

Metabolismus nukleotidů

Deoxyribonucleic acid (DNA)

Deoxyribonucleic acid (DNA) is a nucleic acid that contains the genetic instructions used in the development and functioning of all known living organisms and some viruses.



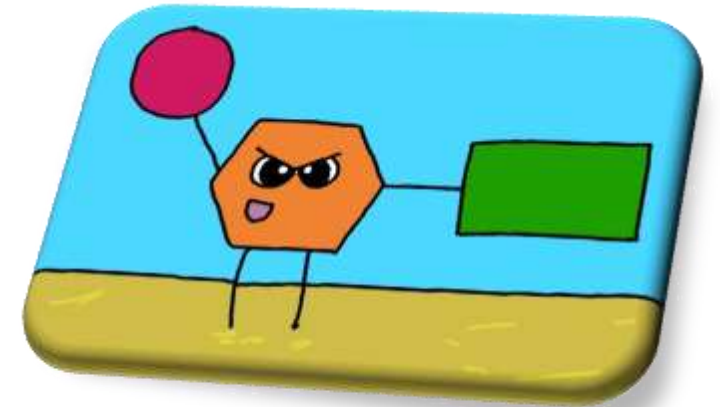
The main role of DNA molecules is the long-term storage of information. DNA is often compared to a set of blueprints or a recipe, or a code, since it contains the instructions needed to construct other components of cells, such as proteins and RNA molecules.



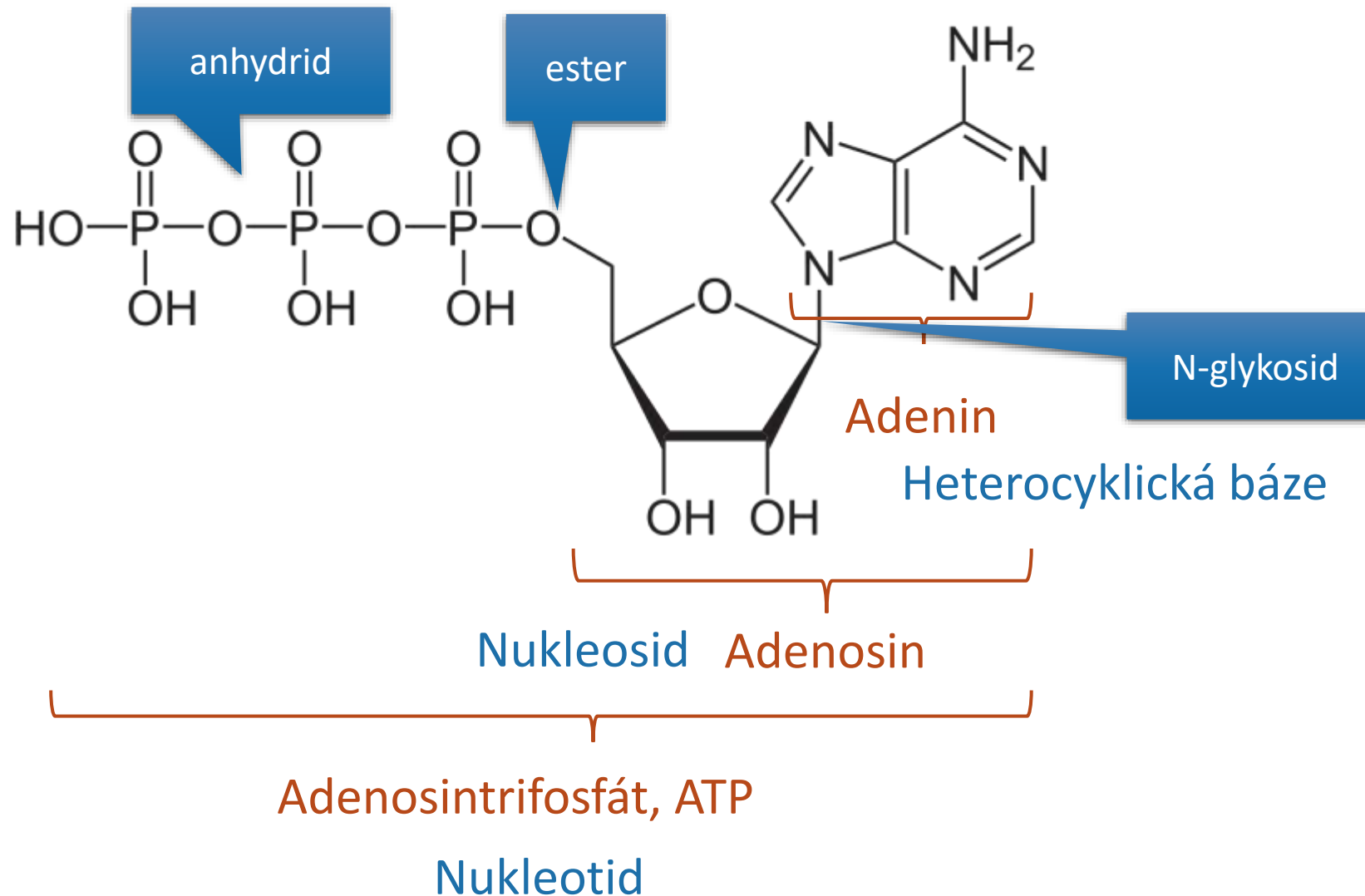
The DNA segments that carry this genetic information are called genes, but other DNA sequences have structural purposes, or are involved in regulating the use of this genetic information.

Funkce nukleotidů v organismu

- 1880–1890 identifikovány v NK dusíkaté báze
- V organismu sehrávají řadu biologických funkcí
 - ATP je zdrojem energie (např. pro stah svalových vláken)
 - Jaderné zdrojem energie pro tvorbu DNA/RNA
 - Součást koenzymů NAD⁺, FAD, and koenzymu A
 - Adenosin – neurotransmitter v CNS
 - Cyklický AMP (cAMP) a cGMP druzí poslové při práci hormonů
 - GTP součást fosforylačních signálních kaskád
 - Kovalentní modifikace enzymů pomocí ATP mění aktivitu enzymů
 - Syntetické nukleotidy využitelné v diagnostice a léčbě

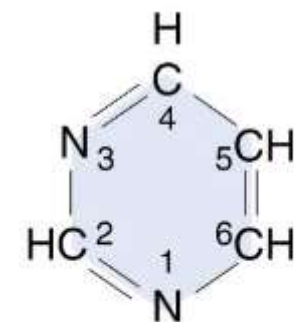


Nukleotid = nukleosid + fosfáty na příkladu ATP

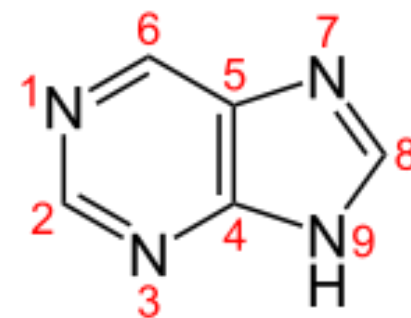


Názvoslovná pravidla u nukleotidů

Nukleotidová báze	Nukleosid	Nukleotid
Adenin (purinová)	Adenosin	Adenosintrifosfát
Guanin (purinová)	Guanosin	Guanosintrifosfát
Cytosin (pyrimidinová)	Cytidin	Cytidintrifosfát
Thymin (pyrimidinová)	Thymidin	Thymidintrifosfát
Uracil (pyrimidinová)	Uridin	Uridintrifosfát

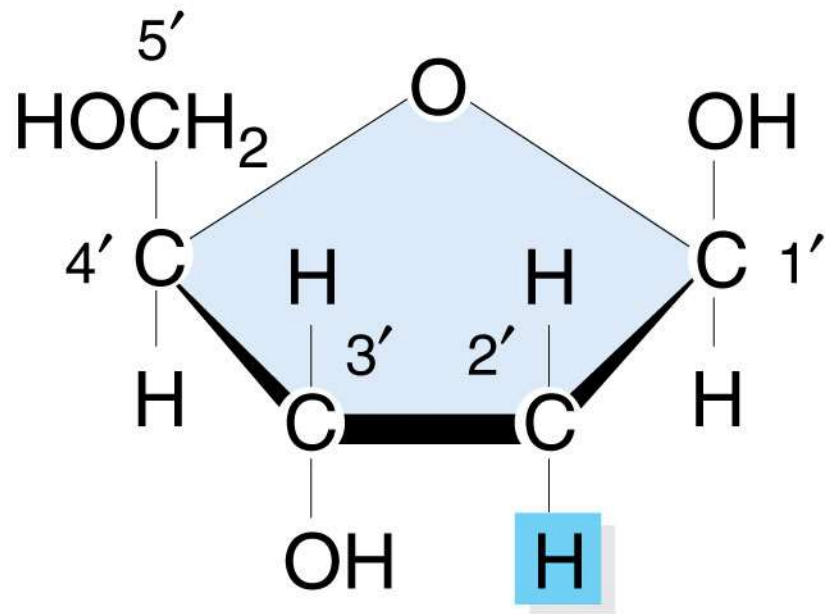


Pyrimidine

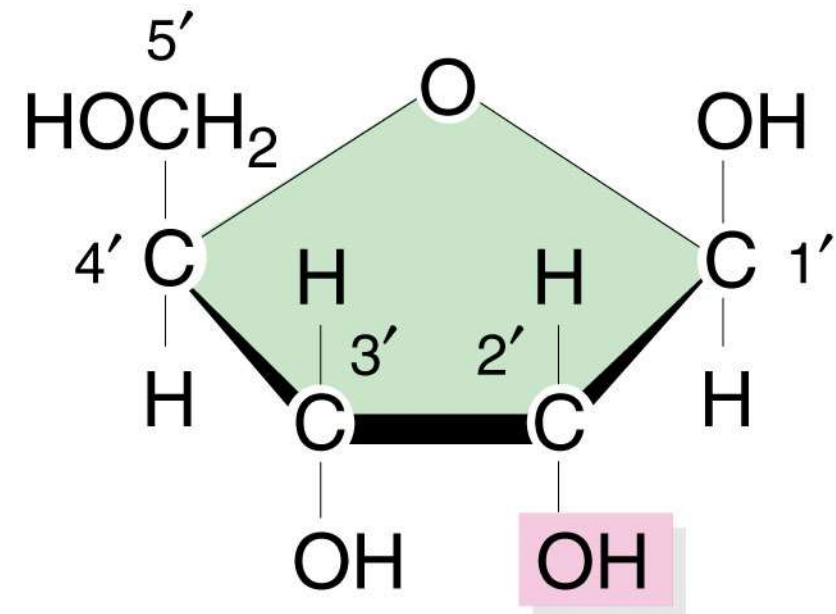


purine

Ribonukleotid vs. deoxyribonukleotid

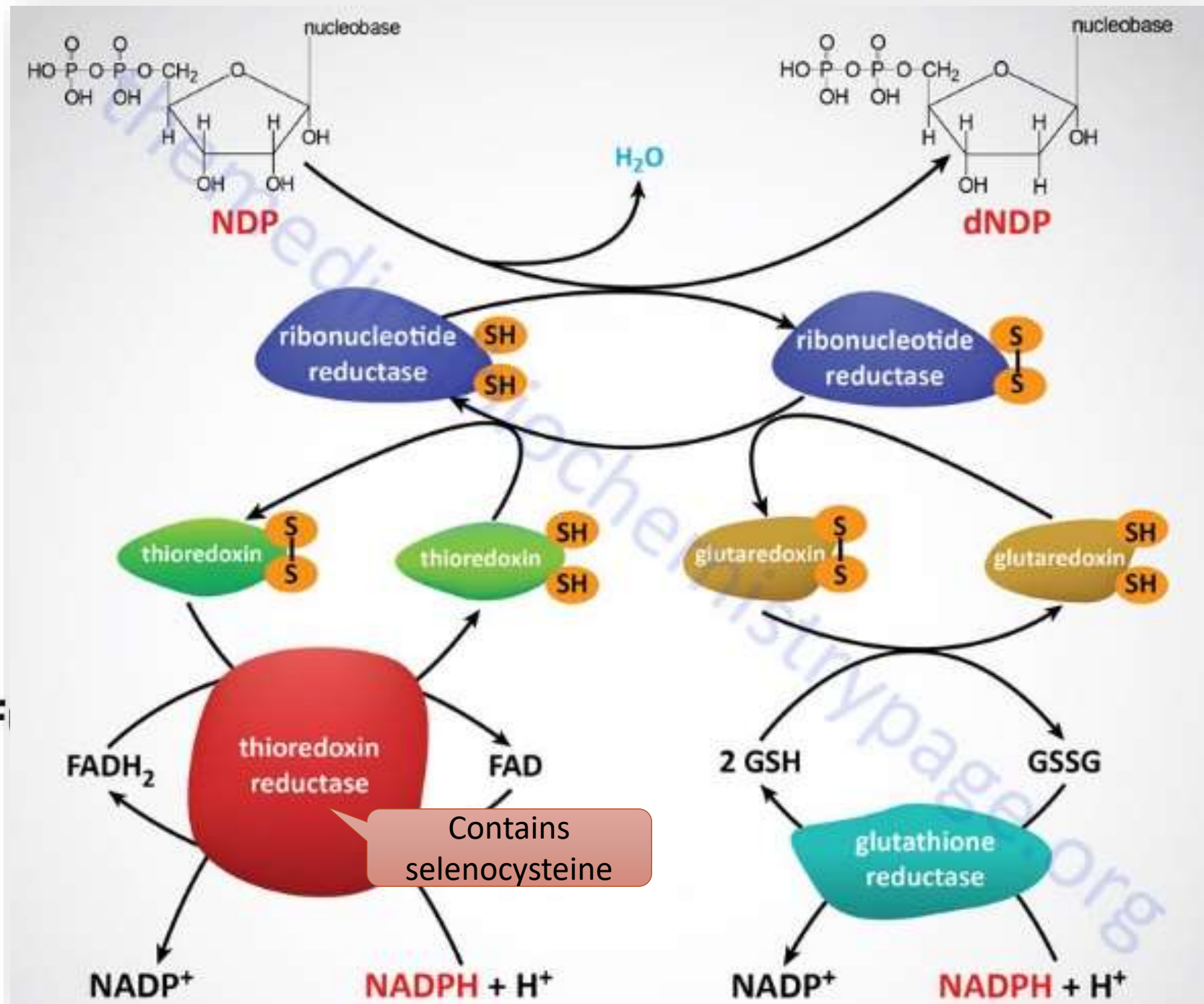
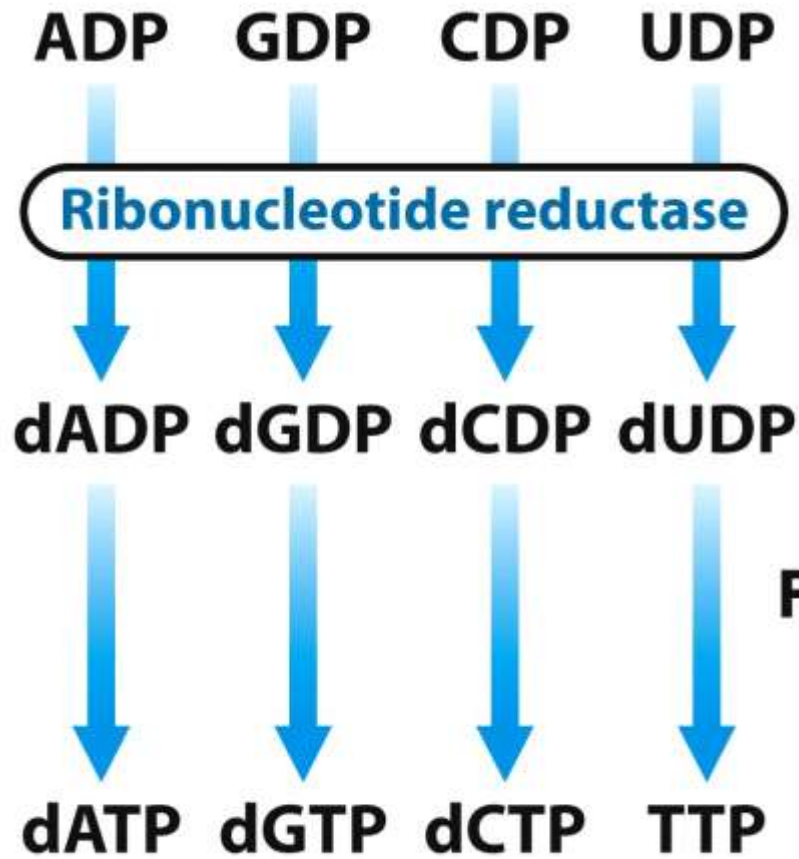


Deoxyribose

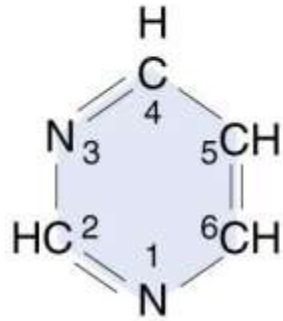


Ribose

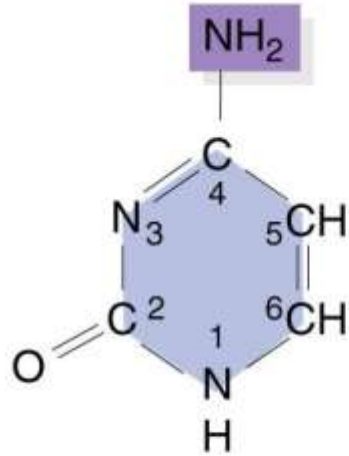
Deoxyribonukleotidy



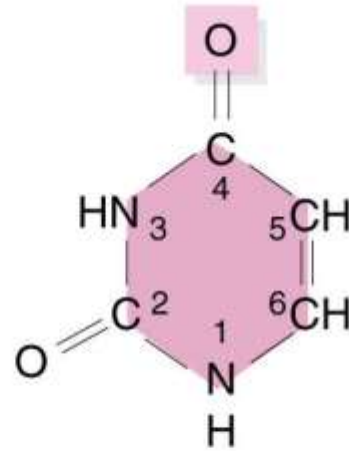
Pyrimidinové báze:



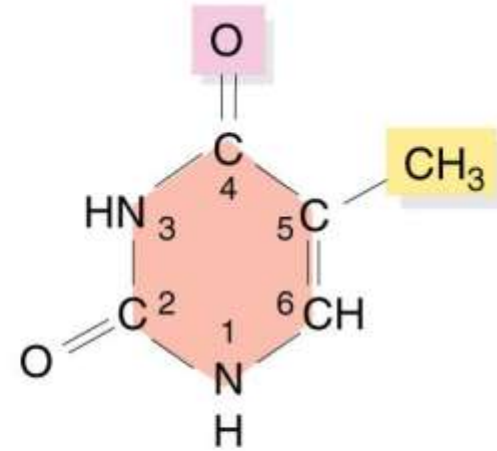
Pyrimidine



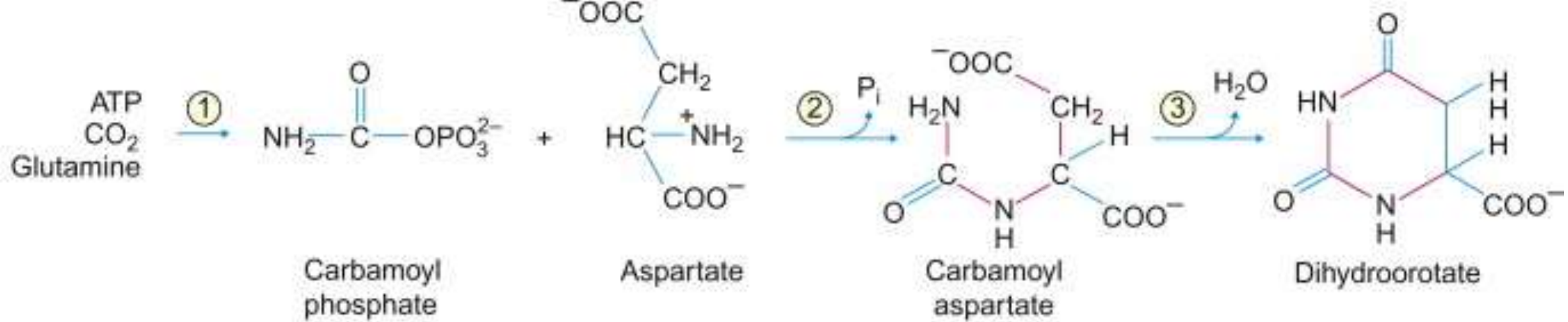
Cytosine (C)



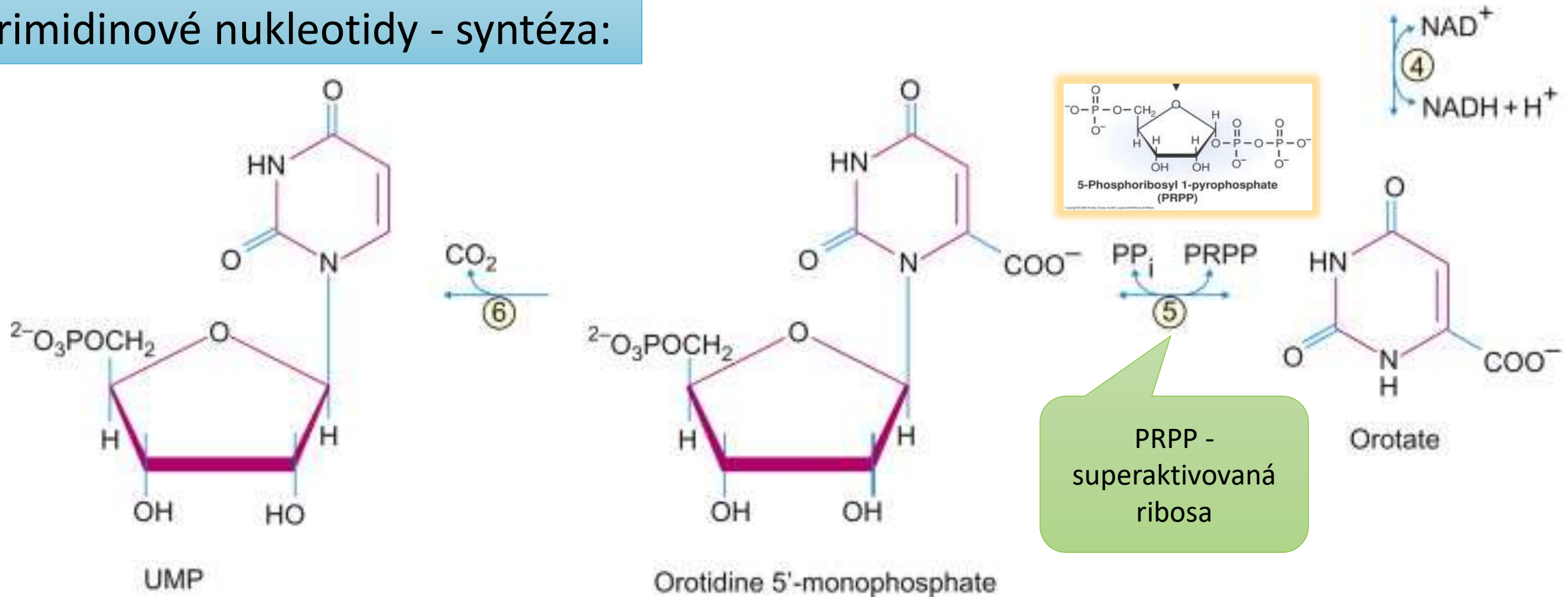
Uracil (U)
(found in RNA)



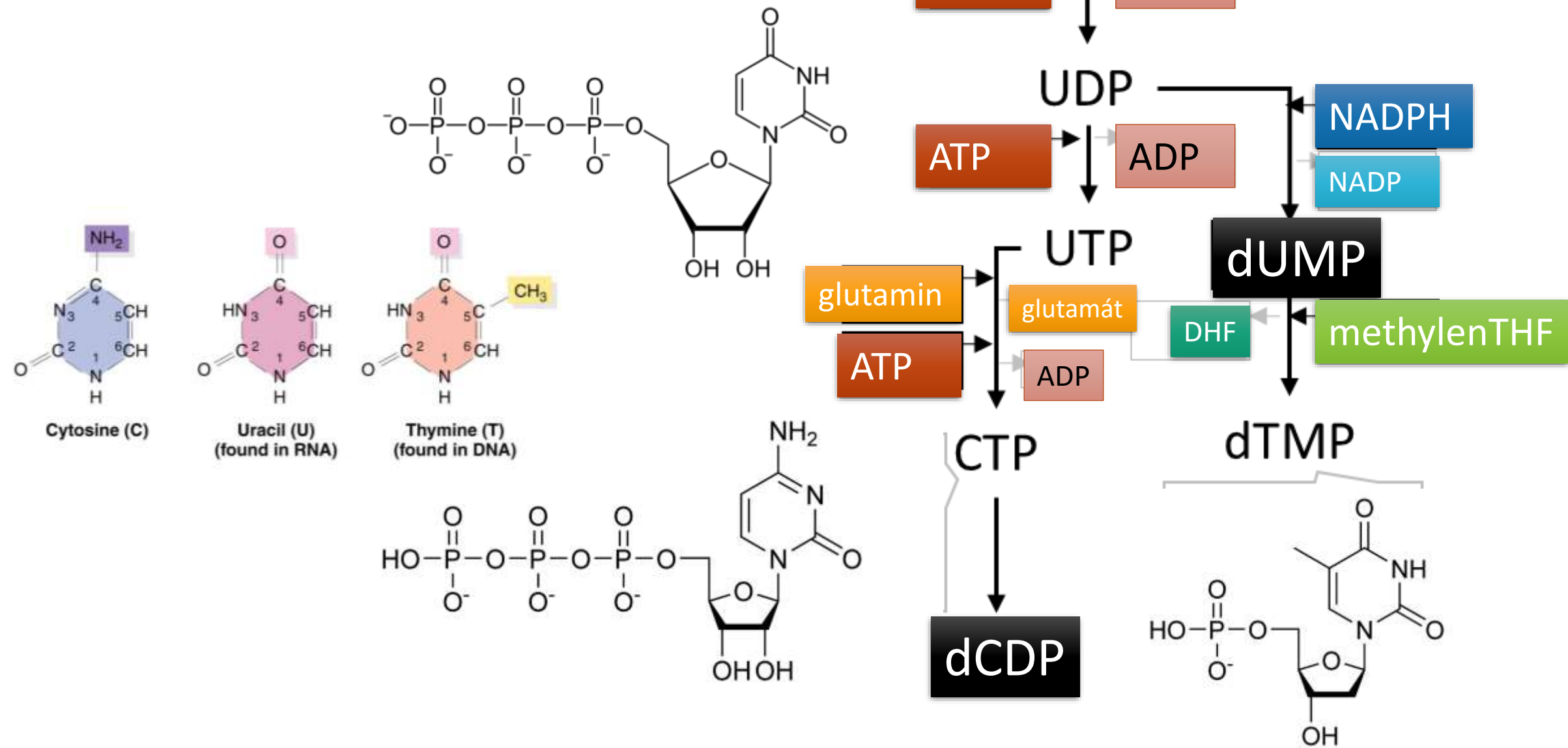
Thymine (T)
(found in DNA)



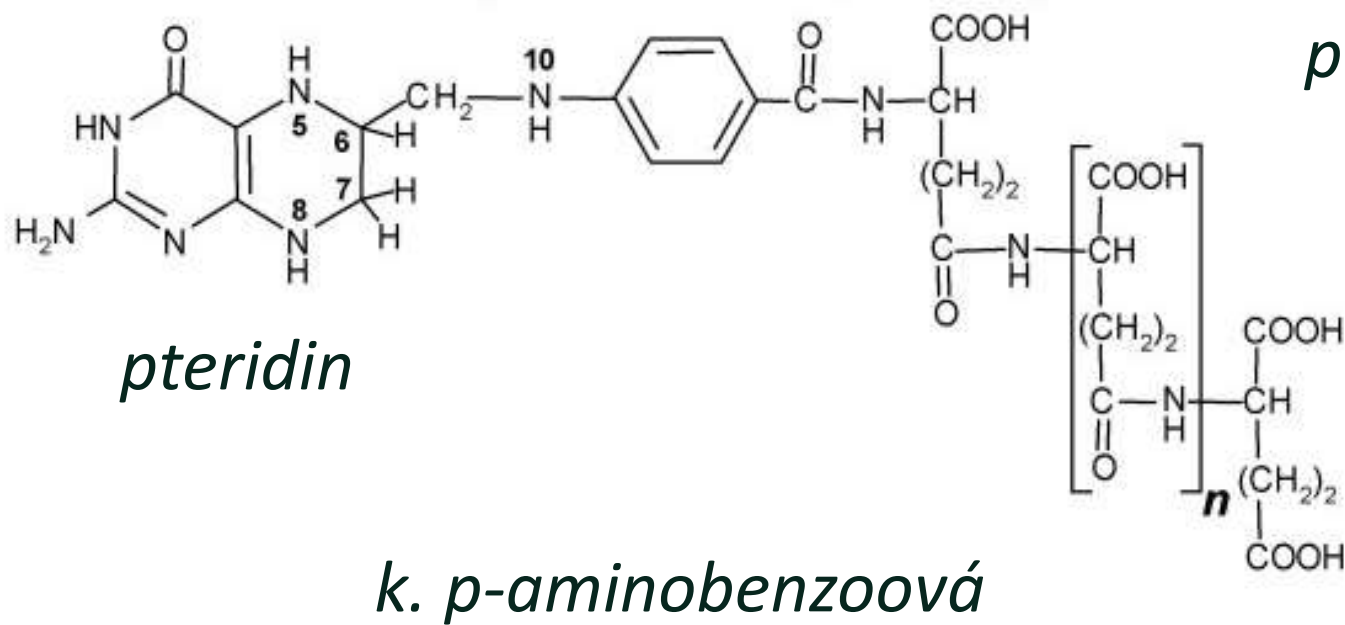
Pyrimidinové nukleotidy - syntéza:



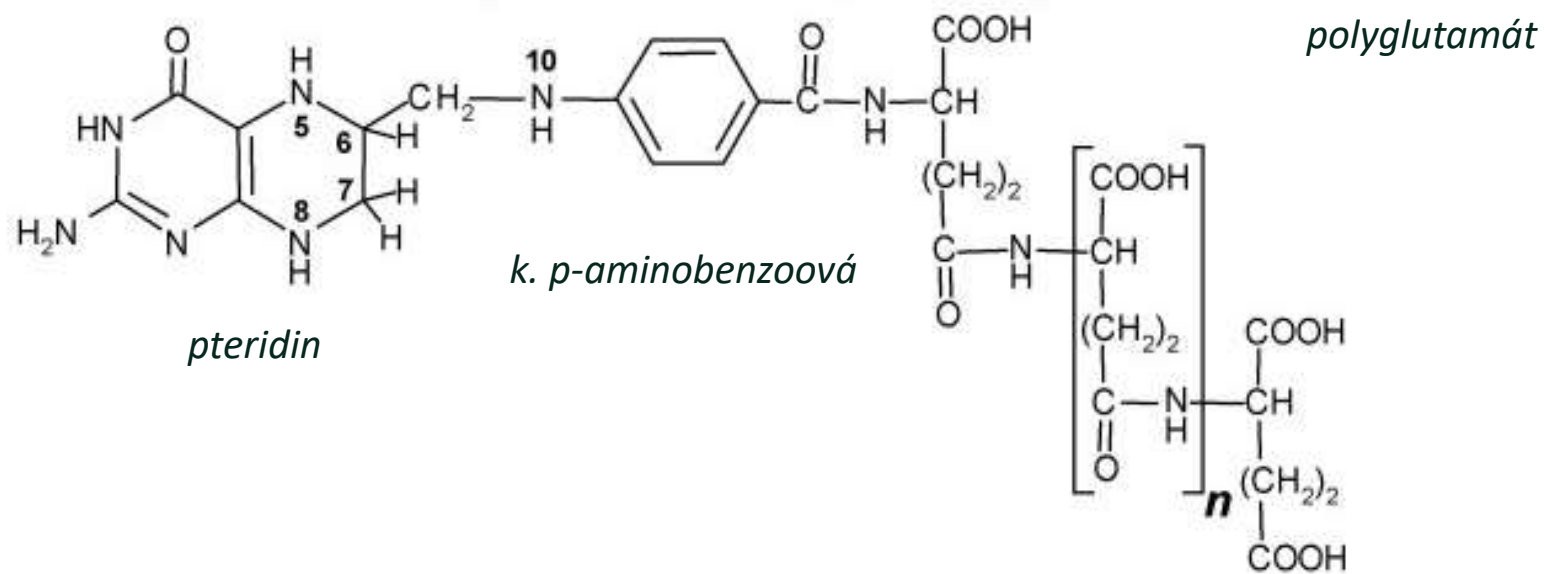
Pyrimidinové nukleotidy - syntéza:



Kyselina listová (vit. B9)

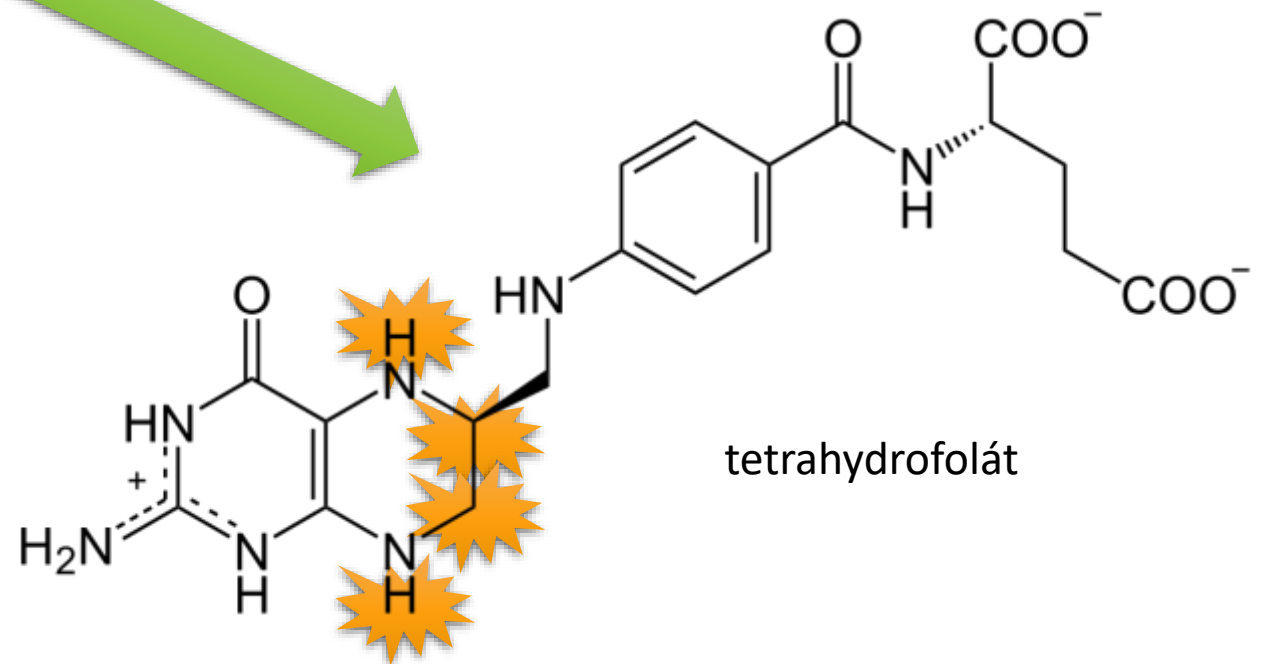
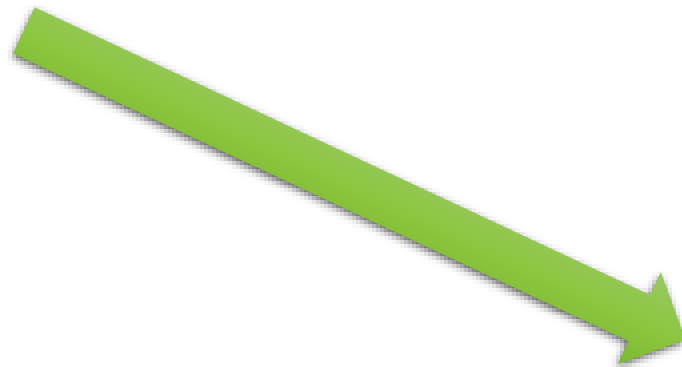
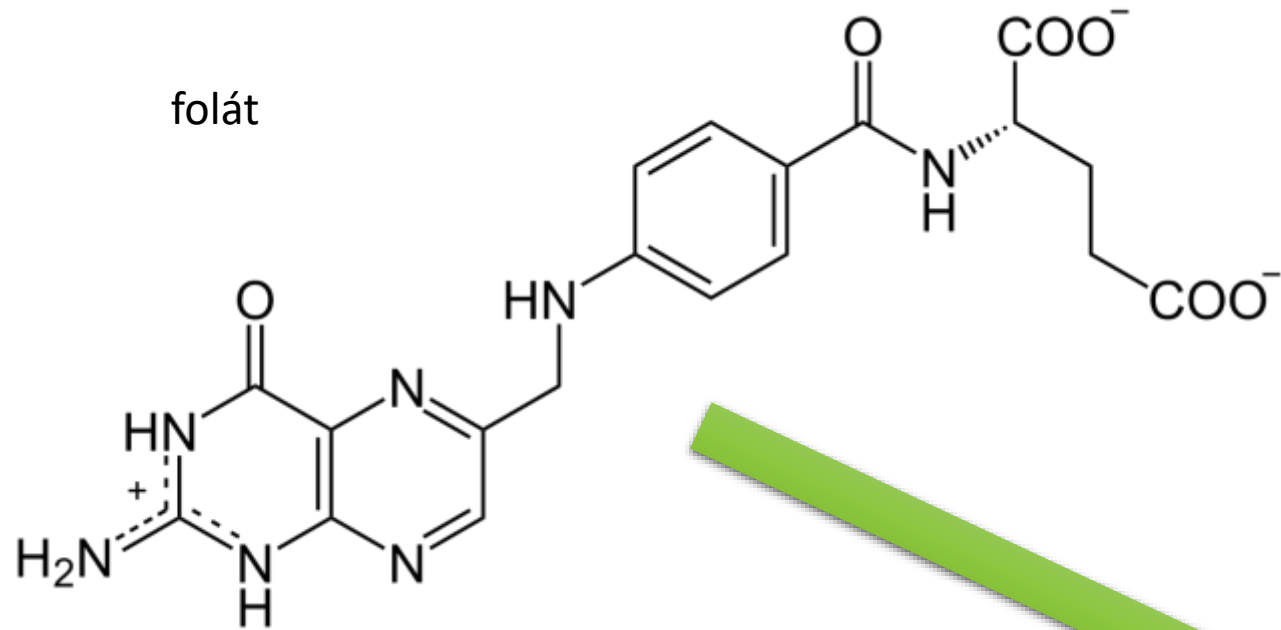


Co se musí stát, aby se folát vstřebal ?



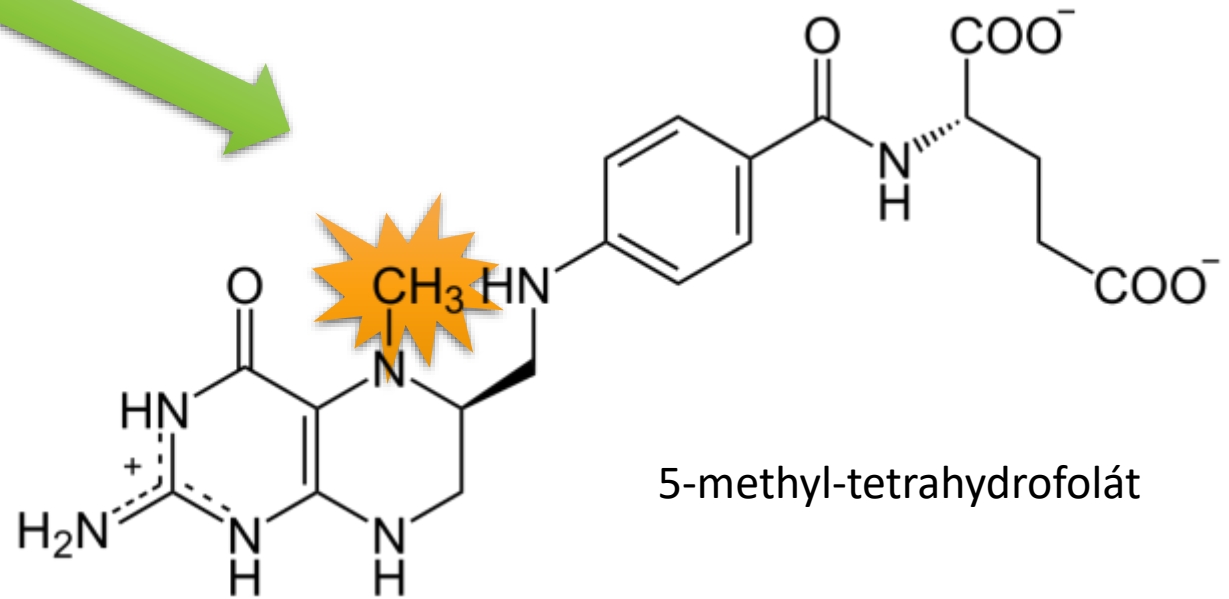
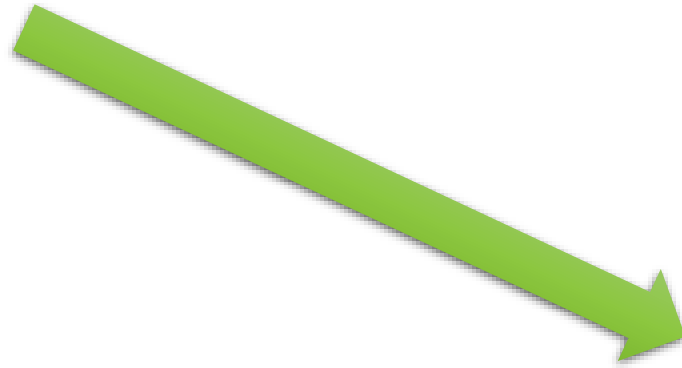
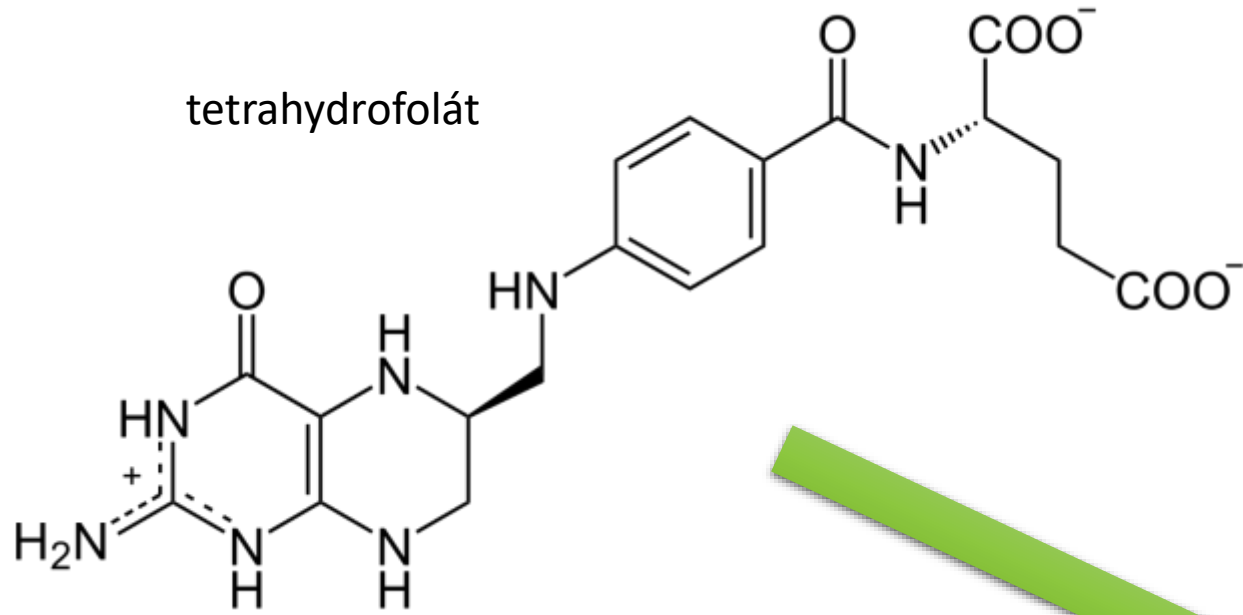
1. Odstranit polyglutamát
2. Zredukovat na tetrahydrofolát (THF)
3. Přeměnit na 5-methyl-THF

folát



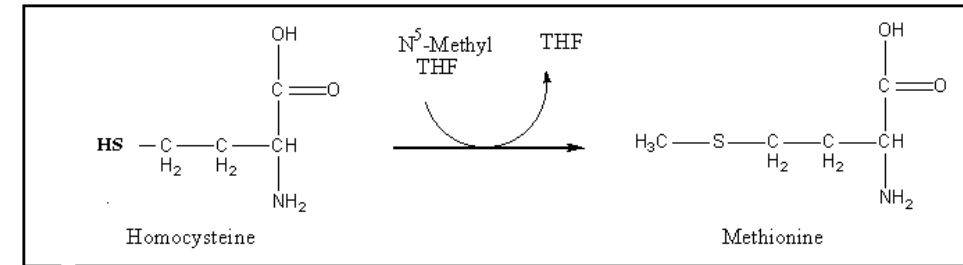
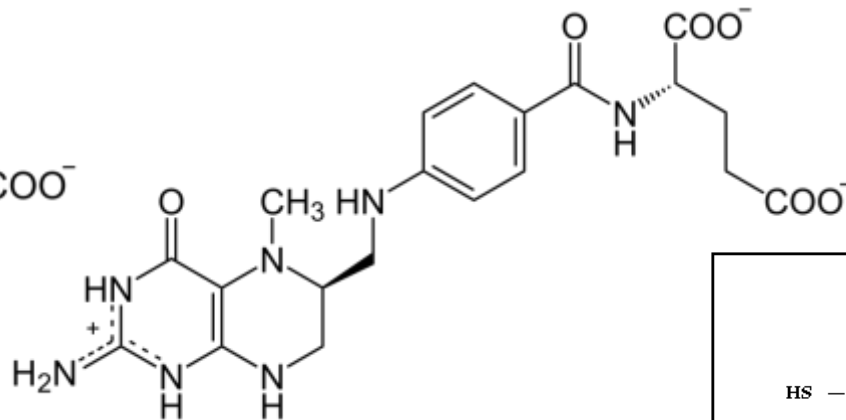
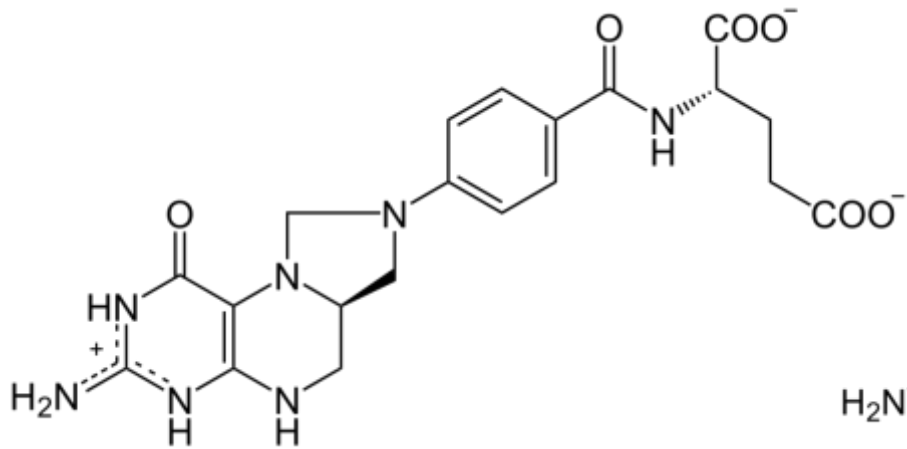
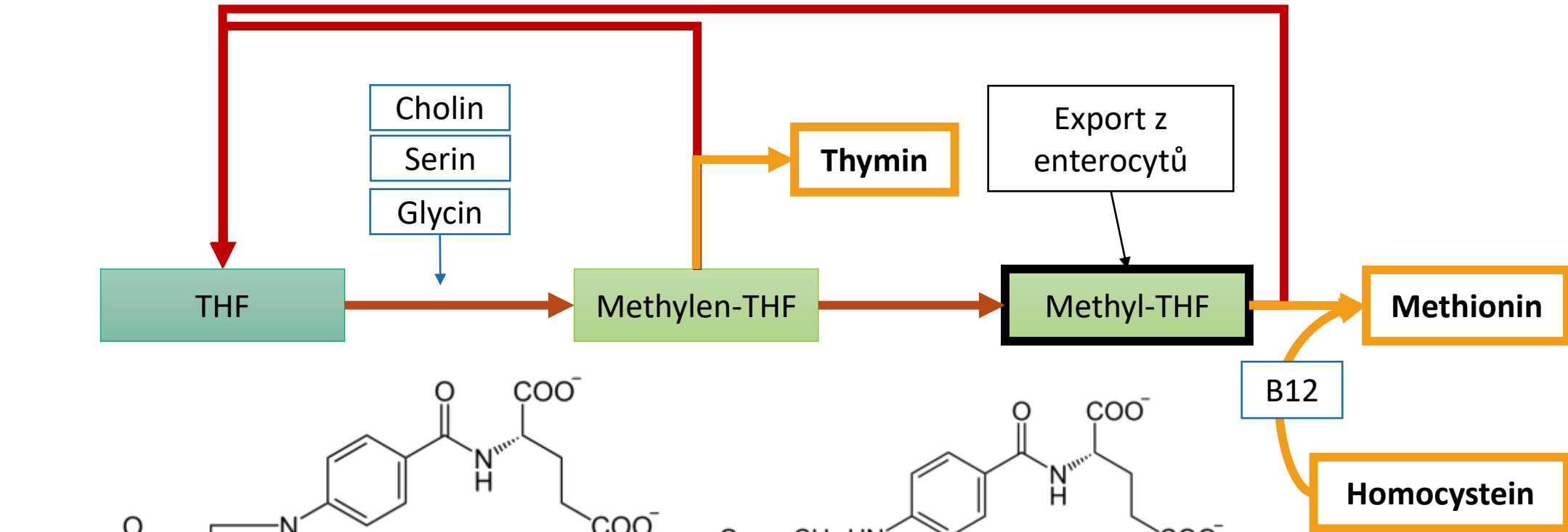
tetrahydrofolát

tetrahydrofolát

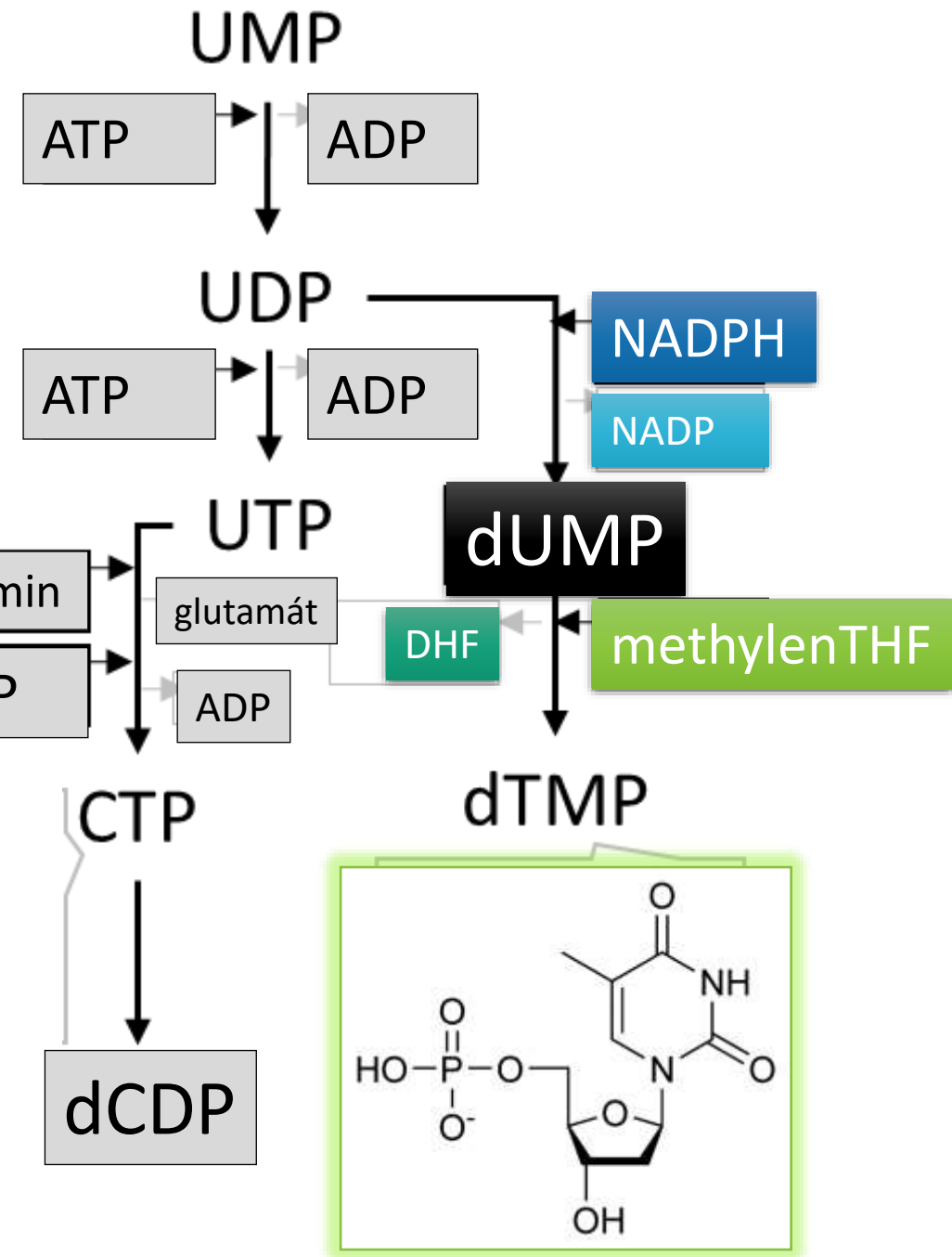
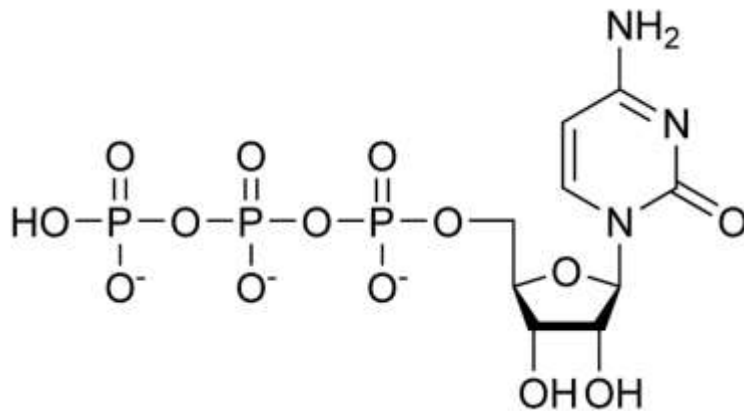
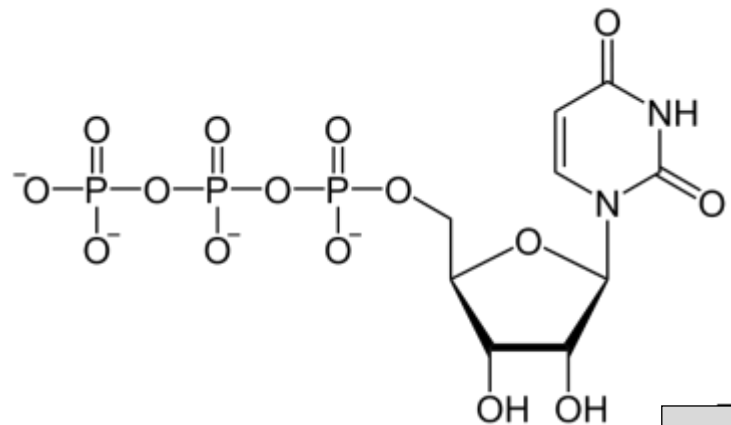


5-methyl-tetrahydrofolát

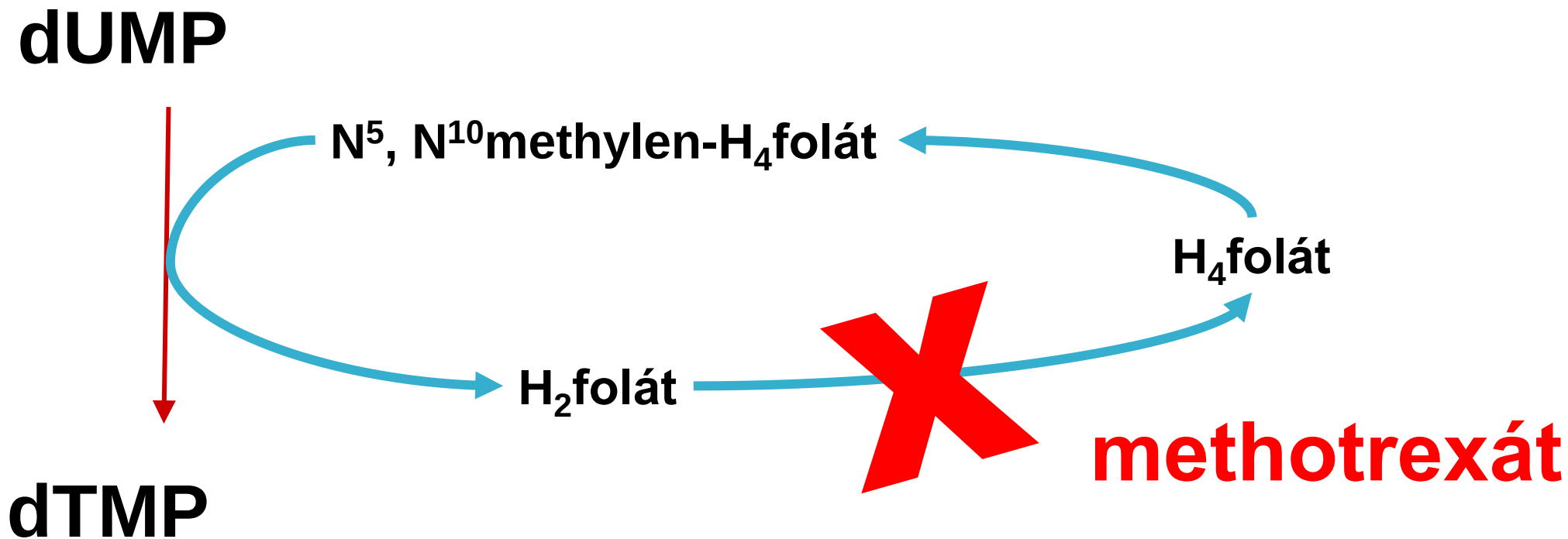
Folát a syntéza thyminu (DNA):



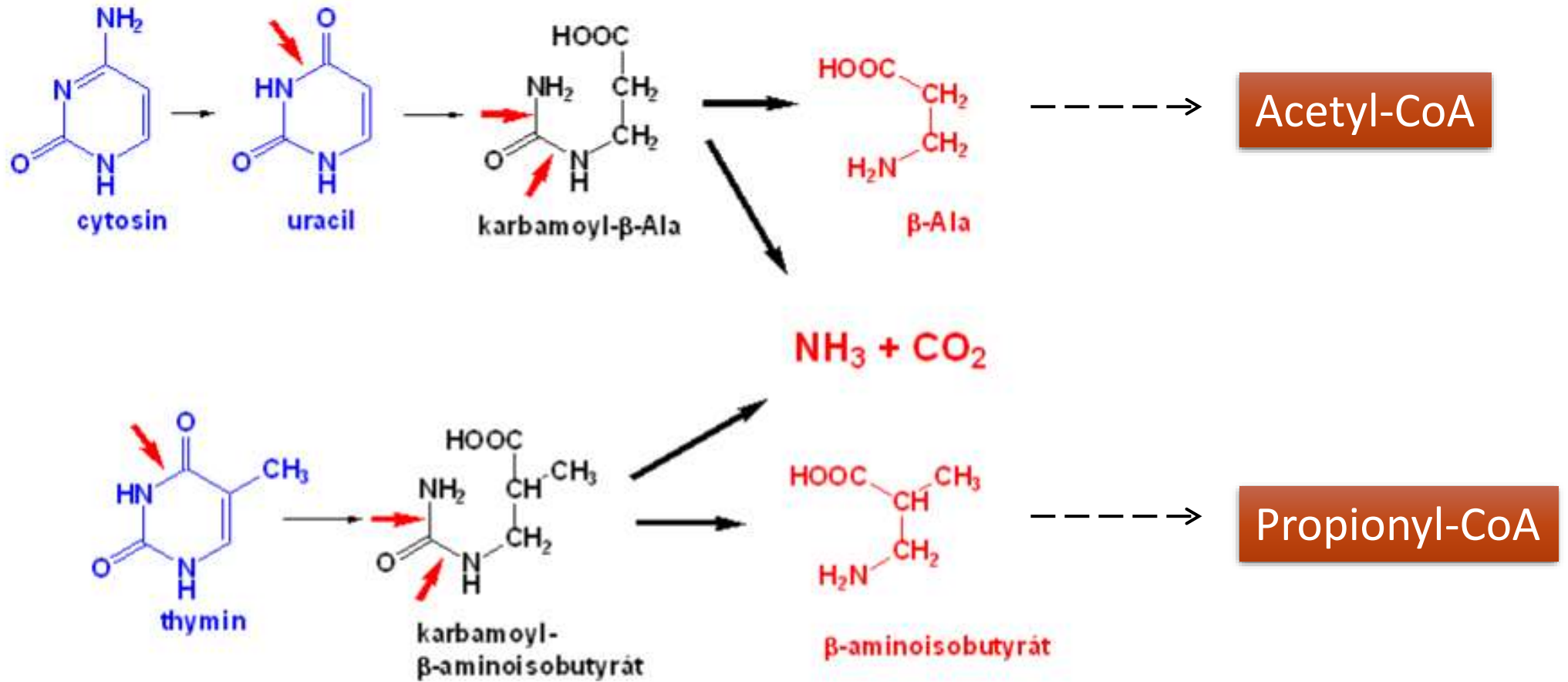
Pyrimidinové nukleotidy - syntéza:



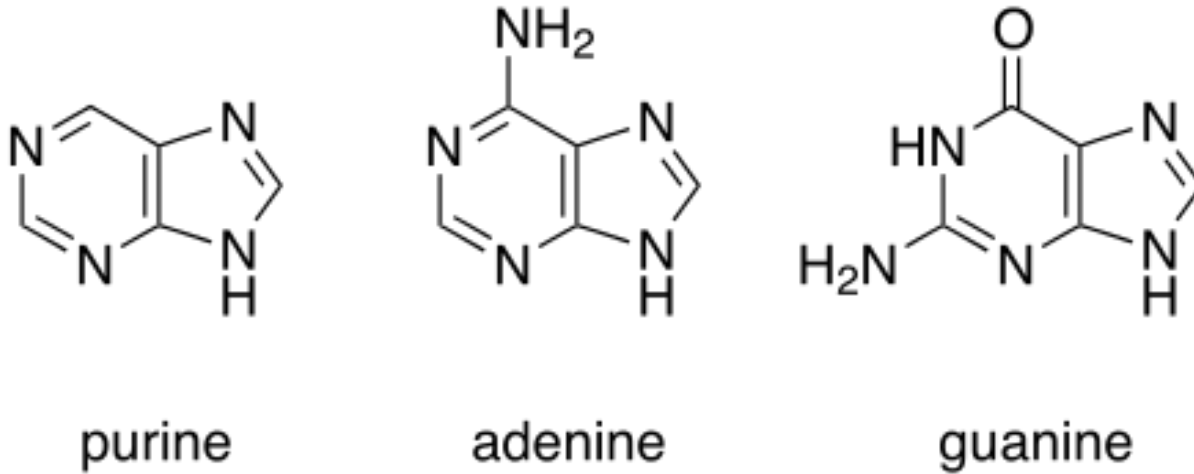
Syntéza thyminu



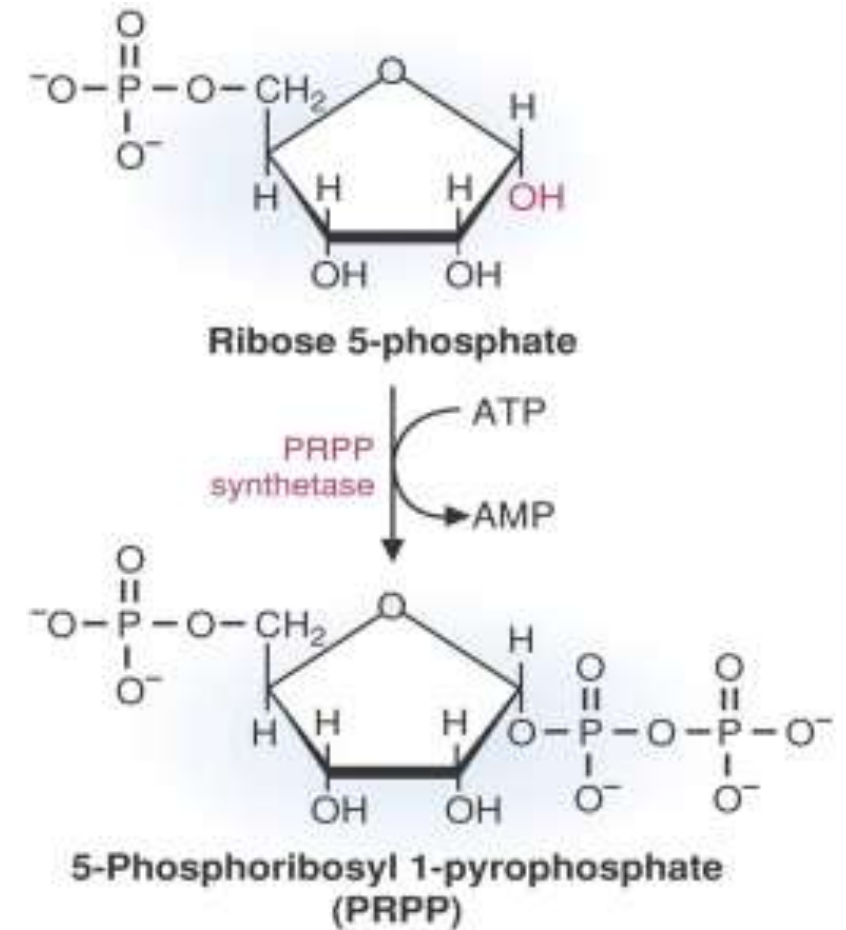
Degradace pyrimidinů



První krok syntézy purinů:



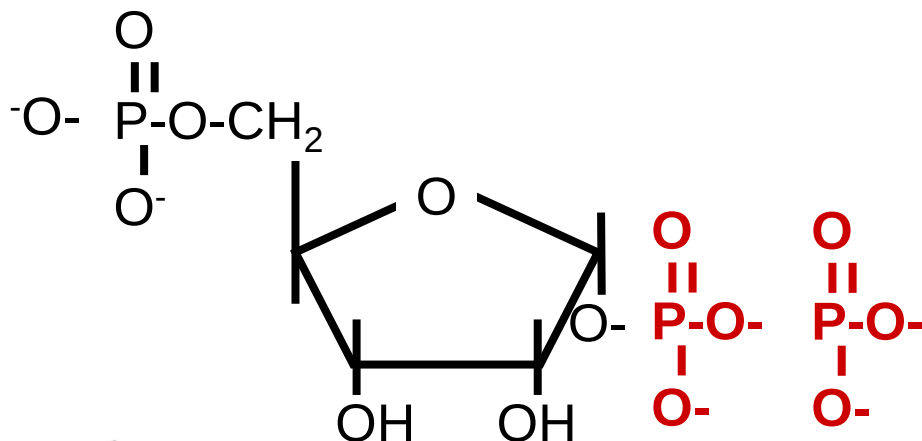
Superaktivace ribosy na PRPP =
fosforibosyl pyrofosfát



Syntéza purinů (IMP)

1. ribosa-5'-P

5'-fosforibosyl-1'-difosfát (**PRPP**)



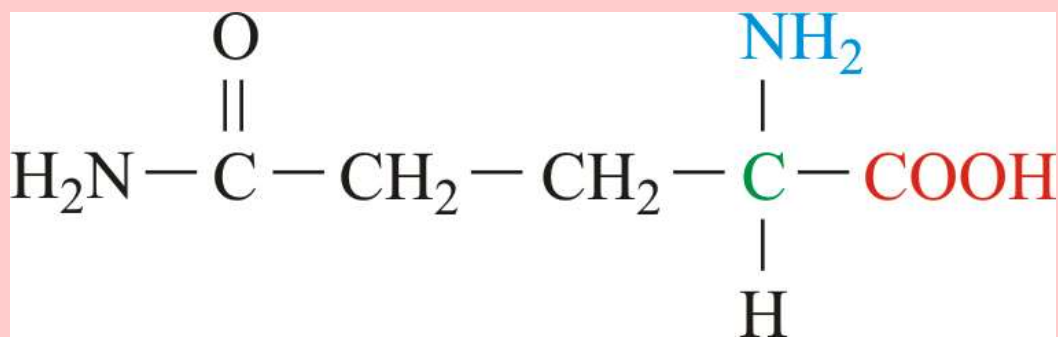
1. aktivace ribosy

2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)

1. ribosa-5'-P

5'-fosforibosyl-1'-difosfát (PRPP)



2. NH_3^+

PR

1. aktivace ribosy

2. reakce s glutaminem (GLN)

3. reakce s glycinem (GLY)

4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)

5. reakce s glutaminem (GLN)

6. uzavření imidazolového kruhu

7. karboxylace z karboxybiotinu

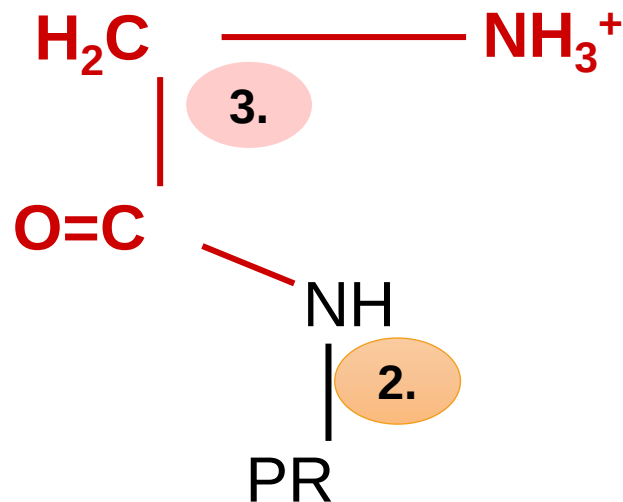
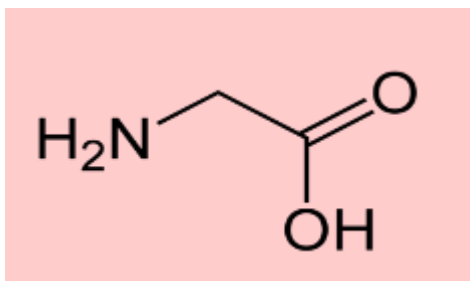
8. reakce s aspartátem (ASP)

9. uvolnění fumarátu

10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)

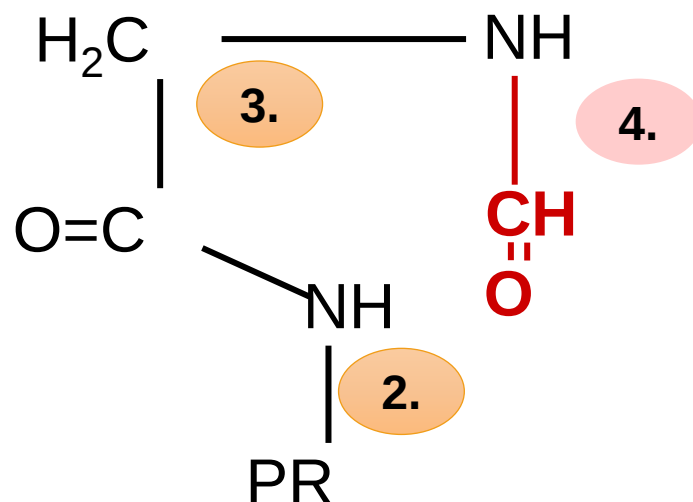
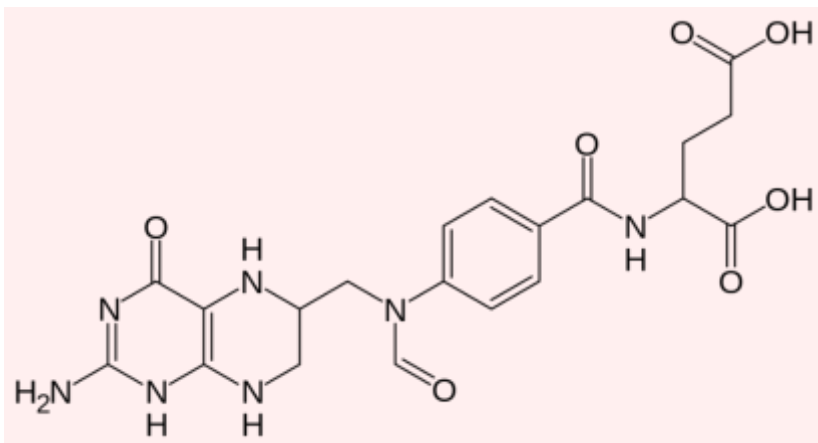
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)



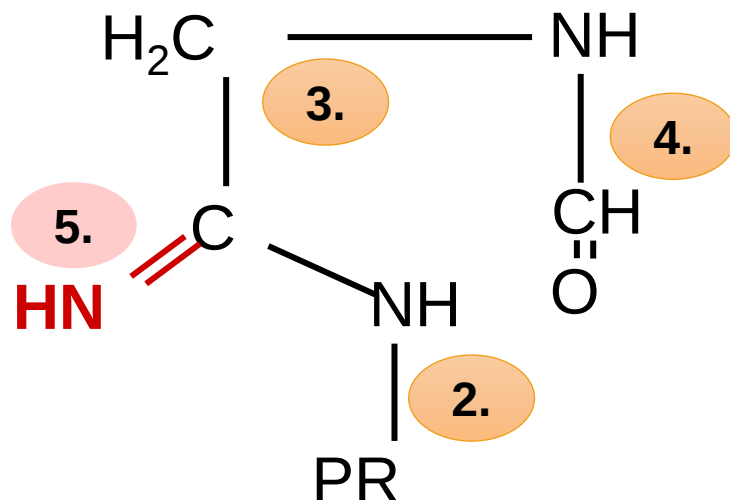
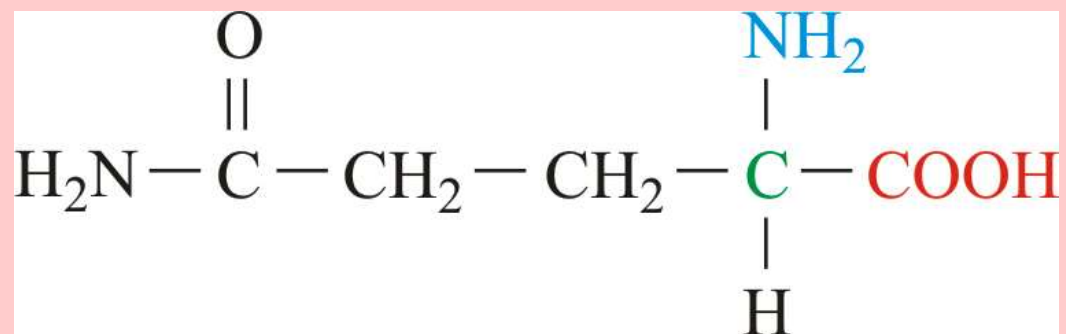
1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
- 3. reakce s glycinem (GLY)**
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)



1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
- 4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)**
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)

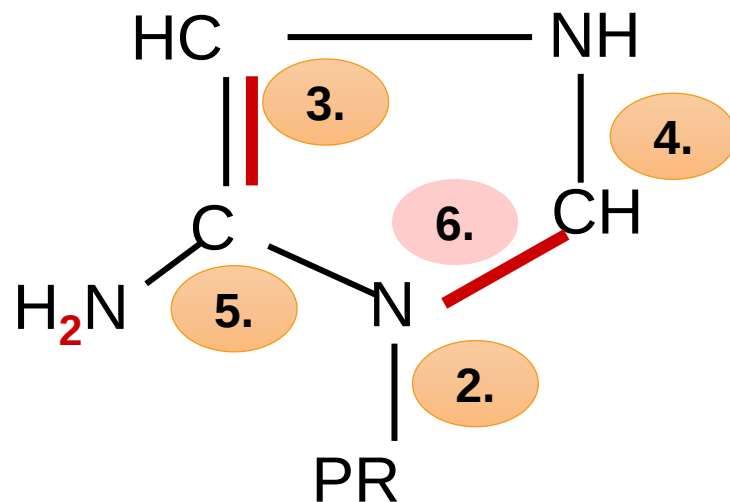


1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)

5. reakce s glutaminem (GLN)

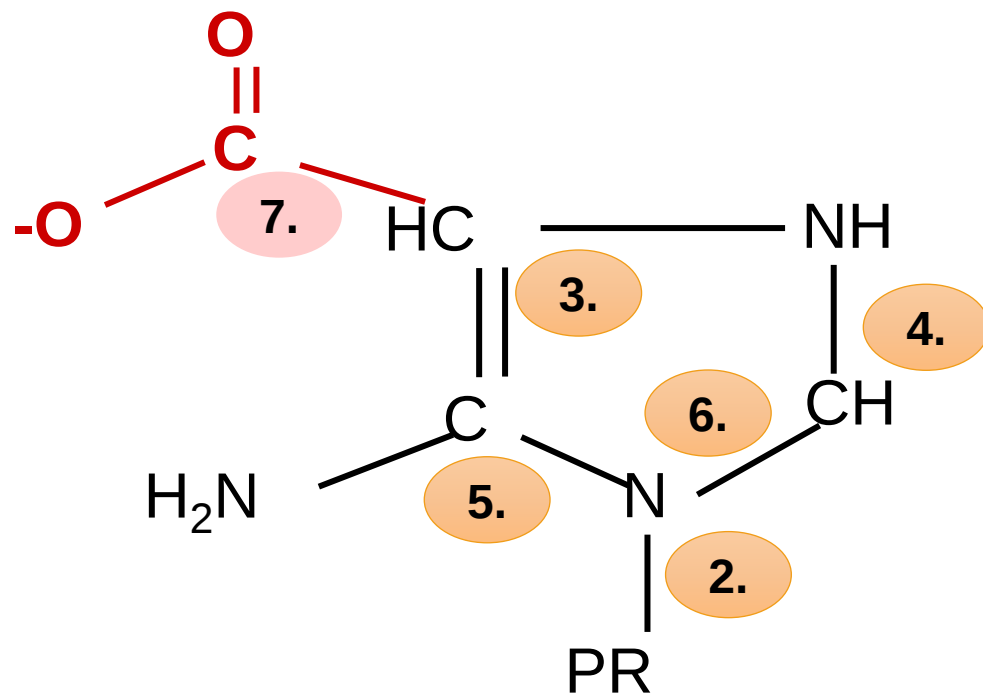
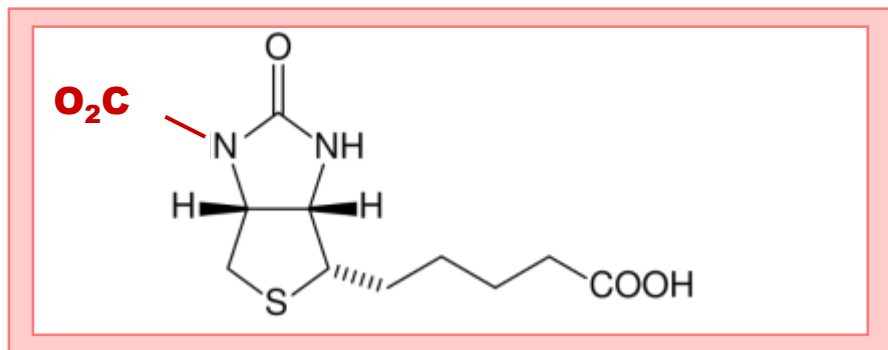
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)



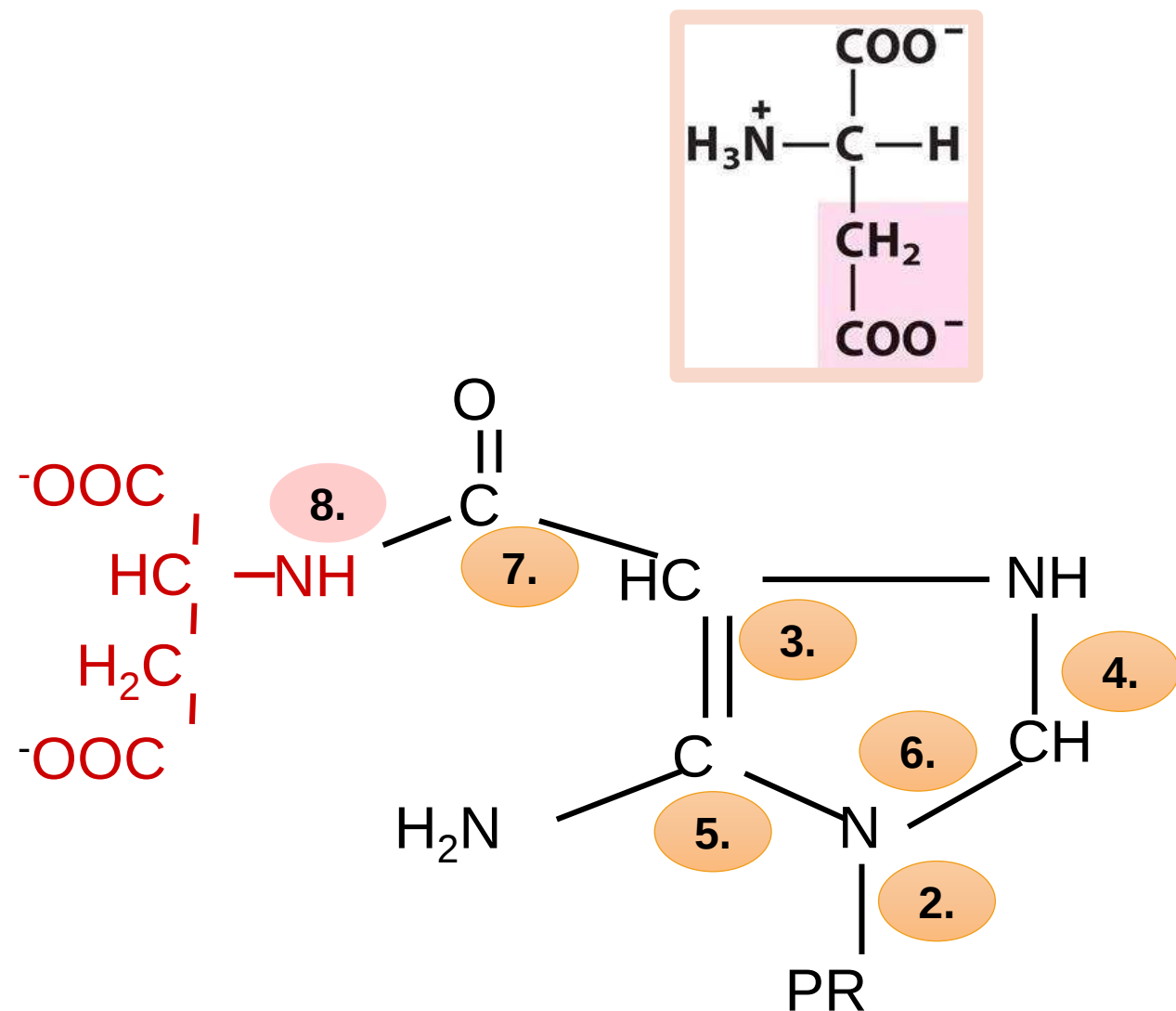
1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
- 6. uzavření imidazolového kruhu**
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)



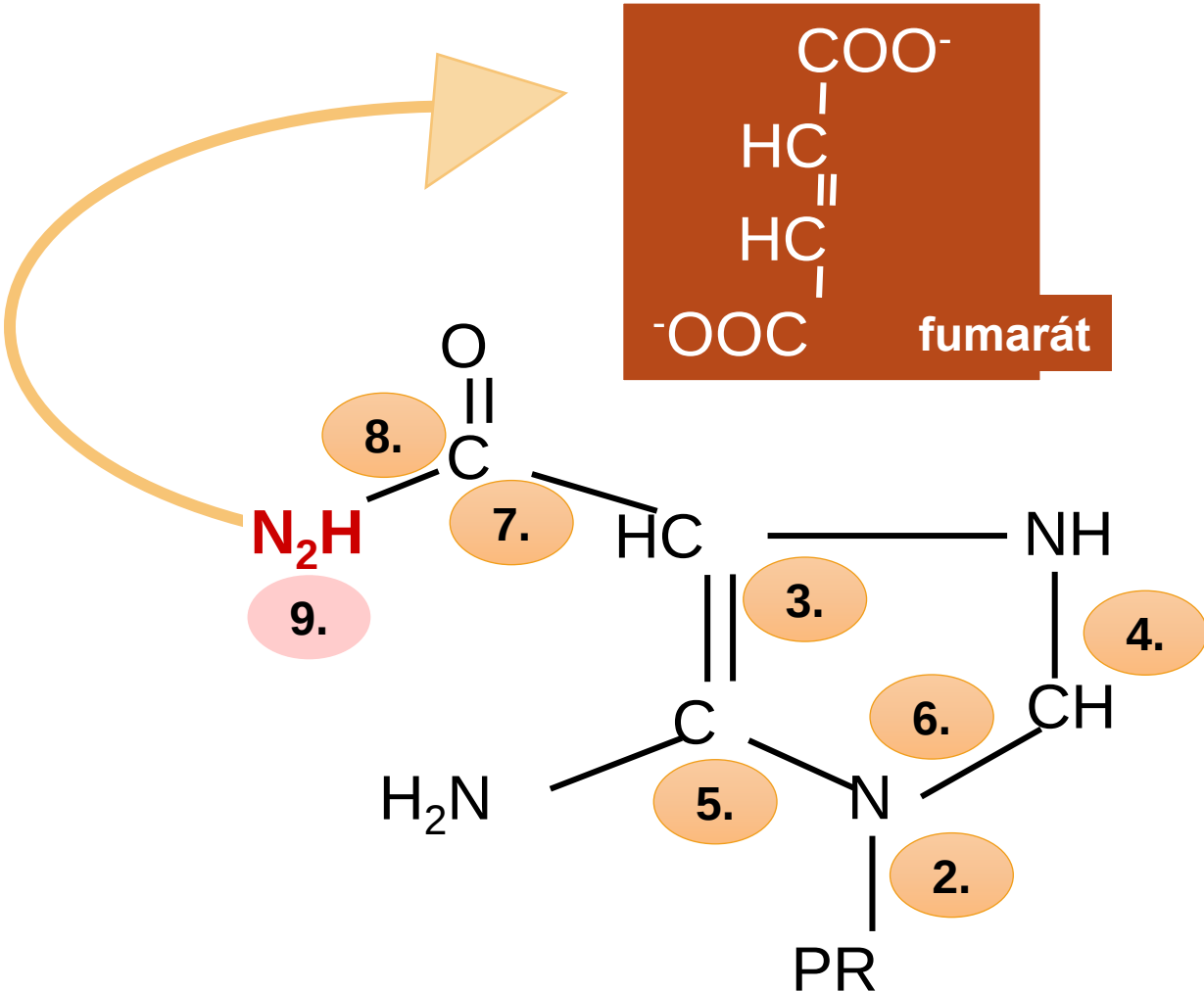
1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
- 7. karboxylace z karboxybiotinu**
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)



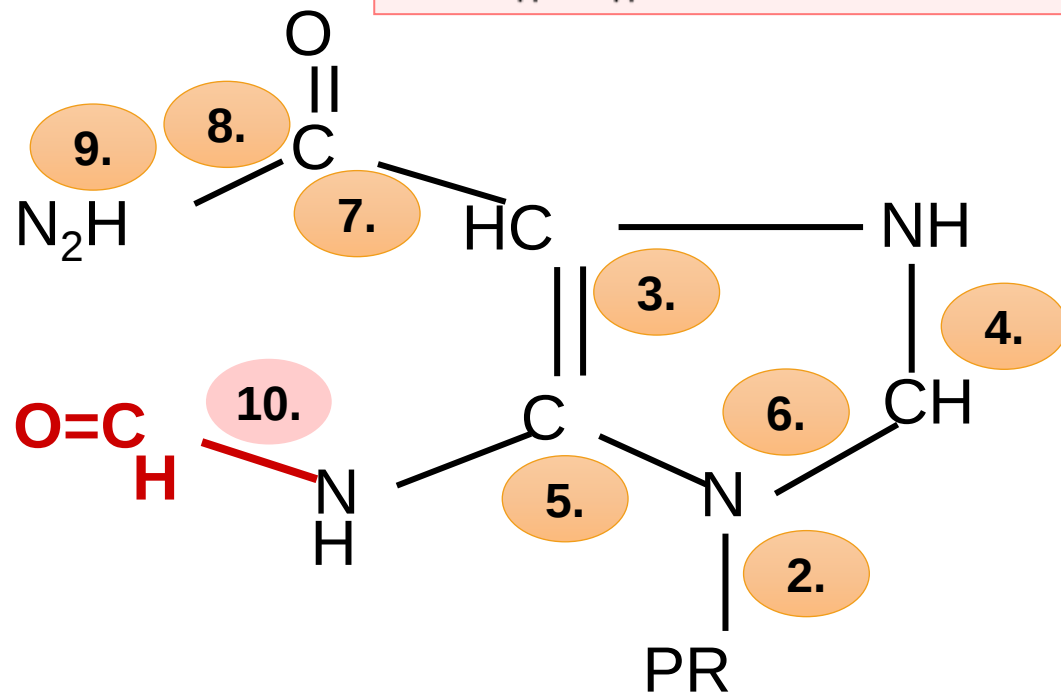
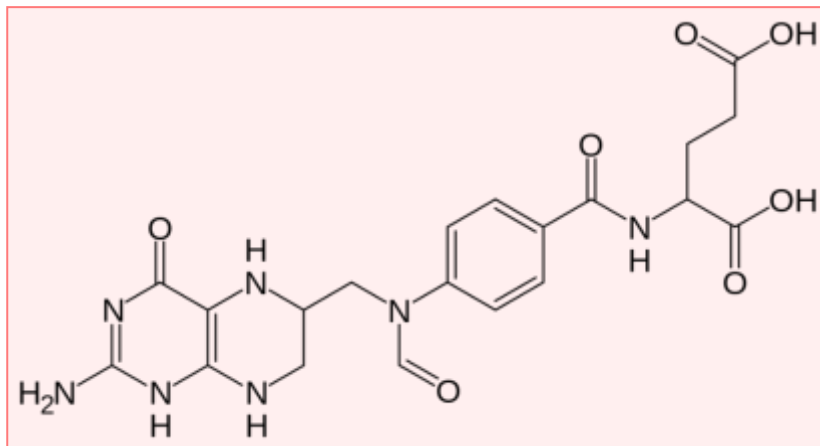
1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
- 8. reakce s aspartátem (ASP)**
9. uvolnění fumarátu
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)



1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
- 9. Uvolnění fumarátu**
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
11. uzavření heterocyklu ATP

Syntéza purinů (IMP)

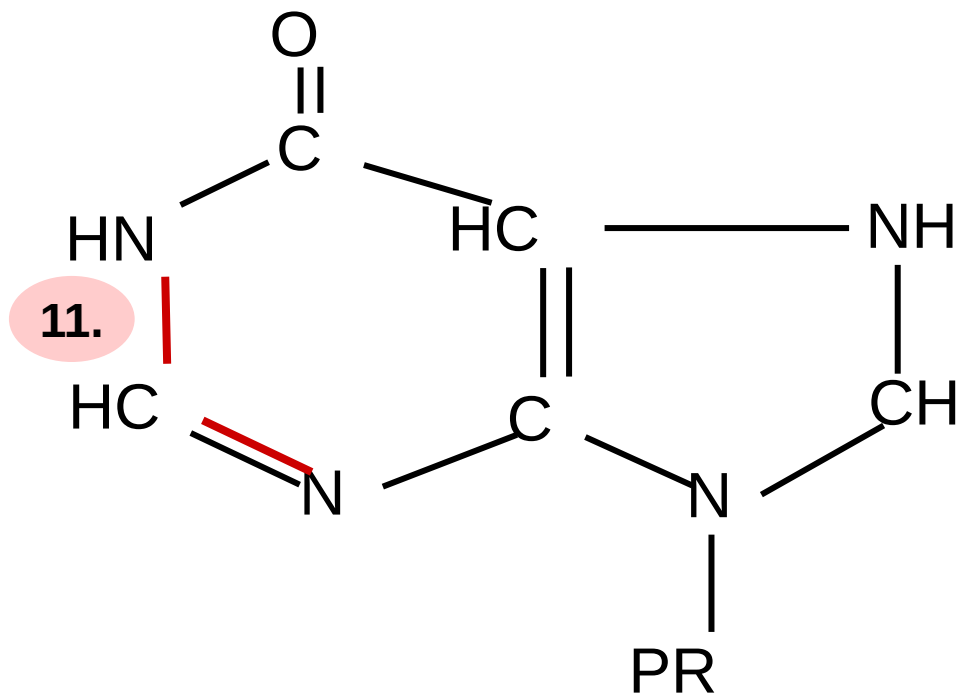


1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. reakce s aspartátem (ASP)

10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)

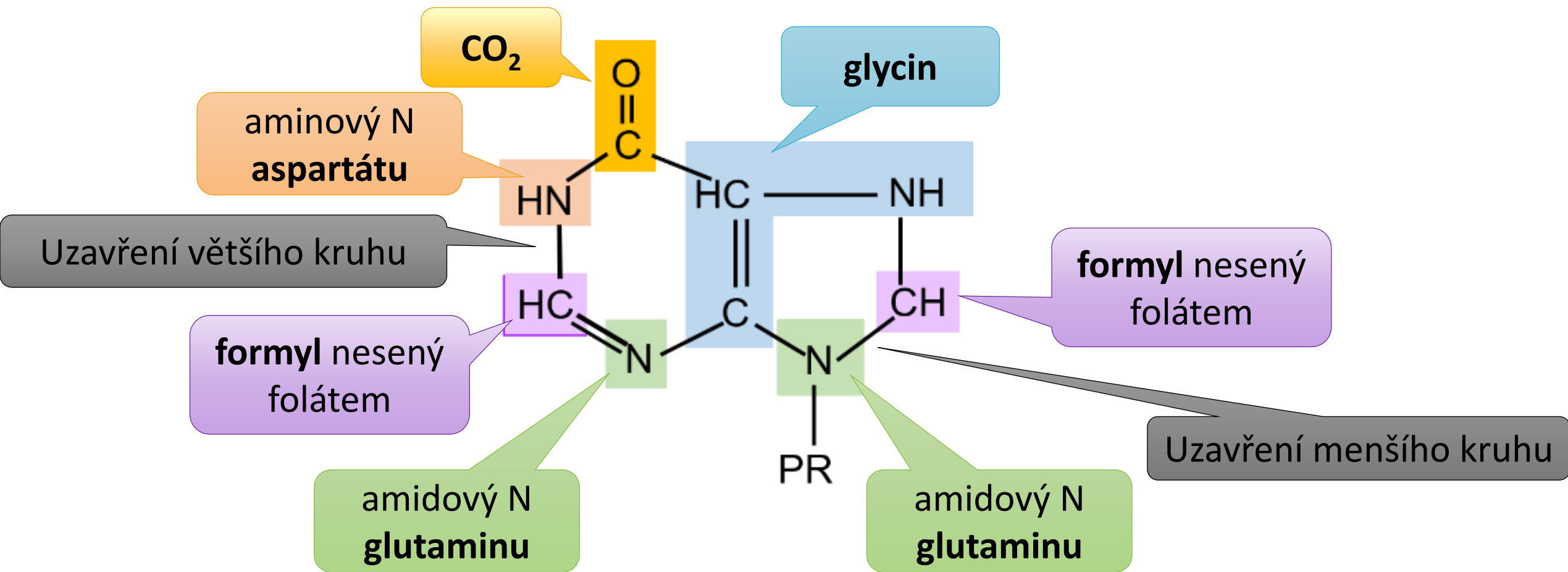
11. uzavření heterocyklu ATP

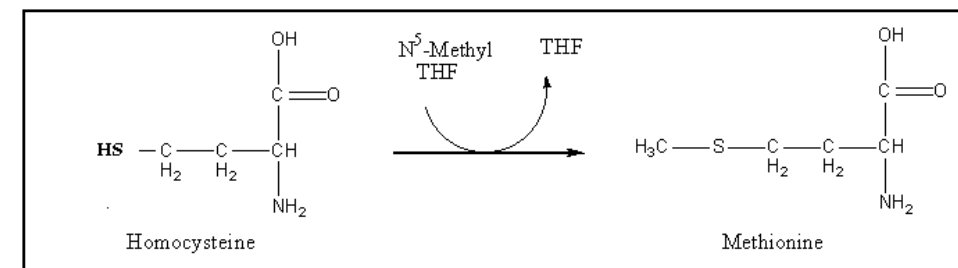
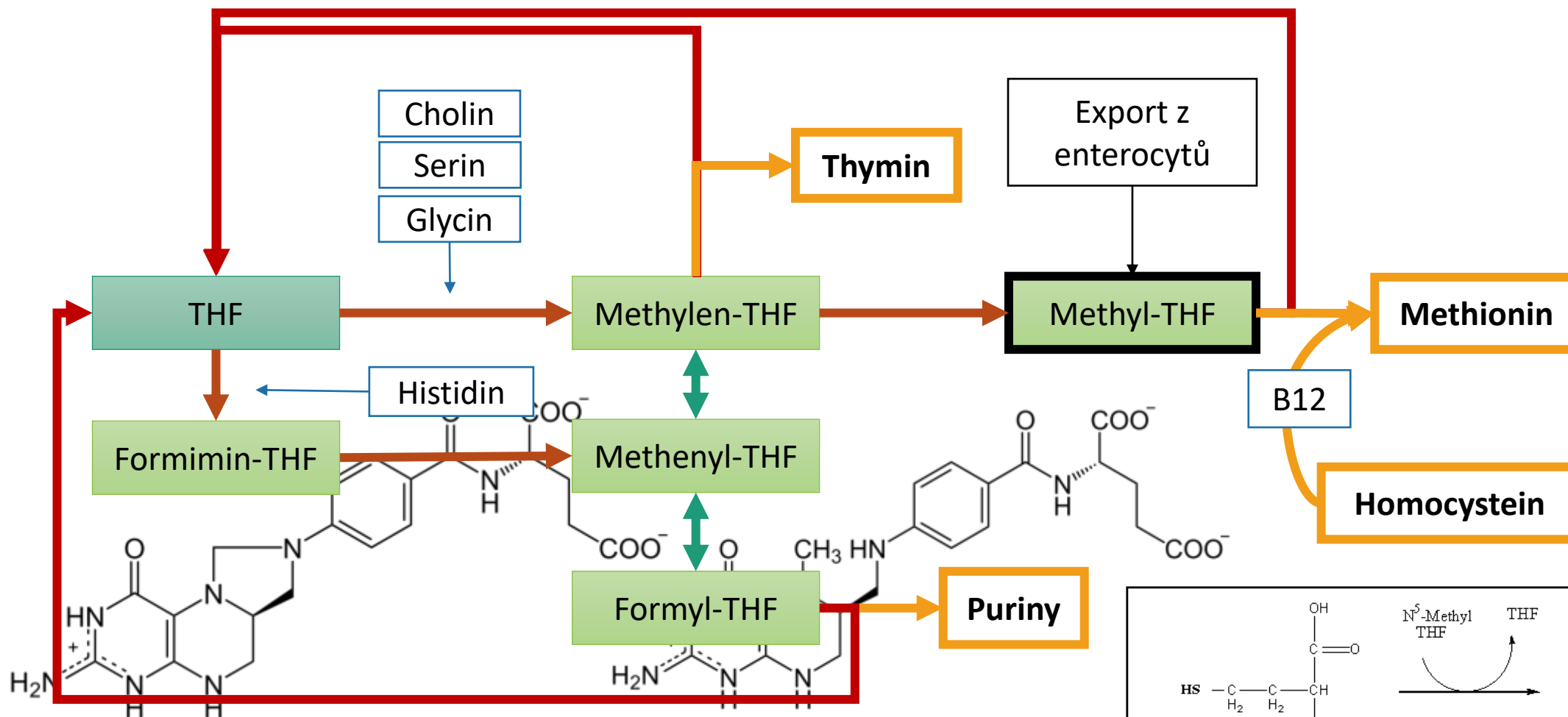
Syntéza purinů (IMP)



1. aktivace ribosy
2. reakce s glutaminem (GLN)
3. reakce s glycinem (GLY)
4. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)
5. reakce s glutaminem (GLN)
6. uzavření imidazolového kruhu
7. karboxylace z karboxybiotinu
8. reakce s aspartátem (ASP)
9. reakce s aspartátem (ASP)
10. reakce s tetrahydrofolátem (nesoucím formyl)

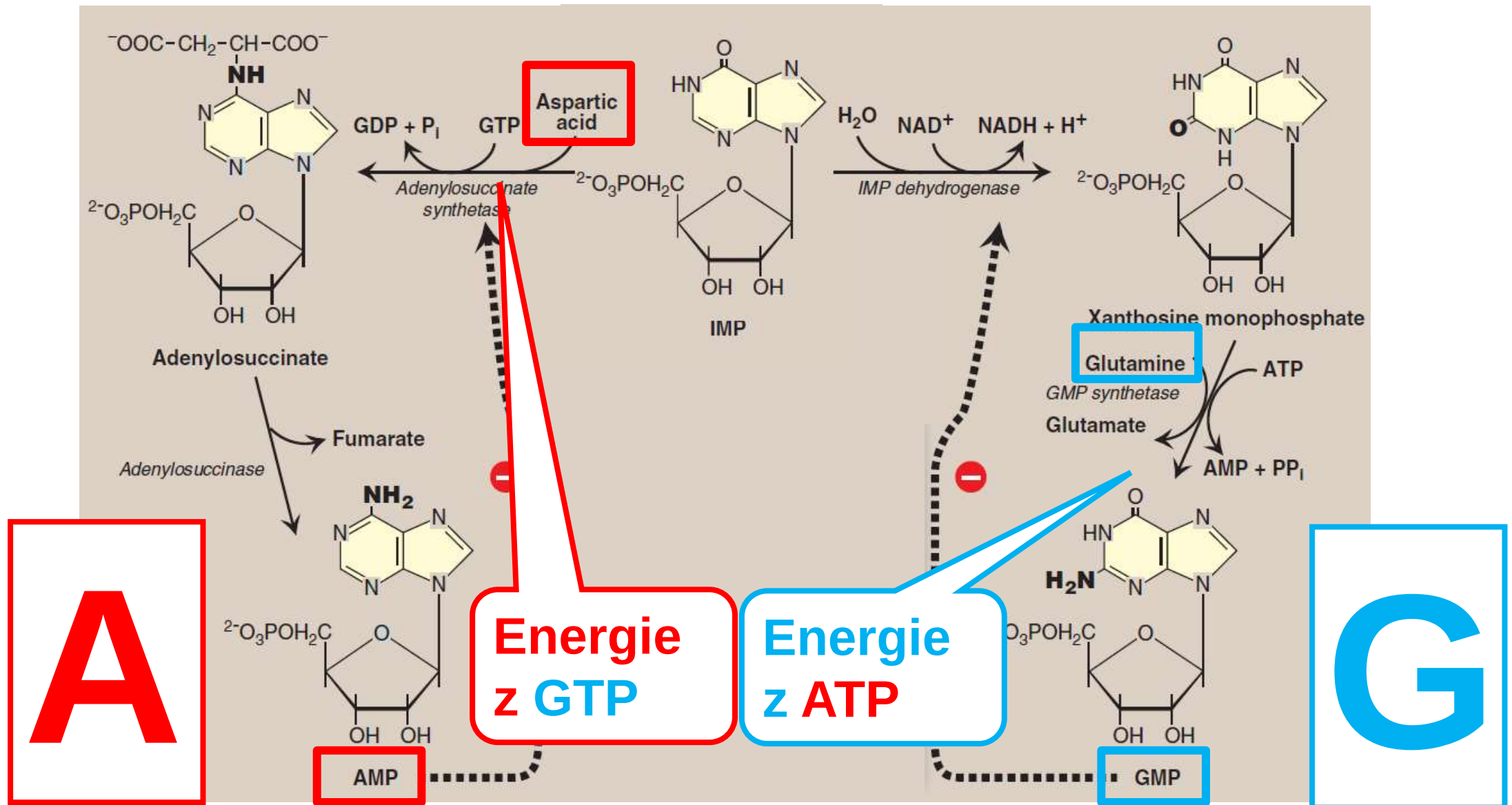
11. uzavření heterocyklu ATP





AMP a GMP?

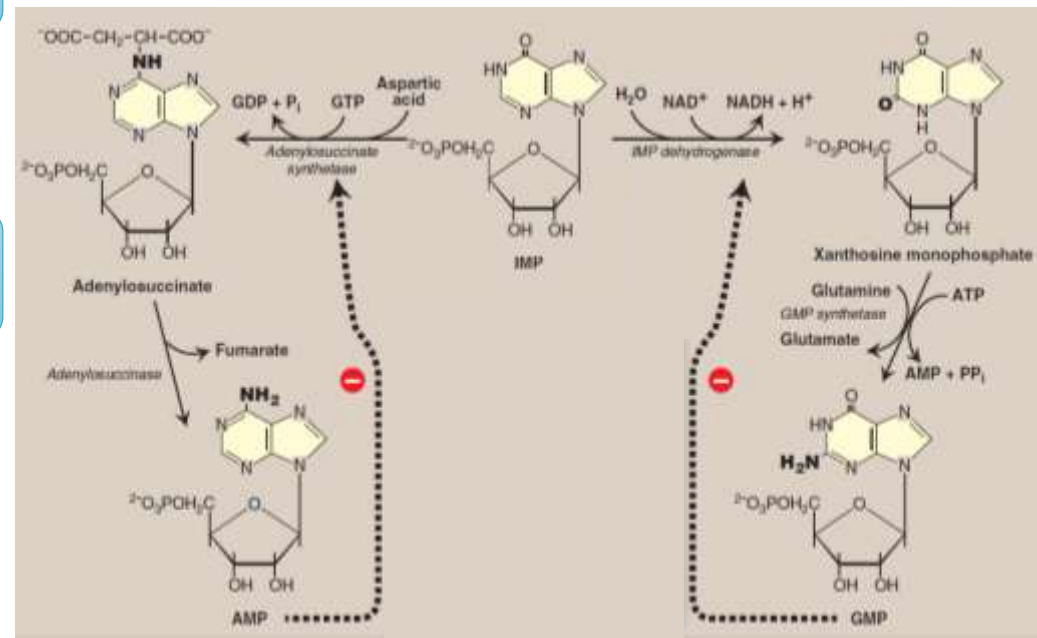
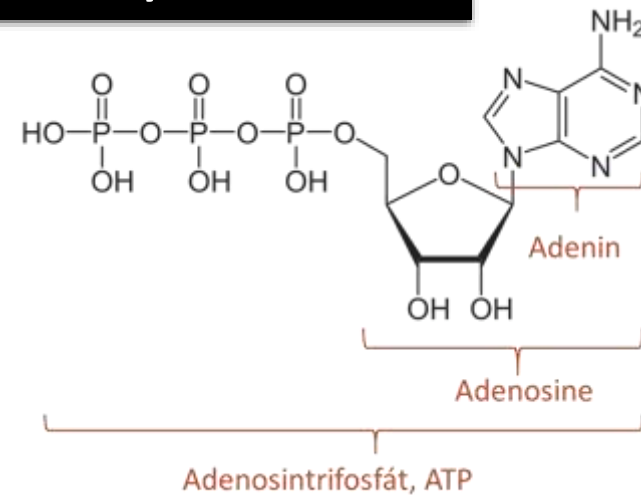
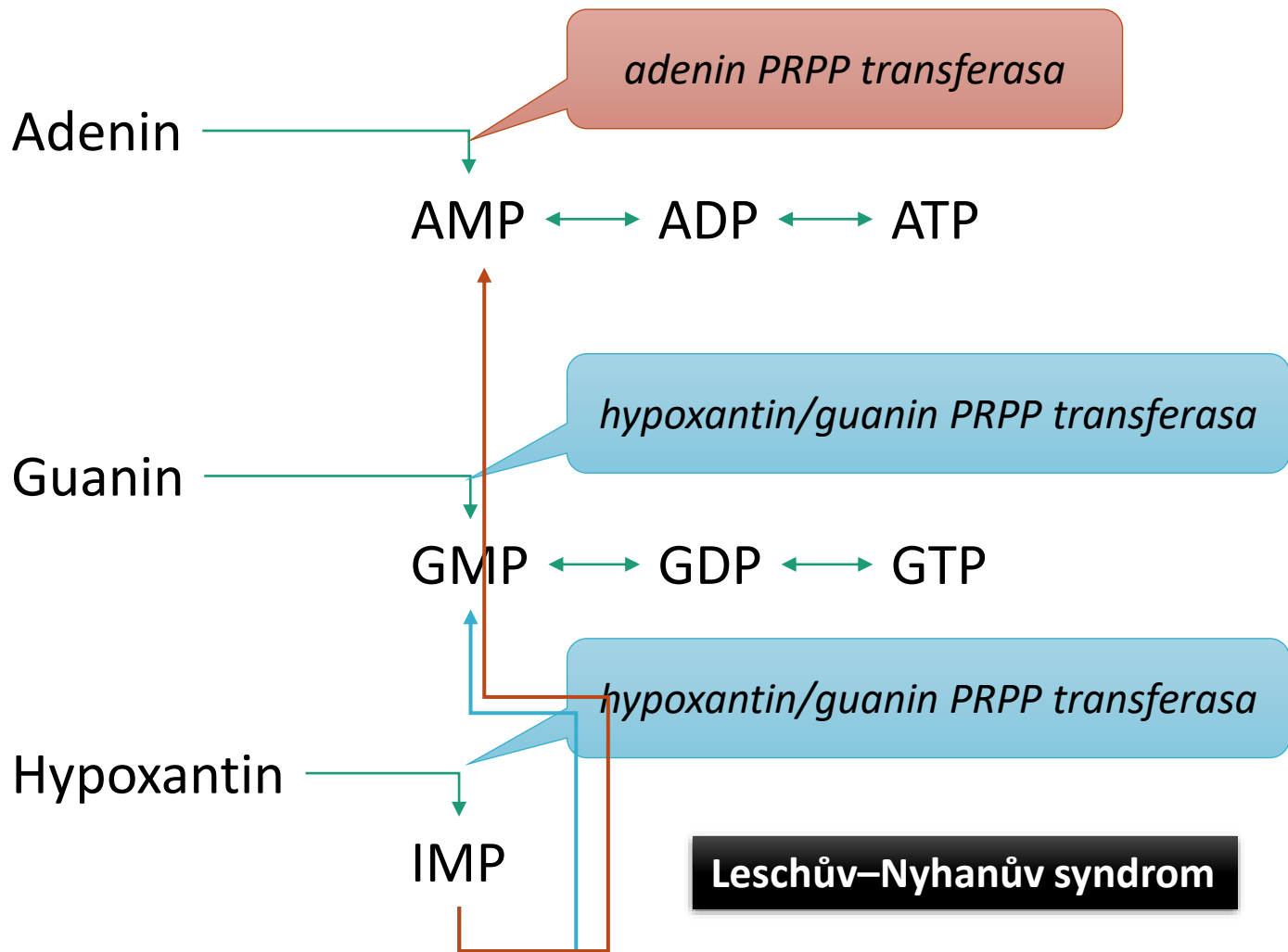
Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry



Salvage pathway

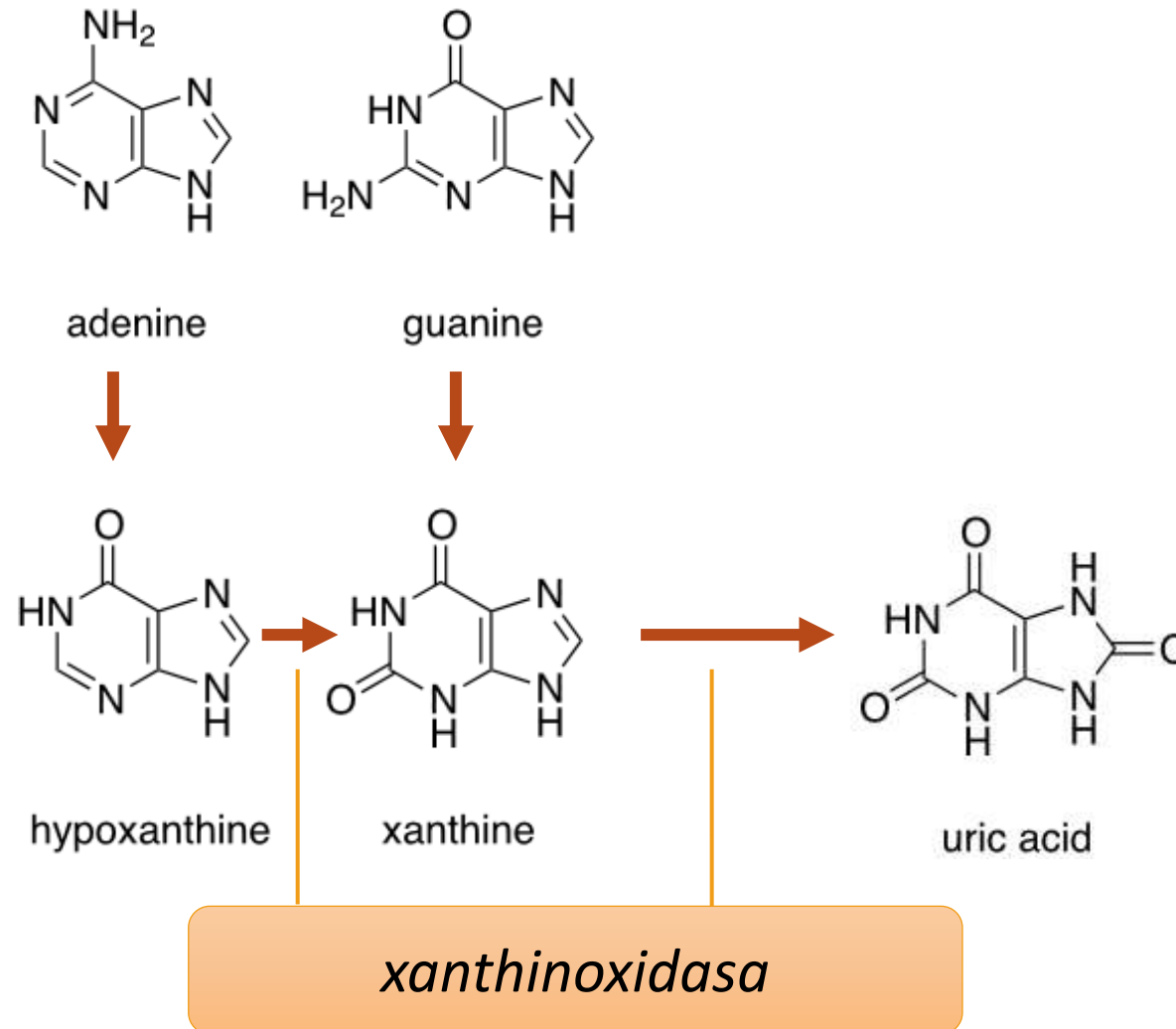
Kryje 90% potřeby

Většina volných purinových bazí se nedegraduje, ale recykluje zpět na nukleotidy.



Leschův–Nyhanův syndrom

Degradace purinů



Jsou-li k dispozici volné purinové nukleobáze (opravy a degradace NK a kofaktorů, potrava), nukleotidy se tvoří z nich (salvage pathway).

Nejsou-li k dispozici lze je tvořit **de novo** přidáváním atomů a skupin na aktivovanou ribózu za vzniku **IMP**. Je potřeba složitý aparát variant **kyseliny listové**.

Konečným produktem katabolismu purinů je **kyselina močová**. Hyperurikémie!

I pyrimidinové nukleobáze lze recyklovat.

Nejsou-li k dispozici lze je tvořit de novo, nejprve se sestaví heterocyklus – **orotát**, pak se přidá aktivovaná ribóza.

K syntéze **thyminu** je potřeba složitý aparát zahrnující varianty **kyseliny listové**.

Deoxyribóza vzniká redukcí ribózy pomocí sady enzymů (-SH, -SeH) využívajících **NADPH** jako donor vodíku.