

Μεταβολισμός νουκλεοτιδίων



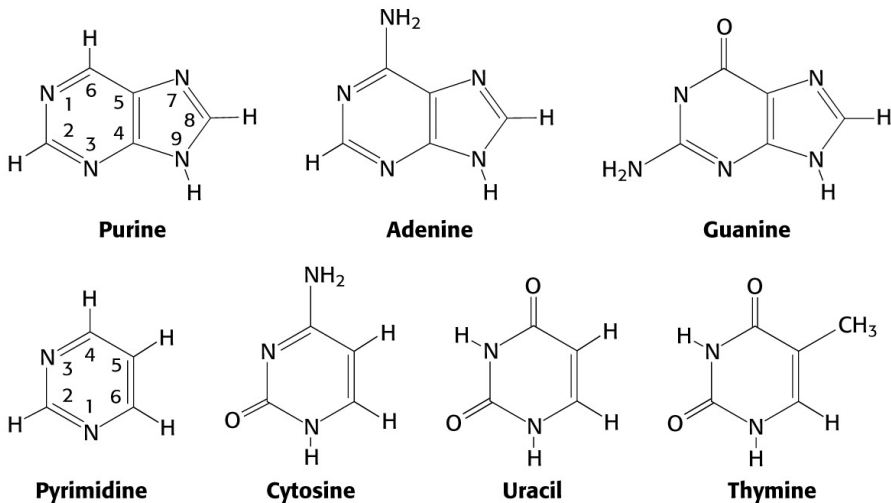
Chapter 32 Opener
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Λειτουργίες νουκλεοτιδίων

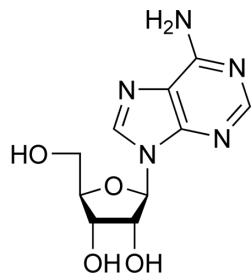
TABLE 20.1 • Functions of Nucleotides

<i>Function</i>	<i>Selected Examples</i>
1. Energy metabolism	ATP (muscle contraction; active transport; ion gradients; phosphate donor)
2. Monomeric units of nucleic acids	NTPs and dNTPs (substrates for RNA and DNA)
3. Physiological mediators	Adenosine (coronary blood flow); ADP (platelet aggregation); cAMP and cGMP (second messengers); signal transduction via GTP-binding proteins
4. Precursor function	GTP (mRNA capping); tetrahydrobiopterin, (hydroxylation of aromatic amino acids)
5. Components of coenzymes	NAD, FAD, FMN, and coenzyme A
6. Activated intermediates	UDP-glucose (glycogen); CDP-choline (phospholipids); SAM (methylation); PAPS (sulfation)
7. Allosteric effectors	ATP (negative effector of PFK-I); AMP (positive effector of phosphorylase b); dATP (negative effector of ribonucleotide reductase)

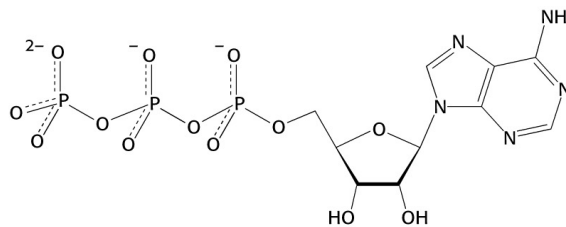
Βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων και ονοματολογία



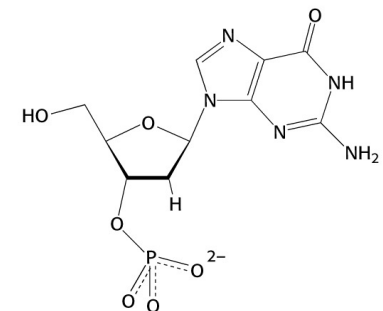
Ριβονουκλεοζίτης	Ριβονουκλεοτίδιο (5'-μονοφωσφορικό)
Αδενοσίνη	Αδενυλικό (AMP)
Γουανοσίνη	Γουανυλικό (GMP)
Ουριδίνη	Ουριδυλικό (UMP)
Κυτιδίνη	Κυτιδυλικό (CMP)
Δεοξυριβονουκλεοζίτης	Δεοξυριβονουκλεοτίδιο (5'-μονοφωσφορικό)
Δεοξαδενοσίνη	Δεοξαδενυλικό (dAMP)
Δεοξγουανοσίνη	Δεοξγουανυλικό (dGMP)
Θυμιδίνη	Θυμιδυλικό (TMP)
Δεοξκυτιδίνη	Δεοξκυτιδυλικό (dCMP)



νουκλεοζίτης



5'-ATP νουκλεοτίδιο



3'-dGMP

Πορεία περίσωσης και de novo

Πορεία περίσωσης

οι βάσεις ανακτώνται και συνδέονται σε μια ενεργοποιημένη ριβόζη.

Πορεία de novo

Νουκλεοτίδια μπορούν να συντεθούν de novo από απλα προδρόμα

Τα επίπεδα των νουκλεοτιδίων διατηρούνται χαμηλά, έτσι τα κύτταρα πρέπει να τα συνθέτουν συνεχώς.

Η σύνθεση μπορεί να περιορίσει τα ποσοστά μεταγραφής και αντιγραφής.

Πολλά παράσιτα (π.χ., ελονοσίας) στερούνται οδούς βιοσύνθεσης de novo και βασίζονται αποκλειστικά στη διάσωση.

Οι ενώσεις που αναστέλλουν τις οδούς διάσωσης είναι ελπιδοφόρα αντιπαρασιτικά φάρμακα.

ΠΟΡΕΙΑ ΠΕΡΙΣΩΣΗΣ

Ενεργοποιημένη ριβόζη (PRPP) + βάση



Νουκλεοτίδιο

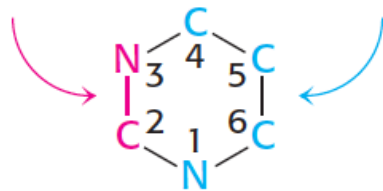
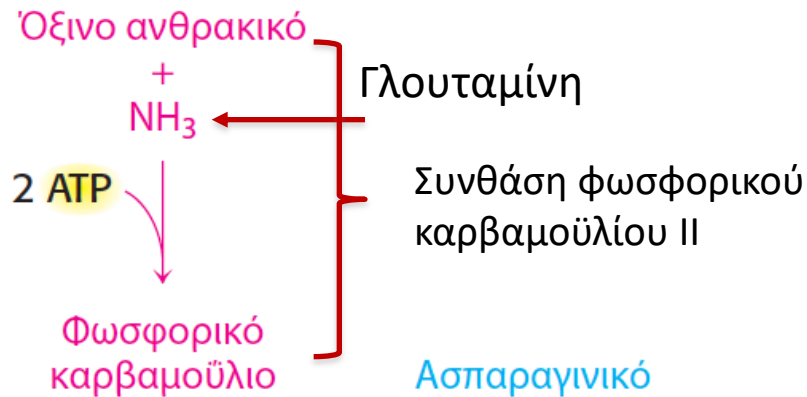
ΠΟΡΕΙΑ DE NOVO

Ενεργοποιημένη ριβόζη (PRPP) + αμινοξύ
+ ATP + CO₂ + ...



Νουκλεοτίδιο

Σύνθεση των νουκλεοτιδίων πυριμιδίνης



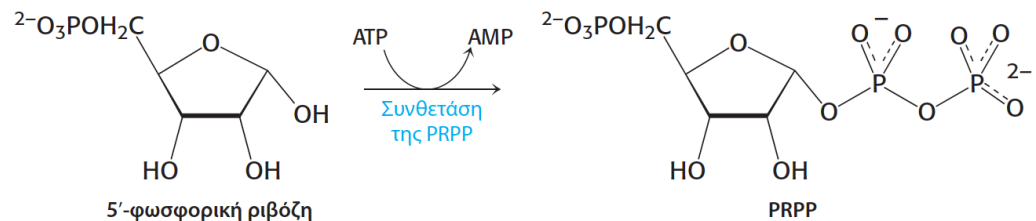
Πυριμιδινικός
δακτύλιος

PRPP
(μια φωσφορική
ριβόζη)

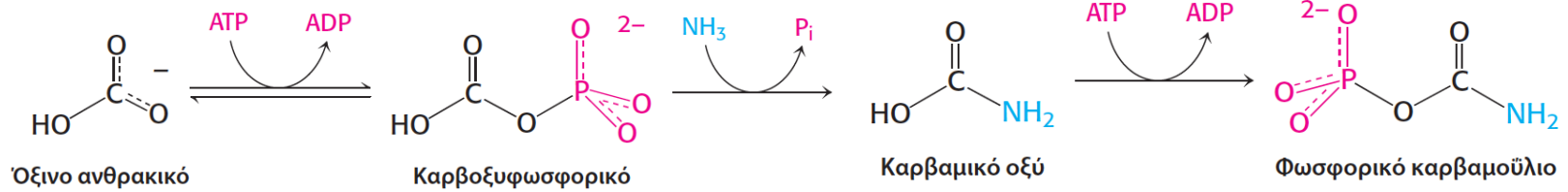
UTP → CTP προς RNA

TTP → dCTP προς DNA

Πορεία φωσφορικών πεντοζών



Σύνθεση των νουκλεοτιδίων πυριμιδίνης



Το **πρώτο βήμα** στη σύνθεση πυριμιδίνης είναι μια τριών σταδίων αντίδραση για τον σχηματισμό του φωσφορικού καρβαμοϋλίου

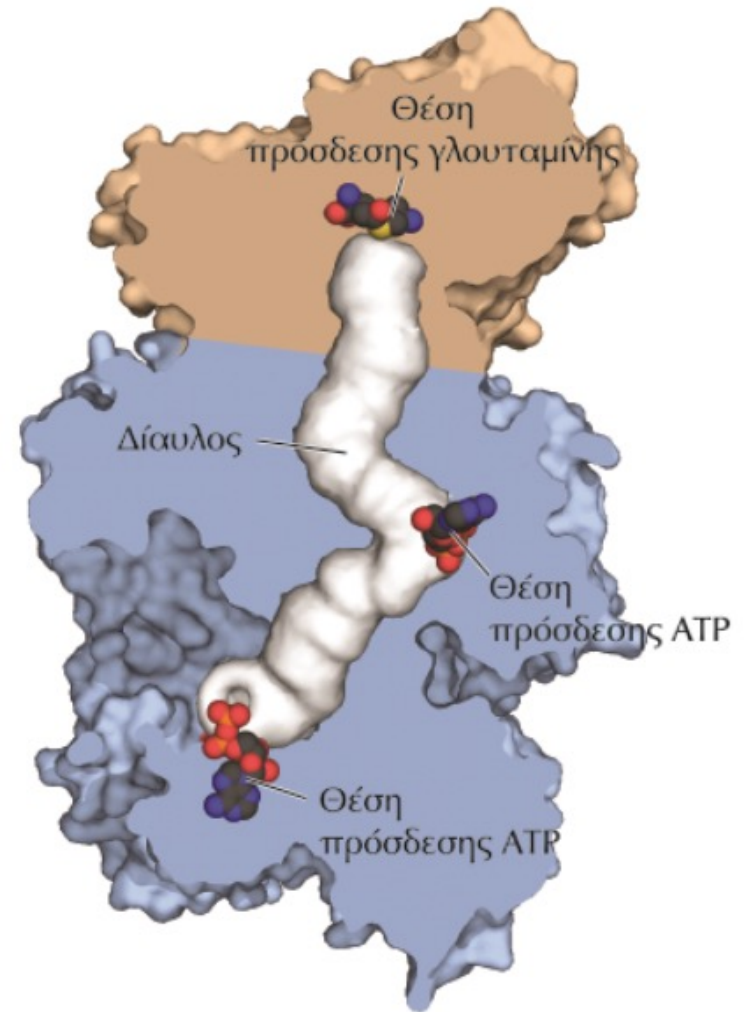
Συνθάση φωσφορικού καρβαμοϋλίου II (CPS II).

Διοχέτευση υποστρώματος.

Πλεονεκτήματα

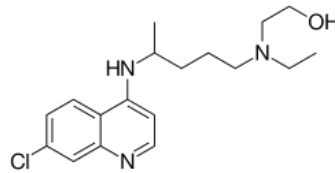
Ενδιαμεσα προϊόντα δεν αφήνουν το ένζυμο και δεν διαχέονται

Προστασία ασταθών ενδιάμεσων



Σύνθεση της πυριμιδίνη και σύνδεση με ριβόζη

Orotate acquires a ribose ring from PRPP to form a pyrimidine nucleotide and is converted into uridyate



Λεφλουομίδη

Φωσφορικό καρβαμυλίο αντιδρά με ασπαραγινικό να σχηματίσει καρβομουλοασπαραγινικό (ασπαραγινική τρानσκαρβαμουλάση)
Το προϊόν κυκλοποιήται σε οροτικό.

Θηλαστικά: CAD μια πεπτιδική αλυσίδα carbamoyl phosphate synthetase, aspartate transcarbamoylase and dihydroorotase.

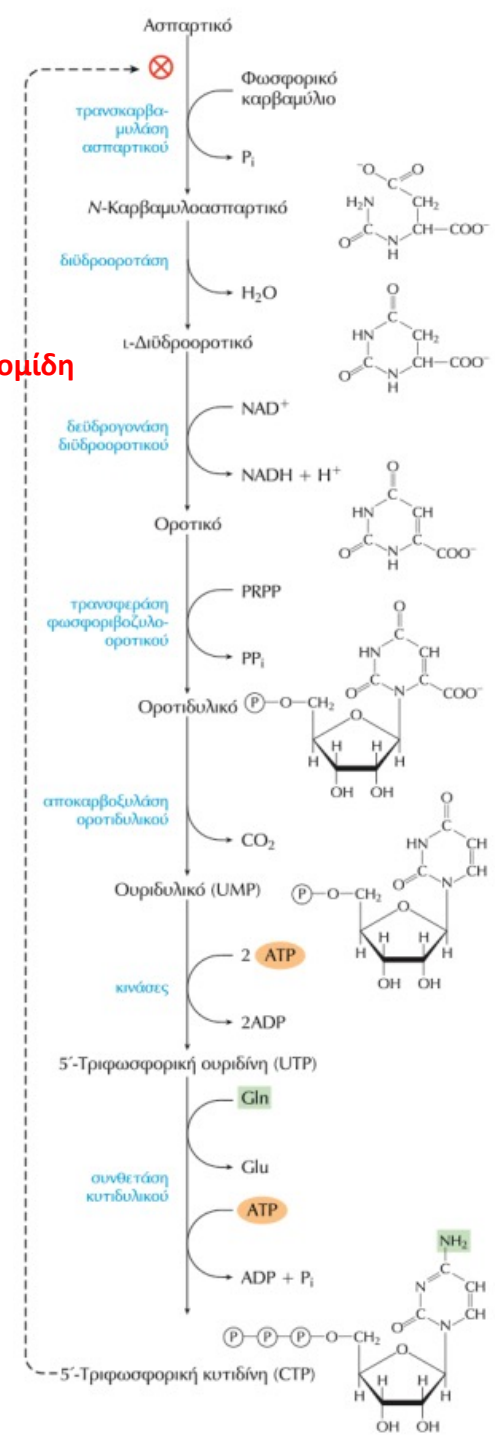
Ασπαραγινική τρानσκαρβαμουλάση (ATCase) ρυθμίζει τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων πυριμιδίνης.

CTP [-] ATP [+]

Η συνθετάση του φωσφορικού καρβαμυλίου II ελέγχεται με επανατροφοδοτική αναστολή

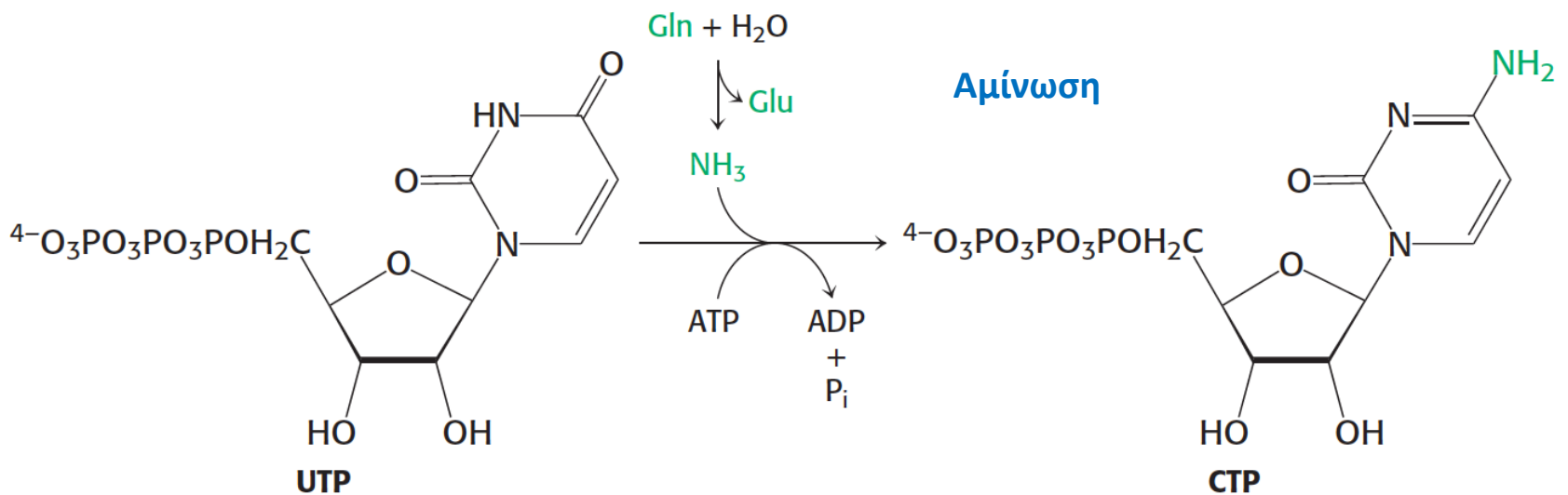
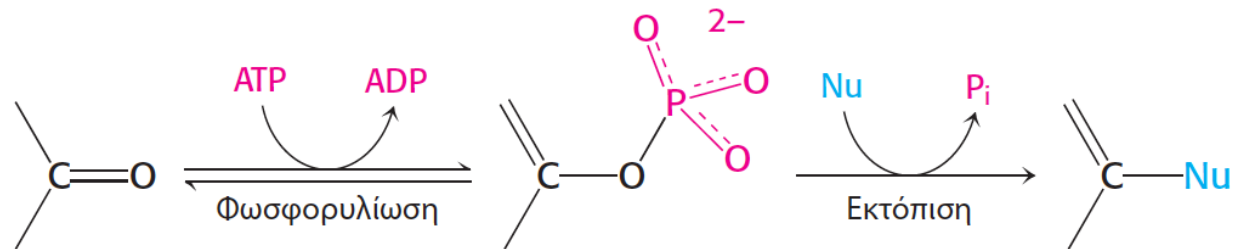
ATP & PRPP [+]

UMP [-]



ΚΥΤΙΔΥΛΙΚΟ

CTP Is Formed by the Amination of UTP



Δημιουργία δι- και τριφωσφορικών νουκλεοτιδίων

Nucleotide mono-, di-, and triphosphates are interconvertible

Μονοφωσφορικά νουκλεοτίδια μετατρέπονται σε διφωσφορικά με ειδικές κινήσεις μονοφωσφορικών νουκλεοζιτών.



Διφωσφορικά νουκλεοτίδια μετατρέποντε σε τριφωσφορικά απο την κίνηση των διφωσφορικών νουκλεοζιτών, που έχουν ευρεία εξειδίκευση

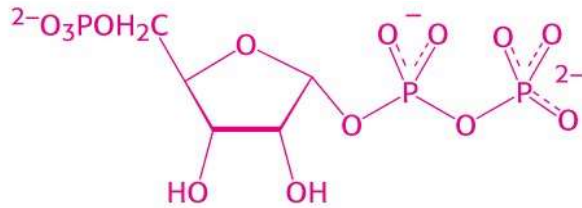
X και Y αντιπροσωπεύουν κάθε νουκλεοτίδιο στην αντίδραση παρακάτω:



Πορεία περίσωσης

Salvage Pathways Recycle Pyrimidine Bases

Ανάκτηση από την αποικοδόμηση νουκλεϊκών οξέων.



+ Βάση → **Νουκλεοτίδιο**
Φωσφοριβοζυλομεταφοράση

Επανασύνδεση ουρακίλης στην ριβόζη (PRPP) Φωσφοριβοζυλομεταφοράση της πυριμιδίνης

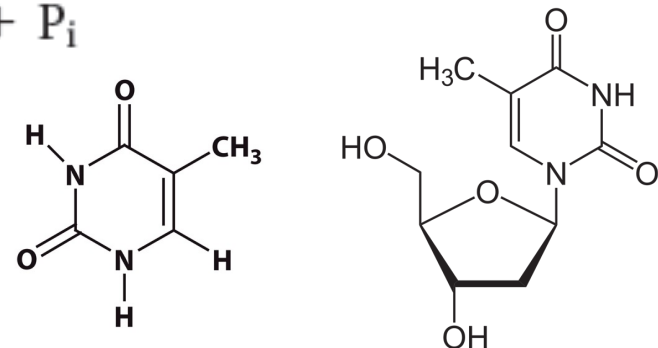
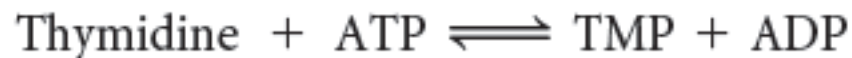
Διάσωση θυμίνης

Θυμίνη, ένα προϊόν της αποικοδόμησης του DNA

Φωσφορυλάση θυμιδίνης



Κινάση θυμιδίνης



Πορεία περίσωσης

Salvage pathways recycle pyrimidine bases

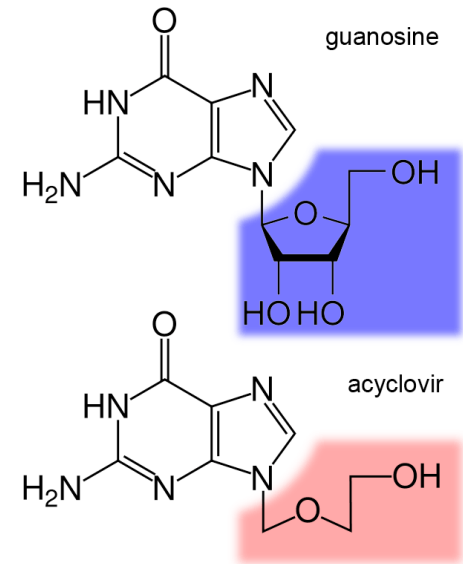
Λοιμώξεις του ερπητοϊού μπορεί να θεραπεύονται με ακυκλοβίρη (**Acyclovir**).

Η ιική κινάση θυμιδίνης μετατρέπει την **ακυκλοβίρη** σε μονοφωσφορικό, και κυτταρικές κινάσεις το μετατρέπουν σε τριφωσφορικό.

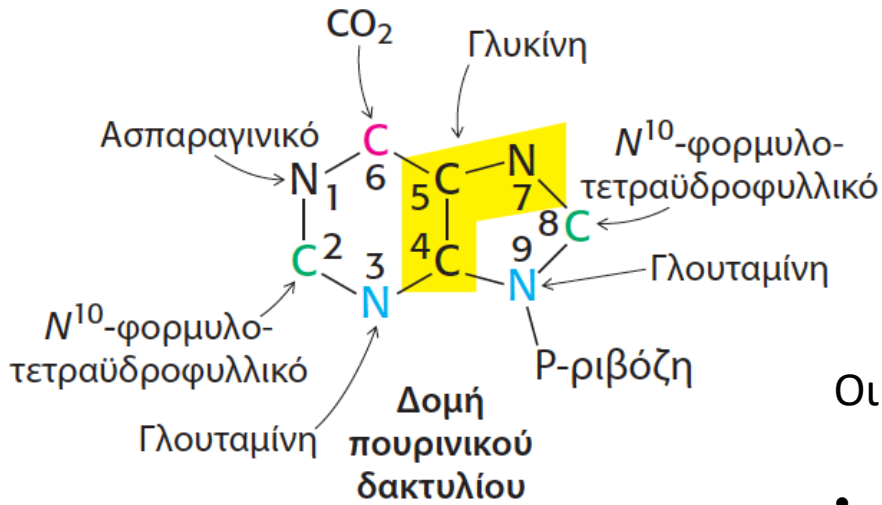
Ανταγωνίζεται με το dGTP στην DNA πολυμεράση

Μόλις ενσωματωθεί στο DNA του ιού, τερματίζει την επιμήκυνση της αλυσίδας

Acyclovir αναστολέας αυτοκτονίας (ερπητοϊού)

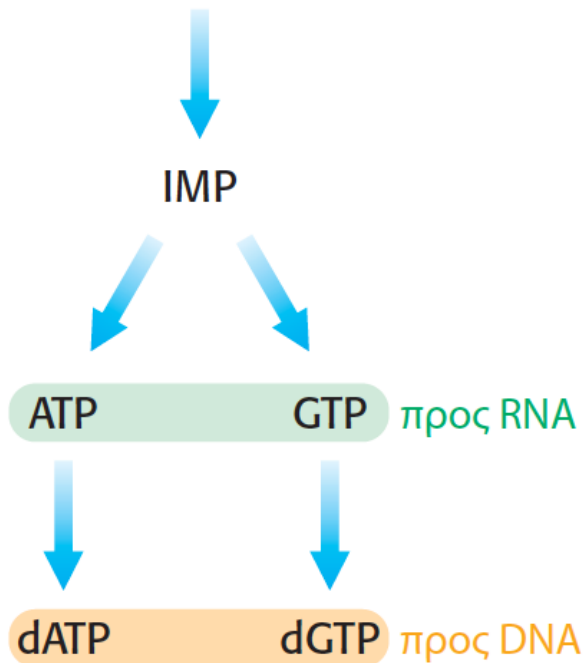


Πουρίνες



Οι πρώτες ύλες για τη σύνθεση πουρίνης είναι:

- CO₂
- μη απαραίτητα αμινοξέα (Asp, Glu, Gly)
- παράγωγα φυλλικού οξέος που δρουν ως απλοί δότες άνθρακα



Πουρίνες

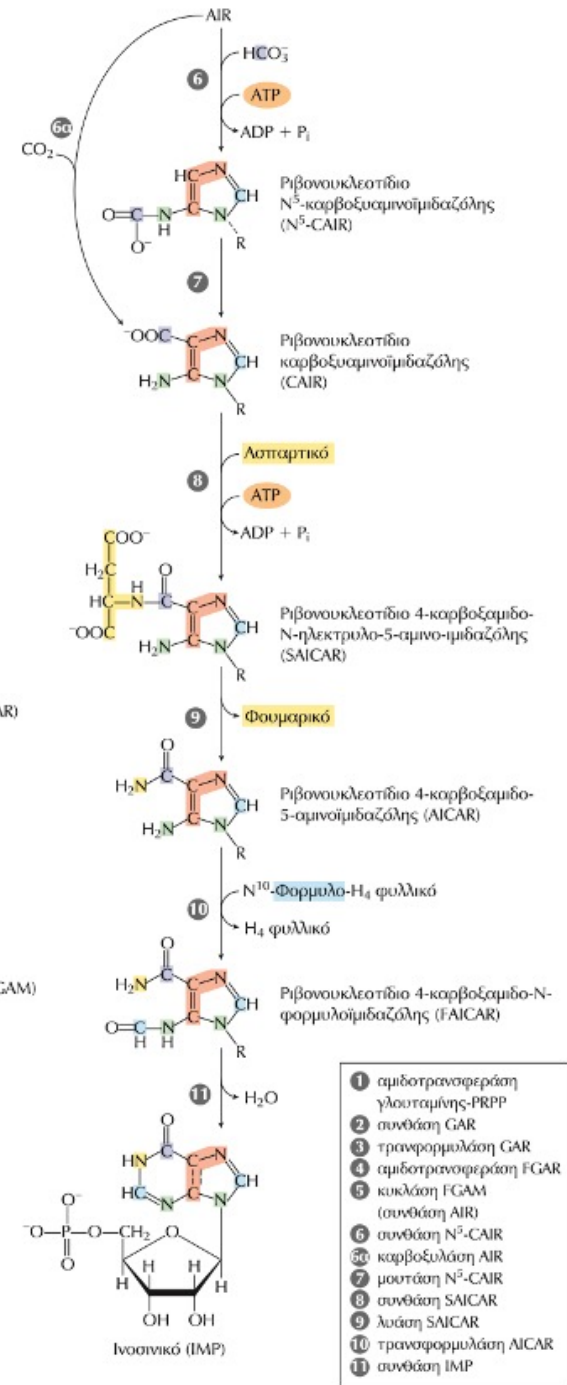
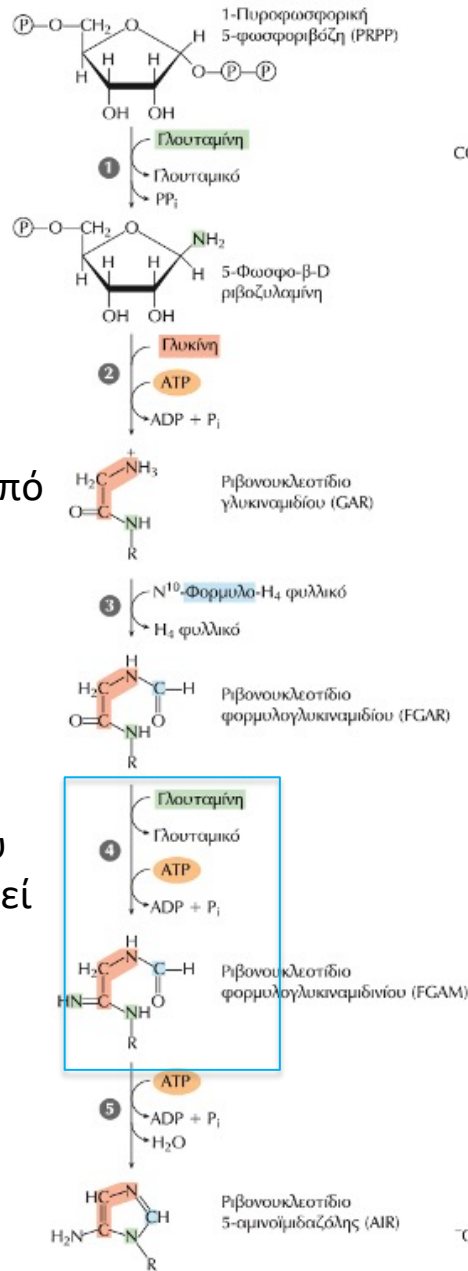
Οι πουρίνες συντίθενται επάνω σε ένα μόριο ριβόζης.

Πρώτο βήμα

Σύνθεση της 5-φωσφοριβοζυλο-1-αμίνης από PRPP και γλουταμίνη

Η αμίνη είναι σε διαμόρφωση β.

Ενεργοποίηση ενός οξυγόνου με φωσφορυλίωση εκτόπιση του φωσφορικού με αμμωνία ή μία ομάδα αμίνης που ενεργεί ως πυρηνόφιλο (αμίνωση) ATP

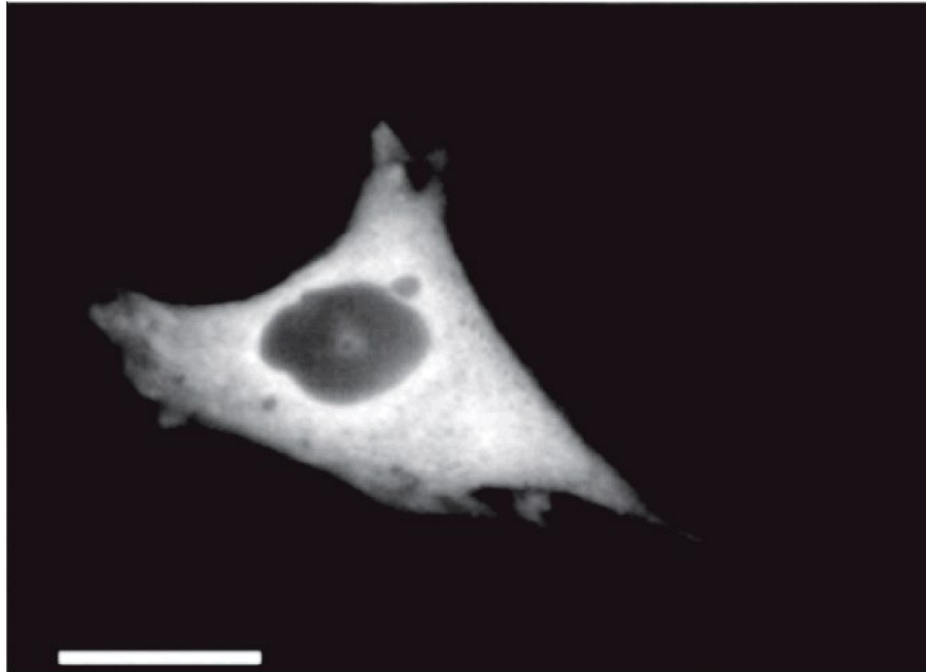


- 1 αμιδομεταφορά γλουταμίνης-PRPP
- 2 συνθάση GAR
- 3 μεταρρομύλωση GAR
- 4 αμιδομεταφορά FGAR
- 5 κυκλάση FGAM (συνθάση AIR)
- 6 συνθάση N⁵-CAIR
- 7 μούσωση N⁵-CAIR
- 8 συνθάση SAICAR
- 9 λύση SAICAR
- 10 μεταρρομύλωση AICAR
- 11 συνθάση IMP

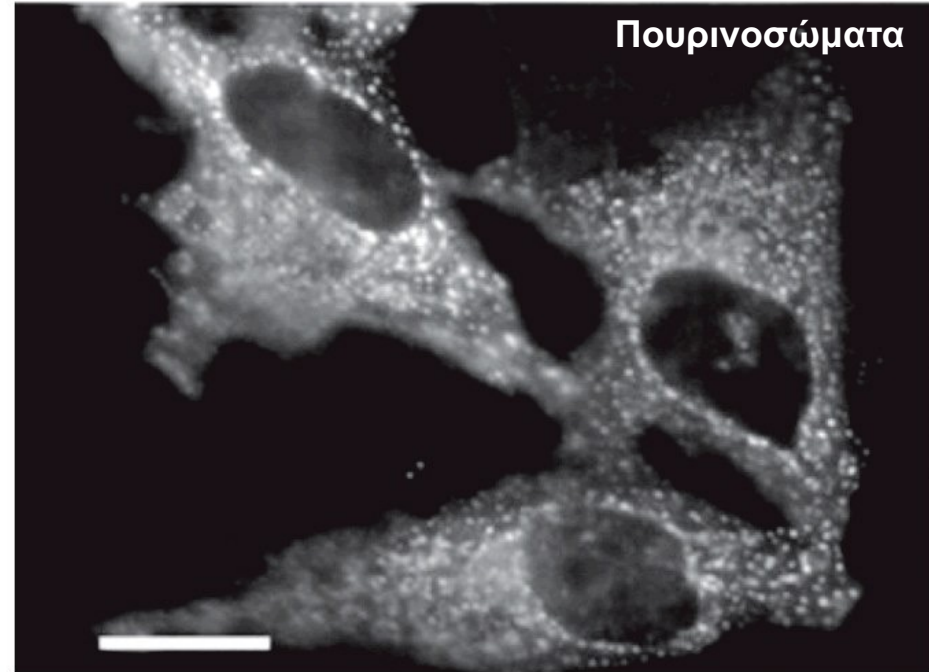
Πουρίνες

Enzymes of the Purine-Synthesis Pathway Are Associated with One Another in Vivo

(A)



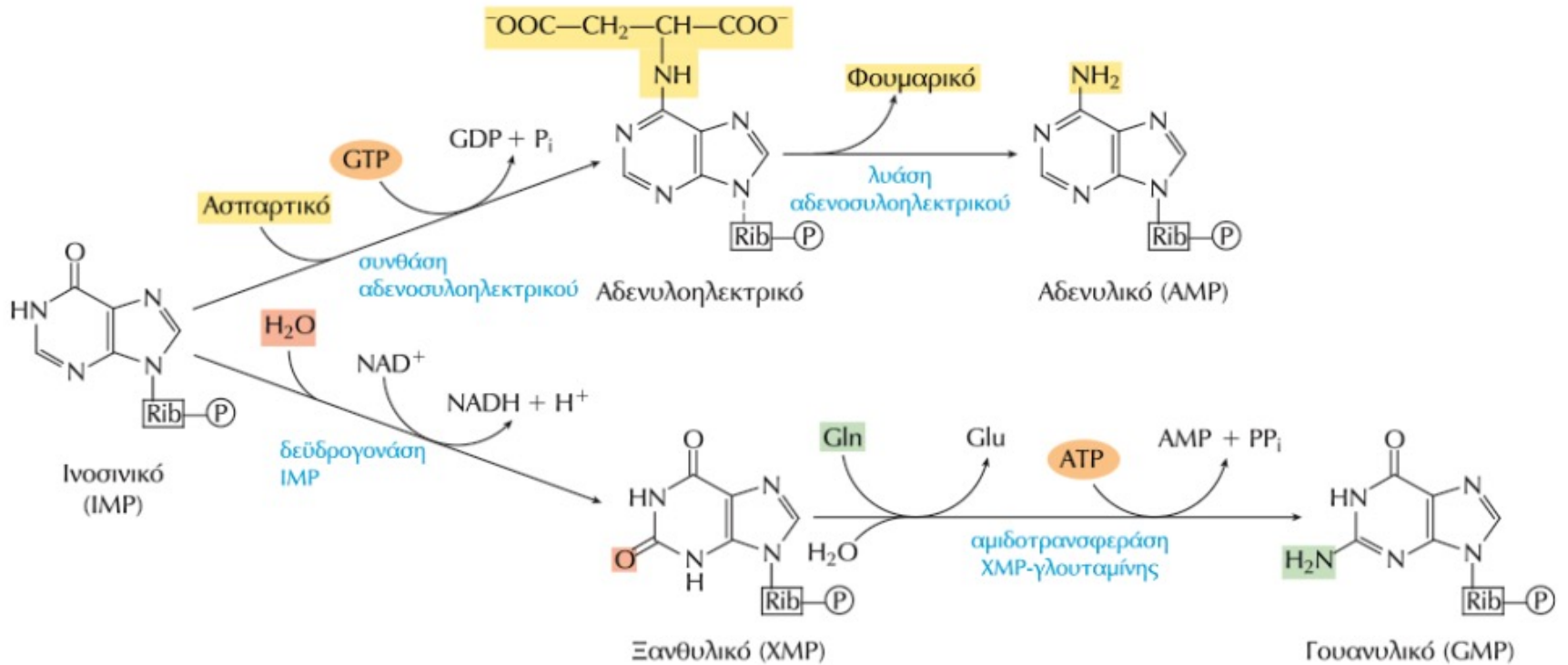
(B)



Όταν τα κύτταρα αναπτύσσονται σε μέσο που περιλαμβάνει πουρίνες, de novo σύνθεση πουρίνης δεν συμβαίνει.

Ελλείψει των πουρινών, τα ένζυμα σύνθεση της πουρίνης συνδυάζονται μεταξύ του για να σχηματίσουν σύμπλοκα που ονομάζονται **πουρινοσώματα** που καταλύουν ενεργά σύνθεση της πουρίνης.

Σύνθεση AMP & GMP



ΕΙΚΟΝΑ 22-36 Βιοσύνθεση AMP και GMP από το IMP.

Ρύθμιση

The Synthesis of Purine Nucleotides Is Controlled by Feedback Inhibition at Several Sites

Four major mechanisms

1. Μεταφορά της αμινομάδας

Αναστέλλεται από τα τελικά προϊόντα IMP, AMP και GMP. AMP και GMP δρουν συνεργικά

2. Μεταγενέστερο στάδιο

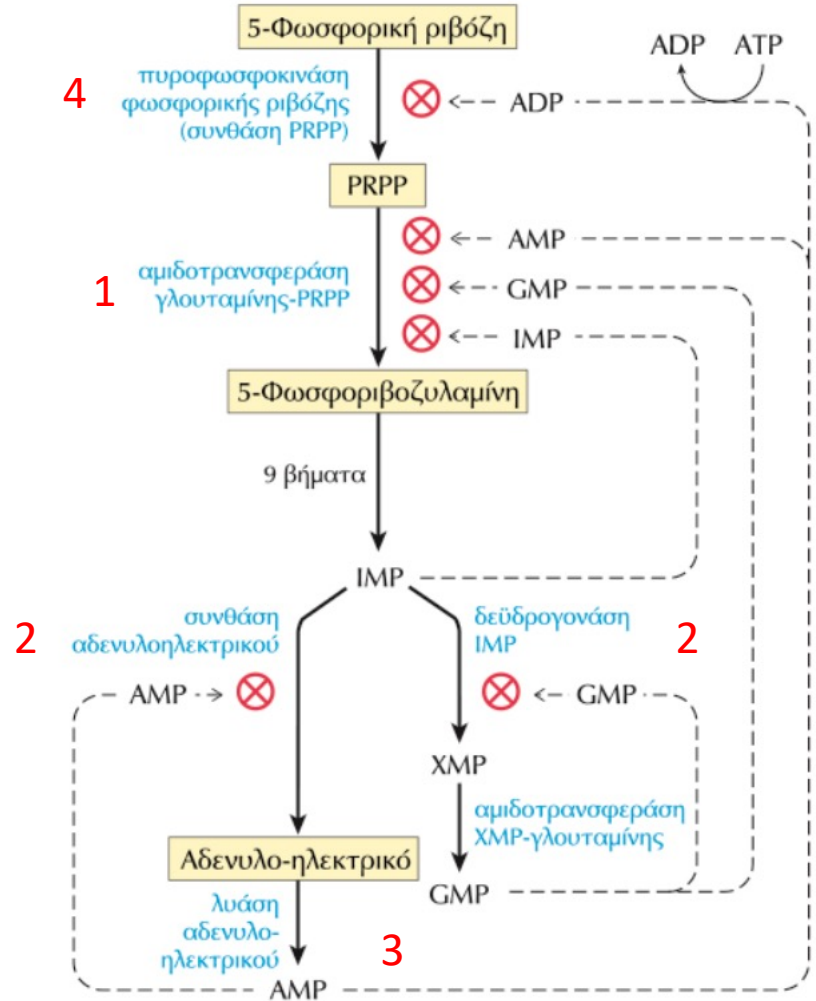
περίσσεια GMP αναστέλλει το σχηματισμό του XMP, χωρίς να επηρεάζει το σχηματισμό του AMP
 συσσώρευση του AMP αναστέλλει το σχηματισμό του αδενυλοηλεκτρικού, χωρίς να επηρεάζει τη βιοσύνθεση της GMP

3. GTP απαιτείται στην μετατροπή του IMP σε

AMP, ενώ το ATP είναι απαραίτητη για τη μετατροπή του IMP προς GMP αμοιβαία διευθέτηση που εξισορροπείτην σύνθεση των δύο ριβονουκλεοτίδιων. Βημα φωσφορυλίωσης

4. Αναστολή της σύνθεσης PRPP από την

αλλοστερική ρύθμιση του ενζύμου από ADP & GDP



ΕΙΚΟΝΑ 22-37 Ρυθμιστικοί μηχανισμοί στη βιοσύνθεση των νουκλεοτιδίων αδενίνης και γουανίνης στο *E. coli*. Η ρύθμιση αυτών των οδών διαφέρει σε άλλους οργανισμούς.

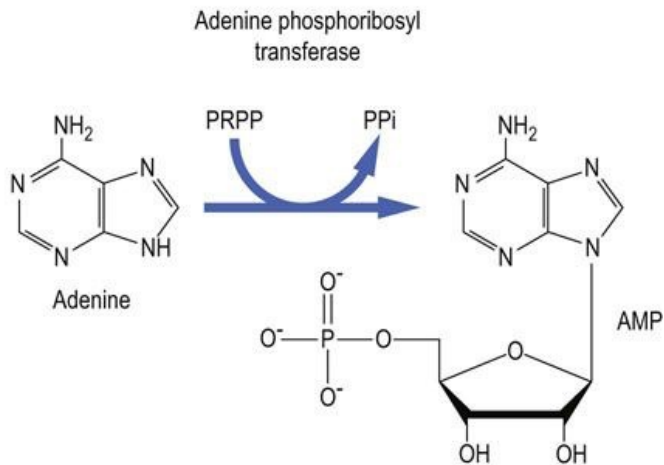
Περίσωση

Bases Can Be Recycled by Salvage Pathways

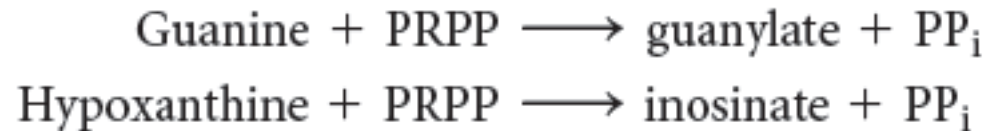
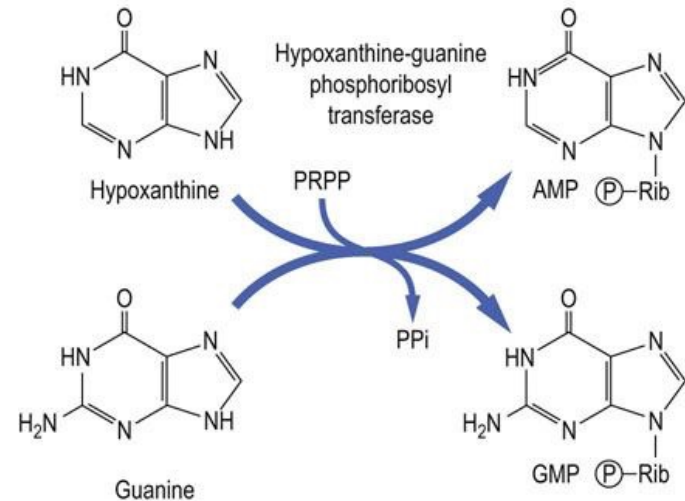
Δύο ένζυμα διάσωσης ανακυκλώνουν τις πουρίνες.

Φωσφοριβοσυλοτρανσφεράση της αδενίνης
Σχηματισμό του αδενυλικού

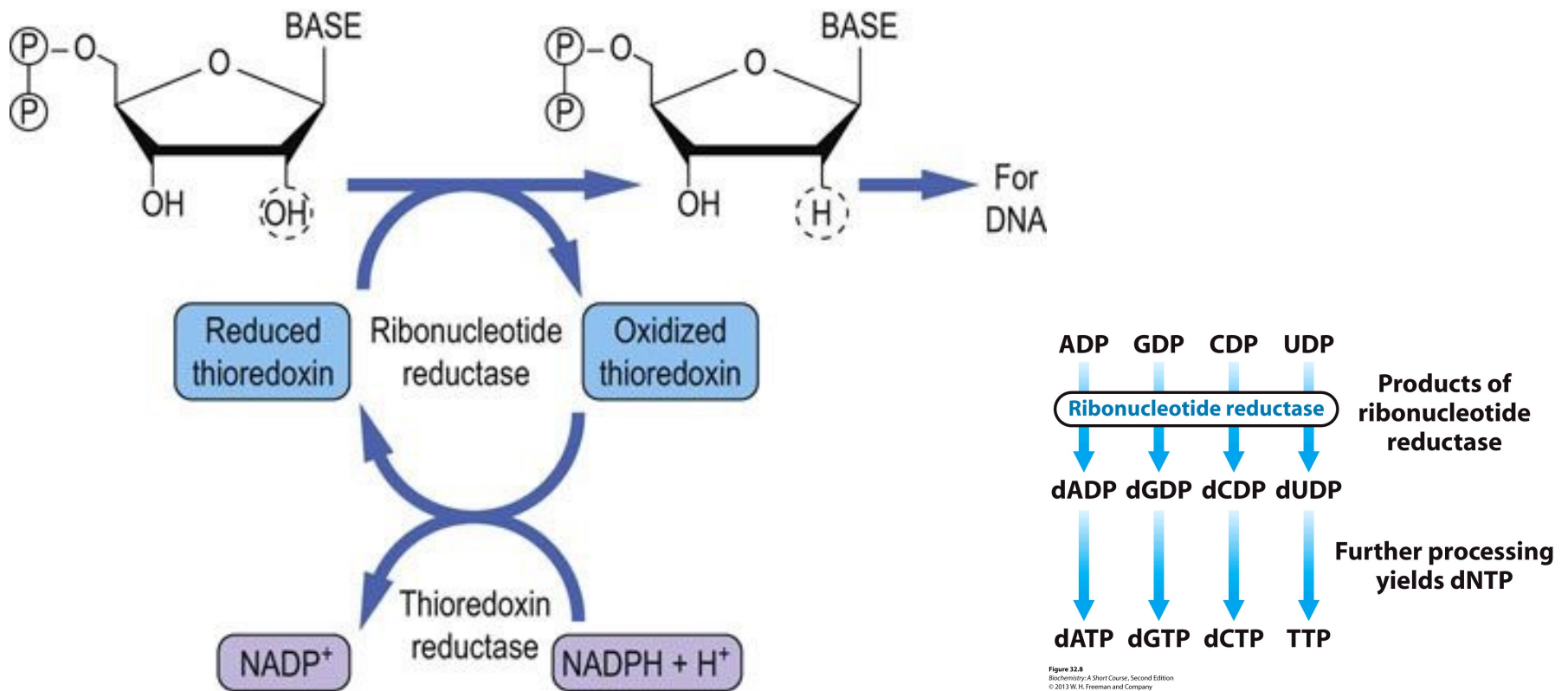
A



Φωσφοριβοσυλοτρανσφεράση υποξανθίνης-γουανίνης
(HGPRT)
Σχηματισμό του ινοσινικού και γουανυλικού.



Αναγωγή των ριβοζονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια

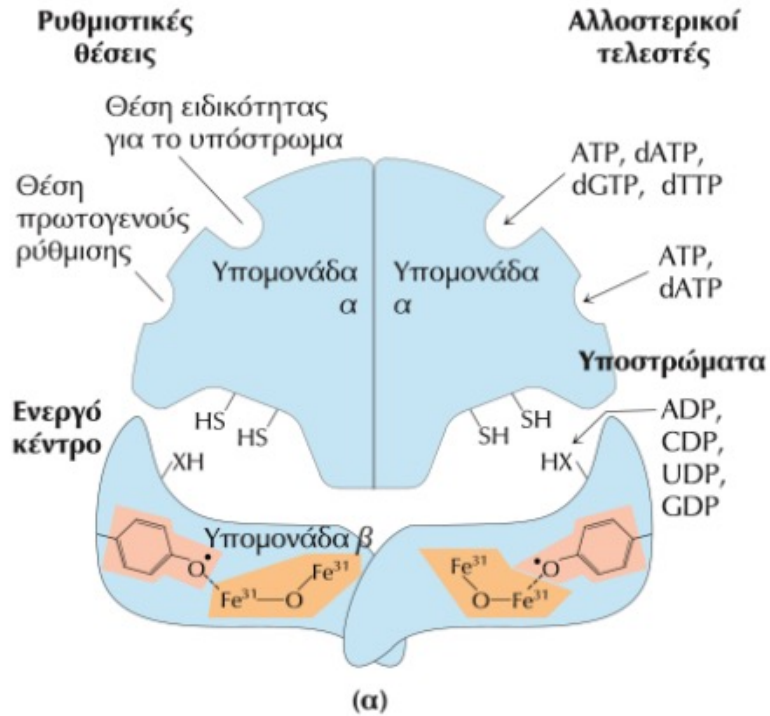


Τα δεοξυριβονουκλεοτίδια συντίθενται από **διφωσφορικούς ριβονουκλεοζίτες**

Αντικατάσταση της **2'-υδροξυλομάδας** της ριβόζης από ένα άτομο υδρογόνου

Αναγωγή ριβονουκλεοτιδίων, δρα και στα **τέσσερα ριβονουκλεοτίδια**.

Αναγωγή των ριβοζονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια

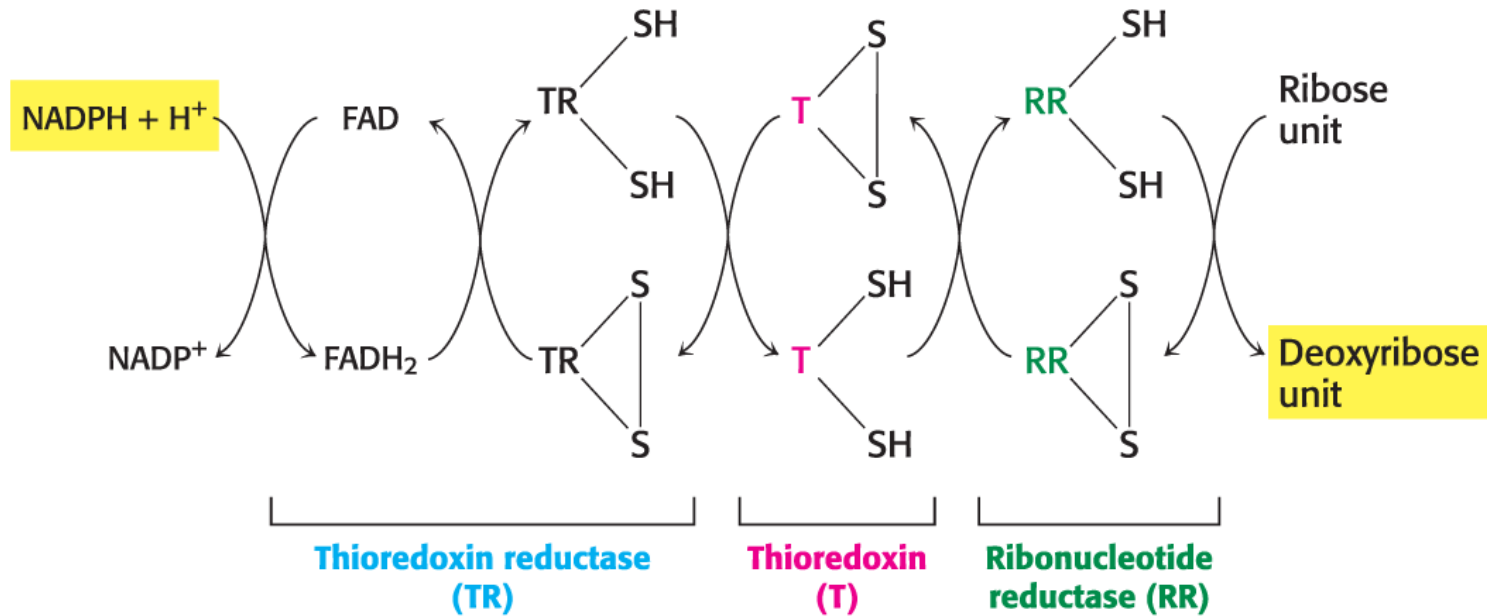


E. coli δύο υπομονάδες:

διμερές R1 που περιέχει το ενεργό κεντρο, δύο κυστεΐνες και γλουταμικό και δύο θέσεις αλλοστερικού ελέγχου

διμερές R2 που περιέχει σε κάθε υπομονάδα μια τυροσυλική ρίζα.

Αναγωγή των ριβοζονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια



Κατά τη διαδικασία της κατάλυσης το θείο στις κυστείνες οξειδώνεται. Ο δισουλφιδικός δεσμός πρέπει να ανηχθεί

Η άμεση πηγή ηλεκτρονίων για τη αναγωγή της αναγωγάσης είναι θειορεδοξίνη.

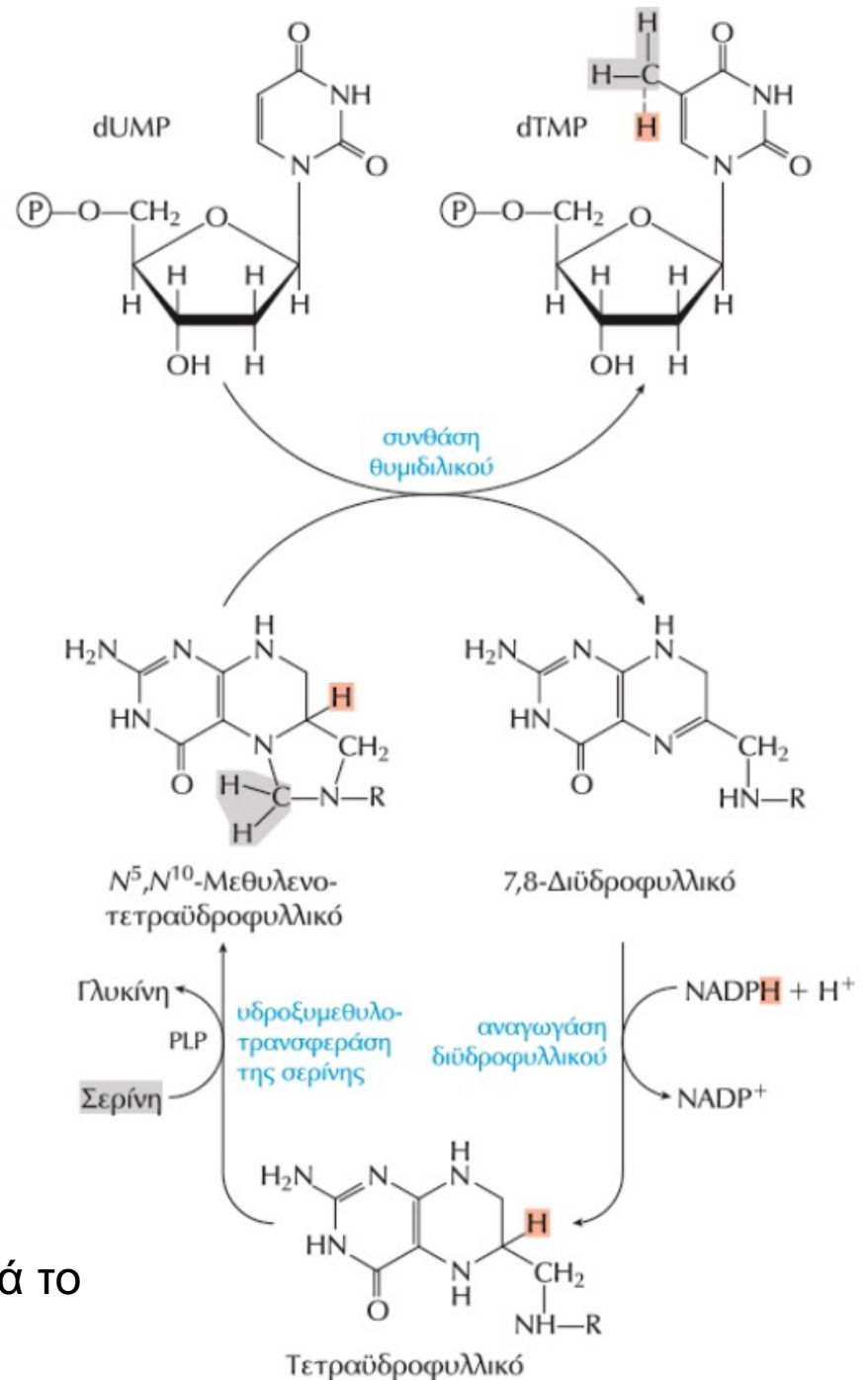
Η αναγωγάση της θειορεδοξίνης καταλύει τη ροή ηλεκτρονίων από NADPH σε θειορεδοξίνη και τελικά στην αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων για την δημιουργία του δραστικού ενζύμου.

Αναγωγή των ρι δεοξυριβ

Thymidylate is formed by

CDI

UDI



Η συνθάση του θυμιδικου προσθέτει
μία ομάδα μεθυλίου

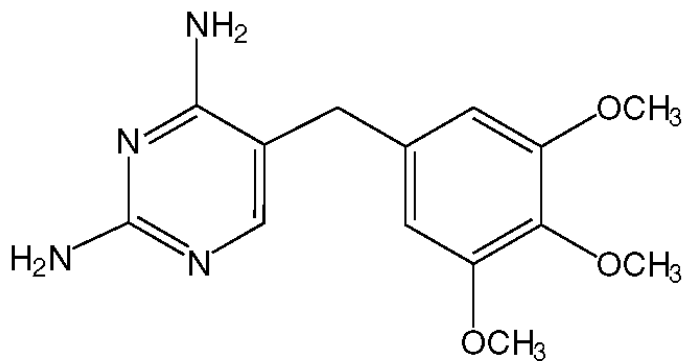
Η αντίδραση που απαιτεί N₅, N₁₀
μεθυλενοτετραϋδρο φυλλικό

Η **αναγωγήσθ του διϋδροφυλλικού** αναγεννά το
τετραϋδροφυλλικό.

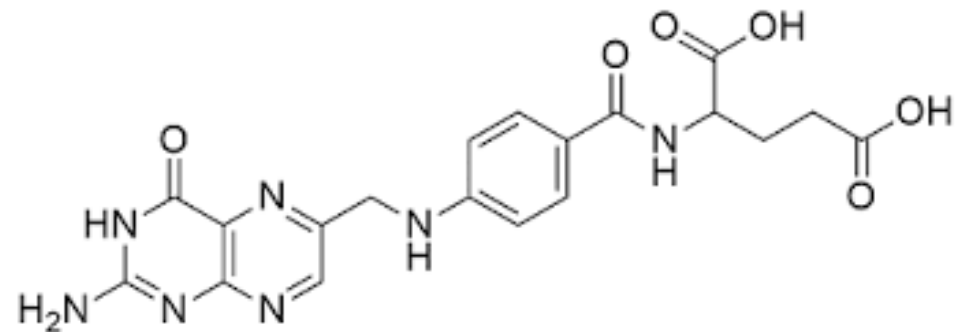
Αναγωγή των ριβοζονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια

Τριμεθοπρίμη ανάλογο το φυλλικού οξέος έχει αντιβακτηριακή και αντιπρωτοζωική δραστηριότητα.

Τριμεθοπρίμη δεν αναστέλλει αναγωγή διυδροφυλλικού των θηλαστικών.



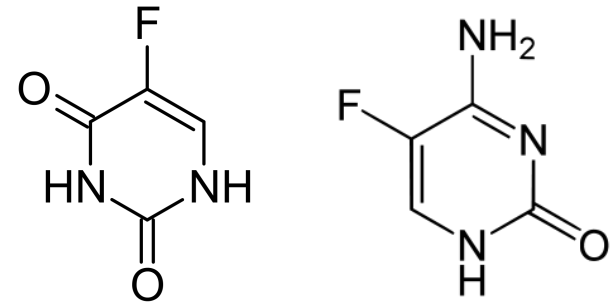
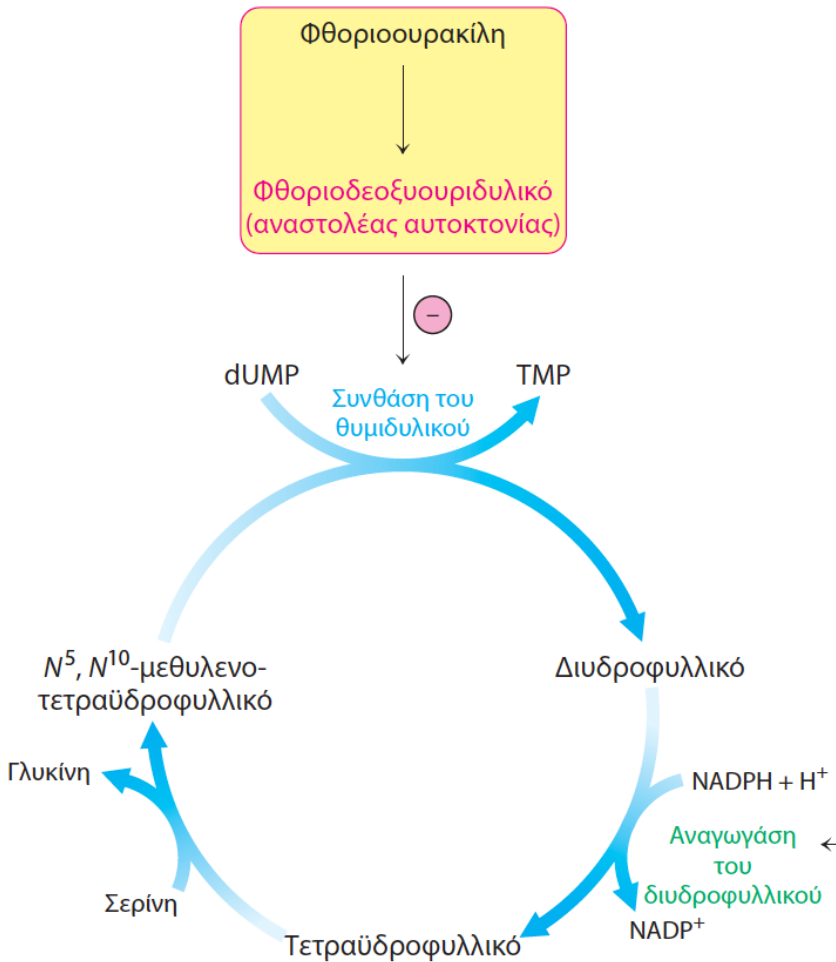
Τριμεθοπρίμη



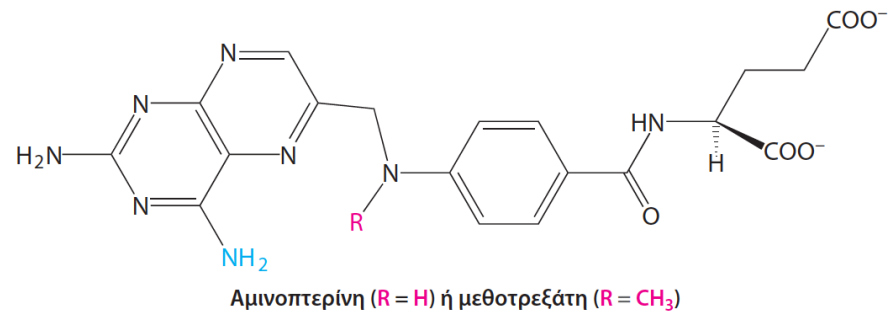
Folic acid

Στόχοι αντικαρκινικών φαρμάκων

Several valuable anticancer drugs block the synthesis of thymidylate



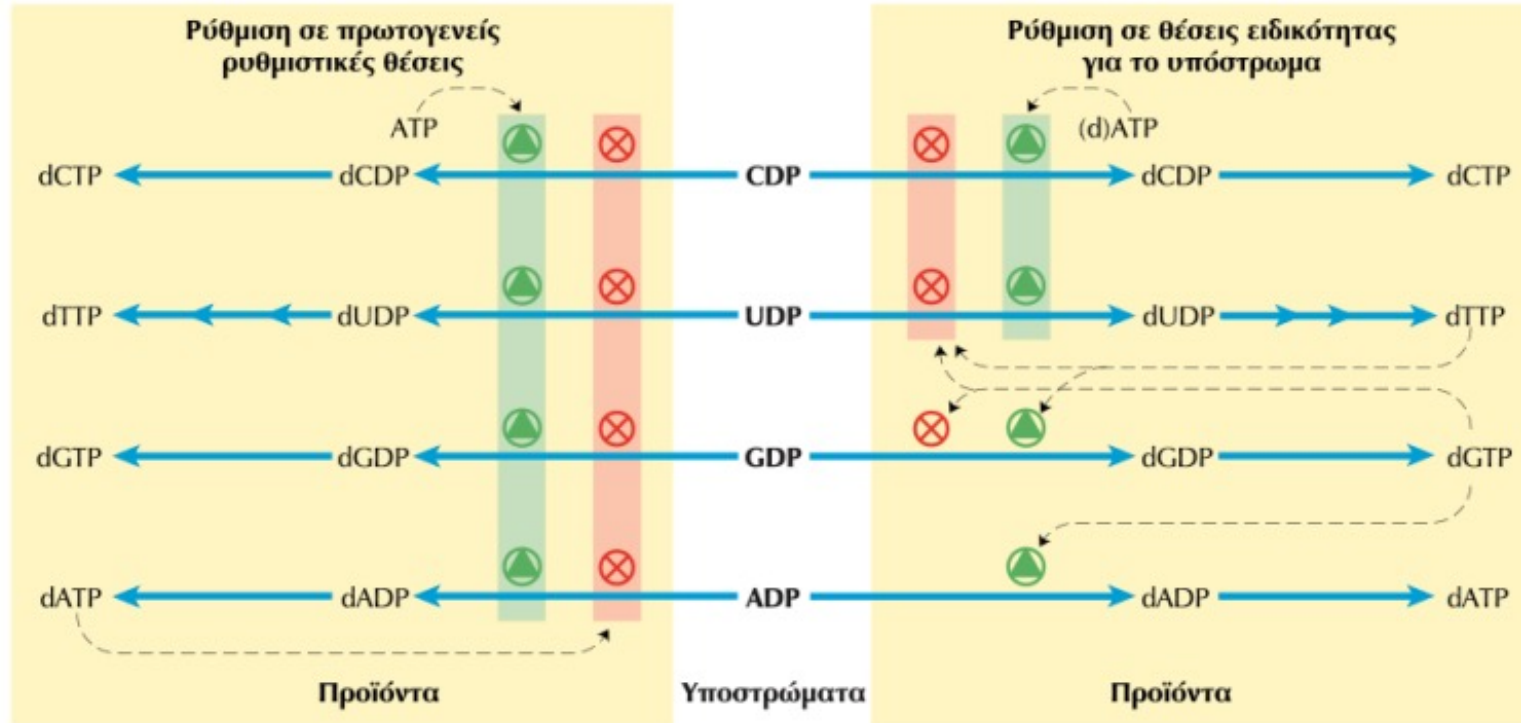
Φθοριοουρακίλη μετατρέπεται σε φθοριοδεοξουριδυλικό από τα καρκινικά κύτταρα. Αναστολέας αυτοκτονίας της θυμιδυλικής συνθάσης.



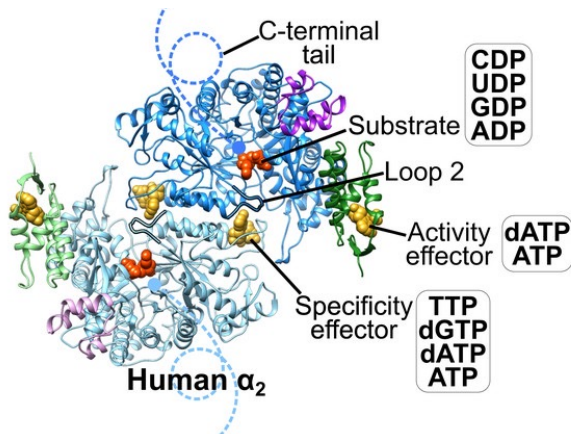
Η αμινοπτερίνη και η μεθοτρεξάτη εμποδίζουν τη σύνθεση θυμιδυλικού με αναστολή **διυδροφυλλικής αναγωγής**, ενζύμο που αναγεννά THF για την θυμιδυλική συνθάση. Ανταγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγής.

Ρύθμιση της αναγωγής

The Synthesis of Deoxyribonucleotides Is Controlled by the Regulation of Ribonucleotide Reductase

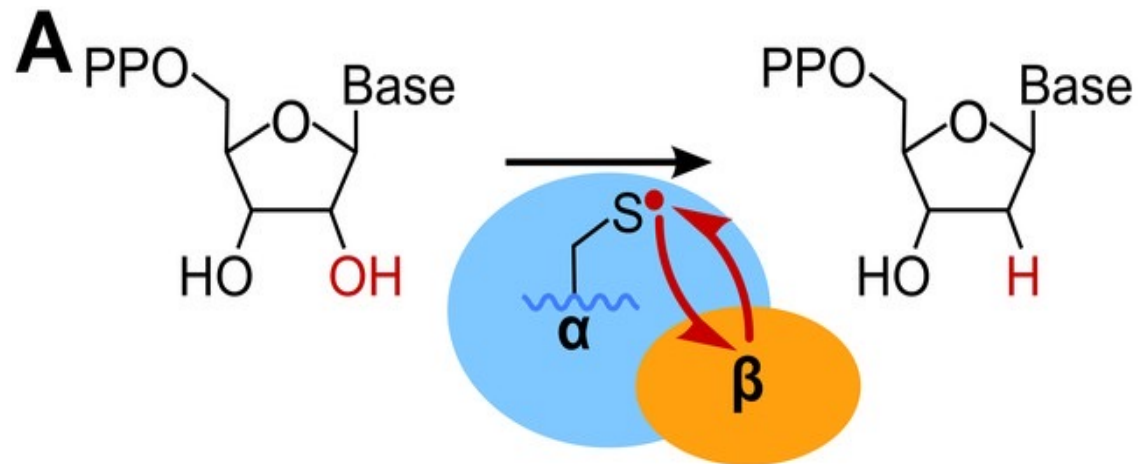
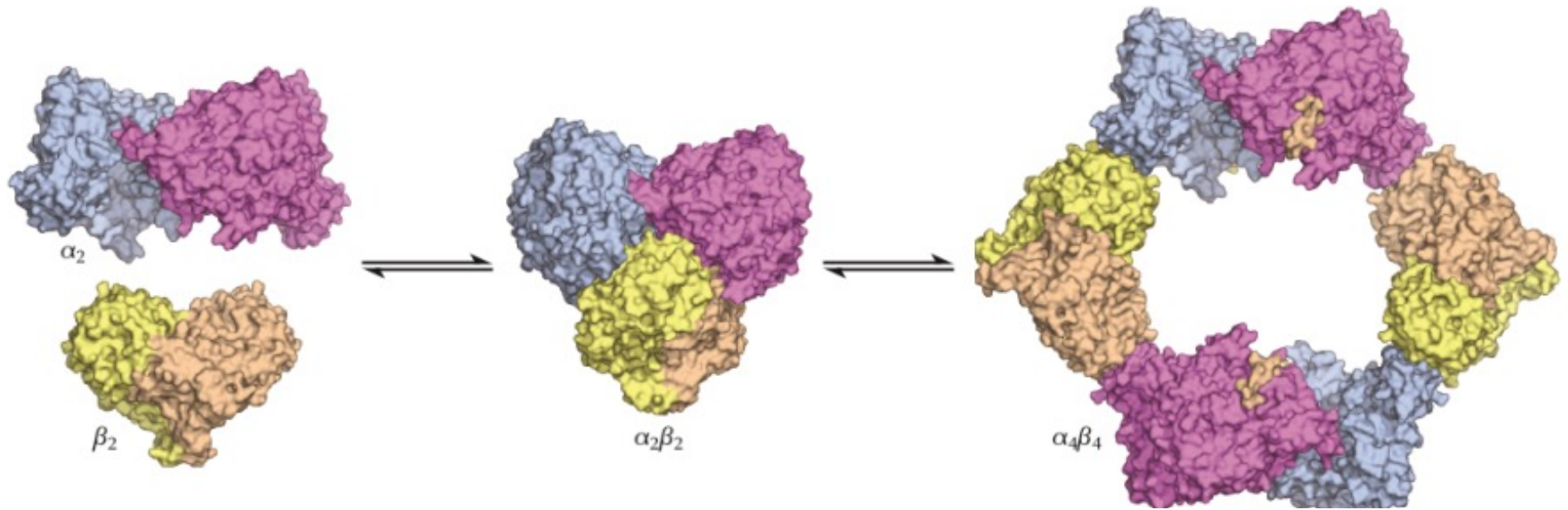


D



3.3-Å resolution cryo-EM structure of human ribonucleotide reductase with substrate and allosteric regulators bound <https://doi.org/10.7554/eLife.31502.001>

Ρύθμιση της αναγωγής



Ρύθμιση της αναγωγάσης

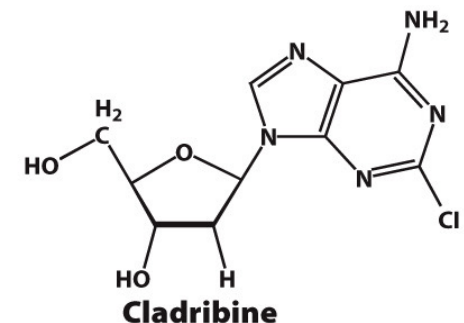
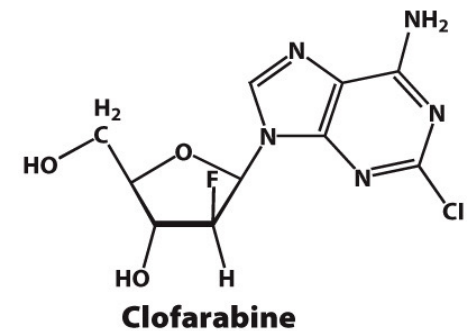
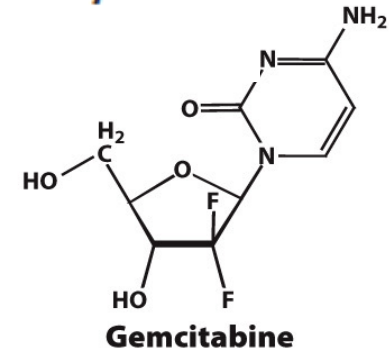
The synthesis of deoxyribonucleotides is controlled by the regulation of ribonucleotide reductase

Η αναγωγή ριβονουκλεοτιδίων είναι ένας στόχος για πολλά αντικαρκινικά φάρμακα.

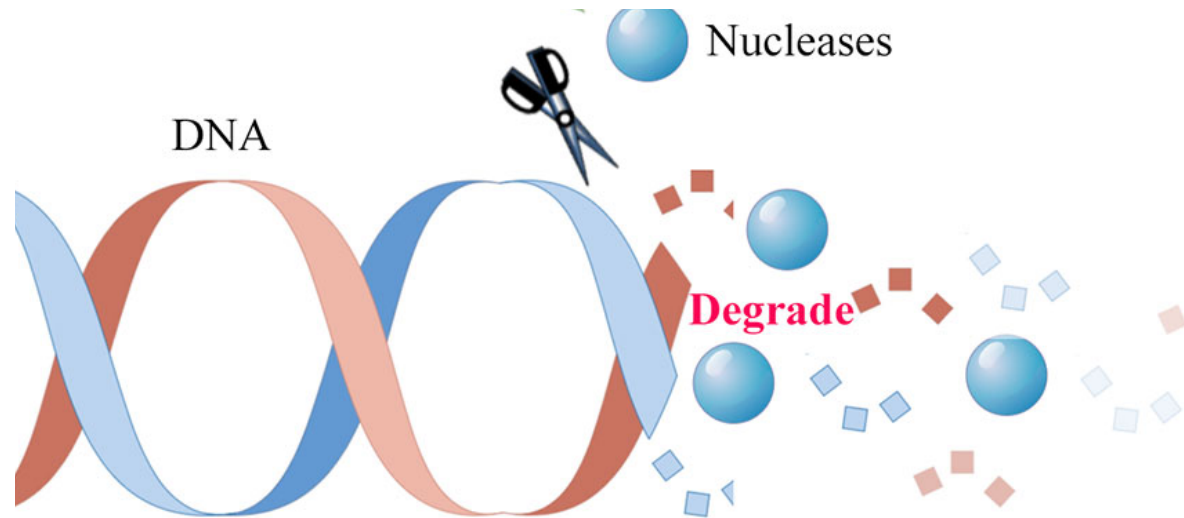
Η γεμισταβίνη, μετά τη μετατροπή της στη διφωσφορική μορφή, είναι ένας αναστολέας αυτοκτονίας της αναγωγάσης (καρκίνος του παγκρέατος).

Η κλοφαραβίνη και η κλαδριβίνη μετατρέπονται σε τριφωσφορικά που δρουν ως αλλοστερικοί αναστολείς του ενζύμου.

Οξείας μυελογενούς λευχαιμίας
Χρόνιας λεμφικής αναιμίας



Διαταραχές του μεταβολισμού των νουκλεοτιδίων



Αποικοδόμηση νουκλεοτιδίων:

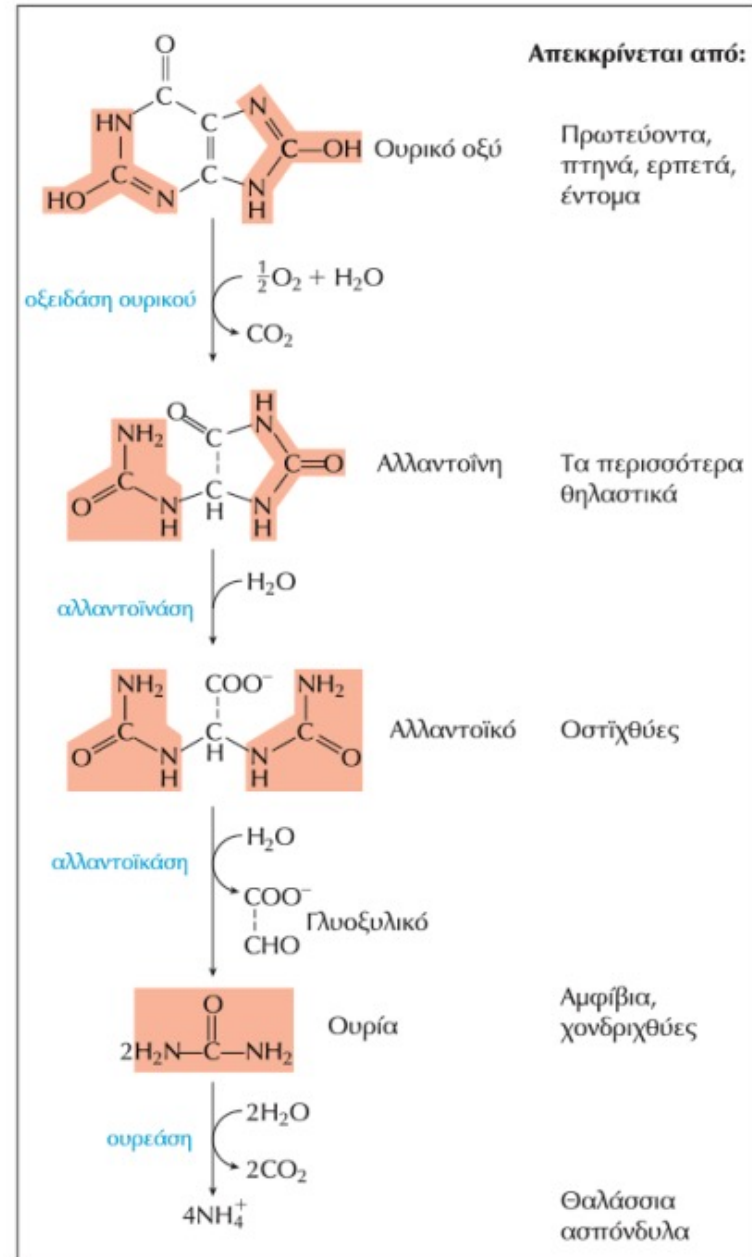
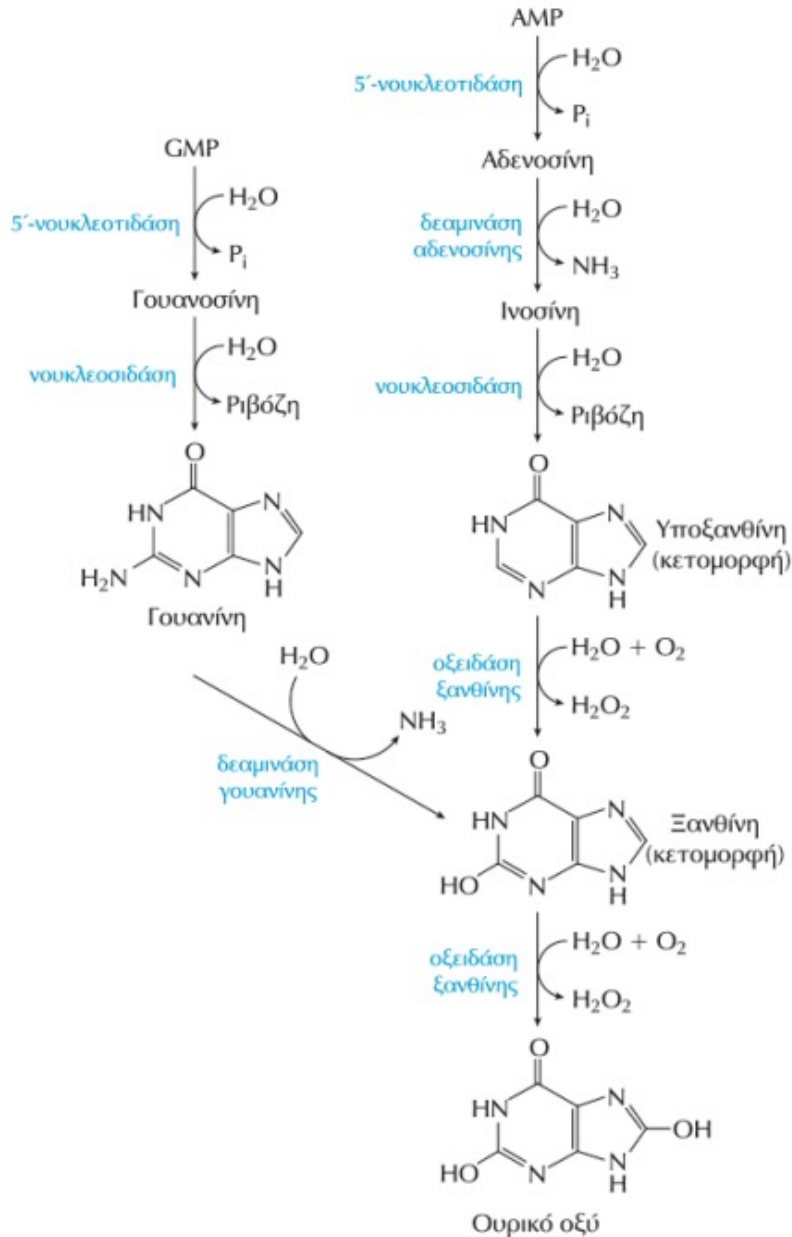
υδρολυτική διάσπαση του νουκλεοτιδίου, η οποία αποδίδει ένα νουκλεοζίτη, σε μια αντίδραση που καταλύεται από νουκλεάσες.

Οι ελεύθερες βάσεις δημιουργούνται από νουκλεοζίδια

Τα τελικά προϊόντα της αντίδρασης είναι η βάση και η 1-φωσφορική ριβόζη η 1-φωσφορική δεοξυριβόζη

Ο δακτύλιος της πυριμιδίνης διασπάται, αποδίδοντας το β-αμινοϊσοβουτυρικό ως το κύριο προϊόν απέκκρισης συν κάποια αμμωνία και CO_2

Καταβολισμός των πουρινών

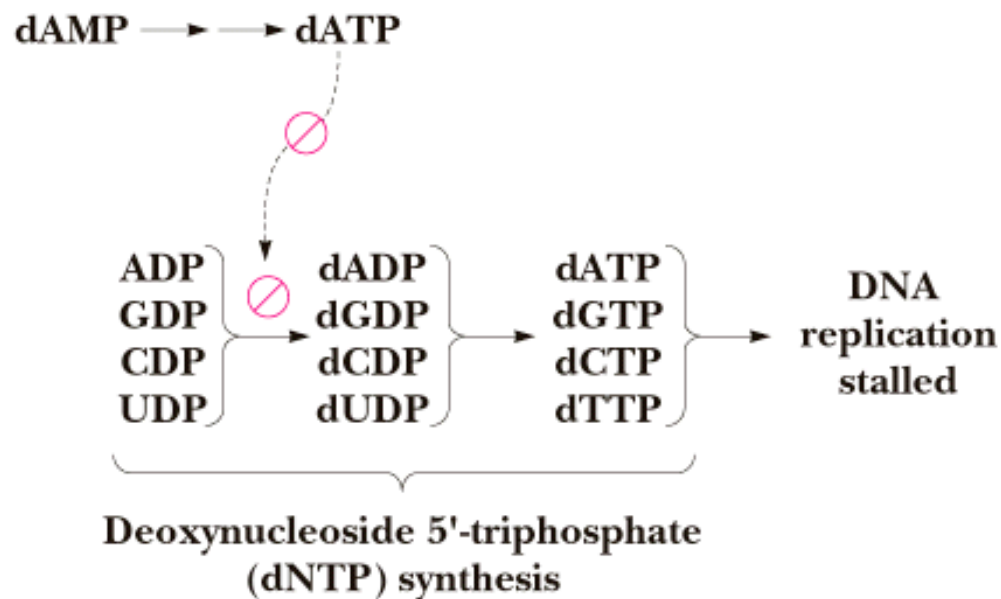


Παθολογικές καταστάσεις

Απαμινάση αδενοσίνης,

ένα ένζυμο σημαντικό στην αποικοδόμηση του AMP, αποαμινώνει αδενίνη σχηματίζει ινοσίνη

Η έλλειψη απαμινάσης προκαλεί βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID)



Οι ασθενείς που πάσχουν από SCID έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι πολύ ευαίσθητα σε λοιμώξεις που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο

Παθολογικές καταστάσεις

Οξειδάση της ξανθίνης

μετατροπή της ξανθίνης σε ουρικό οξύ, οδός για την αποικοδόμηση των νουκλεοτιδίων πουρίνης.

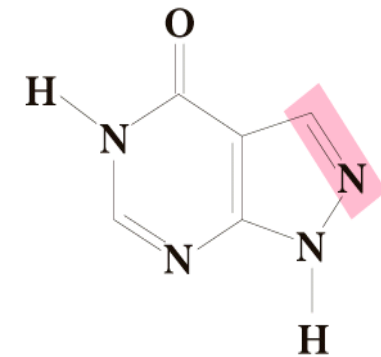
Το ουρικό οξύ ιονίζεται και σχηματίζει ουρικό ιόν.

Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα επάγουν ουρική αρθρίτιδα, μια επώδυνη ασθένεια που προκύπτει από τη συσσώρευση του κρυστάλλων ουρικού οξέος στις αρθρώσεις.

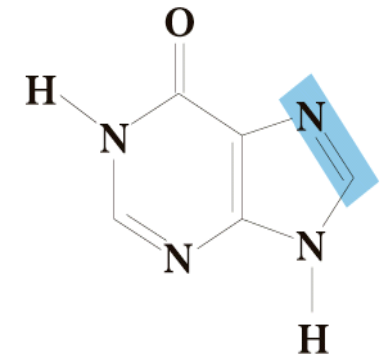
Χορήγηση αλλοπουρινόλης, ένας αναστολέας αυτοκτονίας της οξειδάσης, ανακουφίζει τα συμπτώματα της ουρικής αρθρίτιδας.

Οι πουρίνες στη συνέχεια αποβάλλεται ως ξανθίνη και υποξανθίνης.

Ουρικό οξύ είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό και μπορεί να αποτρέψει την οξειδωτική βλάβη.



Allopurinol



Hypoxanthine

Uric acid
(enol tautomer)

Enzyme: Mo complex
(fully oxidized Mo^{VI} form)

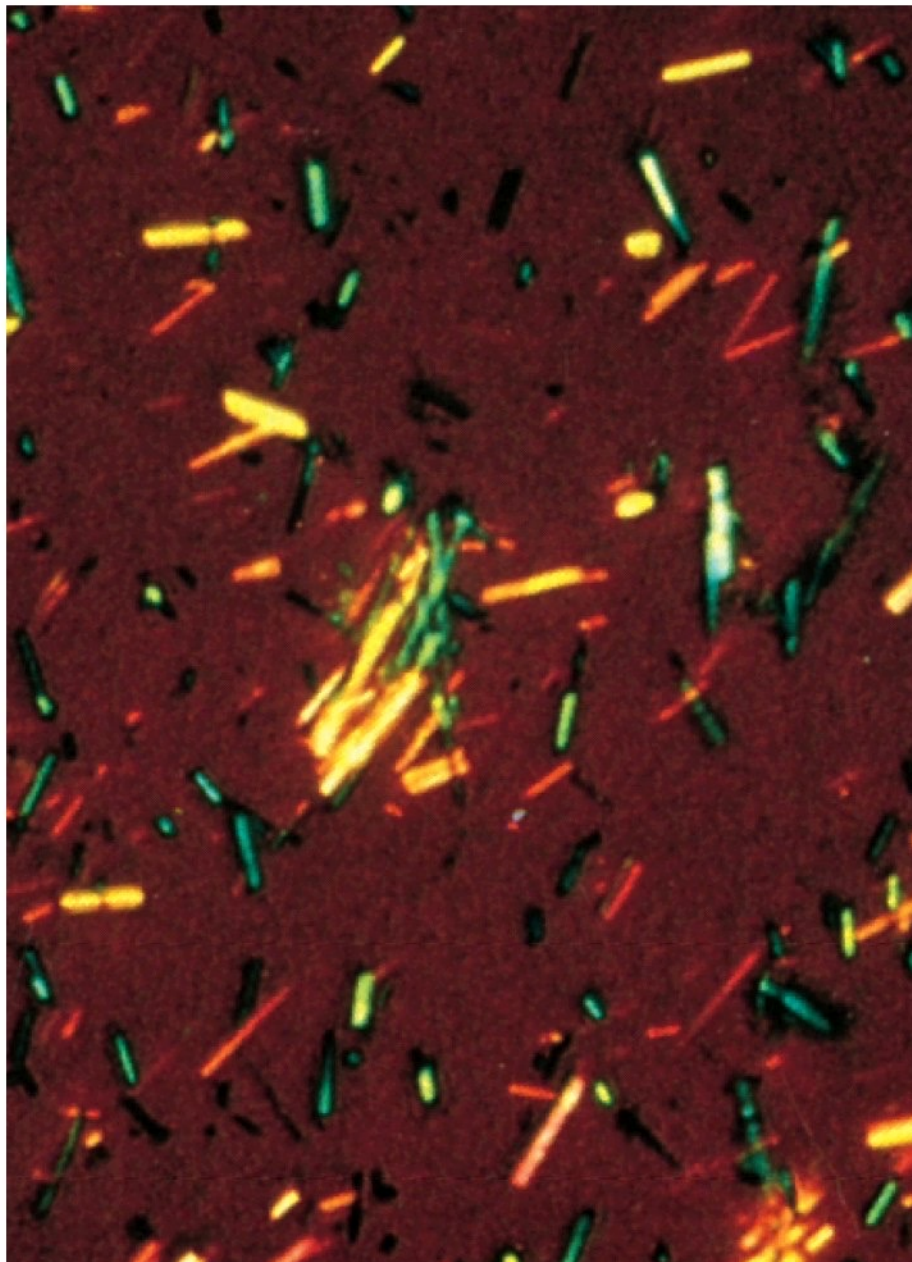


Figure 32.13b

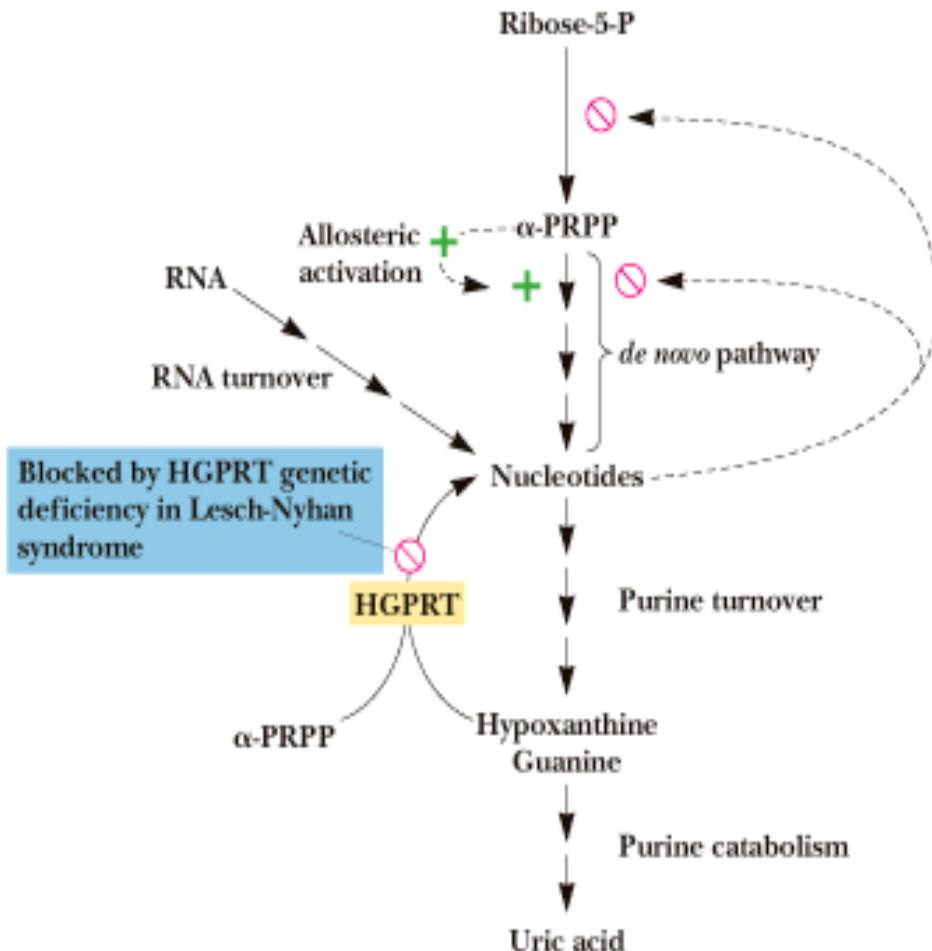
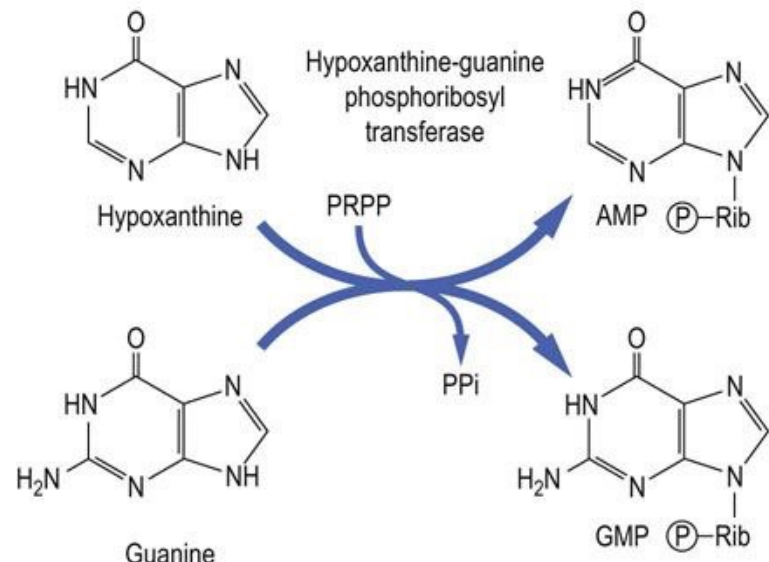
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Παθολογικές καταστάσεις

Lesch-Nyhan

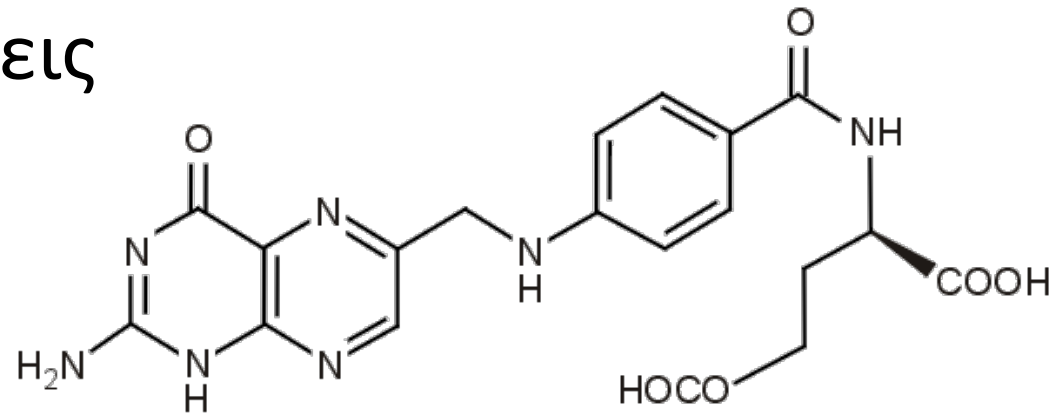
Φωσφοριβοζυλομεταφοράση της υποξανθίνης-γουανίνης (HGPRT)

Ενζυμο στην πορεία διάσωσης της γουανίνης



Ασθενείς Πάσχουν από ψυχαναγκαστική αυτοκαταστροφική συμπεριφορά, νοητική υστέρηση ουρική αρθρίτιδα

Παθολογικές καταστάσεις



Η ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ (βιταμίνη B₉) είναι ευρέως διαδεδομένη, ιδιαίτερα σε “θρεπτικά” φτωχό πληθυσμό.

Μειωμένη σύνθεση θυμιδυλικου προκαλεί την ενσωμάτωση της ουρακίλης στο DNA

Μηχανισμοί επιδιόρθωσης δημιουργούν σπασίματα που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία του DNA

Σχετίζεται με καρκίνο, καρδιακές παθήσεις, νευρολογικές δυσλειτουργία

Κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Η ανεπαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα
δισχιδής ράχη (ελλιπή σχηματισμό νευρικού σωλήνα).

Σύνοψη

Ονοματολογία

De novo σύνθεση πουρινών και πυριμιδών. Πορείες περίσωσης

Ο δακτύλιος της πυριμιδίνης συντίθεται πρώτα και μετά επισυνάπτεται στη ριβόζη

Ο δακτύλιος της πουρίνης συναρμολογείται στην ριβόζη

Τα ριβονουκλεοτίδια ανάγνωση σε δεοξυριβονουκλεοτίδια

Ρυθμική της σύνθεσης

Διαταραχές του μεταβολισμού των νουκλεοτιδίων μπορεί να προκαλέσει παθολογικές καταστάσεις