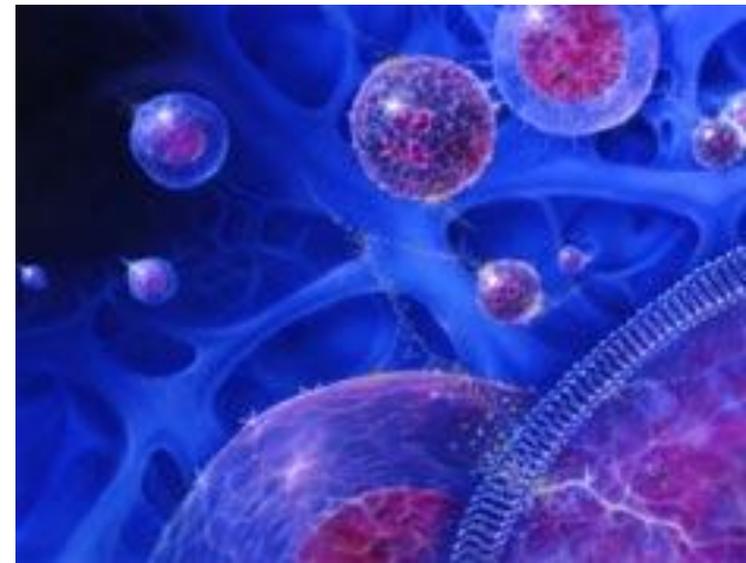


# ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ



- Нуклеопротеины – сложные белки, простетической группой которых являются нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК).
- Их функция – хранение и передача генетической информации, участие в синтезе белковой молекулы.

# Продукты, богатые нуклеопротеинами

- мясо
- печень
- икра
- яйца
- горох
- фасоль
- крупы
- кофе
- шоколад



# Переваривание нуклеопротеинов

- В желудке под влиянием HCl отщепляются белки (протамины и гистоны), которые денатурируют → переваривание белков.
- В 12-перстной кишке ДНК-азы и РНК-азы поджелудочной железы расщепляют нуклеиновые кислоты на олигонуклеотиды.
- В тонком кишечнике: фосфодиэстеразы завершают расщепление до мононуклеотидов,
- фосфатазы отщепляют фосфорную кислоту от нуклеотидов,
- а нуклеозидазы расщепляют нуклеозиды на азотистое основание и пентозу
- Всасываться могут нуклеозиды, азотистые основания, пентозы, соли фосфорной кислоты.

# Переваривание нуклеопротеинов в ЖКТ

## Нуклеопротеины

НСИ *желудок*

нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК)

*12-перст.* ДНК-азы  
РНК-азы

Олиго-, ди-, моонуклеотиды

*Тонк.кишечн.*

фосфодиэстеразы

моонуклеотиды

*Тонк.кишечн.*

нуклеотидазы  
(фосфатазы)

нуклеозид



нуклеозидазы

*Тонк.кишечн.*

пентоза

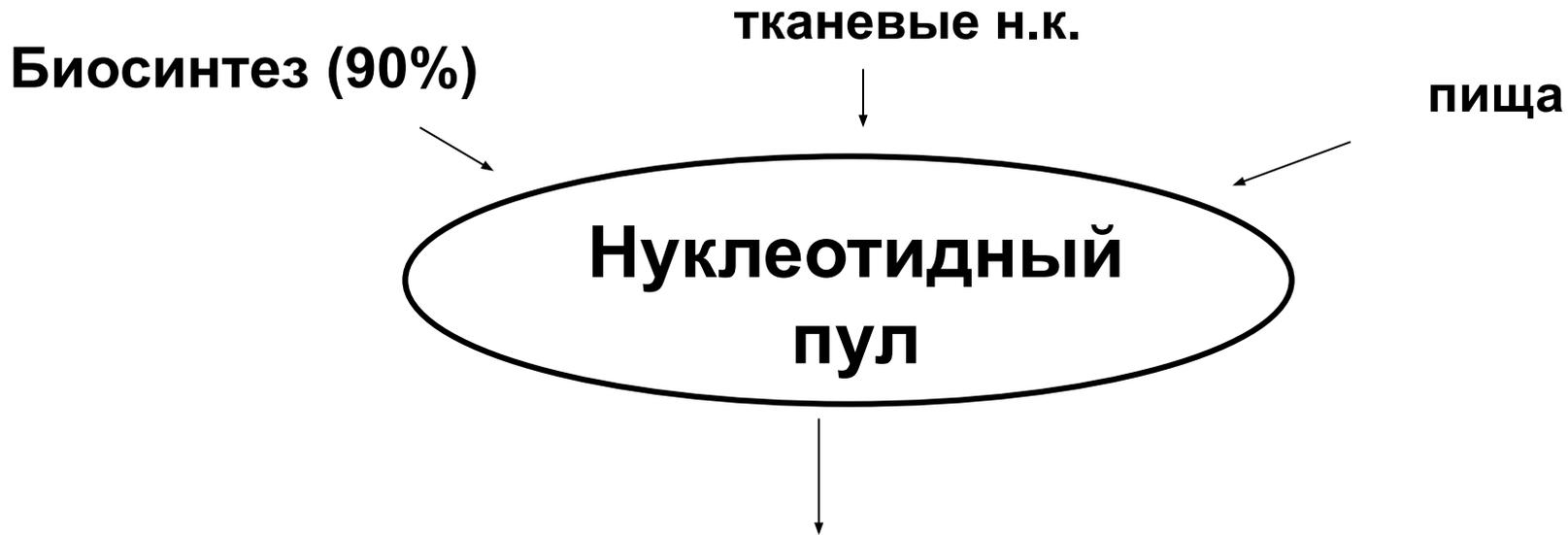
азотистое основание

Белки  
(протамины,  
гистоны)

аминокислоты

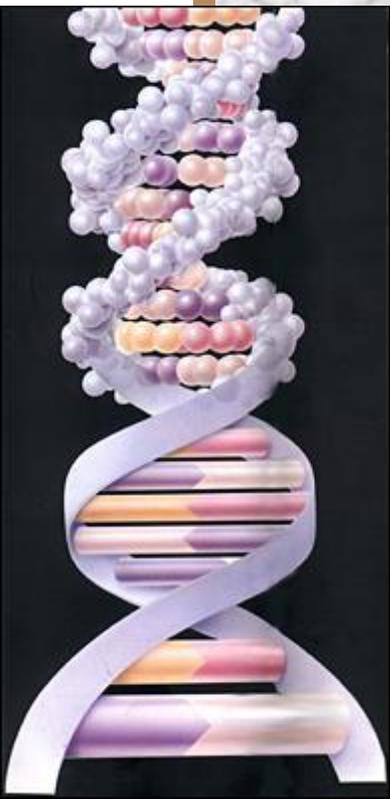
- Пищевые нуклеотиды почти полностью распадаются до конечных продуктов (вне зависимости от поступившего количества).
- Часть нуклеозидов может быть использована в биосинтезе НК.
- Гуанин не используется для синтетических целей, другие азотистые основания могут быть использованы.

# Нуклеотидный пул клетки



- Синтез нуклеиновых кислот,
- Коферментов (ФАФС, НАД, ФАД, ФМН и др.),
- Макроэргов (АТФ, ГТФ и др.),
- Циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ),
- Распад до конечных продуктов.

# Синтез пуриновых нуклеотидов



## **2 пути синтеза:**

### **1. Синтез *de novo***

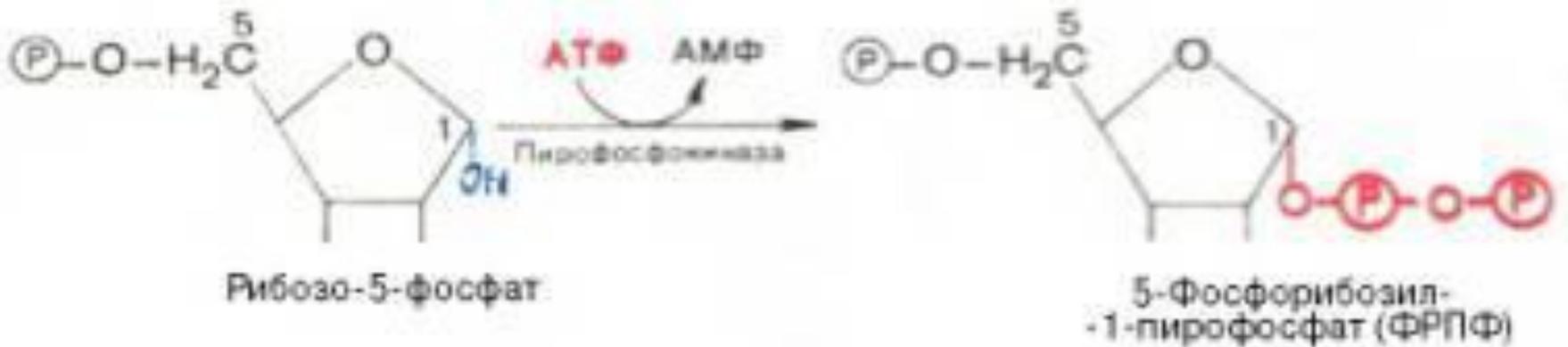
образование адениловой и гуаниловой кислот из низкомолекулярных предшественников, продуктов обмена углеводов и белков.

### **2. Реутилизация пуриновых оснований**

Повторное использование свободных пуриновых оснований для синтеза пуриновых нуклеотидов .

# Синтез *de novo*

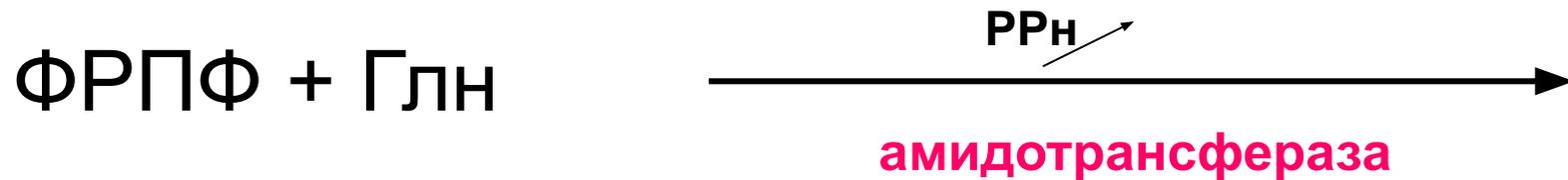
Рибозо-5-фосфат + АТФ  $\longrightarrow$  Фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ)



Сборка пуринового ядра идет **на ФРПФ** с участием доноров С- и N- (аминокислот, CO<sub>2</sub>, витаминов)

# Источники пуринового ядра

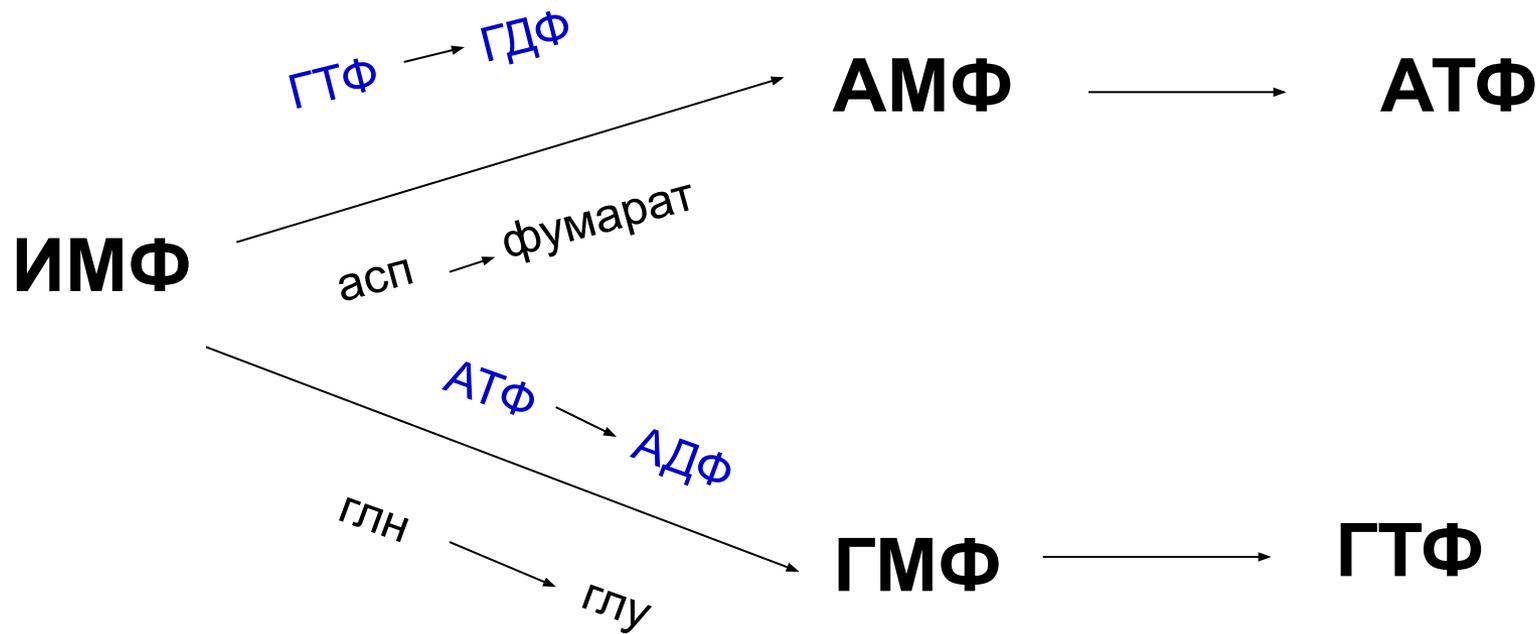




Фосфорибозиламин + Глу

- далее цепь реакций, формируется пуриновое ядро и появляется нуклеотид-предшественник - **ИНОЗИНОВАЯ КИСЛОТА**.
- Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов по принципу обратной связи. Накопление нуклеотидов ингибирует первый фермент синтеза пуринов – амидотрансферазу.

- Процесс идет с затратой энергии
- **ИМФ** - предшественник АМФ и ГМФ
- Требуется:
  - на синтез ИМФ – 6 молекул АТФ,
  - на синтез АМФ – 7 молекул АТФ,
  - на синтез ГМФ – 8 молекул АТФ

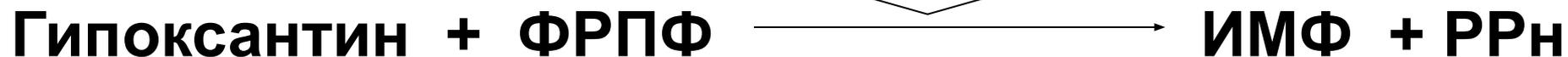
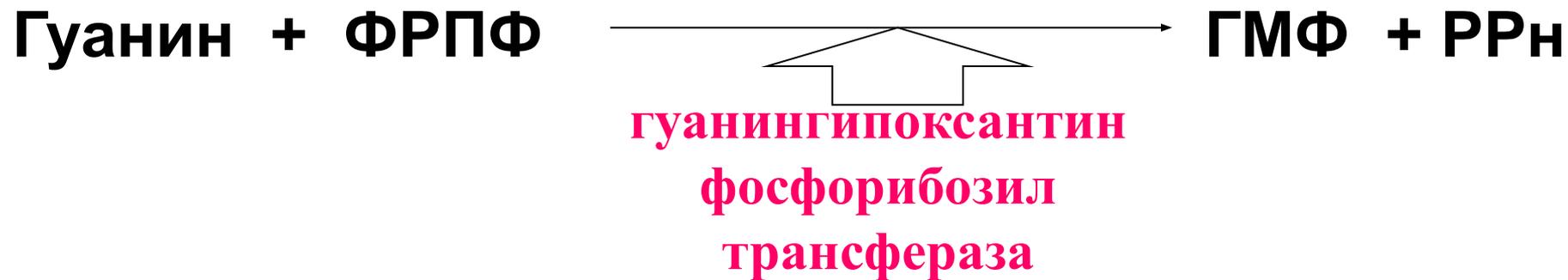


*нуклеозидмонофосфат- и нуклеозиддифосфаткиназы*

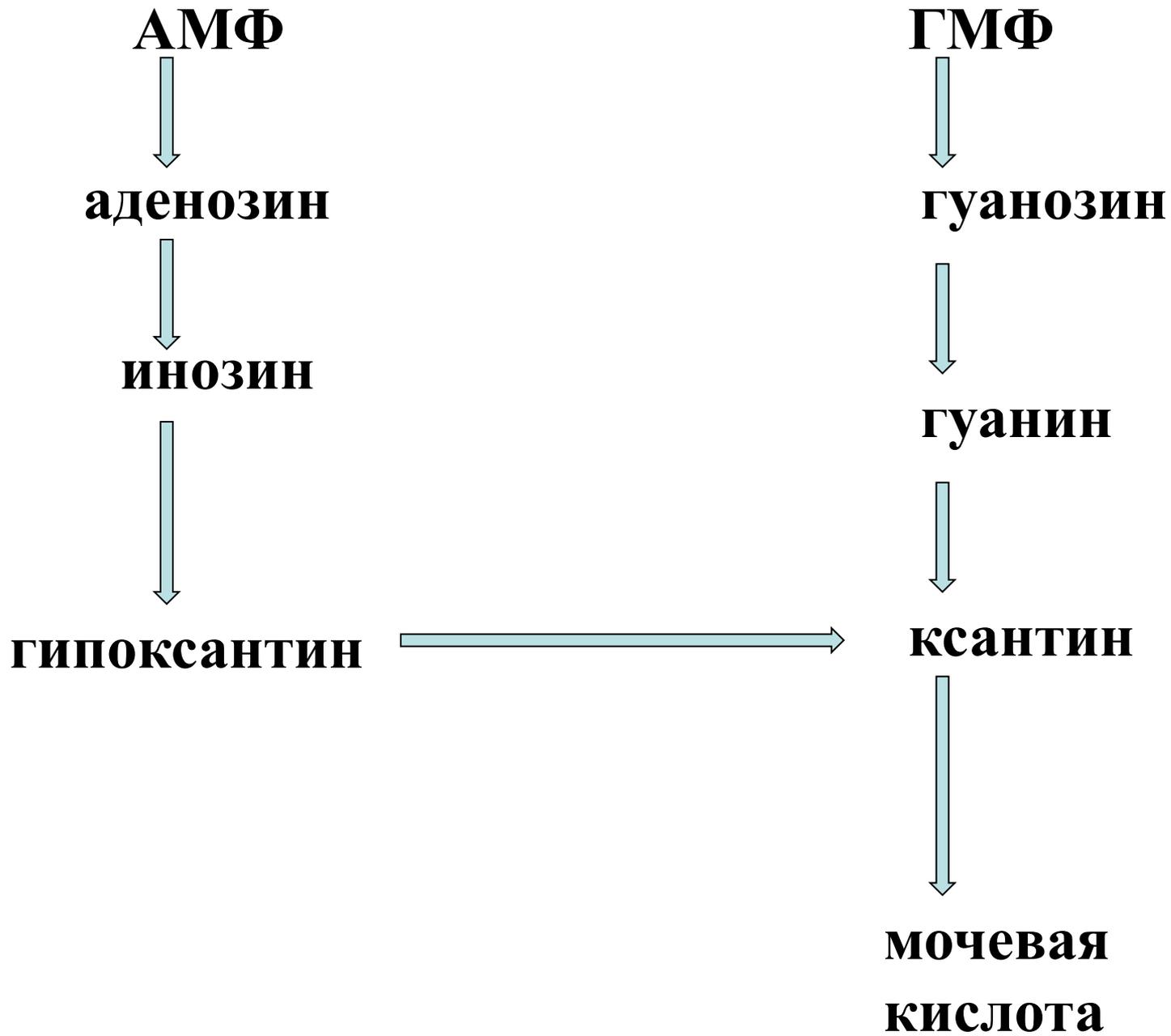


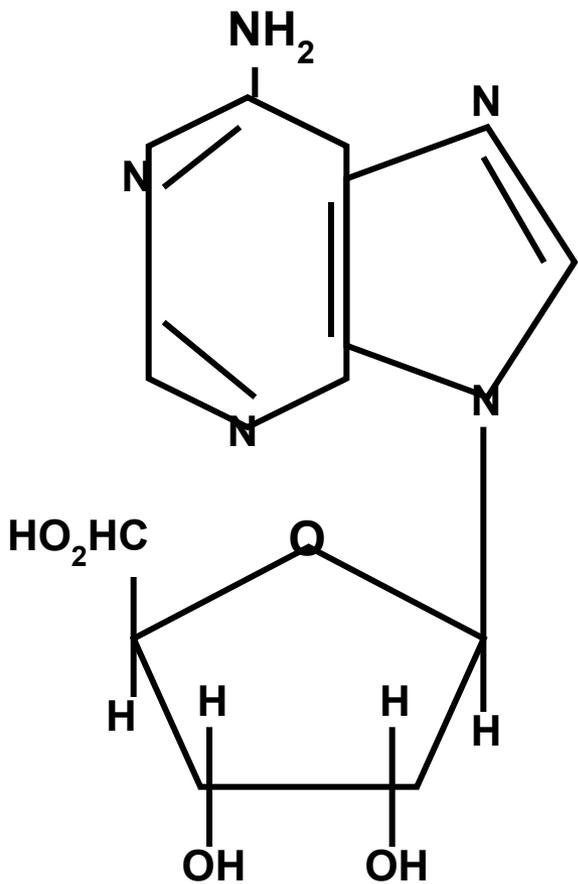
# Путь реутилизации

- Это использование для синтеза пуриновых нуклеотидов **ГОТОВЫХ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ**, не подвергшихся дальнейшему распаду.
- Процесс простой и энергетически менее затратный



# **Распад пуриновых нуклеотидов**

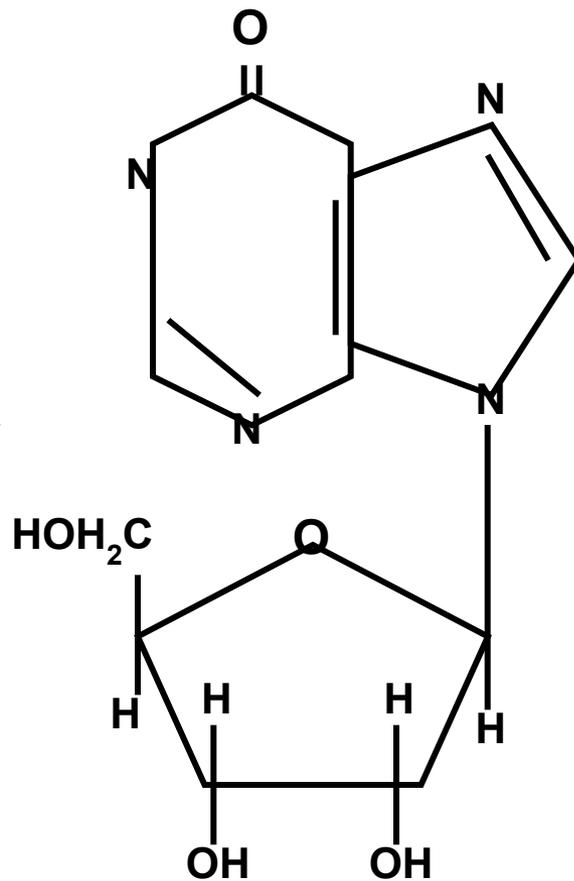




**аденозин**



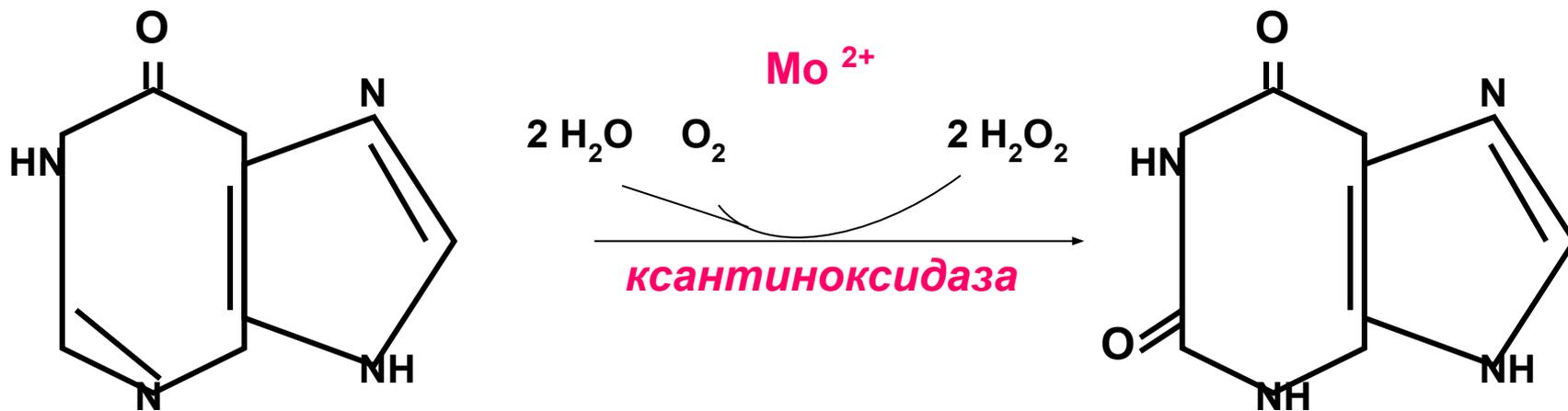
*аденозин  
дезаминаза*



**ИНОЗИН**

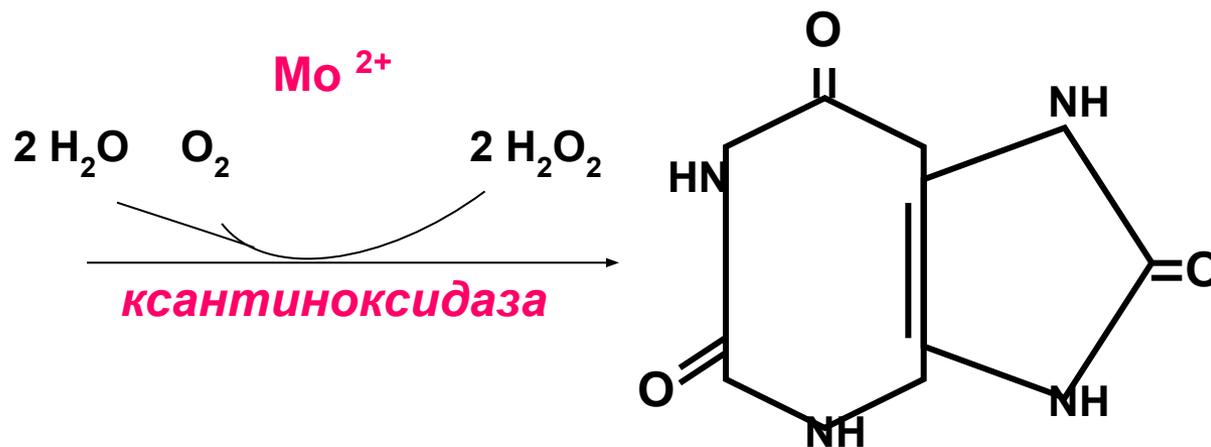


*нуклеозид  
фосфорилаза*

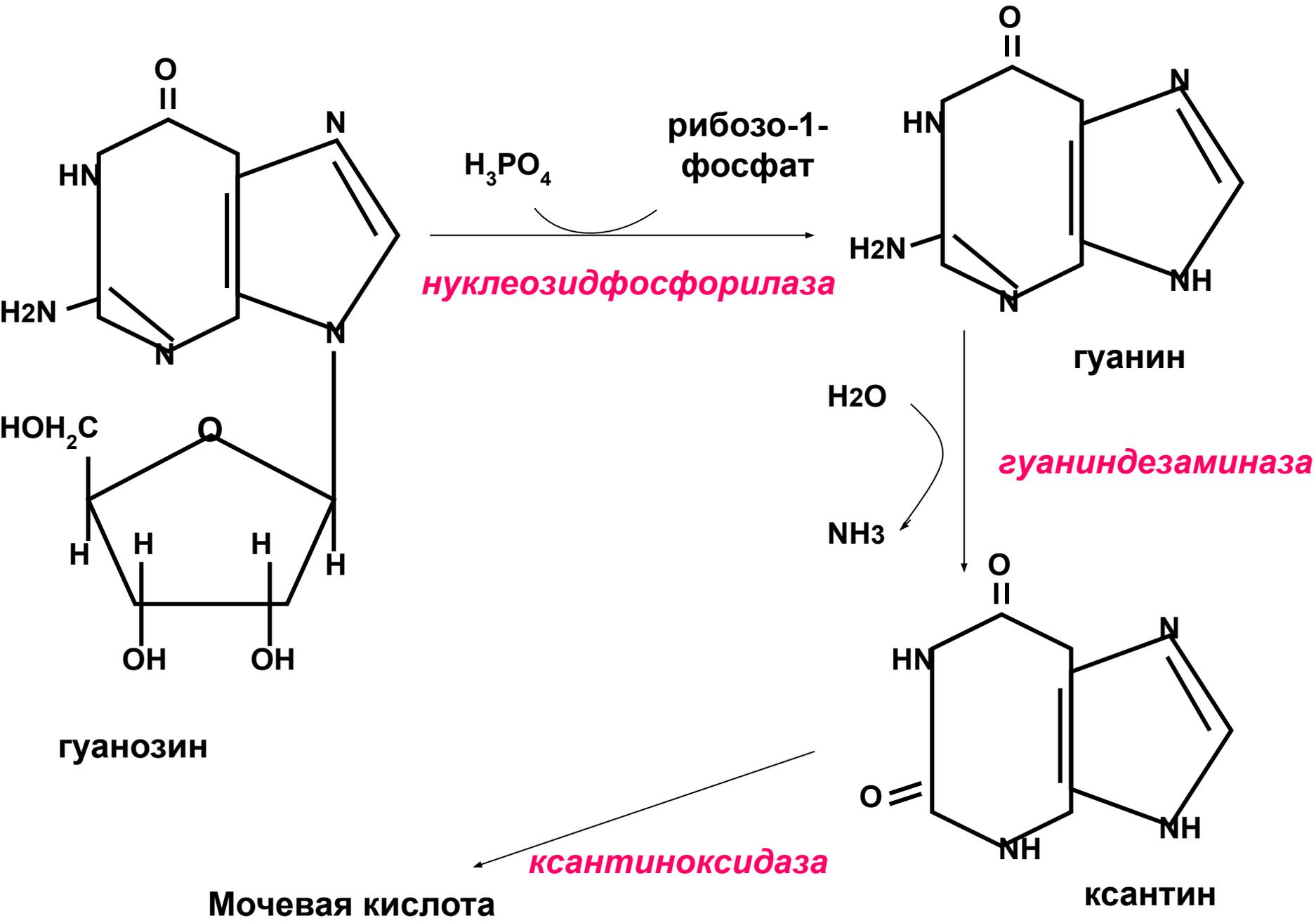


ГИПОКСАНТИН

КСАНТИН



МОЧЕВАЯ КИСЛОТА



- Мочевая кислота – труднорастворимое соединение (60 мг на 1 литр воды)
- Урат натрия в 17 раз более растворим.
- При рН менее 5,75 – мочевая кислота, более – урат натрия.
  
- Из эндогенных нуклеозидов  $\approx 500$  мг/сут, из поступающих с пищей  $\approx 200$  мг/сут.
- Мочевая кислота из тканей: 75% выделяется мочой, остальное с калом.
- В сутки с мочой выделяется  $\approx 0,7$  г.
- Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови 210 – 420 мкмоль/л (мужчины)

# Гиперурикемия — увеличение содержания

мочевой кислоты в сыворотке крови

## *Первичная при:*

- подагре
- синдроме Леша-Нихана

## *Вторичная при:*

- почечной недостаточности
- сахарном диабете
- алкоголизме
- усиленном катаболизме нуклеиновых кислот (метастазирование опухолей, голодание, повреждение тканей, гемоглобинопатии и т.д.)

# Синдром Леша-Нихана

- Отсутствует фермент **гуанингипоксантинфосфорибозилтрансфераза**, не образуются ГМФ и ИМФ
- Гуанин и гипоксантин повторно не используются и распадаются до мочевой кислоты
- Клиника: умственная отсталость, спастические центральные парезы, приступы агрессии со склонностью к членовредительству.
- Болеют мальчики (наследование с X-хромосомой).

# Подагра

Распространенное заболевание – до 1,7% населения. Мужчины болеют в 20 раз чаще.

Этиология:

- Нарушение синтеза ферментов утилизации пуринов
- Активация синтеза пуринов
- Избыточное поступление пуринов с пищей
- Усиленный распад НК в тканях (хронический воспалительный процесс, пожилой возраст)
- Недостаточность выделения уратов почками

- Тофусы («узелки») - отложения кристаллов уратов в тканях, суставах, сухожилиях, хрящах ...
- Острый подагрический артрит (боли в суставах)
- Деформация суставов
- Нефрит или мочекаменная болезнь (у 15 – 20% больных)
- Встречается эндемическая подагра (Армения), где почвы богаты молибденом



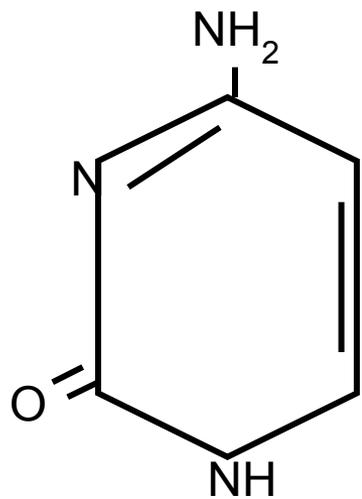
# Лечение подагры

- Ограничение потребления пищи с большим количеством нуклеиновых кислот.
- Увеличение экскреции уратов с мочой (при рН мочи более 7 → 1,5 – 2,0 г/л;  
(способствуют салицилаты, малина).

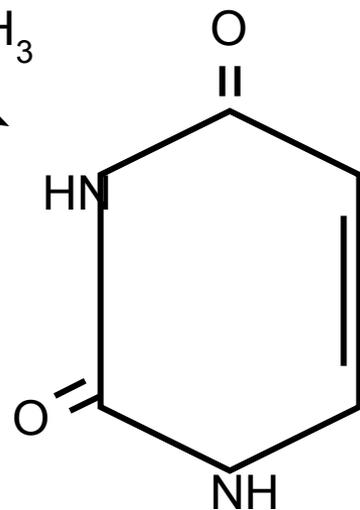
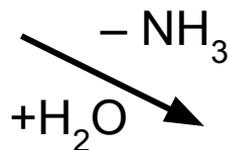


- **Аллопуринол** – (структурный аналог гипоксантина) - конкурентно ингибирует ксантиноксидазу и останавливает распад пуринов на стадии образования гипоксантина, растворимость которого в 10 раз выше мочевой кислоты

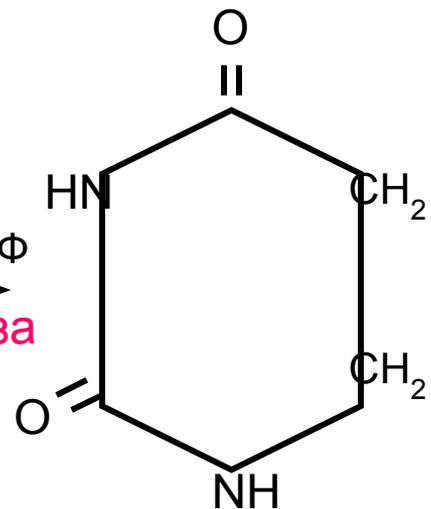
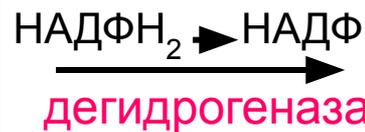
# **Распад пиримидиновых нуклеотидов**



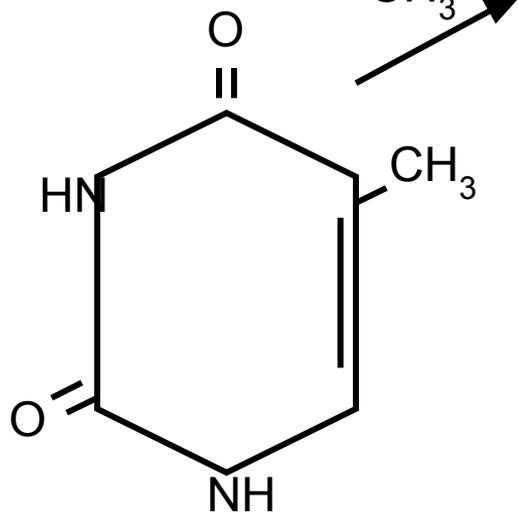
**ЦИТОЗИН**



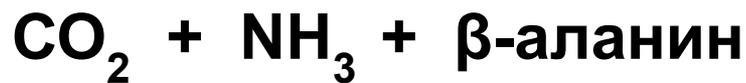
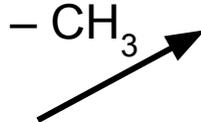
**урацил**

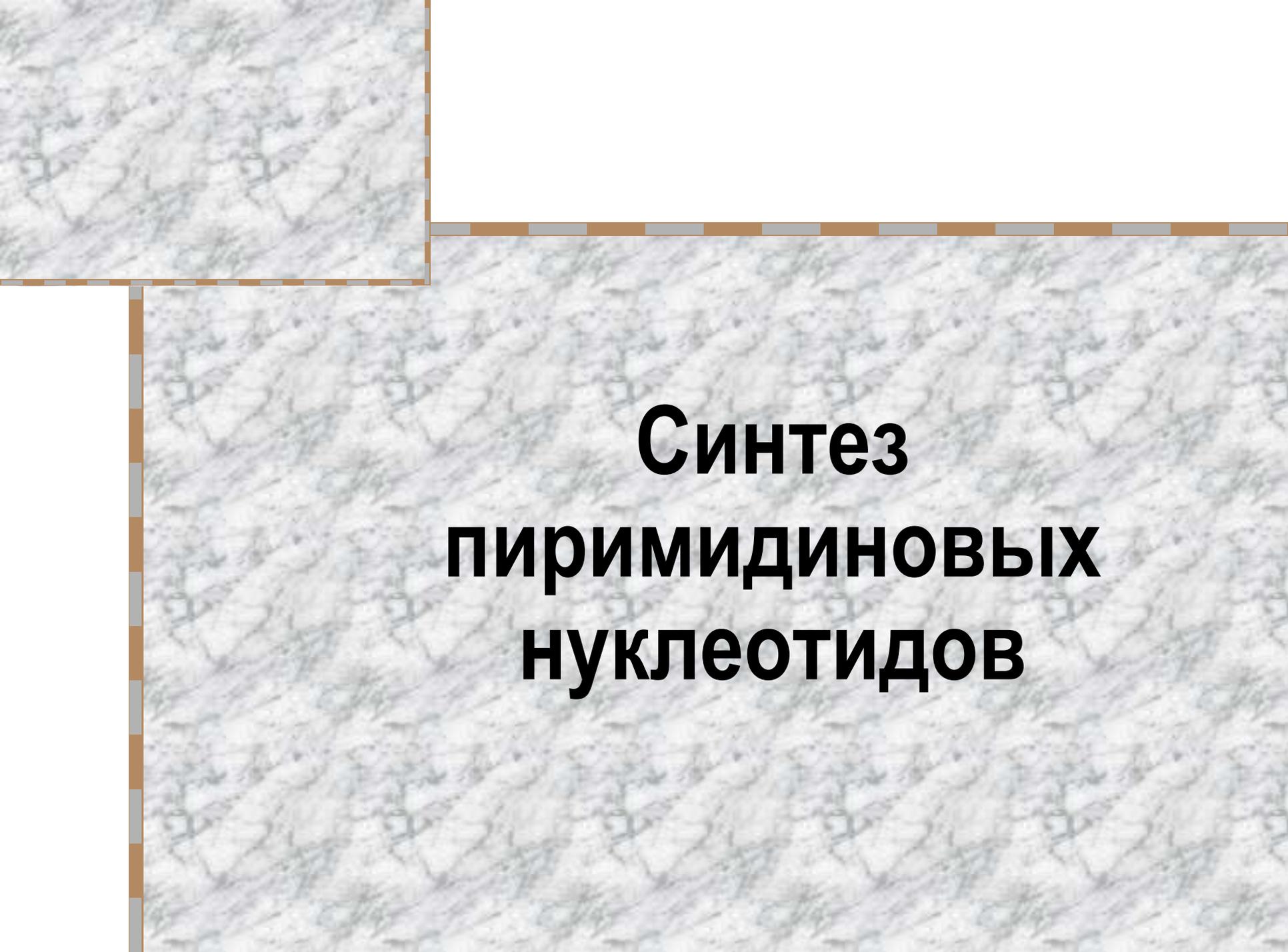


**Дегидроурацил**



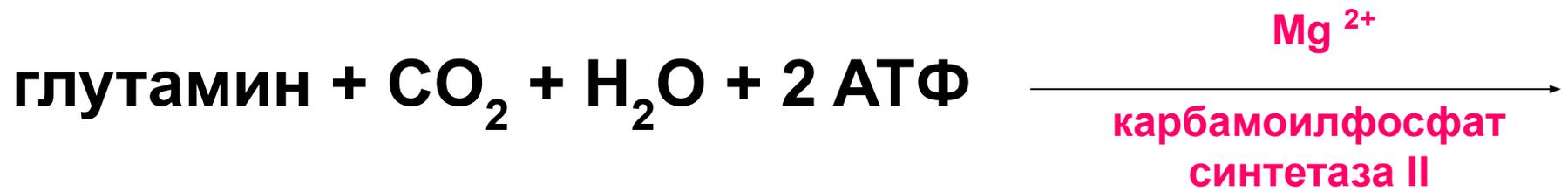
**ТИМИН**

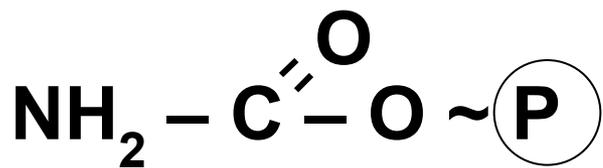


The background features a light-colored marbled pattern with grey and white swirls. A decorative border is present, consisting of a solid brown line at the top and a vertical line on the left side that alternates between brown and grey segments.

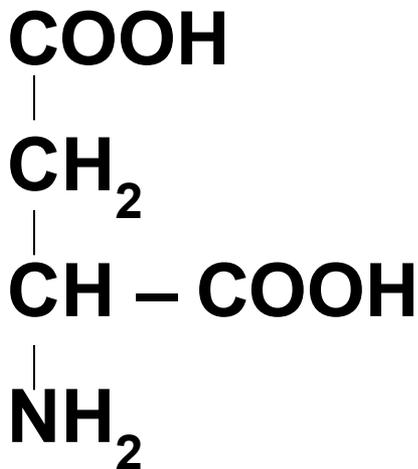
# **Синтез пиримидиновых нуклеотидов**

- Биосинтез **УМФ** – общего предшественника всех пиримидиновых нуклеотидов включает 6 реакций.
- Первая реакция сходна с первой реакцией синтеза мочевины, но отличается тем, что:
  - Реакцию катализирует **карбамоилфосфатсинтетаза II**
  - **КФС II** содержится в цитоплазме практически всех клеток организма (**КФС I** только в митохондриях печени → орнитинный цикл)
  - С участием глутамина (а не аммиака)



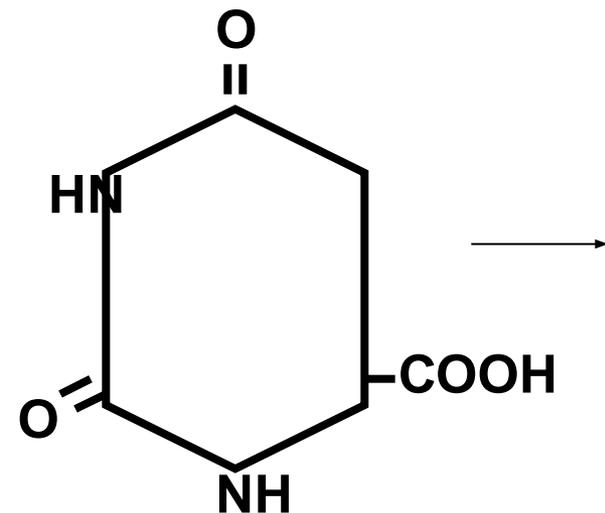
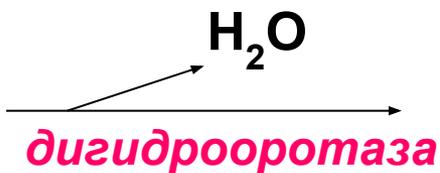
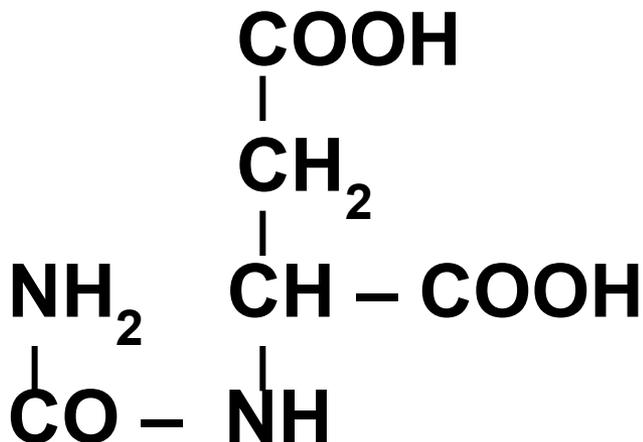


+



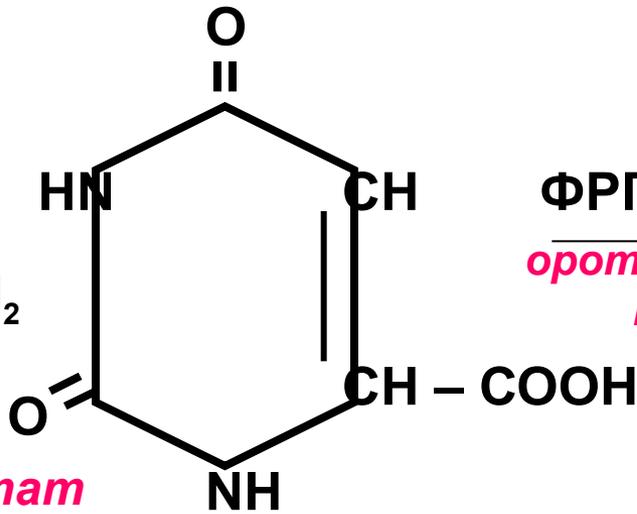
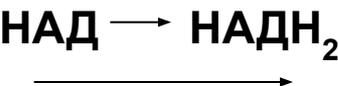
карбамоилфосфат

аспартат



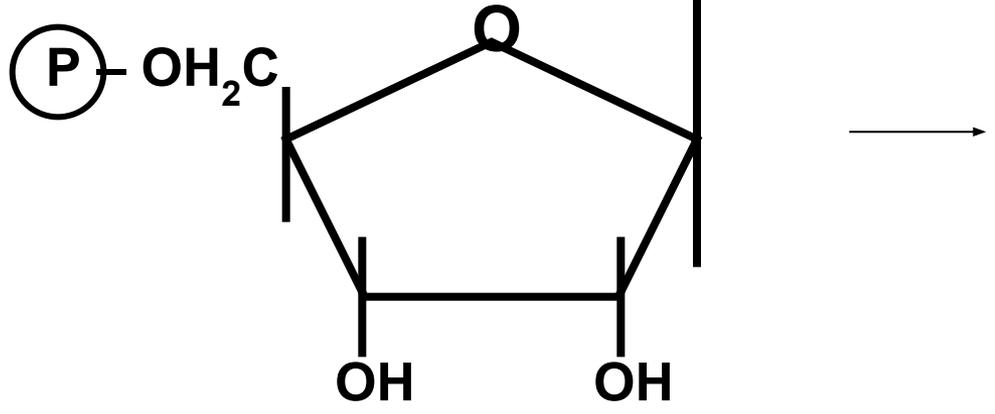
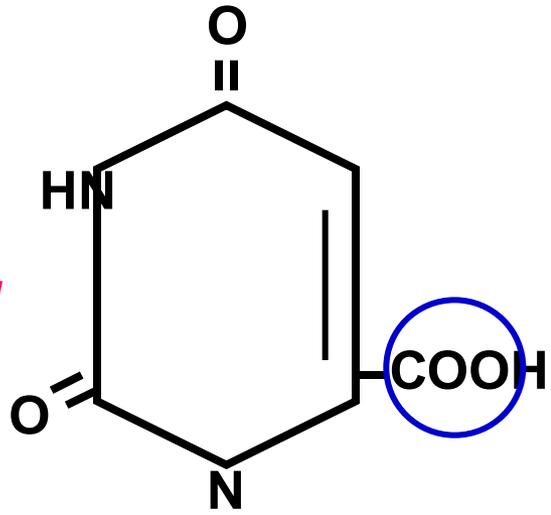
карбамоиласпартат

дигидрооротат

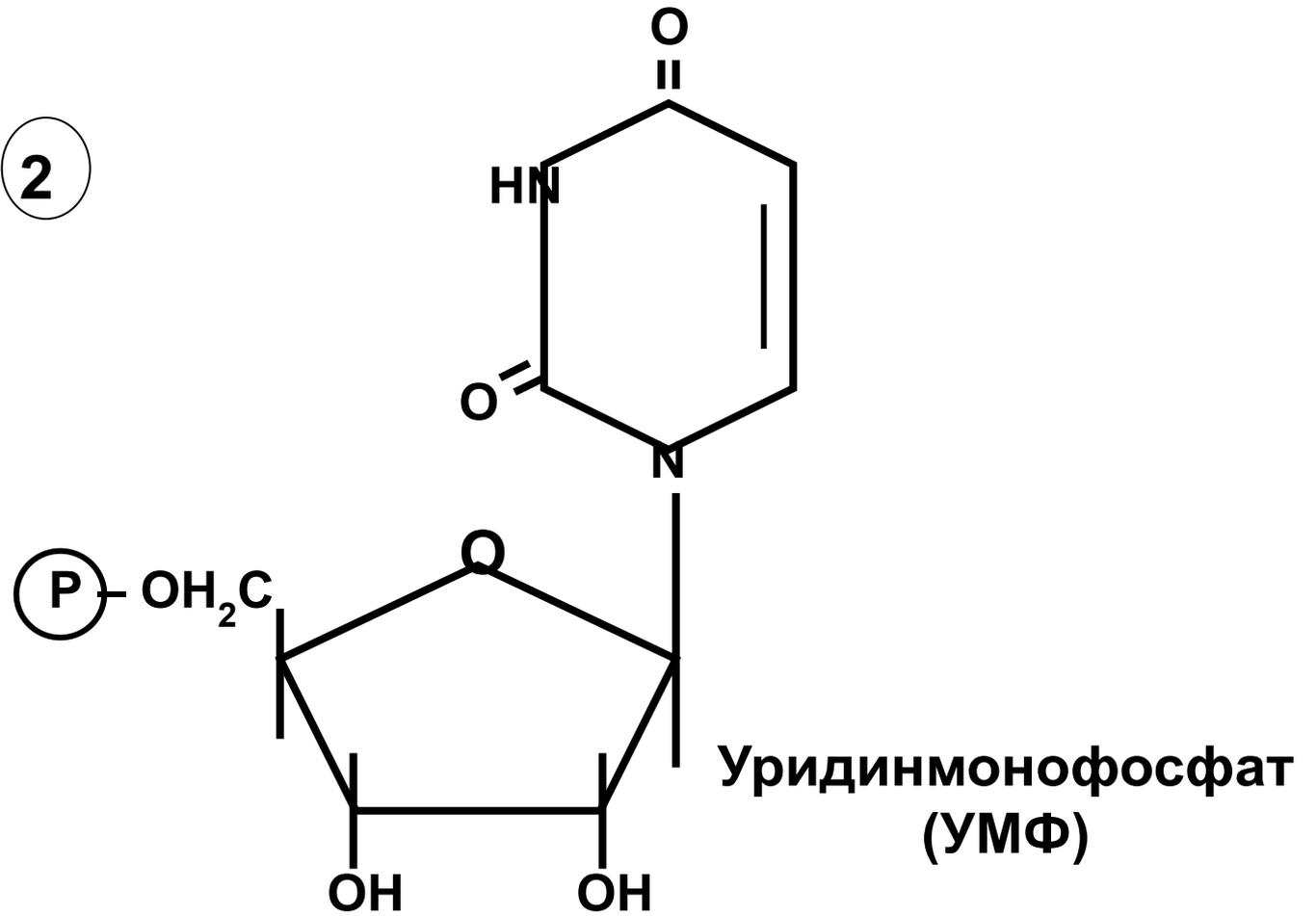
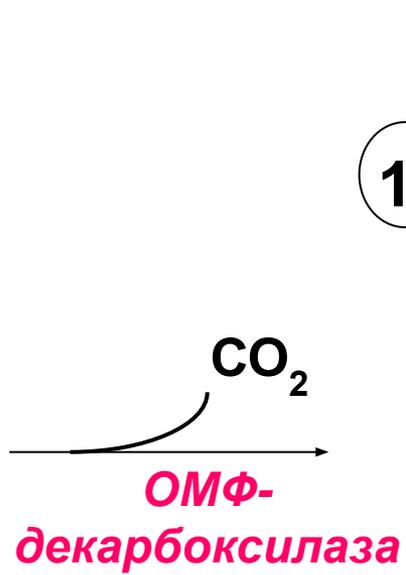


$\text{ФРПФ} \rightarrow \text{PPH}$   
оротатфосфорибозил  
трансфераза

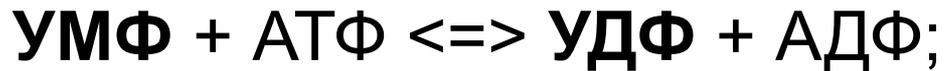
1



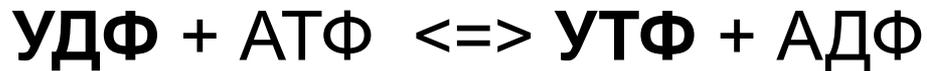
Оротоидинмонофосфат (ОМФ)



*нуклеозидмонофосфаткиназа*



*нуклеозиддифосфаткиназа*



# Оротовая ацидурия

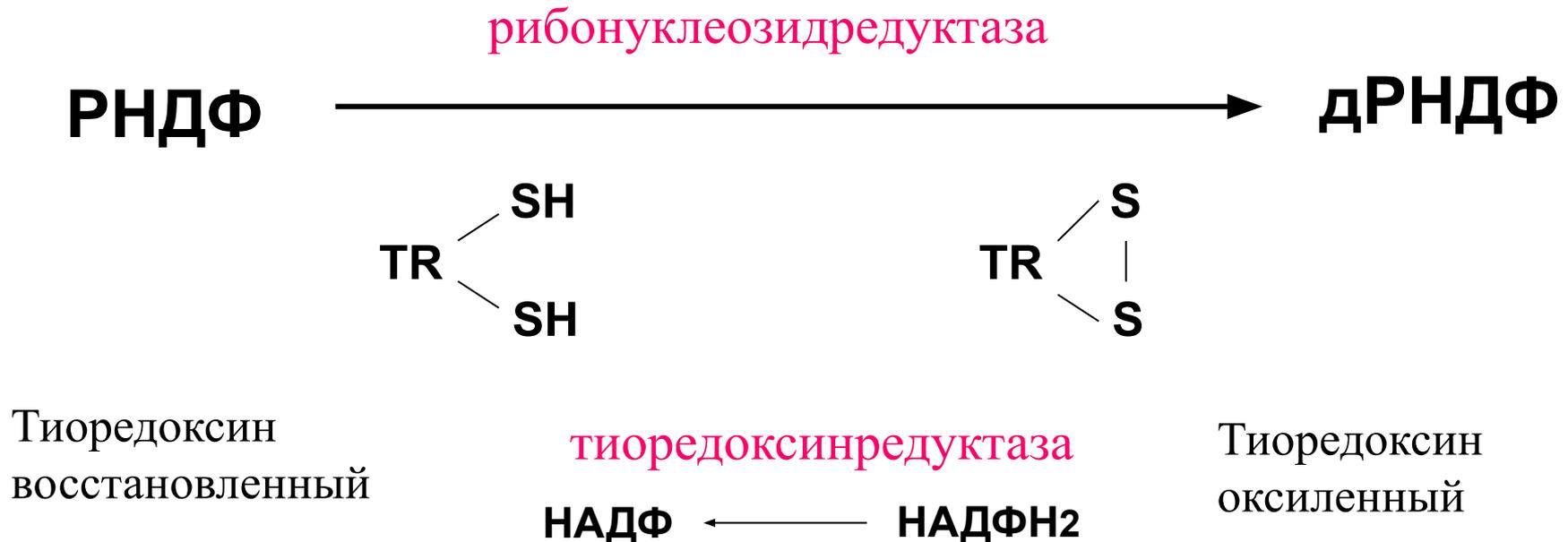
(«Оранжевая кристаллоурия»)

- Наследственная патология недостаточной активности ферментов:
  - оротатфосфорибозилтрансферазы и ОМФ-декарбоксилазы (**оротовая ацидурия I типа**).  
Накапливается оротовая кислота
  - ОМФдекарбоксилазы (**оротовая ацидурия II типа**). Накапливается ОМФ и меньше оротовой кислоты

- дети отстают в развитии
- **Мегалобластная анемия** - нарушена скорость деления клеток эритроцитарного ряда
- **Мочекаменная болезнь** (выделение оротовой кислоты с мочой)
- нарушается работа ЖКТ, сердечно-сосудистой и иммунной системы
- Лечение – пероральный прием уридина всю жизнь

# Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

- Происходит на уровне рибонуклеотиддифосфатов (РНДФ) с участием тиоредоксиновой системы.
- Образуются дезоксирибонуклетиддифосфаты (дРНДФ) в процессе восстановления рибозы в дезоксирибозу.



дЦДФ

дЦТФ

дГДФ

дГТФ

дАДФ

дАТФ

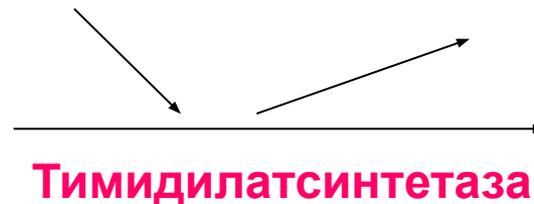


## Биосинтез тимидиловых нуклеотидов

Метилентетрагидрофолат

Дигидрофолат

дУДФ → дУМФ



дТМФ

дТМФ



дТДФ



дТТФ

# Ингибиторы синтеза нуклеотидов

- синтетические аналоги азотистых оснований, нуклеозидов, нуклеотидов, фолиевой кислоты - группа лекарственных препаратов в онкологии.

Цитотоксический эффект –

- конкурентное ингибирование ферментов синтеза нуклеиновых кислот
- или искажение структуры ДНК при встраивании аналога.

5-фторурацил, 5-фтордезоксифуридин (ингибирование тимидилатсинтетазы)

Аминоптерин, метотрексат (ингибирование дигидрофолатредуктазы)

- 6-тиогуанин, 6-меркаптопурин (гидроксильные группы заменены на тиольные в 6 положении)
- Азатиоприн (*in vivo* в 6-меркаптопурин) – подавляет реакцию иммунологического отторжения при трансплантации органов.
- 6-азауридин, азацитидин, 8-азагуанин (содержат дополнительный атом азота).
- Цитарабин (вместо рибозы – арабиноза) – при лечении рака и вирусных инфекций.
- 5-йод-дезоксиуридин – эффективен при местном лечении герпесного кератита.

**СПАСИБО  
ЗА  
ВНИМАНИЕ!**

