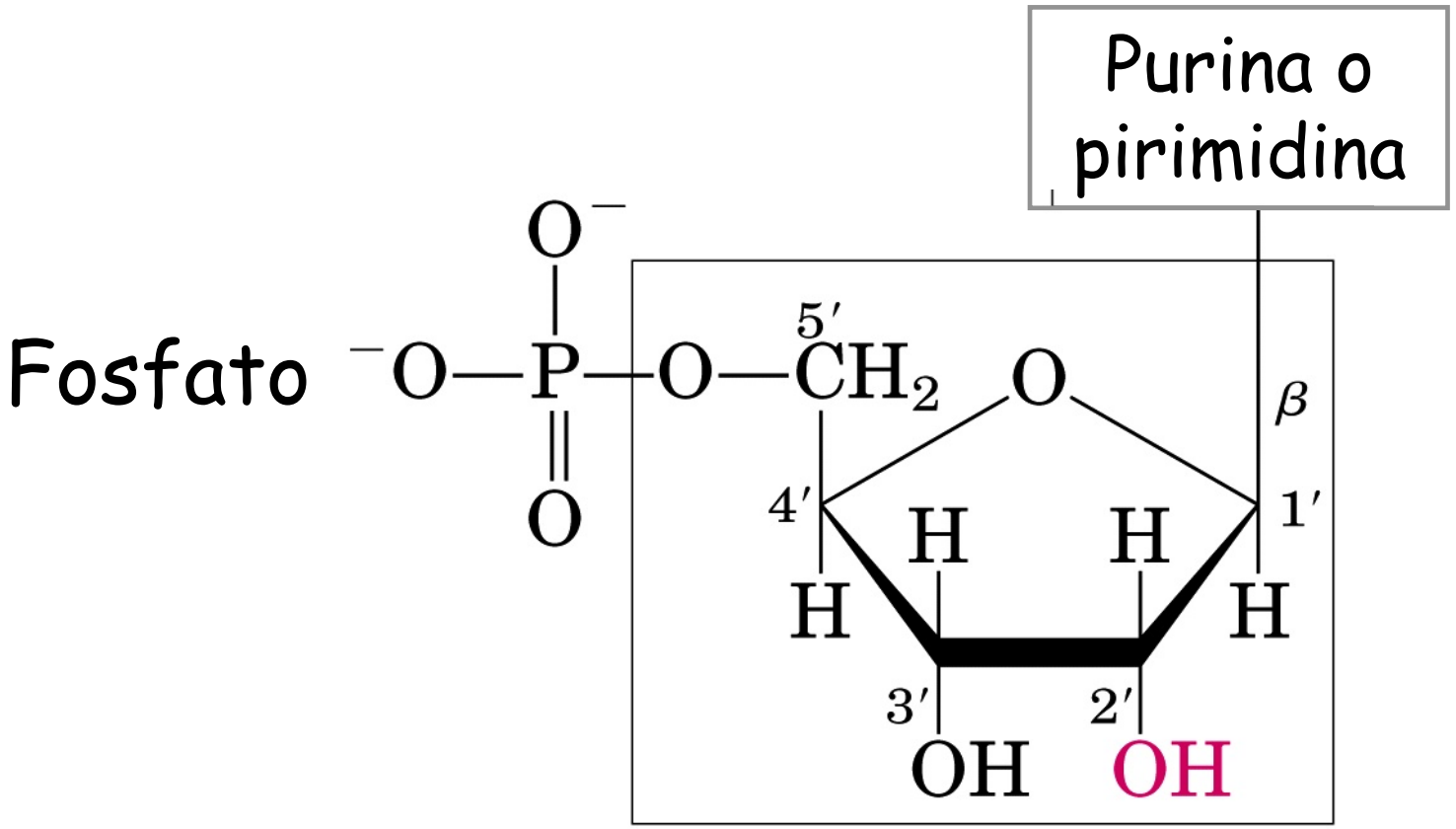
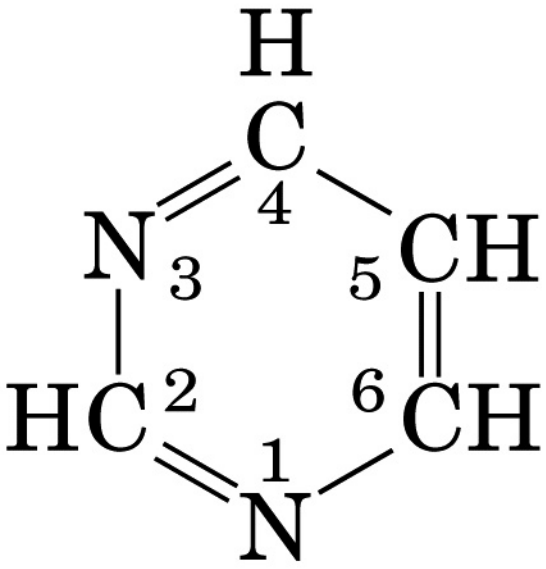
AVVERTENZA

Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale
Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della Biochimica generale e molecolare

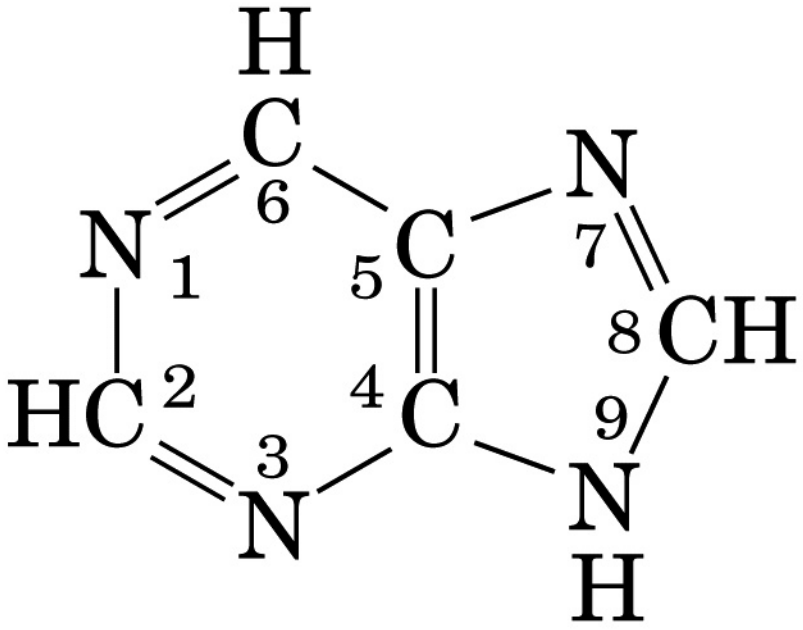
Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file INTRODUZIONE

Nucleotide





Pirimidina



Purina

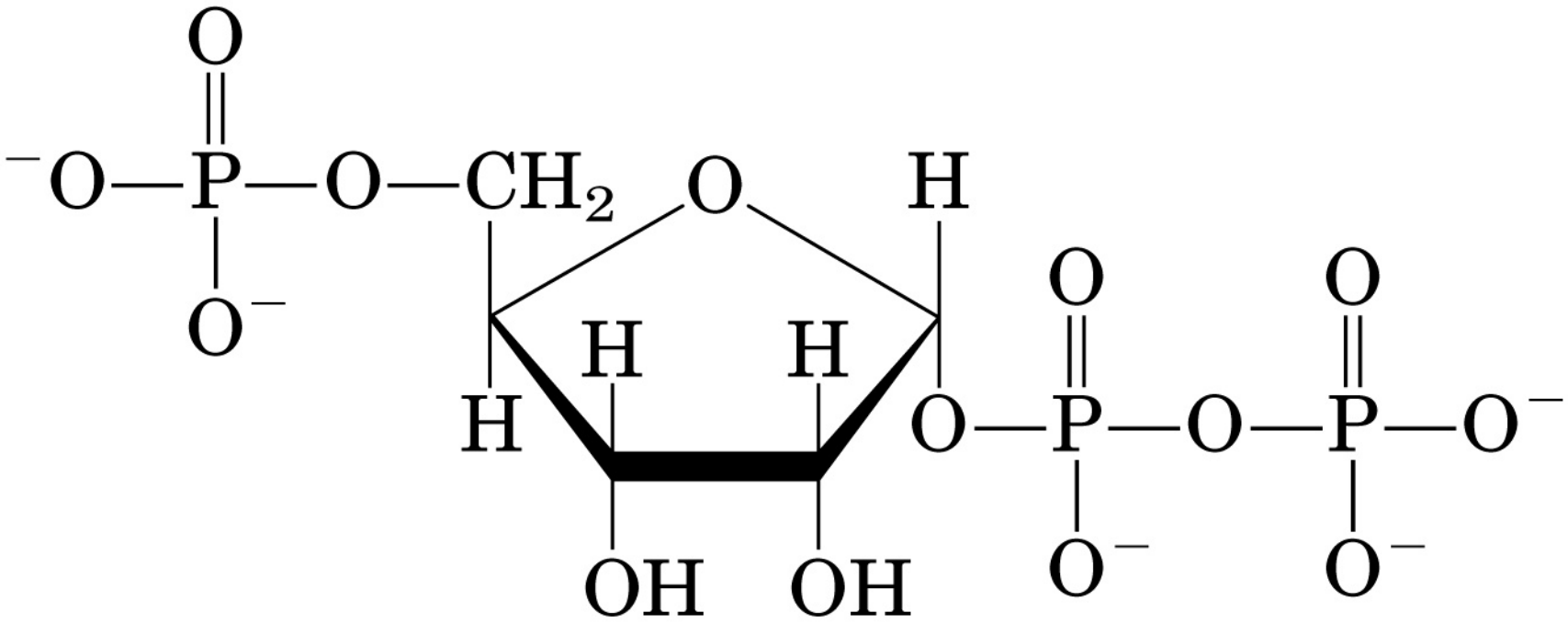
FUNZIONI DEI NUCLEOTIDI

- I nucleosidi 5'-trifosfato sono trasportatori di energia
- ATP ha un ruolo centrale nel metabolismo energetico
- GTP importante per la sintesi proteica e nella trasduzione del segnale
- CTP importante nella sintesi dei lipidi
- UTP importante nel metabolismo dei carboidrati
- I nucleotidi ciclici sono utilizzati come segnali intracellulari e regolatori del metabolismo

Biosintesi dei nucleotidi

- Non ci sono riserve di nucleotidi nella cellula
- Biosintesi continua nelle cellule in divisione
- Due vie biosintetiche:
  - De novo
  - Di salvataggio

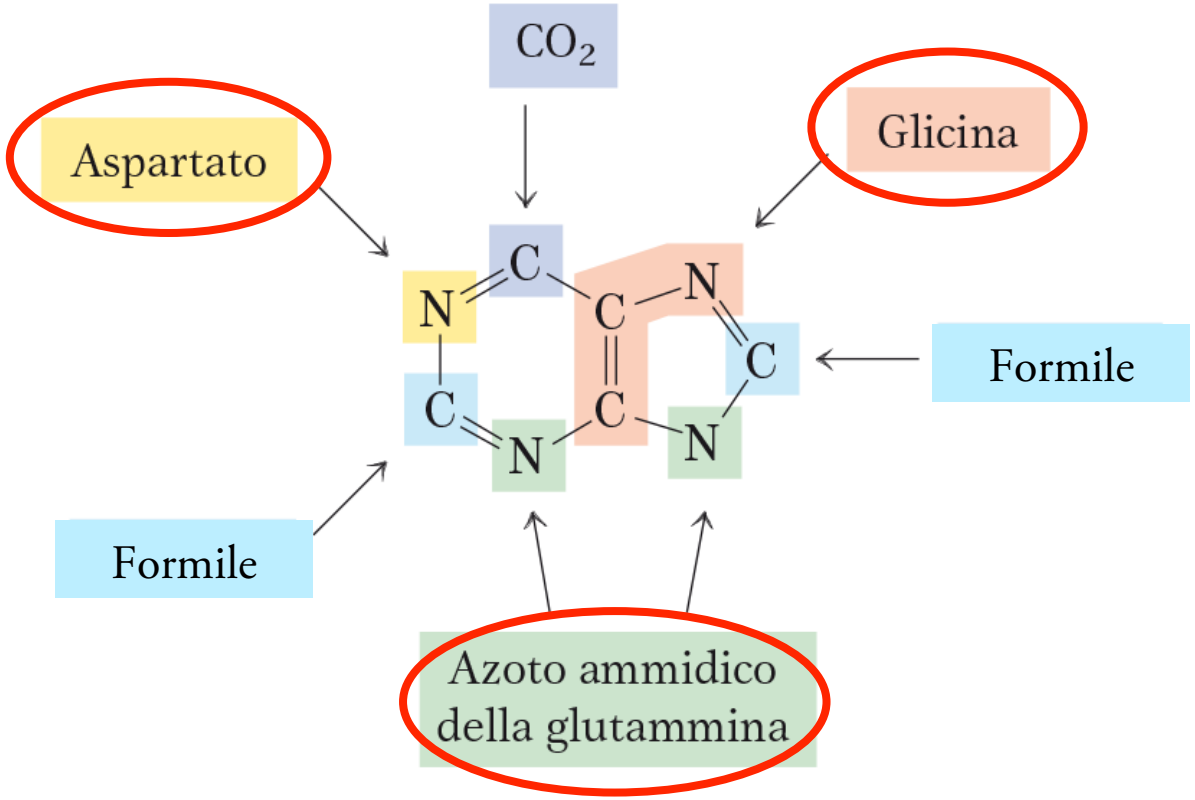
Nella biosintesi dei nucleotidi, sia con la via de novo che con la via di salvataggio, è indispensabile il ribosio attivato, PRPP



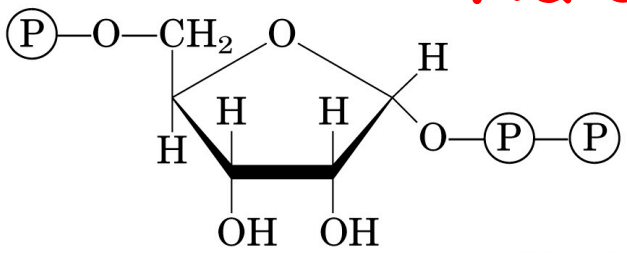
5-Fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP)

Ribosio fosfato pirofosfochinasi (PRPP sintetasi)

Ribosio 5-fosfato + ATP ⟶ 5-fosforibosil-1-pirofosfato + AMP

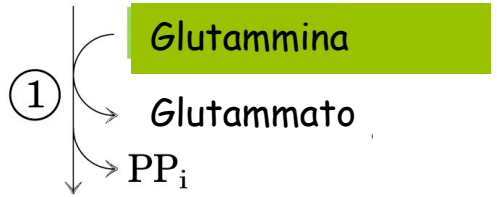

CO_2
Aspartato
Glicina
Formile
Formile
Azoto ammidico della glutammina

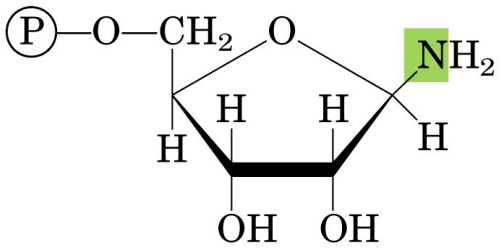
Via de novo della biosintesi dei nucleotidi purinici



5-Fosforibosil
1-pirofosfato (PRPP)

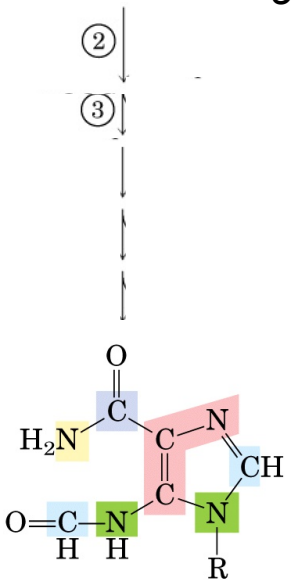
Glutammina-PRPP ammidotransferasi

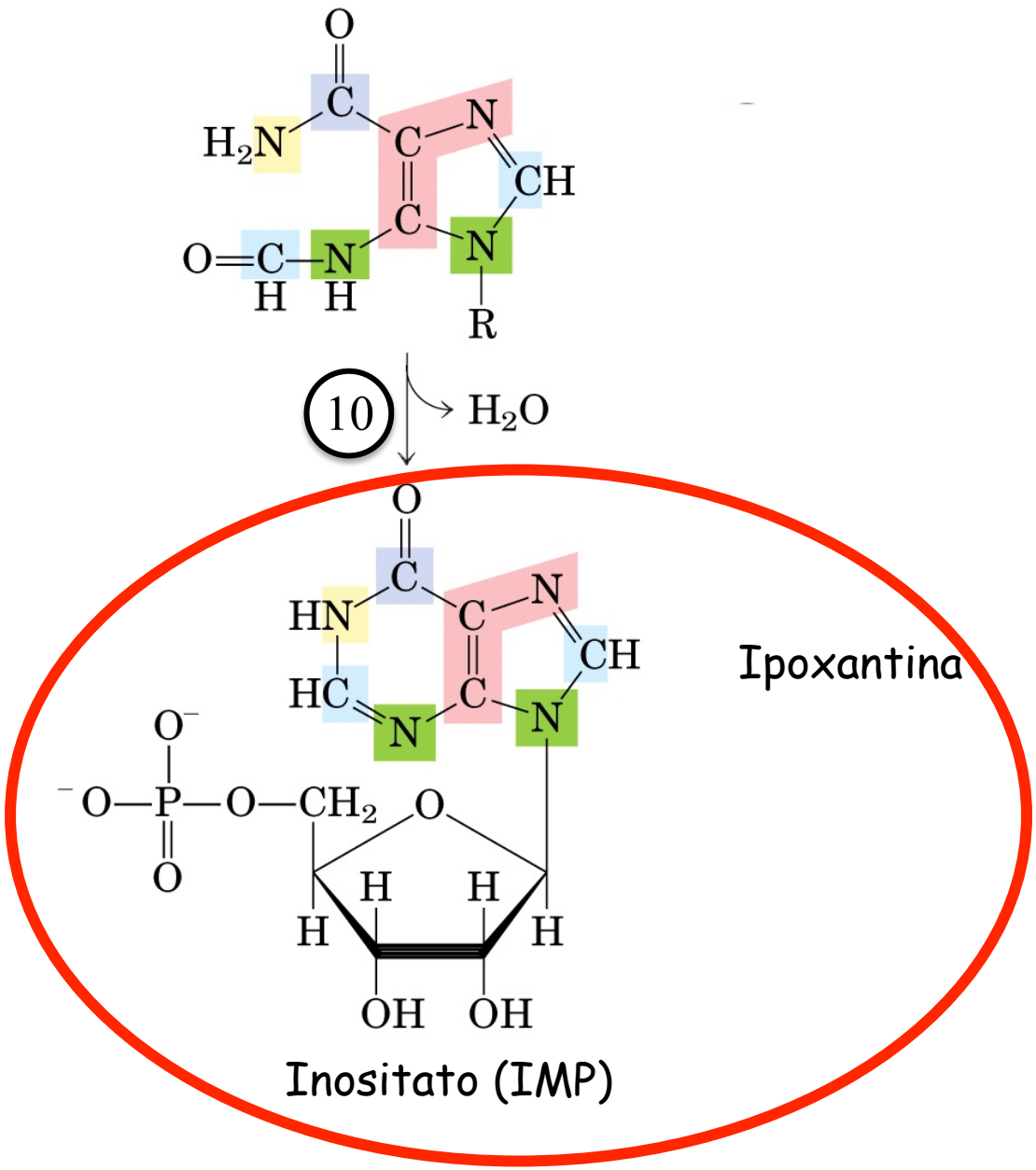


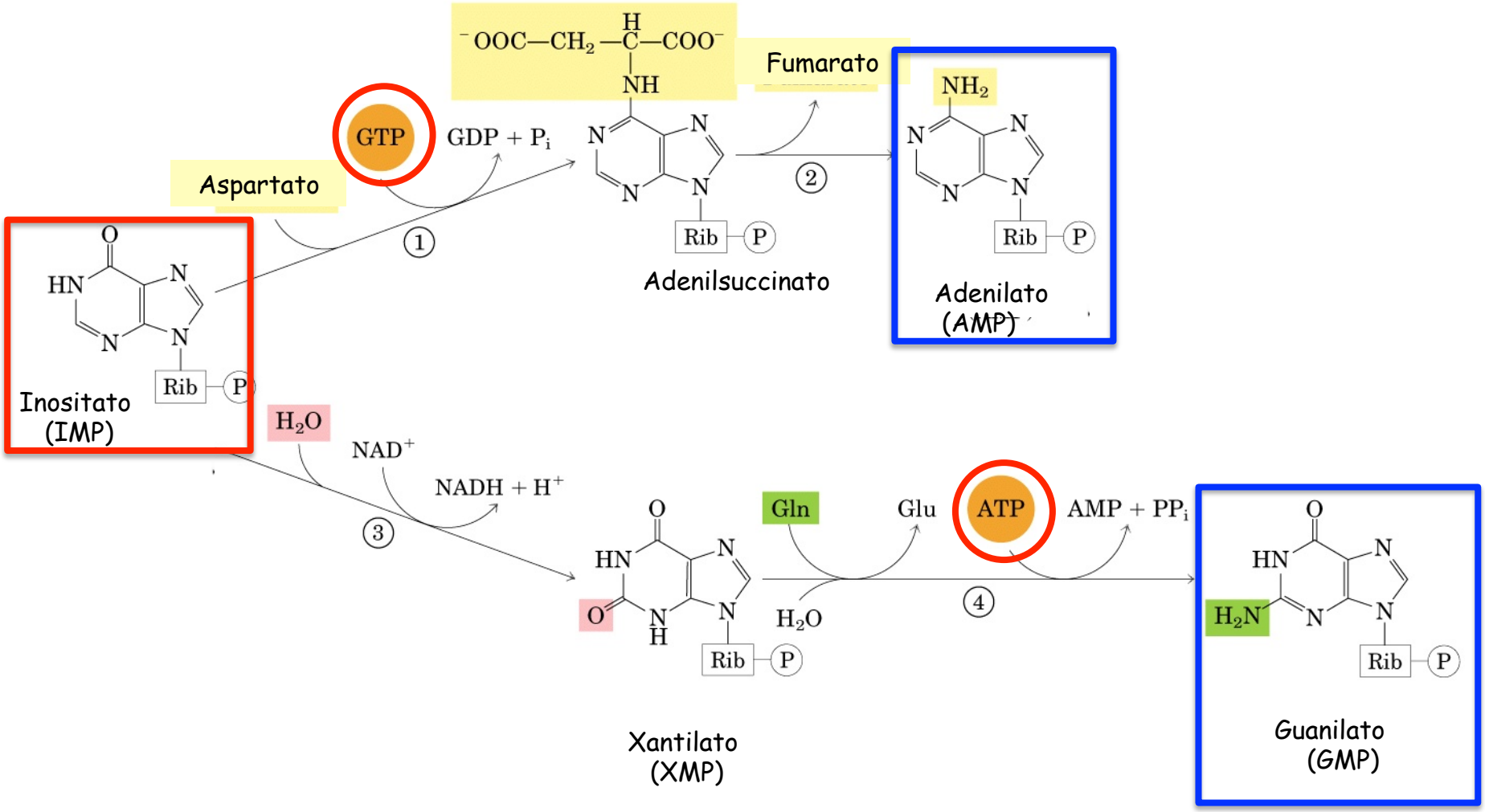


5-Fosfo-β-D-ribosilammina

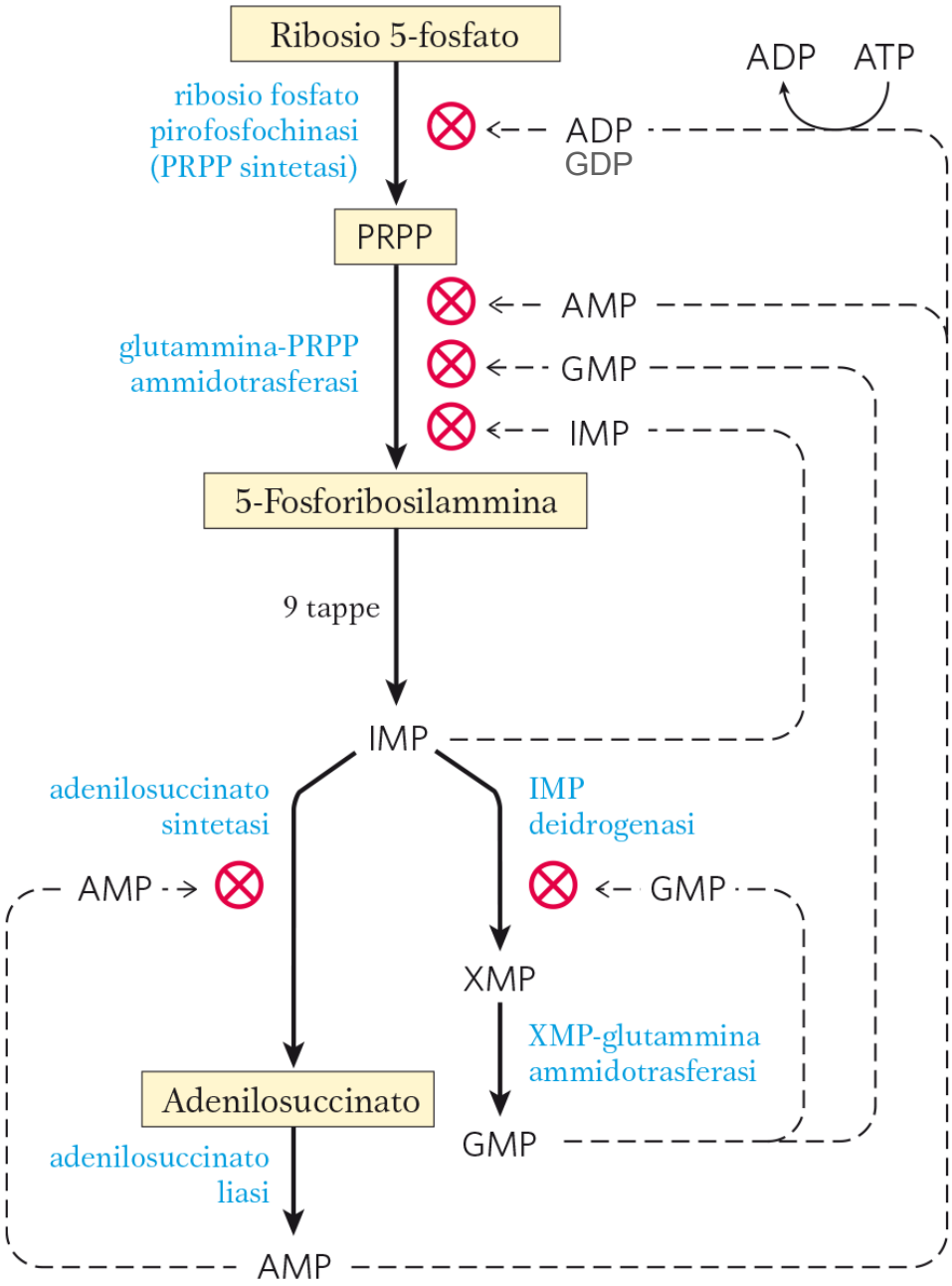
La base azotata si costruisce sul ribosio




10
H_2O
Ipoxantina
Inositato (IMP)



- La sintesi dell'AMP necessita dell'idrolisi di 8 legami fosfoandridici
- La sintesi di GMP necessita dell'idrolisi di 9 legami fosfoanidridici


Ribosio 5-fosfato
ADP
ATP
ribosio fosfato pirofosfochinasi (PRPP sintetasi)
ADP
GDP
PRPP
AMP
glutammina-PRPP ammidotrasferasi
GMP
IMP
5-Fosforibosilammina
9 tappe
IMP
adenilosuccinato sintetasi
IMP deidrogenasi
AMP
GMP
XMP
XMP-glutammina ammidotrasferasi
Adenilosuccinato
GMP
adenilosuccinato liasi
AMP

adenilato chinasi

$$ATP + AMP \rightleftharpoons 2ADP$$

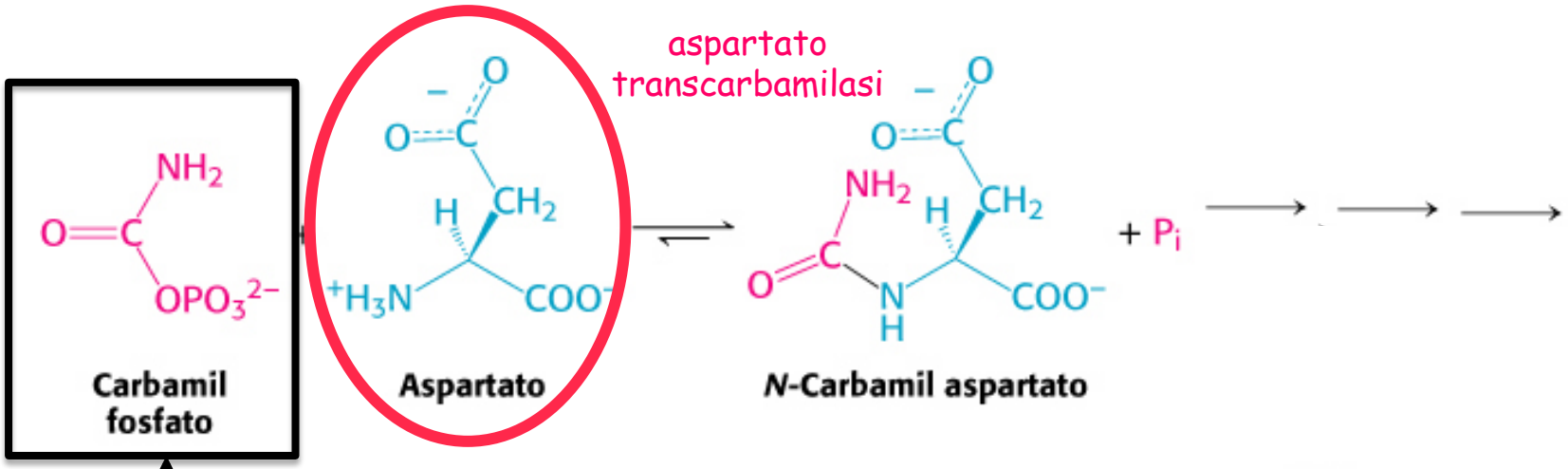
nucleoside monofosfato chinasi (enzima specifico per la base)

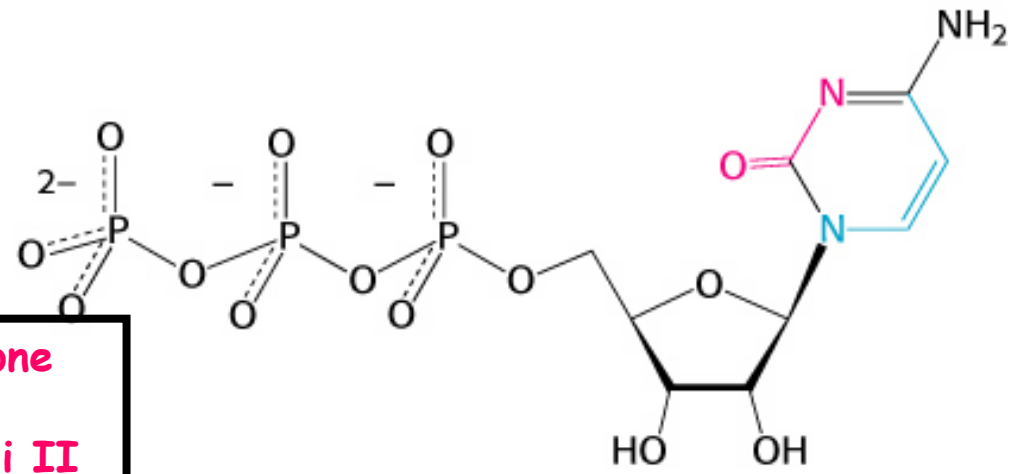
$$ATP + NMP(dNMP) \rightleftharpoons ADP + NDP(dNDP)$$

nucleoside difosfato chinasi

$$NTP_d + NDP_a\,(dNDP) \rightleftharpoons NDP_d + NTP_a\,(dNTP)$$

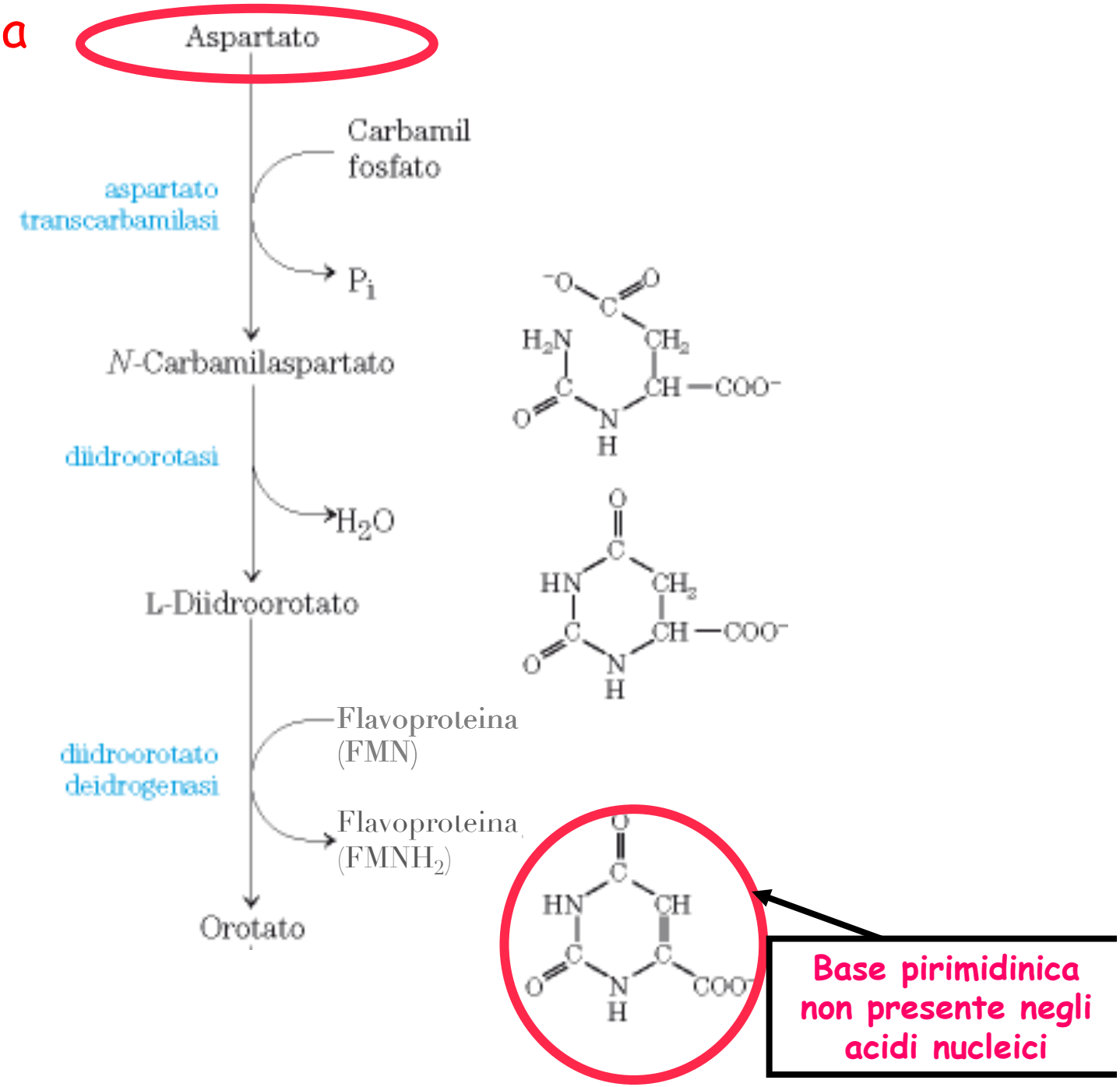
Via de novo della biosintesi dei nucleotidi pirimidinici



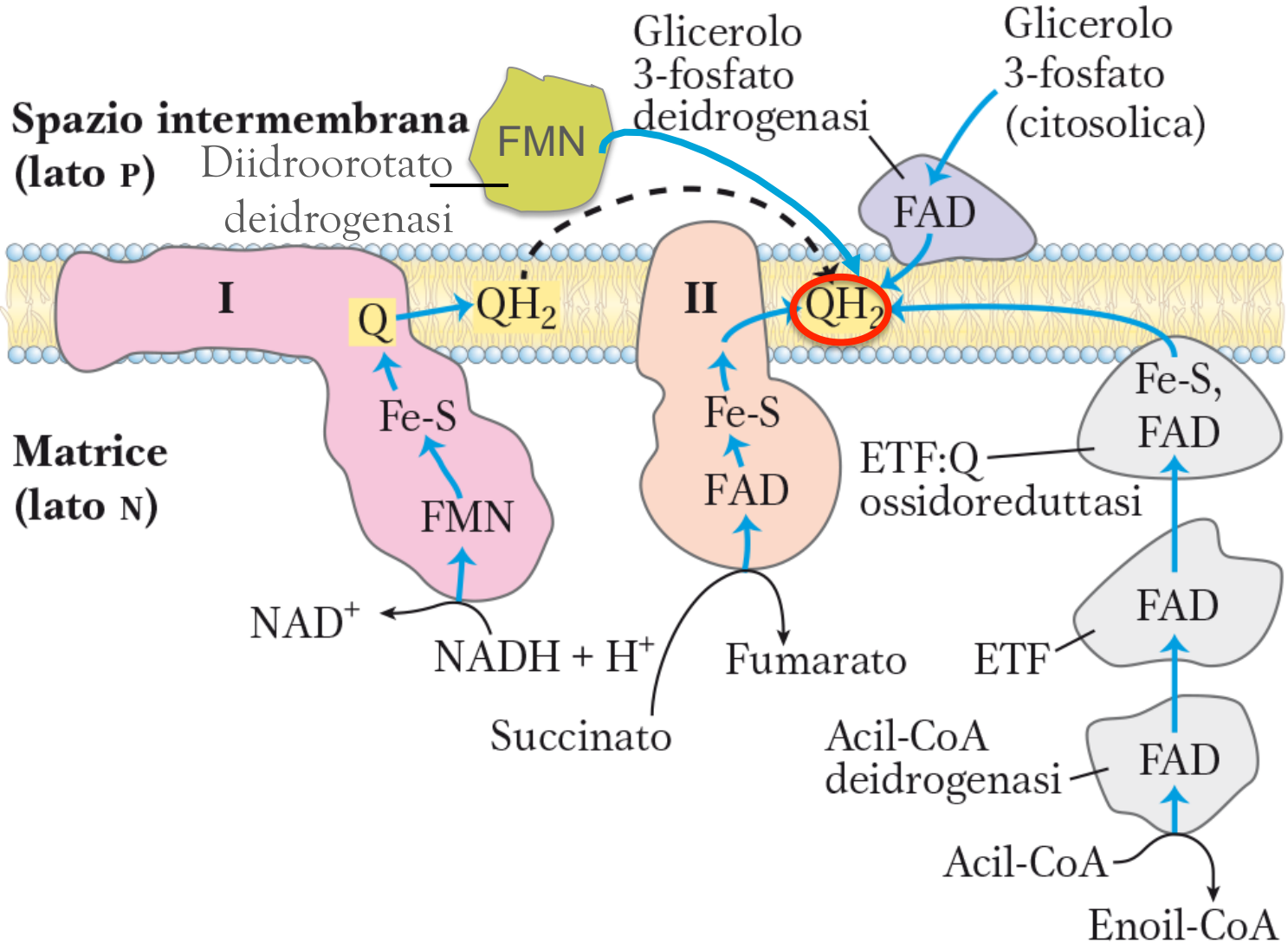


Sintesi mediante reazione catalizzata dalla carbamilfosfato sintetasi II citosolica che utilizza la glutammina invece che NH_3

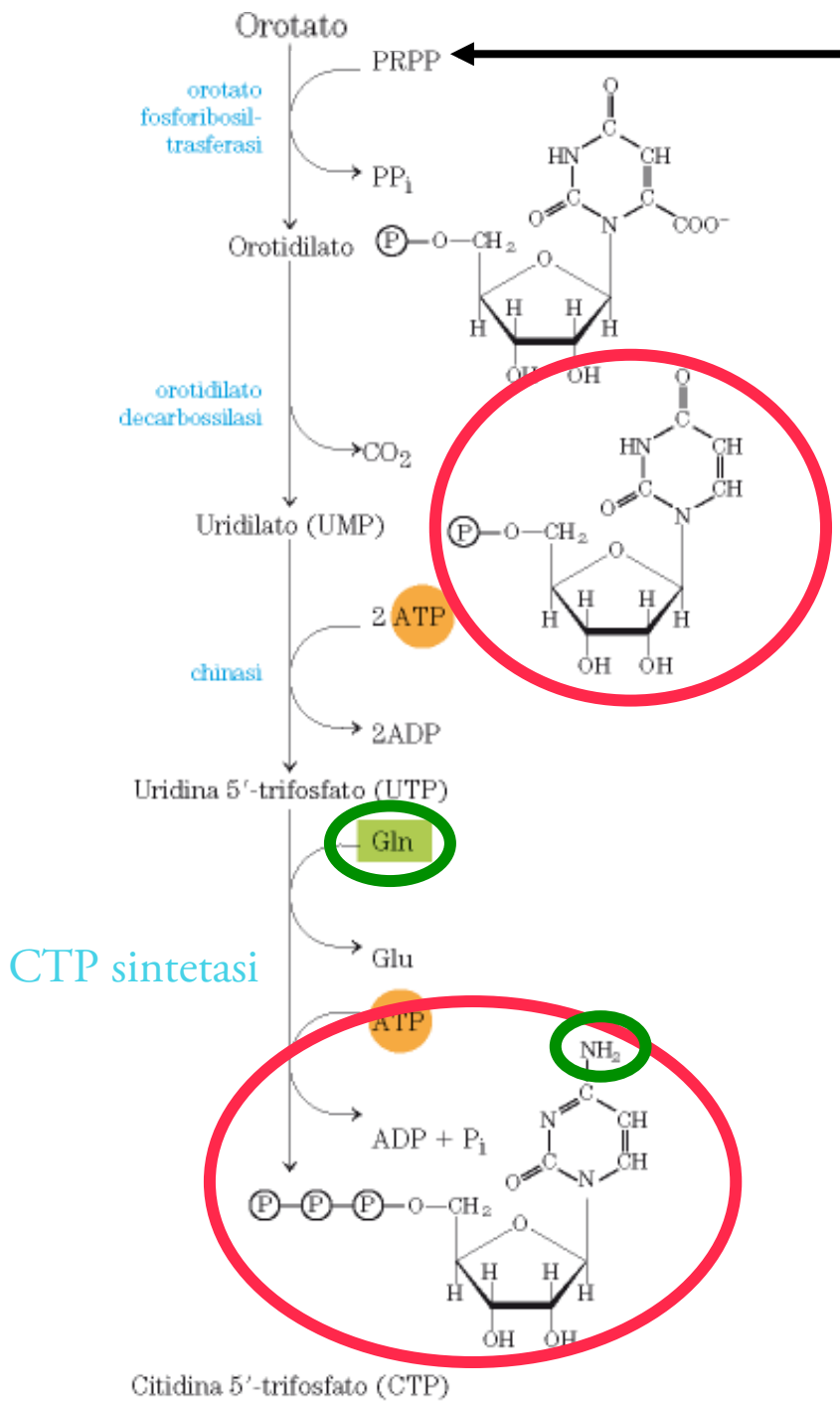
Via de novo della biosintesi dei nucleotidi pirimidinici



VIE DI TRASFERIMENTO DEGLI ELETTRONI ALL'UBICHINONE



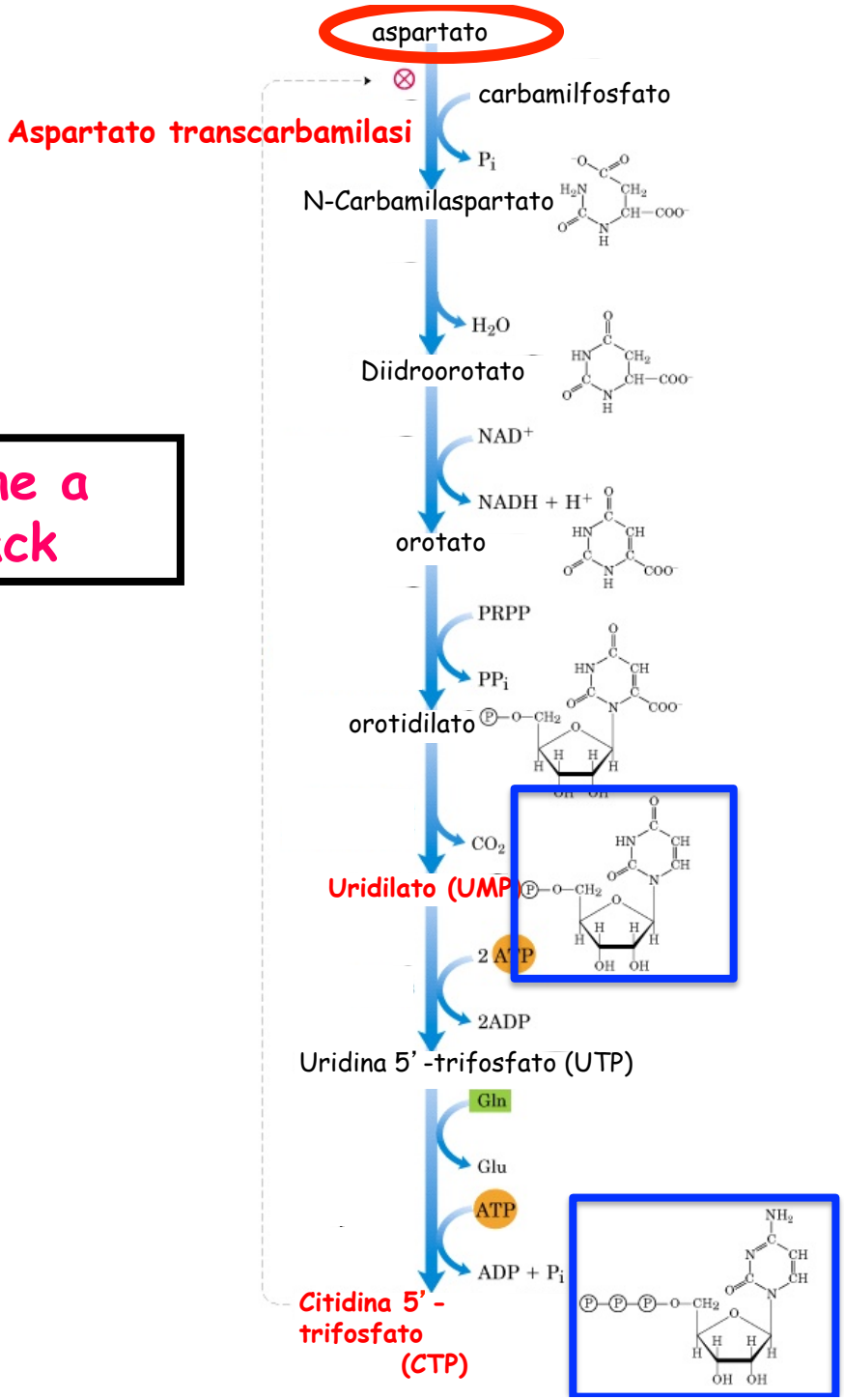
Via de novo della biosintesi dei nucleotidi pirimidinici



Dopo la formazione della base azotata si ha il trasferimento sul ribosio

Via de novo della biosintesi dei nucleotidi pirimidinici

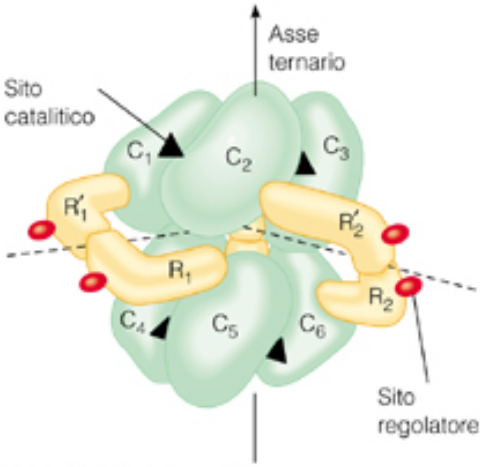
Inibizione a feedback



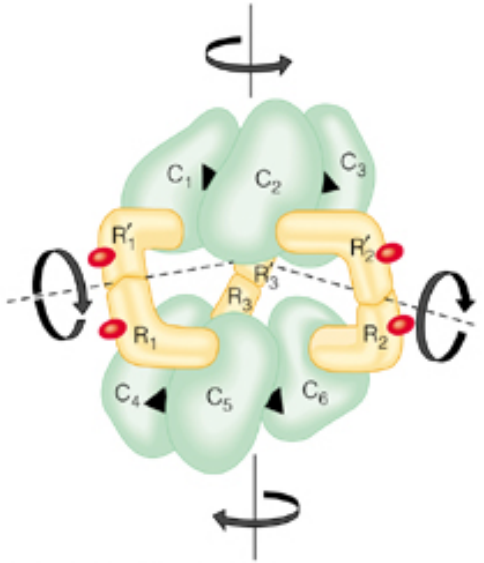
Regolazione allosterica

C = subunità catalitica

R = subunità regolatrice

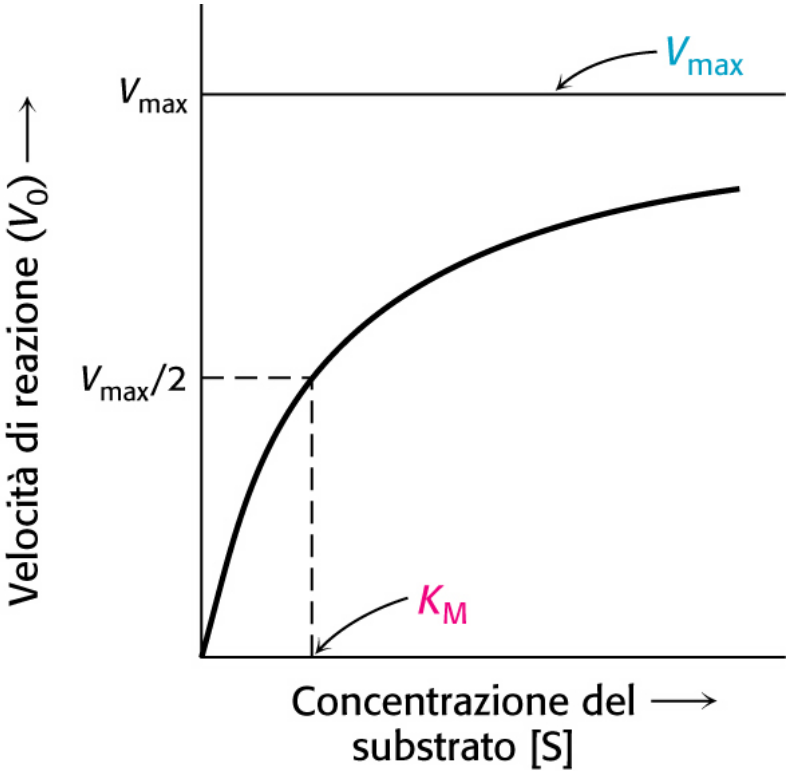


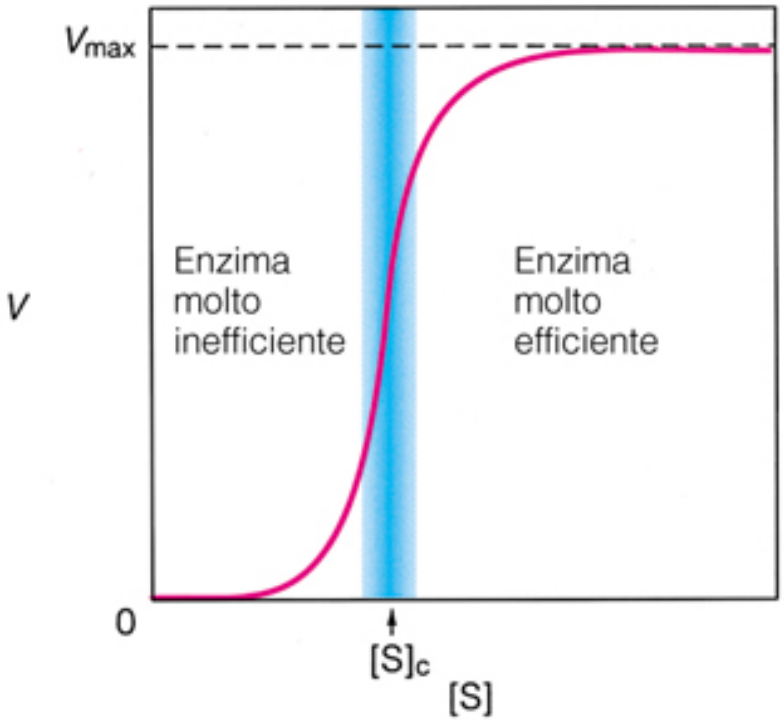
(a) ATCasi: conformazione T



(b) ATCasi: conformazione R

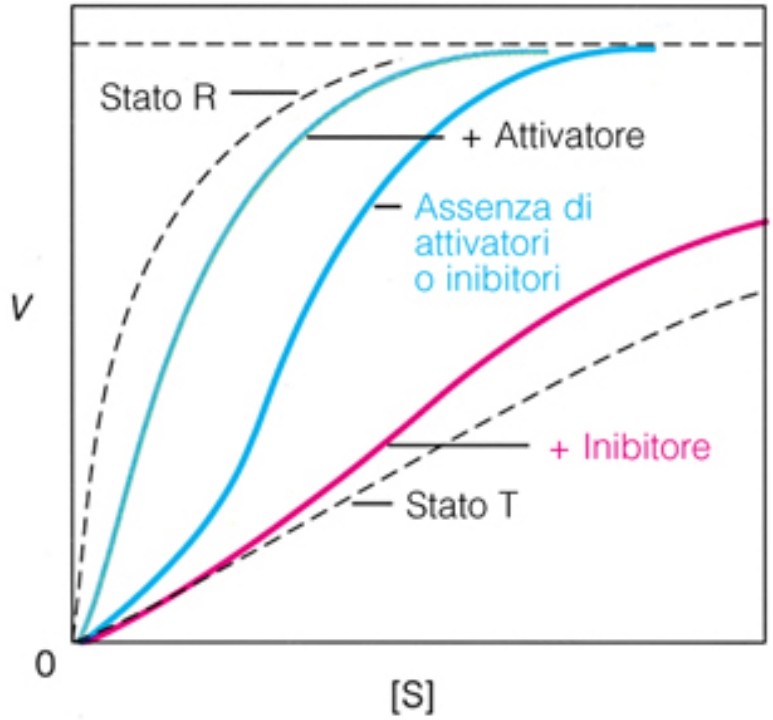
Regolazione allosterica



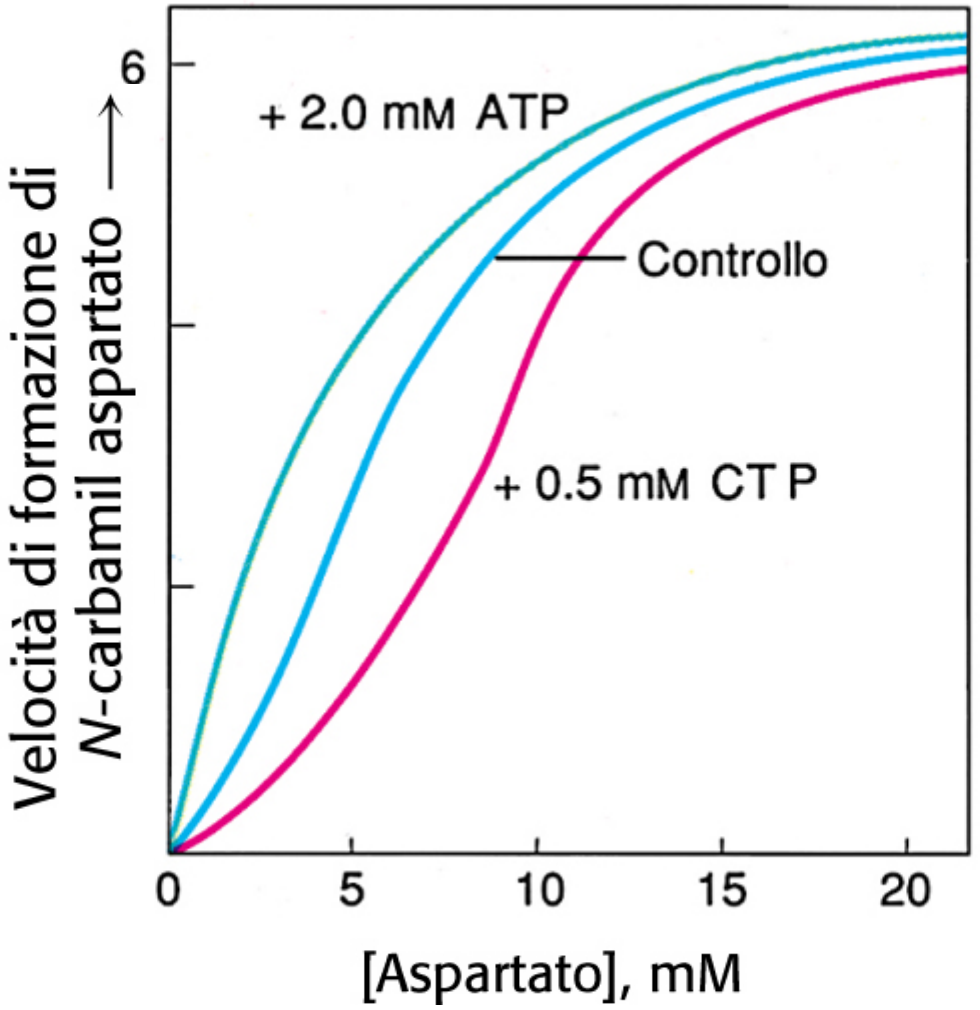


Regolazione allosterica

T ⇌ R



Regolazione allosterica

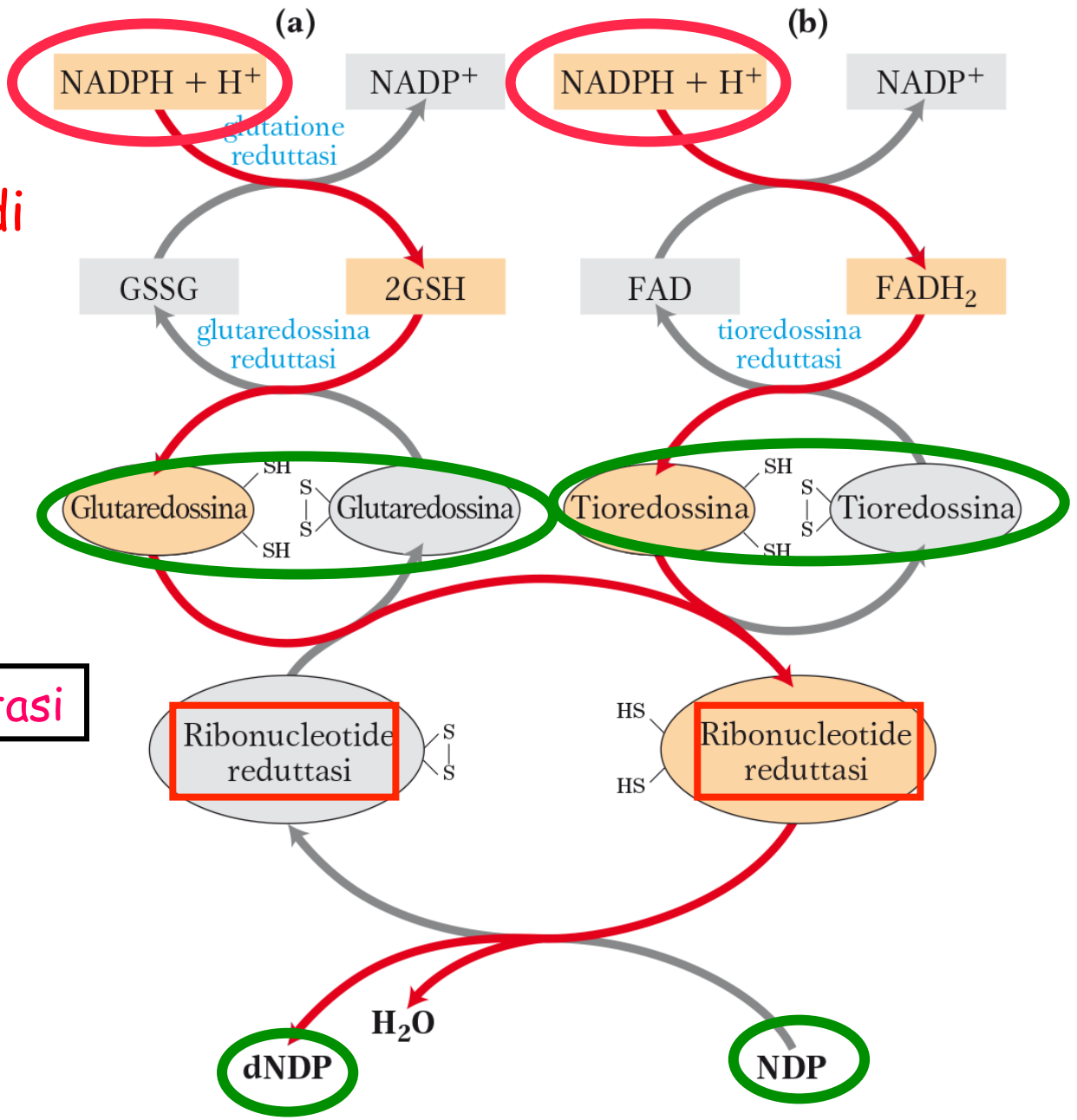


Via di salvataggio delle basi azotate

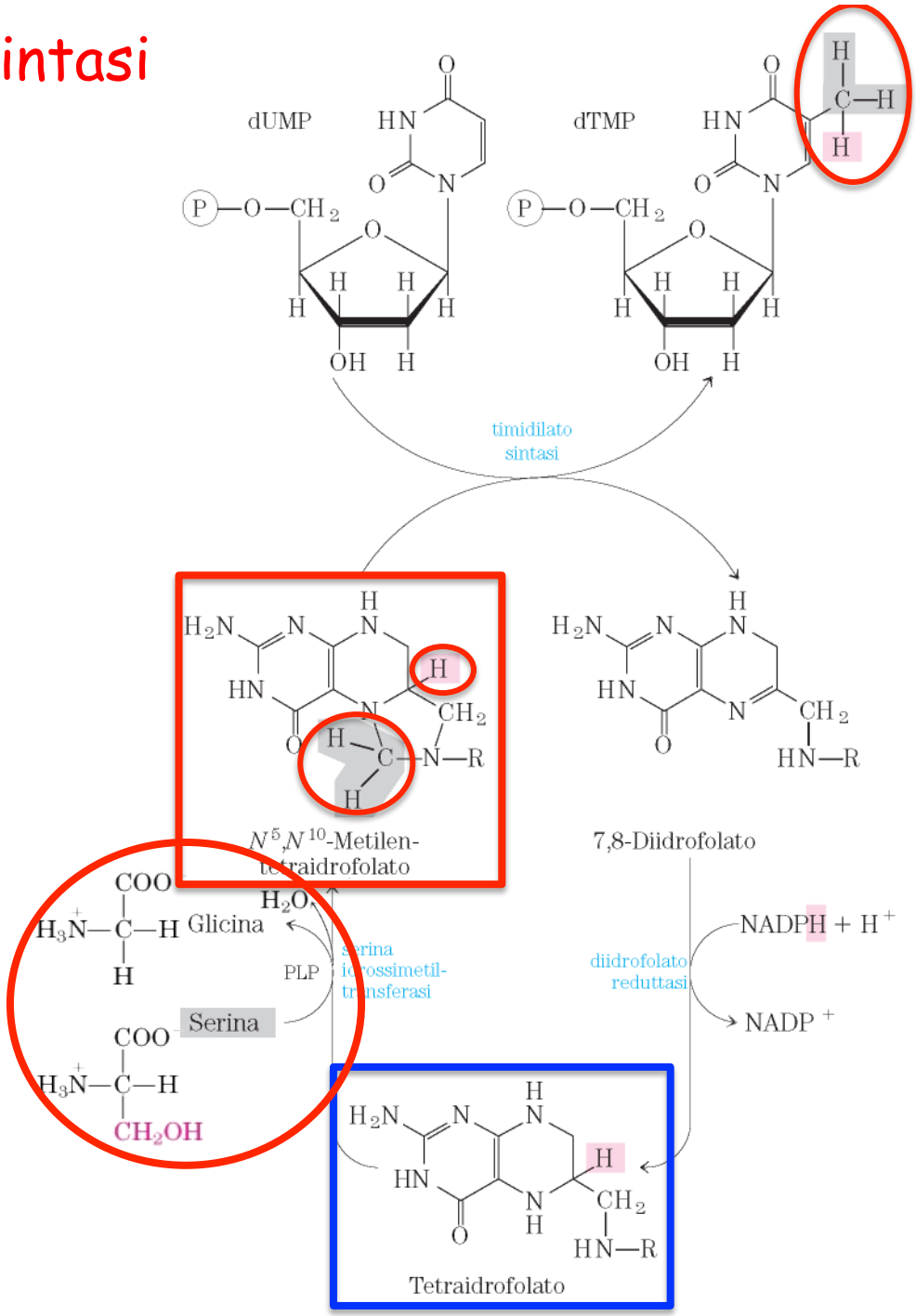
- E' più importante per il recupero delle basi puriniche (la carenza, su base genetica, di enzimi di questa via causa gravi malattie)
- Indispensabile il PRPP

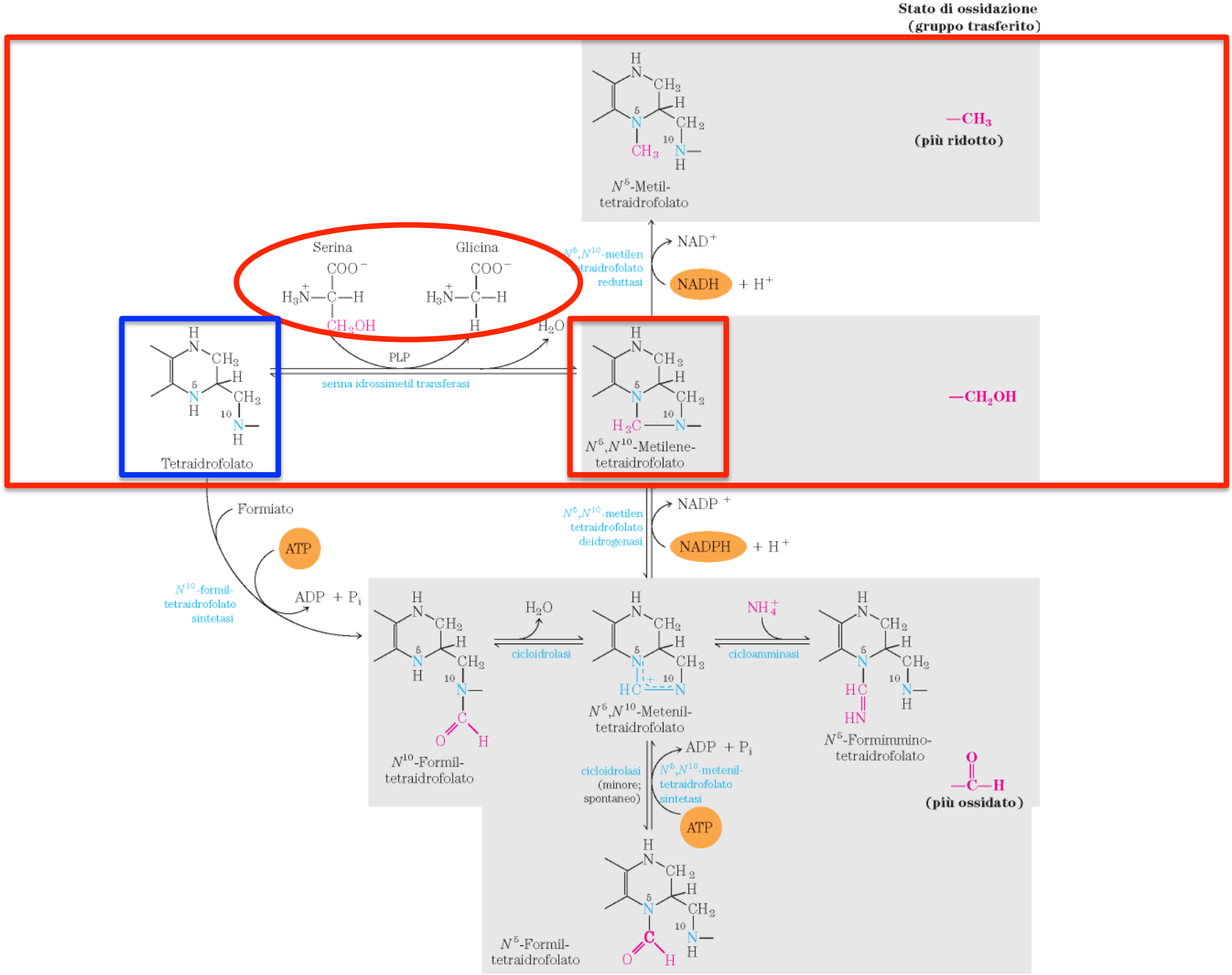
Sintesi dei deossiribonucleotidi difosfato

Ribonucleotide reduttasi

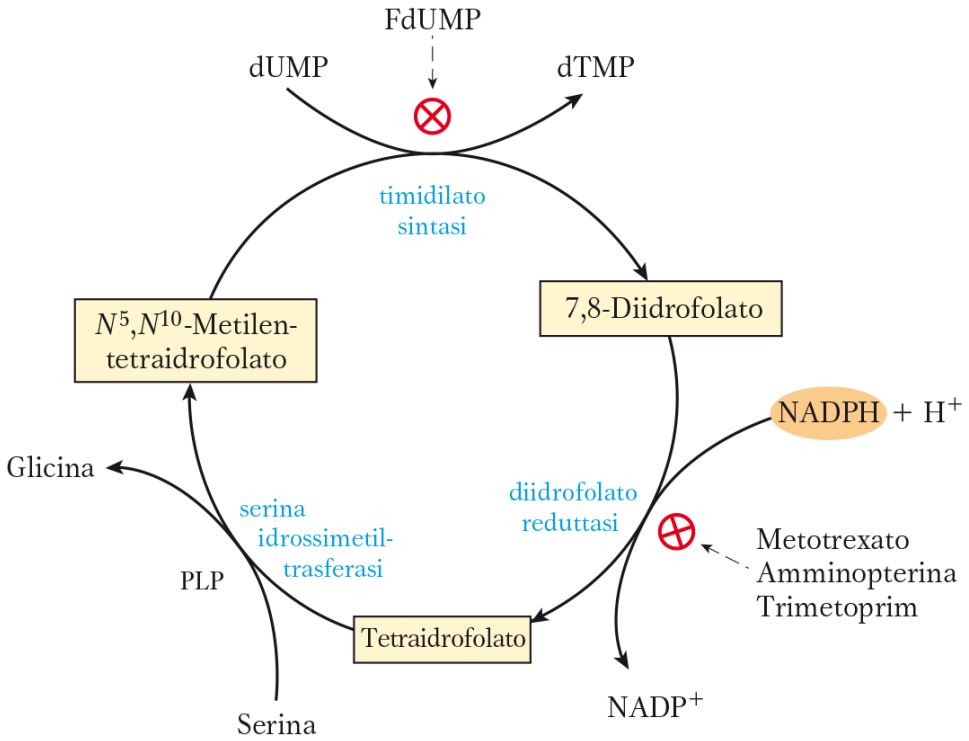


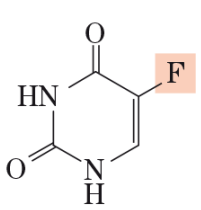
Timidilato sintasi



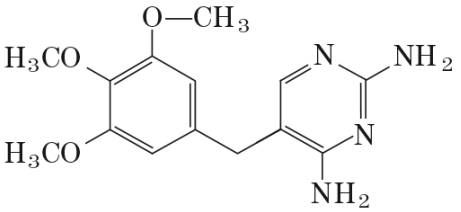

Stato di ossidazione
(gruppo trasferito)
—CH3
(più ridotto)
N5-Metil-
tetraidrofolato
Serina
Glicina
N5,N10-metilen
tetraidrofolato
reduttasi
NAD+
NADH
+ H+
H2O
PLP
serina idrossimetil transferasi
Tetraidrofolato
N5,N10-Metilene-
tetraidrofolato
—CH2OH
Formiato
ATP
N10-formil-
tetraidrofolato
sintetasi
ADP + Pi
N5,N10-metilen
tetraidrofolato
deidrogenasi
NADP+
NADPH
+ H+
H2O
cicloidrolasi
NH4+
cicloamminasi
N10-Formil-
tetraidrofolato
N5,N10-Metenil-
tetraidrofolato
N5-Formimmino-
tetraidrofolato
—C—H
(più ossidato)
cicloidrolasi
(minore;
spontaneo)
ADP + Pi
N5,N10-metenil-
tetraidrofolato
sintetasi
ATP
N5-Formil-
tetraidrofolato

Numerosi farmaci antitumorali ed antibiotici interferiscono con reazioni delle vie biosintetiche dei nucleotidi in cui sono coinvolti i folati

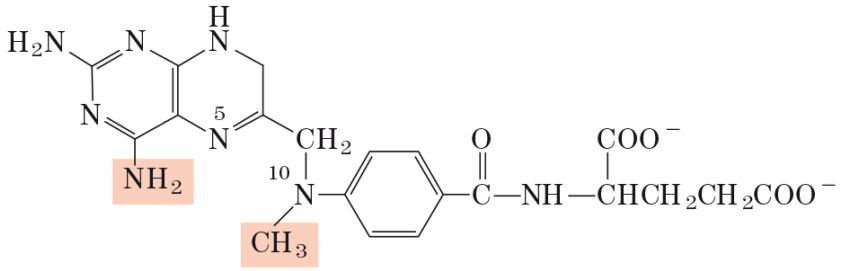




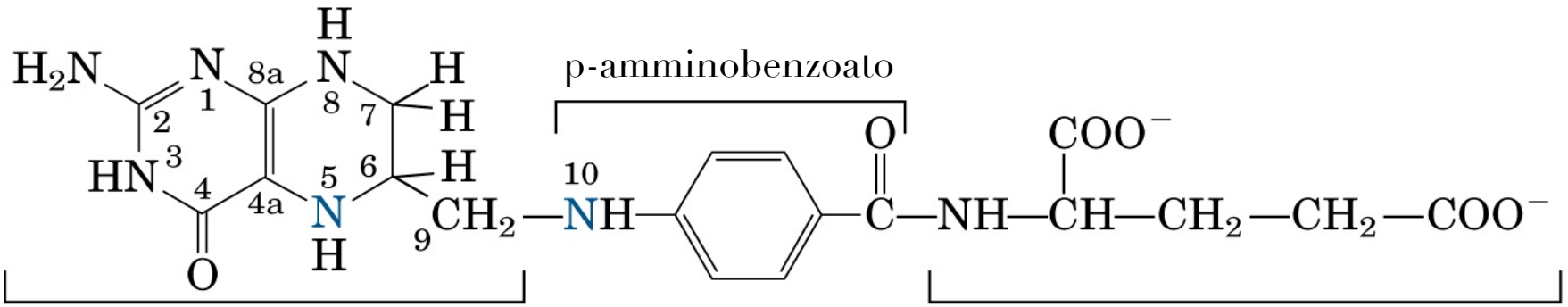
Fluorouracile
antitumorale



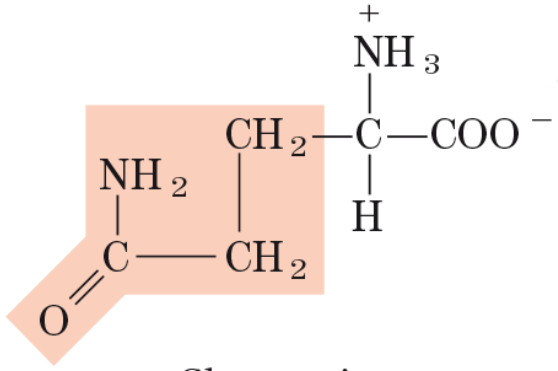
Trimetoprim



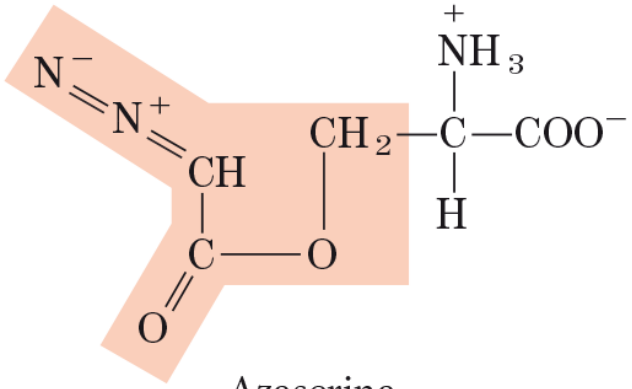
Metotrexato
antitumorale
(b)



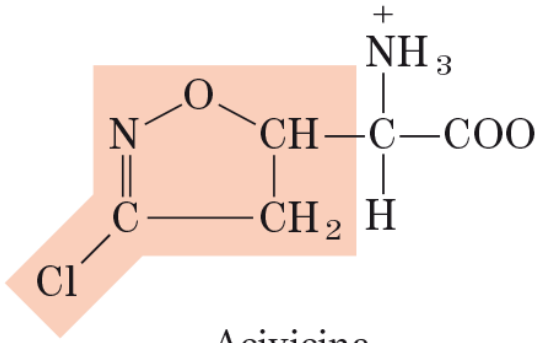
Numerosi farmaci antitumorali ed antibiotici interferiscono con reazioni delle vie biosintetiche dei nucleotidi



Glutammina



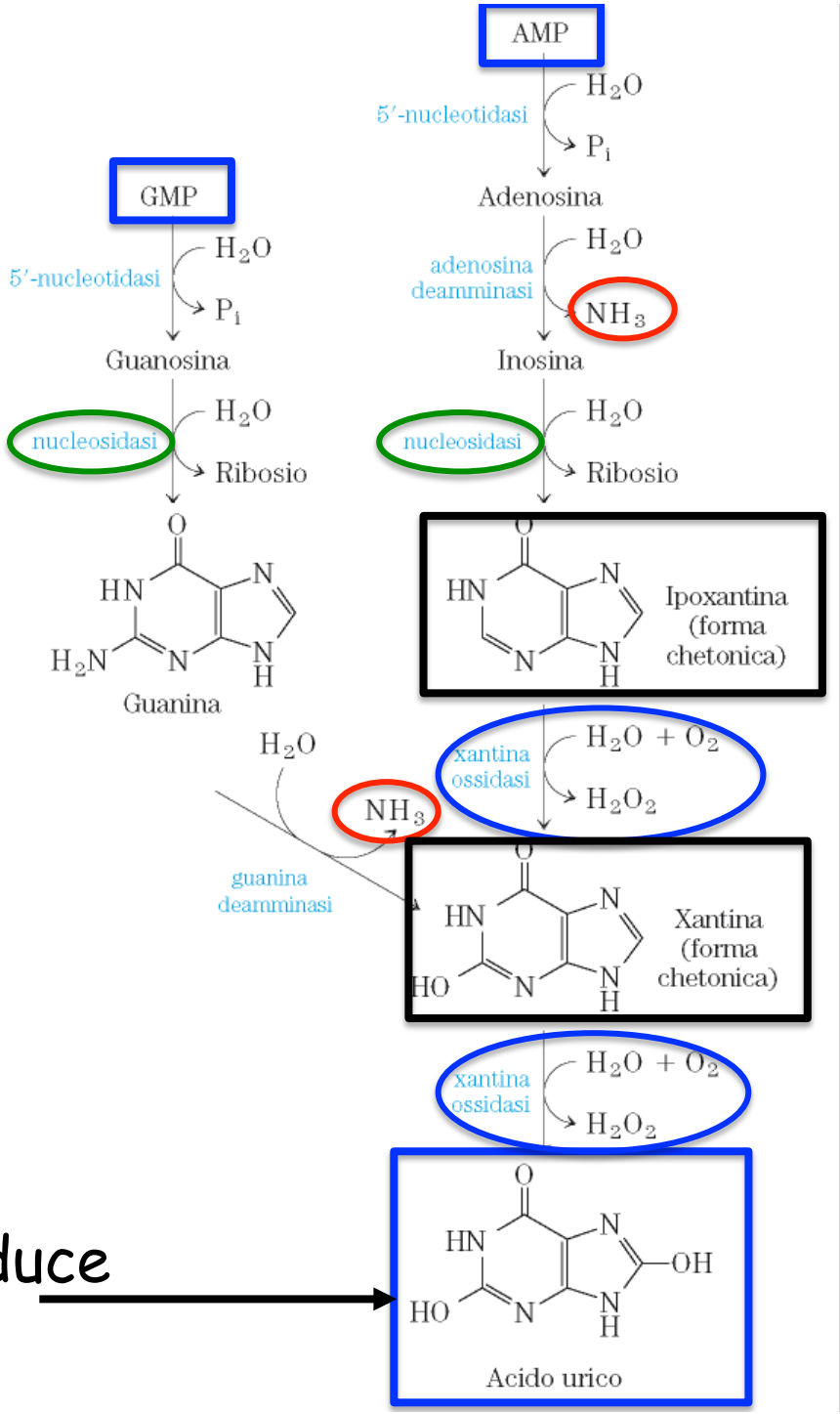
Azaserina
antitumorale



Acivicina
antitumorale

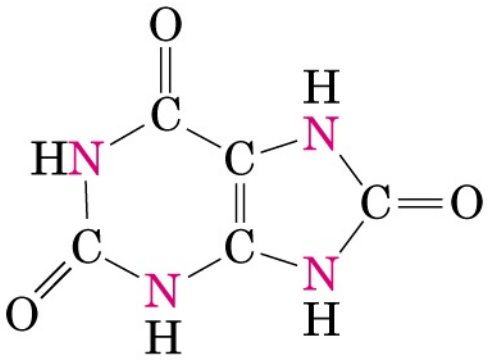
Catabolismo dei nucleotidi purinici

Rilascio della base azotata con una nucleosidasi o fosforilasi

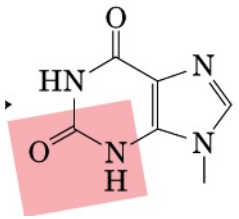


La degradazione delle purine produce

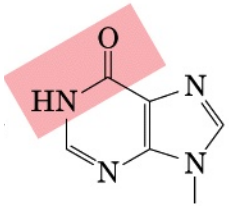
La degradazione delle purine produce:



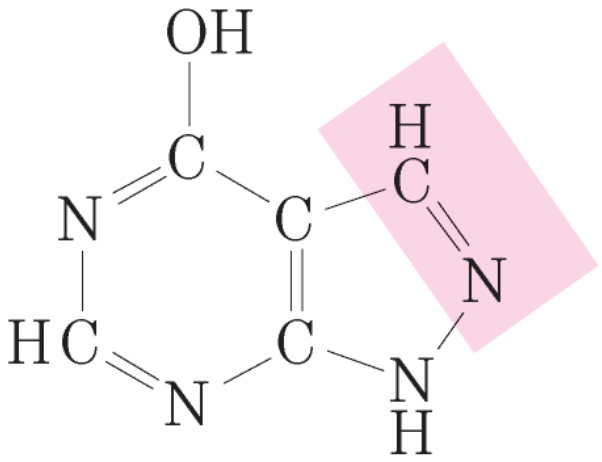
Acido urico



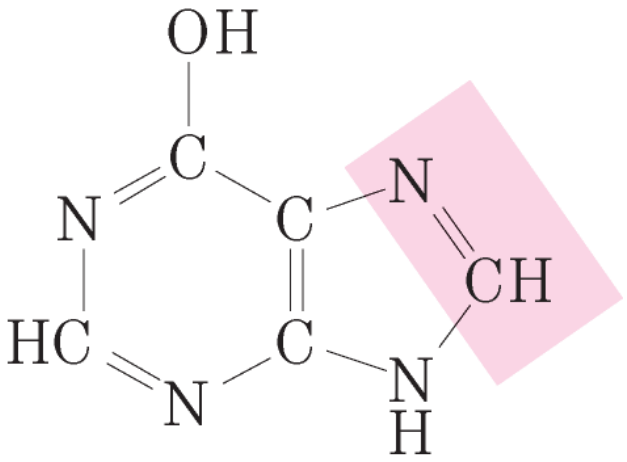
Xantina



Ipoxantina

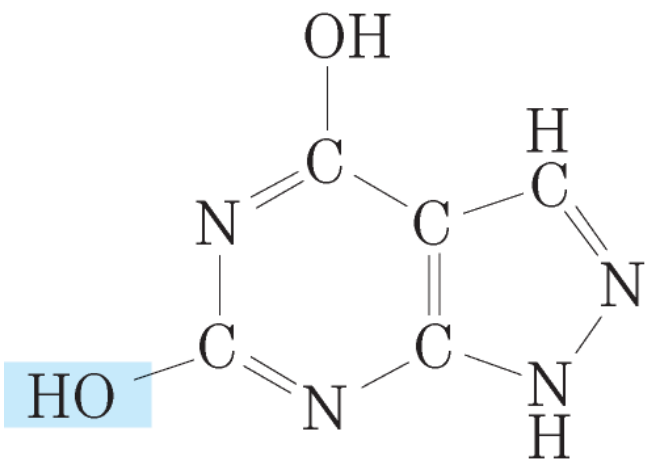


Allopurinolo



Ipoxantina
(forma enolica)

xantina
ossidasi



Ossipurinolo

L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi e impedisce la produzione di acido urico favorendo l'eliminazione di ipoxantina e xantina

Catabolismo dei nucleotidi pirimidinici