

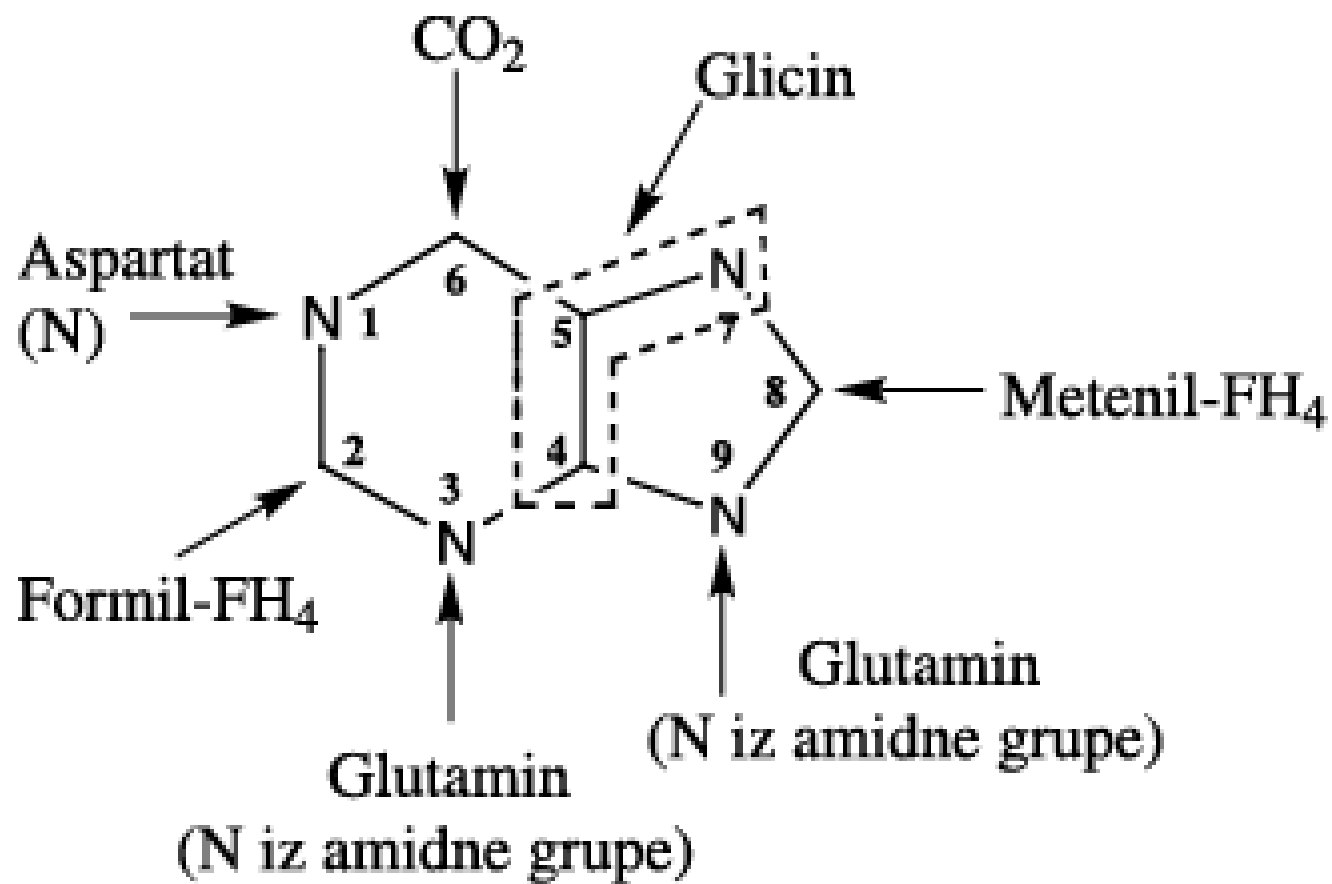


DNK, RNK i sinteza proteina

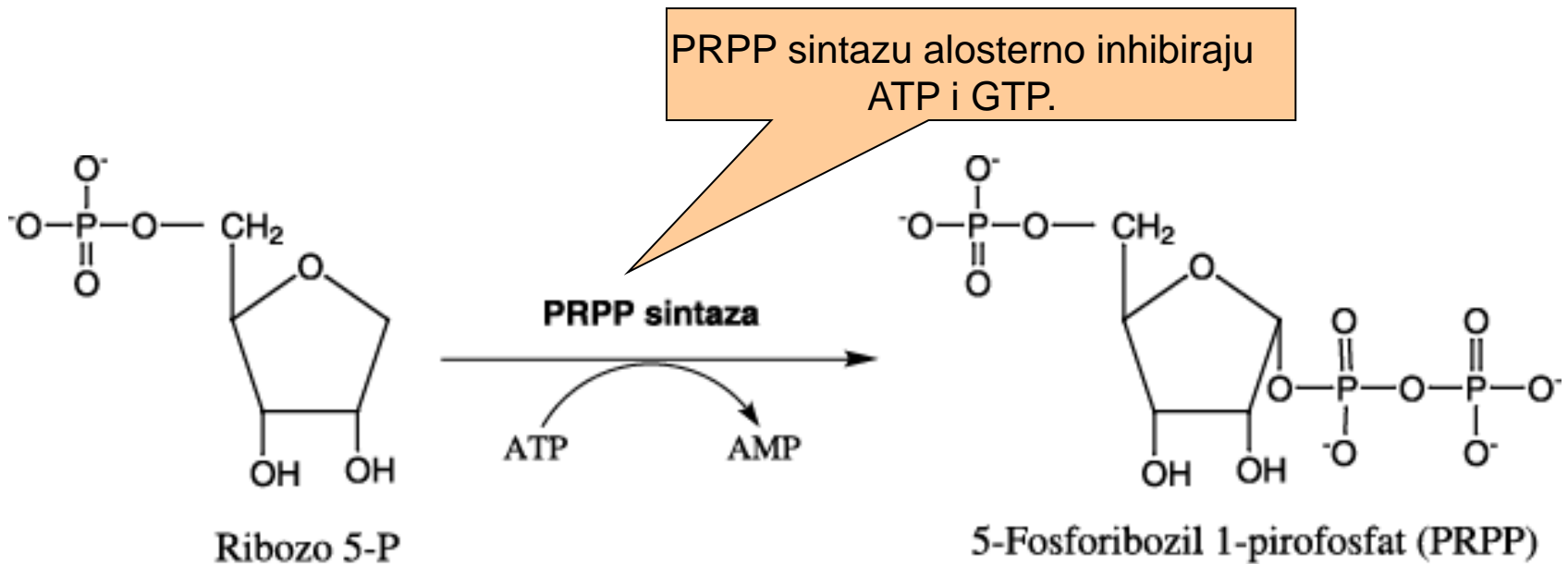
Metabolizam purinskih i pirimidinskih nukleotida



De novo sinteza purinskih
nukleotida



De novo sinteza purinskih nukleotida se najvećim delom dešava u jetri.
De novo sinteza purinskih nukleotida počinje od sinteze
5-fosforibozil-1-pirofosfata:



Nastaje od glukoze u pentozo-
fosfatnom putu

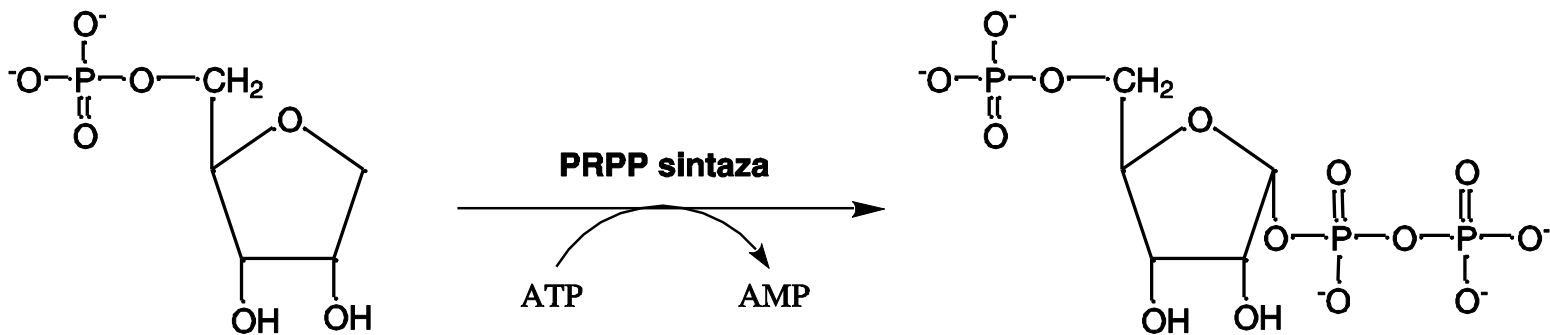
↑ aktivnost jedan
od uzroka gihta

Izvor ribozofosfata
za *de novo*:

- sintezu purinskih i pirimidinskih baza
- za puteve uštede.

Intermedijer u
biosintezi histidina
i triptofana

Ključna reakcija u biosintezi purina je sinteza fosforibozilamina od PRPP i glutamina:



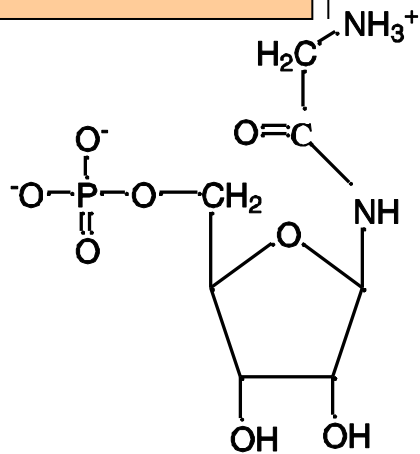
Riboza 5-P

5-Fosforibozil 1-pirofosfat (PRPP)

Alosterno je inhibiraju IMP, GMP, AMP. Supstrat PRPP je aktivira.

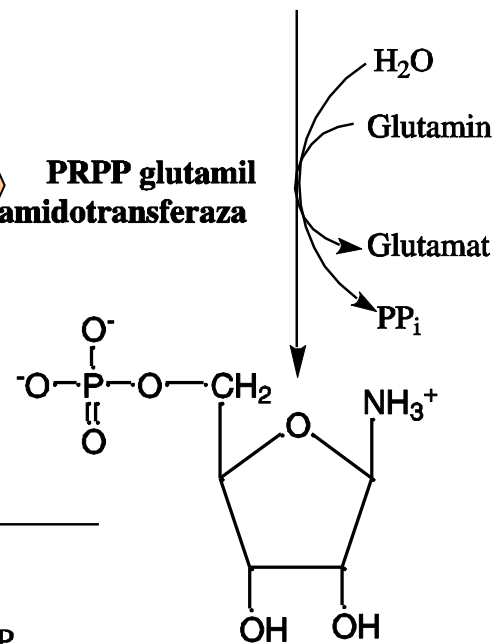
Ključni enzim

PRPP glutamil amidotransferaza



Glicinamid ribozil 5-P

Fosforibozilglicinamid sintetaza



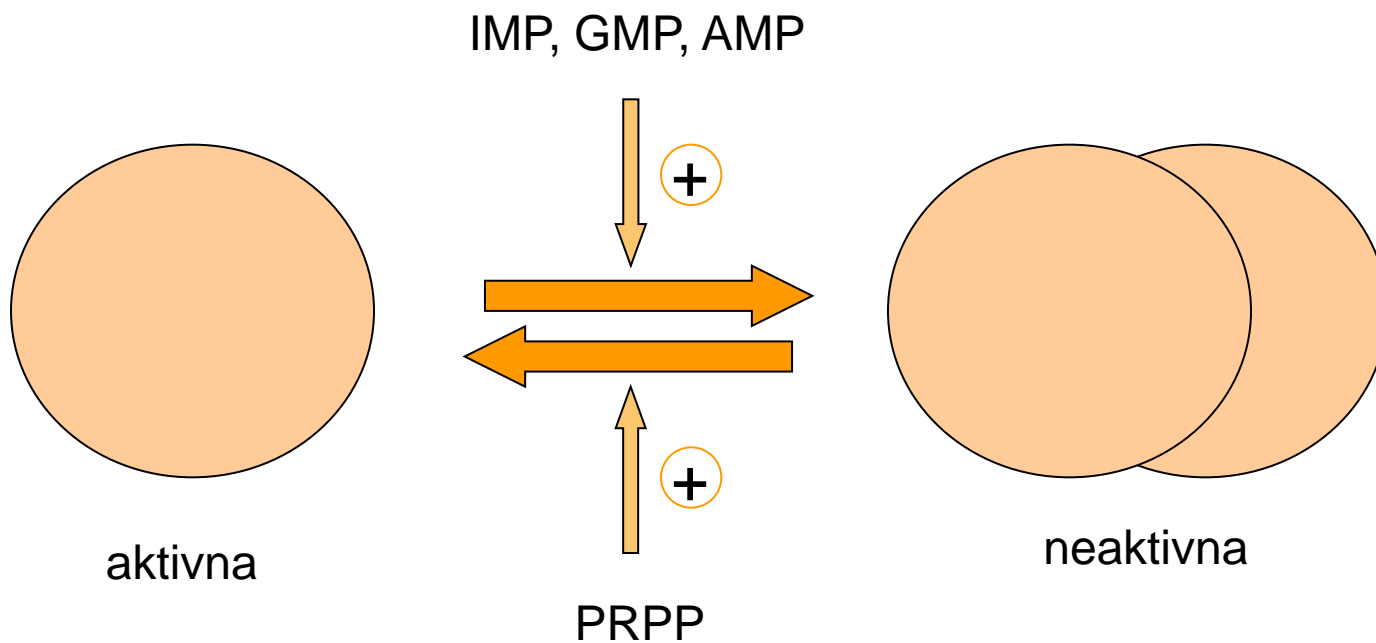
Fosforibozilamin

ADP + P_i

Glicin

ATP

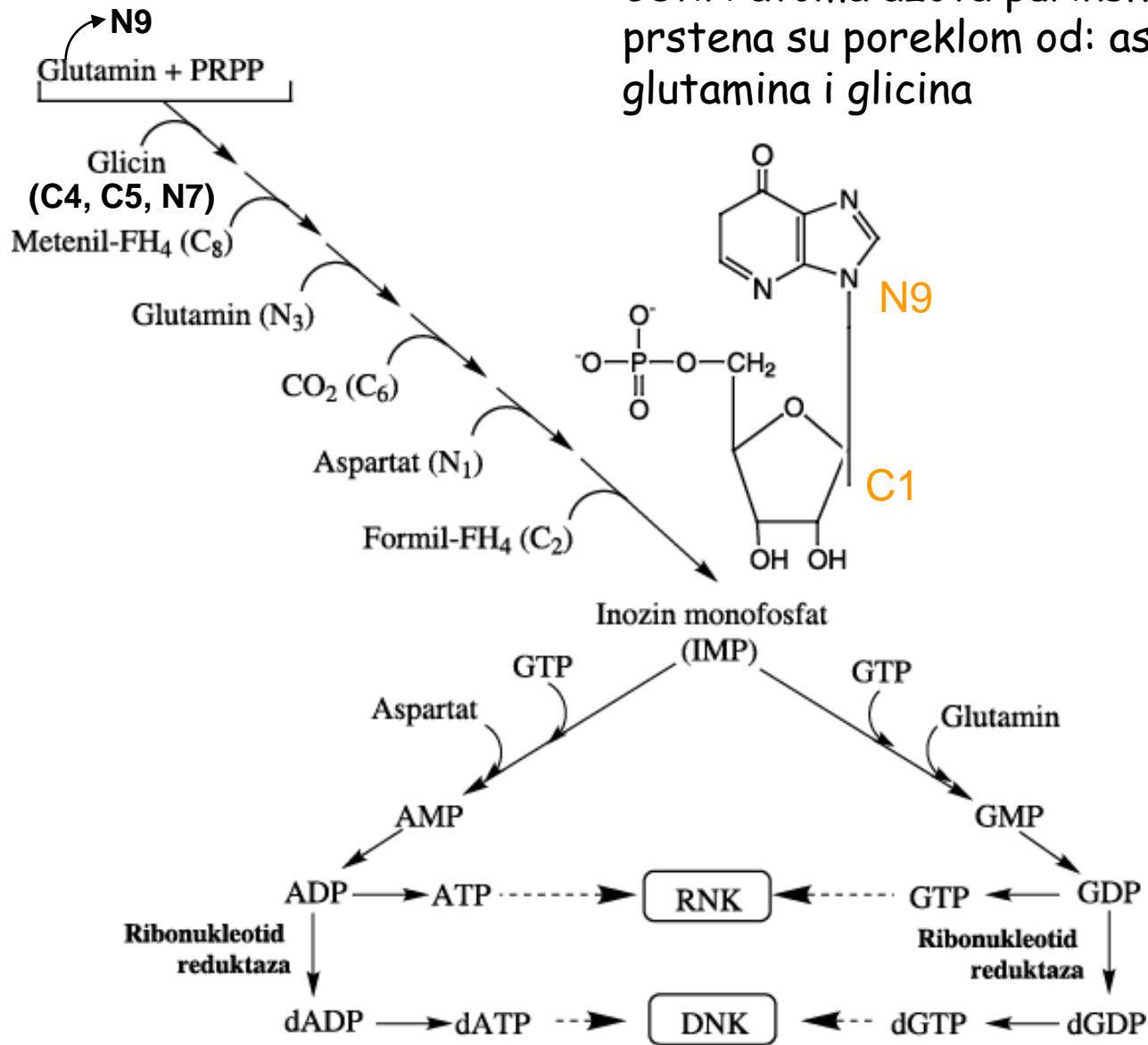
Efekti alosternih modulatora na aktivnost glutamin PRPP amidotransferaze



Četiri atoma azota purinskog prstena su poreklom od: aspartata, glutamina i glicina

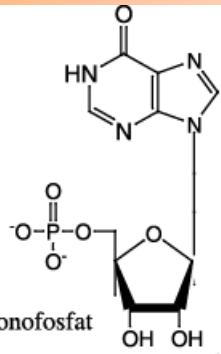
Trp
His
Ser
Gly

CH₃

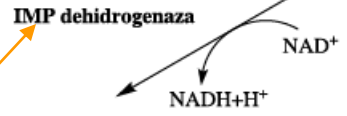


U najvećem broju ćelija ukupna koncentracija adenin nukleotida je 4-6 puta veća od ukupne koncentracije guanin nukleotida!

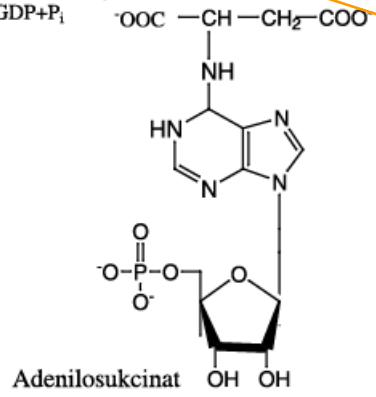
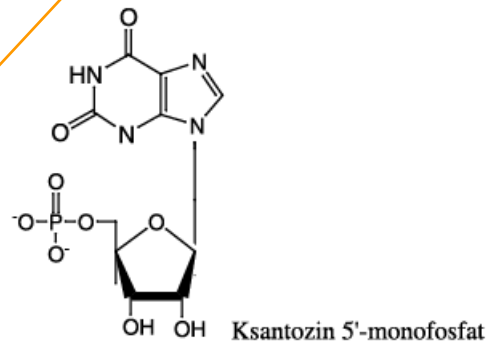
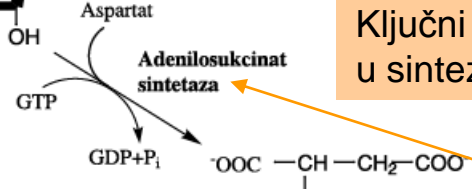
IMP je zajednički prekursor za sintezu AMP i GMP. Njihova sinteza je strogo regulisana količinom AMP i GMP tako da se IMP normalno ne nalazi u ćelijama.



Ključni enzim u sintezi GMP iz IMP



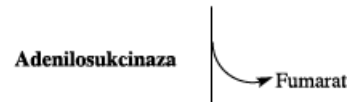
Ključni enzim u sintezi AMP iz IMP



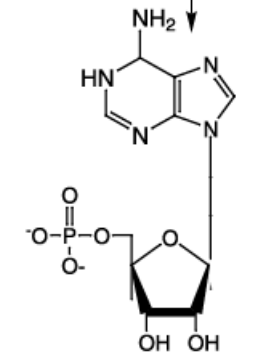
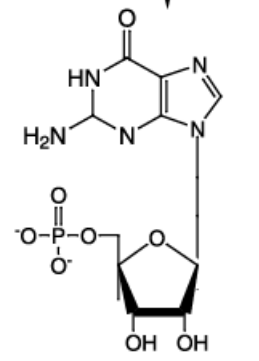
Kompetitivni inhibitor



Kompetitivni inhibitor



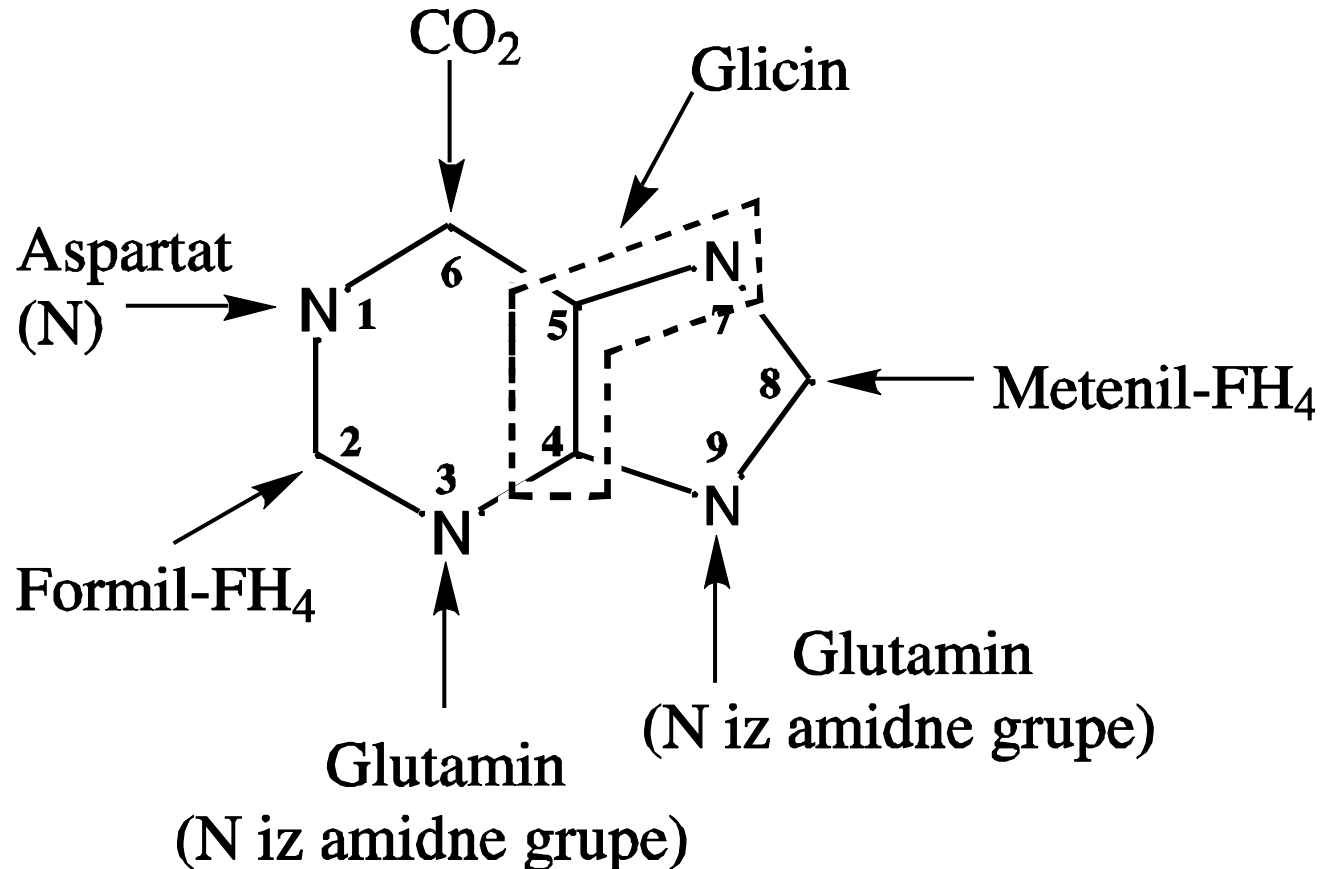
GMP



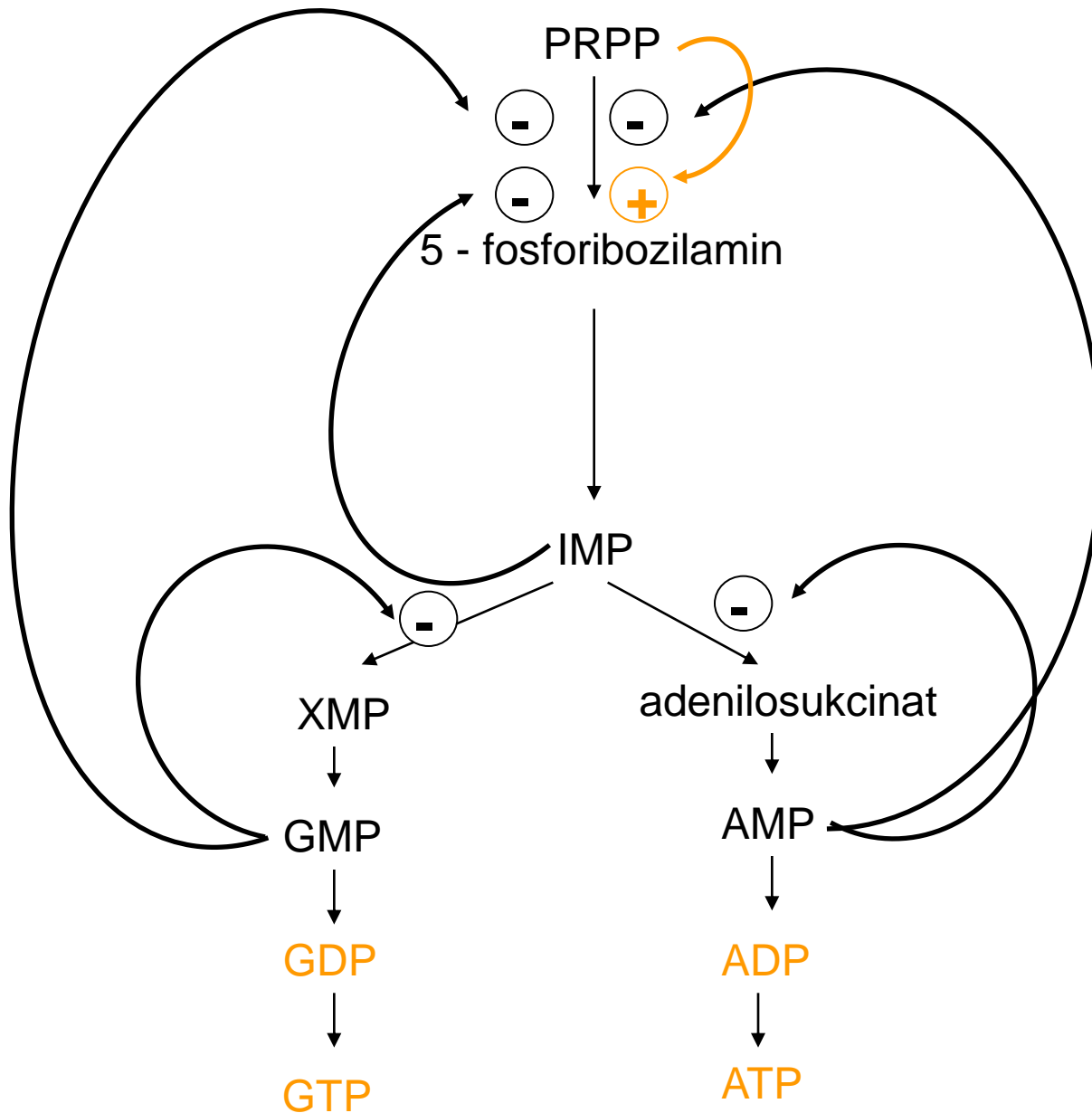
AMP

Značajne komponente mehanizma regulacije de novo sinteze purinskih nukleotida su:

- Raspoloživost PRPP
- Inhibicija glutamin-PRPP amidotransferaze
- Prisustvo GTP za sintezu AMP
- Prisustvo ATP za sintezu GMP

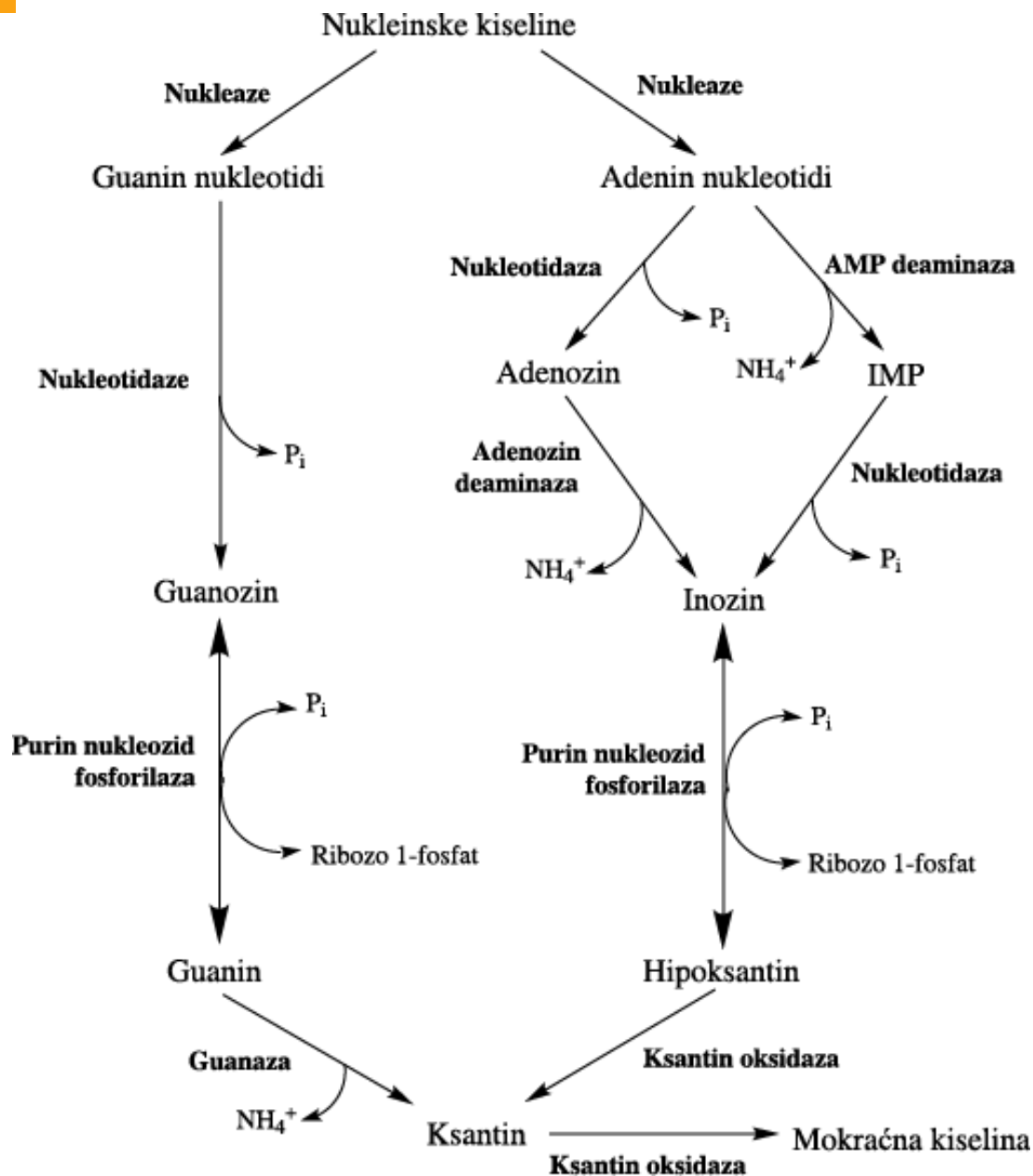


Regulacija sinteze purinskih nukleotida





Razgradnja purinskih nukleotida



Enzimi uključeni u razgradnju NK, NT i NB:

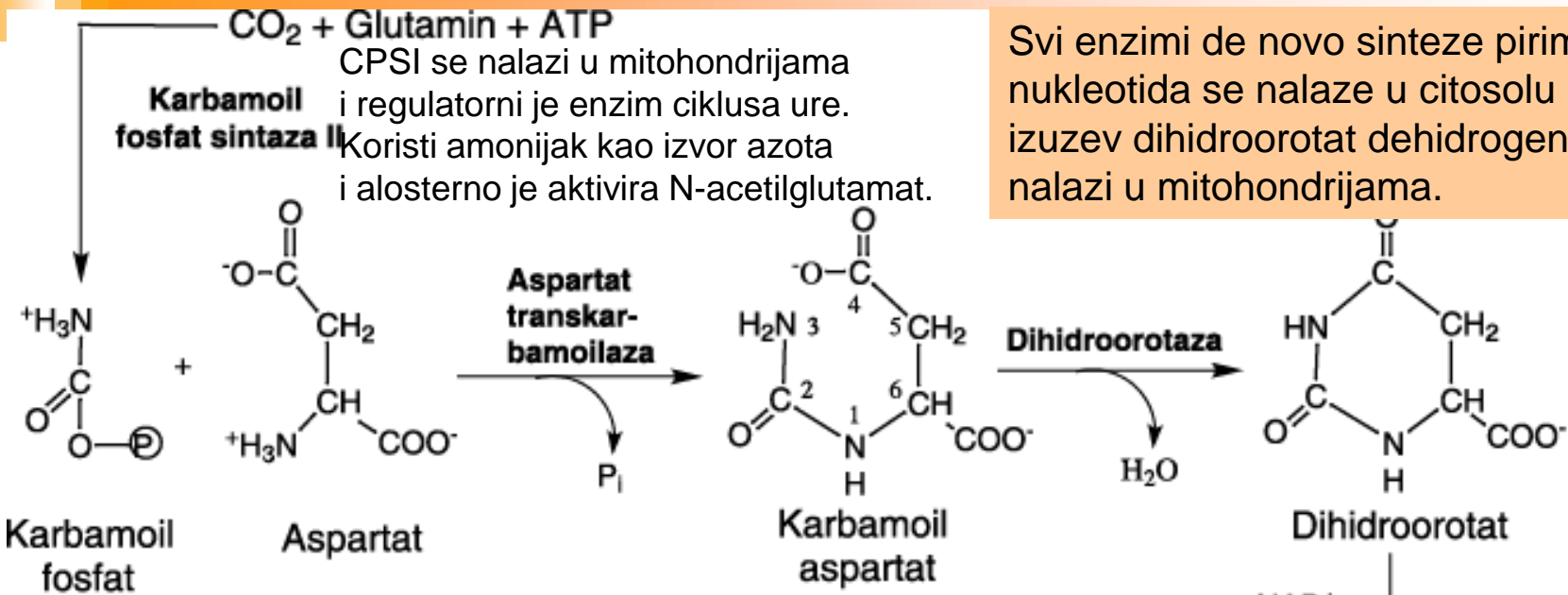
- Nukleaze
- Nukleotidaze
- Adenozin deaminaza
- Purin nukleozid fosforilaza

Degradacija purinskih NT, NZ i NB se završava stvaranjem mokraćne kiseline



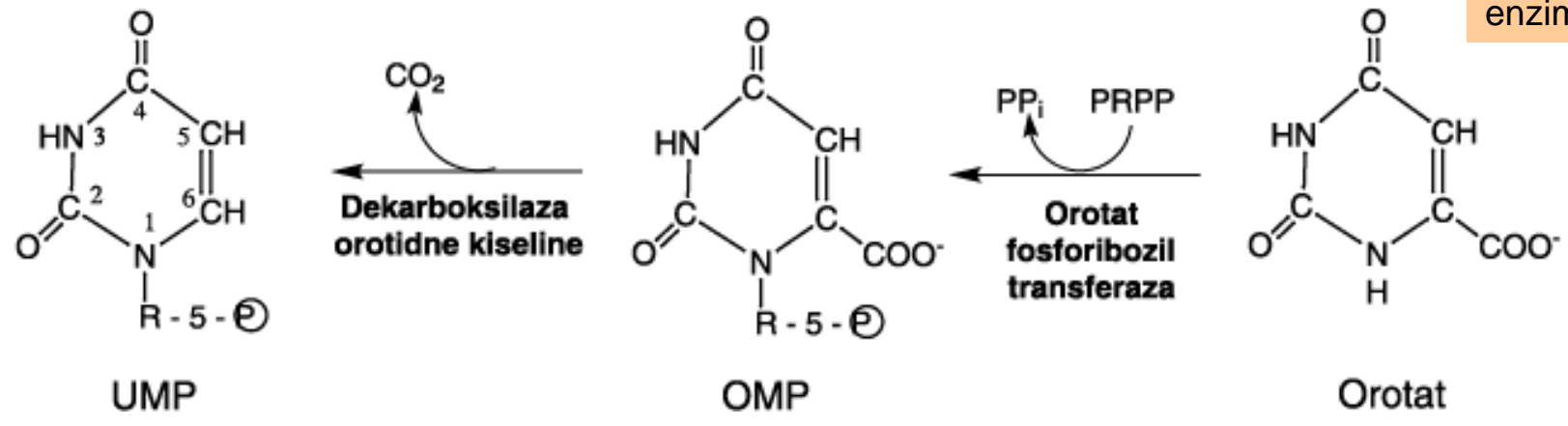
Sinteza pirimidinskih nukleotida

Svi enzimi de novo sinteze pirimidinskih nukleotida se nalaze u citosolu izuzev dihidroorotat dehidrogenaze koja se nalazi u mitohondrijama.

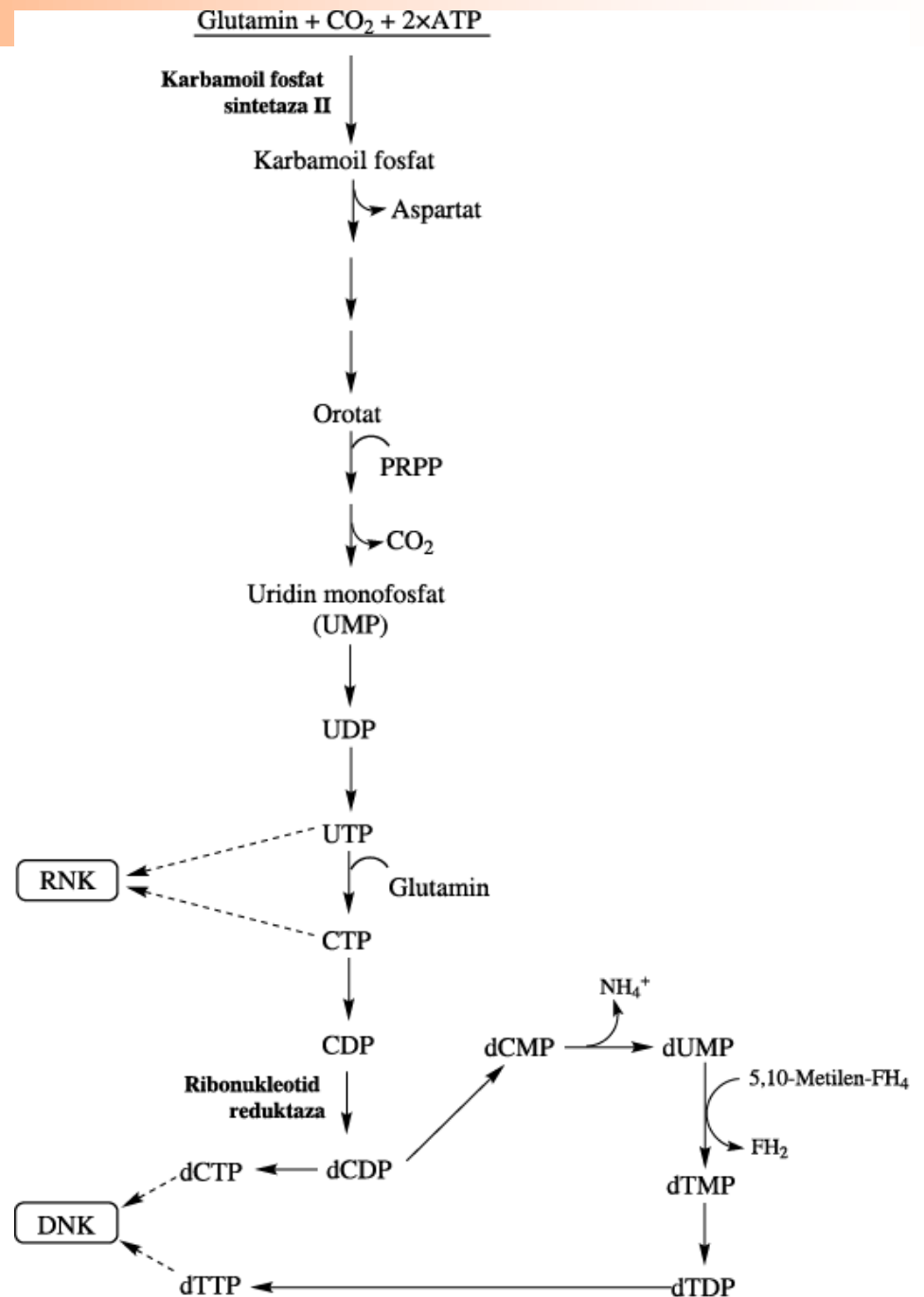


Prvi NT u biosintezi pirimidina

Jedini mitohondrijalni enzim



DE NOVO SINTEZA PIRIMIDINSKIH NUKLEOTIDA



Uridin monofosfat
(UMP)

UDP

Nukleotid difosfokinaza

UTP

CTP sintetaza

Glutamin

RNK

CTP

CDP

Ribonukleotid
reduktaza

dCTP

DNK

dCDP

dTTP

dCMP

NH₄⁺

dUMP

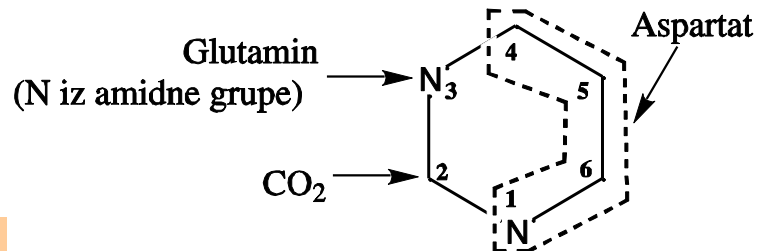
5,10-Metilen-FH₄

Timidilat sintetaza

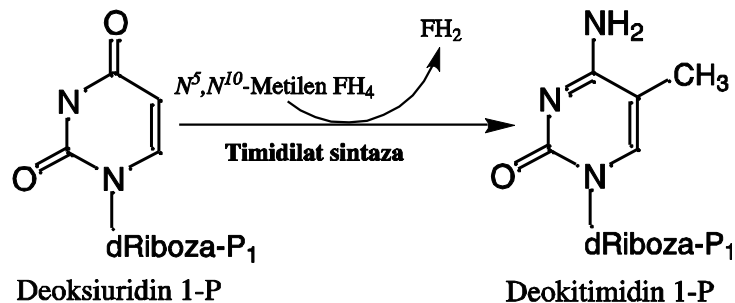
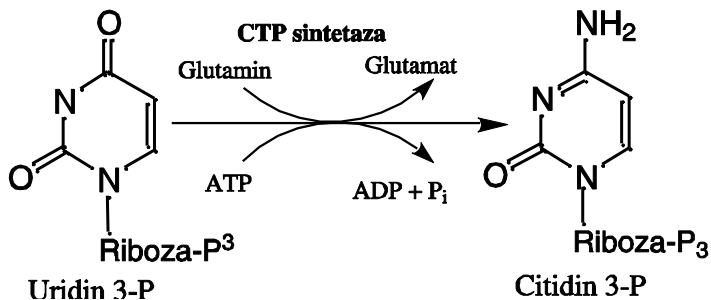
FH₂

dTMP

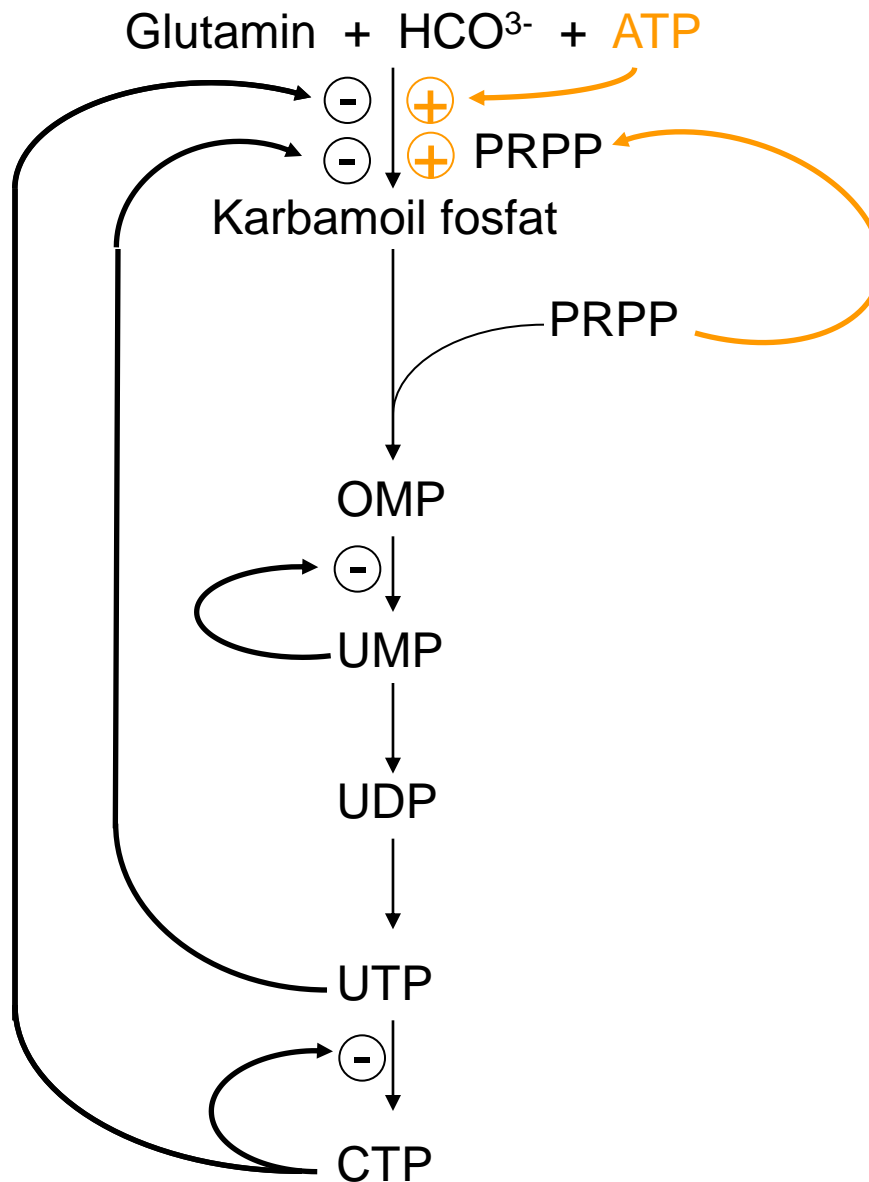
dTDP



Davaoci atoma ugljenika i azota
za sintezu pirimidinskog prstena



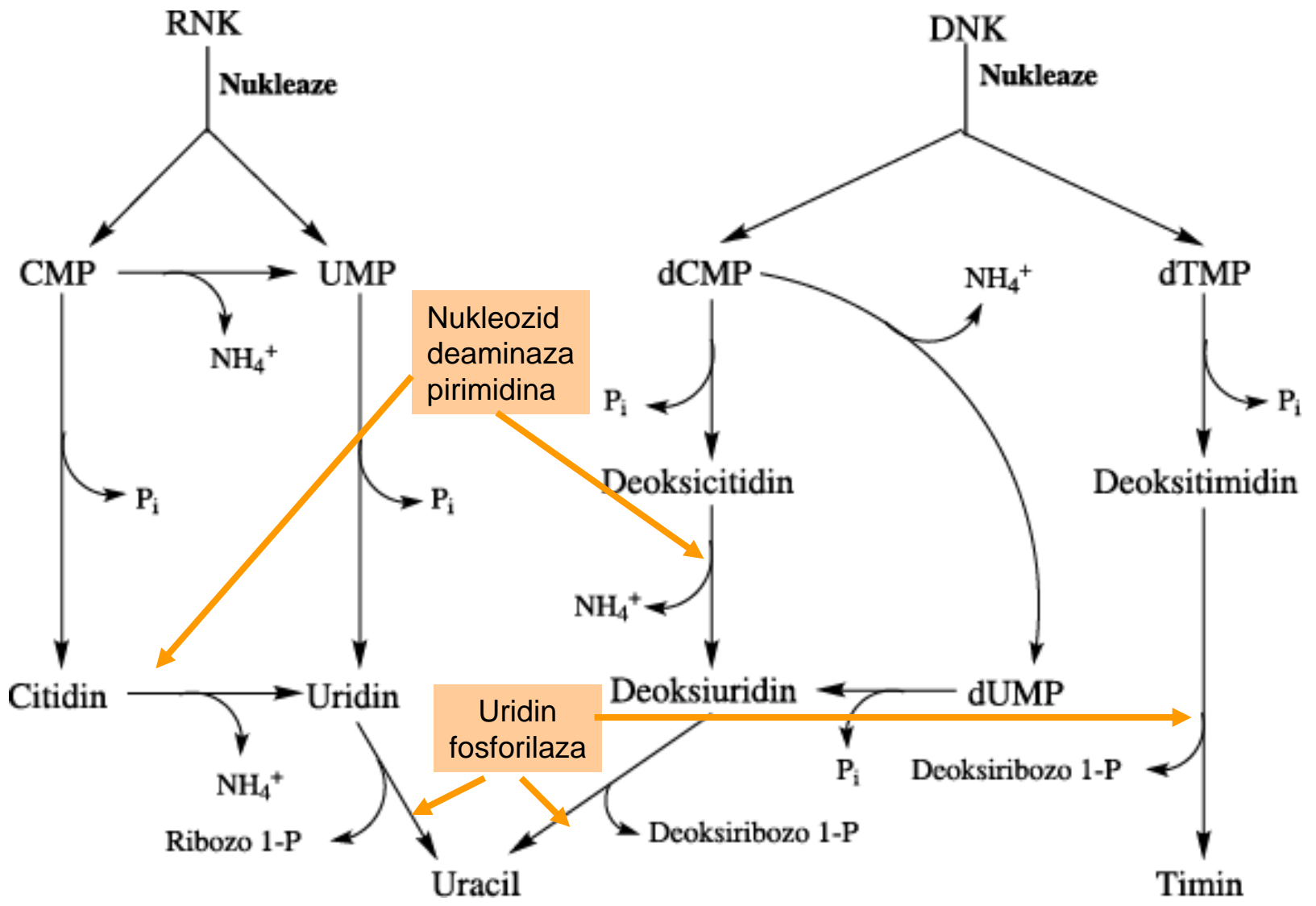
Regulacija sinteze pirimidinskih nukleotida



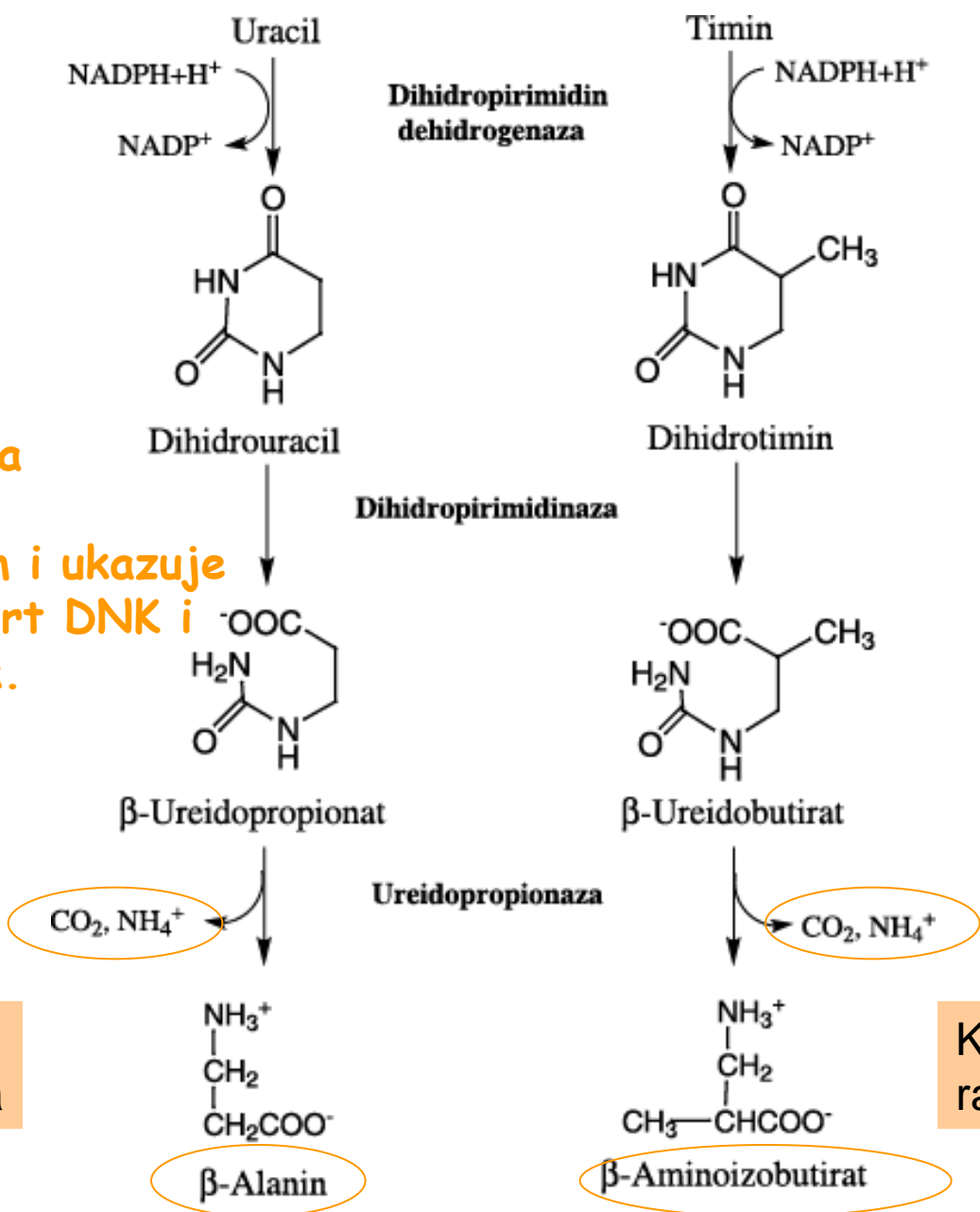


Razgradnja pirimidinskih nukleotida

NK → NT (purinski i pirimidinski) → NZ



β -aminoizobuterna kiselina se izlučuje urinom i ukazuje na metabolički obrt DNK i timidin nukleotida.

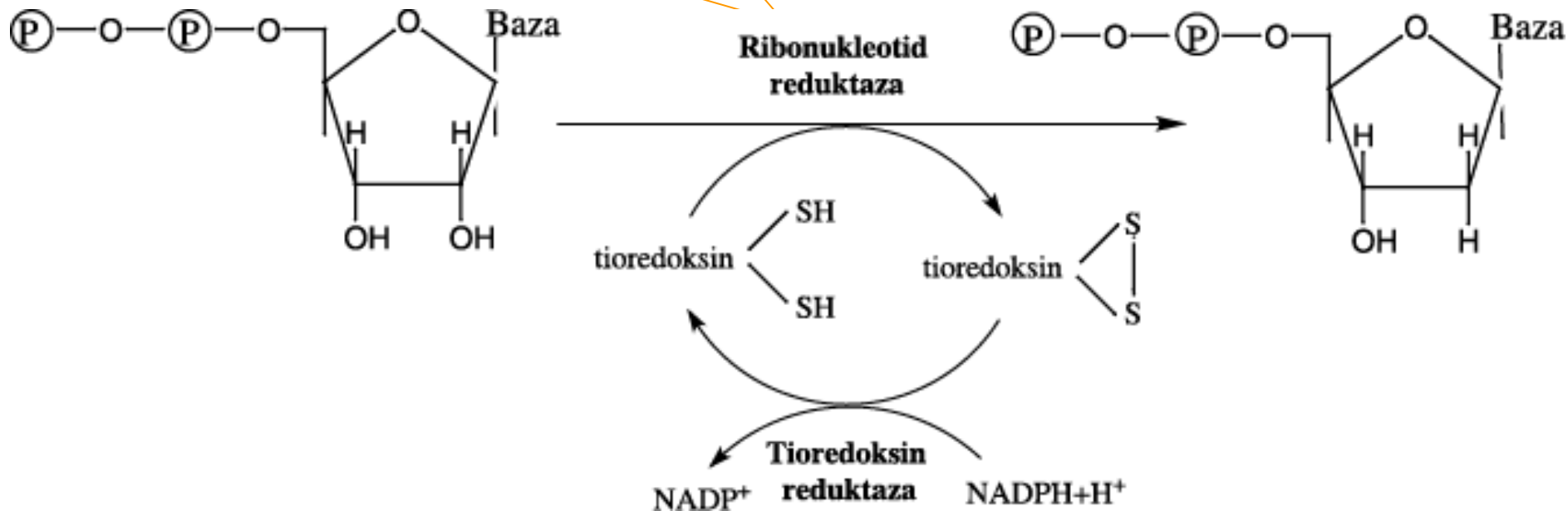


Krajnji proizvodi razgradnje uracila

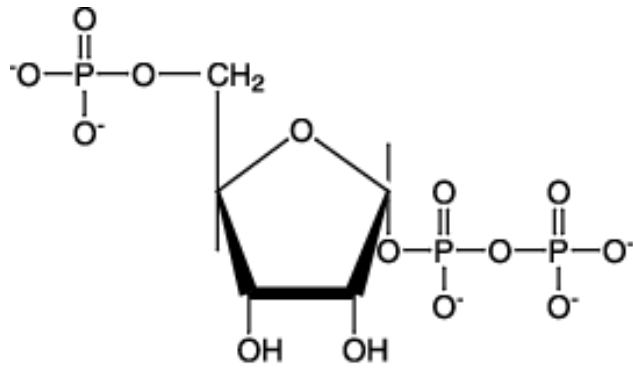
Krajnji proizvodi razgradnje timina

Deoksiribonukleotidi se sintetišu od ribonukleotida pomoću enzimskog sistema koji uključuje tioredoksin ili glutaredoksin

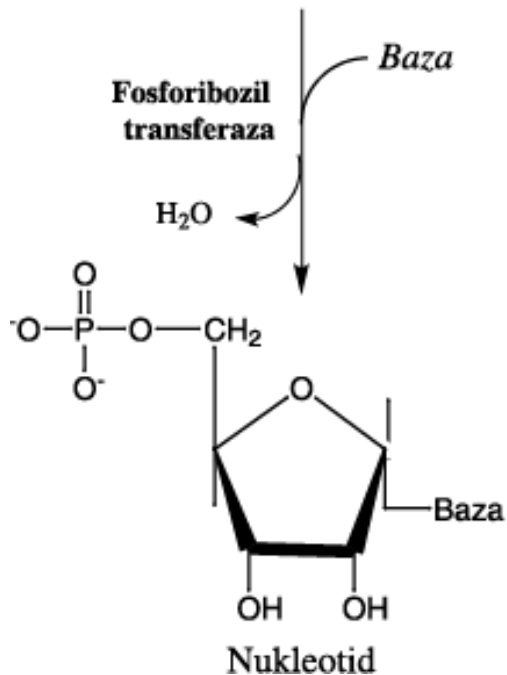
Reakcija katalisana ribonukleotid reduktazom je regulisana količinom enzima koja je prisutna u ćeliji ali i alosterno. Naime, redukcija određenog supstrata zahteva prisustvo specifičnog 5'-trifosfata kao pozitivnog efektora. Redukcija CDP/UDP zahteva ATP kao pozitivni efektor.



Koncentracije deoksiribonukleotida su izuzetno male u ćelijama koje ne proliferišu!!!



5-Fosforibozil 1-pirofosfat
(PRPP)



Fosforibozil transferaze su uključene u:

- Puteve uštede pirimidinskih baza
- *De novo* sintezu pirimidinskih NT
- Puteve uštede purinskih NT

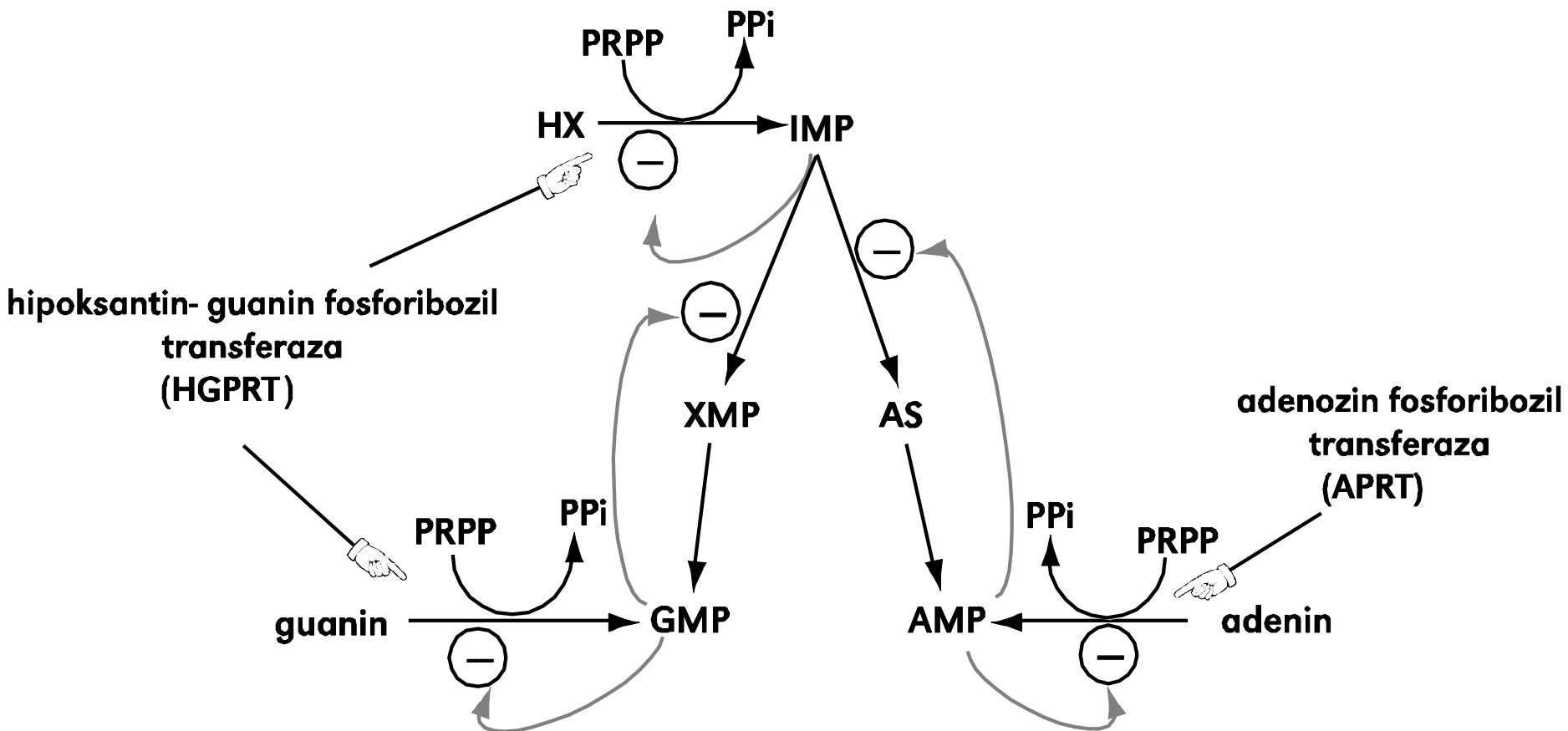
Procesi iskorišćenja NZ i NB za sintezu NT se nazivaju “**putevi uštede**”.

U “putevima uštede” **purinskih** NT učestvuju:

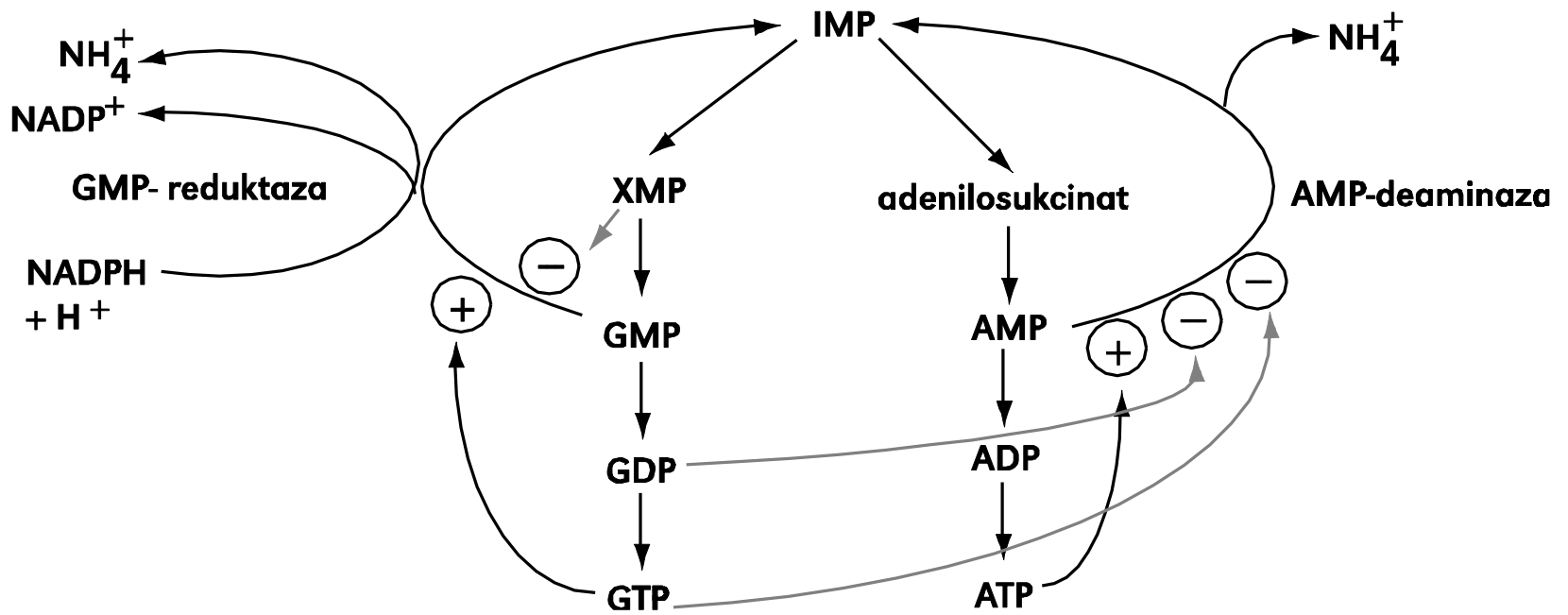
1. Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaza (HGPRT)
2. Adenin fosforibozil transferaza (APRT)

U “putevima uštede” **pirimidinskih** NT učestvuju pirimidin fosforibozil transferaze. One nisu angažovane u *de novo* sintezi purinskih NT zato što se purinski prsten gradi postepeno na ribozo-5-fosfatu a ne transferuje se na njega

Putevi uštede purinskih nukleotida



Interkonverzija purinskih nukleotida



Indirektno prevođenje purinskih nukleotida