

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

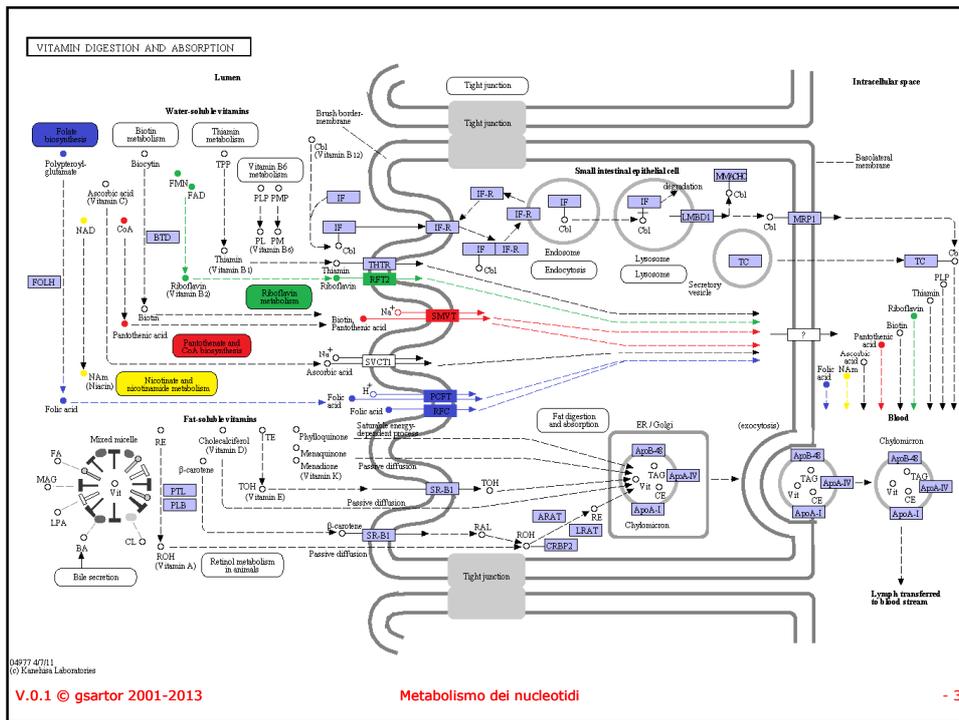
## Coenzimi nucleotidici

- NAD(P)<sup>+</sup>/ NAD(P)H
  - Si ottengono dalla nicotinamide (Vit. B3) la quale viene trattata come una base azotata
- FAD/FADH<sub>2</sub>
  - 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<sup>+</sup>
    - Flavina ribonucleotide per il FAD
    - Pantotenato, poi successivamente legato alla cisteina e decarbossilato, per il CoA
  - Coniugazione del derivato fosforilato con ATP rilasciando P<sub>i</sub> attraverso l'azione di un adenililtransferasi (EC 2.7.7.X)

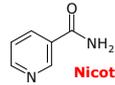
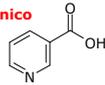
V.0.1 © gsartor 2001-2013 Metabolismo dei nucleotidi - 4

# NAD(P)<sup>+</sup>/ NAD(P)H

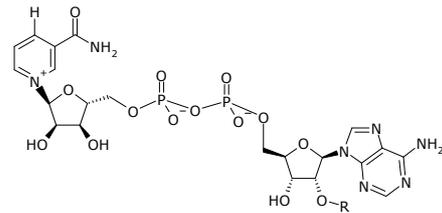
NAD<sup>+</sup>

nicotinamide adenine dinucleotide

Acido nicotinico



Nicotinamide

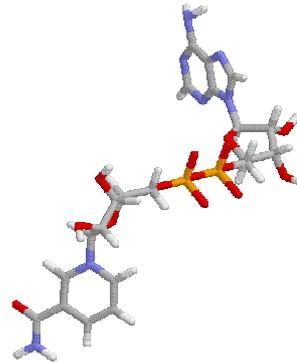


Nicotinamide

Adenina

Dinucleotide

NAD<sup>+</sup>/NADH R = -H  
NADP<sup>+</sup>/NADPH R = -PO<sub>3</sub><sup>-</sup>

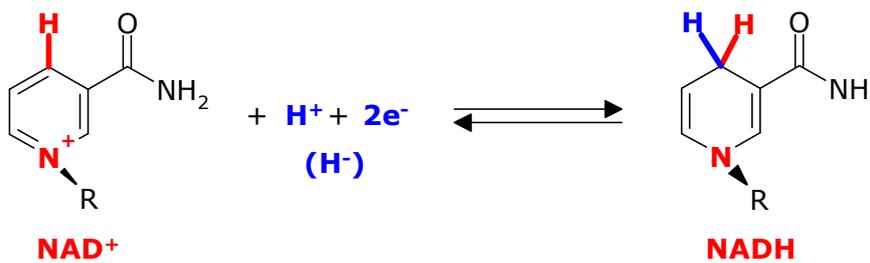


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 5

# NAD(P)<sup>+</sup>/ NAD(P)H



NAD<sup>+</sup>

NADH

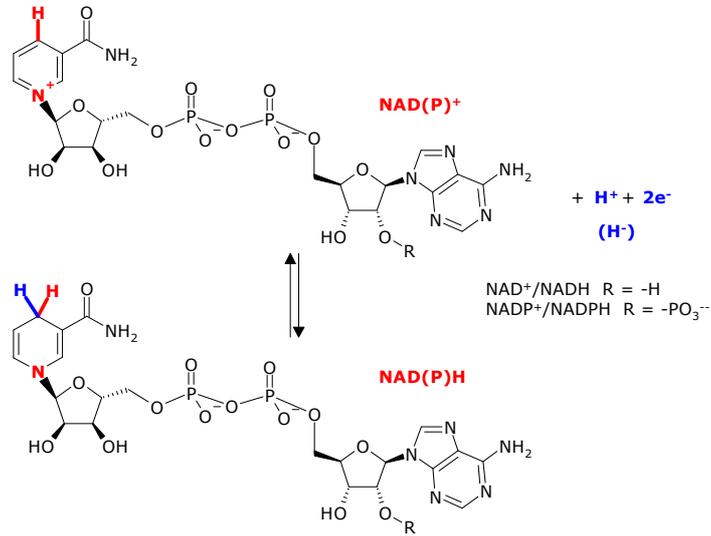
- Trasporta **DUE** elettroni e un **PROTONE (H<sup>-</sup>)** per molecola
- Reazione catalizzata dalle DEIDROGENASI (EC 1.1.x.x)

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 6

# NAD(P)<sup>+</sup>/ NAD(P)H



V.0.1 © gsartor 2001-2013

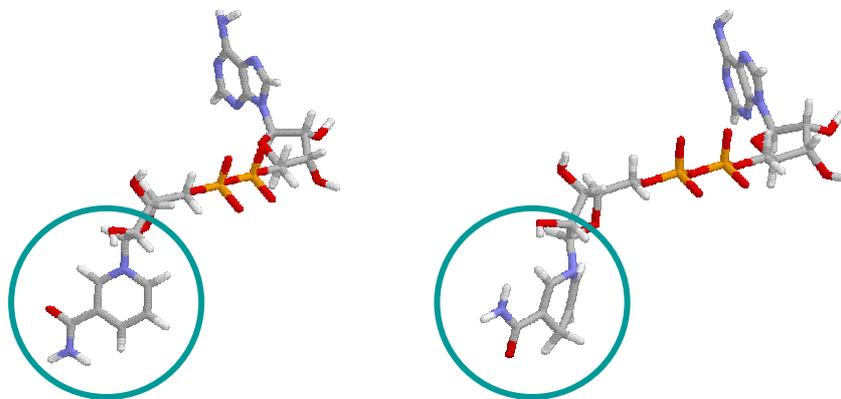
Metabolismo dei nucleotidi

- 7

# NAD(P)<sup>+</sup>/ NAD(P)H

Come funziona il NAD<sup>+</sup>  
Stato ossidato

Stato ridotto



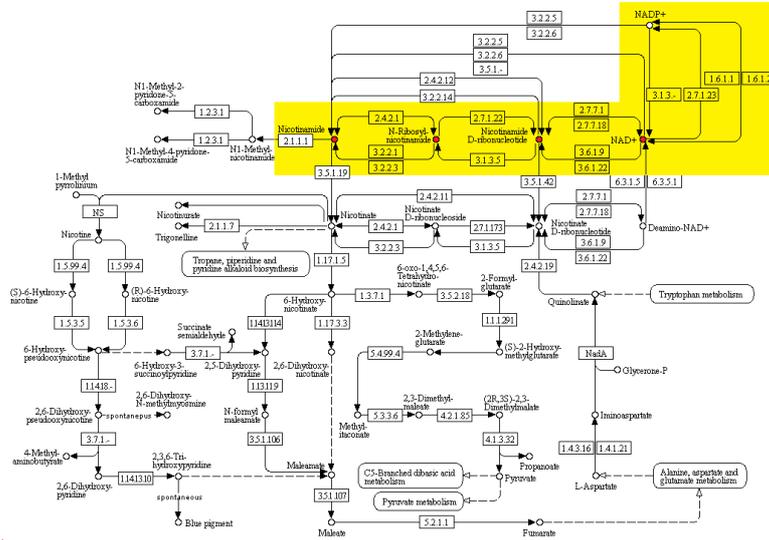
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

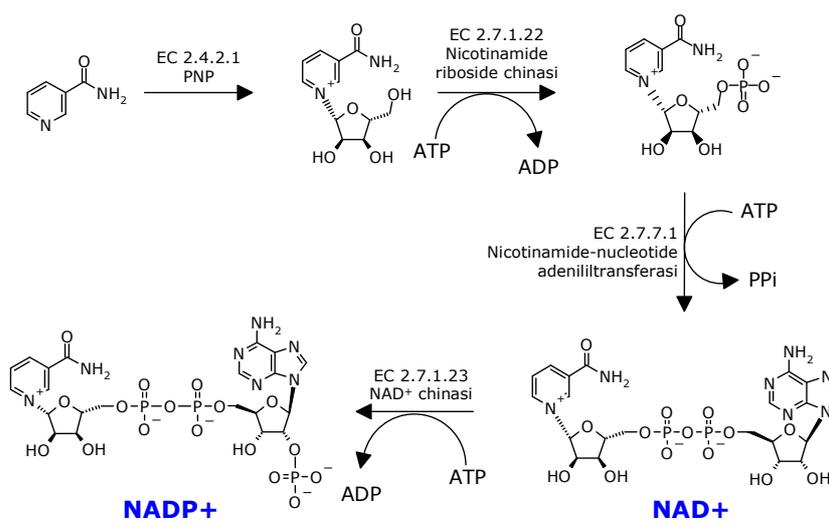
- 8

# NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup>

NICOTINATE AND NICOTINAMIDE METABOLISM



# NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup>



V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 10

## Nicotinamide-nucleotide adenililtransferasi (EC 2.7.7.1)

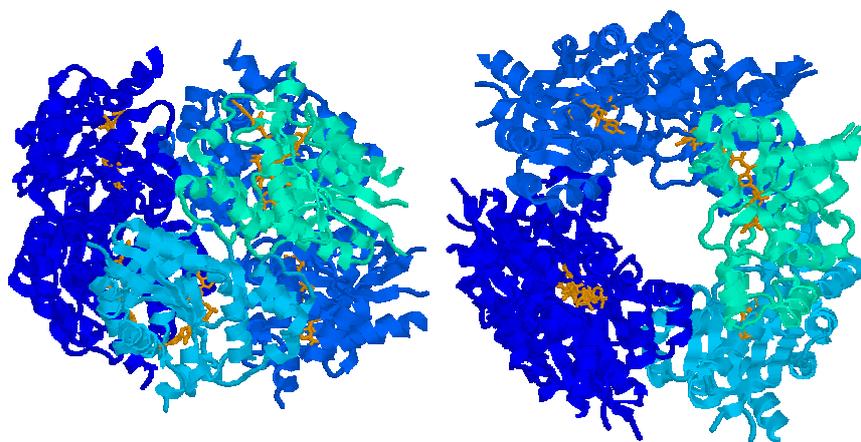
- Nicotinamide/nicotinato mononucleotide (NMN/ NaMN)adenililtransferasi (NMNAT) è un indispensabile per la sintesi di  $\text{NAD}^+$  e  $\text{NADP}^+$ .
- La NMNAT umana possiede specificità per entrambi i substrati NMN i NaMN, partecipando quindi sia alla sintesi de-novo che al recupero del  $\text{NAD}^+$
- 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

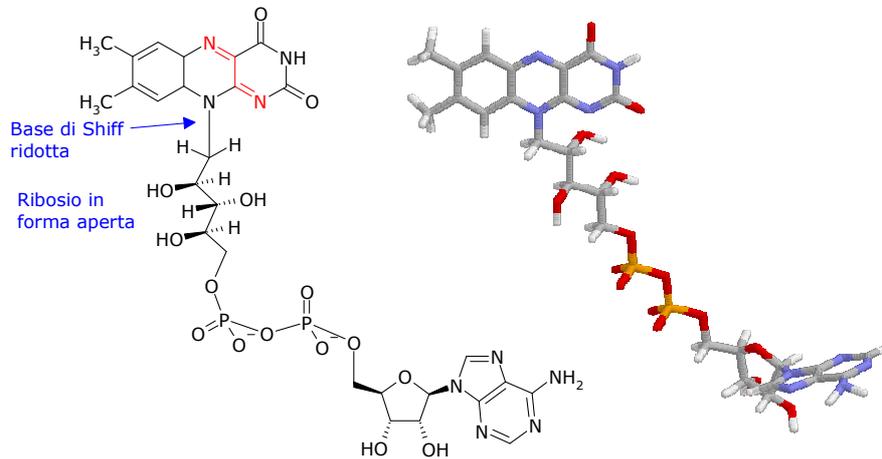
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 12

# FAD

## Forma ossidata

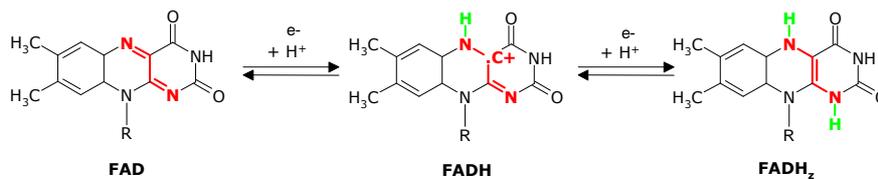


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 13

# FAD/FADH/FADH<sub>2</sub>



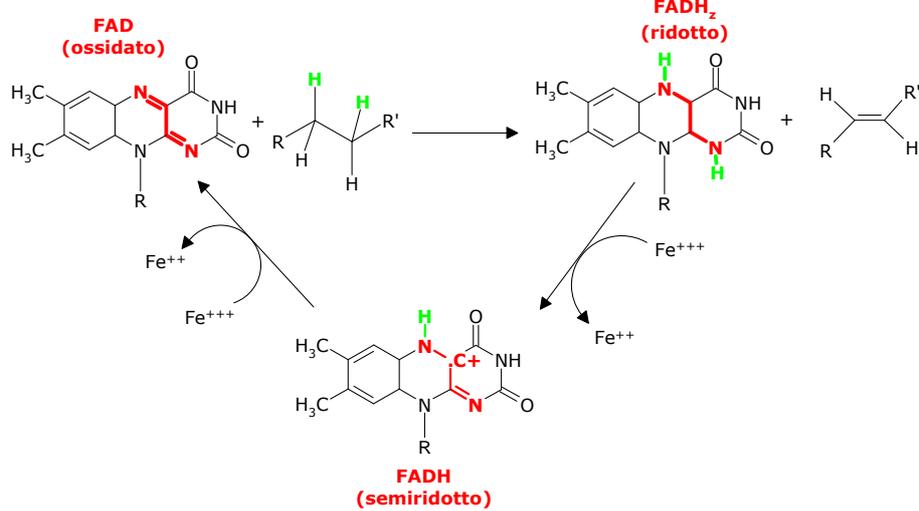
- La flavina può accettare un elettrone per formare il radicale FADH che può accettare un secondo elettrone per formare FADH<sub>2</sub>.
- Poiché può accettare o donare uno o due elettroni, i nucleotidi flavinici hanno un ruolo importante per trasferire elettroni tra coppie redox a due elettroni (NAD(P)<sup>+</sup>/NAD(P)H + H<sup>+</sup>) e quelle a un elettrone (Fe<sup>+++</sup>/Fe<sup>++</sup>).

V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 14

# FAD/FADH<sub>2</sub>



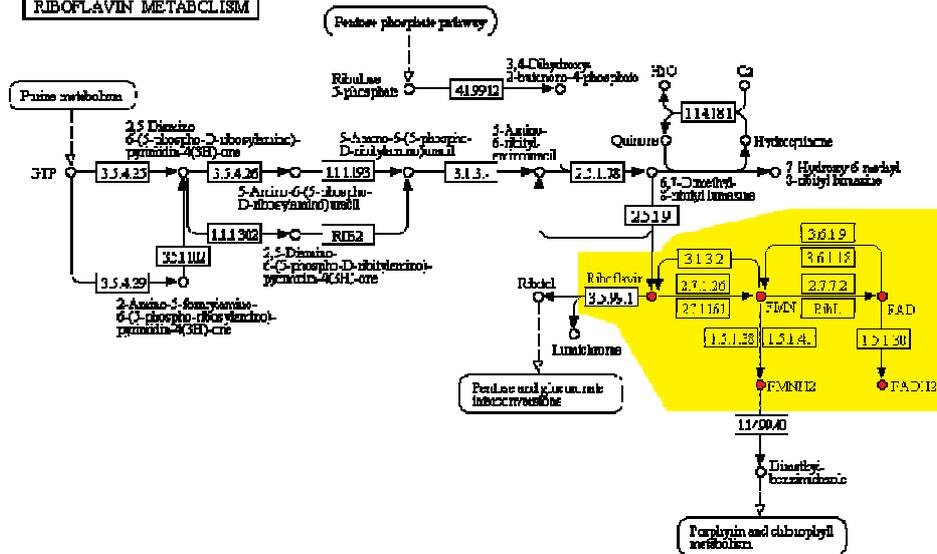
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 15

# FAD

## RIBOFLAVIN METABOLISM

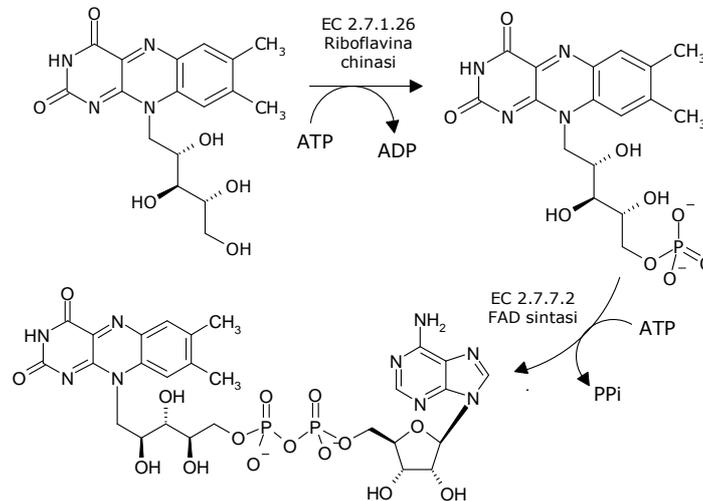


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 16

# FAD



V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 17

## Riboflavina chinasi (EC 2.7.1.26)

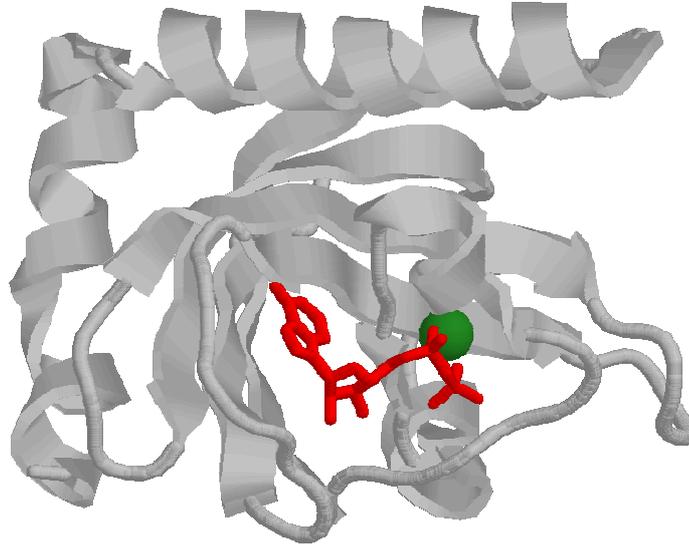
- In eucarioti l'enzima è monofunzionale mentre in alcuni batteri possiedono un enzima con attività bifunzionale (EC 2.7.1.26 e FAD sintasi EC 2.7.7.2)
- Per l'attività è richiesto uno ione bivalente ( $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  o  $Zn^{2+}$ ).
- In *Bacillus subtilis*, l'ATP può essere rimpiazzato da un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

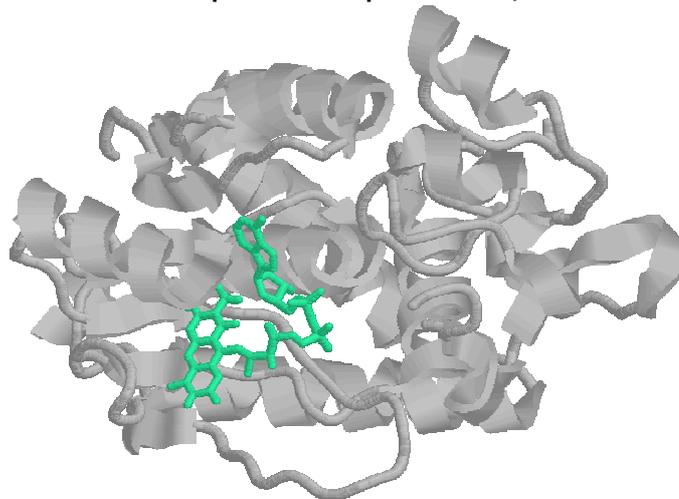
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 19

## FAD sintasi (EC 2.7.7.2)

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



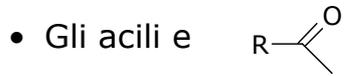
2WSI

V.0.1 © gsartor 2001-2013

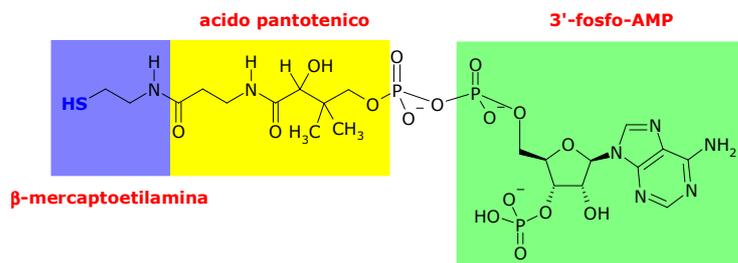
Metabolismo dei nucleotidi

- 20

# Coenzima A



- Vengono trasportati dal coenzima A (CoA)

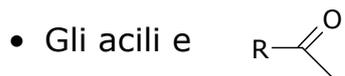


V.0.1 © gsartor 2001-2013

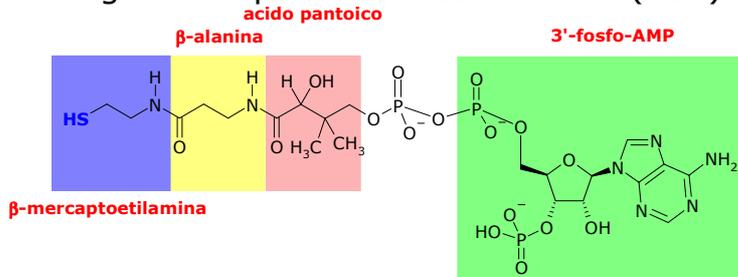
Metabolismo dei nucleotidi

- 21

# Coenzima A



- Vengono trasportati dal coenzima A (CoA)



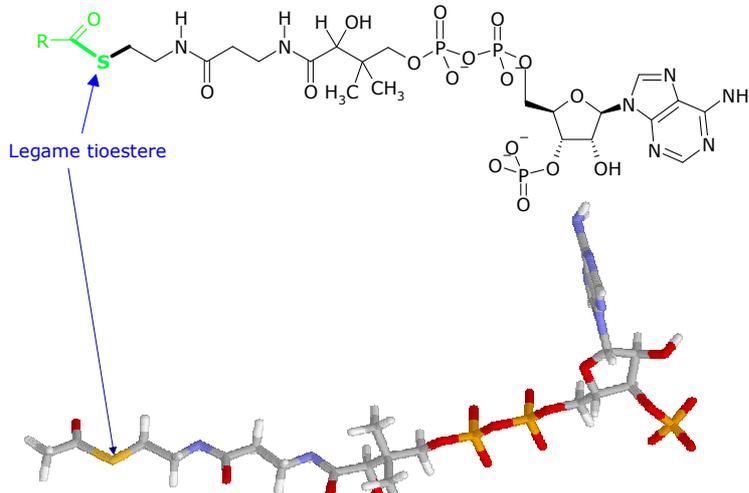
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 22

# Trasporto di acili

- Attraverso la formazione di un legame tioestere



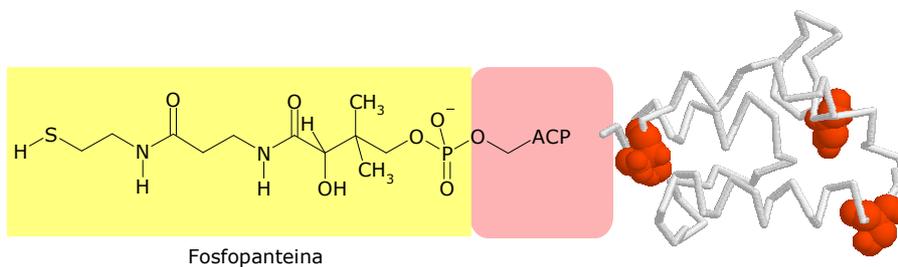
V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 23

# Acyl Carrier Protein (ACP)

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

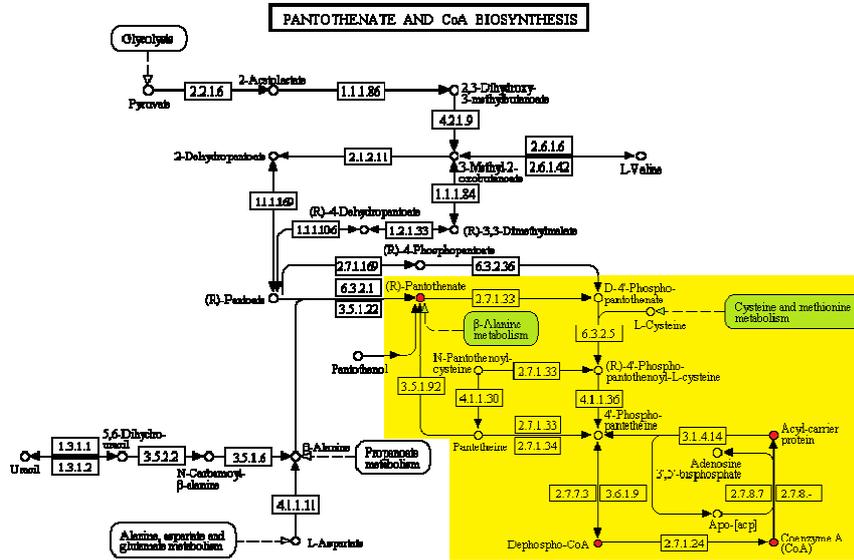


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 24

# Coenzima A

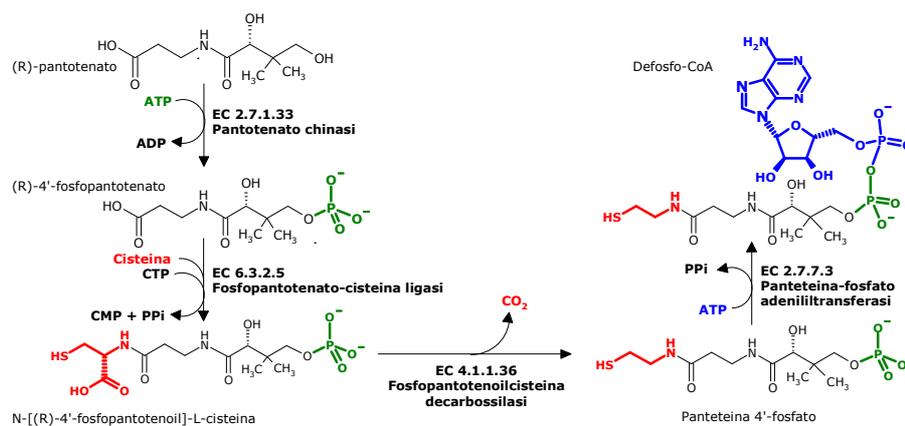


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 25

# Coenzima A

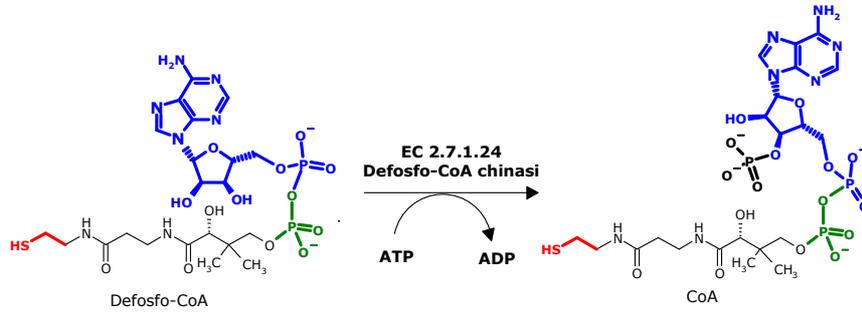


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 26

# Coenzima A

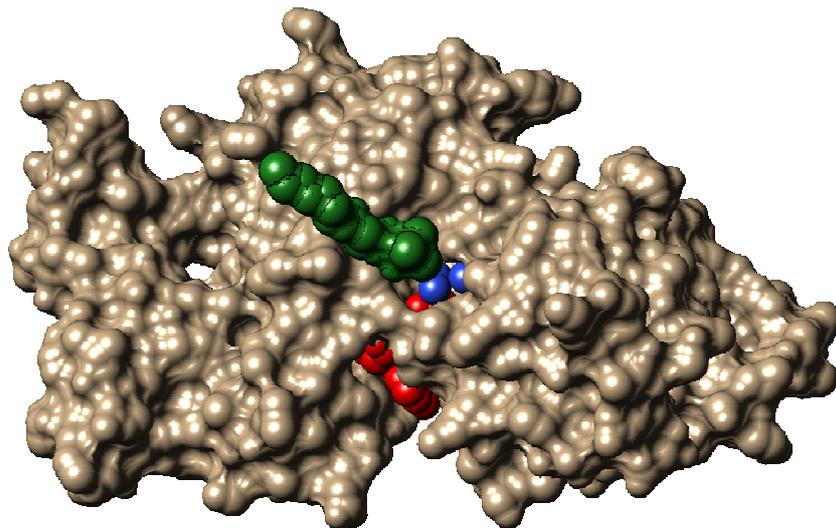


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 27

# Pantotenato chinasi (EC 2.7.1.33)

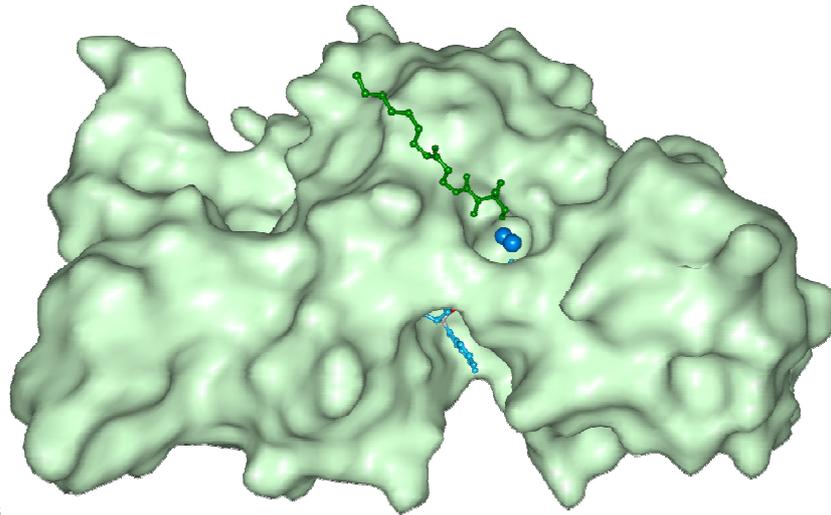


V.0.1 © gsartor 2001-2013

Metabolismo dei nucleotidi

- 28

## Pantotenato chinasi (EC 2.7.1.33)



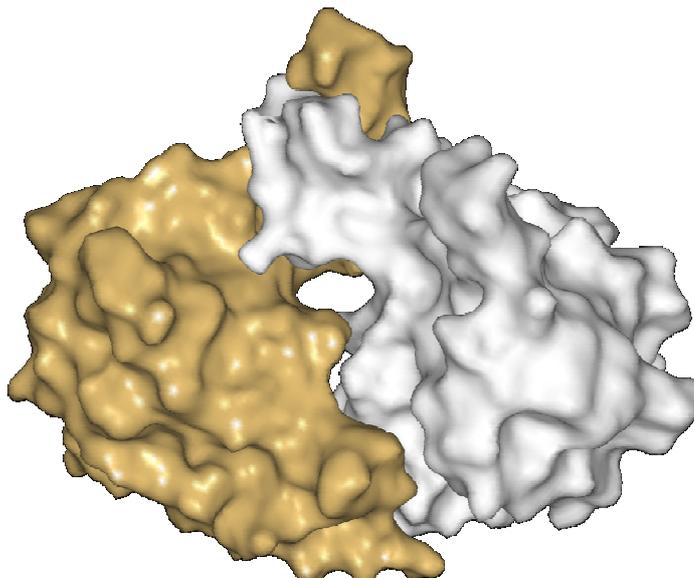
3SMS

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](mailto:giorgio.sartor@unibo.it)