



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Genética y Biología Molecular *Genetics and Molecular Biology*

Víctor Antonio Tejeda Moreno

Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana

Tejeda-Moreno VA. Genética y Biología Molecular.
Rev Med UV 2007; 7(2): 38-53.

RESUMEN

En este Artículo reviso las relaciones existentes entre la Genética y la Biología Molecular; así mismo, sus interacciones y sus diferencias, sin ocurrir en el reduccionismo, en beneficio de ambas disciplinas. Los aspectos moleculares se definen y ponen en interacción, para su mejor comprensión. Los conceptos de intrones, exones, DNA (s), RNA (s) y otros, se manejan de manera rigurosa y sencilla. Mi Artículo carece de figuras: todo se maneja de una forma genética-biológica, sin descuidar los aspectos bioquímicos.

Palabras clave: Genética, Biología Molecular, Reducciónismo, Aspectos Bioquímicos, Intrones, Exones, DNA (s), RNA(s).

ABSTRACT

In this text, I look at the relations between Genetics and Molecular Biology; at the same time, I see their relations and differences, without paying attention to reductionism for the sake of both disciplines. I define molecular aspects and correlate their actions for better understanding. The concepts of introns, exons, DNA (s), RNA(s) and so are used precisely and easily. I offer no illustrations. I manage every thing genetic-biologically, paying also attention to biochemical aspects.

Key words: Genetics, Molecular Biology, Reductionism, Biochemical Aspects, Introns, Exons, DNA (s), RNA(s).

INTRODUCCIÓN

Las relaciones entre la Genética y la Biología Molecular son muy estrechas y, por consiguiente, fáciles de analizar y discutir. Se inicia mi trabajo con el análisis de la Genética, lo continúo con el de la Biología Molecular, para, finalmente, hacer una discusión de las dos disciplinas. Debe tenerse en cuenta que la Genética es no sólo la ciencia de “moda”, porque así lo han exigido otras disciplinas relacionadas con la Medicina, sino que, también, es el paradigma de la Biomedicina.

Resulta difícil leer o estudiar un libro de medicina interna contemporáneo, cuyos capítulos no traigan como su inicio el enunciado: “El impacto de la Biología Molecular en la medicina”; lo que viene a conformar lo hasta aquí escrito. Genética y Biología Molecular son ciencias hermanas que sólo se distancian en la aplicabilidad de las mismas, así como en su uso corriente. La expresión anterior quiere decir que la aplicabilidad de las dos ciencias es la que las hace tomar senderos diferentes. La Genética es una ciencia que data del año 1865, pero que es redescubierta casi 35 años después, gracias a los trabajos de los citólogos¹; la Biología Molecular nace el siglo pasado, gracias a los trabajos de Beadle y Tatum, y sus trabajos con *neurospora crassa*; más adelante volveré sobre esto.

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo encuentra su justificación en que, realizando relaciones binarias se han explorado las relaciones existentes entre la Genética y la Biología Molecular, ciencias éstas que parecen predominar en el panorama de la Teoría de las Ciencias contemporánea.

Sin limitar la estructura del trabajo a un estudio métrico, se han interrelacionado la dos ciencias citadas, destacando lo más importante de cada una. No se ha olvidado la Historia de las Ciencias, pues ocurre que por ignorarla, muchos descubrimientos han pasado por originales, siendo que son de tiempo atrás.

La Genética y la Biología Molecular se relacionan íntimamente, hecho que he demostrado de manera clasificatoria, comparativa y métrica.

El cuerpo del trabajo es biológico, porque la Genética es una rama de la Biología, en la misma media en que la Biología Molecular es rama de la Biología.

Los ejemplos médicos sirven para ilustrar lo que antes se ha llamado el impacto de la Biología Molecular en la Medicina y en la Genética misma.

Gracias a su estructura simétrica y reflexiva, no sólo comparativa, el trabajo conserva la forma de *corpus*, que toda publicación requiere.

GENÉTICA

La voz “genética”, proviene del griego, y significa **llegar a ser**.

La Genética Humana estudia todas aquellas características que el hombre hereda de sus progenitores, y que pueden ser físicas o mentales, normales o anormales. El mejor método para estudiar una alteración genética es el estudio integral de la familia, comenzando por el *propositus*, es decir, por el caso índice. Los grandes avances de la Genética no Humana se debieron al material estudiado; Mendel estudió chícharos, otros investigadores (Morgan) estudiaron moscas, para el caso de Morgan, *Drosophila Melanogaster*, o mosca de la fruta; después, la investigación pasó a las bacterias, mismas que se reproducen exponencialmente y, por lo tanto, sus resultados pueden apreciarse en horas o a más tardar en tres o cuatro días. Es por esto que el estudio de la Genética Humana parecía imposible (piénsese que un embarazo dura 40 semanas), pero la perseverancia le ganó al tiempo².

Fue hasta el siglo XVII cuando Malpighi propuso la hipótesis del homúnculo o de la “preformación” que dice que el organismo por entero se encuentra completamente preformado en el óvulo y que, posteriormente, sólo crece. Aún después del descubrimiento del espermatozoide en 1677 se mantuvo la hipótesis de la preformación, pero con la variante de que algunos creían que el individuo se encontraba preformado en el semen y que solamente se desarrollaba gracias a la madre.

Curiosamente, en la literatura médica del siglo XVIII y principios del XIX, se encuentran consignados algunos hechos que nos demuestran que a veces la pura observación es suficiente para interpretar la herencia de algunas enfermedades. Maupertuis, por ejemplo, describió en 1752 una familia con polidactilia en cuatro generaciones y consignó que la anormalidad era transmitida tanto por el padre como por la madre. Como hoy sabemos, la polidactilia

que este autor reportó, se transmite de manera autosómica dominante¹.

Ya en los siglos XVIII y XIX, anteriores a Mendel, están los de Knight en 1799 y los de Goss en 1824. Ambos autores trabajaron con el chícharo, la misma planta que Mendel ocuparía.

La Genética Humana se inicia como ciencia en 1865, gracias a los trabajos de Mendel. El genial investigador presentó los resultados originales de sus experimentos ante la Asociación de Ciencias Naturales en Brün en el ya citado año de 1865, y los publica bajo el título *Experimentos en la Hibridación de las Plantas*². Como es muy conocido los trabajos geniales de Mendel pasaron inadvertidos por 35 años, hasta que fueron redescubiertos, en forma totalmente independiente, en 1900, por tres investigadores Correns, Tschermak y Vries.

A partir de ahí se establecieron los principios científicos de la Genética Moderna. Mendel dedujo tres leyes fundamentales de sus trabajos: la Ley de Segregación, la Ley de Segregación Independiente y el concepto de gen, al que él llamó "factor"³.

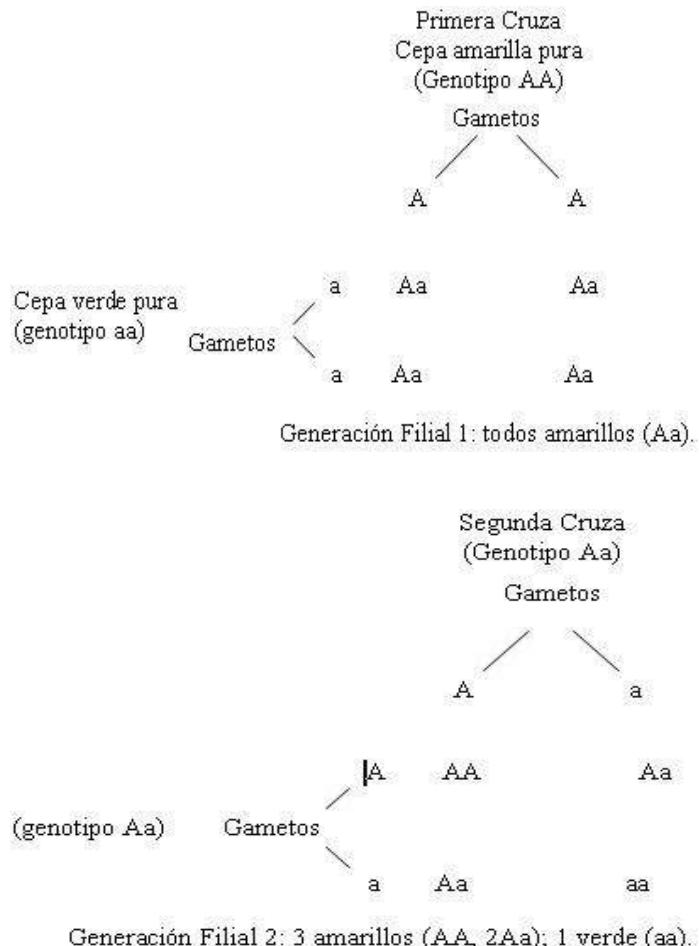
MENDELISMO

Todos los individuos tienen genes, cuyo número para nuestra especie ha sido precisado como de 32 850 a 33 220. Cuando un individuo tiene un par de genes iguales, se dice que es **homocigoto**, por ejemplo los genes AA; cuando posee los genes Aa se dice que es **heterocigoto**.

El gen determinante de un carácter que se manifiesta plenamente en el heterocigoto se llama *dominante*, y *recesivo* al que sólo se presenta en el estado homocigoto (aa).

Existen excepciones a esta regla, así por ejemplo la herencia **codominante**, que podemos ver en el sistema sanguíneo ABO.

Mendel obtuvo siempre, en todos sus experimentos la proporción 3:1, aunque estudiara miles de plantas de chícharos y las 7 características que en ellas estudió, por ejemplo: color y altura de las plantas. Los estudios de Mendel son demasiado conocidos como para que abunde más en ellos, sólo quisiera destacar que la proporción 3:1 fue determinante para las conclusiones de Mendel. Veamos dos ejemplos.



La herencia mendeliana monogénica o simple, lo mismo la autonómica que la ligada al cromosoma X, puede ser dominante, recesiva o codominante. El sistema de grupos sanguíneos ABO sirve para exemplificar las tres situaciones: 1.- Los individuos homocigotos para el gen A (dosis doble) o heterocigotos para los genes A y O, son fenotípicamente de grupo sanguíneo A y un fenómeno similar ocurre para los individuos BB y BO, que son del grupo B; en ambos casos A y B son dominantes en relación al gen O; 2.- El grupo sanguíneo O sólo se da en sujetos homocigotos para este gen, por lo que es recesivo, y 3.- Las personas con un gen A y el otro B tienen el grupo AB, por lo que A y B son codominantes^{1,3,4}.

HERENCIA LIGADA AL SEXO

Cuando se descubrió el paralelismo entre el ciclo del cromosoma X y la determinación del sexo, los investigadores pensaron que otros genes, además de los que determinaban

el sexo, estaban localizados en ese cromosoma. El primer carácter ligado al sexo fue encontrado, en 1906, por Doncaster, en la mariposa nocturna *Abraxas grossulariata*. Cuando se hicieron cruzamientos recíprocos entre los miembros de variedades lacticolores, es decir en las que resultan de la cruce, las características lacticolores tuvieron un molde que seguiría la segregación del cromosoma X. Cuando se hicieron cruzas entre hembras lacticolores y machos normales, todas las mariposas de la F1 presentaron apariencia normal; en la F2 $\frac{1}{4}$ presentaron lacticolores (como se esperaría para la expresión de un gen recesivo), pero todos los especímenes lacticolores fueron hembras. El gen fue localizado en el cromosoma X y las mariposas nocturnas hembras fueron heterogaméticas. Cuando las hembras lacticolores se cruzaron con machos F1, la mitad de los machos y la mitad de las hembras fueron lacticolores. Al cruzarse los machos lacticolores con las hembras F1, todas las hembras producidas fueron lacticolores; y todos los machos fueron normales (heterocigotos).

La primera evidencia experimental amplia de herencia ligada al sexo en una especie con machos heterogaméticos la realizó en 1910 T. H. Morgan, con el descubrimiento de un mutante de ojos blancos en *Drosophila*. Un solo macho de ojos blancos apareció en un cultivo de moscas de ojos rojos. Evidentemente, un gen había sufrido un cambio o mutación que resultó en la alteración de una o más reacciones bioquímicas en el desarrollo de la mosca y los ojos fueron blancos en lugar de rojos. El macho de los ojos blancos se cruzó con una hembra de ojos rojos. Las moscas F1 fueron todas de ojos rojos, pero la F2 incluyó tanto moscas de ojos rojos como de ojos blancos en proporción de 3:1, respectivamente. Esta proporción familiar sugirió que el gen para ojos rojos era dominante sobre su nuevo alelo para el color blanco, empero observaciones más detalladas mostraron que todas las moscas de ojos blancos en la generación F2 eran machos; cerca de la mitad de los machos F2 tenían ojos blancos y la otra mitad, ojos rojos; pero todas las hembras tenían ojos rojos. Aparentemente, el gen o alelo recesivo sólo se expresaba en los machos. Morgan dio esta explicación al asociar el gen con el cromosoma X.

Debido a que la mosca macho tenía solamente un cromosoma X y un cromosoma diferente Y, se postuló que

un gen simple para los ojos rojos era capaz de expresarse en ausencia de su alelo. La palabra **hemicigoto** se usa para describir aquellos machos que tiene sólo un miembro de un par alelomorfo de genes. En el humano, el varón es **hemicigoto**, porque posee un cromosoma Y del padre y un cromosoma X de la madre. Volviendo a la mosca, el gen mutado presente en el cromosoma X de los machos de ojos color blanco originales, pasó a sus hijas y transmitieron un cromosoma Y a sus hijos. Todas las hijas, por tanto, eran portadoras del gen. Los machos F2 hemicigóticos obtuvieron su cromosoma X de sus madres heterocigóticas. El 50% de ellos recibieron el gen w^+ y desarrollaron ojos rojos, y el otro 50%, recibió el gen w y desarrollo ojos blancos. Las proporciones iguales de ojos rojos y ojos blancos en los machos F2 se explicaron sobre la base de la segregación de los cromosomas X de las madres F1 a sus hijos.

¿Pudieron aparecer hembras de ojos blancos? A partir de la hipótesis de que el gen era llevado en el cromosoma X, Morgan predijo que se podía originar una hembra del genotipo ww y tendría los ojos blancos. Esto se probó experimentalmente cuando se hicieron cruzamientos entre machos con ojos blancos y hembras F1 con ojos rojos (ww^+). De estas cruzas, la mitad de la cantidad de las hembras así como la mitad de la de los machos tuvieron ojos blancos como se había predicho. Los machos y las hembras de ojos blancos se cruzaron entonces y se produjo así un cultivo de moscas de ojos blancos, línea que fue establecida y mantenida y se encuentra en la actualidad en no pocos laboratorios de Genética. Desde el hallazgo de Morgan, la mutación de ojos blancos ha ocurrido espontáneamente en varias ocasiones.

En el humano, la expresión ligada al X se usa para precisar que un gen se encuentra en el cromosoma X, tal y como ocurre en las hemofilias A y B. Las mujeres son portadoras y transmisoras; los hombres padecen la alteración en un 50%. Ahora bien, existen excepciones: una mujer podía padecer una hemofilia o un síndrome de Taybi, si el cromosoma X portador del gen alterado se inactiva, como en efecto ha ocurrido. La mujer es, cromosómicamente hablando, XX; el varón es XY. Uno de los cromosomas X de la mujer se inactiva, siguiendo la Teoría de Lyon y vuelve a activarse muy temporalmente y por poco tiempo. En el hombre no ocurre este fenómeno. Se dice que se inactiva

BIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOQUÍMICA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS DNA

el cromosoma X menos competitivo biológicamente, pero en ocasiones se inactiva el más competitivo dejando al más “débil” en acción, lo que explica la aparición de enfermedades ligadas al cromosoma X en la mujer¹.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

En 1902 Archibald Garrod publica su artículo “La Incidencia de la Alcaptonuria: un estudio de la individualidad química”, que constituye el primer ejemplo de lo que hasta hoy día se llama Errores Innatos del Metabolismo. El trabajo de Garrod no fue apreciado por sus contemporáneos; los biólogos prestaron poca atención a la labor científica de ese médico y se mostraban más interesados, en apariencia, en los aspectos “formales” de la genética que en los mecanismos de acción de los genes. Aunque fue un biólogo, Bateson, quien impulsó a Garrod a aplicar las Leyes de Mendel al estudio de sus pacientes, Garrod fue reconocido muchos años después.

Escribió Garrod el artículo citado “...hasta donde sabemos un individuo es o francamente alcaptonúrico o es normal; es decir, o excreta varios gramos al día de ácido homogentísico o no excreta absolutamente nada de él. La presencia del ácido, ya sea en trazas o en cantidades gradualmente crecientes o decrecientes nunca ha sido observada”. Y continúa “... esa peculiaridad es, en la mayor parte de los casos, congénita”. Prosigue “... la anormalidad puede manifestarse en dos o más hermanos o hermanas cuyos progenitores son normales y entre cuyos antecesores no hay evidencia de que haya ocurrido”.

Enseguida Garrod menciona las Leyes de la Herencia de Mendel, una de las cuales ofrece “una explicación razonable de la enfermedad que es compatible con un modo de herencia recesiva”. Garrod resume sus hallazgos en varios postulados de los que sobresalen por su importancia dos: 1.- Además de la alcaptonuria pueden existir otras formas similares de cambios metabólicos alternativos. Por ejemplo, el albinismo y las cistinuria. 2.- Estas alternativas metabólicas pueden ser extremas y, por tanto, ejemplos conspicuos de un principio con aplicabilidad mucho más amplia. Vista así, la alcaptonuria se convierte en paradigma de los Errores Innatos del Metabolismo; así, Garrod creó un nuevo campo dentro de la Genética Humana: la Genética Bioquímica^{5,6}.

Una de las propiedades más importantes que tienen los organismos vivos es su capacidad esencial para **replicarse**. En los seres vivos, esta capacidad viene dada por los ácidos nucleicos. Veremos, para seguir un orden, al DNA primero.

En 1869 el médico suizo Friedrich Miescher, trabajaba en el laboratorio del bioquímico alemán Felix Hoppe-Seyler, en leucocitos que obtenía del pus de pacientes que estaban en el posoperatorio. Miescher encontró una sustancia que formaba un precipitado cuando era tratada con álcalis, rica en carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y un elevado porcentaje de fósforo; nuestro autor llamó a la sustancia nucleína y, más tarde, cuando se percató de su carácter ácido, la denominó ácido nucleico.

Sesenta años después, en la década de los 30's del siglo pasado, Phoebus Levene, ayudado por Albrecht Kossel realizó estudios bioquímicos más profundos y descubrió que el ácido nucleico de Miescher estaba compuesto por:

- 1.- Una base nitrogenada heterocíclica.
- 2.- Una pentosa, es decir, un azúcar de cinco carbonos y un radical oxídrilo que es la 2'-desoxi-D-ribosa.
- 3.- Ácido fosfórico a manera de fosfato (PO₄).

Hablando con más propiedad, el autor citado encontró cuatro bases nitrogenadas heterocíclicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y Timina (T). Las dos primeras son **púricas**, y C y T son **pirimídicas**. Las cuatro bases provienen del benceno y las dos primeras tienen dos anillos. Como veremos, en el RNA la Timina se cambia por Uracilo (U). Debo adelantar, desde ahora, que la Adenina es en ocasiones confundida bioquímicamente por las enzimas que metabolizan un medicamento, el **metronidazol**, lo que predispone para cáncer; por ello este fármaco debería ser retirado del mercado, ya que sólo sirve para curar el absceso hepático amebiano.

Cuando una base nitrogenada heterocíclica se une a la pentosa citada, gracias a un enlace covalente llamado \square -N-glucosídico, se forma un **nucleósido**; al unirse el fosfato, se forma un **nucleótido**. El fosfato se une a la pentosa por un enlace fosfodiéster llamado 5'-3'; la reacción de esterificación ocurre entre el fosfato como ácido fosfórico

y la pentosa, ya que los azúcares se consideran derivados cetónicos y aldehídicos de los alcoholes polivalentes.

Todos los nucleótidos en una cadena polinucleotídica tienen la misma orientación relativa, de modo que si en el primer nucleótido el carbono 5' está por encima del anillo de pentosa y el carbono 3' por debajo, la posición del carbono 5' se mantiene en los nucleótidos restantes. Por tanto, una cadena polinucleotídica es direccional y la dirección de avance se define como 5' → 3', es decir, partiendo del C-5' del azúcar, a través del C-4', al C-3' que conecta con el siguiente fosfato. Los extremos de las cadenas polinucleotídicas se denominan 5' y 3', denotando la dirección de las cadenas. **Los enlaces fosfodiéster de las dos hebras entrelazadas avanzan en dirección opuesta, es decir, las dos cadenas son antiparalelas.** Esto se debe a que los dos esqueletos de azúcar fosfato rodean el exterior de las bases como un pasamanos de una cadena espiral y están expuestos al medio acuoso. Los anillos aromáticos de las bases son hidrofóbicos y se apilan en el interior casi perpendicularmente al eje de la hélice. Como los enlaces fosfodiéster avanzan en dirección opuesta, las dos cadenas son antiparalelas. (*vide supra*).

La fracción molar de cada base en una muestra de DNA, es decir, la composición de bases, puede determinarse hidrolizando la muestra y analizando cuantitativamente los productos. Debido a que la separación y el análisis cuantitativo eran difíciles, la composición de bases del DNA no se determinó hasta 80 años después de su descubrimiento, cuando se inventó la técnica de cromatografía en papel. A finales de los años 40's Erwin Chargaff empleó la cromatografía en papel para determinar la composición de bases de muestras de DNA aisladas de diferentes organismos, encontrando que el número de moles de A y T, por un lado, y el número de moles de C y G, por otro eran iguales. Aunque el significado de esta observación no se comprendió por aquel entonces, pudo explicarse más tarde en términos de la estructura del DNA.

Así, hacia 1950 se supo que el DNA era un polímero lineal de residuos de 2'-desoxirribonucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster 5'-3' y que contenía 4 residuos de nucleótidos distintos dA, dT, dC y dG, es decir, las bases escritas junto con la inicial de la pentosa (*vide supra*), de forma que los pares de dA y dT, y dC y dG se encuentran

en cantidades equimoleculares. En 1953, James Watson y Francis Crick determinaron la estructura tridimensional del DNA. Empleando los estudios de difracción de Rayos X de fibras de DNA obtenidos por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, Watson y Crick elucidaron esa estructura mediante una combinación de análisis de datos de difracción de Rayos X, de modelos teóricos y de intuición. Estos autores compartieron, en 1962, el Premio Nobel por el descubrimiento de la estructura del DNA.

Así, se tiene que el DNA es una **doble hélice**. En ella, cada una de sus dos hebras se enrolla alrededor del eje central generalmente en forma de hélice dextrógira. Los dos esqueletos de azúcar fosfato rodean el exterior de las bases y protegen a éstas.

Cada Adenina de una cadena del DNA está unida mediante enlaces de hidrógeno a la Timina de la segunda cadena, al igual que cada Guanina a una Citosina. (Se entiende por puente de hidrógeno al enlace químico débil que se forma entre dos moléculas de agua o más, cuando el oxígeno de una molécula atrae a uno de los hidrógenos de otra molécula; los enlaces débiles, como los puentes de hidrógeno, las fuerzas de Van der Waals y otras son de capital importancia en Biología).

Los apareamientos AT y CG son los idóneos, mientras que los AC y GT son improbables debido a la química de las bases. Los átomos de hidrógeno pueden desplazarse en las bases del DNA de un átomo de nitrógeno o de oxígeno a otro; estos desplazamientos de protones, llamados reacciones de tautomerización, interconvierten las posiciones de los dadores y los aceptores de enlaces de hidrógeno en los apareamientos de bases. En condiciones fisiológicas normales los equilibrios de tautomerización están desplazados hacia las formas ceto y amino (C=O, ceto) y (C-NH₂, amino).

El DNA que describimos es el B-DNA; ya que existen el A-DNA, C-DNA, Z-DNA.

El DNA tiene dos surcos, siendo el menor aquél que se forma de trazar una línea imaginaria entre las bases de las pentosas y una línea superior entre las pentosas, se toman siempre como ángulos las bases de la pentosa en cuestión, estos surcos mayor y menor dan origen al ángulo menor y al ángulo mayor. El DNA puede tomar distintas conformaciones bajo diferentes condiciones físicas, la B es

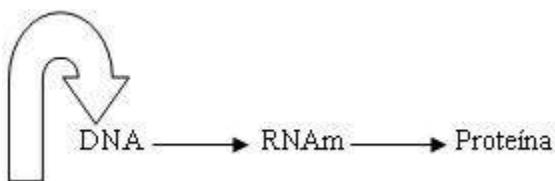
la más común y la que tenemos los humanos. Por medio de estudios de difracción de rayos X se han obtenido los siguientes resultados: la hélice completa una vuelta cada 10.4 pares de bases aproximadamente. Una vuelta de hélice cubre una distancia de 3.4 nm; por lo tanto, cada par de bases incrementa la longitud de la hélice en 0.33 nm. Los nucleótidos adyacentes en cada cadena están desfasados en 34.6° uno con respecto al otro. El diámetro de la doble hélice es de 2.37 nm. (Un nanómetro –nm- equivale a 10^{-9} metros).

En los animales superiores, incluido el hombre, el B-DNA se encuentra asociado a histonas, que son proteínas, siendo las topoisomerasas las que cambian el número de uniones del DNA. Al complejo DNA-histonas se le llama **cromatina**.

La holoenzima DNA polimerasa III, cataliza la síntesis de DNA en el medio intracelular, este descubrimiento se debe a Arthur Kornberg, quien ganó el Premio Nobel.

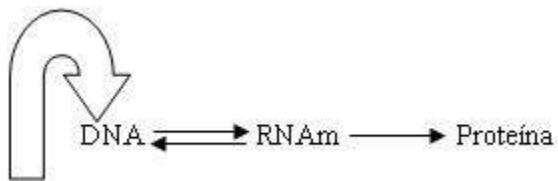
RNA (s)

Las moléculas de DNA, por sí solas, no realizarían el mensaje genético; es necesario el concurso de otras moléculas y otros elementos. Antes de describir a los RNA (s), es necesario enunciar el dogma central de la Biología Molecular, postulado por Watson y Crick:



La flecha curva sobre el DNA nos indica la **replicación** del mismo (*vide supra*), la flecha longitudinal del DNA al RNAm (ácido ribonucleico mensajero) nos señala el paso del mensaje genético, es decir, la **transcripción**, la flecha que va del mensajero a la proteína nos marca la traducción, o sea, el paso del mensaje genético hasta su conversión a proteína.

Muchos años después, H. Temin realizó una modificación al dogma central de la Biología Molecular: indicó el paso de la transcripción del RNAm al DNA, gracias a la enzima transcriptasa inversa:



La transcripción especifica más o menos aquellos segmentos de DNA que contienen información, dado que la mejor definición operativa de un gen es la de un segmento de DNA que es transcrita y que determina un producto simple (una cadena de polipéptido). La transferencia de información del DNA a las proteínas requiere la participación de varios tipos de moléculas de RNA. Un tipo de éstas, la molécula de RNAt, transporta los aminoácidos del ribosoma para la síntesis de proteínas. Otro tipo, también muy importante, es el RNAr, es decir, el ácido ribonucleico ribosomal que constituye la mayor parte del ribosoma. Los genes del RNAt y del RNAr se presentan en copias múltiples en el genoma, ya que para tener elevada la tasa de biosíntesis de proteínas se necesitan miles de moléculas de RNAt y RNAr. En *E. coli* los tres genes diferentes que codifican el RNAr y algunos genes que codifican el RNAt están mezclados y se transcriben en forma de un RNA precursor grande que se escindirá subsiguientemente en moléculas maduras de RNA. Los conjuntos de genes bacterianos que se cotranscriben se denominan *operones* (*vide infra*).

Una tercera clase de moléculas de RNA es el RNA *mensajero* (RNAm), que contiene la información que especifica la secuencia de las proteínas. El descubrimiento del RNAm fue debido, en gran parte, al trabajo de Jacob y Monod y de sus colaboradores en el Instituto Pasteur de París. A principios de los años 60's, sus resultados pusieron de manifiesto que los ribosomas participan en la síntesis de proteínas traduciendo una molécula inestable de RNA, el RNAm, y que la secuencia de este RNA es complementaria a una de las cadenas del DNA. En todos los organismos las moléculas de RNAm son menos estables que las moléculas que las de RNAm y de RNAt, el RNAr da cuenta de la mayor parte del RNA celular, mientras que el RNAm es sólo un porcentaje minoritario (nivel estacionario = 3%; capacidad de síntesis = 32%). Sin embargo, si se comparan las velocidades de síntesis del RNA con sus niveles estacionarios se ve que la célula emplea casi un tercio de su

capacidad de síntesis de RNA en la producción de RNAm.

Al mismo tiempo que se identificó el RNAm, los investigadores de los laboratorios de J. Hurwitz, A. Stevens y de S. Weiss, descubrieron independientemente una enzima que catalizaba la síntesis de RNA a partir de una molécula molde de DNA y ATP, UTP, GTP y CTP. (El ATP corresponde a adenosintrifosfato, el UTP a uridintrifosfato, el GTP a guanosintrifosfato y el CTP a citosintrifosfato. Estas moléculas son **nucleótidos cílicos** que provienen del azúcar –pentosa- **ribosa**, que es la propia de los ARN (s), así como los nucleótidos cílicos que constituyen al DNA tienen su propia fórmula que empieza con d, por la pentosa de este ácido. El ATP se considera la moneda de cambio de la célula, su principal función es la de proveer de energía a muchos procesos biológico moleculares, entre otros la de formar parte de los RNA(s).) Esta enzima descubierta es la RNA polimerasa y cataliza la síntesis de RNA dirigida por DNA o *transcripción*. La DNA polimerasa tiene otras funciones además de la de dirigir la biosíntesis del mensajero. Es una **holoenzima**, es decir, la enzima más su sustrato o grupo prostético, que tiene una estructura cuaternaria, esto es, está integrada por cinco subunidades. (La estructura primaria de una proteína está determinada por la secuencia de aminoácidos que la forman; la estructura secundaria está dada por el orden de los aminoácidos dentro de la proteína; la estructura terciaria por la función de la proteína y la cuaternaria hace referencia a si tiene una sola unidad o varias.) De las cinco subunidades que forman a la RNA polimerasa, sólo cuentan la α^1 , β^1 , β' y la δ no tiene función específica. Un ejemplo de lo antes escrito es el siguiente: en 1910, Eric observó en los eritrocitos de un individuo negro con anemia grave, células en forma de hoz (célula drepanocítica o falciforme), pero fue hasta 1949, con el advenimiento de las técnicas electroforéticas, cuando Pauling, Itano, Singer y Wells demostraron, en los individuos portadores de drepanocitos una hemoglobina de movilidad electroforética diferente a la normal y la denominaron hemoglobina S. Neel probó que los pacientes con anemia grave y eritrocitos en forma de hoz eran homocigotos (*vide supra*) para un gen productor de una anormalidad similar aunque clínicamente menos grave en ambos padres heterocigotos obligados, probando así el patrón hereditario de la anemia drepanocítica: autonómico

recesivo para la enfermedad y dominante para el estado de portador. En 1950 Harris demostró que la deformidad del eritrocito se debe a la polimerización de la hemoglobina S en fibras elongadas. Finalmente, Vernon Ingram demostró que la hemoglobina S difería de la A, que es la que todos los adultos sanos tenemos, porque el aminoácido **valina** sustituye al **ácido glutámico** en la posición 6 de la cadena α . Así nació el concepto de **enfermedad molecular**. (La valina es un aminoácido de estructura muy sencilla, que está clasificado entre los hidrofóbicos, es decir, no polares; el ácido glutámico, llamado también glutamato es uno tal que tiene una estructura dicarboxílica y está clasificado dentro del grupo de aminoácidos ácidos, que sin embargo pueden trabajar como bases conjugadas aniónicas.)

Muchos años antes de que Jacob y Monod hicieran su descubrimiento, en Alemania Felix Hoppe-Seyler, descubrió una sustancia muy similar al DNA, que obtuvo a partir de levaduras, inicialmente, para posteriormente encontrarla en animales; se creyó que esta sustancia estaba en animales superiores debido al alimento vegetal de los mismos. Estas ideas prevalecieron hasta 1914 cuando Robert Feulgen descubrió un colorante que teñía el DNA, pero no el RNA, y otro que teñía sólo el RNA; al teñir células con ambos colorantes descubrió la presencia conjunta de DNA y RNA en las mismas.

El esqueleto covalente del RNA consiste en un polímero lineal de unidades ribonucleotídicas unidas mediante enlaces fosfodiéster 5'-3'. En este aspecto el DNA y el RNA son muy parecidos, no obstante, el RNA se diferencia estructuralmente del DNA en tres puntos importantes.

- 1.- El grupo azúcar del RNA es la **ribosa**, y no la 2'-desoxirribosa.
- 2.- La timina es sustituida por uracilo (U) en lo que se refiere a las bases nitrogenadas. Recuérdese que la timina posee un grupo metilo (CH₃) en el C-5 cuya sustitución por un hidrógeno resulta en el uracilo. Las bases nitrogenadas comunes del RNA son la adenina, el uracilo, la guanina y la citosina.
- 3.- Las moléculas de RNA son generalmente monocatenarias. Sin embargo, en una única cadena de RNA el apareamiento de bases de Watson-Crick puede ocurrir entre la adenina y el uracilo y la guanina y la citosina, y resultar en toda

clase de estructuras secundarias, entre las que cabe citar las estructuras en bucle y en horquilla que participan en el reconocimiento del RNA por proteínas.

Unas cuantas cadenas de RNA son bicatenarias y su conformación es análoga a la del A-DNA. En este sentido, la doble hélice de RNA completa una vuelta cada once pares de bases; los pares de bases se encuentran inclinados lejos del eje central de la hélice, de forma que permite la solvatación de los grupos oxidrilo en los C-2' de los azúcares. La existencia de una hélice doble de RNA similar del B-DNA no es posible debido a que los grupos 2' oxidrilo no se encontrarían solvatados.

Estructuras helicoidales bicatenarias en las que una cadena es DNA y la otra RNA existen en las células en varios momentos. Por ejemplo, en la transcripción (*vide supra*) se forma una molécula de RNA, copia de una cadena de DNA en una reacción catalizada por la RNA polimerasa, de forma que la molécula de RNA sintetizada es complementaria a la de DNA y, por tanto, durante el proceso de elongación se forma un híbrido pequeño gracias al apareamiento entre la dA y el U, la dT y la A, la dC y la G y la dG y la C. Durante el estudio mediante de difracción de rayos X híbridos sintéticos grandes de RNA y DNA se observó que adoptaban la conformación común al RNA y al DNA, es decir, la conformación conocida como A.

TIPOS DE MOLÉCULAS DE RNA

Si bien el DNA es el depositario celular de la información genética, muchas moléculas de RNA participan en el proceso de expresión de tal información. En una célula dada, las moléculas de RNA se encuentran en múltiples copias y formas. La síntesis de RNA o transcripción (*vide supra*) se lleva a cabo muy precisamente.

Las moléculas de RNA se clasifican atendiendo a su localización celular y a su función. De este modo, en las células procarióticas se diferencian tres formas mayoritarias de RNA:

1.- El RNA **mensajero** (mRNA), que transporta la información genética del DNA a los ribosomas, organelos subcelulares responsables de la biosíntesis de proteínas.

2.- El RNA **ribosómico** (rRNA), que es una parte constitutiva de los ribosomas y que arroja aproximadamente el 75% del RNA celular. En una célula determinada hay varias especies

moleculares de RNA, que corresponden a los veinte tipos de alfa-aminoácidos que existen en la naturaleza.

3- El RNA de **transferencia** (tRNA), que transporta los residuos de aminoácidos que son adicionados a las cadenas polipeptídicas crecientes durante la biosíntesis de proteínas.

Estos tres tipos de RNA fueron los primeros para los que se describió una función bioquímica. Las células **eucarióticas** contienen, además de estos tres tipos de moléculas de RNA, una población de moléculas grandes de RNA nuclear de peso molecular sumamente variable. Estas moléculas de RNA **heterógeno nuclear** (hnRNA) son los precursores del mRNA maduro. Otro grupo de moléculas de RNA pequeñas y también ubicadas en el núcleo de las células eucarióticas se encuentran unidas a proteínas formando unos complejos conocidos como partículas de **ribonucleoproteínas pequeñas nucleares** (snRNP o "snurps"), que desempeñan un papel importante en la síntesis del mRNA. Por otra parte, en el citoplasma también hay RNAs pequeños asociados con proteínas específicas, algunos de los cuales desempeñan un papel estructural, mientras que otros son necesarios **para la catálisis de ciertas reacciones**; con lo que se está diciendo que este tipo de RNA tiene o posee funciones enzimáticas.

El RNA es químicamente más reactivo que el DNA, esto se debe al cambio de la 2'-desoxirribosa en el DNA por la ribosa en el RNA; tal cambio puede parecer insignificante y, sin embargo, afecta en gran medida a las propiedades del RNA. El grupo 2' hidroxilo o 2' oxidrilo: 1) impide a las moléculas de RNA la adopción de la conformación B-DNA; 2) permite que en las moléculas de RNA ocurra un número mayor de interacciones terciarias; 3) promueve la reactividad química.

Un ejemplo—que no se ilustrará—de lo antes dicho es la importancia del grupo 2'-hidroxilo en el comportamiento del RNA frente a las disoluciones alcalinas. El tratamiento del RNA con un álcali 0.1 M a 25° C produce, al cabo de pocas horas, una mezcla de nucleótidos 2'- y 3'-monofosfato. Sin embargo, el DNA bajo estas mismas condiciones resulta sumamente estable^{7, 8, 9}.

TEORÍA DEL OPERÓN (*lac*)

Se dijo antes (*vide supra*) que los genes bacterianos se

cotranscriben en operones; no sólo los bacterianos, también los eucarióticos. A continuación, veremos la teoría del operón lac, debida a Jacob y Monod, porque es el primer ejemplo de cotranscripción en la historia de la Biología Molecular. Lamento no ofrecer esquemas.

Sin tocar de manera teórica las mutaciones que Jacob y Monod obtuvieron, la teoría puede expresarse de la siguiente manera:

i = gen regulador activo.

z = gen estructural de la beta-galactosidasa.

y = gen estructural de la galactósido transacetilasa.

x = gen estructural de la permeasa.

O = gen operador activo.

P = promotor.

o = operador.

El gen regulador se encuentra un poco distante del operón lac, mismo que está integrado por el promotor, el operador y los genes estructurales de la beta-galactosidasa, la permeasa y la acetilasa.

EN AUSENCIA DEL INDUCTOR

La RNA polimerasa no se une al promotor, puesto que el gen regulador (i) ha sufrido transcripción y traducción produciendo así al **represor**, una proteína que es destruida en el citoplasma.

EN PRESENCIA DEL INDUCTOR

Se introduce en el cultivo al inductor (no confundir con el gen inductor i), que es el azúcar lactosa el inductor se une al represor, se forma el complejo represor-inductor y la RNA polimerasa se une al gen promotor, enseguida hay transcripción y traducción para las enzimas beta-galactosidasa, permeasa y acetilasa. Previamente el gen i había sufrido transcripción y traducción para producir al represor, la enzima que de él depende. Todo este proceso ocurre en el cultivo. Ahora bien el represor era un ente que sólo existía en la teoría de los investigadores judíos-franceses; fue Gilbert quien, un tiempo después en 1966, aisló una proteína que tenía todas las propiedades del represor; con un peso de 40 000 unidades Dalton y una gran afinidad por los galactósidos. Así, Gilbert confirmó todos los datos de Jacob y Monod. Debe tenerse presente que

todos los beta-galactósidos son inductores, que el inductor, aquí, es el azúcar lactosa, y que el gen i, que es el regulador, es el que produce a la molécula llamada represor.

Todo esto es válido para las enzimas **no represibles**.

ENZIMAS REPRESIBLES

Tienen los mismos elementos constitutivos, al que debe agregarse el Co-represor:

EN AUSENCIA DE CO-REPRESOR

El gen que produce al co-represor sufre transcripción y traducción, el represor inactivo no se une al gen operador y hay transcripción y traducción para las proteínas A y B. La RNA polimerasa se une al promotor

EN PRESENCIA DE CO-REPRESOR

El gen regulador sufre transcripción y traducción, el represor se une al co-represor y la RNA polimerasa no se une al operador, quien se une al operador es el complejo represor-co-represor activo.

Este trabajo, que llevó muchos años, mereció un Premio Nobel^{10, 11}.

TRANSCRIPCIÓN

Ya se ha hablado de la transcripción, cuando se inició la exposición del RNA (*vide supra*). Queda decir lo siguiente: teniendo en cuenta la definición de gen, secuencia de DNA que se transcribe, el origen de la transcripción ha de considerarse como su punto de inicio, mismo que se designa por +1 y su terminación como el punto donde acaba. La transcripción de un gen comienza en su extremo 5' y finaliza en el 3'- terminal. El desplazamiento sobre gen según la dirección 5'→3' se denomina **de avance** y en la dirección 3'→5' se llama **de retroceso**. Siguiendo el convenio adoptado para el DNA, la cadena de DNA inferior es la cadena molde en la transcripción, luego la cadena superior de DNA tiene una secuencia idéntica a la del mRNA transcrita, a excepción de los uracilos del mRNA, que equivalen a timinas en el DNA.

Las secuencias del DNA en las que se ensamblan los complejos de transcripción se llaman **promotores**. En las células procarióticas hay cientos de promotores,

mientras que en las células eucarióticas hay miles, ya que la transcripción de cada gen u operón se inicia independientemente, dependiendo de la longitud del promotor.

Antes de 1975, los experimentos de construcción de mapas genéticos demostraron que los promotores podrían encontrarse en los extremos 5'-terminales de los genes bacterianos y que estas regiones eran esenciales para la transcripción. Sin embargo, hasta que se dispuso de métodos rápidos para la determinación de la secuencia de regiones del DNA, no fue posible conocer la estructura primaria de los promotores.

Los primeros genes secuenciados de *E. Coli* no permitieron descifrar los elementos comunes obvios de los sitios de formación de los complejos de transcripción. Sólo cuando se dispuso de la secuencia de gran número de genes se pudo obtener el patrón común de los promotores. Estas secuencias patrón se llaman **secuencias consenso**, pues derivan del consenso de varios ejemplos. Veamos los pasos sucintamente:

- 1.- El primer nucleótido que se transcribe (designado por +1) generalmente es una purina.
- 2.- En la región -10, respecto del origen, la mayoría de los genes contienen una secuencia que se aproxima a la TATAAT, si bien ésta sólo aparece como tal en muy pocos de ellos.
- 3.- En la región -35 la mayoría de los genes tienen una secuencia parecida a TTGACA.
- 4.- Las regiones -10 y -35 están separadas por 17 ± 1 nucleótidos.

La región -10 se conoce como la **caja TATA** o como **caja de Pribnow**, en honor de su descubridor, David Pribnow, y la zona -35 se denomina región -35; ambas conforman el promotor de la holoenzima de *E. Coli*.

Los genes cuyos promotores se ajustan exactamente a la secuencia consenso son muy pocos y, particularmente en la caja TATA, en ajuste es muy pobre, apareciendo Gs y Cs en lugares correspondientes a As y Ts. Otras secuencias promotoras como las de los operones del RNA ribosómico se parecen mucho a la secuencia consenso y se transcriben, generalmente, con una elevada eficacia.

Éstas son algunas de las acciones de la RNA polimerasa^{12, 13}.

BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La traducción genética y la biosíntesis de proteínas se caracterizan por tres etapas: iniciación, elongación y terminación. La traducción del RNA mensajero, una vez asentado en el ribosoma, casi siempre se inicia mediante la exposición del triplete AUG en un pliegue que sigue a la porción llamada "cap". La incorporación del mRNA al rRNA ribosómico requiere de un factor de iniciación proteico, llamado FI-3. Enseguida, se incorpora el primer tRNA con participación de guanosintrifosfato (GTP) y el factor de iniciación 2 (FI-2) para formar una molécula compleja, que se une al anticodón correspondiente al codón a triplete de mRNA mediante el factor de iniciación 1 (FI-1) y así empezar la biosíntesis del polipéptido. Posteriormente, se incorpora a la fracción ribosómica 60S, se efectúa la hidrólisis del GTP y se integra el ribosa 80S. El asentamiento del RNA de transferencia de cada aminoácido ocupa dos lugares subsecuentes en el ribosoma, el primero es el sitio A que corresponde al aminoacil-tRNA para movilizarse al sitio P o peptidil-tRNA en donde se incorpora el aminoácido correspondiente en la cadena polipeptídica que está sintetizando.

La elongación o crecimiento de la cadena polipeptídica se lleva al cabo con la integración del ribosoma 80S con su lugar vacío A la formación de un compuesto entre el aminoacil-tRNA correspondiente al codón por leer, GTP y el factor de elongación (FE-1). Este compuesto permite al aminoacil-tRNA entrar al sitio A con la liberación del FE-1-GDP y P. El grupo α -amino del aminoacil-tRNA, incorporado al sitio A, se une a un grupo carboxílico esterificado del peptidil-tRNA, que ocupa el sitio P formando una unión peptídica mediada por la enzima peptidiltransferasa, que se encuentra en la unidad ribosómica 60S. La reacción produce un crecimiento del polipéptido en el sitio A, moviéndose al sitio P y dejando vacío el sitio para una nueva incorporación de otro aminoacil-tRNA. La **translocación** de una molécula de peptidil-tRNA del sitio A al P se efectúa mediante el factor de elongación 2 (FE-2) y el GTP. La formación de uniones peptídicas, la incorporación del aminoácido en el tRNA, la ubicación del aminoacil-tRNA en el sitio A y la translocación del peptidil-tRNA formado del sitio A al P, requiere la participación de ATP y GTP como fuentes de

energía. La terminación de la síntesis de un polipéptido se efectúa cuando aparece en el mRNA un codón terminal para el cual no existe el anticodón correspondiente al tRNA y que corresponde a los tripletes o codones UAA o UAG, que ocupan el sitio A. Enseguida se llevan al cabo la hidrólisis y la liberación del péptido terminal y del aminoacil-tRNA, que ocupa el sitio P mediante un factor liberador proteico, que es capaz de identificar el codón terminal en combinación con la peptidiltransferasa y el GTP, así la disociación del ribosoma 80S en subunidades 40S y 60S.

La traducción del mismo mRNA puede efectuarse simultáneamente por varios ribosomas, constituyendo polisomas o polirribosomas. Por consiguiente, los ribosomas unidos en serie podrían correlacionarse con la longitud del mRNA.

Durante la biosíntesis proteica un solo ribosoma puede traducir 40 codones por segundo. Los polirribosomas adheridos al retículo endoplásmico dan el aspecto rugoso que se observa al microscopio electrónico, e indican los sitios de síntesis de proteínas secretadas por la célula, previa conjugación en el aparato de Golgi, mientras que los polirribosomas libres sintetizan proteínas que se utilizan en el interior de la célula.

El concepto de **cistrón** ha tenido que modificarse de acuerdo con los nuevos conceptos que hay sobre genes discontinuos observados en eucariotes. Por consiguiente, podría considerarse que un **cistrón** es la unidad que constituye un gen en procariotes y la subunidad integral de un gen en eucariotes.

Un paso importante es el acontecimiento postraduccional para remodelar las proteínas en su estado funcional terminal. Hay varios ejemplos, entre ellos la insulina, que presenta dos cadenas de polipéptidos unidas por puentes disulfuro. Inicialmente se sintetiza como proinsulina, se dobla sobre si misma para adquirir sus uniones disulfuro y posteriormente una proteasa corta la porción acodada de la molécula.

Se modifican otras proteínas sintetizadas, como las prohormonas eliminándose péptidos terminales o fragmentándose en péptidos, como sucede con los factores liberadores que actúan en la hipófisis, así como con las moléculas de la colágena, que es sintetizada inicialmente como procolágena.

Se denomina **supergén** a la porción de DNA que codifica mediante varios intrones (*vide infra*) una molécula proteica citoplasmática, que origina diversas subunidades funcionales. Ciertos compuestos actúan inhibiendo la síntesis proteica a nivel de la traducción del mRNA; algunos actúan simulando el tRNA, como la puromicina, que se incorpora en el sitio A como análogo de la tirosinat-tRNA. Otros, como la toxina de *Corinebacterium diphtheriae* infectado con un fago específico, hace que se unan las ribosas en el FE-2 (factor elongador) en las células de mamíferos inhibiendo la biosíntesis proteica^{9, 12, 14}.

CÓDIGO GENÉTICO

Como se ha visto a lo largo de este trabajo, la función primaria de los genes es codificar para la biosíntesis de proteínas; ahora bien, la pregunta es: ¿en qué forma la secuencia de las cuatro bases del ADN determina la secuencia de los 20 aminoácidos de las proteínas?, ¿cuál es la secuencia específica de las bases que codifican para un aminoácido en particular?

La longitud teórica mínima de las unidades de codificación, o sea, de los codones, es de tres bases. Si fuera de una base, sólo se podrían codificar cuatro aminoácidos, uno para cada una de las cuatro bases y si fuera de dos bases podrían codificarse únicamente 16 aminoácidos. Con unidades de codificación de tres bases, que es como funciona el código genético, se tienen $4^3 = 64$ tripletes diferentes, cantidad más que suficiente para codificar a los 20 aminoácidos que forman la secuencia de cualquier proteína.

Lo anterior implica que un aminoácido puede ser codificado por más de un codón y por ello se dice que el código genético es “degenerado”; en lo personal, prefiero usar el término **polisémico**, para calificar esta propiedad del código genético.

Por otro lado, algunos tripletes no son codificadores, pero su función también es importante, puesto que sirven para indicar dónde empiezan y termina la lectura de un mensaje, a manera de “espaciadores”, función comparable a la de la puntuación y separación de las palabras de la lengua ordinaria.

Veamos cuál es el código genético.

Codón aminoácido	Codón aminoácido	Codón aminoácido
UUU Fenilalanina	CCA Prolina	AGU Serina
UUC	CCG	AGC
UUA Leucina	CAU Histidina	AGA Arginina
UUG	CAC	AGG
UCU Serina	CAA Glutamina	GUU Valina
UCC	CAG	GUC
UCA Serina	CGU Arginina	GCU Valina
UCG	CGC	GUG
UAU Tirosina	CGA Arginina	GCU Alanina
UAC	CGG	GCC
UAA Terminación	AUU Isoleucina	GCA Alanina
UAG	AUC	GCG
UGU Cisteína	AUA Isoleucina	GCA Aspartato
UGC	AUG Iniciación	GAC
UGA Terminación	ACU Treonina	GAA Glutamato
UGC Triptofano	GAG	
CUU Leucina	ACA Treonina	GGU Glicina
CUC	ACG	
CUA Leucina	AAU Asparagina	GGA Glicina
CUG	AAC	GGG
CCU Prolina	AAA Lisina	
CCC	AAG	

A= Adenina, C = Citosina, G = Guanina, U = Uracilo^{10,15}

INTRONES Y EXONES

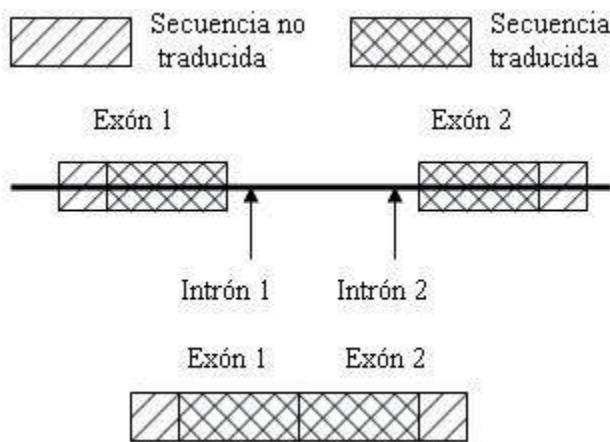
La información contenida en los genes eucarióticos se encuentra frecuentemente interrumpida por secuencias que no aparecen en el producto final el RNA. Estos **intrones** o **secuencias intercaladas** resultaron ser una característica común de los genes y los RNA(s) primarios de transcripción de la mayoría de los organismos eucariotes y de algunos procariotes.

Los intrones se eliminan de las moléculas de RNA por el proceso conocido como ruptura (“splicing”) o montaje del RNA, que ocurre meticulosamente y origina el RNA funcional encargado de mantener el flujo de información biológica desde el DNA a una proteína. La ruptura parece más difícil en un principio que cualquier otra forma de procesamiento del RNA ya que la etapa inicial es la quiebra de un único transcripto en dos fragmentos distintos que deben permanecer asociados para ser, a continuación, soldados en una única molécula madura de RNA. Para que el RNA mantenga su contenido informativo, su escisión y su posterior soldadura deben ocurrir en la posición correcta

y de forma rigurosa. Así, el desplazamiento de un solo nucleótido podría originar un RNA estructurado, como un tRNA o un rRNA, pero infuncional u organizar un mRNA que dirija la síntesis de una proteína inactiva.

El procesamiento del RNA está catalizado por enzimas, cuyo análisis constituyó una sorpresa, ya que algunas de estas enzimas están constituidas por RNA y no por proteína. Además, algunas de estas moléculas activas de RNA están localizadas en los propios intrones, donde autocatalizan su eliminación. Por lo consiguiente, el descubrimiento de los intrones ha alterado significativamente el concepto de evolución de los genes y de la estructura proteica.

ESQUEMA DE UN COMPLEJO INTRONES-EXONES



Obsérvese la ruptura (“splicing”) de los exones y los intrones, y la soldadura de los exones 1 y 2.

Las secuencias en el DNA y el RNA maduro se denominan **exones**. La formación de una molécula madura y continua de RNA se consigue mediante la escisión del RNA, que implica una primera etapa de eliminación de intrones y una segunda de soldadura de los exones.

El punto de referencia de una reacción de escisión está contenido en el propio intrón. En el producto primario de transición cada intrón está intercalado entre dos exones (ver esquema), el primero situado en 5' respecto del intrón y el segundo en posición 3' respecto del intrón. La región-frontera entre el exón en 5' y el intrón se conoce como sitio o conexión 5' de “splicing”, o sea, de escisión o ruptura, y,

análogamente la región-frontera entre el intrón y el exón 3' se denomina sitio o conexión 3' de escisión.

Los sitios de ruptura o escisión están formados por dos nucleótidos en ambos lados de los enlaces fosfodiéster que se rompen, pero si los sitios de ruptura forman parte de la secuencia consenso para la reacción de ruptura, éstos pueden estar formados por más de dos nucleótidos.

En algunas especies el tamaño de los intrones oscila entre 14 y 46 pares de bases. Las levaduras contienen alrededor de 400 genes nucleares de tRNA, de los cuales el 10% contiene un único intrón.

Fue en 1977, cuando Hall, Olson y Goodman aislaron y secuenciaron cuatro de los ocho genes que codifican para el tRNA. Así, la Biología Molecular terminó su largo parto, que se inició cuando Beadle y Tatum enunciaron su hipótesis de "Un gen una enzima", misma que se modificó a "Un gen una cadena de polipéptido", y se inició con el descubrimiento de la doble hélice por parte de Watson, Crick y Wilkins.

Volviendo a los intrones, después de su eliminación el intrón todavía es activo y puede catalizar una o dos reacciones de autociclación. Apareciendo más en eucariotes, no son ajenos a los procariotes. Así, en *Tetrahymena* el proceso de auto-escisión no es una reacción verdaderamente enzimática porque el catalizador originario no se renueva durante el curso de la reacción.

Con los exones y los intrones se muestra la organización de un gen típico que contiene intrones. Los exones son las partes del gen que darán lugar a la secuencia del RNA maduro, por lo que contienen la información que se requiere para la biosíntesis de proteínas. Así mismo, los exones comprenden tanto la secuencia guía 5' que precede a la región codificadora como el fragmento 3' que se encuentra entre la región codificadora y el RNA maduro. Se citan algunas otras propiedades de los intrones:

- 1.- En todos los genes eucarióticos sin excepción, la secuencia GU se encuentra en el punto en el que el extremo 5'-terminal del intrón se une al exón 5'.
- 2.- La secuencia dinucleotídica AG marca el punto de unión del extremo 3'-terminal del intrón con el exón 3'.
- 3.- Un residuo de adenosina situado unos 40 nucleótidos más arriba del sitio de escisión 3' forma parte de un sitio llamado de ramificación.

El complejo de escisión o ruptura posee un gran tamaño molecular (unos 3×10^3 kd) así como distintas subunidades. Las moléculas de RNA constituyen el llamado **RNA nuclear de pequeño tamaño** (snRNA), asociándose con proteínas para formar las **ribonucleoproteínas nucleares de pequeño tamaño** (snRNPs) estas partículas son esenciales en los proceso de escisión y en otras funciones celulares, algunas de ellas que cursan con patología. Así, las enfermedades autoinmunes comprenden una serie de Síndromes tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la enfermedad mixta del tejido conectivo. Estas enfermedades se denominan así porque los individuos que las padecen sintetizan anticuerpos dirigidos contra sus propios tejidos y componentes celulares, incluyéndose aquí el DNA, las inmunoglobulinas, los glomérulos renales y las neuronas. Además, suele tratarse de enfermedades multisintomáticas, destacando entre estos síntomas la inflamación de los tejidos. En muchas ocasiones se trata de enfermedades que conducen a la muerte.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes suelen producir anticuerpos contra los componentes nucleares. En 1977, Joan Steitz y sus colaboradores analizaron el suero de un paciente con enfermedad mixta del tejido conjuntivo con el fin de identificar las partículas unidas a dichos anticuerpos. En un principio pensaron que los anticuerpos iban dirigidos hacia las hnRNPs (ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas), aunque luego observaron que también reaccionaban con otras ribonucleoproteínas nucleares. Después de que cinco de ellas hubieran sido identificadas, se observó que estas snRNPs participaban en la retirada de los intrones. El empleo de sueros de pacientes con enfermedades autoinmunes permitió la caracterización más a fondo de estos componentes nucleares.

Existen dos posibles hipótesis para explicar por qué los sueros de estos pacientes contienen anticuerpos frente a las snRNPs. La primera afirma que las snRNPs se encuentran en el núcleo físicamente separadas de los componentes del sistema inmune, pudiendo ser liberadas a la sangre por la lisis de la célula e inducir entonces la síntesis de anticuerpos. La segunda sugiere que los anticuerpos aislados por Steitz y sus colaboradores podrían no estar dirigidas contra las snRNPs **per se**, sino contra otras proteínas de estructura similar, tales como ciertas

proteínas virales^{8,12}.

DISCUSIÓN

Como he pretendido demostrar a lo largo del presente trabajo, las diferencias entre la Genética y la Biología Molecular son tenues, y las divergencias mínimas, siendo mayores las convergencias. Esto se debe no a que la Genética sea la ciencia “de moda”, como se mal escribió antes. La causa de estas convergencias y comuniones radica en lo que Thomas S. Kuhn ha denominado **paradigmas**. Dice Kuhn “El descubrimiento de un tipo nuevo de fenómeno es necesariamente un suceso complejo, que involucra el reconocimiento, tanto de **que** algo existe como de qué es”. Es decir se parte del mundo exterior, de lo que existe, de lo que vemos, de lo que llama nuestra atención, para llegar, después de años de estudio a explicarnos ese segmento de la realidad que nos interesa y al que Kuhn llama qué es; este qué es, no es otra cosa más que la descripción (Husserl) y el conocimiento del nuevo objeto que aparece en nuestros sentidos y en nuestra conciencia, el conocimiento de su esencia, en pocas palabras de lo que **es**. Siguiendo de nuevo a Kuhn debo aceptar, con él, que “La ciencia normal es una actividad altamente determinada, pero no necesita estar determinada enteramente por reglas. Ésta es la razón por la cual al comienzo de este ensayo presenté paradigmas compartidos...” Y continúa: “Las reglas, según sugiero, se derivan de los paradigmas; pero éstos pueden dirigir la investigación, incluso sin reglas”. Lo que Kuhn está entendiendo por paradigma es la aplicabilidad de la intuición en la teoría y en la práctica. El paradigma es un modelo a seguir que se ve concretizado en el descubrimiento y la intuición científicos¹⁶.

No se hace ciencia por hacer ciencia, se hace ciencia para conocer y para aplicarla a ese conglomerado al que llamamos sociedad, así como a su célula: el hombre. Trátese de ciencia teórica (**toda ciencia por definición es teórica**) o aplicada, el resultado es por y para el hombre.

Escribí estas páginas sin olvidar la historia de la ciencia porque se entiende mejor el **ethos** humano cuando se conoce la historia de lo sucedido. Por otra parte, dejo entrever que la Genética estudia a todas las enfermedades que conocemos y, por otro lado, que la Biología Molecular estudia los aspectos más teóricos de la Genética, haciendo

ésta un estudio más aplicable al conocimiento de las enfermedades del hombre.

Para hacer ciencia, como ha sostenido Jesús Mosterín, se necesitan **conceptos**: “Así como no se puede dibujar sin líneas, ni se puede pintar sin colores, tampoco se puede hablar ni pensar sin conceptos. Esto vale tanto para la vida cotidiana como para la actividad científica. De hecho, muchos de los conceptos científicos actuales provienen de conceptos cotidianos, aunque durante el viaje se han transformado, ganando sobre todo en precisión. Así, las nociones químicas de hierro (átomo con 26 protones en su núcleo) o de agua (H₂O) precisan nociones previas del lenguaje ordinario. Es usual dividir los conceptos científicos en clasificatorios, comparativos y métricos”¹⁷.

En el presente trabajo se han usado precisamente estos tres tipos de conceptos, como el lector atento podrá ver. También se han hecho relaciones binarias, teniendo en cuenta que entre objetos de un dominio A es una relación de equivalencia, y por tanto binaria, sí y sólo sí es reflexiva, simétrica y transitiva, en este dominio y si A = B y B = C, entonces A = C. Con esto se está diciendo que el trabajo ha sido dirigido por la Lógica, conceptos comparativos, escalas ordinales, sistemas extensivos, escalas proporcionales, etc. De esta suerte se han manejado las dos ciencias aquí tratadas y se puede concluir, después de la lectura, lo ya dicho: ambas ciencias son teóricas, pero su objeto difiere en lo material, no en lo formal, esto es, en los fundamentos lógicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gardner E. J. **Principles of Genetics**. 6^a ed. USA. Ed. John Wiley & Sons, Inc. 2005.
2. Emery A. E. **Methodology in Medical Genetics**. 4^a ed. Edinburgh. Ed. Churchill-Livingston. 2004.
3. Mendel G. “**Versuche über pflanzen-hybriden**”. USA. J. Hered. 42. 1-47. 1974.
4. Ford E. B. **Mendelism and Evolution**. 2^a ed. Londres. Ed. Methuen & Co Ltd. 1984.
5. Garrod A. Sir. **Inborn Errors of Metabolism**. Philadelphia, USA. Ed. Saunders. 1980.
6. Scriver C. R. y col. **The metabolic basis of inherited disease**. Toronto, Londres. Ed. Mc Graw-Hill 3 vols. 2000.

7. Davidson J. N. **The Biochemistry of the Nucleic Acids.** 8^a ed. London. Ed. Chapman & Hall. 1980.
8. Vogel F. y col. **Human Genetics.** 3^a ed. Berlin. Ed. Springer-Verlag. 1992.
9. Murray R. K. y col. **Harper's Biochemistry.** 16^a ed. USA. Ed. Appleton & Lange. 2005.
10. Allende J. **Biosíntesis de Proteínas y el Código Genético.** 6^a ed. Santiago. Ed. OEA. 2004.
11. Lehninger A. **Bioquímica.** 2^a ed. Barcelona. Ed. Omega. 1986.
12. Stent G. S. **Molecular Biology.** 4^a ed. San Francisco. Ed. W. H. Freeman & Co. 2005.
13. Harris H. **The Principles of Human Biochemical Genetics.** 9^a ed. USA. A North-Holland publication. 1995.
14. Weatherall D. J. **The new Genetics.** 4^a ed. Oxford. Ed. University Press. 1995.
15. Ochoa S. **Base Molecular de la Expresión del Mensaje Genético.** Madrid. Ed. Rialp. 1989.
16. Kuhn T. S. **La estructura de las Revoluciones Científicas.** Nueva ed. México, D. F. Ed. Fondo de Cultura Económica. 2004.
17. Mosterín J. “**Los conceptos científicos**”. En La ciencia: estructura y desarrollo. C. Ulises Moulines ed. España. Ed. Trotta. 1993.

Responsable:

Víctor Antonio Tejeda Moreno
Obras Públicas No. 49
Col. Murillo Vidal. C. P. 91010
Xalapa, Ver.
01-(228)-8-43-39-92
antonio_91010@yahoo.com