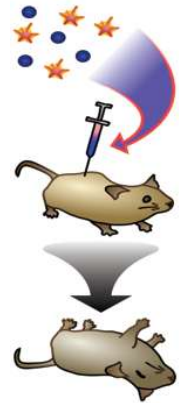


TEMA 13: EXPRESIÓN GÉNICA: REPLICACIÓN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN

1. PAPEL DEL ADN Y LOS GENES EN LA HERENCIA

A principios del siglo XX ya se sabía que los genes se encuentran en los cromosomas, pero la confirmación de que el ADN es la molécula portadora de información genética llegó durante las décadas siguientes con varios experimentos, entre los que destacan:

- **Experimentos de Griffith:** Investigó cepas patógenas y no patógenas de neumonía (*Streptococcus pneumoniae*) en ratones. Inyectando bacterias no patógenas vivas a ratones, los ratones sobrevivían mientras que si inyectaba bacterias vivas de la cepa patógena, se producía la muerte de los ratones. No obstante, los ratones no morían si se les inyectaba la cepa patógena muerta. Lo relevante para Griffith fue cuando descubrió que inyectando bacterias patógenas muertas junto a bacterias vivas no patógenas, los ratones seguían muriendo, por lo que existía un **factor transformante** que pasaba de las bacterias patógenas muertas a las otras bacterias vivas que en principio no causaban enfermedad.
- **Experimentos de Avery, McLeod y McCarty:** Descubrieron que el ADN era ese factor transformante que transformaba las bacterias vivas no patógenas en patógenas.
- **Experimento de Hershey y Chase:** Demostraron, marcando radiactivamente el ADN, que el ADN de un fago era el que se introducía en la célula bacteriana para la reproducción viral.



En cuanto a la relación de los genes con las proteínas, varios investigadores demostraron que había un paralelismo entre los genes o secuencias de ADN y las cadenas de polipéptidos (proteínas o enzimas):

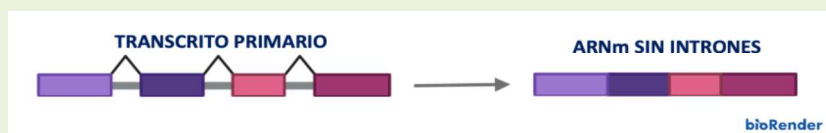
- **Hipótesis "un gen - una enzima" de Beadle y Tatum:** Estudiando el metabolismo del moho rojo del pan observaron que cada mutación en un gen (inducida con rayos X) podía ser relacionada con la pérdida de función de un enzima de una determinada vía metabólica.
- **Hipótesis de la colinealidad de Crick:** Tras averiguar junto a Watson (y a Rosalind Franklin) la estructura de la doble hélice del ADN, Crick estableció que existe una correspondencia entre la secuencia de bases en el ADN y la secuencia de aminoácidos en las proteínas.

¿Qué es un GEN?

En la genética clásica o mendeliana, el **gen** se define como la unidad elemental de la herencia, responsable de una característica concreta (un carácter).

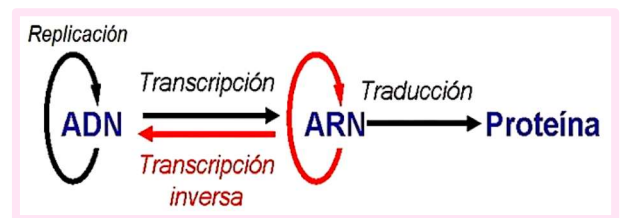
En genética molecular, un **gen** es una región del genoma que contiene la información necesaria para sintetizar un polipéptido. La mayoría de los **genes** son fragmentos de ADN que codifican una cadena polipeptídica (proteína), pero también existen otros genes que realizan funciones reguladoras.

En eucariotas, los genes poseen regiones codificantes llamadas **exones** (es decir porciones del gen que sí que codifican aminoácidos), alternadas con otras regiones no codificantes denominadas **intrones**, que se transcriben a ARNm pero que no se traducen a aminoácidos. Los intrones son eliminados del transcrito primario (también preARNm o ARNhn) como paso previo a la traducción (en la maduración de los ARNm eucariotas) en un proceso llamado "corte y empalme" o *splicing*.



2. DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

El dogma central de la biología molecular fue enunciado inicialmente por Crick y, posteriormente, se ha replanteado, añadiendo nuevos conceptos como la transcripción inversa o la duplicación del ARN.



El dogma central postula que el ADN puede duplicarse (**REPLICACIÓN**) y, por tanto, reproducirse y transmitir la información genética a la descendencia.

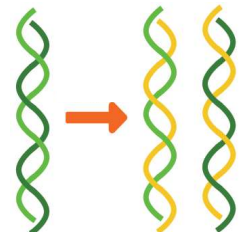
Además, el ADN se transcribe a ARNm (**TRANSCRIPCIÓN**) y este ARNm se traduce a una cadena polipeptídica o proteína (**TRADUCCIÓN**), que finalmente realizará la acción celular. Existen virus como el VIH, llamados *retrovirus*, en los que la información codificada por el ARN es capaz de transcribirse a ADN (**TRANSCRIPCIÓN INVERSA**). En algunos ribozimas, el ARN también es capaz de replicarse a sí mismo.

En definitiva, una secuencia del ADN determina la secuencia de aminoácidos de un polipéptido. La secuencia de aminoácidos determina la estructura tridimensional de la proteína y, por tanto, su funcionalidad. Una alteración en la secuencia del ADN (mutación) puede alterar también la secuencia de aminoácidos de la proteína y su estructura tridimensional, lo que puede provocar la pérdida de su función.

3. REPLICACIÓN DEL ADN

Es necesario que el ADN se transmita fielmente a las células hijas, por lo que debe originar copias exactas de sí mismo. Este proceso se denomina **replicación** o **duplicación** del ADN. En un principio, se propusieron varias hipótesis sobre cómo se producía la replicación:

- **Hipótesis conservativa:** la doble cadena original se mantiene y se sintetiza otra nueva doble cadena.
- **Hipótesis dispersiva:** las células hijas reciben fragmentos nuevos y antiguos al azar.
- **Hipótesis semiconservativa:** formulada por *Watson y Crick*, afirma que la doble hélice se separa y se fabrica una nueva hebra a partir de cada hebra original. De este modo, cada célula hija conserva una hebra original de la célula madre y una hebra nueva recién sintetizada (*es la hipótesis aceptada actualmente*).



Gracias a los **experimentos de Meselson y Stahl** se comprobó que la hipótesis semiconservativa era la correcta. Estos dos científicos cultivaron bacterias en presencia de nucleótidos marcados con ^{15}N (isótopo más pesado que el ^{14}N , más común). Posteriormente, cuando todos los nucleótidos del ADN bacteriano poseían ^{15}N , volvieron a hacer que las bacterias duplicaran su ADN esta vez con nucleótidos normales (con ^{14}N). Cogiendo muestras y midiendo la proporción entre $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$ de las distintas generaciones mediante ultracentrifugación, corroboraron que al replicarse, el ADN conserva una hebra original y sintetiza la otra hebra nueva.

3.1. Mecanismo de la replicación del ADN

La replicación se da **durante la fase S del ciclo celular** y se caracteriza principalmente porque:

- Es **semiconservativa** (se conserva una hebra original junto a una hebra nueva recién sintetizada).
- Se realiza en las dos hebras del ADN, aunque **una hebra se replica de forma continua y la otra lo hace de forma discontinua**.
- Es **bidireccional** ya las hebras del ADN original se separan en ambas direcciones a partir del origen de replicación, creando una horquilla de replicación hacia cada lado.
- El proceso es ligeramente **distinto en procariotas y eucariotas** (ya que se da en el núcleo).

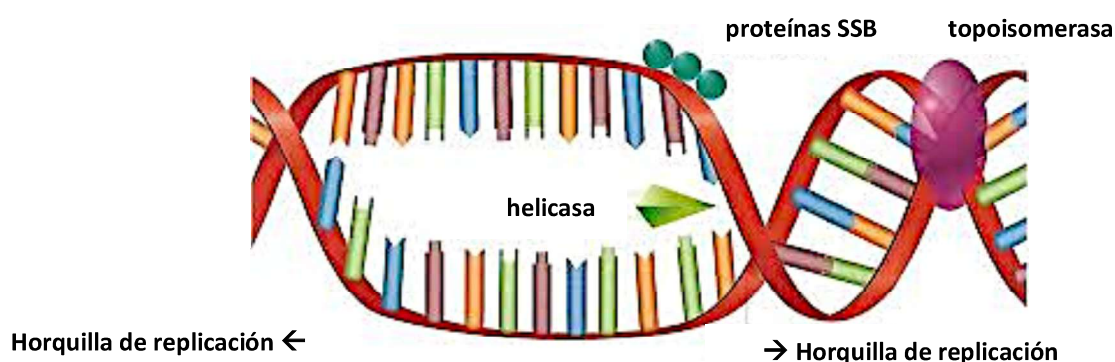
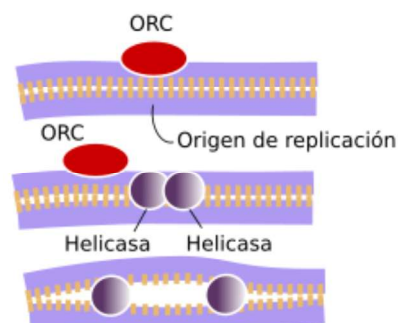
Podemos dividir la replicación en la fase de iniciación, la fase de elongación y la finalización/ terminación:

- **Fase de iniciación:**

Existe una secuencia de nucleótidos en el ADN, llamada **origen de replicación** que actúa como señal de inicio. Interviene entonces una enzima llamada **helicasa** que rompe los enlaces de hidrógeno entre las bases y separa las dos hebras.

Otras enzimas llamadas **topoisomerasas** eliminan las tensiones que se crean al desenrollar el ADN. Una vez separadas las dos hebras, se mantienen separadas gracias a pequeñas **proteínas estabilizadoras (SSB)**.

Se inicia así la formación de una **horquilla de replicación**. Como el proceso es bidireccional, hay una helicasa que actúa en un sentido y otra en el contrario. Por tanto, aparecen dos horquillas de replicación enfrentadas que en conjunto llamado **burbuja de replicación**.



- **Fase de elongación:**

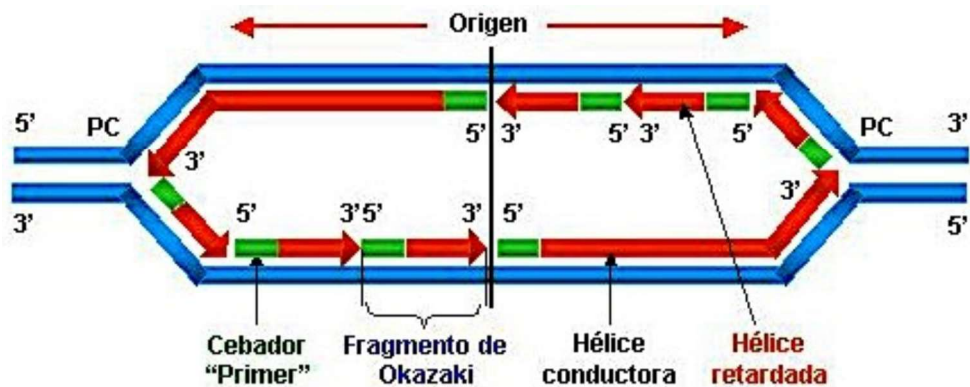
Además de las enzimas anteriores, en esta fase también intervienen ADN-polimerasas y ARN-polimerasas. Cada una de las hebras abiertas funciona como molde de una nueva. La ADN-polimerasa III es la enzima principal, encargada de ir colocando los nucleótidos (activados en forma de desoxinucleótidos trifosfato) complementarios a la hebra molde, formando así dos nuevas hebras.

No obstante, en la elongación aparecen dos pequeños inconvenientes:

1. La ADN-polimerasa puede alargar cadenas, pero no iniciarlas sin tener algo a lo que amarrarse. Por tanto, necesita un fragmento con algún extremo 3' (-OH) al que empezar a añadir nucleótidos de ADN. Este fragmento de unos 10 nucleótidos es de ARN y se llama cebador o *primer*, y lo sintetiza una enzima llamada **primasa** (es una ARN-polimerasa) que sí puede trabajar sin extremo 3'.
2. Todas las polimerasas añaden nucleótidos solamente en sentido 5' --> 3'. Las polimerasas catalizan un enlace entre el OH del carbono 3'- del último nucleótido de la cadena y el grupo fosfato en 5' (-PO₄) del nuevo nucleótido que se une a la cadena. Las cadenas del ADN son antiparalelas, por lo que las polimerasas leerán la cadena siempre en sentido contrario, es decir leerán de 3' --> 5'.

Por consiguiente, las dos cadenas no se replican del mismo modo. Existe una **hebra conductora** o **adelantada**, que tiene crecimiento continuo, puesto que va sintetizándose en el mismo sentido que la horquilla se abre (la que va sintetizando de 5' --> 3').

Sin embargo, la otra hebra deberá fabricarse a trozos, de forma discontinua, debido a que la ADN-polimerasa se mueve en sentido contrario a la horquilla de replicación. Se va sintetizando a pequeños fragmentos, cada uno con su cebador, denominados **fragmentos de Okazaki**. Esta cadena va duplicándose más lentamente, y por ello se denomina **hebra retardada**.



Para completar la replicación se eliminan los cebadores, la ADN-polimerasa I, que actúa como *exonucleasa*, elimina el fragmento del cebador anterior y lo sustituye por nucleótidos de ADN rellenando el hueco. * *Las enzimas exonucleasas rompen enlaces fosfodiéster de los extremos de un ácido nucleico mientras que las endonucleasas son capaces de romper la cadena de ácido nucleico en cualquier posición.*

Finalmente, la **ADN-ligasa** se encarga de unir los fragmentos mediante enlace fosfodiéster.

***Fase de finalización o terminación:**

Se van separando todas las enzimas implicadas y cada hebra se vuelve a enrollar con su complementaria formando ahora dos nuevas cadenas de ADN.

***Corrección de errores:**

La tasa de errores de las ADN-polimerasas es muy baja ya que debe asegurarse la fiabilidad de la nueva cadena sintetizada. La ADN-polimerasa tiene también actividad exonucleasa, así que antes de colocar un nucleótido nuevo revisa el anterior y si es erróneo lo retira y lo reemplaza por el nucleótido correcto.

Además, existen otros sistemas de corrección de errores complementarios en los que intervienen otras enzimas como p.ej. *endonucleasas* que cortan el segmento erróneo (no hace falta que esté al extremo como en una exonucleasa) o el sistema SOS (cuando el ADN está muy dañado) entre otros.

★ DIFERENCIAS ENTRE LA REPLICACIÓN DE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS:

Las células eucariotas tienen varios cromosomas (lineales y de mayor tamaño) y presentan el ADN altamente empaquetado y con histonas, mientras que en procariotas suele existir un único cromosoma circular, de menor tamaño y sin histonas (*aunque en arqueas si hay histonas*). Es por ello que en el proceso de replicación aparecen algunas diferencias:

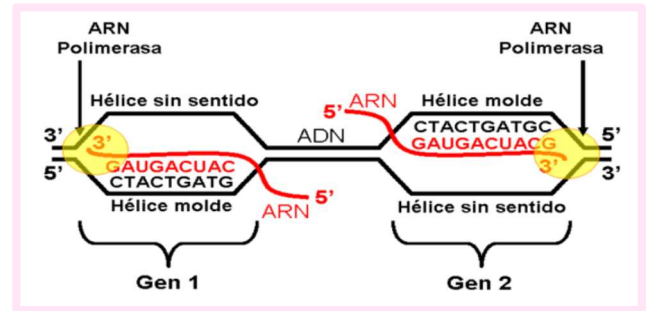
- ✓ En procariotas suele haber un solo origen de replicación mientras que en eucariotas existen múltiples orígenes de replicación (cientos o miles). Cada una de las zonas de replicación se llama **replicón**. Esto permite completar la replicación de los cromosomas eucariotas en un tiempo razonable pues la replicación en eucariotas es bastante más lenta que en procariotas, posiblemente debido al empaquetamiento con histonas y no solamente a su mayor tamaño.
- ✓ Los fragmentos de Okazaki en eucariotas son pequeños de 100 a 200 nucleótidos, mientras que en procariotas son mayores, de unos 1000 a 2000 nucleótidos.
- ✓ Las enzimas polimerasas no son iguales. En procariotas existen 3 tipos de ADN polimerasas (I, II y III), mientras que los eucariotas tienen cinco (denominadas con letras griegas: α , β , γ , δ y ϵ). En procariotas, la ADN-polimerasa III es la principal enzima polimerasa activa durante la replicación del ADN mientras que la ADN-polimerasa I es la que elimina el cebador reemplazándolo por ADN y, también actúa durante los procesos de reparación.

4. TRANSCRIPCIÓN DE ADN A ARNm

La transcripción del ADN es la formación de ARNm a partir del ADN y constituye un mecanismo fundamental para el control celular y para la expresión de la información genética.

La transcripción permite que la información del ADN llegue al resto de orgánulos celulares y, en el caso de los eucariotas, salga del núcleo. Las enzimas encargadas de pasar de una secuencia de bases de ADN a otra de ARN son las **ARN-polimerasas**. El proceso es parecido a la replicación, pero se caracteriza por:

- No hace falta copiar cada vez toda la información del cromosoma sino únicamente la del gen o genes que interesan en cada momento, por lo que se trata de un proceso selectivo.
- Cuando es necesario sintetizar una cantidad abundante de alguna proteína, se transcribe de forma reiterada el mismo gen.
- Solo se transcribe una de las hebras de ADN, llamada **hebra molde**. La hebra que no se transcribe se llama hebra codificante, pues es idéntica en secuencia de bases al ARN transcrito, pero en vez de T tiene U. También se le puede llamar hebra sin sentido.
- Por la razón anterior, es un proceso asimétrico ya que, dependiendo del gen, cualquiera de las dos hebras puede ser la hebra molde. No siempre es la misma cadena la que tiene la hebra molde para cada ARNm.



4.1. Mecanismo de la transcripción del ADN

El ARNm sintetizado tendrá una secuencia de nucleótidos complementaria a la del fragmento de ADN que constituye el gen. En eucariotas, la transcripción tiene lugar en el **núcleo** de la célula, generalmente durante la interfase del ciclo celular.

Las enzimas y precursores que intervienen en la replicación son:

- **ADN original** que sirve de molde para ser copiado.
- **ARN-polimerasa**: al igual que el resto de polimerasas solo puede unir nucleótidos en 3' por lo que sintetiza en sentido 5' --> 3'. Necesita un **catión divalente** (Mg^{2+} o Mn^{2+}) y **ribonucleótidos trifosfato** (ATP, GTP, CTP, UTP) pero, a diferencia de la ADN-polimerasa, no le hace falta un cebador para poder comenzar.

En este caso, la transcripción se divide en 4 fases: iniciación, elongación, terminación y *maduración*.

***Fase de iniciación:**

La ARN-polimerasa, con la ayuda de unas proteínas llamadas **factores de iniciación**, reconoce y se acopla a una secuencia específica llamada **promotor**, situada por delante del gen que se va a transcribir. Las secuencias de los promotores no son idénticas pero, en muchas bacterias, ciertas secuencias son particularmente comunes en ciertas posiciones (se denominan **secuencias consenso**).

La doble hélice del ADN se desenrolla formando el **bucle de transcripción**, de tal forma que solamente una de las dos cadenas es la que transcribe la información al ARNm.

**Recordad que la ARN-polimerasa, como todas las polimerasas, añade nuevos nucleótidos en 3', por lo que leerá el ADN molde en sentido contrario, de 3' --> 5'. Si os dan la hebra de ADN en sentido 3' --> 5', podéis sacar directamente*

el ARNm (creando la cadena complementaria del ADN). En cambio, si te dan el ADN en sentido 5' --> 3', deberéis escribir la hebra complementaria de ADN de 3' --> 5' y ya de ahí sacar el ARNm complementario.

*Fase de elongación:

La enzima ARN-polimerasa continúa añadiendo nucleótidos en sentido 5' --> 3' según la complementariedad. La energía necesaria para formar los enlaces proviene de la hidrólisis de los dos fosfatos terminales de los nucleótidos trifosfato activados que se van incorporando. A medida que la ARN polimerasa recorre la hebra de ADN molde, se va desenrollando parcialmente el ADN de la región que se está transcribiendo y la que ya se ha leído se enrolla de nuevo.

*Fase de terminación o finalización:

La 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 finalización (**secuencia de terminación**), y entonces un factor de liberación, provoca la separación del ARNm recién sintetizado. Este ARNm *inicial* recibe el nombre de **pre-ARNm** o **transcrito primario** (también llamado ARN heterogéneo nuclear, abreviado como **ARNhn**).

*Maduración del ARNm en eucariotas:

En eucariotas, el **ARNhn**, **pre-ARNm** o **transcrito primario** que se ha formado durante el proceso de transcripción debe madurar para transformarse en un ARNm activo.

Esta maduración se da en el núcleo y consiste en la adición de una **caperuza de 7-metil-guanosina trifosfato** en el extremo 5' que servirá como señal de inicio en el posterior proceso de traducción. Tras separarse el ARN del ADN, en eucariotas, una poli-A-polimerasa añadirá un segmento de nucleótidos con muchas adeninas, denominado **cola poliA** en el extremo 3' final que promueve el transporte del ARNm 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.



Además, cada gen eucariota consta de varios fragmentos de intrones y exones intercalados, por lo que será necesario eliminar los intrones (regiones no codificantes) del transcrito primario. Los intrones son eliminados a través de un proceso de "corte y empalme" llamado **splicing**. Un complejo enzimático, la **ribonucleoproteína pequeña nuclear**, reconoce, corta y retira los intrones (se forman complejos llamados **espliceosomas**) y las ARN-ligasas unen los exones resultantes, formándose finalmente el **ARNm maduro** o **transcrito**.

★ DIFERENCIAS ENTRE LA TRANSCRIPCIÓN DE EUCARIOTAS Y PROCARIOTAS:

- ✓ Como en procariotas no hay núcleo, la transcripción y traducción tienen lugar a la vez y en el mismo sitio: el citoplasma. En eucariotas son procesos separados en el espacio y en el tiempo, mientras que la transcripción tiene lugar en el núcleo, los ARNm ya formados salen al citosol para encontrarse con las subunidades del ribosoma que se ensamblan y comienzan la traducción (en el citoplasma).
- ✓ En eucariotas hay **3 clases de ARN-polimerasas** mientras que en procariotas solo hay una.
- ✓ En eucariotas, la **ARN polimerasa II** se fija a una región promotora, que en muchos genes consta de una **secuencia consenso** llamada **caja TATA**. Para que se pueda acoplar la ARN-polimerasa, antes se deben fijar unas proteínas llamadas **factores de transcripción**, con un papel fundamental en la regulación de la

expresión génica, pues pueden activar o inhibir la transcripción de determinados genes en función de las necesidades de la célula.

- ✓ En eucariotas maduran todos los tipos de ARN pero, como en procariotas (bacterias) no hay exones ni intrones, solo maduran los ARNt y ARNr, nunca el ARNm.
- ✓ En eucariotas todos los ARNm son **monocistronicos** (solo llevan información de una cadena polipeptídica) mientras que en procariotas pueden ser **policistronicos** (un mismo ARNm codifica para más de un polipéptido).

5. TRADUCCIÓN DE ARNm A PROTEÍNA

La **traducción** es el proceso mediante el cual la información contenida en el ARNm especifica la síntesis de una proteína. Se traduce el lenguaje de nucleótidos del ARNm a un nuevo lenguaje que es el de los aminoácidos que formarán un polipéptido o proteína. Para poder traducir de un lenguaje a otro se necesita una correspondencia entre ambos lenguajes, el código genético, y un traductor que comprenda los dos lenguajes: el ARN de transferencia (ARNt).

¿Qué es el **CÓDIGO GENÉTICO**?

El **código genético** es la relación entre los tripletes de nucleótidos del ARNm y los aminoácidos que forman las proteínas. Cada triplete de nucleótidos del ARNm se denomina **codón**. En el ARN de transferencia, al triplete de nucleótidos del ARNt complementario al codón del ARNm, se le llama **anticodón**. Cada ARNt tiene unido un determinado aminoácido en su extremo 3' asociado a los tres nucleótidos de su anticodón y, por tanto, cada se corresponde a un codón del ARNm. El código genético define la relación entre cada codón y cada aa:

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

Las proteínas están formadas por 20 aa distintos, pero solo hay 4 nucleótidos. Por tanto, para que pueda haber una correspondencia entre ambos, los nucleótidos deben ir de 3 en 3 (tripletes). De este modo, hay **4³ posibilidades** diferentes, es decir existen un total de **64** tripletes o codones posibles. Si los nucleótidos fueran de 2 en 2, solo habría **4² posibilidades** diferentes, es decir **16** tripletes, y no habría suficientes para los 20 aas.

*Características principales del código genético:

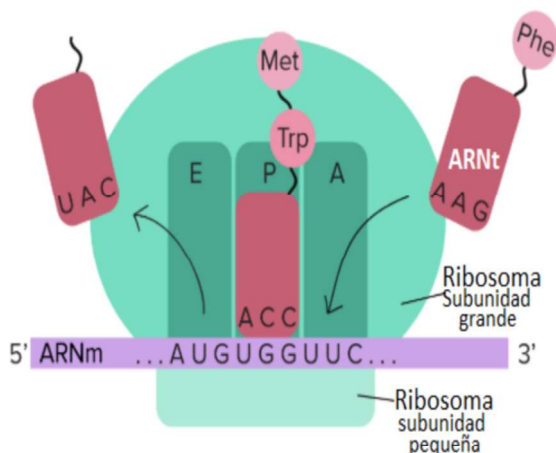
- ✓ Es **universal** (es igual en todos los seres vivos).
- ✓ Es **degenerado** o **redundante** porque un mismo aminoácido puede estar codificado por más de un codón (hay 64 tripletes posibles para únicamente 20 aa y 3 codones STOP, así que "sobran").
- ✓ **No es ambiguo** (ningún codón codifica más de un aminoácido).
- ✓ El triplete **AUG** actúa como señal de inicio de la traducción. El codón **AUG** codifica para el aa **metionina**, así que en las proteínas inicialmente siempre aparecerá un residuo de metionina en el extremo N-terminal. En procariotas, en cambio, aparece una *formilmetionina*.
- ✓ Los tripletes UAA, UAG y el UGA no codifican para ningún aa sino que marcan el final de la traducción (son las señales de terminación o de STOP). Son los codones de terminación o codones "sin sentido".

5.1. Mecanismo de la traducción del ARNm

La traducción requiere la interacción coordinada de varios tipos de moléculas. Hay tres tipos de ARN que participan en la síntesis proteica: en los ribosomas (ARNr) se va leyendo el ARNm de 5' a 3', incorporando a la cadena polipeptídica los aminoácidos correspondientes a cada codón a través de los ARNt, desde el codón de inicio (AUG) hasta llegar hasta el codón de stop (UAG, UAA y UGA) donde finaliza la síntesis de la proteína.

Por tanto, los tipos de ARN que intervienen en la traducción son:

- **ARNt:** antes de la traducción, los ARNt deben activarse uniéndose al aa específico marcado por su anticodón, formándose los **aminoacil-ARNt**. Para ello, una enzima llamada aminoacil-ARNt-sintetasa une el aminoácido a través de su grupo ácido (-COOH) al grupo -OH del extremo 3' del ARNt. Este proceso de activación de cada ARNt requiere energía en forma de ATP.
- **ARNm** que lleva la información genética transcrita y actúa como molde.
- **Ribosomas (ARNr):** son los orgánulos responsables del proceso de traducción. En el complejo ribosomal, existen 3 lugares en los cuales se unen los aminoacil-ARNt:



- el **centro P**: centro peptidil donde al principio se une el 1º aminoacil-ARNt y posteriormente el aminoacil-ARNt que lleva la cadena polipeptídica que está sintetizándose.

- el **centro A**: centro aceptor o aminoacil, donde se ubica el aminoacil-ARNt que lleva el siguiente aa que se va a añadir a la cadena.

- el **centro E**: centro de salida donde se sitúa el ARNt vacío que acaba de dar su aa y que está a punto de salir del ribosoma.

La traducción se divide en 3 fases: iniciación, elongación y terminación.

*Fase de iniciación:

La subunidad pequeña del ribosoma se une a la **región líder** (región inicial del ARNm que en eucariotas lleva la caperuza de 7-metil-guanosina trifosfato).

El ARNm se va desplazando hasta llegar al codón de iniciación AUG. Se le une el complejo formado por el ARNt-Metionina. La unión se da entre el codón del ARNm y el anticodón del ARNt que transporta el aa.

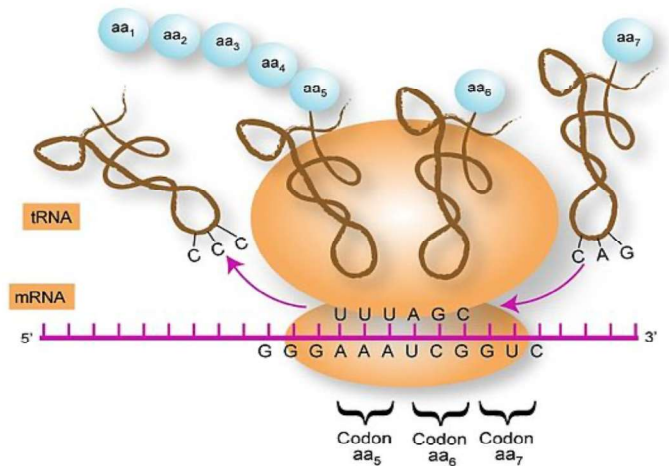
Por último, se une la subunidad mayor completándose el **complejo ribosomal**. Por tanto, es importante destacar que las subunidades del ribosoma se ensamblan una vez llega el ARNm, en el citosol.

*Fase de elongación:

El siguiente aminoacil-ARNt se sitúa frente al codón correspondiente y se une al centro aceptor o aminoacil (**centro A**).

Se forma el enlace peptídico y la metionina se une al segundo aa. El ARNm se traslada como una cinta transportadora y el aminoacil-ARNt que lleva la cadena con la metionina inicial unida al 2º aa queda situado en el centro peptidil (**centro P**) del ribosoma. El centro aceptor queda libre entonces para la entrada del siguiente aminoacil-ARNt con el 3º aa. Mientras tanto, el ARNt vacío que antes llevaba la metionina, ha pasado al centro de salida (**centro E**) y se libera del complejo.

De este mismo modo, van a ir añadiéndose sucesivamente el resto de los aa que constituyen la cadena polipeptídica hasta llegar al codón de finalización (STOP).



*Fase de finalización o terminación:

Cuando el ribosoma llega al codón de finalización (uno de los codones STOP o codones sin sentido: **UAA**, **UAG** o **UGA**), no hay ningún aminoacil-ARNt cuyo anticodón le sea complementario. Se une entonces un factor proteico de liberación en el centro A, provocando que la proteína se libere y las subunidades del ribosoma se disocien y se separen del ARNm. A partir de aquí, algunas proteínas ya sintetizadas pueden sufrir modificaciones posteriores como la maduración o plegamiento post-traduccionales

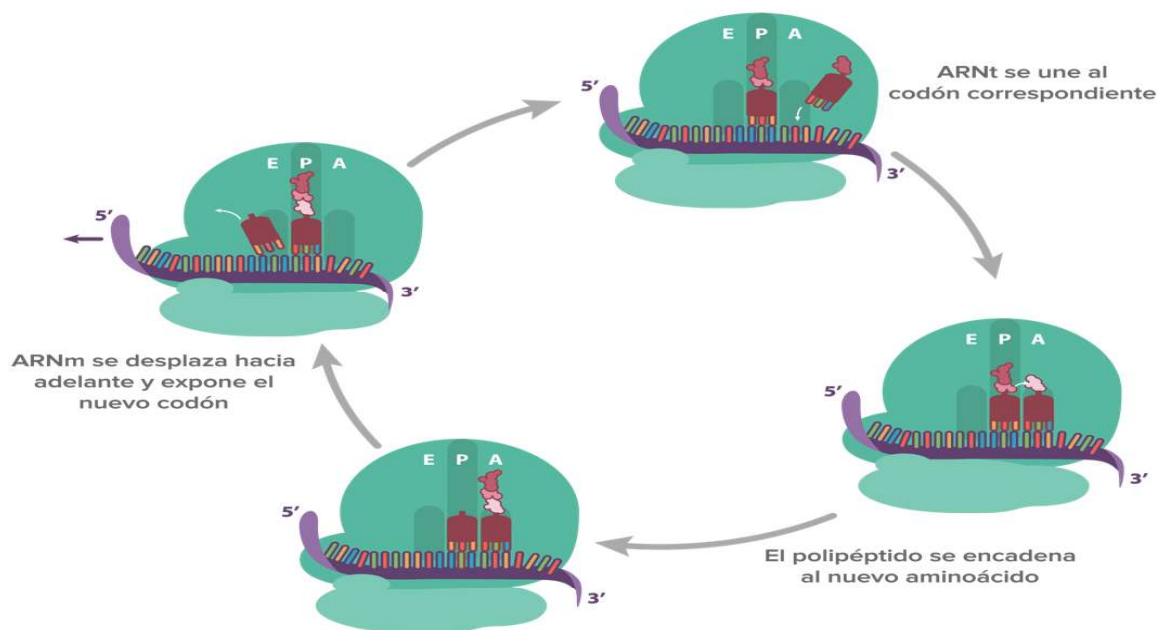


Imagen: Khan Academy

* Tanto en procariotas como eucariotas, un mismo ARNm suele ser traducido por varios ribosomas a la vez. Este conjunto de ribosomas traduciendo un mismo ARNm se llama **polirribosoma** o **polisoma**.

¡OJO! EN LAS CÉLULAS EUCARIOTAS, ADEMÁS DE LA REPLICACIÓN Y TRANSCRIPCIÓN DEL ADN NUCLEAR (AMBOS PROCESOS DENTRO DEL NÚCLEO) Y SU POSTERIOR TRADUCCIÓN EN EL CITOSOL, EXISTE TAMBIÉN REPLICACIÓN, TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL (EN LA MATRIZ MITOCONDRIAL) Y EN LAS CÉLULAS VEGETALES, ADEMÁS, TAMBIÉN DEL ADN PLASTIDIAL (EN EL ESTROMA DEL CLOROPLASTO).

6. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Cada célula solo expresa una pequeña proporción de los genes que contiene, en función de sus necesidades. La energía es muy valiosa y una célula nunca va a gastar sus recursos en sintetizar algo que no necesita. Por esta razón, la expresión génica está muy regulada tanto en procariotas como en eucariotas.

6.1. Regulación de la expresión génica en procariotas: el OPERÓN

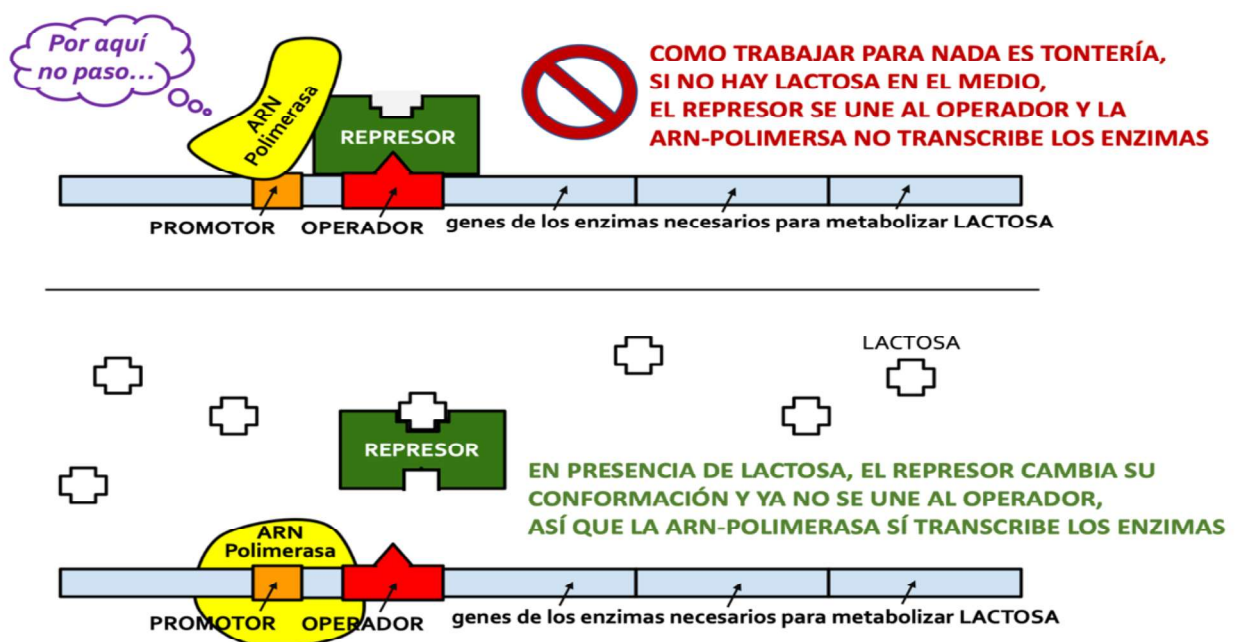
En procariotas es relativamente sencillo regular qué genes se expresan y cuáles no. Uno de los ejemplos de regulación más estudiado es el modelo del **operón**.

En un operón, los genes que codifican para proteínas con una función relacionada (generalmente enzimas) aparecen agrupados en la misma zona del genoma bacteriano. Dependiendo de las condiciones del medio, una bacteria o bien necesita todos los genes que forman parte del operón, o no le hace falta ninguno. Teniéndolos todos, uno detrás de otro, en un operón, facilita que se pueda inhibir su transcripción y traducción de forma conjunta o activar todos a la vez cuando sea necesario.

Un ejemplo es el **operón Lac**, que regula la expresión de tres proteínas implicadas en el metabolismo de la lactosa (p.ej. un gen codifica para la permeasa que introduce la lactosa en la célula y otro para la enzima que la hidroliza en glucosa y galactosa). Las tres proteínas del operón Lac, van precedidos de un **promotor** (región donde se une la ARN-polimerasa) y un **operador** (región que regula la expresión de los genes que le siguen).

Si hay suficiente glucosa en el medio o no hay lactosa, la bacteria no necesitará para nada estas proteínas, así que una molécula (llamada **represor**) se unirá al operador e impedirá que la ARN-polimerasa transcriba los genes de las proteínas.

Si sí que hay lactosa en el medio, el represor cambia de conformación y ya no puede unirse al operador, así que la ARN-polimerasa sí transcribe las tres proteínas del operón necesarias para metabolizar la lactosa.



6.2. Regulación de la expresión génica en eucariotas:

Aunque todas las células eucariotas de un organismo poseen el mismo ADN (excepto los gametos que poseen la mitad), no todos los genes permanecen activos todo el tiempo. De hecho, unos genes se expresan y otros no dependiendo de varios factores, como p.ej. el tejido al que pertenecen las células. Un hepatocito no va a necesitar (y por tanto no expresará) las mismas enzimas que una célula del epitelio gástrico. Existen genes que sí permanecen activos en todas las células todo el tiempo (p.ej. para mantener los componentes esenciales de sus estructuras) pero otros son susceptibles de ser regulados (se activan o se inhiben dependiendo de las circunstancias).

Los eucariotas regulan la expresión génica a través de:

- **Epigenética:** es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN que los compone. Establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo, es decir, la epigenética estudia cómo el ambiente, p.ej. la dieta o el tabaco, puede "*modificar químicamente*" el ADN y que dichas modificaciones sean heredadas por la descendencia. Se suele regular la expresión de un determinado gen, p.ej. silenciarlo, añadiendo grupos químicos al ADN. La metilación (introducir un grupo $-CH_3$) y la acetilación (introducir un grupo acilo) del ADN son ejemplos típicos de modificaciones epigenéticas.
- **Hormonas lipídicas:** atraviesan fácilmente la membrana puesto que por su carácter apolar no les cuesta pasar a través de las colas de los fosfolípidos de la bicapa. En el interior celular, se unen a receptores proteicos y se fijan sobre secuencias de ADN, induciendo o reprimiendo la expresión de determinados genes. P.ej. las hormonas anabolizantes inducen la expresión de proteínas musculares.
- **Hormonas proteicas:** Por su tamaño y polaridad no atraviesan las membranas, pero se unen a proteínas receptoras específicas de la membrana que desencadenan una cascada de señales. Esto produce un aumento del AMP_{cíclico} en el interior celular que regula la expresión génica en el núcleo.