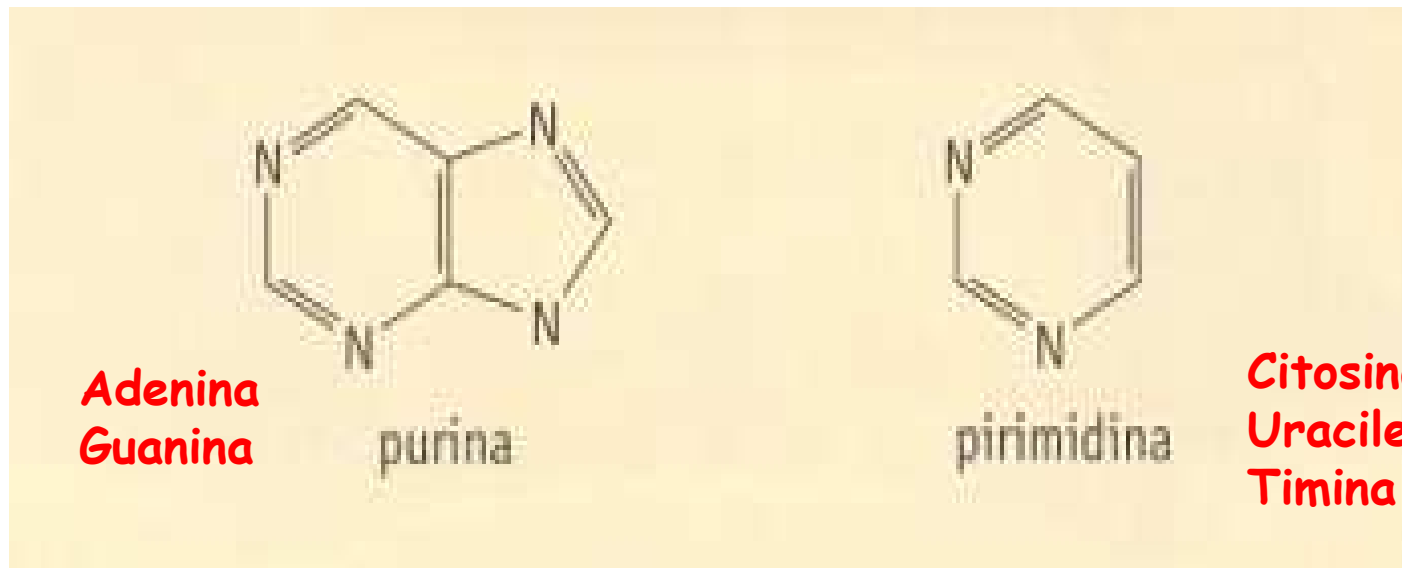
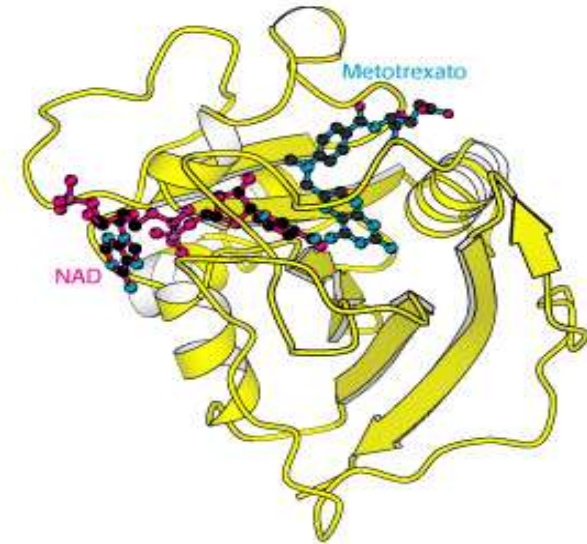
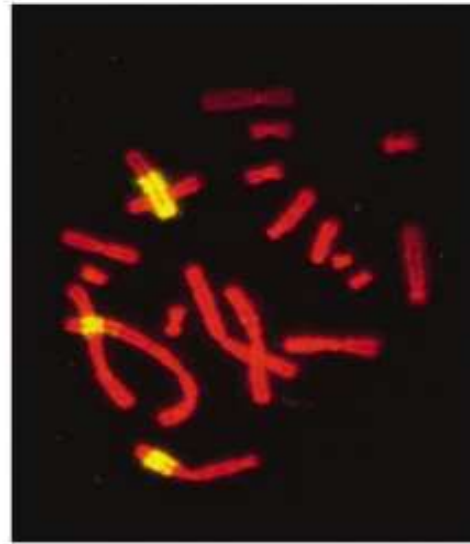
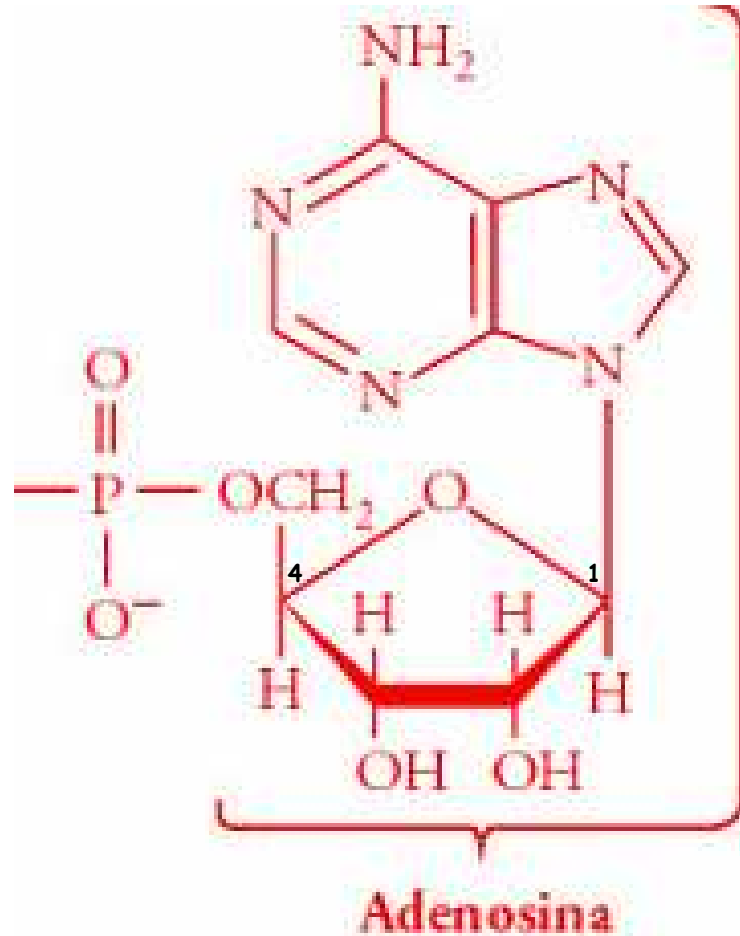


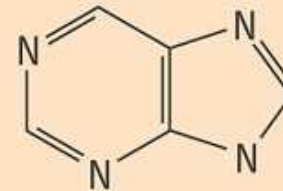
Metabolismo dei nucleotidi



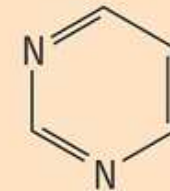
I nucleotidi sono esteri fosforici di un **pentosio** (ribosio o desossiribosio) in cui una base **purinica o pirimidinica** è legata all'atomo di carbonio C1 dello zucchero



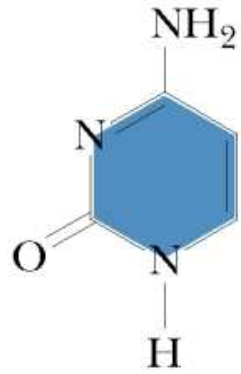
Classificazione dei nucleotidi eterociclici



purina



pirimidina



Citosina
(2-ossi-4-ammino
pirimidina)

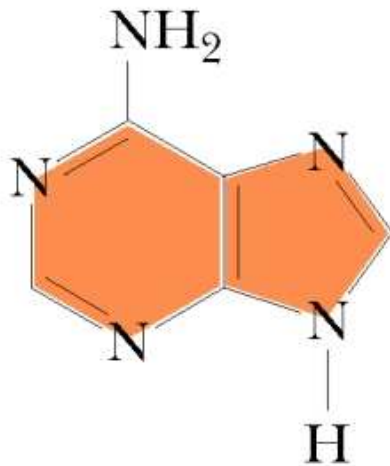


Uracile
(2-ossi-4-ossi
pirimidina)

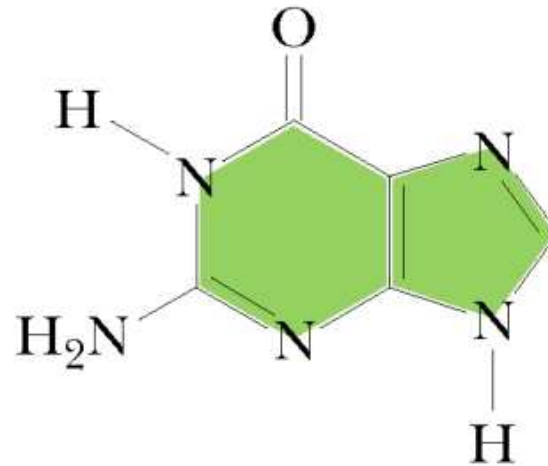


Timina
(2-ossi-4-ossi-
5-metil pirimidina)

**BASI
PURIMIDINICHE**



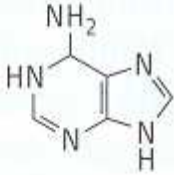
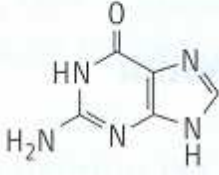
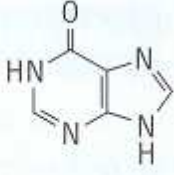
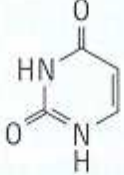
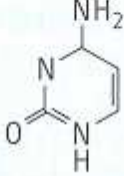
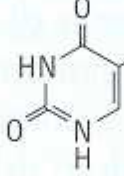
Adenina
(6-ammino purina)

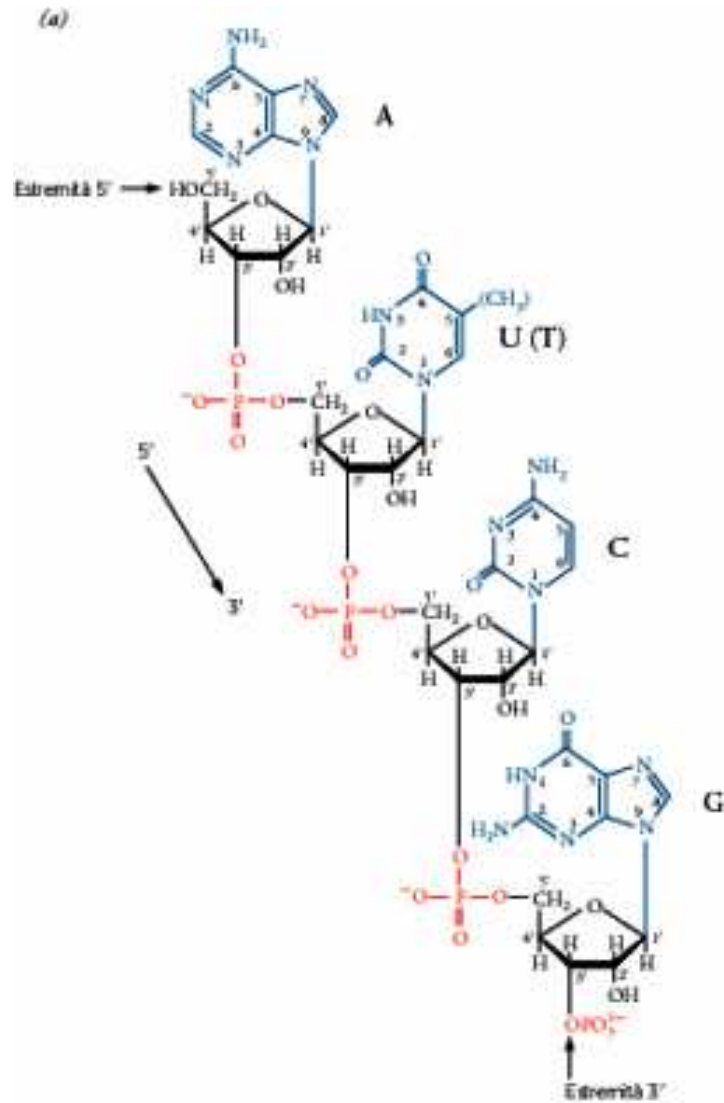


Guanina
(2-ammino-6-ossi purina)

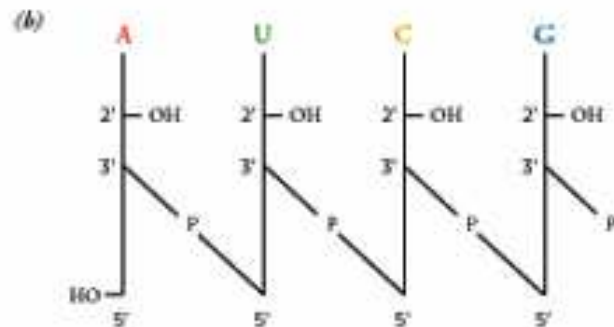
**BASI
PURINICHE**

Nomenclatura e struttura delle purine e delle pirimidine

Struttura	Base azotata	Nucleoside	Nucleotide
	adenina	base + ribosio adenosina	nucleoside + fosfato AMP ADP ATP cAMP
	guanina	base + ribosio guanosina	nucleoside + fosfato GMP GDP GTP cGMP
	ipoxantina	base + ribosio inosina	nucleoside + fosfato IMP
	uracile	base + ribosio uridina	nucleoside + fosfato UMP UDP UTP
	citosina	base + ribosio citidina	nucleoside + fosfato CMP CDP CTP
	timina	base + ribosio timidina	nucleoside + fosfato TMP TDP TTP



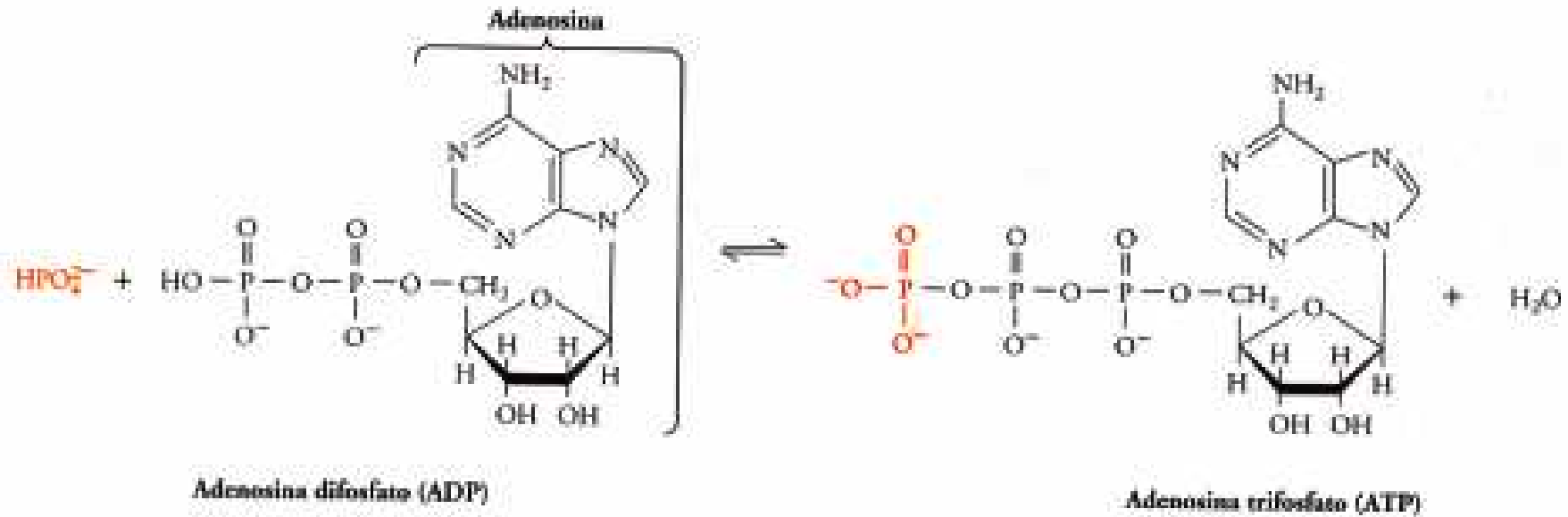
I nucleotidi trifosfati sono precursori
attivati degli acidi nucleici



I nucleotidi svolgono anche molte altre funzioni biologiche

1.

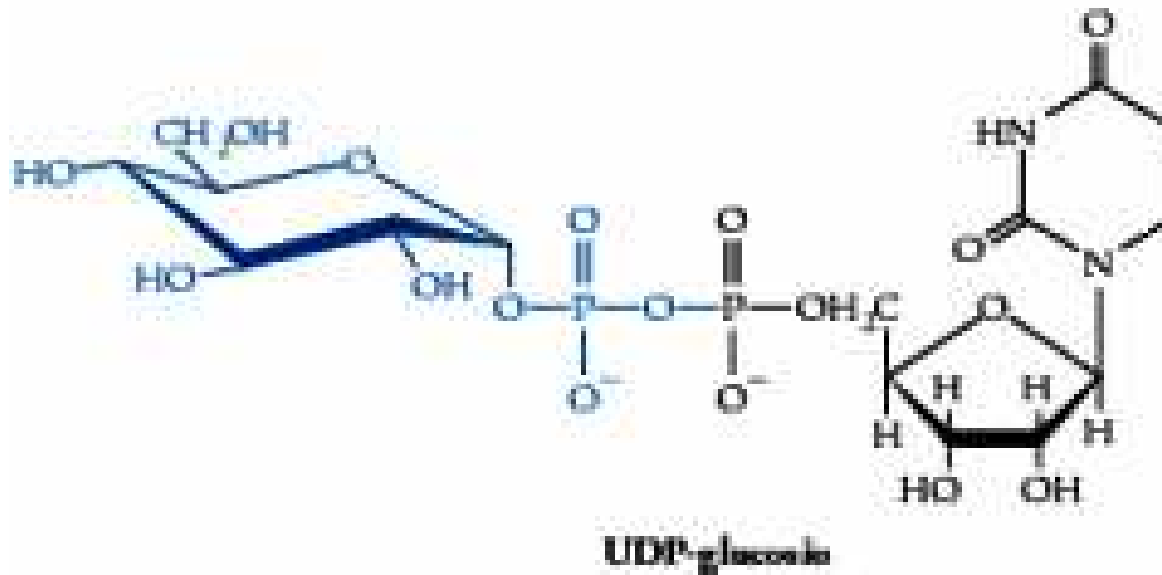
Un nucleotide adeninico, l'ATP, è la "moneta" universale per gli scambi energetici nei processi biologici



Anche il GTP è una fonte di energia per un numero più limitato di processi biologici

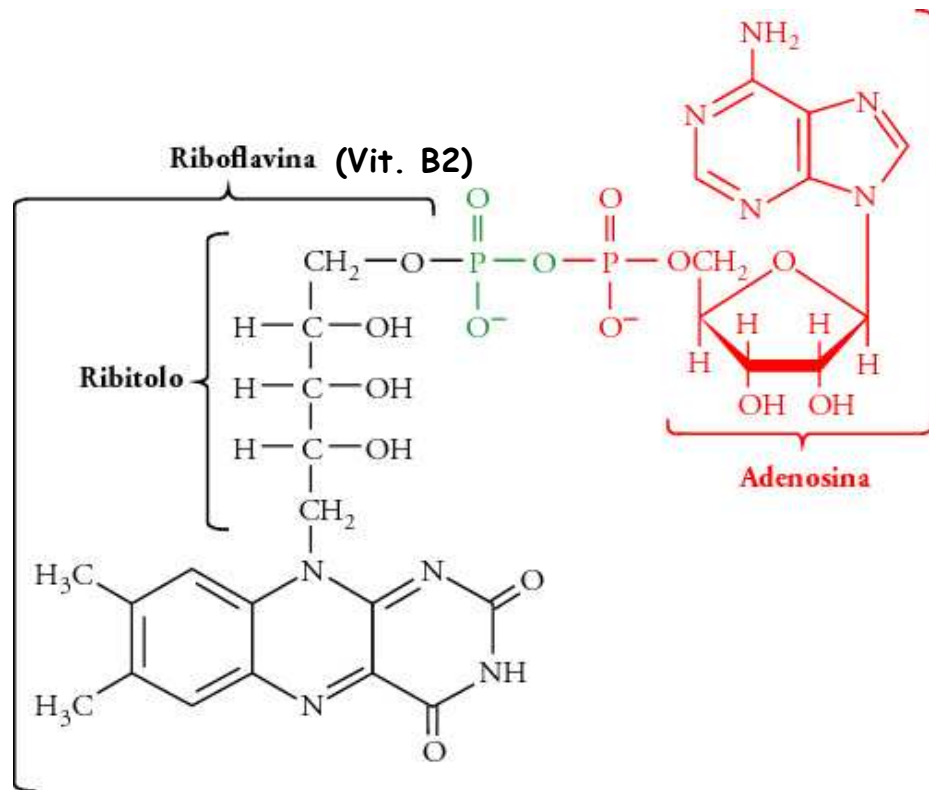
2.

Derivati dei nucleotidi come l'**UDP-glucosio** partecipano a **processi biosintetici** come la formazione del glicogeno.

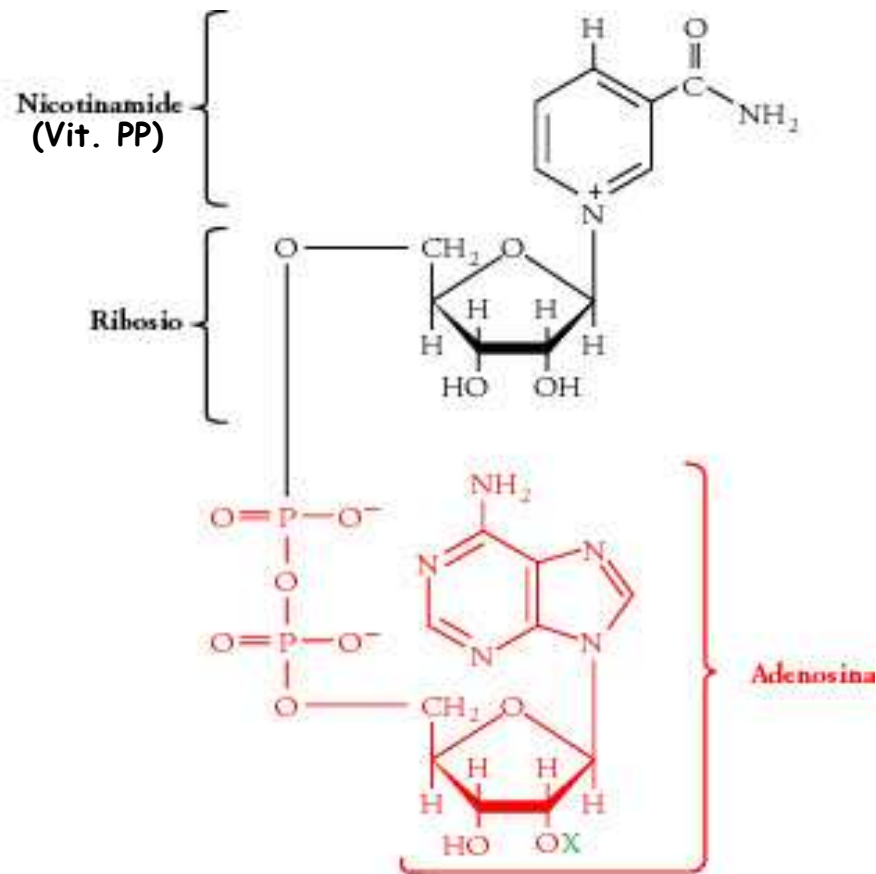


3.

Molti nucleotidi sono componenti di cofattori fondamentali per il metabolismo.



Flavina adenina dinucleotide (FAD). L'adenosina (in rosso) è legata alla riboflavina (in nero) mediante due gruppi fosforici.

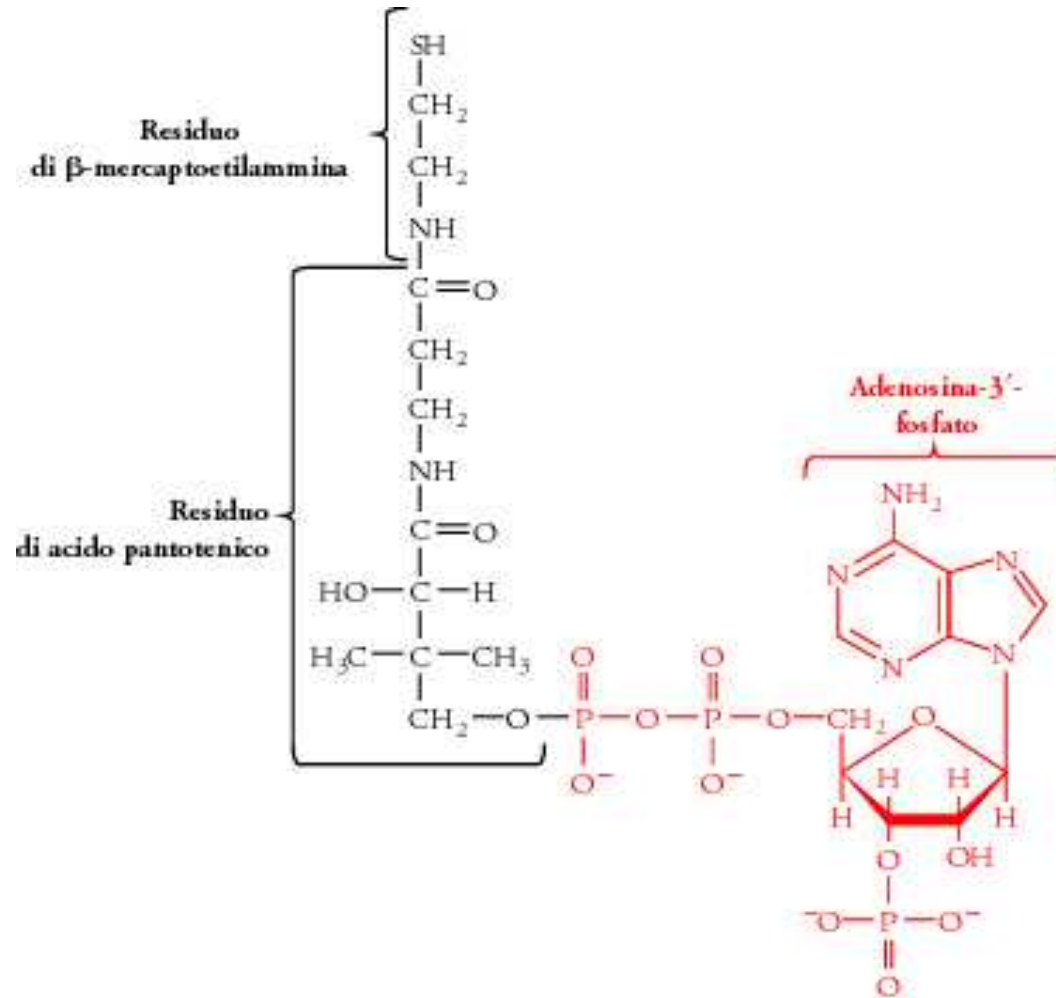


X - H Nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺)
 X - PO₃²⁻ Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP⁺)

Nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺) e
 Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADP⁺).

Questi nucleotidi contengono adenosina legata a un nucleotide nicotinamidico. Il NADP⁺ contiene un ulteriore gruppo fosforico sull'ossidrile in posizione 2' dell'adenosina.

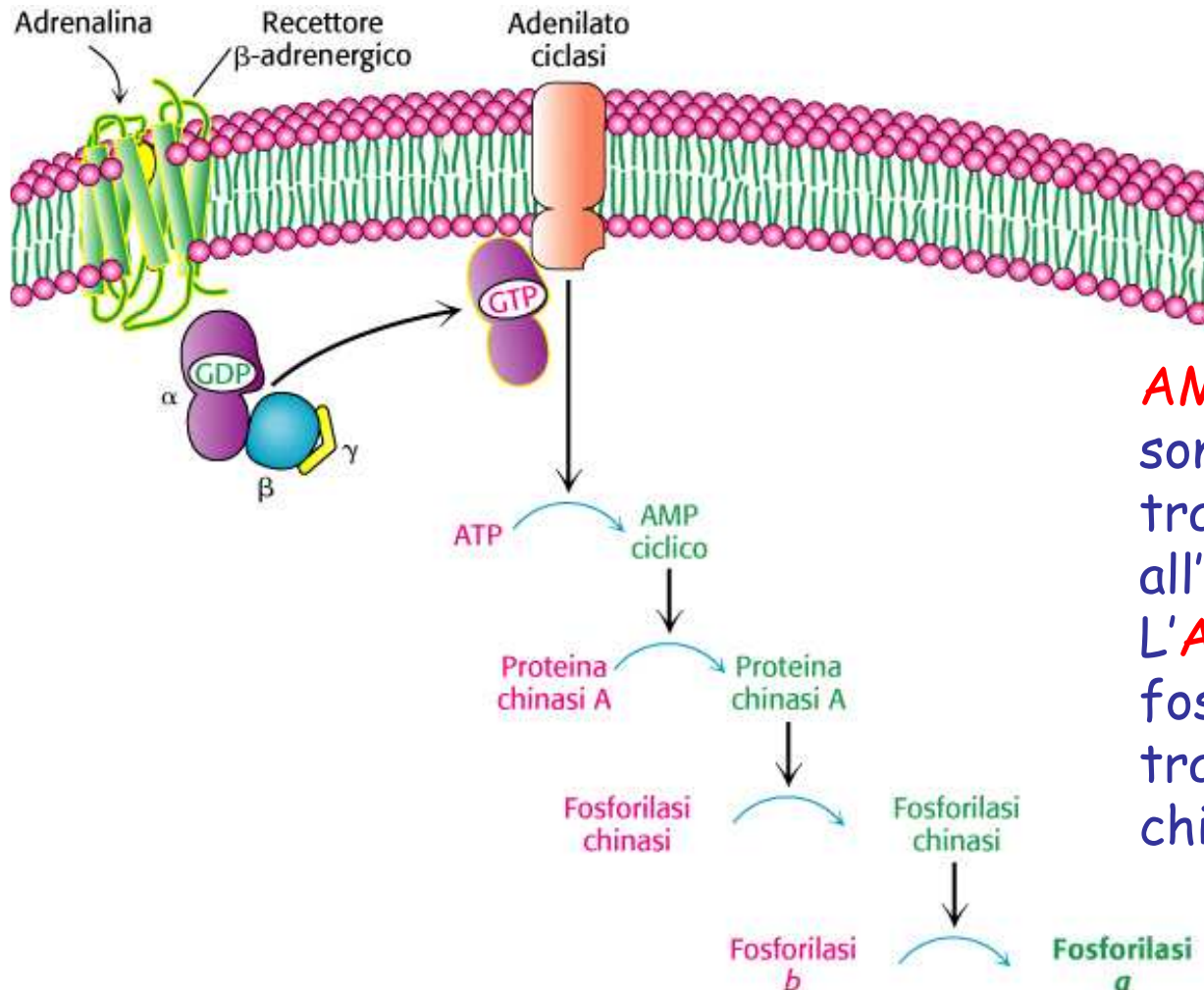
4.



Coenzima A (CoA). Questo derivato dell'adenosina trasporta gruppi acili uniti covalentemente mediante legami tioesteri al suo gruppo sulfidrilico.

5.

Infine, i nucleotidi sono componenti essenziali delle **vie di trasduzione del segnale**.



AMP ciclico e GMP ciclico sono secondi messaggeri che trasmettono segnali all'interno di una cellula. L'**ATP** è il donatore dei gruppi fosforici che vengono trasferiti dalle proteine chinasi.

A differenza degli zuccheri, degli amminoacidi e degli acidi grassi, i nucleotidi non rappresentano una fonte importante di energia metabolica

Aspartato e glutammina sono i donatori dei gruppi NH_2 nella via di formazione dei nucleotidi.

Alcune tappe della biosintesi dei nucleotidi sono **bersaglio** di agenti terapeutici.

Tutti gli organismi possono sintetizzare i nucleotidi sia mediante **vie de novo** (da precursori semplici) sia **recuperando** i prodotti di degradazione degli acidi nucleici

VIA DI RECUPERO

Ribosio attivato (PRPP) + base



Nucleotide

VIA DE NOVO

Ribosio attivato (PRPP) + amminoacidi
+ ATP + CO₂ + ...



Nucleotide

Sia le vie de novo sia le vie di recupero producono **ribonucleotidi**.

Il DNA viene costruito utilizzando come precursori **deossiribonucleotidi**.

Tutti i deossiribonucleotidi vengono sintetizzati a partire dai corrispondenti ribonucleotidi

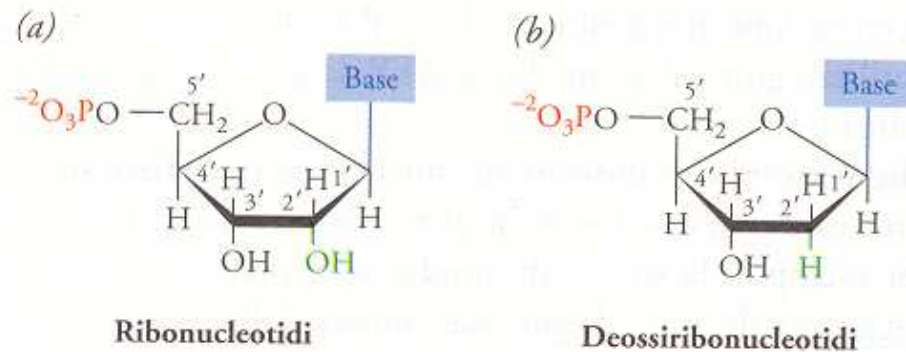
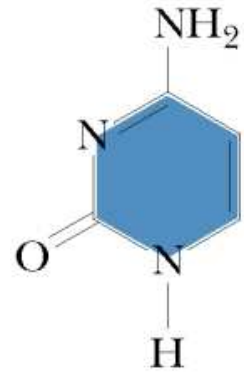


Figura 3.1

Struttura chimica (a) dei ribonucleotidi e (b) dei deossiribonucleotidi. Le basi puriniche o pirimidiniche sono legate al C1' del pentosio a cui è legato almeno un gruppo fosforico (*in rosso*).

↑
prodotto dalla riduzione del ribosio



Citosina
(2-ossi-4-ammino
pirimidina)

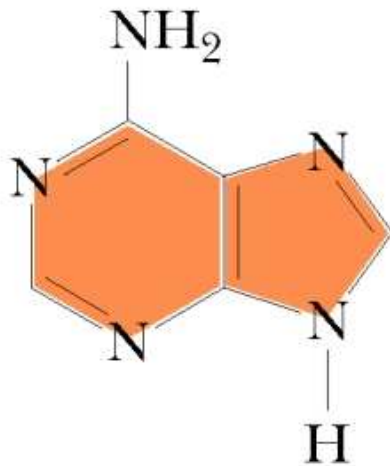


Uracile
(2-ossi-4-ossi
pirimidina)

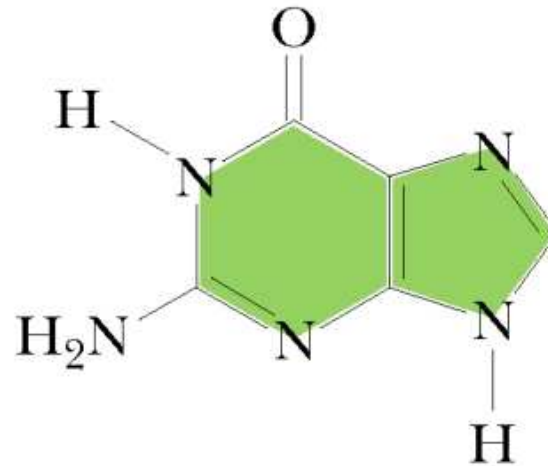


Timina
(2-ossi-4-ossi-
5-metil pirimidina)

**BASI
PIRIMIDINICHE**

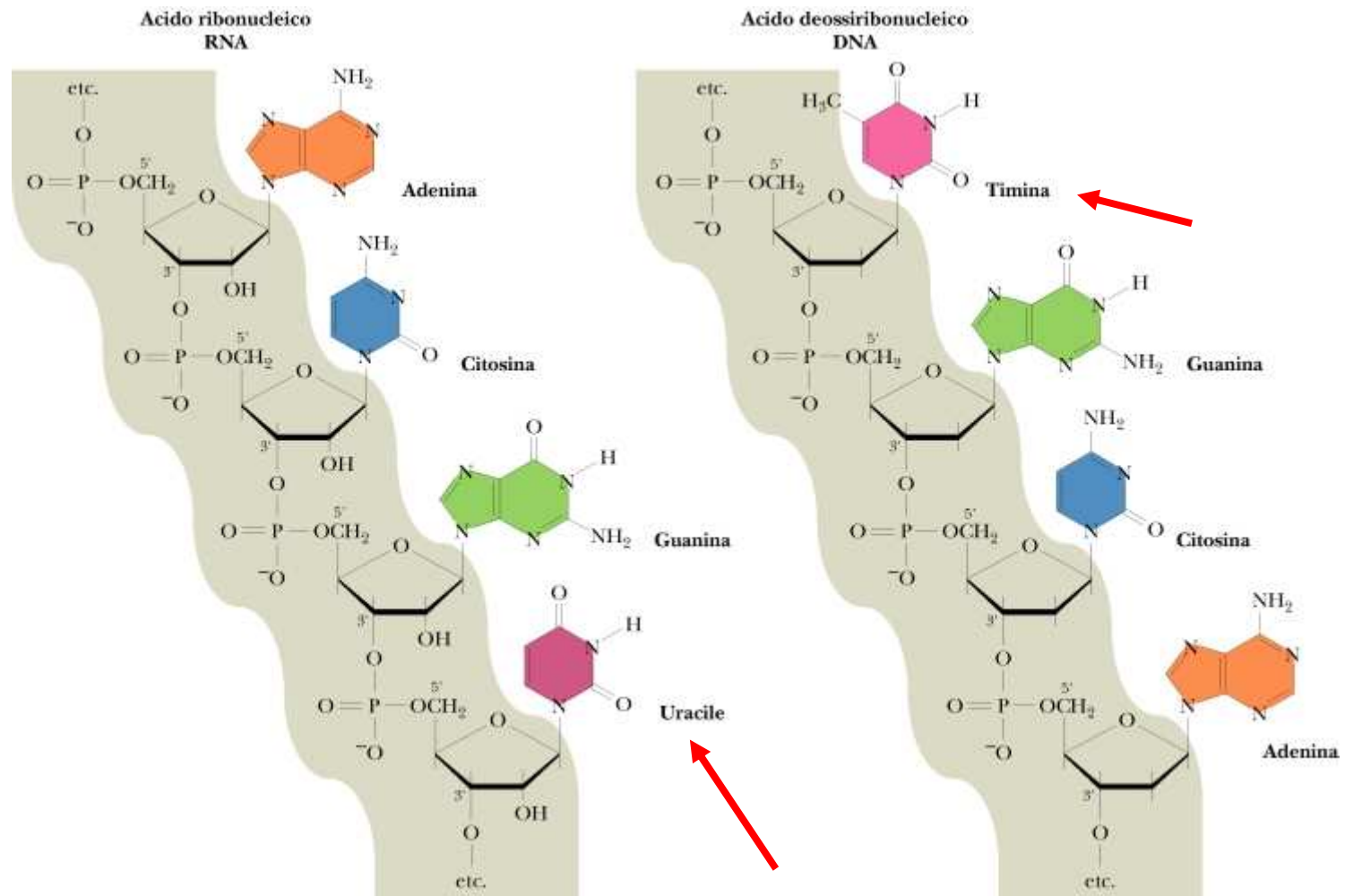


Adenina
(6-ammino purina)

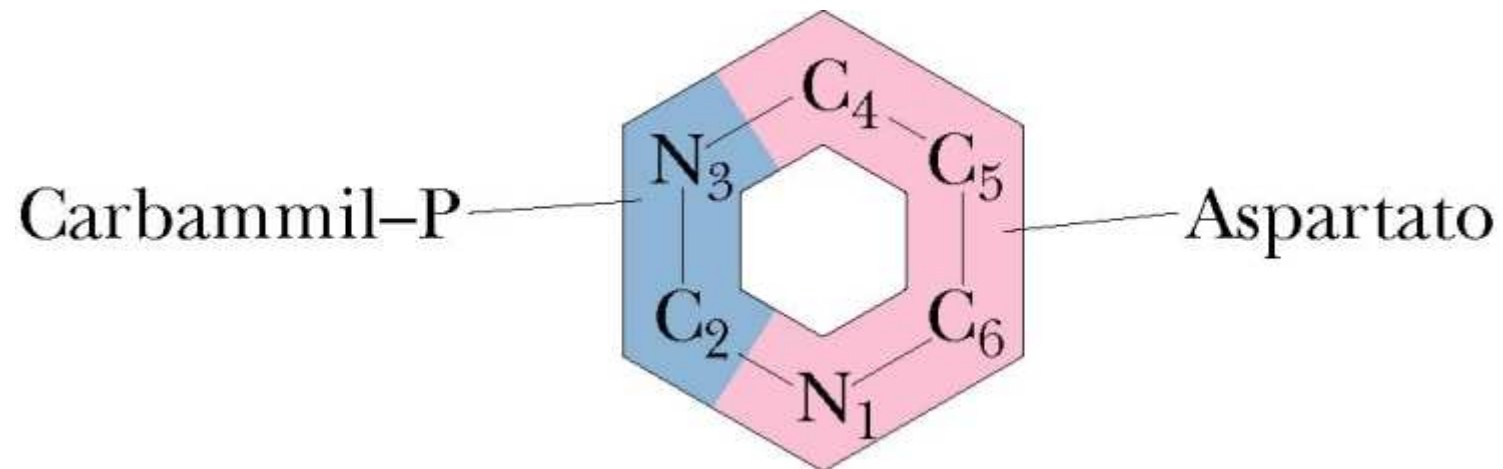


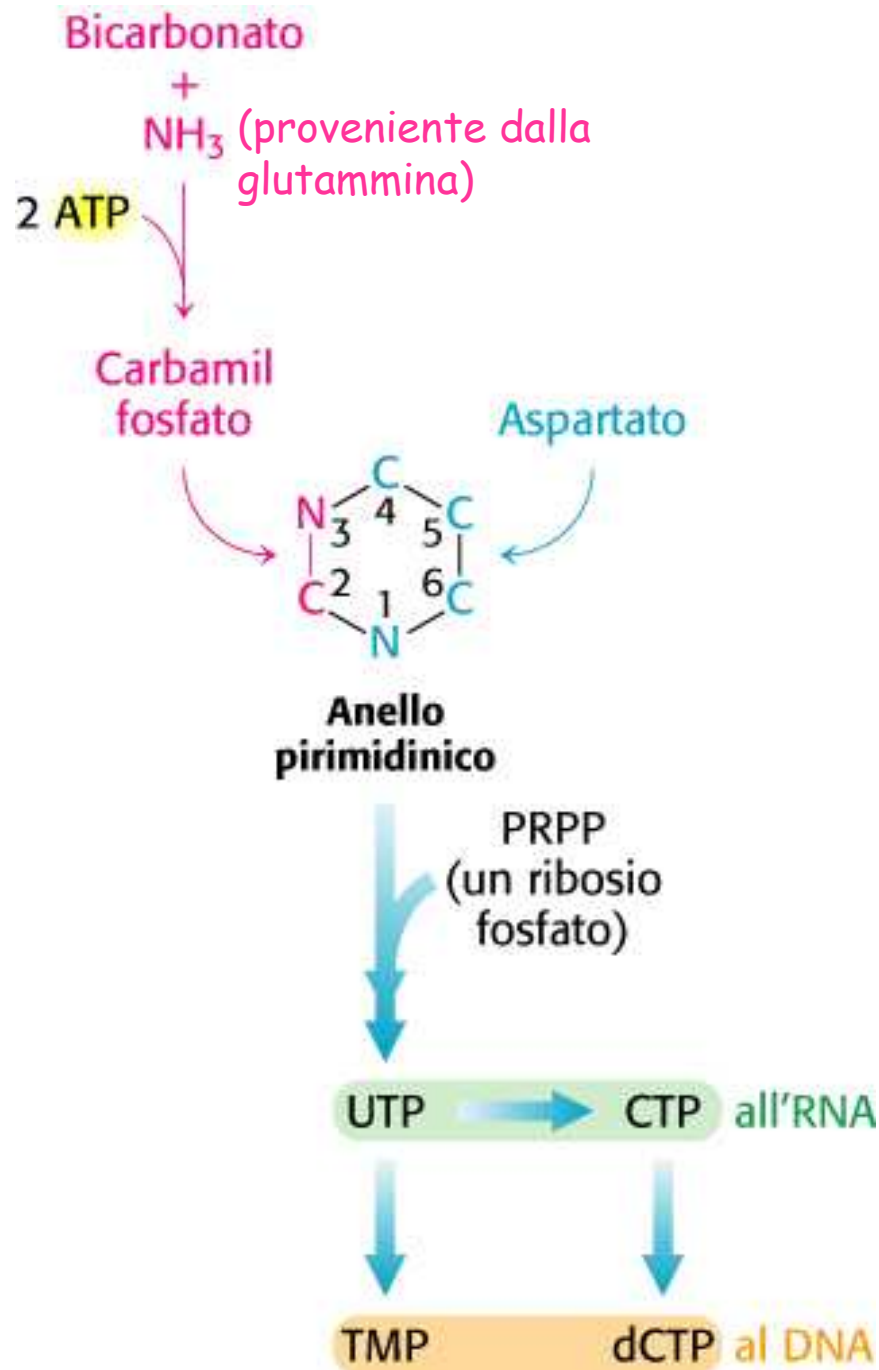
Guanina
(2-ammino-6-ossi purina)

**BASI
PURINICHE**



Sintesi dei ribonucleotidi pirimidinici





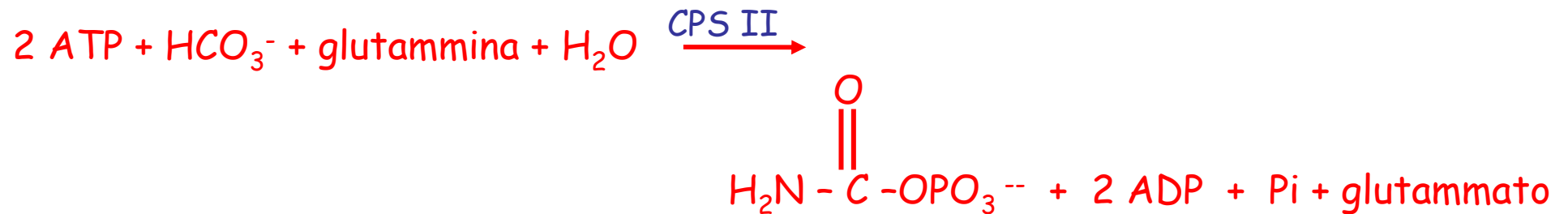
La via de novo per la sintesi dei nucleotidi **pirimidinici**

sintesi de novo dell'anello pirimidinico

legame dell'anello al ribosio e formazione di un nucleotide pirimidinico.

La prima tappa della biosintesi de novo delle pirimidine è la

Sintesi del carbamilfosfato

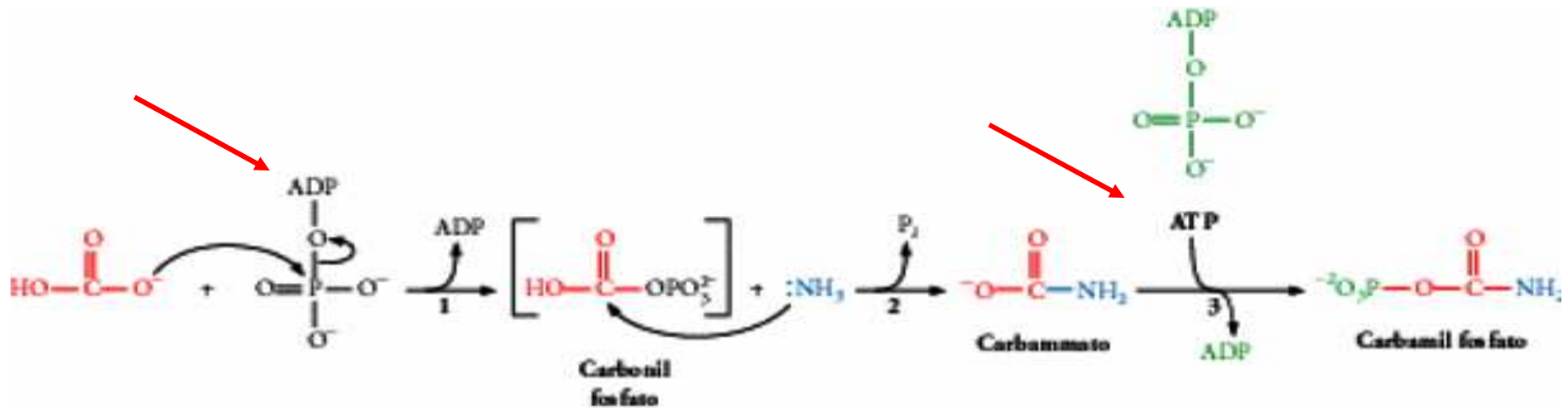


CPS II

- sintesi pirimidine
- enzima citosolico
- utilizza glutammina
- non necessita di N-acetil glutammato

CPS I

- ciclo dell'urea
- enzima mitocondriale
- utilizza ammoniaca come donatore di azoto
- richiede N-acetil glutammato



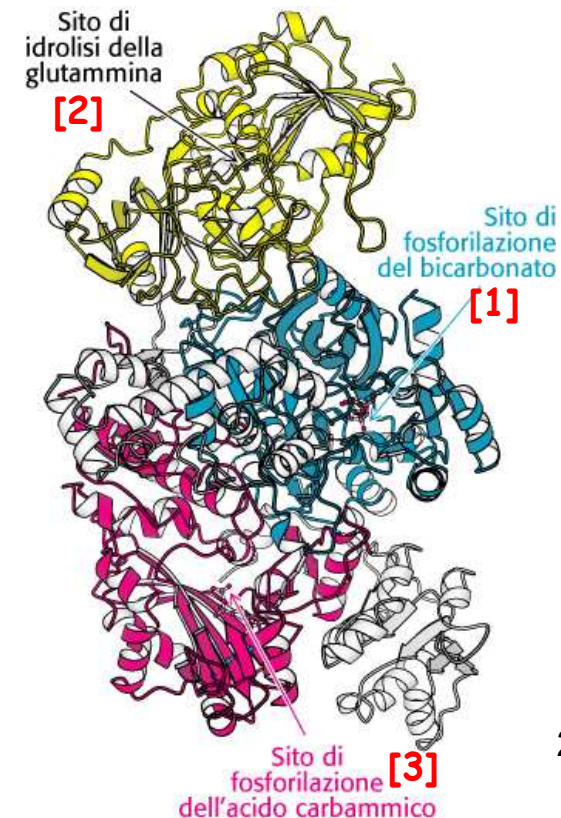
Meccanismo d'azione della CPS

Struttura della carbamilfosfato sintetasi

2 catene polipeptidiche:

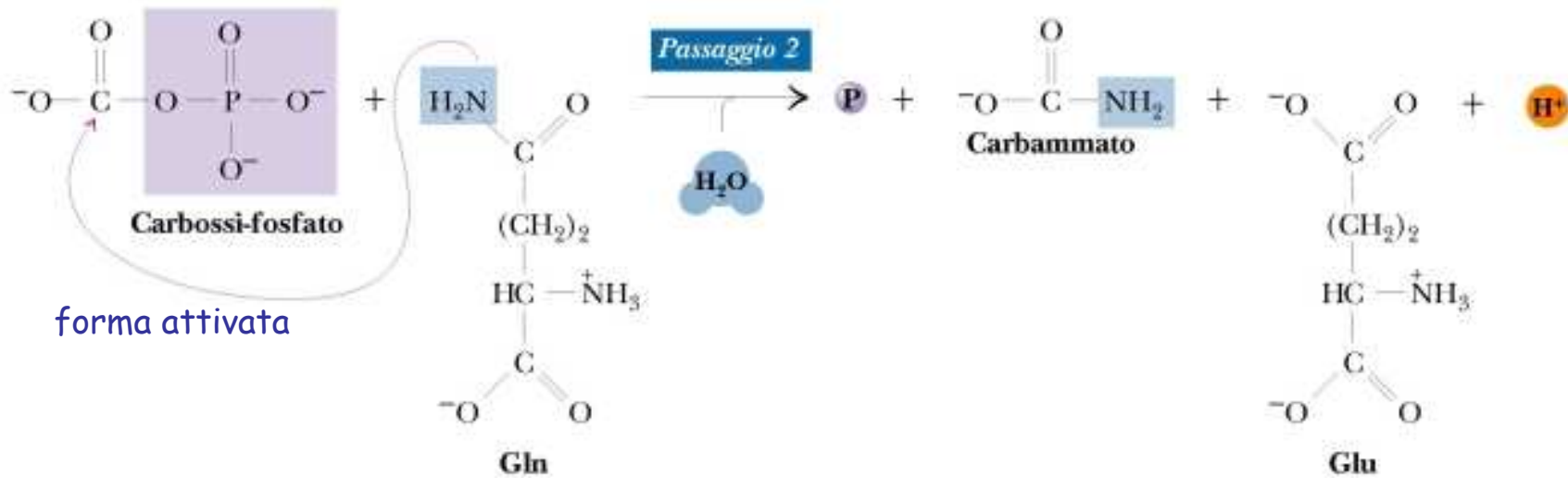
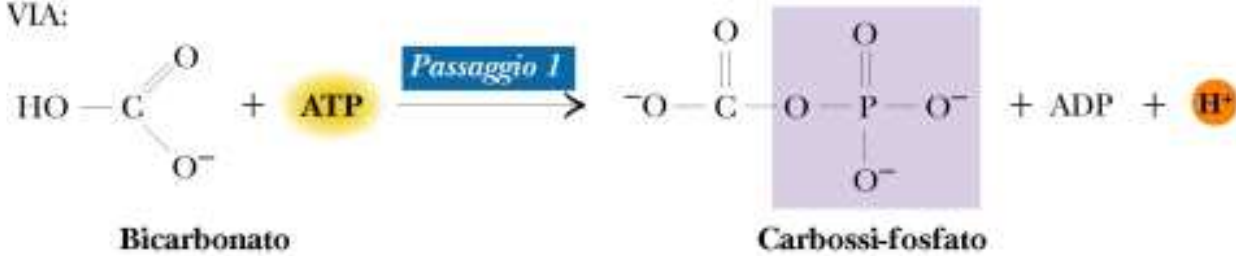
-una più piccola (giallo)

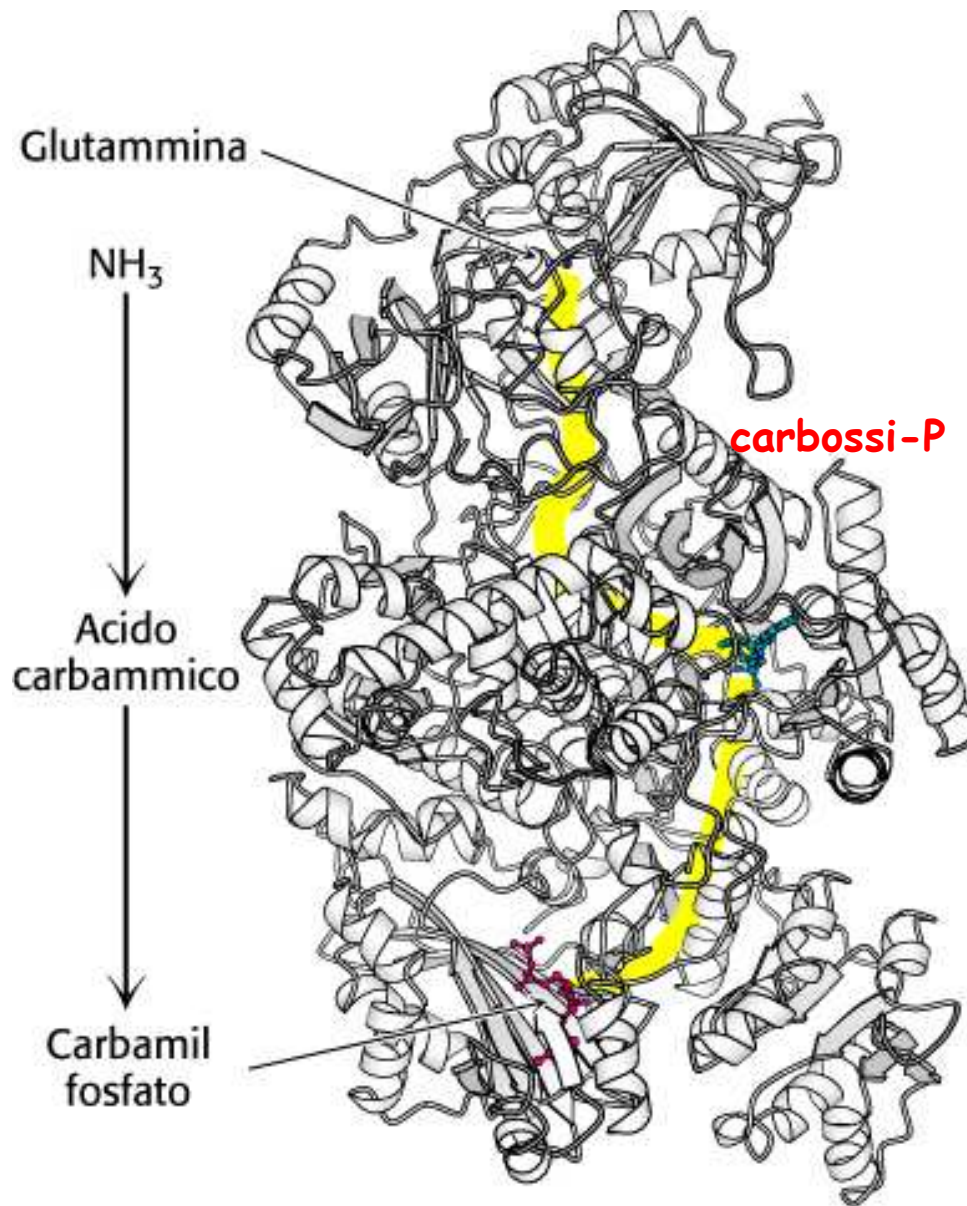
-una più grande con due ripiegamenti (blu e rosso)
siti di legame dell'ATP





VIA:





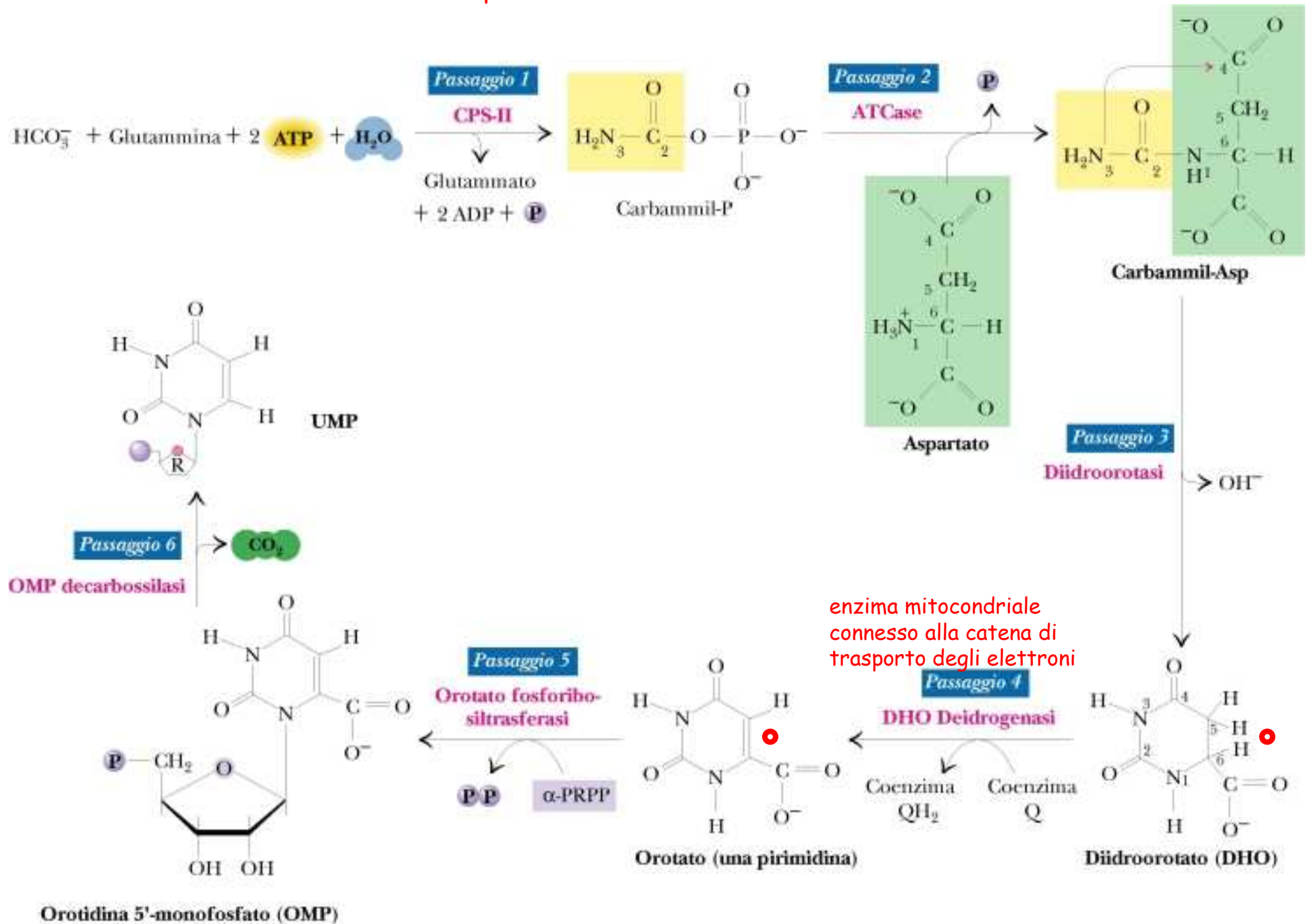
Incanalamento del substrato

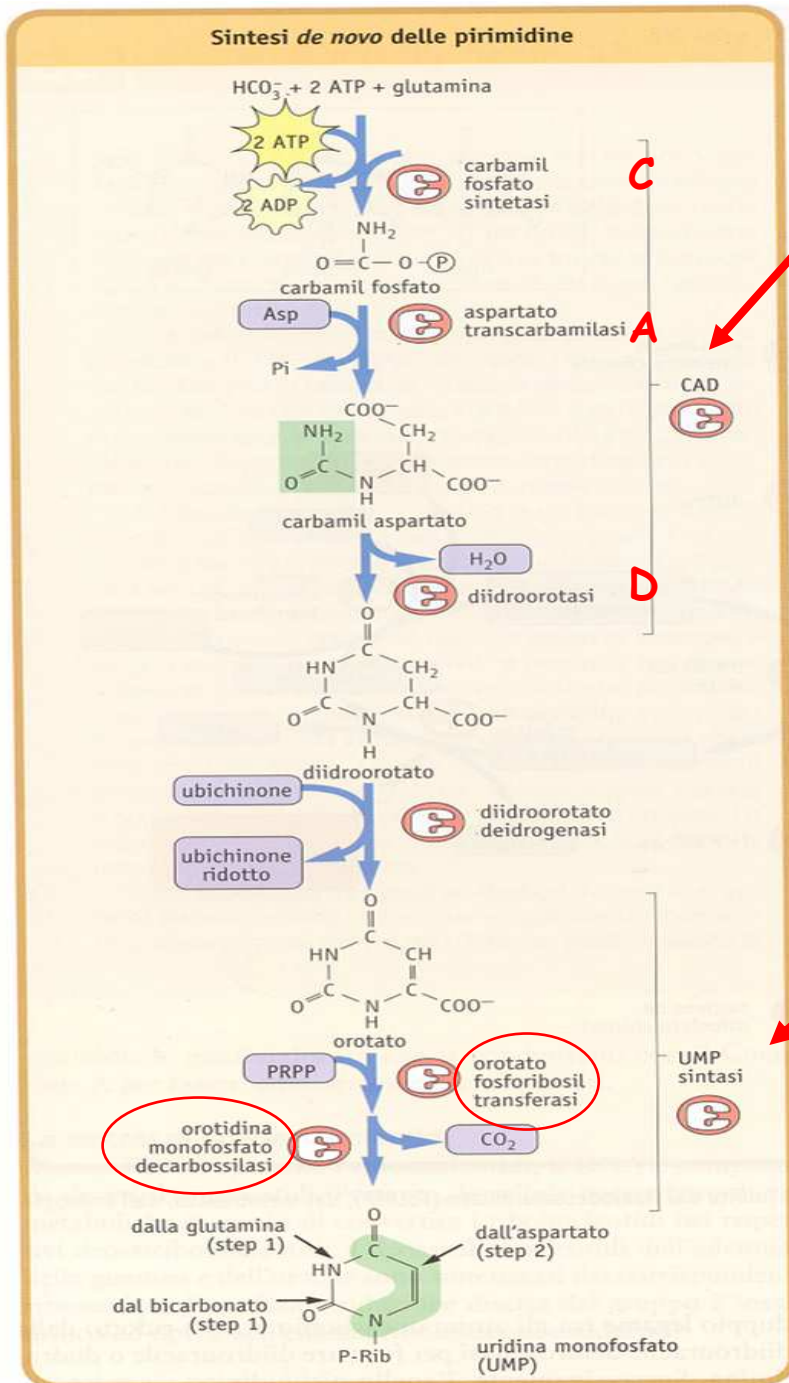
i tre siti attivi della CPS sono uniti da un canale attraverso il quale passano gli intermedi.

2 funzioni:

1. gli intermedi restano associati all'enzima
2. gli intermedi labili (carbonilfosfato e acido carbammico) sono protetti dall'idrolisi.

Via di biosintesi de novo dei nucleotidi pirimidinici





CAD e UMP sintasi

le prime 3 attività enzimatiche si sono fuse insieme sottoforma di una singola proteina multifunzionale codificata da un singolo gene.

le ultime 2 attività enzimatiche (orotato fosforibosil trasferasi e OMP decarbossilasi) sono presenti sottoforma di una singola proteina multifunzionale codificata da un singolo gene.

La mancanza di UMP sintasi provoca **orotico aciduria**.

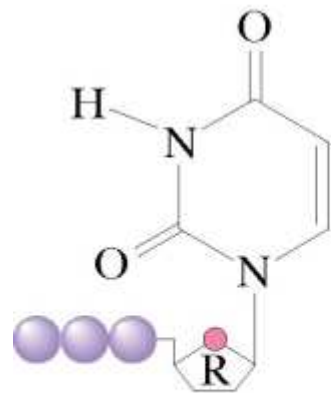
VANTAGGIO FUNZIONALE DELLE PROTEINE MULTIENZIMATICHE

- i prodotti della prima reazione rimangono legati all'enzima e possono essere convogliati sul secondo sito attivo
- questo processo evita la diffusione degli intermedi metabolici nell'ambiente intracellulare
- migliore efficienza metabolica dei singoli passaggi.

I nucleosidi difosfato e trifosfato sono tra loro interconvertibili ad opera dell'enzima **nucleoside difosfato chinasi**



UMP



UTP

CTP sintetasi

Glutamina

+ ATP

+ H₂O

Glutammato

+ ADP + P



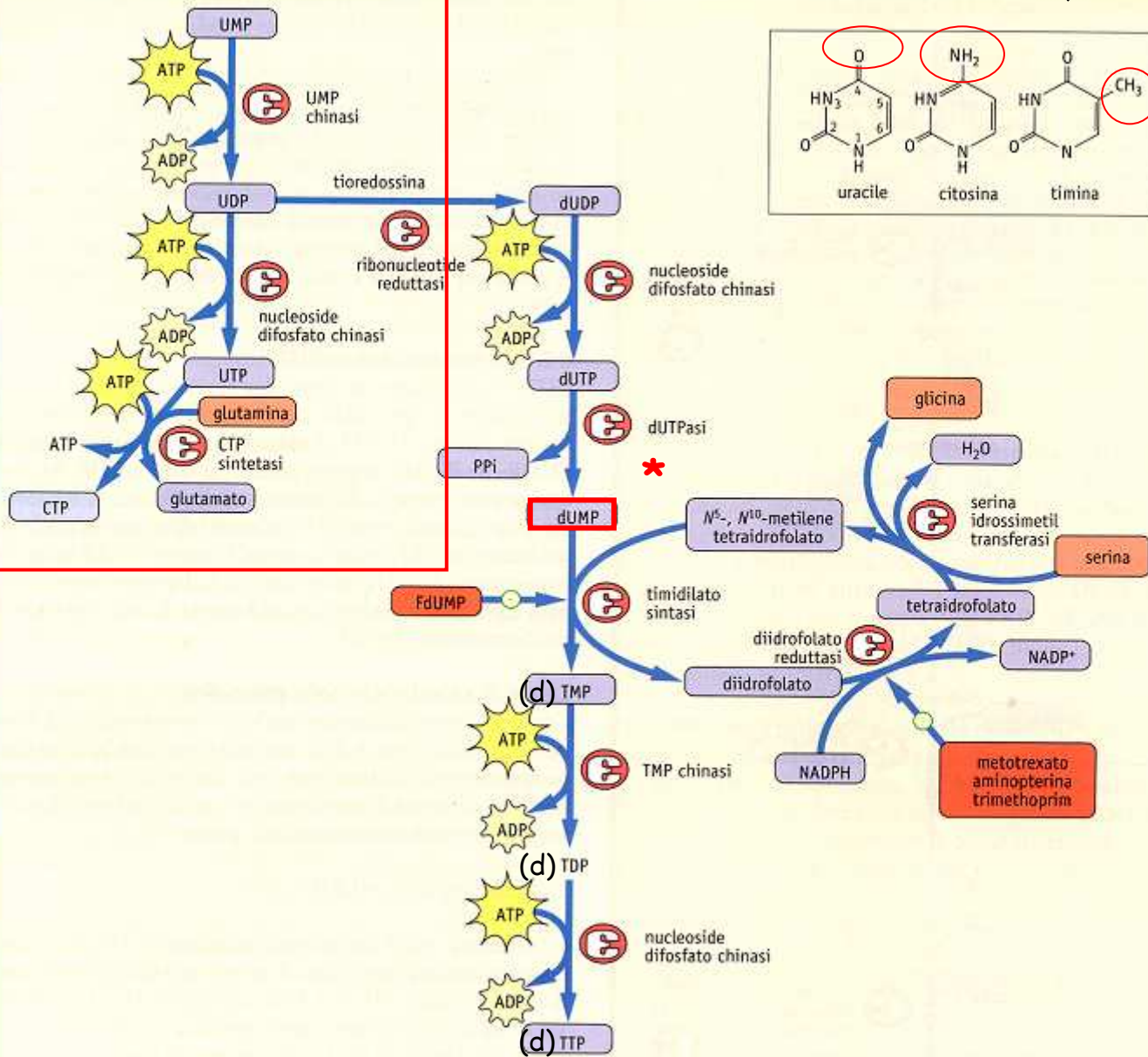
CTP

Sintesi di CTP da UTP

L'enzima CTP sintetasi catalizza la reazione di amminazione in posizione 4 dell'anello pirimidinico dell'UTP, per formare CTP.

Negli eucarioti il gruppo amminico deriva dalla glutamina.

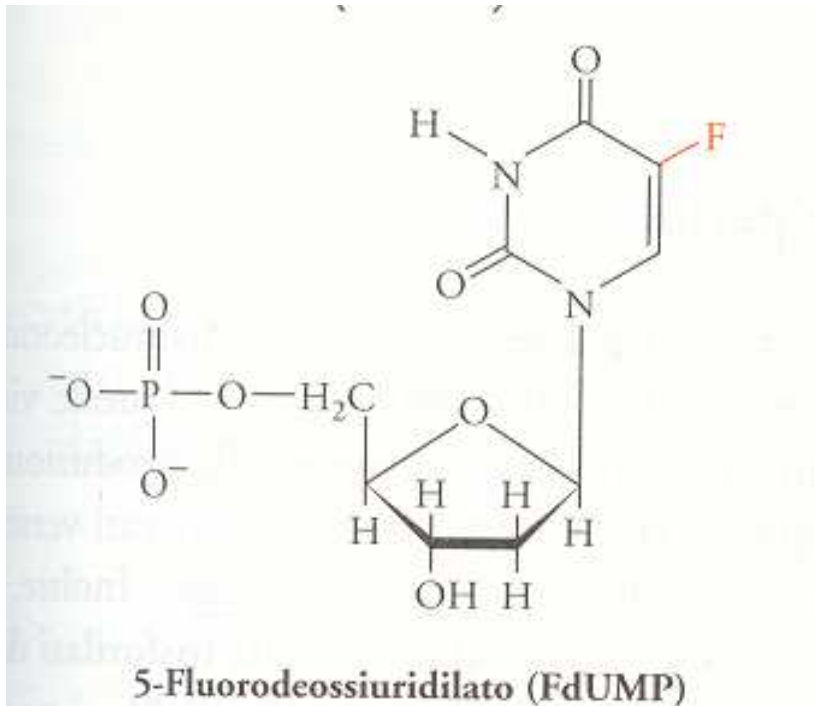
Biosintesi del CTP e del TTP



*
La ragione di questo processo sta nella necessità di mantenere molto bassa la concentrazione di dUTP per impedire che il dUTP possa fungere da substrato per la sintesi del DNA

Inibizione della sintesi del timidilato nella terapia del cancro

FdUMP= substrato suicida

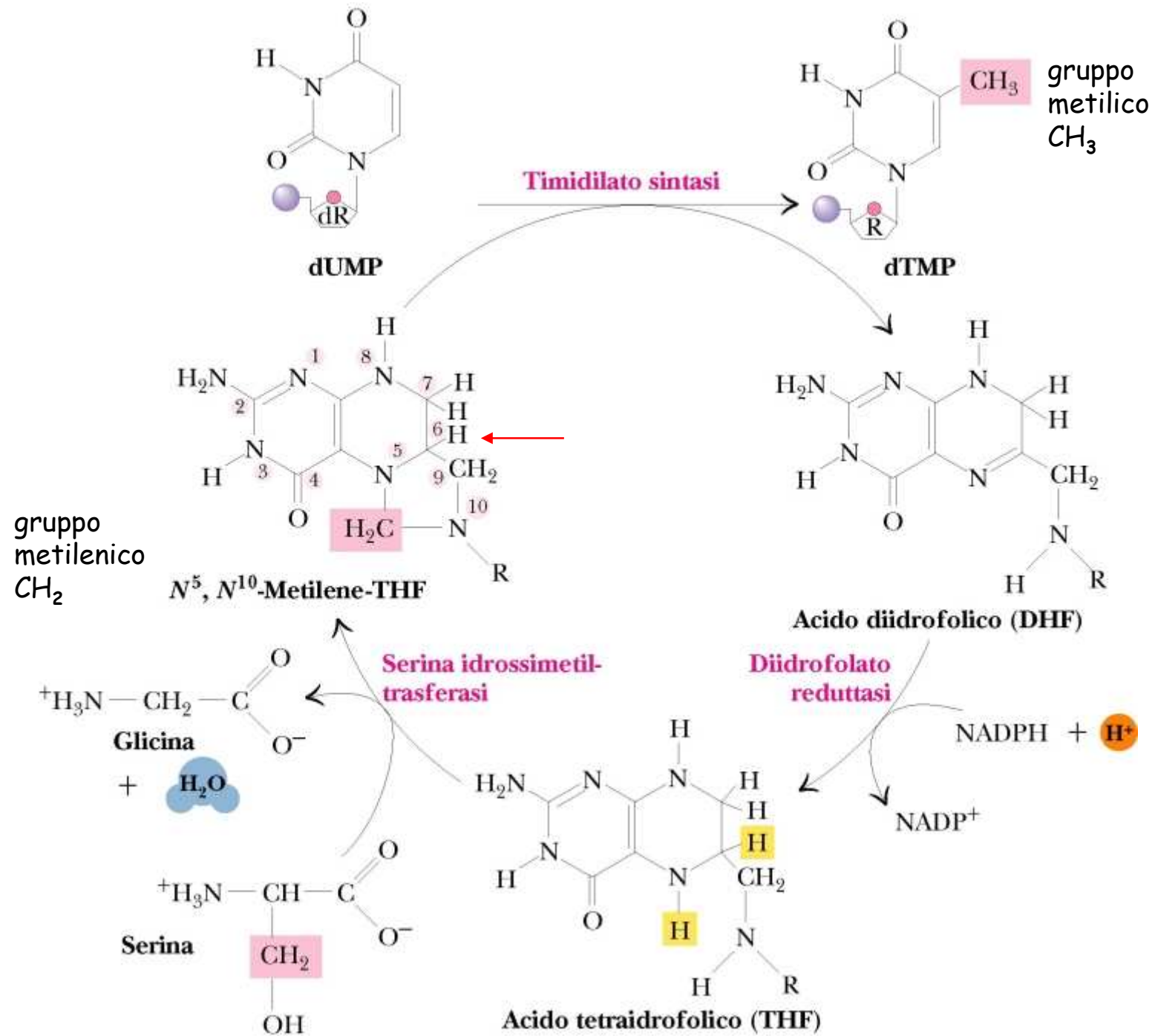


L'enzima timidilato sintasi resta congelato sotto forma di complesso ternario covalente **enzima-FdUMP-THF**

Fluoro-uridina
(Adrucin, Efudex, Fluracil)

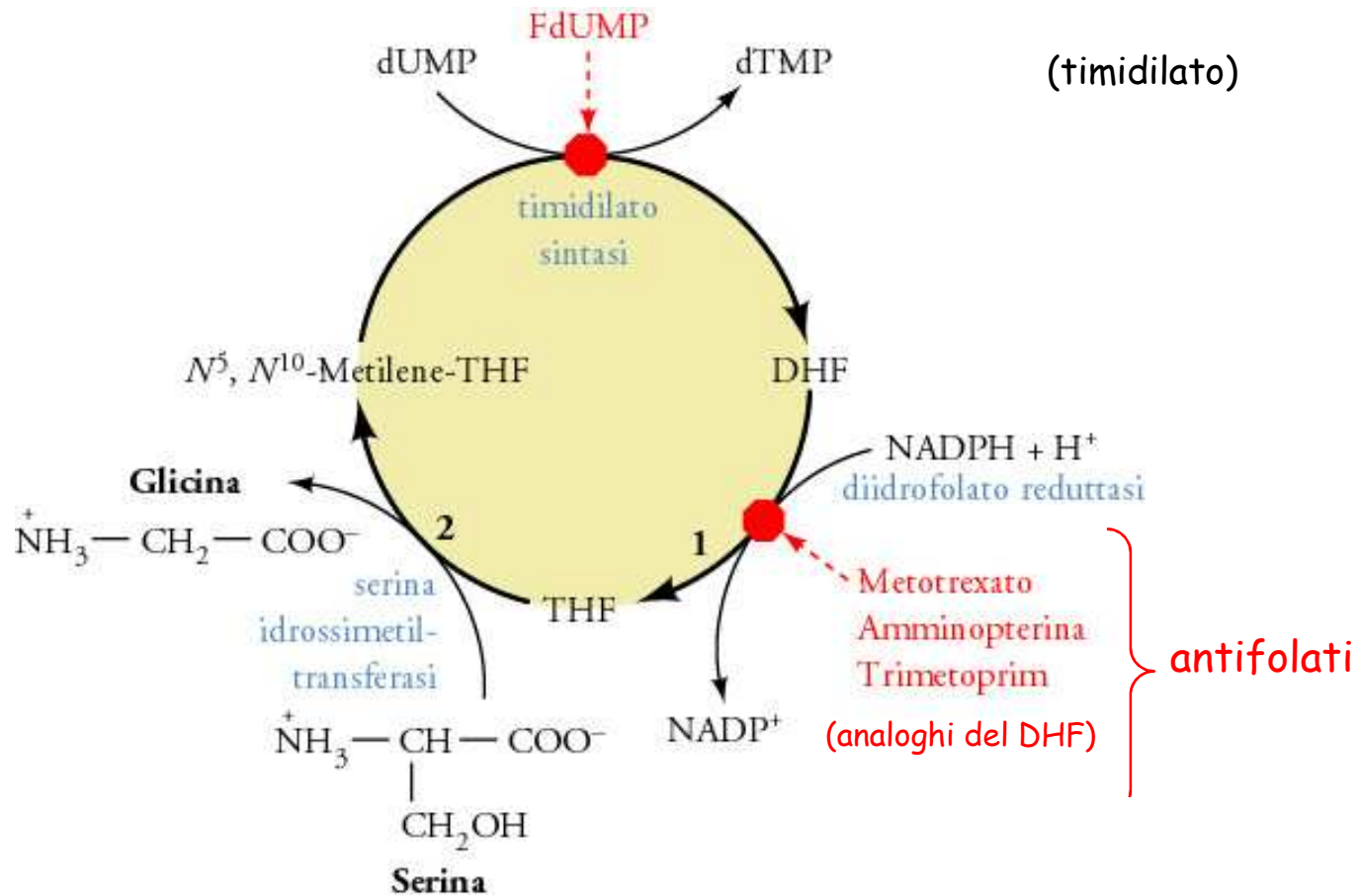


FdUMP
(metabolismo cellulare)

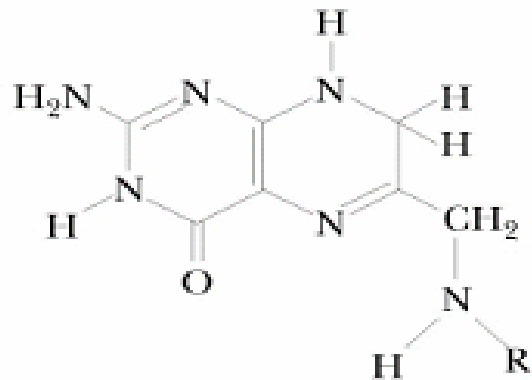


La reazione della timidilato sintasi rappresenta un **processo biochimico unico** in sé, per il fatto che **il THF viene ossidato a DHF**; nessun'altra reazione che utilizza il THF come cofattore ne modifica lo stato di ossidazione

Il blocco della produzione di dTMP sta alla base di alcune forme di chemioterapia anticancro



*Rigenerazione dell'**N⁵, N¹⁰**-metilene tetraidrofolato*



Acido diidrofolico (DHF)

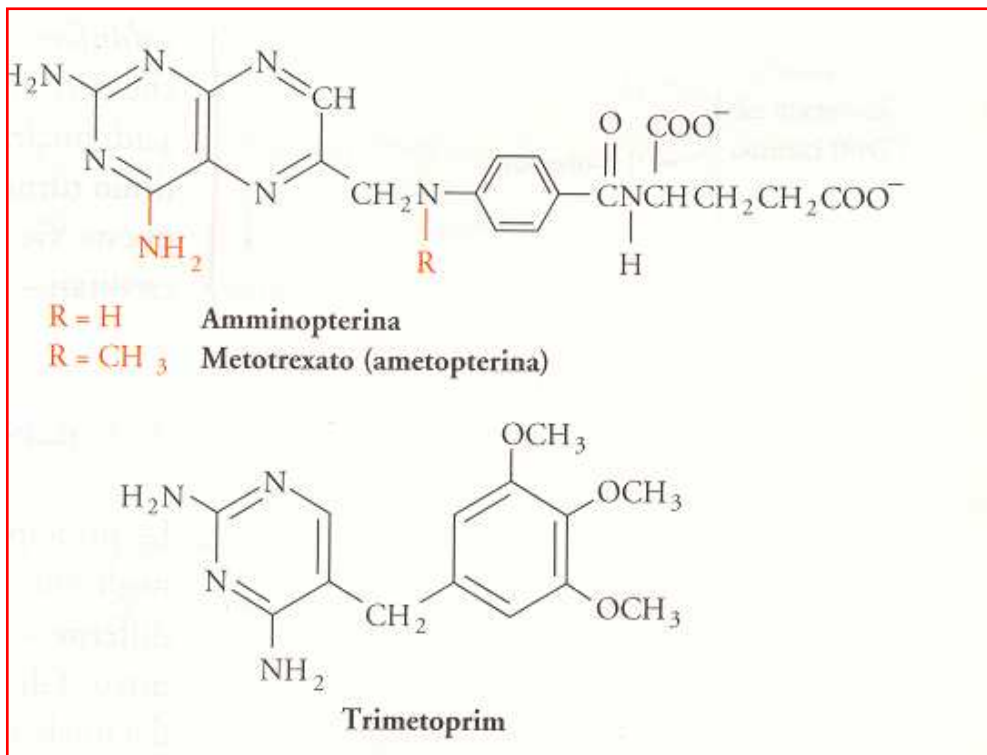
Un'interruzione della sintesi del dTMP uccide le cellule in attiva proliferazione, come le cellule cancerose.

Altre cellule in attiva proliferazione:
1) cellule del midollo spinale



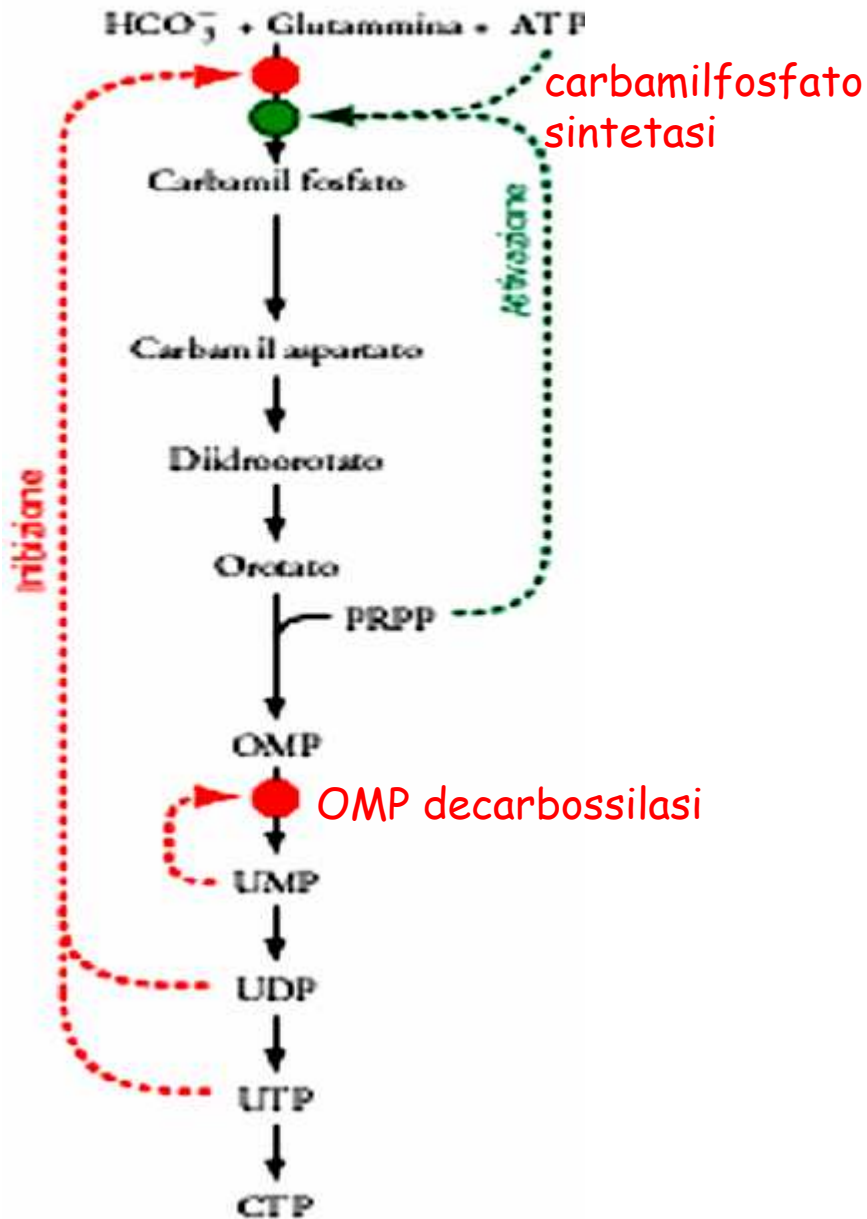
- cell. del sangue
- cell. del sistema immunitario

2) cellule dei follicoli dei capelli
3) cellule della mucosa intestinale



REGOLAZIONE DELLA BIOSINTESI DEI NUCLEOTIDI PIRIMIDINICI

**Biosintesi
delle pirimidine
negli animali**



La proteina multimerica CAD viene attivata mediante fosforilazione da parte di:
1. *mytogen-activated protein chinasi* (MAPK)
2. proteina chinasi A (PKA)

CAD è degradata dalla proteolisi operata dalla caspasi 3 durante il fenomeno apoptotico.

Vie di salvataggio delle pirimidine

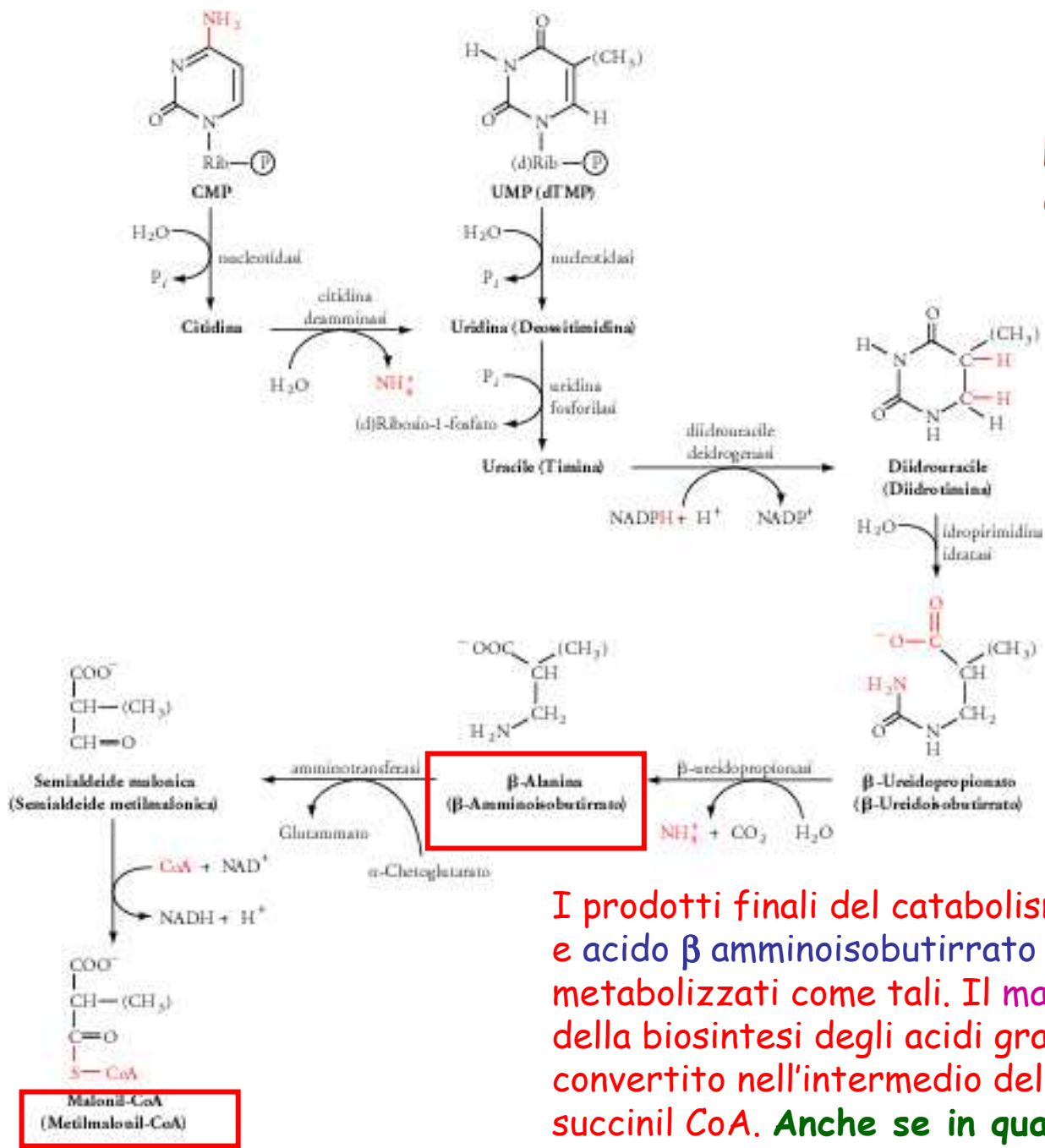


uracil fosforibosil transferasi (UPRTasi)



conversione di un nucleoside in nucleotide attraverso una reazione di fosforilazione diretta (via di salvataggio specifica per la timidina).

Le principali vie cataboliche dei nucleotidi pirimidinici



I prodotti finali del catabolismo delle pirimidine β alanina e acido β amminoisobutirrato sono aminoacidi e vengono metabolizzati come tali. Il malonil CoA è un precursore della biosintesi degli acidi grassi e il metilmalonil CoA è convertito nell'intermedio del ciclo dell'acido citrico succinil CoA. Anche se in quantità limitata forniscono precursori al metabolismo energetico