

BIOΧΗΜΕΙΑ II

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ
ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Οι **πουρινικές και πυριμιδινικές βάσεις**, αλλά και τα νουκλεοτίδια ως παράγωγά τους, έχουν πολλές λειτουργίες σε διάφορες βιοχημικές διεργασίες:

- Αποτελούν ενεργοποιημένα πρόδρομα μόρια για τη βιοσύνθεση των νουκλεϊνικών οξέων DNA και RNA
- Αποτελούν δομικά τμήματα πολλών συνενζύμων (NADH, FAD, και CoASH)
- Αποτελούν δομικά τμήματα των ενεργοποιημένων ενδιάμεσων σε πολλές βιοσυνθέσεις (UDP-γλυκόζη για τη βιοσύνθεση γλυκογόνου, CDP-διακυλογλυκερόλη για τη βιοσύνθεση φωσφογλυκερολιποειδών, S-αδενοσυλομεθειονίνη για τη μεταφορά μεθυλομάδων)
- Συμμετέχουν σε πολλά στάδια του διάμεσου μεταβολισμού ως συνυποστρώματα (συνένζυμα) ή/και ως αλλοστερικοί τροποποιητές (ATP, ADP, και AMP) πολλών ενζύμων
- Δρουν ως δεύτερα μηνύματα

ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Όλοι οι ζώντες οργανισμοί (εκτός από μερικά είδη βακτηρίων) μπορούν να συνθέτουν νουκλεϊνικά οξέα τις βάσεις της πουρίνης και πυριμιδίνης, **χωρίς έτσι να είναι απαραίτητα συστατικά της τροφής.**
- Τα νουκλεϊνικά οξέα από τα τρόφιμα **καταβολίζονται** (από δεοξυριβονουκλεάσες, ριβονουκλεάσες που εκκρίνονται από την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος μαζί με τα πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα), **μέσω της πέψης σε μορφές που μπορούν να μετατραπούν σε νουκλεοτίδια.**
- Τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (μέσω δραστηριότητας αλκαλικής φωσφατάσης) μετατρέπουν τα νουκλεοτίδια σε νουκλεοζίτες και στη συνέχεια (μέσω άλλων ενζύμων) μεταβολίζουν τους νουκλεοζίτες προς ουρικό οξύ ή επαναχρησιμοποιούν τους νουκλεοζίτες (μέσω πορειών διάσωσης) για τις ίδιες τις ανάγκες τους.

Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι **η πρόσληψη πουρινών και πυριμιδινών από την τροφή αν και λαμβάνει χώρα είναι μικρή**, καθώς η πλειονότητα των νουκλεϊνικών οξέων μεταβολίζονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου **και μόλις το 5% των νουκλεοτιδίων από την πέψη της τροφής εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος είτε ως ελεύθερη βάση είτε ως νουκλεοζίτης.**

ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (ΙΟΥΡΑΚ) ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ ΝΟΥΚΛΕΪΝΙΚΩΝ ΒΑΣΕΩΝ ΤΟΥ DNA-RNA

Είδος βάσης	Νουκλεϊνική βάση		Νουκλεοζίτης (nucleoside) N-γλυκοζιτικός δεσμός του C-1' της ριβόζης και του N-9 των πουρινών ή N-1 των πυριμιδινών ↓ βάση+(δεοξυ)ριβόζη		Νουκλεοτίδια (nucleotide)					
					Μono-φωσφορικά		Δι-φωσφορικά		Τρι-φωσφορικά	
					Εστερικός δεσμός του C-5' της ριβόζης και του φωσφορικού οξέος ↓ βάση+(δεοξυ)ριβόζη+P		βάση+(δεοξυ)ριβόζη+P+P		βάση+(δεοξυ)ριβόζη+P+P+P	
	Όνομα	Συμβολισμός	Όνομα	Συμβολισμός	Όνομα	Συμβολισμός	Όνομα	Συμβολισμός	Όνομα	Συμβολισμός
Πουρίνη	Αδενίνη Γουανίνη Ξανθίνη Υποξανθίνη	Ade Gua Xan Hyp	(δεοξυ)Αδενοσίνη (δεοξυ)Γουανοσίνη (δεοξυ)Ξανθοσίνη (δεοξυ)Ινοσίνη	(d)A (d)G (d)X (d)I	(δεοξυ)Αδενυλικό οξύ* (δεοξυ)Γουανυλικό οξύ (δεοξυ)Ξανθυλικό οξύ (δεοξυ)Ινοσινικό οξύ	(d)AMP (d)GMP (d)XMP (d)IMP	(δεοξυ)Διφωσφορική Αδενοσίνη** (δεοξυ)Διφωσφορική Γουανοσίνη (δεοξυ)Διφωσφορική Ξανθοσίνη (δεοξυ)Διφωσφορική Ινοσίνη	(d)ADP (d)GDP (d)XDP (d)IDP	(δεοξυ)Τριφωσφορική Αδενοσίνη*** (δεοξυ)Τριφωσφορική Γουανοσίνη (δεοξυ)Τριφωσφορική Ξανθοσίνη (δεοξυ)Τριφωσφορική Ινοσίνη	(d)ATP (d)GTP (d)XTP (d)ITP
Πυριμιδίνη	Κυτοσίνη Οροτικό Ουρακίλη Θυμίνη	Cyt Oro Ura Thy	(δεοξυ)Κυτιδίνη (δεοξυ)Οροπιδίνη (δεοξυ)Ουριδίνη Ριβοζυλο-θυμίνη Θυμιδίνη	(d)C (d)O (d)U T dT	(δεοξυ)Κυτιδυλικό οξύ (δεοξυ)Οροτιδυλικό οξύ (δεοξυ)Ουριδυλικό οξύ Ριβοθυμιδυλικό οξύ Θυμιδυλικό οξύ	(d)CMP (d)OMP (d)UMP TMP dTMP	(δεοξυ)Διφωσφορική Κυτιδίνη (δεοξυ)Διφωσφορική Οροτιδίνη (δεοξυ)Διφωσφορική Ουριδίνη Διφωσφορική Ριβοζυλοθυμίνη Διφωσφορική Θυμιδίνη	(d)CDP (d)ODP (d)UDP TDP dTDP	(δεοξυ) Τριφωσφορική Κυτιδίνη (δεοξυ) Τριφωσφορική Οροτιδίνη (δεοξυ) Τριφωσφορική Ουριδίνη Τριφωσφορική Ριβοζυλοθυμίνη Τριφωσφορική Θυμιδίνη	(d)CTP (d)OTP (d)UTP TTP dTTP

* Μονοφωσφορική αδενοσίνη ή Αδενοσινο-μονοφωσφορικό οξύ. Με ανάλογο τρόπο η ονοματολογία και των άλλων μονοφωσφορικών νουκλεοτιδίων

** Αδενοσινο-διφωσφορικό οξύ
Με ανάλογο τρόπο η ονοματολογία και των άλλων δι-φωσφορικών νουκλεοτιδίων

*** Αδενοσινο-τριφωσφορικό οξύ
Με ανάλογο τρόπο η ονοματολογία και των άλλων τρι-φωσφορικών νουκλεοτιδίων

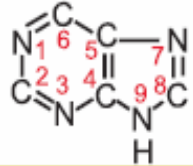
Παράγωγα των πουρινικών και πυριμιδινικών βάσεων

Τα παράγωγα τους βιοσυντίθενται μέσω δύο οδών

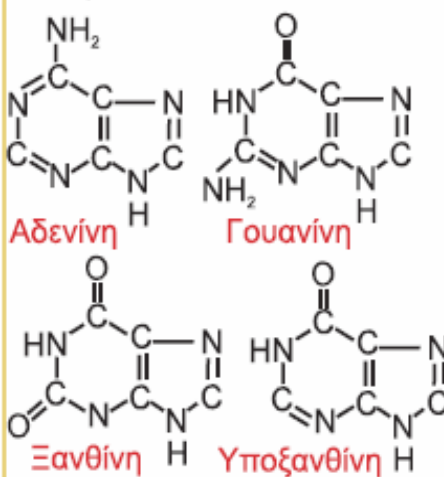
- είτε **εξ υπ' αρχής (de novo)** (στο ήπαρ και σε ένα βαθμό στον εγκέφαλο, στα ουδετερόφιλα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος)
- είτε μέσω των **πορειών διάσωσης** από προϋπάρχουσες βάσεις.

ΠΟΥΡΙΝΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

ΣΚΕΛΕΤΟΣ ΠΟΥΡΙΝΗΣ

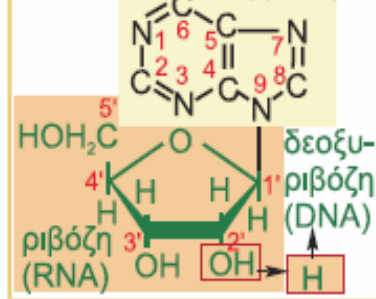


ΠΟΥΡΙΝΙΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ



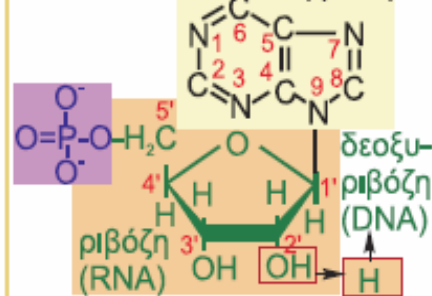
ΝΟΥΚΛΕΟΖΙΤΗΣ

πουρινική βάση



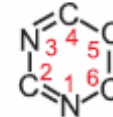
ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟ

πουρινική βάση

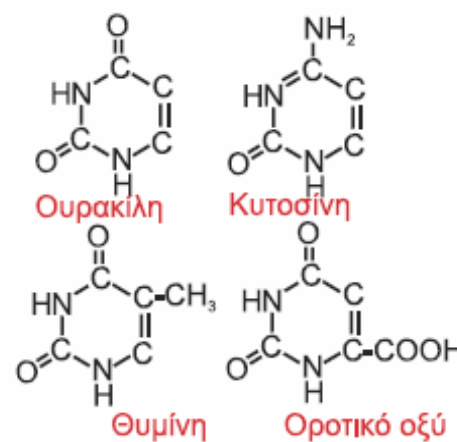


ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

ΣΚΕΛΕΤΟΣ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΗΣ

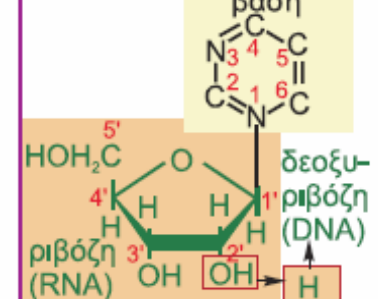


ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΕΣ ΒΑΣΕΙΣ



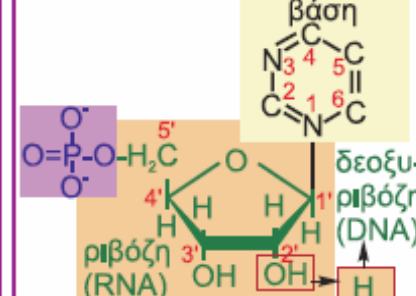
ΝΟΥΚΛΕΟΖΙΤΗΣ

πυριμιδινική βάση



ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟ

πυριμιδινική βάση

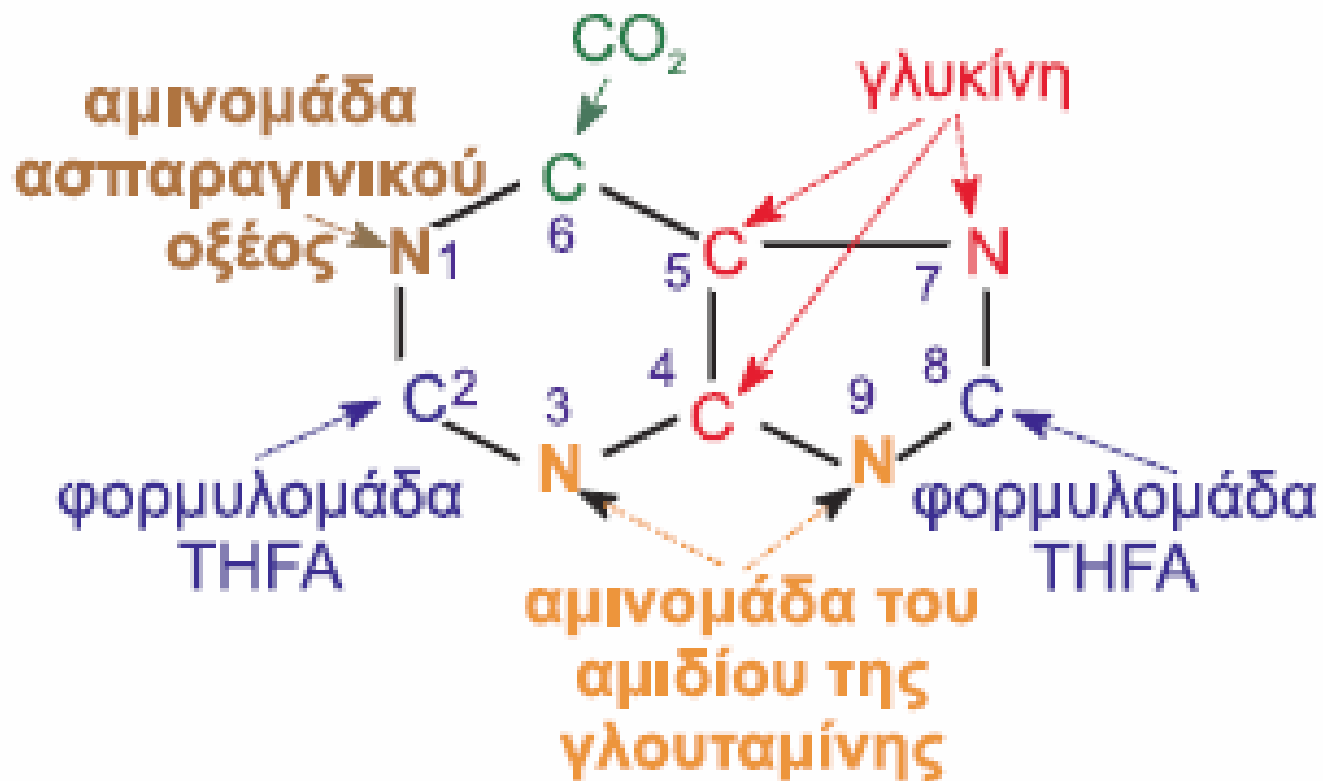


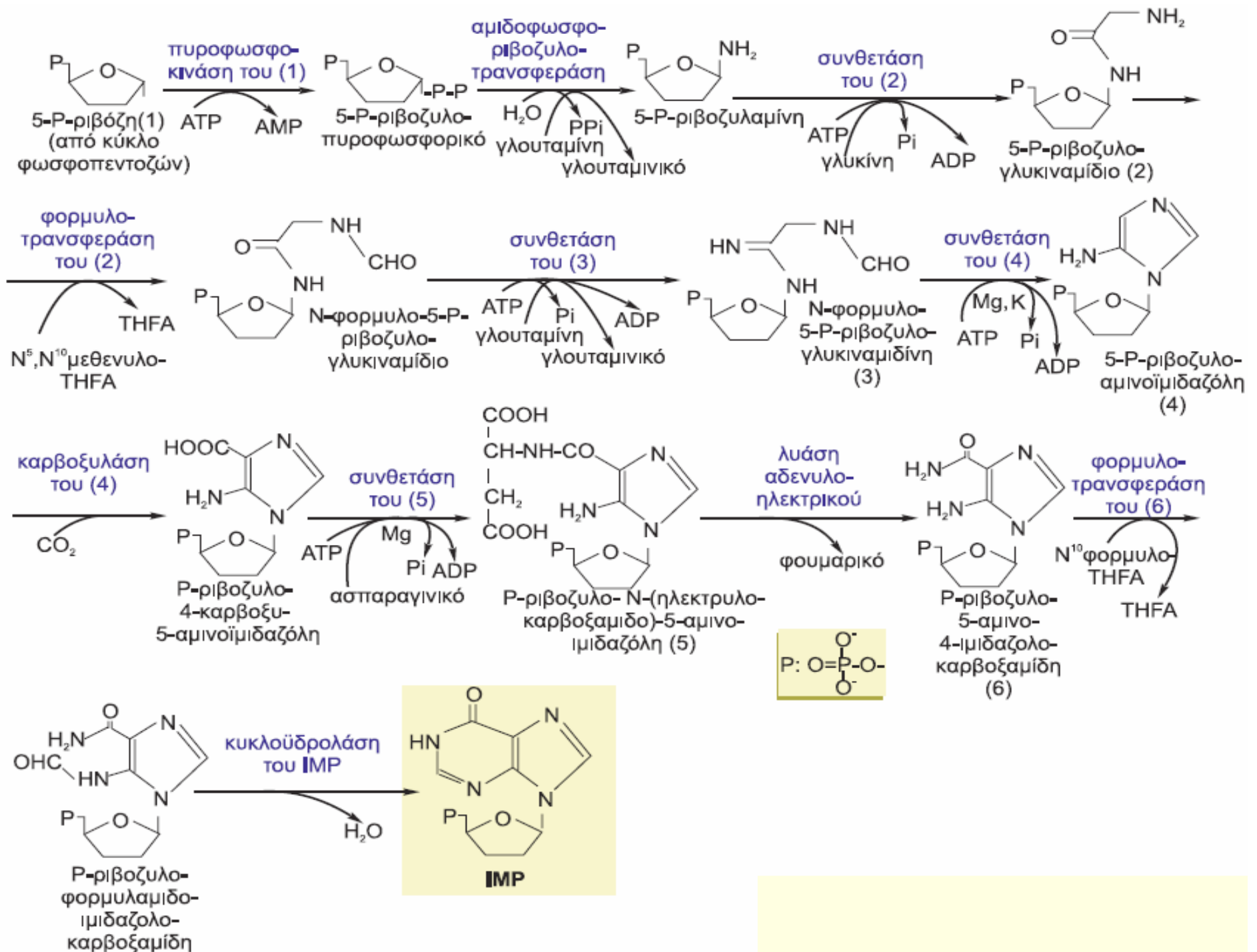
DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Οι πουρίνες βιοσυντίθενται de novo ως ριβονουκλεοτίδια.

- Τα πρόδρομα μόρια για την παραγωγή των πουρινικών παραγώγων είναι η **γλυκίνη**, η **5-φωσφοριβόζη**, η **γλουταμίνη**, το **ασπαραγινικό**, το **διοξείδιο του άνθρακα**, και το **φορμυλο-τετραϋδροφολικό**
- Το πρώτο, στην πορεία βιοσύνθεσης, νουκλεοτίδιο είναι η **μονοφωσφορική ινοσίνη (IMP)** από το οποίο παράγονται μέσω αντιδράσεων δύο σταδίων τόσο η μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) όσο και η μονοφωσφορική γουανοσίνη (GMP)
- Η de novo πορεία βιοσύνθεσης των πουρινών είναι ενεργοβόρα, καθώς περιλαμβάνει 13 στάδια είτε για την παραγωγή GMP με κατανάλωση 6 μορίων ATP είτε για την παραγωγή AMP με κατανάλωση 5 μορίων ATP και ενός GTP

DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ





DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Η πορεία ξεκινά με φωσφορυλίωση της 5-φωσφο-ριβόζης με μία κινάση και προκύπτει το 5-φωσφο-ριβοζυλο-πυροφωσφορικό οξύ, που συγχρόνως αποτελεί πρόδρομη ένωση πολλών άλλων βιολογικά σημαντικών ενώσεων
- Στη συνέχεια, προστίθεται το πρώτο άζωτο του πουρινικού δακτυλίου, που προέρχεται από την αμινομάδα της γλουταμίνης με την καταλυτική δράση μίας αμιδο-τρανσφεράσης
- Τα επόμενα τρία άτομα του πουρινικού δακτυλίου προέρχονται από τη γλυκίνη και ενσωματώνονται με την καταλυτική δράση μίας συνθετάσης
- Ένα ακόμα άτομο άνθρακα ενσωματώνεται με δότη τη φορμυλ-ομάδα του THFA και την ενζυμική δράση μίας φορμυλο-τρανσφεράσης
- Το άζωτο στην τρίτη θέση του πουρινικού δακτυλίου, που ενσωματώνεται στη συνέχεια, προέρχεται και πάλι από την αμινομάδα της γλουταμίνης με την ενζυμική δράση μίας συνθετάσης
- Στο σημείο αυτό, κλείνει ο πενταμελής δακτύλιος του πουρινικού σκελετού, με τη δράση μίας συνθετάσης

DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Η ενσωμάτωση του ατόμου άνθρακα στη θέση 6 του πουρινικού δακτύλιου γίνεται με μία καρβοξυλάση
- Το τελευταίο άζωτο του πουρινικού δακτυλίου ενσωματώνεται με δότη το ασπαραγινικό οξύ με τον εξής τρόπο: Κατ' αρχήν, ενσωματώνεται όλο το μόριο του ασπαραγινικού οξέος και στη συνέχεια αποσπάται ένα μόριο φουμαρικού οξέος και παραμένει έτσι μόνο η αμινομάδα στον πουρινικό δακτύλιο
- Τέλος, ενσωματώνεται το τελευταίο άτομο άνθρακα του πουρινικού δακτυλίου με δότη και πάλι τη φορμυλομάδα ενός THFA
- Στο σημείο αυτό κλείνει και ο δεύτερος (εξαμελής) δακτύλιος του πουρινικού σκελετού και προκύπτει το πρώτο ριβονουκλεοτίδιο, το IMP

DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

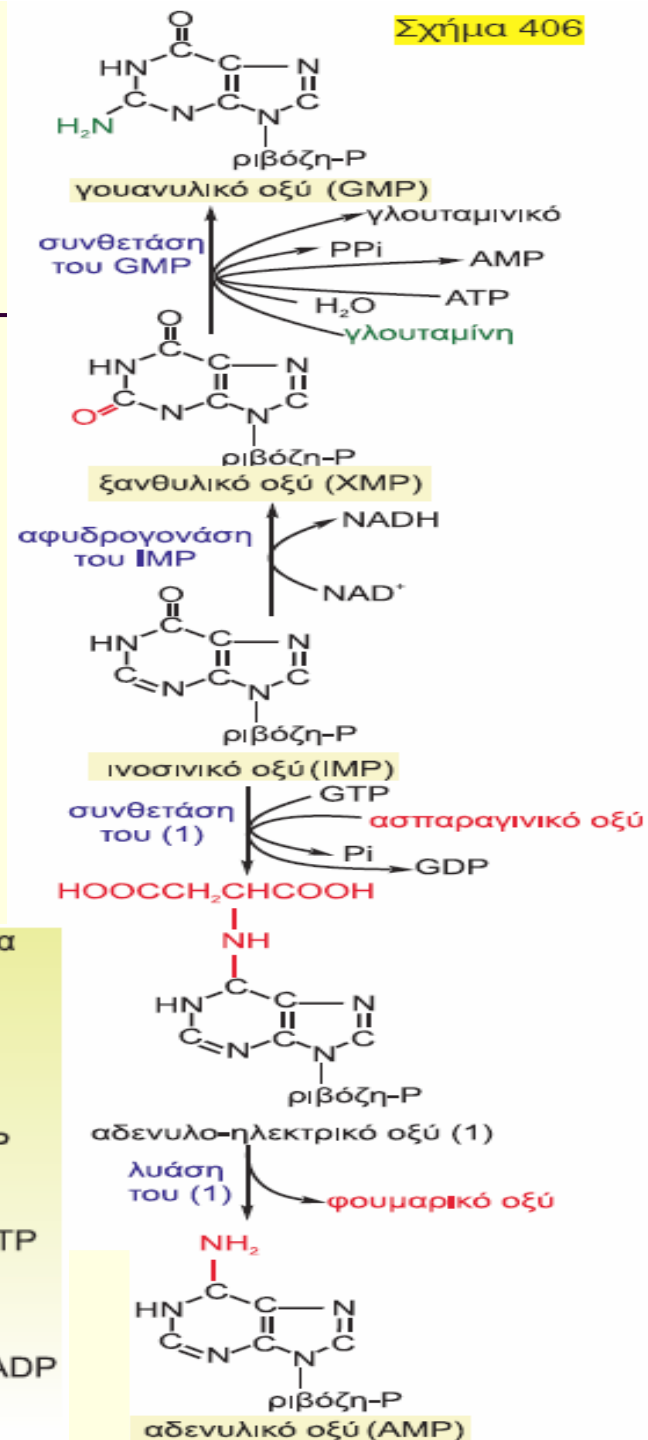
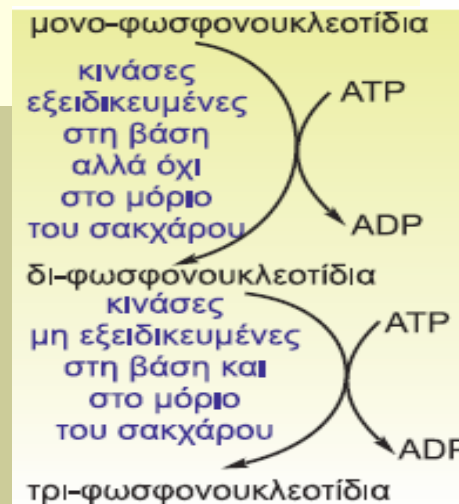
- Από τη βιοσυνθετική αυτή πορεία φαίνεται ο καθοριστικός ρόλος του THFA στη βιοσύνθεση των πουρινών
- Όταν δεν μπορεί να συντεθεί το THFA, όπως στην περίπτωση μικροβίων από τη δράση σουλφοναμιδών τότε οι οργανισμοί αυτοί δεν μπορούν να συνθέσουν και τα απαραίτητα νουκλεϊνικά οξέα για τον πολλαπλασιασμό τους
- Ο άνθρωπος δε συνθέτει το THFA, αλλά αποτελεί γι' αυτόν βιταμίνη
- Ο πουρινικός σκελετός του ινোসινικού οξέος συναντάται σπάνια στα νουκλεϊνικά οξέα (π.χ. σε ορισμένα μόρια του t-RNA). Οι πιο συνηθισμένες πουρινικές βάσεις στα νουκλεϊνικά οξέα είναι η αδερίνη και η γουανίνη.

DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

■ τα πουρινικά παράγωγα (τα νουκλεοτίδια αδενυλικό και γουανυλικό) βιοσυντίθενται από το IMP

■ τα μονο-ΦΝ (IMP, AMP και GMP) μετατρέπονται σε δι- και τρι-ΦΝ, με περαιτέρω φωσφορυλίωση με ειδικές κινάσες και με κατανάλωση ATP ή γενικά ενέργειας που εκλύεται από αντιδράσεις όπως στη γλυκολυτική πορεία και την οξειδωτική φωσφορυλίωση.

- οι κινάσες των μονο-ΦΝ είναι εξειδικευμένες ως προς την πουρινική βάση αλλά δε διακρίνουν τη ριβόζη από τη δεοξυ-ριβόζη στο υπόστρωμά τους.
- οι κινάσες των δι-ΦΝ δεν είναι εξειδικευμένες

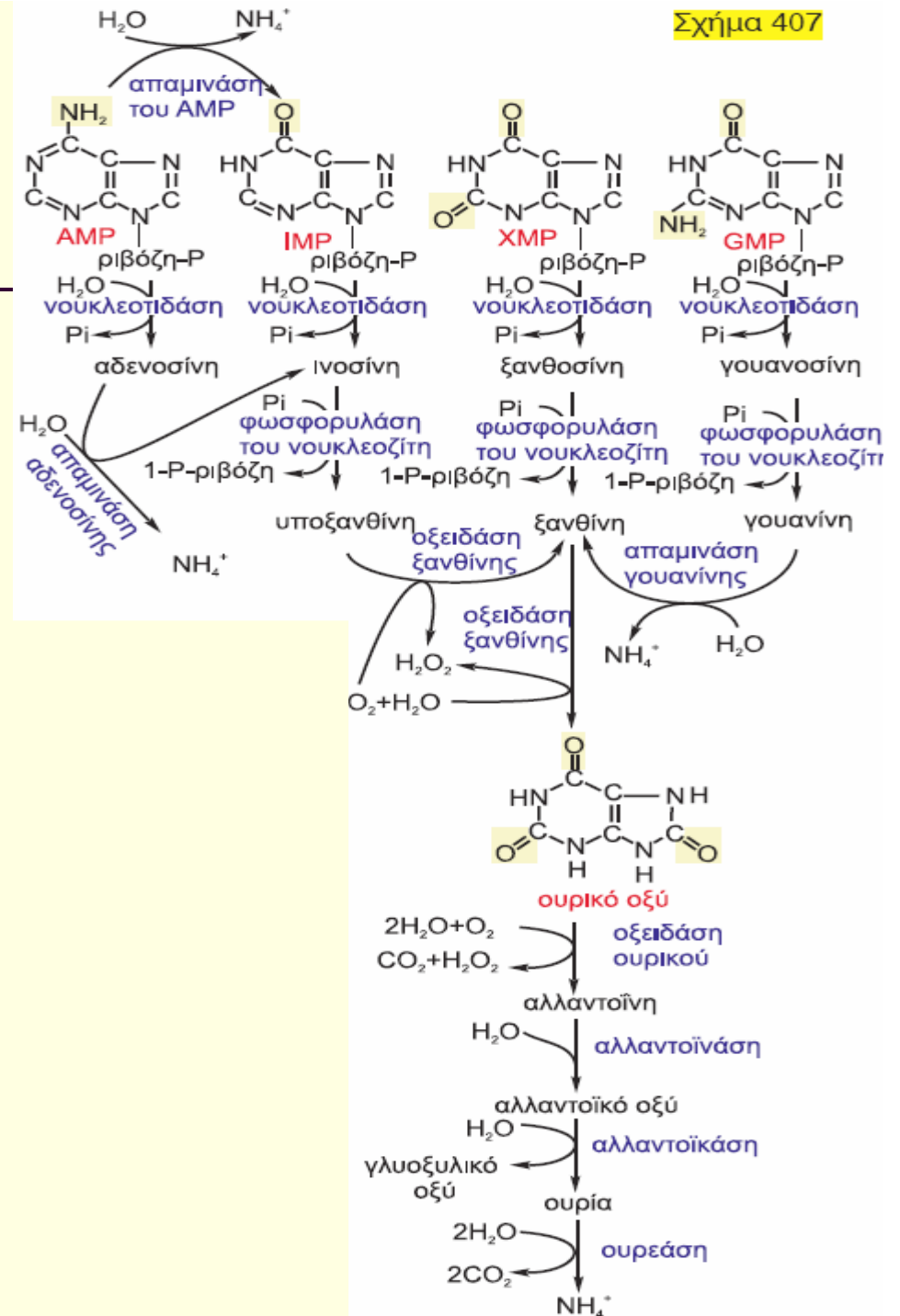


ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Στα κύτταρα, τα νουκλεοτίδια βρίσκονται σε συνεχή ανακύκλωση
- Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την απομάκρυνση της φωσφορικής ομάδας, οπότε μετατρέπονται σε νουκλεοζίτες
- Η διεργασία αυτή γίνεται είτε με μία ποικιλία από νουκλεοτιδάσες (εξειδικευμένες στις βάσεις) είτε από μη εξειδικευμένες φωσφατάσες
- Οι νουκλεοζίτες, σε επόμενο στάδιο, μπορούν να διασπαστούν περαιτέρω σε ελεύθερη βάση και ριβόζη με τις νουκλεοζιδάσες, είτε να διασπαστούν σε ελεύθερη βάση και 1-φωσφοριβόζη με τις φωσφορυλάσες των νουκλεοζιτών.
- Η 1-φωσφοριβόζη ισομεριώνεται με τη φωσφοριβοζομουτάση προς 5-φωσφοριβόζη, που αποτελεί και υπόστρωμα για τη βιοσύνθεση των πουρινικών παραγώγων.
- Και μερικές από τις ελεύθερες πουρινικές βάσεις, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, επαναχρησιμοποιούνται στη βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων, μέσα από πορείες διάσωσης

ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Στους ανθρώπους το ουρικό οξύ, ως τελικό προϊόν αποικοδόμησης των πουρινικών βάσεων, αποβάλλεται από τα ούρα
- Σε αντίθεση με τους ανθρώπους, σε άλλα ζώα όπως στα πτηνά και στα ερπετά της ξηράς, το ουρικό οξύ αποτελεί τελικό προϊόν αποικοδόμησης της αμινομάδας των αμινοξέων, εξοικονομώντας νερό, με αυτόν τον τρόπο αποβολής του αζώτου των αμινοξέων μέσω βιοσύνθεσης πουρινών
- Στους άλλους οργανισμούς το ουρικό οξύ απεκκρίνεται αφού μετατραπεί σε αλλαντοΐνη (στα διάφορα θηλαστικά), σε αλλαντοϊκό οξύ (σε ψάρια), σε ουρία (σε ψάρια και αμφίβια) ή τέλος σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα (σε μερικά θαλάσσια ασπόνδυλα)



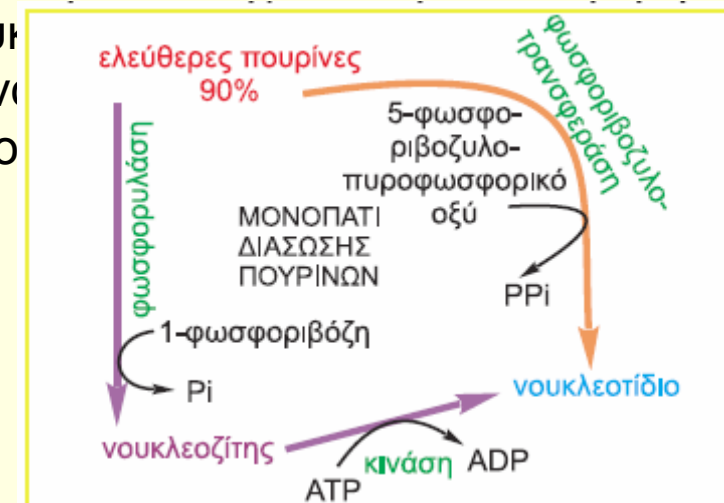
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ - ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

- Στο ήπαρ, όπου γίνεται το μεγαλύτερο μέρος της *de novo* βιοσύνθεσης των βάσεων των νουκλεοτιδίων, τα νουκλεοτίδια μπορούν να μετατραπούν σε νουκλεοζίτες και ελεύθερες βάσεις μέσω του φυσιολογικού καταβολισμού των νουκλεϊκών οξέων των κυττάρων του οργανισμού και να μεταφερθούν σε άλλους ιστούς μέσω των ερυθροκυττάρων του αίματος **για επαναχρησιμοποίηση**
- Επιπλέον οι μικρές ποσότητες των βάσεων και των νουκλεοζιτών που προέρχονται από τον καταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων της τροφής κατά την πέψη, εισέρχονται επίσης στα κύτταρα για επαναχρησιμοποίηση
- Έτσι τα **περισσότερα κύτταρα μπορούν να διασωθούν αυτές τις βάσεις για την παραγωγή νουκλεοτιδίων** για τη βιοσύνθεση του RNA και DNA
- Για συγκεκριμένους τύπους κυττάρων, όπως τα λεμφοκύτταρα, η πορεία διάσωσης των πουρινών είναι ο κύριος τρόπος της παραγωγής νουκλεοτιδίων.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ - ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

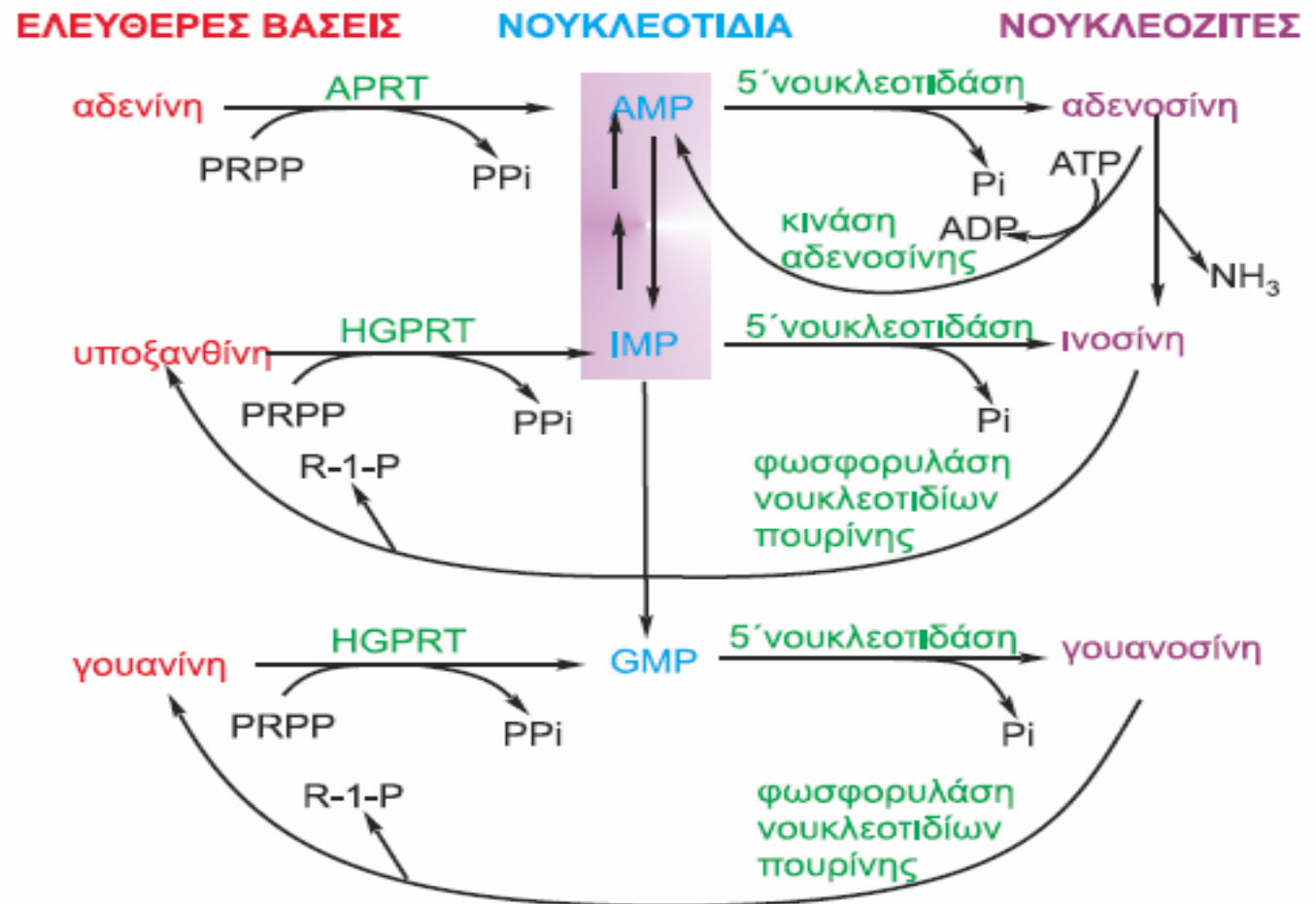
- Οι ελεύθερες πουρίνες, κατά ένα μεγάλο ποσοστό, π.χ. 90% για τον άνθρωπο, δεν καταβολίζονται περαιτέρω, αλλά χρησιμοποιούνται για να συντεθούν και πάλι μονονουκλεοτίδια, με μία πορεία που λέγεται **μονοπάτι διάσωσης πουρινών (salvage pathway)**
- Στην πορεία αυτή υπάρχουν δύο φωσφο-ριβοζυλο-τρανσφεράσες, μία για την αδενίνη (APRT) και μία για τη γουανίνη και υποξανθίνη (HGPRT)
- Η μετατροπή των ελεύθερων πουρινών σε νουκλεοτίδια γίνεται σε δύο στάδια, με σχηματισμό πρώτα του νουκλεοφωσφοφυλικού οξέος και στη συνέχεια του νουκλεοτιδίου. Η μετατροπή των ελεύθερων πουρινών σε νουκλεοτίδια γίνεται σε δύο στάδια, με σχηματισμό πρώτα του νουκλεοφωσφοφυλικού οξέος και στη συνέχεια του νουκλεοτιδίου.

Η πορεία διάσωσης των πουρινών αποτελεί ουσιαστικά τον δεύτερο τρόπο βιοσύνθεσης των πουρινικών παραγώγων.



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ - ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

Η πορεία της διάσωσης των πουρινών δεν αποβλέπει μόνο στην εξοικονόμηση ενέργειας από την *de novo* σύνθεση των πουρινών, αλλά κυρίως στην απομάκρυνση από τον οργανισμό των μικρών ποσοτήτων των ελεύθερων βάσεων (πρωτίστως της αδενίνης)

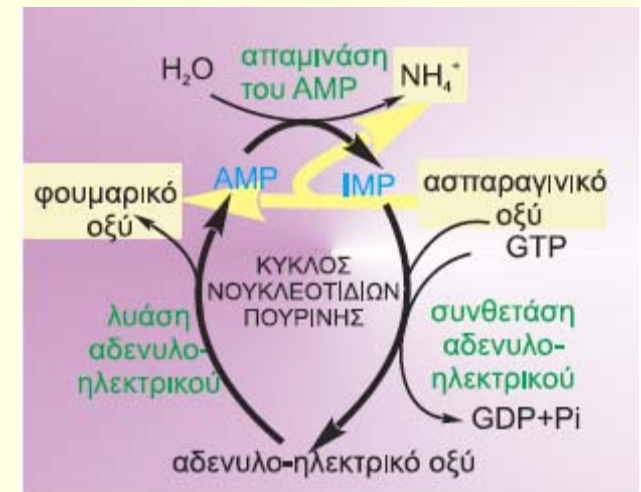


APRT: φωσφοριβοζυλοτρανσφεράση αδενίνης

HGPRT: φωσφοριβοζυλοτρανσφεράση υποξανθίνης γουανίνης

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΥΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ - ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

- Η αποικοδόμηση του AMP προς IMP (με την απαμινάση του αδενυλικού οξέος) σε συνδυασμό με τη βιοσυνθετική πορεία του AMP από IMP δημιουργεί μία κυκλική πορεία (κύκλος των νουκλεοτιδίων πουρίνης) με τελικό αποτέλεσμα την απαμίνωση του ασπαραγινικού προς φουμαρικό οξύ, σύμφωνα με τις παραπλεύρως αντιδράσεις
- Ο κύκλος αυτός, αποτελεί τμήμα της πορείας διάσωσης των νουκλεοτιδίων πουρίνης
- Έχει μεγάλη σημασία στους μύες, γιατί παίζει το ρόλο των αναπληρωματικών αντιδράσεων του κύκλου του Krebs, αφού δε διαθέτει ο μυς όλα τα απαραίτητα ένζυμα.



Σε έντονη δραστηριότητα του μυός, οπότε απαιτείται και έντονη δραστηριότητα του κύκλου του Krebs, αν δεν υπάρχει το ένζυμο απαμινάση του αδενυλικού οξέος (από γενετικό σφάλμα), τότε τα άτομα αυτά κουράζονται εύκολα και συνήθως υποφέρουν από κράμπες μετά από άσκηση.

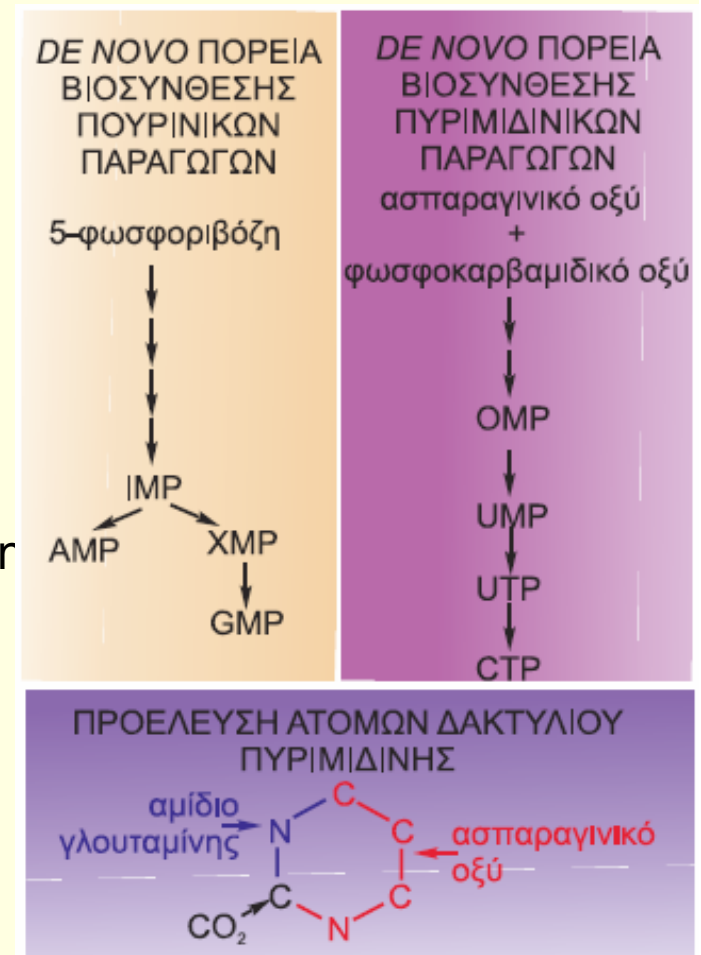
DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Η στρατηγική που ακολουθείται στη βιοσύνθεση των πυριμιδινικών παραγώγων γίνεται με διαφορετικό τρόπο από εκείνον των πουρινικών παραγώγων

- **πρώτα φτιάχνεται ο σκελετός και μετά προστίθεται στη φωσφοριβόζη**

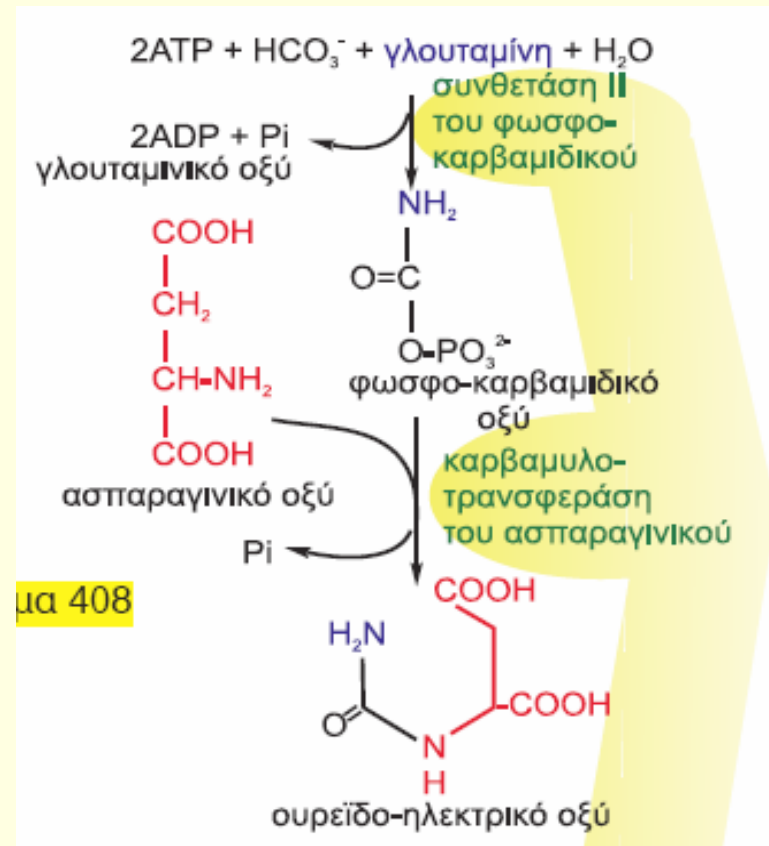
Ο σκελετός της πυριμιδίνης => αποτελείται από την αμιδομάδα μίας γλουταμίνης, από έναν άνθρακα που προέρχεται από διοξείδιο του άνθρακα και από ένα ασπαραγινικό οξύ

- το πρώτο πυριμιδινικό νουκλεοτίδιο είναι η **μονοφωσφορική οροτιδίνη (OMP)**, που μετατρέπεται σε μονοφωσφορική ουριδίνη (UMP) η οποία αποτελεί το πρόδρομο μόριο τόσο για την τριφωσφορική κυτιδίνη (CTP), όσο και για τη μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTMP)



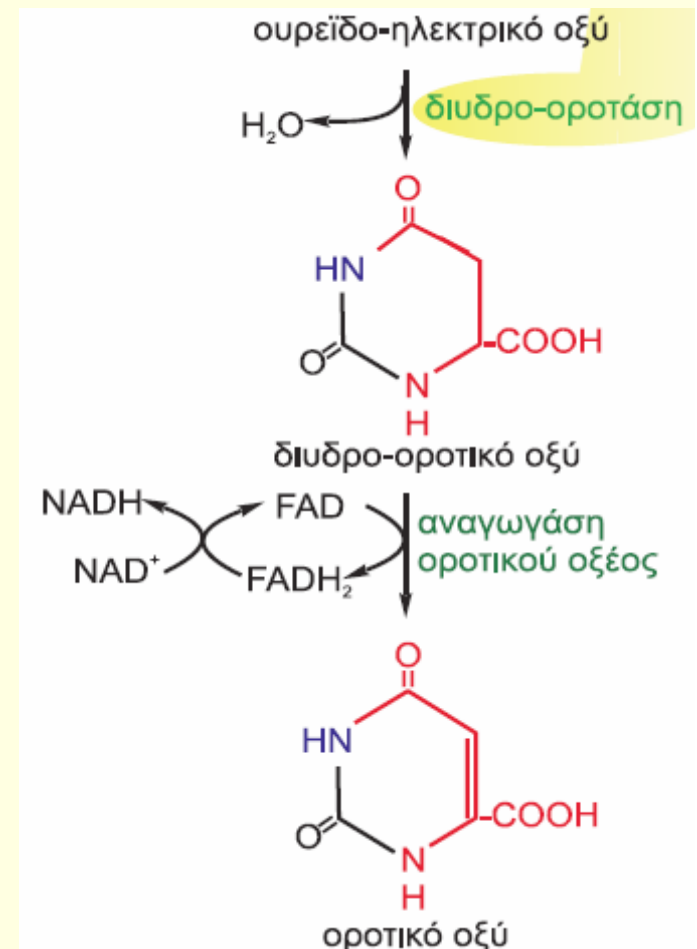
DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Η πορεία ξεκινά από το ασπαραγινικό και το φωσφο-καρβαμιδικό οξύ και προκύπτει ουρείδο-ηλεκτρικό οξύ
- Το φωσφο-καρβαμιδικό οξύ προέρχεται από τη γνωστή αντίδραση με τη δράση ενός ενζύμου, που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα (συνθετάση II του φωσφο-καρβαμιδικού οξέος) και όχι από το αντίστοιχο ένζυμο (συνθετάση I του φωσφο-καρβαμιδικού οξέος), που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια
- Η συνθετάση II δε χρησιμοποιεί βιοτίνη και καταναλώνει 2ATP (ένα για φωσφορυλίωση και ένα για ενεργοποίηση της αντίδρασης)



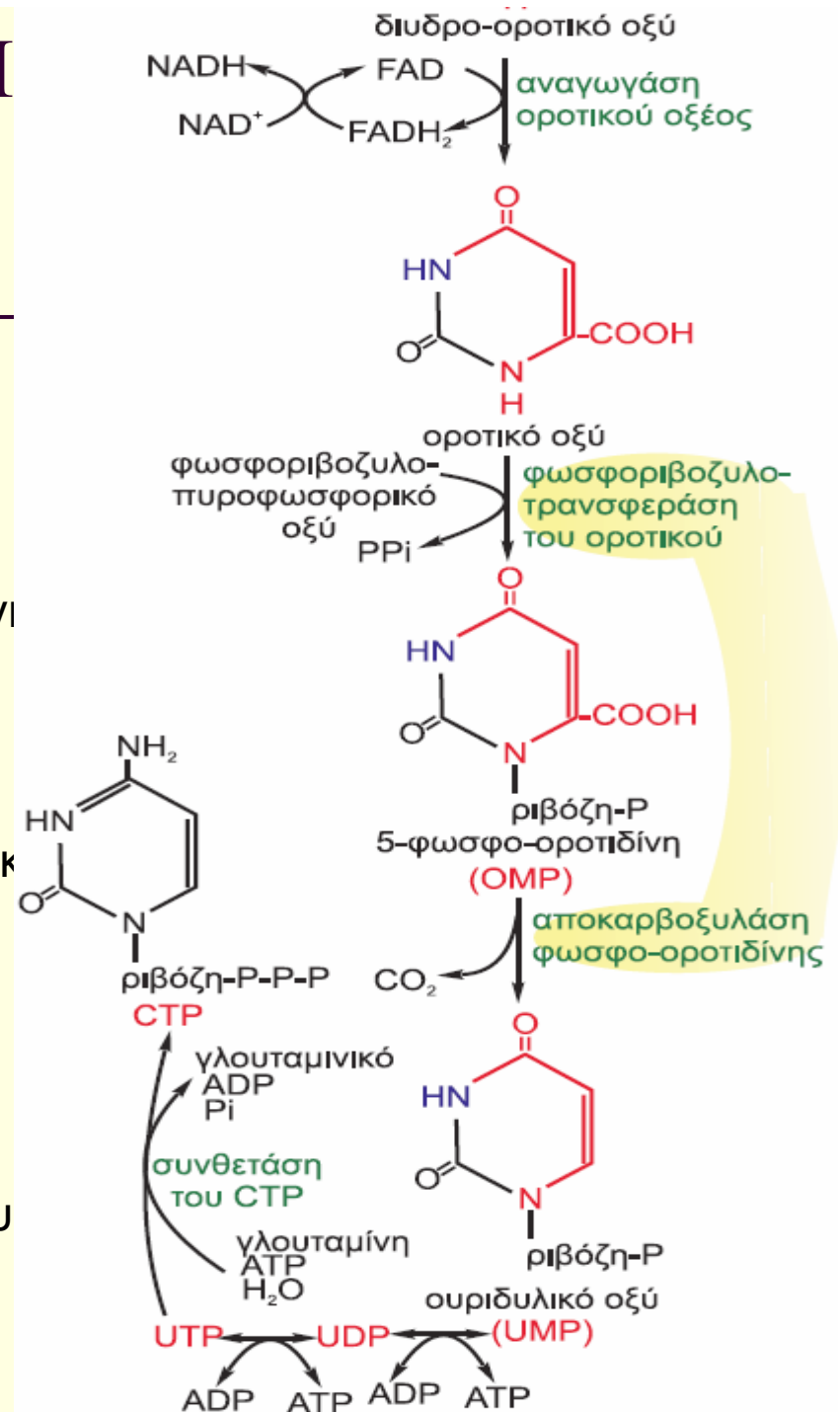
DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Στη συνέχεια, «κλείνει» ο δακτύλιος με τη διυδροοροτάση και σχηματίζεται το διυδρο-οροτικό οξύ.
Στα κύτταρα των ζώων, τα τρία ένζυμα των παραπάνω αντιδράσεων (η συνθετάση του φωσφο-καρβαμιδικού, η τρανσφεράση και η διυδρο-οροτάση) αποτελούν ένα πολυλειτουργικό ένζυμο σε μία πεπτιδική αλυσίδα.
Η ύπαρξη του πολυλειτουργικού ενζύμου, προστατεύει τα ενδιάμεσα προϊόντα (που είναι ασταθή, με μικρούς χρόνους ημιζωής), από την αποικοδόμησή τους
- Το διυδρο-οροτικό οξύ, στη συνέχεια, οξειδώνεται προς οροτικό οξύ



DE NOVO ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Το διυδρο-οροτικό οξύ, στη συνέχεια, οξειδώνεται προς οροτικό οξύ
 - Μετά το οροτικό οξύ ενσωματώνεται σε μία φωσφοριβόζη και προκύπτει το οροτιδυλικό οξύ (OMP, φωσφο-οροτιδίνη)
 - Τέλος, με αποκαρβοξυλίωση του οροτιδυλικού οξέος από μία αποκαρβοξυλάση που δεν απαιτεί συμπράγοντες, προκύπτει το ουριδυλικό οξύ (UMP)
- Τα δύο τελευταία ένζυμα, στα ζώα αποτελούν επίσης ένα πολυλειτουργικό ένζυμο σε μία πεπτιδική αλυσίδα
- Το δι- και τρι-φωσφονουκλεοτίδιο (UDP και UTP), γίνεται με φωσφορυλίωση του UMP με ειδικές κινάσες και δότη των φωσφορικών το ATP



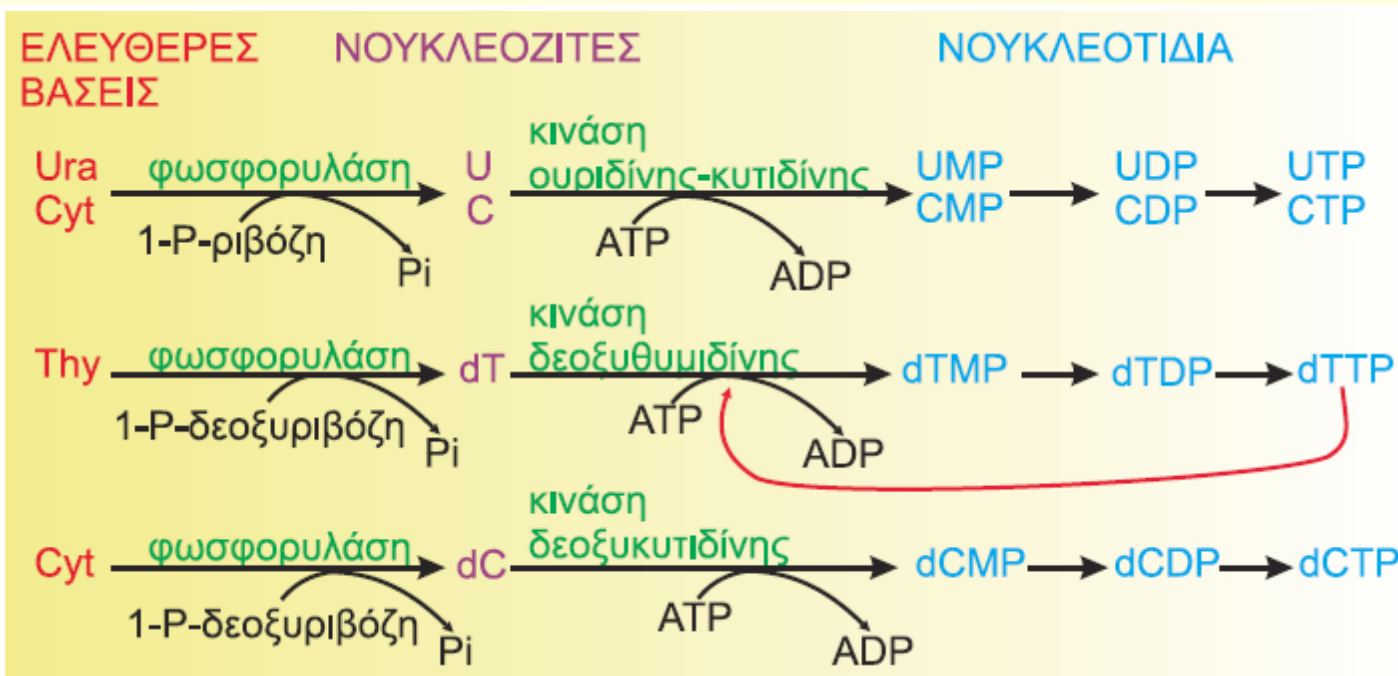
ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

- Οι νουκλεοζίτες και τα νουκλεοτίδια των πυριμιδινικών παραγώγων μετατρέπονται σε ελεύθερες βάσεις με πορείες αναλογες των πουρινικών παραγώγων
- Ο μεταβολισμός συνεχίζεται μέσα από τις πορείες αποικοδόμησης της **ουρακίλης** και της **θυμίνης** με τελικά προϊόντα β-αλανίνη και β-αμινο-ισοβουτυρικό οξύ, αντίστοιχα, που μεταβολίζονται σε μηλονυλο-CoA και μεθυλομηλονυλο-CoA και ακολουθούν στη συνέχεια τις γνωστές μεταβολικές πορείες
- Υπάρχουν όμως και μερικές απαμινάσεις που μετατρέπουν την **κυτοσίνη** και τα παράγωγά της (κυτιδυλικό οξύ και κυτιδίνη) στα αντίστοιχα παράγωγα της **ουρακίλης**.

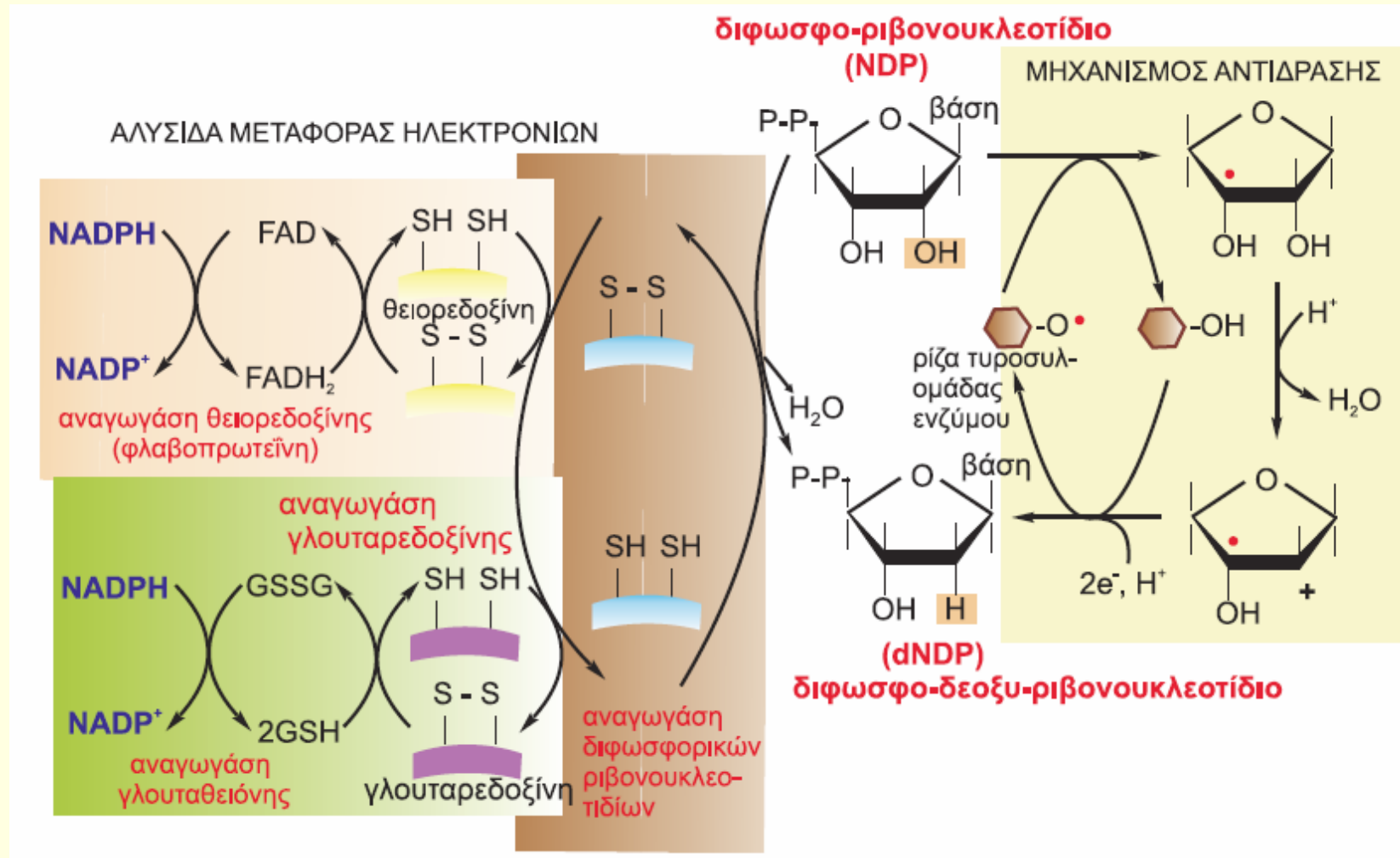
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ - ΠΟΡΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

Οι πυριμιδινικές βάσεις διασώζονται με πορείες που περιλαμβάνουν δύο στάδια

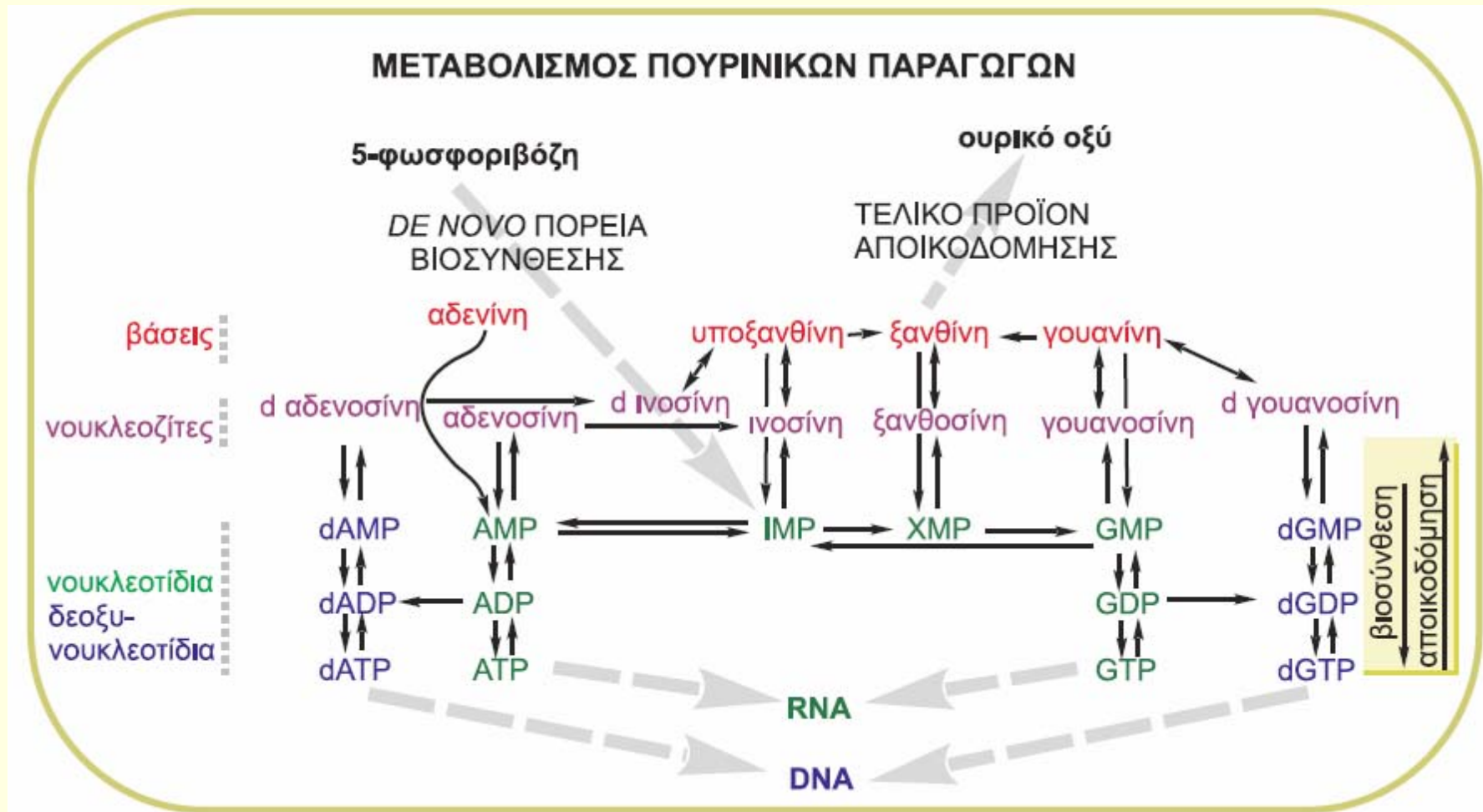
- μία φωσφορυλάση των πυριμιδινικών νουκλεοζιτών μετατρέπει τις **πυριμιδινικές βάσεις** στους αντίστοιχους **νουκλεοζίτες**.
- εξειδικευμένες κινάσες των νουκλεοζιτών μετατρέπουν τους **νουκλεοζίτες** σε **μονο-φωσφορικά νουκλεοτίδια** και στη συνέχεια με περαιτέρω φωσφορυλίωση από εξειδικευμένες κινάσες παράγονται δι- και τρι-φωσφο-νουκλεοτίδια.



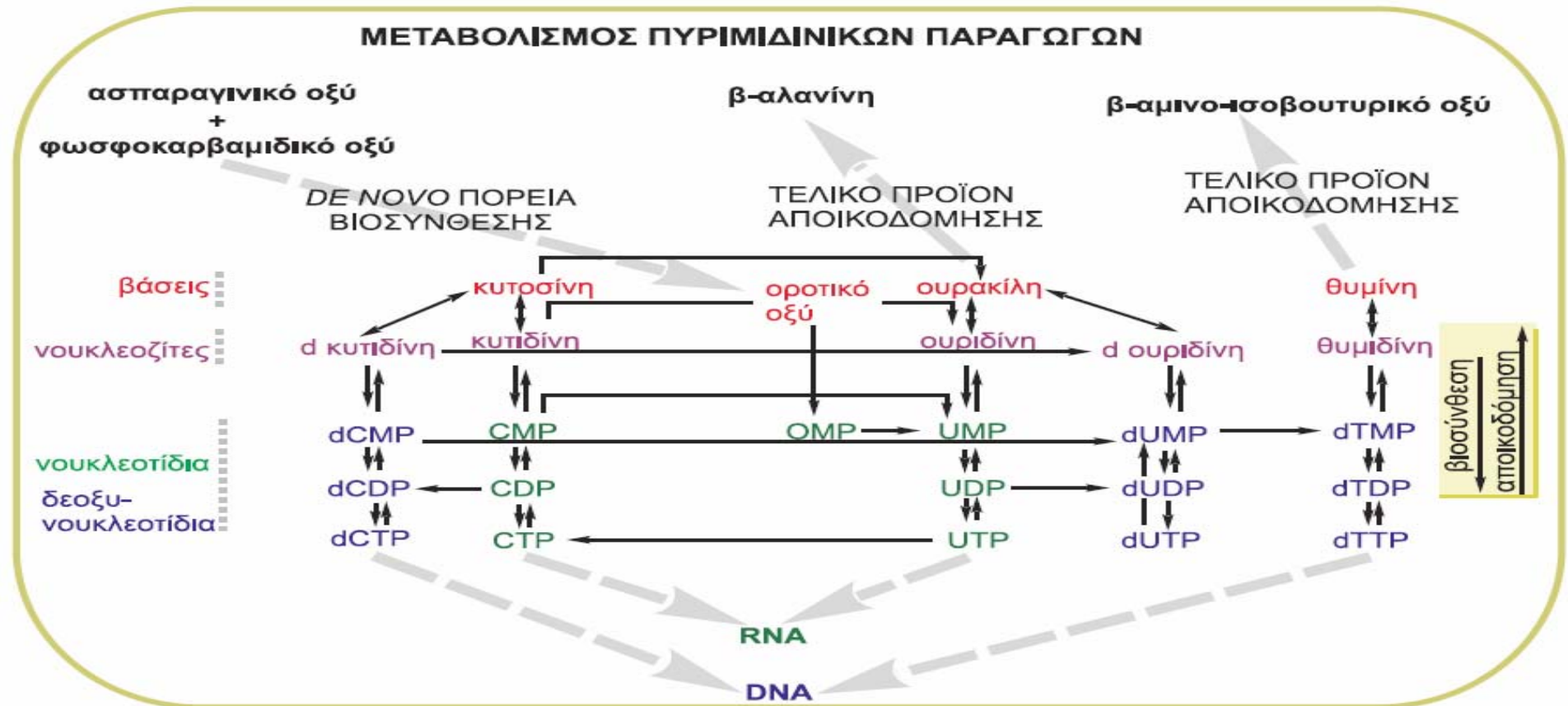
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΟΞΥ-ΡΙΒΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΩΝ



Σύνοψη μεταβολισμού των πουρινικών παραγώγων



Σύνοψη μεταβολισμού των πυριμιδινικών παραγώγων



Βιοσύνθεση θυμιδυλικού οξέος

- ξεκινά από το δεοξυ-ουριδυλικό οξύ
- το δεοξυ-ουριδυλικό οξύ προέρχεται από τη δεοξυ-τριφωσφορική-ουριδίνη με υδρόλυση από μία διφωσφο-υδρολάση
- στη συνέχεια μεθυλιώνεται προς θυμιδυλικό οξύ, με το ένζυμο **συνθάση του θυμιδυλικού** και δότη της μεθυλομάδας το N5, N10-μεθυλενο-**THFA**.
- στη συνέχεια το θυμιδυλικό οξύ φωσφορυλιώνεται προς τριφωσφο-θυμιδίνη