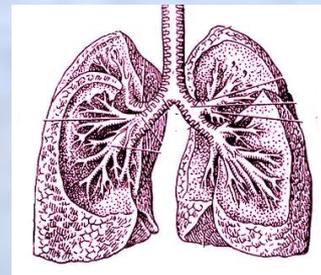
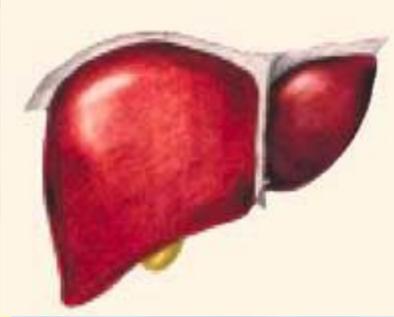
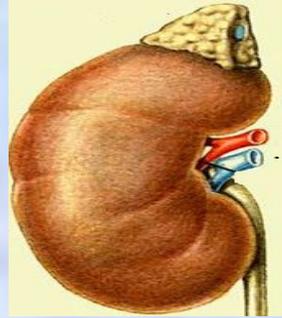


Обмен

нуклеопротеинов

Источники нуклеопротеинов в питании – продукты животного происхождения

- печень,
- почки,
- лёгкие,
- икра.



Переваривание нуклеопротеинов

- В желудке под влиянием соляной кислоты и пепсина происходит разрыв связей между белком и нуклеиновыми кислотами.
- В кишечнике под действием ДНК-азы и РНК-азы происходит гидролиз до олиго- и мононуклеотидов.
- Фосфодиэстеразы кишечника расщепляют олигонуклеотиды.
- Фосфатазы и нуклеотидазы гидролизуют мононуклеотиды до нуклеозидов и фосфорной кислоты.
- Всасываются нуклеотиды и нуклеозиды.

Расщепление нуклеиновых кислот



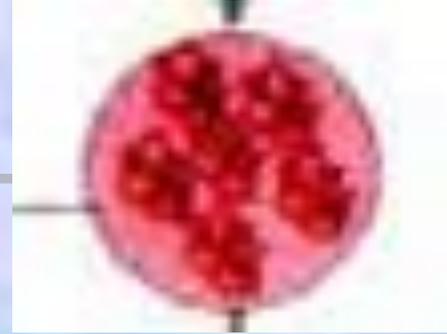
Существуют тканевые и пищеварительные ферменты (нуклеазы).

- нуклеотидаза,
- нуклеозидаза,
- пирофосфатаза,
- нуклеотиддифосфатаза,
- нуклеозидфосфорилаза,
- АТФ-аза.

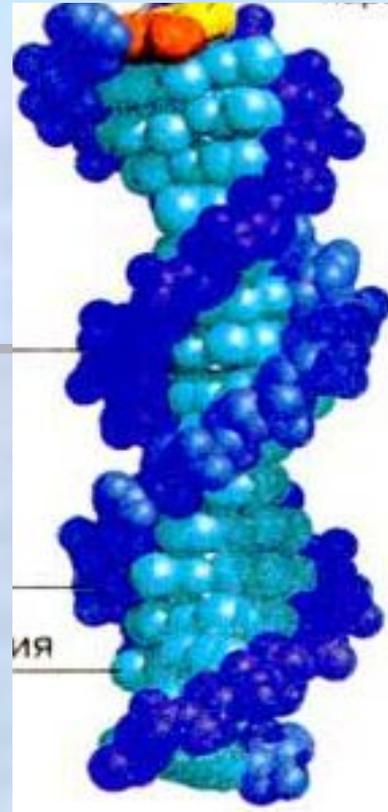
Обновление ДНК

- В покоящихся клетках ДНК находится в стабильном состоянии с минимальной скоростью обновления.
- Скорость обновления ДНК увеличивается в растущих и пролиферирующих тканях.
- Обновление ДНК необходимо, так как молекулы подвергаются воздействию различных метаболитов, радиации.

- Удаление повреждённых участков ДНК и распад молекул РНК осуществляется нуклеазами, которые содержатся в лизосомах.



- Наиболее интенсивно протекает обновление мРНК.



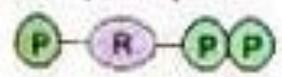
Пути пополнения и использования фонда нуклеотидов



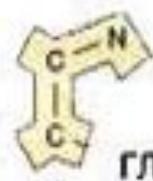
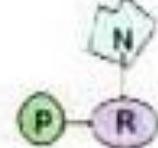
Пути синтеза пуриновых нуклеотидов

- синтез de novo,
- синтез из готовых продуктов (реутилизация пуриновых оснований).

Фосфорибозил-
дифосфат

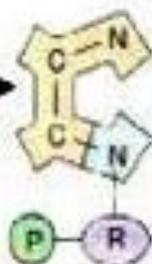


2а

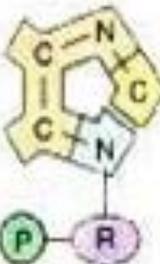


глицин

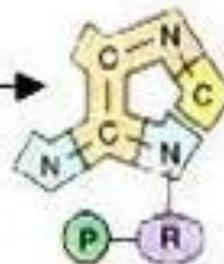
2б



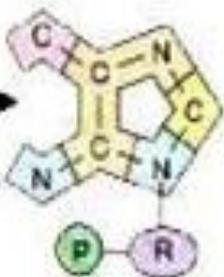
2в



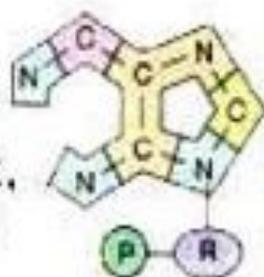
2г



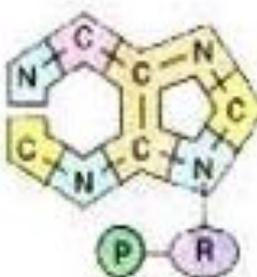
2д,
2е



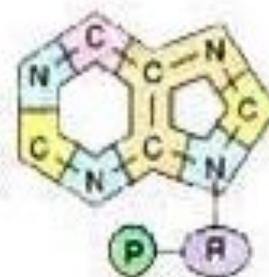
2ж,
2з



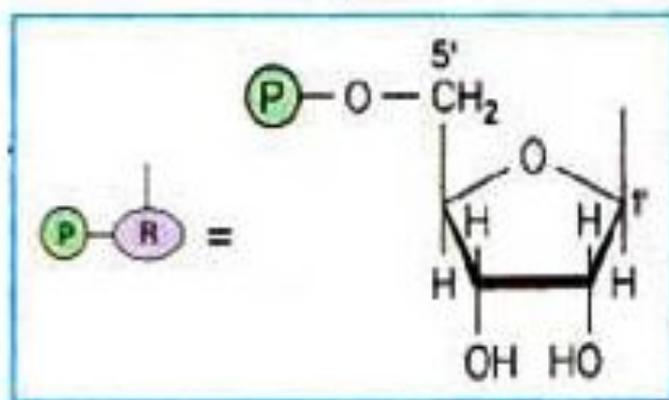
2и



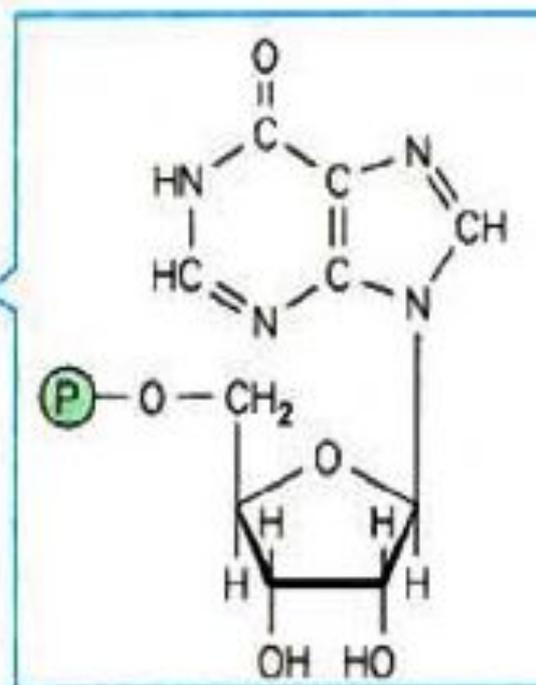
2к



Синтез пуриновых нуклеотидов



5'-фосфорибозильный остаток



Синтез de novo

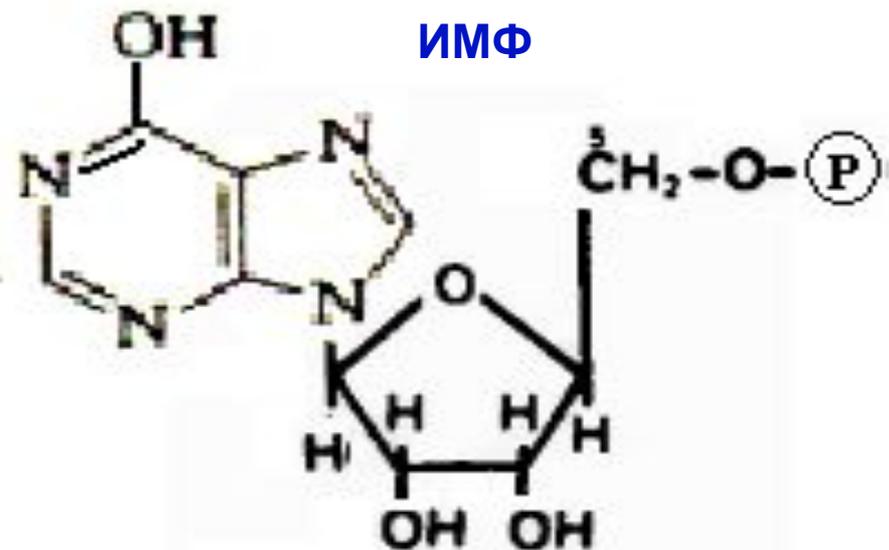
При синтезе de novo конечный продукт - ИМФ.

1.

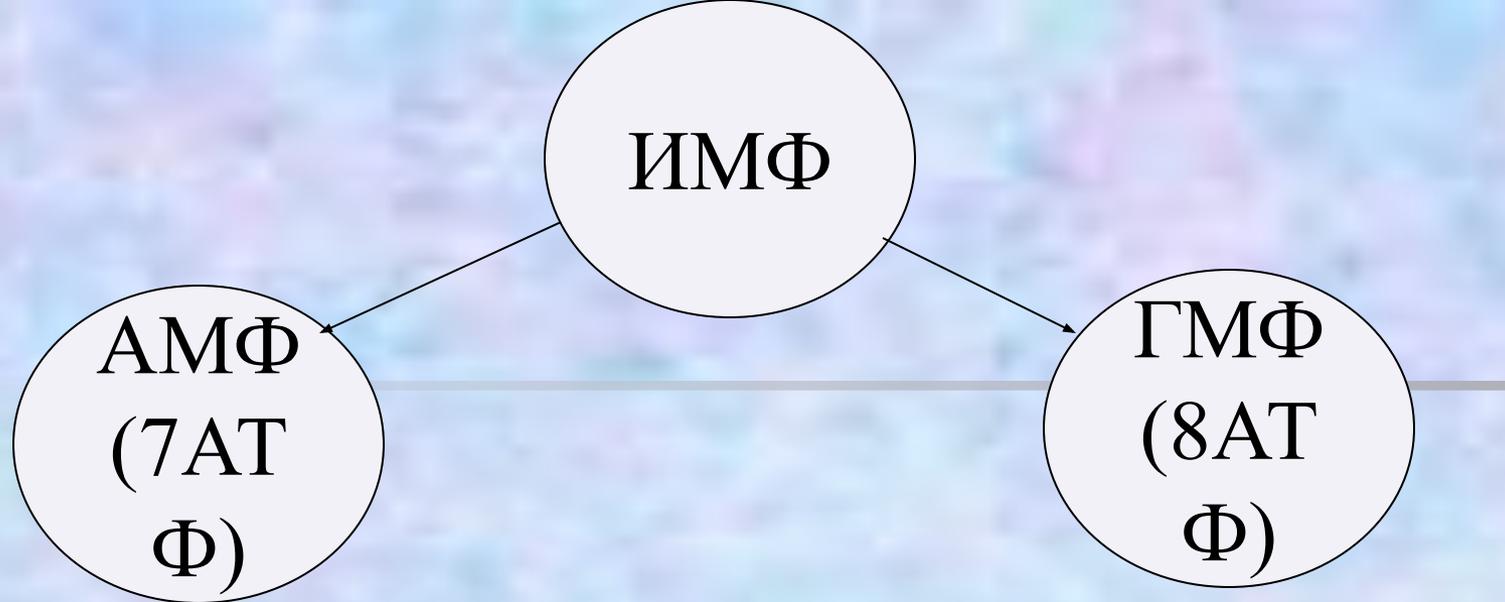


2. ФРПФ + глутамин \longrightarrow глу + фосфорибозиламин

Пуриновый скелет образуется из разных соединений

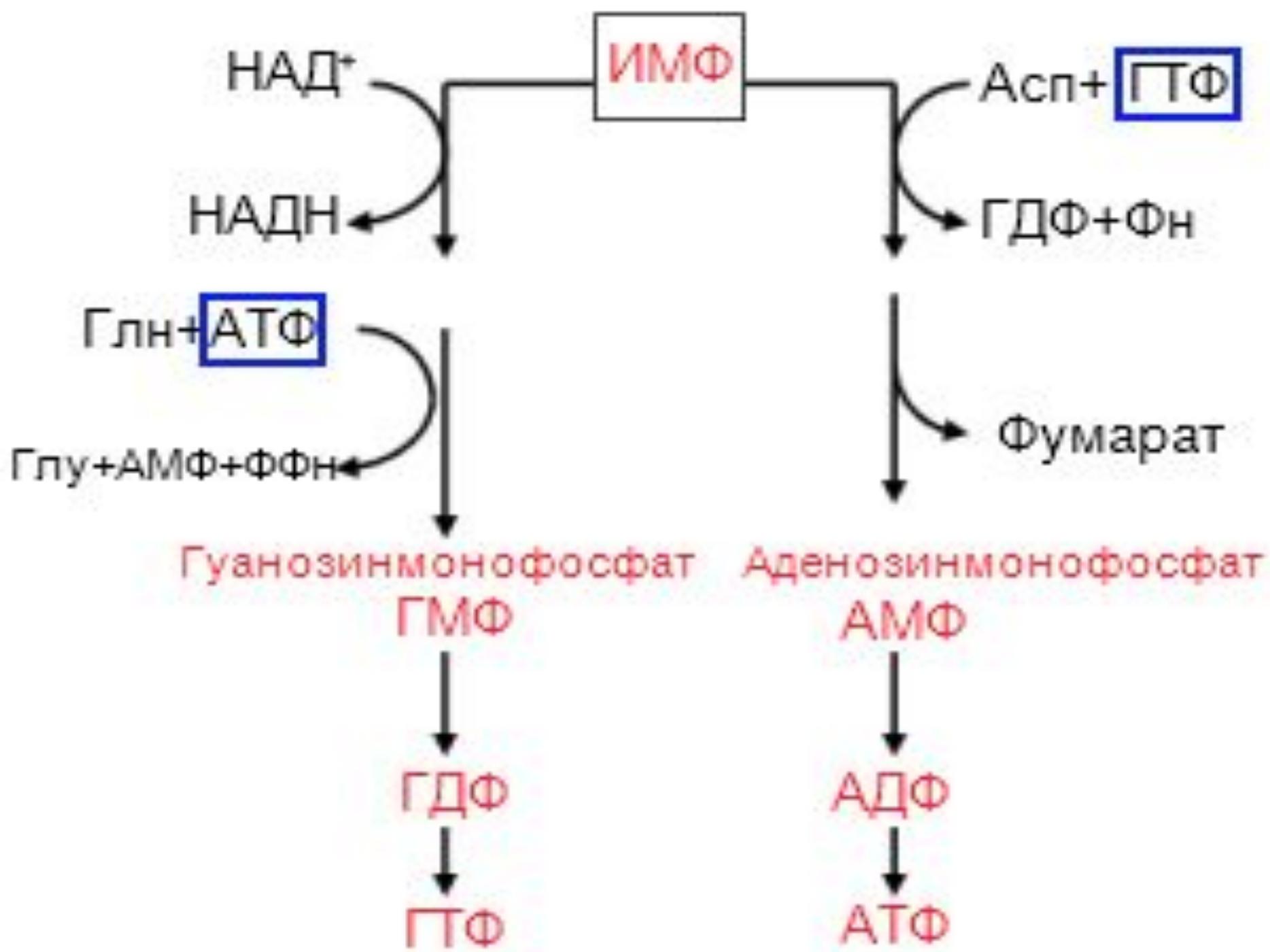


На синтез ИМФ затрачивается 6 АТФ.



- аминогруппу получает от аспарагиновой кислоты.

- окисление,
- аминирование за счёт глутамина.



Реутилизация пуриновых оснований (использование вновь для синтеза пуриновых оснований)

- Протекает проще и требует меньше АТФ, чем синтез de novo.
- Аденин + ФРПФ Т АМФ + ПФ_н
аденин
фосфорибозилтрансфераза
- Гуанин + ФРПФ Т ГМФ + ПФ_н
гипоксантин-гуанин
фосфорибозилтрансфераза
- Гипоксантин + ФРПФ Т ИМФ + ПФ_н.
гипоксантин-гуанин
фосфорибозилтрансфераза

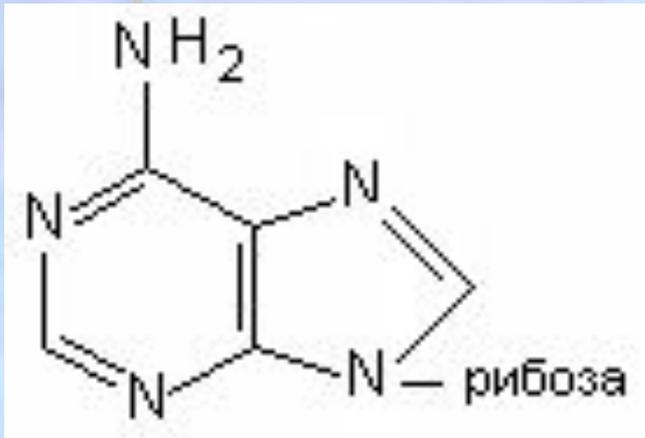
Болезнь Леша-Нихана – ювенильная гиперурикемия

- возникает при отсутствии фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы,
- врождённое заболевание мальчиков.
- При этом для синтеза пуриновых нуклеотидов не могут быть повторно использованы гипоксантин и гуанин, в результате чего происходит стимуляция образования из них уратов.

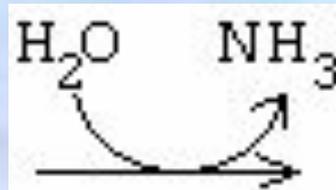
Симптомы

- умственная отсталость,
- агрессия,
- самоистязания,
- церебральные параличи.

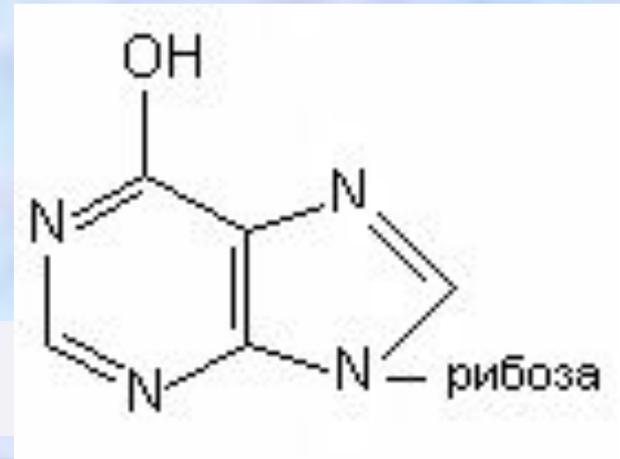
Распад пуриновых азотистых оснований



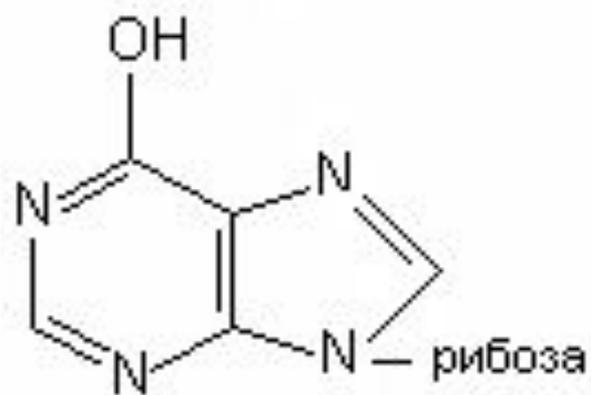
Аденозин



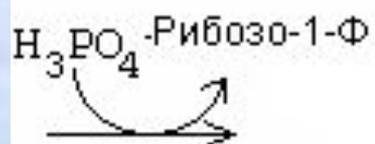
Аденозин-
дезаминаза



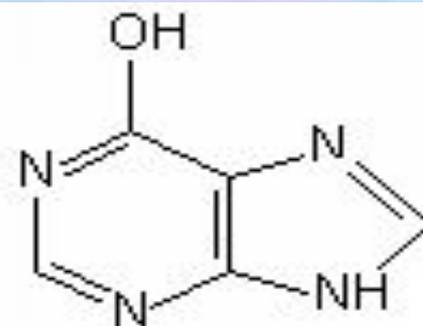
Инозин



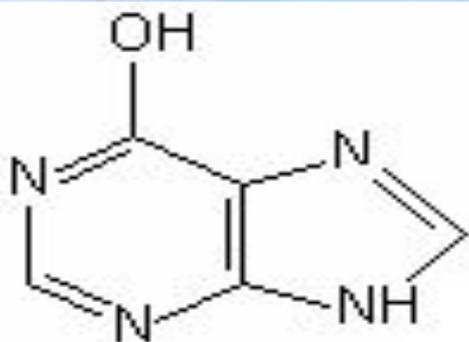
Инозин



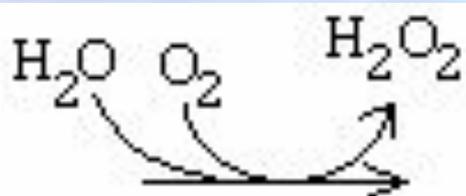
**Нуклеозид
фосфорилаза**



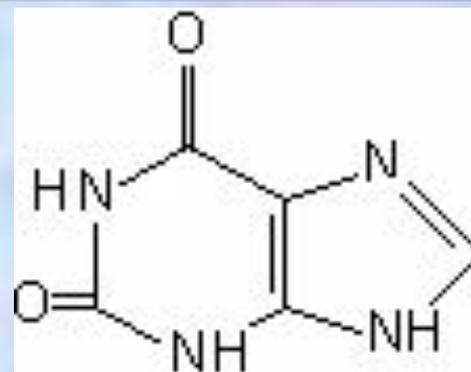
Гипоксантин



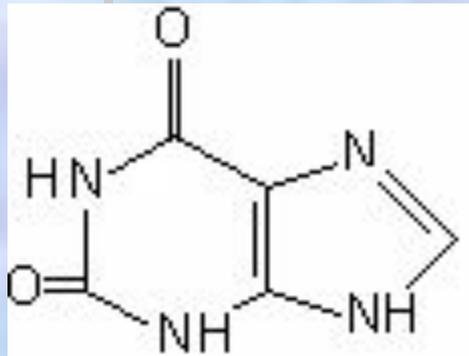
Гипоксантин



Ксантинооксидаза



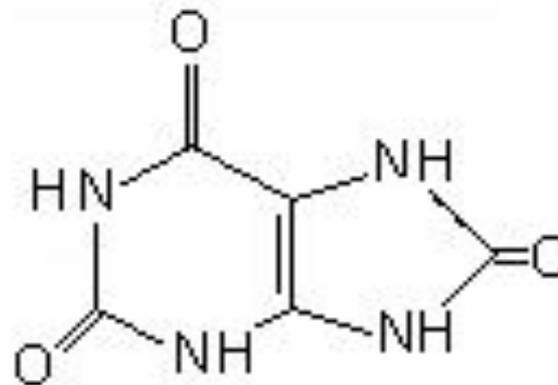
Ксантин



Ксантин

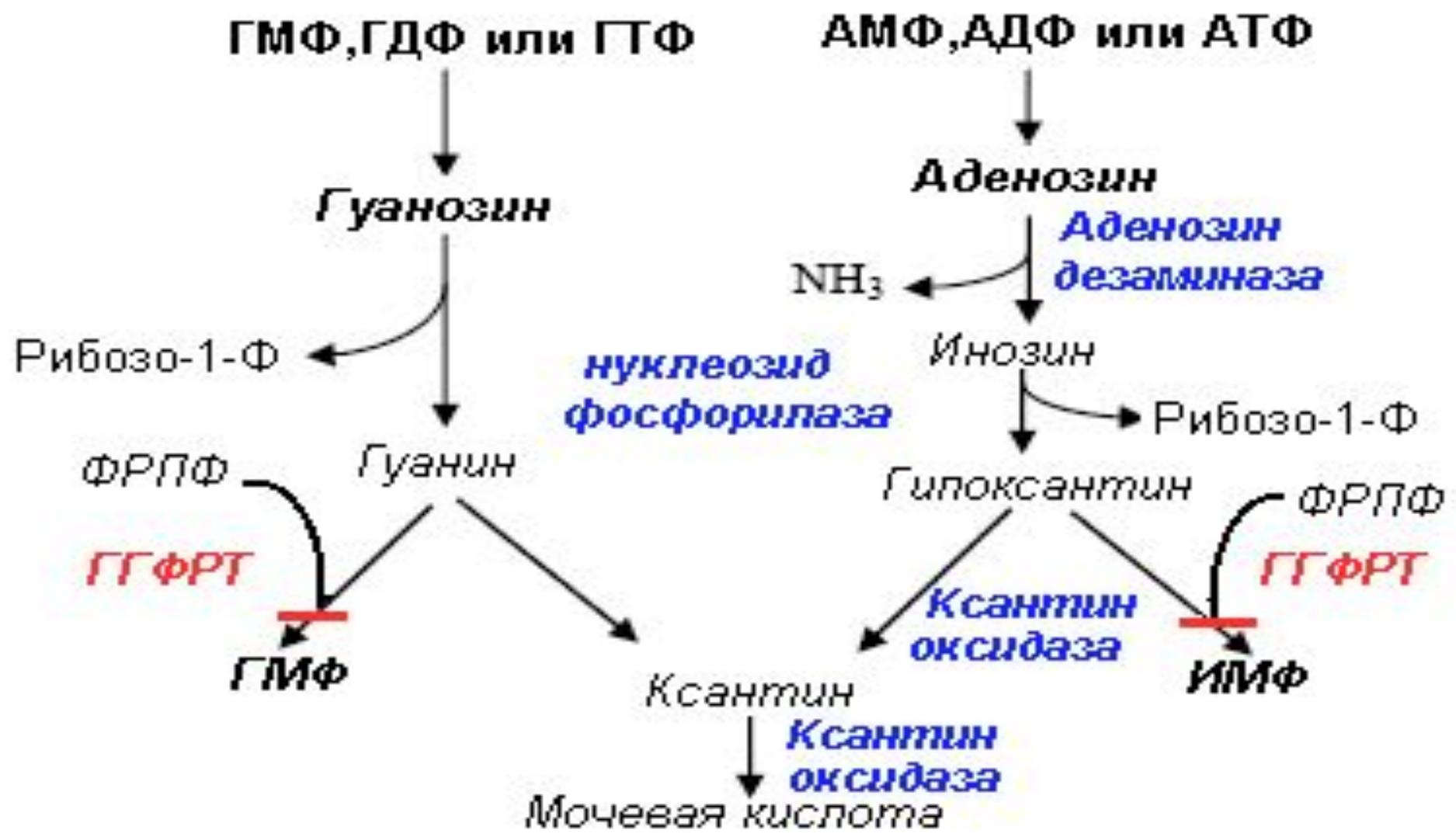


Ксантинооксидаза



Мочевая кислота





Аммиак и мочевая кислота – конечные продукты распада пуриновых азотистых оснований.

- В сутки с мочой выводится до 1г мочевой кислоты.
- 0,21-0,42 ммоль/л – норма содержания мочевой кислоты в крови мужчин.
- Мочевая кислота – плохо растворимое соединение
40-50 мг/л мочевой кислоты выпадает в осадок.
- При снижении рН появляются очаги кристаллизации мочевой кислоты
Ураты откладываются в тканях.



Мочекислый инфаркт новорожденных

может быть, так как у ребёнка в первые месяцы жизни преобладает выделение мочевой кислоты над выделением мочевины.

Гиперурикемия наблюдается при

- подагре,
- болезни Леша-Нихана,
- усиленном обмене нуклеиновых кислот (опухоли, перницитозная анемия, инфекционный мононуклеоз, миелопролиферативные состояния),
- почечной недостаточности,
- остром алкоголизме,
- врождённом дефиците Г-6-ФДГ,
- избыточной продукции лактата,
- диабете.

Следствием гиперурикемии

является кристаллизация уратов в различных тканях и связках, вызывающая воспалительный процесс, который называется ПОДАГРА.



Подагра связана с



- увеличением синтеза мочевой кислоты,
- снижением в плазме уратсвязывающего белка (α -гликопротеин),
- замедлением выведения уратов с мочой.



- В 20 раз чаще подагра встречается у мужчин, чем у женщин, так как у них меньше экскреция уратов с мочой.
- В Армении в почве и воде содержится много молибдена, поэтому в этой стране выше поражённость подагрой.

Признаки подагры

- подагрические кризы (ураты натрия откладываются в суставах),
- тофусы (подагрические узелки) в суставах, сухожилиях, хрящах, коже, почках,
- почечные камни.



Тест на подагру

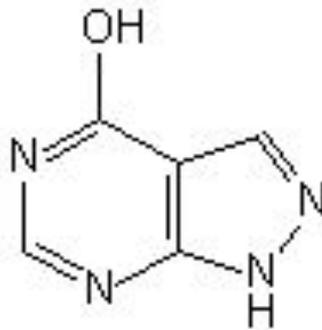
Употребление пищи, богатой нуклеопротеинами, ведёт к увеличению мочевой кислоты и появлению боли в суставах.



Лечение подагры

- снижение содержания пуринов в пище,
- повышение экскреции уратов с мочой (салицилаты),
- уменьшение образования уратов.

Аллопуринол –
конкурентный ингибитор ксантиноксидазы.



Нарушения метаболизма пуринов

Ксантинурия

наблюдается при недостатке ксантиноксидазы.

Симптомы: гипоурикемия,
образование ксантиновых камней.

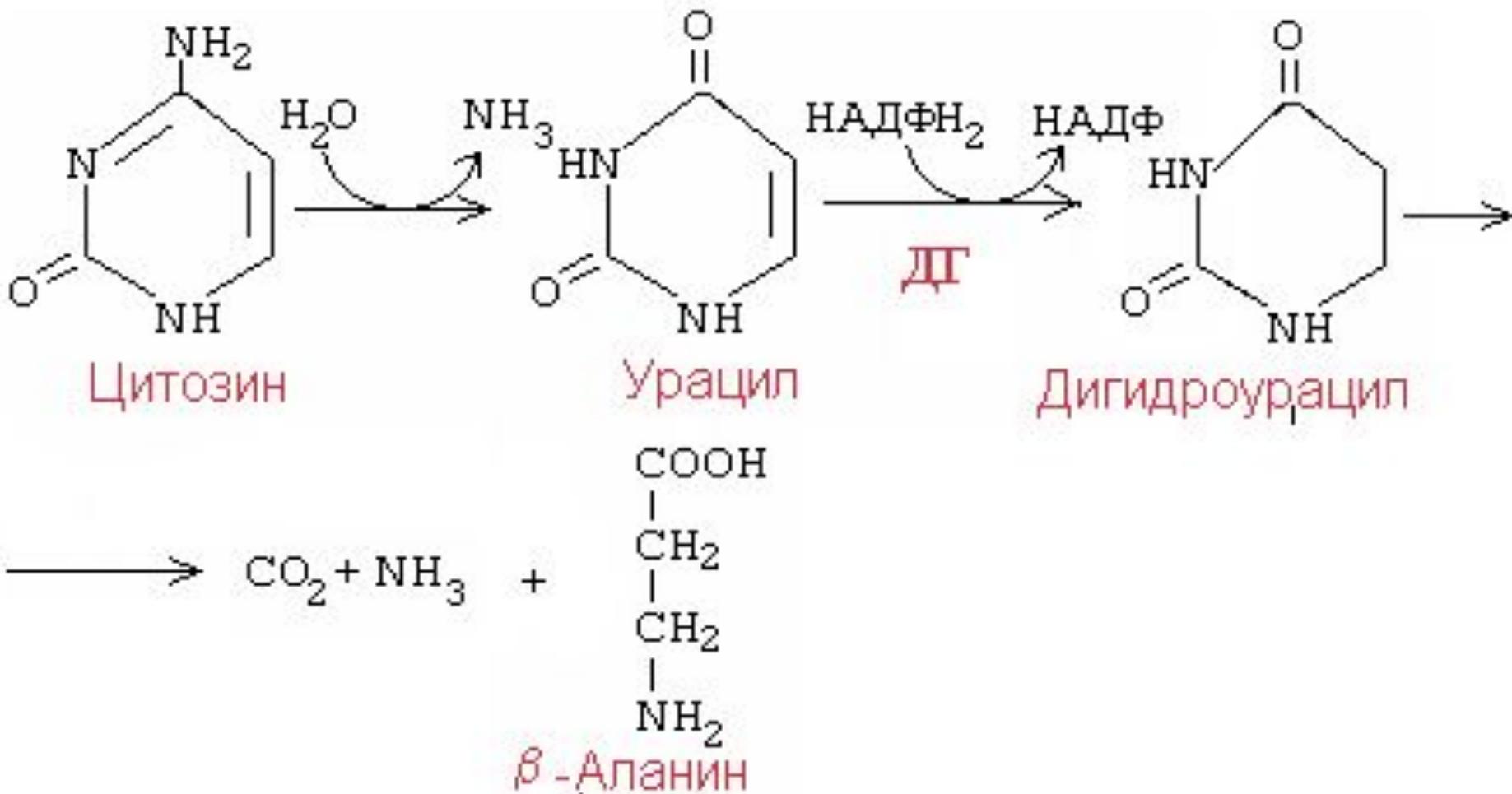
Иммунодефициты

наблюдаются при недостатке аденозиндезаминазы или нуклеозидфосфорилазы.

При недостатке аденозиндезаминазы- комбинированный иммунодефицит (Т- и В-лимфоцитов).

При недостатке нуклеозидфосфорилазы – дефицит Т-лимфоцитов.

Распад пиримидиновых азотистых оснований

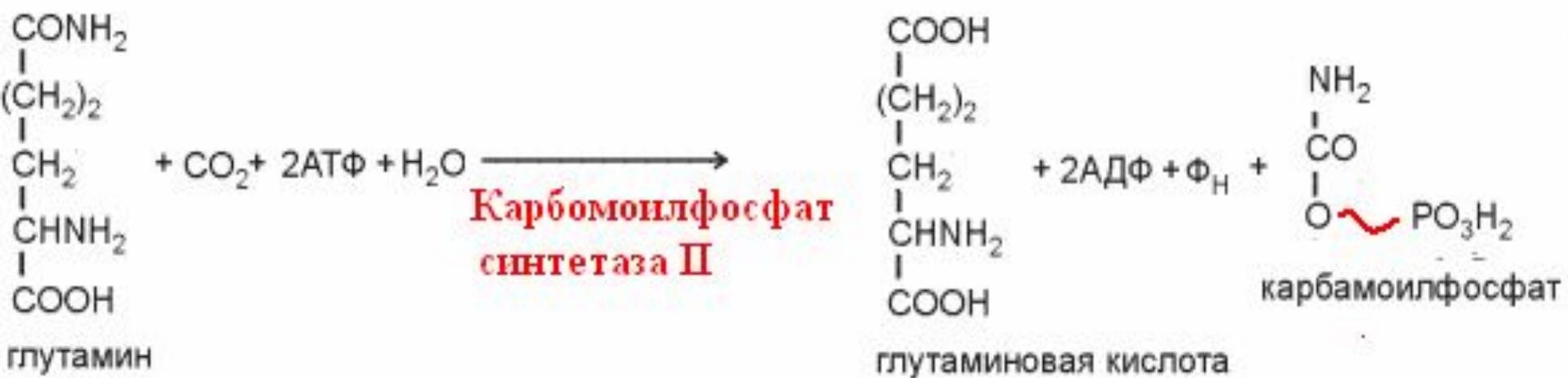


Распад тимина



Синтез пиримидиновых нуклеотидов

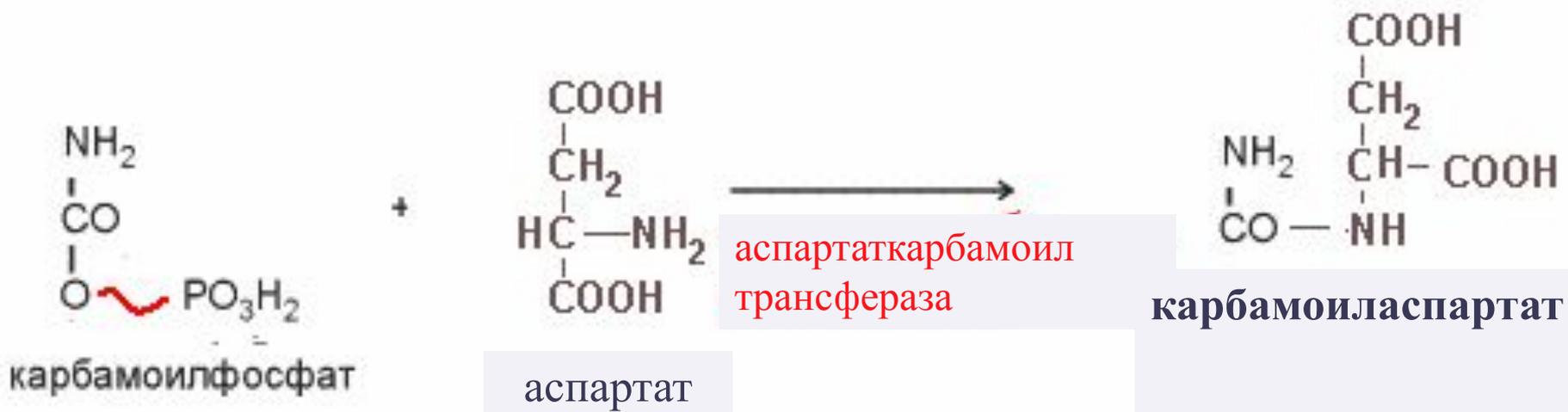


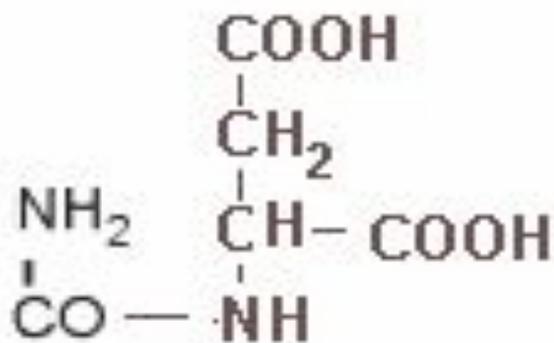


Отличия первой реакции синтеза пиримидиновых нуклеотидов от первой реакции синтеза мочевины

- карбамоилфосфатсинтетаза II находится в цитоплазме, в отличие от карбамоилфосфатсинтетазы I,
- для реакции используется глутамин, а не аммиак,
- первые три реакции катализируются одним белком и карбамоилфосфат не освобождается.

Он не может быть использован для синтеза мочевины.

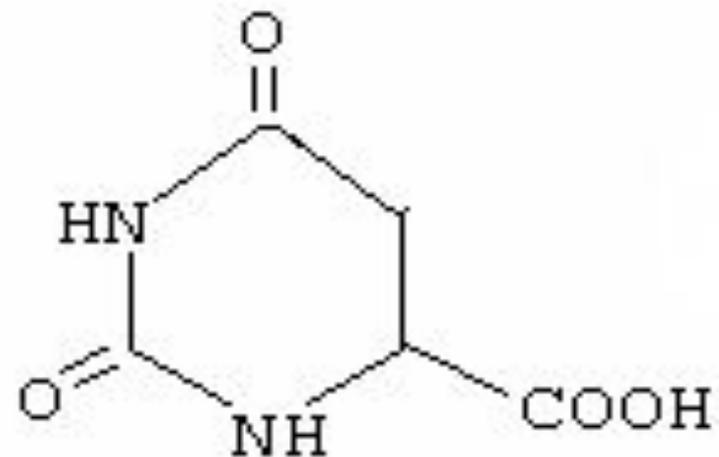




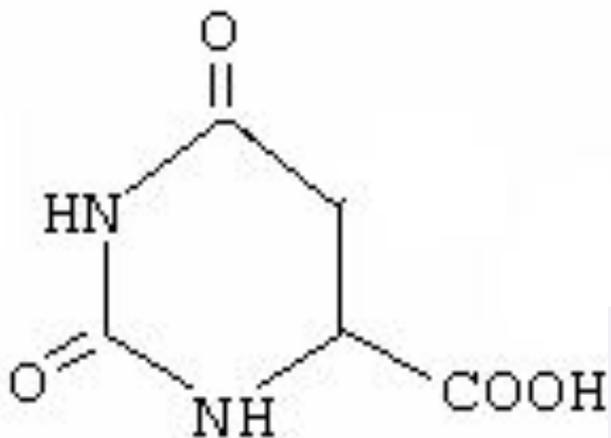
карбамоиласпартат



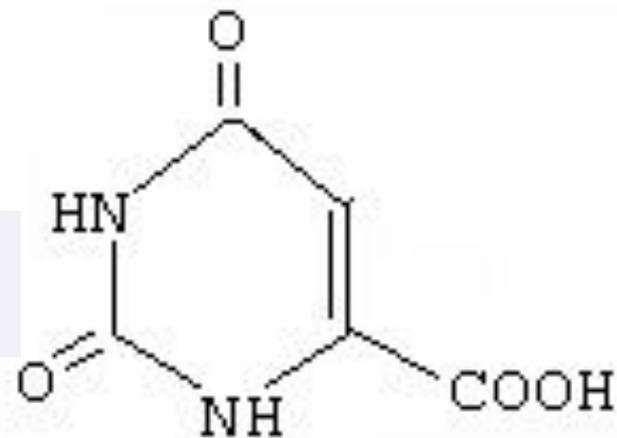
дигидрооротаза



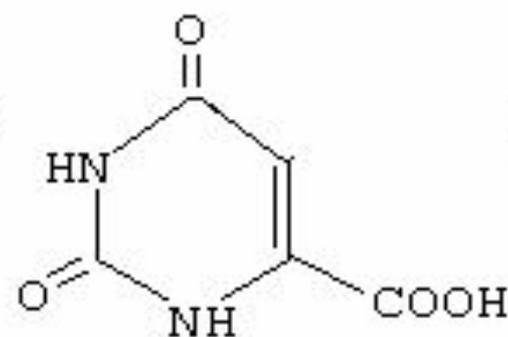
дигидрооротат



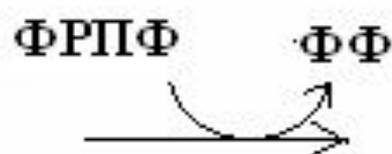
дигидрооротат



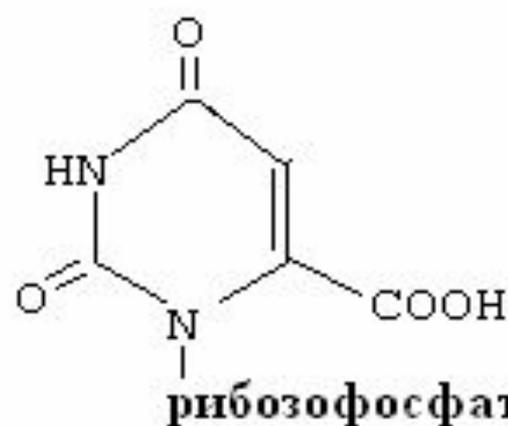
**оротовая
кислота**



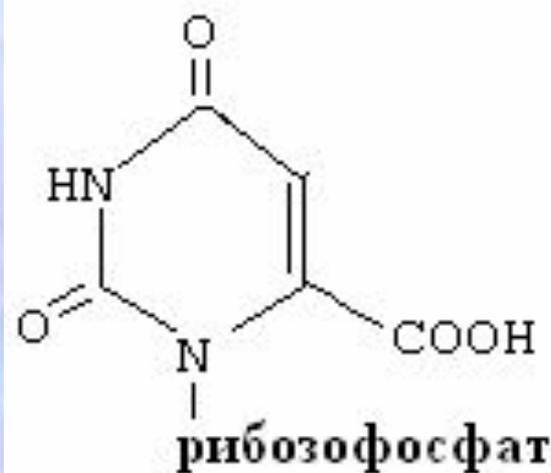
**оротовая
кислота**



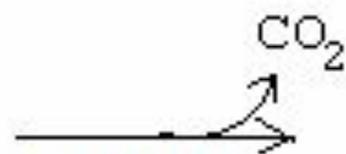
**оротат фосфорибозил
трансфераза**



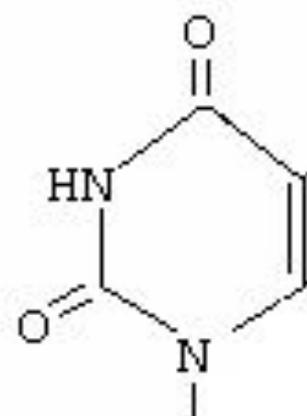
оротидинмонофосфат



оротидинмонофосфат



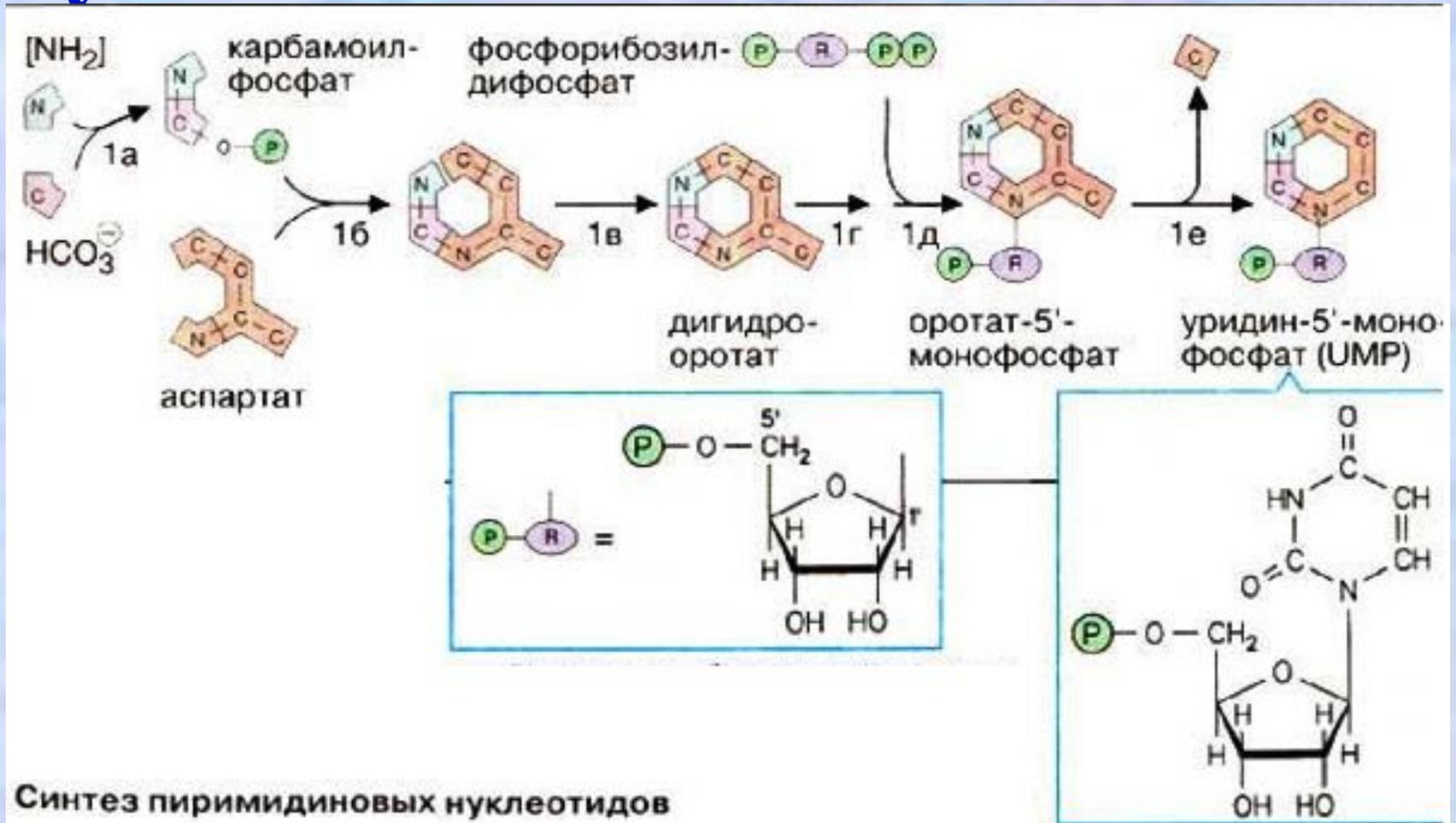
**ОМФ-
декарбоксилаза**



рибозофосфат

УМФ

Синтез пиримидиновых нуклеотидов



Биосинтез цитидиловых нуклеотидов



ЦТФ-синтетаза

Биосинтез тимидиловых нуклеотидов



Тимидилатсинтаза катализирует метилирование dУМФ.

Дигидрофолатредуктаза катализирует

восстановление дигидрофолата до ТГФК.

Аметоптерин – ингибитор дигидрофолатредуктазы, используется как противоопухолевый препарат.

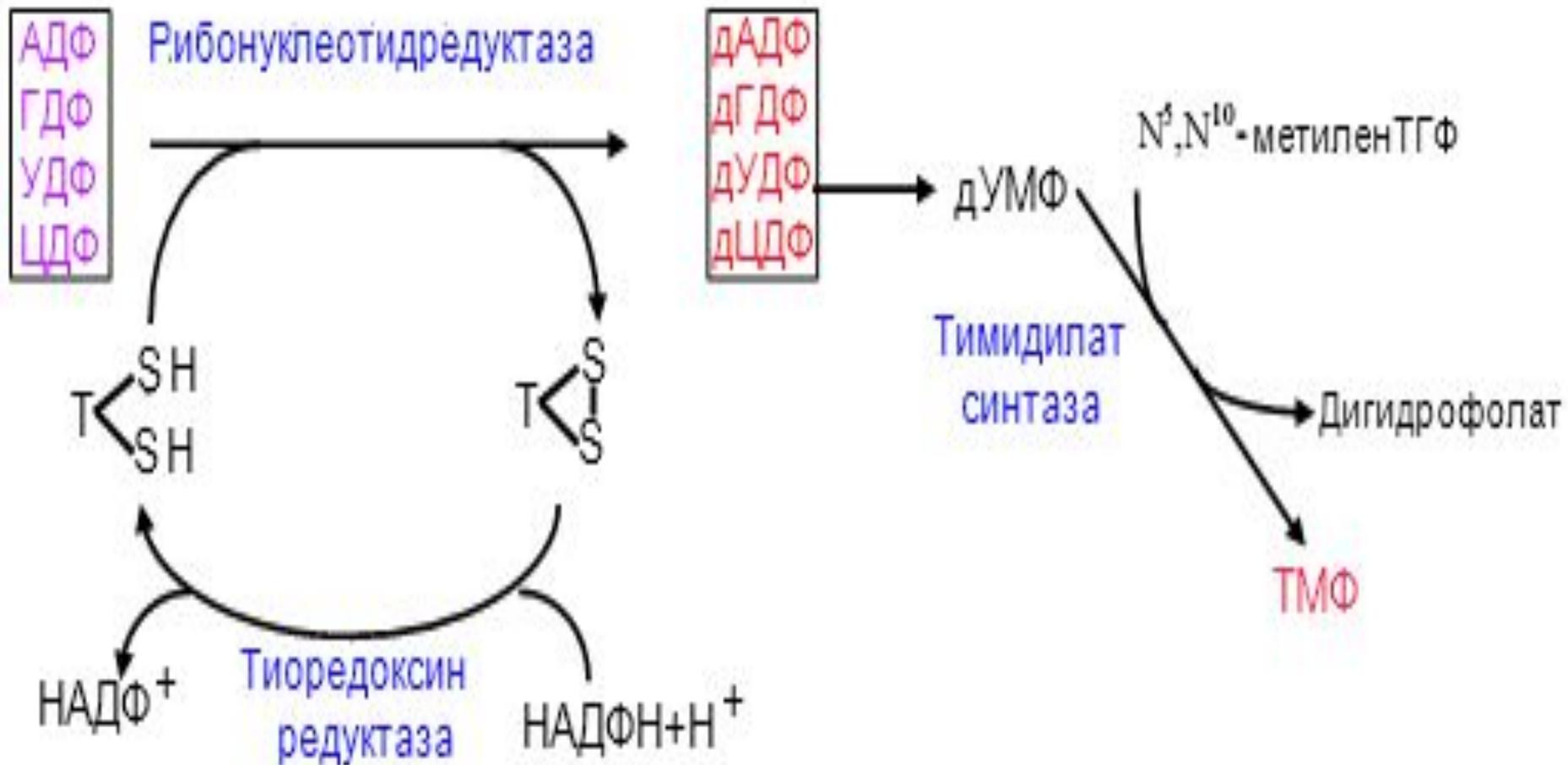
- Восстановление рибозы в дезоксирибозу требует наличия двух атомов водорода.
- Источником их является восстановленный термостабильный белок тиоредоксин.



Водород используется для восстановления кислорода гидроксильной группы до молекулы воды.



Синтез дезоксирибонуклеотидов



Ингибиторы синтеза дезоксирибонуклеотидов

- тормозят репликацию и деление клетки,

На этом основано действие ингибиторов нуклеотидредуктазы и тимидилатсинтазы при лечении опухолей (5-фтордезоксиуридин).

Заболевания, связанные с нарушением метаболизма пиримидинов.

Оротовая ацидурия I типа

- связана с утратой функции двух ферментов: оротатфосфорибозилтрансферазы, ОМФ-декарбоксилазы.
- наследуется.

С мочой выделяется много оротовой кислоты.

Недостаток пиримидиновых нуклеотидов.

Лечат уридином.

В детстве приводит к:

- отставанию в развитии,
- мегалобластической анемии,
- «оранжевой» кристаллоурии,
- подверженности инфекциям.

Оротовая ацидурия II типа

- связана с недостатком ОМФ-декарбоксилазы.

С мочой выделяются оротидин и оротовая кислота.