

Tema 11: El código genético

Relación gen/enzima (¿cómo se transcribe la información?)

Vamos a ver cómo es el código genético y cómo hacemos copias para poder usar la información. Veremos si se cumple ese eslogan de un gen ! una enzima. Veremos también que las distintas informaciones de la molécula de ADN se van leyendo en distintos momentos de la vida.

Un gran avance en el estudio de las proteínas es el conocimiento de los aminoácidos. Esto es gracias a las enzimas proteolíticas, que parten siempre la proteína por el mismo sitio: reconoce un enlace, y es por donde corta. Otra técnica para estudiarlos es la cromatografía: muy exacta para saber qué sustancias hay, por pequeña que sea la cantidad. Hay distintos tipos, vamos a poner un ejemplo: cogemos un trozo de hipófisis y la troceamos con una batidora especial. Conseguimos así destruir el tejido, obteniendo una especie de papilla. Cogemos un papel secante y ponemos una gota de la papilla en una esquina. Luego ponemos la hoja en contacto con un disolvente (agua). El agua sube por el papel secante y arrastra las partículas de esa gota y las distribuye conforme a su solubilidad, peso, etc. formando un gradiente. Es una técnica muy refinada.

Con estas dos técnicas (enzimas proteolíticas y cromatografía) se han podido determinar todos los aminoácidos y, por tanto, la secuencia de las proteínas. Seguimos buscando hoy patologías debidas a alteraciones en las cadenas de aminoácidos (un ejemplo de esto es la anemia falciforme). A veces puede faltar un aminoácido, otras el aminoácido queda bloqueado (como en el albinismo o el cretinismo). Hay enzimopatías, enfermedades debidas a la alteración de una enzima: un gen ! una enzima. A esta unidad funcional (gen-enzima) se llama **cistrón**. Un cistrón viene a ser como un gen, y un cambio en él da una alteración funcional. Es un trozo de información genética que sabemos que función tiene. Un cistrón es un gen del que sabemos cómo funciona.

Continuamente se están haciendo copias del ADN, pues si todos los días recurrimos a él acaba por dañarse. Con la autorradiografía se estudia cómo se hacen estas copias: el ARN saca al citoplasma la información. El ARN es similar al ADN, sólo que su cadena es simple en vez de doble, y contiene uracilo en lugar de timina. Pero, ¿qué cadena de las dos copia? ¿y cómo la copia? La copia la *ARNpolimerasa*. Esta polimerasa tiene que reconocer el «promotor» y el punto de iniciación. También hay un punto de finalización.

Desnaturalización de ADN: se separan las dos hebras y se coloca ARN para ver si reconoce algún trozo de ADN. Se forman cadenas híbridas (contienen ADN y también ARN).

Cadena con sentido, cadena antisentido. El ARN, ¿cuál de las dos cadenas de ADN copiará? Copiará la cadena sin sentido, porque la copia (que es complementaria) tendrá sólo de esta manera sentido. Esa copia se hace siempre en la misma cadena. Entonces ¿qué pasa con la cadena complementaria que no usamos? Parece que contiene información, pero eso es aún una incógnita.

¿Cómo llevamos la información?

La información la tenemos codificada. Esto ya se preveía en los 60. Lo único que varía en las cadenas de ADN es la secuencia de bases nitrogenadas. Hay cuatro bases: A, G, C, T.

Hay 20 aminoácidos, y la información para formar proteínas con ellos viene incluida en el ADN (en la secuencia de bases). Si tomamos las bases de 1 en 1 sólo tenemos cuatro casos posibles; no explican los 20 posibles aminoácidos. Si las tomamos de 2 en 2, $4^2=16$: tampoco explican 20 casos. Si las tomamos de 3 en 3, $4^3=64$: ya explican 20 posibles aminoácidos, incluso nos sobran combinaciones. ¿Por qué sólo 20 aminoácidos? ¿y por qué éstos precisamente? En la naturaleza hay muchos más, pero estos 20 son los más

polivalentes, por eso tenemos éstos y no otros.

El descubrimiento de la *proflavina* constituyó un gran avance para el estudio de la secuencia del ADN. Tiene la facultad de insertar o eliminar un nucleótido, y cambiar así la información codificada.

CON TEO HAN IDO DOS MAS

CON TEO ANI DOD OSM AS

CON TEO ANE IDO DOS MAS

La información va por tripletes: **codones**. ¿Están estos tripletes solapados?

A U U G C U C A G

Si estuvieran solapados la modificación de un nucleótido afectaría a más de un aminoácido. Se observó que un cambio en un único nucleótido sólo tenía influencia sobre un aminoácido. Esto nos lleva a pensar que no están solapados.

El nuestro es un código *degenerado*. Esto se dice porque un aminoácido puede estar codificado por varios codones y algunos codones pueden no codificar ningún aminoácido. Por ejemplo:

UAA

UAG

UGA

¿Cómo se conoció la clave de codificación? Gracias a Severo Ochoa y a Niremberg. Los descubrimientos no fueron posibles hasta que no se pudo fabricar nucleótidos en laboratorio.

La de Ochoa no fue una investigación lineal, sino con importantes saltos. Lo primero que hizo fue fabricar una cadena formada por un sólo nucleótido (UUUUU...). Se lea como se lea ésta, siempre nos va a dar la misma información (incluso si los codones se solapan). Esta cadena daba como resultado la síntesis de *fenilalanina*. Por tanto UUU codifica *fenilalanina*. ¿Cómo se descubrieron las proporciones? Por combinaciones: cogían uracilo y guanina en proporción 3:1.

	Probabilidad teórica	Aminoácido que codifica
UUU	27/64 ! 1.00	Fenilalanina
UUG	9/64 ! 0.33	Leucina
UGU	9/64 ! 0.33	Valina
GUU	9/64 ! 0.33	Cisteína
UGG	3/64 ! 0.11	
GUG	3/64 ! 0.11	
GGU	3/64 ! 0.11	
GGG	1/64 ! 0.03	

Pues se observó que los porcentajes teóricos se acercaban mucho a los empíricos. Esto demostró que la codificación era por codones (de 3 en 3 nucleótidos).

El ARN interviene en la síntesis proteica. El ARNm (mensajero) tiene que estar protegido para aguantar en el citoplasma. Se protege mediante *metilaciones* (añadir radicales metilo que evitan la oxidación). No obstante, en poco tiempo (unos segundos) las enzimas líticas lo rompen. Los ribosomas tienen que leer rápidamente estos ARNm. El ARNm se une a una de las subunidades del ribosoma (que tiene 2 subunidades). Concretamente, se une a la de 40 (la otra es de 60). *IF3* es el factor de iniciación.

El primer triplete es siempre el mismo, así que el primer aminoácido va a ser siempre el *f-met*.

Necesitamos energía. Ésta la procura el *IF2*, que trae moléculas de GTP. A partir de este momento el ribosoma comienza a andar por la cadena. Llegará un momento en que encontraremos un triplete de terminación (UAA, por ejemplo). El ARNt (transportador) trae los aminoácidos que indica el ARNm. El aminoácido se une al ARNt, y este a su vez a la cadena de nucleótidos (ARNm). Se va formando así la cadena de aminoácidos que dará lugar a la proteína. Cuando un aminoácido ya está unido al siguiente se desliga del ARNt. Obtenemos así las proteínas. El *IF1* interviene en el reciclado de ribosomas. El ARNm es leído por varios ribosomas a la vez. Normalmente el ARNm tiene varias proteínas codificadas, que suelen ser enzimas que intervienen en un mismo proceso.

¿Leemos toda la información, o regulamos lo que leemos?

Hay un momento en que tenemos que leer cómo funcionan, por ejemplo, las células del hígado. Esto ocurre cuando se están formando, pero luego no hace falta que volvamos a leer esa información continuamente. Ahora bien, ¿cómo se regula esa lectura? Estudiando las bacterias se ha descubierto. Nace el concepto de «**operón**». En las bacterias se estudió el control de la lactosa. Es fácil estudiar las mutaciones en las bacterias: mutamos su material genético mediante rayos ultravioletas; luego hacemos diversos cultivos en los que hay carencia de distintos aminoácidos. Si las bacterias se mueren en un cultivo es que el aminoácido que falta es fundamental debido a la mutación.

Gen promotor: sirve para que la *ARNpolimerasa* se una a él. Viene a ser el punto de iniciación de lectura. Lo importante es que se ha descubierto un gen que puede estar pegado o separado de él: el **gen regulador**. El gen regulador es el que codifica la proteína que se une al promotor. Esta proteína se une al promotor impidiendo que la *ARNpolimerasa* avance. Una vez que la *ARNpolimerasa* se une al gen promotor es inevitable que avance, pero para pararla está esta **proteína represora**. A este conjunto de elementos se llama «**operón**». Lo que se ha descubierto en bacterias funciona también en nosotros. Funcionamos con operones, pero no se ha demostrado que siempre sea así, es decir, que no haya otros mecanismos de regulación distintos.

Para quitar la proteína represora fabricamos otra que actúa como `sacacorchos': la **proteína inductora**. Hay otro mecanismo relacionado con la proteína represora: muchas veces el represor no es activo y necesita lo que llamamos un **correpresor** para unirse.

Lo que queda claro es que la manera de controlar la información es el ambiente. Ambiente es también la interacción de los genes. El control de lectura implica tener información y también implica, como vemos, el ambiente.

4

!

Elimina un elemento: H

!

Inserta un elemento: E

! Éstos son marcas de terminación, y no codifican ningún aminoácido.

A

U

G

G

A

A

A

U

G

G

A

A

ARNt

ARNt

f-met

leucina