

HETEROMETAFRASIS: CÓMO UN GEN PUEDE PRODUCIR DOS PROTEÍNAS DISTINTAS

(HETEROMETAFRASIS: HOW A GENE CAN PRODUCE TWO DIFFERENT PROTEINS)

DIEGO JORDANO BAREA
ACADÉMICO NUMERARIO

Palabras clave. MESH:Proteins-genetics.

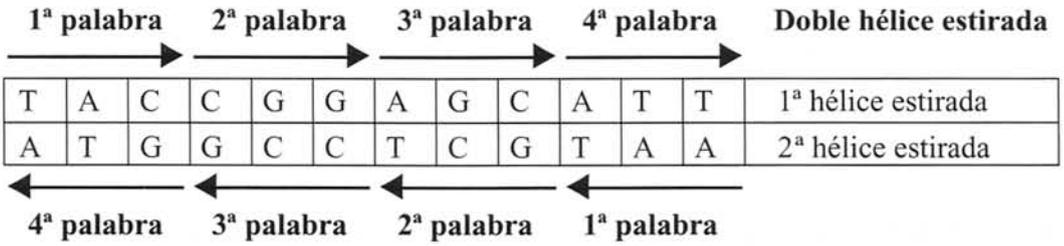
MESH:*Protein-p 16-genetics, * Cell-computers. *Gene-transcription.

Summary.

A gene can be translated as two and perhaps more different proteins either by splicing or reading it under different frames on the negative strand of ADN. The author suggest that every frame would produce a different mRNA, and consequently a different protein, (heterometafrosis = ετερο, different; μεταφρασις, translation). Another possibility is that ribosomes could read the mRNA forward and backwards (anfianagnosis=αμφι, vice versa; αναγνωσις, reading), as a Turing machine does. A degenerated translation would have a selective advantage under molecular selection making more compact the code, because the same gene or word could take different meanings according to circumstances or contexts.

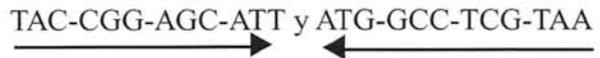
El descubrimiento de los grupos de Carlos Cordón y Charles Sherr, publicado por la prensa diaria, no rompe la regla básica de la genética molecular: un gen, una proteína, una función, si se admite que un gen es toda secuencia de nucleótidos que desde el ADN cromosómico programa la síntesis de una proteína. Conviene recordar que el texto de la orden del capitán de un barco que se hunde: "enviar un SOS", **gen**enera el mensaje ---...--- escrito y emitido en Morse (código de máquina), y que un aparato traductor lo escribe con letras de nuestro alfabeto. El mensaje recibido pone en marcha una compleja operación de salvamento. Este proceso lineal es formalmente idéntico al que sigue la célula: **gen** (texto imperativo), **transcripción** a ARN mensajero, **traducción** del mensaje a proteína, dentro de un ribosoma. Cada proteína tiene una función que puede ser tan compleja como poner nuestro organismo en estado de alarma, defensa y lucha.

La fina y larguísima macromolécula que forma la doble hélice del ADN de un cromosoma es como una diminuta escalera de caracol con cada peldaño formado por una pareja de nucleótidos. Hay peldaños de cuatro clases: con adenina-timina (A-T), con timina-adenina (T-A), con guanina-citosina (G-C) y con citosina-guanina (C-G). Un tramo de doce escalones de un gen estirado se puede representar así:



En este tramo de un mismo gen podemos leer dos textos diferentes, que se transcriben y traducen de distinta manera:

Dos textos (tramos de gen) con direcciones opuestas:



Dos transcripciones o mensajes distintos en sendos ARN-m o mensajeros:



Dos traducciones diferentes a sendos péptidos: *inicio-Alanina-Serina-fin* y *Leucina-Arginina-Glicina-Histidina*

(La transcripción sustituye A por U(uracilo); T, por A; G, por C; y C, por G).

En los seres vivos superiores son frecuentes los genes que tienen 100.000 pares de nucleótidos o peldaños (unas 33.333 palabras de 3 letras) y se requieren 1.000 pares de nucleótidos (unas 333 palabras) para codificar una proteína de 300 a 400 aminoácidos.

En los eucariotas un gen sólo se lee y transcribe cuando se activa enzimáticamente su tramo promotor, y esto puede ocurrir tanto en la hélice que sirve de molde o negativo (ADN) como en la copia complementaria o ADN positivo. Pero en la cinta complementaria -ADN (o negativo "fotográfico") de todos los genomas estudiados hasta ahora, desde procariotas como las bacterias hasta el hombre, hay largos tramos de genes desplegados que en determinadas circunstancias se podían leer, transcribir y traducir a proteína. Son los llamados AO-ORFs (*Antisense Overlapping Open Reading Frames*). El texto que contiene tales tramos (*Frames*) abiertos (*Open*) está escrito en **sentido contrario** (*Antisense*) al codificado en la cinta +ADN, como hemos visto. El descubrimiento de C. Cordón, Sherr y sus equipos de colaboradores se podría explicar leyendo de diversas maneras un texto positivo, como (+) *casadorada*, por ejemplo, copiado de su negativo (-) *adarodasac*. Esta última palabra carece de sentido cuando se lee desde la primera letra hasta la última pero, si se modifica el marco de lectura de manera que esta empiece y termine en otros lugares, obtendremos nada menos que nueve palabras distintas, derivadas de la primera: *a, aro, as, asa, cada, dar, das, oda, ro*, todas las cuales coinciden parcialmente (*overlapping*) con el texto positivo.

Por otra parte, los códigos de comienzo (TAC) y de terminación (ATT, ATC y ACT) que hay en la cinta +ADN tienen como complementarios en la cinta negativa a códigos que se leen y traducen como aminoácidos (tirosina, etc.) en vez de hacerlo como inicio y puntos finales. De hecho, el cordón -ADN tiene más códigos de terminación que su complementario (+ADN).

Al poder programar un gen dos y acaso más proteínas distintas (según se traduzca la cinta positiva o la negativa y según el marco de lectura), el sistema operativo celular tendría genes de doble uso y tal vez de uso múltiple, como esas navajas con las que podemos cortar, abrir botellas, aserrar y limar, desplegando el instrumento adecuado para cada función. Es ventajoso que la traducción sea degenerada (= no única), porque incrementaría considerablemente la cantidad de información del genoma sin aumento de su longitud. Algo parecido ocurre con las diversas acepciones que el diccionario de la lengua da para una palabra determinada. Ejemplo: Toma el metro (para medir) y Toma el metro (para viajar por la ciudad). La selección natural de macromoléculas mantendría sólo las viables, alguna de las cuales puede ser útil de inmediato o en la evolución futura.

Hay enzimas capaces de juntar de distinto modo (*splicing*) los ARN-m fragmentarios procedentes de la transcripción de los tramos disjuntos de ciertos genes fragmentados, lo que explicaría que un mismo gen origine dos proteínas distintas. La oración *no como carnes sino verduras*, que significa soy vegetariano, se puede cortar en cuatro fragmentos y juntarlos de manera distinta: *no como verduras sino carnes* (soy carnívoro). Por heterocoalesis (distinto modo de soldar o pegar= κολλησις), partes de la traducción de un mismo texto (gen) se juntarían de diferente manera con nuevo significado.

Pero se puede pensar que hay otros procedimientos hipotéticos que darían el mismo resultado. Por ejemplo: podría suceder que los ribosomas, en ciertas condiciones aleatorias, tradujesen el mensaje genético contenido en una cinta de ARN-m (mensaje-ro) retrocediendo en vez de avanzando (palinmetafrasis: παλιν = al contrario, al revés; μεταφρασις = traducción). De hecho, los modelos matemáticos llamados máquinas de Turing, que han servido de base para construir los ordenadores electrónicos, funcionan casi como los ribosomas, pero pueden leer una cinta y escribir en ella en ambas direcciones (anfianagnosis: αμφι = hacia delante o hacia atrás; αναγνωσις = lectura). En tal caso un mismo gen daría dos proteínas totalmente diferentes, de la misma manera que la palabra *aicnalubma*, carente de significado, se lee en el espejo retrovisor como ambulancia, lo que nos obliga a dejar paso libre. No parece que en el caso descubierto por C. Cordon, C. Sherr y colaboradores permanezcan invariantes el número de letras y la longitud del texto, por lo que la heterometafraesis o traducción de diferentes tramos de un mismo gen estaría más de acuerdo con los resultados experimentales que conozco.

En 1997 se descubrió que el gen INK4a codifica normalmente la proteína p16NK4a, supresora de tumores, y otra proteína distinta (p19ARF) que también impide la proliferación celular; y se conocen otros antecedentes, lo que lleva a pensar que debe haber muchos genes de doble uso.

BIBLIOGRAFÍA

Della-Valle-V; Duro-D; Bernard-O; Larsen-CJ. The human protein p19ARF is not detected in hemopoietic human cell lines that abundantly express the alternative beta transcript of the p16INK4a/MTS1 gene. *Oncogene*. 1997 Nov. 13; 15 (20): 2475-81).

Haber-DA. Splicing into senescence: the curious case of p16 and p19ARF. *Cell*, 1997 Nov. 28; 691(6): 555-8.

Herzog-CR; Solff-EV; McDoniels-AL; Tyson-FL; Malkinson-AM; Haugen-Strano-A; Wiseman-RW; Anderson-MW; You-M. Homozygous codeletion and differential decreased expression of p15INK4b, p16INK4a-alpha and p16INK4a-beta in mouse lung tumor cells. *Oncogen*. 1996 Nov. 7; 13 (9): 1885-91.

Jordano-Barea-D. Ordenadores de tamaño microscópico. Reto de la biología molecular a la electrónica. *Anal. Univ. Hispalense* 1996; 26: (99-110).

Jordano-Barea-D. Aportación a la teoría del kibernón: las bandas cromosómicas alternantes, posibles zonas declarativas y operativas del programa de ordenación electrónica del trabajo celular. IV Jornadas de Genética Luso-Espanholas. Oeiras (Portugal). *Portugaliae Acta Biológica*, Serie A; 10: (1-2): 162-167.

Jordano-Barea-D. Genetics and bio-informatics. Replies from biological research. Proceedings of the symposium on biology and ethics. UNESCO-CSIC, Madrid (10-14) Oct. 10-1979: (351-357)

Kamijo-T; Zindy-F; Roussel-MF; Quelle-DE; Downing-JR; Ashmun-RA; Grosveld-G; Sherr-CJ. Tumor suppression at the mouse INK4a locus mediated by alternative reading frame product p19ARF. *Cell*. 1997 Nov. 28; 91 (5): 649-59.

Lewin-B. Genes VI. ISBN: 0-19-857778-8. Oxford University Press.

Merino-E; Balbás-P; Puenre-JL; Bolívar-F. Antisense overlapping open reading frames in genes from bacteria to humans. *Nucleic Acids Res*. 1994 22 (10): 1903-1908.

Ruiz-de-Elvira-M. Un científico español en EEUU descubre un gen que rompe la regla básica de la genética. *El País*. Vier. 20 mar. 1998, p. Sociedad/25.

Serrano-M; Lee-H; Chin-L; Cordon-Cardo-C; Beach-D; DePinho-RA. *Cell*. 1996 Apr 5; 85 (1): 27-37.

Zull-JE; Smith-SK. Is genetic code redundancy related to retention of structural information in both DNA strands? *TIBS*. 15 Jul. 1990: 257-261.