

Características generales de la transcripción

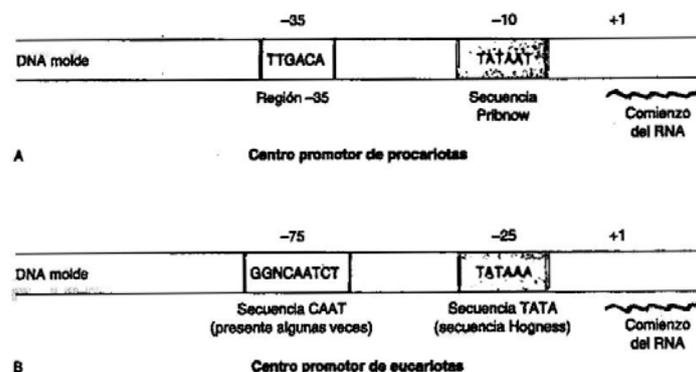
- ⇒ Proceso **conservativo** (El ADN utilizado va a permanecer intacto) y **selectivo** (se selecciona la parte de información genética que se transcribe)
 - ⇒ Selección del gen a transcribir
 - ⇒ Selección de la cadena de ADN con la información → sólo se transcribe una de las hebras
- ⇒ Independiente del ciclo celular
- ⇒ Estrictamente **regulado**: punto principal de control de la expresión génica
 - ⇒ Transcripción: regulación al iniciar o no la transcripción
- ⇒ Unidireccional 5' → 3'
- ⇒ Sin posibilidad de **corrección de errores** → El ARN tiene una vida media muy corta en la célula
 - ⇒ Velocidad de 50 nucleótidos/segundo
 - ⇒ Tasa de error $10^{-5} - 10^{-6}$
- ⇒ Realizado por las **ARN polimerasas**

Características de las ARN polimerasas

- ⇒ Síntesis de ARN dirigida por un **molde de ADN**
- ⇒ **NO** requieren cebador
- ⇒ Polimerización 5' → 3'

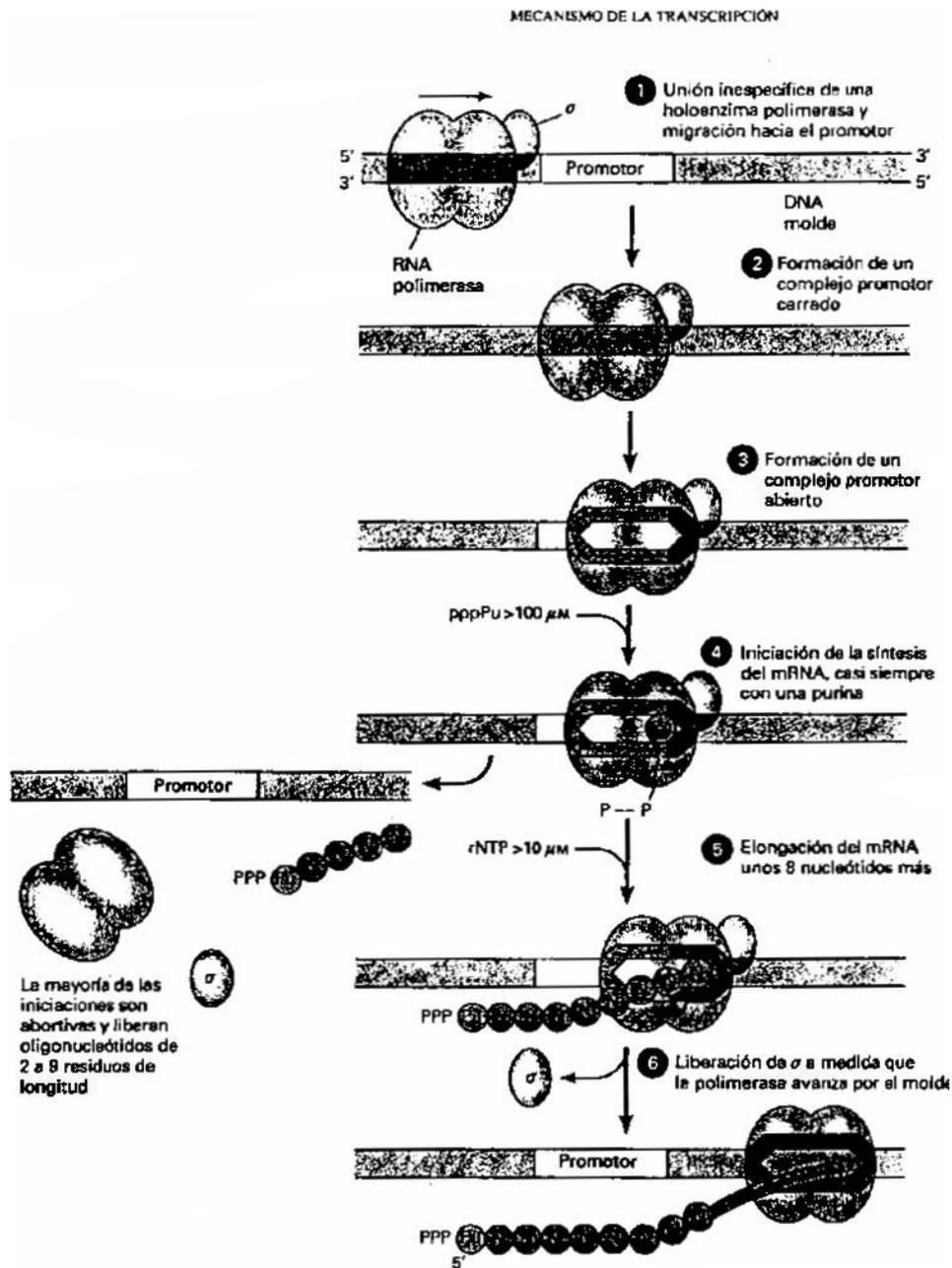


- ⇒ **No** tienen actividad exonucleásica: no tienen por tanto capacidad de corregir errores
- ⇒ **PROCARIOTAS**: una ARN polimerasa
 - ⇒ Sintetiza todos los tipos de ARN
 - ⇒ Enzima "**complejo**" (450kDa) y "**completo**" (no necesita ayuda para la síntesis del ARN)
 - ⇒ **HOLOENZIMA** (enzima funcional)
 - ⇒ **Núcleo de la enzima** (α_2, β, β') → polimerización, separación de la hebra, desplazamiento, desenrollamiento...
 - ⇒ **Subunidad σ** (diferentes tipos de σ) → capacidad de reconocer los puntos de inicio de transcripción y de qué genes
- ⇒ **EUCARIOTAS**
 - ⇒ Varias ARN polimerasas especializadas en la síntesis de diferentes tipos de ARN → 3 polimerasas
 - ⇒ **ARN polimerasa I** → transcribe genes que codifican ARN_r
 - ⇒ **ARN polimerasa II** → transcribe genes que codifican ARN_m (genes para proteínas: ARN_m → proteína)
 - ⇒ **ARN polimerasa III** → transcribe genes que codifican ARN_t y el ARN_r 5s.



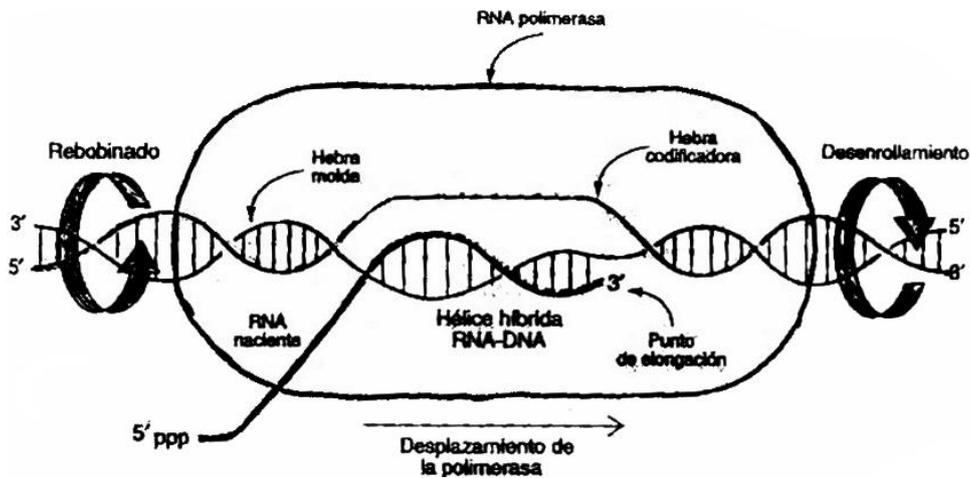
- ⇒ **SECUENCIA CONSENSO**: secuencia que **no** es real, que se obtiene por extrapolación al analizar cualquier molécula, en este caso promotores. Se constituye por los nucleótidos más frecuentes en cada posición. El promotor más parecido a la secuencia consenso será más fuerte y activo para la transcripción y a la inversa.
- ⇒ **PROMOTOR**: secuencia del ADN que indica a la ARN polimerasa donde empezar la transcripción bajo ciertas condiciones.

Mecanismo de la transcripción



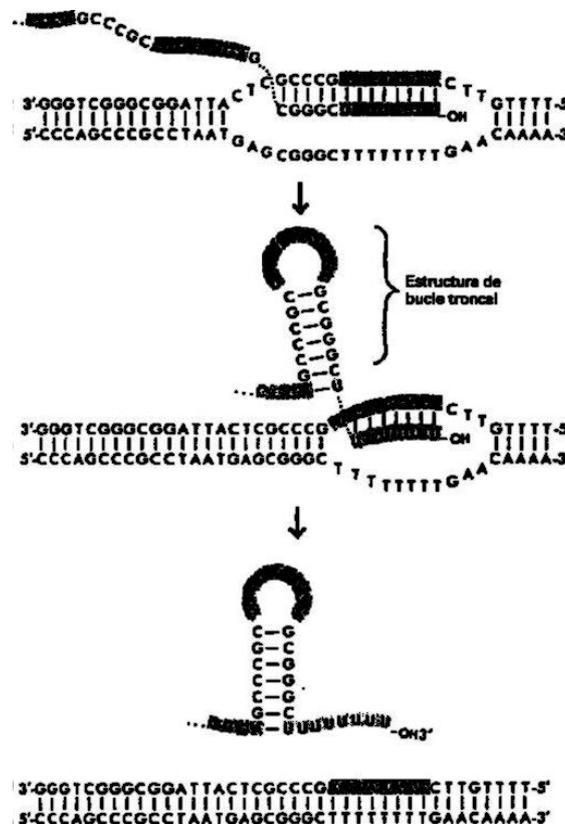
- ⇒ La ARN polimerasa se asocia al promotor con la subunidad σ unida (unidad que le proporciona la capacidad de reconocer el promotor en el que iniciar la transcripción)
- ⇒ Tras unirse al promotor, abre las hebras del ADN (paso de promotor cerrado a promotor abierto).
- ⇒ Se desplaza sobre la hebra molde de ADN y sintetiza el ARN nucleótido por nucleótido.
- ⇒ Hasta 12 nucleótidos la estructura, el complejo ADN-ARN, no es suficientemente estable y puede abortarse la transcripción, perdiéndose el ARN.
- ⇒ Cuando se obtiene los 12 nucleótidos o más, la subunidad σ se separa, la ARN polimerasa cambia de forma y la estructura se vuelve más estable, terminando la transcripción.

⇒ Burbuja de transcripción



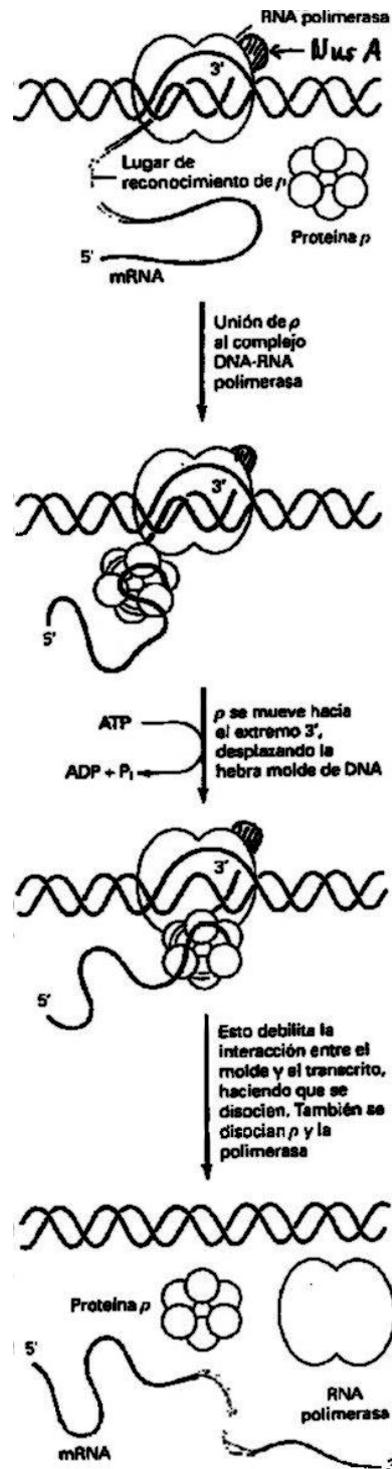
⇒ Procarionas → terminación de la transcripción (en eucariotas se desconoce)

- ⇒ No necesitan proteínas (terminación independiente de proteínas)
 - ⇒ Las señales de terminación hacen su efecto al pasar a ARN
 - ⇒ Acumulación progresiva de impedimentos que pararán a la ARN polimerasa
 - ⇒ Hay una primera secuencia rica en CG que endentece el avance de la ARN polimerasa.
 - ⇒ Estas secuencias son palindrómicas, por lo que se pliegan sobre sí mismas y se detiene todavía más la transcripción.
 - ⇒ Se encuentra con secuencias A=T que proporcionan pocos puentes de hidrógeno, con lo que la ARN polimerasa puede soltarse fácilmente.



- ⇒ A veces no es suficiente la presencia de estas secuencias, se necesitan proteínas (terminación dependiente de proteínas)
 - ⇒ Proteína ρ (hexámero)

- ⇒ La proteína ρ reconoce una secuencia de ARN
- ⇒ Se une a ella y asciende hacia la ARN polimerasa (consume ATP)
- ⇒ Alcanza la ARN polimerasa, desestabiliza el complejo de transcripción y termina con la transcripción.



- ⇒ Proteína nus-A (parecida a la subunidad σ)
- ⇒ La proteínas nus-A le da a la ARN polimerasa la capacidad de reconocer las señales internas de terminación que, si no fuera así, no podrían ser leídas.

Transcripción: punto principal de control de la expresión génica

- ⇒ Las señales de transcripción se leen o no se leen, según las condiciones del organismo y del ambiente.
- ⇒ Hay señales que impiden el inicio (de terminación o parada) → mecanismos para saltarlos y regularlos.
- ⇒ Genes constitutivos (“housekeeping”)
- ⇒ Genes de expresión regulada: inducción y/o represión
- ⇒ Transcripción en eucariotas
 - ⇒ Un promotor para cada gen (normalmente)
 - ⇒ Procariotas: un promotor para varios genes (OPERÓN); sujetos a regulación coordinada (inducción o represión)
 - ⇒ Regiones promotoras más extendidas y con más elementos de control
 - ⇒ Información génica habitualmente en una sola de las hebras del ADN y genes dispersos
 - ⇒ Procariotas: información en las dos hebras; genes muchas veces solapados.
 - ⇒ Actividad de la ARN polimerasa II regulada por fosforilación de su dominio carboxi-terminal (CTD): importante para la iniciación y velocidad de transcripción.
 - ⇒ Se requieren también factores (proteínas) que colaboren en la elongación, regulando su velocidad.
 - ⇒ La terminación no incluye normalmente secuencias palindrómicas, y se discute la participación de proteínas de terminación.
 - ⇒ Regulada por:
 - ⇒ Metilación: regula la unión de los factores de transcripción (cáncer: hipermetilación de los genes supresores de tumores e hipometilación de oncogenes)
 - ⇒ Estado de la cromatina (nucleosomas): modificación de histonas.

Resumen

Principales similitudes y diferencias entre replicación y transcripción	
REPLICACIÓN	TRANSCRIPCIÓN
ADN → 2 ADN	ADN → ARN
Semiconservativo	Conservativo
Total	Selectivo (genes)
Ligado al ciclo celular	Independiente
Bidireccional (5' → 3')	Unidireccional (5' → 3')
Corrección de errores	Sin corrección de errores
ADN polimerasa	ARN polimerasa
$(DNA)_n + dNTP \leftrightarrow (DNA)_{n+1} + PP_i \rightarrow 2 Pi$	$(ARN)_n + NTP \rightarrow (ARN)_{n+1} + PP_i \rightarrow 2 Pi$
Molde	Molde
Cebador	Sin cebador
1000 nucleótidos/Segundo	50 nucleótidos/Segundo
Tasa de error $10^{-7} - 10^{-8}$	Tasa de error $10^{-5} - 10^{-6}$
OPERATIVIDAD Y FIDELIDAD	CONTROL DE LA EXPRESIÓN GÉNICA