

Resumen

ÁCIDOS NUCLEICOS Y SU IMPLICACIÓN GENÉTICA

Desde el punto de vista biológico, la molécula de ADN posee la clave para comprender el origen de la vida y el proceso evolutivo sobre la Tierra, pues gran parte de este enigma está basado en la complementariedad y especificidad de sus nucleobases.

En este sentido, hoy sabemos que la estructura tridimensional del ADN asegura la alta fidelidad en la transferencia de la información genética mediante el proceso de replicación, en el que se genera una copia exacta de ADN durante la transcripción celular a través del ARN mensajero, traducándose finalmente en la síntesis de las proteínas necesarias para el correcto funcionamiento de la célula.

Originalmente, los APN fueron concebidos con la idea de establecer nuevas estructuras que pudieran reconocer y unirse de manera selectiva a cadenas específicas de ADN, y de esta forma poder estudiar el comportamiento de los productos híbridos resultantes; sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento los muestran como una excelente estructura mimética del ADN; debido a esto, recientemente se les considera como agentes potenciales para su uso en terapia génica. Asimismo, debido a su simpleza estructural resultan muy atractivos para el estudio continuo de las propiedades moleculares del ADN. Desde el punto de vista etiológico, existe una dualidad muy peculiar en los ANP, pues conceptual y biológicamente tienen un comportamiento muy similar al ADN, pero desde el punto de vista químico son pseudopéptidos, esto es, proteínas pequeñas, lo que los hace estructuralmente distintos. Sin embargo, esta doble naturaleza péptido-ácido nucleico representa una ventaja sobresaliente, pues podrían ayudar a esclarecer puntos clave dentro del proceso evolutivo del ADN y, por otra parte, explotar la bondad de la química de los grupos amida que forman parte de todas las proteínas celulares. Estas nuevas moléculas representan por sí solas un considerable problema de identidad para los químicos y los biólogos: ¿son péptidos o ácidos nucleicos?

Otra pregunta muy interesante radica en poder explicar por qué los ANP tienen la capacidad de imitar con tanto éxito las propiedades del ADN, y una posible respuesta recae en las propiedades geométricas del esqueleto del grupo aminoetil-glicina dada su increíble flexibilidad y rigidez simultáneas, lo que permite que la estructura molecular de una cadena APN adopte la forma helicoidal del ADN a pesar de que tales arreglos no sean los preferidos de los ANP. Por tal motivo, el desarrollo de los APN ha seguido dos vertientes principales: una se ha enfocado al estudio de la relación estructura- actividad en términos de sus propiedades de hibridación con el ADN, y la otra corre paralelamente a la demostración de sus propiedades, con especial énfasis en el diseño de nuevas estructuras aplicadas que

puedan ser consecuencia directa de sus cualidades, como algunos nuevos medicamentos de tipo genómico. Estructura de los ANP La conformación preferida de las cadenas libres de ANP no ha sido establecida aún, pero la evidencia obtenida por los procedimientos de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) propone que no hay una conformación evidentemente preferida, sino que pueden existir en numerosas conformaciones atribuidas a los múltiples enlaces amídicos presentes en sus formas rotaméricas cis/trans. Este problema de desorden estructural puede resolverse cuando un ANP entra en contacto con una molécula de ADN o ARN, pues se ha demostrado que estas últimas pueden funcionar como una especie de molde, redireccionando así la distribución azarosa del ANP.

El análisis minucioso de las estructuras tridimensionales de los complejos ha demostrado claramente que los ANP tienen la posibilidad de adoptar cualquiera de las dos formas de los principales ácidos nucleicos naturales (formas A y B); sin embargo, de estos estudios se ha obtenido asimismo evidencia precisa para los ANP; por ejemplo, se ha logrado establecer que la conformación preferida por los ANP es más ancha (28 angstroms) y que la hélice se genera más lentamente en comparación con sus análogos naturales (ADN y ARN), pues requieren dieciocho pares de bases para lograr una vuelta completa, mientras que en el ADN y ARN sólo se requieren diez. Por lo tanto, estas diferencias estructurales indican que los ANP no son perfectamente miméticos al ADN, lo que deja un amplio espacio para la búsqueda química de nuevas estructuras que nos acerquen más al modelo de la molécula de ADN.

El reconocimiento molecular entre ácidos nucleicos a través de la complementariedad de sus nucleobases es probablemente el sistema más elegante de perfección en la naturaleza. Es extremadamente simple, poderoso y, desde el punto de vista químico, puede ser modificado, o aún mejor, puede ser expandido mediante el uso de nuevas nucleobases no naturales. Así, el uso de fragmentos de ADN como bloques directores para la construcción de nanoestructuras – tales como cubos y redes bi o tridimensionales– puede ser de gran utilidad en el desarrollo de nuevas estructuras químicas alternativas al ADN. Por ejemplo, el uso de ANP podría ser una herramienta fundamental para el desarrollo de nanoestructuras más sofisticadas y químicamente funcionalizadas con nuevas nucleobases, accediendo por ende a una nueva forma de medicina genómica.

Generalmente, se ha propuesto que nuestro mundo, tal como lo conocemos hoy (ADNARN-proteína), fue precedido por un mundo basado en el ARN, en el cual las moléculas de este ácido sirvieron con dos propósitos: almacenar la información genética y funcionar como enzimas. Desde un punto de vista conceptual, es más fácil postular que, bajo las condiciones imperantes en la Tierra prebiótica, los aminoácidos y las nucleobases pudieron haber coexistido antes de que se generaran los primeros azúcares, y, por lo tanto, la producción de los subsecuentes nucleósidos necesarios para generar las primeras moléculas de ADN

debió ser limitada. De esta forma, la extraña particularidad de dualidad de los ANP reviste gran importancia, pues en esencia, siendo péptidos, pudieron haber servido como un medio transportador de información a otras biomoléculas, dejando entrever la posibilidad de un mundo péptidonucleico predecesor del mundo de hoy. Para apoyar esta idea, se han hecho diversos experimentos en los que se ha demostrado que los ANP pueden transferir su información química o genética a otro ANP, ARN o ADN y viceversa; por ejemplo, algunas cadenas de ANP que contienen sólo citosina como nucleobase pueden dirigir la síntesis de una cadena complementaria de ANP o ARN al funcionar a manera de molde. Por todo lo anterior, es plausible pensar que una especie de ANP aquiral pudo haber sido la primera selección de la naturaleza, dejando a un lado la parte de la opción quiral y posponiendo esta difícil decisión para un paso posterior en el proceso evolutivo.

El mejor uso de los ANP, tanto científico como aplicado, proviene de comprender que los ANP no son oligonucleótidos similares al ADN o al ARN, sino que tienen propiedades químicas y físicas que los hacen muy interesantes y especiales. Debido a esto, su óptima explotación debe tomar ventaja de esas propiedades que lo acercan y alejan del ADN, en lugar de verlos como un sustituto de las moléculas generadoras de la vida. Por tanto, los ANP son moléculas muy atractivas para los químicos debido a sus propiedades aún parcialmente inexploradas y con gran potencial de modificación. En otras palabras, los ANP combinan las poderosas propiedades de reconocimiento molecular del ADN y ARN con la robusta flexibilidad de la química de las proteínas, lo que implica un gran potencial de aplicaciones desde el punto de vista químico.