

ÁCIDOS NUCLEICOS

1. Concepto e importancia biológica.

El Ácido ribonucleico (ARN) y el Ácido desoxirribonucleico (ADN) son macromoléculas que intervienen en el almacenamiento y en la transferencia de la información genética. Son responsables de la fabricación de las proteínas y, por tanto, del perfecto funcionamiento de la célula. Constituyen, en conjunto, entre el 5 y el 10% del peso seco.

Casi siempre forman nucleoproteínas, ya que suelen unirse a determinados tipos de ácidos como las histonas.

Ambas macromoléculas poseen una importancia manifiesta por el hecho de que, en conjunto, dirigen y llevan a cabo la síntesis de proteínas y, por tanto, de los enzimas necesarios para el funcionamiento celular. El ARN se localiza tanto en el citoplasma celular como en el núcleo en células eucariotas, en mitocondrias y en cloroplastos, mientras que el ADN se sitúa en el núcleo de la célula formando la cromatina, y también en cloroplastos y mitocondrias, aunque en menor cantidad. Por otra parte, el ADN es el vehículo de la herencia que se transmite de padres a hijos, de generación en generación.

2. Nucleótidos. Enlace fosfodiéster. Funciones de los nucleótidos.

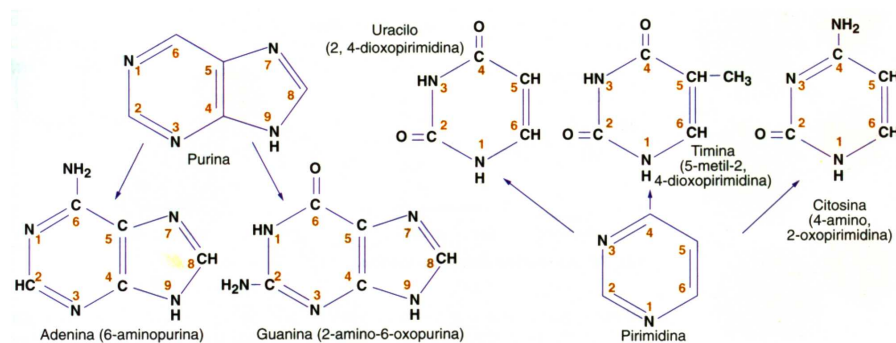
2.1. Estructura general de los nucleótidos.

Los ácidos nucleicos son polinucleótidos, polímeros de unidades denominadas **nucleótidos**, que están constituidos por una base nitrogenada, una pentosa y una molécula de ácido fosfórico.

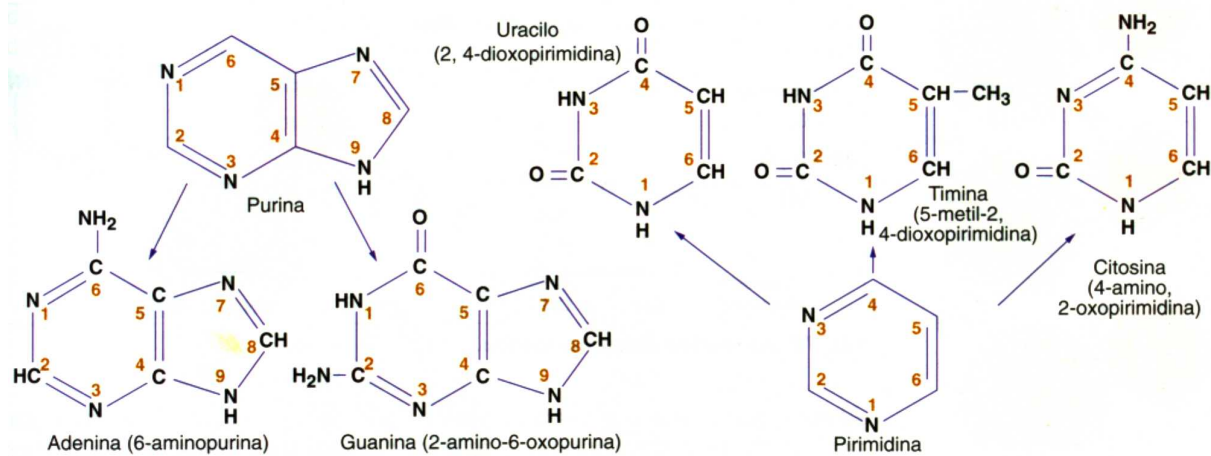
a) El Ácido fosfórico (H_3PO_4) forma enlace éster con el carbono 5' de la pentosa.

b) Pentosas: el ARN presenta la β-D-ribofuranosa, mientras que el ADN lleva la β-D-2'-desoxirribofuranosa. Los carbonos de las pentosas tienen numeración prima para diferenciarlos de los átomos de la base nitrogenada.

c) Bases nitrogenadas. Las que forman parte de los ácidos nucleicos son de dos tipos: púricas (derivan de la purina) y pirimidínicas (derivan de la pirimidina). Púricas son la adenina (A) y la guanina (G); y pirimidínicas son: citosina (C), timina (T) y uracilo (U).



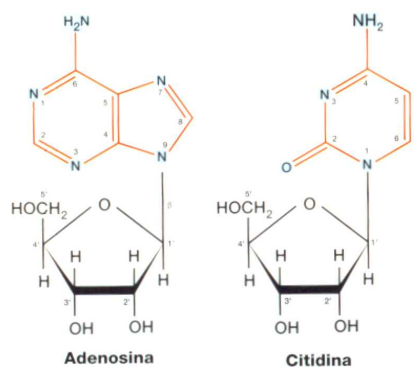
En el ADN hay A, G, C y T; y en el ARN, A, G, C y U.



2.2. Nucleótidos: organización química y nomenclatura.

Formados por la unión de una pentosa y una base nitrogenada. Según la pentosa, tendremos desoxirribonucleótidos (con desoxirribosa) y ribonucleótidos (con ribosa).

La unión se realiza mediante un enlace N-glucosídico entre el carbono 1' de la pentosa y el nitrógeno 1, si la base es pirimidínica, o el 9 si es purínica.



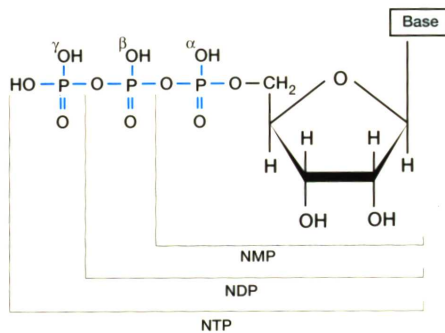
Los nucleótidos se nombran como sigue:

	ARN	ADN
Adenina	Adenosina	Desoxiadenosina
Guanina	Guanosina	Desoxiguanosina
Citosina	Citidina	Desoxicitidina
Timina		Desoxitimidina
Uracilo	Uridina	

2.3. Nucleótidos: nucleótidos fosforilados.

Los ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos se encuentran libres en la célula en cantidades significativas. Resultan de la unión de ácido fosfórico al carbono 5' de la pentosa de un nucleótido; son ésteres fosfóricos de los nucleótidos.

Así, tenemos tres tipos de nucleótidos, según que estén monofosforilados, difosforilados o trifosforilados en el C 5'. En el caso de la Adenosina, tendremos:



Adenosina 5' monofosfato (AMP)

Adenosina 5' difosfato (ADP)

Adenosina 5' trifosfato (ATP)

2.4. El enlace fosfodiéster.

Los nucleótidos se unen mediante un enlace éster entre el carbono 3' de la pentosa y el ácido fosfórico unido al C5' del siguiente nucleótido. La unión entre el grupo OH del carbono 5' y un grupo OH del ácido fosfórico de un nucleótido es un enlace éster. Pero, además, uno de los dos grupos OH restantes puede establecer un nuevo enlace éster con el grupo OH del carbono 3' de otro nucleótido, estableciéndose un enlace fosfodiéster entre las pentosas de los dos nucleótidos y se denomina enlace nucleotídico. Se obtiene, por tanto, un dinucleótido y se pierde una molécula de agua.

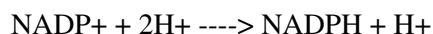
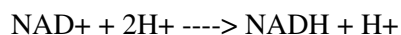
Como siguen quedando dos grupos OH libres al dinucleótido, se pueden establecer otros enlaces fosfodiéster para formar trinucleótidos, tetranucleótidos y, en general, polinucleótidos, llamados también Ácidos nucleicos, en los que siempre quedarán los dos extremos libres: el extremo 5' es el correspondiente al ácido fosfórico unido al C5' de la pentosa; y el 3', el correspondiente al C3' de la pentosa con el grupo OH libre. Estas cadenas de polinucleótidos constituyen la estructura primaria de los Ácidos nucleicos.

2.5. Nucleótidos que no forman parte de los Ácidos nucleicos.

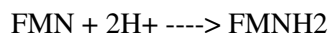
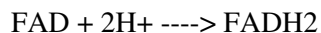
Los nucleótidos, además de su función estructural, pueden desempeñar importantes funciones como coenzimas y como intermediarios en el metabolismo energético. Pueden actuar como tales nucleótidos libres o bien formando parte de coenzimas.

a) **Coenzimas.** Intervienen en ciertas reacciones bioquímicas donde se intercambian grupos funcionales, hidrógenos, etc.

Piridín nucleótidos. Están constituidos por dos nucleótidos: uno de ellos tiene como base la nicotinamida, una vitamina del grupo B, la vitamina B3; el segundo nucleótido es el AMP. Existen dos tipos: **NAD+** (nicotinamin adenín dinucleótido) y **NADP+** (nicotinamin adenín dinucleótido fosfato), este último con un grupo fosfato más en la posición 2' del AMP. Ambos intervienen en la transferencia de protones de unas sustancias a otras.



Flavín nucleótidos. Son nucleótidos que contienen una base, la flavina, que es un derivado de la vitamina B2, la riboflavina. El **FMN** es un mononucleótido de flavina. El **FAD** es un dinucleótido formado por el FMN y un mononucleótido de adenina, el AMP. Son coenzimas que intervienen en las reacciones de transferencia de hidrógenos.



Coenzima A (CoA). Deriva del ácido pantotámico (vitamina B5) que queda unido a una molécula de ADP y un compuesto que posee un grupo -SH en un extremo de la molécula (β-mercaptoetilamina). Desempeña un papel muy importante en el metabolismo de los glúcidos y en el de los lípidos, transportando un grupo acetilo en reacciones que forman parte del ciclo de Krebs.

b) **Nucleótidos derivados del AMP.** En la célula, la adenosina monofosfato (**AMP**) puede sufrir la esterificación del ácido fosfórico con una segunda molécula con el aporte de energía, formando adenosina difosfato (**ADP**); y esta, a su vez, puede sufrir una nueva esterificación con otra molécula de ácido fosfórico con energía suficiente, obteniéndose adenosina trifosfato (**ATP**).



Si se hidroliza el ATP en ADP y este en AMP, en cada paso se libera energía química utilizable para realizar trabajo mecánico (contracción muscular, movimientos celulares), transporte de sustancias a través de la membrana, reacciones químicas endotérmicas, etc.

c) **Nucleótidos cíclicos.** Hay dos: el **AMPc** y el **GMPc**. Suelen ser segundos mensajeros, intermediarios de la acción hormonal y de la neurotransmisión química. Presentan el ácido fosfórico con dos enlaces éster de la misma ribosa: con el OH de los carbonos 3' y 5'.

d) **Otros nucleótidos de importancia.**

3. Tipos de ácidos nucleicos. Estructura, localización y funciones.

3.1. Introducción.

Son polinucleótidos unidos entre sí covalentemente mediante enlaces fosfodiéster. Las bases puricas y pirimidínicas constituyen cadenas laterales diferenciadas de la cadena polinucleotídica. Hay dos tipos: **ARN** y **ADN**. El **ARN** contiene β-D-ribosa y cuatro tipos de bases nitrogenadas: A, G, C y U; el **ADN** posee β-D-2'desoxirribosa y cuatro tipos de bases nitrogenadas: A, G, C y T.

3.2. Ácido desoxirribonucleico (ADN).

3.2.1. Introducción histórica.

En 1869, Miescher aisló nucleos a partir de pus de vendajes de un hospital y comprobó que existía una sustancia rica en fósforo que llamó nucleína.

A principios del siglo XX se comprobó que contenía un ácido fosfórico, azúcares y bases nitrogenadas.

En los años veinte, Levene comprobó³ que en el ADN había nucleótidos formados por desoxirribosa, fosfato y una base nitrogenada (A, G, C o T).

Hacia 1950, tras las investigaciones de Avery, MacLeod y McCarty, se aceptó³ que el ADN debía ser la molécula genética.

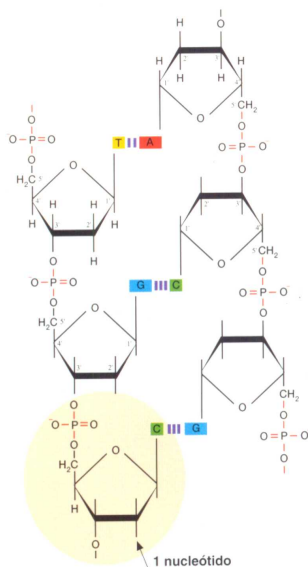
Al iniciarse la década de los cincuenta, Wilkins y Rosalind Franklin realizaron estudios sobre el ADN utilizando para ello la difracción de rayos X. Demostraron que poseía una estructura ordenada, helicoidal, de dos cadenas o hebras, con las bases de los nucleótidos apiladas y con los planos separados por una distancia de 3,4 Å.

También por aquellas fechas, Chargaff comprobó³ que, en muchos organismos, las cantidades de A y de T por un lado, y C y G por otro, eran aproximadamente iguales.

Todos estos, y otros descubrimientos, permitieron que Watson y Crick elaboraran el modelo de la doble hélice. En el año 1953 publicaron un artículo en la revista *Nature*, en el que describieron lo que hoy se conoce como ADN-B y el posible modelo de replicación del ADN, por el que obtuvieron unos años más tarde el premio Nobel. Fue un descubrimiento fundamental para la biología molecular.

3.2.2. Estructura del ADN.

Al igual que en las proteínas, podemos distinguir en el ADN varios niveles estructurales, aunque en algunos casos no intervenga el mismo tipo de enlace: estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, aunque algunos autores hablan de estructura primaria, secundaria, y otros niveles de complejidad superior.



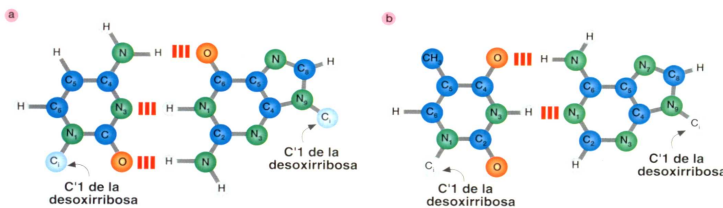
1-

Estructura primaria. Constituida por la secuencia de desoxirribonucleótidos 5' monofosfato, formando una sola cadena o hebra. En ésta se distinguen dos partes: un esqueleto formado por desoxirribosas unidas por enlace fosfodiéster; y las diferentes bases nitrogenadas alineadas y orientadas hacia el exterior, que diferencian las distintas moléculas de ADN. En la secuencia de bases reside la información necesaria para la síntesis de las proteínas.

2- Estructura secundaria. De acuerdo con el modelo tridimensional de la doble hélice de Watson y Crick, la estructura secundaria del ADN presenta varias características:

1. La doble hélice estará formada por dos cadenas o hebras de polinucleótidos unidos mediante enlaces fosfodiéster entre las pentosas, apareadas en toda su longitud.

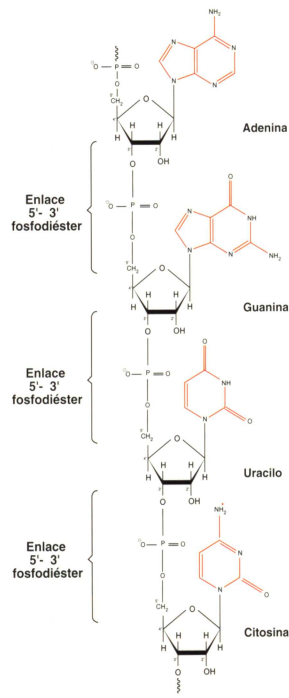
2. Las dos cadenas son antiparalelas (con los extremos 5'-3' orientados en sentido contrario).
3. Las hebras se mantienen equidistantes (20 Å) y se encuentran enrolladas hacia la derecha. Cada vuelta mide 34 Å (3,4 nm) y tiene 10 nucleótidos.
4. Los grupos fosforico, hidrofílos, están hacia fuera de la doble hélice.
5. Las bases se dirigen hacia el centro del eje imaginario de la doble hélice, formando un plano casi perpendicular al eje.
6. Cada base se enfrenta a otra del nucleótido que hace el número diez, siempre una base grande (purica) frente a una pequeña (pirimidica), por lo que las dos hebras no son iguales, sino complementarias.
7. Las bases se enfrentan estableciendo enlaces de hidrógeno: C:G establecen tres puentes de hidrógeno; y A:T, sólo dos.



8. La doble hélice tiene enrollamiento plectonómico: para separarlas hay que desenrollarlas.

3- **Estructura terciaria.** La fibra de ADN de doble hélice queda estabilizada cuando se asocia a proteínas histonas, formando lo que se denomina un nucleosoma, que está constituido por 8 moléculas de histonas rodeadas por dos vueltas de doble hélice de ADN. El conjunto de nucleosomas unidos es la cromatina que también se denomina "collar de perlas" o fibra nucleosómica, y constituye la estructura terciaria.

4- **Estructura cuaternaria.** La estructura cuaternaria vendrá determinada por los nuevos plegamientos de la cromatina alrededor de otras proteínas, las protaminas, para formar el cromosoma.



3.3. El ARN.

3.3.1. *Características.*

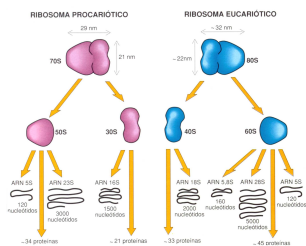
Son polímeros de ribonucleótidos 5' monofosfato unidos por enlace fosfodiéster igual al del ADN, formando una cadena lineal simple. Químicamente se diferencia del ADN en la existencia de ribosa frente a la desoxirribosa; y la presencia de uracilo y la ausencia de timina. El ARN se fabrica a partir de fragmentos de ADN.

En algunos tipos de ARN, especialmente en el de transferencia, se localizan bases especiales derivadas de éstas, aunque son siempre minoritarias.

El ARN presenta estructura primaria casi exclusivamente, aunque en algunos casos, las cadenas pueden emparejarse y establecer puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas enfrentadas formando fragmentos cortos en doble hélice, dando a estos ARN (ARNm) el aspecto de una hoja de trébol que podrá considerarse como estructura terciaria.

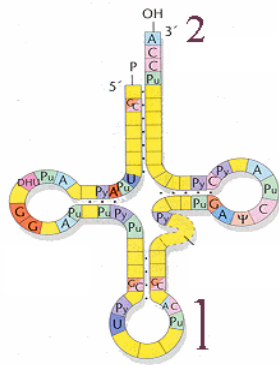
3.3.2. *Tipos de ARN.*

Según su estructura y su función, se divide en cuatro tipos diferentes:



1- **ARNr.** Constituido por moléculas lineales de diferente tamaño que se unen a un número considerable de moléculas de proteína para formar un ribosoma (proteínas ribosómicas). Es el ARN de mayor tamaño y el más abundante.

2- **ARNm.** Sólo un filamento (estructura primaria). Su función es el transporte de la información del ADN desde el núcleo hasta el citoplasma para la síntesis de las proteínas que precisa la célula, con la intervención de los ribosomas. Tiene una vida muy corta: cuando ha terminado su función, se degrada.



3- **ARNt.** Formado por un solo filamento de ARN. Se encuentra en el citoplasma y es el más pequeño de todos con unos 80 nucleótidos. Su función es el transporte de aminoácidos hasta los ribosomas mientras leen el mensaje genético contenido en el ARNm.

Posee algunos nucleótidos raros y suele contener uno o dos ribonucleótidos de timina.

Tiene estructura en forma de hoja de trébol (con cuatro o cinco brazos) como consecuencia de que algunas regiones presentan estructura secundaria con formación de puentes de hidrógeno (A-U, C-G) para originar una doble hélice. Este conjunto adopta en el espacio un aspecto de L, que constituye la estructura terciaria.

En el extremo del brazo largo de la L queda situado un bucle o lazo con el llamado anticodón, secuencia de tres bases complementarias del trío de bases del ARNm denominado codón. Según sea el anticodón, así será el aminoácido que transporta el ARNt.

En el extremo del brazo corto de la L quedan los extremos 3' y 5' de la cadena de polirribonucleótidos. El extremo 3' de la cadena tiene siempre la secuencia de bases CCA; a este nucleótido terminal de adenina se une el aminoácido específico que va a ser transportado. En el extremo 5', por su parte, siempre hay un nucleótido con guanina.

4- **ARNn.** También llamado transcrito primario, y también ARNhn (heterogéneo nuclear). Es un ARN recién sintetizado en el proceso de transcripción. Se encuentra en el núcleo y es precursor de los demás tipos de ARN.

3.3.3. Los Ácidos nucleicos, portadores de la información genética.

Una secuencia determinada de ADN es una sucesión codificada de información genética que significa fabricar una proteína; y el conjunto de las secuencias de un organismo es su genoma.

Pero sólo una parte de toda la secuencia del ADN puede ser leída y, después, traducida en forma de proteínas: son los genes.

Para que un gen se exprese deberá ser transcrito en una molécula de ARNm: a cada gen le corresponde un ARNm. Este proceso es la transcripción. Y, después, será traducido en forma de proteína.

Se puede resumir en el denominado *Dogma central de la biología molecular*:

ADN ----- ARN ----- Proteína

El uridil difosfato (**UDP**) actúa como transportador de moléculas de monosacáridos en los procesos de síntesis de polisacáridos. El guanil difosfato (**GDP**). Interviene en el ciclo de Krebs captando energía para transformarse en **GTP**, con poder energético similar al **ATP**.