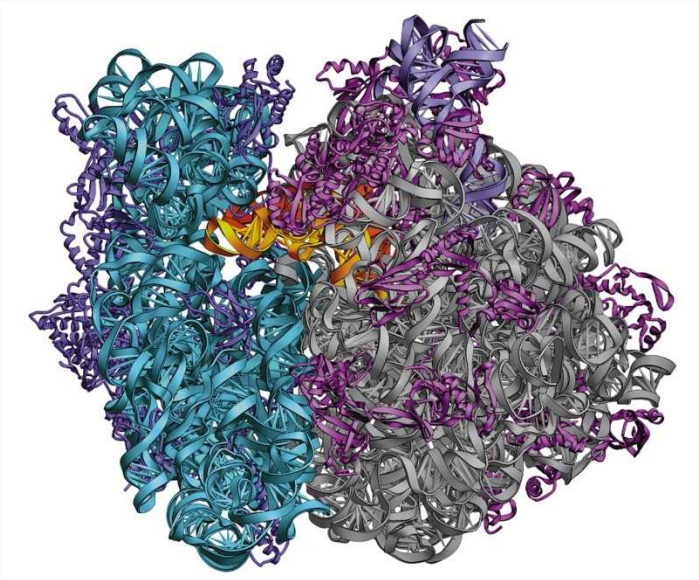


Genética molecular



1. EL ADN COMO MATERIAL GENÉTICO

Griffith demuestra que existe un principio transformante

Avery descubre la naturaleza molecular del gen

El ADN es la base del material genético

2. EL FLUJO DE INFORMACIÓN GENÉTICA

El gen es la unidad mínima con función genética

3. EL ADN SE AUTOREPLICA

La replicación del ADN es semiconservativa

Durante la replicación se abre la doble hélice

La replicación se desarrolla a diferente velocidad en cada hebra

La replicación en eucariotas y procariotas presenta algunas diferencias

4. EL PASO DE ADN A ARN ES LA TRANSCRIPCIÓN

Durante la transcripción se generan los distintos ARN

Hay diferencias en la transcripción de eucariotas y procariotas

En eucariotas hay maduración del ARNm

5. EL PASO DE ARNm A PROTEÍNAS ES LA TRADUCCIÓN

El código genético es la clave entre nucleótidos de ARNm y aminoácidos

En la traducción colaboran los tres tipos de ARN

La traducción se produce en varias fases

También hay diferencias en la traducción de procariotas y eucariotas

6. EPIGENÉTICA: UNA FORMA DE CONTROL

DÓNDE BUSCAR INFORMACIÓN **Bibliografía y páginas web**

- Argen Bio. El ADN como material genético.
<http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades¬e=140>
- Contreras R. 2016. La guía de Biología ¿Qué es un cistrón?
<http://biologia.laguia2000.com/genetica/que-es-un-cistron#ixzz4FLxvB3kw>
- Experimentos con ADN
<http://www.maph49.galeon.com/adn/experiment1.html>
- Iglesias G. 2014. De Mendel a las moléculas. Traducción
<https://genmolecular.com/sintesis-de-proteinas-o-traduccion/>
- Lents, N. H. 2011. Experimento Clásico: Meselson y Stahl. Visionlearning Vol. SCIRE-1 (6)
<http://www.visionlearning.com/es/library/Adentro-de-la-Ciencia/58/Experimento-Cl%C3%A1sico:-Meselson-y-Stahl/187>
- Vicioso, E. F. Blog de Biología y Geología
<http://biogeo.esy.es/BG2BTO/geneticamolecular.htm>
- Herráez, A. Ejercicios Biología Molecular de la Universidad de Alcalá
<http://www.cecalc.ula.ve/bioinformatica/BIOTUTOR/pregs/preg.htm>

 **Noticias curiosas**

Utilizando la biología sintética, un equipo interdisciplinario internacional creará una célula que utiliza ribozimas (enzimas de ARN) para recapitular un paso clave en la evolución de la vida en la Tierra: el establecimiento del código genético y la invención de la traducción.

<https://cns.utexas.edu/news/international-synthetic-biology-team-to-create-an-ancient-cell>

OBJETIVOS

1. Conocer y explicar los experimentos más importantes de genética molecular
2. Entender el significado del flujo de información genética
3. Relacionar el concepto de gen con su funcionalidad
4. Explicar el principio que guía la replicación del ADN
5. Conocer las principales fases de la replicación y alguna de las enzimas que actúan en las distintas fases
6. Entender cómo transcurre la transcripción de ADN a ARN
7. Conocer los tipos de ARN implicados en el proceso de traducción y la función que desempeña cada uno
8. Enumerar las principales diferencias en la expresión genética de procariotas y eucariotas
9. Entender la importancia de los procesos de regulación epigenética

CONCEPTOS CLAVE

ADN intergénico, 10

ADN polimerasa, 13

ADN-ligasa, 14

ARN polimerasa, 17

ARN primasa, 13

Avery, 6

burbuja de replicación, 12

burbuja de transcripción, 18

cadena adelantada, 13

cadena retrasada, 13

caperuza, 20

cebador, 13

código genético, 21

codón, 21

cola poli-A, 20

conservativo, 11

Chase, 7

dispersivo, 11

dogma central, 8

dNTP, 13

elongación, 19

epigenética, 29

exon, 20

exonucleasa, 14

fragmentos de Okazaki, 13

gen, 9

girasa, 13

Griffith, 5

helicasa, 12

Hershey, 7

histona, 15

horquilla de replicación, 12

inductor, 28

intrones, 20

Meselson, 11

metilación, 29

monocistrónico, 20

operon, 27

oriC, 12

peptidil-transferasa, 25

policistrónico, 20

polisoma, 27

primer, 13

promotor, 18

proteínas SSB, 13

pseudogenes, 10

replicación, 10

replicon, 15

represor, 28

semiconservativo, 11

sintetasa, 25

sitio A, 23

sitio E, 23

sitio P, 23

splicing, 20

telomerasa, 17

telómero, 16

topoisomerasas, 13

traducción, 8

transcripción, 8

transformación, 6

tripletes, 21

14.1 EL ADN COMO MATERIAL GENÉTICO

Cualquier ser vivo pluricelular contiene generalmente millones de células y cada célula a su vez posee de 15.000 a 50.000 genes de media, que son característicos de cada especie. Los genes almacenan y expresan la información necesaria para que los organismos desarrollen sus caracteres y transmiten esa información de una generación a la siguiente. Mientras que las células madre o totipotentes pueden expresar todos los genes, las células diferenciadas sólo expresan una porción de los **genes** que poseen, los que son necesarios para las funciones que desarrolla; aunque ciertos genes, como los que codifican las enzimas necesarias para sintetizar ATP son expresados por todas las células. En este tema se estudia cómo funciona el flujo de información genética desde el ADN a las **proteínas** y cómo se **regula** la actividad de los genes para estén activos o no. Pero antes de contestar a estas cuestiones hay que plantearse cómo se sabe que el **ADN** es la molécula que contiene la información genética. El descubrimiento de cuál es la composición química de los genes es una de las historias más apasionantes de la biología del s. XX.

Griffith demuestra que existe un principio transformante

Los primeros experimentos fueron realizados por un médico inglés, F. **Griffith** (1881-1941) que estaba interesado en desarrollar vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, una de las bacterias causantes de la **neumonía**. En aquella época, antes del desarrollo de los antibióticos, la neumonía bacteriana era una enfermedad grave. Griffith sabía que estas bacterias, llamadas comúnmente neumococos, poseían formas **virulentas**—causantes de la enfermedad— y formas no virulentas o **inocuas** (**Fig. 14.1**). Las virulentas (cepa S, de *smooth*) estaban cubiertas por una cápsula lisa de polisacáridos que la protege del sistema inmune y las no virulentas (cepa R, del inglés *rough*) carecían de cápsula y tenían apariencia rugosa. La producción de la cápsula y su constitución son determinadas genéticamente, es decir, son propiedades hereditarias de las bacterias.

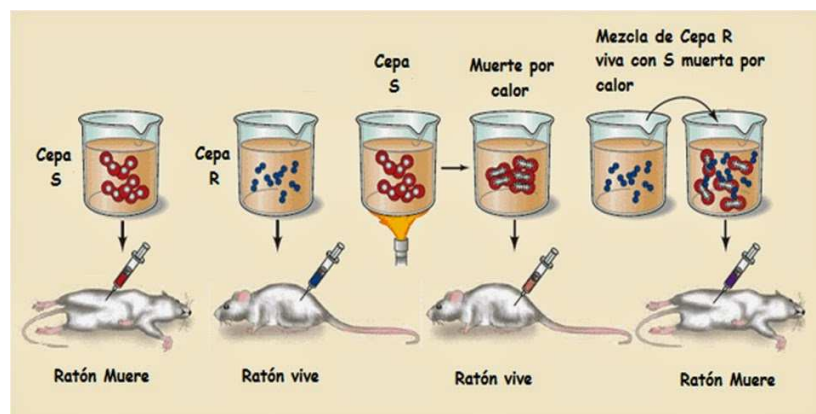


Figura 14.1. Experimento de Griffith con cepas S y R de *Streptococcus pneumoniae*.

Fuente: <https://www.emaze.com/@ACTRWLOL/experimentos-de>

Griffith estaba interesado en descubrir si las inyecciones de neumococos virulentos muertos por calor, que no causaban la enfermedad, podrían utilizarse para inmunizar contra la neumonía. Y encontró que esto era posible. Una inyección de la cepa S mataba a los ratones mientras que la cepa R no lo hacía. Luego comprobó que la cepa S, muerta por calentamiento, no causaba neumonía cuando se la inyectaba. Sin embargo cuando combinaba bacterias de la cepa S muertas por calor con bacterias de la cepa R viva, e inyectaba esta mezcla a los ratones, los ratones contraían la neumonía y morían; es más, sorprendentemente en la sangre de estos ratones muertos Griffith encontró neumococos vivos de la cepa S. Es decir, que en las bacterias S muertas había “algo” capaz de **transformar** a las bacterias R, antes inocuas, en patógenas y este cambio era permanente y heredable.

El experimento se demostró también en un tubo de ensayo, este fenómeno se conoce como **transformación bacteriana** (que por cierto se utiliza mucho en biotecnología) y lo que causaba la conversión Griffith lo llamó "*factor transformador*"

Avery descubre la naturaleza molecular del gen

Fue algo más tarde, en 1943, cuando un grupo de científicos dirigidos por el bacteriólogo estadounidense O. **Avery** (1877-1955) trabajaron de nuevo con cultivos de neumococos y descubrieron la naturaleza del *factor transformador*. Comenzaron a fraccionar el extracto de bacterias S libre de células donde estaba el factor transformador. Encontraron que podían eliminar las proteínas, los lípidos, los polisacáridos y el ARN del extracto sin disminuir la propiedad del extracto de transformar a los neumococos R en S, pero no el ADN. Además, si **purificaban** el ADN presente en el extracto y lo incubaban con las bacterias R, éstas se transformaban en S.

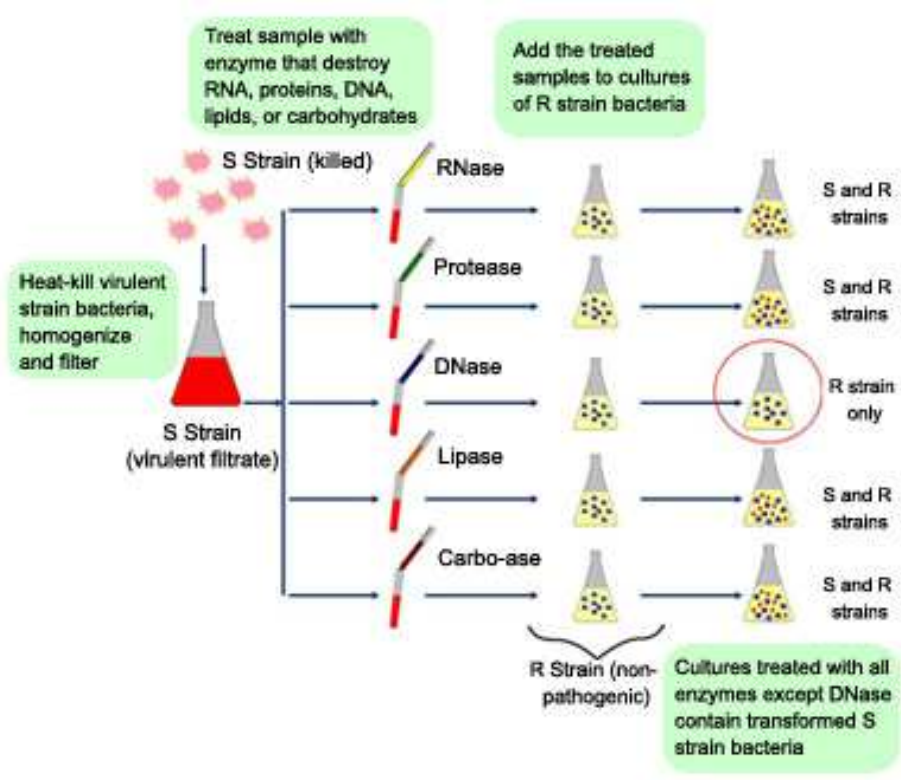


Figura 14.2. Experimento de Avery & col. Fuente: <http://apunte.sbiologiamol.blogspot.com.es/2014/03/breve-historia-de-la-biologia-molecular.html>

Por tanto el ADN era el principio transformante, que convertía los neumococos R en S; es decir, era el ADN el que llevaba la información necesaria para que la cepa R fuera capaz de sintetizar una cápsula de polisacáridos idéntica a la que poseían las bacterias S. En su publicación, en 1944 Avery et al. indicaban que:

“Si los resultados del presente estudio se confirman, entonces el ADN debe ser considerado como una molécula que posee especificidad biológica cuya base química aún no ha sido determinada”.

Pero era difícil admitir que los genes estaban compuestos de ADN, se sabía que el ADN era una molécula “**monótona**” compuesta sólo de cuatro bases nitrogenadas diferentes, ¿cómo podía tener la suficiente **variabilidad** como para llevar toda la información genética que precisaban los seres vivos? En aquel momento las proteínas eran las candidatas ideales para tal función, debido a su gran complejidad y múltiples formas. En este contexto, los resultados de Avery fueron recibidos con bastante escepticismo y la actividad transformante se atribuyó a impurezas de proteínas. El trabajo no recibió apenas respaldo.

El ADN es la base del material genético

La comunidad científica finalmente se convenció de que el ADN era el material genético gracias a la investigación desarrollada por A. **Hershey** y M. **Chase** (1952) con bacteriófagos (**Fig. 14.3**). Estos fagos son un tipo de virus que infectan bacterias (**Tema 20**). Cuando el **fago** infecta la bacteria, **inyecta** su ADN en la bacteria y deja abandonada la cápsula vacía. Es decir que el ADN contiene la información necesaria y suficiente para reproducir nuevos fagos dentro de la bacteria. En otras palabras, el experimento indicaba que el ADN era el único portador de la información genética del fago.

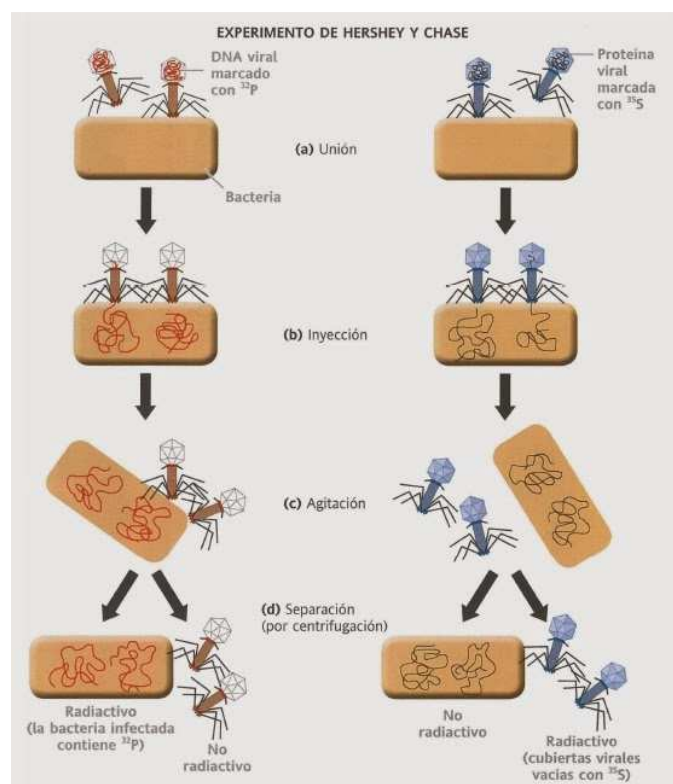


Figura 14.3. Experimento de Hershey y Chase. Fuente: <http://apuntesbiologiamol.blogspot.com.es/2014/03/acido-desoxirribonucleico-adn.html>

La conclusión de que el ADN portaba la información genética para la continuidad de los fagos coincidía plenamente con los resultados obtenidos por Avery y su equipo. Quedaba demostrada la naturaleza química de la información genética; un año más tarde Watson y Crick darían a conocer la estructura de la molécula de ADN (ver Tema 7).

14.2 EL FLUJO DE INFORMACIÓN GENÉTICA

El ADN es la molécula portadora de la información genética y un **gen** es simplemente un fragmento específico de ADN, es decir, una secuencia de nucleótidos que controla una estructura y/o una función celular (ver Tema 13). La información genética se hereda de generación en generación mediante la replicación del ADN (ver Tema 12), por eso decimos que el ADN es la base molecular de la herencia. Sin la replicación no se podría conservar la información genética a lo largo del tiempo, ya que las células tienen un tiempo limitado de vida y la forma de que perdure dicha información, es transmitirla a los descendientes.

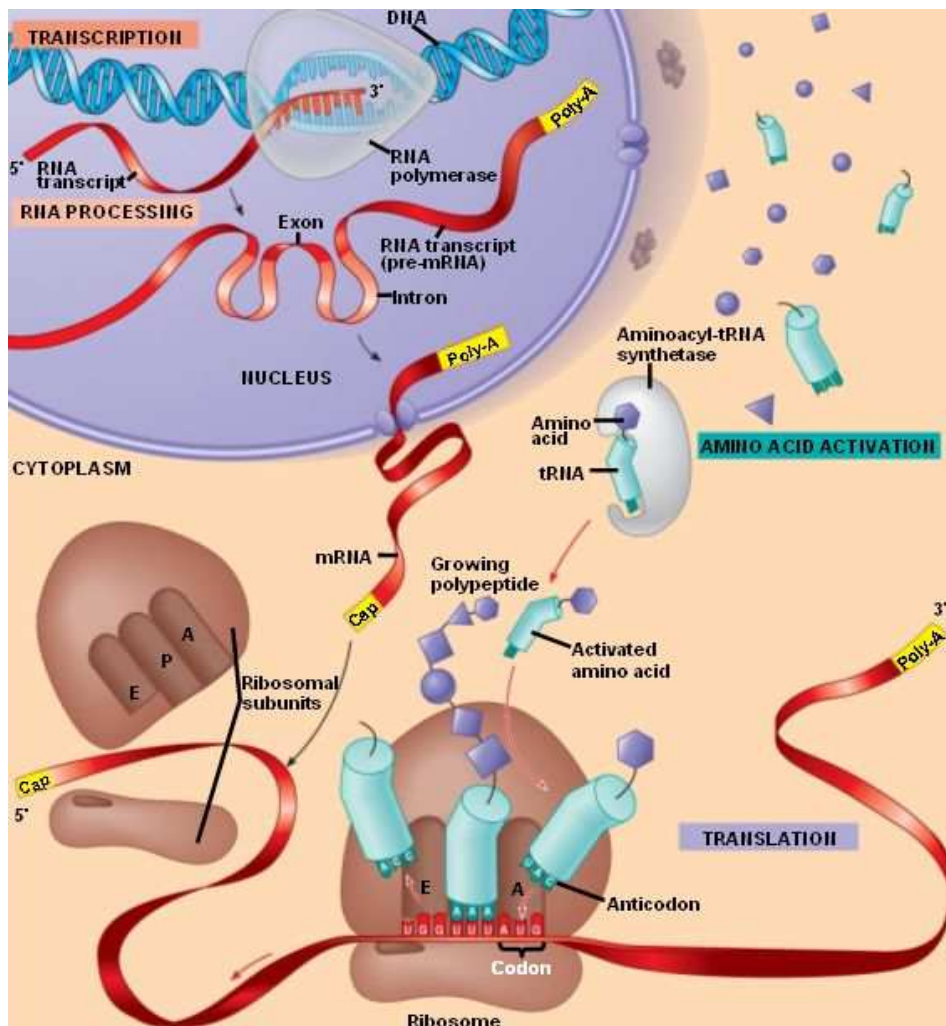


Figura 14.4. Esquema general de la actividad genética, desde la transcripción del ADN en ARN hasta la traducción para formar una proteína. Fuente: <http://ioceline.morales.edu.glogster.com/protein-synthesis->

Sabemos que la información genética que lleva el ADN se pone de manifiesto con la formación de proteínas, muchas de ellas enzimas, que producirán los caracteres del individuo, como el color del pelo, altura, forma de la nariz, etc. Sin embargo, estos compuestos orgánicos se forman en los ribosomas del citoplasma y el ADN no sale del núcleo en las células eucariotas, por ello hace falta un intermediario del ADN, que es el ARN. La síntesis de ARN a partir del ADN se llama **transcripción** y la formación de proteínas se llama **traducción** (Fig. 14.4). En la traducción colaboran los 3 tipos de ARN (mensajero, de transferencia y ribosómico) y los ribosomas (ARNr y proteínas). La transcripción pasamos de los nucleótidos del ADN a los del ARN, transforma una lengua en otra forma de la misma lengua; en cambio en la traducción hay un cambio de idioma, pasamos del lenguaje de los nucleótidos del ARN al de los aminoácidos que forman las proteínas.

En resumen, hay un **flujo** de la información genética irreversible que va desde el ADN al ARN y de este a las proteínas, con un bucle ADN-ADN para la duplicación o replicación, como se aprecia en la Fig. 14.5.

Este flujo conocido como el **dogma central de la biología molecular**, se ha ampliado debido a descubrimientos en el mundo de los virus. Hay virus que no llevan ADN como material genético, sino ARN y son capaces de hacer copias de su ARN mediante una enzima llamada ARN replicasa, por tanto, hay que situar también un bucle de auto-replicación en el ARN. Otros virus, llamados retrovirus, llevan una enzima que es la transcriptasa inversa, capaz de sintetizar ADN a partir de su ARN. De forma que un flujo de información genética más completo se expresa ahora de acuerdo con la Fig. 14.5 drcha.

El gen es la unidad mínima con función genética

Desde los tiempos de Mendel, en que un carácter físico específico, por ejemplo, el color de la flor, venía dado por un factor hereditario discreto, el **concepto** de **gen** ha evolucionado gradualmente hacia el de unidad funcional. La idea de que un gen determina un enzima, expresado de la forma *un gen = un enzima*, o bien *un gen = una proteína*, Fig. 14.6, se ha ido complicando.

Actualmente se sabe que algunos genes codifican más de un polipéptido y que una proteína, sobre todo las más complejas, como las inmunoglobulinas, puede ser codificada por un conjunto de genes diferentes, incluso situados en distintos cromosomas. Es más, algunos genes ni siquiera codifican proteínas sino ARN con función propia (ARNt y ARNr, por ejemplo) y por tanto no se

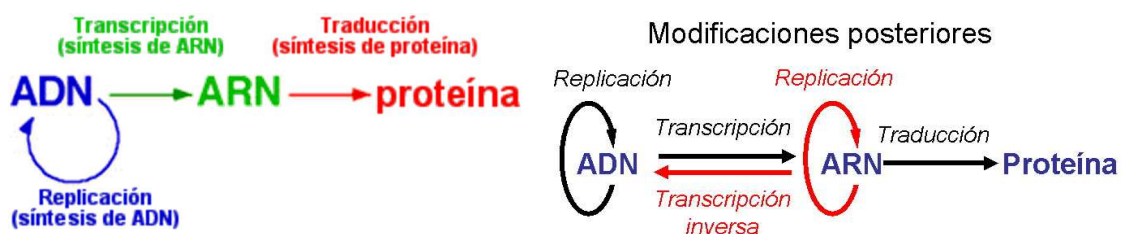


Figura 14.5. A la izq. el dogma central de la biología molecular, a la drcha. con modificaciones posteriores si se tienen en cuenta los virus. Fuente

traducen, por lo que no es necesaria la traducción para que un gen tenga una función determinada. Un gen además contiene secuencias que no son codificantes y por tanto ni se transcriben ni se traducen, como son las secuencias reguladoras, que son signos de puntuación que marcan el inicio y el final de la transcripción.

Además también hay **pseudogenes** que son genes han sufrido procesos de mutación u otros fenómenos de reorganización y aparentemente han dejado de ser funcionales (ver Tema 15), pero persisten en los genomas de los seres vivos. Por otro lado, el genoma contiene una cantidad elevada de **ADN intergénico**, hasta un 98%, de función desconocida, que en su momento se llamó **ADN basura** (ver Tema 19) pero se supone que tiene un importante papel regulador.

En resumen, de acuerdo con el concepto actual, un gen se puede definir como la **unidad** mínima de **función** genética hereditaria. En concreto, como vemos más adelante, los genes que codifican proteínas o ARN son unidades de transcripción que además de intrones y exones, contienen regiones promotoras y secuencias reguladoras (**Fig. 14.6**).

14.3 EL ADN SE AUTOREPLICA

La **replicación** del ADN es el proceso mediante el cual a partir de una molécula de ADN *progenitora* o parental se sintetizan dos moléculas idénticas, con la misma secuencia que el ADN original. Cada cadena o hebra original actúa como molde del que se hace una réplica, pues las bases nitrogenadas son complementarias. Por tanto es más correcto hablar de replicación que de duplicación. Este proceso sucede en la fase S del ciclo celular, previo a la división celular (**Tema 12**). Una vez que Watson y Crick dieron a conocer la estructura molecular del ADN con las dos hebras de sentidos opuestos, se planteó el problema de cómo se replicaba el ADN y se propusieron tres soluciones.

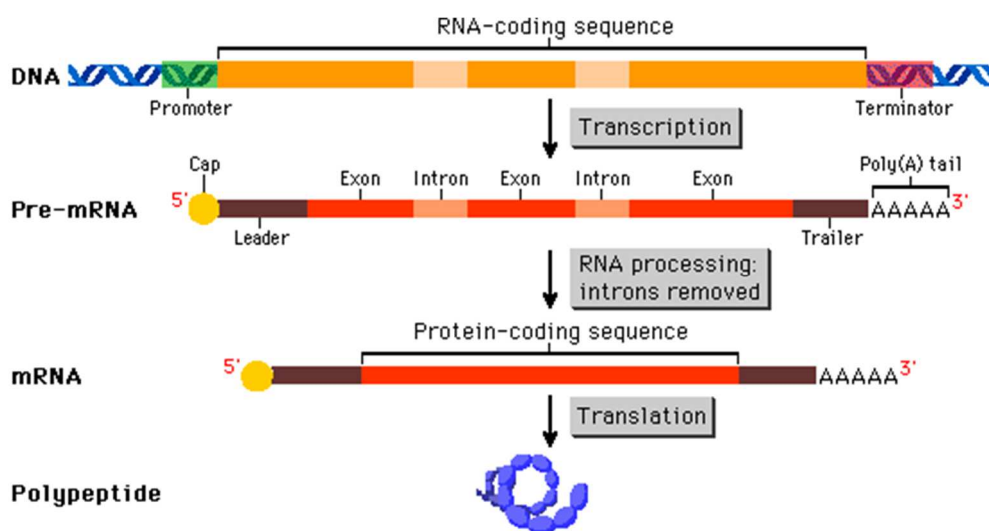


Figura 14.6. Correspondencia entre ADN (gene) y proteínas. Fuente: <http://www.phschool.com/science/biologyplace/biocoach/transcription/mrnaeuk.html>

Modelo conservativo-En este modelo las dos cadenas de ADN parentales se vuelven a juntar tras la replicación, de forma que una molécula contiene ambas cadenas parentales antiguas, y la otra molécula contiene las dos cadenas del nuevo material sintetizado.

Modelo semiconservativo-En este caso las dos cadenas parentales del ADN se separan y sirven de molde para la síntesis de una nueva cadena de ADN. El resultado son dos dobles hélices de ADN, donde ambas están constituidas de una cadena antigua y una cadena nueva.

Modelo dispersivo-En esta solución la doble hélice parental se rompe en segmentos de doble cadena de ADN. Al igual que en el modelo conservativo, actúan como moldes para la síntesis de nuevas moléculas de doble hélice. Los segmentos se recomponen en dobles hélices de ADN completas, cada una con segmentos intercalados de originales y nuevas.

La replicación del ADN es semiconservativa

Para investigar la forma de replicación del ADN, **Meselson y Stahl** idearon un experimento muy ingenioso que se basa en utilizar **nitrógeno**, que es uno de los principales elementos del ADN, basado en que el nitrógeno posee dos isótopos, que pueden ser distinguidos fácilmente en el laboratorio, el ^{14}N que es más ligero y el ^{15}N que es más pesado.

Meselson y Stahl cultivaron bacterias en un medio ^{15}N , el isótopo pesado de nitrógeno, por lo tanto, el ADN sintetizado es pesado. A continuación cambiaron las bacterias al medio ^{14}N . El ADN se aisló diferentes veces, correspondiendo a los ciclos de replicación 0, 1, y 2. Después del 1º ciclo de replicación, el ADN fue todo de densidad intermedia. Esto descarta el modelo conservativo de la replicación, que predice que ambos ADN (pesado y liviano) estarán presentes, pero ninguno de densidad intermedia estará presente.

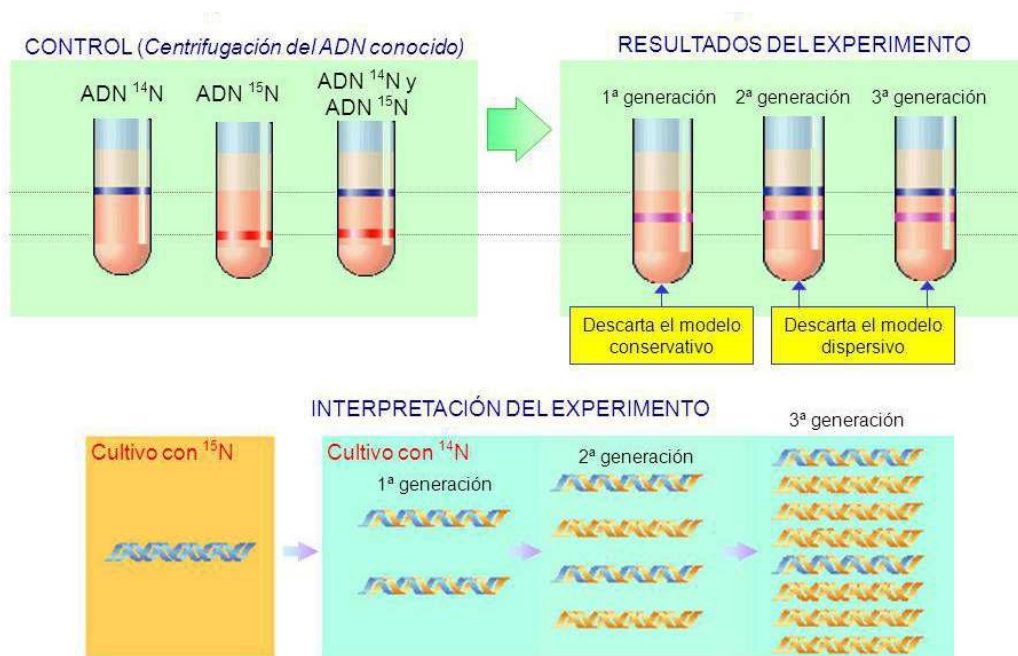


Figura 14.7. El experimento de Meselson y Stahl. Fuente: <http://www.phschool.com/science/biologyplace/biocoach/transcription/mrnaeuk.html>

Este resultado es consistente con el **modelo semiconservativo** de replicación, que predice que todas las moléculas de ADN consistirán de una cadena ^{15}N de ADN y una cadena ^{14}N de ADN, pero no descarta el modelo dispersivo de replicación, que también predice que todo el ADN será de densidad intermedia, consistiendo de segmentos intercalados de doble cadena ^{15}N y ^{14}N .

Después del 2º ciclo de replicación, se ven dos bandas de ADN, una de densidad intermedia y una de densidad liviana. Este resultado si coincide exactamente con lo que predice el modelo **semiconservativo**: la mitad debería ser densidad intermedia ^{15}N - ^{14}N y otra mitad de densidad liviana ^{14}N - ^{14}N . Además queda descartado el modelo dispersivo de la replicación, que predice que después del ciclo 1 de replicación, la densidad de todas las moléculas de ADN, gradualmente llegarían a ser más bajas. Por lo tanto, ningún ADN de densidad intermedia intermedio debería permanecer después del ciclo 2. El modelo semiconservativo es el correcto.

Anexo 1: Enzimas que intervienen en el proceso de replicación

Girasa (topoisomerasa): desenrolla la doble hélice

Helicasa: rompe los puentes de H, abre la doble hélice

Proteínas SSB: (single-stranded DNA binding) mantienen abiertas y separadas las cadenas, para que actúen las polimerasas

ARN-primasa: sintetiza el cebador o primer para empezar la replicación, que es el fragmento de ARN inicial. Usa el molde de ADN y añaden nucleótidos en sentido $5' \rightarrow 3'$.

ADN-polimerasa: une cada nucleótido a la hebra en formación en sentido $5' \rightarrow 3'$.

ADN-ligasa: enlaza fragmentos de nucleótidos de una misma hebra

ADN-endonucleasa: corta enlaces entre nucleótidos de una misma hebra

ADN-exonucleasa: elimina fragmentos de nucleótidos erróneos de una hebra

Durante la replicación se abre la doble hélice

La replicación comienza cuando la enzima **helicasa** reconoce una secuencia de nucleótidos específica, **oriC** o punto de iniciación, y rompe los puentes de hidrógeno entre las bases produciendo la apertura de la doble hélice, de forma que en esa zona se van separando las 2 cadenas de nucleótidos. Se forma una estructura que tiene el contorno de un "ojo", llamada **burbuja de replicación**, que se va abriendo en ambos sentidos dado que la replicación es bidireccional y que da lugar a dos **horquillas de replicación (Fig. 14.8)**, por su forma de Y, una en cada extremo de la burbuja donde se van formando las nuevas cadenas de ADN.

Como consecuencia de la separación de la doble hélice, se producen superenrollamientos en las zonas vecinas, por lo que existen otros enzimas, las **girasa**s o **topoisomerasas**, que rebajan la tensión y van desenroscando las cadenas. Una vez separadas las dos cadenas, estas se mantienen abiertas gracias a la acción de las **proteínas SSB** que se unen a las hebras individuales y las estabilizan.

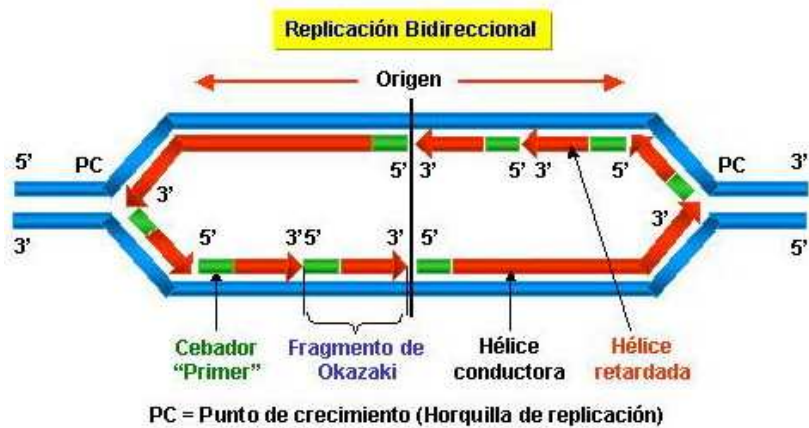


Figura 14.8. Una burbuja de replicación completa. Fuente:

<http://apuntesbiologiamol.blogspot.com.es/2014/03/acido-desoxirribonucleico-adn.html>

La replicación se desarrolla a diferente velocidad en cada hebra

Cada una de las hebras abiertas funciona como **molde** de una nueva. La **ADN polimerasa** es la enzima principal, encargada de ir colocando los nucleótidos complementarios, que están activados como trifosfo-desoxi-nucleótidos (**dNTP**) (ver el **Tema 7**) e ir formando dos nuevas hebras replicadas. Sin embargo, hay dos problemas:

1. La ADN polimerasa no puede trabajar en vacío, puede alargar cadenas pero no iniciarlas. Por tanto, necesita un fragmento con algún extremo 3' al que empezar a añadir nucleótidos de ADN, este fragmento de unos diez nucleótidos, es de ARN y se llama **cebador** o **primer**, lo sintetiza una enzima llamada **ARN primasa** (o ARN polimerasa) que si puede trabajar sin extremo 3'. De esta forma la ARN primasa trabaja previamente a la ADN-pol.
2. Todos los enzimas polimerasas conocidos añaden nucleótidos solamente en **sentido** (**5'→3'**). Esto es, el enzima polimerasa cataliza un enlace entre el primer grupo 5'-PO₄³⁻ de un nuevo nucleótido y el carbono 3'-OH del último nucleótido de la cadena recién sintetizada (**Tema 7**). En consecuencia, las dos cadenas no se replican de la misma forma.

La replicación continua es posible en la cadena molde (3'→5') donde la ADN-pol se mueve en el sentido que la horquilla se abre y sintetiza la llamada **cadena adelantada**, conductora o **continua**.

La ADN-pol que se mueve en la otra hebra parental, en sentido contrario a la horquilla de replicación, va sintetizando pequeños fragmentos denominados **fragmentos de Okazaki**. Esta cadena va duplicándose más lentamente, y lleva en cada fragmento un ARN cebador, es denominada **cadena retrasada** o **discontinua**.

Conforme la doble cadena se abre y quedan una porción de la hebra abierta con suficiente longitud, la cadena discontinua forma un nuevo fragmento de Okazaki que empieza con la ARN

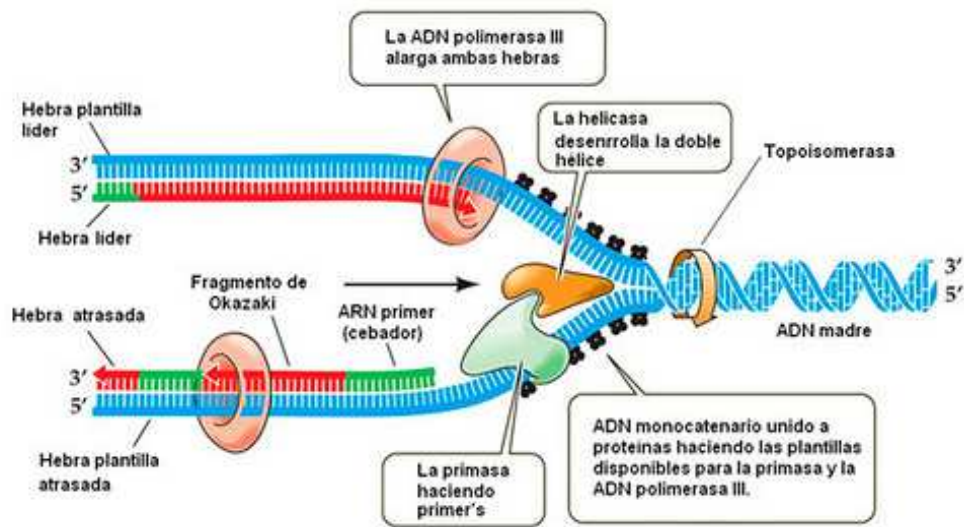


Figura 14.9. Esquema general del proceso de replicación de una horquilla de ADN con las enzimas trabajando. Fuente:

primasa, una vez colocado el cebador se van incorporando nucleótidos de ADN con ayuda de la ADN-pol hasta que se alcanza el cebador del fragmento de Okazaki anterior. Para completar la replicación se eliminan los cebadores, la ADN-polimerasa que actúa como **exonucleasa** elimina el fragmento del cebador anterior y lo sustituye por nucleótidos de ADN rellenando el hueco.

Finalmente, la **ADN-ligasa** es el enzima encargado de unir los fragmentos mediante un enlace fosfodiéster final en la cadena de ADN en crecimiento.

Una vez que ha comenzado, la replicación continua del ADN puede proseguir indefinidamente. En el molde de la cadena adelantada, la ADN-polimerasa tiene lo que se denomina una gran **procesividad**: en el momento que se une, no abandona el molde hasta que se ha replicado la cadena completa. La replicación discontinua requiere, sin embargo, la repetición de 4 pasos: síntesis del cebador, elongación, eliminación del cebador con relleno del hueco y unión.

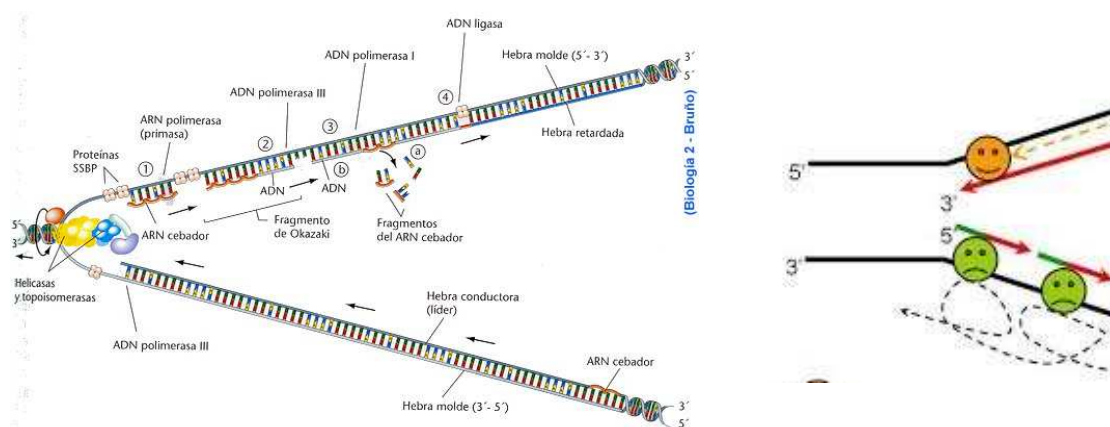


Figura 14.10. A la izq., detalle de la horquilla de replicación; a la drcha., un esquema con el movimiento del ADN polimerasa en ambas hebras. Fuente: <http://www.um.es/molecula/dup li00.htm>

Para asegurar la fiabilidad de la nueva cadena hay que evitar los posibles **errores**. La tasa de errores de las ADN polimerasas es muy baja. El enzima principal (ADN polimerasa) **corrige** todos los errores cometidos en la replicación pues tiene también actividad exonucleasa, entonces antes de colocar un nucleótido nuevo revisa la anterior y si es erróneo lo retira y lo coloca de nuevo

A mayores hay un sistema de revisión posterior en el que intervienen otros enzimas como:

- * Endonucleasas que cortan el segmento erróneo.
- * ADN polimerasas que rellenan correctamente el hueco.
- * ADN ligasas que unen los extremos corregidos

La replicación en eucariotas y procariotas presenta algunas diferencias

La replicación del ADN sigue los mismos pasos tanto en procariotas como en eucariotas. En ambos es semiconservativa, avanza en dirección 5' → 3', semidiscontinua y bidireccional. Tanto en pro- como en eucariotas se separan las cadenas, se necesitan cebadores, se sintetizan las nuevas cadenas mediante polimerasas, etc. Pero debido a las diferencias estructurales entre los cromosomas de procariotas y eucariotas, el proceso y las enzimas que actúan en ambos procesos son ligeramente diferentes.

Las células eucariotas tienen varios cromosomas, **lineales**, de mayor tamaño, y con ADN altamente empaquetado, pues se enrosca alrededor de **histonas** (proteínas básicas que se duplican durante la replicación), mientras en procariotas es un único cromosoma, circular, de menor tamaño y carece de histonas (ver Tema 8, recordar que en arqueas si hay histonas).

En procariotas, generalmente hay un solo **oriC** (origen de replicación), mientras que en eucariotas muchos, unos 30.000, pues la replicación en eucariotas es unas 10 veces más lenta posiblemente debido al empaquetamiento con histonas y no solamente a su mayor tamaño. Cada una de las zonas de replicación se llama **replicón**.

Los **fragmentos** de **Okazaki** en eucariotas son pequeños de 100 a 200 nucleótidos, en procariotas son mayores, de unos 1000 a 2000 nucleótidos.

Las enzimas **polimerasas** nos son iguales. En procariotas tienen tres tipos de ADN polimerasas (pol I, pol II y pol III), mientras que los eucariotas cinco (α , β , γ , δ y ϵ).

La ADN-polimerasa III es el principal enzima polimerasa activo durante la replicación del ADN. La ADN-polimerasa I se utiliza, principalmente, en el relleno de pequeños segmentos de ADN durante los procesos de reparación y cuando se elimina el cebador. Por el momento, no está muy claro el papel de la ADN-polimerasa II, se supone que puede servir como una polimerasa de reparación alternativa a la ADN-polimerasa I.

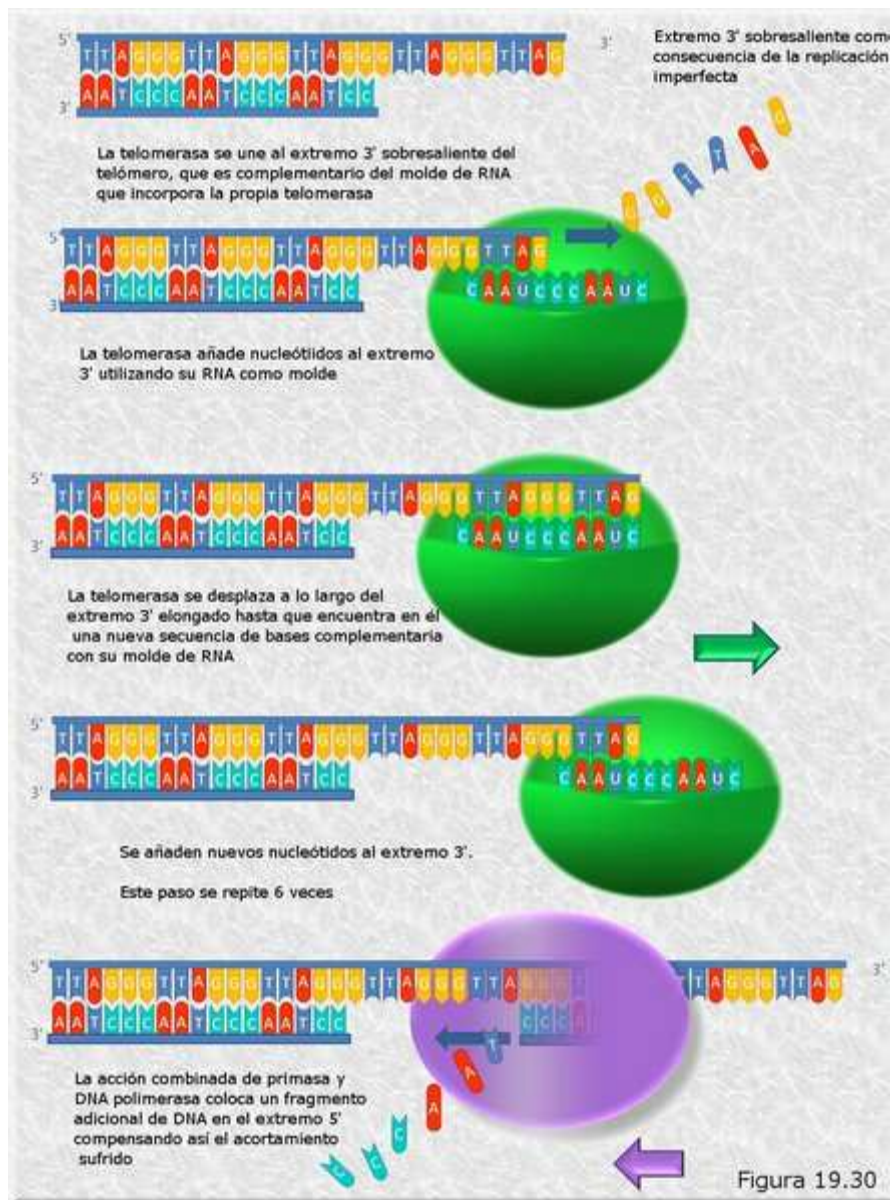


Figura 14.11. Actividad de la telomerasa en los extremos de los cromosomas. Fuente: <http://www.bionova.org.es/biocast/documentos/figura/figtem19/imagenest19/paginasimagenes/image29.html>

Debido a la forma lineal de los cromosomas eucariotas, en cada replicación se pierden fragmentos de ADN de los extremos (**telómeros**), (ver **Tema 11**) pues al eliminar el cebador de cada extremo, la ADN polimerasa no tiene extremo 3' al se puedan añadir nucleótidos. Por eso los telómeros llevan secuencias repetidas de nucleótidos que no codifican proteínas (ADN intergénico).

El acortamiento de estos fragmentos en cada replicación implica que una célula eucariota solo pueda dividirse un número limitado de veces; cuando los telómeros son demasiado cortos, más allá de un punto crítico, los cromosomas se vuelven inestables, sufren fusiones y se produce la muerte celular. Por eso el **acortamiento de los telómeros** se ha relacionado con el

envejecimiento celular. Ciertos linajes celulares que deben dividirse muchas veces, como las células hematopoyéticas que fabrican células de la sangre o las células cancerígenas, presentan una enzima **telomerasa** que evita el acortamiento de los telómeros (Fig. 14.11), pues mantiene la longitud del telómero inalterado, es como si las hiciese inmortales. En los procariontos, dado que los cromosomas son circulares no hay telómeros.

14.4 EL PASO DE ADN A ARN ES LA TRANSCRIPCIÓN

La formación de ARN a partir del ADN se llama **transcripción** y la realizan enzimas llamadas **ARN polimerasas**. Es el proceso por el cual se pasa de una secuencia de bases nitrogenadas del ADN a una secuencia de bases nitrogenadas pertenecientes al ARN.

La transcripción del ADN es un mecanismo fundamental para el control celular y para la expresión de la información genética. Este mecanismo permite que la información del ADN llegue al resto de orgánulos celulares y salga del núcleo en el caso de los eucariotas.

El proceso es similar a la duplicación, se acoplan nucleótidos a un molde para formar una cadena de ARN, pero en este caso las características son:

- Es un proceso **selectivo**, pues no hace falta copiar toda la información del cromosoma, solo la del gen de interés.
- **Reiterativo**, pues se suelen realizar varias transcripciones del mismo gen, por ejemplo, si es necesario sintetizar una cantidad abundante de alguna proteína.
- Sólo se trabaja en **una hebra** de ADN, llamada hebra **molde**, la otra cadena es la informativa o codificante.
- **Asimétrico**, cualquiera de las dos hebras puede ser la hebra molde (ver Fig. 14.12), depende del gen.

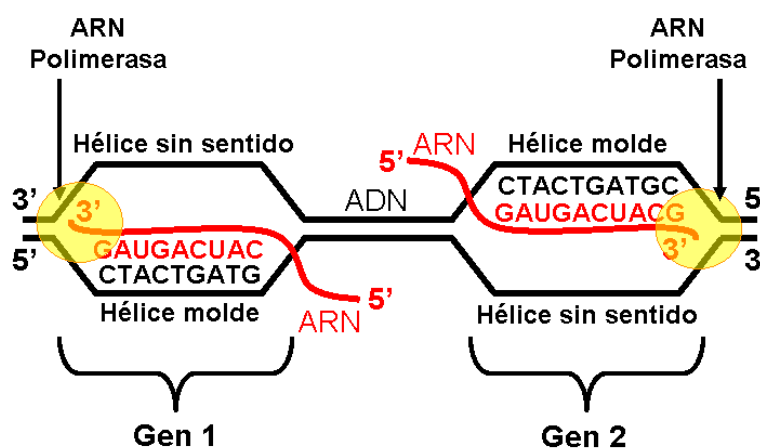


Figura 14.12. Asimetría en la transcripción. Cualquiera de las dos hebras puede ser molde. Fuente: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/genetica/grupod/Transcripcion/Transcripcion.htm>

Para que se produzca este proceso se necesita:

- Una cadena de ADN para usar como molde.
- Enzimas, concretamente ARN-polimerasas.
- Nucleótidos activados como NTP, con cuatro bases: adenina, guanina, citosina y uracilo.

Este proceso se desarrolla en cuatro fases: iniciación, elongación, terminación y maduración.

Durante la transcripción se generan distintos tipos de ARN

En la fase de **iniciación** el ARN-polimerasa se une a una región específica del ADN llamada **promotor**, situada previamente a la unidad que se va a transcribir. Para reconocer la señal de ADN del promotor el ARN-pol se ayuda de proteínas, llamadas **factores de iniciación**, de esta forma ambas, la ARN-pol y el ADN se reconocen y se unen, con lo puede comenzar el proceso. Una vez unidas se abren las dos cadenas del ADN formándose así una **burbuja de transcripción**, donde se van incorporando nucleótidos de ARN según la secuencia del ADN.

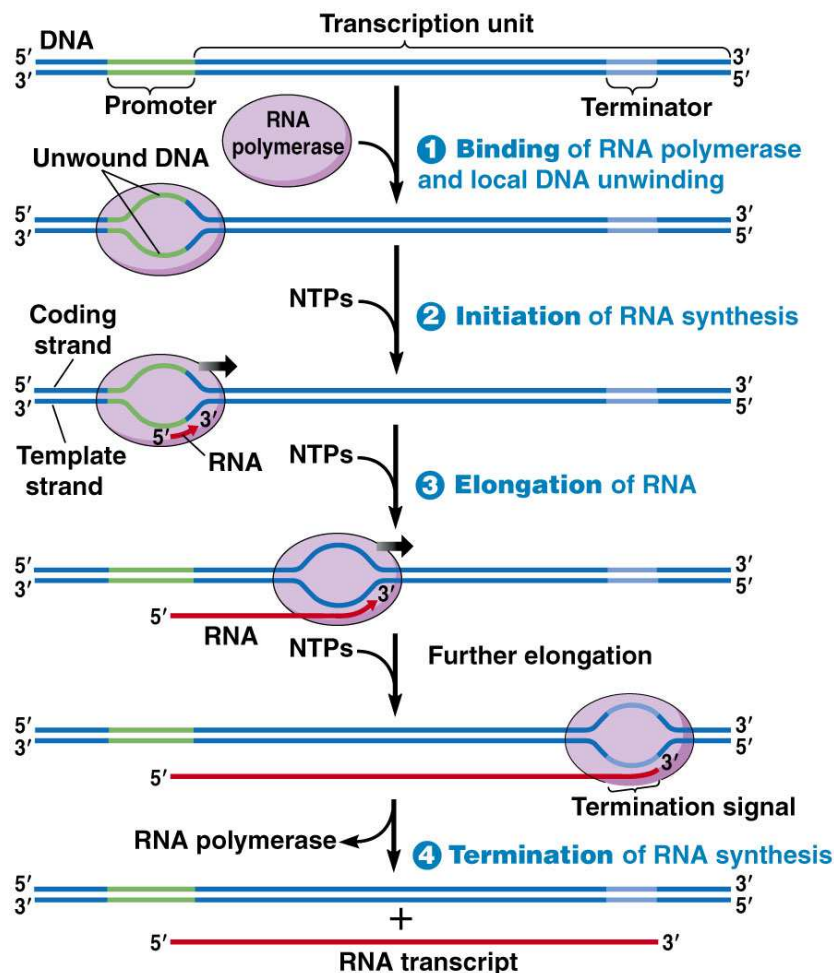


Figura 14.13. Desarrollo general del proceso de transcripción. Fuente: [Pearson](#)

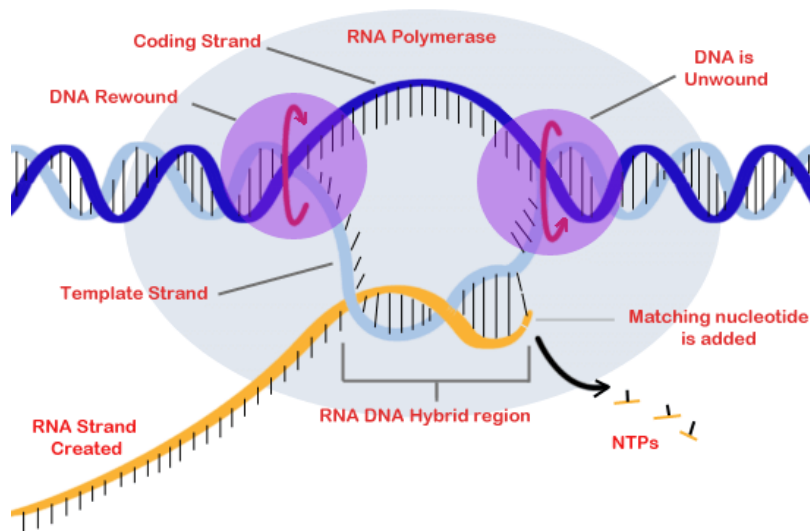


Figura 14.14. Actividad de la ARN polimerasa en la burbuja de transcripción. Fuente:

<http://biology.tutorvista.com/cell/dna-transcription.html>

En la fase de elongación el ARN-polimerasa continúa añadiendo nucleótidos en sentido 5'→3' según la complementariedad. A medida que la ARN polimerasa recorre la hebra de ADN moldea se va produciendo un **desenrollamiento** parcial del ADN de la región que se está transcribiendo, y la que ya ha sido leída se enrolla de nuevo.

En la fase de terminación, el ARN-polimerasa continúa con la transcripción hasta que llega a una zona en la que hay una secuencia de ADN que funciona como **señal** de parada, entonces se forma una horquilla en el ARN transcrito y se separa el ARN ya formado del ADN.

Finalmente, **en la fase de maduración** se transforma el **transcrito primario** que se ha formado durante el proceso de transcripción en una molécula de ARN activa.

Hay diferencias en la transcripción de eucariotas y procariontes

Hay ligeras diferencias entre las células pro- y eucariotas, en las células procariontes no hay núcleo con lo que la transcripción y posterior traducción tienen lugar a la vez y en el mismo sitio, mientras que en eucariotas son procesos separados en el espacio y en el tiempo.

En eucariotas el centro **promotor** es llamado compartimento TATAbox, mientras que en procariontes hay 2 centros promotores situados 10-35 nucleótidos antes del punto de inicio de la fase de iniciación.

En eucariotas hay 3 tipos de ARN-**polimerasa**, en procariontes sólo hay 1 tipo de ARN-polimerasa.

En eucariotas la **señal de corte** final es la secuencia TTATTT, en procariontes la señal de parada es una cadena palindrómica, es decir, una secuencia de ADN que se lee igual de izquierda a derecha como de derecha a izquierda, rica en G y C.

En eucariotas maduran todos los ARN, en procariontes (bacterias) no hay **exones** ni **intrones**, solo maduran ARNt y ARNr.

En eucariotas todos los genes estructurales son **monocistrónicos**, esto quiere decir que la molécula transcripta de ARNm solo lleva información de una proteína; en cambio en procariotas puede ser mono o más frecuentemente **policistrónicos**, puesto que la secuencia de ADN se transcribe en una cadena larga de ARN que incluye varios puntos posibles de inicio de traducción, por tanto la cadena de ARNm contiene información sobre más de un polipéptido en el mismo mensaje. El porqué de la existencia de este tipo de genes en procariotas y su ausencia en eucariotas no es del todo claro. Pero este hecho junto con la ausencia de intrones de estos organismos parece indicar una tendencia de los organismos procariotas al ahorro de material genético, intentando contener genes que darán lugar a más proteínas en el menor espacio posible.

En eucariotas hay maduración del ARNm

Una vez que se han unido unos 30 nucleótidos de la molécula del ARN transcripto se añade un resto de metil-GTP en el extremo 5' inicial, esta **caperuza** (del inglés *cap*) servirá como señal de **inicio** en el proceso de traducción. Tras separarse el ARN del ADN, se une al extremo 3' final una secuencia de 200 nucleótidos de adenina, llamada **cola poli-A**, que promueve el transporte de la molécula desde el núcleo al ribosoma. La caperuza y la cola ayudan al ARNm a unirse al ribosoma y protegen la molécula de la digestión enzimática (ver Tema 7).

La molécula de ARN contiene **exones**, que se conservan en el ARNm maduro pues constituyen el mensaje que se va a expresar e **intrones** que *interrumpen* el mensaje, por tanto se transcriben pero no se traducen, son la parte no codificante. Los intrones son eliminados a través del proceso de corte con ayuda de ribozimas (**splicing**) que unen los exones para formar una secuencia continua que especifica un **polipéptido** funcional (Fig. 14.15).

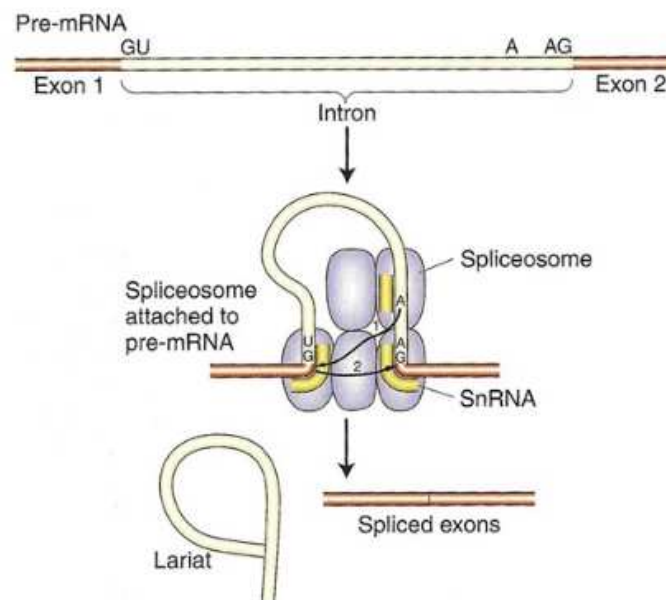


Figura 14.15. Proceso de corte de intrones y empalme de exones (splicing). Fuente: <http://www.discoveryandinnovation.com/BIOL202/notes/lecture12.html>

14.5 EL PASO DE ARNm A PROTEÍNAS ES LA TRADUCCIÓN

A mediados del s. XX se empezó a analizar cómo una secuencia de nucleótidos podía codificar una secuencia de aminoácidos de una proteína. Es evidente que un nucleótido no puede codificar un aminoácido, dado que hay 20 aminoácidos pero sólo 4 nucleótidos. Tampoco dos nucleótidos son suficientes, pues existen 4^2 o sea 16 combinaciones posibles, que no alcanza los 20 aminoácidos. Sin embargo, con 3 nucleótidos, que representan 4^3 o 64 **combinaciones** de tripletes de nucleótidos, sí sería suficiente. Las investigaciones han confirmados que las letras del ADN se leen en grupos de 3, se llaman **tripletes o codones**, pero lo que se traduce en realidad son letras del ARNm. Cada uno de los 64 codones codifica alguno de los 20 aminoácidos o bien codifica una señal de terminación o inicio de la síntesis de proteínas.

El código genético es la clave entre ARNm y aminoácidos

El **código genético** es la relación de correspondencia entre las bases nitrogenadas del ARNm y los aminoácidos que codifica. Para descifrar el código los equipos de investigación sintetizaron ARN mensajeros (ARNm) para utilizarlos posteriormente como mensajeros artificiales en un sistema acelular de traducción. Se usaron tubos de ensayo que contenían todo lo necesario para llevar a cabo la traducción: ribosomas, todos los ARN transferentes, aminoácidos, enzimas, etc.

Sin embargo, a estos sistemas acelulares se les quitaban los ARNm reales y se les añadía un ARNm sintetizado artificialmente. Se empezó por fabricar cadenas de ARNm que contenían un solo nucleótidos UUUUU, AAAAA, etc. y poco a poco se fueron desvelando todo los codones. **S. Ochoa**, que recibió en 1959 el Nobel de Fisiología y Medicina, colaboró en estos descubrimientos.

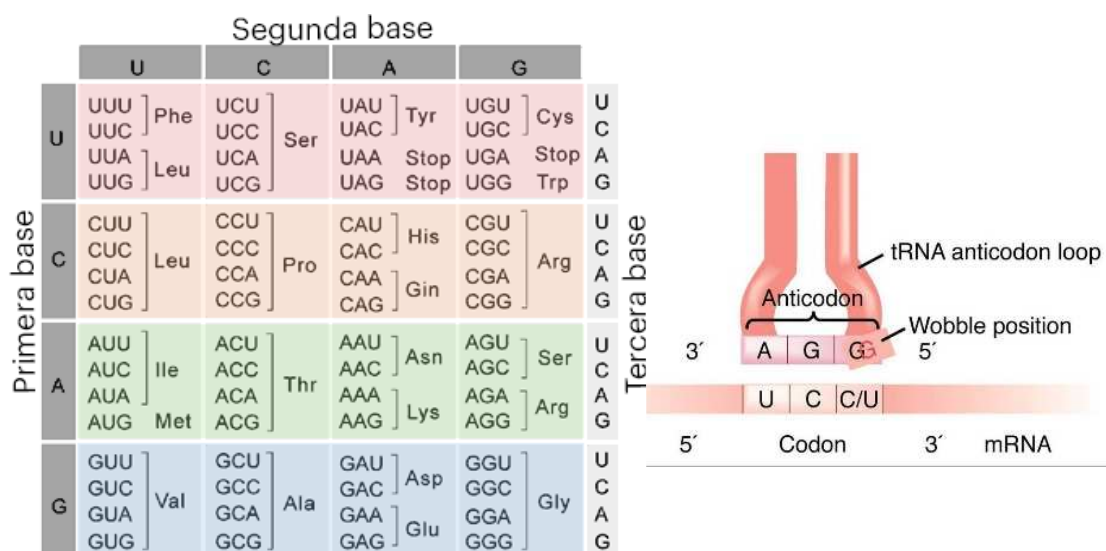


Figura 14.16. A la izq. tabla con el código genético, correspondencia entre ARNm y aminoácidos; a la drcha., bamboleo del ARNt que explica la degeneración del código. Fuente: <https://genmoleculare.com/sintesis-de-proteinas-o-traduccion/>

El código genético tiene las siguientes características:

1. Es **universal**, todos los organismos, incluidos los virus, usan el mismo código genético, salvo excepciones que tienen pequeñas diferencias. Esto fundamenta la hipótesis de que todos los organismos de la Tierra están relacionados y posibilita la transferencia de genes mediante técnicas de ingeniería genética (**Tema 19**).
2. Es **degenerado**, todos los aminoácidos excepto la metionina y el triptófano están codificados por más de un codón, es decir, hay codones sinónimos. Esto es una ventaja porque, como se verá al hablar de mutaciones en el **Tema 15**, evita errores en la lectura (**Fig. 14.16**).
3. Es **arbitrario**, pues no conocemos las razones que relacionan un triplete de ARNm con su aminoácido correspondiente.
4. Es **específico**, ningún codón codifica más de un aminoácido.
5. No presentan solapamiento ni discontinuidades. Los codones se hallan dispuestos de manera lineal y **continua**, donde una base no puede pertenecer a la vez a dos tripletes consecutivos ni puede quedar suelta sin pertenecer a ninguno.

El código presenta tres **tipos** de codones:

- De inicio: AUG que codifica a la metionina.
- Codones con sentido: 61 codones que dirigen la incorporación de aminoácidos a las proteínas, AUG (metionina) también puede funcionar como un codón con sentido.
- De terminación o codones sin sentido: UGA, UAG Y UAA, participan en la terminación.

En la traducción colaboran los tres tipos de ARN

La traducción es el proceso de síntesis de proteínas llevado a cabo en los **ribosomas**, a partir de la información contenida en el ARN mensajero que es, a su vez, una copia de una secuencia de ADN. Pero en la traducción intervienen los tres tipos de ARN:

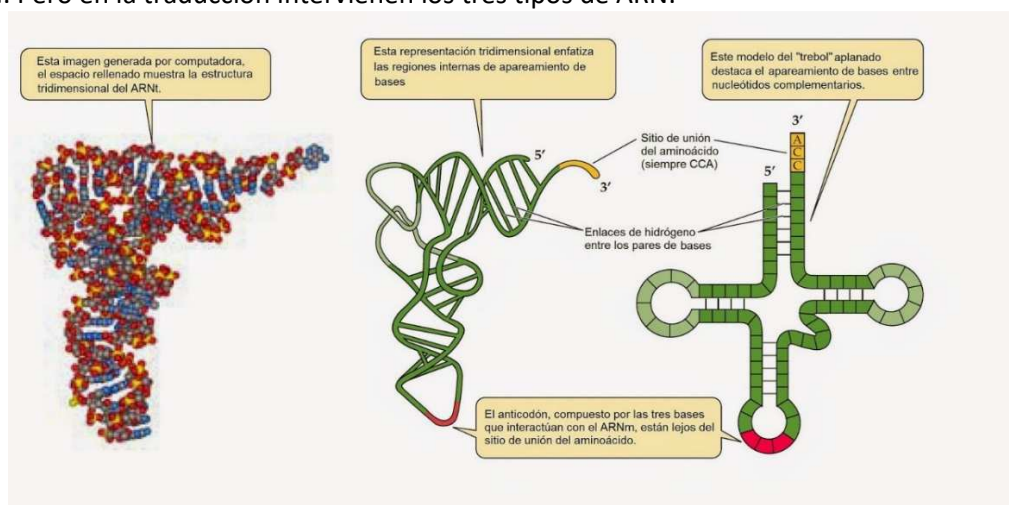


Figura 14.17. Representación del ARNt con los tres bucles. Fuente: <http://apuntesbiotecnologiageneral.blogspot.com.es/2014/09/codigo-genetico.html>

✚ **El ARNm (ARN mensajero)** es el encargado de transportar la información genética desde el ADN hasta los ribosomas con el fin de que pueda ser expresada en forma de proteínas. La información se lee en grupos de tres nucleótidos llamados codones o tripletes.

✚ **El ARNt (ARN transferente)** juega un papel fundamental transportando a los aminoácidos hasta los ribosomas en el orden correcto en que deben unirse para formar una proteína determinada, según la información genética. En cierto sentido las moléculas de ARNt funcionan como **intérpretes** entre el lenguaje de los aminoácidos y el de los nucleótidos de ARNm. El conjunto aminoácido-ARNt se llama **complejo aminoacil-ARNt**; estando el aminoácido unido por el extremo 3'. Los ARNt son específicos de cada aminoácido y tienen una estructura muy peculiar con 3 brazos (ver Tema 7 y Fig. 14.17), el brazo del medio contiene un triplete de nucleótidos, llamado **anticodón**, que será complementario de un **codón** del ARNm. Por ejemplo, el ARNt cuyo anticodón sea UAC transportará metionina.

✚ **El ARNr (ARN ribosómico)** forma el **ribosoma** junto con las proteínas ribosómicas (ver Tema 7 y Fig. 14.18). Se encarga del reconocimiento entre los tripletes del mensajero y los anticodones de los ARNt cargados con su correspondiente aminoácido, así como el establecimiento de los enlaces peptídicos entre dos aminoácidos sucesivos.

La subunidad pequeña del ribosoma es responsable del apareamiento de los codones del ARNm con los aminoacil-ARNt y la subunidad grande cataliza la formación de los enlaces peptídicos entre aminoácidos.

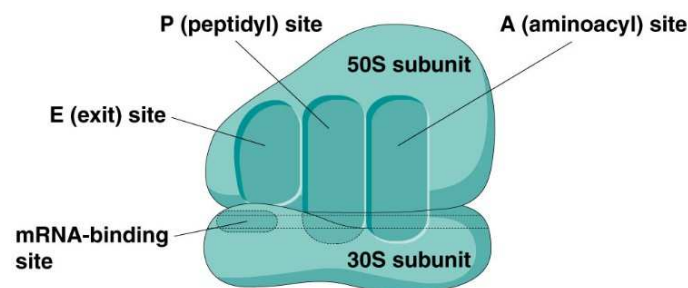
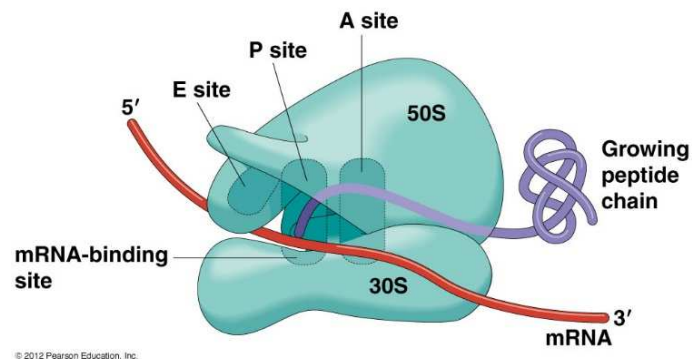


Figura 14.18. Modelos de ribosomas con sus elementos principales.

Fuente: Pearson y

http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-22/22_02.jpg



Los ribosomas contienen un lugar de unión específico para el ARNm y dos sitios de unión para los complejos aminoácil-ARNt: el **sitio P** (P de peptídico) que lleva el ARNt con la cadena polipeptídica en formación y el **sitio A** (A de aceptor) que lleva el ARNt con el aminoácido que va a unirse a la cadena en formación. En el **sitio E** (exit) se coloca el ARNt vacío que ya dejó el aminoácido.

Además de estos 3 tipos de ARN (ARNt, ARNr y ARNm), la traducción requiere diversos enzimas (translocasas, peptidasas y factores de iniciación, elongación y terminación), nucleótidos trifosfato como fuente de energía (ATP y GTP) y aminoácidos.

En total hay dos procesos de reconocimiento que permiten la traducción del mensaje:

- ✚ 1º, el del ARNt con su aminoácido, que se realiza gracias al enzima aminoacil-ARNt-sintetasa
- ✚ 2º el del ARNt con el ARNm cuando encaja anticodón y codón, que se realiza gracias al ribosoma.

Es importante señalar que el 1º proceso es exacto y muy específico, pues hay más de 20 enzimas diferentes, una para cada tipo de aminoácido. En cambio, el 2º proceso no necesita un encaje estricto, dado que el código está degenerado sólo se necesita que coincidan la 1ª y 2ª base del triplete, se denomina balanceo al apareamiento defectuoso de la 3ª base del anticodón.

La traducción se produce en varias fases

A grandes rasgos en la traducción se une el **ARNm** a la subunidad pequeña del ribosoma y los complejos aminoacil-**ARNt** se van a unir en la subunidad grande del ribosoma, a continuación los aminoácidos se enlazan entre sí para formar la cadena polipeptídica. La traducción se desarrolla en varias etapas: activación, iniciación, elongación y terminación

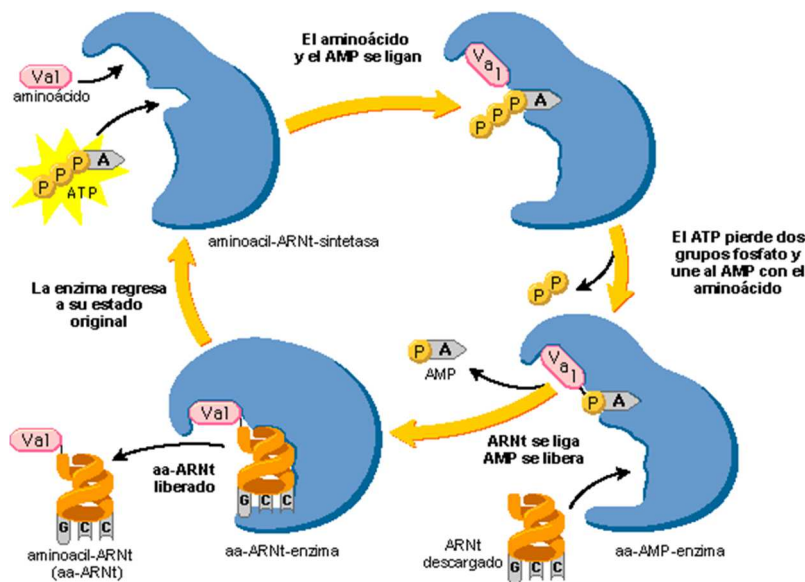


Figura 14.19. Proceso de activación del aminoácido por la enzima aminoacil-ARNt sintetasa para unirse al ARNt que lo transporta. Fuente: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Aminoacil-ARNt+Sintetasas&lang=2

Activación: Los aminoácidos se unen al extremo 3' de la molécula de ARNt con ayuda de la enzima **aminoacil-ARNt-sintetasa**, gastando una molécula de ATP (Fig. 14.19). Hay al menos 20 enzimas distintas, una para cada aminoácido, de manera que cada aminoácido se una al ARNt correspondiente, de acuerdo con el código. Cada enzima tiene 3 lugares específicos, uno de reconocimiento del aminoácido, otro del ARNt (brazo D) y otro del ATP. Justamente el reconocimiento del brazo D por la enzima es muy específico para evitar errores en la colocación de los aminoácidos.

La fase de iniciación está controlada por un conjunto de enzimas que reciben el nombre de **factores de iniciación** asociados a la subunidad pequeña (Fig. 14.20)

- La síntesis proteica comienza con la unión del ARNt iniciador cargado con metionina al sitio P de la subunidad pequeña (40S) del ribosoma. También se une al ARNm pues reconoce el extremo 5' metilado (cap)
- La subunidad pequeña cargada con el ARNt-met se desplaza por el ARNm hasta encontrar el punto de inicio (codón AUG), que encaja con el anticodón del ARNt-met
- Y finalmente se une la subunidad mayor del ribosoma y se liberan los factores de iniciación.

En la fase de elongación participan varios enzimas, conocidos como **factores de elongación** que controlan la unión y los movimientos del ARNt y del ribosoma (Fig. 14.21). Estos movimientos necesitan energía que proviene del ATP. Se van añadiendo aminoácidos de forma que:

- Se sitúa el segundo aminoacil-ARNt en el **sitio A** del ribosoma, según su codón.
- La metionina rompe su enlace con el ARNt y se une al aac-ARNt del sitio A, por tanto en el sitio P queda con el ARNt vacío momentáneamente. Se forma el enlace peptídico catalizado por la **enzima peptidil-transferasa**, que se ha constatado que es un ribozima (una pequeña molécula de ARN con actividad enzimática).

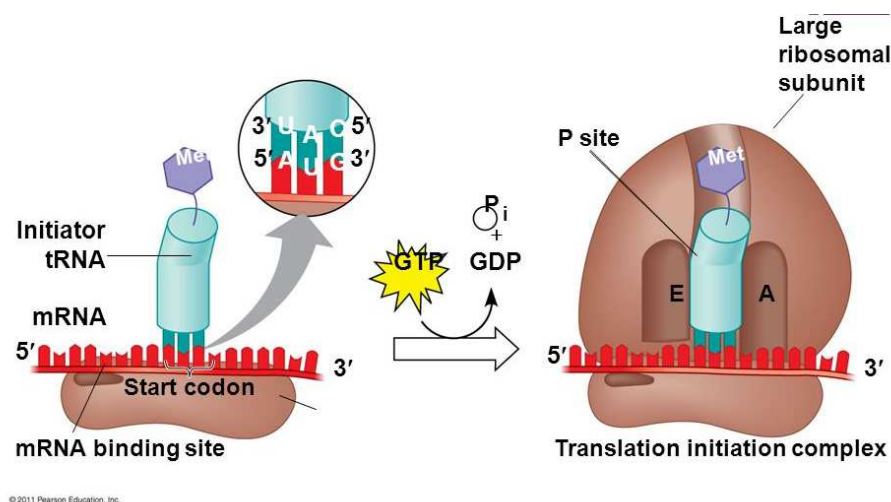
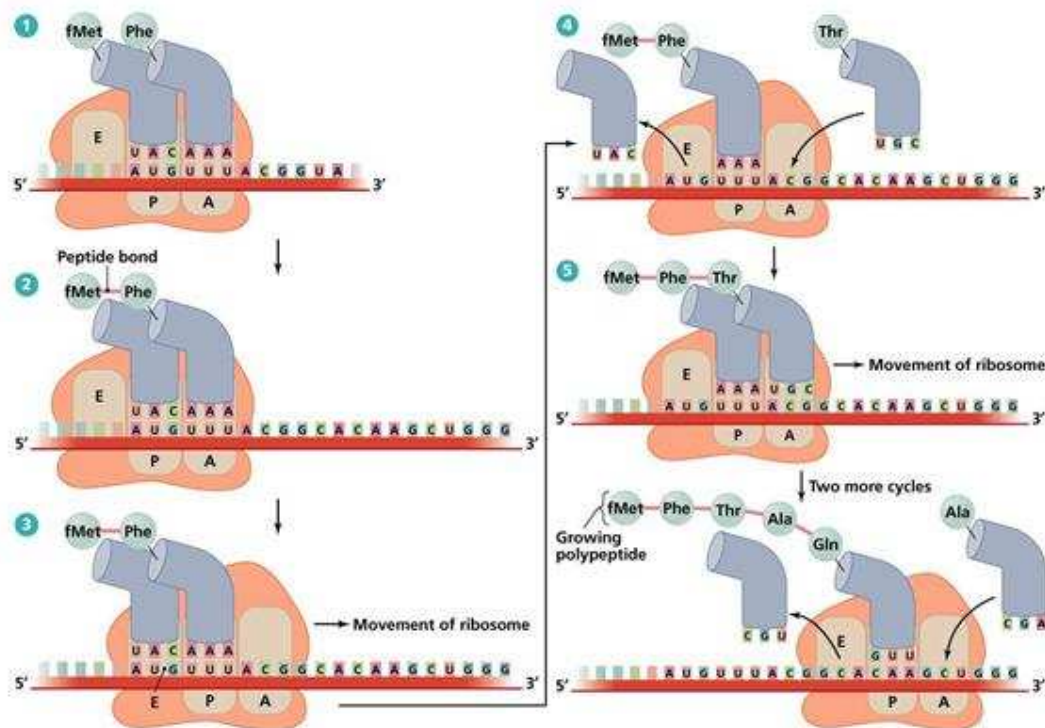


Figura 14.20. Iniciación de la traducción para la síntesis de proteínas. Fuente: [Pearson](http://slideplayer.com/slide/7958189/) y <http://slideplayer.com/slide/7958189/>



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figura 14.21. Elongación de la cadena peptídica en el proceso de traducción.

Fuente: [Pearson Inc.](http://www.pearson.com)

- El ribosoma se **desplaza** a lo largo del ARNm una distancia de 3 nucleótidos, proceso llamado **translocación** del ribosoma, de modo que el ARNt con el dipéptido pasa del sitio A al P, y el ARNt descargado se sitúa en el sitio E para luego abandonar el ribosoma.
- El sitio A queda libre para el siguiente aminoacil-ARNt e ira creciendo la cadena peptídica.

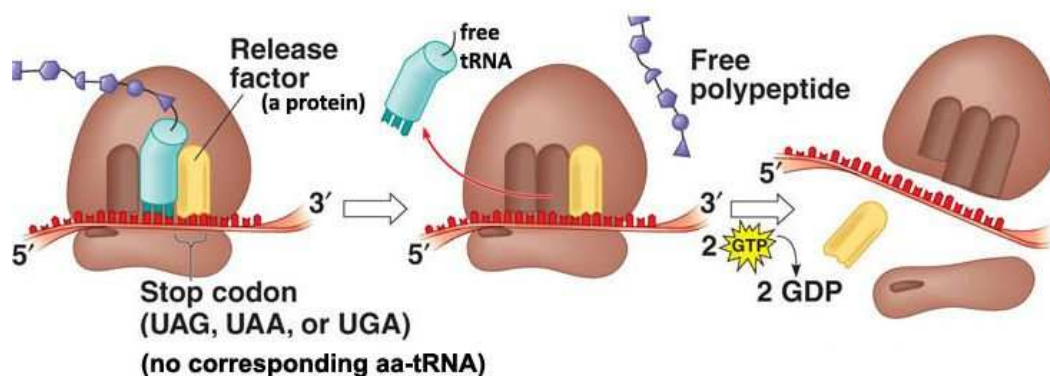


Figura 14.22. Finalización del proceso de traducción. Fuente: <http://www.protein-synthesis.org/protein-synthesis-steps/>

➤ **La fase de terminación** tiene lugar cuando el sitio A es ocupado por un **codón de terminación**, se une a él una RF (factor proteico de terminación) que provoca la liberación de la cadena polipeptídica unida al último ARNt y la **disociación** de las subunidades del ribosoma (Fig. 14.22).

Si el ARNm es muy largo puede ser leído por varios ribosomas a la vez, es decir, se forma varias veces la misma proteína a la vez. Esta estructura de varios ribosomas unidos a un ARNm forma un polirribosoma o **polisoma**

Posteriormente tendrá lugar la **maduración** de la proteína, que consiste en la eliminación de la metionina, la formación de puentes disulfuro o la adición de grupos prostéticos como una fracción glucídica o lipídica, etc. Este proceso tiene lugar en el RER y en el aparato de Golgi; si es necesario intervienen enzimas (chaperonas) que ayudan en el **plegamiento** para que la proteína adquiera la conformación final, tridimensional.

También hay diferencias en la traducción de procariontas y eucariotas

En procariontas nada más acabar la transcripción en el citoplasma, ya se produce la traducción mientras que en eucariotas son procesos separados en el espacio y en el tiempo.

Aunque funcionan de forma muy similar, los ribosomas de los eucariotas y procariontas no son iguales, en eucariotas hay 3 tipos de ARNr mientras que en procariontas sólo hay 2 tipos. Los ribosomas de eucariotas son de mayor tamaño (80S) que los de los procariontas (70S), esto es una ventaja a la hora de utilizarlos como diana de antibióticos cuando se trata una infección.

Anexo 2. La regulación de la expresión génica

La regulación de la expresión génica en procariontas es relativamente sencilla y se lleva a cabo por un sistema similar a un **commutador**.

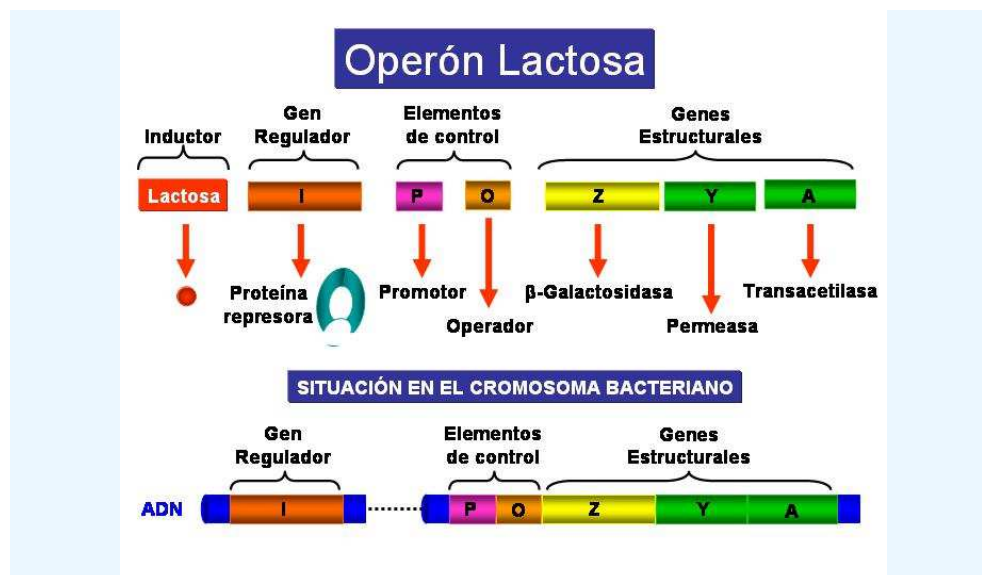


Figura 14.23. Esquema de los elementos del operon lactosa. Fuente: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/genetica/grupod/Operon/Operon.htm>

La unidad del sistema de commutación en procariotas se llama **operon**. En pocas palabras, un operon es una unidad de operación o actividad genética, formado por un conjunto de genes que codifican proteínas con funciones relacionadas. El operón consta de:

- promotor o secuencia genética de inicio,
- operador continuo al promotor, donde se fija la o las proteínas reguladoras
- genes estructurales adyacentes que codifican proteínas involucradas en una vía metabólica. En arqueas y eucariotas con intrones y exones.
- genes reguladores que sintetizan la o las proteínas reguladoras que se unen al operador

Los genes estructurales se transcriben en una sola molécula de ARNm y su transcripción está regulada por una proteína represora codificada por los genes reguladores. Uno de los casos más estudiados en *Escherichia coli* es el **operón lactosa**, abreviadamente llamado *operón lac*, que es un sistema inducible, siendo el **inductor** la lactosa.

En presencia de lactosa (inductor), ésta se une a la proteína reguladora que cambia su conformación; de modo que la libera del operador dejando acceso libre a la ARN-polimerasa. El enzima ARN-pol se puede unir entonces a la región promotora y transcriban los genes estructurales. Por consiguiente, la presencia de lactosa hace que se expresen los genes estructurales del operón, necesarios para metabolizarla.

En cambio, en ausencia del inductor (la lactosa), la proteína represora se encuentra unida al operador e impide la unión de la ARN-polimerasa a la región promotora y, como consecuencia, no se transcriben los genes estructurales.

Este es un modelo de operón bajo control negativo, de manera que la proteína reguladora, producto del *gen regulador i*, actúa como un **represor** que impide la expresión de los genes estructurales en ausencia del inductor.

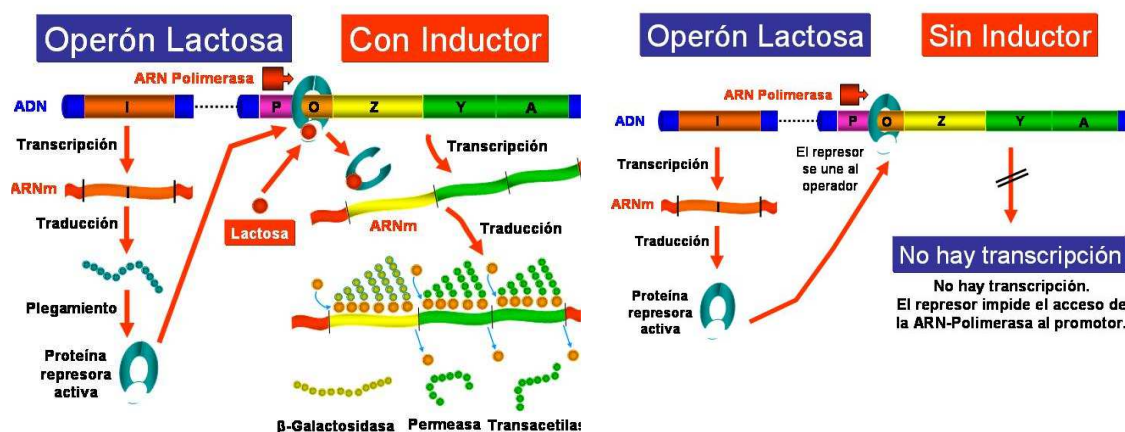


Figura 14.24. Funcionamiento del *operón lac* con y sin inductor. Fuente:

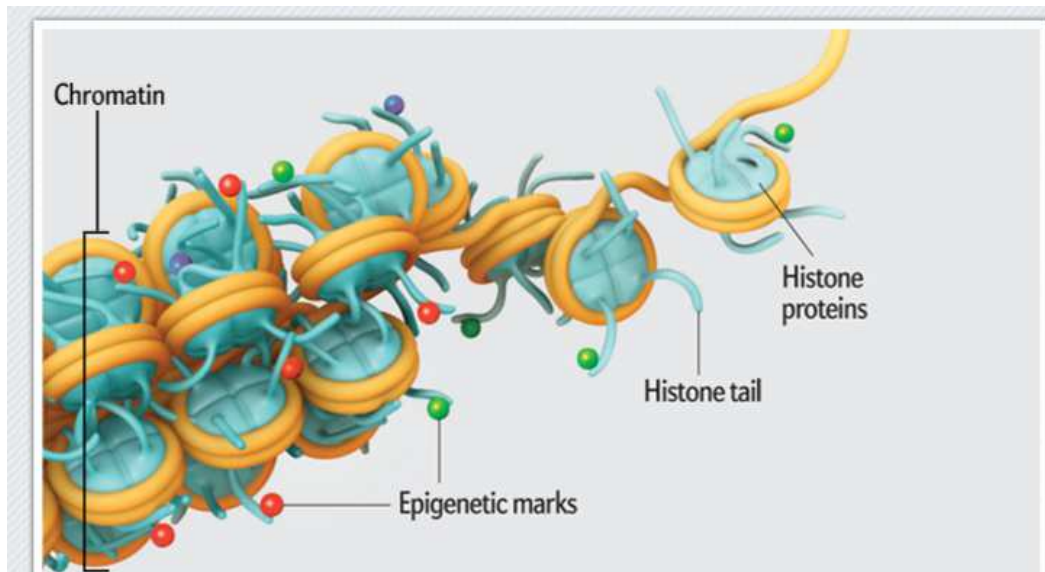


Figura 14.25. Marcas epigenéticas que controlan la expresión de los genes. Fuente:

14.6 EPIGENÉTICA: OTRA FORMA DE CONTROL

En eucariotas los sistemas de regulación son similares, pero más complejos, debido a que obedecen a múltiples señales de control y se conocen hasta cinco niveles de control: control de la estructura de la cromatina, de la transcripción, de la maduración del ARN, de la traducción y de la proteína procesada.

El control al nivel de la estructura de la cromatina es uno de los campos de estudio más activos en los últimos años. La **epigenética** estudia cambios en la expresión de los genes que dependen del ambiente, tanto del **ambiente** en que vive la célula como del ambiente en que vive el organismo, por ej. la contaminación urbana en el caso de una persona. Lo más interesante de los cambios epigenéticos es que aunque no afectan a la secuencia de ADN, porque no se modifican las letras del mensaje, son cambios **heredables** y pueden ser efectivos incluso 3 o 4 generaciones después de producirse.

Reciben el nombre de epigenéticos porque son **marcas** o modificaciones que afectan a la expresión de genes tanto activándolos como inactivándolos; implican que un gen pueda ser leído o no y cada marca tendrá un efecto distinto. El que un gen se exprese o no, cambia el comportamiento de la célula, incluso puede hacer que una célula madre se diferencie a un tipo celular específico. Si bien las mutaciones son irreversibles, los cambios epigenéticos son reversibles, y se pueden modificar con el paso de los años en función del ambiente. Se sabe que pueden influir en el envejecimiento y en el desarrollo de enfermedades como el cáncer.

El mensaje epigenético se sitúa por encima del mensaje genético (*epi* del griego *sobre, encima*), encendiendo y apagando bien los nucleótidos, bien las histonas que los acompañan. Se conocen varios mecanismos de regulación epigenética, por ejemplo:

- **metilación** de bases del **ADN**, que las silencia e impide la expresión del gen que contiene bases metiladas, se apagaría el gen.
- modificación de las **histonas**, las histonas acetiladas disminuyen su afinidad por el ADN con lo que la cromatina se distiende y favorece la transcripción, se encendería el gen.

CUESTIONES Y EJERCICIOS

1. Dada la siguiente cadena de ADN: 3' ...A T C T G G T A C... 5', escribe su complementaria.
Fabrica el ARNm del ejercicio anterior.
2. Dada una hebra (cadena) de ADN 5' ...CACAAAGAT ... 3'
 - a) construye la hebra complementaria que la debe de acompañar
 - b) construye el ARNm que se formará a partir de la complementaria y pon los aminoácidos a los que daría lugar.
3. Dado el siguiente fragmento de ARNm: 5'... AAU CUA UUC UCU AUU AAA ACC...3'
 - a) Escribe la molécula de ADN completa que originó el fragmento inicial del ARNm
 - b) Escribe los aminoácidos que traduce el fragmento de ARNm
4. Consulta el código genético, escribe el nombre del polipéptido sintetizado por el siguiente fragmento de ADN: 3'...TAC GGA TTT CCG ATT... 5'
5. La neurohipofisis segrega 2 hormonas que son dos pequeños polipéptidos la oxitocina y vasopresina, que son muy similares

la secuencia de ADN que codifica oxitocina es:

TAC ACA ATA TAA GTT TTA ACG GGG GAA CAA ACT

¿Cuál es la cadena polipéptica correspondiente?

La secuencia de la vasopresina en aminoácidos es:

cys - tyr- phe- gln- asn- cys- pro- arg- gly

¿cuál es la secuencia de ADN correspondiente? Si hay más de una posibilidad escoger la más adecuada teniendo en cuenta el apartado anterior
6. En general del ADN que se transcribe se produce un 70% de ARNr , un 25 % de ARNt y sólo el 5% restante es de ARNm

¿Cómo explicas entonces que la mayor parte del ADN que se lea sea para codificar proteínas?

Haz un esquema de una secuencia de la traducción de proteínas donde aparezcan los 3 tipos de ARN citados y explica brevemente la función de cada uno de ellos.

7. Si en otro planeta hubiera un ADN constituido por 6 nucleótidos distintos, existieran 210 aminoácidos esenciales y el código genético estuviera constituido por tripletes, ¿sería posible que existiera un mecanismo de traducción igual al de la Tierra? Razone la respuesta.

8. Cuando Watson y Crick (1951) describen por primera vez su modelo de ADN dicen *“no se nos escapa que el emparejamiento específico que hemos postulado (entre las bases) sugiere de inmediato un posible mecanismo reproductor para el material genético”*. Explica sus palabras

9. Respuestas breves

- a. ¿Qué función realiza la aminoacil-ARNt-sintetasa?
- b. ¿En qué lugar y en qué tipo de células tiene lugar la maduración del ARNm?
- c. ¿En qué consiste la transcripción inversa?
- d. ¿Qué función realiza la ARN-primasa?
- e. ¿Qué indica la señal palindrómica en la secuencia de nucleótidos?
- f. ¿Qué indican las secuencias TATA de nucleótidos?