

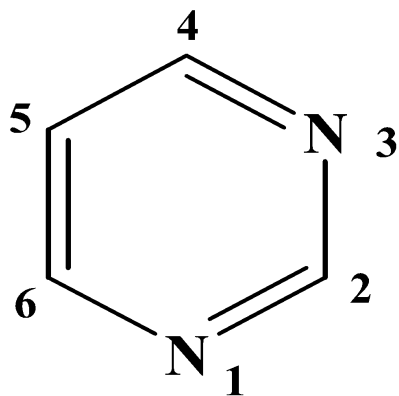
Биосинтез и распад пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований

Болезни обмена пуринов и пиримидинов

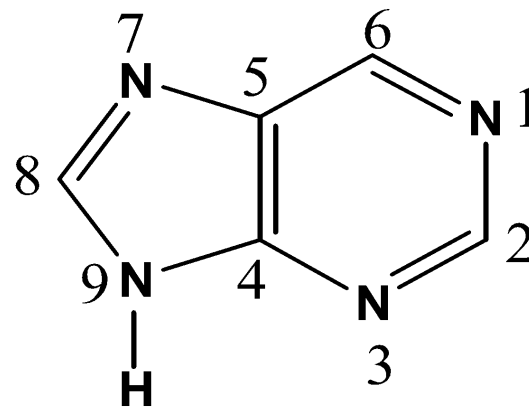
Витамины, участвующие в биосинтезе азотистых оснований (краткая характеристика)

Противораковые препараты и биосинтез азотистых оснований

Пиримидин



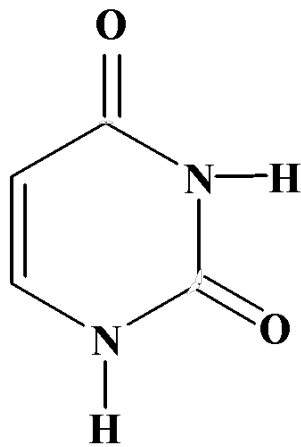
Пурин



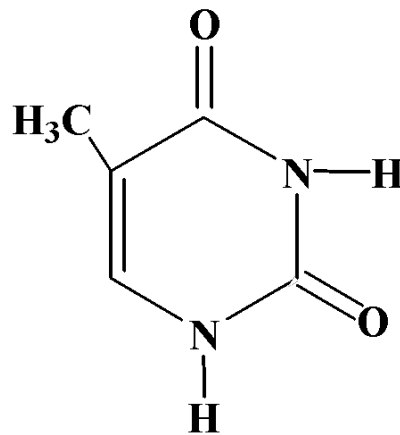
Азотистые основания как органические соединения

- Азотистые основания – это ароматические гетероциклические соединения. рН их растворов щелочной.
- Пиримидины содержат в 6-тичленном цикле 2 гетероатома (азот).
- Пурины содержат 4 гетероатома (азот) в конденсированном дигетероцикле

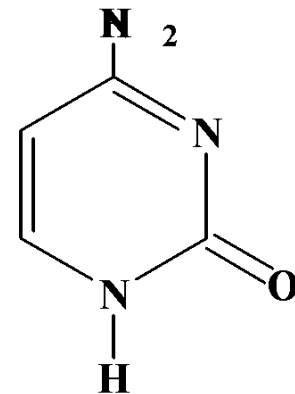
Мажорные пиримидиновые основания



Урацил



Тимин

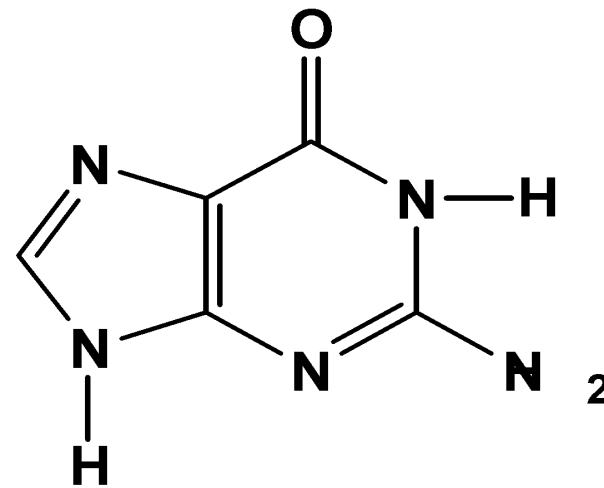
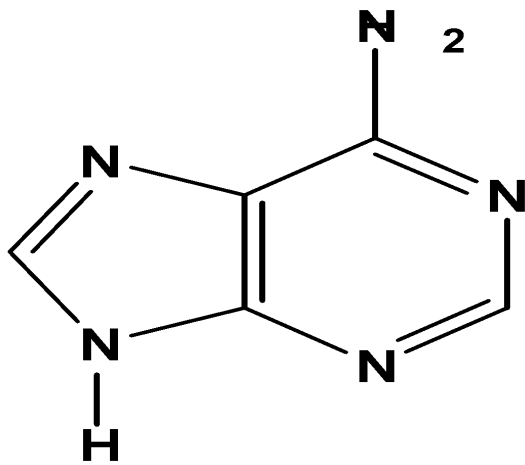


Цитозин

Мажорные пуриновые основания

Аденин

Гуанин



Использование пуринов и пиримидинов в организме

- 1. Входят в состав ДНК и РНК в виде нуклеотидов (формирование триплетов генетического кода)
- 2. Участвуют в образовании важных окислительно-восстановительных коферментов (НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД)
- 3. Являются составной частью макроэргических соединений (нуклеотидов): АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ, обеспечивающих энергией все основные реакции биосинтеза в клетке и мышечное сокращение
- Циклические АМФ и ГМФ – вторичные посредники гормонов, регулирующих все виды обмена
- Аденин – возбуждающий нейромедиатор, активирующий также сокращение миокарда



Последствия нарушений синтеза азотистых оснований для человека

- 1. Прекращение процессов транскрипции генов и, следовательно, нарушение синтеза белка в организме
- 2. Прекращение процесса репликации и, следовательно, прекращение деления клеток
- **ПРОЯВЛЕНИЯ:** у детей – резкое замедление роста, у взрослых – плохая регенерация тканей, ускоренное старение

Продолжение

- 3. Ухудшение медиаторного обмена в головном мозге, ускоренная гибель нейронов
- 4. Резкое снижение скорости ОВР, в том числе в митохондриях – тотальный дефицит АТФ
- **ПРОЯВЛЕНИЯ:** ухудшение памяти, внимания, мышечная и сердечная слабость, нарушение всех процессов биосинтеза, снижение всасывания в ЖКТ, крайне тяжелая (апластическая) анемия
- **ПРИ ПОЛНОЙ БЛОКАДЕ СИНТЕЗА КАКОГО-ЛИБО ИЗ АО ЧЕЛОВЕК ПОГИБАЕТ В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ НЕДЕЛЬ**

Биосинтез пиримидинов (краткое описание)

- Для синтеза пиримидинового кольца необходимы:
- Аспартат – дает атомы N1, C4, C5, C6
- Карбамоилфосфат – дает атомы N3 и C2
- Образование карбамоил-фосфата с большой скоростью идет из глутамина и аниона гидрокарбоната, как и в орнитиновом цикле

Стадии синтеза пиримидина

Суммарное уравнение синтеза УМФ

Карбамоилфосфат+аспартат+НАД+
+2АТФ+фосфорибозилдифосфат(ФРДФ)



УМФ+СО₂+2АДФ+2Рi+NADH+PPi



Биосинтез пурина (краткое описание)

- Для синтеза пуринов необходимы:
- Фосфорибозилдифосфат
- К нему присоединяется аминогруппа, источником которой обычно является глутамин. Это азот N9 пурина
- К азоту N9 присоединяется остаток глицина (атомы C4, C5, N7)
- К азоту N9 присоединяется формильная группа (C8), которую приносит тетрагидрофолат

Биосинтез пурина (краткое описание)

- До замыкания 5-членного цикла к C5 присоединяется азот N3 (аминогруппа глутамина)
- Углерод C6 принадлежит гидрокарбонату
- N1 – это аминогруппа аспартата
- C2 также приносится тетрагидрофолатом в виде формильной группы



Суммарное уравнение синтеза пуринов (ИМФ)

- CO_2 (гидрокарбонат) + 2 (С1-ТГФК) + глицин + 2 глутамина + аспартат + 4 АТФ + фосфорибозилдифосфат (ФРДФ)
- ↓
- ИМФ** + 2 глутамата + фумарат + 4 АДФ + 4 Р_i

Ключевые продукты синтеза азотистых оснований

Пиримидины

- Ключевым соединением является дигидроортоат, который взаимодействует с фосфорибозилдифосфатом с образованием оротидин-5'-монофосфата (ОМФ)

Пурины

- Ключевым промежуточным соединением является гипоксантин
- Синтез начинается только с фосфорибозилдифосфата, поэтому образуется сразу нуклеозид, содержащий ксантин – ИНОЗИНОВАЯ КИСЛОТА (ИМФ)

Регуляция синтеза пуринов и пиримидинов

Пиримидины

- Ключевой фермент - карбамоилфосфатсинтаза (поставщик карбамоилфосфата)
- Активность фермента тормозится УТФ – конечным продуктом пути (ретроингибирование)
- Фермент активируется в присутствии АТФ и фосфорибозил дифосфата

- Пурины
- В присутствии АДФ и ГДФ тормозится образование фосфорибозилдифосфата (ретроингибирование)
- Увеличение уровня АМФ и ГМФ тормозит присоединения N9 к ФРДФ (ретроингибирование)
- Биосинтез пуринов сильно зависит от уровня фолиевой кислоты (витамин Bc) – переносчика одноуглеродных фрагментов

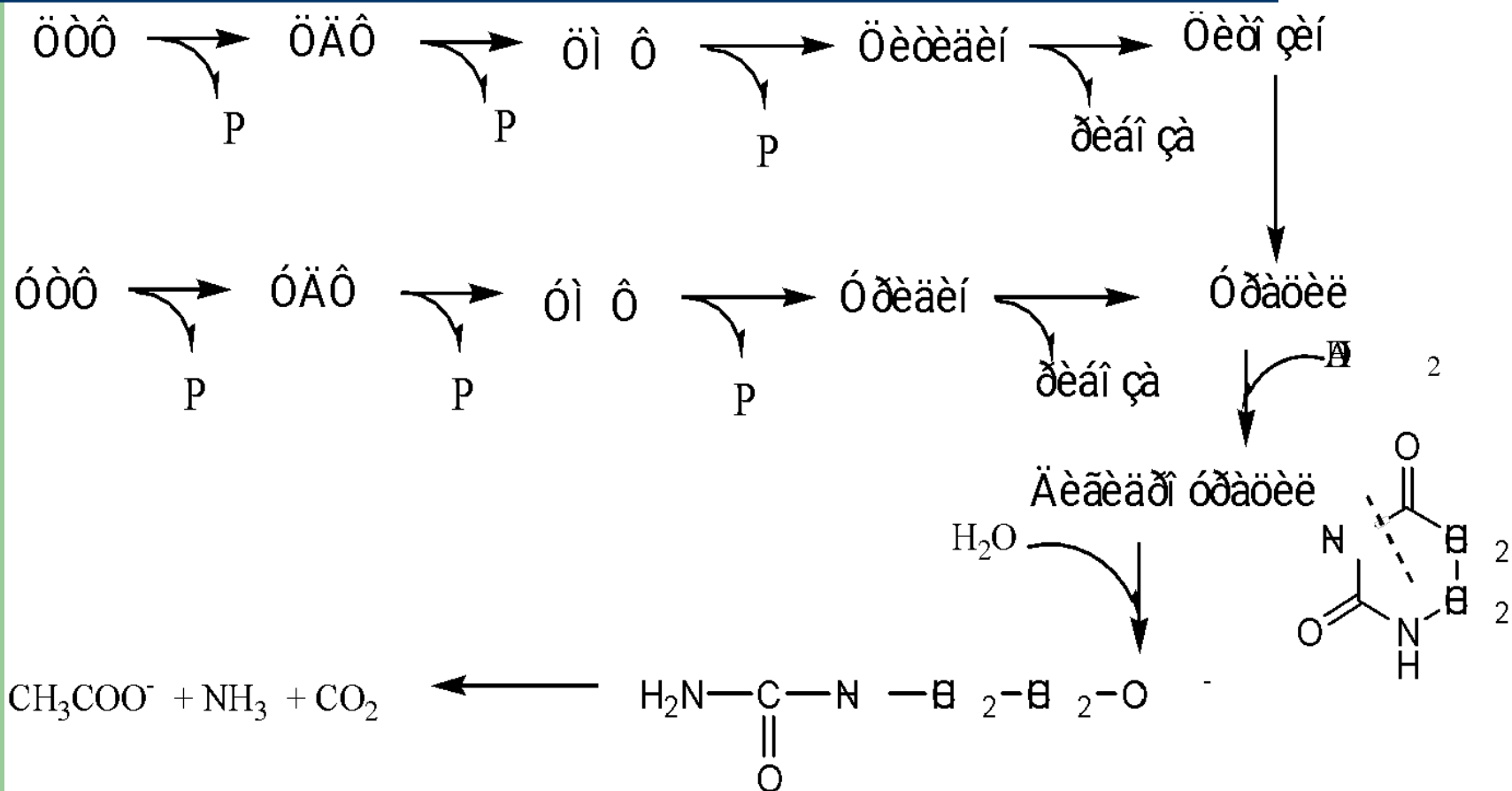
Атака на фолиевую кислоту как противоопухолевый прием

- Если нарушить перенос формильного фрагмента фолиевой кислотой, то синтез пуринов обрывается, а вместе с ним прекращается деление клеток.
- Потребность опухолевых клеток в фолате выше, поэтому они страдают в этом случае сильнее, чем нормальные клетки
- Блокировать работу фолиевой кислоты может, например, препарат **метатрексат**

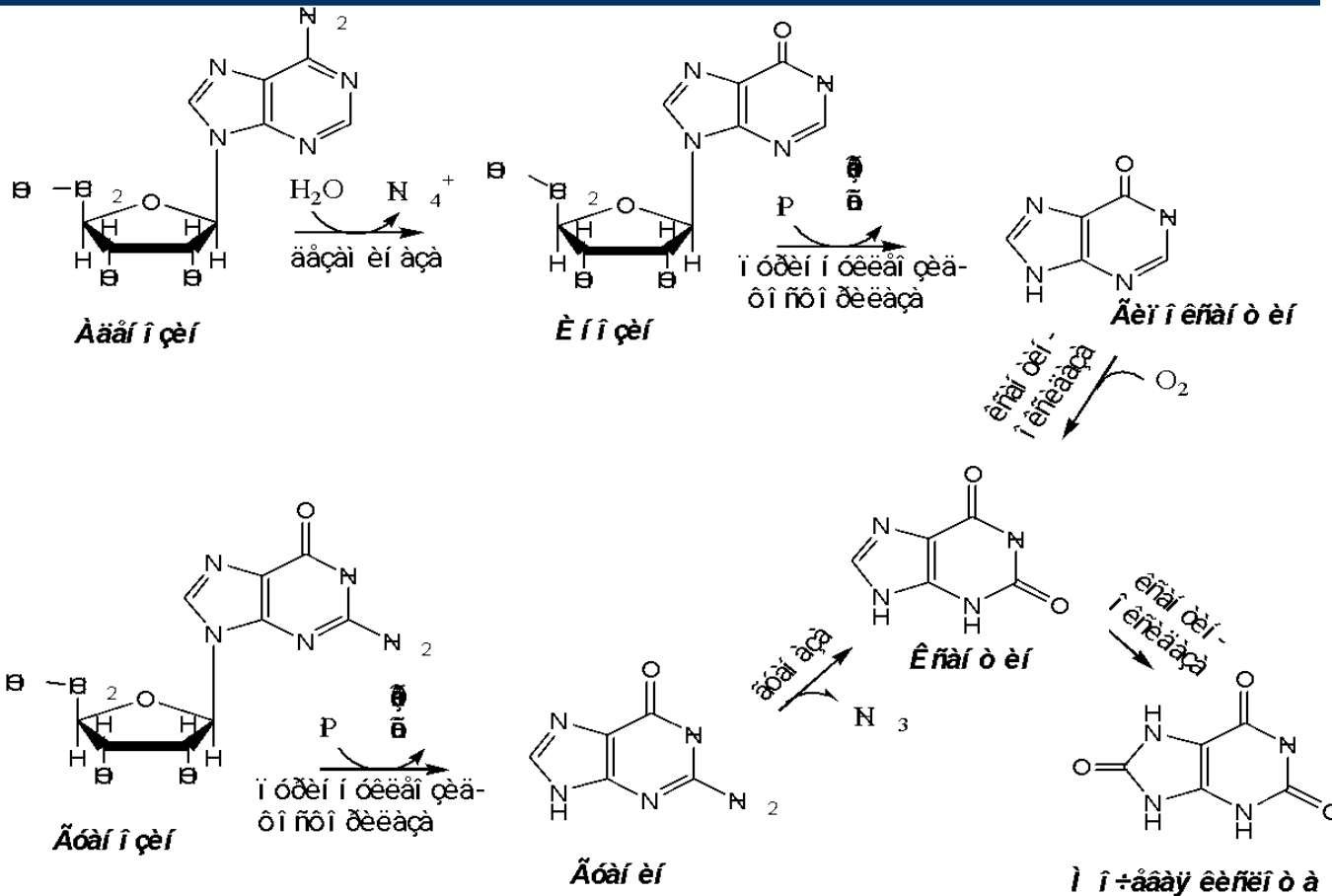
Конкурентное ингибирование тимидилатсинтетазы как противоопухолевый прием

- УМФ(не входит в ДНК!) легко и быстро превращается в ТМФ (входит в ДНК!) путем метилирования при С5.
- Если нарушить процесс метилирования урацила при С5, то синтез тимина станет невозможным, и репликация прекратится.
- Конкурентным ингибитором синтеза тимина является препарат 5-фторурацил: в присутствии F метилирование при С5 невозможно.

Распад пиримидиновых нуклеотидов



Распад пуриновых нуклеотидов





- **Распад пуриновых нуклеотидов заканчивается образованием плохо растворимого соединения - 2,6,8-тригидроксипурина, называемого мочевой кислотой.**
- **Усиленное образование мочевой кислоты приводит к повышению ее уровня в крови (**гиперурикемии**)**

Последствия гиперурикемии

- Гиперурикемия сопровождается высоким уровнем мочевой кислоты в моче – гиперурикурия
- Соли мочевой кислоты (ураты) также плохо растворимы, поэтому повышают риск мочекаменной болезни
- Кристаллы мочевой кислоты откладываются в тканях, особенно в области суставов при охлаждении. Развиваются воспалительные изменения в суставах, деформация и приступообразные боли.

«Путь спасения» пуриновых оснований

- Путь спасения позволяет превратить пуриновые основания в нуклеотиды, что снижает образование мочевой кислоты.
- Под действием специальных трансфераз происходят следующие реакции:
- Аденин + 1ФФ-рибоза-5Ф → АМФ + ФФ
- Гуанин + 1ФФ-рибоза -5Ф → ГМФ + ФФ
- Гипоксантин + 1ФФ-5Ф → ИМФ + ФФ

«Путь спасения» пуринов (продолжение)

- С нарушениями «пути спасения» связаны 2 наследственных заболевания:
- А. Подагра (наследственная гиперурикемия) – нарушение превращения аденина в АМФ с помощью аденин-фосфорибозил-трансферазы
- Б. Редкое заболевание синдром Леша – Найхана – нарушение превращения гипоксантина в ИМФ (дефект фермента гипоксантин:гуанин–фосфорибозилтрансферазы)

Причины гиперурикемии

- 1.Нарушение выведения мочевой кислоты при заболеваниях почек
- 2.Повышенное образование мочевой кислоты
- А)при избыточном потреблении пуриносодержащих продуктов
- Б)при распаде тканей (воспаление, злокачественные опухоли)
- В)при врожденных дефектах «пути спасения» (наследственная подагра, синдром Леша-Найхана)

Принципы коррекции гиперурикемии

- 1. Нормализация питания (уменьшить потребление пурин-богатых продуктов)
- 2. Исключение продуктов, снижающих рН мочи (ухудшают выведение и растворимость солей мочевой кислоты)
- 3. При необходимости назначают **аллопуринол** – конкурентный ингибитор превращения ксантина в мочевую кислоту

Диета при гиперурикемии

Содержат много пуринов

Телятина

Фасоль и другие
бобовые

Кофе, какао, черный чай

Темный шоколад

Снижают pH мочи

- Уксус
- Алкогольные напитки
- Томатный сок и свежие помидоры
- Щавель, ревень, зеленые салаты