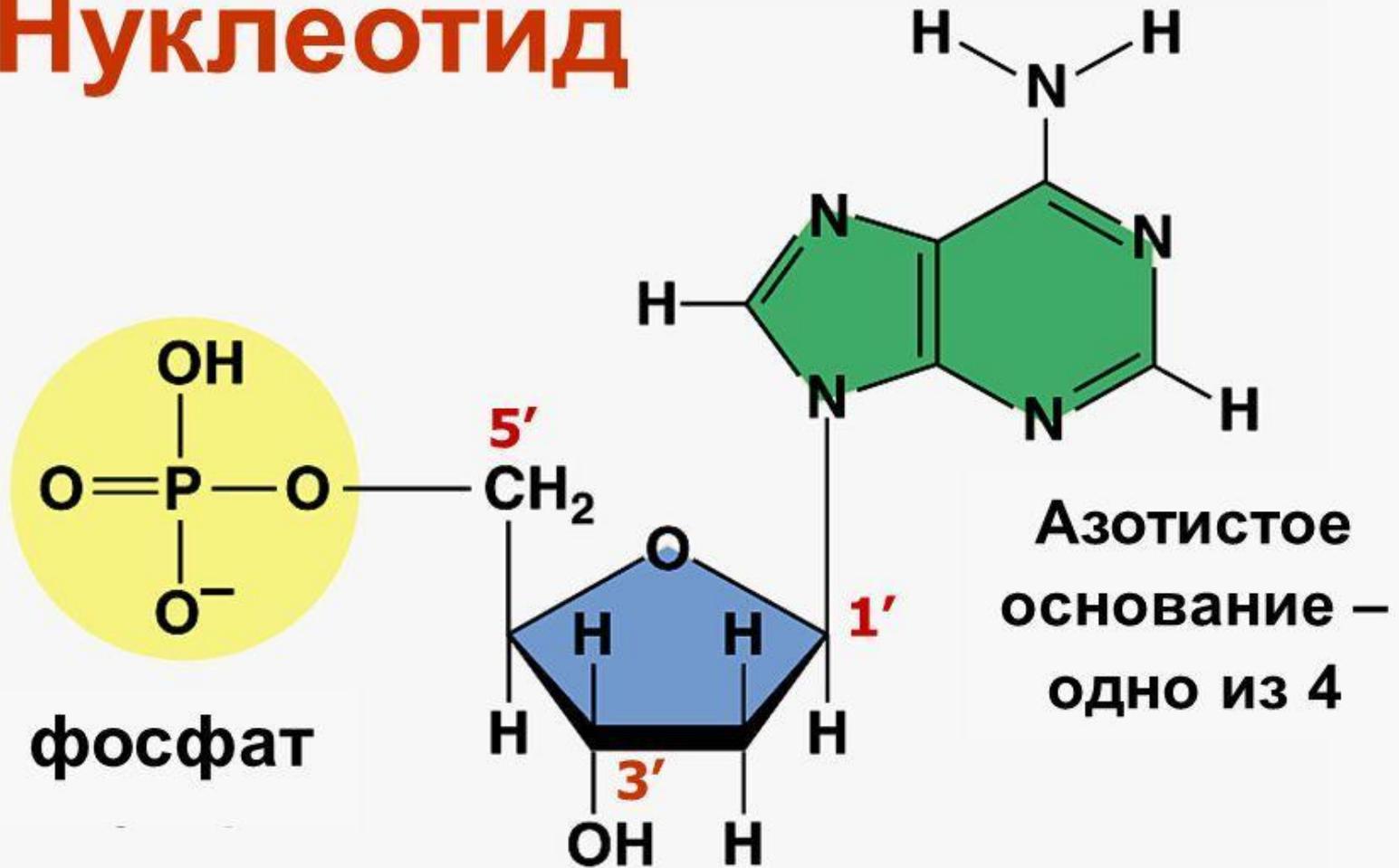


ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ



Доцент Леднёва И.О.

Нуклеотид



Сахар (рибоза / дезоксирибоза)

Функции нуклеотидов

- Являются составными компонентами нуклеиновых кислот.
- АТФ – универсальный макроэрг (фосфорилирование субстратов, фосфорилирование –дефосфорилирование ферментов).
- ц-АМФ и ц-ГМФ являются внутриклеточными мессенджерами.

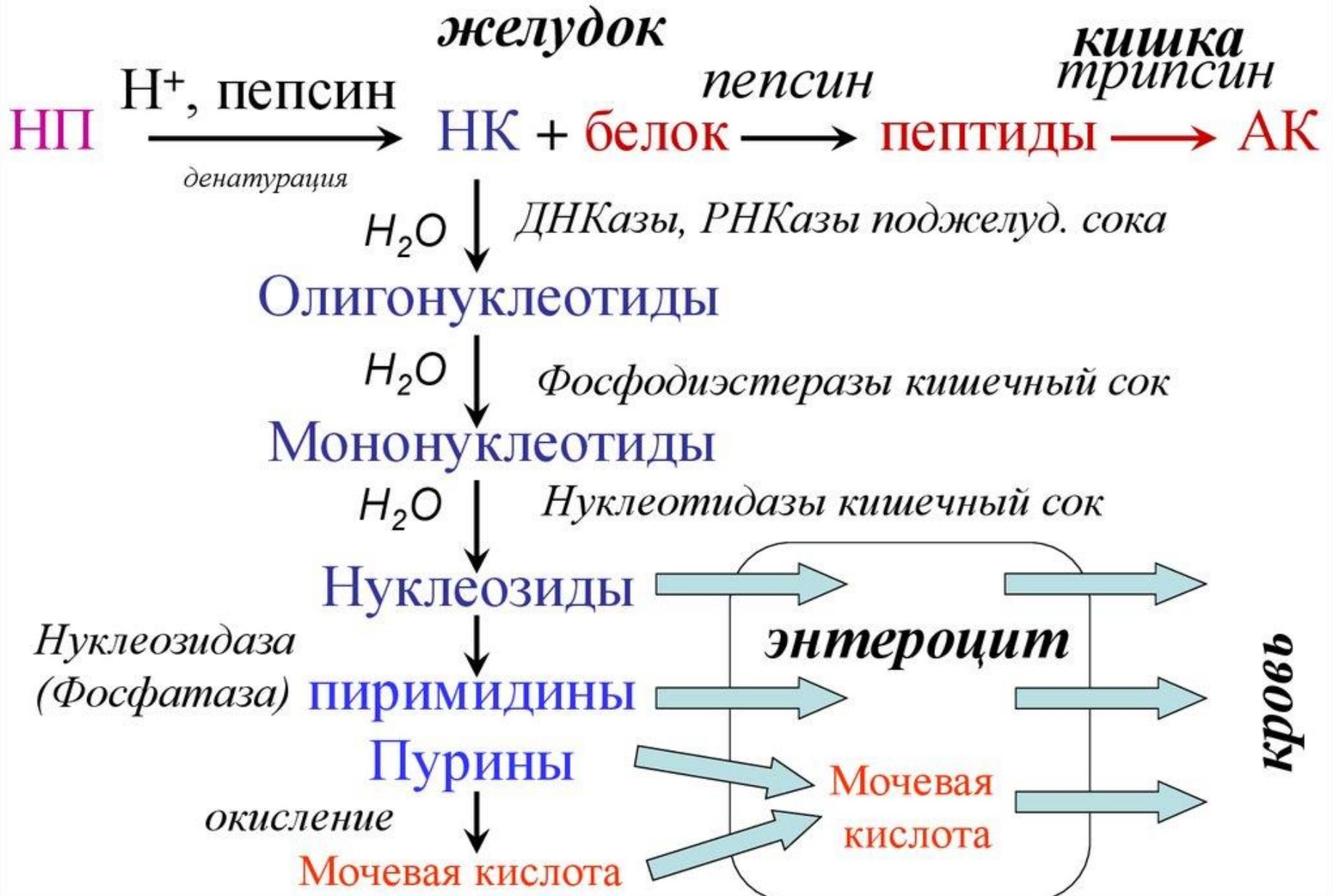
Коферментная функция

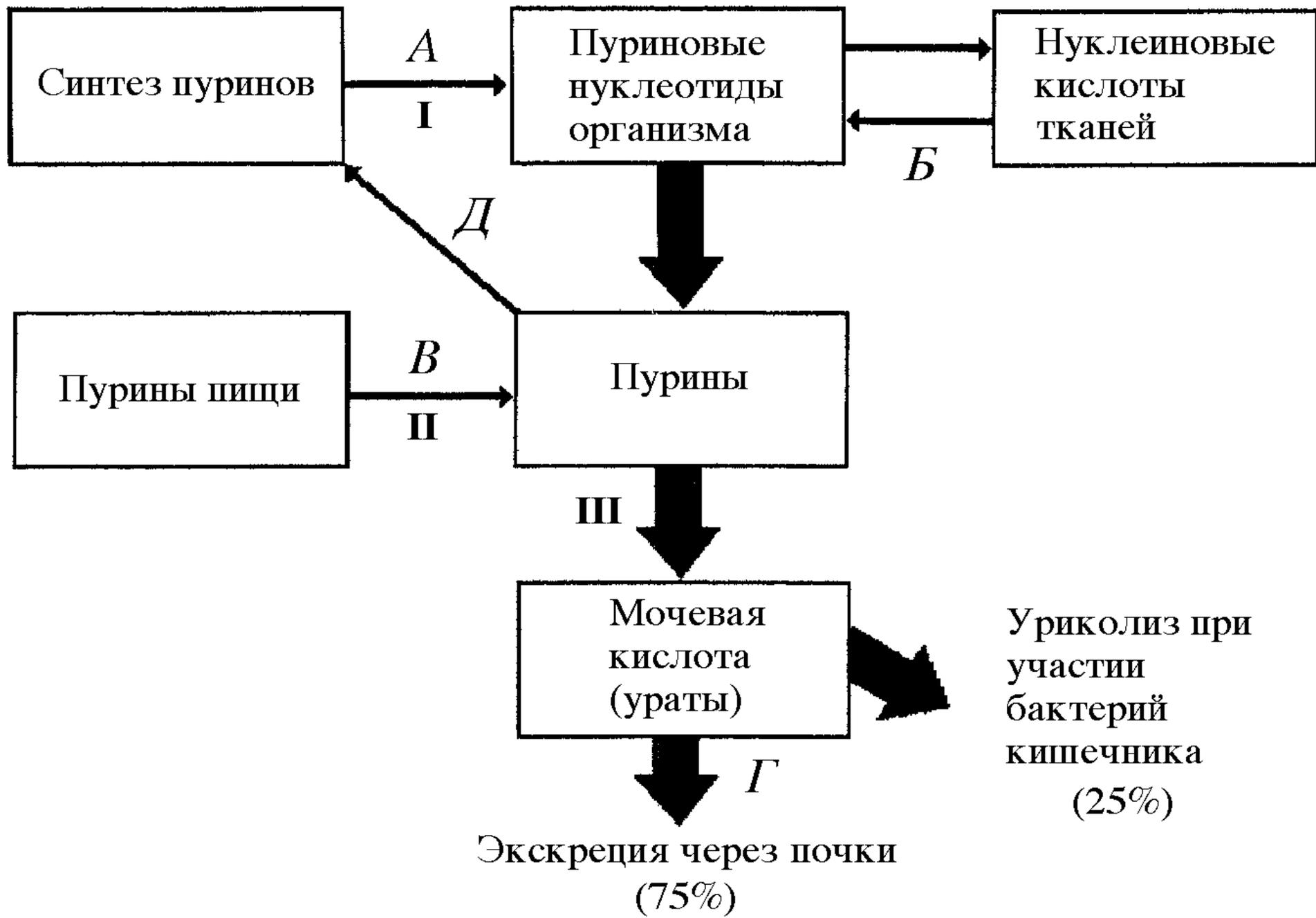
НАД, НАДФ, ФАД

КоА, SAM

УТФ, ГТФ, ЦТФ

Распад нуклеопротеидов в ЖКТ





Синтез пуринов

A
I

Пуриновые нуклеотиды организма

Нуклеиновые кислоты тканей

B

D

Пурины пищи

B
II

Пурины

III

Мочевая кислота (ураты)

G
IV

Экскреция через почки (75%)

Уриколиз при участии бактерий кишечника (25%)

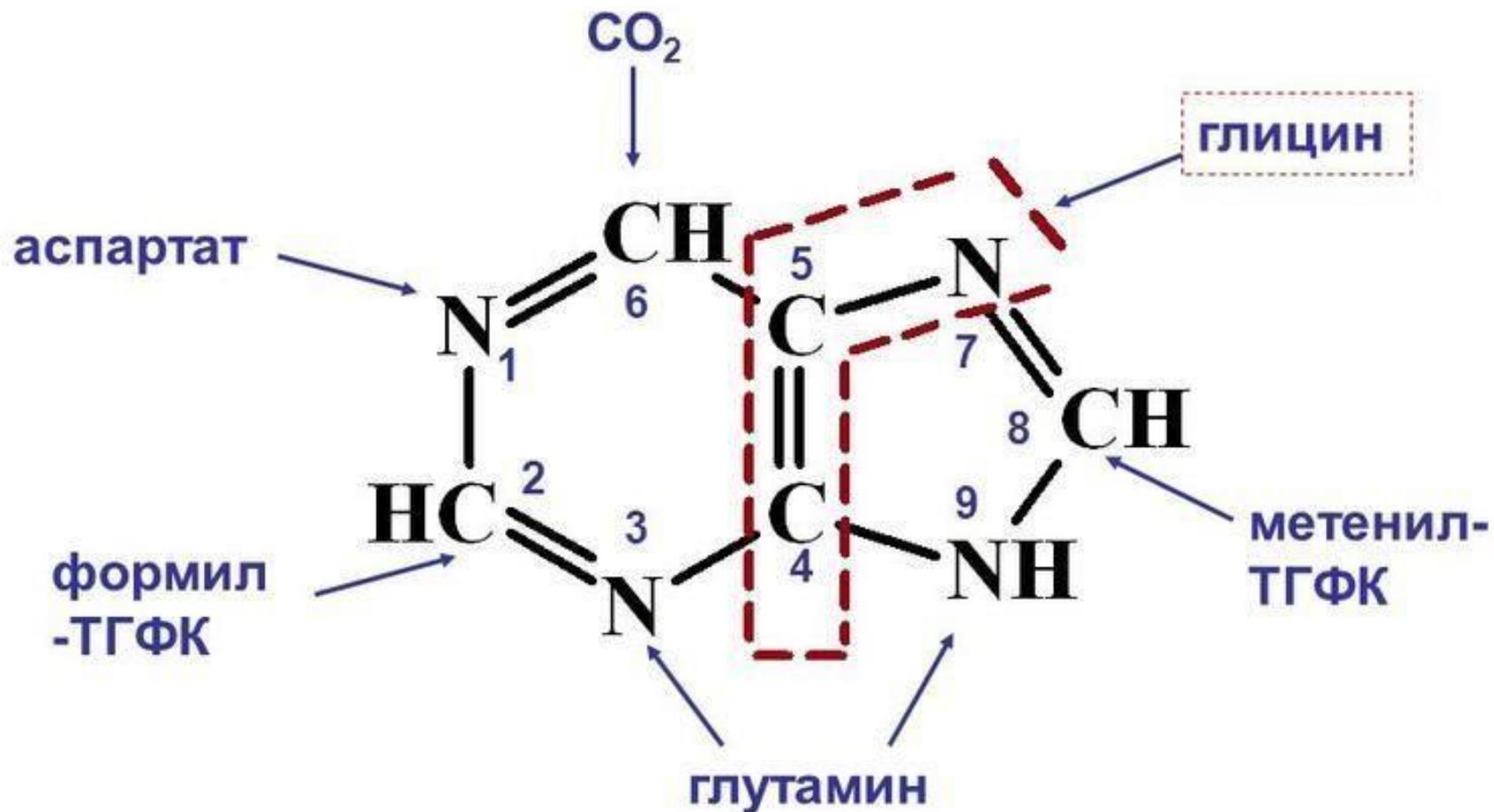
**Пути синтеза
пуриновых
нуклеотидов**

```
graph TD; A[Пути синтеза пуриновых нуклеотидов] --> B[Синтез de novo]; A --> C[Реутилизация азотистых оснований];
```

Синтез de novo

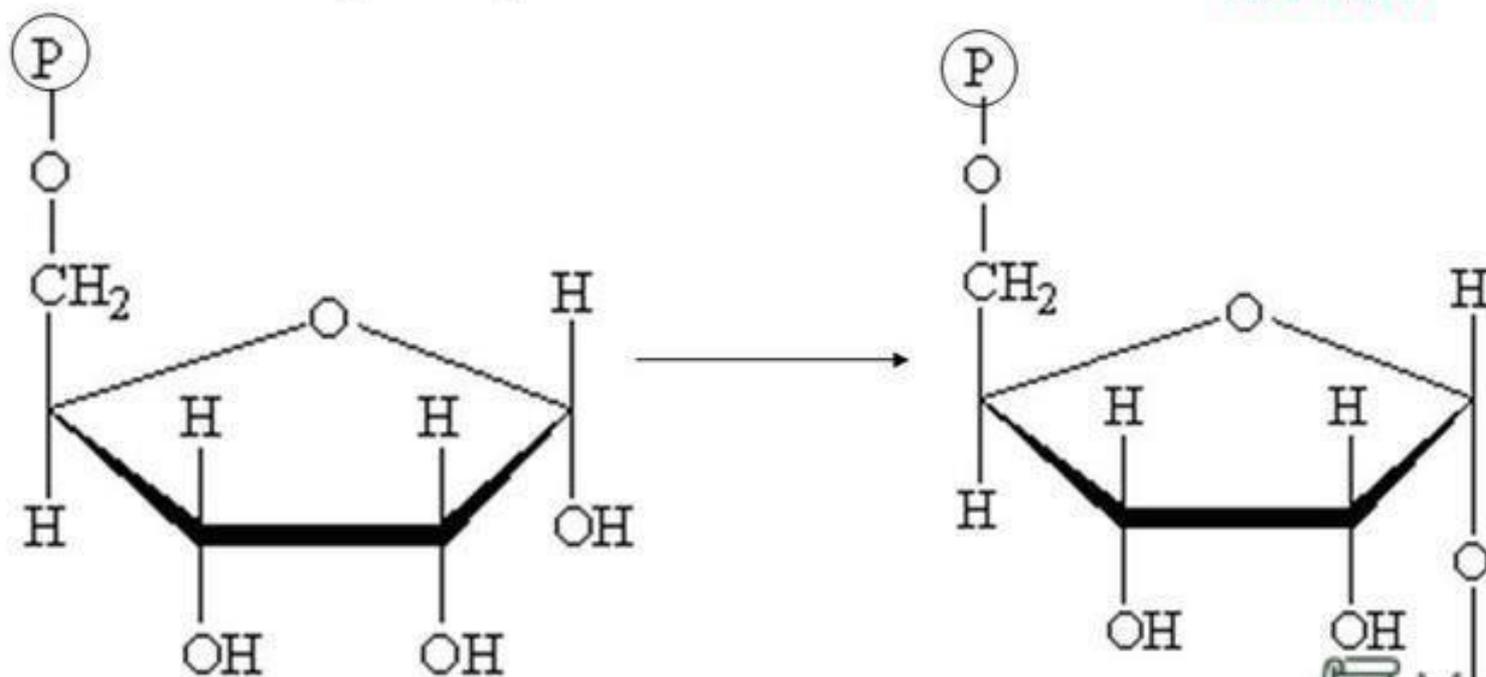
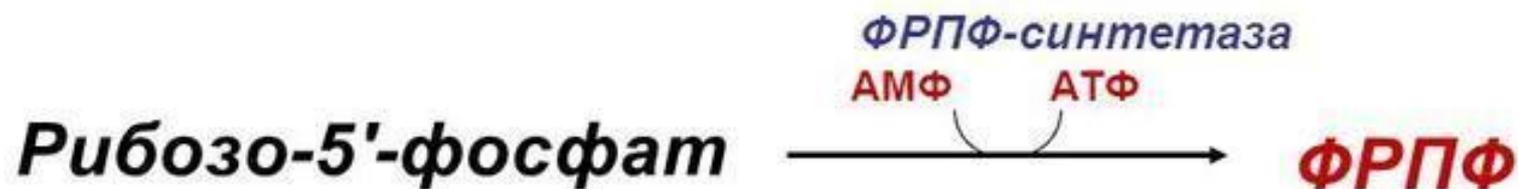
**Реутилизация
азотистых
оснований**

Источники атомов пуринового ядра при синтезе de novo

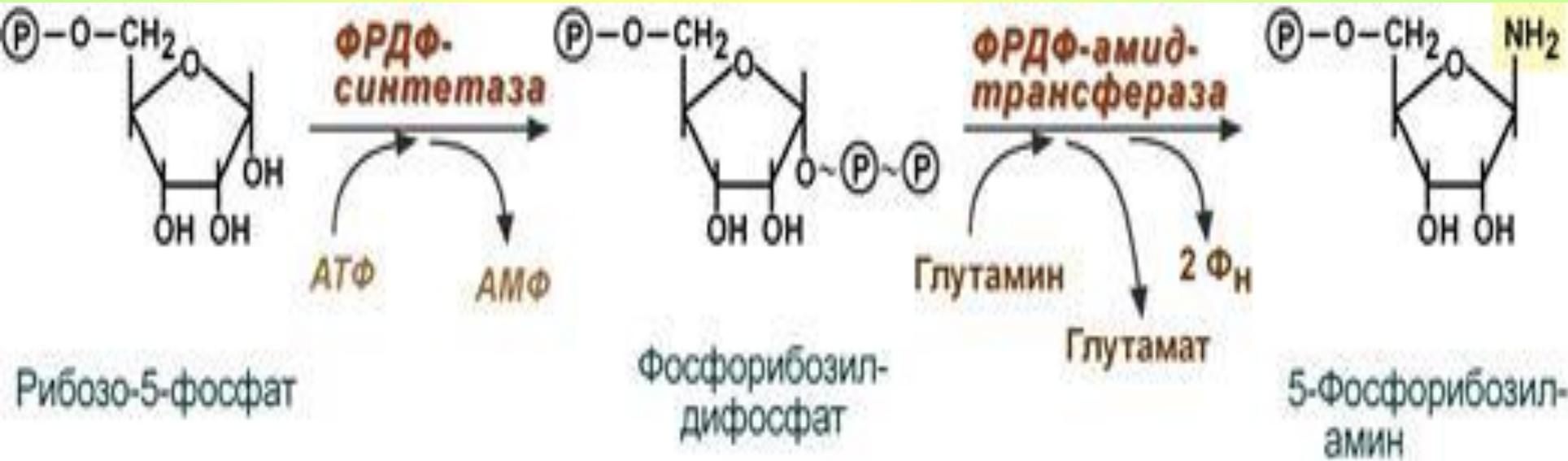


Синтез пуриновых нуклеотидов de novo

1. Начинается в образования фосфорибозил-пирофосфата (**ФРПФ**), на котором далее собирается пуриновое ядро



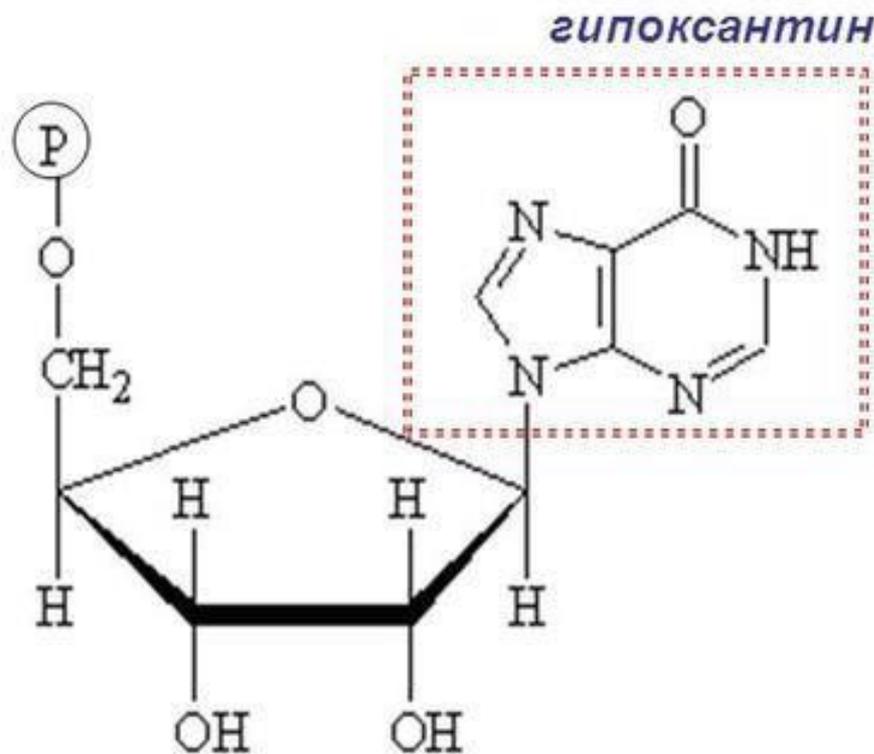
БИОСИНТЕЗ ПУРИНОВ



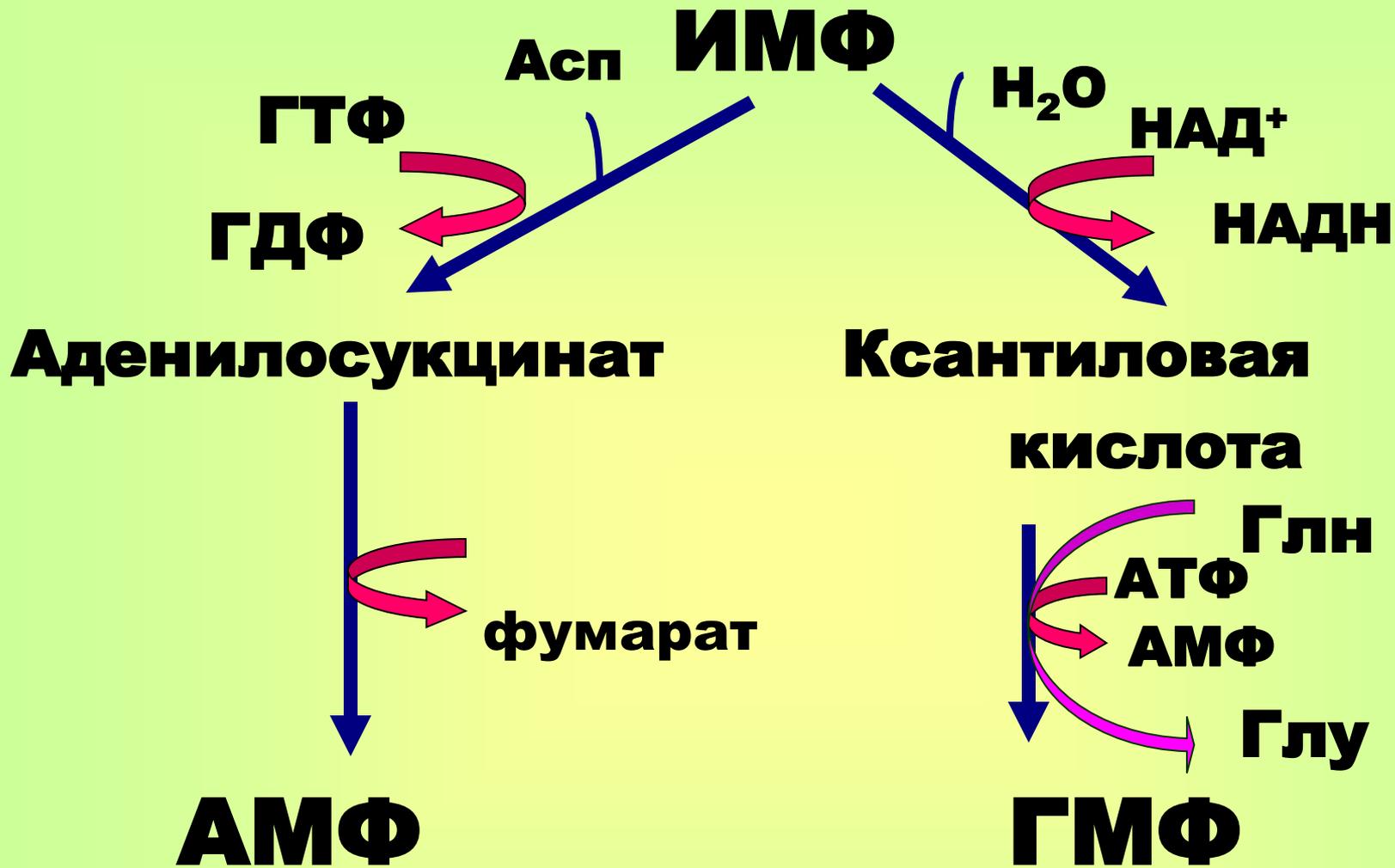
2. К ФРПФ присоединяются источники атомов пуринового ядра (10 реакций) и образуется **инозинмонофосфат (ИМФ)** – предшественник АМФ и ГМФ.

ФРПФ

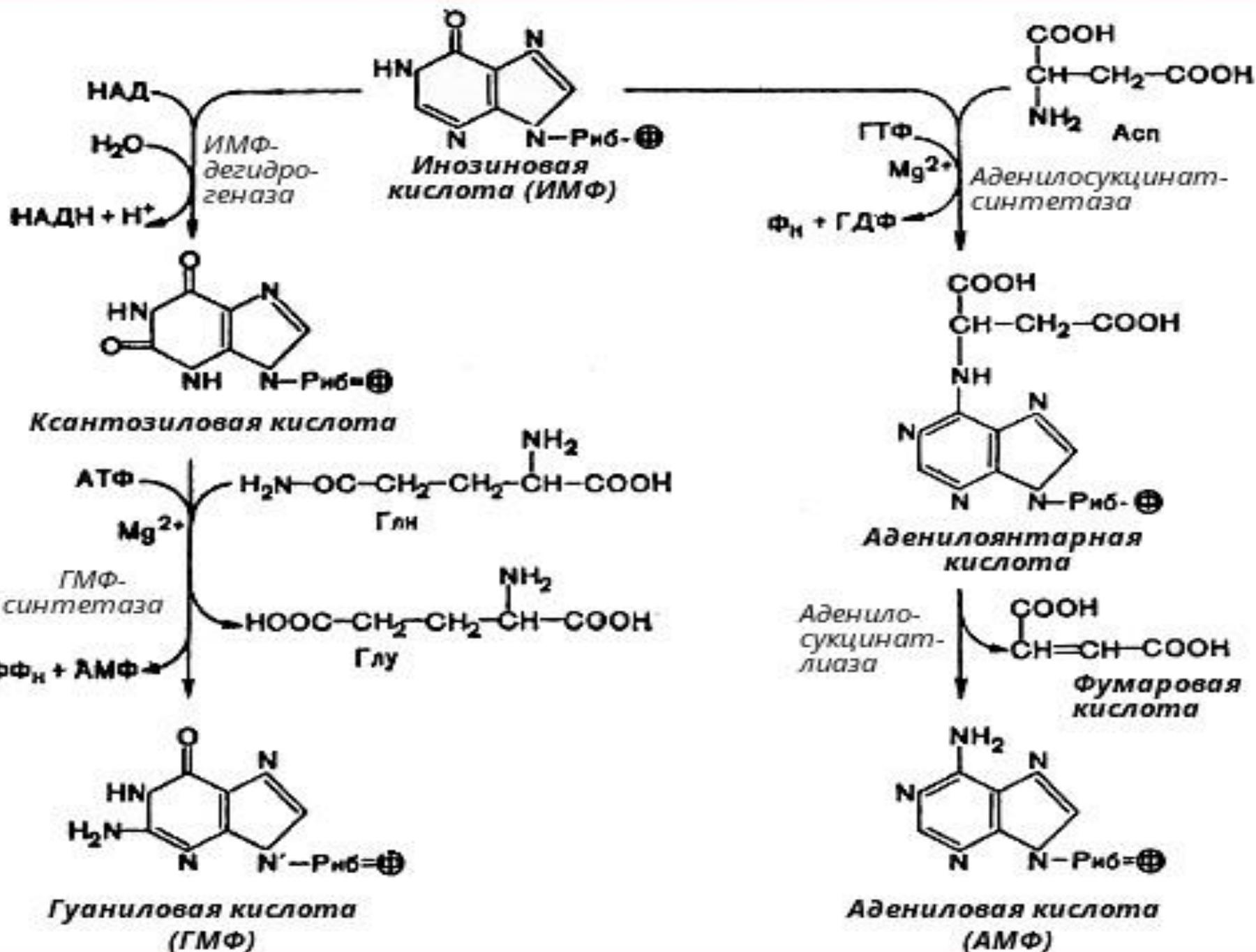
глутамин
глицин
метенил-ТГФК
 CO_2
аспартат
формил-ТГФК



ИМФ



ИМФ – предшественник адениловой и гуаниловой кислот



Нуклеотидди- и трифосфаты синтезируются при участии АТФ и киназ

аденилаткиназа



гуанилаткиназа



нуклеозиддифосфаткиназа



Регуляция биосинтеза пуриновых нуклеотидов

- конечные продукты по принципу обратной связи ингибируют **ФРПФ-синтетазу** (1) и **ФРПФ-амидотрансферазу** (2);
- избыток ГМФ оказывает аллостерическое торможение на свой синтез (4–**ИМФ-дегидрогеназа**);
- накопление АМФ подавляет свой синтез (3 –**аденилосукцинатсинтетаза**).



СИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

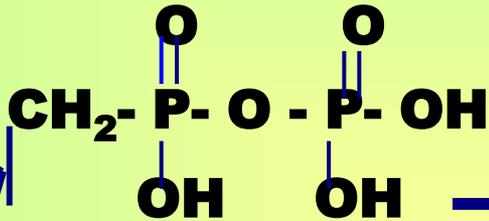
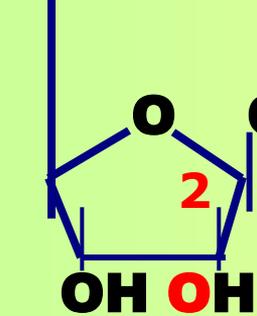
прямое восстановление **ОН**-группы
у **второго** углеродного атома
рибозы в составе
рибонуклеотид**дифосфатов**

так образуются

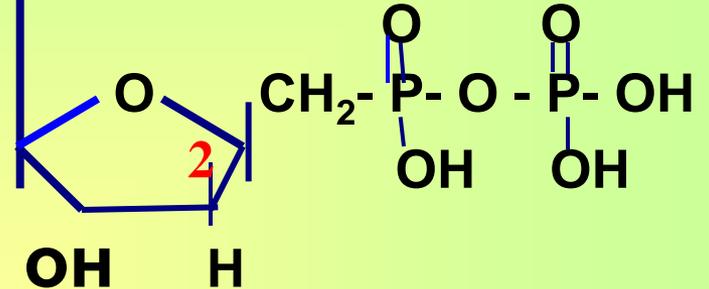
дАДФ, дГДФ, дУДФ, дЦДФ

РИБОНУКЛЕОТИДРЕДУКТАЗНЫЙ КОМПЛЕКС

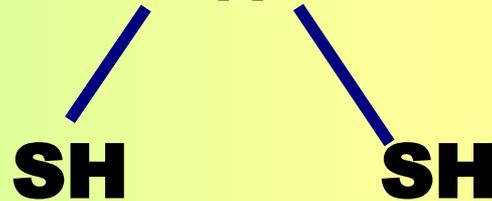
ОСНОВАНИЕ



ОСНОВАНИЕ



ТИОРЕДОКСИН



ТИОРЕДОКСИН



НАДФ⁺

НАДФН + Н⁺

тиоредоксинредуктаза

СИНТЕЗ ТИМИДИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



Синтез АМФ и ГМФ из аденина и гуанина (10-20%)

- быстрорастущие ткани (эмбриональная, опухолевая) используют также запасные пути синтеза пуриновых нуклеотидов из свободных азотистых оснований: **аденина, гуанина и гипоксантина** (реутилизация).
- Ферменты, катализирующие синтез нуклеотидов, требуют наличия 5-фосфорибозил-1-пирофосфата (**ФРПФ**).
- Менее энергозатратный путь синтеза, чем синтез *de novo*

Синтез АМФ и ГМФ из аденина и гуанина

АДЕНИН

ФРПФ

**Аденин-
фосфорибозил-
трансфераза**

ФФ

АМФ

ГУАНИН

ФРПФ

ГИПОКСАНТИН

ФРПФ

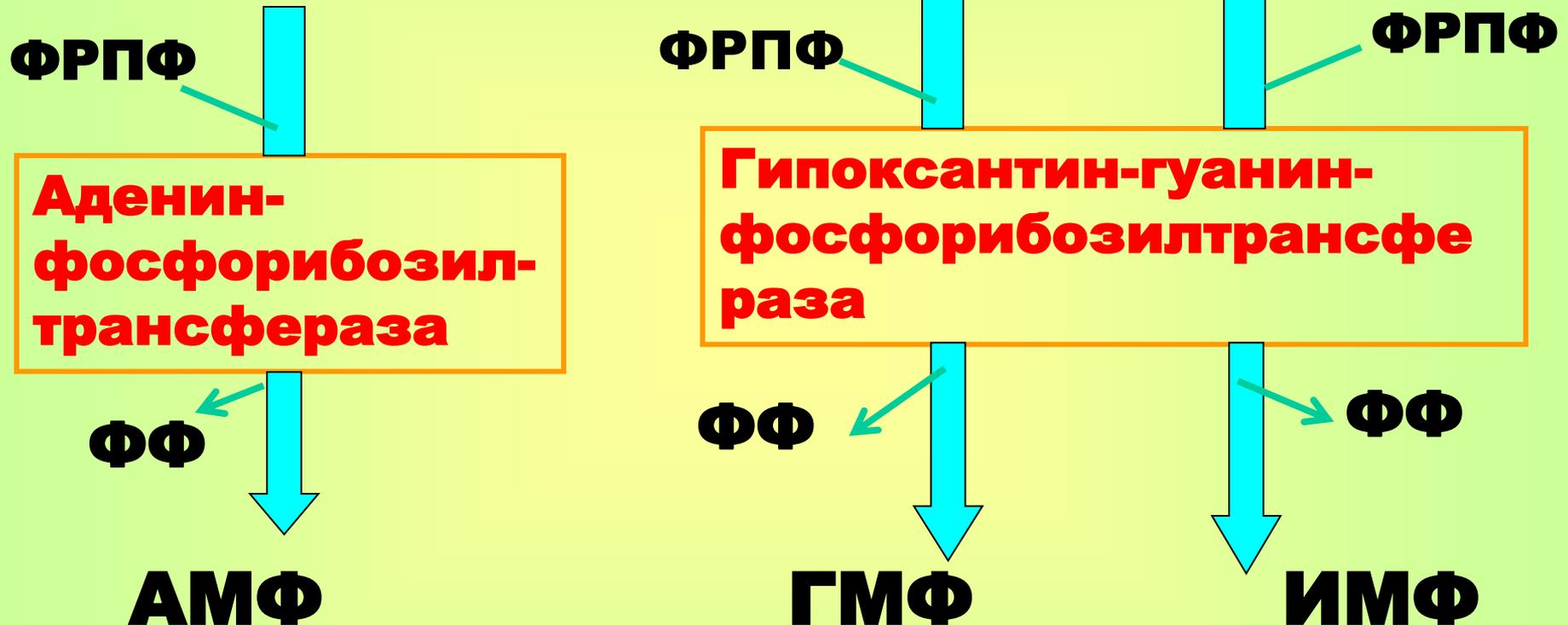
**Гипоксантин-гуанин-
фосфорибозилтрансфе-
раза**

ФФ

ГМФ

ФФ

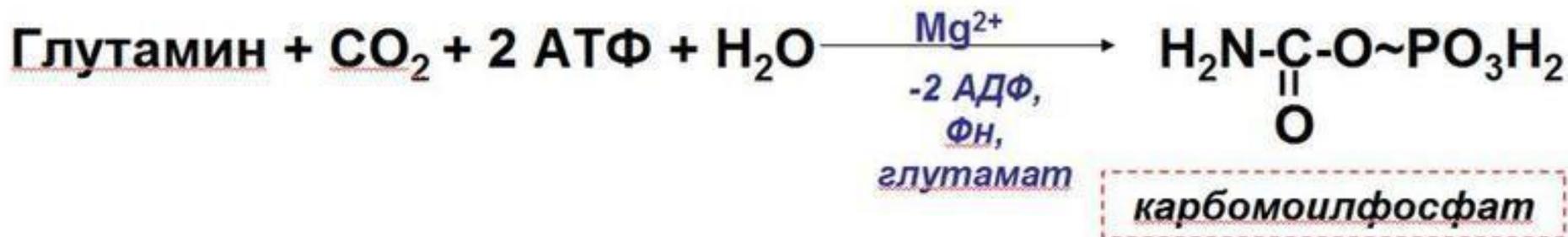
ИМФ



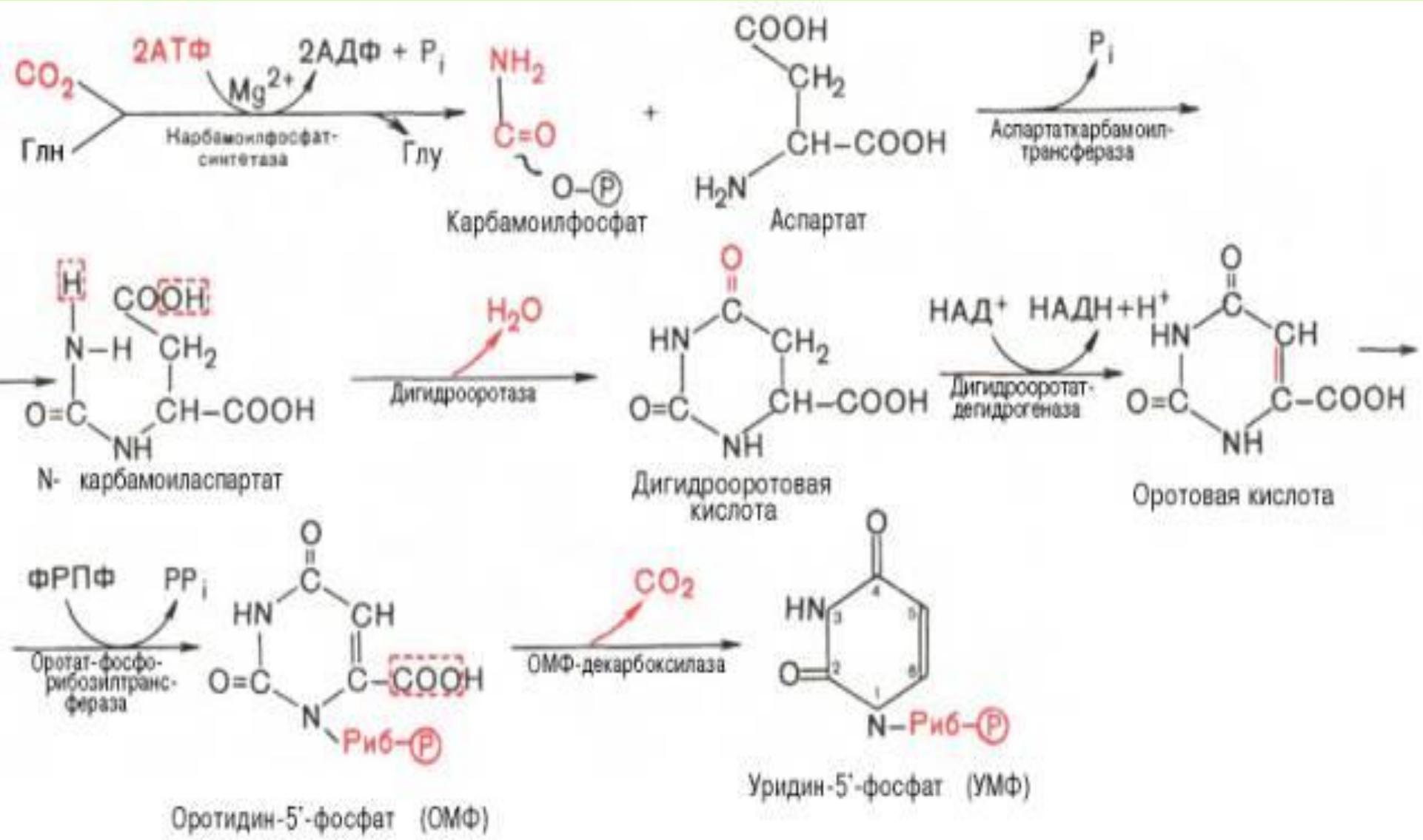
Синтез пиримидиновых нуклеотидов de novo

1. Образование карбомилфосфата

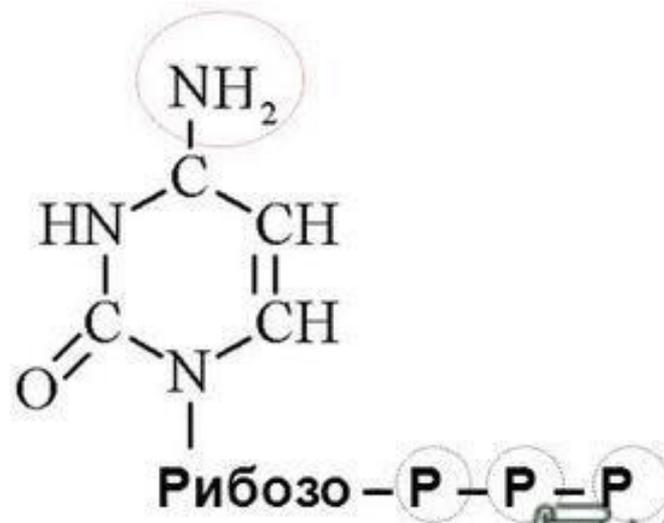
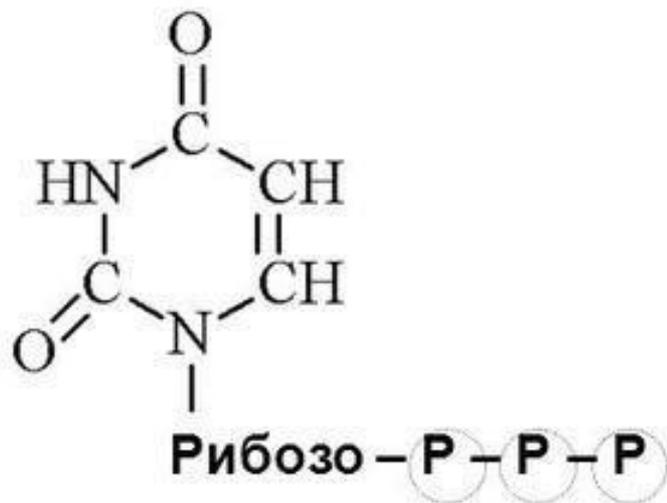
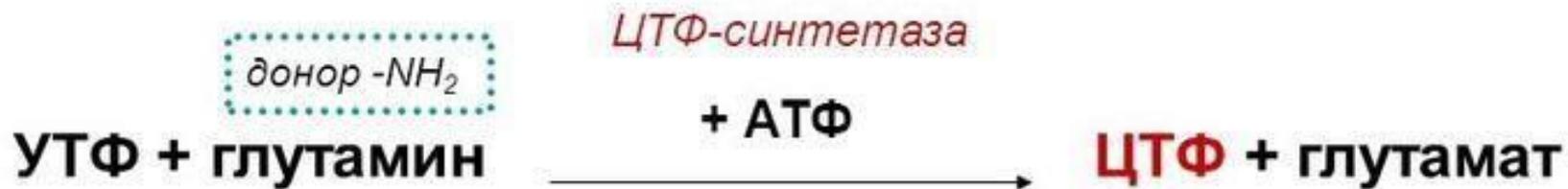
Карбомилфосфатсинтетаза II



2. Из карбомилфосфата и аспартата далее образуется пиримидиновое ядро (3 реакции) в виде **оротовой кислоты**



Образование УДФ, УТФ, ЦТФ



Нарушения обмена пиримидинов

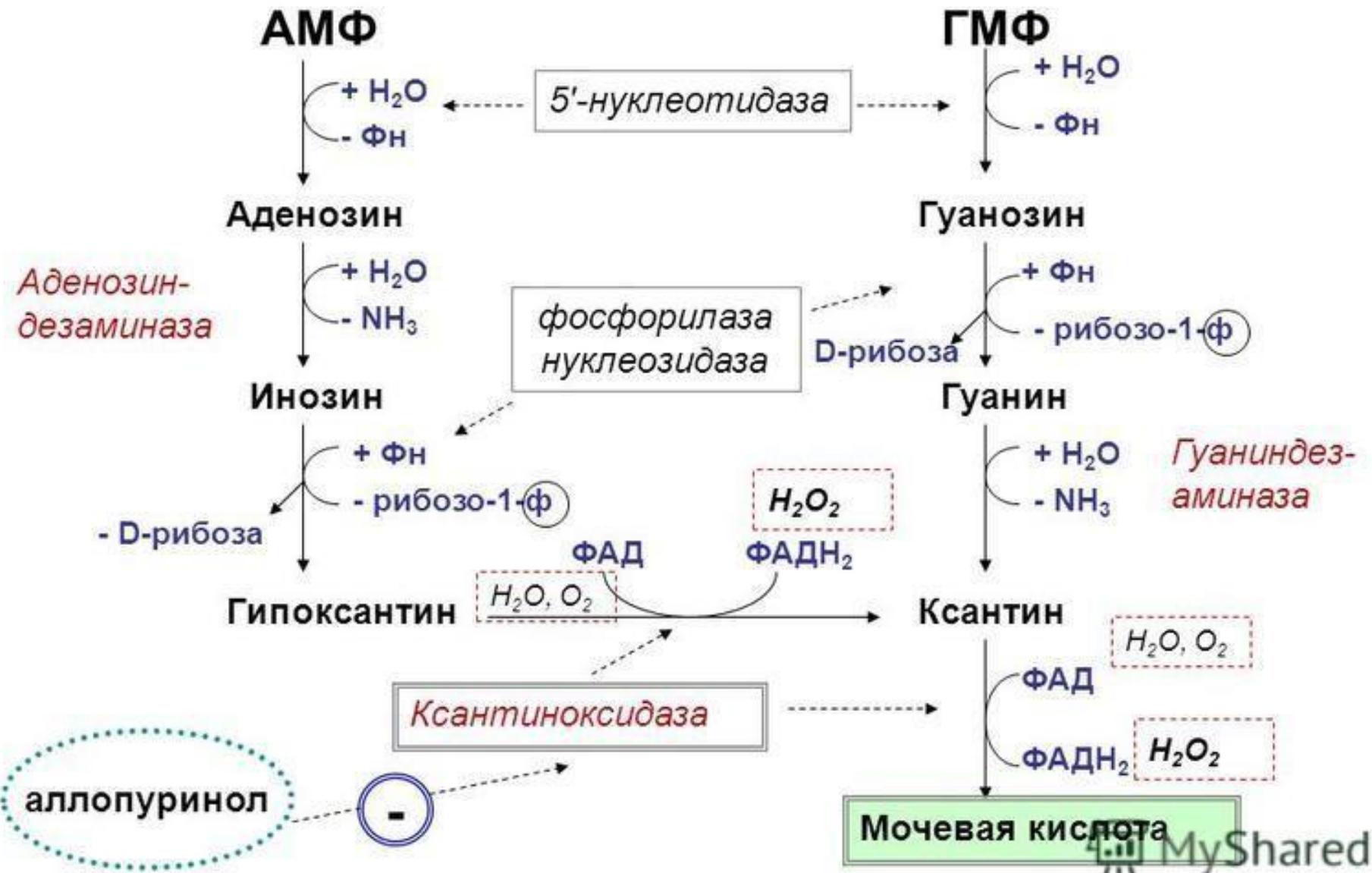
- **ОРОТАЦИДУРИЯ** – экскреция высоких концентраций оротовой кислоты (до 1,5 г в сутки, в 1000 раз превышает норму).
- Наследственный дефект **оротатфосфорибозилтрансферазы** и **оротидиндекарбоксилазы**.
- Организм испытывает «пиримидиновый голод».

Симптомы оротацидурии

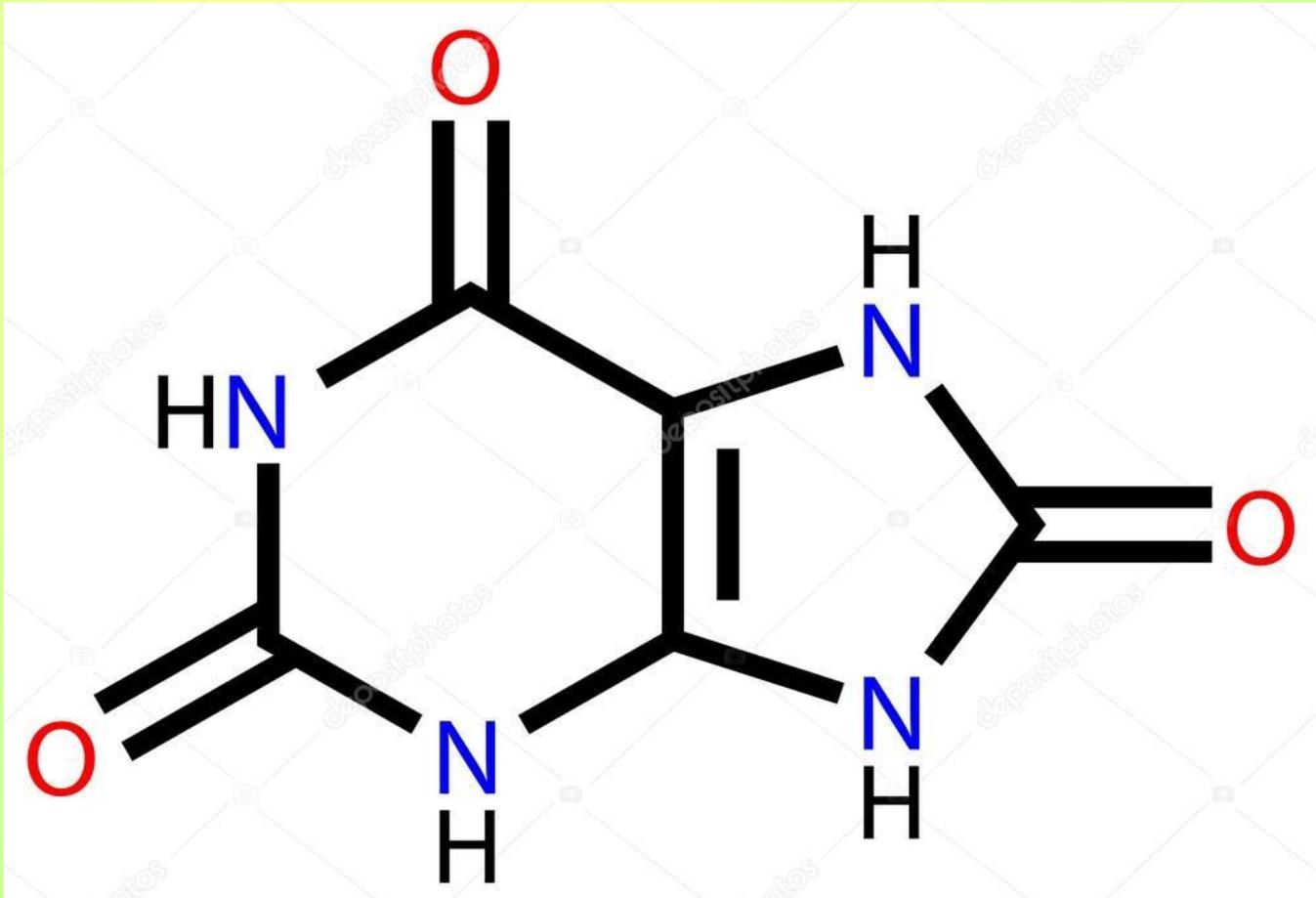
- отставание умственного и физического развития;
- оротовая ацидурия;
- мегалобластическая анемия;
- подверженность инфекциям.

Лечение – 0,5-1 г уридина в сутки.

Катаболизм пуриновых нуклеотидов



Мочевая кислота – конечный продукт распада пуринов



Нарушения обмена пуринов

```
graph TD; A[Нарушения обмена пуринов] --- B[Подагра]; A --- C[Синдром Лёша-Нихана]; A --- D[Ксантинурия];
```

Подагра

Синдром Лёша-Нихана

Ксантинурия

ПОДАГРА

- **Системное заболевание, в основе которого лежит нарушение **пуринового обмена** с избыточным отложением солей мочевой кислоты в тканях, что приводит к поражению суставов, почек и других внутренних органов.**

Факторы, способствующие развитию подагры

- **употребление преимущественно мясной пищи;**
- **употребление алкогольных напитков (особенно пива и красных вин);**
- **малоподвижный образ жизни;**
- **дегидратация (использование мочегонных препаратов).**



Клинические проявления подагры

- **Подагрический артрит;**
- **Тофусы;**
- **Подагрическая висцеропатия**
 - 1) нефропатия;**
 - 2) рецидивирующие флебиты;**
 - 3) конъюнктивиты;**
 - 4) фарингиты.**



- Картина классической подагры с поражением I-го плюснефалангового сустава
- Ревматоидноподобная форма с поражением суставов кистей рук
- Тофусы



*Общее
опухание
и воспаление*



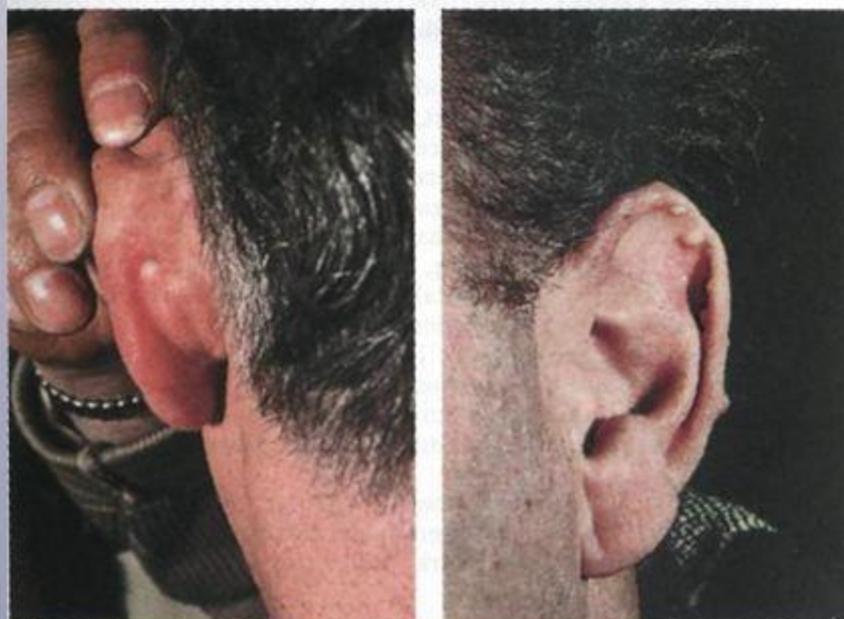
*Кристаллы
мочевой
кислоты*







- Опухолевидные утолщения суставов кистей рук в связи с воспалением мягких околосуставных тканей
- Внесуставные тофусы в области ушных раковин



Терапия подагры

- **Снижение синтеза мочевой кислоты – аллопуринол**

(конкурентный ингибитор **ксантиноксидазы**)

в течение

4-6 месяцев

- **Снижение реабсорбции в почечных канальцах:**

этамид,

кетазон

дезурик

пробенецид



Принципы диетической терапии подагры

- Гипокалорийная диета;
- снижение потребления пуринов, белков и липидов;
- обильное щелочное питье;
- исключение потребления алкоголя, крепкого чая, кофе.



Содержание пуринов в продуктах питания (в мг/100г)

Наименование продукта	Содержание пуринов	Наименование продукта	Содержание пуринов
Чай	2800	Телятина	48
Какао	1900	Горох	45
Кофе	1200	Бобы	44
Шоколад	620	Говядина	40
Сардины	120	Кура	40
Печень животных	95	Кролик	38
Шпроты	92	Гусь	33
Сельдь	79	Крупа овсяная	30
Свинина тощая	70	Шпинат	23
Чечевица	70	Рис	18
Язык животных	55	Спаржа	14
Рыба речная	48-54	Хлеб пшеничный	8
Свинина жирная	48	Редис	6



Ксантинурия

- наследственная болезнь, обусловленная недостаточностью фермента **ксантиноксидазы**
- характеризуется нарушением пуринового обмена;
- проявляется рецидивирующей гематурией и болями в поясничной области, повышением содержания **ксантина** в плазме крови и моче.

Ксантинурия

- Ксантинурия встречается редко.
- У некоторых больных с ксантинурией образуются мочевые камни, состоящие из чистого ксантина.



- Лечение –

аллопуринол, диета.

Синдром Лёша-Нихана

- Наследственное заболевание, вызванное дефектом **ГИПОКСАНТИН-ГУАНИНФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ**.
- Характеризуется увеличением синтеза **КСАНТИНА** и **МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ** (у детей).
- Частота встречаемости **1:100000**.

Синдром Лёша-Нихана

- Отмечается у лиц мужского пола.
- Проявляется умственной отсталостью, приступами агрессивного поведения с самоповреждением, повышенным содержанием мочевой кислоты в моче.
- Лечение – аллопуринол (синтетический аналога гипоксантина).





Спасибо за внимание!



The End