

Обмен нуклеопротеинов

Лекция для 2 курса ФПВ.

План.

1. Распад:

1.1. Распад НП в ЖКТ.

1.2. Распад пуриновых нуклеотидов в клетках организма (урикоотелических).

1.3. Нарушения катаболизма пуринов.

1.4. Распад пиримидиновых нуклеотидов.

2. Биосинтез:

2.1. Биосинтез пуриновых нуклеотидов.

2.2. Биосинтез пуриновых нуклеотидов из аденина и гуанина («путь спасения» по Ленинджеру).

2.3. Нарушения метаболизма пуринов.

2.4. Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов.

2.5. Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов.

2.6. Нарушения обмена пиримидиновых нуклеотидов.

2.7. Синтез dТМФ из dУМФ.

2.8. Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов.

Распад НП в желудке

1. НП $\xrightarrow{\text{H}^+, \text{ пепсин}}$ НК + белок

2. Белок $\xrightarrow[\text{(желудок)}]{\text{пепсин}}$ Пептиды + АК

Белки $\xrightarrow[\text{(12-ая кишка)}]{\text{трипсин}}$ аминокислоты

Распад нуклеопротеидов в ЖКТ



Мочевая кислота / ураты.

Сыворотка крови:

N: 2-6 мг/дл (0,12 – 0,48 ммоль/л) – урат натрия
при $t = 37\text{ C}$.

Гиперурикемия – [мочевая кислота] $> 6 - 7,6$ мг/дл

Кристаллы натрия откладываются в тканях →

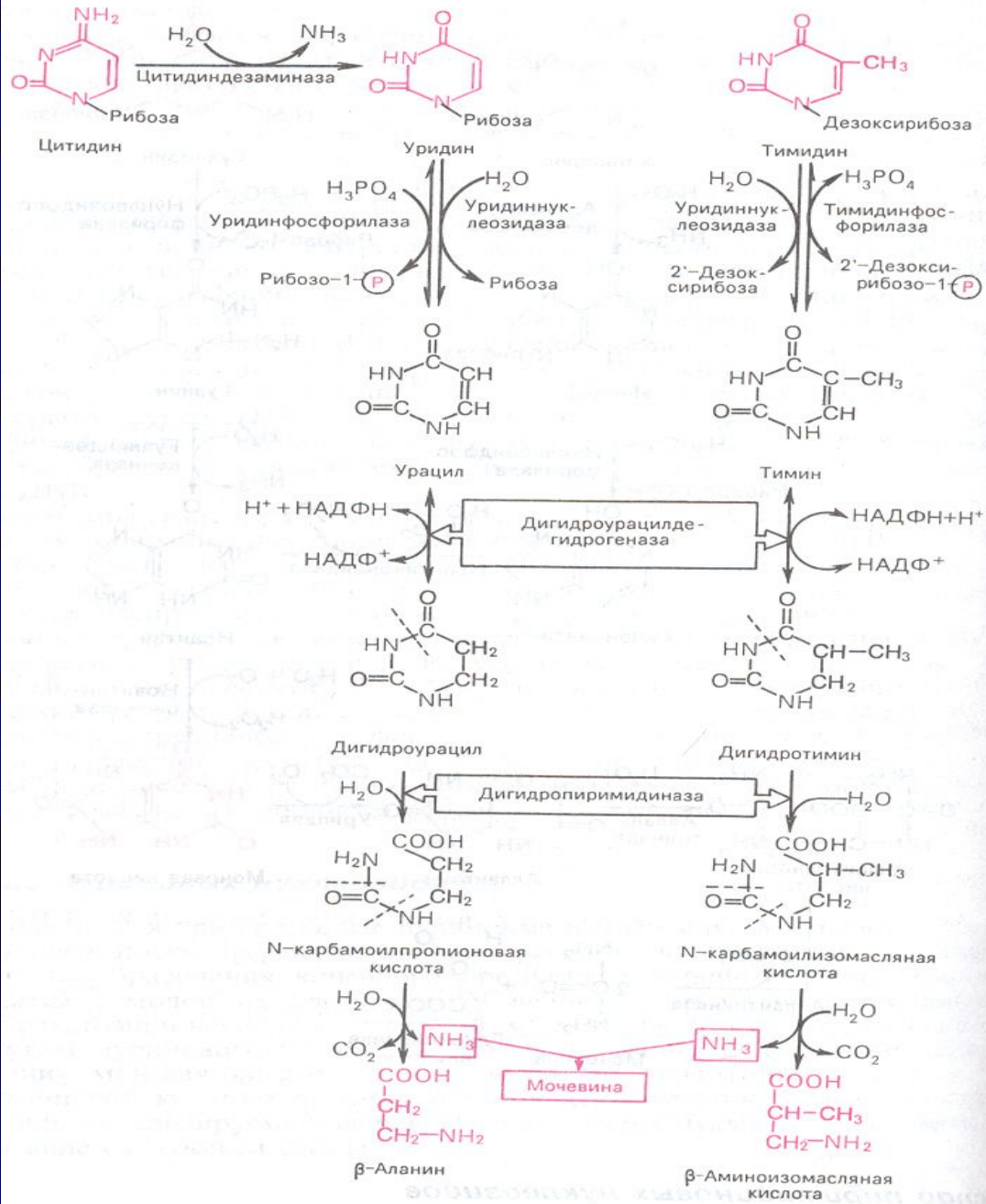
→ В суставах их фагоцитоз полиморфно-ядерными
лейкоцитами →

→ Развивается **ОСТРЫЙ ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ** →

→ Хронический подагрический артрит приводит
к деформации суставов →

→ Подагра

Распад пиримидиновых нуклеотидов.



Моча: На стандартной диете без пуринов:

N: 350 – 600 мг/сут (2,1 – 3,6 ммоль/сут)

Без диеты: 1,6 – 3,6 ммоль/сут (0,4 – 0,6 г/сут)

$$K = \frac{\text{Мочевая к-та мочи}}{\text{Креатин мочи}} = 0,21 - 0,59 \text{ (максимум } 0,75 \text{ на диете без пуринов)}$$

Выводится с мочой мочевиная к-та при pH < 5,75 > ураты

Урикозурия – увеличена экскреция мочевиной к-ты.
более 600 мг/сут (мочевые камни)

Гипоурикемия

- 1.-Увеличение экскреции с мочой уратов при нарушении реабсорбции мочевиной к-ты из клубочкового фильтрата
- 2.-Недостаточность КСО (ксантооксидазы), вызванная генетическим дефектом или тяжелым поражением печени → повышение экскреции гипоксантина и ксантина → ксантинурия → ксантиновые камни.

Нарушения катаболизма пуринов.

1.- ТКИД – тяжёлый комбинированный иммунодефицит Т- и В-лимфоцитов.

Обусловлен энзимопатией аденозин-дезаминазы в → клетках
↑ аденозин → губительно действует на В- и Т-лимфоциты →
→ первичный иммунодефицит.

Аденозин – регулятор дифференцировки предшественников
Т- и В-лимфоцитов.

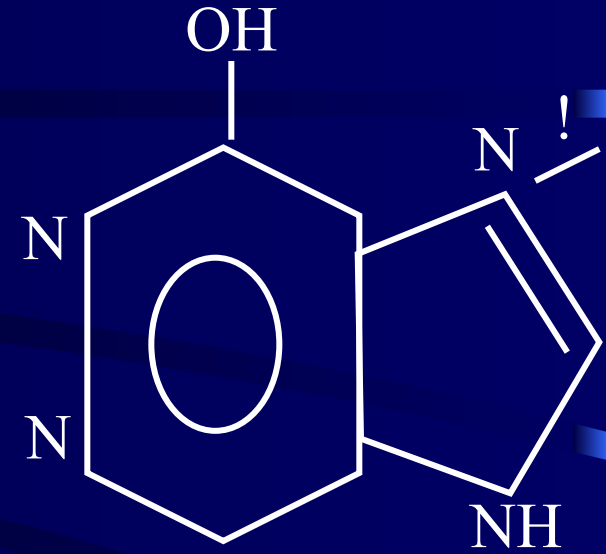
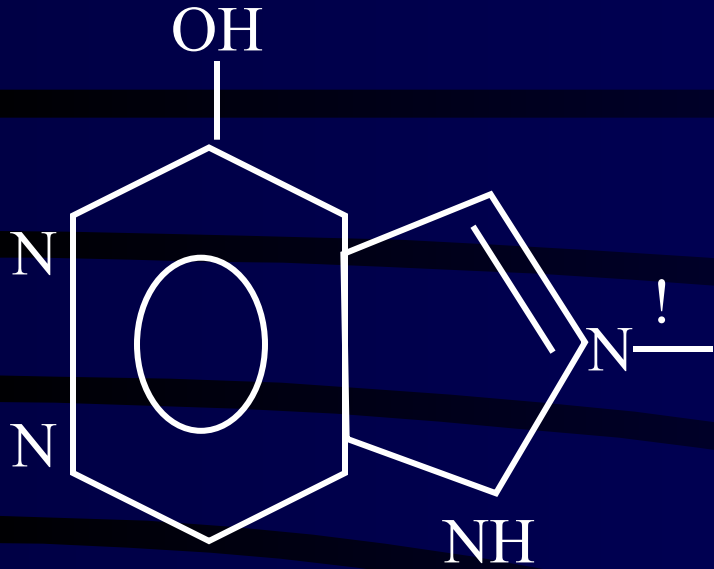
2.- Подагра, гиперурикемия → отложение уратов в суставах...

В норме [мочевая к-та] = 2-6 мг/дл; в крови (7,6 мг/дл у мужчин)

При [мочевая к-та] = 7-8 мг/дл → 20% больных подагрой

При [мочевая к-та] = 8-9 мг/дл → 90% больных подагрой

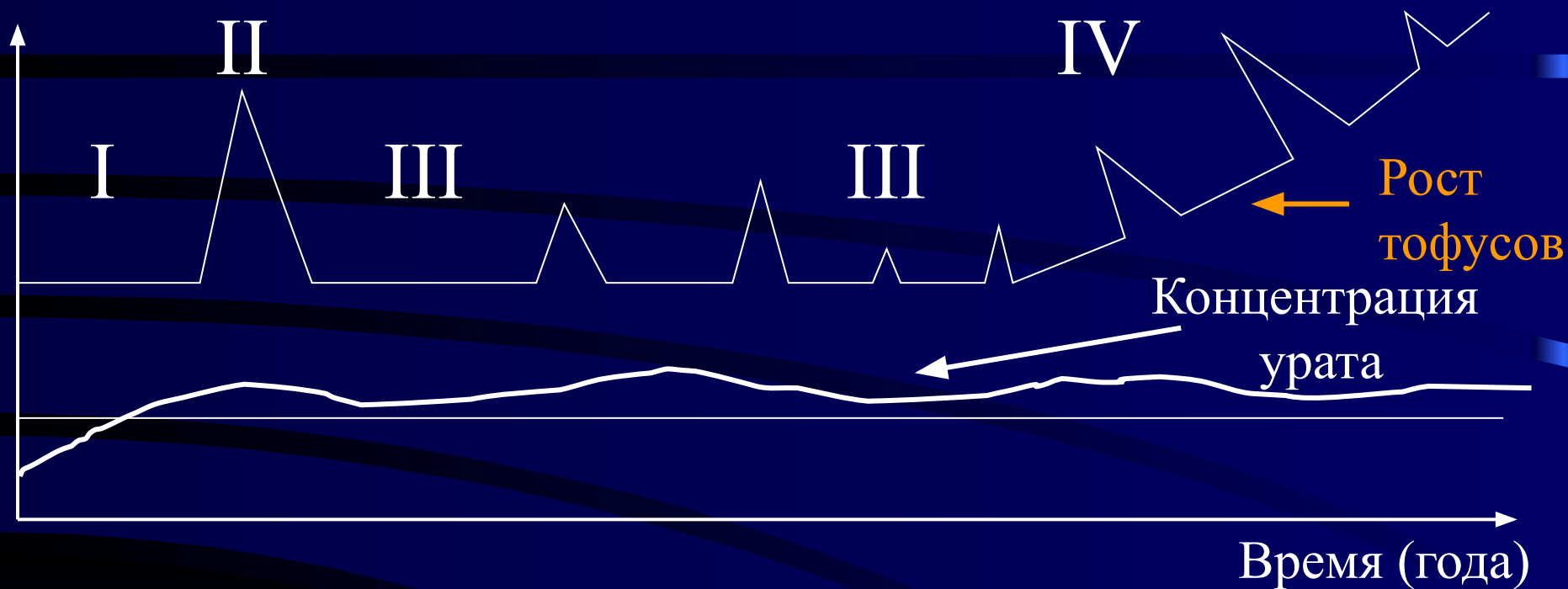
Лечение



Аллопуринол – конкурент гипоксантина

Аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы и биосинтеза пуринов de novo!

Стадии подагры



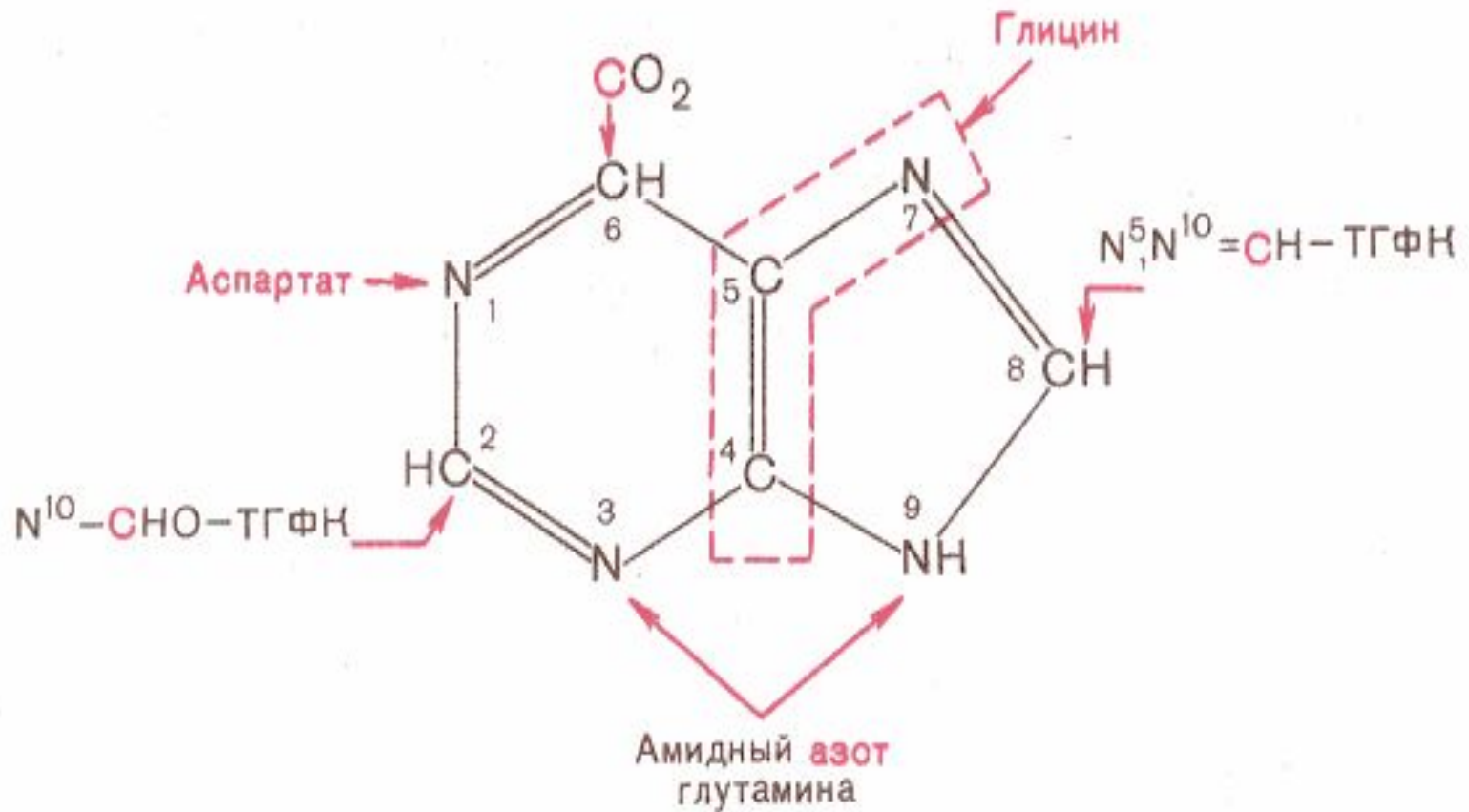
I Стадия — бессимптомная гиперурикемия (может протекать много лет, пока не будет спровоцирован острый приступ).

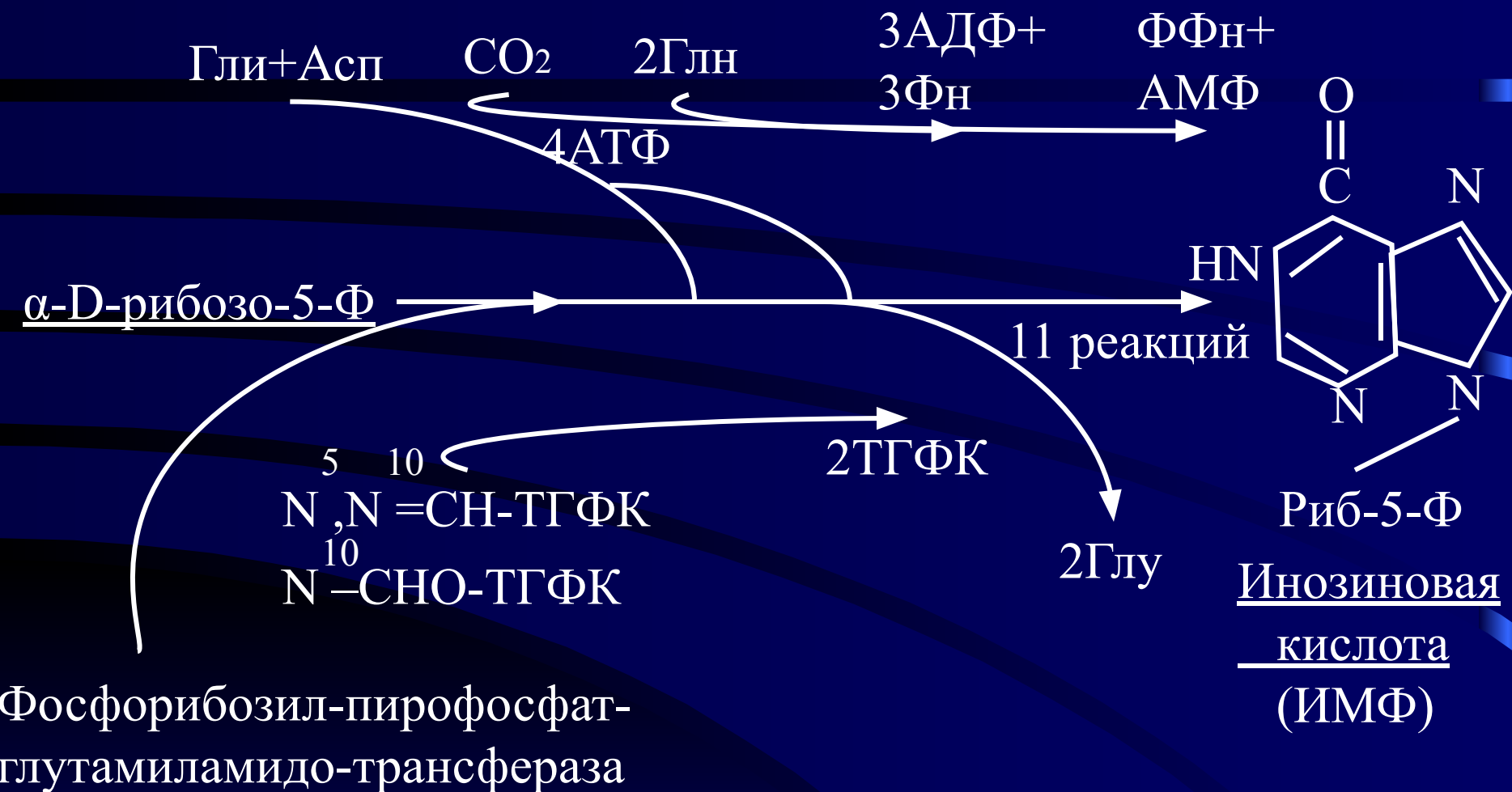
II Стадия — острый приступ (спровоцирован травмой или отклонениями в диете).

III Стадия — «межприступная подагра».

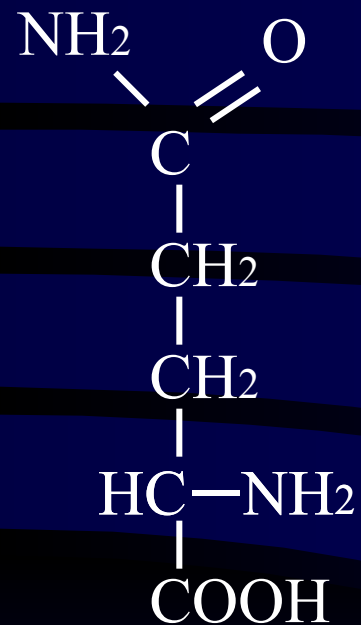
IV Стадия — хроническая тофусная подагра

Биосинтез пуриновых нуклеотидов.

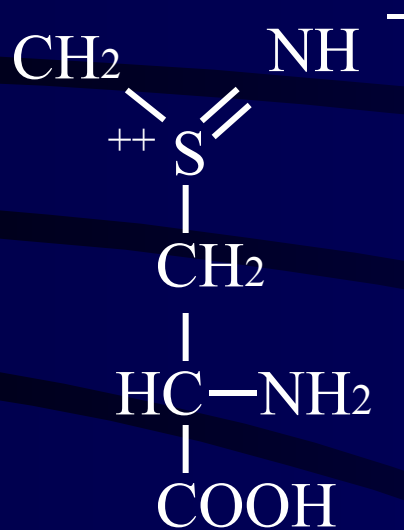




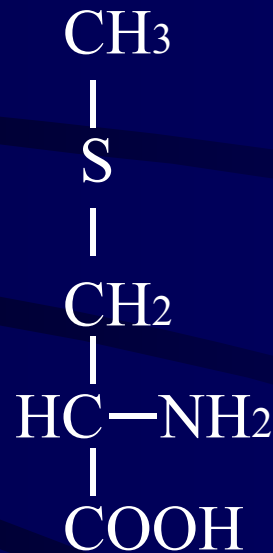
Структурные аналоги аминокислот.



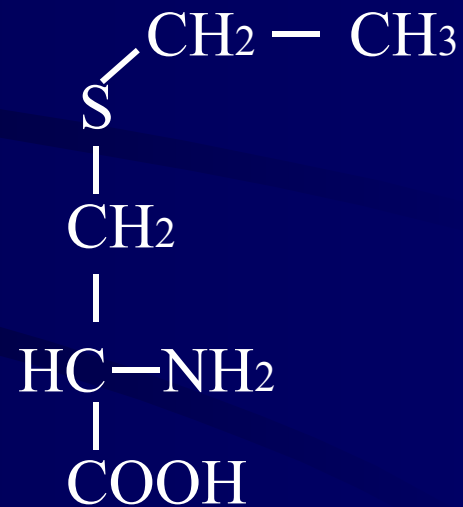
Глутамин



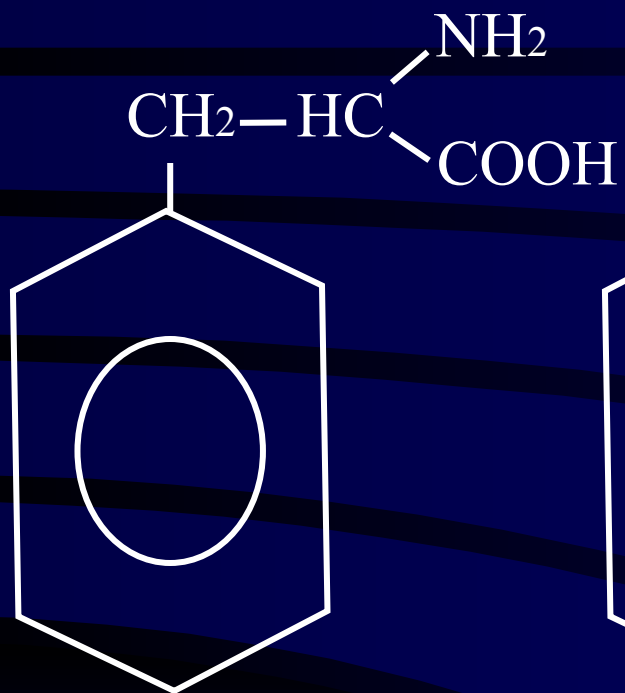
Метионин-суль-
фоксимин



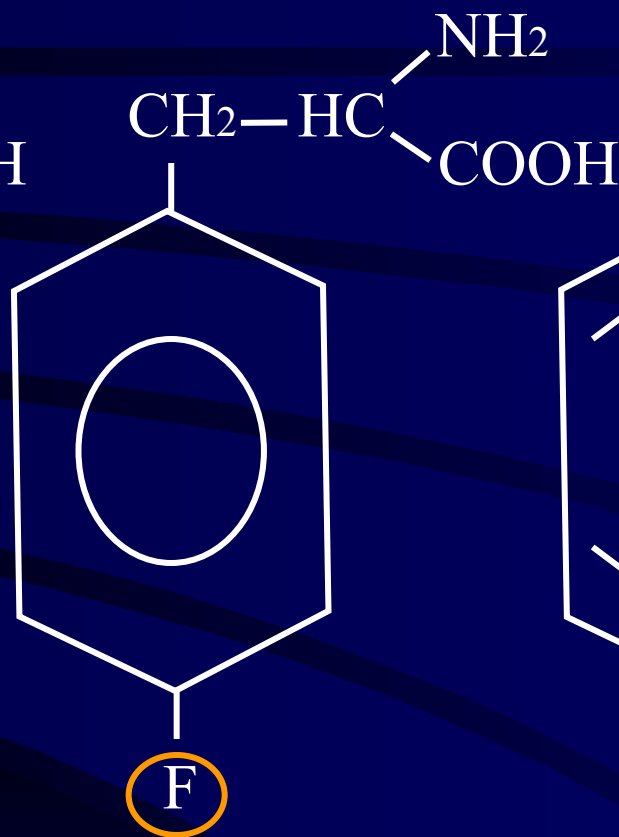
Метионин



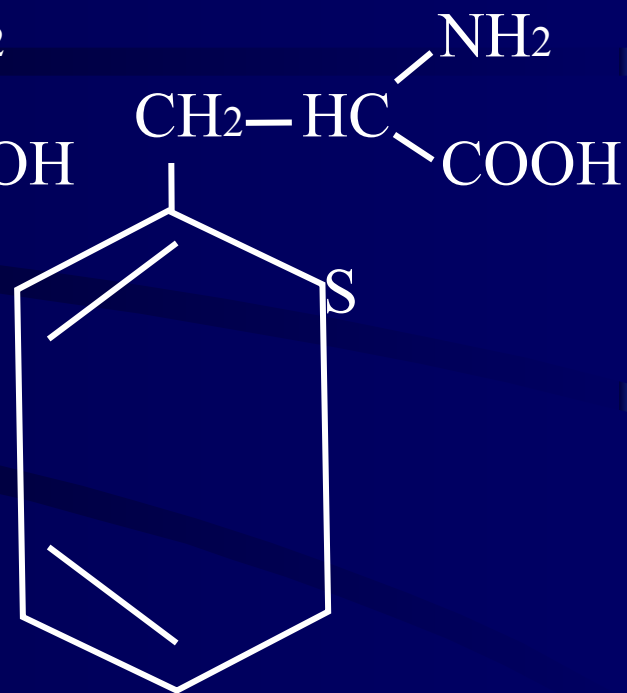
Этионин



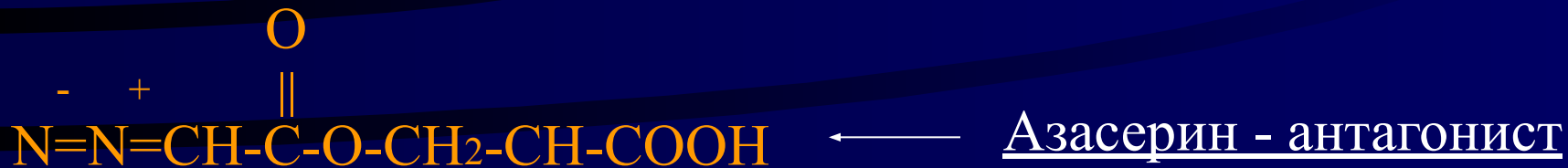
Фенилаланин



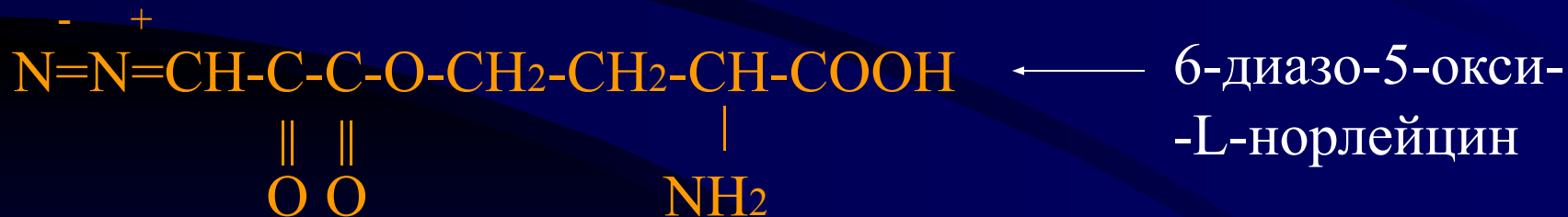
Фторфенилаланин



Тиенилаланин



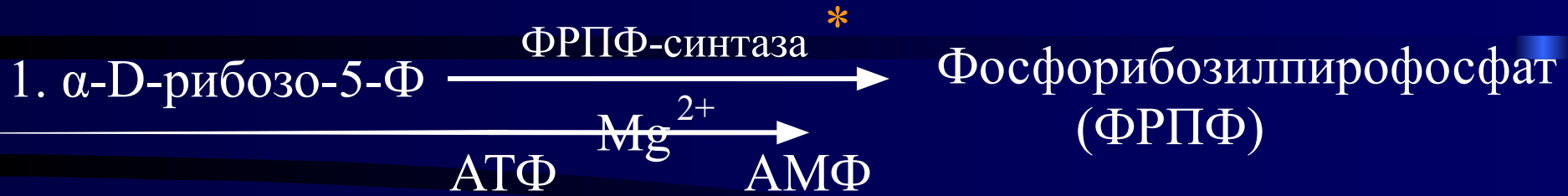
Ингибитор 5-й реакции синтеза пуринов



Ингибитор 2-й реакции синтеза пуринов

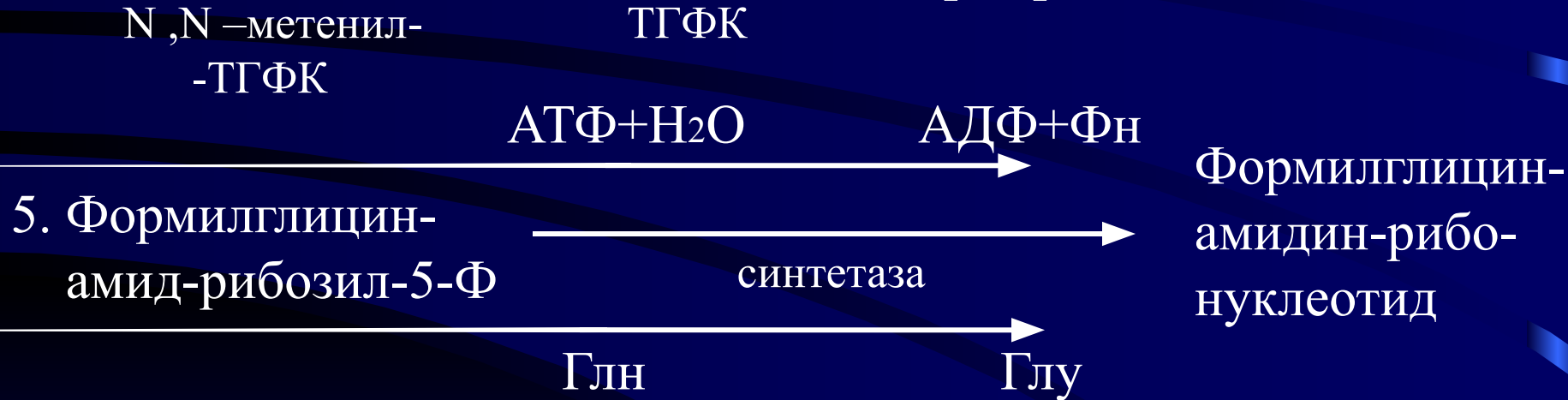
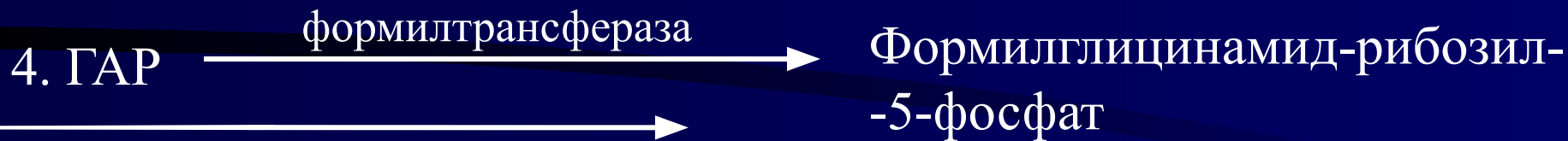
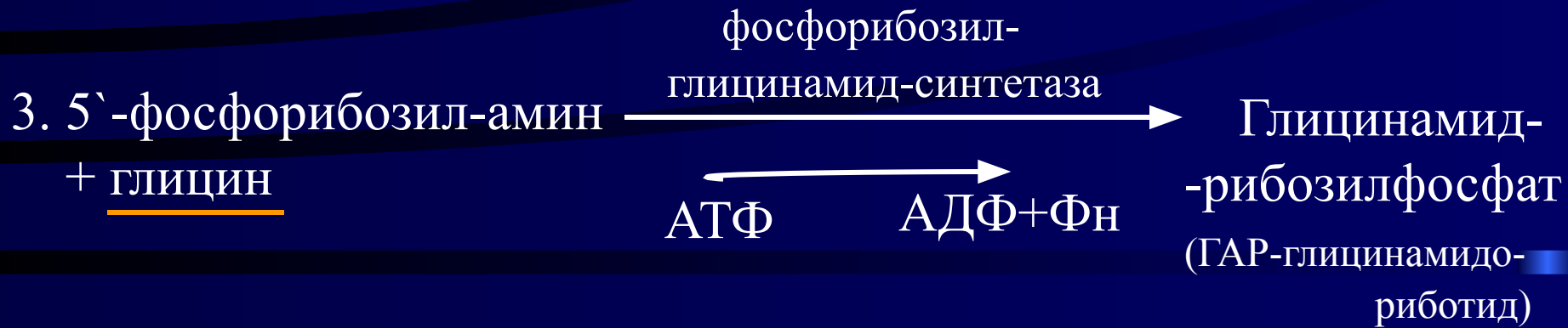
1. Биосинтез пуринов de novo

(1 этап – синтез ИМФ)



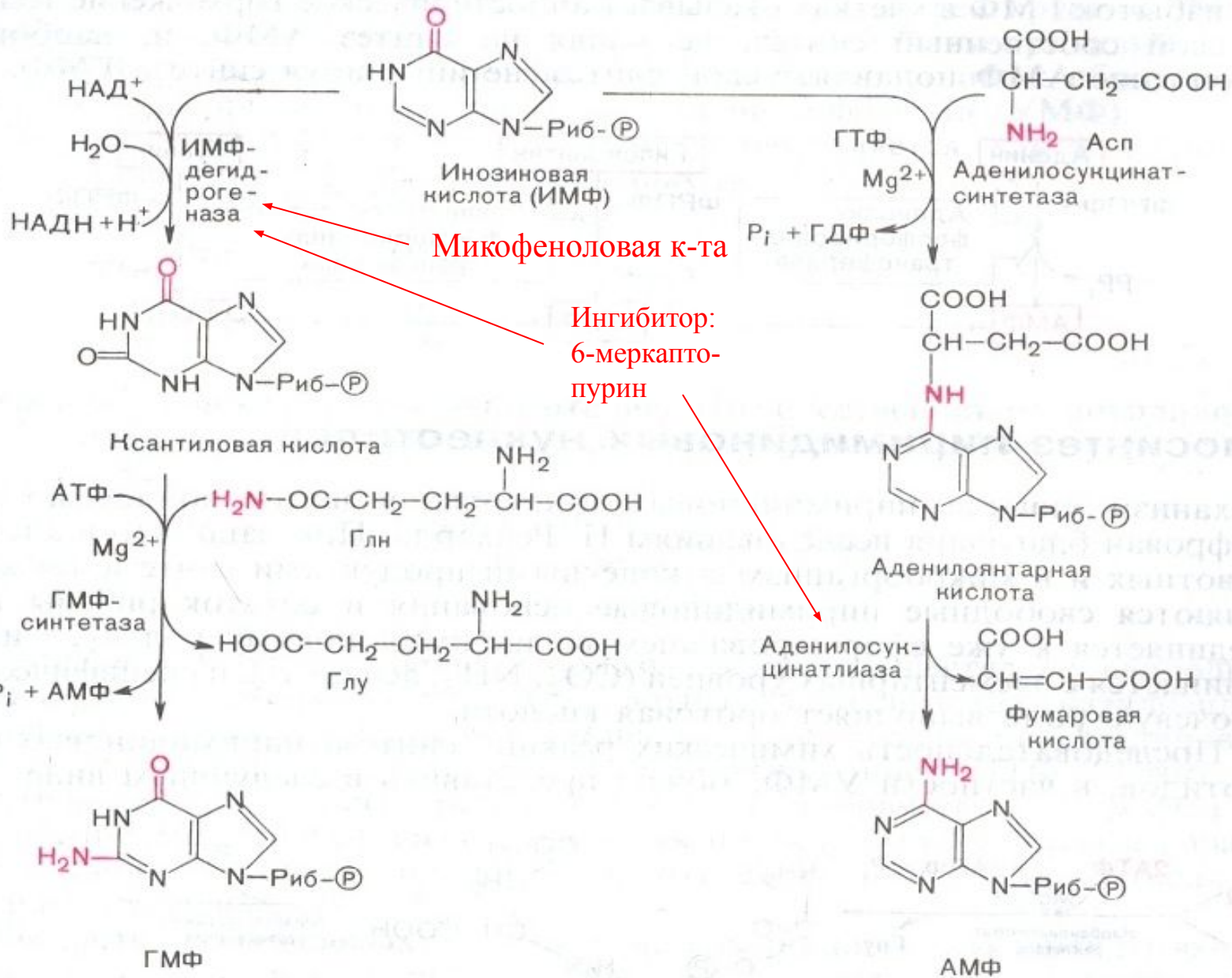
*-Повышена активность при ПОДАГРЕ (рецессивный тип наследования, сцепленный с X-хромосомой.)





Азасерин – ингибитор 5-ой реакции; аналог глутамина.

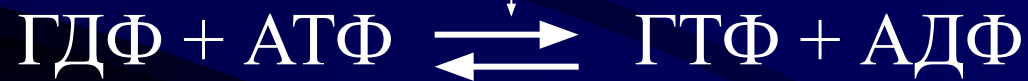
2. Биосинтез пуриновых нуклеотидов (АМФ и ГМФ)



Нуклеозидмоно-
фосфаткиназа



Нуклеозидди-
фосфаткиназа



Аналогично с АМФ

Синтез пуриновых нуклеотидов из аденина и гуанина.

I. Фосфорилирование пуриновых оснований («путь спасения»=регенерации)



*Энзимопатия; полная потеря активности – почечно-каменная
Аутосомно-рецессивный тип наследования болезнь



*Энзимопатия гуанин-(гипоксантин)-фосфорибозил-трансферазы:

а) Частичное понижение активности → подагра
(сцепленное с X-хромосомой)

б) Полная потеря активности → синдром Леша-Найхана:

-↑↑ ФРПФ в эритроцитах и фибробластах

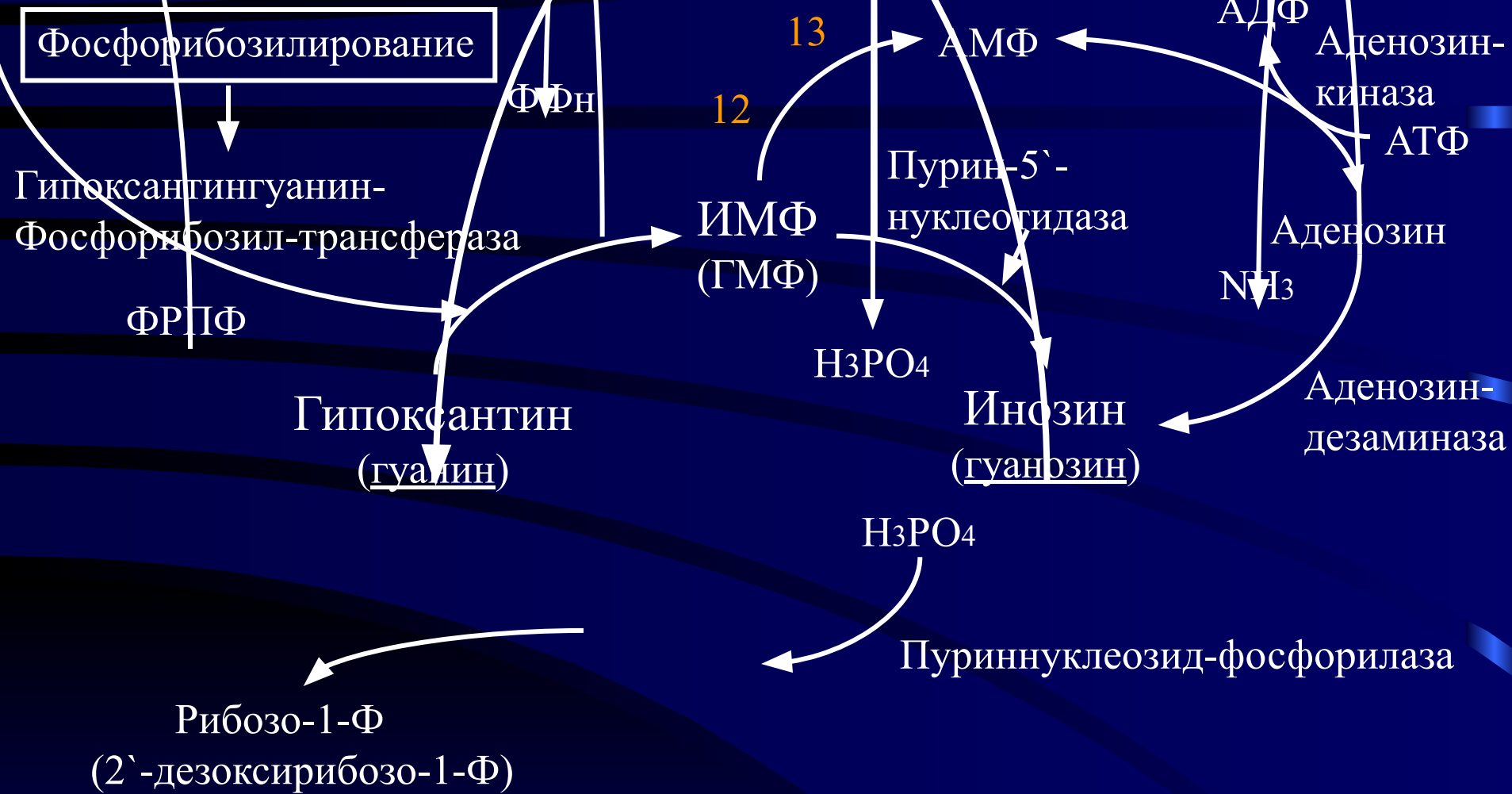
- Тяжёлая гиперурикемия

- Камни мочевой кислоты

- Судороги, корковый паралич – членовредительство (биохимическая основа не ясна)

Путь регенерации пуриновых нуклеотидов

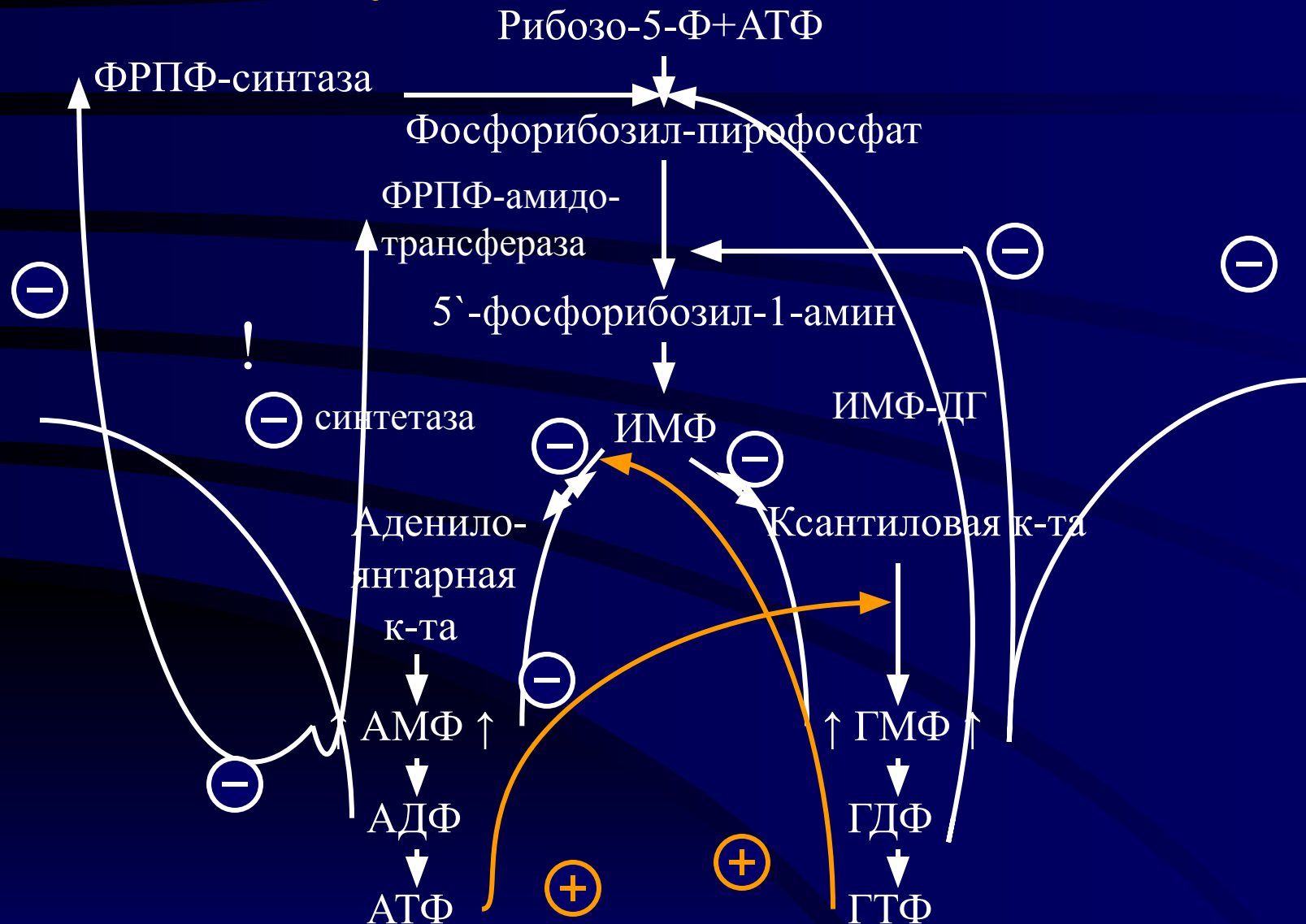
(фосфорилирование пуриновых нуклеозидов)



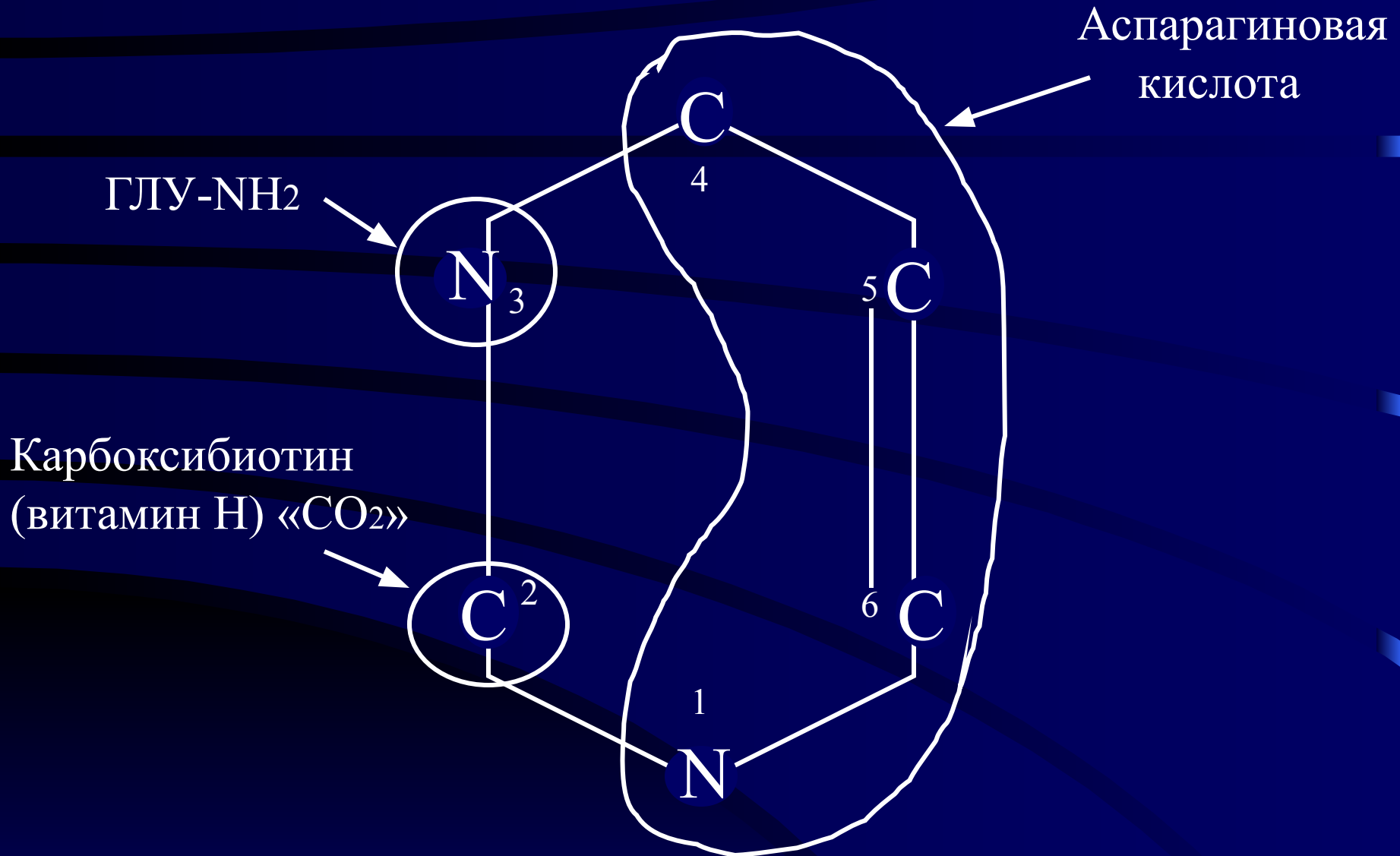
Циклы реутилизации пуринов (А, Г, И)

Потребление ФРПФ в этом цикле у человека выше, чем при синтезе пуриновых нуклеотидов de novo. Дезаминирование аденозина важно для функционирования иммунной системы!!!

Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов de novo.

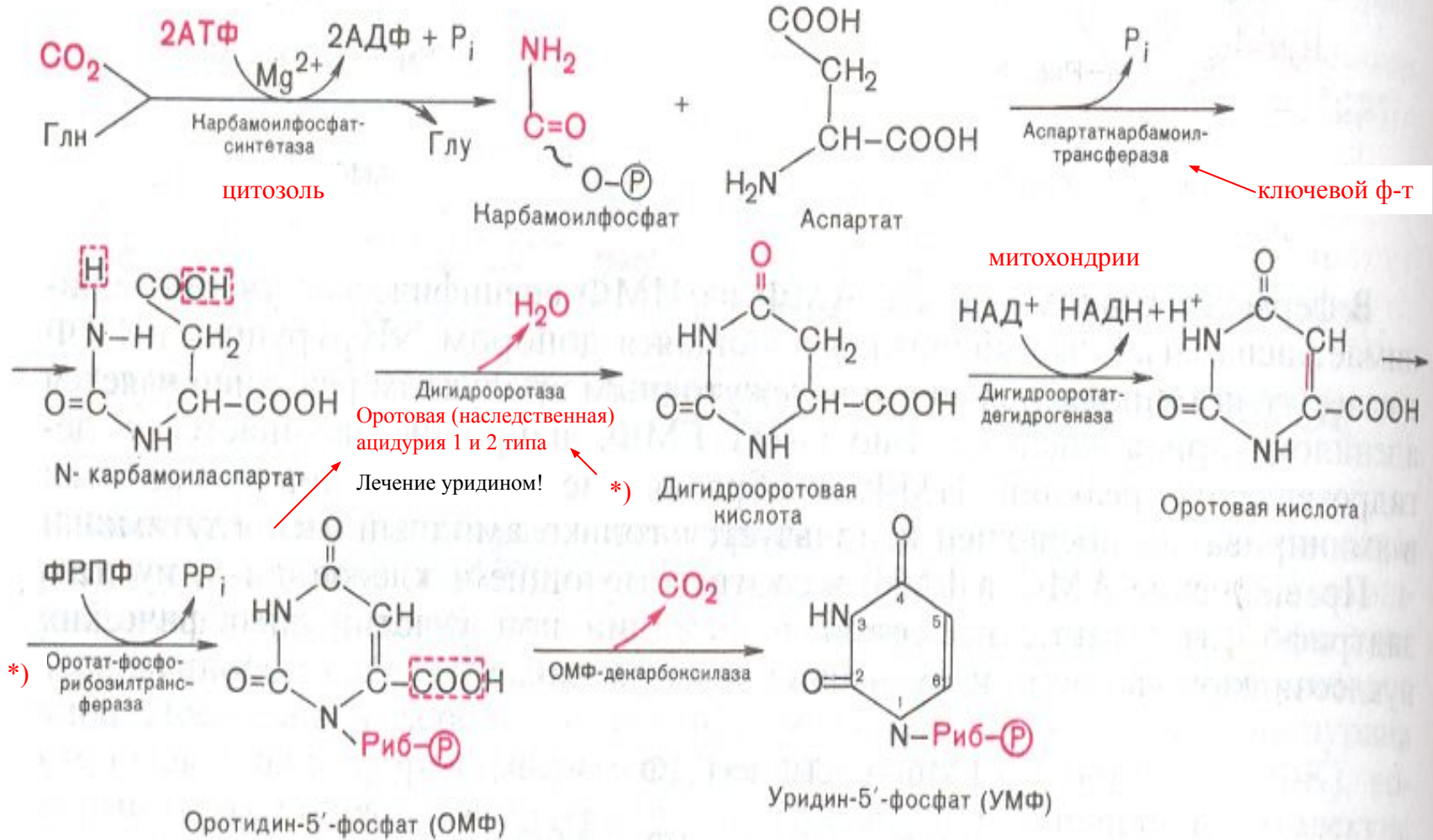


Синтез пиримидиновых нуклеотидов (схема).



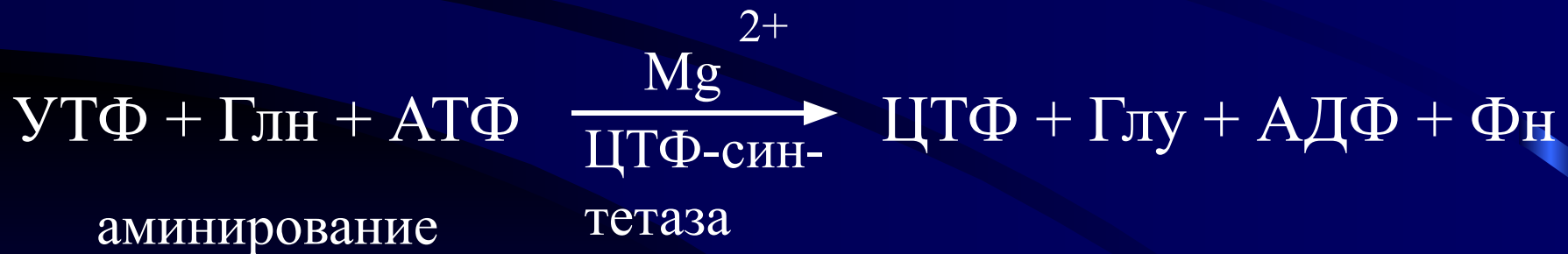
ФРПВ—источник рибозо-5-фосфата на заключительном этапе синтеза

Биосинтез пириимидиновых нуклеотидов

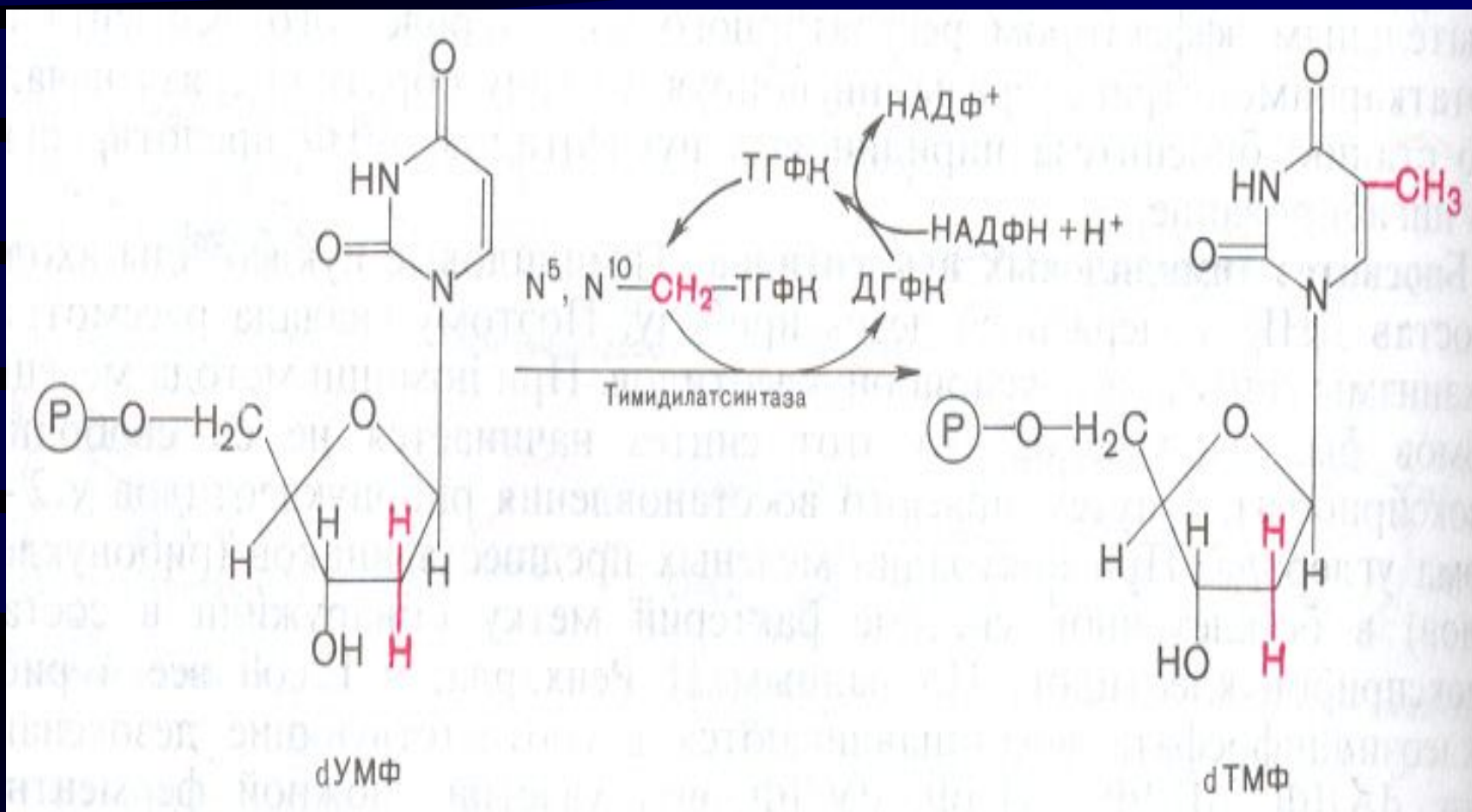




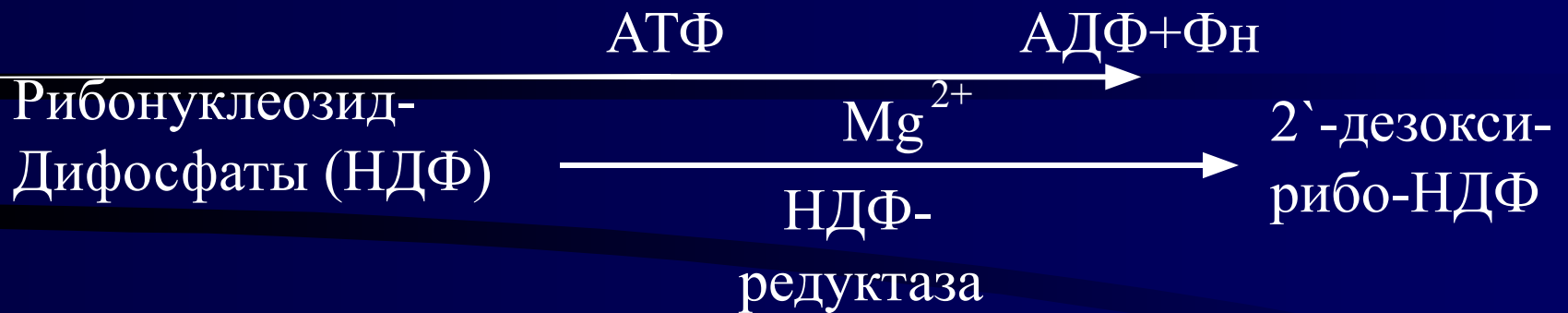
Синтез цитидиловых нуклеотидов.



Превращение дУМФ в дТМФ



Превращение рибонуклеозидов в дезоксирибонуклеозиды.



Восстановленный тиоредоксин

Окисленный тиоредоксин

(белковый кофактор) донор электронов



тиоредоксин

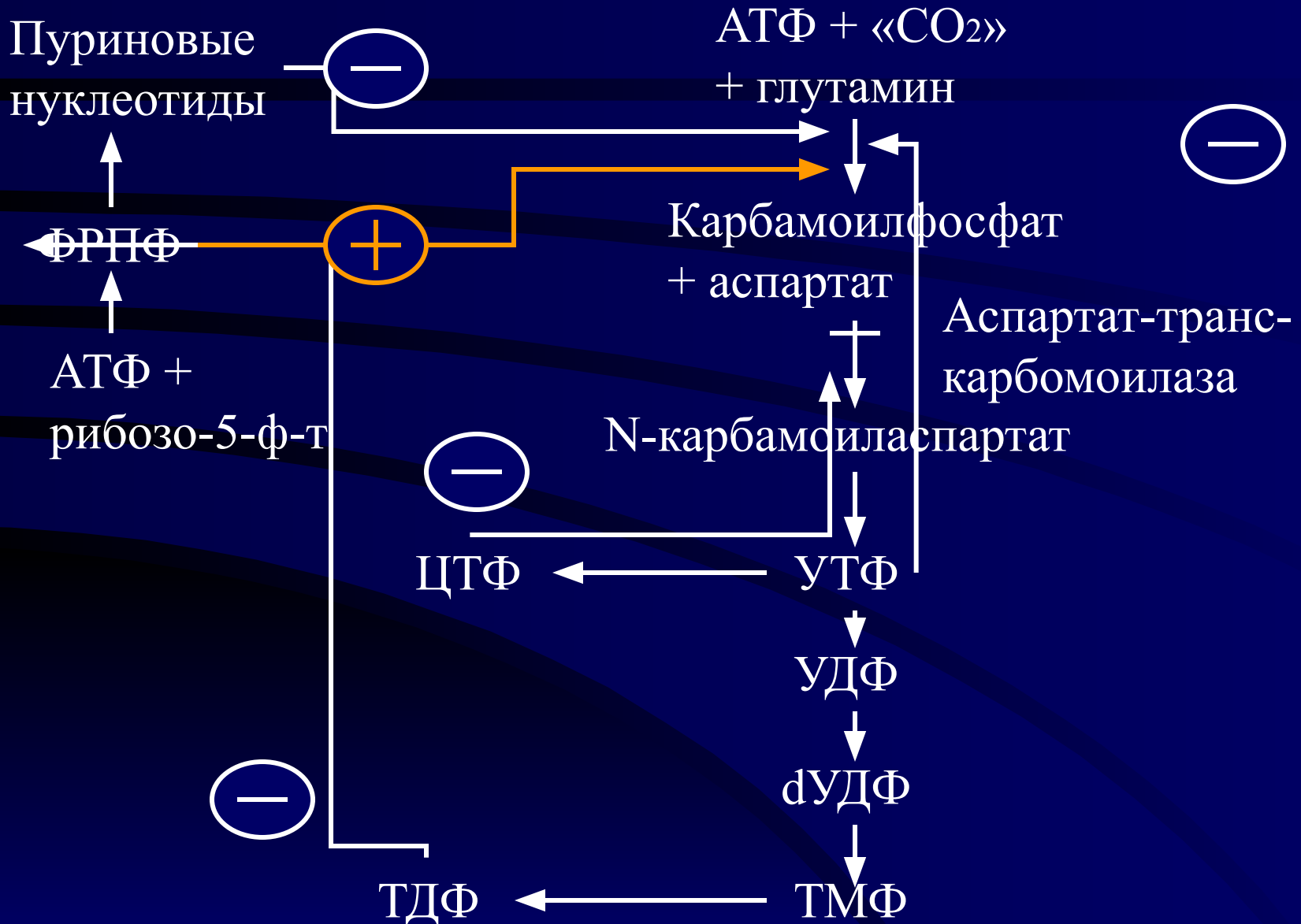
редуктаза

(флавопротеин)



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

Регуляция биосинтеза пиримидинов.



Алlostерическая регуляция.

