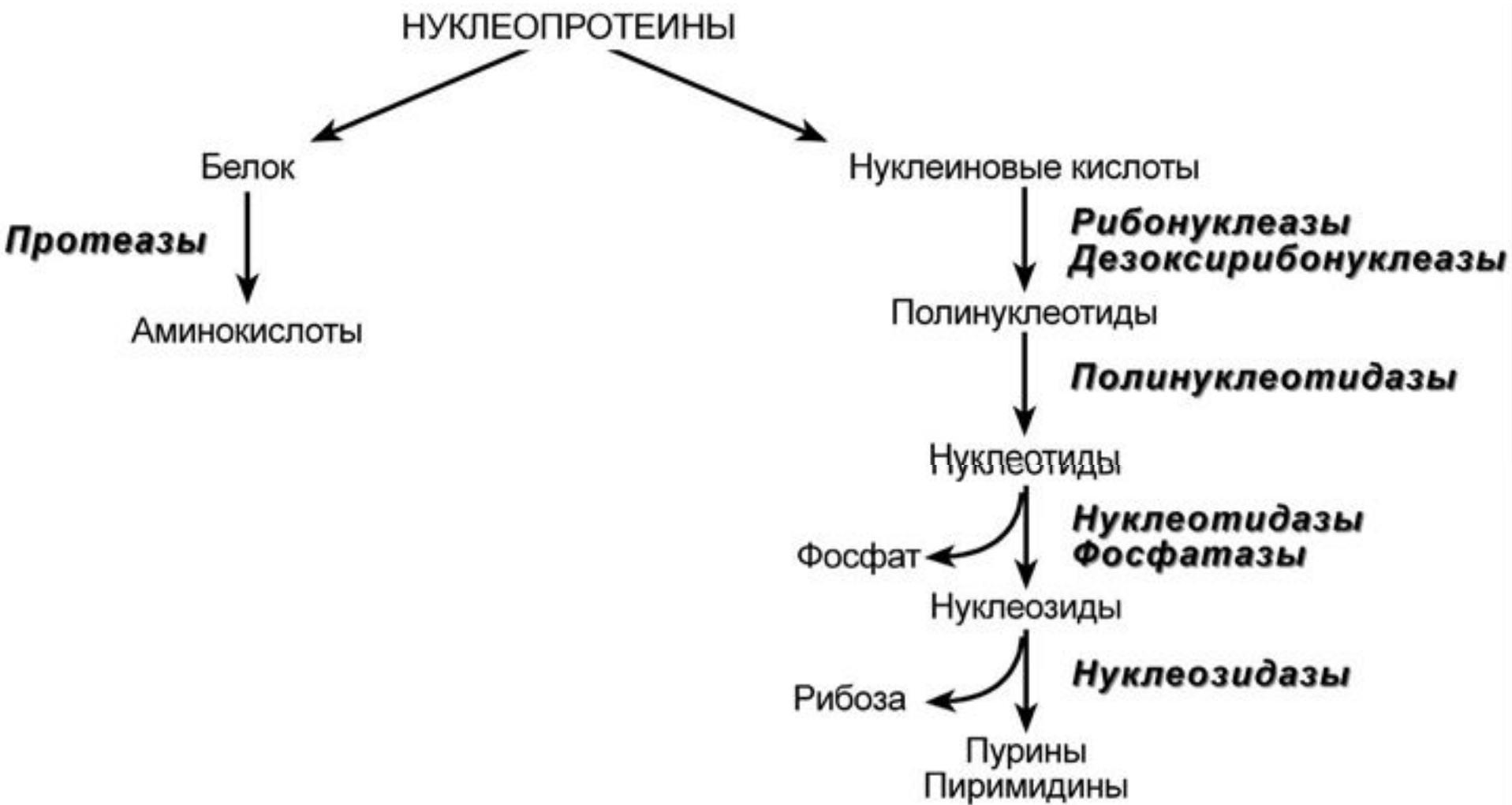


СТРОЕНИЕ И ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ

ВНЕШНИЙ ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ

Нуклеотиды поступают в организм с пищей, главным образом, в составе **нуклеопротеинов**. После воздействия протеолитических ферментов желудка и кишечника из них освобождаются нуклеиновые кислоты и белковая часть. Белки перевариваются обычным порядком, нуклеиновые кислоты с помощью дополнительных ферментов. Панкреатический сок содержит **рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, гидролизующие нуклеиновые кислоты до полинуклеотидов.**



Реакции расщепления нуклеиновых кислот в желудочно-кишечном тракте

После действия панкреатических нуклеаз **полинуклеотидазы (или фосфодиэстеразы)** кишечника гидролизуют нуклеиновые кислоты до мононуклеотидов. Далее, под действием **нуклеотидаз и фосфатаз** происходит гидролиз нуклеотидов до нуклеозидов, которые либо всасываются, либо под действием **нуклеозидаз слизистой кишечника** деградируют до пуриновых и пиримидиновых оснований.

В просвете кишечника пуриновые основания могут подвергаться окислению до мочевой кислоты, которая всасывается и затем выделяется с мочой. Большая часть тех пуринов, что всосались, в энтероцитах также превращается в мочевую кислоту, при этом не происходит их включения во вновь образующиеся молекулы нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

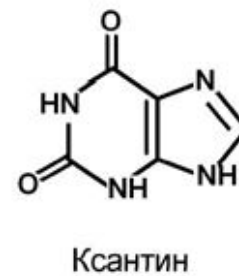
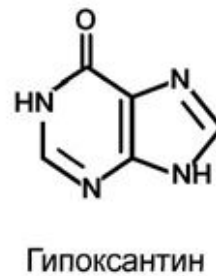
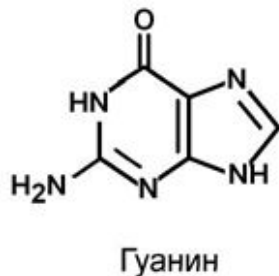
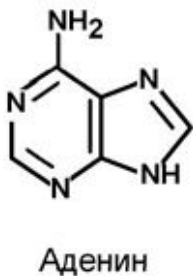
Как и пурины, свободные пиримидины в основном катаболизируют и выделяются без их использования в организме.

Таким образом, нуклеиновые кислоты пищи не поступают из кишечника в кровоток и не выступают в роли поставщика непосредственных предшественников ДНК и РНК клеток организма. И хотя млекопитающие потребляют значительные количества нуклеиновых кислот и нуклеотидов, их жизнедеятельность не зависит от всасывания этих веществ или соответствующих продуктов распада.

ПУРИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ

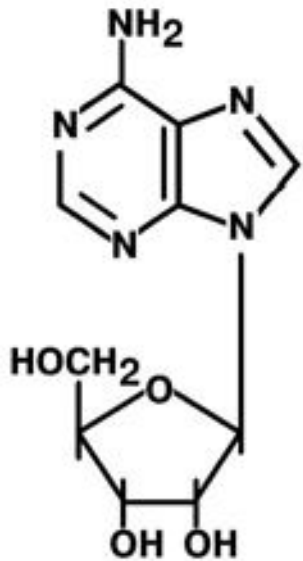
СТРОЕНИЕ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

К пуриновым азотистым основаниям относят **аденин и гуанин**. **Гипоксантин, ксантин и мочевая кислота** являются конечными продуктами обмена пуринов в организме человека и большинства млекопитающих и птиц.

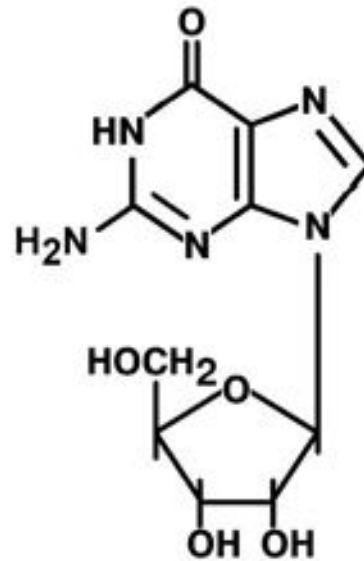


Строение основных представителей пуринов

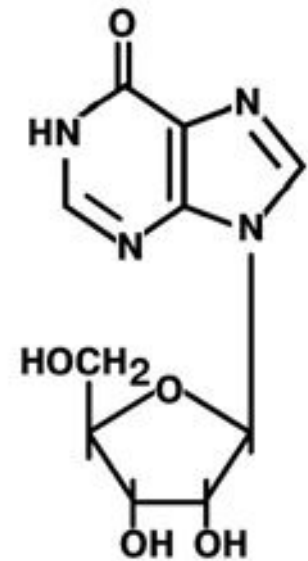
На основе азотистых оснований синтезируются нуклеозиды, представляющие собой комбинацию азотистого основания и рибозы (или дезоксирибозы).



Аденозин



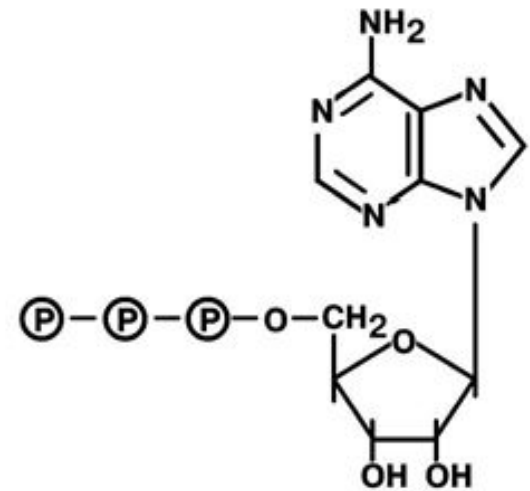
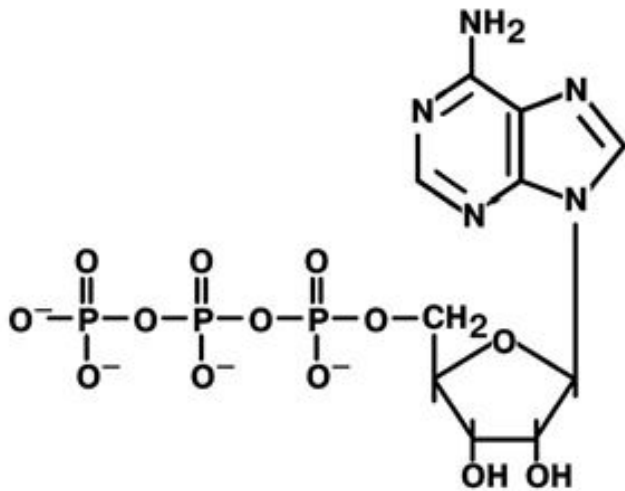
Гуанозин



Инозин

Строение основных представителей пуриновых нуклеозидов

Присоединением одного, двух или трех остатков фосфорной кислоты к нуклеозиду достигается образование соответственно нуклеозид(моно-, ди-, три)фосфатов.



Строение пуриновых нуклеотидов на примере аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Показаны два варианта написания структуры.

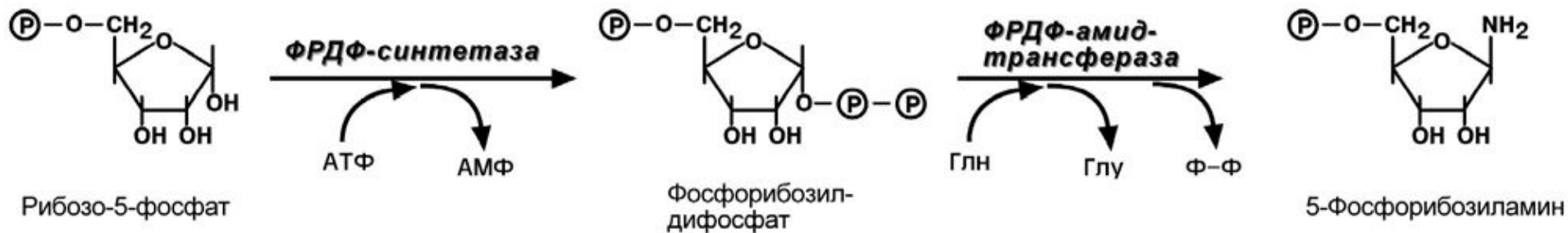
СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

Синтез пуриновых оснований происходит во всех клетках организма, главным образом в печени. Исключение составляют эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты. Условно все реакции синтеза можно разделить на 4 этапа:

1. Синтез 5'-фосфорибозиламина.

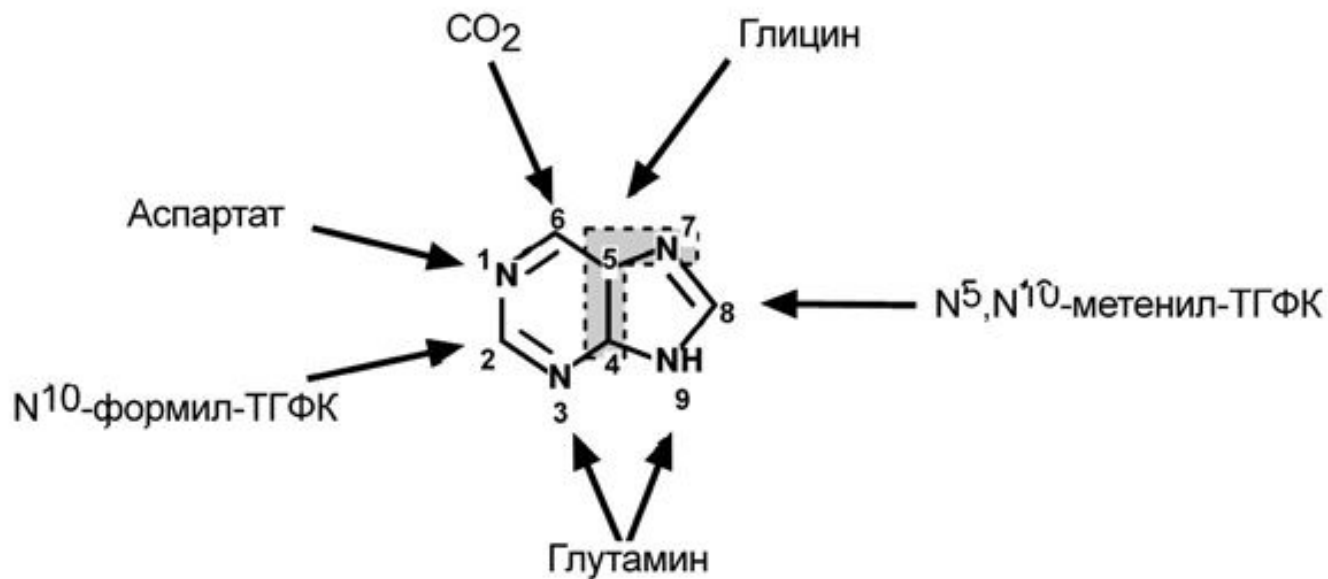
Рибозо-5-фосфат является тем якорем, на основе которого синтезируется сложный пуриновый цикл. Первая реакция синтеза пуринов заключается в активации углерода в первом положении рибозо-5-фосфата, это достигается синтезом 5-фосфорибозил-1-дифосфата (ФРДФ).

Вторая реакция – это перенос NH₂-группы глутамина на активированный атом С1 рибозо-5-фосфата с образованием 5-фосфорибозиламина. Указанная NH₂-группа фосфорибозиламина уже принадлежит будущему пуриновому кольцу и ее азот будет атомом номер 9.



Синтез 5-фосфорибозиламина

2. Синтез инозинмонофосфата (ИМФ). 5-фосфорибозиламин вовлекается в девять реакций, и в результате образуется первый пуриновый нуклеотид – **инозинмонофосфорная кислота (ИМФ)**. В этих реакциях источниками атомов пуринового кольца являются глицин, аспартат, еще одна молекула глутамина, углекислый газ и производные ТГФК. В целом на синтез пуринового кольца затрачивается энергия 6 молекул АТФ.

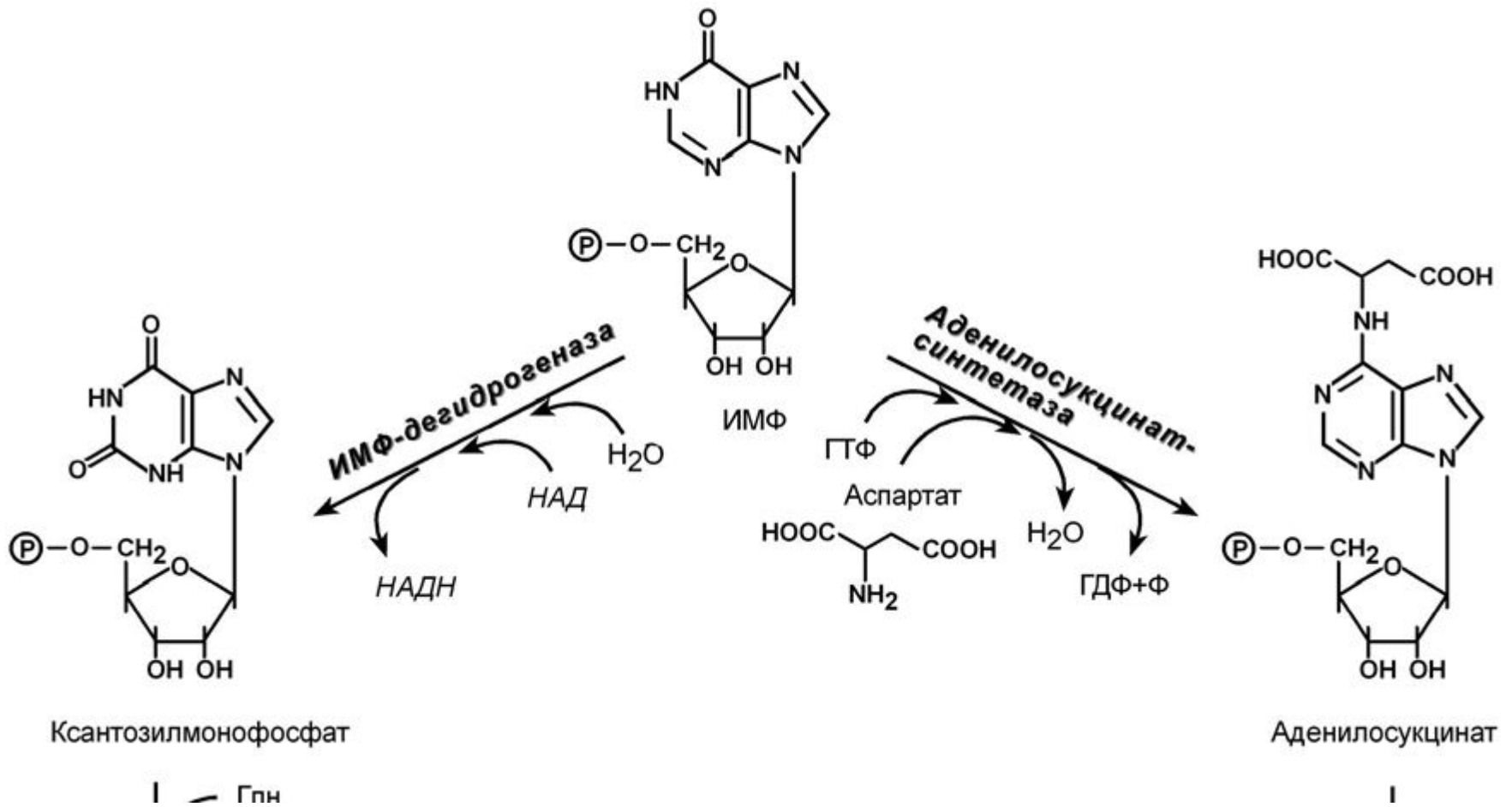


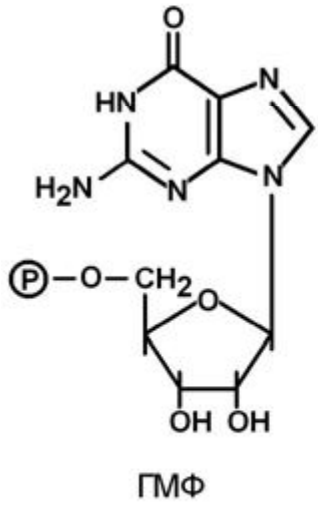
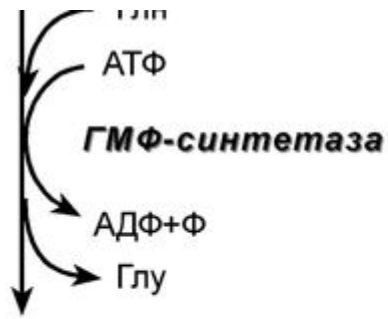
Источники атомов пуринового кольца

3. Синтез аденозинмонофосфата (АМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ).

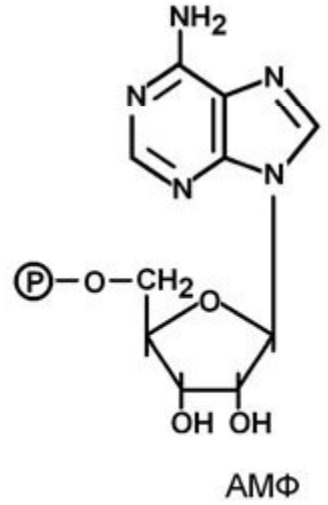
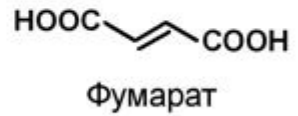
ГМФ образуется в двух реакциях – сначала он окисляется **ИМФ-дегидрогеназой** до ксантозилмонофосфата, источником кислорода является вода, акцептором водорода – НАД. После этого работает **ГМФ-синтетаза**, она использует универсальный клеточный донор NH₂-групп – глутамин, источником энергии для реакции служит АТФ.

АМФ также образуется в двух реакциях, но в качестве донора NH₂-группы выступает аспарагиновая кислота. В первой, **аденилосукцинат-синтетазной**, реакции на присоединение аспартата используется энергия распада ГТФ, во второй реакции **аденилосукцинатлиаза** производит удаление части аспарагиновой кислоты в виде фумарата.





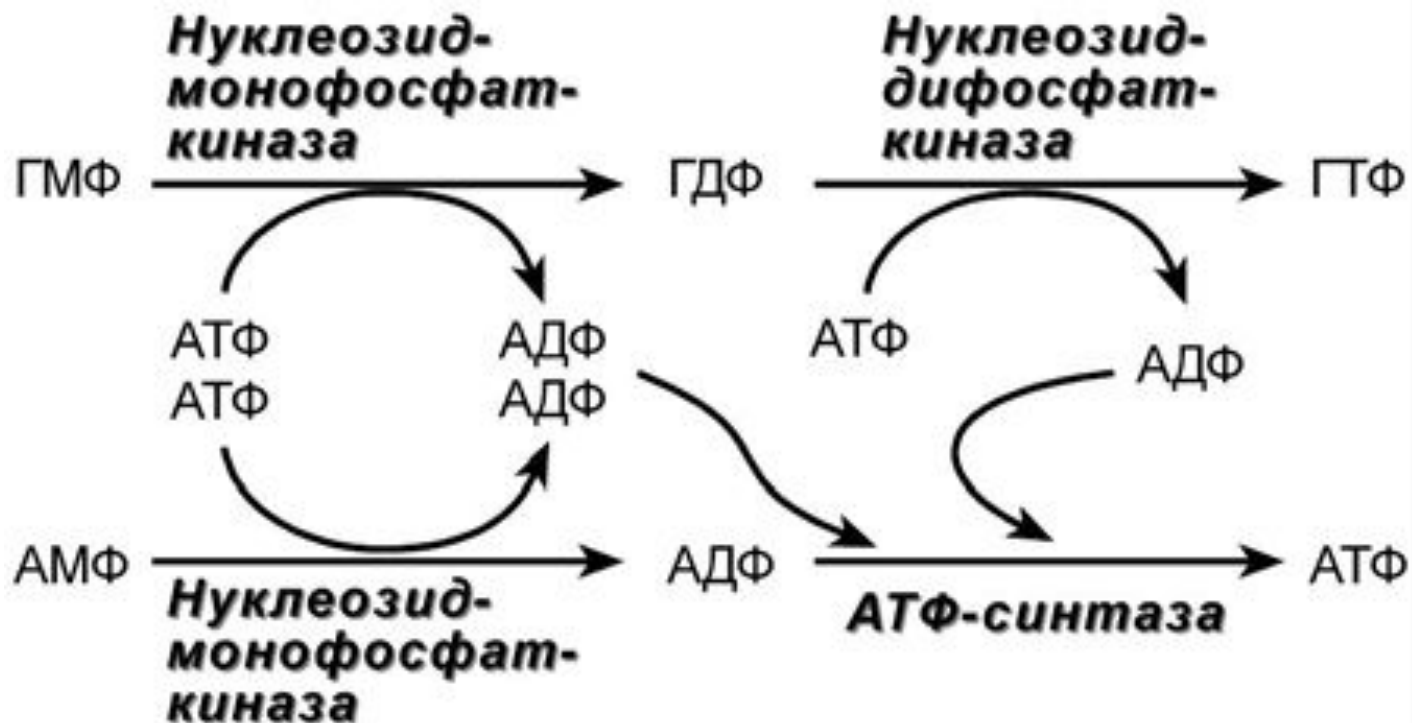
Аденилосукцинат-лиаза



Превращение ИМФ в ГМФ и АМФ

4. Образование нуклеозидтрифосфатов АТФ и ГТФ.

Синтез ГТФ осуществляется в 2 стадии посредством переноса макроэргических фосфатных групп от АТФ.



Фосфорилирование нуклеозидмонофосфатов и нуклеозиддифосфатов.

Синтез АТФ происходит несколько иначе. АДФ из АМФ образуется также за счет макроэргических связей АТФ. Для синтеза же АТФ из АДФ в митохондриях есть фермент **АТФ-синтаза, образующий АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования.**

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Внутриклеточная регуляция

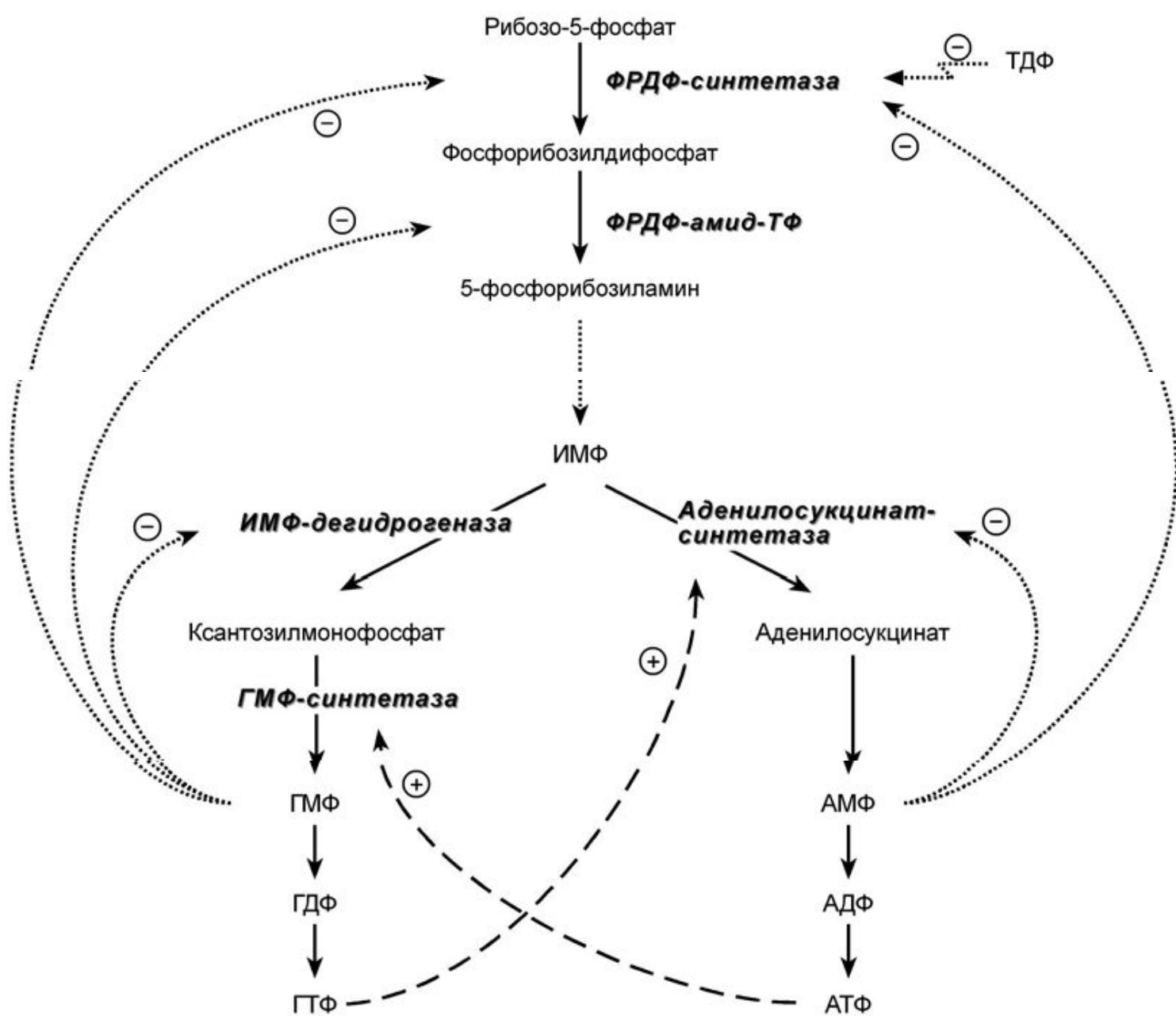
Регуляция синтеза пуринов происходит по механизму **обратной отрицательной связи**, т.е. продукт реакции (или совокупности реакций) ингибирует начальные этапы процесса. Для синтеза пуринов такими ингибиторами являются АМФ и ГМФ. ГМФ блокирует первые две реакции синтеза ИМФ, а также ИМФ-дегидрогеназную реакцию. АМФ блокирует первую реакцию синтеза ИМФ и аденилосукцинатсинтезазную реакцию.

Кроме этого, имеется **положительная перекрестная регуляция со стороны АТФ и ГТФ**, а именно – как участник реакций каждый из них оказывает стимулирующее влияние на синтез другого нуклеотида. Это заключается в том, что АТФ, принимая участие в ГМФ-синтетазной реакции, облегчает синтез ГМФ; в свою очередь, ГТФ является донором энергии для синтеза АМФ, участвуя в аденилосукцинат-синтетазной реакции.

Пиримидиновый нуклеотид тимидиндифосфат (ТДФ) также блокирует фермент **ФРДФ-синтазу**, что снижает синтез **ФРДФ**, который используется при синтезе пуринов и пиримидинов.

Лекарственная регуляция

При разработке новых противоопухолевых средств были предложены ингибиторы таких ферментов как ФРДФ-амидтрансфераза (**азосерин, diazonorleucin**), ИМФ-дегидрогеназа (**микофеноловая кислота, 6-меркаптопурин**), аденилосукцинатлиаза (**6-меркаптопурин**).

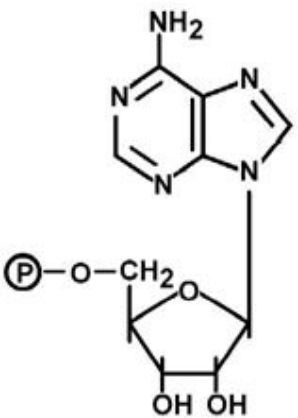


Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов

РАСПАД ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

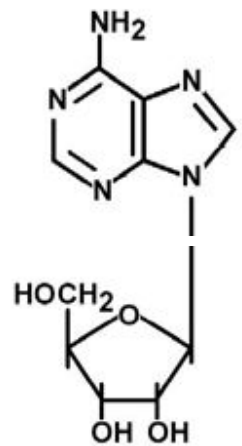
Наиболее активно катаболизм пуринов идет в печени, тонком кишечнике (пищевые пурины) и почках. Реакции распада пуринов можно условно разделить на 5 стадий:

1. Дефосфорилирование АМФ и ГМФ – фермент **5'-нуклеотидаза**.
2. Окисление С6 в аденозине с одновременным его дезаминированием – фермент **дезаминаза**. **Образуется инозин**.
3. Удаление рибозы от инозина (с образованием гипоксантина) и гуанозина (с образованием гуанина) с ее одновременным фосфорилированием – фермент **нуклеозидфосфорилаза**.
4. Окисление С2 пуринового кольца: гипоксантин при этом окисляется до ксантина (фермент **ксантиноксидаза**), гуанин дезаминируется до ксантина – фермент **дезаминаза**.
5. Окисление С8 в ксантине с образованием мочевой кислоты – фермент **ксантиноксидаза**



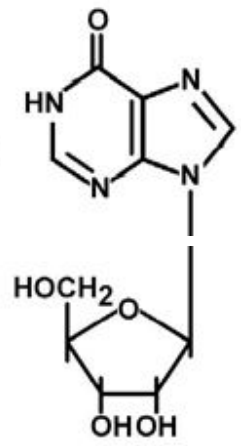
АМФ

5'-Нуклеотидаза



Аденозин

Дезаминаза

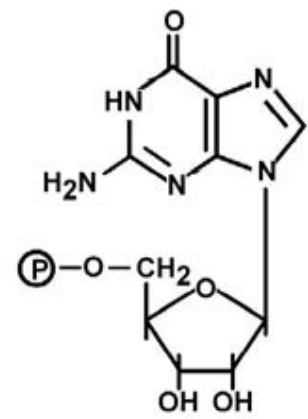


Инозин



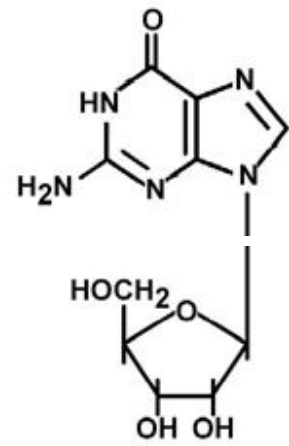
Нуклеозид-фосфорилаза

Рибозе-1-Ф



ГМФ

5'-Нуклеотидаза

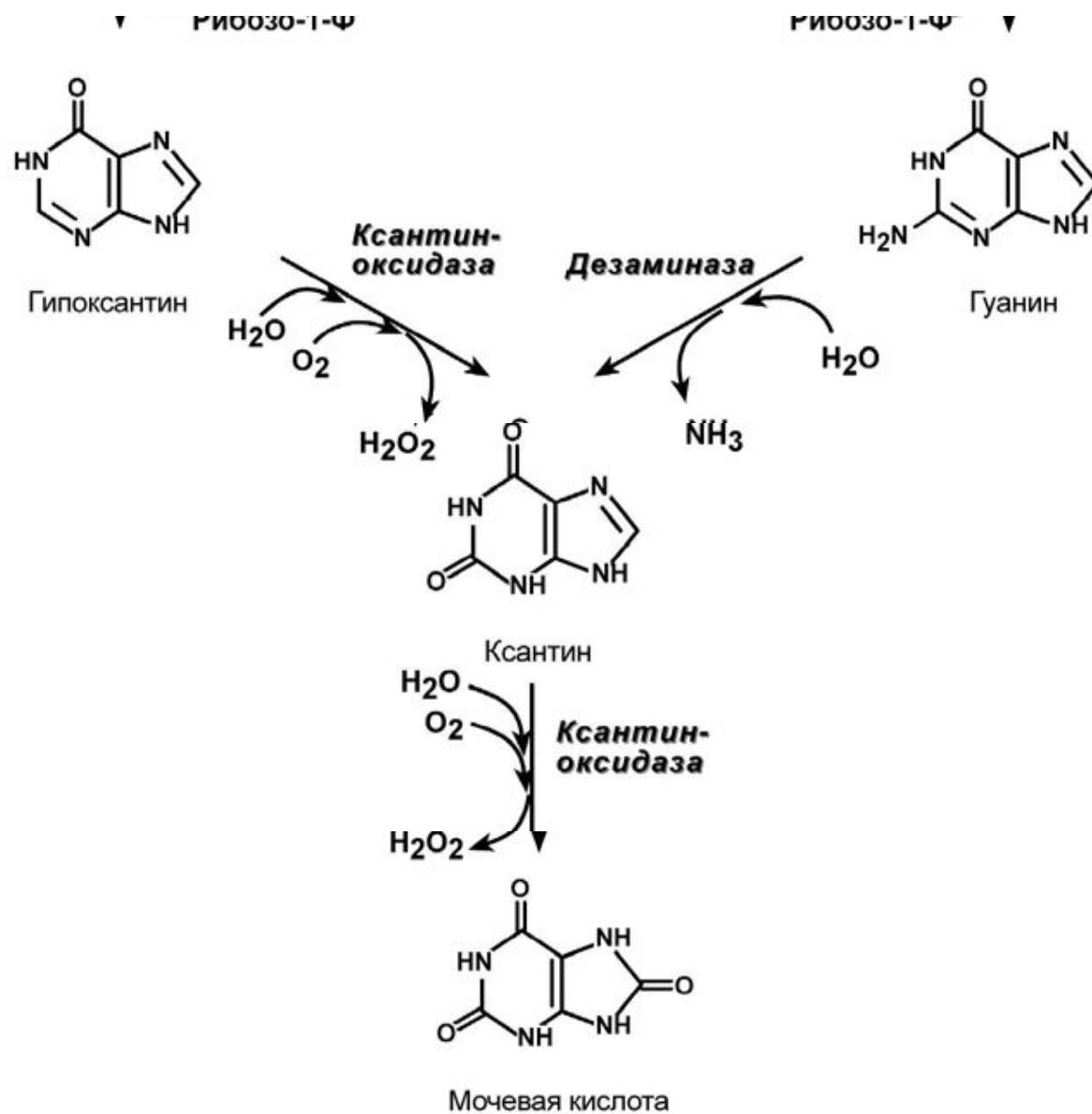


Гуанозин



Нуклеозид-фосфорилаза

Рибозе-1-Ф



Катаболизм пуриновых нуклеотидов и пуриновых оснований

Около 20% мочевой кислоты удаляется с желчью через кишечник, где она разрушается микрофлорой до CO_2 и воды. Остальная часть удаляется через почки.

РЕУТИЛИЗАЦИЯ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Реутилизация пуриновых оснований – это процесс повторного их использования. Он особенно актуален в быстрорастущих тканях (эмбриональная, регенерирующая, опухолевая), когда активно идет процесс синтеза нуклеиновых кислот и недопустима потеря их предшественников.

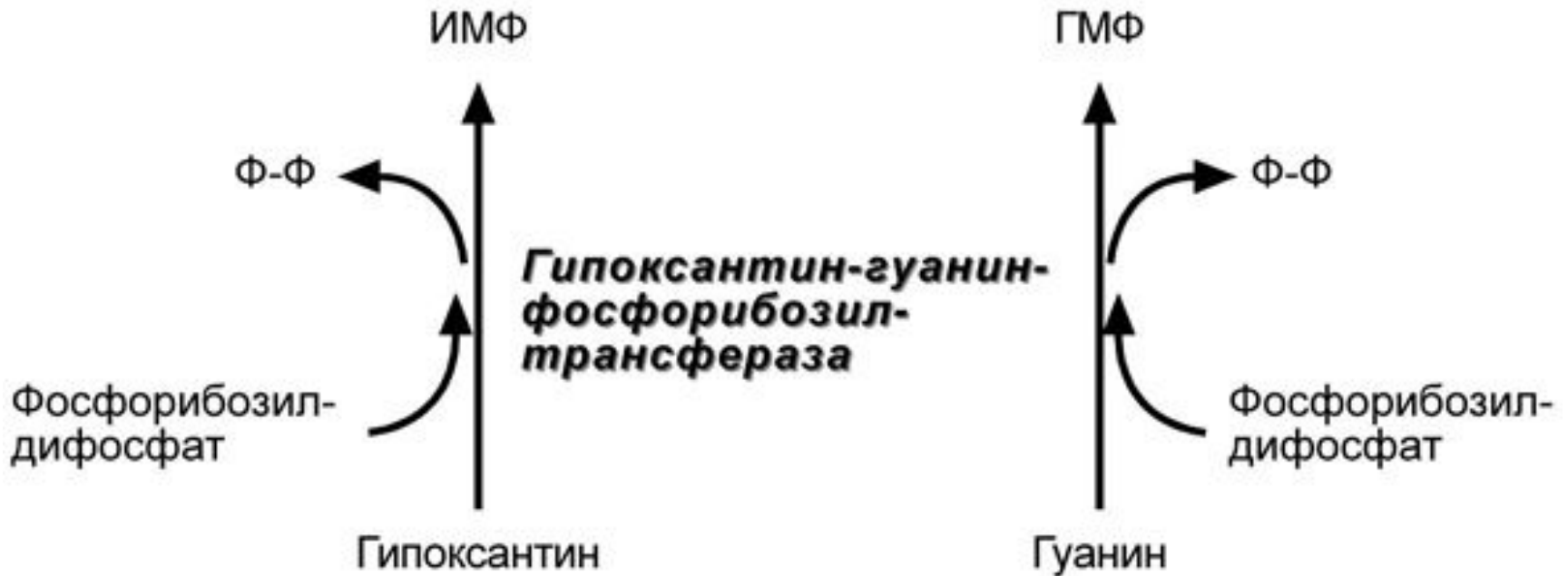


Схема реутилизации гуанина и гипоксантина

Сущность реутилизации заключается в присоединении к аденину, гуанину или гипоксантину рибозо-5-фосфата и образовании АМФ, ГМФ или ИМФ. Эту реакцию осуществляют соответствующие трансферазы. Наиболее характерным примером является реутилизация гипоксантина и гуанина под влиянием фермента **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы**. В качестве источника рибозо-5-фосфата используется фосфорибозилдифосфат.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Самым частым нарушением обмена пуринов является повышенное образование мочевой кислоты с развитием **гиперурикемии**. В зависимости от длительности и тяжести гиперурикемия проявляется:

1. **Появление тофусов** – отложение кристаллов мочевой кислоты в мелких суставах ног и рук, в сухожилиях, хрящах, коже.
2. **Нефропатии** с поражением почечных канальцев и мочекаменная болезнь.
3. **Подагра**.

ПОДАГРА

Когда гиперурикемия принимает хронический характер, говорят о развитии **подагры** (греч. *podlos* – нога, *agra* – захват, дословно – "нога в капкане"). В крови мочевая кислота находится в форме ее солей – уратов натрия. Растворимость уратов в плазме крови невелика и при превышении порога растворимости в плазме (около 0,7 ммоль/л) они кристаллизуются в периферических зонах с пониженной температурой, образуя **тофусы** (греч. ***tophus*** – **пористый камень, туф**). Накапливающиеся в межклеточном веществе ураты некоторое время фагоцитируются, но фагоциты не способны разрушить пуриновое кольцо. В результате это приводит к гибели самих фагоцитов, к выходу лизосомальных ферментов, активации свободнорадикального окисления и развитию острой воспалительной реакции – развивается **подагрический артрит**. В 50-75% случаев первым признаком заболевания является мучительная ночная боль в больших пальцах ног.

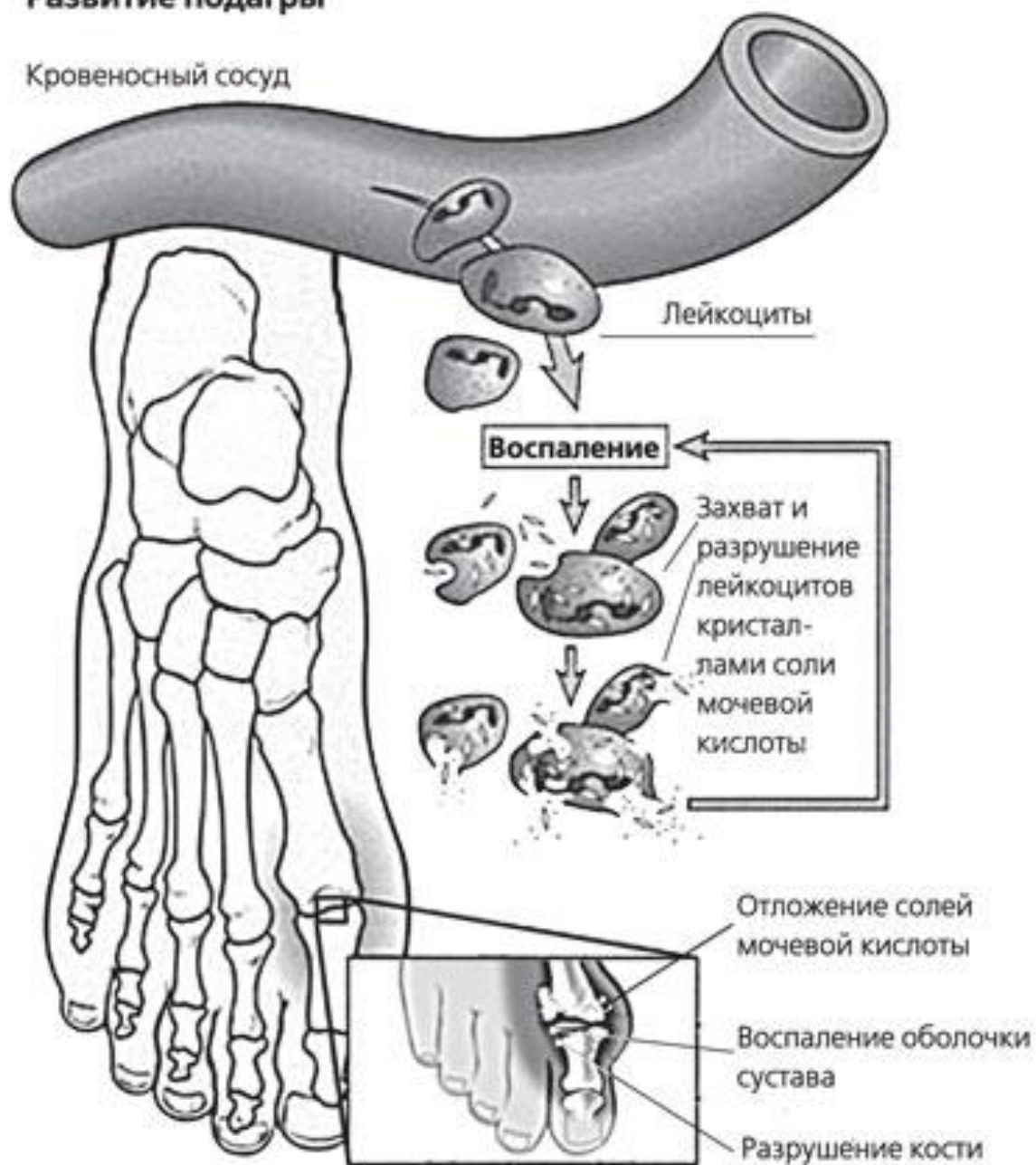
Длительное время подагру считали "болезнью гурманов", однако затем внимание исследователей переместилось к наследственному изменению активности ферментов метаболизма пуринов:

- увеличение активности **ФРДФ-синтетазы** – приводит к **избыточному синтезу пуринов**,
- уменьшение активности **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы** – из-за этого **ФРДФ** не используется для **реутилизации пуриновых оснований**, а **участвует в первой реакции их синтеза**. В результате возрастает количество разрушающихся пуринов и одновременно повышается их образование.

Оба ферментативных нарушения рецессивны и сцеплены с X-хромосомой. Подагрой страдает 0,3-1,7% взрослого населения земного шара, **соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 20 : 1.**

Развитие подагры

Кровеносный сосуд



воспаление
околосуставных
тканей

отложение
солей
мочевой
кислоты

воспаление
оболочки
сустава













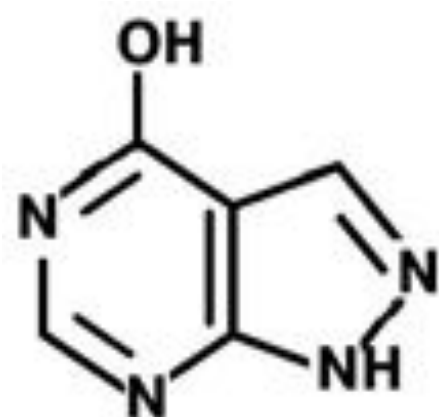
Основы лечения

Диета – снижение поступления предшественников мочевой кислоты с пищей и уменьшение ее образования в организме.

Для этого из рациона исключаются продукты, содержащих много пуриновых оснований – пиво, кофе, чай, шоколад, мясные продукты, печень, красное вино. Предпочтение отдается молочно-вегетарианской диете с количеством чистой воды не менее 2 л в сутки.

К лекарственным средствам лечения подагры относят аллопуринол, по структуре схожий с гипоксантином.

Ксантинооксидаза окисляет аллопуринол в аллоксантин, а последний остается прочно связанным с ферментом и подавляет его активность. Происходит, образно говоря, *самоубийственный катализ*. Как следствие, ксантин не превращается в мочевую кислоту, и поскольку гипоксантин и ксантин лучше растворимы в воде, то они более легко выводятся из организма с мочой.

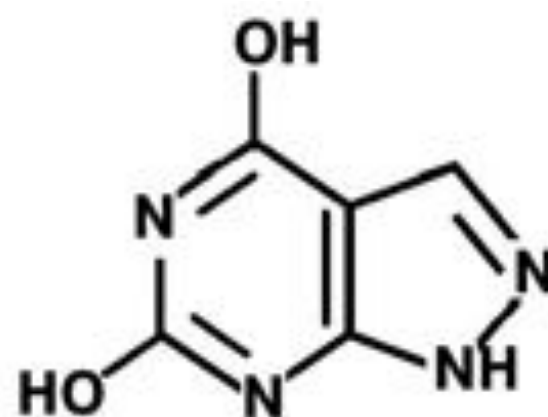


Аллопуринол

*Ксантин-
оксидаза*



O_2



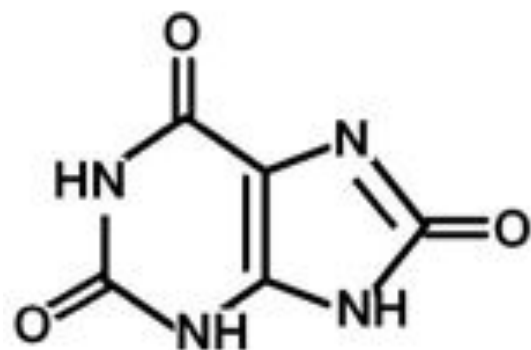
Аллоксантин

Превращение аллопуринола в аллоксантин

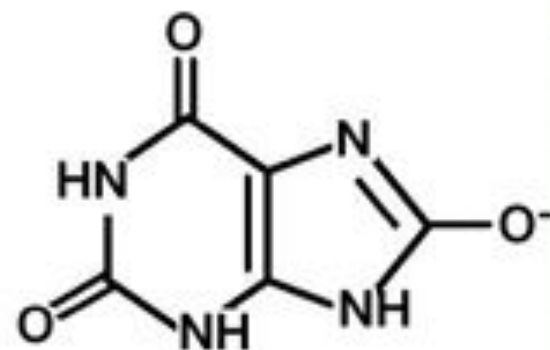
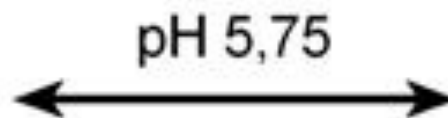
МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Мочекаменная болезнь заключается в образовании кристаллов (камней) в мочевыводящих путях.

Мочекислые камни в мочевыводящих путях откладываются примерно у **половины** больных подагрой. Наиболее часто они представлены в дистальных канальцах и собирательных трубочках. **Причиной отложения кристаллов мочевой кислоты является гиперурикемия и повышенное выведение уратов натрия с мочой.** Главным провоцирующим фактором кристаллизации является **усиление кислотности мочи.** При пониженном рН мочи ураты переходят в менее растворимую форму (кетоформу) и кристаллизуются в почечных канальцах. **Возрастает образование уратных камней при закислении мочи из-за избыточного питания мясопродуктами, которые содержат большое количество нуклеиновых кислот.** Наличие аминокислот и неорганических кислот делает такую пищу "кислой" и усугубляет процесс

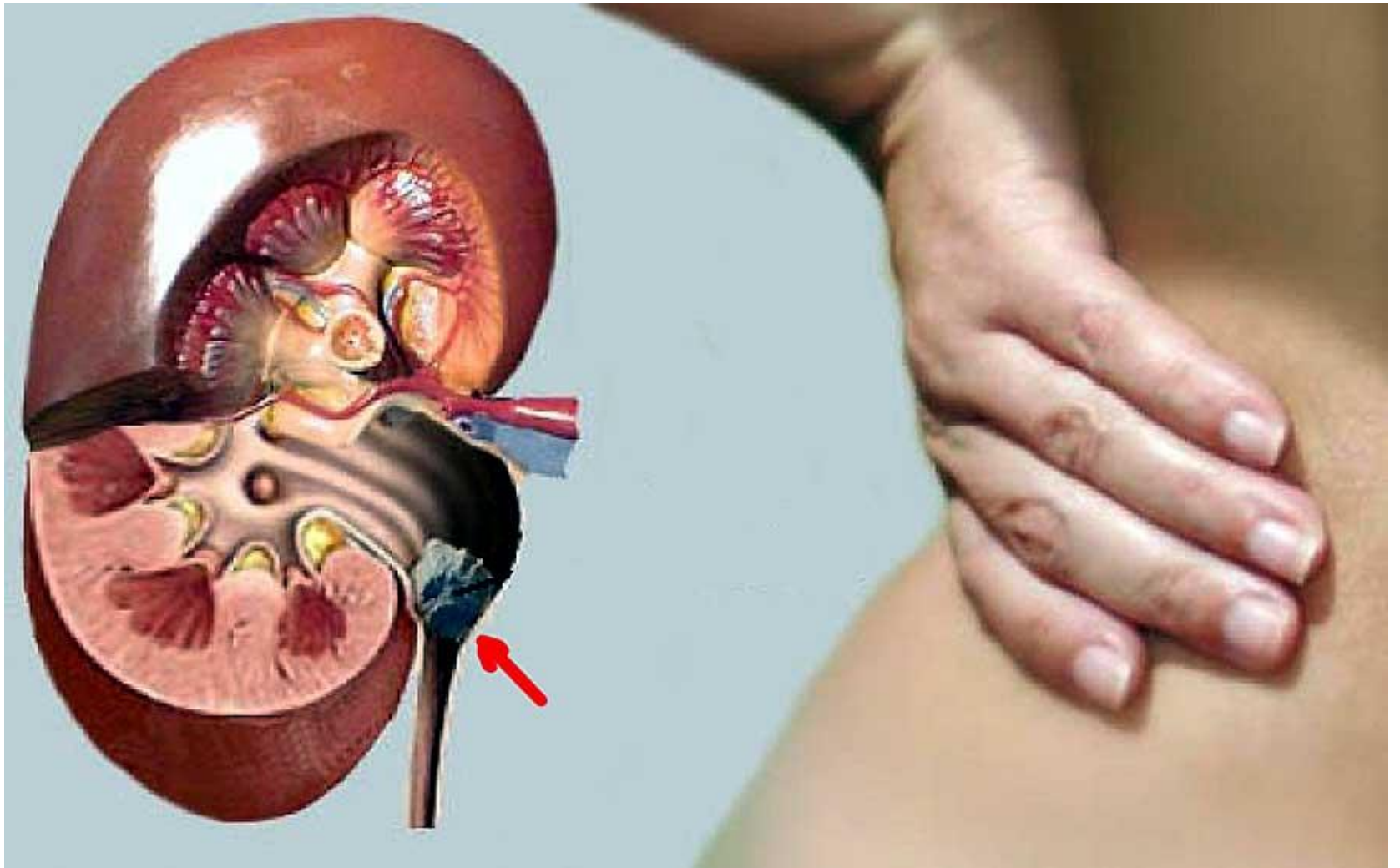


Кетоформа
мочевой кислоты

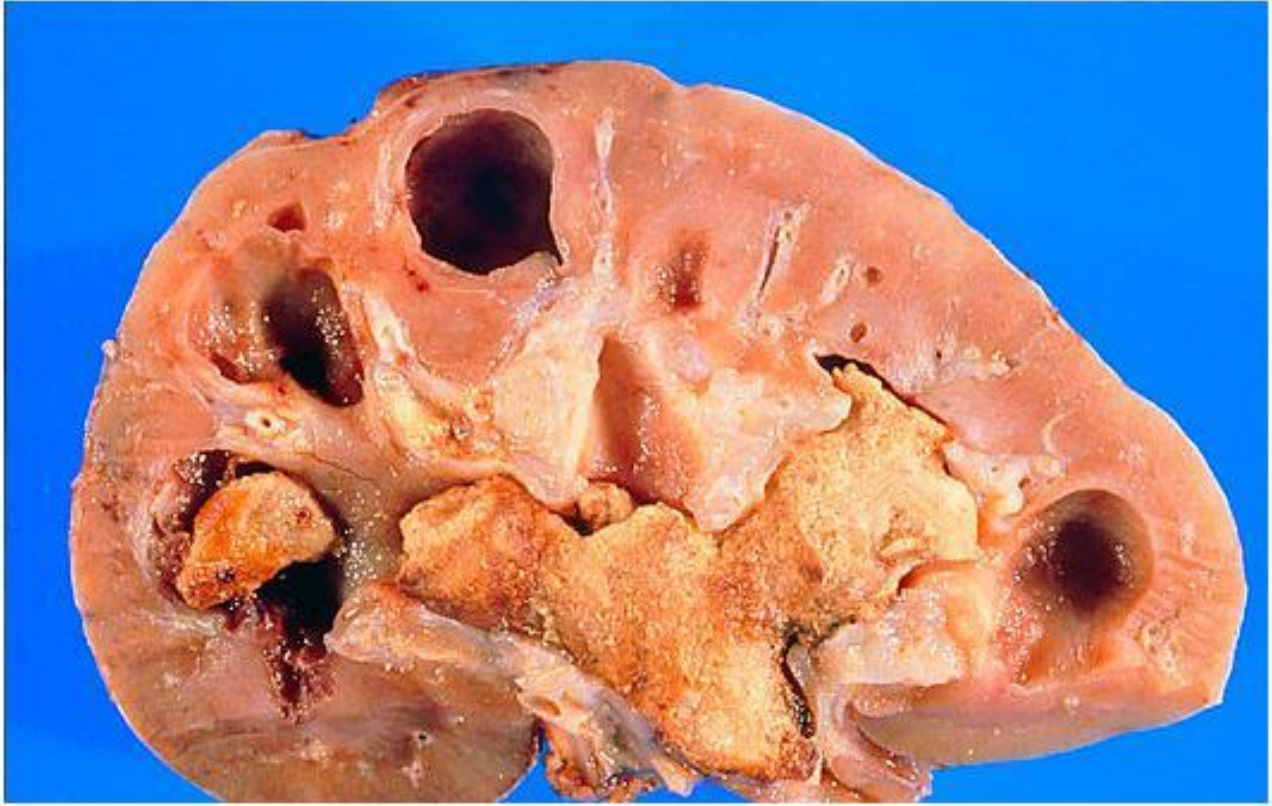


Енольная форма
мочевой кислоты

Взаимопереход двух форм мочевой кислоты









22/12/07
00:39 AM
C 3.5 MHz



dnf [F] (R→)

13 Fps

Distance
0.97 cm

Standard



Transverse
section

TRANS_ R KID

Patient id : [REDACTED]
15 Doctor : DR. JOE ANTONY
Hospital : ULTRASCAN CENTRE

82 1 98

Основы лечения

Так же, как при подагре, лечение сводится к **беспуриновой диете** и использованию **аллопуринола**. В дополнение рекомендуется **растительная диета, приводящая к защелачиванию мочи**, что увеличивает в первичной моче долю более растворимых в воде солей мочевой кислоты – уратов. Вместе с этим, уже имеющиеся кристаллы мочевой кислоты (а также оксалатов) способны растворяться при подщелачивании мочи.

Лекарственное лечение непременно должно сопровождаться соблюдением **беспуриновой диеты** с большим количеством воды, в противном случае неизбежно появление **ксантиновых кристаллов** в тканях и **ксантиновых камней** в почках.

СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА

Болезнь Леша-Нихана – это полное врожденное отсутствие активности **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы**, фермента, отвечающего за реутилизацию пуриновых оснований. Признак рецессивный и сцеплен с X-хромосомой. Впервые его описали в 1964 г в США студент-медик Майкл Леш и педиатр Уильям Нихан.

Дети рождаются клинически нормальными, только к 4-6 месяцу обнаруживаются отклонения в развитии, а именно – отставание физического развития (с трудом держит голову), повышенная возбудимость, рвота, периодическое повышение температуры.

Выделение мочевой кислоты можно обнаружить еще раньше по оранжевой окраске пеленок.

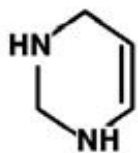
К концу первого года жизни симптомы драматически нарастают, развивается нарушение координации движений, хореоатетоз, корковый паралич, спазм мышц ног. Наиболее характерный признак заболевания проявляется на 2-3-м году жизни – **аутоагрессия или самокалечение** – неодолимое стремление детей кусать себе губы, язык, суставы пальцев на руках и ногах.



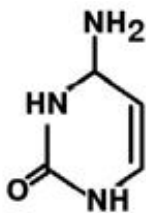
ПИРИМИДИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ

СТРОЕНИЕ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

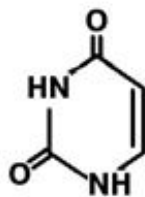
К пириимидиновым азотистым основаниям относят тимин, цитозин и урацил.



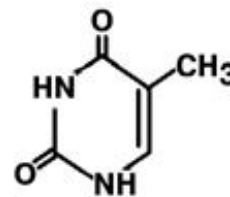
Пириимидиновое кольцо



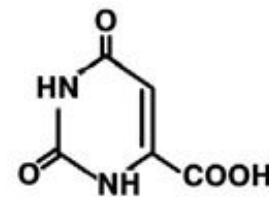
Цитозин



Урацил



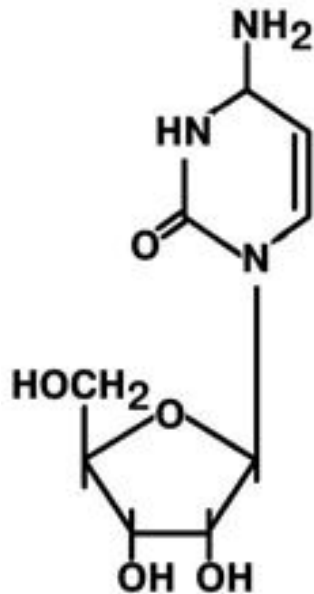
Тимин



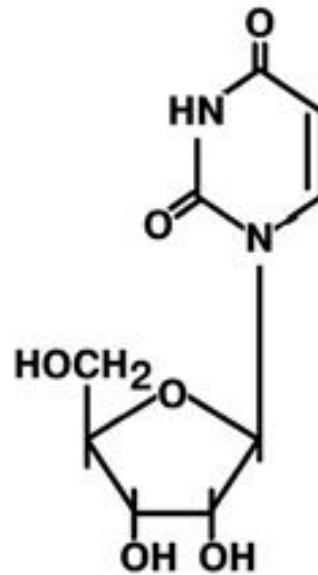
Оротовая кислота

Строение основных представителей пириимидинов

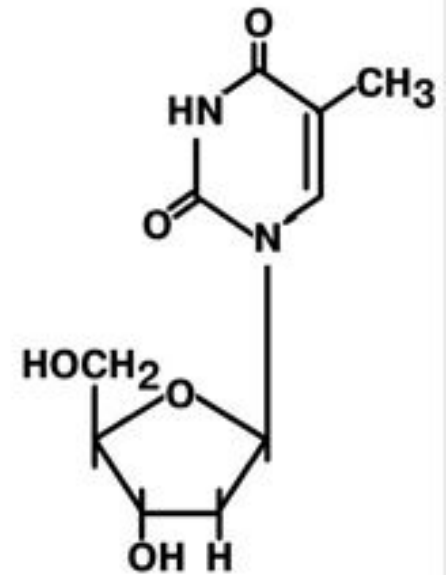
На основе азотистых оснований синтезируются нуклеозиды, представляющие собой комбинацию азотистого основания и рибозы (или дезоксирибозы).



Цитидин



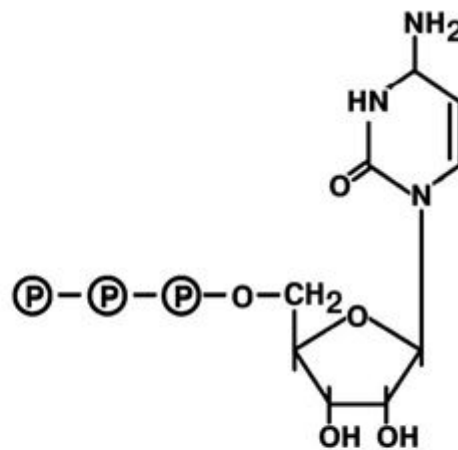
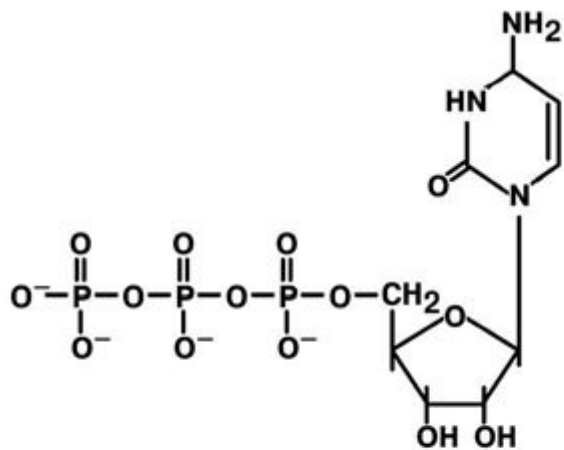
Уридин



Тимидин

Строение основных пиримидиновых нуклеозидов

Присоединением одного, двух или трех остатков фосфорной кислоты к нуклеозиду достигается образование соответственно нуклеозид(моно-, ди-, три)фосфатов.



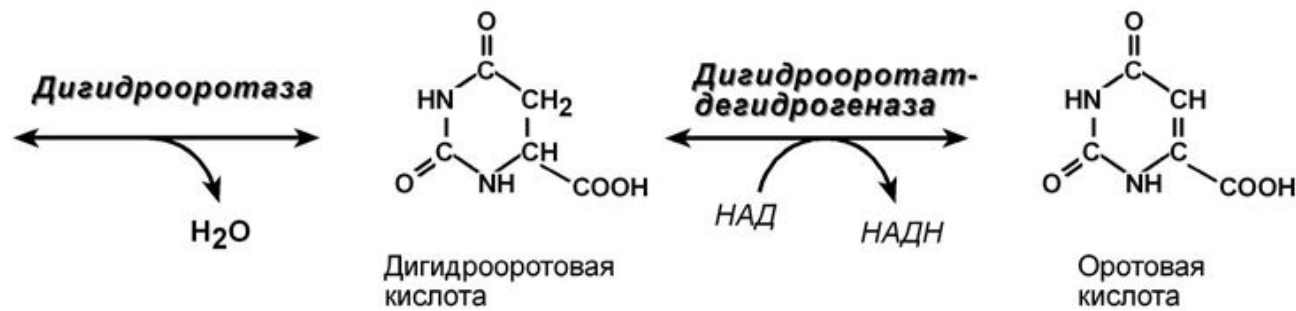
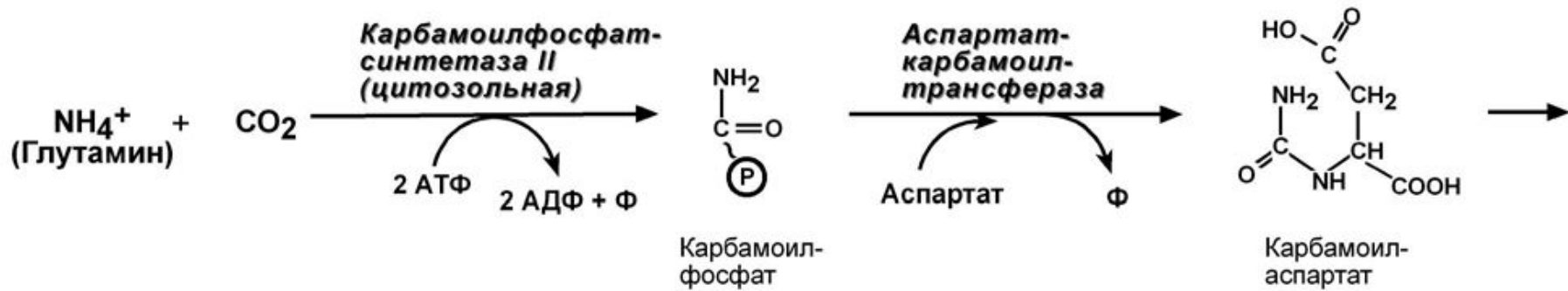
Строение пиримидиновых нуклеотидов на примере цитидинтрифосфорной кислоты (ЦТФ). Показаны два варианта написания структуры.

СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

Синтез пиримидиновых оснований происходит во всех клетках организма. В реакциях синтеза участвует глутамин, CO_2 , аспартат, затрачивается 2 молекулы АТФ.

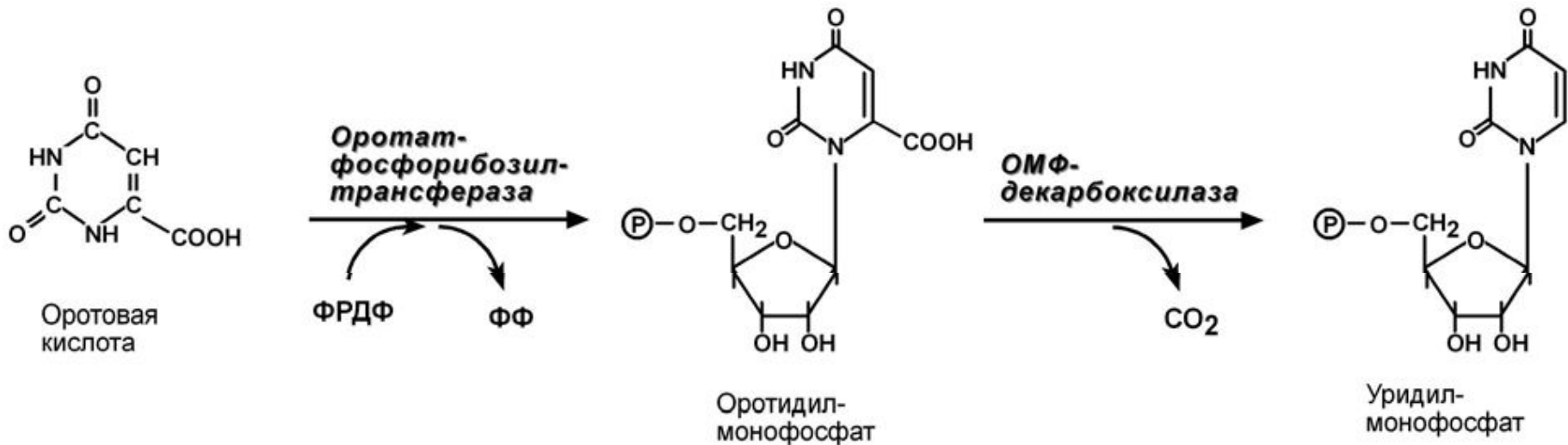
Условно можно выделить этапы синтеза:

1. **Образование карбамоилфосфата**, но в отличие от синтеза мочевины эта реакция идет в цитозоле.
2. **Образование пиримидинового кольца** после присоединения аспарагиновой кислоты и реакции дегидратации. Первым пиримидиновым основанием является оротовая кислота



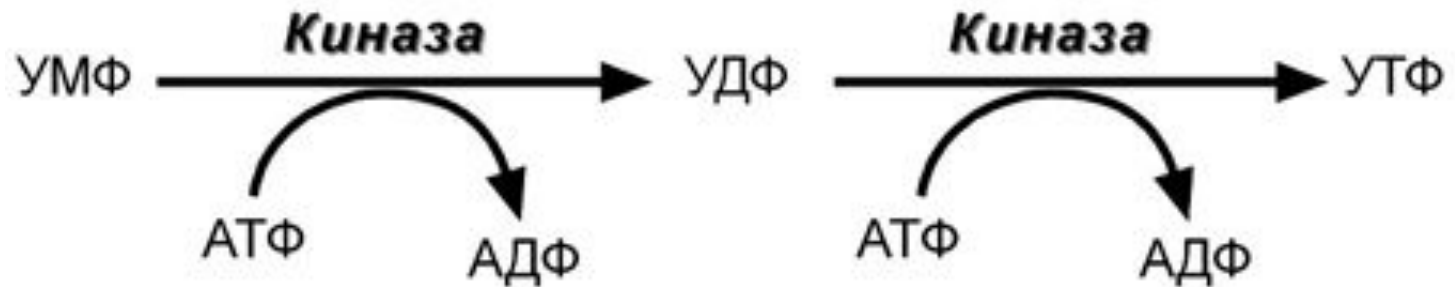
Синтез оротовой кислоты

3. Синтез оротидилмонофосфата и уридинмонофосфорной кислоты (УМФ). В реакции с фосфорибозилдифосфатом (ФРДФ) к оротовой кислоте присоединяется рибозо-5-фосфат и образуется оротидилмонофосфат, непосредственный предшественник УМФ.



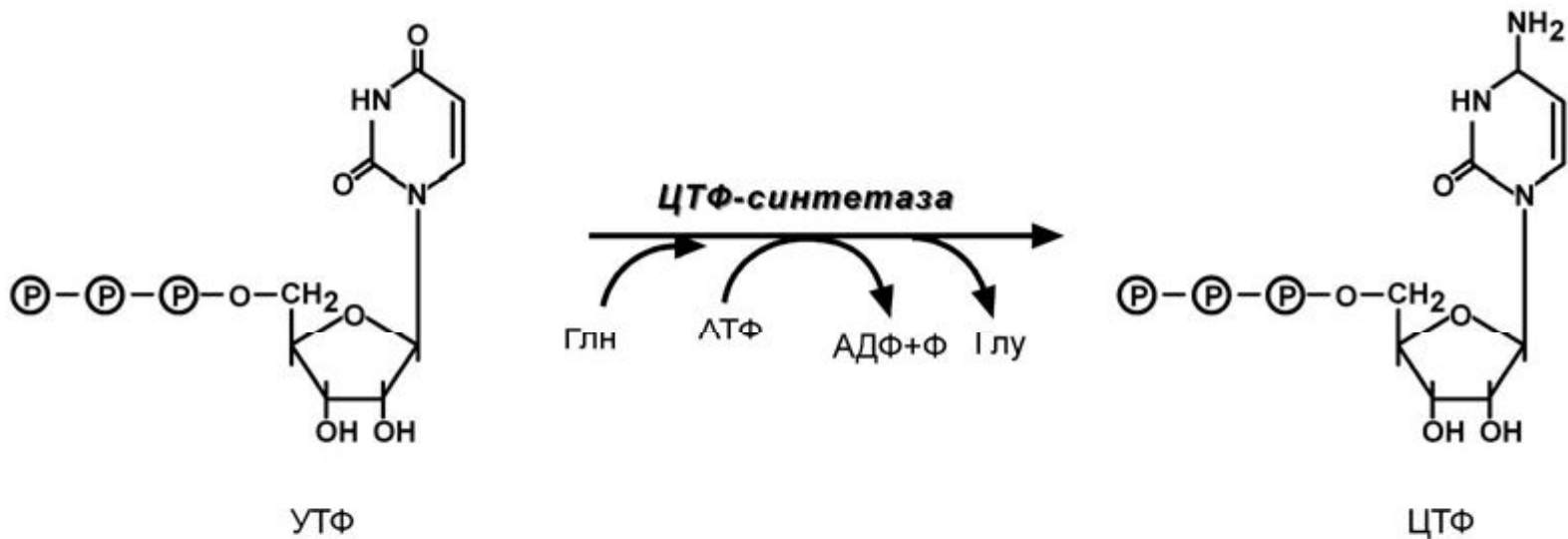
Синтез уридилмонофосфата

4. Синтез УТФ осуществляется в 2 стадии посредством переноса макроэнергических фосфатных групп от АТФ.



Синтез УТФ

5. Синтез ЦТФ происходит из УТФ с затратой энергии АТФ при участии глутамина, являющегося источником NH₂-группы.

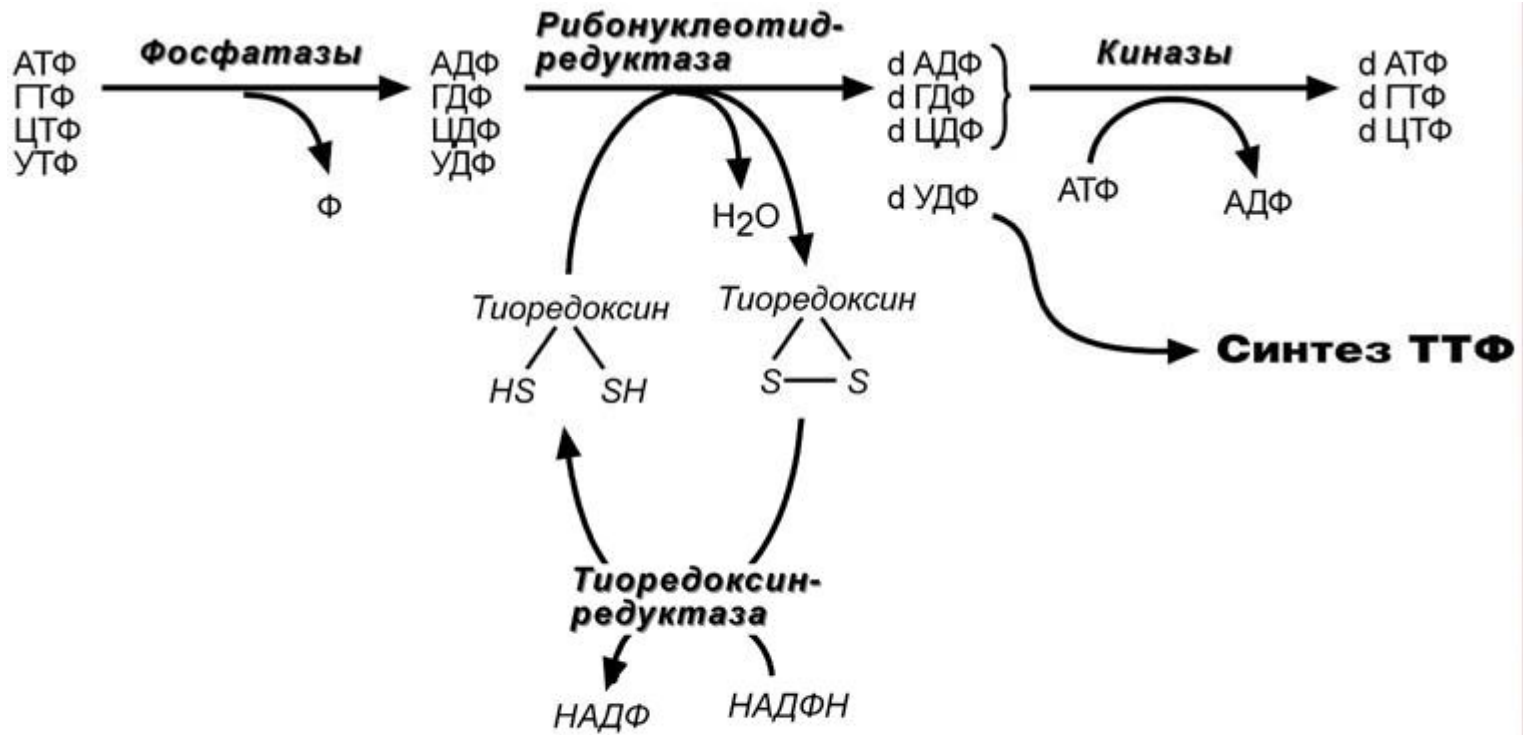


Синтез ЦТФ

СИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

Особенностью обмена пуринов и пиримидинов является то, что они могут образовывать не только рибонуклеотиды, но и дезоксирибонуклеотиды. Дезоксирибонуклеотидтрифосфаты необходимы клетке для синтеза ДНК. Их образование протекает в три реакции:

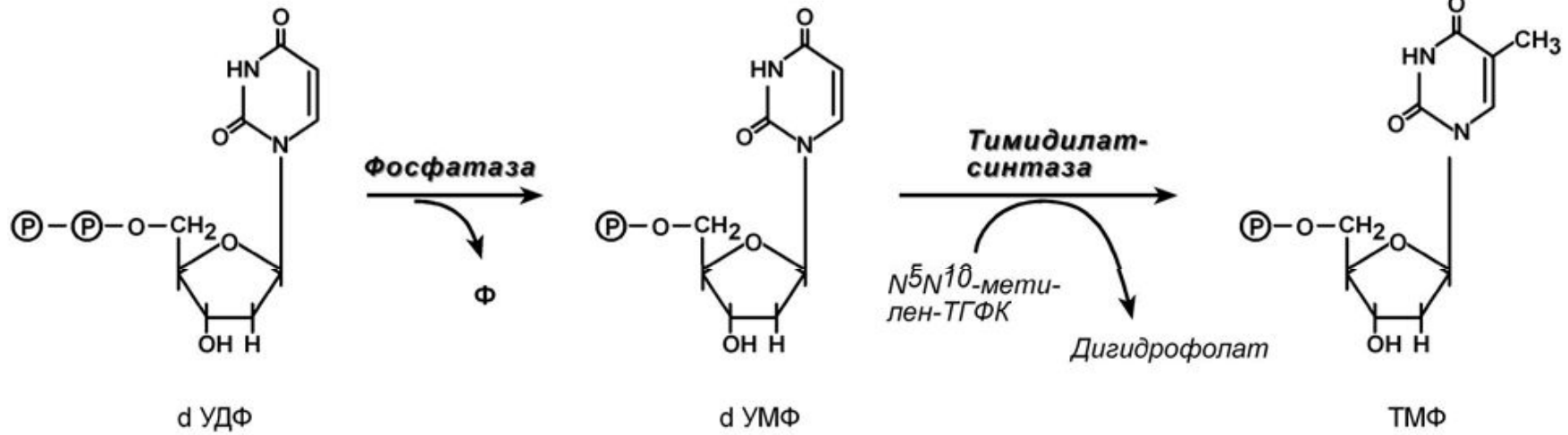
- 1. В начале процесса происходит дефосфорилирование рибонуклеозидтрифосфатов с образованием АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ.**
- 2. Далее фермент рибонуклеозид-редуктаза восстанавливает АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ до дезоксирибонуклеозиддифосфатов dАДФ, dГДФ, dЦДФ, dУДФ.** Донором водорода для восстановления рибозы является белок **тиоредоксин**, его SH-группы окисляются кислородом рибозы и образуется вода. Последующее восстановление тиоредоксина в рабочее состояние обеспечивается за счет НАДФН.
- 3. После образования dАДФ, dГДФ, dЦДФ фосфорилируются, а dУДФ используется для синтеза тимидилового нуклеотида.**



Синтез дезоксирибонуклеотидов

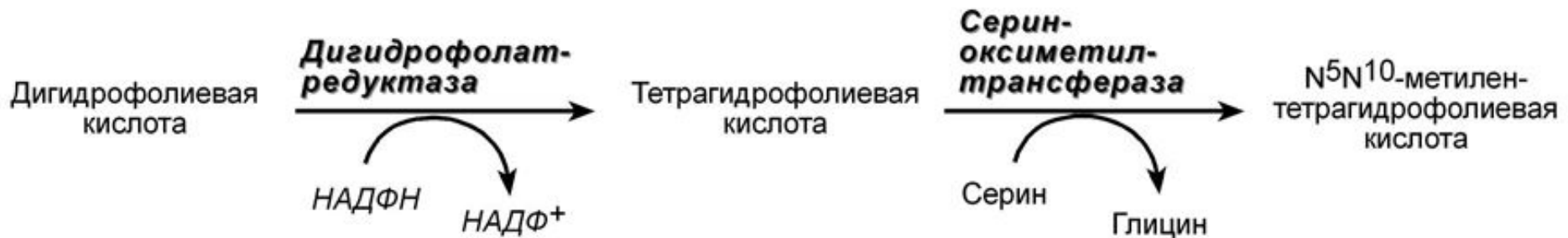
СИНТЕЗ ТИМИДИЛТРИФОСФАТА

Три дезоксинуклеотида – dATФ, dГТФ, dЦТФ сразу после синтеза используются для синтеза ДНК. Однако известно, что в составе ДНК нет уридиловых нуклеотидов, поэтому dУДФ не превращается в dУТФ, а идет на образование тимидилового нуклеотида. Участие в этом принимает фермент **тимидилатсинтаза**. **Донором метильной группы является N5,N10-метилен-ТГФК.**



Синтез ТМФ

Восстановление дигидрофолиевой кислоты до N⁵N¹⁰-метилен-ТГФК происходит при участии двух ферментов – **дигидрофолатредуктазы и сериноксиметилтрансферазы**



Образование N⁵N¹⁰-метиленТГФК

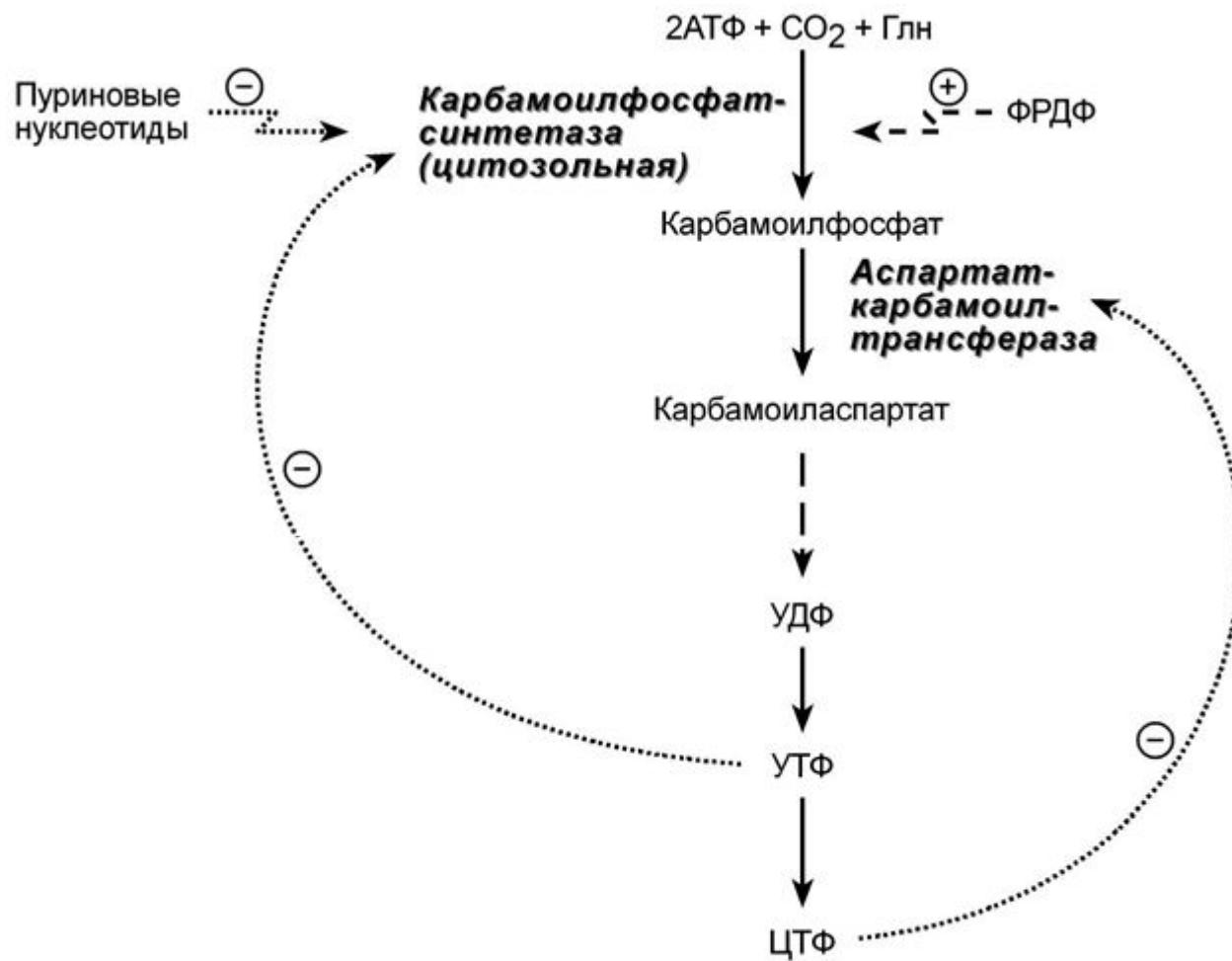
РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПИРИМИДИНОВ

Физиологическая регуляция

Регуляция синтеза пиримидинов происходит по механизму **обратной отрицательной связи**, т.е. продукт реакции (совокупности реакций) ингибирует начальные этапы процесса. Для синтеза пиримидинов такими ингибиторами являются УТФ и ЦТФ. ЦТФ ингибирует спартаткарбамоилтрансферазу, УТФ – карбамоилфосфатсинтетазу.

Синтез пиримидинов отрицательно регулируется также пуриновыми нуклеотидами АМФ и ГМФ.

Тимидилатдифосфат (ТДФ), в свою очередь, блокирует синтез ФРДФ ферментом **ФРДФ-синтетазой**, который используется как при синтезе пиримидинов, так и при синтезе пуринов



Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов

Лекарственная регуляция

Исключительная роль тимидилатсинтазы в синтезе ТМФ

обусловила поиск и использование ее ингибиторов для прекращения синтеза тимидилового нуклеотида и, как следствие, блока синтеза ДНК, что нашло применение в противоопухолевой терапии ("бестиминовая смерть").

Фторурацил – противоопухолевое (цитостатическое) средство, механизм его действия определяется превращением в 5-фтор-дезоксинуридинмонофосфат (5-FdУМФ) и 5-фторуридинтрифосфат (5-ФУТФ). 5-FdУМФ – конкурентный ингибитор фермента **тимидилатсинтазы**, что ведет к блокированию синтеза ДНК.

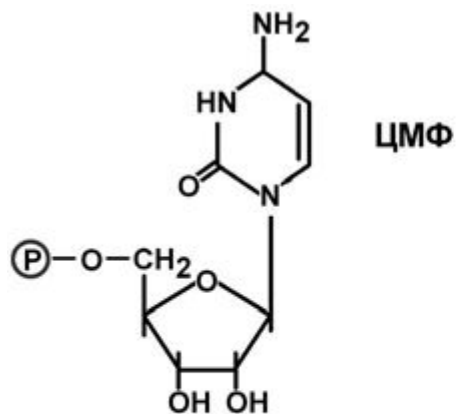
Метотрексат, аминоптерин, триметоприм являются ингибиторами дигидрофолат-редуктазы, что препятствует ресинтезу ТГФК и лишает реакцию кофермента.

Азидотимидин (зидовудин) при синтезе ДНК на матрице ретровирусной РНК встраивается вместо dТТФ, т.к. вирусная ДНК-полимераза ("обратная транскриптаза") обладает большим сродством к нему, чем к естественному субстрату dТТФ.

РАСПАД ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

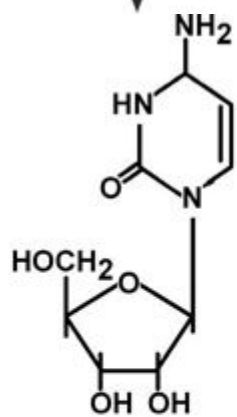
Распад пиримидиновых нуклеотидов происходит в ряде реакций:

1. Отщепление 5'-фосфатной группы от ЦМФ, УМФ и ТМФ фермент **5'-нуклеотидаза**.
2. Окислительное дезаминирование цитидина – **аденозин-дезаминаза**.
3. Дерибозилирование уридина и тимидина – **нуклеозид-фосфоорилаза**.
4. Восстановление урацила и тимина – **дегидрогеназа**.
5. Гидролитическое расщепление пиримидинового кольца **дигидропиримидиназой**.
6. Отщепление аммиака и углекислого газа.
7. Вовлечение β -аминокислот в реакции трансаминирования, изомеризации и далее в ЦТК.



5'-Нуклеотидаза

P_i

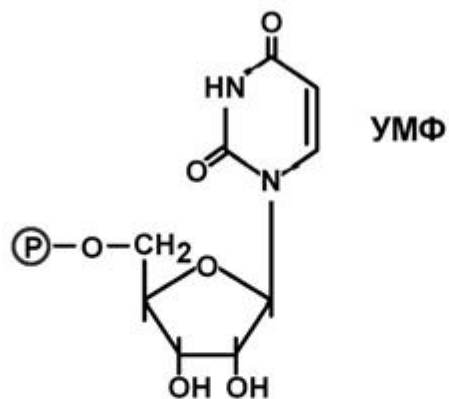


Цитидин

Дезаминаза

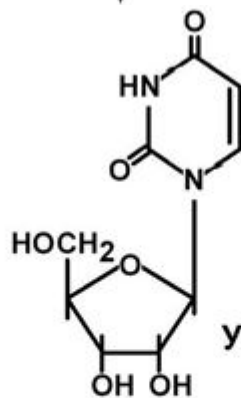
H_2O

NH_3



5'-Нуклеотидаза

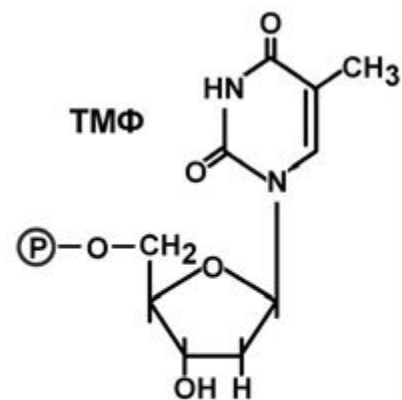
P_i



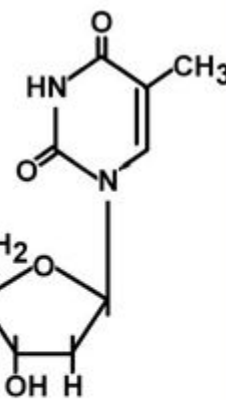
Уридин

P_i

Нуклеозид-фосфорилаза

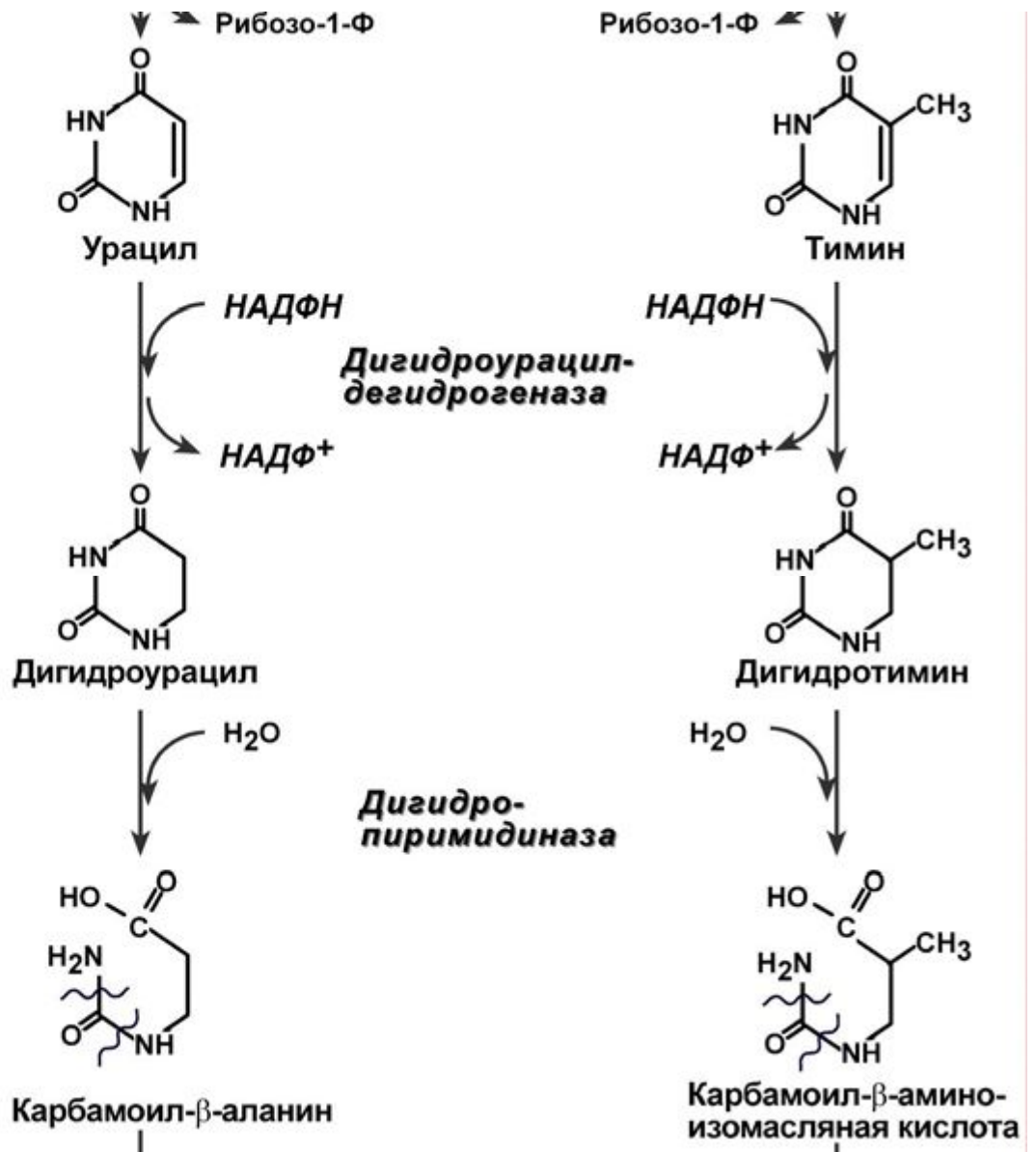


P_i



Тимидин

P_i

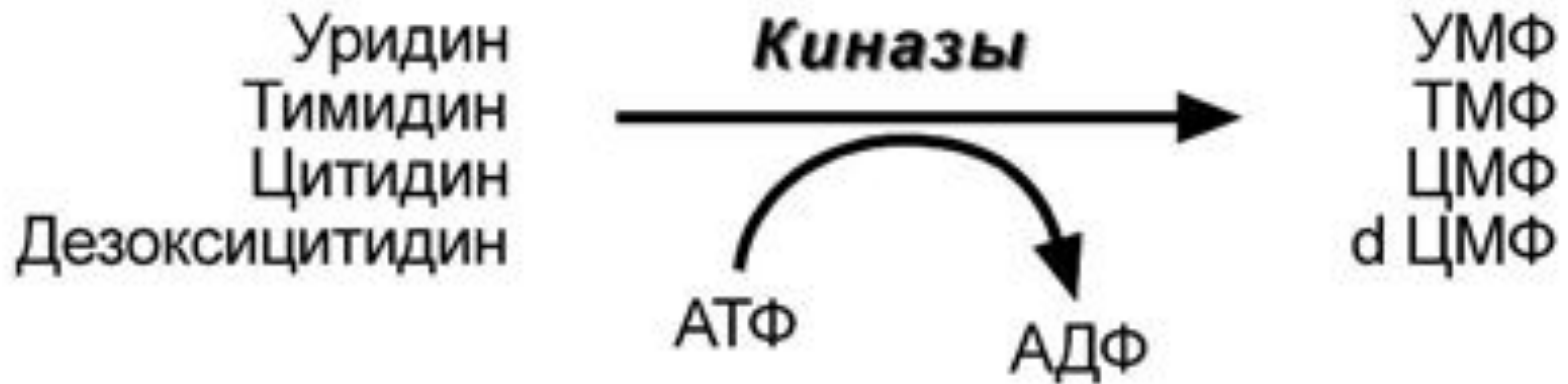




Катаболизм пиридиновых нуклеотидов и пиридиновых оснований

РЕУТИЛИЗАЦИЯ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Реутилизация пиримидиновых оснований сводится к повторному использованию пиримидиновых нуклеозидов. Свободные основания реутилизироваться не способны. Источником фосфатной группы является АТФ.



Реутилизация пиримидиновых оснований

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

β -АМИНОИЗОБУТИРАТАЦИДУРИЯ

Так как продукты катаболизма пиримидинов хорошо растворимы, то они хорошо выводятся с мочой и клинические симптомы патологий слабо выражены.

Примером подобного нарушения является

β-аминоизобутиратацидурия, при котором имеется дефект соответствующей трансаминазы. Заболевание протекает бессимптомно и встречается, в основном, у японцев и китайцев (около 25%).

ОРОТАТАЦИДУРИЯ

Оротатацидурия (или оранжевая кристаллоурия) может быть наследственной и приобретенной.

Наследственная форма

Наследственная форма оротатацидурии весьма редка (описано не более 20 случаев) связана с одновременным дефектом **оротатфосфорибозилтрансферазы и оротидилдекарбоксилазы**, так как эти ферменты являются двумя активными центрами одного белка.

Заболевание проявляется на втором полугодии жизни гипохромной мегалобластической анемией, лейкопенией, отставанием умственного и физического развития. Диагноз ставится при обнаружении в охлажденной моче оранжевых игольчатых кристаллов оротовой кислоты. Болезнь осложняется тем, что при недостатке УТФ и ЦТФ активируются первые реакции синтеза оротовой кислоты..

При отсутствии лечения гибель наступает в первые годы жизни. Однако, так как первопричиной заболевания является "пиримидиновый голод", его можно достаточно успешно корректировать с помощью приема **уридина**, при этом серьезно не опасаясь передозировки.

Приобретенная форма

Эта более частая форма оротатацидурии может наблюдаться:

- **при дефекте каких-либо ферментов синтеза мочевины**, кроме карбамоилфосфат-синтетазы. При этом карбамоилфосфат митохондрий (в норме используемый для образования мочевины) выходит из них и используется для избыточного синтеза оротовой кислоты. Заболевание обычно сопровождается гипераммониемией.
- **при лечении подагры аллопуринолом**, который превращается в оксипуринолмононуклеотид, являющийся ингибитором оротатдекарбоксилазы, что опять же ведет к накоплению оротата.

НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Азотистое основание **аллопуринол** используется при лечении подагры, при мочекаменной болезни и синдроме Леша-Нихана.

Лечебный эффект ряда **антивирусных препаратов основан на их строении – они являются производными азотистых оснований и нуклеозидов**. Механизм действия различных нуклеозидов основан на их фосфорилировании в зараженных вирусом клетках с превращением в нуклеотиды, конкуренции с обычными нуклеотидами за встраивание в вирусную нуклеиновую кислоты, что останавливает размножение вируса.