

El mensajero de la célula

Laurence A. Marchat y Carlos Alberto Castañón Sánchez

INTRODUCCIÓN

Las proteínas son las principales moléculas efectoras de los procesos biológicos que se llevan a cabo en una célula. Realizan funciones especializadas muy diversas como son el transporte (hemoglobina, mioglobina, ferritina) y la protección inmunológica (anticuerpos), intervienen en la contracción muscular (miosina, actina) y la transmisión del impulso nervioso (neuropéptidos y neurotransmisores), presentan una función hormonal (insulina), estructural (colágeno) y catalítica (enzimas), entre otras.

El repertorio de instrucciones para la producción de las proteínas necesarias para el desarrollo y el funcionamiento de las células está constituido por el material genético integrado por secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) que forman los genes. En las células de los organismos eucariontes, el ADN se encuentra encerrado en el núcleo mientras que la síntesis proteica ocurre en el citoplasma, por lo que los genes no pueden ser utilizados directamente. Se requiere de la participación de una molécula intermediaria, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm), también conocido como transcrito, que se encarga de llevar la información genética del núcleo hacia el citoplasma donde el mensaje genético es descifrado para producir la proteína correspondiente.

El flujo de la información genética desde el núcleo al citoplasma es un proceso que consta principalmente de cuatro etapas conocidas como transcripción, procesamiento del ARN, transporte y traducción. En esta cadena de eventos, la molécula de ARNm tiene un papel clave, ya que es el elemento central que hace el enlace entre el dato genético

localizado en el núcleo celular y la síntesis de la molécula efectora correspondiente en el citoplasma. A diferencia del ADN que es un ácido nucleico de doble cadena con las bases adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G) asociadas a un azúcar desoxirribosa, el ARN es una molécula de cadena sencilla con bases unidas al azúcar ribosa y que contiene al uracilo (U) en sustitución de la timina. El por qué el ARN contiene uracilo en vez de timina sigue siendo un enigma para todos los científicos en el mundo. A continuación, describiremos los principales momentos de la vida del ARNm, desde su nacimiento en el núcleo hasta su muerte en el citoplasma.

TRANSCRIPCIÓN

Como se dijo anteriormente, la función principal del ARNm es fungir como intermediario entre el gen y la proteína correspondiente, por lo que debe ser una copia fiel de la información genética codificada en el ADN. El nacimiento del ARNm se realiza a través del proceso de transcripción en el núcleo de la célula. Es una reacción estrictamente controlada en tiempo y espacio, desde el momento en que la célula recibe una señal que le indica que un gen deberá de transcribirse. Para ello la célula cuenta con una serie de proteínas que se encargan de realizar el copiado del ADN al interactuar con secuencias presentes en el gen de interés. La principal secuencia reguladora del proceso de transcripción es el promotor, el cual precede a la región codificante del gen y es la secuencia mínima suficiente para dirigir de manera adecuada el inicio de la transcripción. El elemento central de la maquinaria transcripcional es la ARN Polimerasa II

(RNAP II por sus siglas en inglés) que sintetiza una copia de la cadena codificante del ADN integrando los ribonucleótidos A, U, C y G para formar la molécula de ARN. La actividad de la RNAP II está regulada por interacciones proteína-proteína y ADN-proteína que tienen como finalidad dirigir el proceso de transcripción.

La primera interacción ADN-proteína involucra a la Proteína de Unión a la Caja TATA (TBP por sus siglas en inglés) y aproximadamente 13 factores adicionales asociados a TBP, que en conjunto forman el complejo TFIID. TBP reconoce de manera específica a una región del promotor llamado caja TATA. Esta unión facilita la incorporación de proteínas adicionales (TFIIA, TFIIB, TFIIE, TFIIIF, TFIIH, entre otras) y de la RNAP II en el sitio de inicio de la transcripción, hasta formar lo que se denomina el Complejo de Pre-Iniciación (PIC por sus siglas en inglés). Este PIC ensamblado en la región promotora del gen es el prerrequisito para que inicie la síntesis del ARNm; la RNAP II se disocia del PIC para desplazarse por la cadena de ADN y realizar el proceso de copiado que permitirá la formación del transcrito. En el momento en que la maquinaria de transcripción reconoce el sitio de término de la transcripción en el ADN, eso le indica a la RNAP II que toda la información del gen ha sido copiada en forma de ARNm, dándole la señal de liberarse del ADN.

En esta etapa de su vida, el ARNm no se encuentra en su forma activa todavía, sino que ha de sufrir ciertas modificaciones que le permitirán ejercer su función en el citoplasma y evitar su degradación. Concretamente, el procesamiento del ARNm en el núcleo comprende tres principales fases: la eliminación de fragmentos internos codificados en el ADN y la adición de otros en ambos extremos de la molécula.

PROCESAMIENTO DEL ARNm EN EL NÚCLEO

Capping - Desde el momento en que inicia su síntesis, el transcrito nascente está expuesto a la presencia de nucleasas especializadas en degradar ARNm. La protección del extremo del joven ARNm se realiza a través de la adición de una estructura denominada casquete (*cap* en inglés) que impide el reconocimiento y ataque del transcrito por las nucleasas. Este proceso denominado *capping* en inglés ocurre cuando el transcrito cuenta con una longitud de 20-25 ribonucleótidos. Requiere de la participación de enzimas que se encargan de realizar cambios en la estructura química del primer ribonucleótido del transcrito mediante la adición de una guanina mono fosfato y un grupo metilo. El *cap* no

sólo favorece la estabilidad del transcrito al protegerlo de las nucleasas, sino que es también un elemento crítico para el reconocimiento y el acceso apropiado del ribosoma en el momento de la síntesis de las proteínas, como se describirá más adelante.

Splicing - En la mayoría de los casos, el gen y por lo tanto el ARNm correspondiente, están formados por dos tipos de regiones: los exones, que corresponden a la secuencia única y necesaria para la elaboración de una proteína, los cuales son interrumpidos por secuencias no codificantes llamadas intrones. Por lo tanto, la segunda etapa del proceso de maduración del ARNm consiste en la eliminación de los intrones del transcrito primario y la unión de los exones para formar una secuencia de ARNm continua que codifique un polipéptido funcional. Para ello, la célula cuenta con una maquinaria especializada de ajuste (o corte y empalme) (*splicing* en inglés) que reconoce en el ARNm secuencias específicas que se encuentran delimitando los exones y los intrones, realiza el corte de los intrones y cataliza la unión de los exones que anteriormente se encontraban separados, para reconstituir un mensaje sin interrupciones. A veces un mismo transcrito primario se puede ajustar de diversas maneras, permitiendo que se obtengan distintas moléculas de ARN maduras y por lo tanto diferentes proteínas a partir de un solo gen; a este fenómeno se le llama ajuste alternativo.

Poliadenilación - Finalmente, es necesario proteger el extremo de la molécula de ARNm que se libera del ADN al terminar la transcripción frente al ataque de las nucleasas. Esto se realiza mediante el corte del extremo del ARN y la adición de una cola de poli(A), es decir, un tramo de ARN cuyas bases son todas adenina. La reacción de corte/poliadenilación está mediada por la unión de proteínas especializadas a secuencias específicas localizadas en el ARNm después de la región codificante. Así, el Factor Específico de Corte y Poliadenilación (CPSF por sus siglas en inglés) se une a la señal de poliadenilación AAUAAA (en mamíferos) y el Factor de Estimulación del Corte (CstF por sus siglas en inglés) reconoce una región rica en U. Se reclutan los Factores de Corte Im y IIm (CF Im y CF IIm por sus siglas en inglés) y se realiza el corte del ARN. Posteriormente la Poli(A) Polimerasa (PAP por sus siglas en inglés) asistida por la Proteína de Unión al Poli(A) (PAB por sus siglas en inglés) cataliza la elongación de la cola de poli(A) en el extremo así cortado. Al igual que el *cap*, la cola de poli(A) protege a un

extremo del ARNm frente a la degradación por las nucleasas, no sólo en el núcleo sino también en el citoplasma una vez que el transcrito maduro haya sido exportado del núcleo. También se ha demostrado que la presencia del tracto de poli(A) favorece el inicio de la decodificación del mensaje para la síntesis de la proteína correspondiente y que la longitud de la cola de poli(A) es un elemento esencial en determinar la longevidad del transcrito, lo que contribuye a que se pueda sintetizar una mayor cantidad de proteína a partir de un mismo número de moléculas de ARNm.

TRANSPORTE

Una vez que el transcrito haya pasado por todas las etapas necesarias para su maduración en el núcleo, ahora el mensaje está listo para ser decodificado y traducido a proteínas. Como se mencionó anteriormente, el proceso de traducción se lleva a cabo en el citoplasma celular, por lo que la siguiente etapa en la existencia del ARNm consiste en cambiar de compartimento celular. Al igual que todos los procesos antes descritos, el transporte del ARNm del núcleo al citoplasma es un evento regulado por moléculas especializadas, las Ribonucleoproteínas. Estas proteínas reconocen secuencias en el transcrito maduro y se asocian con proteínas del Complejo de Poro Nuclear (NPC por sus siglas en inglés) involucradas en el transporte selectivo de moléculas desde el núcleo hacia el citoplasma y viceversa. Esta interacción entre las proteínas del NPC y las proteínas asociadas al ARNm permite el transporte eficiente del transcrito hacia el citoplasma. Ahí, las proteínas nucleares asociadas al ARNm son remplazadas por proteínas citoplásmicas que interactúan con elementos del citoesqueleto de

la célula para favorecer el transporte del transcrito hasta el retículo endoplásmico. Este compartimento celular es rico en ribosomas, las estructuras moleculares que realizarán el evento fundamental de la vida del ARNm, es decir la decodificación de su mensaje genético para la síntesis de la proteína correspondiente.

TRADUCCIÓN

El ARNm y las proteínas son semejantes a dos lenguajes escritos con diferentes tipos de letras, los ribonucleótidos y los aminoácidos, por lo que la decodificación del mensaje del ARN se conoce como el proceso de traducción. El código genético lo dicta la lectura de tripletes de nucleótidos que integran un codón, el cual codifica para un aminoácido específico. Existen 61 codones que codifican para los 20 aminoácidos que constituyen las proteínas. En el citoplasma, el ARNm se acopla a los ribosomas, que son la maquinaria encargada de la síntesis proteica, y la traducción se realiza leyendo de manera sucesiva y sin solapamiento cada uno de los codones que conforman la secuencia del transcrito. Esta lectura o decodificación formará una cadena de aminoácidos, los cuales integrarán a una proteína. La traducción puede ser dividida en tres principales etapas: la iniciación, la elongación y la terminación.

Iniciación – El inicio de la traducción involucra el posicionamiento del codón de inicio de la traducción (AUG) del ARNm en el ribosoma. Primeramente, la subunidad ribosomal pequeña se ubica en el extremo del transcrito y con ayuda del Factor de Iniciación (eIF4F) unido al casquete, se desplaza sobre el ARNm hasta localizar el codón AUG. Posteriormente, la subunidad ribosomal grande se une a la subunidad pequeña manteniendo al ARNm entre ambas subunidades. El codón AUG es reconocido por una molécula diferente de ARN denominada ARN de transferencia (ARNt), la cual posee una secuencia nucleotídica complementaria al triplete del ARNm (anticodón) y está unida al aminoácido correspondiente, en este caso la metionina, que por consecuencia es el primer aminoácido en todas las proteínas.

Elongación – El alargamiento de la cadena de aminoácidos para formar la proteína requiere de la participación de proteínas especializadas que se denominan Factores de Elongación y además de diversos ARNt. Cada RNAt debe reconocer el codón leído en el ARNm a través de su anti-



codón complementario, para asegurar que el aminoácido adicionado sea el adecuado. Una vez que el ARNt haya pasado este control de calidad, los factores de elongación catalizan la incorporación del nuevo aminoácido a la proteína naciente. Posteriormente, el ribosoma se desplaza hasta el siguiente codón del ARNm para permitir la entrada del ARNt correspondiente con su respectivo aminoácido y que el ARNt vacío salga del complejo ribosomal. Este proceso se repite de manera sincrónica y correcta incorporando sucesivamente cada uno de los aminoácidos que forman la proteína codificada en el ARNm.

Terminación – El fin del mensaje genético en el ARNm está determinado por el codón de detención (UAA, UAG o UGA) para el cual no existe ARNt con anticodón complementario. Cuando el ribosoma alcanza esta región del transcrito, una proteína especializada denominada Factor de Liberación, reconoce el codón de terminación, favorece la liberación de la cadena de aminoácidos y la disociación de ambas subunidades ribosomales, dictando de esta manera el fin de la síntesis de la proteína codificada en el ARNm.

Degradación - Durante su vida activa, el ARNm es leído numerosas veces por los ribosomas para producir varias moléculas de la proteína que llevara a cabo funciones esenciales para la célula. Después de cierto tiempo, una molécula de ARNm recién sintetizada ingresa a la maquinaria traduccional para reemplazar el ARNm envejeciente, permitiéndole de esta manera acceder a la última de las etapas que marcan su existencia: su muerte. El proceso de degradación del transcrito inicia por la eliminación de la cola de poli(A) mediante la acción de enzimas específicas conocidas como desadenilasas. Posteriormente, otras proteínas se encargan de eliminar el casquete del transcrito, dejándolo totalmente desprotegido frente al ataque de las nucleasas que degradan rápidamente el cuerpo del ARNm en sus nucleótidos componentes.

CONCLUSIÓN

La vida entera del ARNm, desde su nacimiento hasta su muerte, está dedicada a proveer a la célula de las proteínas necesarias para su buen funcionamiento. Es un mensajero que lleva la información genética desde el ADN nuclear hacia los ribosomas citoplásmicos, permitiendo así la síntesis de la proteína correspondiente. Usa escudos para protegerse de los ataques de las nucleasas, se une a estructuras acarreadoras para viajar en la célula, entrega el mensaje al destinatario, colabora con el para descifrarlo y muere después de haber cumplido su deber. Sin él, el genoma quedaría estéril, inentendible, no podría expresarse a través de la síntesis de las proteínas esenciales para la vida de la célula. Es por ello que el ARNm cumple su función de manera exitosa como su nombre lo indica, siendo un valiente mensajero celular.

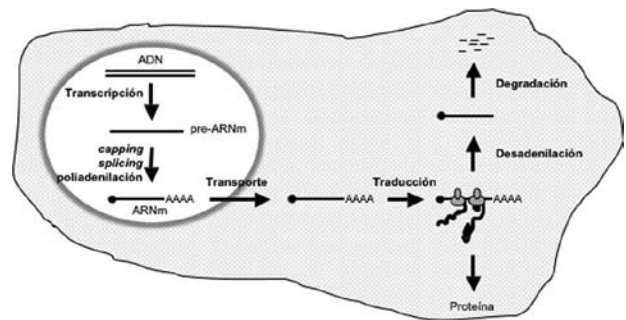


Figura 1. La vida del ARNm: desde su nacimiento en el núcleo hasta su muerte en el citoplasma celular.

LAURENCE A. MARCHAT Y CARLOS ALBERTO CASTAÑÓN SÁNCHEZ son profesores investigadores adscritos a la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional, Posgrado en Biomedicina Molecular. Correo electrónico: l_marchat@yahoo.com.mx

