

# ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ

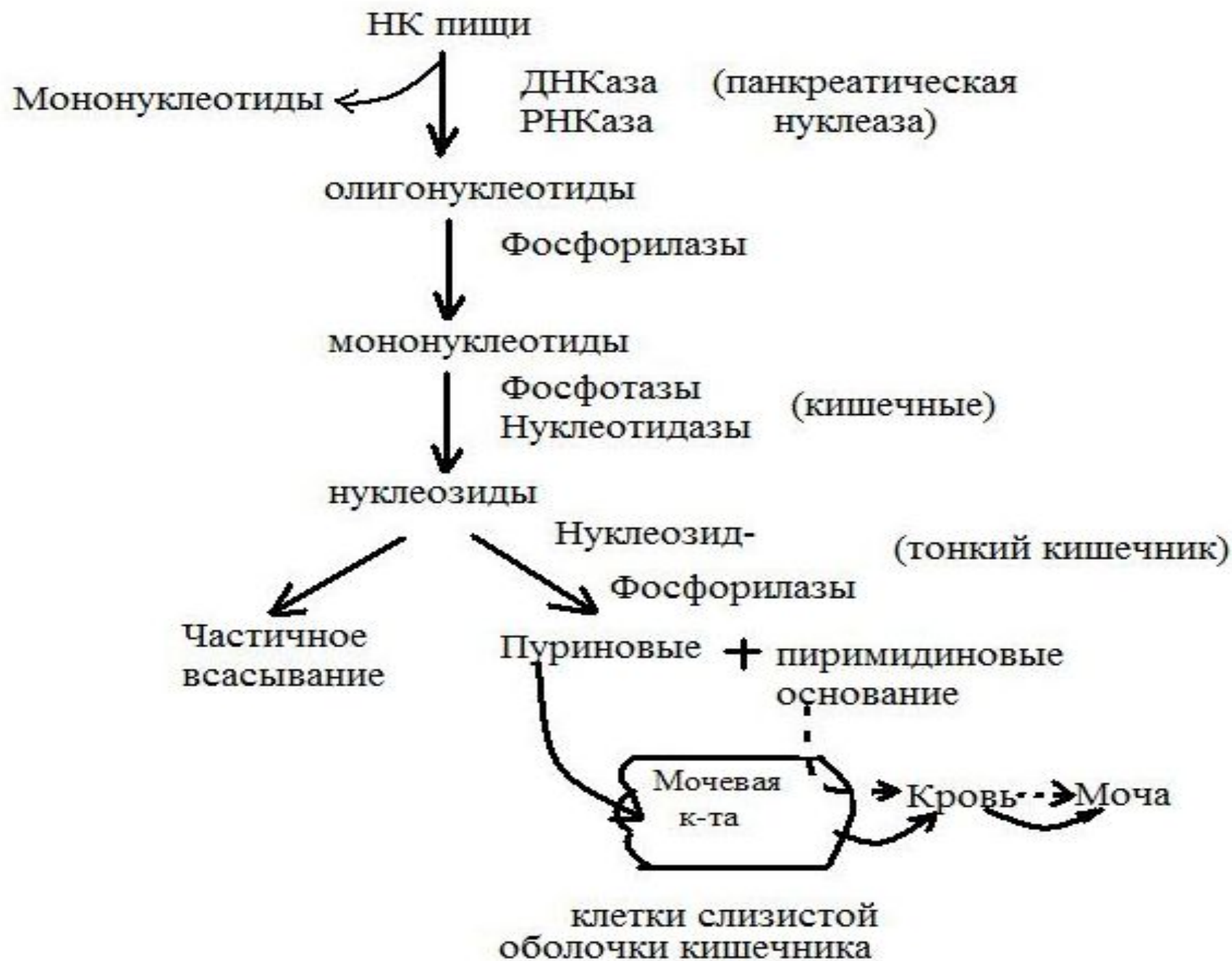
# Функции нуклеотидов

- -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)

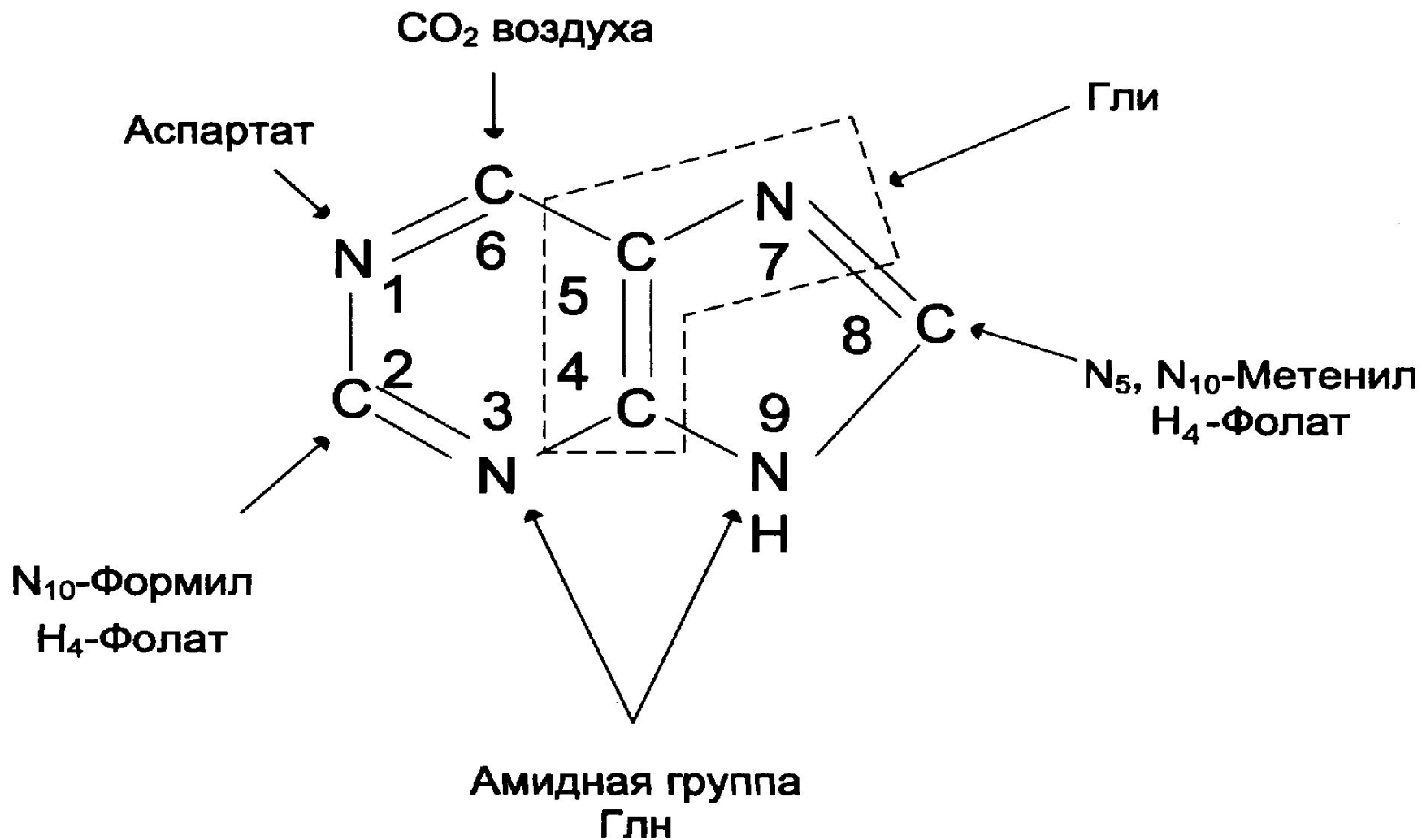
# Переваривание нуклеиновых кислот пищи в желудочно-кишечном тракте

- 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

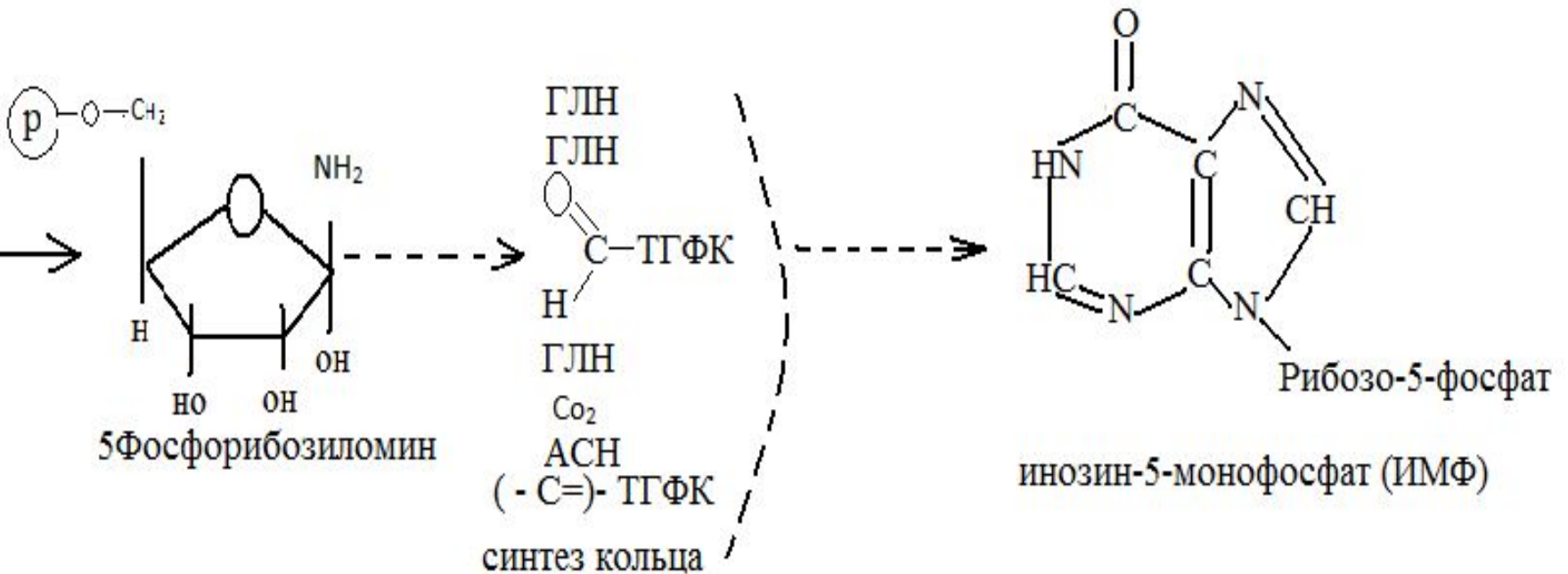
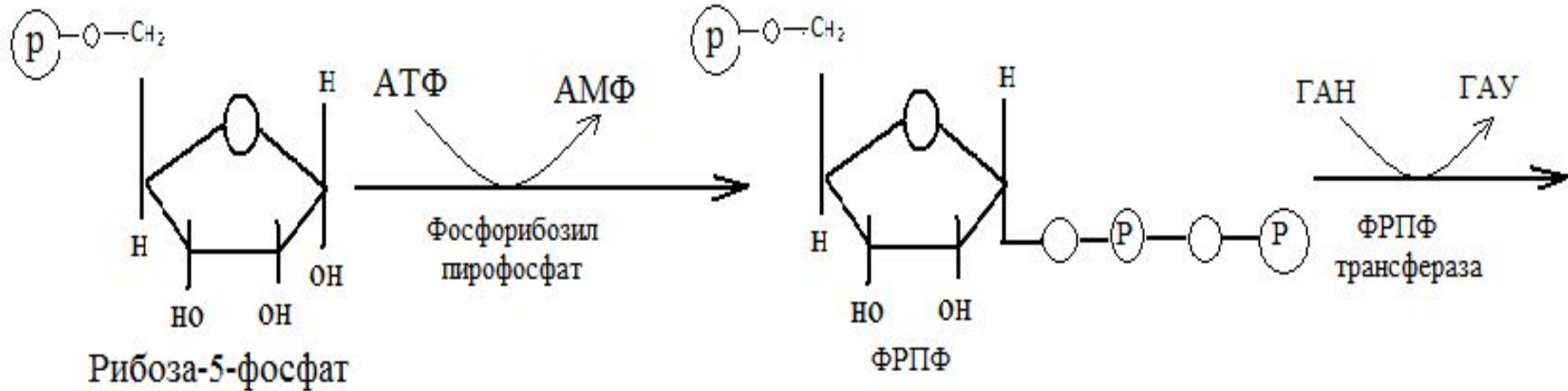
- Нуклеотидазы и неспецифические фосфатазы гидролитически отщепляют фосфатный остаток нуклеотидов и превращают их в нуклеозиды.
- Нуклеозиды, которые либо всасываются клетками тонкого кишечника, либо расщепляются нуклеозидфосфорилазами кишечника с образованием рибозо- или дезоксирибозо-1-фосфата, пуриновых 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*.



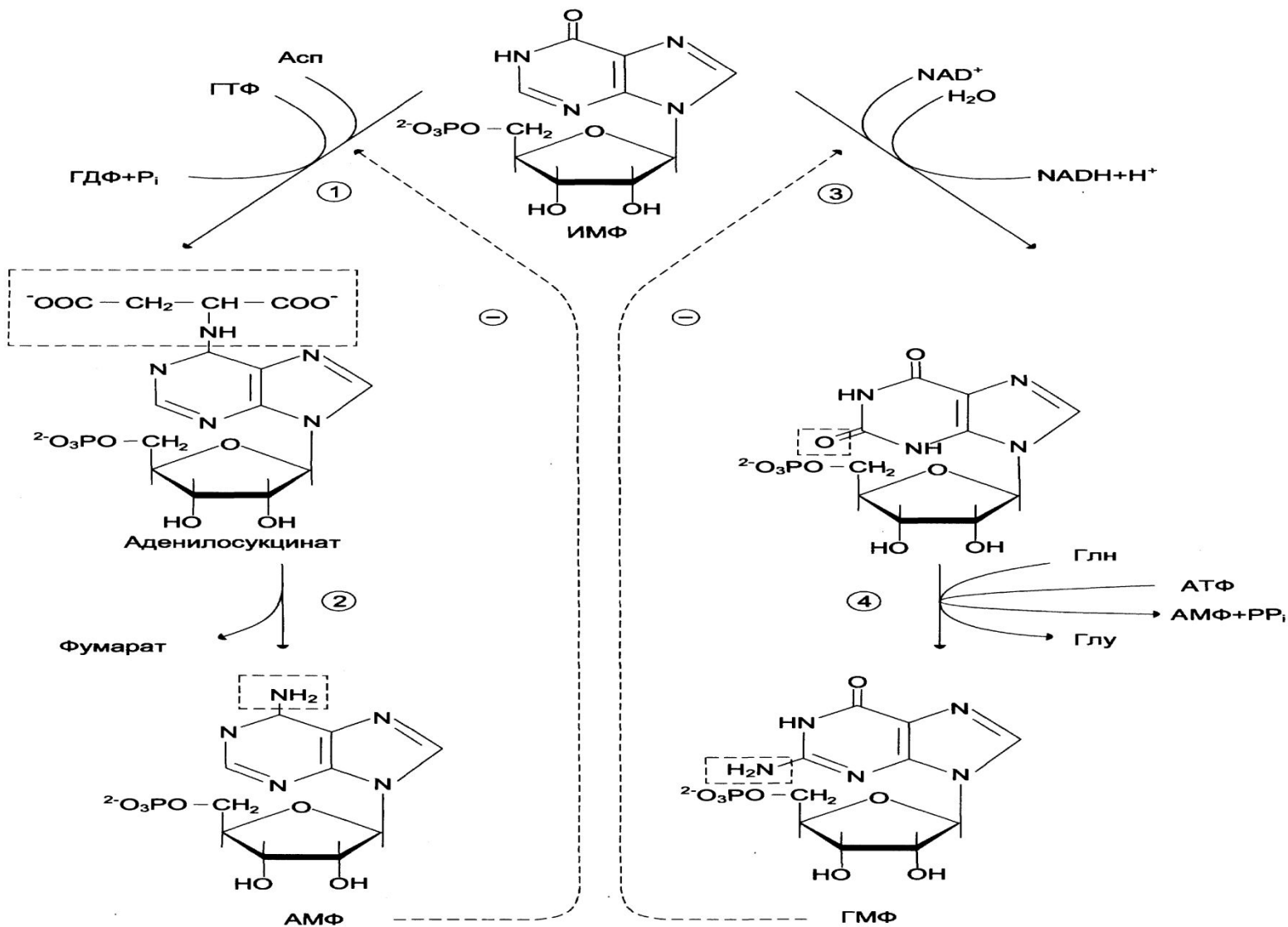
# Происхождение атомов С и N в пуриновом кольце.



# Синтез пуриновых нуклеотидов de novo:



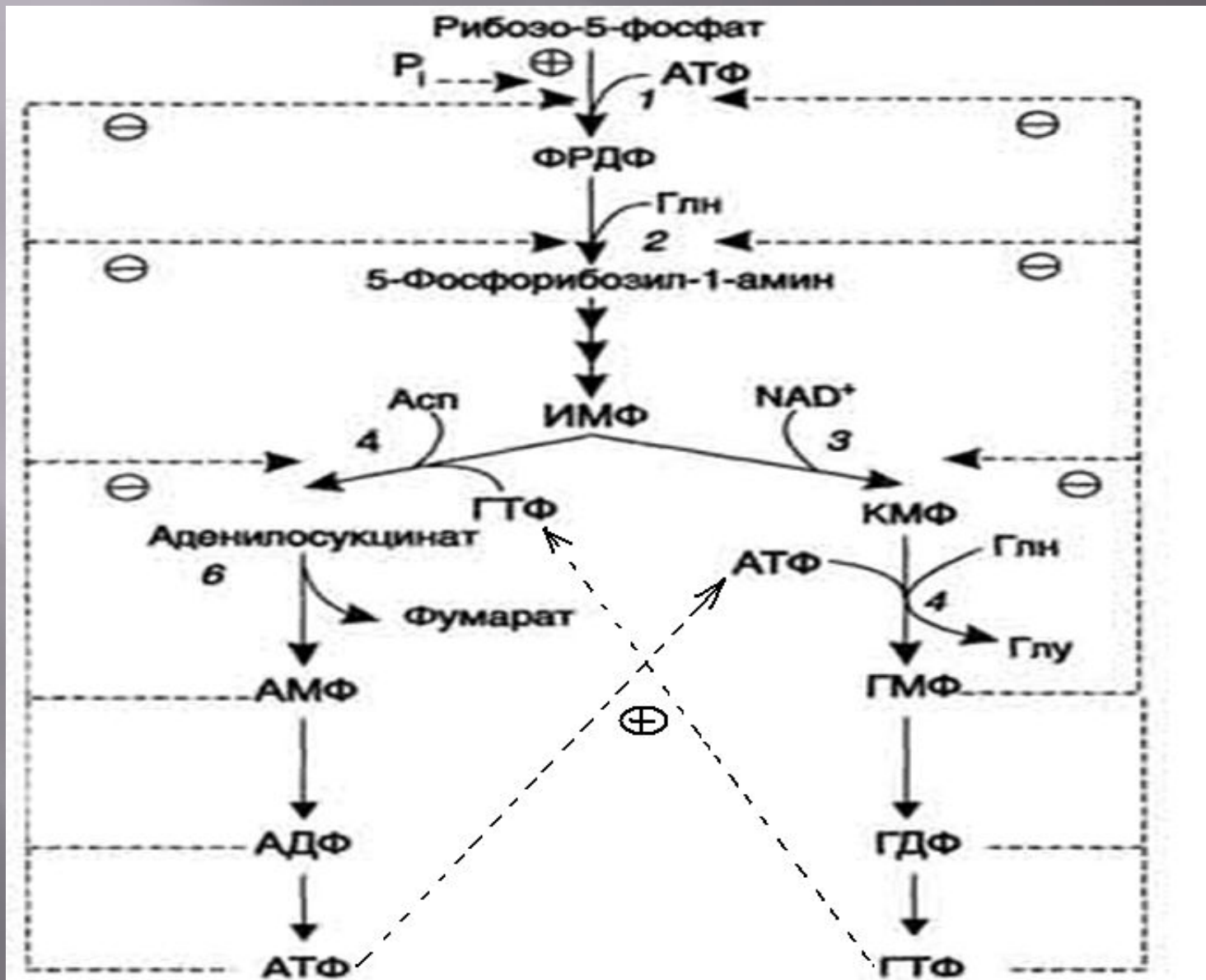
# Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ



1-аденилосукцинатсинтететаза; 2-аденилосукциназа; 3-ИМФ-дегидрогеназа; 4-ГМФ-синтететаза;



# Схема регуляции синтеза пуриновых нуклеотидов



# «Путь спасения»

1. Аденинфосфорибозилтрансфераза



2. Гипоксантингуанинфосфорибозил  
трансфераза



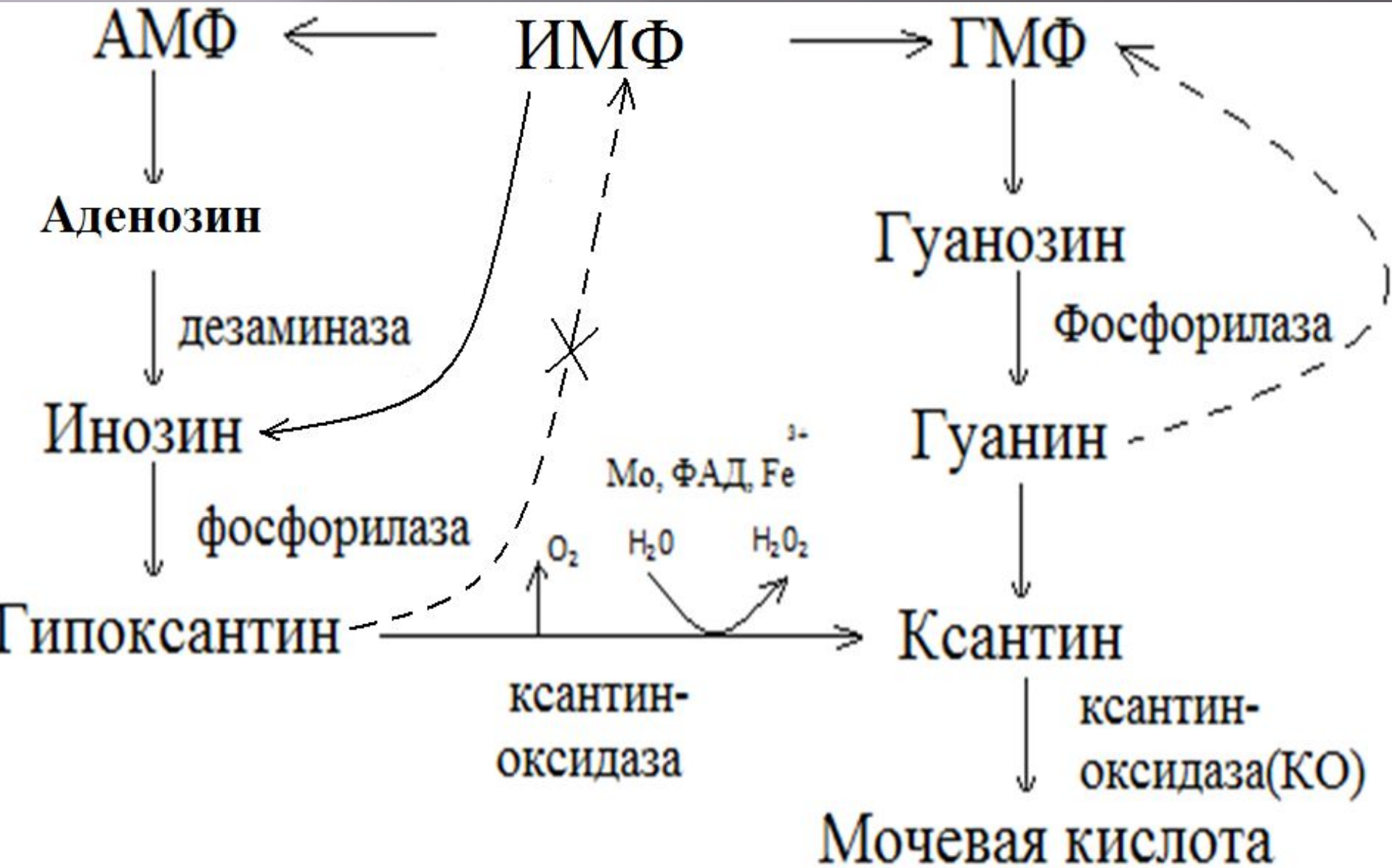
3. Аденозинкиназа

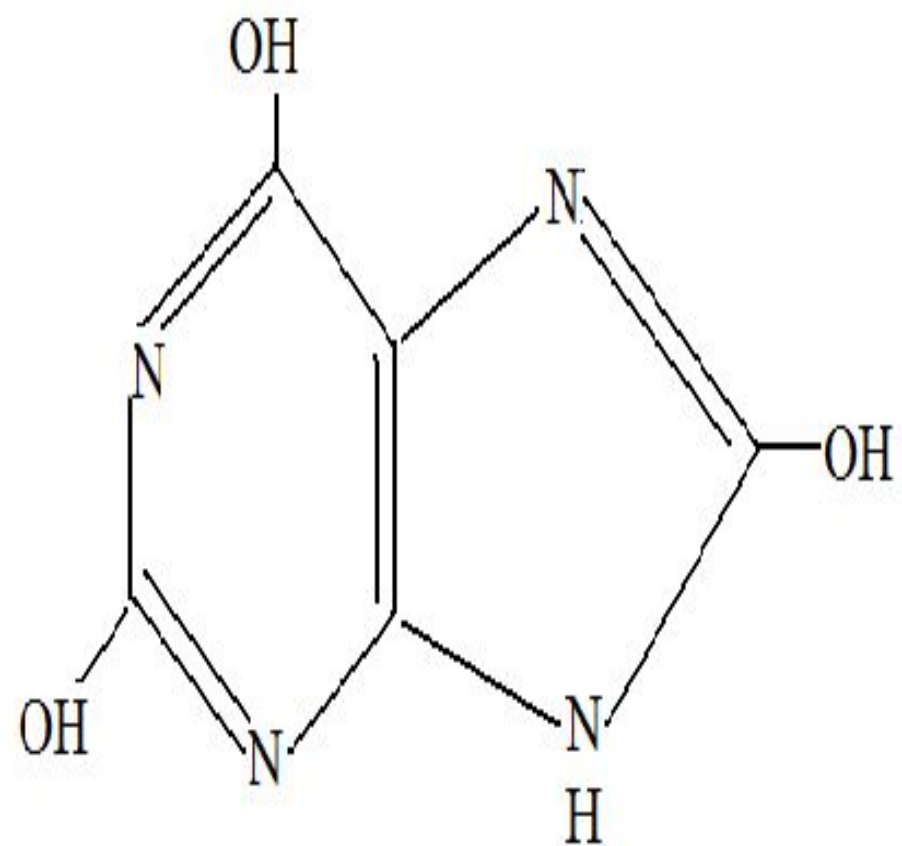
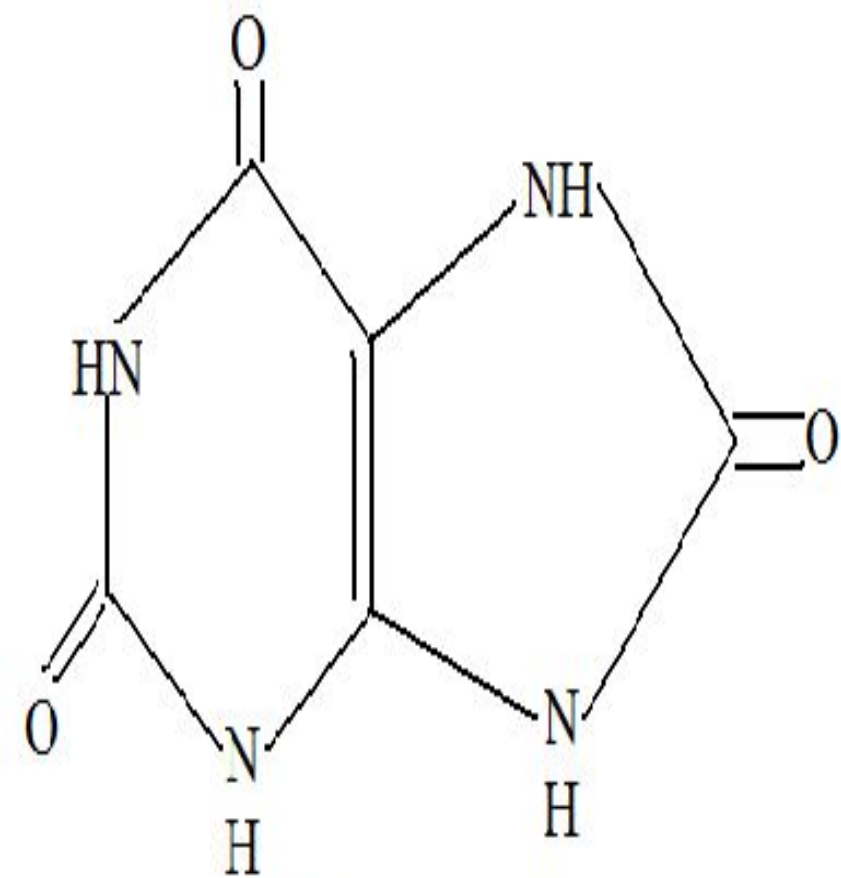


# Распад пуриновых нуклеотидов.

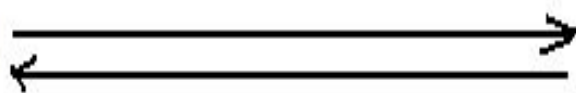
- У человека основной продукт катаболизма пуриновых нуклеотидов – мочевая кислота.
- Ксантиноксидаза – она окисляет пурины молекулярным кислородом с образованием пероксида водорода. Фермент обнаруживается только в печени и кишечнике.
- У всех млекопитающих, кроме приматов и человека, имеется фермент 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

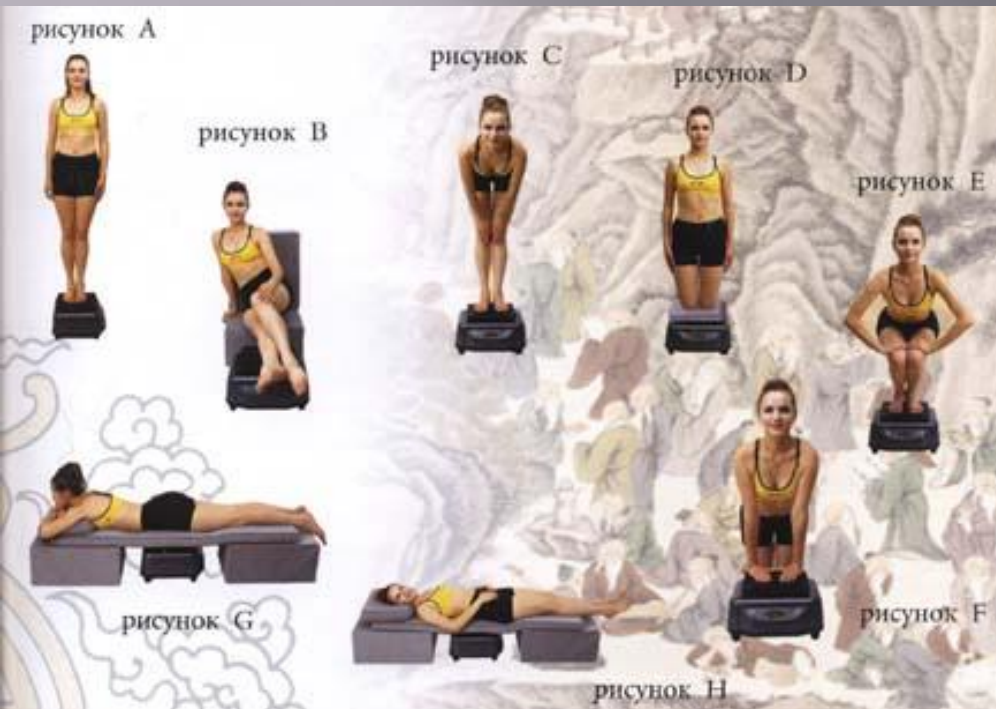


Применяются хирургические методы удаления отложений мочевой кислоты в мягких тканях

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.

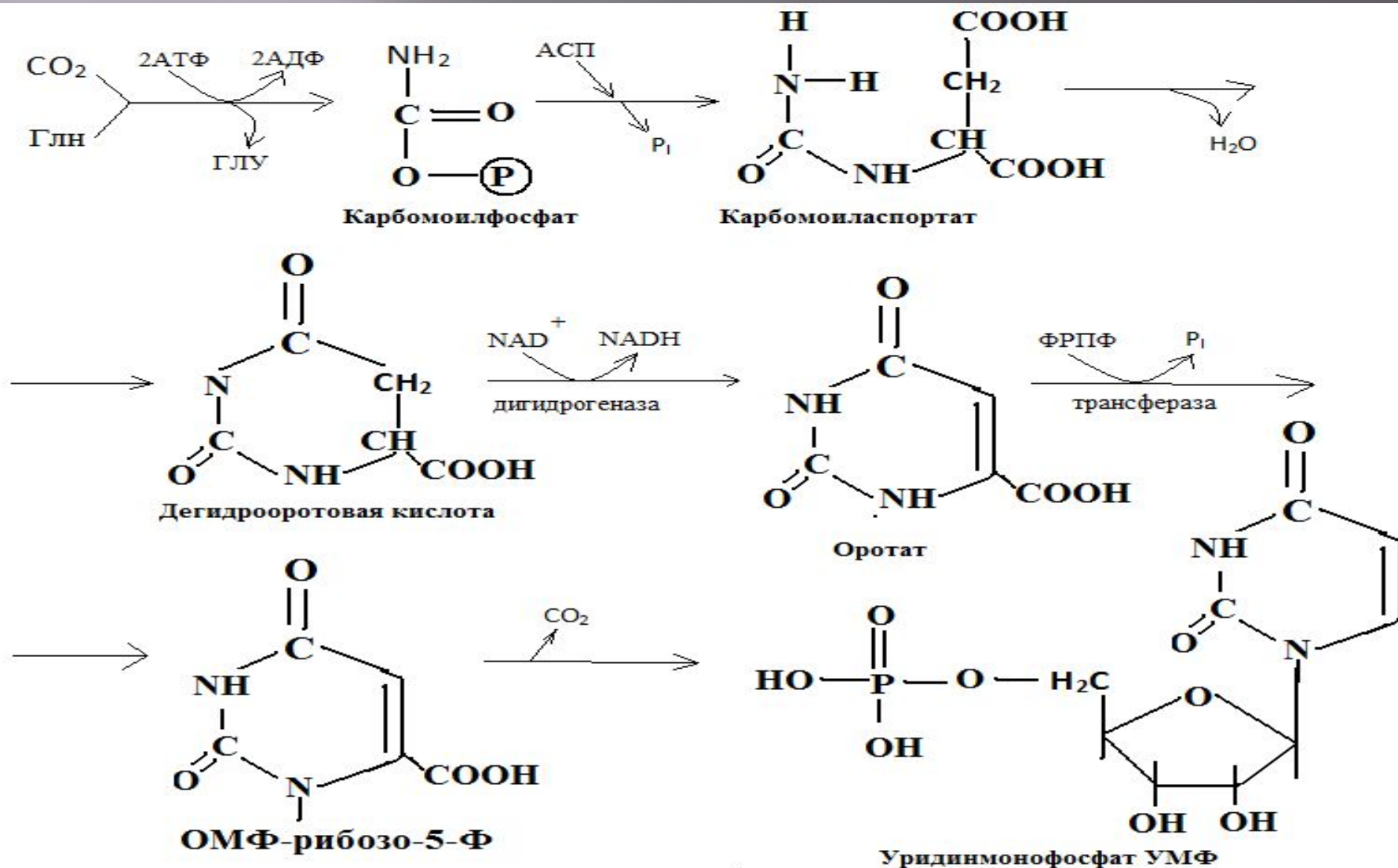




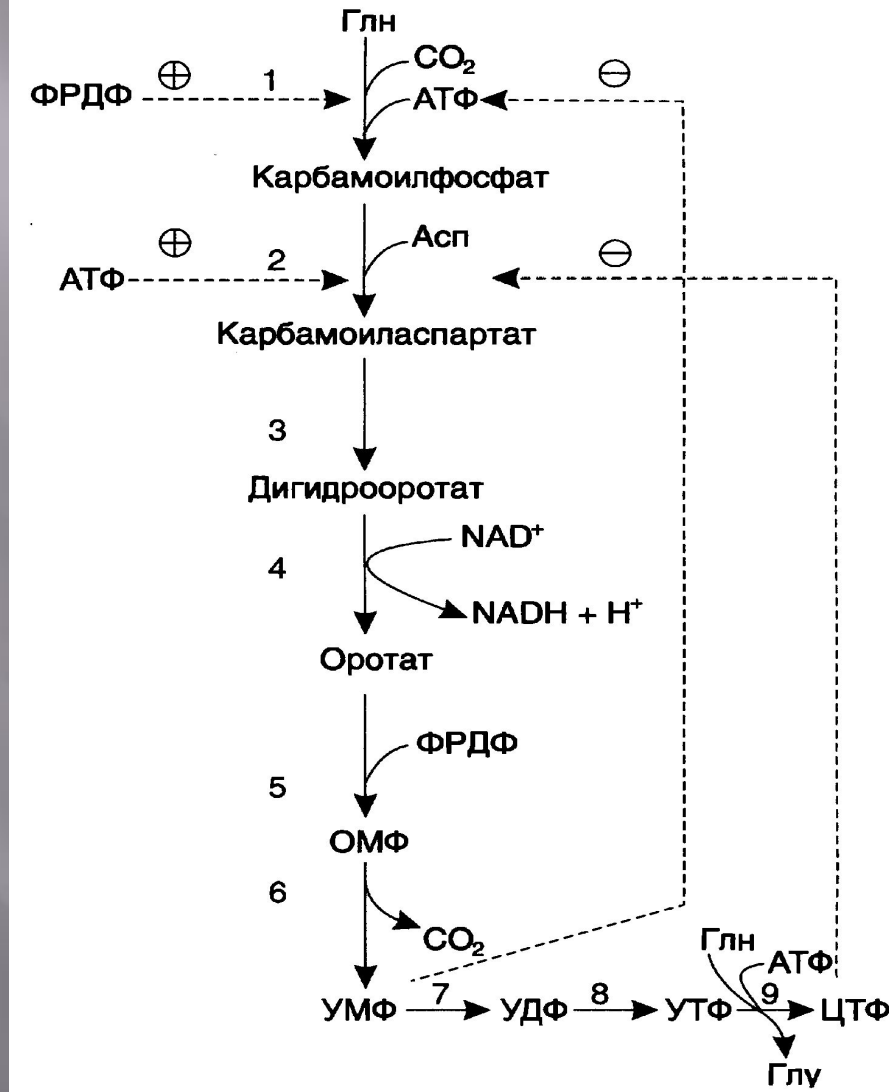
# Ксантинурия.

- ▣ 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**

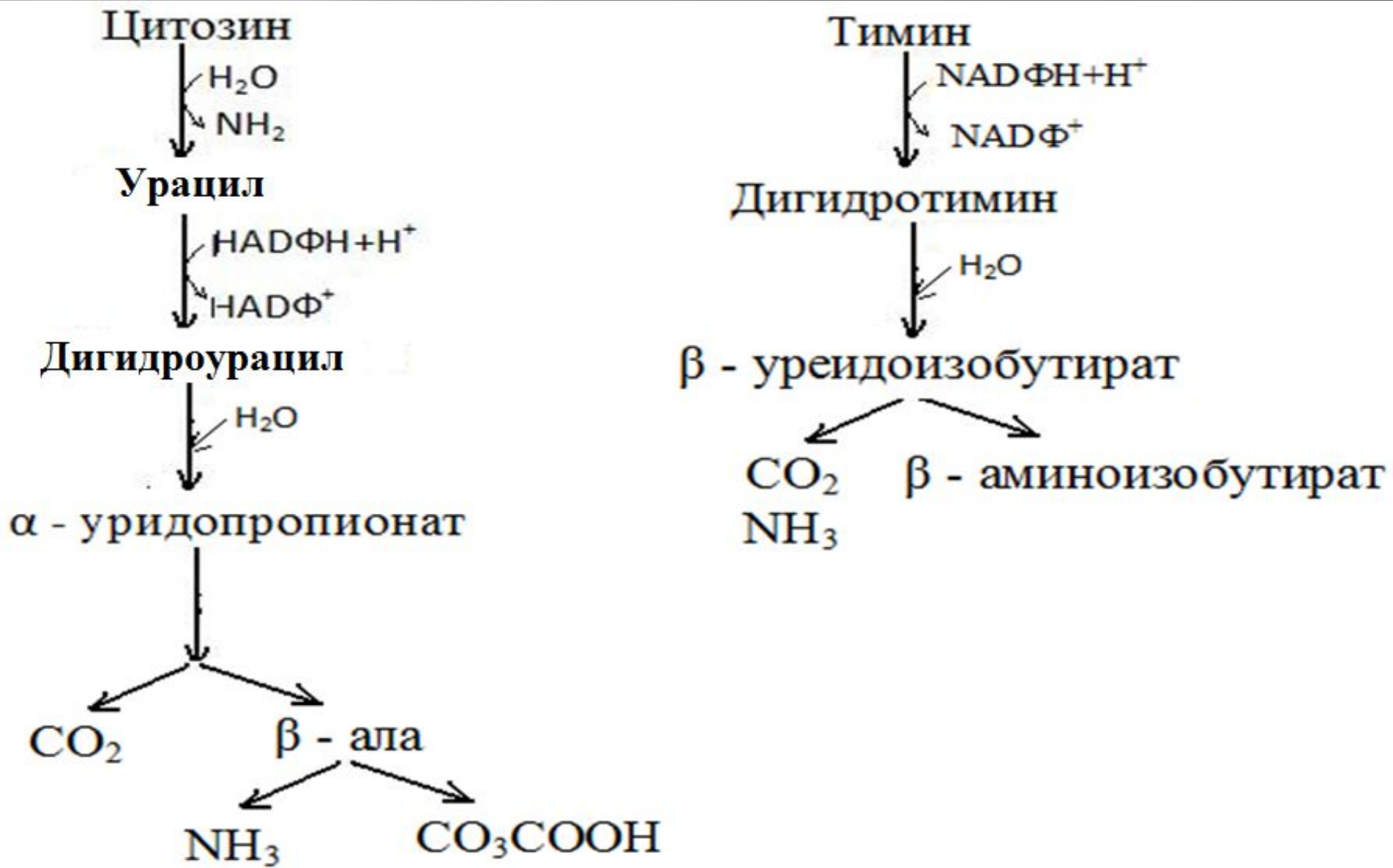
***4. Дигидрооротатдегидрогеназа***

## **УМФ синтетаза:**

**5. Оротатфосфорибозилтрансфераза**

**6. ОМФ- декарбоксилаза**

# Катаболизм пиримидиновых оснований:

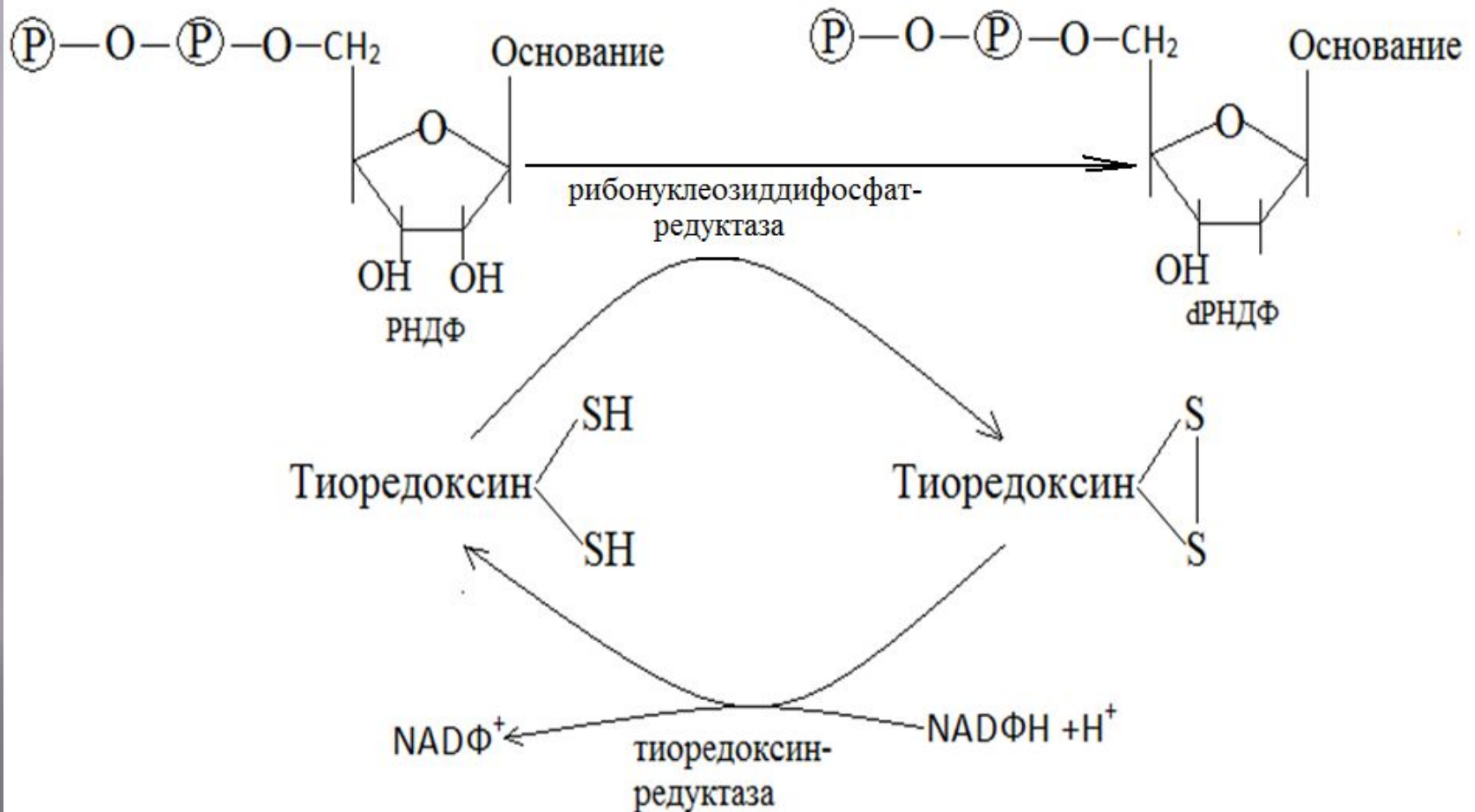


# Оротацидурия.

- 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.

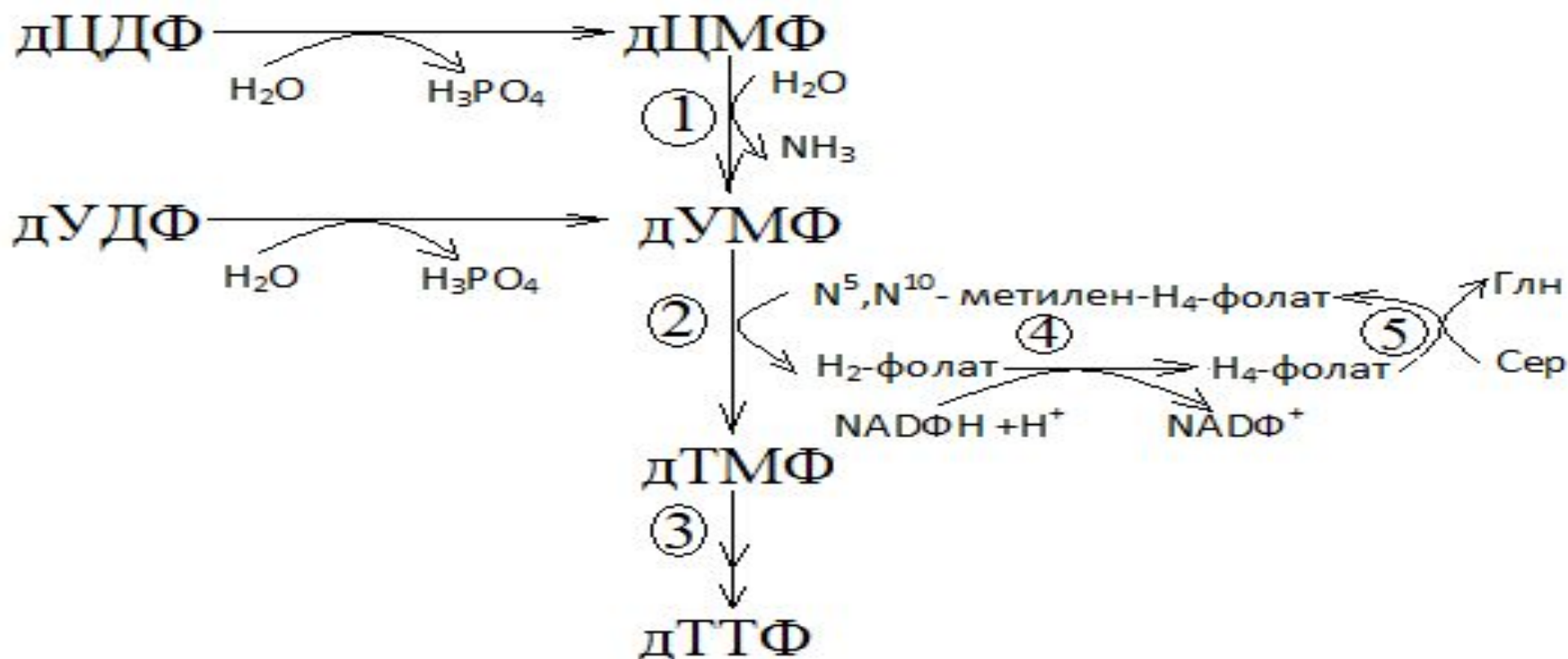


# Биосинтез дезоксирибонуклеотидов.





# Синтез тимидиловых нуклеотидов:



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

# 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-йоддезоксимуридин используют в терапии кератитов и поражений роговицы глаза вирусом герпеса.

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