

AMINOKISLINE KOT IZHODNE SPOJINE ZA BIOSINTEZE

Biosinteza deoksiribonukleotidov

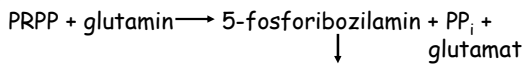
prof.dr.Marija Žakelj-Mavrič

BIOSINTEZA DEOKSIRIBONUKLEOTIDOV

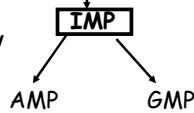
- ‡ Biosintezna pot *de novo*, v kateri se izgradi dušikova baza, je značilna za ribonukleotide
- ‡ Deoksiribonukleotidi se sintetizirajo iz odgovarjajočih ribonukleotidov

BIOSINTEZA RIBONUKLEOTIDOV *de novo*

Sinteza purinskih nukleotidov



Prva spojina s popolnim purinskim obročem v biosintezni poti je nukleotid IMP!

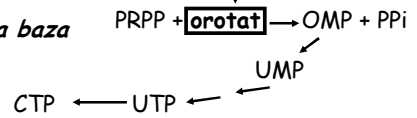


BIOSINTEZA RIBONUKLEOTIDOV *de novo*

Sinteza pirimidinskih nukleotidov

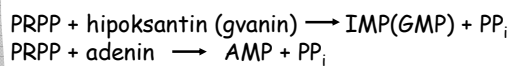


Prva spojina s popolnim pirimidinskim obročem v biosintezni poti je prosta baza orotat!

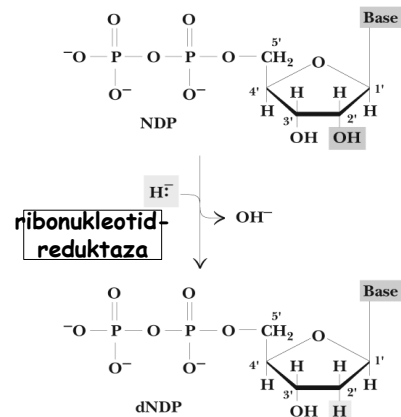


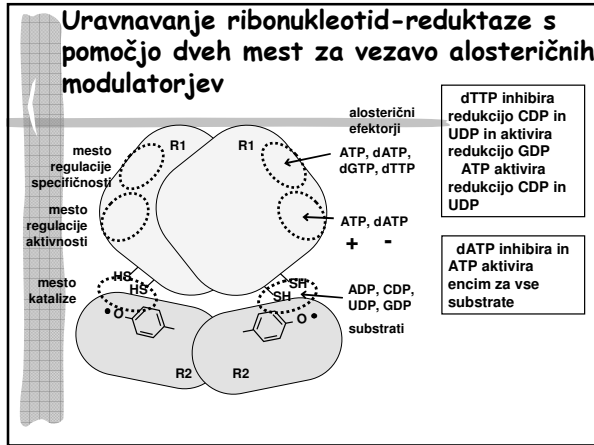
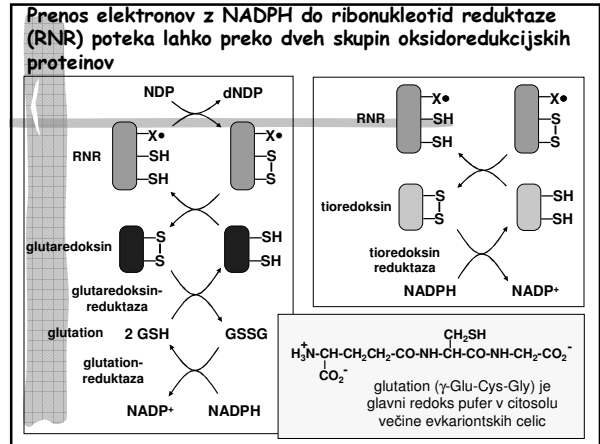
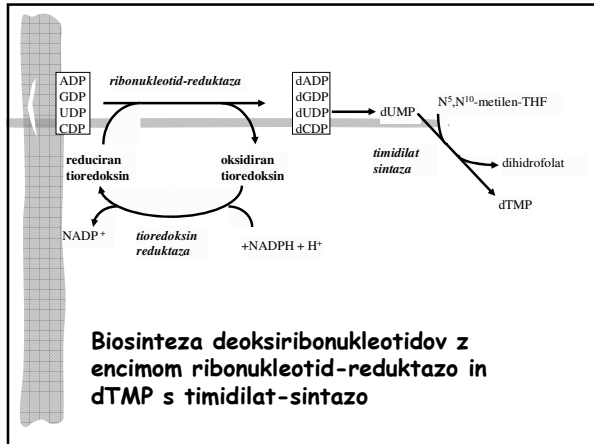
BIOSINTEZA RIBONUKLEOTIDOV *reciklažna pot*

Sinteza purinskih nukleotidov

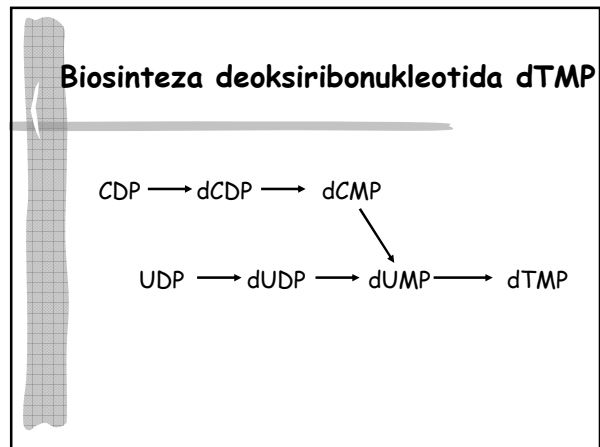
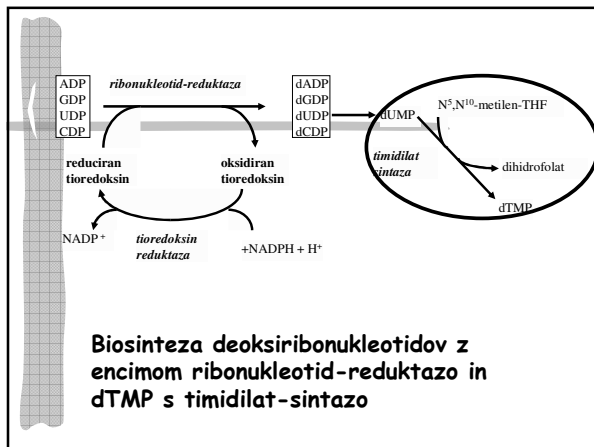


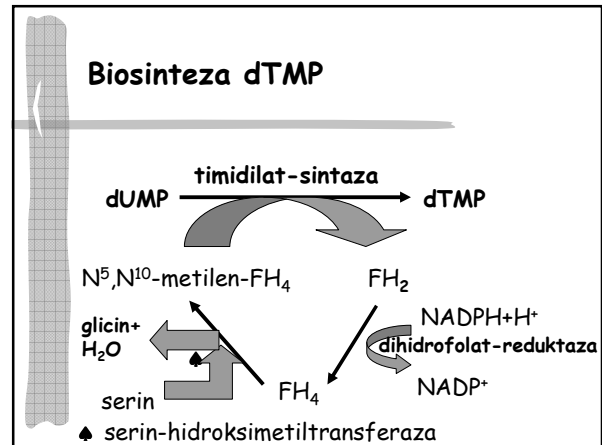
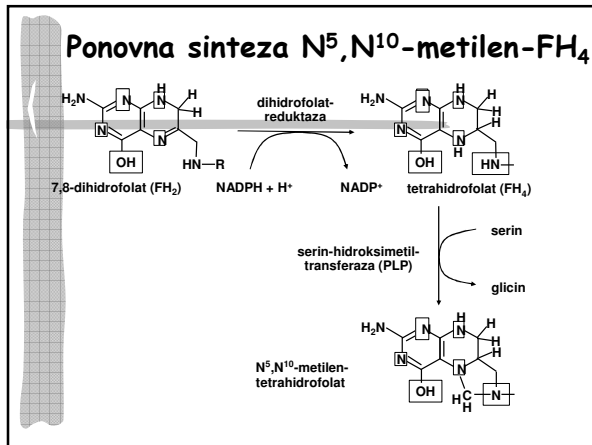
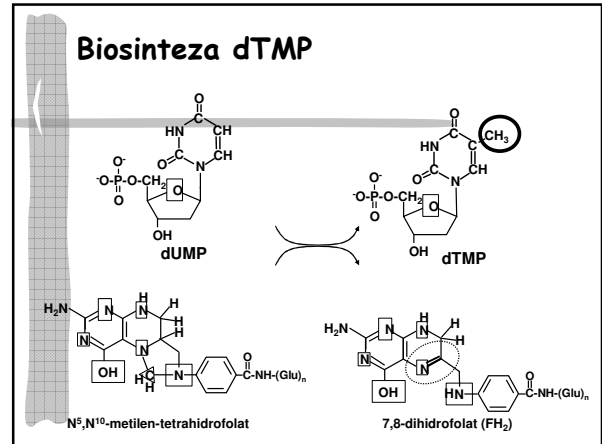
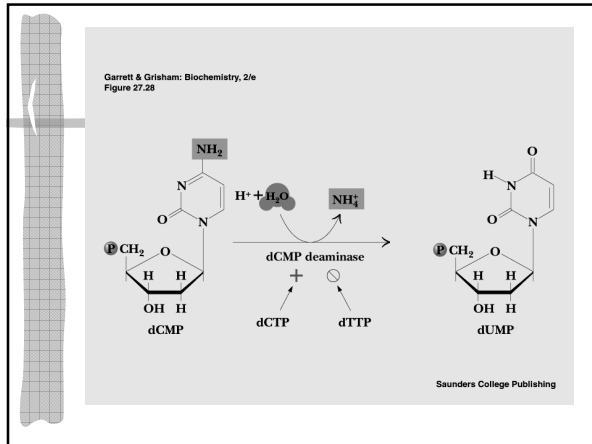
encimi fosforiboziltransferaze





- Urnvananje sinteze dNTP**
- ✦ Aktivnost ribonukleotid-reduktaze mora biti natančno urnvanjena
 - ✦ Zagotovljena mora biti urnvnotežena koncentracija deoksiribonukleotidov, ki vstopajo v sintezo DNA
 - ✦ ATP aktivira, dATP inhibira ribonukleotid-reduktazo
 - ✦ ATP, dATP, dTTP in dGTP se vežejo na mesto, ki zagotavlja specifičnost in tako urnvanjajo selekcijo pravega substrata

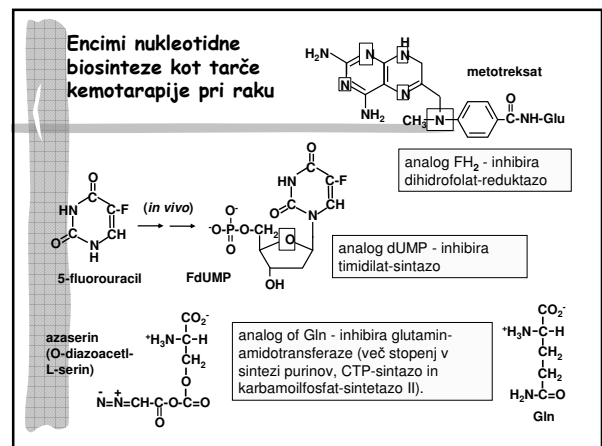




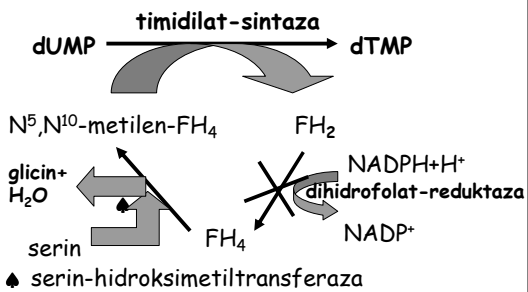
Inhibicija encimov nukleotidnega metabolizma

Inhibitorje delimo jih v tri skupine:

- antifolati (strukturni analogi folata)
- antimetaboliti (strukturni analogi purinskih in pirimidinskih baz)
- antagonisti glutamina

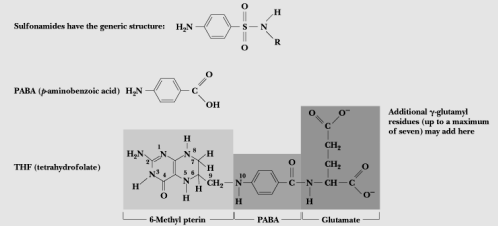


BIOSINTEZA dTMP-inhibicija z antifolati



Tudi sulfonamidi vplivajo na metabolizem folne kisline

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 27.5

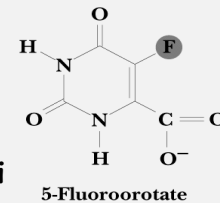
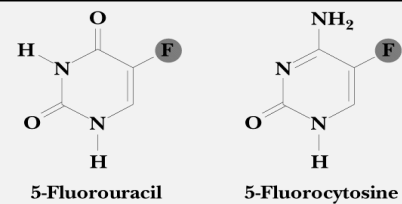


Saunders College Publishing

Sulfonamidi

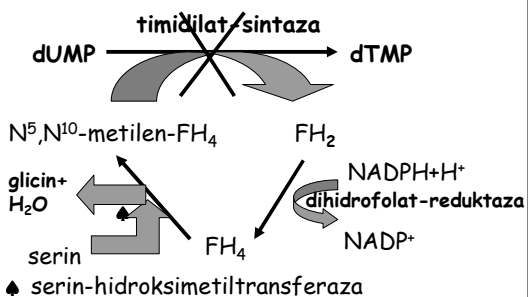
Sulfonamidi so kompetitivni inhibitorji dihidopteroat-sintaze, bakterijskega encima v sintezi folne kisline.

Ali sulfonamidi vplivajo tudi na človeške celice?



Antimetaboliti

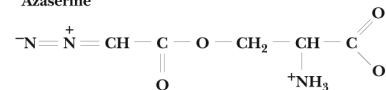
Biosinteza dTMP-inhibicija s fluorouracilom



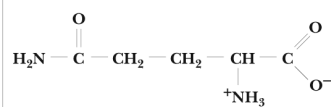
Antagonist glutamina

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e
Figure 27.4

Azaserine



Glutamine



Saunders College Publishing

Inhibira glutamin-amidotransferazo.

Bolezni kot posledica okvar v purinskem metabolizmu

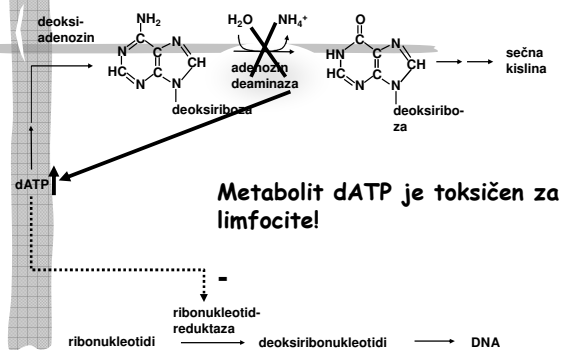
- ✦ protin (posledica previsoke konc. uratov)
- ✦ Lesch-Nyhan-ov syndrome (HGPRT neaktivna)
- ✦ imunska pomanjkljivost

Težka kombinirana imunska pomanjkljivost

SCID (Severe Combined Immunodeficiency)



Mutacije v genu za ADA (adenozin-deaminazo) lahko povzročijo SCID



Klinični primer

- ✦ Pri von GIERKE-jevi bolezni pride do prekomerne sinteze sečne kisline. Bolezen povzroči prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfataze.
- ✦ Pojasnite biokemijske procese, ki vodijo do povečanega nastanka sečne kisline!
- ✦ Zakaj imajo pacienti pri tej bolezni povečana jetra?

Ali veste

- v čem se razlikujeta biosinteza ribonukleotidov in deoksiribonukleotidov
- katero reakcijo katalizira ribonukleotid-reduktaza
- kako nastane dTMP
- kakšen je mehanizem delovanja in pomen inhibitorjev, kot npr. antifolatov, fluorouracila...

Se še spomnite

- v čem je razlika v strukturi med ribonukleotidi in deoksiribonukleotidi
- na kakšen način lahko preprečimo podvajanje DNA