

Conceptos básicos de bioquímica génica

P. Alía Ramos
Servei de Bioquímica Clínica
Ciutat sanitària i Universitària de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat

La genética nació con el redescubrimiento de las leyes de Mendel en 1900. Ya antes se había demostrado que la fecundación incluye la unión de los núcleos paterno y materno en la célula huevo, y que esta célula se divide (mediante la mitosis) en sucesivas células que conservan exactamente el mismo número de cromosomas. También se sabía que los gametos, formados tras la meiosis, tienen la mitad de cromosomas, y la fecundación produce, por tanto, células diploides.

Algunos citólogos observaron que el comportamiento de los "factores hereditarios" (luego llamados *genes*), a los que Mendel se refería abstractamente en sus leyes mediante letras, se podía explicar observando el comportamiento de los cromosomas durante la meiosis y la fecundación. Es decir, que los genes debían de estar en los cromosomas.

La "teoría cromosómica de la herencia mendeliana" explicaba también que los genes se ordenan linealmente sobre los cromosomas (lo cual se probó mediante la demostración de que existía ligamiento entre algunos caracteres; de hecho, se vio que existían tantos grupos de ligamiento como cromosomas, y se pudo, incluso, asociar determinados caracteres a cromosomas concretos). Además, la recombinación de genes se relacionó con el intercambio de segmentos cromosómicos que ocurría durante la meiosis.

El siguiente paso había de ser la identificación bioquímica de los genes. Puesto que el cromosoma contiene principalmente proteínas y ácidos nucleicos (DNA), uno de los dos tipos de molécula debía de ser el portador de la información genética. La aparente mayor simplicidad del DNA hizo pensar al principio que los genes eran las proteínas. Sin embargo, un conjunto de hechos hablaba a favor del DNA: la relación entre la ploidía de las células y la cantidad de DNA, la mayor mutagenicidad de la luz UV de 260 nm de longitud de onda (que es la que más afecta al DNA) o la gran estabilidad metabólica del DNA.

Pero las primeras pruebas directas de que el material hereditario era el DNA fueron el experimento de transformación bacteriana (unas cepas patógenas inactivadas por calor eran capaces de inducir a cepas no patógenas a serlo mediante el trasvase de un "principio transformante", que se identificó como DNA), y el de infección por bacteriófagos (en el que se observó que el material vírico que entraba a las bacterias era DNA).

El descubrimiento de la estructura tridimensional del DNA fue el paso definitivo para asignar a estas moléculas el papel de portadoras de la información hereditaria, ya que permitía explicar de manera relativamente simple

fenómenos como el de la duplicación del material hereditario y su posterior división en dos células hijas.

Básicamente, el DNA es un polinucleótido bicatenario enrollado helicoidalmente alrededor de un eje central, como una escalera de caracol en la que los pasamanos fueran una cadena formada por fosfato de desoxirribosa y los peldaños fueran bases púricas y pirimidínicas salientes de las dos cadenas, enfrentadas y enlazadas por puentes de hidrógeno. Las dos cadenas del DNA son antiparalelas (tienen sentidos opuestos) y no se pueden separar sin desenrollarse. Las bases apareadas son siempre las parejas A-T o G-C, y esta complementariedad única permite una asociación sumamente específica entre las dos cadenas.

En la especie humana, el DNA es un polímero de unos $3 \cdot 10^9$ nucleótidos (repartidos en 23 cromosomas). Estirado, mediría un metro. Para poder caber en una célula, sufre una compactación por sucesivos enrollamientos alrededor de histonas, y sobre sí mismo para originar entes visibles al microscopio óptico (los cromosomas).

La duplicación del DNA es semiconservadora: primero se desenrolla, y luego cada una de las cadenas sirve de molde para la síntesis de otra cadena "hija", que crece siempre en el sentido 5' a 3'. Esto implica que mientras una de las cadenas se sintetiza continuamente, la otra lo hace a porciones, a medida que el DNA se va desenrollando, y después los fragmentos se unen.

En la síntesis del DNA intervienen varias enzimas (DNA-polimerasas dirigidas por DNA), cuya misión es ir incorporando a la cadena nueva un nucleótido complementario del que se encuentra en la cadena molde. Pero como a veces cometen errores, también tienen una actividad reparadora (escinden el nucleótido erróneo para permitir que sea incorporado el correcto). Esta actividad es muy importante para evitar la aparición de mutaciones que podrían ser perjudiciales. El fenómeno de reparación es tan vital que las células tienen, además, otro conjunto de enzimas que reconocen errores (mutaciones provocadas a menudo por agentes externos) y los subsanan.

La función del DNA es la de servir de banco de información. Pero no sólo ha de poderse transmitir esa información a las sucesivas generaciones, sino que también debe poder utilizarse para el funcionamiento de cada célula. El flujo de la información (en su momento, denominado *dogma central de la biología molecular*) consiste en la transcripción de la secuencia de nucleótidos del DNA de un gen en un mensaje (secuencia complementaria) de RNA, y en la traducción de este mensaje en una secuencia de aminoácidos (proteína).

Durante la transcripción, la enzima RNA polimerasa dirigida por DNA sintetiza toda la secuencia complementaria (pero incorporando ribonucleótidos, y sustituyendo los de timina por los de uracilo) para producir el RNA mensajero. Sin embargo, en el DNA, no toda la secuencia contiene información que se traduce en proteína: existen secuencias interpuestas (llamadas *intrones*) que interrumpen la información "real" de los *exones*. Por tanto, el transcrito primario debe sufrir un proceso de maduración, consistente en cortar los intrones y

empalmar los exones. Este fenómeno ha de ser absolutamente preciso: cualquier desviación originaría proteínas erróneas.

La traducción se lleva a cabo en los ribosomas, que contienen, además, otro tipo de RNA específico (RNA ribosómico), que cumple una función estructural y de reconocimiento, y probablemente también catalítica. Los aminoácidos que servirán para la síntesis de la proteína son transportados hasta el ribosoma por un último tipo de RNA (el RNA transferente).

La información contenida en la secuencia de nucleótidos del DNA se lee de tres en tres bases (cada triplete se denomina codón). Como hay 4 bases distintas (A, T, G y C), resulta que el llamado código genético consiste en 64 (4^3) combinaciones posibles, lo cual permite cubrir con creces los 20 aminoácidos. De hecho, casi todos ellos pueden ser determinados por varias combinaciones, propiedad que permite una "amortiguación" de las mutaciones: la tercera base del codón suele poder ser cambiada sin que cambie la proteína. Por otro lado, la lectura se realiza sin espacios vacíos: los tres únicos tripletes que no derterminan un aminoácido, determinan una señal de parada de la traducción.

Citació recomanada per a aquest document: Alía Ramos P. Conceptos básicos de bioquímica génica. In vitro veritas 2001;2, art. 8:<<http://www.acclc.cat>>