

TEMA 5: LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

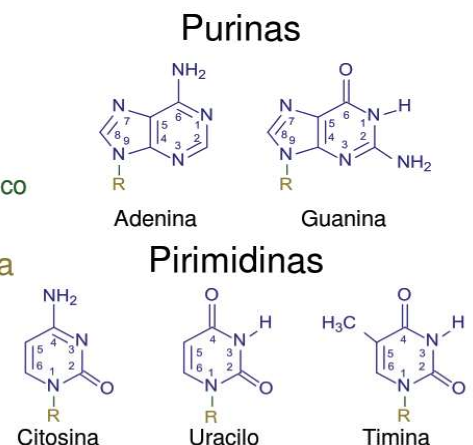
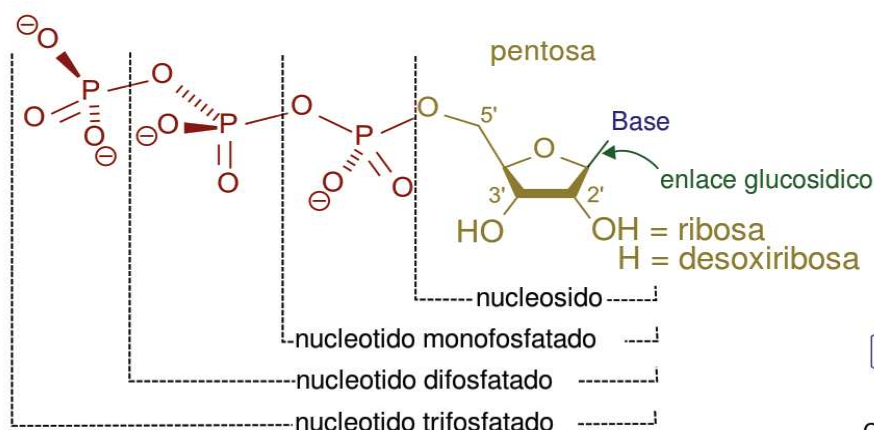
¿Qué entendemos por ÁCIDOS NUCLEICOS?

Son biomoléculas de elevado peso molecular formadas por C, H, O, N y P. Se encargan del almacenamiento, interpretación y transmisión de la información genética. Los ácidos nucleicos son polinucleótidos (polímeros formados por monómeros llamados nucleótidos). Normalmente se encuentran asociados a proteínas, como las histonas o las protaminas presentes solo en los espermatozoides.

1. Estructura de los NUCLEÓTIDOS y NUCLEÓSIDOS:

Los **nucleótidos** están formados por una pentosa, un ácido fosfórico y una base nitrogenada:

- **Pentosa:** Sus carbonos se numeran del 1' al 5' para diferenciarlos de los carbonos de la base nitrogenada. La ribosa tiene un –OH en el carbono 2' y está en el ARN. La desoxirribosa pierde ese –OH, presentando solo dos –H en 2' y forma parte del ADN.
- **Ácido fosfórico:** En los nucleótidos del ADN y ARN hay un fosfato que se une a la pentosa por un enlace FOSFOÉSTER al carbono 5' de la pentosa. El ácido fosfórico, suele comportarse como ácido, liberando H^+ y quedando cargado negativamente (por eso a los ácidos nucleicos se les llama polianiones y se desplazan hacia el polo positivo en la electroforesis de agarosa). En otras moléculas, puede haber hasta 3 fosfatos como en el ATP (Adenosín-trifosfato/ Adenosina-5'-trifosfato).
- **Base Nitrogenada:** A / G son bases púricas (nombre pequeño → fórmula grande: 2 ciclos con N) y las bases pirimidínicas (nombre largo → fórmula pequeña con 1 solo ciclo) son C, T (ADN) y U (ARN). Se une al carbono 1' de la pentosa por un enlace N-glucosídico.



En cambio, los **nucleósidos** están formados solo por la pentosa y la base nitrogenada (NO TIENEN EL FOSFATO COMO LOS NUCLEÓTIDOS). Se denominan timidina, uridina y citidina (-idina si es base pirimidina) y adenosina y guanosina (-osina si son purinas). Además se le añade el prefijo desoxi- si la pentosa es la desoxirribosa por tanto:

- **Ribonucleósidos** : Adenosina, Guanosina, Citidina y Uridina.
- **Desoxirribonucleósidos** : Desoxiadenosina, Desoxiguanosina, Desoxicitidina y Desoxitimidina

Para nombrar el nucleótido correspondiente, se añade el fosfato p.ej. Desoxiadenosin-5'-monofosfato.

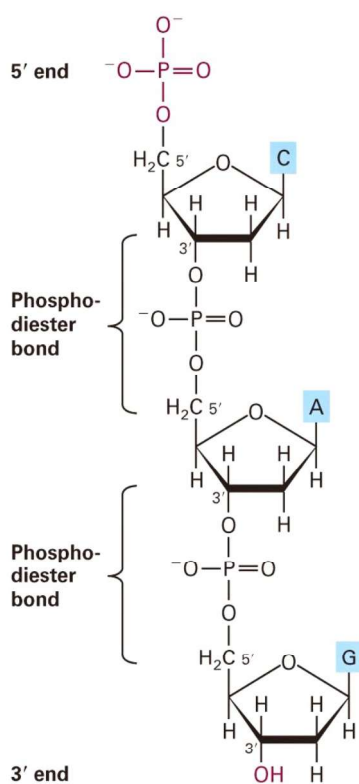
Al hablar de nucleótidos, normalmente pensamos en los que forman parte de los ácidos nucleicos, ADN o ARN. No obstante, existen otros nucleótidos con gran importancia en el metabolismo celular. Se trata de moléculas energéticas como el **ATP** (adenosín-5'-trifosfato) o el **GTP** (guanosín-5'-trifosfato) y de coenzimas y precursores de vitaminas como el **NAD** (nicotinamín adenín dinucleótido), el **NADP** (nicotinamín adenín dinucleótido fosfato) o el **FAD**: (flavín adenín dinucleótido).

¿Qué es un ENLACE FOSFODIÉSTER o ÉSTER FOSFÓRICO?

Se llama también enlace nucleotídico porque une nucleótidos en la cadena de un ácido nucleico. Un mismo grupo fosfato forma un enlace fosfoéster con el -OH en posición 5' de un nucleótido y con el -OH en posición 3' del siguiente nucleótido de la cadena. Por eso se llama enlace **FOSFODIÉSTER**.

Por tanto, en una cadena de nucleótidos habrá siempre un extremo con el grupo 5' libre (el del fosfato) y otro con el grupo-OH libre en el carbono 3'. **SI NO ESPECIFICA LO CONTRARIO, EL ADN SE ESCRIBE EN SENTIDO 5'->3'.**

2. Clasificación de los ÁCIDOS NUCLEICOS:



Los ácidos nucleicos pueden presentarse como una única cadena o hebra (monocatenarios) o, debido a la complementariedad entre bases (C ≡ G y A=T), como una doble cadena/ hebra (bicatenarios). Además pueden ser lineales o circulares. Los virus son los únicos que tienen ADN monocatenario, lineal o circular) y ARN bicatenario. La información genética de varios virus, como los coronavirus, es ARN monocatenario al igual que es ARN monocatenario el ARNm, ARNt y ARNr de organismos eucariotas y procariotas.

DNA o ADN Ácido desoxirribonucleico	Monocatenario 1 hebra	Lineal	Virus
		Circular	
	Bicatenario 2 hebras	Lineal	Núcleo de células eucariotas, virus
		Circular	Bacterias, mitocondrias, cloroplastos, virus
RNA o ARN Ácido ribonucleico	Monocatenario	ARN mensajero (RNAm)	
		ARN transferente (RNAt)	
		ARN ribosómico (RNAr)	
		Virus como el de la gripe, el VIH o los coronavirus	
	bicatenario	Reovirus --> lengua azul de las vacas	

3. Estructura del ADN:

El ADN es una macromolécula de elevado peso molecular (también se llama polinucleótido) formada por desoxirribonucleótidos, con desoxirribosa como pentosa y A, T, G y C como bases nitrogenadas. Al igual que las proteínas presenta varios niveles estructurales, desde la estructura primaria (enlaces fosfodiéster), estructura secundaria (doble hélice con enlaces de H) hasta la terciaria y otros niveles de empaquetamiento.

3.1. Estructura primaria

Es la secuencia ordenada de nucleótidos de una cadena de ADN. Presenta un esqueleto de fosfatos y pentosas del que parten las bases nitrogenadas (A, G, C, T). En la estructura primaria reside la información necesaria para la síntesis de proteínas, por lo que cambios o mutaciones en la secuencia de nucleótidos alterarán la información genética.

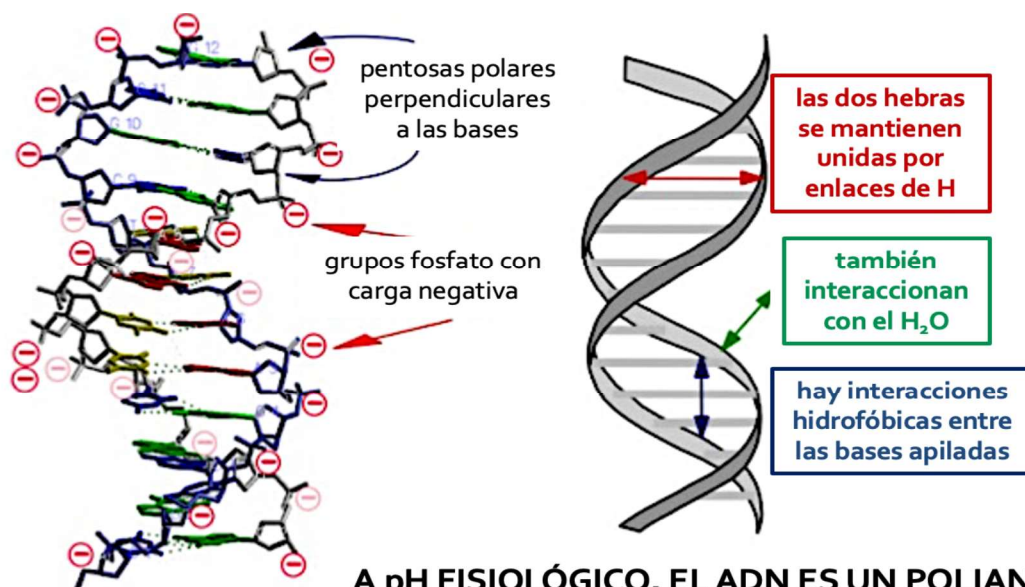
3.2. Estructura secundaria (doble hélice)

Es la disposición espacial que adoptan las dos cadenas de nucleótidos dispuestas en doble hélice y con las bases enfrentadas y unidas mediante enlaces de H. Se trata de una especie de escalera de caracol, siendo los lados de la escalera las cadenas lineales de nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster mientras que los peldaños de la escalera son las bases nitrogenadas que sobresalen de ambas cadenas unidas mediante enlaces de H (siempre se une una base púrica con una pirimidínica).

Esta estructura se dedujo a partir de los siguientes datos:

- En 1950, Chargaff llegó a la conclusión de que existe una regla constante en el ADN eucariota: la proporción de bases púricas y pirimidínicas es siempre la misma y que $A/T=1$, $G/C=1$.
- En ese mismo año (1950) Wilkins y Rosalind Franklin dedujeron, al analizar el ADN mediante difracción de rayos X, que era una molécula helicoidal con un diámetro constante de 2 nm (nanómetros), o lo que es lo mismo 20 Å (Angström), ya que $1\text{ nm} = 10\text{ Å} = 1 \times 10^{-9}\text{ m} = 1 \times 10^{-6}\text{ mm}$.
- A partir de esos datos, en 1953, **Watson y Crick** propusieron la estructura de **doble hélice del ADN**:
 - Las cadenas presentan un esqueleto de pentosas y fosfatos hacia el exterior, con las bases nitrogenadas de ambas cadenas hacia el interior y enfrentadas estableciendo enlaces de H.
 - Es una hélice dextrógira (gira hacia la derecha).
 - Las 2 hebras son antiparalelas (si una va en sentido 3' → 5' y la otra en 5' → 3').
 - Son complementarias (cada A de una cadena se une mediante dos enlaces de H a una T de la otra cadena y cada G se une mediante tres enlaces de H a una C: (A=T, G≡C). *Esta vez la Guardia Civil NO va en pareja.*
 - El enrollamiento es plectonémico (las cadenas giran alrededor de un eje imaginario y no pueden ser separadas sin desenrollar ambas a la vez).
 - Las bases nitrogenadas son estructuras planas perpendiculares al eje de la doble hélice y se encuentran a una distancia entre ellas de 0,34 nm (=3,4 Å). Cada 10 pares de bases (pb), es decir, cada 3,4 nm (=34 Å), la doble hélice da una vuelta.
 - El diámetro de la doble hélice es de 2 nm (=20 Å).
 - Presenta dos surcos de distinto tamaño, un surco mayor y uno menor, que se van repitiendo.

La anterior es la **forma B del ADN**, la más común y mayoritaria en las células. Pero además, el ADN puede encontrarse en forma Z (es levógira e irregular) y en forma A (es como la forma B pero deshidratada, más ancha y corta y solo ha sido observada en el laboratorio).

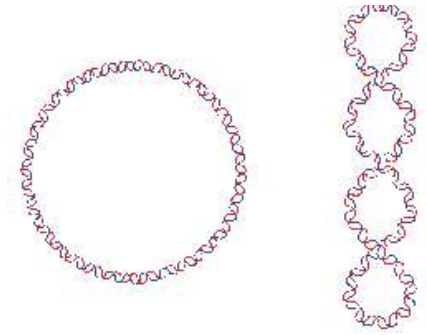


A pH FISIOLÓGICO, EL ADN ES UN POLIANIÓN

3.3. Estructura terciaria del ADN y niveles de empaquetamiento

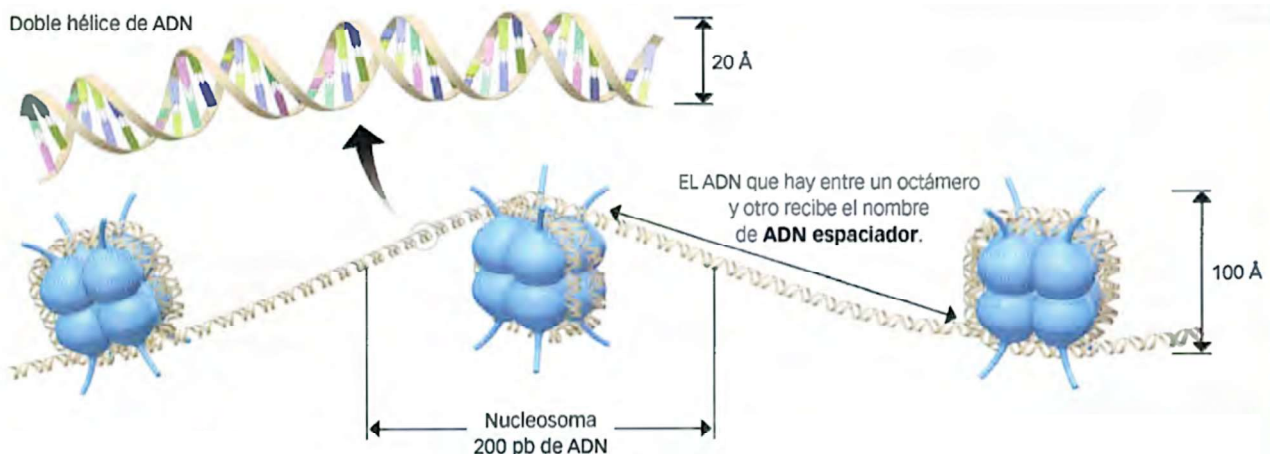
En el ADN circular de las bacterias, la estructura 3^{aria} consiste en un superenrollamiento de la doble hélice para así ahorrar espacio.

En el ADN eucariota, sí que se dan niveles superiores de empaquetamiento gracias a la asociación de ADN con proteínas (llamadas histonas; solo en espermatozoides el ADN se asocia a otras proteínas más pequeñas, las protaminas). Se define la **cromatina** como una estructura fibrilar que se presenta en el núcleo interfásico y que está formada por ADN asociado a proteínas llamadas histonas.



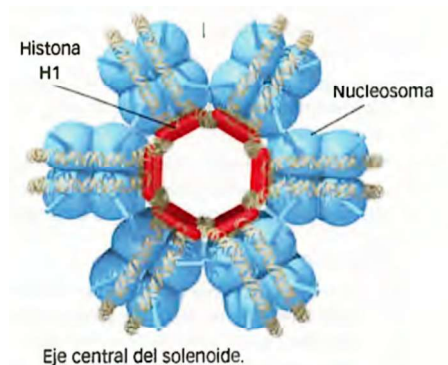
Comenzamos con la doble hélice de ADN que tiene un diámetro de 2nm (=20 Å), esta se empaqueta con ayuda de las histonas para formar la cromatina en el siguiente orden:

1º) Collar de perlas: Fibra de cromatina de 10 nm (100 Å) --> el ADN se encuentra así cuando la célula está en interfase (reposo, pues no se está dividiendo). Consiste en una sucesión de **nucleosomas** (que son como las *perlas* del collar) separadas por un **ADN espaciador**. Cada nucleosoma consta de ADN enrollado a un **octámero de histonas** (2 histonas de tipo H2A, 2 de H2B, 2 de H3 y 2 histonas de tipo H4: en total 8 histonas). Este modelo constituye la fibra de cromatina laxa. No obstante, cada nucleosoma puede asociarse a una nueva histona, la histona **H1**, constituyendo la fibra de cromatina condensada.

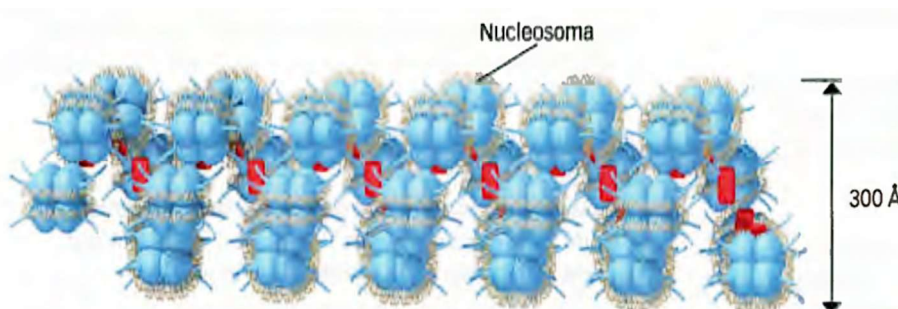


** Por tanto, se define nucleosoma como un nivel de organización de la cromatina que consta de 8 histonas y dos vueltas de ADN espaciador.*

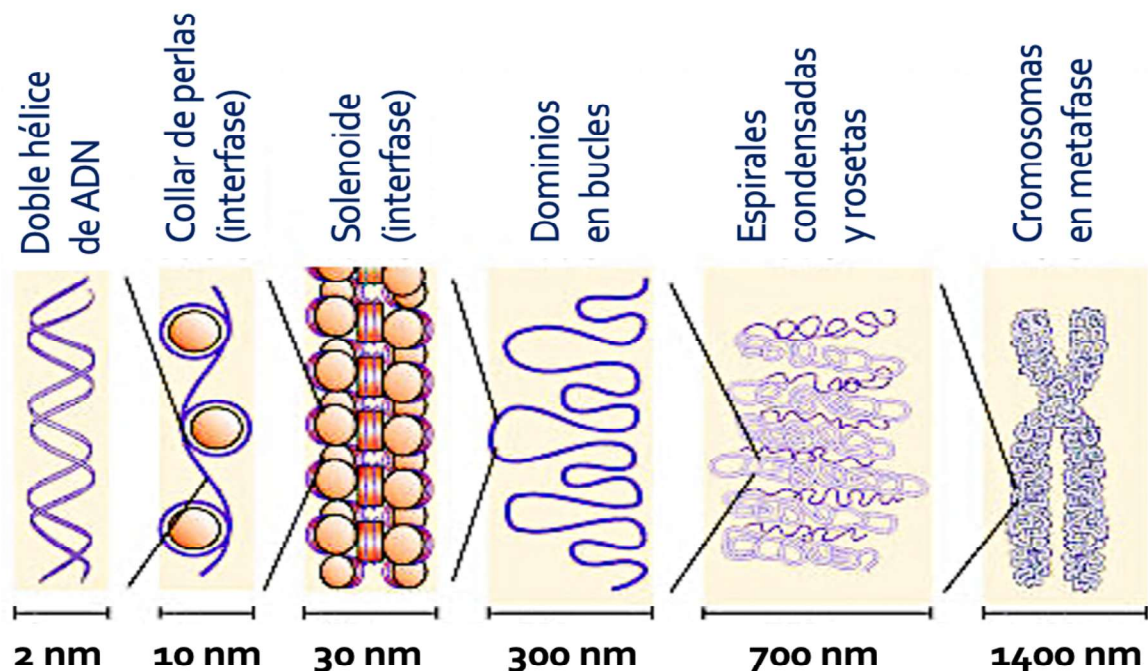
2º) Solenoide: Fibra de cromatina de 30 nm (300 Å) --> La fibra de 10 nm (=100 Å) se enrolla helicoidalmente presentando 6 nucleosomas por vuelta y las H1 se disponen formando el eje de la hélice. En el núcleo de la célula toda la cromatina se encuentra como fibra de 10 nm (=100 Å) y de 30 nm (=300 Å).



Las histonas son proteínas básicas y tienen carga positiva, de ahí su afinidad con los fosfatos con carga negativa del ADN



3º) Dominios en bucle --> Con la fibra de 30 nm (=300 Å) se reduce la longitud del ADN unas 40 veces. En los cromosomas, gracias a que la fibra de 30 nm forma una serie de bucles que a su vez se empaquetan en rosetas, la longitud del ADN se logra reducir hasta unas 10000 veces.



La cromatina interfásica, es decir la fibra de 10 nm y de 30 nm, se observa en el núcleo cuando está en interfase (no se está dividiendo), presenta aspecto fibrilar, está poco compactada y es muy activa metabólicamente (los genes se transcriben y se traducen). Sin embargo, cuando la célula va a dividirse, la cromatina sigue condensándose en dominios en bucle y en rosetas hasta llegar a formar cromosomas. Los cromosomas, que presentan el mayor grado de condensación de la cromatina, son ya observables al microscopio óptico, y no son activos metabólicamente. Al dividirse, en la metafase, en los cromosomas metafásicos se observan las dos cromátidas hermanas unidas por el centrómero situados en el plano ecuatorial de la célula.

4. Función del ADN:

El ADN es el portador de la información hereditaria, las instrucciones para la vida que se transmiten de generación en generación. El conjunto de información que cumple esta función en un organismo se denomina genoma, y el ADN que lo constituye, ADN genómico.

4.1. Propiedades del ADN:

Se encuentra en el núcleo celular de los eucariotas, además de pequeñas cantidades en las mitocondrias y cloroplastos. En procariotas, el ADN se encuentra en un cuerpo de forma irregular denominado nucleóide.

- ❖ **Estabilidad:** Aunque a veces se produzcan mutaciones, en condiciones normales, la molécula de ADN es muy estable, ya que contiene la información biológica y, por tanto, no debe poder alterarse con facilidad. Para duplicarse se separa en 2 hebras y cada una sirve de molde para la nueva cadena.
- ❖ **Desnaturalización:** Si el ADN se somete a T° cercanas a los 90-100 $^{\circ}$ C se rompen los enlaces de H que unen las bases, separándose las dos cadenas (*costará más de romper las uniones G≡C que las A=T por el número de enlaces de H que las mantienen unidas*). Ocurre lo mismo con variaciones de pH que también consiguen desnaturalizar el ADN. Los enlaces fosfato-pentosa-base al ser covalentes no se rompen (ni el enlace fosfodiéster ni el enlace N-glucosídico).

- ❖ **Renaturalización:** Si se restablecen las condiciones iniciales, el ADN vuelve a reunirse porque las bases son complementarias y se recupera su estructura. Esta es la base para la técnica de PCR.
- ❖ **Hibridación:** Si se desnaturaliza una mezcla de ADN de distintas especies, en la renaturalización aparecerán formas híbridas. Esto se llama hibridación del ADN.

5. Estructura del ARN:

El ARN es un polinucleótido, de menor peso molecular que el ADN y menos estable, compuesto por ribonucleótidos de adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U), nunca tiene timina (T). Excepto en algunos virus (como los reovirus), el ARN es monocatenario, es decir, está formado por una sola cadena de ribonucleótidos con estructura primaria que se unen siempre en el sentido 5'→3'. A veces, partes de la cadena se enrollan en doble hélice, presentando estructura secundaria y otras veces el ARN se asocia a proteínas, por lo que también presenta estructura terciaria. El ARN es más corto que el ADN y, dependiendo del tipo de ARN del que se trate, puede localizarse tanto en el núcleo como en el citosol.

Las funciones del ARN están relacionadas con la interpretación del mensaje genético, ya que copia la información del ADN y dirige la síntesis de proteínas a partir de esta información. Por tanto, el ARN participa en los siguientes procesos:

- **Transcripción:** Formación de ARNm a partir del ADN.
- **Traducción:** Síntesis de proteínas según la información del ARNm (en la traducción también participa el ARNr que forma los ribosomas y los ARNt que llevan unidos los aminoácidos que corresponden a cada codón)

5.1. ARN mensajero (ARNm)

Es una molécula lineal que lleva una copia del mensaje genético contenido en el ADN al citoplasma, donde se encuentran los ribosomas que lo emplearán como molde en el proceso de síntesis de proteínas (traducción).

En **procariotas**, la transcripción se realiza en el citosol (porque el ADN no está envuelto de ninguna envoltura nuclear) y el ARNm que se obtiene es traducido directamente por los ribosomas del citosol. Al darse la transcripción y traducción en el citosol, pueden incluso realizarse de forma simultánea.

En el **núcleo de los eucariotas**, se forma primero un **pre-ARNm** (también llamado transcrito primario o ARN heterogéneo nuclear) directamente a partir del ADN por una enzima ARN-polimerasa siguiendo la complementariedad de bases (en la denominada transcripción). Este pre-ARNm o transcrito primario contiene unos segmentos codificantes (con información para sintetizar la proteína) llamados **exones** y otros no codificantes llamados **intrones**. Tras un proceso de **maduración**, se eliminan los intrones (en un proceso llamado de corte o empalme o bien *splicing*) y se forma ya el ARNm, que tiene en su inicio una caperuza (un nucleótido modificado, 7-metil-guanosina con 3 fosfatos) que constituye la señal de inicio de la síntesis proteica, y al final una cola de poli A (muchas adeninas seguidas), que tiene función estabilizadora. **El llamado "splicing alternativo" es una manera que tiene la célula de poder traducir proteínas diferentes de un mismo pre-ARNm, eliminando o no determinados intrones.*



La maduración no es la única diferencia entre el ARNm procariota y el eucariota. El ARNm de eucariotas es **monocistrónico**, es decir que un ARNm solamente codifica para una única cadena polipeptídica, mientras que en procariotas, el ARNm no tiene intrones y es **policistrónico** (un mismo ARNm puede llevar toda la información para sintetizar varias proteínas seguidas).

5.2. ARN ribosómico (ARNr)

El ARNr es el más abundante y se encuentra asociado a proteínas específicas, las proteínas ribosómicas, formando los ribosomas. El ARNr presenta segmentos con estructura primaria (monocatenarios) y algunos segmentos con estructura secundaria en doble hélice debido a la complementariedad entre las bases que se unen, como siempre, por puentes o enlaces de H (A=U y C≡G).

La función del ARNr consiste en formar las dos subunidades de los ribosomas donde se realizará la síntesis de proteínas.

Los ribosomas se diferencian por su velocidad de sedimentación, que se mide en unidades *Svedberg*.

- ❖ En células procariotas los ribosomas son 70S, formados por dos subunidades, 30S y 50S.
- ❖ En células eucariotas son un poco más grandes, 80S, con las subunidades 40S y 60S. Sin embargo, no hay que olvidar que las mitocondrias y cloroplastos tienen sus propios ribosomas en su interior, y dichos ribosomas son similares en tamaño a los ribosomas procariotas.

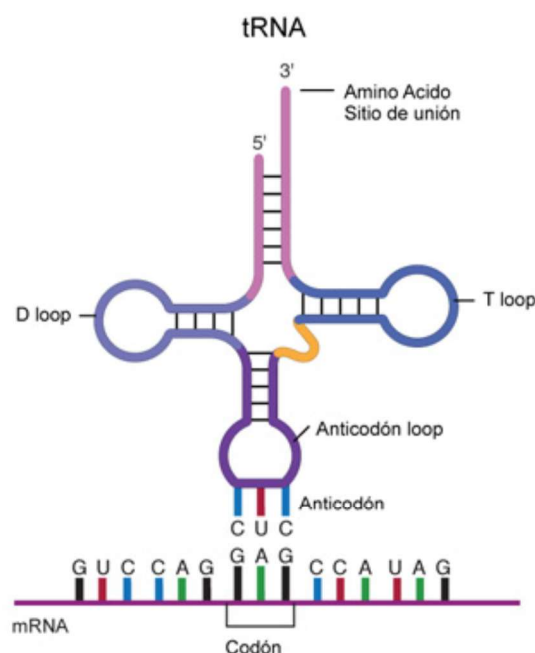
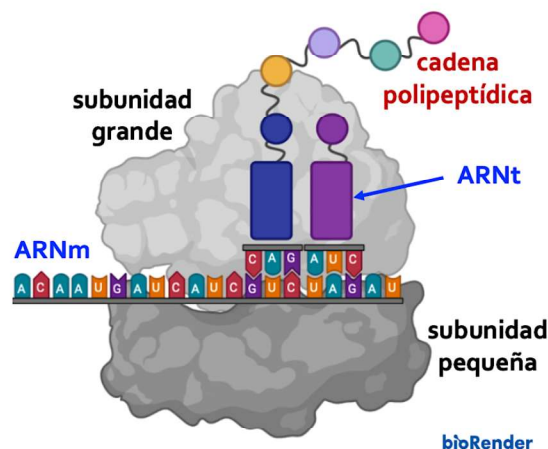
5.3. ARN de transferencia (ARNt)

Su función es captar aminoácidos específicos en el citoplasma y transportarlos hasta los ribosomas, donde, siguiendo la secuencia dictada por el ARNm, se sintetizan las proteínas. Hay un ARNt específico para cada aminoácido.

El ARNt es una molécula lineal pero que presenta zonas complementarias dentro de la misma cadena, lo que hace que se apareen y se forme una estructura secundaria característica con forma de trébol. Las zonas con estructura monocatenaria son los **BUCLES** (=LOOPS) y los segmentos que forman una doble hélice son los **BRAZOS**. Posee, por tanto, 4 brazos, entre los que destacan el brazo del anticodón y el brazo aceptor de aminoácidos en el extremo 3'. Son los siguientes:

- **Brazo D:** se une a los enzimas que catalizan la unión del ARNt con el aminoácido que le corresponde. Se llaman aminoacil-ARNt-sintetasas y gastan energía (1 ATP).
- **Brazo T:** se une al ribosoma durante la traducción.
- **Brazo anticodón:** tiene un triplete anticodón que determina qué aminoácido se unirá a la molécula y es complementario de algún codón del ARNm.
- **Brazo aceptor:** es el único brazo que no tiene bucle. En el extremo 5' siempre hay guanina con el fosfato libre y en el extremo 3' contiene la secuencia CCA sin aparear que actúa como aceptor del aminoácido específico que transportará al ribosoma.

No obstante, el "trébol" se pliega sobre sí mismo formando una estructura terciaria con la forma tridimensional de una L invertida (como un *boomerang*).



Otra característica especial del ARNt es la presencia de hasta un 10% de bases diferentes de las comunes (A, C, G y U) en sus ribonucleótidos como p.ej. las bases *inosina* (I) o *pseudouridina* (Ψ).

5.4. ARN nucleolar (ARNn)

Es una larga molécula de ARN que se encuentra asociado a diferentes proteínas formando el nucléolo de las células eucariotas. Es el precursor de la mayor parte del ARN ribosómico (es una molécula muy grande que se rompe para dar lugar a los diferentes tipos de ARNr).

5.5. Otros tipos de ARN

- **ARN pequeño nuclear (ARNpn)** --> Se encuentra en el núcleo de células eucariotas. Se une a proteínas para formar la ribonucleoproteínas nucleares que eliminan los intrones del pre-ARNm.
- **ARN de interferencia (ARNi)** --> Es bicatenario y muy pequeño (entre 20-25 ribonucleótidos) y reconoce a ciertos ARNm a los que se une, degradándolos e impidiendo que lleguen a los ribosomas y se traduzcan en proteínas. Actualmente se utilizan en tratamientos de infecciones por virus, cáncer y enfermedades hereditarias.

6. Funciones del ARN:

- ✓ El ARNm transmite la información desde el ADN hasta los ribosomas. En la transcripción, las enzimas ARN-polimerasas sintetizan el ARNm por complementariedad de bases con el ADN. Posteriormente este ARNm se traducirá en proteínas en los ribosomas.
- ✓ El ARNpn asociado a proteínas actúa eliminando los intrones del pre-ARNm o transcrito primario en el proceso de maduración del ARNm.
- ✓ En los ribosomas, se traduce la secuencia de ribonucleótidos del ARNm en una secuencia de aminoácidos. En la traducción interviene, además del ARNm, el ARNr que constituye las 2 subunidades de los ribosomas y los ARNt que transportan los aminoácidos hasta los ribosomas.
- ✓ El ARN almacena la información genética en algunos virus que no poseen ADN como p.ej. el virus de la gripe, el coronavirus o el VIH. También hay virus con ARN bicatenario como los reovirus.

*Resumen de las principales diferencias estructurales entre el ADN y el ARN:

	ADN	ARN
Pentosa	Desoxirribosa	Ribosa
Bases nitrogenadas	Sin uracilo	Sin timina
Longitud de la cadena	Generalmente más largas	Generalmente más cortas
Tipo de molécula	Generalmente cadena doble con bases nitrogenadas enfrentadas A=T/C≡G	Generalmente cadena simple, aunque puede plegarse y tener tramos de doble hélice intracatenarios (A=U/C≡G)
Localización en la célula	En el núcleo celular, siendo el componente principal de los cromosomas. También hay en mitocondrias y cloroplastos	En el núcleo, disperso en el nucleoplasma o concentrado en los nucléolos. En el citoplasma, disperso en el citosol o concentrado en los ribosomas
Estabilidad	Más estable debido al enrollamiento en doble hélice	Menos estable, pues sus moléculas no alcanzan grados de organización tan compactos como la doble hélice