

# Transmisión de la información genética

Comisión de Genética Molecular

Preparado por: AM Sánchez De Abajo <sup>1</sup>

## ÍNDICE

1. Introducción
2. Estructura del ADN
3. Replicación del ADN
  - 3.1. Replicación de los extremos de un cromosoma (telómeros)
4. Transcripción del ADN
  - 4.1. Etapas de la transcripción
    - Iniciación
    - Elongación
    - Terminación
    - Maduración
5. Traducción del ADN
  - 5.1. Etapas de la traducción
    - Activación de los aminoácidos
    - Iniciación
    - Elongación
    - Terminación
6. Conclusiones
7. Bibliografía

## 1. INTRODUCCIÓN

Entre las numerosas propiedades de los organismos vivos, hay una que es esencial para la continuación de la vida: un organismo debe ser capaz de *replicarse*. En una célula la información necesaria para su replicación se encuentra en el material genético, en una molécula llamada ácido desoxirribonucleico o ADN. La información sólo es útil si existe un mecanismo para expresarla. De este modo, en los sistemas biológicos la información contenida en el ADN se copia en una molécula llamada ácido ribonucleico o ARN mediante un proceso llamado *transcripción* y, a continuación, esta información se *traduce* en forma de una proteína. Así, la información biológica almacenada en el ADN fluye del ADN al ARN y, por último, a las proteínas.

## 2. ESTRUCTURA DEL ADN

El ADN está formado por dos cadenas complementarias de polinucleótidos dispuestas en forma de doble hélice **antiparalela**<sup>a</sup>. El esqueleto de azúcar-fosfato se dispone en el exterior de la hélice y las bases nitrogenadas se apilan en el interior. Las dos cadenas están unidas entre sí mediante puentes de hidrógeno que se

establecen entre bases complementarias. La adenina (A) se aparea siempre con la timina (T) mediante dos puentes de hidrógeno, y la guanina (G) con la citosina (C) mediante tres puentes de hidrógeno.

## 3. REPLICACIÓN DEL ADN

La transferencia de la información genética desde una célula parental a las dos células hijas exige duplicar de forma precisa la molécula de ADN. Una vez resuelta la estructura molecular del ADN en 1953, James D. Watson y Francis H. Crick comprendieron que la estructura en sí sugería un posible mecanismo de replicación, en el cual cada una de las hebras actuaría de molde para la síntesis de su cadena complementaria. Posteriormente, se comprobó que el modelo de **replicación semiconservativa**<sup>b</sup> era correcto (1).

En eucariotas, la replicación del ADN se inicia cuando el complejo multiproteico de reconocimiento de orígenes de replicación (ORIs) se une al ADN en regiones ORI y recluta las helicasas, polimerasas y factores asociados necesarios para la replicación del ADN (figura 1). Cada cromosoma contiene numerosos ORIs, pero no todos los ORIs son funcionales en cada ronda de replicación. La etapa del desarrollo embrionario, el tipo celular u otros factores determinan el subgrupo de ORIs activos en cada ronda de replicación. La replicación progresa bidireccionalmente a partir de los ORIs activos hasta que el cromosoma completo se ha replicado. No todas las regiones ORIs de un organismo son idénticas. De hecho, recuerdan a las secuencias promotoras de la transcripción (ver más adelante) en el sentido de que son estructuras modulares altamente variables y complejas (2).

En eucariotas se han descrito cinco ADN polimerasas, siendo tres de ellas ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) las que principalmente catalizan la síntesis del ADN (tablas I y II). Debido a que las hebras de ADN son antiparalelas y las ADN polimerasas catalizan la elongación de la cadena exclusivamente en dirección 5'-3', sólo la cadena 5'-3' puede ser copiada de forma **continua** (hebra conductora). La cadena opuesta (hebra retardada), se sintetiza de forma **discontinua** en fragmentos (llamados de Okazaki), que posteriormente son ligados para formar una hebra continua (figura 1). El ADN de las células eucariotas está unido a proteínas histonas. Lógicamente, la replicación del ADN está acoplada a la síntesis de histonas. En cada ciclo de replicación del ADN el número de histonas se duplica. Parece ser que las histonas recién sintetizadas se ensamblan con el dúplex de la cadena retardada, mientras que las histonas originales permanecen en el dúplex de la hebra conductora (1).

Composición de la Comisión: V. Díaz Golpe (Presidente), C. Alonso Cerezo, M. Baiget, C. Cañadas Castañeda, A. Carrillo, O. Díez Gubert, B. Ezquieta, M. Lucas, J. Molano, AM. Sánchez de Abajo, J. Oriola, A. Romero Alfonso.

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica Clínica  
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

<sup>a</sup>Antiparalelas: cadenas orientadas en direcciones opuestas (una cadena 5'-3' y la otra cadena 3'-5').

<sup>b</sup>Semiconservativa: la replicación del ADN produce dos moléculas de ADN bicatenario hijas, ambas formadas por una cadena parental y una cadena recién sintetizada.

**Tabla I.** Propiedades bioquímicas de las ADN polimerasas en eucariotas

	Polimerasa $\alpha$	Polimerasa $\delta$	Polimerasa $\epsilon$	Polimerasa $\beta$	Polimerasa $\gamma$
Localización	Nuclear	Nuclear	Nuclear	Nuclear	Mitocondrial
Actividad 3'-5' exonucleasa	No	Sí	Sí	No	Sí
Actividad primasa	Sí	No	No	No	No
Procesividad	Baja	Alta	Alta	Baja	Alta
Fidelidad	Alta	Alta	Alta	Baja	Alta
Replicación	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Reparación	No	?	Sí	Sí	No

**Tabla II.** Funciones de las ADN polimerasas implicadas en la replicación de eucariotas

ADN polimerasa $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Está involucrada en la iniciación de la replicación</li> <li>Esta enzima está compuesta por cuatro subunidades. Las subunidades 50-KD y 60-KD tienen actividad primasa (sintetizan cebadores de ARN de 8-10 nucleótidos y luego añade sobre este ARN unos 20 nucleótidos de ADN)</li> <li>La subunidad de 180-KD posee la actividad polimerasa. Esta enzima tiene una baja procesividad de síntesis del ADN (aproximadamente 200 nucleótidos)</li> <li>Carece de actividad 3'-5' exonucleasa aunque tiene una alta fidelidad</li> </ul>
ADN polimerasa $\delta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Es la principal polimerasa en el proceso la replicación del ADN</li> <li>Tiene actividad exonucleasa 3'-5', pero carece de actividad primasa</li> <li>Interacciona con PCNA (<i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i>) consiguiendo de este modo una alta procesividad</li> </ul>
ADN Polimerasa $\epsilon$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Participa en procesos de reparación aunque su papel no está claro. Puede sustituir a la ADN polimerasa <math>\delta</math> en la síntesis de la hebra retrasada</li> </ul>
ADN Polimerasa $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Participa en procesos de reparación del ADN (no participa en la replicación)</li> </ul>
ADN Polimerasa $\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Replica el ADN mitocondrial</li> </ul>

La replicación se inicia en secuencias específicas del ADN, denominadas orígenes de replicación (ORIs). En estas secuencias de ADN se ensambla de forma secuencial el complejo multiproteico que constituye la maquinaria de replicación. En primer lugar, las helicasas rompen los puentes de hidrógeno contribuyendo a la apertura de la hélice. La proteína RPA "*Replication Protein A*" se une a las cadenas individuales del ADN manteniéndolas separadas. De este modo, se forman las dos horquillas de replicación, una a cada lado de la burbuja de replicación.

- La **hebra conductora** se sintetiza de forma continua. En primer lugar, la ADN polimerasa  $\alpha$  con actividad primasa sintetiza un cebador de RNA. Sobre este cebador de RNA, la ADN polimerasa  $\alpha$  con actividad polimerasa añade unos nucleótidos de ADN (creando un cebador de 10 nucleótidos de RNA + 10-20 nucleótidos de ADN). Posteriormente, RFC "*Replication Factor C*" une PCNA "*Proliferating Cell Nuclear Antigen*" al final del cebador y PCNA desplaza a la ADN polimerasa  $\alpha$ . Como último paso, la ADN polimerasa  $\beta$  se une a PCNA en el extremo 3' consiguiendo de este modo una alta procesividad en la síntesis del ADN.

- La **hebra retardada** se sintetiza de forma discontinua en fragmentos cortos de ADN (fragmentos de Okazaki). Al principio comienza de igual modo que la hebra conductora, excepto que los cebadores de RNA son sintetizados por la ADN polimerasa  $\alpha$  cada 50 nucleótidos y consisten en 10 nucleótidos de RNA + 10-20 nucleótidos de ADN. Posteriormente, RFC une PCNA al final del cebador y PCNA desplaza a la ADN polimerasa  $\alpha$ . La ADN Polimerasa  $\beta$  se une a PCNA y produce la elongación de los fragmentos hasta que hace contacto con el extremo de otro fragmento de Okazaki. RNasa H1 elimina todos los nucleótidos de RNA del cebador, excepto el último. Y es el complejo FEN1/RTH1 exonucleasa el que elimina el último ribonucleótido. La ADN polimerasa  $\delta$  rellena con ADN el hueco que se ha producido al eliminarse el cebador de RNA. Como paso final, la ADN ligasa une los distintos fragmentos de Okazaki (figura 1).

### 3.1 Replicación de los extremos de un cromosoma (telómeros)

En el mecanismo anteriormente descrito, la necesidad de cebadores impide replicar los extremos de moléculas de ADN lineales. Inevitablemente, en cada ciclo de duplicación los cromosomas se acortan, produciéndose pérdidas del orden de 50 a 200 pares de bases por división celular. Para compensar esta pérdida existen las estructuras teloméricas y la enzima telomerasa.

Los extremos de los cromosomas eucarióticos, denominados telómeros, son estructuras altamente especializadas formadas por ADN y proteínas. El ADN telomérico está constituido por miles de repeticiones en tándem de secuencias cortas ricas en guanina. En el caso de los humanos y todos los vertebrados estudiados, la secuencia repetitiva es TTAGGG. La longitud de los telómeros es específica de especie y en el caso humano oscila entre 5 y 15 Kilobases. El número exacto de repeticiones en tándem varía en función del individuo, el tipo celular y el cromosoma concreto. El extremo 3' del ADN telomérico

finaliza en una cadena sencilla rica en guaninas denominada *G-strand overhang*, que en el caso de los humanos tiene una longitud de 130 a 210 nucleótidos. Esta estructura es esencial para la estabilidad de los telómeros. La telomerasa<sup>c</sup> es la enzima que utilizan la mayoría de los organismos eucariotas para el mantenimiento de sus telómeros. Se trata de una ADN polimerasa con actividad transcriptasa inversa, que utiliza su componente ARN como molde para elongar las extensiones 3' de cadena sencilla de los extremos cromosómicos, mediante la síntesis de novo de ADN telomérico. Este mecanismo se divide convencionalmente en tres pasos: reconocimiento del sustrato, elongación y translocación (figura 2). Tras la actuación de la telomerasa, la ADN polimerasa sintetiza la cadena complementaria (3).

## 4. TRANSCRIPCIÓN DEL ADN

El primer paso de la expresión génica es la transcripción, proceso por el cual se sintetiza una molécula de ARN complementaria a una de las cadenas del ADN. Los genes pueden estar orientados tanto en sentido de centrómero a telómero como en el inverso, por lo que las dos cadenas de ADN son codificantes. Por otro lado, hay que tener en cuenta que distintos genes pueden estar parcialmente solapados en la secuencia de ADN, ya sea en la misma orientación o en orientaciones inversas.

De forma análoga al ADN, el ARN es un polímero lineal de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster entre carbonos 5' y 3'. Sin embargo, existen diferencias estructurales importantes. En

<sup>c</sup>La actividad telomerasa es máxima en células pluripotenciales y es indetectable en células diferenciadas. Uno de los requisitos para la inmortalización celular es la reactivación de la telomerasa.

primer lugar, el azúcar (pentosa) que contiene cada nucleótido es ribosa en lugar de 2'-desoxirribosa. Además, la base nitrogenada timina no está presente, y en su lugar aparece el uracilo. Finalmente, las moléculas de ARN son generalmente monocatenarias y de tamaños muy variables.

Clásicamente, los principales productos de la transcripción son: ARN transferente (**ARNt**) que activa a los aminoácidos y los transporta al ribosoma para la síntesis de proteínas, ARN ribosómico (**ARNr**) que constituye la mayor parte del ribosoma y, ARN mensajero (**ARNm**) que codifica la secuencia de los aminoácidos en las proteínas. En la actualidad, esto debe considerarse una simplificación de la realidad, ya que cada vez existen más datos que demuestran la presencia de un número elevado de genes que codifican ARNs con diferentes actividades biológicas *per se*. El ARNr supone más del 80% del total de los ARNs. Las moléculas de ARNr y ARNt son extremadamente estables, mientras que las de ARNm son degradadas tras su traducción por la maquinaria de la síntesis de proteínas.

La transcripción de los genes nucleares está catalizada principalmente por tres ARN polimerasas. La ARN polimerasa I transcribe los numerosos genes que codifican el ARN precursor policistrónico ARNr. En humanos existen regiones ricas en genes ARNr en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22. Cada una de estas regiones contiene un número aproximado de 300 a 400 genes ARNr dispuestos en tándem. La ARN polimerasa II transcribe todos aquellos genes cuyos productos serán traducidos en proteínas, así como varios genes que codifican moléculas pequeñas de ARN involucradas en el procesamiento del ARN. La ARN polimerasa III transcribe genes que codifican a varias moléculas de ARN pequeño (tabla III).

La transcripción se inicia en las **regiones promotoras proximales**<sup>d</sup>. Para poder unirse al ADN, las ARN polimerasas necesitan interactuar con los **factores de transcripción**<sup>e</sup> generales (también llamados basales) y otras numerosas proteínas asociadas. Tanto la estructura de los promotores proximales como los factores de transcripción generales son específicos para cada ARN polimerasa. Además de secuencias promotoras proximales, existen las denominadas secuencias promotoras distales (que se pueden extender cientos de nucleótidos en 5' del promotor proximal) y otras secuencias reguladoras (*potenciadores/enhancers* y *silenciadores*) que pueden localizarse a gran distancia (del orden de kilobases) del promotor proximal, tanto en dirección 5' como en dirección 3' (incluyendo regiones intragénicas). La acción coordinada de todos estos elementos regula de manera fina los niveles de expresión de cada gen (1).

## 4.1 Etapas de la transcripción

### Iniciación

Donde mejor está caracterizada la bioquímica de este proceso es en el caso de los promotores de clase II, que son los promotores dependientes de la ARN polimerasa II, con secuencia consenso TATAAAA (denominada "caja TATA"). En estos promotores, los complejos de preiniciación se forman a partir de múltiples interacciones entre la holoenzima ARN polimerasa II y los denominados *general transcription factors* (GTFs) TFIIA, -B, -D, -E, -F, -H y -J. El proceso de formación del complejo se considera secuencial. Se iniciaría con la unión de TFIID al promotor. Una vez unido TFIID al promotor, se incorporan al complejo de forma secuencial en primer lugar TIIA y -B, a continuación TIIF y la propia ARN polimerasa II y finalmente TIII, -H y -J. Hay que tener presente que TFIID es en sí mismo un complejo multiproteico compuesto por la proteína TBP (*TATA binding protein*), que se une directamente al ADN, y al menos otras 14 proteínas conocidas generalmente como TAFs (*TBP associated factors*) (Figura 3) (4), (5).

### Elongación

Una vez formado el complejo de preiniciación, el extremo C-terminal de la ARN polimerasa II (dominio CTD) es fosforilado en numerosos residuos. Esto provoca un cambio conformacional en la polimerasa, de modo que se libera del complejo de preiniciación y comienza la síntesis del transcrito primario (figura 4). Existen distintos factores de elongación que regulan la velocidad de síntesis y la procesividad de la enzima (5).

### Terminación

No se han identificado las secuencias consenso de terminación de la transcripción. Se supone que la terminación depende de las mismas señales que son responsables del procesamiento del extremo 3' del ARN. En el caso de los ARNs poliadenilados, las mismas señales que determinan con precisión el nucleótido donde debe cortarse el ARN y añadirse la cola de poliA son las que dirigen el proceso de terminación. Las señales de poliadenilación están bien caracterizadas en humanos. Los elementos esenciales son una secuencia de seis nucleótidos altamente conservada (AAUAAA) localizada a 10-30 nucleótidos en 5' del sitio de corte y una secuencia menos conservada pero rica en Us o Gs y Us en posición 3' del sitio de corte (figura 5) (6).

**Tabla III.** ARN polimerasas que catalizan la transcripción de los genes en eucariotas

ARN polimerasa	Localización	Copias por célula	Tipo de transcritos
ARN polimerasa I	nucleolo	40.000	Pre-ARNr 35-47S
ARN polimerasa II	nucleoplasma	40.000	hnARN o pre-ARNm snARN U1, U2, U4, U5
ARN polimerasa III	nucleoplasma	20.000	ARNr 5S ARNt snARN U6 ARN 7S Otras moléculas de ARN pequeño
ARN polimerasa mitocondrial	mitocondrias	?	Genes mitocondriales
ARN polimerasa de cloroplastos	cloroplastos	?	Genes de los cloroplastos

<sup>d</sup>El promotor es una secuencia de ADN que permite que un gen sea transcrito, sirve para dar la señal de comienzo a la RNA polimerasa.

<sup>e</sup>Los factores de transcripción son proteínas que deben unirse al ADN en zonas promotoras para que pueda unirse la RNA polimerasa.

### Maduración

Todos los productos primarios de la transcripción se procesan hasta sus formas maduras mediante una serie de modificaciones. Estas modificaciones afectan al extremo 3', al extremo 5' y pueden incluir la eliminación de secuencias internas no codificantes denominadas intrones.

### ARNt

La maduración de un ARNt requiere cinco pasos esenciales:

- 1) La eliminación del extremo 5' por la ARNsa P
- 2) La eliminación del extremo 3' por el efecto combinado de diversas endonucleasas y exonucleasas
- 3) La adición del trinucleótido CCA al extremo 3'
- 4) Corte y empalme "splicing" de intrones en algunos ARNt (en el caso de los humanos, tan sólo el 6% de los genes de ARNt contienen intrones) por la acción combinada de una endonucleasa que escinde el intrón y una ligasa que une los exones,
- 5) Numerosas modificaciones (particularmente metilaciones y desaminaciones) de los ARNt en múltiples residuos (figura 6) (7).

### ARNr

En eucariotas, el procesamiento del ARN ribosomal tiene lugar fundamentalmente en un subcompartimento del núcleo denominado nucleolo. En él, la ARN polimerasa I genera un gran ARN precursor policistrónico (pre ARNr) que contiene la secuencia de los ARNr maduros 18S, 5.8S y 28S. Este ARN precursor es modificado químicamente en numerosos residuos y procesado por numerosas exo- y endonucleasas hasta producir los ARNr maduros. El ARNr 5S se transcribe independientemente en forma de precursor (pre ARNr5S) por la ARN polimerasa III (8).

### ARNm

Los transcritos primarios del ARNm (pre-ARNm o ARN<sup>hn</sup>) son procesados por modificación de bases (formación del CAP), poliadenilación y "splicing" (figura 7).

• Formación del CAP en el extremo 5': consiste en la adición de un nucleótido de 7-metil guanina al extremo 5' del ARN mediante un enlace 5'-5' trifosfato. Esta estructura (denominada CAP) tiene, al menos, dos funciones esenciales. Por un lado, estabiliza los ARNs nacientes, al impedir su degradación por 5'-exonucleasas. Por otro lado, el CAP es una estructura crítica para la iniciación correcta de la traducción. Además, la estructura CAP se ha implicado en la regulación de la exportación al citoplasma y en la regulación del *splicing*.

• Poliadenilación en el extremo 3': la poli-A polimerasa introduce de 200-250 adeninas (cola de poli-A). La secuencia poli-A estabiliza el ARN al protegerlo de la acción de 3'-exonucleasas. Además, se cree que la secuencia poli-A está implicada en la terminación de la transcripción, en la exportación del mensajero al citoplasma y en la regulación de la traducción (6).

• "Splicing": corte de los intrones y empalme de los exones del ARN. El "splicing" del pre-ARNm depende de un conjunto de cuatro ribonucleoproteínas (snRNPs) que se ensamblan para formar un complejo, el cual permite que la reacción tenga lugar de una manera ordenada y secuencial. En la mayoría de los pre-ARNm los intrones comienzan con GU y finalizan con AG. Por su naturaleza, el mecanismo de *splicing* permite procesar el ARN de numerosas

formas alternativas. De hecho, el denominado "splicing alternativo", que puede ser constitutivo o específico de tejido, es una de las principales causas por el que el número de proteínas codificadas por un genoma es mucho mayor que el número de genes. El proceso de *splicing* está estrechamente acoplado al proceso de transcripción, de tal modo que el proceso de eliminación de intrones y empalme de exones se realiza a medida que dichas secuencias se transcriben, sin esperar a que la ARN polimerasa II haya finalizado la transcripción del gen completo. Por esta razón, la velocidad de transcripción modifica la forma en la que un gen es procesado por *splicing*. Una vez eliminados los intrones, determinados complejos multiproteicos quedan unidos al ARN en las uniones exón-exón. Estos complejos actúan favoreciendo la traducción (6), (9).

## 5. TRADUCCIÓN DEL ARN

La traducción es el proceso por el cual una molécula de ARNm da lugar a una secuencia de aminoácidos (proteína). En la traducción los nucleótidos (A, U, C, G) se leen de tres en tres sin solaparse. De este modo, tres nucleótidos (codón) dan lugar a un aminoácido.

Se llama código genético al conjunto de unidades informativas, codones o tripletes de nucleótidos, que codifican la secuencia de aminoácidos de las proteínas. El código genético es prácticamente universal y está formado por 64 tripletes ( $4^3=64$ ). De los 64 codones posibles, 61 codifican aminoácidos y tres son codones de parada (UAA, UAG, UGA). Como los aminoácidos son sólo 20 existen tripletes sinónimos. El punto de partida para la lectura de los codones define la pauta de lectura de un gen. Generalmente, la traducción se inicia a partir del primer codón AUG (codifica a metionina), presente en el mensajero (figura 8). Este codón determina el marco de lectura del gen. Una alteración en el marco de lectura, que puede ser producido por una inserción o deleción, modifica por completo el mensaje.

El código genético tiene una serie de características principales:

- No tiene solapamiento.
- No es ambiguo, es decir un codón indica un solo aminoácido.
- Es degenerado. La mayor parte de los aminoácidos (salvo metionina y triptófano) son codificados por más de un codón (codones sinónimos). Las diferencias entre los codones que codifican un mismo aminoácido se encuentran generalmente en la tercera base de los tripletes.

Las moléculas de ARNt son intermediarias entre las proteínas y los ácidos nucleicos. Todas las moléculas de ARNt comparten unas características estructurales comunes (figura 9). El anticodón del ARNt está formado por tres nucleótidos que interactúan con el codón del ARNm mediante emparejamiento de bases complementarias. Estas interacciones permiten cierta flexibilidad estructural (balanceo) en la posición 5', donde pueden tener lugar emparejamientos de bases distintos a los del tipo Watson-Crick.

Los ARNts sirven como adaptadores entre los codones del ARNm y los aminoácidos apropiados. En humanos, se han identificado más de 400 genes que codifican ARNts distintos. Existen ARNts (isoaceptores) que, uniendo el mismo aminoácido poseen distintos anticodones. También existen numerosos ARNts (*isodecoder tRNAs*) con secuencias distintas que, sin embargo, contienen el mismo anticodón (y por supuesto unen el mismo aminoácido) (10). No existen moléculas de ARNt estándar con anticodones para los codones de parada. Sin



embargo, el codón UGA, en determinados contextos, puede codificar no para una señal de parada, sino para la incorporación a la proteína naciente del aminoácido selenocisteína (11).

El proceso de síntesis proteica se lleva a cabo en un complejo ARN-proteína denominado ribosoma. Los ribosomas de eucariotas son de 80S (una subunidad grande de 60S y una subunidad pequeña de 40S) (tabla IV). Las dos subunidades no están unidas entre sí permanentemente, sino que se asocian cada vez que se inicia una nueva cadena polipeptídica. Los ribosomas tienen dos sitios, el sitio A (aminoacilo) y el sitio P (peptídilo).

**Tabla IV.** Composición de los ribosomas eucarióticos

	Subunidad pequeña	Subunidad grande
Coefficiente de sedimentación	40S	60S
ARN		
Mayor	18S	28S
Menor		5.8S 5S
Proteínas	33 polipéptidos	49 polipéptidos

## 5.1 Etapas de la traducción

### Activación de los aminoácidos

Consiste en la preparación de los aminoácidos para entrar en la síntesis proteica. La activación de los 20 aminoácidos es catalizada por 20 enzimas dependientes de ATP, denominadas aminoacil-ARNt sintetasas. Las aminoacil-ARNt sintetasas son específicas para cada aminoácido, uniendo el aminoácido correcto a su ARNt. Algunos aminoácidos tienen más de un ARNt, pero cada ARNt reconoce sólo a un aminoácido.

### Iniciación

La subunidad pequeña del ribosoma se une al ARNm en su región 5' ("upstream") y comienza a descender en dirección 5'-3' hasta que se encuentra con el codón de inicio (AUG), metionina más cercana al extremo 5'. En este punto se unen la subunidad grande y el ARNt iniciador cargado con el anticodón UAC. El ARNt iniciador se une al sitio P del ribosoma (figura 10). Ahora el ribosoma está totalmente ensamblado y listo para iniciar la traducción.

**Tabla V.** Factores de iniciación, elongación y terminación en eucariotas

Factores de iniciación	
eIF-1, eIF-2	Une Met-ARNt a los ribosomas en el complejo con GTP
eIF-3	Impide la reasociación de las subunidades ribosomales
eIF-4A, eIF-4B, eIF-4E eIF-4F	Responsables de la unión al extremo bloqueado del ARNm y desdoblamiento alguna estructura secundaria para capacitar a los ribosomas en el reconocimiento del codón de inicio.
eIF-5	Libera eIF-2 y eIF-3 del ribosoma y permite la unión de la sub-unidad 60S
eIF-6	Involucrada en la disociación del ribosoma en sus subunidades
GEF (factor de intercambio de la guanina)	Recicla el eIF-2 mediado por el intercambio de GDP por ATP
Factores de elongación	
EF-1 $\alpha$ (53KDa)	Unir aminoacil-t-ARN al sitio A del ribosoma
EF-1 $\beta\gamma$ (50/38KDa)	Reciclar EF-1 $\alpha$
Factores de terminación	
eRF (con los tres codones de termino)	Reconoce los codones terminadores

### Elongación

Un aminoacil-ARNt (una molécula de ARNt covalentemente unida a su aminoácido) es capaz de reconocer y emparejarse con el siguiente codón del ARNm en el sitio A de la subunidad grande del ribosoma. El aminoácido que le precede (metionina al comienzo de la transcripción) se une al aminoácido que entra mediante un enlace peptídico. El ARNt iniciador es liberado del sitio P y el ribosoma se mueve al siguiente codón sobre la molécula de ARNm. El ARNt que ha llegado más recientemente, que es el que sostiene la cadena proteica creciente, cambia desde el sitio A al sitio P del ribosoma. De este modo deja el sitio A vacío para la llegada de un nuevo complejo aminoacil-ARNt (figura 10).

### Terminación

La síntesis proteica termina cuando el ribosoma alcanza un codón de parada (UAA, UAG, UGA). Los factores eRF ("protein release factors") reconocen estos codones de parada cuando llegan al sitio A. Así la unión de estas proteínas libera al polipéptido del ribosoma, obteniendo la energía para realizarlo de la hidrólisis de una molécula de GTP. El ribosoma se separa en sus dos subunidades, que posteriormente se podrán reensamblar cuando comience otra ronda de síntesis de proteínas.

En el proceso de traducción intervienen varios tipos de proteínas que actúan como factores de iniciación, elongación y terminación (tabla V).

Existen dos regiones que no se traducen en un gen (*untranslated regions*), una de ellas se encuentra entre la CAP y el AUG iniciador (metionina) denominándose "región 5' no traducida (5'UTR)" y la otra ocupa desde el codón de parada (*stop codon*) a la cola de poliA denominándose "región 3' no traducida (3'UTR)" (figura 7).

## 6. CONCLUSIONES

El contenido de ADN es idéntico en todas las células del ser humano, es decir contienen toda la información necesaria para la síntesis de todas las proteínas. Sin embargo, la célula no necesita expresar todos sus productos génicos al mismo tiempo, ni en la misma proporción. A su vez, el ser humano está compuesto de diferentes tejidos cuyas características individuales dependen de las proteínas específicas expresadas por sus tipos celulares. Así, la diferenciación, el desarrollo y la funcionalidad de los tejidos específicos dependen del conjunto de proteínas selectivamente expresadas por cada célula.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Lozano JA., Galindo JD, García-Borrón JC, Martínez-Liarte JH, Peñafiel R y Solano F. *Bioquímica y biología molecular*. McGraw-Hill Interamericana. 3ª edición. Temas 18-22. 2005.
2. Cvetic C, Walter JC. Eukaryotic origins of DNA replication: could you please be more specific?. *Semin Cell Dev Biol* 2005; 16:343-53.
3. Harrington L. Biochemical aspects of telomerase function. *Cancer Lett* 194:139-54.
4. Muller F, Tora L. The multicoloured world of promoter recognition complexes. *EMBO J* 23:2-8.
5. Holle GE. The influence of neural signal transduction on EEC gene expression under consideration of chromatin, following myenteric ablation (review). *Int J Mol Med* 2004;14:497-504.
6. Zhao J, Hyman L, Moore C. Formation of mRNA 3' ends in eukaryotes: mechanism, regulation, and interrelationships with other steps in mRNA synthesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999; 63:405-45.
7. Hopper AK, Phizicky EM. tRNA transfers to the limelight. *Genes Dev* 2003; 17:162-80.
8. Granneman S, Baserga SJ. Ribosome biogenesis: of knobs and RNA processing. *Exp Cell Res* 2004; 296:43-50.
9. Stamm S, Ben-Ari S, Rafalska I, Tang Y, Zhang Z, Toiber D, et al. Function of alternative splicing. *Gene* 2005; 344:1-20.
10. Goodenbour JM, Pan T. Diversity of tRNA genes in eukaryotes. *Nucleic Acids Res* 2006; 34:6137-46.
11. Commans S, Bock A. Selenocysteine inserting tRNAs: an overview. *FEMS Microbiol Rev* 1999; 23:335-51.

**Correspondencia:**

AM Sánchez De Abajo  
Servicio de Bioquímica Clínica  
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria  
Avda Marítima del Sur s/n  
35016 Las Palmas de Gran Canaria.  
anasdea@yahoo.es