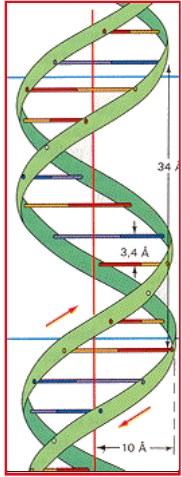


7- Àcids nucleics



1. Introducció: Els àcids nucleics com a portadors de la informació genètica
2. Nucleòtids
3. Àcids nucleics. Tipus
4. ADN
 - 4.1 Estructura primària
 - 4.2. Estructura secundària: model de Watson i Crick
 - 4.3. Estructura terciària.
5. ARN: Estructura i tipus.
6. Funcions biològiques dels àcids nucleics
 - 6.1. Autoduplicació de l'ADN
 - 6.2. Biosíntesi de proteïnes
 - 6.2.1. Transcripció
 - 6.2.2. Traducció

1- Els àcids nucleics com a portadors de la informació genètica

Una de les propietats més notables dels éssers vius és la de poder reproduir-se amb una fidelitat gairebé perfecta al llarg de les generacions. D'aquesta propietat d'autorèplica podem destacar tres característiques:

*En primer lloc, alguns organismes, cas de la nostra espècie, són tan complexos que la quantitat d'informació genètica que es transmeteix sembla desproporcionada a la reduïda grandària de les cèl·lules que han de transportar-la. A hores d'ara, hom sap que tota aquesta informació es troba comprimida a l'interior de les cèl·lules i **continguda en la seqüència nucleotídica d'una, o d'unes poques molècules d'àcid desoxiribonucleic (ADN)** que pesen en conjunt aproximadament $6 \cdot 10^{-12}$ g: els símbols en què està codificada la informació genètica, posseeixen les dimensions de porcions de simples molècules d'ADN.*

*Una segona característica és l'extraordinària **estabilitat de la informació genètica** emmagatzemada a l'ADN. Hi ha bones raons que ens fan creure que els bacteris actuals posseeixen, aproximadament, una mateixa forma, grandària i estructura interna, així com una idèntica classe de molècules estructurals i els mateixos enzims, que els bacteris que van viure milions d'anys enrere, malgrat que els bacteris, com tota la resta d'organismes, han sofert una evolució constant. La informació genètica es conserva, no en pedra o en planxes de metall sinó en una molècula orgànica, tan fràgil, que quan s'aïlla en dissolució, una simple agitació d'aquesta la trenca en molts fragments. A més a més, dintre de la cèl·lula intacta, les molècules d'ADN es trenquen sovint*

però són reparades ràpidament i automàtica, gràcies a la complementarietat estructural de la seua molècula.

En tercer lloc, la informació genètica es troba codificada en forma d'una seqüència lineal, unidimensional, de diferents molècules unitat de l'ADN (nucleòtids); les cèl·lules, però posseïxen una estructura tridimensional i consta de parts o components així mateix tridimensionals. La informació unidimensional de l'ADN és transferible a la informació tridimensional, inherent als éssers vius, gràcies a la **translació de l'estructura de l'ADN a l'estructura proteica**: Aquesta transformació és realitzada gràcies a l'existència d'altra molècula d'àcid nucleic: l'ARN

(A. Lehninger: Curs de bioquímica)

2- Nucleòtids

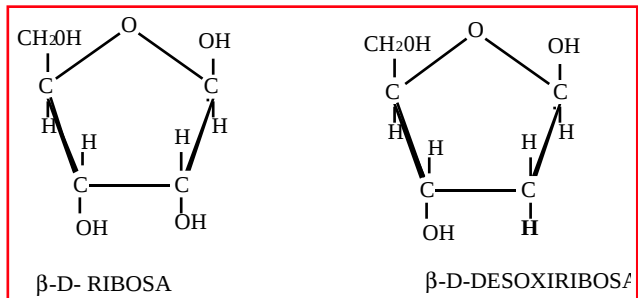
Els àcids nucleics són macromolècules polimèriques formades per **C, O, H, N i P**. Les seues unitats bàsiques reben el nom de **nucleòtids**. A diferència dels aminoàcids, cadascun dels quals és una espècie química definida, els nucleòtids són molècules complexes que resulten de la combinació d'una molècula d'àcid fosfòric amb una pentosa i una molècula cíclica anomenada base nitrogenada:

* La **pentosa** pot ser la ribosa o la desoxiribosa (al carboni 2, un grup -OH ha estat substituït per -H).

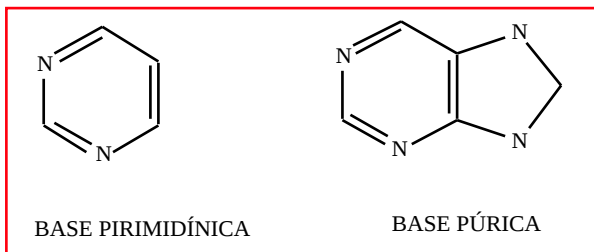
β -D-ribosa al ARN

β -D-desoxiribosa a l'ADN.

Totes dos es troben en forma cíclica (furanosa).



* **Les bases nitrogenades** són estructures heterocícliques que contenen àtoms de nitrogen i poden ser de dos tipus :



* Púriques, derivades de la purina, molècula constituïda per dos cicles o anells. Són l'**adenina** (A) i la **guanina** (G).

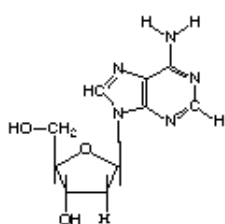
* Pirimidíniques, derivades de la pirimidina, molècula amb un únic cicle. En tenim la **timina** (T), **uracil** (U) i la **citosa** (C).

Nucleòsid

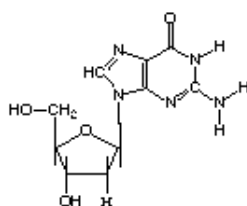
NUCLEÒSID
=
BASE +
PENTOSA

S'anomena nucleòsid la molècula que resulta de la unió entre la pentosa i una base nitrogenada; l'enllaç és de tipus N-glucosídic, amb pèrdua d'una molècula d'aigua, entre un N de la base nitrogenada i l'-OH hemiacetàlic del C₁' de la pentosa.

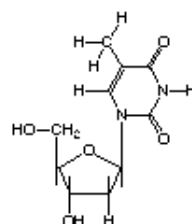
Nucleosids de l'ADN



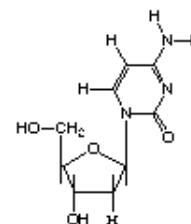
Adenosina



Guanosina



Timidina



Citosina

Purines

Pirimidines

Nucleòtid

NUCLEÒSID

=

BASE

+

PENTOSA

+

FOSFAT

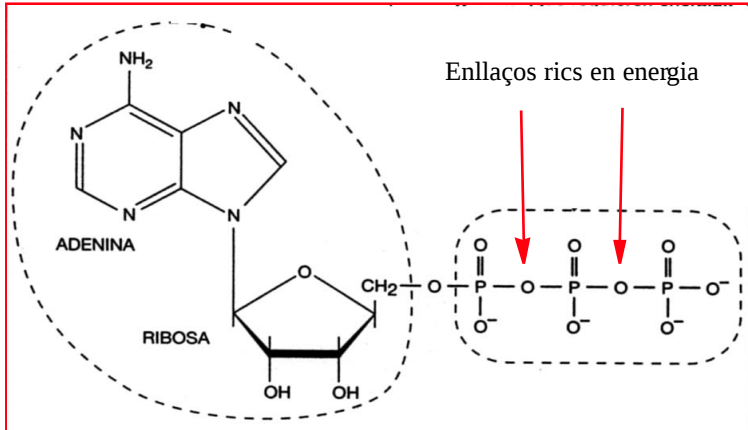
Els nucleòtids provenen de la unió mitjançant un enllaç ester d'una molècula d'àcid fosfòric amb l'-OH del C_{5'} de la pentosa d'un nucleòsid.

Bases	Nucleòsids	Nucleòtids
Adenina (A)	(desoxi)Adenosina	(desoxi)Adenosina-5'-monofosfat (dAMP , AMP)
Guanina (G)	(desoxi)Guanosina	(desoxi)Guanosina-5'-monofosfat (dGMP , GMP)
Citosina (C)	(desoxi)Citidina	(desoxi)Citidina-5'-monofosfat (dCMP , CMP)
Uracil (U)	Uridina	Uridina-5'-monofosfat (UMP)
Timina (T)	Desoxitimidina	Desoxitimidina-5'-monofosfat (dTMP)

A més de la funció estructural de composició dels àcids nucleics, els nucleòtids tenen altres funcions importants :

***Coenzims:** Molècules no protèiques que s'uneixen a un enzim i potencien la seua activitat catalítica. Ex: NAD(Nicotinamida-adenina dinucleòtid) , Coenzim A, etc ; molts d'ells són vitamines.

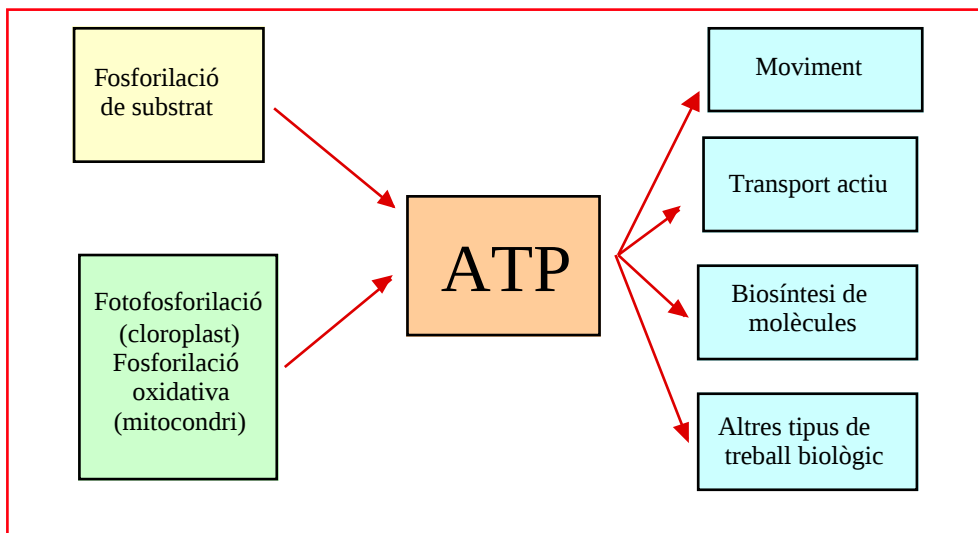
* **Vector d'energia:** L' **ATP** (Adenosina-trifosfat) actua de forma fonamental als intercanvis energètics de les cèl·lules. Aquesta molècula té la capacitat d'emmagatzemar energia entre els grups fosfats (enllaços rics en energia). L'ATP es forma per la unió d'ADP (Adenosina-difosfat) amb una molècula d'àcid fosfòric.



Aquesta reacció és endotèrmica, ja que requereix energia que prové de la llum solar o de la destrucció d'altres molècules orgàniques riques en energia (glucosa, àcids grassos). Aquesta reacció és reversible i quan l'ATP s'hidrolitza, per donar ADP i P, l'energia acumulada a l'enllaç s'allibera:



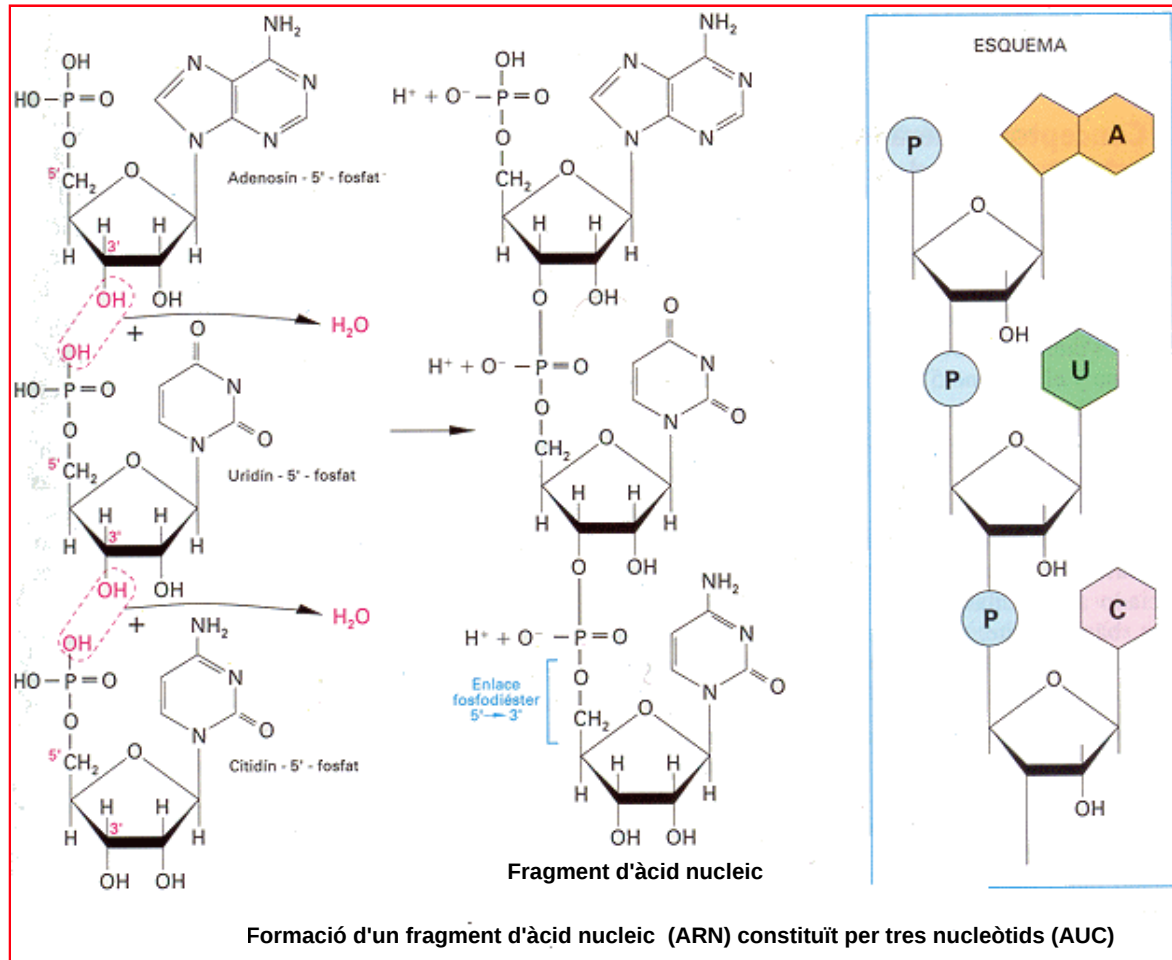
444 R. Exotèrmica
333 R. Endotèrmica



* En altres casos s'estableix un pont intramolecular mitjançant un altre enllaç ester entre el fosfat i la ribosa, originant l'**AMP cíclic** (AMP_c), molècula senyalitzadora, que actua com a segon missatger entre les molècules extracel·lulars portadores d'informació (neurotransmissors, hormones) i l'interior de la cèl·lula.

3 - Àcids nucleics. Tipus

Els àcids nucleics són macromolècules polimèriques formades per nucleòtids units per enllaç fosfodiéster entre el grup fosfòric d'un nucleòtid i el grup -OH del C_{3'} de la pentosa del nucleòtid següent. És una cadena polinucleotídica lineal.



Hi ha dues classes d'àcids nucleics: ADN i ARN.

	ADN	ARN
Composició Pentosa Bases nitrogenades	Desoxiribosa A , T , G , C	Ribosa A , U , G , C
Estructura	Cadena doble (doble hèlix)	Cadena senzilla
Localització cel·lular * En cèl·lules eucariòtiques	Nucli (cromosomes) (+ cloroplasts i mitocondris)	Nucli i citoplasma
Funció ** Als retrovirus , com el de la SIDA , la informació genètica ve codificada en forma d'ARN	Informació genètica de la cèl·lula **: Direcció del funcionament cel·lular i transmissor del material hereditari	Transferència de la informació genètica a les proteïnes (encarregades del funcionament cel·lular)

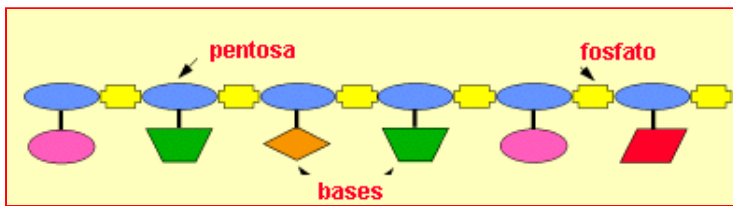
4- Estructura de l'ADN

L'ADN està constituït per la polimerització de desoxiribonucleòtids-5'-fosfat d'adenina, guanina, citosina i timina. Presenta un gran pes molecular: a l'espècie humana és de l'ordre de 10^{12} i està constituït per $5,9 \cdot 10^9$ parelles de bases.

Al medi aquós cel·lular els llargs filaments d'ADN adopten una configuració espacial en la qual es poden descriure diversos nivells estructurals diferents, de complexitat creixent; cadascun depèn de l'anterior i condiciona el següent: són les estructures primària, secundària i terciària

4.1 Estructura primària

Es tracta de la cadena polinucleotídica lineal que ens informa de la composició en bases (% de cadascuna) i la seua seqüència, és a dir, l'ordre relatiu d'aquestes en la molècula. A l'igual que les proteïnes, les molècules d'ADN són específiques i cada organisme té un ADN que és idèntic per a totes les seues cèl·lules i que posseeix una seqüència espe-



cífica on resideix la informació necessària per a la síntesi de proteïnes que seran les molècules encarregades de realitzar la major part de les funcions cel·lulars.

4.2 Estructura secundària.

El model de l'estructura secundària de l'ADN va ser proposat per **Watson i Crick** el 1953 i rep el nom de **doblet hèlix**. Ambdós científics es van basar en estudis previs sobre la molècula, de caire químic com el realitzat per **Chargaff** o els estudis de difracció per raigs X realitzats per **Wilkins i Franklin**.

Chargaff, després d'analitzar nombroses mostres d'ADN procedents de diferents espècies va demostrar que:

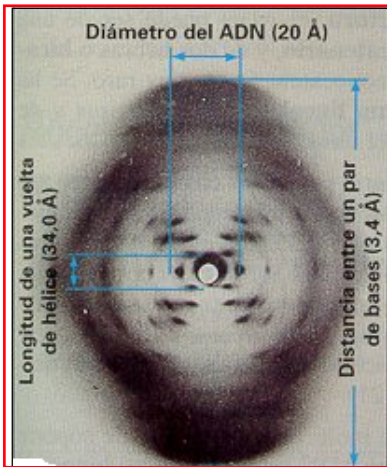
- * La composició de bases de l'ADN varia d'una espècie a una altra.
- * L'ADN aïllat en diferents teixits d'una mateixa espècie té la mateixa composició en bases.
- * La composició en bases de l'ADN d'una determinada espècie no canvia amb l'edat, l'estat nutritiu ni les variacions ambientals.
- * El nombre de bases d'adenina és igual al de timines i el nombre de bases de citosina al de guanina; a més a més el nombre de bases púriques és igual al de bases pirimidíniques.
- * L'ADN d'espècies emparentades filogenèticament tenen una composició més semblant de bases que aquelles que hi estan més separades. La composició de bases de l'ADN de cada espècie té valor taxonòmic.

$$A = T$$

$$C = G$$

$$A + G = C + T$$

(Bases púriques = Bases pirimidíniques)



Les investigacions de **Wilkins** i **Rosalind Franklin** (1950-53) mitjançant estudis físics de difracció de raigs X indicaven que la molècula d'ADN era fibrosa i presentava una estructura helicoïdal; observaren unes unitats que es repetien cada 3,4 Å i cada 34 Å, mentre que el diàmetre de la fibra era de 20 Å.

Fotografia obtinguda a partir de la difracció d'un cristall d'ADN purificat i interpretació

A partir de tots aquest estudi, el 1953 James **Watson** i Francis **Crick** publicaren a la revista *Nature* el seu model de la doble hèlix de l'ADN que va marcar l'inici de l'espectacular avenç registrat a la biologia molecular en les dècades posteriors. El model de *Watson* i *Crick* es basava en els resultats de *Chargaff* i en les investigacions de *Wilkins* alhora que indicava el possible mecanisme de replicació d'aquesta molècula.

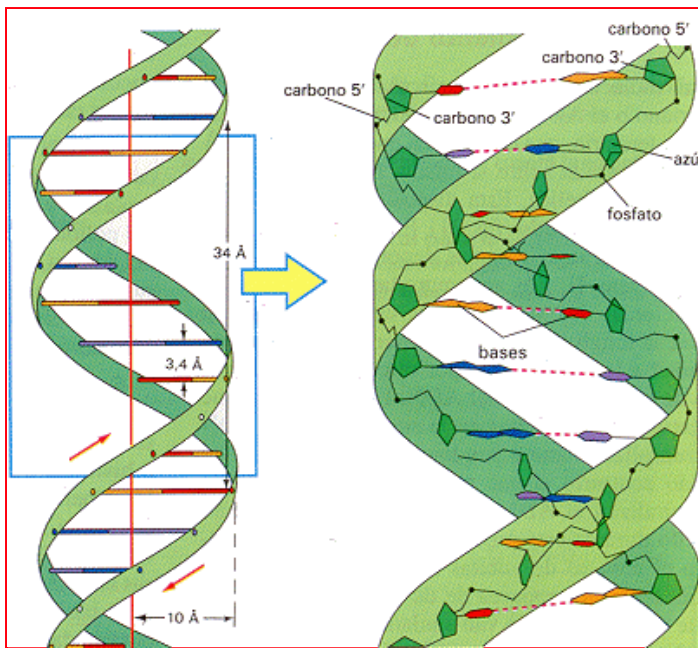
Model de Watson i Crick (doble hèlix)

- * La molècula d'ADN està formada per dues cadenes polinucleotídiques, dextrògires, encarades per les seues bases i unides entre elles per ponts d'hidrogen.

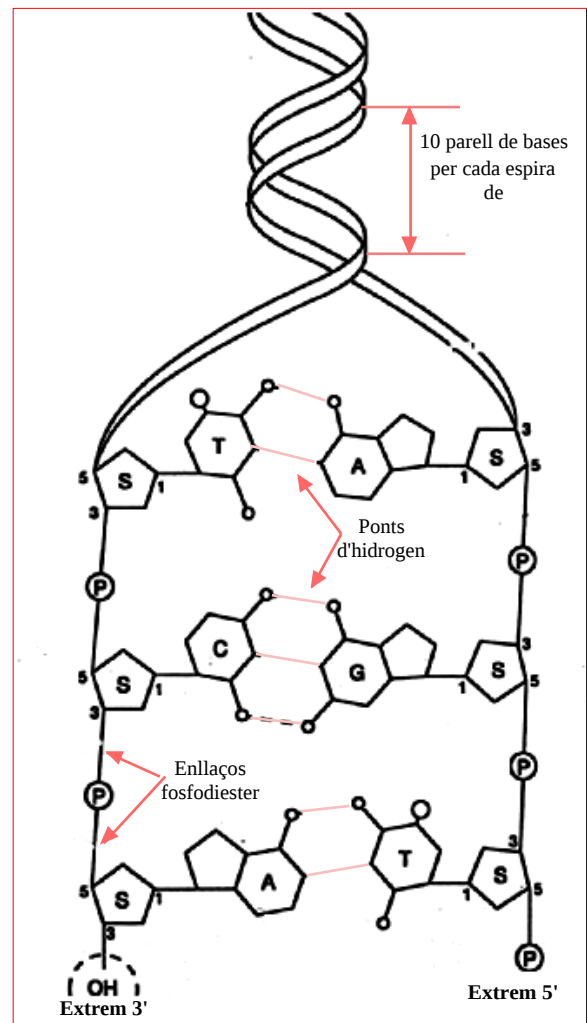
- * Aquestes cadenes es troben arrollades en una doble espiral i formen una estructura semblant a una escala de caragol on els passamans corresponen als dos esquelets de polidesoxiribosa-fosfat i els esglaons de la qual serien els parells de bases enfrontades entre si. Cada 10 parells de bases constitueix una espira de la doble hèlix. Les dues cadenes són **anti-paral·leles**.

- * L'aparellament entre bases no és aleatori sinó que presenta una **correspondència**: La Adenina s'aparella sempre amb la Timina (mitjançant 2 ponts d'hidrogen) i la Guanina amb la Citosina (3 ponts d'hidrogen). Les bases púriques, que són més grans es troben encarades a les bases pirimidíniques, més xicotetes, cosa que permet que el diàmetre de la doble hèlix reste constant. Es pot considerar, doncs, que la seqüència d'una cadena determina la seqüència de bases de l'altra.

Les dos **cadena**s que formen la doble hèlix no són idèntiques, sinó **complementàries**, de manera que cadascuna d'elles actuarà de motlle d'una nova cadena complementària al procés de la duplicació de l'ADN.



Aquest model de Watson i Crick s'anomena forma B i durant gairebé els 25 anys que van seguir a la seua publicació va ser considerada com l'única estructura de l'ADN. Actualment es coneixen dos formes més (A i Z) que juntament a l'anterior es troben juntes, disposades al llarg de les fibres d'ADN on, pel que sembla, realitzen importants missions relacionades amb el control de la síntesi de proteïnes.



4.3. Estructura terciària

A les cèl·lules eucariòtiques l'ADN es troba dintre del nucli. Per això, aquesta gran molècula ha de sofrir una sèrie de plegaments sobre si mateixa. Aquesta estructura plegada es realitza mitjançant la unió amb unes molècules proteïques anomenades **histones**. Els cromosomes són, doncs, associacions entre ADN i proteïnes històniques. Altrament, a les cèl·lules procariòtiques (bacteris) i als virus, l'ADN es troba nu, sense associar-se a proteïnes històniques.

La forma compacta que aconsegueix l'ADN unit a les histones es coneix com a **cromatina** on es distingeixen diferents nivells d'organització estructural:

La unitat bàsica de la cromatina és la del **nucleosoma**. Cada nucleosoma consta d'un nucli compost per un octàmer d'histones al voltant del qual s'enrotllen en superhèlix dues voltes d'ADN bicatenari. Els diferents nucleosomes apareixen units per segments d'ADN bicatenari fet que atorga al conjunt un aspecte de "**collaret de perles**" tot considerant que els nucleosomes són les perles i els segments d'ADN el fil que els enfila.

A la cèl·lula la cromatina ha de mantenir-se en un estat molt condensat i, per tant, no s'adapta a la forma estesa del collaret de perles, sinó que els nucleosomes es troben enrotllats sobre si mateixos i generen unes estructures generals anomenades **solenoides** que donen lloc a la **fibra de cromatina** o **fibra de 300 Å**.

La fibra de cromatina es plega en forma de grans **bucles** que, pel que sembla, formen regions estables relacionades amb la transcripció; durant la interfase de la mitosi, zones concretes d'aquests bucles es descondensen i esdevenen zones actives per a la transcripció. Quan la cèl·lula entra en mitosi, la cromatina s'organitza i els bucles de cada fibra es compacten extraordinàriament i s'enrotllen per formar un **cromosoma**.

Primer nivell d'empaquetament de l'estructura 3^a de l'ADN

Segon nivell d'empaquetament de l'estructura 3^a de l'ADN

Tipus d'ADN		
Unicatenari	Lineal Circular	Virus bacteriòfag MS2 Virus bacteriòfag F -X-174
Bicatenari	Lineal Circular	Virus bacteriòfag T ₂ T ₄ cèl·lules eucariòtiques Cromosoma bacterià; mitocondris i cloroplasts c. eucariota

5. Estructura i tipus d'A.R.N.

L'ARN és un biopolímer format per l'encadenament de ribonucleòtids 5'-monofosfat. Les característiques químiques que diferencien l'ARN de l'ADN són les següents:

- * **Presenten ribosa en lloc de desoxiribosa.** Aquesta diferència pot explicar que el ADN siga més estable que l'ARN per a conservar la informació genètica ja que l'-OH del C_{2'} de la ribosa fa que l'ARN s'hidrolitze més fàcilment. Sembla que als inicis de la vida eren les molècules d'ARN les encarregades de conservar la informació genètica; Actualment ens trobem amb els retrovirus (ex: el virus de la SIDA) els quals tenen la seua informació genètica codificada en forma d'ARN.
- * Pel que fa a la **natura de les bases**, tres de elles es troben als dos tipus d'àcids nucleics, però a l'ARN en lloc de timina hi ha **uracil**. A més, en certes classes d'ARN, especialment l'ARN de transferència apareixen altres bases diferent a les abans esmentades (**bases metilades**) tot i que en menor proporció: dimetilguanina, dihidrouracil , etc.
- * L'àcid ribonucleic presenta en eucariotes una estructura primària, constituïda per una única cadena, tot i que en alguns casos existeixen certes regions de la mateixa cadena amb un **aparellament parcial**. Als virus s'han descrit, però, ARN bicatenaris. En aquest cas les correspondències serien:

Aparellament
bases ARN

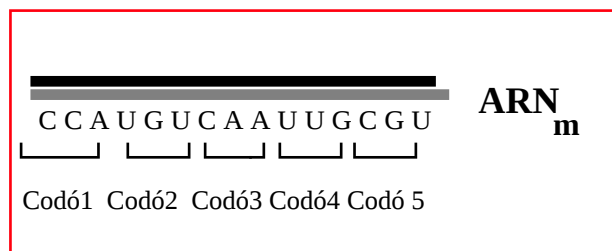
A = U
C = G.

Tipus d'ARN

Per classificar-los s'adopta el criteri de la massa molecular mitjana de les seues cadenes, el valor de les quals es dedueix a partir de la seua velocitat de sedimentació. La massa molecular es mesura en svedberg (S). Fonamentalment es reconeixen **4 tipus d'ARN** a les cèl·lules eucariòtiques:

ARNm o missatger.

- * El podem trobar al nucli i al citoplasma.
- * Cadena lineal, no massa gran d'ARN d'estructura primària
- * Rep el nom de missatger perquè participa al procés de transcripció, és a dir, el podriem considerar com una “fotocòpia” de l'ADN nuclear que transportarà la informació d'aquest des del nucli al citoplasma cel·lular perquè se sintetitzen les proteïnes.
- * Cada ARNm té una informació per a crear una proteïna determinada
- * Cada tres bases consecutives d'ARNm constitueix un **triplet** o **codó**.
- * Té una “vida” molt curta, ja que només passen uns minuts des del moment de la seua síntesis fins que queden degradats.
- * En eucariotes cal distingir dins de la molècula d'ARNm:
 - **Exons**, seqüències de bases que codifiquen proteïnes
 - **Introns**, seqüències sense informació.Aquest ARNm ha de madurar (eliminació dels introns) abans de fer-se funcional.



ARNr o ribosòmic.

- * Forma uns orgànuls cel·lulars anomenats ribosomes juntament amb proteïnes
- * El formen molècules de mida diferent amb estructura secundària i terciària en algunes regions de la seua estructura.
- * Té seqüències complementàries amb regions de l'ARNm de manera que el ribosoma podrà reconèixer l'ARNm i unir-se a aquest. Representen més del 75% de l'ARN cel·lular.

ARNt o de transferència.

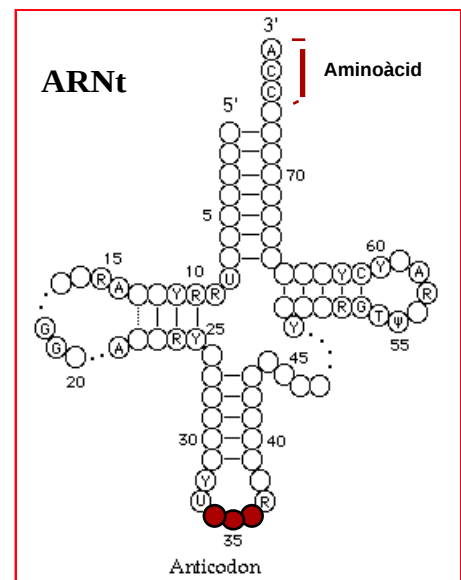
- * Són molècules petites (80-100 nucleòtids) que presenten una estructura 2^a amb aparellament parcial entre les seues bases, cosa que li atorga un aspecte de fulla de trèvol. Posteriorment es plega en estructures 3^{es} complexes
- * Està present al citoplasma cel·lular i també participa al procés de síntesi de proteïnes on serà l'encarregat de dirigir la seqüència d'aminoàcids que constituïran la proteïna.
- * Presenta un triplet de bases anomenat **anticodó** i que serà complementari

tari d'un determinat codó de l'ARNm.

- * En altre costat de la seua estructura està unit a un determinat aminoàcid (en funció del seu anticodó)

ARNn o nucleolar

- Se sintetitza al nuclèol.
- Posseeix una massa molecular de 45 S i actua com a precursor de part del ARNr,



6. Funcions biològiques dels àcids nucleics

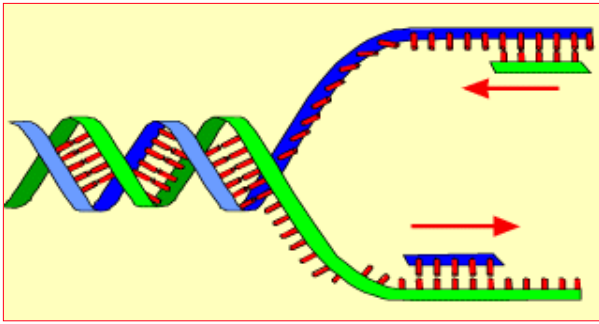
6.1. Autoduplicació

Com ja sabem, en la divisió cel·lular o **mitosi** es produeix un repartiment del material genètic (cromosomes) entre les dues cèl·lules filles. Com que aquestes tindran el mateix número de cromosomes que la cèl·lula mare, cal que prèviament la cèl·lula mare duplique el seu contingut d'ADN. Aquest procés que té lloc al nucli s'anomena **replicació o autoduplicació de l'ADN**.

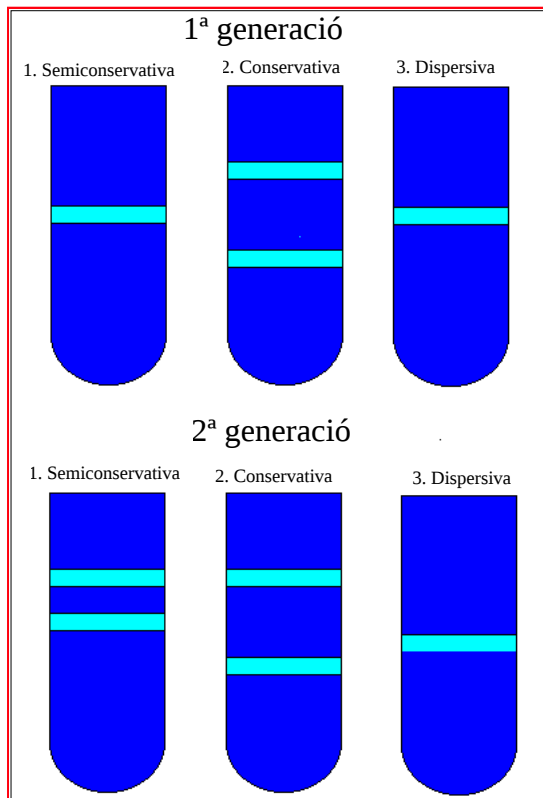
La replicació de l'ADN és **semiconservativa**, ja que cada cadena de la doble hèlix servirà de motlle per a la creació de les noves cadenes. El fonament de la replicació es basa en el model de Watson i Crick:

- * Les cadenes que formen la doble hèlix se separen, deixant desparellades les bases i actuen com a motlle per a la formació de les cadenes "filles".
- * Els nucleòtids que es troben lliures al medi nuclear establiran ponts d'hidrogen amb les bases que han restat desparellades a les cadenes acabades de separar, segons el principi de complementarietat de bases
- * S'estableixen enllaços fosfodiester entre els nucleòtids.

En la replicació, la doble hèlix se separa i cada filament serveix de motlle per tal que l'enzim sintetitzi una nova cadena d'ADN amb seqüència complementària a partir dels nucleòtids d'ADN presents al nucli. Es formen així dos noves cadenes que són complementàries a cadascuna de les que formaven la doble hèlix original. El resultat és l'obtenció de dues molècules d'ADN bicatenari (formades per una cadena nova i una altra vella)

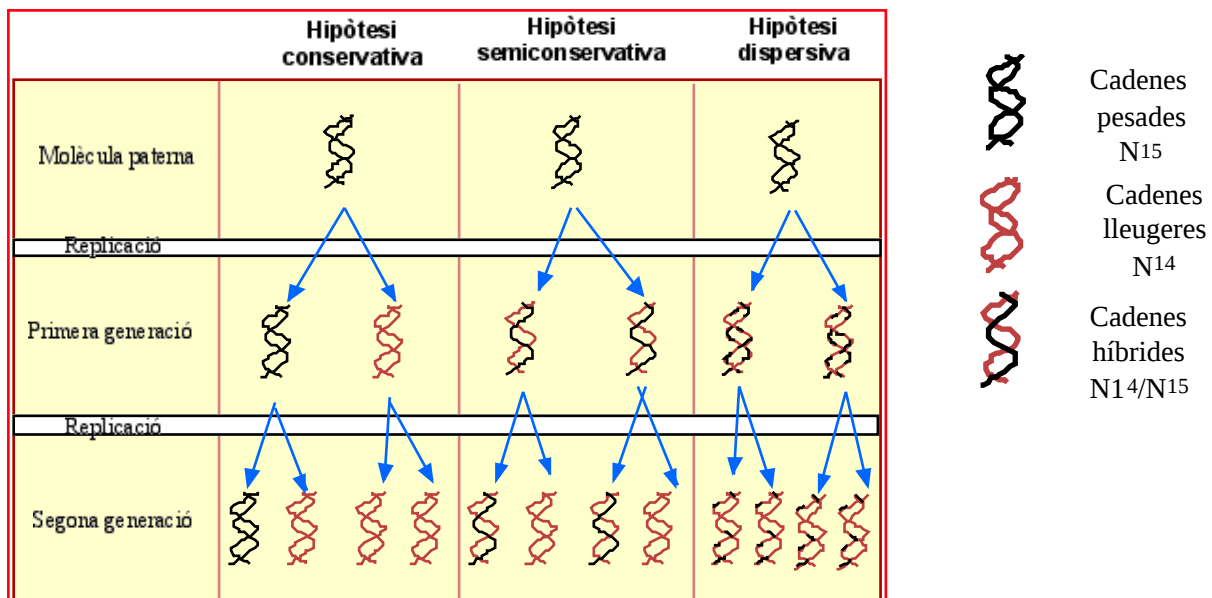


Experiències de Meselson i Stahl

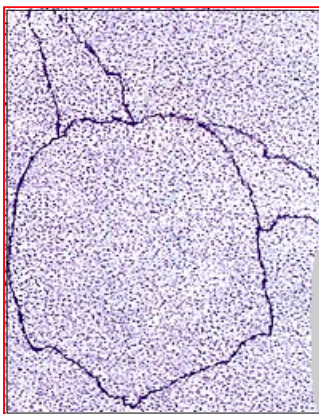


Meselson i Stahl demostraren la replicació semiconservativa de l'ADN a partir d'experiències amb molècules d'ADN que presentaven diferents isòtops (N^{14}/N^{15}) i que podien diferenciar-se pel seu pes mitjançant processos d'ultracentrifugació.

Cultivaren bacteris en un medi de cultiu, la font de nitrogen del qual estava constituïda per N^{15} . Aleshores l'ADN d'aquests bacteris estarien constituïts per cadenes pesades de N^{15} . Posteriorment es passaren els bacteris amb un medi de cultiu amb N^{14} (lleuger). Els bacteris continuen dividint-se i assimilen el N^{14} . És en aquest moment quan s'estudien les densitats de l'ADN extret de les següents generacions bacterianes. En la primera generació apareix un ADN de densitat intermèdia; en la segona generació, apareix ADN intermedi i ADN lleuger. En les següents generacions augmenta progressivament la proporció d'ADN lleuger. amb les dades que s'observen en la següent figura, demostraren la veracitat de la replicació semiconservativa de l'ADN



Aspectes fonamentals del mecanisme de duplicació de l'ADN



La doble hèlix s'obre com una cremallera per acció d'enzims específics (Helicases i topoisomerases). La separació de les cadenes comença per punts concrets del cromosoma anomenats **orígens de replicació** formant un **llaç o bombolla de replicació**. Aquesta bombolla es va allargant a mesura que avança per tot el cromosoma (Veure fotografia m.e.). Els fronts per on progressa aquesta separació de les cadenes s'anomenen **forques ("horquillas") de replicació** per la seua forma d'Y. En aquest punt les dos cadenes d'ADN parentals estan separades i actuen com a **patrons** per a la síntesi de dos noves cadenes d'ADN

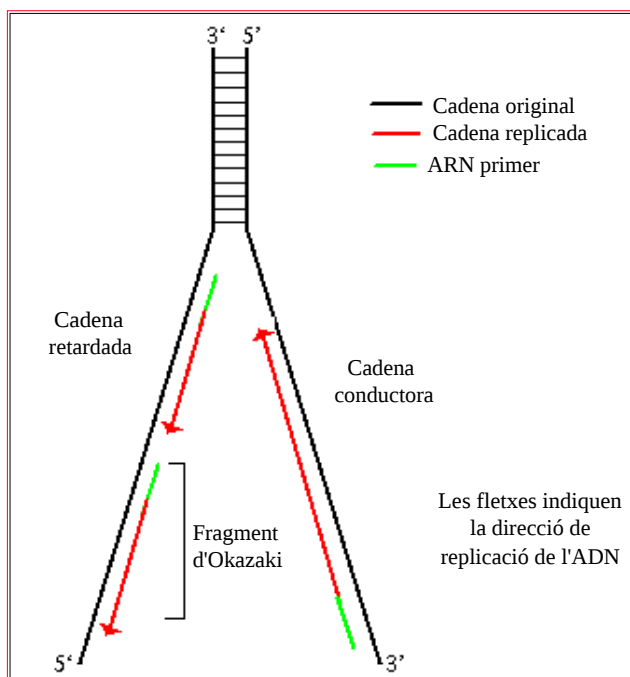
L'enzim **ADN polimerasa** (en realitat, hi ha diversos tipus d'ADN polimerasa, cadascun amb una funció determinada) recorre les cadenes motlle i selecciona a cada moment el desoxiribonucleòtid trifosfat complementari. Una vegada és reconegut catalitza la seva hidròlisi, separant un residu pirofosfat del nucleòtid monofosfat que s'incorpora a la cadena d'ADN mitjançant un **enllaç fosfodiester** pel qual utilitza l'energia després a la hidròlisi."la polimerització seria com un cuiner cec que agarra els ingredients a l'atzar, els tasta d'un en un i decideix si els tira a la sopa o els torna a l'armari"

Cap a 1960 semblava que el mecanisme més senzill de replicació consistia en un creixement continu de les dos noves cadenes en formació , nucleòtid a nucleòtid , a mesura que la forca de replicació avançava d'un extrem a un altre de la molècula d'ADN. Com que les dos cadenes que formen la doble hèlix són **antiparal·leles**, aquest mecanisme suposaria

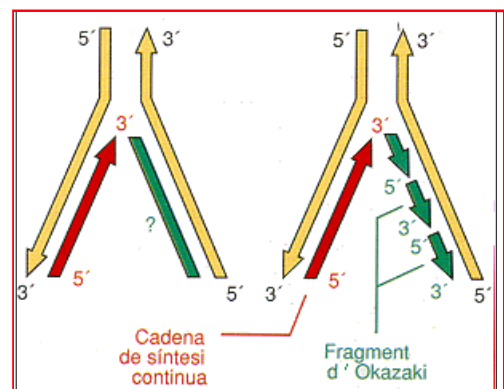
l'actuació de dos enzims: un que polimeritzaria en direcció 5'→3' i un altre en direcció 3'→5'. Però de fet no existeix una polimerasa 3'→5'. **Com és possible fer la síntesi en direcció 3'→5'?**

MECANISME INCORRECTE PER A LA REPLICACIÓ DE L'ADN

La resposta va trobar-se a la fi dels anys 60 per mitjà d'experiments amb nucleòtids marcats radioactivament. Aquest mètode de marcatge selectiu revelà l'existència d'uns petits fragments d'ADN (**fragments d'O-kazaki**) al llarg d'una de les cadenes de la forca de replicació; temps després es va demostrar que aquests fragments se sintetitzaven en direcció 5'→3'. Posteriorment tots aquests fragments són units gràcies a l'acció d'un nou enzim, l'**ADN ligasa**.



Així doncs, la forca de replicació té una estructura asimètrica: la cadena filla d'ADN que es sintetitza de forma contínua rep el nom de **cadena conductora**, mentre que la que ho fa de forma discontinua és la



cadena retardada. La síntesi de la cadena retardada és més lenta i si bé en conjunt el seu creixement és en la direcció 3'→5', cada fragment es sintetitza en direcció 5'→3': mitjançant aquest mecanisme, únicament és necessària l'existència d'ADN polimerasa de tipus 5'→3'.

En segon lloc hi ha un altre problema perquè l'ADN polimerasa és incapaç d'iniciar per si mateixa la síntesi de la nova cadena d'ADN i necessita un fragment curt d'ARN, anomenat **ARN encebador (alimentador)**, que actua com a iniciador de les rèpliques i que s'elimina posteriorment de l'ADN format.

A més a més de polimeritzar, l'enzim **ADN polimerasa** és capaç de mirar cap enrere abans d'incorporar el següent nucleòtid i, si detecta un error d'aparellament, elimina l'últim nucleòtid i torna a introduir el nucleòtid adequat. Ell mateix **corregeix les proves del seu "manuscrit"**. No obstant això, també es realitza una **correcció postreplicativa**, mitjançant un conjunt multienzimàtic que detecta el nucleòtid mal aparellat, l'elimina i regenera la seqüència correcta. L'exactitud de la duplicació de l'ADN arriba a la increïble perfecció d'un error per cada deu mil milions de bases (10^{10}). Aquesta maquinària falla de vegades; els errors en la seqüència de l'ADN s'anomenen mutacions i provocaran canvis en la seqüència de les proteïnes i per tant en la seua activitat.

Breu resum dels fenòmens de replicació de l'ADN

1ª fase: Iniciació: desenrotllament i apertura de la doble hèlix.

Intervén un grup d'enzims i proteïnes denominats en conjunt replisoma

- * Una proteïna específica reconeix l'origen de replicació.
- * Intervenen les helicases que faciliten la desespiralització
- * Actuen les girases i topoisomerases que eliminen la tensió generada per la torsió del desenrotllament
- * Actuen les proteïnes SSBP que s'uneixen a les cadenes motlle per a no tornar a enrotllar-se. (estabilització de l'ADN monocatenari)

2ª etapa. Elongació: Síntesi de dues noves cadenes d'ADN.

- * Actuen les ADN polimerases per a sintetitzar les noves cadenes en sentit 5'→3'
- * Intervenen les ADN polimerases I i III, encarregades de la replicació i correcció d'errors.
- * Actua l'ADN polimerasa II, corregint els danys causats pels agents físics.
- * La cadena 3'→5' és llegida per l'ADN polimerasa III sense problemes (cadena conductora). La cadena 5'→3' no pot ser llegida directament, Això se soluciona llegint petits fragments (fragments d'Okazaki) que creixen en el sentit 5'→3' i que més endavant seran units (cadena retardada)
- * L'ADN polimerasa III és incapaç d'iniciar la síntesi per sí sola; necessita un encebador (ARN) que és sintetitzat per una ARN polimerasa (= primasa). Aquest encebador es eliminat posteriorment.

3ª Etapa: Correcció d'errades i finalització

- * L'ADN polimerasa III corregix totes les errades comeses en la replicació.
- * Les endonucleases tallen el segment erroni.
- * L'ADN polimerasa I omple correctament el buit deixat per l'eliminació del fragment erroni
- * Les ADN lligases unen els extrems corregits

6.2. Biosíntesi de proteïnes

La informació que conté l'ADN no afecta immediatament les cèl·lules. Totes les molècules d'ADN tenen una estructura semblant i desenvolupen la mateixa funció (arxiu genètic). Altrament, les proteïnes adopten una gran varietat de formes tridimensionals que els proporciona una gran variabilitat funcional. Únicament quan la informació de l'ADN és utilitzada per dirigir la síntesi de proteïnes, serà quan aquesta determine les propietats físico-químiques de les cèl·lules: "*Nostres gens ens proporcionen la informació genètica, per , nosaltres som les nostres proteïnes*"

Ambdós tipus de molècules estan compostes d'una seqüència lineal de subunitats. Es va demostrar que ambdues seqüències eren **colineals**, és a dir, que els nucleòtids d'ADN estaven disposats en un ordre que corresponia a l'ordre dels aminoàcids de la proteïna, en la formació de la qual havia participat l'ADN. "**La seqüència de nucleòtids d'un gen determina la seqüència d'aminoàcids d'una proteïna**". (Aquesta afirmació és vàlida per a procariotes ja que als eucariotes , atesa la seua estructura de gens fragmentat -veure maduració de l'ARNm- part de la seqüència de l'ADN no especifica cap proteïna)

Anomenem **GENOMA** al conjunt de la informació genètica d'una cèl·lula (ésser viu). Inclou tot l'ADN nuclear i també el mitocondrial (i el del cloroplast, en el cas de les cèl·lules autòtrofes)

La síntesi de proteïnes consta de dos processos:

- 1- **Transcripció**: Pas de la seqüència de nucleòtids d'un gen (porció específica d'ADN responsable de l'aparició d'una proteïna) a una seqüència de nucleòtids complementaris d'ARNm
- 2- **Traducció**: Pas de la seqüència de nucleòtids d'ARNm a una seqüència d'aminoàcids.

ADN → ARN → PROTEÏNES

Això que acabem d'exposar constitueix el "dogma" central de la genètica molecular: "**La informació genètica flueix des de l'ADN a l'ARN i d'aquest a les proteïnes.**"

L'ADN és la "còpia mestra" de la informació genètica, que roman en "reserva" dins el nucli.

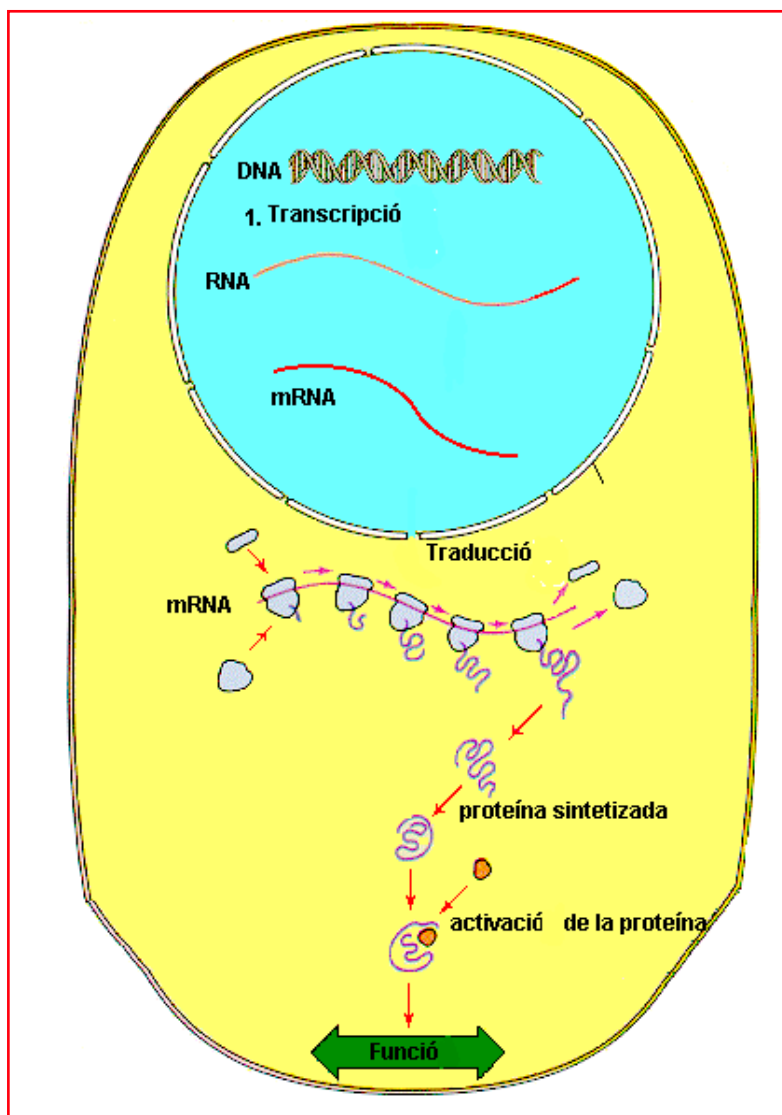
L'ARNm, en canvi, és la "còpia de treball" ja que portarà les instruccions de l'ADN fins al citoplasma per a que tinga lloc la síntesi de proteïnes

Aquest "dogma central" admet excepcions. *Temin* descobrí un enzim, la **transcriptasa inversa** que és capaç de sintetitzar ADN tot copiant la

informació continguda en un ARN. El paper biològic d'aquest enzim és fonamental als retrovirus, el material genètic dels qual és ARN en lloc d'ADN. El virus de la S.I.D.A. és un retrovirus.

El **codi genètic** és la relació entre la seqüència de bases en l'ADN i la seqüència d'aminoàcids d'una proteïna. El segment de molècula d'ADN que especifica una cadena polipeptídica rep el nom de gen. Cadascun dels 20 aminoàcids que formen part de les proteïnes és codificat per tres bases consecutives del gen. Tot i això, els gens no actuen com a matriu directa de la síntesi de proteïnes. El missatge genètic és transmès als ribosomes a través de l'ARNm

Com que hi ha 4 nucleòtids i 20 aminoàcids no és possible



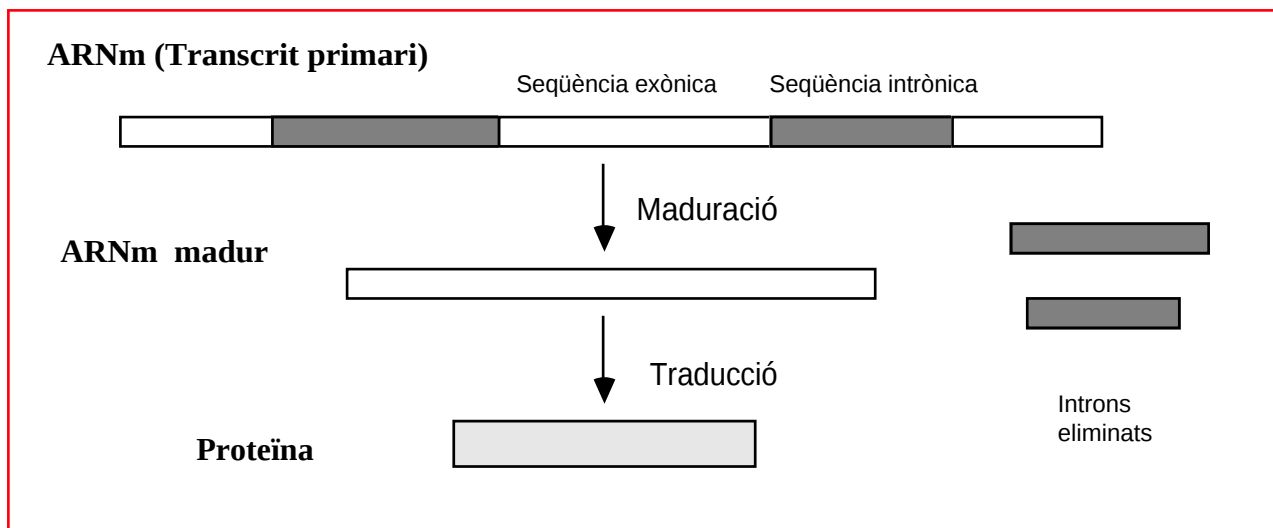
una correlació directa nucleòtid-aminoàcid, per la qual cosa, cada tres nucleòtids consecutius de l'ARNm (**triplet o codó**) especifiquen un aminoàcid ($4^3=64$ codons diferents).

Característiques del codi genètic

- * Es **universal** (idèntic en tots els éssers vius)
- * És **degenerat** (un aminoàcid pot ser especificat per diversos triplets). No hi ha una correlació lineal

Diferències procariotes - eucariotes: Ambós tipus de cèl·lules tenen maquinàries genètiques diferents: als procariotes la transcripció i la traducció tenen lloc alhora i al mateix lloc; als eucariotes ambdós processos estan separats a l'espai i al temps: L'ADN es transcriu al nucli cel·lular formant-se un ARNm (**Transcrit primari**) que madurarà al mateix nucli (es modifica i redueix la seua grandària). L'ARNm ja madur passa la membrana nuclear a través dels porus nuclears cap al citoplasma on es produeix el segon procés, la traducció

A les cèl·lules eucariotes, els gens estan fragmentats: n'hi ha seqüències que porten informació per a la síntesi de proteïnes (**exons**) que es troben separades per seqüències no codificadores (**introns**). El gen sencera es transcriu al transcrit primari; posteriorment s'eliminaran les seqüències intròniques i s'uneixen les corresponents als exons per a formar l'ARNm madur que emigrarà al citoplasma.



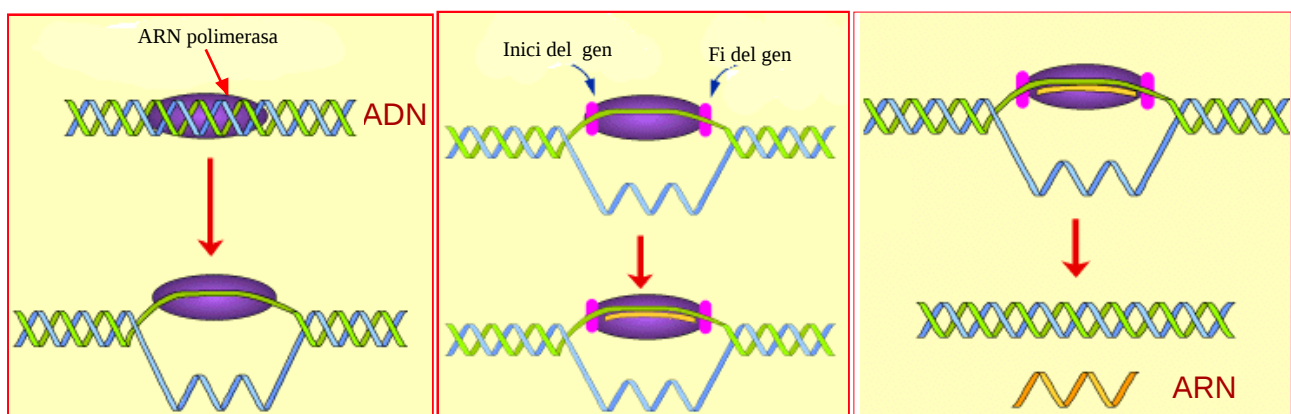
6.2.1. TRANSCRIPCIÓ

La transcripció té lloc al nucli cel·lular (eucariotes). L'ADN servirà de motlle per a la formació d'un ARNm. Una determinada part de l'ADN (gen) es desespiralitza, se separen momentàniament les dues cadenes i se sintetitza un curt fragment d'ARNm segons les regles de correspondència **A -U**, **G -C**, **C-G** i **T-A**.

En una primera etapa, un enzim, l'**ARN-polimerasa** s'associa a una regió de l'ADN, denominada **promotor**. L'enzim desenrotlla una volta d'hèlix i polimeritza ARN a partir de nucleòtids utilitzant una de les cadenes d'ADN com a motlle

així p.e.	Seqüència d'ADN	Secuencia de ARNm:
	3'... TACGCT...5'	5'...UAGCGA...3'

En completar-se la molècula d'ARNm, aquesta se separa de l'ADN i aquest torna a la seua forma original.

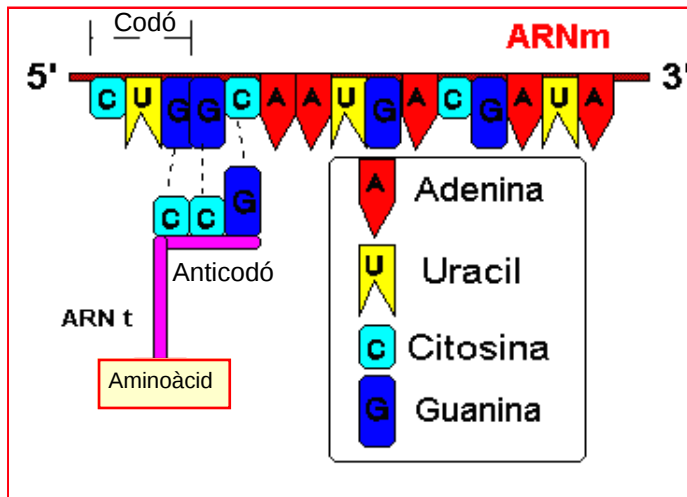


Diferents etapes del procés de transcripció. Noteu que no es transcriu tota la molècula d'ADN, sinó un fragment determinat (gen) L'ARNm transcrit no queda unit a la cadena complementària d'ADN sinó que se separa d'aquesta a mesura que avança el procés.

6.2.2.Traducció

Aquest procés té lloc als ribosomes del citoplasma i consisteix en el pas de la informació des de l'ARNm a les proteïnes. Hi intervenen altres dos tipus d'ARN que no codifiquen proteïnes : ARNr i ARNt.

Al mecanisme de traducció participen l'ARNm provinent del nucli, ARNt, ribosomes i nombrosos enzims. Els codons de l'ARNm no reconeixen directament els aminoàcids que especifiquen. El procés de traducció utilitza unes molècules adaptadores que reconeixen un determinat codó i



un determinat AA:l'ARNt: són molècules d'estructura tridimensional que posseeixen un triplet de nucleòtids de seqüència variable anomenat anticodó les bases del qual poden aparellar-se amb les del triplet complementari d'ARNm (codó) A més a més, l'extrem 3' de l'ARNt està unit covalentment a un AA específic (en funció de l'anticodó). L'ARNt és l'encarregat de transportar els aminoàcids fins al ribosoma.

El **mecanisme de traducció** , molt simplificat és el següent:

Iniciació

El primer ARNt que actua és aquell que especifica l'AA metionina (Met); s'uneix a la subunitat menor del ribosoma i forma el complex d'iniciació. Posteriorment es fixa l'ARNm. El complex subunitat ribosòmica-ARNt reconeix el codó iniciador de l'ARNm; S'uneix la subunitat gran del ribosoma i comença la traducció (posteriorment aquest primer AA de Met pot ser eliminat)

Elongació

L'elongació és el procés consistent en la unió dels diferents aminoàcids que es van afegint a la cadena polipeptídica al si dels ribosomes

El ribosoma presenta dos centres d'unió:

- * **Centre peptidil (P)** on se situa el primer aminoacil-ARNt (ARNt + AA) i posteriorment els peptidil- ARNt (ARNt + pèptid)
- * **Centre A**, acceptor dels nous aminoacil-ARNt

El radical carboxil (-COOH) de l'AA iniciador s'uneix amb el radical amino (-NH₂) del següent AA mitjançant enllaç peptídic. Després d'això, el centre P es troba ocupat per un ARNt sense AA que se n'eixirà del ribosoma. El ribosoma es desplaça una distància de tres nucleòtids al llarg del ARNm, essent ocupat el centre P per un peptidil ARNti entrant un nou ami-

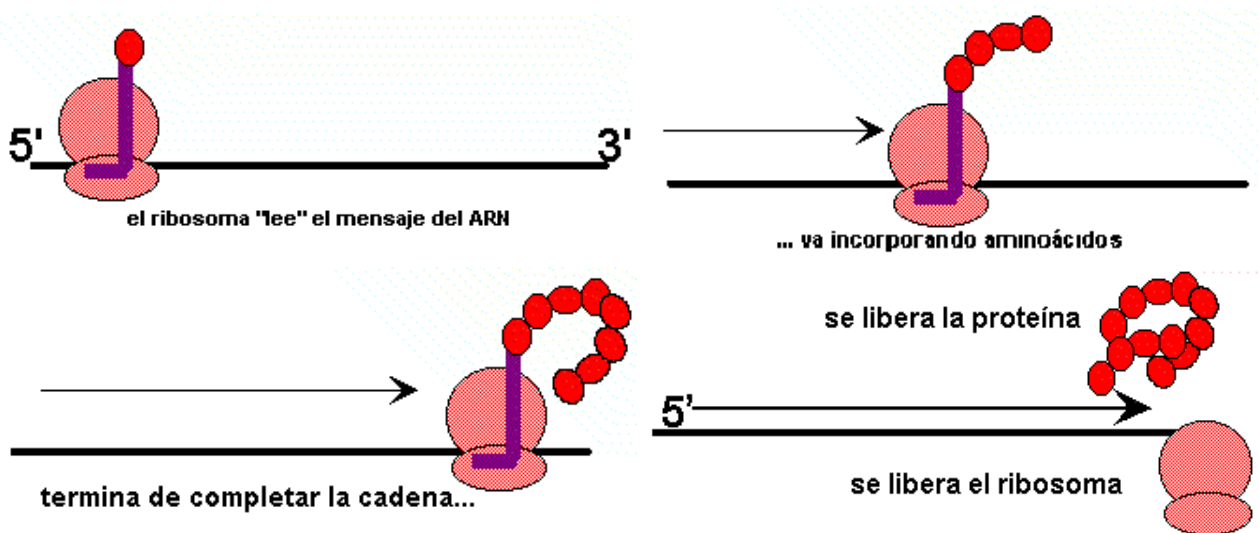
noacil-ARNt al centre A , segons la complementarietat entre codó i anticodó. Es torna a repetir-se aquesta operació successives vegades.

Fase final

La fi de la síntesi ve regulada per l'aparició d'uns determinats triplets sense sentit (codons de terminació UUA, UAG, UGA) per al quals no hi ha cap AA per especificar.

Aquesta terminació ve regulada per uns factors proteics de terminació que es fixen al codó i originen l'alliberament del polipèptid sencer i la dissociació del ribosoma en les seues dues unitats constituents

A mesura que es sintetitza la proteïna, aquesta es va plegant espontàniament i adquireix la seua conformació espacial típica definida per la seqüència aminoàcida.



Molt sovint un ARNm pot ser llegit per diversos ribosomes al mateix temps. El conjunt rep el nom de **poliribosoma**.

Bibliografia

- # ALBERTS B. (1986) Biología molecular de la célula. Ed. Omega Barcelona (B)
- # DOMENECH X et al (1993) Bioelementos i biomolècules. Ed. Barcanova. Barcelona.(B)
- # LEHNINGER Curso breve de Bioquímica. Ed Omega. Barcelona (B)
- # PANADERO J. (1990) Biología COU. Ed. Bruño. Sant Adrià de Besós.(B)

PREGUNTES DE REPÀS

- 1 * Calcula el nombre possible de molècules d'ADN amb 1000 nucleòtids.
- 2* Què és un enllaç fosfodiester? Posa'n un exemple.
- 3* Presenten tots els organismes de la biosfera ADN com a material genètic?
- 4* Tenen totes les cèl·lules d'un individu (cèl·lules nervioses, epitelials, etc.) la mateixa seqüència de desoxiribonucleòtids? I les mateixes seqüències d'ARNm i proteïnes?
- 5* A la següent taula es presenten les proporcions (en %) de les bases nitrogenades de 5 ADN. Indica en cada cas si es tracta d'un ADN monocatenari o bicatenari. Raona la resposta.

	A	G	T	C	A+T / G+ C	A+G/C+T
ADN1	23	27	23	27	--	--
ADN 2	27	23	27	23	--	--
ADN 3	33	23	27	23	--	--
ADN 4	--	--	--	--	1,00	0,67
ADN 5	--	--	--	--	0,67	1,00

- 6* Com resolen les cèl·lules eucariòtiques el problema de l'empaquetament de l'ADN al seu interior?
- 7 * A partir de la següent seqüència d'ADN:
T A C T T T A A T C T A T C C T A T C G C T T C A A A C T
- Assenyala quina serà la molècula d'ARN corresponent.
- Quants codons tindrà?
- Escriu la proteïna resultant de la traducció de l'ARNm.
- Quants aminoàcids tindrà?
- 8 * Dedueix la seqüència del gen responsable de la síntesi d'una proteïna amb aquesta seqüència: Leucina (Leu) - Valina (Val) - Treonina (Thr) - Cisteïna (Cis) - Serina (Ser) (hi ha més d'una seqüència possible)
- 9 * Quines conseqüències tindria per a la cèl·lula l'alteració de la seqüència dels nucleòtids en un dels seus gens? Com s'anomena aquest procés? De quines maneres pot evitar-lo l'ADN?
- 10 * Explica el paper dels diferents tipus d'ARN en el procés de biosíntesi de proteïnes
- 11 * A que anomenen maduració de l'ARNm?
- 12 * Què vol dir que la autoreplicació de l'ADN és semiconservativa ?
- 13 * Què vol dir que el codi genètic és degenerat?
- 14 * Què vol dir que el creixement de la cadena es realitza en direcció 5' → 3' ?
- 15 * Per què en la replicació de l'ADN, la cadena retardada se sintetitza de manera discontinua?
- 16* ¿Quina és la funció de les ADN i ARN polimerases?
- 17* Assenyala els aspectes diferents que trobes entre el mecanisme de **replicació** i **transcripció** Què tenen en comú?
- 18* Observa els esquemes següents i indica si són son vertaders o falsos. Raona la resposta
- | | | |
|-----|--------------|------------|
| ADN | transcripció | ARN |
| ADN | traducció | proteïna |
| ADN | replicació | ADN1+ ADN2 |
| ADN | traducció | ARN |

