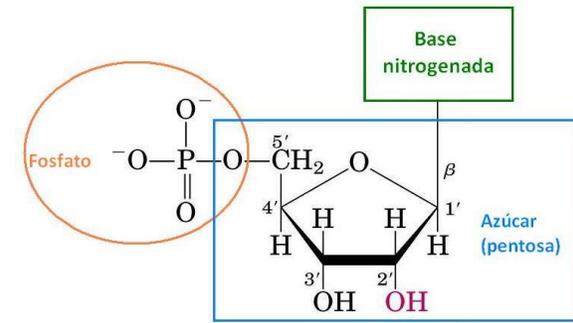


Unidad V: Ácidos Nucleicos
Unidad VI: Metabolismo de ácidos nucleicos

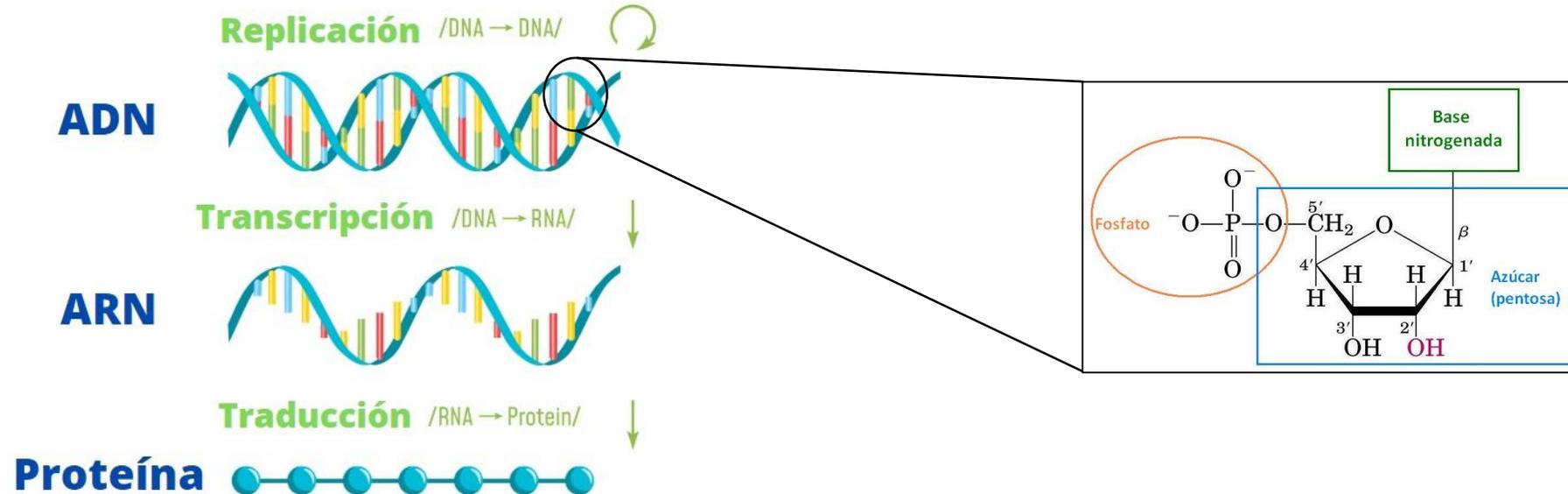
Nucleótidos y Ácidos nucleicos



* Los ácidos nucleicos están formados por cadenas de nucleótidos

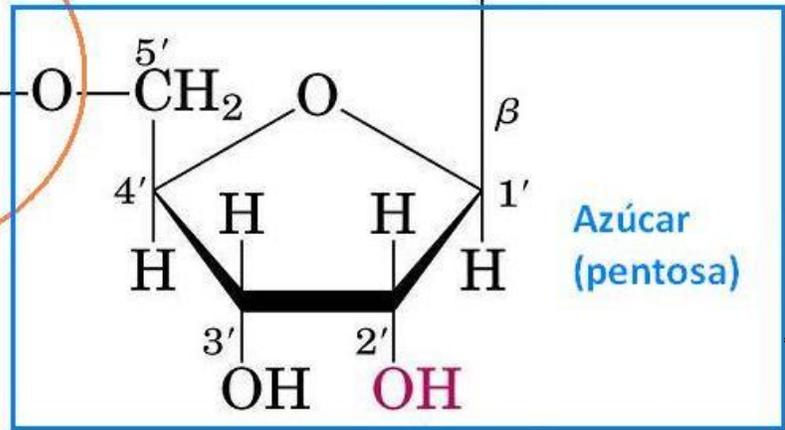
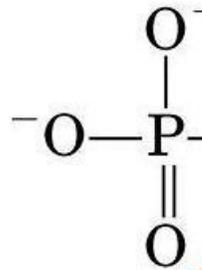
* Los ácidos nucleicos contienen la información genética necesaria para la formación de las estructuras de una enorme variedad de moléculas de proteínas que se encuentran en los organismos.

Dogma central de la biología molecular



Nucleótidos y Ácidos nucleicos

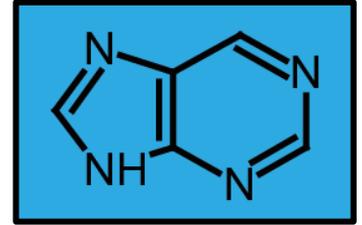
Fosfato



Base nitrogenada

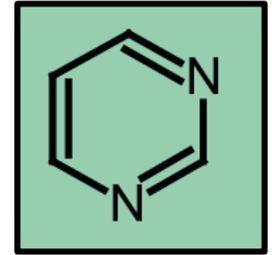
Purinas

Adenina (A) y Guanina (G)

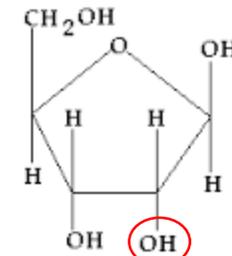


Pirimidinas

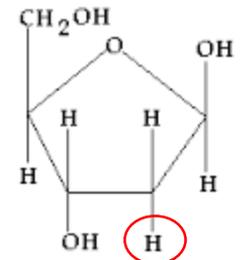
Citosina (C), Timina (T) y Uracilo (U)



Ribosa → ARN

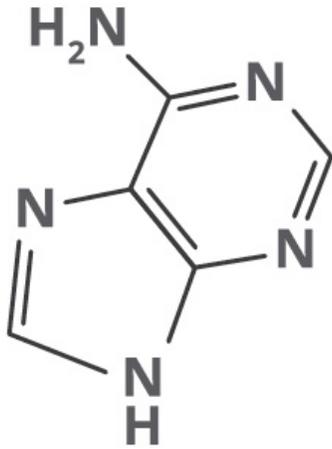


Desoxirribosa → ADN

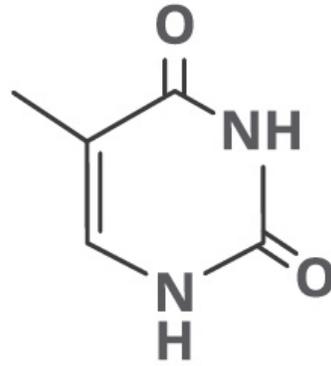


Nucleótidos y Ácidos nucleicos

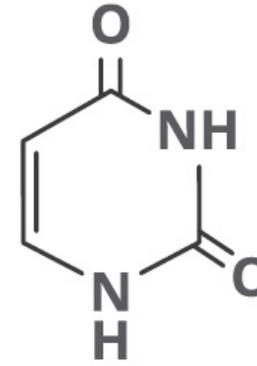
adenina



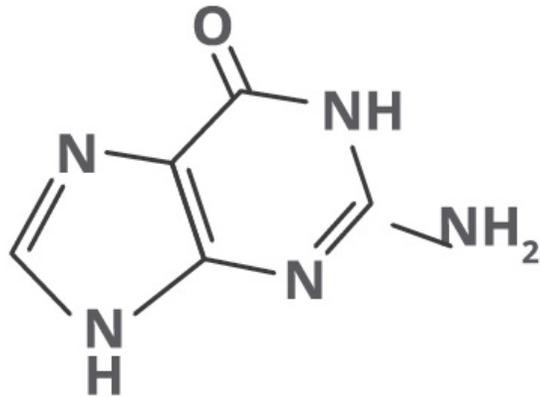
timina



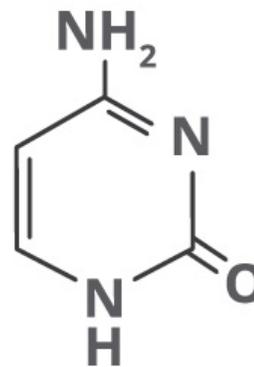
uracilo



guanina



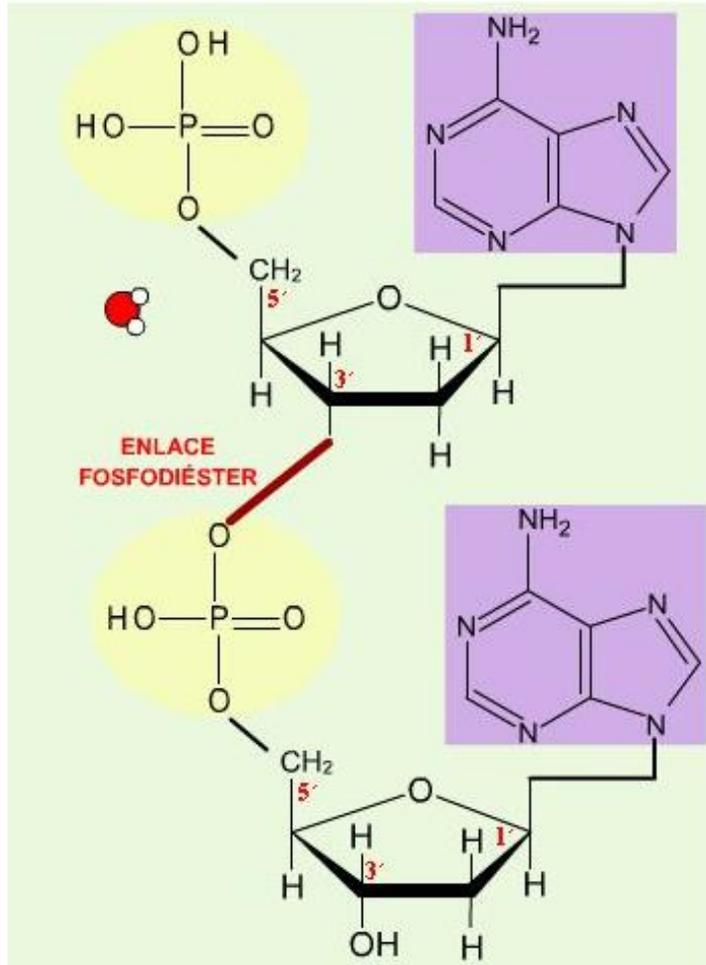
citocina



Bases nitrogenadas que forman parte de los ácidos nucleicos

Ácido DesoxirriboNucleico (ADN)

Extremo 5'

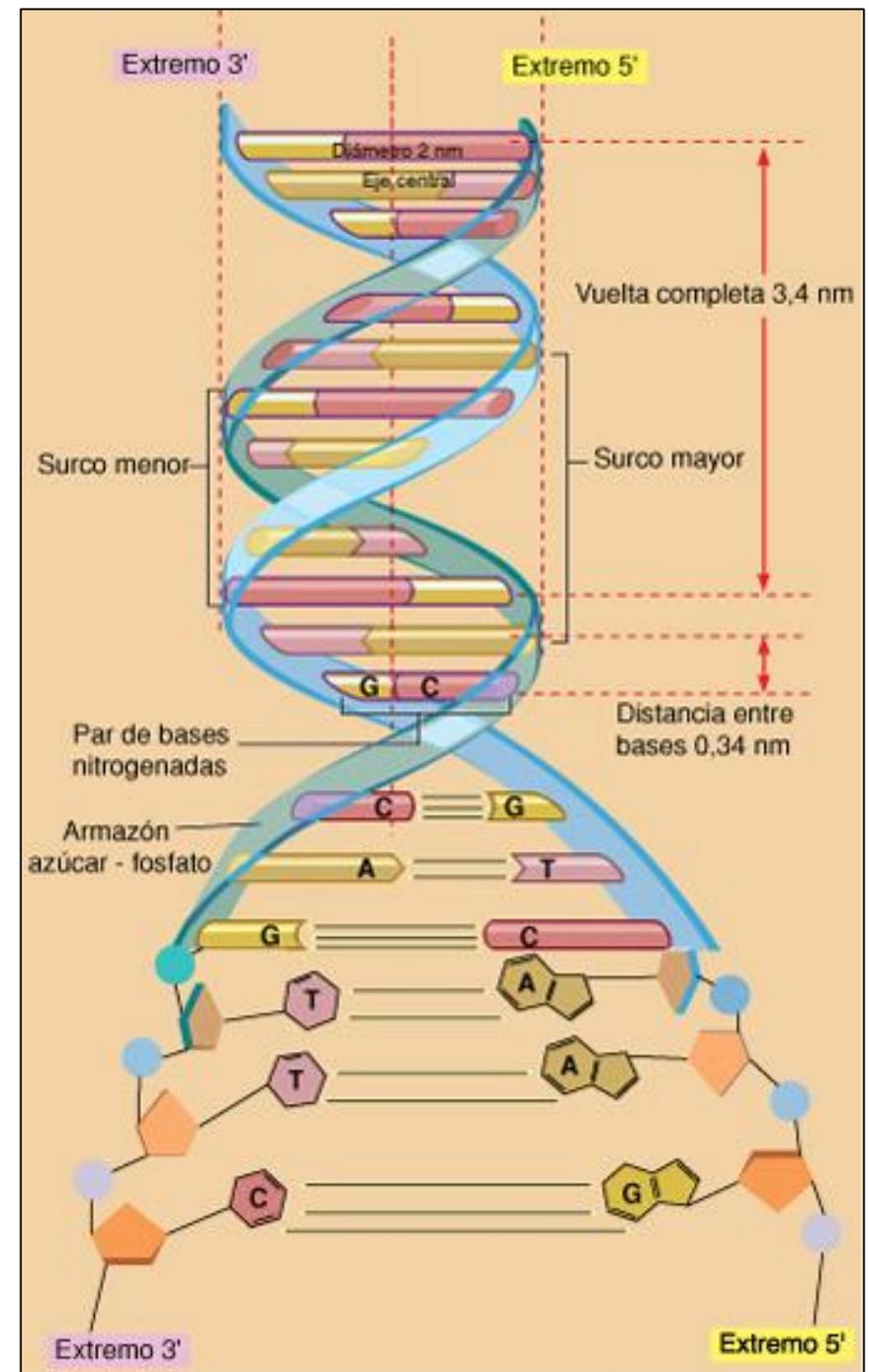


Extremo 3'

El ADN se conforma por una doble hélice compuesto de hebras complementarias y antiparalelas
Modelo de Watson y Crick

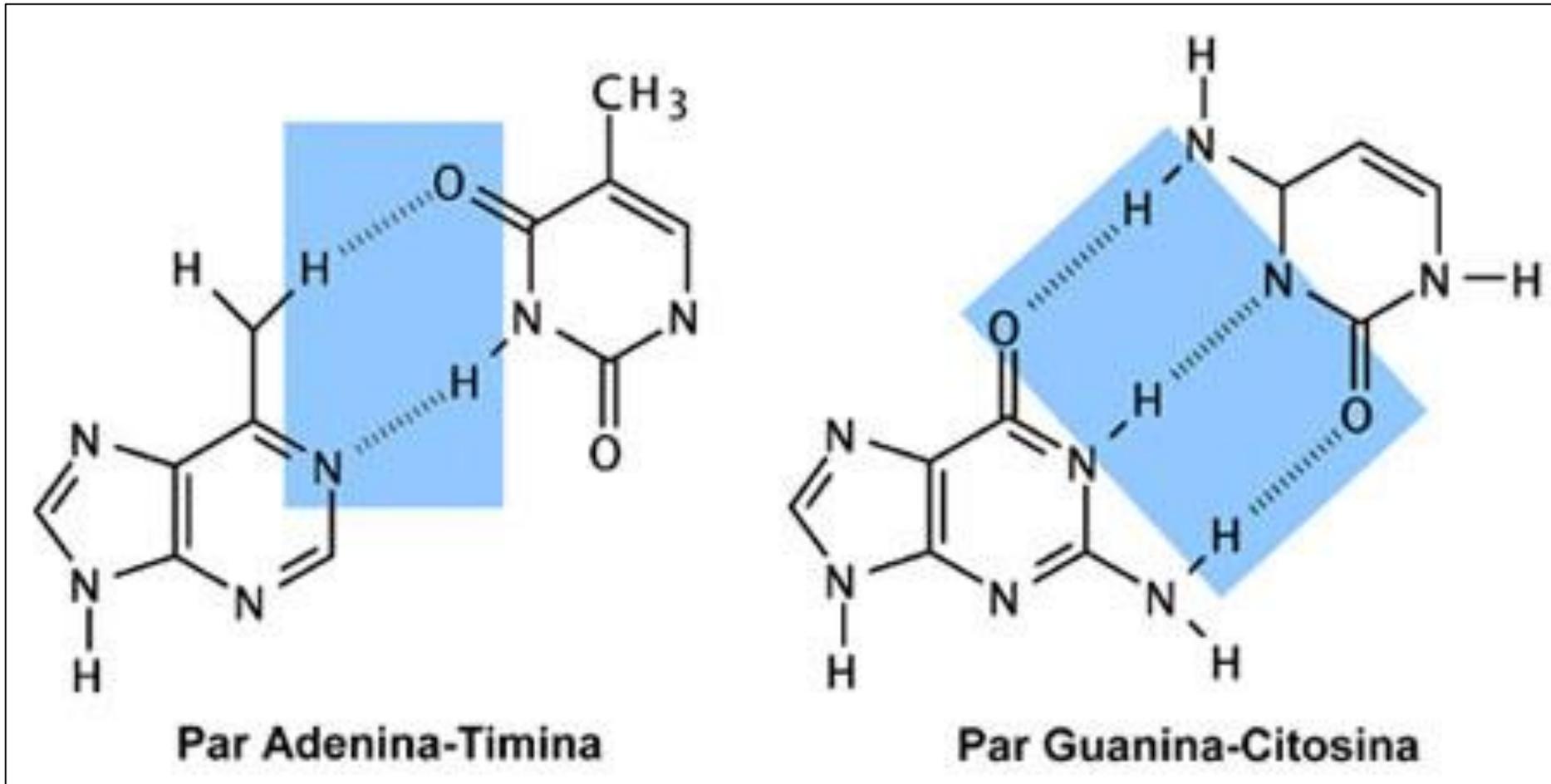
Enlace fosfodiéster

El enlace se forma entre un OH (hidroxilo) del ácidos fosfórico de un nucleótido y el OH del carbono 3 del azúcar del otro nucleótido con la liberación de una molécula de agua.



Ácido DesoxirriboNucleico (ADN)

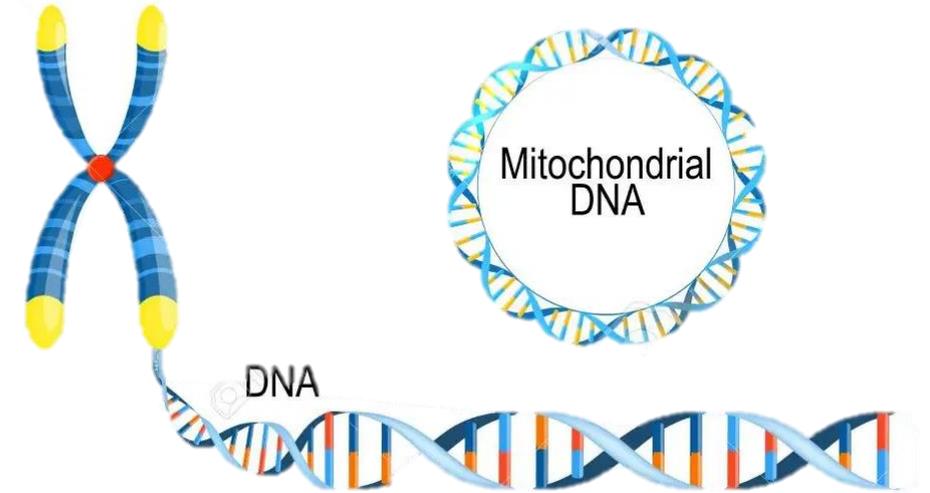
La doble hebra se mantiene unida mediante puentes de hidrógeno formados entre las bases nitrogenadas de los nucleótidos



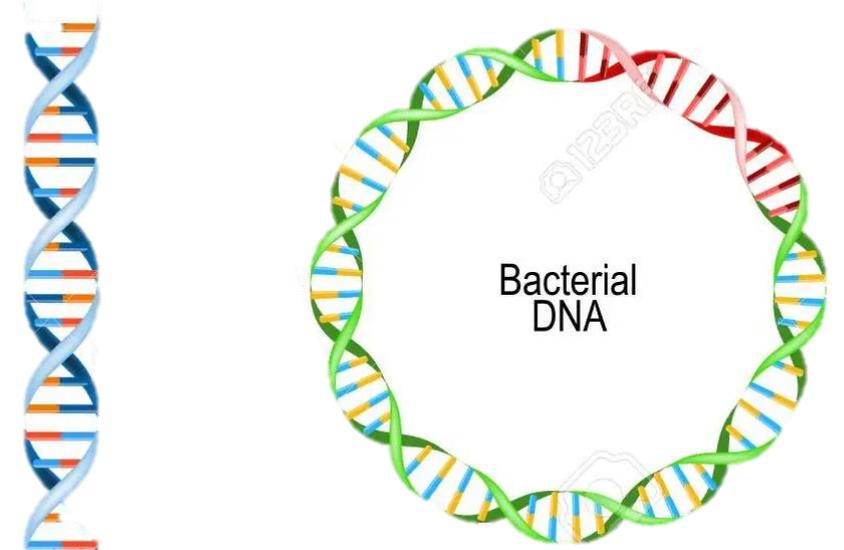
Ácido DesoxirriboNucleico (ADN)

GENOMA →	NUCLEAR	MITOCONDRIAL
Tamaño	3.000 Mb	0,016 Mb
Nº de moléculas de ADN diferentes	23 (en XX) ó 24 (en XY), todos lineales	1 de ADN circular
Total de moléculas de ADN/célula	23 en las células haploides 46 en las células diploides	Varios miles
Proteínas asociadas	Varias clases de proteínas histonas y no histónicas	Libre de proteínas
Nº de genes	50.000 a 100.000	37
Repetición de ADN	Amplias fracciones	Muy poco
Transcripción	La mayoría de los genes se transcriben individualmente	Transcripción continua de multiplicidad de genes
Intrones	En la mayoría de los genes	Ausentes
% de ADN codificante	2 a 3 %	Aproximadamente 95 %
Recombinación	Al menos una vez por cada par de homólogos en la meiosis	Ninguna
Herencia	Mendeliana, en las secuencias en "X" y en autosomas; paterna, en las secuencias en "Y"	Exclusivamente materna

Chromosome



Human DNA



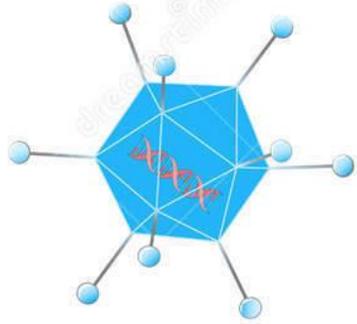
Ácido DesoxirriboNucleico (ADN)

Viruses

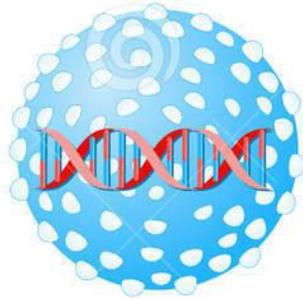
DNA



RNA



Adenovirus

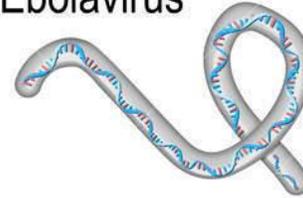


Hepatitis B

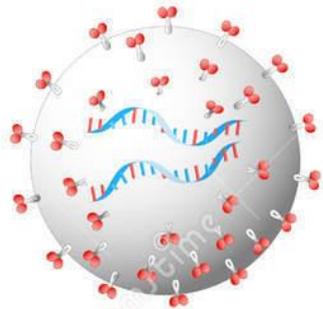
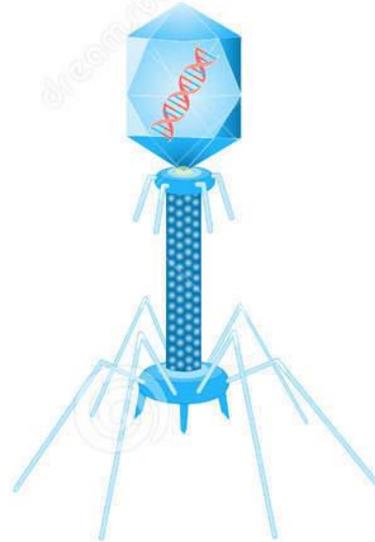


Papillomavirus

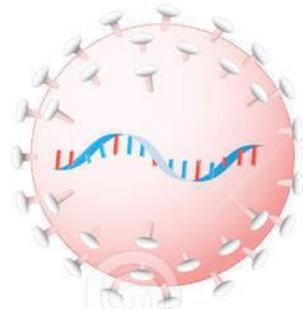
Ebolavirus



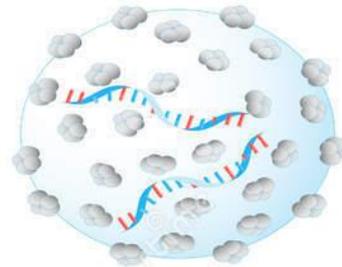
Bacteriophage



Rotavirus



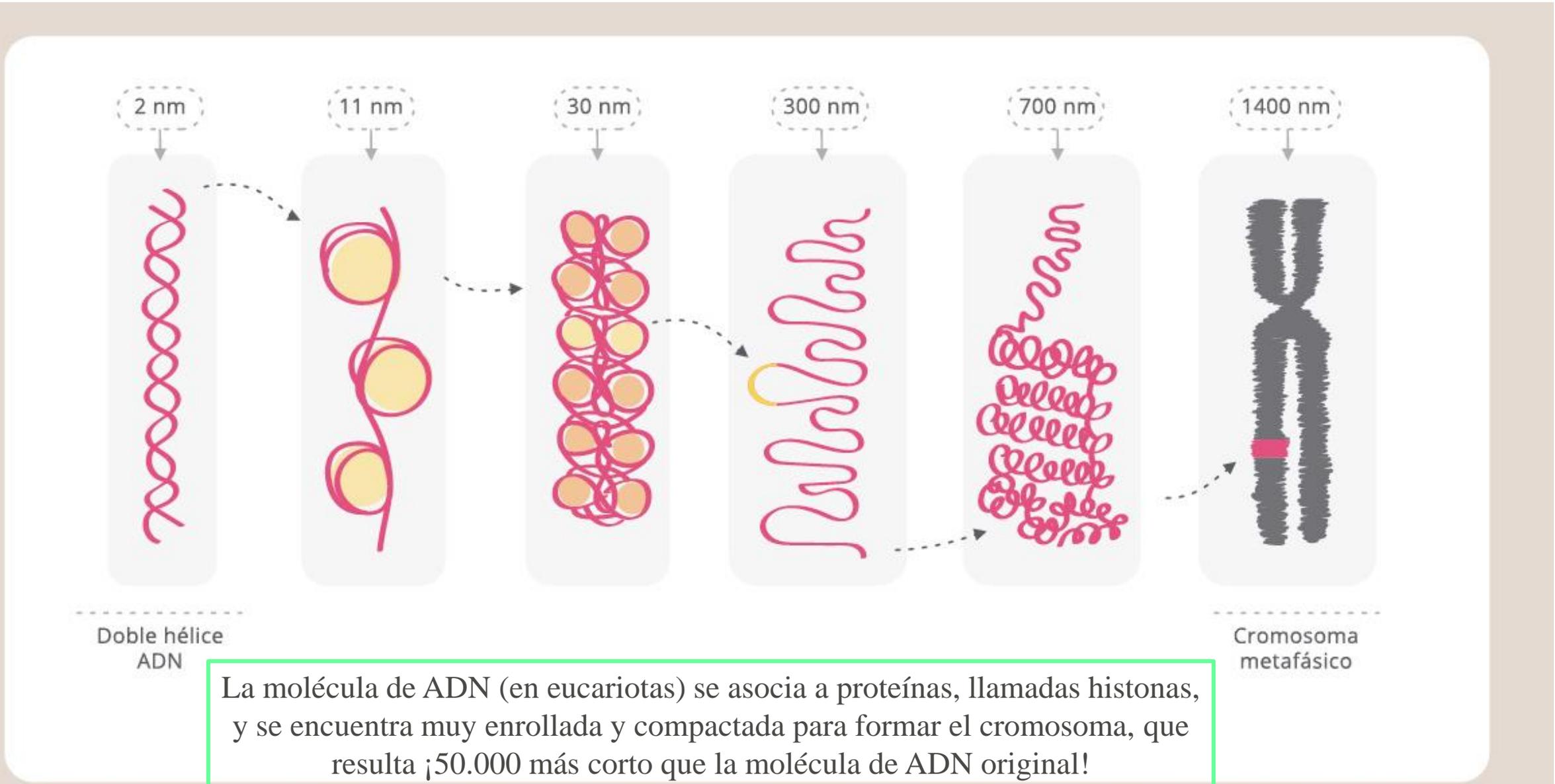
HIV



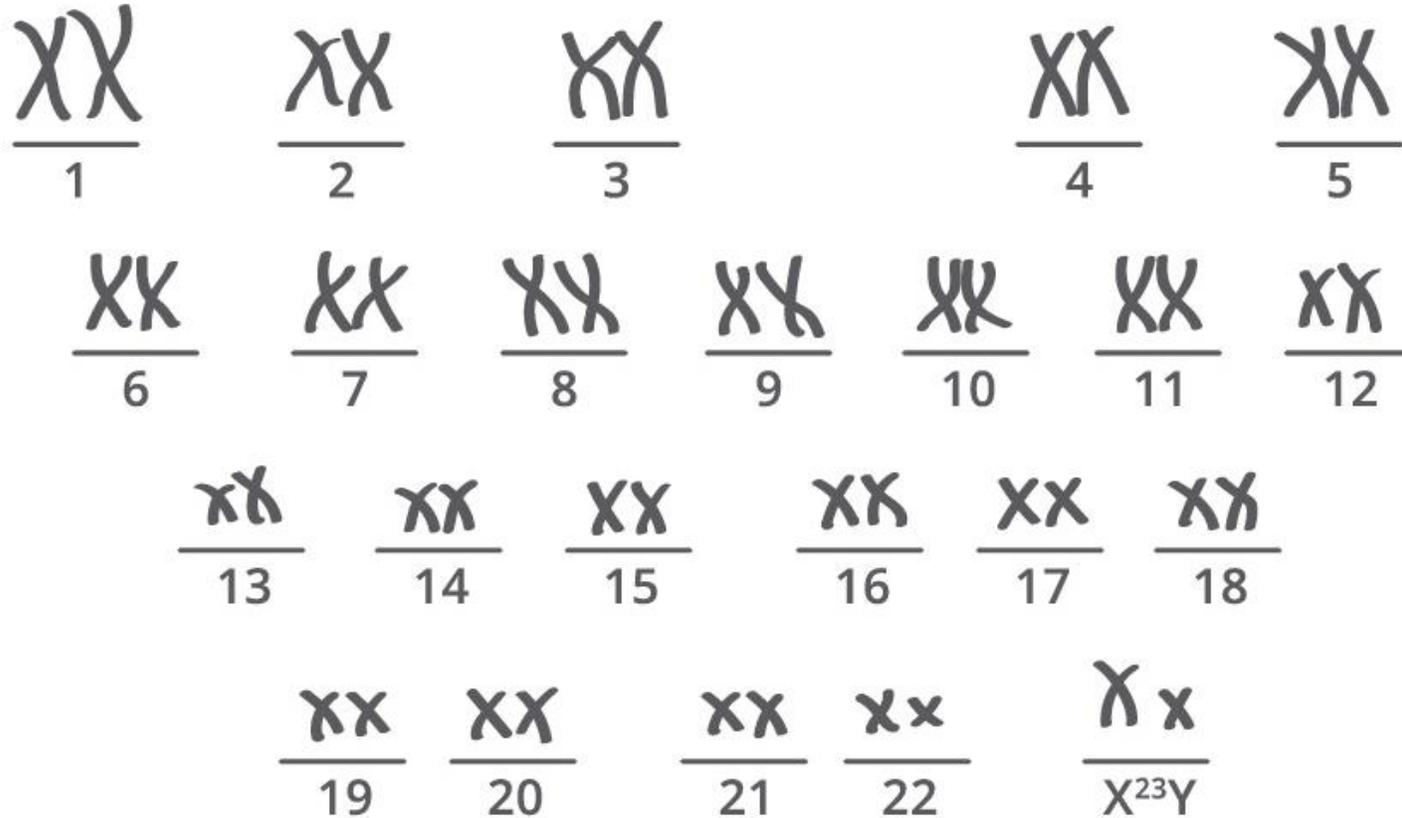
Influenza

Los virus de ADN poseen fragmentos cortos y lineales de ADN

Ácido DesoxirriboNucleico (ADN) – Eucariota - Nuclear



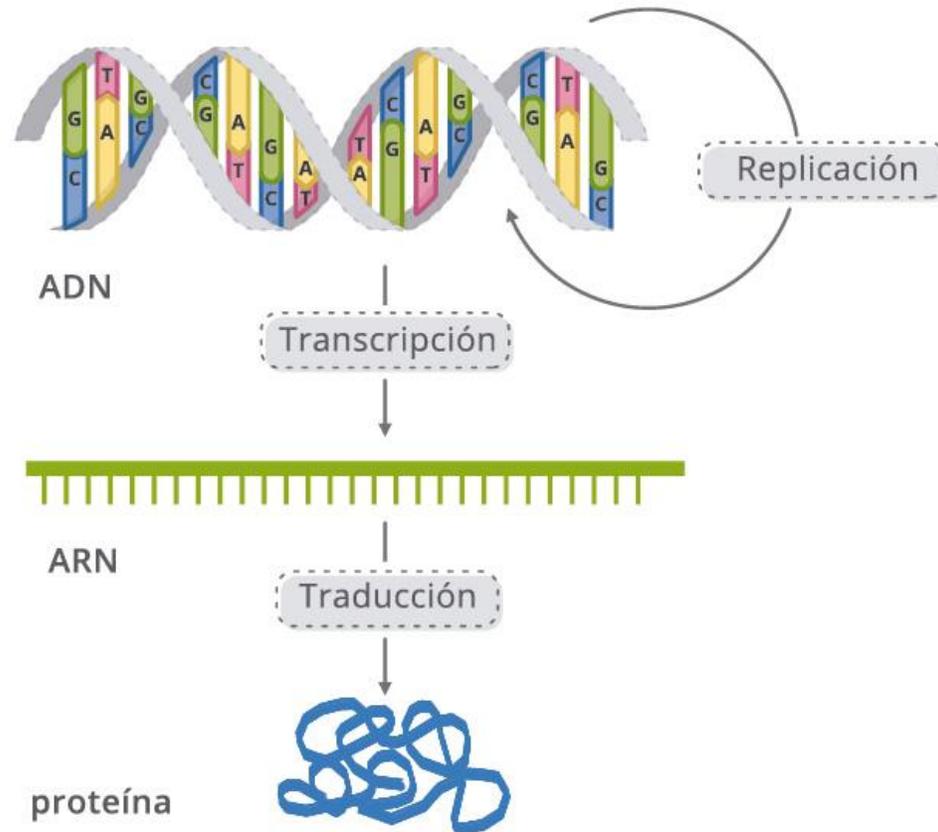
Ácido Desoxirribonucleico (ADN)



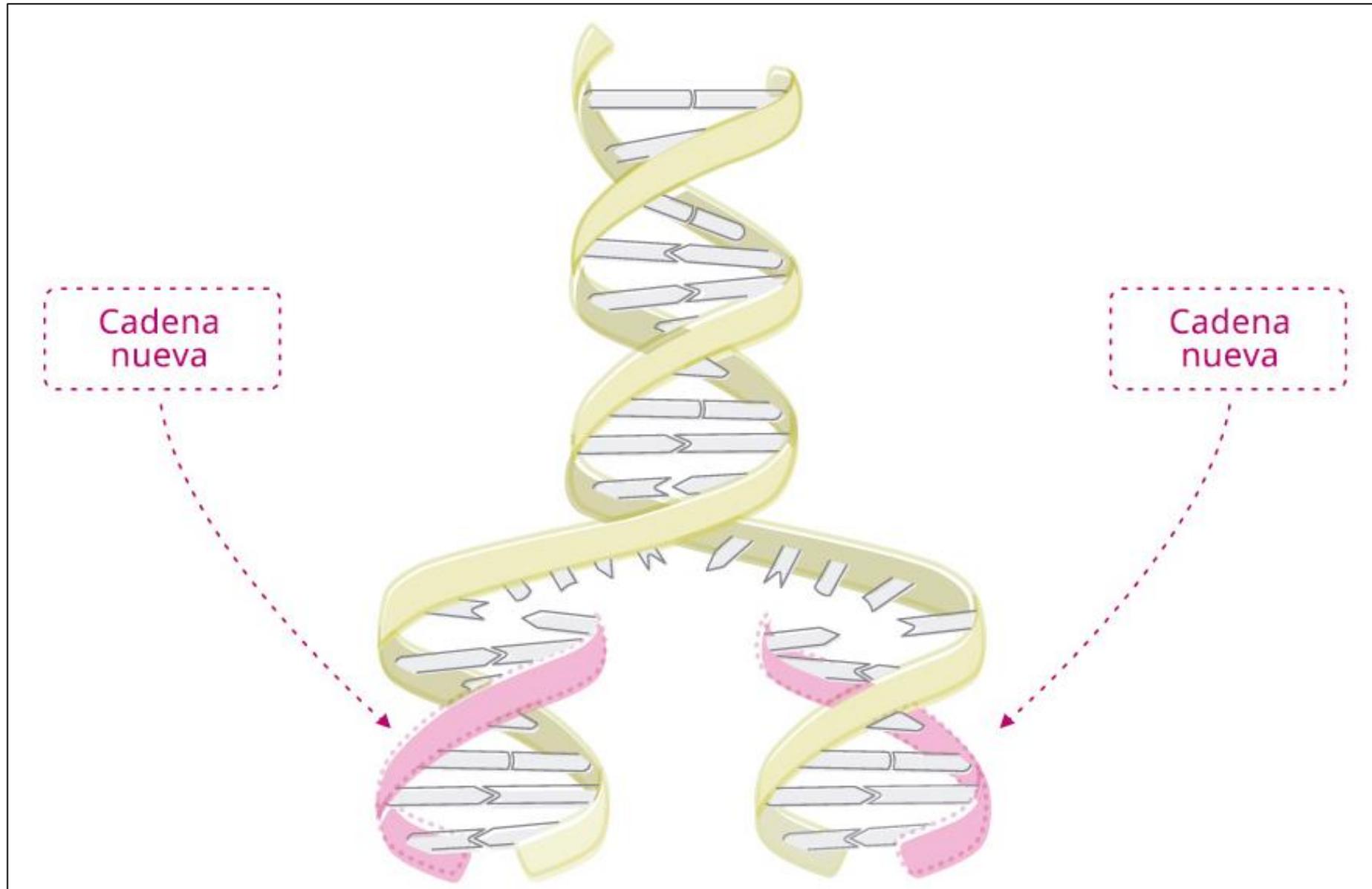
Para cada especie, el número de cromosomas es fijo, los humanos tenemos 46 cromosomas por célula, agrupados en 23 pares, de los cuales 22 son autosomas y uno es sexual. (Una mujer tendrá un par de cromosomas sexuales XX y un varón tendrá un par XY).

Ácido Desoxirribonucleico (ADN)

El dogma central de la biología



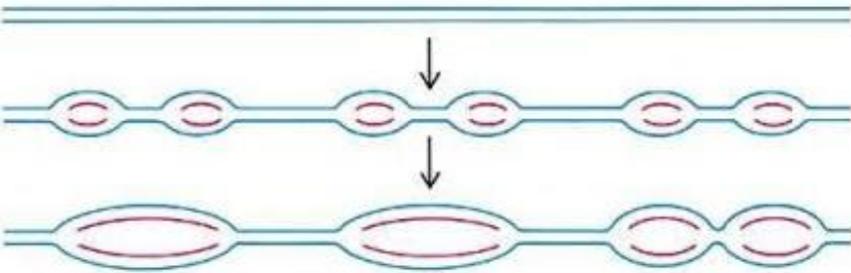
ADN: Replicación SEMICONSERVATIVA



ADN: Replicación SEMICONSERVATIVA



Burbuja de replicación en procariontes



Burbujas de replicación en eucariontes

PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
1. citosol	1. Núcleo
2. ADN polimerasa I (relleno de huecos en la reparación de errores y replicación), II (reparación alternativa) y III (polimerasa activa)	2. ADN polimerasa $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ y ϵ
3. Un punto de origen de la replicación y un replicón (unidad de replicación)	3. Cientos de puntos de origen de la replicación y replicones
4. Sin actividad telomerasa (ADN circular)	4. Con actividad telomerasa (ADN lineal) (1*)
5. Mayor tamaño de los fragmentos de Okazaki	5. Menor tamaño de los fragmentos de Okazaki
6. No histonas	6. Si histonas, por lo que la replicación debe estar coordinada con su síntesis (2*)
7. Mayor velocidad replicación	7. Menor velocidad de replicación, las histonas dificultan el movimiento de la ADN Polimerasa

(1*) La actividad telomerasa disminuye con la edad, de modo que existe una relación entre acortamiento telomérico (extremo del cromosoma), ausencia de telomerasa y envejecimiento celular.

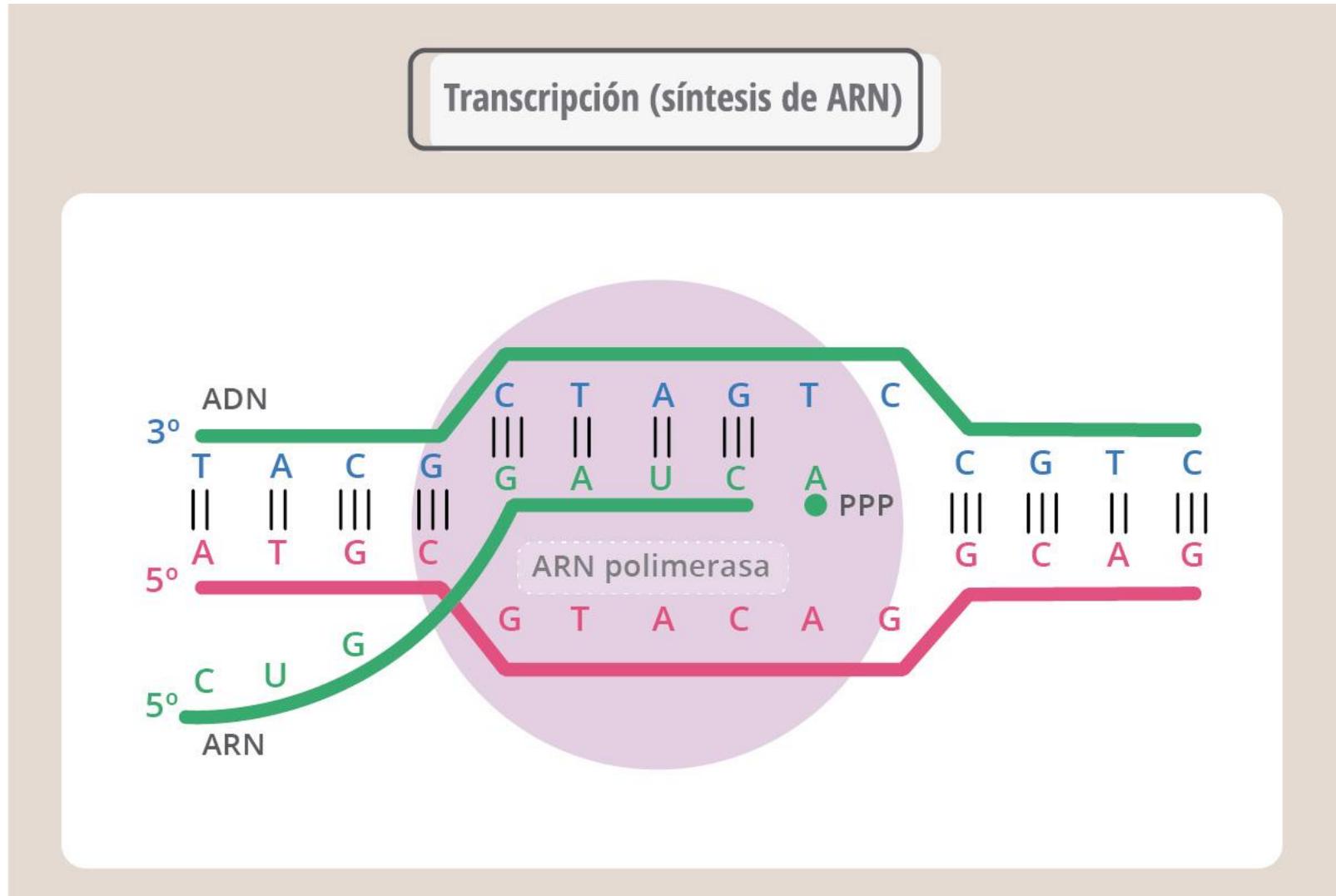
(2*) La hebra conductora y su molde "se quedan" con las histonas de la molécula antigua, mientras que las nuevas histonas serán para la hebra retardada y su molde.

ARN: Ácido RiboNucleico

Tipos de ARN

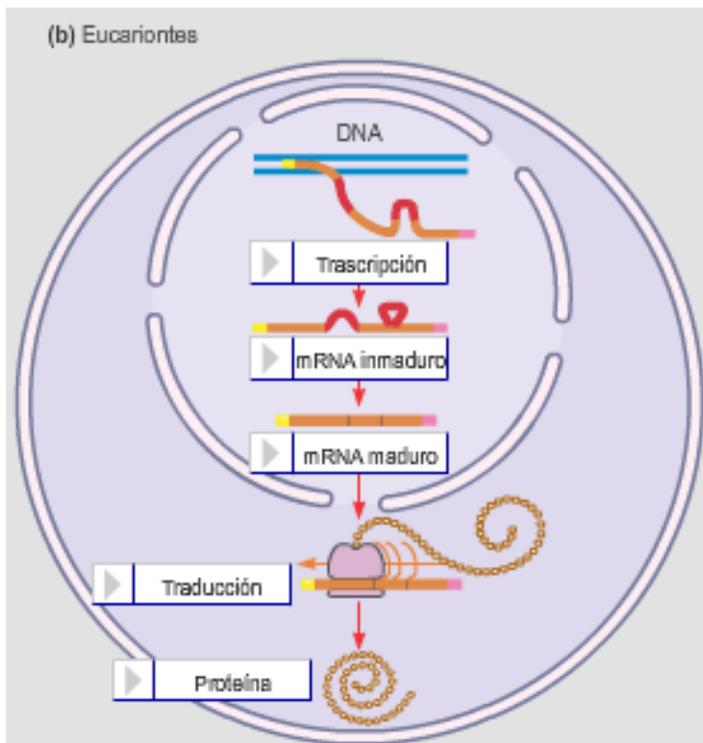
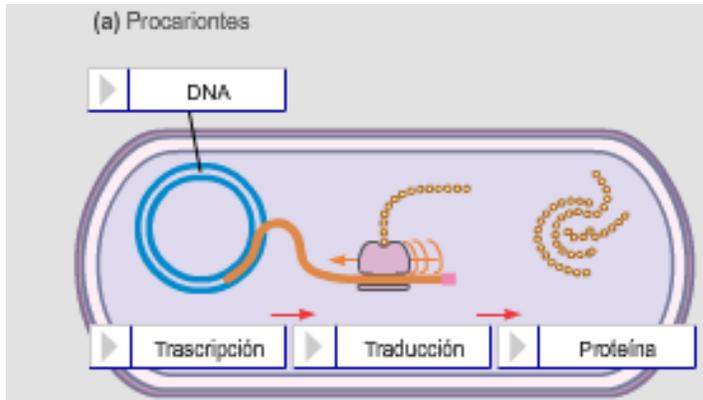
ARNm → Mensajero. Lleva la información sobre la secuencia de aminoácidos de la proteína desde el ADN, hasta el ribosoma, lugar en que se sintetizan las proteínas de la célula.

ARNt → Transferencia. Son cortos polímeros de unos 80 nucleótidos, que transfieren un aminoácido específico al polipéptido en crecimiento. Tienen un sitio específico para la fijación del aminoácido (extremo 3') y un anticodón formado por un triplete de nucleótidos que se une al codón complementario del ARNm mediante puentes de hidrógeno.



ARNr → Ribosómico. Se halla combinado con proteínas para formar los ribosomas, donde representa unas 2/3 partes de los mismos. Son el componente catalítico de los ribosomas; se encargan de crear los enlaces peptídicos entre los aminoácidos del polipéptido en formación durante la síntesis de proteínas.

ARN: Proceso de transcripción

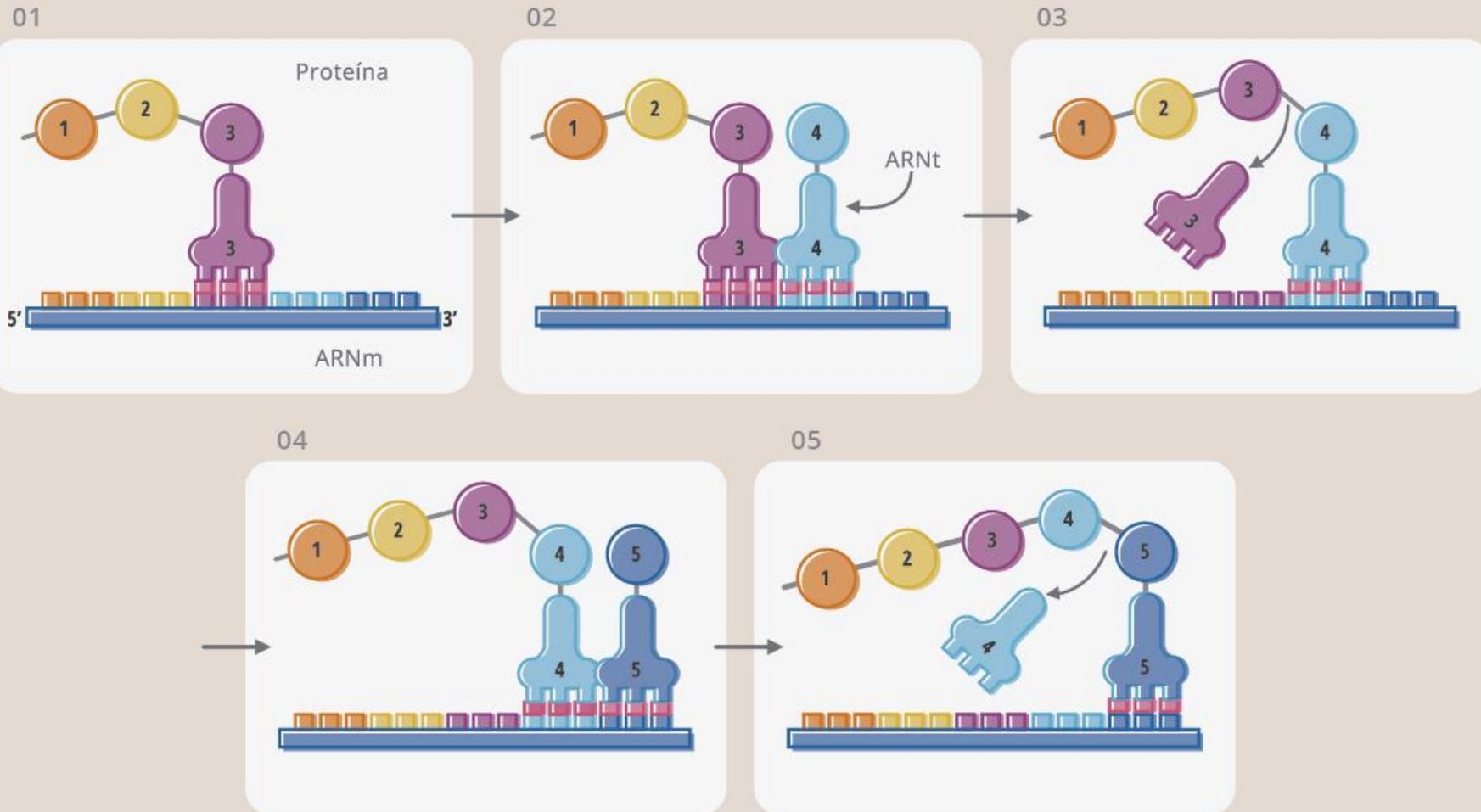


DIFERENCIAS TRANSCRIPCIÓN

PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
El proceso es más simple	El proceso es más complejo
El ARN transcrito primario es funcional (no precisa maduración postranscripcional)	El ARN transcrito primario sufre en el núcleo el proceso de maduración o procesamiento postranscripcional
Los ARNm se empiezan a traducir según van transcribiendo	Los ARNm deben ser transportados al citoplasma para ser traducidos.
Interviene un solo tipo de RNAPol.	Intervienen 3 tipos de RNAPol (I, II y III)
El RNAm es policistrónico (codifica para varias cadenas polipeptídicas)	El RNAm es monocistrónico (codifica para una sólo cadena polipeptídica)

Proteínas: Proceso de traducción

La síntesis de proteínas



Proteínas: Proceso de traducción



Codón 1

Codón 2

Codón 3

Codón 4

Codón 5

Codón 6

Codón 7

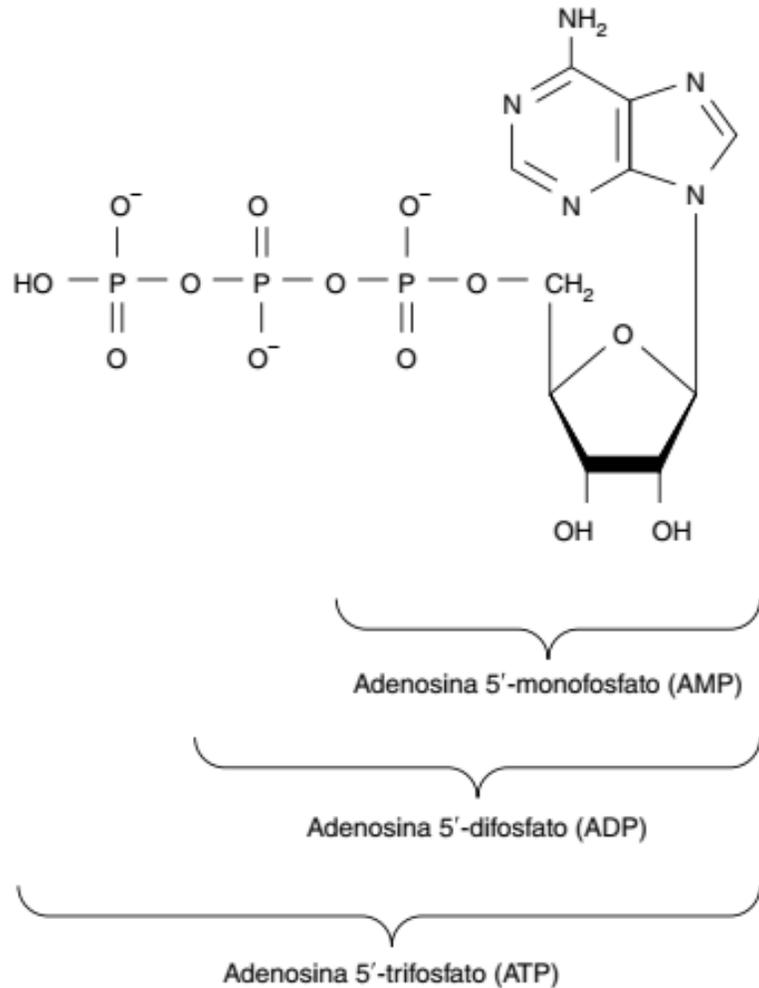
El código genético

UUU UUC	fenil- alanina	UCU UCC UCA UCG	serina	UAU UAC	tirosina	UGU UGC	cisteína
UUA UUG	leucina	CUU CUC CUA CUG	leucina	CAA CAG	glutamina	UGA	stop
CUU CUC CUA CUG	leucina	CCU CCC CCA CCG	prolina	CAU CAC	histidina	UGG	triptofano
AUU AUC AUA	iso- leucina	ACU ACC ACA ACG	treonina	AAU AAC	asparragina	CGU CGC CGA CGG	arginina
AUG	metionina	GCU GCC GCA GCG	alanina	AAA AAG	lisina	AGU AGC	serina
GUU GUC GUA GUG	valina	GAU GAC	ácido aspártico	AGA AGG	arginina	AGU AGC	serina
		GAA GAG	ácido glutámico	GGU GGC GGA GGG	glicina		

Los codones de terminación de la síntesis proteica.

El codón de iniciación, que codifica para el aminoácido metionina.

Nucleótidos libres: Funciones biológicas

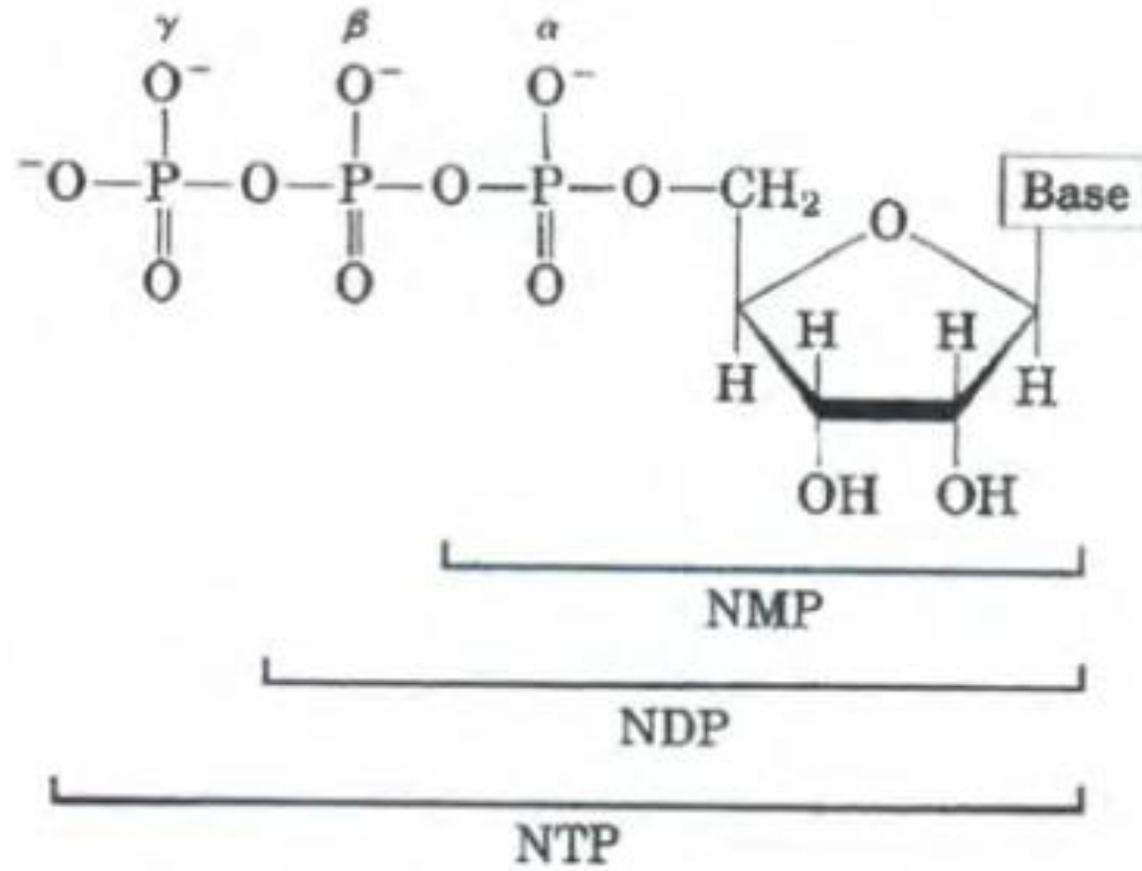


Nucleósido: Base nitrogenada + azúcar

Nucleótido: Base nitrogenada + azúcar + fosfato

Purina o pirimidina	X = H	X = ribosa	X = ribosa fosfato
	Adenina	Adenosina	Adenosina monofosfato (AMP)
	Guanina	Guanosina	Guanosina monofosfato (GMP)
	Citocina	Citidina	Citidina monofosfato (CMP)
	Uracilo	Uridina	Uridina monofosfato (UMP)
	Timina	Timidina	Timidina monofosfato (TMP)

Nucleótidos libres: Funciones biológicas



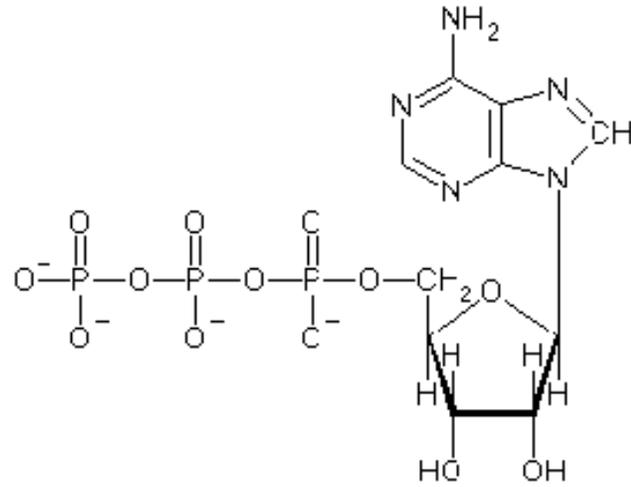
Abreviaturas de los ribonucleósidos 5'-fosfato

Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenina	AMP	ADP	ATP
Guanina	GMP	GDP	GTP
Citosina	CMP	CDP	CTP
Uracilo	UMP	UDP	UTP

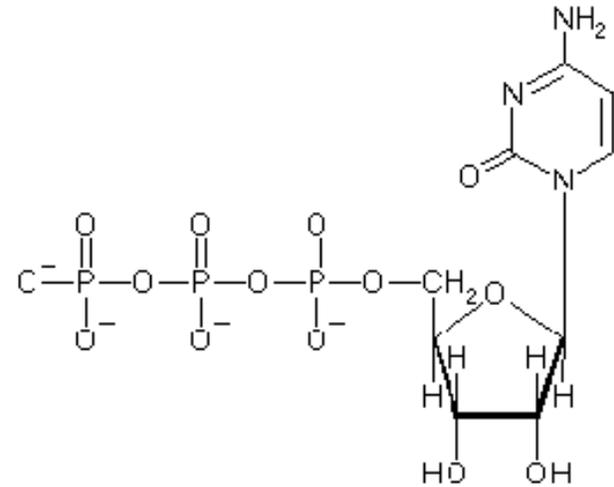
Abreviaturas de los desoxirribonucleósidos 5'-fosfato

Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenina	dAMP	dADP	dATP
Guanina	dGMP	dGDP	dGTP
Citosina	dCMP	dCDP	dCTP
Timina	dTMP	dTDP	dTTP

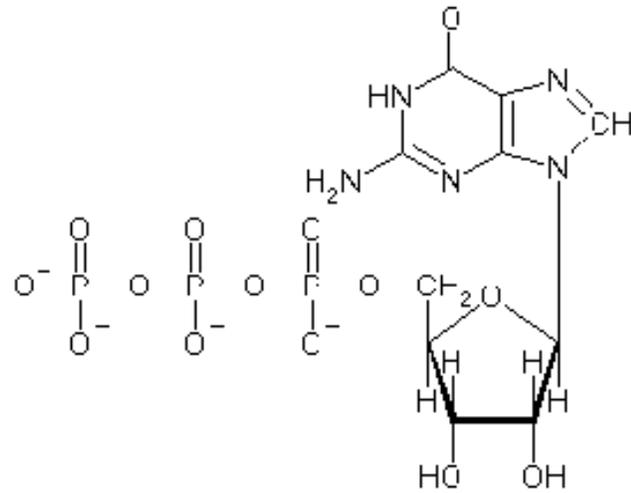
Nucleótidos libres: Funciones biológicas



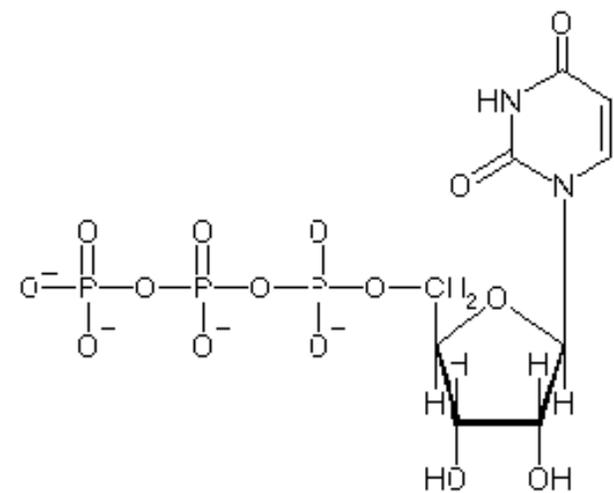
Adenosine 5'-triphosphate
(ATP)



Cytidine 5'-triphosphate
(CTP)



Guanosine 5'-triphosphate
(GTP)

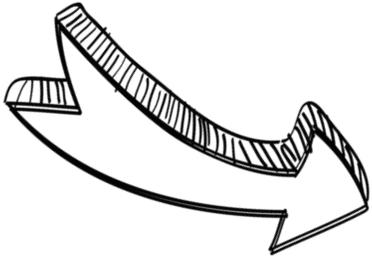


Uridine 5'-triphosphate
(UTP)

Nucleótidos libres: Funciones biológicas

Los nucleótidos desempeñan diferentes funciones biológicas

Además de sus funciones como precursores de ácidos nucleicos, ATP, GTP, UTP, CTP y sus derivados, cada uno desempeña funciones fisiológicas singulares:



ATP → Principal transductor biológico de energía libre
cAMP → Rol como segundo mensajero

Las cifras intracelulares medias de ATP, el nucleótido libre más abundante en células de mamífero, son de aproximadamente 1 mmol/L. Puesto que se requiere poco cAMP, la concentración intracelular de cAMP (alrededor de 1 nmol/L) es seis órdenes de magnitud por debajo de la del ATP.

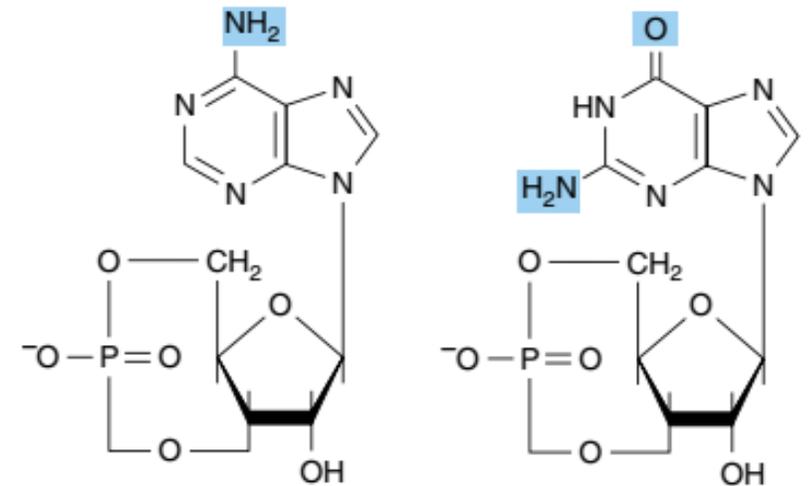
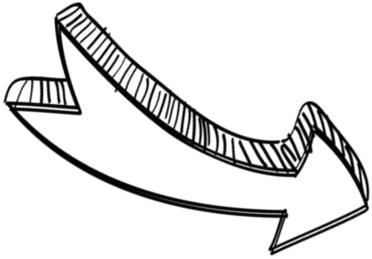


FIGURA 32-10 cAMP, AMP 3',5' cíclico, y cGMP, GMP 3',5' cíclico.

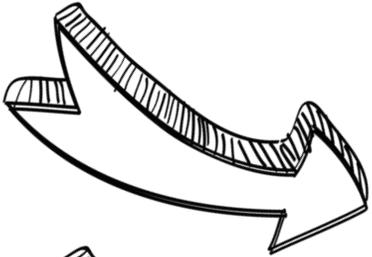
Nucleótidos libres: Funciones biológicas

Los nucleótidos desempeñan diferentes funciones biológicas

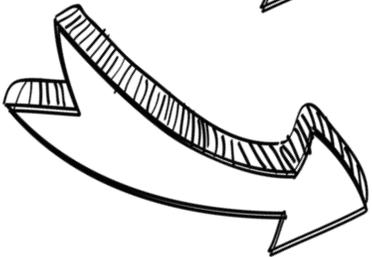
Además de sus funciones como precursores de ácidos nucleicos, ATP, GTP, UTP, CTP y sus derivados, cada uno desempeña funciones fisiológicas singulares:



GTP → Regulador alostérico y fuente de energía para la síntesis de proteína
cGMP → Segundo mensajero en respuesta al óxido nítrico (NO) durante la relajación del músculo liso

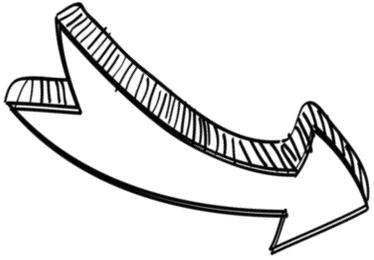


CTP → Participa en la biosíntesis de fosfoglicéridos, esfingomiélin, y otras esfingosinas sustituidas

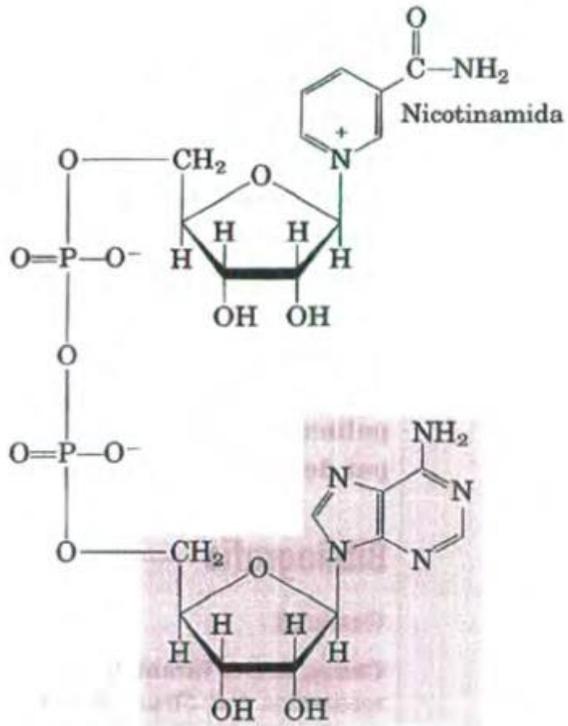


Muchas coenzimas incorporan nucleótidos, así como estructuras similares a nucleótidos purina y pirimidina

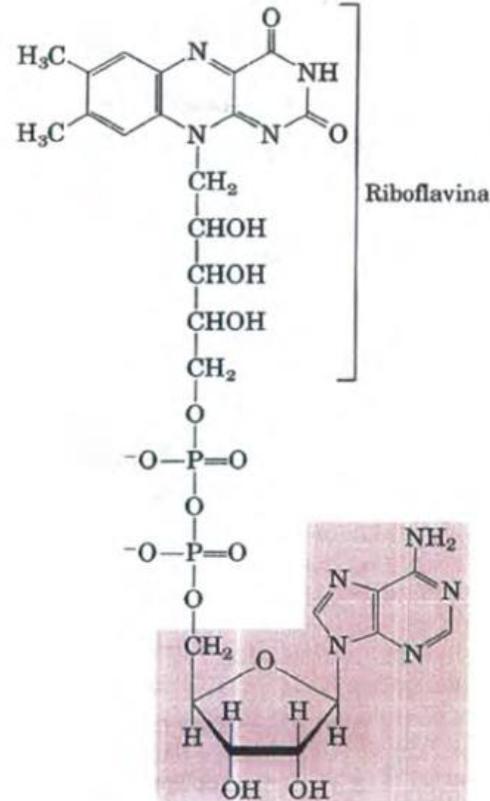
Nucleótidos libres: Funciones biológicas



Muchas coenzimas incorporan nucleótidos, así como estructuras similares a nucleótidos purina y pirimidina

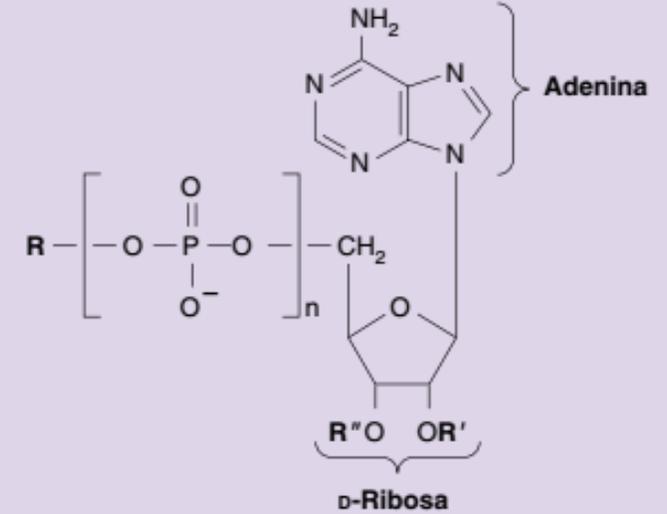


Nicotinamina adenina dinucleótido (NAD⁺)



Flavina adenina dinucleótido (FAD)

CUADRO 32-2 Muchas coenzimas y compuestos relacionados son derivados del adenosina monofosfato

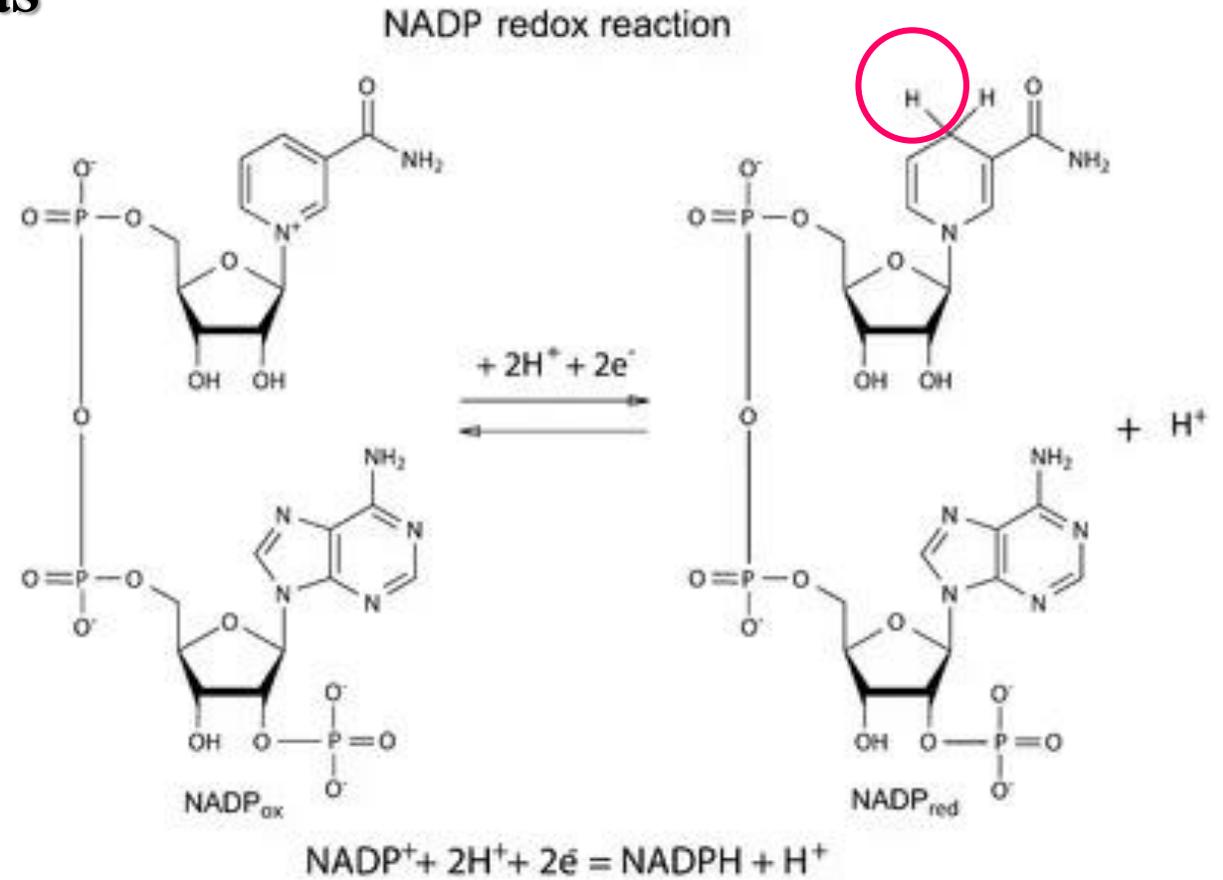
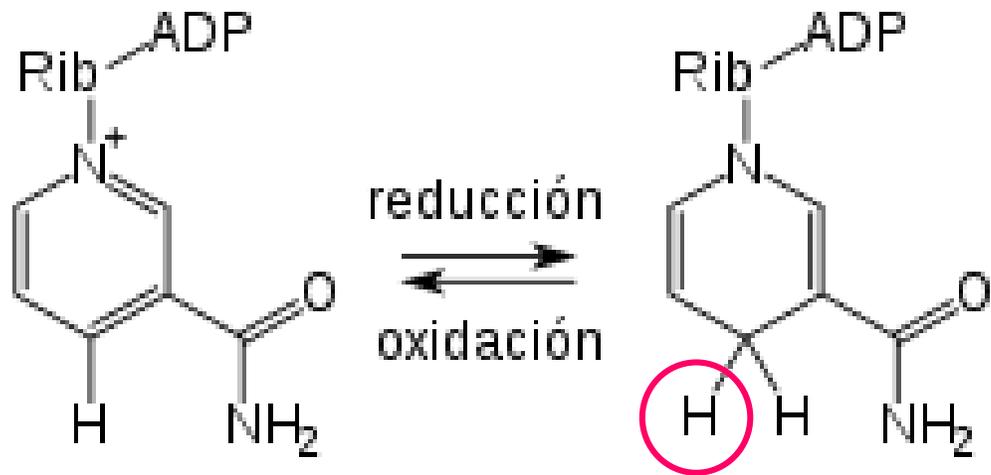


Coenzima	R	R'	R''	n
Metionina activa	Metionina ^a	H	H	0
Aminoácido adenilatos	Aminoácido	H	H	1
Sulfato activo	SO ₃ ²⁻	H	PO ₃ ²⁻	1
AMP 3',5'-cíclico		H	PO ₃ ²⁻	1
NAD ^b	Nicotinamida	H	H	2
NADP ^b	Nicotinamida	PO ₃ ²⁻	H	2
FAD	Riboflavina	H	H	2
Coenzima A	Pantotenato	H	PO ₃ ²⁻	2

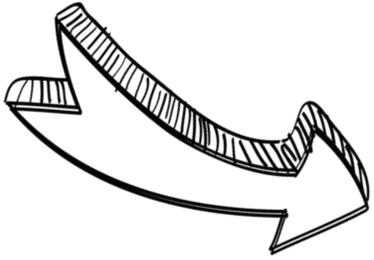
^a Reemplaza al grupo fosforilo.

^b R es un derivado de la vitamina B.

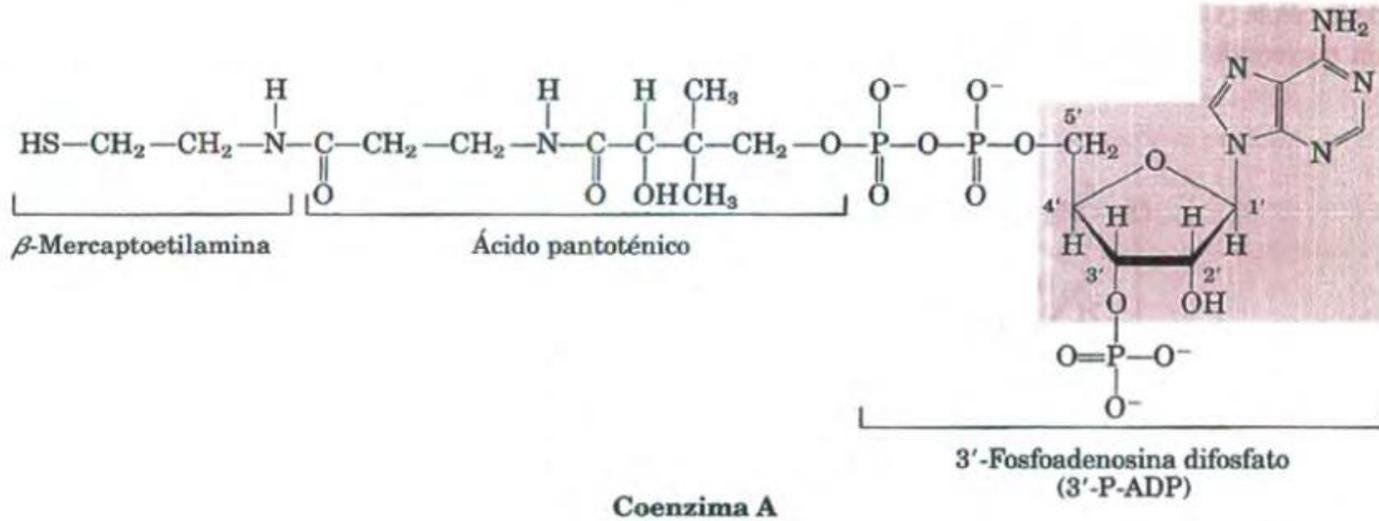
Nucleótidos libres: Funciones biológicas



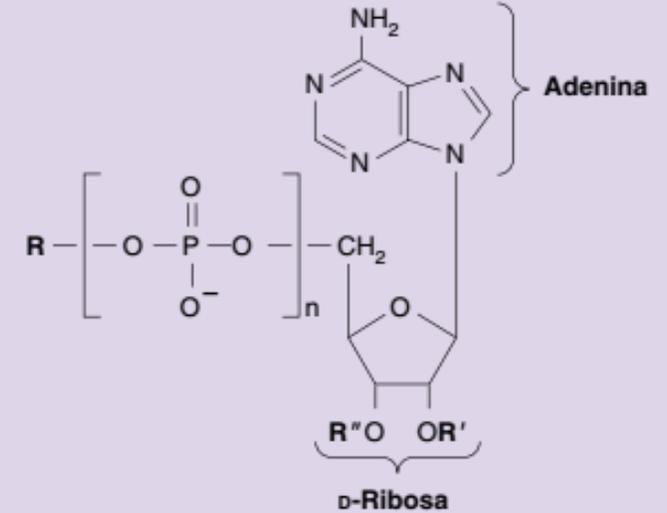
Nucleótidos libres: Funciones biológicas



Muchas coenzimas incorporan nucleótidos, así como estructuras similares a nucleótidos purina y pirimidina



CUADRO 32-2 Muchas coenzimas y compuestos relacionados son derivados del adenosina monofosfato

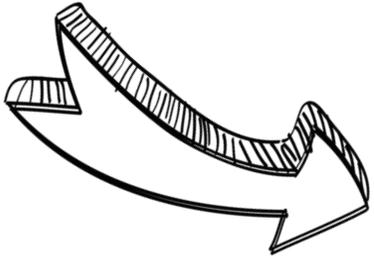


Coenzima	R	R'	R''	n
Metionina activa	Metionina ^a	H	H	0
Aminoácido adenilatos	Aminoácido	H	H	1
Sulfato activo	SO ₃ ²⁻	H	PO ₃ ²⁻	1
AMP 3',5'-cíclico		H	PO ₃ ²⁻	1
NAD ^b	Nicotinamida	H	H	2
NADP ^b	Nicotinamida	PO ₃ ²⁻	H	2
FAD	Riboflavina	H	H	2
Coenzima A	Pantotenato	H	PO ₃ ²⁻	2

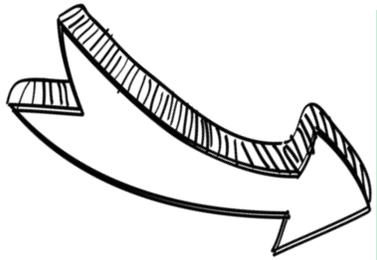
^a Reemplaza al grupo fosforilo.

^b R es un derivado de la vitamina B.

Nucleótidos libres: Funciones biológicas



Muchas coenzimas incorporan nucleótidos, así como estructuras similares a nucleótidos purina y pirimidina



Los derivados UDP-azúcar participan en epimerizaciones de azúcar y en la biosíntesis de glucógeno, disacáridos glucosilo, y los oligosacáridos de glucoproteínas y proteoglicanos

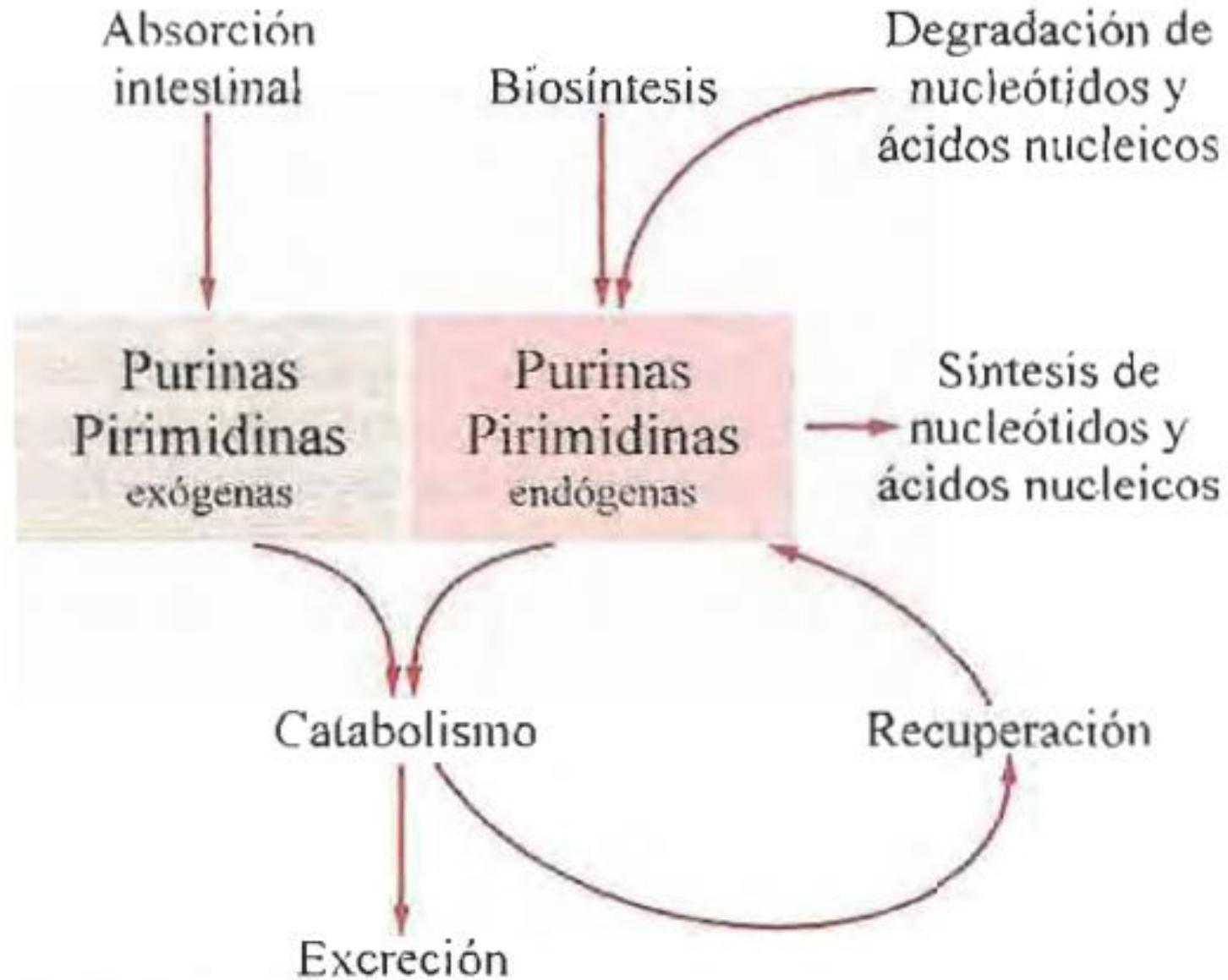
CUADRO 32-2 Muchas coenzimas y compuestos relacionados son derivados del adenosina monofosfato

Coenzima	R	R'	R''	n
Metionina activa	Metionina ^a	H	H	0
Aminoácido adenilatos	Aminoácido	H	H	1
Sulfato activo	SO ₃ ²⁻	H	PO ₃ ²⁻	1
AMP 3',5'-cíclico		H	PO ₃ ²⁻	1
NAD ^b	Nicotinamida	H	H	2
NADP ^b	Nicotinamida	PO ₃ ²⁻	H	2
FAD	Riboflavina	H	H	2
Coenzima A	Pantotenato	H	PO ₃ ²⁻	2

^a Reemplaza al grupo fosforilo.

^b R es un derivado de la vitamina B.

Metabolismo de purinas y pirimidinas



Metabolismo de purinas y pirimidinas

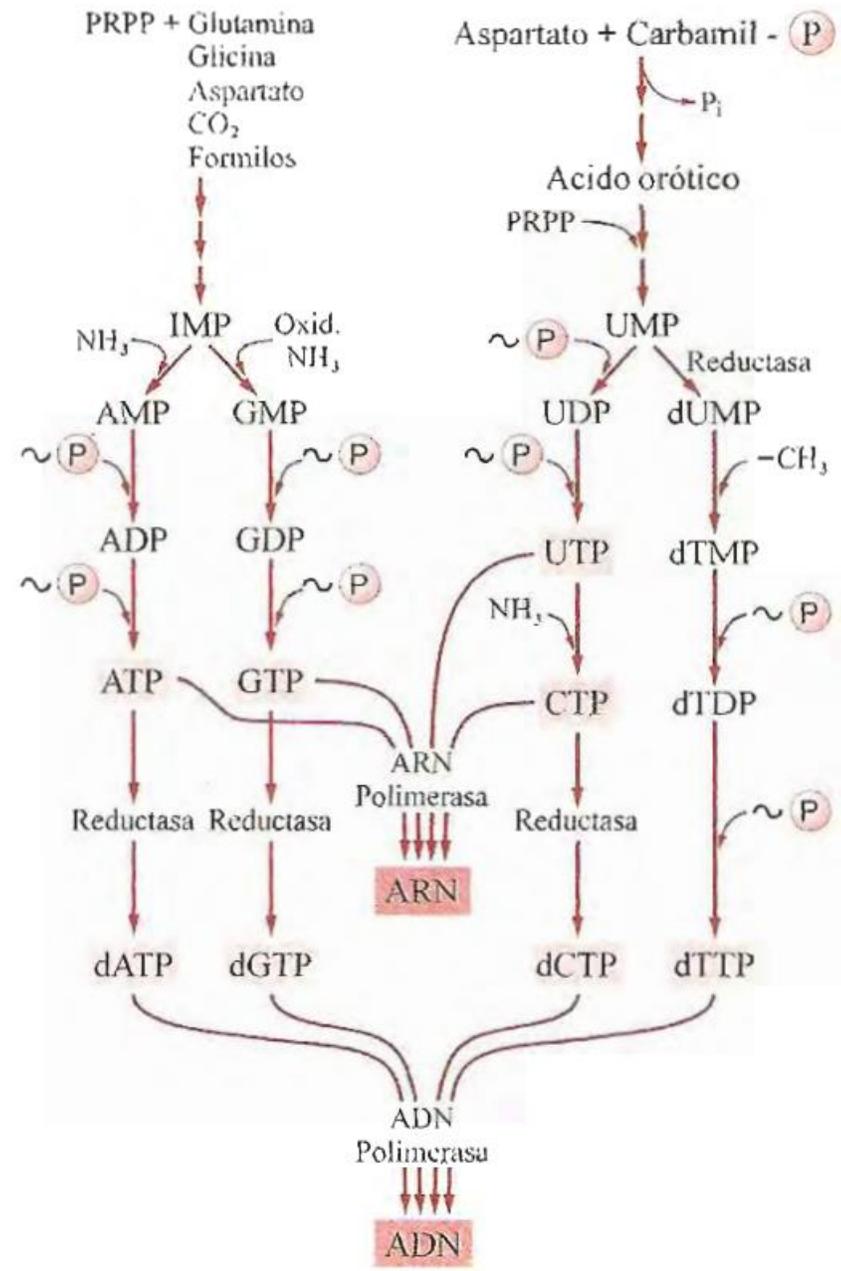
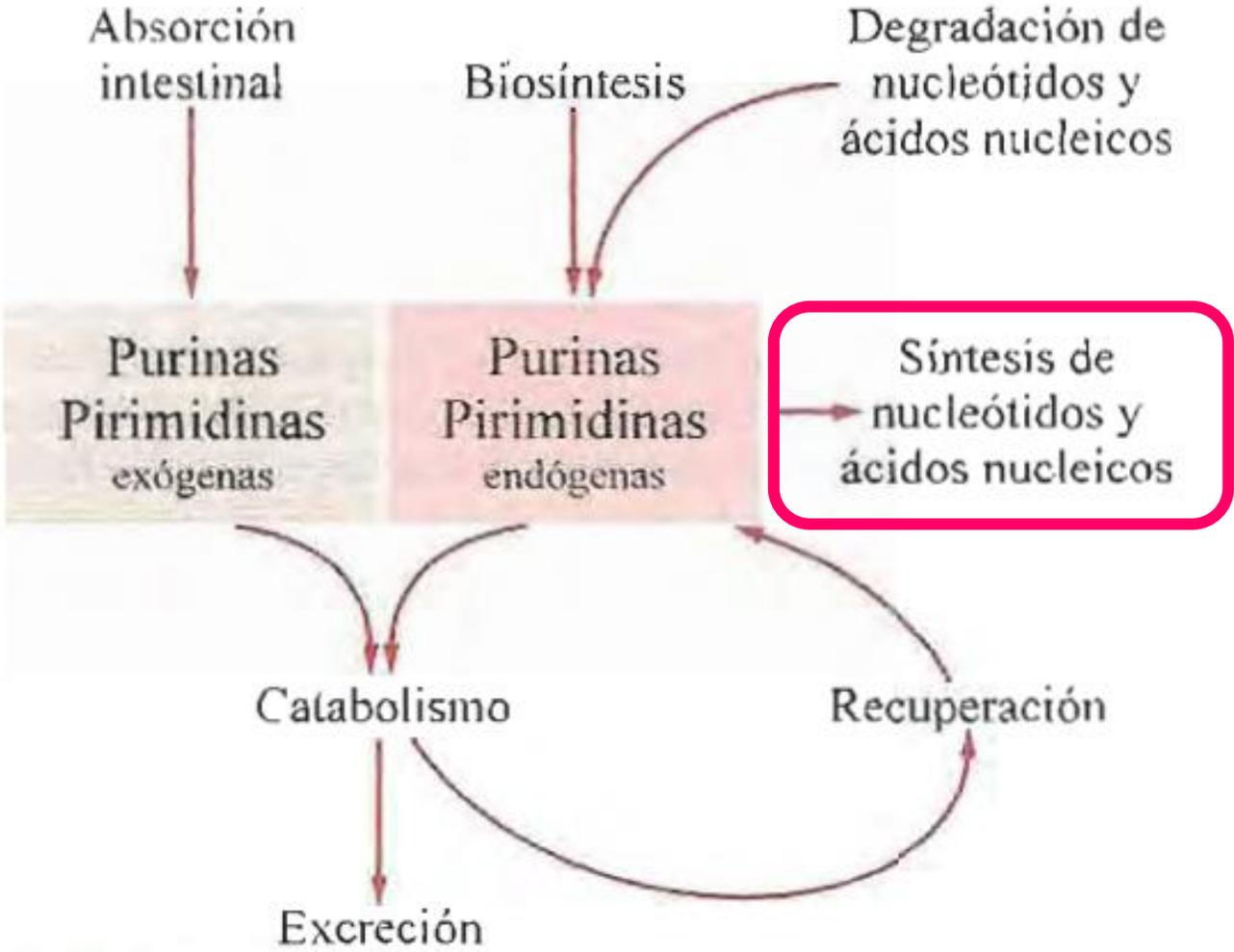
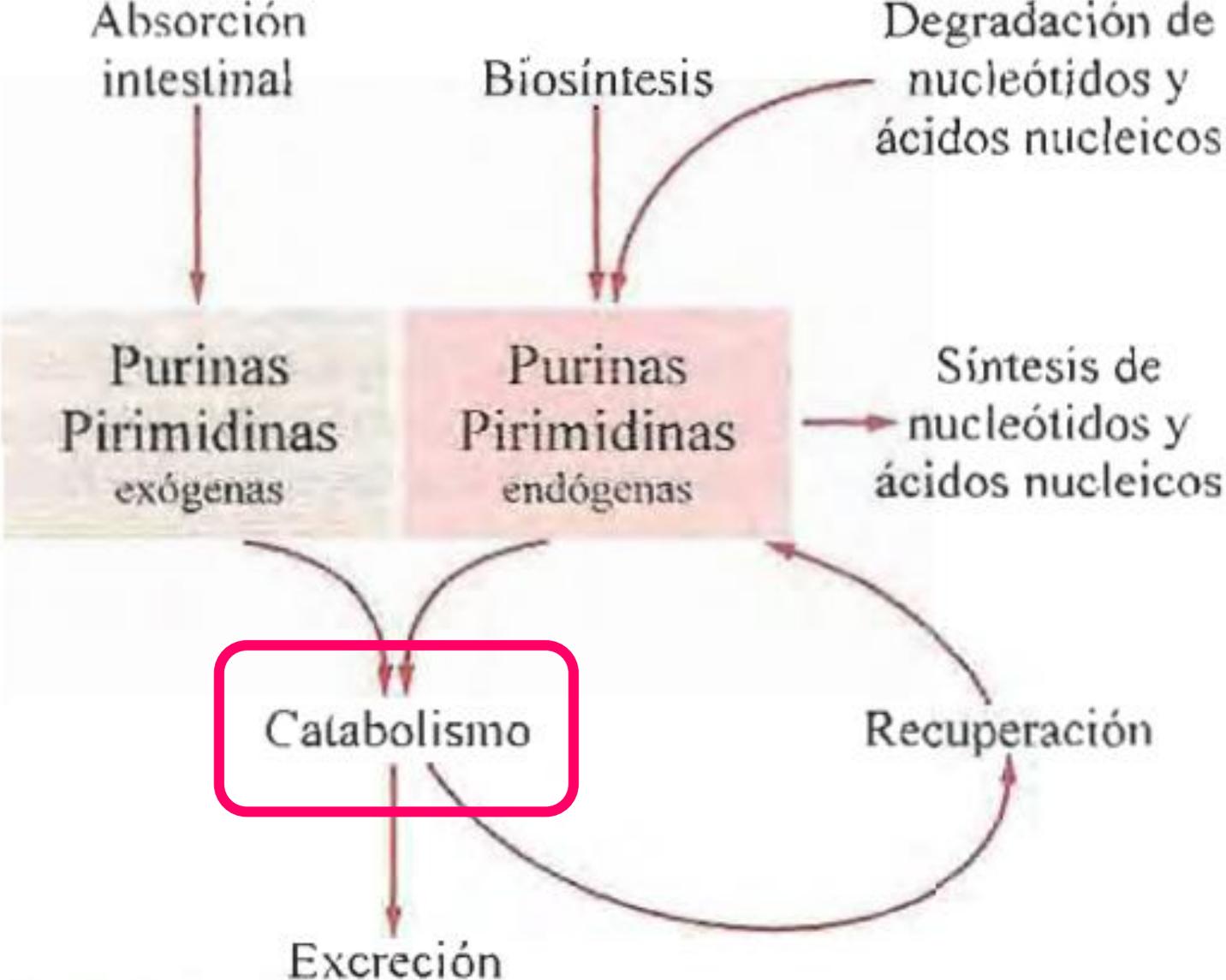


Fig. 17-7. Síntesis de ácidos nucleicos.

Metabolismo de purinas y pirimidinas



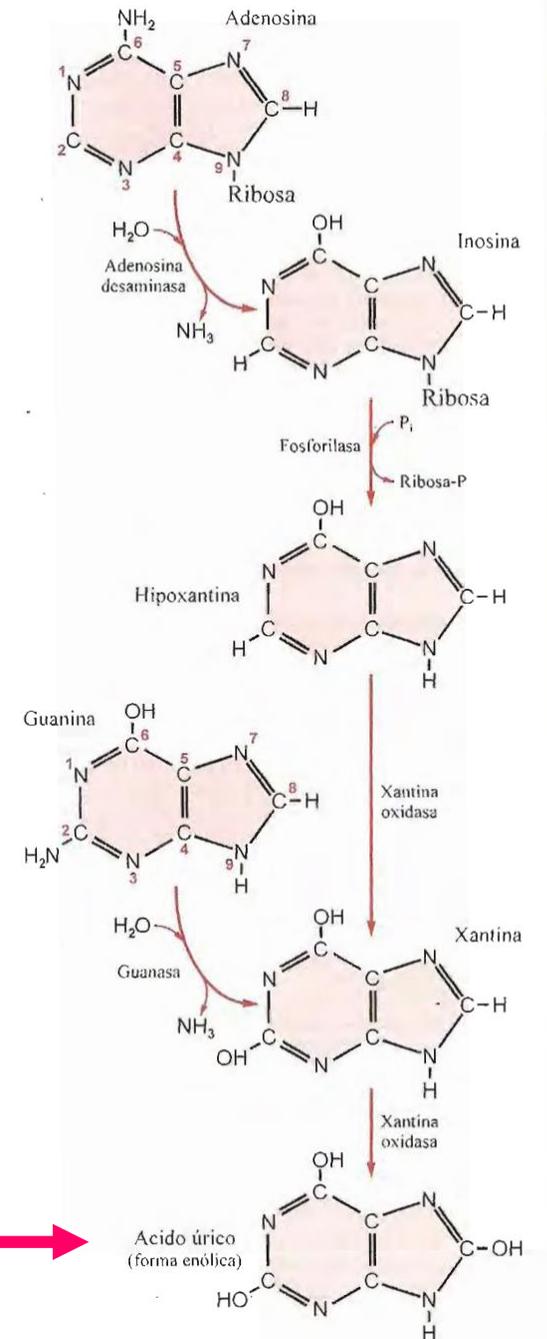
Catabolismo de purinas

Los humanos catabolizan (convierten) las purinas (adenosina y guanosina) hacia **ácido úrico**

El ácido úrico es un compuesto poco soluble en agua, excretado principalmente por la orina.

A pH 5,75 existen iguales cantidades de ácido úrico y urato (éste último más soluble en agua). Si el pH se acidifica, aumenta la proporción de ácido úrico.

La gota es una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico en sangre (hiperuricemia) y en orina (uricosuria). La precipitación de uratos en articulaciones produce artritis muy dolorosas



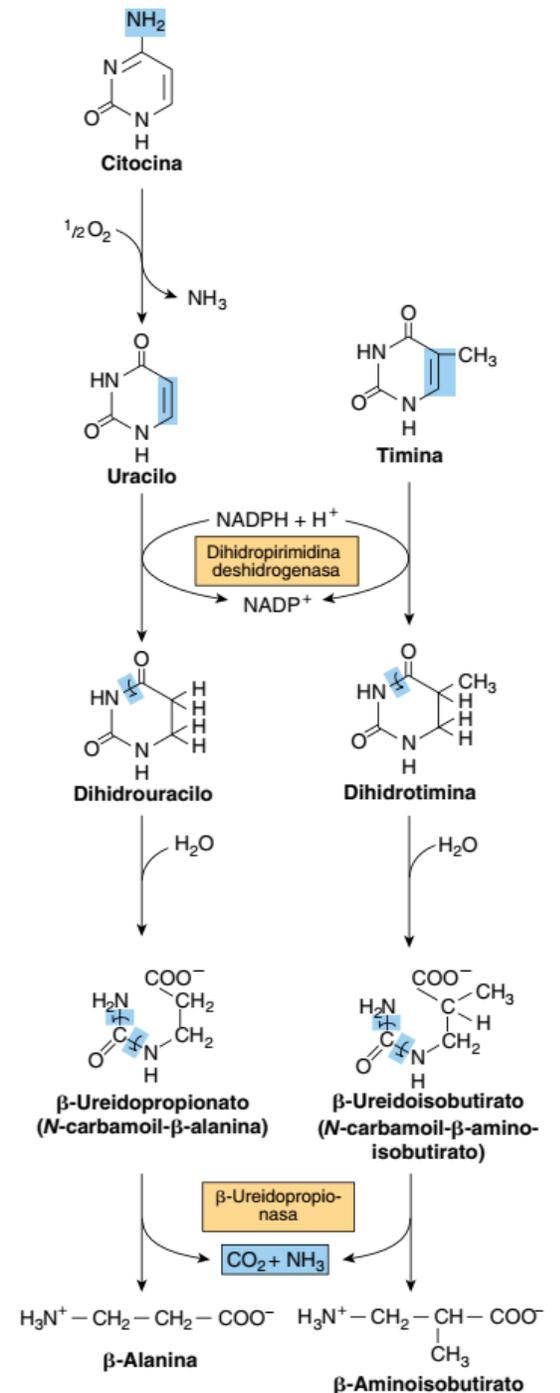
Catabolismo de pirimidinas

Al contrario de los productos de baja solubilidad del catabolismo de las purinas, el catabolismo de las pirimidinas (citosina, uracilo y timina) forma productos muy hidrosolubles: CO_2 , NH_3 , **β -alanina** y **β -aminoisobutirato**

Puesto que los catabolitos de la pirimidina son hidrosolubles, su producción excesiva no origina anomalías clínicas.

Incluso, el β -aminoisobutirato se puede convertir en succinil-CoA (intermediario del ciclo del ácido cítrico).

En los pacientes leucémicos y los sometidos a tratamientos con rayos X, la degradación exagerada de ADN determina un aumento en la eliminación de β -aminoisobutirato



Uso farmacológico

AZT (azidotimidina) al sustrato natural (nucleósido de timidina) por lo que es competitivo con el centro activo e impide la prolongación de la cadena de ADN, provocando la muerte celular.

Este fármaco es un antimetabolito de ADN viral ya que afecta al funcionamiento de los ácidos nucleicos. Es inhibidor de la polimerasa de DNA de la enzima transcriptasa inversa (reversa) del VIH, exclusivo de células virales, por lo que no afecta a células humanas (selectividad), terminando así la cadena de síntesis de ADN a partir de ARN vírico.

