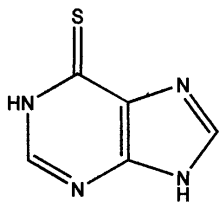
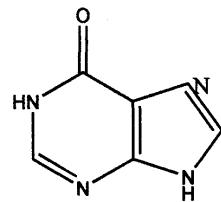


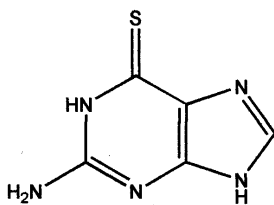
ANALOGHI STRUTTURALI DELLE PURINE



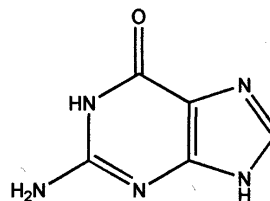
6- MERCAPTOPURINA



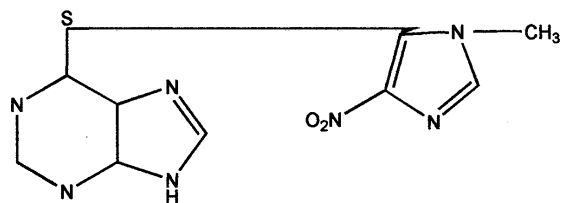
IPOXANTINA



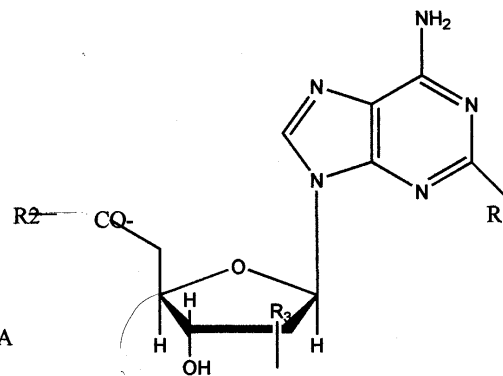
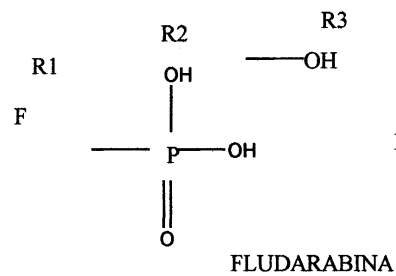
6- TIOGUANINA



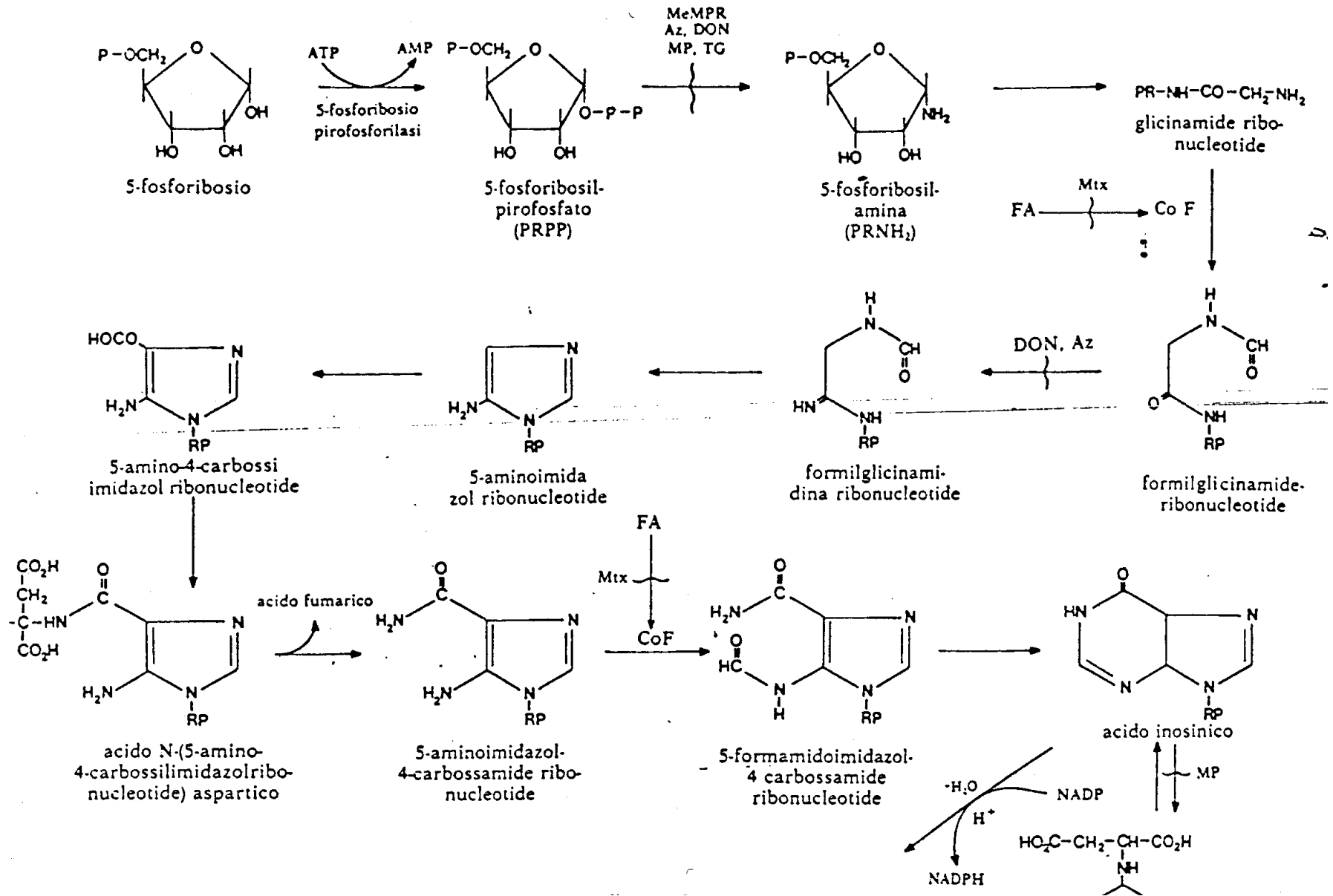
GUANINA

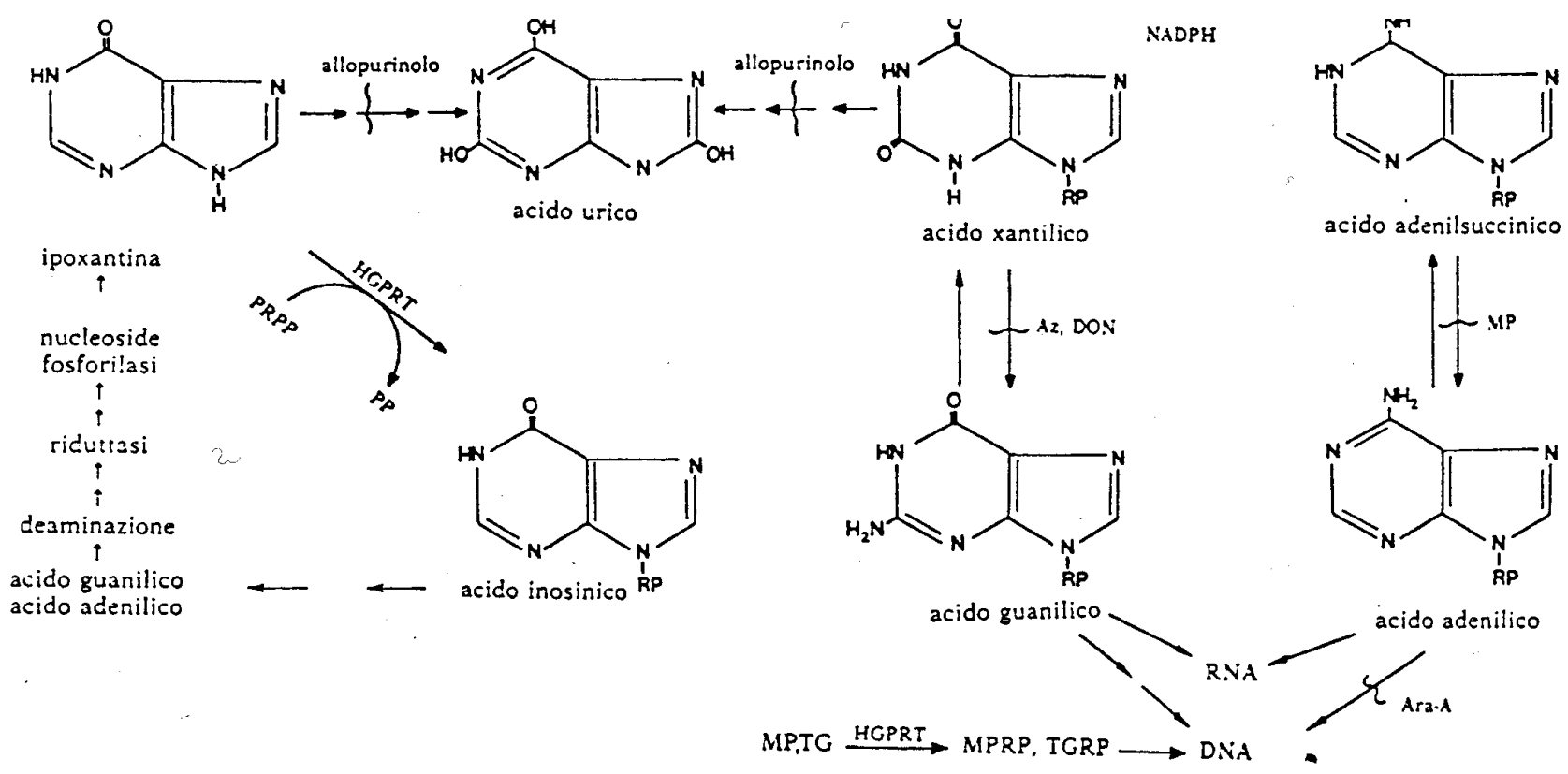


AZATIOPRINA



SCHEMA BIOSINTETICO DELLE PURINE E PUNTI DI BLOCCO DI ANTIMETABOLITI





- P = fosfato
- Mtx = metotressato
- TGRP = 6-tioguaninariboside-5'-fosfato
- MPRP = 6-mercaptipurinariboside-5'-fosfato
- HGPRT = ipoxantinoguaninofosforibosil-transferasi
- FA = acido folico
- CoF = 5,10-metilentetraidrolato

Un punto di blocco si riscontra già nella prima reazione biosintetica che prevede la trasformazione del 5-fosforibosilpirofosfato (PRPP) in presenza di glutammina a 5-fosforibosilammina (PRNH). E' infatti inibita da mercaptopurina, tioguanina, azatioprina e 6-metilmercaptapurina ribonucleotide.

La PRNH in presenza di glicina viene trasformata in glicinamide-ribonucleotide e subisce una formilazione ad opera di 10-formiltetraidrofolato (CoF) a formare la formil glicinamide ribonucleotide.

Questa reazione è inibita dal MTX che impedisce la formazione del coenzima necessario.

Di seguito l'azatioprina blocca la trasformazione di formilglicinamide ribonucleotide in presenza di Glutammina a formilglicinamidina ribonucleotide .

A questo punto si susseguono una serie di passaggi che prevedono la chiusura dell'anello, una reazione di carbossilazione, l'introduzione di acido aspartico e successiva eliminazione di acido fumarico fino a formare la 5-aminoimidazol-4-carbossamide ribonucleotide (AICAR). La successiva reazione che porta da AICAR a 5-formamidoimidazol-4-carbossamide ribonucleotide è nuovamente inibita dal MTX.

L'ulteriore step prevede la chiusura d'anello a formare l'acido inosinico.

Quest'ultimo può subire due tipi di reazione:

1°) In presenza di acido aspartico dà l'acido adenilsuccinico da cui per eliminazione di acido fumarico si ha l'acido adenilico .

Queste due tappe sono inibite dalla mercaptopurina.

L'acido adenilico a sua volta viene incorporato nell' RNA per effetto della RNA polimerasi.

2°) L'acido inosinico può subire una ossidazione NADP-NADPH dipendente generando l'acido xantinico che, a sua volta, dà vita ad acido guanilico. Quest'ultima tappa è inibita da azatioprina.

L'acido guanilico e adenilico ridotti a 2'-desossiribonucleotidi vengono incorporati nel DNA per azione della DNA polimerasi (l'incorporazione nel DNA di acido 2-desossiadenilico è impedita da Ara-A= arabinosiladenina).

Quest'enzima è in grado di accettare come substrato anche MP e TG una volta trasformati nei ribonucleotidi (MPRP e TGRP) grazie alla HGPRT. L'enzima HGPRT è in grado di trasformare l'ipoxantina in acido inosinico in presenza di PRPP attuando così una via di recupero.

L'ipoxantina deriva da acido adenilico e guanilico che, per azione di una deaminasi, sono convertiti in acido inosinico e xantilico.

Quest'ultimo ad opera di una reduttasi NADPH-NADP dipendente è convertito in acido inosinico che subisce una deribosilazione a ipoxantina ad opera di una nucleoside fosforilasi. L'ipoxantina, così ottenuta, può subire la trasformazione in acido inosinico (via di recupero) oppure essere metabolizzata dalla xantina ossidasi ad acido urico ed escreta con le urine.

Quest'ultima reazione è inibita dall'allopurinolo, un isomero della ipoxantina.