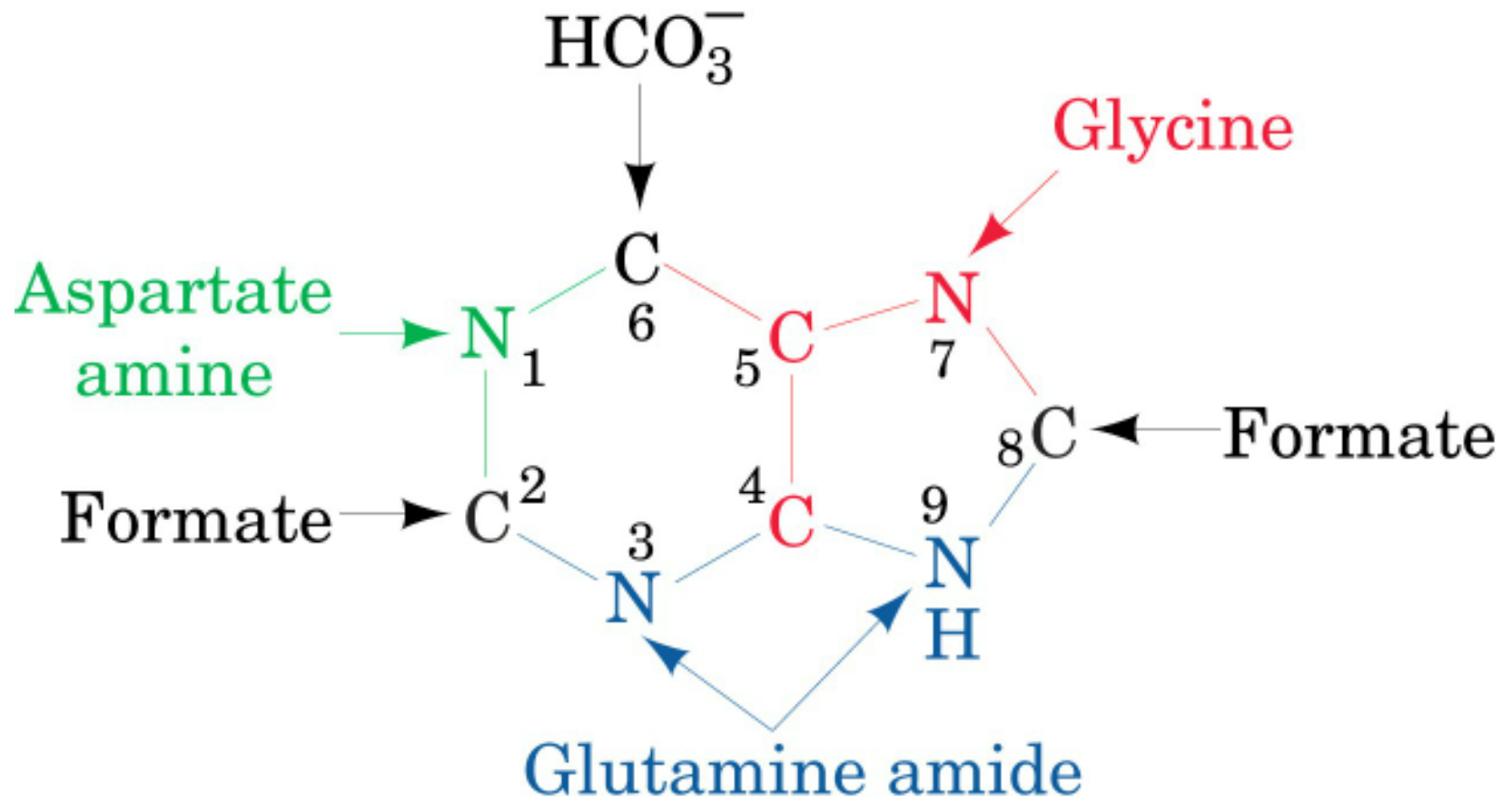


Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

Biosinteza de novo a bazelor purinice: precursorii cu greutate moleculară mică ai atomilor nucleului purinic



Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice Sinteza bazelor purinice

- Sinteza de novo este **localizată în ficat**, de aici bazele azotate și nucleozidele sunt transportate spre alte țesuturi de către eritrocite.
- Sinteza nucleotidelor purinice necesită o serie de materii prime precum:
- glicină,
- acid aspartic,
- glutamină, CO₂, unitați C1-tetrahidrofolat

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

Sinteza bazelor purinice

- În această cale de biosinteză nu se formează baze purinice libere ci **direct ribonucleotide**.
- Reacția ce precede debutul a căii de sinteză, constă în **activarea ribozo-5-fosfatului la 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)**.
- Activarea are loc în prezența ATP, iar ribozo-5-fosfatul provine din calea pentozofosfaților

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

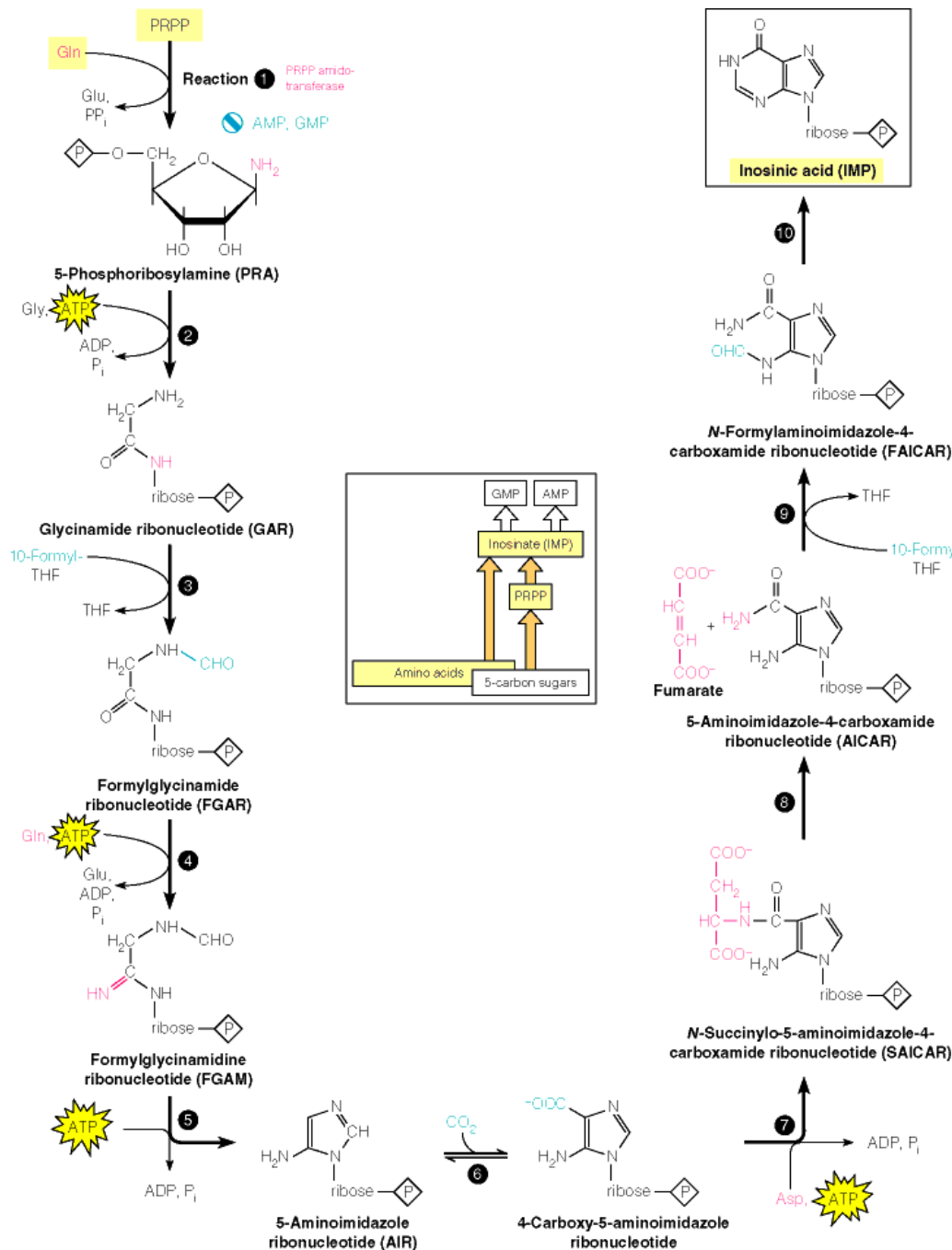
Sinteza bazelor purinice

- În prima etapă a căii de sinteză, **PRPP** reacționează cu **glutamina**, reacția este catalizată de **PRPP glutamilamidotransferază** ce furnizează atomul de **azot 9** al inelului **purinic**.
- Enzima este **inhibată** de trei produși ai căii, **inozitolmonofosfat (IMP)**, **adenozinmonofosfat (AMP)** și **guanozinmonofosfat (GMP)**.

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

Sinteza bazelor purinice

- În etapa a doua prin **condensarea 5 fosforibozilaminei** cu **glicina**, se introduc atomii de carbon **4** și **5**, precum și azotul **7** al inelului purinic.
- În reacțiile care urmează, carbonul **8** este furnizat de către **metenil tetrahidrofolat**, atomul de azot **3** de către **glutamină**, carbonul 6 de către CO₂, azotul **1** de către **aspartat** și carbonul **2** de către **formil tetrahidrofolat**.



Sinteza IMP

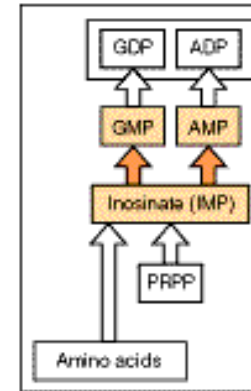
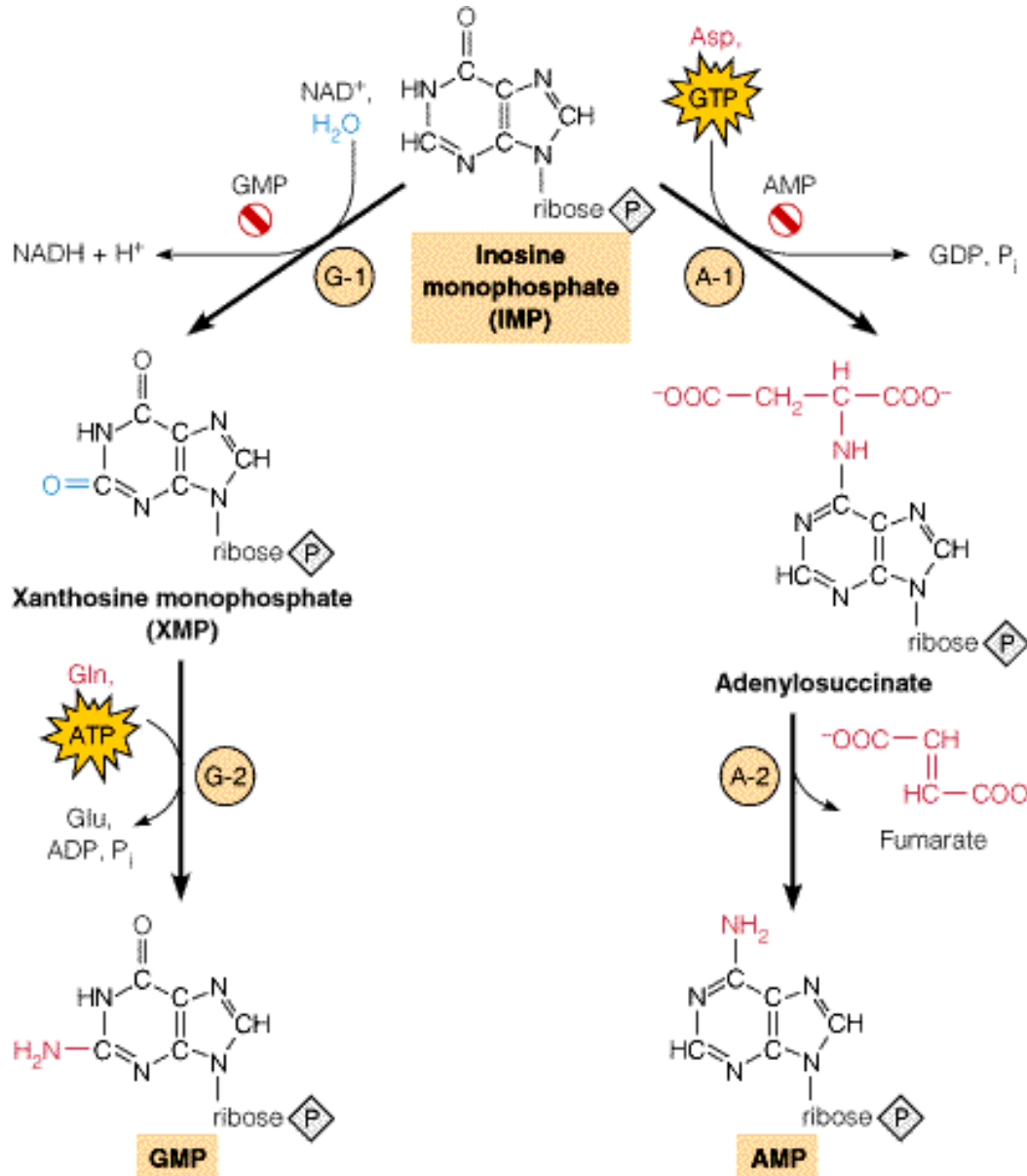
Baza azotată din IMP este hipoxantina.

precursori:

- glutamină (de două ori)
- glicină
- N10-formil-THF (de două ori)
- HCO₃
- aspartat

În vertebrate, reacțiile 2,3,5 sunt catalizate de enzime trifuncționale, iar 6,7 sunt catalizate de enzime bifuncționale.

Căile de sinteză de la IMP la AMP și GMP



G-1: IMP dehidrogenază

G-2: XMP aminază

A-1: adenilosuccinat sintetază

A-2: adenilosuccinat liază

Notă: GTP este utilizat pentru sinteza AMP, ATP este utilizat pentru sinteza GMP.

De asemenea, inhibiția feedback este realizată de către AMP și GMP.

RSP + ATP

Glutamină + PRPP

Glicină

N¹⁰-Formil-FH₄ (C₈)

Glutamină (N₃)

CO₂ (C₆)

Aspartat (N₁)

N¹⁰-Formil-FH₄ (C₂)

IMP

GTP

Aspartat

AMP

ADP

dADP

GMP

GDP

dGDP

GTP

ATP

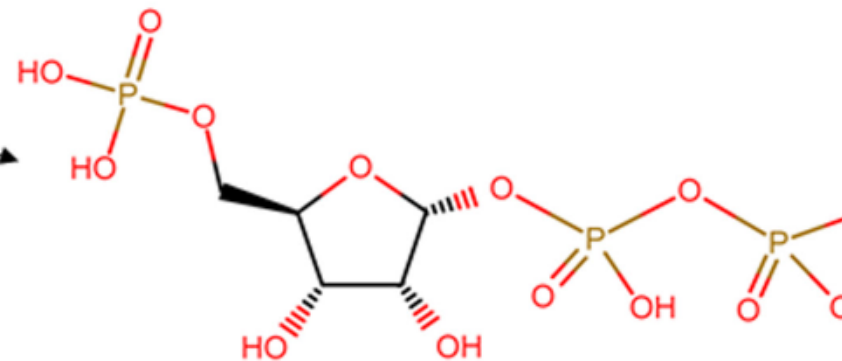
dGTP

dATP

ARN

ADN

ATP
Glutamină



PRPP

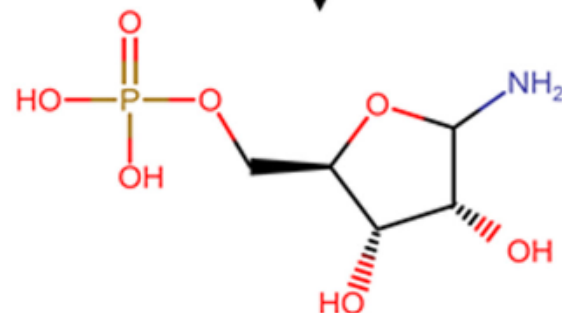
H₂O

Glutamină

Glutamat

PP_i

*Glutamin
fosforibozil-
amidotransferaza*



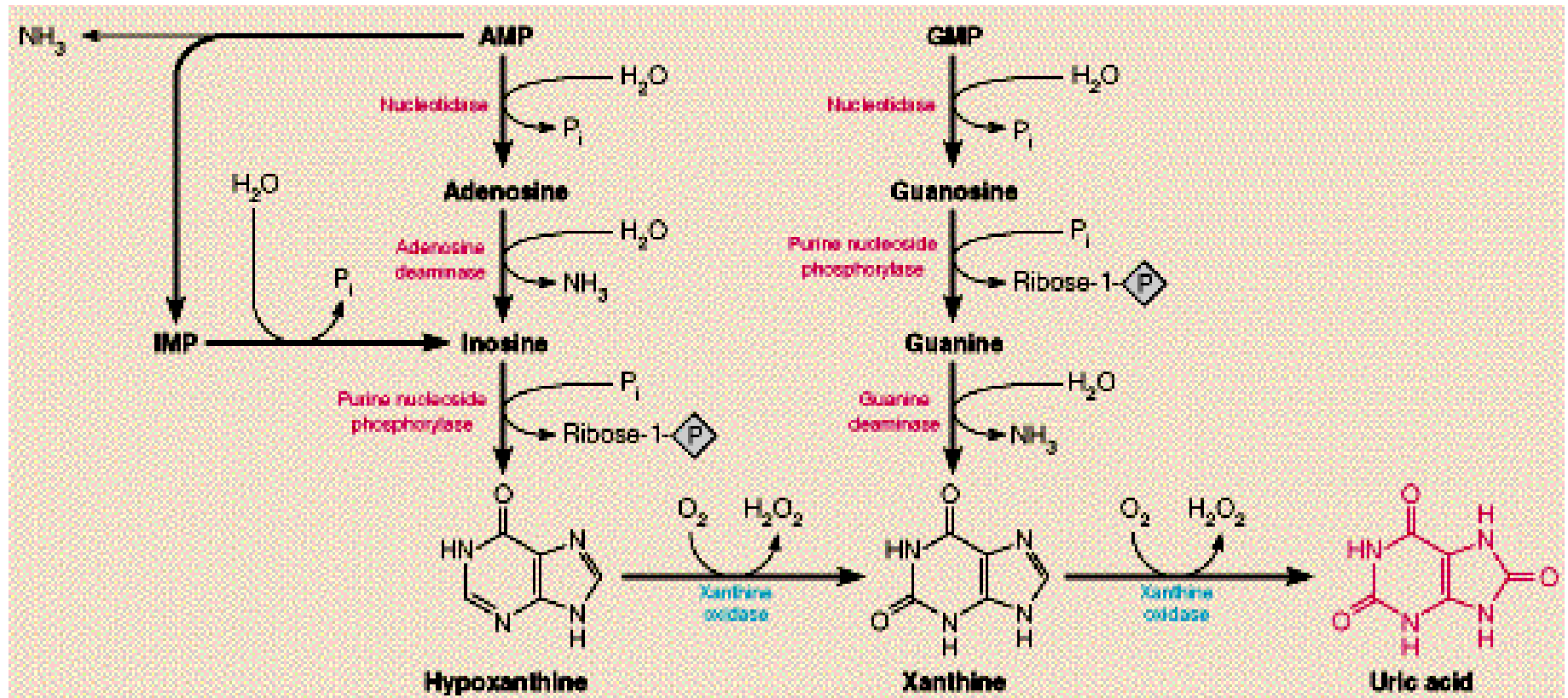
5- Fosforibozilamina

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

Catabolismul bazelor purinice

- Catabolismul bazelor purinice are loc în ficat.
- Într-o primă etapă AMP este dezaminat la IMP, IMP și GMP sunt defosforilați, riboza este eliberată cu formarea hipoxantinei (din IMP) și guaninei (din GMP).

Degradarea bazelor purinice



- dezaminarea AMP în mușchi, hidroliză în alte țesuturi.

Xantin oxidaza: conține 2 molecule FAD, 2 atomi de molibden și 8 atomi de fier.
 Produsul final de catabolism este reprezentat de acidul uric, care va fi eliminat prin urină.

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

Catabolismul bazelor purinice

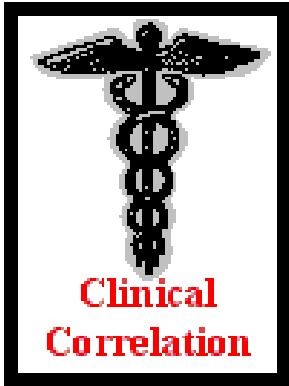
- Xantina este convertită de către **xantinoxidază** la acid uric ce este excretat prin urină.
- Acidul uric este catabolitul final și forma de eliminare din organism a azotului purinic.
- Acidul uric este un compus greu solubil în apă.
- Prin urmare, în plasmă și lichidele interstițiale acesta se găsește ca sare monosodică.

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

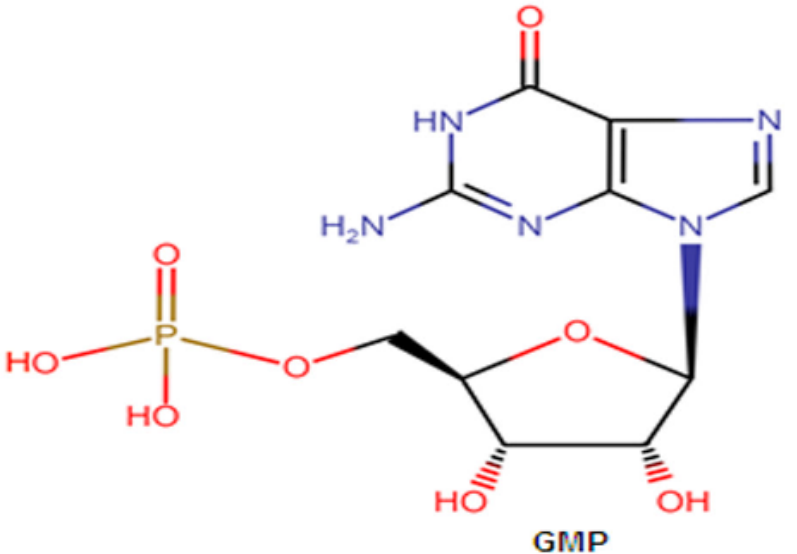
Catabolismul bazelor purinice

- Xantina este convertită de către **xantinoxidază** la acid uric ce este excretat prin urină.
- Acidul uric este catabolitul final și forma de eliminare din organism a azotului purinic.
- Acidul uric este un compus greu solubil în apă.
- Prin urmare, în plasmă și lichidele interstițiale acesta se găsește ca sare monosodică.

GUTA

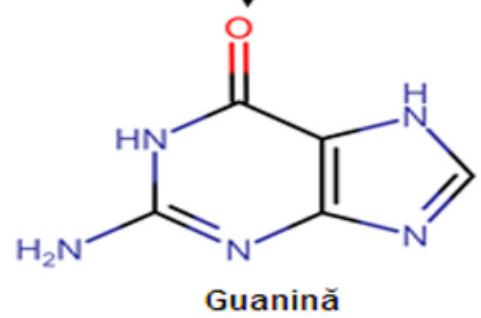


- Acumularea în exces de acid uric
- Cristalele de acid uric precipită la nivelul articulațiilor (artrită urică), rinichi, ureter (litiază)
- Plumbul împiedică excreția de acid uric – intoxicația cu plumb datorită paharelor de cositor
 - Căderea Imperiului Roman?
- Inhibitorii de xantin oxidază inhibă producerea de acid uric și se utilizează în tratamentul gutei

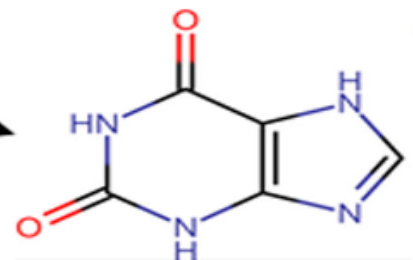


GMP
 $\xrightarrow{P_i}$

Guanozină
 $\xrightarrow{P_i, R-1-P}$

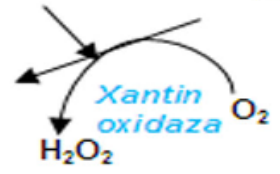


$\xrightarrow{NH_4^+}$



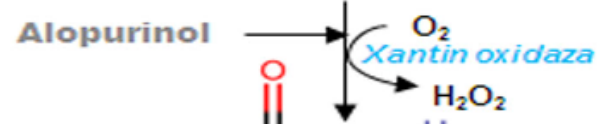
Xantină

Alopurinol



AMP
 $\downarrow$
 IMP

Inozin



pKa=5,4

$\xrightarrow{O_2, Xantin oxidaza}$
 H_2O_2

$Xantin oxidaza$
 $O_2 \rightarrow H_2O_2$

Căi de reutilizare a bazelor purinice (salvage pathway)

- Se cunosc două căi de reîncorporare a bazelor purinice în nucleotide și nucleozide:
- Condensarea bazei purinice cu PRPP și formarea directă a ribonucleotidului. Reacția este catalizată de fosforiboziltransferaze specifice fiecărui nucleotid: APRT pentru adenină, HGPRT răspunzătoare de reciclarea guaninei și hipoxantinei.
- Încorporarea purinei în nucleotid în două etape: în prima etapă se formează nucleozidul corespunzător, în etapa a 2a nucleozidul este fosforilat la nucleotid sub acțiunea nucleozid fosforilazei.

Căi de salvare a bazelor purinice

- Adenin fosforibozil transferază (APRT)
$$\text{Adenină} + \text{PRPP} \rightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i$$
- Hipoxantin-Guanin fosforibosil transferază (HGPRT)
$$\text{Hipoxantină} + \text{PRPP} \rightarrow \text{IMP} + \text{PP}_i$$
$$\text{Guanină} + \text{PRPP} \rightarrow \text{GMP} + \text{PP}_i$$

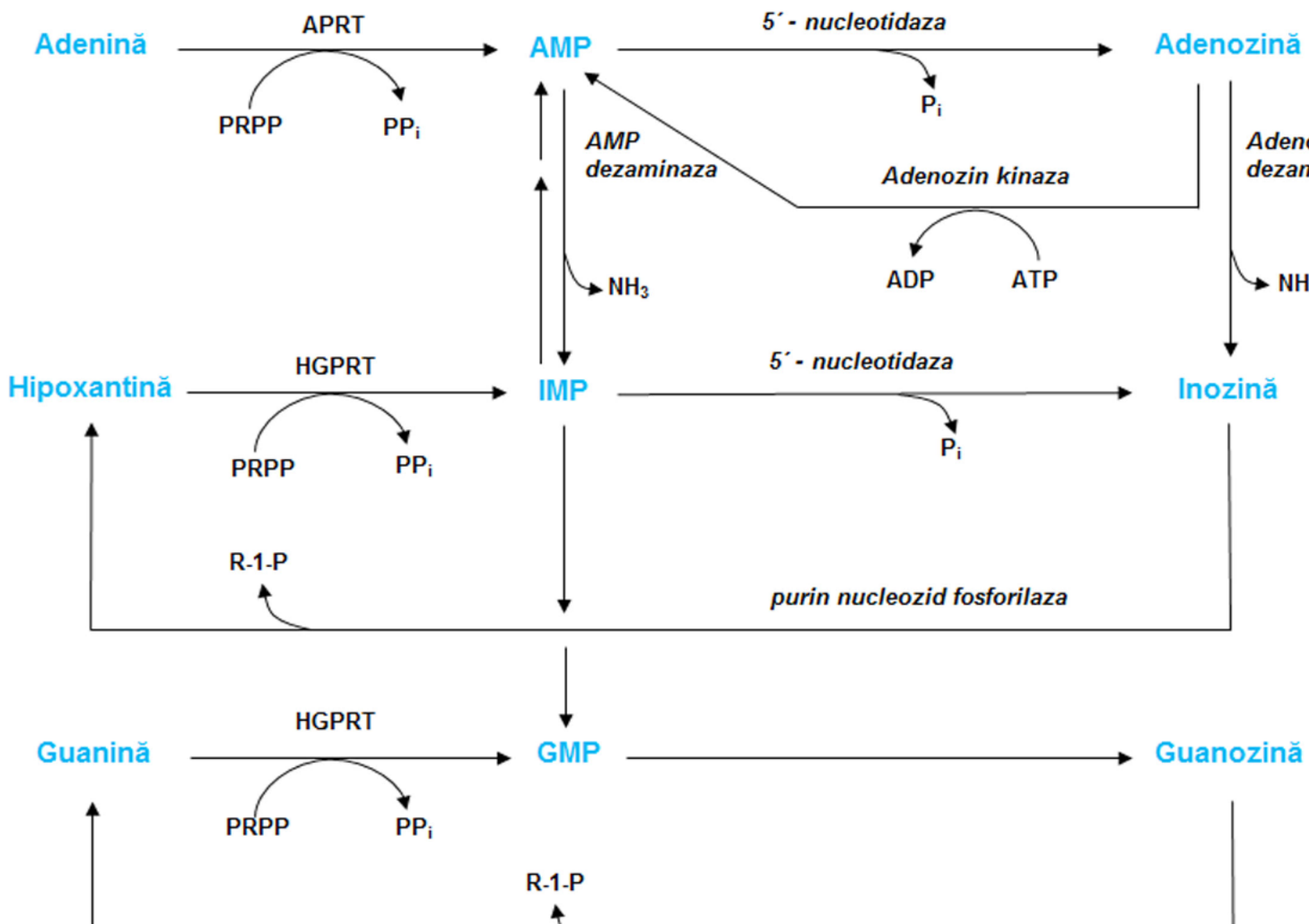
(NOTĂ: Toate acestea sunt reacții reversibile)

AMP, IMP, GMP nu trebuie resintetizate *de novo*!

Baze libere

Nucleotide

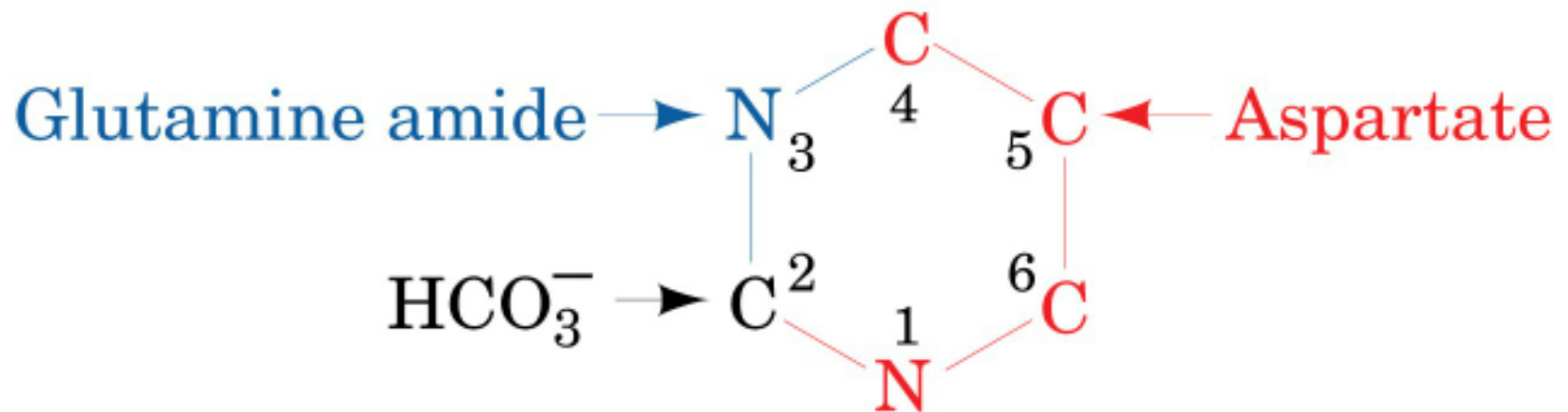
Nucleozide



Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice

Sinteza nucleotidelor pirimidinice

Biosinteza de novo a bazelor pirimidinice



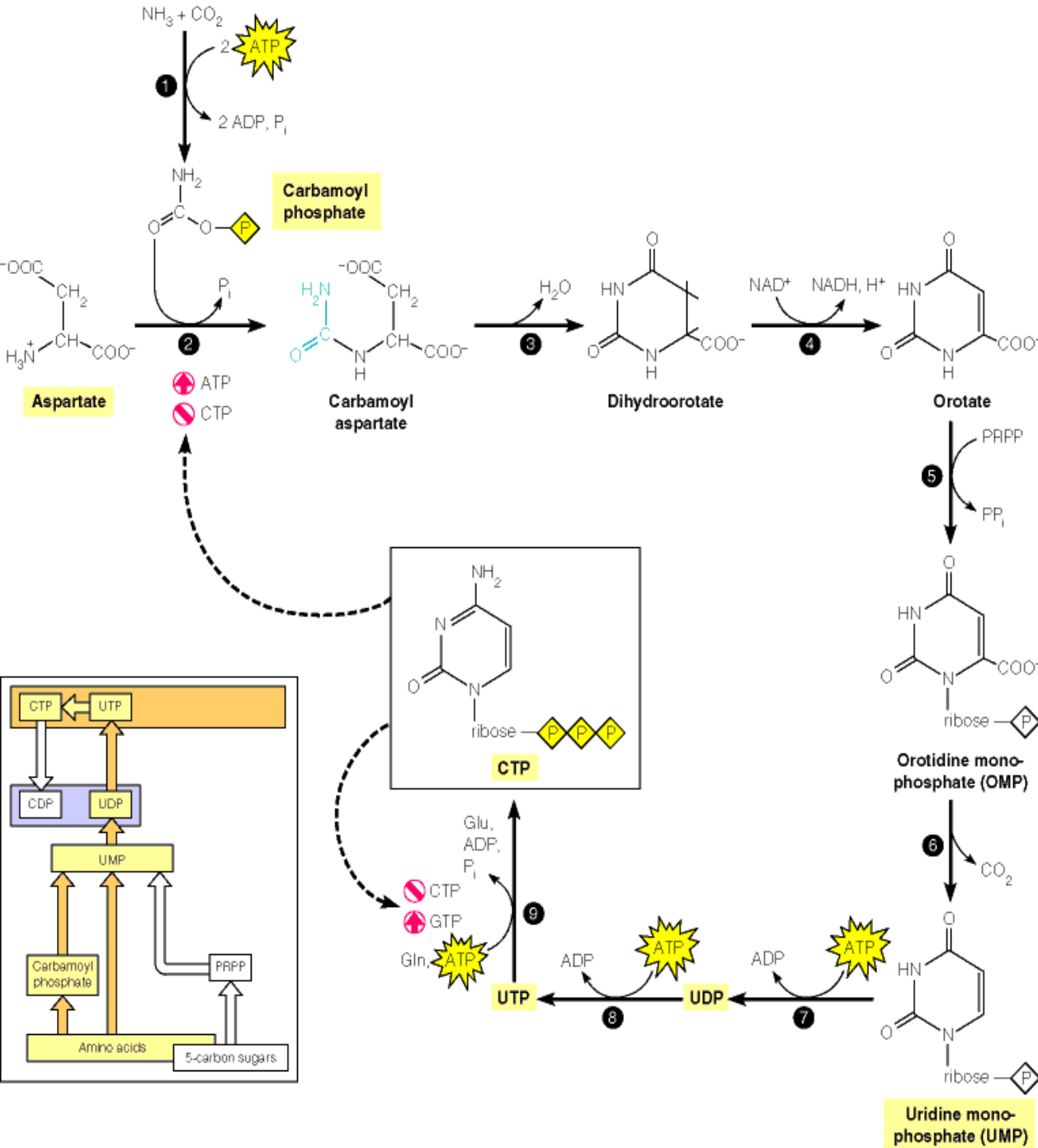
Nucleul pirimidinic este asamblat inițial ca bază azotată liberă, acid orotic, care va fi ulterior convertit la nucleotid orotidin monofosfat (OMP).

Calea este unidirecțională. UTP este substratul de la care se pornește în formarea CTP.

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice. Sinteza nucleotidelor pirimidinice

- Are ca punct de plecare sinteza inițială a bazei azotate și apoi atașarea acesteia la ribozo-5-fosfat.
- În **prima etapă** a sintezei glutamina reacționează cu CO₂ și ATP pentru a forma **carbamilfosfatul**.
- Această reacție este analoagă primei reacții din ciclul ureogenetic cu deosebirea că glutamina este donorul grupării amino, iar reacția are loc în citosol fiind catalizată de **carbamil fosfat sintaza II**, ce este inhibată de UTP (unul dintre produșii căii).

Sinteza de novo a bazelor pirimidinice



- 1: carbamil fosfat sintază
- 2: aspartat transcarbamilază
- 3: dihidroorotază
- 4: dihidroorotat DH
- 5: orotat fosforibozil tranferază
- 6: orotidilat decarboxilază
- 7: UMP kinază
- 8: NDK
- 9: CTP sintetază

CAD=1,2,3

5 + 6 = proteină unică

UMP → UTP și CTP

- Nucleozid monofosfat kinaza catalizează transferul P_i la UMP pentru a forma UDP; Nucleozid difosfat kinaza catalizează transferul P_i de la ATP la UDP pentru a forma UTP
- CTP format din UTP via CTP Sintetaza prin hidroliza ATP
 - Glutamina furnizează N aminic pentru C_4

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice. Sinteza nucleotidelor pirimidinice

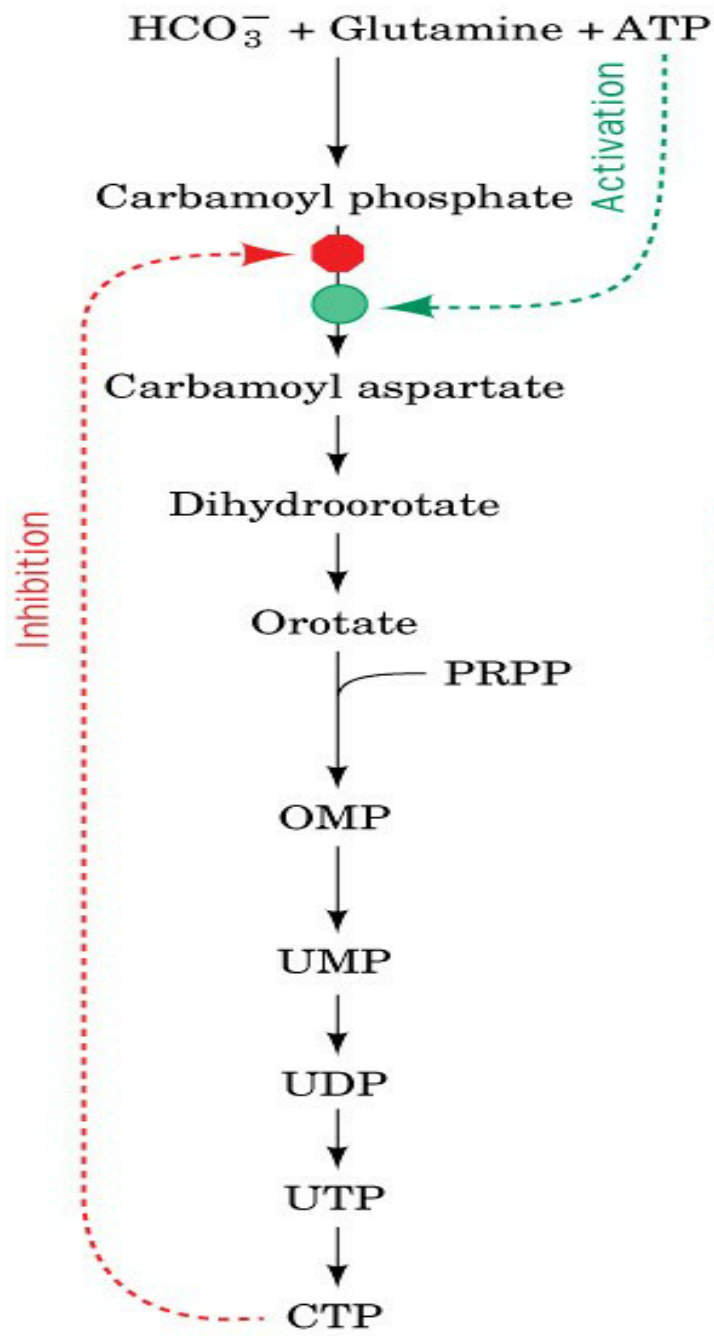
- CTP este defosforilat la CDP, riboza este redusă la deoxiriboză de către **ribonucleotid reductază**.
- dCDP este fosforilat și dezaminat la dUMP, metilen tetrahidrofolatul transferă o grupare metil pe dUMP pentru a forma dTMP.
- Reacțiile de fosforilare ulterioare produc dCTP și dTTP, precursori ai sintezei acizilor nucleici.

Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice. Sinteza nucleotidelor pirimidinice

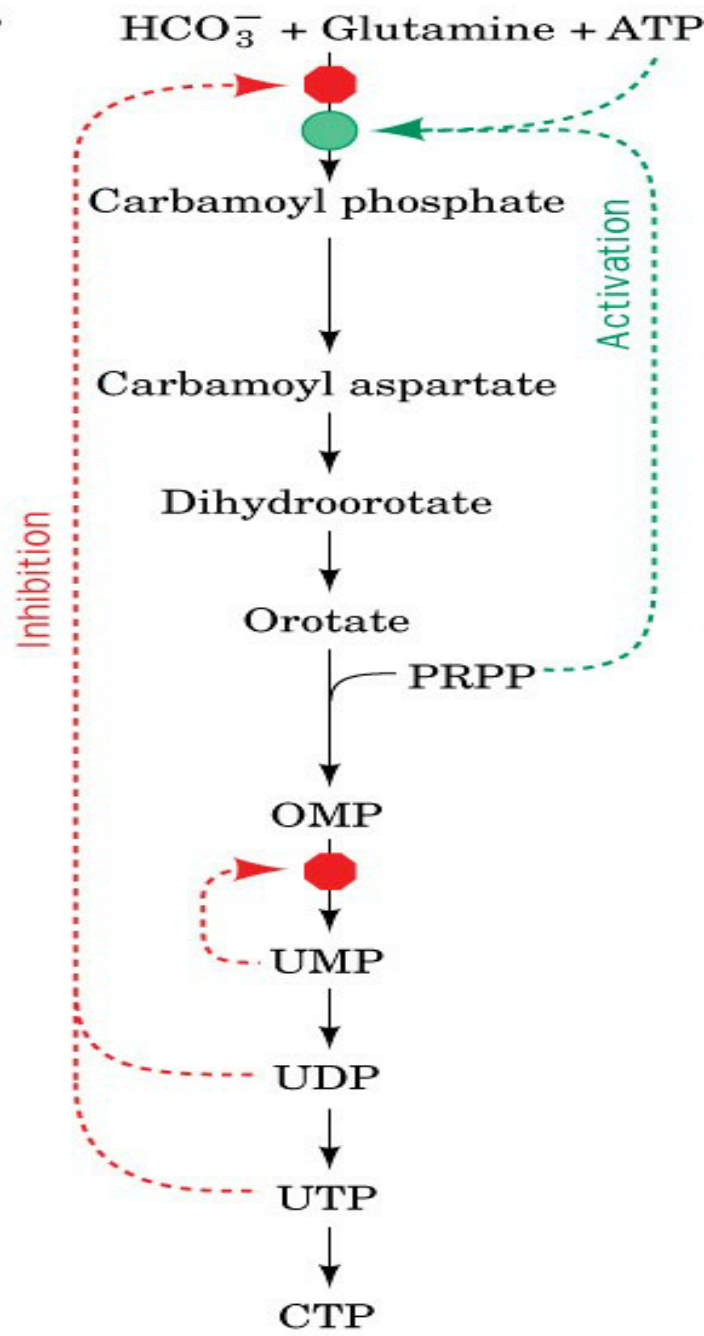
- CTP este defosforilat la CDP, riboza este redusă la deoxiriboză de către **ribonucleotid reductază**.
- dCDP este fosforilat și dezaminat la dUMP, metilen tetrahidrofolatul transferă o grupare metil pe dUMP pentru a forma dTMP.
- Reacțiile de fosforilare ulterioare produc dCTP și dTTP, precursori ai sintezei acizilor nucleici.

Reglarea sintezei de novo a pirimidinelor

(a) *E. coli* pyrimidine biosynthesis



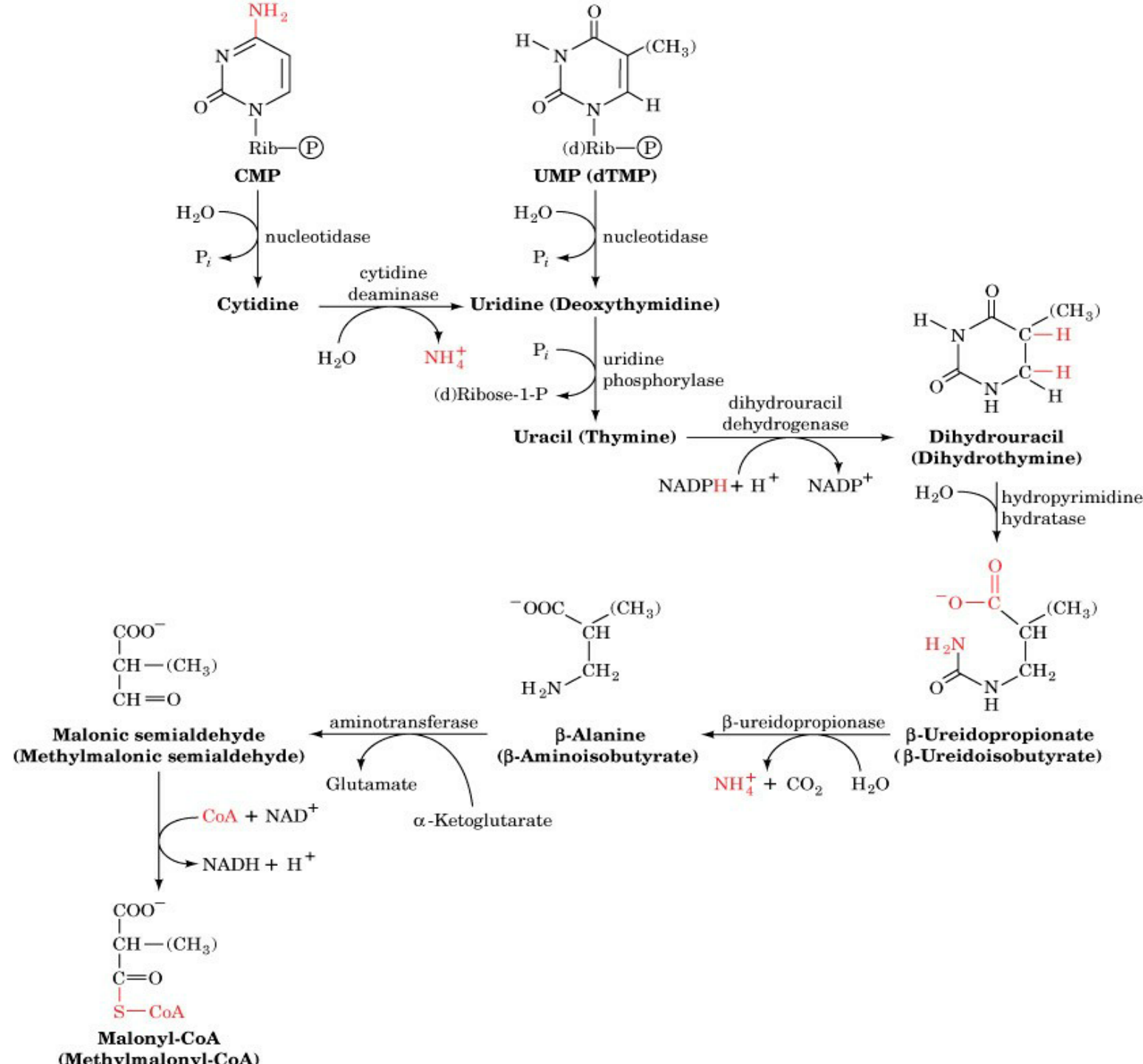
(b) Animal pyrimidine biosynthesis



Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice. Degradarea nucleotidelor pirimidinice

- Prin **degradarea acizilor nucleici** rezultă **nucleotide pirimidinice**. Aceste nucleotide sunt **defosforilate**, nucleozidele sunt scindate la **ribozo-1-fosfat** și **baze pirimidinice** libere (citozina, uracil și timina).
- **Orotatul** reacționează cu **PRPP**, formând **orotidine-5-fosfat**, ce este apoi decarboxilat la **uridinmonofosfat** (UMP).
- UMP este fosforilat apoi la UTP, iar prin adăugarea unei grupări amino de la glutamină se formează CTP .

Catabolismul
bazelor
pirimidinice



Metabolismul nucleotidele purinice și pirimidinice. Degradarea nucleotidelor pirimidinice

- Citozina este dezaminată la uracil, acesta fiind apoi convertit la CO_2 , NH_4^+ și β -alanină.
- Timina este convertită la CO_2 , NH_4^+ și β -aminoizobutirat.
- Producții de catabolism ai bazelor pirimidinice pot fi excretați în urină sau transformați în CO_2 , H_2O și amoniac din care se formează apoi uree.

Patobiochimia metabolismului purinelor și pirimidinelor

- **Guta** este o afecțiune caracterizată printr-o **producție crescută de acid uric** de cauză genetică sau poate să apară ca o consecință a altor afecțiuni sau terapii (guta secundară).
- Turnoverul rapid al acizilor nucleici are drept consecință hiperuricemia și precipitarea uratului monosodic în special în jurul articulațiilor de la extremități.

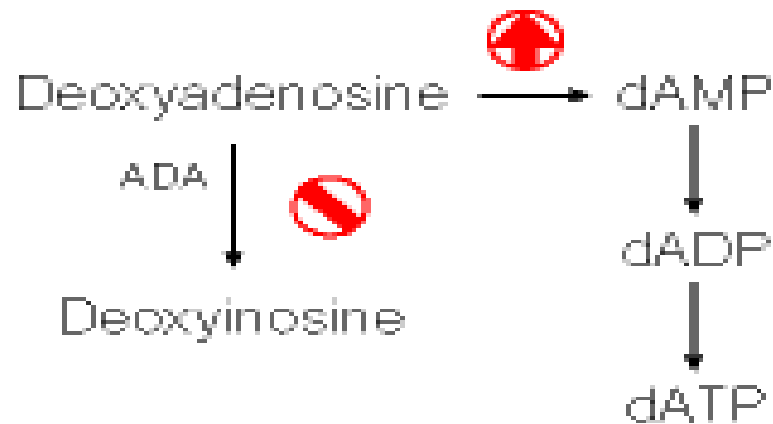
Patobiochimia metabolismului purinelor și pirimidinelor

- Clinic se manifestă prin dureri artritice episodice sau cronice, nefrolitiază și depozite de acid uric în țesuturile moi (tofi gutoși).
- Hiperuricemiile primare și secundare sunt corectate prin administrare de allopurinol, compus analog structural cu hipoxantina ce inhibă xantinoxidaza și împiedică transformarea hipoxantinei în xantină și a acesteia din urmă în acid uric.

Patobiochimia metabolismului purinelor și pirimidinelor

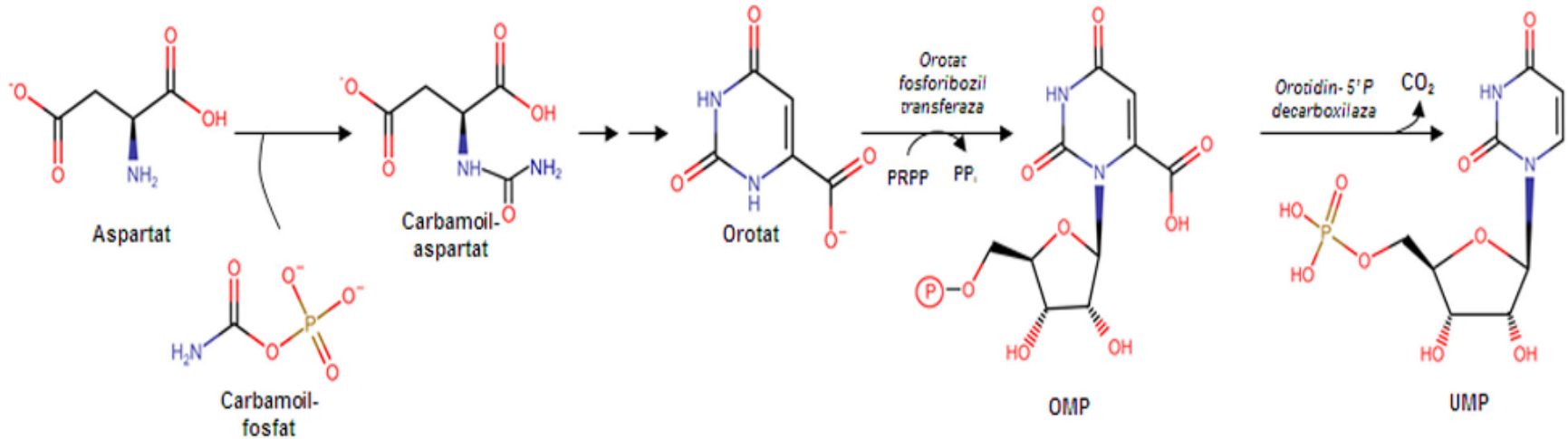
- **Sindromul Lesch-Nyhan** este caracterizat prin deficitul enzimei **hipoxantin guanin-fosforibozil transferaza (HGPRT)** ce are drept consecință o producție crescută de acid uric prin **blocarea căii de salvare a bazelor purinice**.
- Clinic se caracterizează prin retard mintal, tendință la automutilare, manifestări neurologice bizare.

Imunodeficiența combinată severă: lipsa adenzin dezaminazei (ADA), care conduce la acumularea de dezoxiadenzină. Celulele sistemului imun, care prezintă căi accesorii, acumulează dATP, care va bloca producerea de alte dNTPs prin acțiunea asupra ribonucleotid reductazei. Celulele imune nu pot replica ADN-ul propriu și astfel nu pot avea un răspuns imun.

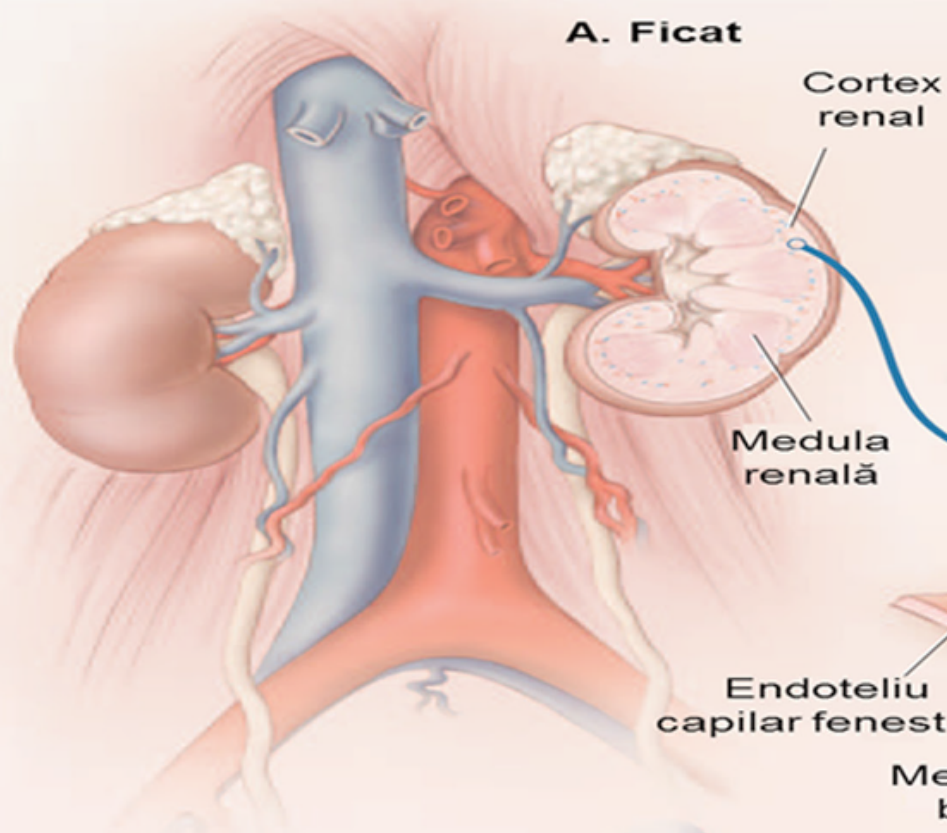


Patobiochimia metabolismului purinelor și pirimidinelor

Deficitul enzimatic din aciduria orotică ereditară

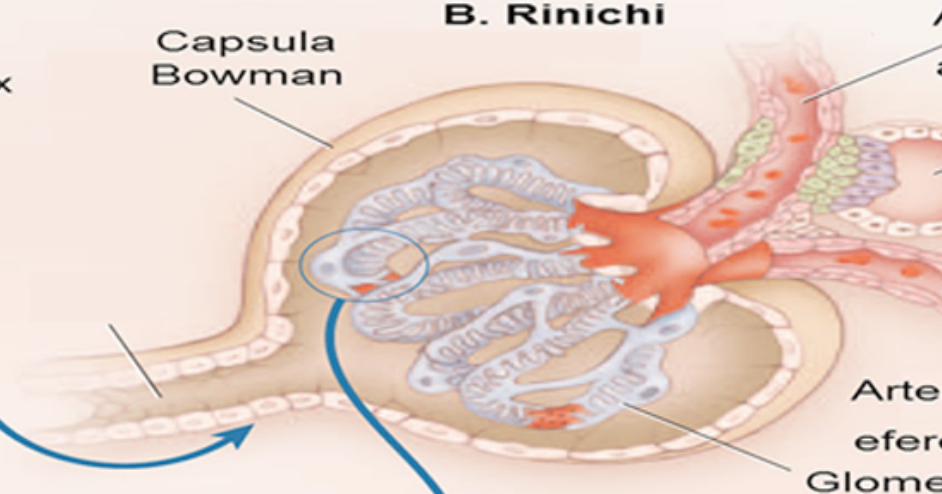


A. Ficat



B. Rinichi

Capsula Bowman

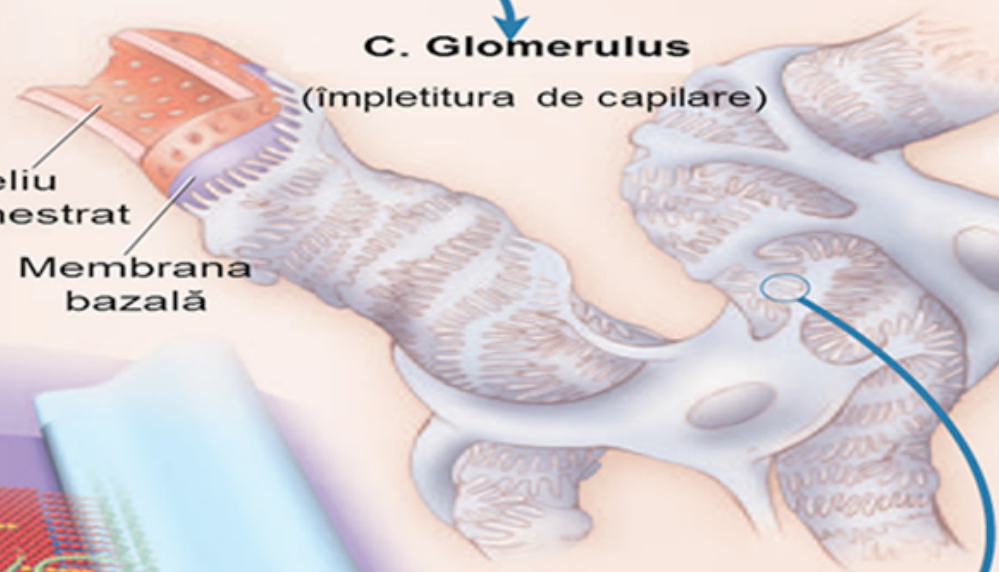


C. Glomerulus

(împletitura de capilare)

Endoteliu capilar fenestrat

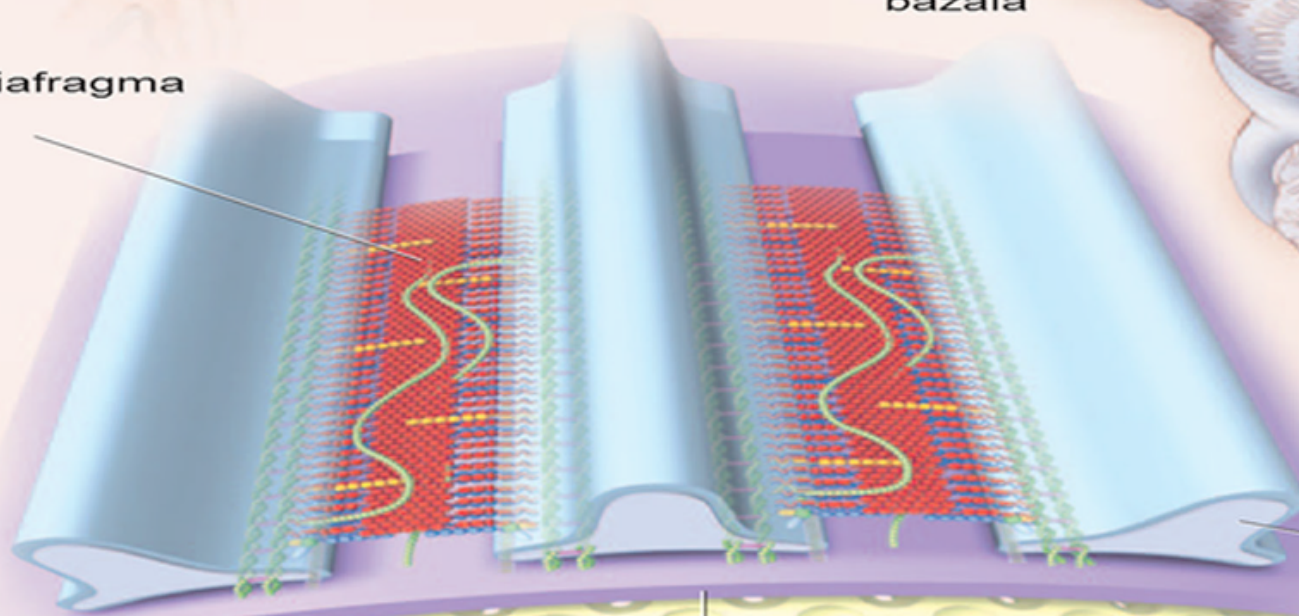
Membrana bazală



Diafragma

D. Bariera de filtrare

Înveliș podocitar



Înveliș
podocitar

FAT1 și
FAT2

Caderina P

Actina

Alfa actinina
4

CD2AP

ZO-1

Podocit

Neph1 și
Neph2

Nefrina