

ÁCIDOS NUCLEICOS

- Ácidos nucleicos

Definición

Los monómeros de los ácidos nucleicos: los nucleótidos.

Sus propiedades.

Polinucleótidos

Acido desoxirribonucleico (DNA). Estructura. Función biológica

Acido ribonucleico (RNA):Estructura, Tipos de RNA.

Funciones biológicas

*Ácidos nucleicos introducción y *composición química.*

Nucleósidos, nucleótidos.

tipos de nucleótidos y funciones que desempeñan.

Polinucleótidos cadenas de ácidos nucleicos.

Ácido desoxirribonucleico ADN, introducción; estructura primaria; estructura secundaria o modelo de la doble hélice; estructura terciaria.

Empaquetamiento del ADN en el núcleo interfásico estructura de la cromatina: nucleosoma y collar de perlas, fibra cromatínica de 30 nm 300Å,

El ácido nucleico ARN.

Tipos de ARN: ARN m y su proceso de maduración; ARNt; ARNr; ARNn; ARNpn; ARNi.

Funciones biológicas de los ácidos nucleicos.

DEFINICIÓN

Los ácidos nucleicos son **macromoléculas informativas**. Contienen la información para el desarrollo total de un ser vivo. Esta información se **traduce** por medio de la síntesis de proteínas. Hay dos tipos de ácidos nucleicos: DNA o ácido desoxirribonucleico y RNA o ácido ribonucleico.

El DNA es químicamente más estable que el RNA, y se encuentra en el núcleo de los organismos eucariotas y libre en el citoplasma de los procariotas. En los eucariontes forma la **cromatina** cuando la célula está en reposo, pero cuando la célula se divide, esa materia hereditaria se condensa y se forman unas unidades cuyo número y forma es típico para cada especie. Estas unidades reciben el nombre de **cromosomas**. El hombre posee 46 cromosomas en cada célula (23 de origen paterno, 23 de origen materno).

DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR:

“El DNA se transcribe a RNA y el RNA se traduce a proteínas”.

El RNA trasfiere la información genética desde el DNA para la síntesis de proteínas. Por su forma se distinguen 3 tipos de RNA:

- RNA mensajero**
- RNA ribosomal**
- RNA transferente**

Los tres se sintetizan en el núcleo y emigran al citoplasma.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

Están formados por la sucesión de numerosas unidades elementales denominadas **nucleótidos** o **mononucleótidos**. Son **polinucleótidos (polidesoxirribonucleótidos o ribonucleótidos)**. Cada nucleótido a su vez resulta de la unión de 3 moléculas más sencillas:

- H_3PO_4
- una pentosa
- una base orgánica nitrogenada

La pentosa es ribosa en el caso de RNA y desoxirribosa en el caso de DNA.

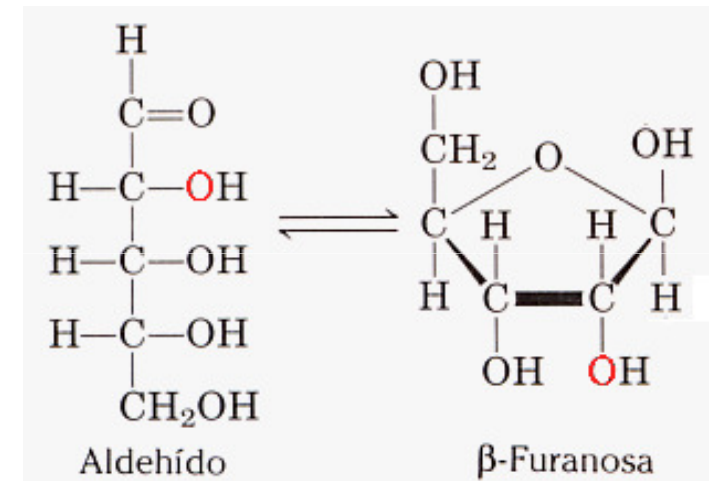
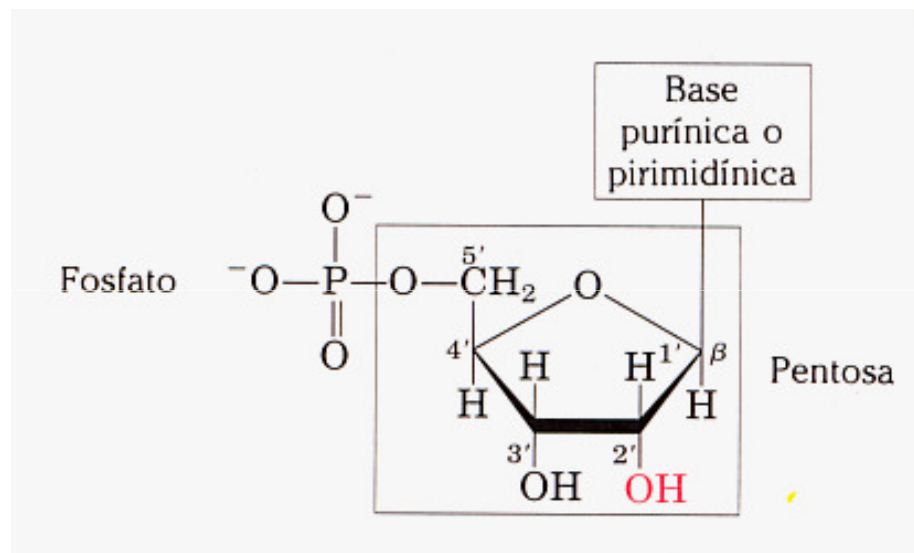


Figura 12-3 Las formas lineal (aldehído) y cíclica (β-furanosa) de la ribosa. Cuando está libre en disolución las dos están en equilibrio. El RNA contiene sólo la forma cíclica, β-D-ribofuranosa.

La desoxirribosa sufre una interconversión similar en disolución, pero en el DNA sólo se encuentra como β-2'-desoxi-D-ribofuranosa.

Existen 5 bases nitrogenadas: 3 pirimidínicas (que derivan de la pirimidina) y 2 púricas (que derivan de la purina).

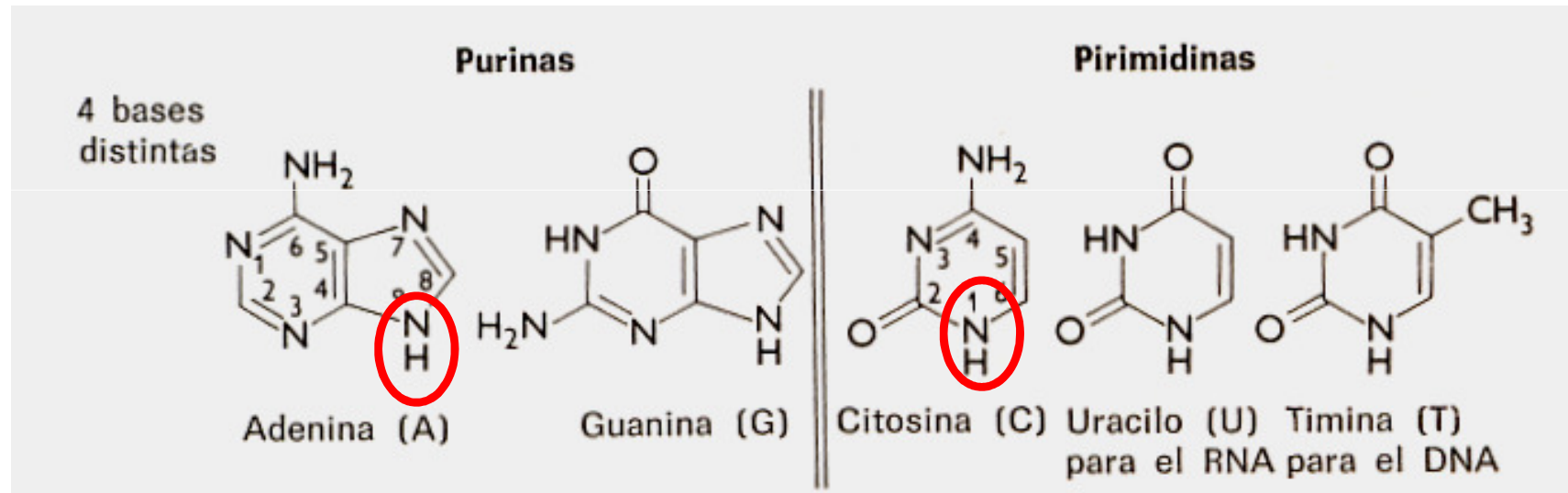


Figura 12-2 Las bases purínicas y pirimidínicas principales en los ácidos nucleicos. Algunos de los nombres comunes de estos compuestos reflejan las circunstancias de su descubrimiento. La guanina, por

ejemplo, se aisló por vez primera a partir de guano (estiércol de excrementos de aves) y la timina se aisló por primera vez de tejido de timo.

La unión del ácido fosfórico con la pentosa se realiza a través de los carbonos 5' y 3' de la pentosa, formándose un **enlace fosfodiéster**. Las bases nitrogenadas se unen con el carbono 1 de la pentosa, al grupo **NH en posición 9** de las bases **púricas** (adenina y guanina) y al **nº 1** de las bases **pirimidínicas** (citosina, timina y uracilo).

NUCLEÓTIDOS Y NUCLEÓSIDOS

Nucleótidos: ácido fosfórico + base + azúcar.

Nucleósidos: conjunto de una base + azúcar.

Bases	Nombre del nucleósido	Nombre del nucleótido
adenina	adenosina o desoxiadenosina	ácido adenílico o adenilato AMP o dAMP (adenosin o desoxiadenosin fosfato)
guanina	guanosina o desoxiguanosina	ácido guanílico o guanilato GMP o dGMP (guanosin o desoxiguanosin fosfato)
citosa	citidina o desoxicitidina	ácido citidílico o citidilato CMP o dCMP (citidin o desoxicitidin fosfato)
timina (solo DNA)	timidina o desoxitimidina	ácido timidílico o timidilato dTMP (timidin fosfato)
uracilo (solo RNA)	uridina	ácido uridílico o uridilato UMP (uridin fosfato)

Formula los 5 nucleótidos aquí (ayúdate de la figura 1-6):

Note: in a nucleotide, the atoms of the organic base are numbered 1, 2, ... and the atoms of the sugar, whether it is a deoxyribose like in DNA or a ribose like in RNA, are numbered 1', 2', 5'. Atoms in the sugar component of a nucleotide provide the link between the base and the phosphate group. The 1' carbon is attached to the 9 nitrogen of a purine, or the 1 nitrogen of a pyrimidine. The OH (hydroxyl) group on the 5' carbon is replaced by a bond to the phosphate group (ester bond).

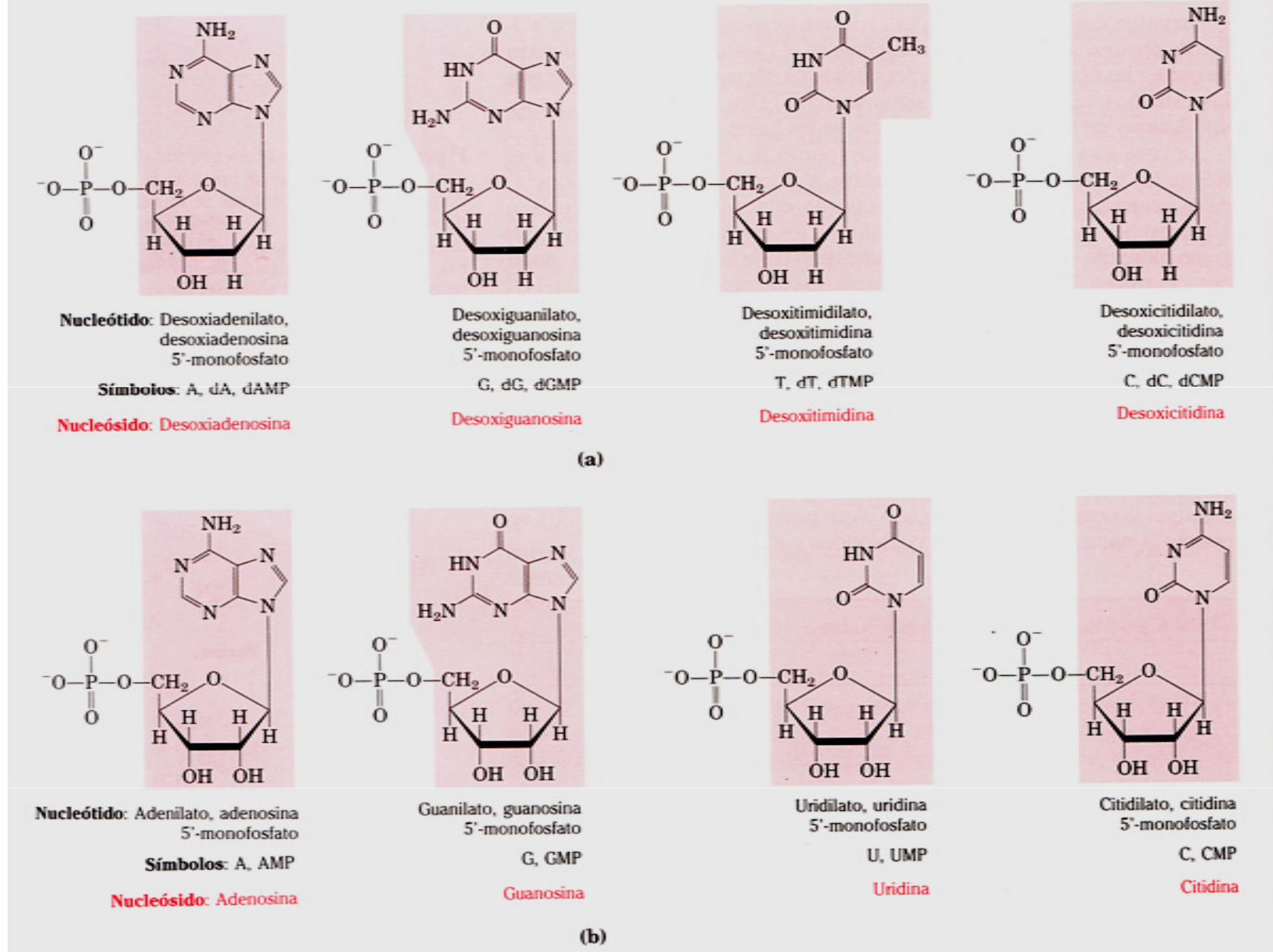


Figura 12-4 (a) Unidades de desoxirribonucleótido del DNA en su forma libre a pH 7,0. En el DNA se suelen simbolizar por A, G, T y C, y en ocasiones por dA, dG, dT y dC. En su forma libre, estos nucleótidos se abrevian dAMP, dGMP, dTMP y dCMP. **(b)** Unidades de ribonucleótido de los RNA.

En todas las abreviaturas se considera que el grupo fosfato está en posición 5'. La porción de nucleósido de cada molécula está sombreada en rojo. En esta ilustración y en las siguientes no se muestran los carbonos del anillo de pentosa ni los de las bases de purina y pirimidina.

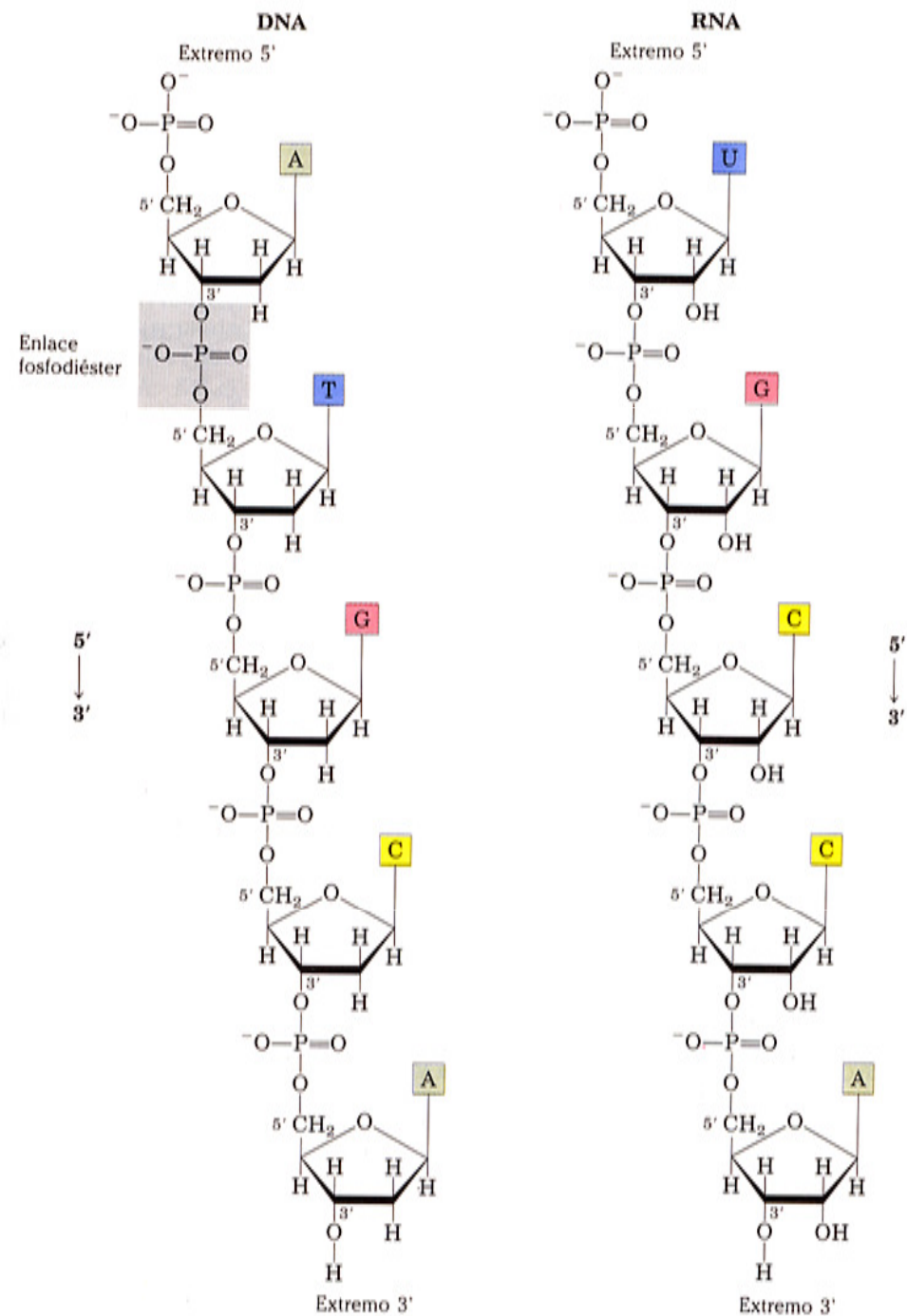
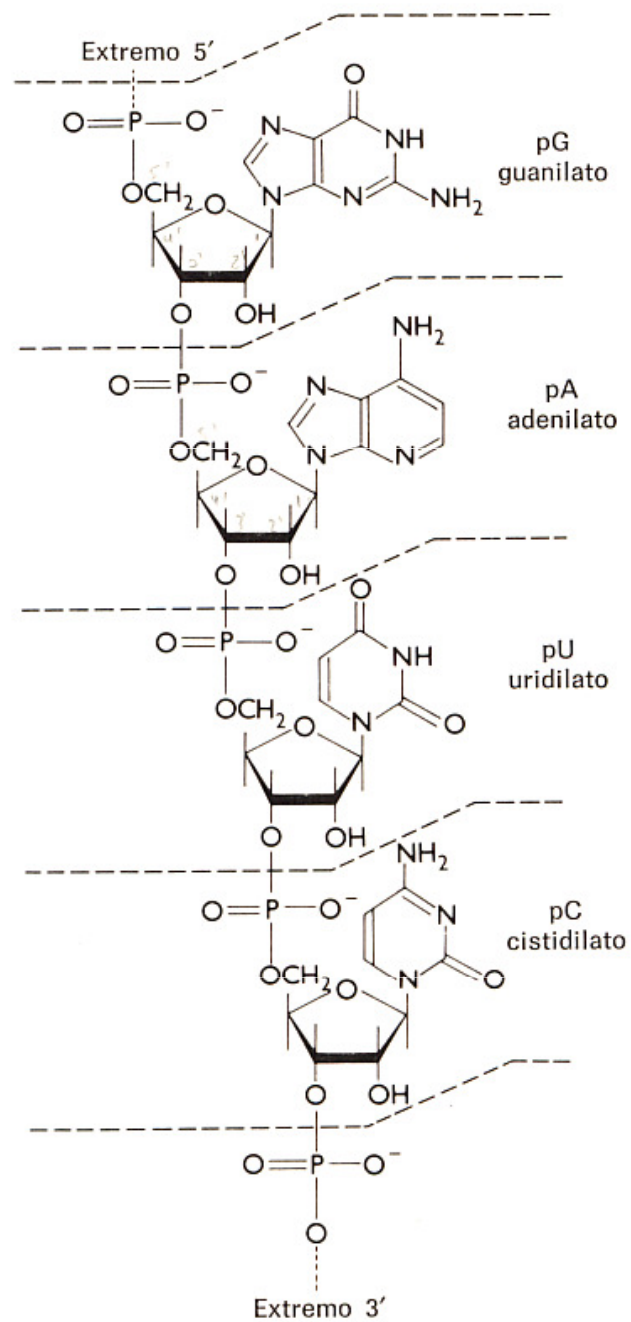


FIG. 1-6. Estructura química de un trozo de RNA.

ESTRUCTURA DEL DNA

ESTRUCTURA SECUNDARIA DEL DNA

Acabamos de ver que los ácidos nucleicos son polímeros de nucleótidos. El orden o la secuencia de estos nucleótidos constituye la **estructura primaria** de los ácidos nucleicos. En esta estructura primaria reside la información genética.

Además, los ácidos nucleicos pueden tener estructura secundaria (y terciaria). La estructura primaria de un ácido nucleico es su estructura covalente y su secuencia de nucleótidos. Las demás estructuras que vamos a ver ahora son **secundarias**. En general se denomina estructura **terciaria** al plegamiento complejo del cromosoma bacteriano o a la cromatina eucariótica (la veremos al hablar del núcleo).

El DNA tiene una estructura secundaria cuya determinación les valió a **Watson y Crick y Wilkins el premio Nobel en 1962** (el modelo fue propuesto en 1953).

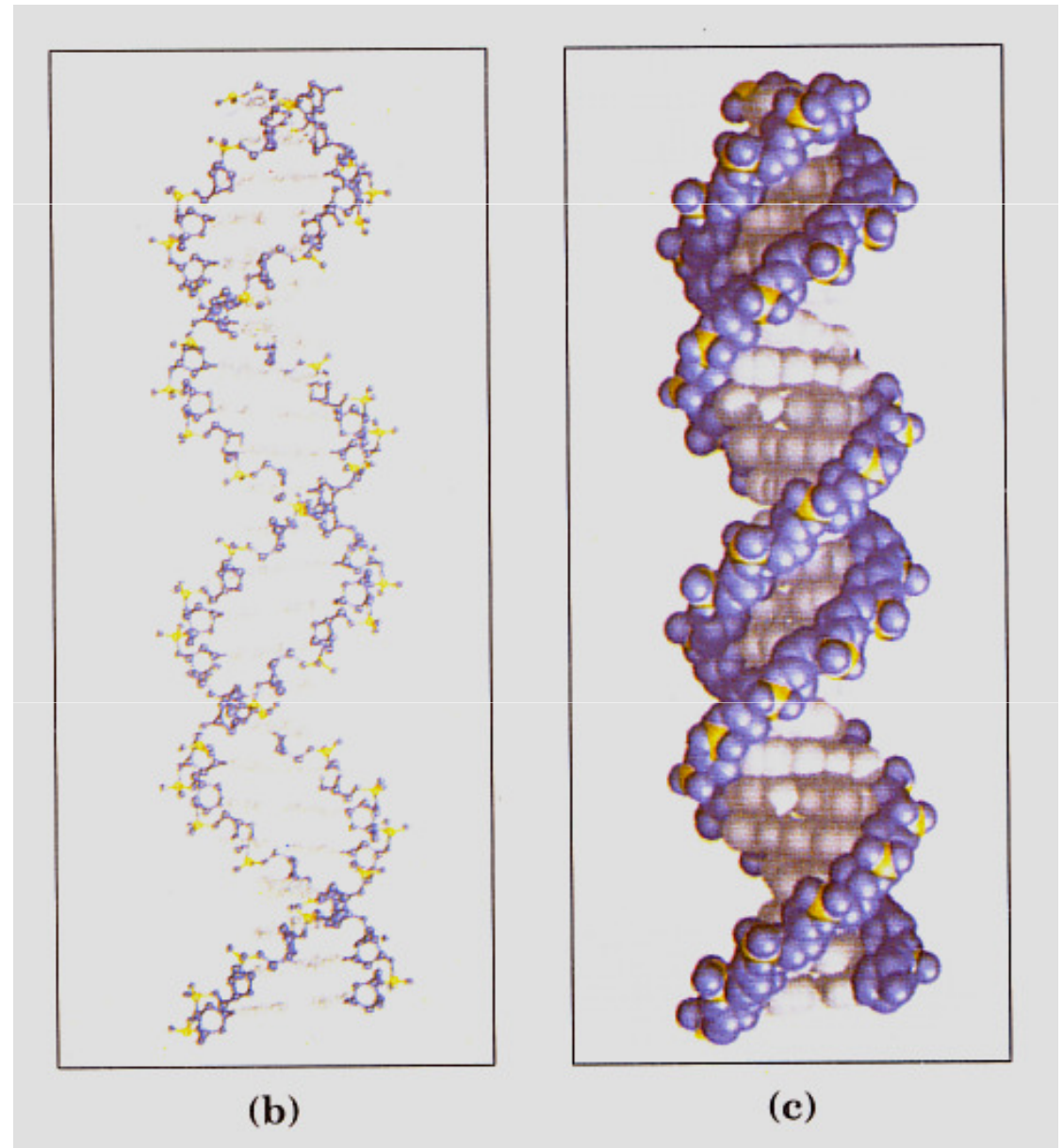
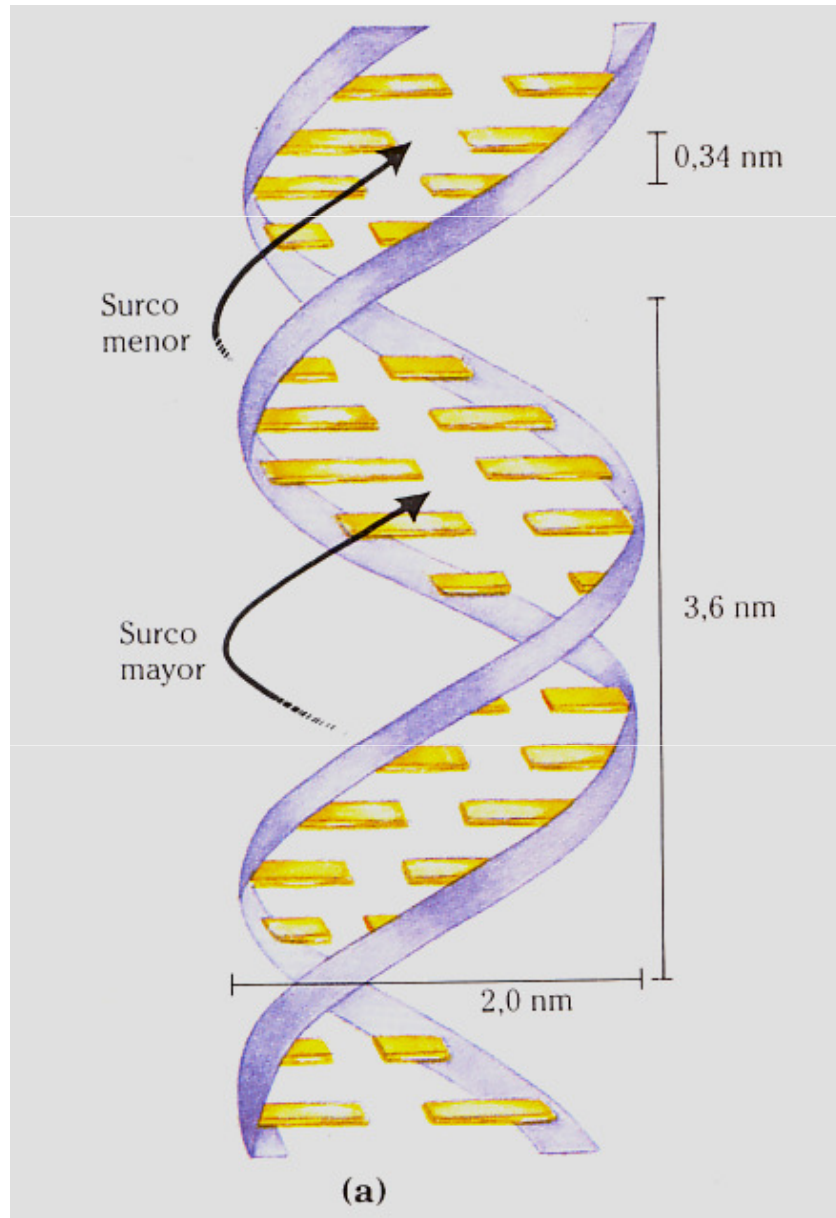
Los trabajos de **Erwin Chargaff** habían demostrado que la **la cantidad de bases púricas era igual en moles a la cantidad de bases pirimidínicas**. También habían demostrado que la **cantidad de adenina era igual a la de timina** y que la **cantidad de guanina era igual a la de citosina**.

Con estos datos y numerosos estudios que hicieron de difracción de Rayos X, (**Rosalind Franklin**) determinaron que cada molécula de DNA está formada por **dos cadenas de polidesoxirribonucleótidos, complementarias y antiparalelas, que se enrollan helicoidalmente formando una hélice de dos hebras hacia la derecha (dextrógira)**.

Las hebras son **antiparalelas**. Esto quiere decir que cuando el modelo se mira desde un extremo en una de las cadenas los enlaces fosfodiéster van en dirección $5' \rightarrow 3'$ y en la otra cadena van en dirección $3' \rightarrow 5'$ (siempre tomando como referencia la pentosa).

Figura 12-15 El modelo de Watson y Crick para la estructura del DNA. En el modelo original se proponía que cada vuelta de la hélice contiene 10 pares de bases y se extiende a lo largo de 3,4 nm. Mediciones posteriores han demostrado que hay 10,5

bases por vuelta y que cada vuelta ocupa una longitud de 3,6 nm. **(a)** Representación esquemática con las dimensiones de la hélice. **(b)** Modelo lineal en el que se muestran el esqueleto covalente y el apilamiento de las bases. **(c)** Modelo espacial lleno.



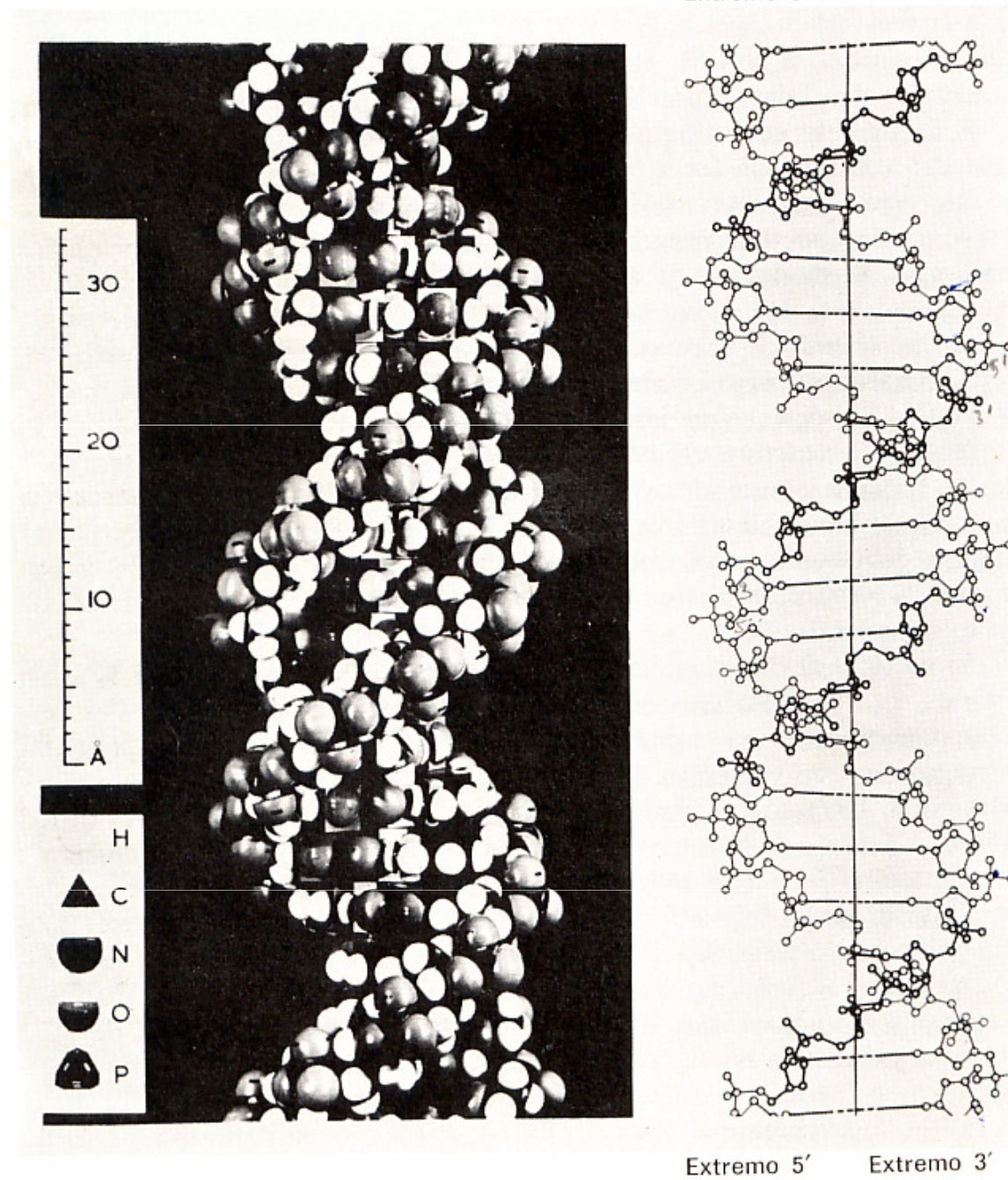


FIG. 1-7. Modelo molecular de la conformación B del ácido desoxirribonucleico (DNA). (Cortesía del profesor M. H. F. Wilkins, King's College, London)

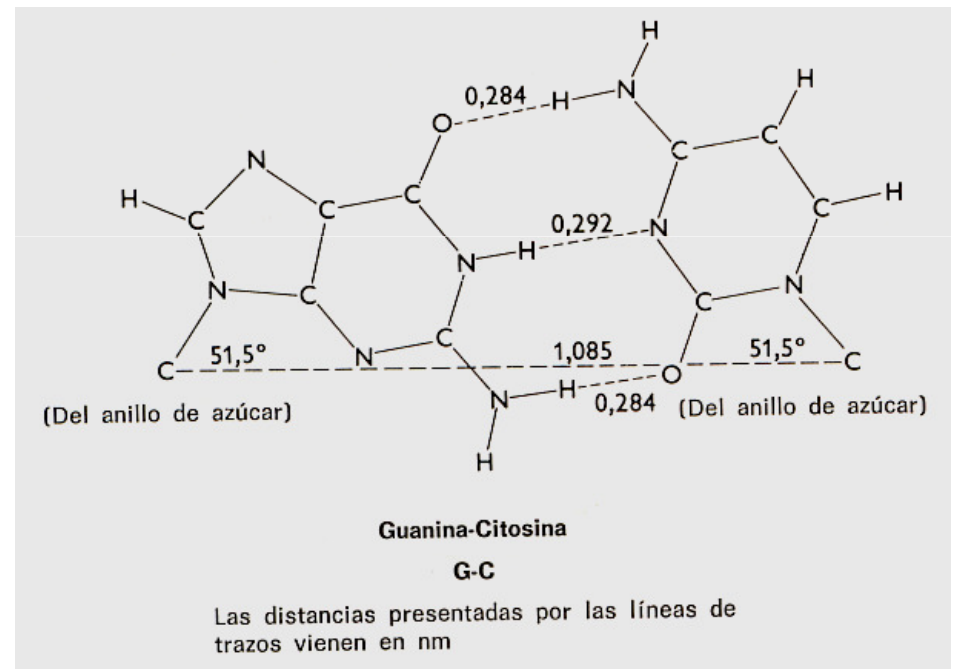
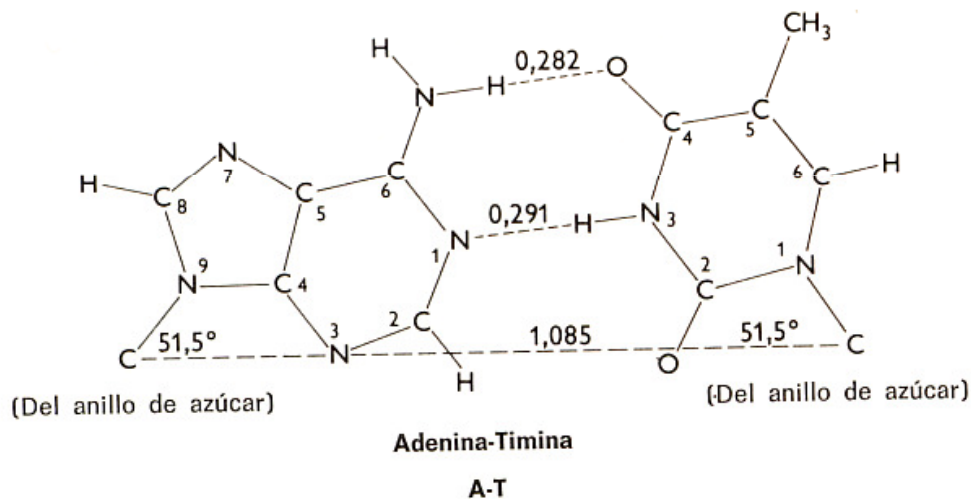
Esta estructura se consigue gracias a que las **bases púricas se encuentran enfrentadas a las bases pirimidínicas, y unidas mediante puentes de hidrógeno**. La adenina se enfrenta a la timina y se unen mediante 2 puentes de hidrógeno, y la guanina a la citosina que se unen mediante 3 puentes de hidrógeno.

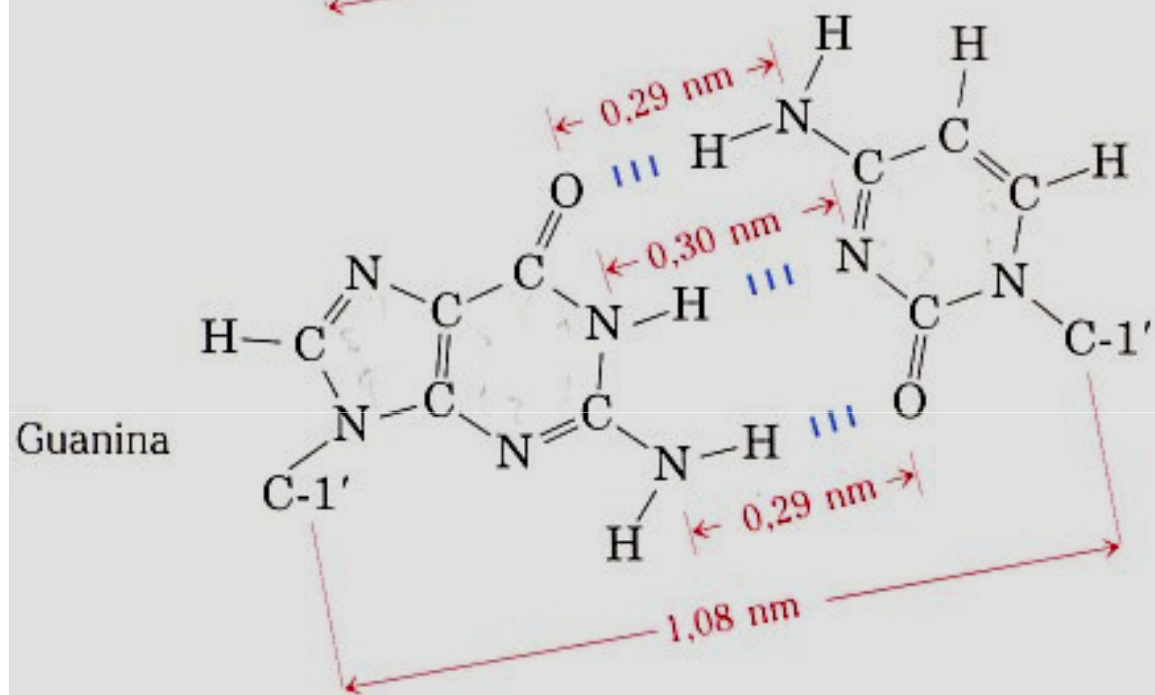
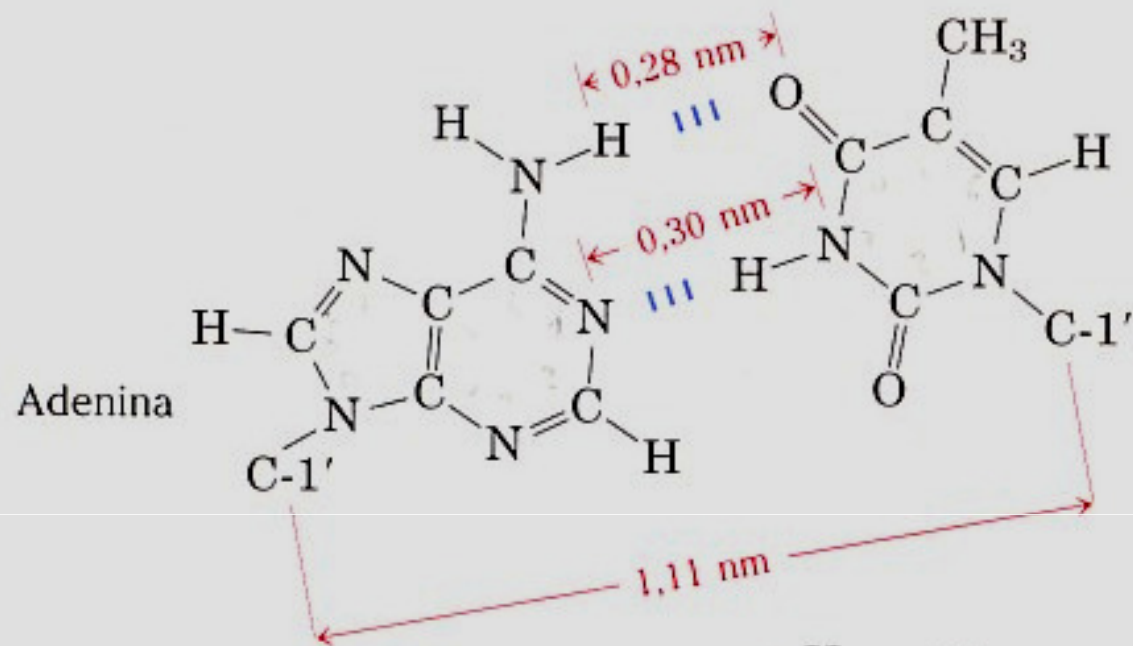
Las dos cadenas, por esta razón, están separadas del hipotético eje de la hélice por una distancia constante de **1 nanómetro** (nm) o milimicra ($10 \text{ \AA}$).

Además **entre pares de bases**, existe una distancia medida por rayos X de **0,34 nm**. Una **vuelta completa de hélice implica a 10,5 pares de bases**, por lo tanto **3,6 nm**. ($36 \text{ \AA}$).

Radio $10 \text{ \AA}$ (diámetro $20 \text{ \AA}$)

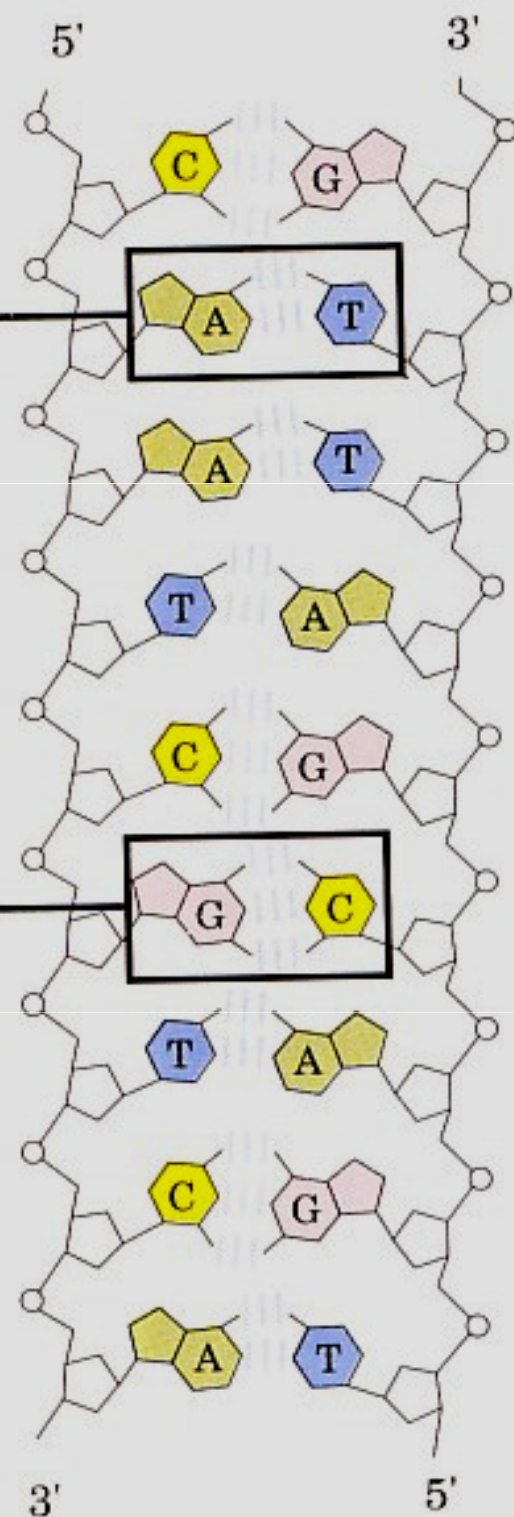
Vuelta completa de hélice $36 \text{ \AA}$.





Timina

Citosina



The Discovery of DNA - a photo finish.

					
<u>James</u> <u>Watson</u>	<u>Francis</u> <u>Crick</u> died 7/28/2004	<u>Maurice</u> <u>Wilkins</u> died 10/05/04	<u>Rosalind</u> <u>Franklin</u> died in 1958	<u>Linus</u> <u>Pauling</u> died in 1994	<u>Erwin</u> <u>Chargaff</u> died 6/20/02

James Watson, a biologist from Indiana University, and **Francis Crick**, a physicist, were working at the Cavendish Lab in Cambridge, England on the structure of DNA. **Maurice Wilkins**, a New Zealand physicist who had worked on the Manhattan Project, was the deputy director of the King's College biophysics lab. **Linus Pauling** was a Caltech chemist, who in 1951 had discovered the alpha helical nature of protein structure. **Rosalind Franklin** was a 30 year old English chemist who was working in an X-ray crystallography lab in Paris, France in 1951. **Erwin Chargaff** was a professor of biochemistry at Columbia University who discovered that the molar base ratios of A equal T and G equal C, and helped solidify our understanding of the structure of DNA.



Erwin Chargaff (1905 - 2002)

En la siguiente tabla se observan las proporciones de las bases nitrogenadas en algunos organismos.

Procedencia del ADN	A	G	C	T	5-Me-C
Timo de Bovino	28,2	21,5	21,2	27,8	1,3
Esperma de bovino	28,7	22,2	20,7	27,3	1,3
Germen de trigo	27,3	22,7	16,8	27,1	6,0
<i>Saccharomyces</i>	31,3	18,7	17,1	32,9	-
<i>Escherichia coli</i>	26,0	24,9	25,2	23,9	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15,1	34,9	35,4	14,6	-
ØX174	24,3	24,5	18,2	32,3	-
T3	23,7	26,2	27,7	23,5	-
T5	30,3	19,5	19,5	30,8	-
T7	32,4	18,3		32,4	17,0 HMC
Virus ARN	A	G	C	U	
Mosaico del tabaco (TMV)	29,8	25,4	18,5	26,3	
Mosaico amarillo nabo	22,6	17,2	38,0	22,2	
Poliomielitis	28,6	24,0	22,0	25,4	
Encéfalo miocarditis del ratón	27,3	23,5	23,2	25,9	
Reovirus Tipo 3	28,0	22,3	22,0	27,9	
Tumor de las heridas	31,1	18,6	19,1	31,3	



April 1998 (268) Volume 23
No. 4 pp. 121-156 ISSN 0968-0004

TiBS

trends in BIOCHEMICAL SCIENCES
is an official publication of the INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY



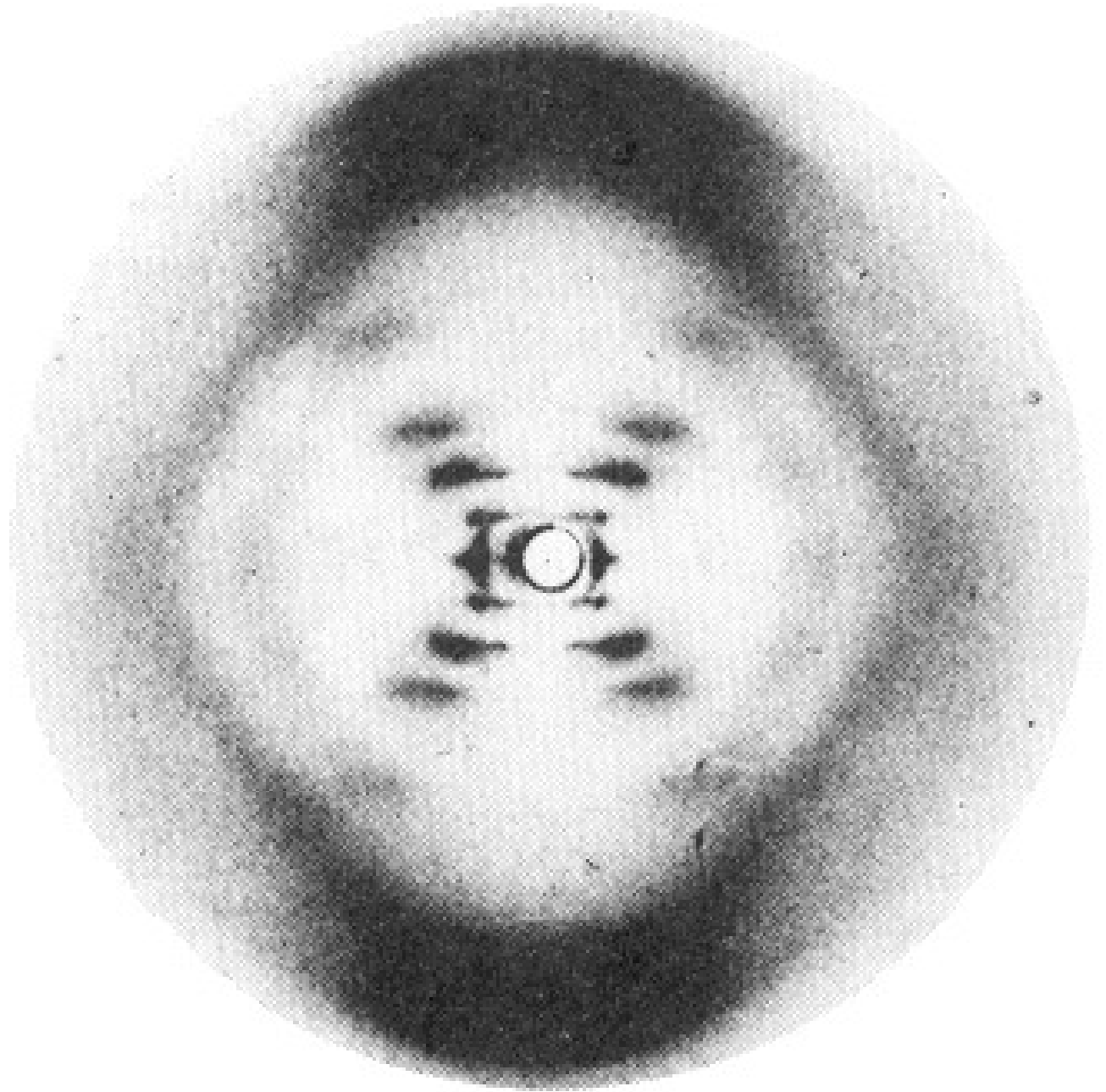
Rosalind Franklin

A black and white portrait of Rosalind Franklin, a woman with dark, wavy hair, looking slightly to the left. She is wearing a dark jacket. The portrait is set against a light background.

Rosalind Franklin

Difracción de Rayos X:

DNA-B (DNA en estado natural, en la célula con un alto grado de humedad). Es el que describimos. El **DNA-A** es en condiciones de sequedad, en este caso las bases están inclinadas con respecto al eje de la doble hélice y los surcos mayor y menor son prácticamente iguales. Existen más tipos de hélices, como la del **DNA-Z**, de doble hélice sinistrorsa (enrollada hacia la izquierda)





**Francis Harry
Compton Crick**



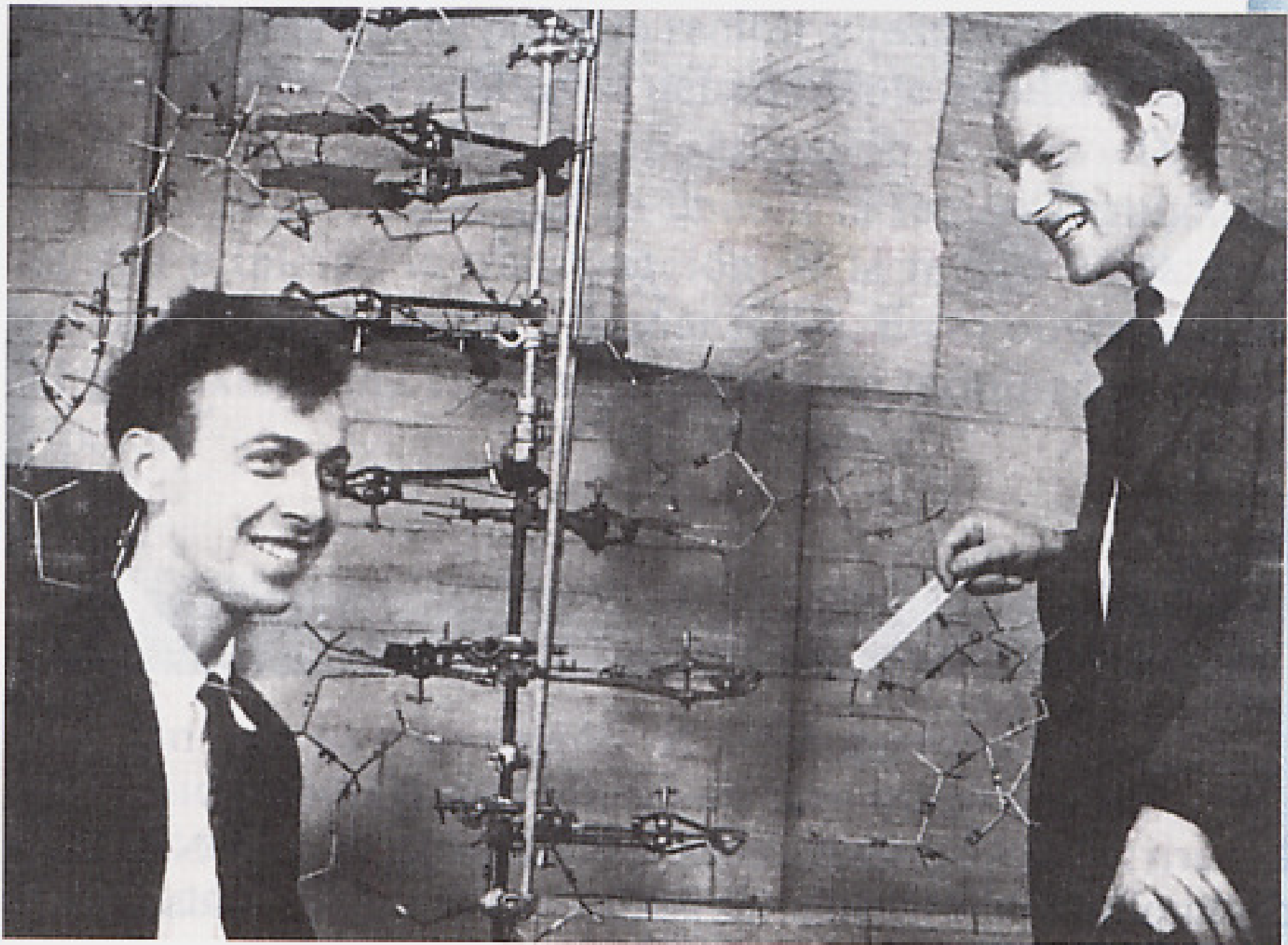
**James Dewey
Watson**



**Maurice Hugh
Frederick Wilkins**

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962

"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"



James Watson y Francis Crick junto a su modelo del DNA

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

³ Von Arx, W. S., *Woods Hole Papers in Phys. Oceanogr. Meteor.*, **11** (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining β -D-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. H. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the
Study of the Molecular Structure of
Biological Systems,
Cavendish Laboratory, Cambridge.
April 2.

Francis Crick

¹ Pauling, L., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 81 (1953).

² Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 634 (1952).

³ Chargaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Biochim. et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).

⁴ Wyatt, G. R., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **1**, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Randall, J. T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).

Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids

WHILE the biological properties of deoxypentose nucleic acid suggest a molecular structure containing great complexity, X-ray diffraction studies described here (cf. Astbury¹) show the basic molecular configuration has great simplicity. The purpose of this communication is to describe, in a preliminary way, some of the experimental evidence for the polynucleotide chain configuration being helical, and existing in this form when in the natural state. A fuller account of the work will be published shortly.

The structure of deoxypentose nucleic acid is the same in all species (although the nitrogen base ratios alter considerably) in nucleoprotein, extracted or in cells, and in purified nucleate. The same linear group of polynucleotide chains may pack together parallel in different ways to give crystalline¹⁻³, semi-crystalline or paracrystalline material. In all cases the X-ray diffraction photograph consists of two regions, one determined largely by the regular spacing of nucleotides along the chain, and the other by the longer spacings of the chain configuration. The sequence of different nitrogen bases along the chain is not made visible.

Oriented paracrystalline deoxypentose nucleic acid ('structure B' in the following communication by Franklin and Gosling) gives a fibre diagram as shown in Fig. 1 (cf. ref. 4). Astbury suggested that the strong 3.4-Å. reflexion corresponded to the inter-nucleotide repeat along the fibre axis. The ~34 Å. layer lines, however, are not due to a repeat of a polynucleotide composition, but to the chain configuration repeat, which causes strong diffraction as the nucleotide chains have higher density than the interstitial water. The absence of reflexions on or near the meridian immediately suggests a helical structure with axis parallel to fibre length.

Diffraction by Helices

It may be shown⁵ (also Stokes, unpublished) that the intensity distribution in the diffraction pattern of a series of points equally spaced along a helix is given by the squares of Bessel functions. A uniform continuous helix gives a series of layer lines of spacing corresponding to the helix pitch, the intensity distribution along the n th layer line being proportional to the square of J_n , the n th order Bessel function. A straight line may be drawn approximately through

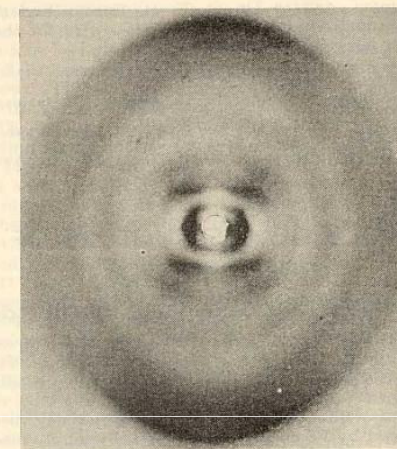


Fig. 1. Fibre diagram of deoxypentose nucleic acid from *B. coli*. Fibre axis vertical.

the innermost maxima of each Bessel function and the origin. The angle this line makes with the equator is roughly equal to the angle between an element of the helix and the helix axis. If a unit repeats n times along the helix there will be a meridional reflexion (J_0^2) on the n th layer line. The helical configuration produces side-bands on this fundamental frequency, the effect⁶ being to reproduce the intensity distribution about the origin around the new origin, on the n th layer line, corresponding to C in Fig. 2.

We will now briefly analyse in physical terms some of the effects of the shape and size of the repeat unit or nucleotide on the diffraction pattern. First, if the nucleotide consists of a unit having circular symmetry about an axis parallel to the helix axis, the whole diffraction pattern is modified by the form factor of the nucleotide. Second, if the nucleotide consists of a series of points on a radius at right-angles to the helix axis, the phases of radiation scattered by the helices of different diameter passing through each point are the same. Summation of the corresponding Bessel functions gives reinforcement for the inner-

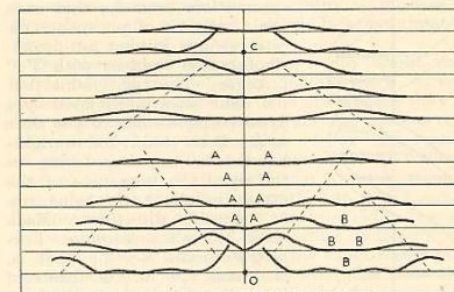
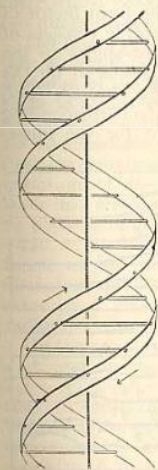
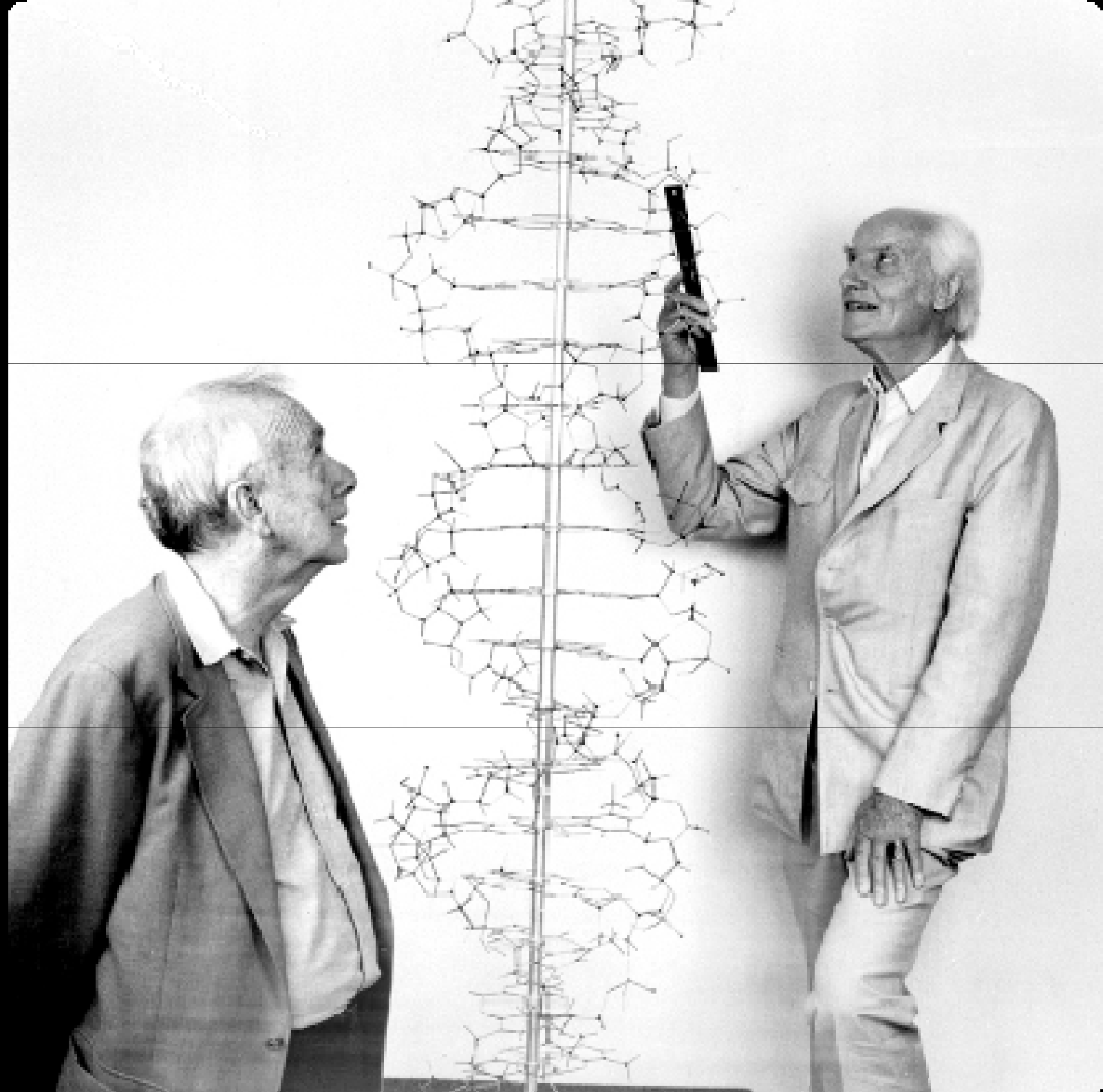
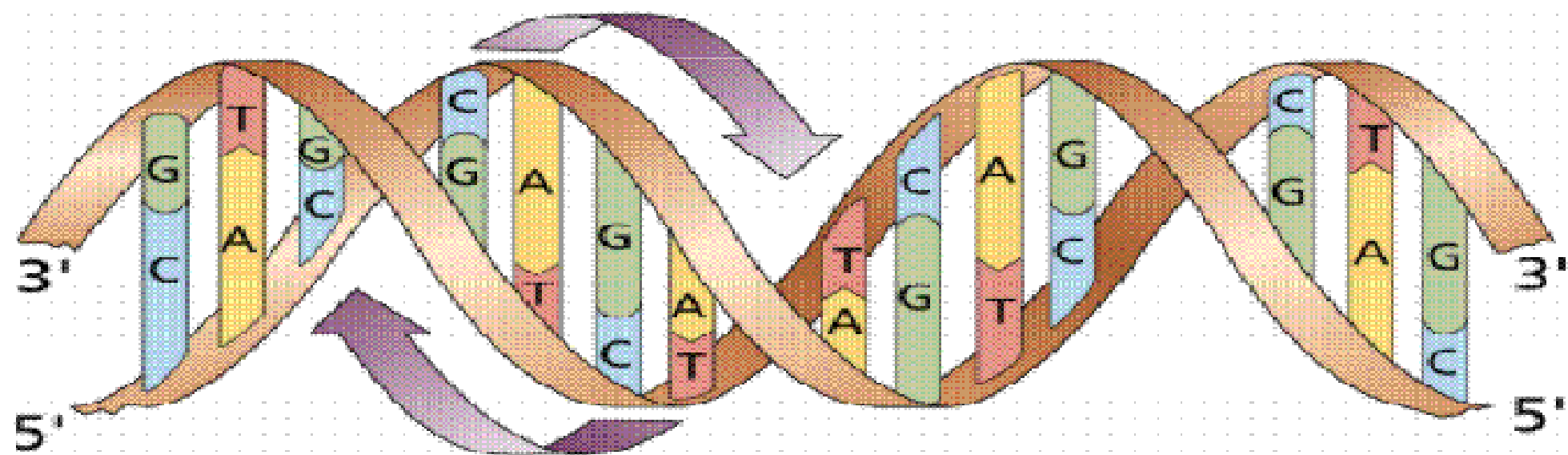


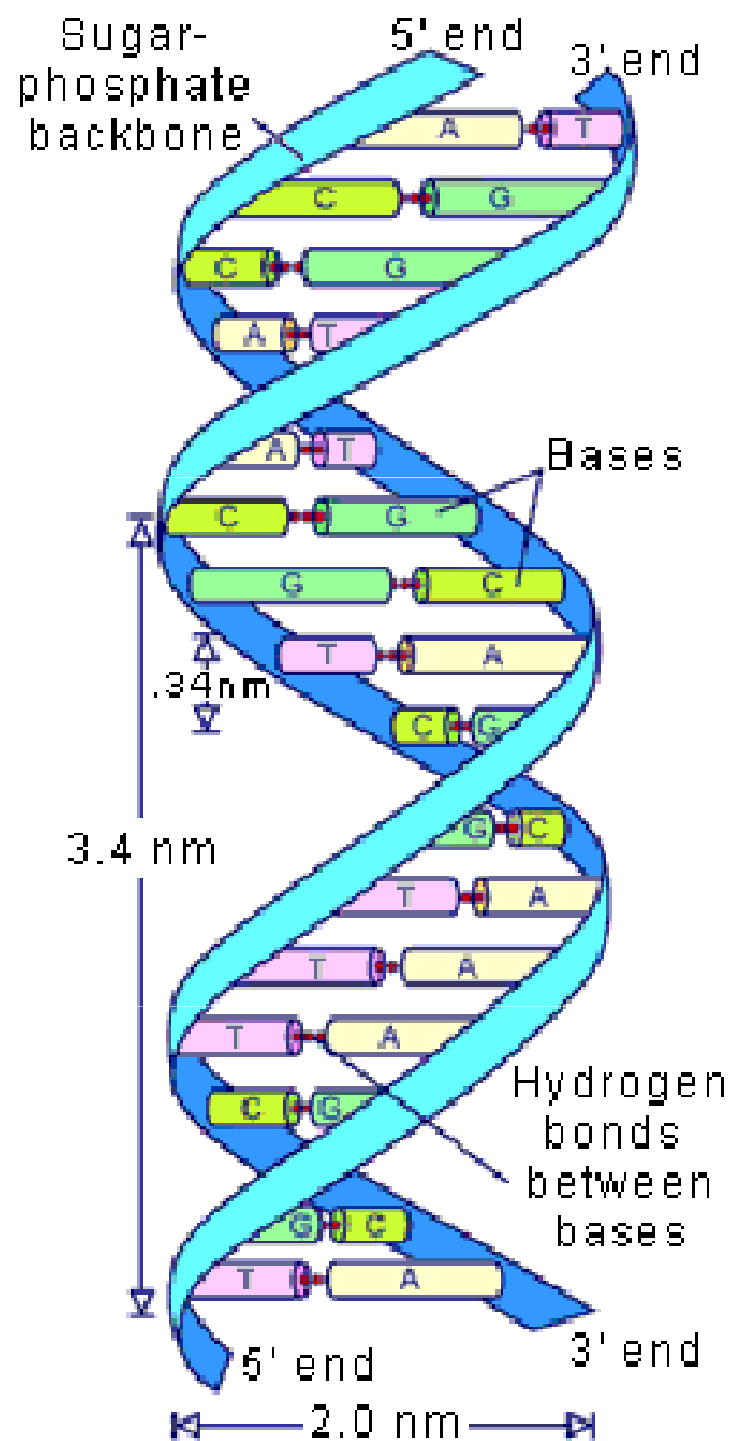
Fig. 2. Diffraction pattern of system of helices corresponding to structure of deoxypentose nucleic acid. The squares of Bessel functions are plotted about 0 on the equator and on the first, second, third and fifth layer lines for half of the nucleotide mass at 20 Å. diameter and remainder distributed along a radius, the mass at a given radius being proportional to the radius. About C on the tenth layer line similar functions are plotted for an outer diameter of 12 Å.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.







ESTRUCTURA TERCIARIA DEL DNA

Como hemos dicho antes, la **estructura primaria** del DNA es su secuencia de nucleótidos. La **estructura secundaria** es el **modelo de DNA de Watson y Crick**.

En general se denomina estructura **terciaria** al plegamiento complejo del cromosoma bacteriano o a la cromatina eucariótica , cuyo organización adelantamos ahora, aunque la repetiremos al hablar del núcleo.

■ Cromatina

Es la forma en la que se presenta el material hereditario cuando la célula está en reposo (interfase). Aparece en forma de gruesos grumos o finamente dispersa. En 1928, **Heizt** propuso el término de **heterocromatina** para referirse a segmentos de cromosomas mitóticos que aparecían intensamente teñidos. Las restantes porciones del cromosoma correspondían a la cromatina menos teñida o **eucromatina**. Posteriormente con el ME, los términos eucromatina y heterocromatina se aplicaron al núcleo en interfase, para designar a la cromatina dispuesta laxamente (**eucromatina**, se supone que es una cromatina activa, que transcribe a RNA) y a la que se encuentra formando masas densas en la que no se pueden apreciar fibras (**heterocromatina**, fuertemente condensada y en principio inactiva). Además, desde el punto de vista funcional se distingue entre **heterocromatina constitutiva** (10-20 %) que nunca pasa a forma de eucromatina y **heterocromatina facultativa** que podría llegar a transcribirse dependiendo del tipo celular y del momento funcional (80 %)

Hoy en día se define la cromatina como el **conjunto complejo de DNA, proteínas básicas (histonas), proteínas no básicas y RNA presentes en los núcleos interfásicos**.

Algunos autores entienden por cromatina la asociación de **DNA más histonas** que forman una estructura regular, los **nucleosomas**, y no le dan al RNA ni a las proteínas no básicas un papel estructural. El RNA sería simplemente el resultado de la transcripción del DNA y las proteínas no básicas tendrían una función enzimática. Sin embargo, hay evidencias de que también el RNA y las proteínas pueden jugar cierto papel estructural.

Las **histonas** son proteínas básicas, ricas en aminoácidos básicos (como la lisina y la arginina), muy conservadas filogenéticamente, de bajo Mr (la más pequeña tiene un Mr de 11236 y la mayor de 21000), poseen relativamente pocos aminoácidos (de 102 a 135). Se conocen 5 tipos de proteínas histónicas, **H1, H2A, H2B, H3 y H4**. Las histonas se presentan en cantidades enormes, 60 millones de copias de cada tipo por célula, de hecho su masa total es más o menos igual a la del DNA celular.

Las **proteínas no básicas** tienen aminoácidos con anillos aromáticos y son de mayor Mr. En 1977, **Laemmli y Paulson** demostraron en cromosomas eucarióticos metafásicos que cuando se digerían las histonas y el DNA se conservaba, al ME se mantenía la morfología del cromosoma mediante un armazón de proteínas no básicas. Por esta razón, a estas proteínas no básicas, pero que mantienen la estructura del cromosoma, se les llama **proteínas estructurales**.

Ultraestructura de la cromatina.

Al ME la cromatina presenta una estructura fibrilar. El diámetro de las fibras de cromatina es variable. Varios autores han medido fibras de distinto diámetro en la cromatina (de 4 a 30 nm), pero las más frecuentes son:

Fibras B que presentan un diámetro de 20 a 30 nm. Esta fibra recibe el nombre de "**fibra nativa**" o **fibra de 30 nm**.

Fibras A que presentan un diámetro de 8 a 11 nm. Se obtienen mediante tratamientos que descompensan la estructura nativa.

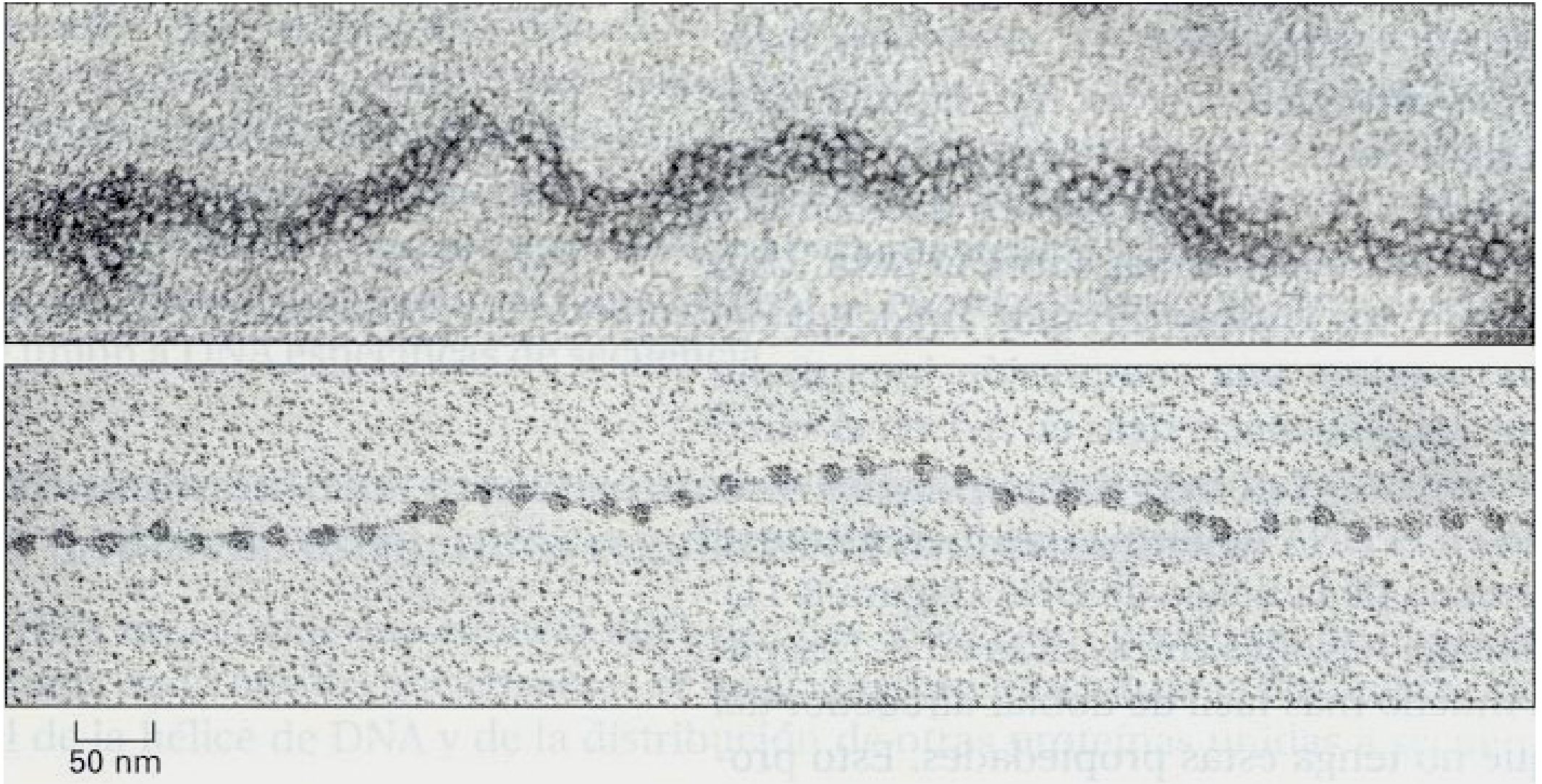


Figura 8-9. Cromatina. En la imagen **superior** se observa la **fibra nativa o fibra B** de 30 nm. En la imagen **inferior** aspecto de **la fibra A o estructura en collar de perlas** que se produce después de someter a la cromatina a tratamientos que descondensan la estructura nativa

Fibra A (de 11nm, estructura en collar de perlas):

Actualmente se describe la cromatina como una repetición de estructuras globulares, llamadas **nucleosomas**. Fueron descubiertos en 1974 por **Olins y Olins**, se disponen regularmente como las cuentas de un collar sobre una fibra de 15 a 25 Å de diámetro, que desaparece cuando se trata con nucleasas (enzimas que destruyen al DNA); es por lo tanto una fibra de DNA. Esta estructura recibe el nombre de **estructura en collar de perlas**.

Cada **cuenta nucleosómica** está formada por un núcleo interno con forma de disco, constituido por un **octámero de histonas**. Posee 2 copias de cada una de estas **histonas: H2A, H2B, H3 y H4** (estas histonas son muy constantes en la evolución como hemos dicho anteriormente).

Este núcleo interno está rodeado por una **molécula de DNA de 146 pares de bases** (pb) que le da **dos vueltas**. El **nucleosoma** completo está formado por la **cuenta nucleosómica** más un **DNA espaciador de 54 pares** de bases que separa una cuenta nucleosómica de otra. (Otros autores le llaman nucleosoma únicamente a lo que aquí llamamos cuenta nucleosómica).

En total se repite una unidad de **200 pares de bases**, formada por el DNA de 146 pares de bases más el DNA espaciador de 54 pares de bases (en realidad es de longitud variable entre 0 y 80 pb). Así resulta una **fibra de cromatina de 10-11 nm** que se corresponde con la fibra tipo A. Es decir, las fibras tipo A de 10-11 nm coinciden con la estructura en collar de perlas. Esta fibra recibe también el nombre de **nucleofilamento** y es el equivalente al **cromonema** o filamento constituyente de la cromatina.

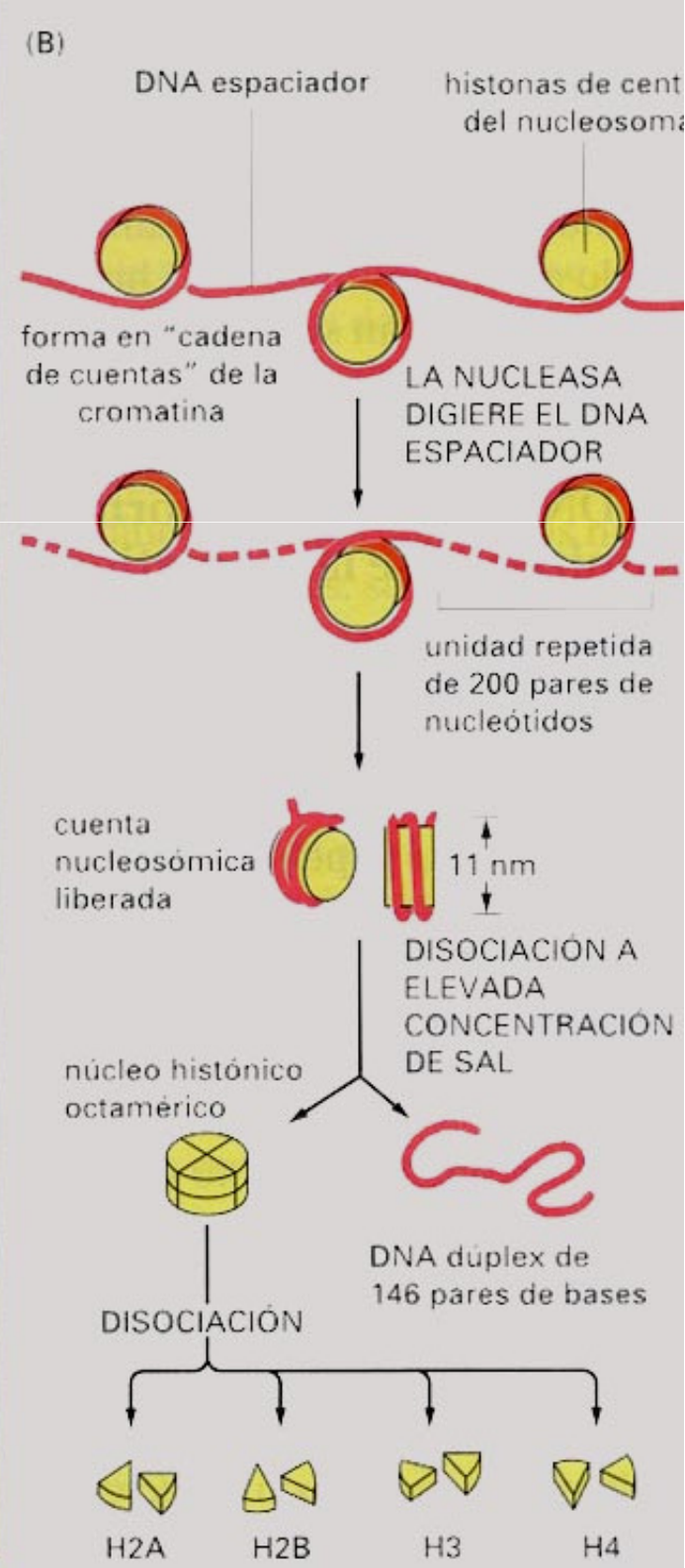
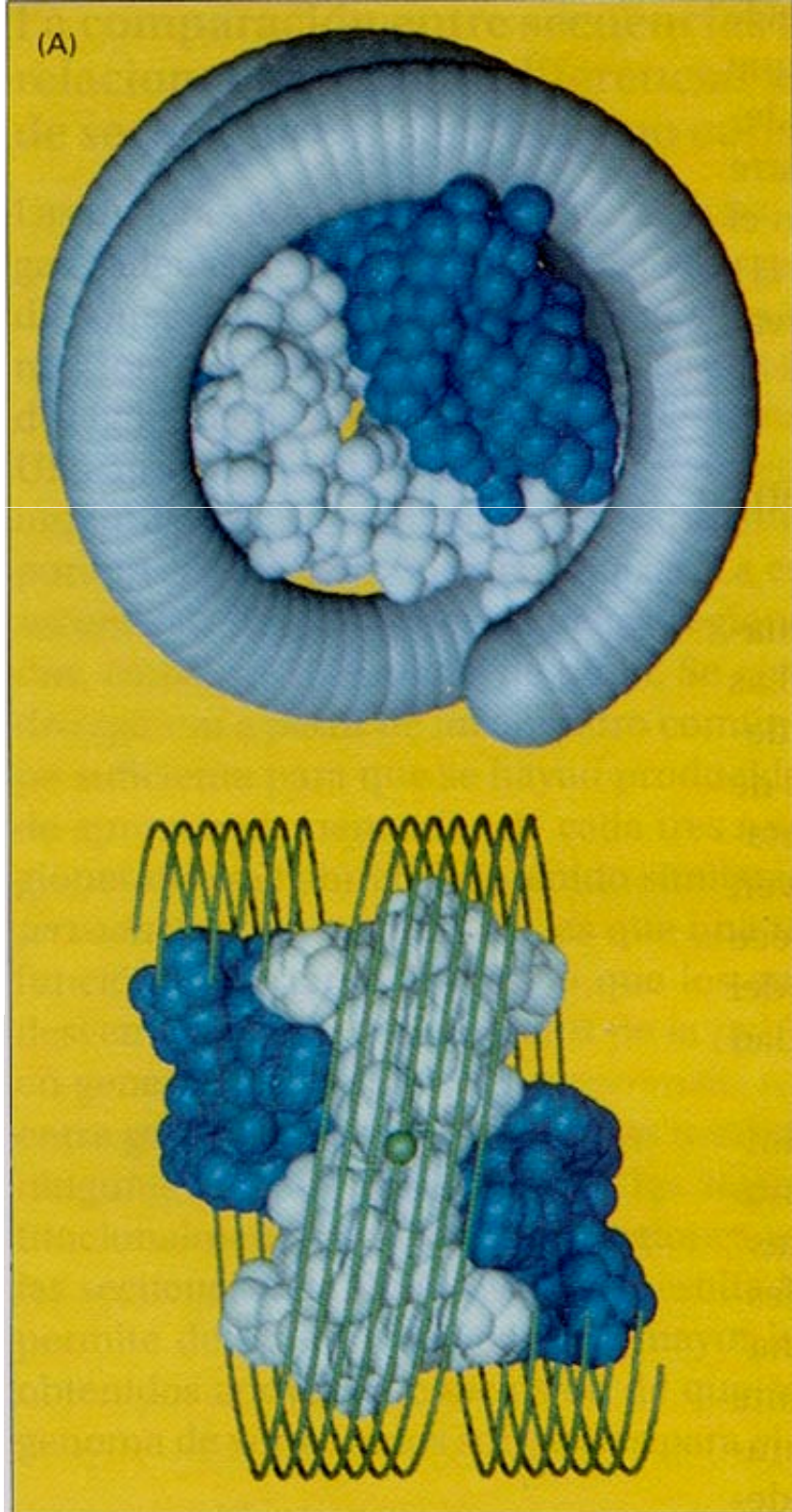


Figura 8.10

Naturaleza del nucleosoma.

En (A) se observan dos orientaciones del octámero de histonas rodeadas por el DNA (tubo azul).

En (B) estructura del nucleosoma.

Fibra B (de 30 nm, fibra nativa):

La estructura de la fibra tipo B de 30 nm está todavía en discusión. El modelo más aceptado es el del **solenóide**. Según este modelo, la fibra de 30 nm resultaría del empaquetamiento de la estructura en collar de perlas en una estructura helicoidal. Intervienen **6 nucleosomas** por cada vuelta de la hélice y se requiere la presencia de una molécula de **histona H1** por cada nucleosoma. No se conoce con certeza cómo se produce ese empaquetamiento, aunque sí se conoce la posición en la que cada molécula de H1 se une a cada nucleosoma.

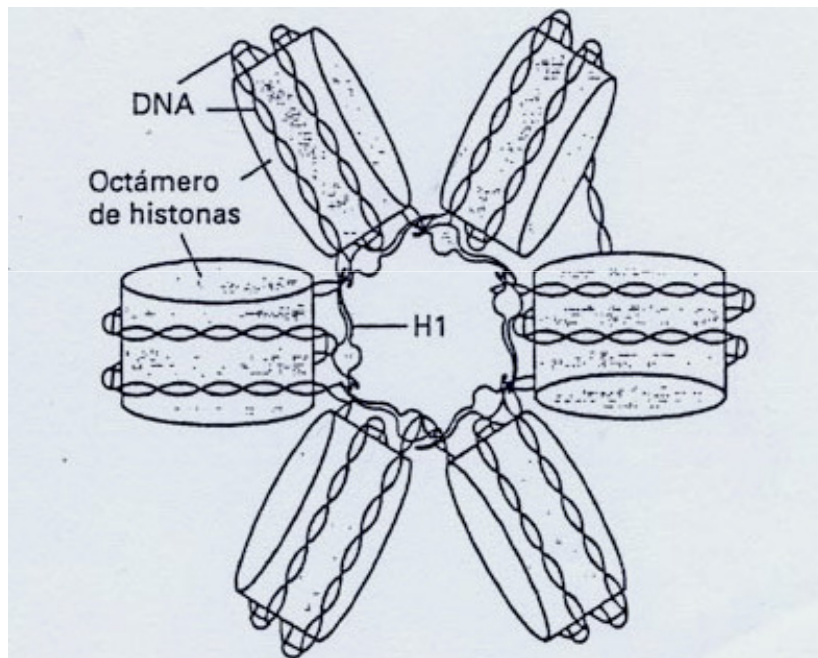
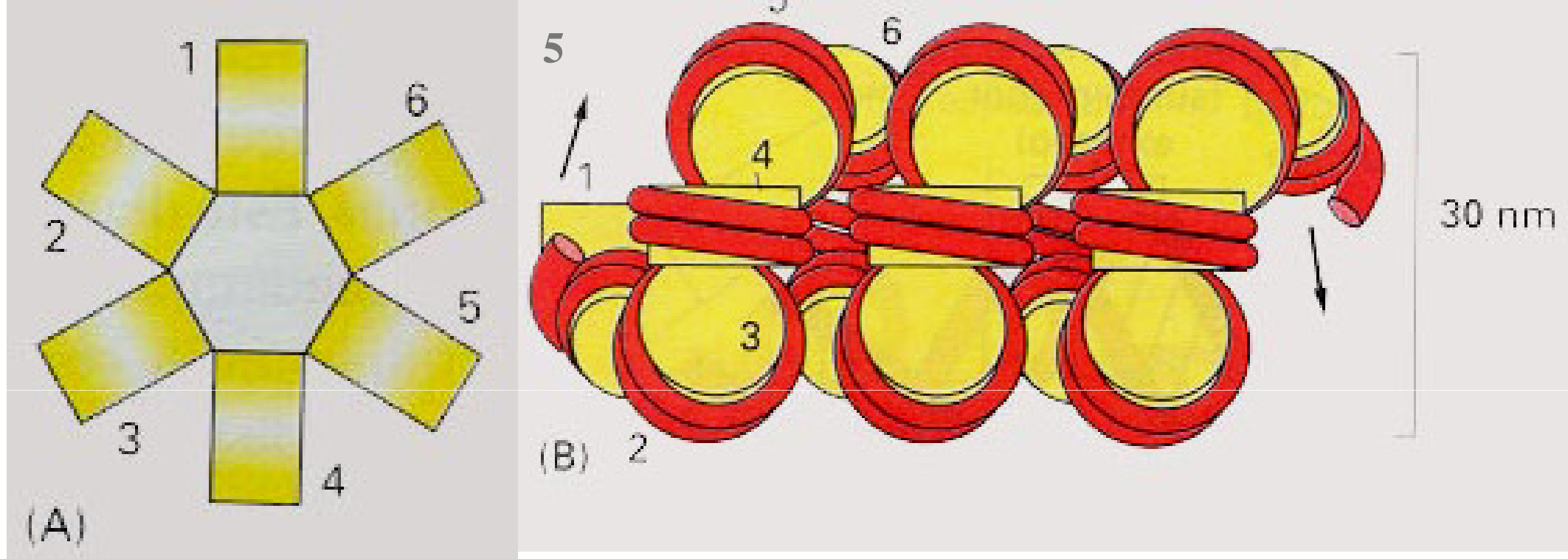


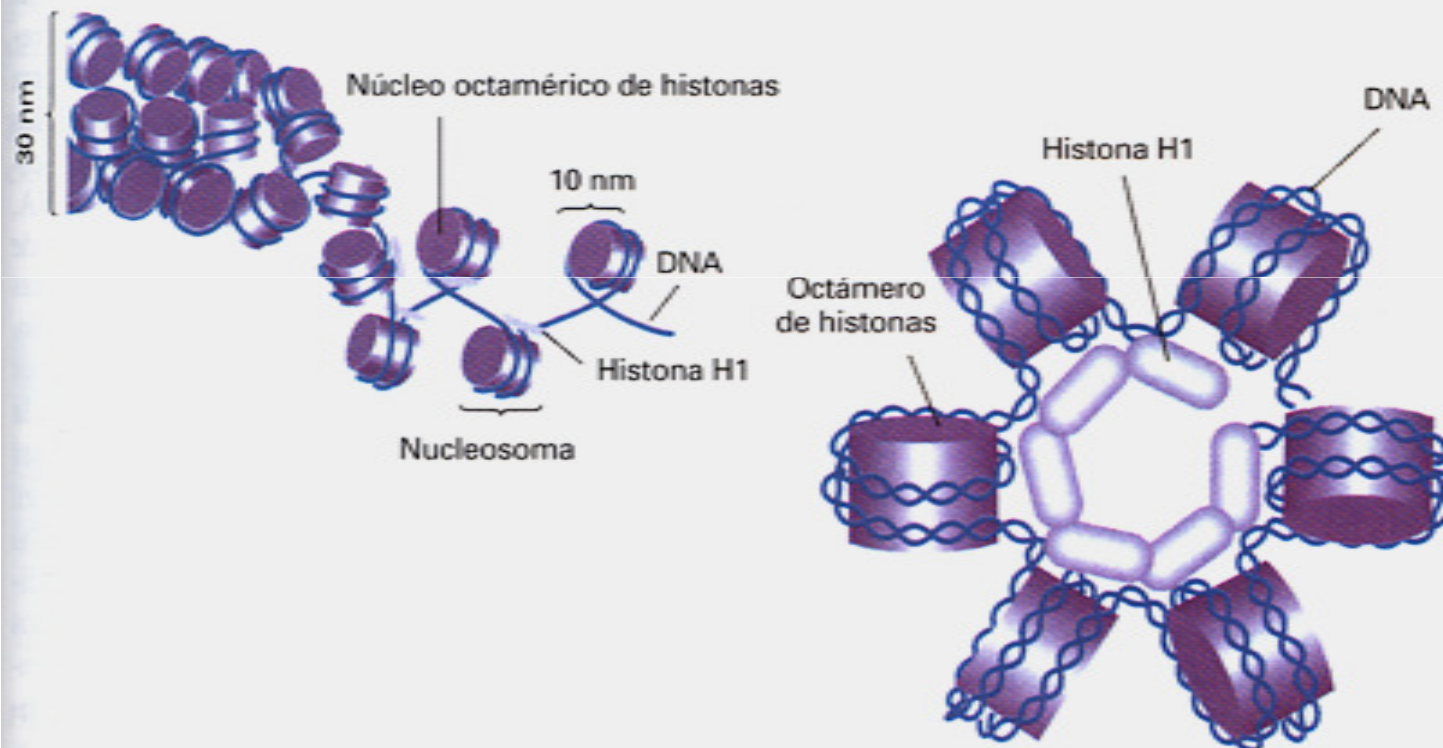
Fig. 3.11. Vista transversal de la fibra de cromatina de 25 nm mostrando la disposición atribuida a las histonas H1

Figura 8-13. Fibra de cromatina de 30 nm. (A) Vista superior. (B) Vista lateral



Figura 2-19. (a) Modelo de un nucleosoma que muestra al DNA enrollado dos veces alrededor de un octámero de histonas. (Alan Wolffe y Van Moudrianakis.) (b) Dos vistas de un modelo del solenoide de 30 nm con los octámeros de histonas representados como discos de color morado. (Izquierda) Vista lateral parcialmente desenrollada. (Derecha) Vista desde un extremo. Se muestra a la histona adicional H1 rodeando a la parte central de la espiral, donde probablemente actúa como estabilizador. Al ir aumentando la concentración de sales, los nucleosomas se organizan para formar el solenoide, con seis nucleosomas por vuelta. (De H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira y J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, 3.ª ed. Copyright © 1995 por Scientific American Books.)

(a)



Las fibras A y B forman parte de la **eucromatina**, sobre todo esta última. La máxima condensación de la cromatina se encuentra en los cromosomas que veremos más adelante. Se define la **razón de empaquetamiento** como la longitud del DNA partido por la longitud del contenedor (nucleosoma, cromatina y cromosoma metafásico). Son las siguientes:

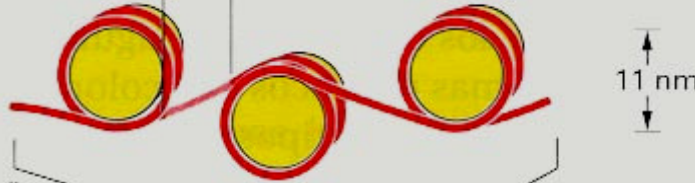
<u>Tipo de fibra</u>	<u>Diámetro de la fibra</u>	<u>Razón de empaquetamiento</u>
Molécula de DNA	2 nm	---
Nucleosoma	fibra de 11 nm	7/1
Cromatina interfásica	fibra de 30 nm	42/1
Cromosoma metafásico	300-700 nm (1 cromátida)	7000/1

fragmento corto de una doble hélice de DNA



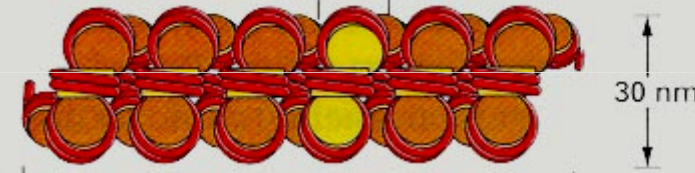
2 nm

cromatina en la forma de "cadena de cuentas" o "cuentas ensartadas"



11 nm

nucleosomas compactados en forma de fibra de cromatina de 30 nm



30 nm

sección del cromosoma en una forma extendida



300 nm

sección condensada de un cromosoma metafásico



700 nm

cromosoma metafásico completo



1400 nm

Fibra de 11 nm: estructura en collar de perlas.

Fibra de 30 nm: solenoide

Dominios en forma de bucles (fibra de 30 nm)

Figura 8-28 Modelo de empaquetamiento de la cromatina desde el DNA hasta el cromosoma metafásico.

ESTRUCTURA DEL RNA

ESTRUCTURA DEL RNA TRANSFERENTE

El RNA transferente transfiere en el **citoplasma** las moléculas de aminoácidos a la molécula de proteína a medida que ésta va siendo sintetizada. Existen **más de 20 moléculas distintas de RNA transferente: una por lo menos para cada aminoácido**. Estas moléculas, aunque difieren en la secuencia de nucleótidos, tienen una estructura secundaria denominada, por su forma, "**estructura en hoja de trébol**". Las moléculas de RNA transferente son pequeñas, de unos 80 nucleótidos. En todos, uno de los extremos, el 3' está constituido por la secuencia:

 citosina-citosina-adenina (CCA)

Al nucleótido de adenina se une el aminoácido (al carbono 3' de la ribosa).

Aproximadamente, en la mitad de la molécula de RNA transferente (en el fondo de la configuración en hoja de trébol) se encuentra un triplete de bases específico llamado **anticodón**. Este anticodón es capaz de reconocer (y es complementario) al **codón** del RNA mensajero, que a su vez es complementario del **triplete codificador** o **codógeno** del DNA.

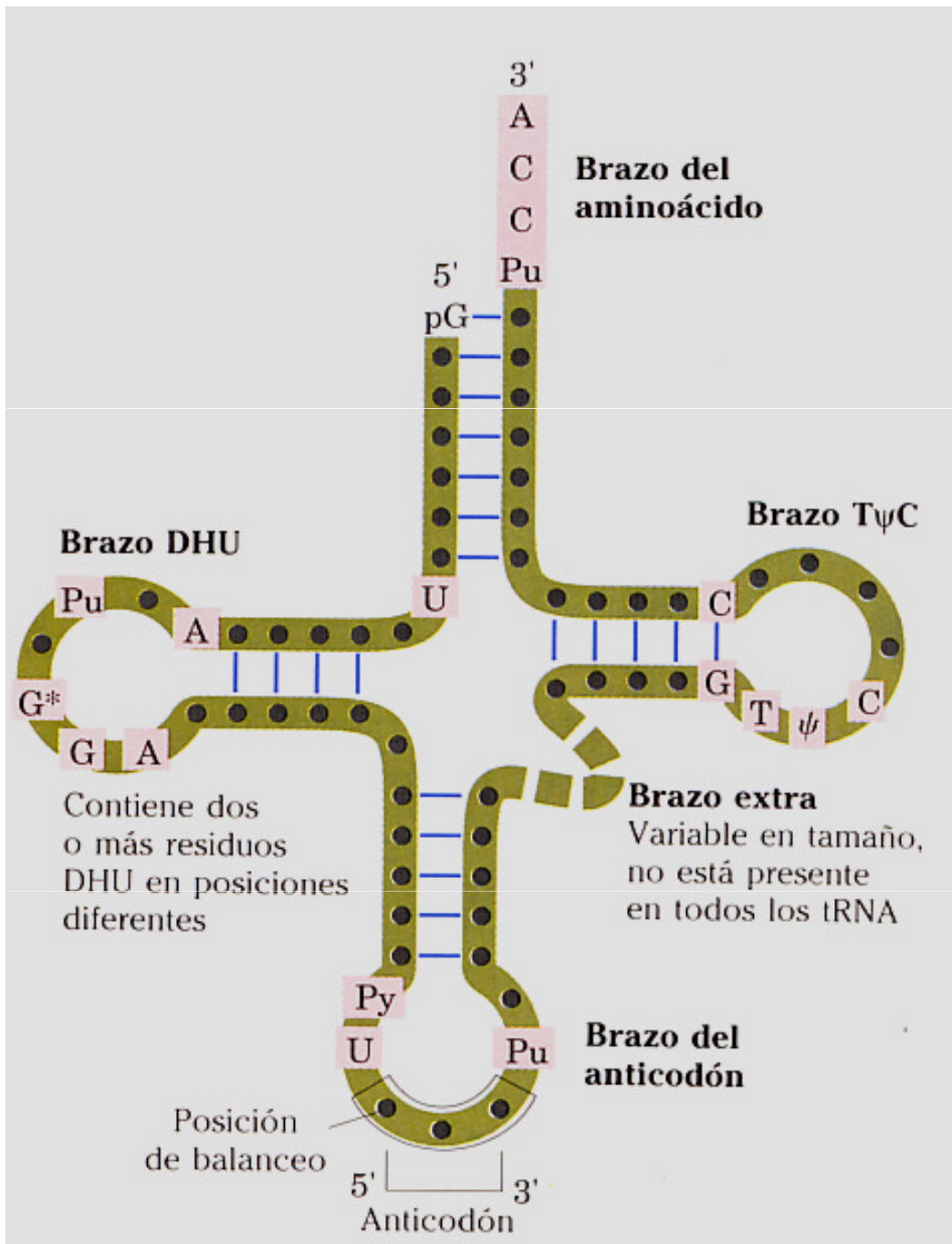
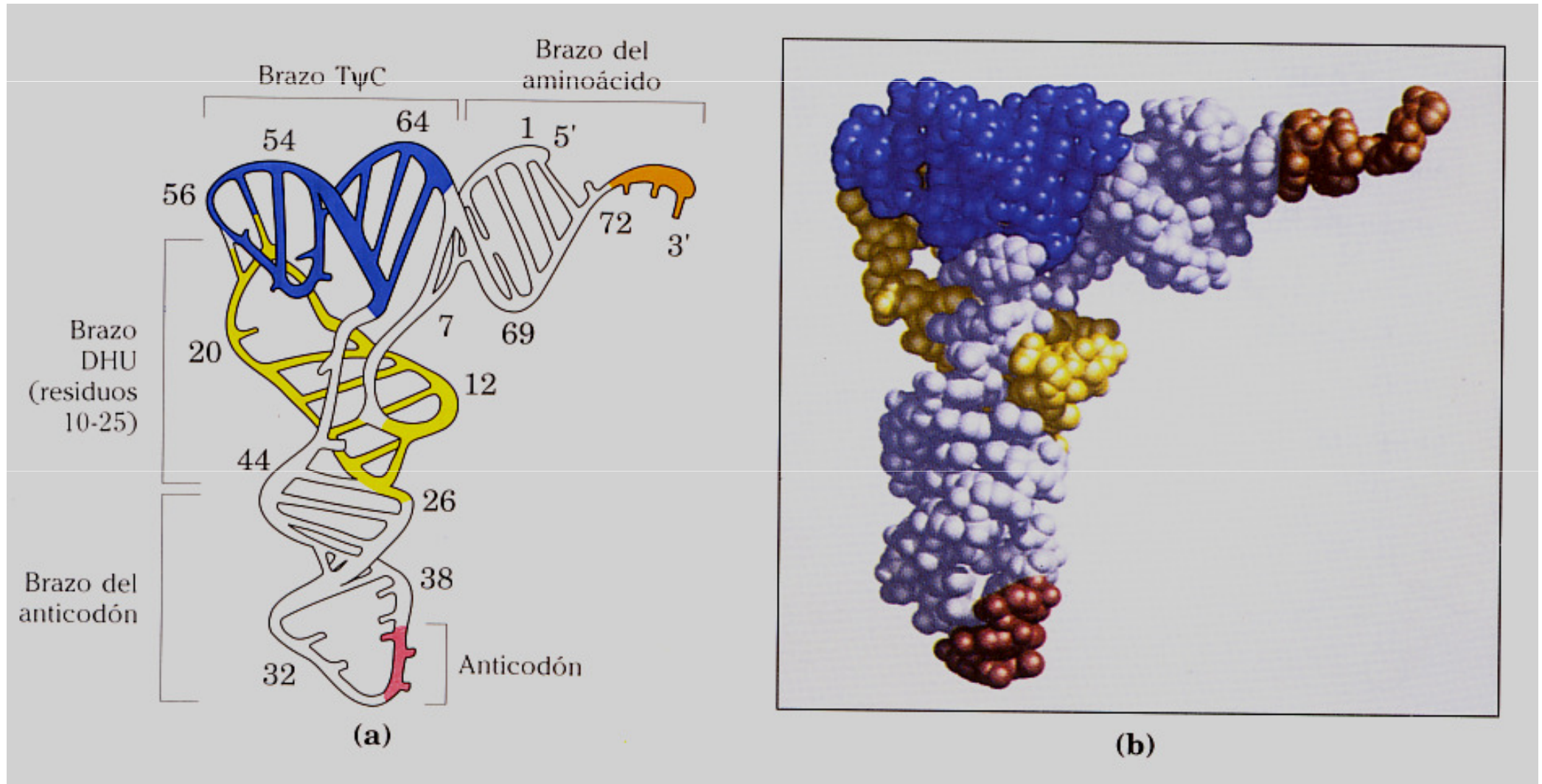


Figura 26-16 Estructura general de todos los tRNA. Cuando se dibujan con el máximo apareamiento de bases intracadena, todos los tRNA tienen la estructura de hoja de trébol. Los puntos grandes en el armazón representan residuos nucleotídicos mientras que las líneas azules representan apareamientos de bases. Los residuos característicos o invariables comunes a todos los tRNA están sombreados en rojo. Los RNA de transferencia difieren en longitud desde 73 a 93 nucleótidos. Aparecen nucleótidos extra en el brazo extra o en el brazo DHU. Al final del brazo del anticodón se encuentra el bucle del anticodón que contiene siempre siete nucleótidos. El brazo del DHU contiene hasta tres residuos DHU según el tRNA. En algunos tRNA el brazo del DHU sólo tiene tres pares de bases unidos por puentes de hidrógeno. Además de los símbolos explicados en la Fig. 26-15: Pu, nucleótido purínico; Py, nucleótido pirimidínico; G*, guanilato o 2'-O-metilguanilato.

Figura 26-17 Estructura tridimensional del tRNA^{Phe} de levadura deducida por análisis de difracción de rayos X. Se parece a una L retorcida. **(a)** Esquema con los diferentes brazos identificados en la Fig. 26-16 sombreados en diferentes colores. **(b)** Modelo espacial. El código de color es el mismo en ambas

representaciones. Las tres bases del anticodón se muestran en rojo y la secuencia CCA del extremo 3' (punto de unión de los aminoácidos) en naranja. Los brazos T ψ C y DHU son azul y amarillo, respectivamente.



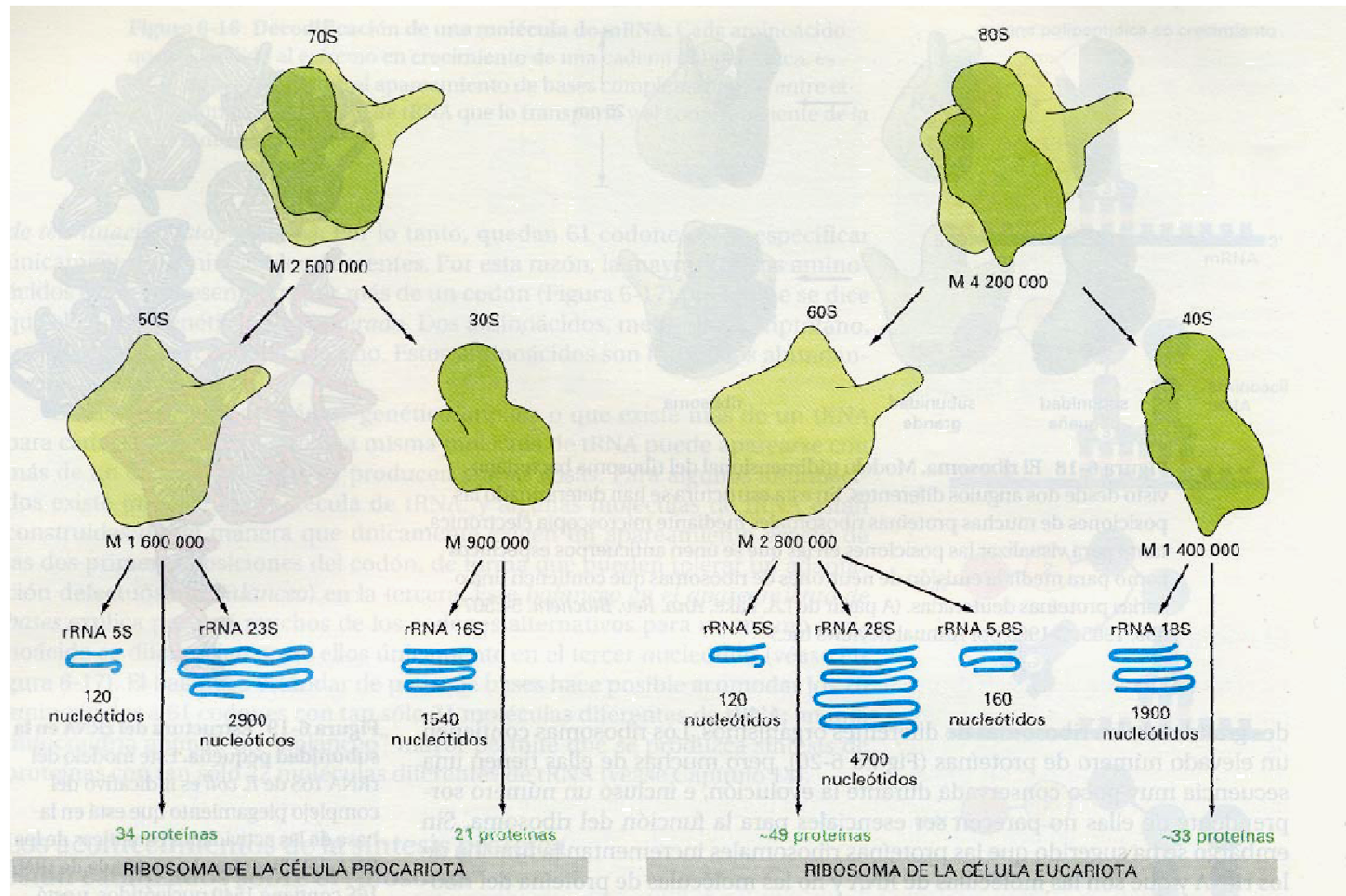
TIPOS DE RNA

Además del **mRNA** (RNA mensajero), el **tRNA** (RNA transferente o de transferencia) y **rRNA** (RNA ribosomal), que ya conocemos, en la célula eucariota se pueden encontrar otros tipos de RNA.

mRNA (ARN mensajero o ARNm): es el RNA que transmite la información genética del DNA al ribosoma, donde especifica la secuencia de aminoácidos (qué aminoácidos, cuántos y en qué orden) de una proteína. Es decir, según el dogma central de la Biología molecular, tras la transcripción del DNA a RNAm, éste se traduce en el ribosoma en un polímero de aminoácidos (proteína). Como sabemos cada aminoácido es especificado por un codón de tres bases nitrogenadas del mRNA. Los mRNA inmaduros de eucariotas poseen secuencias sin significado llamadas intrones que son eliminadas antes de su exportación al citoplasma por un proceso llamado *splicing*. (Regla nemotécnica: intrones = intrusos). Son transcritos por la **RNA polimerasa II**, a partir de una sola de las cadenas de DNA.

tRNA (ARN transferente o ARNt): como acabamos de ver las moléculas de RNAt son pequeñas (73 a 93 nucleótidos) y se encargan de unirse a los aminoácidos y llevarlos a los ribosomas para facilitar su unión mediante enlaces peptídicos para poder formar proteínas. En el fondo de su configuración en hoja de trébol portan un triplete de tres bases, llamado anticodón, capaz de reconocer a los codones del RNAm. Cada tipo de molécula de ARNt puede acoplarse a un único tipo de aminoácido. Existen más de 20 moléculas distintas de RNA transferente: una por lo menos para cada aminoácido. Son transcritos por la **RNA polimerasa III**.

rRNA (ARN ribosomal o ARNr): Constituye, junto con proteínas los ribosomas, tanto de células eucariotas como de células procariotas. También constituye los ribosomas de mitocondrias y cloroplastos de las células eucariotas. Es el tipo de RNA más abundante en las células. Son transcritos por la **RNA polimerasa I**. En el tema de traducción y también en la descripción del ribosoma eucariótico y procariótico repetiremos los tipos de RNA que se encuentran en los ribosomas:



pre-rRNA (*prerribosomal* RNA, ARN nucleolar o **ARNn**): es el RNA presente en los nucleolos de los núcleos de las células eucarióticas. El RNA prerribosómico es de 45 S (unos 13000 nucleótidos) y sufre un proceso de maduración para dar los distintos tipos de rRNA.

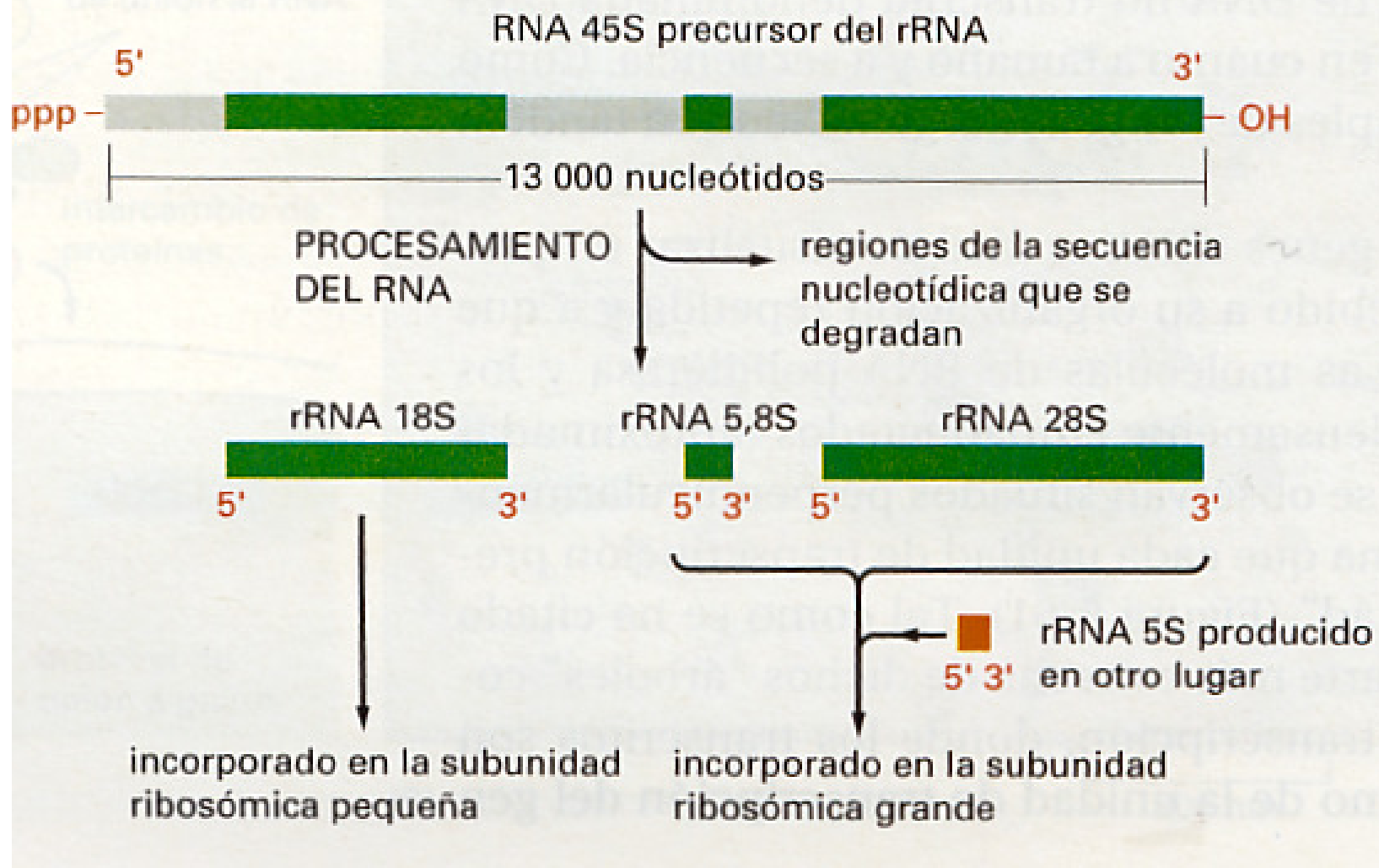


Figura 8-62 Patrón de procesamiento de la molécula precursora RNA 45S en tres RNA

ribosómicos separados. Casi la mitad de las secuencias nucleotídicas de este precursor se degradan en el núcleo.

Los RNA ribosómicos originados son de **28, 18 y 5,8 S**. Estos RNAs formarán en los ribosomas la **subunidad menor**, con RNA de **18 S** y la **subunidad mayor**, con RNAs de **28, 5,8 y 5 S**. Ese último RNA, el de 5 S, se forma fuera del nucleolo, en otra parte del núcleo.

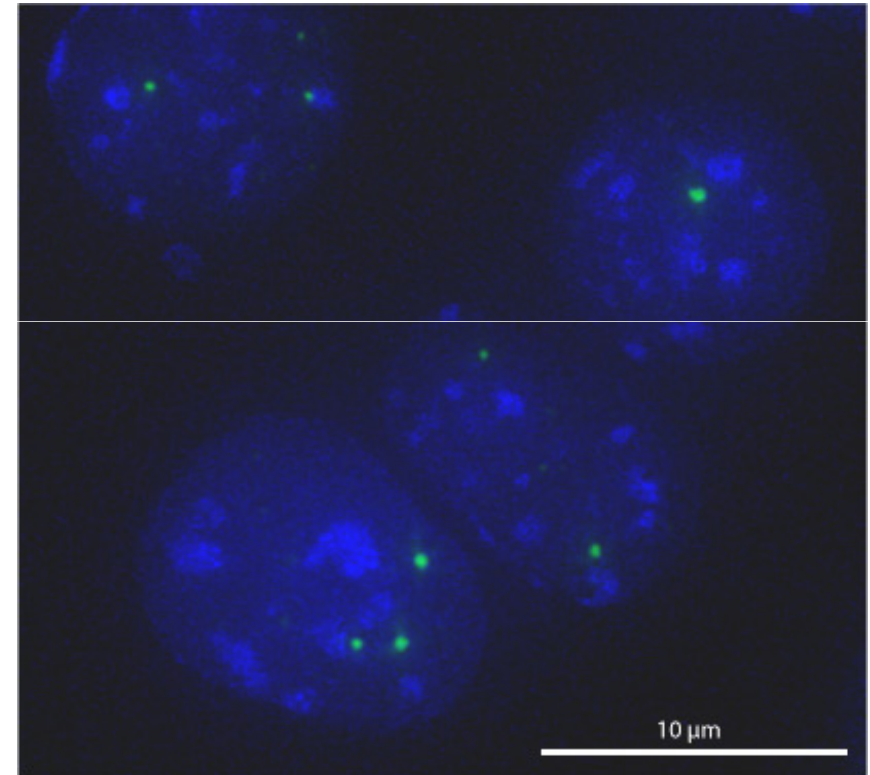
Los genes que se transcriben a **RNAr** se **repiten en tándem en el genoma**. Las células humanas contienen **200 copias de genes rRNA** por genoma haploide, que originan el rRNA 45 S, con **13000 nucleótidos**. Estos genes se encuentran en los **organizadores nucleolares o regiones NOR**, que se encuentran **en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22**, que se reúnen en el nucleolo cuando la célula está en reposo.

Nota: El **RNAr de 5 S** de la subunidad menor (que no se forma en nucleolo), se transcribe a partir de **un gen que se repite unas 2000 veces en el cromosoma 1**, también en tándem. Tiene **576 p.b.** Es transcrito también por la **RNA polimerasa tipo III (pol III)** (como los tRNA), que reconoce a un promotor perfectamente caracterizado.

snRNA (*small nuclear* RNA, ARN pequeño nuclear o ARNpn): El RNA pequeño nuclear lo constituyen pequeñas moléculas de RNA que se encuentran dentro del núcleo de las células eucariotas. Son transcritos por la **RNA polimerasa II** o **RNA polimerasa III** y participan en una variedad de procesos importantes tales como el splicing (eliminación de intrones y empalmes de exones), de factores de transcripción y el mantenimiento de los telómeros (extremos de los cromosomas). Siempre están asociados con proteínas específicas, y los complejos se denominan riboproteínas nucleares pequeñas (snRNP o ribonucleoproteínas pequeñas nucleolares o snurps). Forman parte de los spliceosomas, **grandes complejos ribonucleicos** que se encargan de cortar los intrones y de unir los exones cuando madura el mRNA. Estos tipos de snRNA son ricos en uridina.

En este grupo de snRNAs se encuentran también los RNA pequeños nucleolares (**snoRNAs**), pequeñas moléculas de RNA que juegan un papel esencial en la formación y modificaciones químicas del RNA ribosomal (rRNAs) y otros tipos de RNA. Se encuentran en el nucleolo y los cuerpos de Cajal de células eucariotas, donde se les llama scaRNAs (RNAs pequeños de cuerpos de Cajal)

Nota: Los cuerpos de Cajal (CBs) son sub-
orgánulos esféricos de 0.3-1.0 μm de diámetro
que se encuentran en el núcleo de las células
en división como células embrionarias y las
células tumorales o en células
metabólicamente activas como las neuronas.
Carecen de membrana y poseen proteínas y
RNA. Reciben este nombre por ser observados
por primera vez por D. Santiago Ramón y
Cajal en 1903, quien los denominó órganos
nucleolares accesorios, debido a su asociación
con los nucleolos en las neuronas. Fueron
redescubiertos más tarde gracias al ME y
pasaron a denominarse cuerpos en espiral, por
su apariencia como las imágenes de la ME,
luego fueron renombrados cuerpos de Cajal en
honor a su descubridor. Los cuerpos de Cajal
están implicados en procesos de **formación,
maduración y reciclaje de los snRNA,
procesamiento del RNAm y mantenimiento
de los telómeros.**



Nuclei of mouse cells (blue) containing
Cajal bodies (green) visualized by fusion of
p80/Coilin protein to GFP.

hnRNA (*heterogeneous nuclear RNA*, ARN heterogéneo nuclear o ARNhn): es el conjunto de los RNAm inmaduros o precursores sintetizados (**transcritos primarios**). Recibe este nombre por la gran variabilidad que existe en su tamaño (debido a los intrones de los distintos genes). Estos transcritos primarios serán modificados y convertidos en RNAm maduros antes de su emigración al citoplasma. También se llaman pre-mRNAs (aunque algún RNA heterogéneo nuclear pudiera no terminar como RNA mensajero...).

iRNA (*interfering RNA*, ARN de interferencia o ARNi). Los ARN de interferencia o interferentes son moléculas pequeñas (de 20 a 25 nucleótidos) que se generan por fragmentación de precursores más largos. Se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- **siRNA** (*small interfering RNA*, ARN interferente pequeño o ARNip). Son moléculas de ARN bicatenario complementarias de aproximadamente 20 o 21 nucleótidos. Catalizan, junto con proteínas, **la ruptura de moléculas de mRNA** induciendo su degradación, bloqueando de esta manera la expresión de determinados genes (una de las dos moléculas de siRNA le sirve a la proteína para identificar un fragmento del RNAm complementario). Los siRNA se emplean también en ingeniería genética, cuando se introducen en las células con la finalidad de reducir significativamente la expresión de un gen que tengas una secuencia complementaria.

- **miRNA** (*micro-RNA* o *micro ARN*) son pequeños ARN interferentes que se pliegan en horquillas (*hairpins*) intramoleculares que en algunos segmentos de complementariedad imperfecta. Su función es variada: **pueden inhibir la traducción del ARNm o bien inducir su degradación**, como hacían los siRNA, pero en este caso esta degradación se produce por la eliminación de la cola de poli(A) del mRNA.
- **piRNA** (*Piwi-interacting RNAs*, ARN asociados a Piwi): se generan a partir de precursores largos monocatenarios. Se asocian con una subfamilia de las proteínas 'Argonauta' denominada proteínas Piwi. Se han identificado decenas de miles de piRNA, pero su función es desconocida, aunque se sabe que conjuntamente con las proteínas Piwi, son necesarios para el **desarrollo de las células de la línea germinal**.

CARACTERÍSTICAS DEL CÓDIGO GENÉTICO

La información genética reside en la secuencia de bases que es específica para cada individuo y no en las unidades fosfodiéster desoxirribosa.

A nivel **de genética mendeliana** un **gen** es el menor fragmento de cromosoma que lleva información para la expresión de **cada alternativa** de un carácter, por lo tanto implica un gen a miles de pares de bases. También a **nivel de genética mendeliana** se llama **gen** al conjunto de alelos que pueden ocupar un mismo locus en un cromosoma.

Recientemente se ha descubierto que los genes pueden ser discontinuos, esto es, pueden poseer varios fragmentos codificadores (*exones*) entre los que se intercalan otros sin significado (*intrones o secuencias intercaladas*). Por reorganización de los exones a partir de un mismo gen se pueden originar varias proteínas (por ejemplo las Inmunoglobulinas).

A **nivel molecular** el gen recibe el nombre de **cistrón** y es un fragmento de DNA que especifica **una cadena polipeptídica completa**.

CONCEPTO DE GEN

Un gen (**concepto mendeliano**):

- porción de DNA **responsable de un carácter**, (en este caso un gen sería un conjunto de alelos que ocupan un mismo locus).
- porción de DNA responsable de **cada alternativa de un carácter** (alelo).

Un gen → una enzima

Un gen → una proteína

Un gen (**cistrón**) → una cadena polipeptídica

Un gen →

un conjunto de secuencias de DNA de todo tipo (estructurales y reguladoras) necesarias para codificar un **producto génico**, sea este un **RNA maduro** o cualquier tipo de **proteína funcional**.

Cada aminoácido de una proteína está codificado por tres restos nucleotídicos sucesivos de DNA. A este conjunto de 3 nucleotídicos sucesivos se le llama en el DNA **triplete codificador o codógeno**. En el RNA mensajero se le llama **codón** y en el RNA transferente se le llama **anticodón**.

El código genético se empezó a descifrar cuando hacia 1960 se descubrió el RNA mensajero. **NIRENBERG** y **MATTHAEI** en 1961 (Instituto Nacional de la salud, Maryland, USA) fueron capaces de programar la síntesis de un polipéptido sintético formado por un solo aminoácido por medio de un polirribonucleótido también sintético formado a su vez por un solo tipo de nucleótido que añadía a un cultivo bacteriano.

SEVERO OCHOA y colaboradores hicieron en 1961 (Escuela Universitaria médica de Nueva York) experimentos parecidos. En Cambridge, **CRICK** y colaboradores en 1961-62 realizaron estudios genéticos *in vivo* (en un ser vivo) y comprobaron los efectos de varias mutaciones inducidas en dos cistrones ligados de virus bacteriófagos. Con todos estos trabajos y otros adicionales, al final de 1966 la elucidación (descifrado) del código genético se había completado, y fue publicado en 1968 por Crick y colaboradores (“El código genético”).

Las características del código genético pueden resumirse así:

a) El código genético tiene **naturaleza de triplete**, es decir, una secuencia de 3 nucleótidos o bases del DNA y más tarde de RNA mensajero especifica un aminoácido de una proteína. Este grupo de 3 nucleótidos se denomina triplete codificador en el DNA y codón en el RNA mensajero. Un codón estaría constituido por las 3 bases complementarias de las del triplete codificador. ¿Por qué es triplete?. Son variaciones con repetición de 4 elementos (las cuatro bases) tomados de 3 en 3.

Si cada base significara un a.a. solo se podrían codificar 4 a.a.

Si tomáramos las bases de 2 en 2 solo podríamos codificar 16 a.a. (4^2).

Por lo tanto tenemos que tomar las bases de 3 en 3 ($4^3 = 64$).

b) El código genético es un **código degenerado**, es decir, cada aminoácido puede estar especificado por más de un codón, puesto que hay 64 codones para 20 aminoácidos.

c) La **lectura del código genético se hace a partir de un punto sin solaparse** y secuencialmente. Los codones son continuos de modo que en condiciones normales no existen huecos sin significado en los exones (los intrones no se traducen a proteínas). Cuando en un codón se altera una única base se puede provocar el cambio de un aminoácido en una cadena polipeptídica. Esto se llama **mutación puntual**.

DNA (triplete codificador)	T A C	C T A	C A A	T T T
RNA mensajero (codón)	A U G	G A U	G U U	A A A
Cadena polipeptídica	Metionina	Ac. aspártico	Valina	Lysina

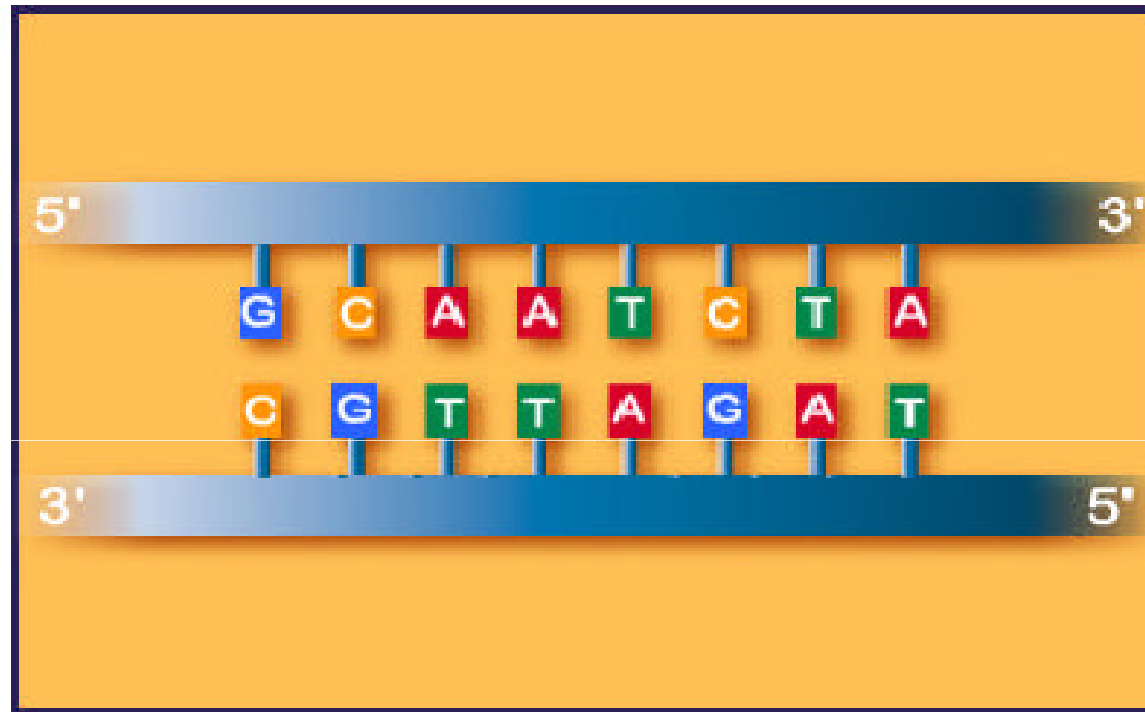
UGA, UAG y UAA (Unión de Grandes Amigos, Unión de Amigos Grandes, Unión de Amigos Asociados) son **señales de terminación** de una cadena polipeptídica y no determinan ningún aminoácido.

AUG y GUG son **codones de iniciación**, sin embargo, al estos codones si determinan un aminoácido cuando se encuentran internamente en la lectura de un RNA mensajero. El primero especifica la **metionina** y el segundo la **valina**.

First letter

Second letter

	U	C	A	G	
U	UUU UUC UUA UUG	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC UAA UAG	UGU UGC UGA UGG	U C A G
	Phenyl- alanine Leucine	Serine	Tyrosine Stop codon Stop codon	Cysteine Stop codon Tryptophan	
C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC CAA CAG	CGU CGC CGA CGG	U C A G
	Leucine	Proline	Histidine Glutamine	Arginine	
A	AUU AUC AUA AUG	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC AAA AAG	AGU AGC AGA AGG	U C A G
	Isoleucine Methionine; initiation codon	Threonine	Asparagine Lysine	Serine Arginine	
G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC GAA GAG	GGU GGC GGA GGG	U C A G
	Valine	Alanine	Aspartic acid Glutamic acid	Glycine	



La información genética está codificada en la secuencia lineal de las bases A, T, C, G en las hebras de DNA
(*estructura primaria*)



ESTRUCTURA DEL DNA

