

ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ

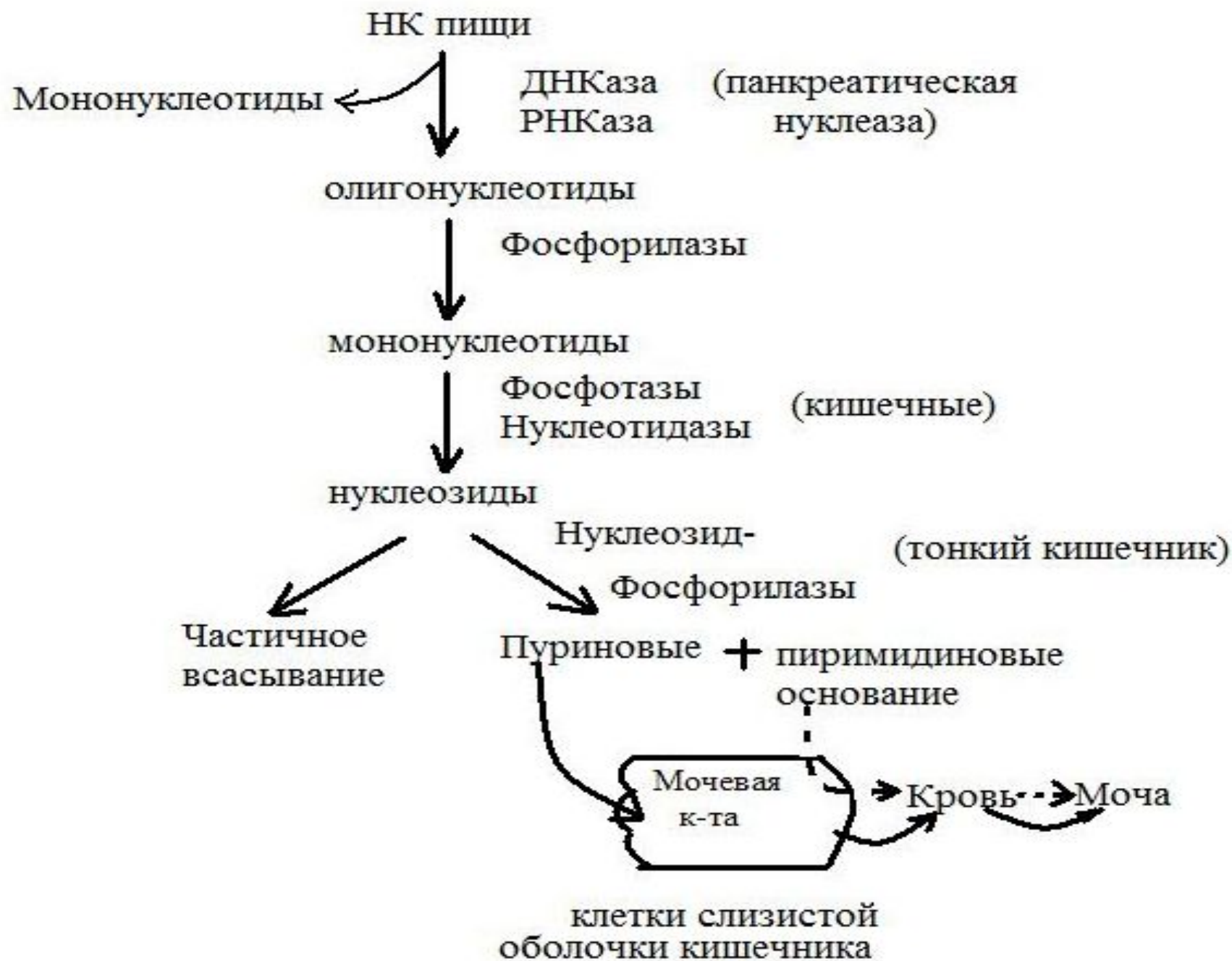
Функции нуклеотидов

- -Хранение и передача наследственной информации.(ДНК и РНК)
- -Участие в реакциях запасания и использования энергии. (АТФ и другие нуклеотиды)
- - Участвует в образовании активных форм сахаров, азотистых оснований, сульфатов и метионина. (ФАФС, SAM....)
- -Участке в синтезе и нуклеотидных коферментов. (ФАД, НАД)
- - Участвует в трансдукции сигналов в клетку, являясь вторичными действиями на клетку гормонов, факторов роста, нейромедиаторов и других регуляторных молекул.(цАМФ, цГМФ)

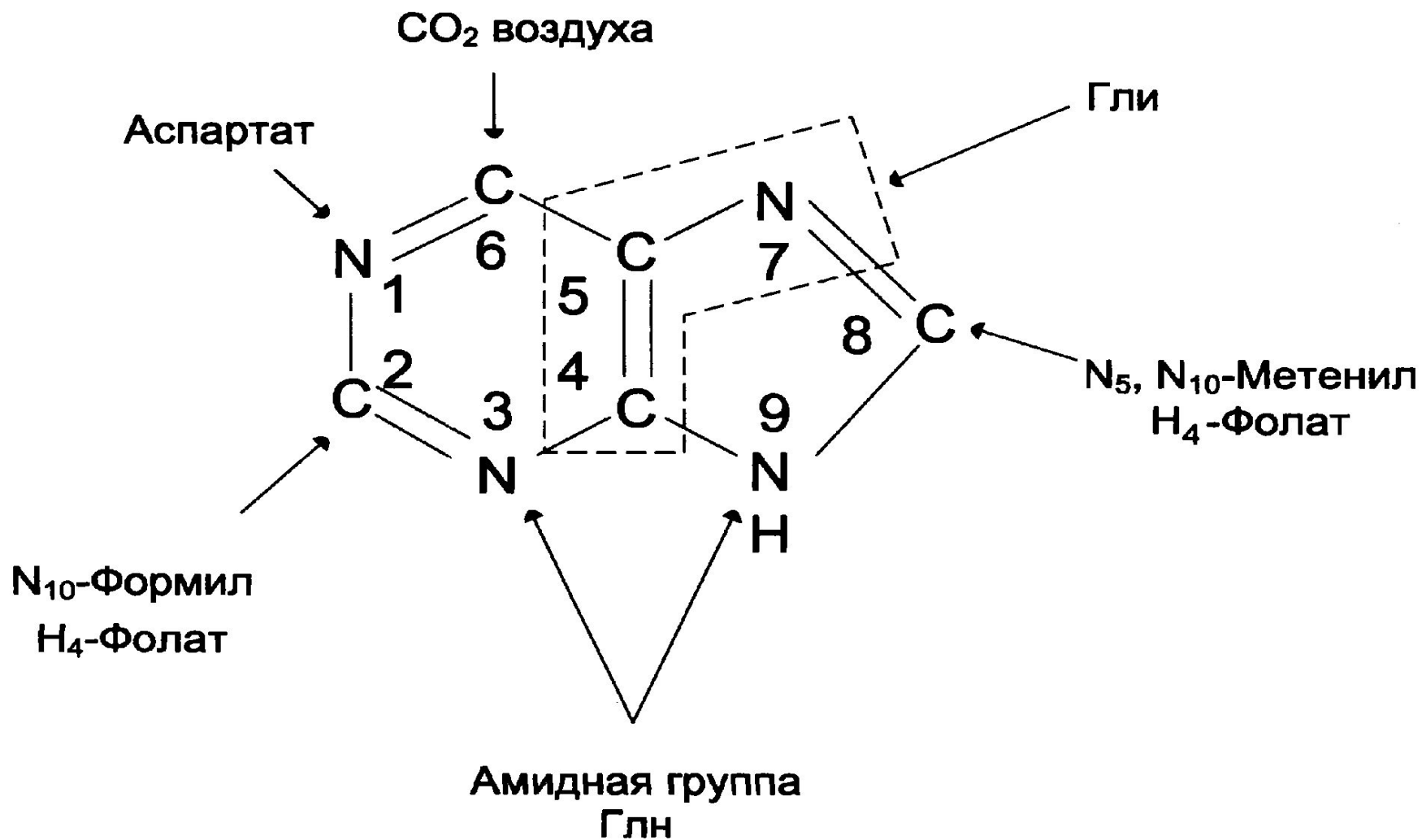
Переваривание нуклеиновых кислот пищи в желудочно-кишечном тракте

- Переваривание нуклеиновых кислот (в пище содержатся в составе нуклеопротеидов) .
Пищевые нуклеопротеиды, попадая в организм человека, в желудке отщепляют белковый компонент и денатурируют под действием HCl желудочного сока.
- Переваривание в двенадцатиперстной кишке проходит под действием ферментов-панкреатических нуклеаз.
- В расщеплении нуклеиновых кислот принимает участие ДНК-аза и РНК-аза панкреатического сока.
- Олигонуклеотиды под действием фосфодиэстераз панкреатической железы расщепляются до смеси

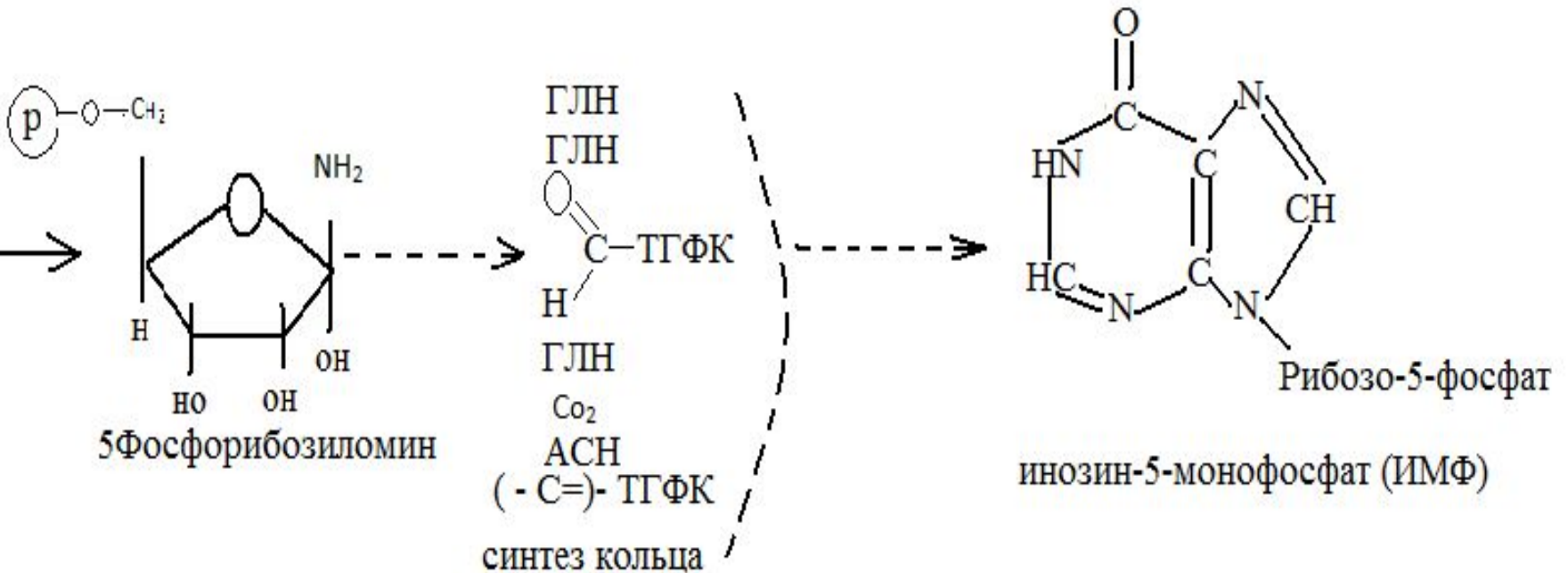
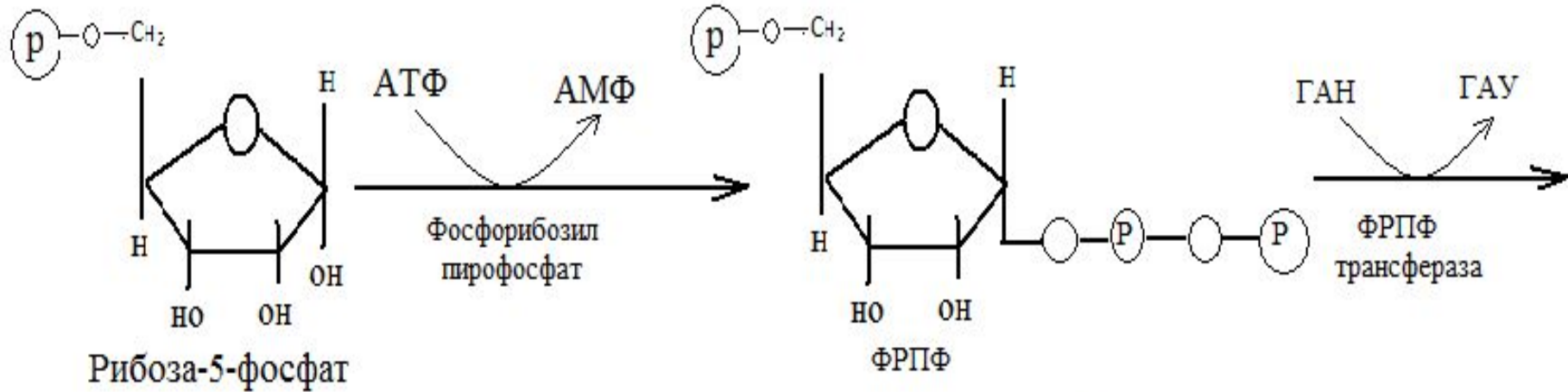
- Нуклеотидазы и неспецифические фосфатазы гидролитически отщепляют фосфатный остаток нуклеотидов и превращают их в нуклеозиды.
- Нуклеозиды, которые либо всасываются клетками тонкого кишечника, либо расщепляются нуклеозидфосфорилазами кишечника с образованием рибозо- или дезоксирибозо-1-фосфата, пуриновых и пиримидиновых оснований.
- В энтероцитах высокая активность ксантиноксидазы – фермента, который большую часть пуринов, поступающих в клетки, превращает в мочевую кислоту, удаляющуюся с мочой.
- В различных клетках организма синтезируется до 90% пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов из простых предшественников *de novo*.



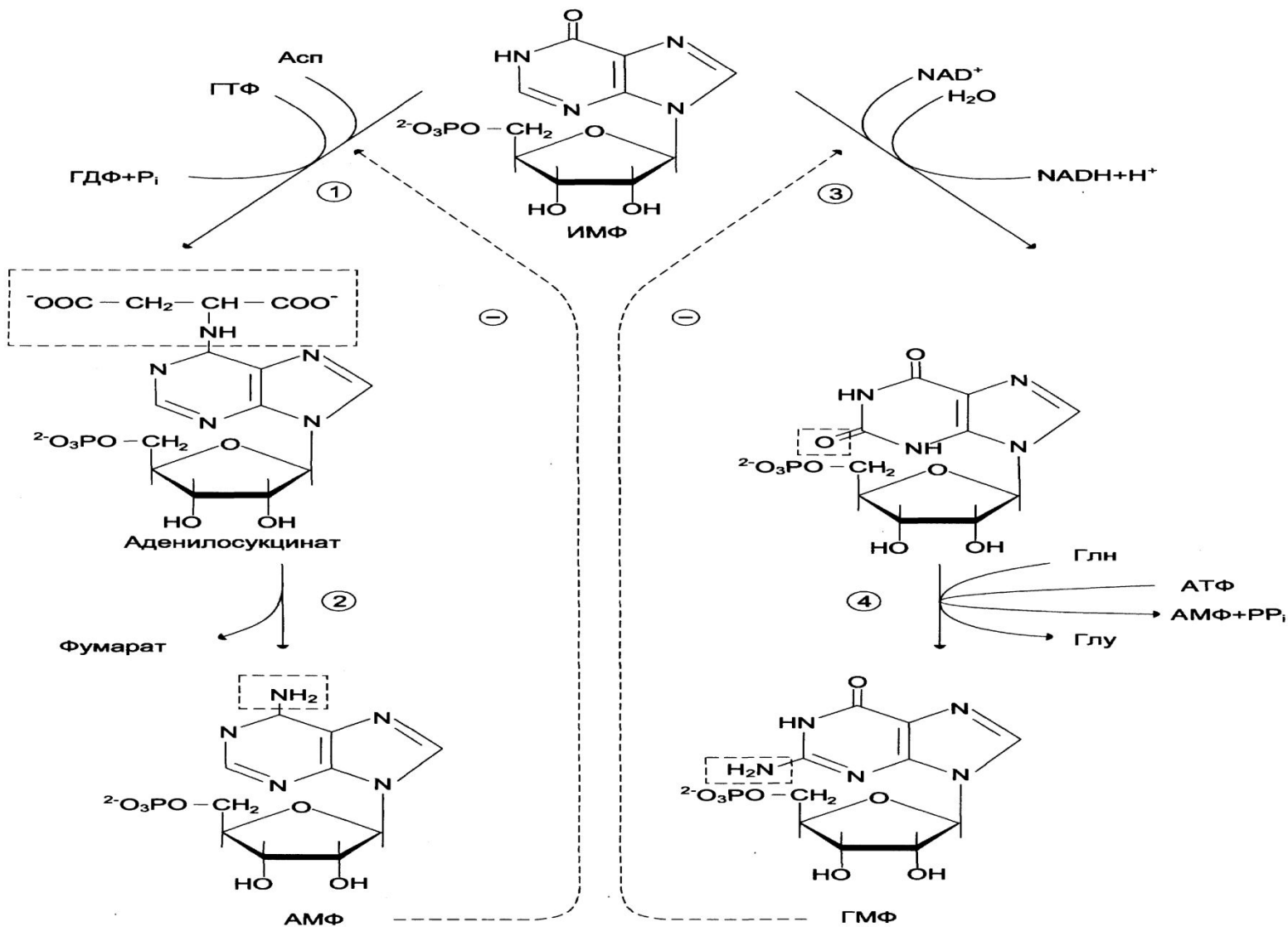
Происхождение атомов С и N в пуриновом кольце.



Синтез пуриновых нуклеотидов de novo:

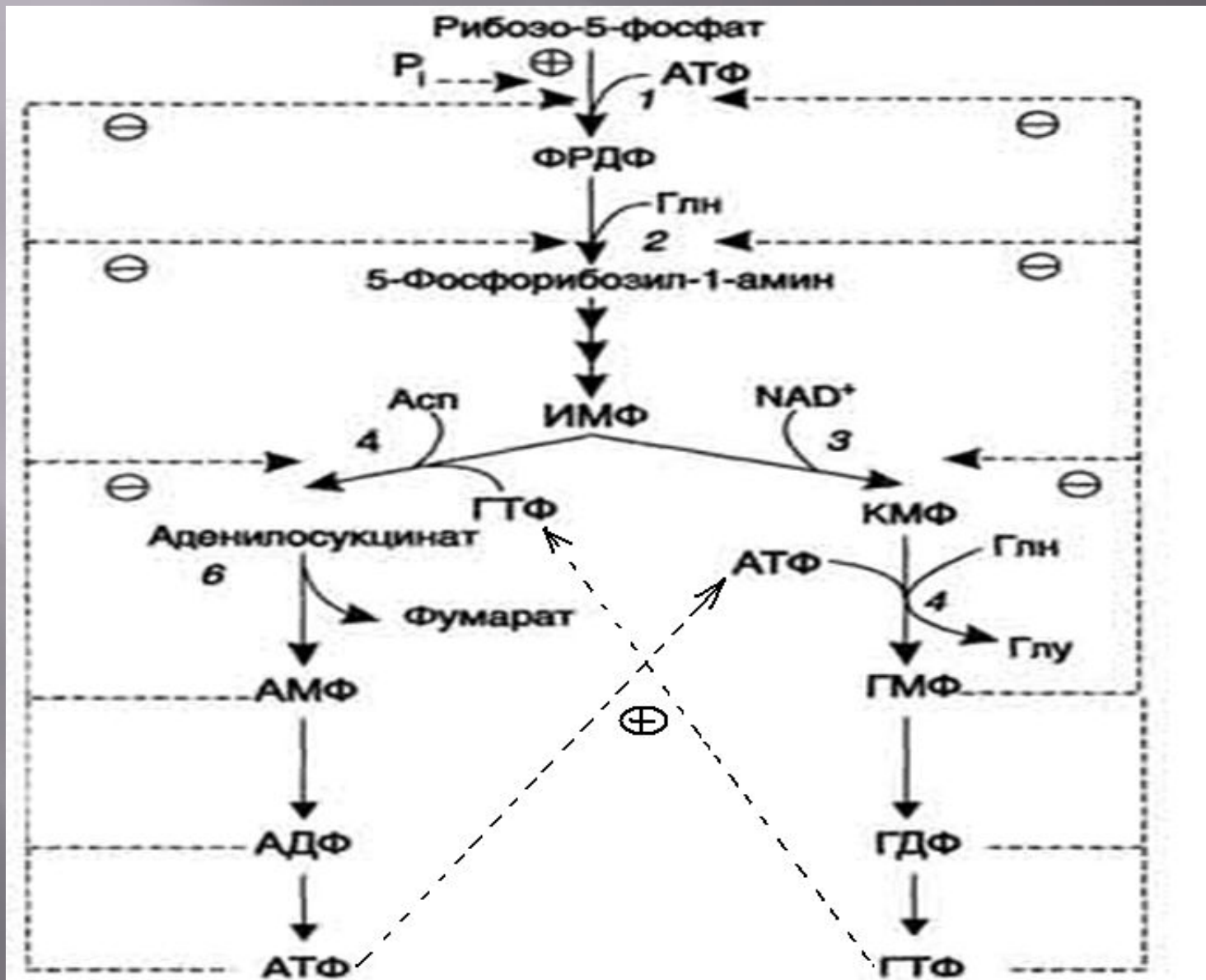


Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ



1-аденилосукцинатсинтетатаза; 2-аденилосукциназа; 3-ИМФ-дегидрогеназа; 4-ГМФ-синтетатаза;

Схема регуляции синтеза пуриновых нуклеотидов



«Путь спасения»

1. Аденинфосфорибозилтрансфераза



2. Гипоксантингуанинфосфорибозил
трансфераза



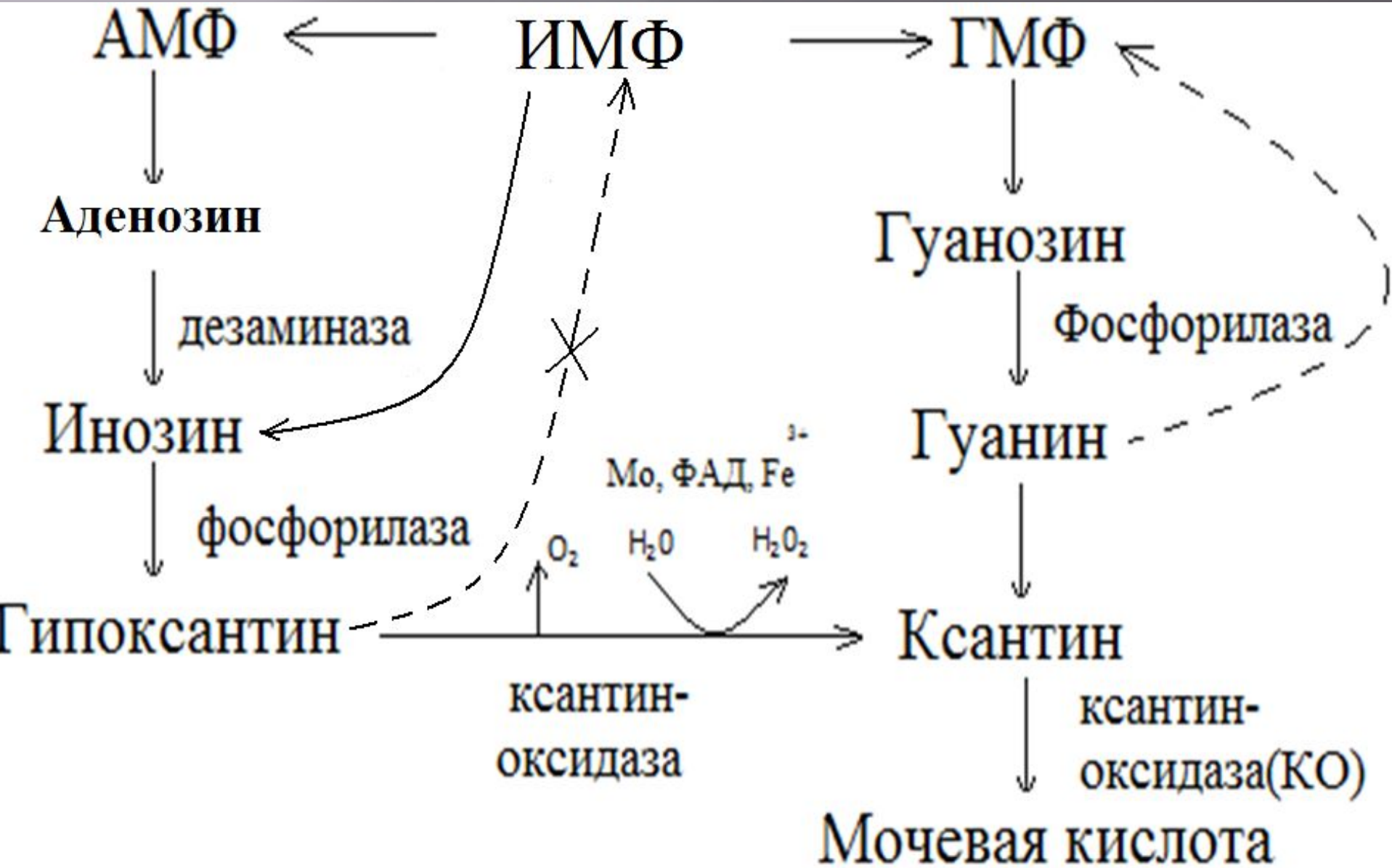
3. Аденозинкиназа

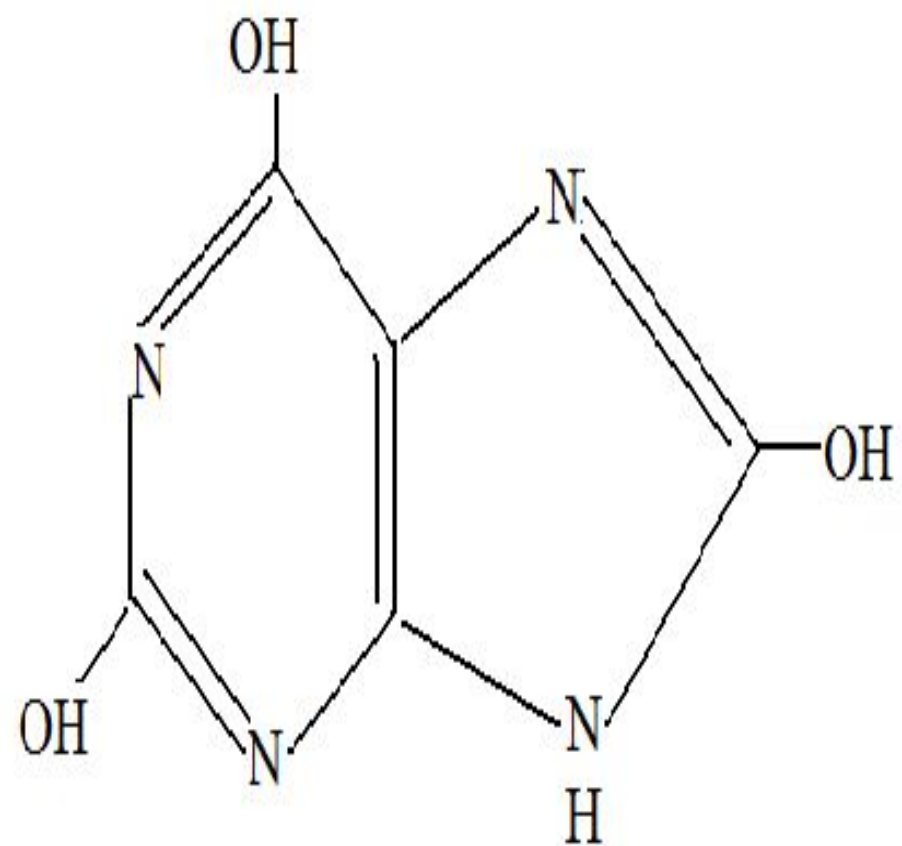
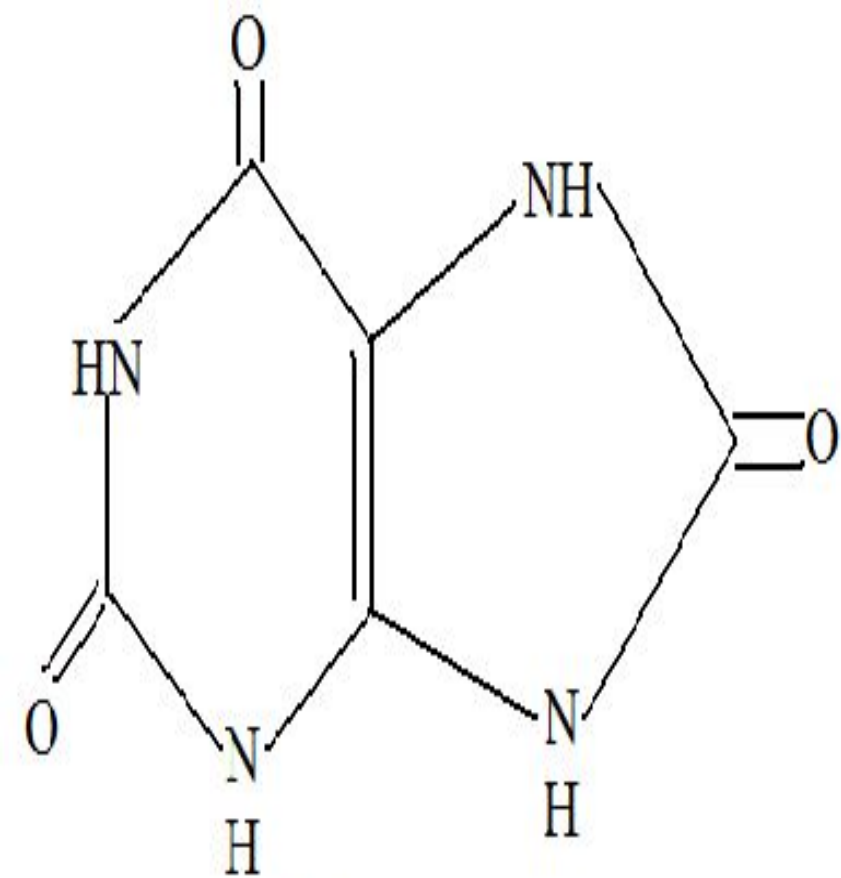


Распад пуриновых нуклеотидов.

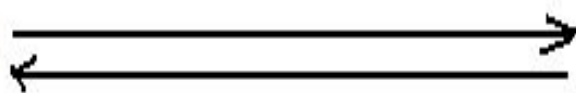
- У человека основной продукт катаболизма пуриновых нуклеотидов – мочевая кислота.
- Ксантиноксидаза – она окисляет пурины молекулярным кислородом с образованием пероксида водорода. Фермент обнаруживается только в печени и кишечнике.
- У всех млекопитающих, кроме приматов и человека, имеется фермент уриказа, расщепляющий мочевую кислоту с образованием аллантиина, хорошо растворимого в воде.
- В сыворотке крови содержание мочевой кислоты составляет 0,15 – 0,47 ммоль/л или 3-7 мг/дл

Схема образования мочевой кислоты





Кетоформа



Енольная

Гиперурикемия

- Когда в плазме крови концентрация мочевой кислоты превышает норму, то возникает гиперурикемия. В ряде случаев причиной этой болезни, т.е. избыточной экскреции пуринов с мочой являются нарушения в работе ферментов «пути спасения» пуриновых оснований.

Причины гиперурикемии (генетические дефекты):

- активности ГГФТ (гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза)
 - активности ФРПФ –синтетазы (фосфорибозилпирофосфат)
 - недостаток глюкозо-6-фосфатазы
 - активности глутатионредуктазы
- Вследствии гиперурикемии может развиваться подагра.

Подагра

- Подагра – заболевание, при котором кристаллы мочевой кислоты и уратов откладываются в суставных хрящах, синовиальной оболочке, подкожной клетчатке с образованием подагрических узлов, или тофусов. К характерным признакам подагры относятся повторяющиеся приступы острого воспаления суставов-острого подагрического артрита.
- Подагра – распространенное заболевание, в разных странах ею страдают от 0,3 до 1,7 % населения . Мужчины болеют в 20 раз чаще, чем женщины. Данное заболевание генетически детерминировано и носит семейный характер.

Синдром Лёша-Нихена:

- Синдром Лёша-Нихена-тяжелая форма гиперурикемии, которая наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, и проявляется только у мальчиков.
- У детей с данной патологией в раннем возрасте появляются тофусы, уратные камни в мочевыводящих путях и серьезные неврологические отклонения.
- При отсутствии лечения больные погибают в возрасте до 10 лет из-за нарушения функции почек.

Нарушения обмена пуринов: гиперурикемия, подагра, синдром Лёша-Нихена

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ:

- 1) Избыточный синтез пуриновых нуклеотидов
(нечувствительность ферментов к регуляторам)
- 2) Снижение активности ферментов реутилизации пуринов
- 3) Патология почек

Дефекты в работе ферментов обмена пуриноклеотидов:

Дефектный фермент	Характер дефекта	Клинические проявления	Заболевание
ФРДФ синтетаза	Суперактивация и V_{max} Устойчивость к Ретроингибированию Снижение K_m для рибозо-5-фосфата	Гиперурикемия, повышенная экскреция уратов с мочой, подагрический артрит	Подагра
Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза	Частичная потеря активности Полная потеря активности	Те же Гиперурикемия, нефропатия, артрит, неврологические и психические отклонения	Подагра Синдром Лёша-Нихена
Аденинфосфорибозилтрансфераза	Полная потеря активности	Образование камней 2,8 – дигидроксиаденина	Почечно-каменная болезнь





Лечение подагры

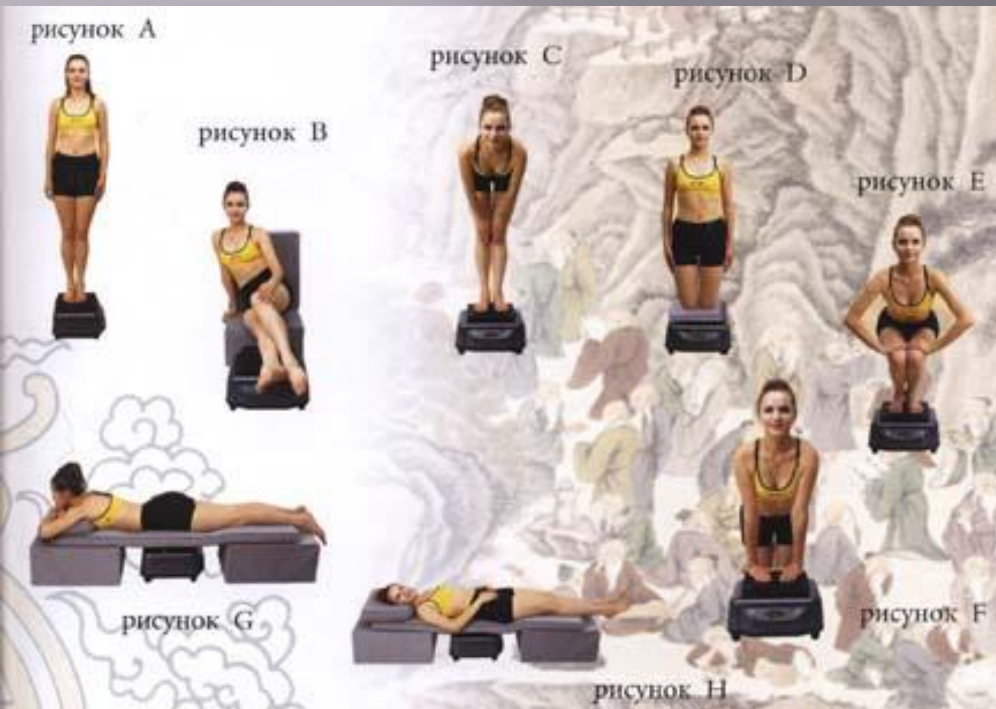


Применяются хирургические методы удаления отложений мочевой кислоты в мягких тканях

Лечение подагры лекарственное: противовоспалительными средствами и средствами, тормозящими образование мочевой кислоты. Кроме того, врач может выписать кортикостероидные гормоны, изменяющие кислотность мочи и снижающие вероятность образования камней в почках.



Профилактика подагры





Синдром Лёша-Нихена

Гиперурикемия



Лечение: аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы

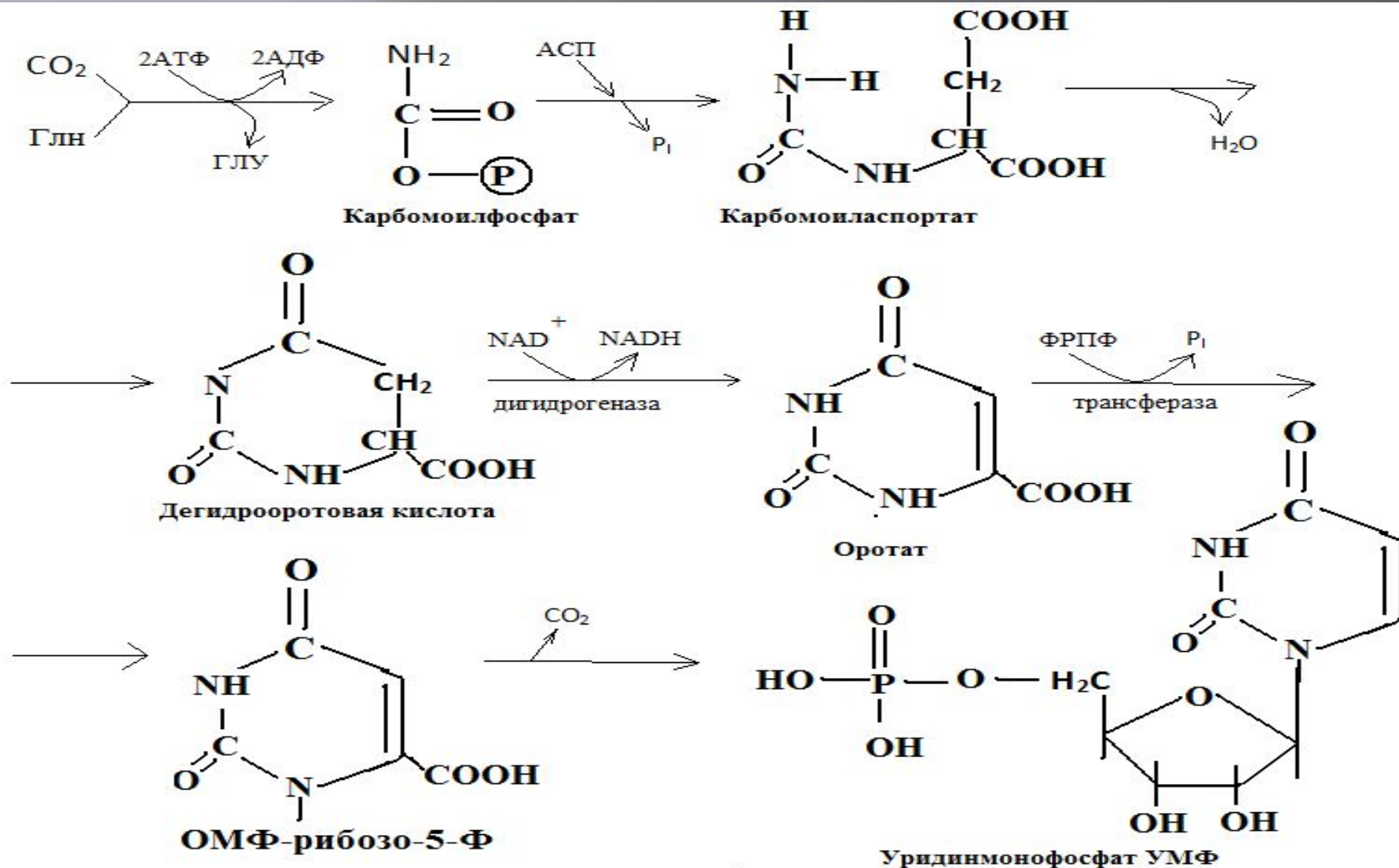
- ▣ Историческая справка. Открытие аллопуринола Хитчингсом, Элион . Изначально он был синтезирован как противоопухолевый препарат (антиметаболит), но оказался неактивным. Однако выяснилось, что аллопуринол служит субстратом и ингибитором ксантиноксидазы, благодаря чему тормозит инактивацию меркаптопурина и снижает концентрацию мочевой кислоты в плазме и ее выведение с мочой. Вскоре клинические испытания показали эффективность аллопуринола при подагре.



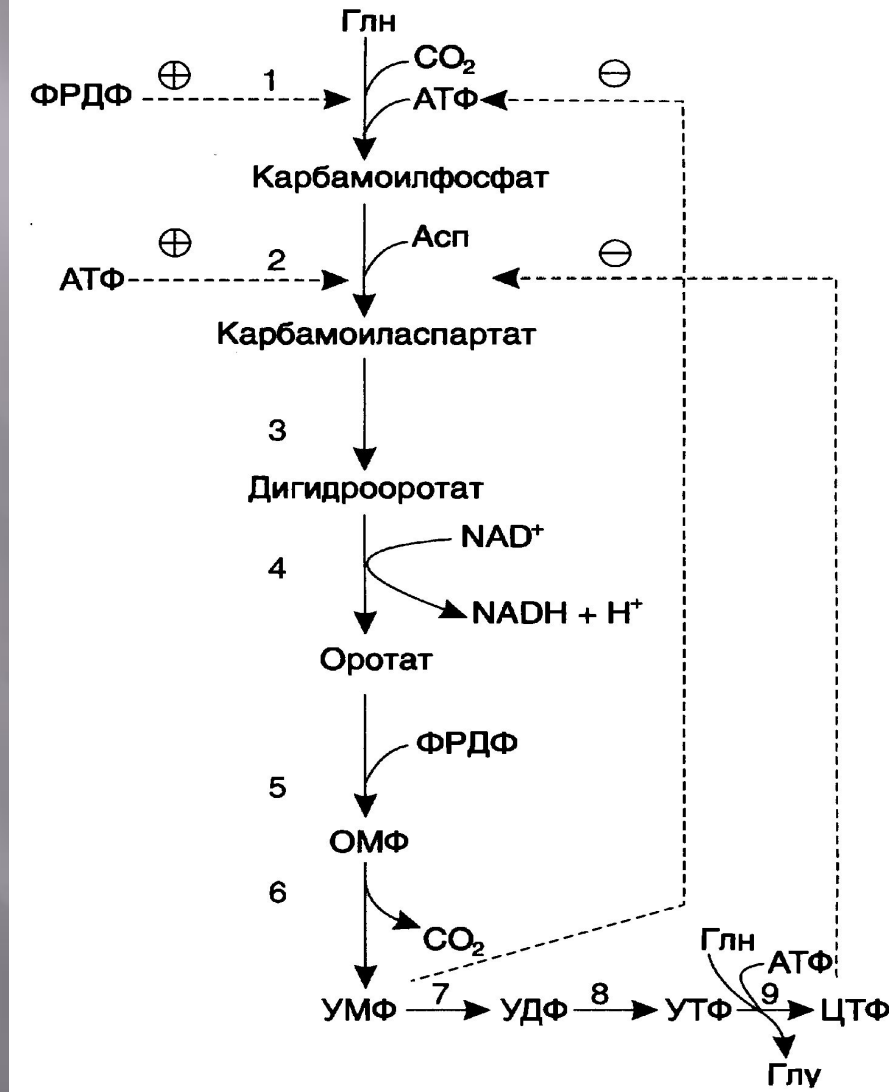
Ксантинурия.

- ▣ Ксантинурия – наследственная болезнь, обусловленная недостаточностью фермента ксантиноксидазы и характеризующаяся нарушением пуринового обмена; Проявляется болями в поясничной области, повышением содержания ксантина в плазме крови и моче.

Синтез пиримидиновых нуклеотидов:



Регуляция:



КАД-фермент катализирует реакции 1,2,3; дигидрооротатдегидрогеназа-реакцию 4; УМФ-синтетаза-реакции 5 и 6; НМФ-киназа-реакцию 7; НДФ-киназа-реакцию 8; ЦТФ-синтетаза-реакцию 9;

КАД-фермент:

1. Карбомилфосфатсинтетаза

2. Аспартаттранскарбамоилаза

3. Дигидрооротаза

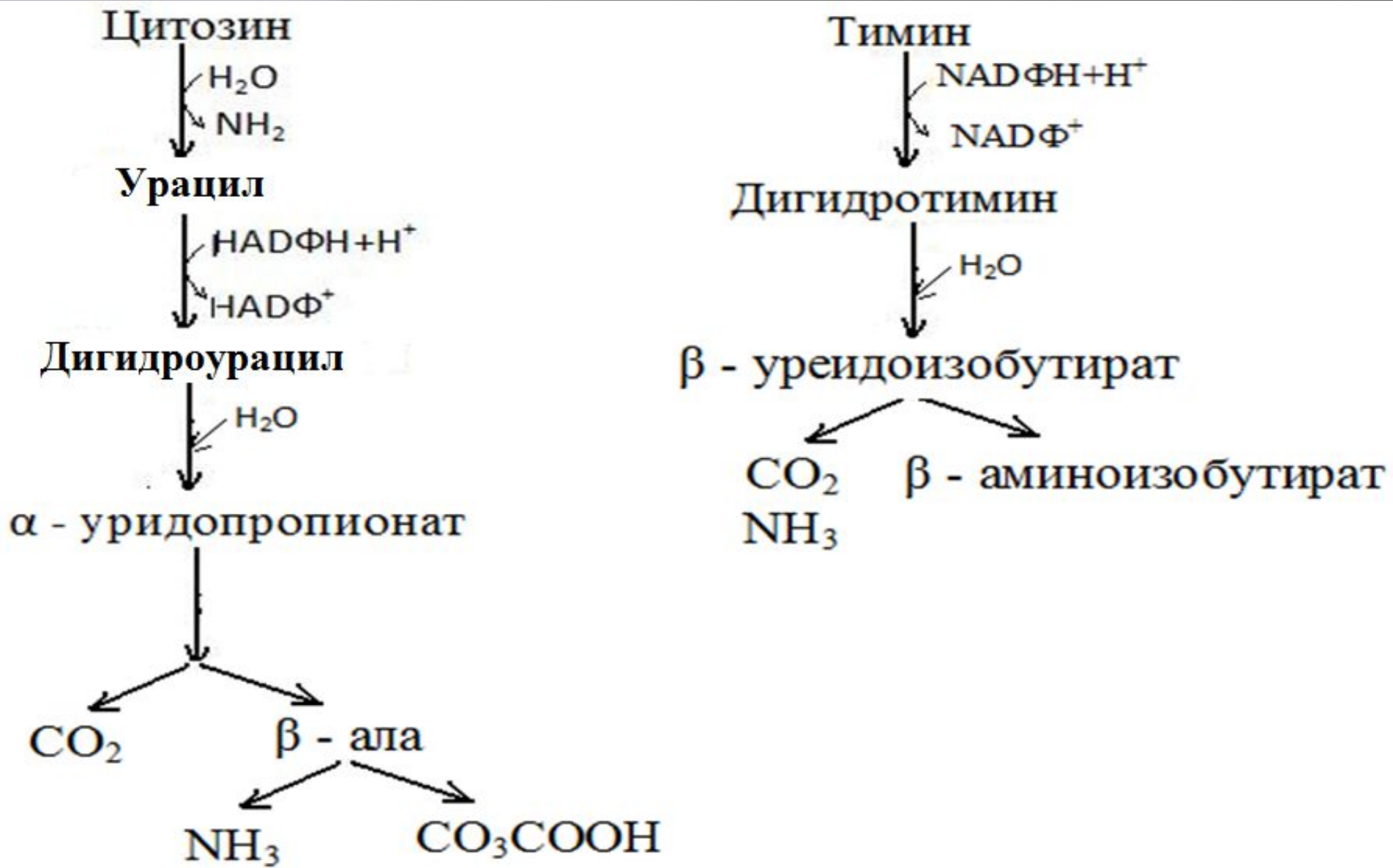
4. Дигидрооротатдегидрогеназа

УМФ синтетаза:

5. Оротатфосфорибозилтрансфераза

6. ОМФ- декарбоксилаза

Катаболизм пиримидиновых оснований:

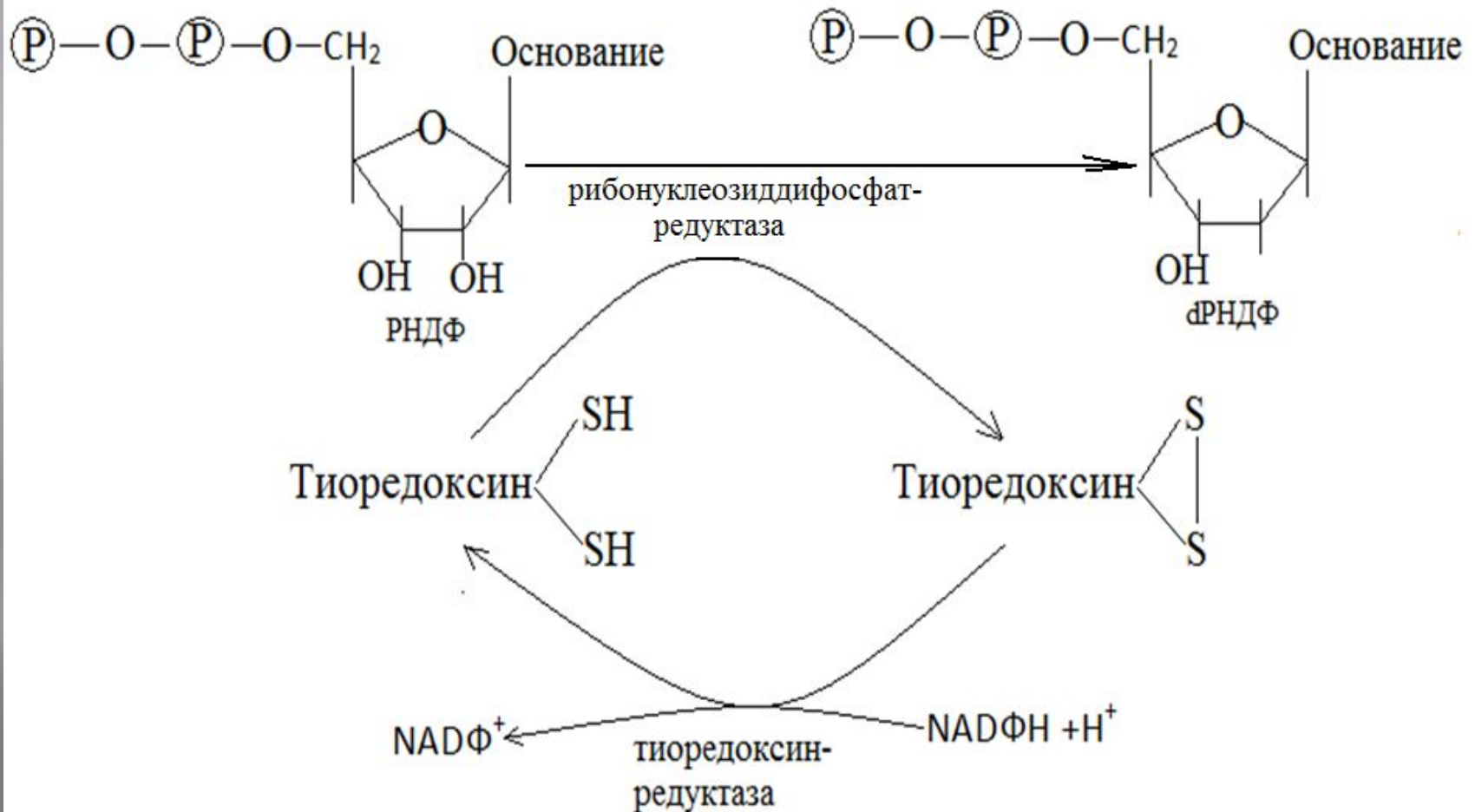


Оротацидурия.

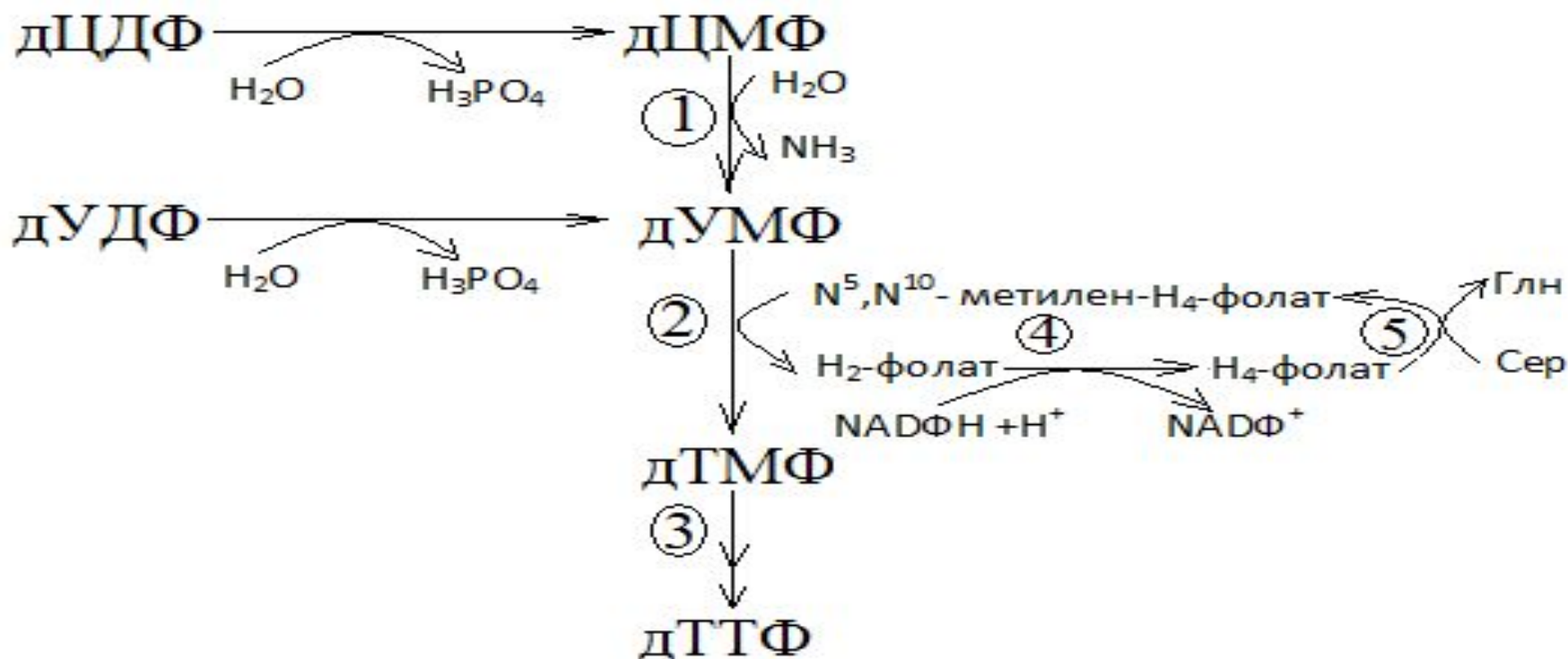
- Оротацидурия – наследственная болезнь, обусловленная недостаточностью ферментов, переводящих оротовую кислоту в цитидиловую; характеризуется тяжелой мегалобластической анемией и отложением в тканях и органах кристаллов оротовой кислоты. Выделено 2 типа оротатацидурии
 - 1 тип - недостаточность оротидин-5-фосфат пиррофосфорилазы и декарбоксиазы оротидин-5-фосфата
 - 2 тип - изолированная недостаточность декарбоксилазы оротидин-5-фосфата, активность оротидин-5-фосфат пиррофосфорилазы повышена.
- Для лечения этой болезни применяют уридин (от 0,5 до 1 г/сут), который по "запасному" пути превращается в УМФ.



Биосинтез дезоксирибонуклеотидов.



Синтез тимидиловых нуклеотидов:



1. дЦМФ дезаминаза
2. тимидилатсинтаза
3. дНМФ- и дНДФ киназы
4. дигидрофолатредуктаза
5. серингидрооксиметилтрансфераза

Противоопухолевые препараты:

- Цитозинарабинозид (или цитарабин) представляет собой соединения, в котором остаток рибозы замещён на стереоизомер - арабинозу. Оно используется в химиотерапии рака, в частности, при острой миелоцитарной лейкемии. В организме препарат может превращаться в дНТФ, ингибировать ДНК полимеразы и снижать скорость репликации.
- 5-фторурацил-мощный противоопухолевый препарат, ингибирующий репликацию ДНК.
- Метотрексат и аминоптерин- структурные аналоги фолиевой кислоты-ингибируют дигидрофолатредуктазу и таким образом нарушают синтез пуриновых нуклеотидов и превращение дУМФ в дТМФ.

АНТИВИРУСНЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

▫ Азатиопрен в организме превращается в 6 – меркаптопурин, который оказывает мощное иммуносупрессорное действие. Препарат широко используется в трансплантологии для предотвращения развития иммунологических реакций, вызывающих отторжение трансплантата.

▫ 5-йоддезоксипуридин используют в терапии кератитов и поражений роговицы глаза вирусом герпеса.

▫ Азидотимидин – мощный противовирусный препарат, применяющийся в лечении инфекций, которые сопровождают приобретенные формы иммунодефицита.