

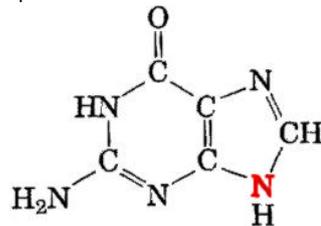
Introducción

⇒ Los nucleótidos están formados por una **base nitrogenada**, **ribosa** o **desoxirribosa** y un grupo **fosfato**.

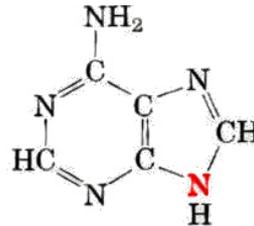
Base	Nucleósido	Nucleótido monofosfato
Adenina	Adenosina	AMP
Guanina	Guanosina	GMP
Hipoxantina	Inosina	IMP
Citosina	Citidina	CMP
Timina	Timidina	TMP
Uracilo	Uridina	UMP

⇒ Origen de los átomos que componen:

⇒ Las bases púricas



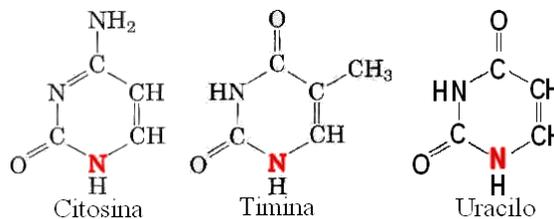
Guanina



Adenina

- ⇒ N₁ → aspartato
- ⇒ C₂ y C₈ → 10-formiltetrahidrofolato x2
- ⇒ N₃ y N₉ → glutamina x2
- ⇒ C₄, C₅ y N₇ → glicina
- ⇒ C₆ → CO₂

⇒ Las bases pirimidínicas



- ⇒ C₂ y N₃ → carbamil-fosfato
- ⇒ N₁, C₄, C₅ y C₆ → aspartato

⇒ La síntesis de un nucleótido corresponderá a la síntesis de una base con una ribosa o desoxirribosa y un fosfato.

⇒ Se tienen que producir las ciclaciones de los anillos.

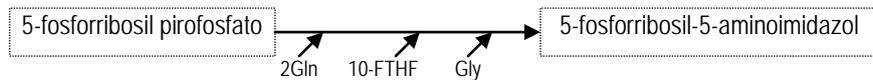
- ⇒ Las purinas ciclarán dos anillos.
- ⇒ Las pirimidinas ciclarán un anillo.

Rutas de síntesis de purinas

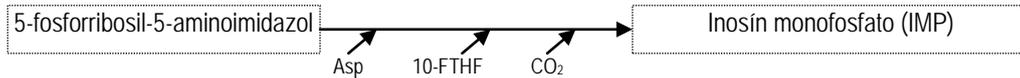
- ⇒ Existe una ruta de biosíntesis: **biosíntesis de novo de nucleótidos de purina**. Se sintetiza el anillo de purina desde el inicio a partir de precursores.
- ⇒ Comienza con la formación del dador de unidades ribosa.
- ⇒ La **ribosa - 5 - fosfato** procedente de la vía de las pentosas fosfato da lugar, con hidrólisis de ATP, a la formación del dador de unidades ribosa: **5 - fosforribosil pirofosfato**.
- ⇒ A partir y sobre esta molécula, se adicionan todos los precursores del anillo de purina, en una serie de reacciones muy complejas.
- ⇒ Podemos dividir este proceso en dos partes:

⇒ **Primero** se forma el primer anillo, un **imidazol** y **después** se forma el segundo anillo formando el nucleótido púrico.

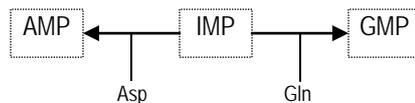
⇒ Existe mucho gasto energético para formar y cerrar el anillo.



⇒ El N₃ aparece cuando se cicla el anillo imidazol. Sobre este anillo se colocan el resto de precursores.



⇒ A partir del IMP y mediante actividades enzimáticas específicas se sintetizan el resto de bases.



⇒ En el ADN los nucleótidos son desoxirribonucleótidos, que se sintetizan a partir de los ribonucleótidos:



⇒ La célula dispone de un mecanismo de síntesis de nucleótidos que ahorra energía, es la denominada **vía de recuperación** o **salvamento**.

⇒ **VÍA DE RECUPERACIÓN:** una única reacción que trata de recuperar esas bases nitrogenadas mediante una transferencia de esa base al dador de unidades ribosa (**5-fosforribosil pirofosfato**).

⇒ Se produce la síntesis de nucleótidos recuperando las bases púricas que han aparecido en el organismo.

⇒ La catalizan las **fosforribosil transferasas** de las cuales existen dos:

⇒ **Adenina fosforribosil transferasa** que forma AMP.

⇒ **Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa** que forma IMP y GMP.

⇒ Esta vía de recuperación es muy importante porque en principio es una ruta muy poco costosa energéticamente y con presencia del enzima no hay gasto energético comparado con lo que cuesta sintetizar de novo el mismo nucleótido (un 80-90 % menos, aproximadamente).

Rutas de síntesis de pirimidinas

⇒ La formación de un anillo de pirimidina es mucho más sencillo ya que utiliza rutas más cortas y menos costosas energéticamente hablando.

⇒ Primero se debe formar el **carbamil-fosfato** mediante la **carbamil-fosfato sintetasa II**, isoenzima citosólica.

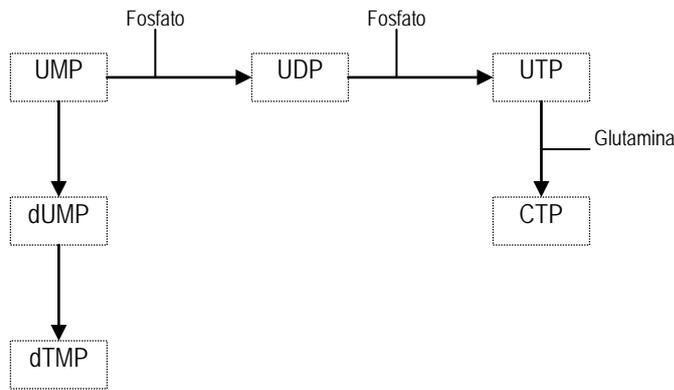


⇒ En el caso de la carbamil-fosfato sintetasa II, el dador de nitrógeno es la glutamina. Una vez formado el carbamil-fosfato se adiciona el aspartato:



⇒ Ocurren reacciones sucesivas de transformación y casi al final de la ruta se adiciona el dador de unidades ribosa **5-fosforribosil pirofosfato** y se produce la ciclación y aparición del nucleótido pirimidínico (UMP).

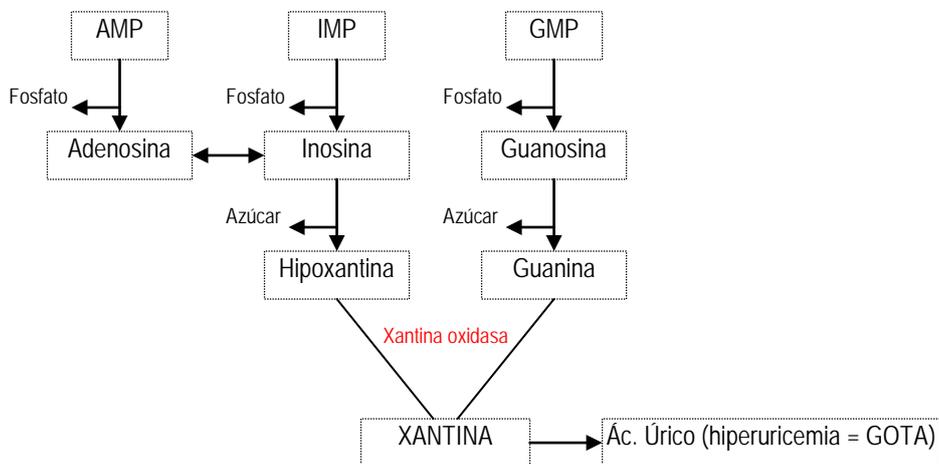
⇒ A partir del UMP se forman el IMO y el CMP



- ⇒ Es necesaria una enzima reductasa para formar desoxirribonucleótidos.
- ⇒ La **vía de recuperación** también funciona, pero lo hace en menor proporción que en la vía de nucleótidos púricos porque la biosíntesis de novo de estos nucleótidos es menos costosa.

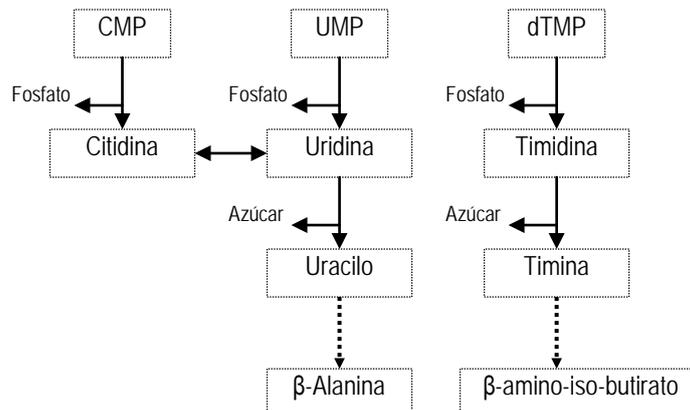
Catabolismo de purinas

- ⇒ El mecanismo de degradación es prácticamente igual para los dos nucleótidos.



- ⇒ Por eso es importante la vía de las bases púricas, ya que una vez formadas la **hipoxantina**, **guanina** y a veces **adenina** de los alimentos se recuperan y se evita la formación de xantina que puede dar lugar a enfermedades por **hiperuricemia** como la gota.
- ⇒ El ácido úrico se acumula por el aumento de síntesis o disminución del filtrado renal. Siempre que se forme **hipoxantina** la vía de recuperación funciona bien porque además inhibe la segunda enzima de la vía de la síntesis de novo.
- ⇒ El ácido úrico a un pH 5 precipita en forma de urato sódico y se acumula en tejidos blandos y articulaciones, originando GOTA.

Catabolismo de pirimidinas



- ⇒ La β -alanina y la β -amino-iso-butilato son moléculas frecuentemente encontradas en sangre. Son aminoácidos no proteicos.
 - ⇒ La β -alanina es la alanina pero con el grupo amino en posición β . Forma parte del coenzima A.
 - ⇒ El β -amino-iso-butilato no forma parte de proteínas, está presente en sangre y es un precursor de la serina.

Diferencias metabólicas entre purinas y pirimidinas

- ⇒ **Productos finales**
 - ⇒ La degradación de purinas genera ácido úrico que en determinado pH y concentración puede ser causa de patologías.
 - ⇒ Las bases pirimidínicas dan lugar a moléculas con funciones biológicas (β -alanina y β -amino-iso-butilato).
- ⇒ **Vía de recuperación:**
 - ⇒ Muy importante en las bases púricas, debido a la gran cantidad de energía que se utiliza. Además se eliminan las bases púricas de manera que no se origina xantina que dará lugar a ácido úrico.
 - ⇒ Menos importante en las bases pirimidínicas porque la energía utilizada es mucho menor.

Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT)

- ⇒ La actividad de esta enzima favorece que las bases púricas en degradación sean recaptadas para la formación de los nucleótidos púricos y controla, por tanto, la síntesis de ácido úrico.
- ⇒ Los nucleótidos púricos se sintetizan casi en su totalidad por vía de recuperación, por diferentes razones:
 - ⇒ **Ahorro energético:** mayor gasto en la síntesis de novo que en la vía de recuperación (ATP = 0).
 - ⇒ **Evita la síntesis de ácido úrico**
- ⇒ Los nucleótidos pirimidínicos la vía de recuperación no juega un papel importante:
 - ⇒ **No supone un gran gasto energético** la síntesis de novo.
 - ⇒ **No sintetizan ácido úrico**, sino biomoléculas utilizables por la célula (β -alanina y β -amino-iso-butilato)

Patologías

- ⇒ **Gota**
 - ⇒ Artritis gotosa
 - ⇒ Consecuencia del aumento de concentración de ácido úrico en sangre. El ácido úrico en sangre puede aumentar por:
 - ⇒ **Aumento de síntesis de ácido úrico**
 - ⇒ **Disminución en la excreción renal de ácido úrico**
 - ⇒ Aumenta la concentración de ácido úrico por problemas en la excreción renal, más que en el aumento de la producción.
 - ⇒ Cuando se produce ese aumento, al pH de la sangre se forman cristales de ácido úrico sódico y se acumulan en tejidos blandos y articulaciones.
 - ⇒ En la hiperuricemia primaria se produce por un trastorno del metabolismo de nucleótidos.
 - ⇒ En la hiperuricemia secundaria es consecuencia de patologías secundarias. P. Ej. Una patología renal crónica, pacientes sometidos a quimioterapia...
 - ⇒ Se utilizan para su tratamiento:
 - ⇒ **Analgésicos y antiinflamatorios** para el dolor
 - ⇒ Sustancias para inhibir la síntesis de ácido úrico, a parte de controlar la ingesta de nucleótidos púricos en los alimentos.
 - ⇒ El medicamento más conocido inhibe la **xantina oxidasa**, pero posee efectos secundarios muy considerables. Se administra sólo en casos graves
- ⇒ **Síndrome de Lesh-Nyhan**
 - ⇒ Enfermedad congénita y hereditaria del cromosoma X que se manifiesta por ausencia del enzima **hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa**. No pueden por tanto iniciar la vía de recuperación de bases púricas.
 - ⇒ Se acumula ácido úrico en cantidades masivas y provoca:
 - ⇒ **Artritis gotosa**
 - ⇒ **Patologías nerviosas**

- ⇒ Niveles bajos de bases púricas. En la síntesis de novo, en la segunda reacción del primer precursor (el grupo amino de la molécula de glutamina) está catalizado por el enzima regulador que se inhibe por el producto de su reacción (AMP, GMP e IMP) y es activado por el dador de unidades ribosa (5-fosforribosil pirofosfato).
- ⇒ Cuando se presenta esta enfermedad, la ausencia del enzima de la vía de degradación producirá una disminución de las concentraciones de IMP, AMP y GMP, con lo que no se inhibe la ruta de biosíntesis de novo.
- ⇒ En muchos pacientes tampoco existe actividad **glucosa-6-fosfatasa**. La glucosa-6-fosfato no puede generar glucosa y su degradación hace que se desvíe a la vía de pentosas fosfato. Así, la concentración de **ribosa-5-fosfato** aumenta por lo que se utiliza para formar 5-fosforribosil pirofosfato.
- ⇒ Aumenta la producción de nucleótidos púricos, aumentan los nucleótidos púricos que entran en degradación y aumenta por tanto el ácido úrico.