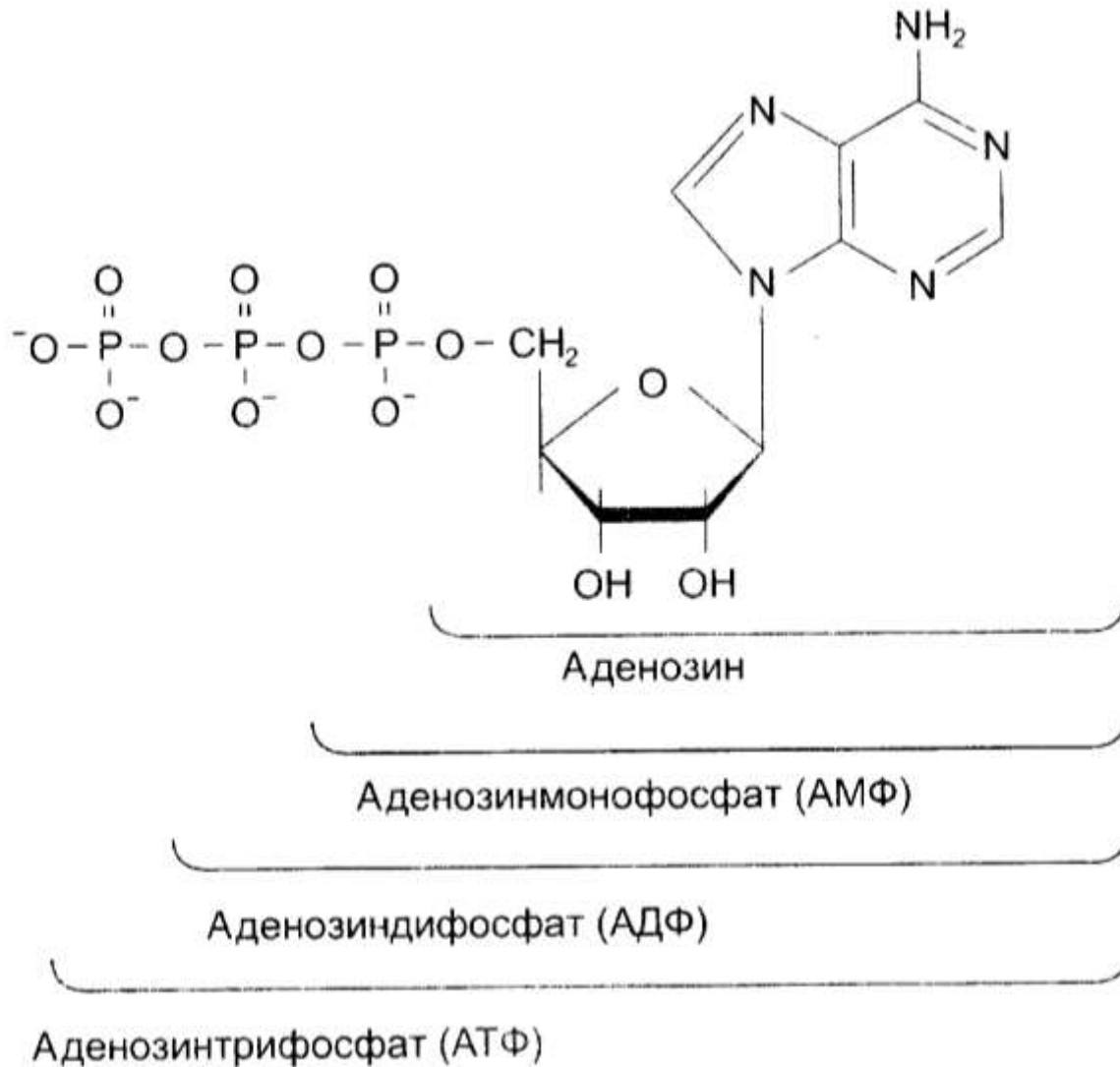
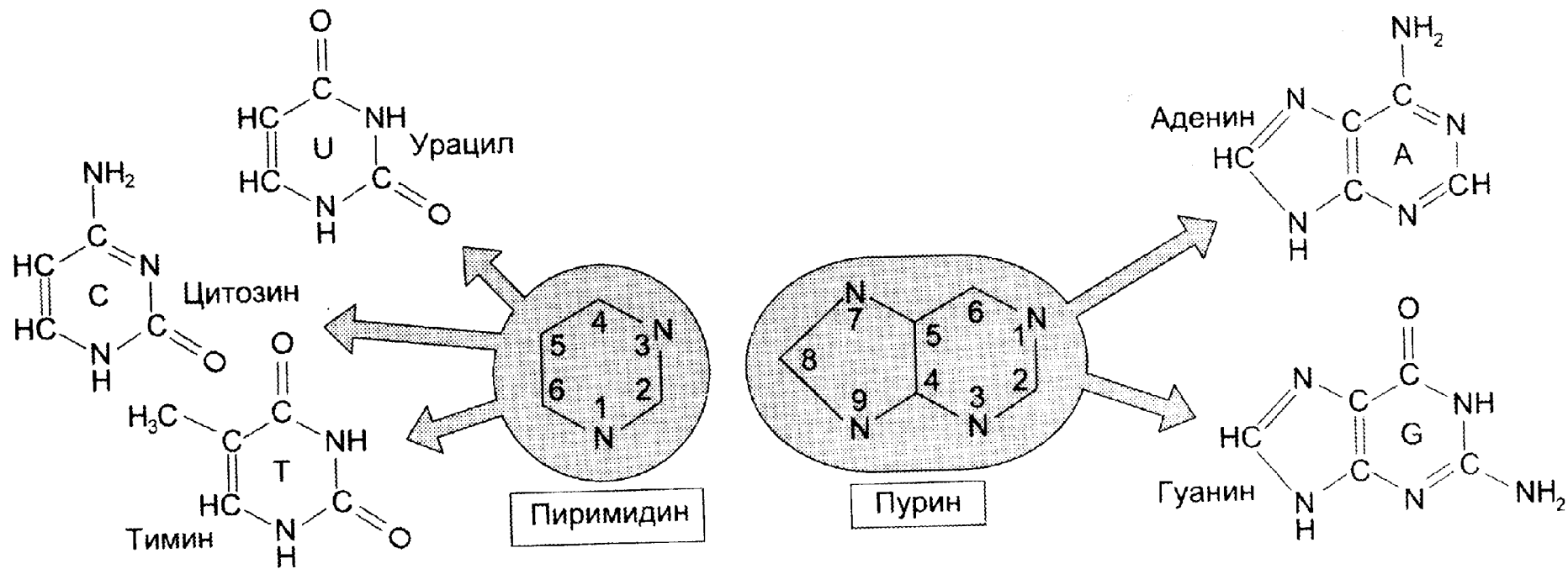


Обмен нуклеотидов.

Подагра. Биосинтез
дезоксирибонуклеотидов. Применение
ингибиторов синтеза
дезоксирибонуклеотидов для лечения
злокачественных опухолей.

1. Нуклеотиды – это органические вещества, состоящие из азотистых оснований, углевода (рибозы или дезоксирибозы) и фосфорной кислоты.

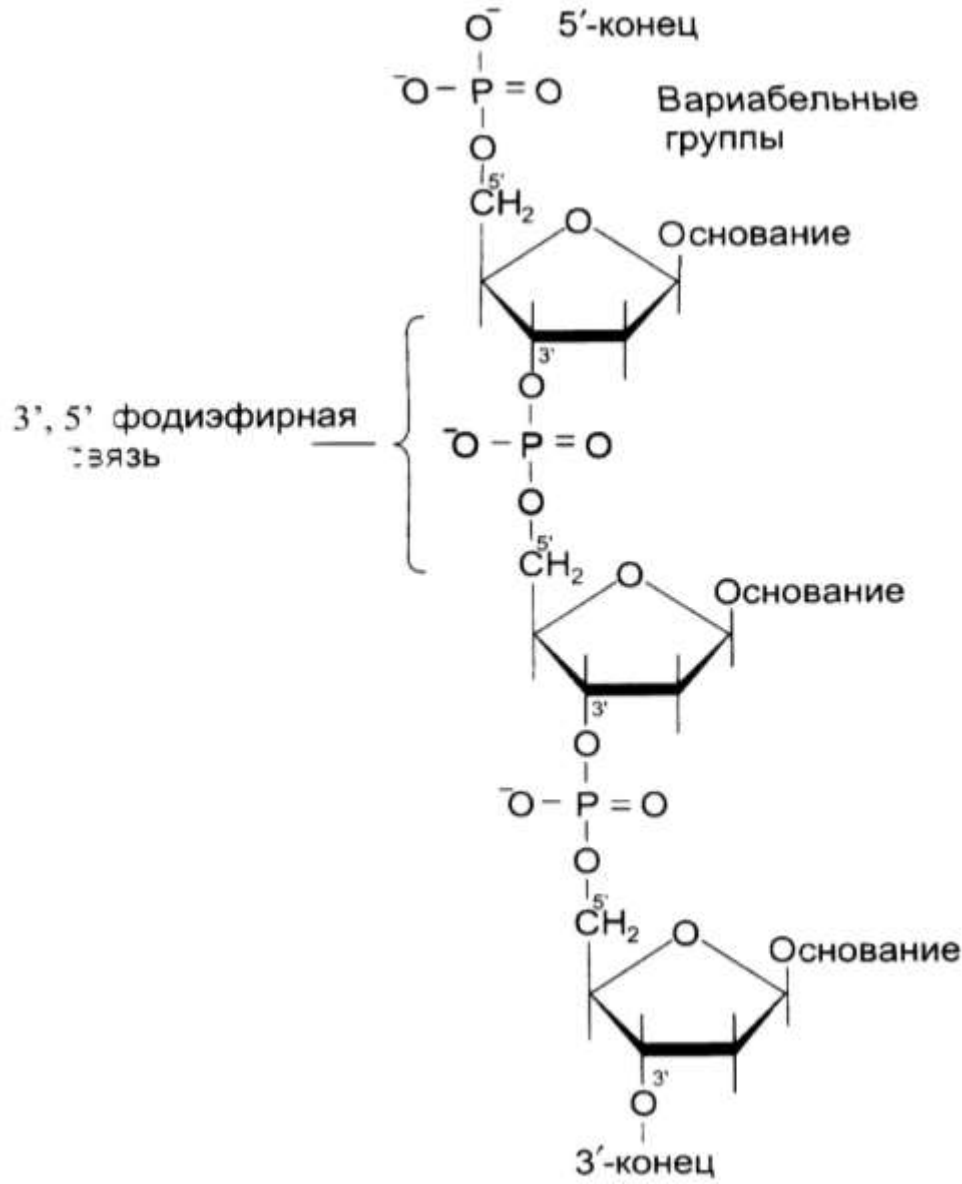




Азотистое основание	Нуклеозид	Нуклеотид	Трехбуквенное обозначение	Однобуквенный код
Аденин	Аденозин	Аденозинмонофосфат	АМФ	A
Гуанин	Гуанозин	Гуанозинмонофосфат	ГМФ	G
Цитозин	Цитидин	Цитидинмонофосфат	ЦМФ	C
Урацил	Уридин	Уридинмонофосфат	УМФ	U
Тимин	Тимидин	Тимидинмонофосфат	ТМФ	T

2. Нуклеотиды выполняют следующие функции:

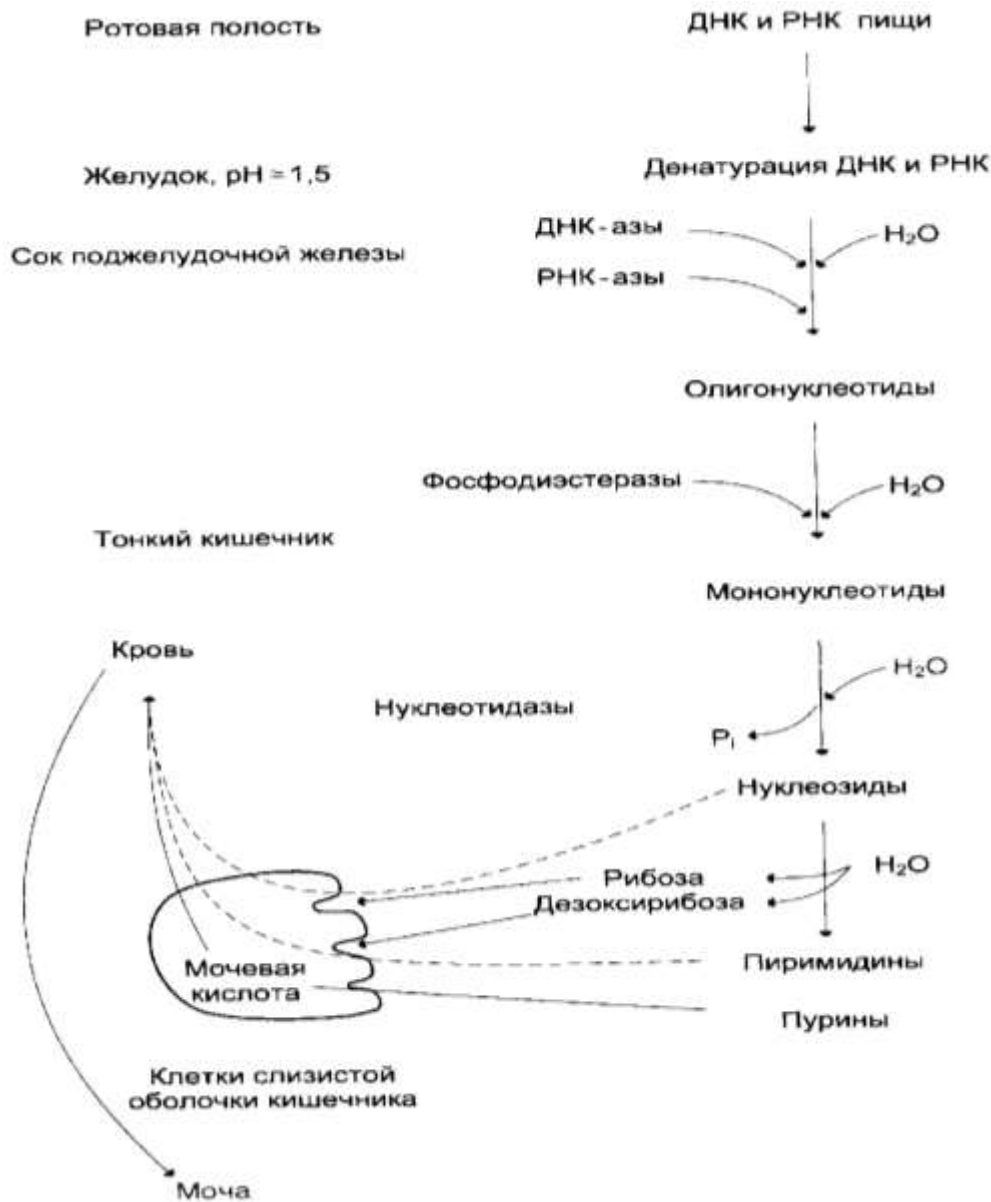
- Субстраты синтеза нуклеиновых кислот.



- Универсальные источники энергии (АТФ), а для некоторых процессов – ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ.
- Доноры активных субстратов при синтезе гомо- и гетерополисахаридов (УДФ-глюкоза), липидов (ЦДФ-холин).
- Участники универсальной системы обезвреживания токсических веществ (УДФ-глюкороновая кислота, ФАФС, S-аденозилметионин).
- Образование коферментов (НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН, КоА).
- Образование вторичных посредников гормонов и других регуляторных молекул (цАМФ, цГМФ).

3. Распад нуклеиновых кислот:

- Переваривание нуклеиновых кислот в ЖКТ.

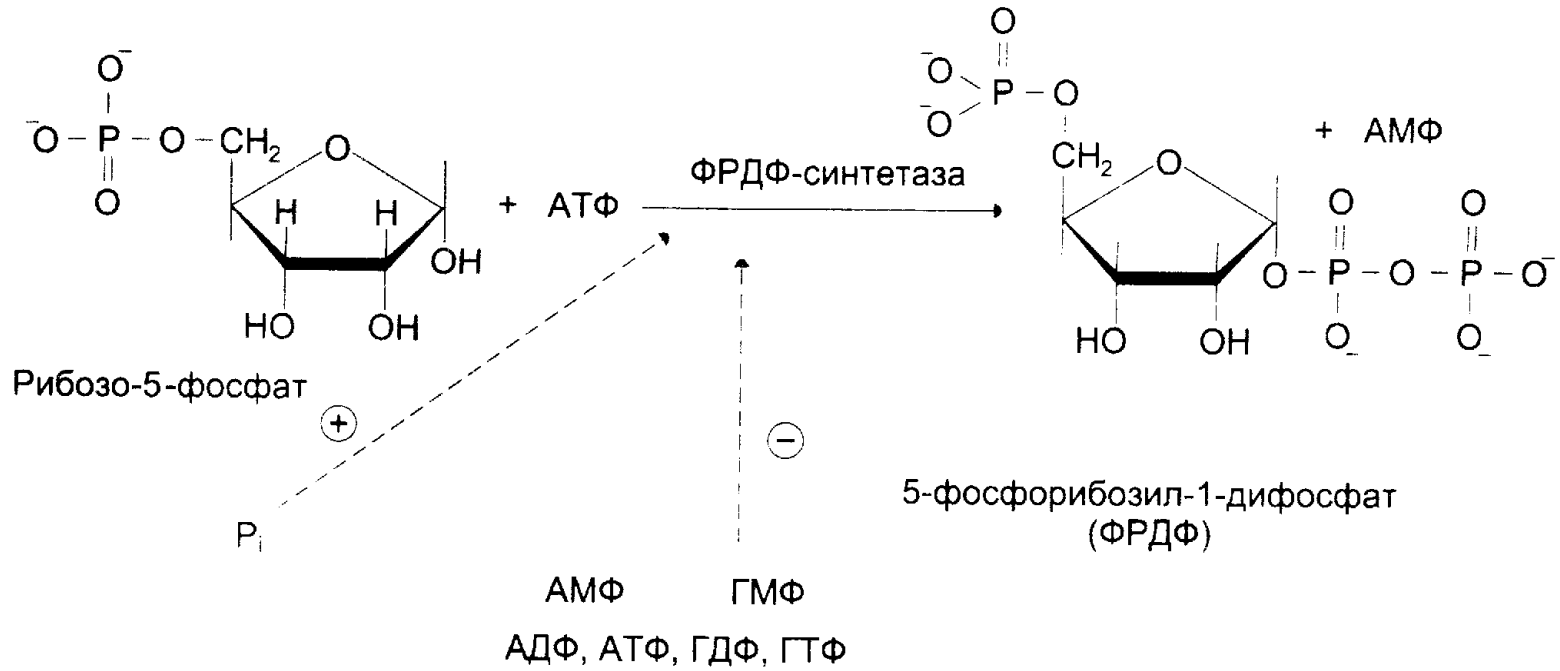


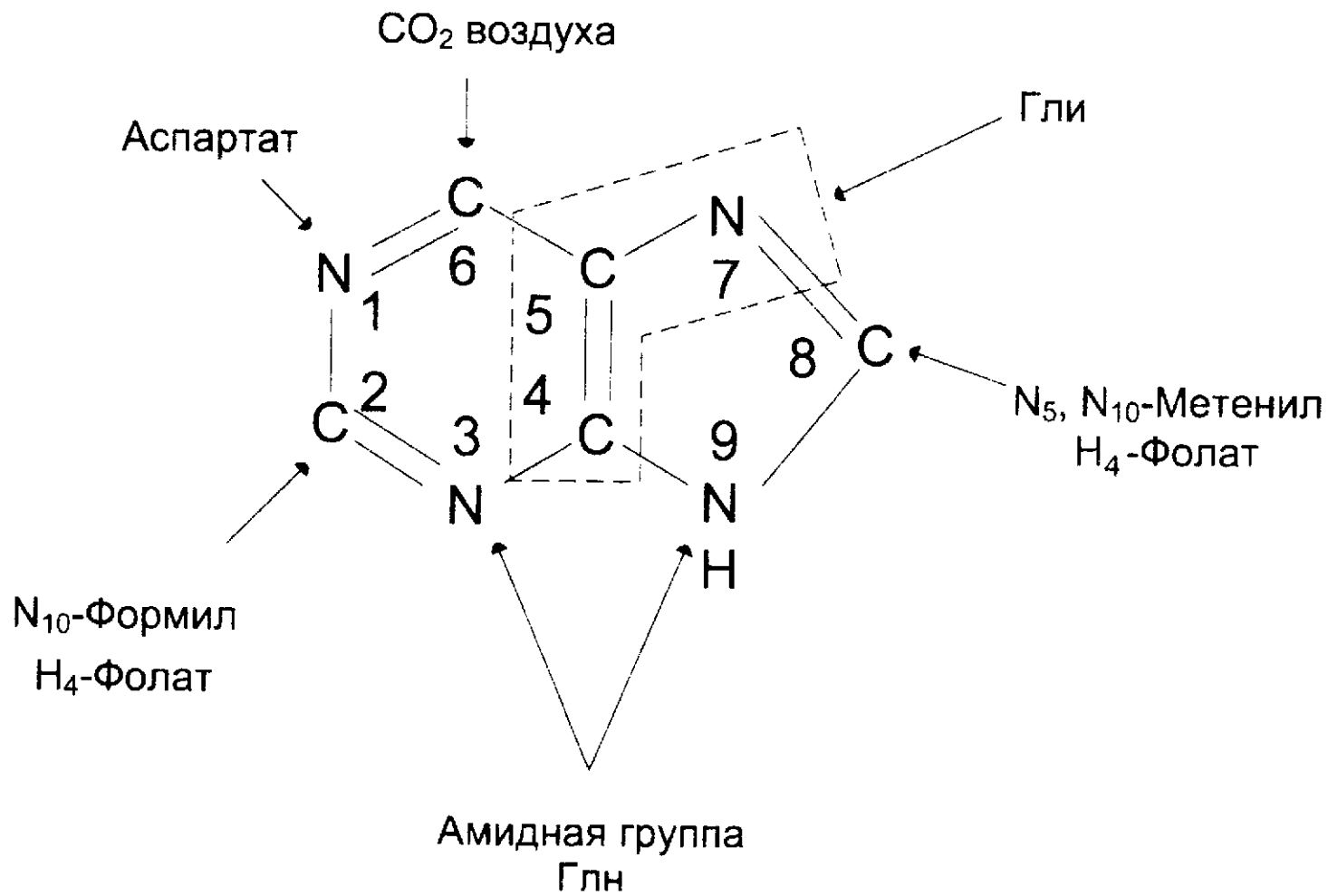
- **Денатурация НК под действием соляной кислоты желудка.**
- **Гидролиз НК эндонуклеазами (ДНК-азы и РНК-азы).**
- **Гидролиз олигонуклеотидов под действием фосфоэстераз до монопнуклеотидов.**
- **Гидролиз нуклеотидов нуклеотидазами до нуклеозидов под действием нуклеотидаз и неспецифических фосфатаз.**
- **Гидролиз нуклеозидов до азотистых оснований и рибозо- или дезоксирибозо-1-фосфатов под действием нуклеозидфосфорилаз.**
- **Всасывание пуринов и пиримидинов в энтероциты или дальнейшее их расщепление при участии микрофлоры кишечника.**
- **Всосавшиеся в кровь азотистые основания и нуклеозиды в очень небольшом количестве используются для синтеза нуклеотидов «запасным» путем.**

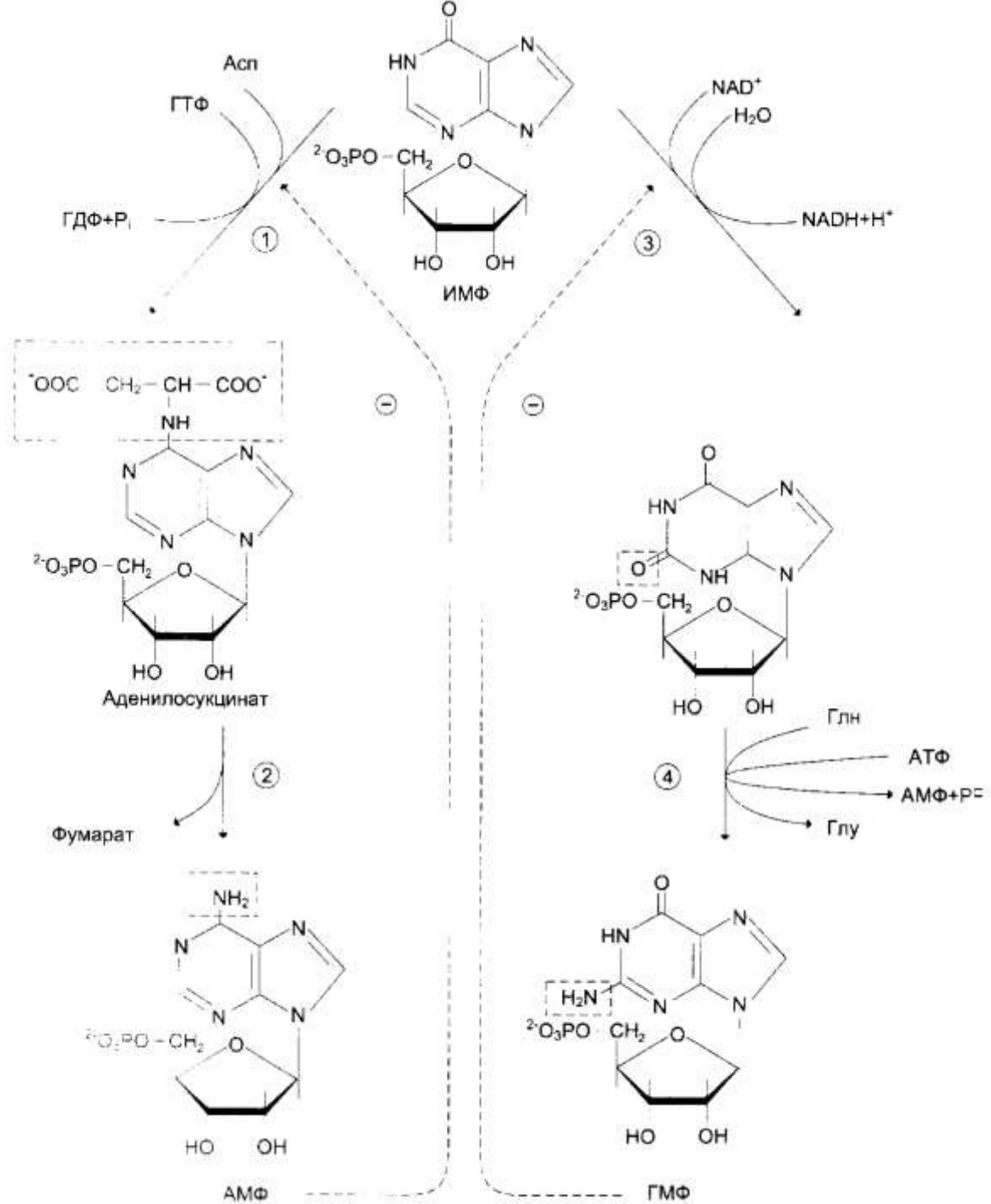
4. Особенности синтеза нуклеотидов «de novo»:

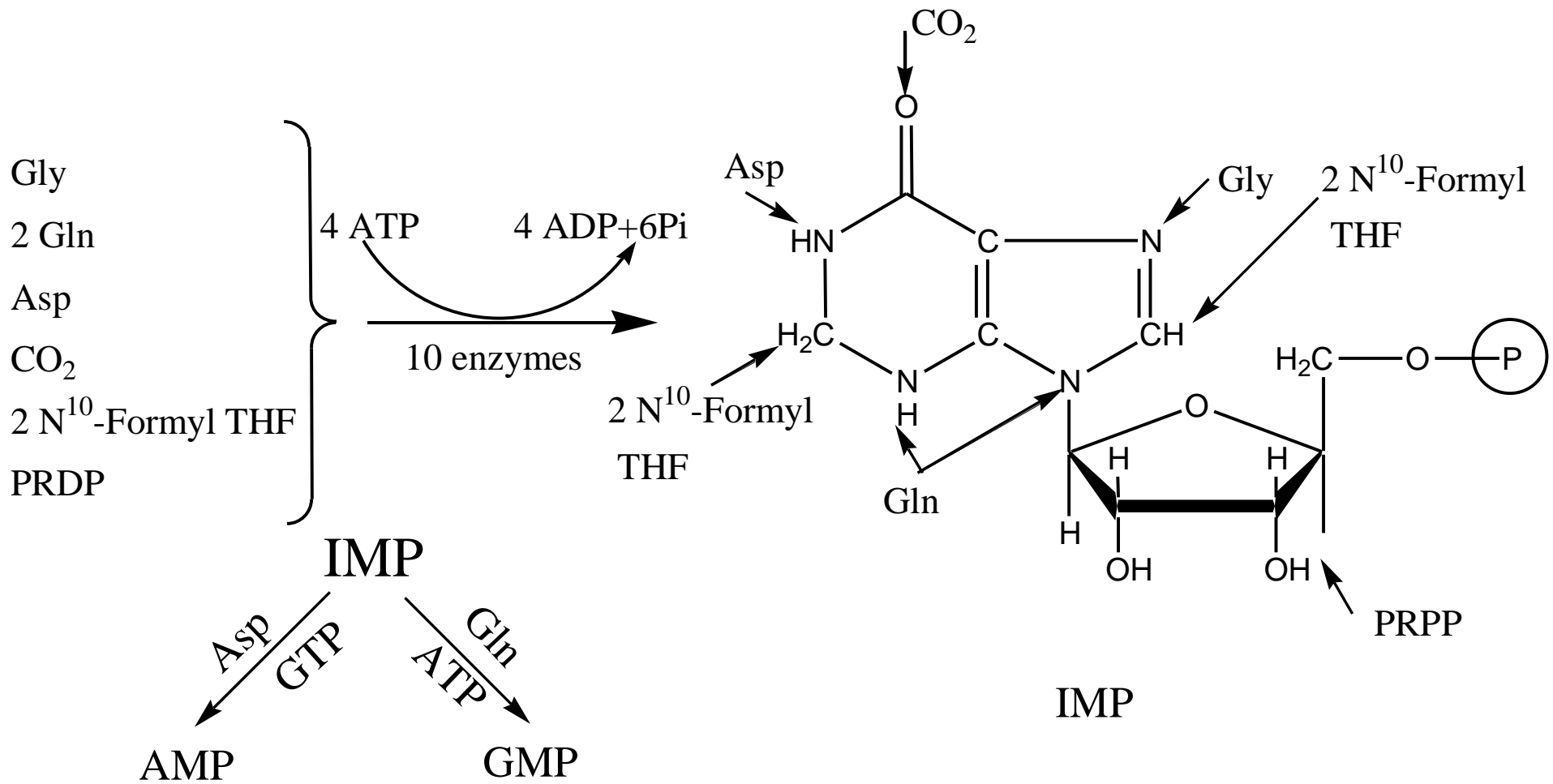
- **Синтез нуклеотидов идет независимо от потребления нуклеотидов.**
- **Синтез пуринов и пиримидинов разделен.**
- **У пиримидинов вначале идет свободный синтез основания, затем происходит присоединение рибозофосфата.**
- **У пуринов основание «собирается» на рибозофосфате.**
- **ФРДФ является активатором обоих синтезов.**
- **Пурины и пиримидины ингибируют синтез ФРДФ по принципу обратной связи.**

5. Схема синтеза пуриновых нуклеотидов:

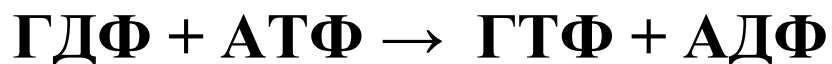
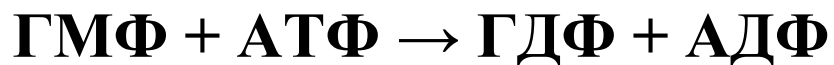




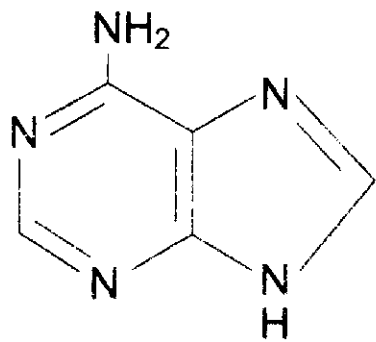




- Сборка пуринового нуклеотида начинается на остатке рибозо-5-фосфата.
- Синтез пуринового ядра протекает в 10 реакций и заканчивается образованием ИМФ.
- Образование АМФ и ГМФ протекает в 2 стадии из ИМФ.
- На синтез АТФ затрачивается энергия ГТФ, на синтез ГТФ – энергия АТФ.
- Основное место образования пуриновых нуклеотидов – печень. Они поступают из печени в эритроциты, частично в мозг, в полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ).
- АТФ, ГТФ образуются за счет специфических киназ (ИМФ-киназ) и АТФ – из АМФ и ГМФ.



6. «Запасные» пути синтеза пуринов.



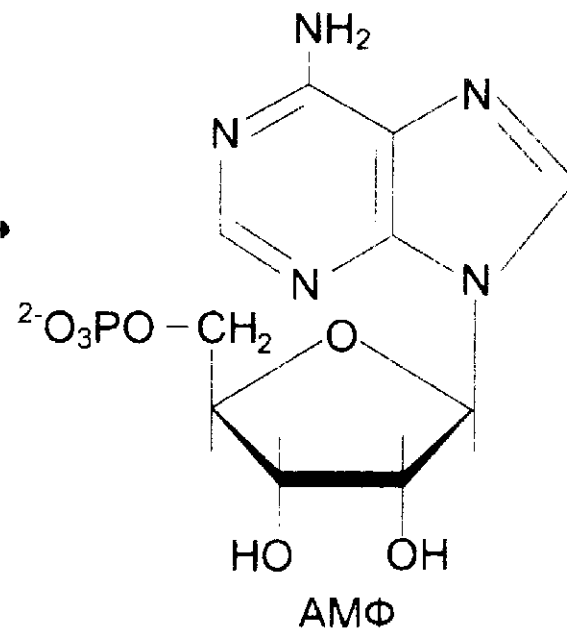
Аденин

ФРДФ

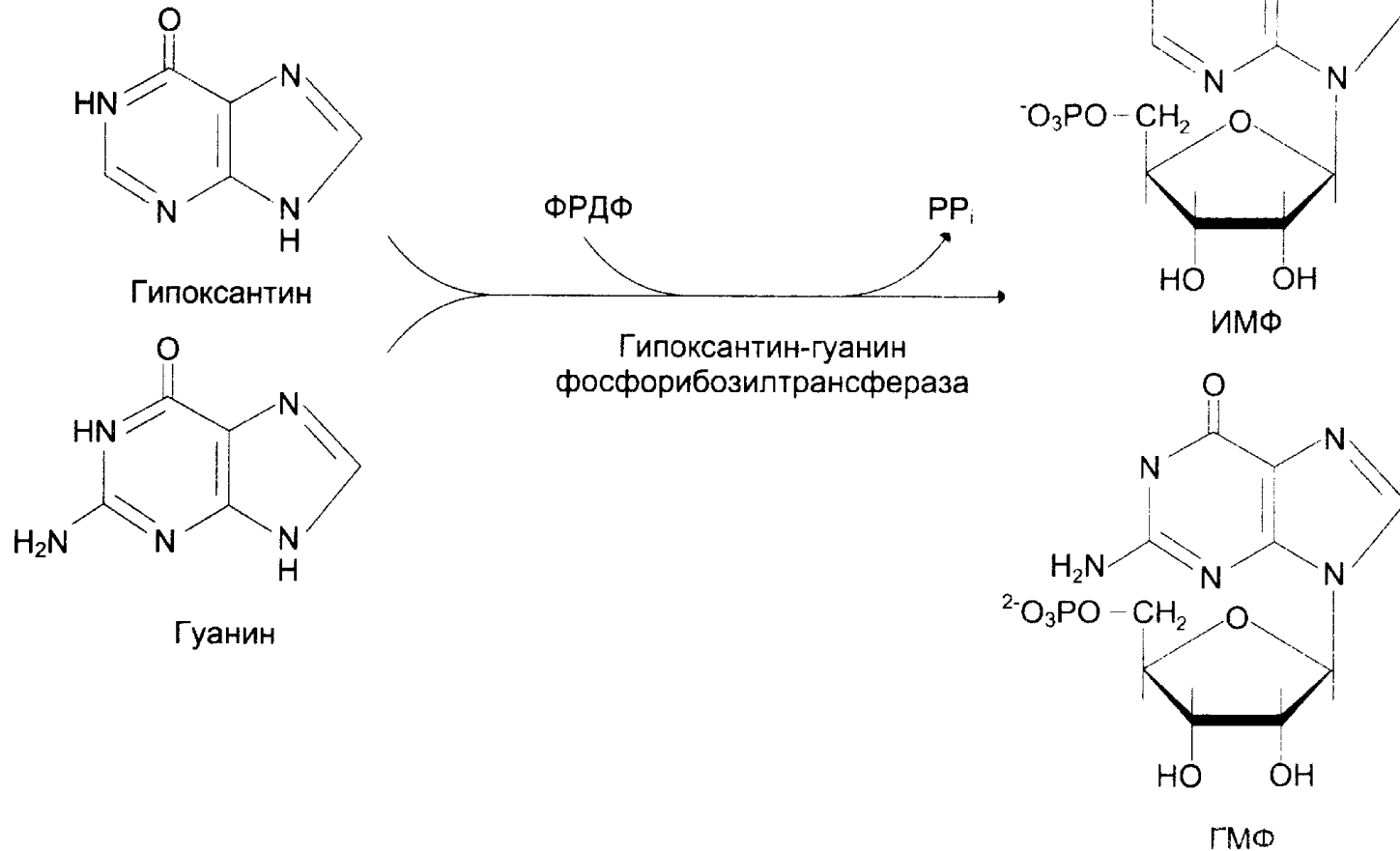
PP_i



Аденинфосфорибозил-
трансфераза

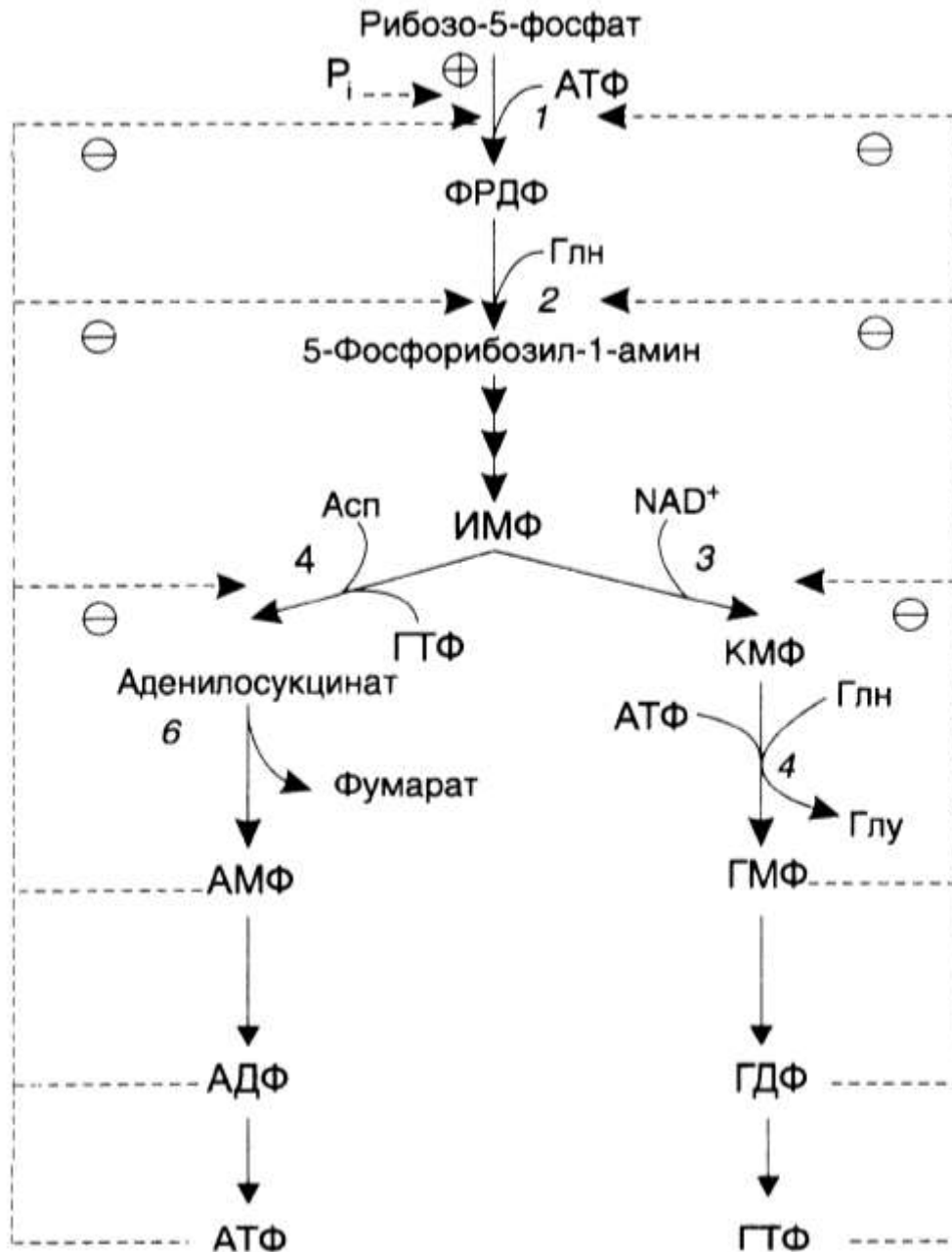


АМФ



- **Первый «запасный» путь синтеза пуриновых азотистых оснований – фосфорибозилирование.**
 - **Второй «запасной» путь синтеза пуринов – фосфорилирование нуклеозидов с помощью киназ.**
- Аденозин + АТФ → АМФ + АДФ**

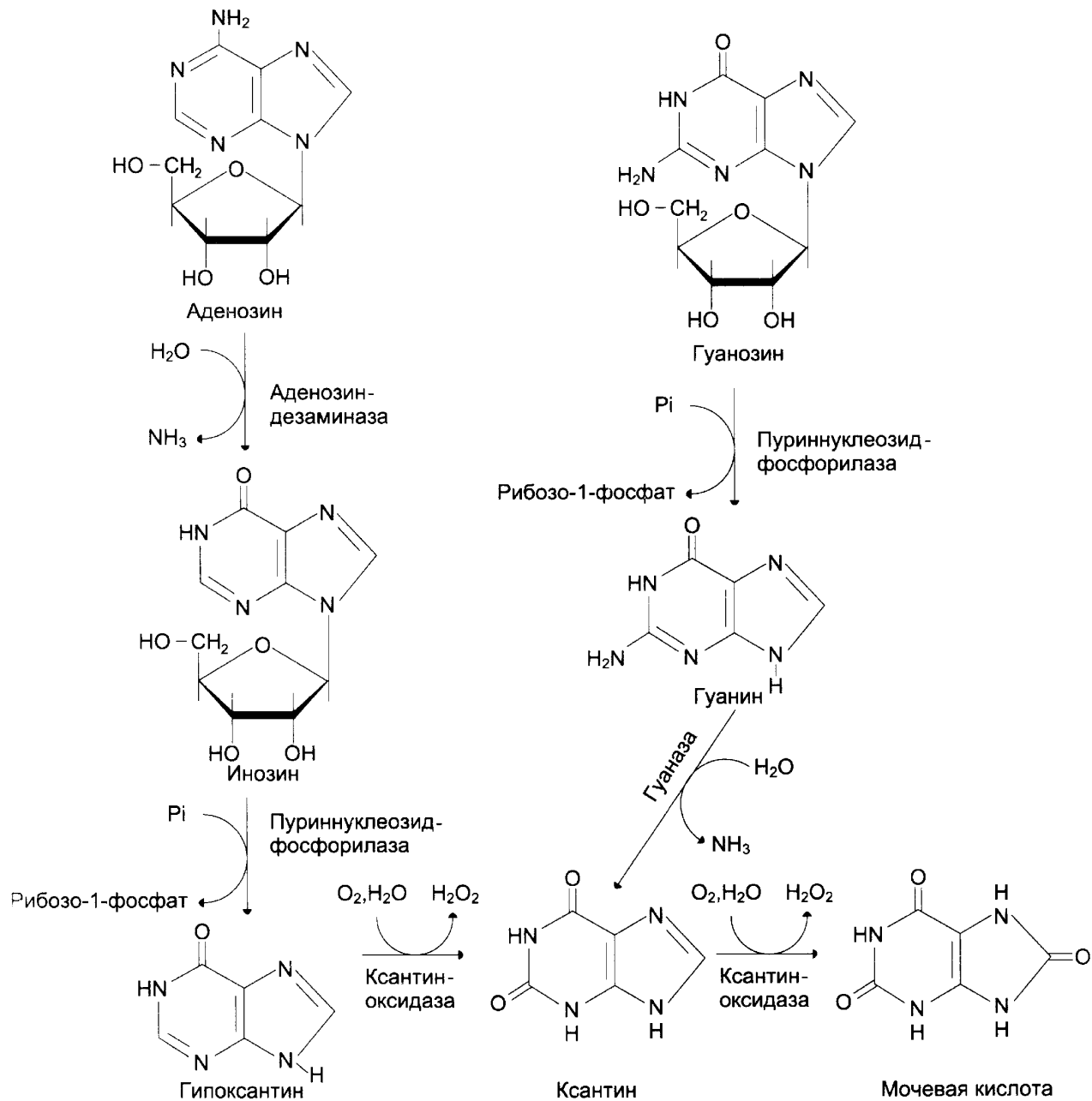
7. Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов.



- 1- ФРДФ синтетаза;
- 2- амидофосфорибозилтрансфераза;
- 3- ИМФ дегидрогеназа;
- 4- аденилосукцинатсинтетаза.

- **ФРДФ-синтетаза активируется неорганическим фосфатом (P_i), ингибируется пуриновыми нуклеотидами (наиболее сильно – НТФ).**
- **ФРДФ – активатор второй реакции синтеза пуринов.**
- **АМФ, ГМФ, ИМФ – ингибиторы первых двух ферментов их синтез по принципу обратной связи.**
- **дАТФ ингибирует восстановление всех рибонуклеотидов.**
- **Перекрестное использование ГТФ и АТФ для их синтеза служит для снижения синтеза одного нуклеотида при дефиците другого.**

8. Катаболизм пуриновых нуклеозидов.



- **Конечный продукт распада пуриновых нуклеотидов у человека – мочевая кислота.**
- **Первый этап распада пуринов – гидролиз нуклеотидов с помощью нуклеотидаз или фосфатаз.**
- **Второй этап – гидролитическое дезаминирование с образованием ИМФ и ксантина.**
- **ИМФ превращается в гипоксантин, гипоксантин окисляется в ксантин.**
- **Ксантин окисляется в мочевую кислоту под действием ксантиноксидазы.**
- **Ксантиноксидаза – аэробная оксидоредуктаза. Простетическая группа содержит ион молибдена (Mo^{+2}), железа (Fe^{+3}), ФАД. Активно действует в печени и кишечнике.**
- **В сутки с мочой у человека выделяется до 0,6 г/сутки мочевой кислоты, часть её выделяется в виде солей натрия.**
- **Гиперурикемия – повышение концентрации мочевой кислоты в крови за счет избытка ее синтеза, снижения уратсвязывающего транспортного белка, замедленного ее выделения, снижения скорости реутилизации азотистых оснований.**

9. Нарушения катаболизма пуриновых нуклеотидов.

1. Подагра

- При подагре кристаллы мочевой кислоты и уратов откладываются в суставах и других местах с образованием подагрических узлов, или тофусов.
- При подагре характерны повторяющиеся приступы боли в суставах (подагрический артрит), нефропатия.
- Общий фонд уратов в норме составляет у мужчин – 1,2 г, у женщин – 0,6 г
При подагре эти цифры возрастают до 2-4 г, при очень тяжелой форме – до 30 г.
- Причиной подагры является нарушение в работе ФРДФ синтетазы или ферментов «запасного» пути: гипоксантин-гуанин- или аденинфосфорибозилтрансфераз.







Gout



©MMG 2001

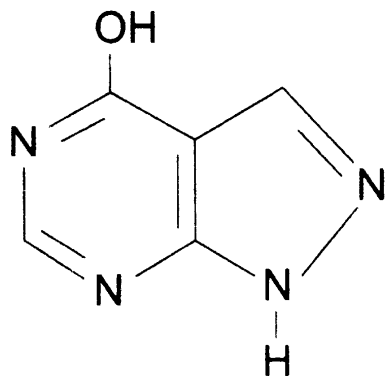


2. Синдром Леша-Нихена.

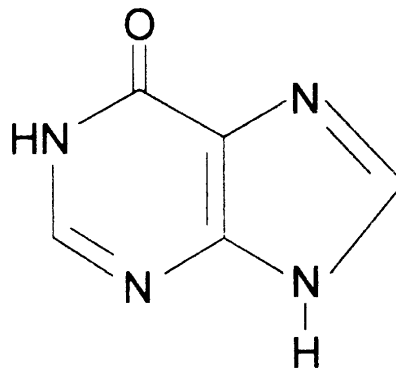
- Наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой и проявляется только у мальчиков.**
- Наблюдается полное отсутствие активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы.**
- Содержание мочевой кислоты повышается до 9-12 мг/дл.**
- У детей наблюдается появление тофусов в раннем детстве, уратные камни, нарушение речи, церебральные параличи, снижение интеллекта, склонность к самокалечению.**

Лечение гиперурикемии

Аллопуринол – структурный аналог гипоксантина



Аллопуринол

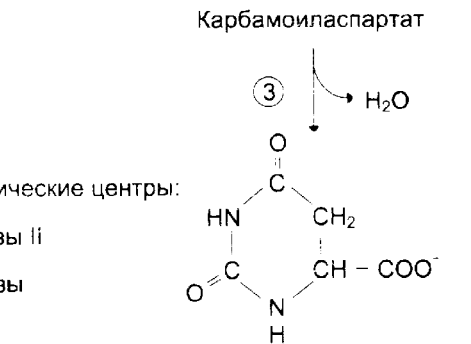
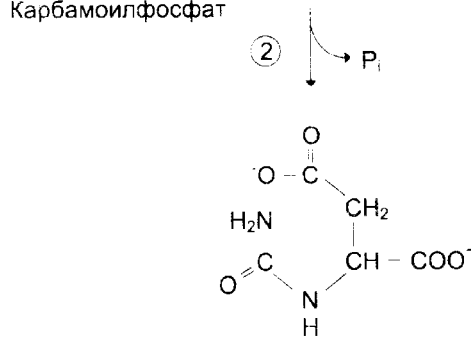
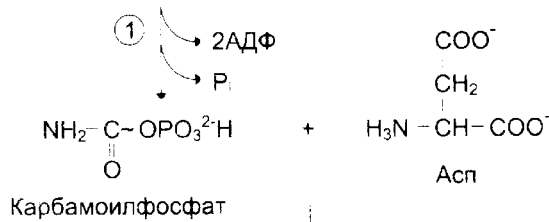


Гипоксантин

- Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, окисляясь в гидроксипуринол и блокируя при этом активный центр фермента.
- Аллопуринол превращается в нуклеотид по «запасному» пути и ингибирует ФРДФ-синтазу и амидофосфорибозилтрансферазу, вызывая торможение синтеза пуринов *de novo*.

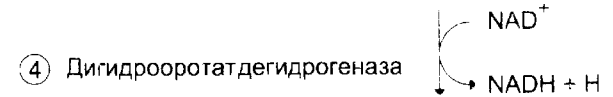
10. Синтез пиримидиновых нуклеотидов.

Схема синтеза de novo:



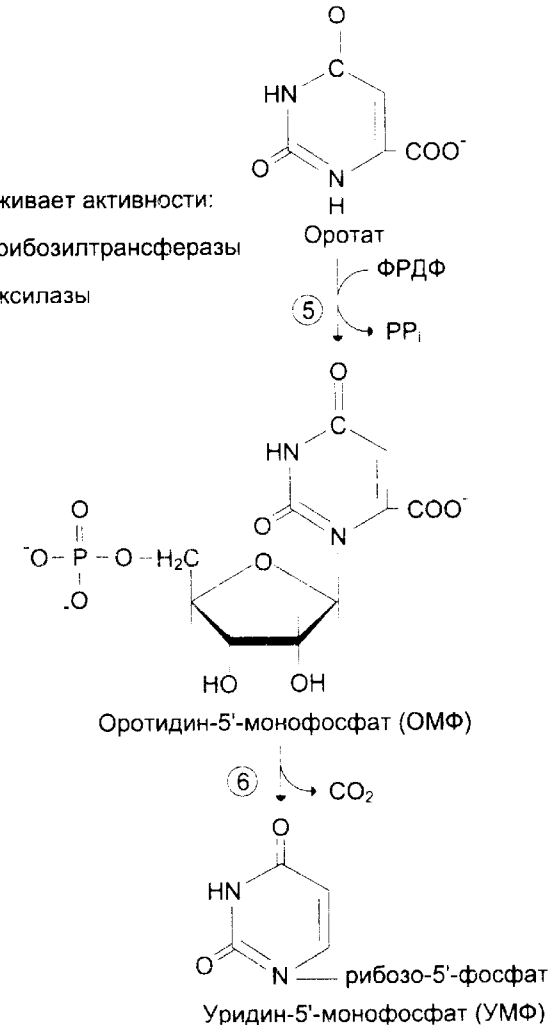
КАД-фермент содержит каталитические центры:

- 1 – карбамоилфосфатсинтетазы II
- 2 – аспартаттранскарбамоилазы
- 3 – дигидрооротазы



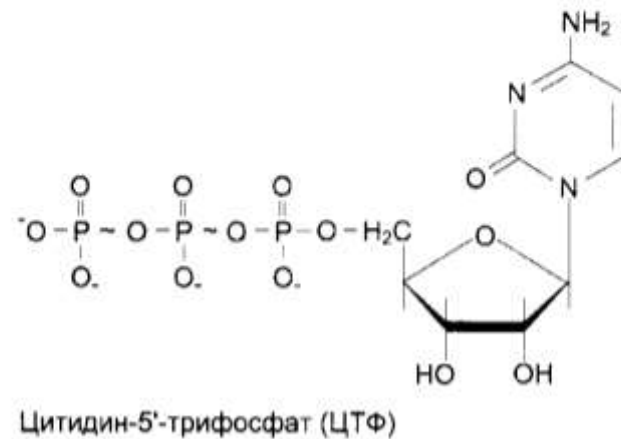
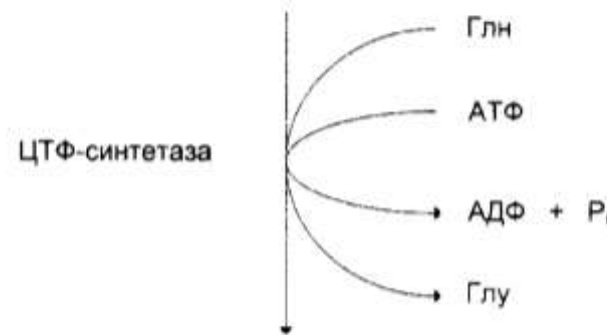
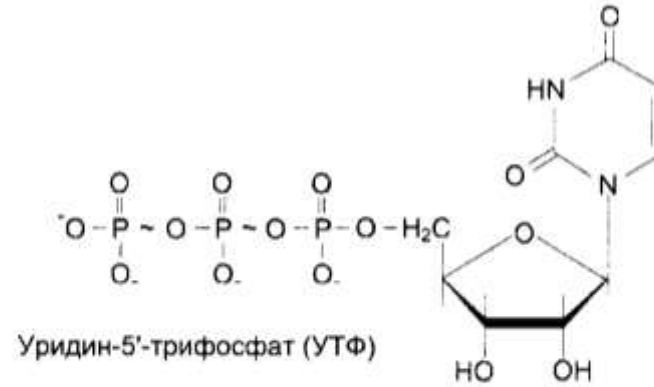
УМФ-синтаза обнаруживает активности:

- 5 – оротатфосфорибозилтрансферазы
- 6 – ОМФ-декарбоксилазы



- **Первый полифункциональный фермент (КАД-фермент) имеет домены: карбамоилфосфатсинтетазы II, аспартаттранскарбобоилазы и дигидрооротаза. Он катализирует первые три реакции.**
- **НАД⁺-зависимая дигидрооротатдегидрогеназа работает в митохондри.**
- **Второй полифункциональный фермент синтеза имеет домены оротатфосфорибозилтрансферазы и оротатдекарбоксилазы и катализирует 5 и 6 реакции синтеза пиримидинов.**
- **Киназы превращают НМФ и НДФ в НТФ.**

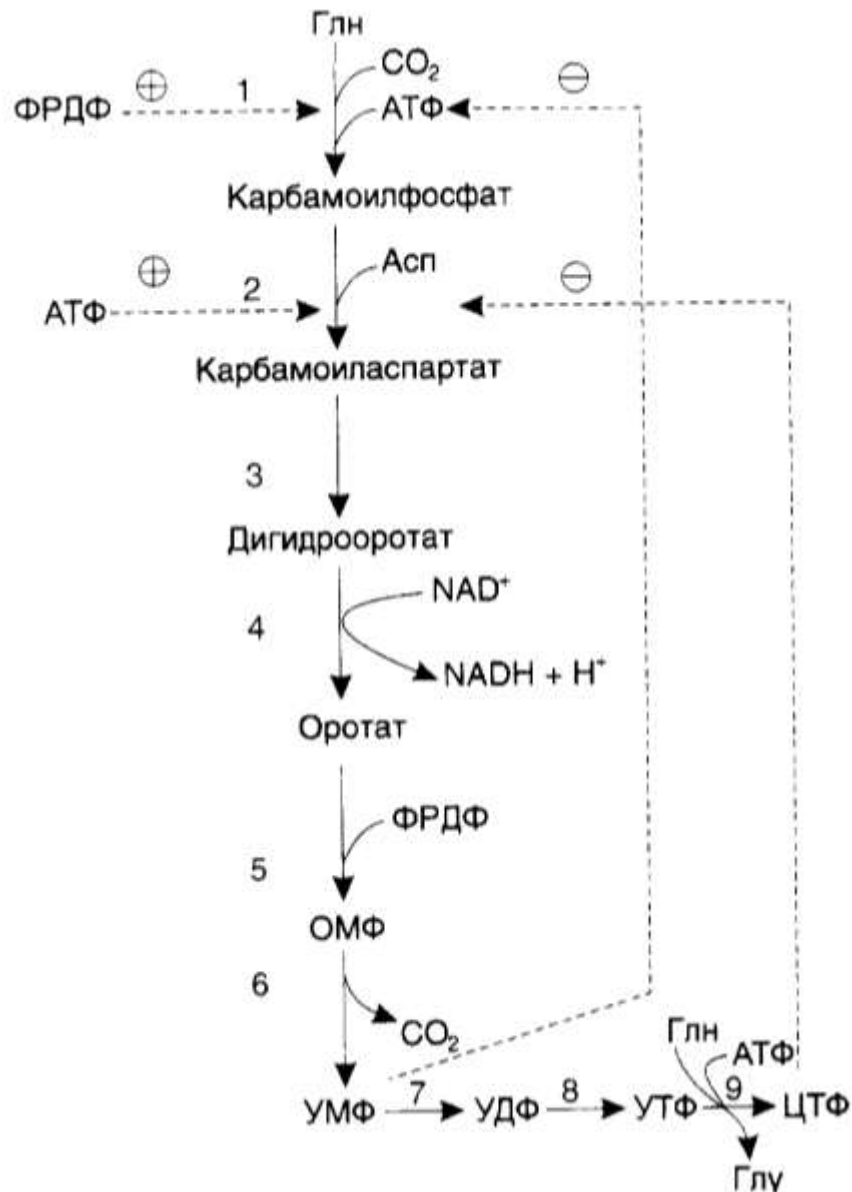
ЦТФ синтезируется под действием ЦТФ-синтазы



11. «Запасной» путь синтеза пиримидинов.

- Урацил + рибозо-1-фосфат \rightarrow Уридин + H_3PO_4
- Уридин + АТФ $\xrightarrow{\text{киназа}}$ УМФ + АДФ
- Цитидин + АТФ $\xrightarrow{\text{киназа}}$ ЦМФ + АДФ

12. Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов.



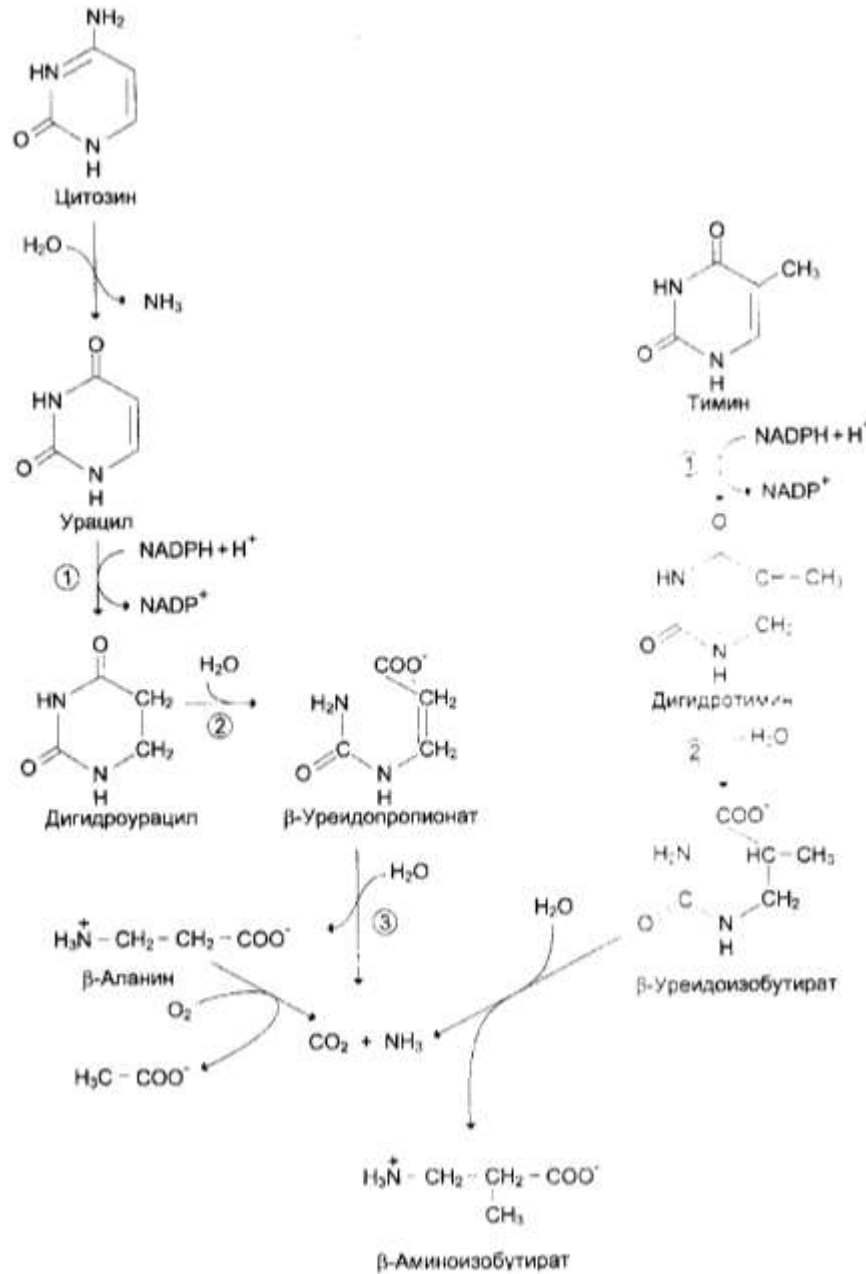
Регулятором является КАДФ-фермент

- УМФ и пурины-ингибиторы карбамоилфосфатсинтетазы II
- ФРДФ – активатор карбамоилфосфатсинтетазы II
- ЦТФ – ингибитор аспартаттранскарбомилазы
- АТФ – активатор аспартаттранскарбомилазы

13. Нарушение синтеза пиримидиновых нуклеотидов de novo – оротацидурия.

- Нарушение вызвано снижением активности УМФ-синтазы, гипераммониемией, при лечении подагры аллопуринолом.**
- Развивается недостаточность пиримидиновых нуклеотидов, гиперпродукция оротовой кислоты, образование камней.**
- Лечение производят уридином.**

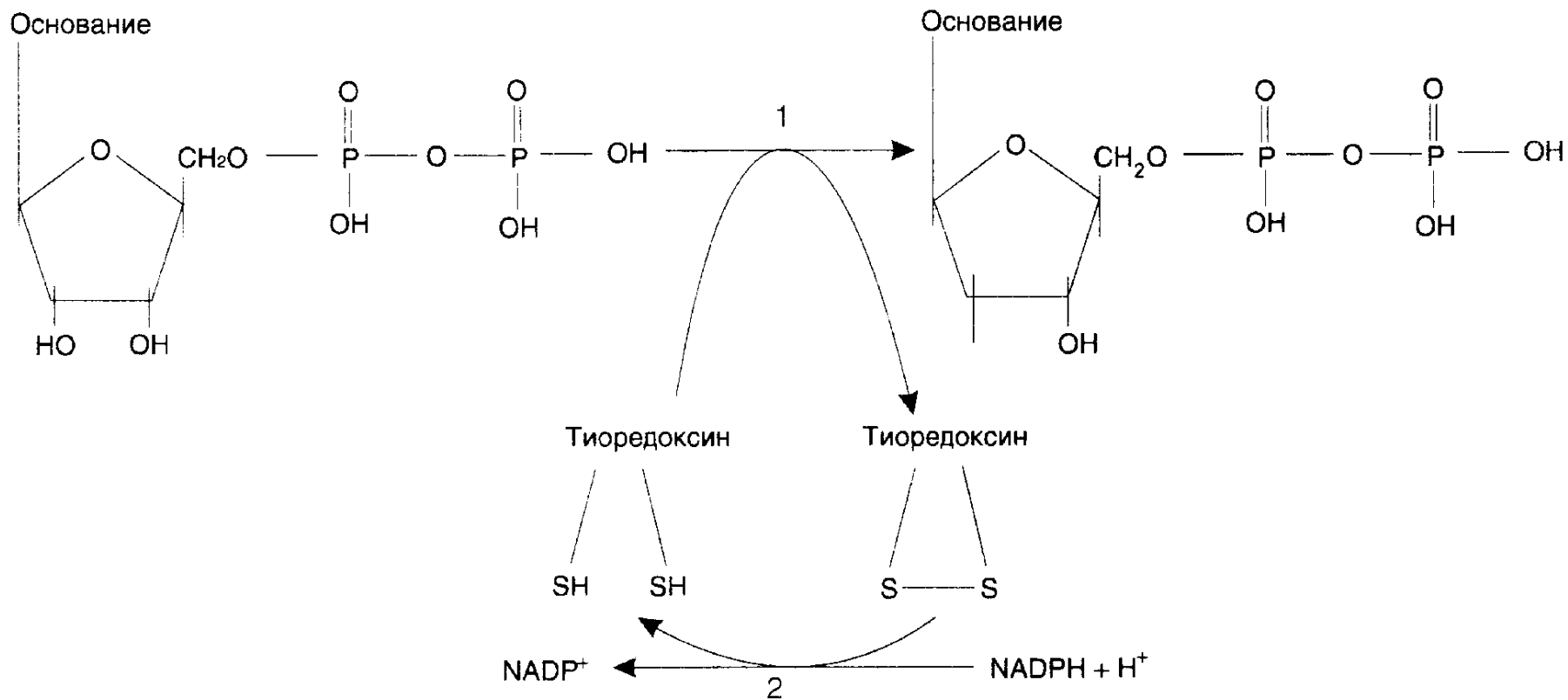
14. Распад пиримидиновых нуклеотидов.



- 1- дигидропиримидин-дегидрогеназа;
- 2- дигидропиримидин-циклогидролаза;
- 3- уреидопропионаза.

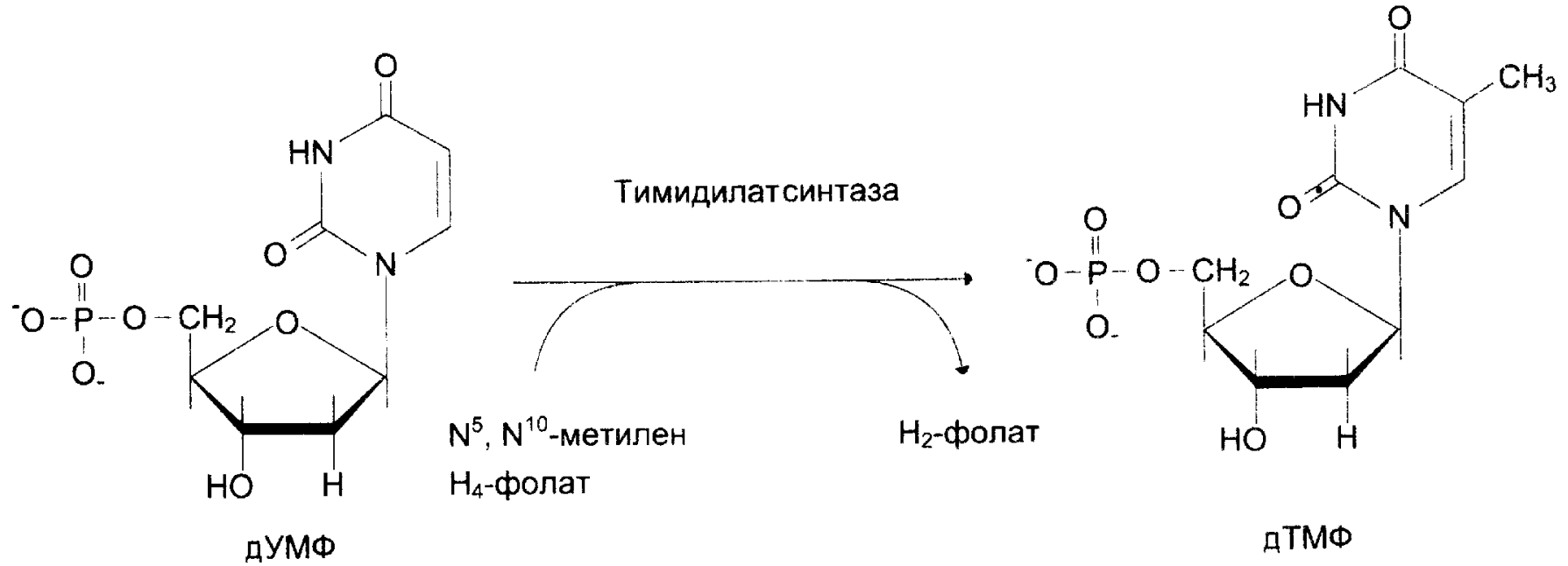
- **Продукты распада хорошо растворимы в воде.**
- **β -аланин используют для синтеза КоА, карнозина, ансерина.**
- **Аминоизобутират (из ТМФ) в норме превращается в метилмалонил КоА, затем в сукцинил КоА.**

15. Биосинтез дезоксирибонуклеотидов.

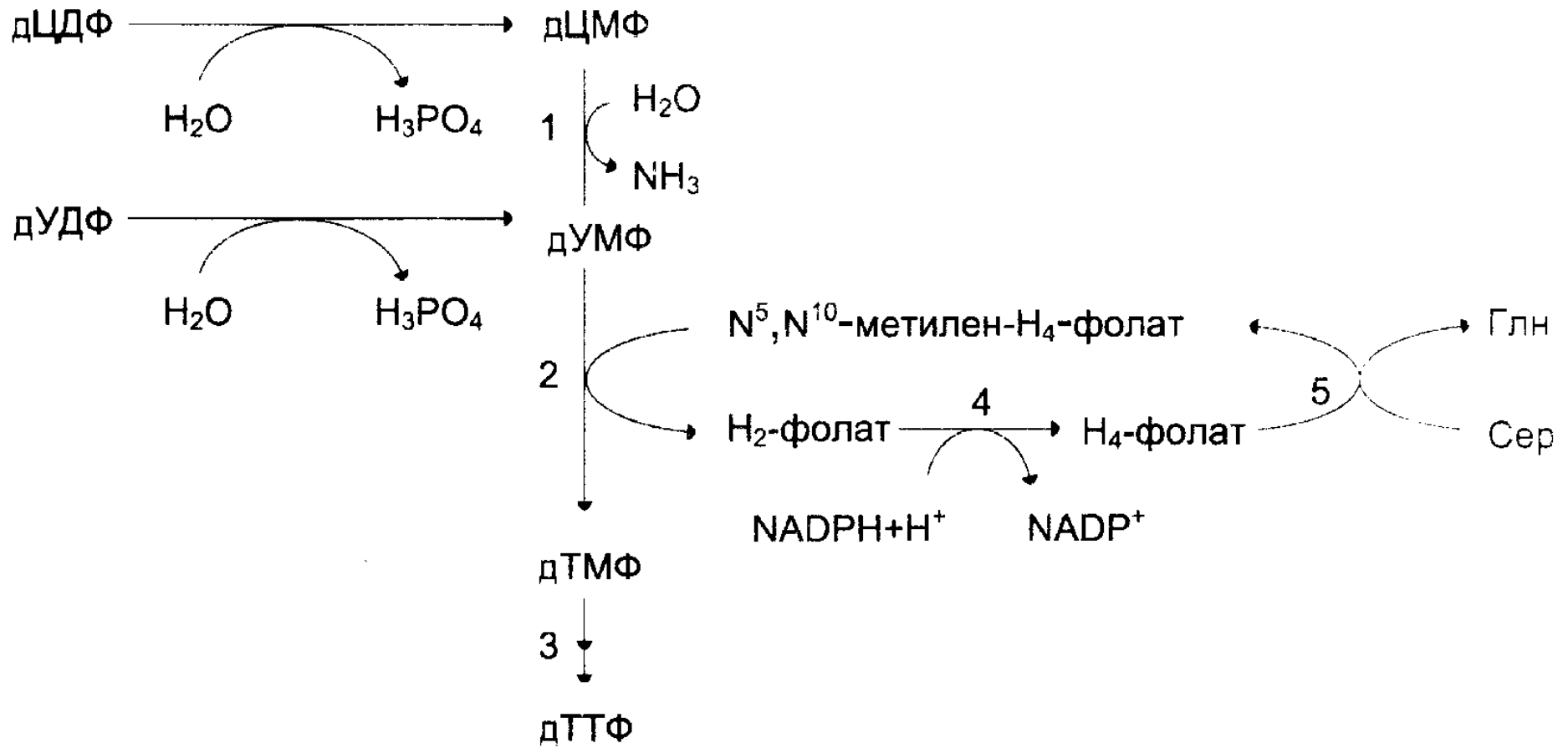


- Восстановление рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды происходит на уровне нуклеозиддифосфатов.
- Восстановление осуществляет рибонуклеотидредуктазный комплекс, который включает : рибонуклеотидредуктазу, белок тиоредоксин, тиоредоксинредуктазу, НАДФН₂.
- Рибонуклеотидредуктаза – олигомерный фермент, состоящий из двух субъединиц и содержащий негеминовое железо.
- Белок тиоредоксин является донором водорода.
- Тиоредоксинредуктаза восстанавливает окисленный тиоредоксин с использованием НАДФН₂.
- Киназы превращают дНДФ в дНТФ:
$$\text{дНДФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{дНТФ} + \text{АДФ}$$

16. Биосинтез тимидиновых нуклеотидов.



- дТМФ образуется из дУМФ при действии тимидилатсинтазы.
- Донор метильной группы - N^5 - N^{10} метилен- H_4 -фолат.
- дУМФ образуется из дУДФ путем дефосфорилирования и из дЦМФ путем гидролитического дезаминирования.



Образование ТТФ из дЦДФ и дУДФ. 1- дЦМФ дезаминаза; 2- тимидилат-синтаза; 3- дНМФ- и дНДФ киназы; 4- дигидрофолатредуктаза; 5- серингидроксиметилтрансфераза.

17. Запасные пути синтеза дезоксирибонуклеотидов.

- **Тимин + дезоксирибозо-1-фосфат \rightarrow тимидин + H_3PO_4**
- **Тимидин + АТФ \rightarrow дТМФ + АДФ**
- **дЦитидин + АТФ \rightarrow дЦМФ + АДФ**

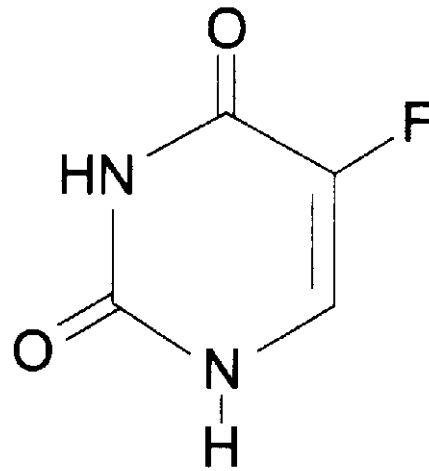
18. Регуляция синтеза дезоксирибонуклеотидов

осуществляется на генетическом уровне путем индукции и репрессии генов рибонуклеотидредуктазы, тимидилатсинтазы и тимидинкиназы. Кроме того, дАТФ является ингибитором восстановления всех остальных рибонуклеотиддифосфатов.

19. Ферменты синтеза рибо- и дезоксирибонуклеотидов как мишени для действия противовирусных и противоопухолевых препаратов.

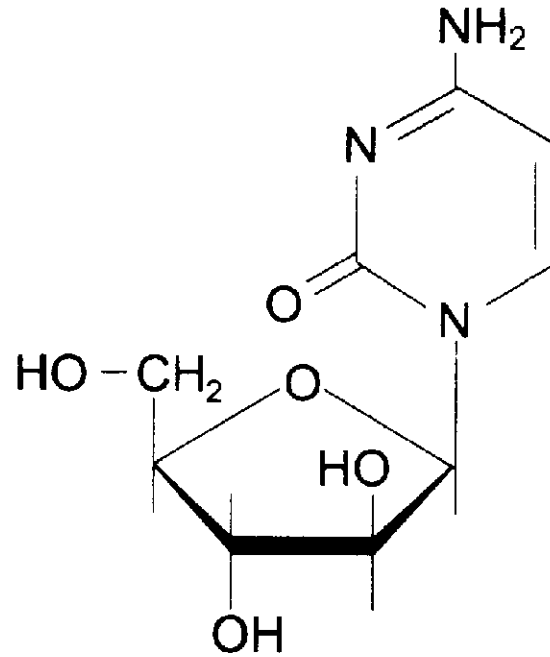
Аналоги дНТФ являются противоопухолевыми препаратами:

5фтор-урацил, блокирующий тимидилатсинтазу;



5-Фторурацил

- **Цитозинарабинозид (цитарабин), ингибирует ДНК полимеразу и снижает скорость репликации**

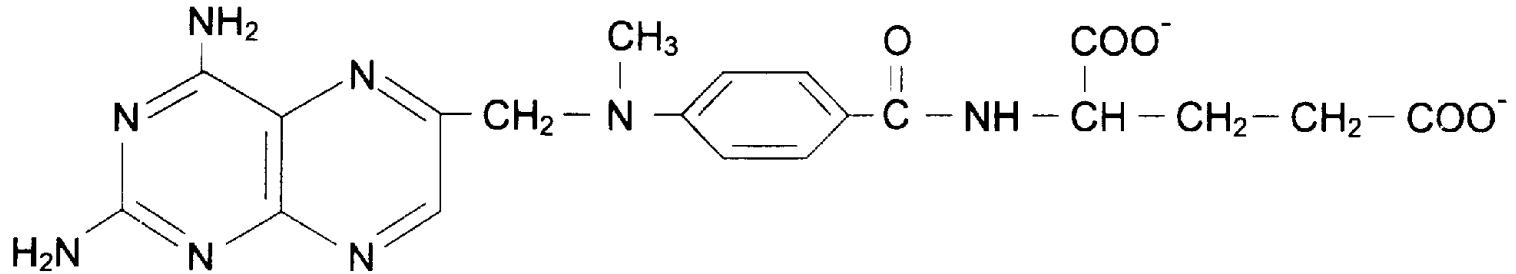


Цитозинарабинозид

- **Гидроксимочевина – ингибирует рибонуклеотидредуктазу.**

- **Аналоги фолиевой кислоты.**

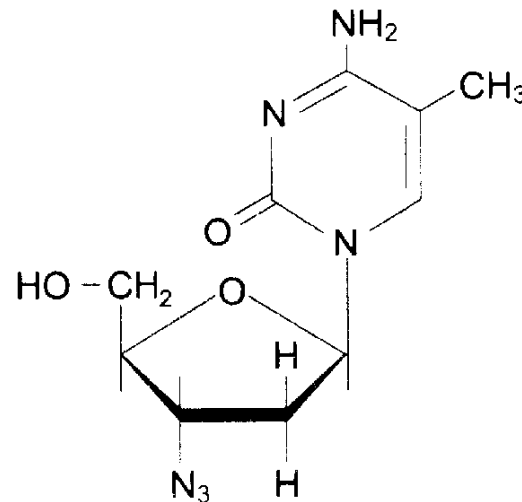
- **Метотрексат и аминоптерин** ингибируют дигидрофолатредуктазу, нарушают синтез ДНК и РНК.



Метотрексат

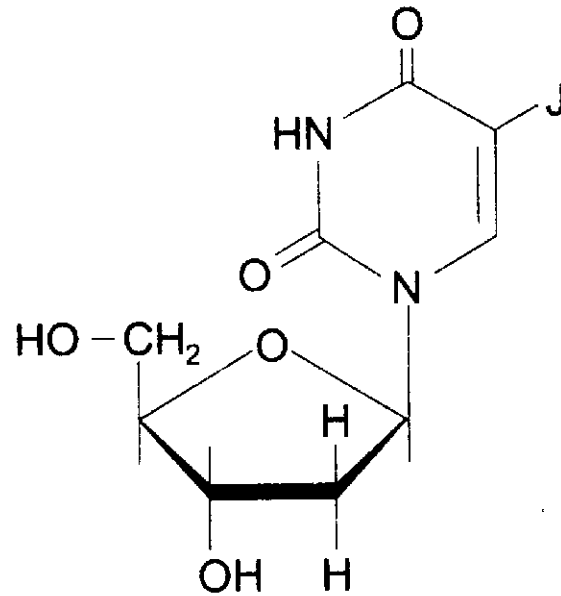
- **Антивирусные и антибактериальные препараты.**

- **Азидотимидин** прекращает синтез новых молекул ДНК у вирусов с обратной транскриптазой (у вирусов ВИЧ).



Азидотимидин

- **5-йоддезоксипуридин** используется при лечении кератитов и поражений роговицы глаза вирусом герпеса.



5-йод-2'-дезоксипуридин

- **Азатиоприн** используется в трансплантологии в качестве иммуносупрессора.