



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
Unidad Académica de Ciencias de la
Nutrición y Gastronomía.

Genética: Bases moleculares de la herencia.

Dr. Javier Magaña¹. Anna Islas². Diego Moreira². Eduardo Vargas².
1. Responsable de la materia. 2. Estudiantes de la licenciatura de nutrición.

MUNDO
GENÉTICA

ÍNDICE

1. Bases moleculares de la herencia

1.1. Estructura de los ácidos nucleicos.	3
1.2. Estructura y partes de un gen.	8
1.3. Estructura molecular y organización de los cromosomas humanos.	11
1.4. Dogma de la biología molecular.	15
1.4.1. Replicación.	15
1.4.2. Transcripción.	19
1.4.3. Código genético y traducción.	24
1.5. Edición del ARNm.	29
2. Referencias bibliográficas	39

El número de “FIGURAS” se encuentra individualizado por tema.

1.1. ESTRUCTURA DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Los nucleótidos participan en multitud de funciones celulares. Además, son los constituyentes de los ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), las principales moléculas participantes en el almacenamiento y la decodificación de la información genética. Los nucleótidos y los ácidos nucleicos también desempeñan papeles estructurales y catalíticos en la célula.¹

Las funciones del ADN son almacenamiento y transmisión de la información biológica. En el ADN se encuentran especificadas las secuencias de aminoácidos de todas las proteínas y las secuencias de nucleótidos de todas las moléculas de ARN. Un segmento de ADN que contiene la información necesaria para la síntesis de un producto biológico funcional (proteína o ARN) se denomina gen.¹

En la célula existen tres clases de ARN: los ARN ribosómicos (rARN), que son componentes de los ribosomas; los ARN mensajeros (mARN) que son componentes de los ribosomas; los ARN mensajeros (mARN), y los ARN de transferencia (tARN).¹

Los nucleótidos

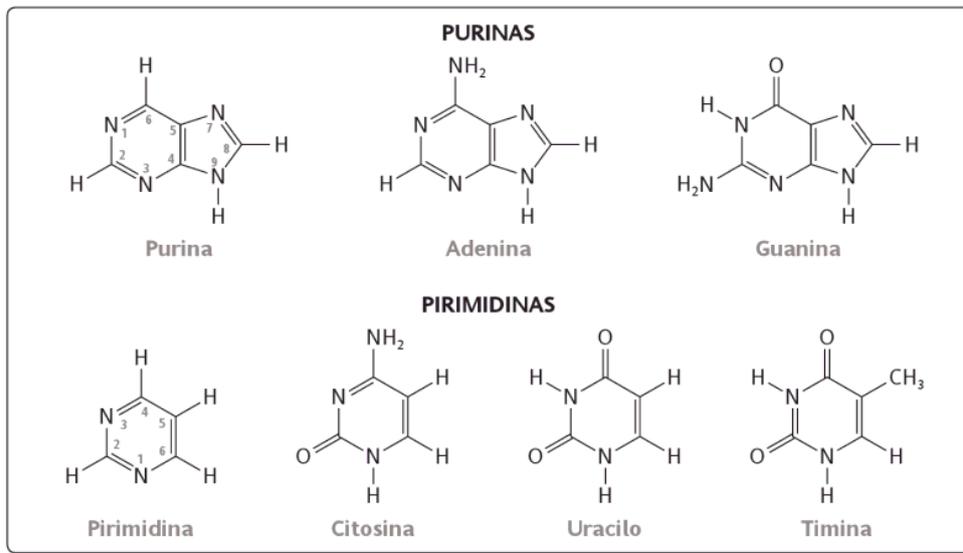
Desempeñan numerosas funciones en el metabolismo:

- Actúan como transmisores de energía (ATP).
- Actúan como señales químicas en los sistemas celulares en respuesta a las hormonas y otros estímulos extracelulares (AMPc).
- Son componentes extracelulares de una serie de coenzimas e intermedios metabólicos (NAD⁺, FAD, NADP⁺).
- Son los constituyentes de los ácidos nucleicos: ADN y ARN.

Diferencia entre nucleótido y nucleósido.

Los nucleótidos están constituidos por tres componentes característicos: una base nitrogenada, una pentosa y al menos un grupo fosfato.¹

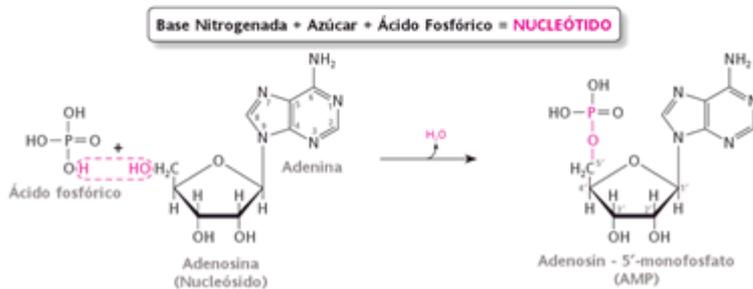
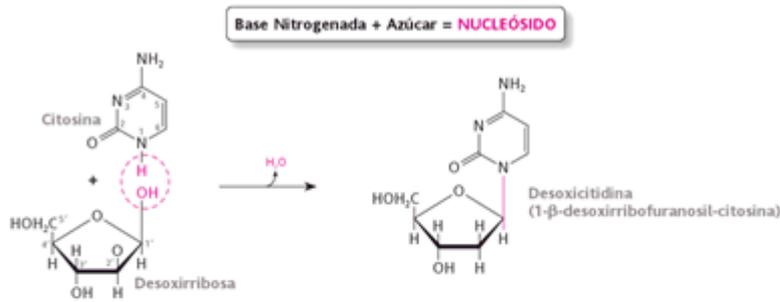
Las bases nitrogenadas son moléculas que derivan de la purina o pirimidina. Las bases púricas más comunes son la adenina (A) y guanina (G). Ambas aparecen tanto en el ADN como en el ARN. Las bases pirimidínicas principales son la citosina (C), el uracilo (U) y la timina (T). La citosina se encuentra en ambos tipos de ácidos nucleicos, pero la timina sólo aparece en el ADN y el uracilo únicamente en el ARN. ¹



Estructura de bases nitrogenadas.

Las bases se unen a una pentosa a través de un enlace *N*-β-glucosídico con el C'-1 de la pentosa. A los átomos de las pentosas de los nucleótidos se les añade el signo prima (') para distinguirlos de los átomos de las bases nitrogenadas. En los ribonucleótidos, la pentosa es la D-ribosa, mientras que en los desoxirribonucleótidos (desoxinucleótidos) el azúcar es la 2'-desoxi-D-ribosa. Ambos tipos de pentosas se encuentran en forma β. El compuesto resultante de la unión de una base más la pentosa es un nucleósido. ¹

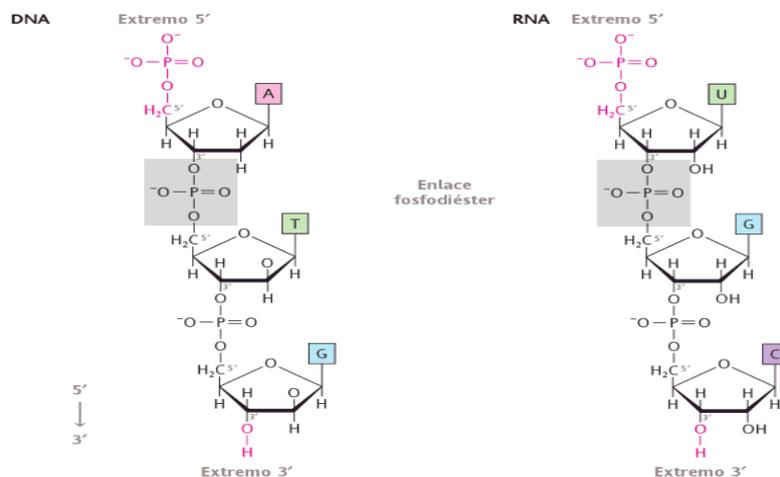
El grupo fosfato se une en la posición 5' de la pentosa normalmente, aunque también puede aparecer en otras posiciones (2', 3'). La base más la pentosa más el fosfato constituyen el nucleótido. ¹



Estructura de nucleósidos y nucleótidos.

Los nucleótidos de los ácidos nucleicos están unidos por enlaces fosfodiéster

La unión de nucleótidos se realiza mediante “puentes” de grupos fosfato, en los cuales el grupo $-OH$ en la posición 5' de un nucleótido que está unido al grupo $-OH$ del siguiente mediante un enlace fosfodiéster. De esta forma, los esqueletos de los ácidos nucleicos consisten en residuos de fosfato y pentosa, quedando las bases nitrogenadas como grupos laterales unidos al esqueleto.¹

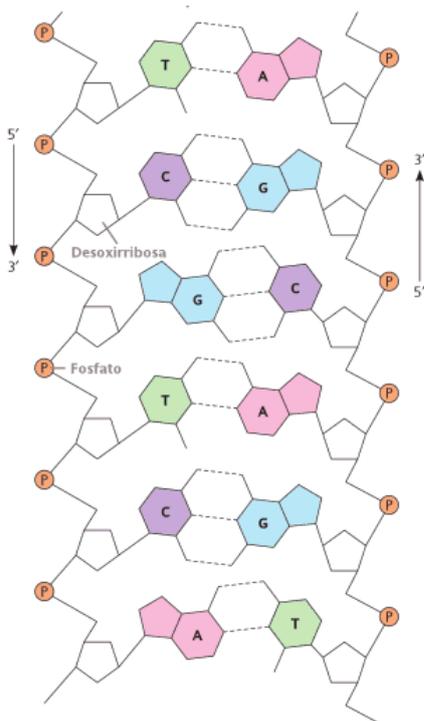
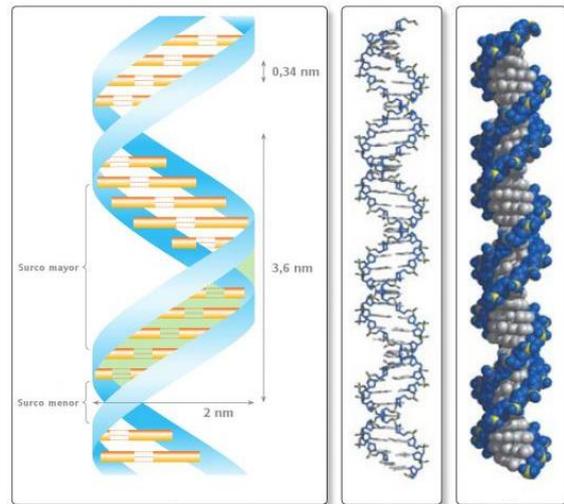


Enlaces fosfodiéster en una cadena de ADN o ARN.

Todos los enlaces fosfodiéster tienen la misma orientación a lo largo de la cadena, con lo cual cada cadena lineal de ácido nucleico tiene una polaridad específica y extremos 5' y 3' diferenciados. El residuo terminal cuyo C-5' no está unido a otro nucleótido se conoce como extremo 5', mientras que el residuo terminal cuyo C-3' no está unido a otros nucleótidos se llama extremo 3'.¹

Estructura y función del ADN

Una molécula de ADN está formada por dos largas cadenas de polinucleótidos. Cada una de estas cadenas se denomina una cadena de ADN o una hebra de ADN: las dos cadenas permanecen unidas entre sí mediante enlaces de hidrógeno que se forman entre las bases de los nucleótidos. Los nucleótidos están unidos covalentemente entre sí a través de los azúcares y los fosfatos, formando una cadena que constituye el “esqueleto” de azúcar-fosfato-azúcar-fosfato.¹



La estructura tridimensional del ADN –la doble hélice- es una consecuencia de las propiedades químicas y estructurales que tienen la cadena de polinucleótidos. Estas dos cadenas se mantienen unidas entre sí por enlaces de hidrógeno que se forman entre las bases de las diferentes cadenas. Por lo tanto, todas las bases se encuentran en el interior de la doble hélice y el esqueleto de azúcar-fosfato en la periferia. En cada caso, una purina se aparea con una pirimidina. A siempre se aparea con *T* y *G* siempre con *C*. Este apareamiento complementario de bases permite que los pares de bases se empaqueten en el

interior de la doble hélice de la forma más favorable energéticamente posible. Según esta distribución, cada par de bases tiene aproximadamente el mismo tamaño, manteniendo así el esqueleto azúcar- fosfato a la misma distancia a lo largo de la molécula de ADN. Además los dos esqueletos de azúcar fosfato se enrollan uno en torno al otro formando una doble hélice que da una vuelta completa cada 10 pares de bases.¹

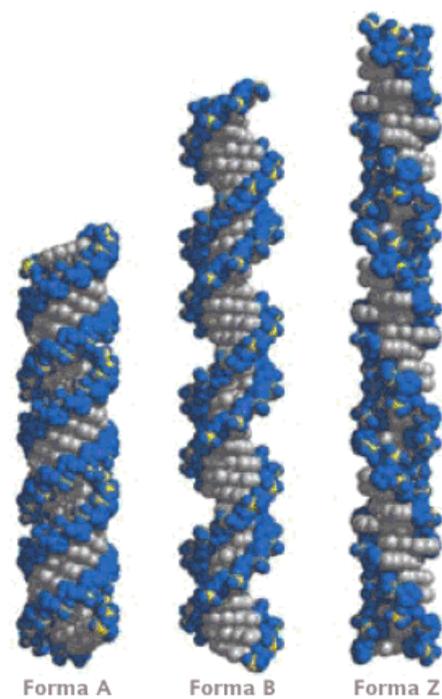
Los miembros de cada par de bases sólo pueden unirse dentro de la doble hélice si las dos cadenas son antiparalelas, es decir, si la polaridad de una cadena está orientada de manera opuesta a la de otra cadena. Una consecuencia del apareamiento de bases es que cada una de las cadenas de una molécula de ADN contiene una secuencia de complementaria a la otra.¹

DNA puede adoptar distintas formas tridimensionales

Estas variaciones reflejan tres aspectos: las diferencias conformacionales posibles de la desoxirribosa, la rotación alrededor de los enlaces del esqueleto de la hélice, y la libre rotación en torno al enlace glucosídico.¹

La estructura de Watson y Crick se conoce como forma B del DNA o DNA B. La forma B es la estructura más estable que puede adoptar un DNA de secuencia al azar en condiciones fisiológicas. La forma A y Z son dos variantes estructurales.¹

La forma A predomina en disoluciones relativamente pobres en agua. El DNA está estructurado en una doble hélice dextrógira, pero la hélice es más gruesa y el número de pares de bases por vuelta es de 11, en lugar de los 10 de la forma B del DNA. El plano de los pares de bases de la forma A tiene una inclinación de unos 20° con respecto al eje de la hélice. Esto hace que el surco mayor sea más profundo y el surco menor más superficial.¹



Culiacán Rosales, Sinaloa a Junio, 2015.

El DNA Z supone una mayor desviación de la forma B. Es una hélice levógira. Contiene 12 pares de bases por vuelta y la estructura es más delgada y alargada. Las cadenas del DNA adoptan un plegamiento en zigzag.¹

1.2. ESTRUCTURA Y PARTES DE UN GEN.

Uno de los conceptos que con frecuencia se ha modificado en biología es el de gen y cada vez es más difícil describirlo con precisión. En general se acepta que gen es “una secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica la información para la síntesis de proteínas o ácido ribonucleico (ARN)”, pero los nuevos descubrimientos en biología celular y molecular indican que esta definición debe revisarse.²

A nivel estructural se amplía la idea de un gen como un segmento de ADN constituido por intrones y exones, para concebirlo como una estructura que además contiene secuencias reguladoras y regiones promotoras (*ver figura 1*).²

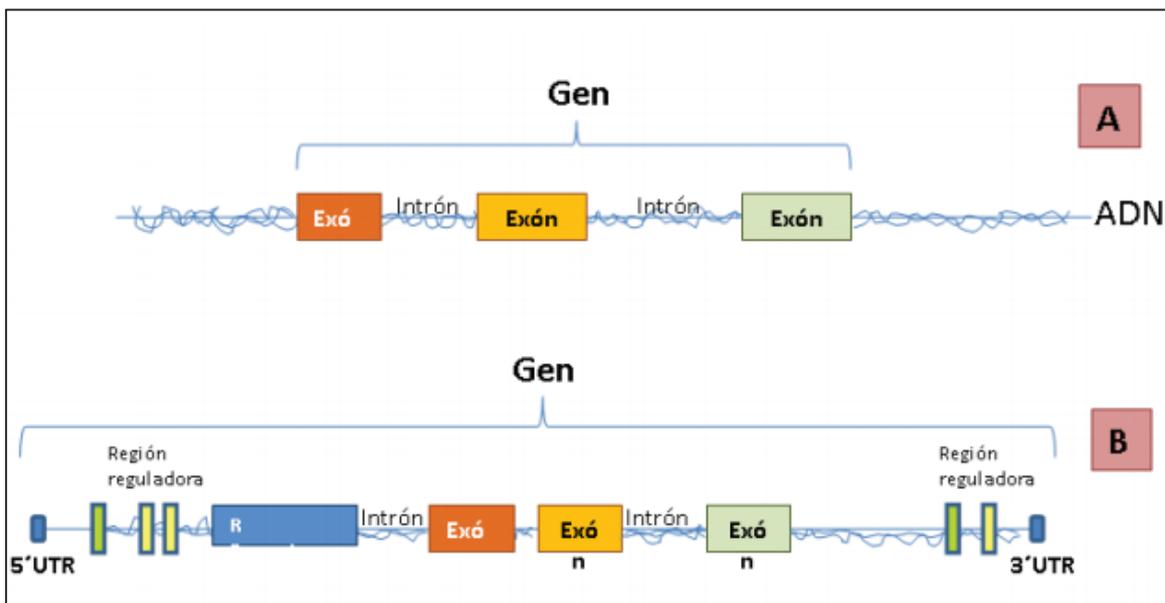


Figura 1. Esquema de un gen. A, estructura simple concebida como secuencia de ADN constituida por exones e intrones; B, estructura que incluye regiones reguladoras y promotoras.

Exones

Los exones son la región de un gen que contiene ADN codificante para una proteína.⁵

Intrones

Los intrones son la sección de un gen que no contiene ninguna instrucción para la síntesis proteica.⁵

Región reguladora

En determinados lugares de la molécula de ADN hay secuencias reguladoras, los promotores, que son cruciales para el inicio de la transcripción por medio de la enzima ARN polimerasa II (esta enzima cataliza la síntesis del ARN) También hay otras regiones del ADN que determinan el grado en que se expresa un gen. Esas regiones se denominan “amplificadoras” (también llamadas enhancers) o “silenciadoras” según sea su efecto sobre la transcripción. Aunque es común que se encuentren cercanos al gen, también pueden ubicarse en sitios muy distantes al gen, a miles de pares de bases de este. Por lo tanto, en cada gen, la transcripción comienza en su promotor. Pero para que esto ocurra, se requiere de la interacción de muchas proteínas que se unen de manera específica, posibilitando la acción de la ARN polimerasa II. Consecuentemente, para que se inicie el proceso de transcripción, las proteínas que actúan como señales químicas han de unirse al ADN en una zona próxima al gen que ha de transcribirse. Si la combinación de estas señales químicas, que provienen del interior o del exterior de la célula, son las apropiadas, entonces la ARN polimerasa II, comenzará la transcripción. Por lo tanto, la actividad de un gen en un tejido dado es el resultado de la interacción entre muchas proteínas que actúan conjuntamente. La ARN polimerasa en organismos superiores no actúa aislada sino que se requiere que otras proteínas se fijen al promotor a fin que se inicie la transcripción. A estas proteínas responsables del inicio de este proceso, se las llama factores generales de transcripción o factores basales, porque son comunes a todos los genes. Se diferencian por lo tanto de otras proteínas que son específicas para los distintos genes.³

Regiones

Las moléculas de ARN mensajero contienen tres regiones principales: una región 5' no traducida, una región que codifica a proteínas, y una región 3' no

traducida. Las regiones 3' y 5' no traducidas no codifican ningún aminoácido de la proteína.⁴

Región 5' UTR

La región 5' no traducida (5'UTR; en ocasiones llamada la líder) es una secuencia de nucleótidos del extremo 5' del mRNA, que no codifica la secuencia de aminoácidos de una proteína. En el ARNm bacteriano, esta región contiene una secuencia consenso denominada secuencia Shine-Dalgarno, que sirve como sitio de unión de los ribosomas durante la traducción: se encuentran aproximadamente siete nucleótidos en dirección 5' con respecto al primer codón traducido a aminoácido (llamado codón de iniciación). El ARNm eucarionte no tiene una secuencia consenso equivalente en su región 5' no traducida. En las células eucariontes los ribosomas se unen a un extremo 5' modificado de un ARNm, (Ver figura 3).⁴

Región que codifica a proteínas

La región que codifica proteínas, la cual comprende los codones que especifican la secuencia de aminoácidos de la proteína. La región que codifica proteínas comienza con un codón de iniciación y finaliza con un codón de terminación, (Ver figura 3).⁴

Región 3'UTR

La última región del ARNm es la región 3' no traducida (3'UTR; A veces llamada remolque), una secuencia de nucleótidos en el extremo 3' del ARNm que no se traduce a proteínas. La región 3' no traducida afecta la estabilidad de ARNm y la traducción de la secuencia de ARNm que codifica la proteína, (Ver figura 3).⁴



Figura 3. Tres regiones primarias del ARNm maduro son la región 5' no traducida, la región que codifica proteínas y la región 3' no traducida.

Culiacán Rosales, Sinaloa a Junio, 2015.

Análisis (Tema estructuras y partes del gen).

De acuerdo a las diferentes revisiones bibliográficas consultadas podemos agregar otra definición de gen como unidad funcional que ocupa un locus específico en un cromosoma específico y tiene elementos necesarios para regular su transcripción como la secuencia de ADN que codifica a la información para la síntesis de proteínas o ácido ribonucleico (ARN). Los procesos de corte y empalme juegan un papel muy importante para la traducción de una proteína, gracias a las regiones que comprende un gen, así como los intrones y exones que son componentes importantes del gen.

1.3. ESTRUCTURA MOLECULAR Y ORGANIZACIÓN DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS

Los cromosomas son las unidades dentro de las cuales están organizados los genes. En las células eucariontes, cada cromosoma consiste de una fibra continua de ADN doble hélice y proteínas asociadas⁶. En la especie humana el número normal de cromosomas en el núcleo de las células somáticas es de 46 (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales), y el de los gametos (células sexuales) de 23. La fórmula cromosómica normal es de 46,XX en la mujer y 46,XY en el hombre⁷.

El cromosoma en metafase es el utilizado habitualmente para su estudio, ya que se encuentra en forma condensada tal y como lo conocemos. Antes de la metafase, es decir, durante la interfase el ADN se encuentra combinado con proteínas y algo de ARN formando un complejo fibroso denominado cromatina (Figura 1).⁸ Existen dos tipos de cromatina; la eucromatina en la cual los genes están más accesibles a ser transcritos, y la heterocromatina en la cual no lo están (Figura 2).⁹

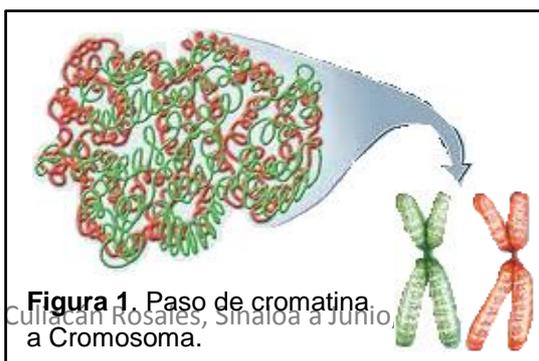


Figura 1. Paso de cromatina a Cromosoma.

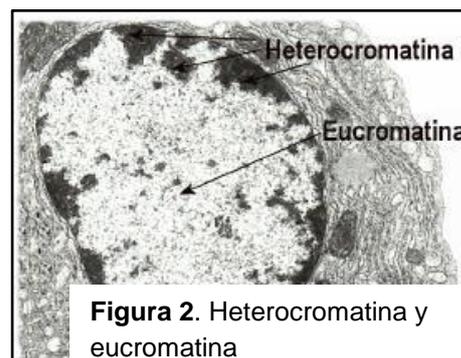


Figura 2. Heterocromatina y eucromatina

La cromatina tiene una estructura en cuentas de collar. Cada cuenta está representada por un nucleosoma y consiste en una cadena doble de ADN que se enrolla dos veces alrededor de un núcleo de ocho proteínas denominadas histonas, que contribuyen a organizar el enrollamiento y plegamiento del ADN. El hilo entre las cuentas es el conector ADN que mantiene juntos a los nucleosomas adyacentes. En las células que no están en división, otra histona promueve el enrollamiento de los nucleosomas en fibras de cromatina, de mayor diámetro, que luego se pliegan en grandes asas. Sin embargo, justo antes de que se produzca la división, el ADN se replica, las asas se condensan aún más y se forma un par de cromátides (Figura 3).⁹

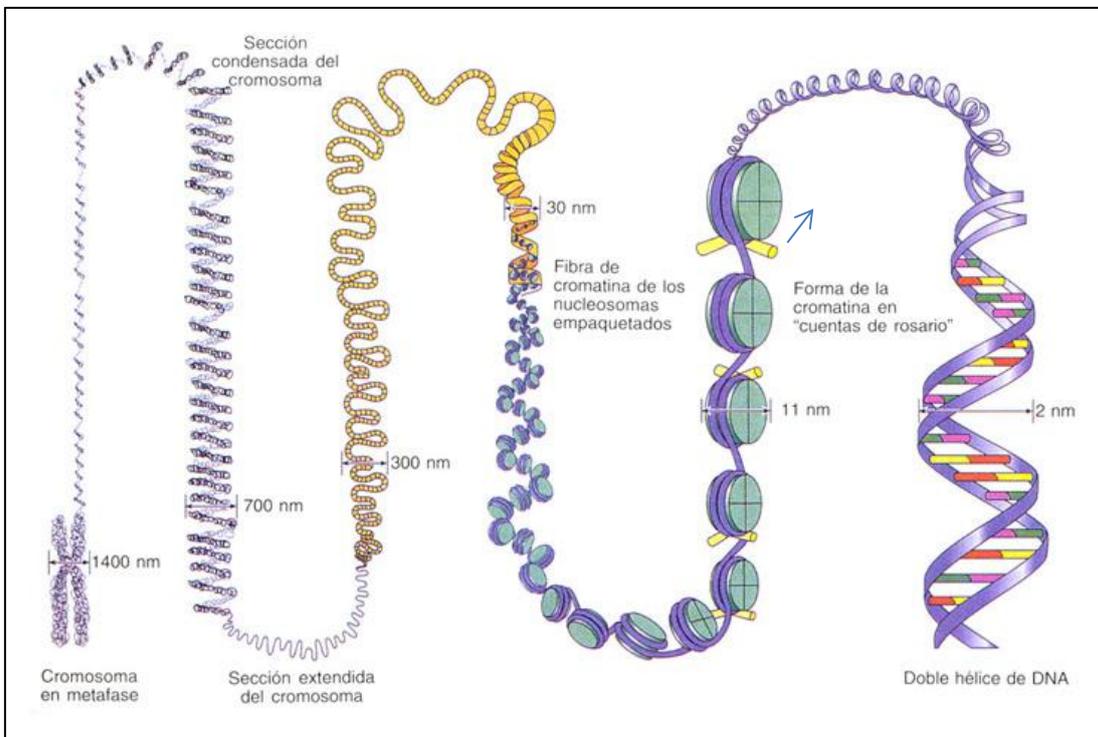
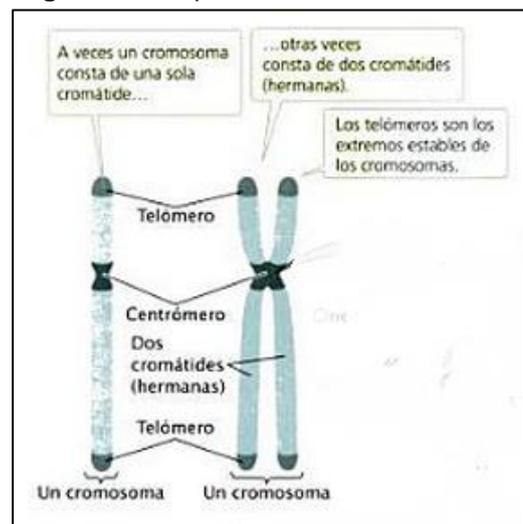


Figura 3. Empaquetado y medidas de la cromatina hasta llegar a cromosoma.

Un cromosoma se compone de: una o dos *cromátides*, un *centrómero* y un par de *telómeros*. Las *cromátides* son los brazos del cromosoma, antes de la división celular se compone de una sola cromátide, sin embargo, cuando se prepara para la división se produce una copia de la misma, denominadas

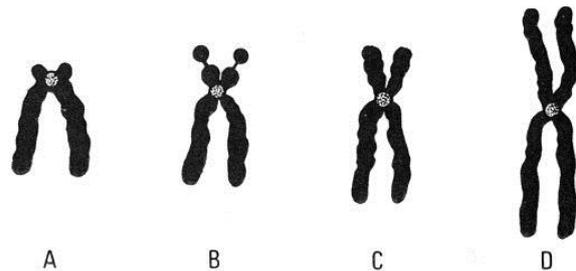
Culiacán Rosales, Sinaloa a Junio, 2015.

Figura 4. Componentes del cromosoma.



cromátides hermanas, las cuales quedan unidas por el centrómero. El *centrómero* es el punto de anclaje de los microtúbulos del huso, que son los filamentos responsables del movimiento del cromosoma durante la división celular. Los *telómeros* son los extremos o puntas de los cromosomas lineales; sirven para estabilizar los extremos de los cromosomas, y evitar que los cromosomas se peguen entre sí en ciertas condiciones, como una ruptura (Figura 4).¹⁰

Los cromosomas se clasifican en cuatro tipos de acuerdo con la localización del centrómero: *metacéntricos* (D), *submetacéntricos* (C), *acrocéntricos* (B) y *telocéntricos* (A). En el metacéntrico el centrómero se encuentra en el centro



del cromosoma. El submetacéntrico tiene el centrómero recargado hacia uno de los extremos y la longitud de un brazo es un poco mayor al otro. Mientras que en el acrocéntrico el centrómero se encuentra casi en un extremo, destacando un brazo más largo y en el corto se aprecia más el satélite. Uno de los dos brazos del cromosoma (el brazo corto de un cromosoma submetacéntrico o de un cromosoma acrocéntrico) se designa con la letra p y el brazo más largo con la letra q. El cromosoma telocéntrico es el único que no se presenta en humanos, y el centrómero se encuentra en un extremo, por lo que solo se visualiza un solo brazo.¹¹

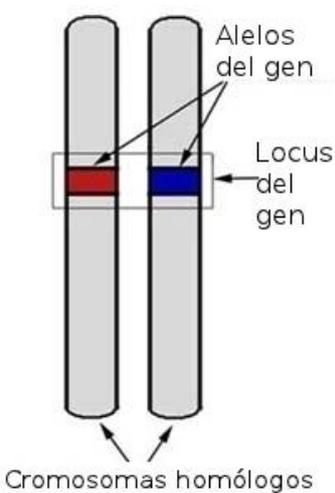


Figura 5. Par de cromosomas homólogos

En los humanos los cromosomas se encuentran organizados en pares, de tal forma que uno de los cromosomas se hereda de la madre y el otro del padre, es importante mencionar que el término “par” se utiliza para referirse a uno de los cromosomas del conjunto. En las células somáticas cada cromosoma de un conjunto tiene su correspondiente en el otro juego y juntos constituyen un *par homólogo* (Figura 5). En general, los dos cromosomas de un par homólogo se parecen en su estructura y tamaño, y

cada uno contiene información genética para el mismo conjunto de características hereditarias. Por ejemplo, si un gen (alelo) de un cromosoma particular codifica para el color de cabello, otra copia del gen en la misma posición en su cromosoma homólogo también codificará el color de cabello. Sin embargo, no es necesario que estos dos alelos sean idénticos: uno puede codificar para el cabello pelirrojo y el otro para el rubio.¹⁰

La ploidía se refiere al número de dotaciones de cromosomas completas de una célula. Las células somáticas humanas son diploides, es decir, contienen dos copias de información genética. Mientras que las sexuales son haploides, poseen una sola copia de cada gen.¹²

La somía se refiere al número de cromosomas homólogos que existen. Por ejemplo, en el Síndrome de Down se presenta una trisomía del cromosoma 21, es decir, hay tres cromosomas 21. De manera normal, el ser humano en sus células somáticas es un organismo disómico.¹³

El cariotipo es la disposición ordenada de los cromosomas del núcleo de una célula atendiendo al tamaño y forma según la posición del centrómero. Suele representar como un diagrama de los cromosomas metafásicos alineados en orden descendente según su tamaño (Figura 6).⁷

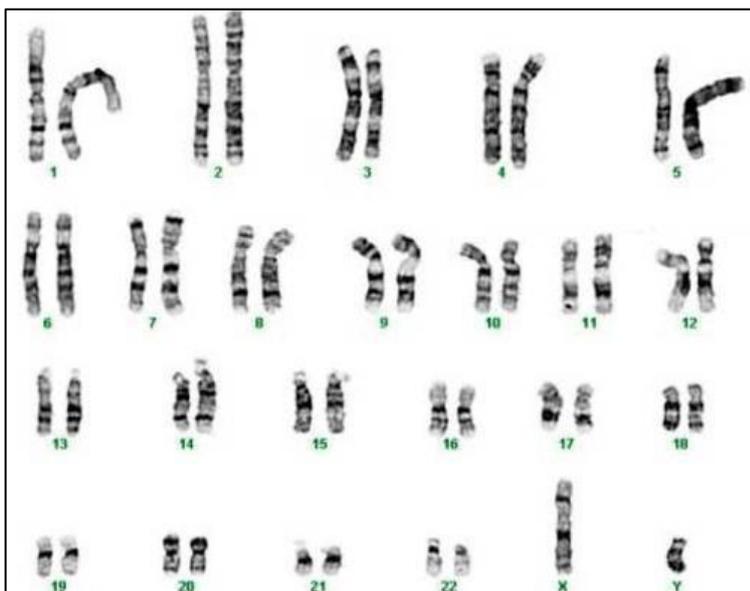


Figura 6. Cariotipo. Obtenido por técnicas de bandeo.

Cada cromosoma de las células somáticas humanas está formado por una serie de bandas continuas. Las bandas se ubican en regiones a lo largo de los brazos cromosómicos y las regiones tienen límites definidos. Los cromosomas

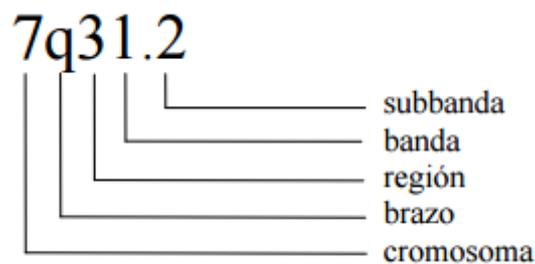
son sometidos a técnicas de bandeo para producir los

patrones de las bandas que los conforman. Estas técnicas permitieron la

Culiacán Rosales, Sinaloa a Junio, 2015.

completa individualización de los cromosomas humanos. Las regiones y las bandas se enumeran a partir del centrómero y hacia los telómeros. El centrómero no constituye una banda.⁷

Para designar una banda el *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN) acordó poner primero el número del cromosoma seguido del símbolo del brazo, el número de la región, el número de la banda, subbanda, etc., todo seguido y sin dejar espacio.⁷ Ejemplo:



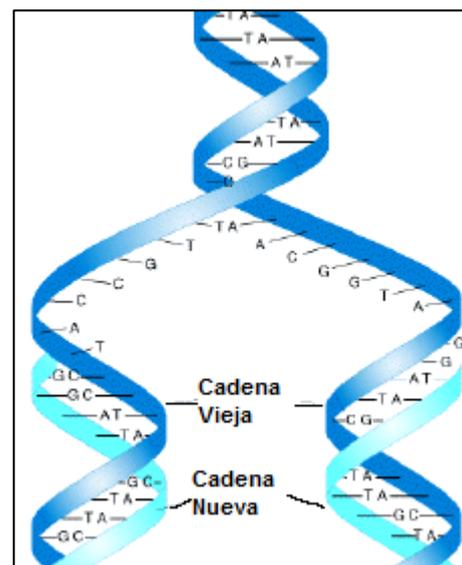
Las bandas permiten también el mapeo de genes en el cromosoma, es decir la designación del locus, por ejemplo 7q31.2 es el locus del gen de la fibrosis quística.⁷

1.4. DOGMA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR.

1.4.1 Replicación

Todos los organismos vivos tienen que duplicar su ADN de una forma muy fiel antes de cada división celular¹⁵. Conocemos como replicación del ADN al proceso por el cual una molécula de ADN se duplica. La transmisión de la información genética se inicia con el proceso de replicación del ADN durante la interfase y culminará con la división celular¹⁶.

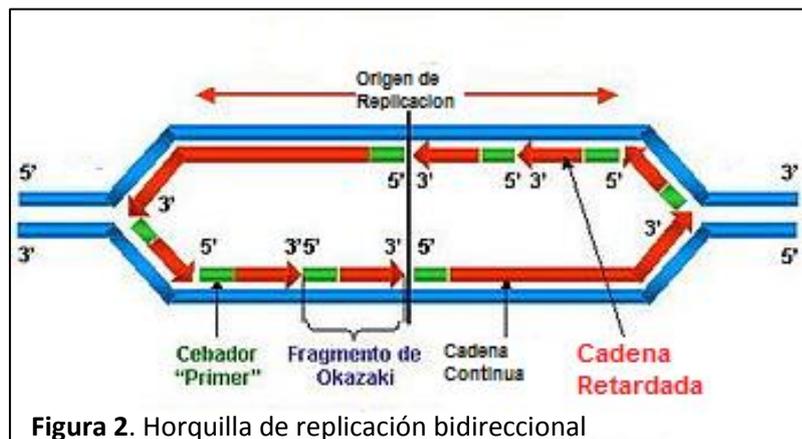
Una de las propiedades de la replicación es que es semiconservativa (Figura 1), así lo demostraron Watson y Crick. La doble hélice del ADN se abre por el medio y las bases apareadas se separan a nivel de los puentes



de hidrógeno. A medida que se separan, las dos cadenas actúan como moldes o guías (*cadena patrón*), cada una dirigiendo la síntesis de una nueva cadena complementaria (*cadena cebadora*) a lo largo de toda su extensión. De esta manera, la doble hélice progenitora se replica dando lugar a dos dobles hélices hijas, cada una de las cuales está formada por una cadena progenitora (*cadena vieja*) y una cadena hija (*sintetizada de novo*).¹⁶

Para que el ADN pueda duplicarse, debe desenrollarse y separar sus dos cadenas complementarias como si fuera un cierre que se abre, esto, a esta zona se le conoce como horquilla de replicación¹⁶ (Figura 2), en ella un complejo multienzimático que contiene ADN polimerasa sintetiza el ADN de dos hélices hijas. La horquilla de replicación tiene la propiedad de abrirse hacia ambos lados, por lo tanto la replicación es bidireccional¹⁵ (Figura 2).

Las posiciones por las que se abre en primer lugar la hélice de ADN se denominan orígenes de replicación. Los orígenes de replicación se encuentran en regiones de ADN enriquecidas en pares T=A, ya que estos tienen menor número de enlaces de hidrógeno. El ADN de células eucariotas tiene varios orígenes de replicación¹⁷.



La apertura de la doble hélice del ADN es gracias a una enzima llamada ADN helicasa y proteínas de unión de ADN de cadena sencilla. Antes de que actúen, la enzima topoisomerasa ADN girasa alivia el estrés causado por la torsión, cortando enlaces fosfodiéster en sitios al azar, además evita que se enrolle de nuevo¹⁸. Después de esto la ADN helicasa se une al ADN y se desliza por toda la hélice rompiendo los dobles enlaces y separándola. Mientras la ADN

helicasa actúa, las proteínas de unión de ADN de cadena sencilla recubren las regiones de ADN de cadena sencilla de la cadena retrasada evitando la formación de cortas hélices y estabilizando la cadena (Figura 3).¹⁵

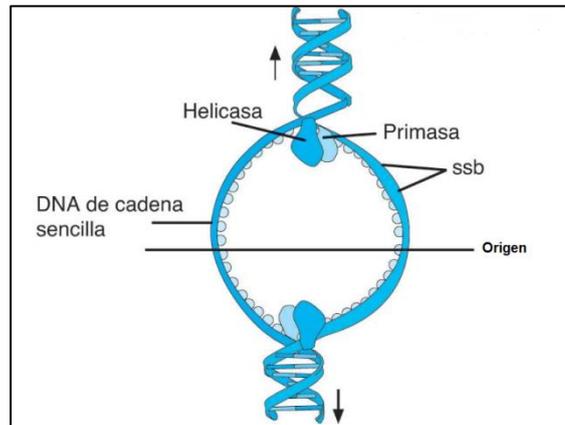


Figura 3. Acción de la helicasa, ssb: proteínas de unión de ADN de cadena sencilla.

El ADN se caracteriza por tener orientación antiparalela, éste mecanismo requeriría que una de las cadenas hijas creciera en sentido 5' a 3' y la otra en sentido 3' a 5'. Las ADN polimerasas, o sea las enzimas que sintetizan el ADN, solo pueden agregar nucleótidos al extremo 3' de la cadena proliferativa (no al 5'), entonces, ¿cómo puede producirse la síntesis en ambas cadenas de la horquilla de manera simultánea? La cadena que va en dirección 5' a 3' deberá producirse de manera opuesta al desenrollamiento, es decir, la ADN polimerasa deberá esperar a que la cadena se desenrolle cierto espacio para poder colocar el nucleótido, quedando de ésta manera pequeños fragmentos de ADN, los cuales reciben el nombre de fragmentos de Okazaki (Figura 2).¹⁵

De esta manera, la horquilla de replicación tiene una estructura asimétrica. La cadena hija del ADN que se sintetiza de manera continua recibe el nombre de cadena conductora o continua. Es sintetizada antes que la otra cadena hija, que crece de forma discontinua y que recibe el nombre de cadena retardada (Figura 2).¹⁵

Para la síntesis de una nueva cadena complementaria de ADN se necesita no solo la presencia de la cadena progenitora que sirve de molde, sino también de

una secuencia de inicio para la nueva cadena que permita que la ADN polimerasa prolongue la cadena. Esta secuencia de inicio, conocida habitualmente como cebador (*primer*, en inglés) está formada por nucleótidos de ARN. Los nucleótidos de ARN pueden formar puentes de hidrógeno con los nucleótidos de la cadena de ADN, siguiendo un principio similar de complementariedad. La síntesis del cebador es llevada a cabo por una enzima denominada ARN primasa.¹²

Con los cebadores de ARN colocados en el lugar correcto, la ADN polimerasa agrega nucleótidos al extremo 3' de las cadenas en crecimiento. Dado que un cebador de ARN contiene un nucleótido apareado adecuadamente con un grupo 3'-OH en un extremo, el ARN puede elongarse mediante la ADN polimerasa por este extremo empezando un fragmento de Okazaki. La síntesis de cada fragmento de Okazaki acaba cuando la ADN polimerasa se encuentra con el cebador de ARN unido al extremo 5' del fragmento anterior de ADN (Figura 2).¹⁶

Todos los fragmentos de ARN de la cadena retrasada son degradados y reemplazados por ADN, por la enzima ADN polimerasa I. Luego una enzima llamada AND ligasa se encarga de unir todos los fragmentos sintetizados.¹⁵

La tasa de error de la replicación es menos a uno cada mil millones de nucleótidos, ya que las ADN polimerasas son muy especiales para aparear los nucleótidos con sus complementos en la cadena molde. La mayoría de los errores que se producen en la selección de nucleótidos se resuelven gracias a un segundo proceso denominado corrección (*proofreading*). Cuando una ADN polimera introduce un nucleótido erróneo en la cadena proliferativa, el grupo 3'-OH del nucleótido equivocado no se ubica correctamente en el sitio activo de la polimerasa, y la actividad de exonucleasa de 3' a 5' de la ADN polimerasa elimina al nucleótido apareado en forma incorrecta, e inserta el correcto.¹²

Otro proceso es la reparación de los errores de apareamiento, corrige los errores detectados cuando ya finalizó la replicación. La presencia de nucleótidos acoplados de manera incorrecta produce una deformidad en la estructura secundaria del ADN; las enzimas encargadas de eliminar estos

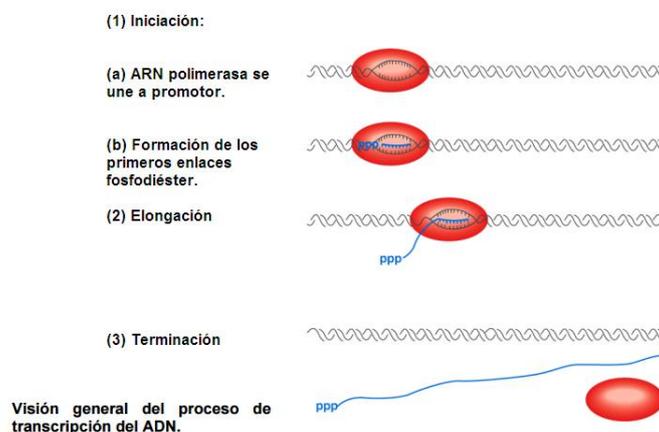
nucleótidos reconocen la deformidad y usan la cadena de nucleótidos original como molde para reemplazar el erróneo. Para este proceso se requiere que la enzima distinga entre la cadena vieja y la nueva. En *E. coli* se agregan grupos metilo a secuencias nucleotídicas específicas después de la replicación, por lo tanto la cadena vieja esta metilada.¹²

1.4.2 TRANSCRIPCIÓN: SÍNTESIS DEL ARN A PARTIR DE UN MOLDE DE ADN.

Todos los ARN celulares se sintetizan a partir de un molde de ADN mediante el proceso de transcripción. En muchos aspectos este proceso es parecido al de replicación pero difiere en la longitud del molde empleado. Durante la transcripción se transcriben sólo pequeñas porciones de la molécula de ADN. La transcripción es un proceso altamente selectivo: se transcriben genes individuales sólo cuando se requieren sus productos. Esta selectividad implica un problema fundamental para la célula: la identificación de genes y su transcripción en el momento y el lugar adecuados.¹²

Al igual que la replicación, la transcripción requiere tres componentes principales:

1. Un molde de DNA.
2. Los materiales en bruto necesarios para construir una nueva molécula de RNA.
3. El aparato de transcripción consiste en las proteínas necesarias para catalizar la síntesis del RNA.



El molde

El molde para la síntesis de RNA, al igual que para la síntesis de DNA, es una cadena simple de la doble hélice de DNA. Al contrario de lo que sucede en la replicación, la transcripción sólo ocurre sobre una de las dos cadenas de nucleótidos del DNA. La cadena de nucleótidos utilizada para la transcripción se denomina cadena molde. La otra cadena, llamada cadena no molde, casi nunca se transcribe.¹²

Durante la transcripción se sintetiza una molécula de RNA complementaria y antiparalela a la cadena molde de DNA. El RNA transcrito tiene la misma polaridad y secuencia de bases que la cadena no molde, salvo que la RNA contiene U en lugar de T.¹²

Dentro de una unidad de transcripción hay tres sitios críticos: un promotor, secuencia que codifica RNA y un terminador. El promotor es una secuencia de DNA que el aparato de transcripción reconoce y a la que se une. Indica cuál cadena de DNA debe ser molde y la dirección de la transcripción. También determina el sitio de iniciación de la transcripción, el primer nucleótido que será transcrito a RNA.¹²

El segundo sitio crítico es la región codificante de RNA, una secuencia de nucleótidos de DNA que se copia a una molécula de RNA. El tercer componente de la unidad de transcripción es el terminador, señala el sitio en el que debe finalizar la transcripción.¹²

El sustrato

El RNA se sintetiza a partir de ribonucleósidos trifosfatos (rNTP). Durante la síntesis se añaden uno por vez al grupo 3'-OH de la molécula de RNA. Se cortan dos fosfatos del ribonucleósido trifosfato que ingresa; el fosfato restante participa en un enlace fosfodiéster que conecta el nucleótido a la cadena de RNA creciente.¹²

Síntesis de ARN en bacterias

Síntesis inicial de RNA.

Después de la unión de una holoenzima al promotor, la RNA polimerasa se posiciona sobre el sitio de iniciación de la transcripción y desenrolla el DNA para producir un molde de cadena simple.¹²

El sitio de iniciación no está marcado por una secuencia consenso pero a menudo tiene la secuencia CAT y el sitio de iniciación se encuentra en la A. La posición del sitio de iniciación está determinada por la ubicación de secuencias consensos que posicionan la RNA polimerasa.¹²

Para comenzar la síntesis de RNA la RNA polimerasa aparea la base de un ribonucleótido trifosfato con su base complementaria en el sitio de iniciación de la cadena molde de DNA. No se necesita cebador para iniciar la síntesis del extremo 5' del RNA. Se cortan dos de los tres fosfatos del ribonucleótido trifosfato cuando se añade el nucleótido al extremo 3'. En el extremo 5' permanecen los tres fosfatos unidos.¹²

Elongación.

Al final de la iniciación la RNA polimerasa sufre un cambio morfológico y no es capaz de unirse a secuencias consenso del promotor. Esto permite escaparse del promotor y comenzar a moverse en dirección 3'.¹²

A medida que la RNA polimerasa se mueve hacia el extremo 3' de la burbuja de transcripción una nucleótidos a la molécula de RNA de acuerdo con la secuencia presente en el molde y vuelve a enrollar el DNA en dirección 5'.¹²

Terminación

La RNA polimerasa añade nucleótidos hasta que se transcribe un terminador.

En bacterias existen dos tipos principales de terminadores. Los dependientes de rho que son capaces de provocar la terminación solo en presencia de una proteína auxiliar llamada factor rho. Los terminadores independientes de rho que provocan la finalización en ausencia de rho.¹²

Proceso de transcripción en eucariontes.

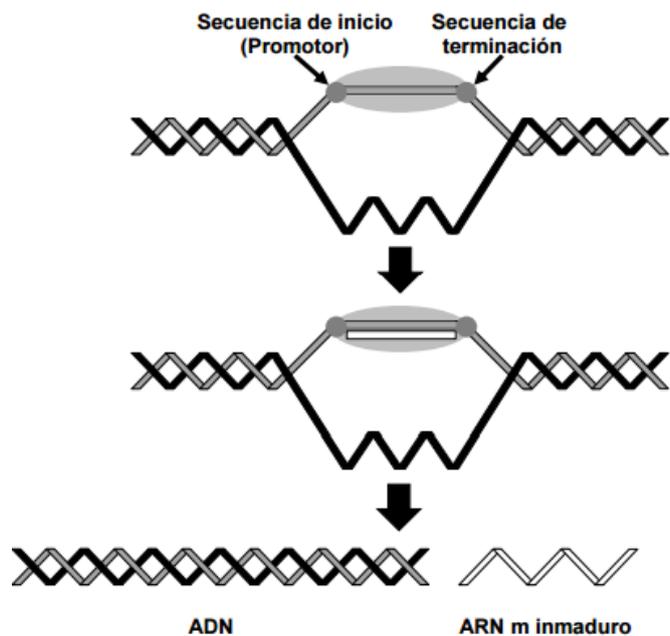
Es semejante al de bacterias. Las células eucariontes poseen tres RNA polimerasas distintas, cada una transcribe una clase diferente de RNA y reconoce un tipo diferente de promotor. Otra diferencia radica en la naturaleza del reconocimiento del promotor e iniciación.¹²

Transcripción

Requiere que las secuencias de DNA sean accesibles para la RNA polimerasa, por lo que se modifica la cromatina a una configuración más abierta y accesible.¹²

Iniciación

Para que comience la transcripción son importantes dos clases de secuencias de DNA: promotores e intensificadores. Un promotor se encuentra próximo al gen que regula y tiene localización fija con respecto al punto de iniciación de la transcripción. Por lo contrario un intensificador no necesita estar cerca del gen; los intensificadores pueden afectar la transcripción de genes que están a miles de nucleótidos de distancia.¹²



Inicio y terminación de la transcripción.

A diferencia de las bacterias, en eucariontes existen tres RNA polimerasas distintas que reconocen diferentes promotores. Otro particular son los factores de transcripción general, que junto con la RNA polimerasa forma el aparato de transcripción basal que se ensambla cerca del sitio de iniciación y es suficiente para iniciar niveles mínimos de transcripción. Otras proteínas son las activadoras de transcripción.¹²

Promotores de la RNA polimerasa II

Promotor mínimo

El promotor mínimo se localiza corriente arriba del gen e incluye una o más secuencias consenso. La más común es la caja TATA.

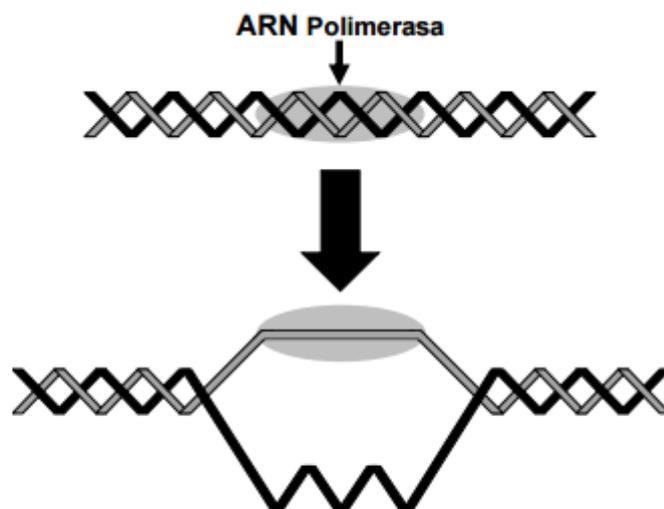
Promotor regulativo se localiza inmediatamente corriente arriba del promotor mínimo 5'.

Las secuencias de DNA que incrementan la velocidad de transcripción en genes distantes se denominan intensificadoras.

Las secuencias que tienen muchas propiedades que poseen los intensificadores en ocasiones participaban en la represión de la transcripción en lugar de intensificarla; estas secuencias se conocen como silenciadores.¹²

Promotores de RNA polimerasas I y III

La RNA polimerasa III reconoce diversas clases de promotores. Los promotores de los genes de snRNA transcritos por la RNA polimerasa III contienen algunas secuencias consenso que se encuentran en algunos promotores transcritos por la RNA polimerasa II. Los promotores de los genes de rRNA y tRNA pequeños transcritos por la RNA polimerasa III que contienen promotores internos ubicados en dirección 3'.¹²



La ARN polimerasa reconoce el promotor, una secuencia específica de nucleótidos, que define el sitio de inicio de la transcripción.

Elongación

Después de la unión de varios nucleótidos la RNA polimerasa abandona al promotor, se disocia en alguno de los factores de transcripción y se mueve en dirección 3' para continuar con la síntesis.¹²

En el curso de la elongación la doble hélice ingresa en una hendidura de la polimerasa y es atrapada. Las dos cadenas del DNA se desenrollan y los nucleótidos del RNA complementarios a la cadena molde se agregan en el extremo 3'.¹²

Terminación

Las tres RNA polimerasas eucariontes emplean diferentes mecanismos de terminación.

- RNA polimerasa I: Factor de terminación, como el factor rho.
- RNA polimerasa II: en múltiples sitios dentro de una extensión de cientos o miles pares de bases.
- RNA polimerasa III: después de transcribir una secuencia terminadora.

1.4.3. CÓDIGO GENÉTICO Y TRADUCCIÓN

Código genético

Una vez fabricado el ARNm, la información presente en su secuencia se utilizará para la síntesis de una proteína. La transcripción es un proceso fácil, dado que el DNA puede actuar de forma directa como un molde para la síntesis del RNA por apareamiento entre bases complementarias. Por el contrario, la conversión de la información del RNA a proteína representa una traducción con símbolos muy diferentes. Esta traducción no puede realizarse uno a uno entre los nucleótidos del ARNm y los aminoácidos de la proteína. La secuencia de nucleótidos de un gen, a través del ARNm, es traducida a una secuencia de aminoácidos siguiendo una serie de reglas, conocidas como el código genético (Figura 1).¹⁵ El código genético es un código de tripletes o codones, en el cual tres nucleótidos codifican cada aminoácido de una proteína.¹²

		Second position				
		U	C	A	G	
First position (5' end)	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop 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 } Thr 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 GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G
						Third position (3' end)

Figura 1. Código genético.

La secuencia de nucleótidos de un RNAm se lee en grupos consecutivos de tres nucleótidos o tripletes. El ARN es un polímero de cuatro nucleótidos diferentes, así que hay $4 \times 4 \times 4 = 64$ combinaciones posibles de tres nucleótidos que en consecución codifican un aminoácido o señal del proceso de la traducción.¹⁵ Tres son codones de terminación, mientras que 61 codones llamados codones con sentido codifican para los aminoácidos. Por lo tanto algunos aminoácidos son especificados por más de un triplete (codones sinónimos) por esto se dice que es un código degenerado. Solamente el triptófano y la metionina están codificados por un solo codón.¹²

Características del código genético

- A) *El código es universal.* Se observa la misma correspondencia en todos los sistemas estudiados. (Sólo en los sistemas de síntesis de proteínas de mitocondrias y algunos protozoos se han descubierto variaciones).

- B) El código contiene un triplete de iniciación (AUG) correspondiente a metionina. La traducción inicia por este triplete y codifica el aminoácido mencionado.
- C) El código contiene tres tripletes sin sentido (UAA, UAG y UGA) a los que no corresponde ningún aminoácido y sirven para finalizar la traducción.
- D) El código contiene 61 tripletes para codificar 20 aminoácidos.
- E) Los tripletes aparecen yuxtapuestos en el mensajero, desde iniciación a terminación sin huecos ni solapamientos.¹⁹

Marco de lectura

Una secuencia de RNA podría traducirse siguiendo cualquiera de los marcos de lectura diferentes dependiendo del punto en que empiece el proceso de descodificación. (Ver figura 2)

Los tres marcos de lectura tienen conjuntos distintos de codones que especificarán proteínas con secuencias distintas.¹⁵ Por lo que sólo una de las tres pautas de lectura de un ARNm codifica la proteína correcta.¹² El marco de lectura queda establecido por el codón de iniciación.¹⁵

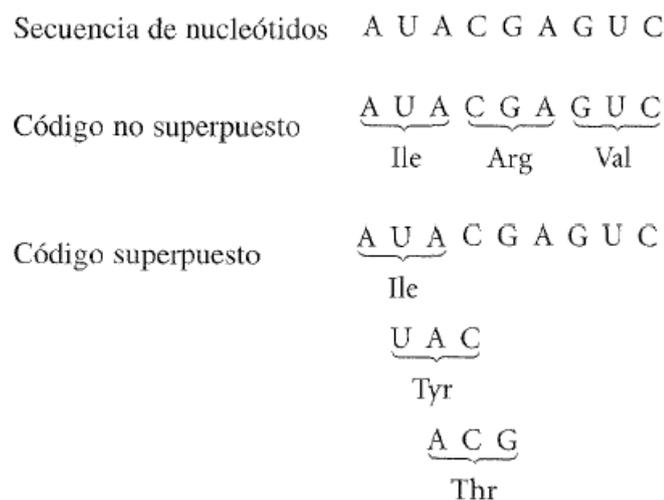


Figura 2. Ejemplo de marco de lectura.

Traducción

La información de la secuencia codificante de un gen es transcrita a una molécula intermediaria de ARN, cuya secuencia es idéntica a la de la cadena codificante del ADN y complementaria a la de la cadena molde. Después la secuencia de la información en la molécula de ARN mensajero (ARNm) es traducida a una secuencia de aminoácidos¹⁵.

Como ya se mencionó, la traducción es el proceso mediante el cual la secuencia nucleotídica del ARNm se utiliza para construir una cadena de aminoácidos siguiendo la secuencia codificada en el ADN. Sin embargo, el ARNm no puede unirse directamente a los aminoácidos. En cambio, interactúa con moléculas de ARN de transferencia (ARNt), que son hebras de ARN en forma de hoja de trébol (Figura 1).¹²

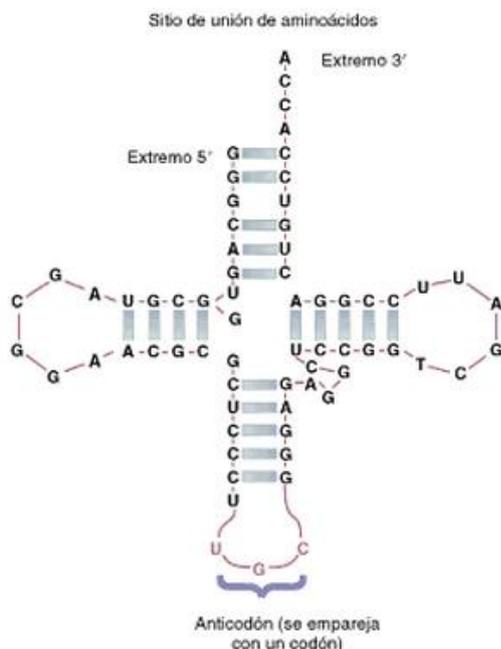


Figura 1. ARN de transferencia

Cada molécula de ARNt cuenta con un lugar extremo 3' para su unión con un aminoácido específico mediante un enlace covalente, por acción de la enzima aminoacil-ARNt sintetasa. En el extremo opuesto del trébol hay una secuencia de tres nucleótidos denominada anticodón, que experimenta un emparejamiento de bases complementarias con el codón correspondiente del ARNm. El aminoácido fijado se transfiere entonces a la cadena polipeptídica que se está sintetizando.¹⁵

El lugar citoplasmático de la síntesis proteínica es el ribosoma, que consiste en partes aproximadamente iguales de proteínas enzimáticas y ARN ribosómico (ARNr). La función

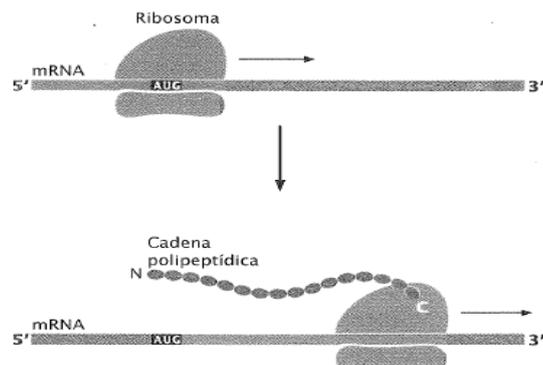


Figura 2. Iniciación de la traducción.

del ARNr es ayudar a unir el ARNm y ARNt al ribosoma. Durante la traducción el ribosoma se une primero a un lugar de inicio en la secuencia de ARNm. Este lugar consiste en un codón específico, AUG, que especifica el aminoácido metionina. A continuación, el ribosoma se une al ARNt en la superficie, para que pueda producirse el emparejamiento de bases entre ARNt y ARNm. El ribosoma se desplaza por la secuencia de ARNm, codón a codón, en dirección 5' a 3' (Figura 2).¹²

La siguiente etapa en la traducción es la elongación, en la cual los aminoácidos se unen para crear una cadena polipeptídica. El primer paso es la entrega del ARNt cargado al sitio Aminoacil, o sitio A. Esto requiere la presencia del *factor de elongación Tu*, *factor de elongación Ts* y GTP. Después el aminoácido es unido a la cadena y pasa al sitio peptidilo, o sitio P, por la peptidil transferasa. Y por último, ya que está formada la cadena polipeptídica, se traslada al sitio de salida, o sitio E, para pasar al citoplasma (Figura 3).¹⁹

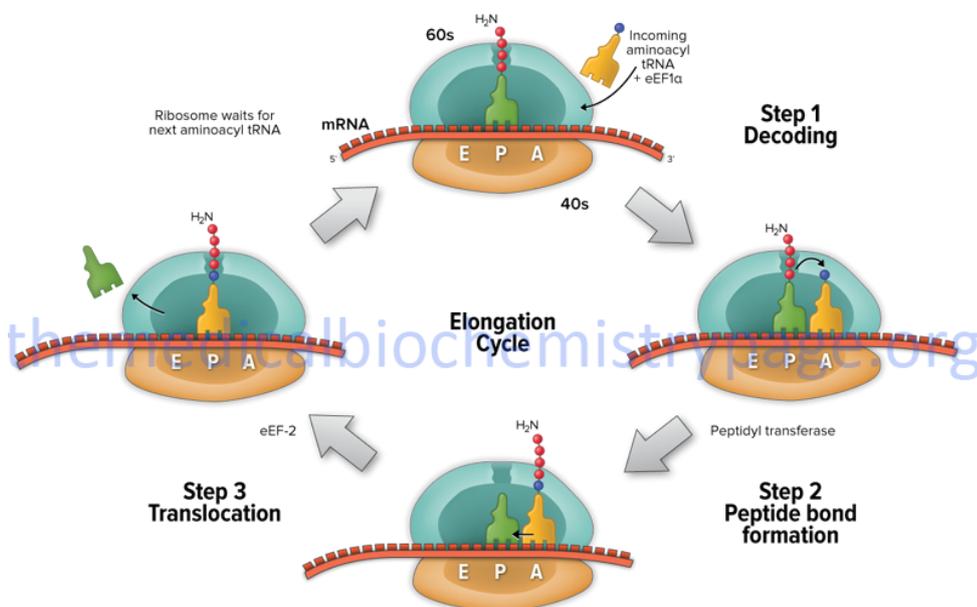


Figura 3. Ciclo de elongación.

Antes de que un polipéptido recién sintetizado pueda iniciar su existencia como proteína funcional, sufre modificación postraduccional. Estas modificaciones pueden adoptar varias formas, incluyendo la división en unidades polipeptídicas más pequeñas o la combinación con otros polipéptidos. Otras modificaciones son la adición de cadenas laterales de carbohidratos al polipéptido.¹²

1.5 EDICIÓN DEL ARNm

ARN mensajero

El ARN mensajero funciona como molde para la síntesis proteica; transporta la información genética desde el ADN hasta un ribosoma y ayuda a ensamblar los aminoácidos en el orden correcto. Cada aminoácido de una proteína está especificado por un conjunto de tres nucleótidos del ARNm llamado codón. Tanto los ARNm procariontes como los eucariontes contienen tres regiones primarias (*ver figura 1*).¹²



Figura 1. Tres regiones primarias del ARNm maduro son la región 5' no traducida, la región que codifica proteínas y la región 3' no traducida.

La región 5' no traducida (5' UTR; en ocasiones llamada la líder) es una secuencia de nucleótidos del extremo 5' del ARNm, que no codifica la secuencia de aminoácidos de una proteína. En el ARNm bacteriano, esta región contiene una secuencia consenso denominada secuencia Shine-Dalgarno, que sirve como sitio de unión de los ribosomas durante la traducción; se encuentran aproximadamente siete nucleótidos en dirección 5' con respecto al primer codón traducido a aminoácido (llamado codón de iniciación). El ARNm eucarionte no tiene una secuencia consenso equivalente en su región 5' no traducida. En las células eucariontes los ribosomas se unen a un extremo 5' modificado de un ARNm. La siguiente sección de ARNm es la región que codifica proteínas, la cual comprende los codones que especifican la secuencia de aminoácidos de la proteína. La región que codifica proteínas comienza con un codón de iniciación y finaliza con un codón de terminación. La última región del ARNm es la región 3' no traducida (3' UTR; a veces llamada remolque), una

secuencia de nucleótidos en el extremo 3' del ARNm que no se traduce a proteína. La región 3' no traducida afecta la estabilidad del ARNm y la traducción de la secuencia de ARNm que codifica la proteína.¹²

Procesamiento del pre-ARNm

En las células bacterianas la transcripción y la traducción ocurren en forma simultánea; mientras se está transcribiendo el extremo 3' de un ARNm, los ribosomas se unen a la secuencia de Shine-Dalgarno cerca del extremo 5' e inician la traducción. Dado que la transcripción y la traducción están acopladas, hay pocas oportunidades para que el ARNm se modifique antes de la síntesis proteica. Por el contrario, en las células eucariontes la transcripción y la traducción están separadas en forma temporal y espacial. La transcripción ocurre en el núcleo, mientras que la mayor parte de la traducción se produce en el citoplasma; esta separación proporciona una oportunidad para que el ARNm eucarionte se modifique antes de ser traducido. De hecho, el ARNm eucarionte se altera extensamente después de la transcripción. Se hacen cambios en el extremo 5', en el extremo 3' y en la sección que codifica proteínas de la molécula de ARN. El transcripto inicial de los genes que codifican proteínas de las células eucariontes se conoce como pre-ARNm, mientras que el transcripto maduro procesado es el ARNm. Reservaremos el vocablo ARNm para las moléculas de ARN que han sido procesadas por completo y están listas para ser traducidas. Los hallazgos de investigaciones recientes han demostrado que parte de la traducción de los organismos eucariontes ocurre en el núcleo. Por lo tanto, parte de la transcripción y de la traducción podría estar acoplada como en los procariontes. La importancia de este acoplamiento para el procesamiento del ARN aún no está clara.¹²

Adición del casquete 5'

Un tipo de modificación de los pre-ARNm eucariontes consiste en la adición, en la región 5', de una estructura denominada casquete 5'. Este proceso de adición del casquete consiste en añadir un nucleótido en el extremo 5' del ARNm y la metilación por la adición de un grupo metilo (CÍ3)- de la base del

nucleótido recién añadido, y la adición de un grupo 2'-OH, al azúcar de uno o más nucleótidos presentes en el extremo 5' (Ver figura 2).¹²

El proceso de adición del casquete ocurre rápidamente después de la iniciación de la transcripción, así como, el casquete 5' funciona en la iniciación de la traducción. Las proteínas que se unen al casquete, lo reconocen y se adhieren a él; luego un ribosoma se une a estas proteínas y se mueve en dirección 3' a lo largo del ARNm, hasta que llega al codón de iniciación y comienza la traducción. La presencia de un casquete 5' también aumenta la estabilidad del ARNm e influye en la eliminación de los intrones. En el extremo 5' del pre-ARNm puede representarse como 5' - pppNpNpN..., en el cual la letra N representa un ribonucleótido y la p, un fosfato. Poco después de la iniciación de la transcripción, uno de estos fosfatos se elimina y se añade un nucleótido guanina (ver figura 2).¹²

Este nucleótido guanina se une al pre-ARNm por un enlace 5'-5' único, que es notablemente distinto del enlace fosfodiéster 5'-3' habitual, que une a todos los otros

nucleótidos del ARN: esencialmente, el nucleótido guanina se fija al revés en el extremo 5' del pre-ARN. Luego se añaden uno o más grupos metilo al extremo 5'; el primero de estos grupos se añade a la posición 7 de la base del nucleótido guanina terminal, transformando la base en una 7-metilguanina. Un grupo metilo puede añadirse entonces a la posición 2' del azúcar, que se encuentra en el segundo y en el tercer nucleótido (Ver figura 2). En raras ocasiones, pueden unirse grupos metilo adicionales a las bases del segundo y

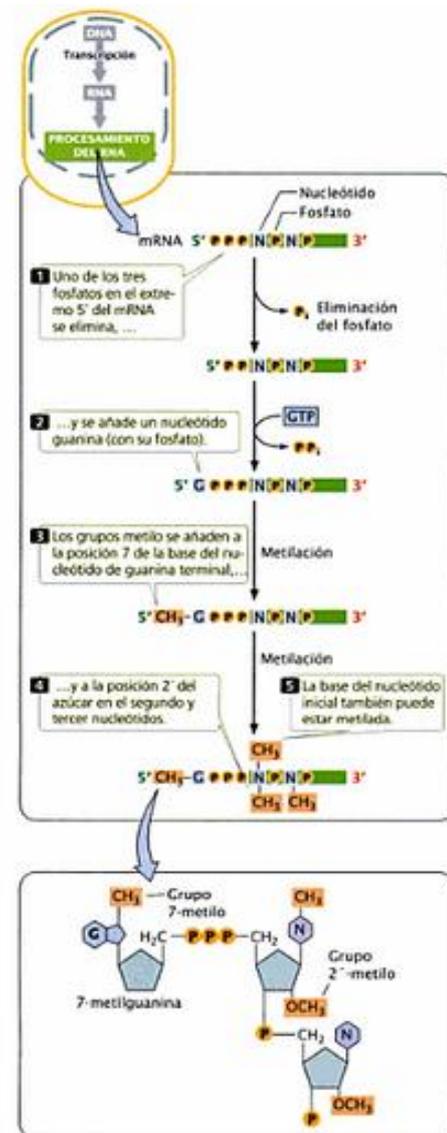


Figura 2. La mayoría de los ARNm eucariotes tienen un casquete 5'. El casquete consiste en un nucleótido con una 7-metilguanina unida al pre-ARNm con un enlace 5'-5' único.

del tercer nucleótido del pre-ARNm. La adición del casquete 5' requiere la participación de varias enzimas distintas.¹²

Adición de la cola de poli (A)

Un segundo tipo de modificación al ARNm eucarionte consiste en la adición de entre 50 y 250 nucleótidos de adenina en el extremo 3', los que forman una cola de poli(A). Estos nucleótidos no están codificados por el DNA, sino que se añaden después de la transcripción (*Ver figura 3*) en un proceso conocido como poliadenilación. La secuencia consenso AAUAAA suele encontrarse entre 11 y 30 nucleótidos en la dirección 5' con respecto al sitio de corte (*ver figura 3*) y determina el punto en el que ocurrirá el corte. Una secuencia rica en U (o G y U) siempre se encuentra en dirección 3' con respecto al sitio de corte.¹²

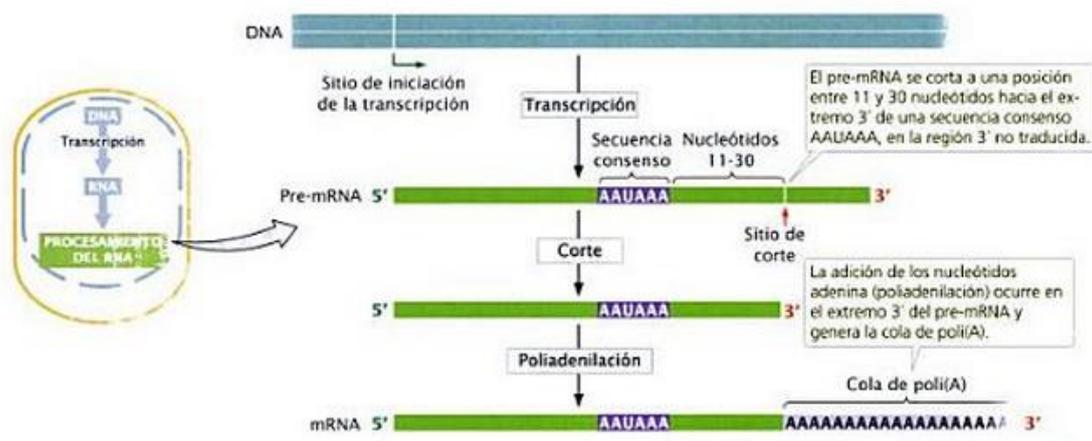


Figura 3. La mayoría de los ARNm eucariontes tienen una sola cola 3' poli(A).

La cola de poli(A) confiere estabilidad a la mayoría de los ARNm, aumentando el tiempo durante el cual esta molécula permanece intacta y disponible para el proceso de traducción, antes de ser degradada por enzimas celulares. La estabilidad conferida por la cola de poli(A) es dependiente de las proteínas que se unieron a esta cola. La cola de poli(A) también facilita la unión del ribosoma al ARNm. Los ARNm eucariontes que codifican histonas del core son únicos, por el hecho de que carecen de una cola de poli(A) y dependen de un mecanismo diferente para el corte 3', que requiere la formación de una estructura en forma de horquilla en el pre-ARNm y de una pequeña partícula

ribonucleoproteica (snRNP) llamada U7 (ver figura 4). La U7 contiene una ARNsn con nucleótidos complementarios con una secuencia presente en la molécula de pre-ARNm, justo en dirección 3' con respecto al sitio de corte, y U7, muy probablemente, se une a esta secuencia.¹²

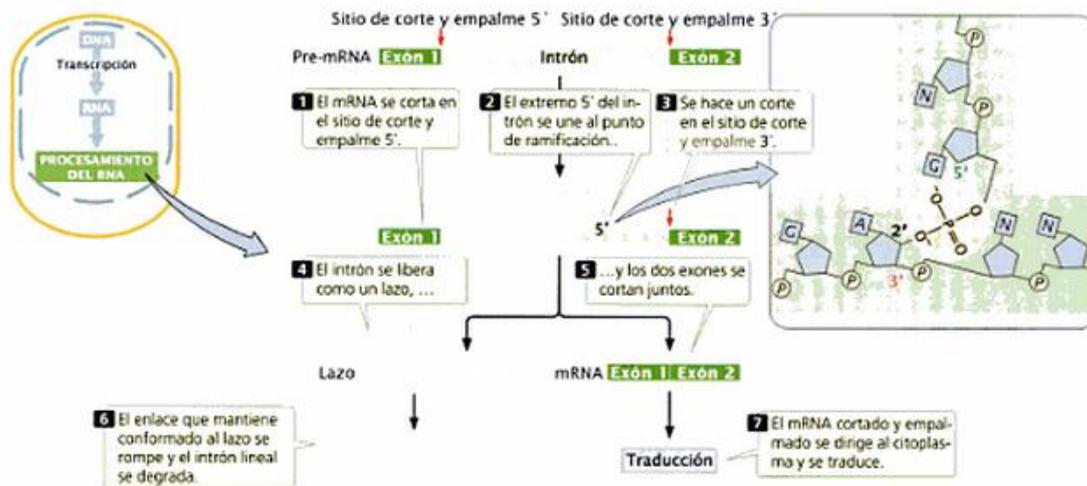


Figura 4. El corte y empalme de los intrones nucleares requiere un proceso de dos

Una proteína que se une a la horquilla se añade entonces a la estructura de horquilla y estabiliza la unión de U7 a la secuencia complementaria presente en la molécula de pre-ARNm. La proteína que se une a la horquilla, además estabiliza al ARNm e incrementa su velocidad de traducción.¹²

Corte y empalme del ARN (Splicing).

El otro tipo principal de modificación que se produce en el pre-ARNm eucarionte es la eliminación de los intrones por el corte y empalme del RNA. Esto ocurre en el núcleo habitualmente después de la transcripción y de la adición de la cola de poli(A), pero antes de que el RNA se mueva hacia el citoplasma.¹²

Secuencias consenso y el empalmosoma (spliceosome).

El corte y empalme requiere la presencia de tres secuencias en el intrón. Un extremo del intrón se conoce como sitio de corte y empalme 5' y el otro extremo es el sitio de corte y empalme 3' (Ver figura 5); estos sitios de corte y empalme poseen secuencias consenso cortas. La mayoría de los intrones del pre-ARNm comienzan con GU y terminan con AG, lo que sugiere que estas

secuencias desempeñan un papel central en el corte y empalme. El cambio de un nucleótido único en cualquiera de estos sitios evita el corte y empalme.¹² Pocos intrones del pre-ARNm comienzan con la secuencia AU y terminan con la secuencia AC. Estos intrones son cortados y empalmados mediante un proceso que resulta similar al que se ve en los intrones GU...AG, pero se utiliza un conjunto diferente de factores de corte y empalme. Este análisis se centra en el corte y empalme de los intrones GU...AG más comunes. La tercera secuencia importante para el corte y empalme está en el punto de ramificación, que es un nucleótido de adenina que se encuentra entre los nucleótidos 18 a 40 en dirección 5' con respecto al sitio de corte y empalme 3' (Ver figura 5).¹²

La secuencia que rodea al punto de ramificación no tiene un consenso fuerte, pero suele tomar la forma YNYYRAY (Y es una pirimidina, N es cualquier base, R es cualquier purina y A es adenina). La delección o mutación del nucleótido adenina en el punto de ramificación evita el corte y empalme. El corte y empalme ocurre dentro de un gran complejo conocido como empalmosoma, formado por varias moléculas de RNA y muchas proteínas. Los RNA componentes son RNA nucleares pequeños cuya longitud oscila de 107 a 210 nucleótidos; estos ARNs se asocian con proteínas para formar partículas ribonucleoproteicas pequeñas (PRNs, que en inglés se pronuncia "snurps"). Cada PRNs contiene una tónica molécula de snRNA y múltiples proteínas. El empalmosoma está compuesto de cinco PRNs que

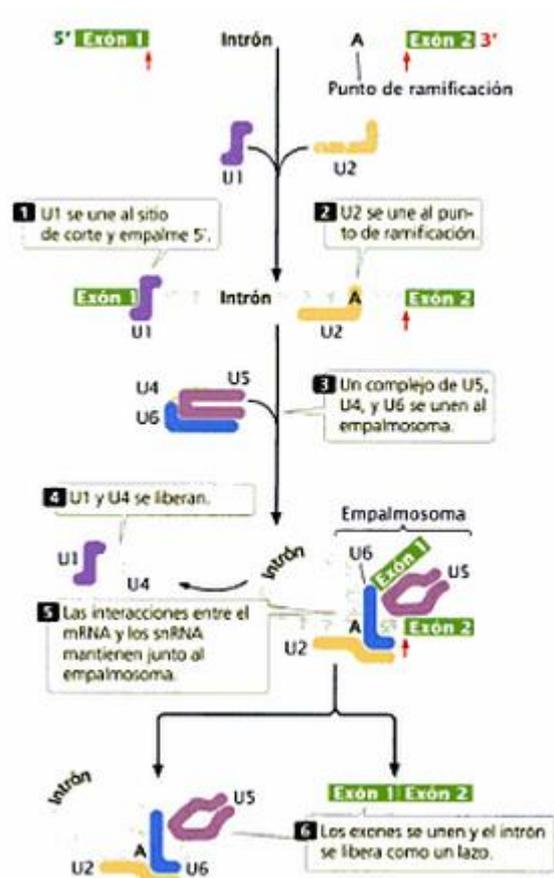


Figura 5. El corte y empalme del ARN ocurre dentro de empalmosoma. El empalmosoma se ensambla en forma secuencial.

reciben su nombre de los ARNs_n que contienen (U1, U2, Lf4, U5 y U6), y algunas proteínas que no están asociadas con un ARNs_n.¹²

El proceso de corte y empalme.

Antes de que se produzca el corte y empalme, un exón que está en dirección 5' (exón 1) y un exón que está en dirección 3' (exón 2), se encuentran separados por un intrón (*Ver figura 6*).¹²

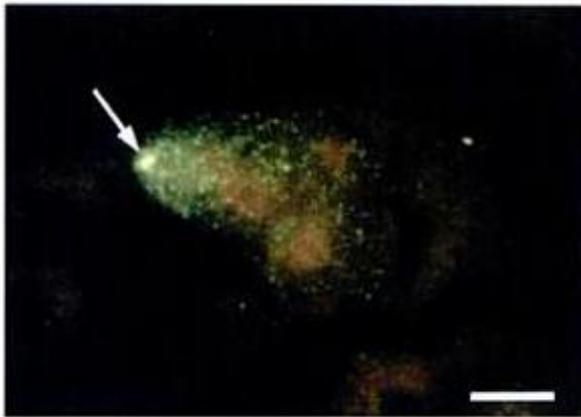


Figura 6. La eliminación de los intrones, el procesamiento y la transcripción ocurren en el mismo sitio.

El pre-ARN_m se corta y empalma en dos pasos distintos. En el primer paso, el pre-ARN_m se corta en el sitio de corte y empalme 5'. Este corte libera al exón 1 del intrón y el extremo 5' del intrón se une al punto de ramificación; esto implica que el intrón se repliega sobre sí mismo para formar una estructura llamada lazo. El

nucleótido de guanina de la secuencia consenso que se encuentra en el sitio de corte y empalme 5' se liga con el nucleótido de adenina que se encuentra en el punto de ramificación. Este enlace se lleva a cabo mediante un proceso de transesterificación, reacción química en la cual el grupo OH del átomo de carbono 2' del nucleótido de adenina del punto de ramificación ataca el enlace fosfodiéster 5' del nucleótido de guanina, que se encuentra en el sitio de corte y empalme 5', lo corta y forma un nuevo enlace 5'-2' fosfodiéster entre los nucleótidos de guanina y adenina. En el segundo paso del proceso de corte y empalme del RNA, se hace un corte en el sitio de corte y empalme 3', y en forma simultánea el extremo 3' del exón 1 se une en forma covalente (corte y empalme) al extremo 5' del exón 2. Este enlace se forma. También, mediante una reacción de transesterificación, en la que el grupo 3'-OH unido al extremo del exón 1, ataca el enlace fosfodiéster en el sitio de corte y empalme 3', lo corta y forma un nuevo enlace fosfodiéster entre el extremo 3' del exón 1 y el extremo 5' del exón 2; el intrón se libera como un lazo. El intrón se hace lineal

cuando el enlace se corta en el punto de ramificación y luego se degrada con rapidez por acción de las enzimas nucleares. El ARNm maduro, formado por los exones que se han cortado y empalmado uno junto a otro, sale al citoplasma donde se traduce. Si bien el proceso de corte y empalme se ilustra en la figura 6 como un proceso de dos pasos, las reacciones están coordinadas dentro del empalmosoma. Una característica clave del empalmosoma es una serie de interacciones que ocurren entre el ARNm y los ARNsn, y entre diferentes ARNsn. Estas interacciones dependen del apareamiento de bases en forma complementaria, entre las diferentes moléculas de RNA y lleva a los componentes esenciales del pre-ARNm transcripto y del empalmosoma en íntima proximidad, lo cual hace posible el proceso de corte y empalme. Las dos reacciones de transesterificación se producen uniendo los dos exones y liberando el intrón en forma de lazo. Las secuencias consenso que se encuentran en los extremos 5' y 3' de los intrones, son de clara importancia en el corte y empalme; sin embargo, en eucariontes más complejos con intrones largos, estas secuencias pueden no ser suficientes, para que la maquinaria de corte y empalme reconozca adecuadamente el extremo de los intrones. La mayor parte de los ARNm se producen a partir de una sola molécula de pre-ARNm a partir de la cual los exones se escinden en conjunto. Sin embargo, en algunos organismos, los ARNm pueden ser producidos por el empalme de exones provenientes de dos o más pre-ARNm; a este proceso se lo conoce como corte y empalme trans. Vías de procesamiento alternativo otro hallazgo que complica la visión de un gen como una secuencia de nucleótidos que especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína es la existencia de las vías de procesamiento alternativo, en que una única molécula de pre-ARNm se procesa de diferente forma para producir tipos alternativos de ARNm que conducen a la producción de diferentes proteínas a partir de una misma secuencia de ADN.¹²

Un tipo de procesamiento alternativo es el corte y empalme alternativo, en el cual la misma molécula de pre-ARNm puede cortarse y empalmarse de más de una manera, para dar como resultado múltiples ARNm que se traducen a proteínas con diferentes secuencias de aminoácidos (*Ver figura 7a*). Otro tipo de procesamiento alternativo requiere el empleo de múltiples sitios de corte 3'

(Ver figura 7b); en el pre-ARNm se encuentran dos o más sitios potenciales para corte y poliadenilación. En el ejemplo de la figura 7b, el corte en el primer sitio produce un ARNm A relativamente corto, comparado con los ARNm producidos mediante el corte en el segundo sitio. El uso de un sitio de corte alternativo puede producir una proteína diferente o no producirla, según si el sitio se localiza antes o después del codón de terminación.¹²

Tanto el corte y empalme alternativo como la existencia de múltiples sitios de corte 3' pueden coexistir en el mismo transcrito de pre-ARNm.¹²

El procesamiento alternativo es una importante fuente de la diversidad proteica en los vertebrados; se estima que entre el 40% y el 60% de la totalidad de los genes humanos sufren corte y empalme alternativo. Muchas enfermedades genéticas de los seres humanos surgen de mutaciones que afectan el corte y empalme del pre-ARNm; de hecho, alrededor del 15% de las sustituciones de una sola base que resultan en enfermedades genéticas humanas alteran el corte y empalme del pre-ARNm. Algunas de estas mutaciones interfieren con el reconocimiento de los sitios normales de corte y empalme 5' y 3', mientras que otras crean nuevos sitios de corte y empalme. Las mutaciones en el interior de los exones también pueden interferir con la unión de las proteínas SR a los amplificadores de corte y empalme de los exones provocando la omisión de exones en el ARNm maduro.¹²

Edición del RNA

Un principio de larga data en la genética molecular es que la información genética reside en la secuencia de nucleótidos del DNA, a excepción del RNA en los virus. Esta información se transcribe a ARNm y el ARNm luego se traduce a una proteína. La suposición de que toda la información acerca de la secuencia de aminoácidos de una proteína reside en el ADN está violada por un proceso llamado edición del RNA, en este proceso, la secuencia codificante de una molécula de ARNm se altera después de la transcripción, de modo que la proteína tiene una secuencia de aminoácidos distinta de la codificada por el gen. La edición del ARN se detectó por primera vez en 1986, cuando las secuencias codificantes de los ARNm se compararon con las secuencias codificantes de los ADN desde donde habían sido transcritos. Se encontraron

discrepancias para algunos genes nucleares de las células de mamífero y para los genes de las mitocondrias de las células vegetales. En estos casos hubo sustituciones en algunos de los nucleótidos del ARNm. Se ha encontrado una edición más extensa del ARNm en los ARNm de algunos genes mitocondriales de los tripanosomas (que provocan la enfermedad del sueño africana). En algunos ARNm de estos organismos, más del 60% de la secuencia está determinada por la edición del ARN. En la actualidad, ya se han observado diferentes tipos de edición del ARN en los ARNm, ARNt y ARNr de un amplio espectro de organismos que incluyen la inserción y la delección de nucleótidos, y la conversión de una base en otra. Si la secuencia modificada en moléculas de RNA editadas no proviene de un molde de DNA, ¿entonces cómo está especificada? Hay diversos mecanismos que pueden llevar a cabo cambios en las secuencias de ARN. En algunos casos, moléculas conocidas como ARN guías (ARNg) desempeñan un papel central. Los ARNg contienen secuencias que son parcialmente complementarias con segmentos del ARN preeditado, y las dos moléculas aparean las bases de esta secuencia (Ver figura 8).¹²

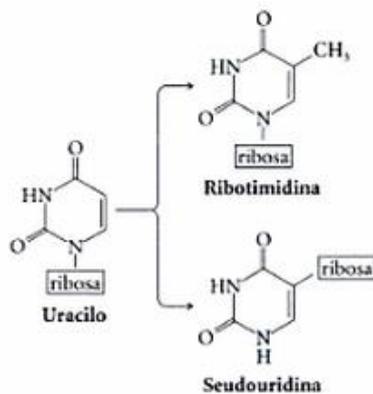


Figura 8. Dos de las bases modificadas que se encuentran en los ARNt. Todas las bases modificadas del ARNt se producen por alteración química de las cuatro bases estándares del ARN.

Después de que el ARNm se ha anclado al ARNg, el ARNm sufre cortes y se añaden nucleótidos, se delecionan, o bien se alteran, de acuerdo con el molde provisto por la ARNg. Luego se unen los extremos del ARNm. En otros casos, la conversión de bases es llevada a cabo por las enzimas. Durante el proceso de edición, una enzima desamina una citosina y la convierte en uracilo. Esta conversión cambia un codón que especifica el aminoácido glutamina a un codón de terminación, que termina en forma prematura la traducción, y deja como resultado la proteína acortada.¹²

Referencias Bibliográficas

1. Feduchi, Elena. Bioquímica: Conceptos esenciales. Editorial Médica Panamericana. España. 2014.
2. Bornacelli A. Hallazgos recientes sobre la estructura y función del gen. Vol.13. 2010. Url: <http://www.unisanitas.edu.co/Revista/18/hallazgos.pdf>. Consultado: 12/06/2015.
3. UNESCO. Del gen a la proteína. 2012. <http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/FIELD/Montevideo/pdf/ED-DAR3-GENETICA.pdf>. Consultado: 12/06/2015.
4. Benjamin A. Pierce. Genética: Un enfoque conceptual. 3 ed. Editorial Médica Panamericana. Estados Unidos. 2009. Pp. 832.
5. Evans Manson. CURSOS CRASH: Lo esencial en la célula y genética. 3ra ed. Editorial ELSEVIER. 2011. Pp. 213.
6. Passarge, Eberhard. *Genética Texto y Atlas*. Editorial Médica Panamericana. 3ª Edición. España. 2010. Página 176.
7. Oliva, Rafael. Et al. *Genética Médica*. Universidad de Barcelona. 3ª Edición. España. 2004. Páginas 119-120.
8. Purves, David. Et al. *Vida La ciencia de la Biología*. Editorial Médica Panamericana. 8ª Edición. Argentina. 2009. Página 79.
9. Passarge, Eberhard. *Genética Texto y Atlas*. Editorial Médica Panamericana. 3ª Edición. España. 2010. Página 230.
10. Tortora, Gerdad., Derrickson, Bryan. *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Médica Panamericana. 11ª Edición. México. 2006. Páginas 86-87.
11. Pierce, Benjamín. *Genética: Un enfoque Conceptual*. Editorial Médica Panamericana. 3ª Edición. España. 2009. Páginas 20-21.
12. Pierce, Benjamín. *Genética: Un enfoque Conceptual*. Editorial Médica Panamericana. 3ª Edición. España. 2009. Página 238.
13. Jones, Emma., Manson, Ania. *Lo Esencial en Célula y Genética*. Cursos Crash. 2ª Edición. España. 2003. Página XIII
14. Rothhammer, Francisco., Cruz-Coke, Ricardo. *Curso Básico de Genética Humana*. Editorial Universitaria. 1977. Página 71.
15. Alberts, Bruce. Et al. *Biología Molecular de la Célula*. Ediciones OMEGA. 5ª Edición. España. 2008. Página 266

16. Orengo, Dorcas. *Fundamentos de Biología Molecular*. Editorial UOC. España. 2013. Página 42-46
17. Devlin, Thomas. *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas*. Editorial Reverté S.A. 5ª Edición. España. 2004. Página 173
18. Passarge, Eberhard. *Genética Texto y Atlas*. Editorial Médica Panamericana. 3ª Edición. España. 2010. Página 50
19. Romeo, Carlos. *Genética humana*. Universidad de Deusto. España. 2009.



MundoGenética®