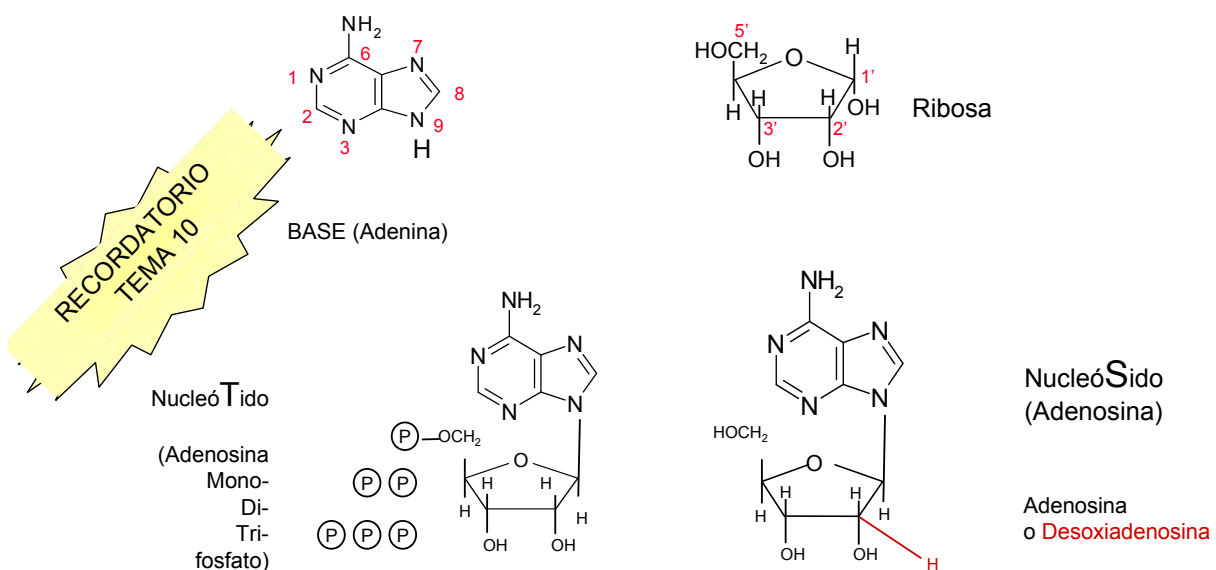


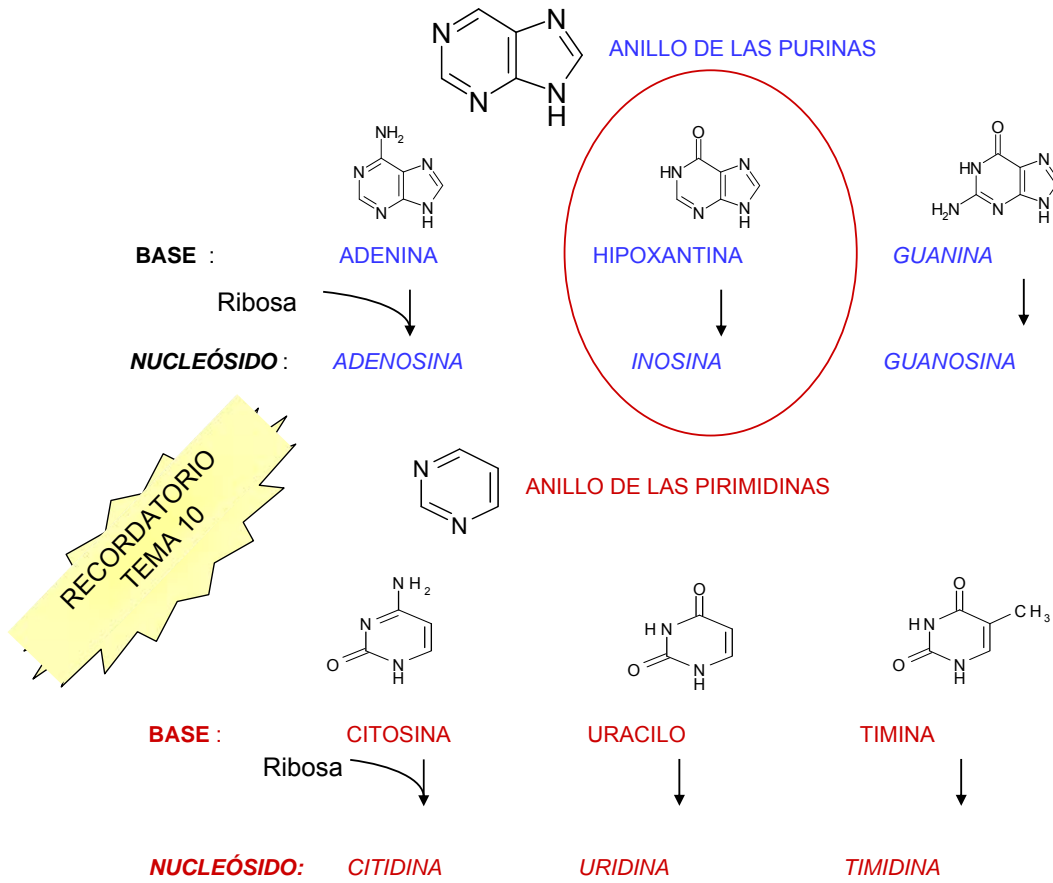
Tema 28. Metabolismo de nucleótidos.

Esquema general de la síntesis de purinas y pirimidinas. El PRPP como compuesto central de las rutas de síntesis. Síntesis de novo de los nucleótidos de purina. Características de los enzimas de la ruta. Glutamina-amido transferasas. Síntesis de AMP y GMP. Enzimas multifuncionales en la ruta de biosíntesis de purinas. Interconversión de nucleótidos de purina. Ruta de recuperación de nucleótidos de purina y patologías asociadas. Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidinas. Timidilato sintasa. Ribonucleótido reductasa. Degradación de purinas y gota. Degradación de pirimidinas. El metabolismo de nucleótidos como diana de fármacos antibióticos, antitumorales y antivirales.

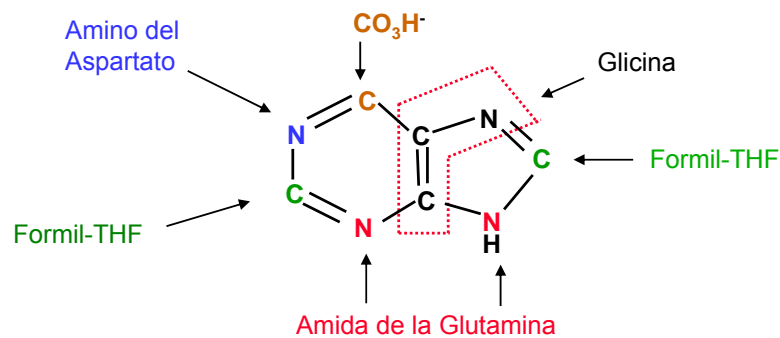
BIOQUÍMICA-1º de Medicina
Departamento de Biología Molecular
Javier León

Estructura de los nucleótidos



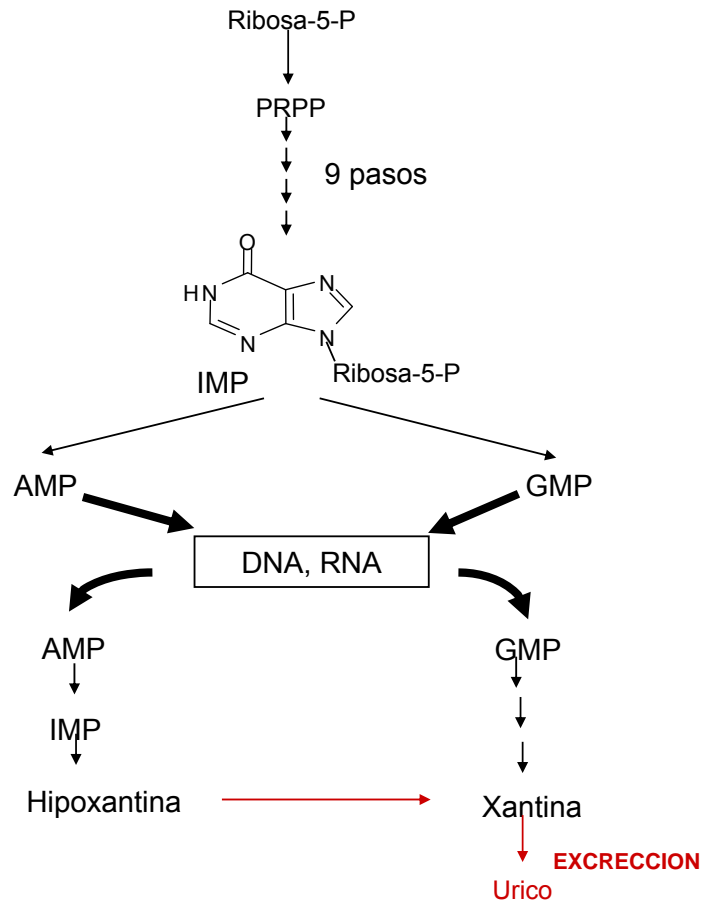


Síntesis de novo de nucleótidos de purina: origen de los átomos del anillo



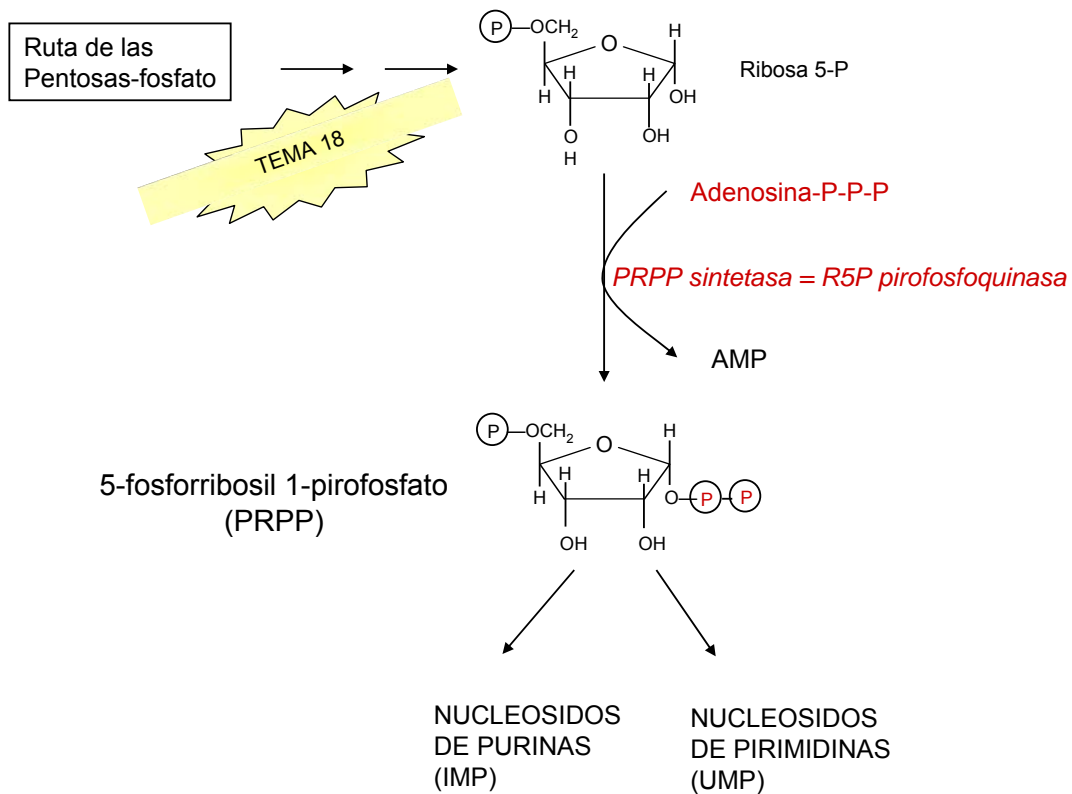
- Los nucleósidos de **purina NO** se forman mediante la unión de la base (adenina o guanina) a la ribosa, sino que se sintetiza primero un mononucleótido (IMP) a partir de PRPP y otros precursores: Gly, formil-THF, Asp, Gln y CO₂
- A partir de IMP se sintetizan AMP y GMP

RUTA DE SINTESIS DE NOVO DE PURINAS

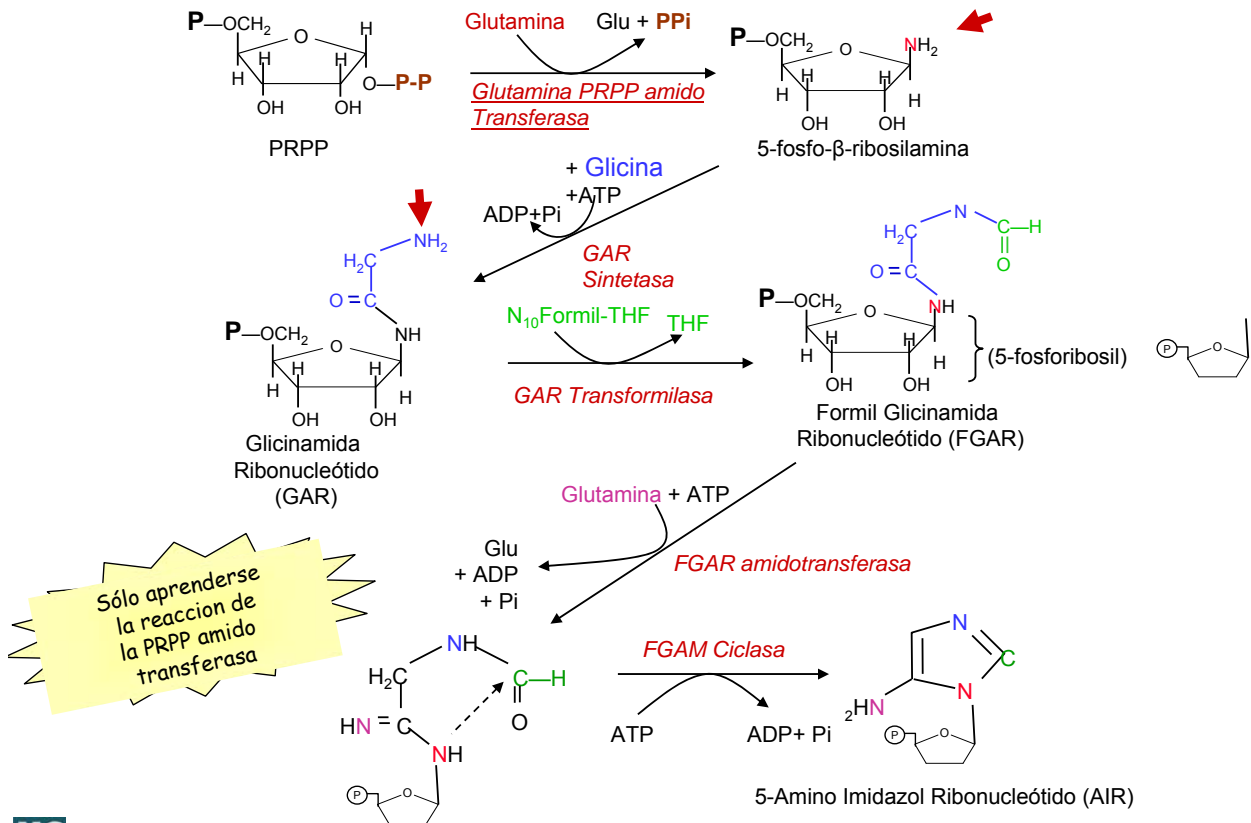


RUTA DE RECUPERACIÓN DE PURINAS

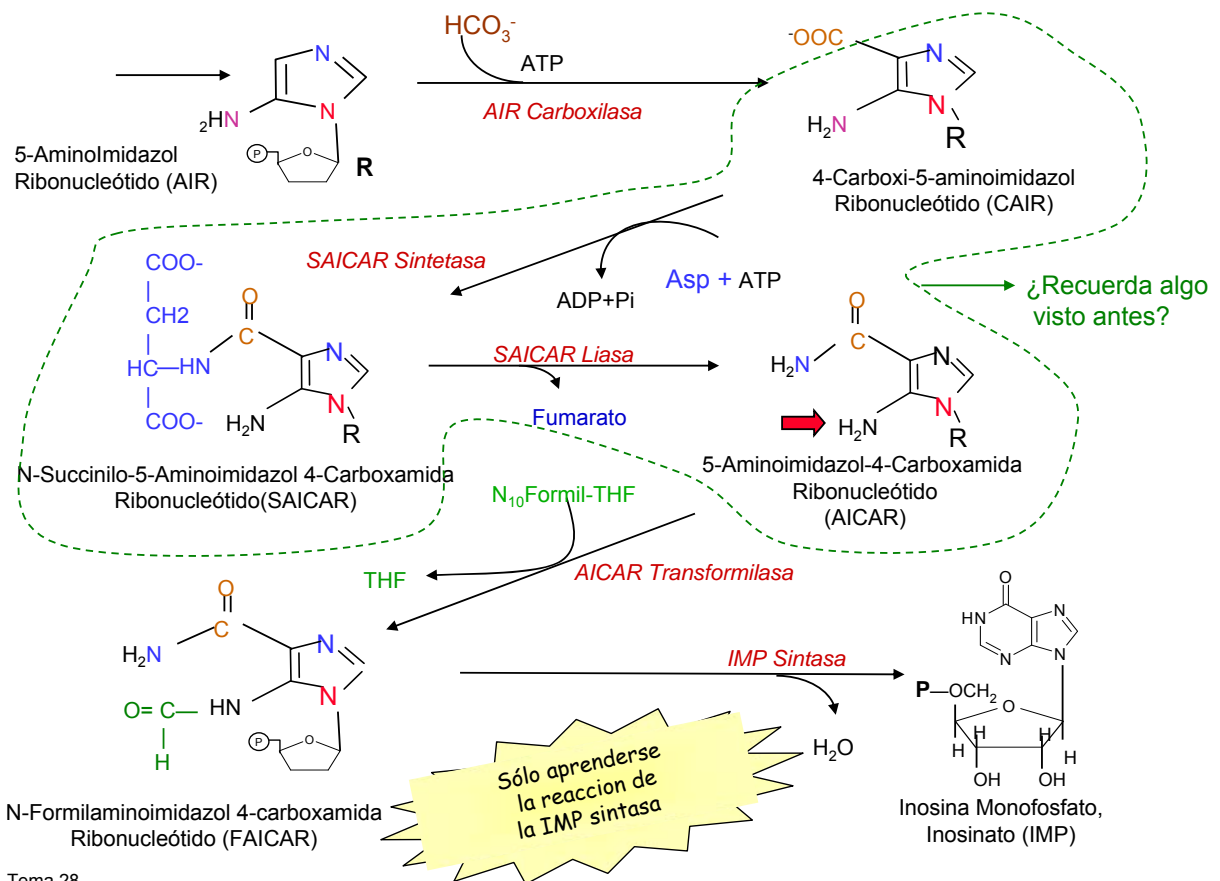
El PRPP es molécula clave en el metabolismo de nucleótidos



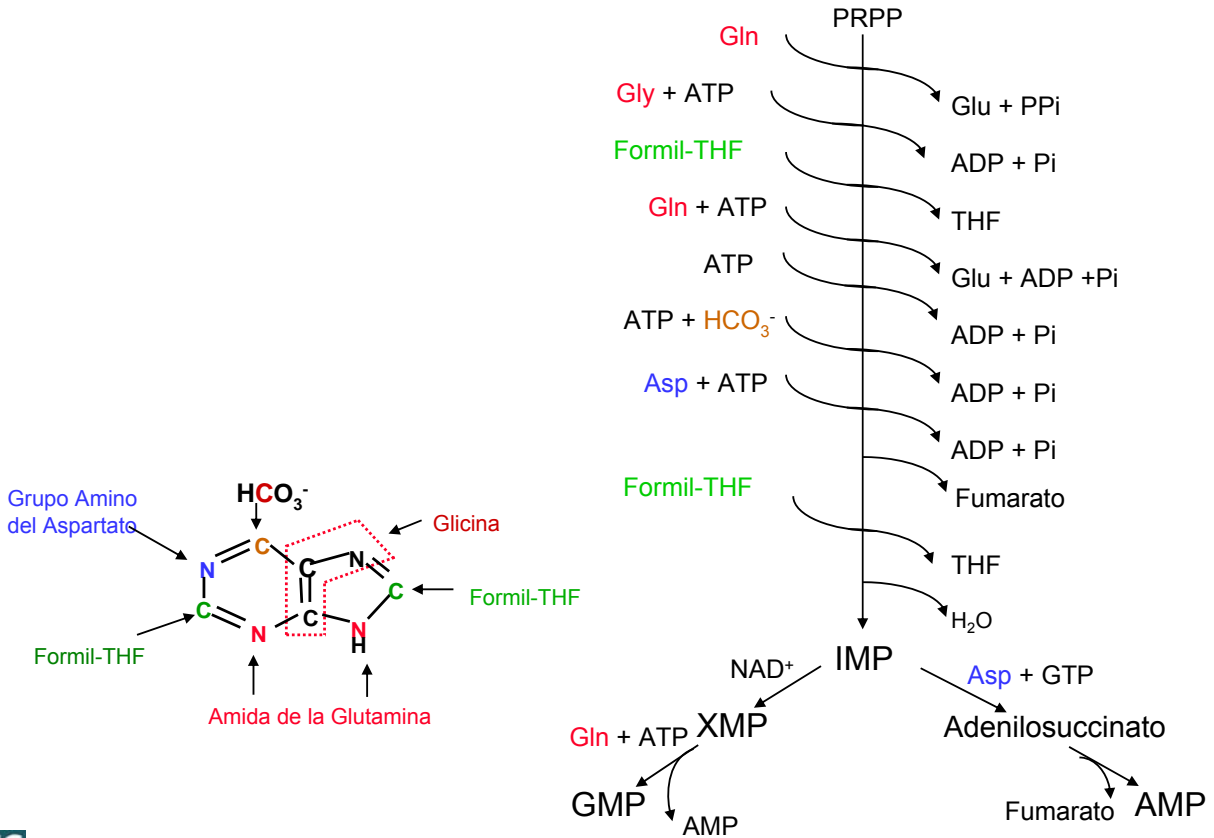
Síntesis de nucleótidos de purina (2)



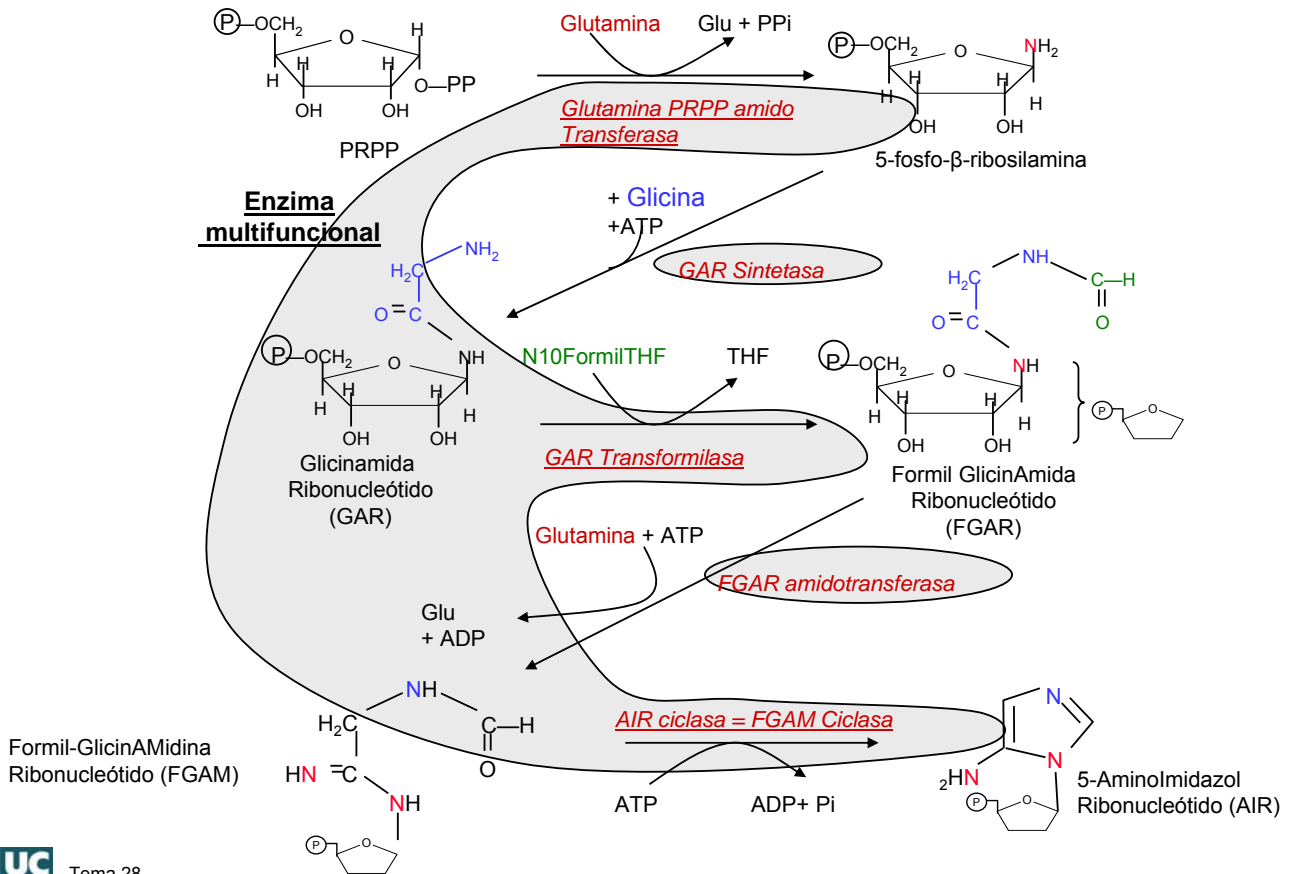
Síntesis de nucleótidos de purina (3)



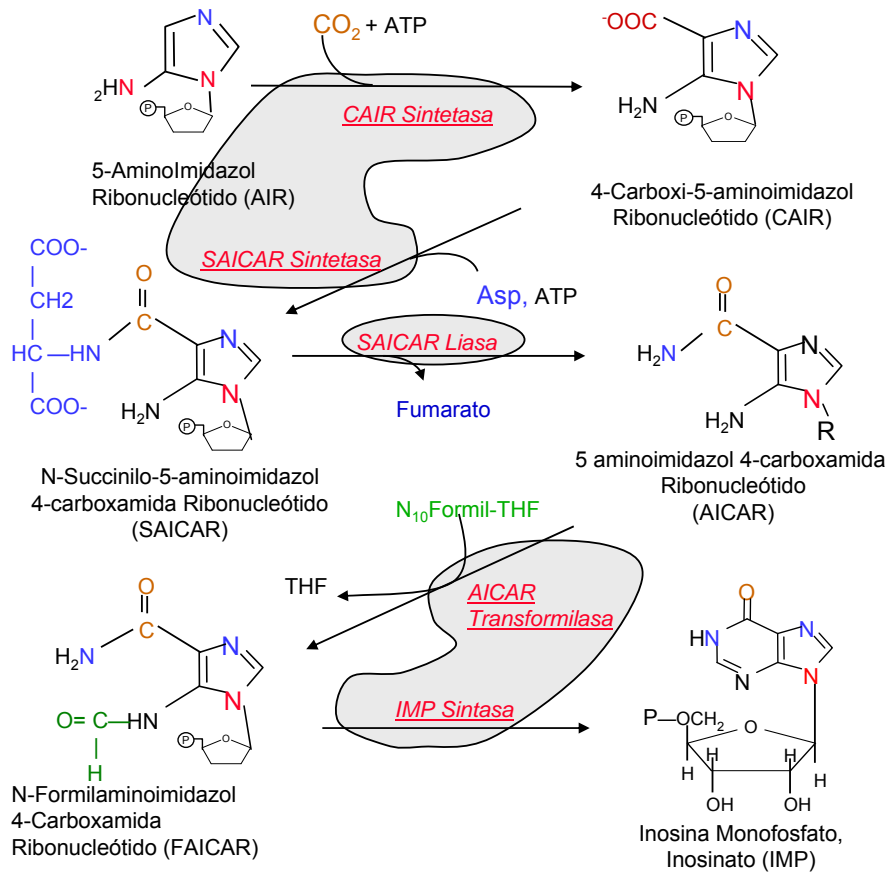
Resumen de la biosíntesis de novo de nucleósidos de purina



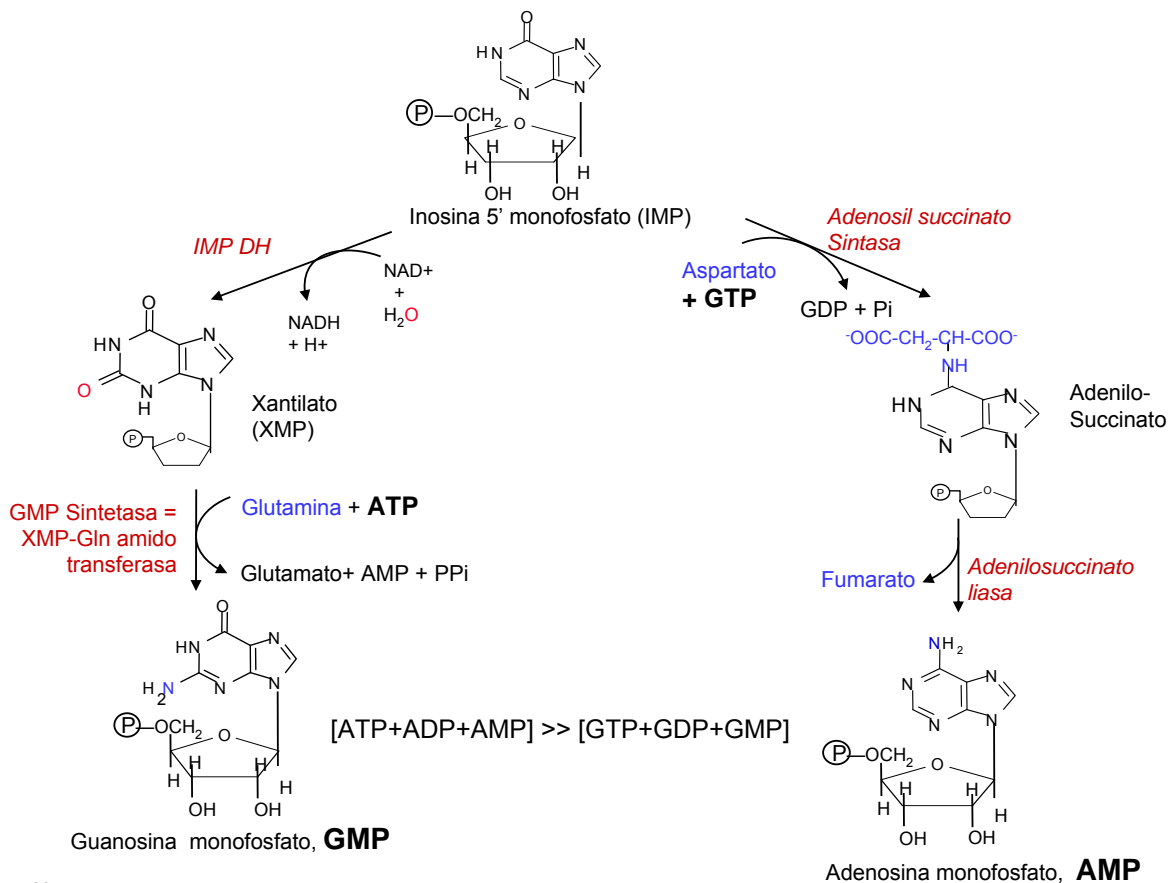
Síntesis de purinas: enzimas multifuncionales (1)



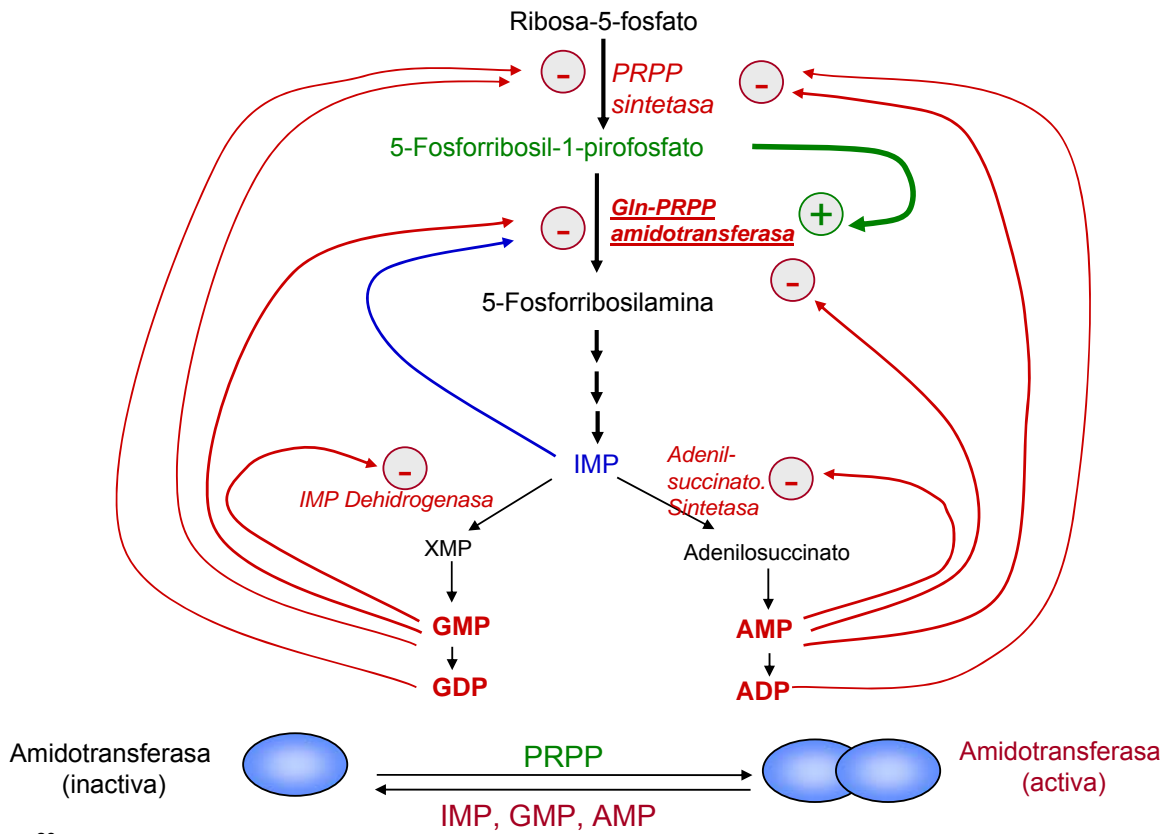
Síntesis de purinas: enzimas multifuncionales (1)



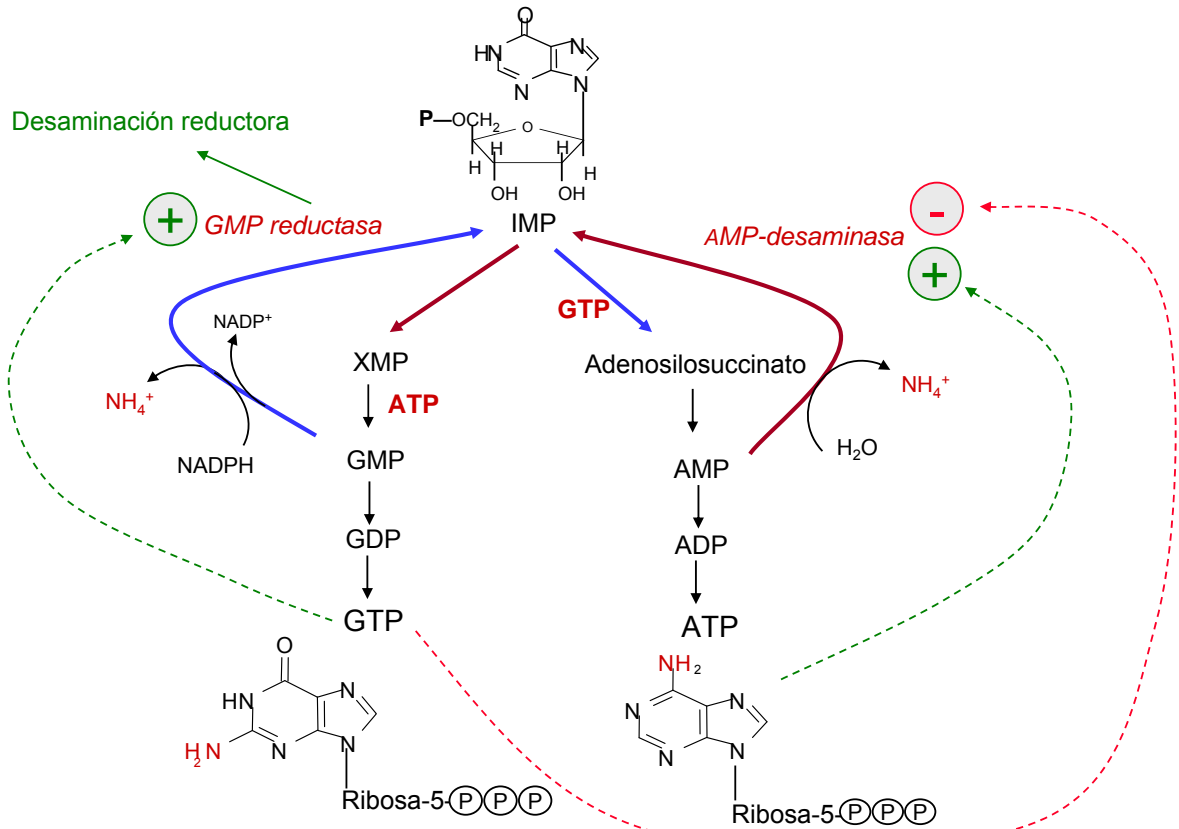
Síntesis de AMP y GMP a partir de IMP



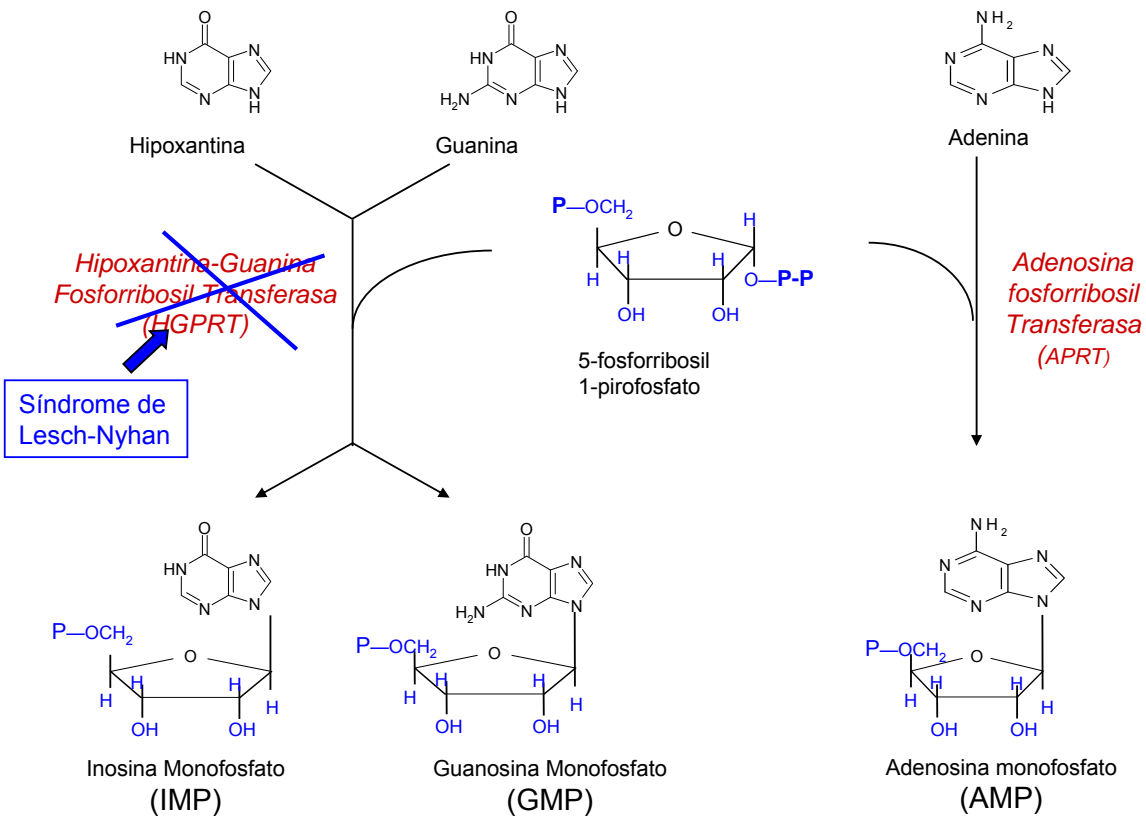
Regulación de la síntesis de nucleótidos de purina: inhibición por producto = retroalimentación negativa y activación por PRPP



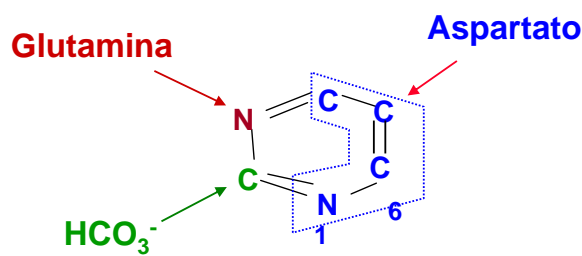
Interconversión de nucleótidos de purina



Rutas de recuperación o salvamento de purinas

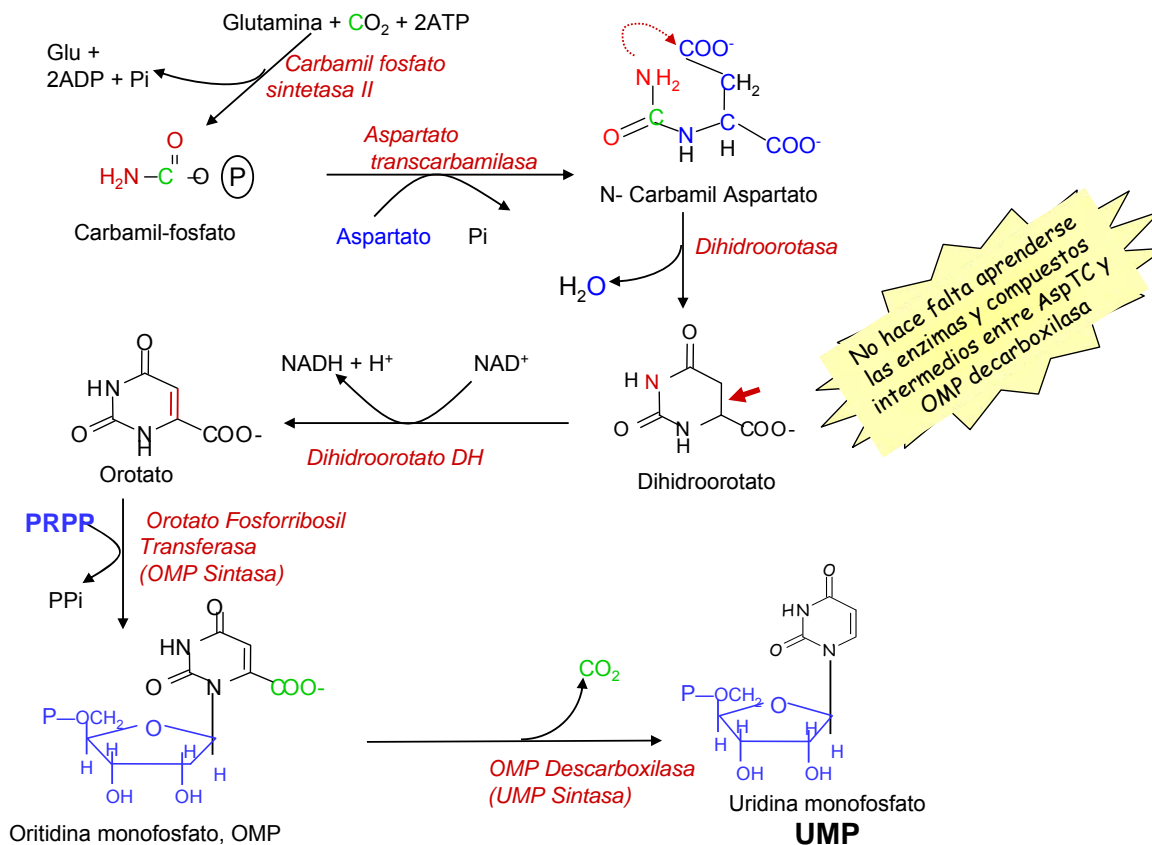


Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina: origen de los átomos del anillo

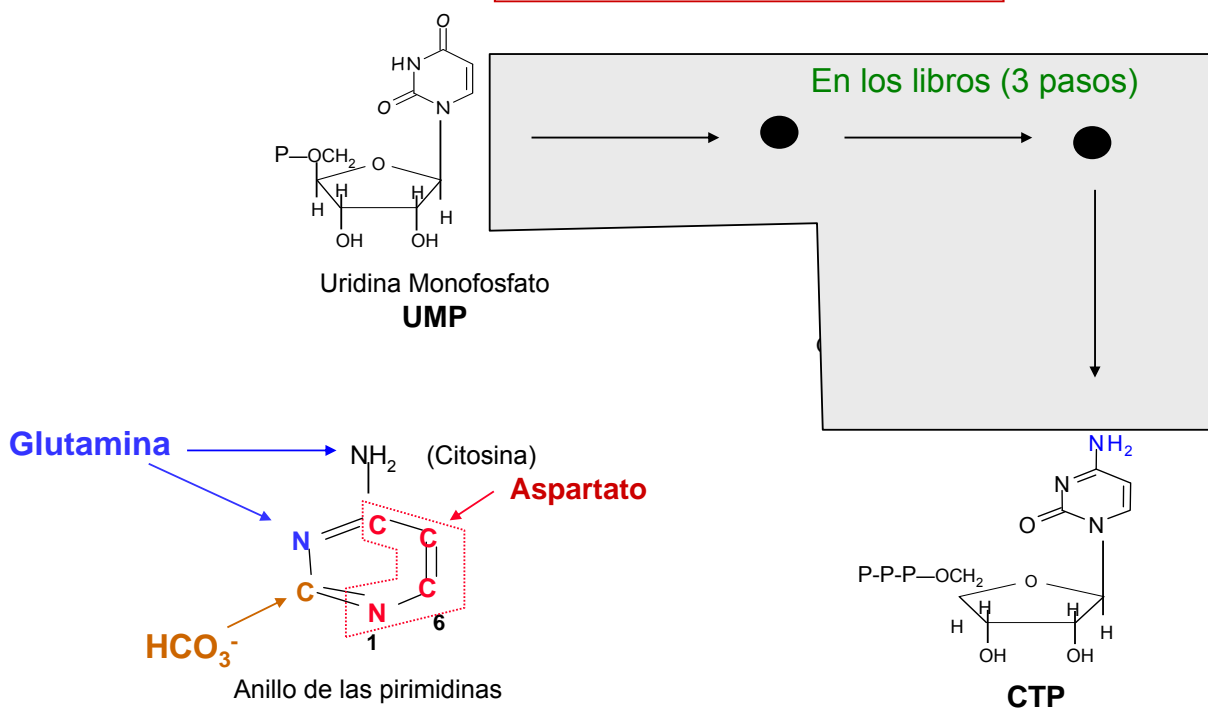


- Se sintetiza primero una base (orotato) y luego se le une la ribosa para dar un nucleósido monofosfato (OMP)
- OMP → UMP → UDP → UTP → CTP

Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina

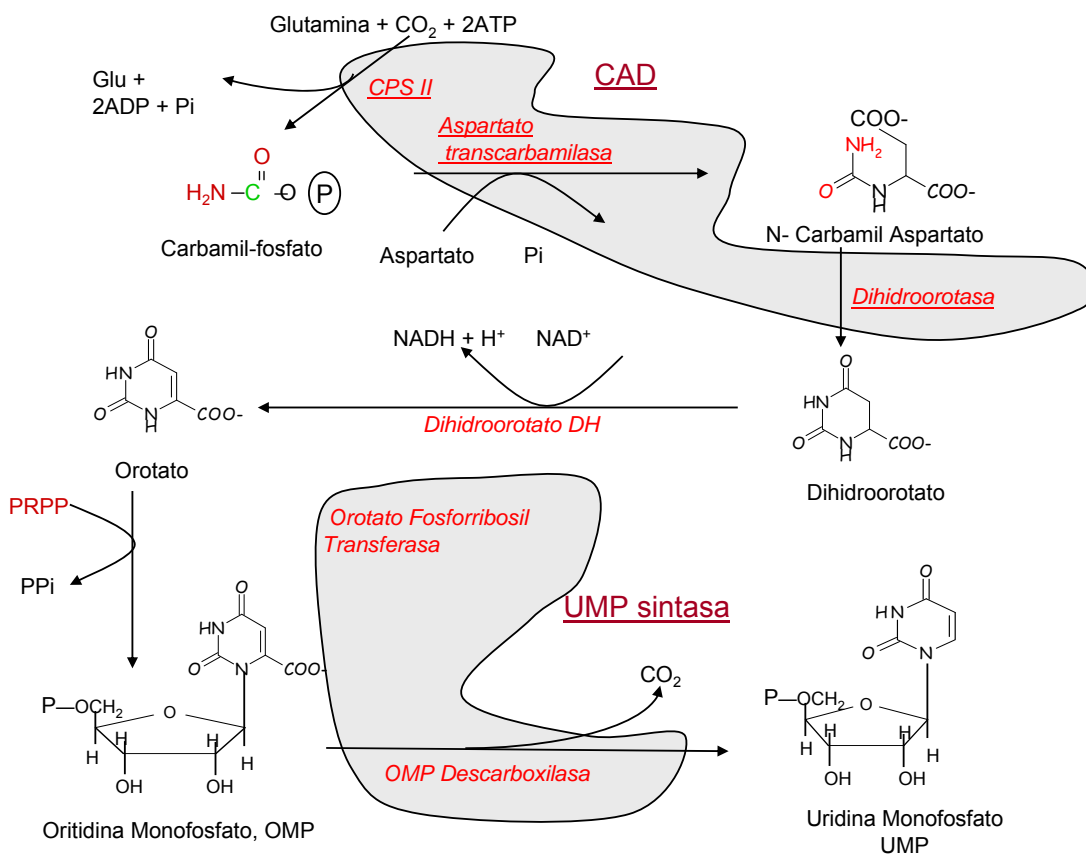


Síntesis de CTP a partir de UMP

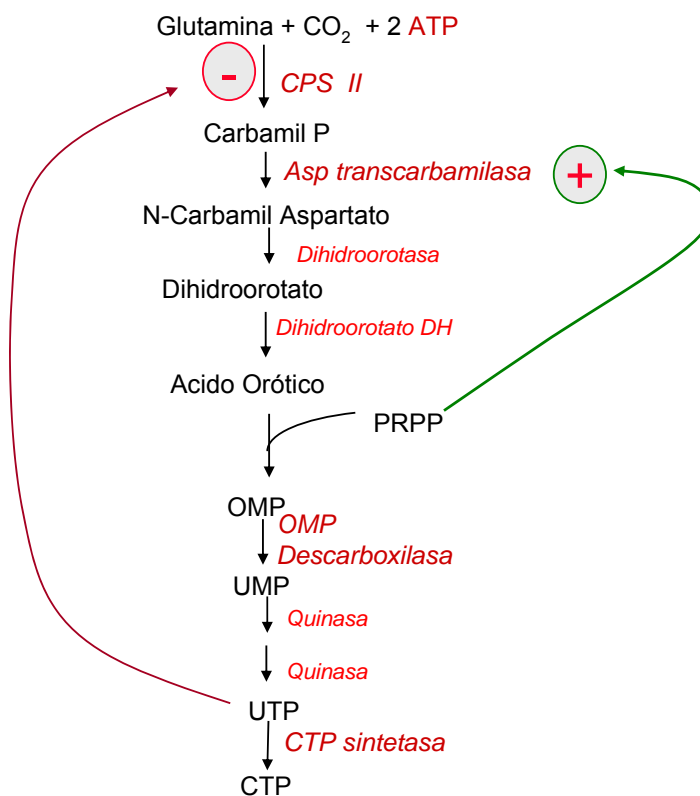


• No hay síntesis de novo de CMP ni TMP, sino de UMP

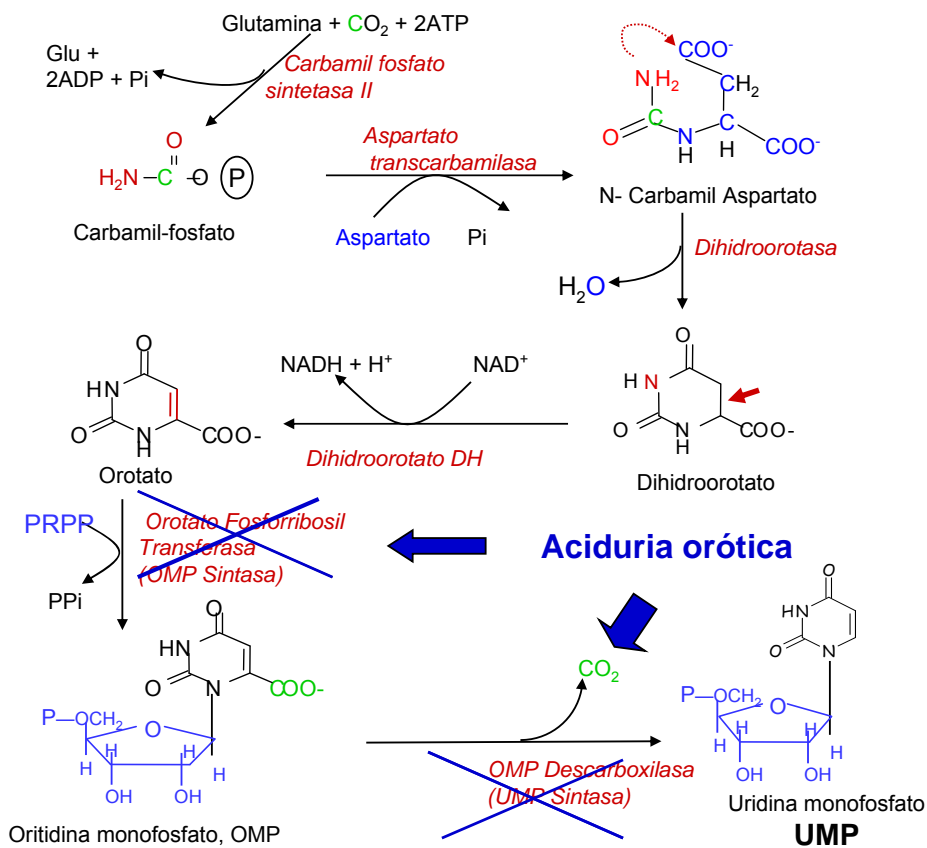
Complejos multienzimáticos de la síntesis de pirimidinas



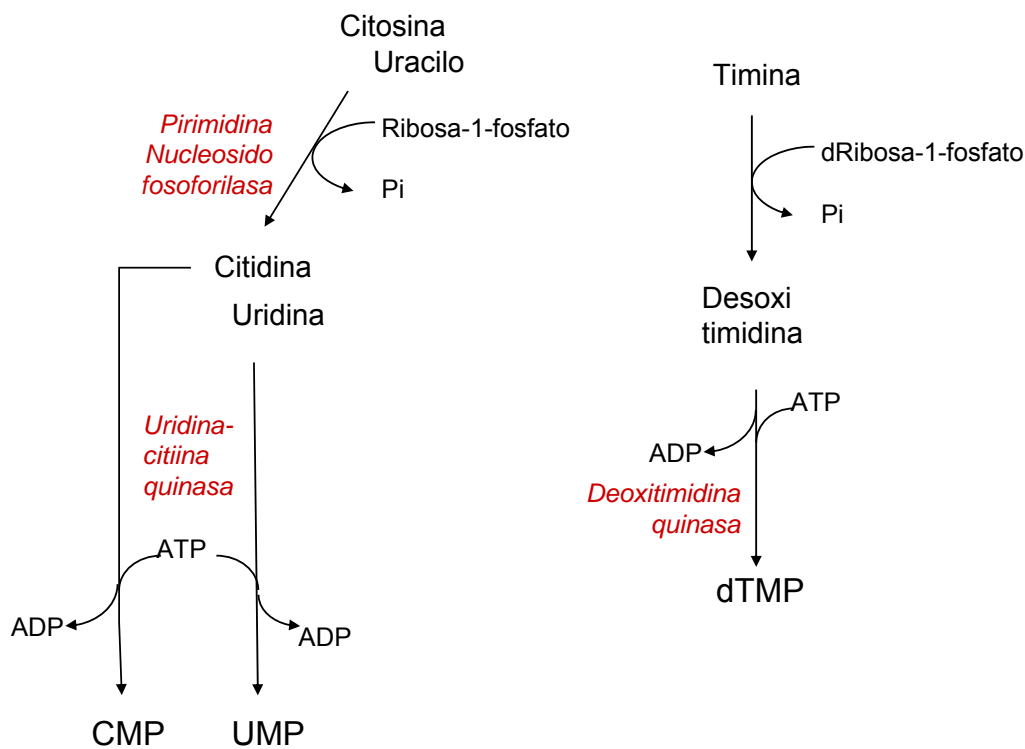
Regulación de la síntesis de nucleótidos de pirimidina



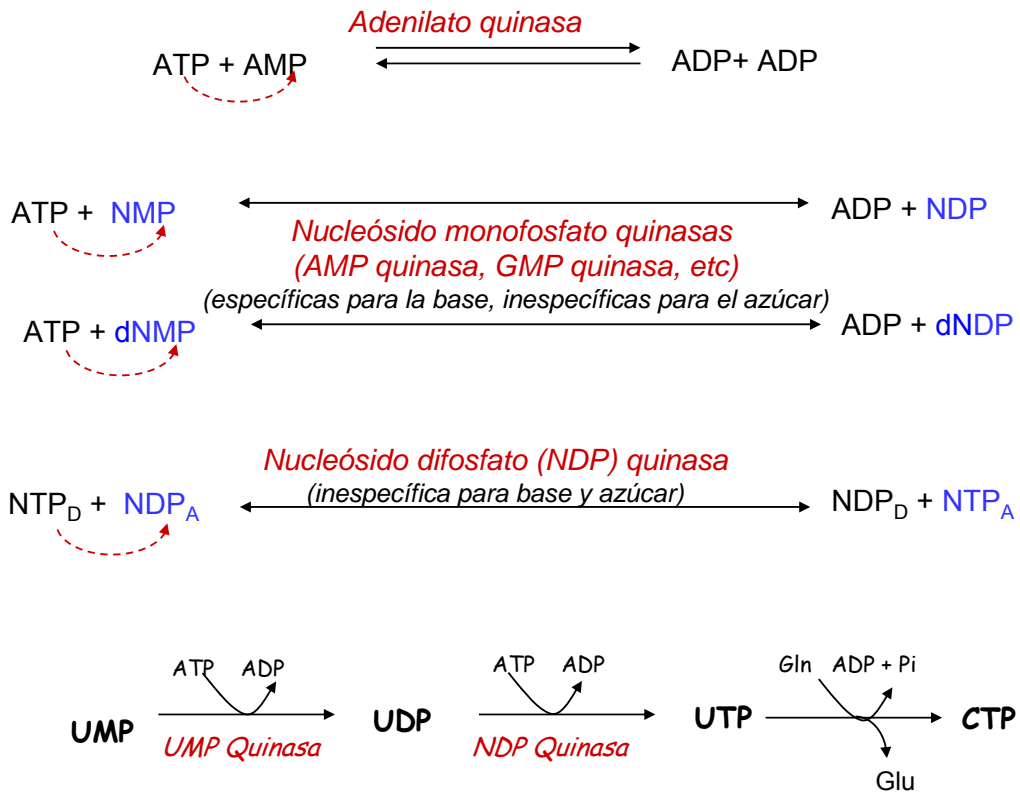
Patología de la síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina



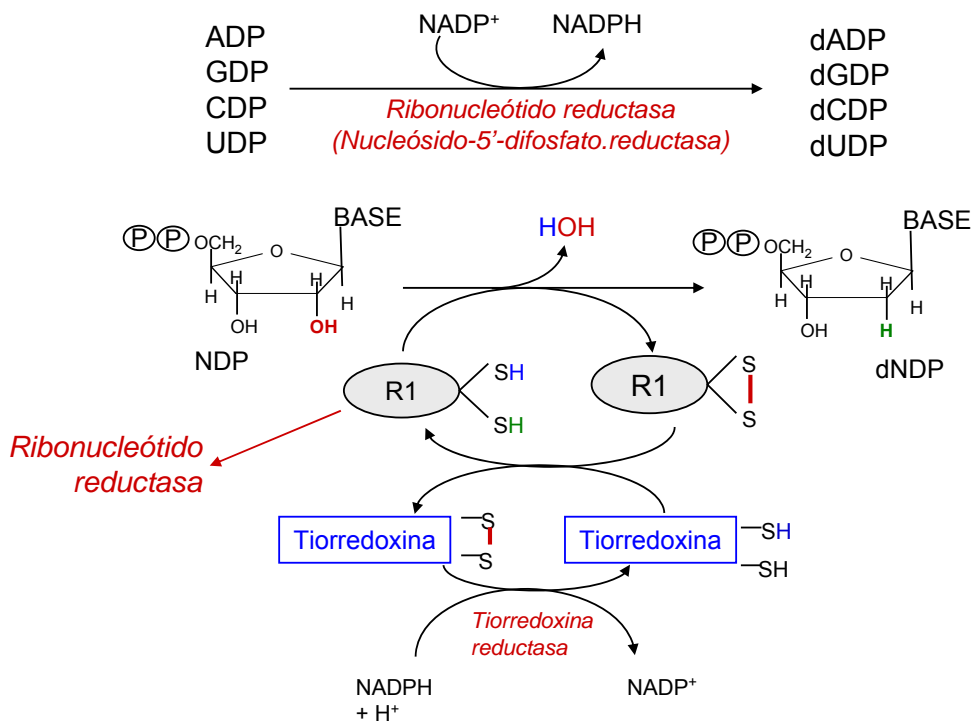
Rutas de recuperación o salvamento de pirimidinas



Interconversión entre nucleótidos monofosfato y difosfato



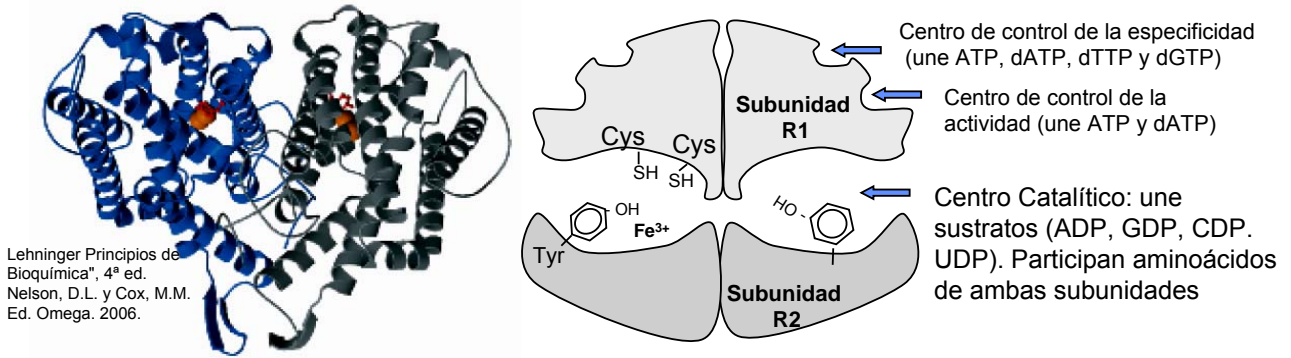
Síntesis de deoxiribonucleótidos



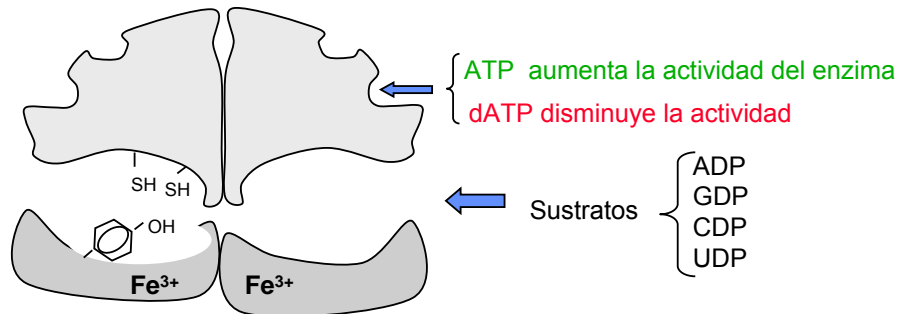
<http://es.youtube.com/watch?v=m73i1Zk8EA0&feature=related>

<http://es.youtube.com/watch?v=94JgTOtf3E0&NR=1>

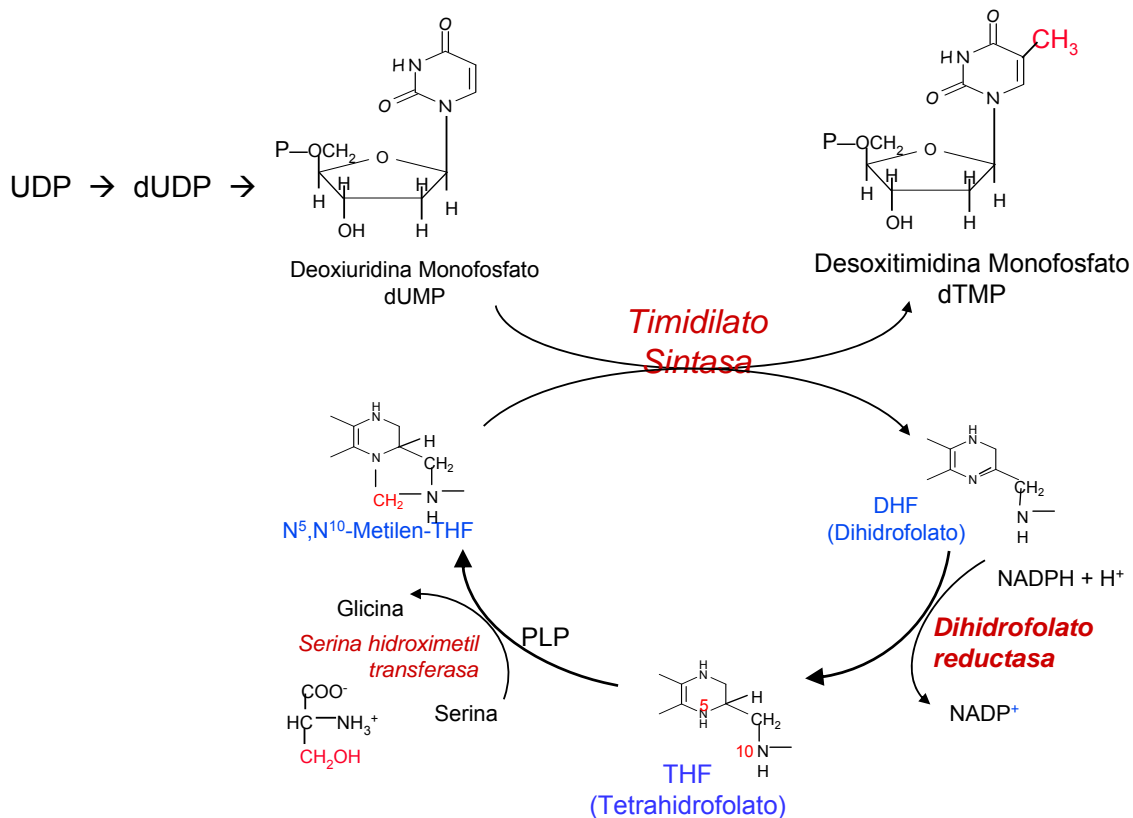
Regulación de la ribonucleótido reductasa



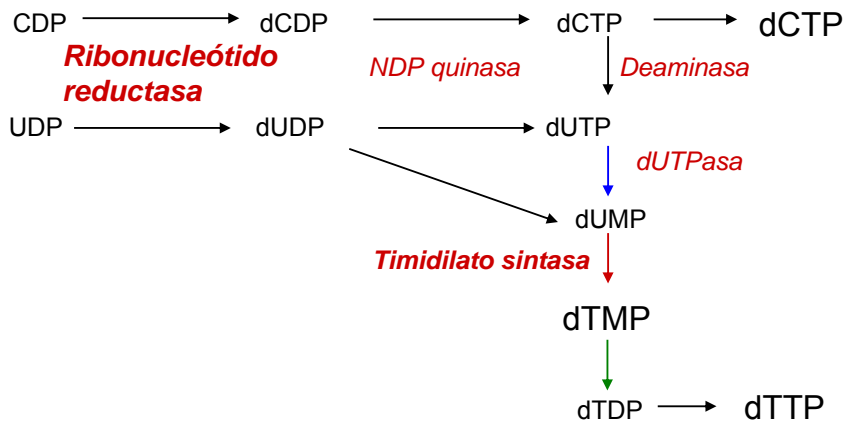
Resumen de la regulación de la actividad de la Ribonucleótido Reductasa



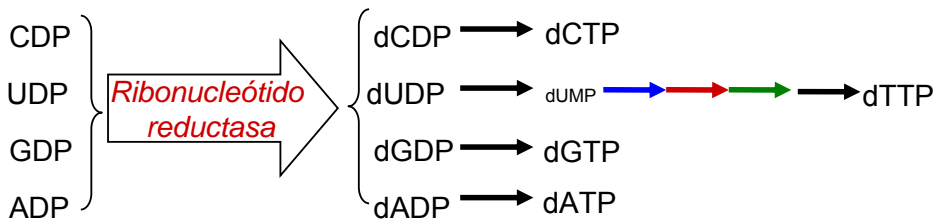
Síntesis de timidilato (dTMP) a partir del dUMP



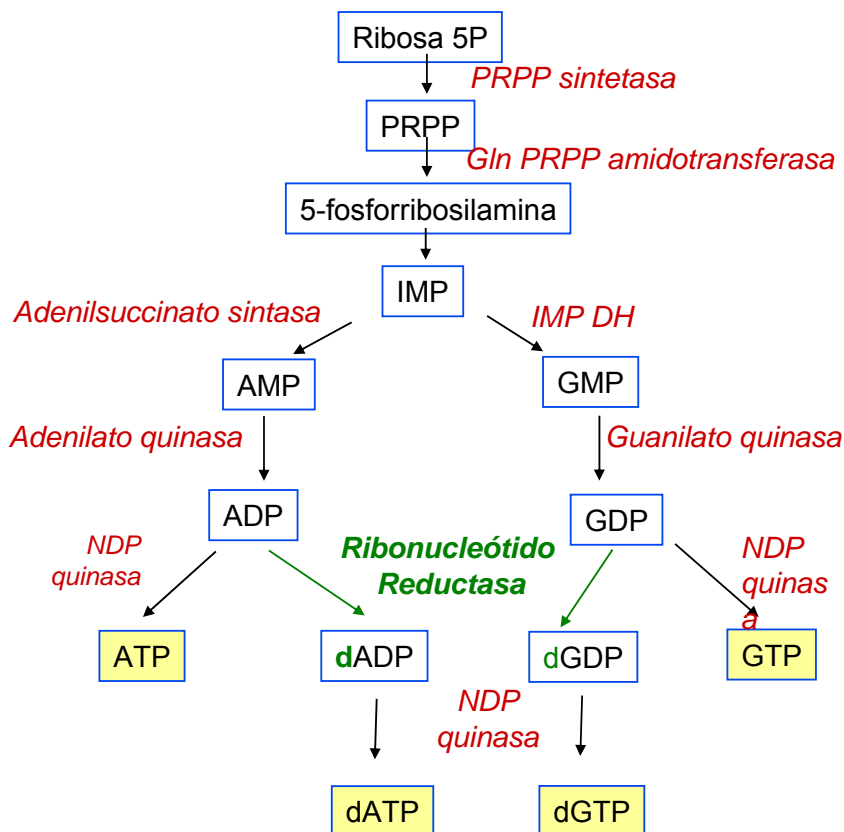
Síntesis de desoxirribonucleótidos pirimidínicos



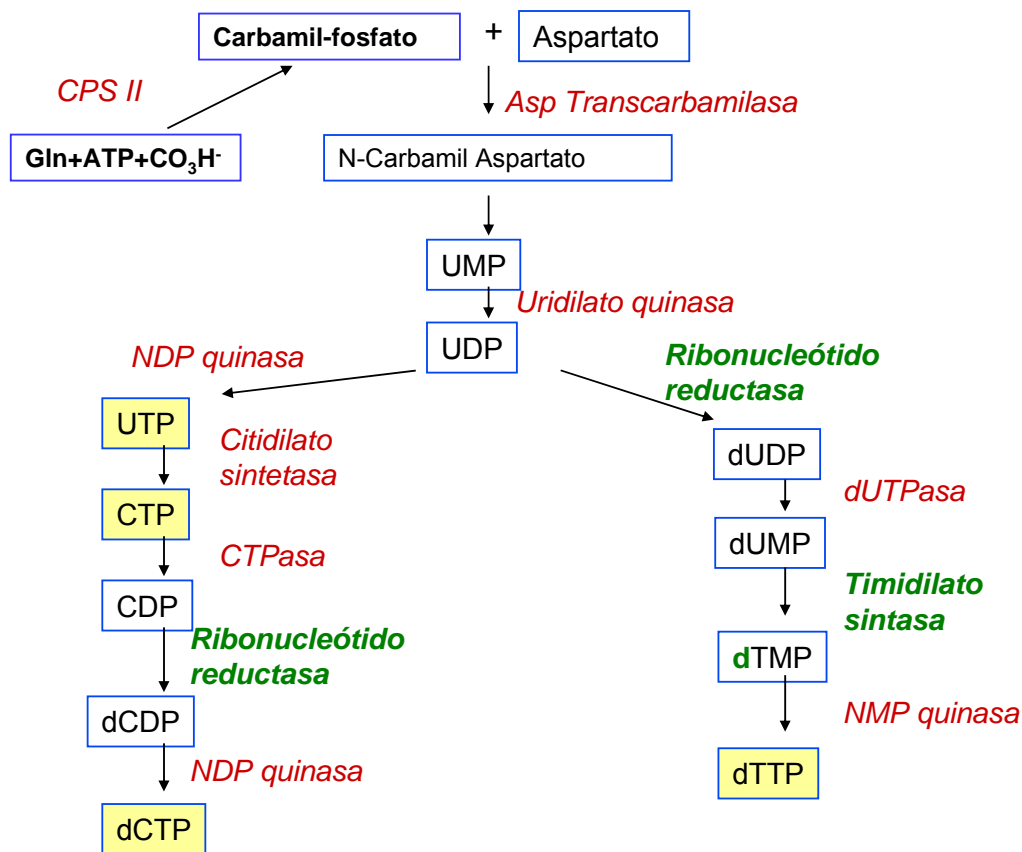
RESUMEN: Síntesis de deoxiNTPs



Resumen de la síntesis de novo de nucleótidos de purina

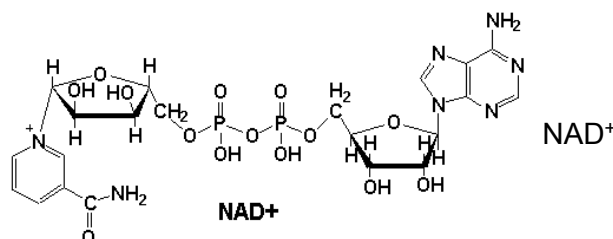


Resumen de la síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina

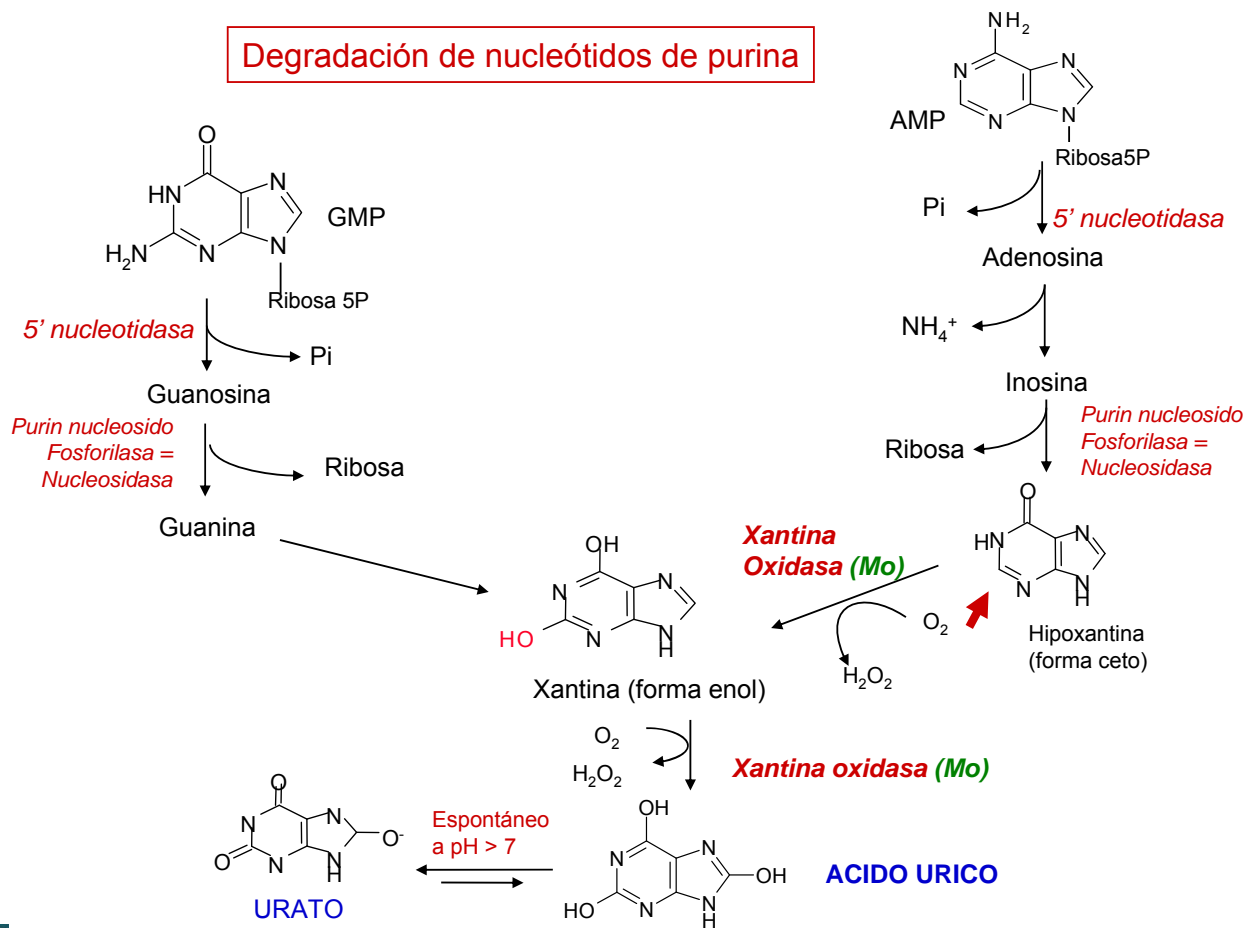


RESUMEN: Reacciones de la PRPP

- Síntesis de novo de nucleótidos de purina
 $PRPP + \text{glutamina} \rightarrow 5\text{-fosfo-ribosilamina} + \text{Glu} + \text{PPi}$
- Recuperación de nucleótidos de purinas
 $PRPP + \text{hipoxantina (guanina)} \rightarrow \text{IMP (GMP)} + \text{PPi}$
 $PRPP + \text{adenina} \rightarrow \text{AMP} + \text{PPi}$
- Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina
 $PRPP + \text{orotato} \rightarrow \text{OMP} + \text{PPi}$
- Síntesis de NAD⁺
 $PRPP + \text{nicotinamida} \rightarrow \text{Nicotinamida mononucleótido} + \text{PP}$

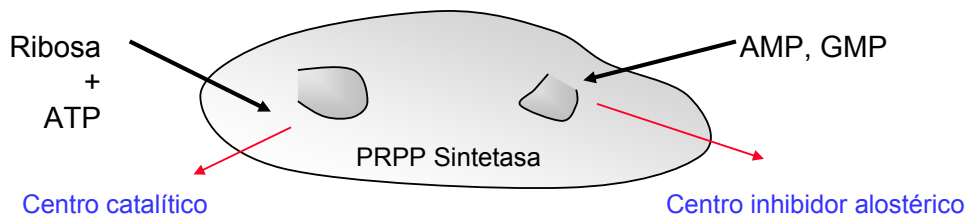


Degradación de nucleótidos de purina

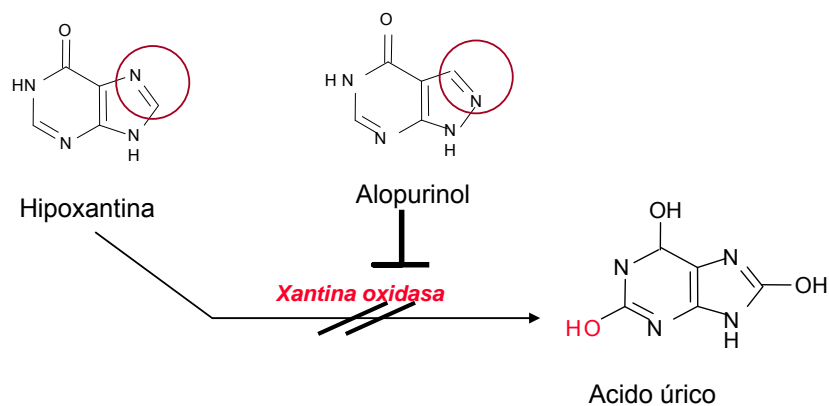


Actividad excesiva de PRPP sintetasa → Exceso PRPP → Exceso IMP, GMP, AMP → exceso úrico → **gota**

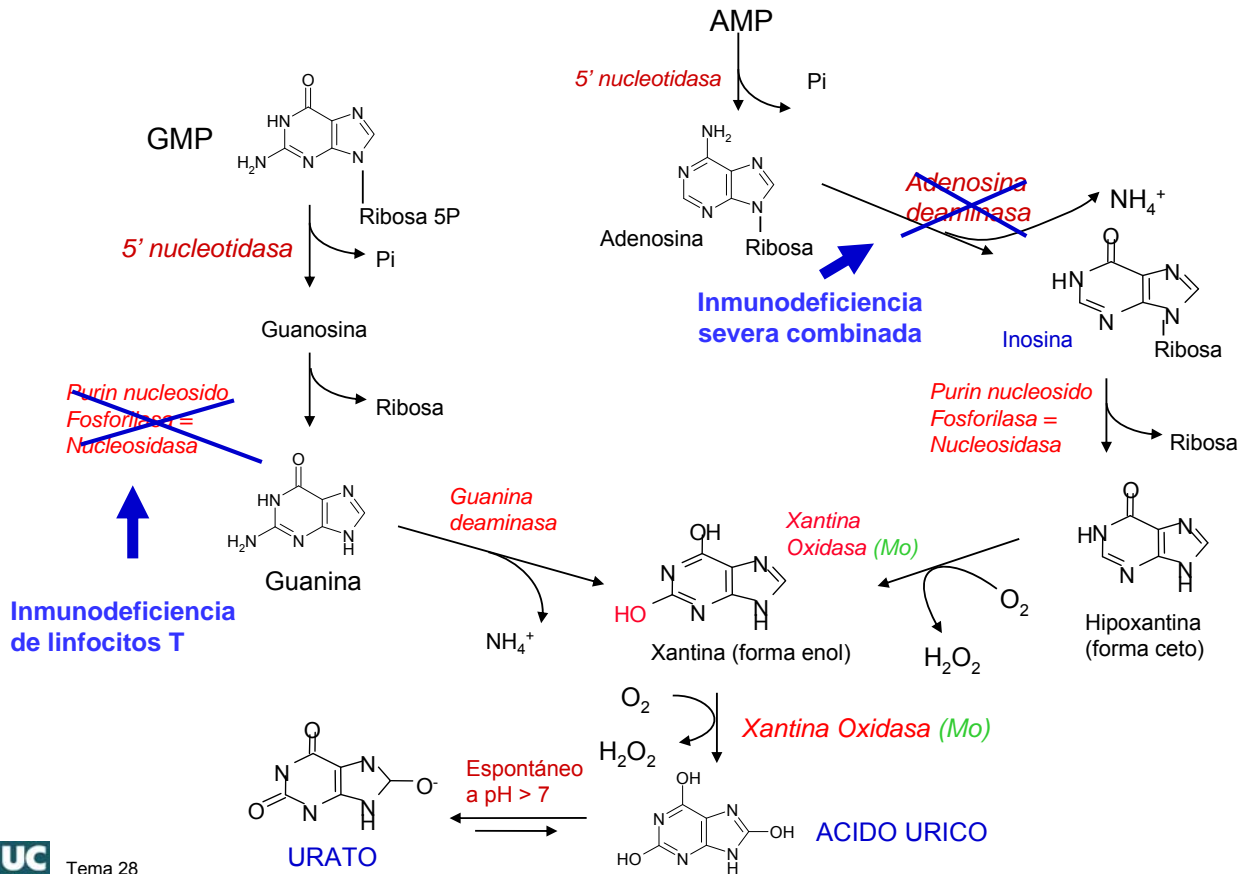
- Caso de gota con expresión normal de PRPP sintetasa, de Km normal pero Vmax aumentada
- Caso de gota con expresión normal de PRPP sintetasa, de Km y Vmax normales pero insensible al efecto alostérico de AMP y GMP



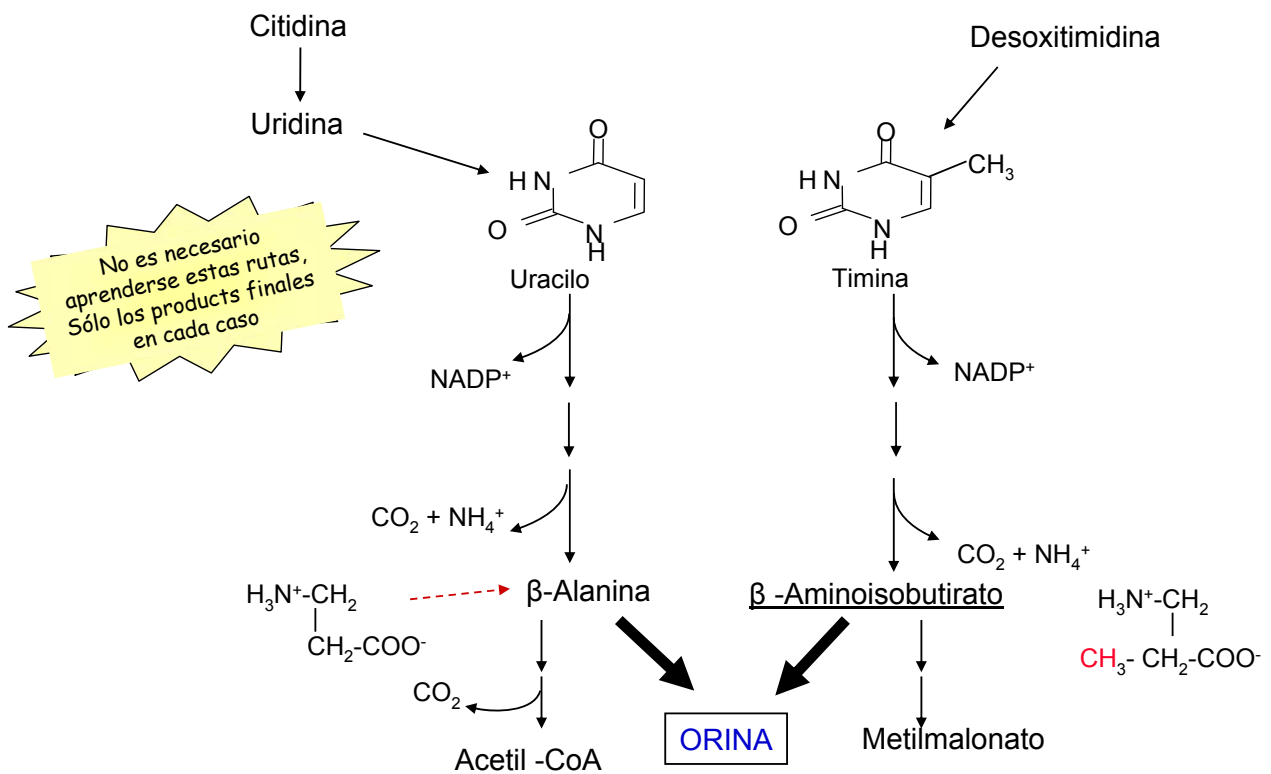
La gota responde al tratamiento con alopurinol



Enfermedades de la degradación de nucleótidos de purina (2)



Degradación de nucleótidos de pirimidina



SINTESIS DE LA SINTESIS DE NUCLEOTIDOS DE PIRIMIDINAS

De novo: $Gln + CO_2 + Asp + PRPP + ATP \rightarrow UMP \rightarrow UTP \rightarrow CTP$

Recuperación $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nucleósidos de pirimidina} + ATP \rightarrow \text{CMP, UMP} \\ \text{Desoxinucleósidos de pirimidina} + ATP \rightarrow \text{dCMP, dTMP} \end{array} \right.$

$CDP, UDP \rightarrow dCDP, dUDP$

$dUMP \rightarrow dTMP$

SINTESIS DE LA SINTESIS DE NUCLEOTIDOS DE PURINAS

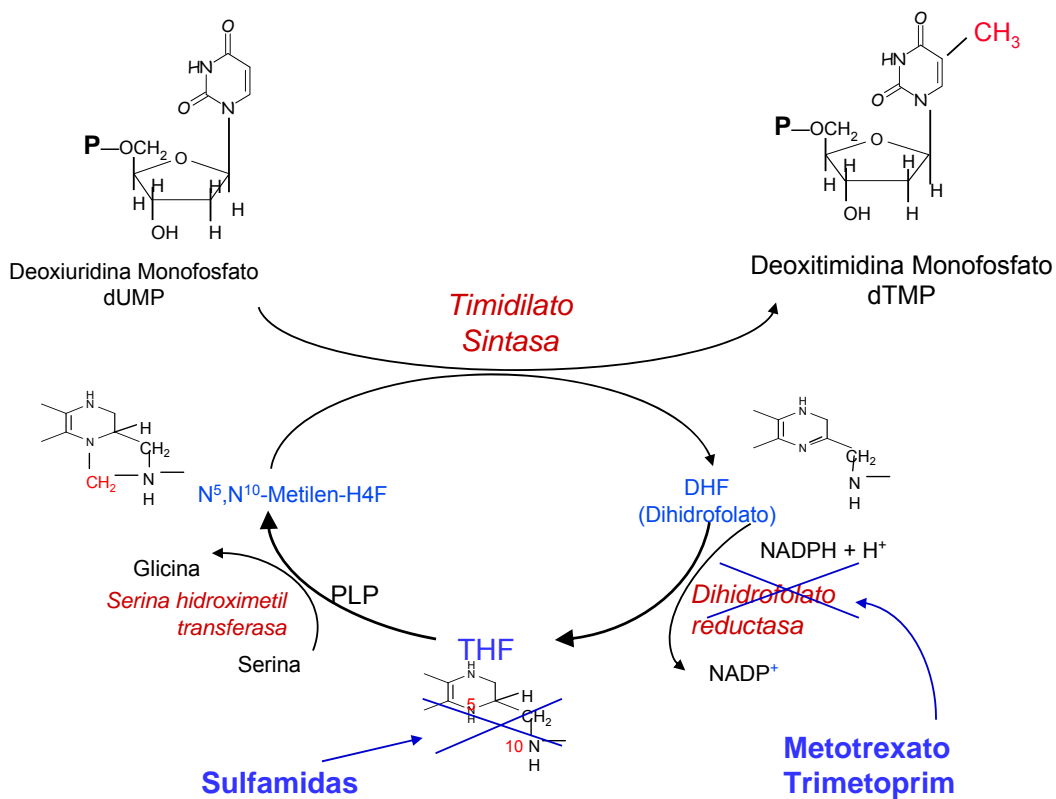
De novo: $PRPP + Gln + Gly + Asp + CO_2 + -CHO + ATP \rightarrow IMP \rightarrow AMP, GMP$

Interconversión: $GMP, AMP \rightarrow IMP$

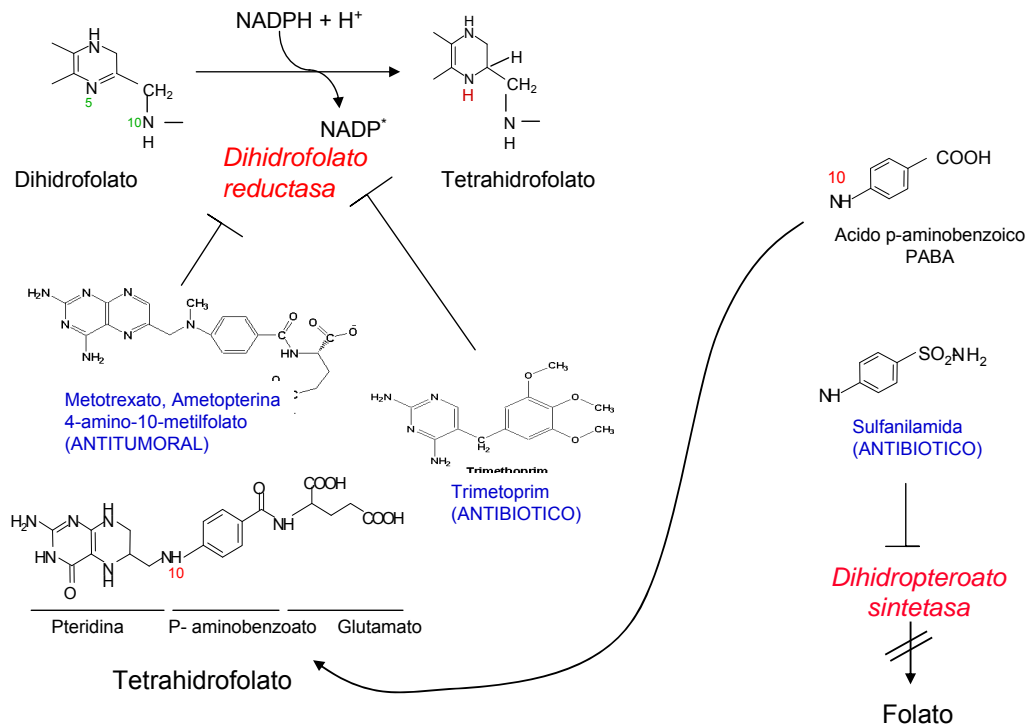
Recuperación $\left\{ \begin{array}{l} \text{Hipoxantina} + PRPP \rightarrow IMP \\ \text{Guanina} + PRPP \rightarrow GMP \\ \text{Adenina} + PRPP \rightarrow AMP \end{array} \right.$

$ADP, GDP \rightarrow dADP, dGDP$

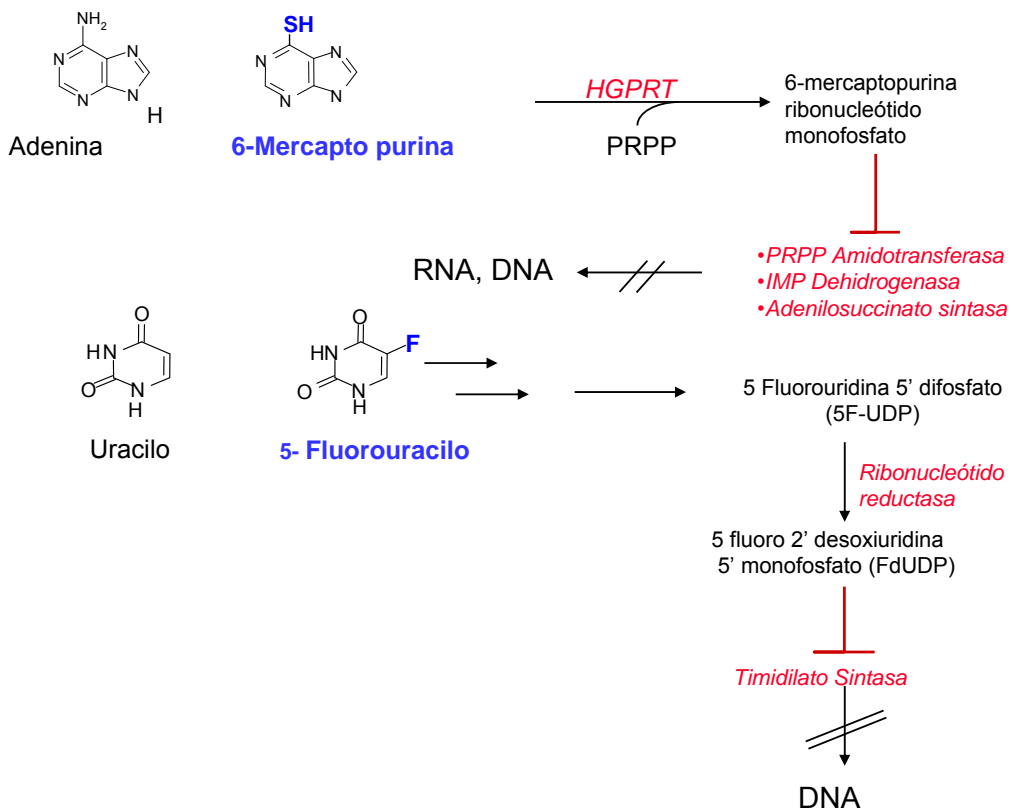
Síntesis de timidilato (dTMP) como diana antitumoral y antibacteriana



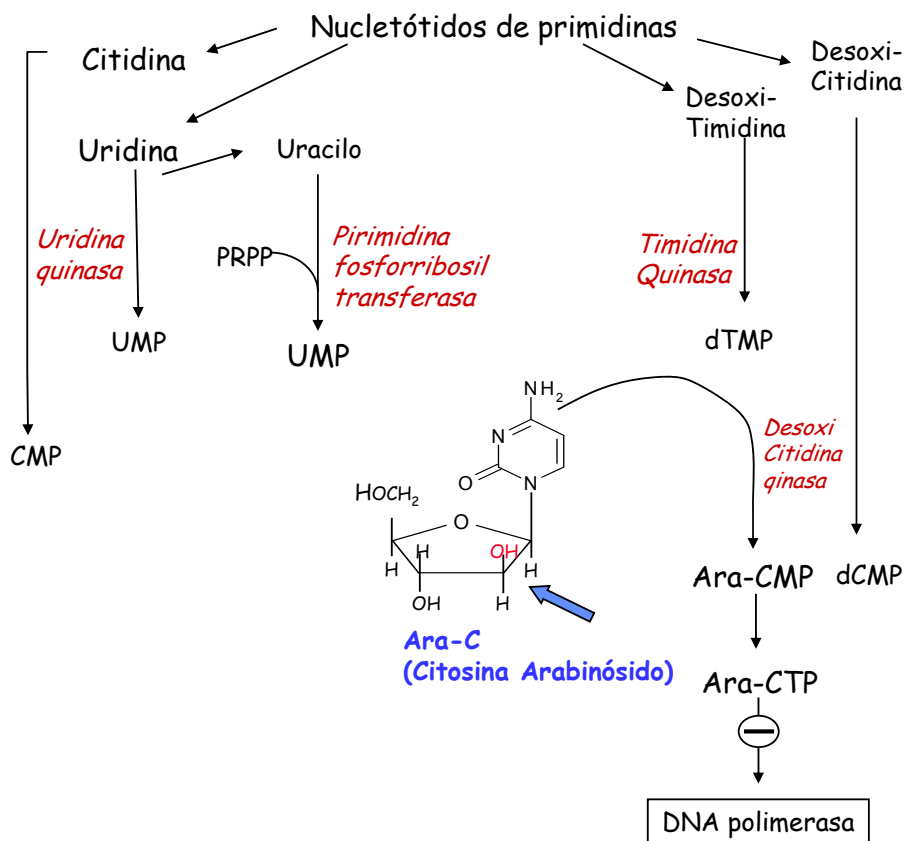
Dihidrofolato reductasa como diana antibacteriana y antitumoral



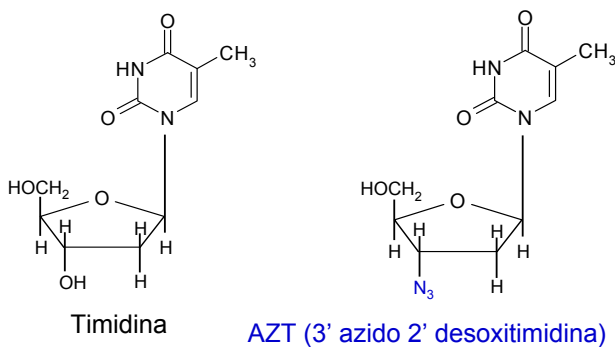
Análogos de bases como antimetabolitos antitumorales



Análogos de nucleósidos como antitumorales

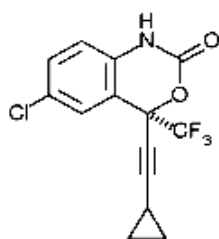


Agentes antivirales análogos de bases o nucleótidos



La DNA polimerasa (transcriptasa inversa) del virus VIH es 100 veces más sensible al AZT-trifosfato que la DNA polimerasa celular

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa



Efavirenz

4 de mayo de 2007

Lula declara la guerra a la industria farmacéutica

Brasil rompe por primera vez en el mundo la patente de un antiviral de la multinacional Merck

Brasil se convirtió ayer en el primer país del mundo que rompe la patente de un medicamento. El presidente del país, Luiz Inácio Lula da Silva, anunció que su Gobierno va a utilizar un genérico del efavirenz, un fármaco contra el VIH, cuya patente pertenece al gigante farmacéutico MSD (Merck Sharp & Dohme). Brasil cree que el medica-

mento, que toman unas 75.000 personas, es de "interés nacional" y "demasiado caro", y asegura que con el genérico ahorrará unos 177 millones de euros hasta 2012. La medida, que fue firmada por Lula ante representantes de los afectados, fue recibida con una ovación. MSD aún no ha reaccionado a la decisión. Página 36

Agentes antivirales análogos de bases o nucleótidos

