

NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

MVZ Cuauhtémoc Nava Cuéllar

Introducción

La capacidad de cualquier organismo, desde el más primitivo hasta el más evolucionado, de transmitir cada uno de sus rasgos funcionales y anatómicos a su descendencia, se debe a la existencia de los ácidos nucleicos. Por su parte, los nucleótidos además de ser las unidades constitutivas de los ácidos nucleicos, también cumplen importantes funciones como formar parte de coenzimas, donar grupos fosforilo, regular enzimas alostéricas, transferir energía, acarrear metabolitos activados y traducir estímulos hormonales.

En el presente capítulo se describe la estructura y función general de los nucleótidos, los nucleósidos y los ácidos nucleicos.

Nucleótidos y Nucleósidos

Los nucleótidos están constituidos por una pentosa asociada a una base nitrogenada y a grupos fosfato. Se llaman ribonucleótidos cuando la pentosa es ribosa y desoxirribonucleótidos cuando es 2'-desoxirribosa, es importante recordar que la 2'-desoxirribosa carece del grupo hidroxilo del carbono 2'. En los nucleótidos, los carbonos de las pentosas se designan con primas (1',2', etc.) para diferenciarlos de los átomos de las bases nitrogenadas. Las purinas adenina y guanina y las pirimidinas citosina, timina y uracilo corresponden a las bases nitrogenadas, éstas son aminas heterocíclicas planas que en forma libre tienen propiedades alcalinas, razón por la que se les llaman bases, además, pueden formar puentes de hidrógeno. A las purinas también se les conoce como bases púricas y a las pirimidinas como bases pirimidínicas. Los elementos del nucleótido se integran de la siguiente manera: el carbono 1' de la pentosa se une al nitrógeno 1 de las

pirimidinas o al nitrógeno 9 en el caso de las purinas mediante un enlace β -N-glucósido, los grupos fosfato están unidos mediante un enlace éster al carbono 5' generalmente.

Los nucleósidos están contruidos de manera muy semejante a los nucleótidos, la diferencia es que carecen de grupos fosfato. Los que contienen ribosa se llaman adenosina, guanosina, citidina, y uridina, según posean adenina, guanina, citosina o uracilo, respectivamente. Si contienen desoxirribosa se les agrega el prefijo desoxi, desoxiadenosina por ejemplo. Es importante señalar que la timina se une a desoxirribosa para formar el nucleósido timidina, y aunque no lleve el prefijo desoxi se debe entender que contienen desoxirribosa. Los nucleósidos pueden desempeñar importantes funciones. Se sabe que la adenosina induce diferentes efectos como depresión de la función cardiaca, inhibición de la liberación de neurotransmisores, inhibición de la lipólisis, inhibición de la agregación plaquetaria, vasoconstricción renal y estimulación de la glucogenolisis en el hígado; se utiliza como fármaco contra la taquicardia.

Los nucleótidos pueden contener de uno a tres grupos fosfato, unidos uno tras otro, los cuales son nombrados α , β y γ , a partir del más cercano a la ribosa. Los nucleótidos reciben su nombre de acuerdo al nucleósido que tienen incorporado y al número de fósforos que poseen. Por ejemplo, el monofosfato de adenosina está formado por adenosina más un fosfato, mientras que el difosfato de adenosina y el trifosfato de adenosina poseen dos y tres fosfatos respectivamente. En la tabla 1 se pueden ver los principales nucleósidos y nucleótidos. Los nucleótidos libres, gracias a su grupo fosfato, se comportan como ácidos ya que el residuo fosfato tiene un pK_a cercano a 1.

Tabla 1		
BASE	NUCLEÓSIDO	NUCLEÓTIDO

Adenina	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosina • Desoxiadenosina 	<ul style="list-style-type: none"> • Monofosfato de Adenosina • Monofosfato de Desoxiadenosina
Guanina	<ul style="list-style-type: none"> • Guanosina • Desoxiguanosina 	<ul style="list-style-type: none"> • Monofosfato de Guanosina • Monofosfato de Desoxiguanosina
Citosina	<ul style="list-style-type: none"> • Citidina • Desoxicitidina 	<ul style="list-style-type: none"> • Monofosfato de Citidina • Monofosfato de Desoxicitidina
Timina	<ul style="list-style-type: none"> • Timidina 	<ul style="list-style-type: none"> • Monofosfato de Timidina
Uracilo	<ul style="list-style-type: none"> • Uridina 	<ul style="list-style-type: none"> • Monofosfato de Uridina

Ácidos Nucleicos

Los ácidos nucleicos, desoxirribonucleico (DNA) y ribonucleico (RNA), son enormes polímeros de nucleótidos encadenados en una secuencia determinada mediante enlaces fosfodiéster. Este enlace consiste en la unión éster del grupo fosfato de un nucleótido con el carbono 3' del siguiente nucleótido. De esta manera se originan cadenas cuyos eslabones son pentosas y fosfatos intercalados, donde cada fosfato está unido a los carbonos 5' y 3' adyacentes, y todas las pentosas se mantienen ligadas a sus respectivas bases nitrogenadas. Estas cadenas tienen un extremo 3' y otro 5', esto significa que el carbono 3' de una punta la cadena esta unido a un hidroxilo sin reaccionar y el carbono 5' de la otra punta tiene un grupo fosfato también sin reaccionar. Por esta razón se dice que tienen dirección o polaridad.

El DNA se localiza en el núcleo y mitocondrias de la célula. Esta integrado por dos cadenas o hebras de desoxirribonucleótidos de adenina, guanina citosina y timina colocados en una secuencia específica. El papel del DNA como la molécula de la herencia genética se basa precisamente en esa secuencia de bases nitrogenadas, la cual es una forma biológica de almacenamiento de información, donde se guardan las instrucciones que determinan la forma y el funcionamiento de los organismos. Las cadenas son antiparalelas porque una va del extremo 3' al 5' mientras que la otra lo hace en sentido contrario, Se unen entre sí por puentes de hidrógeno que se establecen entre las bases nitrogenadas. Se tuercen hacia la

derecha a lo largo de un eje imaginario formando una estructura semejante a una escalera caracol llamada doble hélice. Los puentes de hidrógeno se establecen entre las bases púricas y pirimidínicas de una forma peculiar, la adenina se liga únicamente a la timina y la citosina a la guanina, entre adenina y timina se forman dos puentes y entre la citosina y la guanina se forman tres. Estas reglas de pareo permiten que la distancia entre las cadenas sea la misma a lo largo de la hélice (1.085 nm), lo contribuye a la estabilidad de la molécula y explica la razón de que la cantidad de adenina es igual a la de timina y la de guanina a la de citosina. Otro rasgo sumamente importante es que las cadenas son opuestas y al mismo tiempo complementarias; una cadena es la contraparte perfecta de la otra, de este modo una sirve como molde para construir la otra, basándose en la secuencia de bases nitrogenadas y siguiendo las reglas de pareo. Así, el DNA es una especie de escalera retorcida, donde se requieren 10 nucleótidos por cada curva completa (360°), los escalones bases están formados por los pares de bases nitrogenadas, las hileras de desoxirribosas y fósforos representan los soportes, por último, la diferencia entre la superficie de los “escalones” y los “soportes” forman un surco mayor y uno menor. Estos surcos son espacios por los cuales diferentes proteínas pueden reconocer a las bases nitrogenadas e interactuar con ellas.

Se ha descubierto que el DNA puede tener tres formas, la principal es la llamada conformación B, que corresponde a la doble hélice que se acaba de describir. Las otras configuraciones que puede adoptar *in vitro* son la conformación A y la Z.

El DNA fue descubierto desde 1869 por el bioquímico alemán Friedrich Miescher, pero Francis Crick y James Watson fueron quienes dedujeron su estructura en 1953, basándose en los trabajos de Erwin Chargaff, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin y Linus Pauling, entre otros.

El RNA también es un polímero, pero contrasta con el DNA porque es una sola cadena de ribonucleótidos en la que están presentes adenina, guanina, citosina y

uracilo; la timina es reemplazada por el uracilo. El RNA es complementario a un segmento de una cadena del DNA, por esta razón es más pequeño y el contenido de guanina no es necesariamente igual al contenido de citosina, ni el de adenina al de uracilo. Como sus bases nitrogenadas también son complementarias y es una cadena única, tiene la capacidad de plegarse sobre sí misma dando origen a tres diferentes estructuras: RNA mensajero (*mRNA*), RNA de transferencia (*tRNA*), RNA ribosomal (*rRNA*).

El *mRNA* no se encuentra plegado, transporta la información copiada del DNA del núcleo al sitio donde se sintetizan las proteínas. Esta información está escrita en los codones, grupos de tres nucleótidos cuyas bases nitrogenadas codifican el lugar que le corresponde a cada aminoácido dentro de la proteína. Posee un “casquete” de trifosfato de 7-metilguanosina unido al grupo 5'-hidroxilo de un ribonucleótido 2'-O-metil adyacente mediante los tres fosfatos. Esta cubierta está relacionada con el reconocimiento del *mRNA* por la maquinaria que sintetiza a las proteínas (ribosomas).

El *tRNA* contienen de 74 a 95 nucleótidos. Reconocen aminoácidos específicos y se unen a ellos, por lo que existen 20 especies diferentes, una para cada aminoácido proteico. Son estructuras con cuatro pliegues principales semejan un trébol (un tallo y tres hojas), cada pliegue se llama brazo. El brazo aceptor es el que une al aminoácido, termina con los nucleótidos $C_pC_pA_{OH}$. En el lado opuesto se encuentra un brazo donde se haya el anticodón, grupo de tres nucleótidos cuyas bases nitrogenadas son complementarias a codones específicos. Los brazos D y T Ψ C ayudan a definir un *tRNA* específico.

El *rRNA* forma los ribosomas, estructuras nucleoproteínicas citoplásmicas que sintetizan proteínas a partir del *mRNA*. Los ribosomas de los mamíferos tienen dos subunidades fundamentales, una grande con una velocidad de sedimentación de 60S (unidades Svedberg) y una pequeña con una velocidad de sedimentación de

40S. La subunidad grande contiene tres diferentes fragmentos de *r*RNA y posiblemente más de 50 polipéptidos específicos. La subunidad pequeña tiene solamente un *r*RNA y 30 polipeptidos.

Nucleótidos fuera de los ácidos nucleicos

El nucleótido trifosfato de adenosina (ATP) se encuentra en todos los seres vivos, es el principal proveedor de energía para las actividades celulares, como por ejemplo, síntesis de carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos, etcétera, contracción muscular y transporte de sustancia a través de las membranas. Es el intermediario del metabolismo energético, en los enlaces de sus grupos fosfato se captura la energía liberada durante la oxidación de los nutrientes, para luego entregarla a las reacciones bioquímicas que la requieran. Además, el ATP participa como donador en reacciones donde se trasfiere fósforo.

Las reacciones de oxidación y reducción requieren de un equipo de coenzimas especializadas en captar y ceder electrones, estas son: el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD), el dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP), el dinucleótido de flavina y adenina (FAD), el mononucleótido de flavina (FMN). El NAD y el NADP están formados por dos nucleótidos unidos por sus grupos fosfato. Uno de ellos es el monofosfato de adenosina, el otro contiene un anillo de nicotinamida, proveniente de la vitamina niacina, que reemplaza a la base púrica o pirimidínica. Esta nicotinamida es la parte de la coenzima que tiene puede reducirse y oxidarse. En el NADP, un tercer grupo fosfato se une a la ribosa del monofosfato de adenosina en la posición 2'. Por su parte, el FAD y el FMN derivan de la vitamina B₂ o riboflavina. Esta vitamina esta formada de ribitol, una variante de la ribosa que mantiene su cadena abierta, y un anillo de isoaloxazina. La parte activa de ambas coenzimas es precisamente el anillo de isoaloxazina, que al igual que la nicotinamida puede reducirse y oxidarse. El FMN, también conocido como

fosfato de riboflavina, es una molécula de riboflavina con un grupo fosfato ligado al carbono 5' del ribitol, el FAD se constituye de un FMN y un monofosfato de adenosina unidos por los grupos fosfato.

La coenzima A (CoA) posee un grupo funcional tiol que le permite actuar como acarreador de grupos acilo, por lo que se haya involucrada en un enorme número de reacciones. Esta coenzima está integrada por el nucleótido difosfato de adenosina 3'-fosfato y pantoteína, este último compuesto está formado por la unión del ácido pantoténico, vitamina del complejo B, y la β -mercaptoetilamina derivada de la cisteína, la pantoteína se une al grupo fosfato β 5' del nucleótido.

El 3',5'-monofosfato de adenosina o AMP cíclico (cAMP) se forma a partir del ATP en la superficie interior de las membranas celulares gracias a la adenilato ciclasa. Actúa como un segundo mensajero en respuesta al estímulo de hormonas como la adrenalina, la noradrenalina y el glucagon. Como su nombre indica esta formado por adenina y ribosa, el grupo fosfato esta unido tanto al carbono 3' como al 5' formando una especie de anillo.

Bibliografía:

1. Mathews K.C., van Holde E.K., Aher G.K. Bioquímica. 3th edición. Pearson Addison Wesley, España 2004.
2. Nelson D.L., Cox M.M.. Lehninger Principles of biochemistry. 3th edition. Worth Publishers. EU 2000.
3. Voet D., Voet G.J. Biochemistry. 2th Edición. John Willy & Sons, INC. E.U. 1995.