



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



ESCUELA DE MEDICINA

RESUMEN DE HISTONAS

BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA

CATEDRÁTICO: HUGO MIJANGOS NAJERA

ALUMNO: MARIANA CATALINA SAUCEDO DOMINGUEZ

8° SEMESTRE GRUPO "A"

COMITÁN DE DOMÍNGUEZ, CHIAPAS, 07 DE AGOSTO DEL 2020

Histonas

Las histonas son proteínas pequeñas de 11-12 kDa, formadas por un dominio globular y C-terminal y una cola flexible N-terminal compuesta de residuos de lisina, arginina, serina y glutamato. Los residuos de aminoácidos en la porción C-terminal son blancos de modificaciones post-traduccionales con influencia importante en la estructura de la cromatina, modulación de la expresión genética, reparación del ADN y condensación mitótica/meiotica.

Forman la parte central del nucleosoma, y los diferentes subtipos de histonas contienen terminaciones amino que sobresalen de la superficie de esta estructura. Son críticas en el empaquetamiento del ADN en la célula en forma de cromatina y cromosomas, proporciona soporte estructural a un cromosoma, con el fin de que las moléculas de ADN, quepan en el núcleo celular, se envuelvan alrededor de complejos de histonas, dando al cromosoma una forma más compacta.

Existen cinco clases de histonas: H2A, H2B, H3, H4 y H1. Las cuatro primeras (H2A, H2B, H3 y H4) se asocian por pares formando un octámero, mientras la histona H1 actúa de puente (linker) entre octámeros contiguos. El conjunto de 146 pares de bases de ADN (200 según otros textos bioquímicos) y el octámero formado por 1 par de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 definen un nucleosoma. De este modo, la cromatina tiene el aspecto de un collar de cuentas, cada cuenta del collar (nucleosoma) tiene un diámetro aproximado de 100 Å.

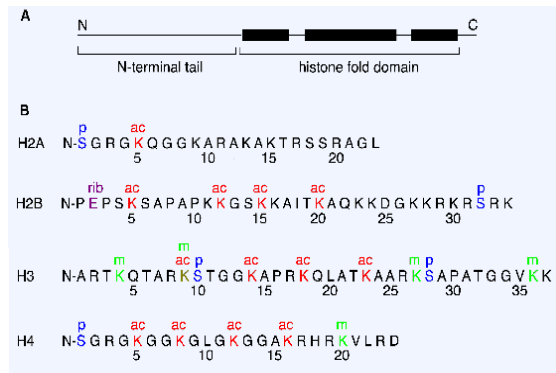
Los nucleosomas, permiten; el empaquetamiento del ADN para que entre en el limitado espacio del núcleo, determinan la partición entre la cromatina que se expresa (eucromatina) y la cromatina silenciosa (heterocromatina), organizan toda la cromatina tanto espacial como funcionalmente en el núcleo, representan el sustrato de las modificaciones covalentes que determinan la expresión, y nivel de expresión, de los genes que codifican para proteínas a través del denominado código de las histonas.

Nucleosoma

La unidad fundamental de la cromatina, denominada nucleosoma, está compuesta de ADN e histonas. Esta estructura es la base del primer nivel de compactación del ADN en el núcleo. Los nucleosomas se encuentran separados de manera regular a lo largo del genoma para formar un nucleofilamento que puede adoptar niveles superiores de compactación, resultando finalmente en el cromosoma metafásico, que representa el nivel máximo de esta compactación.

La digestión o fraccionamiento parcial del ADN que forma parte de la cromatina genera fragmentos de entre 180 y 200 pares de bases de longitud cuando se observan en una electroforesis. El nucleosoma es la unidad fundamental de la cromatina, y esta compuesto de una parte central o núcleo (core) y una región de unión que une partículas core adyacentes.

El core está compuesto de un segmento de ADN de 146 pares de bases enrollado 1,7 veces alrededor de un octámero de proteínas formado por dos copias de cada una de las histonas H3, H4, H2A y H2B. La región más conservada de estas histonas es su dominio central, formado



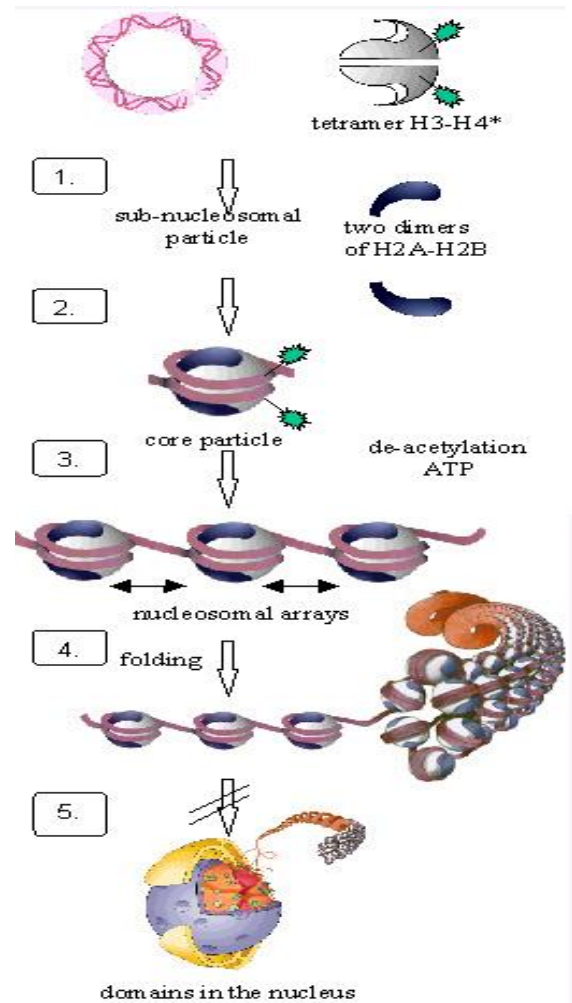
por tres hélices alfa separadas por dos regiones lazo. Por el contrario, las colas aminoterminales de estas histonas son más variables y carentes de estructura común (ricas en lisina y arginina).

Las histonas de unión se asocian con la región de unión del ADN existente entre dos nucleosomas. Tienen un importante papel en el espaciado de los nucleosomas y pueden modular la compactación de orden superior suministrando una región de interacción entre los nucleosomas adyacentes.

Pasos generales del ensamblaje de la cromatina

El ensamblaje del ADN en la cromatina requiere un gran número de acontecimientos, comenzando con la formación de la unidad básica, (nucleosoma) y formando finalmente una organización compleja de dominios específicos dentro del núcleo;

1. Unión del ADN a un tetrámero de nueva síntesis (H3-H4) 2 para formar una partícula sub-nucleosomal
2. Esto es seguido por la adición de dos dímeros H2A-H2B. Esto tiene como resultado la formación de una partícula core nucleosomal compuesta por 146 pares de bases de ADN enrollado alrededor del octámero de histonas. Esta partícula core junto con el ADN forman el nucleosoma. Las histonas de nueva síntesis sufren una serie de modificaciones específicas (por ejemplo, la acetilación de la histona H4).
3. Maduración: requiere ATP para establecer el patrón regular de espaciado entre los distintos cores para dar lugar al nucleofilamento. Durante este paso, las histonas de nueva incorporación son desacetiladas.



4. La incorporación de las histonas de unión se acompaña del plegado del nucleofilamento para dar lugar a la fibra de 30 nm, estructura que permanece por caracterizar. Existen dos modelos principales: el modelo del solenoide y el zig-zag.
5. Los sucesivos plegamientos tienen como consecuencia un nivel de organización complejo y la formación de dominios específicos en el núcleo.

Primer nivel de empaquetamiento o fibra de cromatina 10 nm

Estructuralmente esta fibra de cromatina está constituida por una sucesión de nucleosomas, cada uno de estos está formado por un octamero de histonas y por una fibra de ADN de 200 pares de bases de longitud que tiene cierta disposición, las histonas se disponen en paquetes de ocho moléculas constituida por una pareja de cuatro tipo distintos de histonas (H2A, H2B, H3 y H4).

La doble hélice de ADN envuelve los octameros de histonas con 146 pares de nucleótidos en torno a cada octamero, esta estructura recibe el nombre de nucleosoma y es la unidad estructural de la cromatina. Entre cada dos nucleosomas hay un fragmento de filamento de ADN, el ADN espaciador, de longitud variable según la especie del organismo a que pertenece la célula. La histona H1 se fija al ADN espaciador y a la parte externa del ADN de los nucleosomas, contribuyendo a neutralizar la acides del ADN.

Segundo nivel de empaquetamiento o fibra de cromatina de 300 A

El nucleosoma que contiene H1 se pliega en una conformación que se supone en zigzag, colocándose próximas a la salida y entrada del nucleosoma; y cuya apariencia sugiere que los nucleosomas interaccionan mediante contactos entre sus moléculas H1.

Esta fibra que se forma tiene 30 nm de espesor, en el que se aprecian los nucleosomas. Las histonas H1 se disponen de manera que forman el eje central sobre el que se arrollan los nucleosomas. Por cada vuelta de la espiral que forma esta fibra hay seis nucleosomas. A este arrollamiento de los cromosomas sobre sí mismos se le llama solenoide.

Tercer nivel de empaquetamiento: fibra de 300 nm

El solenoide se enrolla en bucles de 300 nm, formando los cromosomas. Si eliminamos las histonas del cromosoma en metafase mitótica se puede ver que los cromosomas tienen un esqueleto central densamente teñido. Desde este

esqueleto se proyectan lazos de ADN que comienzan y acaban en el esqueleto (andamio), compuesto por la topoisomerasa II que enlaza o desenlaza lazos en una cadena, y también por proteínas SMC, en el que hay regiones llamadas de unión al andamio. Se estima que en la fibra de 30 nm, hay zonas SAR ricas en timina para unirse al andamio, dando lugar a una fibra de 300 nm.

Cuarto nivel: cromosoma

Se produce por el arrollamiento de la fibra de 300 nm sobre sí misma formando una espiral y empaquetando el ADN hasta 10.000 veces formando una cromátide. La unión de dos cromátidas hermanas a través de las condensinas.

Compactación de la cromatina.

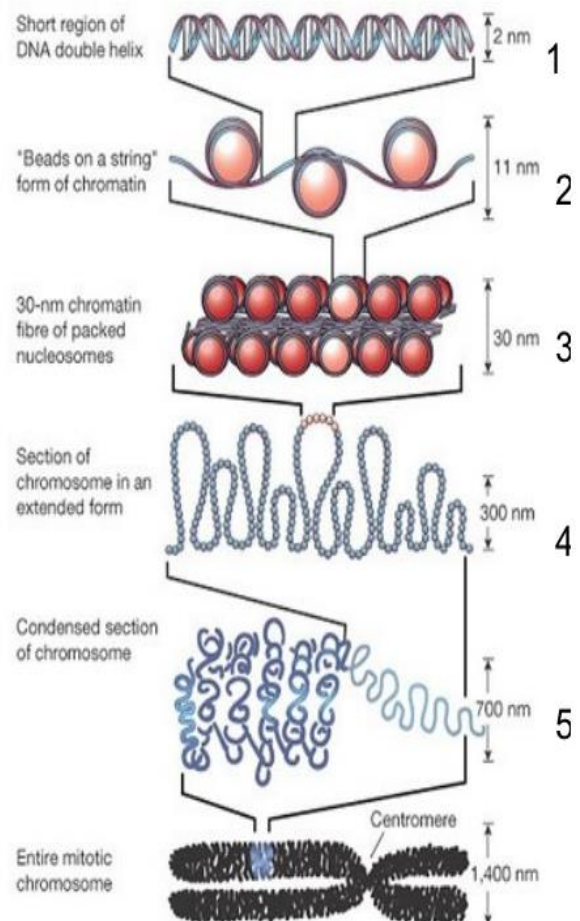
El **número 1** corresponde a la molécula de ADN (fibra de DNA)

En el **número 2**, vemos el ADN unido a proteínas globulares (histonas), formando una estructura denominada "**collar de perlas**", formado por la repetición de unas unidades que son los **nucleosomas**, que corresponderían a cada perla del collar. (fibra nucleosomica)

En el **número 3** se pasa a una estructura de orden superior formando un "**solenoid**" (fibra de 30nm)

En el **número 4**, se consigue aumentar el empaquetamiento, formando la fibra de cromatina, nuevos "**bucles**".

En el **número 5**, llegamos al grado de mayor espiralización y compactación, formando un denso paquete de cromatina, que es en realidad, un **cromosoma**.



Referencias bibliográficas

- Vizmanos, J. (2002). "Cromatina". Atlas de genética y citogenética en oncología y hematología; Estados Unidos.
- Costas, G. (2014). "La organización del material genético en cromosomas". Ciencia biológica; México.