

Биохимия и молекулярная биология

*Лекция **5.** Биосинтез пуриновых и
пиримидиновых нуклеотидов*

План лекции

- Биосинтез пуриновых нуклеотидов ***de novo***
- Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов ***de novo***
- Синтез дезоксирибонуклеотидов
- Ресинтез нуклеотидов

Почти все организмы способны синтезировать пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды **de novo** из простых предшественников.

Для синтеза нуклеотида необходимо наличие:

- 1.** фосфорной кислоты – всегда присутствует в клетке;
- 2.** рибозы – образуется при распаде углеводов;
- 3.** гетероциклических пиримидиновых и пуриновых оснований – синтезируются специфическими анаболическими путями.

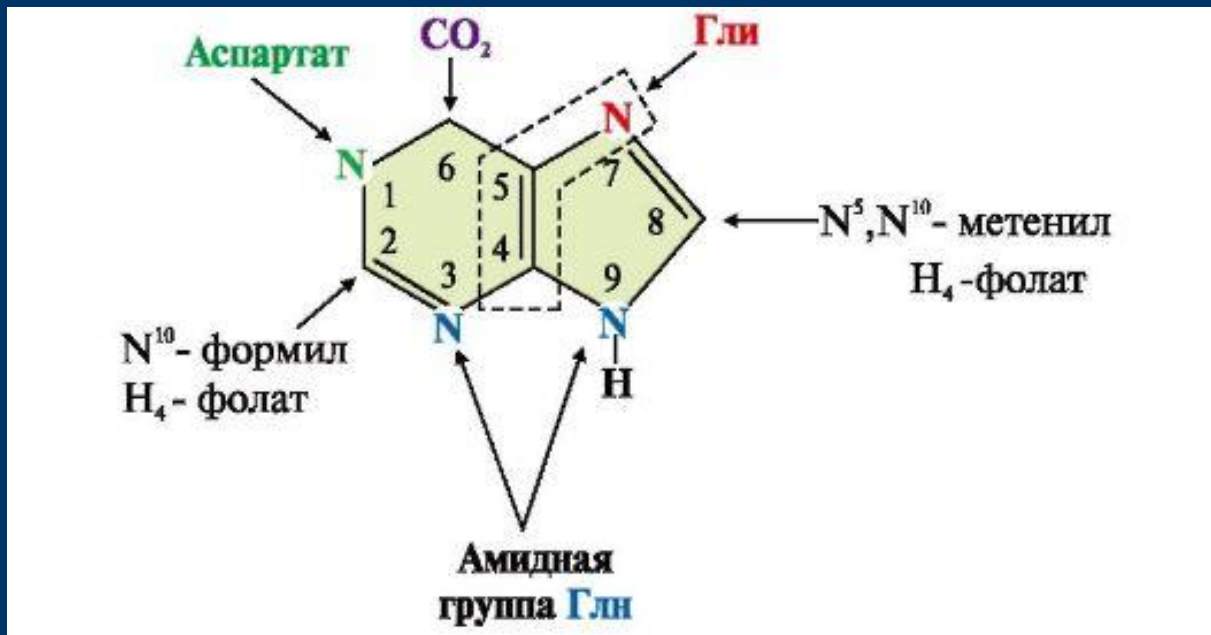
Синтез пуриновых нуклеотидов происходит во всех клетках организма, преимущественно в печени. Исключением являются эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты.

Процесс синтеза включает **4** этапа:

- 1.** Синтез фосфорибозипамина.
- 2.** Образование инозинмонофосфата (ИМФ, **IMP**).
- 3.** Синтез аденозин- и гуанозинмонофосфатов (АМР и **GMP**).
- 4.** Образование пуриновых нуклеозидди- и трифосфатов.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов

Происхождение атомов углерода и азота в пуриновом цикле



Происхождение каждого атома пуринового гетероцикла установлено в экспериментах с использованием изотопов

**Происхождение атомов углерода и азота в
пуриновом цикле**

Аспартат – (атом **N** в положении **1**)

CO_2 – (атом **C** в положении **6**)

Глутамин – (атомы **N** в положении **3** и **9**)

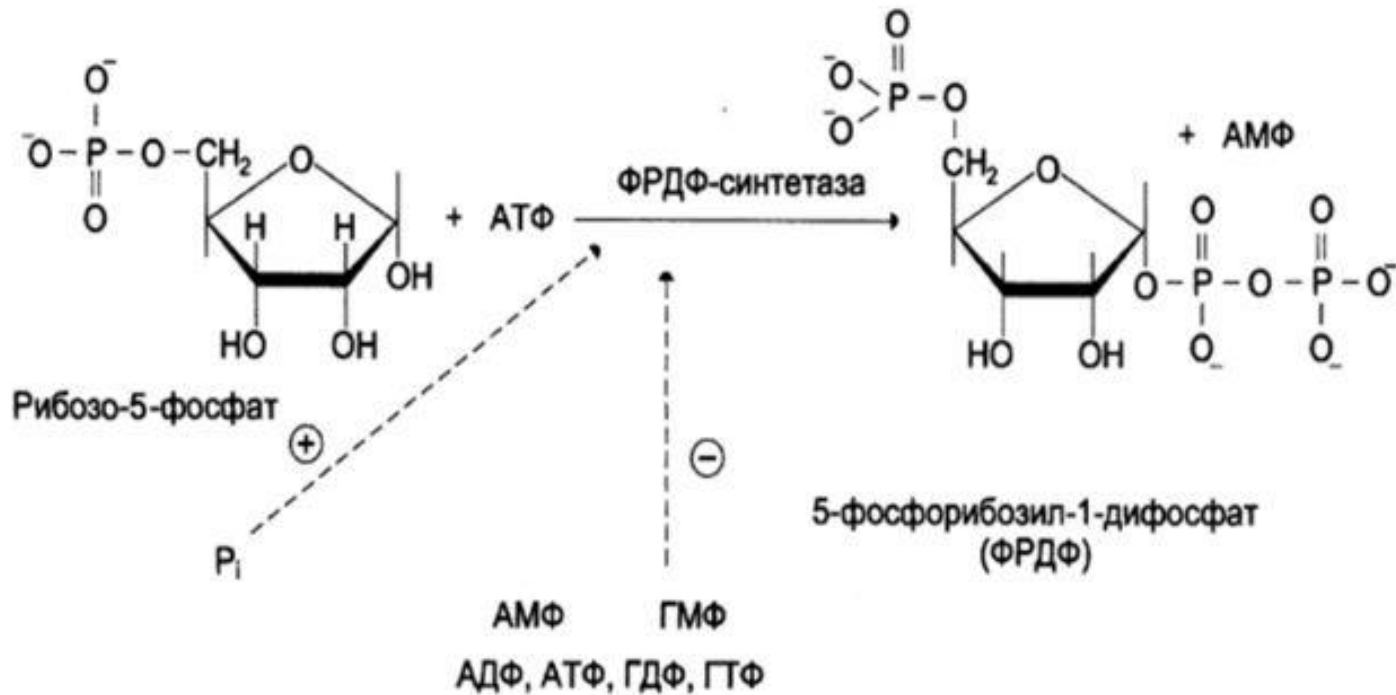
Глицин – (атомы **C** в положении **4, 5** и
атом **N** в положении **7**)

$\text{N}^{10}\text{-CHO-N}_4$ -фолат – Формил - **N_4** -фолат
(атом **C** в положении **2**)

$\text{N}^5, \text{N}^{10}=\text{CH-N}_4$ -фолат – Метенил - **N_4** -фолат
(атом **C** в положении **8**)

Биосинтез пуриновых нуклеотидов

1. Синтез 5-фосфорибозиламина



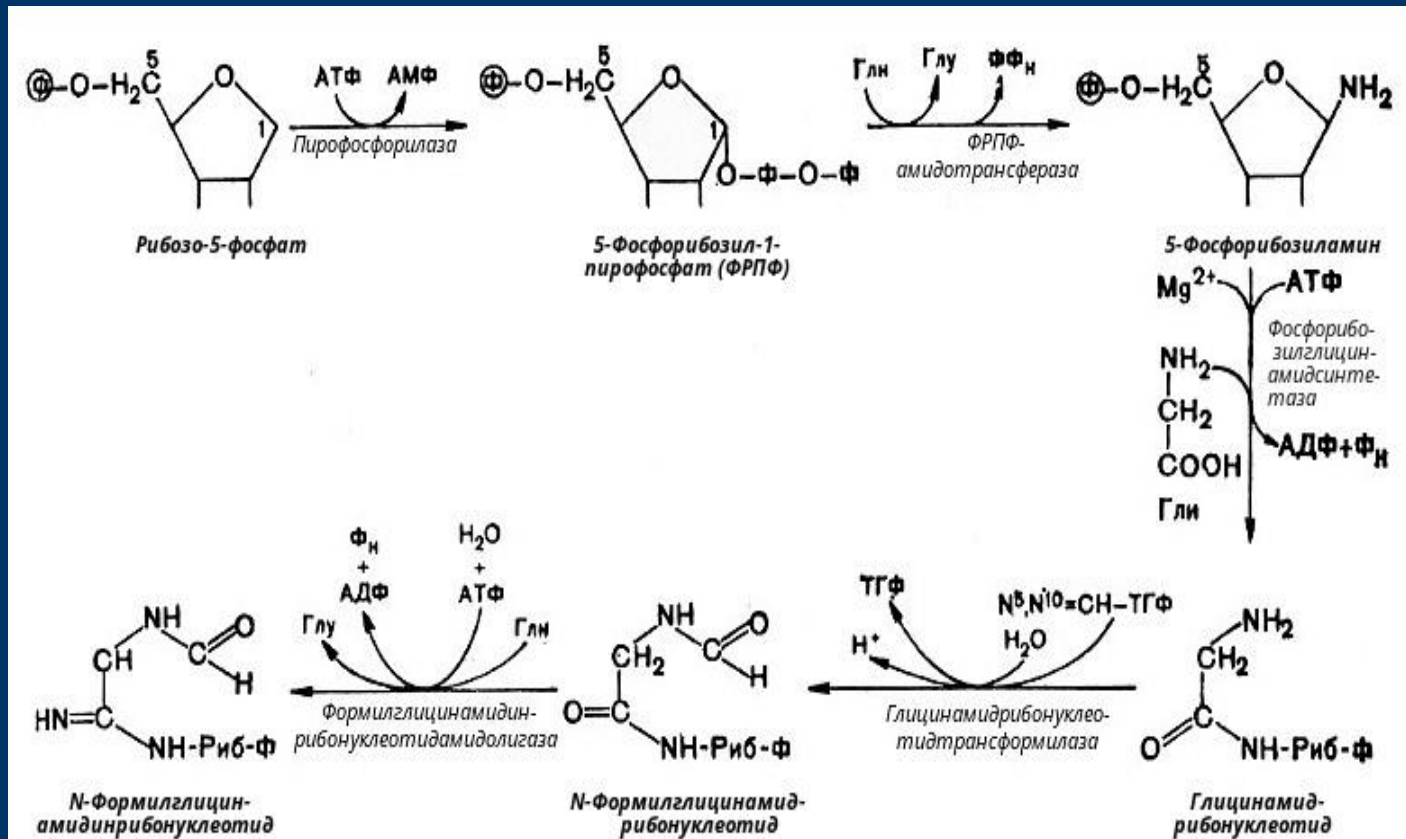
Биосинтез пуриновых нуклеотидов



Образование **5-фосфорибозил-1-амина** является скоростью-лимитирующей и регуляторной стадией синтеза пуриновых нуклеотидов. Фермент фосфорибозиламидотрансфераза регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Аллостерическими ингибиторами этого фермента являются ИМФ, АМФ и ГМФ.

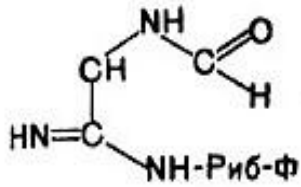
Биосинтез пуриновых нуклеотидов

2. Биосинтез инозинмонофосфата

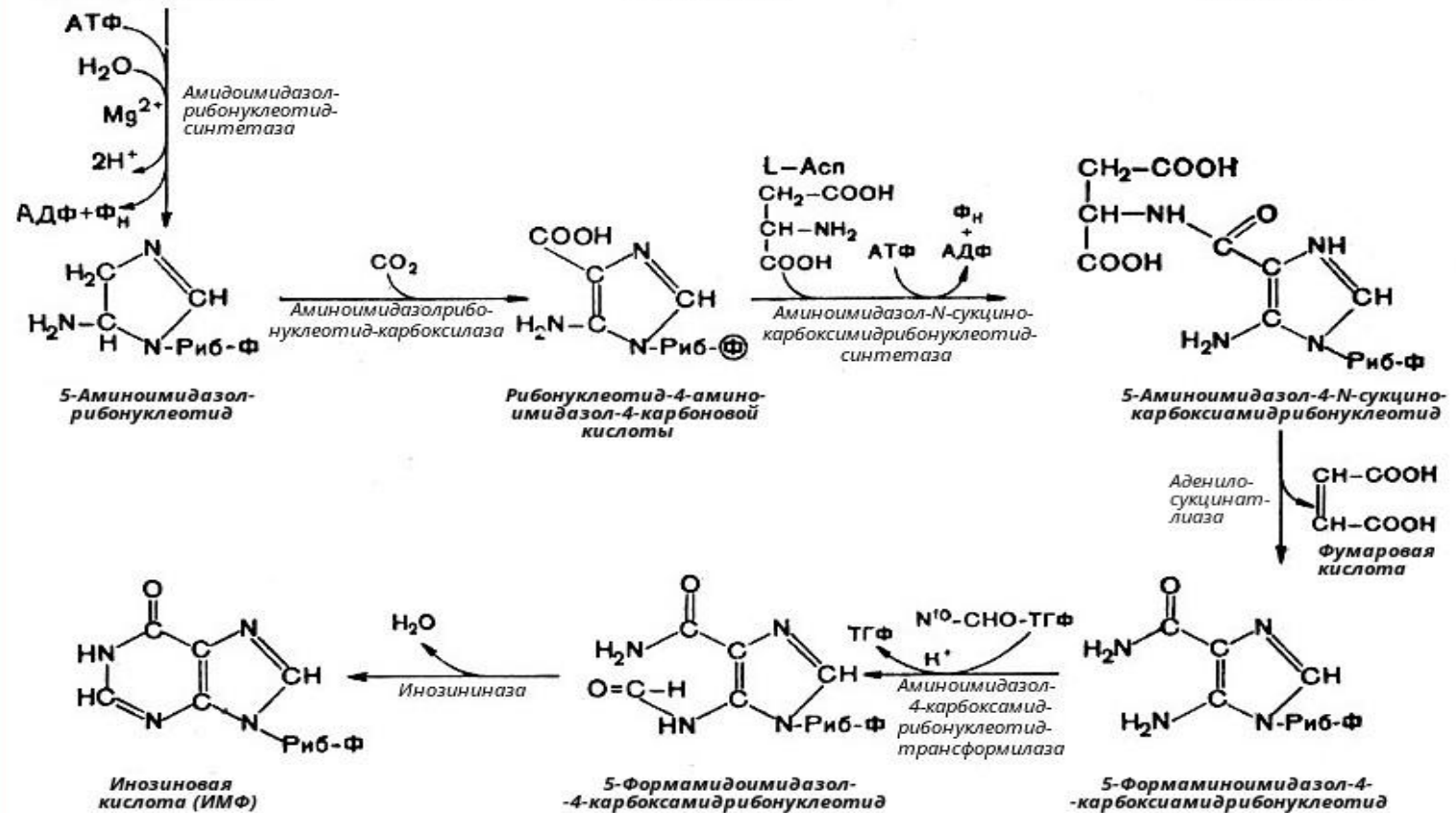


Биосинтез пуриновых нуклеотидов

2. Биосинтез инозинмонофосфата (продолжение)



N-Формилглицин-амидинрибонуклеотид



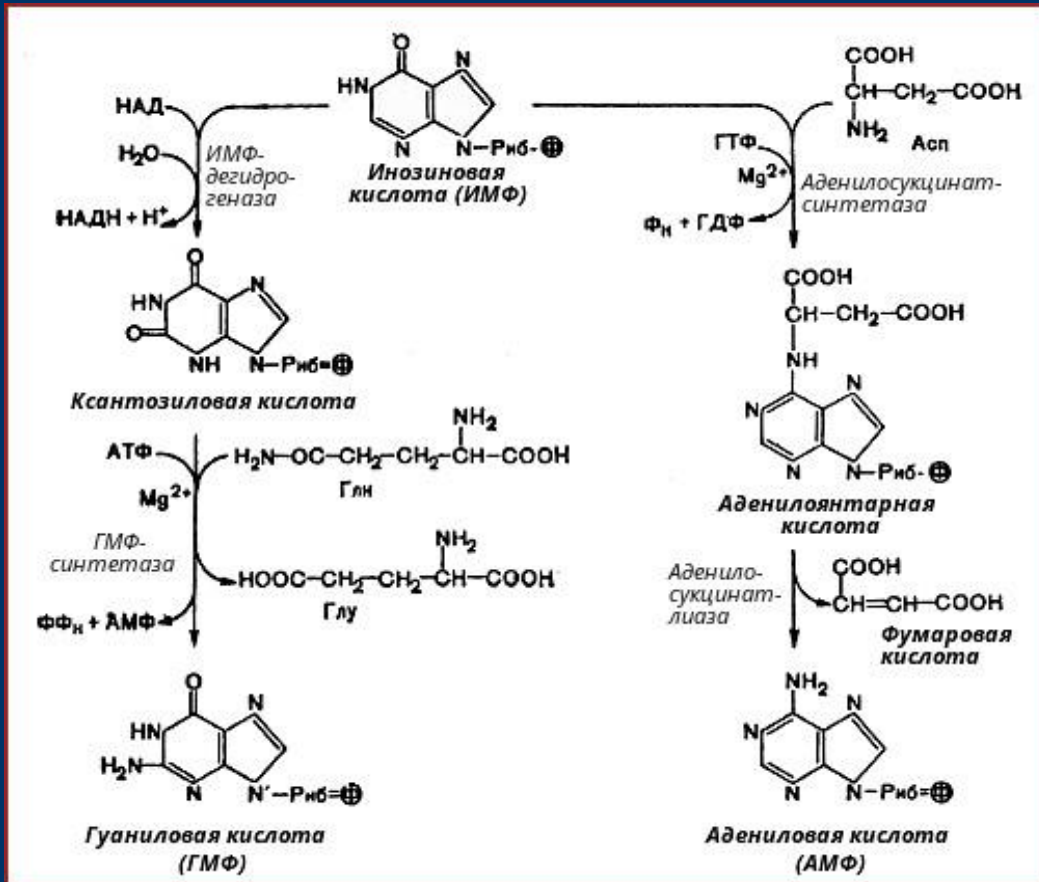
Биосинтез пуриновых нуклеотидов

Сборка пуринового гетероциклического основания осуществляется на ФРДФ при участии глицина, глутамина, аспартата и одноуглеродных производных тетрагидрофолиевой кислоты (**N¹⁰-формил-FH₄** и **N⁵,N¹⁰-метенил-FH₄**) в цитозоле: сначала формируется **5-членное** кольцо, затем **6-членное** кольцо и образуется первый пуриновый нуклеотид – инозинмонофосфат (**ИМФ, IMP**).

Синтез ИМФ включает **10** стадий и требует затраты **6** молекул АТР.

ИМФ – ключевое соединение в синтезе пуриновых нуклеотидов. Из ИМФ далее образуются АМР (**АМФ**) и **GMP** (**ГМФ**).

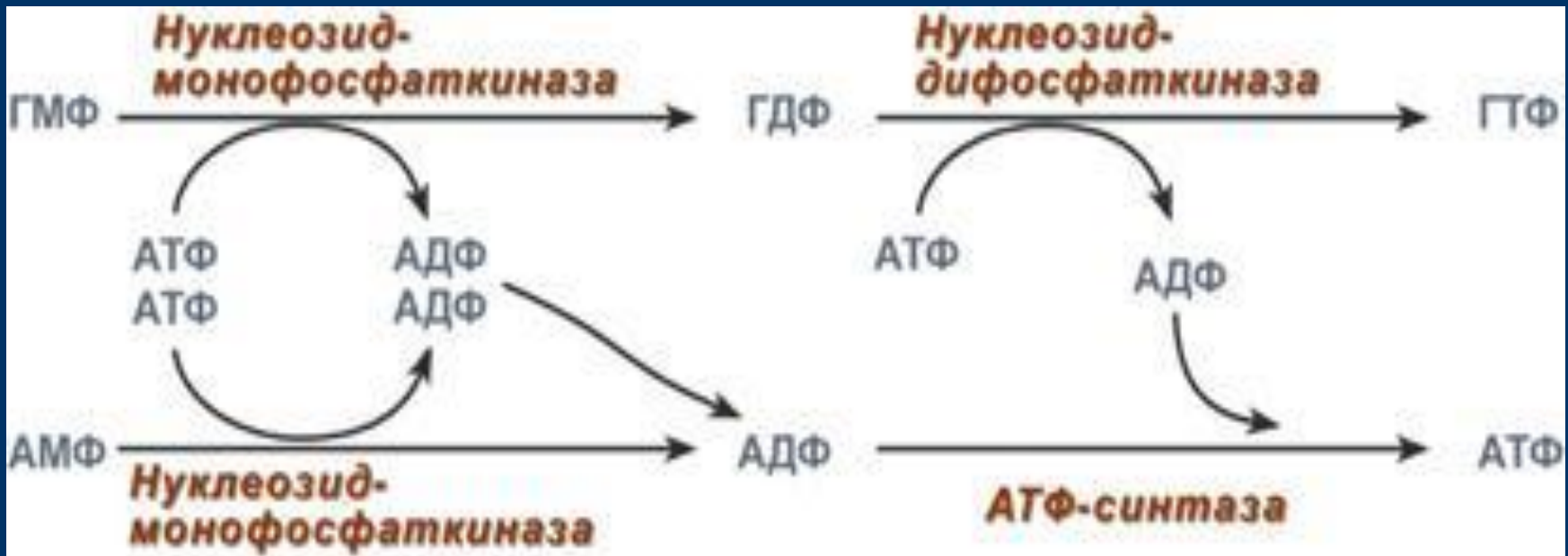
3. Синтез аденозин- и гуанозинмонофосфата (АМФ и ГМФ)



В образовании АМФ из ИМФ участвует аспарат, ГМФ – глутамин

4. Образование **ADP, GDP, ATP** и **GTP**

Превращение АМФ и ГМФ в соответствующие нуклеозидди- и трифосфаты протекает в **2** стадии при участии специфических киназ и АТФ.



Биосинтез пуриновых нуклеотидов

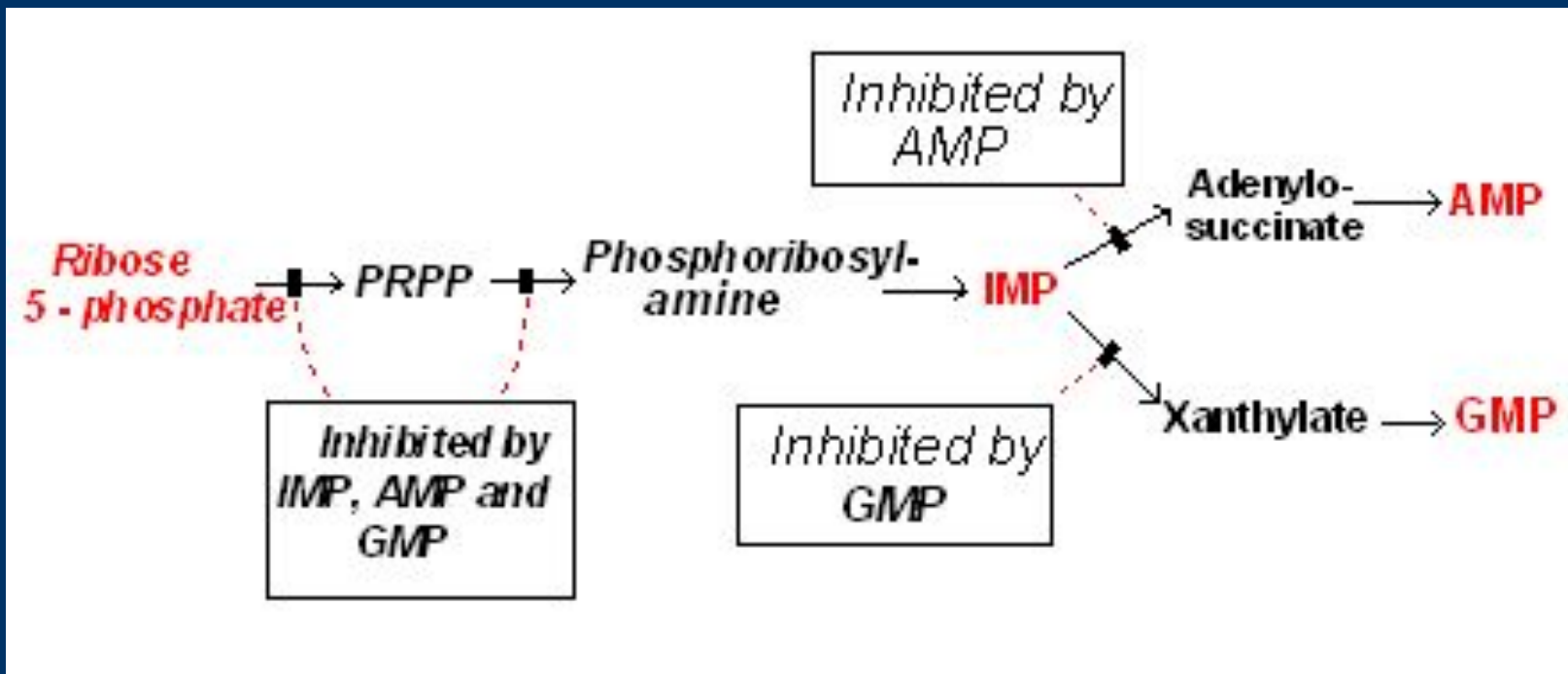
Контроль биосинтеза пуриновых нуклеотидов



Ключевой фермент - фосфорибозиламидотрансфераза

Обмен пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов

Контроль биосинтеза пуриновых нуклеотидов



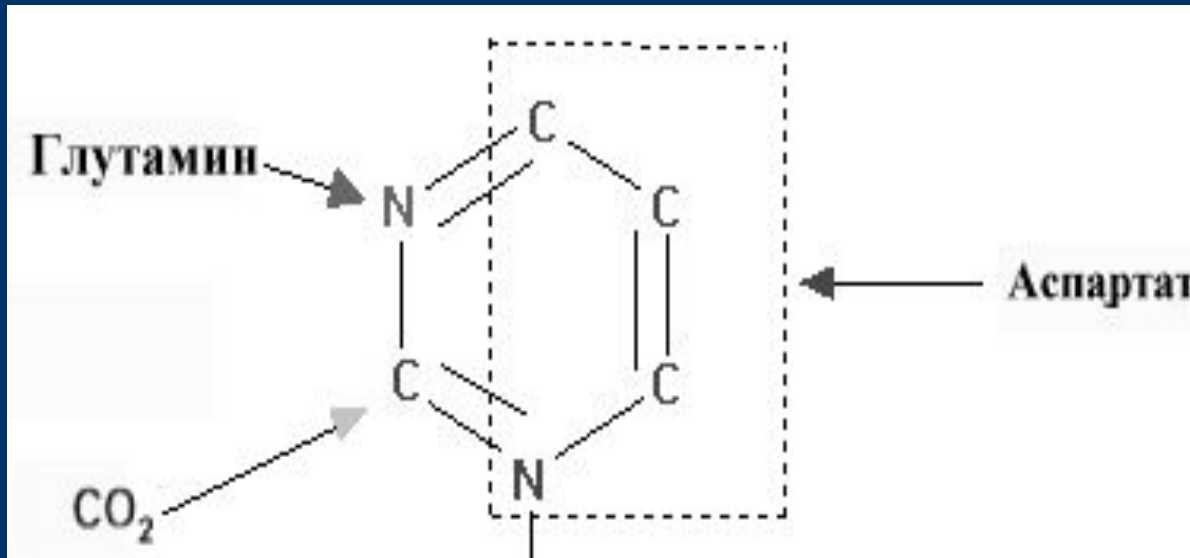
PRPP – фосфорибозилпирофосфат (фосфорибозилдифосфат)

Синтез пиримидиновых нуклеотидов происходит во всех клетках организма. На синтез пиримидинового цикла затрачиваются **2** молекулы АТФ.

Основные этапы синтеза пиримидиновых нуклеотидов:

- 1.** Образование карбамоилфосфата.
- 2.** Образование пиримидинового кольца (оротата).
- 3.** Синтез уридинмонофосфата (**UMP**, УМФ).
- 4.** Образование пиримидиновых нуклеозидди- и трифосфатов.

Происхождение атомов **C** и **N** в пиримидиновом цикле

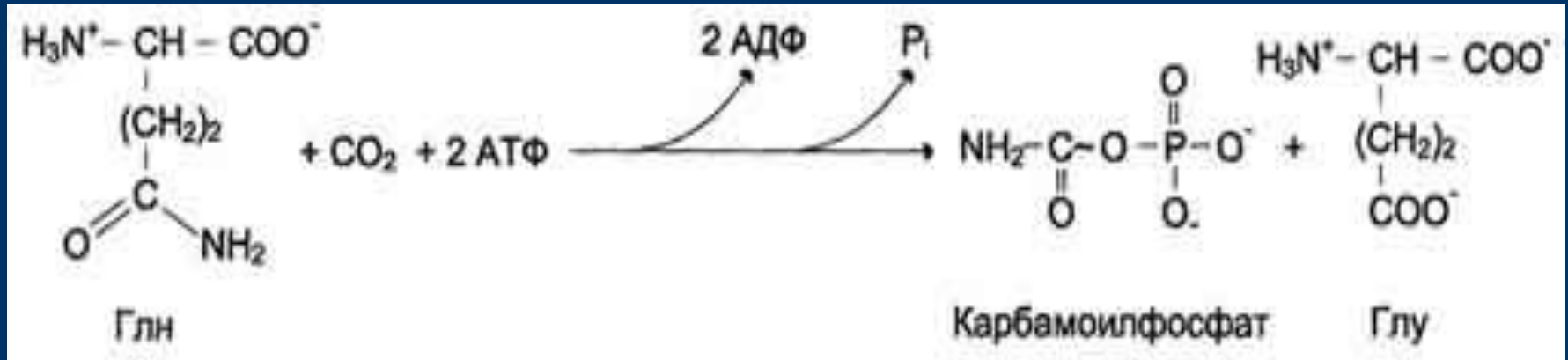


CO₂ – (атом **C** в положении **2**)

Глутамин – (атом **N** в положении **3**)

Аспартат – (атомы **C** в положении **4, 5, 6** и атом **N** в положении **1**)

1. Образование карбамоилфосфата



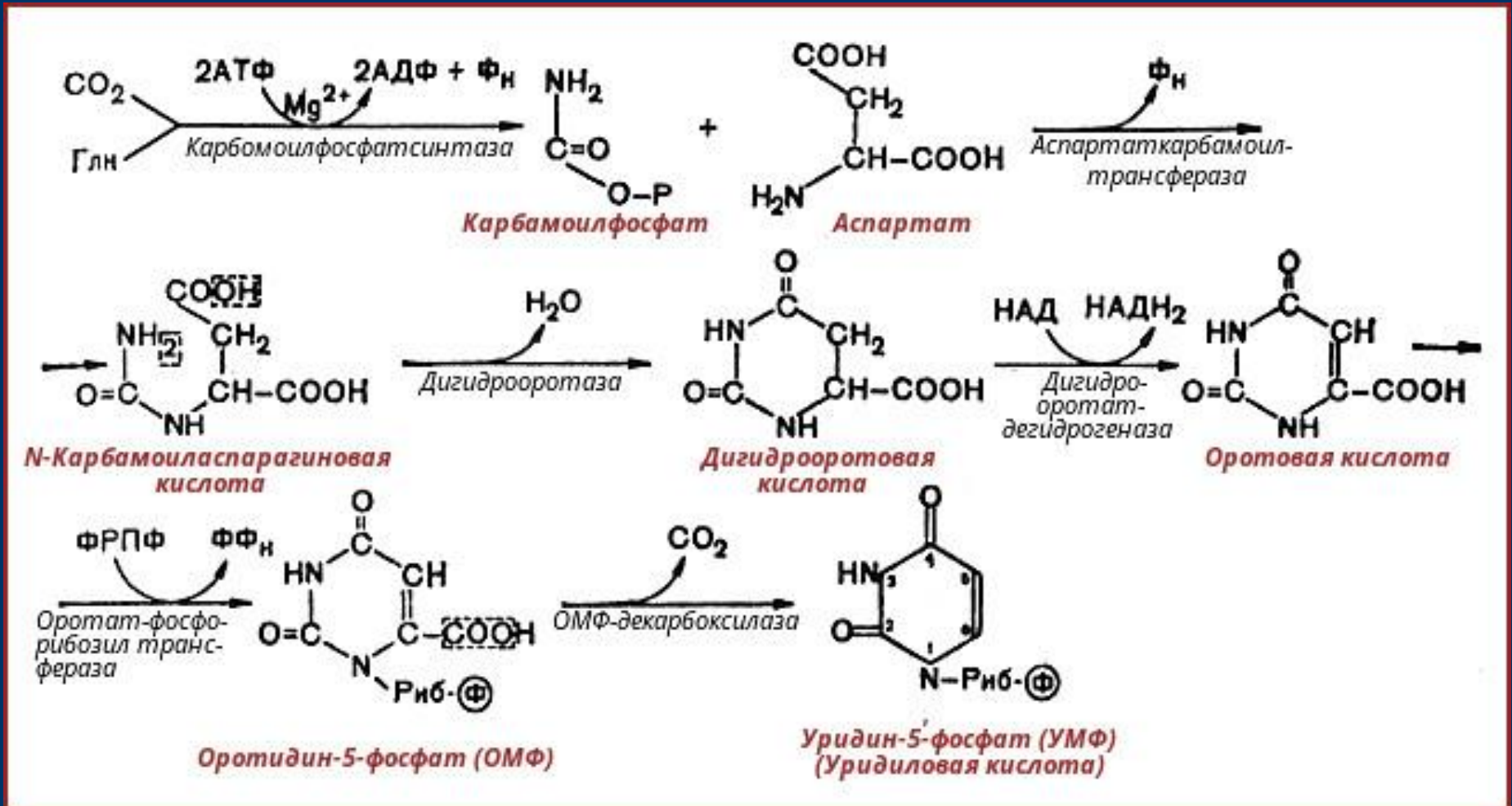
Реакция катализируется карбамоилфосфатсинтетазой **II**, источником **NH₂**-группы карбамоилфосфата служит амидная группа глутамина. Реакция протекает в цитозоле клетки.

Карбамоилфосфат синтетазы

Сравнительная характеристика карбамоилфосфат синтетаз I и II

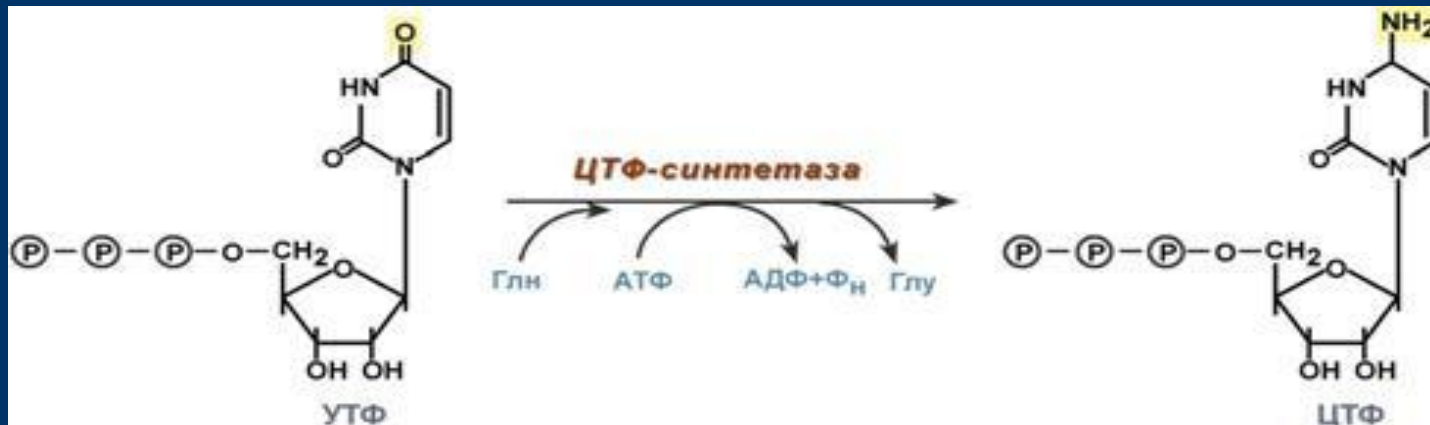
	Карбамоил фосфат синтетаза I	Карбамоил фосфат синтетаза II
Распределение в тканях	Преимущественно печень	Во всех тканях
Клеточная локализация	Митохондрия	Цитозоль
Метаболический путь	Синтез мочевины	Биосинтез пиримидинов
Источник азота	Ионы аммония	Аминогруппа глутамина

2, 3. Синтез уридинмонофосфата

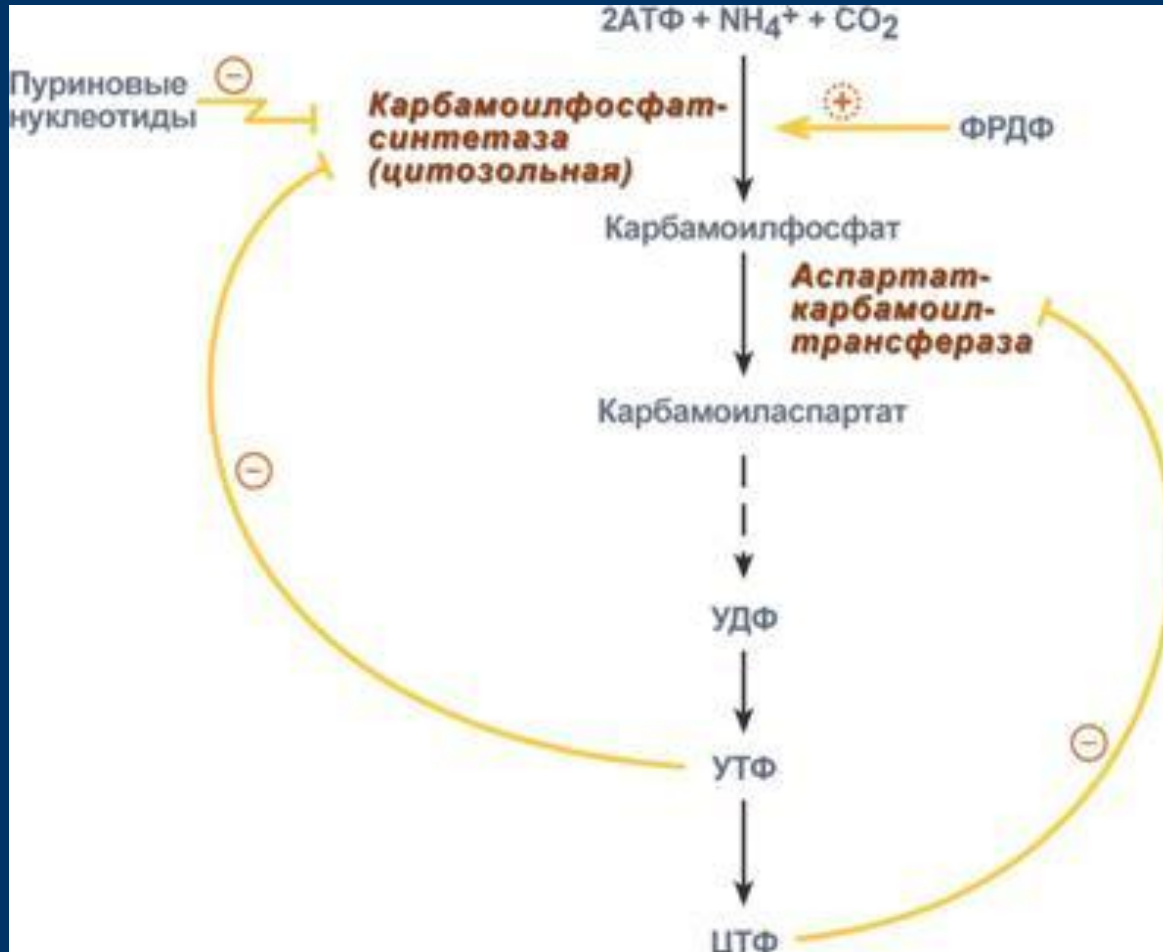


Обмен пиримидиновых нуклеотидов

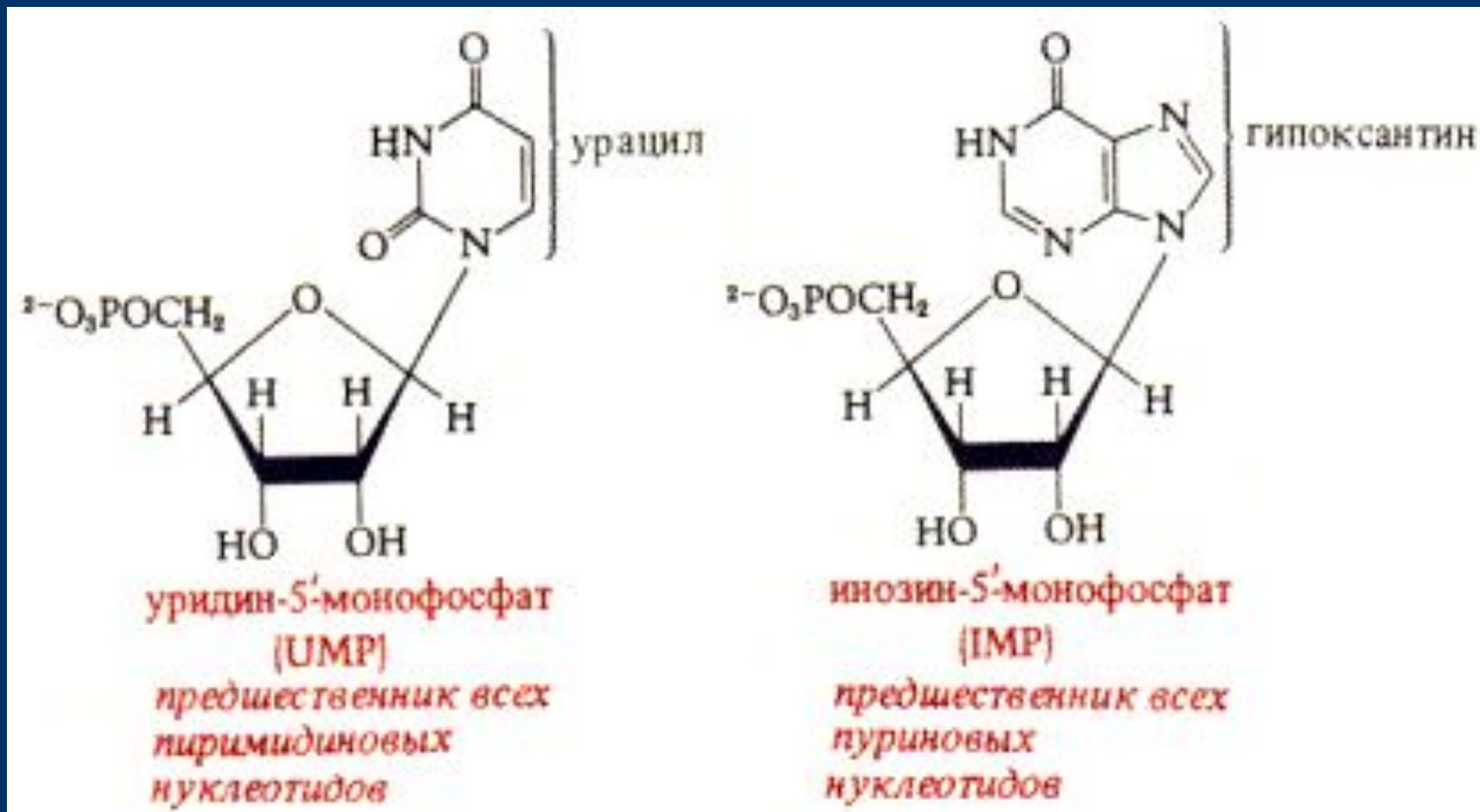
4. Синтез пиримидиновых нуклеозидди- и трифосфатов



Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов



UMP (УМФ) и IMP (ИМФ)



Синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов

Сравнительная характеристика путей синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов

	Путь синтеза пуринов	Путь синтеза пиримидинов
Последовательность синтеза	1. Образование N -гликозидной связи 2. Сборка кольцевой структуры	1. Сборка кольцевой структуры 2. Образование N -гликозидной связи
Ключевая реакция	Образование фосфорибозиламина	Образование карбамоилфосфата
Локализация в клетке	Цитозоль	Цитозоль
Ферментная организация	Отдельные ферменты и полифункциональные	Отдельные ферменты и полифункциональные
Регуляция	Торможение IMP, AMP и GMP на нескольких уровнях	Торможение УТР карбамоилфосфат-синтетазы II

Синтез дезоксирибонуклеотидов

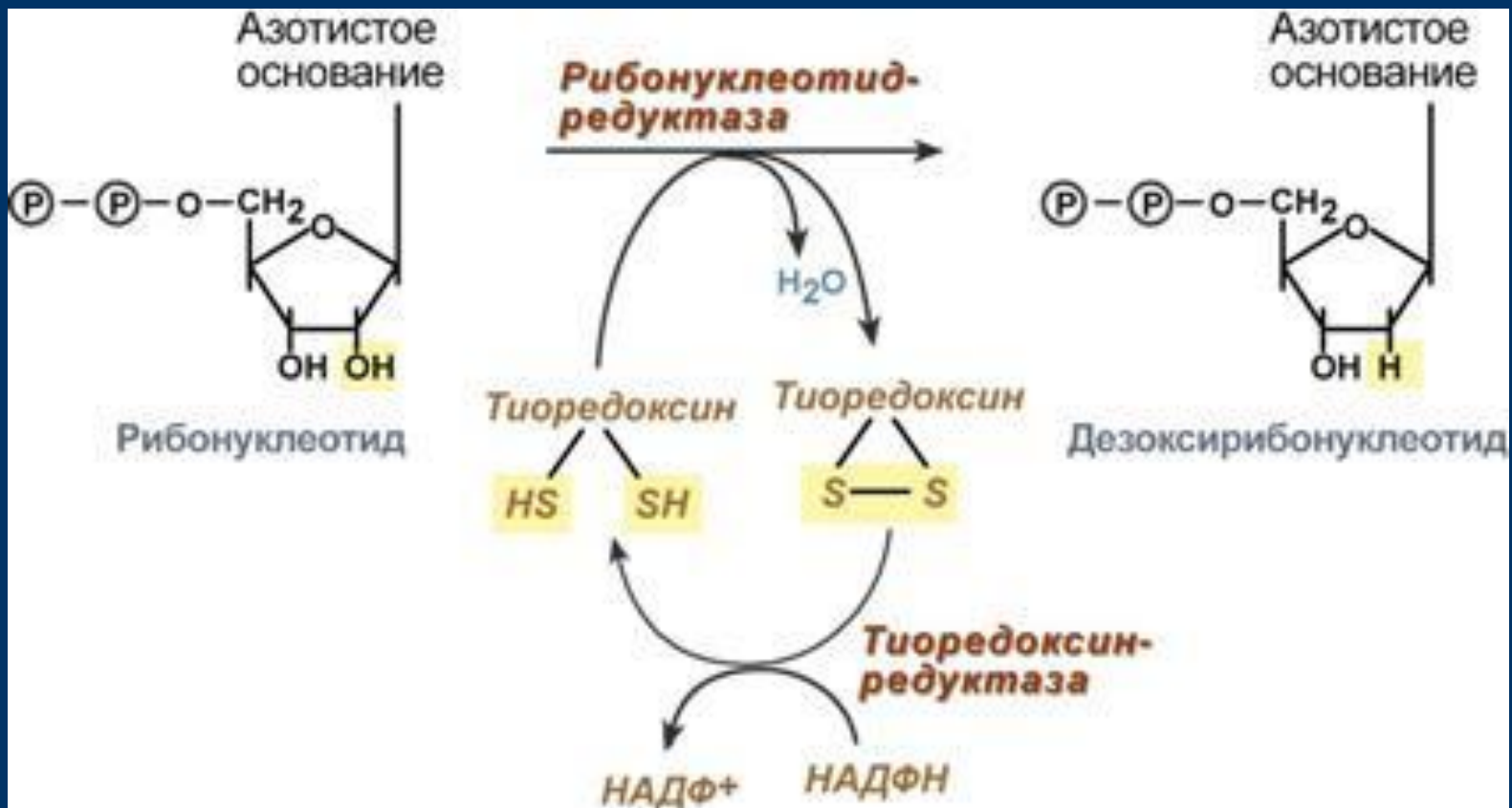
Синтез дезоксирибонуклеотидов происходит в **3** стадии:

1. Реакция дефосфорилирования.
2. Реакция восстановления.
3. Реакция фосфорилирования.

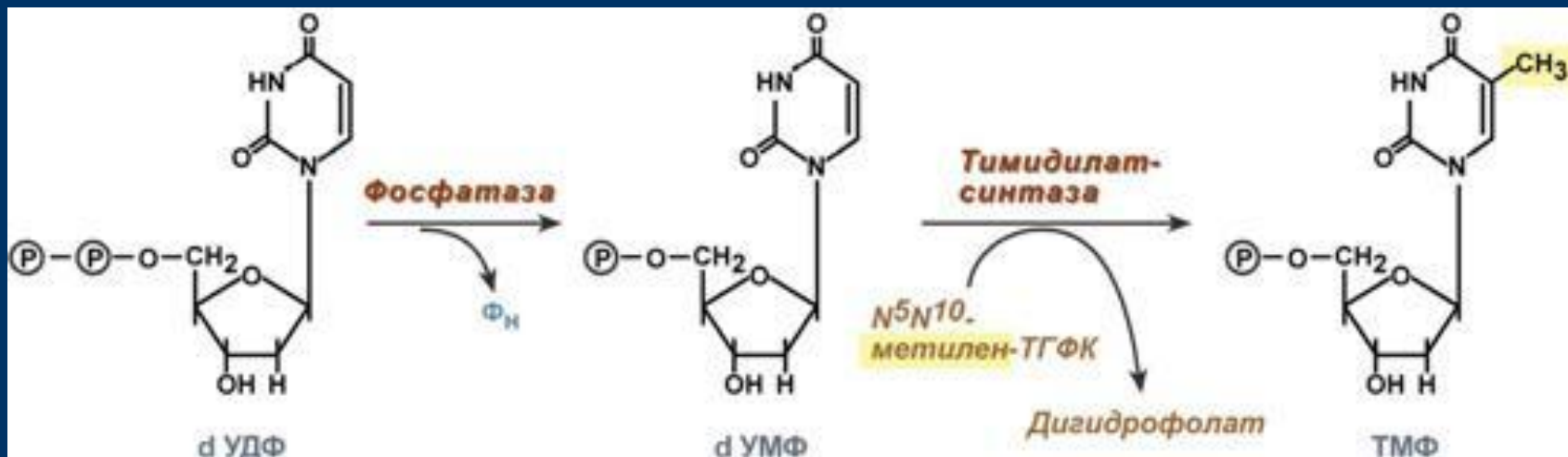


Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

Синтез дезоксирибонуклеотидов: стадия восстановления рибозы



Синтез дезоксирибонуклеотидов



Биологическая роль нуклеотидов:

- а) нуклеозидтрифосфаты - субстраты для синтеза ДНК и РНК;
- б) АТФ и другие **НТФ** - источники энергии;
- в) производные нуклеотидов - доноры активных субстратов в синтезе углеводов (**UDP-глюкоза**), липидов и белков;
- г) производные нуклеотидов - участники универсальных систем детоксикации (**UDP-глюкуроновая кислота**);
- д) участие в реализации сигнальных систем клетки (**cAMP, cGMP**);
- е) коферментная функция (**NAD(P), FMN, FAD**).

Ресинтез нуклеотидов

Ресинтез нуклеотидов – путь, использующий свободные пуриновые и пиримидиновые азотистые основания, которые образуются при расщеплении нуклеиновых кислот, и фосфорибозилдифосфат. Реакции образования нуклеозидмонофосфатов катализируются соответствующими фосфорибозилтрансферазами. Такой способ синтеза нуклеотидов, используемый для экономии ресурсов клетки, особенно характерен для клеток злокачественных опухолей.

Ресинтез нуклеотидов

Ресинтез нуклеотидов – путь, использующий свободные пуриновые и пиримидиновые азотистые основания, которые образуются при пвсщеплении нуклеиновых кислот, и фосфорибозилдифосфат.

Реакции образования нуклеозидмонофосфатов катализируются соответствующими фосфорибозилтрансферазами.

Такой способ синтеза нуклеотидов, используемый для экономии ресурсов клетки, особенно характерен для клеток злокачественных опухолей. Фонд пиримидиновых нуклеотидов, подобно пуриновым нуклеотидам, в основном синтезируется из простых предшественников *de novo*, и только 10-20% от общего количества образуется по "запасным" путям из азотистых оснований или **НУКЛЕОЗИДОВ**.

Биологическая роль нуклеотидов

Реакции реутилизации аденина и гуанина, которые образуются при распаде нуклеиновых кислот.

аденин + ФРДФ \rightarrow ФФ + АМФ

Фермент:

аденинфосфорибозилдифосфат-
трансфераза

гуанин + ФРДФ \rightarrow ФФ + ГМФ

Фермент: гуанингипоксантинфосфорибозилдифосфат-
трансфераза.

Самостоятельная работа

Образование дезоксирибонуклеозиддифосфатов и дезоксирибонуклеозидтрифосфатов.

Реутилизация азотистых оснований.