

## ÁCIDOS NUCLEICOS

### INTRODUCCIÓN

La función primordial de los ácidos nucleicos es almacenar y transmitir la información genética, proceso que es la base para poder mantener la identidad de los organismos, sus características como especie, y las variaciones entre los individuos de la misma especie.

Existen dos tipos de ácidos nucleicos, los ácidos ribonucleicos (ARN) y los desoxirribonucleicos (ADN) que se encuentran en todos los tipos celulares tanto animales como vegetales o bacterias, solamente los virus carecen de los dos, disponiendo bien de ADN o de ARN.

La información genética de todas las células de un organismo se encuentra almacenada en el genoma o conjunto de genes, que en el caso de las células eucariotas se sitúa en el núcleo celular. El segmento de ADN que contiene la información necesaria para la síntesis de un producto biológico funcional, proteína o ARN, se denomina gen. Cualquier célula normal de los organismos pluricelulares tiene miles de genes, dependiendo de la utilización parcializada de toda esta información, es posible la diferenciación de células y tejidos para conseguir la estructura adecuada y el desarrollo de las funciones correspondientes.

Desde el punto de vista químico, los ácidos nucleicos son polímeros lineales de una unidad básica: el nucleótido. Repetida multitud de veces da lugar a unas moléculas cuyo estudio, siendo relativamente reciente si lo comparamos con el resto de biomoléculas orgánicas, ocupa una buena parte del amplio campo de conocimientos de la biología molecular.

### NUCLEÓTIDOS

Los nucleótidos son los monómeros básicos que construyen los ácidos nucleicos y químicamente están formados por:

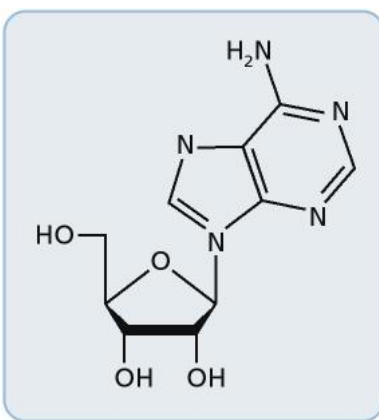
- 1) Bases nitrogenadas**
- 2) Glúcidos y**
- 3) Acido fosfórico** (que aporta el carácter ácido a la molécula y también el nombre).

Las bases nitrogenadas son moléculas cicladas que presentan un alto contenido en nitrógeno. Este átomo puede fijar reversiblemente protones dando el carácter básico a la molécula, aunque es una base débil. Hay dos grupos de bases nitrogenadas, según deriven del anillo de pirimidina, bases pirimidínicas, o del anillo de purina, bases purínicas o púricas. Las bases pirimidínicas son tres: citosina, uracilo y timina, y las bases púricas son dos: adenina y guanina. Mientras que las bases púricas se encuentran en los dos tipos de ácidos nucleicos, las bases pirimidínicas no presentan una distribución uniforme en todos los ácidos nucleicos, ya que el uracilo es propio del ARN y la timina del ADN.

Las bases descritas corresponden a las bases principales y mayoritarias presentes en los ácidos nucleicos, pero con menor frecuencia también aparecen un tipo de bases derivadas de las anteriores o secundarias como son, la metiladenina, metilguanina o hidroximetilcitosina.

El glúcido que interviene en la formación de los nucleótidos es una aldopentosa, la D-ribosa que se encuentra en los ácidos ribonucleicos (ARN), y un derivado reducido de la misma, la 2-desoxi-D-ribosa presente en los ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ambos en su forma ciclada de β-furanosa.

### Estructura del nucleósido

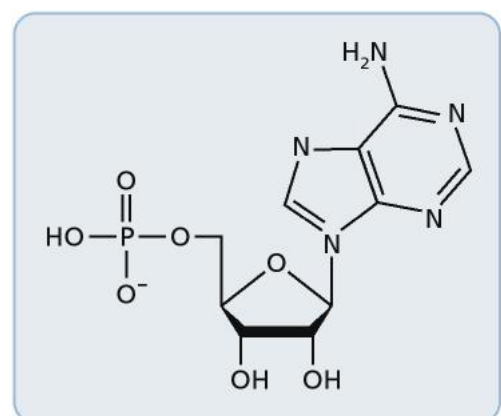


La molécula formada por el enlace entre la base nitrogenada y la pentosa se denomina nucleósido. El enlace es de tipo N-glicosídico y se establece entre la molécula de pentosa a través del átomo de carbono 1' (el signo', *prima*), permite diferenciar los átomos de carbono del anillo de la pentosa de los correspondientes a la base nitrogenada) y por parte de la base, el N 1 ó N 9 según sean bases pirimidínicas o púricas respectivamente.

### Estructura de un nucleótido

La molécula de nucleósido se esterifica con ácido fosfórico para formar un nucleótido, el enlace éster se sitúa, normalmente, sobre el carbono 5' de la pentosa. La denominación del nucleótido puede hacerse con el nombre del nucleósido del que deriva y la indicación del fosfato con su posición.

Son moléculas ácidas, debido a que el ácido fosfórico conserva dos grupos funcionales ácidos libres. Los grupos fosfato pueden también ocupar posiciones diferentes al carbono 5', una de las posiciones en las que puede situarse el fosfato es sobre el carbono 3', incluyendo esta posición en la denominación del nucleótido. Además, una característica del ácido fosfórico es la capacidad de combinarse consigo mismo, de forma que cuando uno se ha fijado al nucleósido, puede fijarse un segundo y un tercero dando lugar a los nucleótidos mono, di y trifosfatados, abreviadamente NMP o dNMP, si es uno el fosfato, NDP o dNDP, si son dos, o NTP o dNTP, si son tres los grupos fosfato incorporados. Cada uno de estos grupos fosfato se denominan α, β y γ según se sitúan de la posición más próxima a más lejana al C 5'.



### **Funciones de los nucleótidos**

Los nucleótidos constituyen las piezas elementales en la construcción de los ácidos nucleicos, pero algunas de estas moléculas presentan funciones biológicas por sí mismas.

Los ribonucleótidos derivados de la adenosina (ATP, ADP y AMP), intervienen en todos los intercambios de energía metabólica que se desarrollan en el interior de la célula, ya que la rotura de los enlaces de los grupos fosfato (especialmente el del grupo  $\gamma$ ) proporciona un gran desprendimiento energético.

En algunos ribonucleótidos el grupo fosfato establece un enlace no sólo con el carbono 5' sino también con el 3', formando un anillo, y dando lugar a una serie de ribonucleótidos cíclicos, que desarrollan importantes funciones de segundo mensajero para la acción de las hormonas, participando en la regulación del metabolismo celular. Los más comunes son el AMPc (AMP cíclico), y el GMPc (GMPcíclico).

Existen por último nucleótidos que forman parte de la estructura de otras moléculas más complejas, como los coenzimas NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), FAD (flavina adenina dinucleótido) y coenzima A (fig.8-6), con importantes funciones en la catalización enzimática.

## **POLINUCLEÓTIDOS**

Para formar un polímero de nucleótidos éstos deben unirse entre sí de forma fuerte, covalentemente, para asegurar la estabilidad de la macromolécula, de igual manera que los aminoácidos se enlazaban en la cadena peptídica. Los enlaces se denominan nucleotídicos y son uniones fosfodiéster, realizados a través del grupo fosfato, que enlaza el carbono 5' de un nucleótido con el carbono 3' de un segundo nucleótido. Los grupos fosfato a pH 7 están cargados negativamente, y el ADN y ARN son por lo tanto compuestos de carácter ácido, tal como indica su nombre.

Este tipo de enlace permite la creación de un esqueleto de la cadena construido por las pentosas y los grupos fosfato alternantes, las bases nitrogenadas que no participan en el enlace quedan a manera de radicales y su sucesión forma la secuencia de bases. La unión da lugar a una cadena nucleotídica que por convención comienza por el extremo 5' a la izquierda y termina por el extremo 3' a la derecha.

Una cadena de menos de 50 nucleótidos se denomina oligonucleótido. Para describir la estructura de los ácidos nucleicos se utiliza el mismo sistema que para las proteínas. Se divide el análisis en sucesivos niveles de complejidad que se van superponiendo con el objeto de determinar la conformación o arquitectura espacial de la macromolécula. Los niveles de estructura reciben el mismo nombre que en el caso de las proteínas, y son:

- Estructura primaria o secuencia de nucleótidos (o bases) que forman la molécula del ácido nucleico. Por convenio, se comienza por el carbono 5' libre de la cadena hasta alcanzar el extremo 3' libre.
- Estructura secundaria o disposición espacial de los nucleótidos consecutivos.
- Estructura terciaria o conformación global de la molécula.

## ADN

El ADN es la molécula depositaria de la información genética. Son estructuras filamentosas muy largas pero flexibles. Los cromosomas están formados por una sola molécula tremendamente larga de ADN que contiene millones de nucleótidos, la secuencia de estos nucleótidos almacena toda la información genética del individuo. En las células eucariotas se localiza básicamente en el núcleo, aunque hay también una cantidad bastante más inferior a nivel de las mitocondrias (1%).

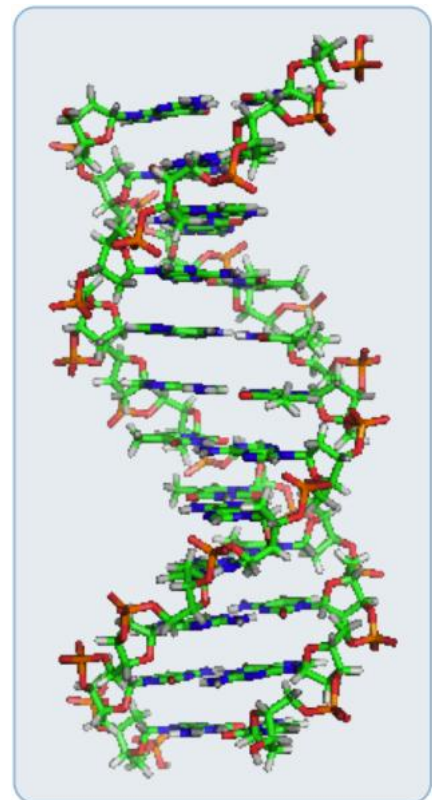
### Estructura del ADN

La estructura primaria consiste en la secuencia de nucleótidos de la cadena polinucleotídica y se caracteriza por estar formada por desoxirribonucleótidos, cuyas bases son A, G, C y T. En los trabajos de Chargaff, se había mostrado la relación que existía, próxima a la unidad, entre el número de bases púricas y el de pirimidínicas.

Las moléculas de ADN presentan diferentes tamaños dependiendo de la célula u organismo del que procedan. Normalmente el tamaño del ADN se expresa en el número de pares de bases, y debido a los valores tan elevados que aparecen, se utiliza una unidad que es la kilobase que corresponde a 1000 pares de bases, así una molécula de ADN de *Escherichia coli* tiene 4200 kilobases, y una longitud que sería de 1 mm., superior al tamaño de la bacteria, lo que implica que la molécula debe encontrarse empaquetada para ocupar el menor espacio posible.

Richard Wheeler (Zephyris)) La estructura secundaria del ADN fue establecida por Watson y Crick en 1953, a partir de varios estudios previos en los que se había cuantificado las proporciones entre las bases nitrogenadas y se habían realizado medidas entre las posiciones de los átomos mediante difracción de rayos X. Los postulados de este modelo son:

- 1) La forma más habitual de la molécula de ADN es una estructura de doble hélice, formada por dos cadenas polinucleotídicas enrolladas en forma espiral sobre un eje longitudinal imaginario.
- 2) Las dos cadenas se sitúan en sentido antiparalelo, sus extremos no son coincidentes, la dirección de una cadena se dice que es 5' a 3' y la paralela 3' a 5'.
- 3) En el exterior quedan los esqueletos de las cadenas (pentosas-grupos fosfato) y hacia el centro, perpendicularmente al eje, se colocan las bases.
- 4) Las cadenas se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno establecidos entre las bases nitrogenadas. La unión entre las bases sigue el principio de complementariedad, una base púrica se enlaza con una base pirimi-

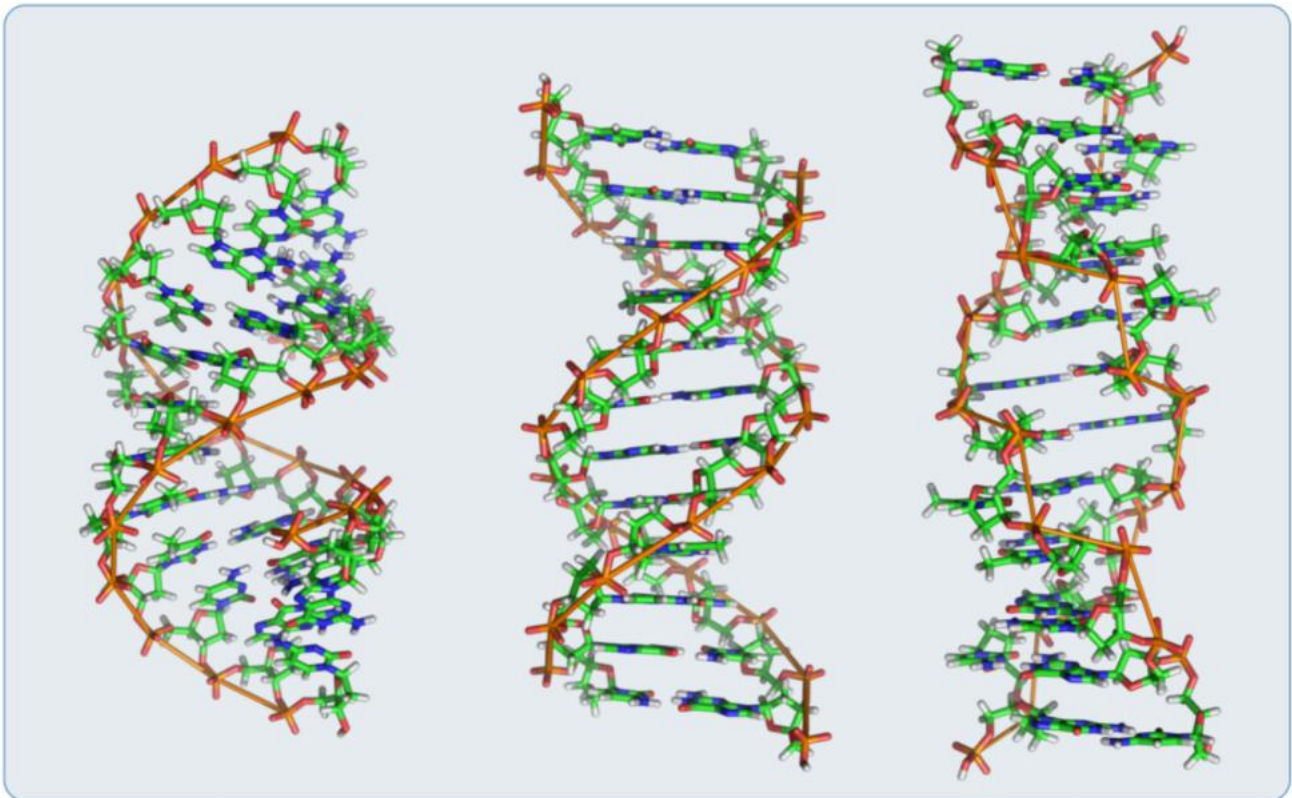


Z-DNA orbit (© Richard Wheeler).

dínica, en concreto la adenina con la timina a través de dos puentes de hidrógeno y la guanina con la citosina a través de tres puentes, manteniendo constante la anchura de la hélice, unos 20 Å.

- 5) La hélice es dextrógira, gira sobre su eje mayor hacia la derecha, siendo el paso de rosca de la hélice de 34 Å, que corresponde a 10 nucleótidos o 10 pares de bases, separadas 3,4 Å medido a lo largo del eje de la hélice.
- 6) La hélice presenta dos surcos de distinta anchura, el surco mayor y el menor.

La estructura descrita corresponde a la forma denominada B-ADN o de Watson y Crick, la forma mayoritaria en condiciones fisiológicas. Se han descrito también otras estructuras que posiblemente corresponden a cambios de conformación cuando se desarrollan algunas de las funciones de la molécula. La flexibilidad de la hélice permite estos cambios de forma, proporcionando una idea del dinamismo y la capacidad de modificación que presenta el ADN.



A-DNA, B-DNA y Z-DNA (© Richard Wheeler).

La forma A-ADN, se encuentra en uno de los pasos de la transmisión de la información, cuando se forma un híbrido de ADN-ARN. Es una hélice dextrógira más corta y ancha que el B-ADN, donde las bases se sitúan más inclinadas con respecto al eje de la hélice.

La forma Z-ADN, se denomina así por la disposición en zig-zag de los grupos fosfato, es una hélice levógira más larga y estrecha que el B-ADN, y su función aún está por clarificar.

La pérdida de los enlaces de hidrógeno que sostienen la estructura secundaria produce la desnaturización del ADN. Puede realizarse experimentalmente por elevación de la temperatura o del

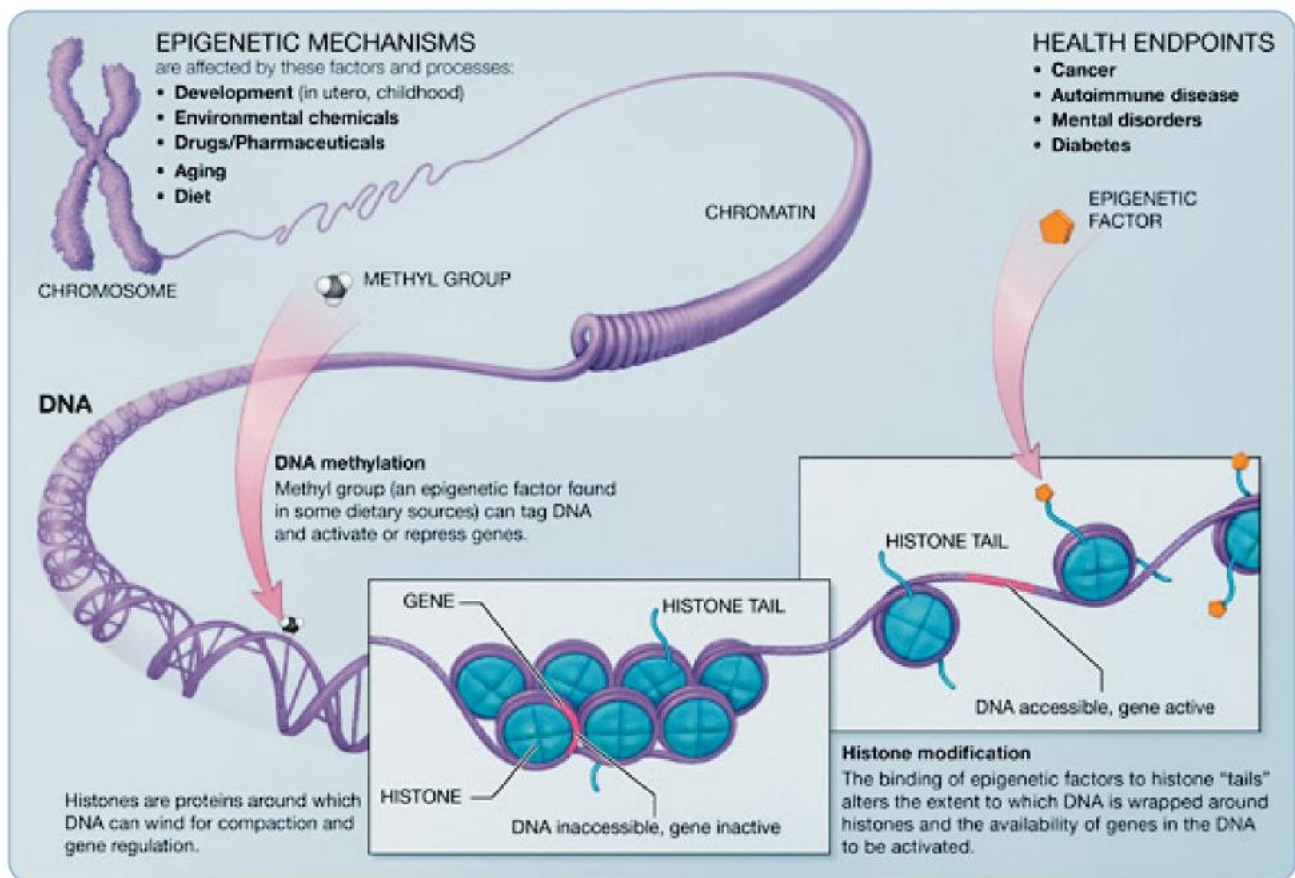


pH, y consiste en la separación de las hebras; el proceso es reversible y pueden volver a formarse los enlaces o a renaturalizarse.

La estructura terciaria de la molécula de ADN puede en una primera aproximación, adoptar dos tipos, el ADN circular (ADN bacteriano, vírico o mitocondrial) en el que los extremos de las cadenas están unidos; o bien, el ADN lineal, mayoritario en células eucariotas, con extremos libres. Tanto uno como otro experimentan plegamientos para formar estructuras más compactas.

Las curvaturas o torsiones de la doble hélice aparecen con secuencias ricas en adenina, permitiendo cambios de dirección específicos, en algunos casos el giro es causado por la unión con proteínas. Las secuencias de ADN con repeticiones invertidas o palíndromos (como en los términos "solos" o "radar", que pueden ser leídos indistintamente de derecha a izquierda o de izquierda a derecha) pueden formar horquillas y estructuras en cruz en el ADN. En las moléculas de ADN circulares existen superenrollamientos, que pueden ser positivos o negativos según coincidan o no con la dirección de la doble hélice.

Uno de los sistemas que utilizan las larguísimas moléculas de ADN lineal para empaquetarse es utilizar proteínas nucleares, siendo las histonas las más abundantes. Las histonas son proteínas de pequeño tamaño, que por su composición aminoacídica, abundantes en arginina y lisina, están cargadas positivamente. Existen cinco tipos de histonas denominadas H1, H2A, H2B, H3 y H4.



Epigenetic mechanisms (© National Institute of Health).

Dos copias de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 se asocian formando un complejo octamérico sobre el que se enrolla en dos vueltas un segmento de ADN de 146 pares de bases, formando una unidad de empaquetado denominada nucleosoma. El ADN que queda entre nucleosoma y nucleosoma, puede tener de 4 a 104 pares de bases, se denomina ADN espaciador y se relaciona con la histona H1; en el hombre el ADN espaciador tiene entre 30 y 40 pares de bases, aunque en algunos tipos celulares como las neuronas casi no hay.

Largas cadenas de nucleosomas, a manera de cuentas de un collar forman la fibra básica de cromatina, que se pliega formando una hélice con 6 nucleosomas por cada vuelta denominada fibra gruesa de cromatina. Continúa el empaquetamiento mediante diversos grados de superenrollamiento añadidos, en los que participan otras proteínas nucleares no histonas, logrando de esta forma el máximo grado compactación, formando la eucromatina que ocupa un espacio reducido, unas 100 veces menor que la molécula totalmente distendida.



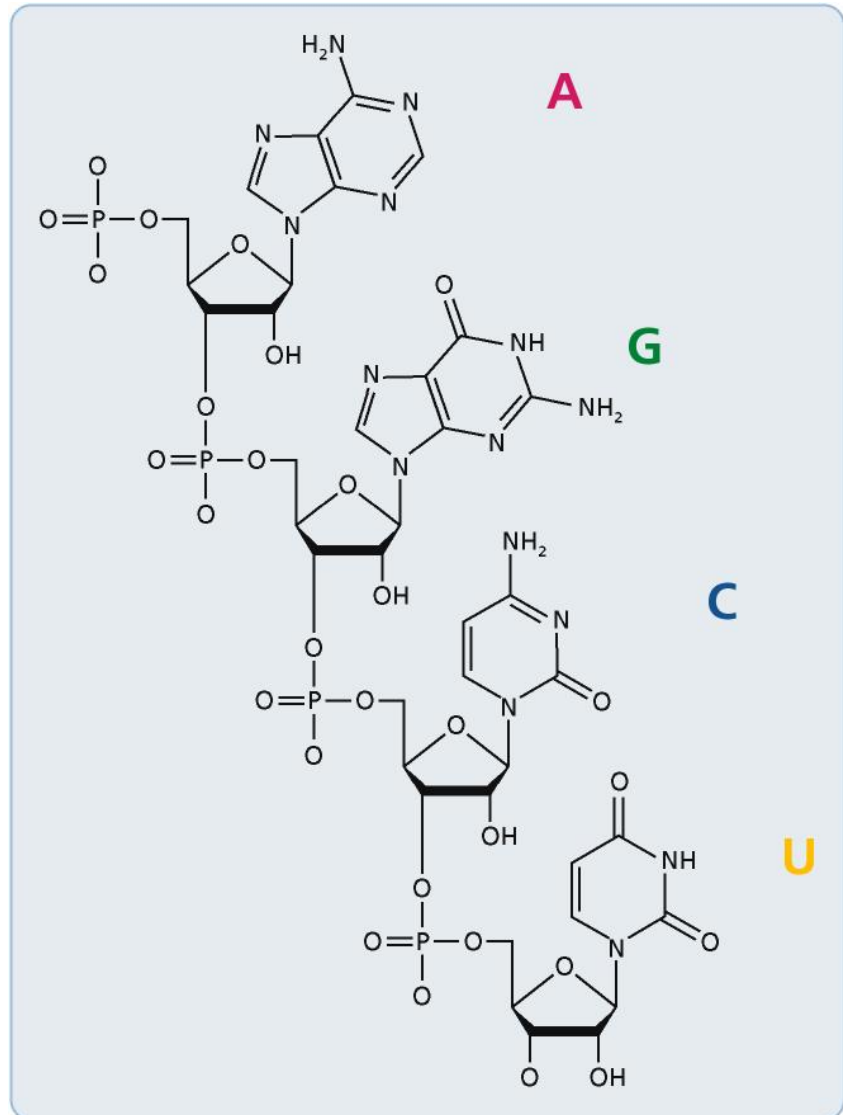
## ARN

Las moléculas de ARN son más ubicuas y variadas que las de ADN, se encuentran tanto en el núcleo como en el citoplasma celular, existiendo moléculas de ARN que pueden ser diferenciados por su localización, tamaño, conformación y función.

### Características estructurales del ARN

La estructura primaria del ARN es una sola cadena polinucleotídica, (son monocatenarios), formada por ribonucleótidos, cuyas bases son A,G,C y U. En algunos tipos de ARN son frecuentes las bases secundarias y las modificadas químicamente. Las moléculas de ARN tienen en su composición cantidades de bases muy variadas, y a diferencia del ADN no hay ninguna relación numérica entre ellas. La longitud de la cadena va de los ARN más pequeños con unos 70 nucleótidos hasta los más grandes de más de 10.000.

La estructura secundaria se forma a través de determinados segmentos de la cadena, complementarios y antiparalelos, que emparejan sus bases mediante puentes de hidrógeno intracatenarios. Estas regiones bicatenarias se denominan horquillas y son el tipo más común de estructura secundaria, las regiones monocatenarias aisladas por las horquillas son los bucles o lazos. De todos los ARNs descritos, los que mejor caracterizados están son los ARN de transferencia, Su estructura primaria formada por una cadena de nucleótidos relativamente corta, ha permitido conocer sus secuencias y sus siguientes niveles de estructuración. La estructura secundaria es muy parecida en todos ellos, a través de enlaces intracatenarios entre las bases adopta una forma denominada en "hoja de trébol".



La estructura terciaria corresponde a plegamientos de la molécula, de los cuales se conoce relativamente poco. De todos ellos sólo los mismos ARNt están bien caracterizados, conociéndose la posición en el espacio de las horquillas y bucles con una forma que se describe como "L compacta".

### **Tipos de ARN**

El ARN es el ácido nucleico más abundante en la célula. Las funciones de los más importantes serían:

- 1) ARN nuclear heterogéneo (ARNnh)**, localizado en el núcleo, es el que presenta un mayor tamaño molecular ya que es la molécula origen del resto de los ARN celulares. Al fragmentarse se obtienen el resto de los ARNs.
- 2) ARN nuclear pequeño (ARNsn)**, situado en el núcleo como el anterior es de menor tamaño, de ahí su nombre (s de small, pequeño) y presenta actividad catalítica.
- 3) ARN ribosomal (ARNr)**, es una de las moléculas que componen los ribosomas, es el más abundante de todos ellos (75%) y en cada ribosoma se encuentran en grandes cantidades y tipos que se distinguen y nombran por su tamaño.
- 4) ARN de tranferencia (ARNt)**, es uno de los menores ARNs ya que está formado por unos 85 nucleótidos, intervienen en la síntesis de proteínas permitiendo que los aminoácidos se unan con la secuencia correcta.
- 5) ARN mensajero (ARNm)**, de tamaños muy variados es el responsable del tránsito de información entre los genes y las proteínas. Si la información que lleva el ARNm sirve para sintetizar más de un polipéptido se le denomina ARNm policistrónico. En el caso de las células eucariotas, el ARNm es monocistrónico ya que sólo lleva información para un polipéptido.
- 6)** Existen también numerosos virus que contienen ARN como único material genético.

## **TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA**

La información genética que caracteriza a una especie y a un individuo de la misma, está contenida en el ADN y dentro de éste, en las secuencias de bases que contienen la información para la síntesis de proteínas. El trasvase de información desde unas moléculas a otras, se realiza en dos pasos y con la participación de moléculas intermediarias. Estas dos etapas se denominan transcripción y traducción.

La **transcripción** consiste en el paso de información desde un segmento concreto de la molécula de ADN (gen), a una molécula de estructura muy similar que es el ARNm , el cual también va a utilizar para transportar la información una secuencia de bases.

La **traducción** consiste en el paso de la información dada en secuencia de bases, a una información dada en secuencia de aminoácidos, correlacionando las diferentes combinaciones de bases con el correspondiente orden de aminoácidos en la proteína.

Por último la capacidad de pasar la información genética de padres a hijos, o bien sólo entre las consecutivas generaciones celulares en el mismo organismo, es posible realizarlo a través de la duplicación del material genético que se denomina copia o replicación del ADN.