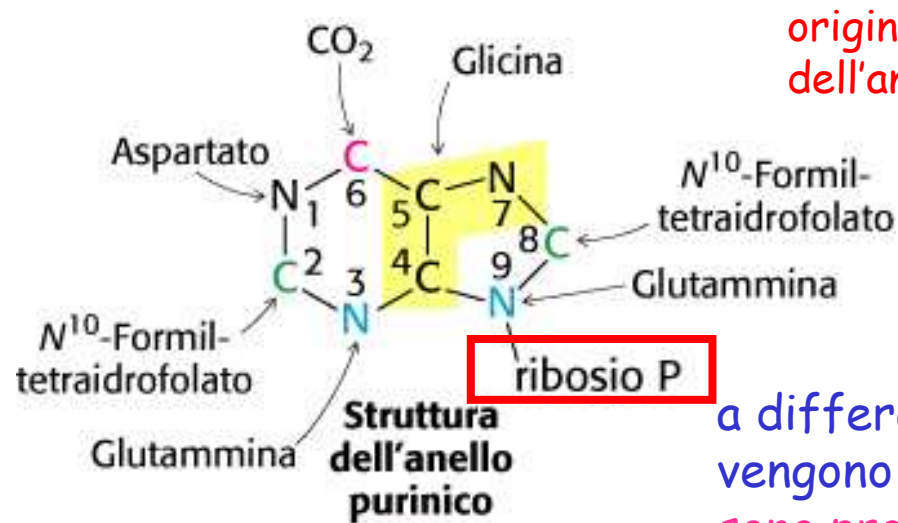
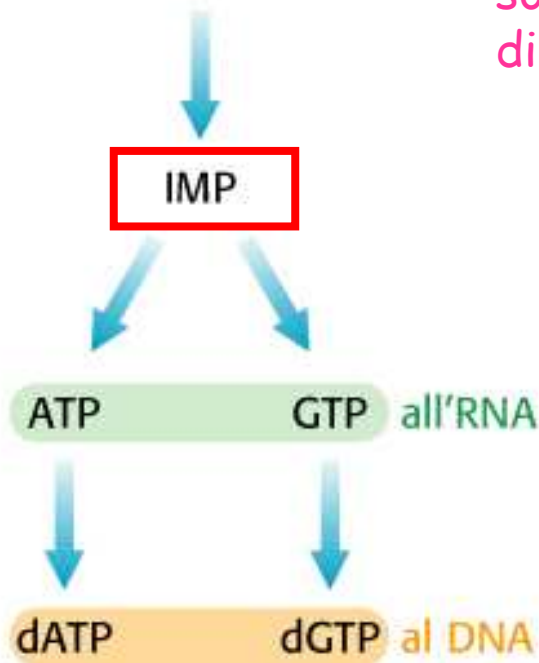


Sintesi de novo dei ribonucleotidi purinici

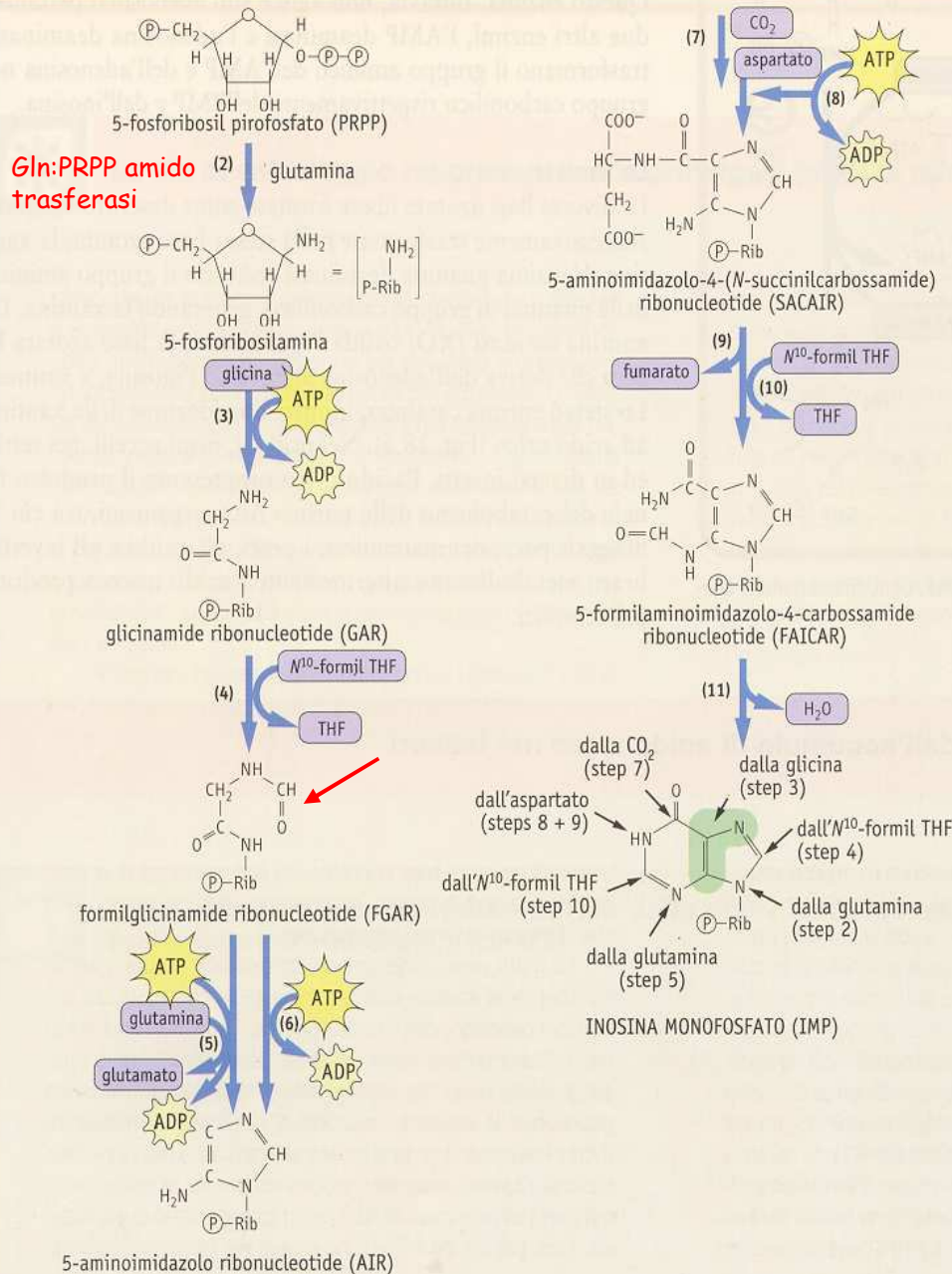


origine metabolica dei nove atomi dell'anello purinico:

a differenza delle pirimidine, le basi puriniche vengono costruite sull'anello di ribosio fosfato: sono prodotte non nella forma di basi libere ma direttamente come ribonucleotidi.



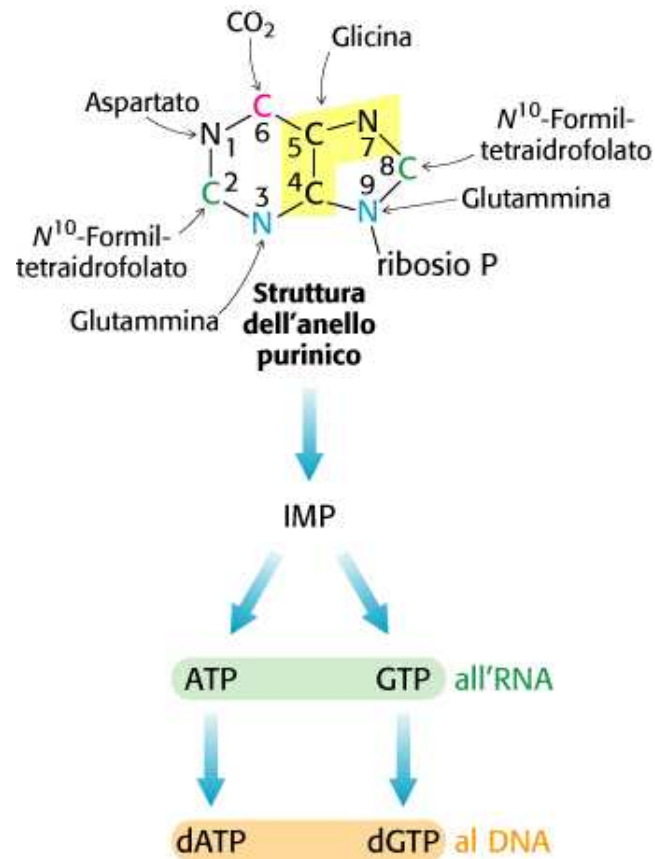
La via biosintetica delle purine



- 1-** trasferimento di un gruppo PPI sul ribosio e formazione di PRPP (forma attivata del ribosio)
- 2-** un gruppo amidico, proveniente dalla glutammina, sostituisce il gruppo pirofosforico (inversione di configuraz.)
- 3-** aggiunta di una glicina e formazione di GAR
- 4-** formilazione del gruppo aminico di GAR e formazione di FGAR
- 5-** aggiunta di un altro gruppo aminico (da glutammina) e formazione di FGAM
- 6-** chiusura dell'anello imidazolico (AIR)
- 7-8-9-10-** formazione del secondo anello mediante l'aggiunta degli ultimi tre atomi (C da CO₂, N da aspartato e C da formile)
- 11-** l'enzima IMP sintasi catalizza la chiusura del secondo anello.

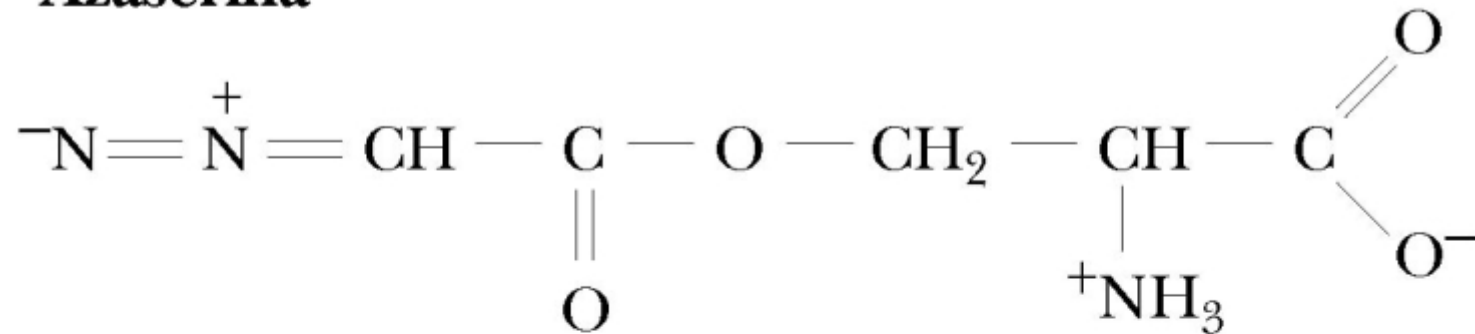
L'enzima **Gln:PRPP aminotrasferasi** che catalizza l'inserimento di un gruppo NH_2 sul ribosio fosfato è soggetto ad inibizione feedback da parte di **GMP, GDP e GTP** come pure da **AMP, ADP e ATP**.

L'enzima è anche inibito dall'**azaserina**, un analogo della glutammina

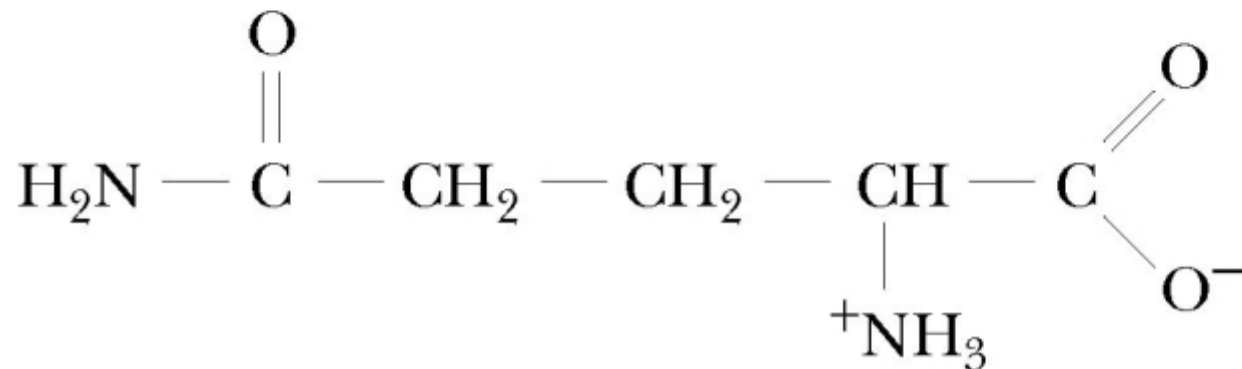


L'azaserina agisce da inibitore irreversibile degli enzimi glutammina dipendenti della via di biosintesi delle purine. Impiegata come agente tumorale.

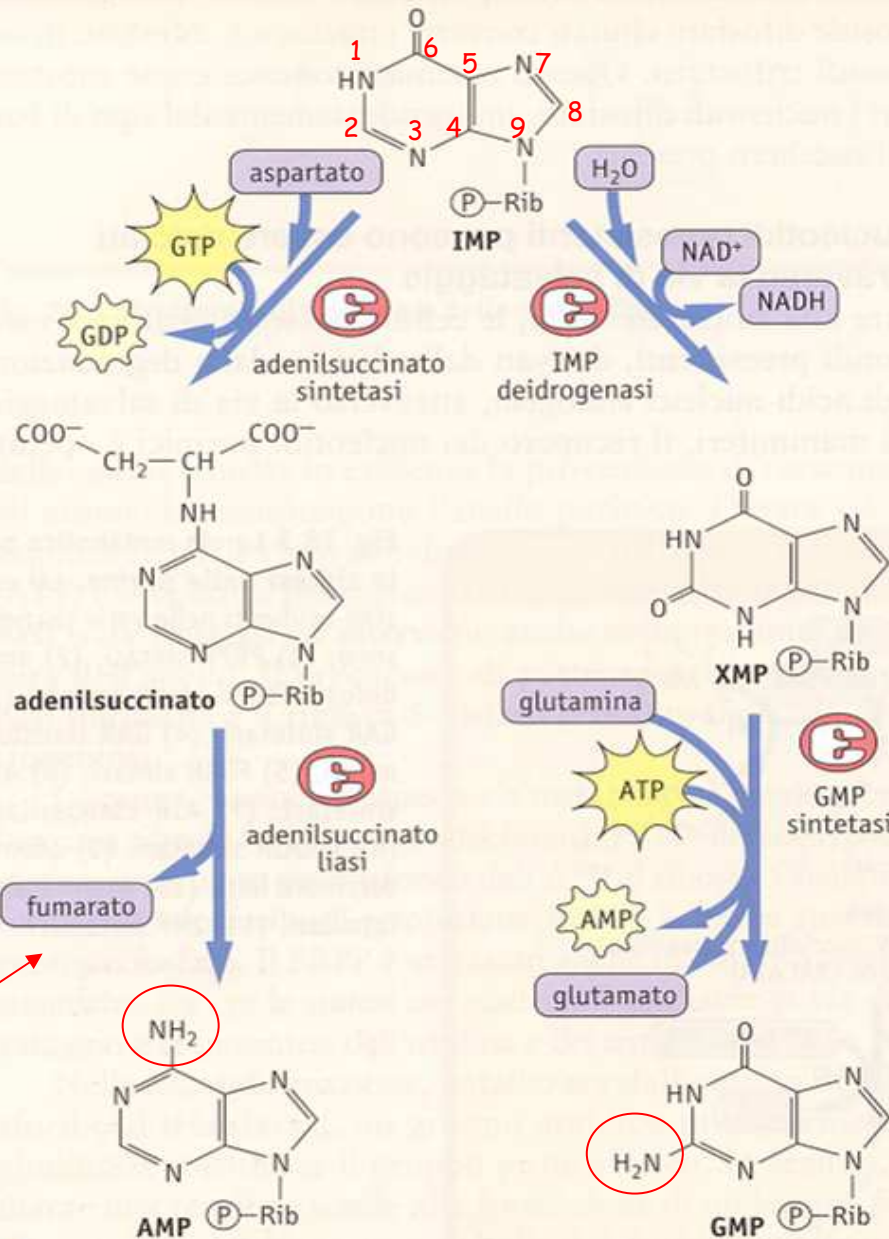
Azaserina



Glutammina



L'IMP è il precursore dell'AMP e del GMP



SINTESI DI AMP

1- il gruppo amminico dell'aspartato si lega all'IMP, reazione favorita dall'idrolisi del GTP.

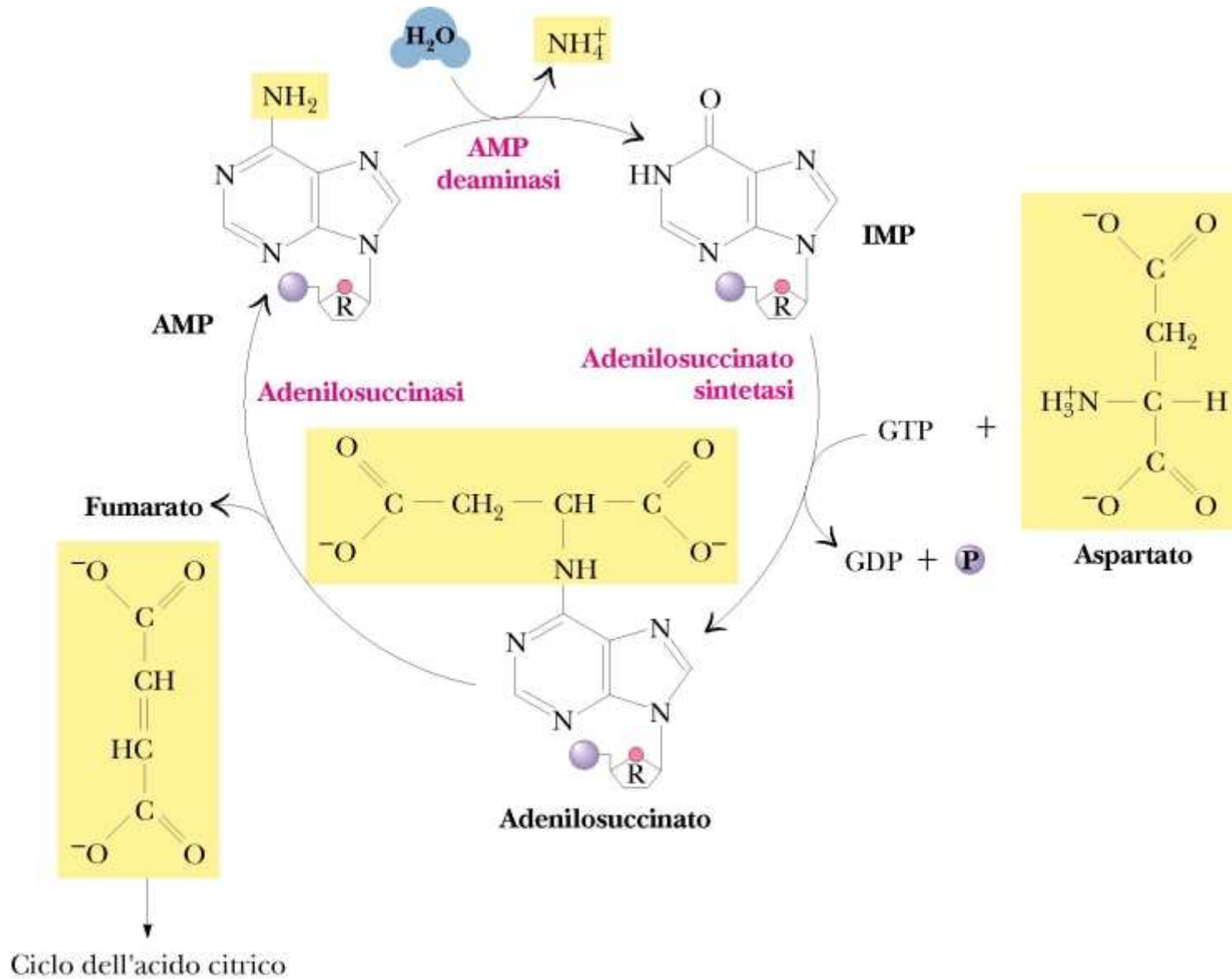
2- l'adenilsuccinato elimina fumarato formando AMP.

SINTESI DI GMP

1- l'atomo di carbonio C2 è ossidato dall'enzima IMP deidrogenasi

2- la xantina monofosfato è convertita in GMP in seguito alla donazione di N da parte della glutammina.

Ciclo dei nucleotidi purinici: ha un ruolo metabolico importante nel muscolo scheletrico
 Un aumento dell'attività del muscolo richiede un aumento dell'attività del ciclo dell'acido citrico.

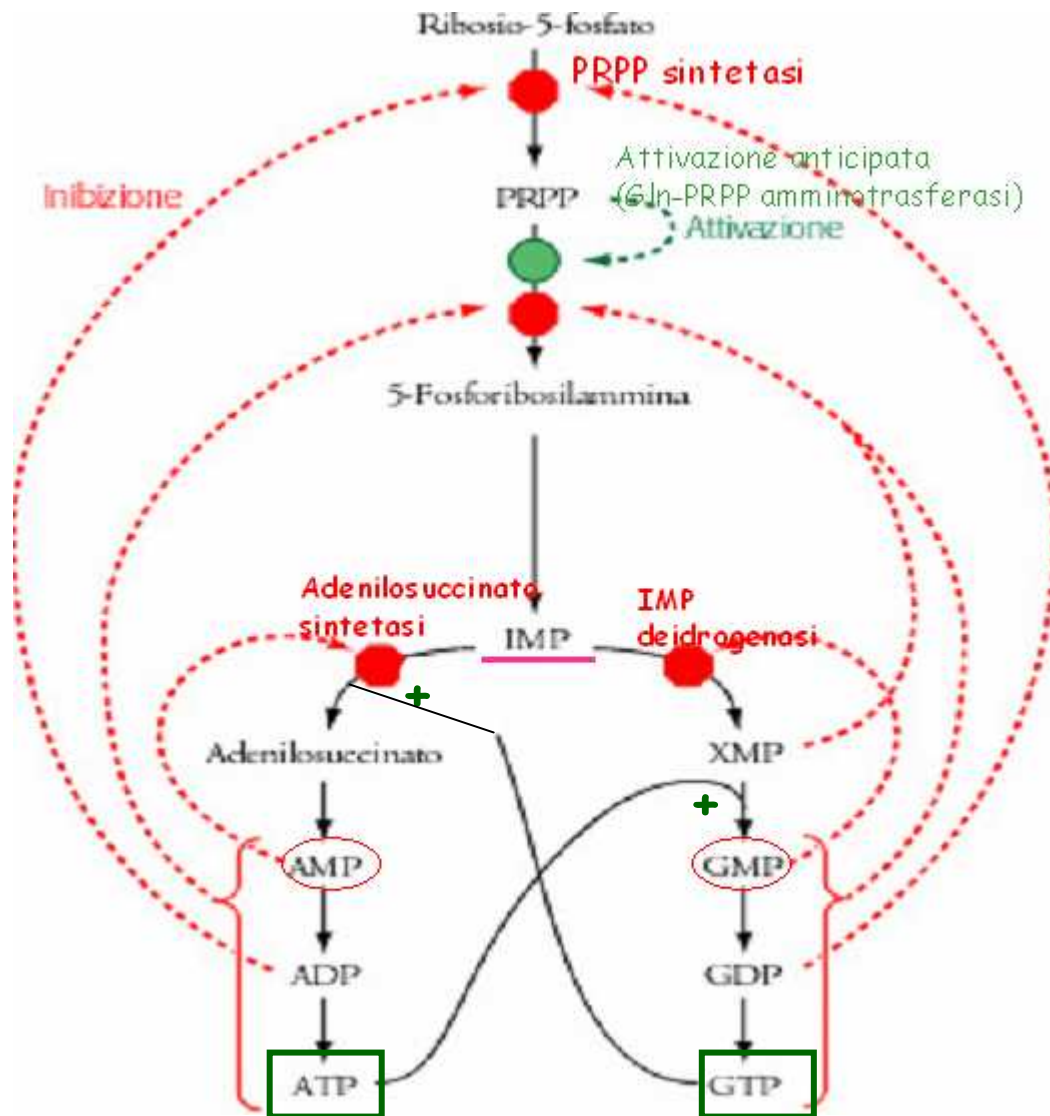


I nucleosidi difosfati e trifosfati sono sintetizzati per fosforilazione dei nucleosidi monofosfati



REGOLAZIONE DELLA BIOSINTESI DEI NUCLEOTIDI PURINICI

Controllo della via di biosintesi delle purine



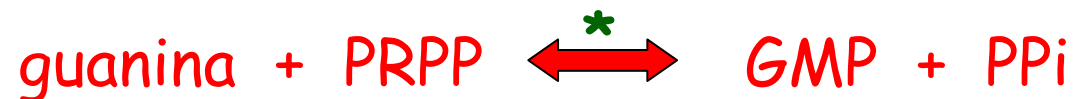
1. Inibizione allosterica da prodotti terminali su Gln-PRPP trasferasi
2. Inibizione da ADP e GDP su PRPP sintetasi
3. GMP inibisce IMP-deidrogenasi e AMP inibisce AS sintetasi
4. La presenza di ATP stimola la sintesi di GMP e la presenza di GTP stimola la sintesi di AMP (bilanciamento della sintesi dei due nucleotidi)

Vie di salvataggio delle purine

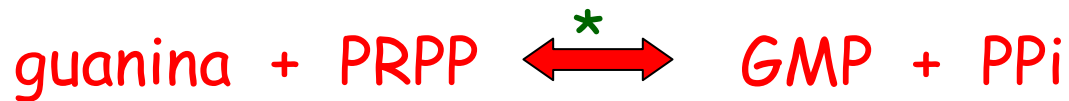
Nei mammiferi le purine sono recuperate principalmente da due reazioni enzimatiche



** adenina fosforibosil transferasi (APRT)*



** Ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi (HGPRT)*



* *Ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi (HGPRT)*

La sindrome di Lesch-Nyhan deriva da una deficienza di HGPRT

1. il gene mutato è localizzato sul cromosoma X (colpisce i maschi)
2. anomalie neurologiche (spasticità, ritardo mentale, aggressività, comportamento distruttivo contro se stessi)
3. produzione massiccia di acido urico (prodotto di degradazione delle purine)
4. il PRPP, che non può essere utilizzato nella via di salvataggio, si accumula e il suo eccesso accelera la sintesi dei nucleotidi purinici e quindi la formazione dei loro prodotti di degradazione.
5. difetto enzimatico = modificazioni del comportamento

Formazione dei deossiribonucleotidi

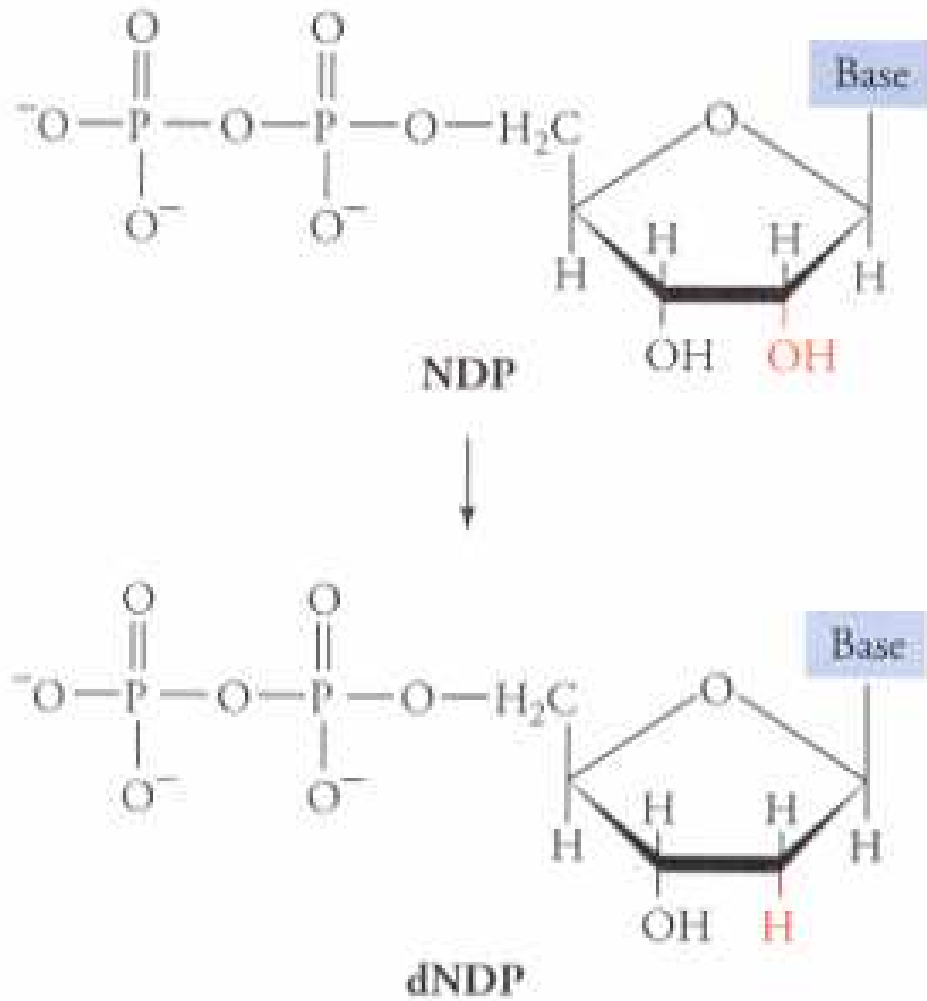
Il DNA differisce chimicamente dall' RNA:

- 1) I suoi nucleotidi contengono residui di 2'-deossiribosio
- 2) Il DNA contiene timina (5-metiluracile) invece di uracile

Come avviene la biosintesi di questi componenti del DNA?

1. Produzione dei residui di deossiribosio

Ribonucleotide reductasi



La ribonucleotide reduttasi

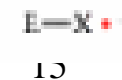
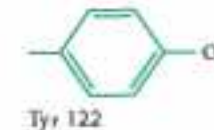
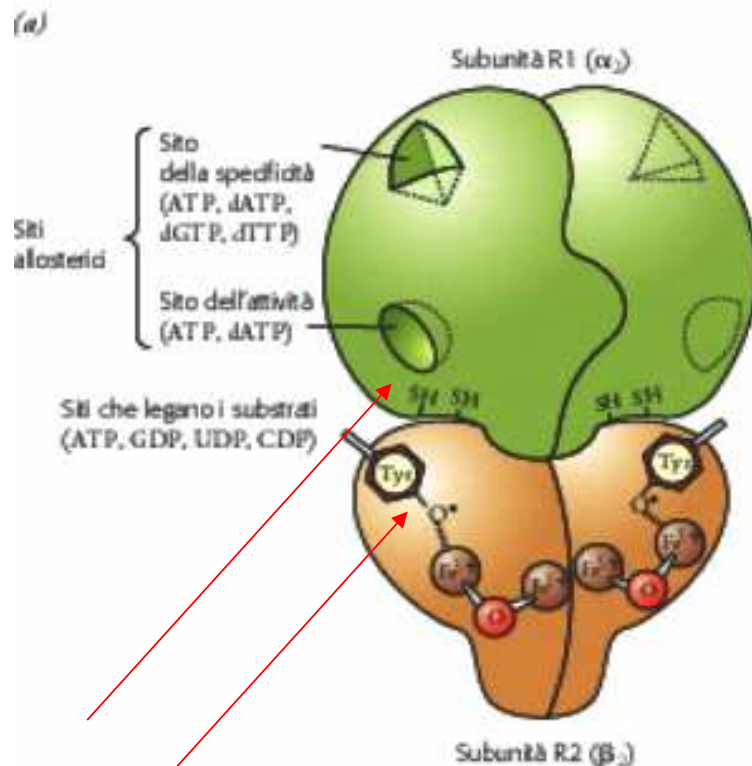
La ribonucleotide reduttasi è un tetramero $\alpha_2\beta_2$.

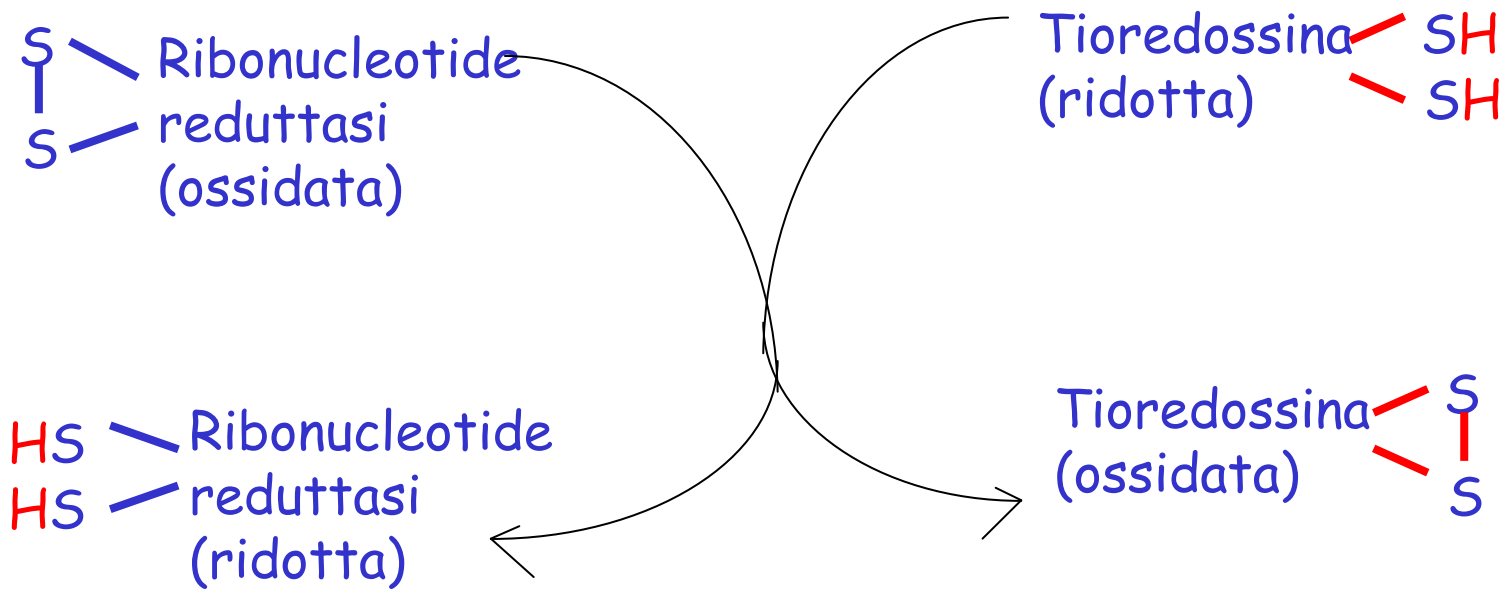
Ogni subunità α contiene:

- un sito di legame del substrato
- due siti di legami per effettori che controllano l'attività catalitica e la specificità per il substrato.

-Ogni subunità β contiene:

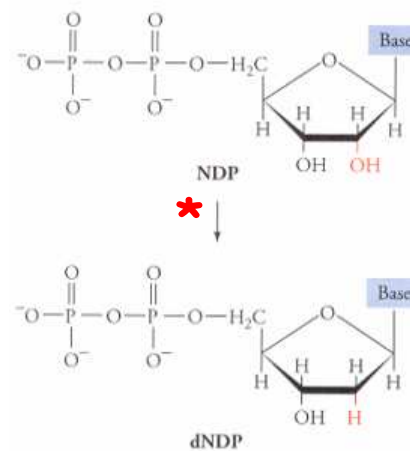
- un gruppo prostetico costituito da due ioni Fe (III)
- il complesso Fe(III) interagisce con la Tyr122 formando un insolito radicale libero tirosilico.





enzima riattivato

*



La tappa finale del ciclo catalitico della ribonucleotide reduttasi è la **riduzione del ponte disolfuro** appena formato in modo da riattivare l'enzima.

La **tioredossina**, proteina monomerica ubiquitaria, riduce l'enzima attraverso uno scambio di disolfuri.

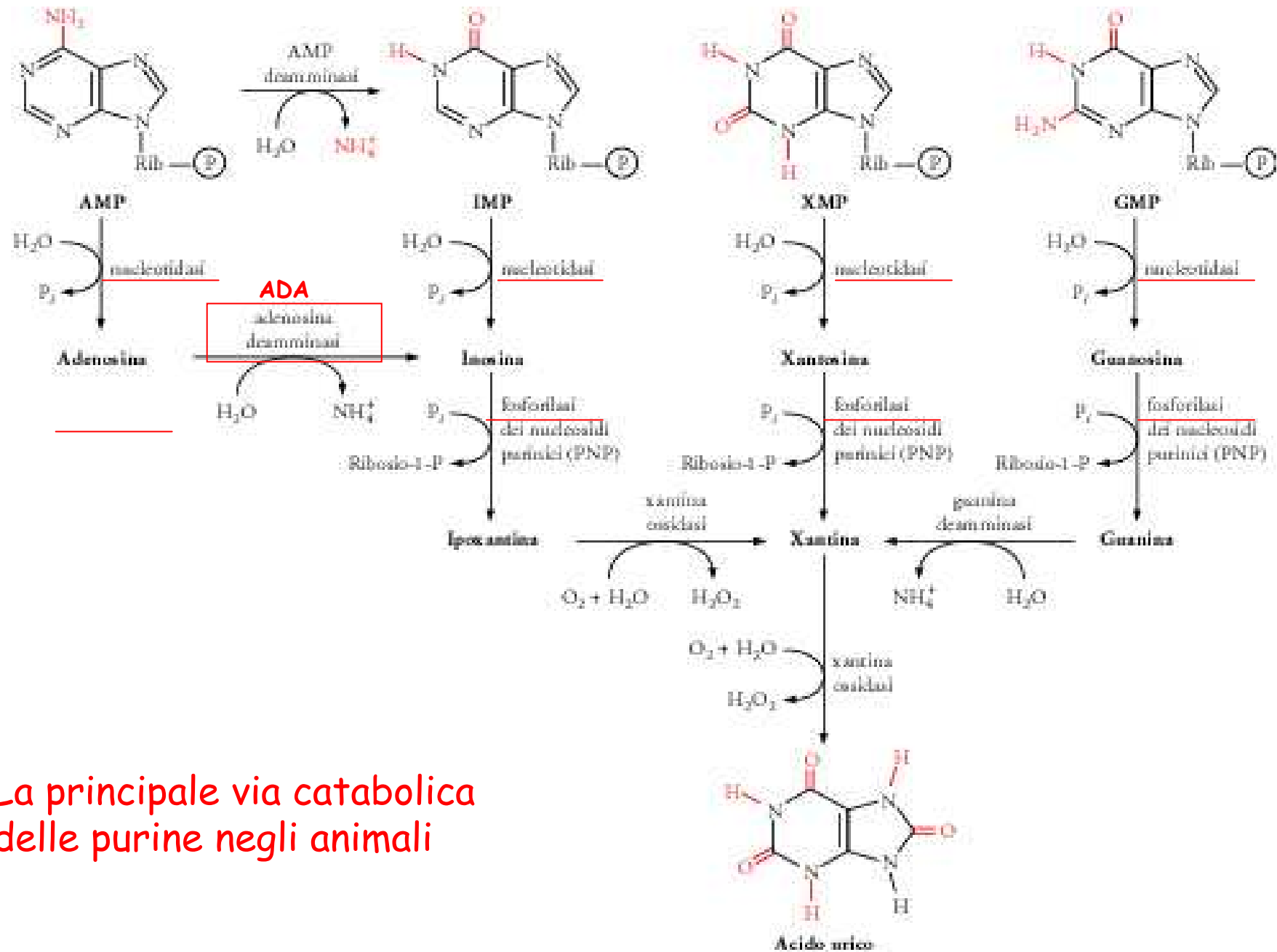
La ribonucleotide reduttasi è controllata da una complessa rete di inibizioni a feedback

La deficienza di uno dei dNTP è letale per l'organismo, mentre un eccesso di un dNTP è mutagenico in quanto la probabilità di un dato dNTP di essere incorporato per errore in una catena nascente di DNA è maggiore se la sua concentrazione è più elevata di quella degli altri dNTP.

L'enzima ribonucleotide reduttasi presenta due siti catalitici che legano il substrato e più siti regolatori che legano effettori positivi o negativi.

Il dATP, che segnala un eccesso di deossiribonucleotidi, inibisce l'attività dell'enzima;

l'ATP, che segnala un eccesso di ribonucleotidi, lo attiva.



La principale via catabolica delle purine negli animali

Difetti genetici nell'adenosina deaminasi (ADA) portano selettivamente a morte i linfociti.

Poiché i linfociti sono responsabili della risposta immunitaria, una deficienza di ADA si associa a una **sindrome da immunodeficienza grave combinata (SCID)**

Senza speciali misure protettive, questa malattia è letale nella prima infanzia a causa delle infezioni che sopraggiungono.

CAUSA:

in assenza di ADA attiva la deossiadenosina viene fosforilata generando livelli di dATP 50 volte più elevati del normale;

questa alta concentrazione inibisce la ribonucleotide reductasi, impedendo la sintesi di altri dNTP;

si ha così il blocco della sintesi del DNA e della proliferazione cellulare

TERAPIA

La funzione del sistema immunitario nei pazienti SCID viene ripristinata, anche se in quantità limitata, da iniezioni di ADA normale a cui siano state legate covalentemente diverse molecole del composto biologicamente inerte **glicole polietilenico (PEG)**

Terapia genica:

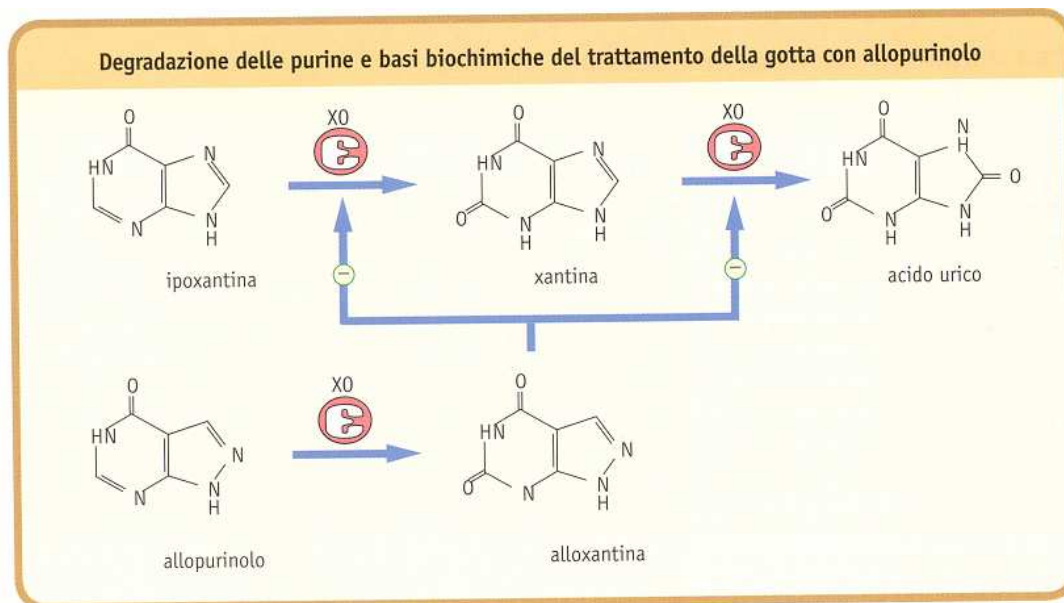
- linfociti estratti dal sangue e fatti crescere in laboratorio
- introduzione di un gene ADA normale mediante tecniche di ingegneria genetica
- reinfusione delle cellule nel paziente



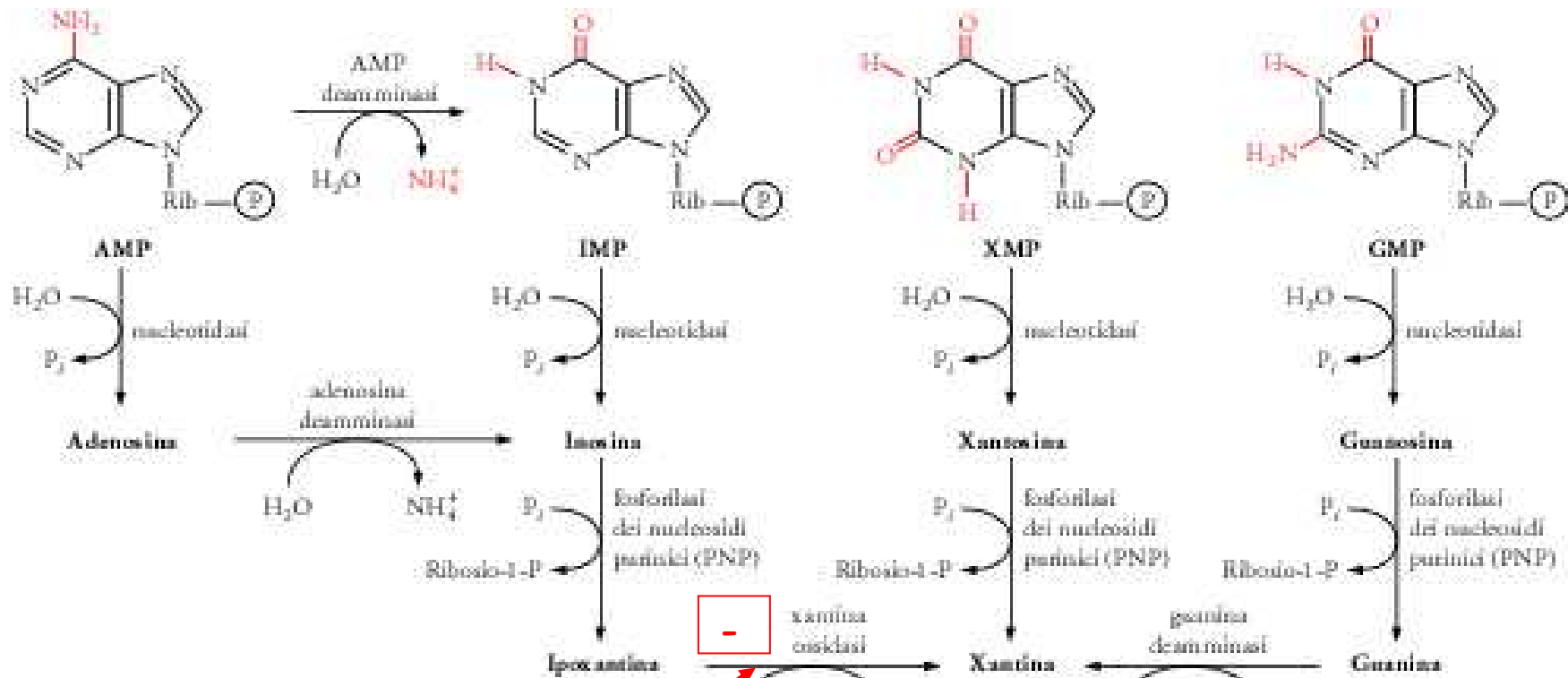
La gotta è causata dall'accumulo di acido urico nei tessuti:

caratteristiche:

- improvvisi infiammazioni delle giunzioni, molto dolorose, causate dal deposito di cristalli di sodio urato pressochè insolubile
- sodio urato e acido urico possono precipitare nei reni o negli ureteri sotto forma di calcoli
- la gotta può derivare da insufficienze metaboliche come la deficienza di HGPRT (ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi)



Trattamento: somministrazione dell'inibitore della xantina ossidasi allopurinolo, analogo dell'ipoxantina.



allopurinolo

