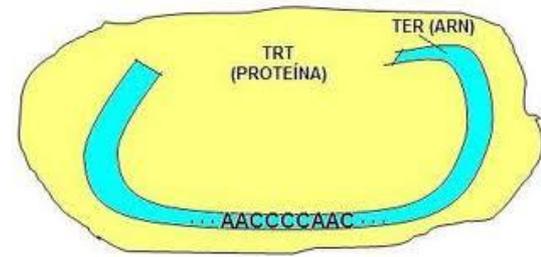
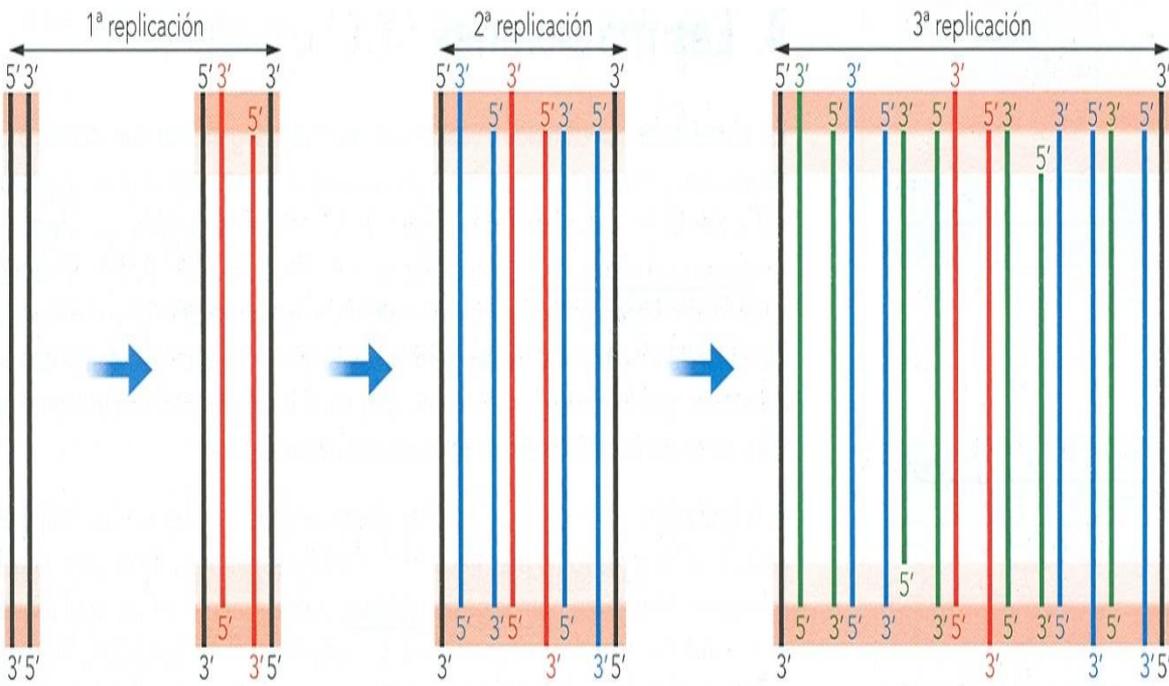
- El tamaño de los fragmentos de Okazaki es menor en los organismos eucariotas que los procariontes.
- La velocidad de replicación en cada replicón de eucariotas es menor que en los procariontes.

4.1 TELÓMEROS: Acortamiento y Telomerasa

- TELÓMEROS: Extremos de los cromosomas
- Cromosomas eucariotas lineales → No se replican los extremos 5' (al eliminarse el cebador no se encuentran extremos OH 3' libres)
- En cada etapa de replicación → Acortamiento de los telómeros → Envejecimiento y apoptosis
- Neutralización de los acortamientos: **telomerasa** (repone extremos teloméricos)

Contiene hebra de ARN que actúa como molde para sintetizar un fragmento más largo de ADN (= que **transcriptasa inversa**)

- Ej.- Células madre y cancerosas



Los extremos 5' de cada hebra... quedan sin rellenar cuando...

5. Del gen a la proteína

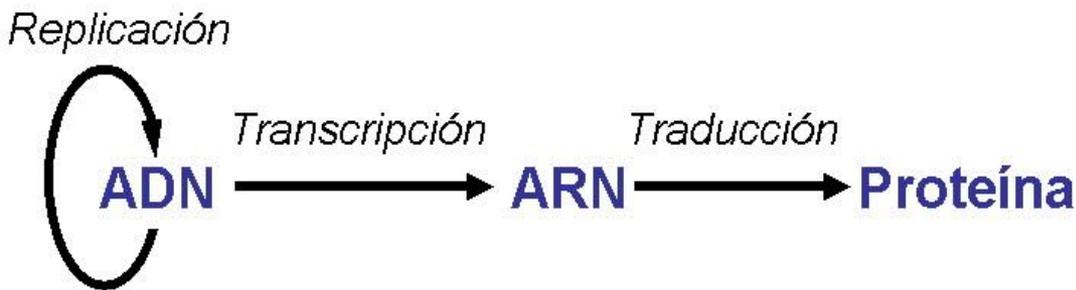
ADN → Molécula portadora de la **información** transmitida en los **genes**, y no las proteínas
Los genes han de **expresar** su información para que se formen las **proteínas** (que ejecutan las órdenes)

• 5.1.- EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

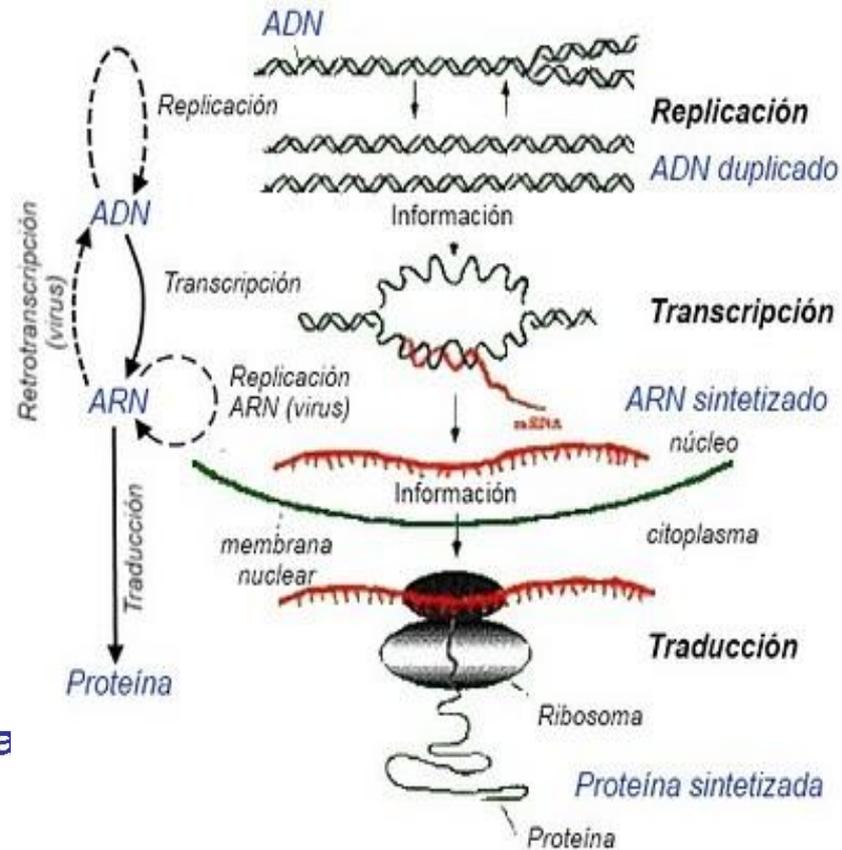
Gen → Segmento de **ADN** que contiene la información necesaria para que se sintetiza una **proteína** (o cadena polipeptídica)

Dogma Central de la Biología → La **información** fluye del **ADN** al **ARNm** y de este a la **proteína**

Propuesta inicial de Crick (1970)



Modificaciones posteriores



6. LA EXPRESIÓN DE LOS GENES

- Proceso universal y característico de todos los seres vivos.

Un gen se expresa cuando se **transcribe** (TRANSCRIPCIÓN) y se **traduce** (TRADUCCIÓN)

- **A) TRANSCRIPCIÓN: biosíntesis de ARN**

Una de las dos cadenas del ADN actúa como **molde** para sintetizar el ARN (con secuencia complementaria)

6.1 Formas de expresión de la información génica. No toda la información genética se transcribe y traduce:

- **ARNm:** se transcribe y se traduce (posee información del orden que ocupan los aminoácidos en la cadena)
- **ARNr y ARNt:** se transcribe pero no se traduce (colaboran en la síntesis de proteínas)
- **Secuencias reguladoras:** Ni se transcribe ni se traduce. (indican dónde empieza y finaliza la transcripción)

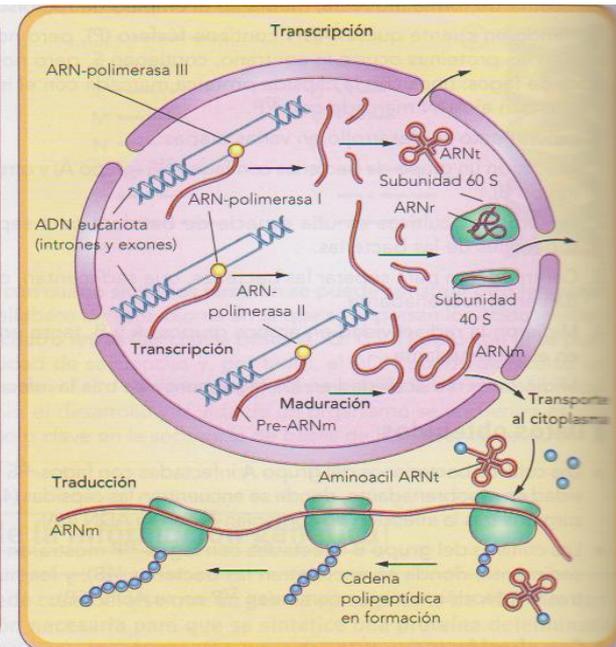
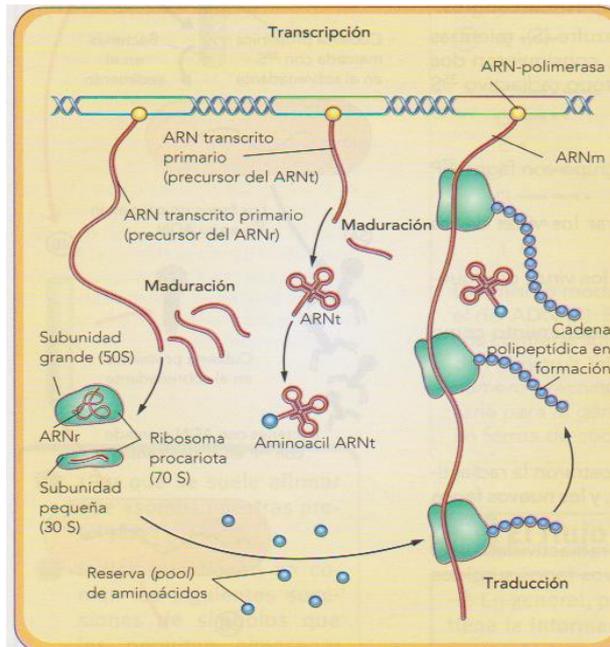
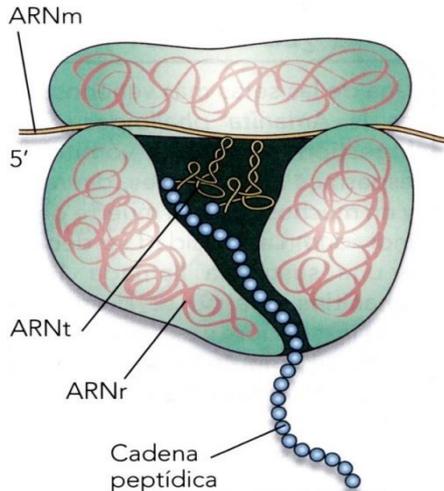
- **B) TRADUCCIÓN: biosíntesis de proteínas**

Ribosomas (citoplasma): Correspondencia entre ARNm (bases) y proteínas (aa). CÓDIGO GENÉTICO

Lugar de la transcripción y de la traducción:

- Procariotas (ADN disperso en citoplasma): Antes de finalizar la transcripción empieza la traducción

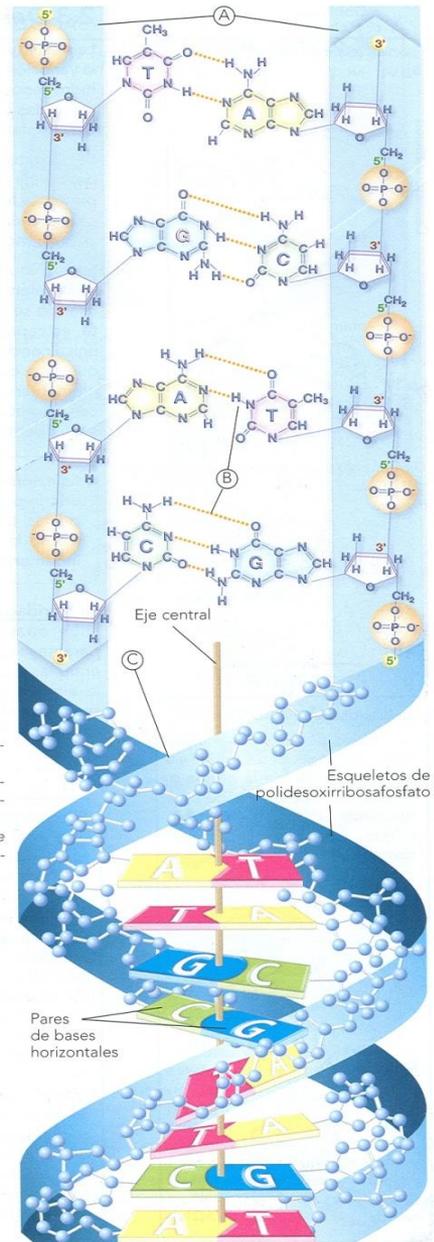
- Eucariotas: Transcripción → Núcleo
Traducción → Citoplasma



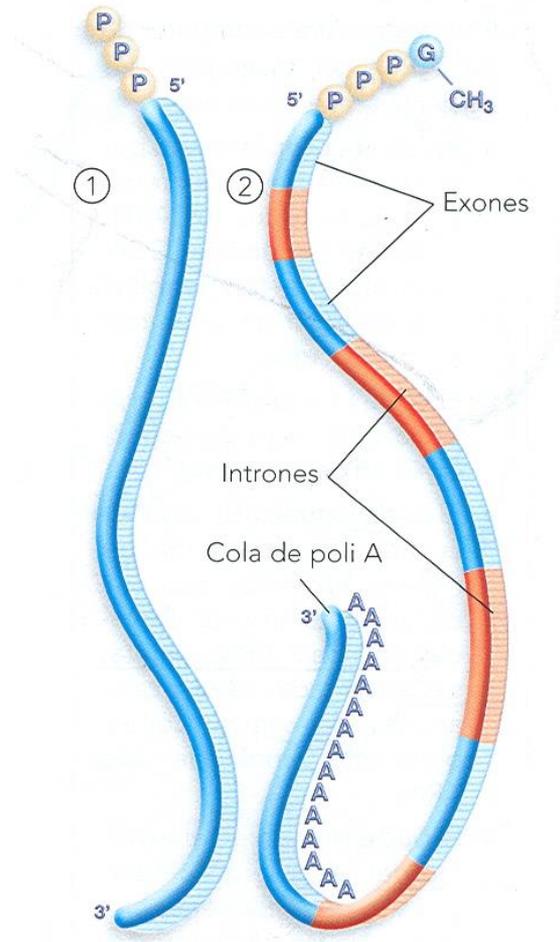
6.2 Expresión génica en procariotas y eucariotas

	PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
Genes	Genes continuos (Contienen toda la información para síntesis de proteínas)	Genes fragmentados : Exones (se transcriben y traducen) Intrones (se transcriben y NO traducen) Necesita maduración (eliminación de intrones)
ADN	Bajo grado de empaquetamiento (Asociado a pocas proteínas no histónicas)	Alto grado de empaquetamiento (Asociado a histonas, densamente empaquetado)
ARN polimerasa	1 ARN polimerasa sintetiza los tres ARN	3 clases de ARN polimerasa: ARN pol I : síntesis ARNr ARN pol II : síntesis ARNm ARN pol III : síntesis ARNt y otros pequeños
Localización transcripción - traducción	Citoplasma	Transcripción: Núcleo Traducción: Citoplasma
Tipos de genes	Policistrónicos (Varios puntos de iniciación y terminación) 1 ARNm largo que codifica ≠ proteínas	Monocistrónicos (1 punto de iniciación) 1 ARNm codifica 1 proteína
Maduración ARN transcrito	Sólo en ARN transcrito primario precursor del ARNt y ARNr	Transcritos primarios precursores de los tres ARN (ARNm, ARNr, ARNt)

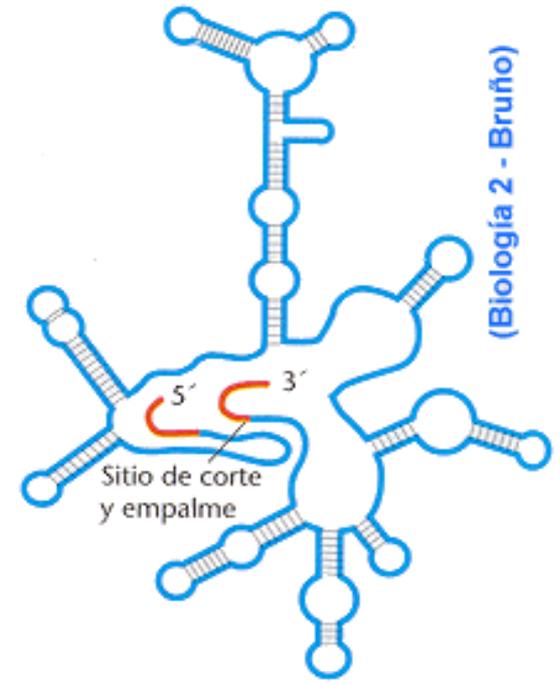
ADN



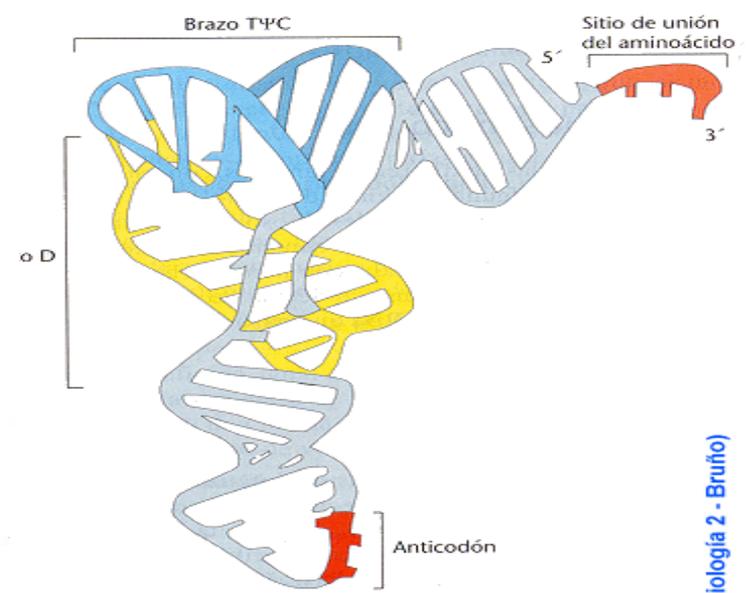
ARN



ARN mensajeros (ARNm) de procariontas (bacterias) (1) y de eucariotas (2).



Estructura secundaria de los ARNr.



Estructura terciaria del ARNt.

(Biología 2 - Bruño)

(Biología 2 - Bruño)

7.2.- Etapas de la transcripción del ARNm

- **INICIACIÓN** → 3 **Secuencias reguladoras**:

Promotor: Lugar de unión de la ARN pol II. Secuencias -25 **TATA** box y -80 **CAAT** – 120 rica en **GC** (La unión necesita de factores basales)

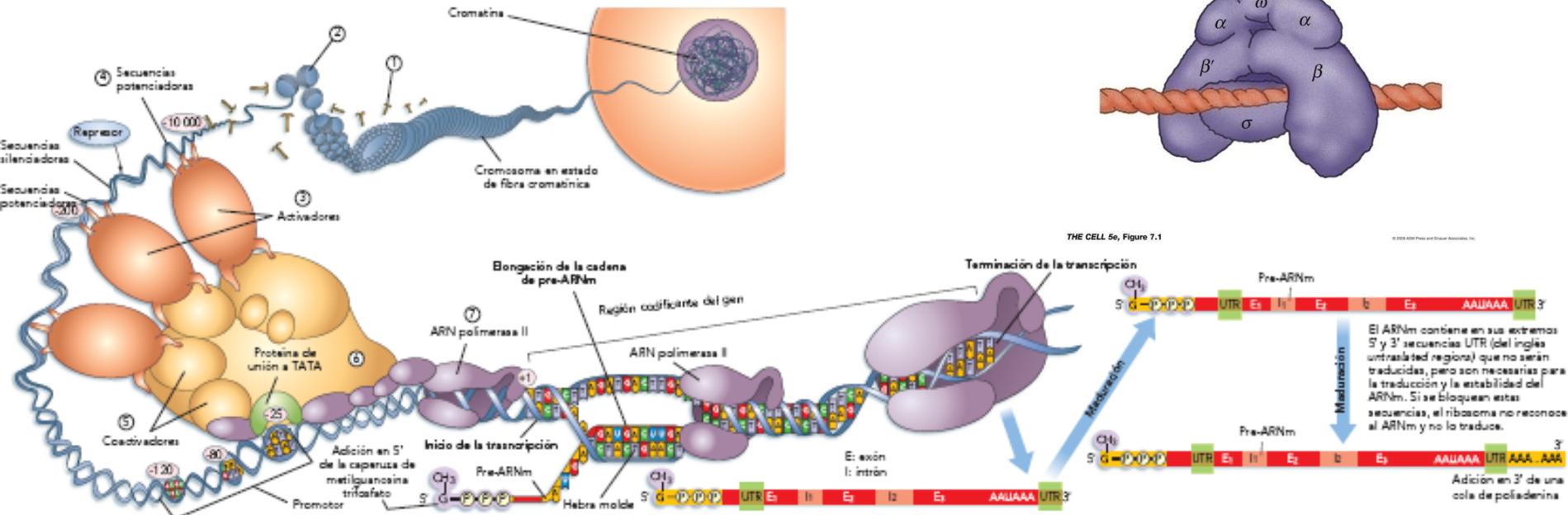
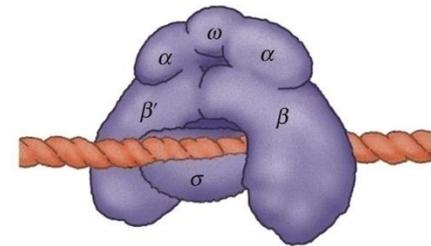
Secuencias potenciadoras (*enhancers*). Aceleran síntesis de pre-ARNm. Desempaquetan cromatina y facilitan unión factores basales con ARN pol II (mediante **coactivadores**)

Secuencias silenciadoras (*silencers*). Disminuyen síntesis. Se unen **factores represores**. Situadas entre secuencias activadoras impiden actuación de factores activadores.

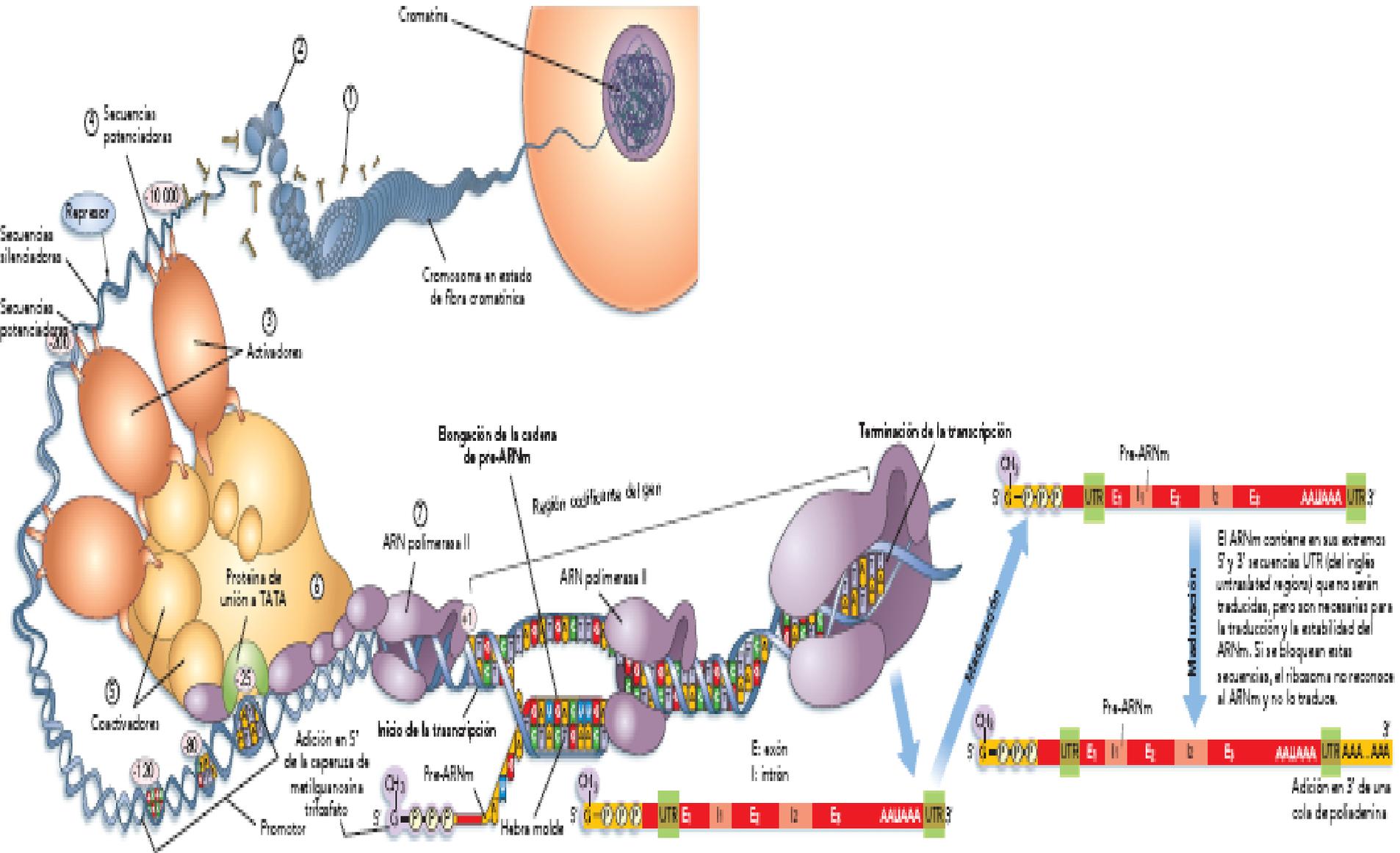
- **ELONGACIÓN** → ARN pol II recorre hebra molde sentido 3' → 5' formando pre-ARNm 5' → 3'
- Se transcriben intrones y exones
- **TERMINACIÓN** → Secuencia **TTATT**
- **MADURACIÓN** → Modificación en los 2 extremos (eliminación **intrones** y alteran secuencias)

Transcripción

Estructura de la ARN polimerasa procarionte



Transcripción



7.3.- Maduración postranscripcional

- Adición en 5' de la caperuza mGppp**

Evita degradación en núcleo (protege ataque nucleasas)

Los ribosomas la reconocen como inicio traducción

- Adición en 3' de cola poli -A**

Protege al ARNm alargando su vida

- Edición (corrección del pre-ARNm)**

Alteran secuencias del pre-ARNm que codificaran diferentes proteínas:

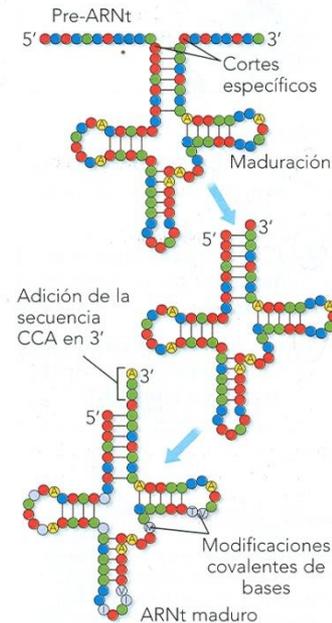
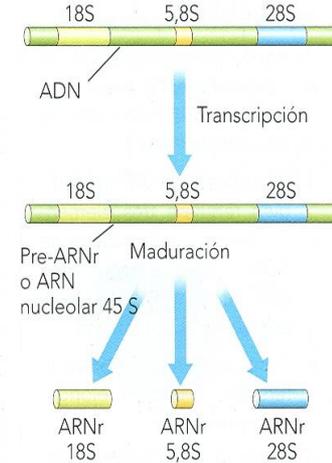
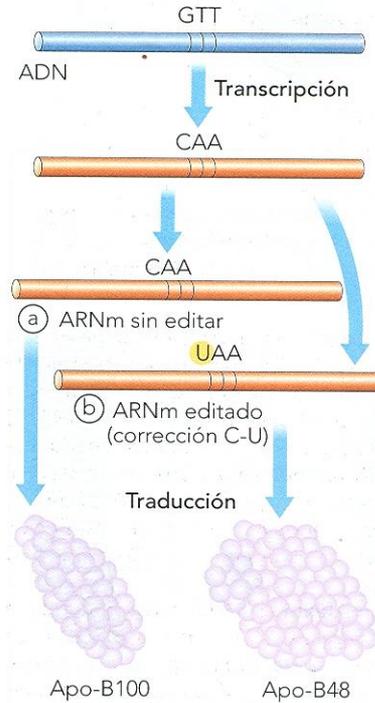
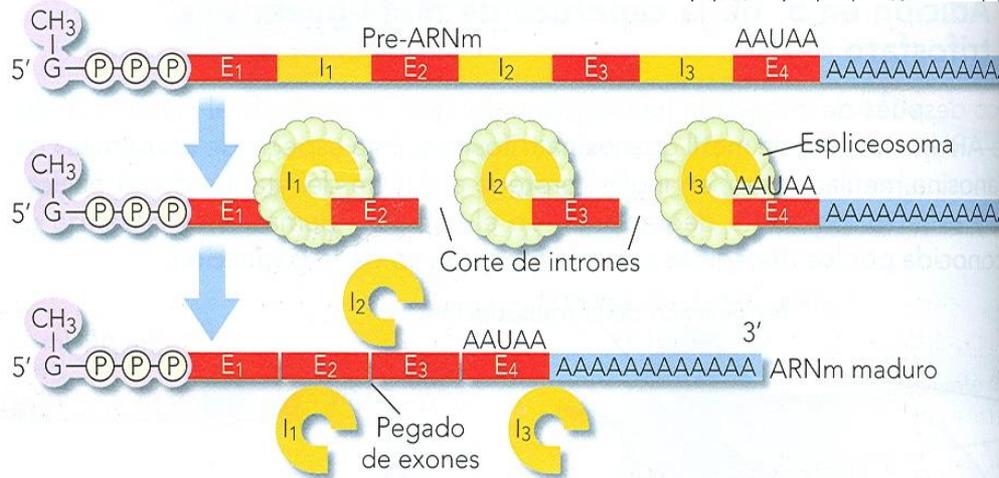
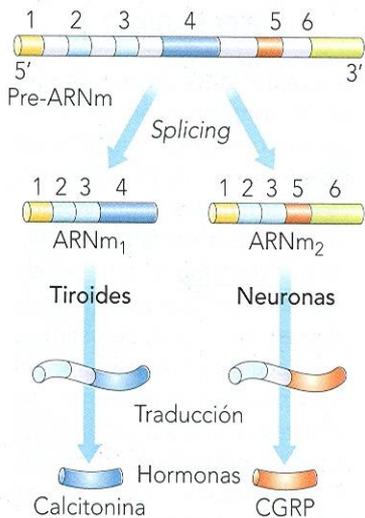
Introduce o elimina nucleótidos, o transforma unas bases en otras (desaminación de C origina el U)

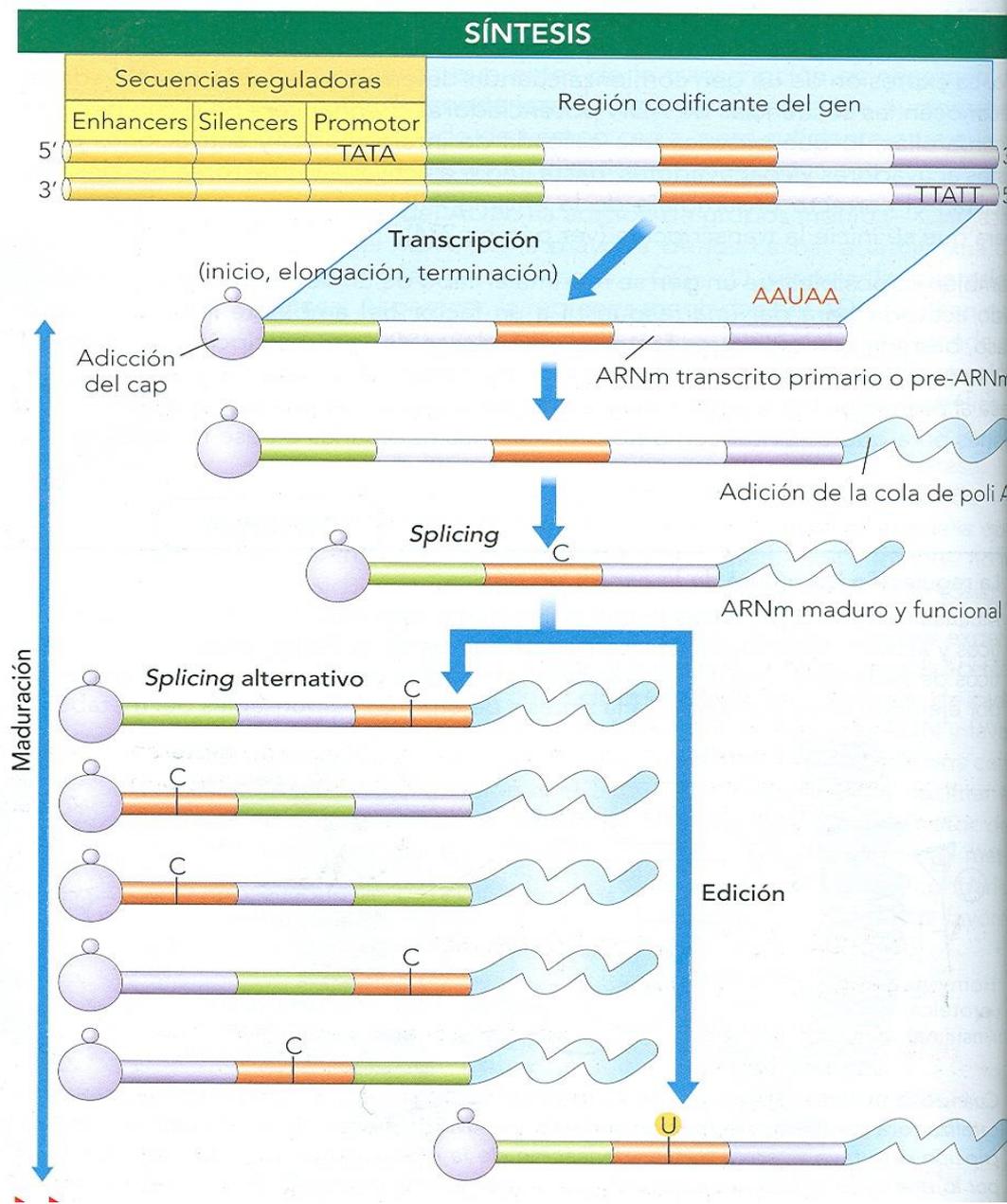
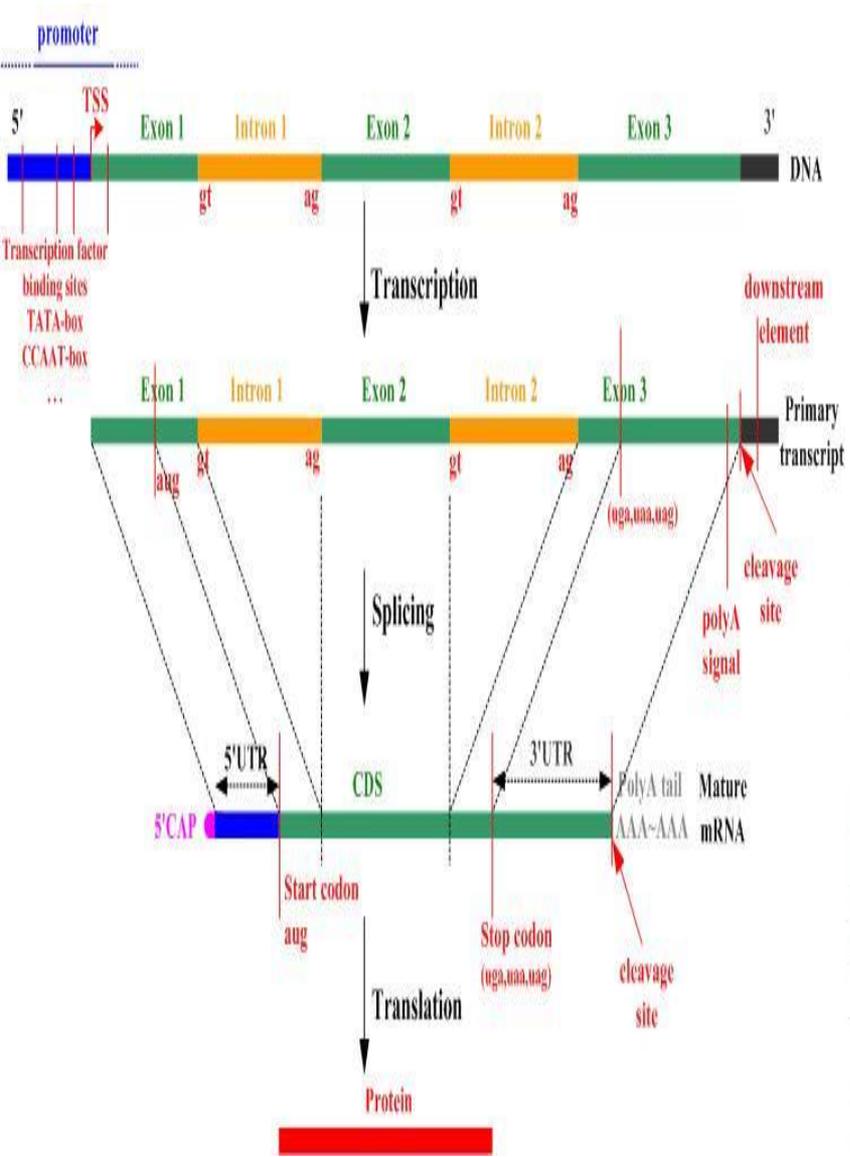
- Splicing (corte de intrones y pegado de exones)**

Espliceosoma: Maquinaria para splicing

Splicing alternativo

Un mismo gen puede producir diferentes proteínas



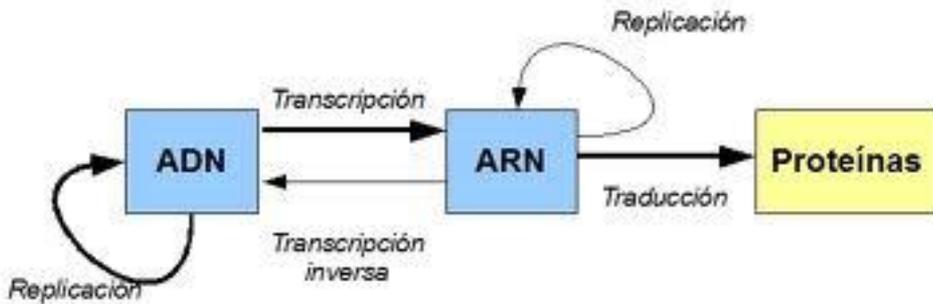


Diferencias transcripción

PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
El proceso es más simple	El proceso es más complejo
Se puede transcribir todo el DNA en cualquier momento	Sólo se puede transcribir el DNA que constituye la euromatina (cromatina descondensada)
Se transcribe la mayor parte del DNA genómico	La mayor parte de DNA genómico no se transcribe (sólo se transcribe el 35%)
El RNA transcrito primario es funcional (no precisa maduración postranscripcional)	El RNA transcrito primario sufre en el núcleo el proceso de maduración o procesamiento postranscripcional
Los mRNA se empiezan a traducir según van siendo sintetizados	Los mRNA deben ser transportados al citoplasma para participar en la traducción
Interviene un solo tipo de RNAPol	Intervienen tres RNAPol diferentes (I, II y III) que sintetizan los distintos tipos de RNA

8. RETROTRANSCRIPCIÓN

- Enzima **retrotranscriptasa** (*transcritasa inversa*) capaz de formar ADN a partir de ARNm



- Aparece en todas las células y algunos virus (**retrovirus**).
Formas:

- **Virus infectantes** → Componentes:

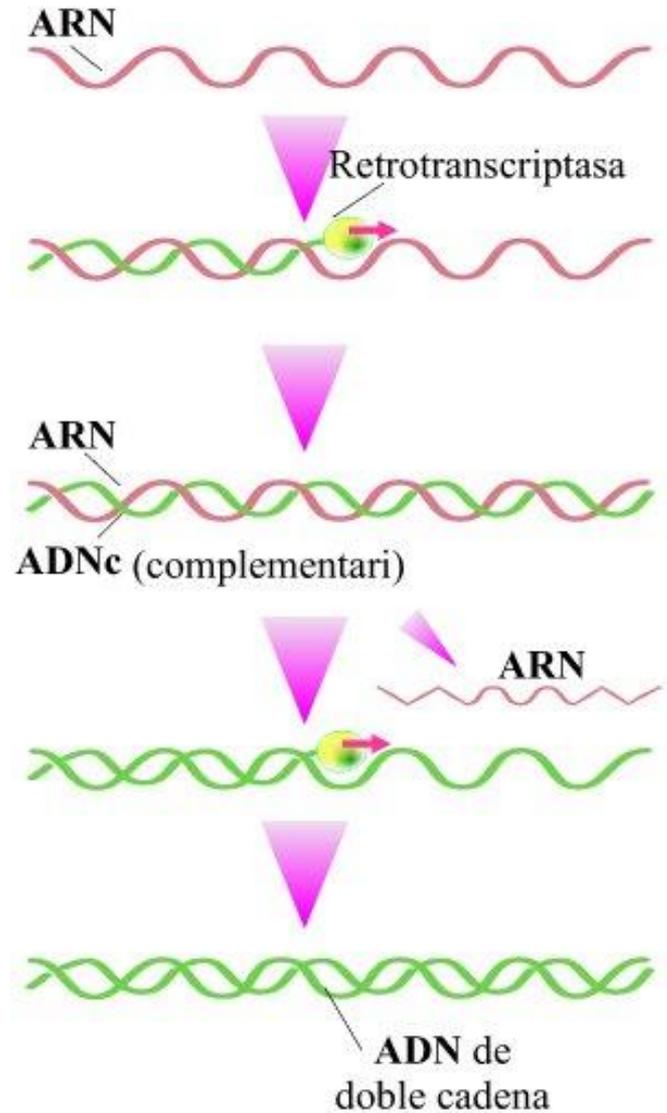
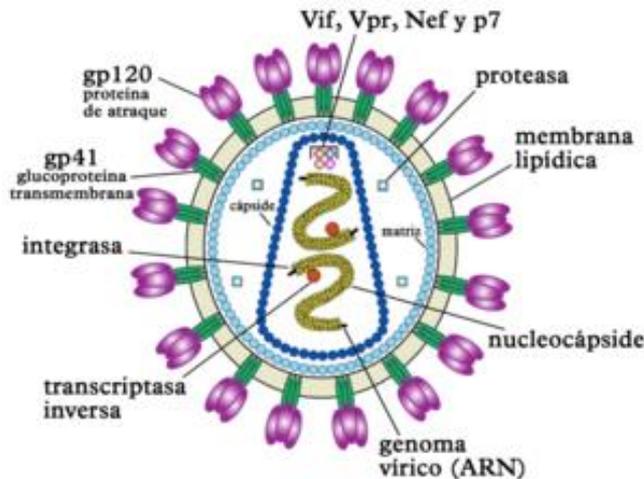
Genoma → 1 o más cadenas de **ARN**

Envoltura proteica → Cápsida

Enzima → Retrotranscriptasa

- **Provirus**:

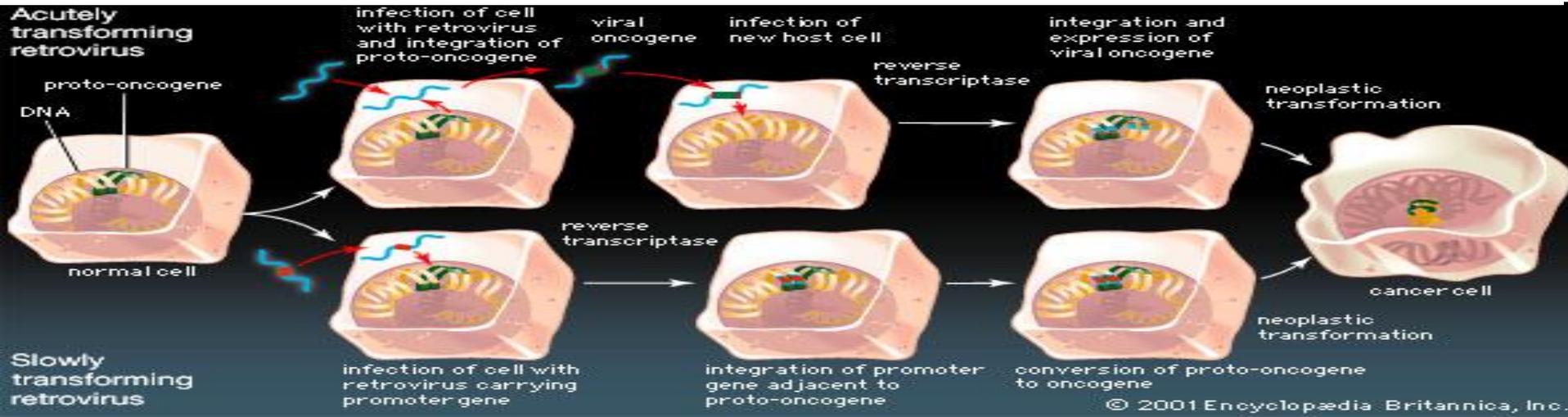
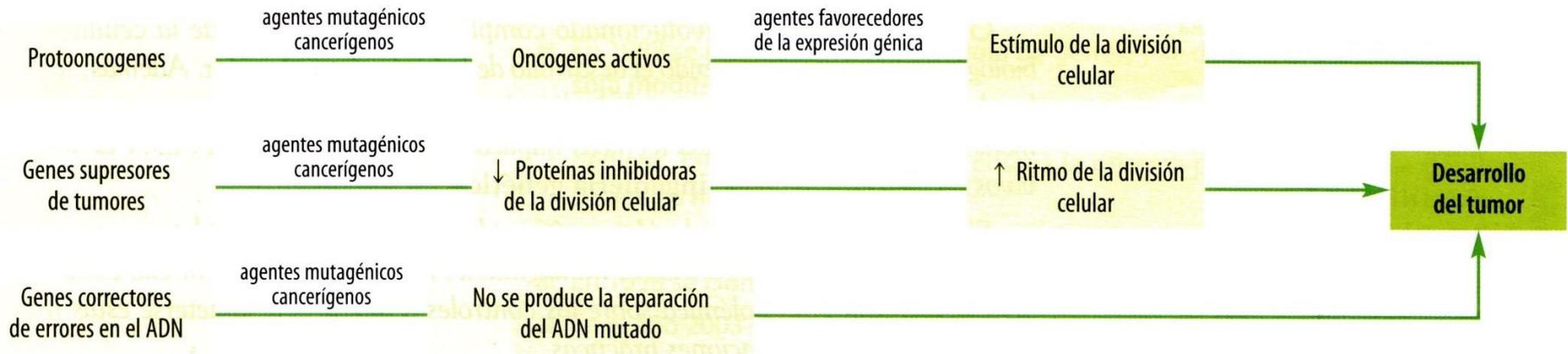
ADN integrado al cromosoma



8.2. Retrovirus, cáncer y evolución

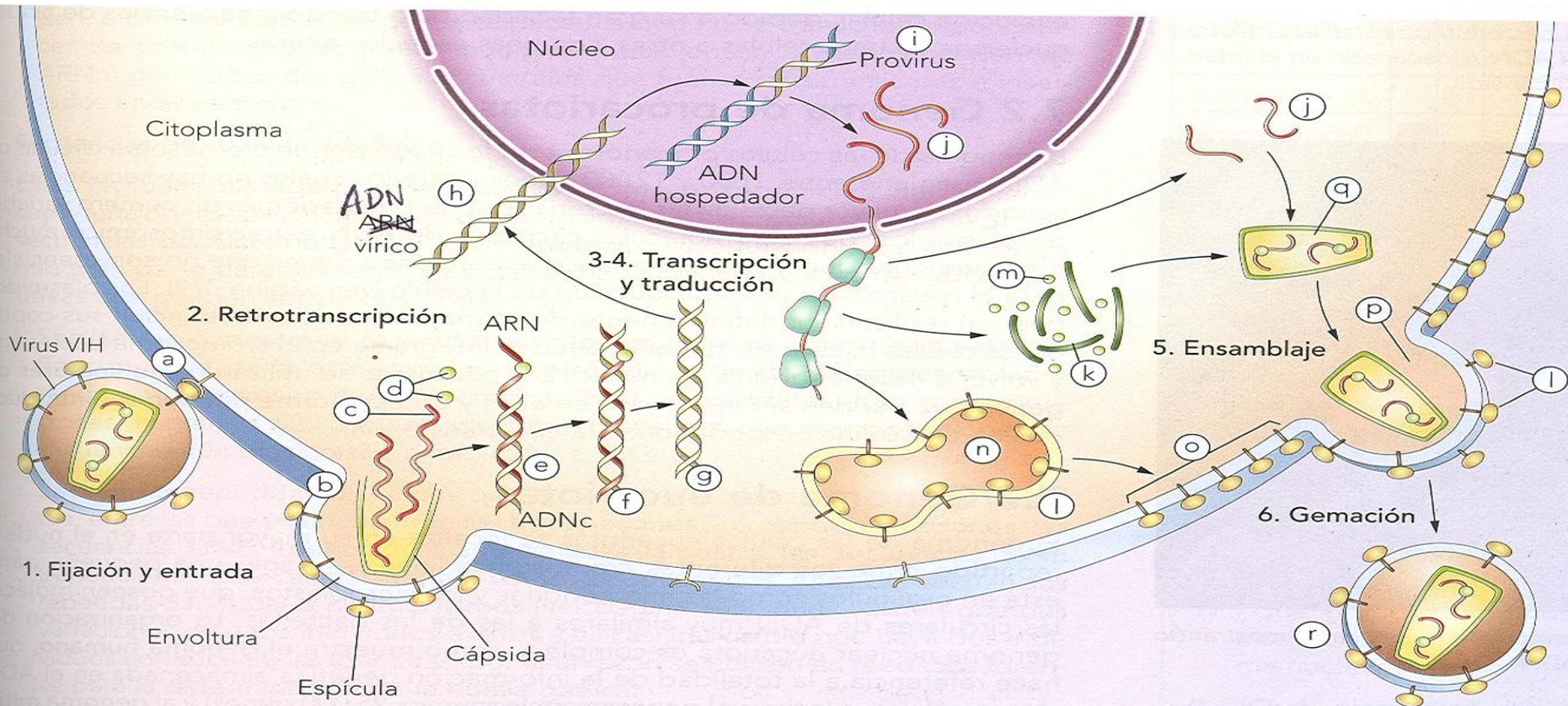
Retrovirus tumorales. Tipos:

- **Oncógenos** → Portadores de **oncogenes** (transforman célula normal en cancerosa)
- Activan los **promotores** de genes con efectos carcinógenos
- Transportan genes de misma o diferente especie y al insertarse producen mutaciones (perjudiciales o beneficiosa → transmisión horizontal → cambio evolutivo)



8.3. Ciclo vital de un retrovirus (VIH)

- **Fijación y entrada** → Unión retrovirus a receptores de membrana de linfocitos T
Fusión envoltura con membrana y entrada retrovirus
Descapsidación y liberación de ARN y retrotranscriptasas
- **Retrotranscripción** → Síntesis de ADN copia
- **Integración** → Formación del provirus (ADN vírico integrado en el cromosoma huésped)
- **Transcripción y traducción** → Utilización maquinaria celular para sintetizar componentes víricos
- **Ensamblaje** → Formación nuevos retrovirus
- **Gemación** → Salida de los retrovirus de la célula (con capacidad de infectar otras células)



9. EL GENOMA

• **Genoma:** Conjunto de toda la información genética contenida en un virus, una célula procariota o eucariota.

9.1.- Genoma vírico: Una **molécula** lineal o circular de ADN o ARN (varios cientos de genes)

9.2.- Genoma procariotas: Un **cromosoma** circular de ADN (1.000 – 12.000 genes) + plásmido

9.3.- Genoma eucariotas: Repartido en varios **cromosomas** lineales y orgánulos

- Genoma **humano:** Referido al contenido de un solo grupo cromosómico haploide (25.000 genes)

1'5% genes codificantes (98,5% ADN no codificante)

- **Estructura y organización del genoma nuclear humano:**

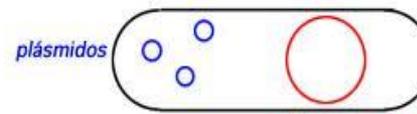
Genes (secuencias de ADN codificantes para proteínas y distintos ARN)

Secuencias de ADN no codificantes relacionadas con los genes (reguladoras, intrones)

Secuencias de ADN intergénico. Está formado por:

- Secuencias no génicas y no repetitiva
- Secuencias cortas muy repetitivas en tándem (*satélites, minisatélites, microsatélites*)
- Secuencias repetidas dispersas (*transposones, retrotransposones*)

El ADN de los procariotas



el cromosoma circ
En *E. coli* el ADN cromosom
una longitud de $\pm 4.000.0$
El perímetro del ADN mide
unos 1,28 mm.



GENOMA HUMANO

* **Genoma Mitocondrial**
(16.569 pb)

2 genes de ARNr
22 genes de ARNt
13 genes codificantes de polipéptidos

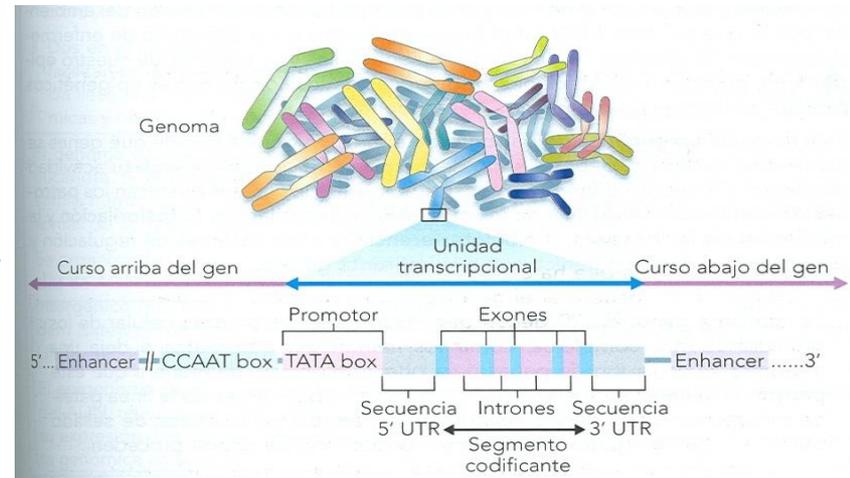
* **Genoma Nuclear**
(3,2 · 10⁹ pb)

ADN codificante

ADN no codificante

* Genes que codifican ARN
* Genes que codifican polipéptidos
* Secuencias relacionadas (pseudogenes, genes truncados...)

* Secuencias únicas o de bajo nº de copias.
* Secuencias repetidas en tándem:
+ satélite
+ minisatélite
+ microsatélite
* Secuencias repetidas dispersas:
+ Transposones LTR
+ Transposones de ADN
+ Elementos LINE
+ Elementos SINE



1. TRADUCCIÓN: descodificación del ARNm

Síntesis proteica. Convierte secuencia de ARNm en cadena de aminoácidos → formar **proteína**

- Localización: **Citoplasma** (ribosomas).

- Componentes:

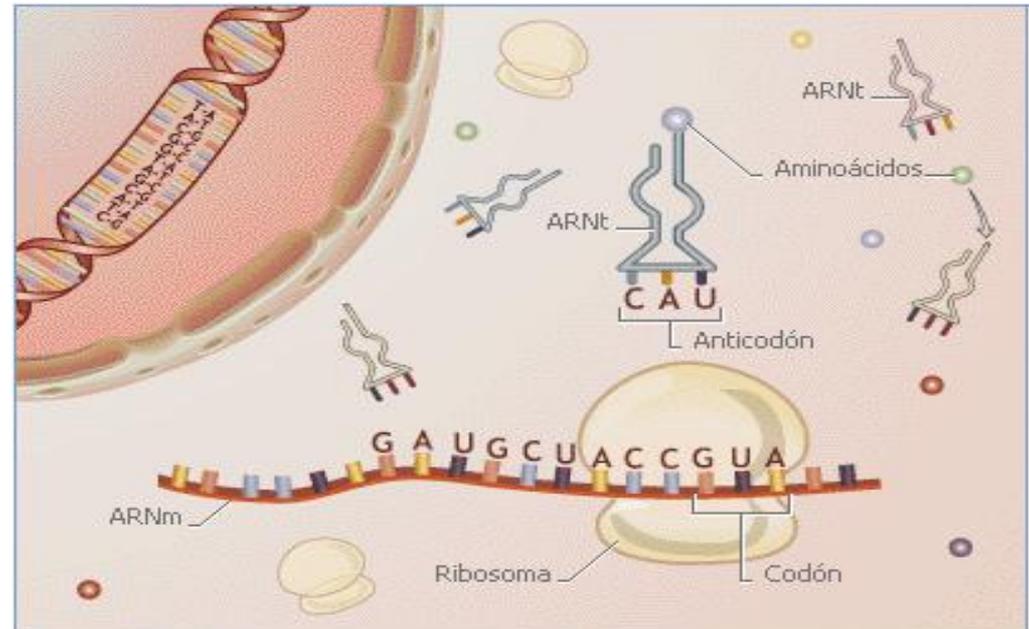
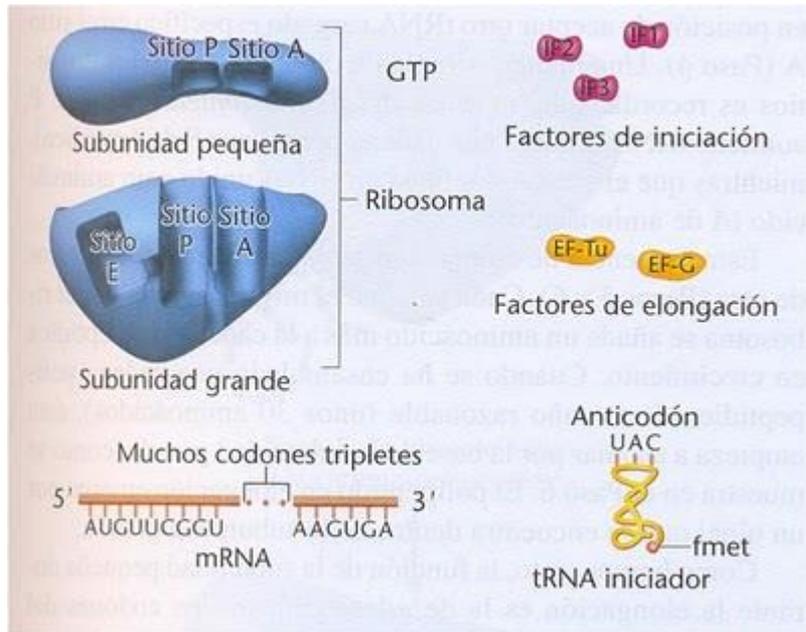
- **ARNm:** Transmite la información genética almacenada en el ADN a los sitios de síntesis proteica (ribosomas).

- **ARNt y aminoácidos.** Los aminoácidos se unen a los ARNt que los llevarán hasta los ribosomas, donde serán encadenados uno tras otro.

Unión mediante enzima **aminoacil-ARNt-sintetasa** (consume ATP).

- **Ribosomas.** Unión de los aminoácidos que transportan los ARNt siguiendo la secuencia de codones del ARNm según las equivalencias del **código genético**.

- **Factores de iniciación y elongación.** Proteínas necesarias para la traducción.



1.1. El código o la clave genética

Correspondencia entre **nucleótidos** y **aminoácidos**

- Características del código genético:**

- Es **universal** → Lo utilizan todos los seres vivos.

(excepto bacterias en unos pocos tripletes).

- **No es ambiguo** → Cada triplete tiene siempre su propio significado.

- **Todos los tripletes tienen sentido** → Bien codifican un aminoácido o bien indican terminación de lectura.

- Está **degenerado** → Hay varios tripletes para un mismo aminoácido (**codones sinónimos**).

(Ventaja → Un cambio en 1 nucleótido puede no alterar el orden de aminoácidos en la cadena)

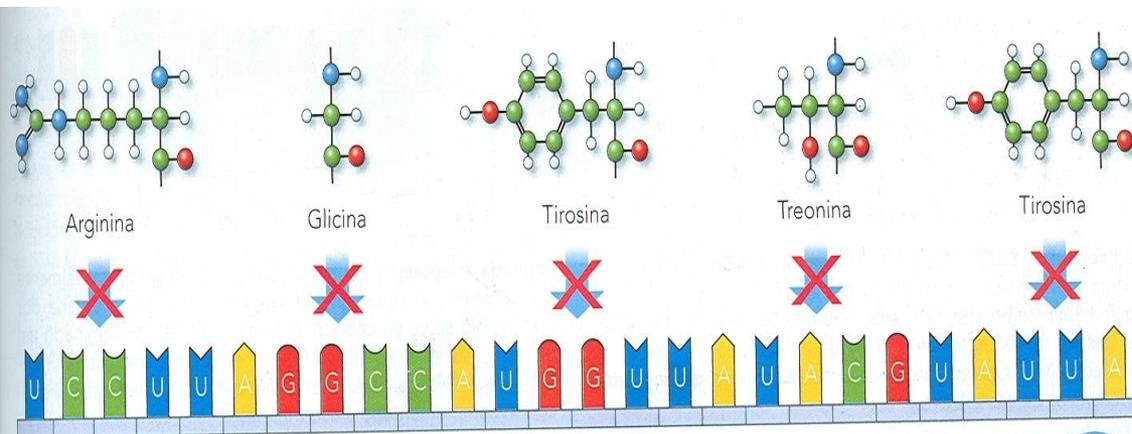
- **Carece de solapamiento** → Los tripletes no comparten bases.

- Es **unidireccional** → Los tripletes se leen en el sentido 5'-3'.

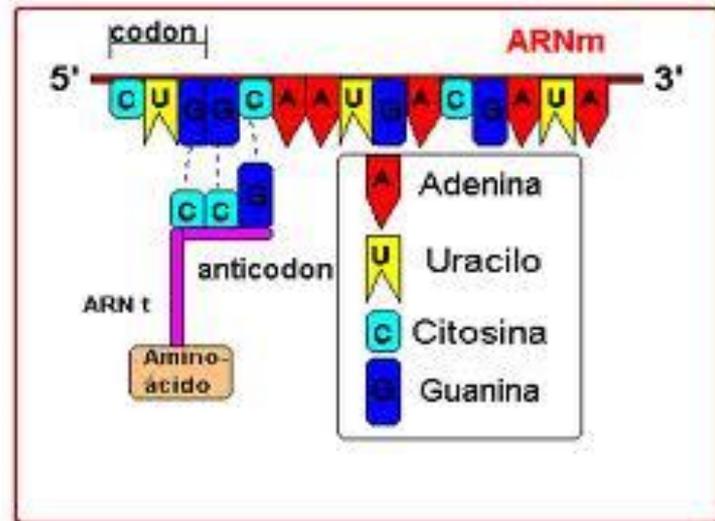
- Los aminoácidos NO reconocen directamente a sus tripletes.**

(No hay relación química entre bases y aminoácidos)

ARNt → Intermediario



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



2. La función de intérpretes de los ARNt

ARNt: Mantienen correspondencia entre tripletes de ARNm y aa. (gracias a secuencia CCA 3' y bucle anticodón)

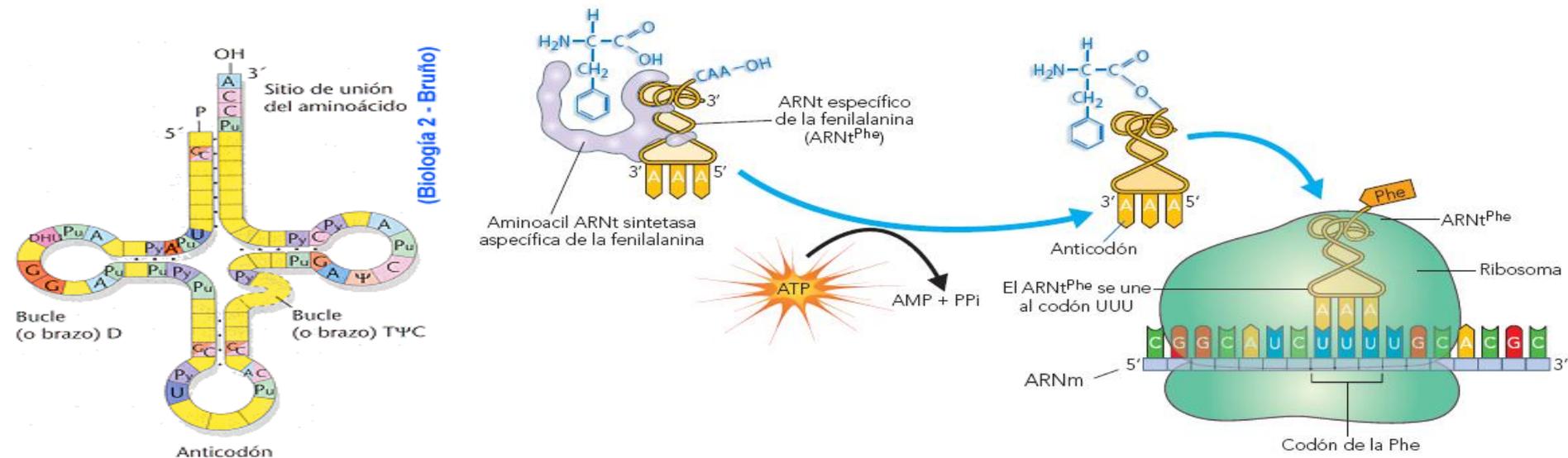
Activación ARNt

- **1ª Adaptación** → Transcurre en la enzima **aminoacilARNt sintetasa**
 - Unión específica ARNt al aa correspondiente → La enzima aminoacil-ARNt-sintetasa con 2 sitios específicos:
 - a) Reconocimiento del aminoácido (=> Existirán, al menos, 20 enzimas diferentes → 1 enzima por cada aa)
 - b) Reconocimiento secuencias de bases características de cada ARNt
- **2ª Adaptación** → Transcurre dentro del **ribosoma**

El ribosoma facilita la unión de cada codón con su anticodón correspondiente.

- Presenta estructura acanalada para albergar el ARNm y el ARNt+aa
- Forma enlace peptídico

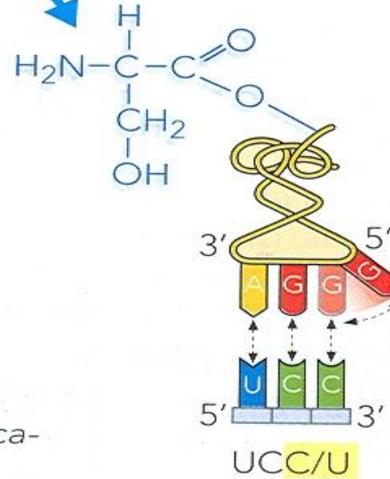
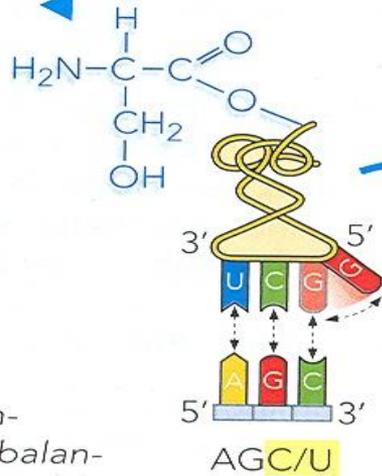
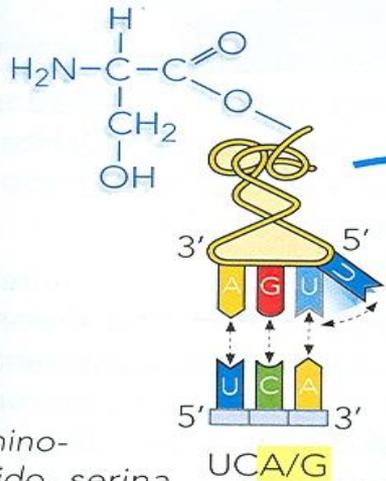
Reconocimientos específicos durante la traducción



2.1 Balanceo de la tercera base y degeneración del código genético

- Causa de la degeneración → ARNt
 - La complementariedad codón – anticodón solo es estricta en las 2 primeras bases del anticodón
 - **Balanceo:** Apareamiento defectuoso de la 3ª base del anticodón (produce la degeneración del código)
- Un mismo ARNt puede unirse con su anticodón a codones diferentes (que codifican un mismo aminoácido)

- **Isoaceptores:** Diferentes ARNt que aceptan el mismo aminoácido (entre 35 y 50 ARNt diferentes)



Tipos de apareamientos permitidos por el balanceo	
ARNt Extremo 5' del anticodón (base del balanceo)	ARNm Extremo 3' del codón
C	solo G
A	solo U
U	A o G
G	C o U
Hi (hipoxantina)	A, C o U

El aminoácido serina (Ser) posee tres ARNt isoaceptores distintos. Uno de ellos tiene la secuencia 3'...AGU...5' en su anticodón. Gracias al efecto de balanceo, la U de la tercera posición puede aparearse normalmente con la A del codón '...UCA...3' y también con la G del codón '...UCG...3'. Algo parecido ocurre con los otros dos isoaceptores, y por esta razón, el aminoácido serina está codificado por seis tripletes distintos.

3. Etapas de la traducción del ARNm en eucariotas

• 3.1 Iniciación de la traducción

Construcción **complejo iniciador 80S**

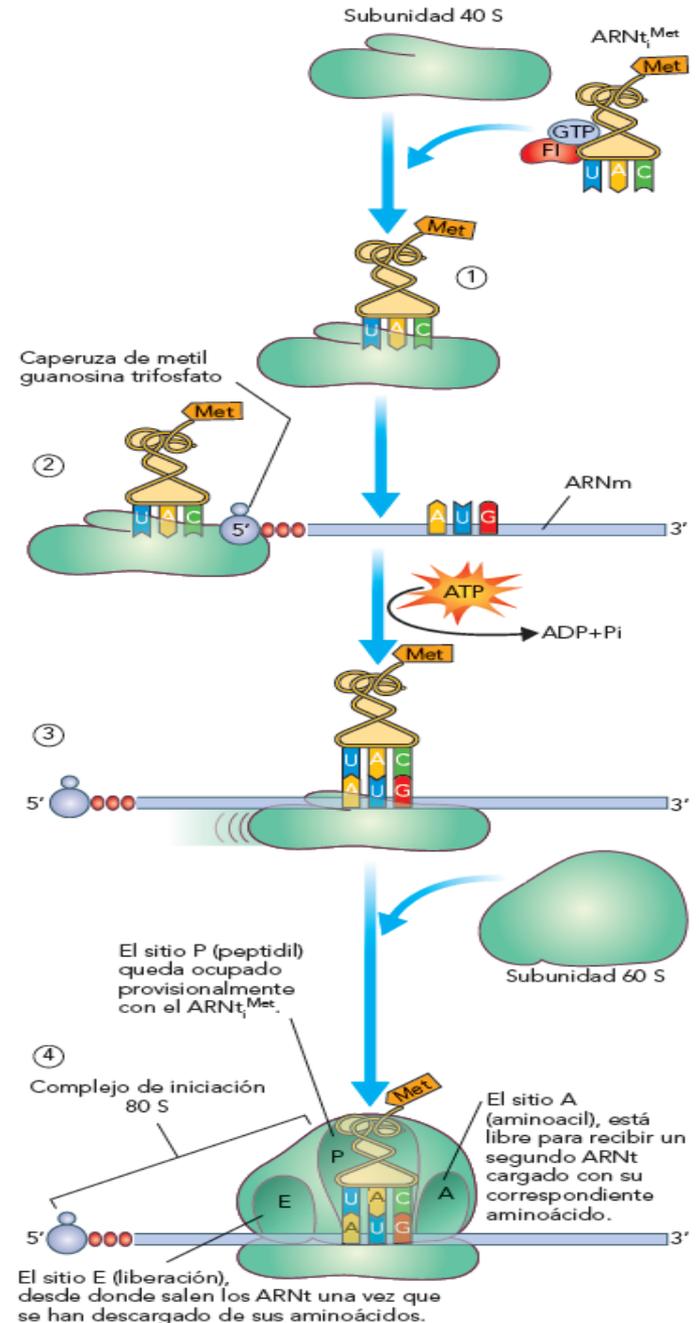
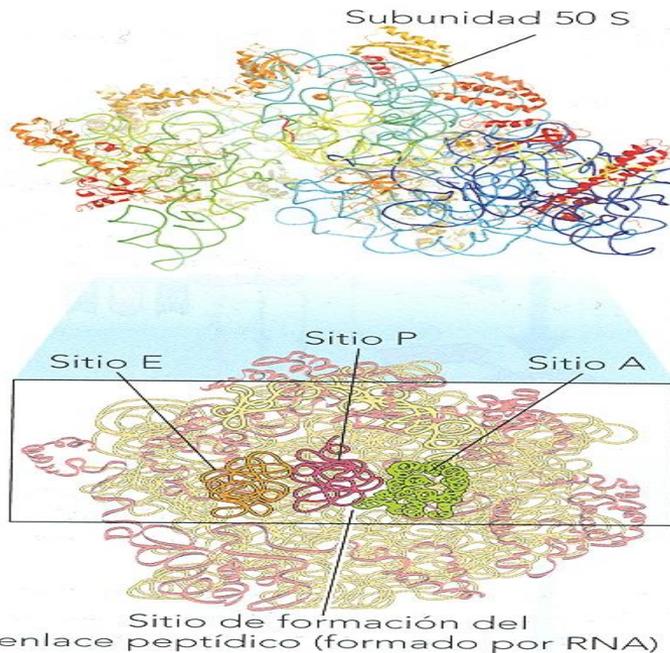
(Ribosoma, ARNm, y ARNt)

Pasos:

- Unión $\text{ARNt}_i^{\text{Met}} + \text{Fi}$ a la Subunidad pequeña ribosoma
- Unión al ARNm (Reconocimiento de la caperuza)
- Desplazamiento hasta el triplete AUG
- Acoplamiento de la subunidad mayor (complejo iniciación 80S)
- La **traducción** comienza con el triplete iniciador **AUG** (Met) más próximo al extremo 5' del ARNm

En la subunidad mayor → 3 **sitios de fijación**

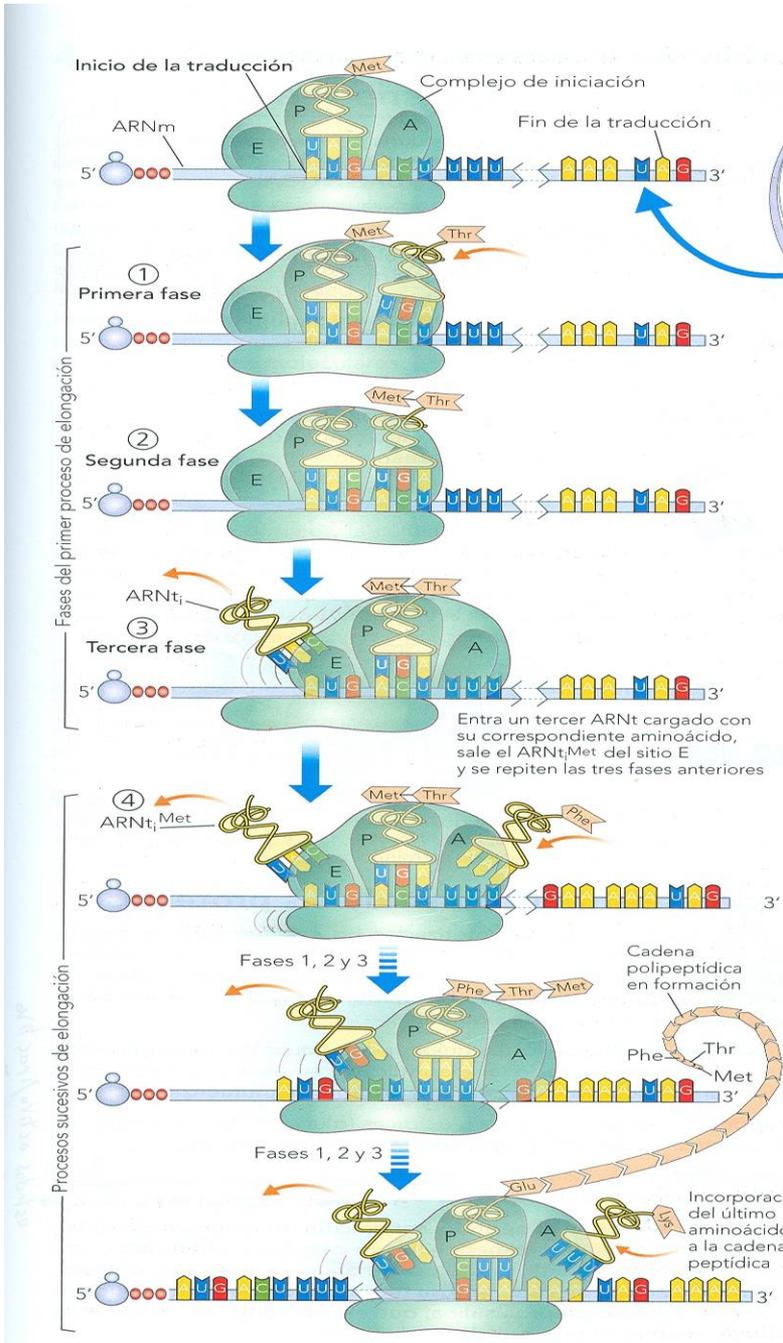
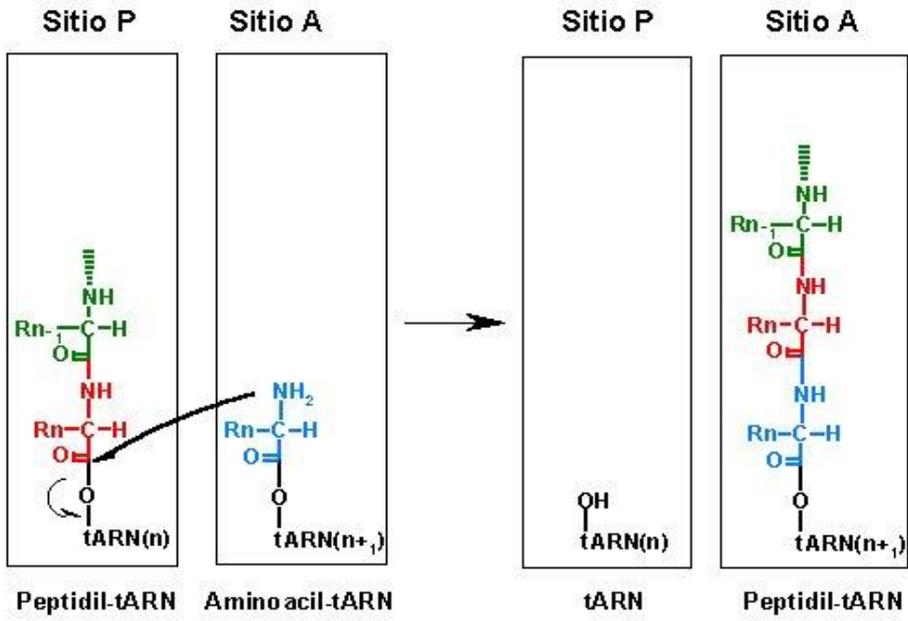
- P** (peptidil)
- A** (aminoacil)
- E** (liberación)



3.2. Elongación de la cadena peptídica

- Fases:
- 1. Entrada del ARNt-aminoácido.** Interviene factor de elongación (FE1) y GTP
- 2. Formación del enlace peptídico.** Complejo *peptidil transferasa* y ribozimas (ARNr 28S)
- 3. Translocación:** Interviene otro factor de elongación (FE2) y GTP. El FE2 desplaza el ribosoma 3 nucleótidos con la energía del GTP. (1º subunidad grande y luego la pequeña)

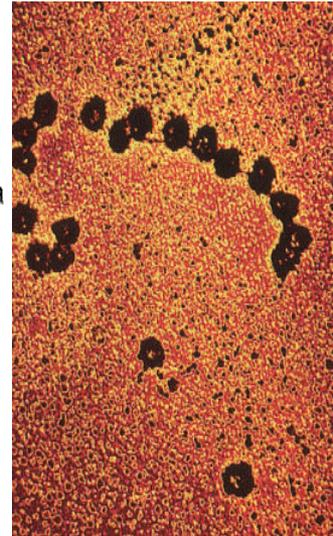
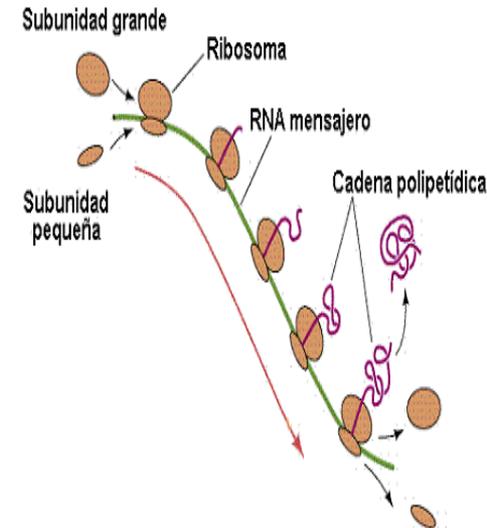
FASES SUCESIVAS



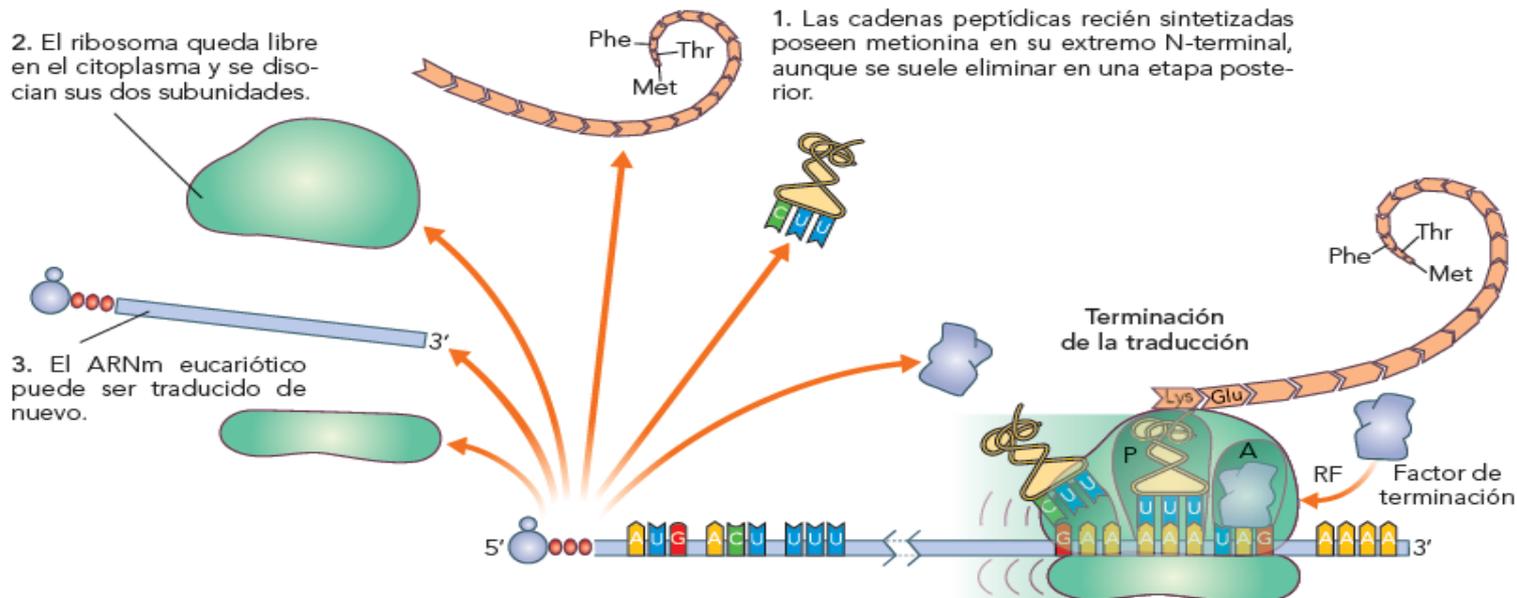
3.3. Terminación de la síntesis de la cadena peptídica

Cuando al trasladarse el ribosoma aparece en el sitio A uno de los codones de *terminación* (UAA, UAG, UGA).

- Unión de un **Factor de terminación** (impide que se una algún ARNt)
- La peptidil transferasa cataliza la unión a 1 molécula de agua
- La cadena peptídica se libera, las subunidades del ribosoma se disocian y se separan del ARNm.
- Grupos de ribosomas (incluso 100) pueden traducir al mismo tiempo una misma cadena de ARNm → polisomas o **polirribosomas**.

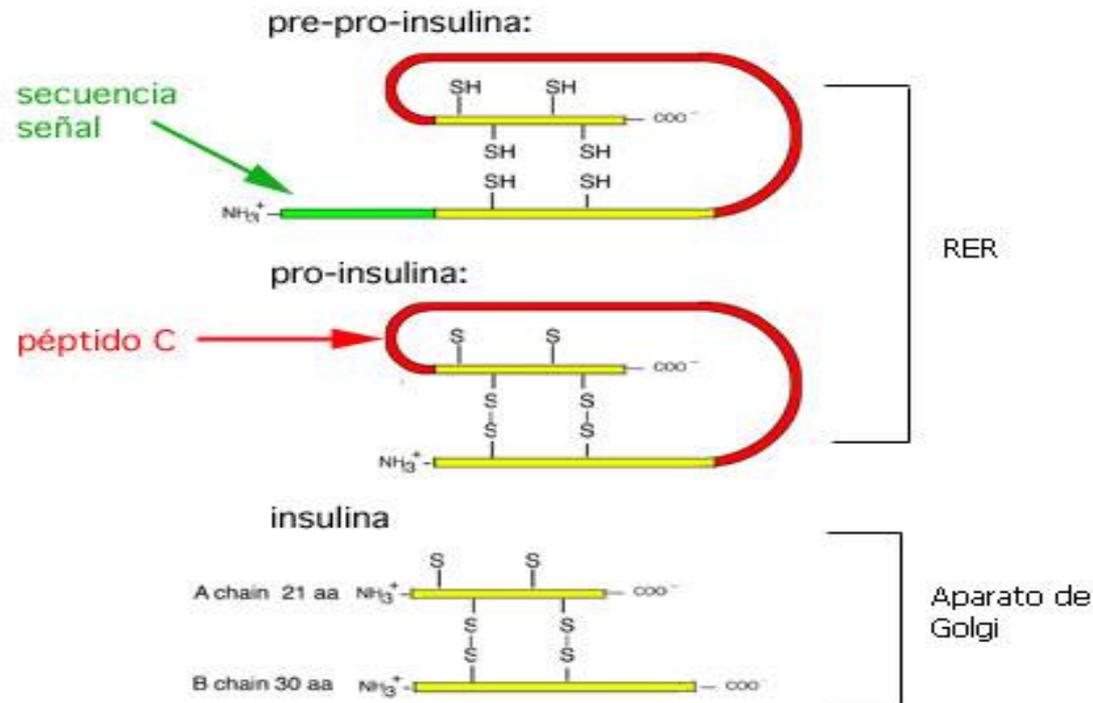


Terminación de la traducción



3.4. Maduración postraduccional de las proteínas

- Las proteínas recién sintetizadas requieren **modificaciones** antes de ser funcionales:
 - Formación de **puentes disulfuro** → Permiten el correcto plegamiento
 - Adición de **grupos prostéticos** Cadenas glucídicas, lipídicas, grupo hemo, coenzimas, ...
 - **Modificación covalente** de ciertos aminoácidos (fosforilaciones, metilaciones, ..).
- Producen cambios conformacionales (estados inactivo y activo de las proteínas)
- **Cortes proteolíticos:** Acortan el péptido (separación péptido señal, pérdida de la met inicial, eliminación péptido intermedio → Ej.- Maduración *insulina*)

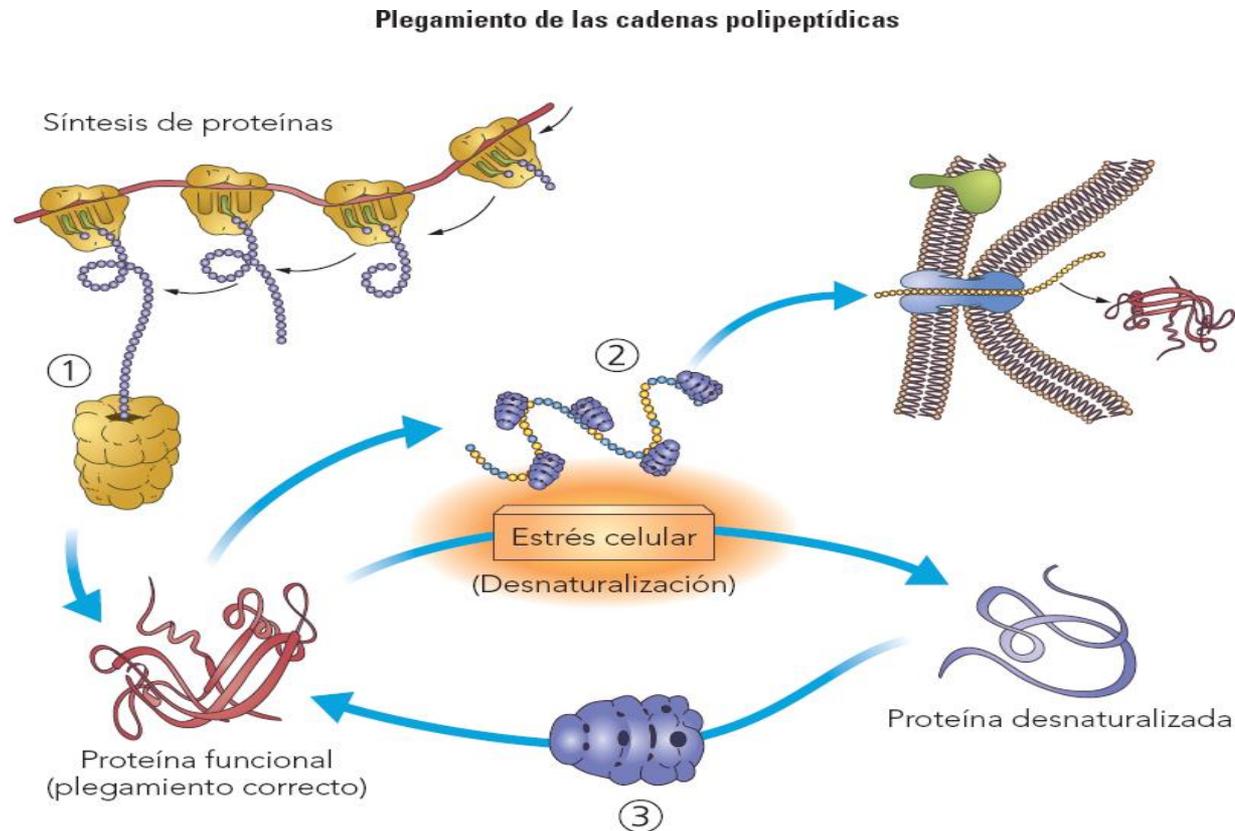


4. Plegamiento postraduccional de las proteínas: chaperonas moleculares

El **plegamiento** de las cadenas peptídicas es **espontáneo**

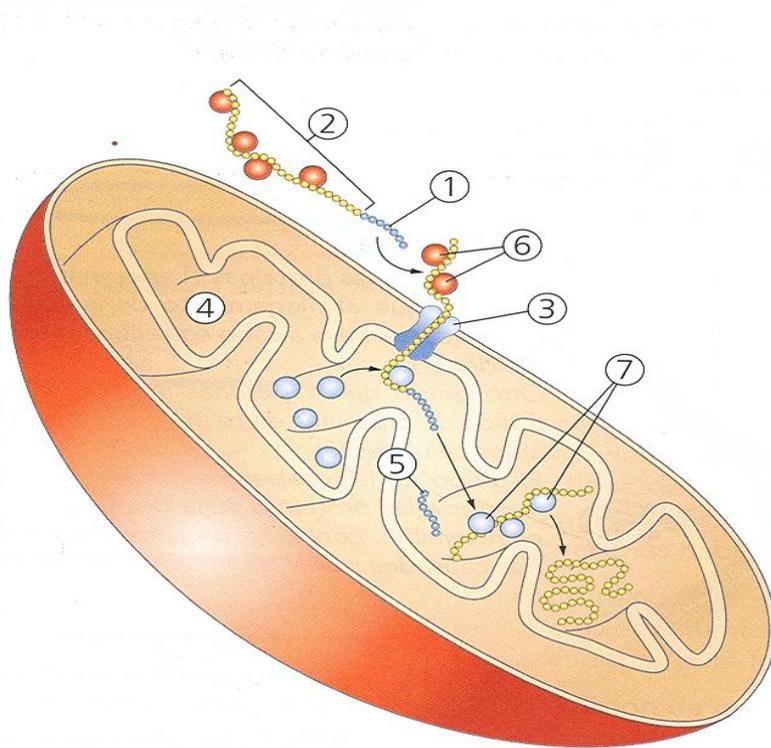
Cuando no es espontáneo → requiere la presencia de **chaperonas moleculares**

- **Chaperonas:** Proteínas que ayudan a las cadenas polipeptídicas a plegarse.
- Acciones:
 - Plegamiento correcto cadenas recién sintetizadas (1)
 - Migración celular → Trasvase de proteínas entre citosol y orgánulos (2)
 - Renaturalización ante situaciones de estrés → Reparar proteínas desnaturalizadas (3) Chaperonas térmicas o anti-estrés.

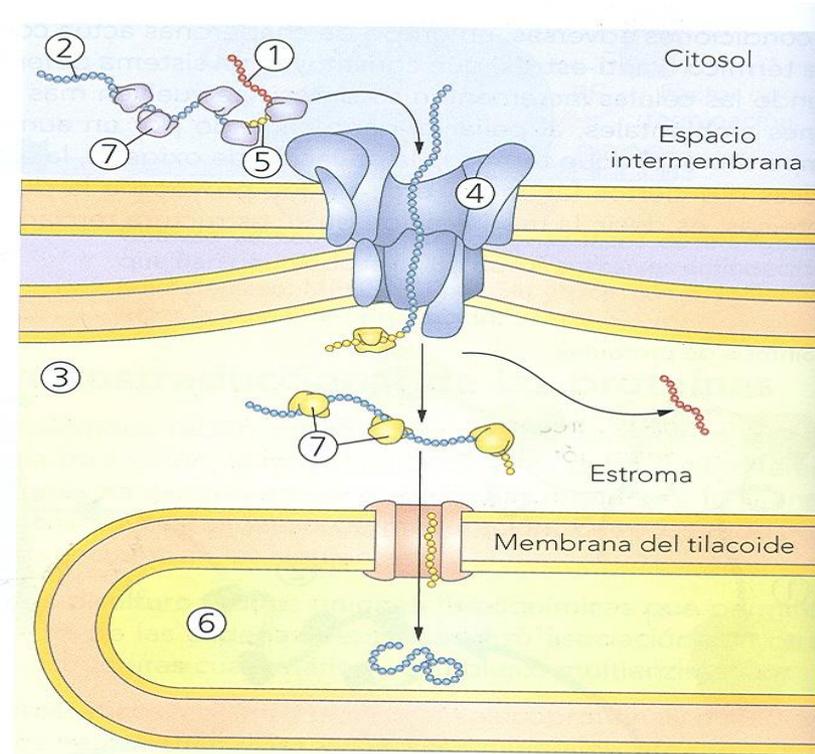


5. Exportación y destino de las proteínas

- La localización de los ribosomas (citosol – RER) depende del **destino final** de la proteína
- CITOSOL → Enzimas metabolismo citosol y proteínas para núcleo, mitocondrias, cloroplastos, peroxisomas
- RER → Componentes de membrana, lisosomas o segregadas (hormonas) → Presencia de **péptido señal**
- El transporte al interior de orgánulos requiere **chaperonas**



Transporte de una proteína al interior de una mitocondria. El péptido señal (1) dirige a la proteína sintetizada en el citosol (2) hacia una proteína canal (3), a través de la cual penetra en la matriz mitocondrial (4), donde es eliminada la secuencia señal (5). Las proteínas chaperonas (6) colaboran en el proceso manteniendo la conformación extendida de la cadena peptídica y más tarde ayudan a recuperar su conformación funcional (7).



Transporte de una proteína al interior del tilacoide de un cloroplasto. La proteína posee dos péptidos señal distintos. El primero (color rojo) (1) conduce a la proteína sintetizada en el citosol (2) al interior del cloroplasto (3) a través de una proteína canal (4) de la doble membrana. El segundo (color amarillo) (5) dirige a la proteína hacia el interior de un tilacoide (6). Ambos péptidos señal son eliminados más tarde. Las proteínas chaperonas (7) colaboran manteniendo la conformación extendida de la cadena peptídica.

6. Regulación expresión genética en eucariotas

Evita despilfarro de energía → se sintetiza únicamente las proteínas necesarias en cada momento y en concentraciones adecuadas

Activan unos genes y reprimen otros

Niveles de control:

6. 1 Control de la estructura de la cromatina:

Metilaciones (CH₃) → **INACTIVA**

- Del **ADN**. En **C** silencia la expresión génica (ADN conformación Z)
- De las **histonas**: Aumenta condensación cromatina.

Acetilaciones (CH₃-CO-): ↓ afinidad de **histona** por ADN (Impide la aproximación de nucleosomas) → cromatina descondensada → **ACTIVA** transcripción.

6. 2 Control de la transcripción

- Elementos traslocables (**Transposones** o genes saltarines) se insertan en secuencias codificantes o reguladoras → activan o inhiben transcripción
- Factores de la transcripción → Unión activadores o represores. Ej.- Insulina

6. 3 Maduración postranscripcional

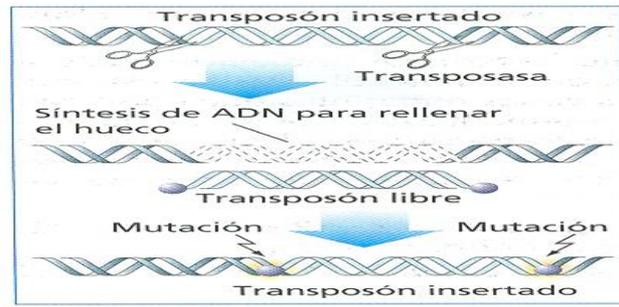
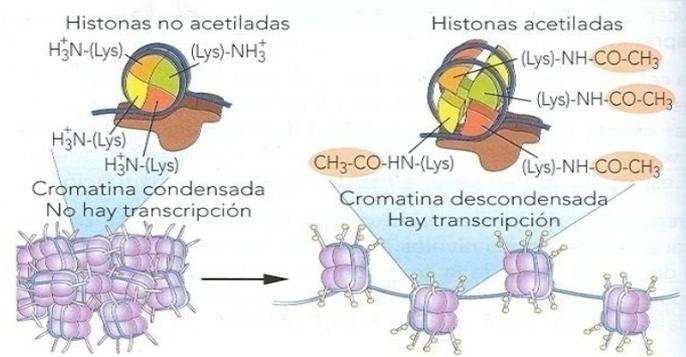
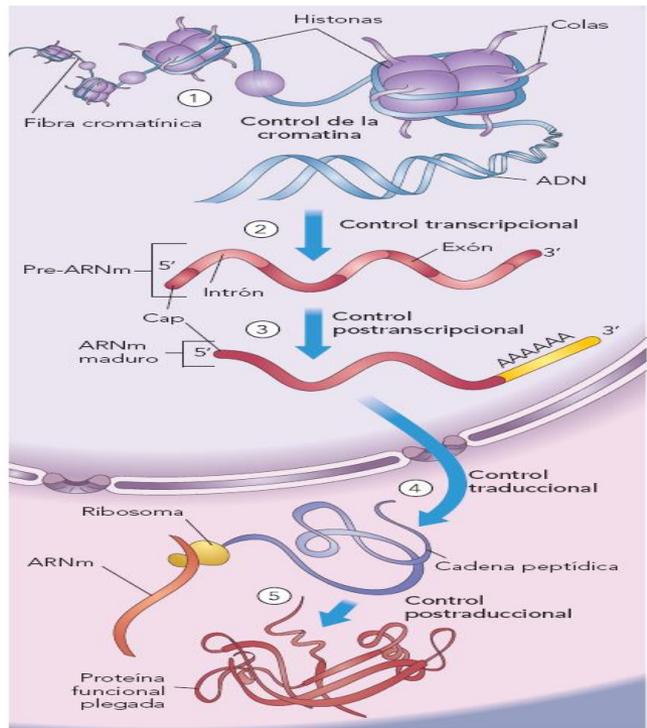
- Edición y Splicing alternativo: origina secuencias distintas de un pre-ARNm (Amplifica su expresión génica → proteínas diferentes)

6. 4 Control de la traducción

- Actuando en secuencias UTR del ARNm: Inhiben traducción y facilitan su degradación (eliminan caperuza, acortan cola poli-A)
- **Ribo-llaves** (tipo ARN): interruptor: Encendido (traduce) Apagado (no)
- ARN interferencia: Silencian expresión génica (impiden traducción)

6. 5 Control del procesamiento postraduccional (Modificación en proteína)

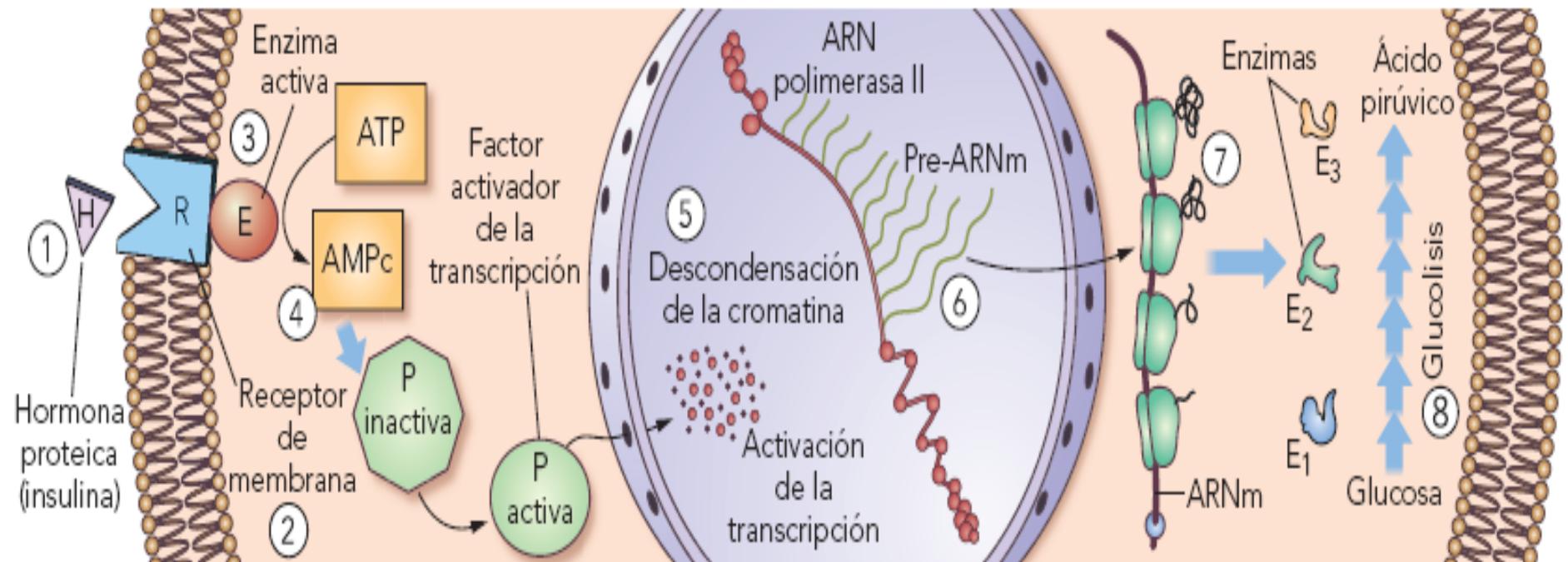
- glucosilaciones, fosforilaciones, gr prostético (activa <=> inactiva)
- Adición de **Ubiquitina**: proteína para degradación en **proteosomas**



Ejemplo de regulación expresión génica: **Insulina**

- **Insulina** se une a **receptores** y activan **factores de transcripción**. Estos se unen a los **potenciadores** y activan **expresión de enzimas** del metabolismo glucídico.

Control hormonal de la expresión génica



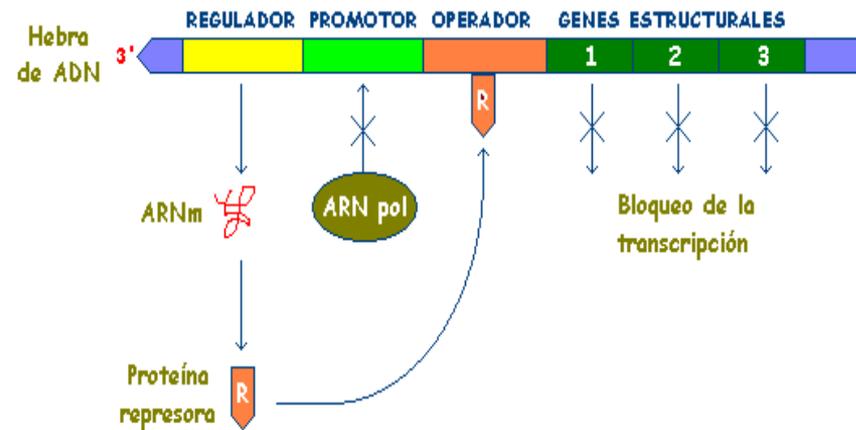
Regulación procariotas: Operón

- OPERÓN: Unidad genética funcional

Formado por: Gen regulador, Promotor, Operador, Gen estructural

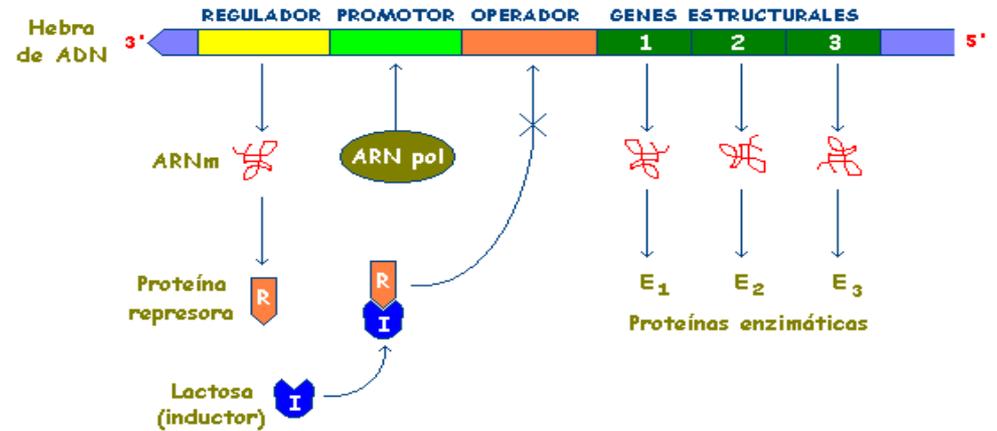
OPERÓN 'LAC'

CUANDO NO HAY LACTOSA EN EL MEDIO → REPRESIÓN



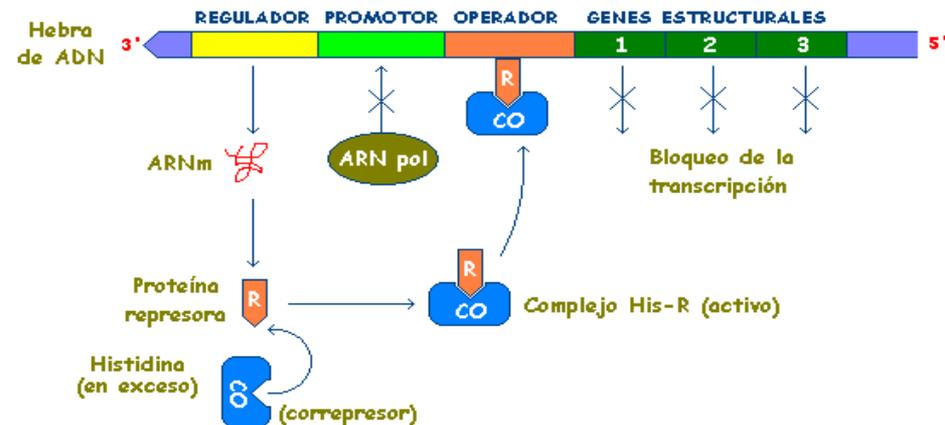
OPERÓN 'LAC'

CUANDO SÍ HAY LACTOSA EN EL MEDIO → INDUCCIÓN



OPERÓN 'HIS'

CUANDO HAY EXCESO DE HISTIDINA → REPRESIÓN



OPERÓN 'HIS'

CUANDO HAY DISMINUCIÓN DE LA HISTIDINA → INDUCCIÓN



7. El epigenoma humano

- Conjunto de marcas colocadas sobre el ADN que indican qué genes se expresan y cuáles no → Modificaciones (**reversibles**) en el empaquetamiento del ADN (metilaciones, acetilaciones)

Epigenética → Cambios en la actividad genética que no implican modificaciones en el código genético (actúan por encima de éste)

Se **heredan** y alteran la expresión génica **sin alterar la secuencia del ADN**.

No afectan a la secuencia de nucleótidos pero si **alteran su expresión** dependiendo de condiciones **medioambientales**

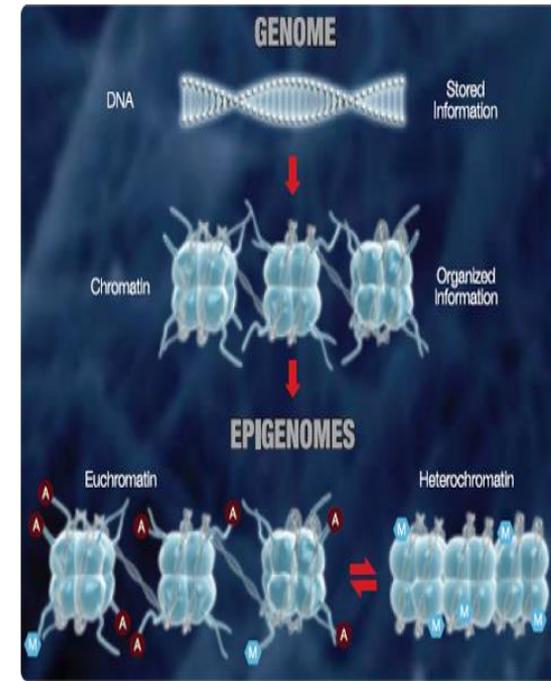
Cambian en respuesta a señales internas y/o externas (hábitos sociales, dietas)

Una única secuencia de ADN (**genoma**) genera múltiples estados cromatínicos (**epigenomas**)

- **Mecanismos de control epigenético:** Metilación ADN e histonas, acetilación, fosforilación, ribointerferencia, impronta genética, ...

Hacen que unos genes se expresen y otros no dependiendo del ambiente.

- **Impronta genómica:** Mecanismo epigenético de **sellado génico** (**genes silenciados**) que puede modificar el fenotipo. Es diferente para genes maternos o paternos.



Cromosoma

