

14

EXPRESIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

I. EL ADN COMO PORTADOR DE LA INFORMACIÓN HEREDITARIA

A. Concepto de gen

En la **genética clásica**, el gen se define como la unidad elemental de la herencia, responsable de una característica concreta.

En la **genética molecular**, un gen es una región del genoma que contiene la información necesaria para sintetizar una molécula de polipéptido.

B. Experimentos que demostraron el papel del ADN en la herencia

1. Experimentos de Griffith (1928)

Transformación bacteriana en *Streptococcus pneumoniae*.

2. Experimentos de Avery y McCarty (1943)

El ADN es responsable de la transformación.

3. Experimento de Alfred D. Hershey y Martha Chase (1952)

Demostraron, mediante marcaje radiactivo selectivo del ADN (usando ^{35}P) y de las proteínas (usando ^{32}S), que el ADN del fago T2 era la molécula que se introducía en la célula bacteriana para la reproducción viral.

II. RELACIÓN GENES-PROTEÍNAS

A. Hipótesis de Beadle y Tatum (1941): Un gen, un enzima

Estudiando el metabolismo del moho rojo del pan (*Neurospora crassa*) observaron que cada mutación (inducidas con rayos X) en un gen podía ser relacionada con la pérdida de función de un enzima.

En la actualidad se especifica: Un gen, una cadena de polipéptidos.

B. Colinealidad genes-proteínas (Crick 1958)

Al principio de correspondencia entre la secuencia de bases en el ADN y de aminoácidos en las proteínas se le denomina principio de colinealidad

Una secuencia del ADN determina una secuencia de aminoácidos de un polipéptido. La secuencia de aminoácidos determina la estructura tridimensional de la proteína y, por lo tanto, su funcionalidad. La alteración de la secuencia del ADN (mutación) determina la alteración de la secuencia de aminoácidos de la proteína y su estructura tridimensional, lo que provoca su pérdida de función.

C. Experimentos de Pauling

Comprobó mediante electroforesis que los enfermos de anemia drepanocítica (hereditaria) producían una hemoglobina diferente de la de las personas normales, lo que servía de demostración de la hipótesis de Beadle y Tatum.

D. Estudio de bacteriófagos

Se había observado que la introducción del ADN viral en una bacteria no sólo ocasionaba la producción de más ADN viral, sino también de proteínas de la cubierta del virus.

III. EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

IV. TRANSCRIPCIÓN

Síntesis de un ARNm a partir de la información contenida en el ADN nuclear. El ARNm sintetizado tendrá una secuencia de nucleótidos complementaria a la de un (ocasionalmente más de uno) gen. Tiene lugar en el núcleo de la célula durante la interfase y la profase de la mitosis.

A. Requerimientos

- Enzimas:

Endonucleasas - separan las cadenas de ADN.

Girasas - eliminan las tensiones y evitan que las cadenas vuelvan a juntarse.

ARN-polimerasa - complejo multienzimático responsable de la unión de los nucleótidos para formar el ARN. No necesita cebador. Sintetiza en dirección 5' - 3'.

- Un catión divalente, como Mg^{2+} o Mn^{2+}

- Precursores activados (ATP, GTP, UTP y CTP)

- ADN patrón

B. Proceso

Iniciación

Previamente actúan las endonucleasas y girasas. La ARN-polimerasa reconoce y se acopla a la región promotora, situada por delante del gen que se va a transcribir.

El primer nucleótido que se une es siempre ATP o GTP.

Elongación

La polimerasa se desplaza hacia el siguiente nucleótido de la cadena de ADN que está leyendo y cataliza la formación de un enlace fosfodiéster. Este proceso se repite sucesivamente.

La energía necesaria para la unión proviene de la hidrólisis de los dos fosfatos terminales de los nucleótidos activados que se van incorporando.

La dirección de transcripción es 5' → 3'.

Terminación

Al alcanzar una señal de terminación, un factor proteico, denominado factor de liberación, provoca la separación del ARNm recién sintetizado.

Intrones y exones

Se ha podido comprobar mediante experimentos de hibridación entre ADN y ARNm que, en muchas ocasiones, en el ADN que codifica un ARNm existen zonas, denominadas intrones, que no tienen correspondencia homóloga en el ARN. Estas zonas son eliminadas en el proceso posterior de maduración del ARN.

Se considera que esto puede suponer una ventaja para la diferenciación celular, ya que pueden existir enzimas específicas que controlan el paso del ARN primario al ARN maduro, y que solo existen en las células en las que se deben expresar esos genes.

ARNm policistrónico

Una sola molécula de ARNm puede transcribir una serie de genes que cumplen funciones afines, lo cual facilita el control de la expresión de los genes.

C. Diferencias en el proceso entre procariontes y eucariontes

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

D. Transcripción inversa

Excepción al dogma central en la cual la información codificada por ciertos virus de ARN se transcribe a ADN

V. EL CÓDIGO GENÉTICO: CONCEPTO Y CARACTERÍSTICAS

Concepto

Es la relación entre la secuencia de las bases en el ADN y la secuencia de aminoácidos en una proteína.

Características

- Formado por tripletes
- No tiene superposiciones. En 1977 se descubrió que esto no era así en el caso de algunos virus (al determinar la secuencia nucleotídica del fago Φ x-174).
- Es degenerado (redundante) pero no es ambiguo. 61 de los 64 tripletes codifican a un aminoácido particular; esto significa que para algunos aminoácidos debe haber más de un triplete. Esto minimiza los efectos deletéreos de las mutaciones, puesto que la mayoría de los codones que especifican un mismo aminoácido difieren únicamente en la última base del triplete.
- Presenta tripletes sin sentido
Se denominan tripletes de terminación y son reconocidos por proteínas específicas llamadas factores de liberación.
- Es universal

VI. TRADUCCIÓN: BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Es el proceso mediante el cual la información contenida en el ARNm especifica la síntesis de una proteína.

A. Requerimientos

La traducción requiere la interacción coordinada de más de 100 tipos de moléculas.

- ARNt activados (aminoacil-ARNt)
- ARNm que actúa como molde
- Factores proteicos
- Ribosomas

Son los orgánulos responsables del proceso de traducción. Existen dos lugares estereoespecíficos en los cuales se unen los aminoacil-ARNt: son el locus A (aminoacílico) y el locus P (peptidílico).

B. Proceso

Etapas previas: activación de los ARN de transferencia

Los aminoácidos se unen a los ARNt, formando los aminoacil-ARNt, por medio de una reacción muy específica catalizada por unas enzimas denominadas aminoacil-ARNt-sintetasas. Estas enzimas poseen dos centros de unión, uno para el aminoácido y otro para el ARNt correspondiente. Ocurre en el citoplasma y requiere la hidrólisis de una molécula de ATP.

Es muy rápido, se ha comprobado que en las bacterias puede durar 15 a 20 segundos.

Formación del complejo de iniciación

Las subunidades del ribosoma están separadas. Primero se une la subunidad al ARNm por su extremo 5'. Intervienen tres factores proteicos de iniciación y se consume una molécula de GTP. El primer codón del ARNm (AUG) codifica la formilmetionina en las células procariotas y la metionina en las eucariotas.

Elongación

Entrada de un aminoacil-ARNt al locus A

Intervienen dos factores proteicos de elongación y una molécula de GTP.

Formación de un enlace peptídico

Catalizada por un enzima presente en la subunidad mayor, la peptidiltransferasa. El enlace se produce entre el grupo amino del nuevo aa-ARNt y el carboxilo del anterior.

Translocación

Interviene un tercer factor proteico de elongación y otra molécula de GTP.

Terminación

Cuando se llega a uno de los codones sin sentido (UAA, UAG o UGA) un factor proteico, denominado factor de liberación R, se une al ribosoma. Esto promueve la ruptura de la unión entre el ARNt y la cadena polipeptídica y la separación del ARNm y las subunidades del ribosoma.

Frecuentemente varios ribosomas traducen simultáneamente la misma proteína, asociándose a lo largo del mismo filamento de ARNm formando un polisoma.

Una vez traducido, el ARNm es hidrolizado quedando libres los ribonucleótidos.

C. Diferencias en el proceso entre procariotas y eucariotas

PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
Ribosomas más pequeños y con una molécula de ARN menos	Ribosomas más GRANDES y con una molécula de ARN más
El primer aminoácido que se une es la formil-metionina	El primer aminoácido que se une es la metionina
El codon de iniciación es AUG y, en ocasiones, GUG (valina)	El codon de iniciación es siempre AUG
ARNm policistrónico	ARNm monocistrónico
Menos factores proteicos de iniciación	Más factores proteicos de iniciación
Dos factores de terminación	Un factor de terminación

VII. CONTROL DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

A. Regulación en procariotas (modelo del operón, Jacob y Monod, 1961)

Según este modelo pueden distinguirse tres tipos de genes diferentes:

- GENES ESTRUCTURALES, que contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas estructurales o enzimáticas.
 - GENES REGULADORES, que controlan la expresión de los genes estructurales.
 - GENES CODIFICANTES DE LOS ARNt Y ARNr, que no se traducen a proteínas.
- El operón es una unidad genética formada por un conjunto de genes estrechamente relacionados que están sometidos a una regulación coordinada. Los elementos que constituyen cada operón son:
- Un GEN REGULADOR, que codifica una proteína denominada represor. No tiene por qué estar en contacto con el resto de los genes que intervienen en el proceso. El represor codificado por el gen regulador puede encontrarse en forma activa o inactiva.
 - Un GEN OPERADOR. Se encuentra inmediatamente delante de los genes estructurales. Es el sitio de unión del represor.
 - Un GEN PROMOTOR, situado delante del gen operador. Es el lugar de unión de la ARN-polimerasa que va a transcribir los genes estructurales.
 - Los GENES ESTRUCTURALES codifican una o varias proteínas estrechamente relacionadas.

Inducción enzimática. Operón lactosa

El represor es sintetizado en su forma activa. Cuando hay lactosa en el medio, ésta se une al represor inactivándolo, de manera que podrán transcribirse los genes responsables del catabolismo de la lactosa.

Represión enzimática. Operón triptófano

El gen regulador produce un represor inactivo. Los genes estructurales, que codifican los enzimas responsables de la síntesis del triptófano, son transcritos hasta que el triptófano acumulado en el medio se une al represor activándolo.

B. Regulación en los eucariotas

Cada célula eucariótica solo expresa una pequeña proporción de los genes que contiene en función del tejido al cual pertenece, la mayoría del ADN no se transcribe. Sin embargo, hay genes que permanecen activos en todas las células, para mantener los componentes esenciales de sus estructuras.

La regulación de la expresión genética puede estar relacionada con la presencia de proteínas que están asociadas a la molécula de ADN.