



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de CEU-Universidad San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

ASPECTOS MOLECULARES DE LA TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Emilio Herrera*

La forma de un organismo y sus respuestas a variaciones en el medio ambiente (tanto intrínseco como extrínseco), dependen de la naturaleza de sus proteínas. En otras palabras, las características de un organismo que se transmiten a su descendencia están en función de las proteínas que contienen. Puesto que las características específicas de una determinada proteína, dependen del número y del orden de los aminoácidos en su cadena peptídica, no es aventurado decir que las características hereditarias de un organismo dependen de su capacidad para construir péptidos con determinadas secuencias de aminoácidos.

ÁCIDOS NUCLEICOS E INFORMACIÓN GENÉTICA

La reproducción implica la transmisión de padres a hijos, de la información para construir las proteínas específicas. Tanto la transmisión de esa información, como su posterior utilización, se realizan mediante los ácidos nucleicos.

Los ácidos nucleicos son macromoléculas incluso mayores que las proteínas, por lo que tienen la capacidad de transmitir la información en forma de la disposición de sus grupos químicos constitucionales.

El proceso global de la transcripción genética se puede resumir de la forma siguiente (Fig. 1):

La información genética de la célula se encuentra contenida en el ADN, que es un polímero formado por cuatro compuestos distintos, dispuestos en un orden determinado. Durante los procesos de división celular, se copian las moléculas de ADN (replicación), de forma que la nueva célula contiene la misma información genética que la precursora. Esta información del ADN es utilizada durante la vida de la célula para dirigir la síntesis de proteínas. Este ADN es, también, la fuente de información para la célula descendiente, por lo que ha de ser protegido durante toda la vida de la célula. Por ello, las moléculas de ADN son usadas solamente como patrones, sin consumirse, y la información se transcribe a las moléculas de ARNm, que están también formadas por la combinación de 4 componentes, ligeramente distintos a los que constituyen el ADN. La ordenación de estos 4 componentes del ARNm se realiza en las proximidades del ADN y viene regida, precisamente, por la disposición de los constituyentes del ADN. La información del ARNm es entonces utilizada para codificar la disposición de los distintos aminoácidos en las proteínas. A este traslado de la información contenida en el ARNm a la secuencia de aminoácidos que forman una proteína, se le denomina "translación", y se realiza por la disposición de los cuatro componentes del ARNm a lo largo de su cadena.

Una vez formados los péptidos o proteínas, estos pueden llevar a cabo sus funciones biológicas específi-

*Catedrático de Fisiología General, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

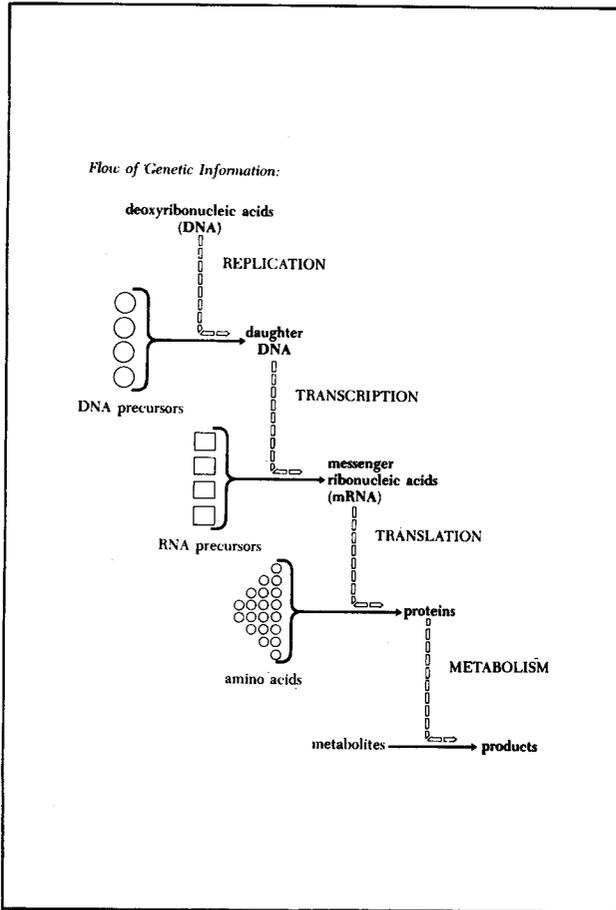


Fig.1. Esquema general de la transcripción genética en la síntesis de proteínas. Tomado de McGilvery, "Biochemical Concepts", 1975.

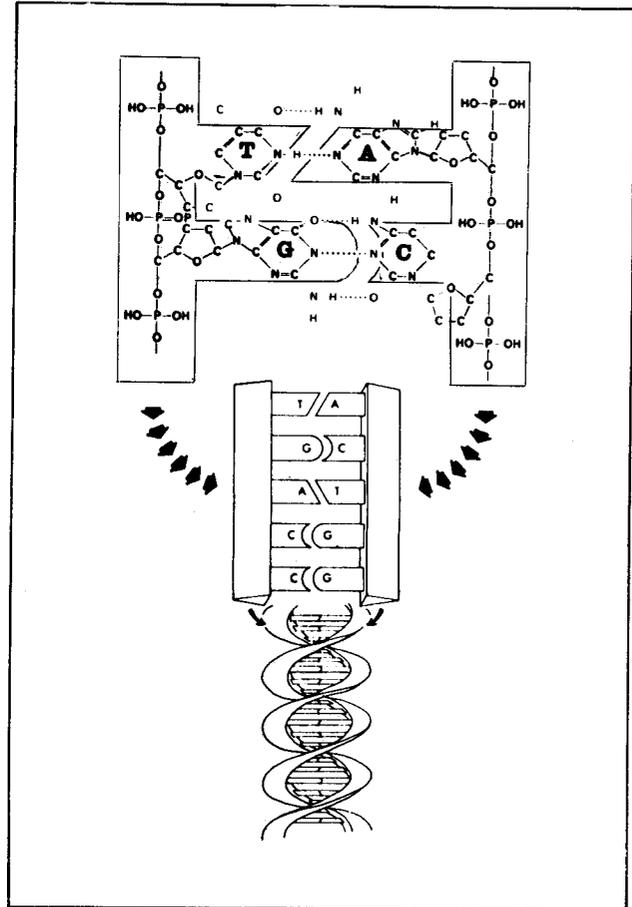


Fig.2. Estructura del ADN. T=Timina, A=Adenina, G=Guanina, C=Citosina. Tomado de Cockrum y McCauley, 1967.

cas, que en muchos casos son las catálisis de reacciones químicas que participan en el metabolismo

INFORMACION EN EL ADN.

Vamos a desglosar cada uno de estos pasos. Hemos indicado que la información genética se encuentra localizada, dentro de la célula, en el ADN, en forma de la disposición de sus componentes químicos. (Fig. 2). Los 4 componentes que forman parte del ADN, son dos purinas (la adenina y la guanina) y dos pirimidinas (la citosina y la timina), que están unidas a su vez a una pentosa (la 2-desoxiribosa), la cual se repite sucesivamente para dar lugar a lo que podríamos considerar la columna vertebral del ADN. Esta columna vertebral está constituida por moléculas de 2-desoxiribosa, que forman puentes de unión al esterificarse con moléculas de ácido fosfórico. Así pues, el ADN está constituido por la repetición de unidades, conocidas como nucleóticos, que contienen un compuesto nitrogenado heterocíclico, unido a la 2 desoxiribosa y ésta, al fosfato.

La única variable estructural en una molécula de ADN es, pues, la localización de las 4 bases nitrogenadas, y de hecho, la secuencia de las mismas es la que va a regir en última instancia la secuencia de aminoácidos en las cadenas peptídicas.

Las moléculas de ADN de la mayoría de las células están constituidas por dos cadenas complementarias entre sí. Cada base nitrogenada en una cadena se une a la base nitrogenada de la otra cadena por puentes de hidrógeno. Las bases que pueden aparearse de esta forma en el ADN son la adenina con la timina y la guanina con la citosina. Posteriormente veremos que precisamente esta especificidad de apareamiento entre las bases nitrogenadas constituyen un principio fundamental para la síntesis de proteínas específicas.

Las dos cadenas complementarias del ADN se enrollan en una doble hélice, de tal forma que las bases se encuentran en contacto entre sí en el centro de la hélice, mientras que las columnas de 2 desoxiribosas esterificadas con moléculas de ácido fosfórico se encuentran en la parte externa de la hélice. Esta constitución da una máxima estabilidad a la molécula, que es a su vez reforzada por la presencia de proteínas (protaminas e histonas) que se localizan en la parte exterior de la estructura.

Las moléculas de ADN contienen la información para fabricar varias cadenas peptídicas vía ARNm, así como para fabricar otros ácidos nucleicos y para regular la síntesis de proteínas. No es de extrañar, pues, que las moléculas de ADN sean de gran tamaño, llegando en eucariotes a pesos moleculares de hasta 10 10 daltons, lo que supone que si se estiraran ocuparían una longitud de varios centímetros.

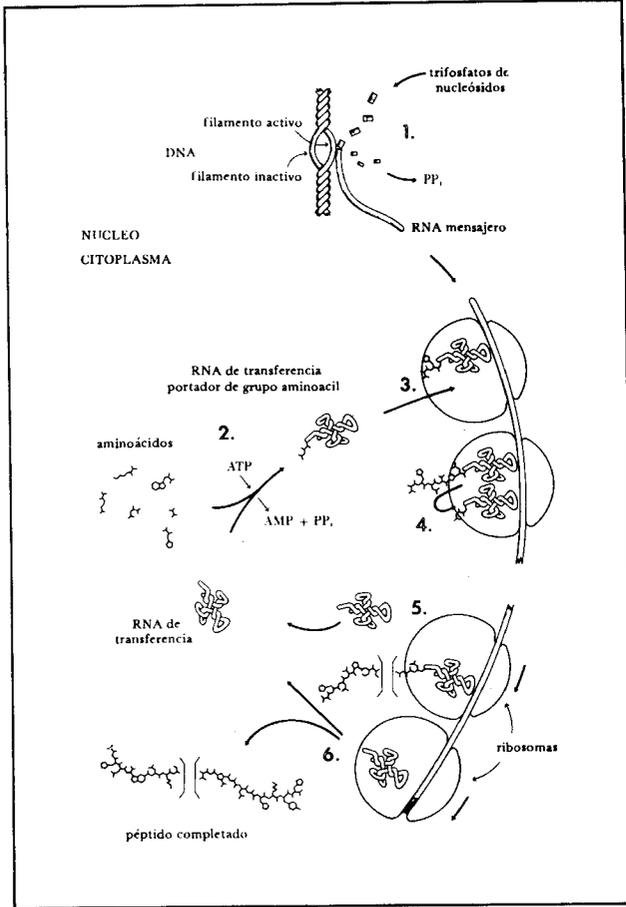


Fig.3. Esquema de la utilización de la información genética. Tomado de McGilvery, "Biochemistry, a functional approach", 1970.

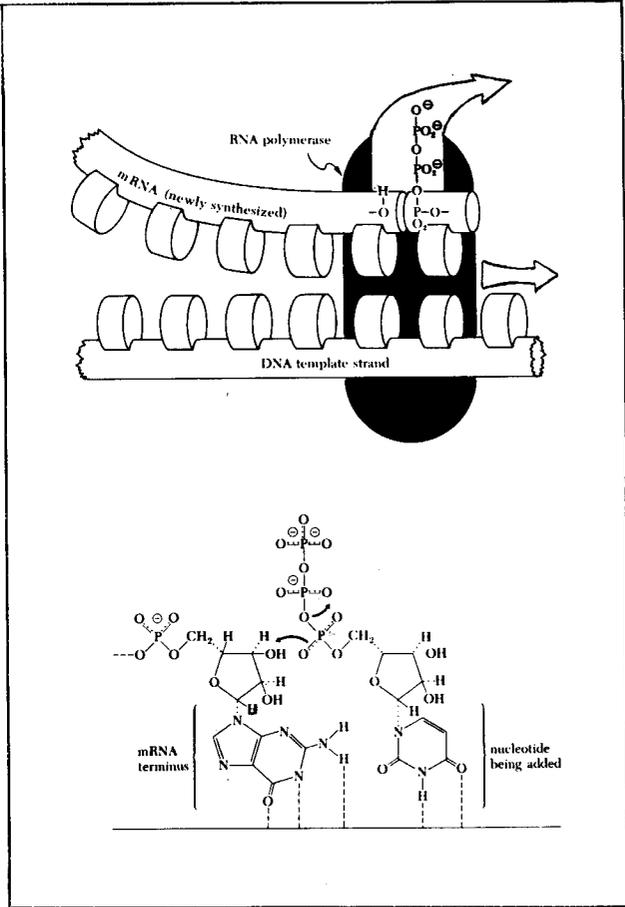


Fig.4. Transcripción genética: construcción de moléculas complementarias a las secuencias de bases en el ADN. Tomado de McGilvery, "Biochemical Concepts", 1975.

Los ácidos ribonucleicos difieren del ADN en varios aspectos estructurales, entre los que conviene destacar dos: 1) Contienen D-ribosa, en vez de 2-desoxiribosa y 2), el uracilo reemplaza a la timina. Hay tres tipos de ácidos ribonucleicos, el mensajero, el de transferencia y el ribosomal. Iremos dando detalles de sus características estructurales a medida que vayamos analizando su funcionalidad.

UTILIZACION DE LA INFORMACION GENETICA

Vamos a ver entonces de qué forma se utiliza la información genética contenida en el ADN de los cromosomas. Para ello vamos a analizar un esquema global del proceso. (Fig. 3).

La transferencia de la información genética comienza con el uso de una molécula de ADN patrón, a partir de la cual se combinan bases nitrogenadas de nucleótidos para formar el ARNm. De esta forma, el ARNm contiene la información derivada de la secuencia de bases nitrogenadas en la cadena del ADN.

La información contenida en el ARNm es utilizada para unir aminoácidos en un orden determinado. Esto tiene lugar en los ribosomas, partículas enclavadas en el retículo endoplásmico de la célula, que llevan ARN y varias proteínas, especialmente de naturaleza enzimática.

Conviene indicar que la información para secuenciar la cadena de aminoácidos en la síntesis proteica no está contenida en el ARN de los ribosomas sino en el ARNm. De hecho, la síntesis proteica comienza cuando el ribosoma se une al ARNm. En estas circunstancias participa un tercer ARN, el ARNt, en el que cada molécula contiene un triplete de bases nitrogenadas, localizado en una región especial y que constituye el "anticodon", ya que puede complementarse con un triplete de bases nitrogenadas del ARNm, que se denomina el "codon". El complejo ARNm ribosoma liga solamente aquellas moléculas de ARNt que llevan anticodon específicos para el triplete del ARNm que se encuentra precisamente en contacto con el ribosoma. Cada tipo de ARNt tiene un aminoácido determinado unido a él y así, las moléculas de ARNt constituyen el diccionario que traduce la secuencia de tripletes o codon del ARNm en una secuencia de aminoácidos, que constituye la proteína.

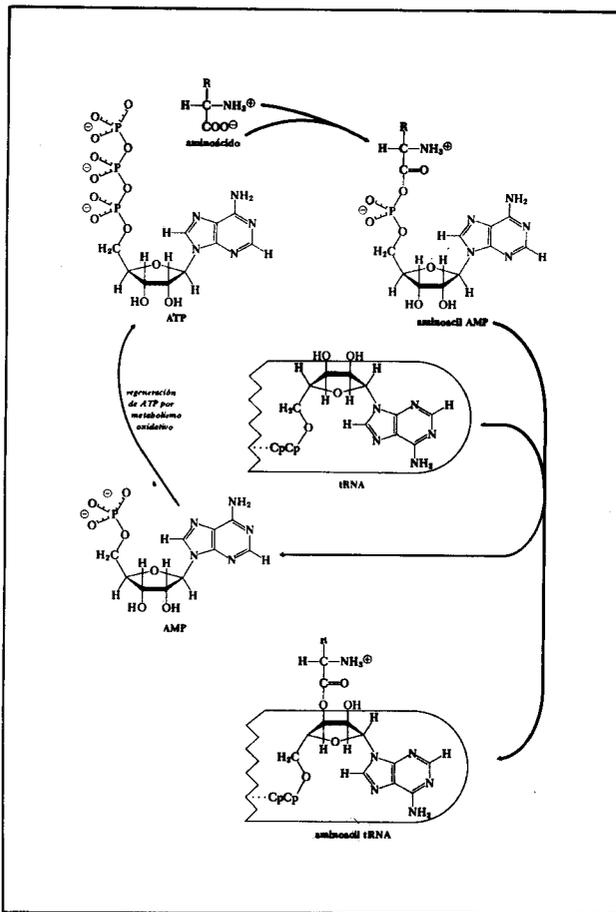


Fig.5. Formación del aminoacil-ARNt. Tomado de McGilvery, "Biochemistry, a functional approach", 1970.

Una vez revisada la panorámica global del proceso, hemos de dedicar atención a cada una de las etapas que en él participan.

TRANSCRIPCIÓN

Corresponde a la construcción de moléculas de ARN complementarias a las secuencias de bases en el ADN. El proceso es similar para cualquier tipo de ARN, requiriendo en todos los casos la presencia de un enzima, la ARNpolimerasa, y de nucleósidos trifosforilados.

La ARN polimerasa se mueve a lo largo de una cadena de ADN y va catalizando el acoplamiento de las bases de los nucleósidos trifosforilados con las bases complementarias de la cadena de ADN: A-T (ADN), C-G (ADN), G-C (ADN), U-A (ADN). Estas uniones constituyen la base de la disposición de los nucleótidos en el ARN que se está formando mediante la unión de los correspondientes nucleósidos trifosforilados entre sí, con pérdida de pirofosfato inorgánico.

Cada molécula de ADN contiene la información para varios ARN, por lo que hay espaciadores, en forma de determinadas secuencias de nucleótidos que indican el final de una molécula y el comienzo de otra. Puede ocurrir, incluso, que se fabriquen moléculas de ARN gigantes, que contengan la información para varias

funciones diferentes, pero que luego se rompan por hidrólisis en determinados puntos.

Un ejemplo de rotura de moléculas de ARN lo tenemos en el caso del ARNr. Los ribosomas están constituidos por dos partes, cada una de las cuales contiene proteínas y ARN. Actualmente se sabe que el ARN ribosomal se transcribe en forma de una sola cadena (45 S), que contiene tres trozos de ARN que van a formar parte de los ribosomas y otros que son "espaciadores". La molécula de ARN precursora es hidrolizada a 18S, 28S y 7S (en E. Coli son 16S, 23S y 5S). En eucariotes el ARN precursor entra en el nucleolo, donde se realiza la hidrólisis, para salir posteriormente al núcleo y finalmente al citoplasma. La porción intermedia (18 S) se combina con unas 20 proteínas para dar lugar a la partícula pequeña del ribosoma (40 S, o 30 S, en E. Coli). Los otros dos trozos (28 S y 7 S) se combinan con unas 30 proteínas para dar la partícula grande del ribosoma (60 S, o 50 S, en E. Coli).

TRANSLACION

Los aminoácidos se colocan en el lado de formación del péptido de los ribosomas, mediante su unión a moléculas de ARNt. Hay al menos un ARNt específico por cada uno de los 20 aminoácidos distintos que aparecen en las proteínas, aunque a veces hay más de un ARNt para un mismo aminoácido.

Los ARNt difieren de los ARNm en que solamente un triplete (el anticodon) es utilizado en la transferencia de la información genética. Las otras partes de la molécula son utilizadas para unirse al ribosoma, a los enzimas responsables de la unión de los aminoácidos específicos, y a los propios aminoácidos. Esto supone una gran especificidad y, como resultado, la molécula ha de retorcerse y doblarse, dando lugar a una conformación tridimensional capaz de ser reconocida para cada una de estas funciones.

La formación de un aminoacil-ARNt se realiza (Fig. 5) mediante la reacción del aminoácido específico y el ATP, dando lugar al aminoacil-adenosin monofosfato y liberándose pirofosfato. El grupo aminoacilo es entonces transferido a un terminal ribosilico del último nucleótido del ARNt. El AMP formado es de nuevo fosforilado por procesos de oxidación metabólica, dando ATP para volver a comenzar el ciclo.

Una vez unidos los aminoácidos a los ARNt específicos, la translación continua mediante la lectura de los codons del ARNm. Para la síntesis de cualquier péptido, esta lectura comienza en el codon correspondiente a la metionina (A-U-G) (o a la formil metionina, en el caso de los procariotas). El proceso completo se realiza a través de los siguientes pasos, que se resumen en la Fig. 6:

En el primer paso, se forma el complejo iniciador de la proteína, constituido por el ARNt-metionina, el GTP y la porción pequeña del ribosoma (40 S), a la que se une el ARNm.

A continuación, en el segundo paso, se forma el ribosoma completo, por la asociación de la porción grande del ribosoma (60 S). En el proceso se hidroliza el GTP y el ARNt iniciador (el que lleva la metionina) se coloca en el denominado lado peptídico del ribosoma.

En el tercer paso, al lado "aminoacilo" del ribosoma se une el ARNt que lleva al que será el primer aminoácido de la cadena peptídica, que se orienta en función del codon correspondiente en el ARNm. La unión supone la participación de una proteína de elongación y de una molécula de GTP.

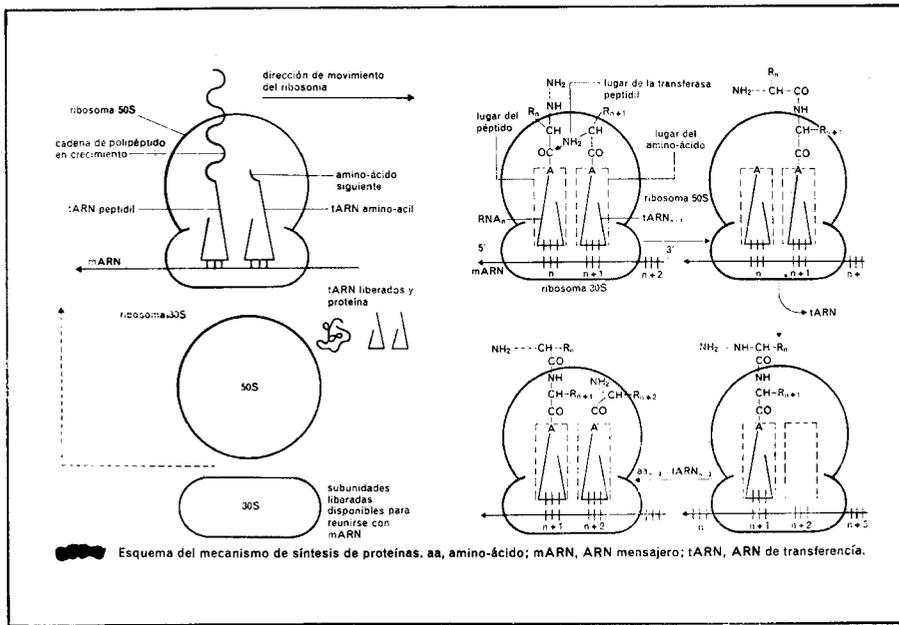


Fig. 6. Diagrama esquemático del mecanismo de la síntesis de una proteína. Tomado de Garrett y Wittmann, Endeavour, Enero de 1973.

En el siguiente paso, un enzima, la peptidil sintetasa del ribosoma, cataliza la transferencia del residuo metionilo del ARNt iniciador al grupo amino del primer aminoácido. En el proceso hay hidrólisis de la molécula de GTP.

Una vez formado el dipéptido de metionina y el primer aminoácido, otro enzima, la translocasa, hace que el ribosoma se mueva un triplete del ARNm. Esto origina la disociación del ARNt iniciador y hace que el dipéptido pase al lado peptídico del ribosoma. Este movimiento se realiza a expensas de otra molécula de GTP.

A continuación, un nuevo ARNt con su aminoácido se coloca en el lado aminoacilo. Se forma un complejo de elongación conteniendo otro GTP, con cuya hidrólisis, la peptidil sintetasa cataliza la transferencia del dipéptido del anterior ARNt al residuo amino del nuevo aminoácido. Seguidamente la translocasa produce un nuevo movimiento en el ribosoma, permitiendo la entrada de un nuevo ARNt con su aminoácido correspondiente.

La repetición de esta secuencia de reacciones hace que se vayan incorporando más y más residuos de aminoácidos, construyéndose el péptido, que se encuentra a su vez unido al ARNm. En algún punto, la metionina se pierde por hidrólisis, de tal forma que el hecho de que todos los péptidos requieran el codón de la metionina para iniciarse, no significa que siempre tengan una metionina en el extremo de la molécula.

Finalmente, el ribosoma llegará a encontrar alguno de los codones de terminación, lo cual pondrá en marcha la actuación de otro enzima que cataliza la hidrólisis del péptido formado de su ARNt, liberándolo al medio, donde completará su estructura espacial definitiva y realizará su función biológica.

REGULACION

La regulación de la transcripción genética en la síntesis de proteínas se puede realizar a distintos niveles y grados de especificidad. Es evidente que la regulación más completa se realiza a nivel de la transcripción de los genes localizados en los cromosomas. En estos existen

distintos lados de control: regulador, que rige la síntesis del represor; el promotor, que es el sitio donde se une la ARN polimerasa para comenzar a leer los genes; y el operador, o lugar a donde se puede unir el represor para impedir que la ARN polimerasa pueda actuar. Un inductor es una molécula capaz de unirse al represor y variar su estructura, de tal forma que a través de este mecanismo impide que el represor pueda unirse al operador. Así, cuando el represor no puede unirse al operador, la ARN polimerasa puede comenzar a catalizar la síntesis del ARNm, mediante la lectura de los genes en el cromosoma.

La regulación del proceso puede ser aún más compleja. Se dan casos en que el control es el tipo negativo, de forma que en vez del inductor existe el co-represor. Este es una molécula que al unirse al represor varía su estructura, facilitándole su unión al operador, e impidiendo la lectura de los genes por la ARN polimerasa.

Un último mecanismo de regulación que vamos a describir implica la participación del AMPc, y en él participa una proteína receptora de este nucleótido. La transcripción comienza cuando la unidad de AMPc-proteína receptora activa al promotor, en cuyo caso la ARN polimerasa puede unirse a éste y comenzar la lectura de los genes para la síntesis del ARN. A medida que se lleva a cabo la transcripción, los ribosomas se van uniendo al ARNm y comienza la síntesis de proteínas. Todo este proceso puede ser detenido si la molécula del represor se une al operador, en cuyo caso la ARN polimerasa no puede catalizar la transcripción, a pesar de la presencia del AMPc y la proteína receptora. Este mecanismo de regulación es enormemente flexible y específico, y parece ocurrir no sólo en Escherichia Coli, donde fue inicialmente descrito, sino también en células eucariotas.

La regulación de la transcripción por el AMPc se ha demostrado que participa en algunos mecanismos de carcinogénesis. Pastan, por ejemplo, ha incubado fibroblastos normales en presencia de virus o de compuestos químicos cancerígenos. En estas condiciones los fibroblastos se transforman en células cancerosas, capaces de desarrollar tumores en su trasplante. Estas células

contienen niveles de AMPc anormalmente bajos, y si son incubadas en presencia de AMPc tienen tendencia a transformarse en células normales, tanto en su aspecto físico como en sus procesos de síntesis proteica.

Aún queda mucho camino por andar en este campo, ya que este tipo de experimentos se ha realizado sólo en células embrionarias y derivadas del tejido conjuntivo. No se sabe qué propiedades de las células tumorales se deben específicamente a la falta de AMPc ni qué enzimas son responsables de la disminución de este nucleótido en la célula cancerosa.

Tampoco sabemos si alguno de estos datos podrán llegar a ser utilizados para su aplicación terapéutica, pero podemos concluir diciendo que un conocimiento profundo de los aspectos moleculares de la transcripción genética en las síntesis de proteínas y su regulación es imprescindible para llegar a comprender facetas tan importantes de la biología y la medicina como los principios de la herencia, la base molecular del desarrollo de la célula cancerosa, e incluso la razón de nuestra propia vida sobre el Planeta.

BIBLIOGRAFIA

1. LEHNINGER, A.L., "Biochemistry", 2nd. ed., Worth Publ., 1975.
2. McGilvery, R.W., "Biochemical Concepts", W.B. Saunders Co., 1975.
3. MILLER, Jr., O.L., The visualization of genes in action, *Sci. Amer.* 228,34, March, 1973.
4. PASTAN, I.H., JOHNSON, G.S. and ANDERSON, W.B. Role of cyclic nucleotides in growth control, *Ann. Review Biochem.* 44, 491, 1975.
5. STAHL, F.W., "The mechanics of inheritance", 2nd. ed., Prentice Hall, 1969.
6. TATA, J.R., Regulation of protein synthesis by growth and developmental hormones, en "Biochemical actions of hormones", G. Litwack, Ed., Academic Press, vol. 1, 89, 1970.
7. WICKS, W.D., Regulation of protein synthesis by cyclic AMP, en "Adv. in cyclic nucleotides research", Greengard, P., Robinson, G.A., Eds, vol. 4, 335, 1974.