

## TRANSCRIPCIÓN

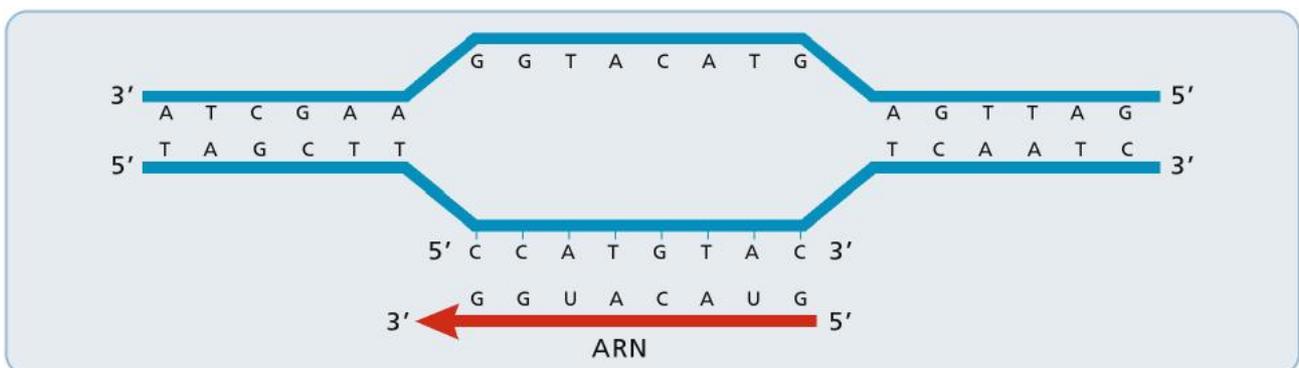
### INTRODUCCIÓN

En las rutas de transmisión de la información genética, se denomina transcripción al proceso de trasvase de la información contenida en el ADN, a la molécula de ARN. Constituye el primer paso en la expresión de los genes, y mediante esta ruta se sintetizan todos los tipos de ARN que existen en la célula. En la transcripción cada ARN formado corresponde a la copia de una porción o segmento de ADN. La información escrita en una secuencia de desoxirribonucleótidos se convierte en información escrita en una secuencia de ribonucleótidos cuyas bases son complementarias a las del ADN. El lenguaje escrito en bases nitrogenadas continúa siendo el mismo, con la salvedad de que cambia una base pirimidínica, la timina del ADN que es sustituida por el uracilo del ARN.

La molécula de ARN es extraordinariamente versátil, y desarrolla funciones muy variadas en la célula. Se sabe actualmente, que estas moléculas no son sólo portadoras de información genética, sino que también tienen acciones catalíticas, estando así ubicadas a mitad de camino entre el concepto de enzima y de ácido nucleico.

### CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSCRIPCIÓN

La **síntesis de ARN dependiente de ADN** es un proceso muy parecido al de la replicación, existiendo una serie de similitudes que establecen un estrecho modo de operación por parte de la célula a la hora de procesar el material genético. Así puede observarse el hecho de que la reacción es igualmente de polimerización, se necesita también un molde para realizarla, y, por último, la dirección de síntesis es fija al igual que en la replicación.



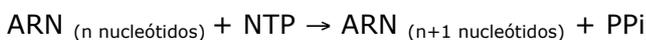
Sin embargo, la transcripción presenta una serie de características que la diferencian de la replicación, como son:

- 1) El proceso se limita a una porción de ADN, se dice que es un proceso **selectivo**, ya que ha de reconocerse un punto de inicio y uno de terminación en la molécula de ADN.

- 2) El proceso puede repetirse infinidad de veces a lo largo de la vida de la célula, a diferencia de la replicación que es un proceso que marca la división celular, se dice que es **reiterativo**. Una región concreta de ADN puede ser copiada multitud de veces dando lugar a la formación de múltiples moléculas iguales de ARN.
- 3) El proceso no afecta a la estructura del ADN, es un proceso **conservador** de la molécula de ADN, el gen o genes copiados permanecen iguales.
- 4) El proceso es **monocatenario**, afecta a una sola de las cadenas del ADN, y la copia resultante, o ARN es una molécula de una única cadena o monocatenaria. La situación de los genes a copiar puede localizarse en cualquiera de las dos cadenas del ADN, la cadena que funciona como molde para la síntesis de ARN se la denomina hebra molde (-), y la cadena complementaria hebra no molde (+). Genes diferentes pueden usar diferentes cadenas como molde.

### ENZIMAS QUE PARTICIPAN EN LA SÍNTESIS DE ARN

A nivel de las células procariotas, la enzima que se describió en primer lugar fue una ARN polimerasa dependiente de ADN, encargada de formar los distintos tipos de ARN a partir de los ribonucleótidos activados (ATP, GTP, CTP y UTP). La enzima cataliza la siguiente reacción.



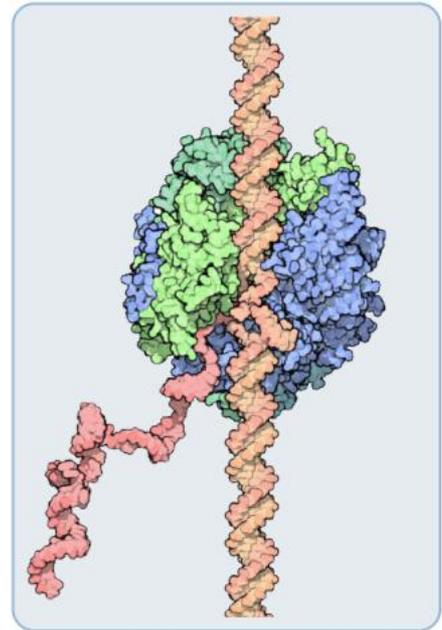
La forma de establecer el enlace fosfodiéster consiste en unir el nucleótido entrante por su extremo 5' a la cadena en crecimiento por su extremo 3' libre, siendo por lo tanto la dirección de síntesis 5'→3'.

Para la síntesis sólo se usa una cadena de ADN molde que es copiada en su dirección 3'→5', la cadena de ARN en formación queda situada en dirección antiparalela a la cadena molde de ADN. Cada uno de los nucleótidos de la cadena en formación, guarda el principio de complementariedad de bases con la salvedad de que las bases de adenina del ADN copiado darán lugar a bases de uracilo en la copia de ARN.

Una diferencia importante de esta enzima es que no requiere cebador pudiendo comenzar la síntesis con los dos ribonucleótidos iniciales. El punto de inicio viene "señalado" en el ADN por unas secuencias concretas denominadas **promotores**, siendo característico que el primer ribonucleótido sea púrico y conserve todos sus grupos fosfato.

A lo largo del proceso se forma una doble hélice entre el ADN y el ARN en formación, que recibe el nombre de híbrido ADN-ARN.

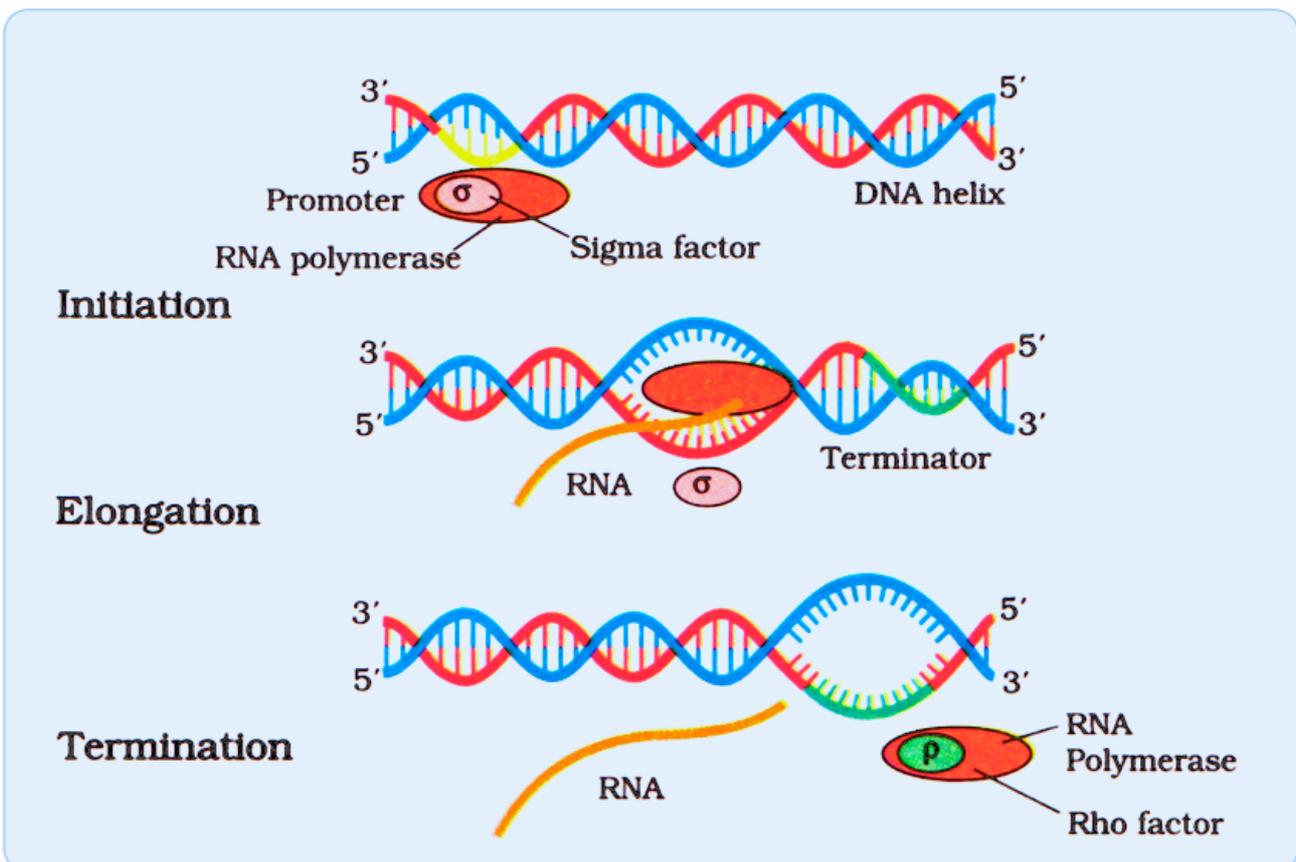
La ARN polimerasa es una enzima compleja formada por 5 subunidades ( $\alpha$   $\alpha$   $\beta$   $\beta'$   $\omega$ ) que forman su núcleo y una sexta subunidad ( $\sigma$ ), que se encuentra unida a la enzima en los momentos iniciales del proceso. Carece de actividad exonucleasa lo cual implica que en el proceso de polimerización, que desarrolla a una velocidad media de unos 50 nucleótidos por segundo (entre 30 y 85), se cometen errores en una proporción de uno por cada  $10^4$  o  $10^5$  ribonucleótidos incorporados.



RNA Polymerase está compuesto de una docena de proteínas.  
(© David S. Goodsell of The Scripps Research Institute).

### FASES DE LA TRANSCRIPCIÓN

Se puede dividir el proceso en tres fases



## 1. Fase de inicio

La ARN polimerasa debe reconocer el punto de inicio de la síntesis. Esta zona del ADN, descrita como **promotor**, consiste en dos secuencias cortas de bases situadas 10 y 35 pares de bases del punto inicial de la síntesis. Por convenio, para describir la región del ADN dónde se sitúa el gen a transcribir, se da el número +1 al par de bases (ADN) dónde comienza la síntesis del ARN, hasta +n que será el último par de bases dónde acaba la síntesis. Tal y como copia la ARN polimerasa, este último par de bases estará situado hacia el extremo 3' de la cadena molde (ADN) describiéndose el desplazamiento de la ARN polimerasa en esta región como "aguas abajo". La secuencia promotora, que está en la cadena molde situada hacia el extremo 5', se denomina secuencia "aguas arriba", y se expresa -1 a - n. De ahí el hecho de que los promotores se sitúen a -10 y a -35 del punto de aparición del ARN.

Los promotores más frecuentes presentan una secuencia estándar o secuencia consenso en las que ciertos nucleótidos aparecen con mayor frecuencia. Las secuencias consenso más frecuentes son dos; la primera situada a -10, denominada secuencia TATA o caja de Pribnow es 5'TATAAT3', y la segunda situada a -35 es 5'TTGACA3'.

La ARN polimerasa se une al ADN migrando hasta los promotores, cuando llega a esa posición se produce el desenrollamiento del ADN en una sección de unos 17 nucleótidos (en la secuencia -10), formando lo que se denomina **burbuja de transcripción**.

Para realizar el reconocimiento del promotor la enzima necesita la subunidad  $\sigma$ , y en el momento en que se hayan realizado las primeras incorporaciones de nucleótidos ésta se disociará de la enzima.

## 2. Fase de elongación

Durante esta fase se produce el crecimiento de la cadena por incorporación de ribonucleótidos con bases complementarias, que forman el híbrido ADN-ARN en una secuencia de unos 12 pares de bases. A medida que la ARN polimerasa avanza por la cadena molde de ADN los dos componentes del híbrido se van separando, volviendo la cadena de ADN a su configuración primitiva de doble hélice. La ARN polimerasa mantiene rotos los enlaces entre las cadenas en un segmento de 17 pares de bases, desenrollando el ADN por delante y enrollándolo por detrás.

## 3. Fase de terminación

La ARN polimerasa continúa la copia de ADN hasta la presencia de una secuencia concreta de terminación que provoca su disociación. La secuencia de terminación suele estar formada por una repetición de bases de adenina que se transcribe como una secuencia de uracilos en el ARN sintetizado.

Uno de los procedimientos para terminar la transcripción depende de la presencia de un factor proteico denominado factor  $\rho$  (Rho). Esta proteína funciona como una helicasa respecto al hí-

brido ADN-ARN, y con gasto energético provoca la rotura de los enlaces que mantienen al ARN recién sintetizado unido al ADN y causa la separación de la ARN polimerasa de la cadena de ADN.

Otra forma de terminación de la transcripción, independiente del factor  $\rho$ , consiste en la formación de una estructura en horquilla, formada por 15 ó 20 nucleótidos del ARN, que rompe los enlaces de parte del híbrido ya que en la secuencia final contiene una serie de bases inestables (A y U) que facilitan la disociación del complejo.

En el caso de células procariotas la secuencia que se transcribe suele estar formada por más de un gen por lo que el ARN se denomina **policistrónico**, y si es ARN mensajero llevará información para varias cadenas polipeptídicas distintas.

## **CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSCRIPCIÓN EN CÉLULAS EUCARIOTAS**

La transcripción es un proceso básicamente muy parecido en procariotas y eucariotas, presentando en estos últimos ciertos aspectos diferenciales que le añaden complejidad.

Los eucariotas tienen tres ARN polimerasas, I, II y III, cada una con una función específica y con sus diferentes promotores. Por otro lado la actividad de estas polimerasas se inicia con la necesaria presencia de unas proteínas denominadas factores de transcripción. Estas moléculas modulan la fijación de la enzima al promotor; y forman, junto con la ARN polimerasa, un complejo proteico preparado para iniciar la síntesis de ARN en los lugares correctos.

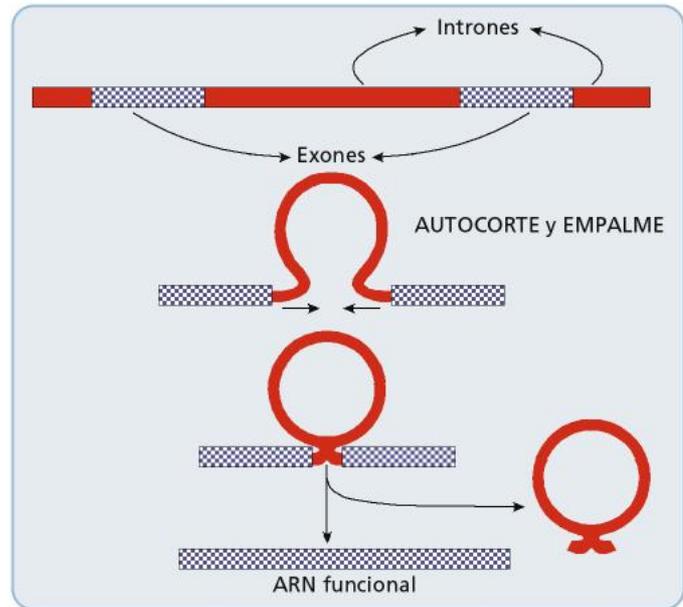
## **MADURACIÓN DEL ARN**

La mayor parte de las moléculas de ARN procariotas y la totalidad de las eucariotas recién sintetizadas, los denominados **transcritos primarios**, han de pasar por una serie de modificaciones o cambios que se conocen con el nombre de maduración del ARN o procesos postranscripcionales. Una de las características más sorprendentes que se producen en este proceso, es la participación de moléculas de ARN que tienen actividad catalítica o enzimática.

Los transcritos primarios de los ARNm y ARNt son los que experimentan más modificaciones. Dentro de todos los posibles sistemas de maduración se analizarán tres tipos fundamentales.

- 1) Corte y empalme.** En el caso de los ARNm de eucariotas que llevan información de un gen (monocistrónicos), las secuencias con información para el polipeptido no están contiguas, sino que están separadas por segmentos de ARN sin función codificante. Estas secuencias no codificantes se denominan **intrones**, y las secuencias codificantes, **exones**. Para obtener un ARNm funcional se han de eliminar los intrones a través de un proceso denominado de corte y empalme ("*splicing*"), permitiendo que los exones formen una secuencia ininterrumpida.

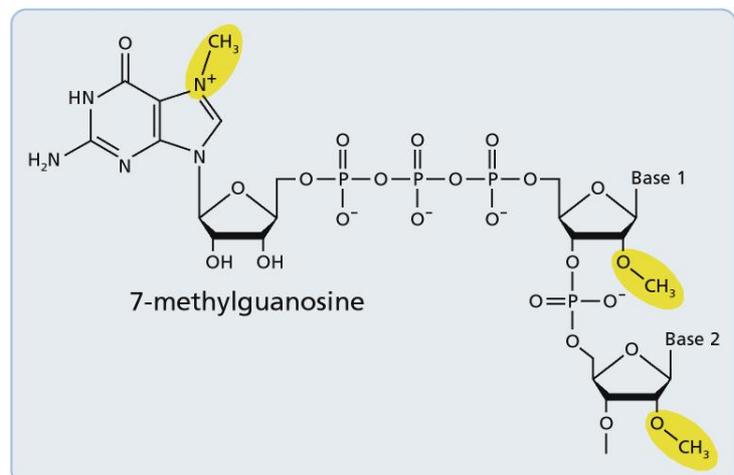
Existen varios tipos de intrones que se diferencian por su forma de ser eliminados de la secuencia polinucleotídica. Algunos experimentan autocorte y empalme, sin necesidad de participación de proteínas; otros, los mayoritarios, requieren la acción de un complejo ARN-proteína para realizar la reacción de corte y empalme. El ARN que participa en este complejo es el nuclear pequeño (ARNsn), con cinco tipos moleculares, que forma complejos con proteínas denominados "ribonucleoproteínas".

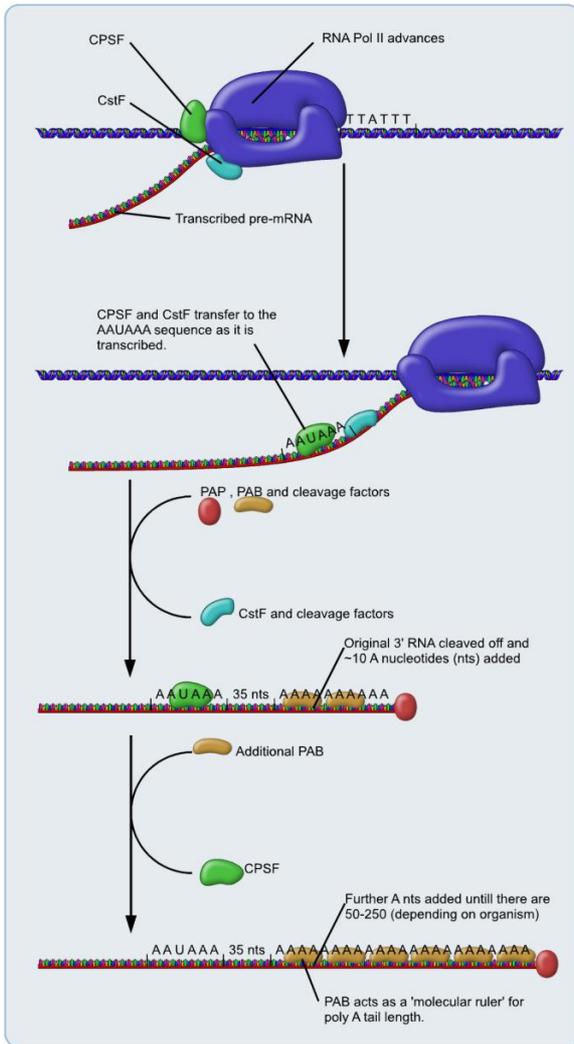


- 2) Corte.** Los ARN ribosómicos, tanto de procariontas como de eucariotas, son sintetizados como largos transcritos primarios, que darán origen mediante secciones o cortes adecuados a los distintos tipos moleculares de ARNr.

Los ARNt, con 40 ó 50 tipos diferentes por célula, se forman a partir de transcritos más grandes, que posteriormente son cortados por sus extremos 3' ó 5'.

- 3) Modificaciones de adición.** Los ARNm de células eucariotas se caracterizan por presentar rasgos comunes en ambos extremos de la cadena. La mayoría tiene en su extremo 5' un **casquete** formado por un nucleótido metilado de guanosina unido a través de un enlace 5'-5'trifosfato. En el extremo 3' tiene una **cola** de poliA formada por 20 a 250 residuos adenilato. Los ARNt también presentan modificaciones en los extremos, en el 3' es añadida la secuencia nucleotídica CCA, catalizada por la enzima ARNnucleotidiltransferasa.





The process of polyadenylation (© Zephyris).

**4) Modificación de bases.** En los ARNt, existen por último modificaciones químicas realizadas sobre las bases, como metilaciones, desaminaciones o reducciones; estas bases situadas en lugares concretos de la estructura del ARNt determinan su estructura espacial o conformación natural.