

## CAPÍTULO 7

# Mecanismos genéticos: replicación del ADN. El flujo de la información genética

*Valeria A. Ferretti*

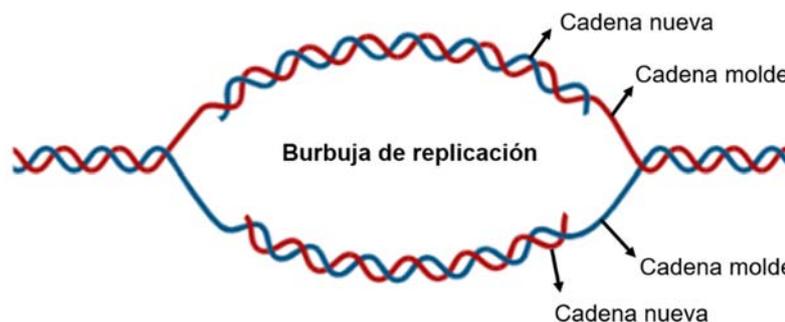
### Replicación del ADN

Al finalizar la división celular, cada una de las células hijas recibe la misma información genética contenida en la célula progenitora. Como esa información se halla en el ADN, cada una de las moléculas de ADN debe generar otra molécula de ADN idéntica a la originaria para poder ser repartidas de manera equitativa a cada una de las células hijas. Esta duplicación, gracias a la cual el ADN se propaga en las células de generación en generación, recibe el nombre de **replicación**.

Para que se puedan formar dos moléculas de ADN a partir de una, primero deben separarse las dos cadenas de la doble hélice del ADN preexistente, las cuales sirven de molde para la construcción de sendas cadenas complementarias (Figura 7.1). Dado que las cadenas recién formadas permanecen unidas a las cadenas molde, quedan constituidas dos nuevas dobles hélices de ADN. Como cada una de esas dobles hélices contiene una cadena recién formada y otra cadena proveniente de la molécula preexistente, se dice que la replicación es un proceso **semiconservativo** (Figura 7.2).

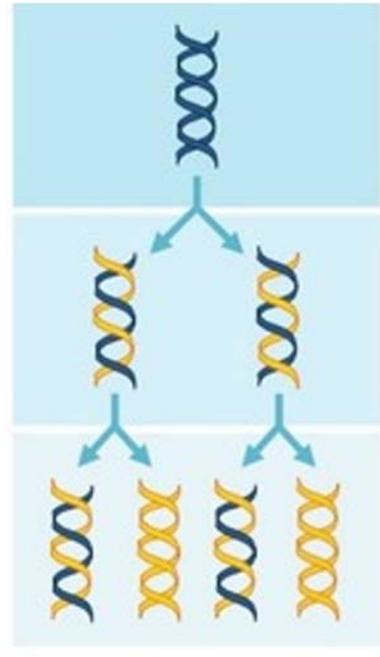
Hemos visto que el ADN no se encuentra solo, sino combinado con proteínas histonas y no histónicas y que la integración de ambas moléculas recibe el nombre de cromatina. La presencia de tales proteínas complica el estudio de la replicación, por un lado, porque ellas también se duplican, y por el otro, porque son responsables del enrollamiento de la cromatina. Con el objeto de simplificar el estudio de la replicación del ADN, estos aspectos serán ignorados en este capítulo, excepto cuando sus menciones resulten imprescindibles.

**Figura 7.1**



*Nota.* La replicación del ADN se produce previo desenrollamiento de la doble hélice. Cada una de las cadenas de ADN sirve como molde para la síntesis de las nuevas cadenas.

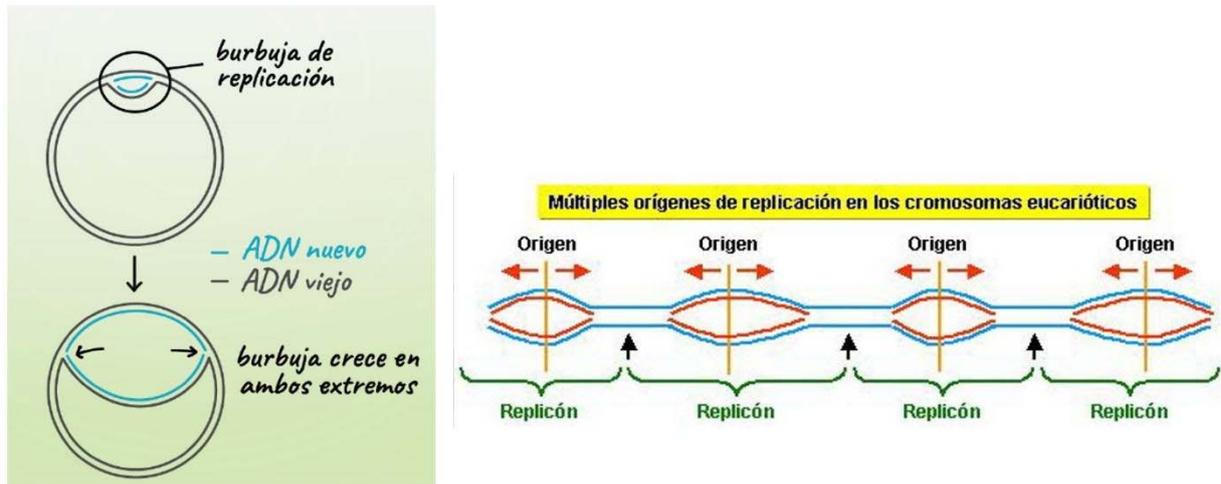
**Figura 7.2**



*Nota.* La replicación del ADN es semiconservativa. Cada molécula de ADN está formada por una cadena recién sintetizada y una cadena proveniente de la molécula preexistente. (De <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com> - <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com/p1>, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3784003>)

En las células procariotas existe un origen de replicación, mientras que en las células eucariotas aparecen a lo largo del ADN múltiples orígenes de replicación (Figura 7.3). Al abrirse la doble hélice se forma una estructura llamada **burbuja de replicación**, cuyo tamaño aumenta a medida que avanza la separación de las dos cadenas del ADN, fenómeno que se produce de manera simultánea en los dos extremos de la burbuja. Se establece de esta manera, en cada uno de esos extremos, una estructura en forma de Y, llamada horquilla de replicación, cuyos dos brazos representan a las cadenas del ADN ya separadas y el tronco a la doble hélice en vías de separación. Así, cada burbuja tiene dos horquillas de replicación que a partir de un punto de origen común avanzan en direcciones opuestas. De ahí que el proceso de replicación se dice que es **bidireccional**. Las horquillas desaparecen cuando se encuentran unas con otras. Cuando las sucesivas horquillas se encuentran, se conectan entre sí y, en consecuencia, concluye la replicación. La acción cooperativa de varias de ellas, en las células eucariotas, es la que permite que el ADN se sintetice en un tiempo acorde para el ciclo de vida de la célula.

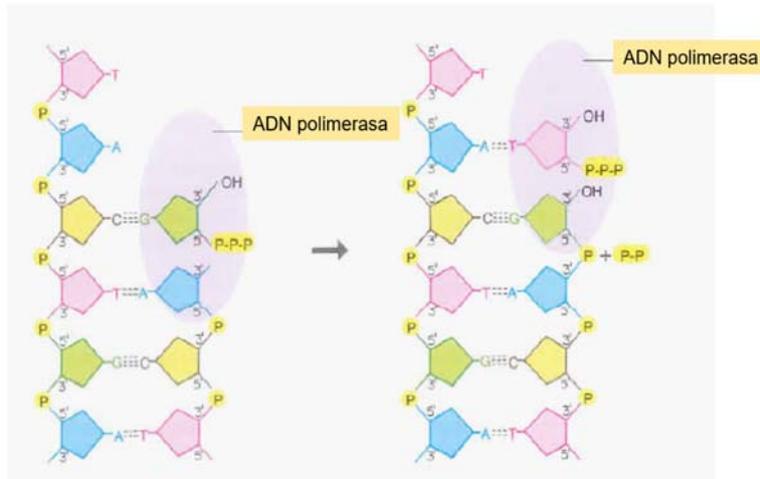
Figura 7.3



*Nota.* La replicación es un proceso bidireccional. A la izquierda, se visualiza un cromosoma de ADN bacteriano (circular) con una burbuja de replicación representando un único origen de replicación. Al avanzar en ambas direcciones el proceso de replicación, los extremos de la burbuja culminan encontrándose en un punto y entonces, se separan ambas moléculas de ADN hijas. A la derecha, se muestra un esquema de la replicación en eucariotas, donde existen múltiples orígenes de replicación por cada molécula de ADN que finalmente se encuentran y se separan en dos moléculas de ADN hijas. Cada unidad de replicación recibe el nombre de replicón (Imágenes tomadas y modificadas de "Replicación del ADN en procariontes" por OpenStax College, Biology, CC BY 4.0 y de César Benito Jiménez - <http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Replicacion/Replicacion.htm#Inicio>, CC BY-SA 2.5 es, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3817117>.)

La síntesis de la cadena de ADN complementaria a la cadena molde preexistente es posible gracias a la presencia de las enzimas ADN polimerasas, las cuales agregan los sucesivos nucleótidos, uno a uno. Las ADN polimerasas catalizan las uniones fosfoéster entre el grupo OH en el C3 de la desoxirribosa de un nucleótido y el grupo fosfato en el C5 del nucleótido recién incorporado (Figura 7.4). Sin embargo, estas enzimas presentan tres limitaciones que condicionan su accionar: 1) necesitan de una cadena molde; 2) sólo pueden sintetizar moléculas de ADN en dirección 5'→3', ya que solo pueden incorporar nucleótidos al extremo 3' de la cadena preexistente; y 3) necesita de la presencia de una secuencia corta de ARN que funciona como cebador o primer.

**Figura 7.4**



*Nota.* Acción de la ADN polimerasa durante la replicación del ADN. La enzima cataliza la unión fosfoéster de los nucleótidos, con la liberación de un difosfato. Se puede observar también que la enzima sólo puede agregar nucleótidos en la dirección 5'→3' (Tomado y modificado de “Biología celular y molecular”, de De Robertis, 16ª ed.)

### Diferencias en la síntesis de las dos cadenas nuevas de ADN

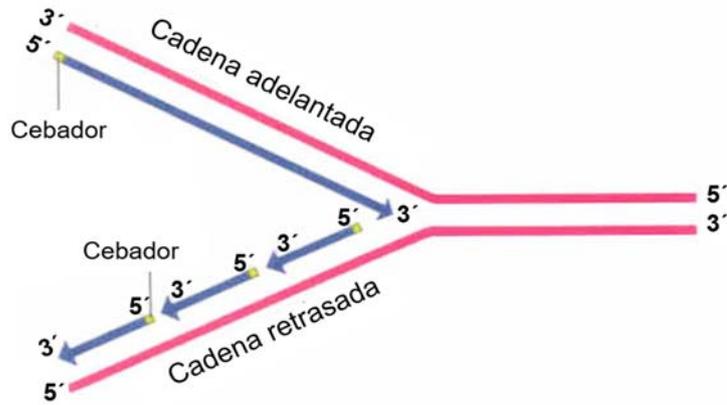
Dado que las enzimas encargadas de la polimerización de las nuevas cadenas de ADN sólo pueden incorporar nuevos nucleótidos en dirección 5'→3', y que las dos cadenas del ADN son antiparalelas, aparece una dificultad en la síntesis. Resulta que, en cada horquilla de replicación, una de las cadenas presenta sus nucleótidos corriendo en dirección 5'→3' y la otra en dirección 3'→5', de modo que la primera, al ser copiada, debería generar una cadena complementaria en dirección 5'→3', algo que ninguna ADN polimerasa puede realizar.

La célula resuelve esta situación utilizando estrategias distintas en la construcción de ambas cadenas. La cadena hija que adopta como molde a la cadena progenitora que corre en dirección 3'→5' se construye, al crecer en dirección 5'→3' en forma continua mediante el agregado de nucleótidos al extremo 3' de la cadena preexistente. En cambio, la otra cadena, cuyo molde es la cadena de ADN que corre en dirección 5'→3', es sintetizada de un modo singular. Esta situación se supera haciendo que la síntesis sea discontinua, es decir que la nueva cadena se construye de a segmentos cortos, denominados fragmentos de Okasaki, los cuales se unen entre sí a medida que se van generando. Cada uno de esos pequeños fragmentos es sintetizado en dirección 5'→3', pero la síntesis de la cadena nueva avanza en dirección 3'→5' (Figura 7.5). A la cadena sintetizada en forma continua también se la denomina “**cadena adelantada**” mientras que a la discontinua se la conoce como “**cadena retrasada**”.

Cabe mencionar que, en las células eucariotas la principal enzima encargada de la síntesis de la cadena continua recibe el nombre específico de **ADN polimerasa δ**, mientras que la cadena

retrasada es sintetizada por la **ADN polimerasa  $\alpha$** . Aunque debemos considerar que existen varios tipos de ADN polimerasas descritas, cuyo estudio excede a los objetivos de este libro.

**Figura 7.5**



*Nota.* Síntesis de la cadena continua (adelantada) y de la cadena discontinua (retrasada) en la replicación del ADN (Tomado y modificado de “Biología celular y molecular”, de De Robertis, 16<sup>a</sup> ed.)

## Otras enzimas y proteínas importantes en el proceso de replicación del ADN

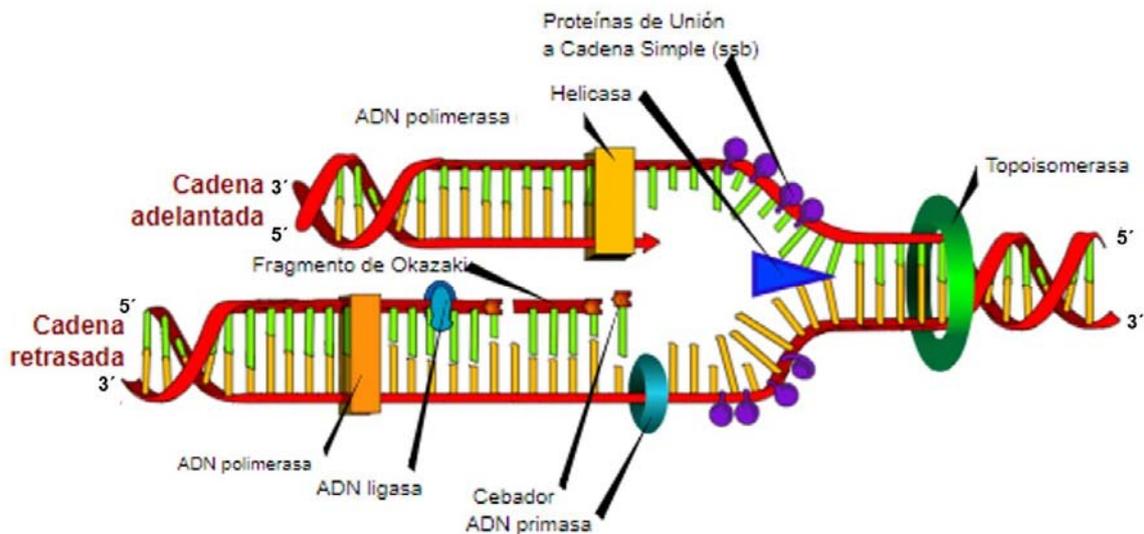
La formación del cebador que requiere la ADN polimerasa para ejercer su función está a cargo de otra enzima que se denomina **ADN primasa**. Esta enzima tiene la capacidad de generar ARNs cortos que quedan asociados al tramo de ADN que están copiando. Como es de esperarse, la cadena continua necesita un solo cebador, que se forma al inicio de la replicación, mientras que la cadena discontinua requiere varios, uno para cada fragmento de **Okasaki**. En ambos casos, es la ADN primasa la encargada de sintetizar los cebadores. Luego, estos cebadores serán eliminados por una enzima nucleasa reparadora y su lugar será ocupado por una pieza de ADN sintetizada por una ADN polimerasa. El proceso culmina cuando la enzima **ADN ligasa** se encarga de conectar el extremo 3' de esa pieza con el extremo 5' de la cadena discontinua en formación.

La separación de las dos hebras del ADN helicoidal al inicio de la replicación, es dirigida por la enzima **helicasa**, la cual, situándose en la horquilla de replicación por delante de la ADN polimerasa, se encarga de eliminar los puentes de H que unen las bases complementarias de las dos cadenas de la doble hélice (Figura 7.6). Este proceso requiere energía que es obtenida del ATP.

A medida que la horquilla de replicación avanza, la helicasa va dejando tras de sí tramos de las dos cadenas del ADN con sus nucleótidos expuestos. A esos tramos de ADN, se unen “transitoriamente” unas proteínas denominadas **SSB** (single-strand DNA binding, de unión al

ADN de cadena simple), que tienen la propiedad de asociarse en forma cooperativa con tramos de ADN simples y darles estabilidad. La presencia de tales proteínas le confiere cierta rigidez al tramo en cuestión, lo cual impide la formación de apareamientos indeseables entre bases complementarias de la propia cadena. Sin embargo, como las bases de los nucleótidos permanecen expuestas, el tramo de ADN sirve como molde para la ADN polimerasa. A medida que la enzima ADN polimerasa agrega los sucesivos nucleótidos, las proteínas SSB se van desprendiendo del ADN y vuelven a asociarse al ADN simple que va quedando expuesto conforme avanza la horquilla de replicación.

**Figura 7.6**

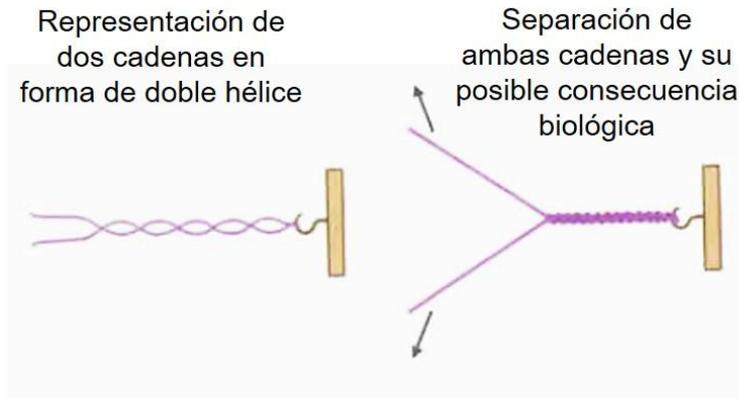


*Nota.* Cadenas adelantada y retrasada del ADN durante la replicación. La helicasa separa a las dos cadenas del ADN y las proteínas SSB evitan autoapareamientos entre las bases complementarias libremente expuestas en la cadena retrasada. La ADN primasa se ocupa de la síntesis de los cebadores en ambas cadenas (Tomado y modificado de LadyofHats translated by MiguelSierra - translate it myself, Dominio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3883906>).

Por otra parte, la naturaleza helicoidal del ADN genera una complicación adicional al momento de la separación de las dos hebras. A medida que avanza la separación de las cadenas en la horquilla de replicación, se va acumulando por delante de ésta, en la doble hélice no abierta todavía un enrollamiento cada vez mayor (Figura 7.7). Por encima de cierto nivel de enrollamiento, las cadenas ya no podrían continuar con la separación. Por lo tanto, para que el proceso no se detenga, es necesario compensar ese “superenrollamiento” con un desenrollamiento equivalente, a fin de prevenir excesivas tensiones en el segmento aún no replicado. Este desenrollamiento es llevado a cabo por las enzimas **topoisomerasa I** y **topoisomerasa II** (también conocida como **girasa**). Estas enzimas generan cortes en las cadenas del ADN, luego las cadenas giran una vuelta en torno de su propio eje y finalmente los extremos cortados se vuelven a unir. La principal diferencia entre ambas es que la girasa produce

cortes en ambas cadenas del ADN, mientras que la topoisomerasa I produce cortes en una de las cadenas.

**Figura 7.7**



*Nota.* Separación progresiva de las dos cadenas del ADN a nivel de la horquilla de replicación y su posible consecuencia biológica (Tomado y modificado de “Biología celular y molecular”, de De Robertis, 16ª ed.)

## Mecanismos de reparación

Es imprescindible que la duplicación de las moléculas de ADN sea lo más fidedigna posible, ya que cada una de las células hijas recibirá una copia de las mismas y si aparecen errores en el proceso, éstos serán transmitidos a la nueva generación. Es por eso que existen en las células varios mecanismos para reparar posibles alteraciones en el ADN.

Para cada tipo de alteración del ADN existe un mecanismo de reparación particular, dirigido por un conjunto de enzimas específicas. En la mayoría de los casos, los mecanismos de reparación se basan en la información genética contenida en la cadena complementaria existente entre las dos cadenas del ADN, de manera que, si alguna de ellas sufre alguna alteración, puede ser reparada a partir de la información existente en la otra cadena. Sin embargo, a veces también fallan estos procesos reparadores y es entonces cuando aparecen las mutaciones génicas, de las que hablaremos más adelante.

### Actividad correctora de la ADN polimerasa

La enzima ADN polimerasa tiene la capacidad de corregir errores que ella misma comete durante el proceso de replicación. Si la enzima en cuestión inserta en forma accidental un nucleótido incorrecto, “percibe” el error y no agrega nuevos nucleótidos, lo cual detiene transitoriamente el crecimiento de la cadena. Ante la presencia del nucleótido incorrectamente

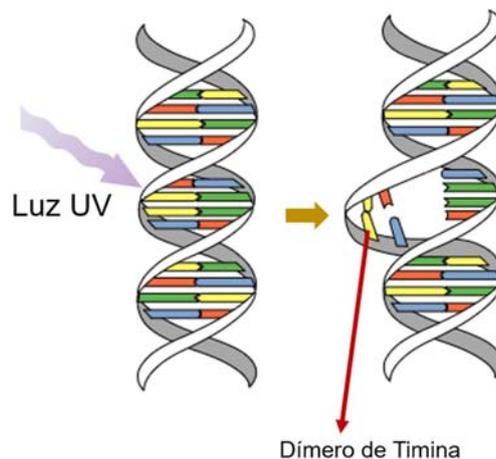
insertado, la enzima retrocede y lo elimina, utilizando la actividad exonucleolítica 3'→5' de la misma. Luego, la síntesis del ADN se reanuda normalmente.

## Otros sistemas de reparación

Dada la importancia de la integridad del ADN, existe un segundo sistema de reparación por si llegara a fallar el primero a cargo de la enzima ADN polimerasa. Este sistema consta de 3 pasos: 1) el o los nucleótidos erróneos son removidos por una **nucleasa reparadora** (la misma que remueve a los cebadores en la síntesis continua y discontinua del ADN); 2) el espacio que queda vacío es llenado por una ADN polimerasa particular, denominada **ADN polimerasa β**; 3) la ADN ligasa conecta los extremos del nuevo ADN y de la cadena de ADN en reparación. Este sistema requiere de una señal que le indique a la enzima nucleasa distinguir en cuál de las dos cadenas del ADN se encuentra el nucleótido incorrecto.

Los **dímeros de timina**, son enlaces covalentes entre dos residuos de timina adyacentes dentro de una molécula de ADN, muchas veces generados por la luz ultravioleta, que son removidos por un sistema de enzimas **nucleasas** que hidrolizan simultáneamente dos uniones fosfoéster, una a cada lado de la lesión (Figura 7.8). El segmento cortado es separado y es reemplazado por la acción de una ADN polimerasa y la ADN ligasa. Una deficiencia de la nucleasa que remueve los dímeros de timina, da lugar a una enfermedad denominada *xeroderma pigmentoso*, caracterizada por una extrema sensibilidad de la piel a los rayos ultravioleta de la luz solar, causante de una alta incidencia de cáncer de piel tras cortas exposiciones a estas radiaciones.

**Figura 7.8**



*Nota.* Formación de dímeros de timina por la acción de la luz ultravioleta (UV). En amarillo se representan las bases nitrogenadas de timina. (Tomado y modificado de De DNA UV mutation.svg: Mouagip from NASA/David Herringderivative work:Miguelferig - Este ficheiro derivou de: DNA UV mutation.svg;and this from DNA <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=40092644>).

## El flujo de la información genética: Del ADN a las proteínas

### Transcripción del ADN

Se le da el nombre de transcripción a la síntesis de moléculas de ARN sobre la base de moldes de moléculas de ADN. La síntesis se produce por la unión de los ribonucleótidos que se alinean de acuerdo con el ordenamiento marcado por los desoxirribonucleótidos complementarios presentes en el ADN. Esa complementariedad determina que las bases A, U, C y G del ARN se apareen, respectivamente, con las bases T, A, G y C del ADN. Ese apareamiento es logrado por el establecimiento de uniones transitorias (puentes de H) de las bases del ADN con las bases del ARN en formación.

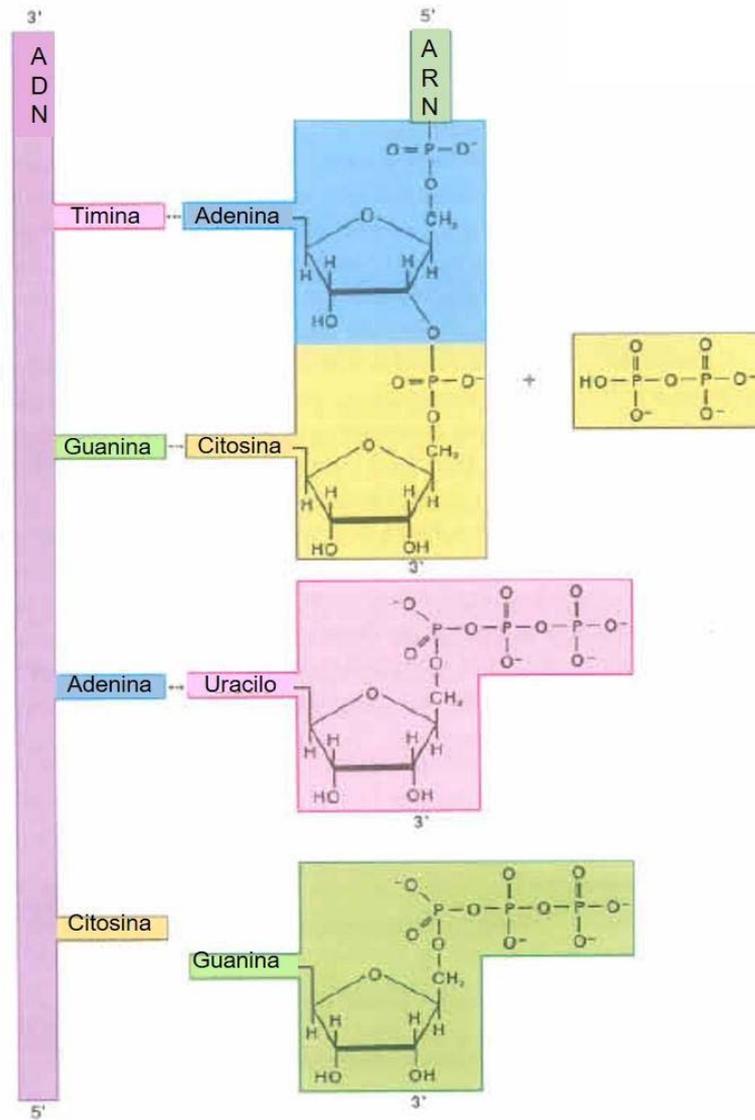
Los nucleótidos del ARN en formación se unen entre sí a partir de enlaces fosfoéster, que se producen entre un grupo fosfato del C5' de la ribosa de un nucleótido con el C3' de la ribosa del nucleótido adyacente (Figura 7.9). De esta manera, la molécula de ARN resulta polarizada, presentando un fosfato en su extremo 5' y un oxhidrilo en su extremo 3'. Las uniones entre los ribonucleótidos son dirigidas y catalizadas por enzimas específicas, las **ARN polimerasas**.

Las enzimas ARN polimerasas operan de la misma forma que las ADN polimerasas, moviéndose en dirección 3' → 5' a lo largo de la cadena molde de ADN, sintetizando una nueva cadena complementaria, en este caso de ribonucleótidos, en la dirección 5' → 3'. Así la cadena de ARN resulta ser antiparalela a la cadena molde de ADN (Figura 7.10).

Las ARN polimerasas, a diferencia de las ADN polimerasas, no requieren cebador para comenzar la síntesis de ARN, ya que son capaces de iniciar una nueva cadena uniendo dos ribonucleótidos. En las células procariontas, hay un único tipo de ARN polimerasa que, en realidad, es un gran complejo multienzimático asociado con varias proteínas que participan en diferentes momentos de la transcripción. Cuando va a iniciar la transcripción, la ARN polimerasa se une al ADN en una secuencia específica denominada **secuencia promotora o promotor**; abre la doble hélice en una pequeña región y, así, quedan expuestos los nucleótidos de una secuencia corta de ADN.

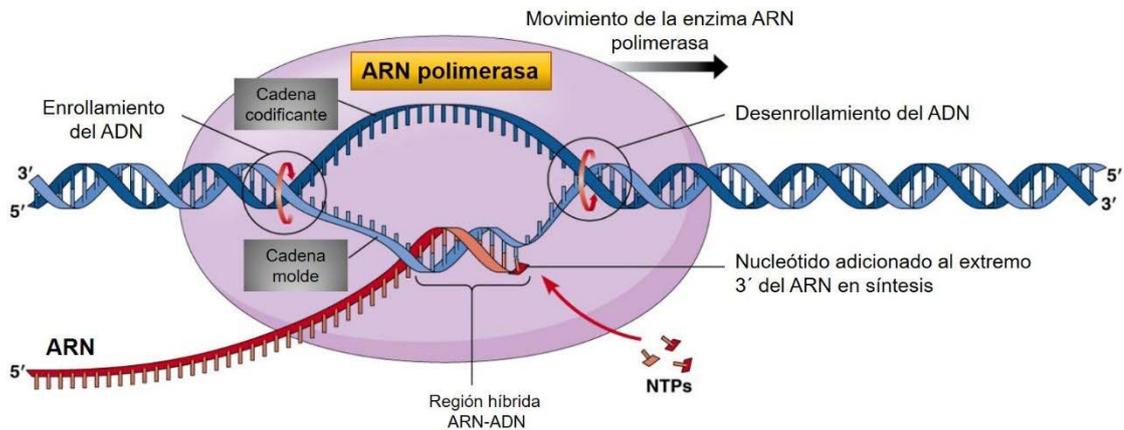
Luego, la enzima va añadiendo ribonucleótidos, moviéndose a lo largo de la cadena molde, desenrollando la hélice y exponiendo así nuevas regiones con las que se aparearán los ribonucleótidos complementarios. El proceso de elongación de la nueva cadena de ARN continúa hasta que la enzima encuentra otra secuencia especial en el transcripto naciente, la señal de terminación. En este momento, la polimerasa se detiene y libera a la cadena de ADN molde y a la recién sintetizada cadena de ARN.

Figura 7.9



Nota. Unión fosfoéster entre dos nucleótidos durante la transcripción del ADN (Tomado y modificado de Curtis y Barnes. Biología. 7ª ed.)

**Figura 7.10**



*Nota.* Síntesis de ARN a partir de la cadena molde del ADN. NTPs= nucleótidos trifosforados (Tomado y modificado de Pearson education 2012)

<https://biotechmind.wordpress.com/2014/08/26/transcripcion-adn-arn-dna-rna-transcription/>

## Transcripción del ADN en células eucariotas

Las moléculas de ARN sintetizadas a partir de secuencias de ADN que contienen la información para la síntesis de proteínas reciben el nombre, como mencionamos anteriormente, de **mensajeros (ARNm)**. En el caso de las células eucariotas, la síntesis del ARNm es muy similar a lo que se describió en el párrafo anterior para las células procariontas, aunque presenta algunas diferencias importantes. Entre ellas, se puede mencionar que, en eucariotas, el producto de la transcripción del ADN es un ARN denominado **transcripto primario (ARNtp)**, el cual debe atravesar un procesamiento posterior a la transcripción denominado **procesamiento o splicing del ARN**, antes de dejar el núcleo e ingresar al citoplasma (Figura 7.11). Dicho procesamiento consiste en tres eventos fundamentales:

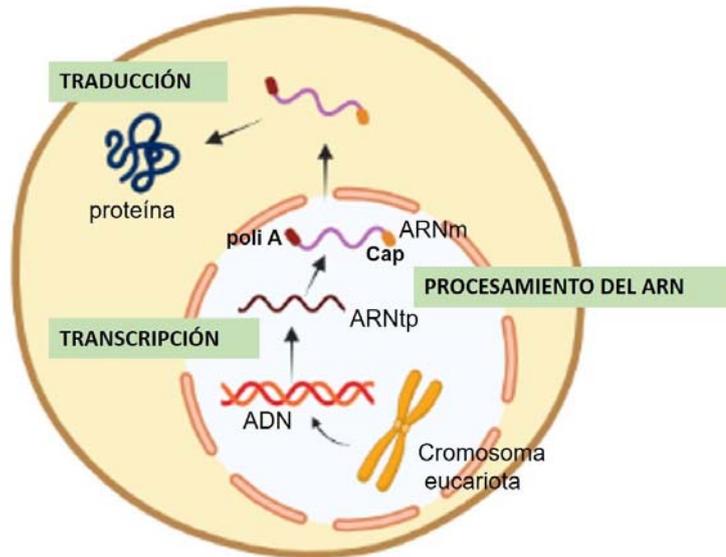
- 1) Las moléculas del ARNtp experimentan una serie de cortes y empalmes.
- 2) En el extremo 5' del ARNm se agrega un nucleótido metilado llamado cap.
- 3) El extremo 3' del ARNm se poliadenila.

Los ARNtp contienen dos tipos de secuencias de ADN: los intrones y los exones. Los exones son regiones del genoma que finalizan en el ARNm. Algunos exones son codificantes, es decir que contienen información que sirve para la producción de una proteína, mientras que otros son no codificantes. Por su parte, los intrones son regiones que residen en el interior de un gen, pero que son removidas de la molécula de ARNtp y no permanecen en la molécula madura final del ARNm, por lo que no codifican para los aminoácidos que conforman la proteína codificada por ese gen.

El proceso por el cual se remueven los intrones del transcrito primario se produce en dos pasos; primero, el ARNtp es cortado entre los intrones y exones, y luego, los exones se empalman entre sí descartando a los intrones (Figura 7.12).

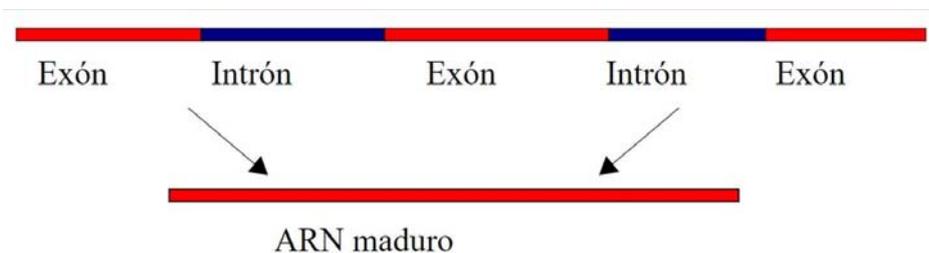
**Figura 7.11**

*Procesamiento del ARN en células eucariotas*



Resulta interesante mencionar que un mismo gen puede producir diferentes proteínas gracias a un **empalme o *splicing* alternativo**. Mediante este proceso, algunos exones pueden ser eliminados junto con los intrones que los flanquean. De esa manera se crean diferentes versiones de ARNm que son traducidas a su vez en diferentes proteínas. Cabe notar que este empalme alternativo, no es un proceso aleatorio, sino que ha evolucionado de manera que las diferentes proteínas así creadas sean todas funcionales.

**Figura 7.12**

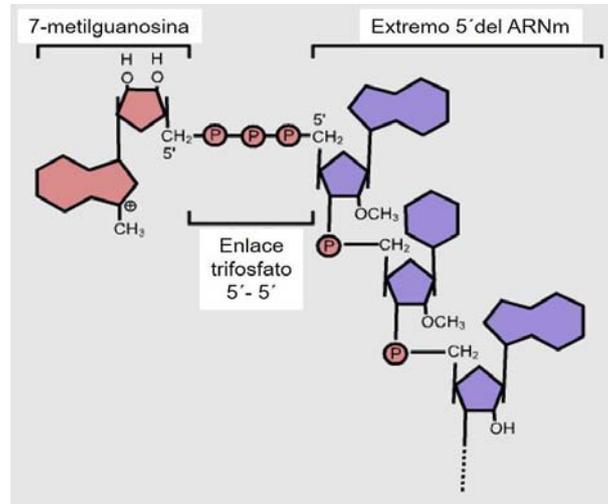


*Nota.* Corte y eliminación de intrones, y empalme de exones para formar un ARNm (Tomado de Angel Herraiz at Spanish Wikipedia, Public domain, via Wikimedia Commons)

El cap (o capuchón) es un nucleósido metilado (la 7-metilguanosa) que se liga al nucleósido trifosfato del extremo 5' del ARNm naciente (Figura 7.13). El cap evita la degradación del extremo 5' del ARNm por fosfatasas o nucleasas. También participa en el arribo del ARNm al citoplasma y en la unión de los ARNm a los ribosomas.

Resulta interesante advertir que el cap se une al transcripto primario apenas éste comienza a sintetizarse (cuando su cadena no ha alcanzado los 30 nucleótidos), de manera que su incorporación no es postranscripcional, sino cotranscripcional.

**Figura 7.13**



*Nota.* Formación y estructura química del cap (capuchón) en el extremo 5' del ARNm. La 7-metilguanosa se liga al primer nucleótido del ARNm mediante un inusual enlace 5'-5' trifosfato (Tomado y modificado De Zephyris - English Wikipedia, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1379696>)

Se le llama poliadenilación al agregado de una secuencia de aproximadamente 250 adeninas denominada cola poli A- en el extremo 3' del ARNm. Poco antes de que la transcripción alcance la secuencia de terminación del gen, una endonucleasa específica reconoce en el transcripto primario la secuencia AAUAAA, llamada señal de poliadenilación. La enzima corta la molécula del ARNm unos 20 nucleótidos después de tal señal, tras lo cual el transcripto primario se libera del ADN.

A semejanza del cap, la poli A es necesaria para proteger al extremo 3' del ARNm de la degradación enzimática, y ayuda al ARNm a salir del núcleo.

## Síntesis de proteínas

### ARNt y código genético

Como ya mencionamos anteriormente, los ARNt desempeñan un papel crucial en la síntesis de las proteínas. La acción de los ARNt consiste en tomar del citosol los aminoácidos correctos y conducirlos a las posiciones adecuadas, según la secuencia de nucleótidos que lleva el ARNm que funciona como molde.

La síntesis proteica tiene lugar en los ribosomas, los cuales se ensamblan en el citosol a partir de subunidades ribonucleoproteicas sintetizadas en el nucléolo. La síntesis de las proteínas comienza con la unión de dos aminoácidos, a partir de los cuales se forma una cadena que crece por el agregado de nuevos aminoácidos, uno por vez, en uno de los extremos de la cadena.

La clave de este proceso reside en el código genético compuesto por múltiples combinaciones de tres nucleótidos consecutivos (tripletes) en el ARNm, los cuales se relacionan específicamente con los 20 aminoácidos usados en la síntesis proteica (Figura 7.14). Cada unidad de tres nucleótidos constituye un codón. Existen en total, 64 posibles codones, de los cuales sólo 61 son codificantes de aminoácidos mientras que los otros tres sirven para señalar el fin de la síntesis de la proteína, dado que no se unen a ningún aminoácido y reciben el nombre de codones de stop o de parada. Dado que existen más codones (61) que tipos de aminoácidos (20), casi todos son especificados por más de un codón. De ahí viene que se considere que el código genético es “degenerado”. Resulta importante destacar que si bien, un aminoácido puede ser codificado por más de un codón, no se produce lo contrario, es decir, un codón sólo codifica para un aminoácido específico.

**Figura 7.14**  
Código genético

		U	C	A	G		
Primera letra	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U	Tercera letra
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C	
		UUA } Leu	UCA } Ser	<b>UAA Stop</b>	<b>UGA Stop</b>	A	
		UUG } Leu	UCG } Ser	<b>UAG Stop</b>	UGG Trp	G	
C	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U	A
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C	
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A	
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G	
A	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U	G
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C	
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A	
		<b>AUG Met</b>	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G	
G	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U	C
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C	
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A	
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G	

Nota. (Tomado y modificado de "The genetic code", de OpenStax College, Biología (CC BY 3.0)).

Podemos dividir al proceso de síntesis proteica en 2 etapas principales: 1) Activación de los ARNt y 2) Traducción; siendo esta última formada por 3 sub-etapas; inicio, elongación y finalización.

## Activación de los ARNt

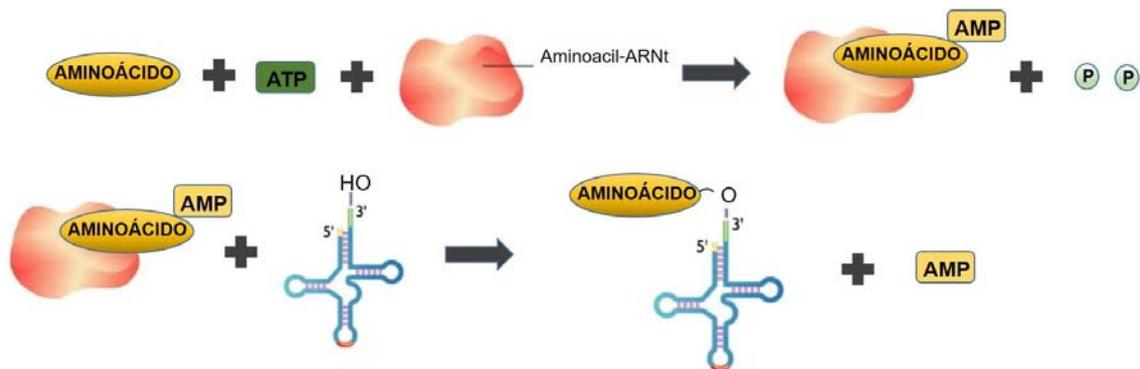
Los ARNt son moléculas que funcionan como intermediarios entre los codones del ARNm y los aminoácidos, conteniendo de un lado un dominio que se liga específicamente a un aminoácido y del otro lado, uno que lo hace, específicamente también, al codón adecuado. Este segundo dominio recibe el nombre de anticodón y consta de una combinación de tres nucleótidos complementarios al codón que codifica al aminoácido.

Cada tipo de ARNt lleva antepuesto el nombre del aminoácido que es capaz de transportar, por ejemplo, leucinil-ARNt para el aminoacil-ARNt que lleva leucina.

La activación de los ARNt se produce con la unión de los mismos al aminoácido específico que son capaces de reconocer. El aminoácido se liga a su ARNt específico por la acción de la enzima **aminoacil-ARNt sintetasa**, que cataliza la unión en dos pasos (Figura 7.15). Durante el primero, el aminoácido se liga al AMP, con el que forma un **aminoacil-AMP** (por ejemplo, leucinil-AMP). Dado que el AMP deriva de la hidrólisis de un ATP, se libera un pirofosfato (PPi) y energía, que también pasa al **aminoacil-ARNt**. En el segundo paso, esa energía es utilizada por la aminoacil-ARNt sintetasa para transferir el aminoácido del aminoacil-AMP al ARNt.

**Figura 7.15**

*Activación de los ARNt*



## Traducción

**Inicio.** El primer codón que se traduce en los ARNm es siempre un triplete AUG, cuya información codifica, en células eucariotas, al aminoácido metionina (Met) (Figura 7.14). De esta manera, el codón AUG cumple dos funciones: señala el lugar de inicio de la traducción, mientras que en cualquier otro lugar del ARNm codifica a las metioninas ubicadas en el medio de las moléculas proteicas. En las células procariontas también aparece AUG como codón de iniciación, pero en este caso, codificando al aminoácido formil-metionina (fMet) (Figura 7.16).

Los ribosomas son los encargados de localizar el codón de iniciación en el extremo 5' del ARNm y acomodarlo de modo tal que el "encuadre" para la lectura de los siguientes tripletes sea el adecuado. Como ya se mencionó previamente, los ribosomas están formados por dos

subunidades, una mayor y una menor. Cada una de ellas integrada por una o más moléculas de ARNr, más un determinado número de proteínas.

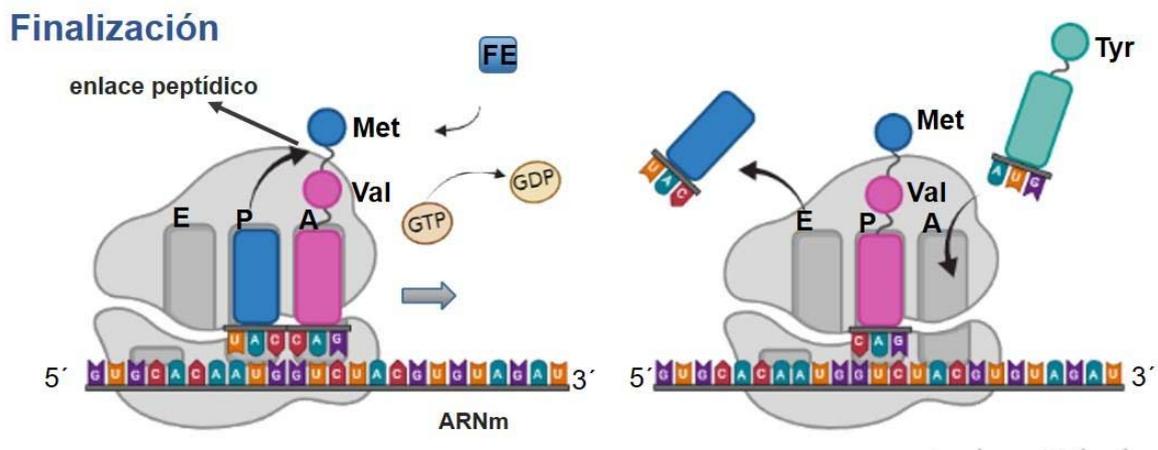
La etapa de iniciación es regulada por la presencia de ciertas proteínas denominadas factores de iniciación (FI). Estos factores cumplen un rol fundamental en la unión del extremo 5' del ARNm a la subunidad menor del ribosoma. Esta subunidad, se desliza por el ARNm hasta que localiza al codón de inicio y ayuda en la unión del mismo al anticodón UAC del metionil-ARNt. Tras producirse el correcto encuadre entre codón y anticodón, se detiene la subunidad menor del ribosoma. La etapa de iniciación culmina al combinarse la subunidad mayor del ribosoma con el complejo formado anteriormente entre la subunidad menor del ribosoma y el ARNm. Así se puede decir que queda conformado el complejo de iniciación y se da por finalizada esta primera etapa de la traducción.

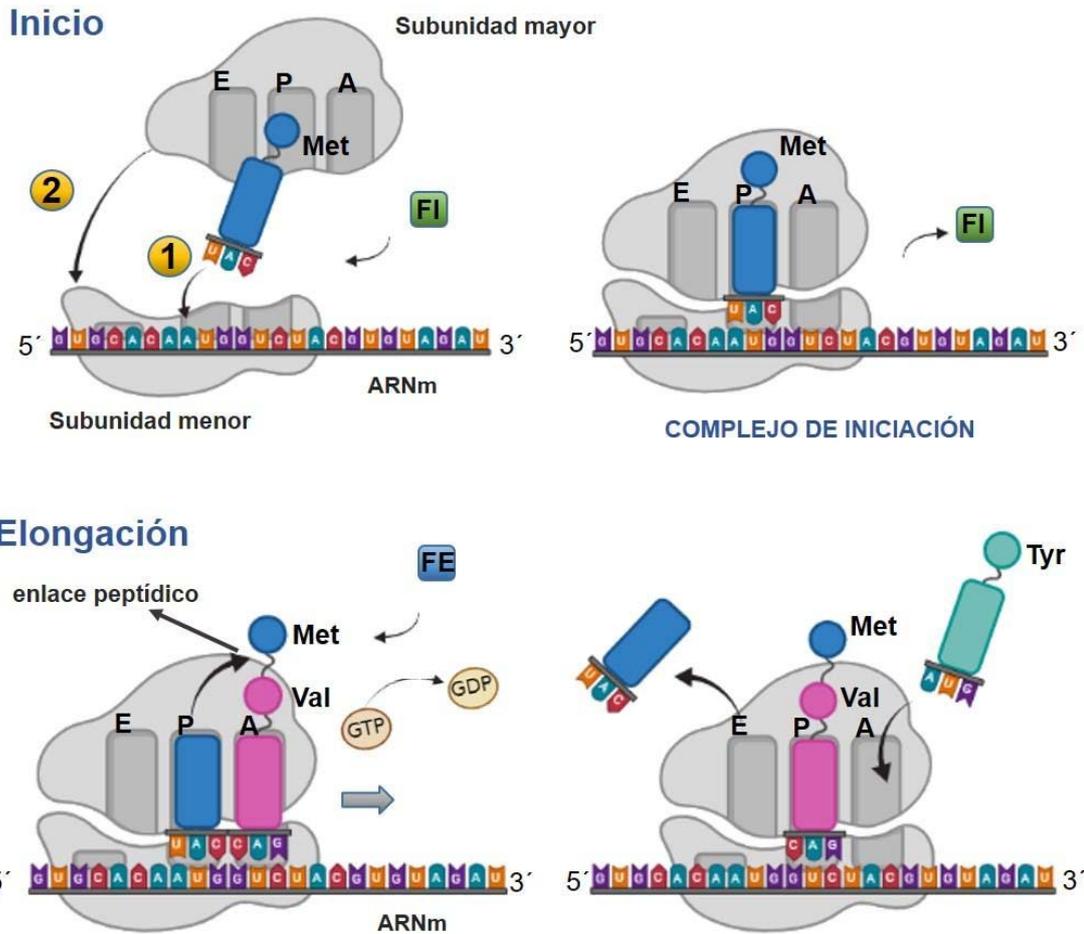
Las subunidades ribosómicas contienen un sitio P, un sitio A y un sitio E (Figura 7.17). Las denominaciones provienen de: P, péptido, A, aminoácido y E, exit (salida en inglés). Es interesante resaltar que, en esta primera etapa, el metionil-ARNt enlazado al codón AUG del ARNm se encuentran en el sitio P, a diferencia de lo que sucederá con los próximos aminoacil-ARNt, que ingresarán directamente al sitio A.

**Elongación.** La etapa de elongación comienza cuando se acerca otro aminoacil-ARNt, compatible con el segundo codón del ARNm, con el cual se une, al sitio A. Al quedar ambos aminoacil-ARNt cerca, el aminoácido situado en el sitio P (Met en eucariotas y fMet en procariontas) a tiempo que se desacopla del metionil-ARNt se liga mediante una unión peptídica al aminoácido ubicado en el sitio A (Figura 7.16).

Entre tanto, fuera del ribosoma, esperando para ingresar, se encuentra el tercer codón del ARNm al que se ligará el correspondiente aminoacil-ARNt. Esta reacción es mediada por un factor de elongación y consume energía aportada por GTP. De inmediato, el ribosoma se desplaza hacia el extremo 3' del ARNm mediante un proceso conocido como translocación.

Figura 7.16





*Nota.* Etapas de iniciación, elongación y finalización de la traducción de proteínas en eucariotas. FI= factores de iniciación, FE= factores de elongación

**Figura 7.17**

*Sitios E, P y A del ribosoma*



Este corrimiento hace que el codón de inicio sea desalojado del sitio P, y por consiguiente del ribosoma, que el segundo codón pase del sitio A al sitio P y, por ende, que el sitio A quede libre para permitir el ingreso del tercer codón del ARNm. Lógicamente, el corrimiento de los codones conduce también al desplazamiento de los aminoacil-ARNt correspondientes y al desprendimiento del ARNt iniciador, que deja al aminoácido Met que queda enlazado al segundo aminoácido.

El paso siguiente involucra una nueva unión peptídica entre el dipéptido (formado por los dos primeros aminoácidos) y el tercer aminoácido. Estos procesos continúan en forma consecutiva codón tras codón hasta alcanzar al codón que determine la finalización de la traducción.

Cuando el extremo 5' se ha alejado unos 90 nucleótidos del ribosoma, en torno al codón de iniciación se establece un nuevo ribosoma, y con él el inicio de una nueva cadena proteica. Esto se repite una y otra vez, de modo tal que cada 90 nucleótidos (30 codones) se van incorporando nuevos ribosomas al proceso. Este complejo, cuyo largo depende de la longitud del ARNm, recibe el nombre de polirribosoma.

**Finalización.** La síntesis de la proteína culmina cuando el ribosoma alcanza el codón de terminación, de stop o de parada (UAA, UGA o UAG) para los cuales no hay ARNt que contenga un anticodón que sea complementario. Esto deja vacío al sitio A, que rápidamente es ocupado por un factor de terminación (FT) (Figura 7.16).

El polipéptido unido al ARNt en el sitio P, se libera del ARNt, del ARNm y del ribosoma. Las subunidades ribosómicas se separan y pasan al citosol, donde pueden servir para la formación de nuevos ribosomas y la síntesis de nuevas proteínas.

La Met determinada por el codón de iniciación suele ser removida de la cadena proteica, por lo que el segundo aminoácido pasa a la primera posición.

Las uniones peptídicas, así como las restantes reacciones químicas producidas durante las tres etapas de la síntesis proteica son catalizadas por la actividad enzimática de las peptidil-transferasas ubicadas en la subunidad enzimática mayor, estimándose que son los propios ARNr y no proteínas ribosómicas, los que ejercen esta actividad.

Como mencionamos en el capítulo 4 de este libro, las proteínas emanadas de los ribosomas, pueden permanecer en el citosol o tener como destino el núcleo, las mitocondrias, los peroxisomas o el retículo endoplasmático (RE). Respecto de estas últimas, para que las proteínas sean colocadas en el interior o en la membrana del RE, los ribosomas deben establecer una íntima relación con él, dando lugar al retículo endoplasmático rugoso (RER).

Para que las proteínas sean conducidas a lugar correcto, contienen en su secuencia una señal denominada péptido señal que lleva unos pocos aminoácidos y que es reconocida por un receptor específico en la organela correspondiente.

## Antibióticos y actividad de los ribosomas

Al ser invadidas por bacterias, las células eucariotas de ciertos organismos inferiores elaboran sustancias llamadas antibióticos, para defenderse de la infección. Habitualmente, estos antibióticos logran sus objetivos interfiriendo en la síntesis proteica en los ribosomas de las bacterias, provocando su muerte. Por ejemplo, la eritromicina impide la translocación del ribosoma; la tetraciclina, no permite que los aminoacil-ARNt se coloquen en el sitio A, la puromicina, usurpa el sitio A del ribosoma, el cloranfenicol impide que se produzcan las uniones peptídicas.

La medicina ha trasladado estos efectos al tratamiento de infecciones en el ser humano, de manera que cuando determinadas bacterias lo infectan, éstas pueden ser destruidas mediante la administración adecuada de antibióticos.

Debe advertirse que hay antibióticos que también afectan a los ribosomas de las células eucariotas, como sucede con la puromicina, por eso su uso farmacológico es restringido. Por su

parte, la eritromicina, la tetraciclina y el cloranfenicol, si bien interfieren también levemente la síntesis proteica en los ribosomas eucariotas, afectan más a los ribosomas bacterianos y curiosamente, también a los ribosomas de las mitocondrias, reflejando el origen procariótico de las mismas.

## Flujo de la información en la célula

El “dogma central de la biología molecular” postula que la información dentro de la célula fluye en una sola dirección (Figura 7.18). Esto es que, la información se transmite desde el ADN hacia el ARN y desde el ARN a las proteínas. Se trata de un concepto que ilustra los mecanismos de transmisión y expresión de los genes. Si bien está bastante aceptado este postulado, existen algunas excepciones. Por ejemplo, existen virus de ARN en los que la información se transmite desde el ARN hacia el ADN. Para ello, cuentan con una enzima que se llama **Transcriptasa reversa** que cataliza la síntesis de ADN a partir de ARN. También resulta interesante mencionar que muchos ARNs cumplen funciones dentro de la célula y no son traducidos a proteínas. Tal es el caso de las **ribozimas**, que son ARNs con capacidad catalítica, es decir, son enzimas de ARN. Un ejemplo de estas ribozimas es la **peptidil transferasa** que mencionamos anteriormente, que se encuentra en los ribosomas y que es la encargada de catalizar las uniones peptídicas entre los aminoácidos durante la elongación de la traducción proteica.

**Figura 7.18**

*“Dogma central de la biología molecular”*



## Aspectos generales del control de la expresión génica y epigenética

Es importante reconocer que no todos los genes que se encuentran en las células están siendo expresados al mismo tiempo. La expresión de los genes en una célula dependerá del tipo celular y de las necesidades y funciones de la misma en un momento determinado. La actividad de los genes que codifican ARN mensajeros se encuentra regulada en varios niveles. Pueden producirse regulaciones después de la síntesis de los transcritos primarios, durante su procesamiento o incluso más tarde, mediante el control de la exportación de los ARNm desde el núcleo al citoplasma o de su supervivencia en el citosol. Sin embargo, los mecanismos más importantes para controlar la actividad de los genes actúan a nivel de la transcripción.

Existen factores de transcripción específicos que, tras ser activados, ingresan al núcleo y activan la transcripción de un gen en particular. La enzima ARN polimerasa necesita ser activada por los factores de transcripción para que pueda llevarse a cabo la transcripción. Y así como existen moléculas que funcionan como activadoras de la transcripción, existen otras que funcionan como inhibidoras.

La traducción de los ARNm también puede estar regulada. Una manera es a través de la regulación de la supervivencia de los ARNm en el citosol mediante mecanismos que actúan especialmente en el extremo 3' de sus moléculas. Por ejemplo, la caseína (proteína de la leche) es producida por las células de la glándula mamaria en respuesta a determinadas hormonas, principalmente la prolactina. Se ha observado que la concentración del ARNm de la caseína aumenta considerablemente en el citosol ante la presencia de esa hormona, pero no porque aumente su síntesis en el núcleo sino porque aumenta su estabilidad en el citosol. Por el contrario, cuando desaparece la prolactina se acelera la degradación del ARNm.

La supervivencia de las proteínas en el citosol también es regulada mediante el control de los procesos responsables de su degradación. La degradación de las moléculas proteicas es mediada por una pequeña proteína de 76 aminoácidos llamada ubiquitina. Luego de combinarse varias de estas proteínas con la proteína reconocida para su degradación, ésta es destruida por una proteasa específica, en una reacción que consume energía cedida por el ATP. Producida la degradación las ubiquitinas quedan libres en el citosol.

Por otra parte, si hablamos de expresión de genes resulta necesario mencionar que existen modificaciones en la expresión de los genes que no alteran las secuencias del ADN. Se trata de cambios epigenéticos. La epigenética es el estudio del conjunto de reacciones químicas y procesos que modifican la actividad del ADN, pero sin alterar su secuencia.

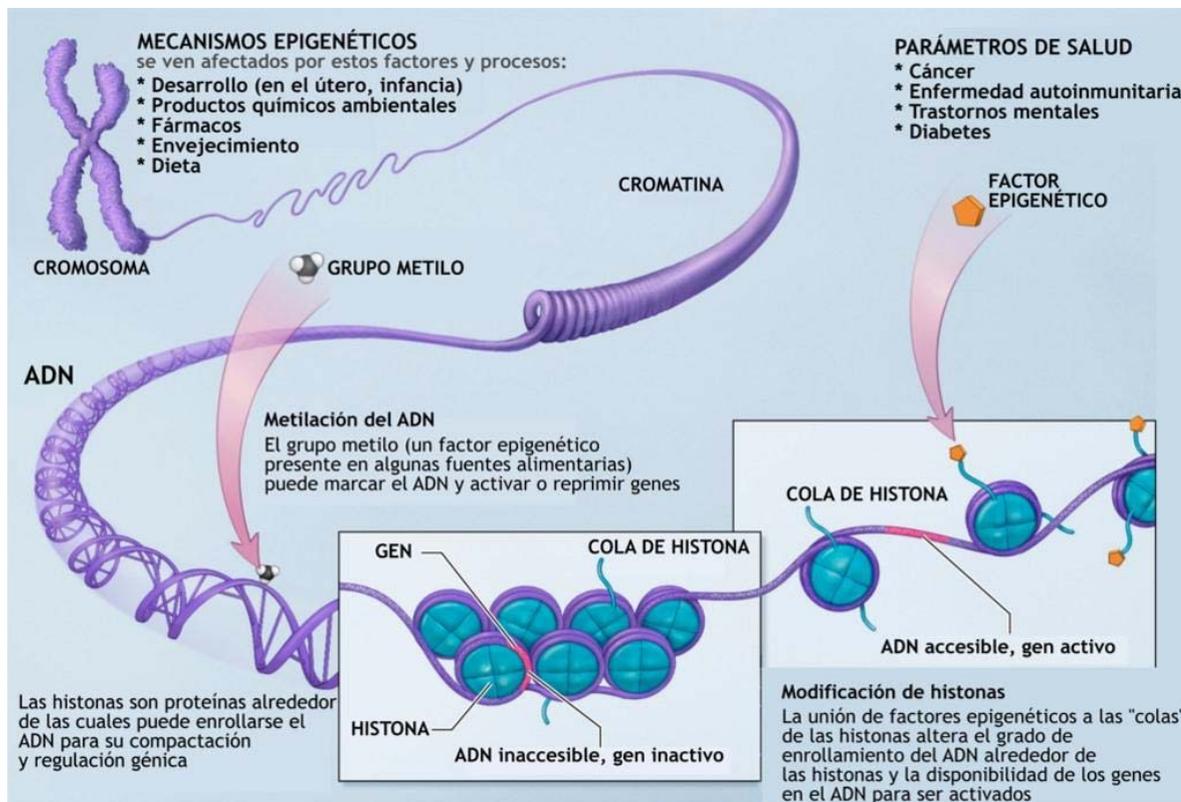
Modificaciones en la dieta, exposición a productos químicos ambientales, fármacos y el envejecimiento son factores que pueden provocar cambios epigenéticos en el ser humano (Figura 7.19). Esos cambios generan lo que se conoce como “marcas epigenéticas” y sorprendentemente resultan ser heredables. Por lo tanto, la genética moderna nos lleva a reinterpretar los conceptos clásicos de la genética y reconocer que existen nuevos mecanismos a través de los cuales la información contenida en el ADN es traducida.

Se han descrito mecanismos epigenéticos en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen varios tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, neurológicas, reproductivas e inmunológicas.

Los mecanismos epigenéticos más importantes a nivel molecular son la metilación del ADN y la modificación de histonas. En la metilación del ADN se produce la adición del grupo metilo a una base o más del ADN. Esta marca epigenética puede generar silenciamiento o activación de genes. Se ha determinado que un alto índice de metilación de genes reguladores del ciclo celular y reparadores de ADN lleva a una mayor frecuencia de la formación de tumores. De igual forma si hay un bajo nivel de metilación también se presentan enfermedades. Estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos para evitar que éstos logren dañar el ADN.

Por otra parte, las histonas pueden ser modificadas por acetilaciones, fosforilaciones, metilaciones y otras formas adicionales. Tales modificaciones pueden conducir al silenciamiento o activación de los genes y ésta es otra manera de regular su expresión.

**Figura 7.19**



*Nota.* Mecanismos epigenéticos moleculares: metilación del ADN y modificaciones de histonas (Extraído de De <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com> - <http://mrsbracesbiowiki.wikispaces.com/p1>, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3784003>)

## Diferenciación celular

En los organismos pluricelulares aparecen distintos tipos celulares con distintas funciones, aunque todas las células contienen el mismo genoma. La presencia de distintos tipos de células es posible gracias a que no todos los genes se están expresando en todas las células, por lo que existen conjuntos de genes que caracterizan a cada tipo celular.

La existencia de organismos pluricelulares, en los que cada una de las células individuales debe cumplir con sus actividades de acuerdo con los requerimientos del organismo como un todo, exige que las células posean un sistema de comunicación que les permita interrelacionarse entre sí. Se trata de un sistema en el que se generan, transmiten y reciben una serie de señales, capaces de influir en el comportamiento de otras células. Para modificar el comportamiento biológico de las células a las que llegan las señales, éstas deben influir de algún modo sobre

elementos citoplasmáticos o nucleares de las células blanco, activando o inactivando sistemas enzimáticos o modificando su actividad génica. Lo que es imprescindible es que la célula blanco contenga receptores a los que se puedan unir las moléculas señalizadoras. Este proceso mediante el cual una señal externa induce una respuesta en una célula blanco se denomina **transducción de señal**.

## Referencias

- Alberts, B.; Bray, D.; Hopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M; Roberts, K.; Walter, P. (2011). *Introducción a la Biología Celular*. 3ª edición. Ed. Médica Panamericana. Madrid, España.
- Curtis, H; Barnes, S.; Schnek, A.; Massarini, A. (2022). *Biología: en contexto social*. 8ª edición. Ed. Médica Panamericana S.A.
- Church Dawson. *The genie in your genes: epigenetic medicine and the new biology of intention* (2007)
- De Robertis E; Hib J. (2012) *Biología Celular y Molecular de De Robertis*. 16ª edición. Ed. El Ateneo, Bs. As.
- Revista de la Fundación de ciencias de la salud n°36. <http://www.revistaeidon.es/archivo/crisis-y-salud/investigacion-y-ciencia/117910-epigenetica>
- Ross y Paulina. *Histología. Texto y Atlas con Biología celular y molecular*. 7ª ed.