

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 13

Обмен нуклеотидов

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2016г

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

- 1. Как происходит переваривание нуклеиновых кислот в ЖКТ? Дать характеристику ДНКаз и РНКаз панкреатического сока.
- 2. Какие продукты образуются в результате переваривания нуклеиновых кислот и как они всасываются в кишечнике, какова их дальнейшая судьба? Отметить, что в результате переваривания образуются мононуклеотиды, которые после всасывания расщепляются на основания, углеводы, фосфат. Указать, что углеводы и большая часть оснований не используются в тканевом обмене и подвергается распаду.
- 3. Какие метаболиты являются донорами атомов углерода и азота в биосинтезе пуринового кольца? Дать схему синтеза пуриновых нуклеиновых оснований.
- 4. Приведите начальные реакции биосинтеза пуриновых нуклеотидов, дайте характеристику ферментов и укажите на их роль в регуляции этого процесса.
- 5. Приведите реакции образования АМФ и ГМФ из инозиновой кислоты и рассмотрите общую схему регуляции биосинтеза пуриновых нуклеотидов.
- 6. Как происходит распад пуриновых нуклеотидов? Приведите реакции катаболизма пуринов до мочевой кислоты и далее до мочевины. Укажите, что у человека основным продуктом является мочевая кислота.
- 7. Приведите схему биосинтеза пиримидиновых нуклеотидтрифосфатов. Укажите на роль ЦТФ и АТФ как аллостерических регуляторов этого процесса.
- 8. Приведите схему распада пиримидиновых нуклеотидов, использования и катаболизма образующегося при этом β -аланина.
- 9. Рассмотрите биохимические причины, метаболические последствия и клинические проявления патологических состояний, связанных с повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемия, подагра, мочекаменная болезнь).
- 10. Какой принцип лежит в основе медикаментозного лечения подагры? Покажите роль антиметаболитов инозиновой кислоты в качестве лекарственных средств (аллопуринол).

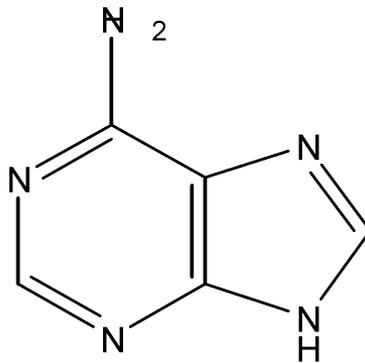
ПЛАН ЛЕКЦИИ

- Понятие нуклеиновые основания, нуклеозиды, нуклеотиды (классификация и номенклатура НК).
- Свойства и биологическое значение НК.
- Обмен НК (переваривание, всасывание, анаболизм катаболизм). Регуляция.
- Нарушение обмена НК.
- Диагностика нарушений обмена НК.

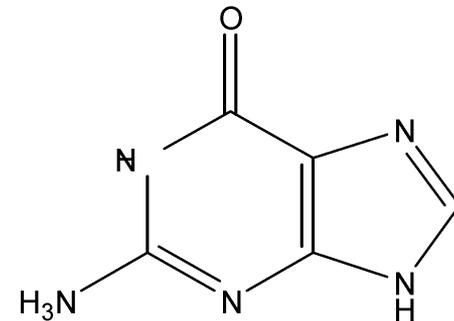
Нуклеиновые (азотистые) основания — гетероциклические азотсодержащие органические соединения.

Являются производными пурина и пиримидина.

ПУРИНЫ:

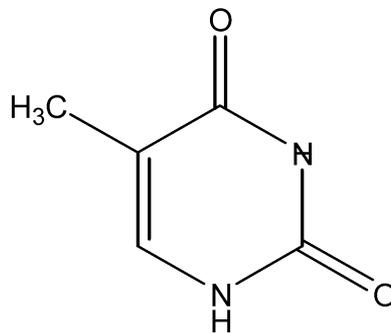


Аденин

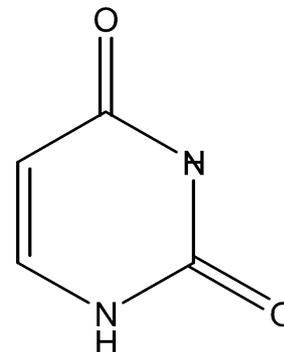


Гуанин

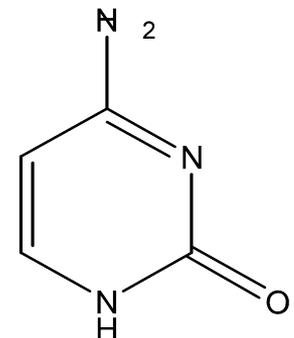
ПИРИМИДИНЫ:



Тимин

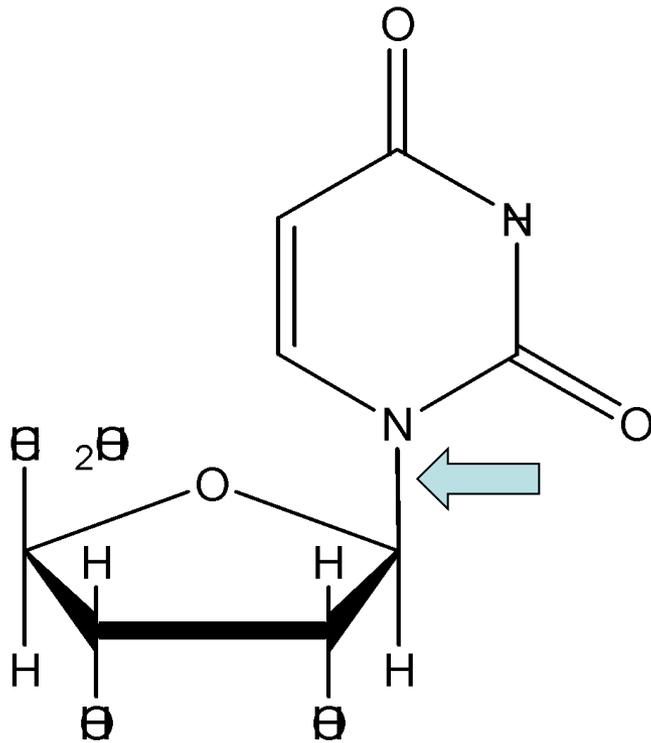


Урацил

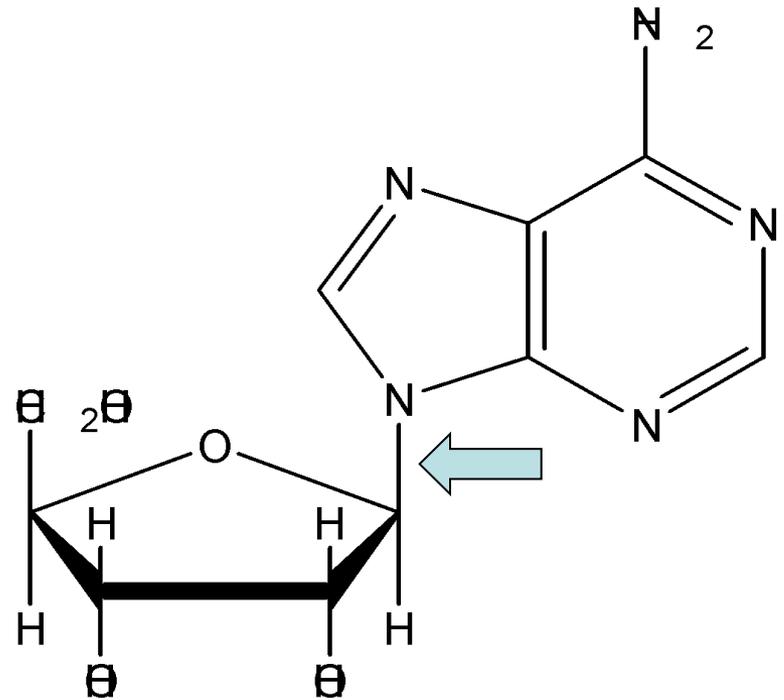


Цитозин

Нуклеозиды – N гликозиды, состоящие из азотистого основания и пентозы, связанных между собой N гликозидной связью (*гидролиз в кислой среде*)

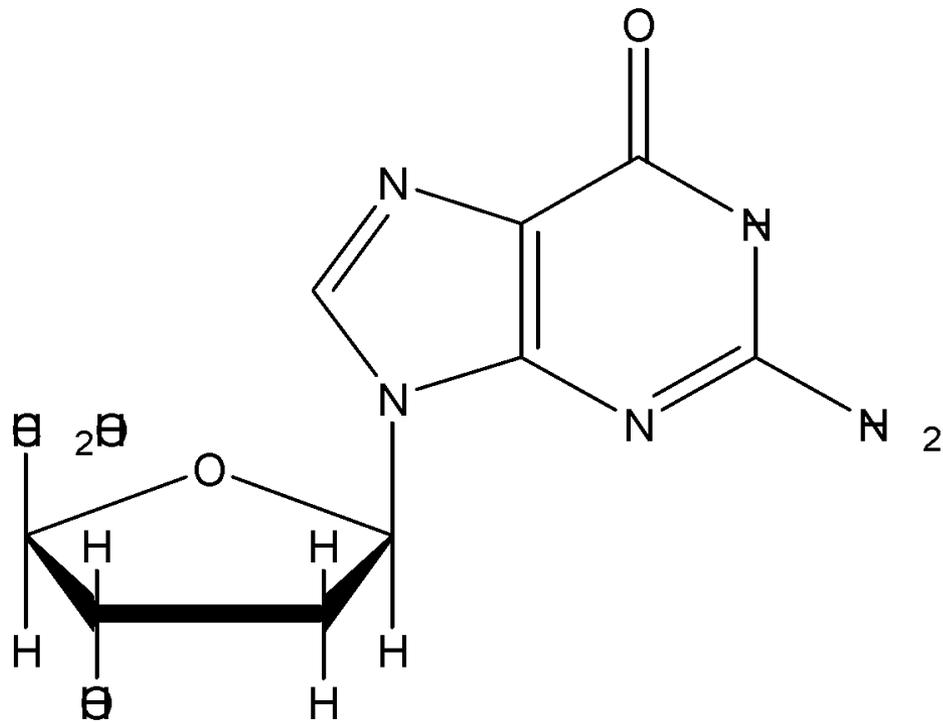


Уридин

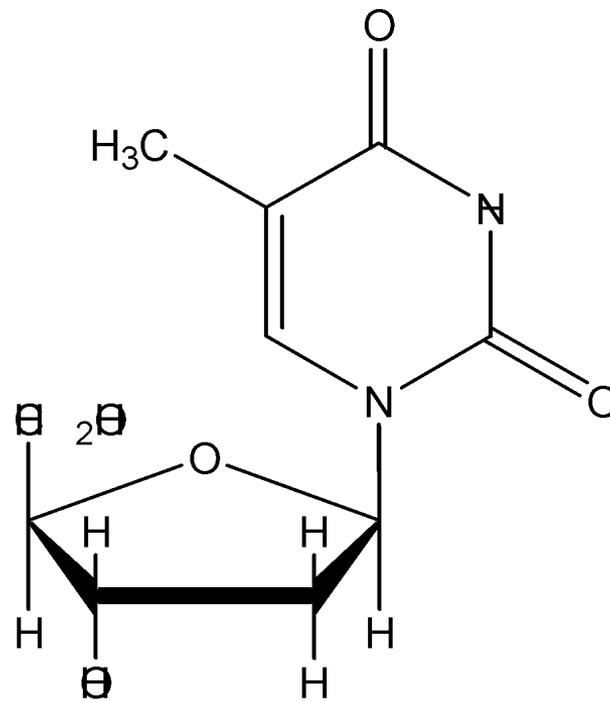


Аденозин

*У производных пиримидина – **идин** у пурина - **озин***



2'-Дезоксигуанозин



Тимидин

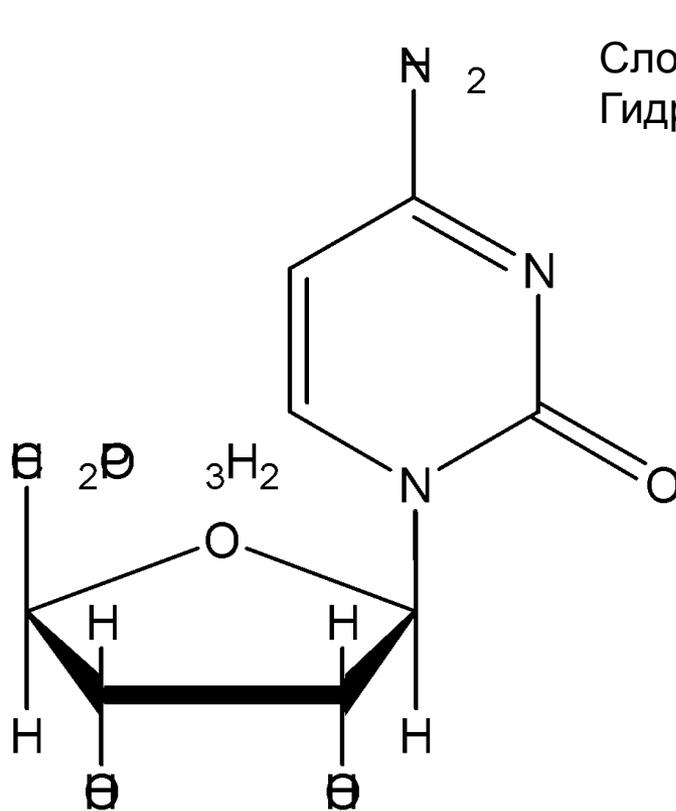
Номенклатура нуклеозидов

Азотистое основание	Нуклеозид рибозой	с Нуклеозид с дезоксирибозой
урацил	уридин	дезоксиуридин
цитозин	цитозин	дезоксицитозин
тимин	Тимидин рибозид	Тимидин
аденин	аденозин	дезоксиаденозин
гуанин	гуанозин	дезоксигуанозин
ГИПОКСАНТИН	ИНОЗИН	дезоксиинозин

Нуклеотиды – фосфорные эфиры нуклеозидов

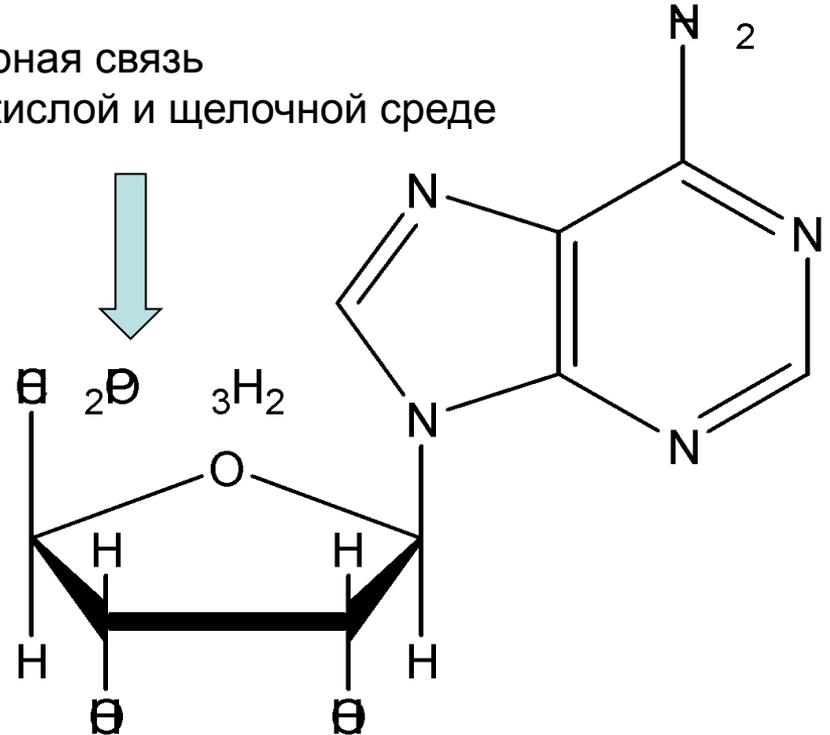
фосфорная кислота + рибоза + нуклеиновое основание

Сложноэфирная связь
Гидролиз в кислой и щелочной среде



ЦМФ

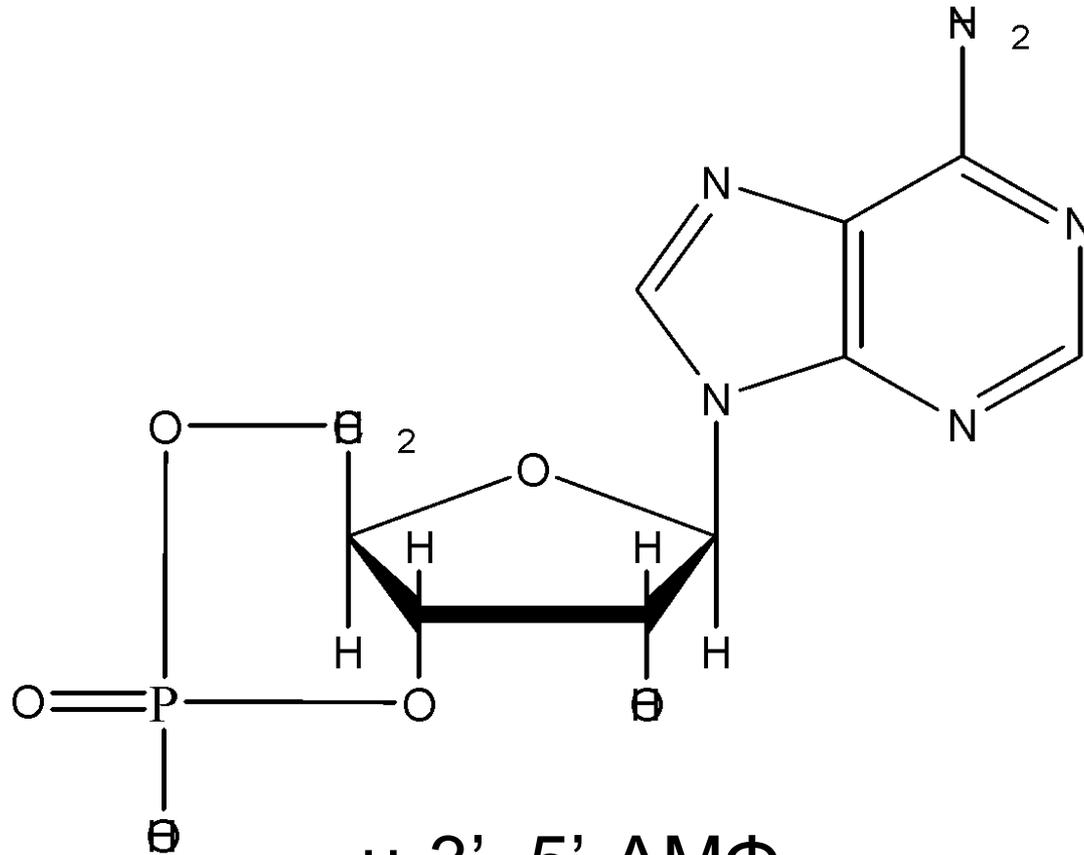
Цитидинмонофосфат
Цитидин-5'-ф



АМФ

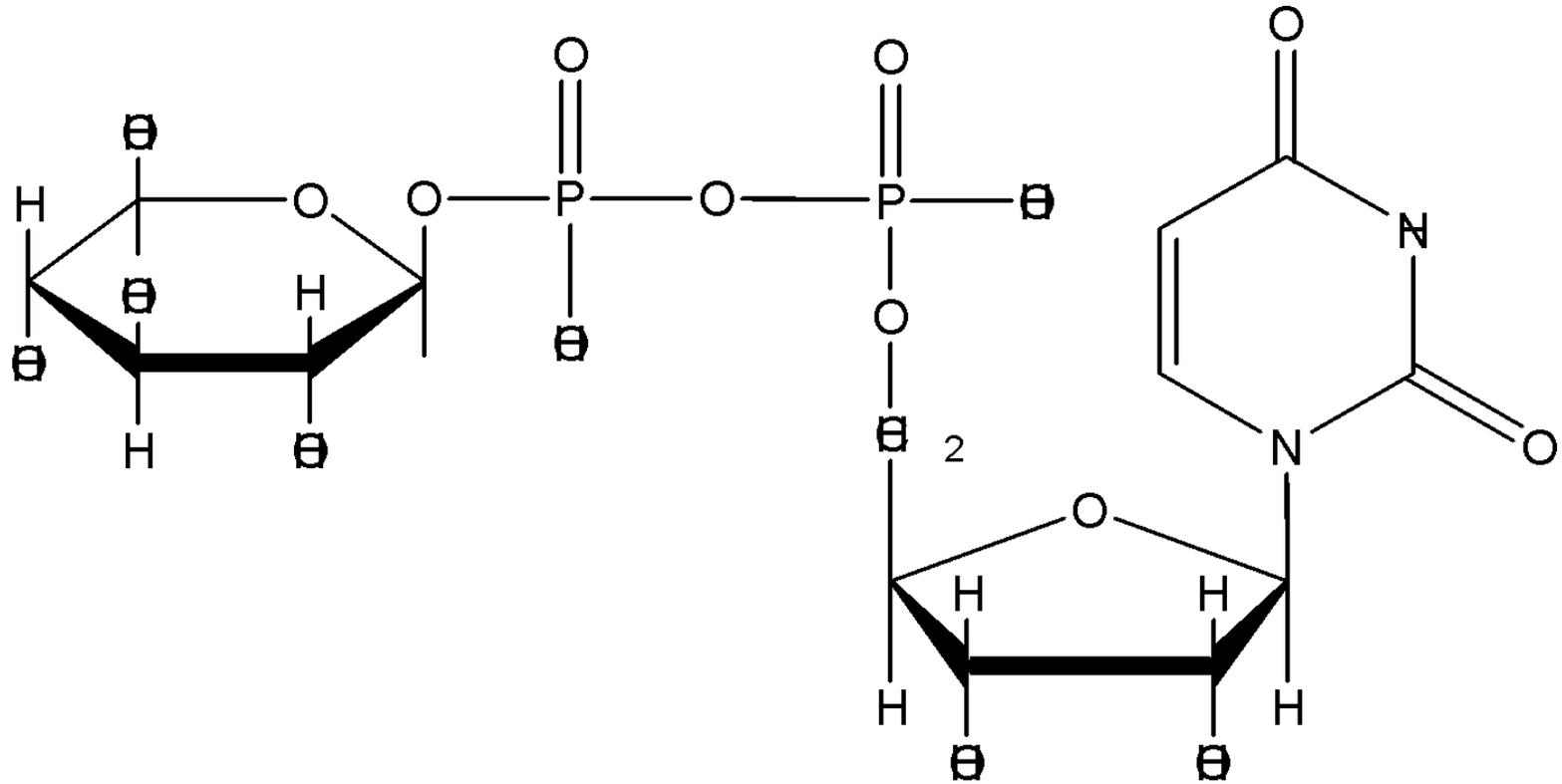
Аденозинмонофосфат
Аденозин-5'-ф
Адениловая кислота

Фосфорная кислота в нуклеотиде может соединяться с пентозой двумя связями с образованием циклических нуклеотидов

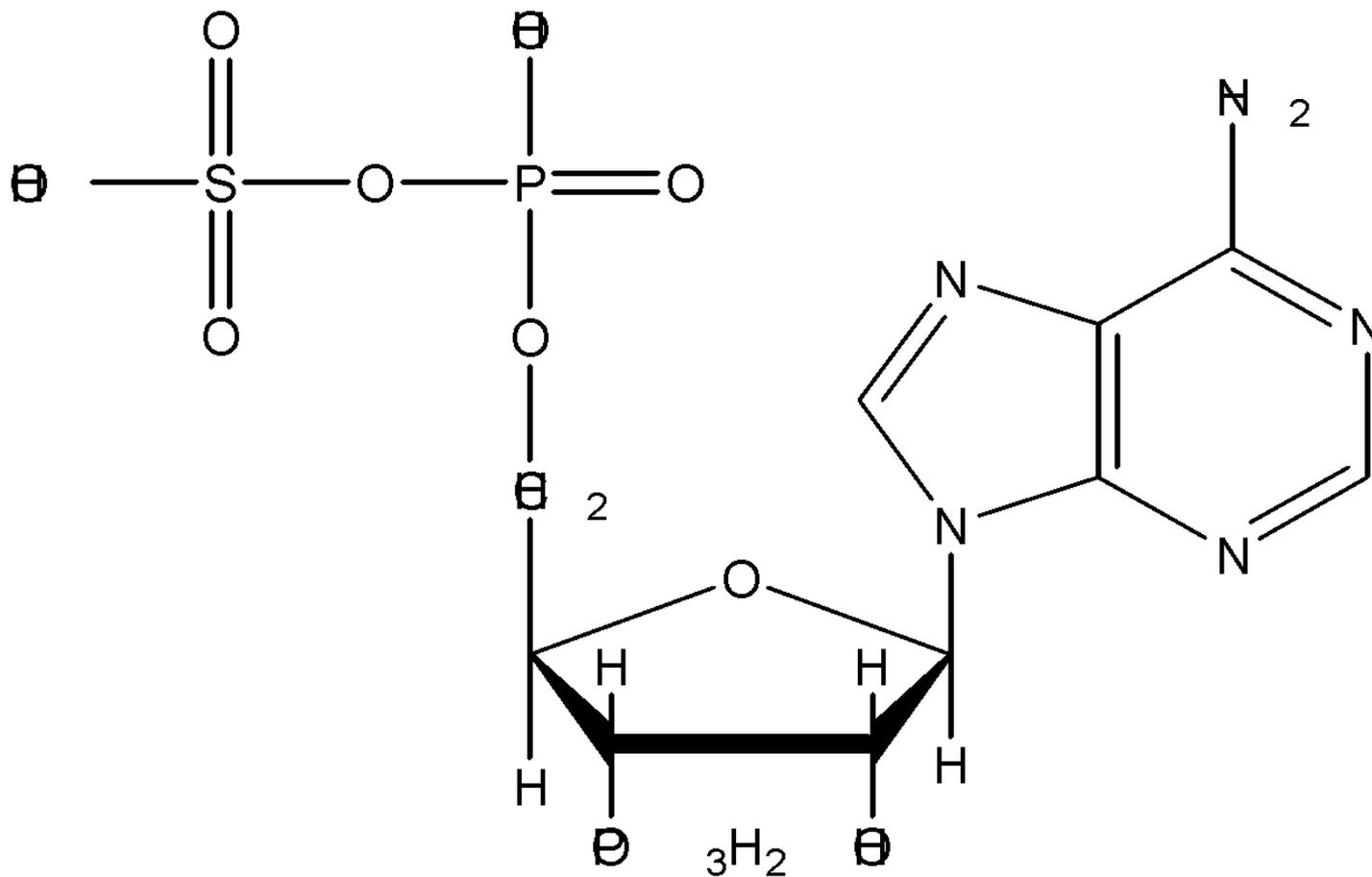


ц-3', 5'-АМФ
цАМФ

У нуклеотидов существуют производные
(содержат серную, глюкуроновую кислоту)



УДФ-глюкуроновая кислота



ФАФС

3'-Фосфоаденозил-5'-фосфосульфат

Полинуклеотиды в основном образуют сложные надмолекулярные структуры с белками:

Рибосома

состоит из:

2 субъединиц,
4 молекул РНК
(18S, 5,8S, 28S, 5S)

РНК / белок = 1:1

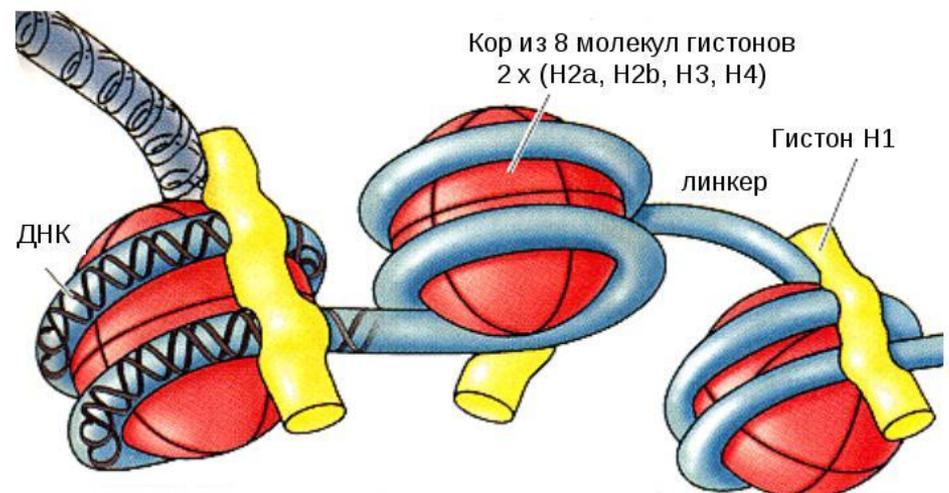


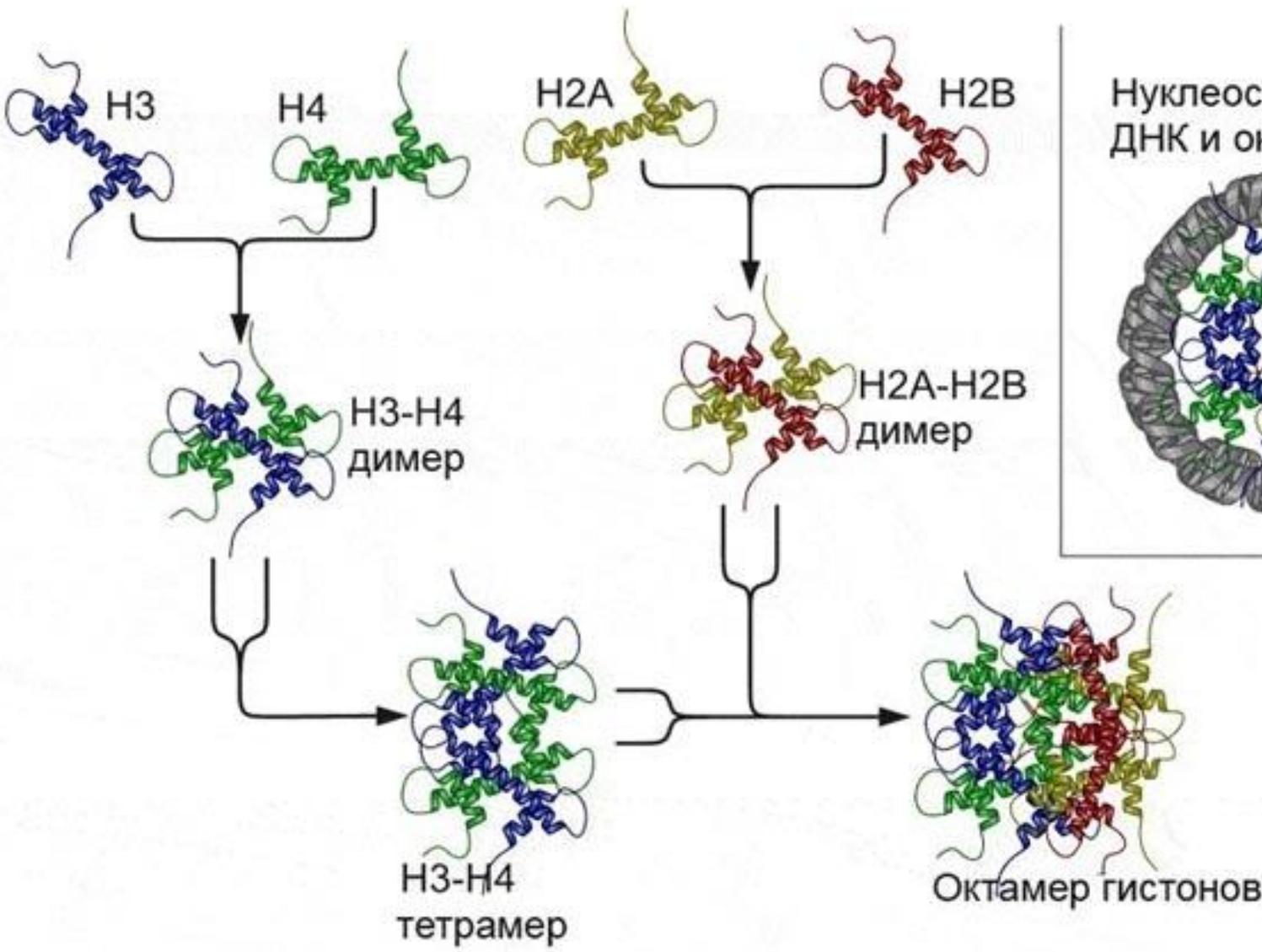
Хроматин – надмолекулярный комплекс: ДНК (30-40%), гистоновые (30-50%), негистоновые (4-33%) белки, РНК

Структурная единица хроматина – нуклеосома:

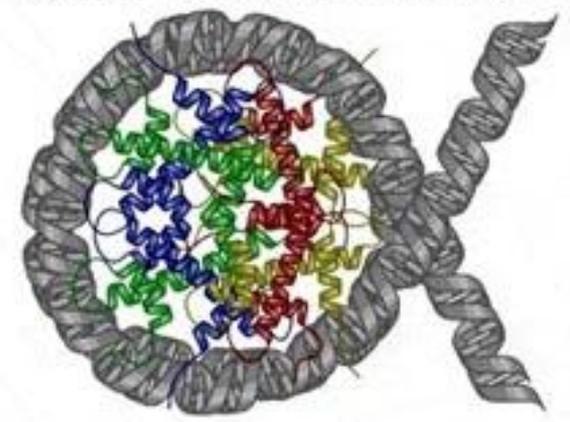
1. "кор"-частица - образованна ДНК (146 нуклеотидных пар) и октамером из 4 гистонов (Н2А, Н2В, Н3 и Н4 - по две молекулы каждого)
2. линкерная ДНК переменной длины (0-80 нуклеотидных пар), связанной с гистон Н1.

Строение нуклеосомы





Нуклеосома: комплекс ДНК и октамера гистонов



Номенклатура нуклеотидов

Пурины

Азот. основа ние	нуклео зид	нуклеотид	обозн ачение	код
Аденин	Аденозин	Аденозин монофос фат	АМФ	A
Гуанин	Гуанозин	Гуанозин монофос фат	ГМФ	G

Пиримидины

Азот. основа ние	нуклео зид	нуклео тид	обозначен ие	код
Цитозин	цитидин	цитидинмоно фосфат	ЦМФ	С
Урацил	уридин	Уридинмо нофосфат	УМФ	U
Тимин	тимидин	Тимидин монофосфат	ТМФ	Т

Биологическое значение

Нуклеиновые основания и нуклеозиды –
структурные компоненты нуклеотидов

Мононуклеотиды:

1. Структурные компоненты ди- (НАД, ФАД),
полинуклеотидов (ДНК, РНК)
2. Энергетическая функция (АТФ)
3. Источник фосфорной кислоты (АТФ)
4. Регуляторная функция (цАМФ, цГМФ, АМФ, АДФ,
АТФ)
5. Источник серной кислоты (ФАФС)
6. Детоксикационная (УДФ-глюкуроновая кислота,
ФАФС)
7. Обмен аминокислот, липидов (SAM)

Динуклеотиды:

1. НАДН⁺ / НАДН₂, ФАД / ФАДН₂ окислительно-восстановительные реакции, синтез АТФ, биологически активных веществ.
2. НАДФ⁺ / НАДФН₂ синтез липидов (жирных кислот), монооксигеназные реакции (обезвреживание ксенобиотиков, токсичных метаболитов), антиоксидантная защита

Полинуклеотиды:

1. ДНК хранение и передача наследственной информации.
2. РНК (мРНК, рРНК, тРНК) биосинтез белка

Распад нуклеопротеидов в ЖКТ

желудок

кишка
трипсин



Олигонуклеотиды



Мононуклеотиды



Нуклеозиды

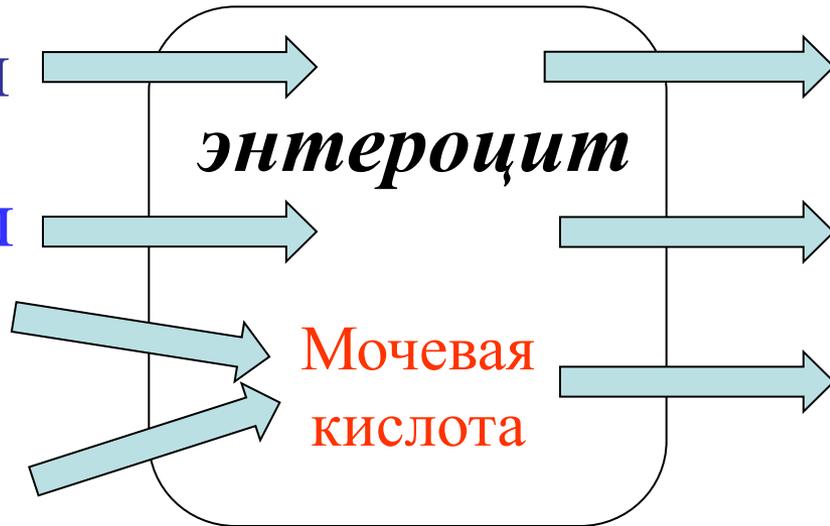
*Нуклеозидаза
(Фосфатаза)*

пиримидины

Пурины

окисление

Мочевая кислота

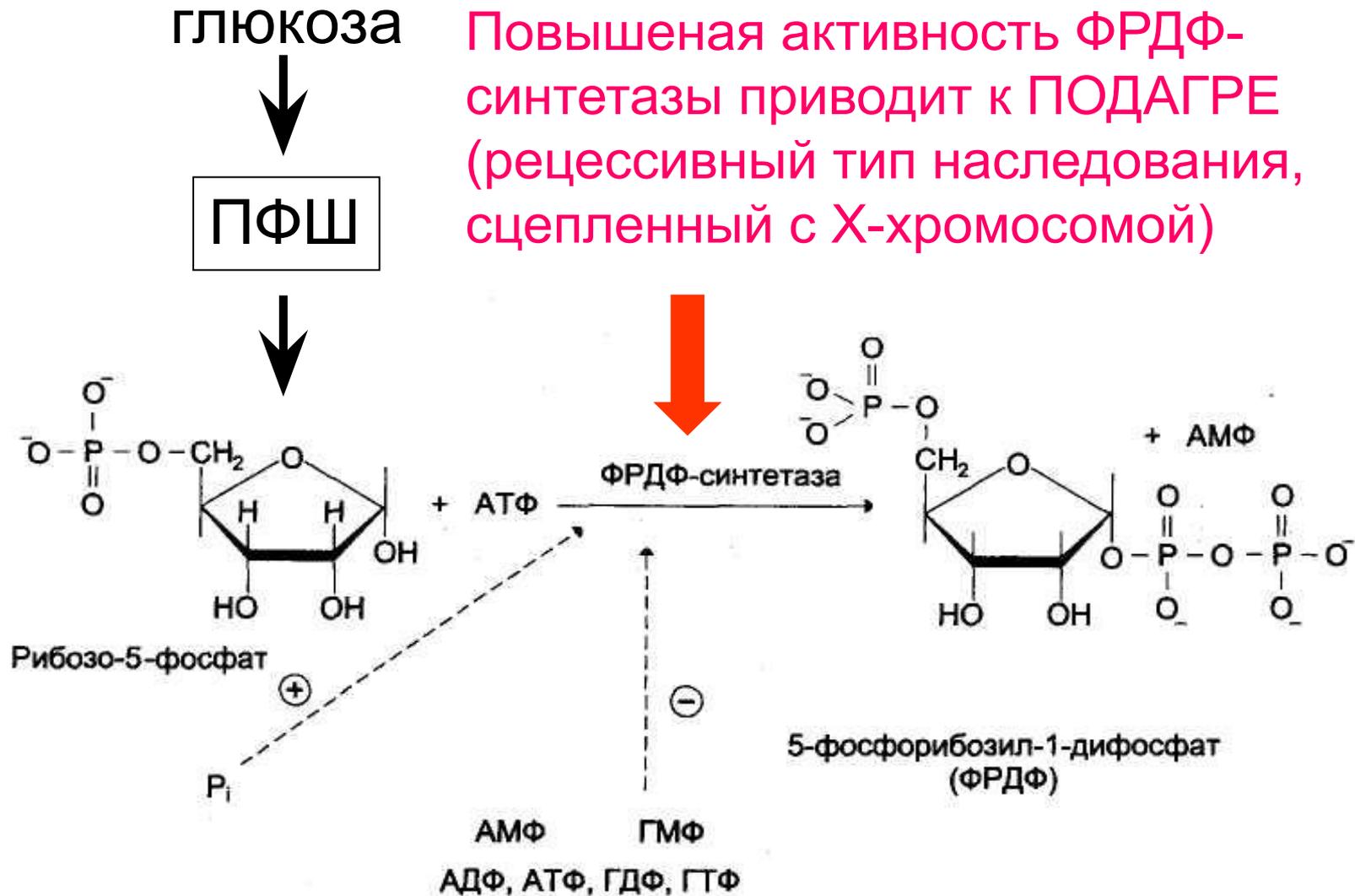


кровь

Практически все продукты переваривания и всасывания нуклеотидов не используются организмом, а подвергаются катаболизму и выводятся.

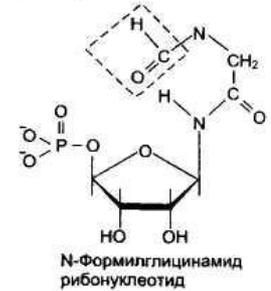
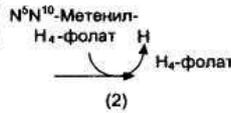
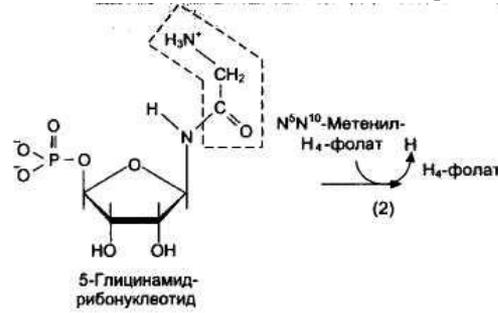
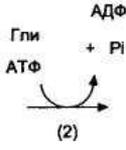
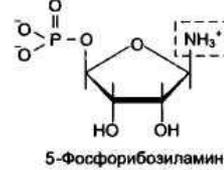
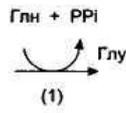
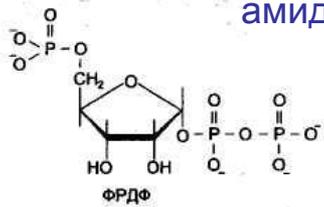
Синтез пуринов de novo

1. Образование 5-фосфорибозил-1-дифосфата



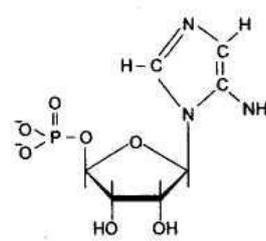
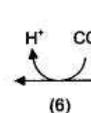
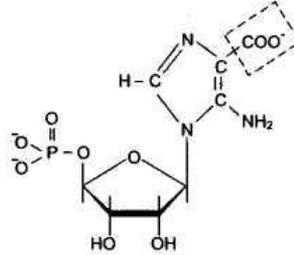
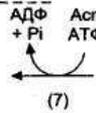
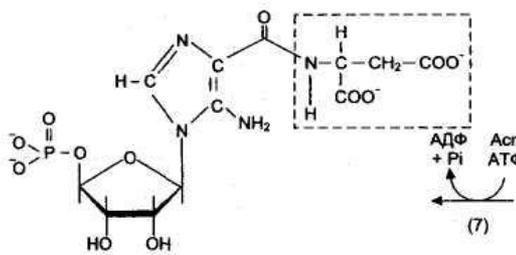
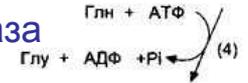
2. Синтез инозин-5'-монофосфат (ИМФ)

ФРПФ-глутамил-амидо-трансфераза

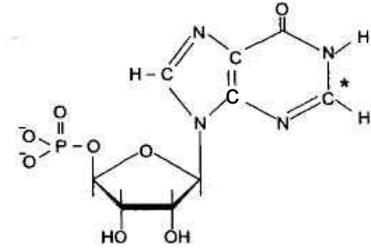
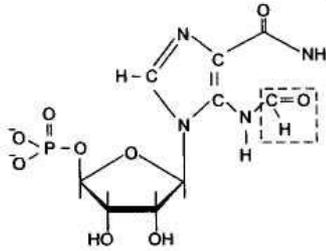
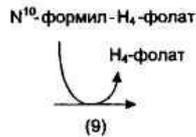
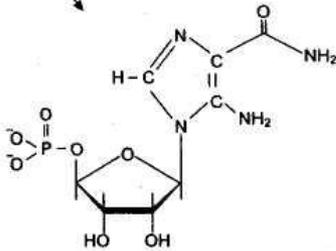
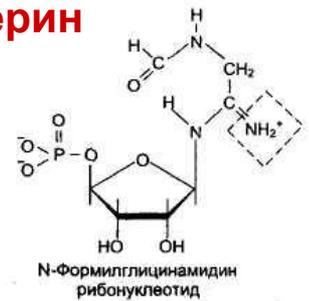
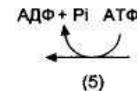


⊖ АМФ, ГМФ
⊖ Диазонорлейцин

синтетаза



⊖ Азасерин

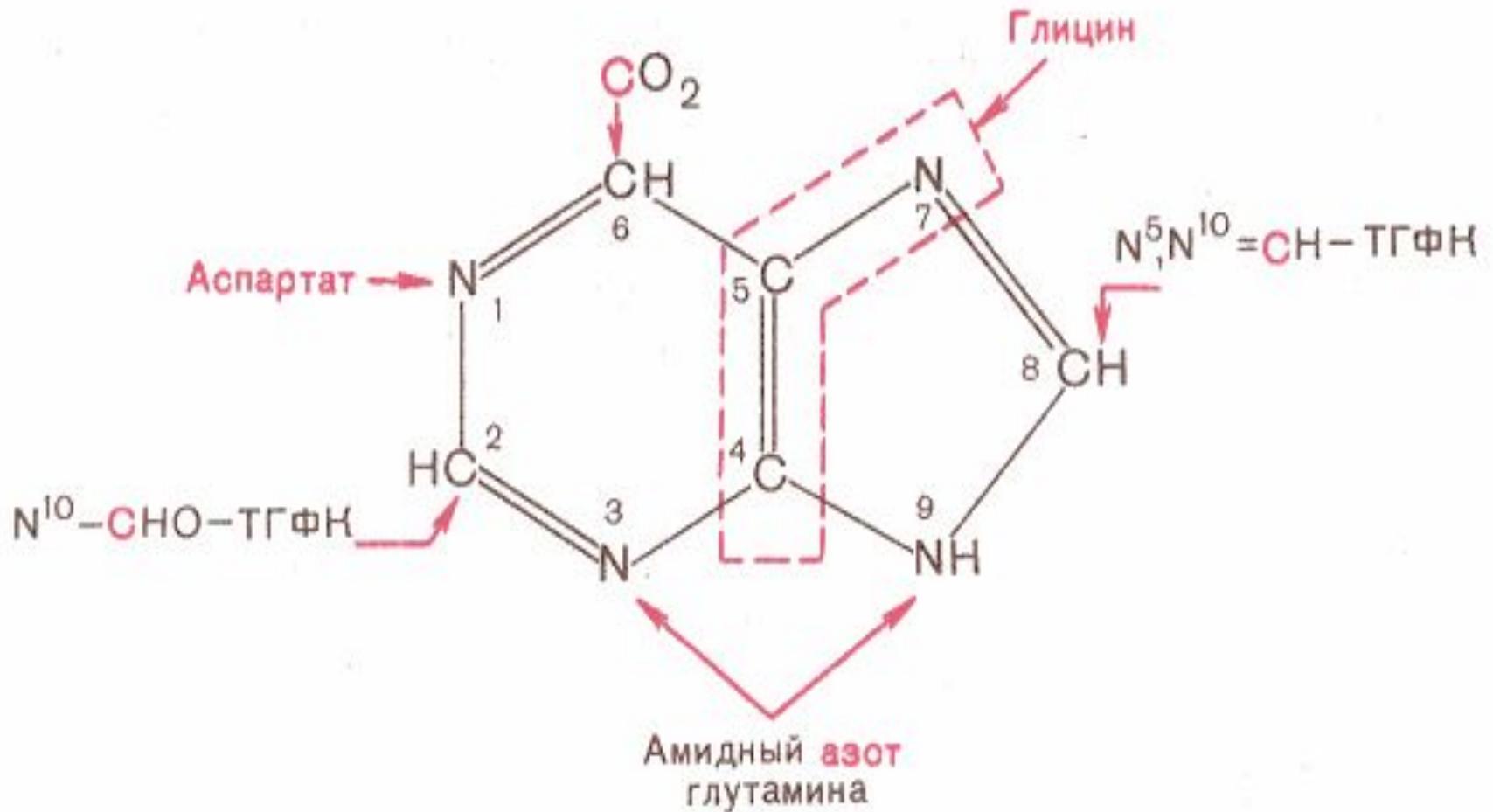


5-Аминоимдазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид

5-Формамидазол-4-карбоксамид-рибонуклеотид

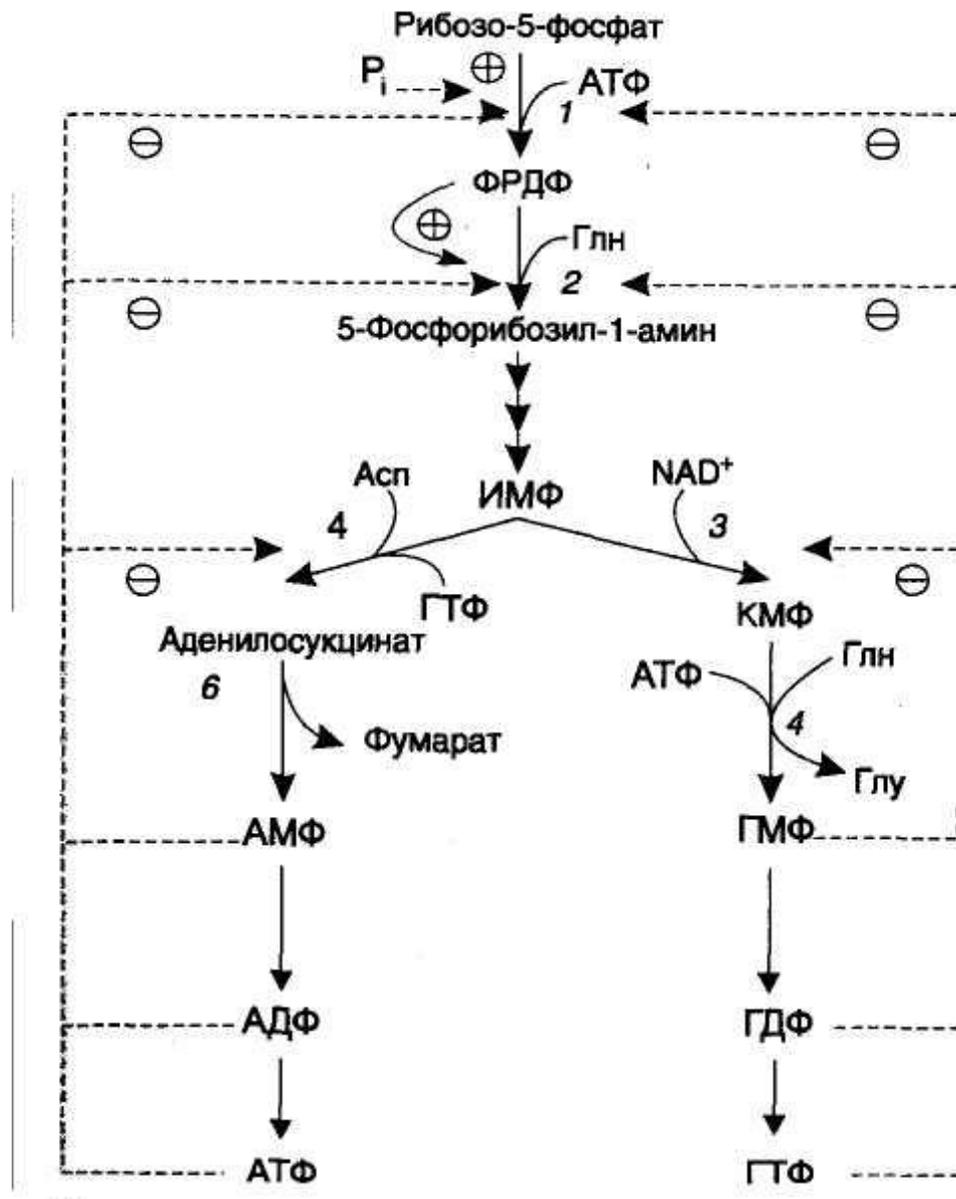
Инозин-5'-монофосфат (ИМФ)

Синтез пуринового цикла



Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов

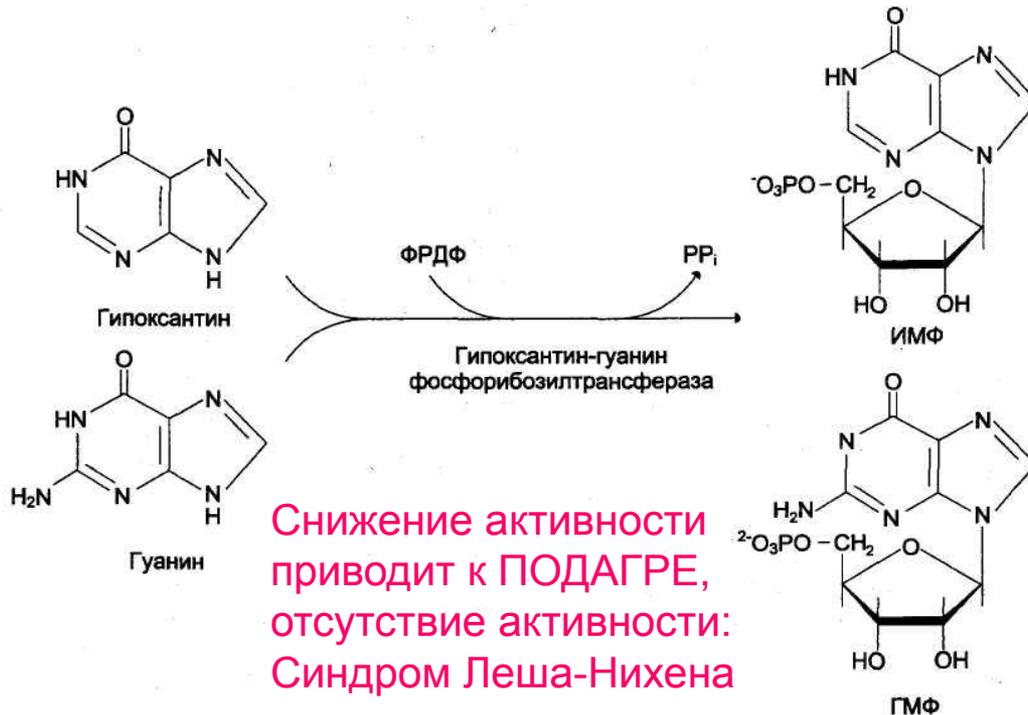
1. ФРДФ-синтетаза
2. ФРПФ-глутамил-амидо-трансфераза
3. ИМФ-дегидрогеназа
4. аденилосукцинат-синтетаза



“ЗАПАСНЫЕ” ПУТИ СИНТЕЗА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ (РЕУТИЛИЗАЦИЯ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОЗИДОВ)

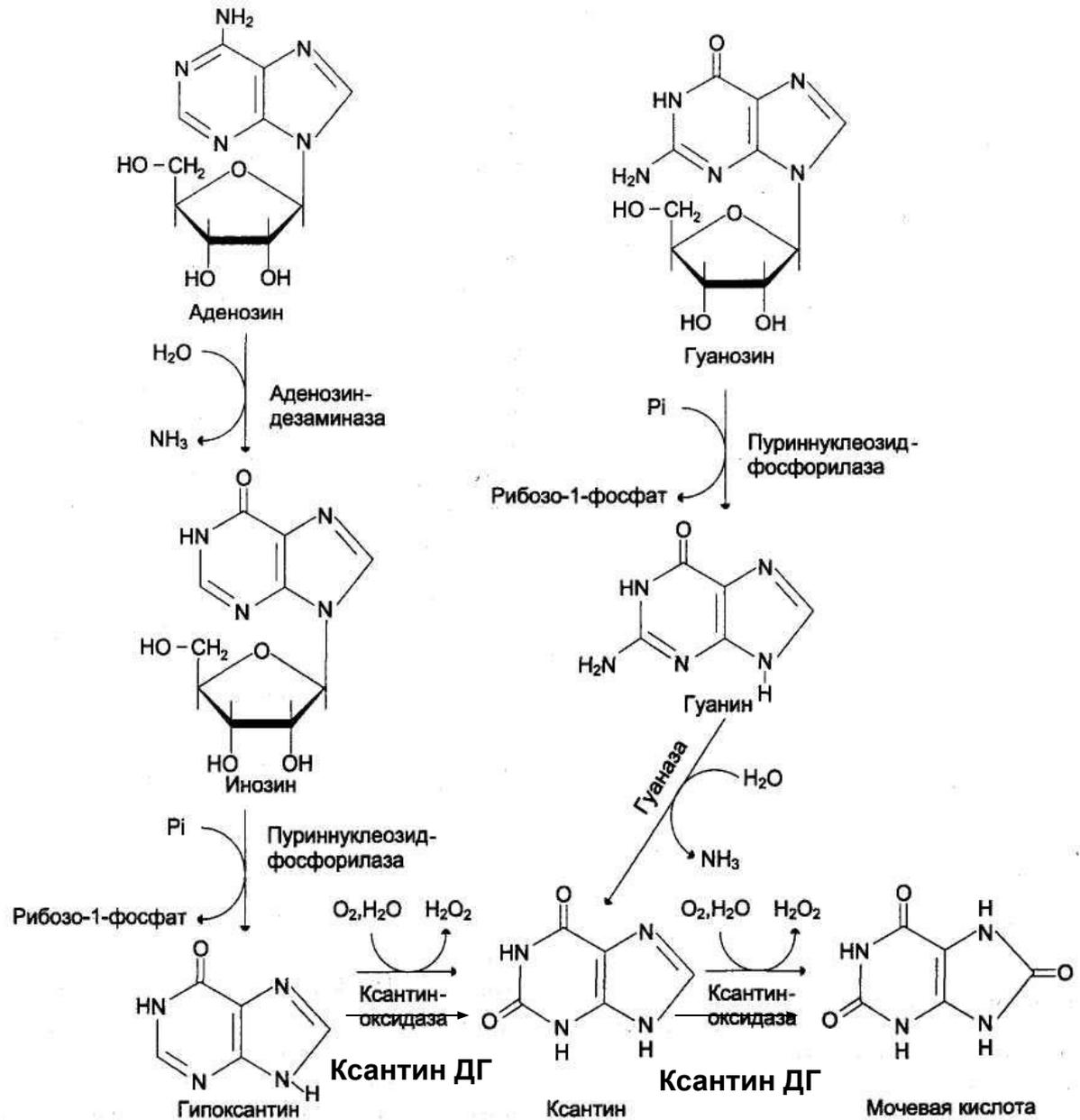


Потеря активности приводит к почечнокаменной болезни

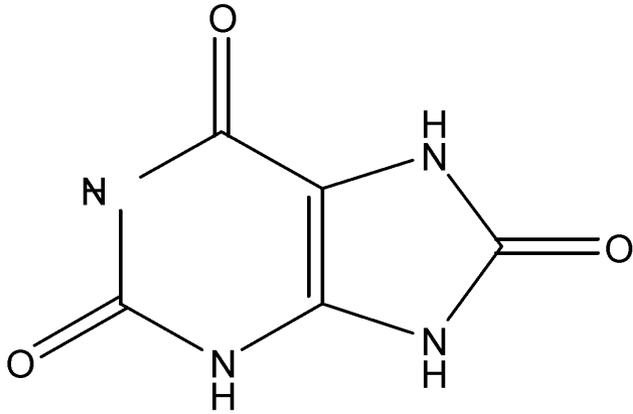


Снижение активности приводит к ПОДАГРЕ, отсутствие активности: Синдром Леша-Нихена

Катаболизм пуриновых нуклеотидов



Мочевая кислота



Мочевая кислота - бесцветные кристаллы, плохо растворимые в воде, хорошо в растворах щелочей. Образует соли ураты, со средней растворимостью в воде

Мочевая кислота
(2,6,8-триоксопурин)

Норма в сыворотки крови:

♀ 0,2 - 0,42 ммоль/л;

♂ 0,15 – 0,36 ммоль/л

Выделяется в виде мочевой кислоты и уратов: 0,4 - 0,6 г/сут.

Повышение мочевой кислоты в сыворотке крови - гиперурикемия

дефект. фермента	Характер дефекта	клиника	Заболевание
ФРДФ-синтетаза	суперактивация	артрит	подагра
Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза	потеря активности Не активен	Нефроз, артрит	Подагра, Синдром Леша-Нихена
Аденинфосфорибозилтрансфераза	Полная потеря активности	Обр. камней	Почечно-камен. болезнь

ПОДАГРА

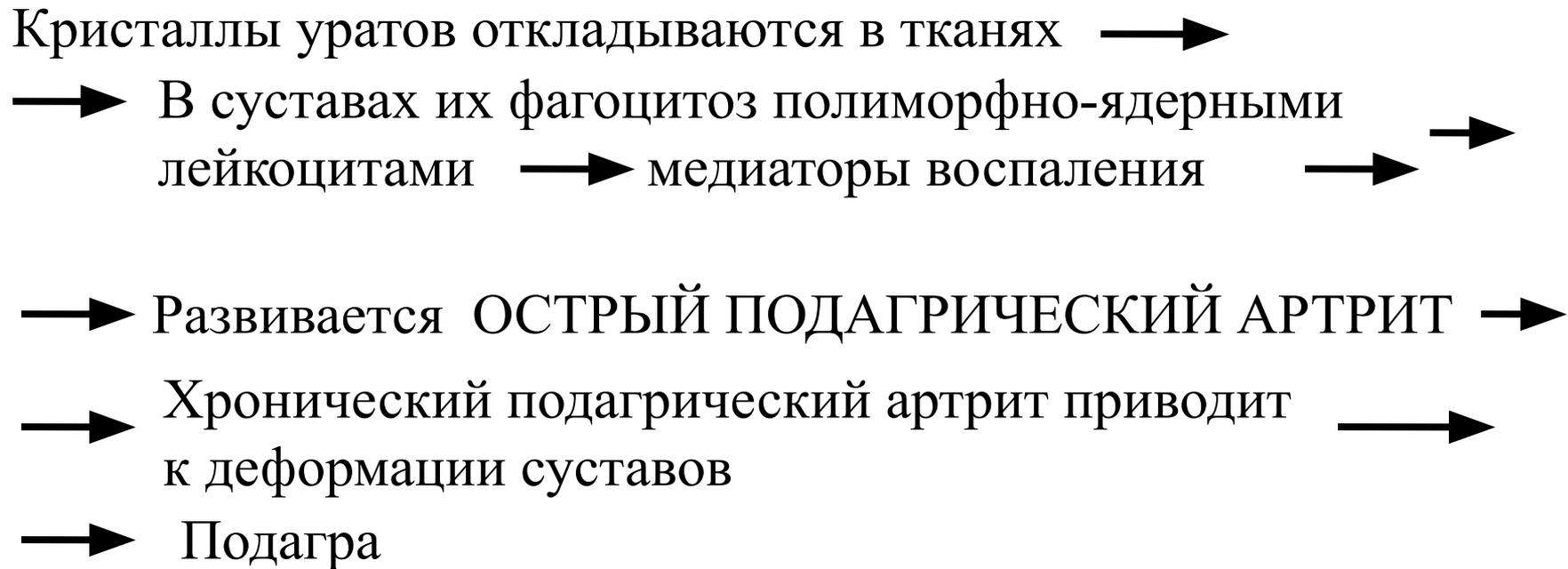
1. Хроническое гетерогенное заболевание, характеризуется отложением в различных тканях организма кристаллов уратов или мочевой кислоты.
2. В основе лежит накопление мочевой кислоты и уменьшение ее выделения почками, что приводит к повышению концентрации последней в крови (гиперурикемия).
3. Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов — тофусов.
4. Происходит также поражение внутренних органов

Торфусы

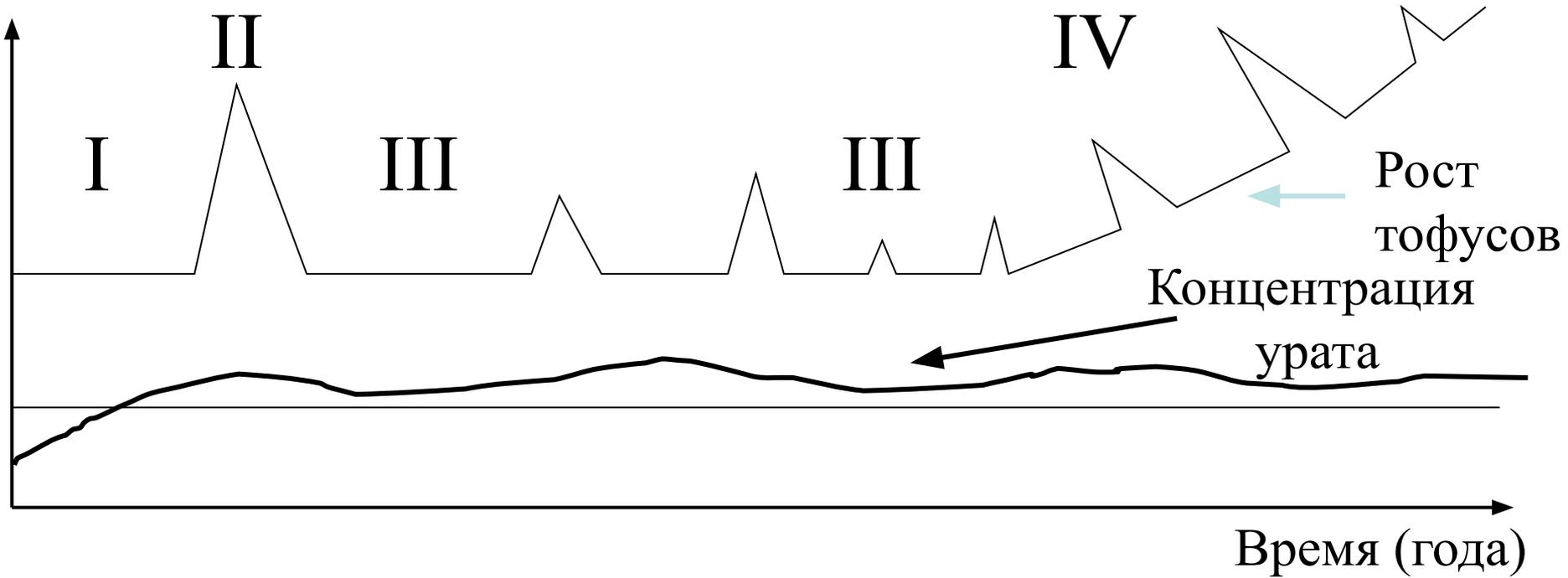


Механизм развития подагры

Гиперурикемия – [мочевая кислота] > 0,6 – 0,76 ммоль/л



Стадии подагры



I Стадия – бессимптомная гиперурикемия (может протекать много лет, пока не будет спровоцирован острый приступ).

III Стадия – «межприступная подагра».

II Стадия – острый приступ (спровоцирован травмой или отклонениями в диете).

IV Стадия – хроническая тофусная подагра

Факторы риска

- Мужской пол.
- Пожилой возраст
- Склонность к употреблению мяса, алкоголя, особенно пива и вина.
Колебания уровня рН крови и синовиальной жидкости.
- Физические перегрузки, в том числе и статические – в тесной обуви особенно частое поражение большого пальца стопы.
- Переохлаждение.
- Уменьшение выведения мочевой кислоты почками.

Антиподагрические средства

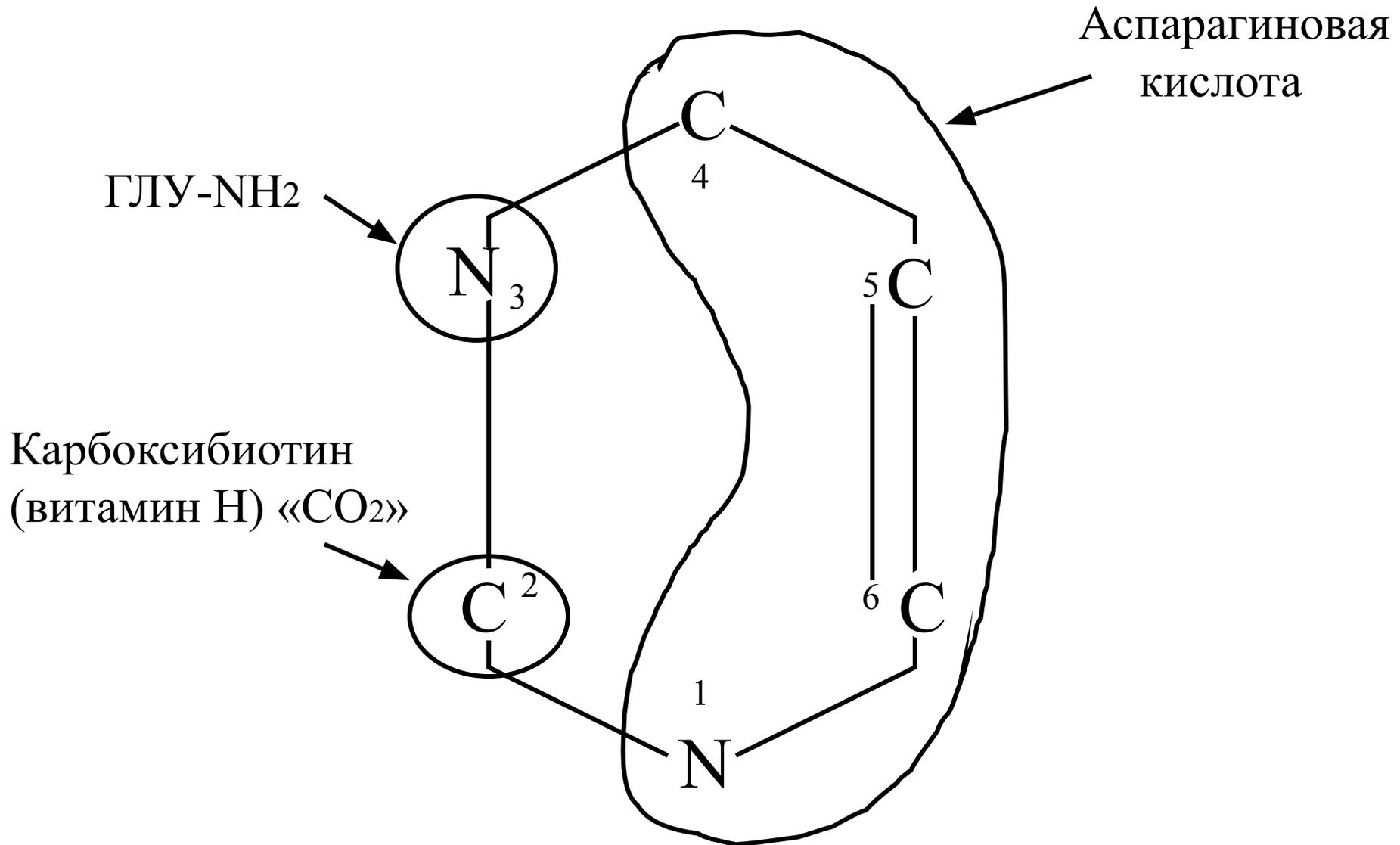
- Урикодепрессивные средства
- Урикозурические средства
- Купирование приступа подагры:

КОЛХИЦИН

Гении-подагрики

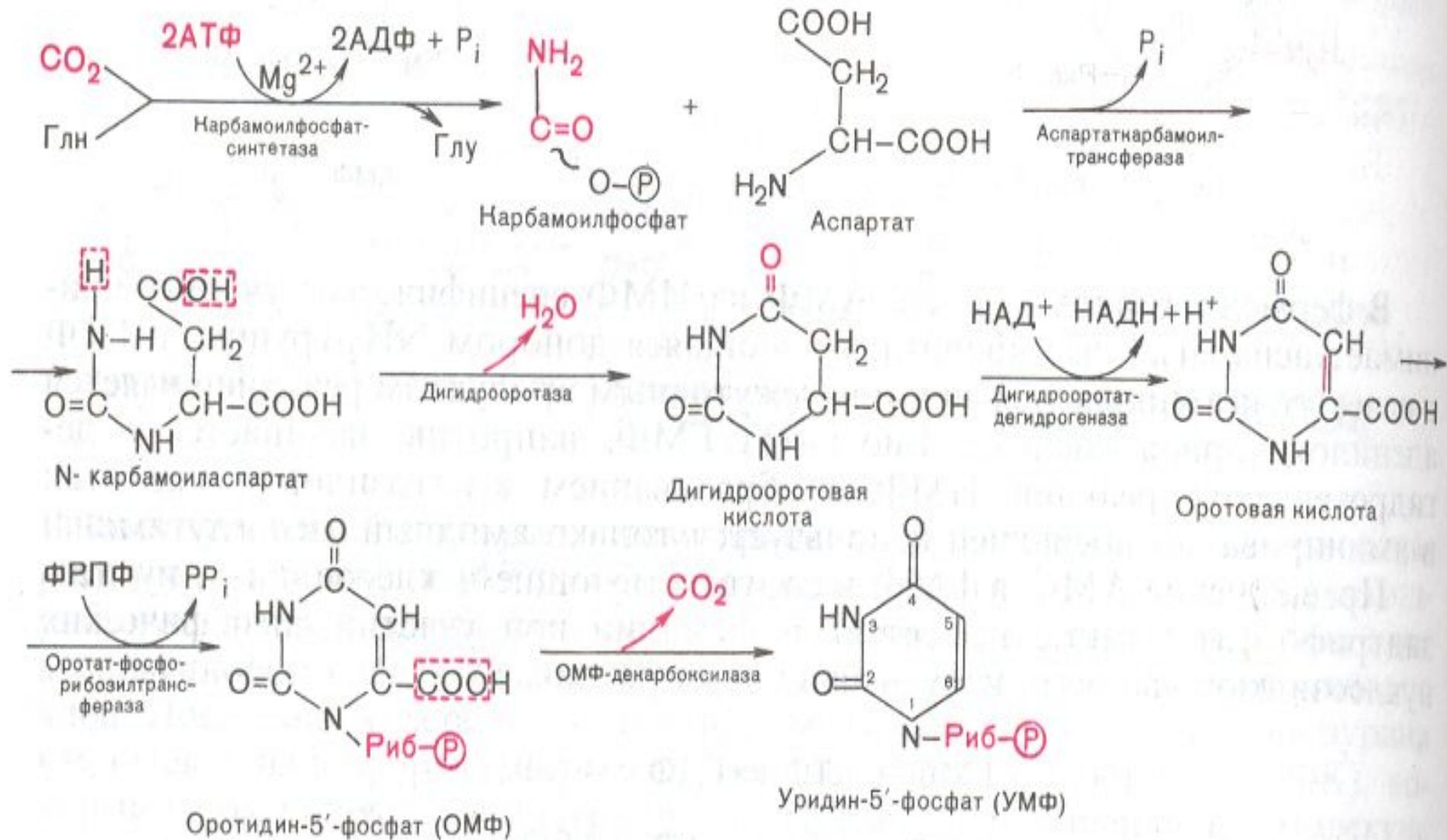
- У. Гарвей
- Ч. Дарвин
- Р. Бэкон
- Ф. Бэкон
- Галилей
- Ньютон
- Линней
- Лейбниц
- И. Кант
- Б. Франклин
- Р. Бойль
- Ахилл
- А. Македонский
- Иоанн Грозный
- Род Медичи
- Микельанджело
- Мартин Лютер
- Жан Кальвин
- Стендаль
- Мопассан
- Тургенев И.С.
- Гёте
- Бисмарк
- Суворов А.В.

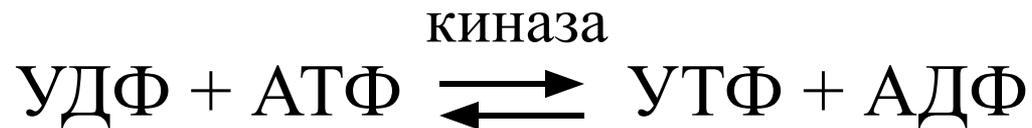
Синтез пиримидиновых нуклеотидов (схема).



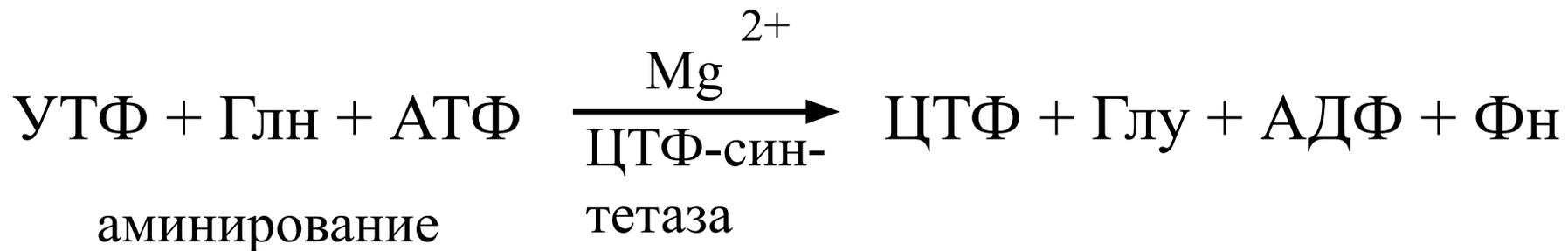
ФРДВ—источник рибозо-5-фосфата на заключительном этапе синтеза

БИОСИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

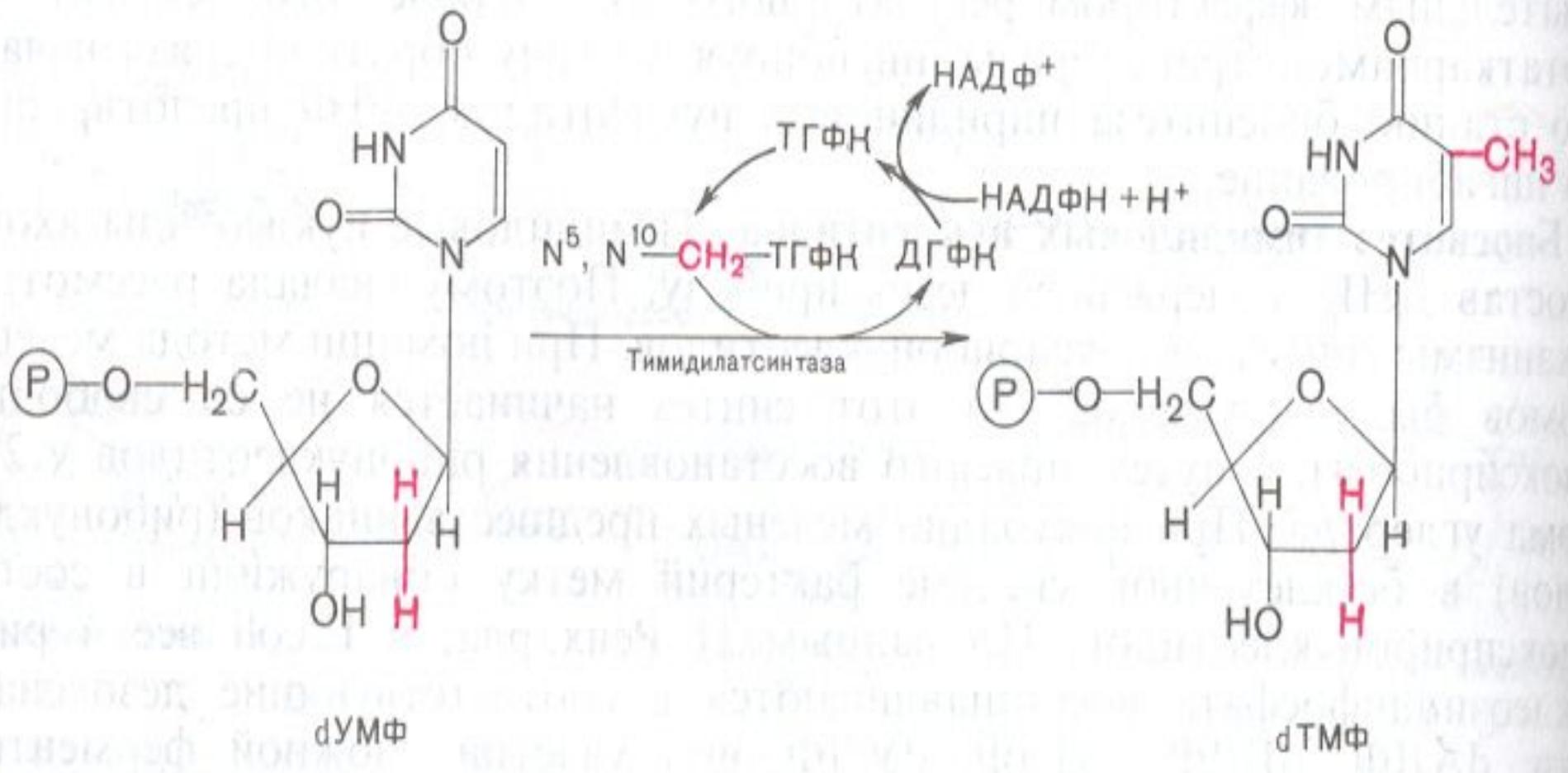




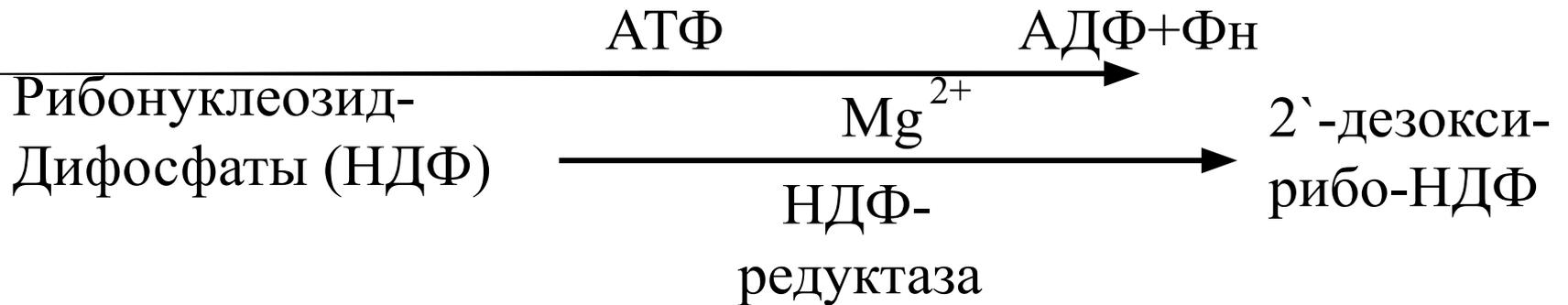
Синтез цитидиловых нуклеотидов.



Превращение дУМФ в дТМФ



Превращение рибонуклеозидов в дезоксирибонуклеозиды



Восстановленный тиоредоксин

Окисленный тиоредоксин

(белковый кофактор) донор электронов



тиоредоксин

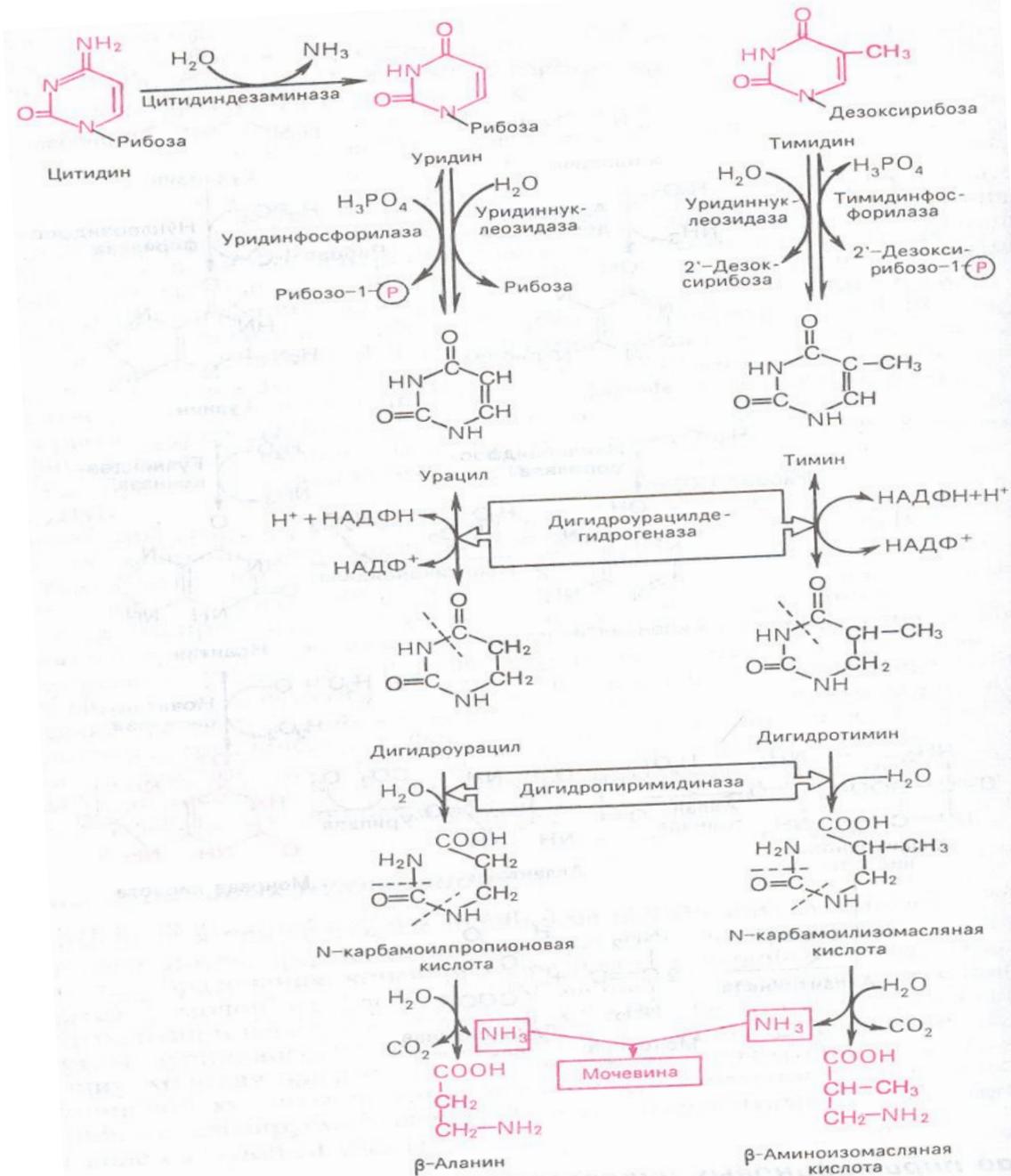
редуктаза

(флавопротеин)



Эта сложная ферментативная система функционирует в клетке только в период активного синтеза ДНК и деления.

Катаболизм пиримидиновых нуклеотидов



Спасибо за внимание!