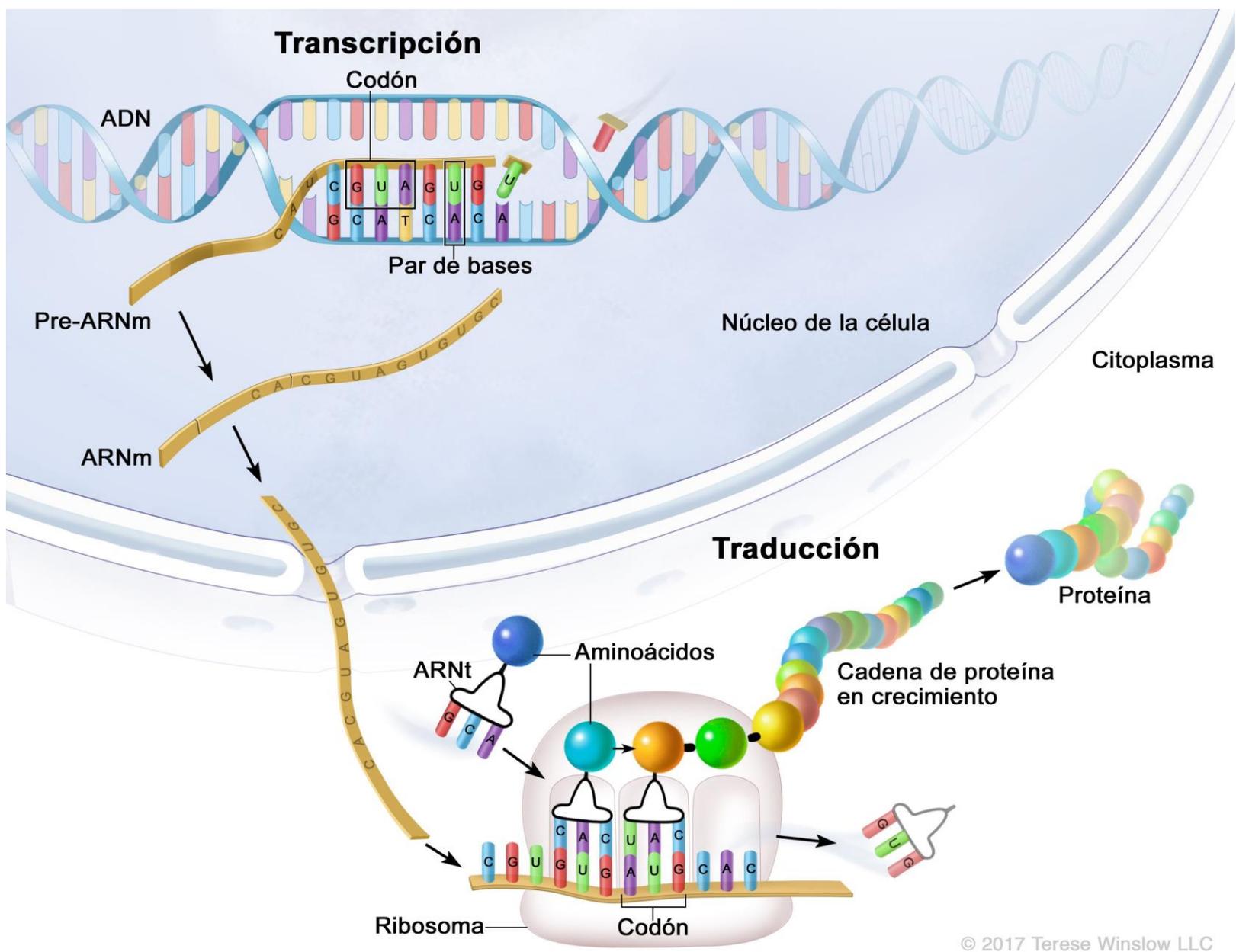


EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA



© 2017 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

LA TRANSCRIPCIÓN DEL ADN

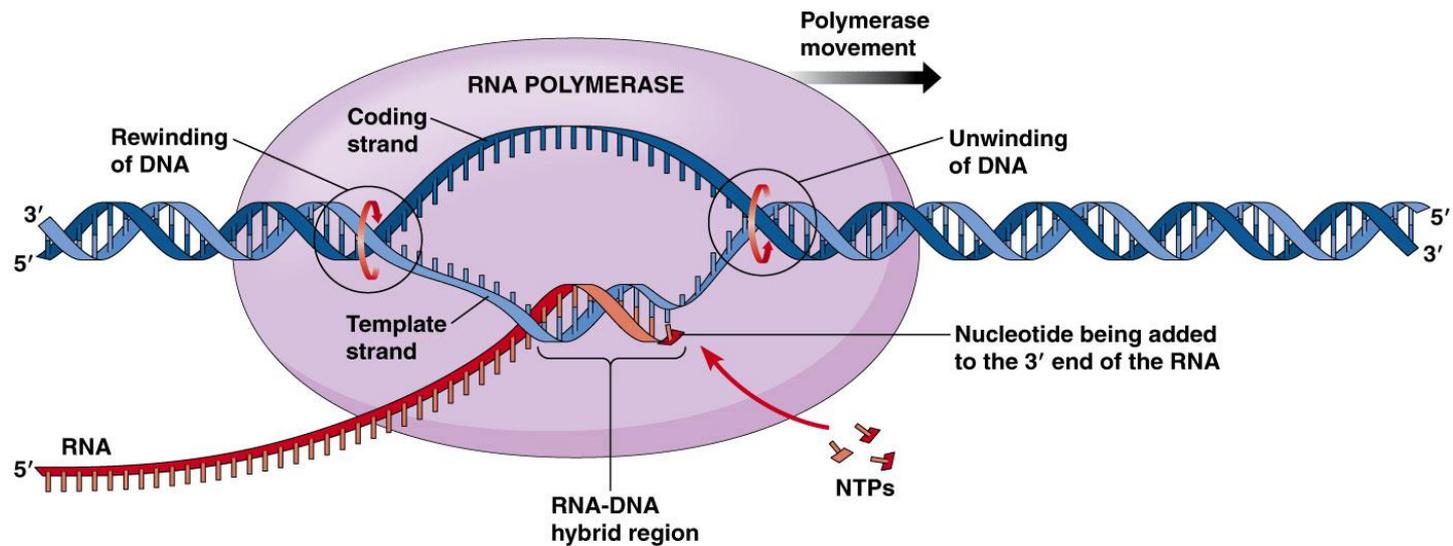
DEL ADN AL ARN

Bibliografía recomendada:

- De Robertis, E. y Hib, José. Fundamentos de Biología Celular y Molecular de De Robertis. 4ta edición. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 2004 (capítulo 14).
- Alberts, Bruce y col. Introducción a la biología celular, 5ta edición. Ed Médica Panamericana, 2021 (capítulo 7).

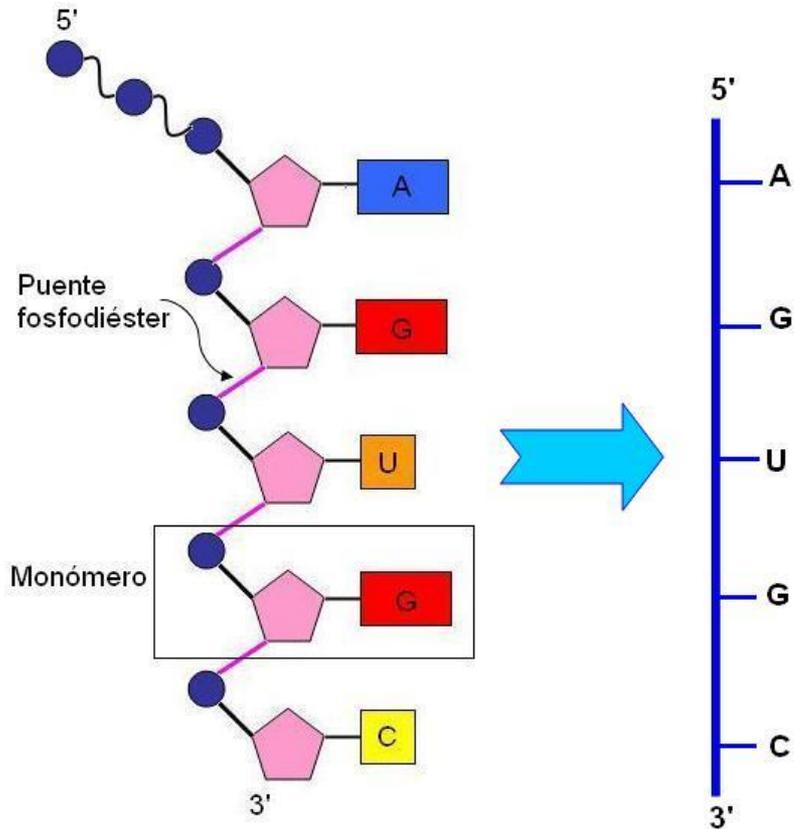
TRANSCRIPCIÓN

La **transcripción** es la síntesis de moléculas de ARN sobre la base de moldes de ADN. La síntesis se produce por la unión entre sí de los nucleótidos A, U, C y G, que se alinean siguiendo el orden marcado por los nucleótidos complementarios del ADN.



© 2012 Pearson Education, Inc.

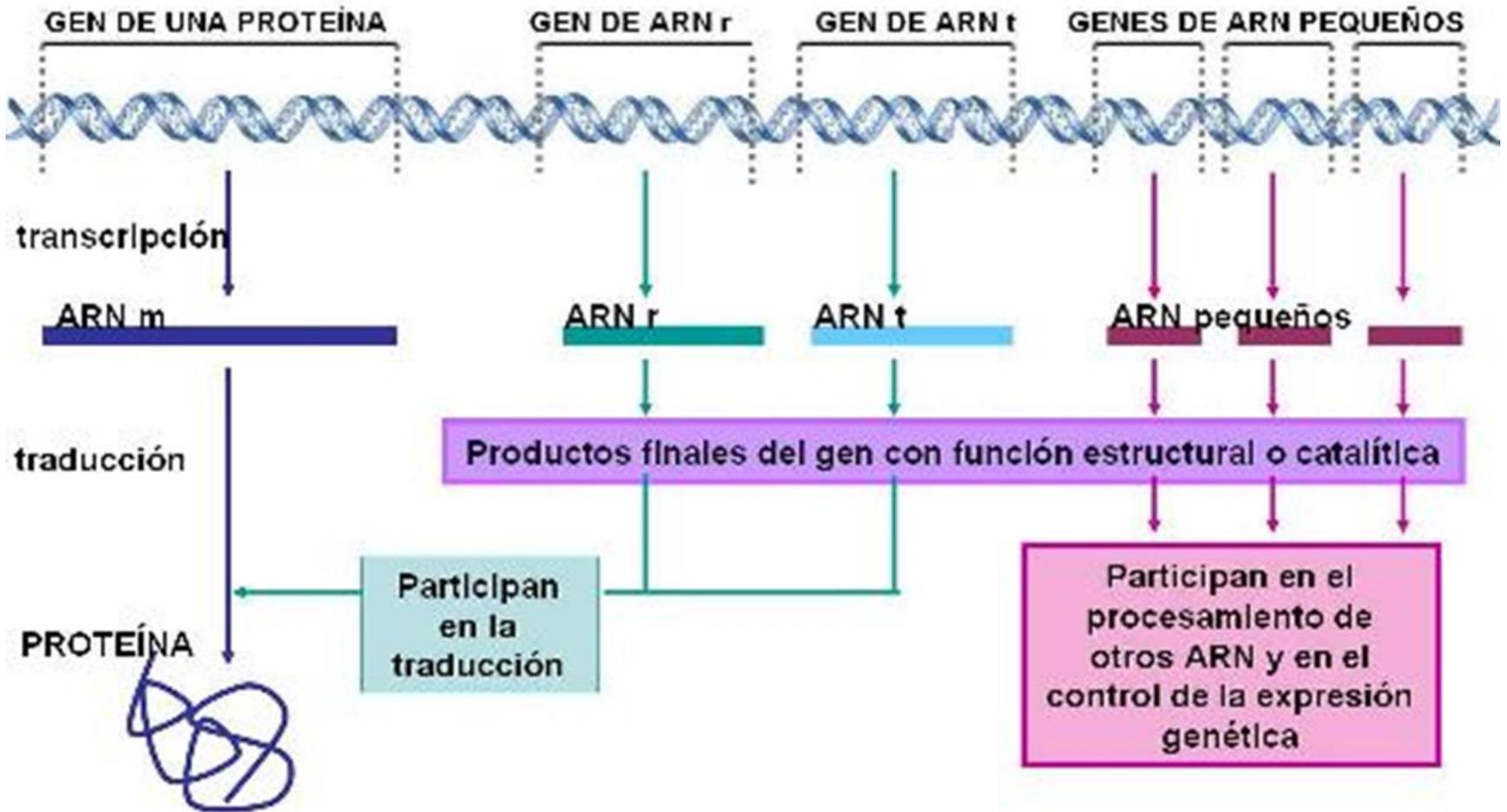
EL ARN



- Los nucleótidos se enlazan entre sí mediante enlaces fosfodiéster.
- Todas las moléculas de ARN comparten esta estructura. Varían en cantidad de nucleótidos, secuencia de bases, modificaciones y plegamientos.
- Todos los ARN se sintetizan en el núcleo.
- Existen tres tipos principales de ARN que participan en forma directa en la síntesis de proteínas: el ARN mensajero (**ARNm**), el ARN ribosomal (**ARNr**) y el ARN de transferencia (**ARNt**).
- Existen otros ARN, llamados **ARN pequeños**, ubicados tanto en el núcleo como en el citoplasma, que participan de diversas formas en procesos relacionados con la maduración y la expresión de los anteriores.

TIPOS DE ARN

GENES



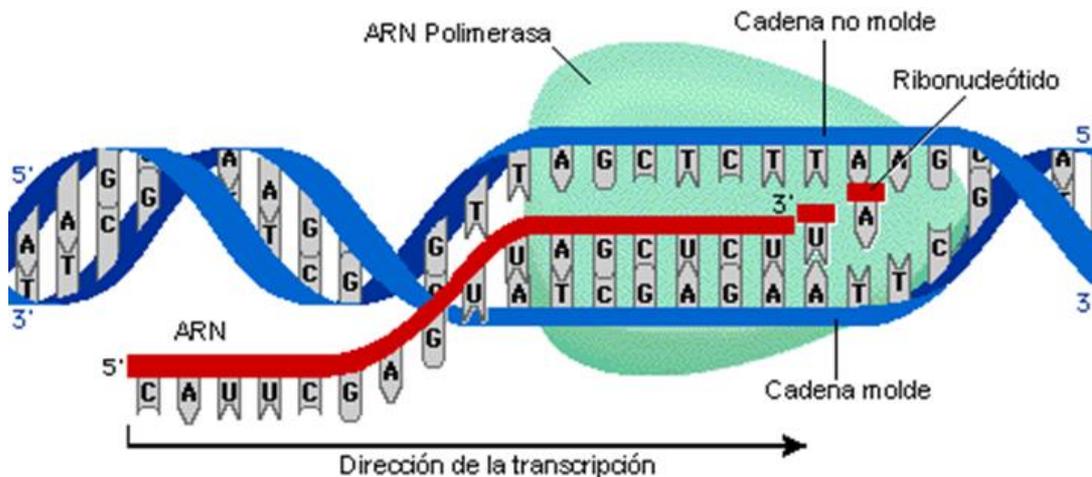
ESTRUCTURA GENERAL DE LOS GENES QUE CODIFICAN PARA ARNm EUCARIOTAS



La mayoría de los genes para ARNm eucariotas son de copia única (2 copias exactamente). Excepción: los 5 genes que codifican para las proteínas histonas, existen entre 20 y 50 copias en tándem separadas por ADN espaciador.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA TRANSCRIPCIÓN DEL ADN

- Se copia solo una de las cadenas del ADN del gen, siempre la que corre en dirección $3' \rightarrow 5'$
- Durante la transcripción el ADN de la cromatina se desenrolla por la acción de una enzima llamada **topoisomerasa I**.
- La síntesis del ARN es en dirección $5' \rightarrow 3'$
- La nueva molécula de ARN se forma por el agregado de un nucleótido a la vez.



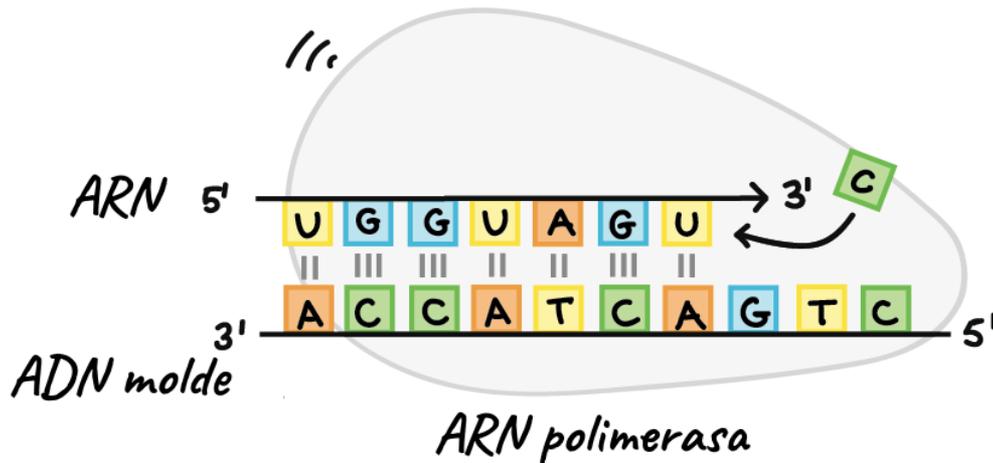
- Los monómeros del ARN se encuentran en el nucleoplasma como ribonucleósidos trifosfato (ATP, UTP, GTP y CTP).
- Un ribonucleósido se une transitoriamente con su desoxiribonucleótido complementario del ADN que guía el orden.

- En la secuencia de nucleótidos del ARN se sustituye un U por una T.
- Los ribonucleósidos trifosfatos se unen mediante una reacción de condensación formando un enlace fosfodiéster.
- La unión de los nucleótidos es catalizada por una enzima llamada **ARN polimerasa**.

La ARN polimerasa

Las ARN polimerasas son enzimas que transcriben el ADN en ARN.

Las ARN polimerasas son enzimas grandes con varias subunidades



Los seres humanos y otros eucariontes tienen tres tipos diferentes de ARN polimerasas: I, II, y III.

ARN pol II → transcribe genes para ARNm y la mayoría de la ARNpn (pequeño nuclear)

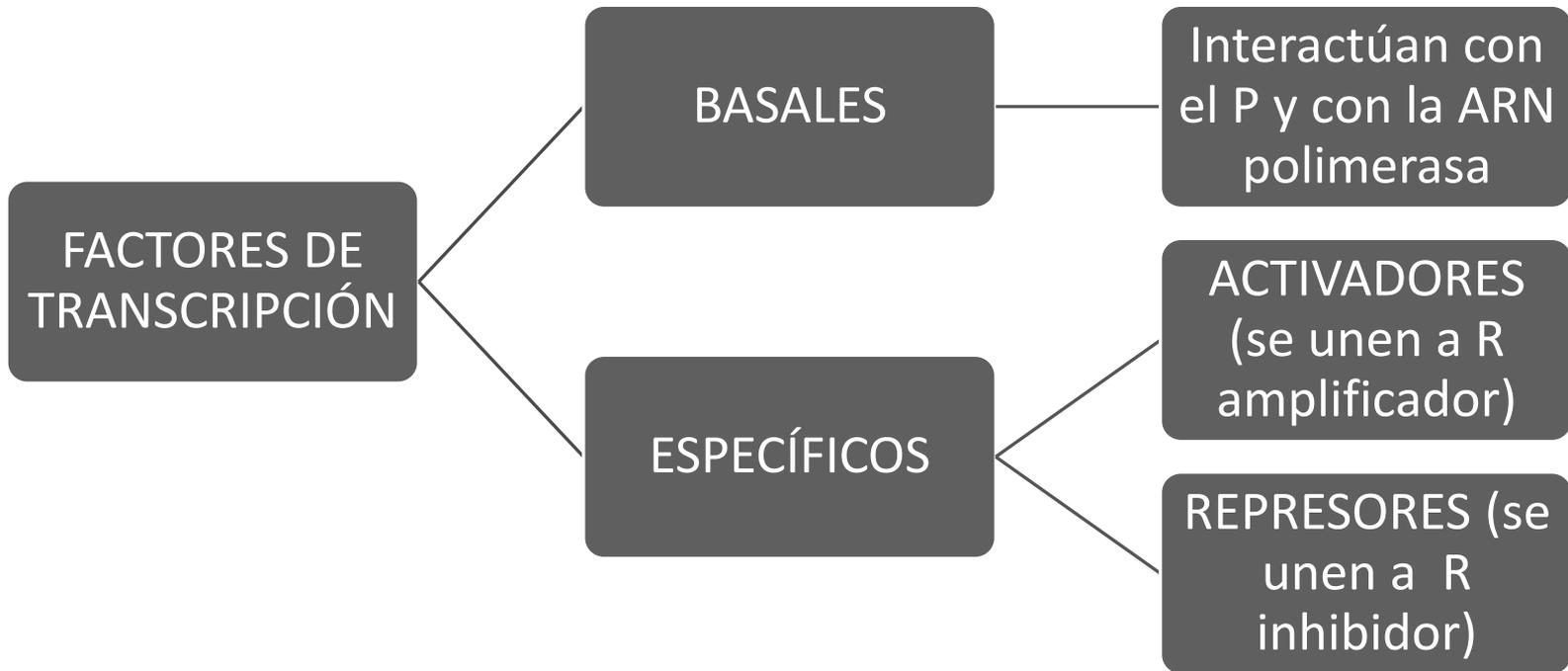
ARN pol I → Transcribe genes para ARNr subunidad 45 S

ARN pol III → Transcribe genes para ARNr subunidad 5 S, ARNt, ARNpc (pequeños citoplasmáticos) y unos pocos ARNpn

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

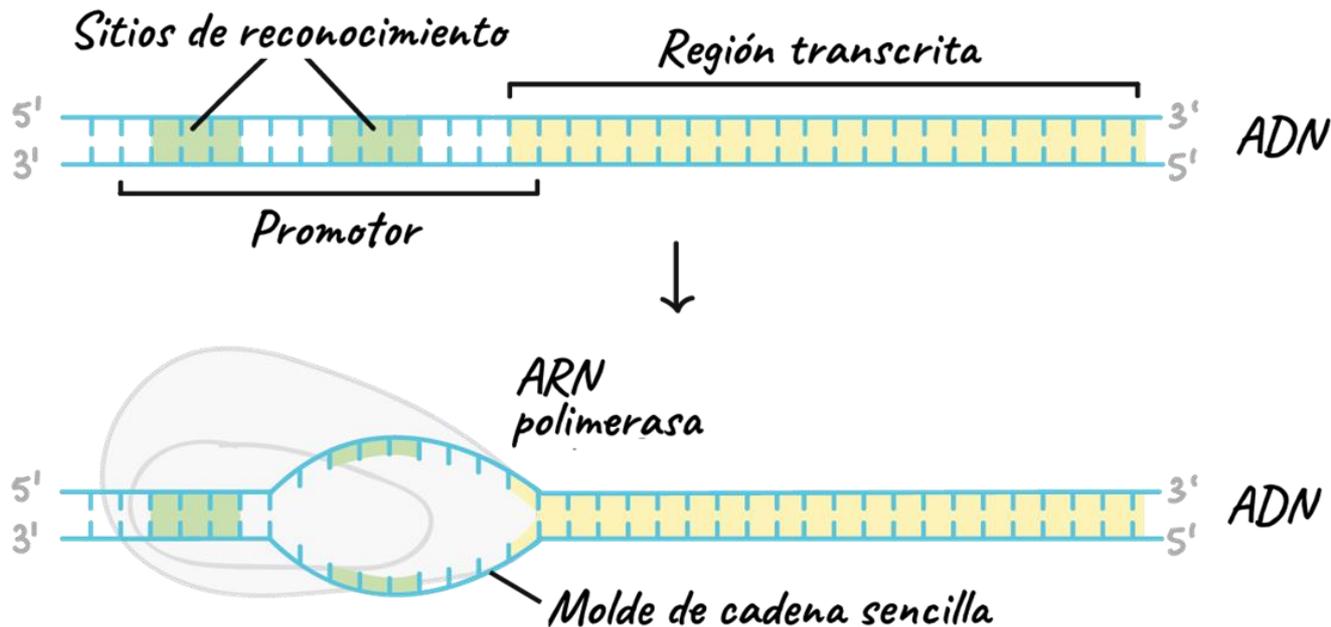
INICIO Y CONTROL DE LA TRANSCRIPCIÓN



EL PROCESO DE LA TRANSCRIPCIÓN

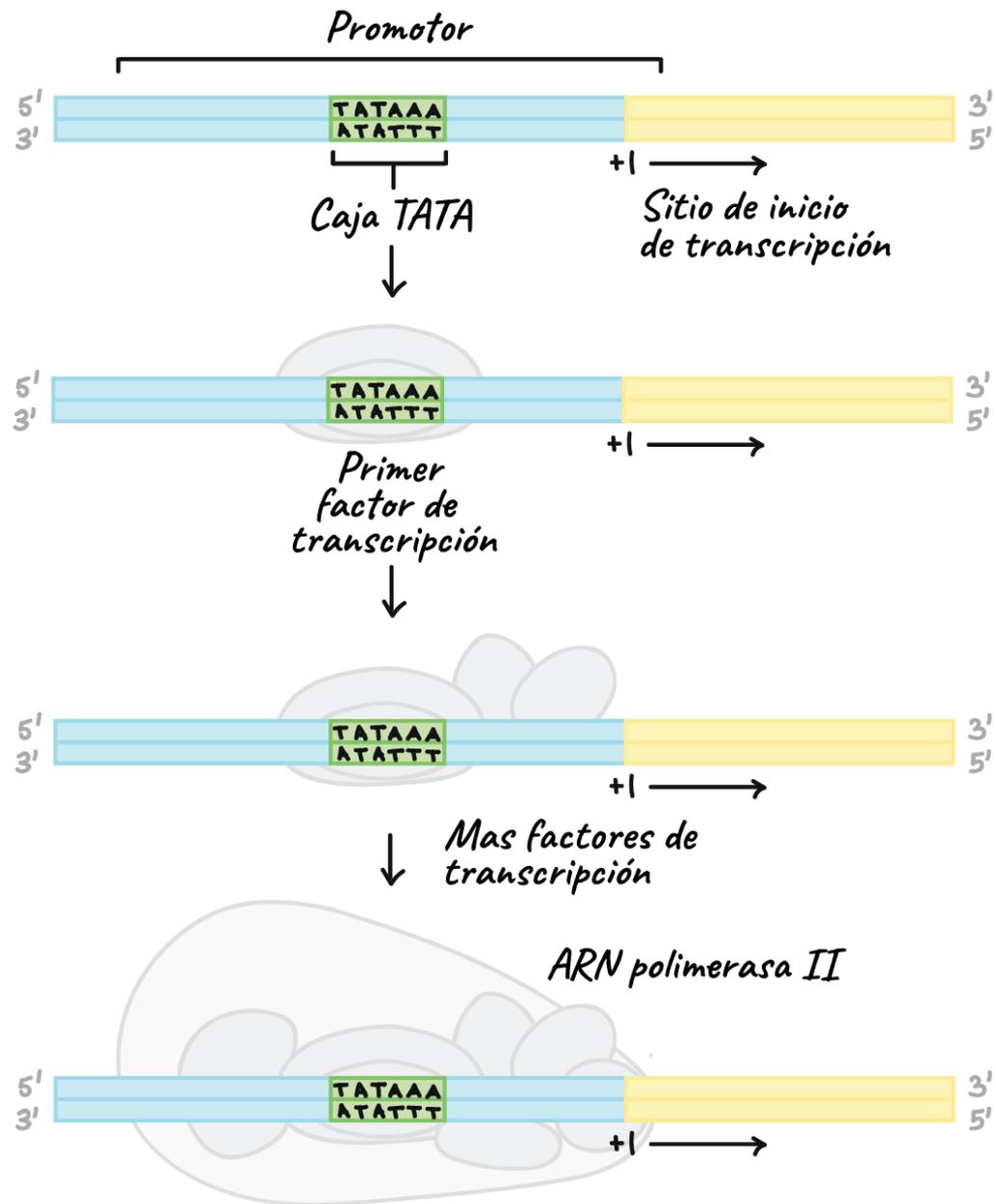
▪ INICIACIÓN

- La ARN polimerasa se desplaza por el ADN.
- La ARN polimerasa "activada por factores de transcripción basales" se une al **promotor** del gen.
- La ARN poli interactúa con el ADN en el sitio en el que debe iniciarse la transcripción y forma la burbuja de replicación.
- Se inicia la transcripción.



Forma general en la que interaccionan los factores de transcripción basales con el promotor y la ARN polimerasa

En eucariotas existen varios tipos de factores de transcripción: TFIID, TFIIA, TFIIB, etc. Actúan secuencialmente.



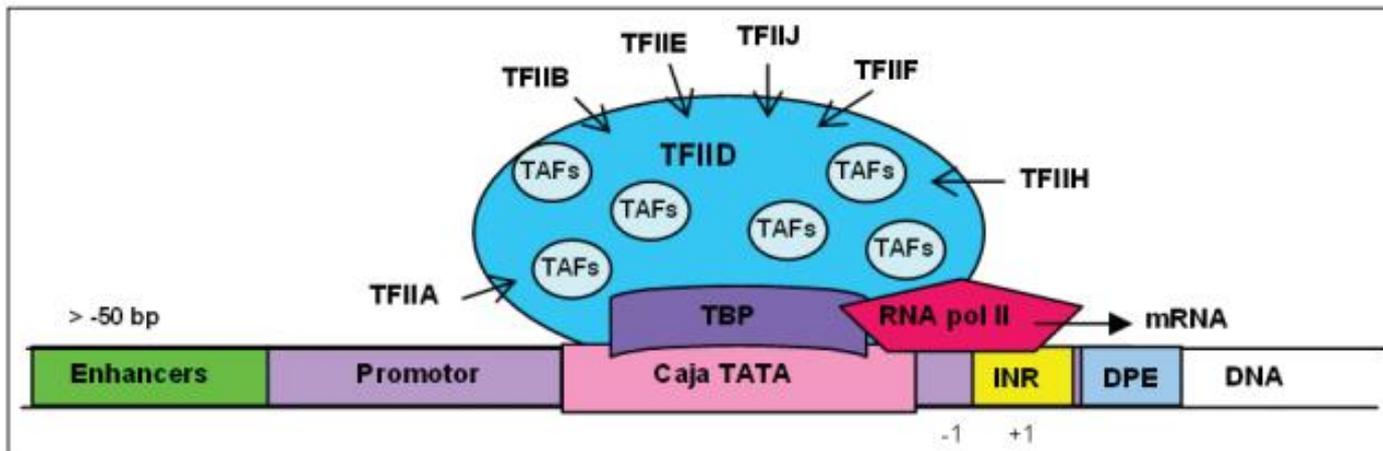
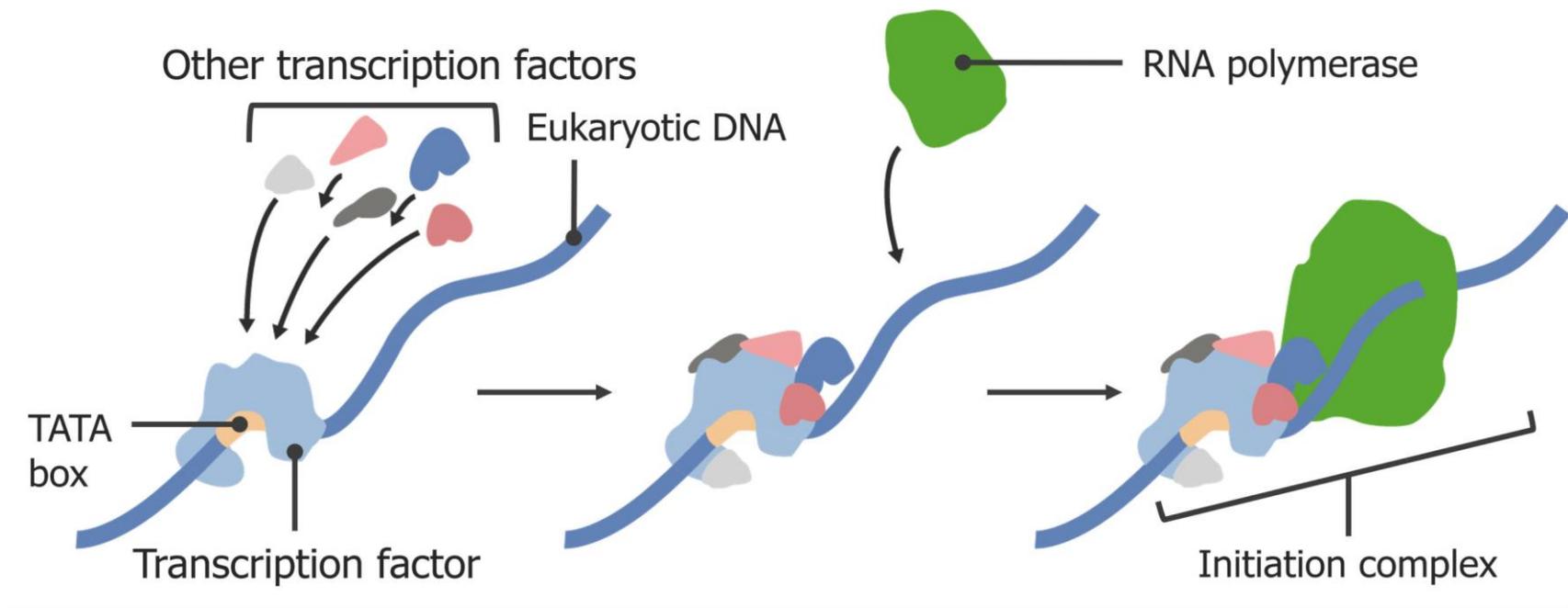
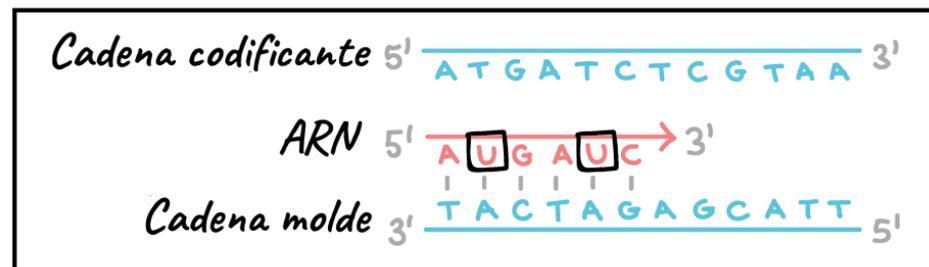
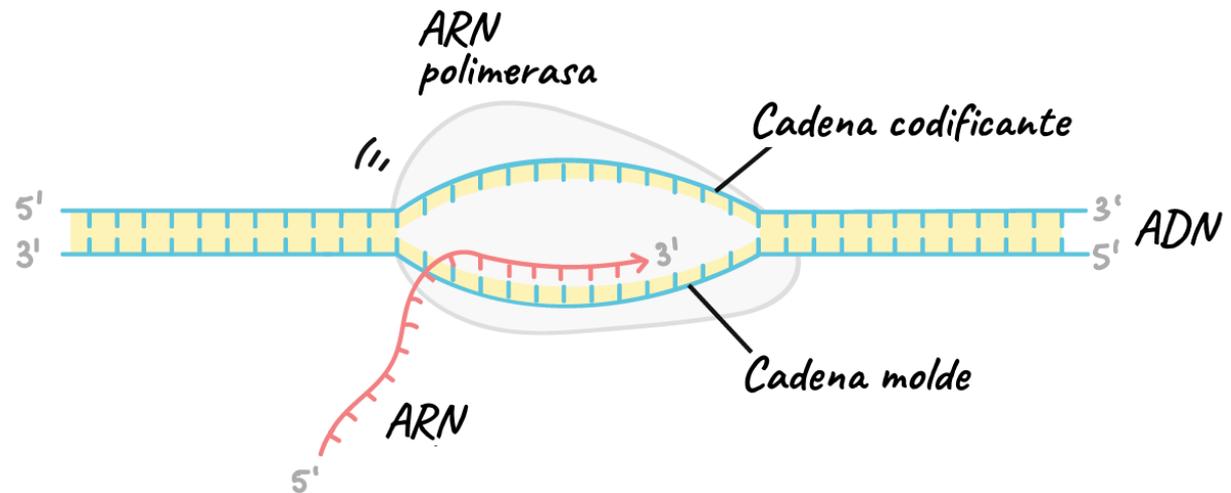


Figura 3. Promotor y complejo de preiniciación de la ARN polimerasa II.

▪ ELONGACIÓN

- Una cadena de ADN, la cadena molde, actúa como plantilla para la ARN polimerasa.
- La ARNpol se desliza por la cadena de ADN, hace avanzar la burbuja de transcripción y "lee" secuencia del gen un nucleótido a la vez.

- Se establece una unión transitoria entre el primer ribonucleósido con su desoxirribonucleótido complementario.
- Ingresa el 2do ribonucleósido, la ARNpol cataliza el enlace fosfodiéster.
- Alargamiento progresivo de la cadena de ARN sentido 5' → 3'



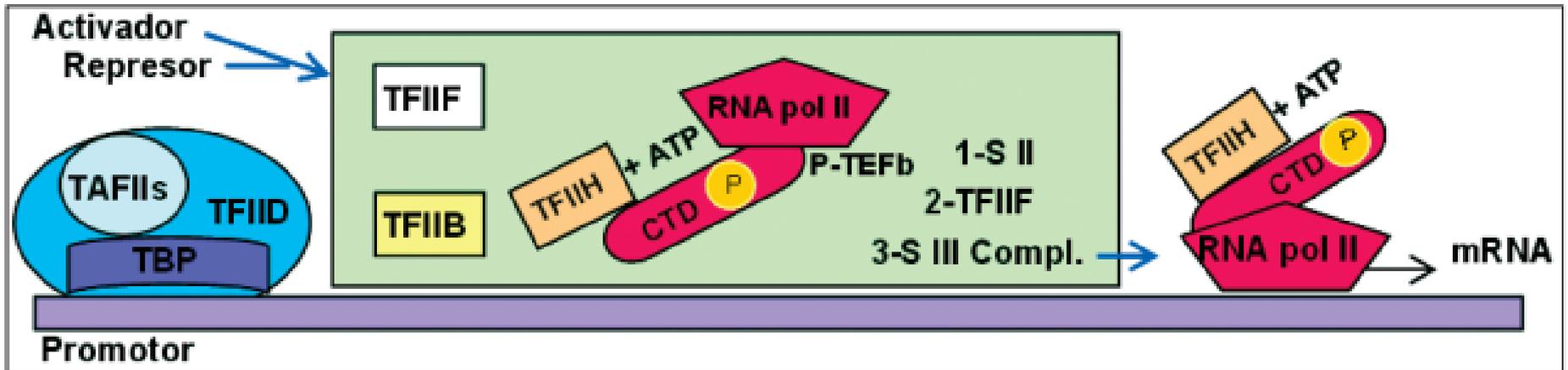
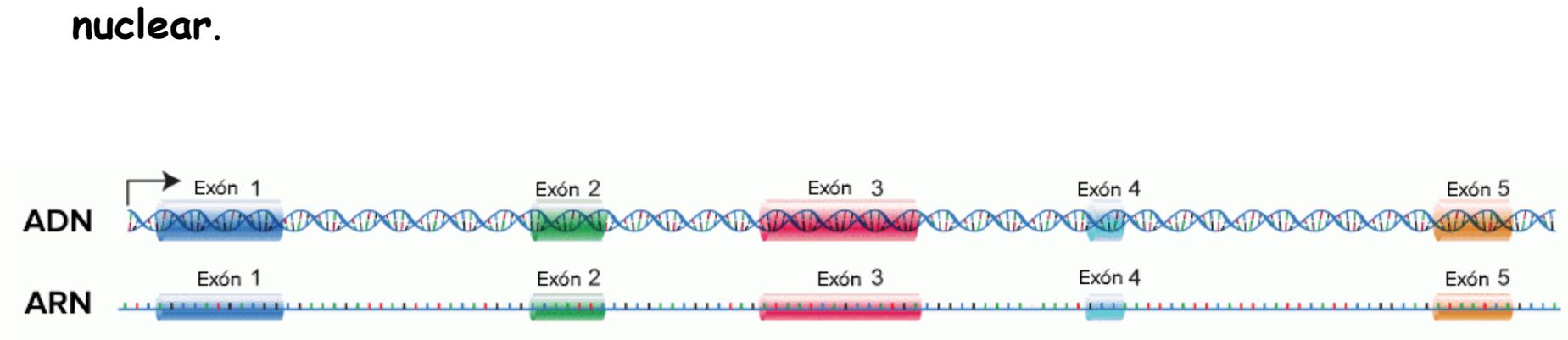


Figura 4. Componentes de la holoenzima ARN polimerasa II.

▪ TERMINACIÓN

- Las secuencias llamadas terminadores indican que se ha completado el transcrito de ARN.
 - Una vez transcritas, estas secuencias provocan que el transcrito sea liberado de la ARN polimerasa.
 - El ARN liberado se denomina **transcripto primario**.
- Se forma un complejo denominado **ribonucleoproteínas heterogénea nuclear**.



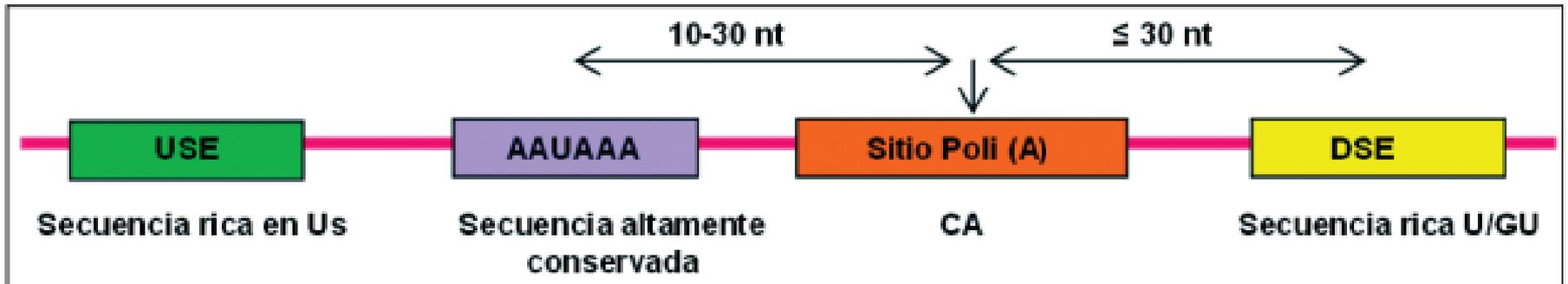
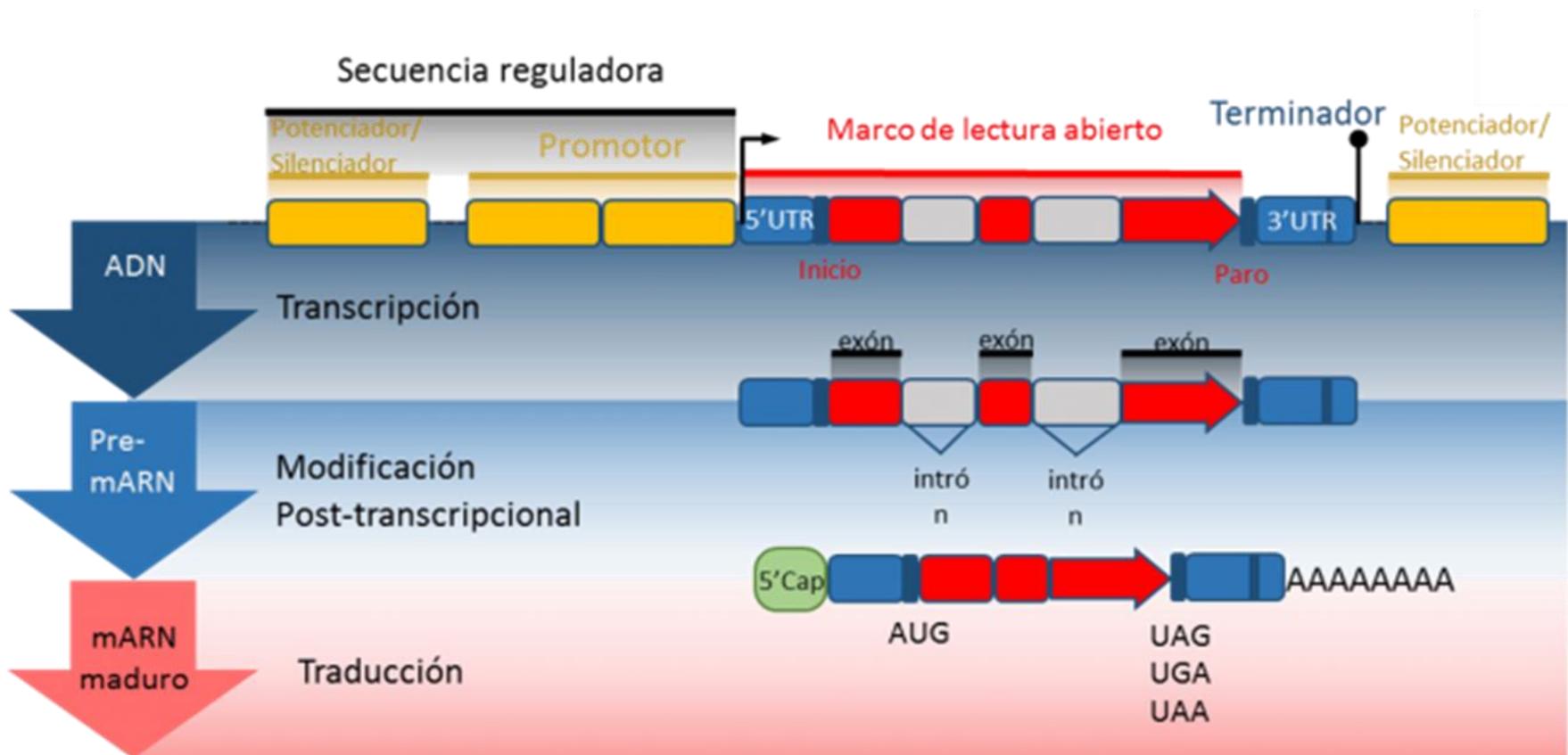
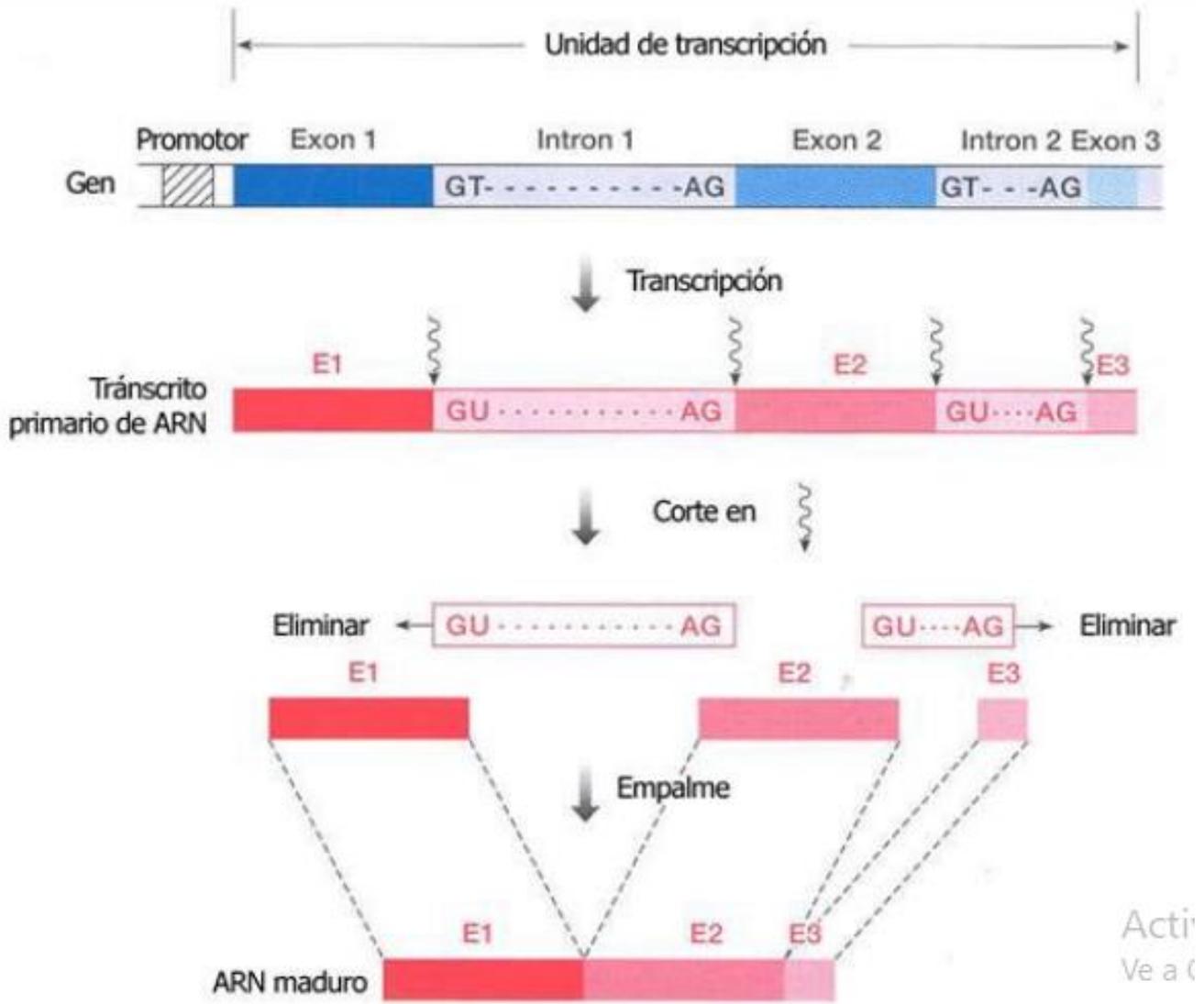


Figura 5. Representación esquemática de las señales de poliadenilación en humanos.

MADURACIÓN DEL preARN: PROCESAMIENTO DEL TRANSCRIPTO PRIMARIO

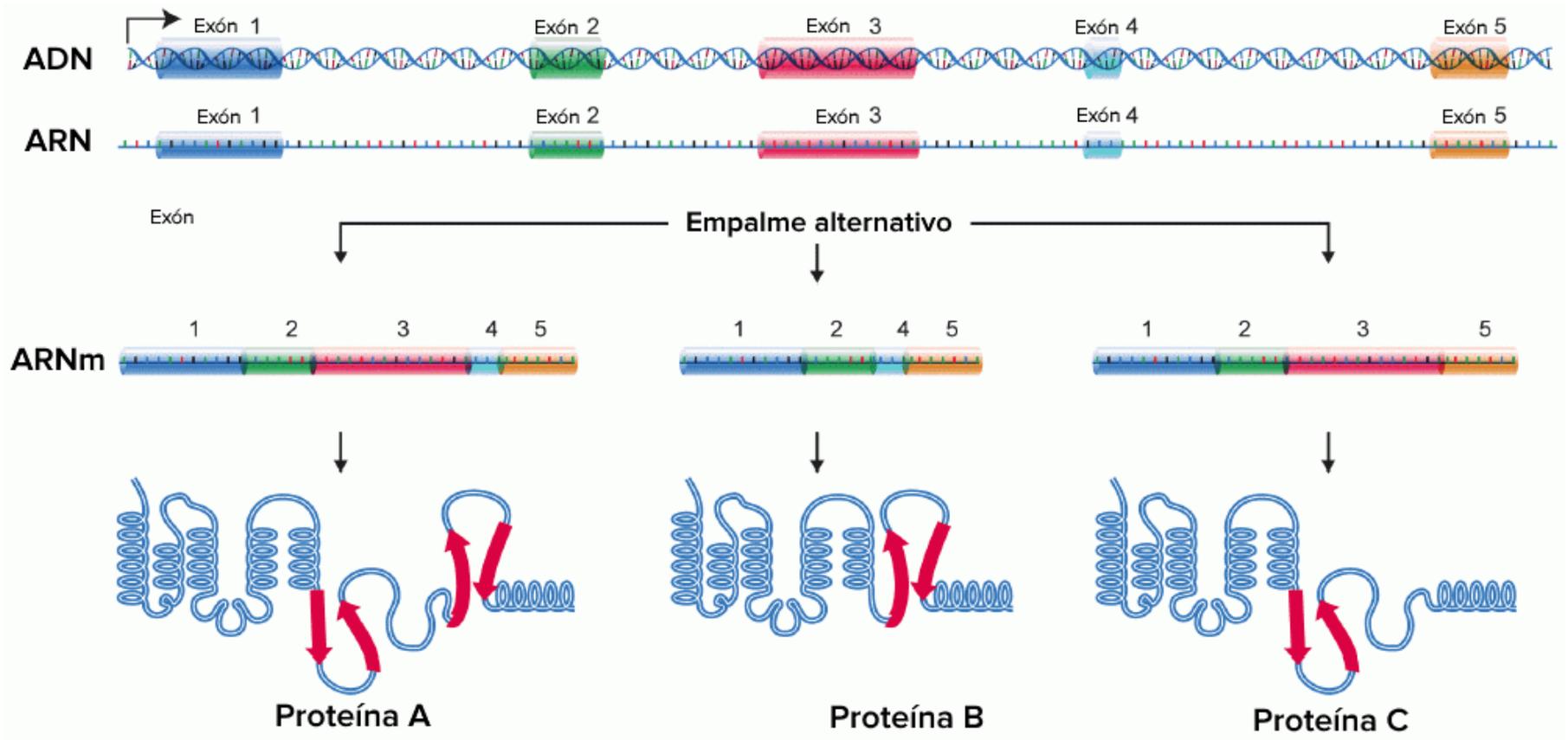
MADURACIÓN DEL preARN a mARN





Splicing alternativo

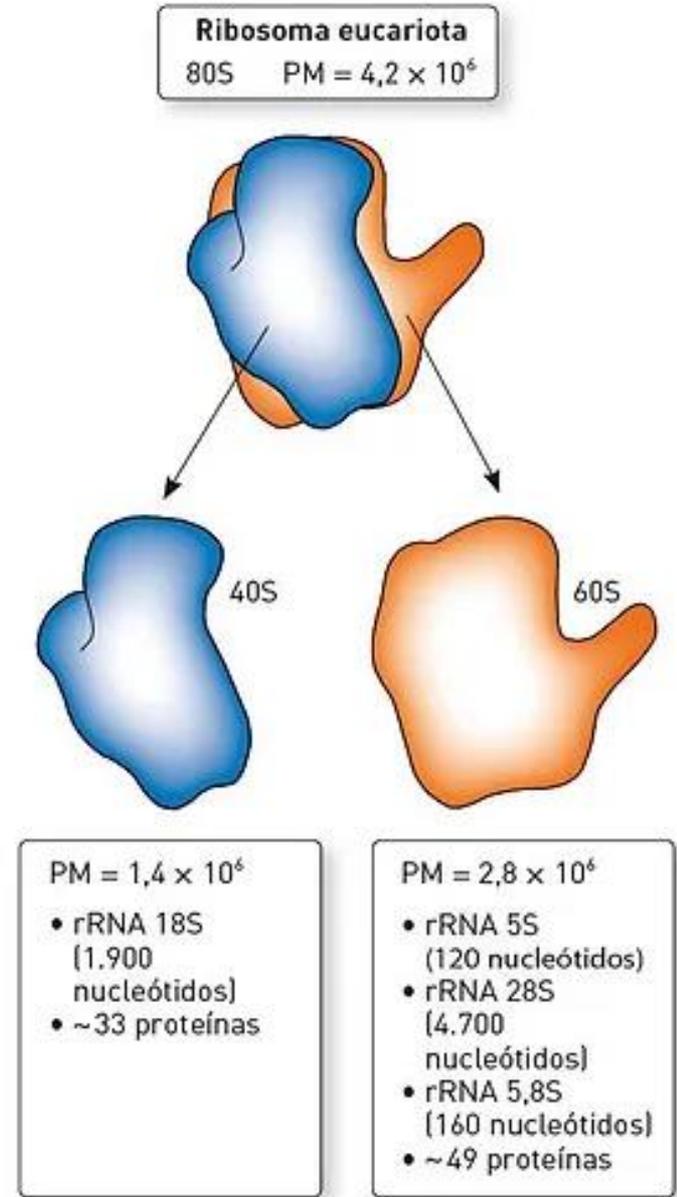
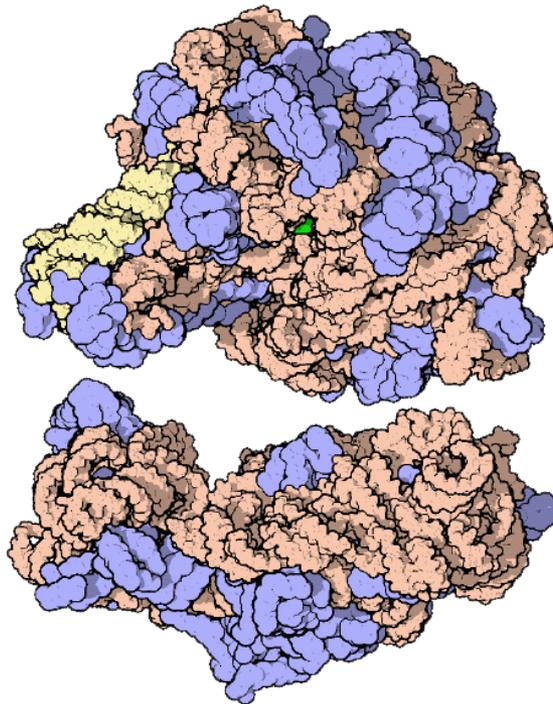
Es una de las principales causas por el que el número de proteínas codificadas por un genoma es mucho mayor que el número de genes.



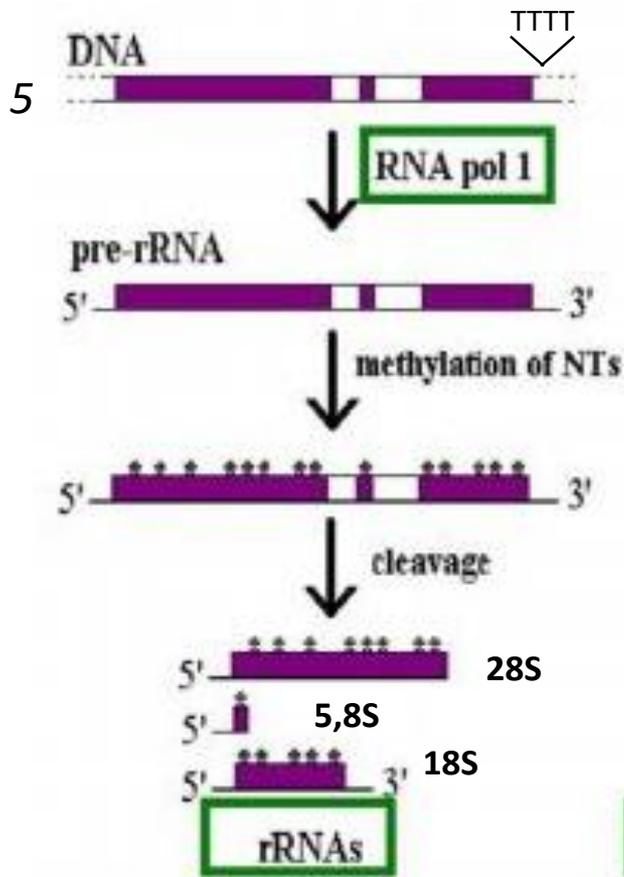
ARN ribosómico (ARNr)

- Los ARN ribosómicos forman parte, junto a número determinado de proteínas ribosomales de las subunidades del ribosoma.

Modelo tridimensional de un ribosoma. Las proteínas están en color azul, mientras que las hebras de ARNr están en color canela y naranja. El punto verde marca el sitio activo que cataliza la reacción que une los aminoácidos para formar una proteína.

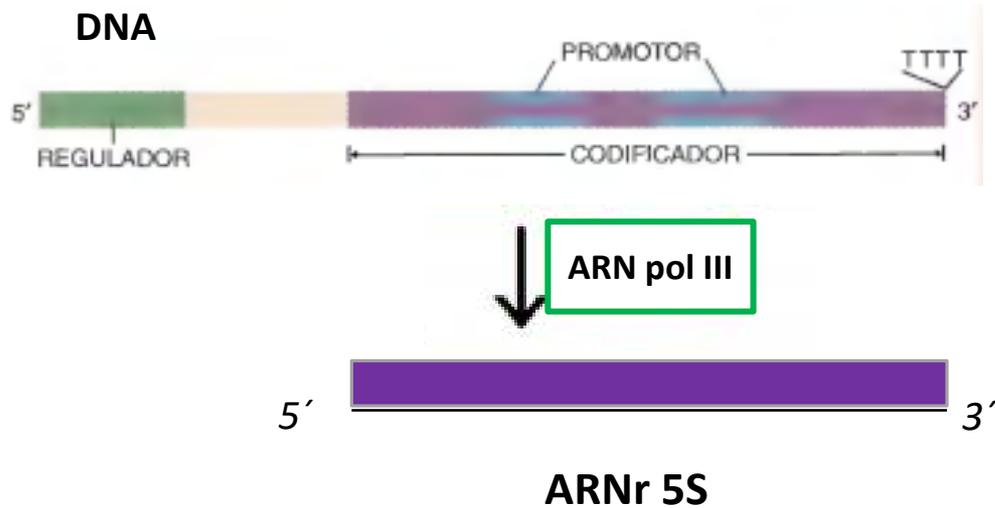


ESTRUCTURA DE LOS GENES QUE CODIFICAN LOS ARNr EN EUKARIOTAS, SU TRANSCRIPCIÓN Y PROCESAMIENTO A ARNr MADUROS



ARNr 45S (por su coeficiente de sedimentación).

- ✓ Existen alrededor de 200 copias del gen 45S.
- ✓ Se sintetizan en el nucléolo.
- ✓ La **región promotora** se encuentra “corriente arriba” respecto del extremo 5’ del segmento codificador. Es una secuencia de alrededor 70 nucleótidos de los cuales los últimos 20 nucleótidos corresponden también al segmento codificador, por lo tanto se transcriben.
- ✓ El **regulador** se encuentra “corriente arriba” a unos 50 nucleótidos del promotor y actúa como **amplificador**.
- ✓ El **segmento codificador** codifica en orden para los 3 ARNt (18S, 5,8S y 28S), cada uno separados por segmentos espaciadores.
- ✓ La **secuencia de terminación** aparece después del sector que codifica al ARNt 28S y presenta varias T seguidas.
- ✓ El pre-ARNr se escinde y/o recorta (¡no se empalma!) para hacer los ARNr maduros más cortos (18S, 5,8S y 28S).

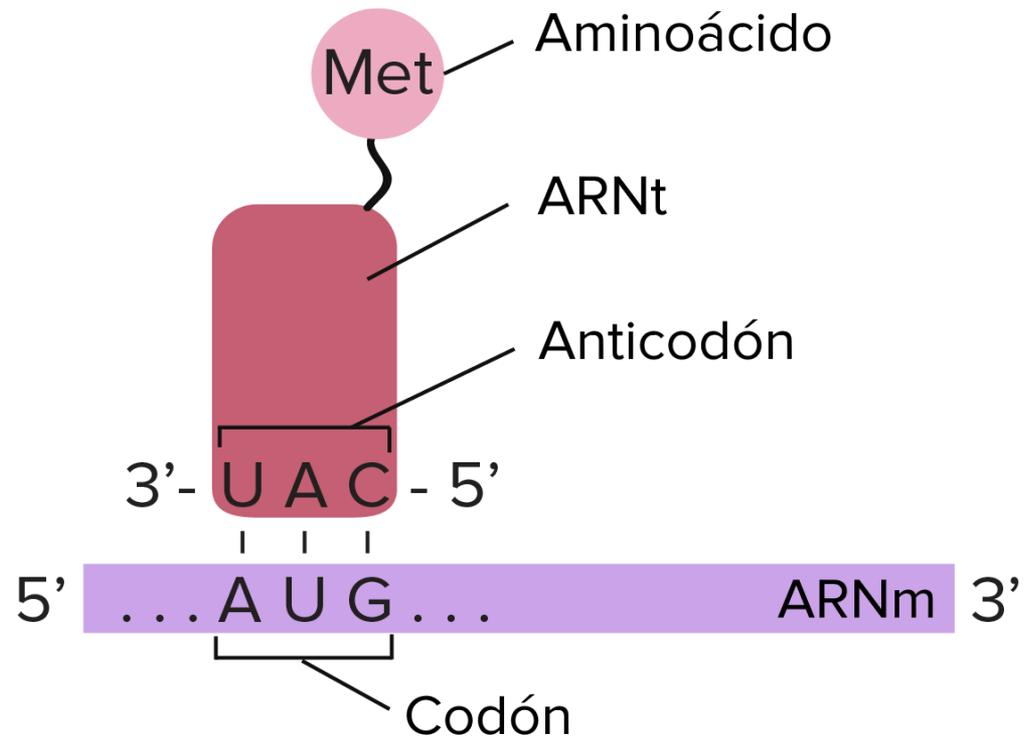


- ✓ **ARNr 5S** (por su coeficiente de sedimentación).
- ✓ Existen alrededor de 2000 copias del gen 5S ubicadas en tándem y separadas cada una por espaciadores.
- ✓ Se sintetizan fuera del núcleo.
- ✓ La **región promotora** se encuentra posee dos secuencias especiales de nucleótidos y se localiza en el interior del segmento codificador del que también forma parte y por lo tanto se transcribe.
- ✓ El **regulador** se encuentra “corriente arriba” de la secuencia codificadora.
- ✓ La **secuencia de terminación** en el extremo presenta varias T seguidas.
- ✓ El pre-ARNr se recorta para transformarse en ARNr funcional.

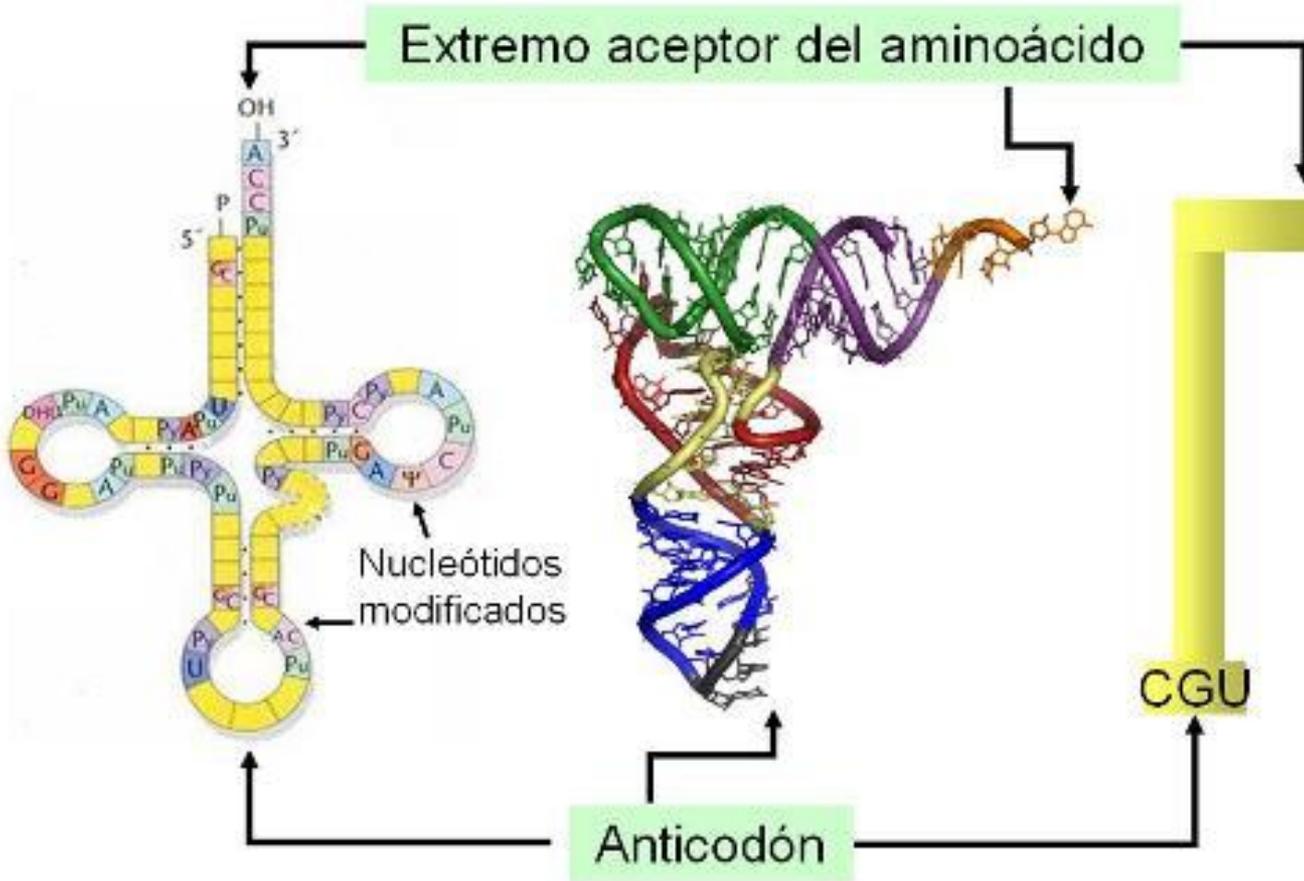
ARN de transferencia (ARNt)

Los ARNt son moléculas que se encargan de **transportar los aminoácidos**, es decir, la materia prima para la síntesis de una proteína, hasta el ribosoma.

Cada ARNt contiene un conjunto de tres nucleótidos conocido como anticodón. El anticodón de un ARNt puede unirse a uno o unos pocos codones específicos del ARNm. La molécula de ARNt también lleva un aminoácido: concretamente, el que está codificado por los codones a los cuales se une el ARNt.



Estructura 2D y 3D de un ARNt

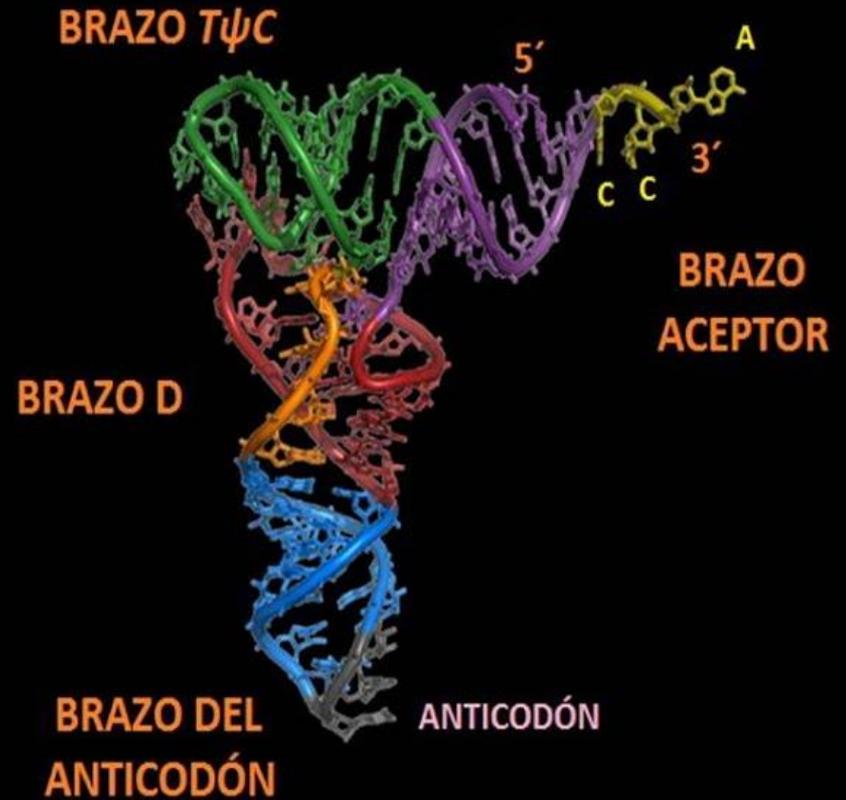


Estructura secundaria
en hoja de trébol

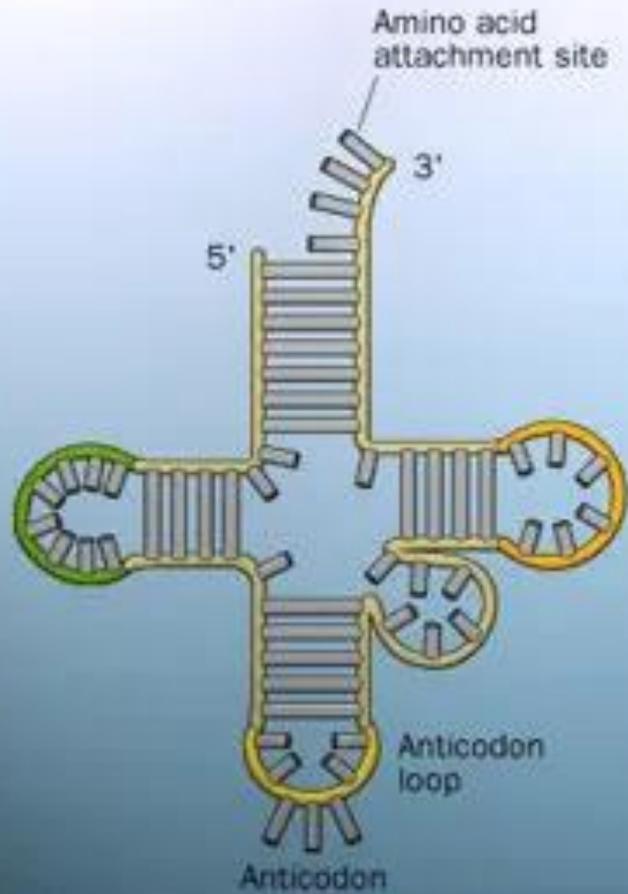
Estructura terciaria
en "L"

Esquema
del ARNt

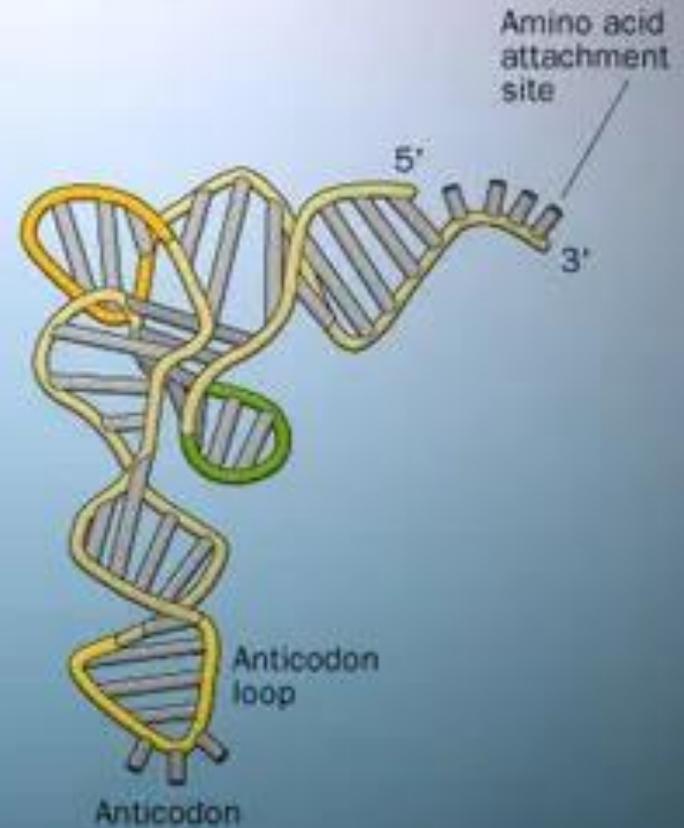
ARN de transferencia (ARN_t)



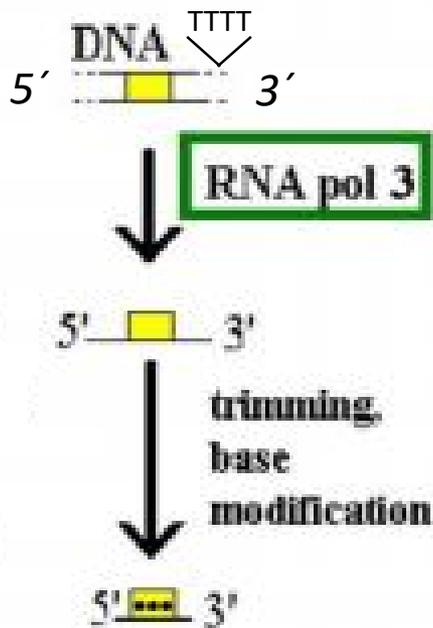
tRNA ("cloverleaf" model)



tRNA (folded model)



ESTRUCTURA DE LOS GENES QUE CODIFICAN ARNt EN EUKARIOTAS, SU TRANSCRIPCIÓN Y PROCESAMIENTO A ARNt MADUROS



- ✓ Existen entre 10 y 100 copias de cada uno de los genes que codifican a los distintos ARNt, algunos alineados en tándem.
- ✓ Los genes que codifican los ARNt presentan su región **promotora** (en amarillo) en el interior del **segmento codificador (único exón)** del que forman parte, por lo que tales secuencias, además de cumplir la función de promotor, se transcriben.
- ✓ No se han descrito aún **secuencias reguladoras**. Algunos ARNt presentan un intrón (de 4 a 15 nucleótidos) en el medio del segmento codificador y, por consiguiente 2 exones.
- ✓ La **secuencia de terminación** presenta varias T continuas.
- ✓ Los pre-ARNt se recortan, algunas bases dentro del transcrito se modifican y 3 bases (no codificadas por el gen del ARNt) se agregan enzimáticamente al extremo 3'.

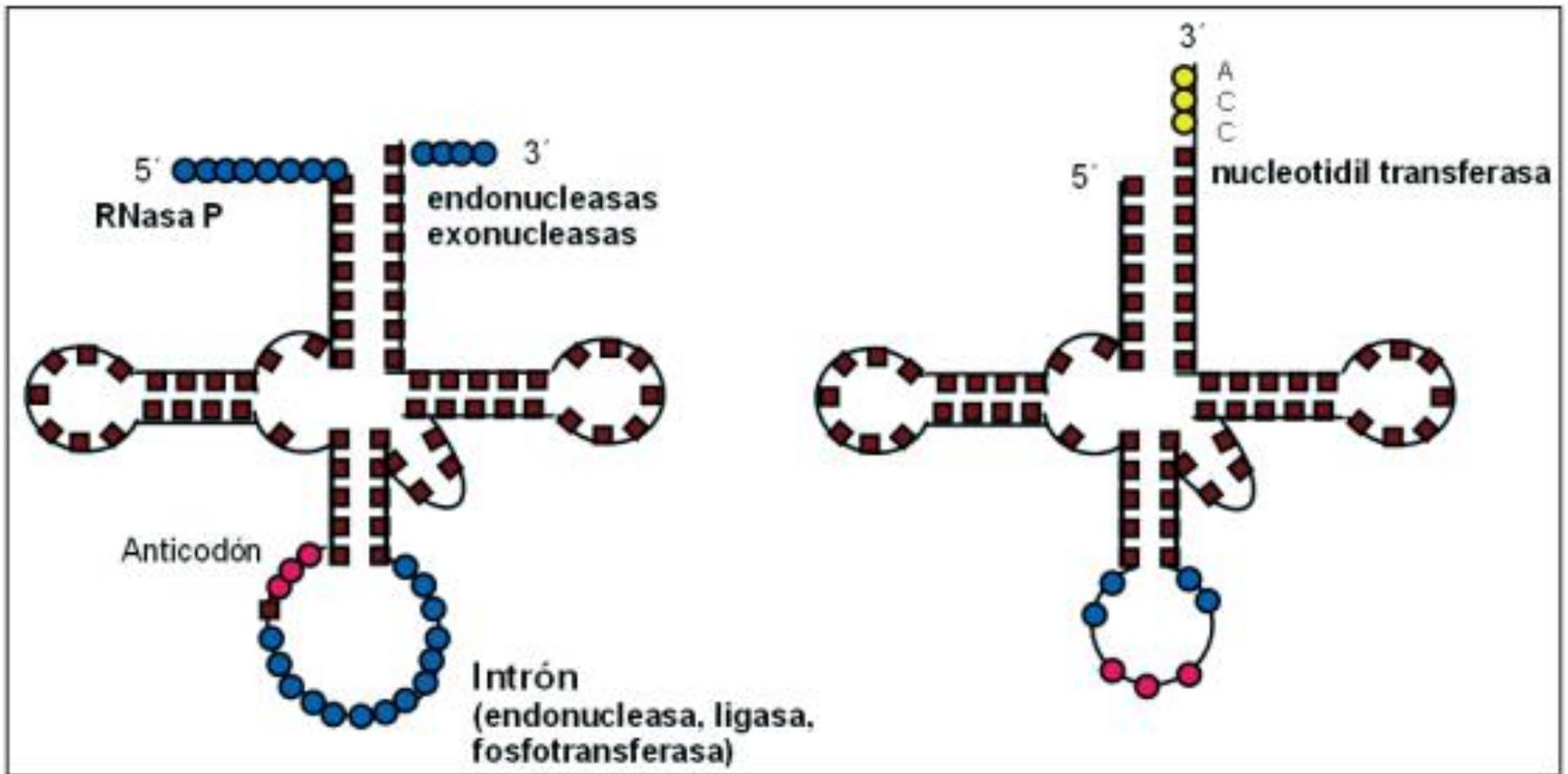


Figura 6. Maduración del ARNt.

REGULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES QUE CODIFICAN ARNm EN EUCARIOTAS

Los mecanismos celulares que controlan la expresión génica operan en varios niveles:

- A nivel de la transcripción del ADN a ARN
- Durante el procesamiento del transcrito primario
- Control de exportación del ARNm al citoplasma
- De la supervivencia del ARNm en el citosol
- A nivel de la traducción del ARNm a proteínas
- A través de la degradación de proteínas

