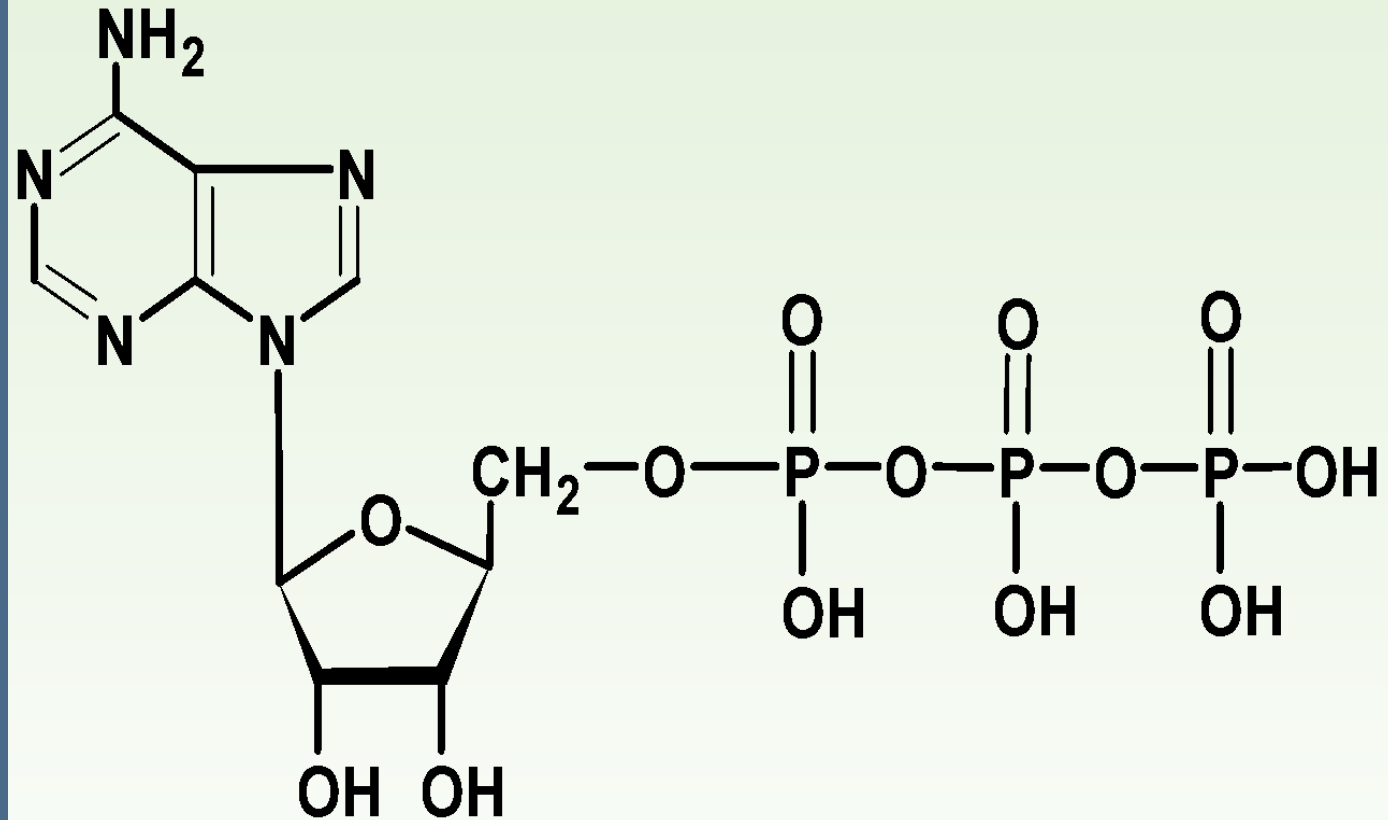


ОБМЕН НУКЛЕОТИД ОВ

Строение мононуклеотида



Нуклеотидами называются соединения, состоящие из азотистого основания, углевода-пентозы и фосфорной кислоты.

В типичном нуклеотиде связь между атомом "N" цикла и первым атомом углерода пентоза - β-N-гликозидная, а связь между остатков фосфорной кислоты и пятым атомом углерода пентозы - сложноэфирная.

История открытия нуклеиновых кислот и доказательство их генетической роли



Мишер Иоганн Фридрих
(1844-1895).

В 1869 г. швейцарский биохимик Иоганн Фридрих Мишер выделил из ядер клеток вещество, которое состояло из кислого и щелочного компонентов белковой природы. Он назвал это вещество нуклеином.

В 1889 г. немецкий гистолог Рихард Альтман обозначил кислый компонент нуклеина термином «нуклеиновая кислота».

В конце XIX в. немецкий биохимик [Альбрехт Коссель](#) (1853-1927) расшифровал химический состав нуклеиновой кислоты, показав, что она содержит фосфорную кислоту, углевод и азотистые основания (пурины и пиримидины).

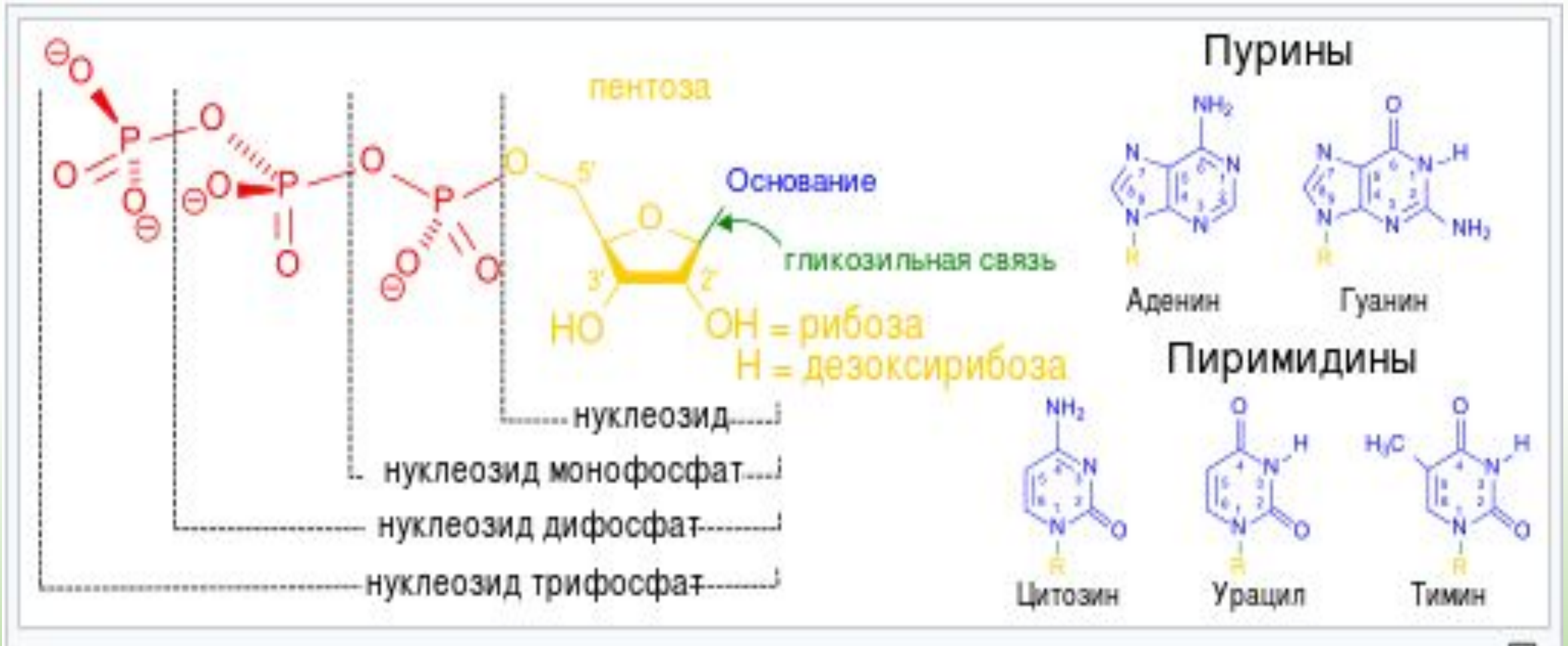
Ф. Левен, Д. Гулланд с сотрудниками (в цикле исследований, проведённых 1900-1932 гг.) установили, что фосфорная кислота, углевод и азотистое основание соединены в блоки в виде мономеров – нуклеотидов, расположенных вдоль линейной молекулы нуклеиновой кислоты. Нуклеиновая кислота, выделенная из ядер клеток, в качестве углевода содержит D-дезоксирибозу. Поэтому она получила название дезоксирибонуклеиновой кислоты – ДНК. Наряду с ядерной была выделена цитоплазматическая нуклеиновая кислота, содержащая в качестве углевода D-рибозу; она получила название рибонуклеиновой кислоты – РНК.



Коссель Альбрехт.
(1853-1927)

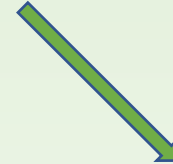
Нуклеотиды (нуклеозидфосфаты)

фосфорные эфиры нуклеозидов. Свободные нуклеотиды, в частности АТФ, цАМФ, АДФ, играют важную роль в энергетических и информационных внутриклеточных процессах, а также являются составляющими частями нуклеиновых кислот и многих коферментов.



Классификация нуклеотидов

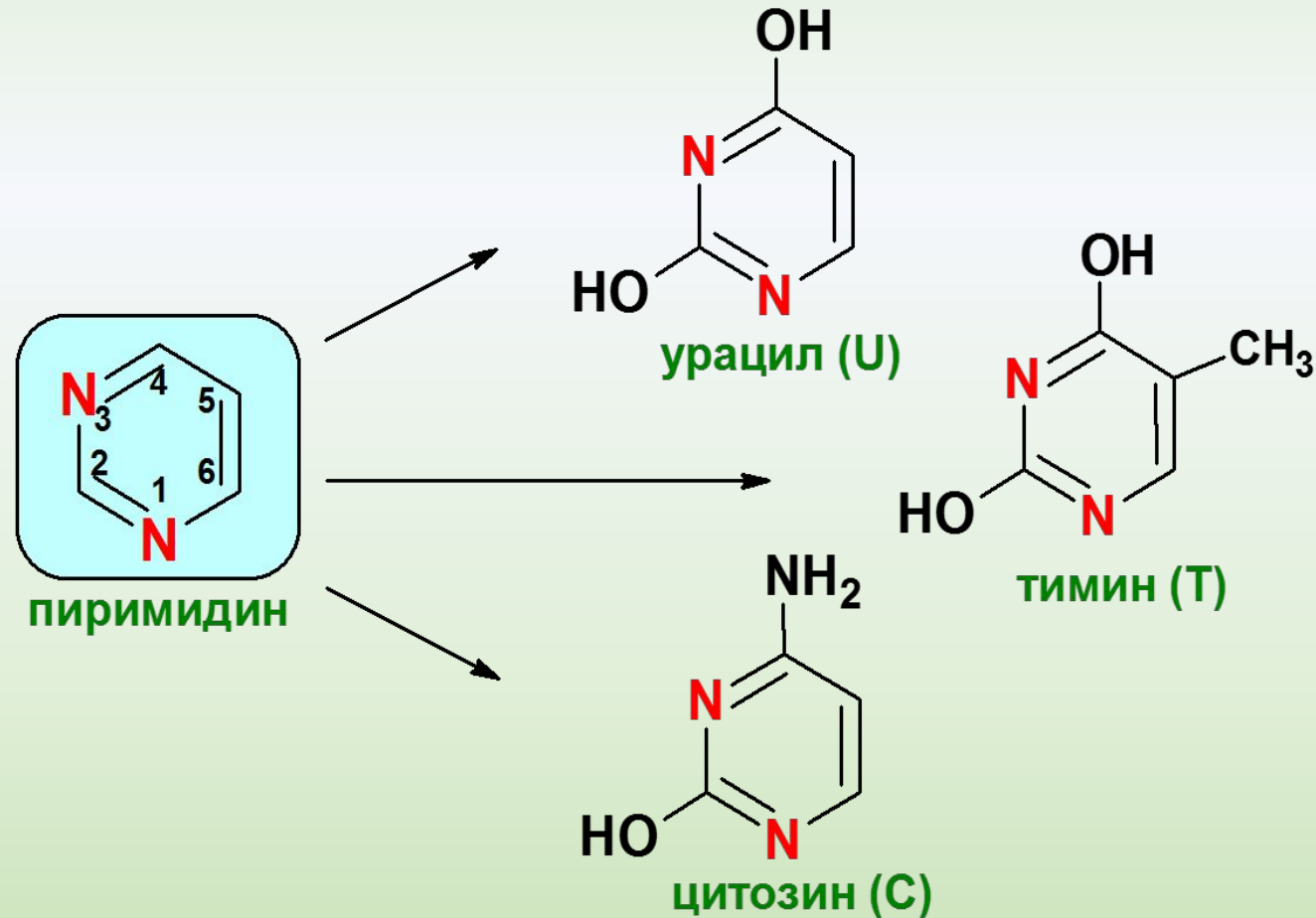
Нуклеотиды могут быть разделены на классы по нескольким признакам



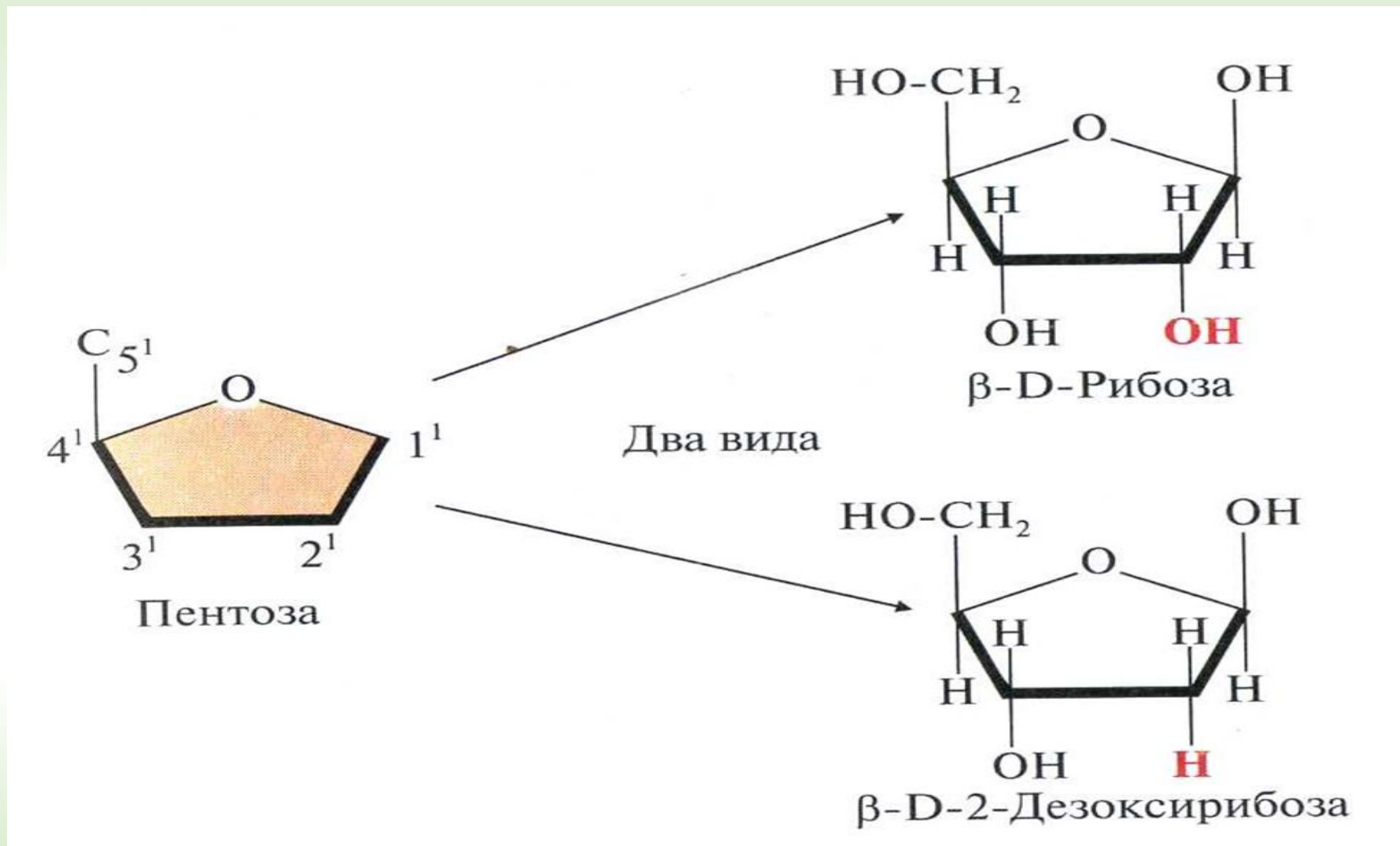
По характеру входящего в них азотистого основания нуклеотиды могут быть пуринового, пиримидинового, изоаллоксазинового и т.д. рядов.

По характеру углевода-пентозы они могут быть рибонуклеотидами (содержат рибозу) или же дезоксирибонуклеотидами (содержат дезоксирибозу). В некоторых синтетических нуклеотидах или нуклеозидах встречается также арабиноза, например, в арабинозилцитозине, используемом в качестве противоопухолевого или противовирусного препарата.

ПИРИМИДИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



УГЛЕВОДЫ НУКЛЕОТИДОВ



Классификация нуклеотидов

По частоте встречаемости в составе нуклеиновых кислот

МИНОРНЫЕ

ГЛАВНЫЕ

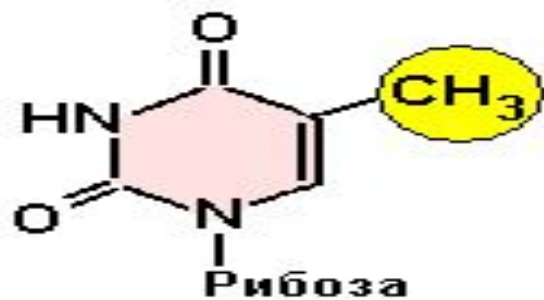
К *минорным нуклеотидам* относятся те нуклеотиды, количество которых в составе ДНК не превышает 2-3 процентов от их общего числа; на долю минорных нуклеотидов в РНК может приходиться до 15-17% от их общего количества. Минорные нуклеотиды образуются в клетках в результате химической модификации главных нуклеотидов

ОТЛИЧИЯ МИНОРНЫХ НУКЛЕОТИДОВ ОТ

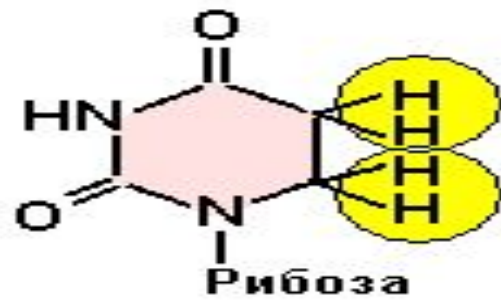
ГЛАВНЫХ

1. Особенностями структуры азотистых оснований (метилированные, гидроксиметилированные, ацетилированные и т.д. производные)
2. Особенностями структуры углеводного компонента (как правило, это метилированные производные пентоз)
3. Аномальной структурой связи между азотистым основанием и пентозой (так в псевдоуридиловой кислоты присутствует связь, которую можно назвать как β -C5-гликозидную связь). К настоящему времени идентифицировано до пяти десятков различных минорных нуклеотидов.

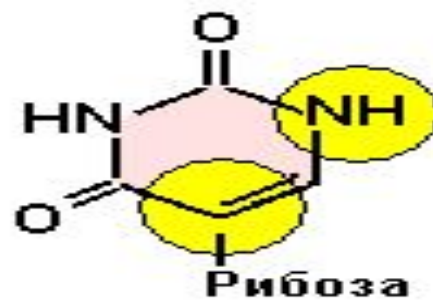
Некоторые минорные (модифицированные) азотистые основания.



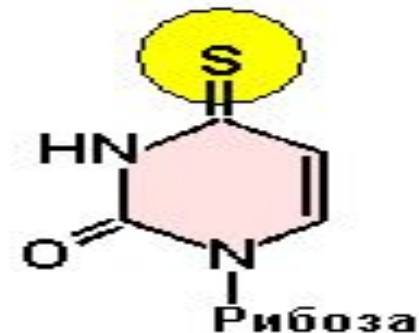
Риботимидин



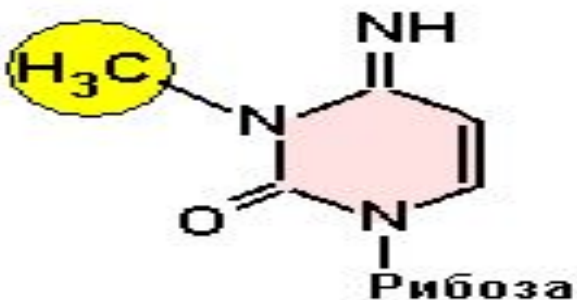
Дигидроуридин



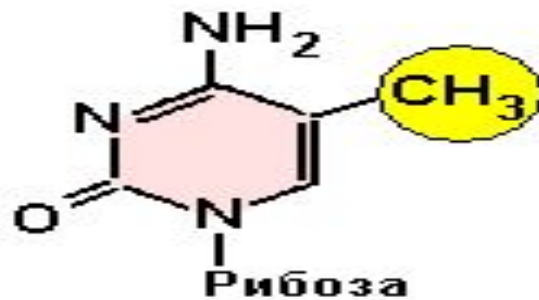
Псевдоуридин



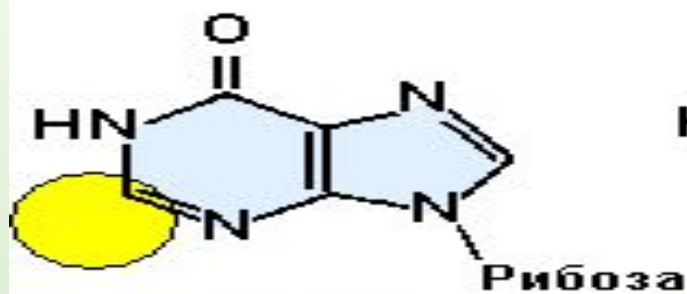
4-Тиюридин



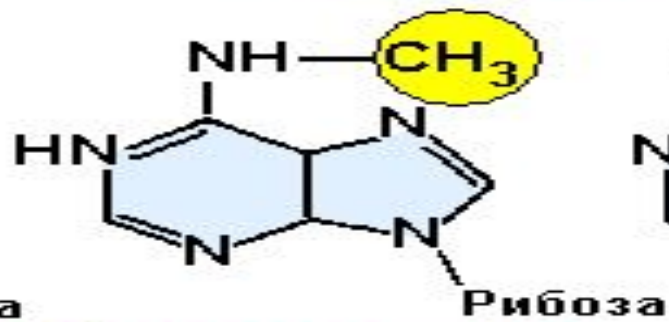
3-Метилцитидин



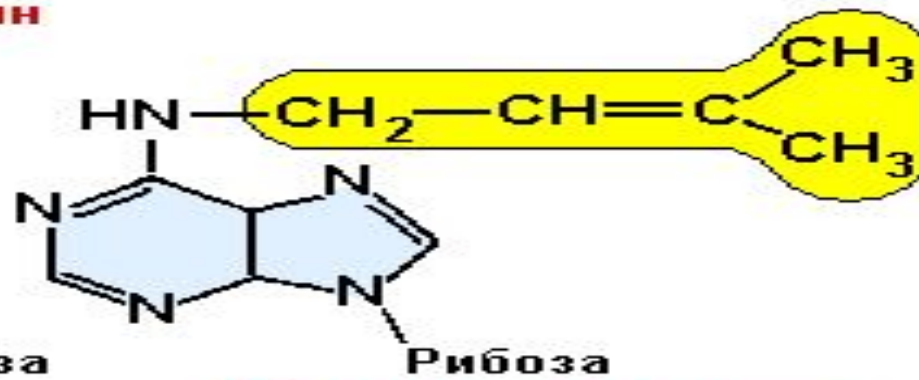
5-Метилцитидин



Инозин

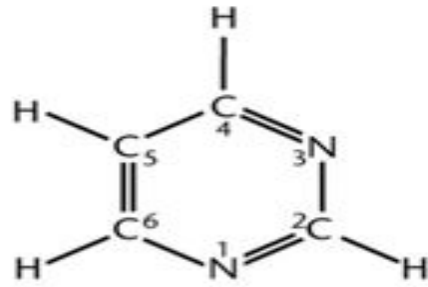


N⁶-метиладенозин

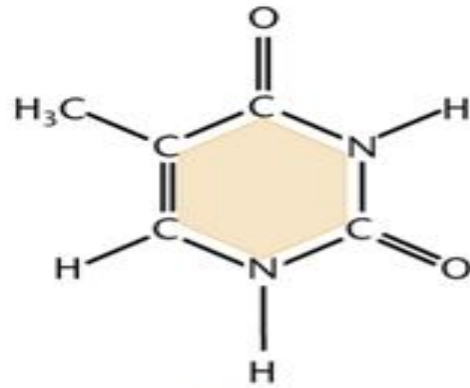


N⁶-изопентиладенозин

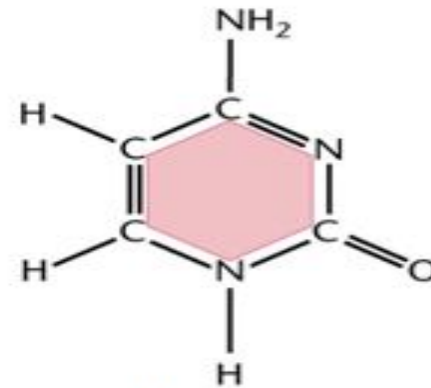
Пуриновые и пиримидиновые основания, входящие в молекул нуклеиновых кислот



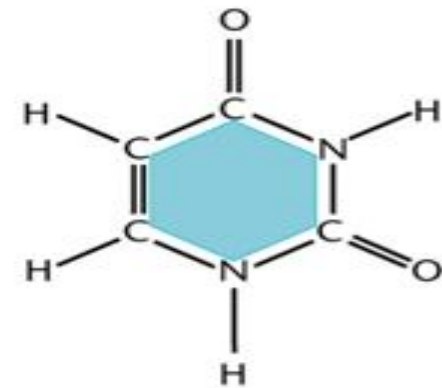
Пиримидин



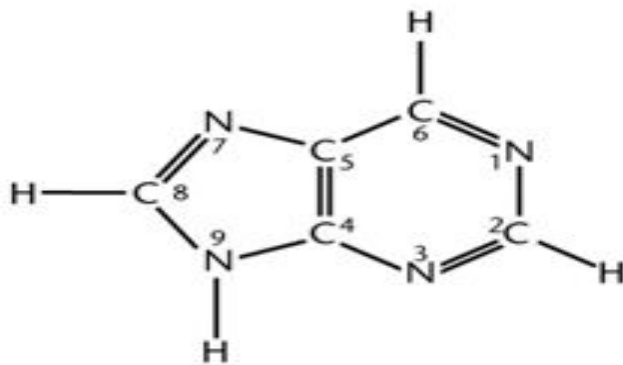
Тимин



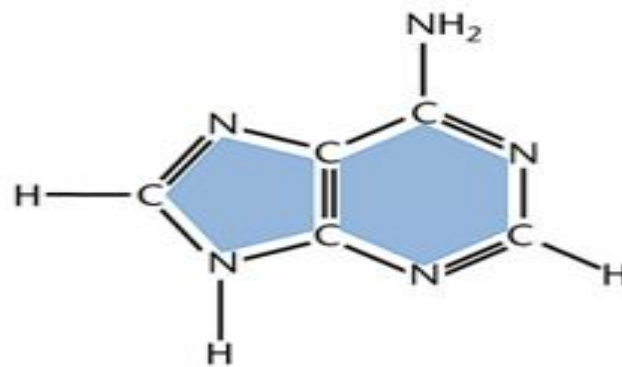
Цитозин



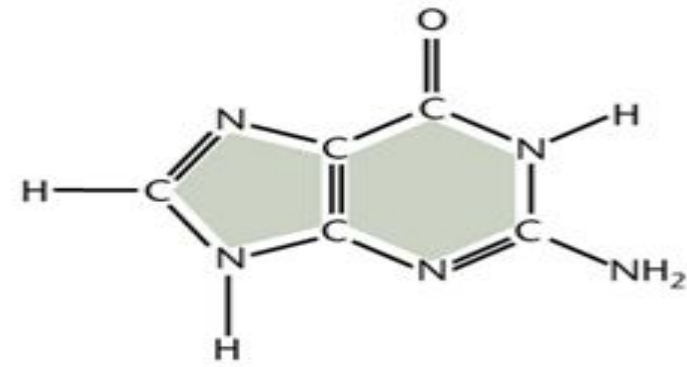
Урацил



Пурин



Аденин



Гуанин

Образование дезоксирибонуклеотида путём соединения фосфата, дезоксирибозы и азотистого основания.

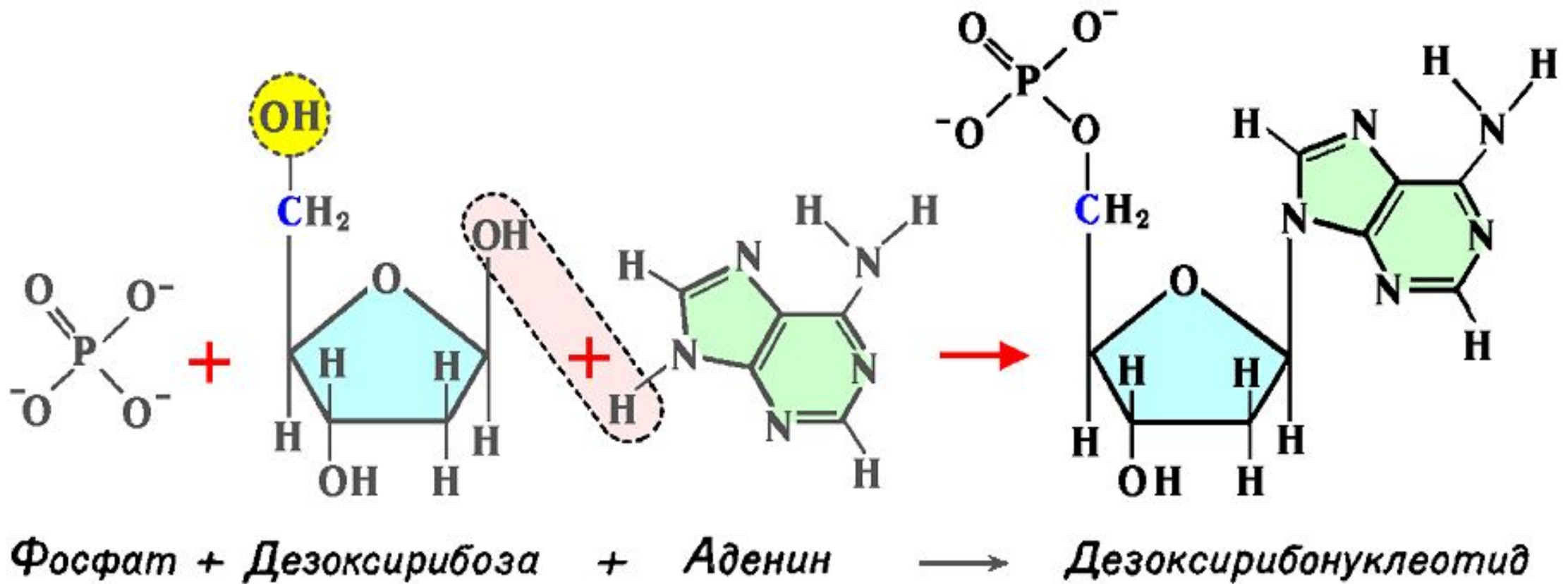
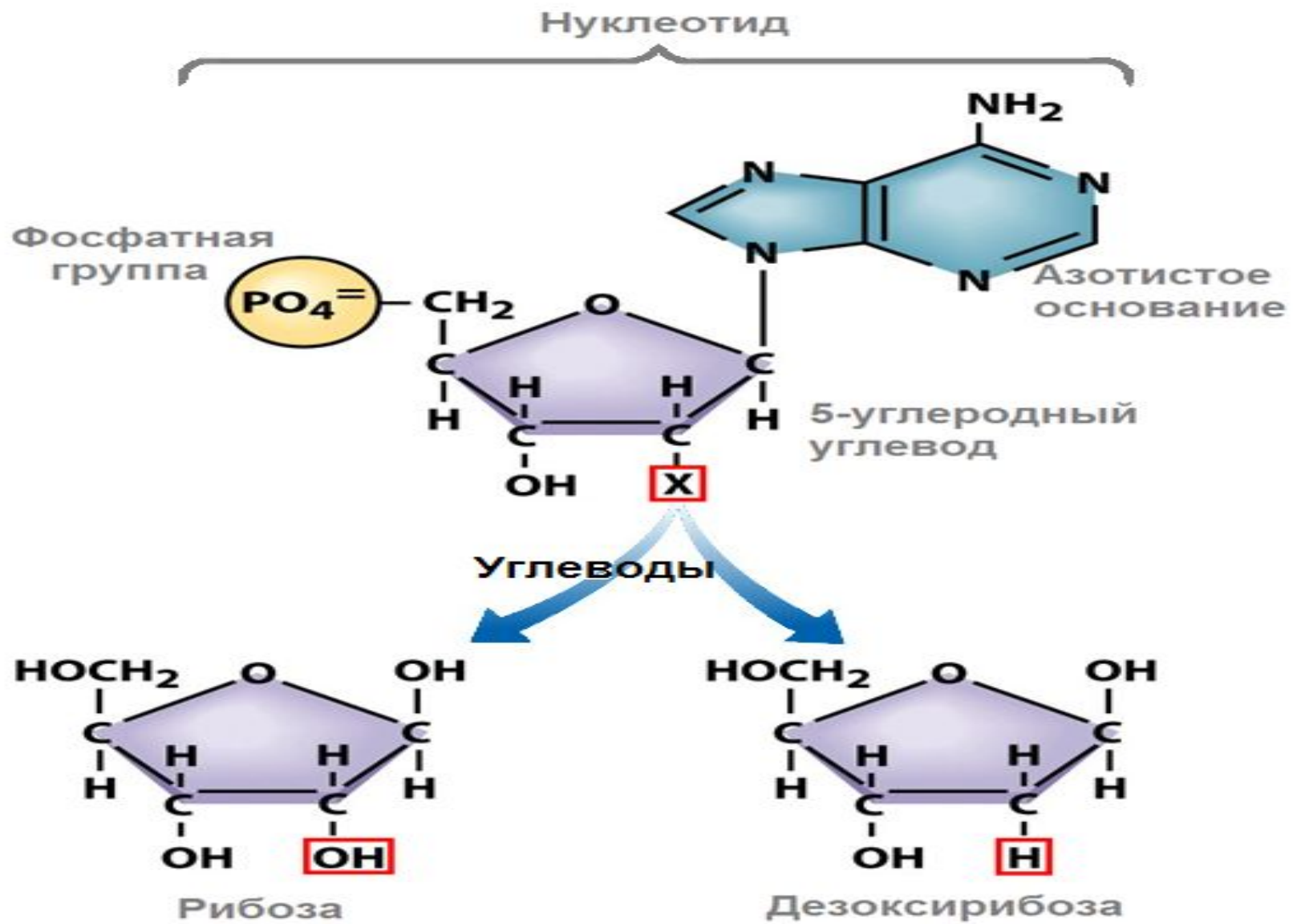


Схема строения рибонуклеотида



Биологическая роль нуклеотидов

- **Рибонуклеотиды пуринового или пиримидинового рядов** (АМФ, ГМФ, УМФ и ЦМФ и их минорные производные) также как и их дезоксирибонуклеотидные аналоги (дАМФ, дГМФ, дТМФ и дЦМФ и их минорные производные) выполняют структурную функцию, являясь мономерными единицами нуклеиновых кислот.
- **Дифосфатные производные моонуклеотидов** участвуют во многих метаболических процессах в клетке в качестве активаторов переносчиков различных группировок (Примерами могут служить УДФ-глюкоза, ГДФ-манноза, ЦДФ-холин и др.).
- **АТФ и ГТФ** выступают в клетке как аккумуляторы и переносчики энергии, высвобождающейся при биологическом окислении.
- **НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, ФМН** являются переносчиками восстановительных эквивалентов в клетках (промежуточными переносчиками протонов и электронов).
- **Моонуклеотиды** выступают в клетках в качестве биорегуляторов. Достаточно вспомнить роль АТФ как аллостерического ингибитора ключевых ферментов ряда метаболических путей (фосфофруктокиназы гликолитического метаболита или цитрансинтазы цикла Кребса)
- **Соединения цАМФ или цГМФ** выполняют роль мессенджеров или вторых вестников в реализации клеткой внеклеточного регуляторного сигнала (при действии глюкагона на гепатоциты в ускорении мобилизации гликогена играет существенную роль повышение концентрации цАМФ в этих клетках).

Гидролиз нуклеопротеинов

ôî ò î âàÿ
ĩ î ëî ñò ù

æë óáî ê

ÄÍ Ī è ĐÍ Ī ĩ èù è

Í ÑĪ, ĩ âĭ ñèĭ

áâëèè

(ĩ ôĭ òàĭ èĭ ù , æñõ ĭ ù)

ÄÍ Ê, ĐÍ Ê

(ĩ ĩ èèĭ óèèâĭ òèä ù)

àĭ èĭ ĩ èèñèĭ òù

ÄĪ Ê

ĐÍ Ê-àçù , ÄĪ Ê-àçù
(ýĭ âĭ ĩ óèèâàçù)

Í₂Ī

ĩ èèã ĭ óèèâĭ òèä ù

ô ĭ ñò ĩ âèÿñò áðàçù
(ýçĭ ĩ óèèâàçù)

Í₂Ī

ì ĩ ĩ ĩ ĩ óèèâĭ òèä ù

ò ĩ ĩ èèé
èèø á÷ĭ èè

ĭ óèèâĭ ò èäàçù
(ô ĭ ñò àò àçù)

Í₂Ī

Í₃ĐÍ₄

ĩ óèèâĭ çèä ù

ò èâĭ è

ĭ óèèâĭ çèäàçù

ĩ óðèĭ ù ,

ĩ èðèĭ èäèĭ ù

(àçĭ òèñòù á ĭ ñĭ ĩ ââĭ èÿ)

ðèáĭ çà ,

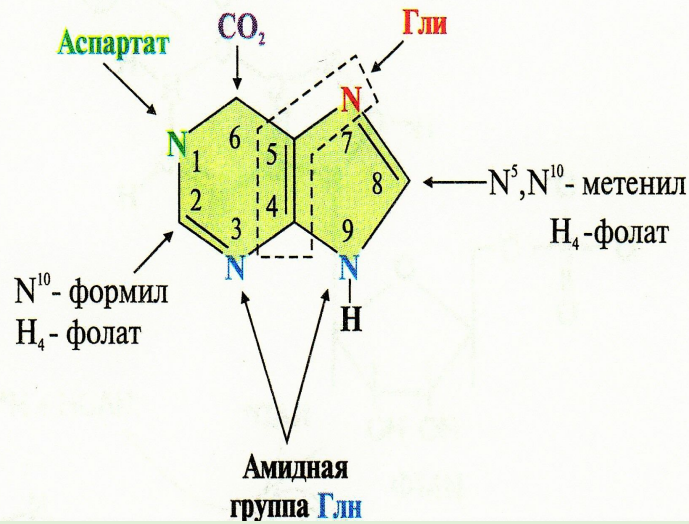
äâçĭ êñèðèáĭ çà

(ĩ áĭ õĭ çù)

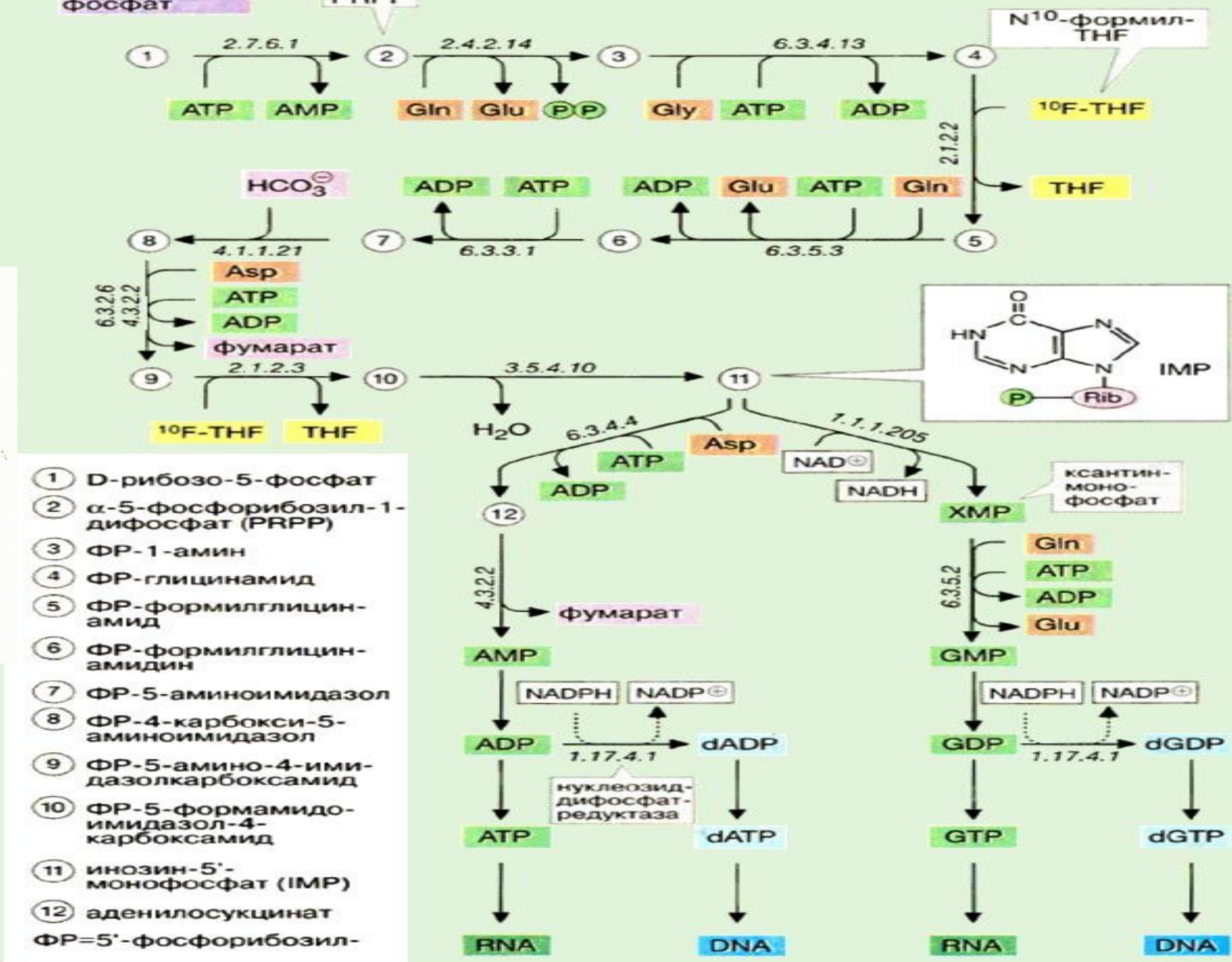
ĩ áĭ ò ĩ çĭ ô ĭ ñò àò ĭ ù é
ĩ óò ù

БИОСИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

В

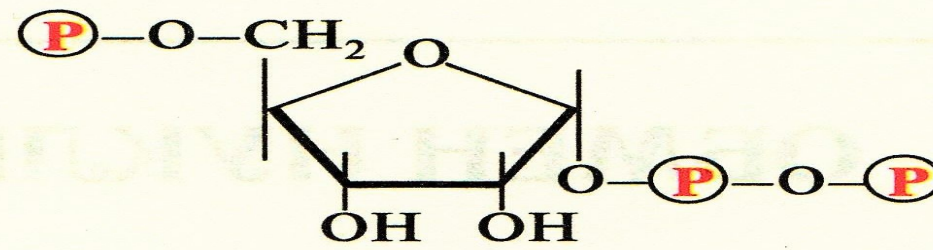


Происхождение атомов С и N в пуриновом основании



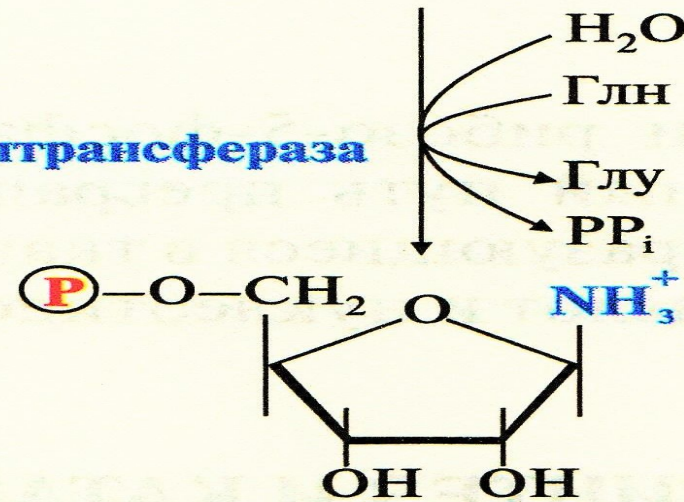
А. Биосинтез пуриновых нуклетидов

СИНТЕЗ
5-ФОСФОРИБОЗИЛ-1-
АМИНА
И ОБРАЗОВАНИЕ ИМФ

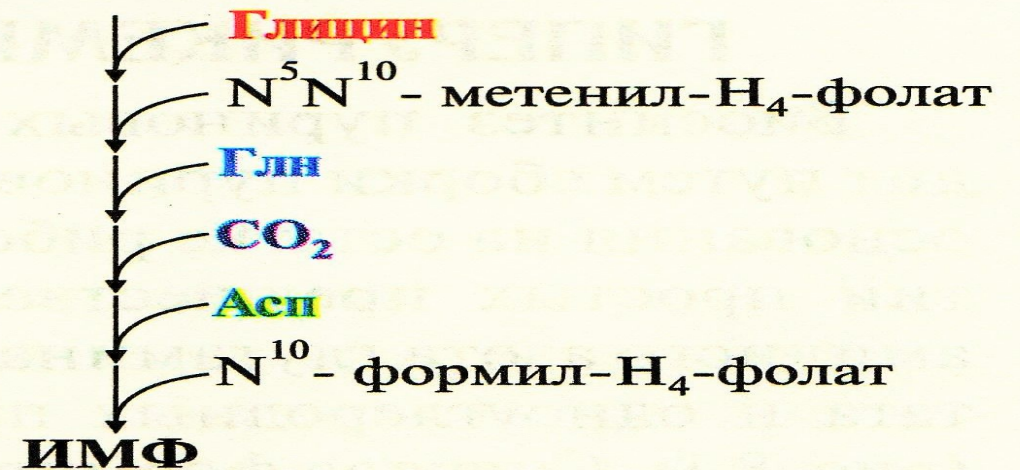


ФРДФ

Амидофосфорибозилтрансфераза

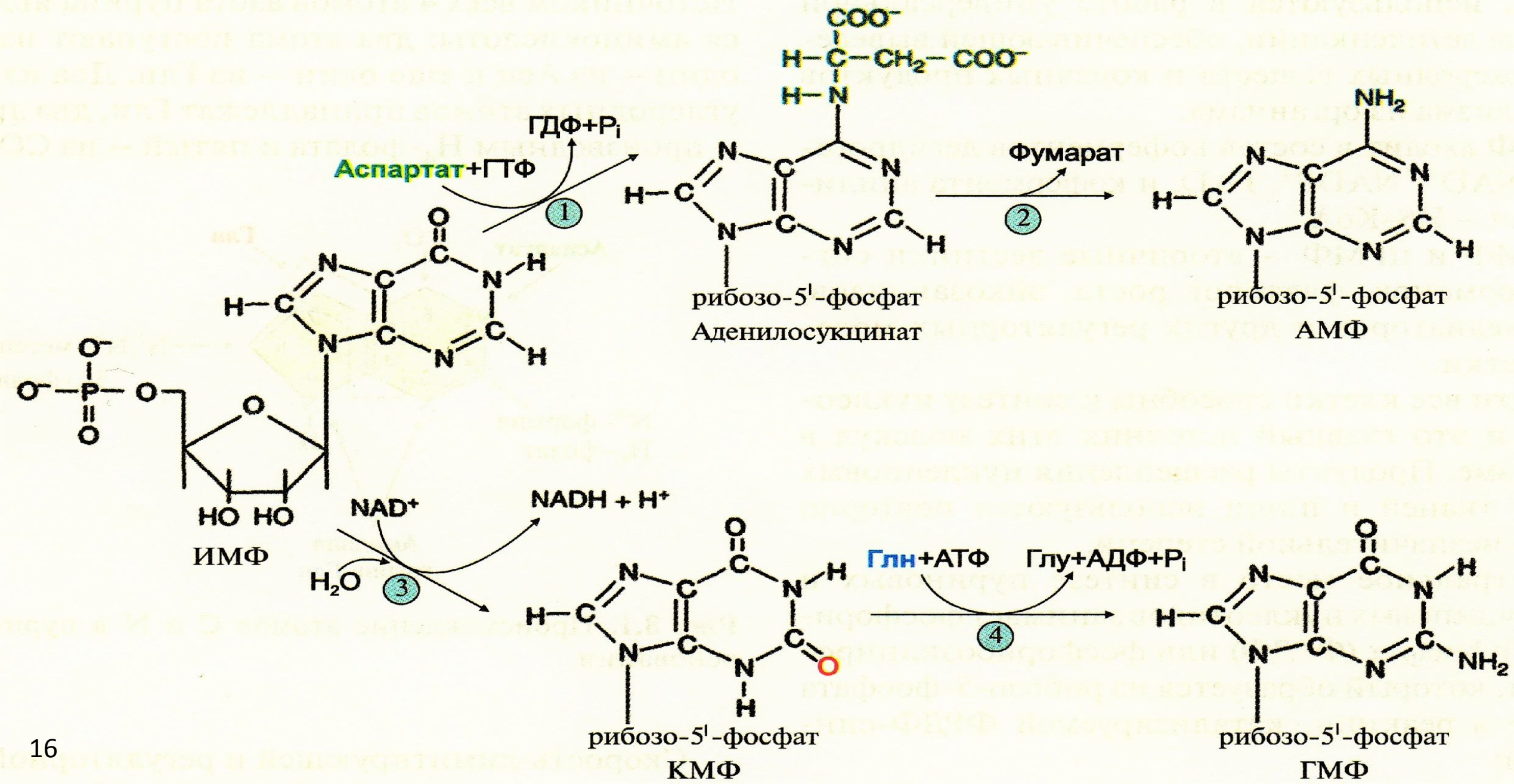


5-Фосфорибозил-1-амин



СКОРОСТЬ - ЛИМИТИРУЮЩЕЙ И РЕГУЛЯТОРНОЙ СТАДИЕЙ ПРОЦЕССА ЯВЛЯЕТСЯ ОБРАЗОВАНИЕ 5-ФОСФОРИБОЗИЛ-1-АМИНА, КОТОРУЮ КАТАЛИЗИРУЕТ АМИДОФОСФОРИБОЗИЛТРАНСФЕРАЗА

Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ



ЗАПАСНЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

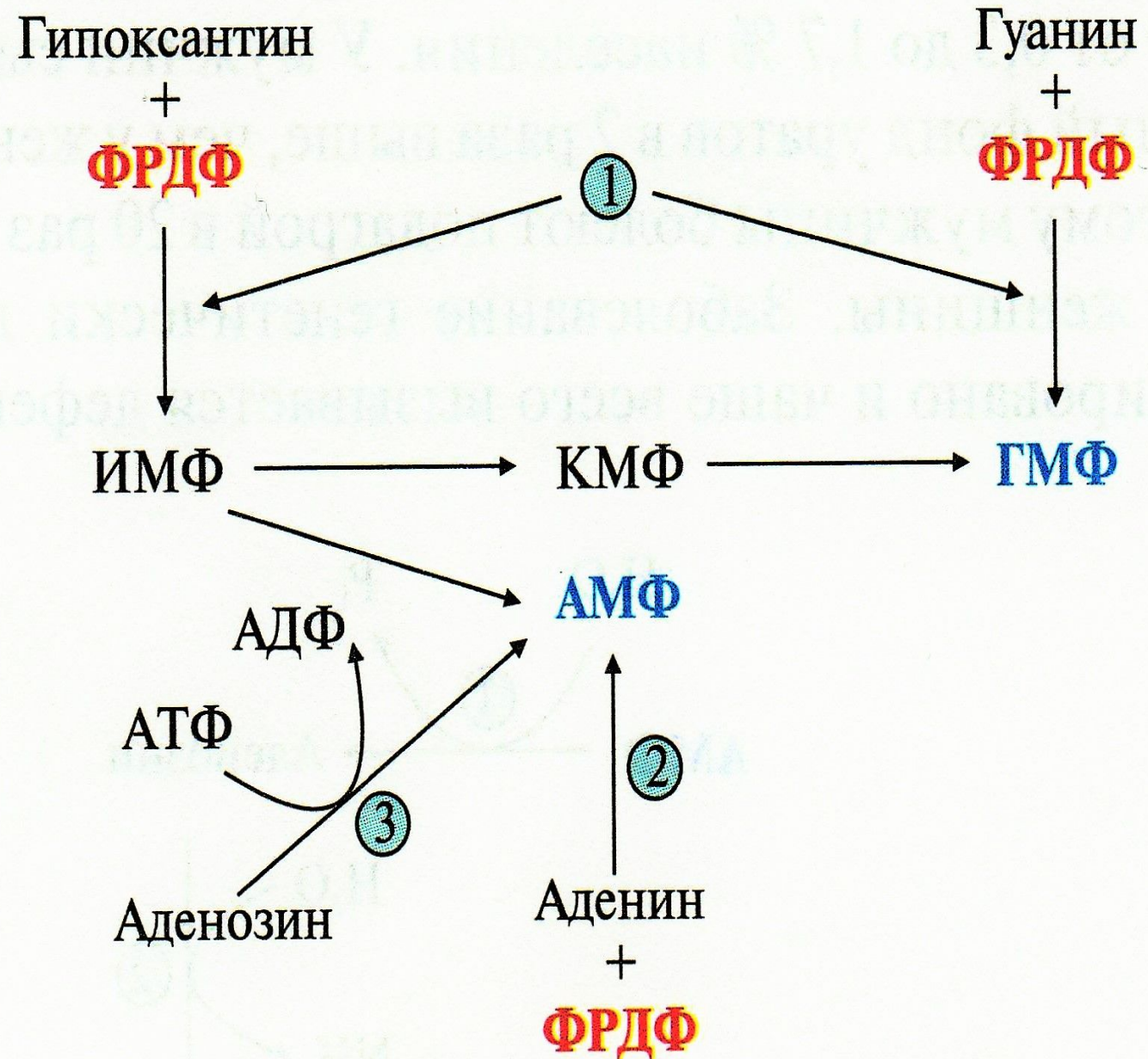
Потребность в большом количестве нуклеотидов привела к развитию «запасных» путей синтеза этих «дорогих» молекул. Наибольшее значение в этом процессе имеют ферменты, осуществляющие превращение пуринов в мононуклеотиды с использованием ФРДФ как донора остатка фосфорибозы.

- Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, катализирующая образование нуклеотидов ИМФ и ГМФ из азотистых оснований гипоксантина и гуанина с использованием ФРДФ.

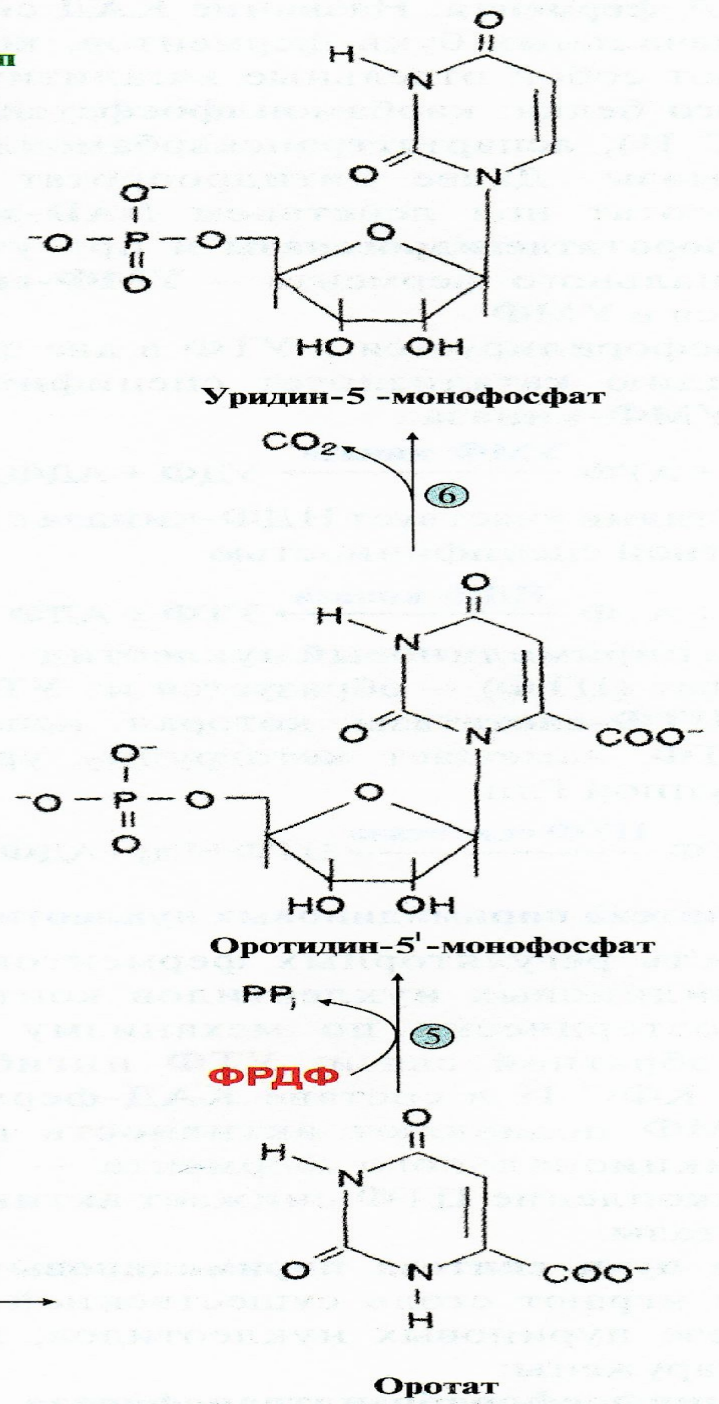
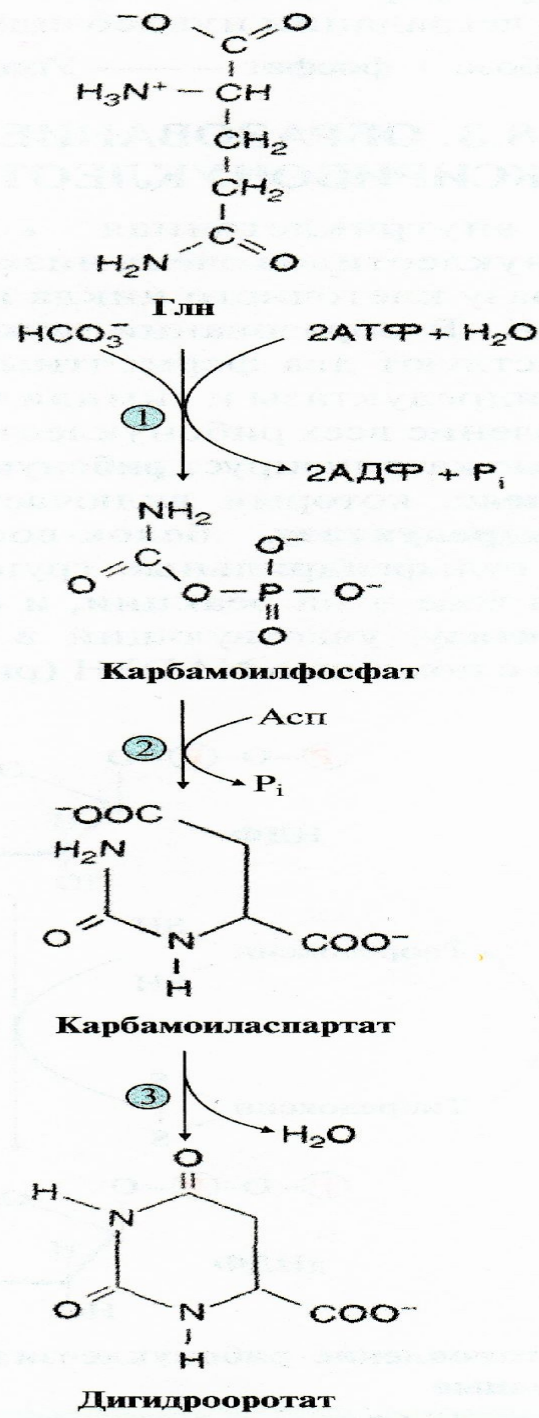
ФРДФ - зависимое фосфорибозилирование пуринов катализируют 2 фермента.

Аденинфосфорибозилтрансфераза, обеспечивает образование АМФ из аденина и ФРДФ.

Аденозинкиназа, возвращающая в фонд нуклеотидов нуклеозид-аденозин за счет



ПРОИСХОЖДЕНИЕ АТОМОВ ПИРИМИДИНОВОГО КОЛЬЦА И СИНТЕЗ УМФ



Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов

Регуляторным ферментом в синтезе пиримидиновых нуклеотидов является полифункциональный

КАД-фермент, который катализирует реакции 1, 2, 3;

Дигидрооротатдегидрогеназа - реакцию 4;

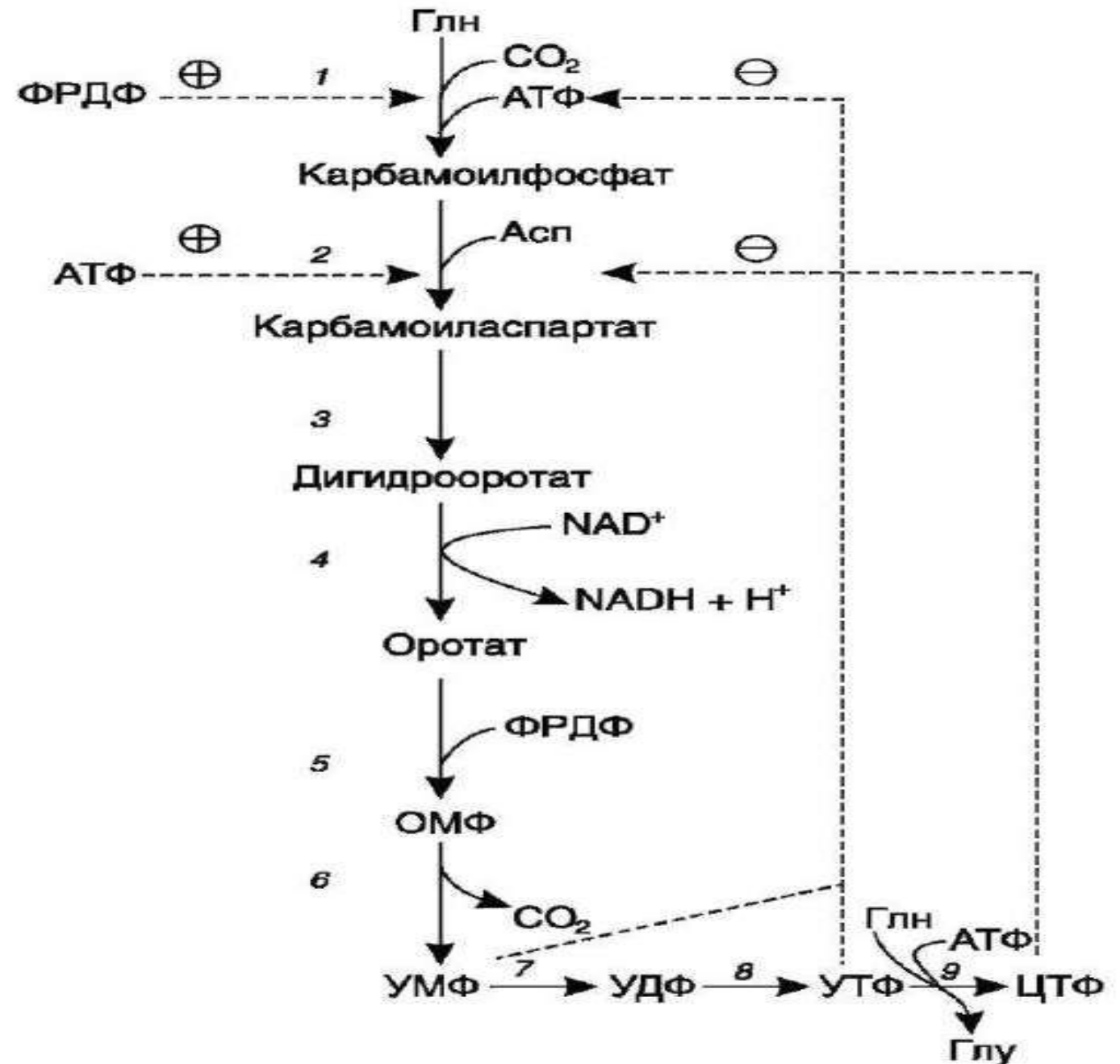
УМФ син-тетаз - реакции 5, 6;

НМФ киназа - реакцию 7;

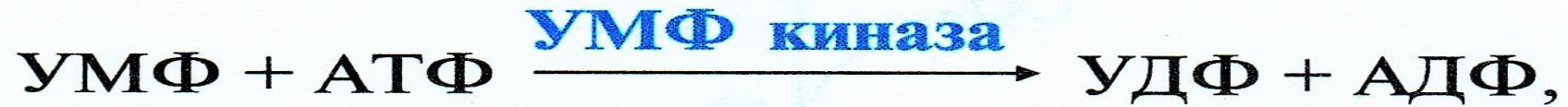
НДФ киназа - реакцию 8;

ЦТФ синтетаз - реакцию 9.

Этот способ регуляции позволяет предотвратить избыточный синтез не только УМФ, но и всех других пиримидиновых нуклеотидов и обеспечить сбалансированное образование всех четырёх основных пуриновых и пиримидино-вых нуклеотидов, необходимых для синтеза РНК



УМФ фосфорилируется в УТФ в две стадии. Первую стадию катализирует специфический фермент – УМФ-киназа:



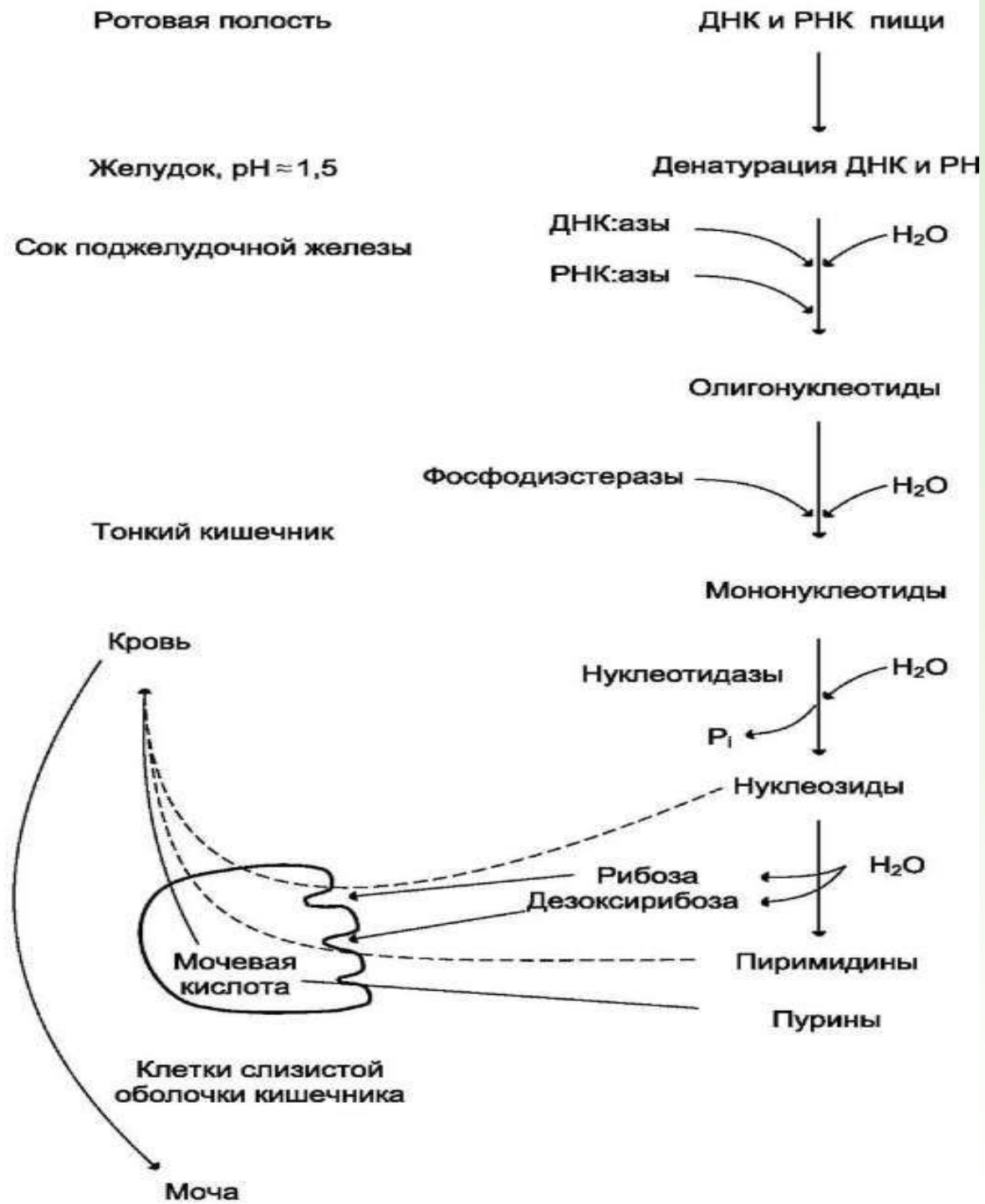
а во второй стадии участвует НДФ-киназа с широкой субстратной специфичностью

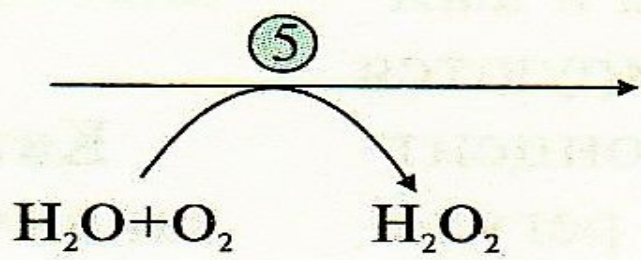
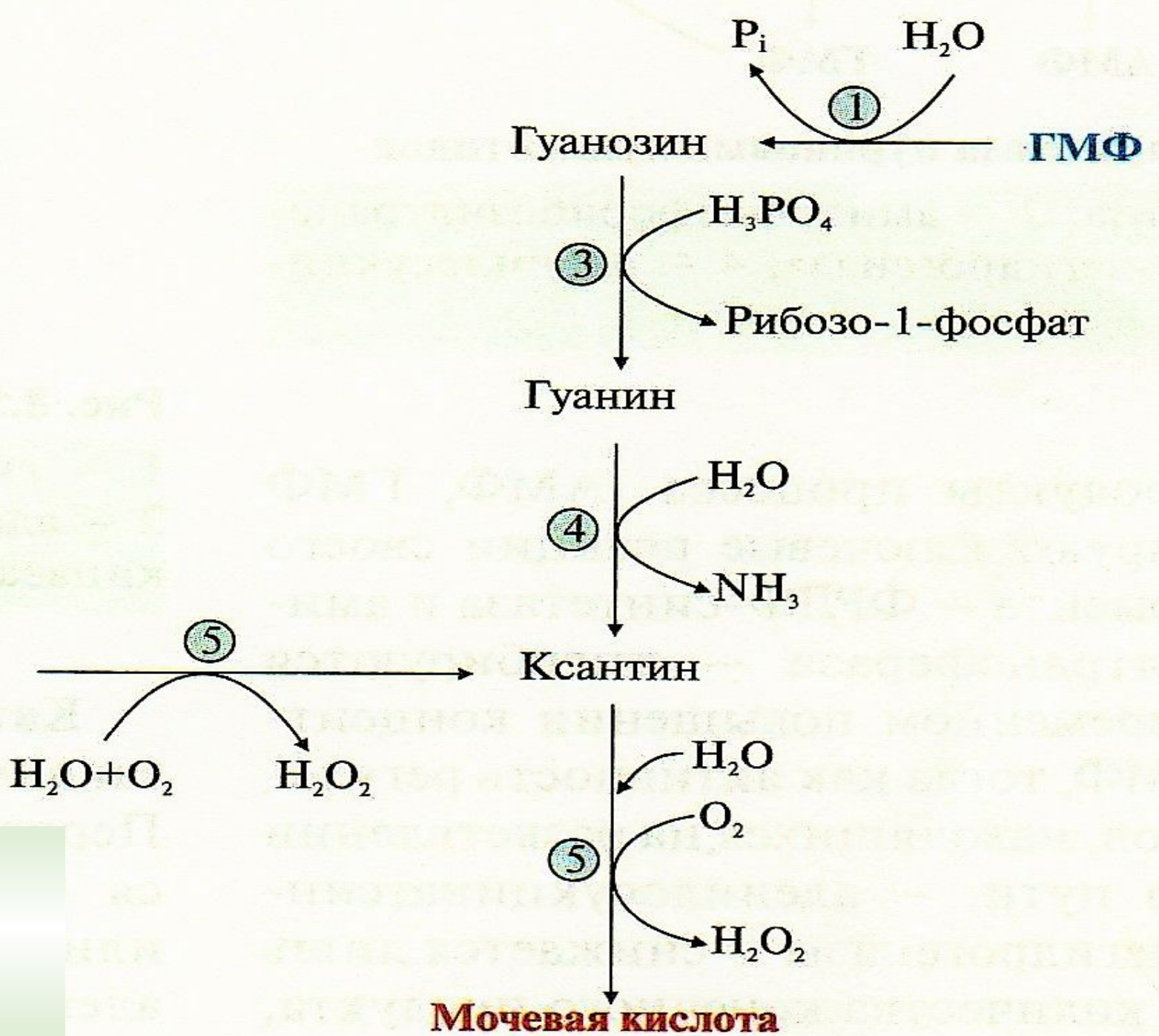
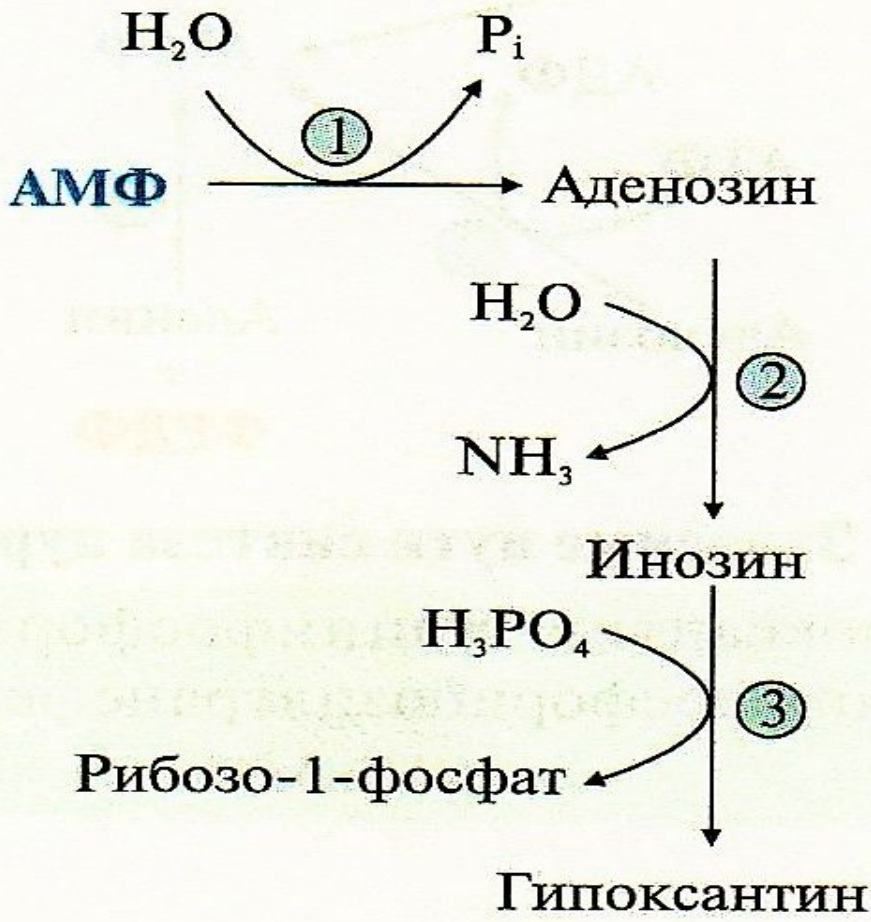


Еще один пиримидиновый нуклеотид – цитидинтрифосфат (ЦТФ) – образуется из УТФ под действием ЦТФ-синтетазы, которая, используя энергию АТФ, замещает кетогруппу урацила амидной группой Глн:



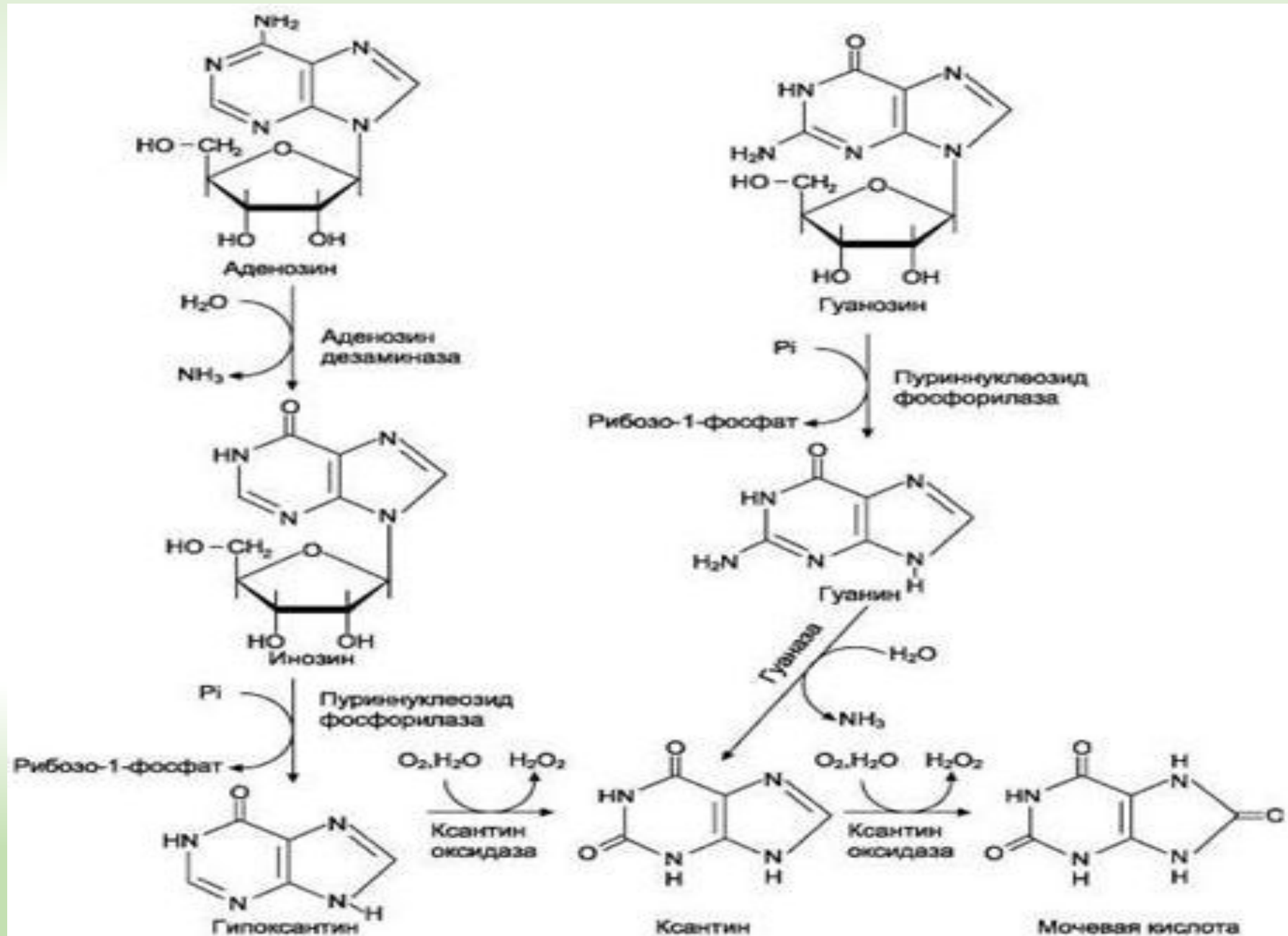
ПЕРЕВАРИВАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ПИЩИ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ



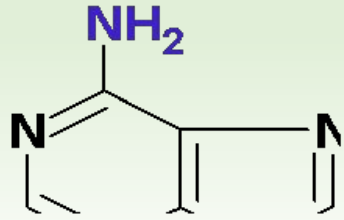


КАТАБОЛИЗМ
ПУРИНОВЫХ
НУКЛЕОТИДОВ

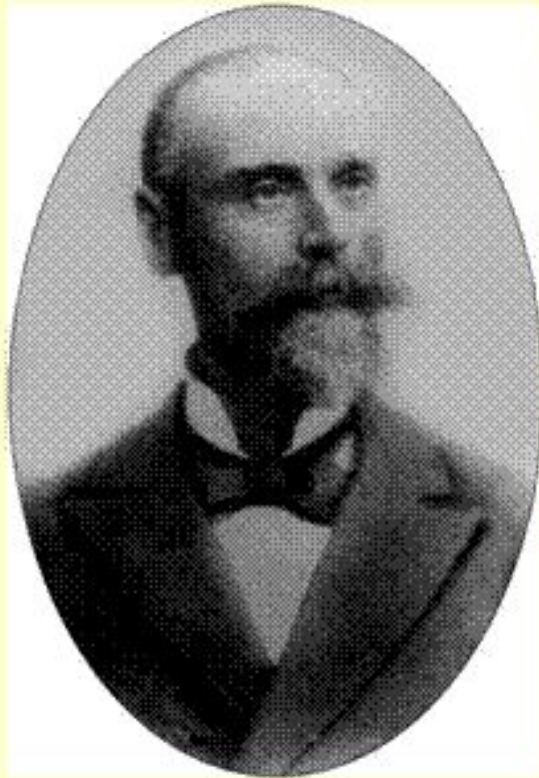
Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты.



КАТАБОЛИЗМ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

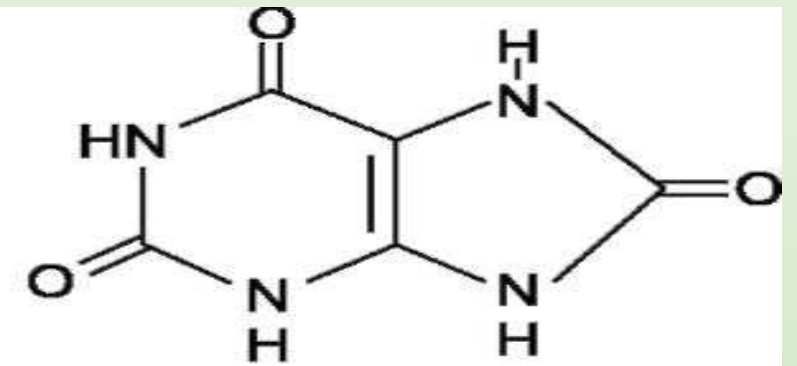
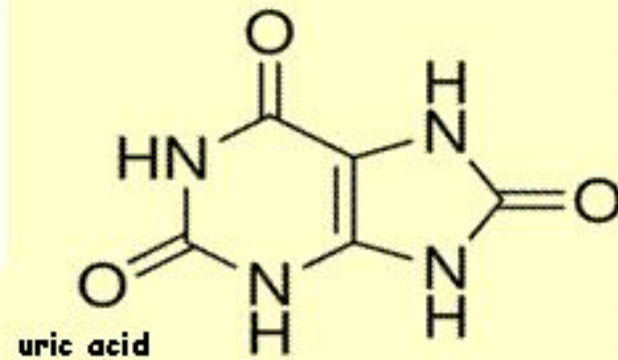


Мочевая кислота - основной продукт катаболизма пуриновых нуклеотидов у человека.

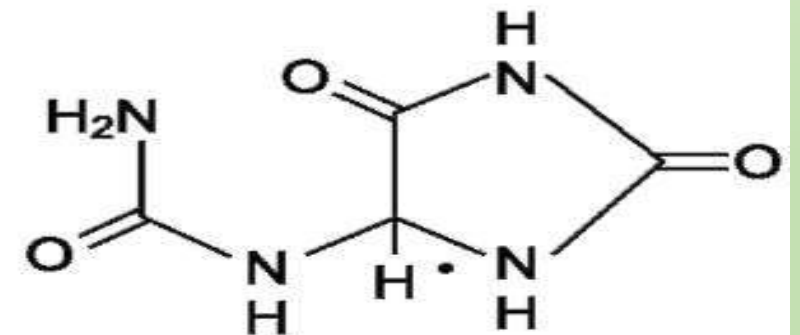
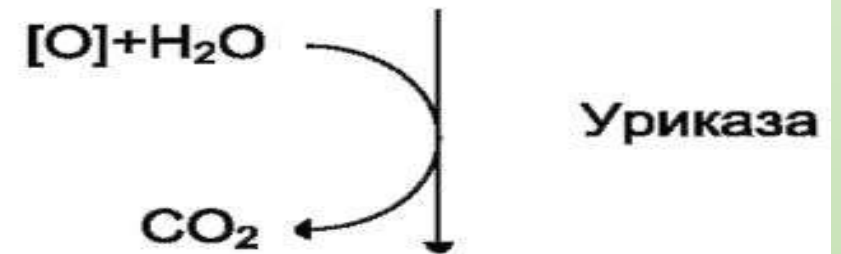


Ivan Horbachevsky

Иван Горбачевский - украинский биохимик. Впервые синтезировал мочевую кислоту и фермент ксантиноксидазу в лабораторных условиях, уроженец Тернопольской области.



Мочевая кислота

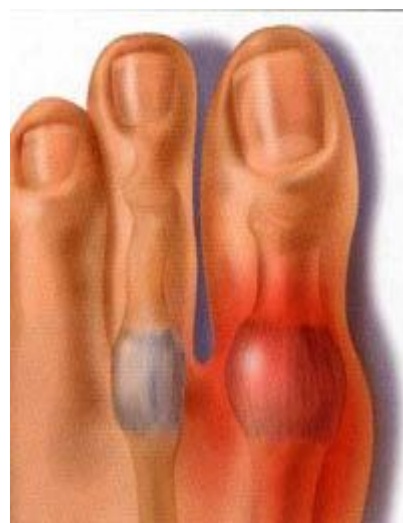


Аллантоин

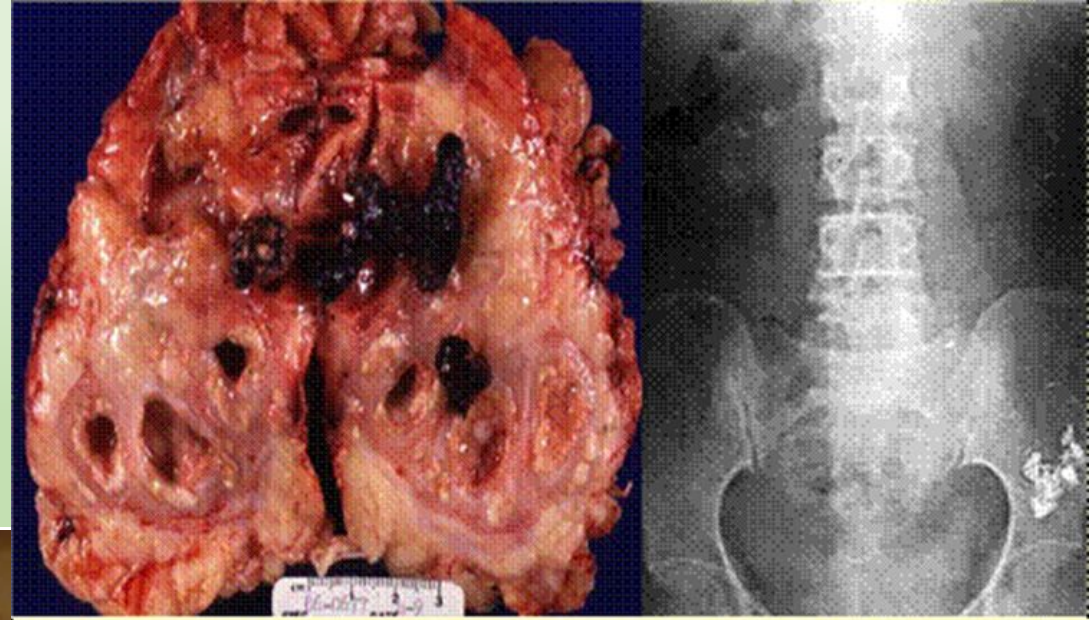
ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА

Когда в плазме крови концентрация мочевой кислоты превышает норму, то возникает гиперурикемия. Вследствие гиперурикемии может развиваться подагра - заболевание, при котором кристаллы мочевой кислоты и уратов откладываются в суставных хрящах, синовиальной оболочке, подкожной клетчатке с образованием подагрических узлов, или тофусов. Общий фонд сывороточных уратов в норме составляет ~ 1,2 г у мужчин и 0,6 г у женщин. При подагре без образования тофусов (т.е. подагрических узлов, в которых накапливаются ураты натрия и мочевая кислота) количество уратов возрастает до 2-4 г, а у пациентов с тяжёлой формой болезни, сопровождающейся ростом тофусов, может достигать 30 г.

Подагра - распространённое заболевание, в разных странах ею страдают от 0,3 до 1,7% населения. А поскольку сывороточный фонд уратов у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин, то они и болеют в 20 раз чаще, чем женщины.



Как правило, подагра генетически детерминирована и носит семейный характер. Она вызвана нарушениями в работе ФРДФ синтетазы или ферментов «запасного» пути: гипоксантингуанинили аденинфосфорибозилтрансфераз.



Подагра: камни в почках

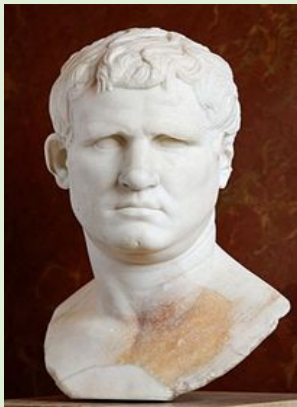


Гиперурикемическая (подагрическая) стимуляция умственной

активности

- Свою разгадку повышенная частота подагриков среди гениев нашла в 1955 году в замечательной работе Орована (Orowan E., 1955), указавшего на то, что мочевая кислота структурно очень сходна с кофеином и теоброминном, известными стимуляторами умственной активности.
- Орован указал также на то, что мочевая кислота, расщепляющаяся у всех млекопитающих, кроме приматов, до алантоина под действием уриказы, лишь у приматов сохраняется в крови, и именно с этим, предположительно, связан новый этап эволюции, идущий под знаком повышенной активности мозга. У обычного человека в теле содержится около одного грамма мочевой кислоты, в то время как у одарённого человека — не менее 20–30 граммов.
- В 1927 году Г.Эллис, дал четкое определение особенностей гениев-подагриков, отмечая их исключительную целеустремленность, энергию, неистощимое упорство и работоспособность, настойчивость, преодолевающую любые препятствия, и их мужество.
- Египтяне уже за 1500 лет до нашей эры умели лечить подагру растениями, содержащими колхицин.

- Первым подагриком, зарегистрированным в истории, был Иудейский царь, мудрый Аза.
- Подагрой болели многие греческие вожди, участвовавшие в Троянской войне, страдали подагрой, в том числе Приам, Ахилл, Эдип, Протесилай, Улисс, Беллерофон, Плестен, Филоктет.
- Ей приписывается бешеная энергия величайшего полководца Марка Випсания Агриппы.
- История буквально пестрит именами выдающихся подагриков Александра Македонский, Наполеон I, Наполеон III, Суворов, адмирал Нельсон, а так же Галилей, Ньютон, Лейбниц, Гарвей, Линней, Даламбер и Дизель, Иван Сергеевич Тургенев, Бисмарк, Шекспир, Гойя, Шопенгауэр и Гете, Бетховен, Конфуций, Дарвин и Микеланджело , Рубенс, необычайно деятельный император Германии Карл V, Карла XII , Иван Грозный и Петр I, Колумб, Ч.Диккенс и многие другие



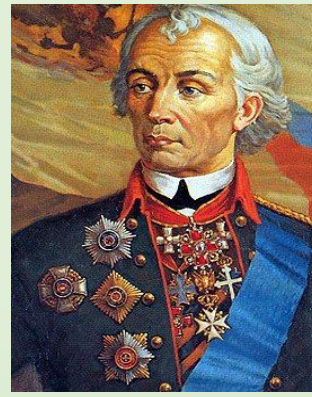
М. В. Агрипп.



А. Македонский



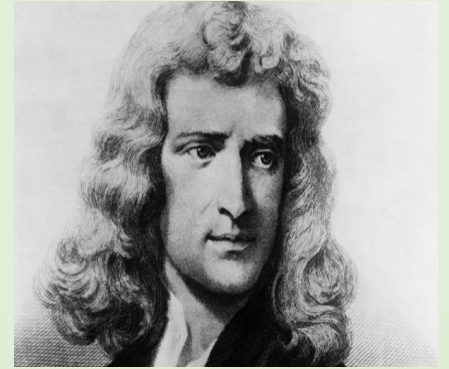
Наполеон I



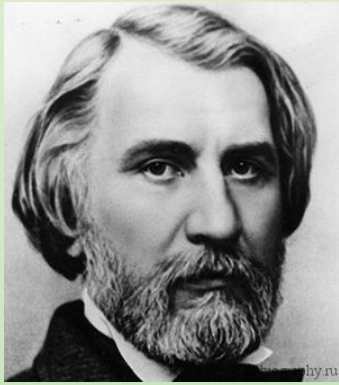
Суворо
В



Нельсо
Н



Исаак
НЬУТОН



И.С.
Тургенев



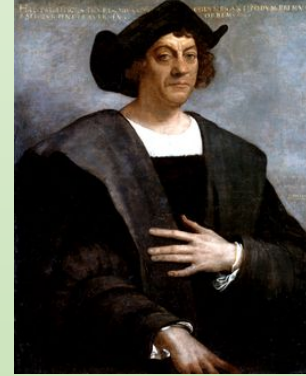
Шекспи



Бетхове



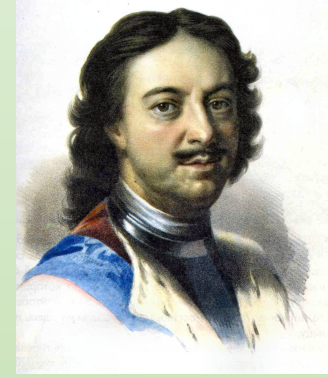
Микеланджел



Х.
Колумб



Иван Грозны



Петр
I

Эфроимсон приводит следующую статистику: «крупные выборки гениев и выдающихся талантов дают цифру 5-10% (подагриков), малые выборки подлинных гениев - 20-30-40%, тогда как у гениев-титанов, которых вообще насчитывается несколько десятков, выборки дают цифры 30-0-50%». Средний же показатель страдающих от подагры среди пожилого населения развитых стран составляет не более 1%.. Резюмируя, следует сказать, что самой по себе гиперурикемии, взятой в чистом виде, для великих свершений определено недостаточно – необходима еще и одаренность.

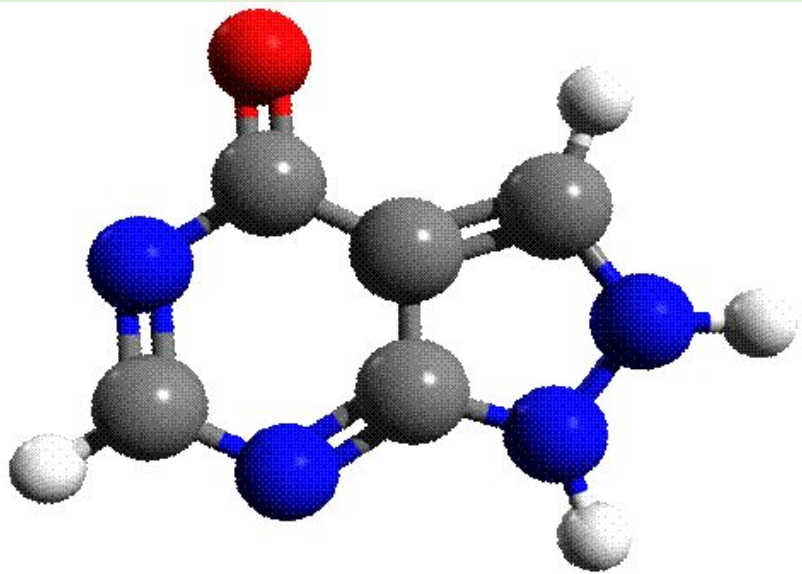
Синдром Лёша — Нихена

Синдром Лёша-Нихена - тяжёлая форма гиперурикемии, которая наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, и проявляется только у мальчиков.



Наследственное заболевание, характеризующееся увеличением синтеза мочевой кислоты (у детей) вызванное дефектом фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, который катализирует реутилизацию гуанина и гипоксантина — в результате образуется большее количество ксантина и, следовательно, мочевой кислоты. Частота встречаемости

1:300000.



ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Основным препаратом, используемым для лечения гиперурикемии, является **аллопуринол** - структурный аналог гипоксантина

Аллопуринол оказывает двойное действие на обмен пуриновых нуклеотидов:

- ингибирует ксантиноксидазу и останавливает катаболизм пуринов на стадии образования гипоксантина, растворимость которого почти в 10 раз выше, чем мочевой кислоты. Действие препарата на фермент объясняется тем, что сначала он, подобно гипоксантину, окисляется в гидроксипуринол, но при этом

- остаётся прочно связанным с активным центром фермента, вызывая его инактивацию; с другой стороны, будучи псевдосубстратом, аллопуринол может превращаться в нуклеотид по «запасному» пути и ингибировать ФРДФ синтетазу и амидофосфорибозил-трансферазу, вызывая торможение синтеза пуринов *de novo*. При лечении аллопуринолом детей с синдромом Лёша-Нихена удаётся предотвратить развитие патологических изменений в суставах и почках, вызванных гиперпродукцией мочевой кислоты, но препарат не излечивает аномалии в поведении, неврологические и психические расстройства.

