

La síntesis del ARN: un proceso en el centro de la vida*

Carlos Fernández Tornero

Resumen: Se cree que las primeras formas de vida en la Tierra eran moléculas de ácido ribonucleico (ARN), capaces de aunar dos características esenciales: almacenar información y catalizar reacciones químicas. Más tarde, aparecieron moléculas especializadas en cada una de esas dos propiedades, lo que permitió la formación de las primeras células. Por un lado surgió el ácido desoxirribonucleico (ADN), que protege la información de forma más fiel que los ARN, y por otro, las proteínas, que son más versátiles en la catálisis. Los ARN fueron quedando relegados al papel de vínculo entre estas nuevas moléculas, garantizando así la transmisión de las instrucciones contenidas en el ADN hasta las proteínas, que ejecutan dichas instrucciones. El presente artículo habla de este misterio, que conocemos con el nombre de *dogma central de la biología molecular*, y profundiza en una de las etapas del mismo: la transcripción.

Palabras clave: ADN, ARN, proteínas, expresión génica, transcripción, traducción, ARN polimerasa, ribosoma.

Abstract: It is believed that the first forms of life on Earth were molecules of ribonucleic acid (RNA), which gathered two essential characteristics: storing information and catalysing chemical reactions. Later two new molecules, specialized in each of those properties, appeared, which led to the formation of the first cells. On one side, deoxyribonucleic acid (DNA) shelters information more efficiently than RNAs do. On the other side, proteins are more versatile in catalysing chemical reactions. RNAs were then kept as the necessary link between these specialised molecules, ensuring the transmission of the genetic information stored in DNA along to proteins, which execute such information. This mystery, known as the *central dogma of molecular biology*, is discussed in the current paper, which further dives into the first step of gene expression: transcription.

Key words: DNA, RNA, proteins, gene expression, transcription, translation, RNA polymerase, ribosome.

El ácido desoxirribonucleico (ADN), los ácidos ribonucleicos (ARN) y las proteínas son tres moléculas esenciales para la vida de la célula. Mientras que la primera es una fiel guardiana de información, un código de instrucciones que llamamos genes, las proteínas se encargan de ejecutar dichas instrucciones. Por su parte, los ARN son el nexo entre las otras dos moléculas, pues hacen posible que la información contenida en el ADN se emplee para fabricar las proteínas. Es decir, permiten que la información se transforme en función; la potencia, en acto.

* El autor de este artículo quiere agradecer a su padre la ayuda en la preparación de las figuras... y en tantas otras cosas de la vida.

Esto es lo que afirma el *dogma central de la biología molecular*, planteado por el genial Francis Crick (Crick, 1956) apenas un lustro después de obtener junto a James Watson la estructura del ADN, uno de los hallazgos más importantes del siglo XX (Watson y Crick, 1953). En el enunciado original, el dogma postula que «una vez que la información ha llegado a una proteína, ya no puede salir». Desde entonces, un número importante de biólogos moleculares creemos que para comprender la vida de forma profunda resulta esencial desvelar los misterios encerrados en el dogma. Las investigaciones del último medio siglo en esta materia han enriquecido y llenado de matices el reduccionista enunciado inicial.

Los tres procesos contenidos en el dogma central de la biología molecular

En el dogma quedan reflejados los tres procesos fundamentales de la vida (figura 1). La replicación permite duplicar el ADN, la información genética, que debe transmitirse de manera fiel a las dos células derivadas de la división de una progenitora. La transcripción hace que determinadas informaciones genéticas, de las muchas contenidas en el ADN, se traspasen hasta los ARN, moléculas menos fiables para guardar instrucciones pero un excelente vehículo para mover esas instrucciones dentro de la célula. Por último, por medio de la traducción, la información ahora contenida en los ARN se emplea para sintetizar proteínas, que realizan las diversas funciones celulares; por ejemplo, catalizar (acelerar) reacciones químicas, intercambiar sustancias con el exterior, dar forma a las células, dotarlas de movilidad, etc.

Debido a su capacidad ejecutiva, las proteínas pueden compararse con pequeñas máquinas, encargadas de realizar la mayoría de trabajos necesarios para la supervivencia celular. Las labores restantes son realizadas por moléculas de ARN. Y es que, aparte de los ARN anteriormente mencionados que permiten el flujo de información genética, existen otros ARN que se encargan de catalizar reacciones químicas. Aunque estas máquinas de ARN presentan menos versatilidad que las máquinas proteicas, también se encargan de tareas esenciales dentro de la célula.

Así, cada uno de los tres procesos recogidos en el dogma es ejecutado por una máquina molecular especializada (figura 1). En el caso de la replicación, es una proteína llamada ADN polimerasa la que realiza la síntesis del ADN. Otra máquina proteica se encarga de la síntesis del ARN durante el proceso de transcripción. En contraste, la traducción es catalizada por una máquina molecular compuesta esencialmente de ARN: el ribosoma.

Hitos en la historia molecular de la vida

Existe un amplio consenso en que las primeras formas de vida fueron moléculas de ARN (Woese, 1967). Aquellos ARN primigenios cumplían la definición de la vida, es

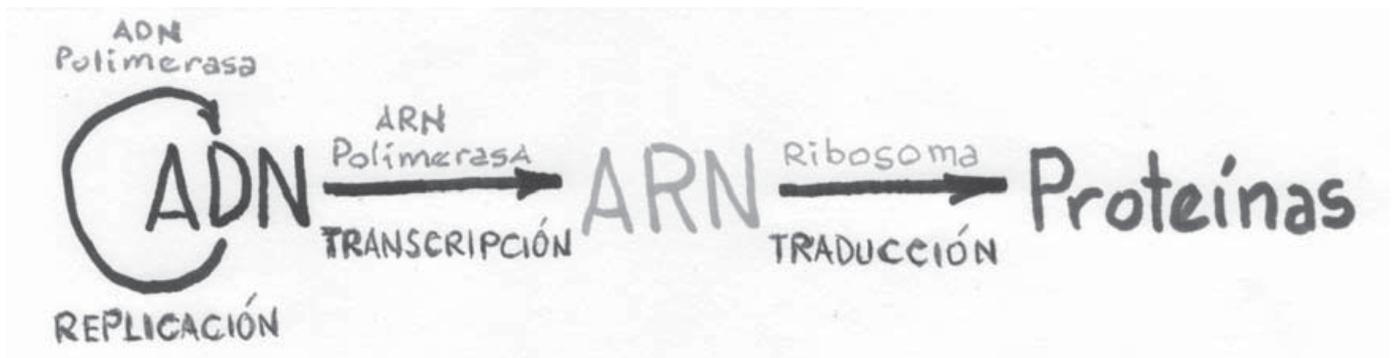


Fig. 1. Dogma central de la biología molecular. Las tres moléculas esenciales para la vida (ADN, ARN, proteínas) se conectan por tres procesos (replicación, transcripción, traducción) que son ejecutados por distintas máquinas moleculares (ADN polimerasa, ARN polimerasa, ribosoma). Adaptado de Crick (1956; 1970).

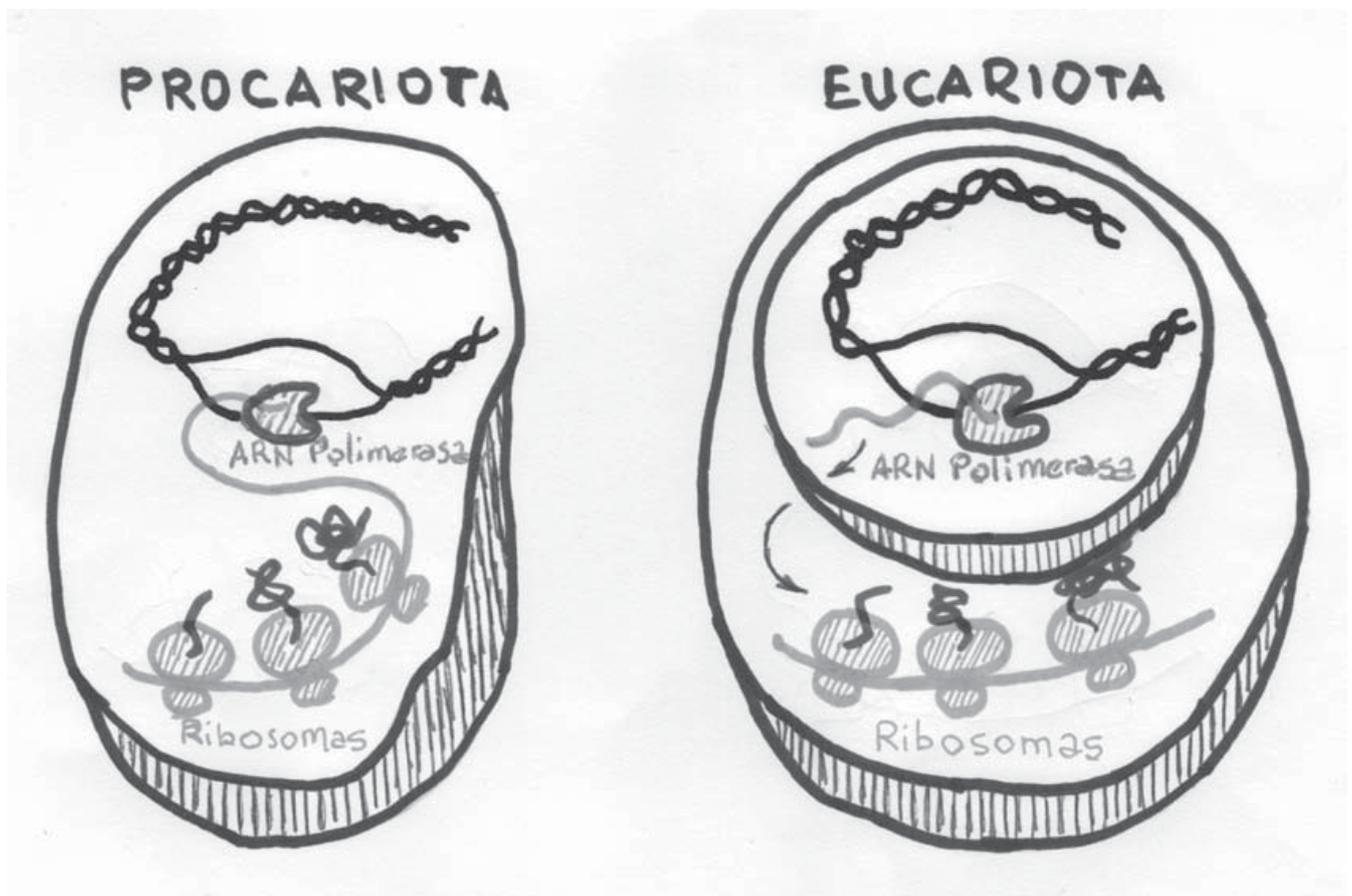


Fig. 2. Comparación entre las células procariotas y eucariotas. La ARN polimerasa en pleno proceso de síntesis del ARN (transcripción) y los ribosomas fabricando proteínas (traducción). Las células procariotas no tienen núcleo, por lo que la transcripción y la traducción están acopladas. Las células eucariotas tienen núcleo y, por tanto, los ARN deben viajar desde el núcleo, donde se sintetizan, hasta el citoplasma para llevar a cabo la síntesis de proteínas.

decir, eran capaces de autoperpetuarse. O dicho de otra manera, en su estructura química contenían información para ejecutar una función: catalizar la síntesis de copias de sí mismos. Aunque enunciado así pueda parecer un acto de libertad, se trata de un fenómeno puramente determinista: ocurría si las condiciones externas, la sopa donde flotaban las primeras moléculas químicas, lo permitían.

Quizás, el salto más importante en el origen de la vida fue el paso desde el llamado *mundo de los ARN* hasta el *mundo del ADN y las proteínas* que hoy día conocemos (Gilbert, 1986). La esencia del cambio reside en la separación de las dos propiedades que definían al ARN original: almacenar información y ejecutar funciones. Para la primera se seleccionó el ADN, una molécula más estable químicamente y, por tanto, capaz de guardar la información de manera más eficiente. Para la segunda se escogieron las proteínas, pues poseen una mayor versatilidad y complejidad funcional. Los ARN quedaron relegados a un papel transmisor entre el ADN y las proteínas aunque, como hemos señalado, existen ciertos ARN que siguen realizando algunas de las funciones más importantes de la célula.

El segundo salto evolutivo fue el origen de la célula, la unidad de vida más exitosa que conocemos. Las primeras células se generaron gracias a la formación de una película de grasa alrededor de una porción de la sopa que contenía las tres moléculas de la vida (ADN, ARN y proteínas), agrupándolas y aislándolas del exterior. Dicha película de grasa recibe el nombre de membrana plasmática y la fracción de sopa en su interior, el de citoplasma. Por supuesto, la membrana tiene una cierta permeabilidad, lo que permite el intercambio de sustancias químicas con el exterior. Las bacterias que hoy pueblan el mundo no se diferencian mucho de aquellas primeras células.

El tercer hito importante en la historia molecular se produjo cuando las bacterias ancestrales emplearon nuevas membranas para formar compartimentos en su interior. Digamos que primero se hicieron los muros exteriores de la casa y luego los tabiques interiores, usando esencialmente el mismo material. Y al ser el ADN el tesoro más preciado de la célula, pues contiene la información que le permite vivir, se hizo una habitación especial para protegerlo: el núcleo celular.

La formación del núcleo podría equivaler al paso de la Edad Antigua a la Edad Moderna en la historia del hombre. Aunque haya lugares difíciles donde las poblaciones siguen viviendo en la Edad de Piedra, no cabe duda del salto que significa organizar la sociedad creando estructuras superiores. Así son las células nucleadas o eucariotas, del griego εὖ (bueno, auténtico) y káryon (núcleo), un estadio avanzado de organización molecular. Las células bacterianas son, en contraste, organismos procariotas.

Pero una organización avanzada también plantea problemas que hay que solucionar. A nivel molecular surgió el problema de cómo gestionar el dogma, pues el ADN

está en el núcleo mientras que la mayoría de las funciones de las proteínas deben llevarse a cabo en el citoplasma. La solución seleccionada por la naturaleza consiste en que la síntesis de ARN (transcripción) se produce en el núcleo, mientras que la síntesis de proteínas (traducción) ocurre en el citoplasma (figura 2). Por tanto, los ARN deben viajar del núcleo al citoplasma para producir allí las proteínas. Y sólo aquellas proteínas que deben realizar su función en el núcleo son dirigidas hasta allí.

A pesar de la complejidad del sistema, el desacoplamiento de transcripción y traducción trajo consigo ventajas importantísimas, entre las que cabe destacar la posibilidad de que las células individuales pudieran agruparse entre sí, coordinarse y hasta repartirse el trabajo. Se trata del paso de los organismos unicelulares a los pluricelulares, que sólo es posible en el caso de los eucariotas.

La expresión génica

La replicación sólo ocurre en un momento concreto de la vida de la célula: justo antes de dividirse. El resto del tiempo, el peso de la vida celular recae en los procesos de transcripción y traducción porque, para sobrevivir, es importante tener una adecuada cantidad y variedad de proteínas que funcionen correctamente. Además, estos dos procesos casi siempre van de la mano: salvo en el caso de los ARN funcionales que hemos comentado, la traducción siempre sigue a la transcripción. Cuando la ARN polimerasa sintetiza un ARN a partir de la información de un gen, dicho ARN se transporta hasta los ribosomas para fabricar la proteína que ejecute la función contenida en el gen original. Esto se conoce con el nombre de expresión génica que, de forma sintética, podemos definir como la suma de la transcripción más la traducción de un gen concreto.

Y aquí reside otro de los misterios de la vida. En una célula concreta y dependiendo de las condiciones externas, sólo unos genes y no otros llegarán a expresarse. Esto provoca, por ejemplo, que a pesar de que todas las células de nuestro cuerpo contienen los mismos genes, las de la piel se parezcan más bien poco a las del corazón o a las neuronas. Según las últimas estimaciones, el ADN de nuestras células contiene alrededor de 20 000 genes (ENCODE, 2012). Por supuesto, algunos se expresan en todas las células porque contienen información sobre funciones críticas para la vida. La expresión de los demás genes depende del tipo celular o de las condiciones externas. Un amplio repertorio genético es, por tanto, ventajoso para una mejor adaptación a condiciones variables.

Asimismo, resulta curioso el hecho de que los 20 000 genes humanos supongan menos del 2% de todo el ADN de la célula. Al 98% restante se le llamó en el pasado *ADN basura*. Sin embargo, recientes estudios han demostrado que tiene un papel fundamental en la vida, pues interviene en la regulación de la expresión génica, es decir,

ayuda a determinar qué genes se expresan y cuáles permanecen callados (ENCODE, 2012).

Las ARN polimerasas realizan la transcripción

A grandes rasgos, los genes de cualquier célula se clasifican en tres grandes grupos. El más abundante, con más de un 90% del total, es el de los genes que codifican proteínas y permiten la versatilidad de funciones celulares. Son los llamados genes del ARN mensajero (ARNm), que es leído en el ribosoma para fabricar las proteínas. Los otros dos grupos codifican moléculas de ARN funcionales, es decir, que no se traducen a proteínas. Por un lado, están los genes del ARN ribosómico (ARNr), que van a formar el ribosoma, la máquina molecular donde se sintetizan las proteínas. Por otro, los genes de ARN de transferencia (ARNt), cuya función es acercar los aminoácidos, los ladrillos con los que se fabrican las proteínas, hasta el ribosoma.

La transcripción es un proceso fascinante porque determina qué instrucciones del ADN y en qué grado serán ejecutadas dentro de cada célula. Al ser, como acabamos de ver, el primer paso en la expresión de los genes, su correcto funcionamiento resulta crítico para un óptimo desarrollo vital. De ahí que se trate de un proceso extremadamente complejo y que esté altamente regulado a diferentes niveles. Comprender los detalles del mecanismo que subyace al proceso de transcripción es importante para entender la esencia molecular de la vida.

En los organismos procariotas, una única forma de ARN polimerasa es capaz de transcribir todos los genes. En contraste, los organismos eucariotas poseen tres formas de la ARN polimerasa (Pol), cada una de las cuales se encarga de sintetizar un tipo específico de ARN (Roeder y Rutter, 1969). Mientras que la Pol II proporciona los ARNm, que contienen información sobre cómo sintetizar cada tipo de proteína, la Pol I y la Pol III generan los ARNr y ARNt, que permitirán realizar dicha síntesis (figura 3). El correcto funcionamiento de las tres ARN polimerasas es esencial para mantener el equilibrio fisiológico dentro de la célula.

El nucléolo, centro de control celular

Hemos dicho que en las células eucariotas la transcripción ocurre en el núcleo, donde se encuentra el ADN. En general, el ADN está distribuido de forma más o menos uniforme dentro del espacio nuclear, lo cual implica que la transcripción está repartida a lo largo y ancho de dicho espacio. Pero los genes del ARNr constituyen una excepción a dicha regla. La síntesis del ARN que formará los ribosomas tiene reservado un lugar específico dentro del núcleo: el nucléolo.

El nucléolo fue observado por primera vez a principios del siglo XIX como un punto oscuro en el interior del espacio nuclear. Tras décadas de abandono, su estudio está

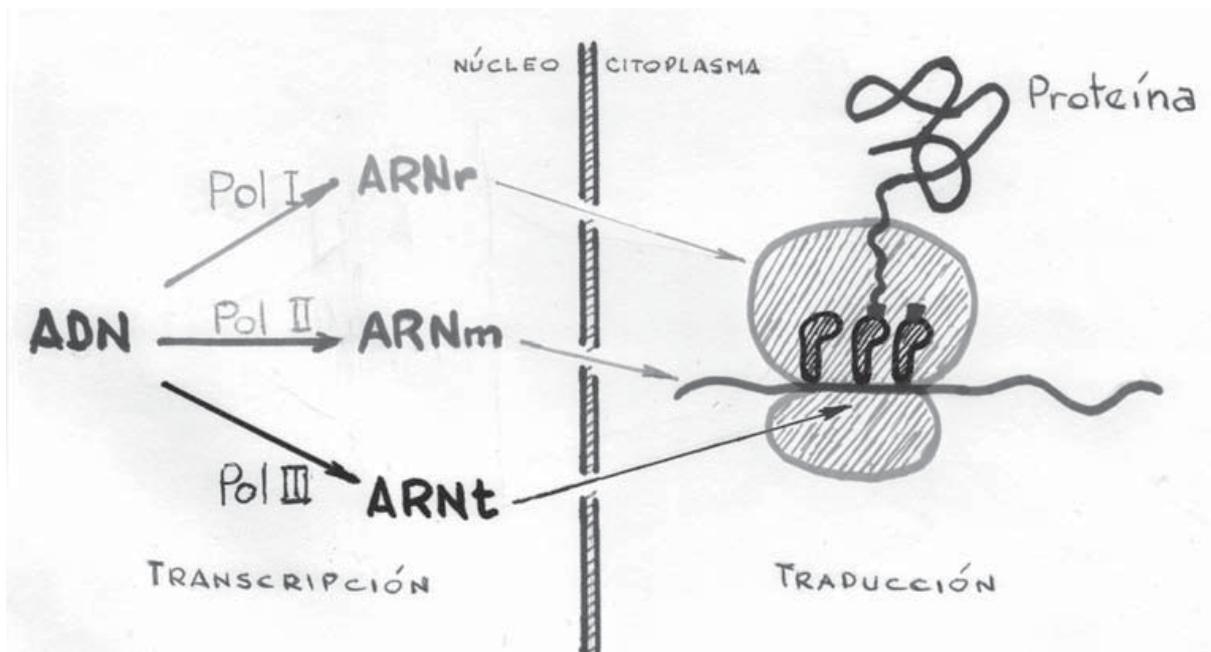


Fig. 3. Dogma central de la biología molecular en las células eucariotas. Los eucariotas poseen tres ARN polimerasas (Pol), cada una especializada en sintetizar un tipo de ARN. Los ARNm fabricados por la Pol II contienen la información del ADN que debe usarse para fabricar las proteínas que las ejecuten. Los ARNr sintetizados por la Pol I formarán el ribosoma, la máquina que sintetiza las proteínas. Los ARNt producidos por la Pol III llevan al ribosoma los aminoácidos (cuadrados negros) con los que se fabrican las proteínas.



Fig. 4. Árboles de Miller. Un gen de ADN ribosómico (tronco del árbol) en plena transcripción por la ARN polimerasa I (bolitas negras en los nudos del árbol) para producir varias moléculas de ARN ribosómico (ramas del árbol). Extraído de la publicación original de Miller y Beatty (1969).

experimentando un nuevo auge debido al reciente descubrimiento de que este punto oscuro es el centro de control de la célula (Hernandez-Verdun *et al.*, 2010), una especie de sala de máquinas donde tienen lugar los procesos que llamamos de mantenimiento, es decir, aquéllos que todas las células necesitan realizar para “tener la casa en orden”.

Cuando existe una situación de estrés celular, el nucléolo es capaz de percibirlo y orquestar una respuesta apropiada. De hecho, este centro de control celular integra distintas señales sobre el estado en que se encuentra la célula en un momento dado y determina si ésta debe crecer y reproducirse o si es preferible que muera, lo que lo convierte en una excelente diana para tratar diversas enfermedades, como el cáncer y algunas afecciones neurológicas.

La síntesis del ARN ribosómico

El nucléolo puede ser comparado con un espeso bosque. Espeso, porque tiene una consistencia parecida a la pasta de dientes, mientras que la del resto del núcleo se asemeja más a la de un zumo de fruta. Su elevada viscosidad se debe a que agrupa, en un espacio bastante reducido, una enorme cantidad de proteínas, así como diferentes moléculas de ARN y ADN. Y bosque porque, si deshacemos ese amasijo molecular y lo extendemos en toda su superficie, podemos observar árboles moleculares como los que se muestran en la figura 4.

Cada uno de estos árboles moleculares, que conocemos con el nombre de *árboles de Miller* debido a que él fue quien los observó por primera vez (Miller y Beatty, 1969), están constituidos por un tronco de ADN y unas ramas de ARN. En concreto, el ARN que formará los ribosomas. Recordemos que los ribosomas son las factorías donde se fabrican las proteínas celulares. Todas las células, sin excepción, dedican una gran cantidad de energía a la producción de ribosomas y el primer paso en ese proceso es la síntesis del ARNr.

Como hemos dicho antes, es la Pol I quien se encarga de sintetizar el ARNr. Si nos fijamos en los árboles de Miller, veremos una serie de bolitas negras a lo largo del tronco de ADN. Y si miramos un poco mejor, veremos que esas bolitas están siempre en el lugar donde nacen las ramas de ARNr. Se trata de varias moléculas de Pol I que forman un rosario en su avance por los genes de ADN. Cada una de estas moléculas sintetiza el ARNr necesario para formar un ribosoma, y lo hace en un tiempo algo menor a un minuto. Así, en una célula en pleno crecimiento, la actividad total de la Pol I es capaz de producir unos 2000 ribosomas por minuto (Warner, 1999).

Estructura atómica de la Pol I

El pasado año conseguimos dar un enorme paso en la comprensión de cómo se sintetiza el ARN ribosómico, al obtener la estructura de la Pol I, la enzima encargada de

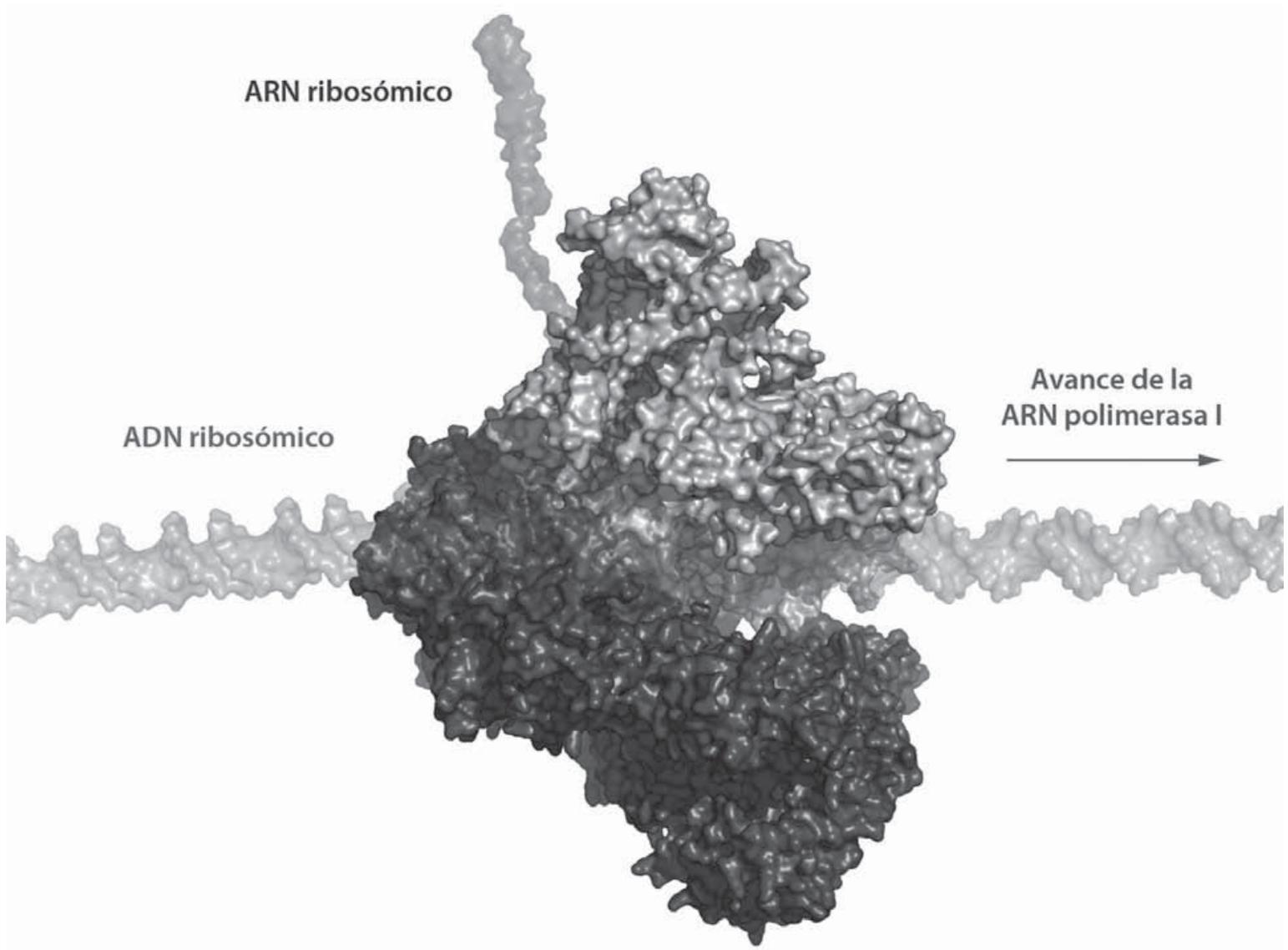


Fig. 5. Estructura cristalográfica de la ARN polimerasa I a 3 Å de resolución. La Pol I es un complejo de 14 proteínas con una masa total de 600 kDa, encargado de sintetizar el ARN ribosómico usando como molde los genes de ADN ribosómico. El ADNr y el ARNr no aparecen en la estructura original (Fernández-Tornero, 2013), por lo que han sido modelados para la figura.

dicho proceso (Fernández-Tornero *et al.*, 2013). La Pol I es una de las enzimas más complejas de la célula debido a su enorme tamaño y a que está compuesta por un conjunto de catorce proteínas que se coordinan para dar lugar a una eficiente máquina molecular.

Para obtener la estructura, hicimos crecer cristales de la Pol I, un procedimiento complicado cuando se trata de moléculas grandes. Todos hemos visto en casa cómo se forma un cristal de azúcar mediante simple evaporación del agua de la solución en que se encontraba. Este sencillo proceso se complica cuando la molécula que debe formar el cristal es muy grande, unas 3300 veces más en el caso de la Pol I. Cuando se tienen cristales de una molécula, su estructura se obtiene a través de experimentos de difracción de rayos X, que realizamos en aceleradores de partículas.

La forma global de la Pol I recuerda a una pinza de cangrejo, que se engancha al ADN_r y avanza por él para generar el ARN que formará el esqueleto del ribosoma (figura 5). La estructura que hemos obtenido representa el estado latente de la enzima, pues está bloqueada por un lazo de la propia Pol I que parece servir para proteger su centro catalítico. Además, en este estado latente, la pinza está muy abierta y no puede abrazar al ADN. Nuestros resultados sugieren que, para que la Pol I pueda transcribir el ADN_r, el lazo de autoprotección debe retirarse a la vez que se debe cerrar la pinza. Por último, la estructura cristalina de la Pol I también sugiere cómo regiones únicas de la enzima le permiten ser reclutada al ADN de forma eficiente y recuperarse ante una pausa de la catálisis.

Nota final

El *dogma central de la biología molecular* resume la esencia química que subyace a la vida. A pesar del saber acumulado sobre este tema durante el último medio siglo, quedan todavía numerosos misterios por desvelar. En particular, cómo se regula la transcripción y por qué se transcriben unos genes y no otros son preguntas clave. Comprender mejor cómo ocurre la síntesis del ARN es fundamental para seguir profundizando en el misterio mismo de la vida y, en definitiva, para conocernos mejor a nosotros mismos.

Carlos Fernández Tornero*

* Dirección para correspondencia: cftornero@cib.csic.es

Bibliografía

- CRICK, F. H. C. (1956): «On Protein Synthesis», Symposia of the Society for Experimental Biology, XII, págs. 139-163.
- CRICK, F. H. C. (1970): «Central dogma of molecular biology», *Nature*, 227, págs. 561-3.
- The ENCODE Project Consortium (2012): «An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome», *Nature*, 489, págs. 57-74.
- FERNÁNDEZ-TORNERO, C.; M. Moreno-Morcillo; U. J. Rashid; N. M. I. Taylor; F. M. Ruiz; T. Gruene; P. Legrand; U. Steuerwald y C. W. Müller (2013): «Crystal structure of the 14-subunit RNA polymerase I», *Nature*, 502, págs. 644-649.
- GILBERT, W. (1986): «The RNA World», *Nature*, 319, pág. 618.
- HERNANDEZ-VERDUN, D.; P. Roussel; M. Thiry; V. Sirri y D. L. Lafontaine (2010): «The nucleolus: structure/function relationship in RNA metabolism», *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 1, págs. 415-431.
- MILLER, O. L. y B. R. Beatty (1969): «Portrait of a gene», *Journal of Cell Physiology*, 74, págs. 225-232.
- ROEDER, R. G. y W. J. Rutter (1969): «Multiple forms of DNA-dependent RNA polymerase in eukaryotic organisms», *Nature*, 224, págs. 234-237.
- WARNER, J. R. (1999): «The economics of ribosome biosynthesis in yeast», *Trends in Biochemical Science*, 24, págs. 437-440.
- WATSON, J. D. y F. H. C. Crick (1953): «A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid», *Nature*, 171, págs. 737-738.
- WOESE, C. (1967): «The Genetic Code», Harper & Row.