

Metabolismus nukleotidů

Článek **Metabolismus nukleotidů** pojednává o trávení, biosyntéze a katabolismu purinových a pyrimidinových nukleotidů. Stručně se také věnuje vybraným chorobám, které souvisí s genetickými defekty uvedených procesů.

Metabolismus purinových nukleotidů

Biosyntéza purinových nukleotidů

Puriny nejsou esenciální složkou potravy - lidský organismus je dokáže vytvářet *de novo*. Dusíkatá báze není nikdy syntetizována samostatně a připojena k pentózafosfátu, nýbrž se vždy syntetizují celé nukleotidy.

Syntéza purinových nukleotidů vychází z ribosa-5'-fosfátu, který se fosforyluje na **5'-fosforibosyl-1'-difosfát (PRPP)**. Následuje řada reakcí, kterými vzniká **inosinmonofosfát (IMP)**, což je společný prekurzor pro guanosinmonofosfát (GMP) i adenosinmonofosfát (AMP). Viz obr. 1.

Vznik AMP z IMP

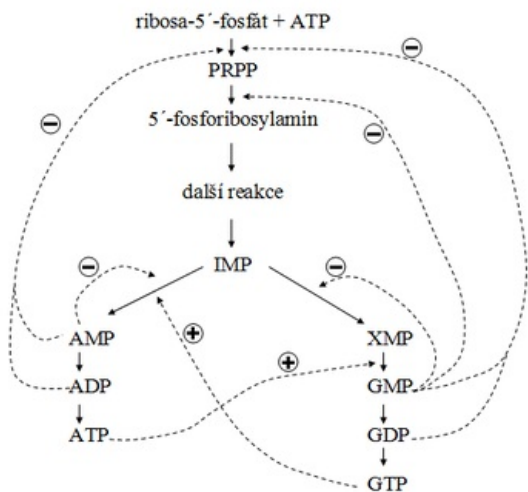
IMP reaguje s aspartátem za přítomnosti adenylsukcinátsyntetasy, spotřebuje se molekula GTP a uvolní se molekula vody. Vzniklý adenylsukcinát účinkem adenylsukcinasy (adenylsukcinátlyasy) odštěpuje molekulu fumarátu a vzniká AMP. To se jednoduše fosforyluje nespecifickými kinázami na ADP a posléze na ATP. Viz obr. 1.

Vznik GMP z IMP

IMP se účinkem IMP-dehydrogenázy (kofaktorem je NAD^+) oxiduje na xanthosinmonofosfát (XMP). XMP v následující reakci reaguje s glutaminem za spotřeby ATP. Z XMP vzniká GMP, z glutaminu vzniká glutamát. Prostou fosforylací GMP vzniká GDP a GTP. Viz obr. 1.

Regulace biosyntézy purinů

Hlavním faktorem, který řídí syntézu purinových nukleotidů, je dostupnost PRPP.



Obr. 1 - regulace syntézy purinových basí

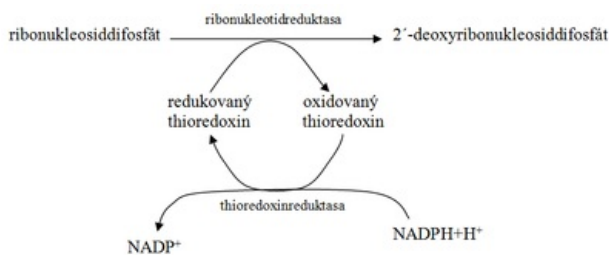
Pro rychlost syntézy je také důležitý negativní a pozitivní zpětnovazební mechanismus v některých stupních biosyntézy, které vyvolávají AMP, ADP, GMP a GDP (viz obr. 1). Výsledkem vzájemné koordinace je to, že když je dostatek GTP, urychlí se přeměna IMP na AMP. Je-li dostatek ATP, urychlí se konverze XMP na GMP. Tento vztah zaručuje tvorbu téměř stejného množství GMP jako AMP.

Šetřící dráha (salvage pathway)

Metabolismem se v těle neustále uvolňují purinové báze a nukleosidy. Byla prokázána jejich recyklace, hovoříme o **šetřící dráze**. Skrze ni jsou hypoxanthin (i adenin) a guanin v játrech enzymaticky převáděny na monofosfáty až trifosfáty (viz obr. 2). Tyto reakce jsou energeticky méně náročné než syntéza *de novo*.

Syntéza purinových deoxyribonukleotidů

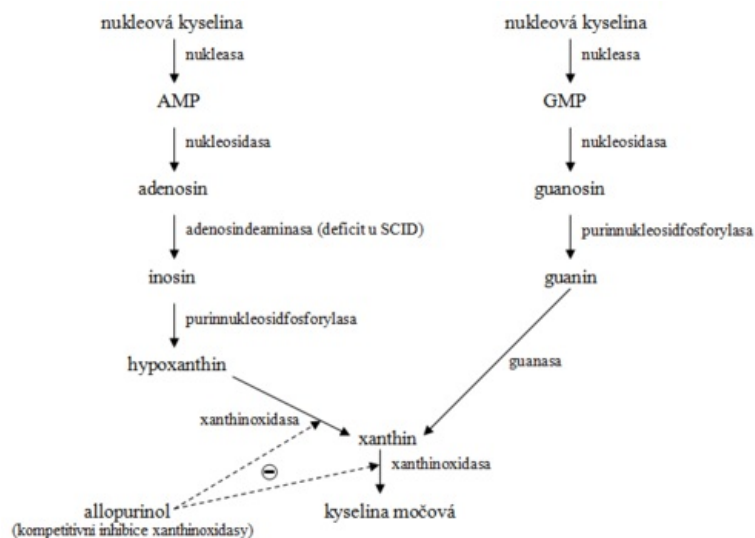
Deoxyribonukleotidy vznikají z ribonukleotidů. Redukcí D-ribosy na druhém uhlíku ribonukleosiddifosfátu (např. ADP) vzniká 2'-deoxyribonukleosiddifosfát (dADP). Tuto reakci katalysují ribonukleotidreduktázy využívající NADPH a thioredoxin (viz obr. 3). Podobně jako v případech výše, dNTP vzniká fosforylací dNDP nespecifickými kinázami. Thioredoxinreduktáza obsahuje v aktivním centru selenocystein a pyrrolyzin.



Obr. 3 – syntéza purinových dNTPs

Katabolismus purinových nukleotidů

Štěpením nukleových kyselin vznikají volné nukleotidy. Tyto se účinkem nukleotidas mění na nukleosidy. Již zmíněnou šetřící dráhou jsou některé molekuly purinových bází schopné reakce s PRPP a mohou znovu vytvořit příslušné nukleosidmonofosfáty (AMP, GMP).



Obr. 4 – degradace purinových nukleotidů

Schéma degradace je na obr. 4. U člověka je konečným produktem metabolismu purinů kyselina močová, která se vylučuje do moči. U většiny savců se kyselina močová dále štěpí urikásou (urát oxidázou) za tvorby allantoinu. U člověka je však jeho tvorba nepatrná.

Onemocnění spojená s metabolismem purinů

Poruchy metabolismu purinů jsou nejčastěji způsobeny defektem nebo nedostatkem enzymu, který se účastní jednoho z kroků metabolické přeměny.

Např. deficit hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasy vyvolává genetické onemocnění, **Lesch-Nyhanův syndrom**. Při tomto onemocnění je omezen chod šetřící dráhy, což se projeví zvýšenou tvorbou urátu (hyperurikemií) a zvýšeným intracelulárním množstvím PRPP.

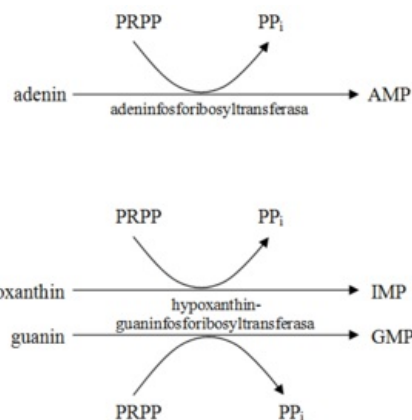
Deficit adenosindeaminasy podmiňuje **těžkou kombinovanou imunodeficienci (SCID)**.

Hyperurikemie způsobuje **dnu** (arthritis uratica). Toto závažné kloubní onemocnění nemá jednotnou příčinu, bylo prokázáno několik odchylek metabolismu purinů. Nejčastější a nejběžnější příčinou je defekt v syntéze PRPP. U pacientů se hromadí velké množství kyseliny močové v měkkých tkáních, čímž vznikají tzv. tofy. Běžným důsledkem je též nephrolithiasis. Hlavním příznakem dny jsou velmi bolestivé akutní záchvaty v kloubech.

Metabolismus pyrimidinových nukleotidů

Biosyntéza pyrimidinů

Stejně jako u purinů i zde platí, že je syntetizován hotový nukleotid, nikoliv samostatná dusíkatá báze s následným připojením pentózy a fosfátu. Biosyntéza probíhá v cytosolu a prvním krokem je syntéza karbamoylfosfátu cytosolovou karbamoylfosfátsyntetasou (mitochondriální karbamoylfosfátsyntetasa funguje při syntéze močoviny). Karbamoylfosfát vzniká reakcí glutaminu s CO_2 za spotřeby ATP. Několika reakcemi se cyklicací karbamoylfosfátu s aspartátem odštěpí voda a následnou dehydrogenací se vytvoří kyselina orotová (orotát). Následnou reakcí s PRPP vzniká orotidin-5'-fosfát (orotidinmonofosfát, OMP), který se dekarboxylací mění na uridin-5'-fosfát (UMP). Část enzymů je při syntéze pyrimidinů umístěna na jediném proteinovém enzymovém řetězci, což výrazně urychluje chod reakcí. UMP je společným prekurzorem pro TTP, CTP a UTP (viz obr. 5). Z CDP působením ribonukleotidreduktázy vzniká dCDP, následnou fosforylací dCTP.



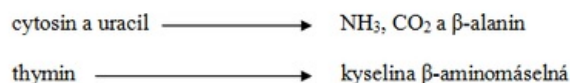
Obr. 2 – reakce šetřící dráhy

Šetřící dráha

V metabolismu pyrimidinů má význam také šetřící dráha. Její princip je stejný jako u purinových nukleotidů.

Katabolismus pyrimidinových nukleotidů

Katabolismus pyrimidinů probíhá převážně v játrech. Jednotlivé pyrimidinové báze vznikají degradací nukleových kyselin podobně, jako purinové (viz obr. 4). Degradální pochody jednotlivých pyrimidinových basí jsou přibližně obrácenou syntézou. Konečné produkty degradace jsou (na rozdíl od degradace purinů) vesměs dobře rozpustné ve vodě (viz obr. 6).



Obr. 6 – produkty degradace pyrimidinových nukleotidů

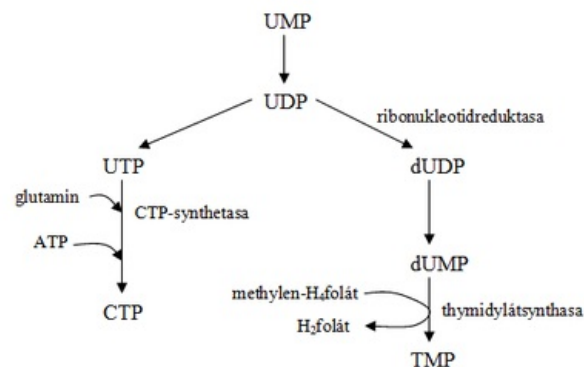
Odkazy

Související články

- Poruchy metabolismu purinů
- Poruchy metabolismu pyrimidinů
- Poruchy metabolismu kyseliny močové

Použitá literatura

- LEDVINA, Miroslav, et al. *Biochemie pro studující medicíny 1. díl*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2009. 269 s. s. 248–258. ISBN 978-80-246-1416-8.
- MURRAY, Robert K., Daryl K. GRANNER a Peter A. MAYES, et al. *Harperova biochemie*. 4. vydání. Jinočany : H & H, 2002. 872 s. s. 379–393. ISBN 80-7319-013-3.
- MATOUŠ, Bohuslav, et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 2010. vydání. Praha : Galen, 2010. 517 s. s. 257–280. ISBN 978-80-7262-702-8.



Obr. 5 – syntéza pyrimidinových nukleotidů