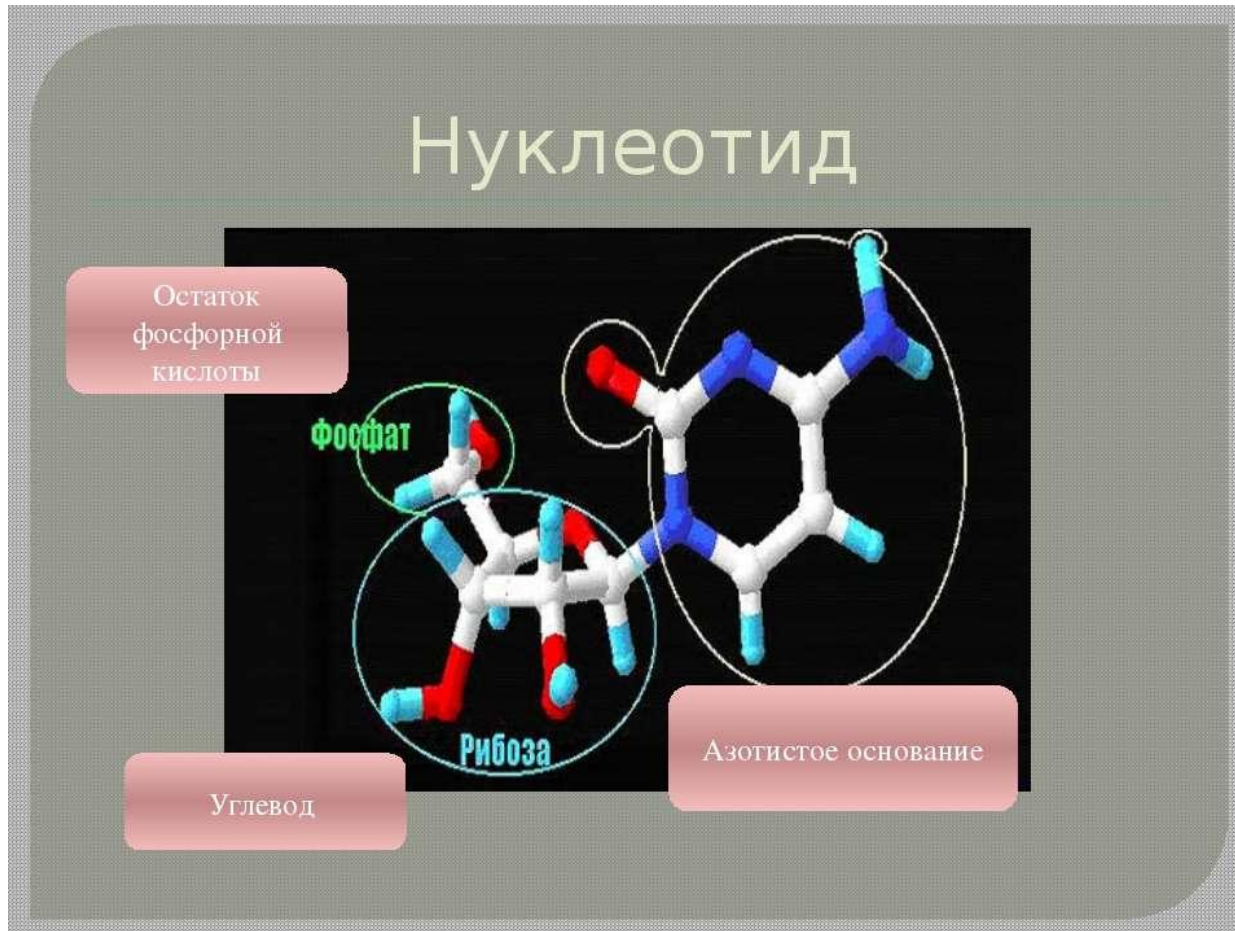


Обмен нуклеотидов



Оренбург, 2017г

Нуклеопротеины — это сложные белки, состоящие из 2-х частей: белковой (содержит гистоны и протамины, реже альбумины и глобулины, которые являясь основными белками, придают основные свойства) и простетической (до 65%), представленной нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК), сообщающими кислотные свойства. Взаимодействие между этими частями осуществляется по ион-ионному механизму.

В нуклеопротеинах белковая и небелковая часть являются ВМС.

Биологическое значение нуклеотидов

Рибонуклеозид- и дезоксирибонуклеозидфосфаты - важнейшие компоненты клеток.

- Нуклеозидтрифосфаты (НТФ) используются в качестве субстратов синтеза ДНК и РНК
- Цикл АДФ-АТФ используется в качестве универсального механизма трансформации энергии окисления в энергию биосинтетических процессов.
- Производные нуклеотидов служат донорами активных субстратов в синтезе полисахаридов, липидов и белков. Например: УДФ-глюкоза, ЦМФ-ацетилнейраминная кислота принимают участие в синтезе гликогена и гликозаминогликанов; ЦДФ-холин - в синтезе фосфолипидов.
- УДФ-глюкуроновая кислота, ФАФС, S-аденозилметионин - наиболее частые участники универсальной системы детоксикации, обеспечивающей последующее выведение ксенобиотиков (чужеродных веществ) и некоторых собственных метаболитов из организма.
- АМФ входит в состав коферментов дегидрогеназ (NAD^+ , NADP^+ , FAD, FMN) и ацилирования (КоА).
- С помощью циклических форм нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) осуществляется передача в клетку сигналов гормонов, факторов роста, нейромедиаторов и некоторых других регуляторных молекул.

Распад нуклеопротеидов в ЖКТ

желудок

кишечник
трипсин



Олигонуклеотиды



Мононуклеотиды



Нуклеозиды

Нуклеозидаза
(Фосфатаза)

пиримидины

Пурины

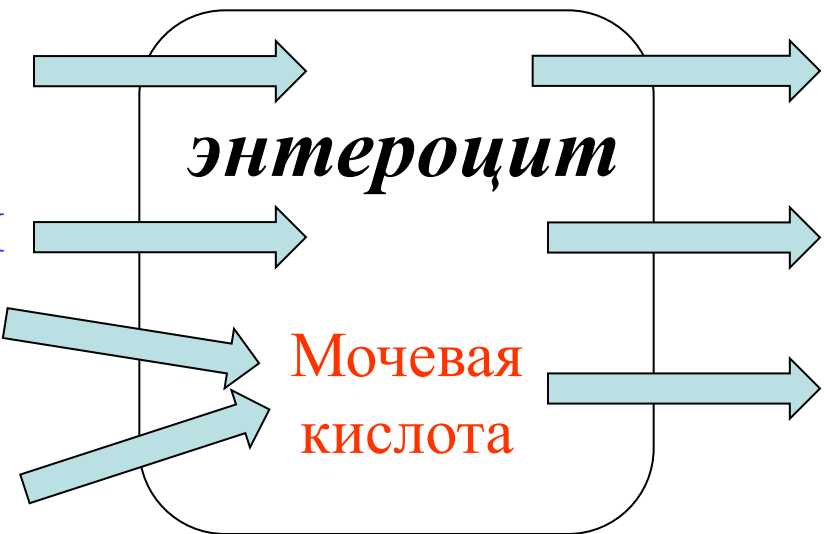
окисление

Мочевая кислота

энтероцит

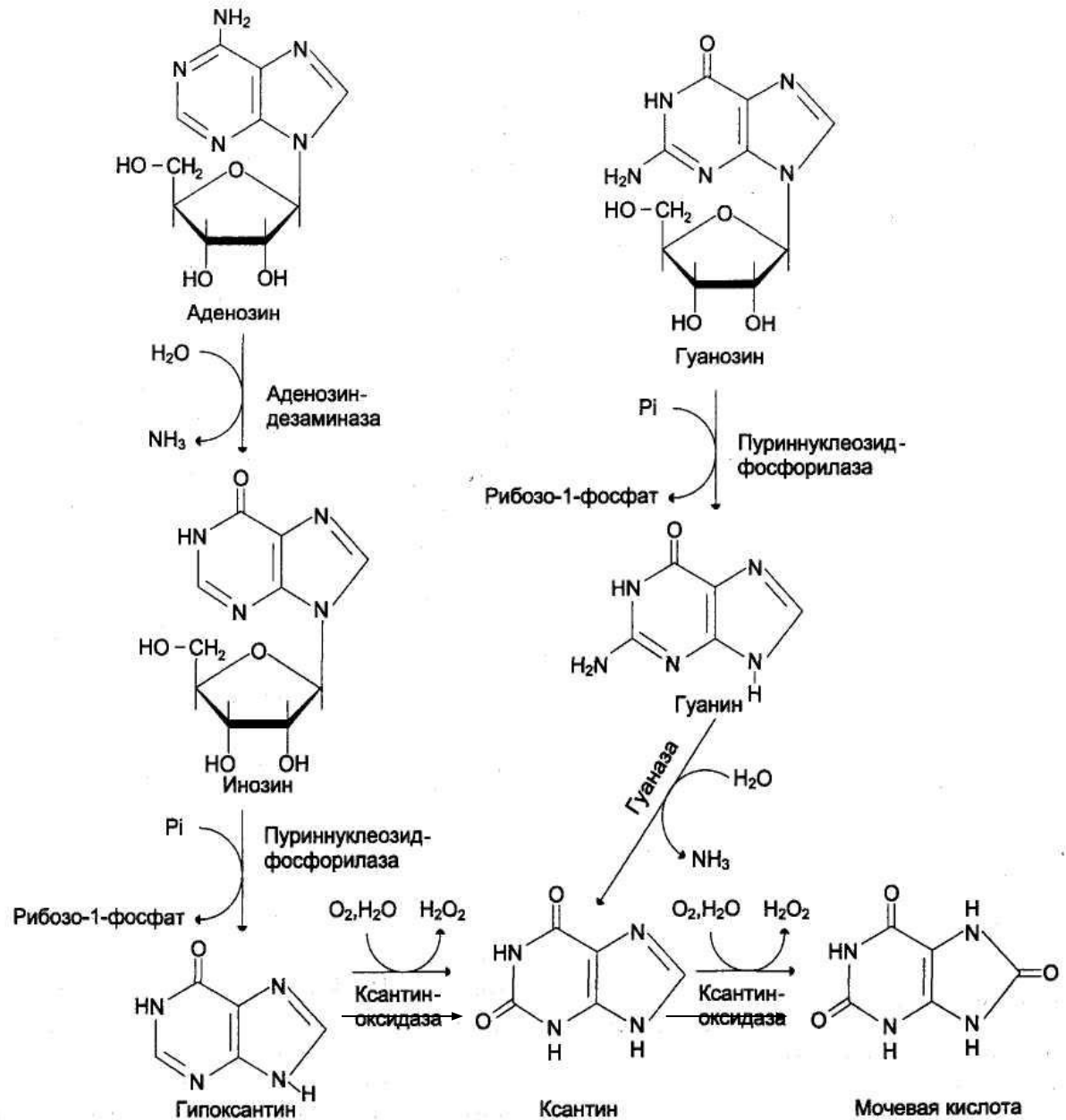
**Мочевая
кислота**

кровь

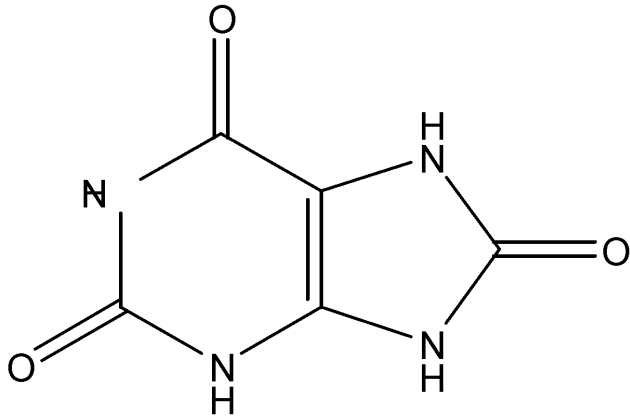


Практически все продукты переваривания и всасывания нуклеотидов не используются организмом, а подвергаются катаболизму и выводятся.

Катаболизм пуриновых нуклеотидов



Мочевая кислота



Мочевая кислота - бесцветные кристаллы, плохо растворимые в воде, хорошо в растворах щелочей. Образует соли ураты, со средней растворимостью в воде

Мочевая кислота
(2,6,8-триоксопурин)

Норма в сыворотки крови:

♀ 0,2 - 0,42 ммоль/л;

♂ 0,15 – 0,36 ммоль/л

Выделяется в виде мочевой кислоты и уратов: 0,4 - 0,6 г/сут.

ПОДАГРА

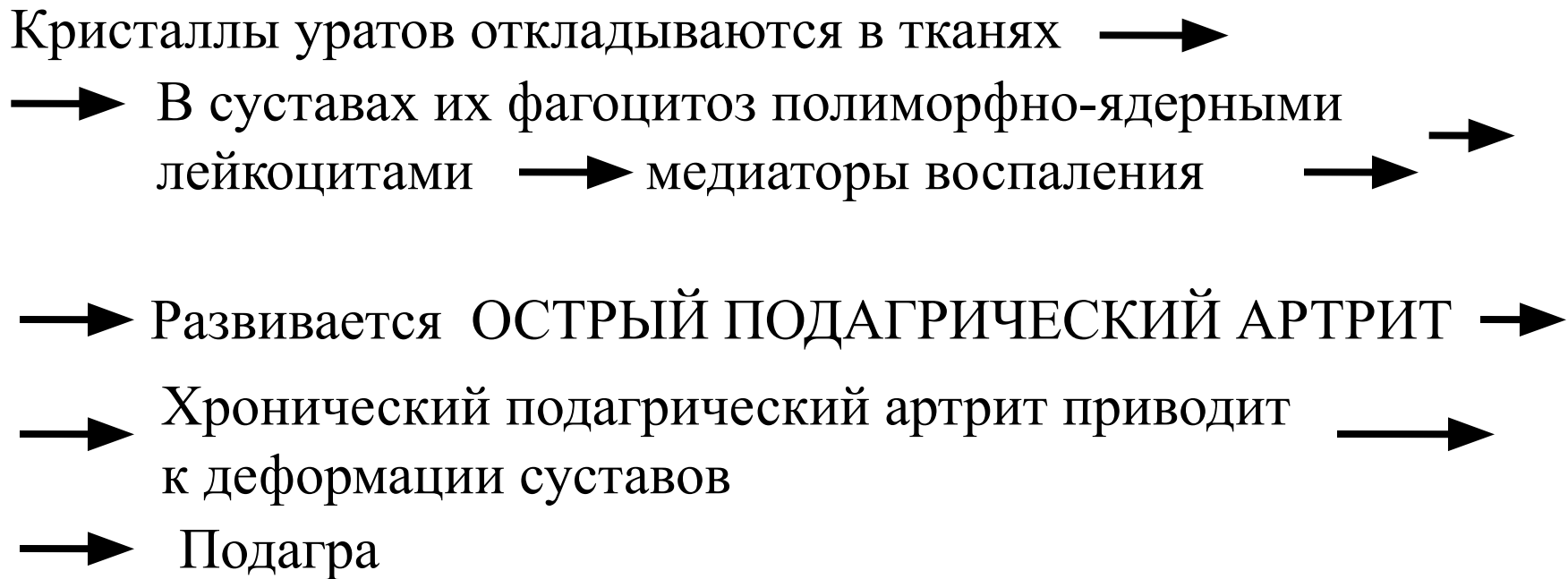
1. Хроническое гетерогенное заболевание, характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов или мочевой кислоты.
2. В основе лежит накопление мочевой кислоты и уменьшение ее выделения почками, что приводит к повышению концентрации последней в крови (гиперурикемия).
3. Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов — тофусов.
4. Происходит также поражение внутренних органов

Тофусы



Механизм развития подагры

Гиперурикемия – [мочевая кислота] > 0,6 – 0,76 ммоль/л



Факторы риска

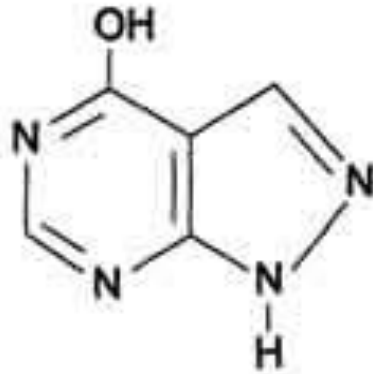
- Мужской пол.
- Пожилой возраст
- Склонность к употреблению мяса, алкоголя, особенно пива и вина.
Колебания уровня рН крови и синовиальной жидкости.
- Физические перегрузки, в том числе и статические – в тесной обуви особенно частое поражение большого пальца стопы.
- Переохлаждение.
- Уменьшение выведения мочевой кислоты почками.

Гении-подагрики

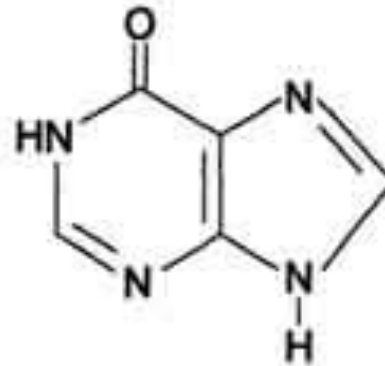
- У. Гарвей
- Ч. Дарвин
- Р. Бэкон
- Ф. Бэкон
- Галилей
- Ньютон
- Линней
- Лейбниц
- И. Кант
- Б. Франклин
- Р. Бойль
- Ахилл
- А. Македонский
- Иоанн Грозный
- Род Медичи
- Микельанджело
- Мартин Лютер
- Жан Кальвин
- Стендаль
- Мопассан
- Тургенев И.С.
- Гёте
- Бисмарк
- Суворов А.В.

Лечение гиперурикемии

Основным препаратом, используемым для лечения гиперурикемии, является аллопуринол – структурный аналог гипоксантина



Аллопуринол

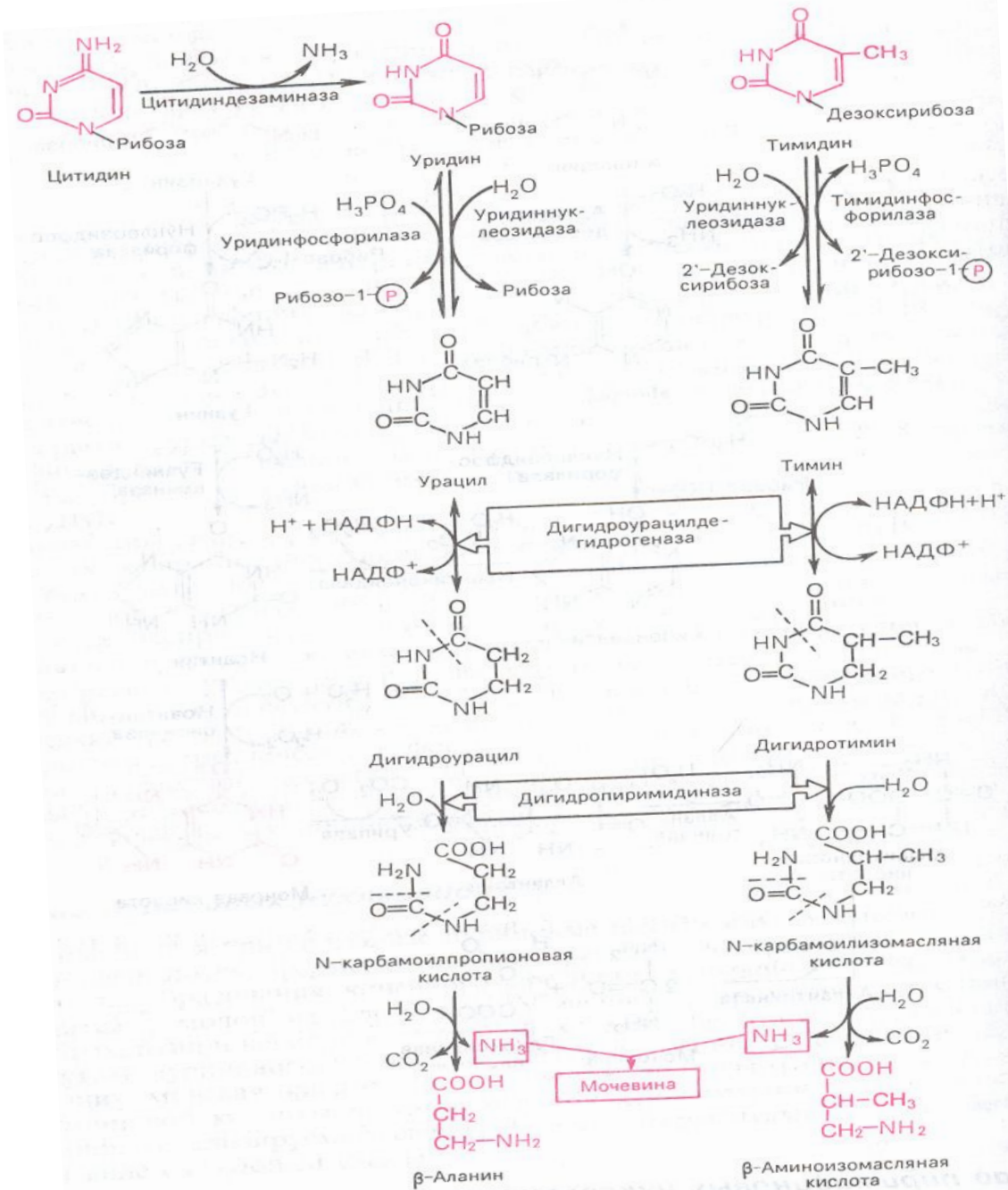


Гипоксантин

Аллопуринол оказывает двойное действие на обмен пуриновых нуклеотидов:

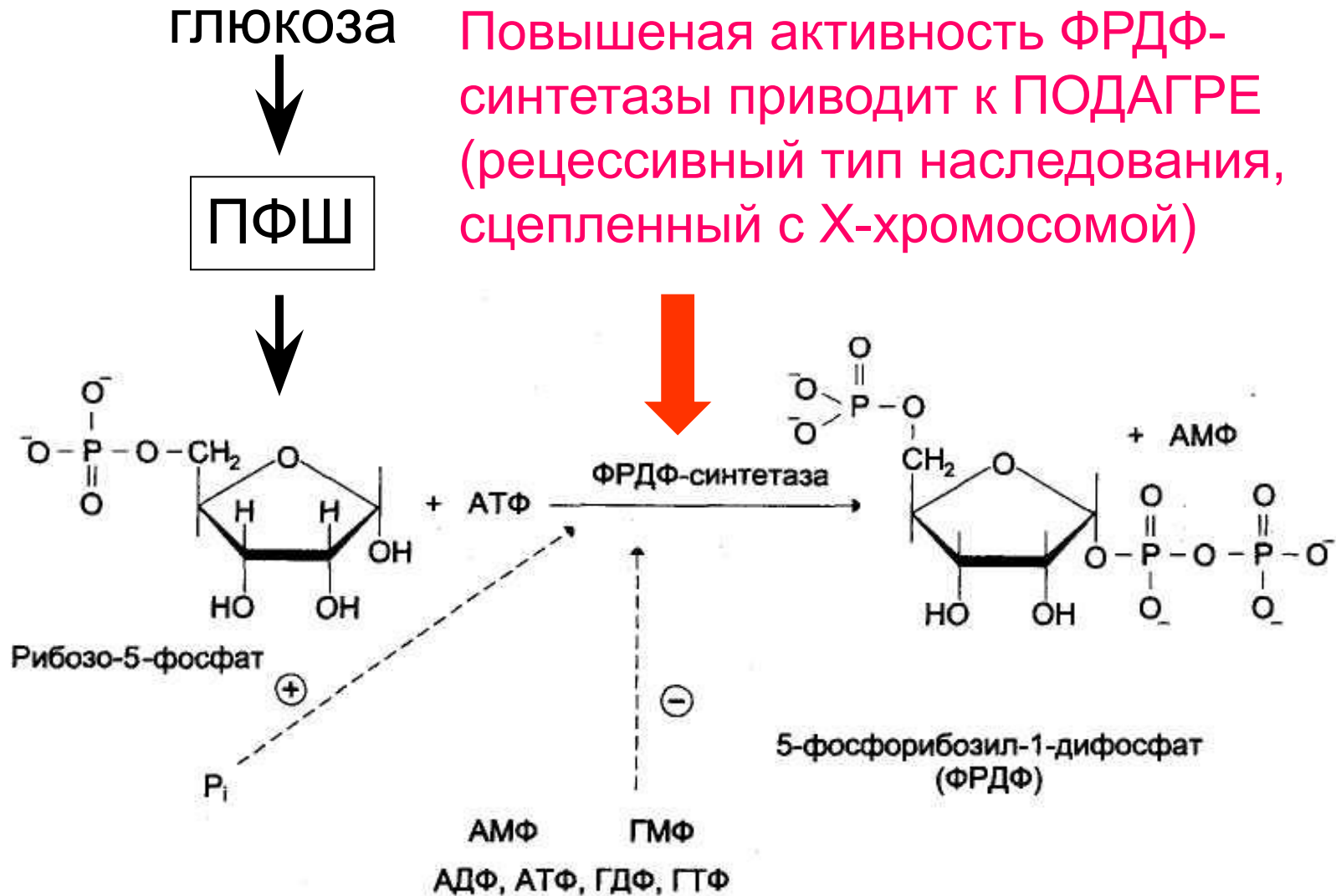
- ингибирует ксантиноксидазу и останавливает катаболизм пуринов на стадии образования гипоксантина, растворимость которого почти в 10 раз выше, чем мочевой кислоты. Действие препарата на фермент объясняется тем, что сначала он, подобно гипоксанти-ну, окисляется в гидроксипуринол, но при этом остаётся прочно связанным с активным центром фермента, вызывая его инактивацию;
- с другой стороны, будучи псевдосубстратом, аллопуринол может превращаться в нуклеотид по "запасному" пути и ингибировать ФРДФ синтетазу и амидофосфорибозилтрансферазу, вызывая торможение синтеза пуринов *de novo*.

Катаболизм пиримидиновых нуклеотидов

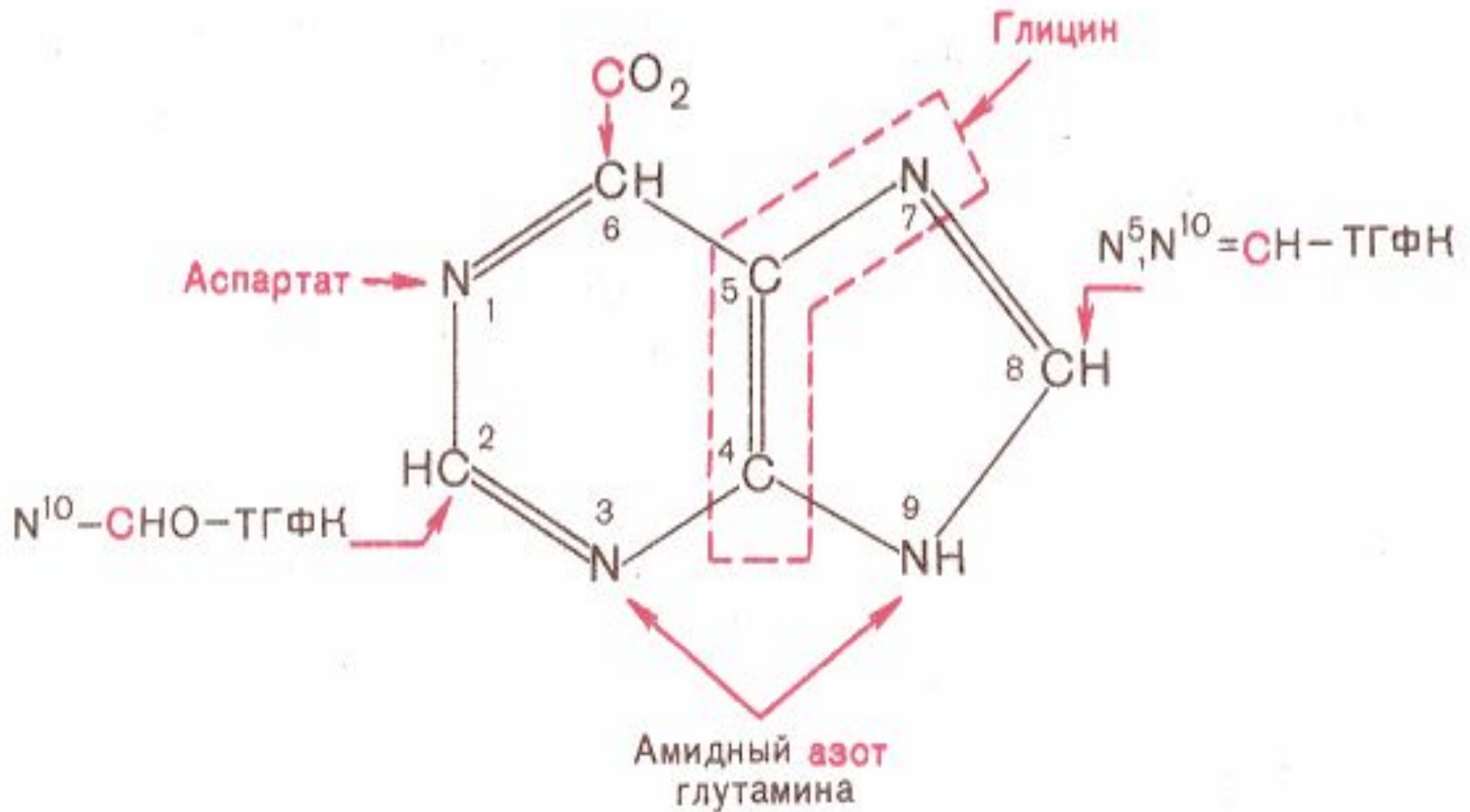


Синтез пуринов de novo

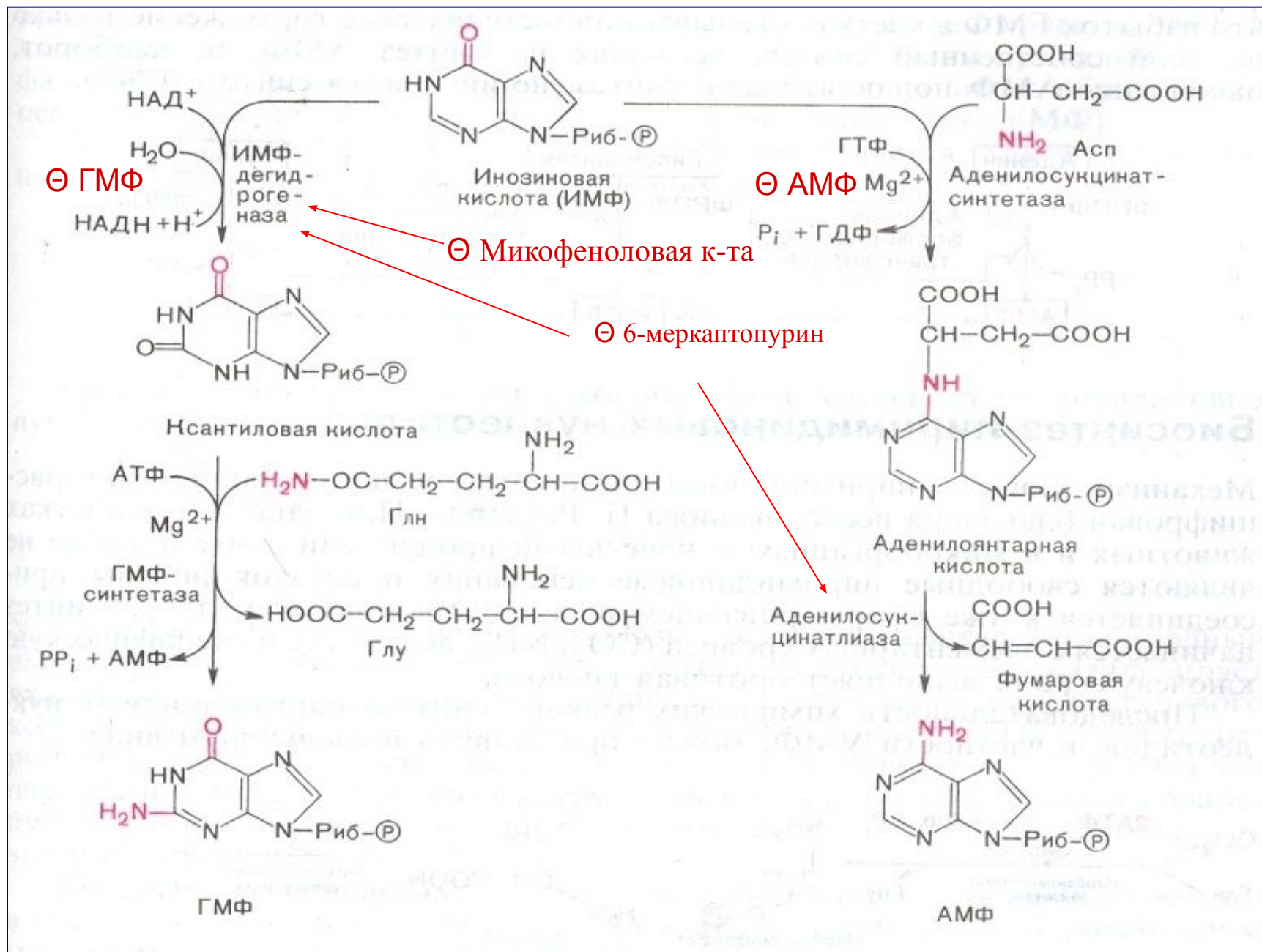
1. Образование 5-фосфорибозил-1-дифосфата



Синтез пуринового цикла



Биосинтез пуриновых нуклеотидов (АМФ и ГМФ)

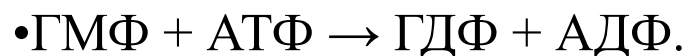


Образование нуклеозид- ди- и трифосфатов

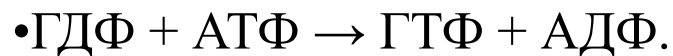
Образование АТФ и ГТФ происходит под действием группы ферментов – киназ класса трансфераз. АМФ и ГМФ превращаются в нуклеозиддифосфаты (НДФ) с помощью специфичных к азотистому основанию нуклеозидмонофосфаткиназ (НМФ-киназ) и АТФ. Так, аденилаткиназа катализирует реакцию:



а гуанилаткиназа:



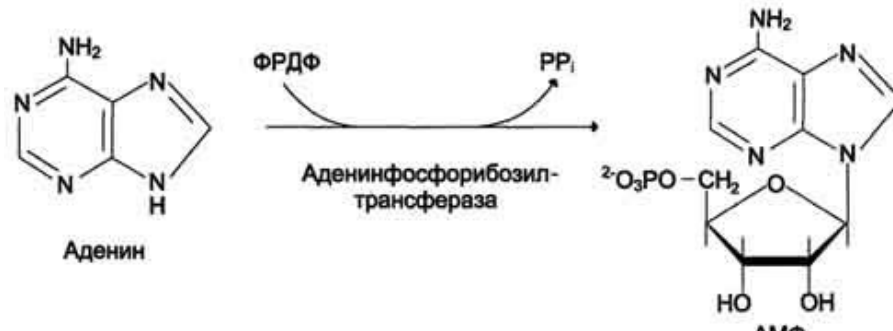
Взаимопревращения нуклеозиддифосфатов и нуклеозидтрифосфатов осуществляет нуклеозид-дифосфаткиназа. Этот фермент в отличие от НМФ-киназ обладает широкой субстратной специфичностью и, в частности, может катализировать реакцию:



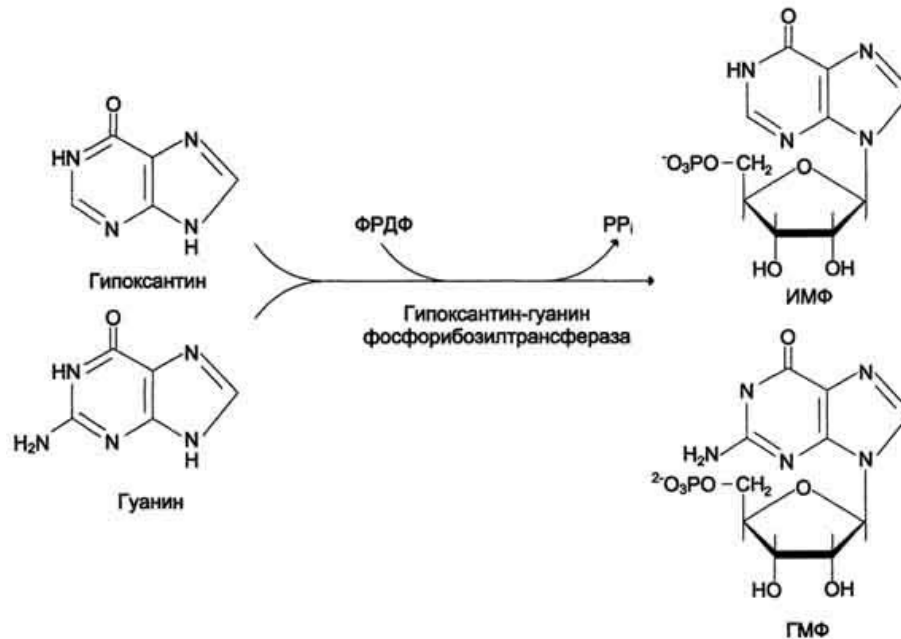
Превращение АДФ в АТФ происходит, в основном, за счёт окислительного фосфорилирования или в реакциях субстратного фосфорилирования гликолиза или цитратного цикла.

"Запасные" пути синтеза пуриновых нуклеотидов (реутилизация азотистых оснований и нуклеозидов)

Аденинфосфорибозилтрансфераза, ответственная за образование АМФ



Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, катализирует образование ИМФ и ГМФ из гипоксантина и гуанина



Недостаточность ферментов "запасных путей" синтеза пуриновых нуклеотидов. Синдром Лёша-Нихена

В ряде случаев причиной гиперурикемии, избыточной экскреции пуринов с мочой и подагры являются нарушения в работе ферментов "пути спасения" пуриновых оснований.

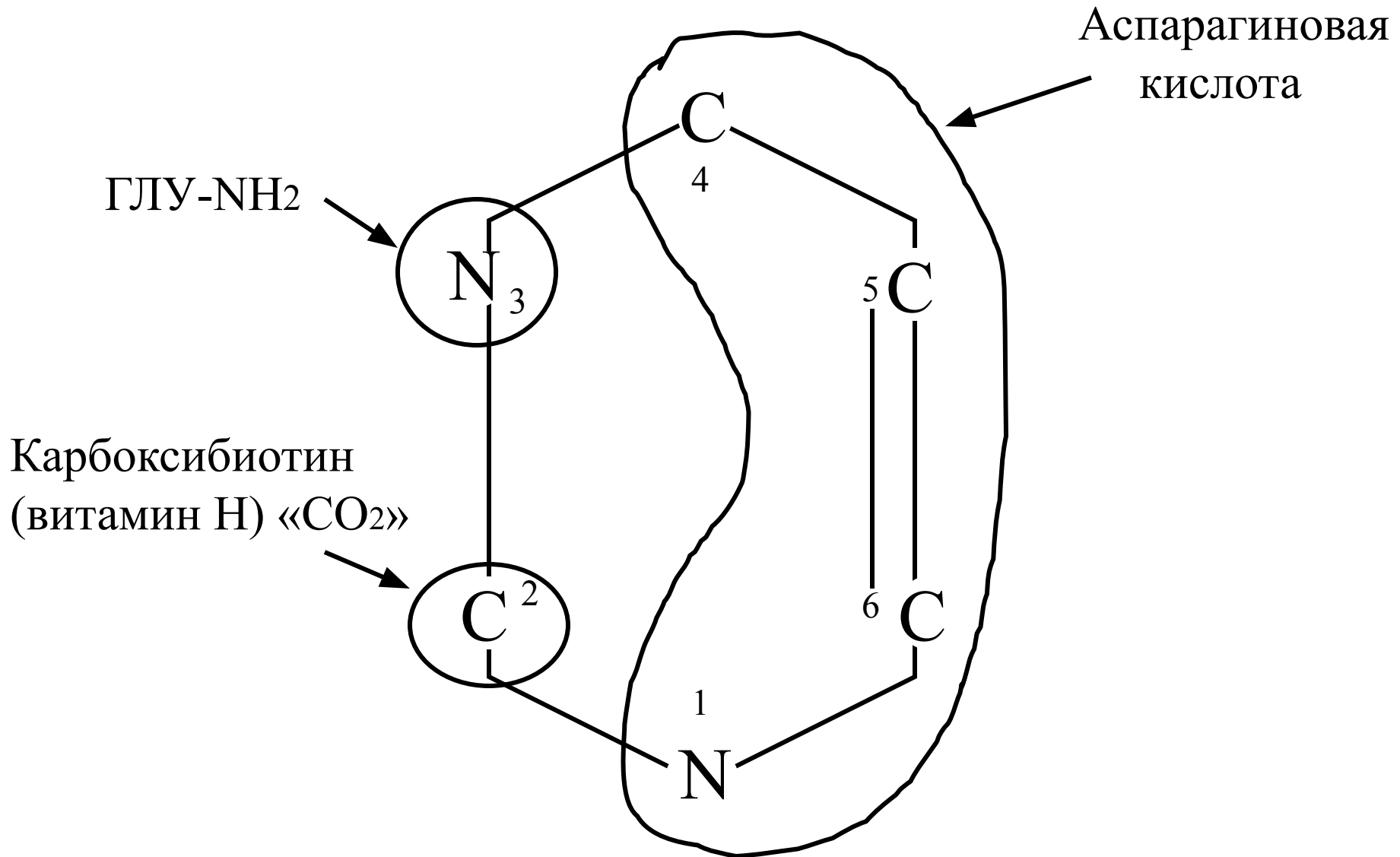
Синдром Лёша-Нихена - тяжёлая форма гиперурикемии, которая наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, и проявляется только у мальчиков.

Болезнь вызвана полным отсутствием активности гипоксантин-гуанинфоефорибозилтрансферазы и сопровождается гиперурикемией с содержанием мочевой кислоты от 9 до 12 мг/дл, что превышает растворимость уратов при нормальном рН плазмы. Экскреция мочевой кислоты у больных с синдромом Лёша-Нихена превышает 600 мг/сут и требует для выведения этого количества продукта не менее 2700 мл мочи.

У детей с данной патологией в раннем возрасте появляются тофусы, уратные камни в мочевыводящих путях и серьёзные неврологические отклонения, сопровождающиеся нарушением речи, церебральными параличами, снижением интеллекта, склонностью к нанесению себе увечий (укусы губ, языка, пальцев).

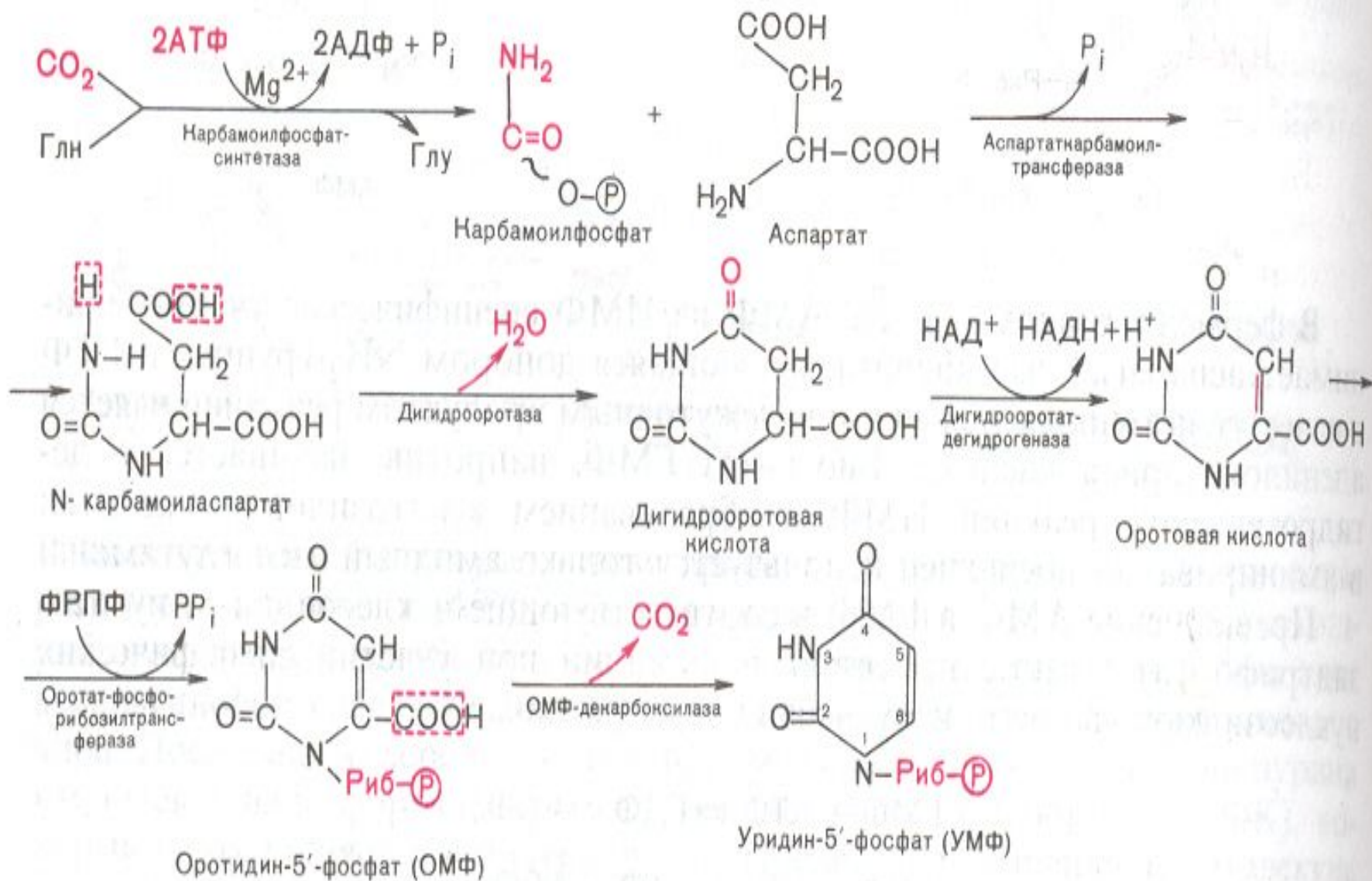
В первые месяцы жизни неврологические расстройства не обнаруживаются, но на пелёнках отмечают розовые и оранжевые пятна, вызванные присутствием в моче кристаллов мочевой кислоты. При отсутствии лечения больные погибают в возрасте до 10 лет из-за нарушения функции почек.

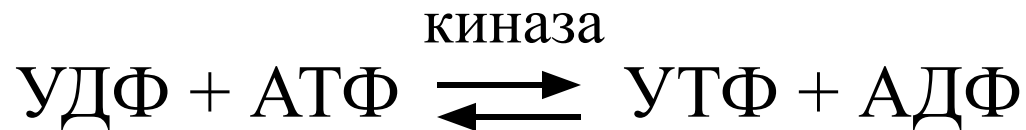
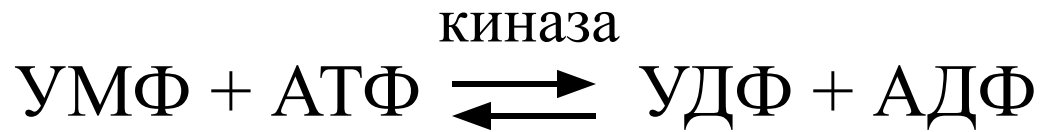
Синтез пиримидиновых нуклеотидов (схема).



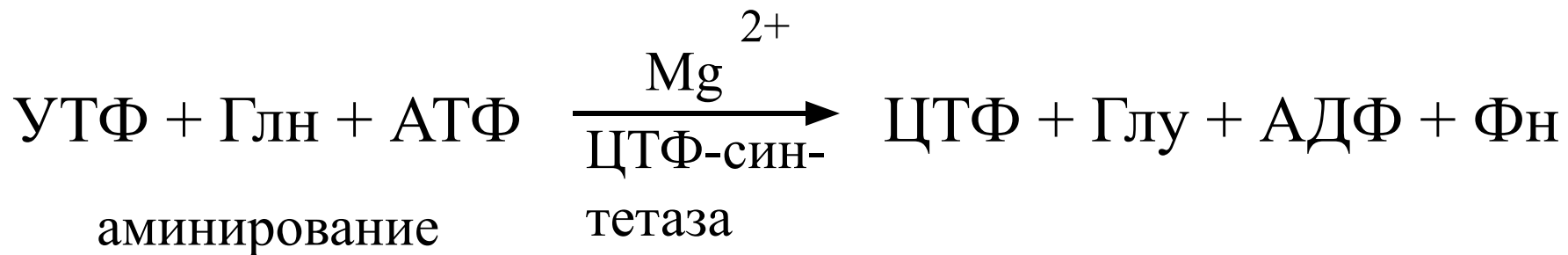
ФРДВ—источник рибозо-5-фосфата на заключительном этапе синтеза

БИОСИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

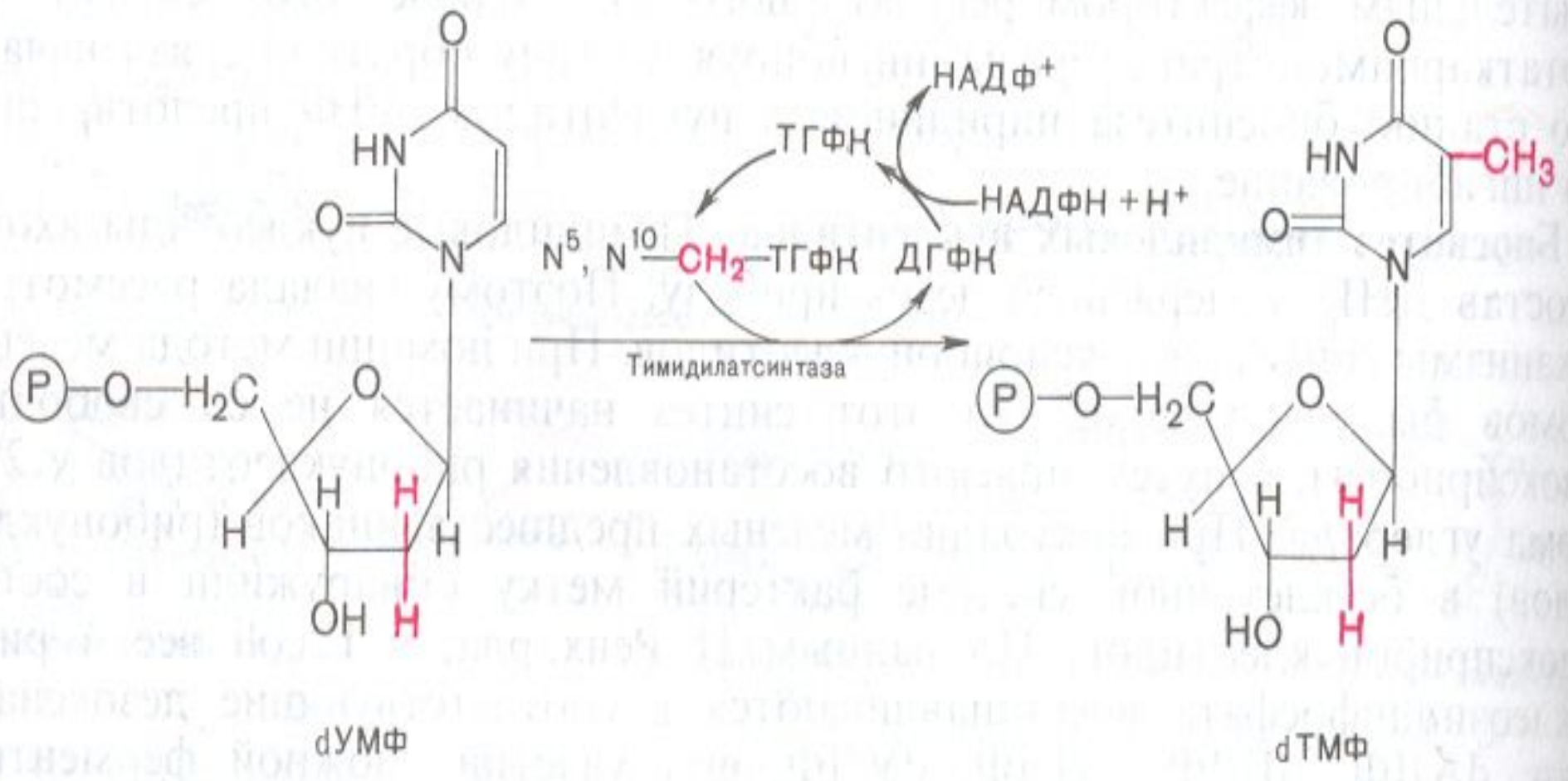




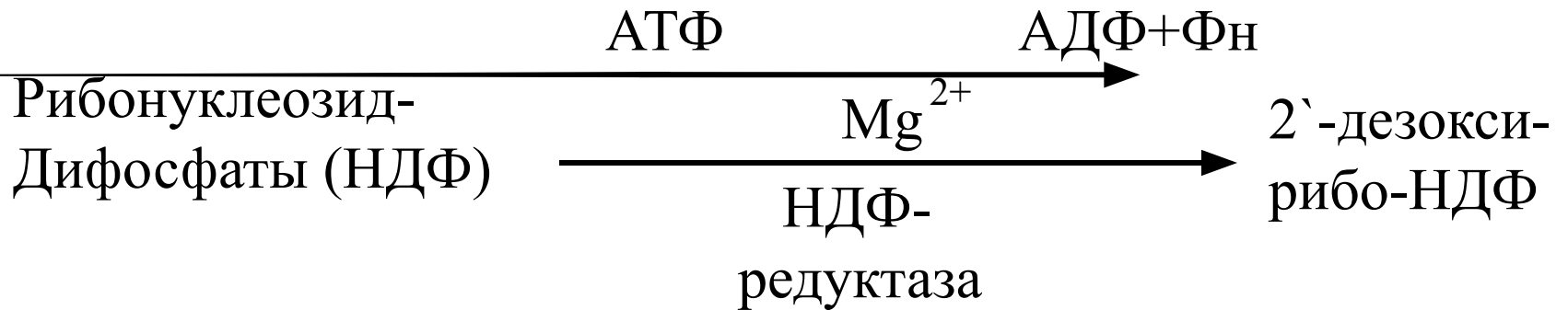
Синтез цитидиловых нуклеотидов.



Превращение дУМФ в дТМФ



Превращение рибонуклеозидов в дезоксирибонуклеозиды



Восстановленный тиоредоксин

Окисленный тиоредоксин

(белковый кофактор) донор электронов



тиоредоксин

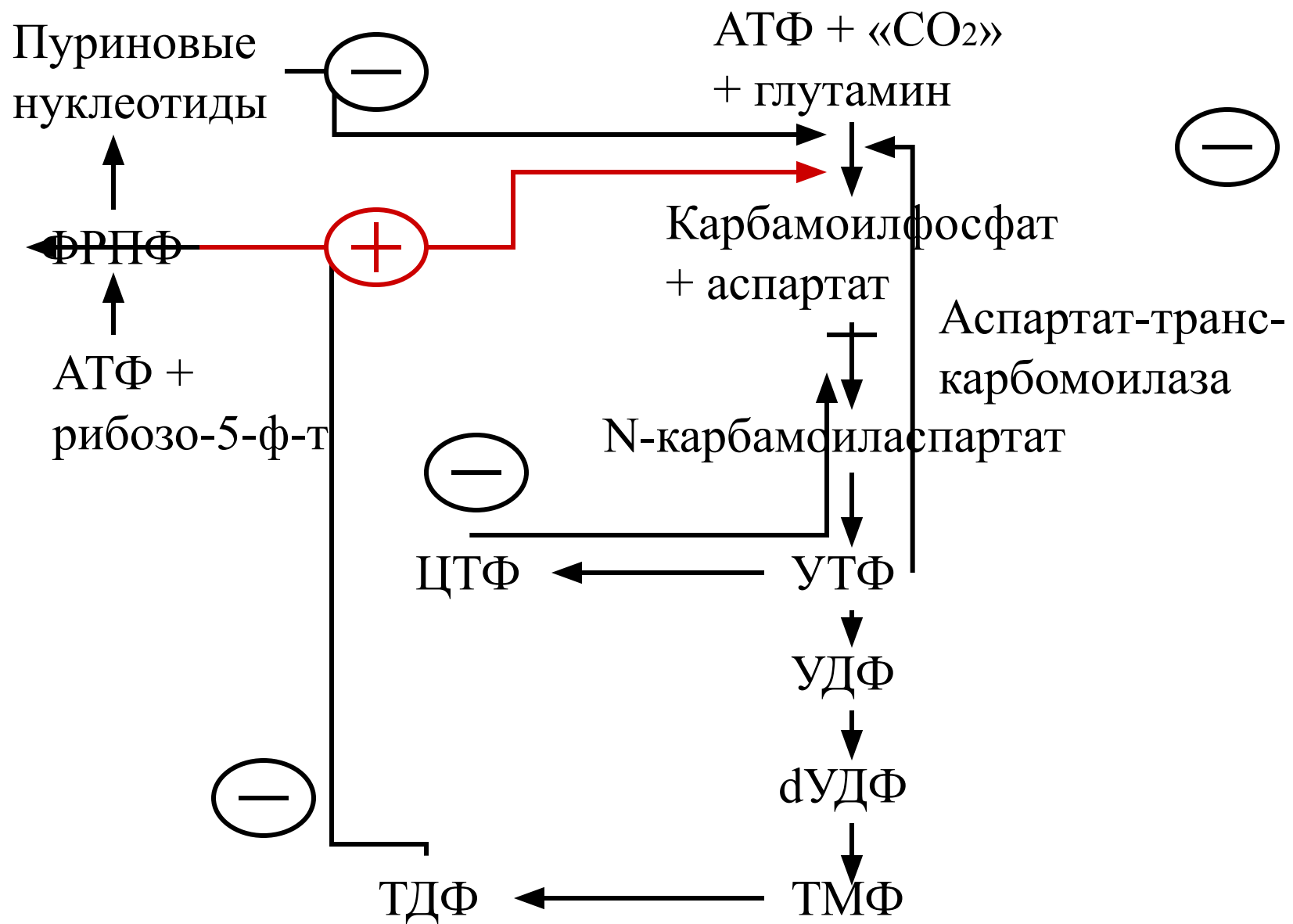
редуктаза

(флавопротеин)



Эта сложная ферментативная система функционирует в клетке только в период активного синтеза ДНК и деления.

Регуляция биосинтеза пиримидинов



Спасибо за внимание!