

# **ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LOS ÁCIDOS NUCLÉICOS**

---

**VERÓNICA BURRIEL COLL**

**QUÍMICA APLICADA A LA INGENIERÍA BIOMÉDICA**

**MASTER EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

# INTRODUCCIÓN

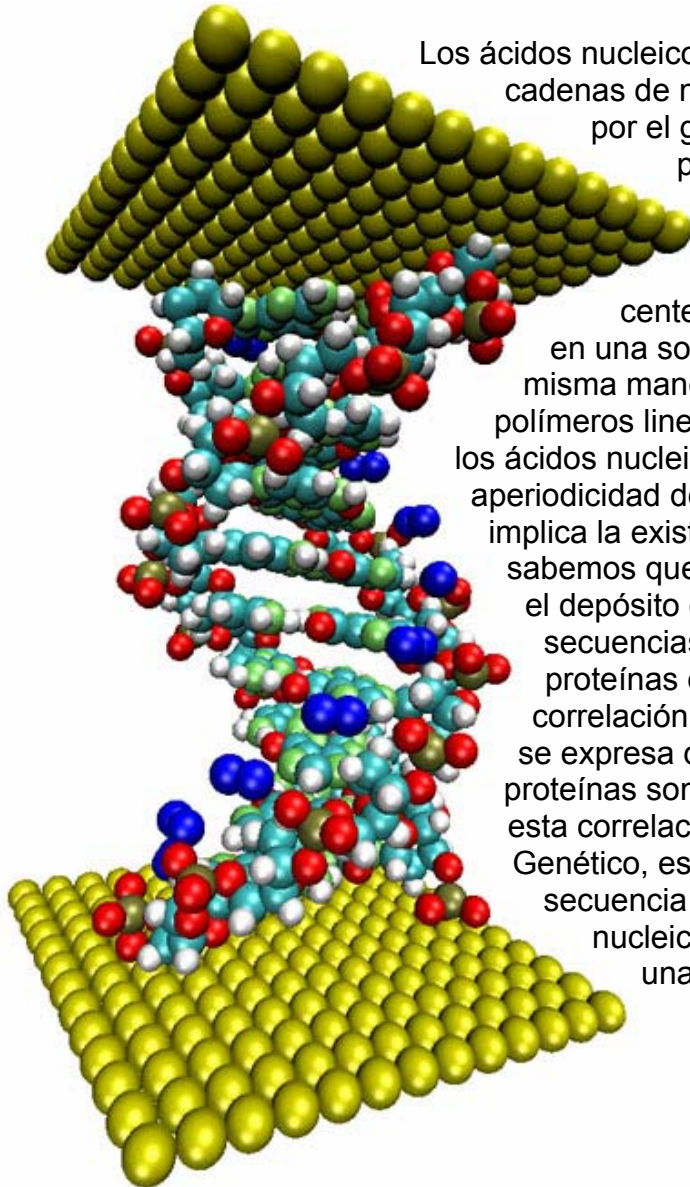
---

## DEFINICIÓN

Los Ácidos Nucleicos son las biomoléculas portadoras de la información genética. Son biopolímeros, de elevado peso molecular, formados por otras subunidades estructurales o monómeros, denominados Nucleótidos.

Desde el punto de vista químico, los ácidos nucleicos son macromoléculas formadas por polímeros lineales de nucleótidos, unidos por enlaces éster de fosfato, sin periodicidad aparente.

De acuerdo a la composición química, los ácidos nucleicos se clasifican en Ácidos Desoxirribonucleicos (ADN) que se encuentran residiendo en el núcleo celular y algunos organelos, y en Ácidos Ribonucleicos (ARN) que actúan en el citoplasma.



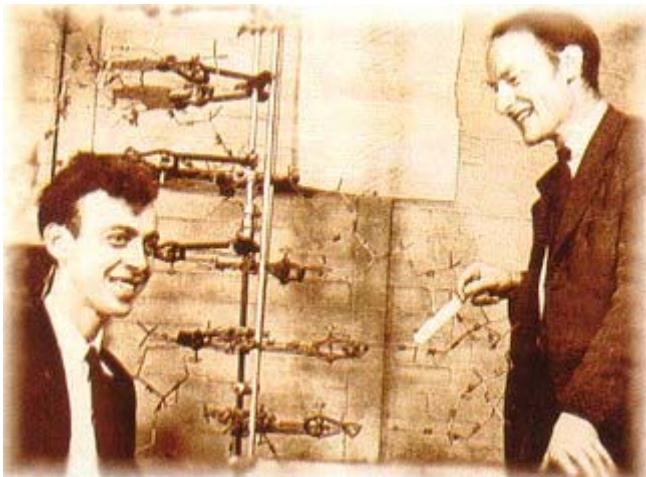
Los ácidos nucleicos están formados por largas cadenas de nucleótidos, enlazados entre sí por el grupo fosfato. El grado de polimerización puede llegar a ser altísimo, siendo las moléculas más grandes que se conocen, con moléculas constituidas por centenares de millones de nucleótidos en una sola estructura covalente. De la misma manera que las proteínas son polímeros lineales aperiódicos de aminoácidos, los ácidos nucleicos lo son de nucleótidos. La aperiodicidad de la secuencia de nucleótidos implica la existencia de información. De hecho, sabemos que los ácidos nucleicos constituyen el depósito de información de todas las secuencias de aminoácidos de todas las proteínas de la célula. Existe una correlación entre ambas secuencias, lo que se expresa diciendo que ácidos nucleicos y proteínas son colineares; la descripción de esta correlación es lo que llamamos Código Genético, establecido de forma que a una secuencia de tres nucleótidos en un ácido nucleico corresponde un aminoácido en una proteína.

Son las moléculas que tienen la información genética de los organismos y son las responsables de su transmisión hereditaria. El conocimiento de la estructura de los ácidos nucleicos permitió la elucidación del código genético, la determinación del mecanismo y control de la síntesis de las proteínas y el mecanismo de transmisión de la información genética de la célula madre a las células hijas.

Existen dos tipos de ácidos nucleicos, ADN y ARN, que se diferencian por el azúcar (Pentosa) que llevan: desoxirribosa y ribosa, respectivamente. Además se diferencian por las bases nitrogenadas que contienen, Adenina, Guanina, Citosina y Timina, en el ADN; y Adenina, Guanina, Citosina y Uracilo en el ARN. Una última diferencia está en la estructura de las cadenas, en el ADN será una cadena doble y en el ARN es una cadena sencilla

### **UN POCO DE HISTORIA...**

El descubrimiento de los ácidos nucleicos se debe a Meischer (1869), el cual trabajando con leucocitos y espermatozoides de salmón, obtuvo una sustancia rica en carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y un porcentaje elevado de fósforo. A esta sustancia se le llamó en un principio Nucleína, por encontrarse en el núcleo.



Años más tarde, se fragmentó esta nucleína, y se separó un componente proteico y un grupo prostético, este último, por ser ácido, se le llamó Ácido Nucleico.

En los años 30, Kossel comprobó que tenían una estructura bastante compleja.

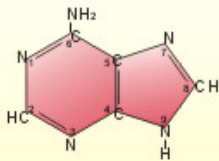
En 1953, James Watson y Francis Crick, descubrieron la estructura tridimensional de uno de estos ácidos, concretamente del Ácido Desoxirribonucleico (ADN).

# BASES PÚRICAS Y PIRIMIDÍNICAS

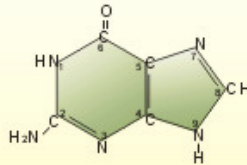
## DEFINICIÓN

Las Bases Nitrogenadas son las que contienen la información genética. En el caso del ADN las bases son dos Purinas y dos Pirimidinas. Las purinas son A (Adenina) y G (Guanina). Las pirimidinas son T (Timina) y C (Citosina). En el caso del ARN también son cuatro bases, dos purinas y dos pirimidinas. Las purinas son A y G y las pirimidinas son C y U (Uracilo).

### Bases nitrogenadas Púricas



Adenina

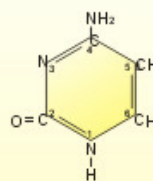


Guanina

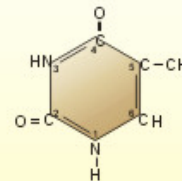
Como son aromáticas, tanto las bases púricas como las pirimidínicas son planas, lo cual es importante en la estructura de los ácidos nucleicos.

También son insolubles en agua y pueden establecer interacciones hidrófobas entre ellas; estas interacciones sirven para estabilizar la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos. Las bases nitrogenadas absorben luz en el rango ultravioleta (250-280 nm), propiedad que se usa para su estudio y cuantificación.

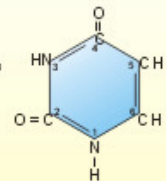
### Bases nitrogenadas Pirimidínicas



Citosina



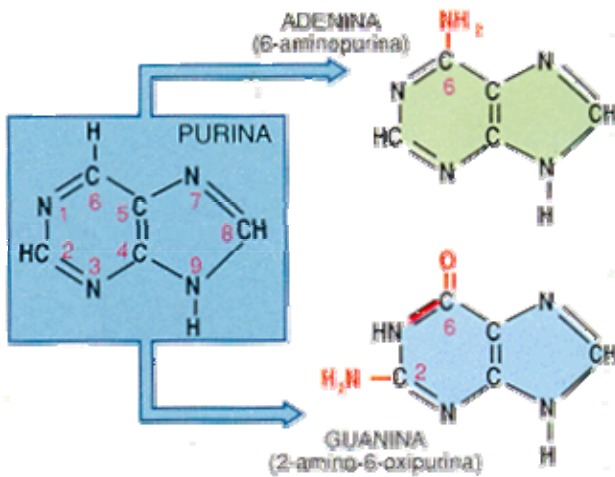
Timina



Uracilo

## BASES PÚRICAS

Están basadas en el Anillo Purínico. Puede observarse que se trata de un sistema plano de nueve átomos, cinco carbonos y cuatro nitrógenos.



En esta imagen puede observarse como se forman Adenina y Guanina a partir de una Purina.

El anillo purínico puede considerarse como la fusión de un anillo pirimidínico con uno imidazólico.

En el siguiente cuadro se muestran los nombres de las principales purinas:

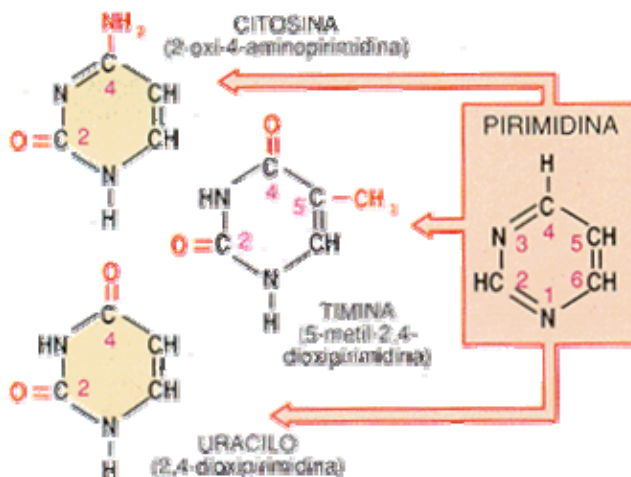
Purinas	
Nombre común	Nombre sistemático
Adenina	6-amino purina
Guanina	2-amino 6-oxo purina

Las purinas que comúnmente encontramos en el ADN y ARN son Adenina y Guanina.

La forma degradativa final de las purinas en los primates es el Ácido Úrico, 2,6,8-trioxo purina.

## BASES PIRIMIDÍNICAS

Están basadas en el Anillo Pirimidínico. Es un sistema plano de seis átomos, cuatro carbonos y dos nitrógenos.



En esta imagen puede observarse como derivan Citosina, Timina y Uracilo de Pirimidina.

Las distintas bases pirimidínicas se obtienen por sustitución de este anillo con grupos oxo (=O), grupos amino (-NH<sub>2</sub>) o grupos metilo (-CH<sub>3</sub>).

En el siguiente cuadro se muestran los nombres de las principales pirimidinas:

<b>Pirimidinas</b>	
<i>Nombre común</i>	<i>Nombre sistemático</i>
Citosina	2-oxo 4-amino pirimidina
Uracilo	2,4 dioxo pirimidina
Timina	2,4 dioxo5-metil pirimidina

Las pirimidinas que encontramos en el ADN son Citosina y Timina. En el ARN encontramos Citosina y Uracilo.

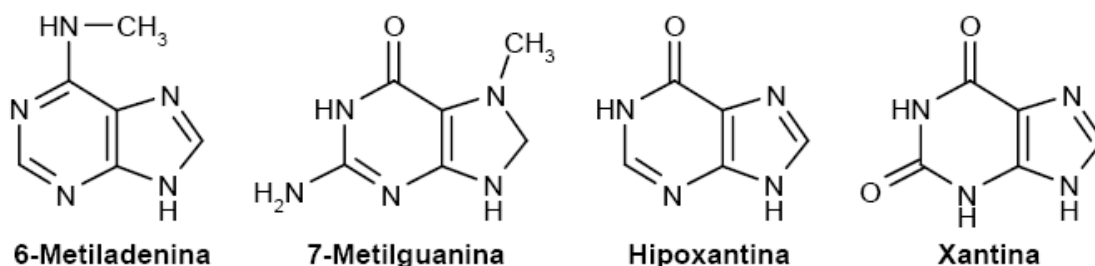
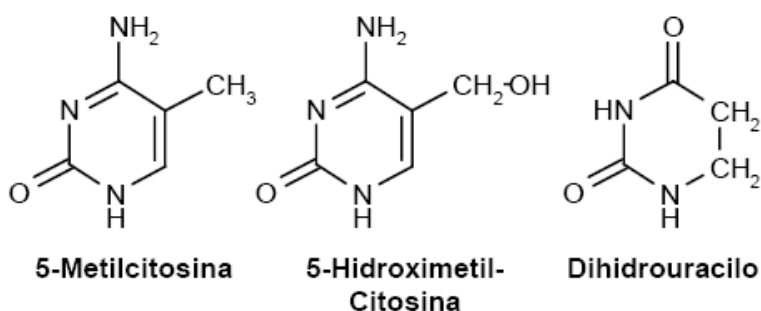
Las pirimidinas son degradadas completamente a agua, anhídrido carbónico y urea.

### **BASES MODIFICADAS**

Además de las purinas y pirimidinas de las que hemos hablado anteriormente, es frecuente encontrar Bases Modificadas.

Entre las más abundantes encontramos:

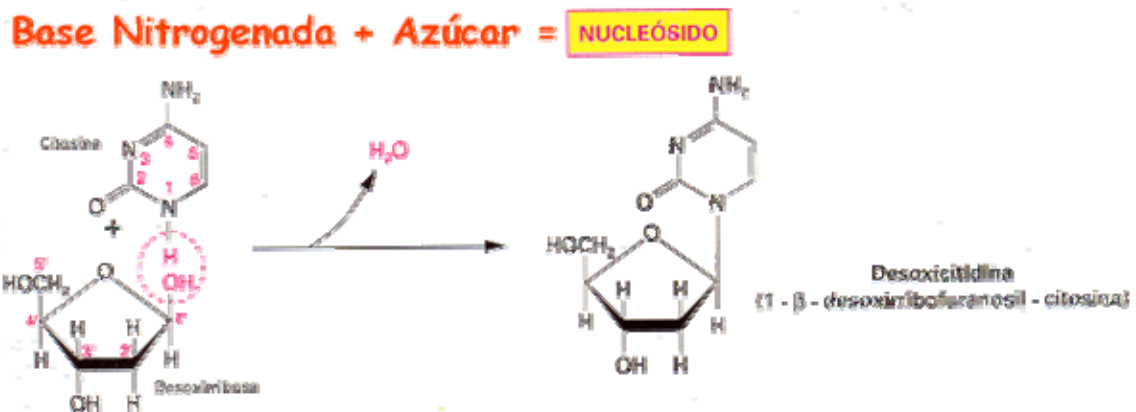
- la 5-metilcitosina, la 5-hidroximetilcitosina y la 6-Metiladenina que se han relacionado con la regulación de la expresión del DNA
- la 7-metilguanina y el dihidrouracilo que forman parte de la estructura de los RNA
- Hipoxantina y Xantina como intermediarios metabólicos y productos de reacción del DNA con sustancias mutagénicas.



# NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

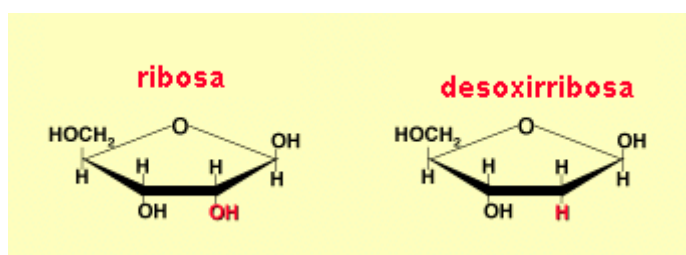
## NUCLEÓSIDOS

La unión de una base nitrogenada a una pentosa da lugar a los compuestos llamados Nucleósidos.



La unión base-pentosa se efectúa a través de un enlace glicosídico, con configuración beta ( $\beta$ ) entre el carbono uno de ribosa o desoxirribosa, y un nitrógeno de las base, el 1 en las pirimidinas, y el 9 en las purinas, con la pérdida de una molécula de agua.

Para evitar confusiones en la nomenclatura de nucleósidos y nucleótidos, los átomos de la pentosa se designan con números seguidos de un apóstrofe (1', 2', 3', 4' y 5'), para distinguirlos de los de la base, por lo que los enlaces de los nucleósidos se designan como  $\beta(1'-1)$  en las pirimidinas y  $\beta(1'-9)$  en las purinas.



La pentosa puede ser D-Ribosa (D-ribofuranosa), en cuyo caso hablamos de Ribonucleósidos, o bien 2-D-Desoxirribosa (D-desoxirribofuranosa), constituyendo los Desoxirribonucleósidos.

Los nucleósidos son más solubles que las bases libres y los planos de la base y el azúcar son perpendiculares entre sí.

Como el enlace glicosídico es sencillo, las bases pueden presentar dos conformaciones diferentes:

- *anti* cuando el plano de la base está alejada del plano de la pentosa
- *syn* cuando las bases están sobre el plano de la pentosa

Los nucleósidos púricos pueden presentar ambas conformaciones, aunque la *anti* es más estable; los pirimidínicos sólo pueden existir en *anti*, porque el Oxígeno en el carbono 2 no permite que se forme la *syn*.

Veremos en la siguiente tabla las estructuras de los distintos Ribonucleósidos.

<b>DESOXIRRIBONUCLEÓTIDOS</b>	
<i>Base</i>	<i>Nucleósido</i>
<b>Pirimidinas</b>	
Citosina	Desoxicitidina
Uracilo	Desoxiuridina
Timina	Timidina
<b>Purinas</b>	
Adenina	Desoxiadenosina
Guanina	Desoxiguanosina

Obsérvese la nomenclatura: se utiliza el sufijo *-osina* sobre el nombre radical de la base en el caso de las Purinas, y el sufijo *-idina* en el de las Pirimidinas.

El Ribonucleósido de Timina recibe el nombre de Ribotimidina. Por su parte, el Ribonucleósido de Hipoxantina recibe el nombre de Inosina.

Por su parte, los Desoxinucleósidos se denominan con el prefijo *desoxi-* delante del nombre del nucleósido.

<b>RIBONUCLEÓSIDOS</b>	
<i>Base</i>	<i>Nucleósido</i>
<b>Pirimidinas</b>	
Citosina	Citidina
Uracilo	Uridina
Timina	Ribotimidina
<b>Purinas</b>	
Adenina	Adenosina
Guanina	Guanosina
Hipoxantina	Inosina

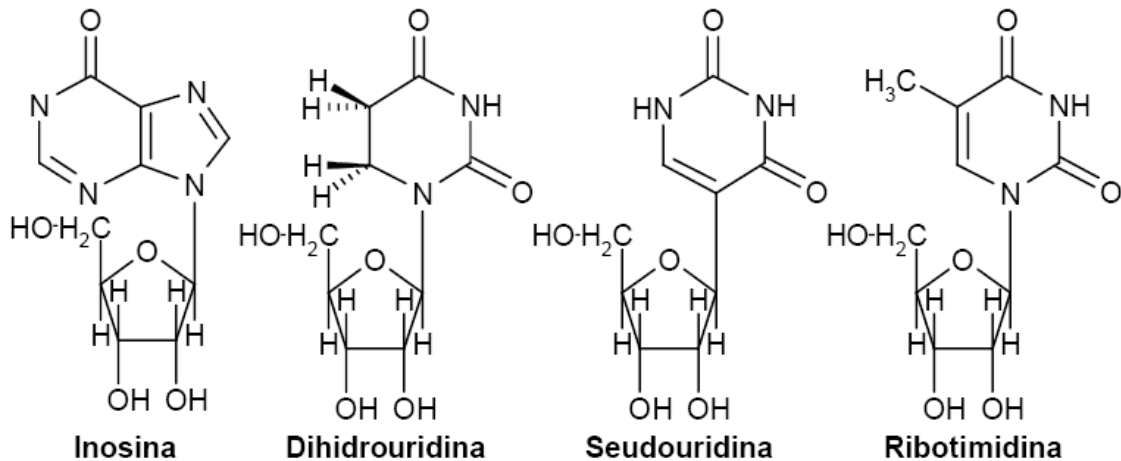
Se exceptúa el Desoxirribonucleósido de Timina, que recibe el nombre de Timidina.



## NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS

En los tRNA existen en forma característica, nucleósidos modificados como la Seudouridina, formada por Uracilo y Ribosa unidos a través de un enlace  $\beta$  (1'-5). También se encuentra un nucleósido de Timina y Ribosa, la Ribotimidina. Otro nucleósido presente en el tRNA es la Dihidrouridina, formado por Ribosa y Dihidrouracilo unidos por enlace  $\beta$ (1'-1).

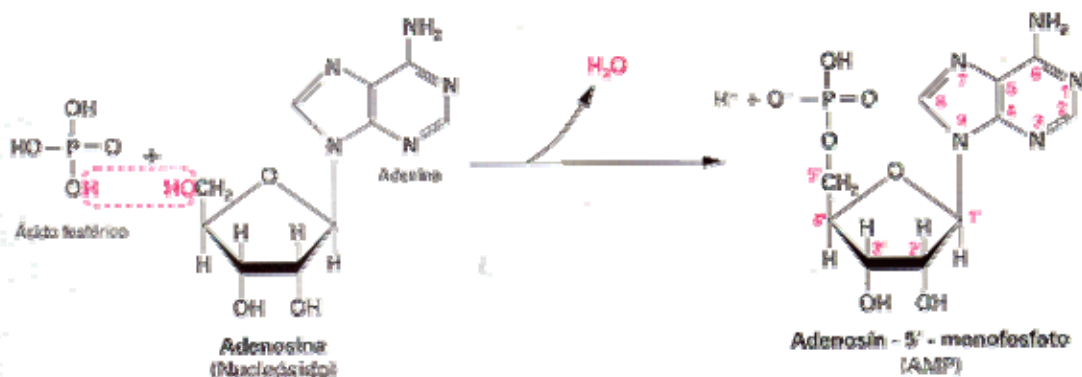
En el metabolismo de las bases púricas se forma un nucleósido con Hipoxantina y Ribosa llamado Inosina.



## NUCLEÓTIDOS

Los nucleótidos son los ésteres fosfóricos de los nucleósidos. Están formados por la unión de un grupo fosfato al carbono 5' de una pentosa. A su vez la pentosa lleva unida al carbono 1' una base nitrogenada.

**Base Nitrogenada + Azúcar + Ácido Fosfórico = NUCLEÓTIDO**



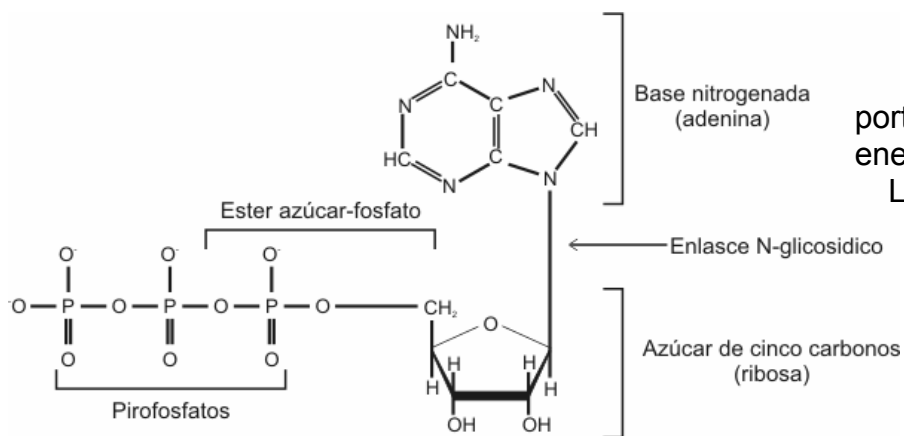
Se forman cuando se une un ácido fosfórico a un nucleósido en forma de ión fosfato (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) mediante un enlace éster en alguno de los grupos -OH del monosacárido. El enlace éster se produce entre el grupo alcohol del carbono 5' de la pentosa y el ácido fosfórico. Aunque la ribosa tiene tres posiciones en las que se puede unir el fosfato (2', 3' y 5'), y en la desoxirribosa dos (3' y 5'), los nucleótidos naturales más abundantes son los que tienen fosfato en la posición 5'. Nucleótidos con fosfato en 3' aparecen en la degradación de los ácidos nucleicos.

Se nombra como el nucleósido del que proceden eliminando la a final y añadiendo la terminación 5'-fosfato, o bien monofosfato; por ejemplo, adenosín-5'-fosfato o adenosín-5'-monofosfato (AMP).

Los nucleótidos pueden formarse con cualquier nucleósido, con una nomenclatura idéntica. Veamos a continuación, a modo de ejemplo, los nucleótidos de Adenosina:

<b>Adenosina Monofosfatos</b>	
Nombre sistemático	Abreviatura
Adenosina-5'-monofosfato	5'-AMP, AMP
Adenosina-3'-monofosfato	3'-AMP
Adenosina-2'-monofosfato	2'-AMP

<b>Adenosina Polifosfatos</b>	
Nombre sistemático	Abreviatura
Adenosina-5'-monofosfato	AMP
Adenosina-5'-difosfato	ADP
Adenosina-5'-trifosfato	ATP



*Molécula de ATP (adenosín trifosfato):* Es el portador primario de energía de la célula. La mayoría de las reacciones metabólicas que requieren energía están acopladas a la hidrólisis de ATP.

El fosfato puede aparecer esterificado a dos grupos simultáneamente. Tal es el caso de los llamados Nucleótidos Cíclicos. Veamos como ejemplo el Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), en el cual el fosfato esterifica simultáneamente a los hidroxilos 3' y 5'.

En lo que se refiere a los desoxinucleótidos, la diferencia es que no pueden formarse en el carbono 2' por razones obvias (no hay grupo -OH) por lo que sólo puede haber 3' y 5'-desoxinucleótidos. Veremos a título de ejemplo los nucleótidos de las cuatro bases que forman parte del DNA:

<b>Desoxinucleótidos</b>	
<i>Nombre sistemático</i>	<i>Abreviatura</i>
Desoxiadenosina-5'-monofosfato	dAMP
Desoxiguanosina-5'-monofosfato	dGMP
Desoxicitidina-5'-monofosfato	dCMP
Timidina-5'-monofosfato	TMP

Además de formar la estructura de los ácidos nucleicos los nucleótidos tienen otras funciones relevantes:

1. El nucleósido Adenosina tiene funciones de neurotransmisor.
2. ATP es la molécula universal para transferencia de energía;
3. UDP y el CDP sirven como transportadores en el metabolismo de glúcidos, lípidos y otras moléculas;
4. AMPc, GMPc y el propio ATP cumplen funciones reguladoras;
5. AMP forma parte de la estructura de coenzimas como FAD, NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup> y CoA.

Aparte de su carácter como monómeros de ácidos nucleicos, la estructura de nucleótido está generalizada entre las biomoléculas, y particularmente como coenzimas. Entre las más representativas podemos nombrar:

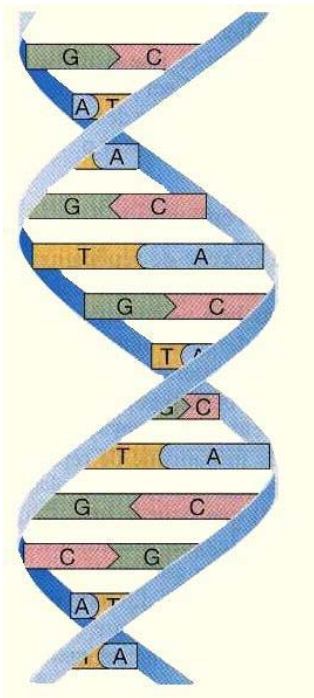
- Niacina adenina dinucleótido (forma reducida, NADH).
- Flavina Adenina dinucleótido (FAD).
- Coenzima A (forma acetilada, Acetil-CoA).
- Uridina difosfato glucosa (UDPG).

# ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DEL ADN

---

## EL ADN

Ácido Desoxirribonucleico (ADN), material genético de todos los organismos celulares y casi todos los virus. Es el tipo de molécula más compleja que se conoce. Su secuencia de nucleótidos contiene la información necesaria para poder controlar el metabolismo un ser vivo.



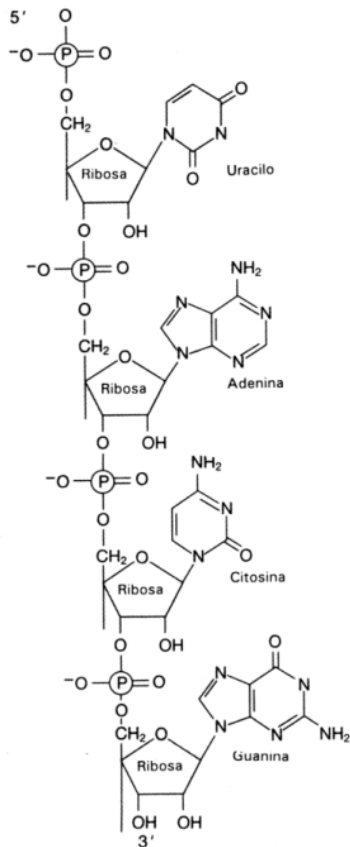
El ADN lleva la información necesaria para dirigir la síntesis de proteínas y la replicación. En casi todos los organismos celulares el ADN está organizado en forma de cromosomas, situados en el núcleo de la célula.

Está formado por la unión de muchos desoxirribonucleótidos. La mayoría de las moléculas de ADN poseen dos cadenas antiparalelas (una 5'-3' y la otra 3'-5') unidas entre sí mediante las bases nitrogenadas, por medio de puentes de hidrógeno.

La adenina enlaza con la timina, mediante dos puentes de hidrógeno, mientras que la citosina enlaza con la guanina, mediante tres puentes de hidrógeno.

El estudio de su estructura se puede hacer a varios niveles, apareciendo estructuras, primaria, secundaria, terciaria, cuaternaria y niveles de empaquetamiento superiores.

## ESTRUCTURA PRIMARIA



Se trata de la secuencia de desoxirribonucleótidos de una de las cadenas. La información genética está contenida en el orden exacto de los nucleótidos.

Las bases nitrogenadas que se hallan formando los nucleótidos de ADN son Adenina, Guanina, Citosina y Timina. Los nucleótidos se unen entre sí mediante el grupo fosfato del segundo nucleótido, que sirve de puente de unión entre el carbono 5' del primer nucleótido y el carbono 3' de siguiente nucleótido.

Como el primer nucleótido tiene libre el carbono 5' y el siguiente nucleótido tiene libre el carbono 3', se dice que la secuencia de nucleótidos se ordena desde 5' a 3' ( $5' \rightarrow 3'$ ).

## ESTRUCTURA SECUNDARIA

Es una estructura en doble hélice. Permite explicar el almacenamiento de la información genética y el mecanismo de duplicación del ADN. Fue postulada por James Watson y Francis Crick.

Es una cadena doble, dextrógira o levógira, según el tipo de ADN. Ambas cadenas son complementarias, pues la adenina de una se une a la timina de la otra, y la guanina de una a la citosina de la otra. Estas bases enfrentadas son las que constituyen los Puentes de Hidrógeno.

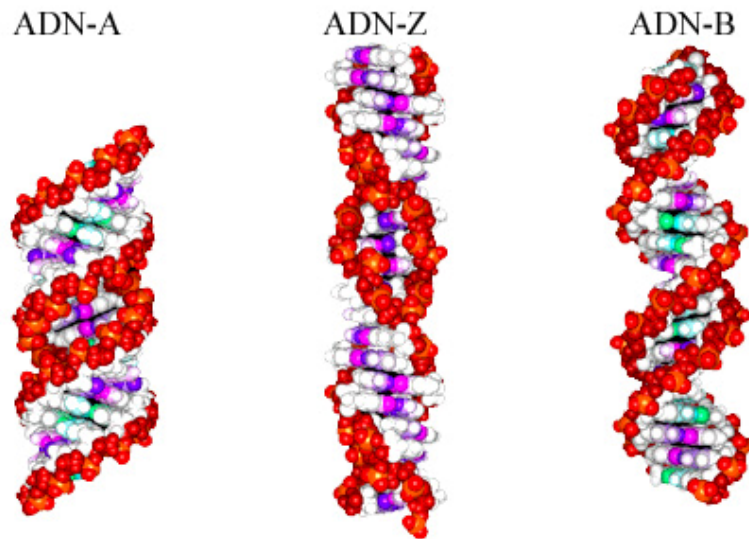
Adenina forma dos puentes de hidrógeno con Timina. Guanina forma tres puentes de hidrógeno con Citosina.

Ambas cadenas son antiparalelas, pues el extremo 3' de una se enfrenta al extremo 5' de la otra.

Las dos hebras están enrolladas en torno a un eje imaginario, que gira en contra del sentido de las agujas de un reloj. Las vueltas de estas hélices se estabilizan mediante puentes de hidrógeno.

Esta estructura permite que las hebras que se formen por duplicación de ADN sean copia complementaria de cada una de las hebras existentes.

Existen tres modelos de ADN:



- **ADN-B:** ADN en disolución, 92% de humedad relativa, se encuentra en soluciones con baja fuerza iónica se corresponde con el modelo de la Doble Hélice. Es el más abundante y es el descubierto por Watson y Crick.
- **ADN-A:** ADN con 75% de humedad, requiere Na, K o Cs como contraiones, presenta 11 pares de bases por giro completo y 23 Å de diámetro. Es interesante por presentar una estructura parecida a la de los híbridos ADN-ARN y a las regiones de autoapareamiento ARN-ARN.
- **ADN-Z:** doble hélice sinistrorsa (enrollamiento a izquierdas), 12 pares de bases por giro completo, 18 Å de diámetro, se observa en segmentos de ADN con secuencia alternante de bases púricas y pirimidínicas (GCGCGC), debido a la conformación alternante de los residuos azúcar-fosfato sigue un curso en zig-zag.

## ESTRUCTURA TERCIARIA

El ADN presenta una estructura terciaria, que consiste en que la fibra de 20 Å se halla retorcida sobre sí misma, formando una especie de super-hélice. Esta disposición se denomina ADN Superenrollado, y se debe a la acción de enzimas denominadas Topoisomerasas-II. Este enrollamiento da estabilidad a la molécula y reduce su longitud.

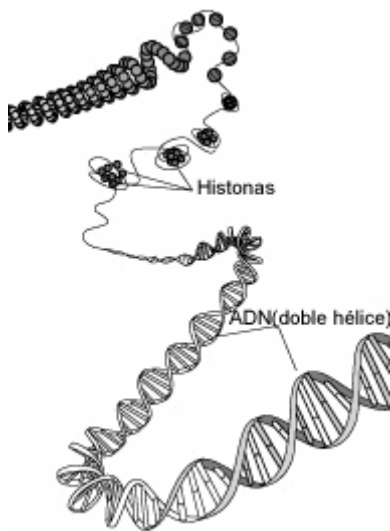
Varía según se trate de organismos procariontes o eucariontes:

- a) En procariontes se pliega como una super-hélice en forma, generalmente, circular y asociada a una pequeña cantidad de proteínas. Lo mismo ocurre en la mitocondrias y en los plastos.

b) En eucariontes el empaquetamiento ha de ser más complejo y compacto y para esto necesita la presencia de proteínas, como son las histonas y otras de naturaleza no histona (en los espermatozoides las proteínas son las protamínas). A esta unión de ADN y proteínas se conoce como Cromatina, en la cual se distinguen diferentes niveles de organización:

- Nucleosoma
- Collar de perlas
- Fibra cromatínica
- Bucles radiales
- Cromosoma.

El ADN es una molécula muy larga en algunas especies y, sin embargo, en las células eucariotas se encuentra alojado dentro del minúsculo núcleo. Cuando el ADN se une a proteínas básicas, la estructura se compacta mucho.



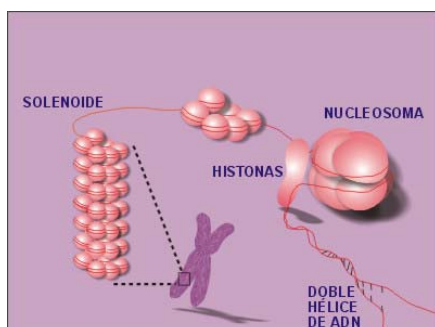
Las proteínas básicas son Histonas o Protamínas.

La unión con Histonas genera la estructura denominada Nucleosoma. Cada nucleosoma está compuesto por una estructura voluminosa, denominada Core, seguida por un eslabón o "Linker". El core está compuesto por un octámero de proteínas, Histonas, denominadas H2A, H2B, H3 y H4. Cada tipo de histona se presenta en número par. Esta estructura está rodeada por un tramo de ADN que da una vuelta y 3/4 en torno al octámero. El Linker está formado por un tramo de ADN que une un nucleosoma con otro y una histona H1.

El conjunto de la estructura se denomina Fibra de Cromatina de 100Å. Tiene un aspecto repetitivo en forma de collar de perlas, donde las perlas serían los nucleosomas, unidos por los linker.

## ESTRUCTURA CUATERNARIA

La cromatina en el núcleo tiene un grosor de 300Å. La fibra de cromatina de 100Å se empaqueta formando una fibra de cromatina de 300Å. El enrollamiento que sufre el conjunto de nucleosomas recibe el nombre de Solenoide.



Los solenoides se enrollan formando la cromatina del núcleo interfásico de la célula eucariota. Cuando la célula entra en división, el ADN se compacta más, formando los cromosomas.

# ESTRUCTURA DEL ARN

---

## EL ARN

El Ácido Ribonucleico se forma por la polimerización de ribonucleótidos, los cuales se unen entre ellos mediante enlaces fosfodiéster en sentido 5'-3' (igual que en el ADN). Estos a su vez se forman por la unión de un grupo fosfato, una ribosa (una aldopentosa cíclica) y una base nitrogenada unida al carbono 1' de la ribosa, que puede ser citosina, guanina, adenina y uracilo. Esta última es una base similar a la timina.

En general los ribonucleótidos se unen entre sí, formando una cadena simple, excepto en algunos virus, donde se encuentran formando cadenas dobles.

Un gen está compuesto, como hemos visto, por una secuencia lineal de nucleótidos en el ADN, dicha secuencia determina el orden de los aminoácidos en las proteínas. Sin embargo el ADN no proporciona directamente de inmediato la información para el ordenamiento de los aminoácidos y su polimerización, sino que lo hace a través de otras moléculas, los ARN.

Se conocen tres tipos principales de ARN y todos ellos participan de una u otra manera en la síntesis de las proteínas. Ellos son: El ARN mensajero (ARNm), el ARN ribosomal (ARNr) y el ARN de transferencia (ARNt).

### ***ARN mensajero (ARNm)***

Consiste en una molécula lineal de nucleótidos (monocatenaria), cuya secuencia de bases es complementaria a una porción de la secuencia de bases del ADN. El ARNm dicta con exactitud la secuencia de aminoácidos en una cadena polipeptídica en particular. Las instrucciones residen en tripletes de bases a las que llamamos Codones.

### ***ARN ribosomal (ARNr)***

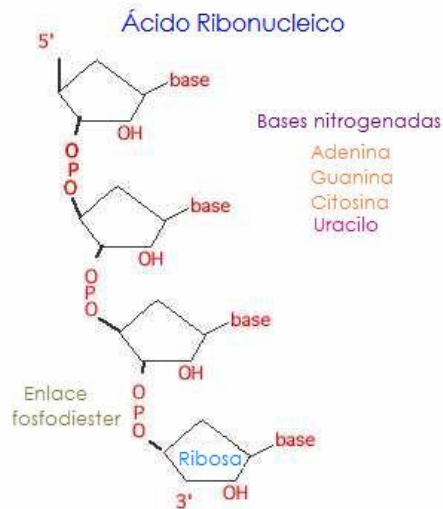
Este tipo de ARN una vez transcrito, pasa al nucleolo donde se une a proteínas. De esta manera se forman las subunidades de los ribosomas.

### ***ARN de transferencia (ARNt)***

Este es el más pequeño de todos, tiene aproximadamente 75 nucleótidos en su cadena, además se pliega adquiriendo lo que se conoce con forma de hoja de trébol plegada. El ARNt se encarga de transportar los aminoácidos libres del citoplasma al lugar de síntesis proteica. En su estructura presenta un triplete de bases complementario de un codón determinado, lo que permitirá al ARNt reconocerlo con exactitud y dejar el aminoácido en el sitio correcto. A este triplete lo llamamos Anticodón.

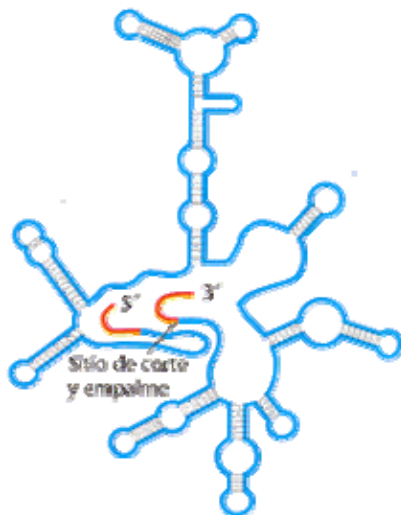


## ESTRUCTURA PRIMARIA



Al igual que el ADN, se refiere a la secuencia de las bases nitrogenadas que constituyen sus nucleótidos. La estructura primaria del ARN es similar a la del ADN, excepto por la sustitución de desoxirribosa por ribosa y de timina por uracilo. La molécula de ARN está formada, además por una sola cadena.

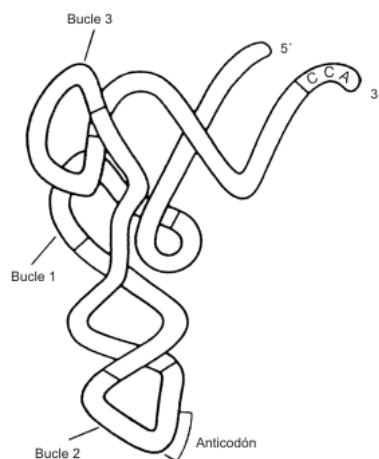
## ESTRUCTURA SECUNDARIA



Estructura secundaria de un ARN.

La cadena simple de ARN puede plegarse y presentar regiones con bases apareadas, de este modo se forman estructuras secundarias del ARN, que tienen muchas veces importancia funcional, como por ejemplo en los ARNt (ARN de transferencia). Aunque existan zonas apareadas, los extremos 5' y 3' que marcan el inicio y el final de la molécula permanecerán libres.

## ESTRUCTURA TERCIARIA



Es un plegamiento complicado sobre la estructura secundaria adquiriendo una forma tridimensional.