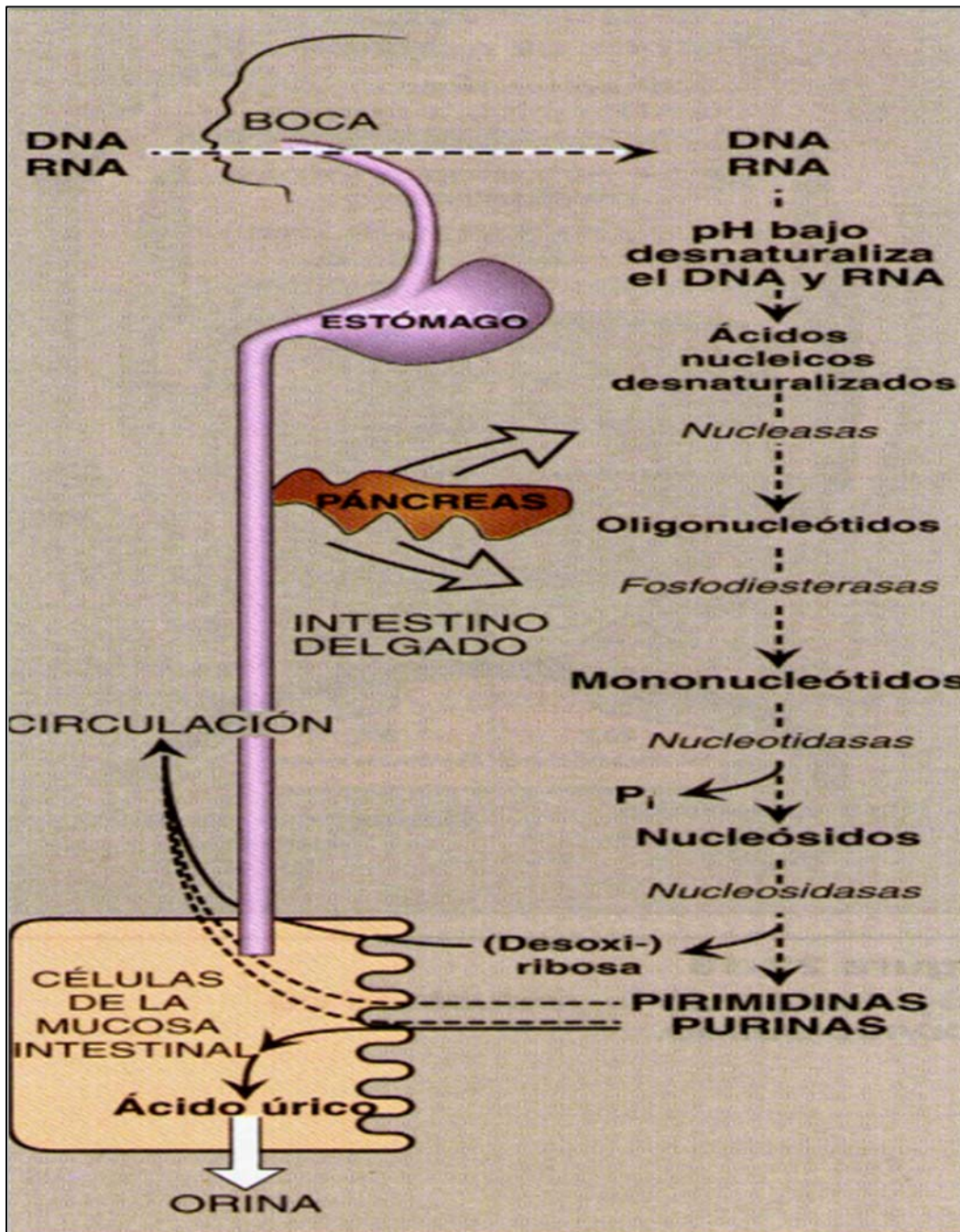


# METABOLISMO de ÁCIDOS NUCLEICOS

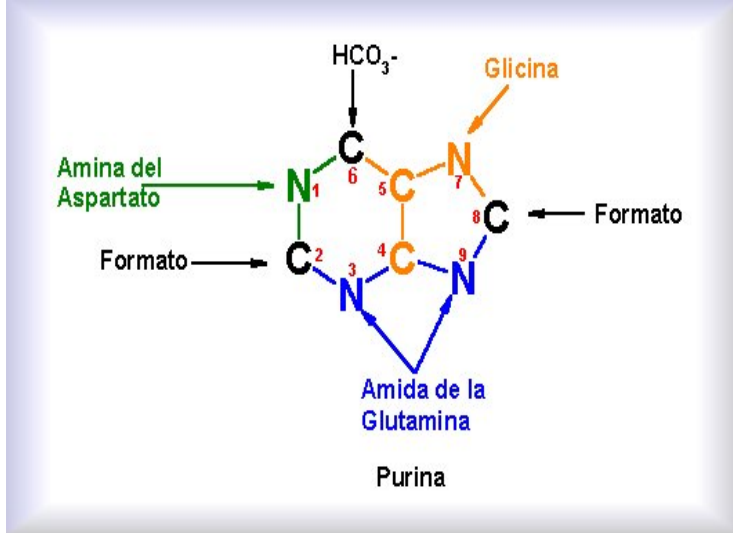
**Dr. Pablo Gargantini**



El ser humano no depende de purinas y pirimidinas de la dieta. Las células producen bases nitrogenadas.

La mayor parte de bases procedentes de los alimentos son degradadas y sus productos finales excretados. Sólo la Adenina es aprovechada en pequeña proporción.

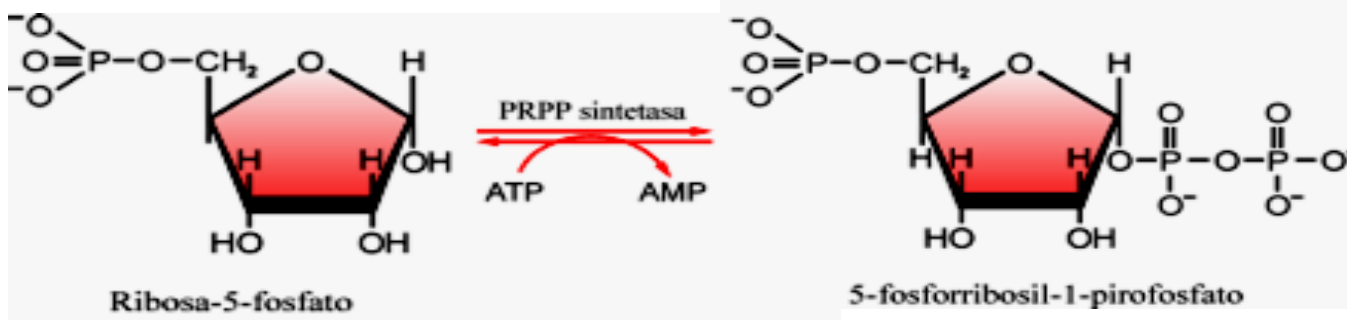
# Biosíntesis de purinas



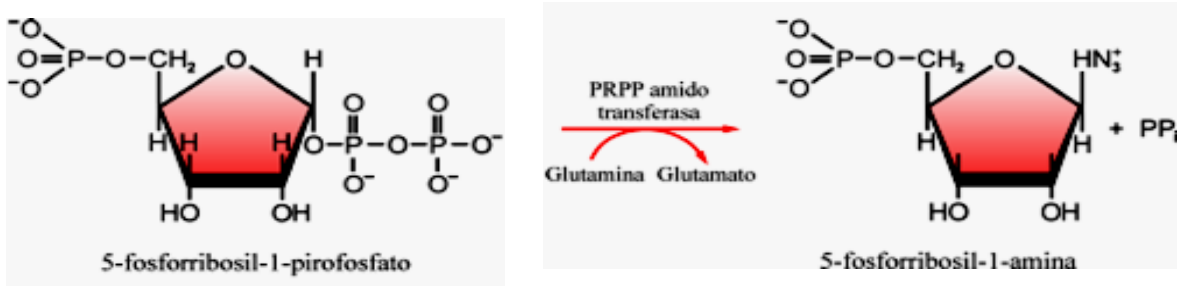
- Los carbonos 4, 5 y el nitrógeno 7 proceden del aminoácido glicina.
- Los nitrógenos 3 y 9 derivan del grupo amida de glutamina.
- El nitrógeno 1 viene del aspartato.
- Los carbonos 2 y 8 provienen de restos formilo transportados por ácido tetrahidrofólico.
- El carbono en posición 6 procede del  $\text{CO}_2$  del medio.

La adición de cada constituyente del anillo de purina se realiza con la ribosa-5-fosfato ya unida al conjunto, por lo tanto se obtiene un nucleótido y no purina libre. Esta ribosa proviene de la glucosa por la vía de pentosa fosfato.

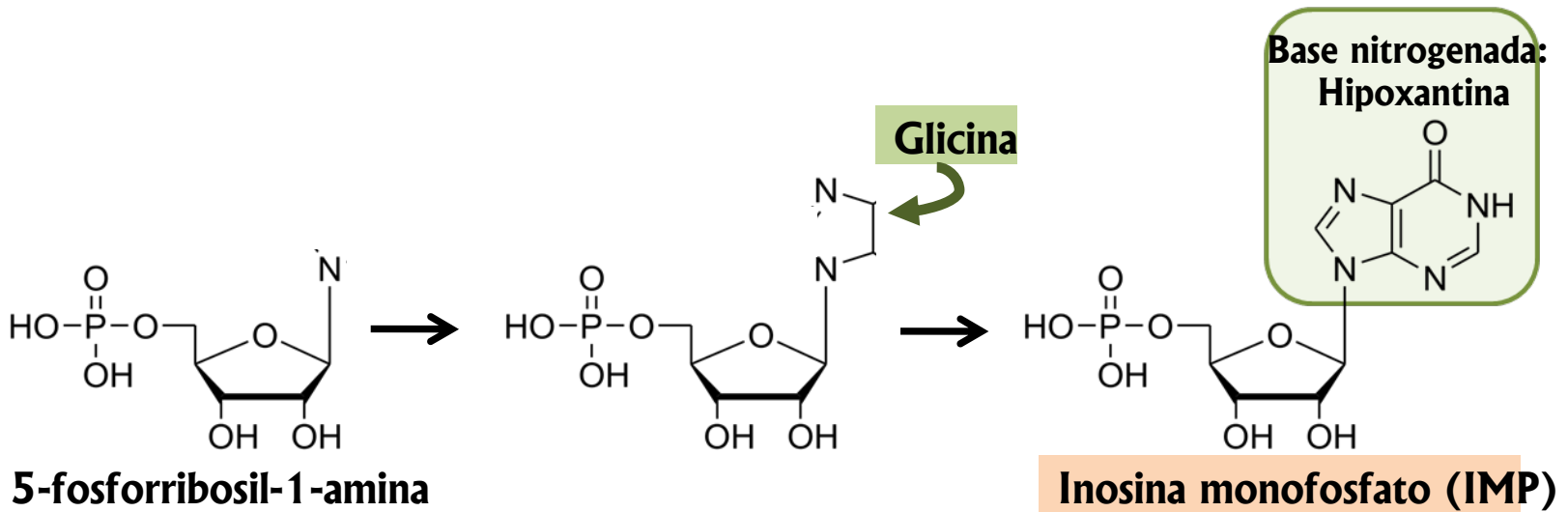
❑ La ribosa-5-fosfato es activada por transferencia al carbono 1 de pirofosfato cedido por ATP. Reacción catalizada por *fosforribosilpirofosfato sintetasa* (PRPP sintetasa), formándose 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP).



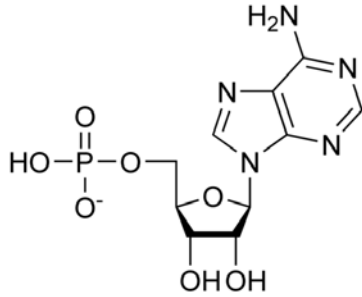
□ El ensamble comienza con la transferencia del grupo amida de glutamina al PRPP por la enzima *PRPP amidotransferasa*, este grupo amida desplaza al pirofosfato y se forma 5-fosforribosilamina.



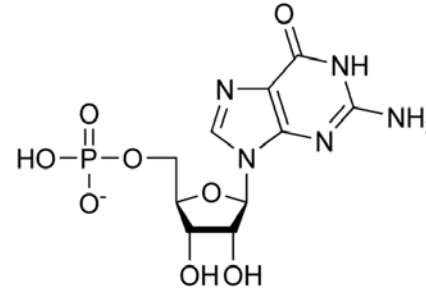
□ Se continúan agregando los restantes átomos en etapas sucesivas hasta formar un nucleótido, el ácido inosínico o inosina monofosfato (IMP).



□ Luego el carbono 6 de la hipoxantina recibe el grupo amina del aspartato para formar AMP, o alternativamente el carbono 2 puede recibir el grupo amina de la glutamina para obtener GMP.



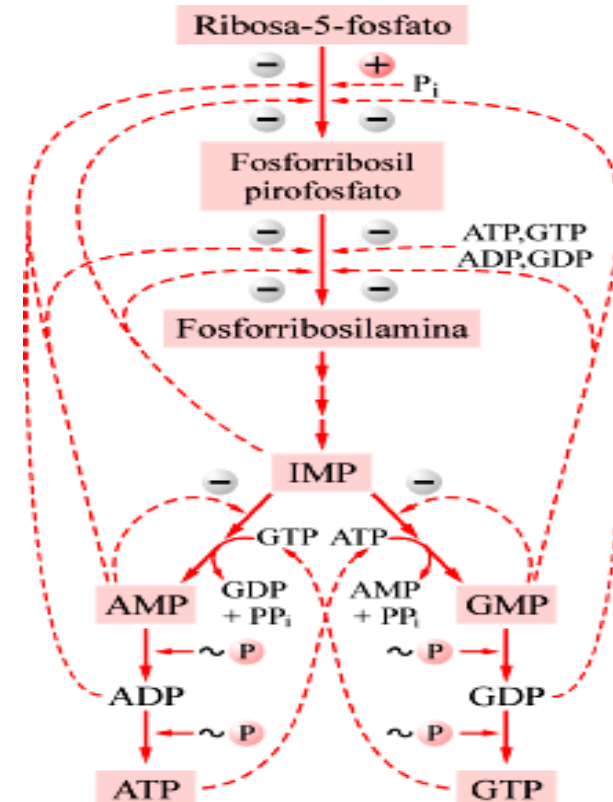
Adenosina monofosfato (AMP)



Guanosina monofosfato (GMP)

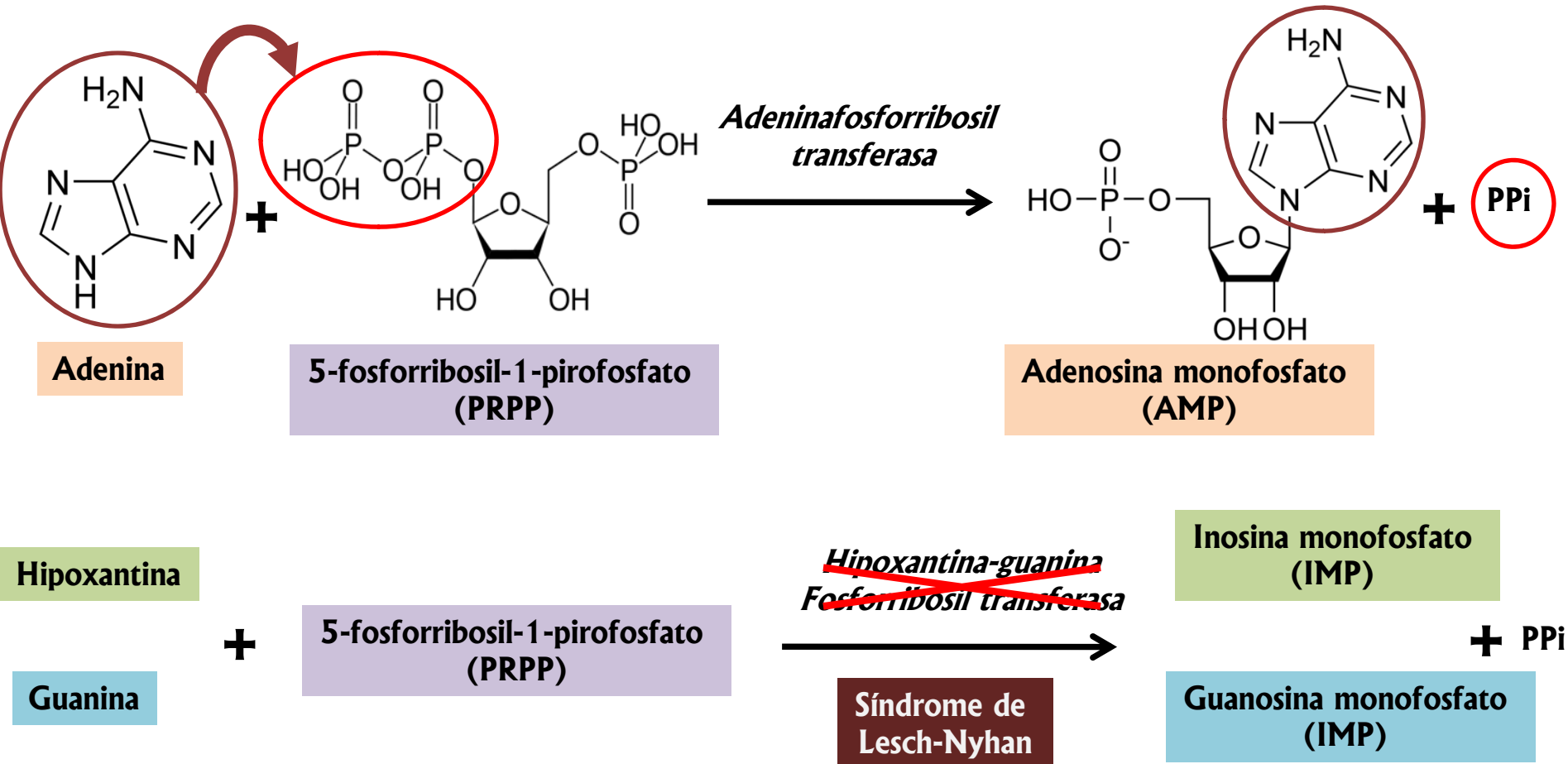
## Regulación de la síntesis de purinas

- **Formación de PRPP:** la enzima *fosforribosilpirofosfato sintetasa* es inhibida por IMP, AMP y GMP, productos finales de esta vía.
- **Formación de 5-fosforribosil-1-amina:** IMP, AMP y GMP actúan como efectores negativos de la *PRPP amidotransferasa*. También lo hacen el ATP, ADP, GTP, GDP, ITP e IDP.
- **La aminación del IMP** para formar AMP o GMP es inhibida por estos productos finales.
- La **síntesis de AMP** utiliza GTP como proveedor de energía y la **de GMP** utiliza ATP. Por lo tanto un exceso de GTP favorece la producción del nucleótido de adenina, mientras que un nivel elevado de ATP promueve la formación de GMP.



## Vía de recuperación de purinas

Dado el costo elevado para la síntesis del núcleo purina (6 enlaces de alta energía por molécula de IMP), se producen nucleótidos a partir de purinas procedentes de la degradación de ácidos nucleicos en los tejidos o de las absorbidas en intestino después de la digestión de los alimentos. Es lo que se llama vía de recuperación, rescate o reutilización, que consume sólo 1 mol de ATP.



## Catabolismo de purinas

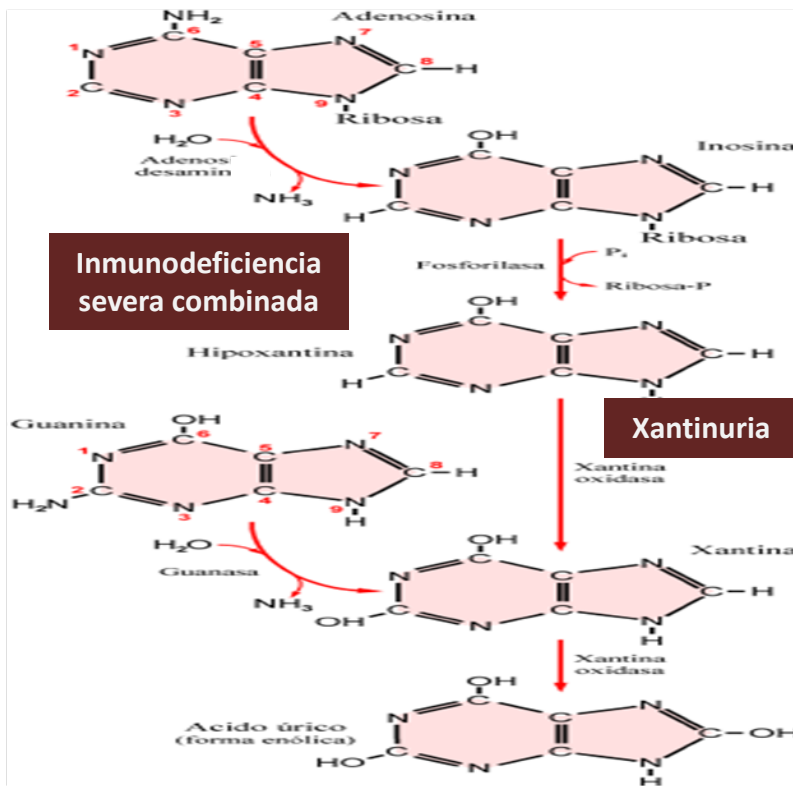
- La Adenina sufre una desaminación hidrolítica cuando aún está unida a la pentosa por acción de la **adenosina desaminasa**, formándose Inosina.

- Luego una **fosforilasa** retira la pentosafosfato quedando Hipoxantina.

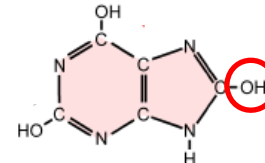
- Por acción de la **xantina oxidasa** se oxida el carbono 2 de la Hipoxantina formándose Xantina.

- La Guanina ya libre de la pentosa es desaminada por acción de la **guanasa**, formándose también Xantina.

- Finalmente la Xantina es nuevamente oxidada en el carbono 8 por acción de **xantina oxidasa**, formándose Ácido úrico.



## Ácido Úrico



Es el producto final del catabolismo de purinas. De los 500 mg de ácido úrico producidos por día, se excretan por orina cerca del 80%. El resto se degrada eliminándose como CO<sub>2</sub> y NH<sub>3</sub> o urea. El nivel de ácido úrico en sangre es entre 4 y 6 mg por dL. Al pH de la sangre la mayor parte del ácido úrico libera un protón del grupo -OH del carbono 8 y se ioniza a urato. Cuando la orina se acidifica aumenta la proporción de ácido úrico, el cual tiende a precipitar. Cuando la orina se alcaliniza prevalece la forma urato que es 17 veces más soluble en agua.

El urato es parcialmente reabsorbido en túbulos proximal y distal. Existen fármacos que bloquean esa reabsorción, por lo que aumentan su eliminación por orina. (Ej: salicilato, cincofeno, probenecid)

En dietas ricas en ácidos nucleicos (carne, vísceras, tejidos glandulares, legumbres, hongos y espinaca), así como bebidas que contengan cafeína - purina metilada - también incrementan la producción de ácido úrico y la excreción por tanto de uratos en orina.

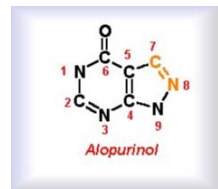
# Gota

La gota es una enfermedad que se caracteriza por niveles elevados de ácido úrico en los fluidos corporales, en sangre: hiperuricemia y en orina: uricosuria.

El ácido úrico puede precipitar en riñones y uréteres en piedras (cálculos) que obstaculizan y hacen daño renal (esta enfermedad se presenta en 3 de cada 1000 personas, predominantemente hombres).

La precipitación de uratos en articulaciones produce artritis muy dolorosas, generalmente articulaciones interfalángicas y del metatarso. También en cartílagos formando nódulos conocidos como *tofós*.

La gota resulta a partir de muchas insuficiencias que aún no están caracterizadas del todo. Una causa bien entendida, es la deficiencia de HGPRT (enfermedad de Lesch-Nyhan en casos severos), así como la deficiencia en glucosa-6-fosfatasa (estimula la vía de las pentosas incrementando la velocidad de producción de ribosa-5-fosfato y por tanto de PRPP).



La enfermedad puede ser tratada con alopurinol, que es un análogo de la hipoxantina con posiciones intercambiadas de N7 y C8. La *xantina oxidasa* hidroliza este compuesto al igual que a la xantina, únicamente que queda unido fuertemente al sitio catalítico de la enzima.

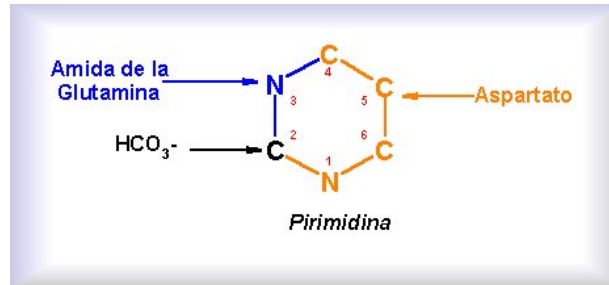


| Desorden                                  | Defecto  | Naturaleza del defecto                            | Comentarios   |
|---|--|---|---|
| Gota                                      | PRPP sintetasa<br>HGPRT<br>Glucosa-6 fosfatasa | Actividad aumentada<br>Deficiencia<br>Deficiencia | Hiperuricemia   |
| Síndrome de Lesch-Nyhan                   | HGPRT  | Ausencia de la enzima                             | Síntomas severos de gota, también severo malfuncionamiento del sistema nervioso |
| Inmunodeficiencia Combinada Severa (SCID) | Adenosina deaminasa (ADA)                      | Ausencia de la enzima                             | Destrucción de los linfocitos B y T   |
| Xantinuria                                | Xantina oxidasa                                | Ausencia de la enzima                             | Hipouricemia  |
| Enfermedad de von Gierke                  | Glucosa-6-fosfatasa                            | Deficiencia de la enzima                          | Hiperuricemia   |

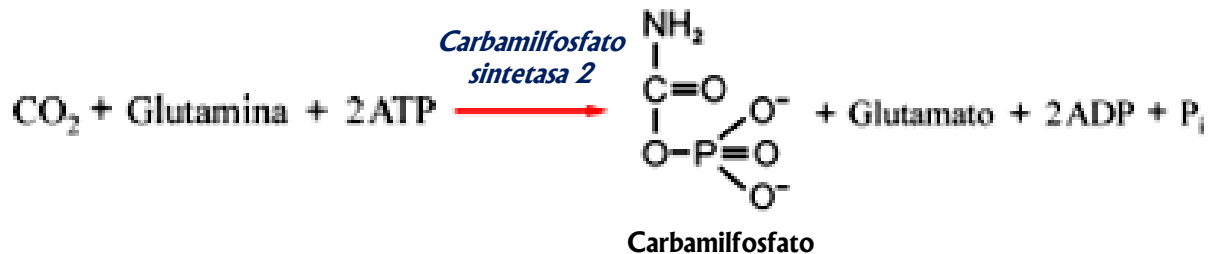


## Biosíntesis de pirimidinas

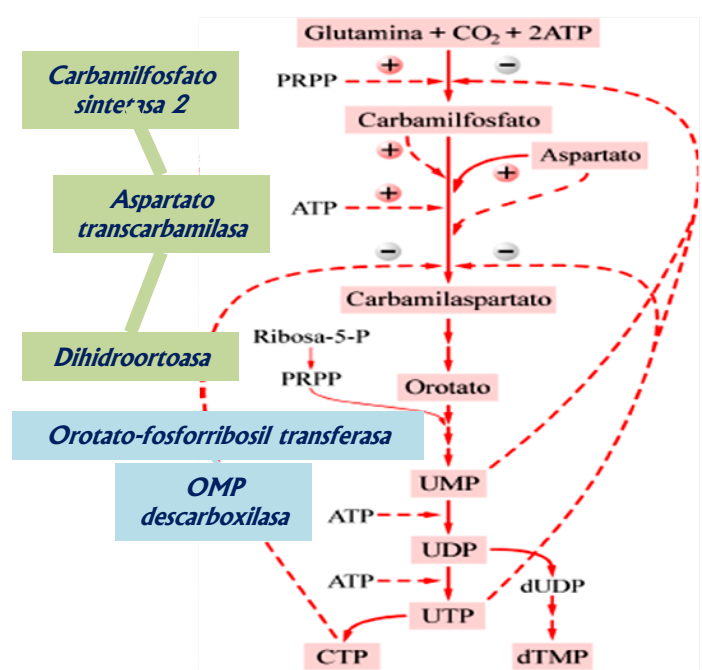
El proceso de la biosíntesis de pirimidina, es más sencilla que la de purinas. Experimentos con moléculas marcadas radiactivamente muestran que los átomos N1, C4, 5 y 6, provienen de aspartato, C2 y N3 del carbamilofofato.



El carbamilofofato se forma al incorporarse un grupo -NH<sub>2</sub> procedente de la desaminación de glutamina.



Existen dos isozimas de *carbamilofofato sintetasa*, la primera es mitocondrial y participa en la síntesis de urea. La segunda isozima es citosólica, involucrada en la síntesis de pirimidinas.



El Carbamifosfato se combina con Aspartato para formar Carbamilaspartato

El Carbamilaspartato se cicliza por acción de la *dihidroorotasa*.

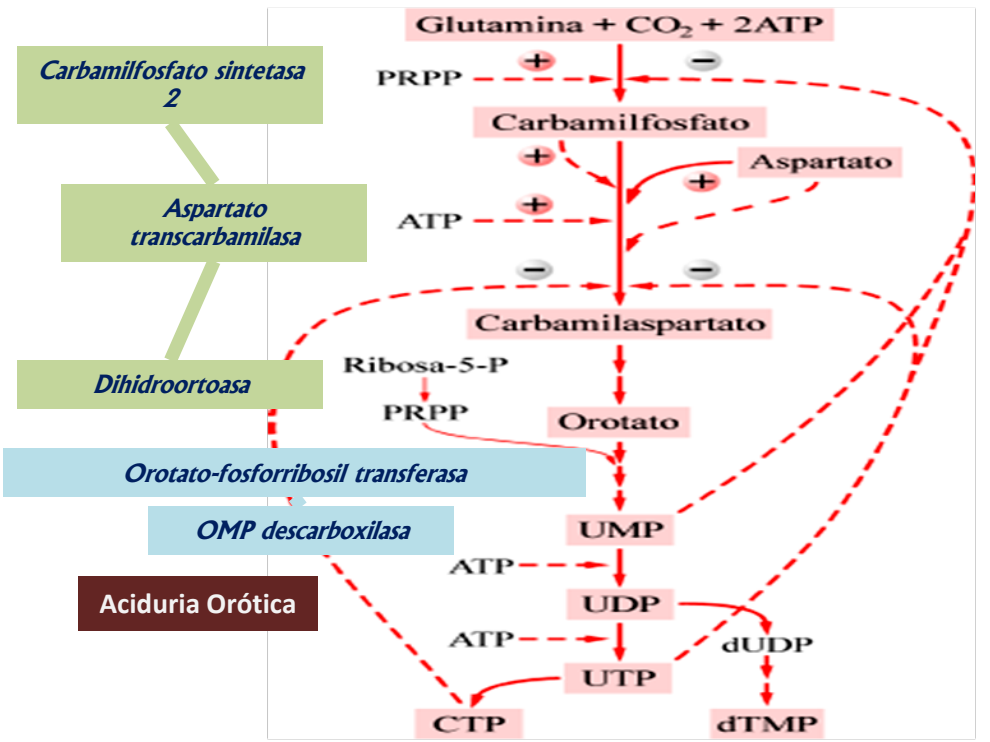
El Orotato reacciona con 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) que cede su ribosa-5-fosfato formando Orotato monofosfato (OMP) que luego se descarboxila para formar Uridina monofosfato (UMP)

El C4 del uracilo es aminado por transferencia del grupo amida de glutamina para formar Citidina trifosfato (CTP).

Otra vía reduce el C2 de la ribosa de UDP para formar dUDP, se desfosforila a dUMP y luego metilado en el C5 de la pirimidina para dar Desoxitimidina monofosfato (dTMP)

Regulación de la síntesis de pirimidinas

- La *CPS2* es activada por ATP y PRPP, e inhibida por UTP.
- Los sustratos y nucleótidos de purinas actúan como moduladores positivos de la *Aspartato transcarbamilasa*.
- Los nucleótidos de pirimidinas actúan como efectores negativos de la *Aspartato transcarbamilasa*.



## Catabolismo de pirimidinas

Son degradadas hasta compuestos solubles fácilmente eliminados o utilizados por las células.

### ❖ CITOSINA

Es desaminada para convertirse en Uracilo y finalmente se producen  $\beta$ -alanina,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$ .

### ❖ TIMINA

Es hidrogenada y luego se producen  $\beta$ -aminoisobutirato,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$ .

Eventualmente el  $\beta$ -aminoisobutirato se convierte en succinil-CoA (intermediario del ciclo del ácido cítrico).

Dado que los productos del catabolismo de pirimidina son solubles, pocos desórdenes resultan del exceso en los niveles de síntesis o catabolismo.

| Desorden                     | Defecto                                     | Naturaleza del defecto | Comentarios                                   |
|------------------------------|---|------------------------|---|
| Aciduria Orótica,<br>tipo I  | <i>Orotato fosforibosil<br/>transferasa</i> | Deficiencia            | Retardo en el crecimiento,<br>y anemia severa |
|                              | <i>OMP decarboxilasa</i>                    | Deficiencia            |   |
| Aciduria Orótica,<br>tipo II | <i>OMP decarboxilasa</i>                    | Deficiencia            |   |

# Comparación de los procesos de síntesis de purinas y pirimidinas

## ❖ SEMEJANZAS:

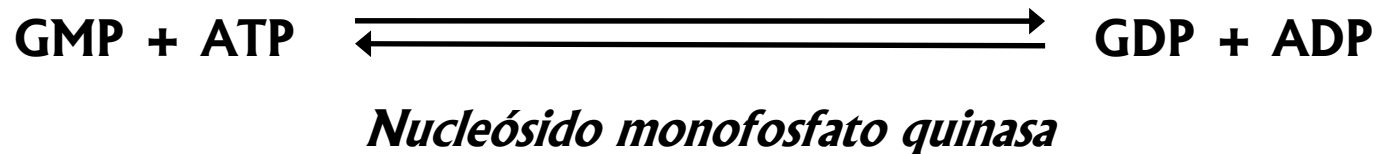
- 1) Ambos requieren amida proveniente de la glutamina.
- 2) Ambas vías incorporan un aminoácido como “núcleo” del compuesto a sintetizar ( Glicina para purinas y Aspartato para pirimidinas).
- 3) Ambos procesos poseen vías de rescate o recuperación a partir de la degradación de ácidos nucleicos.
- 4) Ambas síntesis son muy costosas ( 6 moléculas de ATP por molécula de IMP y 5 moléculas de ATP por molécula de UMP).

## ❖ DIFERENCIAS:

- 1) En la síntesis de purinas el ensamble se hace con la presencia de Ribosa-5-fosfato desde el comienzo.
- 2) En la síntesis de pirimidinas esta molécula es incorporada después que el anillo ha sido formado.

# Biosíntesis de nucleósidos di- y trifosfato

Luego de sintetizado el nucleósido monofosfato (AMP, GMP, CMP, TMP, UMP) se agregan grupos fosforilo por transferencia desde un nucleósido trifosfato. Son reacciones reversibles.



Si bien se puede generar ATP a partir de ADP, la fosforilación oxidativa es la vía preeminente de producción de ATP.

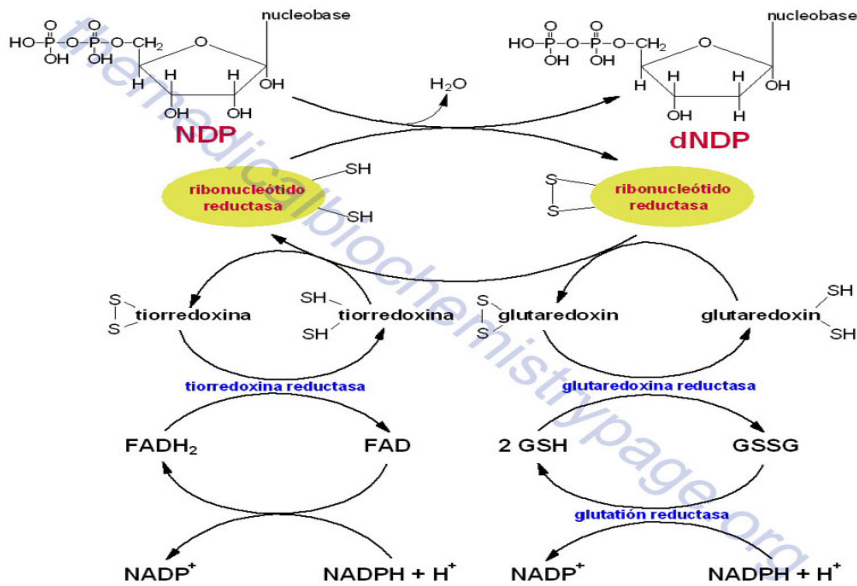
Participan en la síntesis de ácidos nucleicos.

# Biosíntesis de desoxirribonucleótidos

Dado que la proliferación de las células necesita replicar sus genomas, la producción de dNTPs es también necesaria. Los desoxirribonucleótidos se sintetizan por reducción de los ribonucleósidos difosfato.

La reacción es catalizada por la *ribonucleótido reductasa*. El agente reductor es una proteína llamada Tiorredoxina o Glutaredoxina.

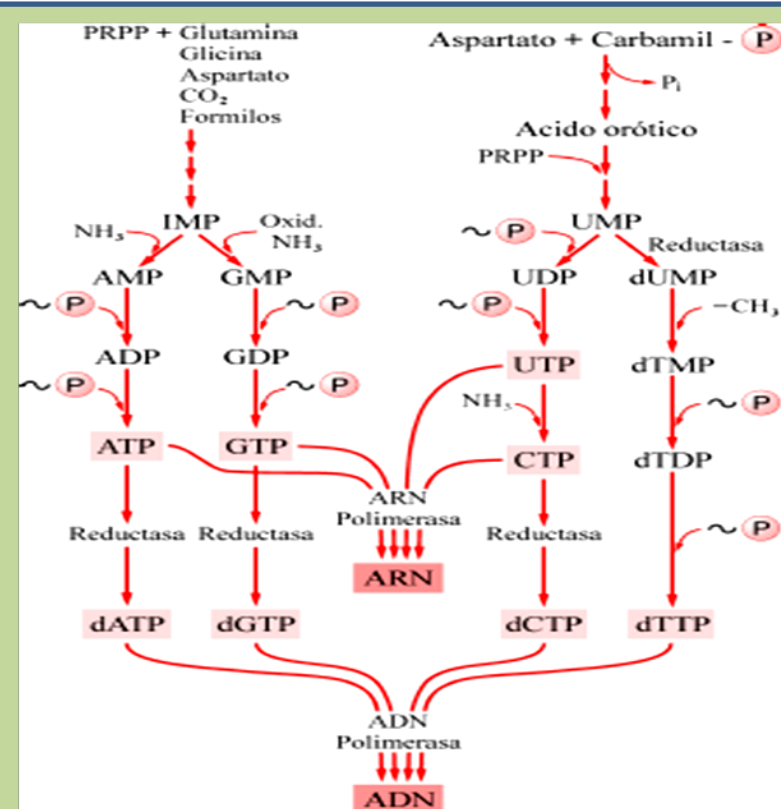
Los electrones son transportados a través de una serie compleja de pasos que involucran las enzimas que regeneran las formas reducidas de tiorredoxina o de glutaredoxina (*tiorredoxina reductasa* y *glutathion reductasa*).



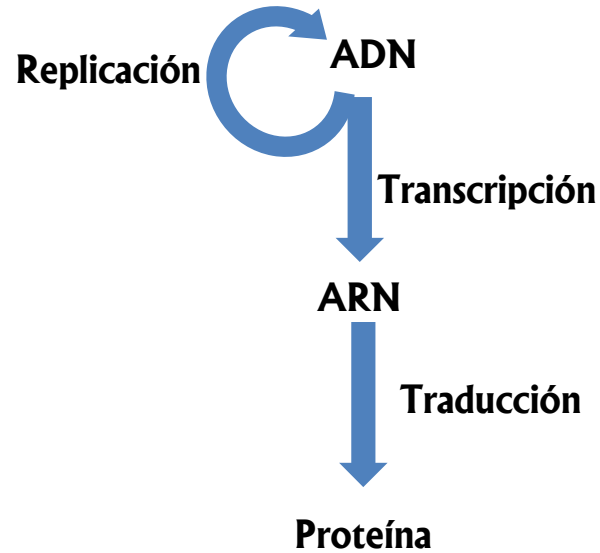
La *ribonucleótido reductasa* es la única enzima usada en la generación de todos los desoxirribonucleótidos. Por lo tanto, su actividad y especificidad de substrato debe ser firmemente regulada para asegurar el balance en la producción de los cuatro dNTPs requeridos para la replicación de DNA.

La *ribonucleótido reductasa* posee dos tipos de sitios regulatorios:

- Sitios que afectan la actividad. En los sitios de actividad la unión de ATP activa la enzima y la unión de dATP la inhibe.
- Sitios que afectan la especificidad. En los sitios de especificidad se unen al ATP, al dATP, al dGTP, o al dTTP; permite a la enzima detectar la abundancia relativa de los cuatro dNTPs y ajustar su afinidad para los dNTPs menos abundantes, para alcanzar un equilibrio de la producción.



# Dogma central de la biología molecular



## COMPOSICIÓN del ADN:

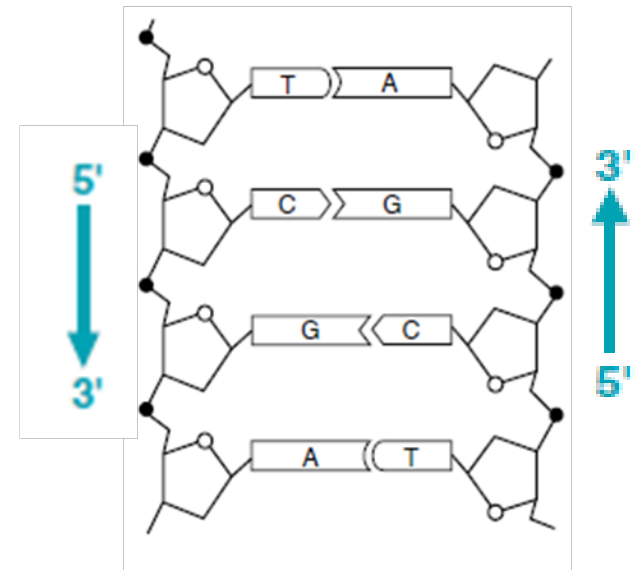
**Bases púricas o purínicas: Adenina y Guanina.**

**Bases pirimidínicas: Citosina, Timina.**

**Aldopentosa: 2-desoxirribosa.**

**Ácido Fosfórico.**

El genoma de cada individuo está contenido en las moléculas de ADN de sus cromosomas y mitocondrias (cloroplastos en vegetales).



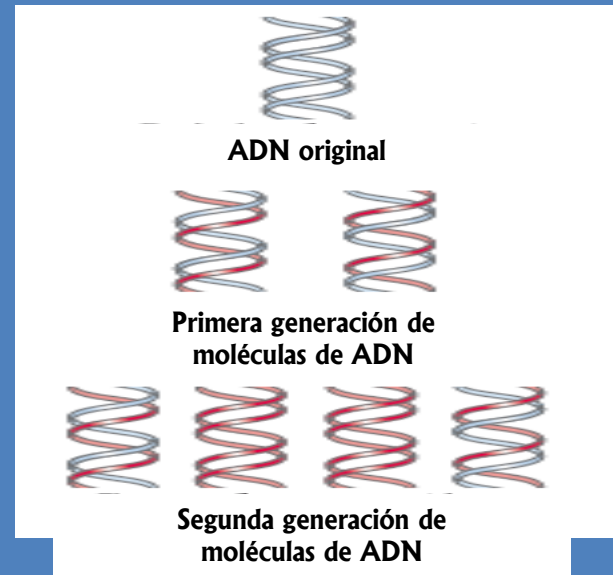
## Replicación del ADN

En cada división celular la información genética de la célula madre pasa a las células hijas en un proceso de *duplicación o replicación* del ADN original.

Por este mecanismo de síntesis de nuevo ADN se logra mantener invariable el patrimonio genético de cada organismo a lo largo de toda su vida.

Cada una de las hebras de ADN de la célula madre (azul) sirve de molde para la síntesis de una nueva hebra complementaria (rojo).

❖ La replicación del ADN es semiconservadora:

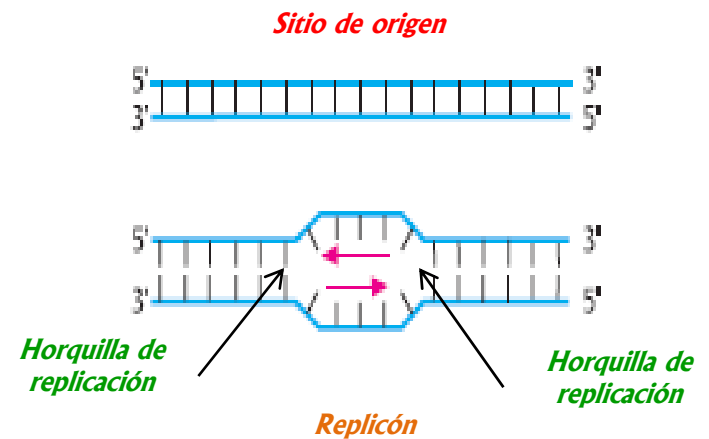


El primer paso en la replicación del ADN es la separación de las dos hebras. Esta separación se produce en un punto fijo del ADN llamado *sitio de origen*.

En cromosomas de procariotas, en el ADN mitocondrial y en ADN viral circular existe sólo un *sitio de origen*.

En los enormes cromosomas eucariotas estos *sitios de origen* son múltiples, produciéndose muchas “burbujas” o unidades de replicación llamadas *replicones*. Ej: en una sola célula humana pueden formarse cincuenta mil replicones.

En cada replicón se generan dos *horquillas de replicación* que avanzan en sentidos opuestos alejándose del *sitio de origen*.





## Replisoma

Es el conjunto de todas las proteínas comprometidas en la duplicación del ADN.

a) Helicasa: cataliza la separación de las hebras de ADN.

b) Topoisomerasa: efectúan cortes transitorios de la doble hebra de ADN para aliviar la tensión generada.

Tipo I: corta solo una de las hebras de ADN.

Tipo II: corta ambas hebras de ADN.

c) Estabilizadores de monohebra: impiden que ambas hebras se vuelvan a unir.

d) ADN polimerasa: ensamblan los desoxirribonucleótidos insertándolos uno a uno complementariamente a la cadena molde. Dirección 5' → 3'.

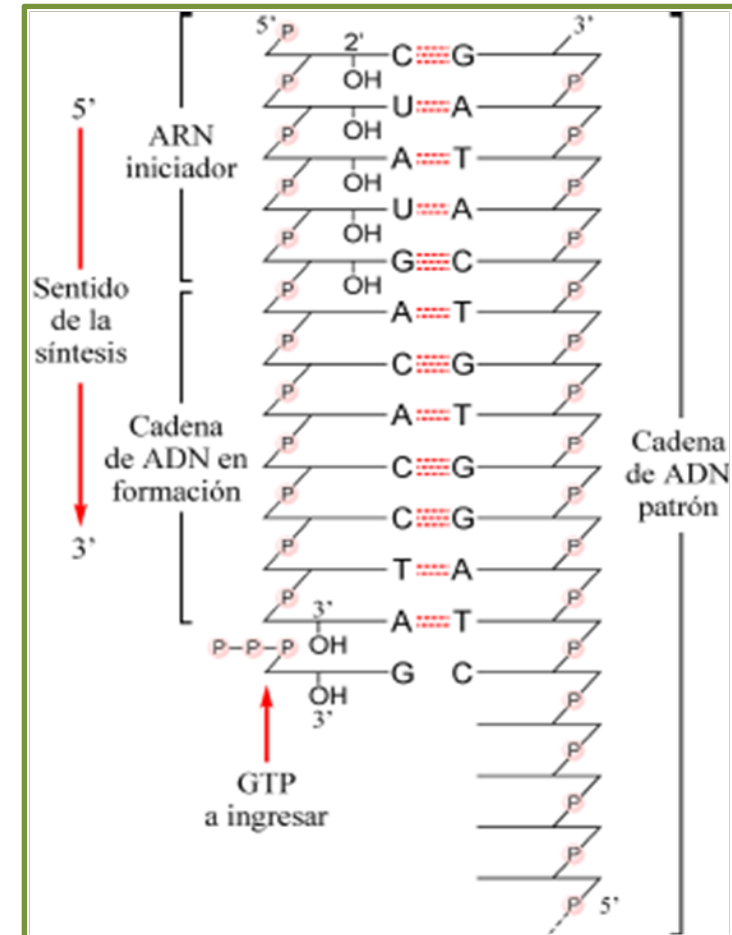
En bacterias existen 3 ADN polimerasas (I, II, III).

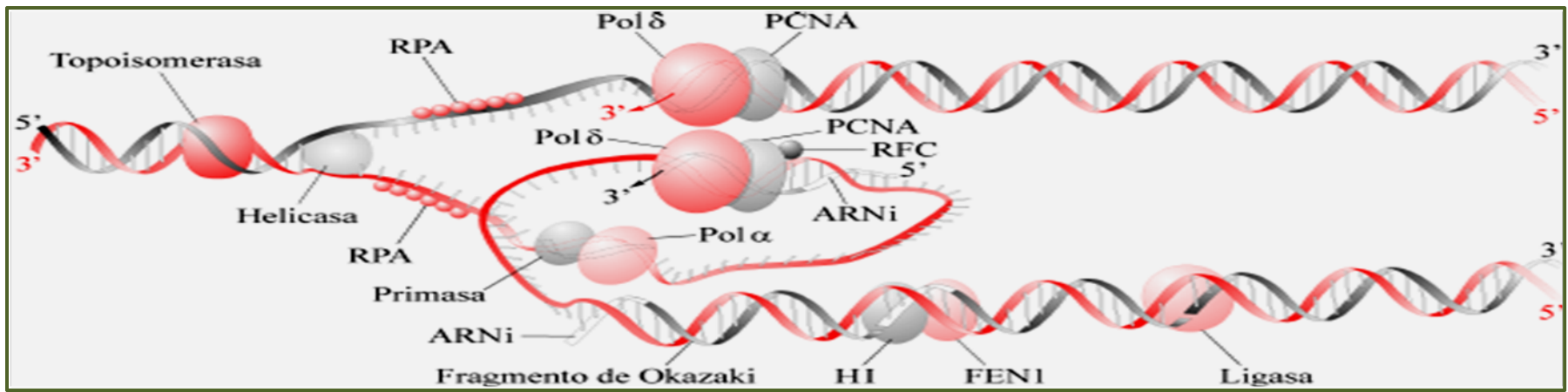
En eucariotas se conocen 5 ADN polimerasas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ).

## Mecanismo de la replicación

Por cada hebra de ADN

- 1) Se necesita de un ARN iniciador o "cebador" (primer). Es sintetizado por una ARN polimerasa denominada *primasa*.
- 2) Actúa la ADN polimerasa  $\alpha$  (alfa) que adiciona 20 dNTPs.
- 3) Continúa la ADN polimerasa  $\delta$  (delta).



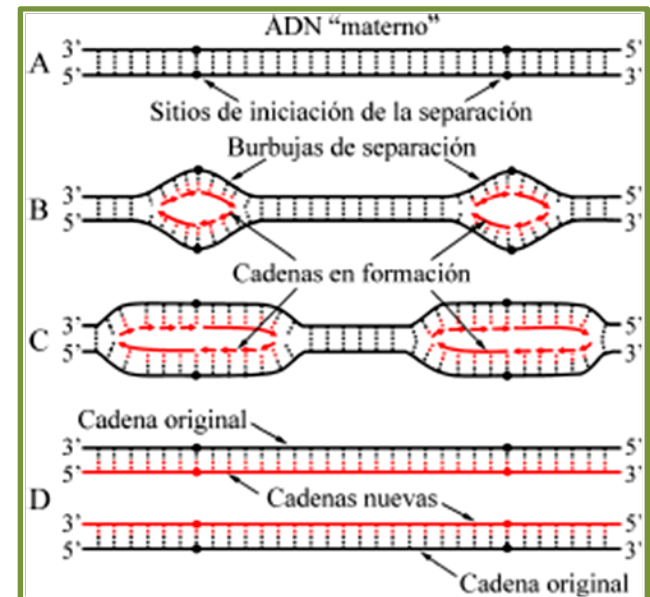


Las dos hebras del ADN son antiparalelas (marchan en direcciones opuestas).

La ADN polimerasa sólo sintetiza en sentido  $5' \rightarrow 3'$ , recorriendo la hebra molde en el sentido  $3' \rightarrow 5'$ . La hebra líder, conductora o adelantada tiene la dirección  $3' \rightarrow 5'$ , por lo que la síntesis prosigue sin interrupción.

La otra hebra llamada rezagada tiene la dirección contraria al progreso de la ADN polimerasa, por lo que la síntesis se realiza en segmentos de unos 200 nucleótidos llamados fragmentos de Okazaki.

Dos horquillas de replicación iniciadas en replicones próximos continúan aproximándose uno del otro y terminan uniéndose. Finalmente resultan en dos dobles hélices completas, idénticas a la doble hélice original.



# Reparación del ADN

En condiciones normales la información genética debe ser transmitida en forma inalterada en las sucesivas divisiones celulares. Para ello existen sistemas de corrección o reparación de eventuales errores.

- **ADN polimerasa  $\delta$** : mientras adiciona nucleótidos a la hebra que está sintetizando también detecta posibles errores y mediante su actividad  $3' \rightarrow 5'$  exonucleasa puede eliminar el último nucleótido incorporado de ser éste erróneo. Igualmente produce un error cada aproximadamente  $10^9$  o más nucleótidos incorporados

También existen daños del ADN por exposición a agentes químicos y físicos. Ej: luz ultravioleta

## Mecanismos de reparación

- Errores de apareamiento: separar la base o segmento de cadena mal apareado por medio de enzimas endo- y exonucleasas.
- Escisión de base: incorporar la o las bases correctas por complementariedad entre las hebras por medio de polimerasas.
- Escisión de nucleótidos: unir del trozo a reponer con los extremos cortados de la hebra de ADN en reparación por medio de enzima ligasa.

## Telomerasas

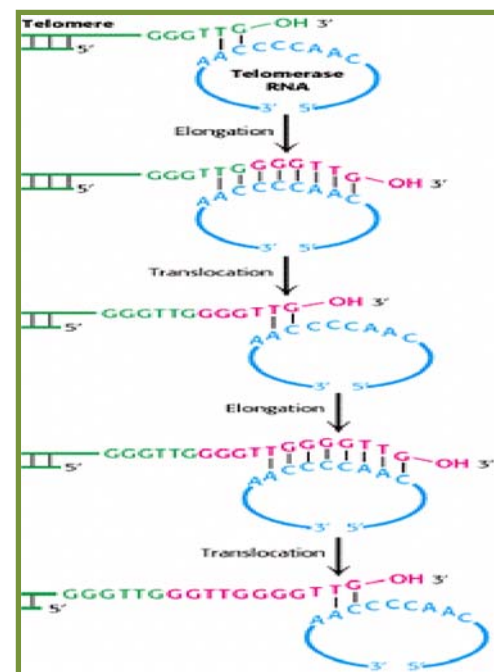
En los extremos  $3'$  de ambas hebras del ADN que está siendo duplicado queda un trozo de ARN iniciador que luego de eliminados no pueden ser reemplazados por ADN ya que la ADN polimerasa no funciona sin este iniciador.

Esto llevaría al acortamiento progresivo del ADN cromosómico, perdiendo información genética.

Los telómeros son fragmentos de ADN que no contienen información (“descartable”).

Se ubican en los extremos de los cromosomas y están constituidos por cientos de repeticiones de una secuencia corta de bases (TTAGGG).

La adición de estas repeticiones es llevada a cabo por la enzima *telomerasa*, en cuya estructura contiene un fragmento de ARN que utiliza como molde.



# Biosíntesis de ARN

## COMPOSICIÓN del ARN:

Bases púricas o purínicas: Adenina y Guanina.

Bases pirimidínicas: Citosina, Uracilo.

Aldopentosa: Ribosa.

Ácido Fosfórico.

## Tipos de ARN

ARN Mensajero (ARNm): Es el único que puede usarse como molde para la traducción a proteínas. Son poco estables, tienen una vida media muy corta.

ARN Transferencia (ARNt): Los aminoácidos se alinean frente al molde de ARNm durante la síntesis de proteínas gracias a los ARNt que son capaces de leer los codones del ARNm y colocar el aminoácido correspondiente en el polipéptido.

ARN Ribosómico (ARNr): Los ARNr son componentes estructurales de los ribosomas y también hay una serie RNA ribosómicos con funciones especiales incluyendo actividad catalítica (ribozimas).

Otros ARN: ARN heterogéneo nuclear y ARN pequeños

## Transcripción

Durante la replicación del ADN el o los cromosomas enteros son copiados, pero la transcripción es más selectiva. Sólo algunos genes o grupos de genes son transcritos en un momento dado, mientras que algunas porciones del genoma de ADN nunca son transcritas. La célula restringe la expresión de la información genética para formar sólo los productos de genes que son necesarios en un momento particular.

Todos los ARNs se generan en el núcleo para luego dirigirse cada molécula de ARN al sitio en el cual cumplirán su función.

La transcripción es asimétrica porque el ARN se sintetiza sobre sólo una de las cadenas de ADN, la cual es llamada de hebra "antisentido" o "no codificante". La otra cadena no transcripta tiene la misma secuencia que el ARN sintetizado (sólo cambia T por U), denominada hebra "sentido" o "codificante".

(5') CGCTATAGCGTTT(3')

ADN codificante

(3') GCGATATCGCAA(5')

ADN no codificante

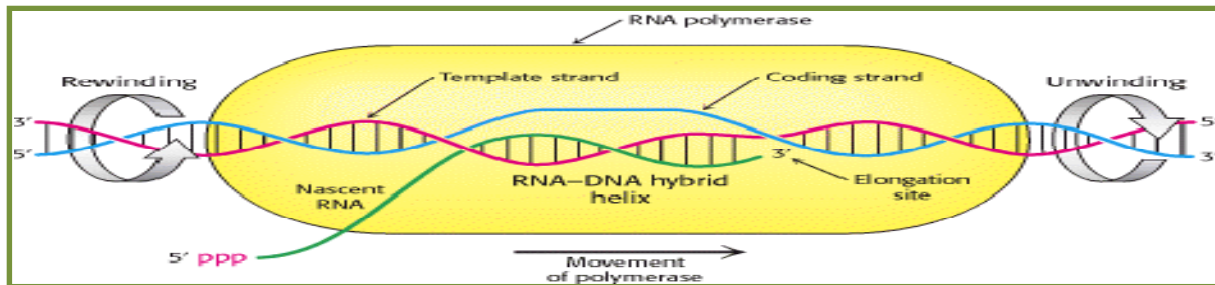
(5') CGCUAUAGCGUUU(3')

Transcripto de ARN

## Transcripción en eucariotas

Existen tres ARN polimerasas dependientes de ADN (funcionan únicamente en presencia de un ADN molde).

- **ARN pol I:** se localiza en el nucleolo y cataliza la síntesis de los ARN ribosomales 28S, 18S y 5,8S). Insensible a la toxina  $\alpha$  amanitina.
- **ARN pol II:** se localiza en el nucleoplasma y es responsable de la síntesis de del ARN precursor del ARN mensajero. Sensible a amanitina a bajas concentraciones.
- **ARN pol III:** se localiza en el nucleoplasma y es la encargada de la síntesis de los ARN de transferencia, del ARN ribosomal 5S y otros ARN de molécula pequeña (snRNA y scRNA). Sensible a amanitina a altas concentraciones.
- Existe una cuarta ARN polimerasa que es mitocondrial.



Todas estas enzimas están formadas por 12 o más subunidades cada una. Su desplazamiento es también en el sentido 3' → 5' .

### ❖ Factores de transcripción

Son proteínas auxiliares que se unen al ADN y a la polimerasa, ubicándola en la posición correcta, colaborando en la separación de la doble hebra de ADN y promoviendo la iniciación de la transcripción. Se designan con las iniciales TF (Transcription Factor) seguidos de los números romanos I, II o III dependiendo de la polimerasa, y otra letra. Ej: TF II A

La proteína de unión a la caja TATA es un factor común a las tres polimerasas de eucariotas (TBP – TATA Binding Protein).

5' T<sub>82</sub> A<sub>97</sub> T<sub>93</sub> A<sub>85</sub> A<sub>63</sub> A<sub>88</sub> A<sub>50</sub> 3'  
TATA box

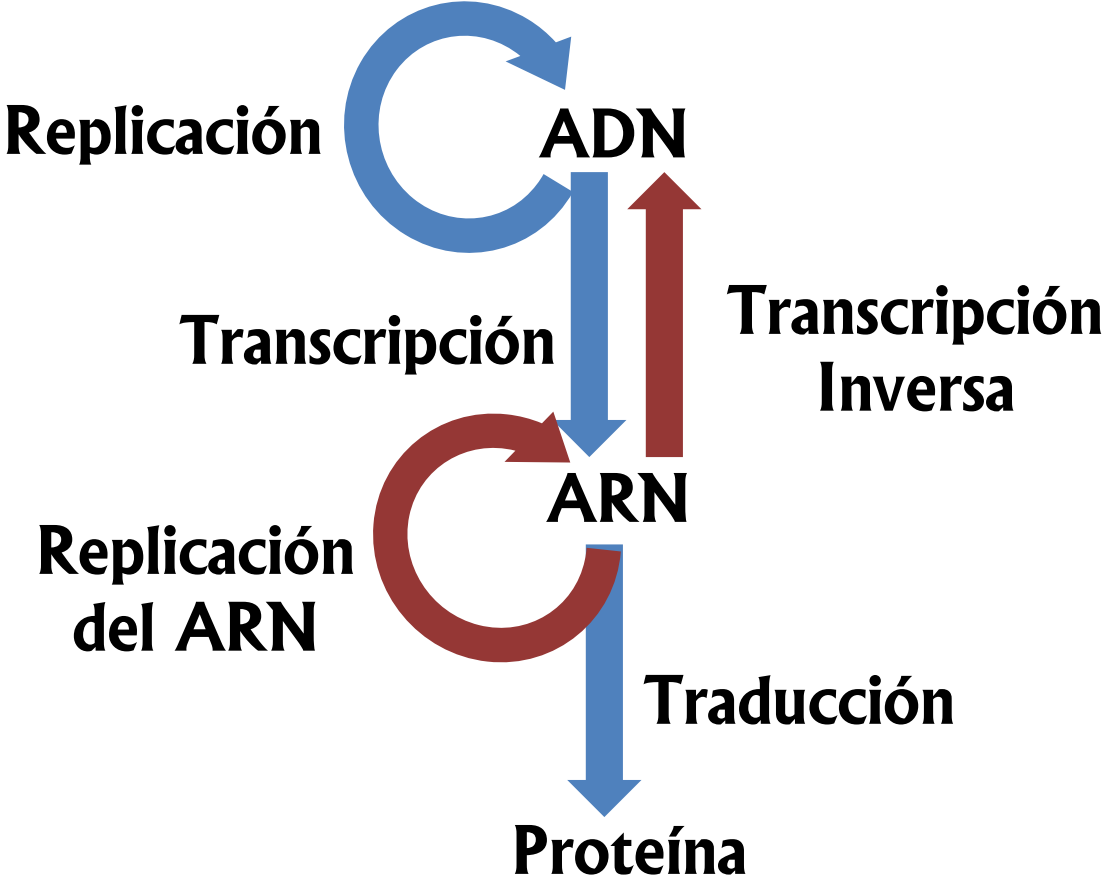
### ❖ Activadores y represores

Son proteínas reguladoras que se unen a secuencias específicas del ADN situadas a veces a miles de pares de bases del promotor. Para un mismo gen pueden existir varias secuencias regulatorias.

### ❖ Empaquetamiento del ADN

Para evitar que el superenrollamiento del ADN en los nucleosomas entorpezca la transcripción, las histonas son desplazadas para dejar libre la región promotora y permitir el acceso del complejo de transcripción.

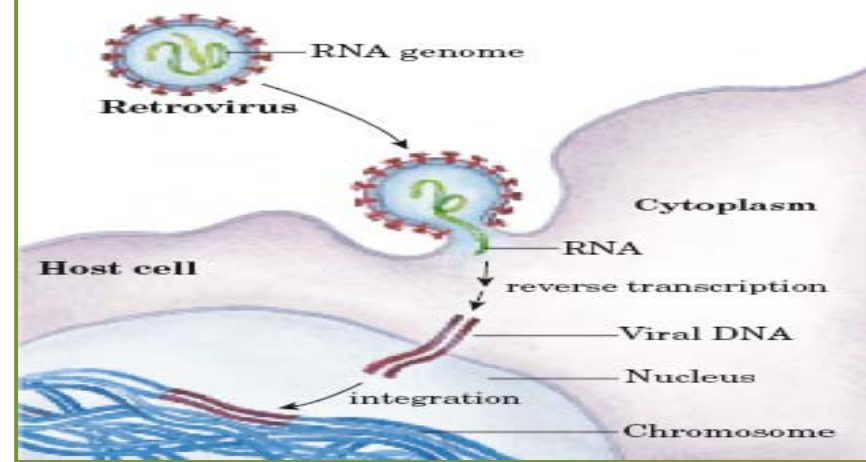
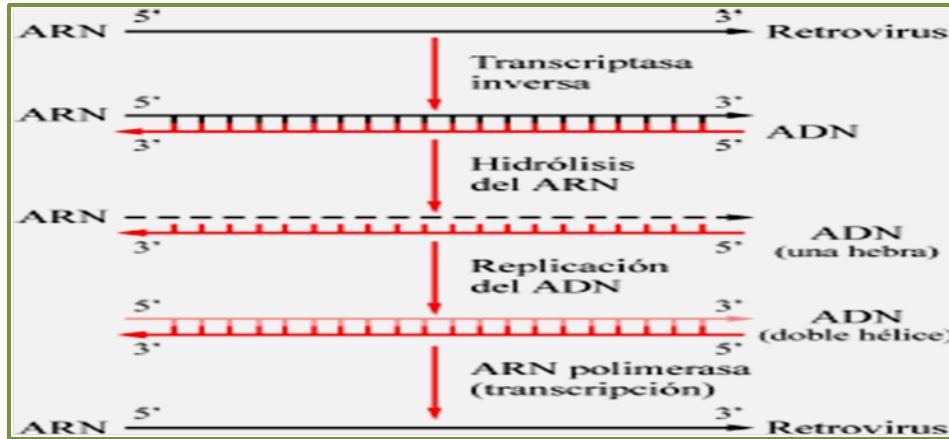
|             | Promotor   | Formación del complejo  | Procesamiento  |
|-------------|--|---|--|
| <b>ARNm</b> | Caja TATA, (- 25 del lugar de inic.)<br>Caja CAAT, (- 40)<br>Caja GC, (-110) | Unión del factor TFIID a la caja TATA.<br>TFIIA, TFIIB, TFIIF, TFIIE, TFIIH y ARN pol II.<br>ARN pol II fosforilada se desprende del complejo y comienza a transcribir. | Formación del Cap en el extremo 5' del ARN en formación.<br>Inserción de la cola poliA en el extremo 3'.<br>Splicing de fragmentos internos del ARN. |
| <b>ARNt</b> | Caja A<br>Caja B<br>Ubicadas dentro de la zona del propio gen.               | Unión del factor TFIIC a las secuencias promotoras A y B.<br>TFIIB favorece la unión y posicionamiento de la pol III.   | ARN precursor → remoción de segmentos, adición de CCA en el extremo 3', metilaciones.  |
| <b>ARNr</b> | UCE (Upstream control element)<br>(- 100)                                    | Unión del UBF (Upstream binding factor) y SL1 (factor 1 de selectividad) a las secuencias promotoras. Unión de la pol I.  | Pre-ARN (45S) procesado en el nucleolo para dar lugar al ARNr (28S, 18S y 5,8S).   |



## Transcriptasa Reversa

Es una ADN polimerasa dependiente de ARN

Generalmente presente en virus agentes de tumores (del sarcoma de Rous) y de otras patologías (del SIDA) que son por ello llamados como retrovirus.



Generalmente producen un error cada 20 mil nucleótidos adicionados.

Como consecuencia de esta alta mutación es frecuente la aparición de nuevas cepas de retrovirus.

## VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humano)

Identificado en 1983.

Tiene un genoma de ARN codificante para genes retrovirales. El VIH mata muchas de las células que infecta (principalmente linfocitos T), lo que lleva a una supresión del sistema inmune del organismo.

La *transcriptasa reversa* del VIH comete 10 veces más errores que otras transcriptasas reversas conocidas, lo que resulta en virus con alto rango de mutaciones. Aquellas mutaciones que afectan las proteínas de la envoltura viral permite al virus escapar de la defensa natural del organismo infectado.

El AZT (1964) es análogo estructural de la deoxitimidina.

La transcriptasa reversa del VIH tiene alta afinidad por este compuesto, inhibiendo la unión de dTTP.

La DDI tiene un mecanismo de acción similar.

