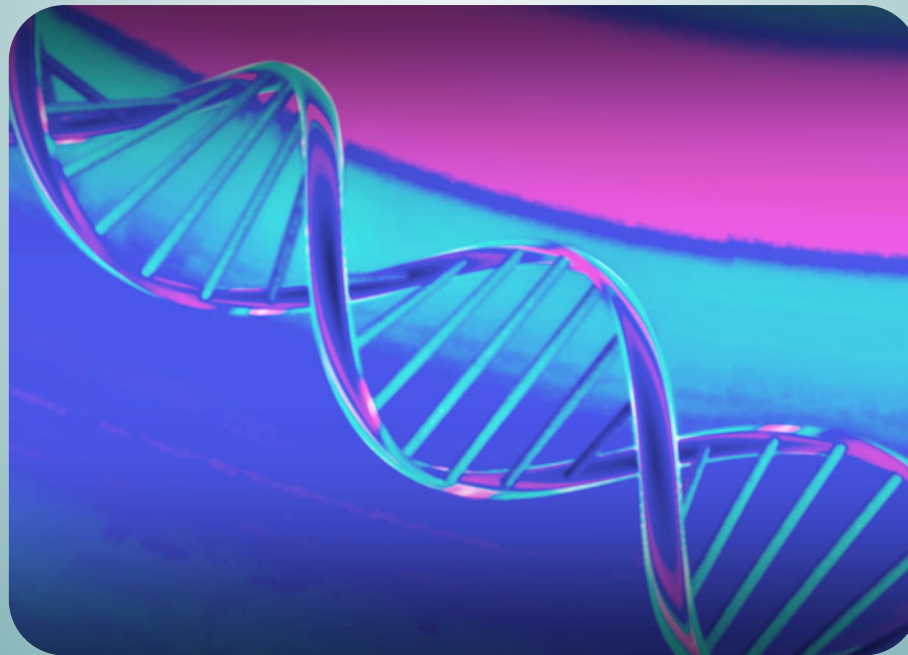


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 18. Síntesis de aminoácidos, hemo y nucleótidos



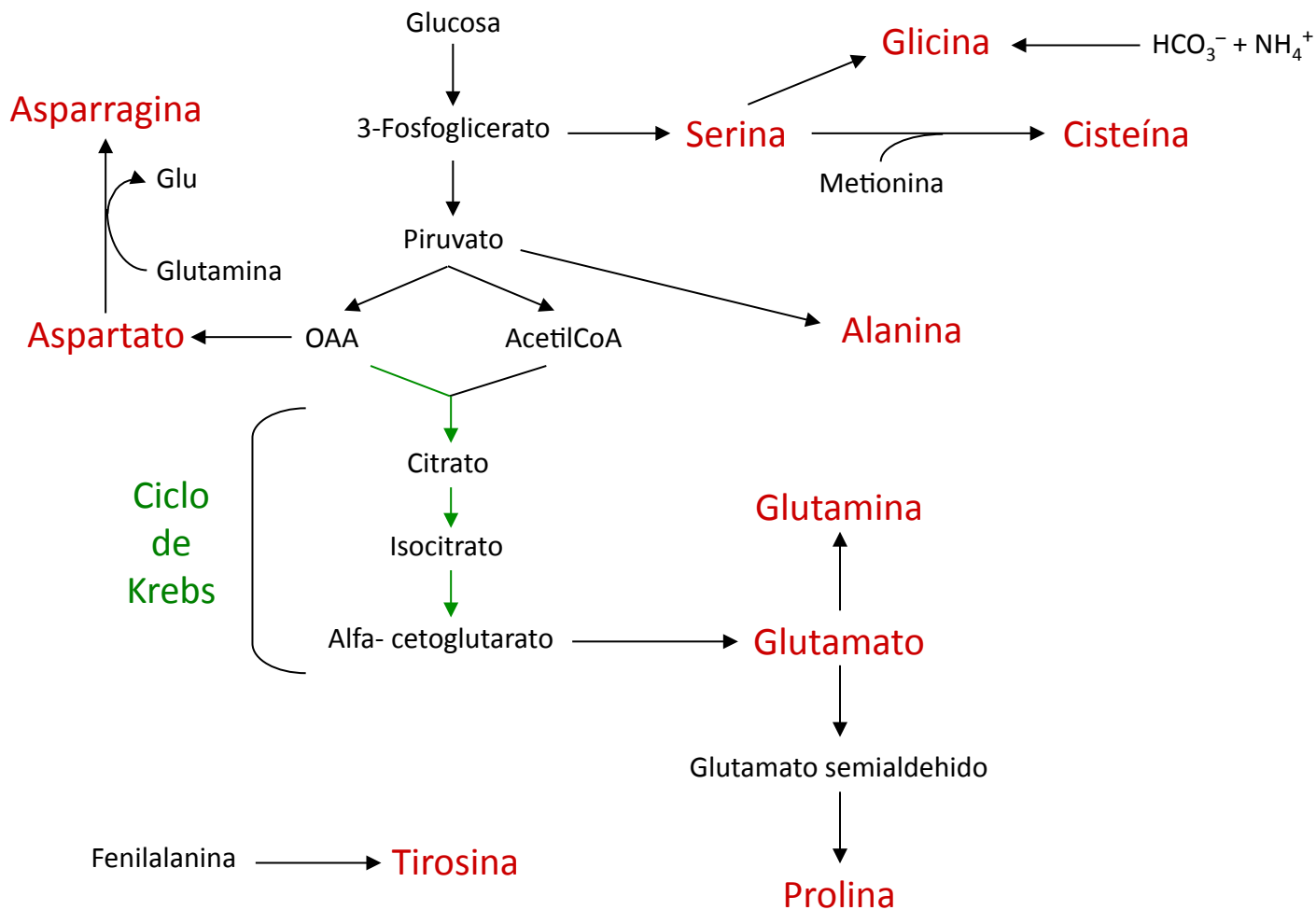
## **TEMA 18. Síntesis de aminoácidos, hemo y nucleótidos.**

Biosíntesis de los aminoácidos no esenciales. Aminoácidos como precursores de otras aminas biológicas. Síntesis y degradación del grupo hemo. Síntesis de novo de los nucleótidos de purina. Glutamina-amido transferasas. Síntesis de AMP y GMP. Enzimas multifuncionales. Ruta de recuperación de nucleótidos de purina y patologías asociadas. Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidinas. Recuperación de pirimidinas. Degradación de purinas y gota. El metabolismo de nucleótidos como diana de fármacos antibióticos, antitumorales y antivirales.

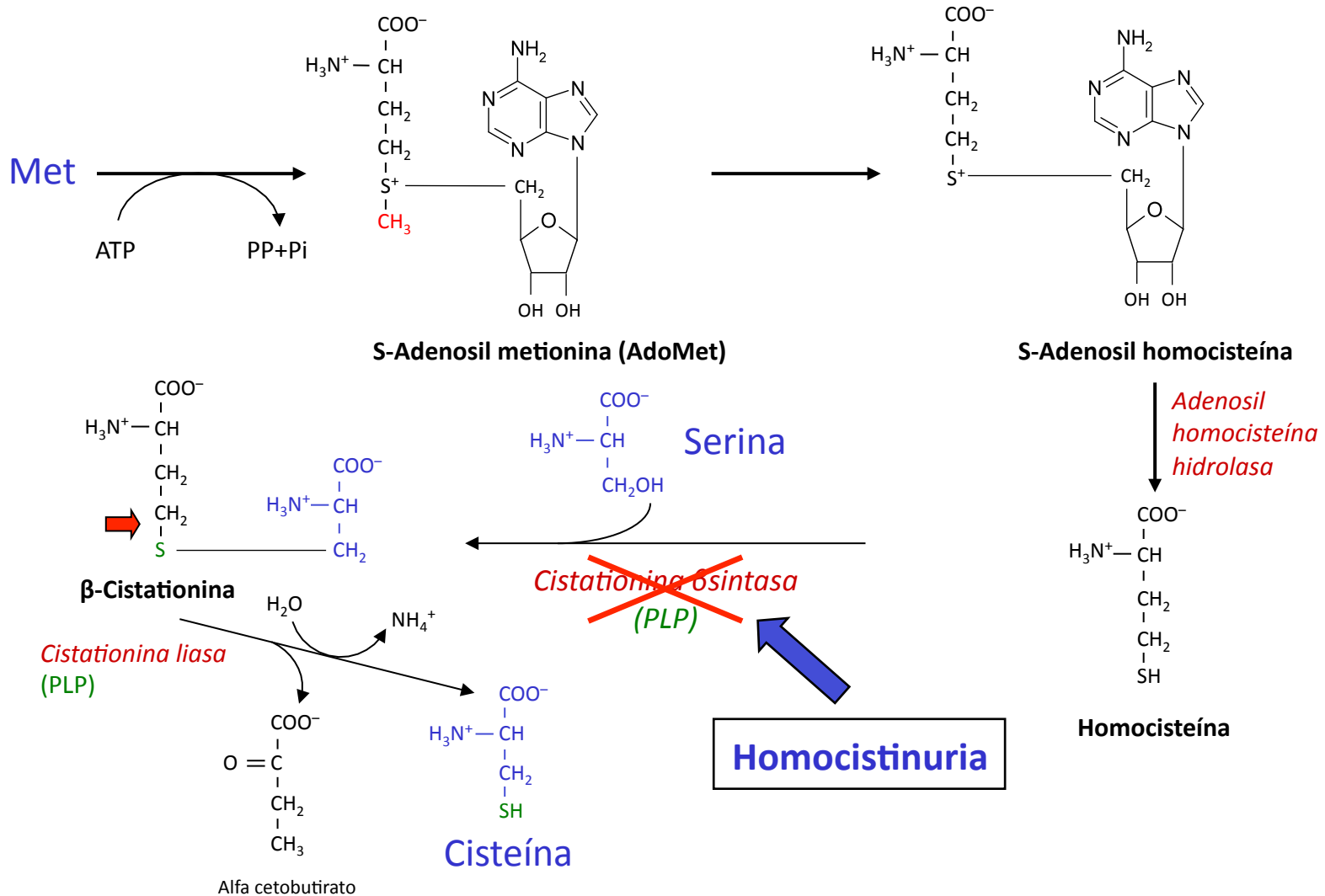
### Biosíntesis de aminoácidos no esenciales

PRECURSOR	RUTA	AMINOÁCIDO
Piruvato	Transaminasa	→ Ala
α-Cetoglutarato	Transaminasa	→ Glu
Glu	Gln sintetasa	→ Gln
Glu	→ → → → (4 pasos)	→ Pro
OAA	transaminasa	→ Asp
Asp	Asn sintetasa	→ Asn
Phe	Phe hidroxilasa	→ Tyr
3-fosfoglicerato	→ → → (3 pasos)	→ Ser
Met + Ser	→ → → (3 pasos)	→ Cys
Ser	Serhidroximetiltransferasa	→ Gly
$\text{HCO}_3^- + \text{NH}_4^+$	Gly sintasa	→ Gly
(Asp + Orn)	Arg-succinato liasa	→ Arg)

**Biosíntesis de aminoácidos no esenciales**



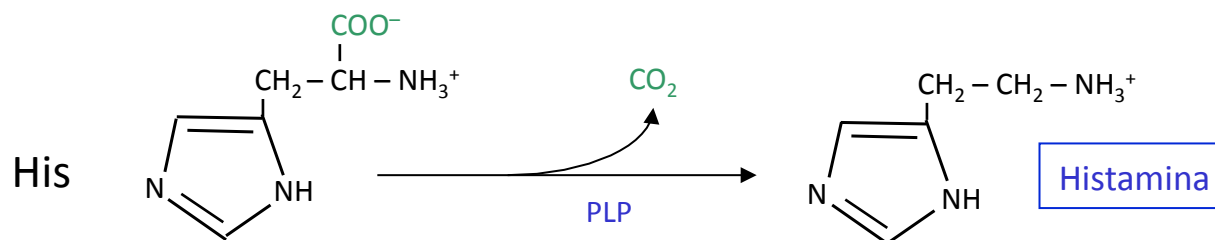
**Síntesis de cisteína: Adomet como donadora de átomos de azufre**



### Enfermedades del metabolismo de aminoácidos

Enfermedad	Incidencia (por 10 <sup>5</sup> nac.)	Enzima defectiva	Efectos
Fenilcetonuria	8	Phe hidroxilasa.	Retraso mental.
Albinismo	3	Tirosinasa.	No pigmentación.
Alcaptonuria	0,4	Homogentísico oxigenasa.	Orina oscura.
Orina en jarabe de arce	0.4	Complejo deshidrogenasa de $\alpha$ -cetoácidos ramificados.	Retraso mental, convulsiones, muerte temprana.
Homocistinuria	1	Cistationina sintasa.	Retraso mental.
Acidemia metilmalónica	0.5	Metilmalonil-CoA mutasa.	Retraso mental, convulsiones, muerte temprana.
Hartnup	7	Transportador de Val, Leu, Ile, Tyr, Trp, Phe.	Fotosensibilidad, ataxia, pseudo-pelagra.
Hiperamonemia tipo I	0.5	Carbamilfosfato sintetasa I (ciclo de la urea).	Letargia, convulsiones, muerte prematura.

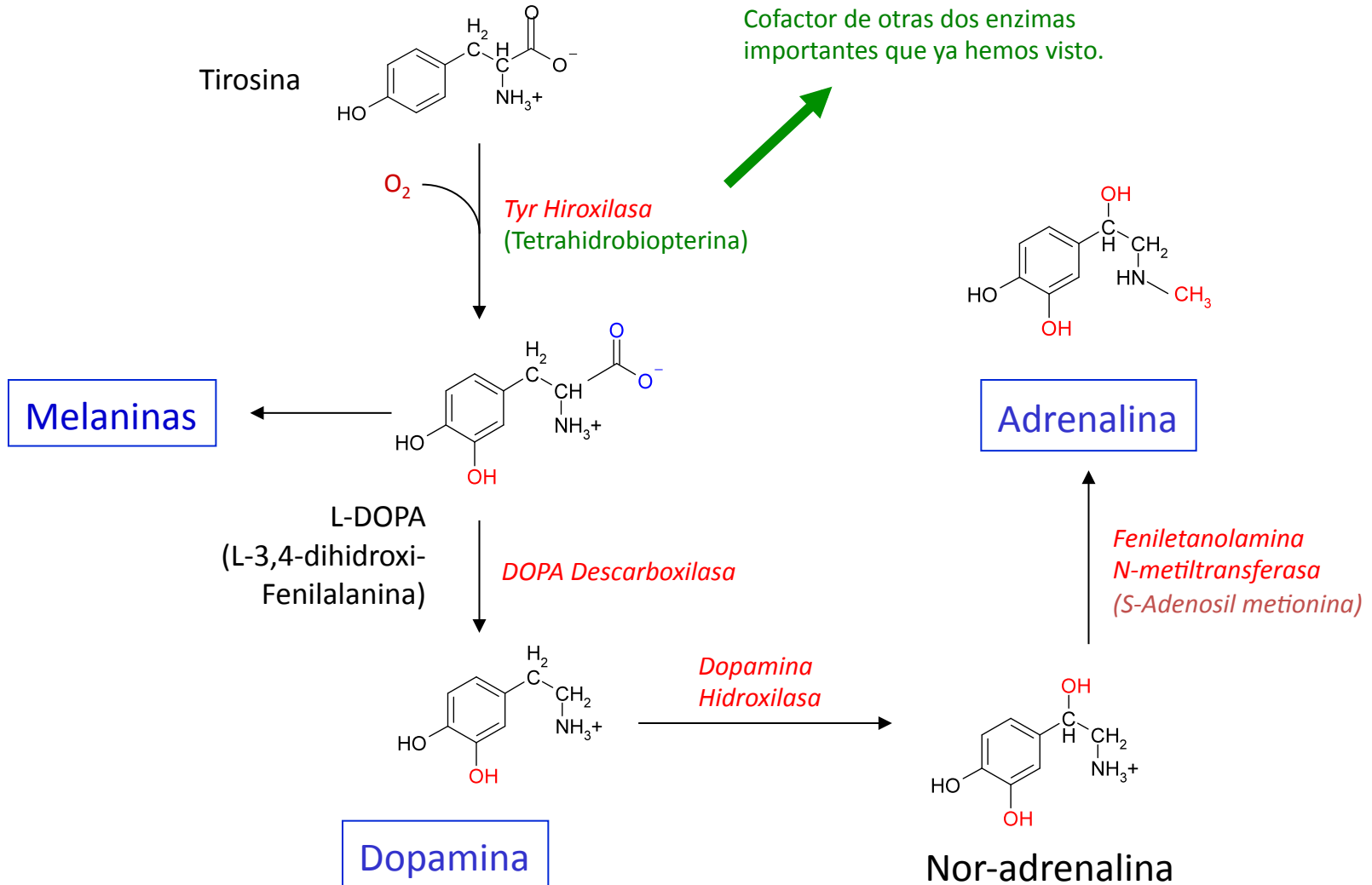
La histidina es precursora de histamina



# Bioquímica Estructural y Metabólica

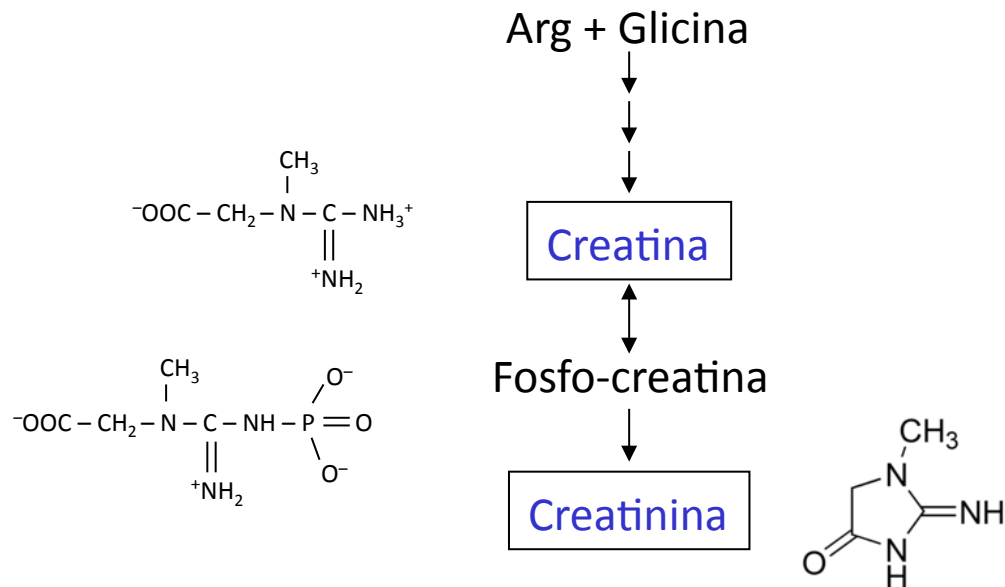
## TEMA 18. Síntesis de aminoácidos, hemo y nucleótidos

### La tirosina es precursora de catecolaminas

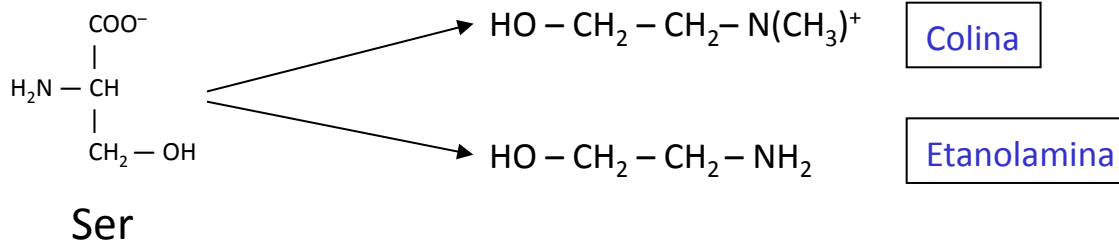




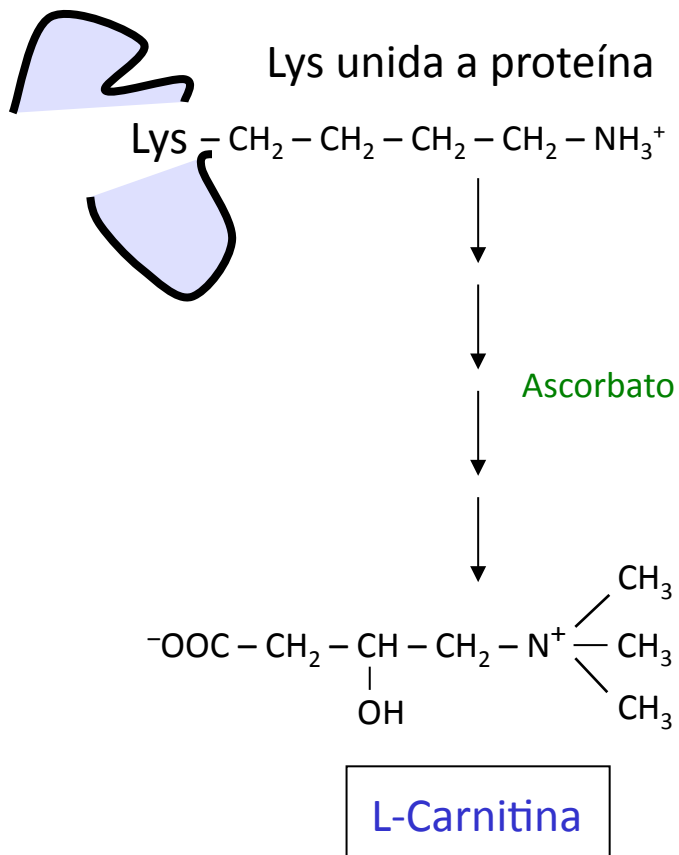
**La Arg y Gly son precursoras de creatina**



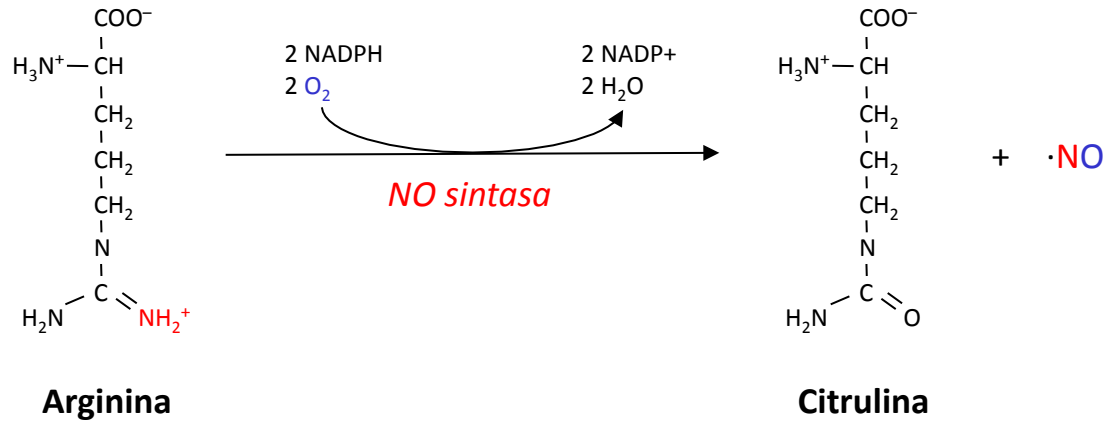
**La serina es precursora de colina y etanolamina**



**La lisina es precursora de carnitina**

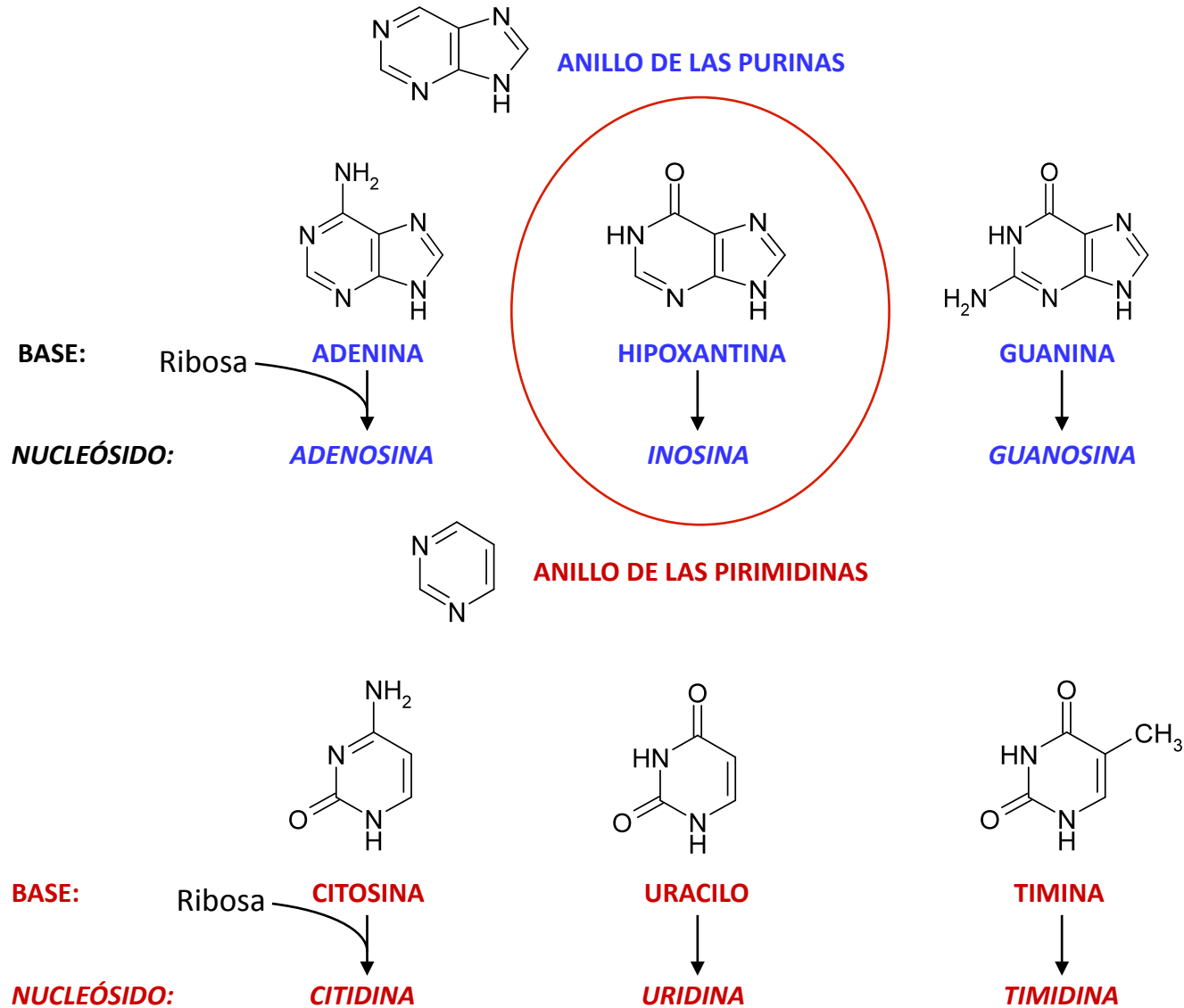


La arginina es precursora del oxido nítrico



## Funciones de los nucleótidos:

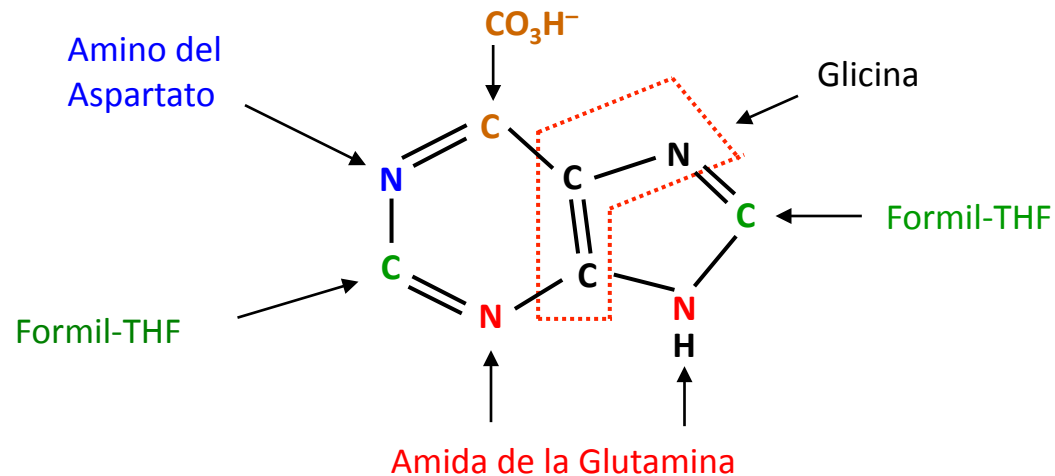
- Monómeros de ácidos nucleicos.
- Metabolismo energético: ATP.
- Precursores de coenzimas:  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$ , FAD, coenzimaA, tetrahidrobiopterina.
- Señalizadores: ADP, cAMP, cGMP, GTP.
- Intermediarios activados: UDP-glucorónico, UDP-glucosa, UDP-galactosa, CDP-colina, CDP-etanolamina.
- Efectores alostéricos: ATP, ADP, AMP.



### Biosíntesis de nucleótidos de purinas y pirimidinas

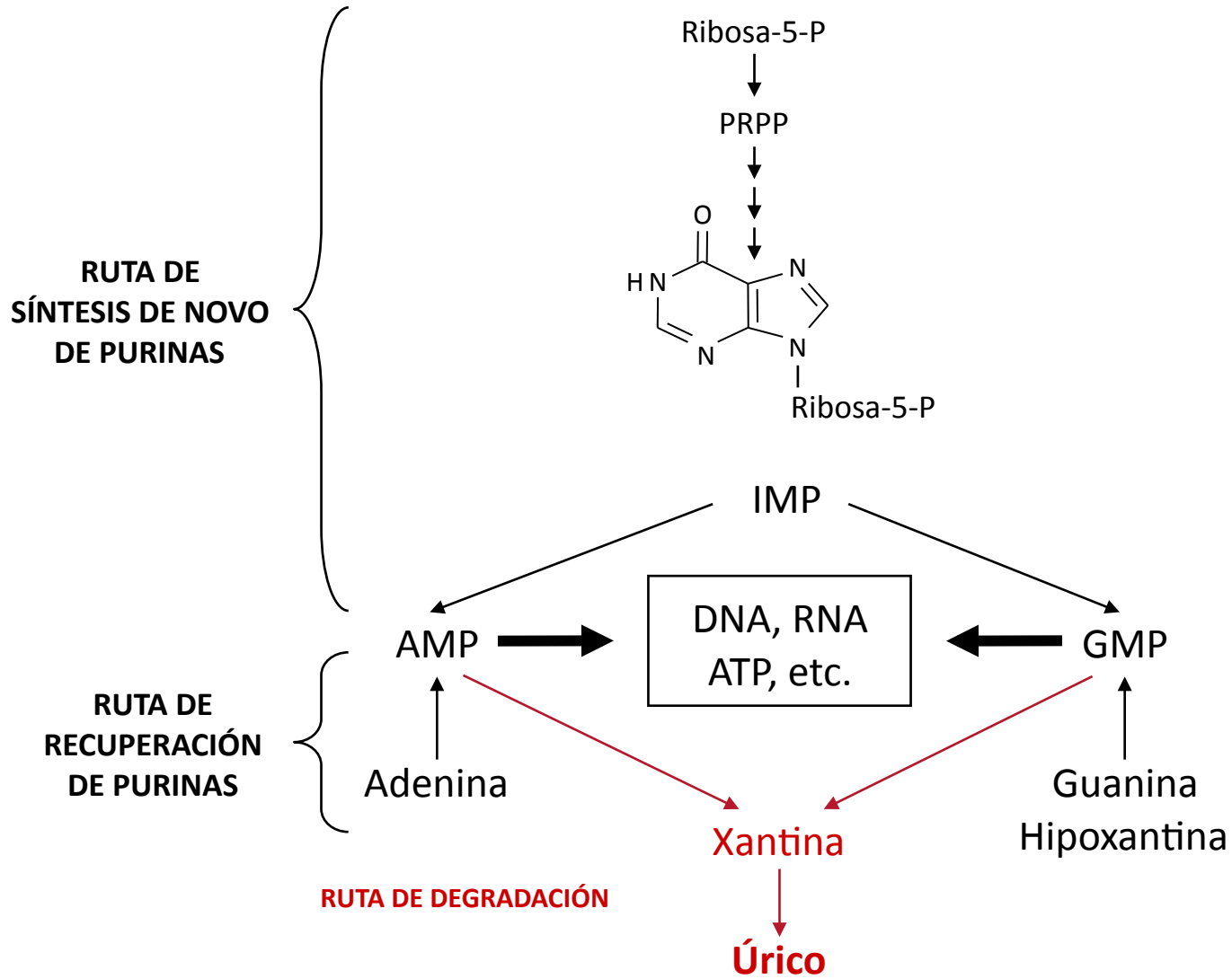
1. No hay reservas de nucleótidos (sólo 1% disponible) y la absorción intestinal de bases es mínima (un 5% de lo presente en la dieta) → se han de sintetizar según se necesiten para sintetizar ADN y ARN.
2. Hay rutas de biosíntesis de novo y de recuperación. Las de biosíntesis de novo son rutas idénticas en todos los seres vivos.
3. Hay polipéptidos multienzimáticos en estas rutas en eucariotas.
4. Las rutas de biosíntesis son bastante diferentes para los nucleótidos de purina y pirimidinas, pero hay moléculas comunes en la biosíntesis de : PRPP y Gln (como dador de N).

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



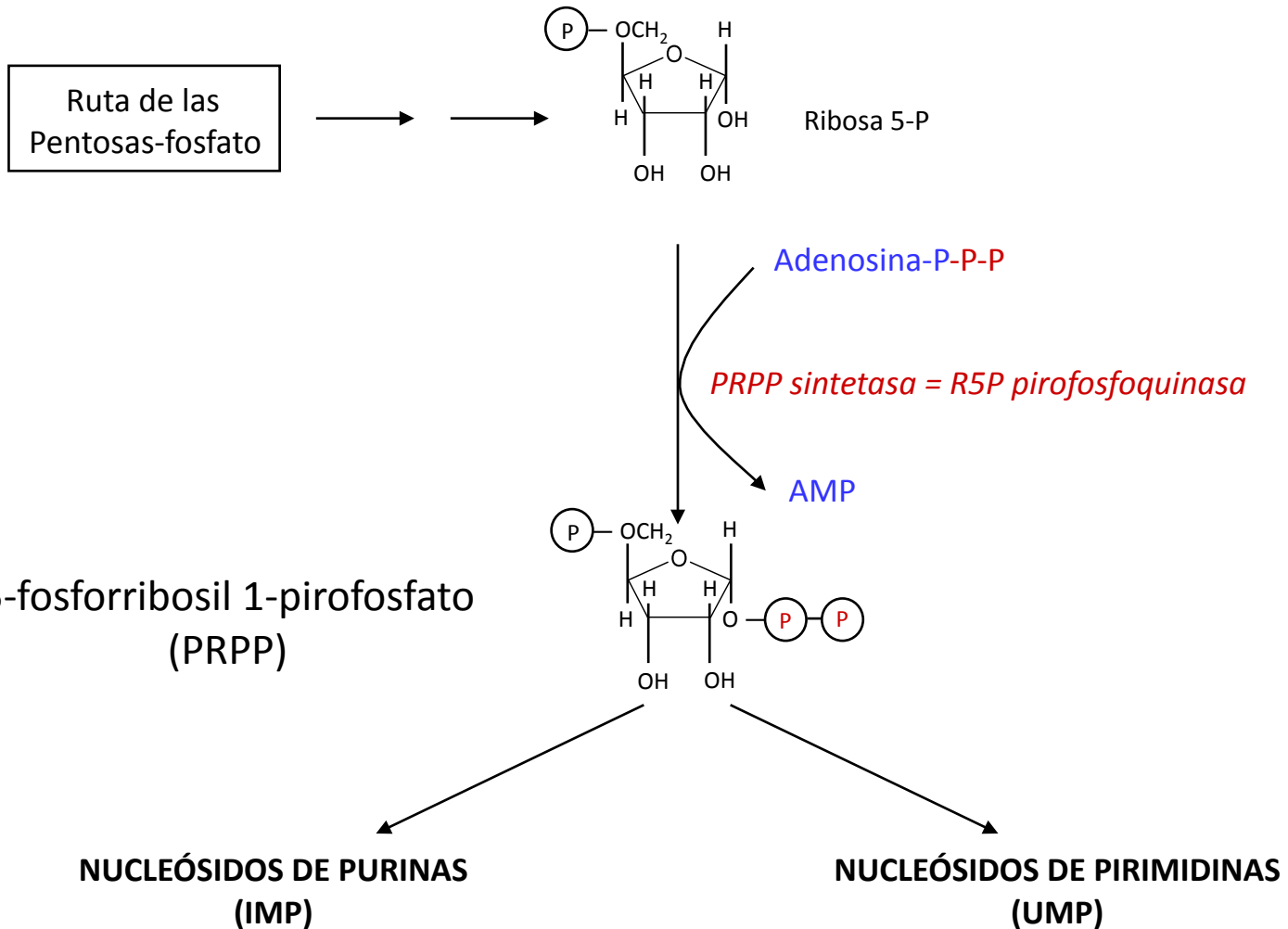
- Los nucleósidos de **purina NO** se forman mediante la unión de la base (adenina o guanina) a la ribosa, sino que se sintetiza primero un mononucleótido (IMP) a partir de PRPP y otros precursores: Gly, formil-THF, Asp, Gln y CO<sub>2</sub>.
- A partir de IMP se sintetizan AMP y GMP.

## TEMA 18. Síntesis de aminoácidos, hemo y nucleótidos

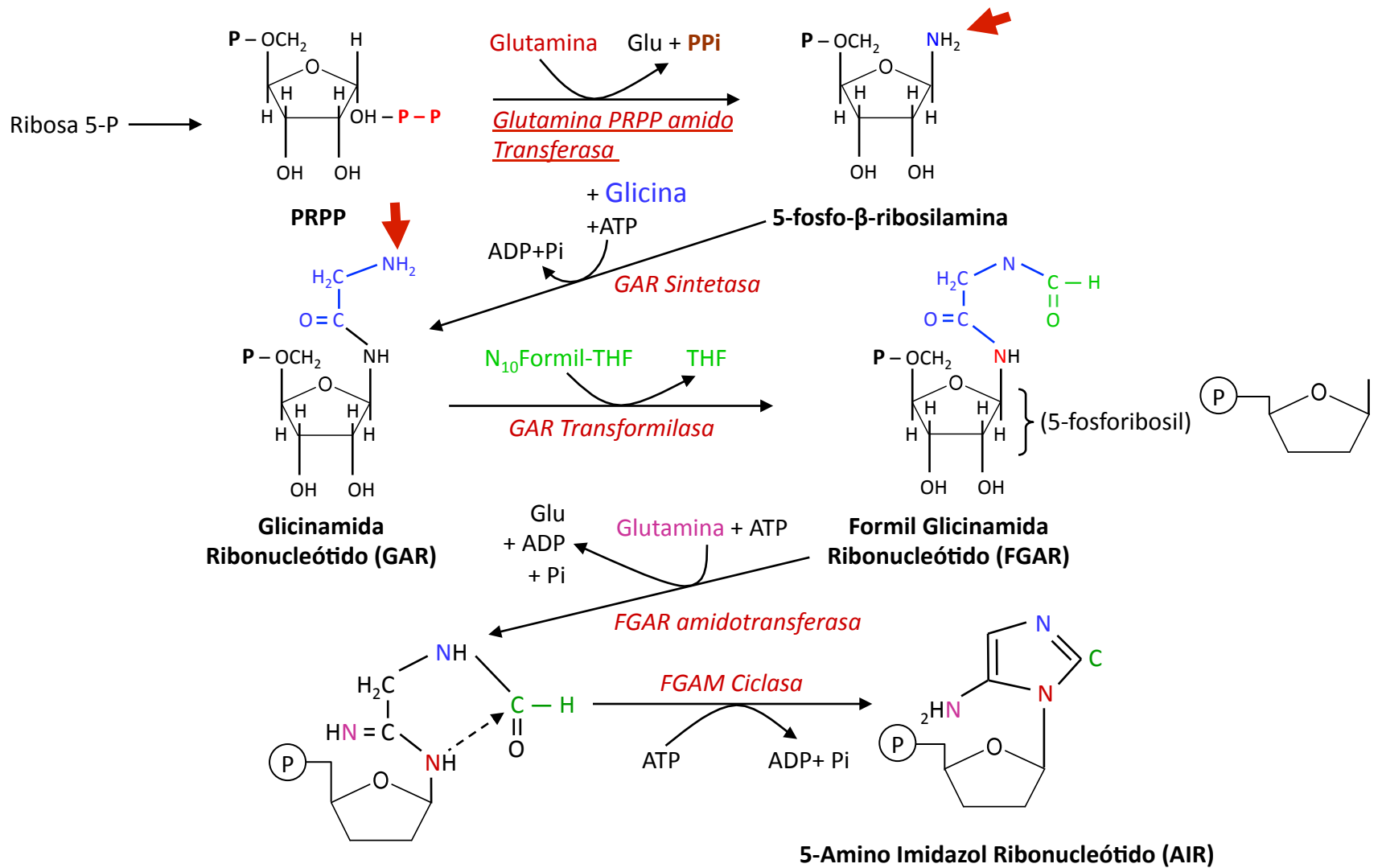




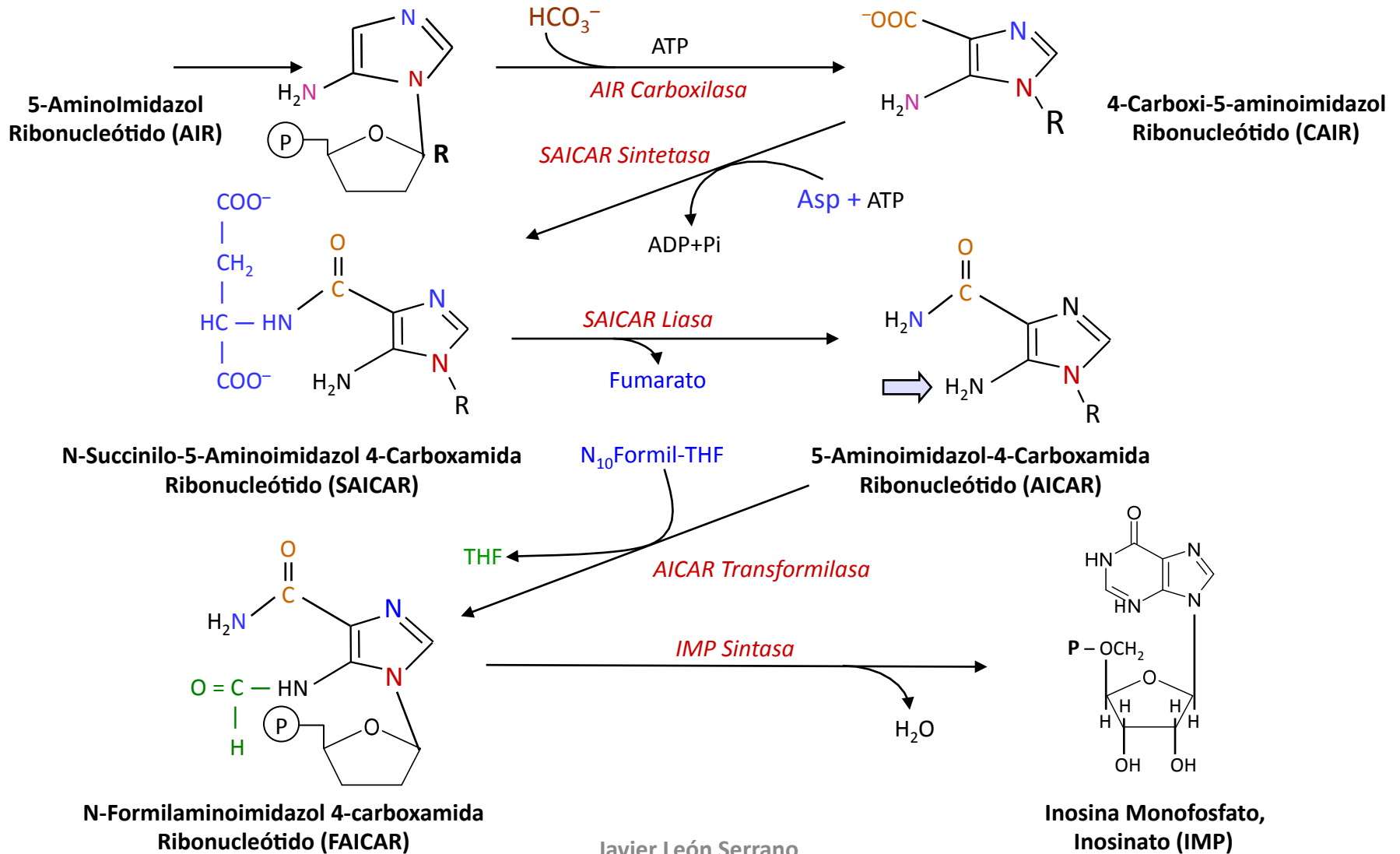
**El PRPP es molécula clave en el metabolismo de nucleótidos**



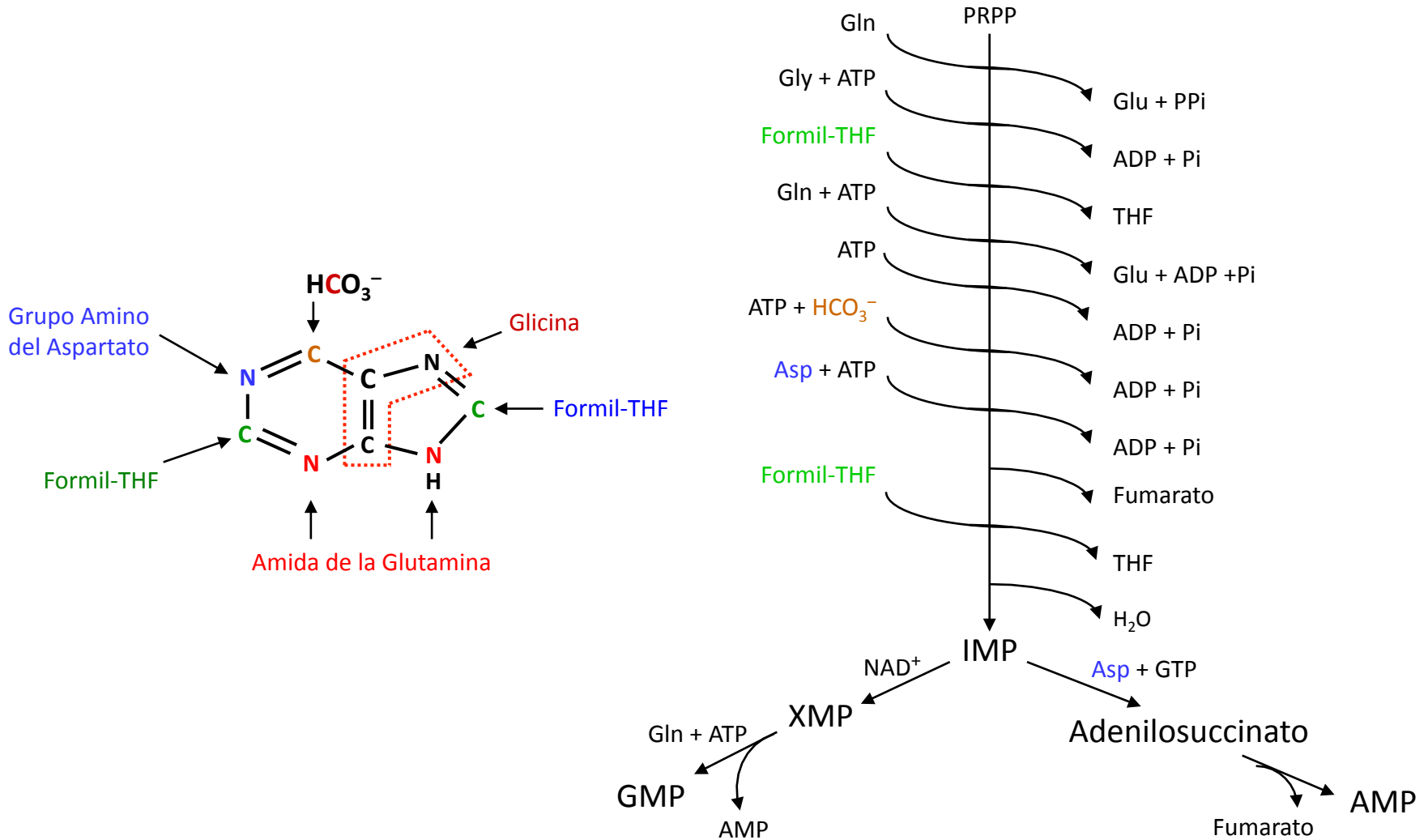
## Síntesis de nucleótidos de purina (1)



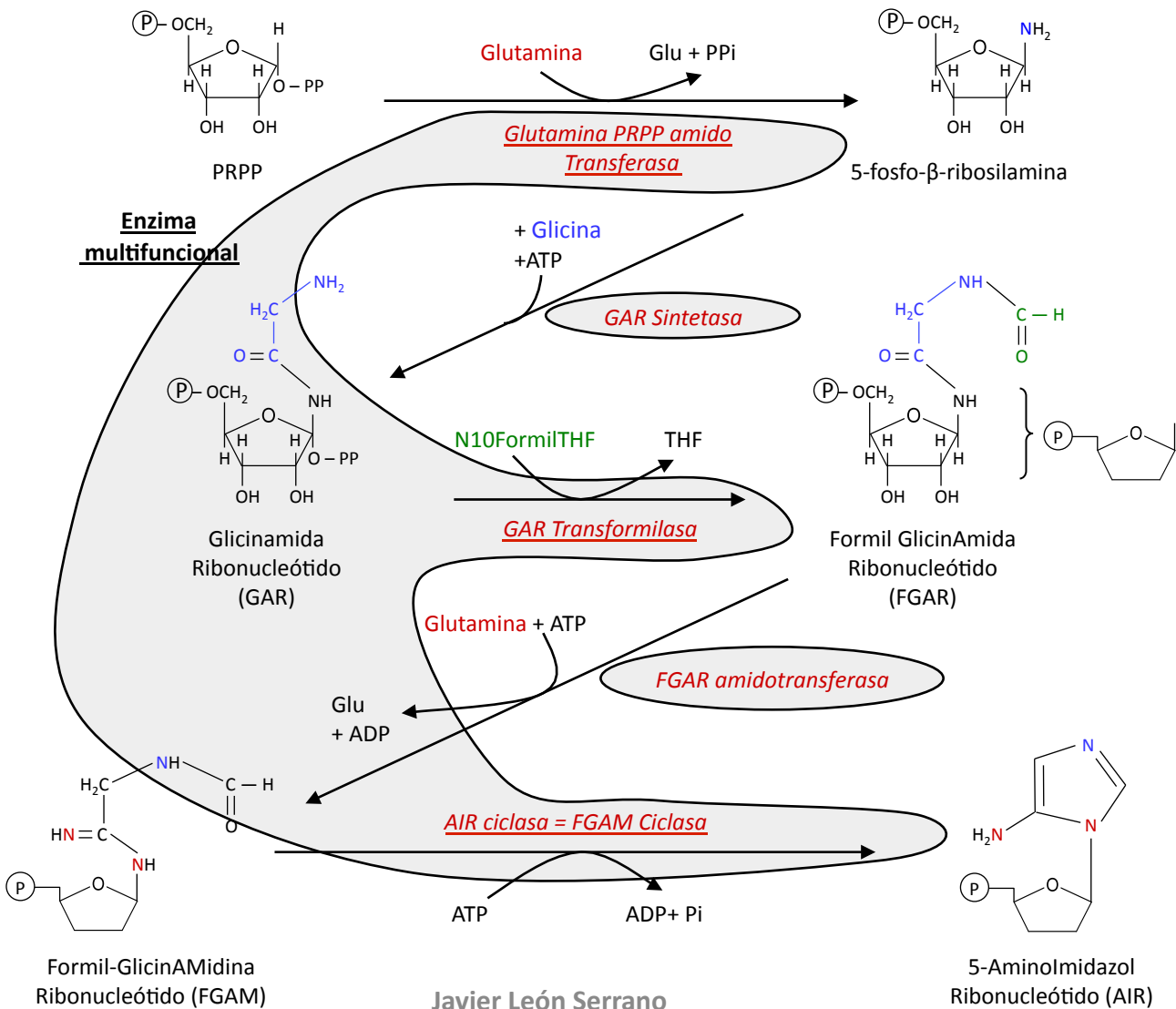
## Síntesis de nucleótidos de purina (2)



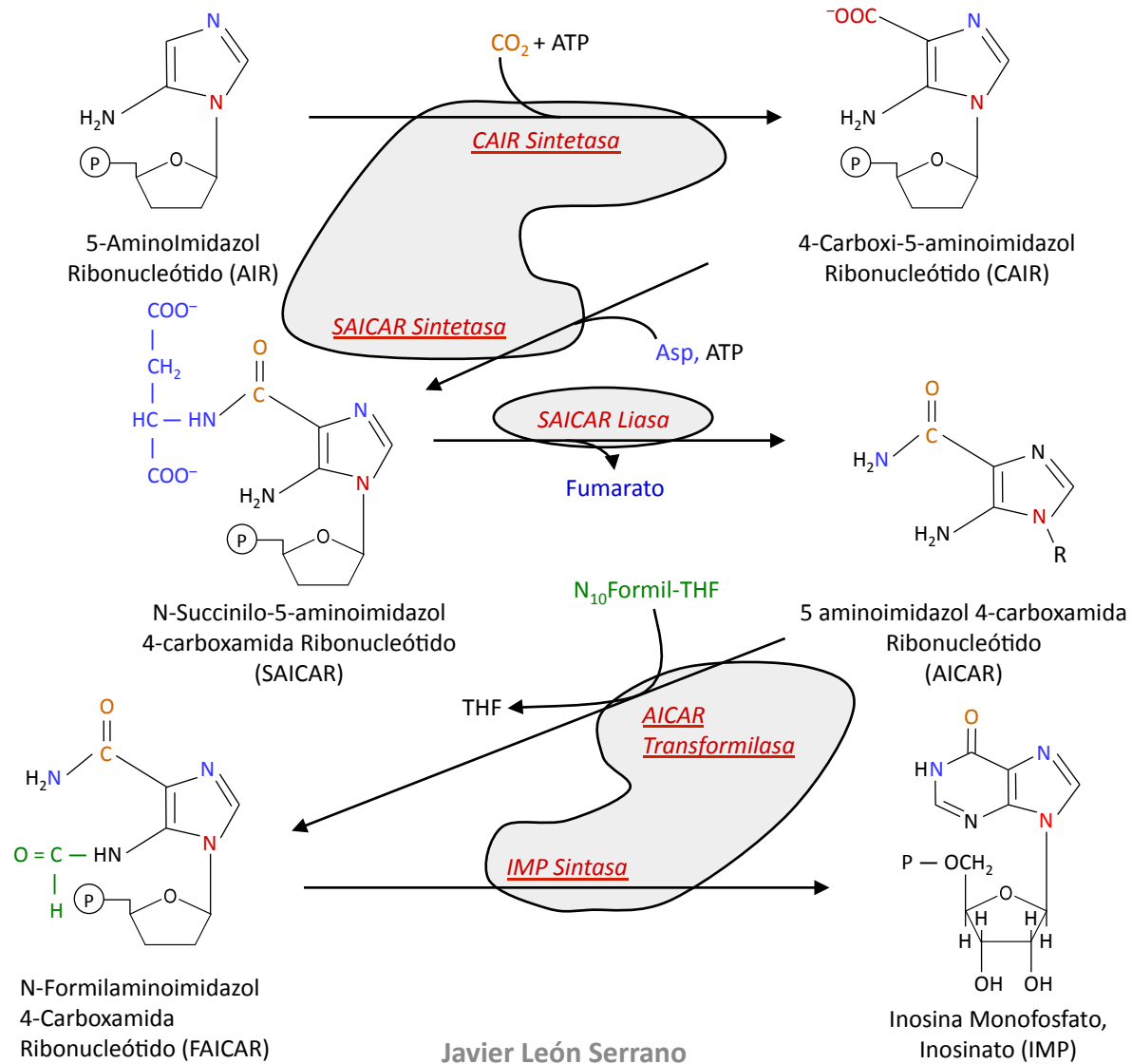
**Resumen de la biosíntesis de novo de nucleósidos de purina**



### Síntesis de purinas: enzimas multifuncionales (1)



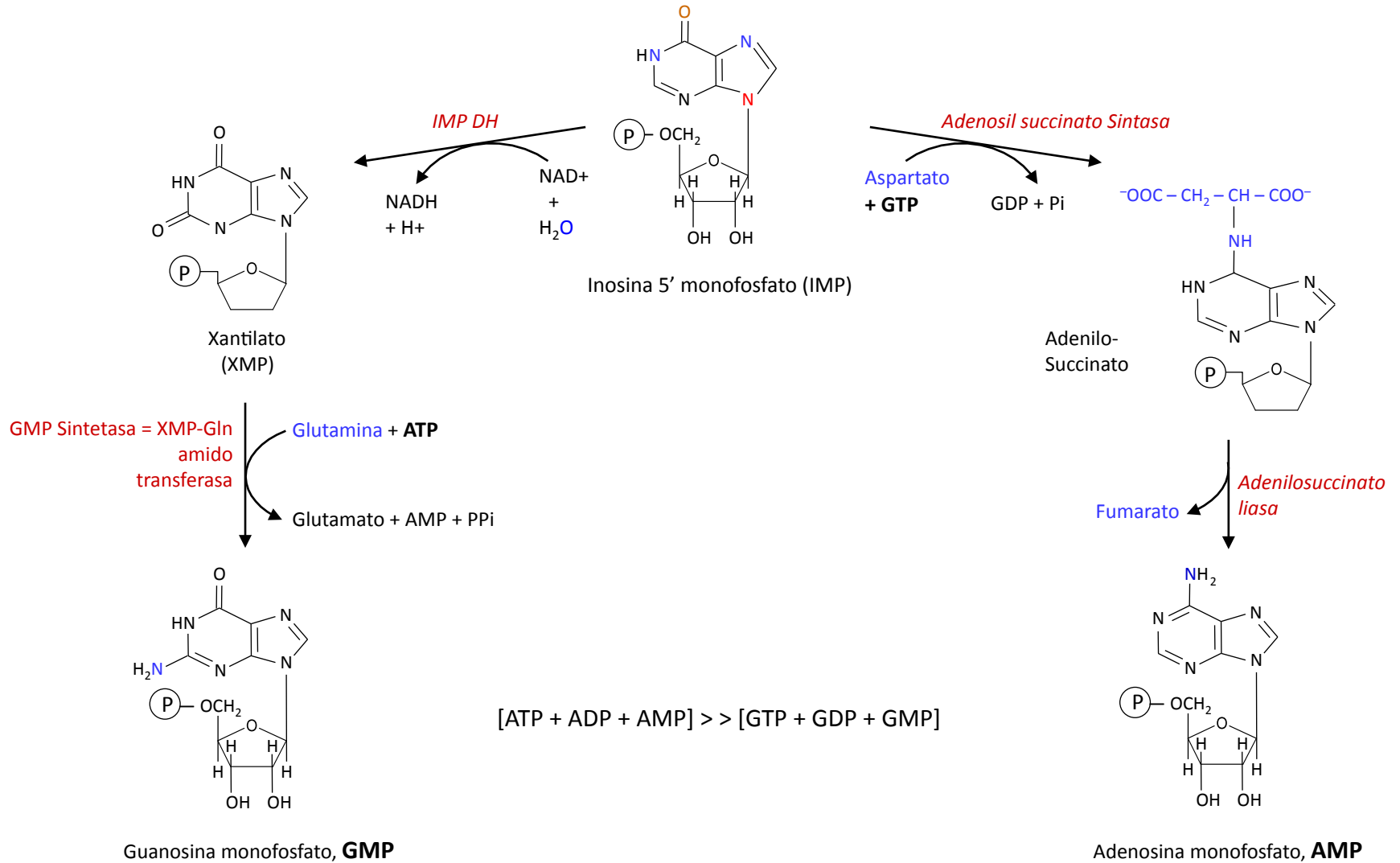
### Síntesis de purinas: enzimas multifuncionales (2)



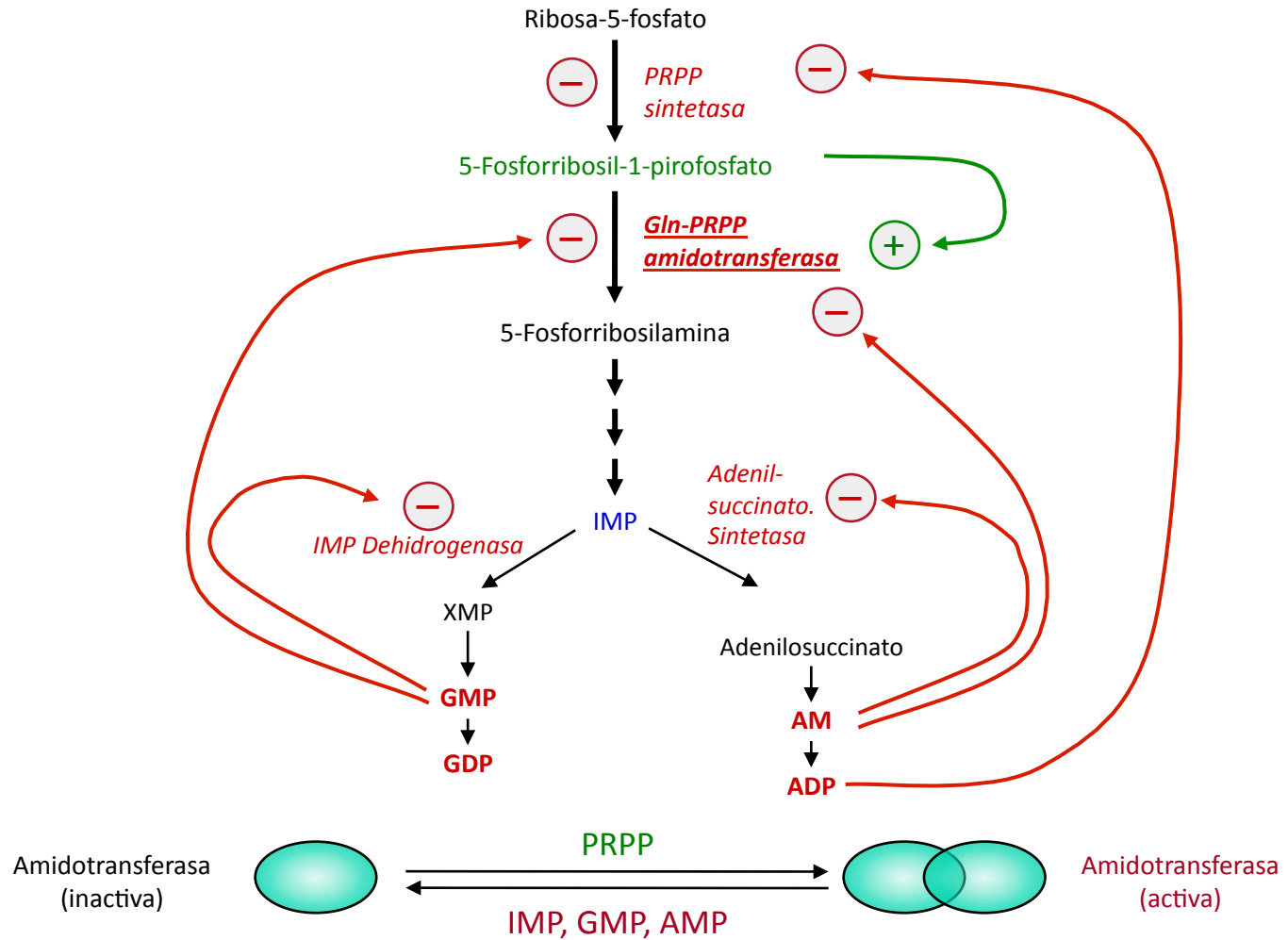
# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 18. Síntesis de aminoácidos, hemo y nucleótidos

### Síntesis de AMP y GMP a partir de IMP

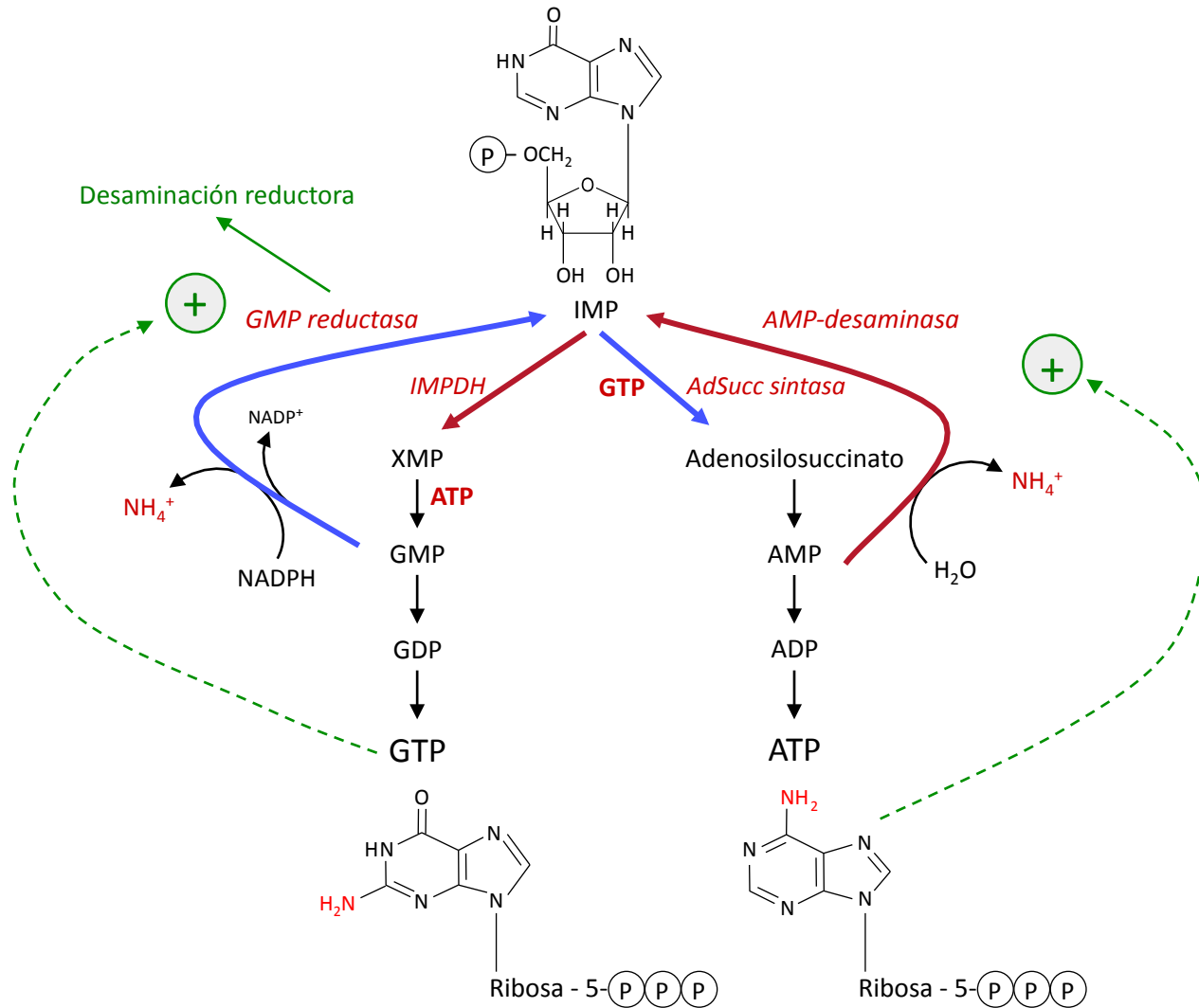


**Regulación de la síntesis de nucleótidos de purina: inhibición por producto = retroinhibición y activación por PRPP**

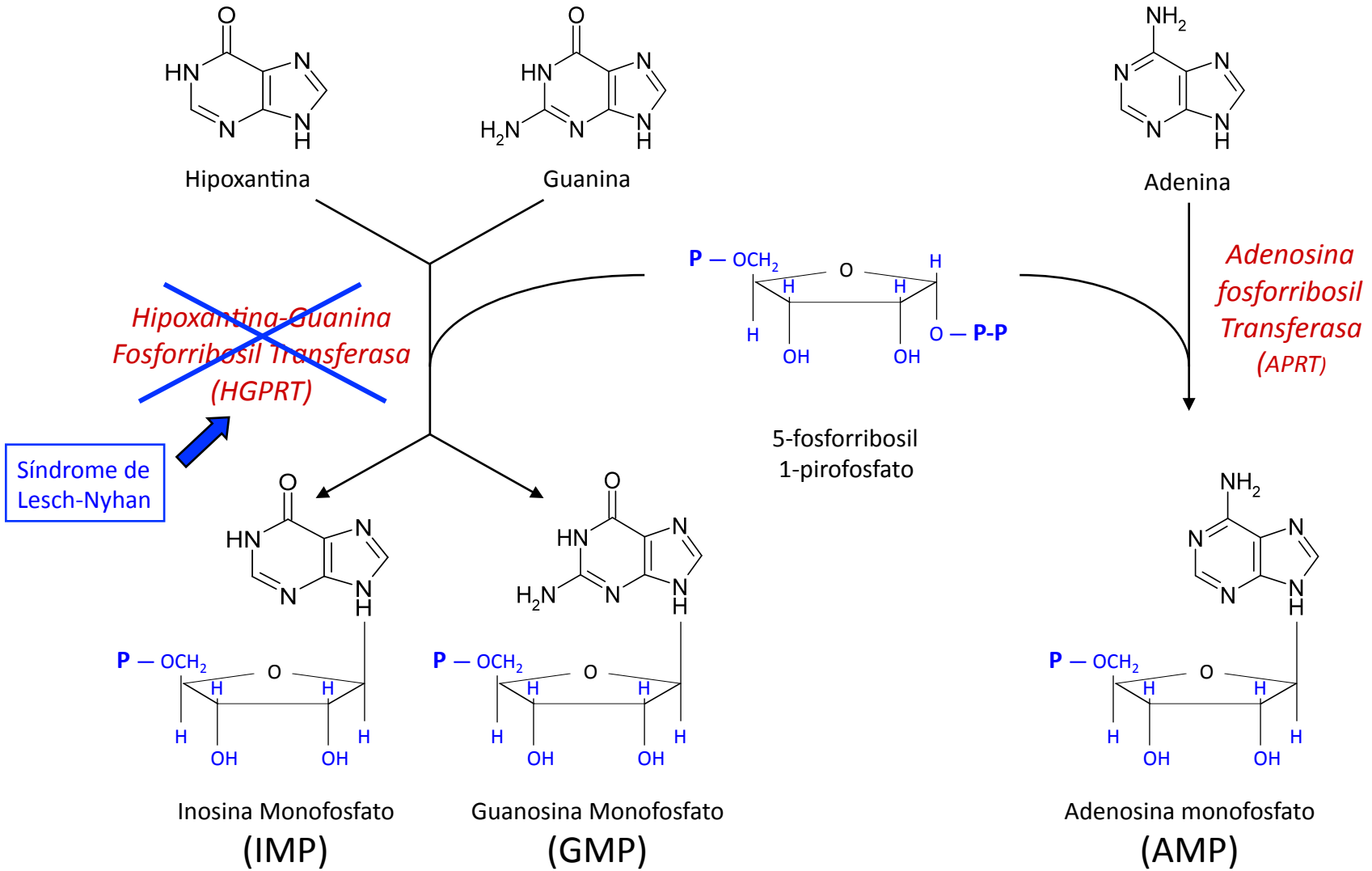




### Interconversión de nucleótidos de purina



### Rutas de recuperación o salvamento de purinas

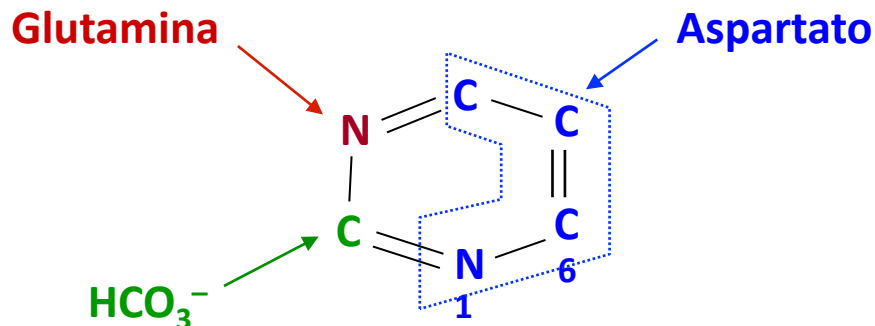


## Síndrome de Lesch-Nyhan



- Descubierta por Lesch y Nyhan en 1964, gen aislado en 1985.
- Diversas mutaciones en el gen HGPRT, en el cromosoma X → ASIGNATURA DE GENÉTICA.
- 1/350.000 nacidos:
  - Retraso mental.
  - Automutilación.
  - Hiperuricemia → Disfunción renal grave.

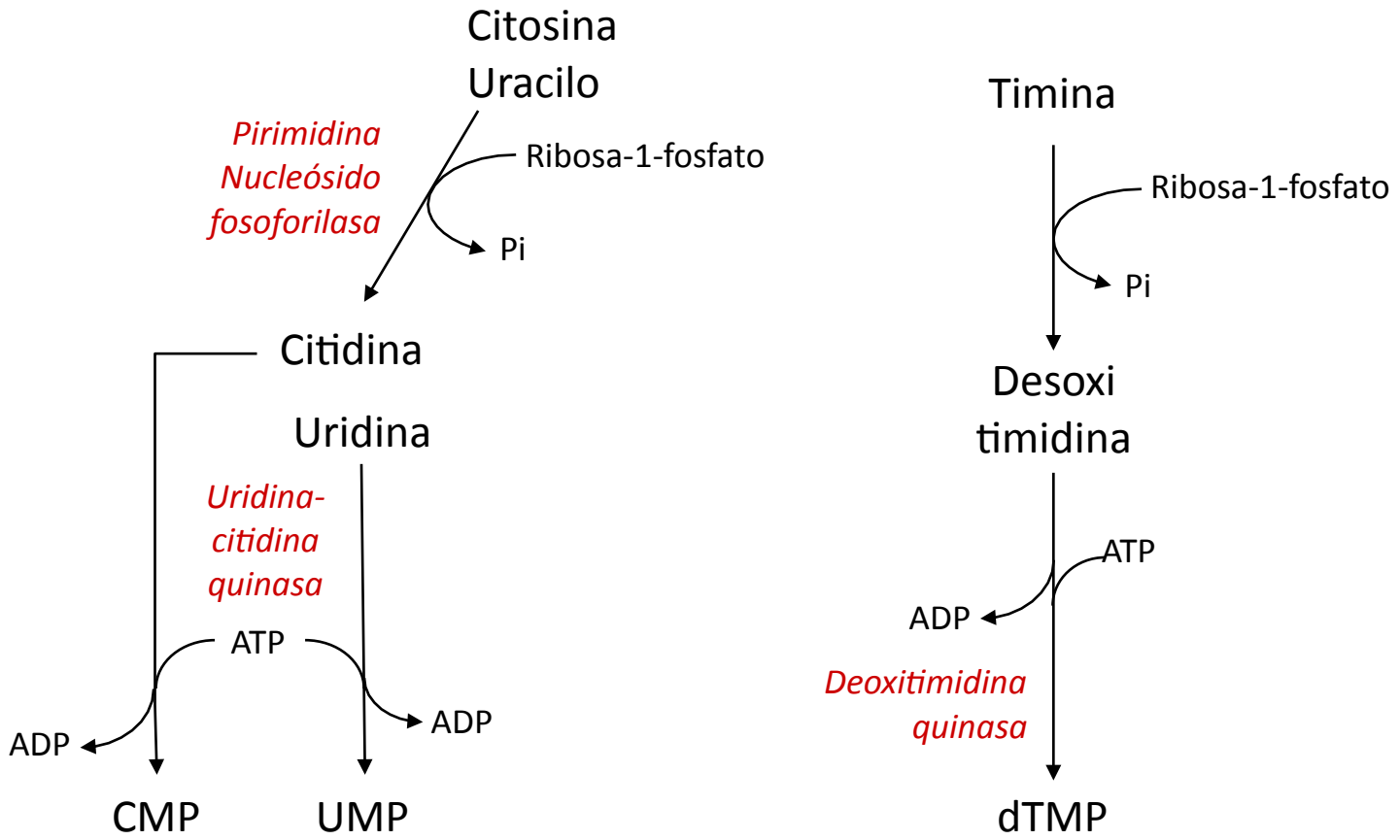
**Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina:  
origen de los átomos del anillo**



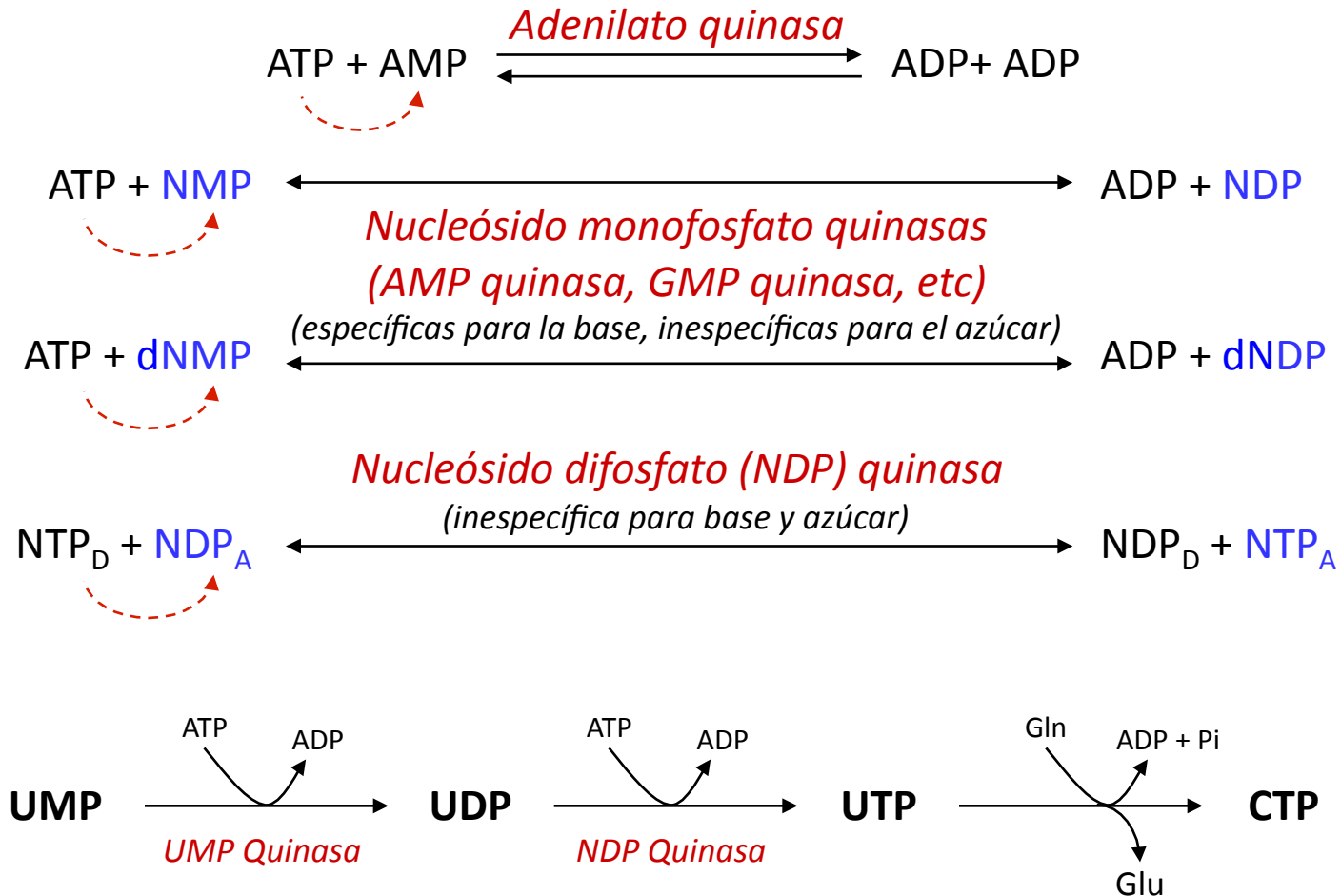
Se sintetiza primero una base (orotato) y luego se le une la ribosa para dar un nucleósido monofosfato (OMP).



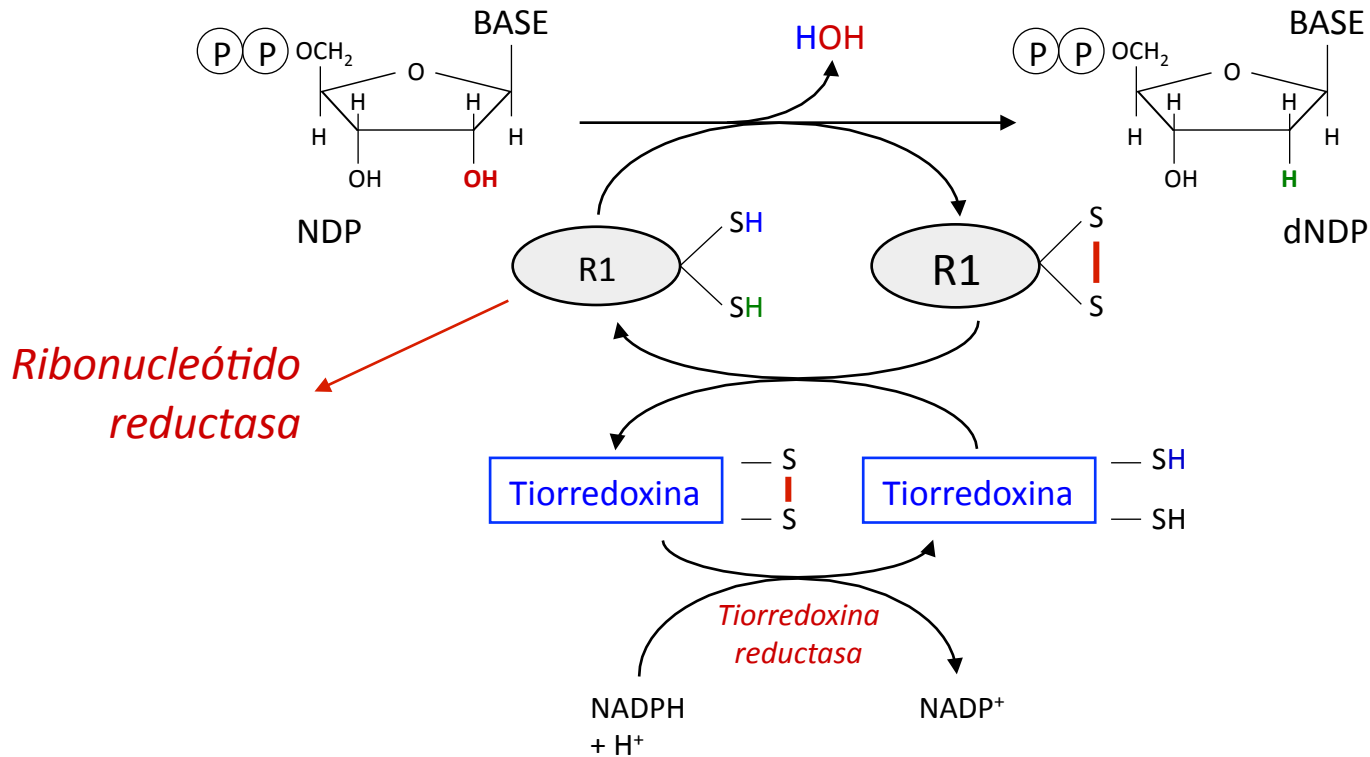
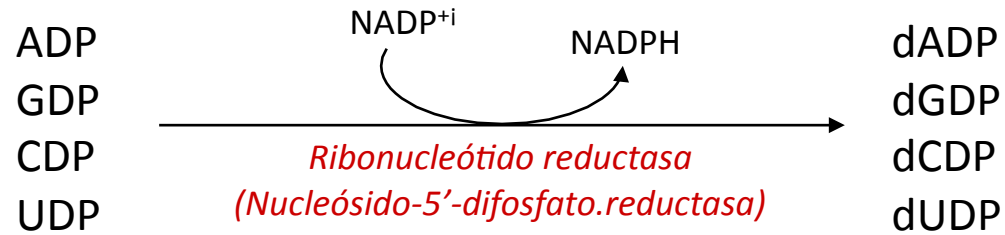
**Rutas de recuperación o salvamento de pirimidinas**



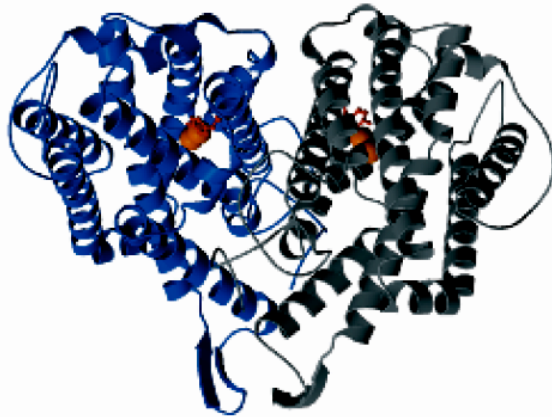
**Interconversión entre nucleótidos monofosfato y difosfato**



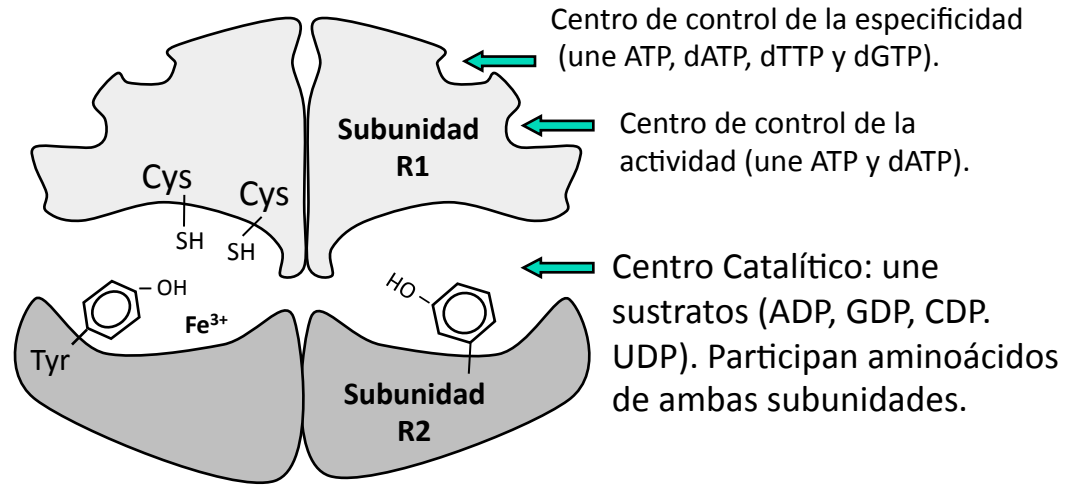
## Síntesis de deoxiribonucleótidos



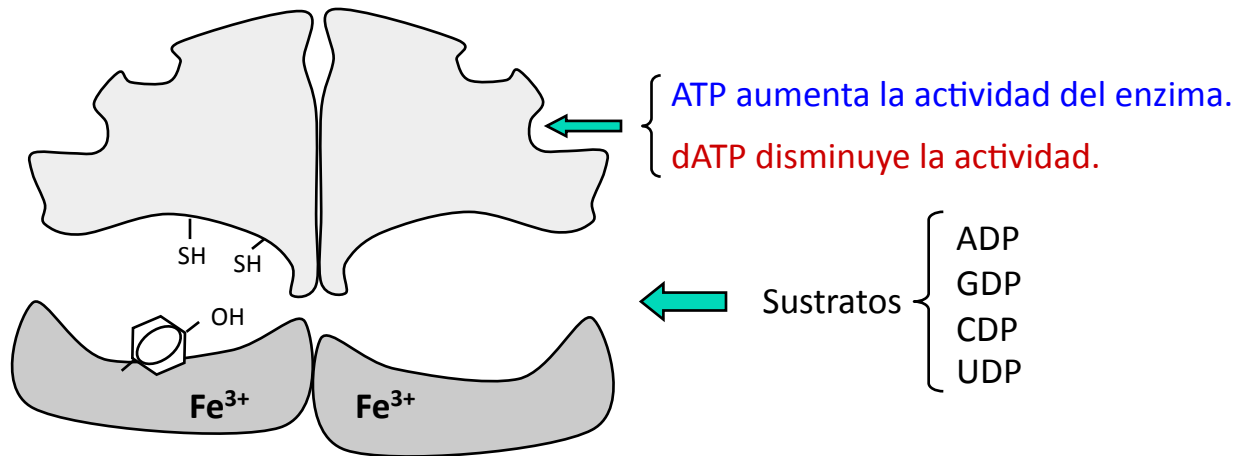
**Regulación de la ribonucleótido reductasa**



Lehninger Principles of Biochemistry, 4ª ed.  
Nelson, D.L. y Cox, M.M. Ed. Omega. 2009.



Resumen de la regulación de la actividad de la Ribonucleótido Reductasa:





### Síntesis de timidilato (dTMP) a partir del dUMP

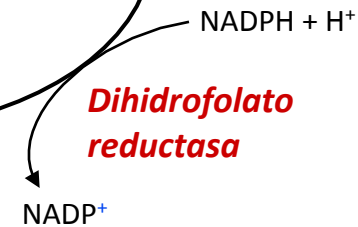
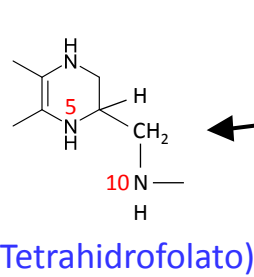
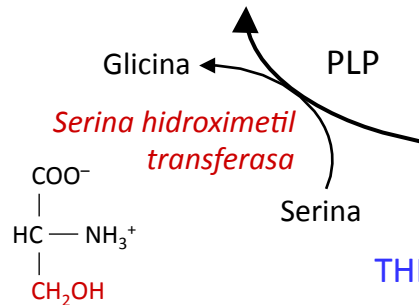
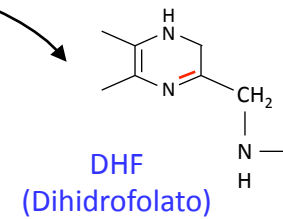
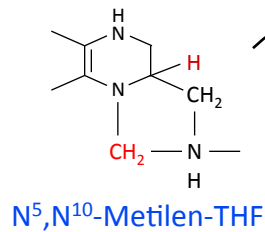
UDP → dUDP →



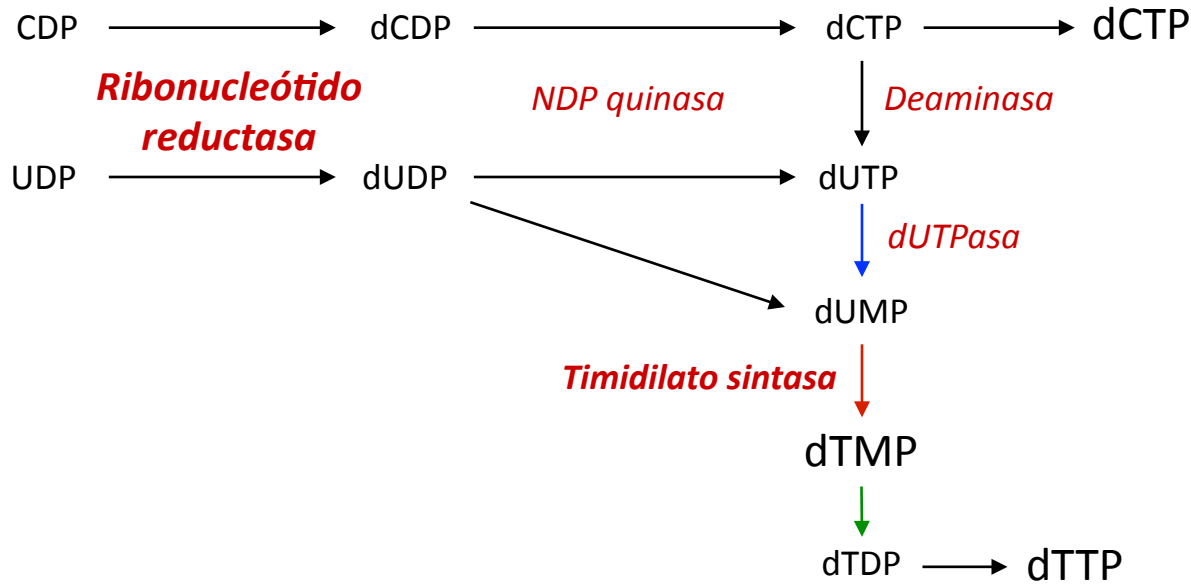
Deoxiuridina Monofosfato  
**dUMP**

Desoxitimidina Monofosfato  
**dTMP**

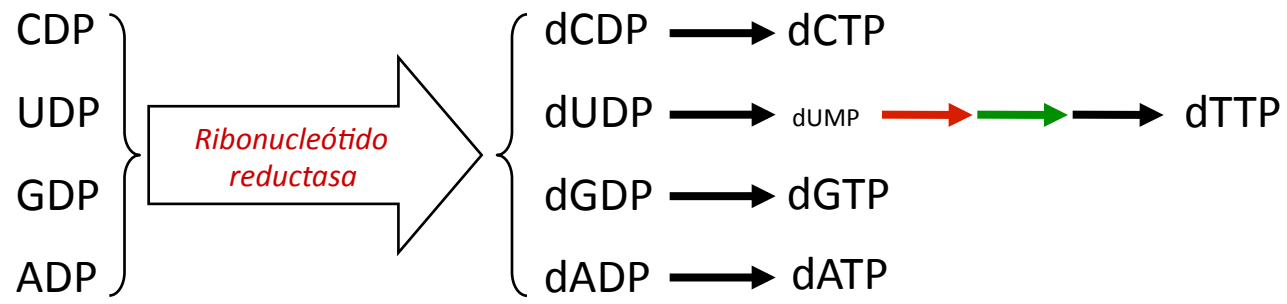
*Timidilato  
Sintasa*



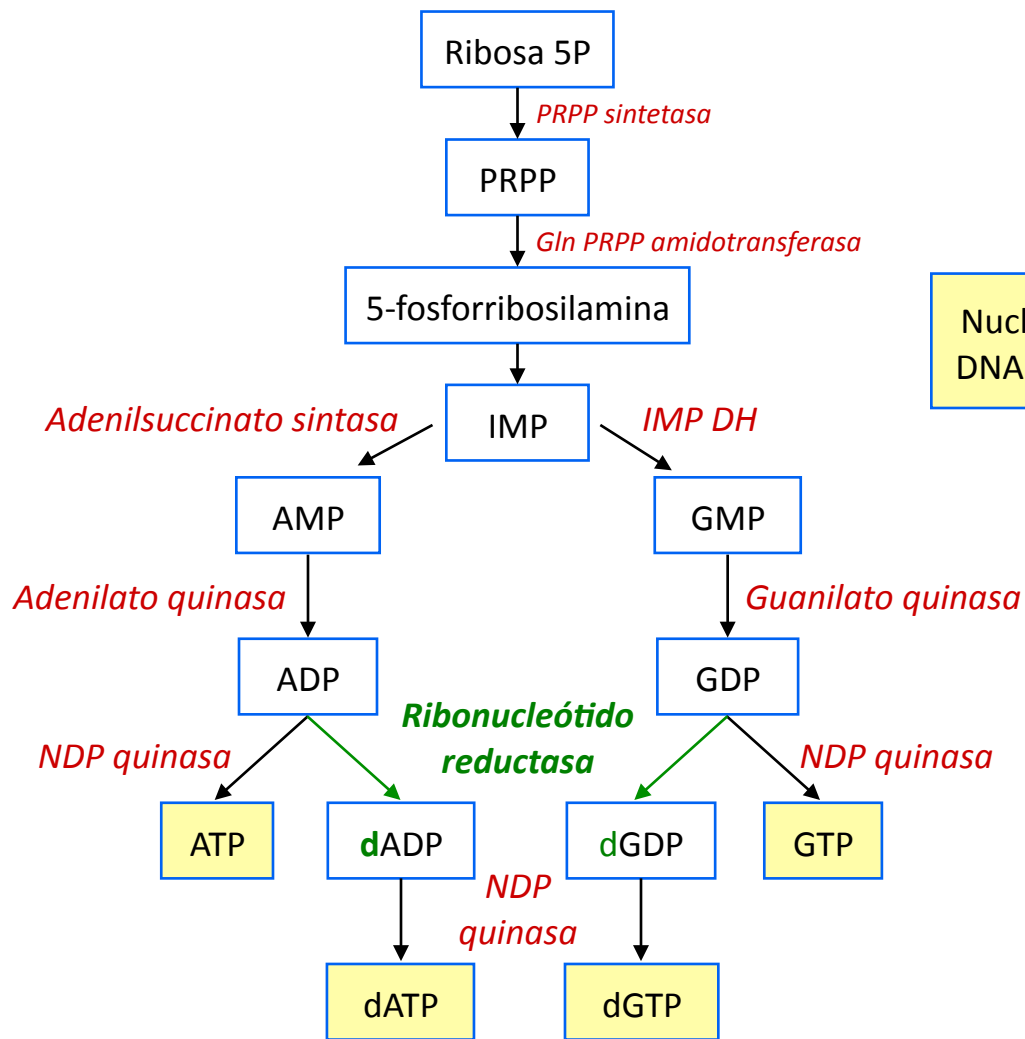
**Síntesis de desoxirribonucleótidos pirimidínicos**



**RESUMEN: Síntesis de deoxiNTPs**

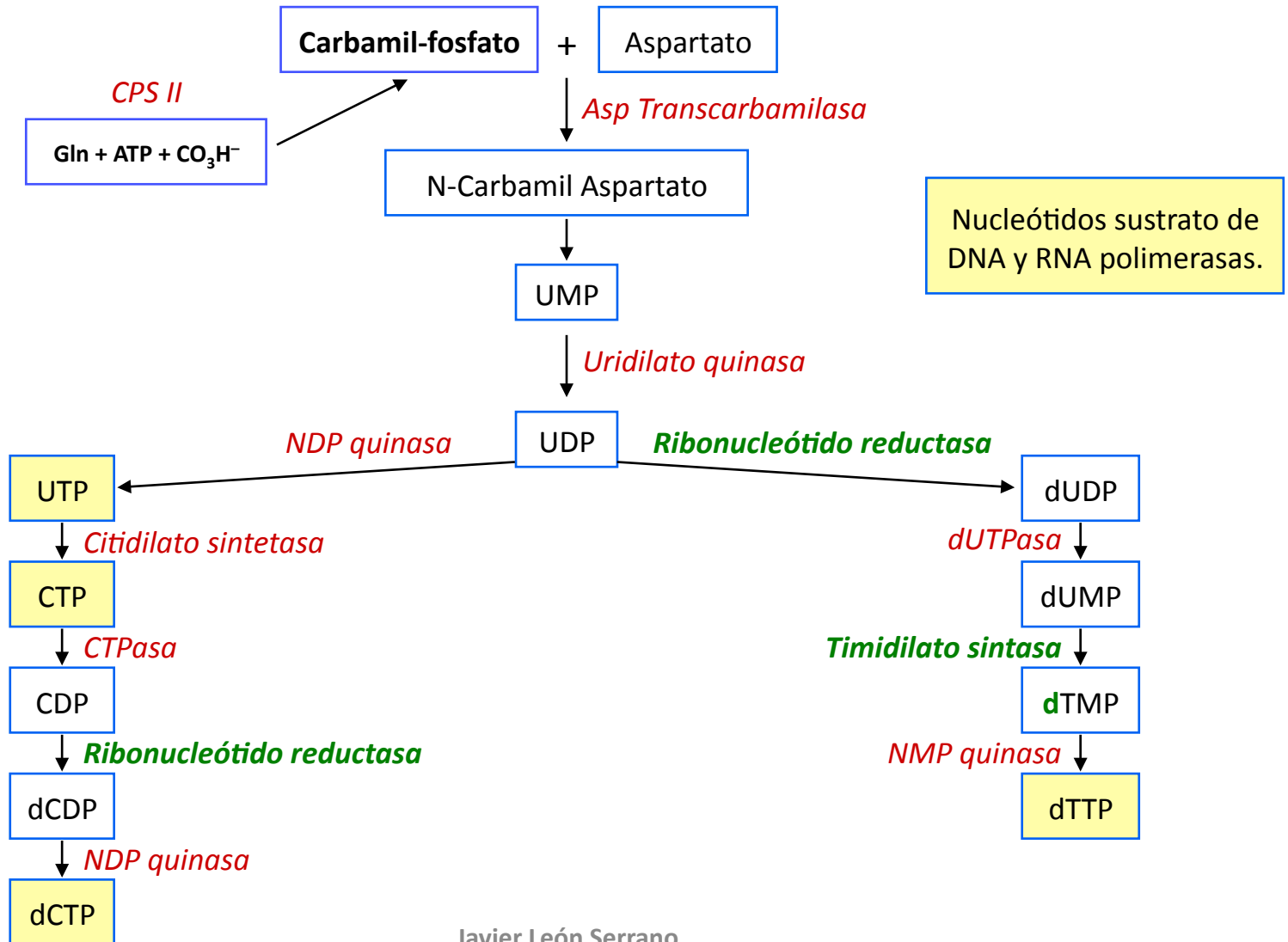


### Resumen de la síntesis de novo de nucleótidos de purina



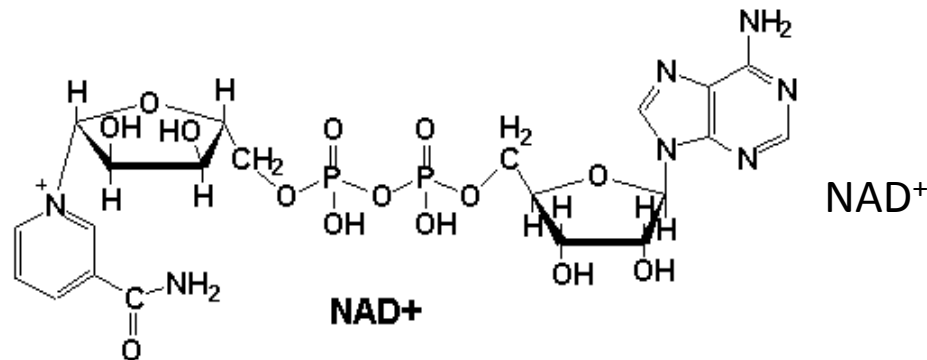
Nucleótidos sustrato de DNA y RNA polimerasas.

**Resumen de la síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina**

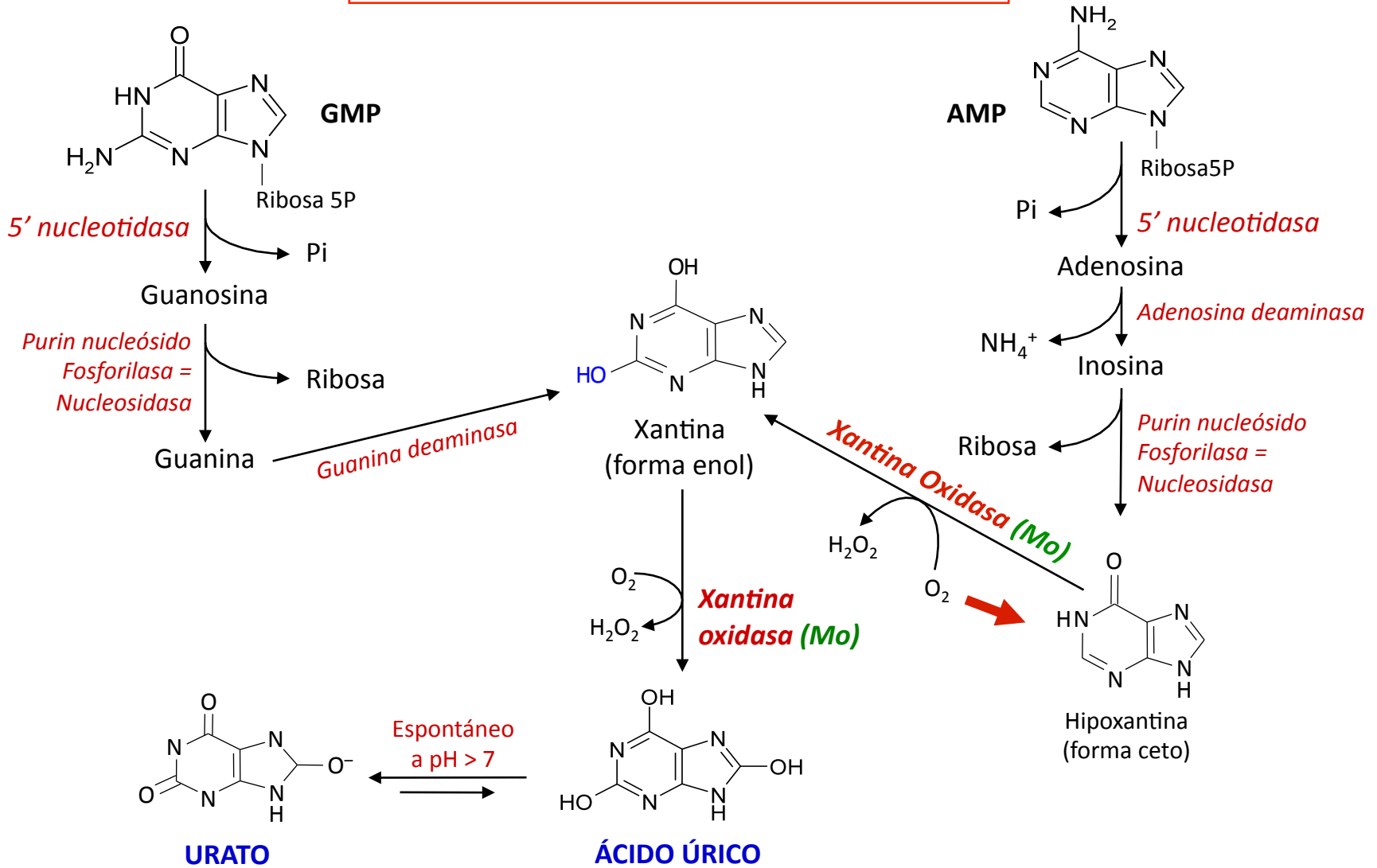


**RESUMEN: Reacciones de la PRPP:**

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



**Degradación de nucleótidos de purina**



## Enfermedades de la degradación de nucleótidos de purina (1)

1. Gota.
2. Deficiencia en adenosina deaminasa.
3. Deficiencia en purin-nucleósido fosforilasa.

**Exceso de úrico → Gota**

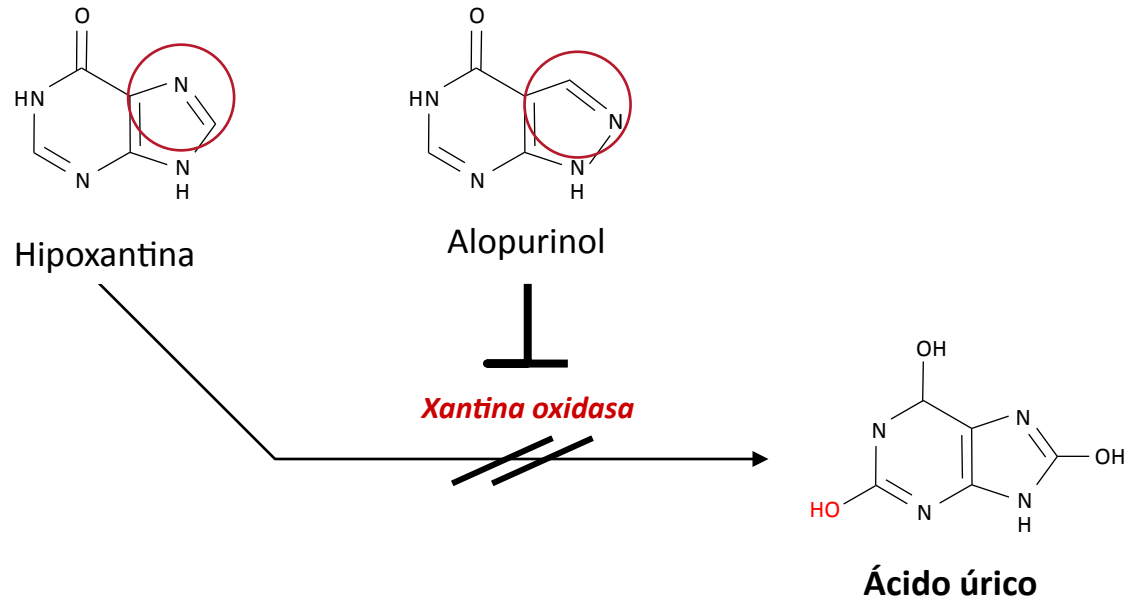
### Posibles causas:

- Deficiencia en la HGPRT (enfermedad de Lesch-Nyhan) → acúmulo PRPP.
- Deficiencia en glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de Von Gierke) → Aúmulo PRPP.
- Hiperactividad de la PRPP sintetasa → Acúmulo PRPP.
- > 90% de los casos la gota es idiopática.

### Enfermedad de Lesch-Nyhan:

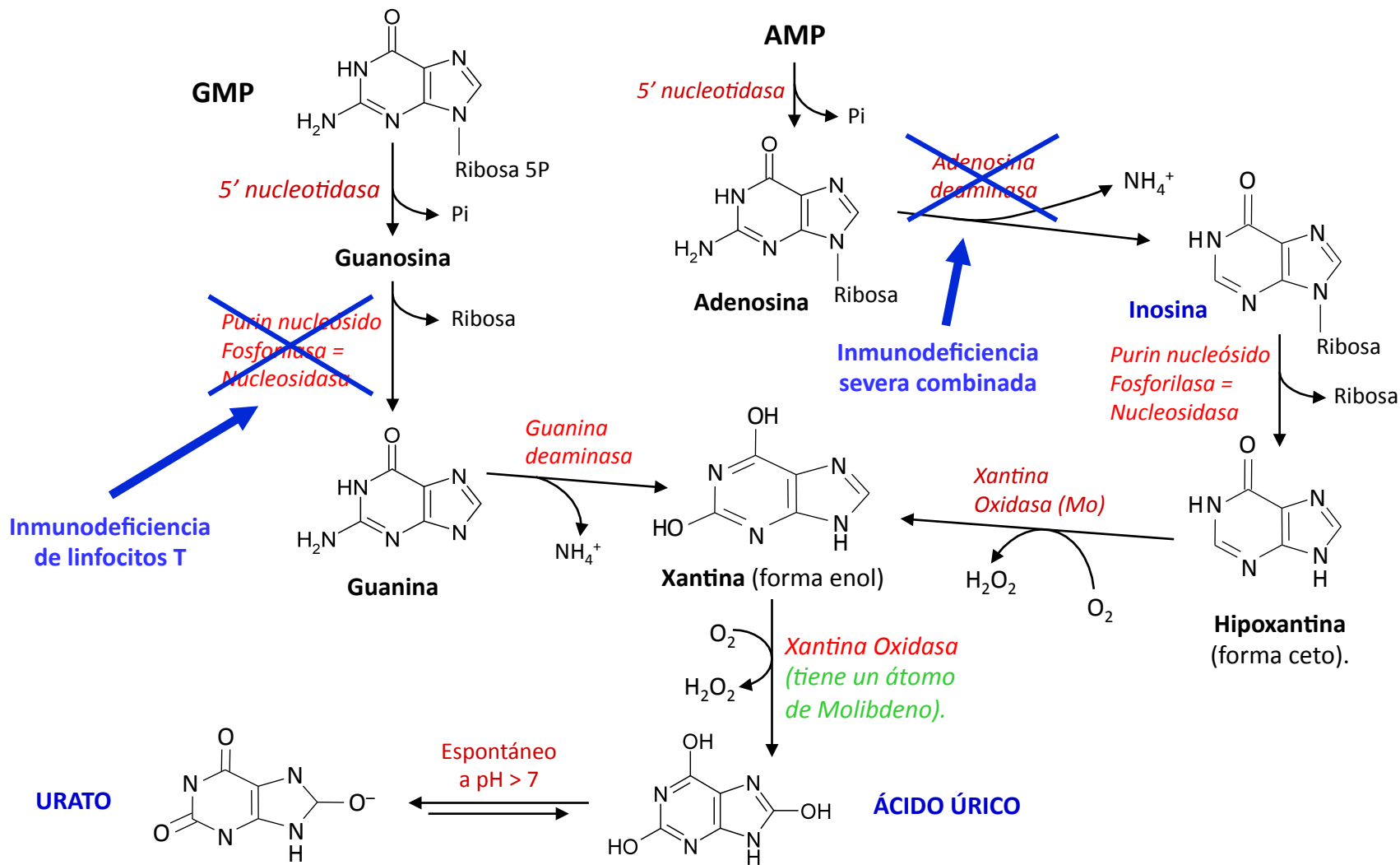
No hay consumo de PRPP por el enzima inactivo → acúmulo de PRPP → sobreactivación de la Gln-PRPP amidotransferasa → exceso síntesis de AMP y GMP → exceso de úrico → disfunción renal por depósitos de urato cálcico.

**La gota mejora con el tratamiento con alopurinol**

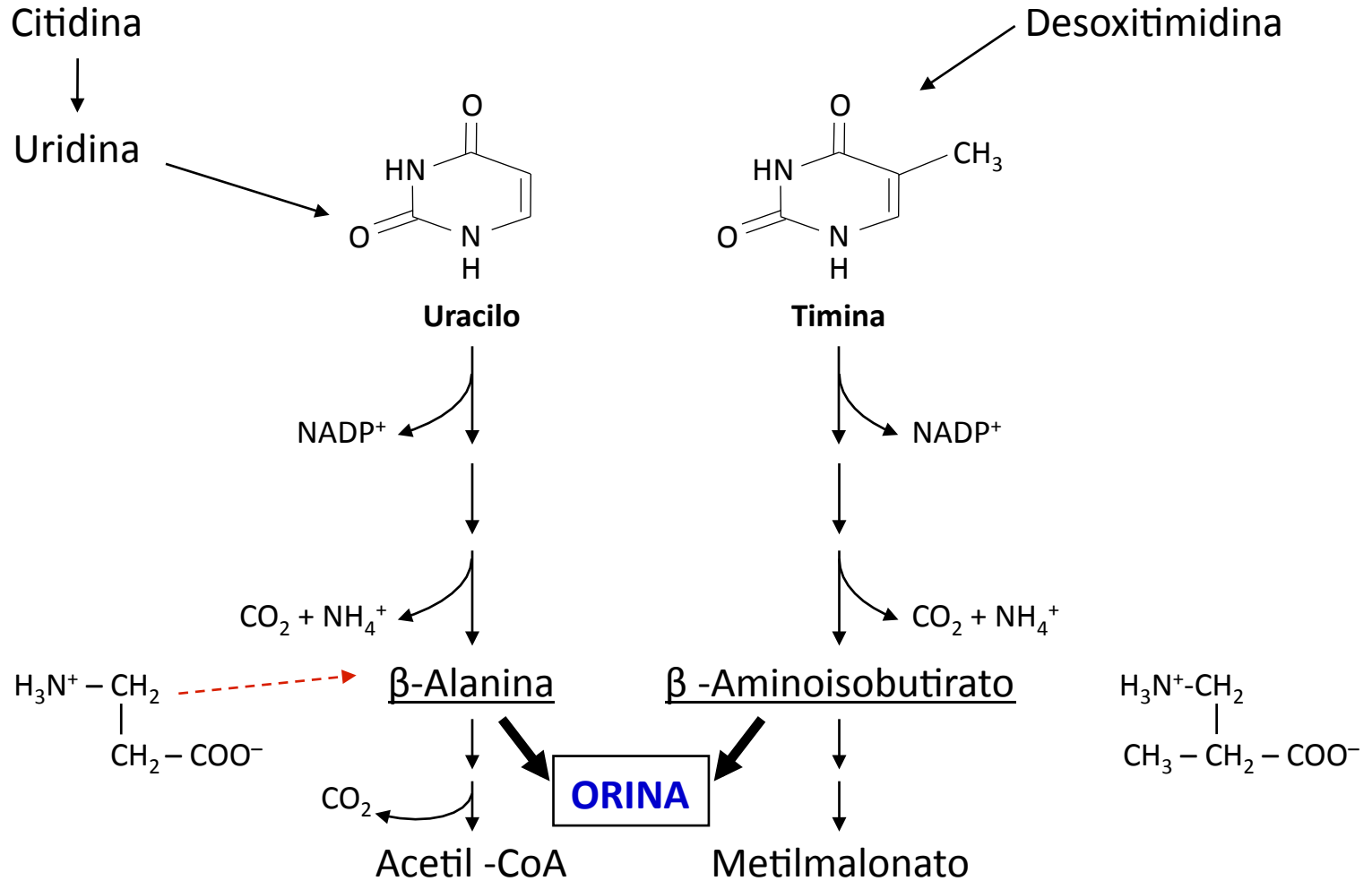




### Enfermedades de la degradación de nucleótidos de purina (2)



### Degradación de nucleótidos de pirimidina



**Resúmenes**

**SÍNTESIS DE LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS DE PURINAS**

De novo:  $\text{PRPP} + \text{Gln} + \text{Gly} + \text{Asp} + \text{CO}_2 + \text{-CHO} + \text{ATP} \rightarrow \text{IMP} \rightarrow \text{AMP, GMP.}$

Interconversión:  $\text{GMP, AMP} \rightarrow \text{IMP.}$

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

$\text{ADP, GDP} \rightarrow \text{dADP, dGDP.}$

**SÍNTESIS DE LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS DE PIRIMIDINAS**

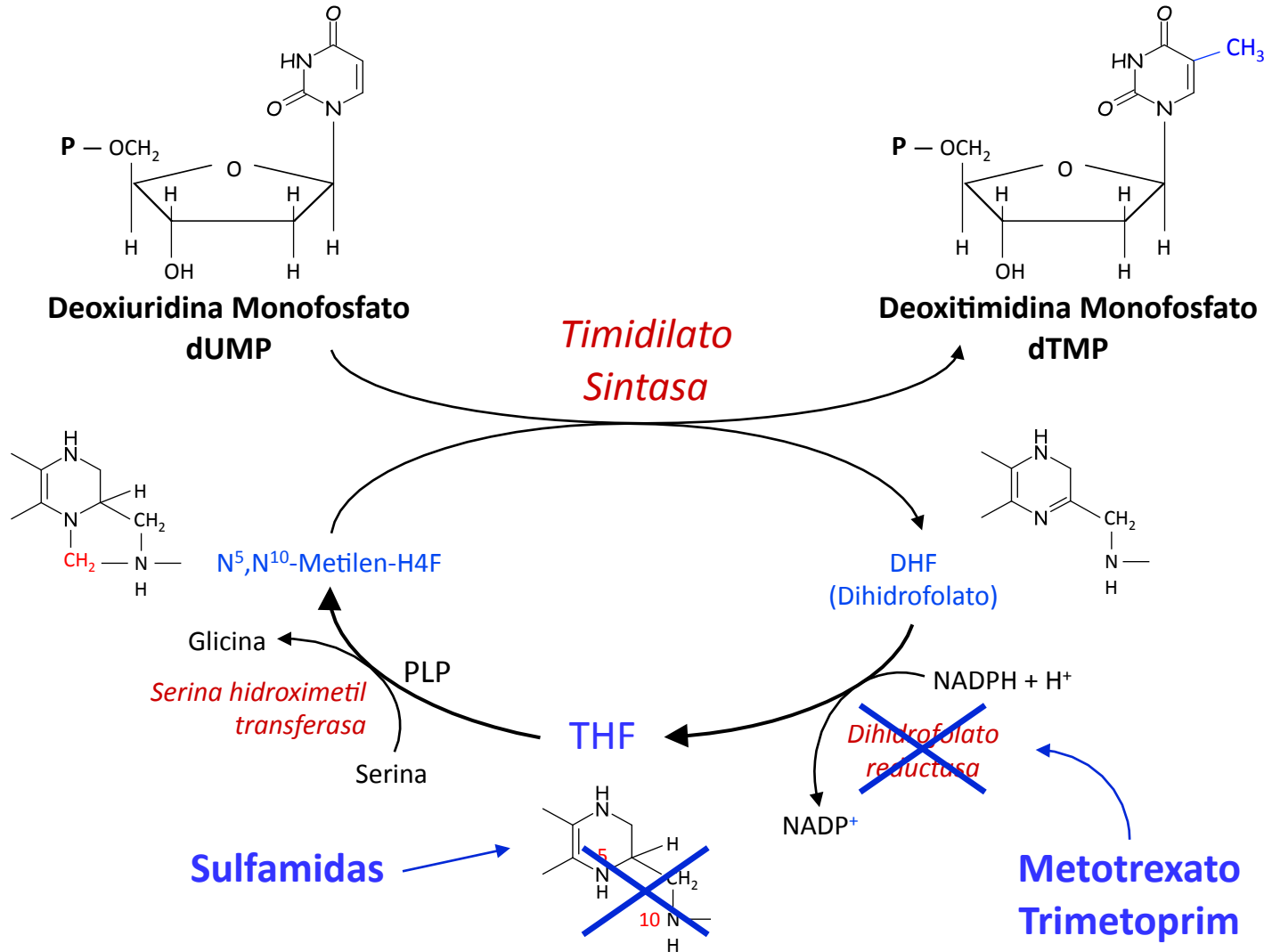
De novo:  $\text{Gln} + \text{CO}_2 + \text{Asp} + \text{PRPP} + \text{ATP} \rightarrow \text{UMP} \rightarrow \text{UTP} \rightarrow \text{CTP.}$

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

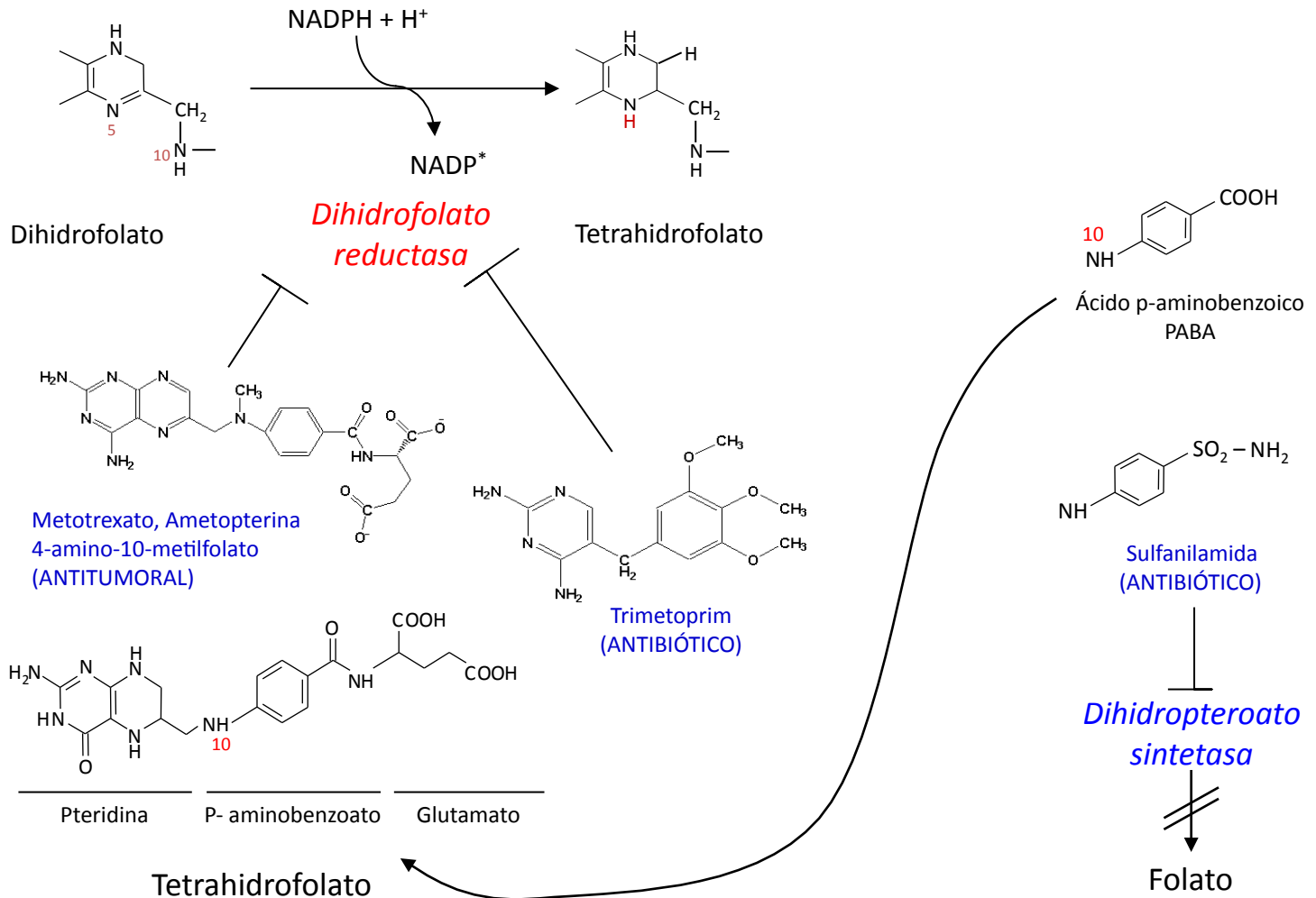
$\text{CDP, UDP} \rightarrow \text{dCDP, dUDP.}$

$\text{dUMP} \rightarrow \text{dTMP.}$

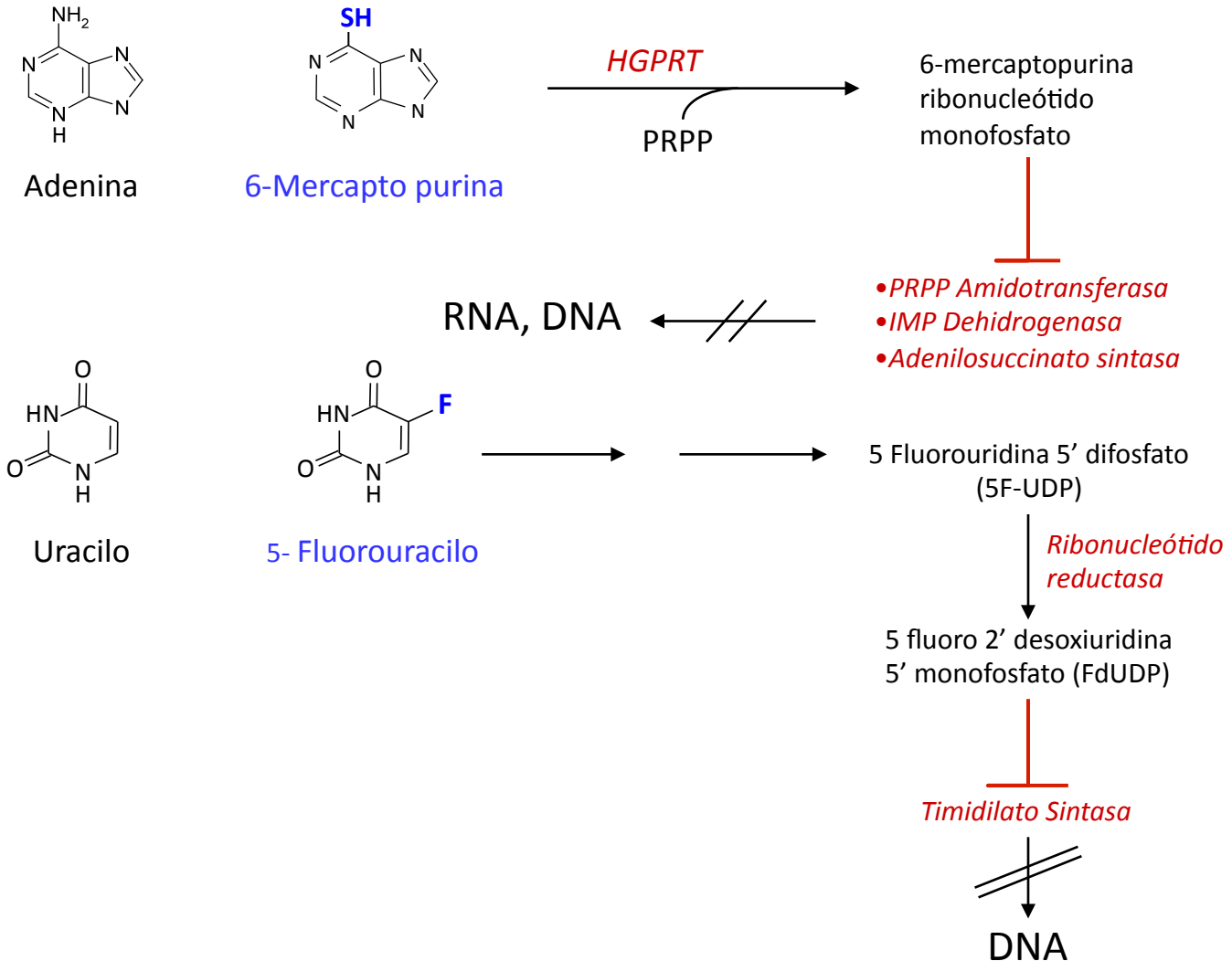
### Síntesis de timidilato (dTMP) como diana antitumoral y antibacteriana



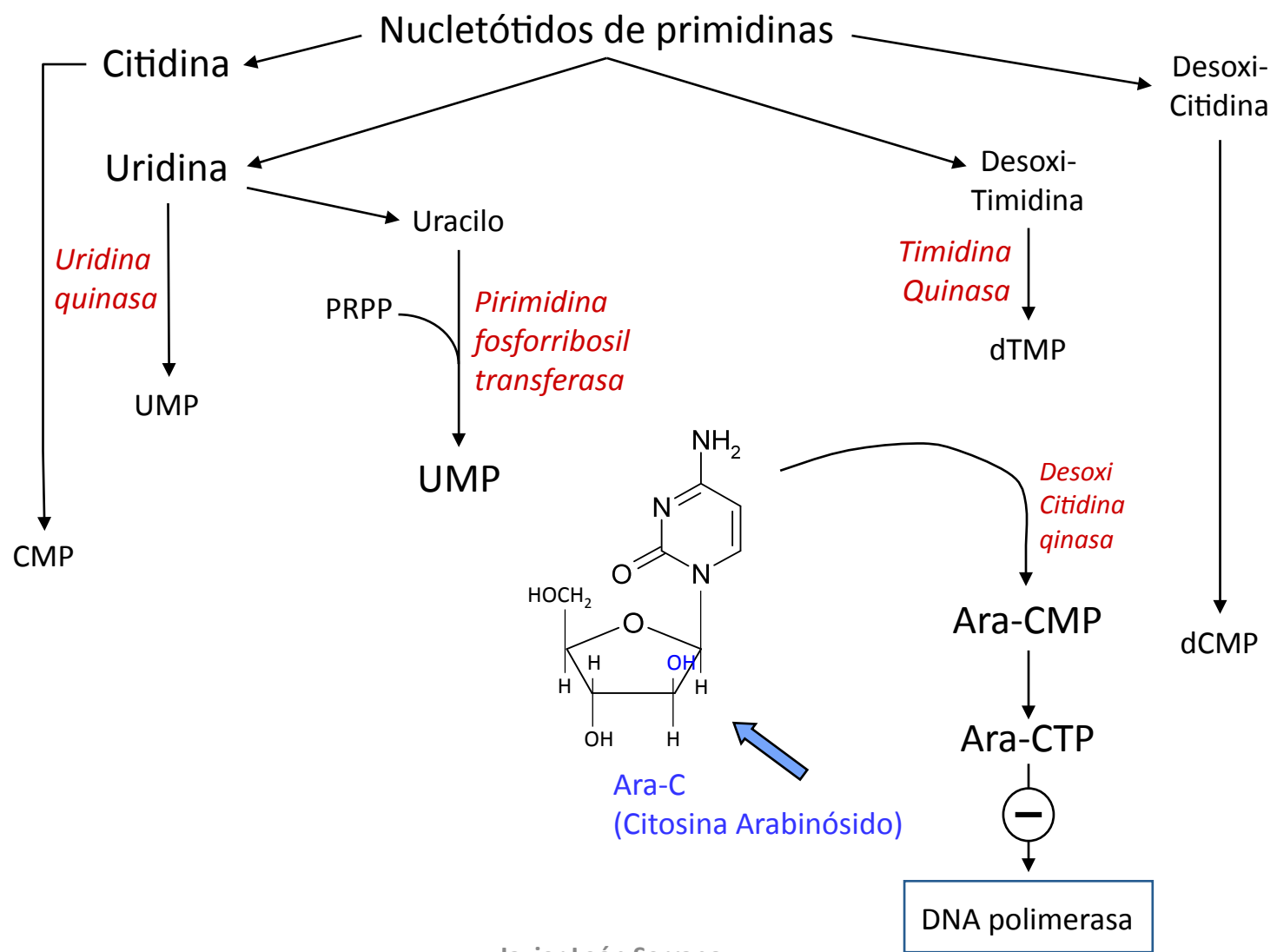
### Dihidrofolato reductasa como diana antibacteriana y antitumoral



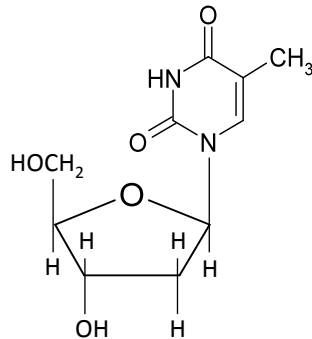
**Análogos de bases como antimetabolitos antitumorales (1)**



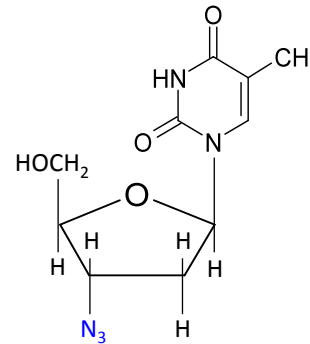
**Análogos de bases como antimetabolitos antitumorales (2)**



**Agentes antivirales análogos de bases o nucleótidos**

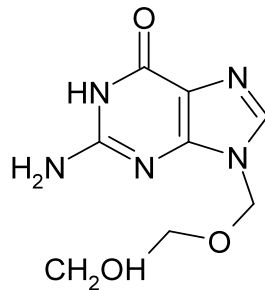


**Timidina**

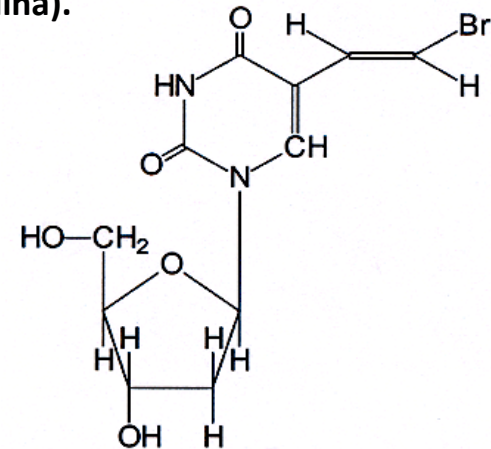


**AZT (3' azido 2' desoxitimidina).**

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



**Acicloguanosina = aciclovir  
(anti Herpes simplex).**



**Vribudin  
(anti Varizela-Zoster).**



# BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 22.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry*. A clinical approach. 3ª ed. LWW., 2008. Caps 39, 41.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Cap 15.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Caps 24, 25.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Caps 26, 28.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Caps 19, 30.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Caps 25, 26.
- Devlin. *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 7ª ed. Wiley, 2010. Caps 19, 20.