

Nukleotid anyagcsere

Nukleotidok szerepe

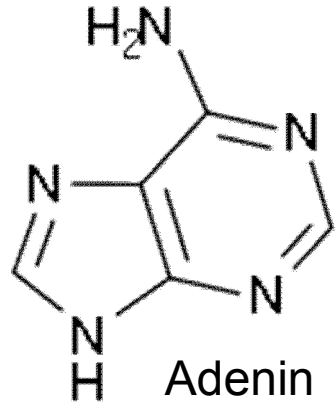
- DNS és RNS prekurzorai
- Energiaközvetítők (ATP)
- Regulációs molekulák (cAMP, cGMP, ADP)
- Szénhidrát és lipidanyagcsere intermedierei (UDP-galaktóz)
- Koenzimkomponensek (NAD, FAD, coA)

A nukleotidok általános jellemzői, szerkezetük

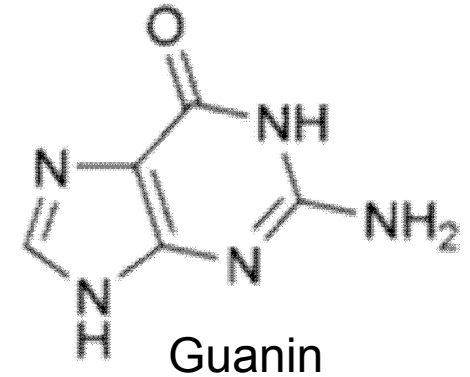
- Laktim-laktám tautomer átalakulás jellemző
- Fiziológias körülmények között a laktám forma a gyakoribb
- Purinbázisokra jellemző a rossz vízoldékonyság (xantin, guanin, urát-húgysav) → savas pH-n még kevésbé (!!! köszvény)
- Szintézis és lebontás más-más az egyes szövetekben → terápiás beavatkozás lehetősége (daganatterápia)
- Szerkezet: heterociklusos bázis + szénhidrát + foszforsav

A mononukleotidok eredete

- de novo szintézis: aminosavakból, C1-töredékekből, CO_2 -ből, ribózból, foszfátból
- Gastrointestinalis rendszerben felszívódó és degradálódó nukleotidok –nem fedezik a nukleotid igényt
- szövetekben lezajló degradáció – szöveti nukleozidázok által

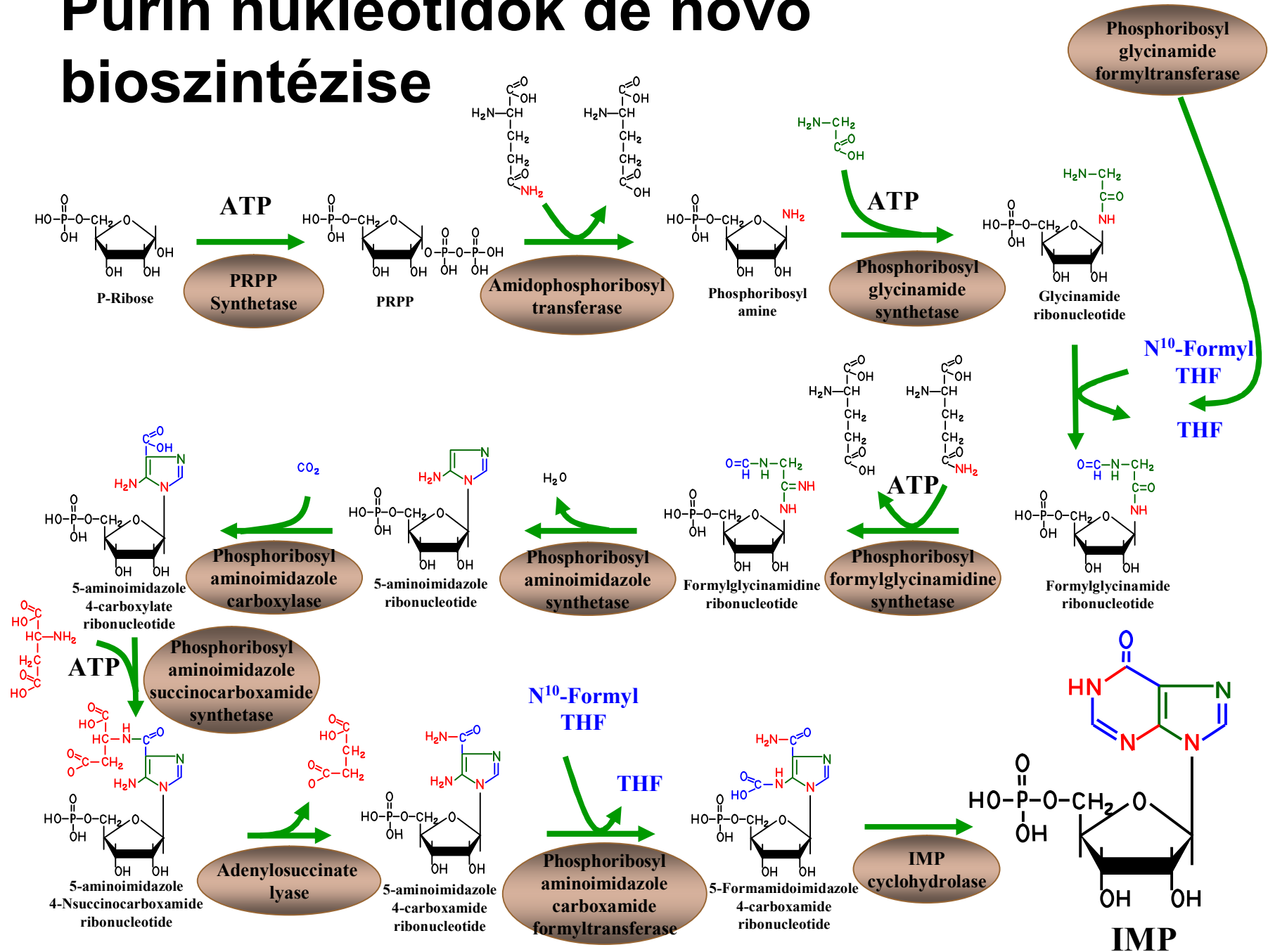


Purin nukleotidok

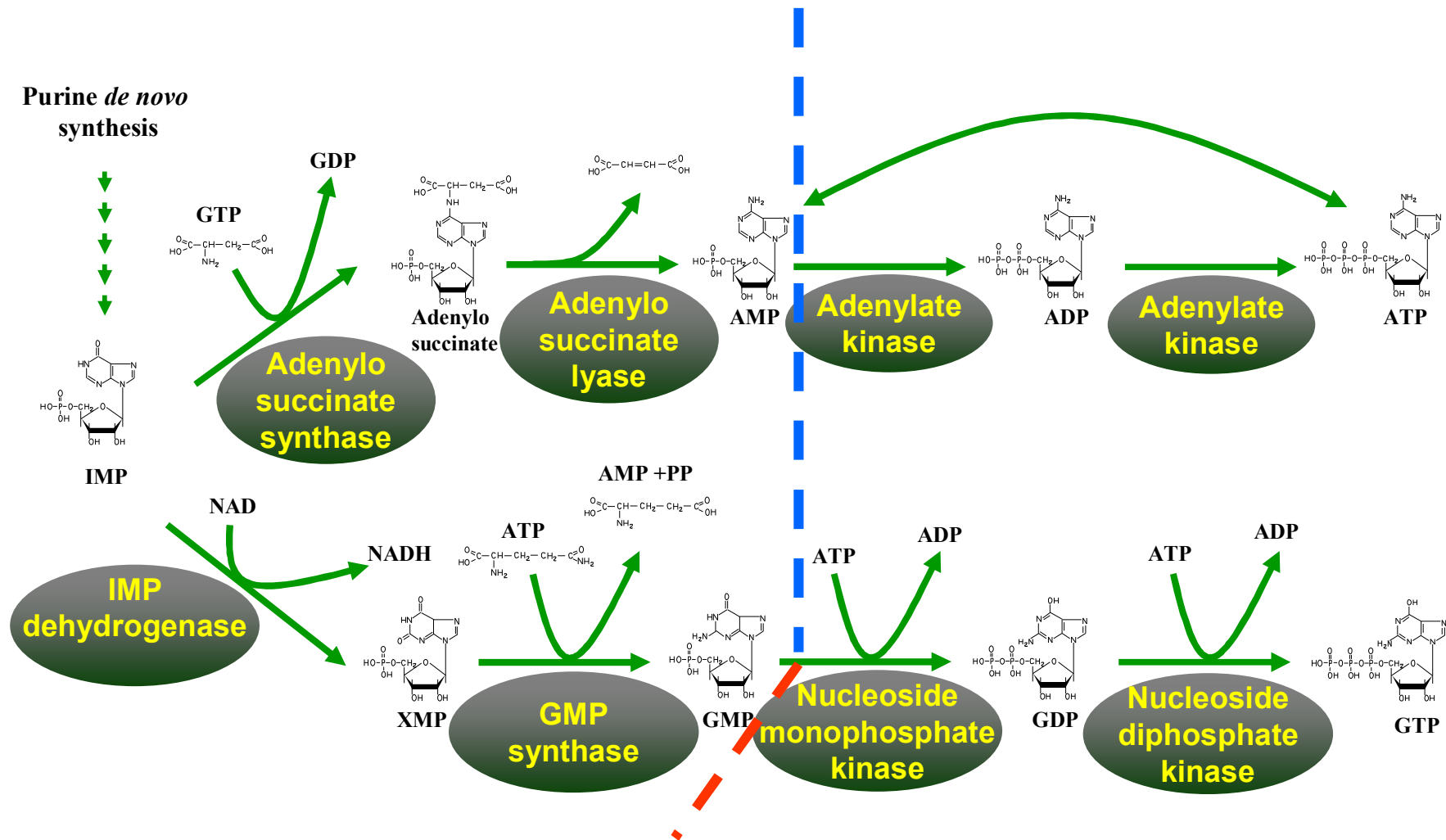


- Purin nukleotidok: adenin, guanin
- Szintézis: ribóz → IMP (PRPP-szintetáz) → ATP és GTP képzés
- Szintézis szabályozása (elegendő végtermék esetén a szintézis szükségtelen): AMP, GMP, IMP – feedback hatása, PRPP-szintetáz és PRPP-amidotranszferáz enzimek szabályozása, az IMP-ből AMP és GMP szintézis lépésének regulációja

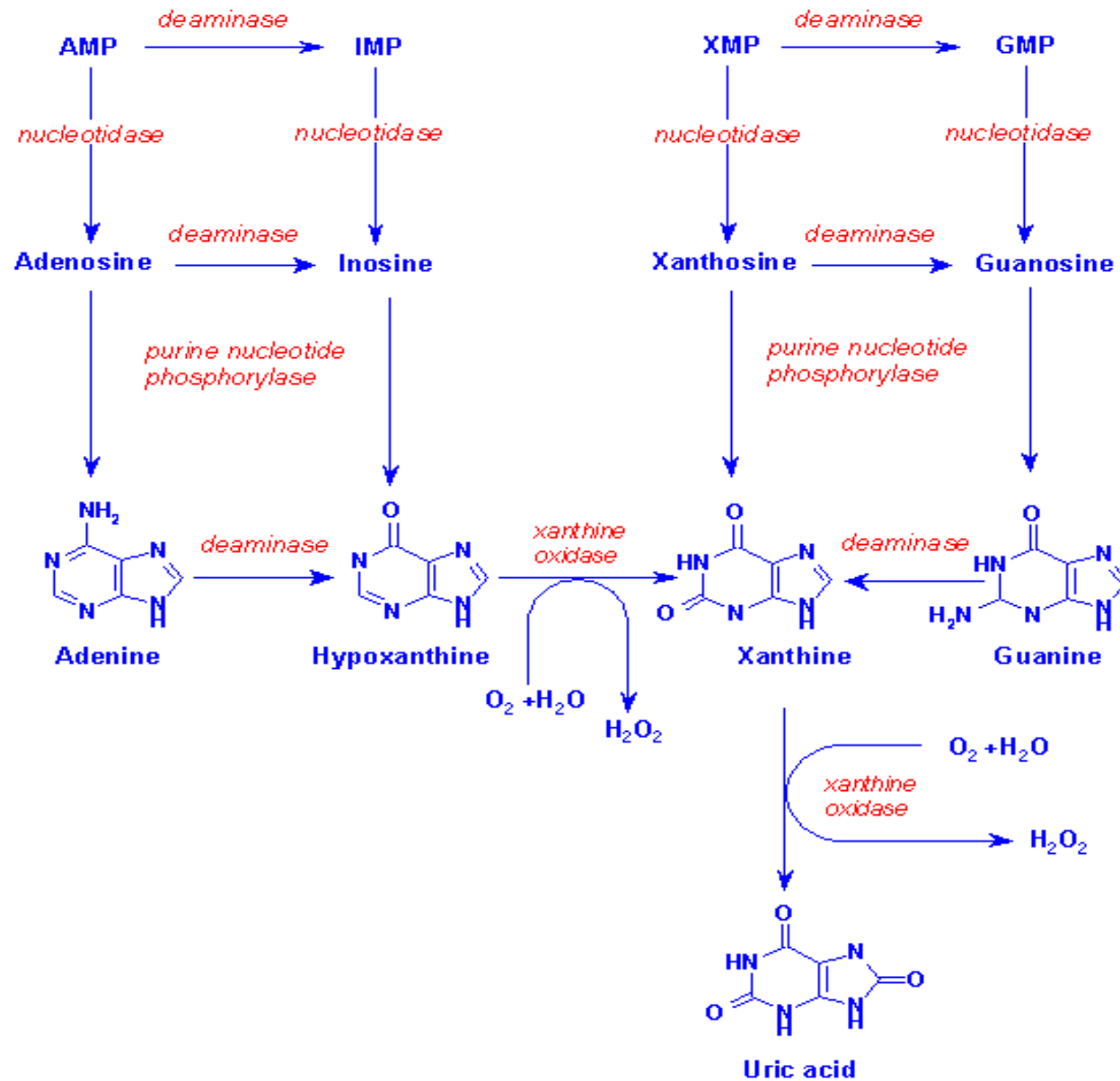
Purin nukleotidok de novo bioszintézise



Az IMP átalakulása adeniláttá és guaniláttá



A purin nukleotidok lebontása



Mentési (salvage) reakciók

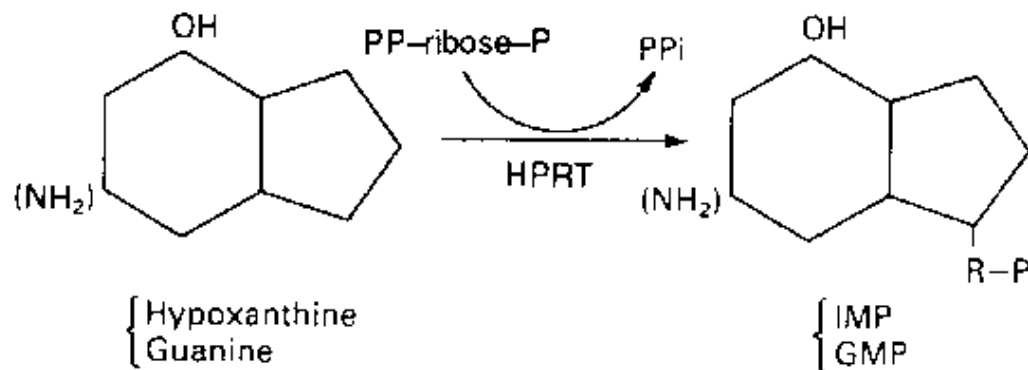
1.

A purinbázisok és nukleozidok közvetlenül átalakulhatnak mononukleotidokká, degradációja során keletkező purinbázisok újra felhasználódhatnak.

(Enzimek: adenin-foszforibozil-transzferáz HGPRT.)

A polimorfonuklearis sejtekre jellemző.

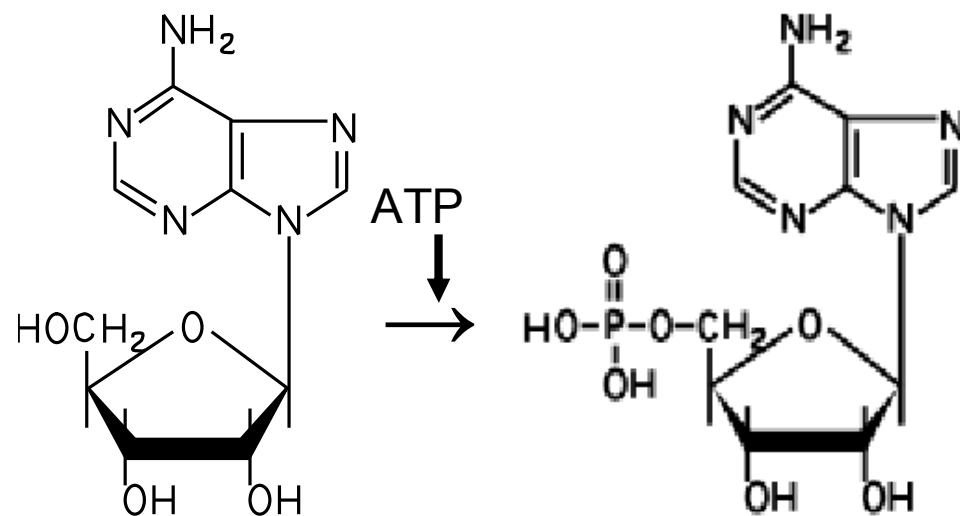
A mentő út működése hatékonyan inaktiválja a de novo nukleotidszintézist.



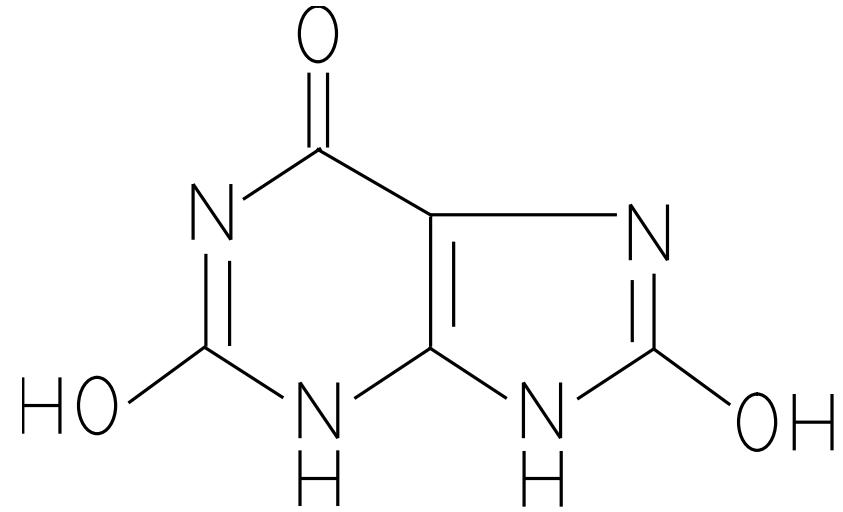
2.

Purin ribonukleozid (adenozin, guanozin) ATP-vel foszforillálódik → AMP és GMP keletkezik. (Kinázok katalizálják a lépést.)

Eritrociták, agy immunrendszer sejtei nem képesek de novo purin szintézisre. → Szükséglet fedezése exogén purin nukleozidok felvételével.



Húgysav



- alacsony az oldékonysága
- urátszint emelkedése lerakódáshoz vezet
- keto-enol tautomer átalakulás
- előny: antioxidáns
- (más emlősökben lebomlik urikáz hatására, allantoin keletkezik, amely vízben jól oldódik)

Hiperurikémia (magas plazma húgysav szint), köszvény

Primer:

1. Idiopathiás
2. Enzimdefektusok: -HGPRTdeficiencia
 -ribóz-P-difoszfokináz ↑
 -adenofoszforibozil-transzferáz ↓
3. A húgysav csökkent renalis ürítése

Secunder:

PURIN FOKOZOTT LEBOMLÁSA ÉS TURNOVERE

1. Myeloproliferatív betegségek
2. Lymphoproliferatív betegségek
3. Carcinoma és sarcoma
4. Chr. Hemolitikus anaemiák
5. Citotoxikus szerek
6. Psoriasis

HÚGYSAV CSÖKKENT RENÁLIS ÜRÜLÉSE

1. Intrinsic vesebetegség
2. A tubuláris transzport funkcionális zavara:

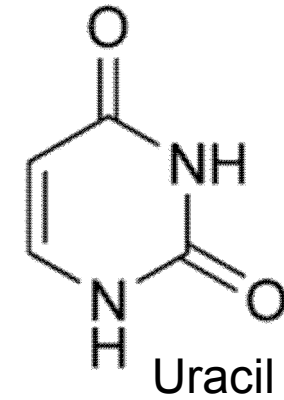
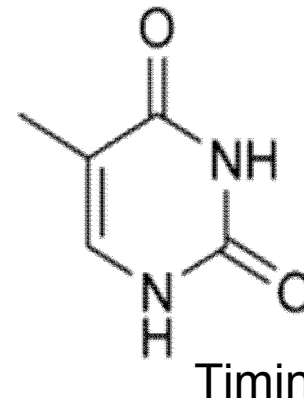
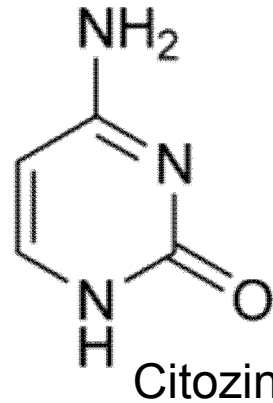
gyógyszer, fokozott laktát szint,
hyperketoacidaemia, diabetes insipidus,
Bartter-szindróma

→ lerakódik az urát az ízületekben (tophusképződés –
köszvény), vesében (vesekő).

A tüneteket rontja a purinbangazdag étkezés,
sejtszéteséssel járó állapotok.

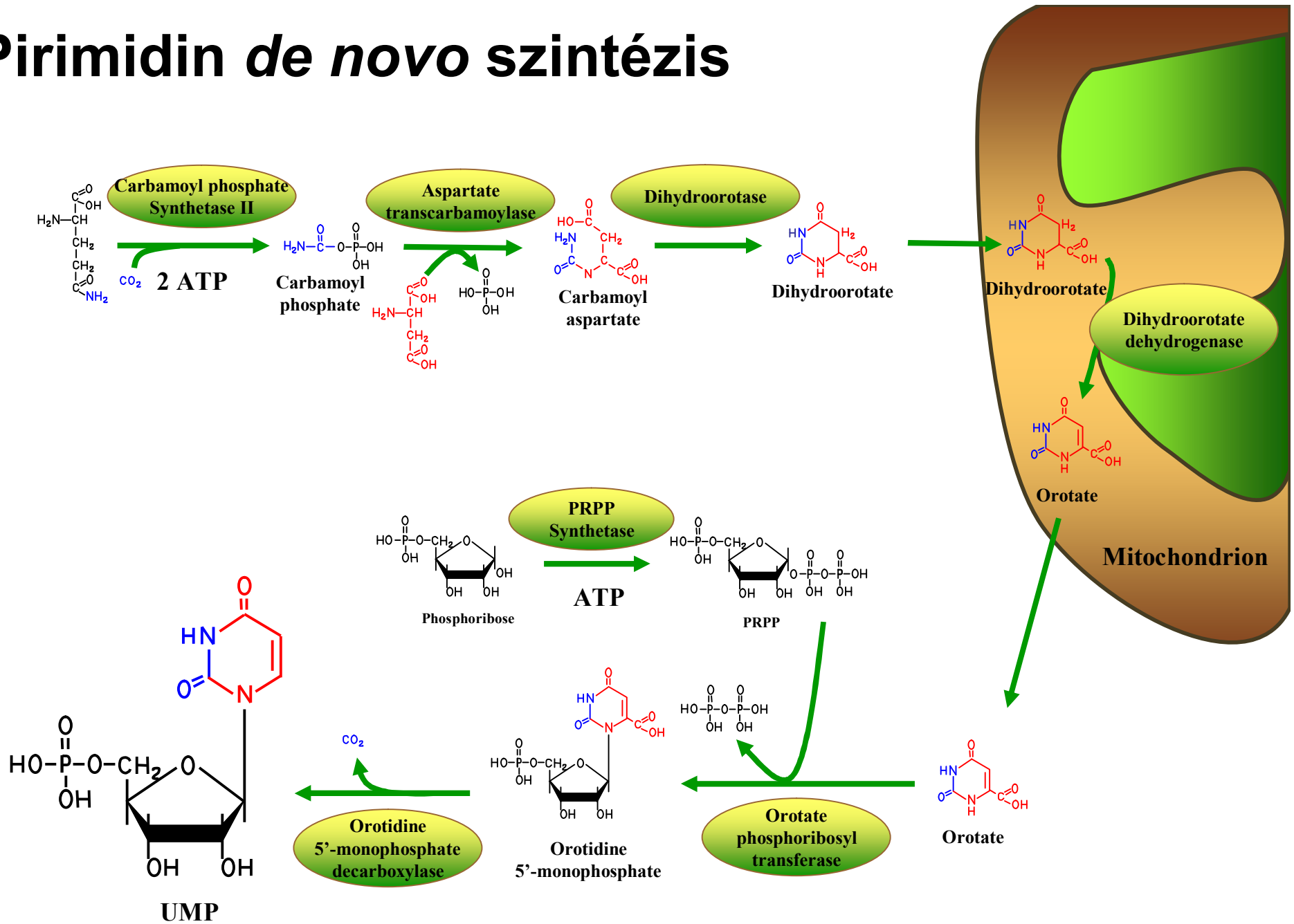
Terápia: allopurinol → a xantinoxidáz gátlójaként a
húgysavszintézis végső lépését blokkolja, emellett a de
novo purinszintézist is gátolja.

Pirimidin nukleotidok

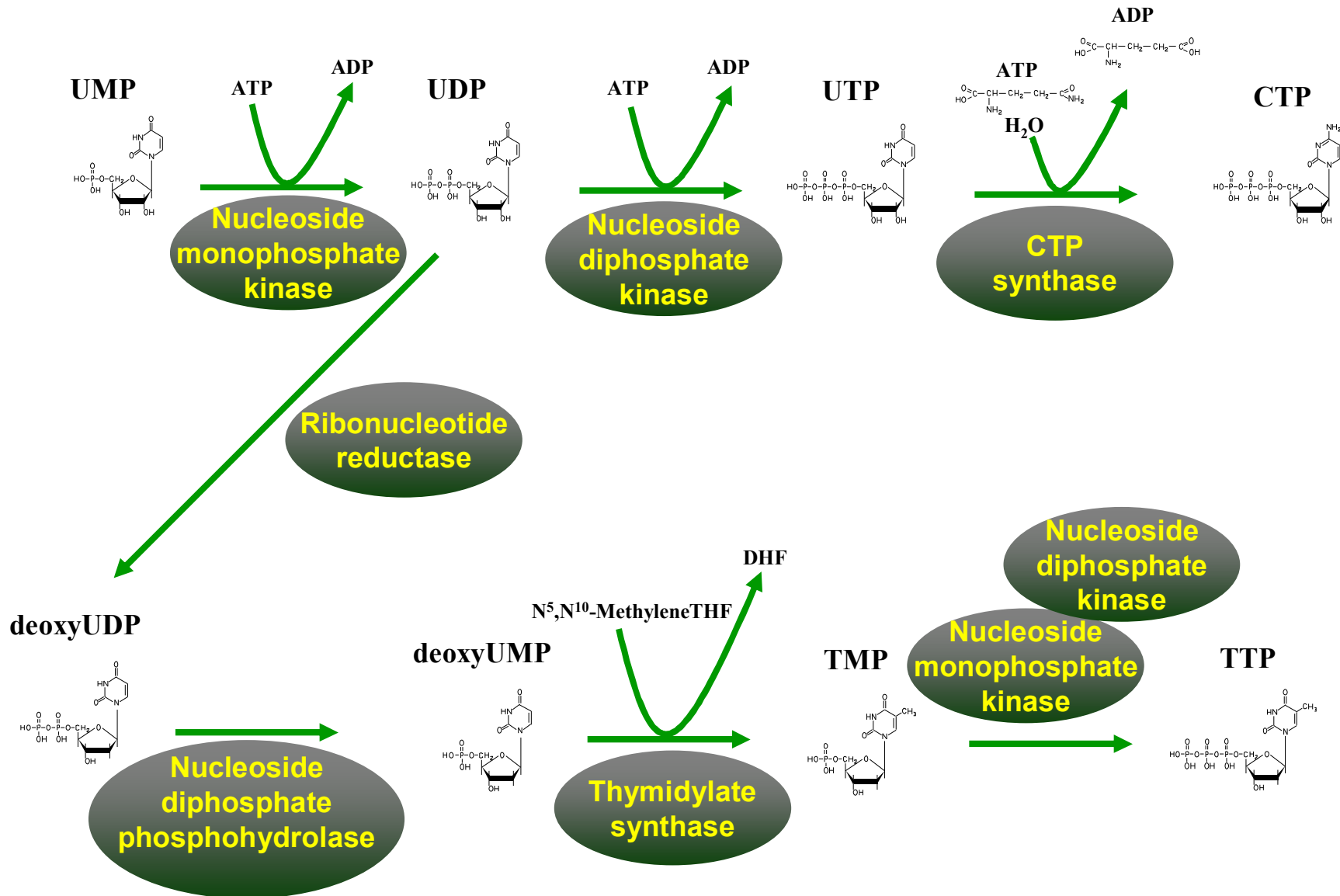


- A pirimidinbázis vázatomjai karbamil-foszfátból és aszpartátból származnak.
- Pirimidin nukleotidok: citozin, timin, uracil.
- Szintézis: Asp, Gln, CO₂ + aktivált ribóz-foszfát → dihidro-orotsav → mitokondriumban orotsav keletkezik → UMP → UDP → UTP → CTP
 ↘
 TTP
- Szintézis szabályozása: UMP, UTP, CTP – feedback mechanizmusa, enzimek szabályozása

Pirimidin *de novo* szintézis



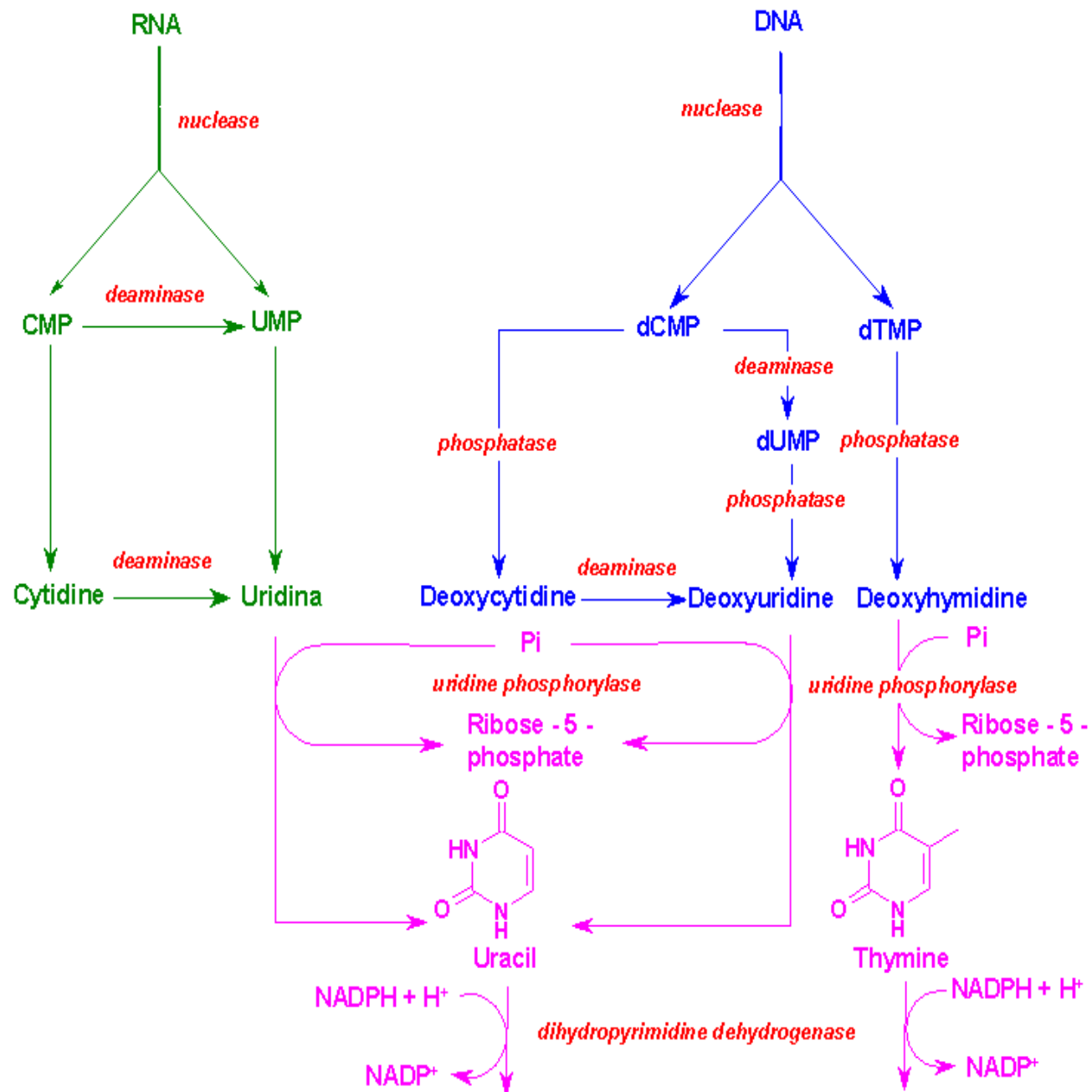
Pirimidin nukleozid di- és trifoszfátok képződése



Pirimidin bázisok lebontása

- Lebontásuk során CO_2 , NH_3 , β -alanin \rightarrow koA képződik
- UMP, CMP \rightarrow uridin, citidin \rightarrow uracil \rightarrow dihidrouracil \rightarrow N-karbamil- β -alanin (dihidropirimidináz hatására) \rightarrow CO_2 , NH_3 , β -alanin \rightarrow koA
- dihidropirimidináz defektus: timidin szint megnő a vérben, és megjelenik a vizeletben, epilepsiás tünetek jelentkeznek. Köszvényes jellegű tünetek nincsenek, mert a pirimidin bázisok lebomlási intermedierei jól oldódnak vizes fázisban.
- mentő reakciók

Pirimidin bázisok lebontása



A dezoxiribonukleotidok

- Ribonukleotid-reduktáz komplex hozza őket létre
- Olyan sejtekben aktív, amely a sejtosztódás irányába elkötelezett
- A ribóz 2. C-atomjának OH-csoportja redukálódik, és H₂O keletkezik
- Csak nukleozid-difoszfát szubsztrátja az enzimnek
- Többkomponensű enzimrendszer: ribonukleotid reduktáz (SH tartalmú fehérje), tioredoxin (kofaktor)
- Az enzim működése közben az SH-csoportok oxidálódnak (S-S)
- A kofaktor visszaredukálását eukariótákban a glutation-reduktáz, prokariótákban a tioredoxin-reduktáz végzi, NADPH-t használva H-donornak

Nukleotidok bioszintézisét befolyásoló vegyületek

- Cél: a nem kedvező proliferációs folyamatokat gátlása (pl.: rosszindulatú daganatok, vírusok, autoimmun betegségek)
- A hasznos funkciójú, de rendszeresen osztódó sejtekre is hatnak → mellékhatások a vérképző- és immunrendszerben ill. ivar- és bélhámsejtekben
- Folsav-, purin- és pirimidin antagonisták vagy analógok ezek a vegyületek.

AMINOPTERIN, METOTREXAT:

- tetrahydrofolát analógok
- dihydrofolát-reduktáz kompetitív gátlása révén nem képződik N⁵,N¹⁰-metilén-THF
- nem történik meg a dUMP metilálása dTMP-vé

SZULFONAMIDOK:

- a folsavban lévő p-amino-benzoésav (PABA) analógjai
- a baktériumok folsav szintézisét (emberben vitamin!), és ezzel nukleotid szintézisét csökkenti/gátolja
- első antibakteriális gyógyszerek

6-MERKAPTOPURIN:

- a hipoxantin szerkezeti analógja
- foszforibizilálódik a hipoxantin-guanin-foszforibozil-transzferáz(HGPRT) által, és így inzinsav helyett tioinozinsav keletkezik, amely nem alakul adeniláttá, ill. guaniláttá

CITOZIN-ARABINOZID:

- citozinnal interferáló antimetabolit
- ribóz helyett arabinóz a cukorkomponens
- foszforillálódva a dCTP analógja ezáltal a DNS szintézis gátlója

5-FLUOROURACIL:

- kinázok által F-dUMP-vé alakul
- az F-dUMP a timidilát szintázzal kovalensen kapcsolódik (szuicid enzim)

NUKLEOZID ANALÓGOK:

- leghatásosabb antivirális szerek (Zovirax®)
- vírus timidin-kináz szubsztrátjának tekinti
- a képződő termék gátolja a DNS-polimerázokat