

Prof. Giorgio Sartor

Metabolismo dei nucleotidi

- 1: introduzione
- 2: biosintesi de-novo delle purine
- 3: biosintesi de-novo delle pirimidine
- 4: catabolismo delle purine
- 5: catabolismo delle pirimidine
- 6: sintesi deossiribonucleotidi
- 7: regolazione della sintesi dNTP
- 8: nucleotidi come coenzimi**

Copyright © 2001-2013 by Giorgio Sartor.
All rights reserved.

N01 - Versione 0.2 - may 2013

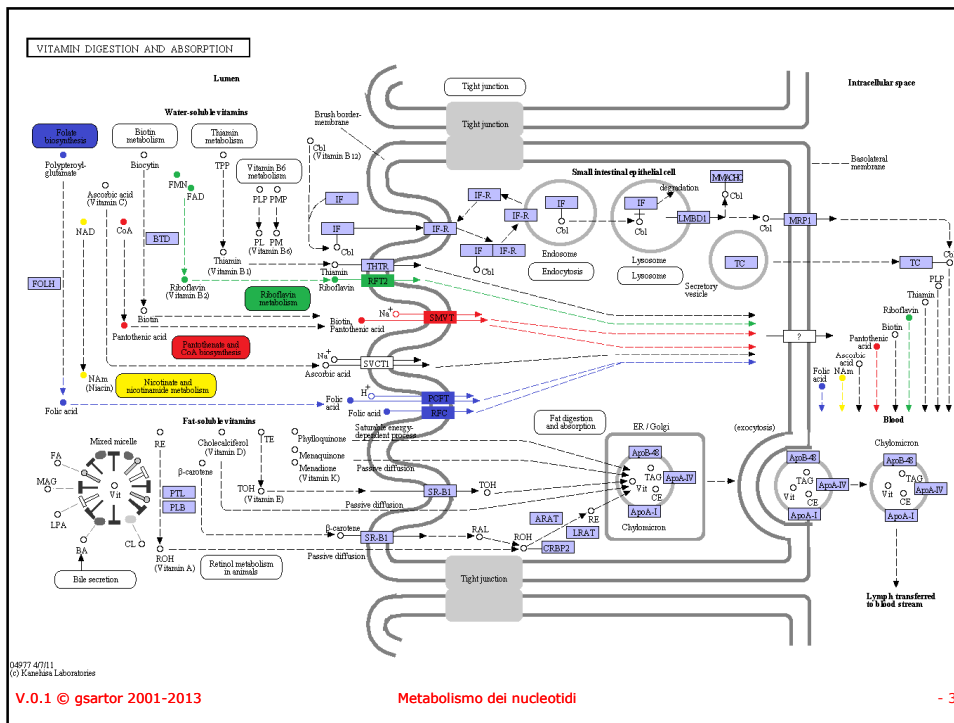
Coenzimi nucleotidici

- NAD(P)⁺/ NAD(P)H
 - Si ottengono dalla nicotinamide (Vit. B3) la quale viene trattata come una base azotata
- FAD/FADH₂
 - Si ottiene dal FMN (Vit. B2) che a sua volta deriva dal GTP
- CoA
 - Si ottiene dall'acido pantotenico (Vit. B5)

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 2



Coenzimi nucleotidici

- La sintesi di coenzimi nucleotidici avviene in due fasi:
 - Fosforilazione della parte catalitica ad opera di una chinasi (EC 2.7.1.X):
 - Nicotiamide ribonucleotide per il NAD⁺
 - Flavina ribonucleotide per il FAD
 - Pantotenato, poi successivamente legato alla cisteina e decarbossilato, per il CoA
 - Coniugazione del derivato fosforilato con ATP rilasciando P_i attraverso l'azione di un adenililtransferasi (EC 2.7.7.X)

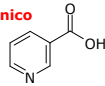
V.0.1 © gsartor 2001-2013 Metabolismo dei nucleotidi - 4

NAD(P)⁺/ NAD(P)H

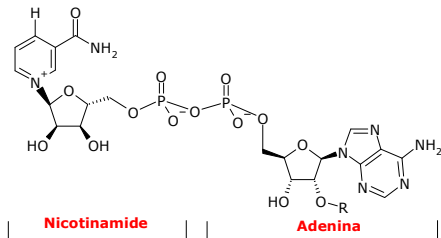
NAD⁺

nicotinamide adenine dinucleotide

Acido nicotinico



Nicotinamide

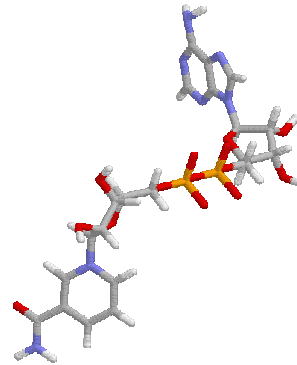


Nicotinamide

Adenina

Dinucleotide

NAD⁺/NADH R = -H
NADP⁺/NADPH R = -PO₃⁻

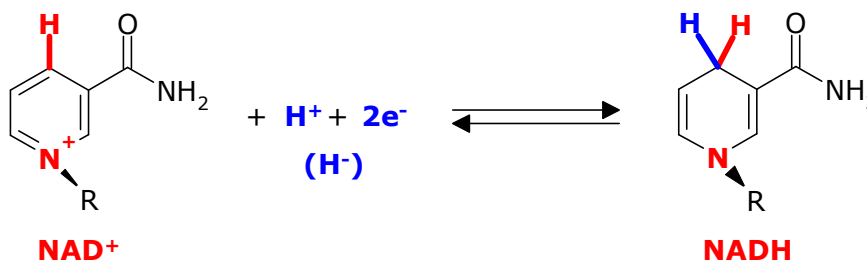


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 5

NAD(P)⁺/ NAD(P)H



NAD⁺

NADH

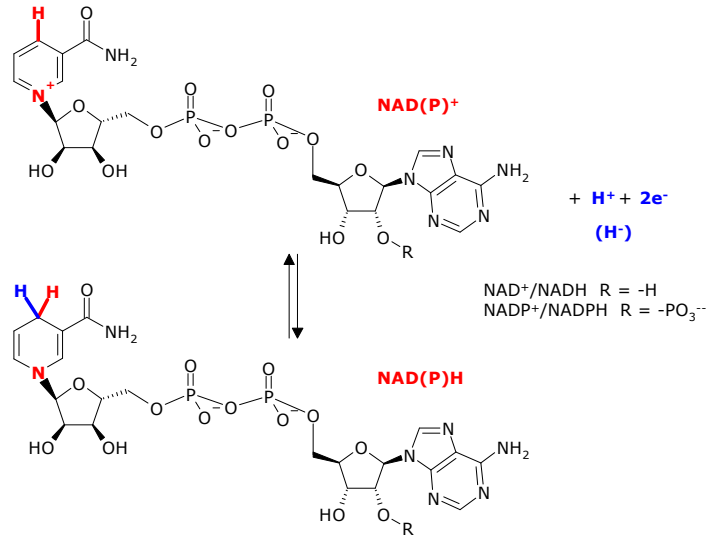
- Trasporta **DUE** elettroni e un **PROTONE (H⁻)** per molecola
- Reazione catalizzata dalle DEIDROGENASI (EC 1.1.x.x)

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 6

NAD(P)⁺/ NAD(P)H



V.0.1 © gsartor 2001-2013

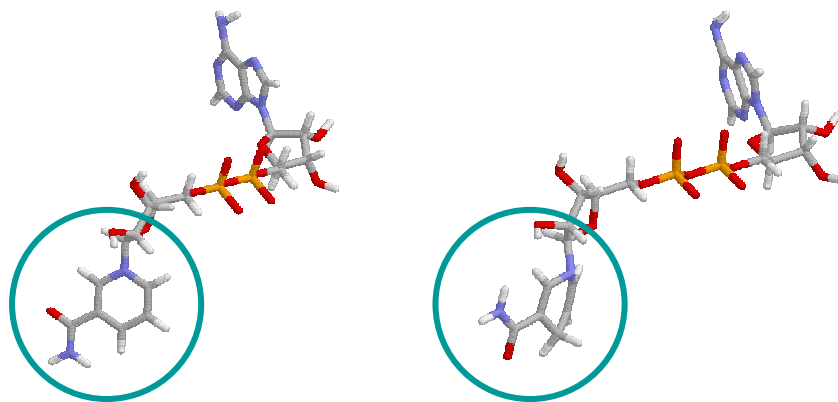
Metabolismo dei nucleotidi

- 7

NAD(P)⁺/ NAD(P)H

Come funziona il NAD⁺
Stato ossidato

Stato ridotto



V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 8

Nicotinamide-nucleotide adenililtransferasi (EC 2.7.7.1)

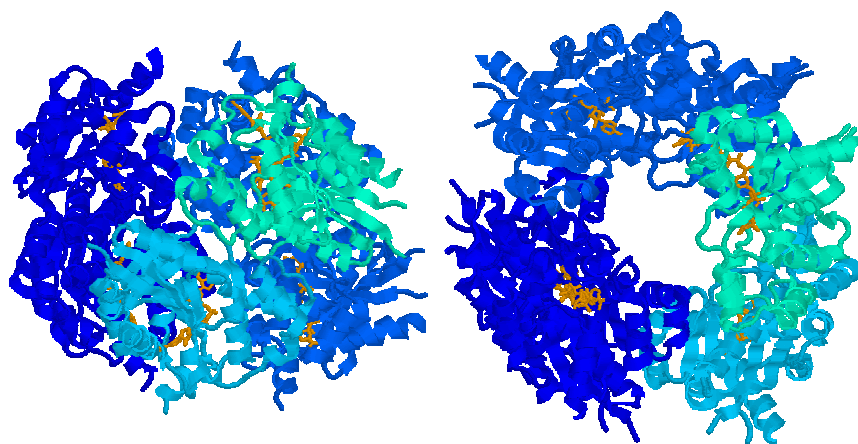
- Nicotinamide/nicotinato mononucleotide (NMN/ NaMN)adenililtransferasi (NMNAT) è un indispensabile per la sintesi di NAD^+ e NADP^+ .
- La NMNAT umana possiede specificità per entrambi i substrati NMN i NaMN, partecipando quindi sia alla sintesi de-novo che al recupero del NAD^+
- La struttura cristallina della NMNAT umana mostra una struttura esamerica barrel-like con il segnale di localizzazione nucleare esterno all'esamero, ciò supporta il ruolo funzionale di interazione con le proteine nucleari di trasporto.

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 11

Nicotinamide-nucleotide adenililtransferasi (EC 2.7.7.1)



1KQO

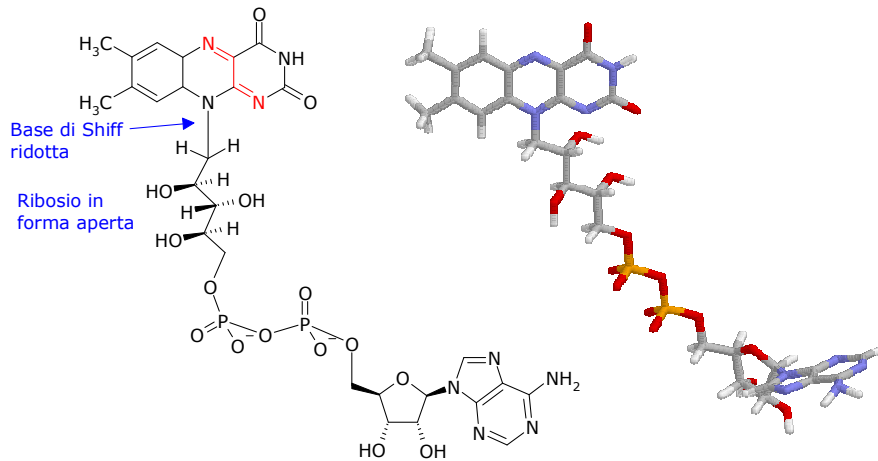
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 12

FAD

Forma ossidata

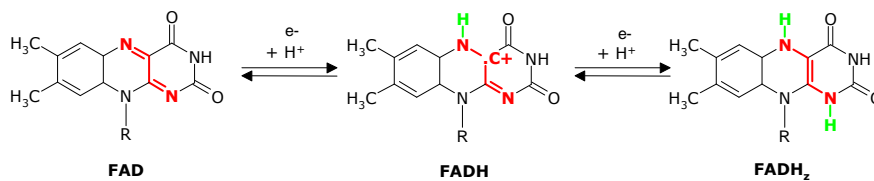


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 13

FAD/FADH/FADH₂



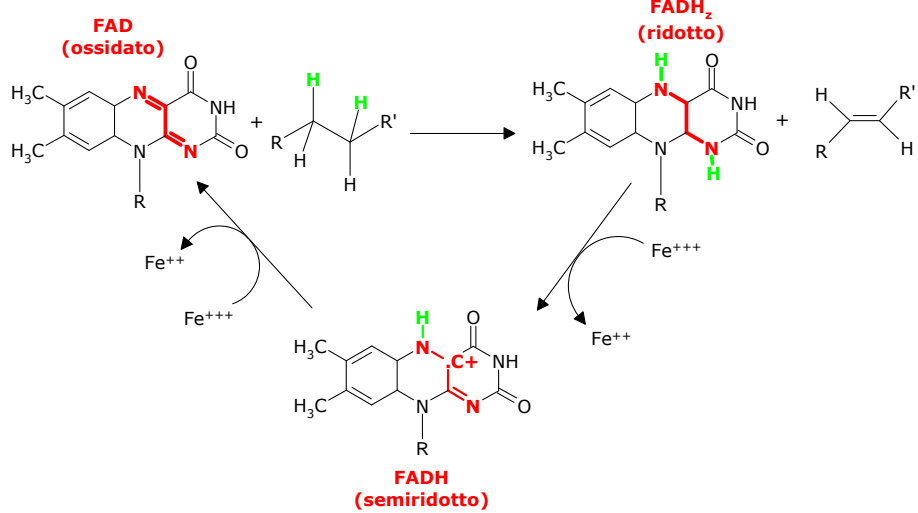
- La flavina può accettare un elettrone per formare il radicale FADH che può accettare un secondo elettrone per formare FADH₂.
- Poiché può accettare o donare uno o due elettroni, i nucleotidi flavinici hanno un ruolo importante per trasferire elettroni tra coppie redox a due elettroni (NAD(P)⁺/NAD(P)H + H⁺) e quelle a un elettrone (Fe⁺⁺⁺/Fe⁺⁺).

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 14

FAD/FADH₂



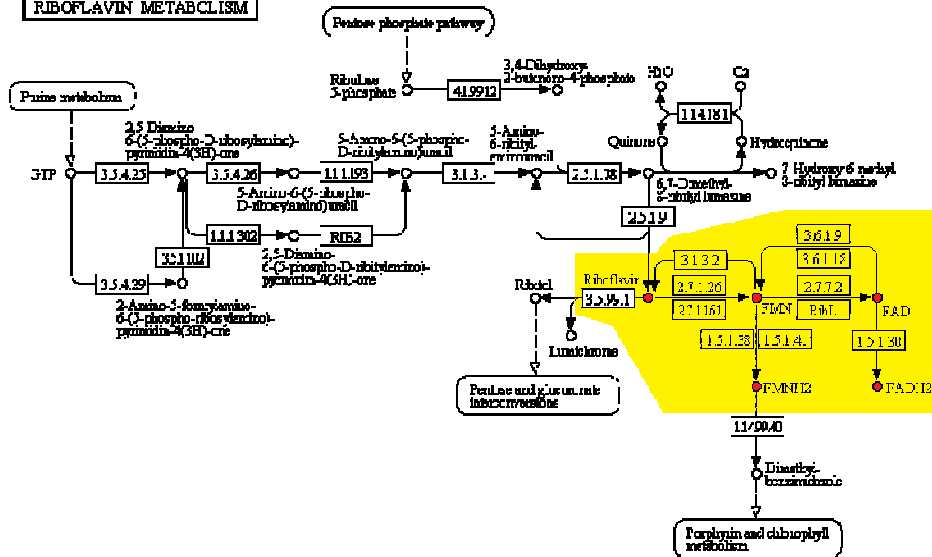
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 15

FAD

RIBOFLAVIN METABOLISM

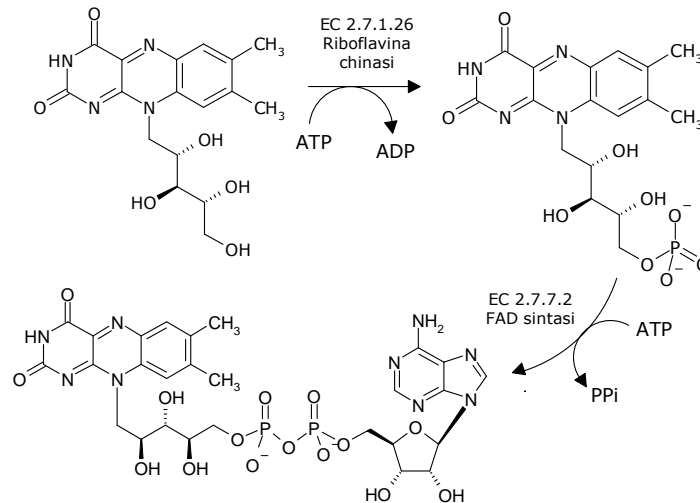


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 16

FAD



V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 17

Riboflavina chinasi (EC 2.7.1.26)

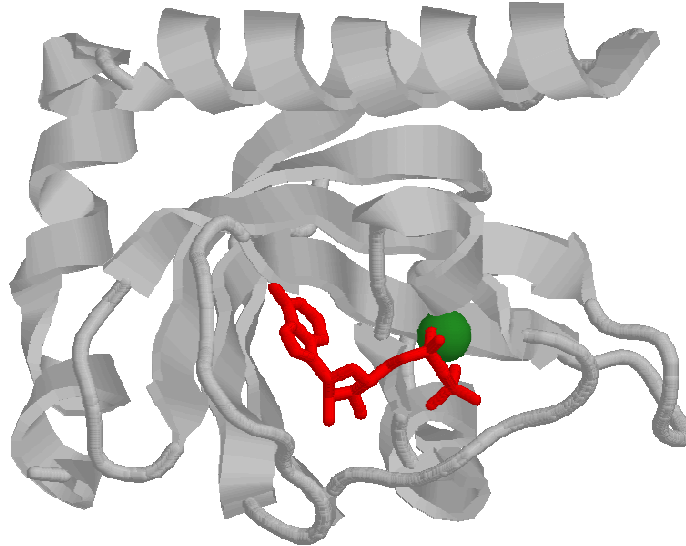
- In eucarioti l'enzima è monofunzionale mentre in alcuni batteri possiedono un enzima con attività bifunzionale (EC 2.7.1.26 e FAD sintasi EC 2.7.7.2)
- Per l'attività è richiesto uno ione bivalente (Mg^{2+} , Mn^{2+} o Zn^{2+}).
- In *Bacillus subtilis*, l'ATP può essere rimpiazzato da un altro donatore di fosfato (ATP > dATP > CTP > UTP).

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 18

Riboflavina chinasi (EC 2.7.1.26)



1NB0

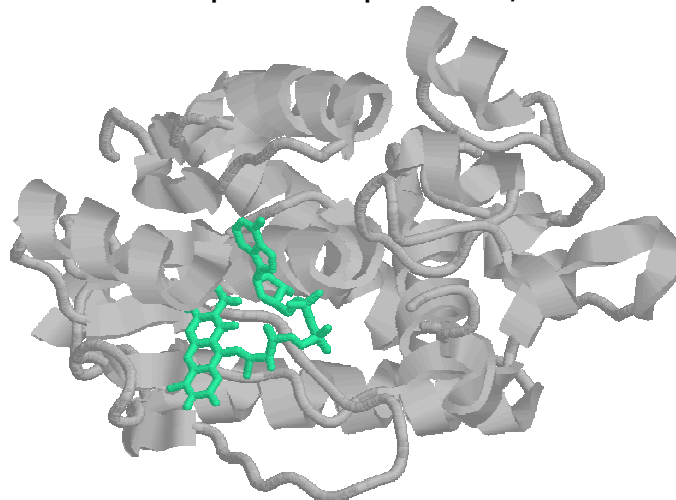
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 19

FAD sintasi (EC 2.7.7.2)

- Altamente specifica per ATP, richiede Mg^{2+}



2WSI

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

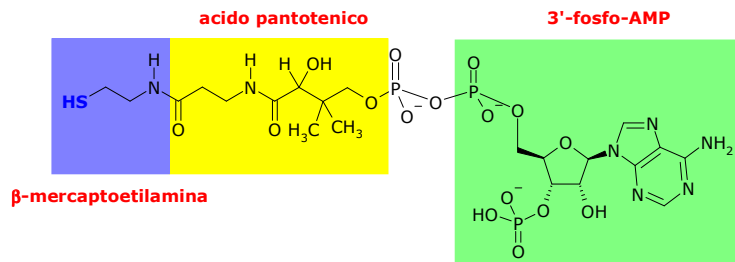
- 20

Coenzima A

• Gli acili e $\text{R}-\text{C}(=\text{O})$

• gli acetili $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})$

• Vengono trasportati dal coenzima A (CoA)



V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

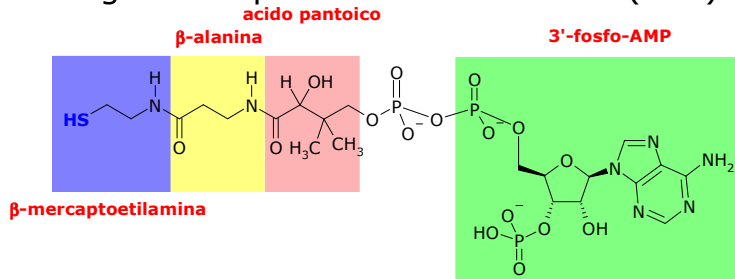
- 21

Coenzima A

• Gli acili e $\text{R}-\text{C}(=\text{O})$

• gli acetili $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})$

• Vengono trasportati dal coenzima A (CoA)



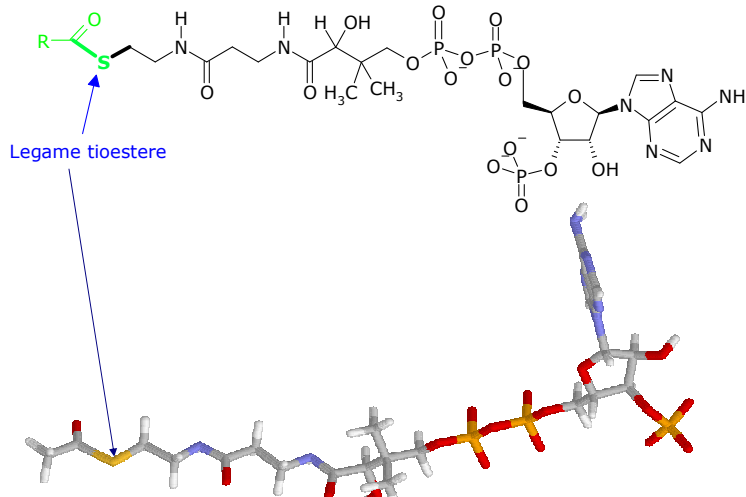
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 22

Trasporto di acili

- Attraverso la formazione di un legame tioestere



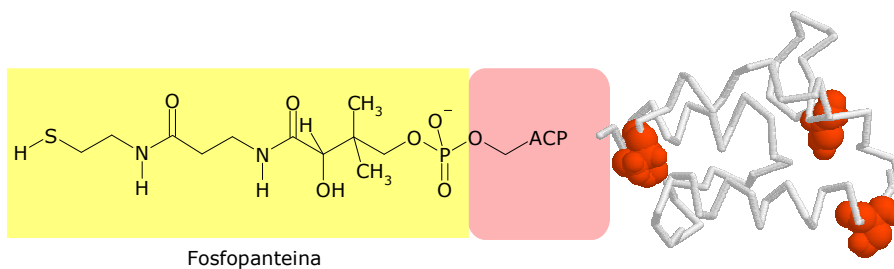
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 23

Acyl Carrier Protein (ACP)

- Il legame avviene attraverso la Ser terminale che lega il gruppo prostetico:

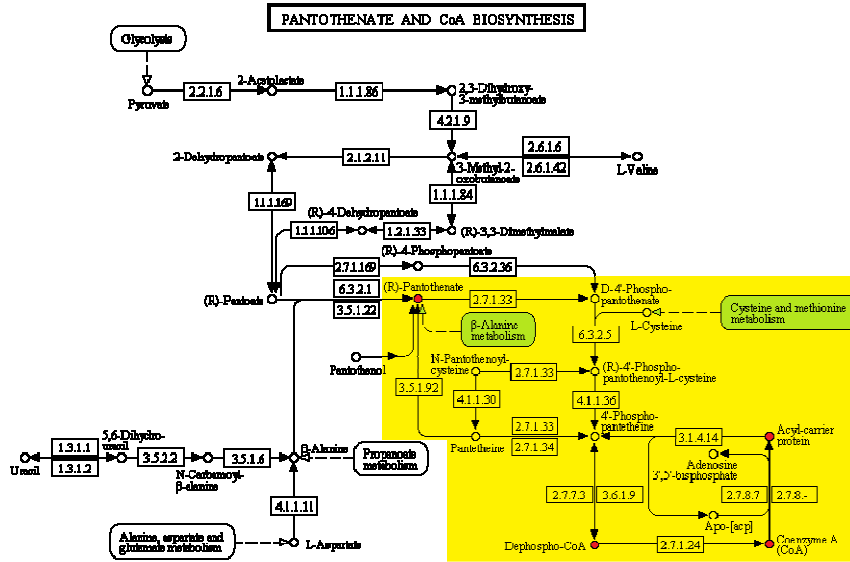


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 24

Coenzima A

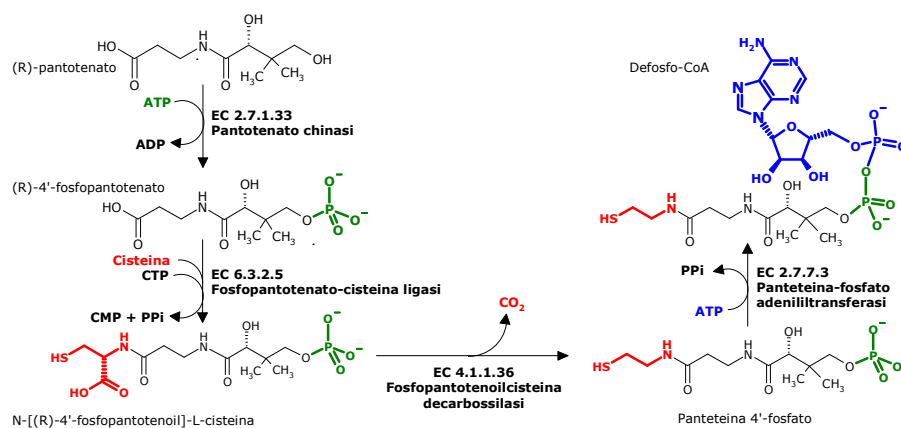


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 25

Coenzima A

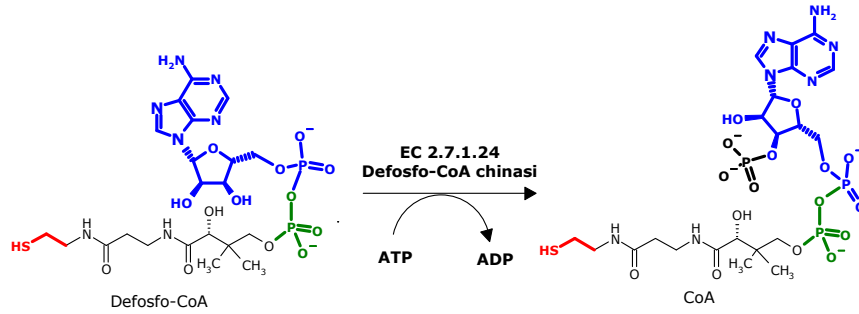


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 26

Coenzima A

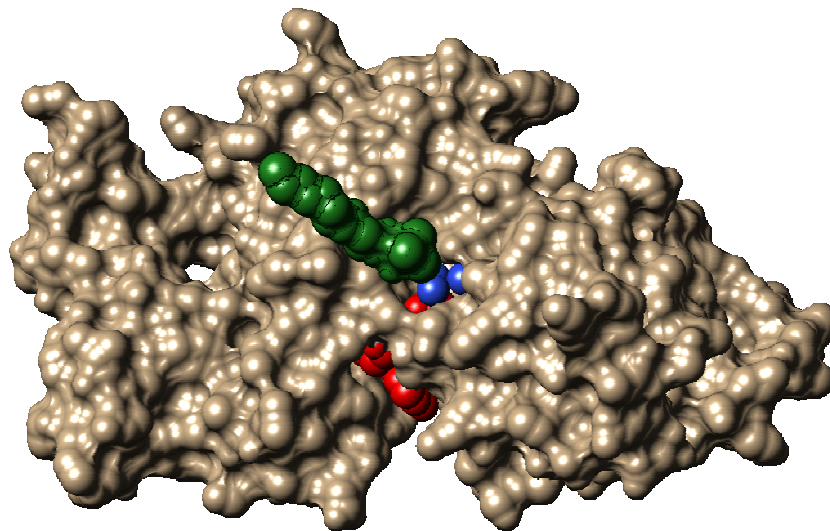


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 27

Pantotenato chinasi (EC 2.7.1.33)

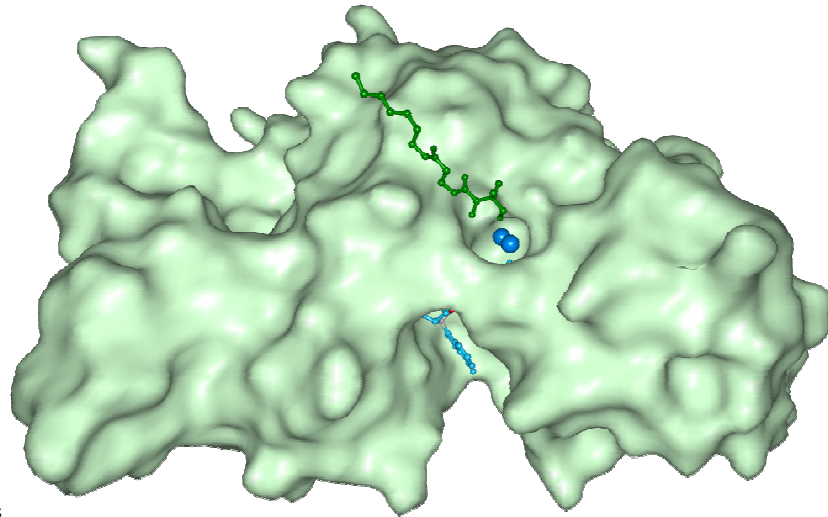


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 28

Pantotenato chinasi (EC 2.7.1.33)



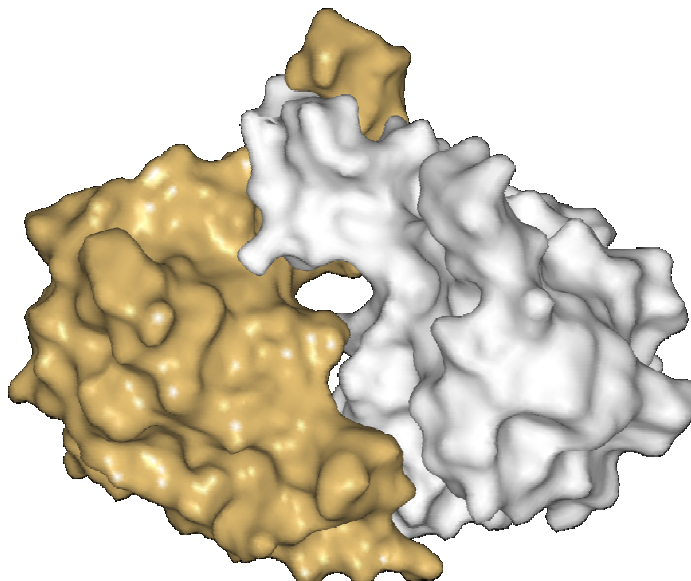
3SMS

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 29

Fosfopantotenoilcisteina ligasi (EC 6.3.2.5)



1P90

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 30

Crediti e autorizzazioni all'utilizzo

- Questo materiale è stato assemblato da informazioni raccolte dai seguenti testi di Biochimica:
 - CHAMPE Pamela , HARVEY Richard , FERRIER Denise R. LE BASI DELLA BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-17030-9] – Zanichelli
 - NELSON David L. , COX Michael M. I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER - Zanichelli
 - GARRETT Reginald H., GRISHAM Charles M. BIOCHIMICA con aspetti molecolari della Biologia cellulare - PICCIN
 - VOET Donald , VOET Judith G , PRATT Charlotte W FONDAMENTI DI BIOCHIMICA [ISBN 978-8808-06879-8] – Zanichelli
- E dalla consultazione di svariate risorse in rete, tra le quali:
 - Kegg: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes <http://www.genome.ad.jp/kegg/>
 - Brenda: <http://www.brenda.uni-koeln.de/>
 - Protein Data Bank: <http://www.rcsb.org/pdb/>
 - Rensselaer Polytechnic Institute:
<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/MB1index.html>

Questo ed altro materiale può essere reperito a partire da:

<http://www.ambra.unibo.it/giorgio.sartor/>, oppure da <http://www.qsartor.org/>

Il materiale di questa presentazione è di libero uso per didattica e ricerca e può essere usato senza limitazione, purché venga riconosciuto l'autore usando questa frase:

Materiale ottenuto dal Prof. Giorgio Sartor

Università di Bologna – Alma Mater

Giorgio Sartor - giorgio.sartor@unibo.it