

BIOQUIMICA 2

ACIDOS NUCLEICOS PEPTIDICOS

PRESENTADO POR : CARLOS FRANCISCO
LEON GOMEZ.
CATEDRATICO: JOSE MIGUEL CULEBRO
RICALDI

Ácidos nucleicos peptídicos y su implicación genética

Apartir de la explicación estructural de la doble hélice del ADN por James D. Watson y Francis H. Crick en 1953, las propiedades físicas, químicas y biológicas de esta molécula han fascinado a los científicos de todo el mundo.

La biomolécula de ADN en un sentido de la doble hélice está constituida por cualquiera de las siguientes nucleobases: adenina, citosina, guanina y timina, las cuales están unidas directamente a un azúcar (desoxirribosa) y que en conjunto se encuentran ensambladas mediante la unión secuencial del azúcar a un grupo fosfato

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

De igual forma, las propiedades estructurales del esqueleto polimérico formado por los grupos fosfato y el azúcar se ven reforzadas por la complementariedad de las nucleobases, permitiendo así la existencia de dos secuencias complementarias de forma antiparalela necesarias para la formación de la doble hélice. 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.

Moléculas alternativas al ADN

Si se piensa en las condiciones químicas tan drásticas existentes en los periodos próximos al surgimiento de la vida en la Tierra, se podría suponer en términos generales que los aminoácidos y las nucleobases pudieron haber sido las estructuras más abundantes en los mares y océanos primitivos.

Los primeros estudios de aminoácidos unidos a nucleobases se dieron en la década de los 70, cuando los profesores De Koning y Pandit prepararon los primeros derivados de lisina unidos a la nucleobase uracilo; sin embargo, la cadena del compuesto resultante mostró una pobre interacción con la cadena complementaria de ADN utilizada en sus experimentos.

Posteriormente, Summerton demostró en 1989 que las moléculas basadas en la estructura de la morfolina –un aminoéter cíclico sencillo, sin el grupo fosfato– como conector mostraba una mejor interacción complementaria con las cadenas de ADN que el compuesto desarrollado por Koning y Pandit. Sorpresivamente, en 1991, un grupo de investigación danés encabezado por Peter Nielsen dio un nuevo giro a la búsqueda de moléculas miméticas del ADN al presentar una nueva molécula de estructura más sencilla que sus predecesoras y basada en la disposición espacial del grupo aminoetil-glicina. Estas nuevas moléculas, conocidas hoy en día como ácidos nucleicos polipeptídicos (ANP en lo sucesivo), están constituidas básicamente por tres fragmentos: un aminoácido (glicina), una nucleobase unida vía un conector de tipo amídico, y un grupo etilo espaciador.

Originalmente, los ANP fueron concebidos con la idea de establecer nuevas estructuras que pudieran reconocer y unirse de manera selectiva a cadenas específicas de ADN.

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.

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

Una 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 ANP 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 ANP 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.

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, propone que no hay una conformación evidentemente preferida, sino que pueden existir en numerosas conformaciones.

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.

Reconocimiento molecular

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.

ANP y el origen de la vida

Generalmente, se ha propuesto que nuestro mundo, tal como lo conocemos hoy, 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.

Probablemente 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 aciclic 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.

La identidad dual de los ANP

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.