



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
Unidad Académica de Ciencias de la  
Nutrición y Gastronomía.

# Genética: Bases moleculares de la herencia. Edición del ARNm.

*Dr. Javier Magaña<sup>1</sup>. Anna Islas<sup>2</sup>. Diego Moreira<sup>2</sup>. Eduardo Vargas<sup>2</sup>.*  
*1. Responsable de la materia. 2. Estudiantes de la licenciatura de nutrición.*

**MUNDO**  
**GENÉTICA**

# EDICIÓN DEL ARNm

## ARN mensajero

El ARN mensajero funciona como molde para la síntesis proteica; transporta la información genética desde el ADN hasta un ribosoma y ayuda a ensamblar los aminoácidos en el orden correcto. Cada aminoácido de una proteína está especificado por un conjunto de tres nucleótidos del ARNm llamado codón. Tanto los ARNm procariontes como los eucariontes contienen tres regiones primarias (ver figura 1).



**Figura 1.** Tres regiones primarias del ARNm maduro son la región 5' no traducida, la región que codifica proteínas y la región 3' no traducida.

La región 5' no traducida (5' UTR; en ocasiones llamada la líder) es una secuencia de nucleótidos del extremo 5' del ARNm, que no codifica la secuencia de aminoácidos de una proteína. En el ARNm bacteriano, esta región contiene una secuencia consenso denominada secuencia Shine-Dalgarno, que sirve como sitio de unión de los ribosomas durante la traducción; se encuentran aproximadamente siete nucleótidos en dirección 5' con respecto al primer codón traducido a aminoácido (llamado codón de iniciación). El ARNm eucarionte no tiene una secuencia consenso equivalente en su región 5' no traducida. En las células eucariontes los ribosomas se unen a un extremo 5' modificado de un ARNm. La siguiente sección de ARNm es la región que codifica proteínas, la cual comprende los codones que especifican la secuencia de aminoácidos de la proteína. La región que codifica proteínas comienza con un codón de iniciación y finaliza con un codón de terminación. La última región del ARNm es la región 3' no traducida (3' UTR; a veces llamada remolque), una

secuencia de nucleótidos en el extremo 3' del ARNm que no se traduce a proteína. La región 3' no traducida afecta la estabilidad del ARNm y la traducción de la secuencia de ARNm que codifica la proteína.

### **Procesamiento del pre-ARNm**

En las células bacterianas la transcripción y la traducción ocurren en forma simultánea; mientras se está transcribiendo el extremo 3' de un ARNm, los ribosomas se unen a la secuencia de Shine-Dalgarno cerca del extremo 5' e inician la traducción. Dado que la transcripción y la traducción están acopladas, hay pocas oportunidades para que el ARNm se modifique antes de la síntesis proteica. Por el contrario, en las células eucariontes la transcripción y la traducción están separadas en forma temporal y espacial. La transcripción ocurre en el núcleo, mientras que la mayor parte de la traducción se produce en el citoplasma; esta separación proporciona una oportunidad para que el ARNm eucarionte se modifique antes de ser traducido. De hecho, el ARNm eucarionte se altera extensamente después de la transcripción. Se hacen cambios en el extremo 5', en el extremo 3' y en la sección que codifica proteínas de la molécula de ARN. El transcripto inicial de los genes que codifican proteínas de las células eucariontes se conoce como pre-ARNm, mientras que el transcripto maduro procesado es el ARNm. Reservaremos el vocablo ARNm para las moléculas de ARN que han sido procesadas por completo y están listas para ser traducidas. Los hallazgos de investigaciones recientes han demostrado que parte de la traducción de los organismos eucariontes ocurre en el núcleo. Por lo tanto, parte de la transcripción y de la traducción podría estar acoplada como en los procariontes. La importancia de este acoplamiento para el procesamiento del ARN aún no está clara.

## Adición del casquete 5'

Un tipo de modificación de los pre-ARNm eucariontes consiste en la adición, en la región 5', de una estructura denominada casquete 5'. Este proceso de adición del casquete consiste en añadir un nucleótido en el extremo 5' del ARNm y la metilación por la adición de un grupo metilo (CÍ3)- de la base del nucleótido recién añadido, y la adición de un grupo 2'-OH, al azúcar de uno o más nucleótidos presentes en el extremo 5' (Ver figura 2).

El proceso de adición del casquete ocurre rápidamente después de la iniciación de la transcripción, así como, el casquete 5' funciona en la iniciación de la traducción. Las proteínas que se unen al casquete, lo reconocen y se adhieren a él; luego un ribosoma se une a estas proteínas y se mueve en dirección 3' a lo largo del ARNm, hasta que llega al codón de iniciación y comienza la traducción. La presencia de un casquete 5' también aumenta la estabilidad del ARNm e influye en la eliminación de los intrones. En el extremo 5' del pre-ARNm puede representarse como 5' -pppNpNpN..., en el cual la letra N representa un ribonucleótido y la p, un fosfato. Poco después de la iniciación de la transcripción, uno de estos fosfatos se elimina y se añade un nucleótido guanina (ver figura 2).

Este nucleótido guanina se une al pre-ARNm por un enlace 5'-5' único, que es notablemente distinto del enlace fosfodiéster 5'-3' habitual, que une a todos los otros nucleótidos del ARN: esencialmente, el nucleótido guanina se fija al revés en el extremo 5' del pre-ARN. Luego se añaden uno o más grupos metilo al extremo 5'; el primero de estos grupos se añade a la posición 7 de la base del nucleótido guanina terminal, transformando la base en una 7-metilguanina. Un

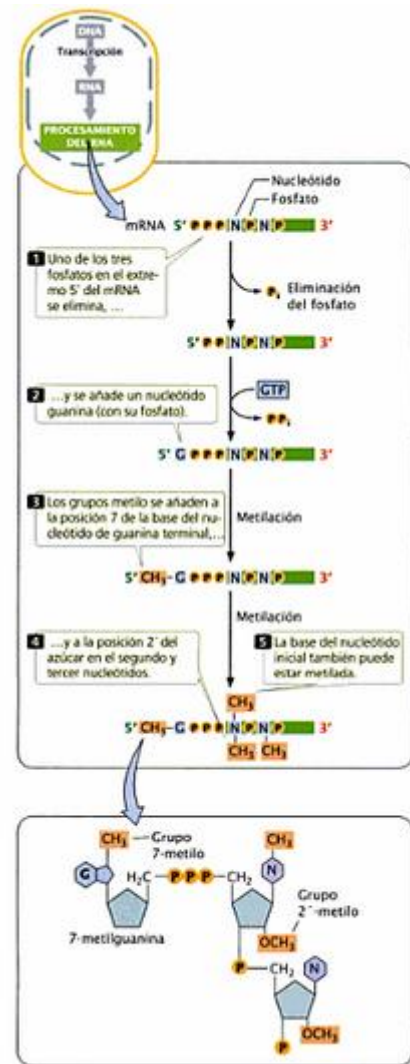


Figura 2. La mayoría de los ARNm eucariontes tienen un casquete 5'. El casquete consiste en un nucleótido con una 7-metilguanina unida al pre-ARNm con un enlace 5'-5' único.

grupo metilo puede añadirse entonces a la posición 2' del azúcar, que se encuentra en el segundo y en el tercer nucleótido (Ver figura 2). En raras ocasiones, pueden unirse grupos metilo adicionales a las bases del segundo y del tercer nucleótido del pre-ARNm. La adición del casquete 5' requiere la participación de varias enzimas distintas.

### Adición de la cola de poli (A)

Un segundo tipo de modificación al ARNm eucarionte consiste en la adición de entre 50 y 250 nucleótidos de adenina en el extremo 3', los que forman una cola de poli(A). Estos nucleótidos no están codificados por el DNA, sino que se añaden después de la transcripción (Ver figura 3) en un proceso conocido como poliadenilación. La secuencia consenso AAUAAA suele encontrarse entre 11 y 30 nucleótidos en la dirección 5' con respecto al sitio de corte (ver figura 3) y determina el punto en el que ocurrirá el corte. Una secuencia rica en U (o G y U) siempre se encuentra en dirección 3' con respecto al sitio de corte.

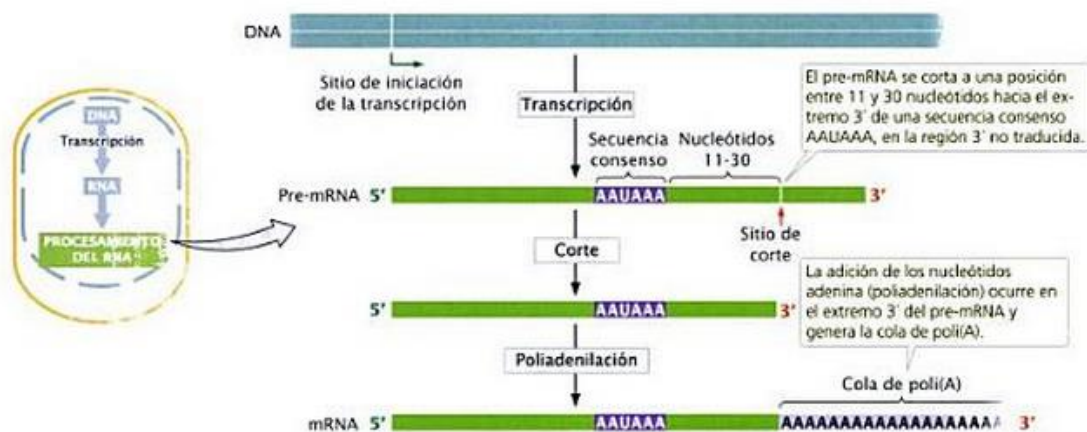


Figura 3. La mayoría de los ARNm eucariontes tienen una sola cola 3' poli(A).

La cola de poli(A) confiere estabilidad a la mayoría de los ARNm, aumentando el tiempo durante el cual esta molécula permanece intacta y disponible para el proceso de traducción, antes de ser degradada por enzimas celulares. La estabilidad conferida por la cola de poli(A) es dependiente de las proteínas que se unieron a esta cola. La cola de poli(A) también facilita la unión del ribosoma al ARNm. Los ARNm eucariontes que codifican histonas del core son únicos, por el hecho de que carecen de una cola de poli(A) y dependen de un

mecanismo diferente para el corte 3', que requiere la formación de una estructura en forma de horquilla en el pre-ARNm y de una pequeña partícula ribonucleoproteica (snRNP) llamada U7 (ver figura 4). La U7 contiene una ARNsn con nucleótidos complementarios con una secuencia presente en la molécula de pre-ARNm, justo en dirección 3' con respecto al sitio de corte, y U7, muy probablemente, se une a esta secuencia.

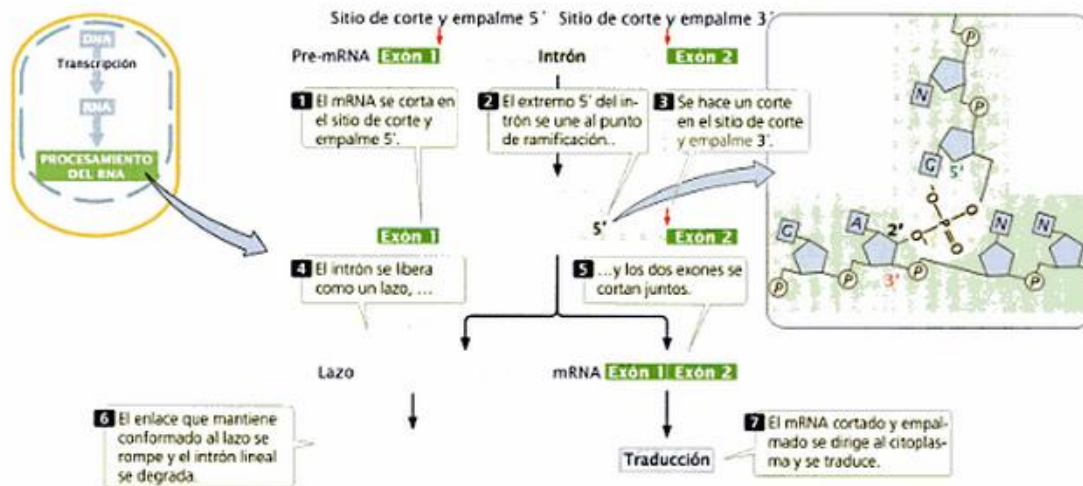


Figura 4. El corte y empalme de los intrones nucleares requiere un proceso de dos

Una proteína que se une a la horquilla se añade entonces a la estructura de horquilla y estabiliza la unión de U7 a la secuencia complementaria presente en la molécula de pre-ARNm. La proteína que se une a la horquilla, además estabiliza al ARNm e incrementa su velocidad de traducción.

### Corte y empalme del ARN (Splicing).

El otro tipo principal de modificación que se produce en el pre-ARNm eucariote es la eliminación de los intrones por el corte y empalme del RNA. Esto ocurre en el núcleo habitualmente después de la transcripción y de la adición de la cola de poli(A), pero antes de que el RNA se mueva hacia el citoplasma.

### Secuencias consenso y el empalmosoma (spliceosome).

El corte y empalme requiere la presencia de tres secuencias en el intrón. Un extremo del intrón se conoce como sitio de corte y empalme 5' y el otro extremo es el sitio de corte y empalme 3' (Ver figura 5); estos sitios de corte y

empalme poseen secuencias consenso cortas. La mayoría de los intrones del pre-ARNm comienzan con GU y terminan con AG, lo que sugiere que estas secuencias desempeñan un papel central en el corte y empalme. El cambio de un nucleótido único en cualquiera de estos sitios evita el corte y empalme. Pocos intrones del pre-ARNm comienzan con la secuencia AU y terminan con la secuencia AC. Estos intrones son cortados y empalmados mediante un proceso que resulta similar al que se ve en los intrones GU...AG, pero se utiliza un conjunto diferente de factores de corte y empalme. Este análisis se centra en el corte y empalme de los intrones GU...AG más comunes. La tercera secuencia importante para el corte y empalme está en el punto de ramificación, que es un nucleótido de adenina que se encuentra entre los nucleótidos 18 a 40 en dirección 5' con respecto al sitio de corte y empalme 3' (Ver figura 5).

La secuencia que rodea al punto de ramificación no tiene un consenso fuerte, pero suele tomar la forma YNYYRAY (Y es una pirimidina, N es cualquier base, R es cualquier purina y A es adenina). La delección o mutación del nucleótido adenina en el punto de ramificación evita el corte y empalme. El corte y empalme ocurre dentro de un gran complejo conocido como empalmosoma, formado por varias moléculas de RNA y muchas proteínas. Los RNA componentes son RNA nucleares pequeños cuya longitud oscila de 107 a 210 nucleótidos; estos ARNs se asocian con proteínas para formar partículas ribonucleoproteicas pequeñas (PRNs, que en inglés se pronuncia "snurps"). Cada PRN contiene una única molécula de snRNA y

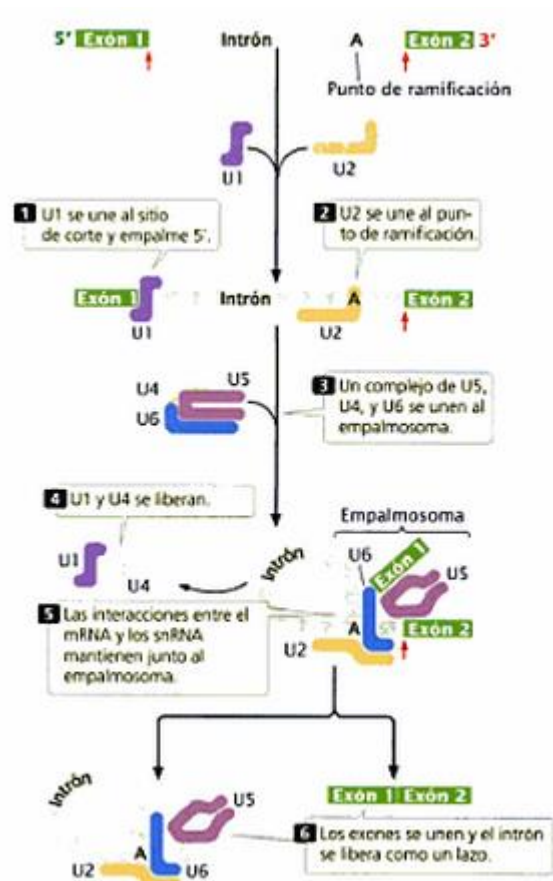
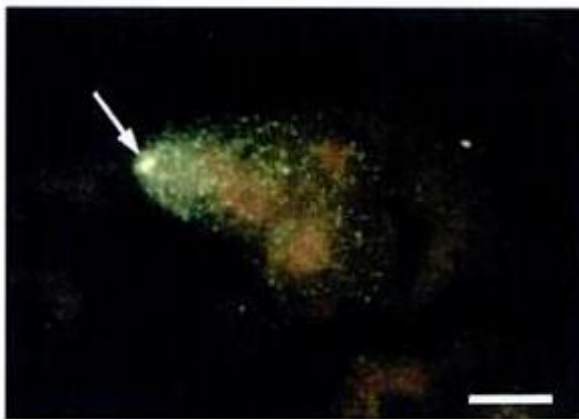


Figura 5. El corte y empalme del ARN ocurre dentro de empalmosoma. El empalmosoma se ensambla en forma secuencial.

múltiples proteínas. El empalmosoma está compuesto de cinco PRNs que reciben su nombre de los ARNs que contienen (U1, U2, Lf4, U5 y U6), y algunas proteínas que no están asociadas con un ARNs.

### El proceso de corte y empalme.

Antes de que se produzca el corte y empalme, un exón que está en dirección 5' (exón 1) y un exón que está en dirección 3' (exón 2), se encuentran separados por un intrón (Ver figura 6).



**Figura 6.** La eliminación de los intrones, el procesamiento y la transcripción ocurren en el mismo sitio.

El pre-ARNm se corta y empalma en dos pasos distintos. En el primer paso, el pre-ARNm se corta en el sitio de corte y empalme 5'. Este corte libera al exón 1 del intrón y el extremo 5' del intrón se une al punto de ramificación; esto implica que el intrón se repliega sobre sí mismo para formar una estructura llamada lazo. El

nucleótido de guanina de la secuencia consenso que se encuentra en el sitio de corte y empalme 5' se liga con el nucleótido de adenina que se encuentra en el punto de ramificación. Este enlace se lleva a cabo mediante un proceso de transesterificación, reacción química en la cual el grupo OH del átomo de carbono T del nucleótido de adenina del punto de ramificación ataca el enlace fosfodiéster 5' del nucleótido de guanina, que se encuentra en el sitio de corte y empalme 5', lo corta y forma un nuevo enlace 5'- 2' fosfodiéster entre los nucleótidos de guanina y adenina. En el segundo paso del proceso de corte y empalme del RNA, se hace un corte en el sitio de corte y empalme 3', y en forma simultánea el extremo 3' del exón 1 se une en forma covalente (corte y empalme) al extremo 5' del exón 2. Este enlace se forma. También, mediante una reacción de transesterificación, en la que el grupo 3'-OH unido al extremo del exón 1, ataca el enlace fosfodiéster en el sitio de corte y empalme 3', lo corta y forma un nuevo enlace fosfodiéster entre el extremo 3' del exón 1 y el



extremo 5' del exón 2; el intrón se libera como un lazo. El intrón se hace lineal cuando el enlace se corta en el punto de ramificación y luego se degrada con rapidez por acción de las enzimas nucleares. El ARNm maduro, formado por los exones que se han cortado y empalmado uno junto a otro, sale al citoplasma donde se traduce. Si bien el proceso de corte y empalme se ilustra en la figura 6 como un proceso de dos pasos, las reacciones están coordinadas dentro del empalmosoma. Una característica clave del empalmosoma es una serie de interacciones que ocurren entre el ARNm y los ARNsn, y entre diferentes ARNsn. Estas interacciones dependen del apareamiento de bases en forma complementaria, entre las diferentes moléculas de RNA y lleva a los componentes esenciales del pre-ARNm transcripto y del empalmosoma en íntima proximidad, lo cual hace posible el proceso de corte y empalme. Las dos reacciones de transesterificación se producen uniendo los dos exones y liberando el intrón en forma de lazo. Las secuencias consenso que se encuentran en los extremos 5' y 3' de los intrones, son de clara importancia en el corte y empalme; sin embargo, en eucariontes más complejos con intrones largos, estas secuencias pueden no ser suficientes, para que la maquinaria de corte y empalme reconozca adecuadamente el extremo de los intrones. La mayor parte de los ARNm se producen a partir de una sola molécula de pre-ARNm a partir de la cual los exones se escinden en conjunto. Sin embargo, en algunos organismos, los ARNm pueden ser producidos por el empalme de exones provenientes de dos o más pre-ARNm; a este proceso se lo conoce como corte y empalme trans. Vías de procesamiento alternativo otro hallazgo que complica la visión de un gen como una secuencia de nucleótidos que especifica la secuencia de aminoácidos de una proteína es la existencia de las vías de procesamiento alternativo, en que una única molécula de pre-ARNm se procesa de diferente forma para producir tipos alternativos de ARNm que conducen a la producción de diferentes proteínas a partir de una misma secuencia de ADN.

Un tipo de procesamiento alternativo es el corte y empalme alternativo, en el cual la misma molécula de pre-ARNm puede cortarse y empalmarse de más de una manera, para dar como resultado múltiples ARNm que se traducen a proteínas con diferentes secuencias de aminoácidos (*Ver figura 7a*). Otro tipo

de procesamiento alternativo requiere el empleo de múltiples sitios de corte 3' (*Ver figura 7b*); en el pre-ARNm se encuentran dos o más sitios potenciales para corte y poliadenilación. En el ejemplo de la figura 7b, el corte en el primer sitio produce un ARNm A relativamente corto, comparado con los ARNm producidos mediante el corte en el segundo sitio. El uso de un sitio de corte alternativo puede producir una proteína diferente o no producirla, según si el sitio se localiza antes o después del codón de terminación.

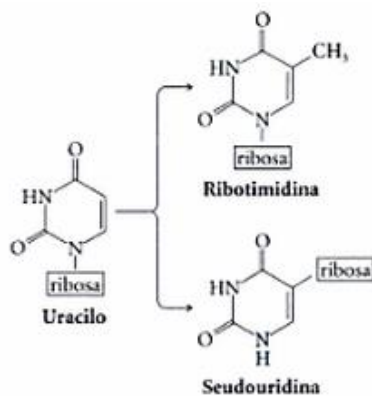
Tanto el corte y empalme alternativo como la existencia de múltiples sitios de corte 3' pueden coexistir en el mismo transcripto de pre-ARNm.

El procesamiento alternativo es una importante fuente de la diversidad proteica en los vertebrados; se estima que entre el 40% y el 60% de la totalidad de los genes humanos sufren corte y empalme alternativo. Muchas enfermedades genéticas de los seres humanos surgen de mutaciones que afectan el corte y empalme del pre-ARNm; de hecho, alrededor del 15% de las sustituciones de una sola base que resultan en enfermedades genéticas humanas alteran el corte y empalme del pre-ARNm. Algunas de estas mutaciones interfieren con el reconocimiento de los sitios normales de corte y empalme 5' y 3', mientras que otras crean nuevos sitios de corte y empalme. Las mutaciones en el interior de los exones también pueden interferir con la unión de las proteínas SR a los amplificadores de corte y empalme de los exones provocando la omisión de exones en el ARNm maduro.

### **Edición del RNA**

Un principio de larga data en la genética molecular es que la información genética reside en la secuencia de nucleótidos del DNA, a excepción del RNA en los virus. Esta información se transcribe a ARNm y el ARNm luego se traduce a una proteína. La suposición de que toda la información acerca de la secuencia de aminoácidos de una proteína reside en el ADN está violada por un proceso llamado edición del RNA, en este proceso, la secuencia codificante de una molécula de ARNm se altera después de la transcripción, de modo que la proteína tiene una secuencia de aminoácidos distinta de la codificada por el gen. La edición del ARN se detectó por primera vez en 1986, cuando las secuencias codificantes de los ARNm se compararon con las secuencias

codificantes de los ADN desde donde habían sido transcriptos. Se encontraron discrepancias para algunos genes nucleares de las células de mamífero y para los genes de las mitocondrias de las células vegetales. En estos casos hubo sustituciones en algunos de los nucleótidos del ARNm. Se ha encontrado una edición más extensa del ARNm en los ARNm de algunos genes mitocondriales de los tripanosomas (que provocan la enfermedad del sueño africana). En algunos ARNm de estos organismos, más del 60% de la secuencia está determinada por la edición del ARN. En la actualidad, ya se han observado diferentes tipos de edición del ARN en los ARNm, ARNt y ARNr de un amplio espectro de organismos que incluyen la inserción y la deleción de nucleótidos, y la conversión de una base en otra. Si la secuencia modificada en moléculas de RNA editadas no proviene de un molde de DNA, ¿entonces cómo está especificada? Hay diversos mecanismos que pueden llevar a cabo cambios en las secuencias de ARN. En algunos casos, moléculas conocidas como ARN guías (ARNg) desempeñan un papel central. Los ARNg contienen secuencias que son parcialmente complementarias con segmentos del ARN preeditado, y las dos moléculas aparean las bases de esta secuencia (*Ver figura 8*).



**Figura 8.** Dos de las bases modificadas que se encuentran en los ARNt. Todas las bases modificadas del ARNt se producen por alteración química de las cuatro bases estándares del ARN.

Después de que el ARNm se ha anclado al ARNg, el ARNm sufre cortes y se añaden nucleótidos, se delecionan, o bien se alteran, de acuerdo con el molde provisto por la ARNg. Luego se unen los extremos del ARNm. En otros casos, la conversión de bases es llevada a cabo por las enzimas. Durante el proceso de edición, una enzima desamina una citosina y la convierte en uracilo. Esta conversión cambia un codón que especifica el aminoácido glutamina a un codón de terminación, que termina en forma prematura la traducción, y deja como resultado la proteína acortada.

### **Referencias bibliográficas.**

Pierce, Benjamín. Genética: Un enfoque Conceptual. Editorial Médica Panamericana. 3ª Edición. España. 2009.



**MundoGenética®**