

Základy biochemie KBC/BCH

Metabolismus nukleotidů

Inovace studia biochemie prostřednictvím e-learningu

CZ.04.1.03/3.2.15.3/0407



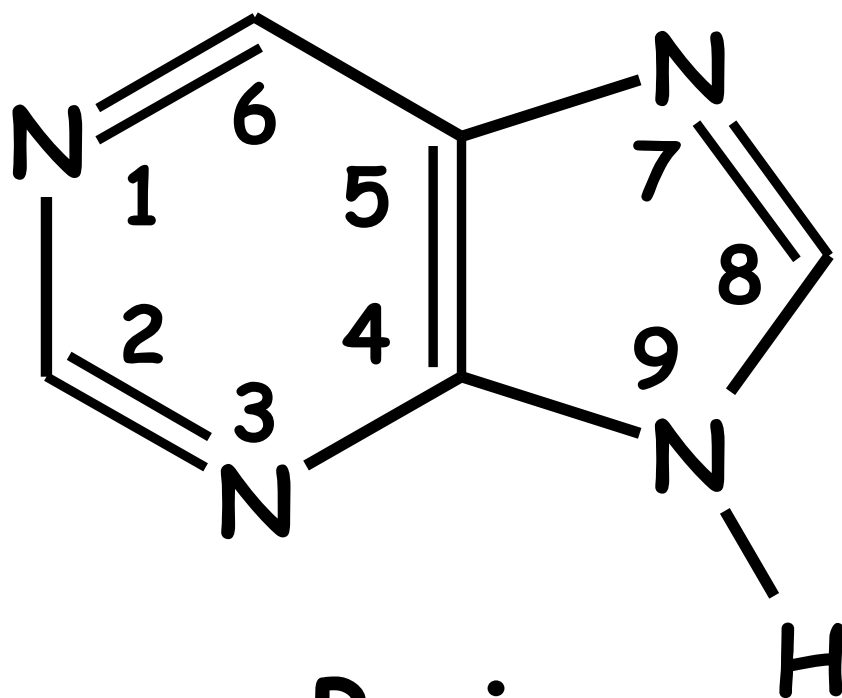
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.



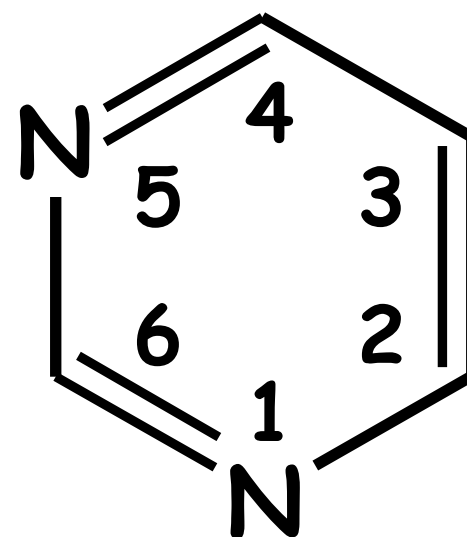
Metabolismus nukleotidů

- Osnova
- Syntéza purinových ribonukleotidů
 - a. Syntéza adeninových a guaninových ribonukleotidů
 - b. Kontrola biosyntézy purinových nukleotidů
 - c. Recyklace purinů
- Syntéza pyrimidinových nukleotidů
 - a. Syntéza uridinmonofosfátu
 - b. Syntéza uridintrifosfátu a cytidintrifosfátu
 - c. Regulace biosyntézy pyrimidinových nukleotidů
- Tvorba deoxyribonukleotidů
- Tvorba thyminu
- Odbourávání nukleotidů
 - a. Katabolismus purinů
 - b. Dráha močové kyseliny
 - 2 • c. Katabolismus pyrimidinů

Struktura purinu a pyrimidinu

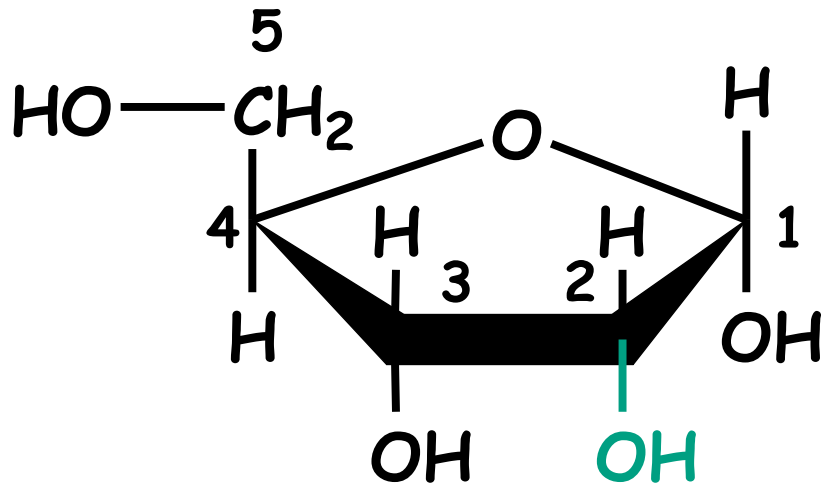


Purin

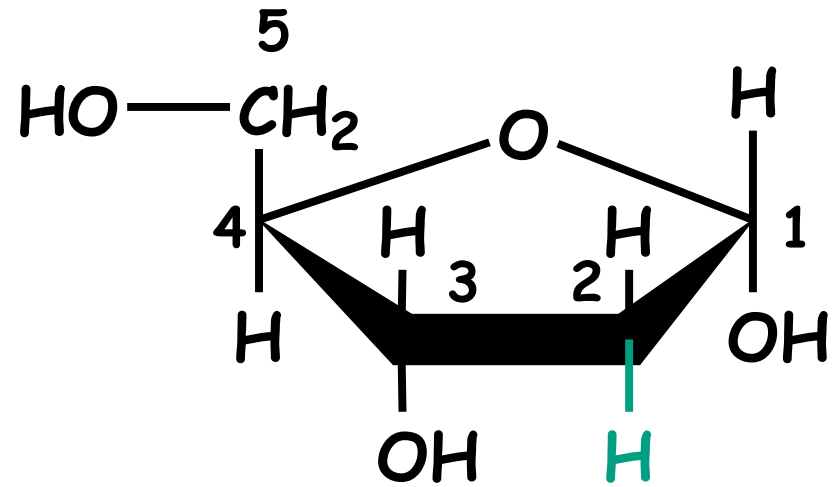


Pyrimidin

Ribosa a 2-deoxyribosa

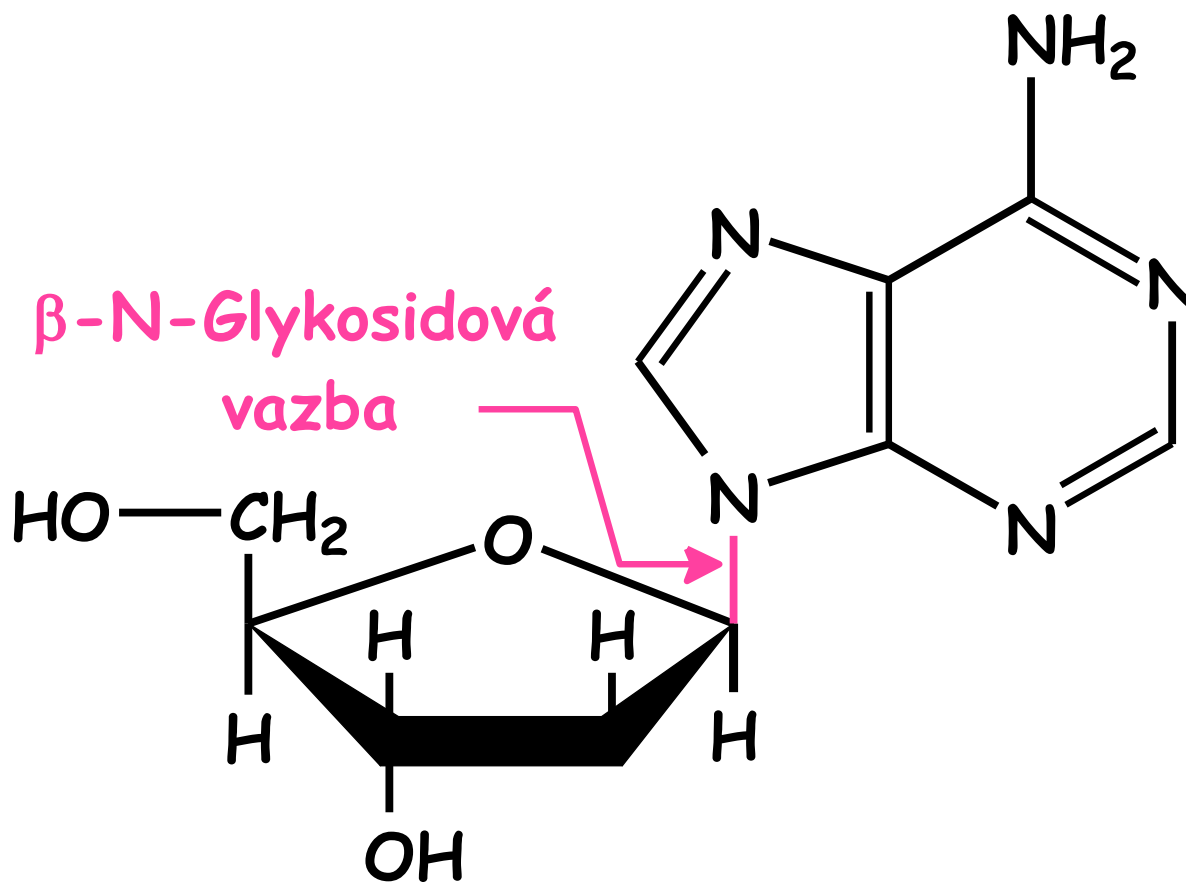


D-Ribosa



2-D-Deoxyribosa

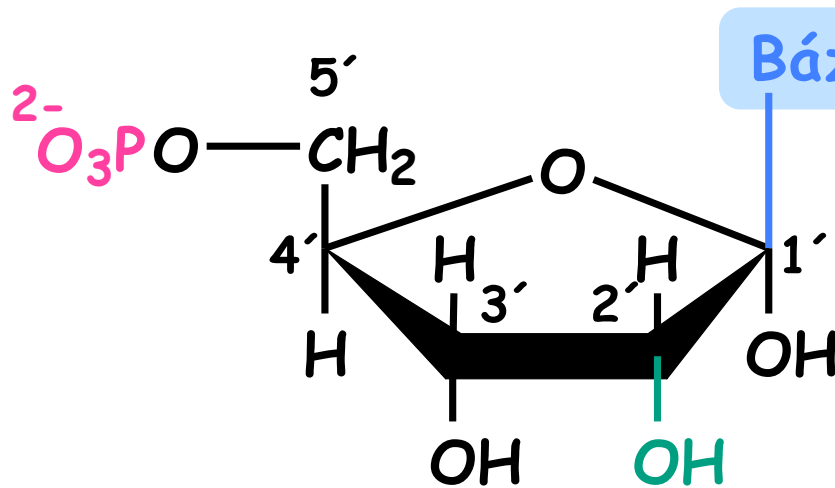
β -N-glykosidová vazba. Vazby se účastní uhlík C1'



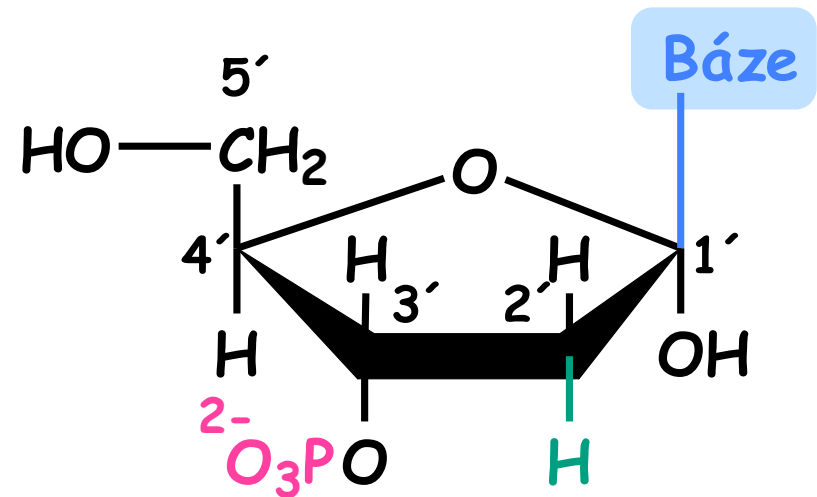
Ribonukleotid a deoxyribonukleotid

Nukleosid = báze + pentosa

Nukleotid = báze + pentosa + fosfát

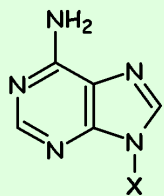

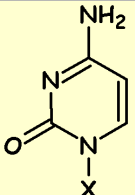
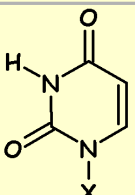
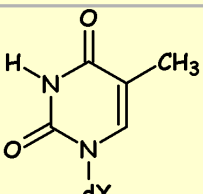


5' - Ribonukleotid



3' - Deoxyribonukleotid

Názvy a zkratky bází nukleových kyselin, nukleosidů a nukleotidů

Strukturní vzorec	Báze (X = H)	Nukleosid (X = ribosa, 2'-deoxyribosa)	Nukleotid (X = ribosafosfát, 2'-deoxyribosafosfát)
	Adenin Ade A	Adenosin Ado A	Adenylová kyselina Adenosinmonofosfát AMP
	Guanin Gua G	Guanosin Guo G	Guanosylová kyselina Guanosinmonofosfát GMP
	Cytosin Cyt C	Cytidin Cyd C	Cytidylová kyselina Cytidinmonofosfát CMP
	Uracil Ura U	Uridin Urd U	Uridylová kyselina Uridinmonofosfát UMP
	Thymin Thy T	Deoxythymidin dThd dT	Deoxythymidylová kyselina Deoxythymidinmonofosfát dTMP

Biosyntéza purinových ribonukleotidů

- Nukleotidy jsou fosforečné estery pentos (ribosy nebo deoxyribosy), ve kterých je purinová nebo pyrimidinová báze vázána na uhlík C1' sacharidu.
- V roce 1948 John Buchanan dělal pokusy s holuby, které krmil různými sloučeninami - značené izotopy a zjišťoval pozici značených atomů ve vylučované močové kyselině.
- Buchananovy závěry:

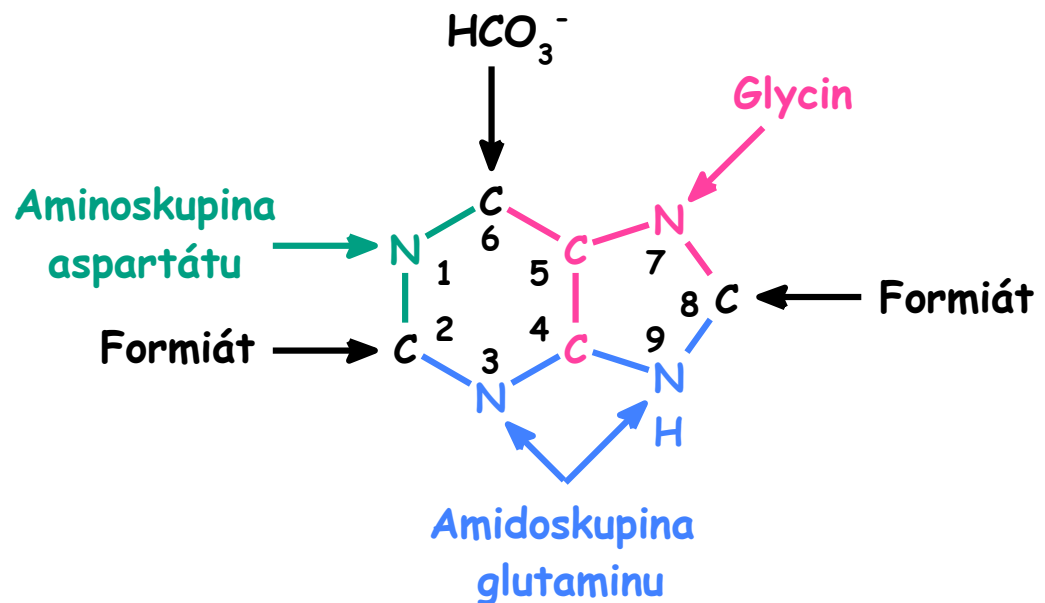
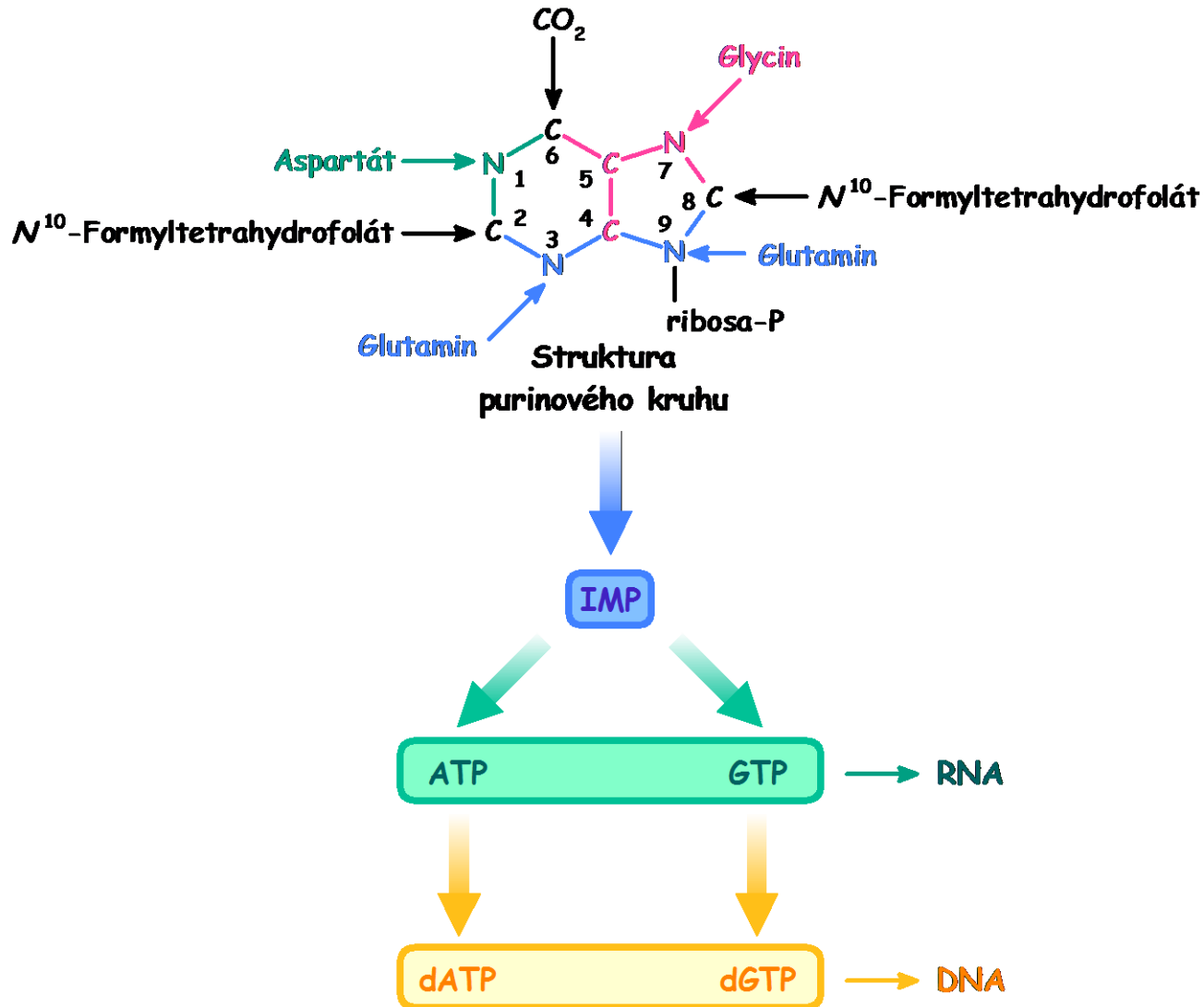
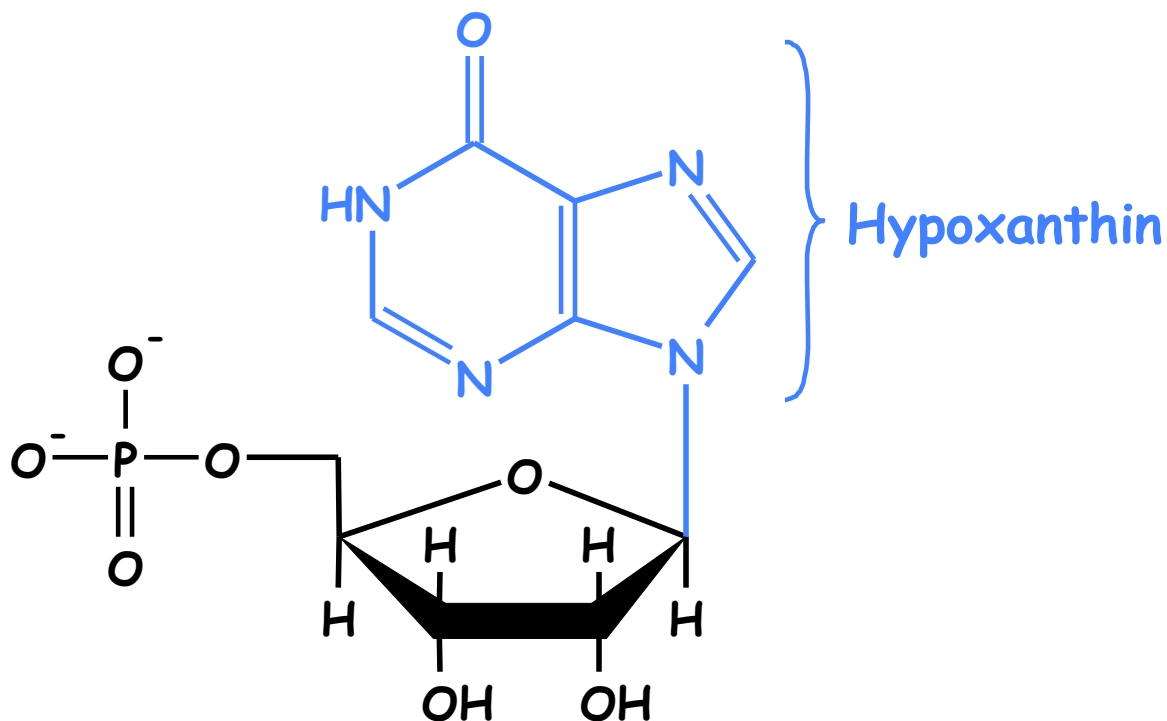


Schéma biosyntézy IMP, ATP, GTP, dATP a dGTP



Inosinmonofosfát (IMP) - prekurzor AMP a GMP



Inosinmonofosfát (IMP)

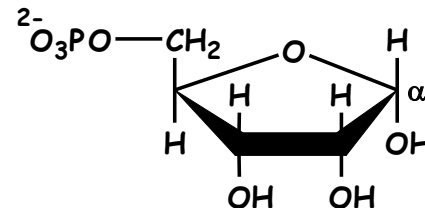
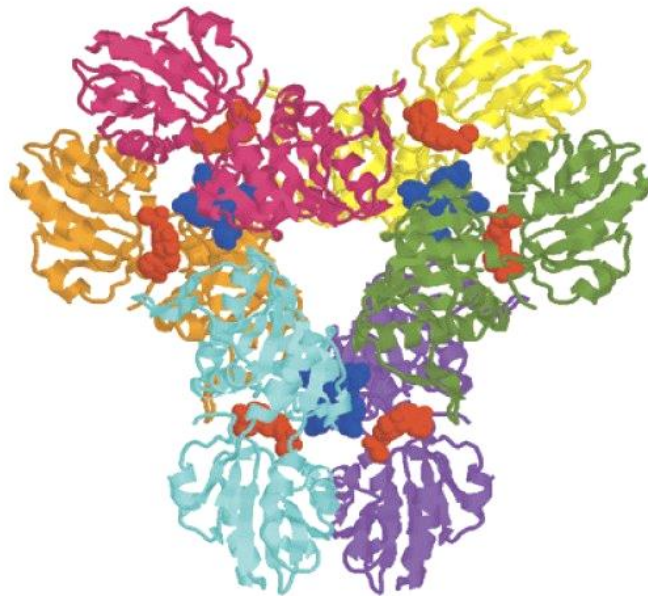
Jednotlivé kroky biosyntézy inosinmonofosfátu

- 1. Výchozím materiálem je produkt pentosafosfátové dráhy α -D-ribosa-5-fosfát, která se aktivuje ATP na 5-fosforibosyl- α -pyrofosfát (PRPP).
- 2. Vstup atomu N9 purinu reakcí PRPP s Gln. Dochází k inverzi konfigurace na β . **Kontrolní krok biosyntézy - současná hydrolýza PP_i!!** Vznik β -5-fosforibosylaminu (PRA).
- 3. Vstup purinových atomů C4, C5 a N7. Atomy vstupují ve formě Gly na PRA za tvorby glycinamidribotidu (GAR).
- 4. Vstup purinového atomu C8. Volná aminoskupina GAR je formylována N¹⁰-formyl-THF za tvorby formylglycinamidribotidu (FGAR).
- 5. Vstup purinového atomu N3. Vstupuje ve formě Gln za účasti ATP \rightarrow ADP + P_i.
- 6. Tvorba imidazolového kruhu purinu. Intramolekulární kondenzace za účasti ATP tvoří 5-aminoimidazolribotidu (AIR).
- 7. Vstup C6 atomu purinu. Vstupuje jako HCO₃⁻ za katalýzy AIR karboxylasy a vzniku karboxyaminoimidazolribotidu (CAIR).

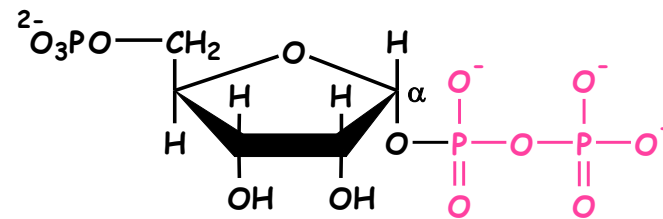
Jednotlivé kroky biosyntézy inosinmonofosfátu (IMP)

- 8. Vstup N1 atomu purinu. Vstupuje formou aminoskupiny Asp za účasti ATP \rightarrow ADP + P_i a tvorby 5-aminoimidazol-4-(N-sukcinylokarboxamid)-ribotidu (SAICAR).
- 9. Odštěpení fumarátu z SAICAR. Podobná reakce reakci močovinového cyklu. Tvoří se 5-aminoimidazol-4-karboxamidribotid (AICAR).
- 10. Vstup C2 atomu purinu. Druhá formylace za účasti N¹⁰-formyl-THF a tvorby 5-formaminoimidazol-4-karboxamidribotidu (FAICAR). Tato reakce a reakce 4 jsou inhibovány sulfonamidy, strukturálními analogy p-aminobenzoové kyseliny!!!
- 11. Cyklizace za tvorby IMP. Eliminace vody. Na rozdíl od reakce 4 není nutné ATP.
- Poznámka: U živočichů jsou reakce 10 a 11 katalyzovány bifunkčními enzymy, stejně jako reakce 7 a 8. Reakce 3, 4 a 6 probíhají na jednoduchém proteinu. Meziprodukty multifunkčních enzymů nejsou uvolňovány do prostředí, ale posouvány tunely k dalšímu enzymu.
- Podobná situace je u pyruvátdehydrogenasového komplexu, synthasy mastných kyselin, synthasy glutamátu a tryptofansynthasy.

1. Výchozí sloučeninou je produkt pentosafosfátové dráhy α -D-ribosa-5-fosfát, který se aktivuje ATP na 5-fosforibosyl- α -pyrofosfát (PRPP).



α -D-Ribosa-5-fosfát
(R5P)



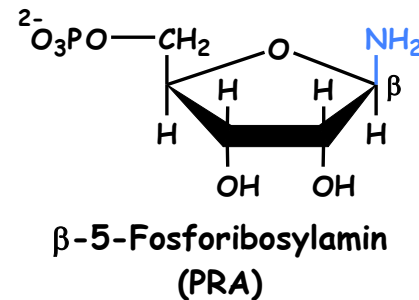
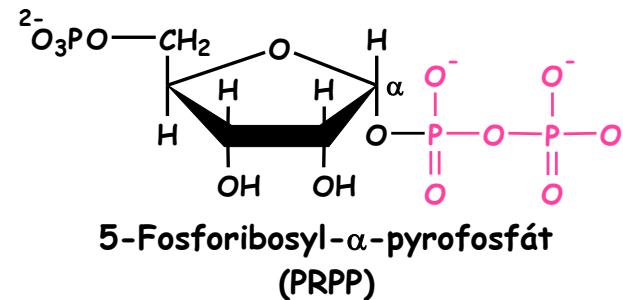
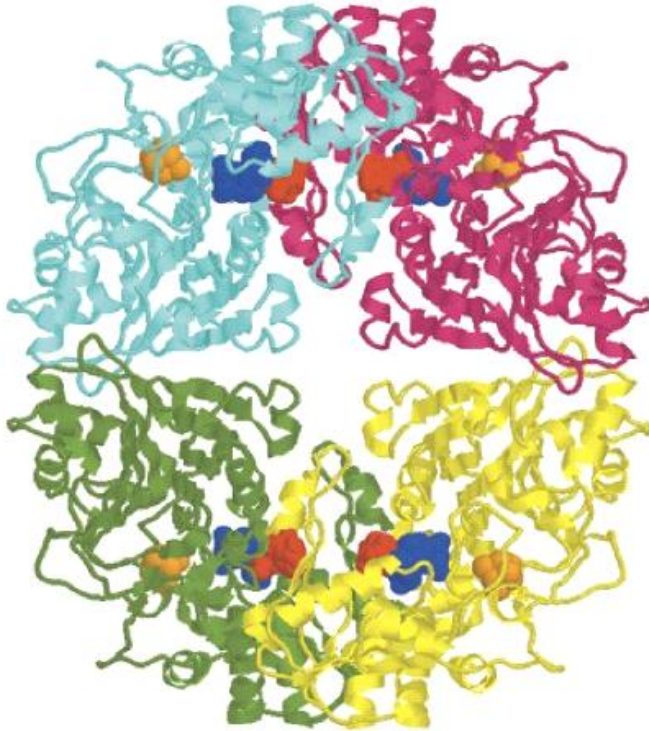
5-Fosforibosyl- α -pyrofosfát
(PRPP)

2. Vstup atomu N9 purinu reakcí PRPP s Gln.

Dochází k inverzi konfigurace v poloze 1' na β .

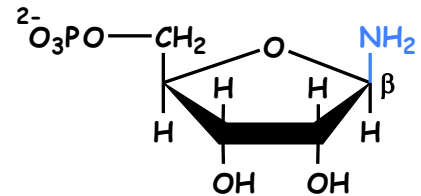
Kontrolní krok biosyntézy - současná hydrolýza PP_i !!!

Vznik β -5-fosforibosylaminu (PRA).

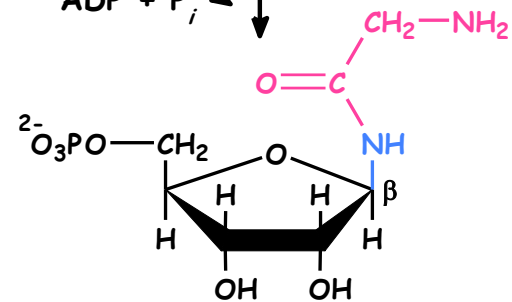
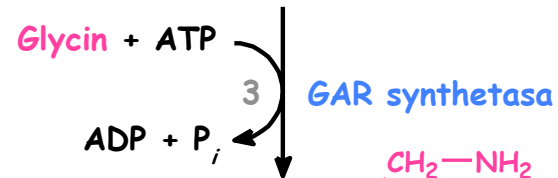


3. Vstup purinových atomů C4, C5 a N7.

Atomy vstupují ve formě Gly na PRA za tvorby glycinamidribotidu (GAR).



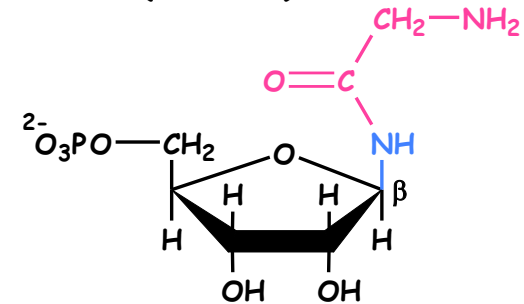
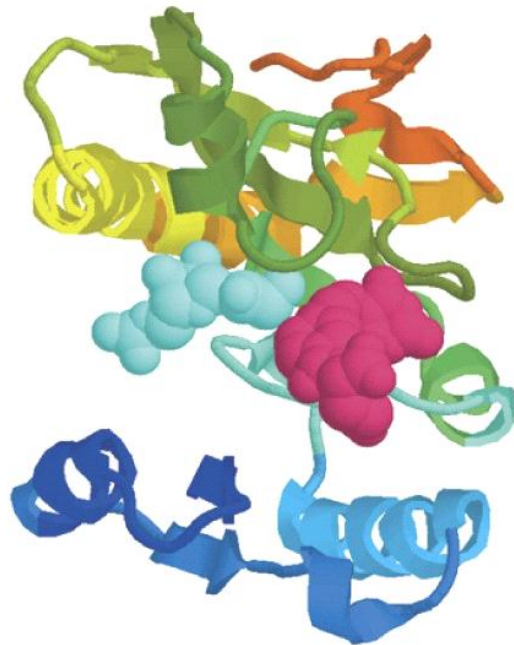
β -5-Fosforibosylamin
(PRA)



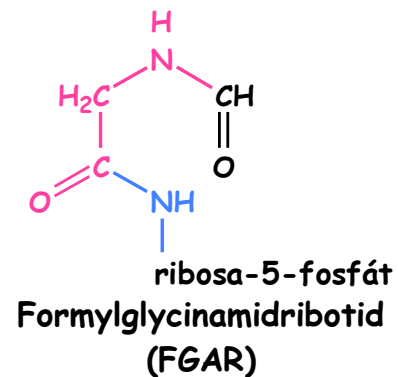
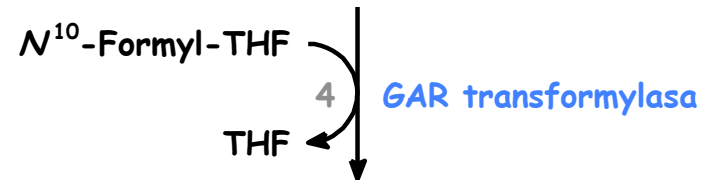
Glycinamidribotid
(GAR)

4. Vstup purinového atomu C8.

Volná aminoskupina GAR je formylována N^{10} -formyl-THF za tvorby formylglycinamidribotidu (FGAR).

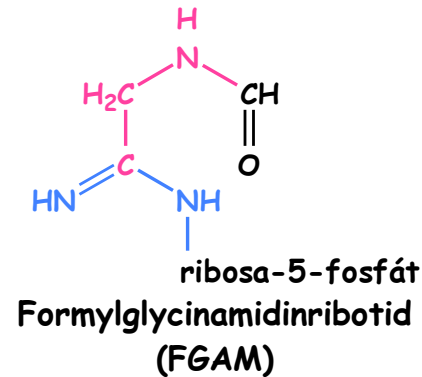
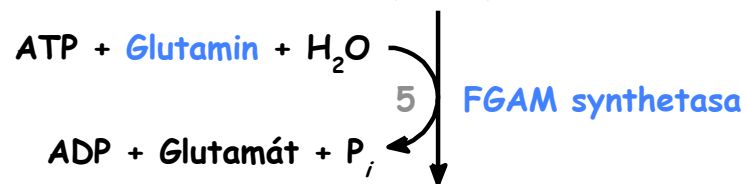
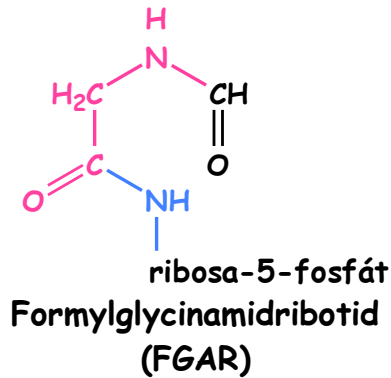
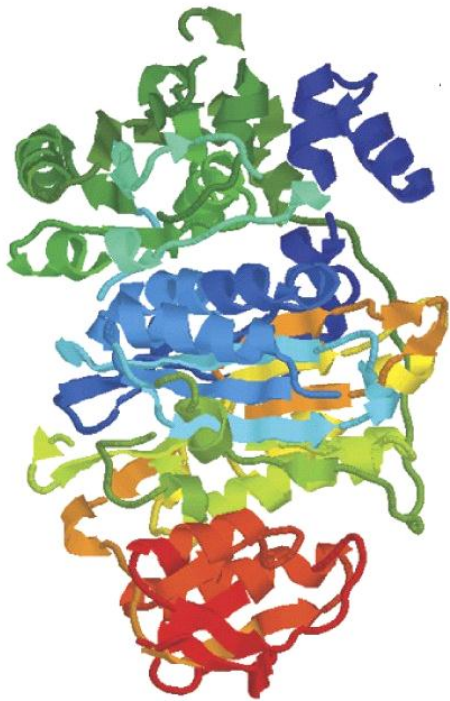


Glycinamidribotid
(GAR)



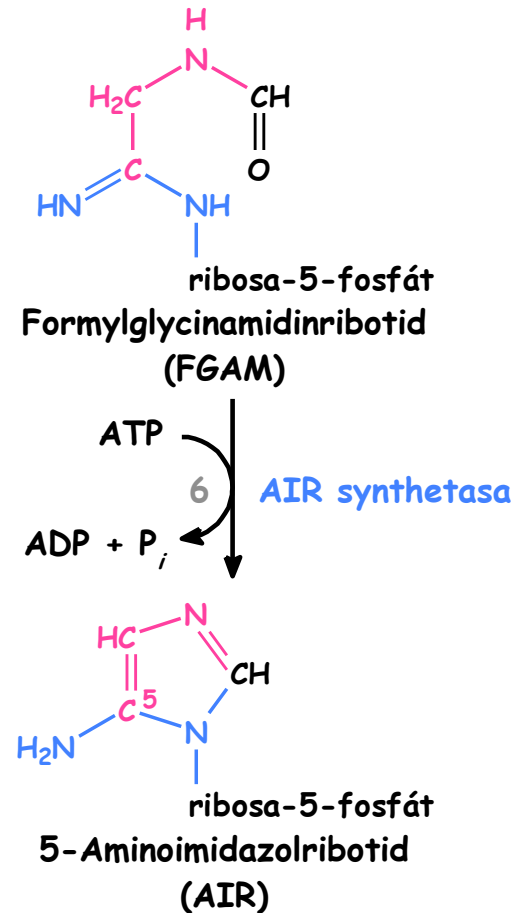
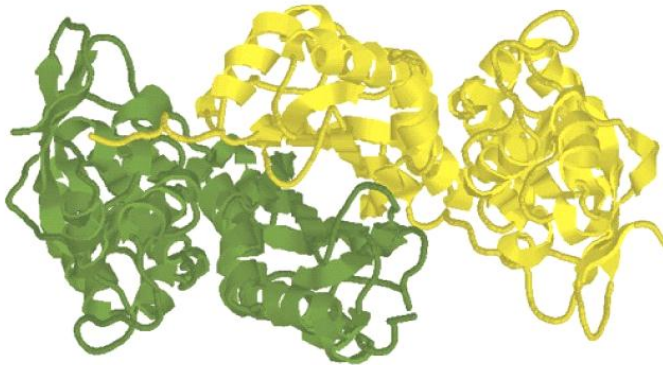
5. Vstup purinového atomu N3.

Vstupuje ve formě Gln za účasti ATP → ADP + P_i.



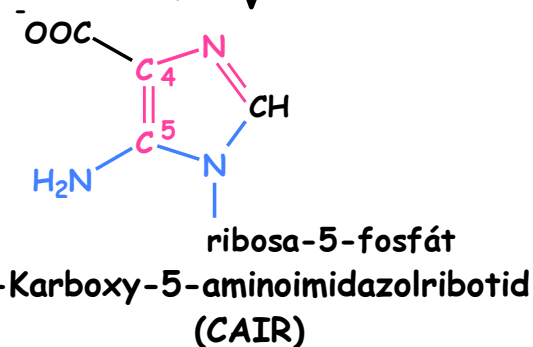
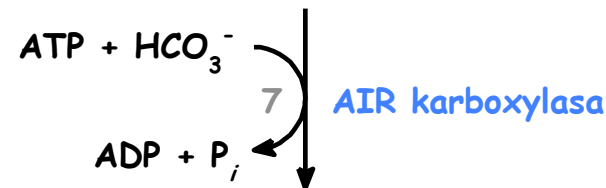
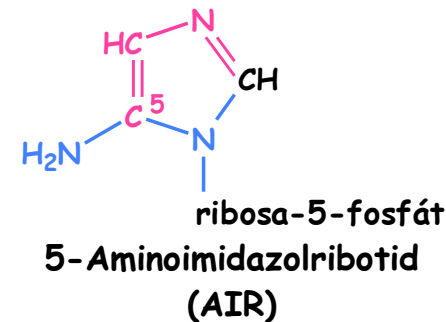
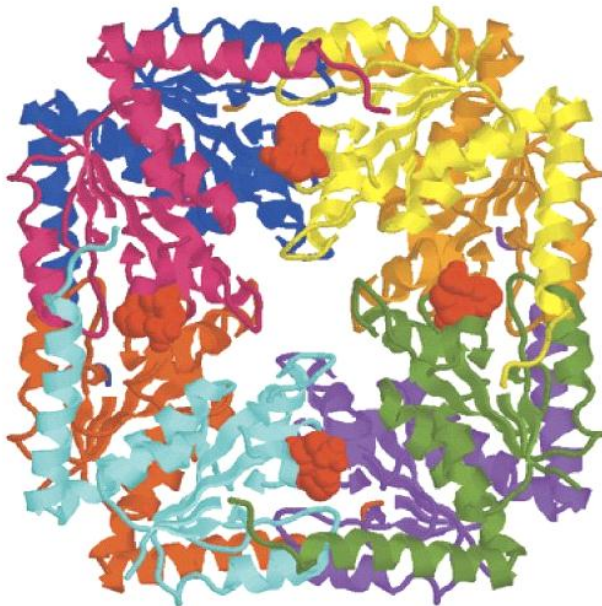
6. Tvorba imidazolového kruhu purinu.

Intramolekulární kondenzace za účasti ATP tvoří 5-aminoimidazolribotid (AIR).



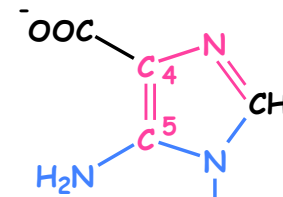
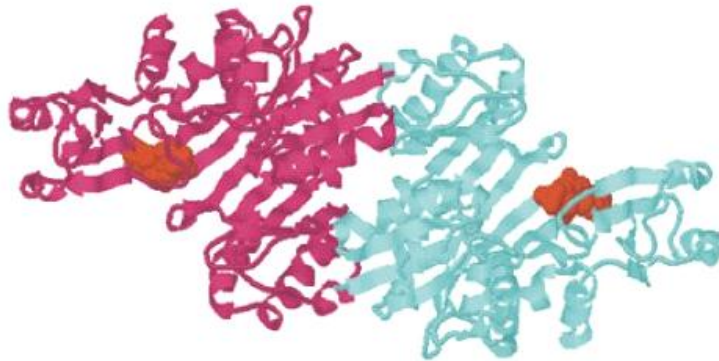
7. Vstup C6 atomu purinu.

Vstupuje jako HCO_3^- za katalýzy AIR karboxylasy a vzniku 4-karboxy-5-aminoimidazolribotidu (CAIR).



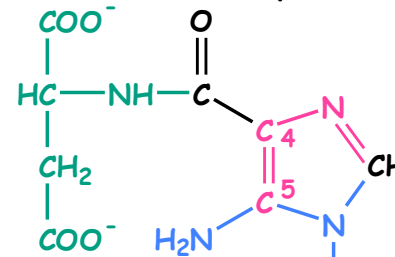
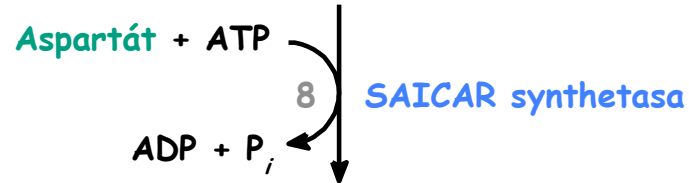
8. Vstup N1 atomu purinu.

Vstupuje formou aminoskupiny Asp za účasti $ATP \rightarrow ADP + P_i$ a tvorby 5-aminoimidazol-4-(*N*-sukcinylokarboxamid)-ribotidu (SAICAR).



ribosa-5-fosfát

4-Karboxy-5-aminoimidazolribotid
(CAIR)

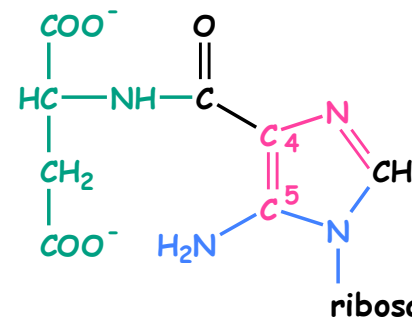
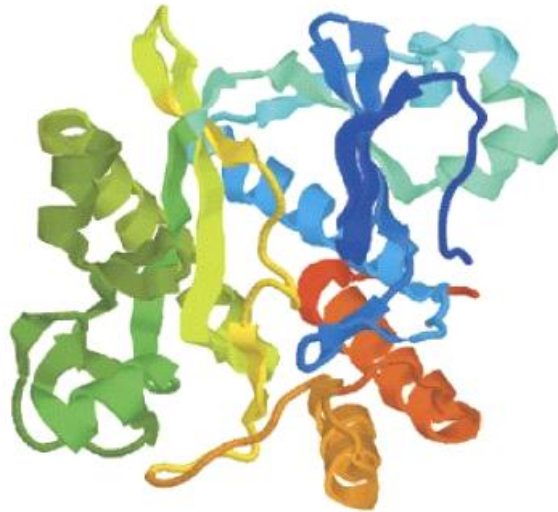


ribosa-5-fosfát

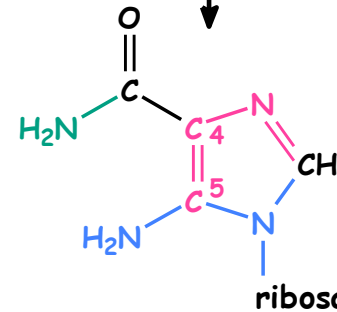
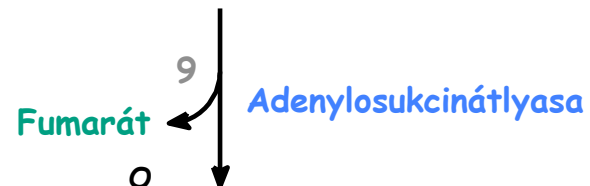
5-Aminoimidazol-4-(sukcinylokarboxamid)-ribotid
(SAICAR)

9. Odštěpení fumarátu z SAICAIR.

Reakce podobná reakci močovinového cyklu. Tvoří se 5-aminoimidazol-4-karboxamidribotid (AICAR).



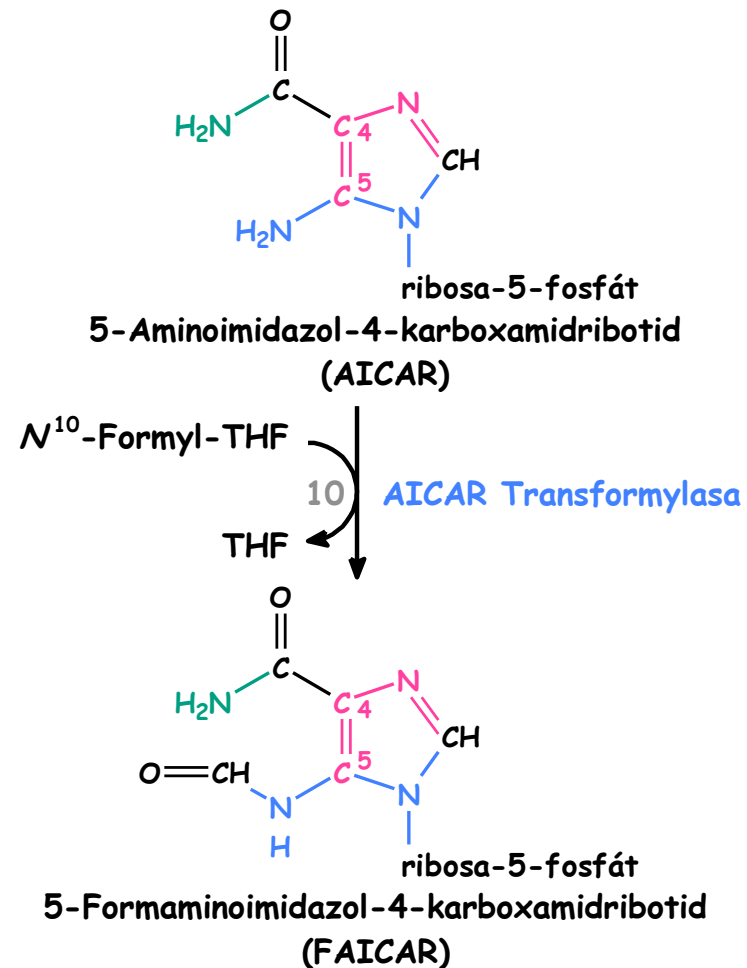
5-Aminoimidazol-4-(sukcinylokarboxamid)-ribotid (SAICAR)



5-Aminoimidazol-4-karboxamidribotid (AICAR)

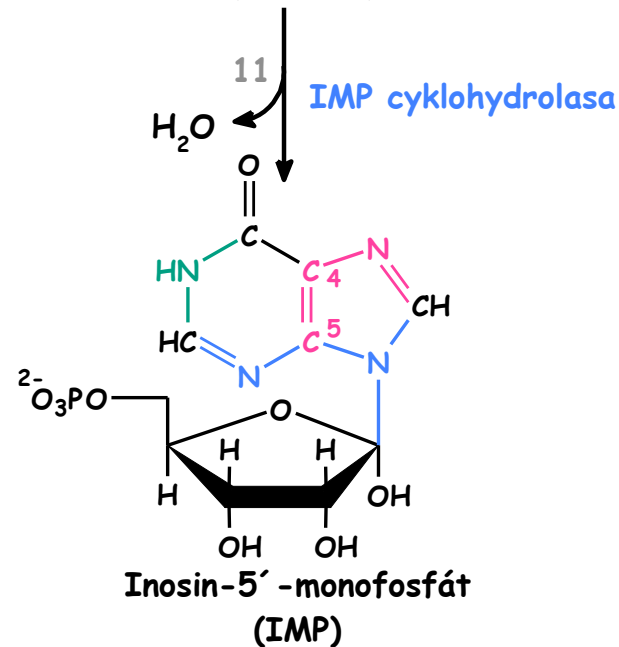
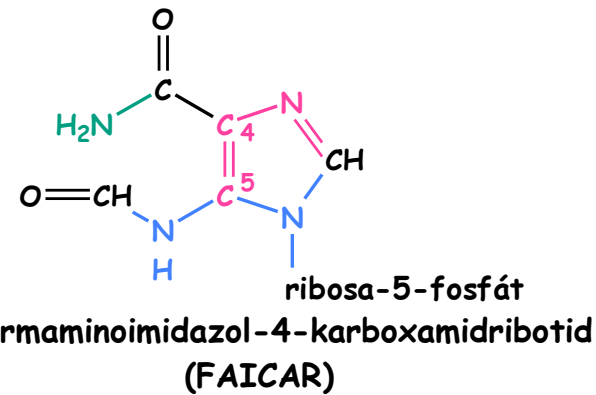
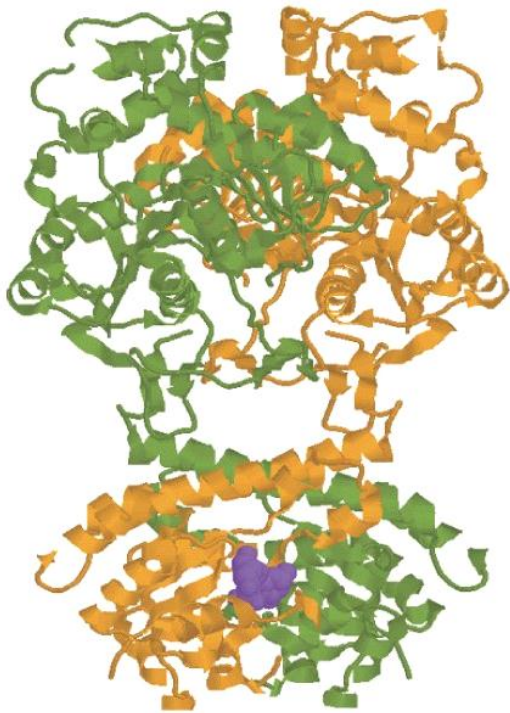
10. Vstup C2 atomu purinu.

Druhá formylace za účasti N^{10} -formyl-THF a tvorby 5-formaminoimidazol-4-karboxamidribotidu (FAICAR). Tato reakce a reakce 4 jsou inhibovány sulfonamidy, strukturními analogy *p*-aminobenzoové kyseliny!!!



11. Cyklizace za tvorby IMP.

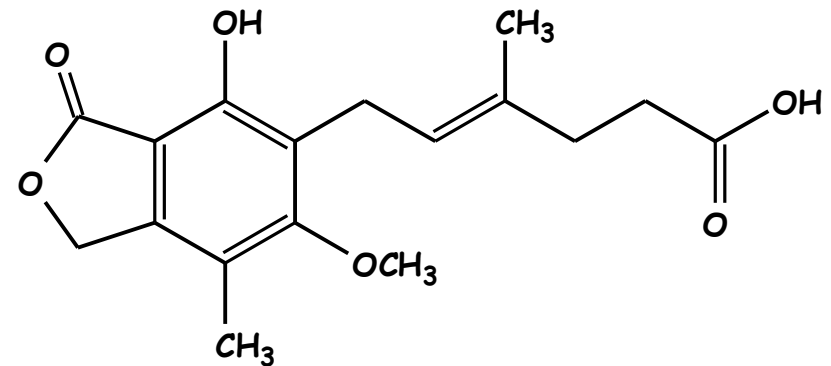
Eliminace vody. Na rozdíl od reakce 4 není nutné ATP.



Biosyntéza adeninového a guaninového ribonukleotidu

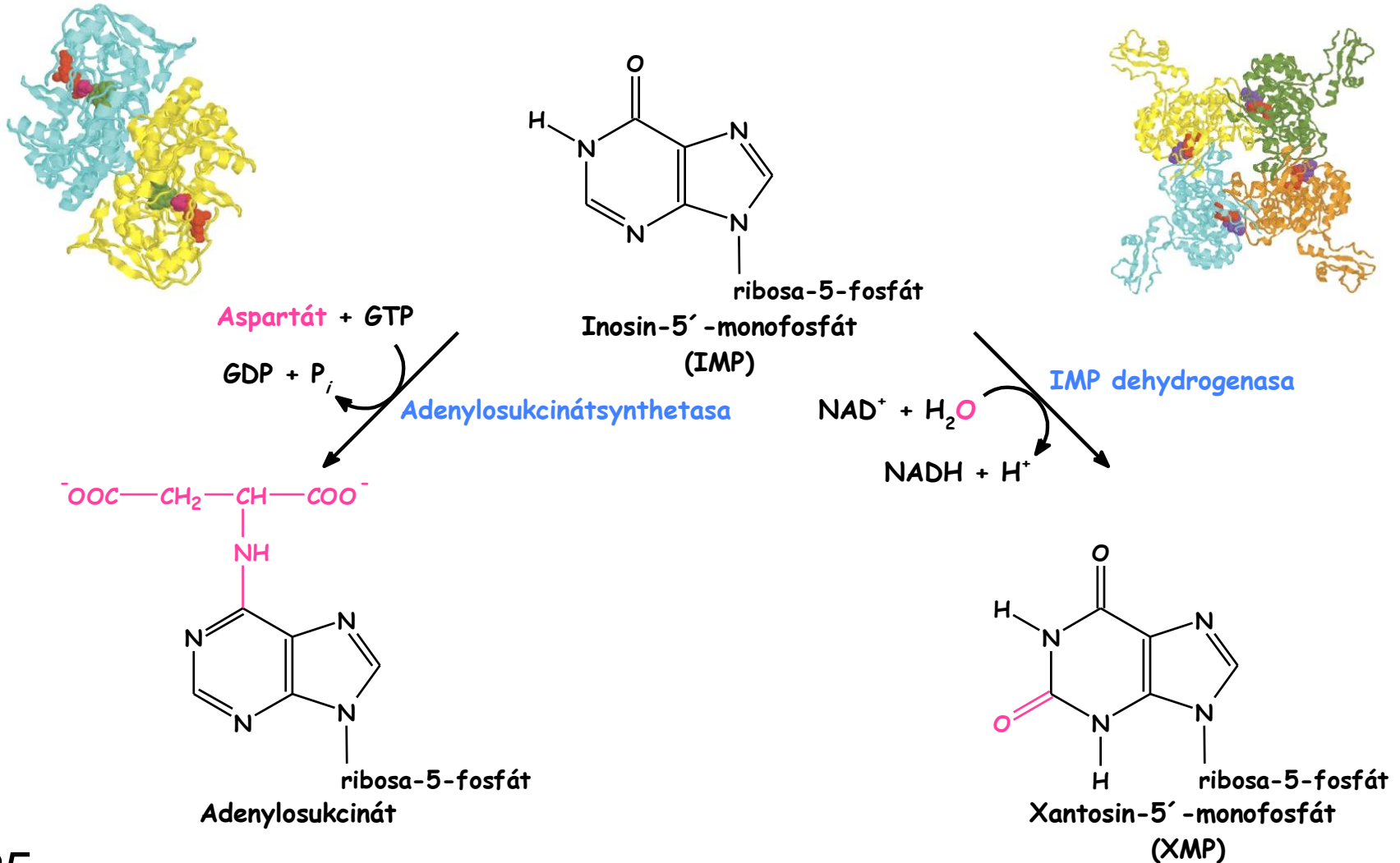
- IMP se v buňkách neakumuluje a ihned se převádí na AMP a GMP.
- AMP se syntetizuje z IMP ve dvou krocích. Na IMP se nejprve naváže Asp, což je spojeno s hydrolyzou $GTP \rightarrow GDP$ a P_i . V další reakci se eliminuje fumarát z adenylosukcinátu za tvorby AMP.
- GMP se syntetizuje z IMP také ve dvou krocích. IMP se dehydrogenuje za účasti $NAD^+ \rightarrow NADH$ za tvorby xanthinmonofosfátu (XMP). Druhým krokem je vstup amidového dusíku Gln za účasti $ATP \rightarrow AMP + PP_i$ a tvorby GMP.

Poznámka: V *B* a *T* lymfocytech, odpovídajících za imunitní odpověď organismu, je vysoká aktivita IMP dehydrogenasy vedoucí ke zvýšené tvorbě GMP nutných pro proliferaci. Produkt plísň, mykofenolová kyselina, tento enzym inhibuje a využívá se jako imunosupresivum po transplantacích!!

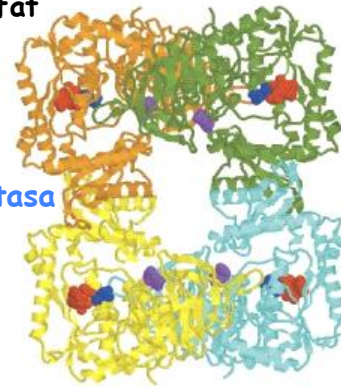
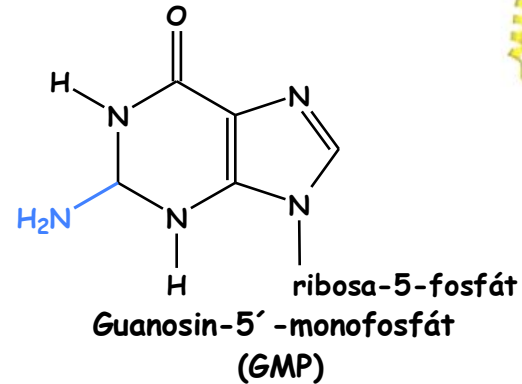
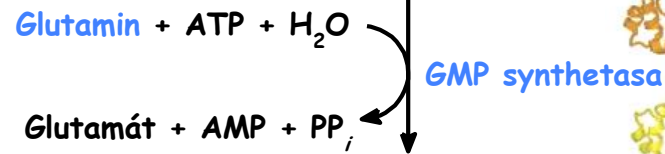
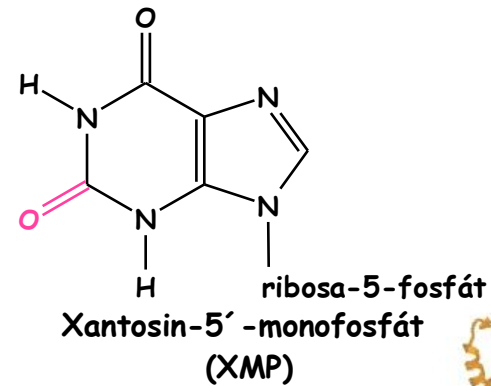
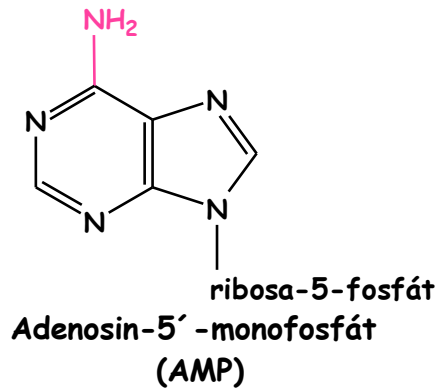
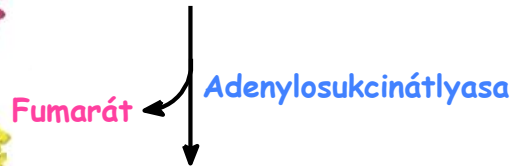
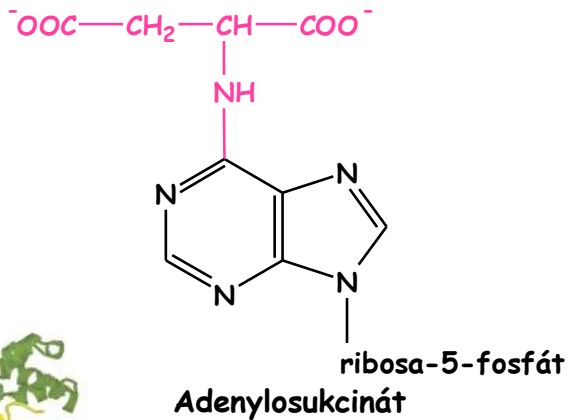


Mykofenolová kyselina

První krok biosyntézy AMP a GMP



Druhý rok biosyntézy AMP a GMP



Biosyntéza nukleosiddifosfátů a nukleosidtrifosfátů

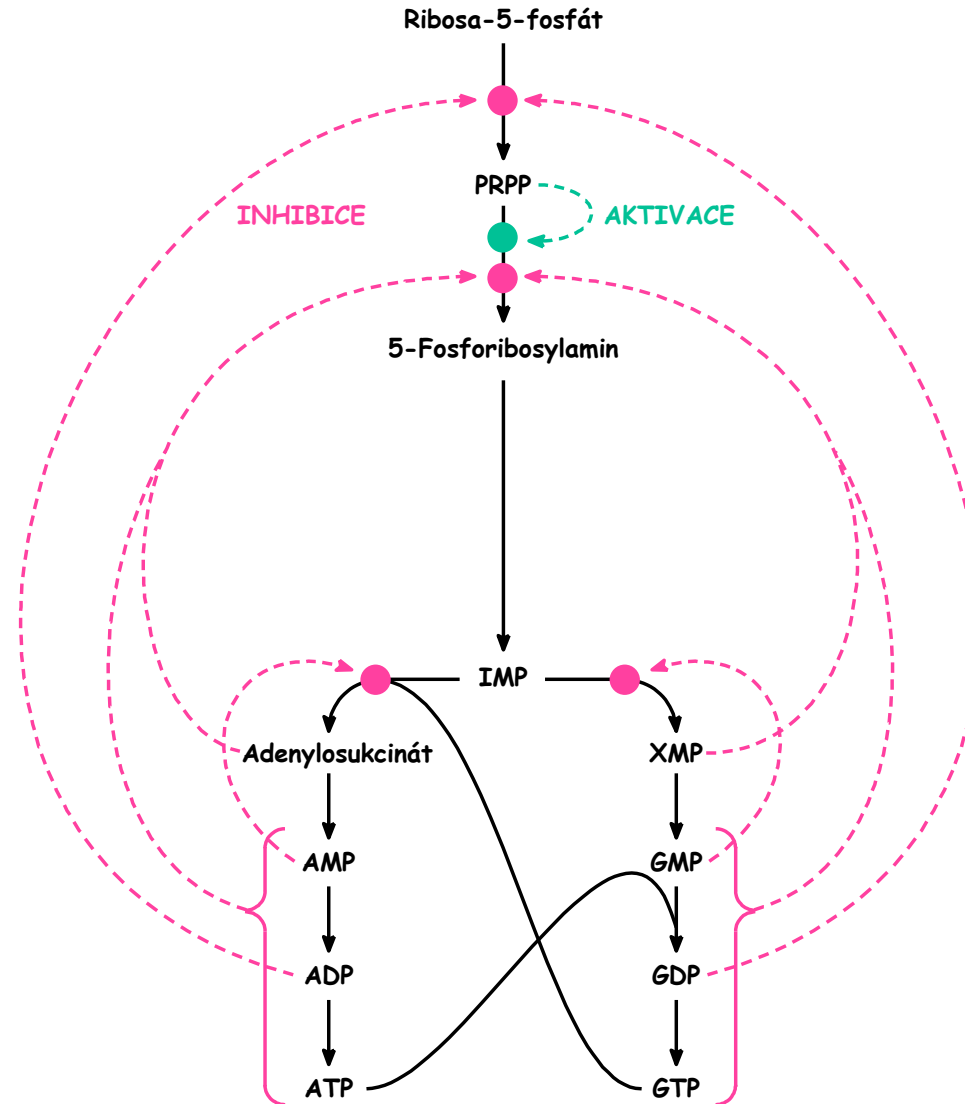
- Aby byl umožněn vstup nukleotidů do nukleových kyselin, musí být nejprve nukleosidmonofosfáty převedeny na odpovídající trifosfáty.
- Převedení na nukleosiddifosfáty: **nukleosidmonofosfátkinasy**.
- Např. adenylátkinasa - $AMP + ATP \leftrightarrow 2 ADP$
- Podobně guanylátkinasa - $GMP + ATP \leftrightarrow GDP + ADP$
- Nukleosiddifosfáty jsou převáděny na nukleosidtrifosfáty - **nukleosiddifosfátkinasou**.



Regulace biosyntézy purinových nukleotidů

- Dvě hladiny regulace.
- A) Rychlost tvorby IMP je nezávislá, ale synergicky kontrolována hladinou adeninových a guaninových nukleotidů. **Vysoká hladina nukleotidů inhibuje syntézu IMP.**
- B) Místo regulace je krok následující po syntéze IMP. Rychlost syntézy GTP se zvyšuje s koncentrací [ATP], zatímco rychlost syntézy AMP s rostoucí koncentrací [GTP].

Schéma regulace biosyntézy purinových nukleotidů



Recyklace purinových nukleotidů

- Při obměně nukleových kyselin se nejprve uvolňují báze adenin, guanin a hypoxanthin, a ty jsou dále recyklovány cestou odlišnou od biosyntézy.
- U savců jsou puriny **recyklovány** dvěma enzymy:
- Adeninfosforibosyltransferasa (APRT) katalyzující reakci:



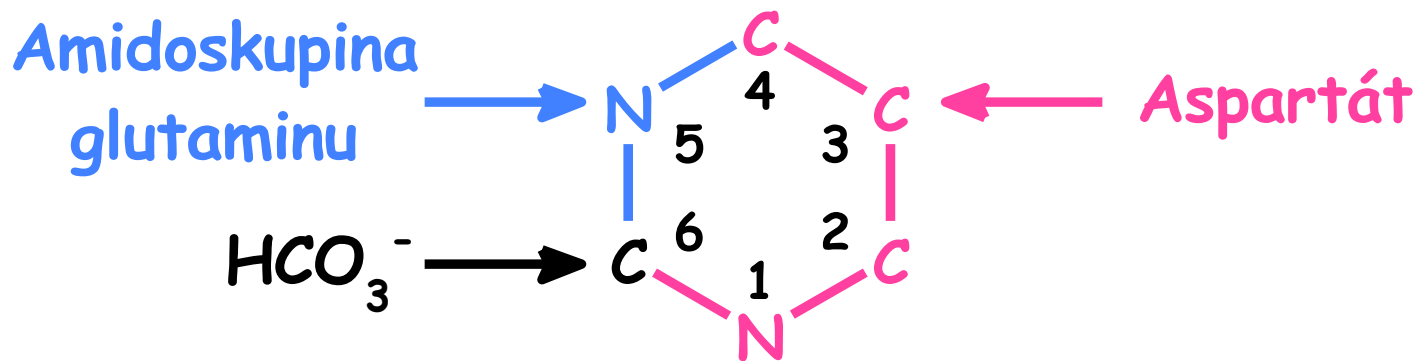
- Hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa (HGPRT) katalyzující reakci:



- **Lesch-Nyhamův syndrom** - deficit HGPRT u chlapců, akumuluje se PRPP, vysoká hladina močové kyseliny v moči, spojeno s neurologickými potížemi, agresivní a destruktivní chování.

Biosyntéza pyrimidinových nukleotidů

- Biosyntéza pyrimidinů je podstatně jednodušší než biosyntéza purinů. Čtyři atomy pyrimidinu jsou z Asp, jeden C2, má původ v CO_2 a dusíkový atom N3 je z amidové skupiny Gln. **Produktem biosyntézy je uridinmonofosfát (UMP)**, který je prekurzorem cytidinmonofosfátu (CMP).



Biosyntéza uridinmonofosfátu (UMP)

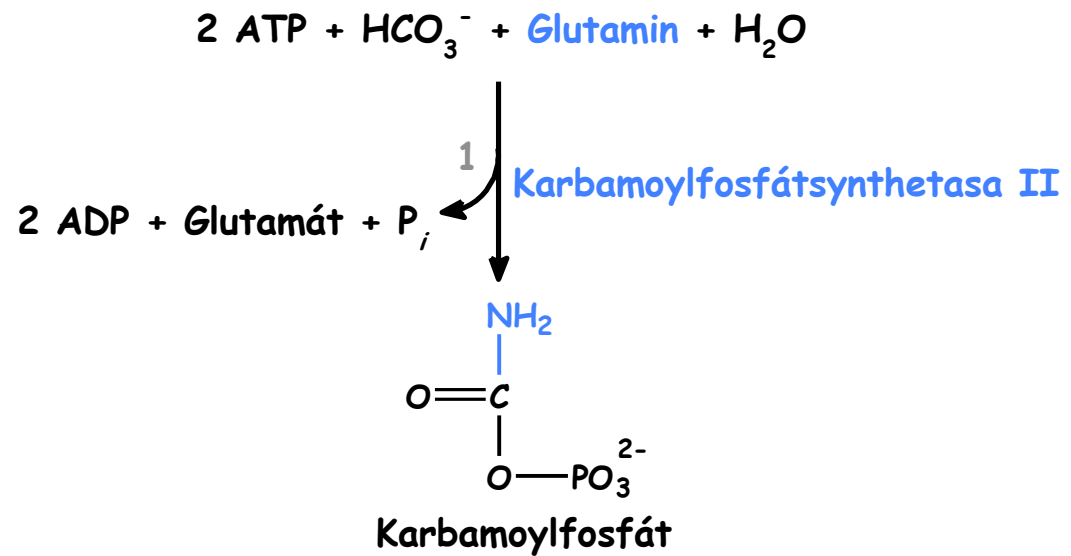
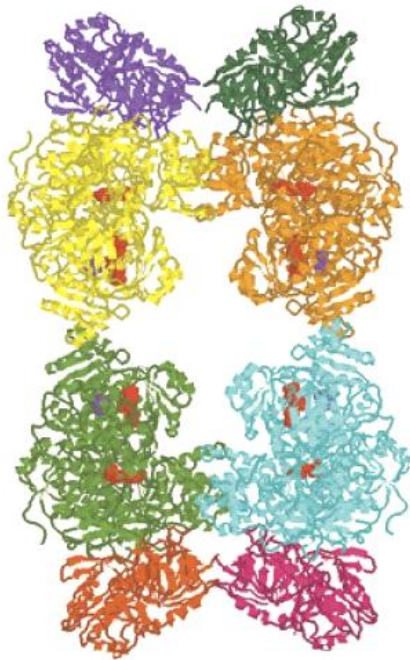
- Syntéza UMP je šestistupňová. Na rozdíl od biosyntézy purinů je pyrimidinový kruh syntetizován samostatně a teprve poté je připojen k ribosa-5-fosfátu.
- **1.** Syntéza karbamoylfosfátu. Cytosolární enzym karbamoylfosfát-synthetasa II. Karbamoylfosfát je syntetizován z HCO_3^- a amidového dusíku Gln za spotřeby dvou ATP. Srovnej s močovinovým cyklem.
- **2.** Syntéza karbamoylaspartátu. Kondenzace karbamoylfosfátu s Asp za katalýzy aspartáttranskarbamoylasy. Bez spotřeby ATP!!!
- **3.** Uzavření kruhu za tvorby dihydroorotátu.
- **4.** Oxidace dihydroorotátu na orotát. Reakce je ireversibilní, enzym dihydroorotátdehydrogenasa. Enzym obsahuje FMN a nehemové Fe, je lokalizován na vnější straně vnitřní mitochondriální membrány, kde je reoxidován chinony. Ostatní enzymy jsou cytosolární.
- Inhibice dihydroorotátdehydrogenasy blokuje syntézu pyrimidinů v T lymfocytech a tak potlačuje autoimunitní onemocnění rheumatoidní arthritidu.

Biosyntéza uridinmonofosfátu

- **5.** Vstup ribosa-5-fosfátu. Orotát reaguje s PRPP za tvorby orotidin-5'-monofosfátu (OMP). Reakce je poháněna hydrolýzou PP_i . Enzym: orotátfosforibosyltransferasa se také podílí na recyklaci ostatních pyrimidinových bází jako jsou uracil a cytosin.
- **6.** Dekarboxylace OMP za tvorby UMP. Enzym OMP dekarboxylasa (ODCasa) urychluje tvorbu UMP faktorem 2×10^{23} - jeden z nejúčinnějších enzymů vůbec!!
- Poznámka: Biosyntéza pyrimidinů je cílem antiparasitických léčiv. Např. parazit *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosa) způsobuje oslepnutí, neurologické dysfunkce a u lidí se sníženou imunitou i smrt. Místem zásahu je **karbamoylfosfátsynthetasa II**, enzym, který se strukturou i kinetikou liší od savčího. Parazit není schopen využít pyrimidinové báze hostitele a proto je musí syntetizovat *de novo*.

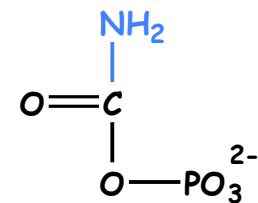
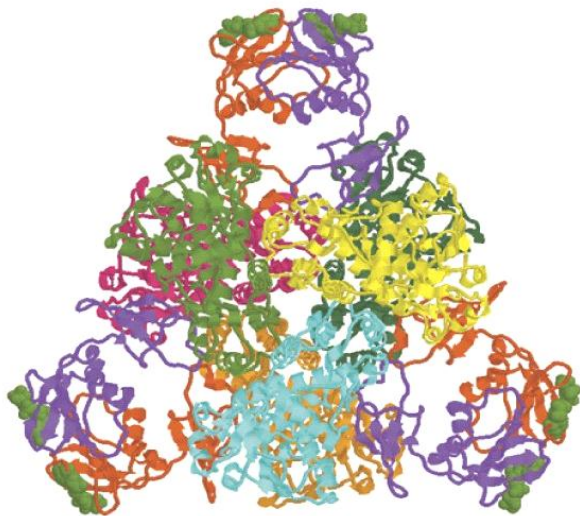
1. Syntéza karbamoylfosfátu.

Cytosolární enzym karbamoylfosfátsynthetasa II. Karbamoylfosfát je syntetizován z HCO_3^- a amidového dusíku Gln za spotřeby dvou ATP.

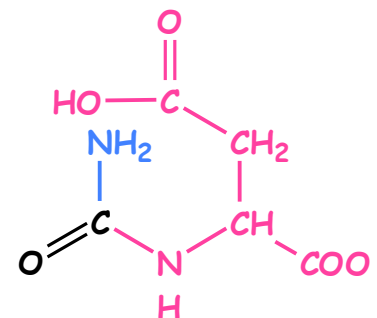


2. Syntéza karbamoylaspartátu.

Kondenzace karbamoylfosfátu s Asp za katalýzy aspartáttranskarmamoylasy. Bez spotřeby ATP!!!

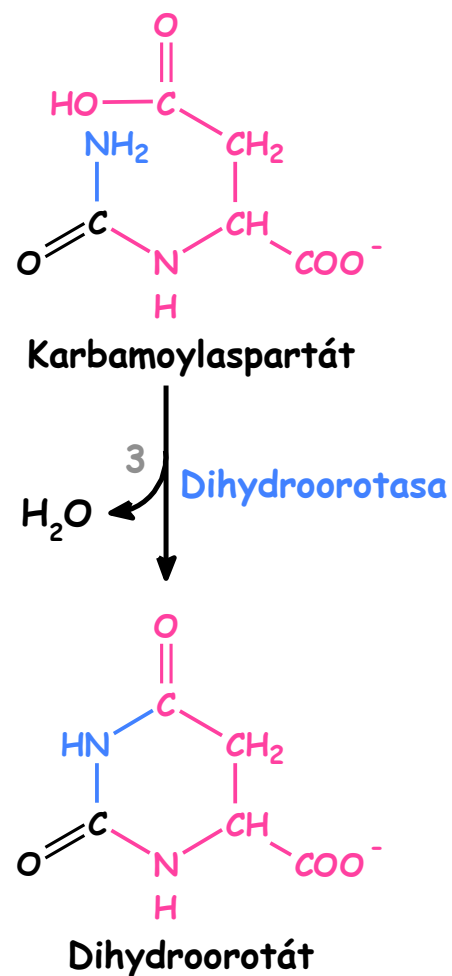
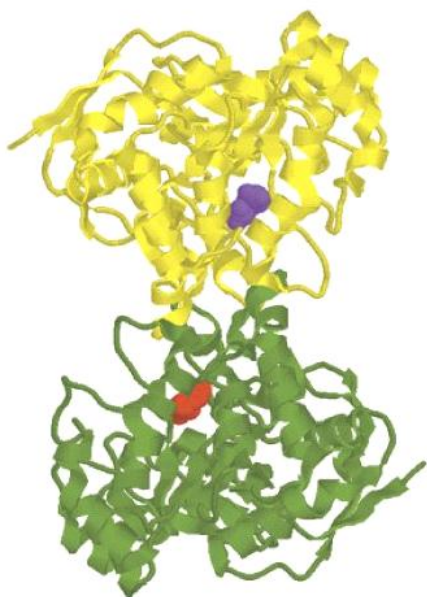


Karbamoylfosfát

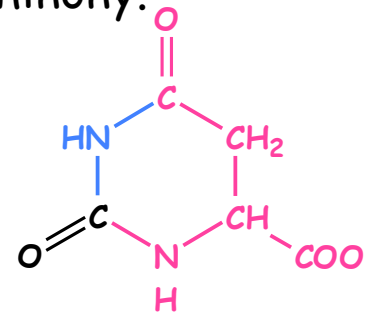
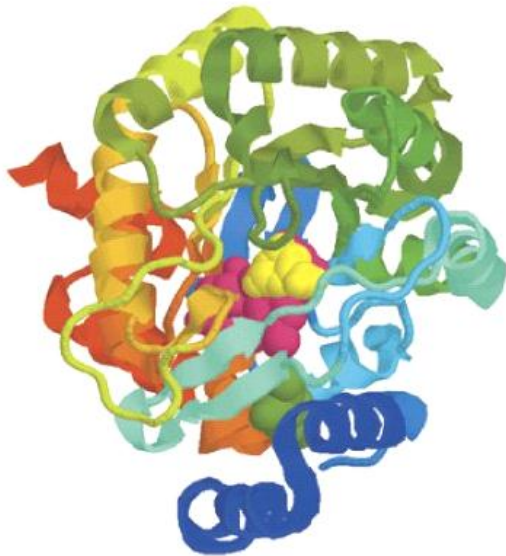


Karbamoylaspartát

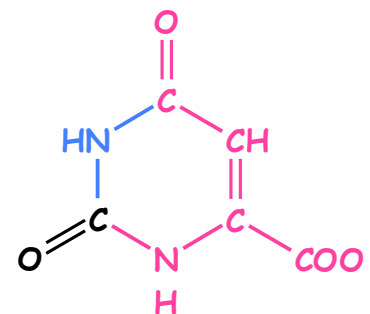
3. Uzavření kruhu za tvorby dihydroorotátu.



4. Oxidace dihydroorotátu na orotát. Reakce je ireversibilní, enzym dihydroorotátdehydrogenasa. Enzym obsahuje FMN a nehemové Fe, je lokalizován na vnější straně vnitřní mitochondriální membrány, kde je reoxidován chinony.

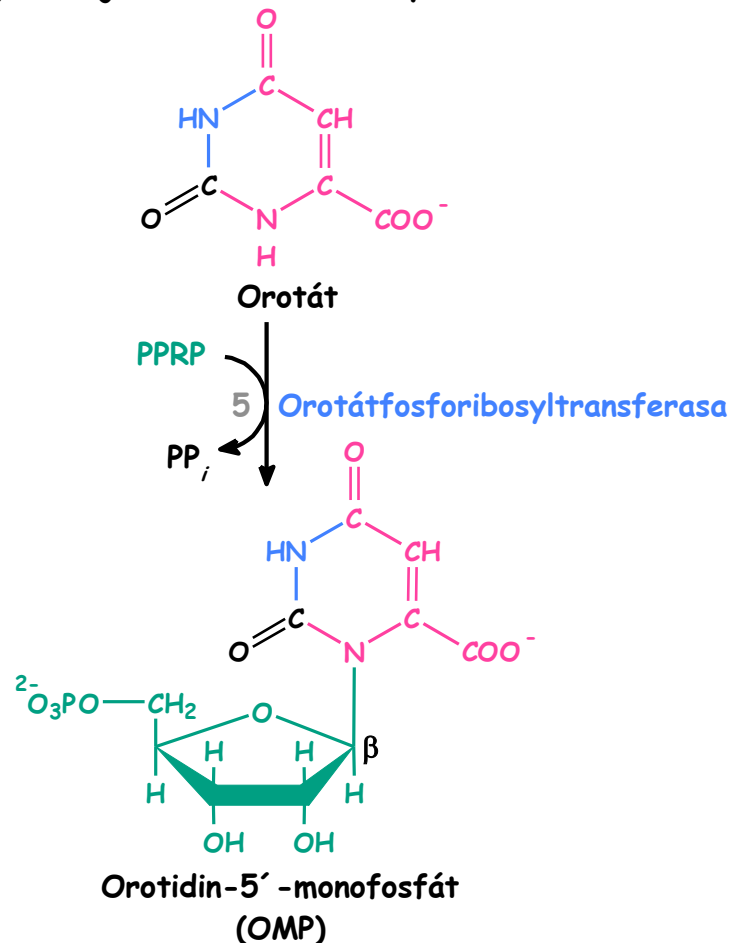
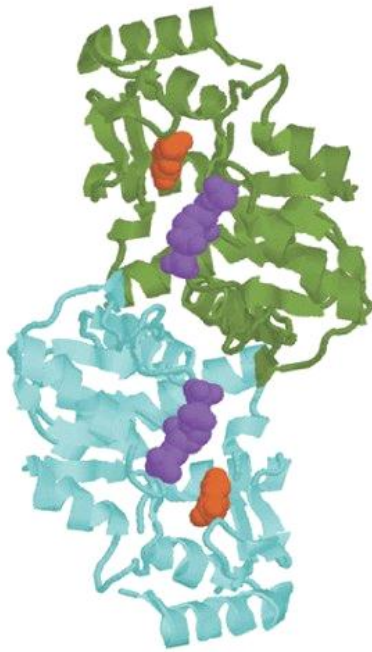


Dihydroorotát

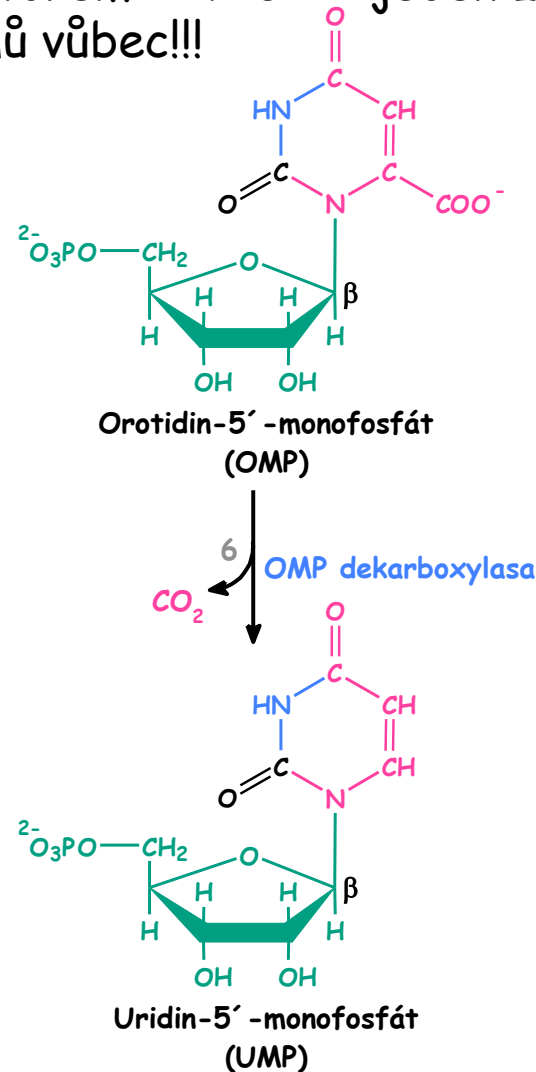
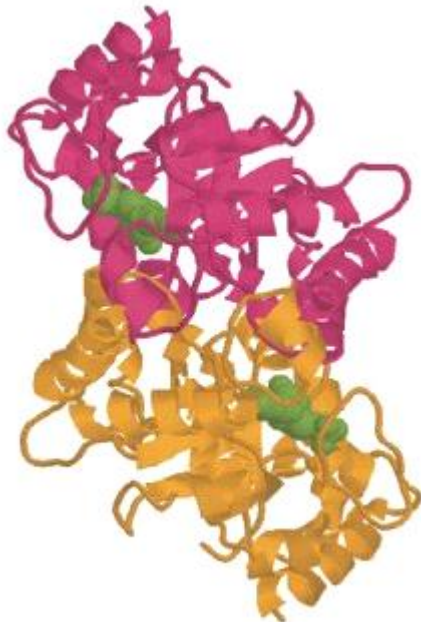


Orotát

5. **Vstup ribosa-5-fosfátu.** Orotát reaguje s PPRP za tvorby orotidin-5'-monofosfátu (OMP). Reakce je poháněna hydrolyzou PP_i . Enzym: orotátfosforibosyltransferasa se také podílí na recyklaci ostatních pyrimidinových bází jako jsou uracil a cytosin.

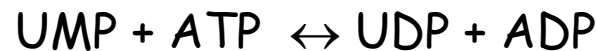


6. Dekarboxylace OMP za tvorby UMP. Enzym OMP dekarboxylasa (ODCasa) urychluje tvorbu UMP faktorem 2×10^{23} - jeden z nejúčinnějších enzymů vůbec!!!

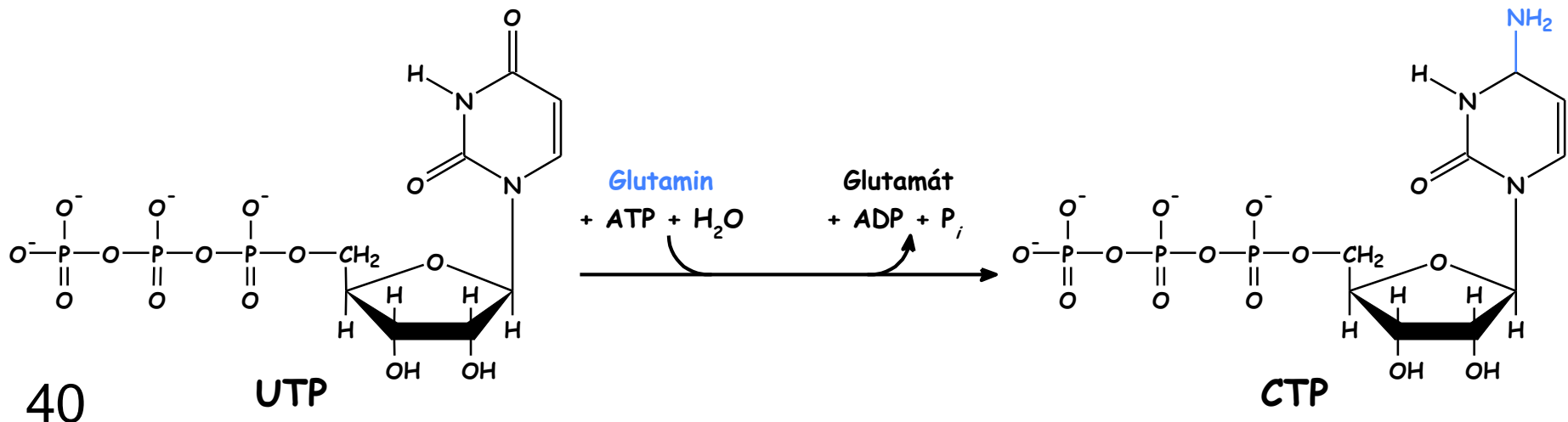


Syntéza uridintrifosfátu (UTP) a cytidintrifosfátu (CTP)

- Enzymy: nukleosidmonofosfátkinasa a nukleosiddifosfátkinasa analogie syntézy purinových nukleotidtrifosfátů.

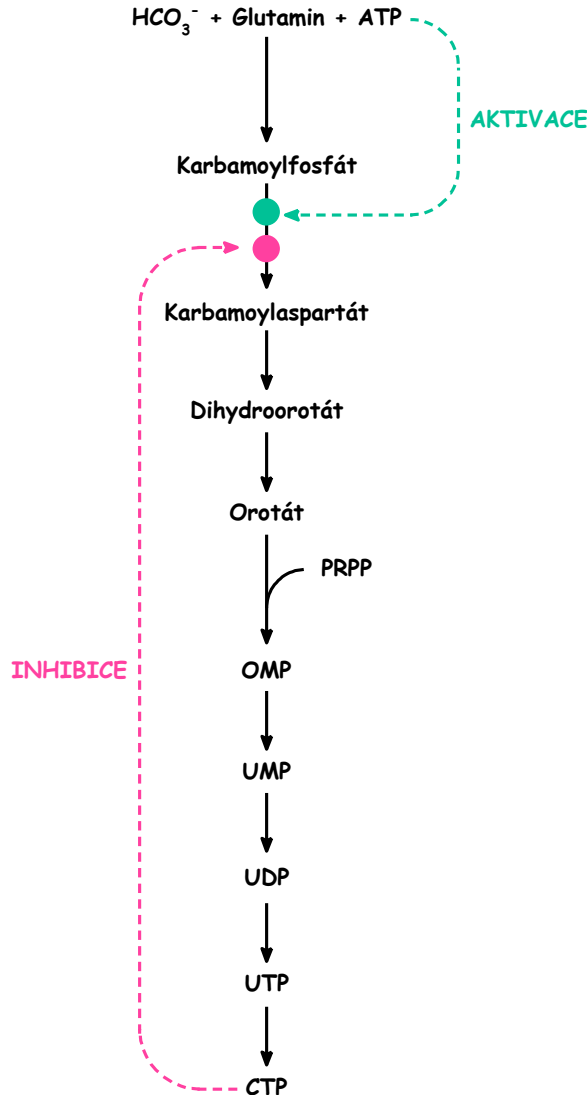


- CTP se tvoří aminací UTP enzymem **CTP synthasa**. U živočichů je donorem aminoskupiny Gln, u bakterií přímo NH_3 .

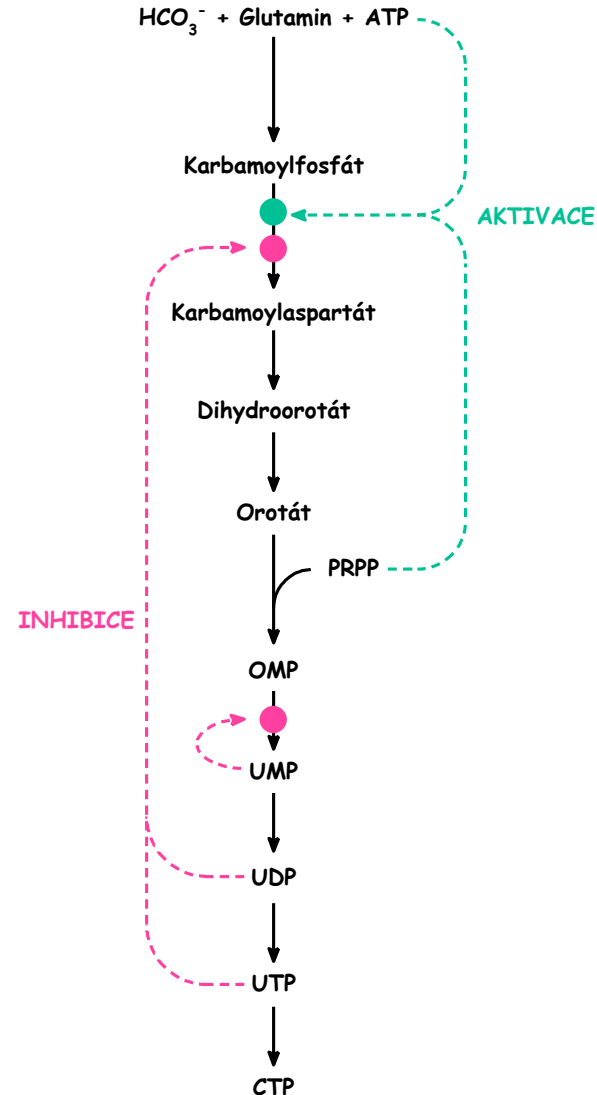


Regulace biosyntézy pyrimidinových nukleotidů - inhibice zpětnou vazbou

BIOSYNTÉZA PYRIMIDINŮ U BAKTERIÍ
(*E. coli*)

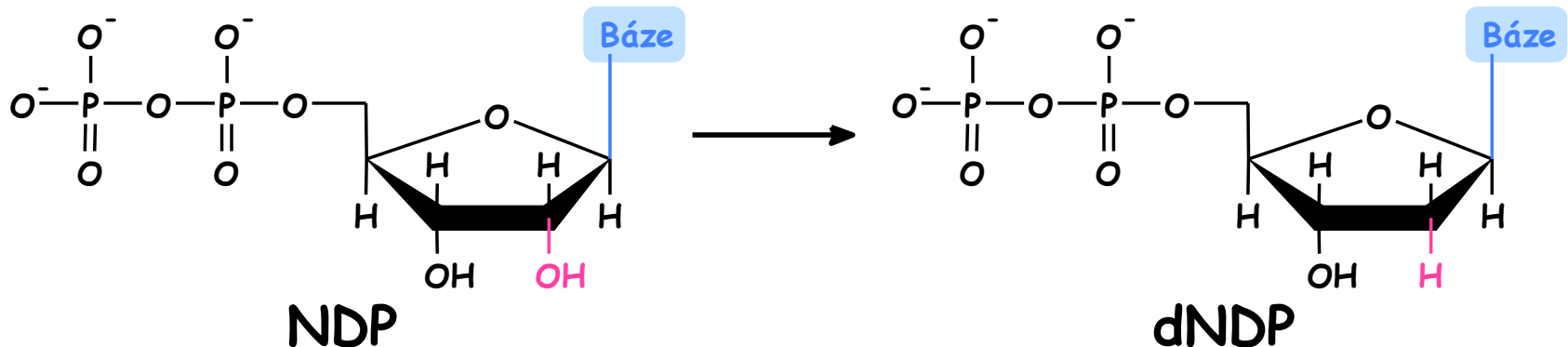


BIOSYNTÉZA PYRIMIDINŮ U ŽIVOČICHŮ



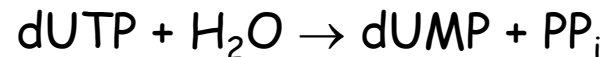
Biosyntéza deoxyribonukleotidů

- Deoxyribonukleotidy jsou syntetizovány z odpovídajících ribonukleotidů redukcí pozice 2'. Katalyzují allosterní enzymy **ribonukleotidreduktasy** (RNR). Substrátem je nukleosiddifosfát, reakce je radikálová a RNR je udržována v redukovaném stavu **thioredoxinem**. Po redukci je dNDP fosforylován ATP na dNTP.



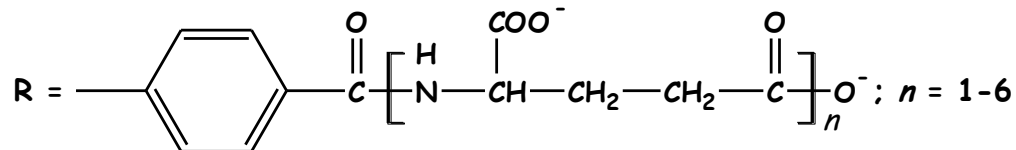
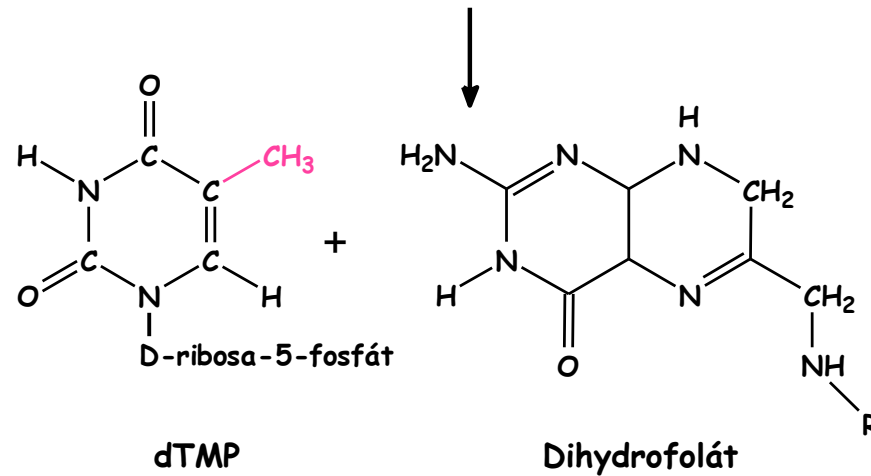
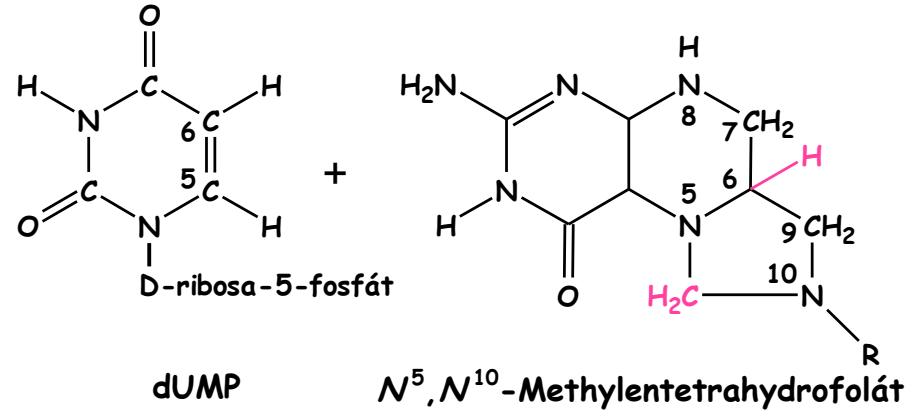
Biosyntéza deoxythymidinmonofosfátu

- Deoxythymidinmonofosfát (dTMP), součást DNA, je syntetizován methylací dUMP. **dUMP je generován hydrolýzou dUTP:**



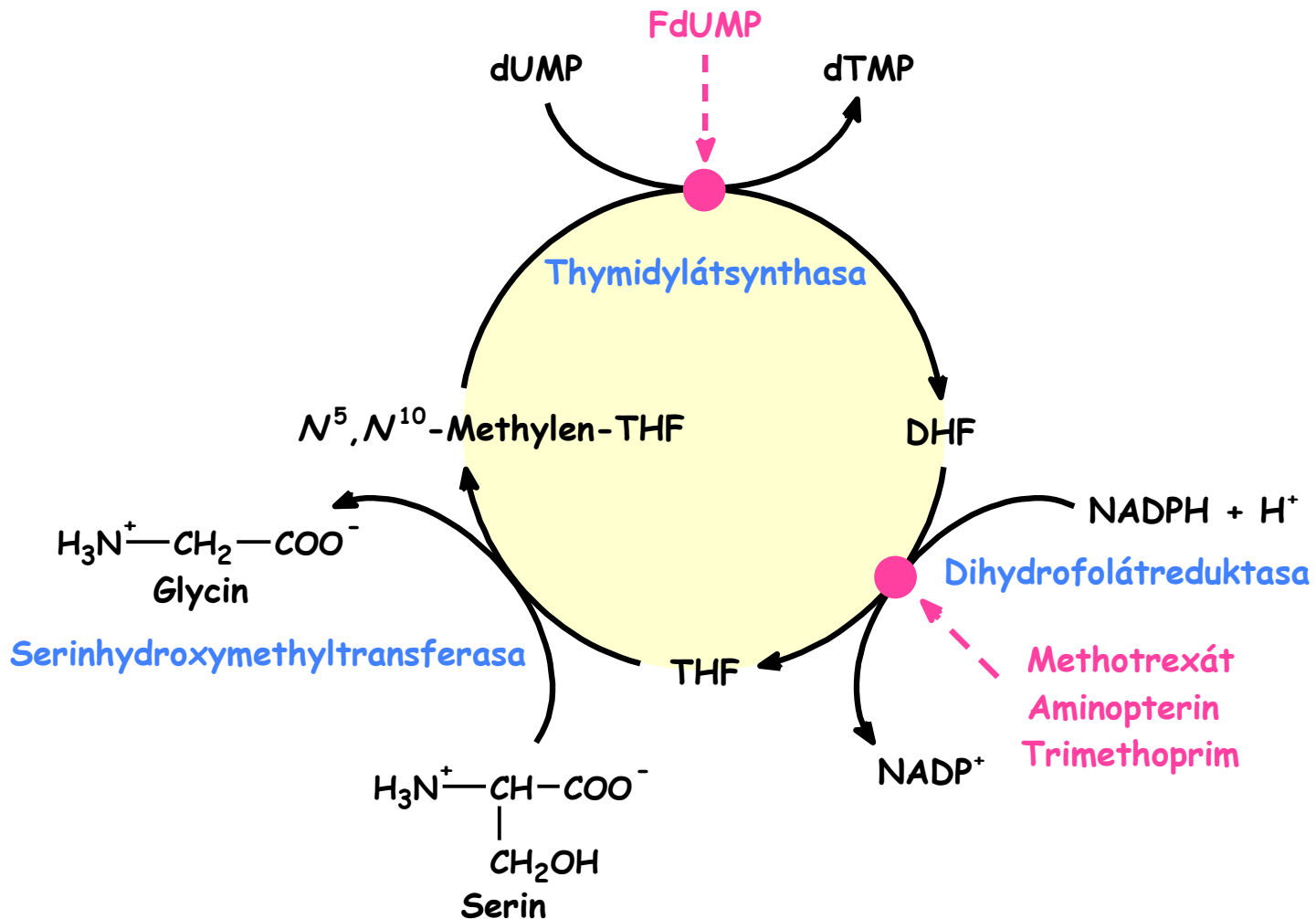
- Vytvořený dTMP je ihned fosforylován na dTTP!!! Tyto dvě reakce spotřebovávající energii jsou nutné jako prevence vstupu dUTP do DNA. Enzymový systém katalyzující syntézu DNA z dNTP efektivně nerozlišuje mezi dUTP a dTTP.
- Vlastní methylace dUMP: enzym thymidylátsynthasa a nositel methylu N^5, N^{10} -methylentetrahydrofolát (N^5, N^{10} -metylen-THF).
- Poznámka: přenášená methylenová skupina, mající oxidační stav formaldehydu, je redukována na methyl (oxidační stav methanol) na úkor oxidace THF na dihydrofolát (DHF).

Schéma methylace dUMP na dTMP



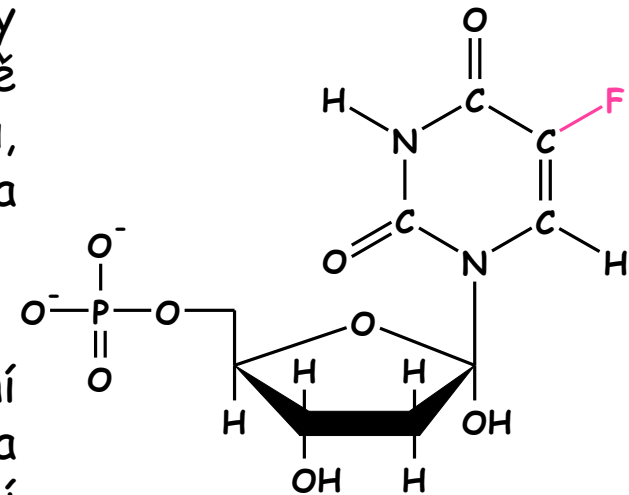
Regenerace N^5, N^{10} -methylentetrahydrofolátu

Dihydrofolátreduktasa (DHFR) (FdUMP = fluorodeoxyuridinmonofosfát)



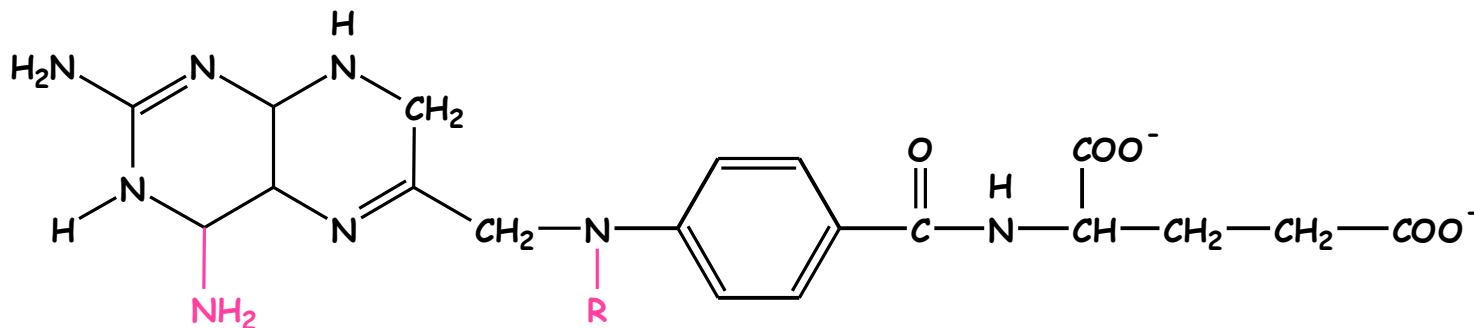
Inhibice thymidylátsynthasy nebo dihydrofolátreduktasy - terapie rakoviny

- Tvorba dTTP je kritický proces pro rychle proliferující buňky - rakovinné. Přerušení syntézy dTTP vede k jejich zániku. Normální buňky, kromě buněk kostní dřeně, imunitního systému, kartáčového lemu střev a vlasových uzlíků, jsou na tyto zásahy méně citlivé.
- 5-Fluorodeoxyuridylát (FdUMP) je ireversibilní inhibitor thymidylátsynthasy. FdUMP se váže na thymidylátsynthasu jako dUMP. Při vlastní methylaci nelze odštěpit F (F⁺) stejně jako H⁺ a enzym je tak svázán v inaktivním kovalentním ternárním komplexu enzym-FdUMP-THF. Takové inhibitory nazýváme **mechanism-based inhibitors** nebo také suicide substrates (sebevražedné substráty).



5-Fluorodeoxyuridylát
(FdUMP)

Inhibice dihydrofolátreduktasy. Blokuje se regenerace THF.
Antifoláty, DHF analoga, se váží na DHFR 1 000 x pevněji než DHF.

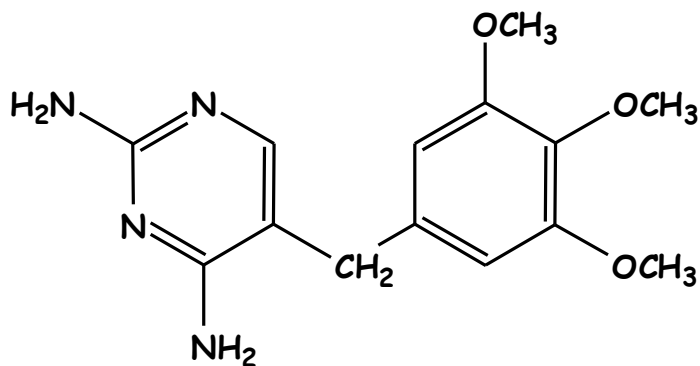


R = H

Aminopterin

R = CH₃

Methotrexát (amethopterin)



Trimethoprim

Odbourávání (katabolismus) nukleotidů

- Většina potravy obsahuje nukleové kyseliny. Nukleové kyseliny jsou intaktní ke kyselému prostředí žaludku a **jsou odbourávány až v tenkém střevě pankreatickými nukleasami a střevními fosfodiesterasami**. Iontová povaha nukleotidů jim nedovoluje procházet přes buněčné membrány a proto jsou hydrolyzovány na nukleosidy. Nukleosidy jsou ve střevní stěně hydrolyzovány nukleosidasami a nukleosidfosforylasami:

Nukleosida: $\text{Nukleosid} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{báze} + \text{ribosa}$

Nukleosidfosforylasa: $\text{Nukleosid} + \text{P}_i \rightarrow \text{báze} + \text{ribosa-5-fosfát}$

- Z potravy je recyklováno jen velmi malé množství bází nukleových kyselin - musí probíhat biosyntéza *de novo*.
- Ribosa-1-fosfát jako produkt purinnukleosidfosforylasy (PNP) je prekurzorem PRPP.
- **Adenosin a deoxyadenosin nejsou štěpeny savčí PNP**. Jsou deaminovány adenosindeaminasou (ADA) a AMP deaminasou na odpovídající deriváty inosinu, které jsou dále degradovány.

Schéma katabolismu purinových nukleotidů 1. část

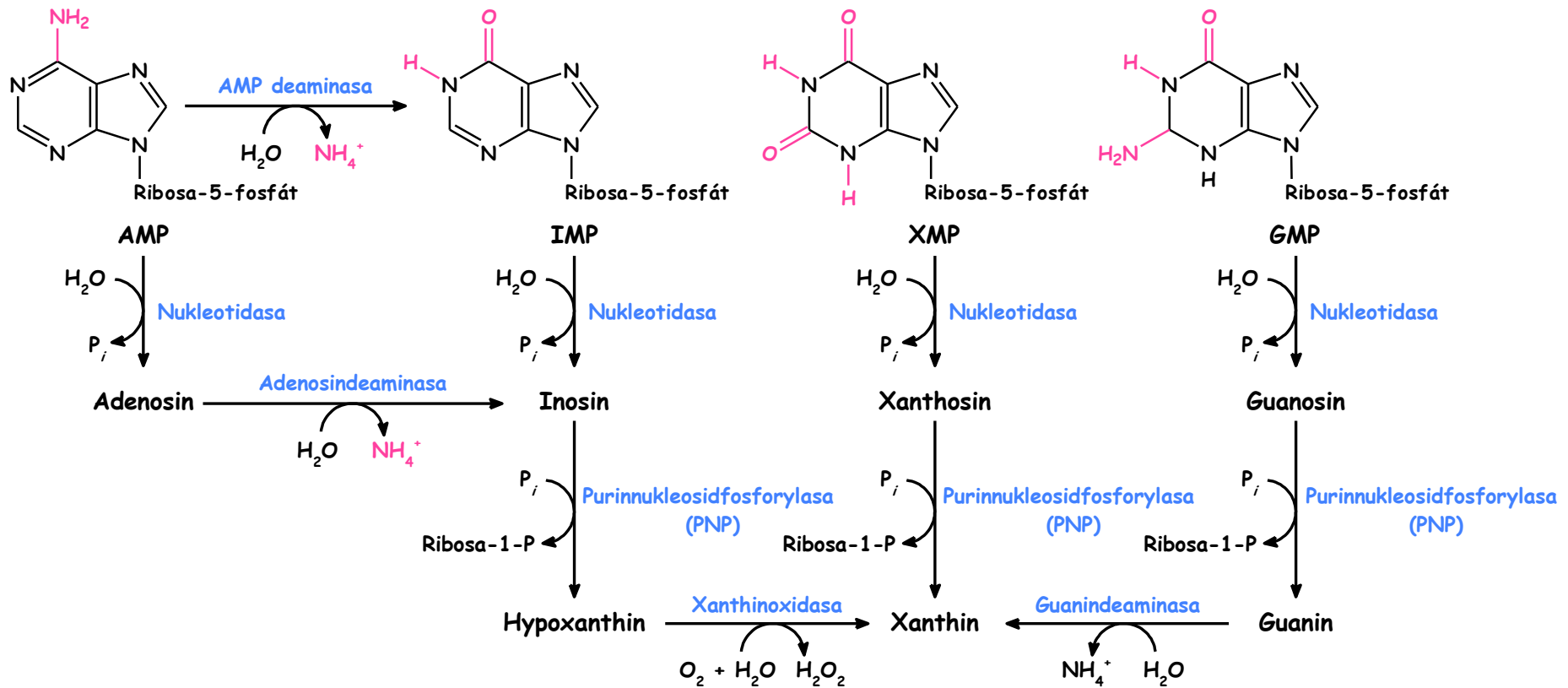
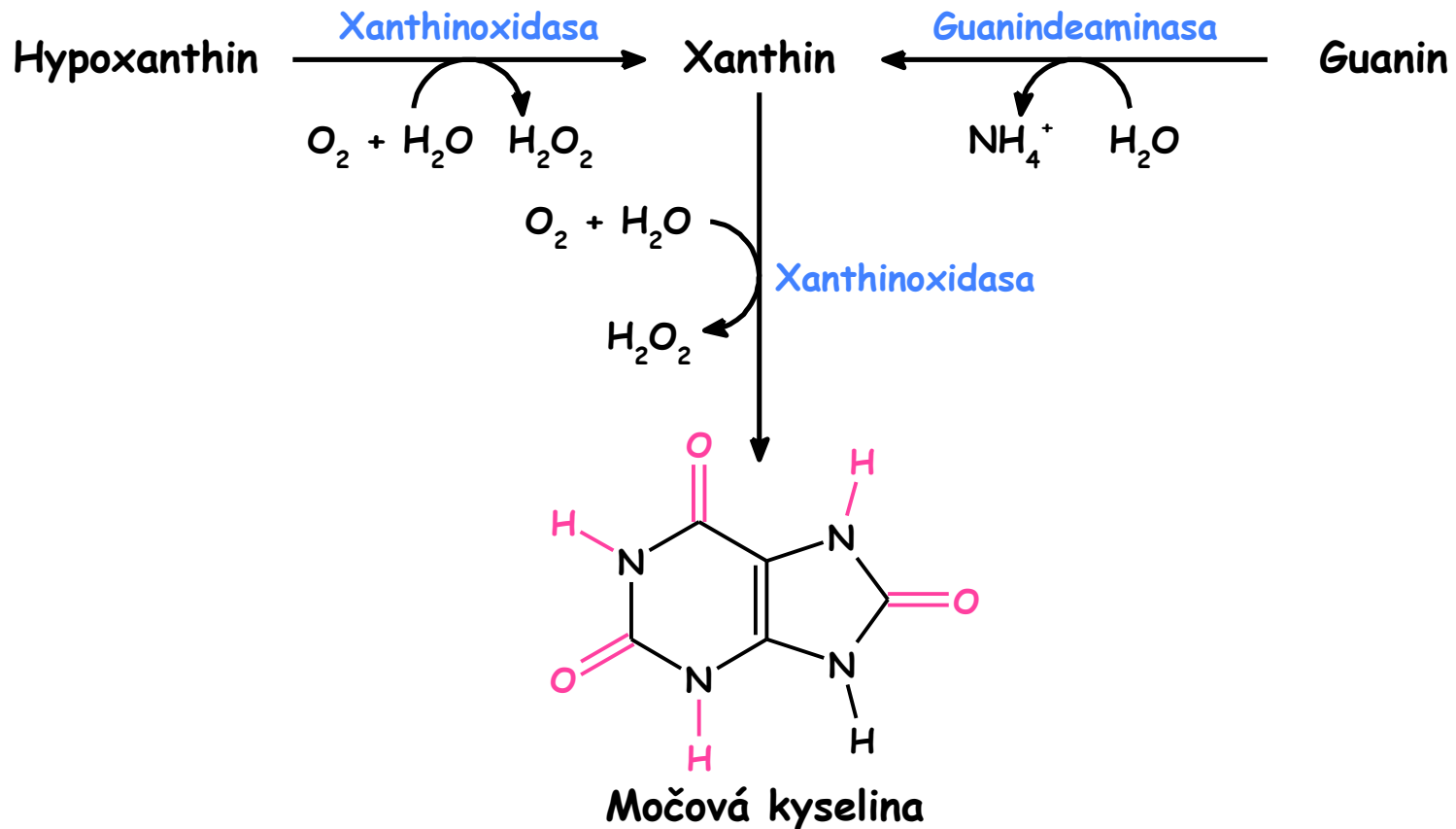
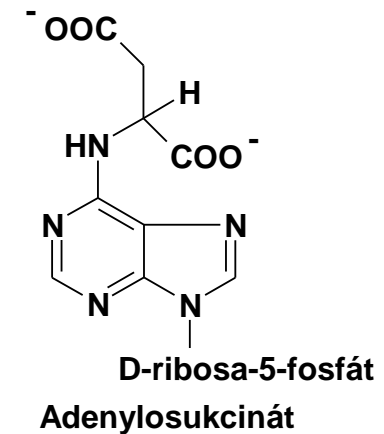
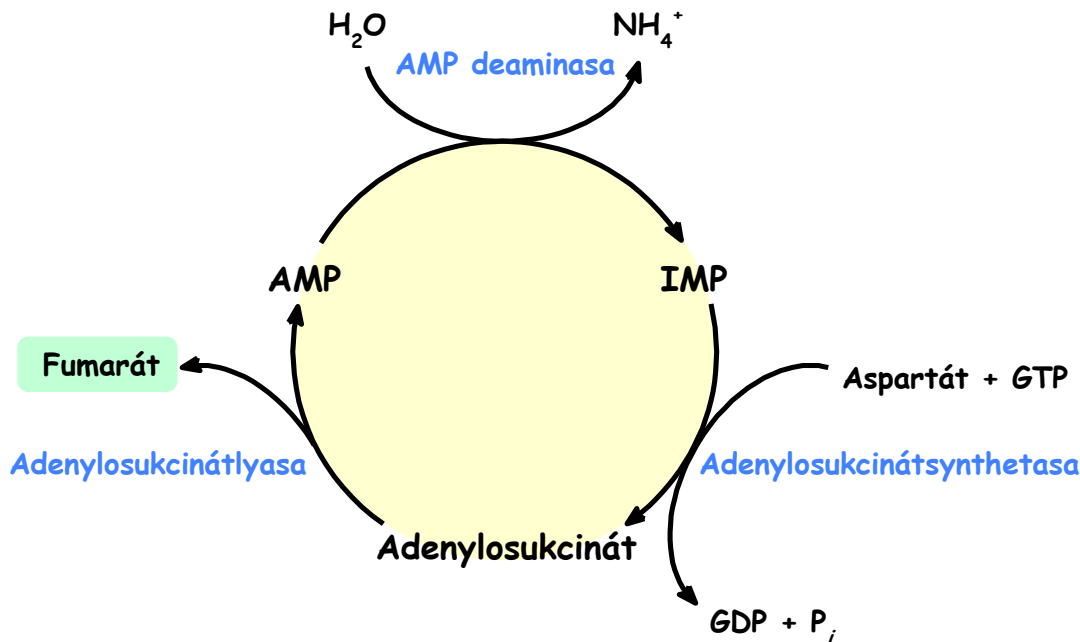


Schéma katabolismu purinových nukleotidů 2. část



Cyklus purinových nukleotidů

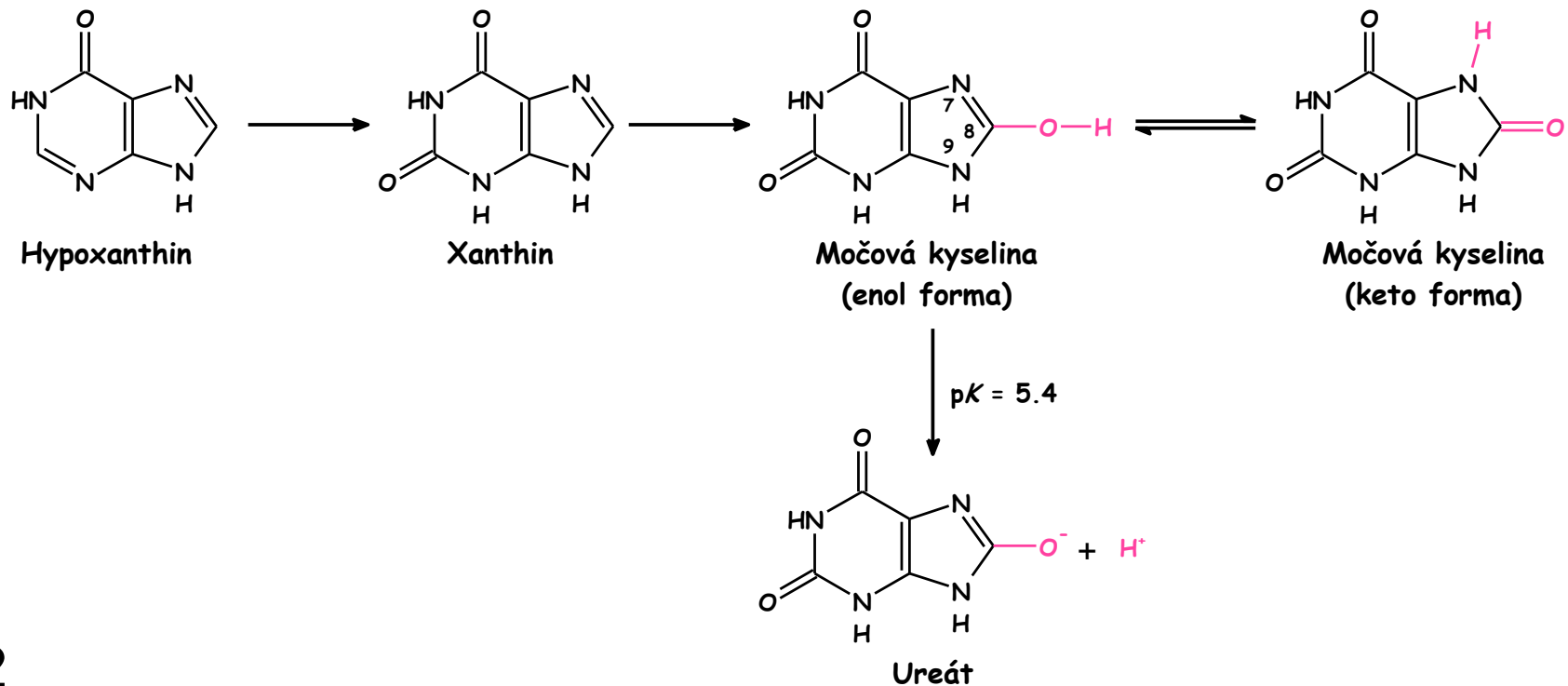
- Cyklus hraje důležitou roli v kosterním svalstvu. Zvyšuje se svalová aktivita zvyšováním aktivity citrátového cyklu. Svaly nemají dostatečné množství enzymů, které by doplňovaly meziprodukty citrátového cyklu - anaplerotické reakce. **Cyklus purinových nukleotidů je dodavatelem fumarátu pro svalový citrátový cyklus!!!**



Xanthinoxidasa (XO)

Převádí hypoxanthin (báze IMP) na xanthin a močovou kyselinu.

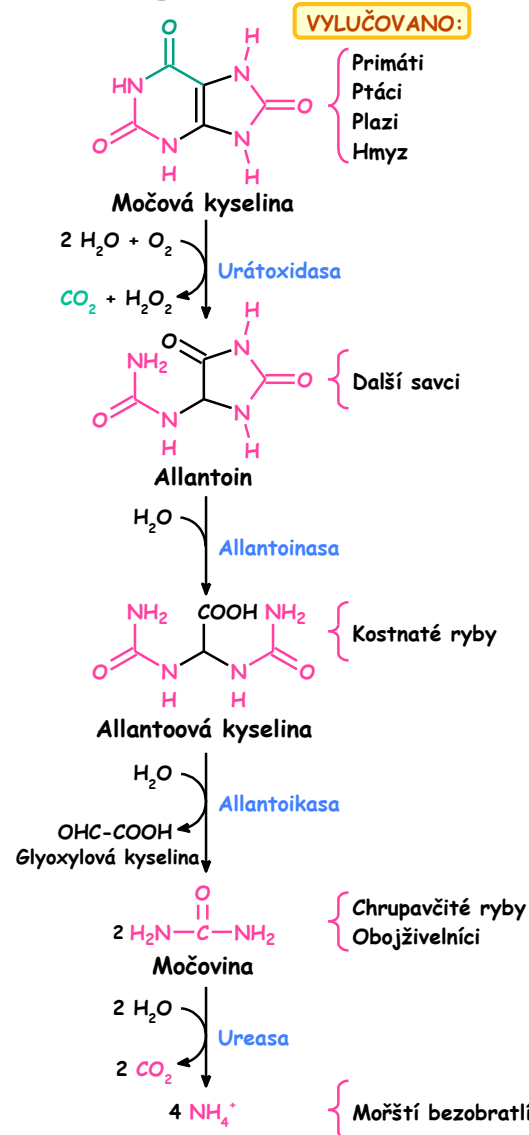
- U savců je XO v játrech a v lemu tenkého střeva. XO je homodimer obsahující FAD a Mo komplex cyklující mezi Mo^{6+} a Mo^{4+} . Koncovým akceptorem elektronů je O_2 přecházející na H_2O_2 (nebezpečný - velmi silné oxidační činidlo), který je okamžitě štěpen katalasou na H_2O a O_2 .



Osud močové kyseliny

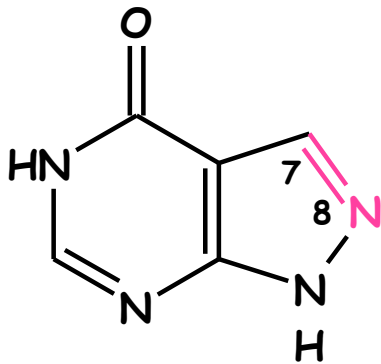
- Konečným produktem degradace purinů u člověka a primátů je močová kyselina vylučovaná močí.
- Totéž platí pro ptáky, suchozemské plazy a většinu hmyzu. Smyslem je zadržovat vodu, protože močová kyselina je jen omezeně rozpustná ve vodě a proto její vylučování ve formě krystalů nebo pasty šetří pro organismus vodu.
- **U všech dalších organismů je močová kyselina dále degradována.**
- Savci, vyjma primátů, oxidují močovou kyselinu na ve vodě dobře rozpustný allantoin.
- Kostnaté ryby štěpí allantoin dále na allantooovou kyselinu.
- Chrupavčité ryby a obojživelníci degradují allantooovou kyselinu na močovinu a tu vyměšují.
- Mořští bezobratlí rozkládají močovinu na amoniak a amonné ionty.

Schéma další degradace močové kyseliny

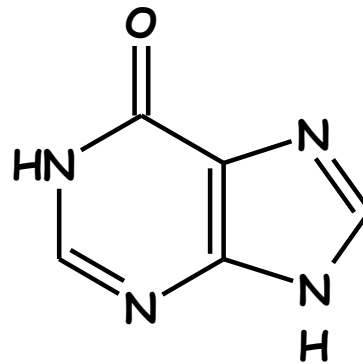


Dna je onemocnění provázené zvýšenou hladinou močové kyseliny v tělesných tekutinách.

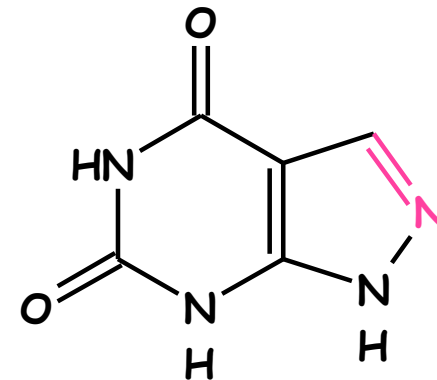
- Jednou z nejvýznamnějších příčin dny je narušené vylučování močové kyseliny. Jedním z důvodů je nedostatečnost HGPRT (Hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa - Lesch-Nyhamův syndrom) vedoucí k její nadměrné produkci z důvodů akumulace PRPP.
- Dna se léčí podáním inhibitoru xanthinoxidasy **allopurinolu**, což je strukturální analog hypoxanthinu. XO allopurinol hydroxyluje na alloxanthin, který se pevně naváže na redukovanou formu enzymu a tím ho ireversibilně inhibuje. Příklad „suicide inhibitor“ nebo mechanism-based substrate.



Allopurinol



Hypoxanthin

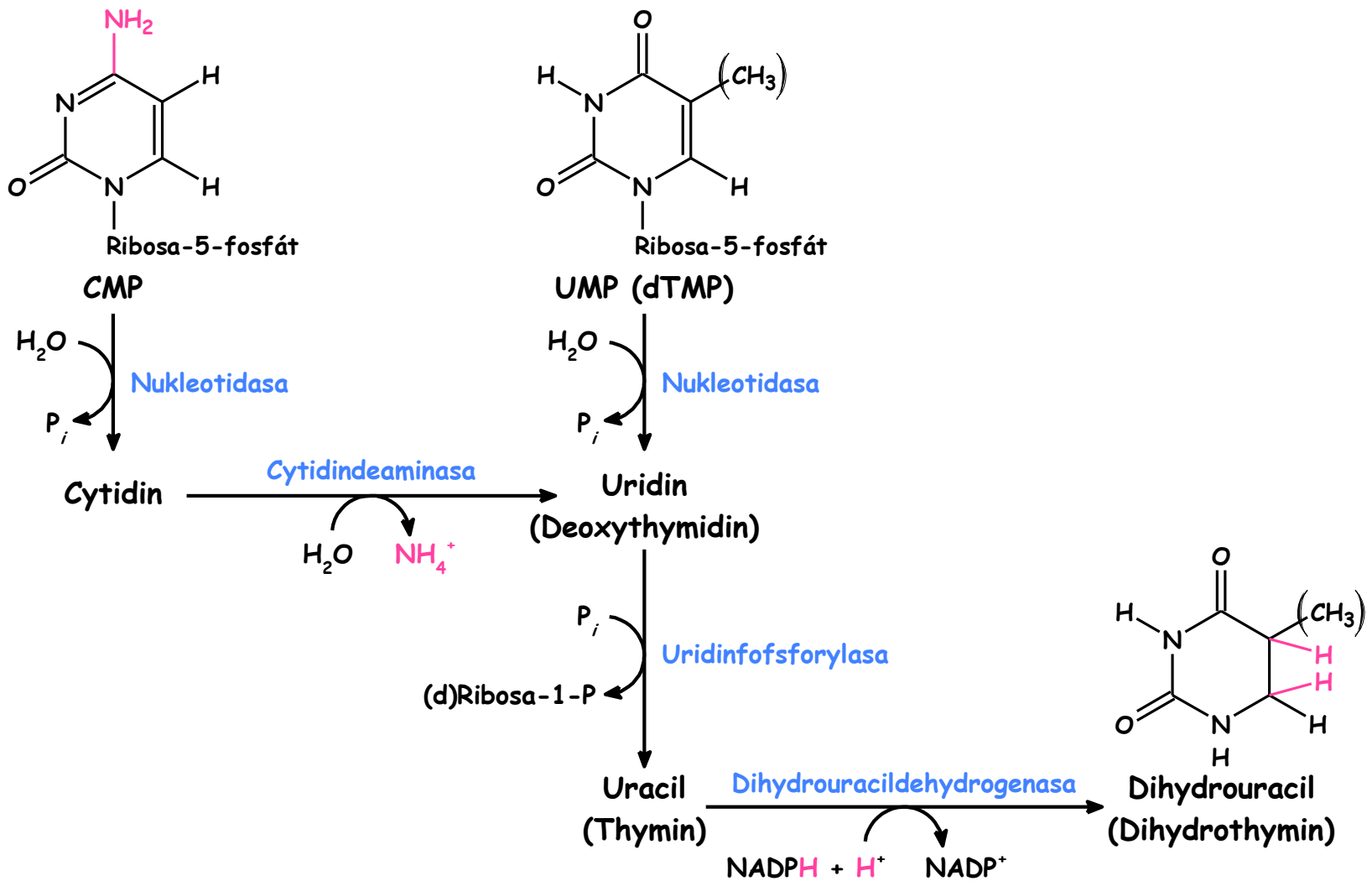


Alloxanthin

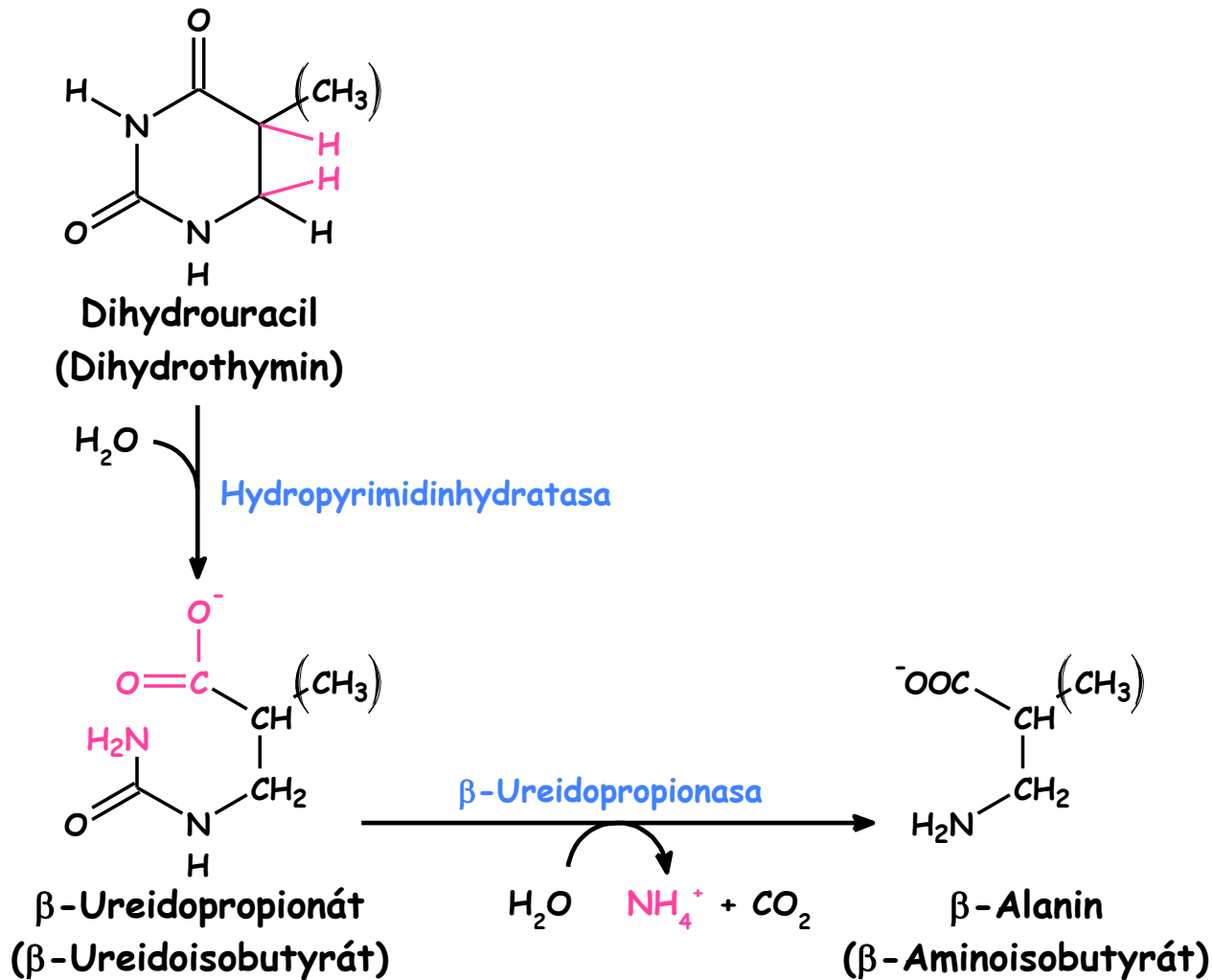
Odbourávání (katabolismus) pyrimidinových nukleotidů

- Živočišné buňky degradují pyrimidinové nukleotidy na jejich báze. Reakce probíhají přes defosforylace, deaminace a štěpení glykosidových vazeb. Vznikající uracil a thymin jsou dále štěpeny v játrech redukčně, na rozdíl od purinových bází (oxidace).
- Konečnými produkty jsou β -alanin a β -aminoisobutyrate.
- Obě sloučeniny jsou dále převáděny transaminací a aktivací na malonyl-CoA a methylmalonyl-CoA.
- Malonyl-CoA je prekurzor biosyntézy mastných kyselin a methylmalonyl-CoA je převeden na meziprodukt citrátového cyklu sukcinyl-CoA.
- Závěr: produkty degradace pyrimidinových nukleotidů přispívají k energetickému metabolismu buňky.

Degradace pyrimidinových nukleotidů I. část



Degradace pyrimidinových nukleotidů II. část



Transaminace a aktivace β -alaninu a β -aminoisobutyrátu

