

T30. METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS

Funciones de los nucleótidos en las células

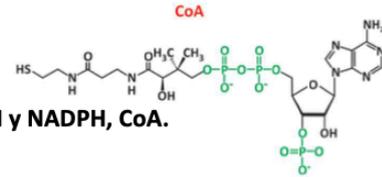
1.- Componentes estructurales del ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico

(ADN): esenciales en el mantenimiento, síntesis de proteínas y herencia de la célula.

Precusores de ácidos nucleicos

2.- Transportadores de intermediarios activados en la síntesis de moléculas UDP-glucosa o proteínas conjugadas CDP-colina.

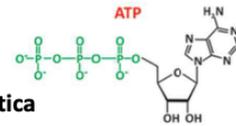
3.-Elementos estructurales de coenzimas esenciales: FADH₂, NADH y NADPH, CoA.



4.-Segundos mensajeros en transducción de señales: cAMP y cGMP

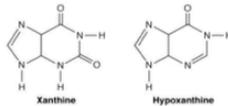
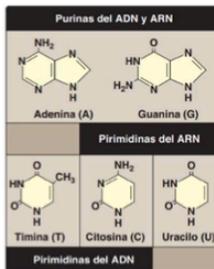
5.-Reguladores alostéricos de vías metabólicas.

6. ATP dador de grupos fosforilo para las proteínas quinasas. ATP divisa energética universal, GTP

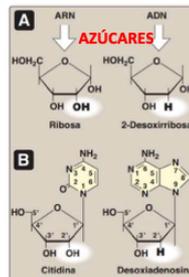


NOMENCLATURA

BASES NITROGENADAS

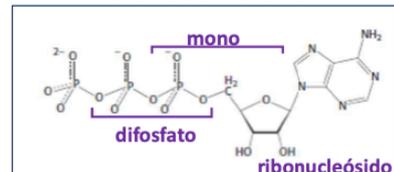


NUCLEÓSIDOS



NUCLEÓTIDOS: MONO, DI, TRIFOSFATO

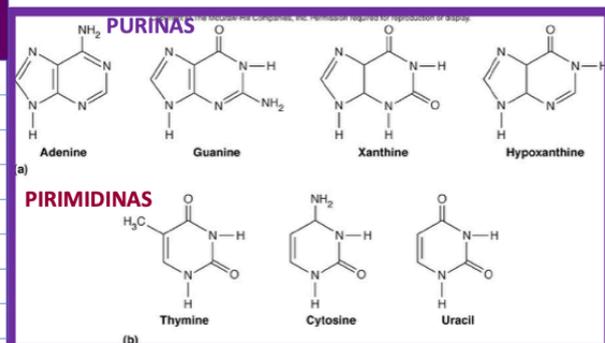
Adenosina trifosfato

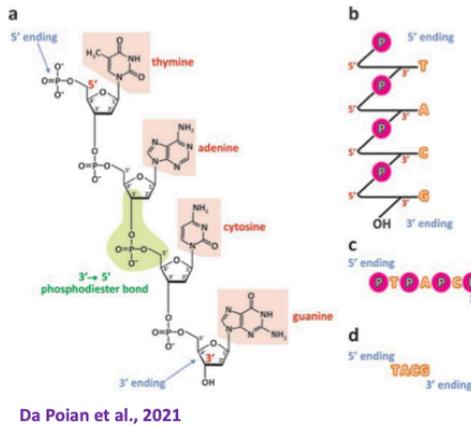


Las bases pueden sufrir procesos de metilación, glucosilación, acetilación y reducción.

NUCLEÓSIDOS

BASE	NUCLEÓSIDO (BASE + AZÚCAR)	NUCLEÓTIDO (BASE + AZÚCAR+ Pi)
PURINAS		
Adenina (DNA, RNA)	Adenosina	AMP
Guanina (DNA, RNA)	Guanosina	GMP
Hipoxantina	Inosina	IMP
PIRIMIDINAS		
Citosina (DNA, RNA)	Citidina	CMP
Uracilo (RNA)	Uridina	UMP
Timina (DNA)	Timidina	dTMP





Polímeros naturales de nucleótidos. Ácidos nucleicos.

(a) El ácido desoxirribonucleico (ADN) tiene residuos de 2-desoxirribose y utiliza timina pero no uracilo. El ácido ribonucleico (ARN) tiene residuos de ribosa y utiliza uracilo pero no timina. Ambos polímeros están formados por enlaces fosfodiéster C3'–C5'.

(b–d) Estructura química de los monómeros y formas de presentar la secuencia de residuos de nucleótidos. La forma más simple y común representa los nucleótidos por un código de una letra (la primera letra del nombre de la base: T, A, C, o G). Qué terminación es la libre, C5' o C3', no se menciona explícitamente, pero se establece por convención que las secuencias se presenten en el sentido de 5' a 3'.

Origen de los nucleótidos

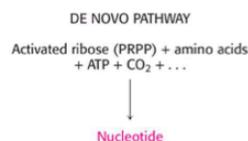
En la formación de las bases nitrogenadas que componen los nucleótidos intervienen de forma relevante distintos aa. Hay una gran complejidad en las rutas del metabolismo de los nucleótido. Tanto para la síntesis de los desoxirribonucleicos como para los ribonucleicos, existen dos vías complementarias de la síntesis:

- Síntesis de novo** → ruta que requiere la ribosa-5-P, que, junto con la reacción de las nuevas bases nitrogenadas, proporcionará los diferentes ribonucleótidos. La reducción del carbono-2' de los ribonucleótidos dará como resultados los desoxirribonucleótidos. Esta ruta es común desde las bacterias hasta los humanos.
- Rutas de salvamento o vía de recuperación de nucleótidos** → constituyen la fuente fundamental de nucleótidos en organismos superiores. Están ligadas a las vías de degradación de nucleótidos, de las que utilizan productos intermedios para la síntesis de nuevos nucleótidos. Su importancia radica en la gran cantidad de nucleótidos que producen y al hecho de que se pueden reproducir artificialmente para el diseño de fármacos antimicrobianos y antibacterianos.

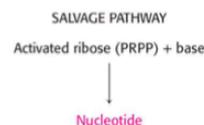
BASE	NUCLEÓSIDO (BASE + AZÚCAR)	NUCLEÓTIPO (BASE + AZÚCAR+ Pi)
PURINAS		
Adenina (DNA, RNA)	Adenosina	AMP
Guanina (DNA, RNA)	Guanosina	GMP
Hipoxantina	Inosina	IMP
PIRIMIDINAS		
Citosina (DNA, RNA)	Citidina	CMP
Uracilo (RNA)	Uridina	UMP
Timina (DNA)	Timidina	dTMP

Las bases púricas y pirimídicas:

-DE NOVO 5%



-VÍA DE RECUPERACIÓN DE NUCLEÓTIPOS 95%



Síntesis de novo de los nucleótidos

Síntesis de nucleótidos de purina y pirimidina a partir de precursores de bajo peso molecular en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades del organismo.

Varios precursores importantes son compartidos por las vías de novo para la síntesis de purinas y pirimidinas. **Fosforribosil pirofosfato (PRPP)**

La estructura de la ribosa se retiene en el producto del nucleótido

Un aminoácido es un precursor importante en cada vía:

Glicina → Purinas

Aspartato → Pirimidinas

Glutamina es la fuente más importante de grupos amino, participa en 5 pasos de la síntesis *de novo*

Aspartato también se utiliza como fuente de grupos amino en la vía de las purinas en 2 pasos

Existe evidencia, especialmente en la vía de síntesis *de novo* de las purinas, de que las enzimas implicadas están presentes como grandes complejos multienzimáticos en la célula.

Las reservas celulares de nucleótidos (distintos del ATP) son bastante pequeños, alrededor del 1% o menos de las cantidades requeridas para sintetizar el ADN de la célula. Por lo tanto, las células deben continuar sintetizando nucleótidos durante la síntesis de ácidos nucleicos, y en algunos casos, la síntesis de nucleótidos puede limitar las tasas de replicación y transcripción del ADN. Debido a la importancia de estos procesos en las células en división, aquellos agentes que inhiben la síntesis de nucleótidos se han vuelto particularmente importantes en medicina.

Síntesis de novo de nucleótidos purínicos → AMP, GMP e IMP

La síntesis de nuevos nucleótidos de purina, que son la adenosina-5-monofosfato (AMP) y la guanina-5'-monofosfato (GMP), consta de dos partes:

- Una parte común donde, a partir de **fosforribosilpirofosfato (PRPP)**, se forma el ribonucleótido intermediario **inosina-5'-monofosfato (IMP o ácido inosínico)**.
- Una parte ramificada a partir de IMP, en la que se obtienen los nucleótidos de **AMP o GMP**, por pasos distintos.

En la parte común, el proceso se inicia en presencia del azúcar de cinco carbonos, PRPP y los aa (glicina, glutamina y aspartato; necesarios para construir el nucleótido de purina).

En la ruta hay distintos puntos en los que ocurren sucesivas transaminaciones y transferencias de glicina. También se necesitan otros átomos de carbono. En esta compleja ruta que consta de 10 pasos, van interviniendo todos los compuestos para la síntesis de purinas, hasta al llegar al último compuesto de esta parte de la síntesis; el **FAICAR (N-formilamino-imidazol-4-carboxamida ribonucleótido)**, que ciclándose forma el anillo de purina, dando el primer nucleótido de purina: el **IMP**.

Una diferencia importante con la síntesis de pirimidinas es que, en las purinas, el anillo de la base nitrogenada se forma sobre azúcar (ribosa-P) ya unido, originándose el

nucleótido directamente; mientras que, en la síntesis de pirimidinas, se forma primero la base nitrogenada y, posteriormente, se une al azúcar fosforilado dando el nucleótido.

Los nucleótidos finales (AMP y GMP) **inhiben alostéricamente** la reacción cuando están en cantidades elevadas.

SÍNTESIS DE NOVO DE NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS AMP Y GMP: PRINCIPALMENTE EN HÍGADO

-ANILLO DE PURINA:

3AAs (aspartato, glicina y glutamina)

dióxido de carbono (CO₂)

N10-formil-THF (tetrahidrofolato)

-PROCESO:

consiste adición de **N y C** a la ribosa 5-fosfato

preformada (Pentosas de fosfato)

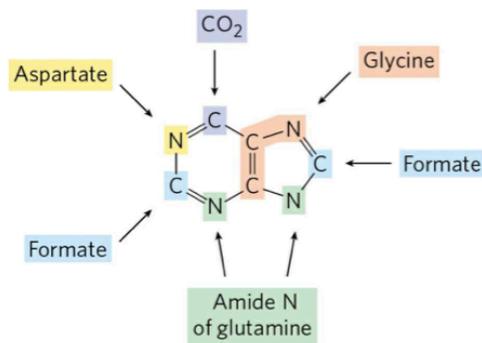
Proceso de elevada complejidad

-REQUIERE:

5-fosforibosil-1- pirofosfato (PRPP) (pentosa activada) e

IMP

-Vía altamente regulada alostéricamente.



ORIGEN DE LOS ANILLOS DE LAS PURINAS

Con la excepción de los tres átomos procedentes de la glicina, el resto de los átomos del anillo de purina derivan de un precursor distinto en una reacción diferente.

FORMACIÓN DE IMP (INOSIN-5'-NONOFOSFATO) A PARTIR DE 5-FOSFORRIBOSILAMINA

IMP es el nucleótido purínico madre para AMP y GMP y tiene hipoxantina como base

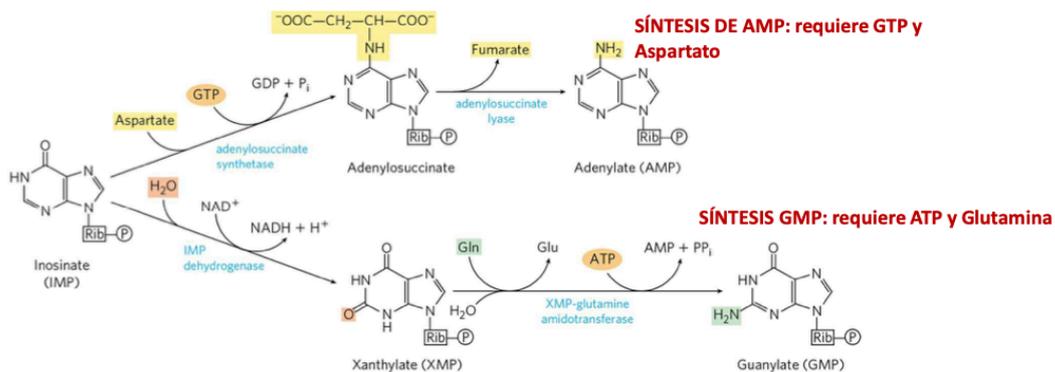
Gran cantidad de reacciones enzimáticas implicadas

Glicina es el precursor

Se requiere PRPP

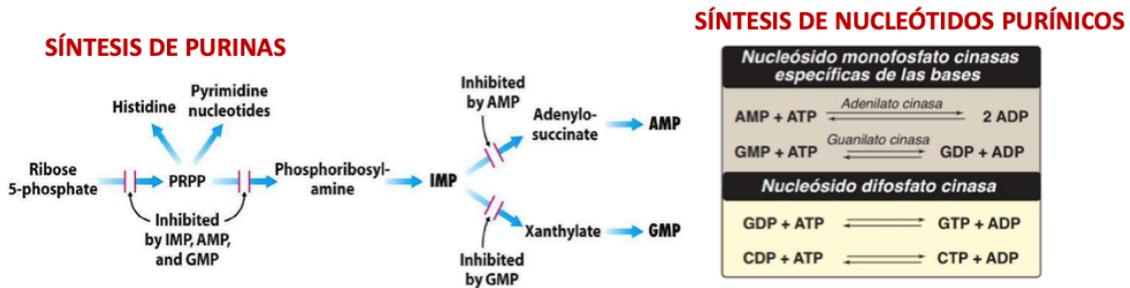
Consumo de ATP

Se requiere Glutamina y Aspartato



Mecanismo de control de la proporción de las purinas

Se puede deducir que va a ser una ruta muy compleja y costosa energéticamente: a lo largo del proceso se **consumen 5 moléculas de ATP** y **participan 10 enzimas**. Y se obtiene como producto final el nucleótido de inosina (el IMP), a partir del cual se forman AMP y GMP.



Como hemos comentado, la ruta de biosíntesis de novo de purinas se regula por **retroalimentación negativa**: la **PRPP sintetasa** y la **PRPP amidotransferasa** son inhibidas alostéricamente por nucleótidos púricos específicos (AMP, ADP, GMP y GDP).

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS DE PURINA

-Regulación por retroalimentación negativa por:

1- **PRPP sintetasa** AMP, ADP y GMP

2- **PRPP amidotransferasa** AMP, ADP, GMP, GDP

3- La síntesis de AMP requiere GTP y la de GMP requiere ATP: **mecanismo celular de proporcionalidad de ambos nucleótidos**

Acumulación de ATP →→→ aumento síntesis de GMP →→→ disminución de AMP

Acumulación de GTP →→→ aumento síntesis de AMP →→→ disminución de GMP

Los inhibidores de la síntesis de purinas se emplean en **tratamientos antitumorales**.

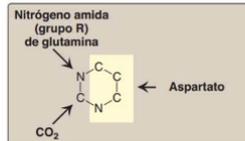
Síntesis de novo de nucleótidos pirimidínicos → UMP, TMP, CTP

La síntesis de los nucleótidos de pirimidina difiere de la síntesis de los nucleótidos de purinas en que lo que se sintetiza primero es la base nitrogenada conocida como **ácido orótico** u **orotato**, a partir de **aspartato y carbamoíl-P**. El carbamoíl-P se sintetiza por la acción de la **carbamoíl-P sintetasa II** citosólica, a partir de **CO₂** y el grupo amino de la **glutamina**.

- Síntesis del anillo de pirimidina antes de la unión al PRPP que dona la 5'ribosa fosfato
- ANILLO PIRIMIDÍNICO**: son el amonio procedente de la Gln, CO₂ y Asp
- Paso regulado **Carbamoil fosfato sintetasa (CPS) II** : **SÍNTESIS DE CARBAMOILFOSFATO** a partir de CO₂ y Gln

LOS NUCLEÓTIDOS DE PIRIMIDINA SE SINTETIZAN A PARTIR DE ASPARTATO, PRPP Y CARBAMOIL FOSFATO

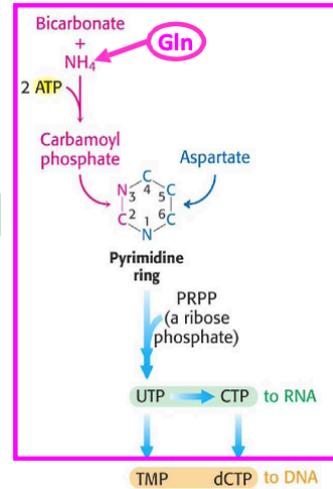
ANILLO DE PIRIMIDINA



1: CARBAMOIL
Pi + ASP

2: ÁCIDO ORÓTICO + PRPP

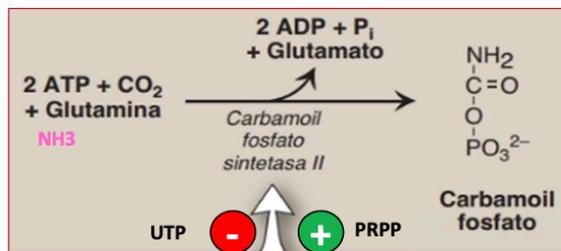
3: SÍNTESIS DE UTP



Una vez formado el ácido orótico, se une al fosforribosilpirofosfato para sintetizar un primer nucleótido: la **orotidina-5'-monofosfato** o **orotidilato (OMP)**, el cual por descarboxilación, forma el primero de los nucleótidos de pirimidina: la **uridina-5'-monofosfato (UMP)**. A partir de UMP, y mediante enzimas específicas, se obtienen los demás nucleótidos, como la **CMP**, y los desoxirribonucleótidos, como **TMP**).

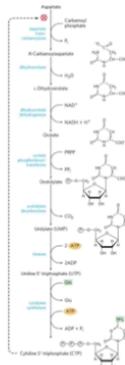
CARBAMOIL FOSFATO SINTETASA (CPS) II: SÍNTESIS DEL CARBAMOIL FOSFATO

Variable	CPS I	CPS II
Localización celular	Mitocondrias	Citosol
Vía implicada	Ciclo de la urea	Síntesis de pirimidinas
Fuente de nitrógeno	Amoníaco	Grupo γ-amida de glutamina
Reguladores	Activador: N-acetil-glutamato	Activador: PRPP Inhibidor: UTP



CPS II: UTP la inhibe y el PRPP la activa

LOS NUCLEÓTIDOS DE PIRIMIDINA SE CONSTRUYEN A PARTIR DE ASPARTATO, PRPP, Y CARBAMOIL FOSFATO



Síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina: Biosíntesis de UTP y CTP via orotidilato

El primer paso de esta vía es la síntesis de carbamoil fosfato a partir de Gln, CO₂ y ATP.

La pirimidina se construye a partir de carbamoil fosfato y aspartato.

El primer paso está catalizado por la carbamoil fosfato sintetasa II.

La ribosa-5-fosfato se adiciona posteriormente para completar el anillo de pirimidina mediante la enzima orotato fosforribosiltransferasa.

La Biosíntesis de nucleótidos de Pirimidina se regula por Feedback negativo



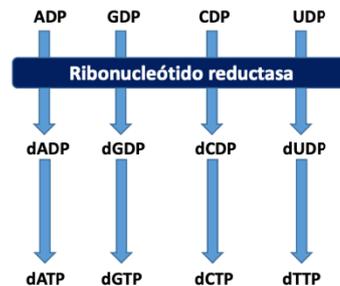
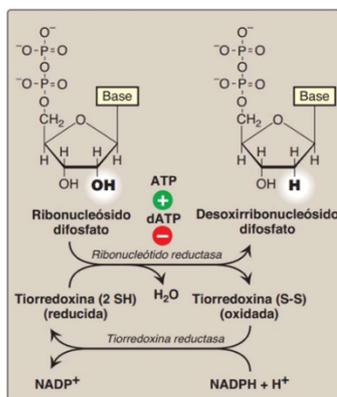
Síntesis de desoxirribonucleótidos

Los nucleótidos que componen el RNA son las bases para la síntesis de DNA (por eso se encuentra en mayor cantidad de RNA que de DNA en la célula) → ADP y GDP (de purinas); CDP y UDP (de pirimidina).

Los desoxirribonucleótidos se forman habitualmente a partir de los nucleótidos difosfato mediante la actuación de la **NDP reductasa**. Transforma la β-ribofuranosa en β-desoxirribofuranosa, con **pérdida de un hidroxilo (-OH)**. Esta enzima necesita la colaboración de una proteína (**tiorredoxina**) que actúa como transportadora de hidrógenos procedentes del NADPH + H⁺. Posteriormente reciben un fosfato y se transforman en **dNTP**.

REDUCCIÓN DE NTPs a dNTPs:

Ribonucleótido reductasa utiliza ATP como dador de grupos Pi por ser el más abundante



Vías de recuperación de nucleótidos

Las bases Púricas y Pirimidínicas se reciclan por vías de recuperación

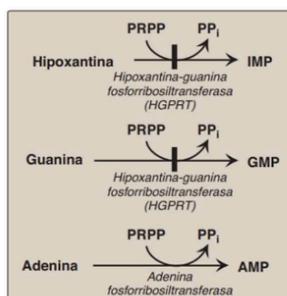
Las bases de purina y pirimidina se liberan constantemente en las células durante la degradación metabólica de los nucleótidos.

Las **purinas** libres son en gran parte rescatadas y reutilizadas para hacer nucleótidos, en una vía mucho más simple que la *de novo*

La **guanina libre** y la **hipoxantina** (el producto de desaminación de la adenina) reaccionan con PRPP **hipoxantine-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)** para producir el nucleótido IMP y GMP.

La **adenina libre** reacciona con PRPP catalizada por la **adenosina fosforribosiltransferasa (APRT)** liberando el nucleótido AMP

Las **reacciones utilizan PRPP** como fuente del grupo ribosa 5-fosfato y son irreversibles



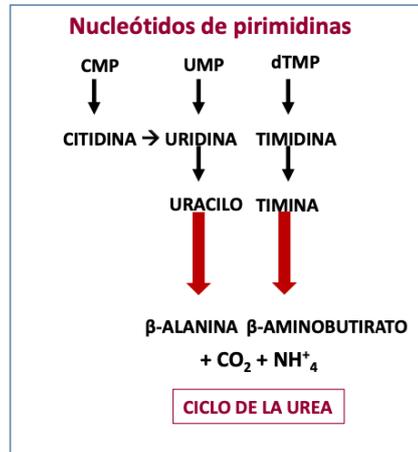
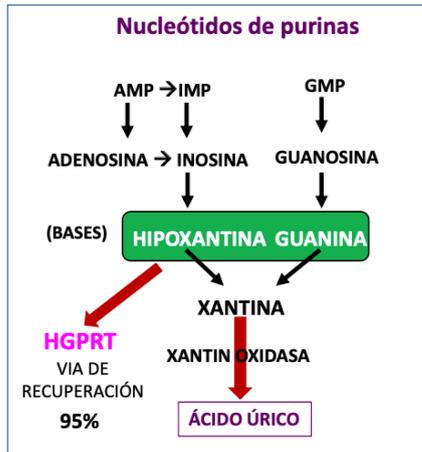
Si hay hipoxantina y enzima HGPRT, los nucleótidos siempre se sintetizan por la Vía de Recuperación. La Hipoxantina inhibe la síntesis de novo

*Deficiencia de HGPRT: Síndrome de Lesch-Nyhan

Catabolismo de nucleótidos

PURINAS: SE DEGRADAN A ÁCIDO ÚRICO
 entra en sangre y se excreta en orina.

PIRIMIDINAS: se degradan totalmente a
 β -alanina y β -aminobutírico y terminan en
 ciclo de la UREA



PURINAS: SE DEGRADAN A ÁCIDO ÚRICO entra en sangre y se excreta en orina.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO ÚRICO



PURINAS \rightarrow Xantina \rightarrow urato \rightarrow excreción ORINA

Ratio normal de excreción: 0.6 g/24 h
 El producto excretado surge en parte de las purinas ingeridas y en parte de la renovación de los nucleótidos de purina de los ácidos nucleicos.

Alteraciones del metabolismo de los nucleótidos

PURINAS

ALTERACIONES EN LAS VÍAS DE RECUPERACIÓN

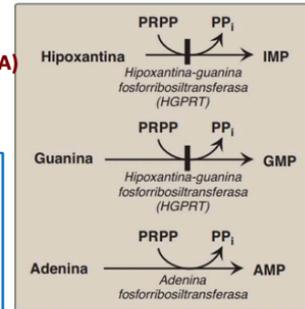
- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Síndrome de inmunodeficiencia (ADA)

Síndrome de Lesch-Nyhan

Deficiencia de HGPRT: Síndrome de Lesch-Nyhan: trastorno raro, recesivo y ligado al cromosoma X

CONSECUENCIAS:

- Incapacidad para rescatar la hipoxantina o la guanina
- Aumento de la degradación de purinas → **AC. ÚRICO EXCESIVO** (hiperuricemia)
- Incremento en los niveles de **PRPP** y la **disminución** de los niveles de **IMP** y **GMP**.
- Elevada síntesis **de novo** de purinas (No hay inhibidor de síntesis)
- Formación de piedras de ácido úrico en los riñones, depósito de cristales de urato en las articulaciones (artritis gotosa),
- Disfunción motora, déficits cognitivos y trastornos del comportamiento (automutilación).



Los niños con este trastorno genético, que se manifiesta a la edad de 2 años, a veces presentan mala coordinación y tienen déficits intelectuales. Además, son extremadamente hostiles y muestran tendencias autodestructivas compulsivas: se mutilan mordiendo los dedos de las manos, los pies y los labios.

Este síndrome es una diana potencial para terapia génica.

ALTERACIONES EN LAS VÍAS DE RECUPERACIÓN PURINAS

- Síndrome de Lesch-Nyhan
- Síndrome de inmunodeficiencia(ADA)

Síndrome de Inmunodeficiencia (ADA)

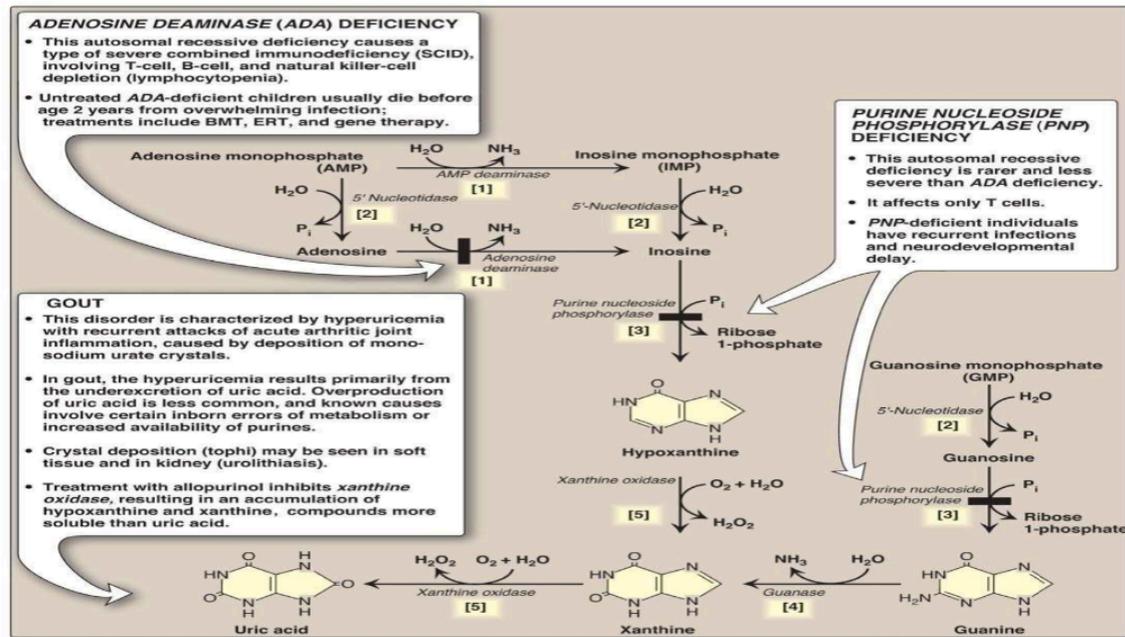
La deficiencia de **Adenosín deaminasa (ADA)** da lugar a una enfermedad de inmunodeficiencia severa en la que los **linfocitos T y los linfocitos B** no se desarrollan adecuadamente.

La falta de ADA da lugar a un aumento de **100-veces de la concentración celular de dATP**, un fuerte inhibidor de la ribonucleótido reductasa. Niveles elevados de dATP producen una **deficiencia general de otros dNTPs** en linfocitos. Individuos con deficiencia en ADA **carecen de un Sistema inmune efectivo** y no sobreviven a no ser que sean tratados.

Las terapias actuales incluyen **trasplante de médula ósea** de un donante compatible para sustituir las células madre hematopoyéticas que dan lugar a los linfocitos maduros B y T. Sin embargo, los pacientes trasplantados suelen sufrir tanto problemas físicos como cognitivos.

Terapia de reemplazo enzimático, requiere la inyección de ADA activa intramuscular 1 o 2 veces por semana, es efectiva, pero los beneficios terapéuticos empiezan a fallar después de 8 a 10 años y comienzan las complicaciones, incluyendo algunas malignas.

Para mucha gente, una cura permanente implica el reemplazo del gen defectuoso por uno funcional en las células de la médula ósea. La deficiencia de ADA fue una de las primeras dianas de **ensayos con terapia génica en humanos** (en 1990) con resultados irregulares hasta el momento.



PURINAS

Acumulación excesiva de ácido úrico: **GOTA**

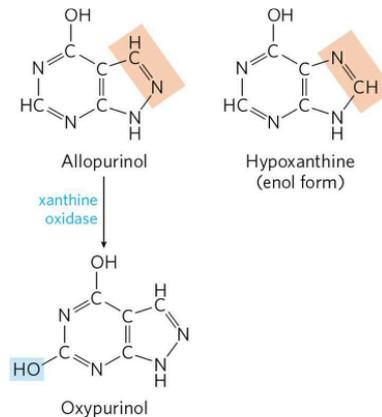
La **gota** es una enfermedad de las articulaciones causada por una concentración elevada de **ácido úrico** en **sangre** y **tejidos**.

Las articulaciones se inflaman, duelen y se vuelven artríticas, debido a la deposición anormal de **cristales de urato de sodio**. Los riñones también se ven afectados, ya que el exceso de ácido úrico se deposita en los túbulos renales.

La gota ocurre predominantemente en hombres. Su causa específica no se conoce, pero a menudo implica una subexcreción de urato. En algunos casos se ha visto alteraciones genéticas del metabolismo de las purinas.

La gota se trata eficazmente combinando **terapias farmacológicas** con **dietas específicas**. Los pacientes excluyen alimentos especialmente ricos en nucleótidos y ácidos nucleicos de la dieta

El **alopurinol** es un fármaco que funciona muy bien aliviando los síntomas de Gota. Cuando se **inhibe** la **xantina oxidasa**, los productos excretados del metabolismo son **xantina** e **hipoxantina**, que son más solubles en agua que el ácido úrico y menos propensos a formar depósitos de cristales.



Alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa. La **Hipoxantina** es el sustrato normal de la xantina oxidasa. Una ligera alteración en la estructura de la hipoxantina da lugar al inhibidor enzimático médicamente efectivo **alopurinol**. En el sitio activo, el alopurinol se convierte en **oxipurinol**, un inhibidor competitivo fuerte que se queda unido a la forma reducida de la enzima.

Otras Patologías Relacionadas

Sobre un 10% de la población humana (y hasta un 50% de la gente en comunidades empobrecidas) sufre de deficiencia en **ácido fólico**.

Cuando la deficiencia es severa, los síntomas pueden incluir enfermedad cardíaca, cáncer, y algunos tipos de disfunción cerebral). Por lo menos, algunos de estos síntomas surgen de la reducción de la síntesis de **timidilato**, dando lugar a una incorporación anormal de **uracilo** en el DNA. El Uracilo es reconocido por las vías de reparación del DNA y es escindido del DNA.

La presencia de niveles elevados de uracilo en DNA da lugar a la rotura de las hebras que pueden afectar gravemente a la función y regulación del DNA nuclear, causando finalmente los efectos comentados en corazón y el cerebro, así como a mutagénesis que pueden desembocar en cáncer.

Muchos agentes quimioterapéuticos tienen como diana Enzimas de la ruta de biosíntesis de Nucleótidos.

El crecimiento de células cancerosas no se controla de la misma manera que el crecimiento celular en tejidos normales. Las células cancerosas tienen mayores requerimientos de nucleótidos como precursores de DNA y RNA, y consecuentemente son generalmente más sensibles a inhibidores de biosíntesis de nucleótidos.

Una creciente gama de importantes **agentes quimioterapéuticos**—para cáncer y otras enfermedades—actúan inhibiendo una o más enzimas implicadas en estas vías.

Inhibidores de la síntesis De Purinas

- Son compuestos en extremo **tóxicos** para los tejidos que se replican con rapidez, incluidos los de médula ósea, piel, tracto gastrointestinal (GI), sistema inmune o folículos pilosos.
- **Análogos** estructurales del **ácido fólico** (p. ej., metotrexato).
- Los individuos que toman tales fármacos anticancerígenos pueden sufrir: anemia, piel escamosa, trastornos del tracto GI, inmunodeficiencia y pérdida del cabello.

BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE NUCLEÓTIDOS. RESUMEN

- El Sistema de anillo de purina se construye paso a paso, comenzando con 5-fosforribosilamina. Los aminoácidos glutamina, glicina y aspartato proporcionan todos los átomos de nitrógeno de las purinas. Dos pasos de cierre del anillo forman el núcleo de purina.
- Las pirimidinas se sintetizan de carbamoil fosfato y aspartato, y la ribosa 5-fosfato se une después para dar lugar a los ribonucleótidos de pirimidina.
- Los monofosfatos de nucleósidos se convierten en sus trifosfatos mediante reacciones de fosforilación enzimática. Los ribonucleótidos se convierten en desoxirribonucleótidos por la ribonucleótido reductasa, una enzima con nuevas características de mecanismo y de regulación. Los nucleótidos de timina se derivan de dCDP y dUMP.
- El ácido úrico y la urea son los productos finales de degradación de las purinas y las pirimidinas respectivamente.
- Las purinas libres pueden ser recuperadas y recicladas a nucleótidos. Deficiencias genéticas en algunas enzimas de la vía de recuperación provocan graves enfermedades como el síndrome de Lesch-Nyhan y la inmunodeficiencia ADA.
- La acumulación de cristales de ácido úrico en las articulaciones, posiblemente causada por otra alteración genética, provoca gota.
- Las enzimas de las vías de biosíntesis de nucleótidos son dianas de agentes quimioterapéuticos utilizados para tratar cáncer y otras patologías.