

Метаболизм нуклеотидов

ФУНКЦИИ НУКЛЕОТИДОВ

АКТИВНЫЕ СУБСТРАТЫ

(УДФ-глюкоза
(синтез гликогена),
ЦДФ-холин

(синтез липидов)

**Синтез
ДНК
и РНК**

**Синтез
БЕЛКА**

цАМФ, цГМФ

передача
гормональных
сигналов

ФУНКЦИИ

**Синтез
КОФЕРМЕНТОВ**

**В
(КоА, ФАД,
НАД⁺, НАДФ⁺)**

**АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ
РЕГУЛЯТОРЫ**

(НАДН₂ - ингибитор цитратсинтазы,
изоцитратдегидрогеназы;
АТФ- ингибитор
фосфофруктокиназы).

**«Энергетическая
валюта»
АТФ, ГТФ, УТФ
и др.**

НУКЛЕОТИДЫ

НЕЗАМЕНИМЫЕ
КОМПОНЕНТЫ
для клетки

НЕ ЯВЛЯЮТСЯ
НЕЗАМЕНИМЫМИ
ПИЩЕВЫМИ ФАКТОРАМИ

МОГУТ
СИНТЕЗИРОВАТЬСЯ
ПОЧТИ **во всех клетках**
(до **90 %**)

ПЕЧЕНЬ –
основное место
синтеза

10-20 %
используются
повторно
«запасные пути»

ЭРИТРОЦИТЫ,
НЕЙТРОФИЛЫ и
частично **МОЗГ**
(не синтезируют)

ПЕРЕВАРИВАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

ДНК
РНК

Ротовая
полость

ДНК
РНК

**ДЕЗОКСИРИБО-
НУКЛЕАЗЫ** (ДНК) и
РИБОНУКЛЕАЗЫ
(РНК)
расщепляют
**3', 5' – фосфо-
диэфирные**
СВЯЗИ

Желудок

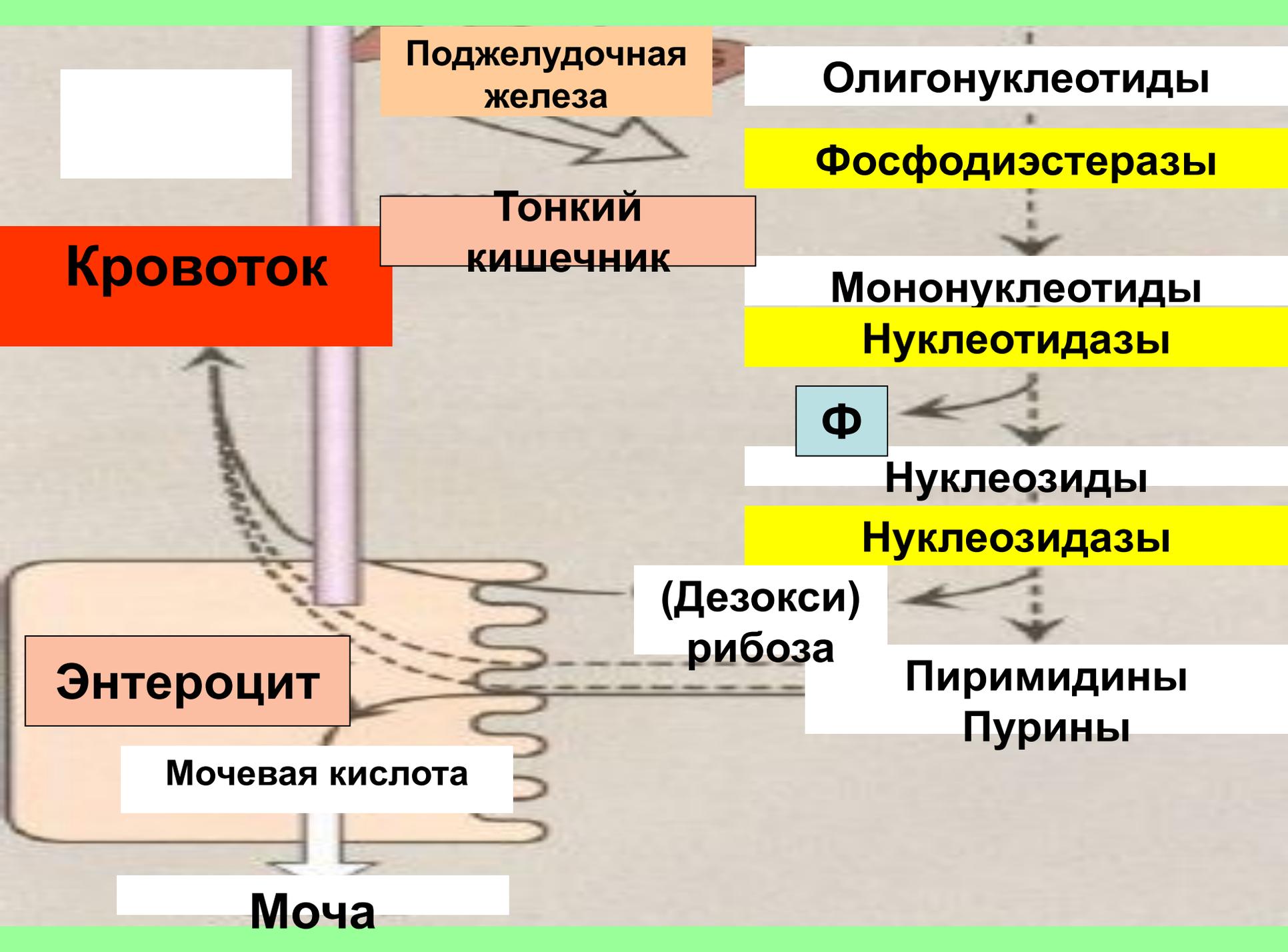
pH=1,5
денатурация ДНК и
РНК

Денатурированные
ДНК и РНК

Нуклеазы

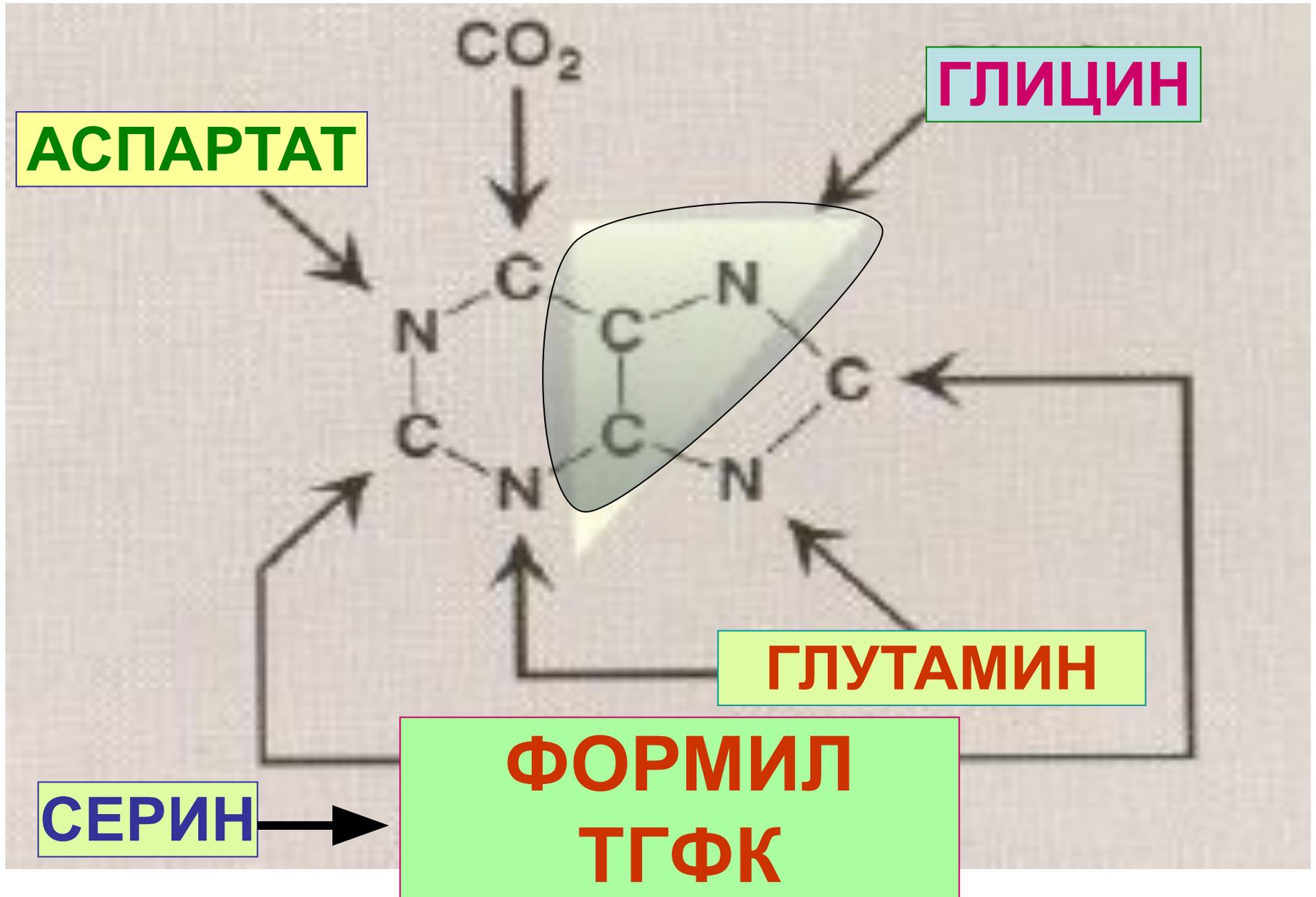
Поджелудочная
железа

Олигонуклеотиды



МЕТАБОЛИЗМ ПУРИНОВ

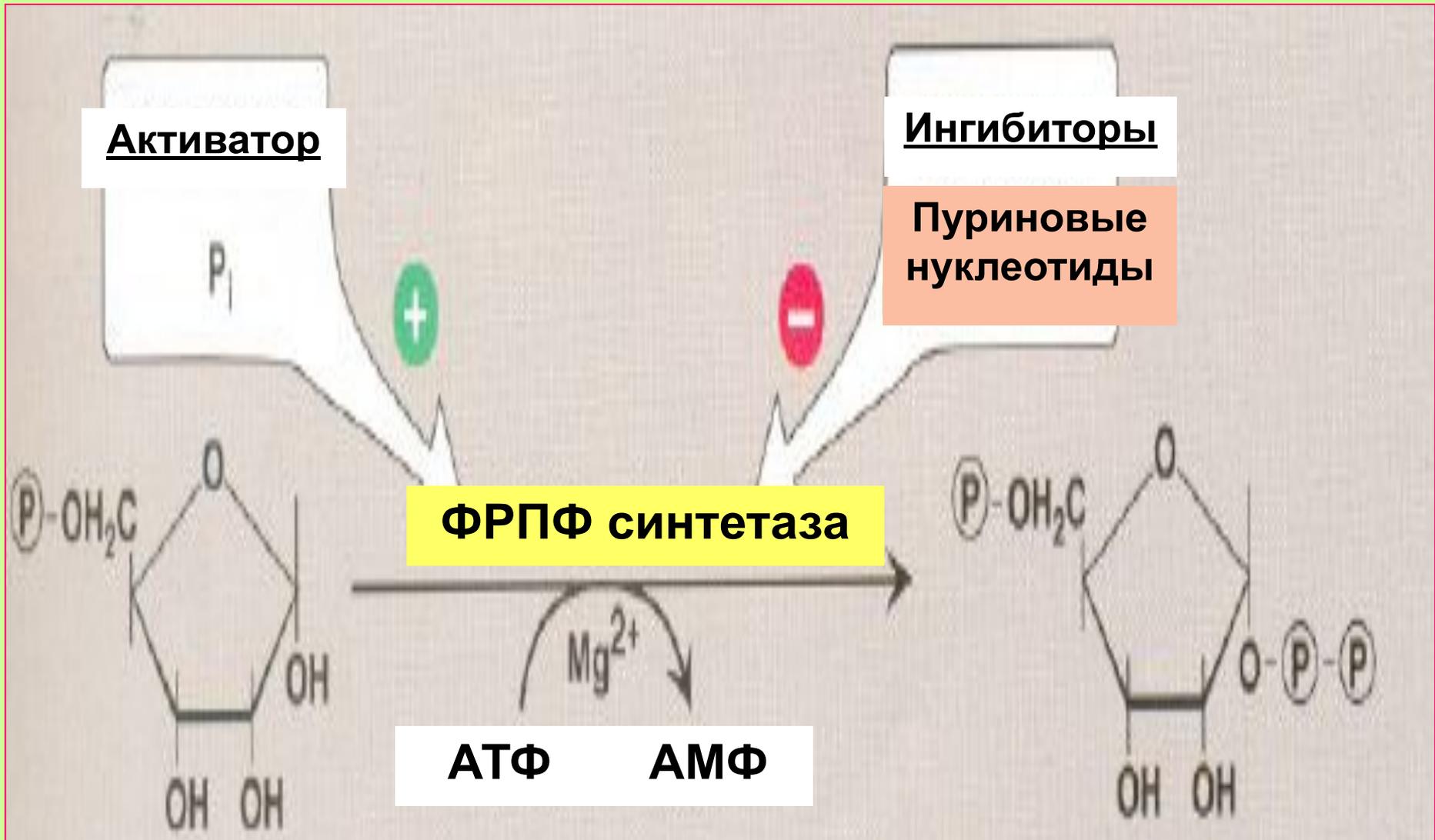
ИСТОЧНИКИ АТОМОВ В ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЯХ



Особенность синтеза пуринов

- Атомы С и N поэтапно добавляются к рибозе 5-фосфат.

Синтез ФРПФ (ФРДФ)



Рибозо-5-фосфат

5-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРПФ)

ЛИМИТИРУЮЩАЯ РЕАКЦИЯ

Глутамин

Глутамат

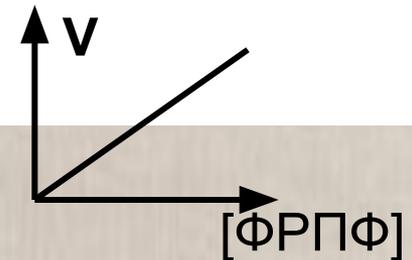


Глутамин
фосфорибозил
пирофосфат амидо-
трансфераза

5-фосфорибозил
1-пирофосфат
(ФРПФ)

5-фосфорибозиламин

$[S] < K_m$ ($V = \frac{V_{max} \times [S]}{K_m}$)



Ингибиторы

АМФ, ГМФ,
ИМФ

Концентрация [ФРПФ] – лимитирующий фактор

5-Фосфорибозиламин

1 Глицин

1 Глутамин

Глутамат

1 Аспартат

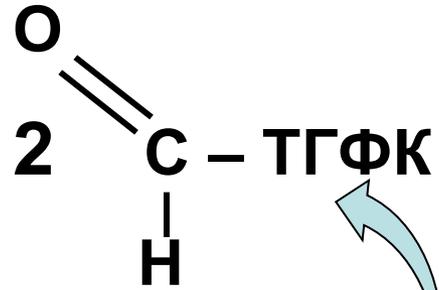
Фумарат

4 АТФ

4 АДФ + 4 ФН

ИМ

Ф



МЕТОТРЕКАТ

2 ТГФК

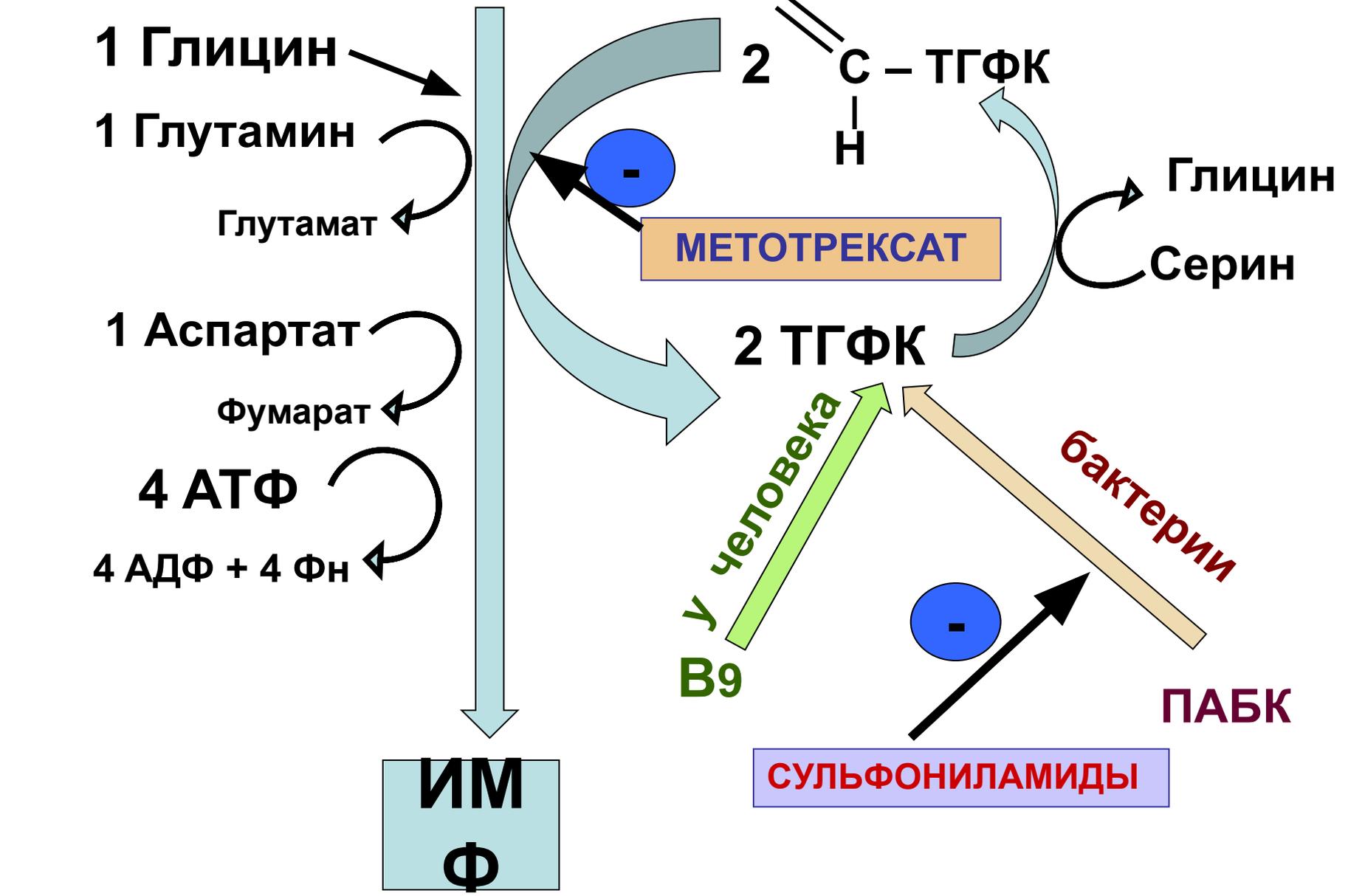
у человека
В9

бактерии

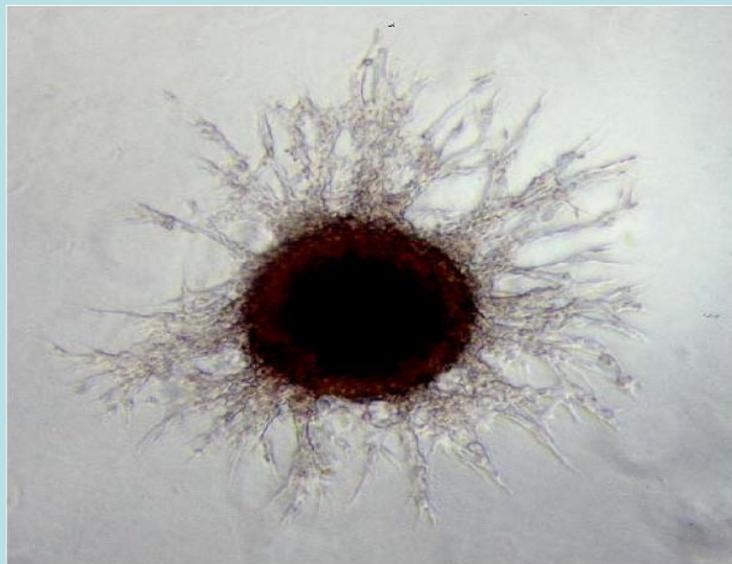
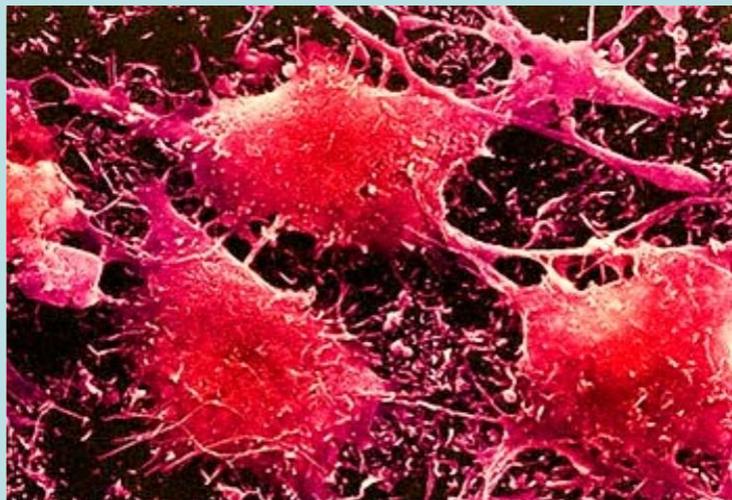
ПАБК

СУЛЬФОНИЛАМИДЫ

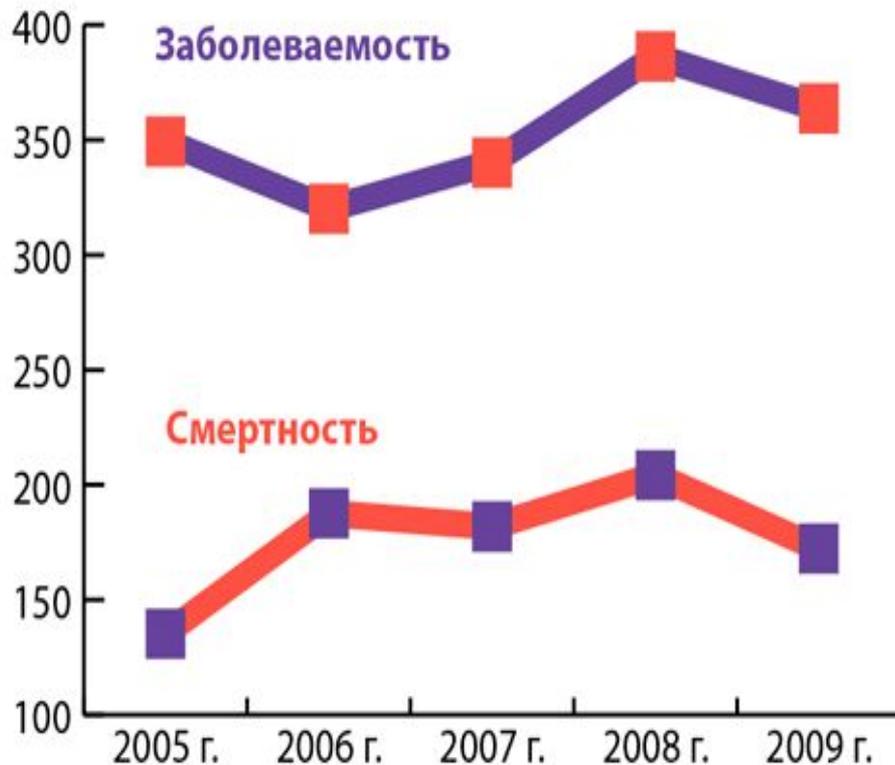
Глицин
Серин



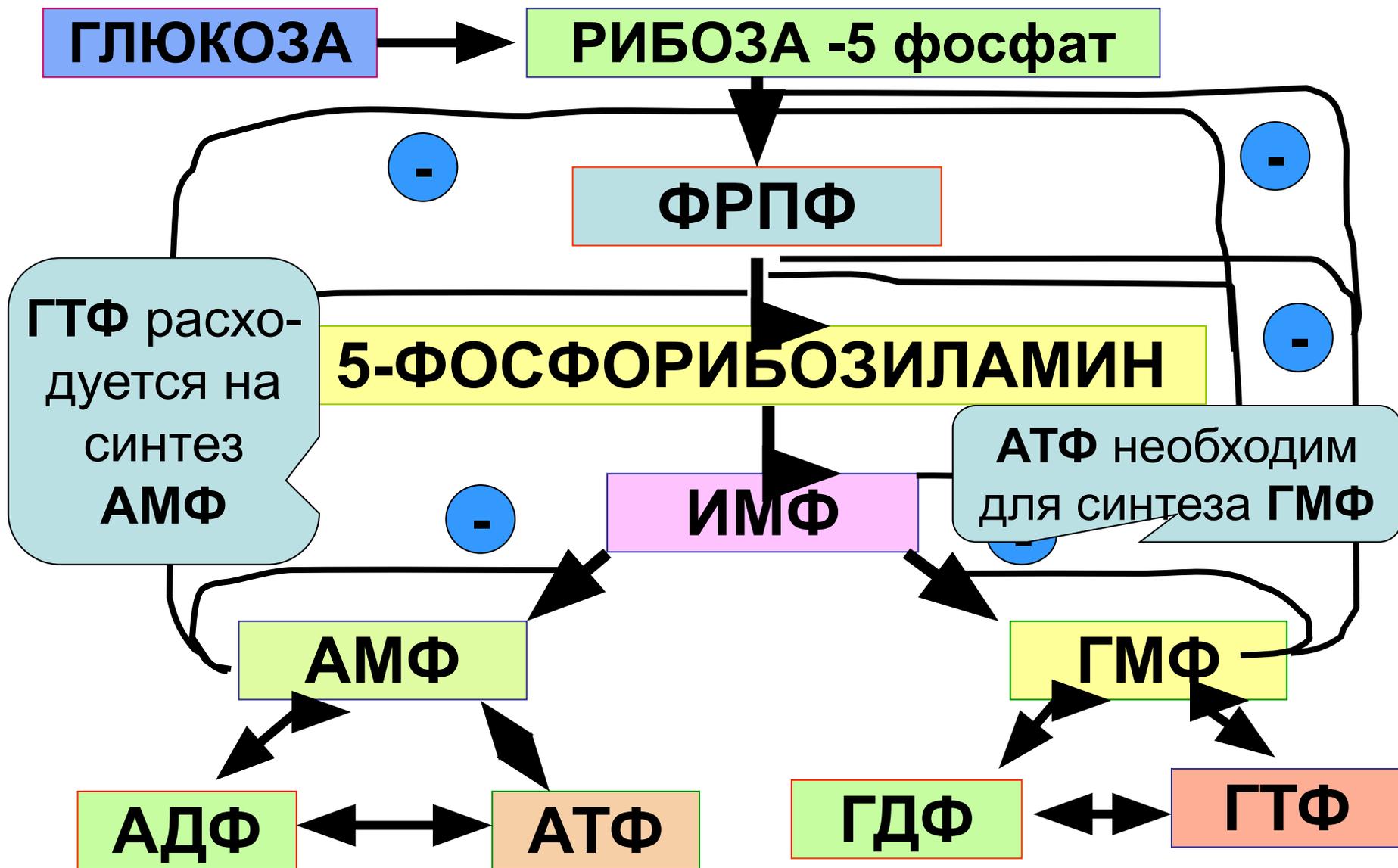
ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА НУКЛЕОТИДОВ ТОКСИЧНЫ как ДЛЯ РАКОВЫХ КЛЕТОК так и ДЛЯ ЗДОРОВЫХ (анемия, диарея, выпадение волос)



Показатели заболеваемости и смертности
злокачественными новообразованиями на 100 тыс. человек



СИНТЕЗ ПУРИНОВ



Нуклеозид монофосфат киназы

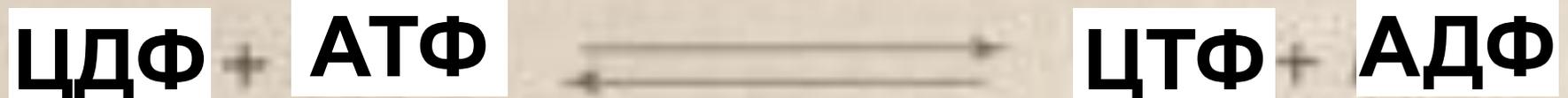
аденилат киназа



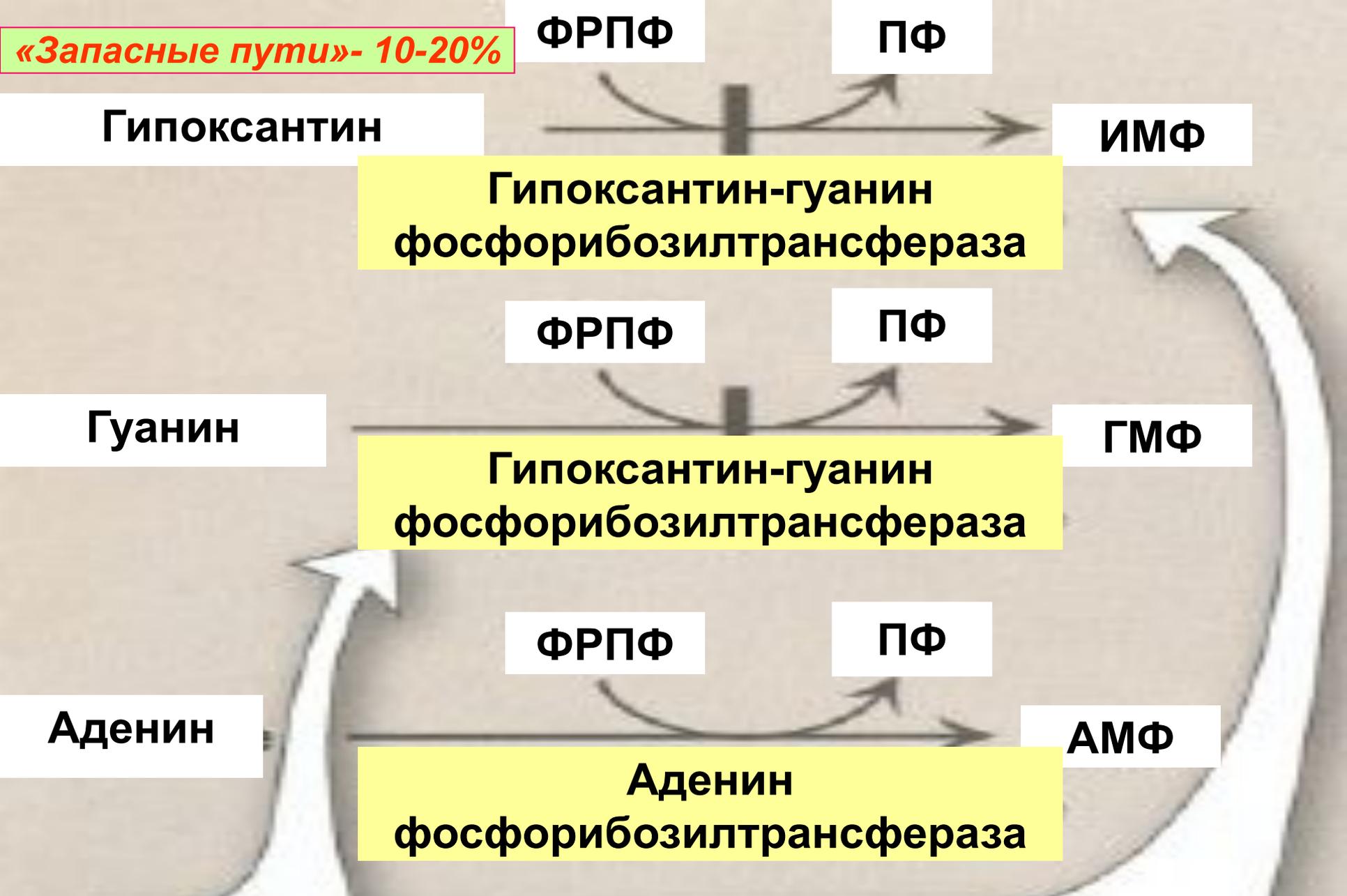
гуанилат киназа



Нуклеозид дифосфат киназа



«Запасные пути»- 10-20%



Гипоксантин

**Гипоксантин-гуанин
фосфорибозилтрансфераза**

ФРПФ

ПФ

ИМФ

Гуанин

**Гипоксантин-гуанин
фосфорибозилтрансфераза**

ФРПФ

ПФ

ГМФ

Аденин

**Аденин
фосфорибозилтрансфераза**

ФРПФ

ПФ

АМФ

Синдром ЛЕША-НИХЕНА

СИНДРОМ ЛЕША-НИХЕНА

СИМПТОМЫ - 1. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ

самоувечья (укусы губ, языка, пальцев),
церебральные параличи, умственная отсталость.

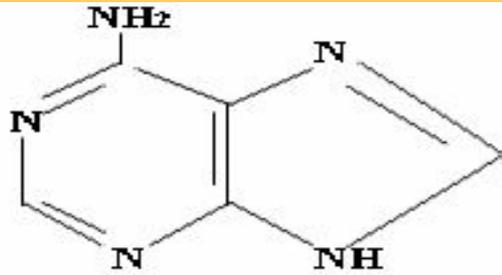
2. ПОДАГРА (гиперурикемия)



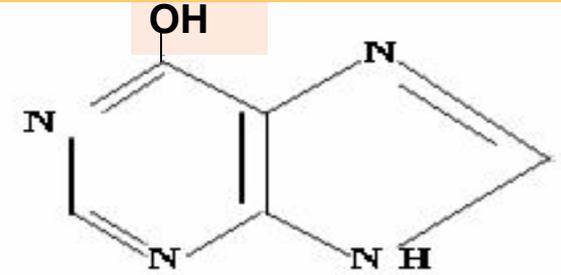
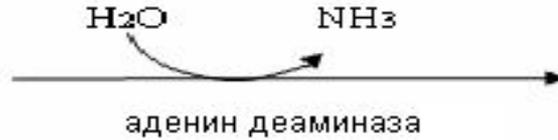
СИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ



Катаболизм пуриновых оснований.

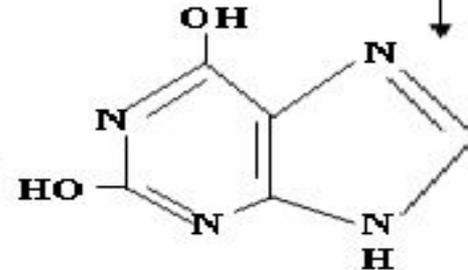
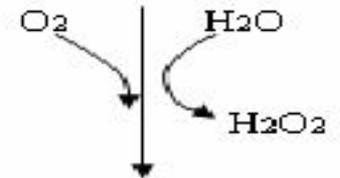


аденин

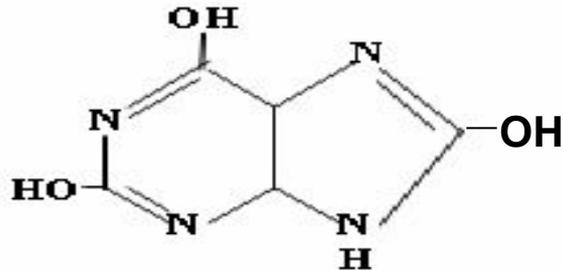
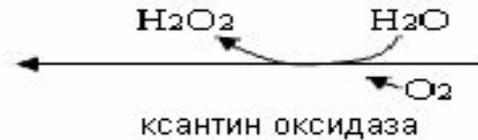


ГИПОКСАНТИН

ксантин
оксидаза



КСАНТИН



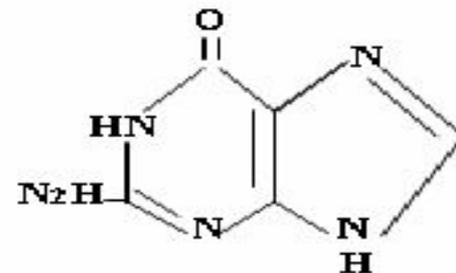
мочевая кислота
(енольная форма)

(плохая
растворимость
особенно при
низкой pH)

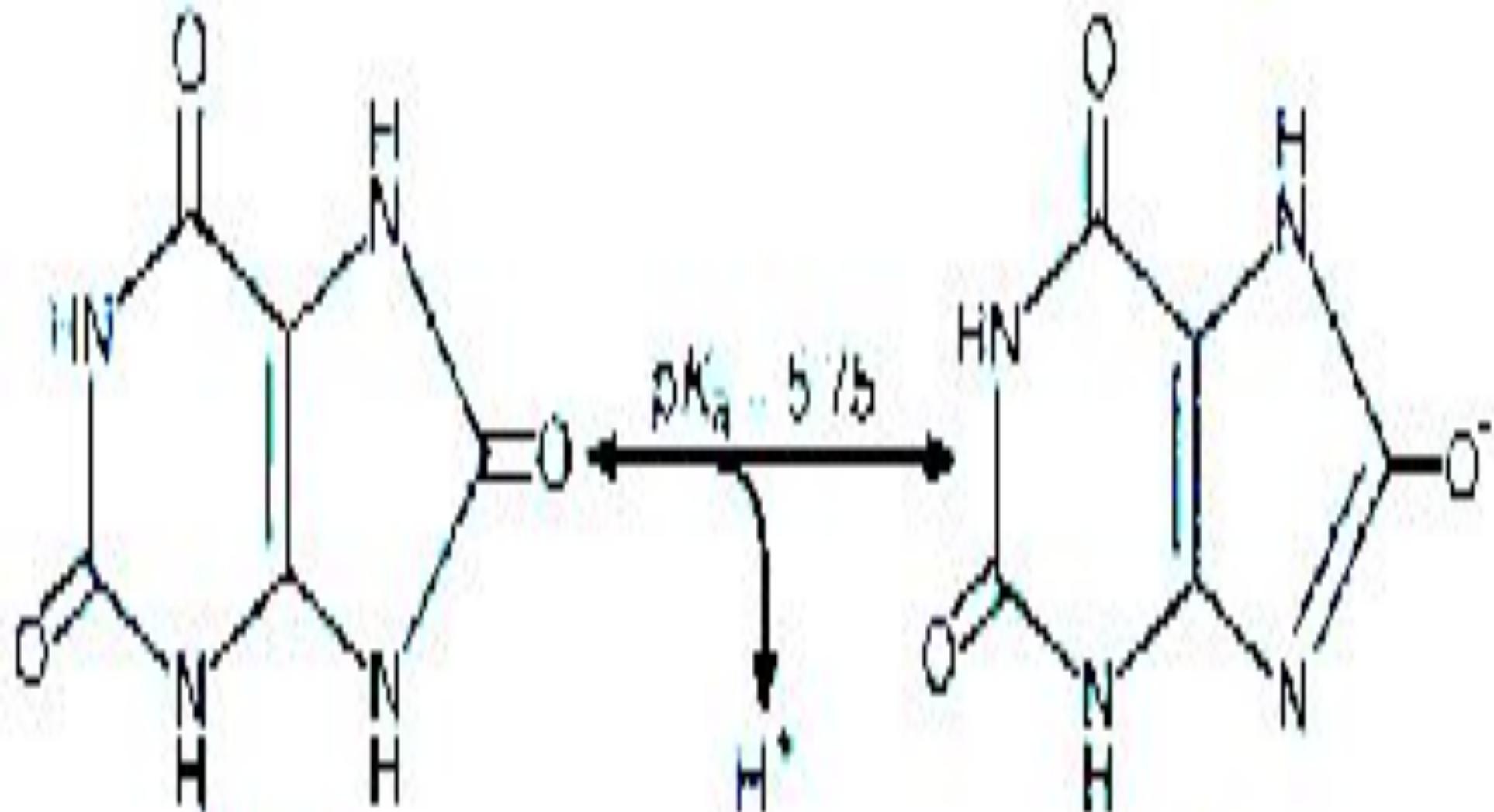
моча



гуанин



Мочевая кислота и ураты



Мочевая
кислота

Урат
ион

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови

У женщин

3-7 мг/дл

(0,15-0,45 ммоль/л)

(пул уратов

-0,6 г.)

У мужчин

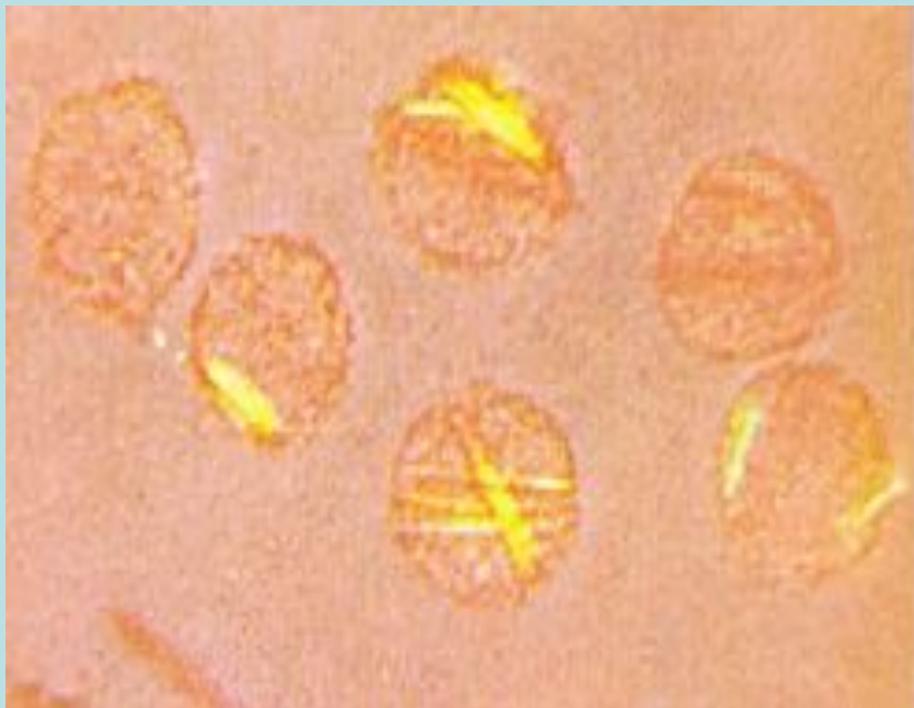
3-9 мг/дл

(0,15-0,54 ммоль/л)

(пул уратов-1,2 г.)

**Болеют подагрой
в 20 раз чаще.**

Подагра (отложение мочевой кислоты и уратов в суставных хрящах)



**КРИСТАЛЛЫ МОЧЕВОЙ
КИСЛОТЫ В НЕЙТРОФИЛАХ**

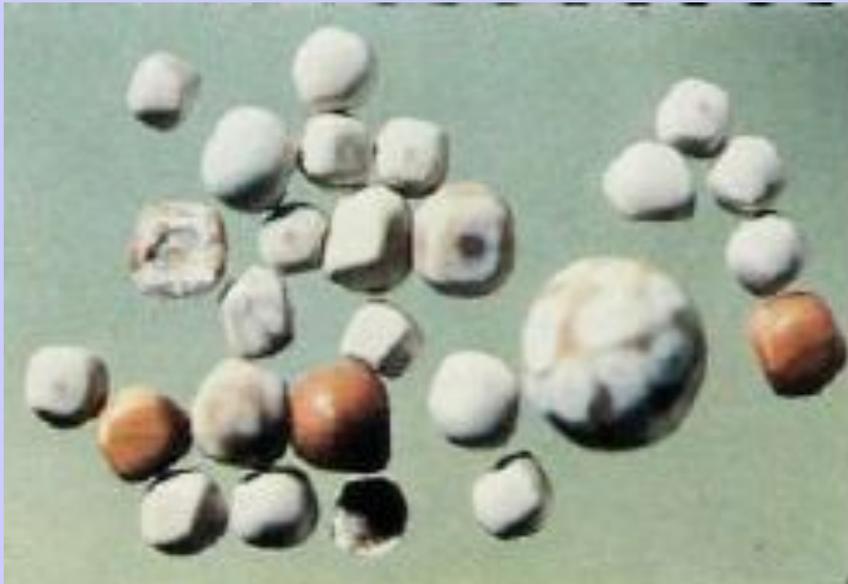
ПРИЧИНЫ: хроническая почечная недостаточность, раковая кахексия, дефекты ферментов (ГГФРТ, ФРПФ синтеттаза), переедание мяса.

СИМТОМЫ ПОДАГРЫ



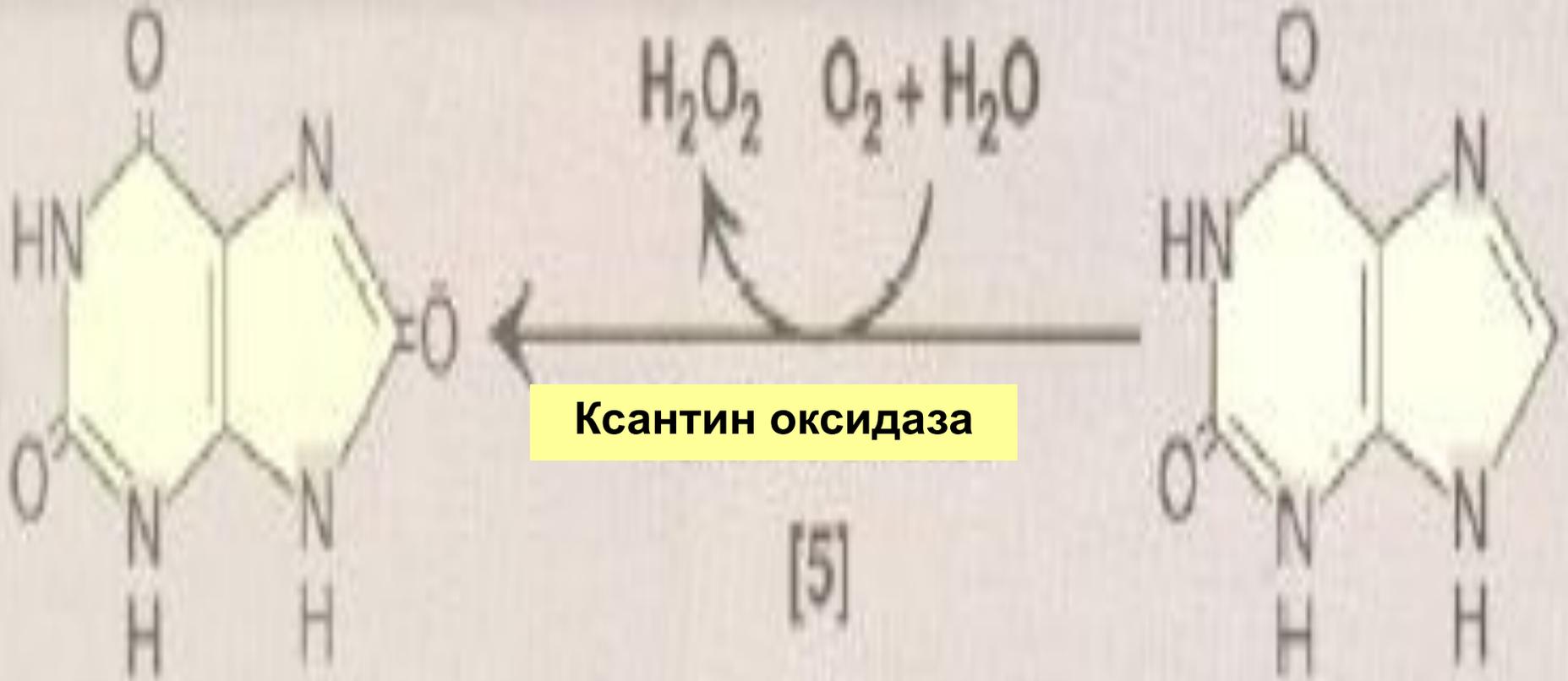
- **ГИПЕРУРИКЕМИЯ**

- **ПОДАГРИЧЕСКИЕ ТОФУСЫ**
(подагрический артрит)



- **НЕФРОПАТИЯ**
(камни мочевой кислоты в мочевыводящей системе)

АЛЛОПУРИНОЛ ИНГИБИРУЕТ КСАНТИН ОКСИДАЗУ



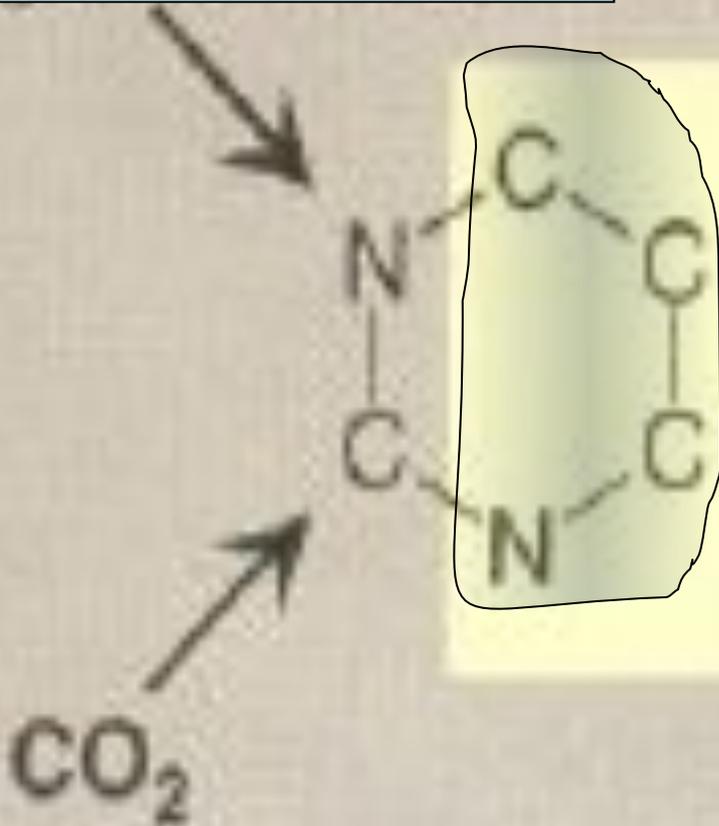
**Мочевая
кислота**

Ксантин

МЕТАБОЛИЗМ ПИРИМИДИНОВ

ИСТОЧНИКИ АТОМОВ В ПИРИМИДИНОВОМ КОЛЬЦЕ

Амидная группа
глутамина



Аспарагиновая
кислота

Особенность синтеза пиримидинов

- Вначале синтезируется пиримидиновое кольцо и **уже затем** оно связывается с рибозо 5-фосфатом (от ФРПФ).

СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВ (ЛИМИТИРУЮЩАЯ РЕАКЦИЯ)



КФС I

КФС II

Локализация

Митохондрия

Цитозоль

**Процес
с**

**Цикл
мочевины**

Синтез пиримидинов

**Источник
азота**

NH₃

**Глутами
н**

**(амидная
группа)**

**Регулятор
ы**

**Активатор
N-
ацетилглутама
т**

**Ингибитор
УТФ
Активатор
АТФ**

Синтез пиримидинов



Аспартат

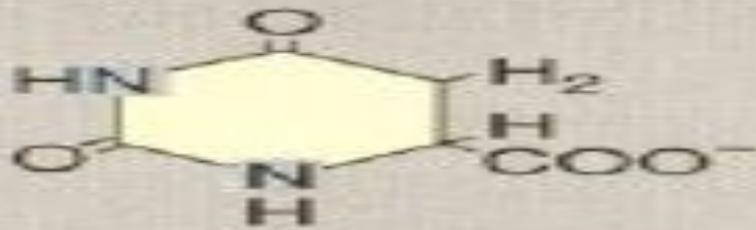
Аспартат
транскарба-
моилаза

Дигидро-
оротаза

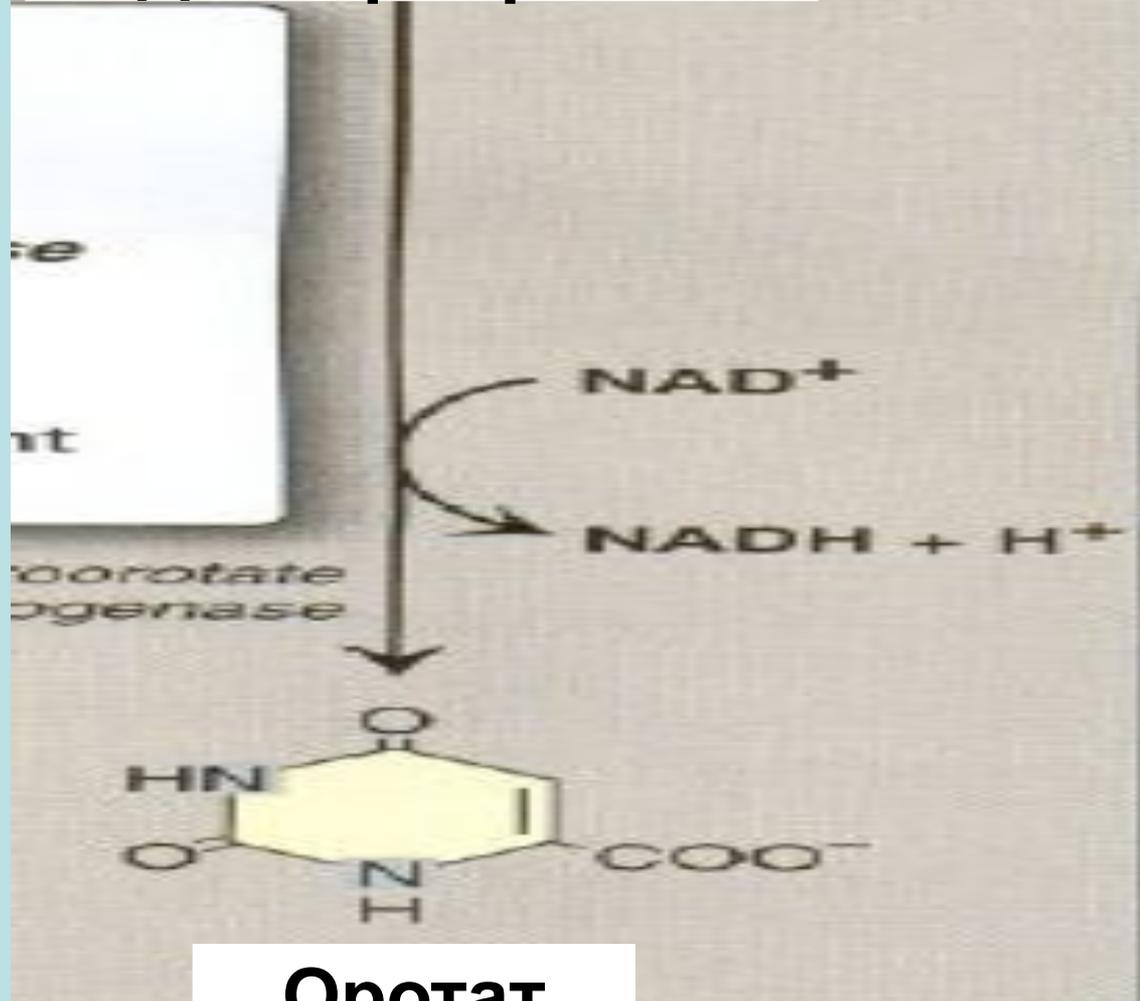
Карбамоил
фосфат

Карбамоил
аспартат

Дигидро-
оротат



Дигидрооротат

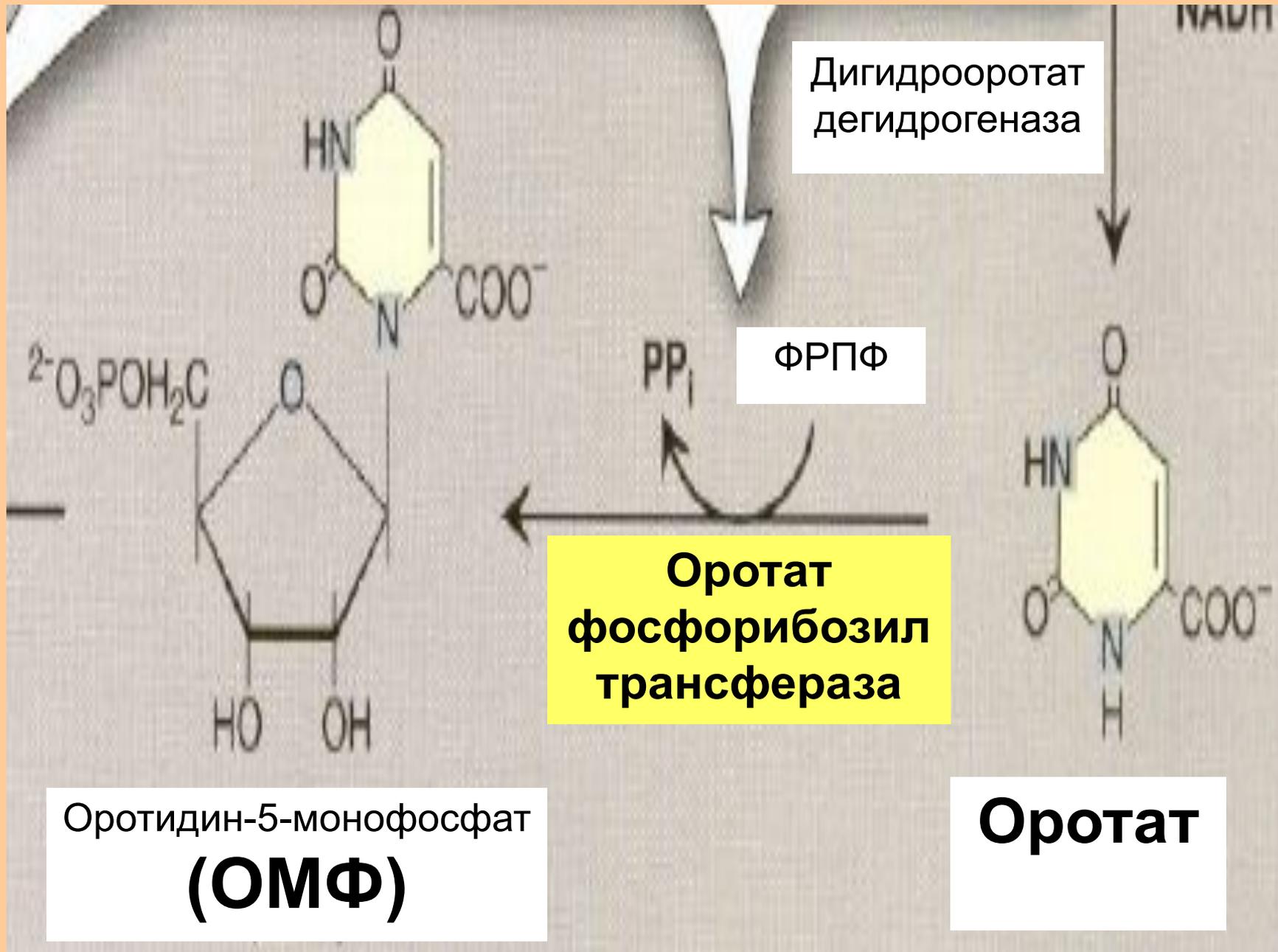


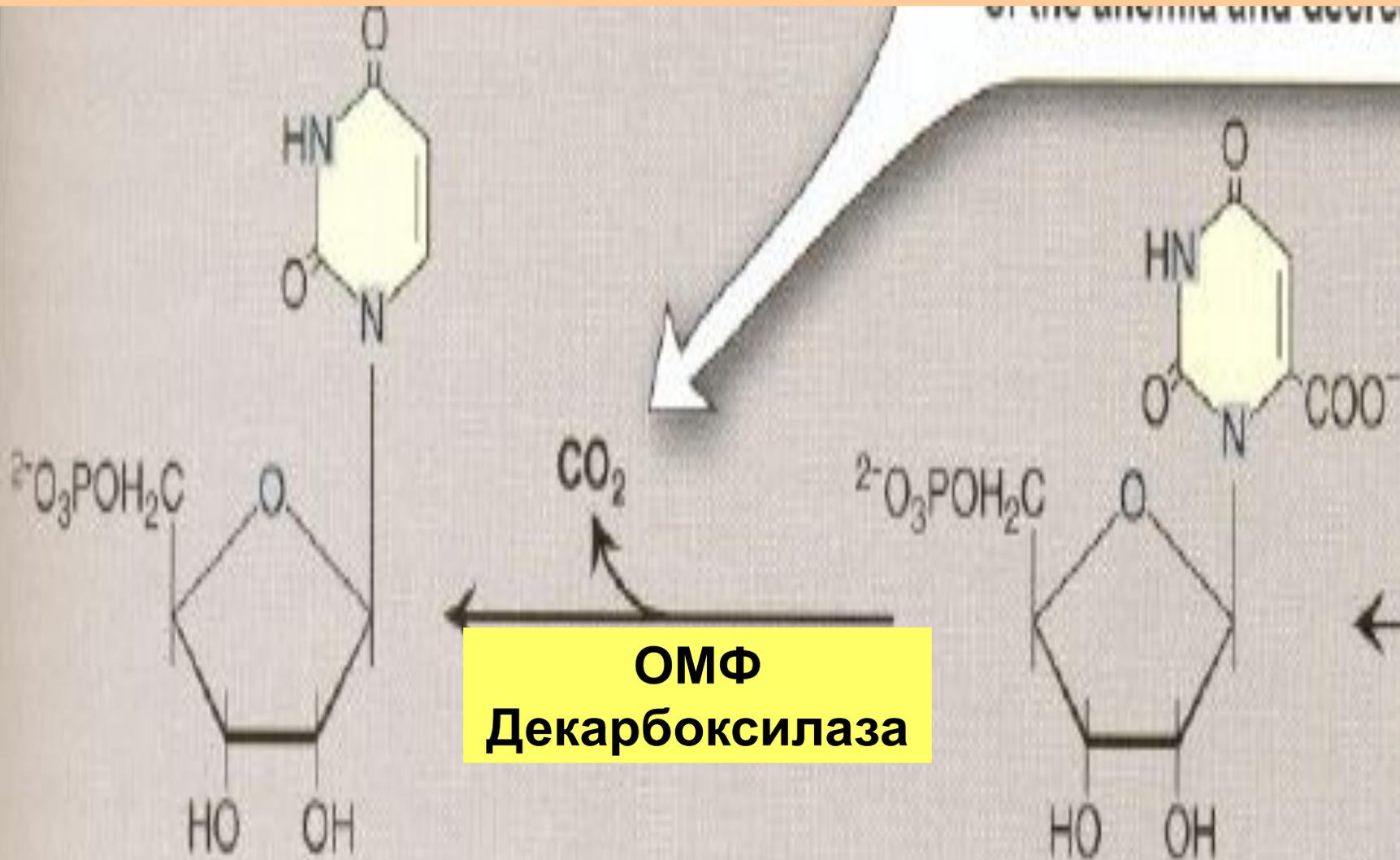
Оротат

Дигидро-
оротат-
дегидро-
геназа –

В

МИТОХОНД
риях
(осталь-
ные в
цитоплаз
ме)





Уридин 5-
монофосфат
(УМФ)

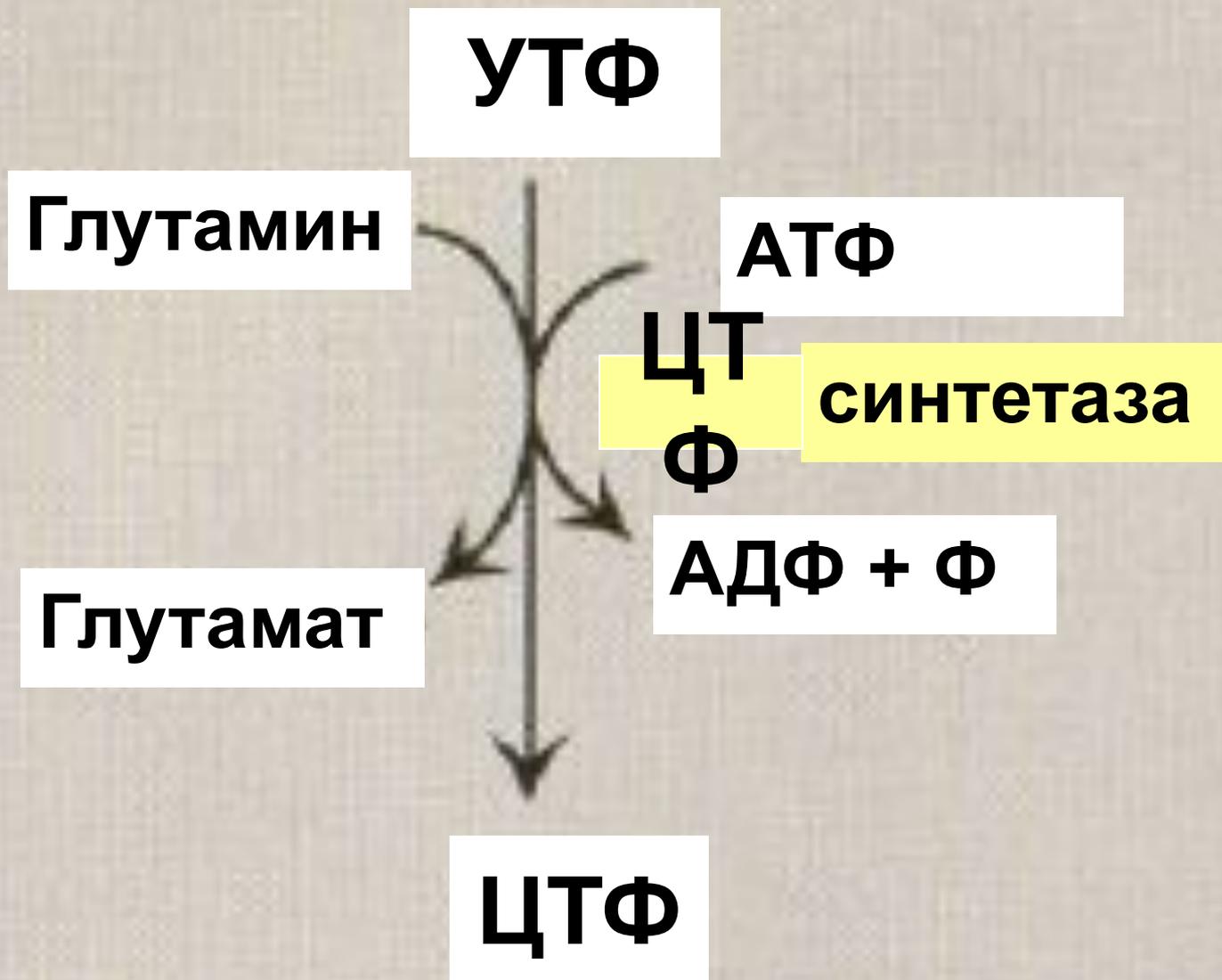
Оротидин 5-
монофосфат
(ОМФ)

Оротат ацидурия –

снижение интеллекта, работы сердца, почек и ЖКТ, иммунной системы

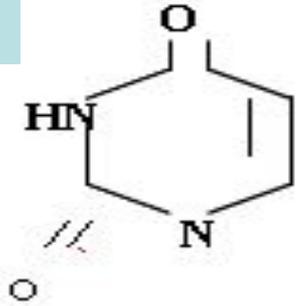
- Дефект УМФ синтазы (2-а вида активности – оротатфосфорибозил трансфераза и ОМФ декарбоксилаза).
- Мегалобластная анемия (не поддается лечению препаратами фолиевой кислоты)
- Гиперэкскреция оротовой кислоты – нарушения со стороны мочевыводящей системы и **образование камней**
- **Лечение – уридин** (0,5 - 1 г/сут) по «запасному» пути превращается в **УМФ**

Синтез ЦТФ из УТФ

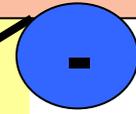


5-Фторурацил

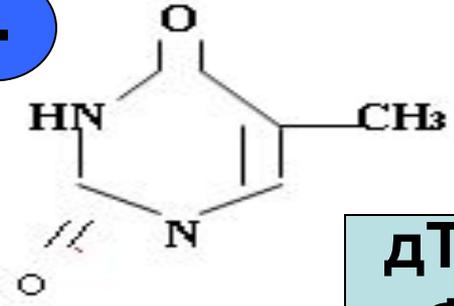
д УМФ



Тимидилат
синтаза



ТНФА=СН₂
метилен



дТМ
Ф

ТГФК

Ph- Дезоксирибоза

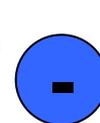
Ph- Дезоксирибоза

ТГФ
К

ДГФК

НАДФН

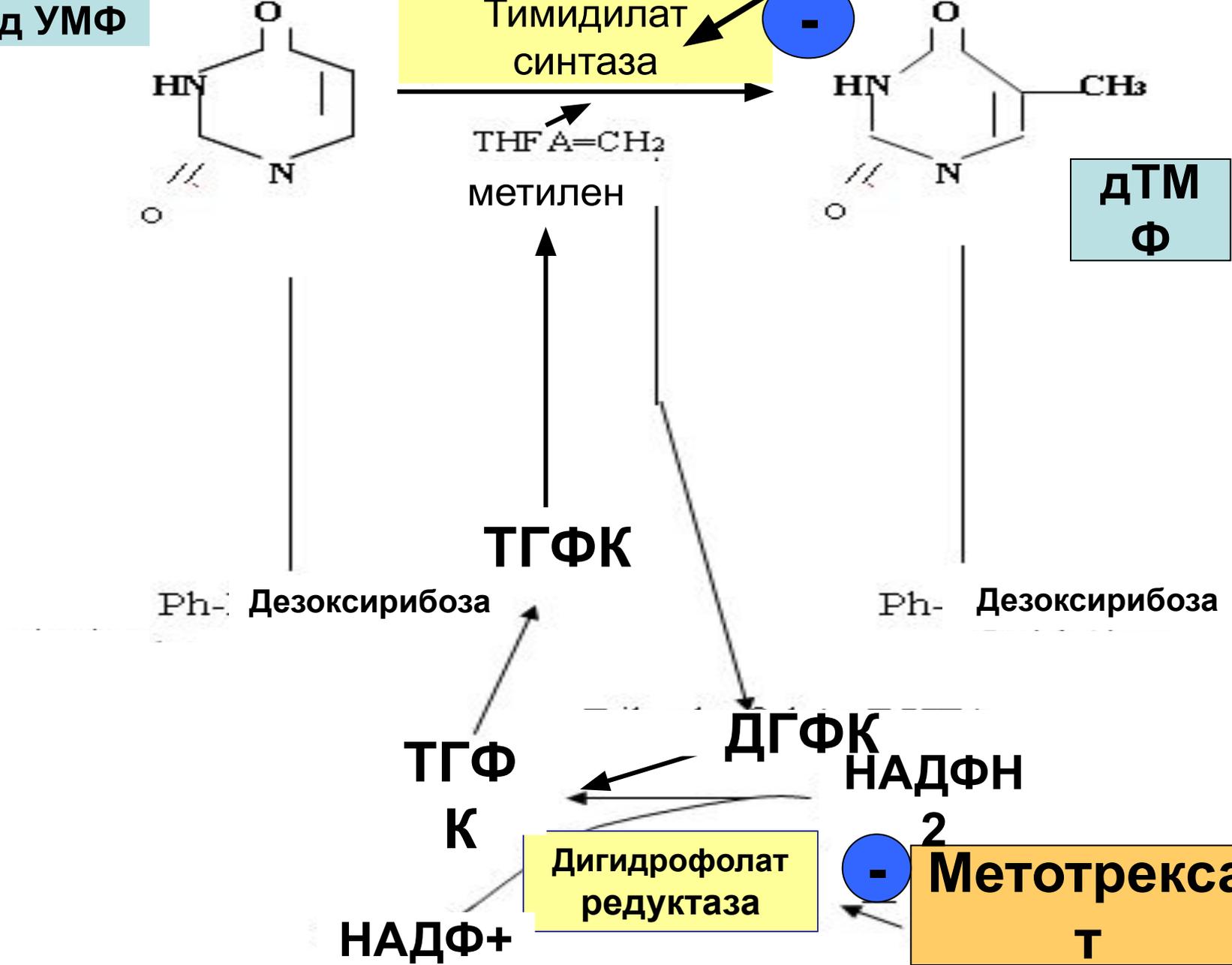
Дигидрофолат
редуктаза



Метотрекса
Т

НАДФ+

Т



КАТАБОЛИЗМ ПИРИМИДИНОВ

(пириmidиновое кольцо расщепляется)

ЦИТОЗИН, УРАЦИЛ



β -аланин



Ацетил-КоА

ТИМИН

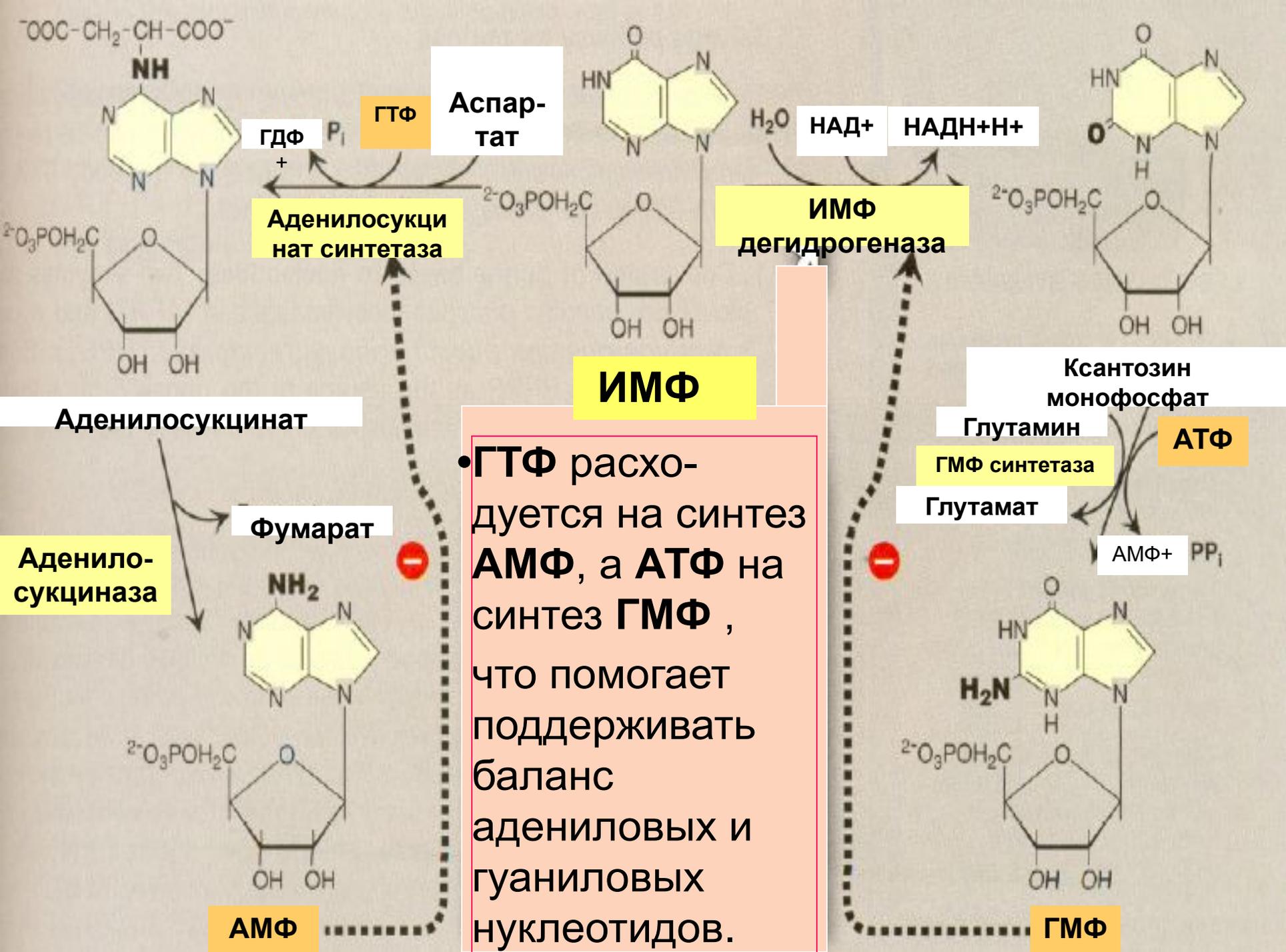


β -аминоизобутират



Сукцинил-КоА

Пиримидины могут сберегаться «запасным путем» с помощью фермента **пиримидин фосфорибозил трансферазы.**



Пурины могут использоваться для повторного синтеза нуклеотидов по «запасным путям», но не более 10-20% общего фонда.

