Documento de Briefing: Metabolismo de Nucleotídeos de Purina e Pirimidina

Este briefing detalha os principais aspectos do metabolismo de nucleotídeos de purina e pirimidina, conforme os materiais fornecidos. Serão abordados os objetivos de aprendizado, a importância biomédica, as vias de biossíntese e catabolismo, mecanismos de regulação e distúrbios associados.

1. Objetivos de Aprendizado Chave

Após a revisão do material, espera-se que o leitor seja capaz de:

* **Comparar as funções de nucleotídeos da dieta e biossíntese *de novo***: Entender que as purinas e pirimidinas dietéticas não são diretamente incorporadas nos ácidos nucleicos dos tecidos humanos, que os sintetizam a partir de intermediários anfibólicos. No entanto, análogos injetados podem ser incorporados.
* **Explicar a inibição da biossíntese de purina**: Compreender como fármacos antifolato e análogos da glutamina inibem a síntese de purinas, bloqueando reações específicas que dependem de derivados de tetrahidrofolato e glutamina.
* **Descrever a conversão de IMP em AMP e GMP**: Detalhar a sequência de reações que transformam inosina monofosfato (IMP) em adenosina monofosfato (AMP) e guanosina monofosfato (GMP), e subsequentemente em seus nucleosídeos trifosfatos correspondentes (ATP, GTP).
* **Descrever a formação de desoxirribonucleosídeos (dNTPs)**: Entender a redução dos ribonucleosídeos difosfatos a desoxirribonucleosídeos difosfatos, catalisada pela ribonucleotídeo redutase, essencial para a síntese e reparo do DNA.
* **Indicar a função reguladora do PRPP**: Reconhecer o papel do fosforribosil pirofosfato (PRPP) como determinante da taxa de biossíntese de purina hepática e como sua síntese é inibida por feedback por AMP e GMP.
* **Estabelecer a importância do controle coordenado**: Compreender que a biossíntese de nucleotídeos de purina e pirimidina é rigidamente regulada para garantir a produção em quantidades e momentos apropriados.
* **Identificar reações inibidas por fármacos contra o câncer**: Reconhecer as etapas específicas das vias metabólicas que são alvos de quimioterápicos.
* **Escrever a estrutura e comentar sobre o catabolismo da purina**: Descrever o ácido úrico como produto final do catabolismo da purina em humanos, sua baixa solubilidade e papel na gota, síndrome de Lesch-Nyhan e doença de Von Gierke.
* **Identificar reações patológicas**: Reconhecer as reações cujas deficiências enzimáticas levam a sinais e sintomas clínicos.
* **Indicar a razão para poucos distúrbios do catabolismo da pirimidina**: Entender que a alta solubilidade dos produtos finais do catabolismo da pirimidina resulta em menos anormalidades clínicas.

2. Importância Biomédica e Visão Geral

O metabolismo de nucleotídeos é crucial para a vida, envolvendo a síntese e degradação de purinas e pirimidinas, que são os blocos construtores dos ácidos nucleicos (DNA e RNA), além de atuarem como moléculas de energia (ATP, GTP), cofatores (NAD+, Coenzima A) e segundos mensageiros.

O corpo humano pode sintetizar purinas e pirimidinas a partir de intermediários anfibólicos, tornando-as **não essenciais na dieta**. "As purinas e pirimidinas dietéticas não estão incorporadas diretamente no tecido dos ácidos nucleicos. Os humanos sintetizam os ácidos nucleicos e seus derivados trifosfato de adenosina (ATP, adenosine triphosphate), dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD+, nicotinamide and adenine dinucleotide), coenzima A, etc., a partir de intermediários anfibólicos." No entanto, "análogos de purina ou de pirimidina injetados, incluindo os fármacos potenciais contra o câncer podem, sem embargo, ser incorporados" e utilizados para fins de pesquisa, como a medição da síntese de DNA.

A biossíntese desses nucleotídeos é um processo **rigidamente regulado**, com mecanismos de feedback que garantem a produção em quantidades adequadas para satisfazer as demandas fisiológicas, como a divisão celular. Anormalidades nesse metabolismo podem levar a diversas doenças humanas.

3. Biossíntese de Nucleotídeos de Purina

A biossíntese de purinas ocorre principalmente por três processos, em ordem decrescente de importância:

1. **Síntese *de novo*** a partir de intermediários anfibólicos.
2. **Fosforribosilação de purinas** (reações de salvamento).
3. **Fosforilação de nucleosídeos de purina** (reações de salvamento).

3.1. Síntese *de Novo*

O ponto de partida da síntese *de novo* é a ribose 5-fosfato. A primeira reação é a formação de **fosforribosil pirofosfato (PRPP)**, catalisada pela PRPP sintetase. Este é um passo crucial e regulado. Após 10 reações consecutivas, o produto final é a **inosina monofosfato (IMP)**.

* "A reação inicial da biosíntese de purina transfere os dois grupos fosforilo do ATP ao carbono 1 da ribosa 5-fosfato formando fosforribosil pirofosfato (PRPP), se cataliza pela PRPP sintetasa, a EC 2.7.6.1. O produto final de las 10 reacciones consecutivas catalizadas pela enzima es el IMP (figura 33-2)."

Em seguida, o IMP é convertido em **AMP e GMP**. A conversão de IMP para AMP requer GTP, e a conversão de IMP para GMP requer ATP, o que ilustra um mecanismo de **regulação cruzada** para balancear a produção dos dois nucleotídeos.

* "Luego de la síntesis de IMP, su división conduce al AMP y al GMP (figura 33-3). La transferencia posterior del fosforilo del ATP convierte al AMP y al GMP en adenosín difosfato (ADP, adenosine diphosphate) y guanosín difosfato (GDP, guanosine diphosphate) respectivamente. La conversión de GDP a GTP involucra una segunda transferencia de fosforilo del ATP, mientras que la conversión de ADP a ATP se alcanza principalmente por la fosforilación oxidativa (véase capítulo 13)."

Muitas enzimas eucarióticas envolvidas na biossíntese de purinas são **polipeptídeos multifuncionais**, o que facilita o direcionamento de intermediários entre os sítios catalíticos adjacentes.

3.2. Inibição da Biossíntese de Purina por Fármacos

A síntese de purinas é um processo energeticamente custoso, dependendo de glicina, glutamina, aspartato e **derivados de tetrahidrofolato reduzido**.

* "Os carbonos adicionados em reações ➃ e ➉ que se mostram na figura 33-2 são aportados pelos derivados do tetrahidrofolato."
* "Os fármacos antifolatos e os análogos da glutamina bloqueiam a biosíntese do nucleótido da purina." Exemplos de fármacos incluem azaserina, diazanorleucina, 6-mercaptopurina e ácido micofenólico, que inibem reações específicas na via. Estes são usados na quimioterapia contra o câncer.

3.3. Reações de Salvamento

As vias de salvamento convertem purinas livres e seus nucleosídeos em mononucleotídeos, utilizando **muito menos energia** do que a síntese *de novo*. O mecanismo principal envolve a fosforribosilação por PRPP de uma purina livre.

* "As “reações de salvamento” convertem a purinas e seus nucleosídeos em mononucleotídeos, que requerem muito menos energia que a síntese de novo. O mecanismo mais importante implica a fosforribosilação por PRPP de uma purina livre (Pu, free purine) para formar a purina 5′-mononucleotídeo (Pu-RP, purine 5′-mononucleotide)."
* "Um segundo mecanismo de salvamento envolve a transferência de um fosforilo do ATP a um ribonucleosídeo purina (Pu-R, purine ribonucleoside): Pu–R + ATP → Pu–RP + ADP."

Órgãos como o fígado fornecem purinas e nucleosídeos para o salvamento e utilização por tecidos incapazes de biossíntese, como o tecido cerebral (devido a baixos níveis de PRPP glutamil amidotransferase) e os eritrócitos/leucócitos polimorfonucleares.

4. Regulação da Biossíntese de Purina Hepática

A biossíntese de IMP é estritamente regulada.

* "A biosíntese de IMP é energéticamente custosa. Além do ATP, são consumidos a glicina, a glutamina, o aspartato, e os derivados do tetrahidrofolato reduzido. Portanto, é uma vantagem de supervivência regular de cerca a biosíntese de purina em resposta a uma necessidade fisiológica variável."

O principal regulador da taxa de biossíntese *de novo* é a **concentração de PRPP**, que por sua vez depende da PRPP sintetase. A atividade desta enzima é **inibida por feedback** por AMP, ADP, GMP e GDP.

* "A retroalimentação por AMP e GMP regulam a PRPP glutamil amidotransferasa. A taxa de síntese do PRPP depende da disponibilidade da ribose 5-fosfato e na atividade da PRPP sintetasa, EC 2.7.6.1 (reação ➁ figura 33-5), uma enzima cuja atividade é inibida por retroalimentação por el AMP, ADP, GMP, y GDP."

Além disso, AMP e GMP regulam a sua própria formação a partir de IMP: AMP inibe a adenilosuccinato sintetase (formação de AMP) e GMP inibe a IMP desidrogenase (formação de GMP). Esta **regulação cruzada** é vital para manter o equilíbrio na produção dos nucleotídeos de purina.

* "Além da regulação do nível de biosíntese de PRPP, os mecanismos adicionais que regulam a conversão de IMP a ATP e GTP se resumem na figura 33-6. A retroalimentação por el AMP inibe a adenilosuccinato sintetasa, EC 6.3.4.4 (reação 12, figura 33-3), e o GMP inibe a IMP desidrogenase, EC 1.1.1.205 (reação 14, figura 33-3). Além disso, a conversão de IMP a adenilosuccinato no caminho para o AMP (reação 12, figura 33-3) requer GTP e a conversão de xantinilato (XMP, xanthinylate) a GMP requer ATP. Esta regulação cruzada entre as vias do metabolismo de IMP serve, portanto, para balancear a biosíntese da síntese de um nucleotídeo de purina, quando há uma deficiência de outro nucleotídeo."

5. Formação de Desoxirribonucleosídeos Difosfatos (dNDPs)

A redução do grupo 2′-hidroxila dos ribonucleotídeos é um passo essencial para a síntese de DNA.

* "A redução do 2′-hidroxilo dos ribonucleotídeos de purina e pirimidina, catalizado pelo complexo que inclui a ribonucleotídeo redutase, EC 1.17.4.1 (figura 33-7), provê os desoxirribonucleosídeos difosfatos (dNDPs, deoxyribonucleoside diphosphates) necessários para a síntese e a reparação do DNA (véase capítulo 35)."

Este processo é catalisado pela ribonucleotídeo redutase e requer tiorredoxina reduzida, tiorredoxina redutase e NADPH. A atividade da ribonucleotídeo redutase é altamente regulada para garantir uma produção equilibrada de dNTPs para a síntese de DNA.

6. Biossíntese de Nucleotídeos de Pirimidina

A biossíntese de pirimidinas começa com a formação de carbamoil fosfato, catalisada pela **carbamoil fosfato sintetase II citosólica**, uma enzima diferente da encontrada na síntese da ureia.

* "Em contraste com a biossíntese do anel da purina (figura 33-2), o PRPP participa na biosíntese de pirimidina, só depois do ensamblado do anel de pirimidina." Assim como nas purinas, a biossíntese de pirimidinas também é energeticamente custosa e envolve **proteínas multifuncionais** que facilitam a canalização eficiente de intermediários. A proteína trifuncional CAD (Carbamoil fosfato sintetase, Aspartato transcarbamoilase, Dihidroorotase) é um exemplo.

6.1. Reações de Salvamento de Pirimidinas

As reações de salvamento também convertem ribonucleosídeos e desoxirribonucleosídeos de pirimidina (uridina, citidina, timidina, desoxicitidina) em seus respectivos nucleotídeos.

6.2. Inibição da Biossíntese de Pirimidina por Fármacos

A timilidato sintase (reação 12 da figura 33-9) é a única reação da biossíntese de pirimidinas que requer um derivado de tetrahidrofolato. O **metotrexato** inibe a dihidrofolato redutase, impedindo a regeneração do tetrahidrofolato, e, portanto, bloqueia a síntese de timidilato, tornando as células em divisão (como as cancerosas) particularmente sensíveis a este fármaco.

* "A reação catalizada pela timidilato sintasa, EC 2.1.1.45 (reação 12 da figura 33-9) é a única reação da biosíntese do nucleótido de pirimidina que requer um derivado tetrahidrofolato... Esta redução, catalizada pela dihidrofolato redutasa (EC 1.5.1.3), se inibe pelo metotrexato."

Análogos de pirimidina, como o **5-fluorouracilo** e o **alopurinol**, também podem ser substratos para enzimas da biossíntese de pirimidina, inibindo-as e sendo utilizados como fármacos anticâncer.

7. Regulação da Biossíntese de Nucleotídeos de Pirimidina

A proteína trifuncional CAD é o principal ponto de regulação da biossíntese de pirimidinas. Sua expressão gênica é regulada e sua atividade da carbamoil fosfato sintetase II é **ativada por PRPP e inibida por feedback por uridina trifosfato (UTP)**.

7.1. Regulação Coordenada Purina-Pirimidina

A biossíntese de purinas e pirimidinas é **coordenadamente regulada**, indicando um controle mol a mol para garantir proporções adequadas para a síntese de ácidos nucleicos e outras necessidades metabólicas. A PRPP sintetase, por exemplo, é inibida por feedback tanto por nucleotídeos de purina quanto de pirimidina.

* "A purina e a pirimidina se biossintetizam de forma paralela uma a la outra quantitativamente, isto é mol a mol, o que sugere um controle coordenado de suas biossínteses."
* "A PRPP sintetasa (reação ①, figura 33-2), que forma um precursor essencial para ambos os processos, se inibe por retroalimentação tanto pelos nucleotídeos de purina como pelos de pirimidina."

8. Catabolismo e Distúrbios Metabólicos

8.1. Catabolismo de Purinas e Distúrbios

Em humanos, as purinas são catabolizadas a **ácido úrico**, que é relativamente insolúvel em pH ácido e mais solúvel como sal de urato de sódio em pH próximo da neutralidade.

* "Os humanos catabolizam as purinas a ácido úrico (pKa 5.8), presente como um ácido relativamente insolúvel em pH ácido ou como seu sal de urato de sódio mais solúvel em um pH próximo a neutralidade. Os cristais de urato são diagnósticos da gota."

Distúrbios do metabolismo da purina incluem:

* **Gota**: Causada por hiperuricemia (níveis elevados de ácido úrico) que leva à cristalização de urato de sódio nas articulações e tecidos moles, resultando em inflamação. Pode ser devido a defeitos genéticos na PRPP sintetase (aumento da Vmax, afinidade aumentada por ribose 5-fosfato, ou resistência à inibição por feedback), mas a maioria dos casos reflete problemas no manejo renal do ácido úrico.
* **Síndrome de Lesch-Nyhan**: Um distúrbio genético ligado ao X, caracterizado por hiperuricemia grave, litíase de ácido úrico e comportamentos auto-mutilatórios. É causado por deficiência na enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRT), uma enzima de salvamento. "A elevação acompanhante do PRPP intracelular causa a superprodução de purina."
* **Doença de Von Gierke**: Caracterizada por superprodução de purinas e hiperuricemia secundária ao aumento da geração de PRPP, devido à deficiência de glicose-6-fosfatase.
* **Hipouricemia**: Níveis baixos de ácido úrico, frequentemente associados a deficiência de xantina oxidase, levando à xantinúria e litíase de xantina.
* **Deficiência de Adenosina Desaminase (ADA)** e **Deficiência de Purina Nucleosídeo Fosforilase (PNP)**: Ambos causam imunodeficiências graves, com ADA afetando linfócitos T e B, e PNP principalmente linfócitos T. As disfunções imunes resultam do acúmulo de dGTP e dATP, que inibem a ribonucleotídeo redutase e esgotam os precursores de DNA.

8.2. Catabolismo de Pirimidinas e Distúrbios

Os produtos finais do catabolismo da pirimidina (CO2, NH3, β-alanina e β-aminoisobutirato) são **muito solúveis em água**.

* "Devido a que os catabolitos de pirimidina são solúveis em água, sua superprodução não causa anormalidades clínicas."

Portanto, a superprodução de pirimidinas causa poucos sinais ou sintomas clínicos, ao contrário das purinas. No entanto, algumas exceções são notáveis:

* **Acidúria β-hidroxibutírica / Uracilúria-Timinúria Combinada**: Um distúrbio genético devido à deficiência total ou parcial da enzima dihidropirimidina desidrogenase. Pode ter sérias complicações neurológicas. Uma forma não genética pode ser induzida pela administração de 5-fluorouracilo em pacientes com baixos níveis desta enzima.
* **Acidúria Orótica**: Pode ser tipo I (deficiência de orotato fosforribosiltransferase e orotidilato descarboxilase) ou tipo II (deficiência apenas de orotidilato descarboxilase). É acompanhada por anemia megaloblástica.
* **Deficiência de Ornitina Transcarbamoilase**: Embora seja um distúrbio do ciclo da ureia, causa aumento da excreção de ácido orótico, uracilo e uridina, pois o excesso de carbamoil fosfato no citosol estimula a biossíntese de pirimidina.
* **Pseudouridina**: É um nucleotídeo incomum que, por não ser metabolizado por enzimas humanas, é excretado inalterado na urina.

9. Conclusão

O metabolismo de nucleotídeos de purina e pirimidina é um sistema complexo e vital, caracterizado por vias de síntese *de novo* e de salvamento, regulação coordenada por feedback e alosteria, e interações com fármacos anticâncer. O entendimento desses processos é fundamental para a compreensão de diversas patologias e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Os distúrbios, embora raros para as pirimidinas, destacam a intrincada dependência da saúde em um metabolismo de nucleotídeos balanceado.