

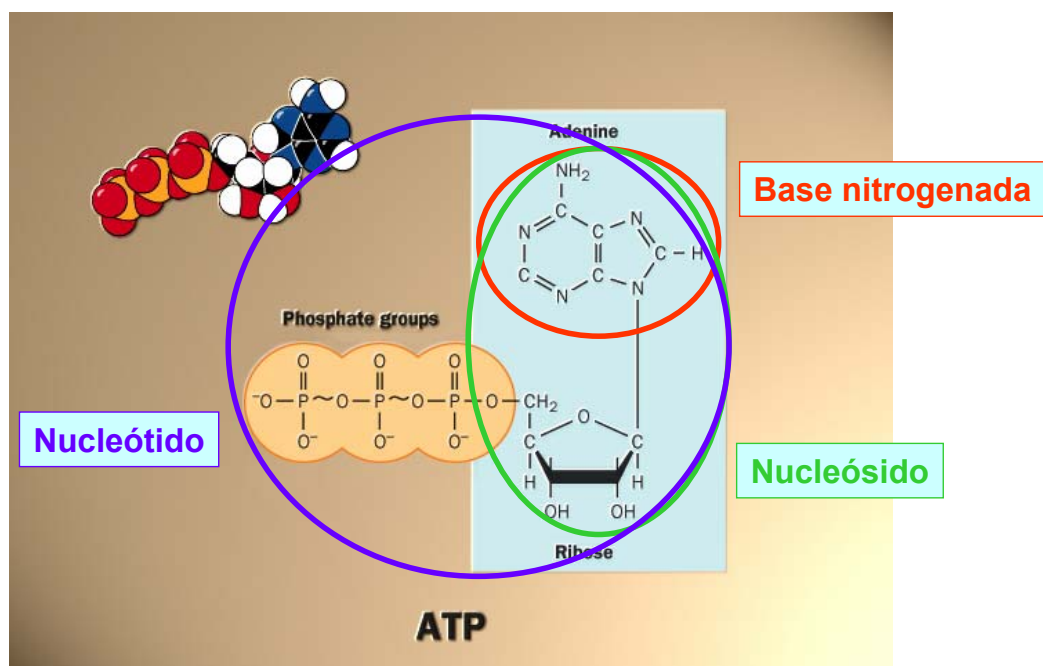
Metabolismo de nucleótidos

- Síntesis de nucleótidos
 - Rutas de recuperación
 - Rutas *de novo*:
 - Síntesis de pirimidinas
 - Síntesis de purinas
- Síntesis de desoxirribonucleótidos: reducción de ribonucleótidos y síntesis de timina
- Degradación de nucleótidos: síntesis de ácido úrico
- Enfermedades del metabolismo de nucleótidos: tratamientos y aplicaciones

<http://degradome.uniovi.es/metabolismo>

Metabolismo de nucleótidos

Estructura de un nucleótido



Metabolismo de nucleótidos

Nomenclatura de bases y nucleótidos

RNA		
<i>Base</i>	<i>Ribonucleósido</i>	<i>Ribonucleótido (5'-monofosfato)</i>
Adenina (A)	Adenosina	Adenilato (AMP)
Guanina (G)	Guanosina	Guanilato (GMP)
Uracilo (U)	Uridina	Uridilato (UMP)
Citosina (C)	Citidina	Citidilato (CMP)

Metabolismo de nucleótidos

Nomenclatura de bases y nucleótidos

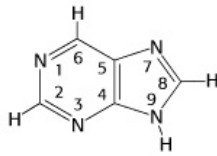
DNA		
<i>Base</i>	<i>Desoxirribonucleósido</i>	<i>Desoxirribonucleótido (5'-monofosfato)</i>
Adenina (A)	Desoxiadenosina	Desoxiadenilato (dAMP)
Guanina (G)	Desoxiguanosina	Desoxiguanilato (dGMP)
Timina (T)	Timidina	Timidilato (TMP)
Citosina (C)	Desoxicitidina	Desoxicitidilato (dCMP)

Metabolismo de nucleótidos

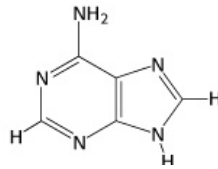
Clasificación de las bases nitrogenadas

- Purinas y pirimidinas: estructura y ruta de síntesis

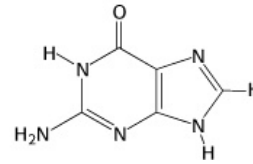
PURINAS



Purina

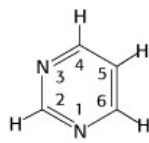


Adenina

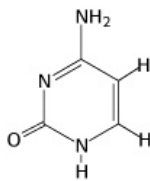


Guanina

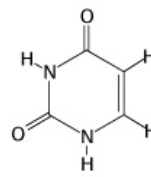
PIRIMIDINAS



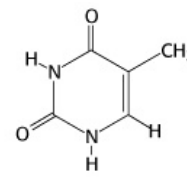
Pirimidina



Citosina



Uracilo



Timina

Metabolismo de nucleótidos

Síntesis *de novo* y recuperación

- Rutas biosintéticas *de novo* presentes en todas las células, excepto en parásitos intracelulares

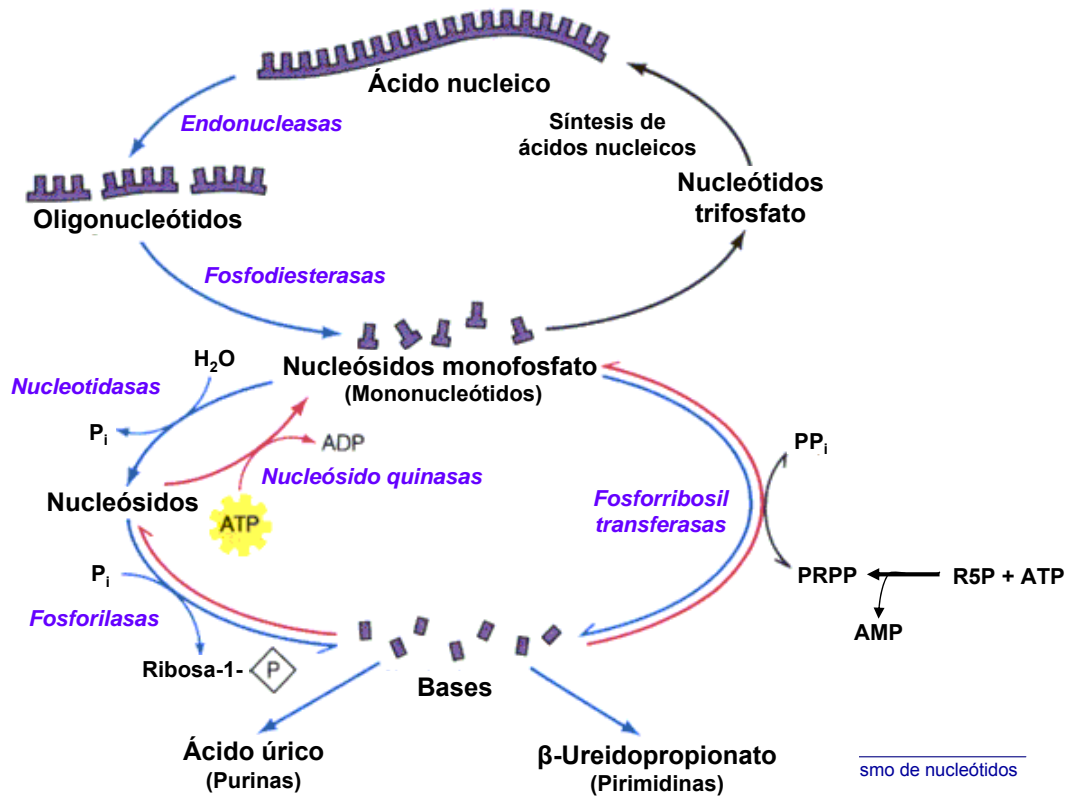
Ribosa activada (PRPP) + aminoácidos + ATP + CO₂ + ... → Nucleótido

- Rutas de recuperación: aprovechamiento de nucleótidos ingeridos por la dieta, o degradados por la célula (RNAs)

Ribosa activada (PRPP) + base → Nucleótido

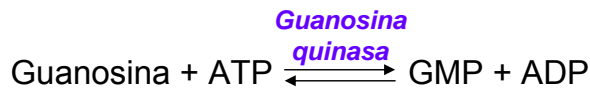
Metabolismo de nucleótidos

Rutas de recuperación



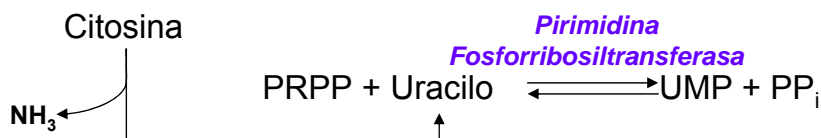
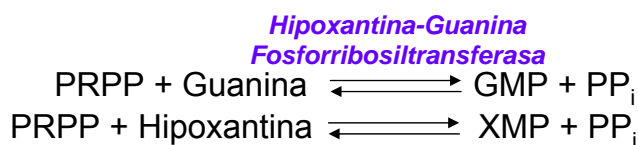
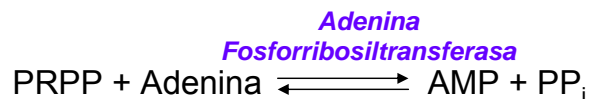
Recuperación de nucleósidos

- *Nucleósido quinasas* son específicas de nucleósido
- Los animales carecen de *guanosina quinasa* y *uridina fosforilasa*, así que no pueden recuperarse de esta manera



Rutas de recuperación: PRPP

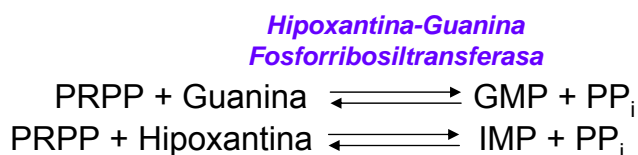
- Las bases libres pueden recuperarse uniéndose a PRPP por fosforribosiltransferasas específicas, excepto la citosina



Metabolismo de nucleótidos

Síndrome de Lesch-Nyhan

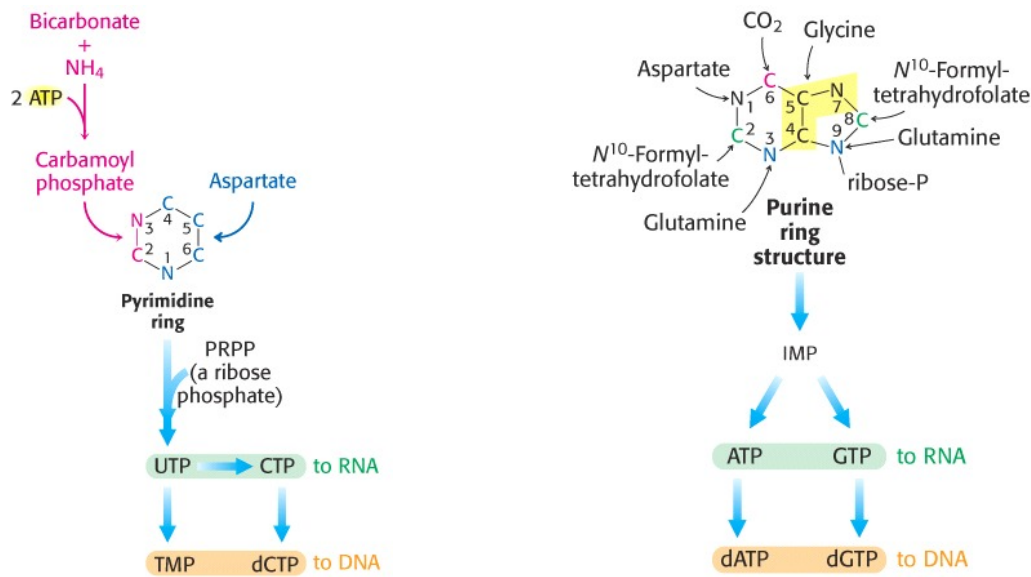
- Mutación de la *Hipoxantina-Guanina Fosforribosiltransferasa*
- Alteración en ruta de recuperación de guanina-hipoxantina, exceso de síntesis de purinas y acumulación de ácido úrico



Metabolismo de nucleótidos

Síntesis *de novo* de nucleótidos

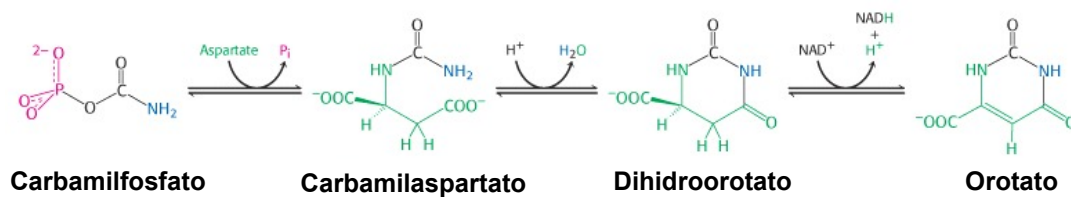
- Pirimidina: NH_4 , bicarbonato y aspartato
- Purina: Glutamina, Glicina, Aspartato, CO_2 y tetrahidrofolato.



Metabolismo de nucleótidos

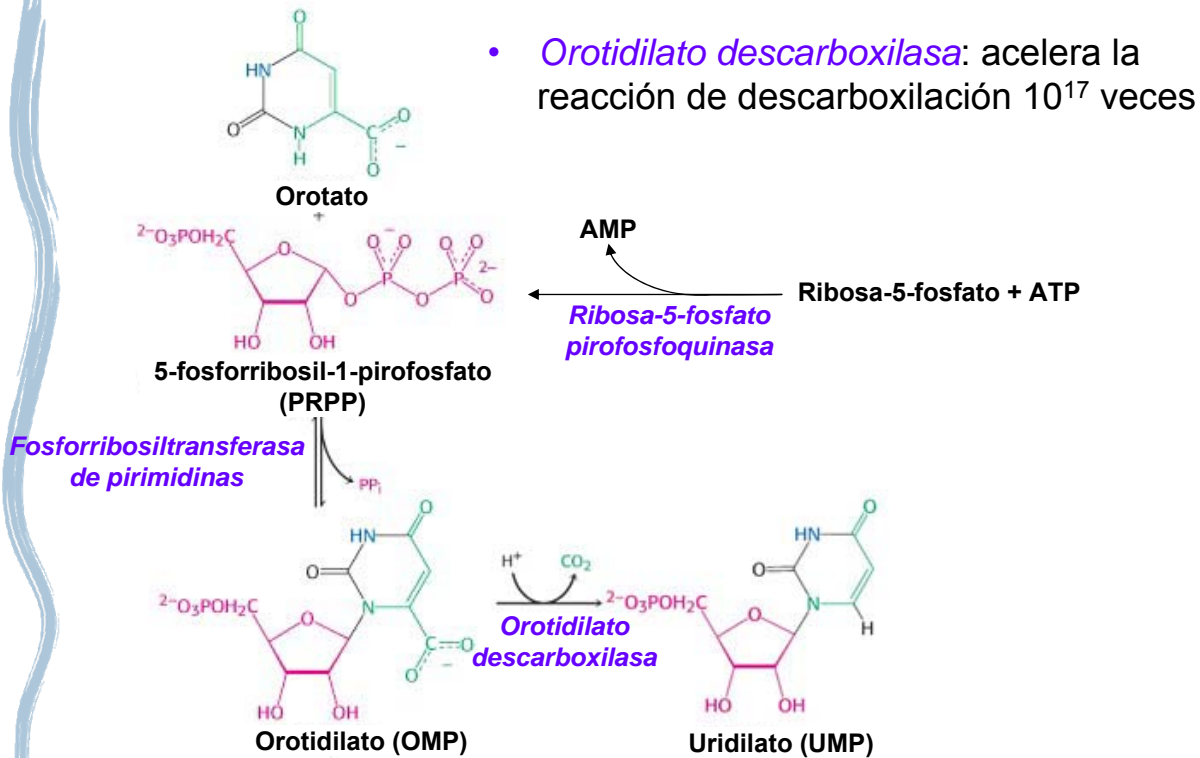
Síntesis de orotato

- La *Aspartato transcarbamilasa* cataliza la primera reacción específica de la ruta y regula la síntesis
- En mamíferos estas reacciones las cataliza un mismo complejo enzimático, lo que facilita su regulación



Metabolismo de nucleótidos

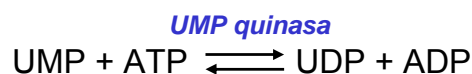
Síntesis de uridilato (UMP)



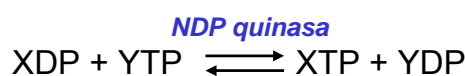
Metabolismo de nucleótidos

Formación de UDP y UTP

- La síntesis de CTP requiere que el UMP se transforme en UTP
- Los NMPs se transforman en NDPs por *nucleósido monofosfato quinasa* específicas



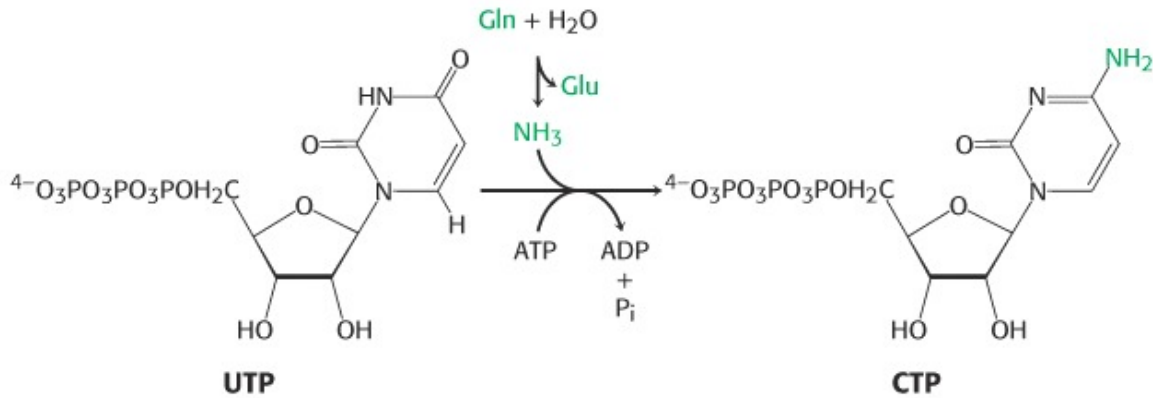
- Los NDPs se transforman en NTPs por un solo enzima, la *nucleósido difosfato quinasa*, de amplia especificidad



Metabolismo de nucleótidos

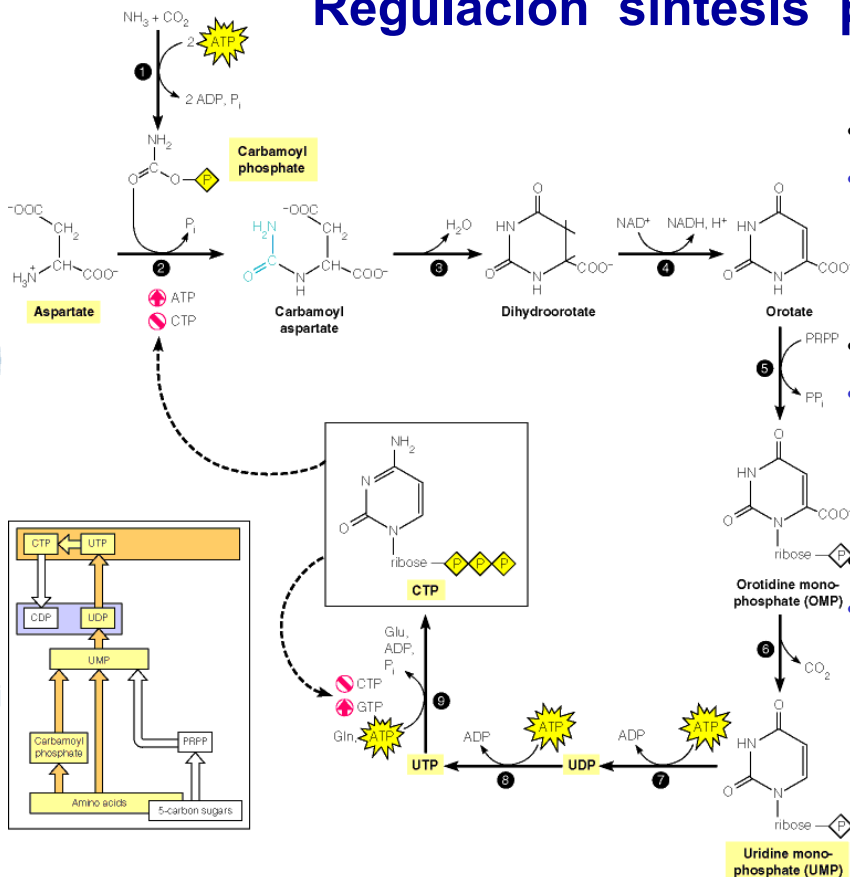
Formación de CTP a partir de UTP

- La *CTP sintetasa* cataliza la aminación del UTP para formar CTP



Metabolismo de nucleótidos

Regulación síntesis pirimidinas

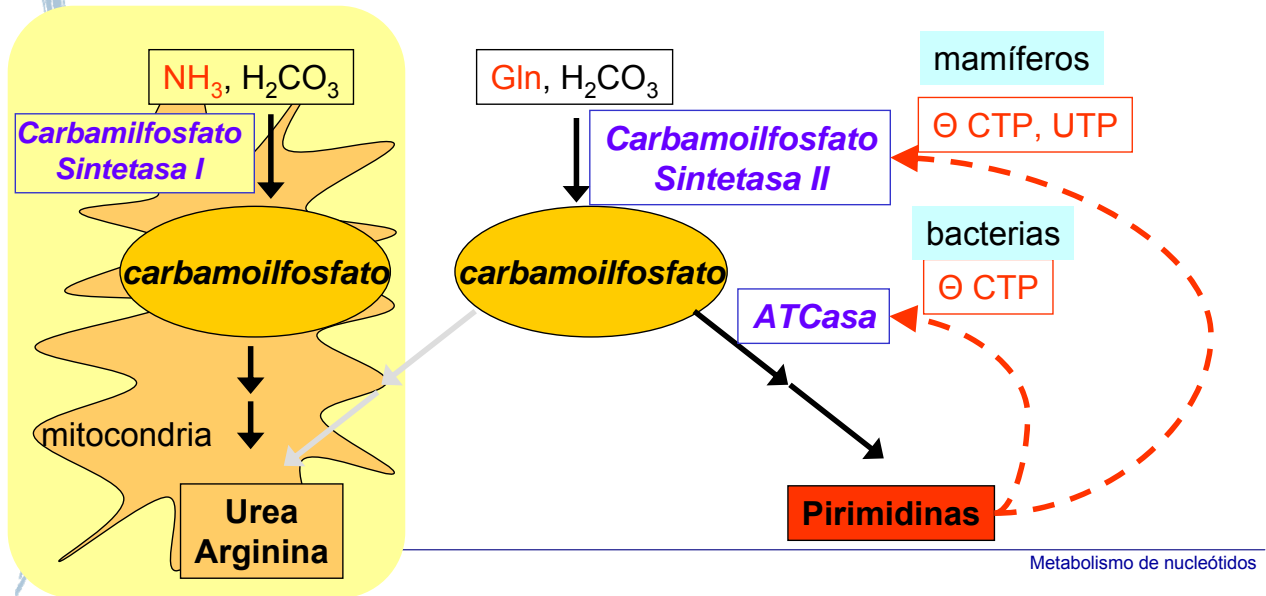


- Mamíferos:**
- Carbamoilfosfato sintetasa*: Inhibición por UTP y CTP, activación por ATP
- Bacterias:**
- Aspartato transcarbamilasa*: inhibición por CTP, activación por ATP
- Todos:**
- CTP sintetasa*: inhibición por CTP, activación por GTP

Metabolismo de nucleótidos

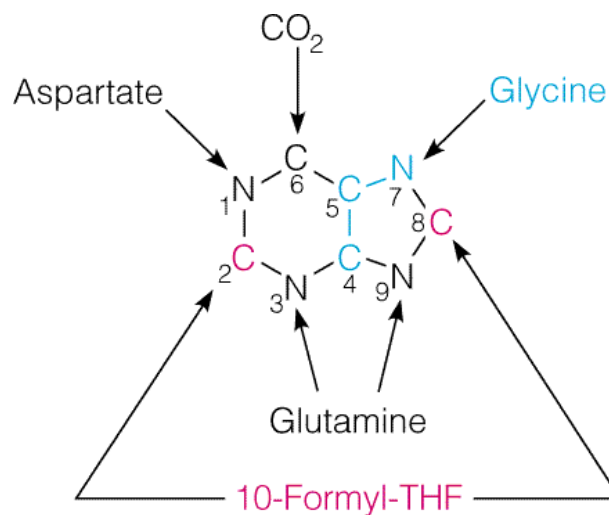
Carbamoilfosfato sintetasa de mamíferos

- En mamíferos existen 2 carbamoilfosfato sintetetas
- La *carbamoilfosfato sintetasa II* (citósólica) cataliza la primera reacción específica de la síntesis de pirimidinas



Origen de los átomos del anillo de purina

- Administración de precursores marcados radioactivamente, detección en ácido úrico



Comparación síntesis Purinas/Pirimidinas

- Pirimidinas: síntesis del anillo y posterior unión a ribosa
- Purinas: síntesis del anillo unido a la ribosa

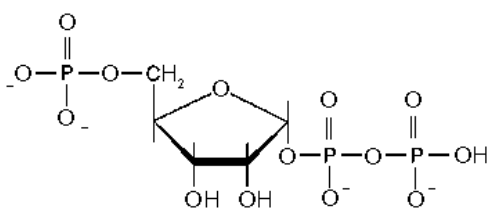
• Pirimidinas: ruta lineal $\longrightarrow \longrightarrow$ UMP \longrightarrow CTP

• Purinas: ruta ramificada $\longrightarrow \longrightarrow$ IMP $\begin{cases} \longrightarrow \text{AMP} \\ \longrightarrow \text{GMP} \end{cases}$

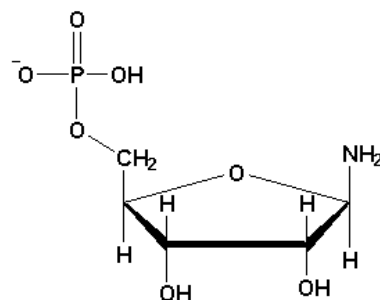
Metabolismo de nucleótidos

Síntesis de 5-fosforribosil-1-amina

- Reacción limitante catalizada por *Glutaminafosforribosil amidotransferasa*
- 2 centros activos: desaminación Gln, y amidotransferasa, sólo activos si los 2 sustratos están unidos

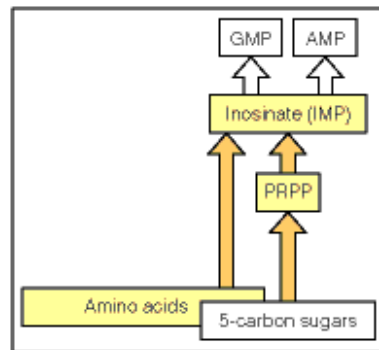
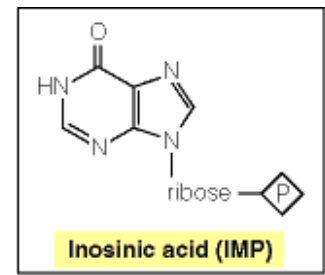
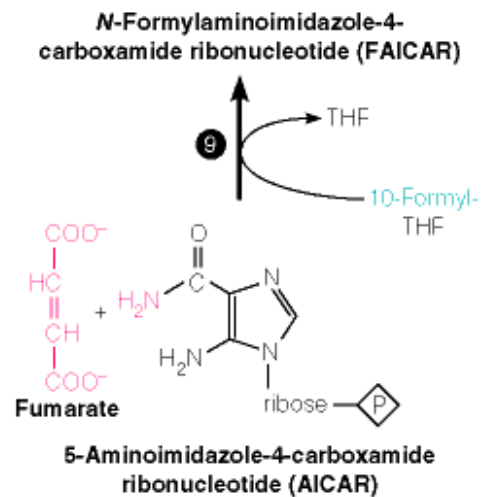
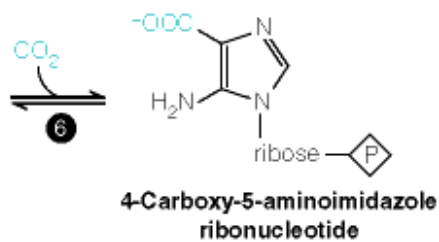
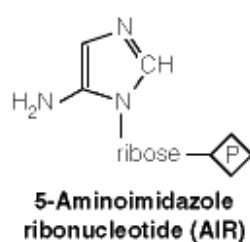
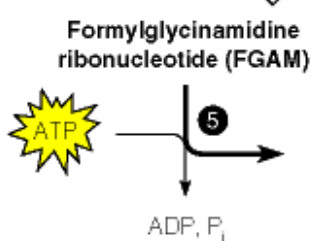
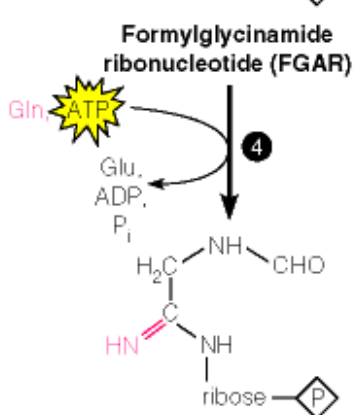
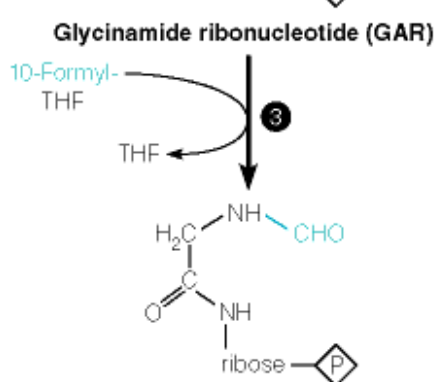
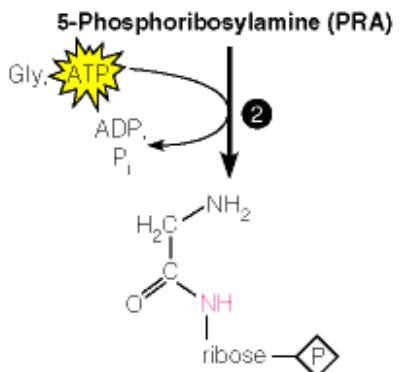
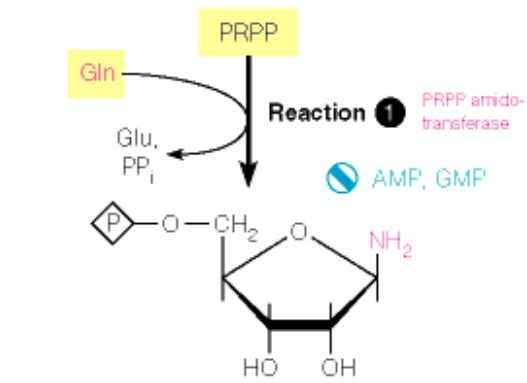


PRPP



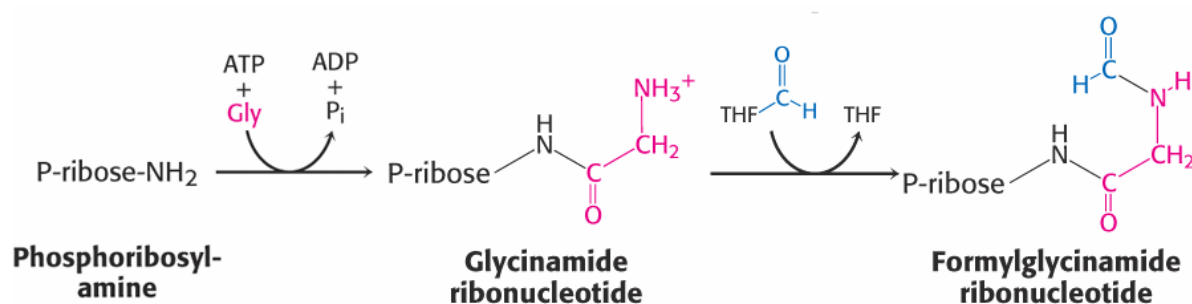
5-Phosphoribosylamine

Metabolismo de nucleótidos



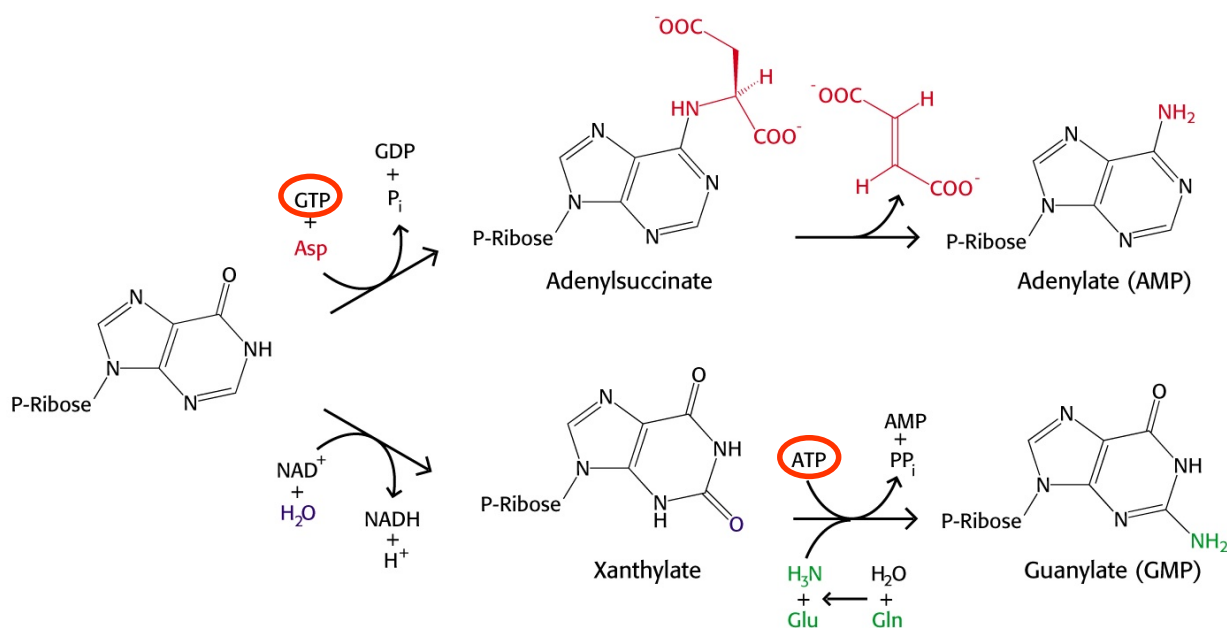
Síntesis del anillo de Inosina

- Unión de Gly a fosforribosilamina
- Activación del formiato y transferencia desde N¹⁰-formil-tetrahidrofolato hasta grupo amino de Gly



Metabolismo de nucleótidos

Formación de AMP y GMP a partir de IMP

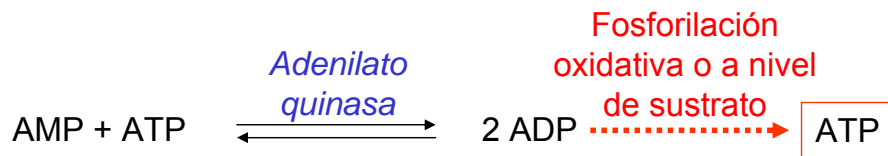


Síntesis coordinada de ambos nucleótidos

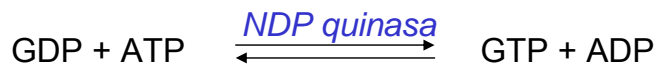
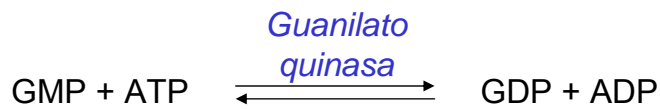
Metabolismo de nucleótidos

Formación de ATP y GTP

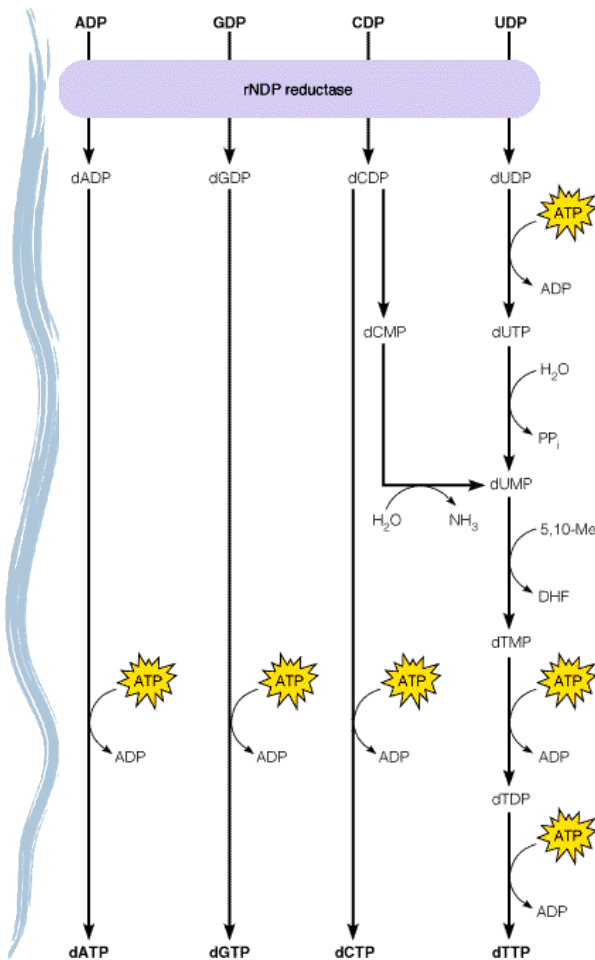
- ATP:



- GTP:



Metabolismo de nucleótidos



• Reducción catalizada por la *ribonucleótido reductasa*

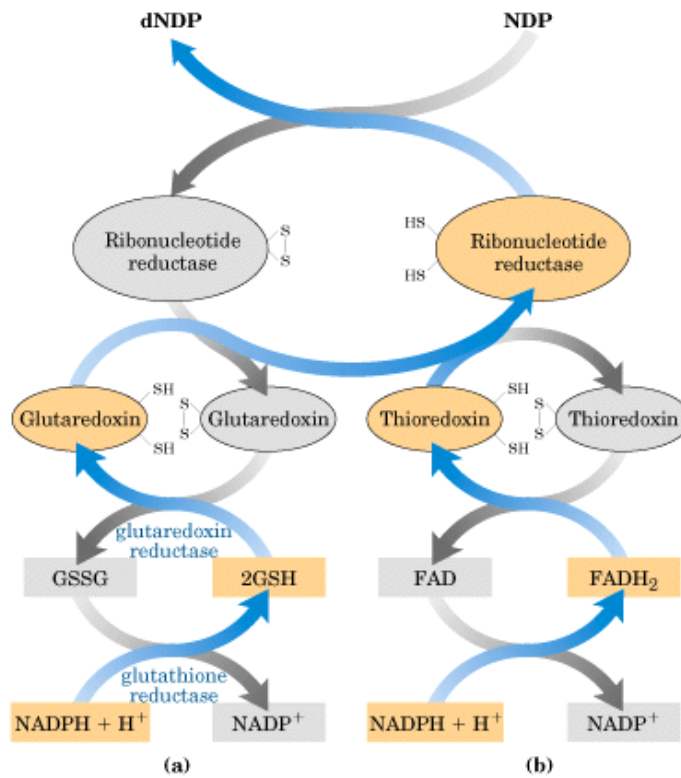
• Los sustratos son NDPs

• Los dNDPs formados se fosforilan y dan los dNTPs para la formación del DNA

• El dUDP > dUTP > dUMP se metila por la *timidilato sintasa* para dar dTMP con un grupo metilo del N⁵,N¹⁰-metilentetrahidrofolato

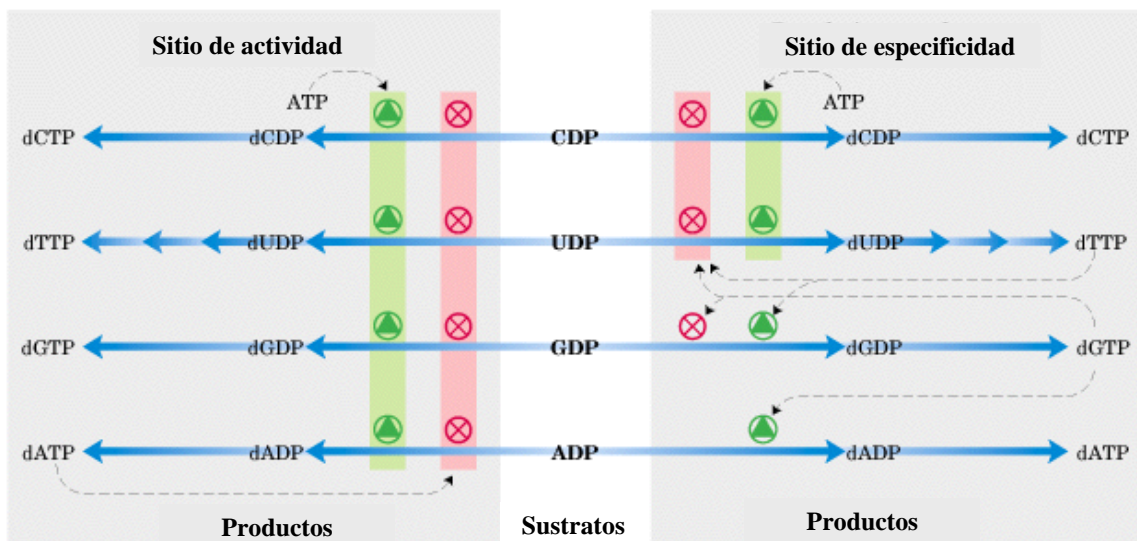
Metabolismo de nucleótidos

Reducción de nucleótidos: origen de los e⁻



Metabolismo de nucleótidos

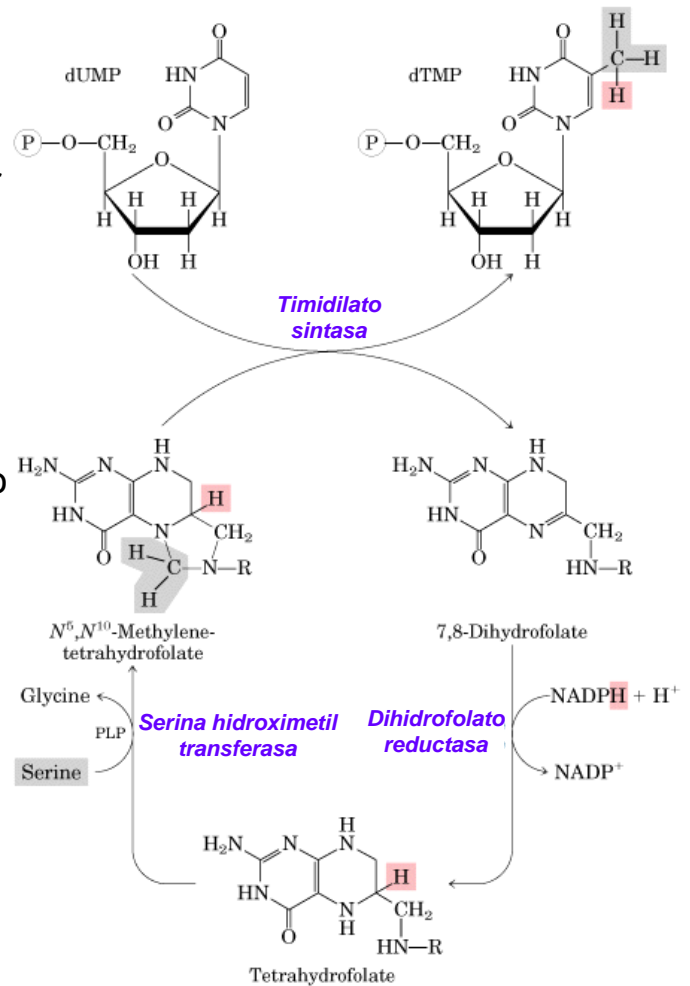
Regulación de la *Ribonucleótido reductasa*



Metabolismo de nucleótidos

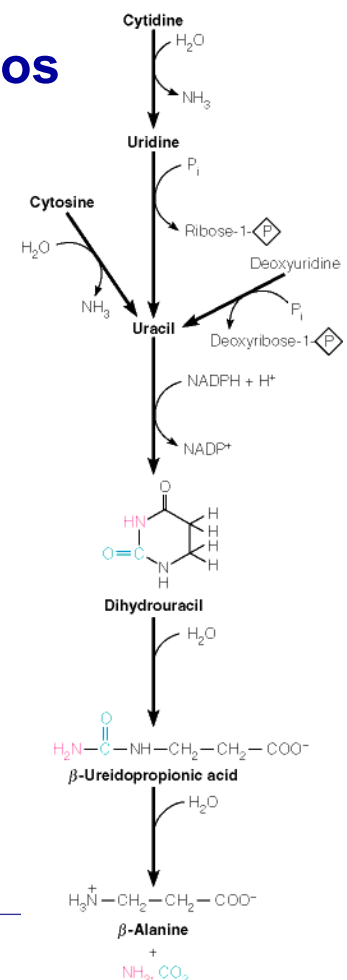
Síntesis de Timina

- Metilación de dUMP para dar dTMP: *Timidilato sintasa*
- Donador de metilo: N^5, N^{10} -Metilentetrahidrofolato
- THF cede grupo metileno y lo reduce a metilo



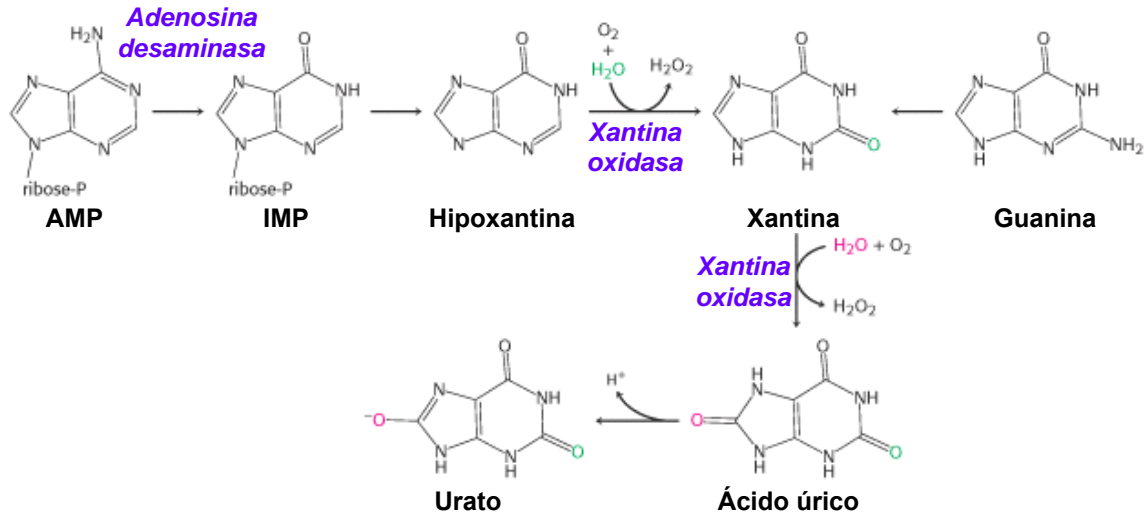
Degradación de nucleótidos

- Pirimidinas: formación de β -aminoácidos (β -Alanina)
- Purinas: formación de ácido úrico



Degradación de nucleótidos

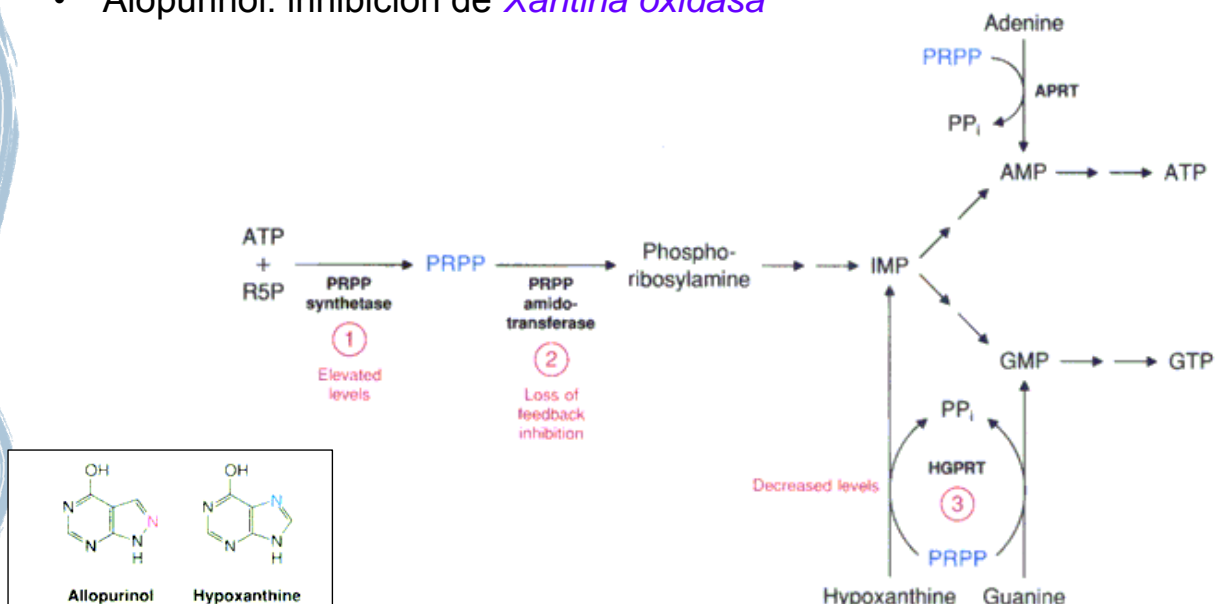
- Degradación de purinas a ácido úrico (primates) o a alantoína, urea o amoníaco (peces, anfibios e invertebrados marinos)



Metabolismo de nucleótidos

Enfermedades de degradación nucleótidos: Gota

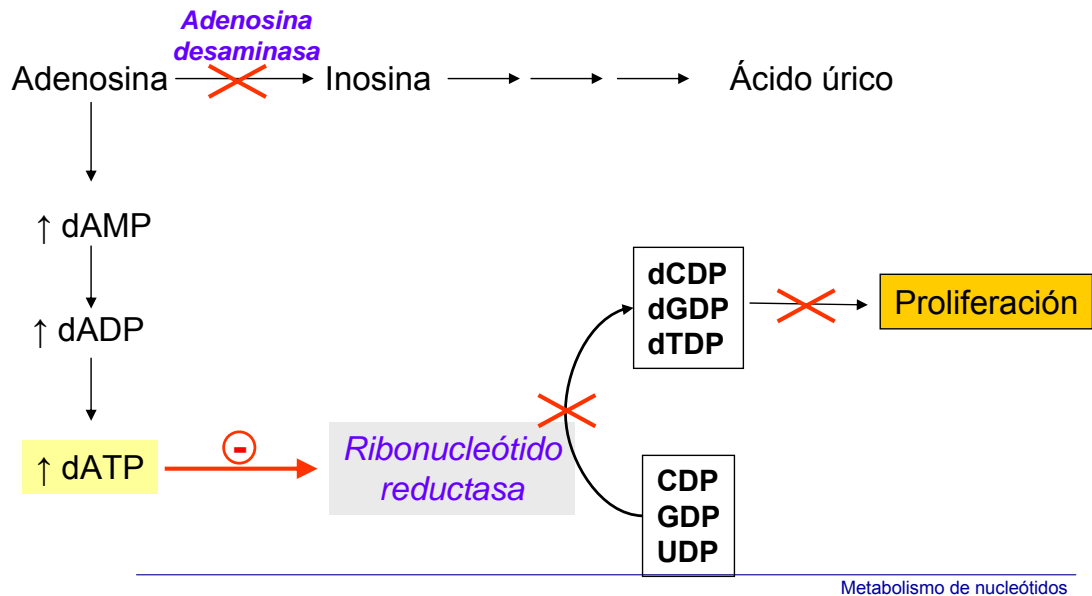
- Ácido úrico poco soluble: acumulación en articulaciones y riñones
- Exceso síntesis purinas
- Alopurinol: inhibición de *Xantina oxidasa*



Metabolismo de nucleótidos

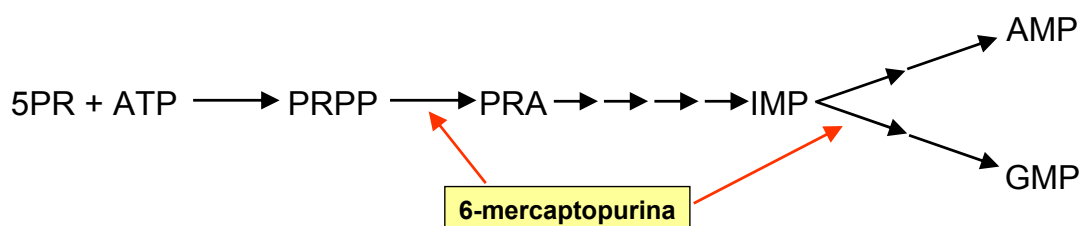
Niños burbuja

- Proliferación deficiente de linfocitos B y T
- Déficit en *Adenosina desaminasa* (ADA)



Antimetabolitos: análogos de nucleótidos

- 5-FU: análogo de Timina para tratamiento del cáncer
- Metotrexato: inhibidor de la *Dihidrofolato reductasa*, inhibe síntesis de Timina
- Azatiopurina y 6-mercaptopurina: análogos de Guanina usados como inmunodepresores en transplantados o antitumorales en leucemias



Análogos de nucleótidos

- Aciclovir: análogo de dGMP, fosforilado por la *GMP quinasa* del virus del herpes
- AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina): antirretroviral que inhibe a la *Transcriptasa inversa* del VIH

