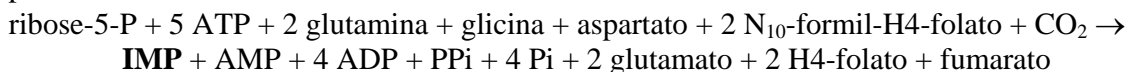


Síntese e degradação de bases púricas e pirimídicas

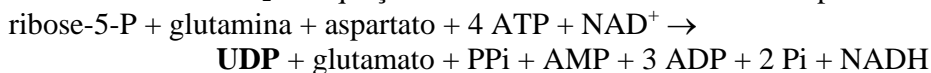
- 1- Os **nucleotídeos** contêm resíduos de ácido fosfórico, de um açúcar (em geral uma pentose: ribose ou 2'-desoxiribose) e de uma base púrica ou pirimídica. Quer as bases púricas quer as pirimídicas são anéis heterocíclicos contendo átomos de azoto e carbono. As bases púricas podem ser entendidas como constituídas por um anel pirimidina (anel com 6 átomos: 4C,2N) ligado a um anel imidazol (anel com 5 átomos: 3C,2N). São bases púricas a **adenina** (6-aminopurina), a **guanina** (2-amino-6-oxipurina), a **hipoxantina** (6-oxipurina) e a **xantina** (2,6-dioxipurina). São bases pirimídicas a **citosina** (2-oxi-4-aminopirimidina), o **uracilo** (2,4-dioxipirimidina), a **timina** (2,4-dioxi-5-metilpirimidina) e o **ácido orótico** (2,4-dioxi-6-carboxipirimidina).
- 2- Por hidrólise dos nucleotídeos (saída dos resíduos fosfato) geram-se **nucleosídeos púricos (adenosina, guanosina, inosina, xantosina) ou pirimídicos (citidina, uridina, timidina e orotidina)** que contém uma base e a uma ose ligados por uma ligação glicosídica de tipo N. No caso dos nucleosídeos púricos as palavras que os designam terminam em “**osina**” e a ligação envolve o átomo N9 da base. A inosina é o nucleosídeo que contém hipoxantina. No caso dos nucleosídeos pirimídicos as palavras que os designam terminam em “**dina**” e a ligação envolve o átomo N1 da base.
- 3- Os **nucleosídeos monofosfatos (NMP)** são os nucleotídeos mais simples e designam-se de acordo com o nucleosídeo constituinte: **adenilato (AMP)**, **guanilato (GMP)**, **inosinato (IMP)**, **xantilato (XMP)**, **citidilato (CMP)**, **uridilato (UMP)**, **timidilato (TMP)** e **orotidilato (OMP)**. Se não se especifica o contrário subentende-se que o fosfato está ligado (fosfoester) no hidroxilo 5' da pentose.
- 4- Os ácidos nucleicos constituintes da dieta são hidrolisados no lume intestinal formando-se nucleosídeos que podem ser parcialmente absorvidos. Contudo as purinas e as pirimidinas que os constituem **não** são incorporados nos nossos ácidos nucleicos mas antes degradadas na mucosa intestinal sendo os produtos do seu catabolismo (**ácido úrico no caso das purinas e CO₂ + ureia no caso das pirimidinas**) excretados.
- 5- Os **nucleotídeos púricos** podem ser sintetizados (1) *de novo* a partir de intermediários anfibólicos mas (2) também podem ser obtidos a partir das **bases guanina, hipoxantina e adenina** (transferência de ribose-5'-fosfato do fosforibosilpirofosfato (PRPP) para as bases por acção catalítica de **transférases de fosforibosilo**; base púrica + PRPP → NMP + P_{Pi}) ou (3) dos **nucleosídeos** por acção de **cínases dos nucleosídeos** (nucleosídeo + ATP → NMP + ADP). As reacções catalisadas pelas transférases de fosforibosilo e pelas cínases de nucleosídeos também se designam por “**vias de salvação**” pois permitem recuperar respectivamente bases e nucleosídeos a nucleotídeos. Na ausência destas “vias de salvação” as bases e os nucleosídeos (resultantes de nucleotídeos em processo catabólico) gerariam **ácido úrico** que se perde na urina. Embora o processo de síntese *de novo* de nucleotídeos púricos seja pouco activo os processos que levam à degradação destes a nucleosídeos e às bases assim como as “vias de salvação” são, em muitos tecidos, processos importantes e com actividade elevada.
- 6- Na síntese *de novo* das purinas os intermediários contêm ribose-5'-fosfato e o primeiro nucleotídeo formado é a **inosina-5'-fosfato (IMP)** cuja base é a hipoxantina (6-oxipurina). Na primeira reacção a ribose-5-P, formada na via das pentoses-P, funciona como aceitador dos fosfatos β-γ do ATP que se ligam no carbono 1 da ribose gerando-se PRPP; esta reacção é catalisada pela **síntase do PRPP**. Na segunda reacção ocorre rotura da ligação formada na primeira reacção e transferência do azoto do grupo amida da glutamina para o carbono 1 da ribose formando-se 5-fosforibosilamina; é catalisada pela **amido-fosforibosil-transférase da**

glutamina. O azoto N9 do anel purina deriva assim da **glutamina**. Sucessivamente vão-se incorporando a **glicina** (C4, C5 e N7), uma unidade monocarbonada cedida pelo **N10-formil-H4-folato** (C8), outro azoto do grupo amida da **glutamina** (N3), o CO₂ (C6), o grupo amina do **aspartato** (N1) e outra unidade monocarbonada cedida pelo **N10-formil-H4-folato** (C2). A equação geral que descreve o processo mostra que a formação de alguns dos intermediários fosforibosilo da via metabólica está acoplada com a rotura de ligações fosfoanidrido do ATP e pode escrever-se:



- 7- É a partir do **IMP** que se formam quer o **AMP** (por aminação do carbono 6) quer o **GMP** (oxidação dependente do NAD⁺ e posterior aminação do carbono 2). O dador do grupo 6-amina do AMP é o aspartato; na formação do AMP a partir do IMP intervém a **sintetase de adenilosuccinato** (IMP + aspartato + GTP → adenilosuccinato + GDP + Pi). O dador do grupo 2-amina do GMP é a glutamina; na formação do GMP a partir do IMP intervém uma desidrogénase (**desidrogénase do IMP**: IMP + NAD⁺ → XMP + NADH) que origina XMP, o intermediário que funciona como aceitador do grupo amina da glutamina. Curiosamente, na aminação do carbono 6 do AMP consome-se GTP e na do carbono 2 do GMP consome-se ATP. As equações soma relativas às sínteses de AMP e GMP a partir de IMP são as seguintes: (1) **IMP** + aspartato + GTP → **AMP** + GDP + Pi + fumarato e (2) **IMP** + NAD⁺ + glutamina + ATP → **GMP** + NADH + glutamato + AMP + PPi.
- 8- **Em geral**, a transformação dos nucleotídeos que contêm um resíduo fosfato (nucleosídeos monofosfatos; NMP) em nucleosídeos difosfatos (NDP) e destes em nucleosídeos trifosfatos (NTP) envolve a acção de **cínases** que catalisam a transferência do fosfato terminal do ATP para os substratos aceptadores. A diminuição do número de fosfatos dos nucleotídeos pode envolver múltiplas enzimas como, por exemplo, fosfátases específicas e inespecíficas.
- 9- Os **derivados 2'-desoxinucleotídeos** (quer púricos quer pirimídicos) formam-se por acção da **redutase dos ribonucleosídeos difosfatos** e os agentes redutores directos são duas proteínas: as formas reduzidas da **tioredoxina** e da **glutaredoxina** (NDP + tioredoxina reduzida ou glutaredoxina reduzida → 2'-dNDP + tioredoxina oxidada ou glutaredoxina oxidada). A redução ocorre no hidroxilo 2' dos diversos NDPs. A manutenção da tioredoxina e da glutaredoxina nas formas reduzidas depende, em última instância, do **NADPH** e da acção catalítica de **oxi-redútaes específicas**. Quando não se especifica o contrário subentende-se que a ose da **timidina** e dos nucleotídeos da **timina** (TMP, TDP e TTP) é a **2'-desoxiribose**. Nos outros casos subentende-se que é a ribose.
- 10- No **processo catabólico** os nucleosídeos monofosfatos (NMP) sofrem hidrólise na ligação fosfoéster formando-se os respectivos nucleosídeos (NMP + H₂O → nucleosídeo + Pi). Ambos os produtos da reacção de hidrólise são reagentes na transformação dos nucleosídeos nas bases e esta transformação envolve a acção de **fosforilases de nucleosídeos** (nucleosídeo + Pi → base + ribose-1-P). A ribose-1-P formada pode sofrer isomerização a ribose-5-P.
- 11- As bases púricas acabam por gerar no seu catabolismo **ácido úrico** (uma substância que contém o anel purina intacto) que é excretado na urina. (1) A adenosina pode ser **desaminada** a inosina por acção catalítica de uma hidrólase: a **desaminase da adenosina** (adenosina + H₂O → inosina + NH₃). A inosina por acção de uma **fosforilase** perde a pentose e gera hipoxantina (inosina + Pi → hipoxantina + ribose-1-P). As oxidações da hipoxantina a xantina e de xantina a ácido úrico são da responsabilidade de uma mesma enzima: a **oxidase da xantina**. (2) A **guanina**, formada a partir da guanosina por fosforólise (guanosina + Pi → guanina + ribose-1-P), também acaba por gerar xantina (e logo ácido úrico). A transformação da guanina em xantina é da responsabilidade da **guánase** que catalisa a sua desaminação hidrolítica (guanina + H₂O → xantina + NH₃).

- 12- No caso dos **nucleosídeos pirimídicos** a síntese *de novo* envolve, como primeiro passo, uma síntetase de carbamil-P citosólica (**síntetase de carbamil-P II**) em que o dador de azoto é a glutamina ($\text{CO}_2 + \text{glutamina} + 2 \text{ATP} \rightarrow \text{carbamil-P} + 2 \text{ADP} + \text{Pi} + \text{glutamato}$). A segunda reacção é catalisada pela **transcarbamilase do aspartato** (carbamil-P + aspartato \rightarrow carbamil-aspartato + Pi). O carbamil-aspartato dá depois origem ao **ácido orótico** que é o intermediário pirimídico que reagindo com o PRPP origina o primeiro nucleotídeo desta via metabólica: o orotidilato (**OMP**); a reacção é catalisada por uma **transférase de fosforibosilo** (ácido orótico + PRPP \rightarrow OMP + PPi). O OMP por descarboxilação gera o **UMP**. Por acção catalítica de uma cínase o UMP pode ser fosforilado a **UDP** que está na origem quer do **CTP** quer do **TMP**. Os átomos N1, C4, C5 e C6 do anel pirimidina têm origem no aspartato; o átomo N3 na glutamina e o átomo C2 no CO_2 . A equação soma relativa à síntese do UDP pode escrever-se:



- 13- O **CTP** forma-se por aminação do carbono 4 do UTP (transferência do grupo amida da glutamina que sai como glutamato) e o **TMP** por metilação do carbono 5 do 2'-dUMP. Ao contrário do que acontece na generalidade das reacções de transferência de unidades monocarbonadas que envolvem o ácido fólico, na reacção de **formação do TMP** o produto da reacção não é o H4-folato mas o **dihidrofolato (H2-folato)**. A reacção catalisada **pela síntese do timidilato** pode escrever-se: $2\text{'-dUMP} + \text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-metilenotetrahidrofolato} \rightarrow \text{TMP} + \text{H2-folato}$. Ao contrário do H4-folato, o H2-folato não é aceitador de unidades monocarbonadas pelo que a manutenção do processo metabólico exige a redução do H2-folato a H4-folato que ocorre à custa da oxidação do NADPH e é catalisada pela **redútese do dihidrofolato** ($\text{H2-folato} + \text{NADPH} \rightarrow \text{H4-folato} + \text{NADP}^+$). O $\text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-metilenotetrahidrofolato}$, dador do grupo metilo na síntese do TMP, pode formar-se quer por acção da hidroximetiltransférase da serina (serina + H4-folato \leftrightarrow glicina + $\text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-metilenotetrahidrofolato}$) quer por acção da enzima de clivagem da glicina ($\text{glicina} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{NH}_3 + \text{CO}_2 + \text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-metilenotetrahidrofolato} + \text{NADH}$).

- 14- **Uma reacção comum** às vias metabólicas de síntese dos nucleotídeos púricos e pirimídicos é a de **síntese do PRPP**. Esta reacção é um dos pontos de controlo da velocidade de síntese dos nucleotídeos. Outros cinco são os catalisados pela **amido-fosforibosil-transférase da glutamina**, pela **síntetase de adenilosuccinato**, pela **desidrogénase do IMP** (na via da síntese das purinas), pela **síntetase de carbamil-P II** e pela **transcarbamilase do aspartato** (na via da síntese das pirimidinas). Está melhor estudada a regulação alostérica destas enzimas. A síntese do PRPP é inibida por nucleotídeos quer púricos quer pirimídicos. A amido-fosforibosil-transférase da glutamina, a primeira enzima específica do processo de síntese das purinas, é inibida pelos nucleotídeos púricos. No processo de síntese de AMP a partir de IMP uma primeira enzima (a síntetase de adenilosuccinato) é inibida pelo produto final, o AMP; do mesmo modo, no processo de síntese de GMP a partir de IMP a primeira enzima (a desidrogénase do IMP) é inibida pelo GMP. A síntese de carbamil-P II é activada pelo PRPP e inibida pelo UTP e a transcarbamilase do aspartato é activada pelo ATP e inibida pelo CTP.

- 15- A formação das bases (quer púricas quer pirimídicas) a partir dos nucleotídeos envolve reacções de hidrólise ($\text{NMP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{nucleosídeo} + \text{Pi}$) e fosforólise ($\text{nucleosídeo} + \text{Pi} \rightarrow \text{ribose-1-P} + \text{base}$). **No catabolismo das bases pirimídicas**, ao contrário do que acontece no caso das bases púricas, o anel sofre rotura formando-se CO_2 e amoníaco e β -aminoácidos que podem ser catabolisados ou serem parcialmente excretados intactos na urina; no caso da timina o β -aminoácido formado é o **β -aminoisobutirato**. O amoníaco é transformado em ureia, mas dado o baixo metabolismo dos nucleotídeos relativamente ao dos aminoácidos o seu contributo para esta formação é relativamente pequeno.

