

Estructura y función de los ácidos nucleicos

Daryl K. Granner, MD

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de que la información genética está codificada a lo largo de una molécula polimérica compuesta por sólo cuatro tipos de unidades monoméricas, es uno de los logros científicos más importantes de este siglo. Esta molécula polimérica, el **DNA**, es la base química de la herencia y está organizada en genes, unidades fundamentales de la información genética. Los genes controlan la síntesis de varios tipos de RNA, que en su mayor parte están involucrados en la síntesis de proteínas. Los genes no funcionan de manera autónoma; su replicación y funcionamiento se controlan por varios productos de gen, a menudo en colaboración con componentes de varias vías de transducción de señales. El conocimiento de la estructura y función de los ácidos nucleicos es esencial para comprender la genética y muchos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad, así como los fundamentos genéticos de la enfermedad.

IMPORTANCIA BIOMÉDICA

La base química de la herencia y de las enfermedades genéticas se encuentra en la estructura del DNA. Se ha dilucidado la vía de información básica (esto es, el DNA dirige la síntesis del RNA, que a su vez regula la síntesis de proteínas). Este conocimiento se está usando para definir la fisiología celular normal y la fisiopatología de la enfermedad a nivel molecular.

EL DNA CONTIENE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

La demostración de que el DNA contiene la información genética se hizo por primera vez en 1944 en una serie de experimentos realizados por Avery, MacLeod y McCarty, quienes mostraron que la determinación genética del carácter (tipo) de la cápsula de un neumococo específico podía ser transmitida a otro neumococo de un tipo capsular diferente introduciendo DNA purificado del primer tipo en el segundo. Estos autores se referían al agente (después mostraría ser el DNA) que efectuaba el cambio como el “factor de transformación”. Subsecuentemente, este tipo de manipulación genética se ha hecho común. Recientemente se han realizado experimentos similares utilizando levaduras, células de mamíferos cultivadas, embriones de insectos y roedores como receptores y DNA clonado como el donador de la información genética.

El DNA está constituido por cuatro desoxinucleótidos

La naturaleza química de las unidades desoxinucleótidas monoméricas del DNA —**desoxiadenilato, desoxiguaniato, desoxicitidilato y timidilato**— se describe en el capítulo 35. Estas unidades monoméricas del DNA se conservan en la forma polimérica por puentes 3',5'-fosfodiéster constituyendo una sola tira, según se observa en la figura 37-1. El contenido informativo del DNA (el código genético) reside en la secuencia en que se ordenan estos monómeros —desoxirribonucleótidos de purina y pirimidina. El polímero según se observa en el esquema posee una polaridad; un

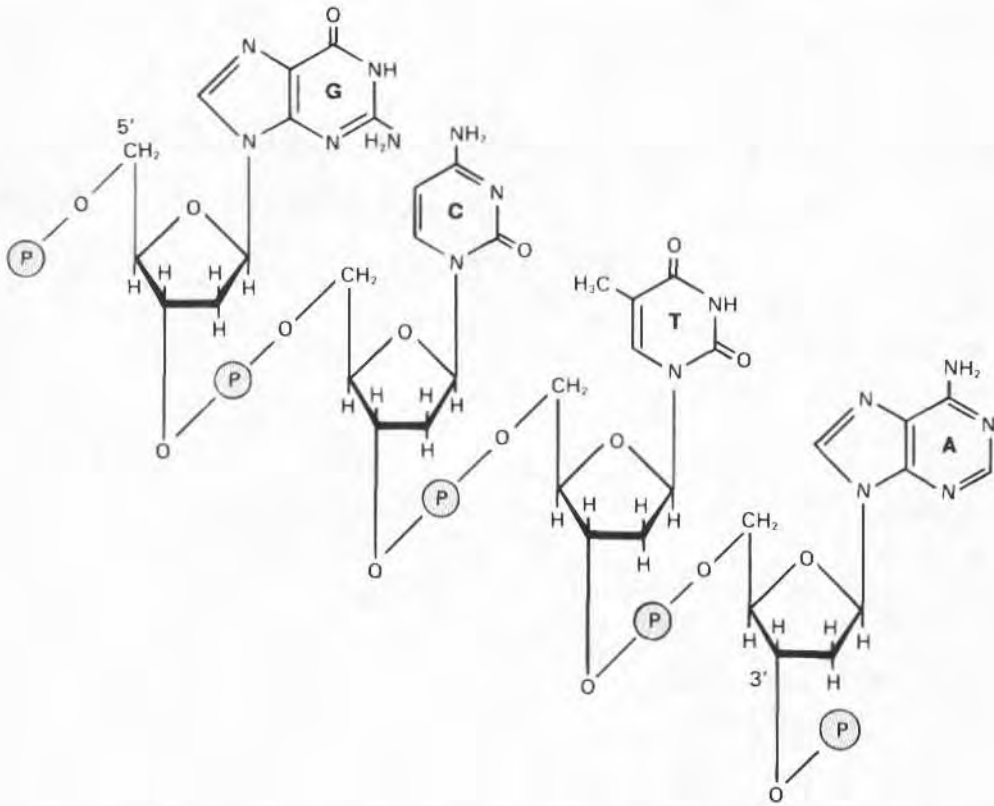


Figura 37-1. Segmento de la estructura de la molécula de DNA en la cual las bases purínicas y pirimidínicas, adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G) se mantienen juntas por un esqueleto fosfodiéster entre los fragmentos 2'-desoxirribosilo adheridos a las nucleobases por un enlace *N*-glucosídico. Nótese que el esqueleto tiene polaridad (es decir, dirección). Esto, por lo general, se representa en la orientación 5' a 3'.

extremo tiene terminal 5'-hidroxilo o fosfato, en tanto que el otro tiene a una fracción 3'-fosfato o hidroxilo. La importancia de esta polaridad se hará evidente en las secciones posteriores. Dado que la información genética reside en el orden de las unidades monoméricas en los polímeros, debe existir un mecanismo para reproducir o replicar esta información específica con un elevado grado de fidelidad. Ese requerimiento, junto con los datos de difracción con rayos X de la molécula del DNA y con la observación de Chargaff de que en las moléculas de DNA la concentración de los nucleótidos de desoxiadenosina (A) es igual a la de los nucleótidos de timidina (T) ($A = T$), en tanto que la concentración de los nucleótidos de desoxiguanosina (G) es igual a la de los nucleótidos de desoxicitidina (C) ($G = C$), condujo a Watson, Crick y Wilkins a proponer al principio del decenio de 1950 el modelo de una molécula de doble tira del DNA. El modelo que propusieron se muestra en la figura 37-2. Las dos tiras de esta molécula de doble hélice con giro a la derecha

se mantienen juntas por **puentes de hidrógeno** entre las bases purínicas y pirimidínicas de las respectivas moléculas lineales. La paridad entre los nucleótidos de las tiras opuestas es sumamente específico y depende de los enlaces de hidrógeno de **A con T** y de **G con C** (figura 37-3).

En la molécula de doble tira, las restricciones impuestas por la rotación alrededor del enlace fosfodiéster, la configuración favorecida *anti* del enlace glucosídico (figura 35-8) y los tautómeros predominantes (figura 35-3) de las cuatro bases (A, G, T y C), permiten a **A** parearse sólo con **T** y a **G** sólo con **C** según el dibujo de la figura 37-3. Esta restricción de pareamiento de bases explica la observación anterior de que en una molécula de DNA de doble tira, el contenido de **A** es igual al de **T** y el contenido de **G** es igual al de **C**. Las dos tiras de la molécula de doble hélice, cada una de las cuales posee una polaridad, son **antiparalelas**, es decir, una tira corre en dirección 5' a 3' y la otra en dirección 3' y 5'. Esto es análogo a dos

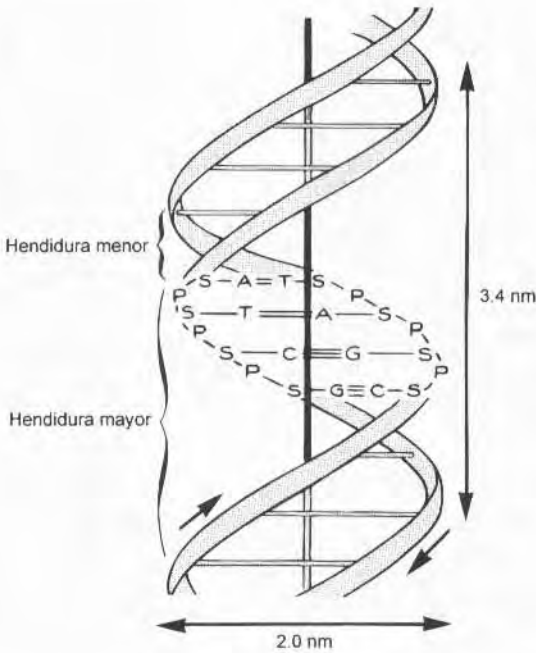


Figura 37-2. Diagrama del modelo de Watson y Crick de la estructura helicoidal doble de la forma B del DNA. La **flecha horizontal** indica la anchura de la doble hélice (2.0 nm) y la **flecha vertical** la distancia ocupada por una vuelta completa de la doble hélice (3.4 nm). Una vuelta del DNA B incluye 10 pares de bases. Su eje central se indica por un **bastón vertical**. Las **flechas cortas** designan la polaridad de las tiras antiparalelas. (A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina; P, fosfato; S, azúcar [desoxirribosa].)

calles paralelas, cada una con un solo sentido, pero con el movimiento del tránsito en direcciones opuestas. En las moléculas de DNA de doble tira, dado que la información genética reside en la secuencia de nucleótidos de una, la **tira codificadora**; la opuesta se considera la **tira no codificadora** debido a que es complementaria de la transcripción de RNA que codifica proteínas.

Las dos tiras, en donde las bases están opuestas, se conservan juntas por puentes de hidrógeno, giran alrededor de un eje central para formar una **hélice doble**. El DNA de tira doble existe en seis formas por lo menos (A a E y Z). Bajo condiciones fisiológicas (escasa sal, grado elevado de hidratación), la forma B es la habitual. Una vuelta de DNA de la forma B alrededor del eje de la molécula contiene 10 pares de bases. La longitud de expansión de ese giro es de 3.4 nm. Su anchura (diámetro helicoidal) es de 2 nm.

Según el esquema de la figura 37-3, tres puentes de hidrógeno unen al nucleótido desoxiguanosina con el nucleótido desoxicitidina en tanto que el otro par, el A—T, se conserva junto por dos puentes de hidrógeno. Por tanto el enlace G—C es más fuerte, aproximada-

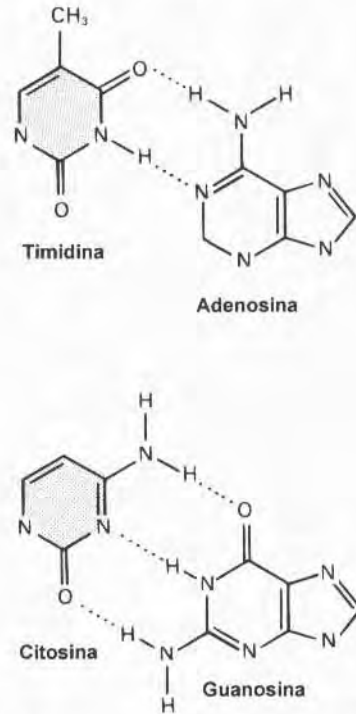


Figura 37-3. El pareamiento de bases entre desoxiadenosina y timidina implica la formación de dos puentes de hidrógeno. Entre desoxicitidina y desoxiguanosina son tres los enlaces. Las **líneas punteadas** representan los puentes de hidrógeno.

mente en 50 por ciento. Debido a esta fuerza adicional y también por las interacciones de las columnas, las regiones de DNA ricas en enlaces G—C son mucho más resistentes a la desnaturalización o “fusión” que las regiones ricas en A—T.

La desnaturalización (fusión) del DNA se utiliza para analizar su estructura

Esta estructura de doble tira puede fundirse en solución incrementando la temperatura o disminuyendo la concentración salina. No sólo se separan las dos pilas de bases, sino que las bases mismas pierden su colocación en tanto todavía están conectadas en el polímero por el esqueleto fosfodiéster. Concomitante con esta desnaturalización de la molécula del DNA, hay un incremento en la absorbancia óptica de las bases purínicas y pirimidínicas, fenómeno conocido como hiper Cromicidad de la desnaturalización. Debido al apilamiento de las bases y a los enlaces de hidrógeno entre las pilas, la molécula de DNA de doble tira exhibe las propiedades de fibra rígida y, en solución, es un material viscoso que pierde su viscosidad al desnaturalizarse.

Las tiras de una molécula dada de DNA se separan dentro de ciertos límites de temperatura. El punto medio se llama temperatura de fusión o T_m . La T_m se modifica por la composición de bases del DNA y por la concentración salina de la solución. El DNA rico en pares G—C, que tiene tres puentes de hidrógeno, se funde a una temperatura superior al que es rico en pares A—T, que tiene dos puentes de hidrógeno. Un incremento de 10 veces en la concentración de un catión monovalente eleva la T_m en 16.6 °C. La formamida, de uso común en los experimentos de recombinación de DNA, desestabiliza los enlaces de hidrógeno entre las bases y, por tanto, reduce la T_m . Esto permite separar a las tiras de híbridos de DNA o de DNA-RNA a temperaturas mucho menores y reduce a un mínimo la rotura de las tiras que ocurre a altas temperaturas.

Hay hendiduras en la molécula de DNA

El examen cuidadoso del modelo dibujado en la figura 37-2 revela una **hendidura mayor** y una **hendidura menor** en el enrollamiento de la molécula, paralelo a los esqueletos fosfodiéstericos. En estas hendiduras, las proteínas pueden interactuar de modo específico con los átomos expuestos de los nucleótidos (generalmente por el enlace H) y por tanto reconocer y unirse a las secuencias específicas de nucleótidos sin destruir el apareamiento de bases de la molécula helicoidal doble del DNA. Como se describe en los capítulos 39 y 41, las proteínas reguladoras pueden controlar la expresión de genes específicos por medio de estas interacciones.

El DNA existe en las formas relajada y superenrollada

En algunos organismos como bacterias, bacteriófagos y numerosos virus animales que contienen DNA, los extremos de las moléculas de DNA se unen para crear un círculo cerrado sin término. Esto por supuesto no destruye la polaridad de las moléculas, pero elimina todos los grupos libres hidroxilo y fosforilo, 3' y 5'. En las formas relajadas o en las superenrolladas existen círculos cerrados. Las superenrolladas ocurren cuando una molécula cerrada se tuerce alrededor de su propio eje o cuando se retuerce una pieza lineal de DNA dúplex, cuyos extremos están fijos. Este proceso, que requiere energía, coloca a la molécula bajo tensión y mientras mayor sea el número de superenrollamientos, más elevada será la tensión o torsión (hágase la prueba con una banda de hule). Los **superenrollamientos negativos** se forman cuando una molécula se tuerce en dirección opuesta a las manecillas del reloj; dirección esta última, de la hélice doble con giro a la derecha del DNA-B. Se dice que este DNA

está desenrollado. La energía necesaria para alcanzar este estado está, en cierto sentido, almacenada en los superenrollamientos. Por tanto, la transición a otra forma que requiera energía, se facilita por el desenrollamiento. Una de estas transiciones es la separación de las tiras, el cual es un prerequisite para la replicación y la transcripción del DNA. Así, el DNA superenrollado en una forma preferida en los sistemas biológicos. Las enzimas que catalizan los cambios topológicos del DNA se llaman **topoisomerasas**. Las topoisomerasas pueden extender o insertar superenrollamientos. La mejor caracterizada es la **girasa bacteriana**, que induce superenrollamiento negativo en el DNA utilizando ATP como fuente de energía.

EL DNA PROPORCIONA UNA PLANTILLA PARA REPLICACIÓN Y TRANSCRIPCIÓN

La información genética almacenada en la secuencia de nucleótidos del DNA sirve a dos propósitos. Es la fuente de información para la síntesis de todas las moléculas de proteínas de la célula y del organismo y provee la información heredada por las células hijas o la progenie. Ambas funciones requieren que la molécula del DNA sirva como plantilla, en el primero de los casos para la transcripción de información al RNA y en el segundo caso para la replicación de la información en las moléculas hijas de DNA.

La complementariedad del modelo de doble tira del DNA de Watson y Crick sugiere fuertemente que la replicación de la molécula de DNA ocurre de manera semiconservadora. Así, cuando cada tira de la molécula completa se separa de su complemento durante la replicación, cada una sirve como plantilla sobre la cual se sintetiza una nueva tira complementaria (figura 37-4). Las dos moléculas hijas de DNA de doble tira recién formadas, conteniendo cada una, una de las tiras (complementaria más que idéntica) de la molécula original doble, pueden entonces distribuirse entre las dos células hijas (figura 37-5). Cada célula hija contendrá moléculas de DNA con información idéntica a la que poseía la célula progenitora; aunque en estas células hijas, la molécula de DNA de la célula original sólo se ha semiconservado.

LA NATURALEZA QUÍMICA DEL RNA DIFIERE DE LA DEL DNA

El ácido ribonucleico (RNA) es un polímero de ribonucleótidos purínicos y pirimidínicos enlazados por puentes 3',5'-fosfodiéster análogos a los del DNA

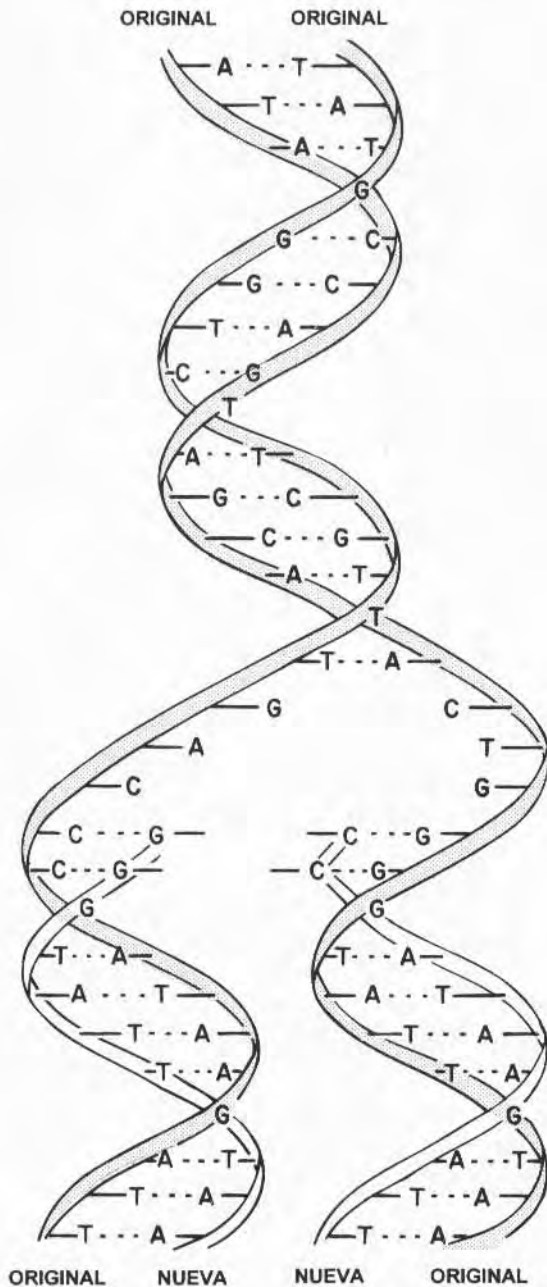


Figura 37-4. Estructura de doble tira del DNA y la función de molde de cada tira original sobre la cual se sintetiza una tira complementaria nueva (sombreada). (Modificada de James D. Watson. *Molecular Biology of the Gene*, 3rd ed. Copyright © 1976, 1970, 1965 por W.A. Benjamin, Inc; Menlo Park, Calif.)

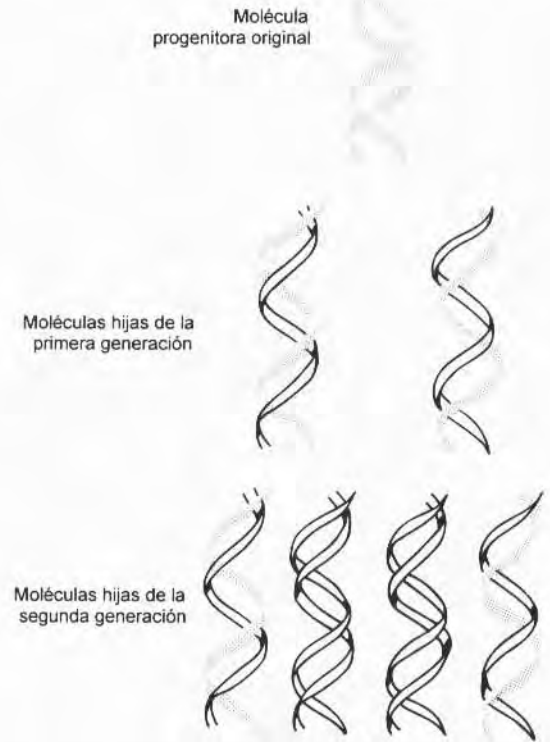


Figura 37-5. La replicación del DNA es semiconservadora. Durante la primera serie de replicación, cada una de las dos tiras de DNA se usa como molde para la síntesis de una tira complementaria nueva.

(figura 37-6). Aunque comparte muchas características con el DNA, el RNA posee varias diferencias específicas:

- 1) El azúcar en el RNA al cual se adhieren los fosfatos y las bases purínicas y pirimidínicas es la ribosa en lugar de la 2'-desoxirribosa del DNA.
- 2) Los componentes pirimidínicos del RNA difieren de aquéllos del DNA. Aunque el RNA contiene los ribonucleótidos de adenina, guanina y citosina, no posee timina excepto en un caso raro que se menciona adelante. En lugar de la timina, el RNA contiene el ribonucleótido de uracilo.
- 3) El RNA existe como tira sencilla y no como molécula helicoidal de doble tira, como el DNA. Sin embargo dada la secuencia de bases complementarias apropiadas con polaridad opuesta, la tira sencilla de RNA, es capaz de doblarse sobre sí misma, como se muestra en la figura 37-7, como una horquilla y adquiere así características de tira doble.

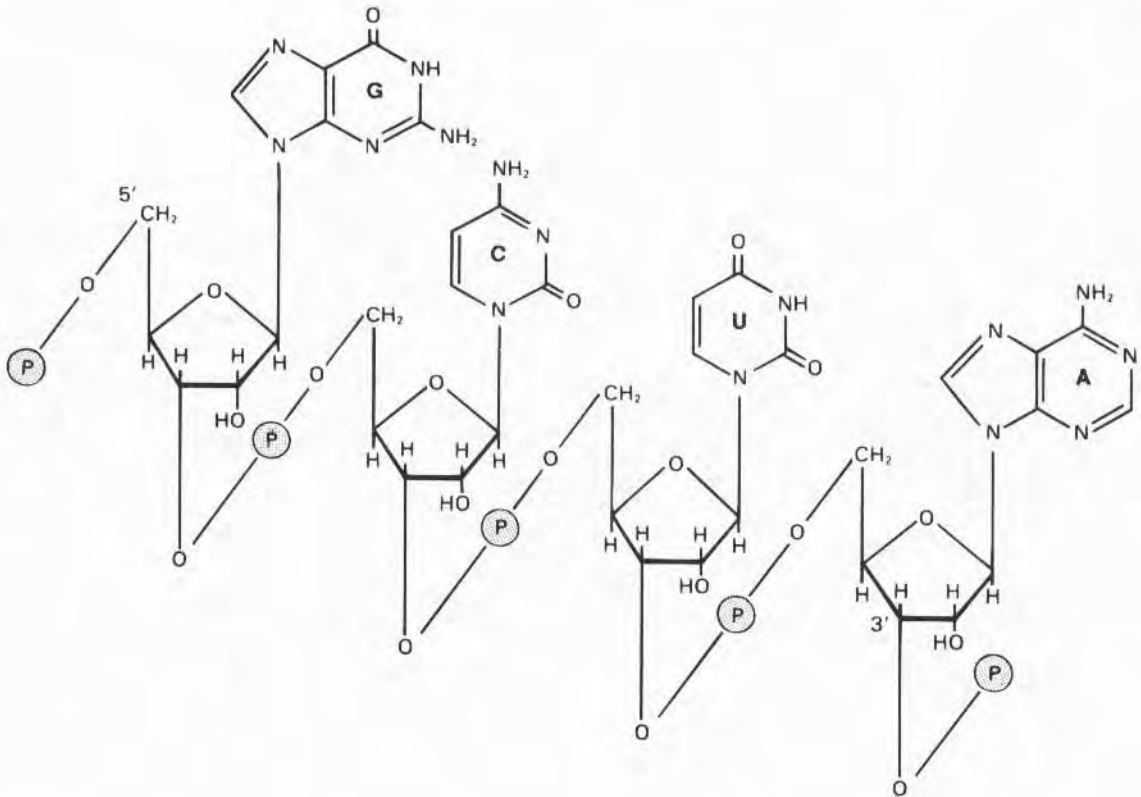


Figura 37-6. Segmento de una molécula de ácido ribonucleico (RNA) en el cual las bases purínicas y pirimidínicas, adenina (A), uracilo (U), citosina (C) y guanina (G), se mantienen juntas por enlaces fosfodiéster entre las fracciones ribosilo adheridas a las nucleobases por enlaces *N*-glucosídicos. Nótese que el polímero tiene polaridad como lo indican los fosfatos adheridos en las posiciones 3' y 5'.

- 4) Dado que la molécula de RNA es una tira sencilla complementaria sólo a una de las dos tiras de un gen, su contenido de guanina no es necesariamente igual a su contenido de citosina, ni el contenido de adenina es necesariamente igual al de uracilo.
- 5) El RNA puede hidrolizarse por los álcalis a 2',3'-diésteres cíclicos de los mononucleótidos, compuestos que no pueden formarse del DNA tratado con álcali debido a la falta de grupos 2'-hidroxilo. La labilidad del RNA en los álcalis es útil tanto en los diagnósticos clínicos como en los procesos analíticos.

La información en la tira sencilla del RNA se contiene en su secuencia ("estructura primaria") de nucleótidos purínicos y pirimidínicos dentro del polímero. La secuencia es complementaria a la tira codificadora del gen, del cual fue transcrita. A causa de esta complementariedad, una molécula de RNA puede unirse específicamente siguiendo las reglas del apareamiento

de bases a su tira codificadora de DNA; no se unirá (no "generará híbridos") con la otra tira (codificadora) de su gen. La secuencia de la molécula de RNA (excepto para U que reemplaza a T) es la misma que la de la tira no codificadora del gen (figura 37-8).

Casi todas las especies de RNA intervienen en algún aspecto de la síntesis de proteínas

Aquellas moléculas citoplásmicas de RNA, que sirven como moldes para la síntesis de proteínas (es decir, que transfieren la información genética de DNA a la maquinaria sintetizadora de proteínas) se designan como **RNA mensajero** o **mRNA**. Muchas otras moléculas citoplásmicas (**RNA ribosómico** o **rRNA**) tienen papeles estructurales donde contribuyen a la formación de los ribosomas (los organelos que constituyen la maquinaria utilizada para la síntesis de proteínas) o sirven como moléculas adaptadoras (**RNA de transferencia** o **tRNA**) para la traducción de la informa-

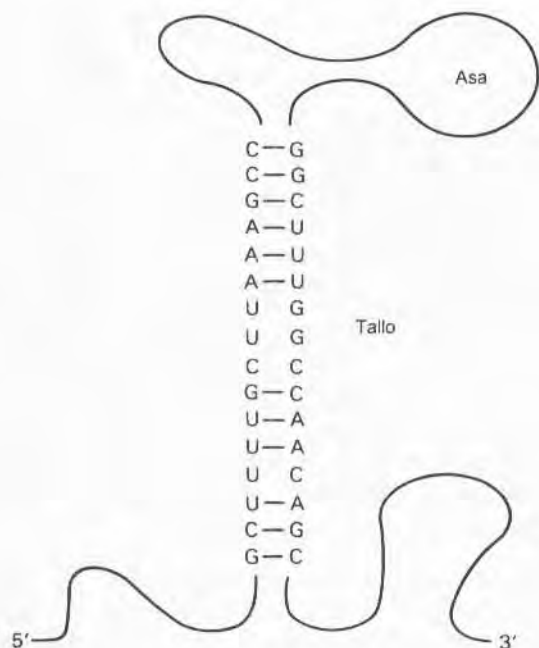


Figura 37-7. Representación esquemática de la estructura secundaria de la molécula de tira sencilla de RNA en la que se ha formado un tallo con asa u "horquilla" y que es dependiente del apareamiento intramolecular de bases.

pueden actuar en el procesamiento del RNA y en la arquitectura celular. Estas moléculas relativamente pequeñas varían en tamaño de 90 a aproximadamente 300 nucleótidos (cuadro 37-1).

El material genético para algunos virus de animales y vegetales es RNA en lugar de DNA. Aunque algunos virus con RNA nunca tienen su información transcrita dentro de una molécula de DNA, numerosos virus con RNA de los animales –en especial retrovirus (el virus HIV o del SIDA, por ejemplo)– se transcribe por una DNA polimerasa dependiente de RNA, la así llamada **transcriptasa inversa**, para generar una copia de DNA de tira doble de su genoma RNA. En numerosos casos, el DNA de doble tira resultante transcrito es integrado al genoma del huésped y a continuación sirve como molde para la expresión genética y de la cual pueden transcribirse nuevos genomas virales de RNA.

El RNA se organiza en varias estructuras únicas

En todos los organismos eucariotes y procariotes, existen tres clases principales de moléculas de RNA: RNA mensajero (mRNA), RNA de transferencia (tRNA) y RNA ribosómico (rRNA). Cada clase difiere de las demás en tamaño, función y estabilidad general.

A. RNA mensajero (mRNA)

Es el más heterogéneo en tamaño y estabilidad, todos los miembros de esta clase funcionan como mensajeros transportando la información de un gen a la maquinaria que sintetiza proteínas, donde cada uno sirve como molde sobre la cual se polimeriza una secuencia específica de aminoácidos para formar una molécula de proteína específica, producto último del gen (figura 37-9).

Las moléculas de RNA mensajero particularmente en los eucariotes, tienen algunas características químicas únicas. El extremo 5' del mRNA está "rematado" por un trifosfato de 7-metilguanosina que se une a un 2'-O-metilribonucleósido adyacente a su 5'-hidroxilo a través de los tres fosfatos (figura 37-10). Las moléculas de mRNA con frecuencia contienen 6-metil-

ción del RNA en secuencias específicas de aminoácidos polimerizados.

Algunas moléculas de RNA tienen actividad catalítica intrínseca, un ejemplo es la función del RNA en la catálisis del procesamiento de la transcripción primaria de un gen a RNA mensajero maduro.

La mayor parte del RNA sintetizado de moldes de DNA en las células eucariotas, incluyendo las de mamíferos, se degrada dentro del núcleo y nunca sirve como entidad estructural o informativa en el citoplasma celular.

En células humanas cultivadas hay especies de **RNA nuclear pequeño (snRNA)** que no intervienen directamente en la síntesis de proteínas pero que

Tiras de DNA:

Codificadora → 5'-TGG AATTGTG AGCGGATAACA ATTTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATG-3'
Plantilla → 3'-ACCTTACACTCGCCTATTGTTAAAGTGTGTCCCTTGTGCGATACTGGTAC-5'

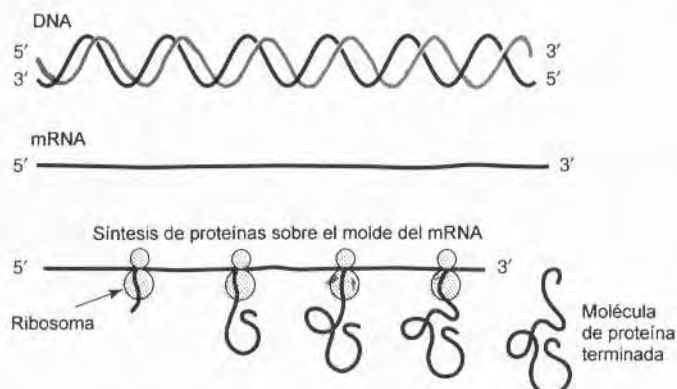
RNA transcrito 5' pAUUGUGAGCGGAUAACA AUUUCACACAGGAAACAGCUAUGACC AUG 3'

Figura 37-8. Relación entre las secuencias de un RNA transcrito y su gen, en la cual se muestran las tiras codificadas y molde con sus polaridades. El RNA transcrito con una polaridad 5' a 3' es complementario de la tira molde con su polaridad 3' a 5'. Nótese que la secuencia en el RNA transcrito y su polaridad son las mismas que en la tira codificadora, excepto que el U del RNA transcrito reemplaza a la T del gen.

Cuadro 37-1. Algunas de las especies de RNA pequeñas y estables encontradas en las células de mamíferos

Nombre	Longitud (nucleótidos)	Moléculas por célula	Localización
U1	165	1×10^6	Nucleoplasma/hnRNA
U2	188	5×10^5	Nucleoplasma
U3	216	3×10^5	Núcleolo
U4	139	1×10^5	Nucleoplasma
U5	118	2×10^5	Nucleoplasma
U6	106	3×10^5	Gránulos de pericromatina
4.5S	91 a 95	3×10^5	Núcleo y citoplasma
7S	280	5×10^5	Núcleo y citoplasma
7-2	290	1×10^5	Núcleo y citoplasma
7-3	300	2×10^5	Núcleo

ladelinatos internos y otros nucleótidos 2'-O-ribosa metilados. Es probable que el remate intervenga en el reconocimiento del mRNA por la maquinaria de síntesis y ayude a estabilizar al mRNA y evitar así el ataque con 5'-exonucleasas. Esta maquinaria sintetizadora de proteínas comienza traduciendo el mRNA a proteínas en el extremo 5' o capuchón. En la mayor parte de las moléculas de mRNA, el otro extremo, el 3'-hidroxilo, tiene adherido un polímero de residuos adenilato de 20 a 250 nucleótidos de longitud. La función específica de la "cola" poli(A) en el extremo 3'-hidroxilo de los mRNA no se comprende enteramente, pero al parecer conserva la estabilidad intracelular del mRNA específico y evita el ataque de las 3'-exonucleasas. Algunos RNA mensajeros, incluso los utilizados para las histonas, no contienen poli(A). La cola de poli(A), debido a que formará un par de bases con los oligopolímeros de desoxitimidina adheridos a un sustrato sólido como celulosa, puede utilizarse para separar mRNA de otras especies de RNA, inclusive moléculas de mRNA que carecen de esta cola.



En las células de mamíferos, incluso las humanas, las moléculas de mRNA presentes en el citoplasma no son los productos sintetizados en ese momento del molde de DNA, sino que se forman por el procesamiento de una molécula precursora antes de pasar al citoplasma. Así, en los núcleos de los mamíferos, los productos inmediatos de la transcripción genética constituyen una cuarta clase de moléculas de RNA. Estas moléculas nucleares de RNA son muy heterogéneas en tamaño y bastante largas. Las moléculas nucleares heterogéneas de RNA (hnRNA) pueden tener un peso molecular elevado de 10^7 , en tanto que el peso molecular de las moléculas de mRNA, por lo general, es menor de 2×10^6 . Como se describe en el capítulo 39, las moléculas de hnRNA se procesan para generar las moléculas de mRNA que entonces pasan al citoplasma para servir como moldes en la síntesis de proteínas.

B. RNA de transferencia (tRNA)

Las moléculas de RNA de transferencia (tRNA) están constituidas aproximadamente por 75 nucleótidos. También se generan por procesamiento nuclear de una molécula precursora (capítulo 39). Las moléculas de tRNA sirven como adaptadores para la traducción de la información contenida en la secuencia de nucleótidos de mRNA a aminoácidos específicos. Hay por lo menos 20 especies de moléculas tRNA en cada célula y cuando menos una (y a menudo varias) corresponde a cada 1 de los 20 aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas. Aunque cada tRNA específico difiere de los demás en su secuencia de nucleótidos, las moléculas de tRNA como clase tienen numerosas características en común. La estructura primaria, es decir la secuencia de nucleótidos, de todas las moléculas de tRNA permite un plegamiento extenso y una complementariedad intratiras para generar una estructura que semeja una hoja de trébol (figura 37-11).

Todas las moléculas de tRNA tienen cuatro brazos principales. El **brazo aceptor** consiste en un tallo de bases pareadas que termina en la secuencia CCA

Figura 37-9. Expresión de la información genética contenida en el DNA en la forma de un mRNA transcrito. Éste es subsecuentemente traducido por los ribosomas a una molécula de proteína específica.

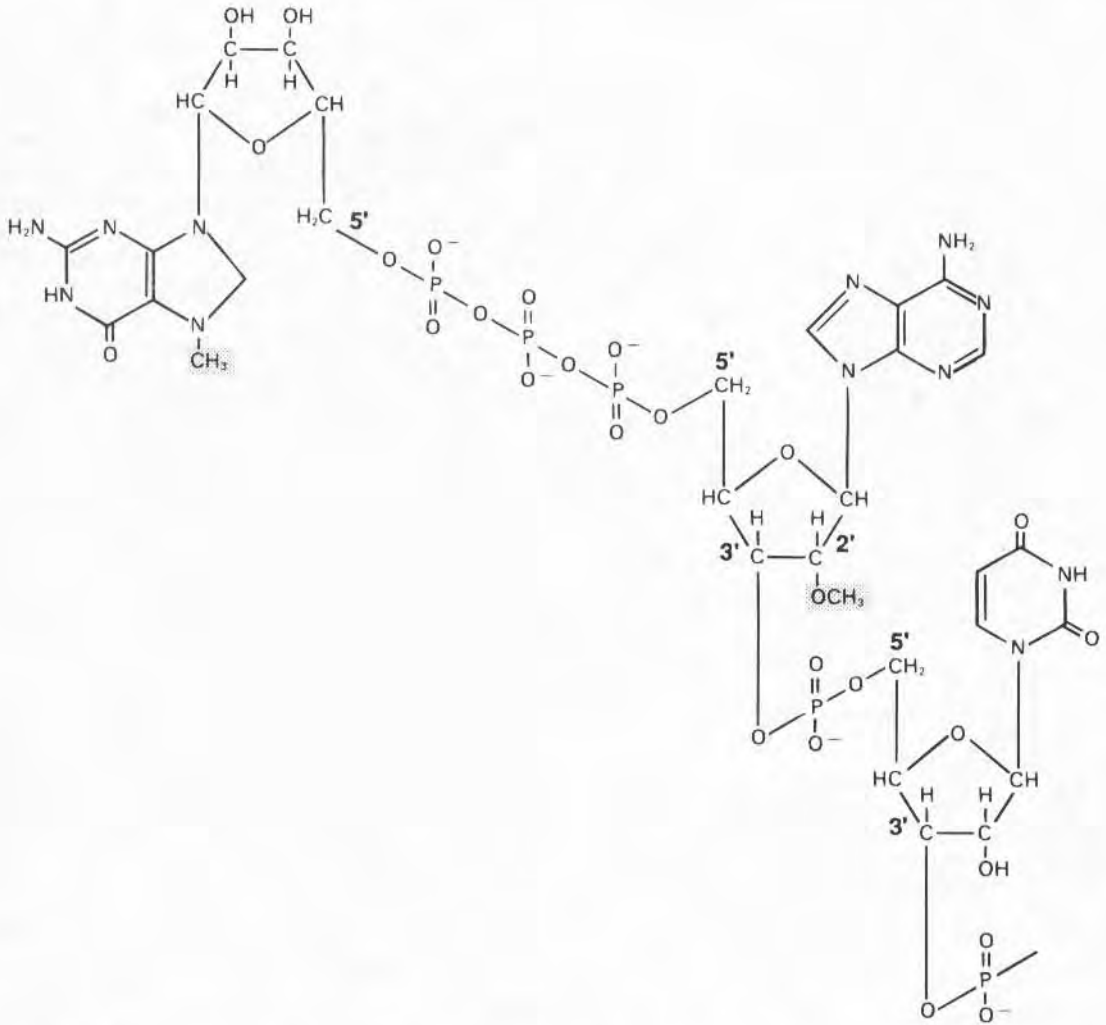


Figura 37-10. La estructura de remate adherida al extremo 5' de la mayor parte de las moléculas de RNA mensajero de eucariotes. Un trifosfato de 7-metilguanosa se adhiere al extremo 5' de mRNA, el cual por lo general contiene un nucleótido 2'-O-metilpurina.

(5' a 3'). Los grupos carboxilo de los aminoácidos se adhieren mediante un enlace éster al grupo hidroxilo 3' de la porción adenosilo. Los demás brazos tienen tallos de bases apareadas y asas de bases sin aparear (figura 37-7). El **brazo anticodón** en el extremo de un tallo de bases apareadas reconoce al codón o tripleta de nucleótidos (capítulo 40) del molde de mRNA. Tiene una secuencia de nucleótidos complementaria para el codón y responde por la especificidad del tRNA. El **brazo D** recibe su nombre de la presencia en él de la base dihidrouridina y el **brazo T ψ C** de la existencia de la secuencia T, pseudouridina y C. El **brazo adicional** es la característica más variable del tRNA y proporciona la base para la clasificación. La

clase 1 de los tRNA (aproximadamente 75% del tRNA total) tiene un brazo adicional de 3 a 5 pb de longitud. En la clase 2 hay un brazo adicional de 13 a 21 pb de longitud y a menudo tiene una estructura de tallo y asa.

La estructura secundaria de las moléculas de tRNA se conserva por el apareamiento de bases en estos brazos y ésta es una característica consistente. El brazo aceptor tiene 7 pb, los brazos T ψ C y anticodón tienen 5 pb y el brazo D tiene 3 (o 4) pb.

Aunque los tRNA son bastante estables en los procariones, manifiestan menos estabilidad en los eucariotes. Lo opuesto sucede con los mRNA los cuales son bastante inestables en los procariones pero, por lo general, son estables en los organismos eucariotes.

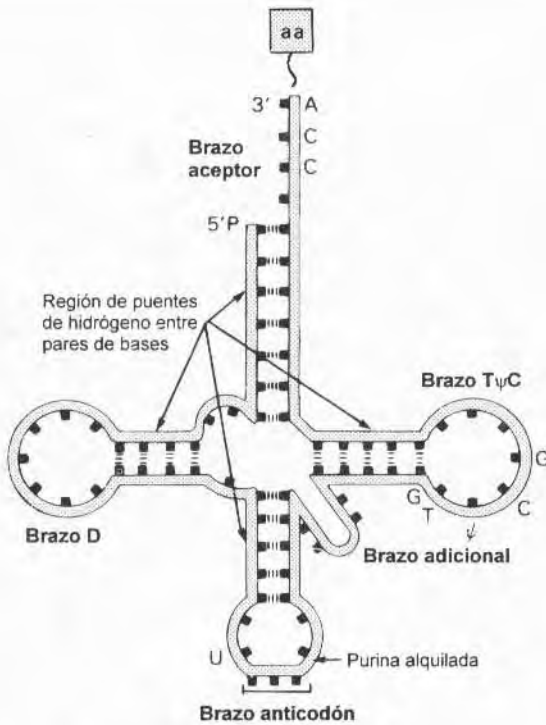


Figura 37-11. Un tRNA aminoacílico típico, en el cual el aminoácido (aa) está adherido al extremo 3' ACC. Están indicados los brazos: anticodón, T ψ C y dihidrouracilo (D), así como las posiciones de los puentes de hidrógeno intramoleculares entre los pares de bases. (De James D. Watson, *Molecular Biology of the Gene*, 3rd ed. Copyright © 1976, 1970, 1965 por W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Calif.)

C. RNA ribosómico (rRNA)

Un ribosoma es una estructura citoplásmica de nucleoproteína que actúa como la maquinaria para la síntesis de proteínas a partir de los moldes de mRNA. En los ribosomas, las moléculas de mRNA y tRNA interactúan para traducir en una molécula de proteína específica la información transcrita del gen.

Los componentes de los ribosomas de mamíferos, que tienen un peso molecular de aproximadamente 4.2×10^6 y una velocidad de sedimentación de 80S (unidades Svedberg), se muestran en el cuadro 37-2. Los ribosomas de mamíferos contienen dos subunidades nucleoproteínicas principales, una mayor de peso molecular de 2.8×10^6 (60S) y una subunidad pequeña de peso molecular 1.4×10^6 (40S). La subunidad 60S contiene un RNA ribosómico 5S (rRNA), un rRNA 5.8S y un rRNA 28S; hay también probablemente más de 50 polipéptidos específicos. La subunidad 40S es menor y contiene un rRNA 18S sencillo y aproximadamente 30 cadenas polipeptídicas. Todas las moléculas de RNA ribosómico excepto el rRNA 5S, son procesadas a partir de un RNA precursor sencillo 45S en el nucléolo (capítulo 39). El rRNA 5S aparentemente tiene su propio precursor, que es transcrito en forma independiente. Las moléculas de RNA ribosómico altamente metiladas, están empacadas en el nucléolo con las proteínas ribosómicas específicas. En el citoplasma los ribosomas son bastante estables y capaces de realizar numerosas traducciones. Las funciones de las moléculas del RNA ribosómico en la partícula ribosómica, no se comprenden enteramente, pero son necesarias para el ensamblaje ribosómico y parecen tener papeles clave en la fijación del mRNA a los ribosomas y en su traducción. Los estudios recientes sugieren que un componente del rRNA realiza la actividad de la peptidiltransferasa y en ese caso es una enzima (una ribozima).

D. RNA estable y pequeño

En las células eucariotas se encuentra un número grande de especies discretas de RNA estable, pequeño y altamente conservado. La mayoría de estas moléculas existe como ribonucleoproteínas y están distribuidas en el núcleo, en el citoplasma o en ambos. Su tamaño oscila de 90 a 300 nucleótidos y están presentes en 100 000 a un millón de copias por célula.

Los RNA nucleares pequeños (snRNA) pueden estar implicados de manera importante en la regulación del gen. De los diversos snRNA, los U1, U2, U4, U5 y U6 están implicados en la remoción del

Cuadro 37-2. Componentes de ribosomas de mamíferos*

Componente	Masa (mt)	Proteína		RNA		
		Número	Masa	Tamaño	Masa	Bases
Subunidad 40S	1.4×10^6	~35	7×10^5	18S	7×10^5	1900
Subunidad 60S	2.8×10^6	~50	1×10^6	5S	35 000	120
				5.8S	45 000	160
				28S	1.6×10^6	4700

* Las subunidades ribosómicas se definen de acuerdo a su velocidad de sedimentación en unidades Svedberg (40S o 60S). Este cuadro ilustra la masa total (mt) de cada una. También se muestra el número de proteínas únicas y su masa total (mt) correspondiente y los componentes de RNA de cada subunidad en tamaño (unidades Svedberg), masa y composición de bases.

intrón y en el procesamiento del hnRNA en mRNA (capítulo 39). Al parecer el snRNA U7 interviene en la producción correcta de extremos 3' de la histona del mRNA. (La cual carece de cola poli A.) Los snRNA U4 y U6 pueden requerirse para procesar al poli(A).

RESUMEN

Los ácidos nucleicos DNA y RNA son moléculas poliméricas. El DNA consiste en cuatro bases, A, G, C y T, que se conservan en un ordenamiento lineal por enlaces fosfodiéster a través de las posiciones 3' y 5' de residuos de desoxirribosa adyacentes. El DNA se organiza en dos tiras unidas por apareamiento de las bases A a T y G a C en las tiras complementarias. Estas tiras forman una hélice doble alrededor de un eje central. Las 3×10^9 pares de bases del DNA humano se organizan en un conjunto haploide de 23 cromosomas.

La secuencia exacta de estos tres mil millones de nucleótidos define la característica de único de cada individuo. Una función del DNA es proporcionar un molde o plantilla para replicación y, por tanto, conservación del genotipo. Otra es proporcionar una plantilla para la transcripción de los casi 100 000 genes que codifican las diversas moléculas de RNA.

Al contrario del DNA, el RNA existe en varias estructuras de tira sencilla diferentes, la mayor parte ocupada en la síntesis de proteínas. El ordenamiento lineal de nucleótidos en el RNA está constituido por A, G, C y U y la porción azúcar es ribosa. Las formas principales de RNA son: RNA mensajero (mRNA), RNA ribosómico (rRNA) y RNA de transferencia (tRNA). Estos RNA varían en tamaño desde el tRNA, que consiste en alrededor de 75 nucleótidos al mRNA, formado por varios miles de nucleótidos. Las funciones específicas de estos RNA se estudian en capítulos subsiguientes. ■

REFERENCIAS

- Guthrie C, Patterson B:** Spliceosomal snRNAs. *Ann Rev Genet* 1988;22:387.
- Hunt T:** *DNA Makes RNA Makes Protein*. Elsevier, 1983.
- Noller HF:** Ribosomal RNA and translation. *Annu Rev Biochem* 1991;60:191.

- Watson JD, Crick FHC:** Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953;171:737.
- Watson JD:** *The Double Helix*. Atheneum, 1968.