



CAPÍTULO

Nucleótidos

Los nucleótidos son los precursores de los ácidos nucleicos. Comparándolos con los demás monómeros de macromoléculas, los monosacáridos y aminoácidos, los nucleótidos son más complejos, pues están formados por una base nitrogenada, un azúcar y uno o varios grupos fosfato.

Al formar los ácidos nucleicos, los nucleótidos se unen entre sí por enlaces covalentes. Hay 2 tipos de ácidos nucleicos: los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y los ácidos ribonucleicos (ARN). Los nucleótidos que forman al ADN son los nucleótidos de desoxirribosa y los del ARN son los de ribosa.

Una de las funciones relevantes de los nucleótidos es formar parte de los polímeros antes mencionados, responsables de la conservación, trasmisión y expresión de la información genética. Estos precursores tienen también otras funciones: son donantes de grupos y transfieren compuestos al sintetizarse otras biomoléculas; son activadores e inhibidores enzimáticos; forman parte de la estructura de otros compuestos biológicos.

Es nuestro objetivo estudiar su estructura, clasificación, propiedades y funciones.

Concepto

Los nucleótidos son compuestos formados por una base nitrogenada, un azúcar y por uno o varios grupos fosfato. La base nitrogenada está unida al azúcar mediante un enlace β -N-glicosídico, y el enlace que une a la pentosa con el grupo fosfato es un éster fosfato. Si el nucleótido posee más de un grupo fosfato, éstos se unen entre sí por enlaces anhídrido de ácidos.

En la figura 8.1 se observan 2 nucleótidos, en ambos se encuentran los 3 componentes antes mencionados, y se observa que existen diferencias entre ellos, hay fuentes de variación. En estas desigualdades se basan las clasificaciones.

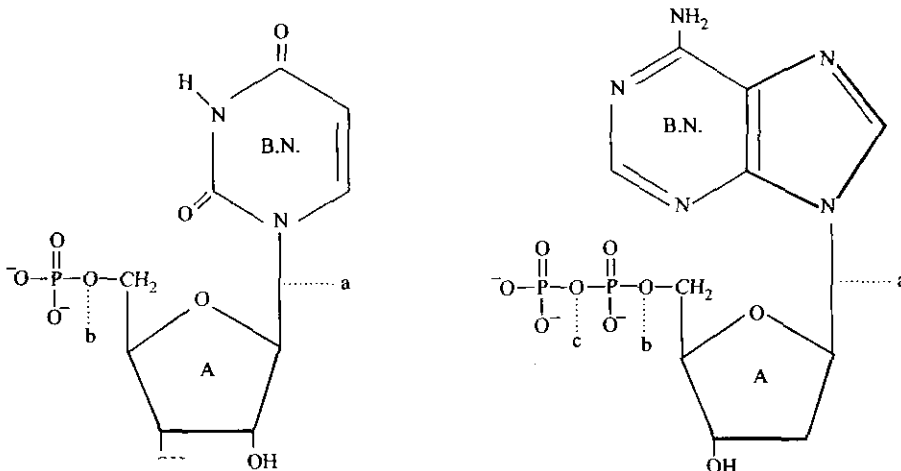
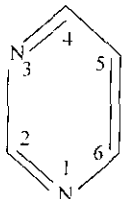
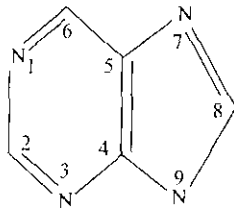


Fig.8.1. Se muestran los 3 componentes de los nucleótidos: la base nitrogenada (BN), el azúcar (A) y los grupos fosfato. Los enlaces entre los componentes están representados por: a) enlaces N-glicosídicos, b) enlaces éster fosfato y c) anhídrido de ácidos. Se omiten los carbonos de los anillos y los hidrógenos que satisfagan la cuarta valencia de estos carbonos (así se representarán las figuras del resto del capítulo.)



Anillo de pirimidina



Anillo de purina

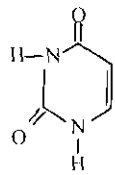
Clasificación

Si se comparan los nucleótidos anteriores se puede observar que la base nitrogenada no es la misma, que el azúcar es diferente y que el número de grupos fosfato es distinto, por tanto, se pueden clasificar de 3 maneras de acuerdo con estas diferencias.

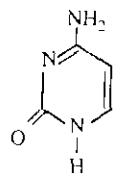
Según la base nitrogenada

Se clasifican en nucleótidos purínicos y pirimidínicos, según el tipo de base nitrogenada que contengan; estos anillos de purina y pirimidina son heterociclos formados por carbono y nitrógeno. Como se puede ver en la siguiente figura, la numeración comienza en ambos anillos por uno de los nitrógenos. Los azúcares se unen a estos anillos por el N-1 en los nucleótidos pirimidínicos y por el N-9 en los purínicos.

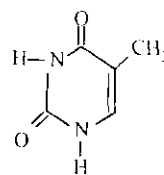
Hay 3 tipos de bases nitrogenadas pirimidínicas y 2 tipos purínicas que se presentan con mayor frecuencia.



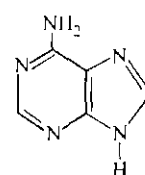
Uracilo



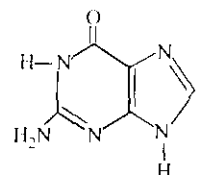
Citosina



Timina



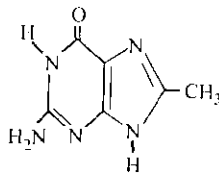
Adenina



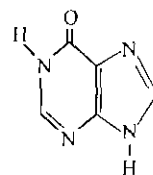
Guanina

Se les llama amínicas a la citosina y la adenina porque tienen un grupo amino: en el carbono 4, la primera, y en el carbono 6, la segunda. Se les denomina cetónicas al uracilo, timina y guanina, si tienen grupo cetónico: en el carbono 4 las pirimidínicas y en el 6, las purínicas.

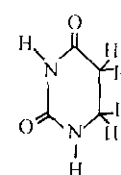
Hay otras bases menos frecuentes, bases raras, que se presentan en algunos tipos de ácidos nucleicos:



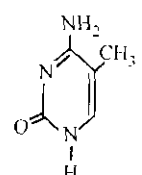
Metilguanina



Hipoxantina

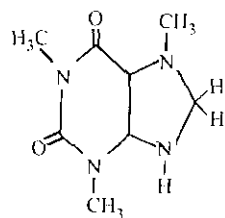


Dihidroruracilo

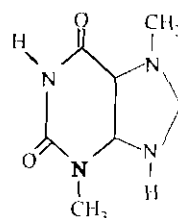


Metilcitosina

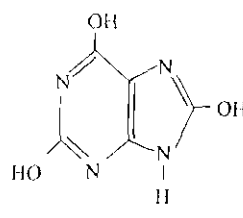
Además, existen algunas no presentes en los ácidos nucleicos que tienen otras funciones.



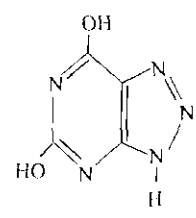
Cafeína



Teobromina



Ácido úrico



8-azaguanina

La cafeína y la teobromina están en el café y el té, respectivamente, son una de las sustancias activas presentes en ellos. El ácido úrico es un producto del catabolismo de las purinas, pero además tiene propiedades antioxidantes. La 8-azaguanina es un antimetabolito; esta droga frena el desarrollo de algunos tipos de cáncer.

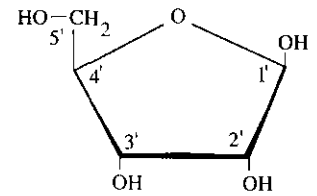
Según el tipo de azúcar

Se clasifican en nucleótidos de ribosa y de desoxirribosa, en dependencia del tipo de monosacáridos que contengan, los primeros forman parte del ARN y los segundos del ADN.

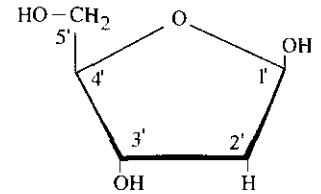
La ribosa y la desoxirribosa son aldopentosas de la serie D y, al formarse el enlace con la base nitrogenada, el hidroxilo anomérico queda en posición β (capítulo 7). La numeración de los carbonos en estos anillos se señala con una comilla para diferenciarlo de la numeración de los elementos del heterociclo. La numeración comienza por el carbono anomérico (capítulo 7). El enlace β -N-glicosídico se establece entre el carbono 1' de las pentosas con el nitrógeno 1 en las bases pirimidínicas y con el nitrógeno 9 en las bases purínicas (Fig. 8.1).

Según el número de fosfatos

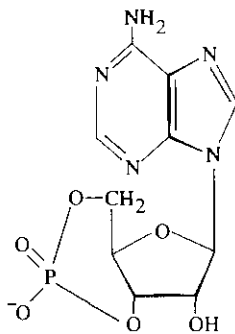
Pueden ser mono, di o trifosfatados si presentan en el carbono 5 uno, dos o tres grupos fosfato (Fig. 8.1). El primer fosfato se une al carbono 5, el segundo fosfato se une al primer fosfato y a su vez el tercero al segundo. También existen otros nucleótidos en los cuales la posición del fosfato puede variar, por lo que se encuentra en el carbono 2' ó 3'. Dos nucleótidos cíclicos desempeñan una función importantísima en la regulación del organismo: el 3'-5' adenosín monofosfato (AMP_c) y el 3'-5' guanosín monofosfato (GMP_c), segundos mensajeros en la acción hormonal.



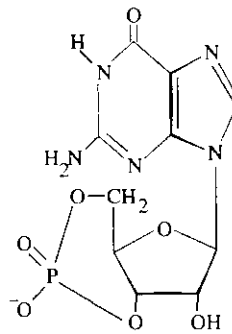
β -D-ribofuranosa
(ribosa)



β -D-desoxyribofuranosa
(desoxirribosa)



AMP_c



GMP_c

Nucleósidos

Formados por la unión de la base nitrogenada y el azúcar, pero carecen de fosfato. Algunos antibióticos como la puromicina, producto de un hongo, son nucleósidos (capítulo 35).

Nomenclatura

En la tabla 8.1 se muestra la nomenclatura de las 5 bases nitrogenadas más comunes, con la nomenclatura de los nucleósidos y nucleótidos que ellas forman.

Tabla 8.1. Nomenclatura de los nucleósidos y nucleótidos comunes

Base	Nucleósido	1 fosfato	2 fosfatos	3 fosfatos
Adenina	Adenosina	Adenosín monofosfato AMP (ácido adenílico)	Adenosín difosfato ADP	Adenosín trifosfato ATP
Guanina	Guanosina	Guanosín monofosfato GMP (ácido guanidílico)	Guanosín difosfato GDP	Guanosín trifosfato GTP
Hipoxantina	Inosina	Inosín monofosfato IMP (ácido inosínico)	Inosín difosfato IDP	Inosín trifosfato ITP
Uracilo	Uridina	Uridín monofosfato UMP (ácido uridílico)	Uridín difosfato UDP	Uridín trifosfato UTP
Citosina	Citidina	Citidín monofosfato CMP (ácido citidílico)	Citidín difosfato CDP	Citidín trifosfato CTP
Timina	Timidina	Desoxitimidín monofosfato dTMP (ácido desoxitimidílico)	Desoxitimidín difosfato dTDP	Desoxitimidín trifosfato dTTP

En la tabla 8.1 se asume que el azúcar es la ribosa, excepto para la base timina. Si el azúcar es desoxirribosa, debe consignarse como en el caso de la timina, ejemplo, desoxiadenosín trifosfato (dATP).

Propiedades físico-químicas de los nucleótidos

Estas propiedades dependen de sus 3 componentes.

Carácter hidrofílico

El azúcar como la base nitrogenada posee grupos polares que hacen que estos compuestos sean solubles en solventes polares. A esta propiedad contribuye también el o los grupos fosfatos.

Propiedades ácido-básicas

Sus propiedades ácidas dependen de los grupos fosfato. Éste es un ácido fuerte y a pH fisiológico, estos grupos se encuentran disociados y le brindan cargas negativas al nucleótido, por lo que son aniones.

Sus propiedades básicas débiles dependen de los nitrógenos de los anillos de purina y pirimidina. En la tabla 8.2 se pueden ver los pK de algunos de estos grupos.

Tabla 8.2. Valores de pK de los grupos disociables de las bases purínicas y pirimidínicas

Base	Grupo disociable	Valor de pK
Adenina	-NH ₂	4,3
Guanina	-NH ₂ -N ₁ -C ₆ -OH-	3,2 9,5
Uracilo	-N ₁ -	9,5
Timina	-N ₁ -	9,9
Citosina	-NH ₂	4,5

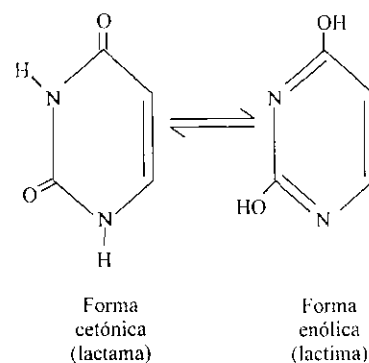
Los N-1 de los anillos de pirimidina no muestran este carácter básico al hallarse este nitrógeno comprometido en el enlace con la pentosa. El -N₁-C₆-OH de la guanina se encuentra sin disociar en el pH fisiológico, por lo que no aporta carga, así como los grupos amino de la citosina, adenina y guanina.

Tautomería

Por poseer en los heterociclos hidroxilos y dobles enlaces, estos compuestos presentan cambios de sus formas enólicas (lactimas) a cetónicas (lactamas). En solución y en el pH cercano a la neutralidad son más estables las lactamas. A continuación ejemplificamos este tipo de isomería con el uracilo.

Absorción de la luz ultravioleta

Esta propiedad se debe a los anillos aromáticos que pertenecen a las bases nitrogenadas. Estos anillos absorben la luz ultravioleta a longitudes de onda de 260 nm. Esta propiedad permite identificarlos y cuantificarlos en solución, así como detectar su presencia en cromatogramas y electroferogramas (capítulo 9) sobre papel o acetato de celulosa; se observan como manchas oscuras sobre la fluorescencia que toma el papel irradiado con este tipo de longitud de onda. Parte de esta absorción se pierde cuando estos anillos están formando parte de los ácidos nucleicos (capítulo 11).

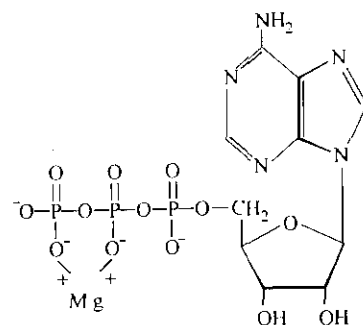


Otras características químicas y estructurales de los nucleótidos

Los nucleótidos pueden formar enlaces covalentes o interacciones con diversos compuestos, y entre ellos. Pueden formar enlaces éster por los hidroxilos del azúcar o por los grupos fosfato. Cuando son aniones, pueden formar interacciones salinas con diversos cationes (proteínas catiónicas). Un requisito en su participación como sustratos o cofactores en reacciones enzimáticas es su unión con iones divalentes, como el Mg²⁺.

La presencia en sus heterociclos de elementos como el oxígeno y el nitrógeno, que poseen pares de electrones libres, les posibilita formar puentes de hidrógenos con diversos compuestos, incluso entre ellos. Así, una de las interacciones que mantiene la estructura del ADN es la formación de puentes de hidrógeno entre las bases complementarias de sus 2 cadenas (capítulo 11).

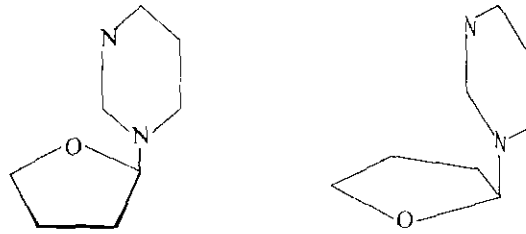
Como estas bases nitrogenadas son anillos aromáticos, tienen la propiedad de atraerse mediante fuerzas de Van der Waals, apilándose unos anillos sobre otros; ésta es



la base de las interacciones hidrofóbicas que se forman en el ADN y que también son importantes para mantener la estructura de esta macromolécula (capítulo 11).

Una de las características estructurales en los nucleótidos es la posición relativa que ocupan en el espacio tridimensional los 2 anillos que lo forman: el anillo del azúcar y el de la base nitrogenada. Cada uno de estos anillos, casi aplanado, no ocupa el mismo plano espacial, son perpendiculares entre sí, de forma que el hidroxilo o hidrógeno de la posición 2' de la pentosa queda cerca del nitrógeno 3 de las purinas, o del oxígeno 2 de las pirimidinas (Fig. 8.2).

Fig. 8.2: Relación espacial entre los anillos de la base nitrogenada y del azúcar. En el espacio, los dos anillos se encuentran casi perpendiculares entre sí, encontrándose la posición 2' de la base nitrogenada cercana a la posición 2' del azúcar.



Muchas de estas propiedades son determinantes en la conformación estructural de las macromoléculas (ADN y ARN) que ellos forman.

Funciones de los nucleótidos

Los nucleótidos cumplen con *el principio de multiplicidad de utilización*. Una parte de su estructura, la ribosa, al catabolizarse puede ir a la formación de energía y parte del anillo de las pirimidinas al catabolizarse, también.

Pueden formar parte de otros compuestos más complejos, en este caso el ácido adenílico (AMP) es parte de la estructura de varios cofactores enzimáticos, compuestos que intervienen con las enzimas en llevar a cabo las reacciones que ocurren en las células.

Son transportadores de grupos al ser sintetizadas diversas biomoléculas, así el UDP-glucosa aporta glucosa al sintetizarse el glucógeno y la colina es transportada por el CDP-colina en la síntesis de los fosfoglicéridos.

En diferentes reacciones pueden ceder parte de su molécula: grupos fosfatos, pirofosfatos, adenilo o adenosilo.

Algunos son reguladores del metabolismo al ser segundos mensajeros en la acción hormonal o actúan como activadores o inhibidores en la acción enzimática.

También, como ya sabemos, son las unidades estructurales de los ácidos nucleicos, y se unen entre sí mediante el enlace fosfodiéster o enlace 3'-5' diéster fosfato. Este enlace se forma al reaccionar el fosfato del carbono 5' de un nucleótido con el 3' hidroxilo del otro nucleótido, con la pérdida de agua (Fig. 8.3).

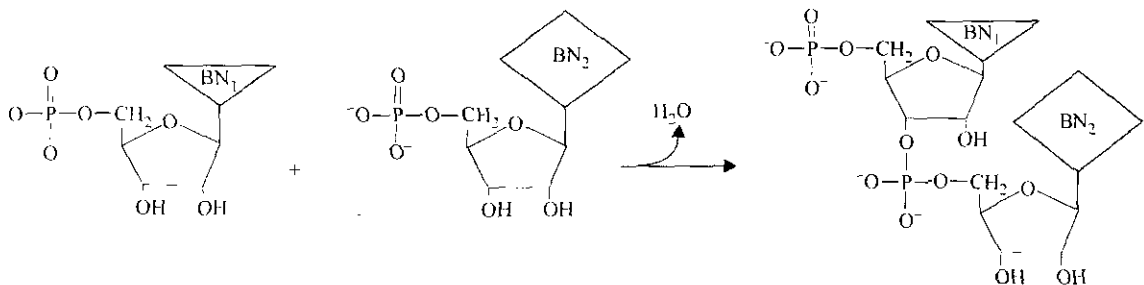


Fig.8.3. Formación del enlace fosfodiéster entre 2 nucleótidos. Al formarse el enlace, observe cómo por cada uno de los extremos pueden condensarse más moléculas de nucleótidos, pues por uno de los extremos queda un fosfato en 5', y por el otro un hidroxilo en 3' libres de ahí que se refiera en los oligonucleótidos a los extremos 3' y 5'.

Este enlace es covalente y fuerte, los compuestos que se forman son estables en solución acuosa, y mantienen la característica de seguir siendo aniones.

Resumen

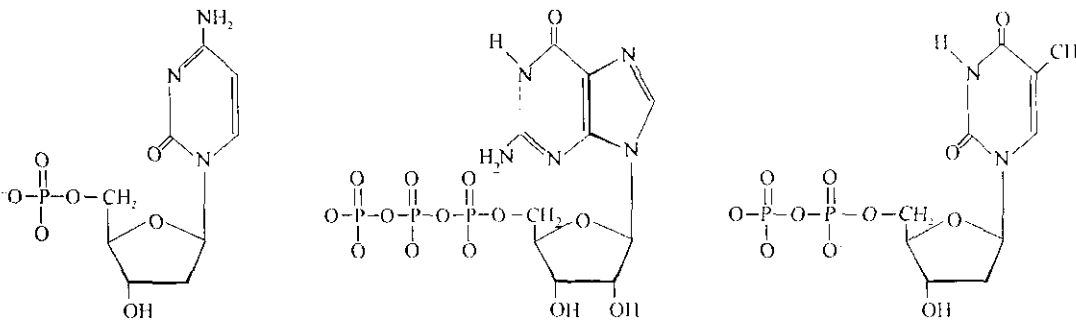
Los nucleótidos son biomoléculas formadas por una base nitrogenada, un azúcar y uno o varios grupos fosfato. Las bases nitrogenadas más abundantes son la adenina y guanina (bases púricas) y la citosina, uracilo y timina (bases pirimidínicas). El azúcar que las forma es generalmente la ribosa y la desoxirribosa. El enlace que une el heterociclo con el azúcar es el β N-glicosídico, y el azúcar al fosfato, el enlace éster fosfato. El enlace entre grupos fosfato es el anhídrido de ácido.

Los nucleótidos tienen diversas propiedades: son solubles en soluciones acuosas; presentan tautomería ceto-enólica; son aniones y ácidos fuertes debido a los fosfatos; son bases débiles debido a los nitrógenos de sus heterociclos, pueden formar diversos tipos de enlaces e interacciones débiles (enlaces éster, salinos y puentes de hidrógeno), absorben luz UV. Estas propiedades van a ser determinantes en la estructura y propiedades de los ácidos nucleicos de los cuales ellos van a formar parte.

Los nucleótidos cumplen con el principio de multiplicidad de utilización. Al catabolizarse a CO_2 y H_2O liberan energía; forman parte estructural de otros compuestos; ceden parte de su estructura en la síntesis de otras biomoléculas; transfieren compuestos para sintetizar otros más complejos; algunos son reguladores del metabolismo y son las unidades estructurales del ADN y ARN.

Ejercicios

1. Represente la estructura del ATP y CDP.
2. Los nucleótidos anteriores serían los mismos que se encontrarían en el ADN y en el ARN.
3. Analice la estructura de los nucleótidos siguientes:



- a) ¿Cuáles son sus características comunes?
 - b) ¿Cuáles son sus características diferentes?
 - c) ¿Cómo los clasificaría?
 - d) Nómbralos.
4. Represente el *dinucleótido* que se forma al unirse el AMP con el dTMP en un enlace 3'-5' diéster fosfato.
 5. ¿Por qué cumplen los nucleótidos con el principio de multiplicidad de utilización?
 6. Forme 2 puentes de hidrógeno entre la adenina del AMP y el uracilo del UMP.