

Bases nitrogenadas e Quimioterapia

Fernanda M. Tomé

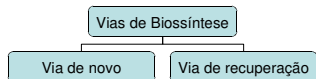
1

Amplo suprimento de nucleotídeos:

- 1° ácidos nucléicos
- 2° “moeda” de energia
- 3° UDP-glicose – Biossíntese
- Transmissão de sinais AMP - cíclico

2

Biossíntese



3

Evolução

- RNA precedeu o DNA
 - Desoxirribose é produto da redução da ribose
 - Metila da timina é adicionada na última etapa da via na uracila.
- Nucleosídeo – Base + ose
- Nucleotídeo – Base + ose + éster fosfórico

4

Síntese de Novo - pirimidina:

- Bicarbonato + NH_3 → Carbamil fosfato
- Carbamil Fosfato + Aspartato → anel pirimidinico.
 - Amônia geralmente vem da cadeia lateral da glutamina.

5

Síntese de novo – Purina:

- São necessárias 9 etapas para montar uma purina.
- Já são montadas ligadas ao anel de ribose.
- Glicina, glutamina, bicarbonato e a ribose.

6

Vias de recuperação:

- Derivam da renovação dos nucleotídeos ou da dieta.
 - Adenina → Adenilato
 - Guanina → Guanilato
 - Hipoxantina → Inosinato

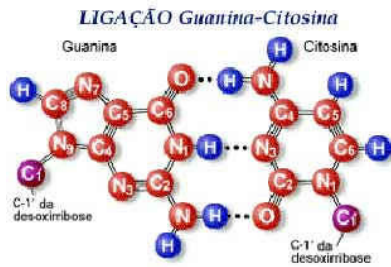
7

Desoxirribonucleotídeos:

- São sintetizados pela redução de ribonucleotídeos, substituição da hidroxila 2 da ribose por um H.
- O timidilato é formado pela metilação do desoxiuridilato.

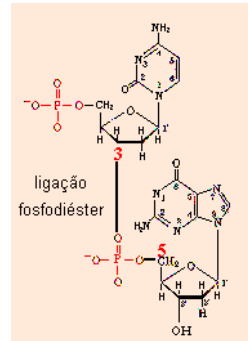
8

Pontes de hidrogênio:



9

Ligação fosfodiéster:



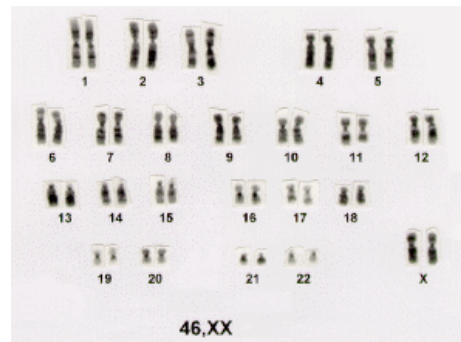
10

Replicação do DNA

- Exatidão
- Cromossomos menores – 34 milhões de pares de base
- Cromossomos maiores – 263 milhões de pares de base.
- Genoma total – 6×10^9 pares de base

11

Cariótipo humano:

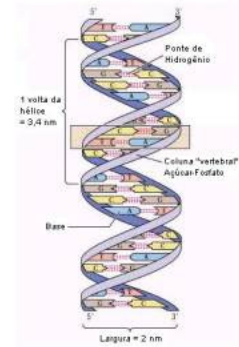
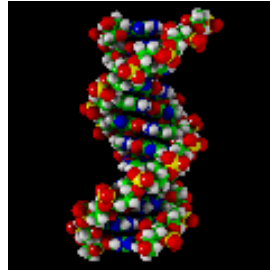


Sistema de funcionamento:

- Sistema para correção.
- Mutações cumulativas podem levar:
 - Morte celular
 - Envelhecimento
 - Câncer

13

Estrutura:



Watson e Crick - 1953



DNA Topoisomerase I e II

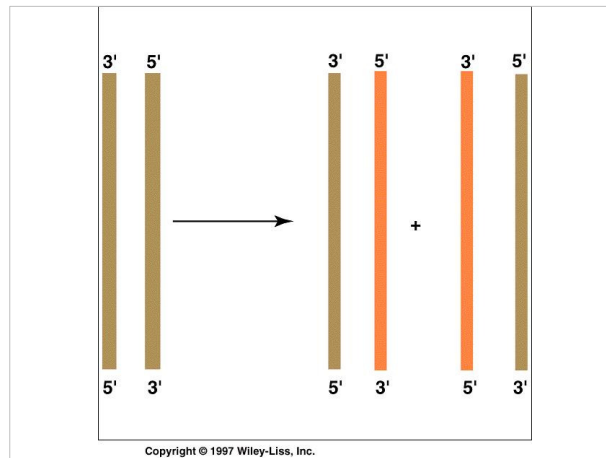
- Desenrolamento
- Restauração



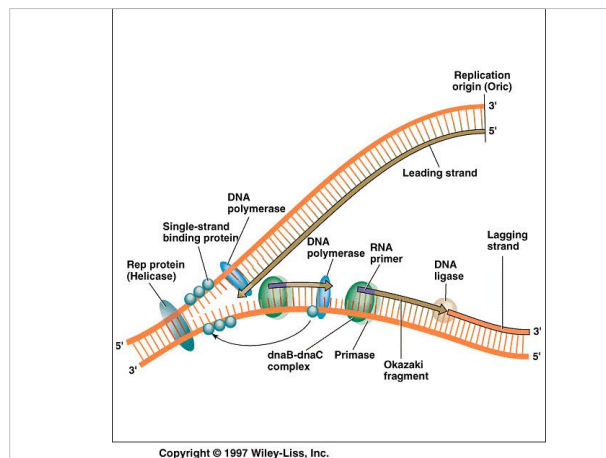
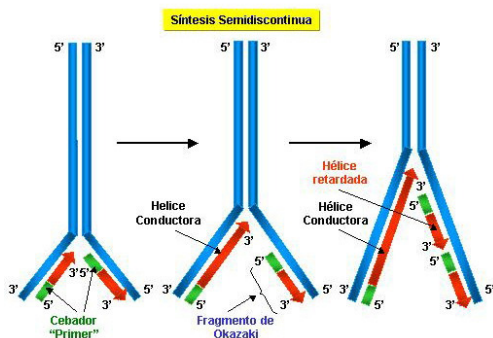
Duplicação semiconservativa:

- Primers (inicializadores)
- Extremidade voltada para a forquilha – cresce continuamente.
- A outra extremidade – descontínua → Fragmentos de OKAZAKI. Célula humana cerca de 130-200 nucleotídios.

17



Fragmentos de OKAZAKI



Correlação clínica:

- Quimioterapia agentes alquilantes (criam ligações cruzadas inter e intrafita de DNA)
- Ação citotóxica e mutagênica.
- Efeitos colaterais: células de alta replicação, tumores secundários.

21

Ação dos quimioterápicos:

- **Alquilantes** – une-se a fita do DNA impedindo a duplicação.
- **Antimetabólitos** – afetam as células impedindo a biossíntese de compostos essenciais do DNA e RNA.
- **Inibidores mitóticos** – paralisar a mitose na metáfase.

22

Ação dos quimioterápicos:

- **Ciclo-inespecíficos** - Aqueles que atuam nas células que estão ou não no ciclo proliferativo, como, por exemplo, a mostarda nitrogenada.

23

Ação dos quimioterápicos:

- **Ciclo-específicos** - Os quimioterápicos que atuam somente nas células que se encontram em proliferação, como é o caso da ciclofosfamida.

24

Ação dos quimioterápicos:

- **Fase-específicos** - Aqueles que atuam em determinadas fases do ciclo celular, como, por exemplo, o metotrexato (fase S), o etoposídeo (fase G2) e a vincristina (fase M).

25

Ação dos quimioterápicos:

- Vários medicamentos valiosos contra o câncer bloqueiam a síntese de timidilato.
- Células que se dividem abundantemente precisam de grande suprimento.

26

Finalidade da quimioterapia:

- Curativa
- Adjuvante
- Neoadjuvante ou prévia
- Paliativa

27

Toxicidade do quimioterápicos:

- As estruturas normais que se renovam constantemente também são bastante afetadas: medula óssea, mucosa gástrica e pêlos.
- Relação com os ciclos periódicos da quimioterapia.

28

Obrigada pela atenção!!!

