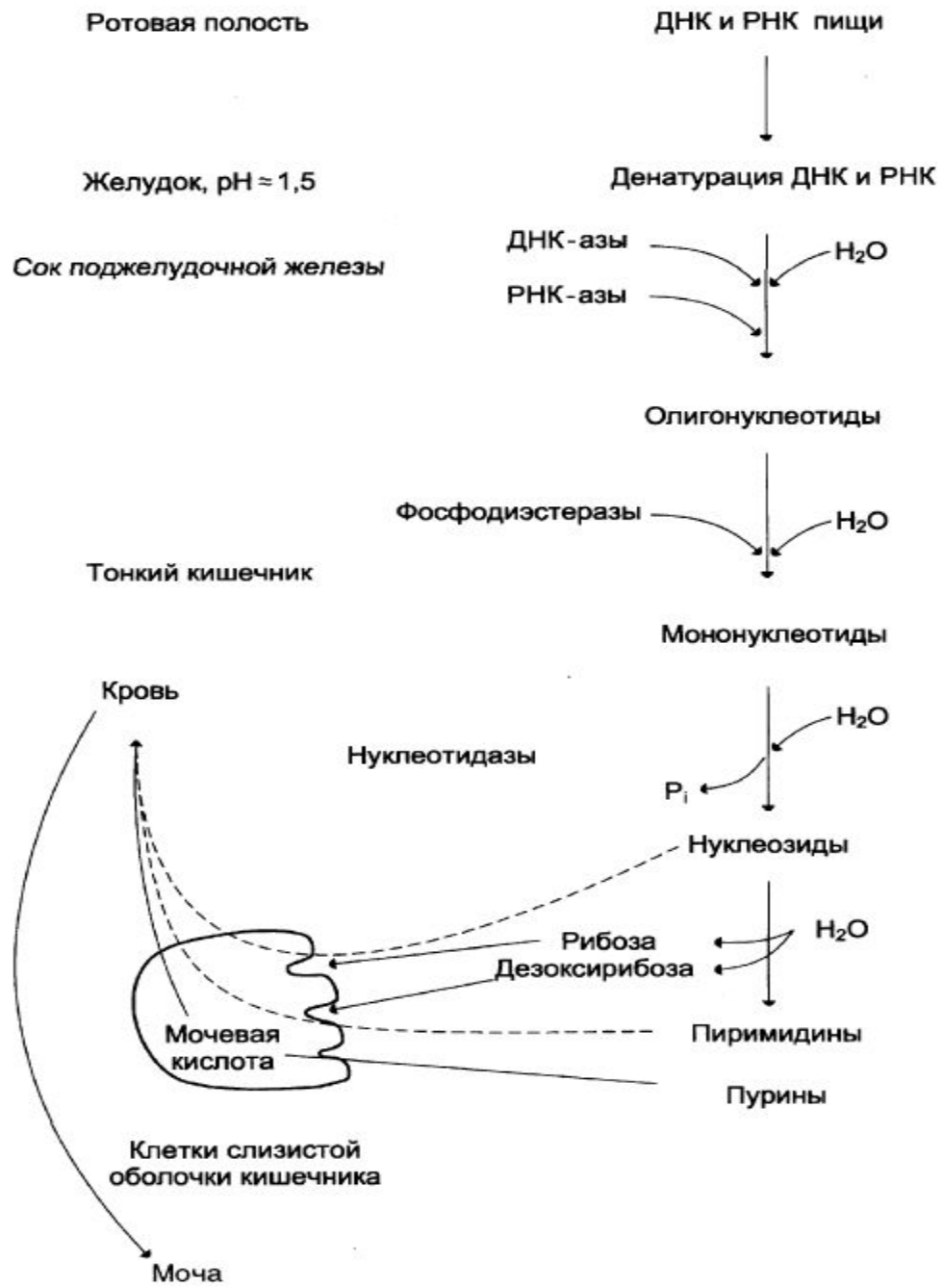


ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ

Нуклеотиды и их производные используются в организме в качестве:

- **субстратов синтеза ДНК, РНК (нуклеозидтрифосфаты)** и нуклеотидных коферментов (например, коферментов дегидрогеназ – **НАД, НАДФ, ФАД, ФМН**, кофермента ацетилирования - **КоА**);
- **источников энергии (АТФ, ГТФ и др.);**
- **участников синтеза гомо- и гетерополисахаридов, липидов и белков.** Например, **УДФ-глюкоза** - в синтезе гликогена; **УДФ-глюкоза, УДФ-галактоза и УДФ-ацетилнейраминовая кислота** - в синтезе церамидов и ганглиозидов; **ЦДФ-холин , ЦДФ-этаноламин, ЦДФ-диглицерид** – в синтезе фосфолипидов.
- **участников универсальной системы детоксикации,** обеспечивающей выведение чужеродных веществ и некоторых собственных метаболитов из организма. Например, **УДФ-глюкуроновая кислота, ФАФС, S-аденозилметионин.**
- **вторичных вестников сигнала гормонов, факторов роста,**

ПЕРЕВАРИВАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ПИЩИ

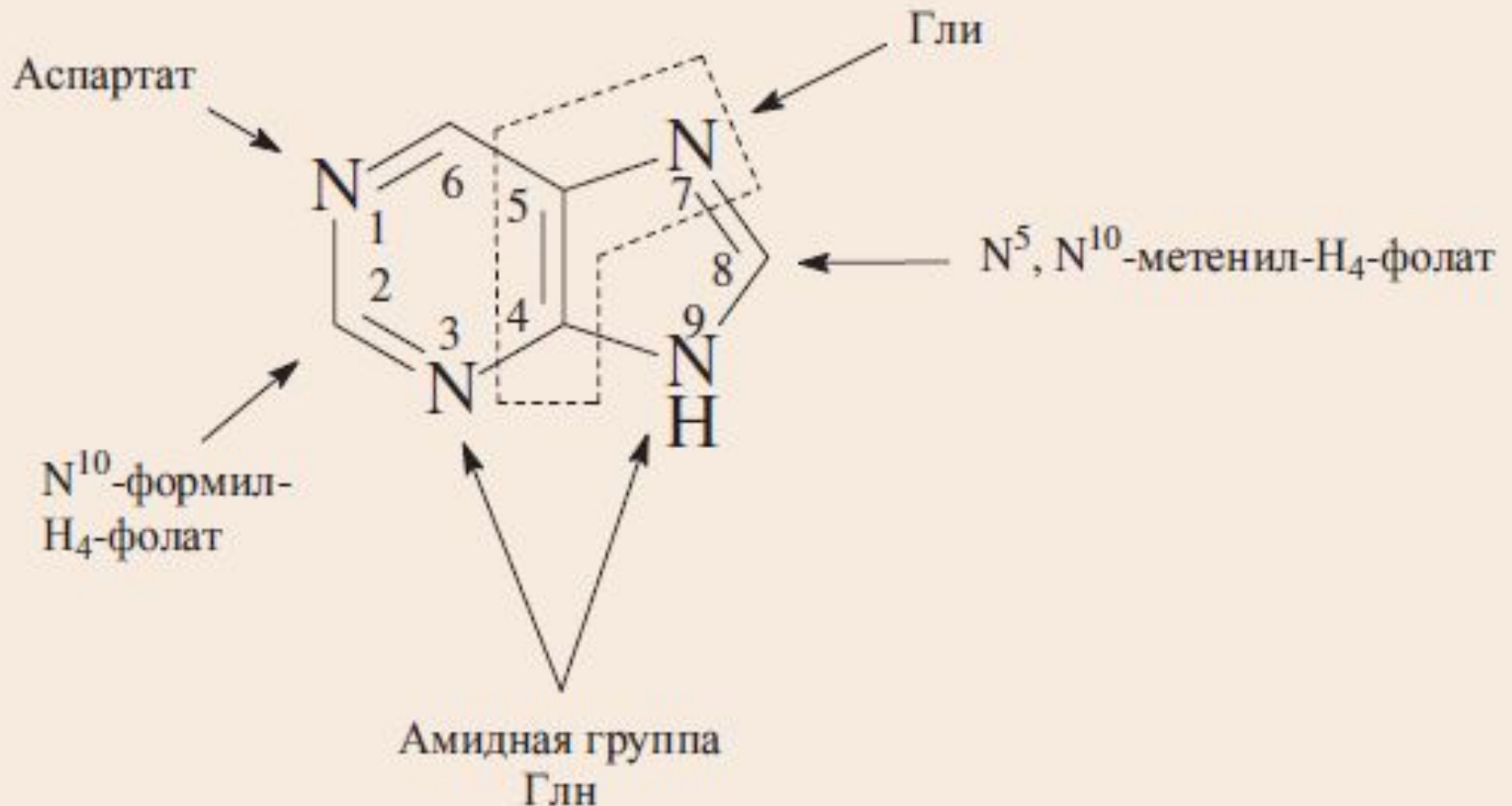


Распад нуклеиновых кислот происходит в тонкой кишке в основном гидролитическим путем под действием **ДНК- и РНКазы (эндонуклеазы) панкреатического сока**, которые гидролизуют нуклеиновые кислоты до **олигонуклеотидов**. Последние под действием **фосфодиэстераз** панкреатической железы расщепляются до смеси **3'- и 5'-мононуклеотидов**.

Нуклеотидазы и **неспецифические фосфатазы** отщепляют фосфатный остаток нуклеотидов и превращают их в **нуклеозиды**, которые либо всасываются клетками тонкого кишечника, либо расщепляются **нуклеозидфосфорилазами** кишечника с образованием **рибозо- или дезоксирибозо-1-фосфата**, **пуриновых и пиримидиновых оснований**.

СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Образование **пуринового гетероциклического основания** идет на остатке рибозо-5-фосфата при участии простых **предшественников: глицина, CO₂, амидного азота глутамина, α-NH₂ — группы аспартата и одноуглеродных производных N⁴-фолата.**

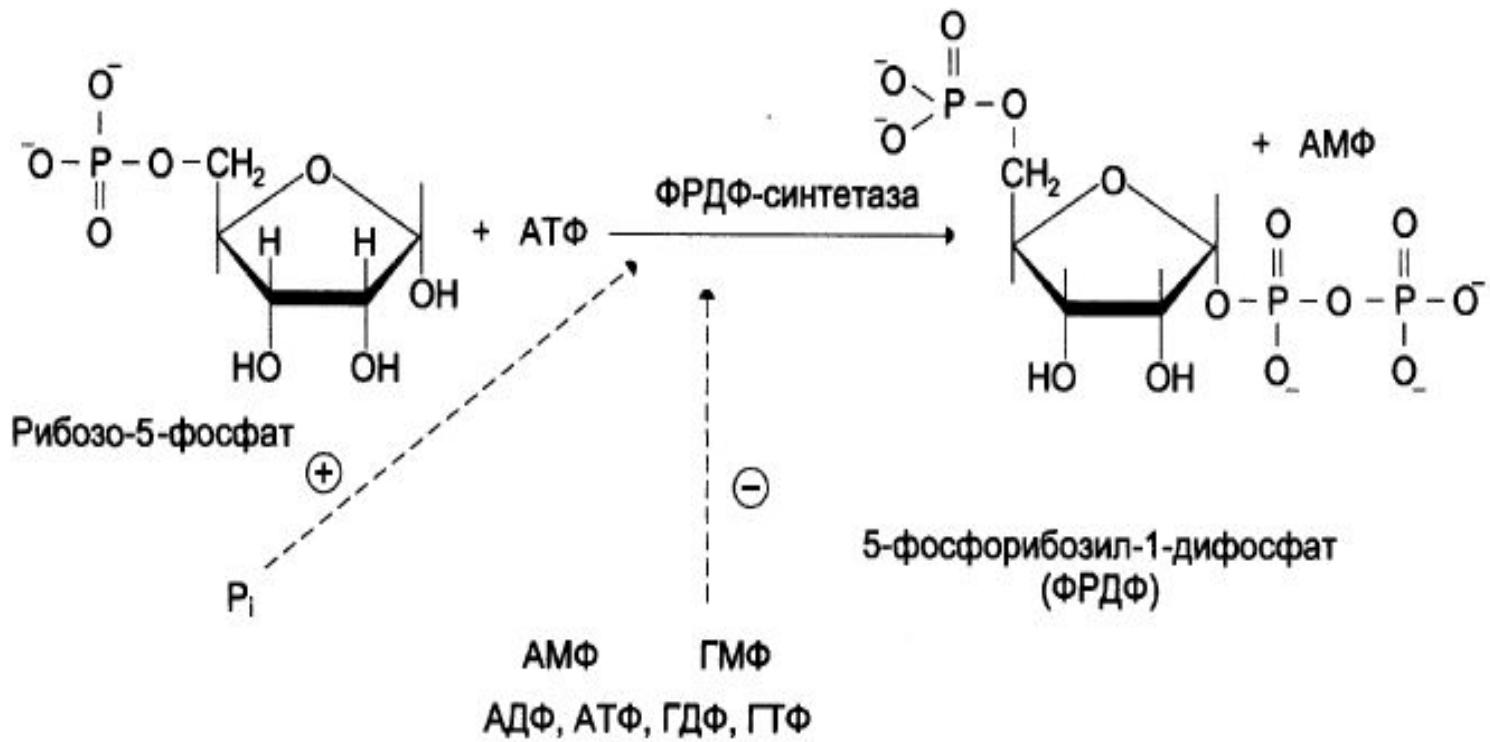


Сначала формируется **5-членное кольцо**, а затем **6-членное** с образованием первого пуринового нуклеотида — **инозинмонофосфата или ИМФ**.

Все **четыре атома азота** пурина поступают из аминокислот: **два из Глн, один из Асп и 1 из Гли**.

Два из пяти углеродных атомов принадлежат Гли, два других — производным **N⁴- фолата** и последний **CO₂** .

ОБРАЗОВАНИЕ 5-ФОСФОРИБОЗИЛ-1-ДИФОСФАТА (ФРДФ)

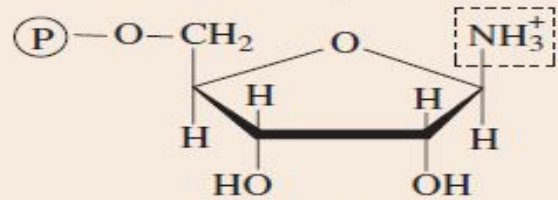
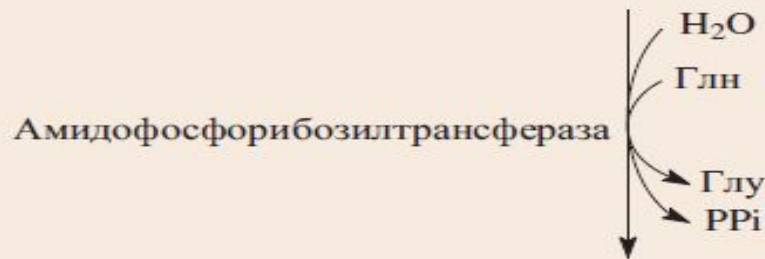
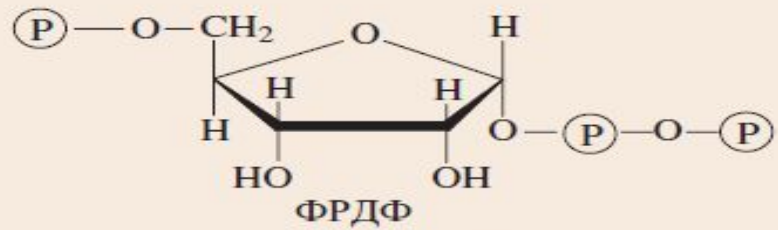


В организме почти все клетки способны к синтезу нуклеотидов.

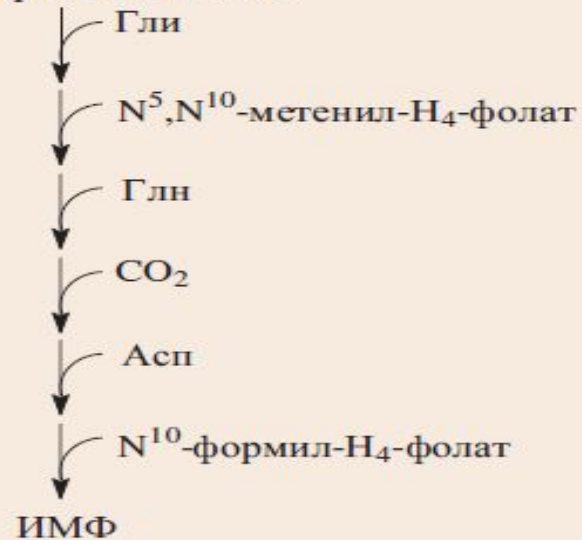
Центральное место в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов занимает **фосфорибозилдифосфат (ФРДФ) или фосфорибозилпирофосфат**, который образуется из **рибозо-5-фосфата и АТФ** в реакции, катализируемой **ФРДФ-синтетазой**:

Рибозо-5-фосфат + АТФ \longrightarrow 5-фосфорибозил-1-дифосфат + АМФ.

Источниками рибозо-5-фосфата для этой реакции могут быть **пентозофосфатный путь превращения глюкозы** или пентозы, образующиеся в тканях при распаде нуклеиновых кислот и нуклеотидов.



5-фосфорибозил-1-амин

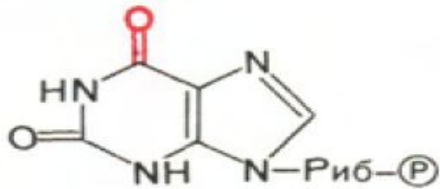
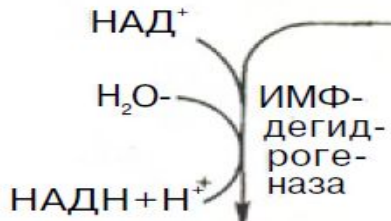
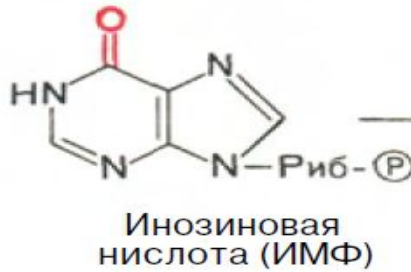


Скорость-лимитирующей и регуляторной стадией процесса является образование **5-фосфорибозил-1-амин**, которую катализирует **амидофосфорибозилтрансфераза**.

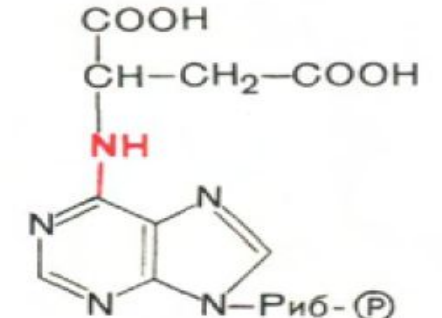
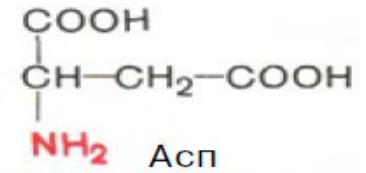
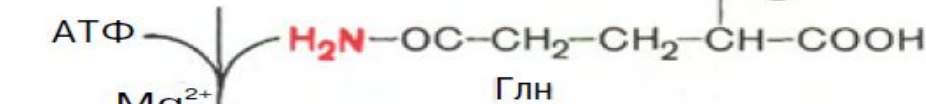
В ходе этой реакции **амидная группа Глн** замещает **пирофосфатный остаток ФРДФ**. Образуется N-C-связь, которая затем в нуклеотиде станет N-гликозидной связью между пурином и пентозой.

Синтез первого пуринового нуклеотида — **ИМФ (инозиновая кислота)** включает **10 стадий** и идет с затратой **6 молей АТФ**. Все реакции протекают в **цитозоле клетки**.

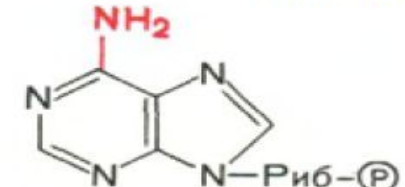
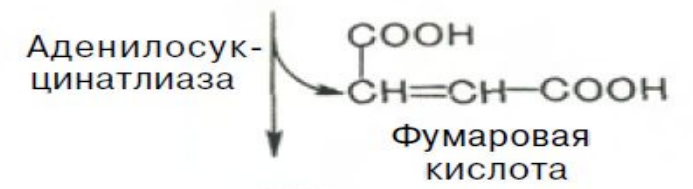
СИНТЕЗ АМФ И ГМФ



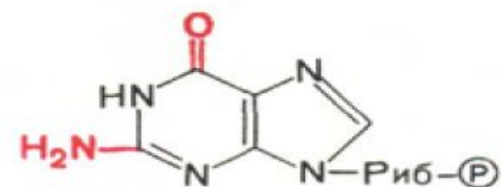
Ксантиловая кислота



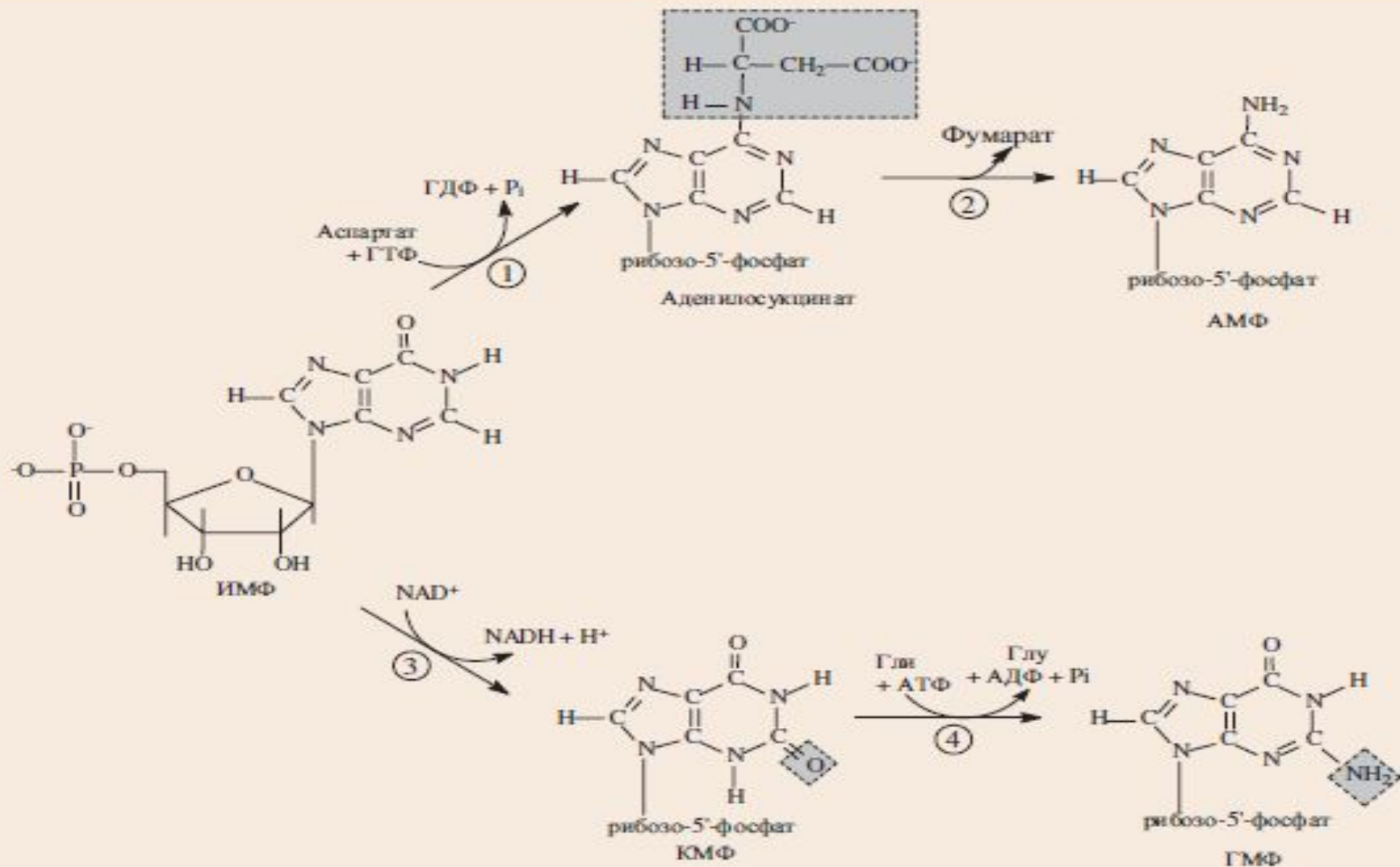
Аденилоянтарная кислота



АМФ



ГМФ



Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ.

АМФ синтезируется при участии ферментов:

1 — аденилосукцинатсинтетазы и 2-аденилосукциназы, а ГМФ:

3 — ИМФ-дегидрогеназы и 4 — ГМФ-синтетазы

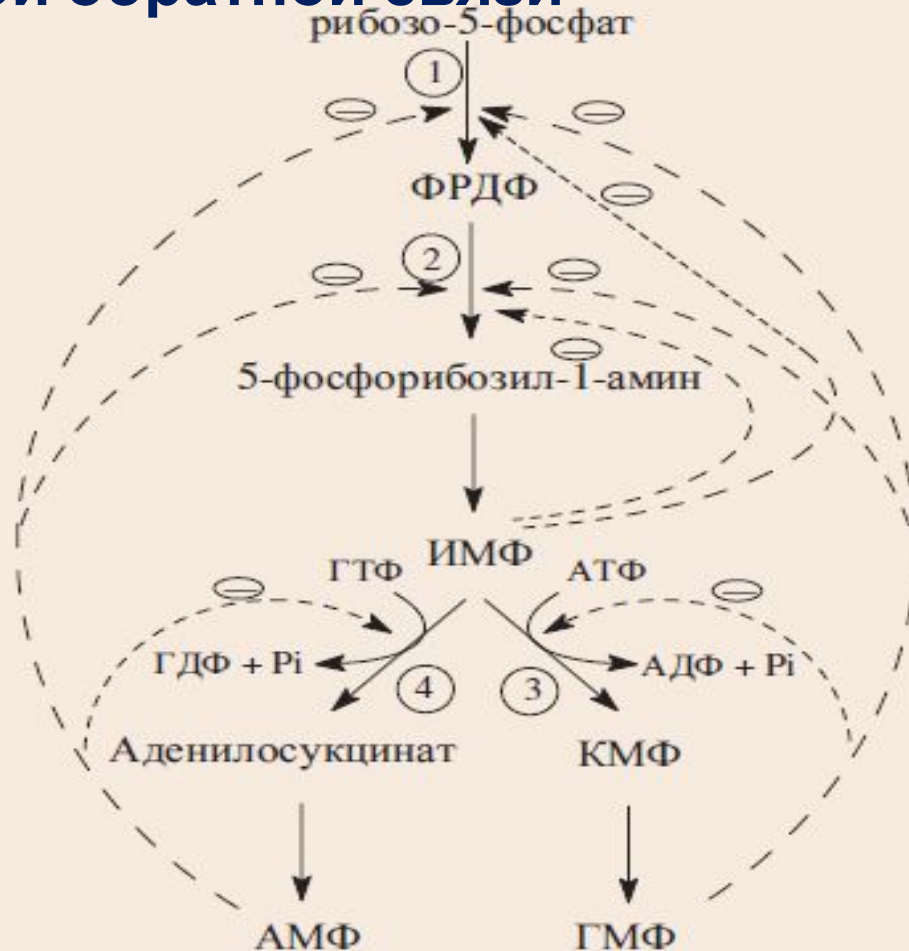
В ферментативном синтезе АМФ из ИМФ специфическое участие принимает **аспарагиновая кислота**, являющаяся **донором NH₂-группы**, и **ГТФ** в качестве источника **энергии**; промежуточным продуктом реакции является аденилоянтарная кислота.

Биосинтез ГМФ, напротив, начинается с дегидрогеназной реакции ИМФ с образованием **ксантозиловой кислоты (ксантозин-5'-монофосфата; КМФ)**; в аминировании последней используется только **амидный азот глутамина**.

Превращение АМФ и ГМФ в соответствующие нуклеозидди- и нуклеозидтрифосфаты также протекает в 2 стадии при участии специфических нуклеозидмонофосфат- и нуклеозиддифосфаткиназ :



Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов осуществляется аллостерически по механизму отрицательной обратной связи



Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов:

- 1 — ФРДФ-синтетаза; 2 — амидофосфорибозилтрансфераза;
- 3 — ИМФ-дегидрогеназа; 4 — аденилосукцинатсинтетаза

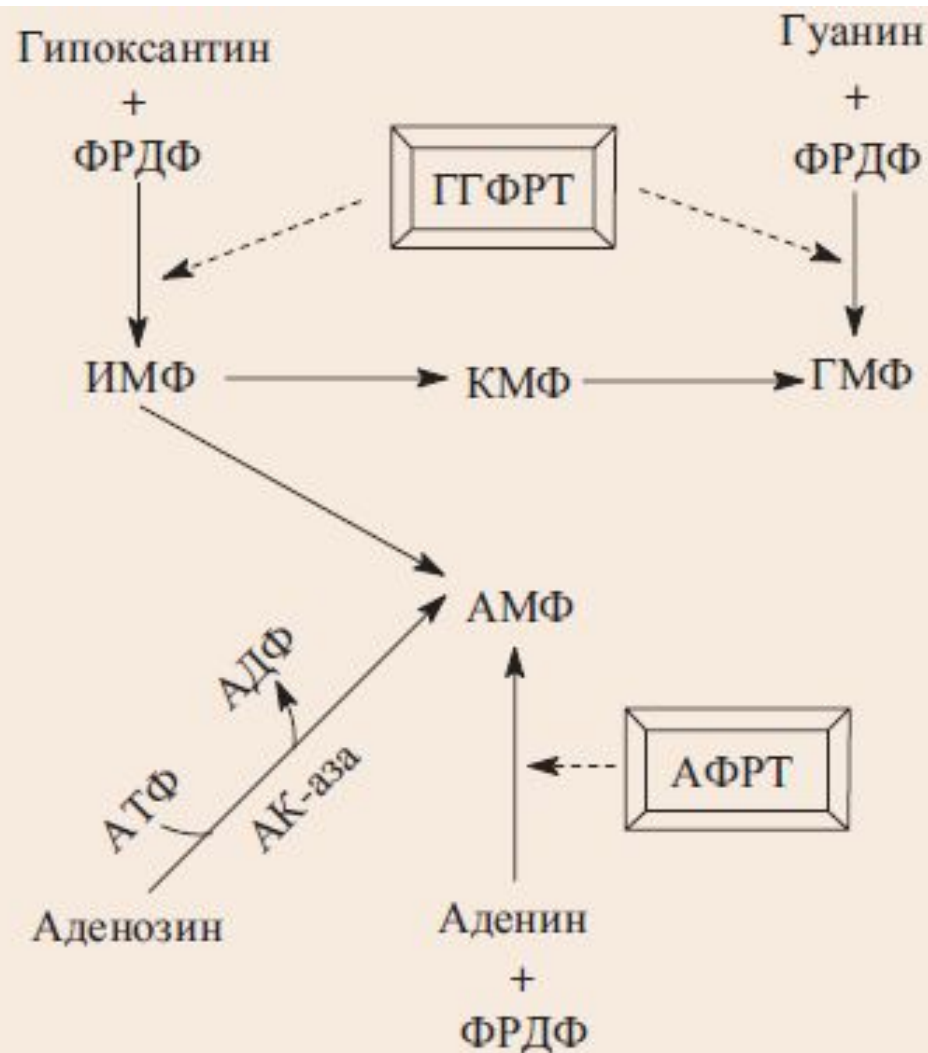
АМФ, ГМФ и ИМФ ингибируют ключевые реакции своего синтеза. Два фермента: **ФРДФ-синтетаза** и **амидофосфорибозилтрансфераза** ингибируются лишь при **одновременном повышении концентрации АМФ и ГМФ**, тогда как активность аденилосукцинатсинтетазы и **ИМФ-дегидрогеназы** снижается лишь при увеличении количества конечного продукта, образующегося в каждой из ветвей метаболического пути.

АМФ ингибирует превращение ИМФ в аденилосукцинат, а ГМФ — превращение ИМФ в ксантозин-5'-монофосфат (КМФ),
обеспечивая таким образом сбалансированное содержание адениловых и гуаниловых нуклеотидов.

«Запасные» пути синтеза пуриновых нуклеотидов

«Запасные» пути синтеза пуриновых нуклеотидов играют заметную роль в периоды активного роста тканей, когда основной путь синтеза из простых предшественников не способен полностью обеспечить нуклеиновые кислоты субстратами. При этом возрастает активность:

- **гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ)**, катализирующей превращение азотистых оснований: гипоксантина и гуанина в нуклеотиды – ИМФ и ГМФ с использованием ФРДФ в качестве донора фосфорибозы;
- **аденинфосфорибозилтрансферазы (АФРТ)**, синтезирующей АМФ из аденина и ФРДФ;
- **аденозинкиназы (АКаза)**, превращающей аденозин в АМФ за счет переноса γ -фосфатного остатка АТФ на 5'-гидроксильную группу рибозы нуклеозида.



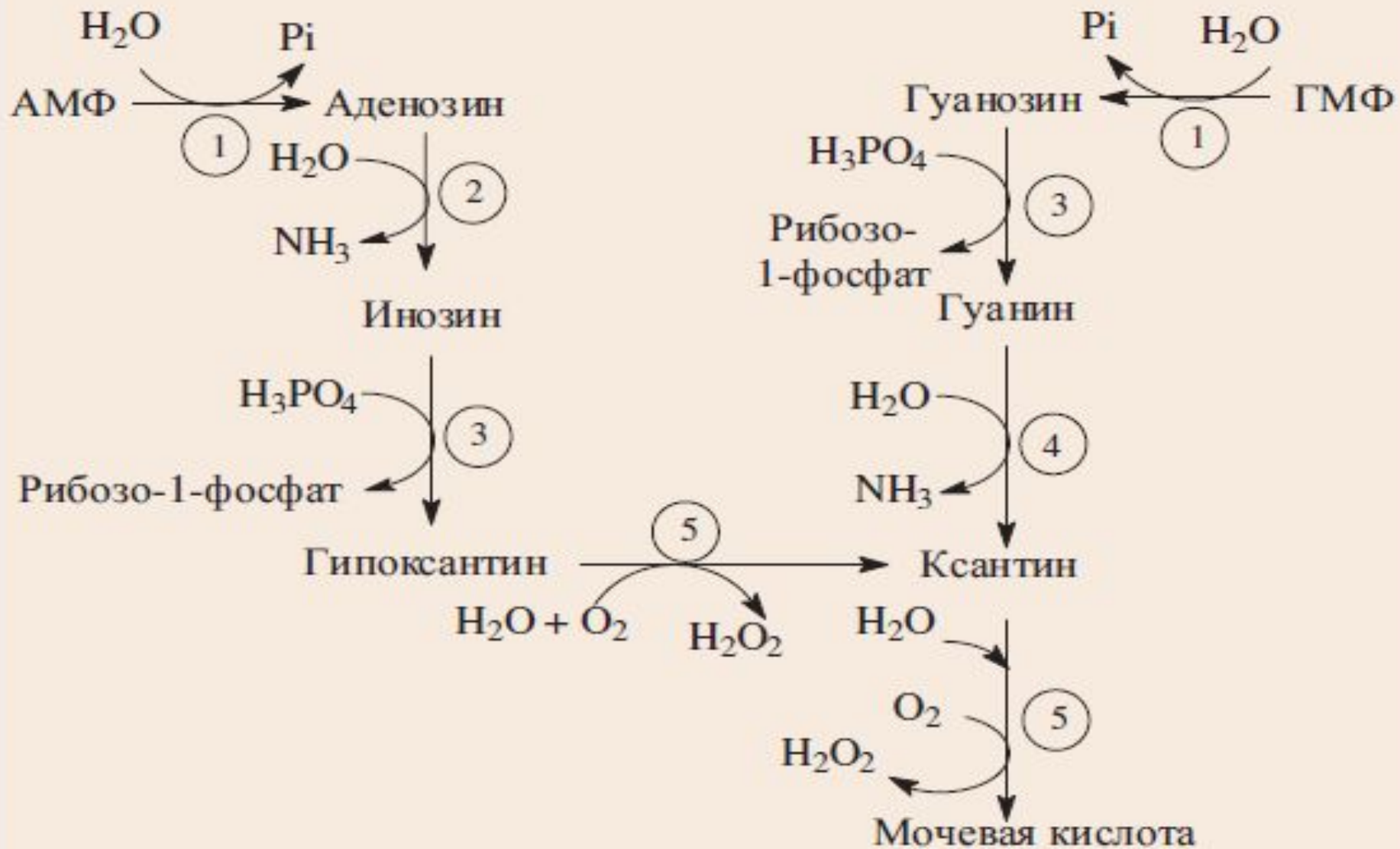
«Запасные» пути синтеза пуриновых

нуклеотидов:

ГГФРТ — гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза;

АФРТ — аденинфосфорибозилтрансфераза; АК-аза — аденозинкиназа

Катаболизм пуриновых нуклеотидов



Катаболизм пуриновых нуклеотидов:

1 — нуклеотидаза или фосфатаза; 2 — аденозиндезаминаза;

3 — пуриннуклеозидфосфорилаза; 4 — гуаназа; 5 — ксантиноксидаза

У человека катаболизм пуриновых нуклеотидов заканчивается образованием **мочевой кислоты**.

Первоначально нуклеотиды гидролитически теряют фосфатный остаток в реакциях, катализируемых фосфатазами или нуклеотидазами. **Аденозин дезаминируется аденозиндезаминазой** с образованием **инозина**.

Пуриннуклеозидфосфорилаза расщепляет нуклеозиды до свободных оснований и рибозо-1-фосфата.

Затем **ксантиноксидаза** — аэробная оксидоредуктаза, простетическая группа которой включает ионы железа (Fe^{3+}), молибдена и FAD, **превращает азотистые основания в мочевую кислоту**.

Фермент в значительных количествах обнаруживается в печени и кишечнике и окисляет пурины молекулярным кислородом.

Мочевая кислота удаляется из организма человека главным образом с мочой и немного с фекалиями. Она является слабой кислотой и в биологических жидкостях находится в недиссоциированной форме в комплексе с белками или в виде моноватриевой соли – урата.

В норме в сыворотке крови ее концентрация составляет 0,15–0,47 ммоль/л или 3–7 мг/дл.

Из организма ежедневно выводится от 0,4 до 0,6 г мочевой кислоты и уратов.

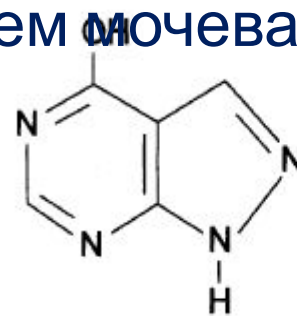
Гиперурикемия и подагра

Частым нарушением катаболизма пуринов является **гиперурикемия**, которая возникает, когда в плазме крови концентрация мочевой кислоты превышает норму. Из-за плохой растворимости этого вещества на фоне гиперурикемии развивается **подагра** — заболевание, при котором кристаллы мочевой кислоты и уратов откладываются в суставных хрящах, связках и мягких тканях с образованием подагрических узлов или тофусов, вызывая воспаление суставов и нефропатию. **Подагрой страдает от 0,3 до 1,7 % населения земного шара.** У мужчин сывороточный фонд уратов в два раза выше, чем у женщин, поэтому они болеют подагрой в **20 раз чаще**, чем женщины. **Заболевание генетически детерминировано и вызывается:**

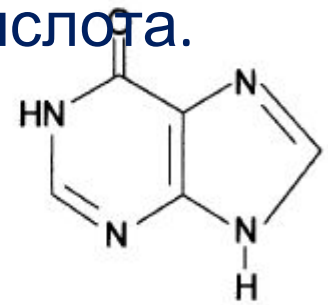
- **дефектами ФРДФ-синтетазы**, связанными с гиперактивацией, либо устойчивостью фермента к ингибированию конечными продуктами синтеза;
- **частичной потерей активности гипоксантингуанинфосфорибо-зилтрансферазы**, которая

При полной потере активности гипоксантингуанинфосфорибозил-трансферазы развивается **тяжелая форма гиперурикемии — синдром Леша–Найхана**, при котором наблюдаются неврологические и психические отклонения. Болезнь наследуется как **рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой и встречается только у мальчиков**.

Лечат подагру **аллопуринолом** — структурным аналогом гипоксантина. **Ксантинооксидаза окисляет препарат в оксипуринол, который прочно связывается с активным центром фермента и останавливает катаболизм пуринов на стадии гипоксантина**, который в 10 раз лучше растворим в жидкостях организма, чем мочевая кислота.



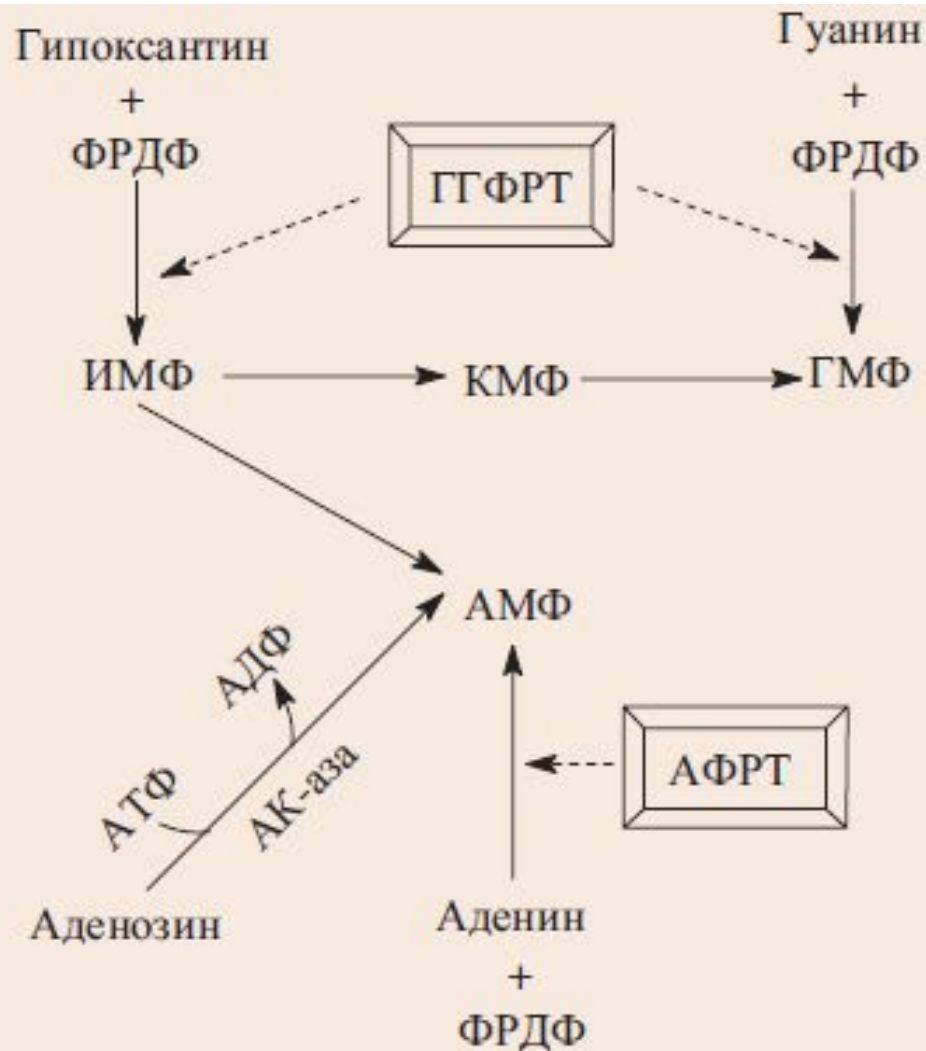
Аллопуринол



Гипоксантин

ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ДЕФЕКТАМИ В РАБОТЕ ФЕРМЕНТОВ ОБМЕНА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Дефектный фермент	Характер дефекта	Клинические проявления	Заболевание
ФРДФ синтетаза	<p>Суперактивация и $\uparrow V_{\max}$</p> <p>Устойчивость к ретроингибированию</p> <p>Снижение K_m для рибозо-5-фосфата</p>	Гиперурикемия, повышенная экскреция уратов с мочой, подагрический артрит	Подагра
Гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза	<p>Частичная потеря активности</p> <p>Полная потеря активности</p>	<p>Те же</p> <p>Гиперурикемия, нефропатия, артрит, неврологические и психические отклонения</p>	<p>Подагра</p> <p>Синдром Лёша–Нихена</p>
Аденинфосфорибозилтрансфераза	Полная потеря активности	Образование камней 2,8-дигидроксиаденина	Почечно-каменная болезнь



«Запасные» пути синтеза пуриновых

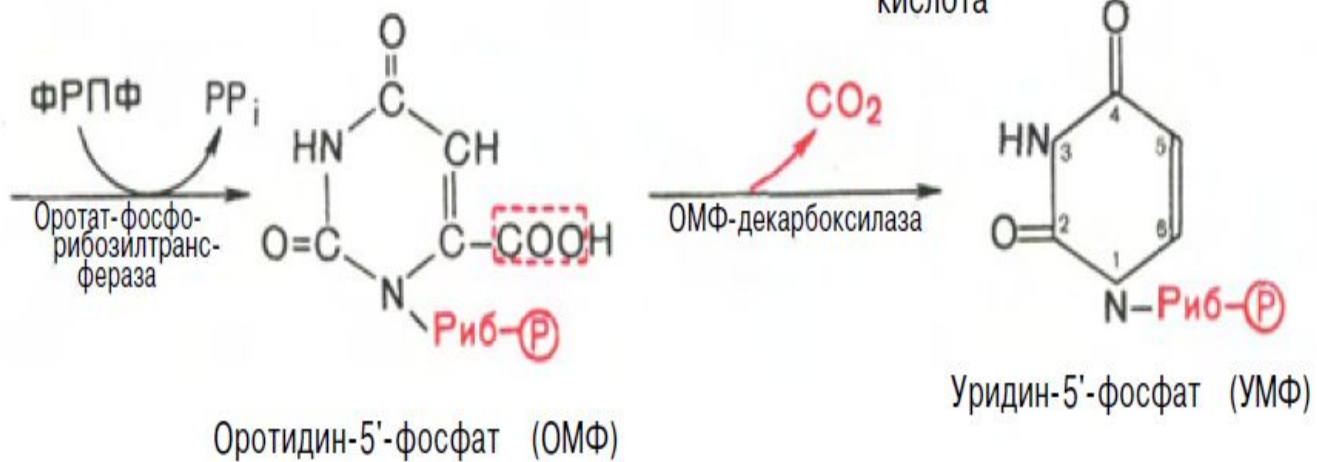
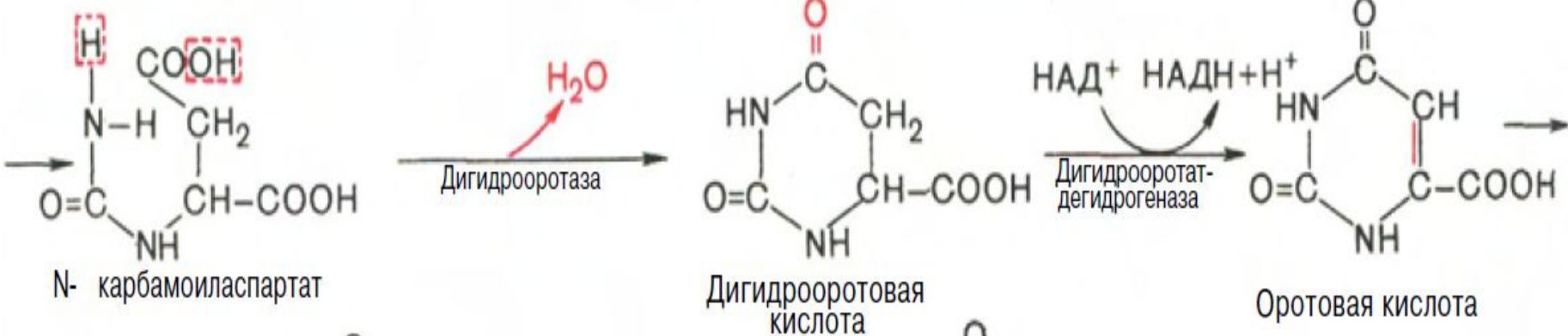
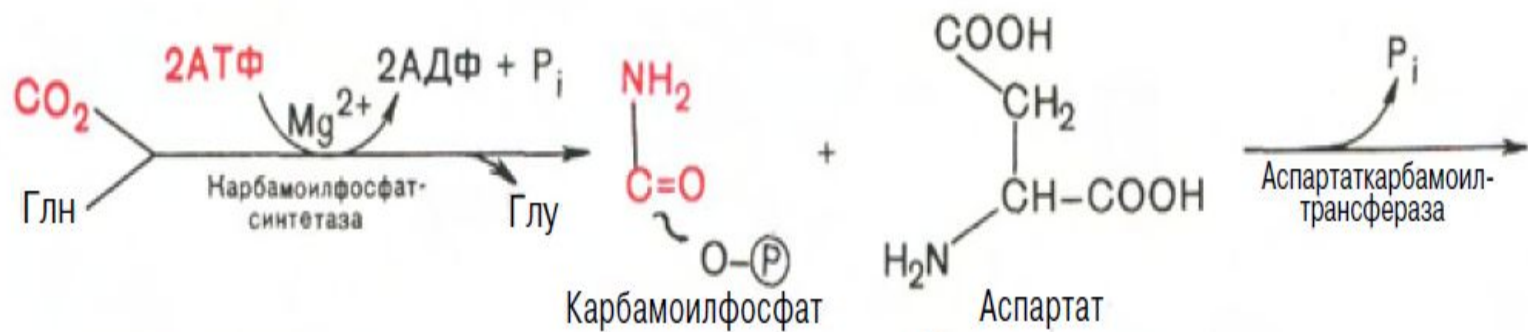
нуклеотидов:

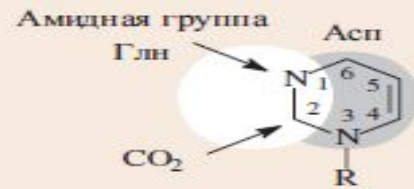
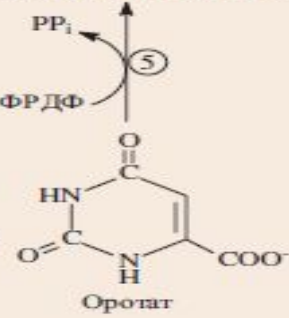
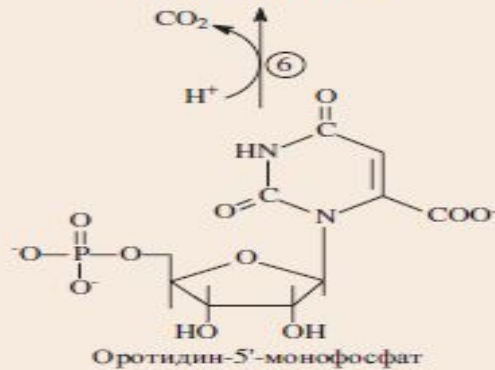
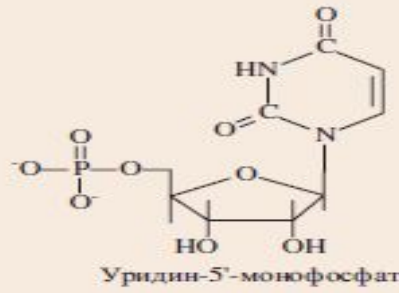
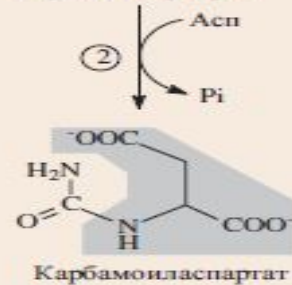
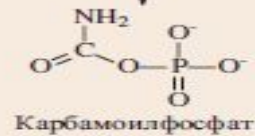
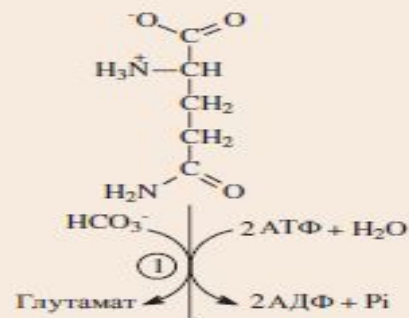
ГГФРТ — гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза;

АФРТ — аденинфосфорибозилтрансфераза; АК-аза — аденозинкиназа

Биосинтез и катаболизм пиримидиновых нуклеотидов

В отличие от синтеза пуриновых нуклеотидов, при котором азотистое основание формируется на остатке рибозо-5-фосфата, **пиримидиновое кольцо первоначально собирается из простых предшественников: глутамина, аспартата и CO₂**. Затем оно взаимодействует с **ФРДФ** и превращается в **уридин-5'-монофосфат — УМФ**





Происхождение атомов пиримидинового

кольца и синтез УМФ:

I — КАД-фермент: 1 — карбамоилфосфатсинтетаза П; 2 — аспартаттранскарбамоилаза;

3 — дигидрооротаза; 4 — Дигидрооротатдегидрогеназа;

II — УМФ-синтаза: 5 — оротатфосфорилтрансфераза, 6 — ОМФ-декарбоксилаза

I стадия синтеза УМФ включает катализируемое цитоплазматической карбамоилфосфатсинтетазой **образование карбамоилфосфата из глутамина.**

На II стадии карбамоилфосфат реагирует с аспартатом, в результате чего образуется N-карбамоиласпарагиновая кислота. Последняя подвергается циклизации (под действием дигидрооротазы) с отщеплением молекулы воды, при этом образуется **дигидрооротовая кислота, которая, подвергаясь дегидрированию, превращается в оротовую кислоту.** В этой реакции участвует специфический НАД-содержащий фермент дигидрооротатдегидрогеназа. **Оротовая кислота обратимо реагирует с ФРПФ,** являющимся донатором рибозофосфата, с образованием оротидин-5'-фосфата (ОМФ).

Декарбоксилирование последнего приводит к образованию первого пиримидинового нуклеотида –

Превращение УМФ в УДФ и УТФ осуществляется, как и пуриновых нуклеотидов, путем **фосфотрансферных реакций:**



ЦТФ образуется из УТФ под действием **ЦТФ-синтетазы**, которая, используя энергию АТФ, замещает кетогруппу урацила на амидную группу Глн:



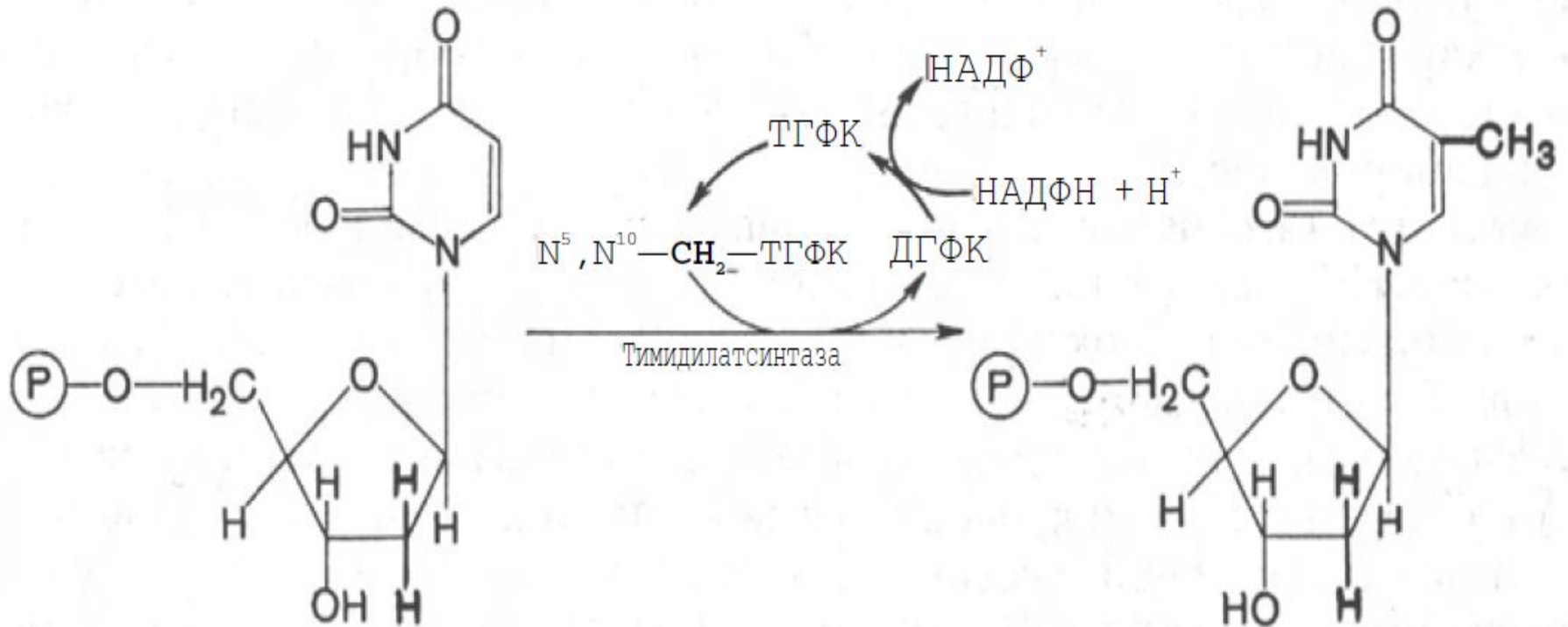


Восстановление рибонуклеозиддифосфатов

в дезоксипроизводные.

Восстановителем рибонуклеотидов в форме НДФ является тиоредоксин, сульфгидрильные группы которого окисляются в ходе этой реакции. Окисленный тиоредоксин восстанавливается тиоредоксинредуктазой с участием NADPH

Для **синтеза тимидиловых нуклеотидов**, помимо **дезоксирибозы**, требуется также **метилированное производное урацила – тимин**. Оказалось, что в клетках имеется особый фермент **тимидилатсинтаза**, катализирующая метилирование не свободного урацила, а **dУМФ**:





Восстановление рибонуклеозиддифосфатов

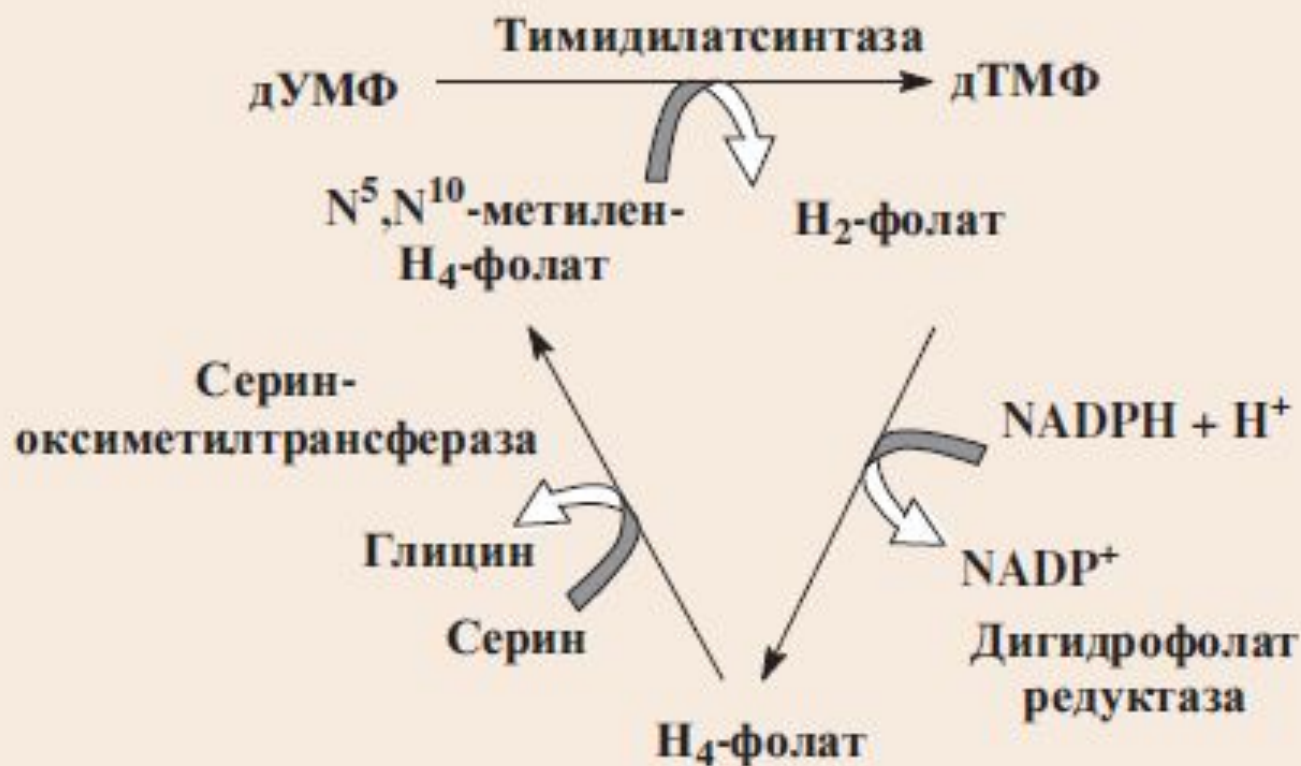
в дезоксипроизводные.

Восстановителем рибонуклеотидов в форме НДФ является тиоредоксин, сульфгидрильные группы которого окисляются в ходе этой реакции. Окисленный тиоредоксин восстанавливается тиоредоксинредуктазой с участием NADPH

Донором метильной группы в тимидилатсинтазной реакции является **N5,N10-метилен-ТГФК**, которая одновременно отдает и водородный протон, поэтому одним из конечных продуктов реакции является не тетрагидро-, а дигидрофолиевая кислота (**ДГФК**). Последняя вновь восстанавливается до ТГФК под действием НАДФН-зависимой дигидрофолатредуктазы.

Из образовавшегося ТМФ путем фосфотрансферных реакций образуются dТДФ и dТТФ.

Регенерация N5,N10-CH₂-ТГФК, собственно ее биосинтез, представляет определенный интерес. Оказалось, что этот синтез требует участия аминокислоты серина (донатор метильной группы) и пиридоксальфосфатсодержащего фермента сериноксиметил-трансферазы.



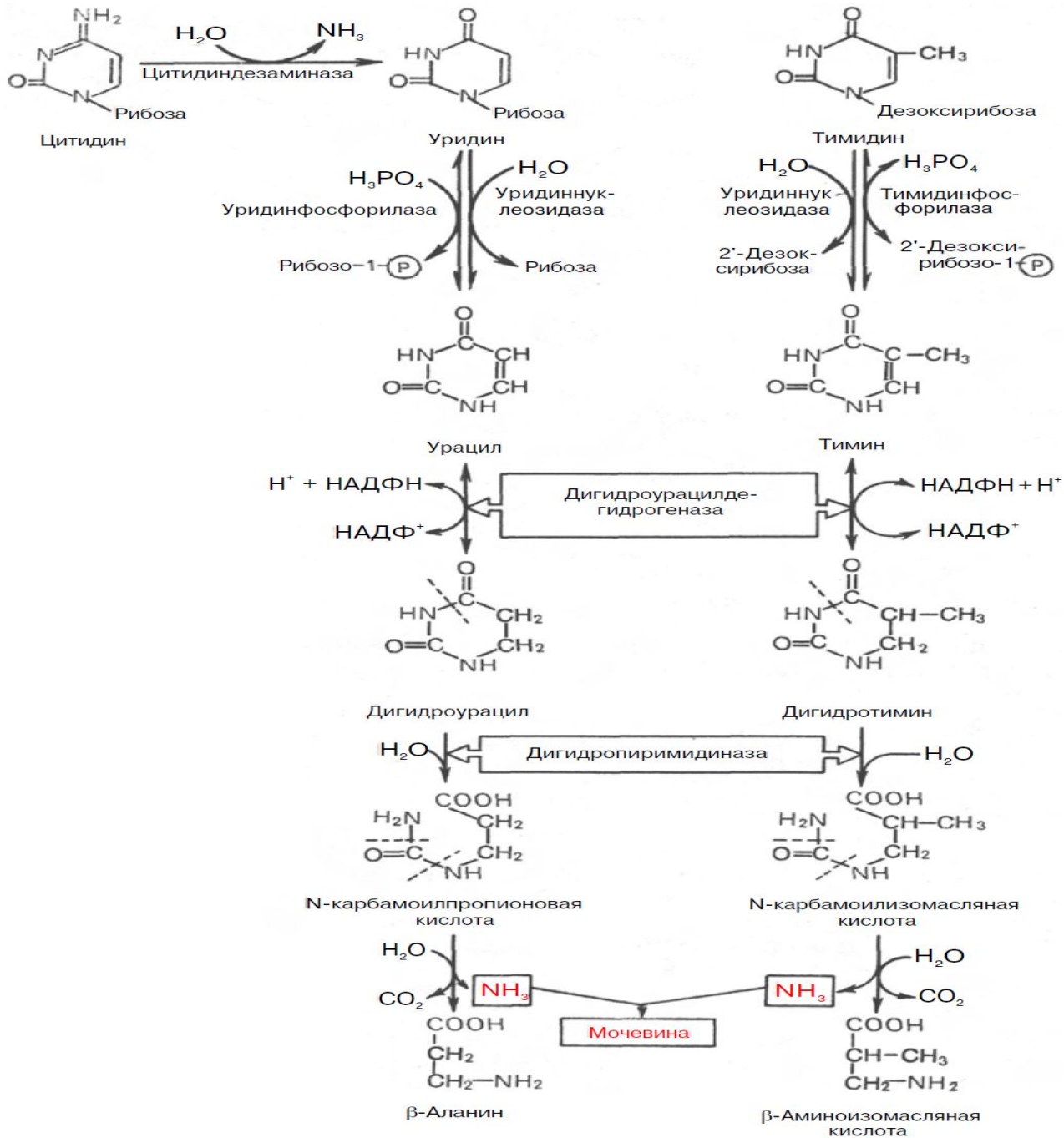
Синтез тимидин-5'-монофосфата.

Тимидилатсинтаза не только переносит метиленовую группу N^5N^{10} -метилен- H_4 -фолата в 5-е положение пиримидинового основания дУМФ, но и восстанавливает ее в метильный радикал, забирая два атома водорода от H_4 -фолата, поэтому восполнение запасов N^5N^{10} -метилен H_4 -фолата нуждается в работе еще двух ферментов: дигидрофолатредуктазы и сериноксиметилтрансферазы

Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов осуществляется аллостерически по механизму отрицательной обратной связи:

- УТФ ингибирует активность карбамоилфосфатсинте-тазы;**
- УМФ и ЦМФ подавляют активность второго полифункционального фермента — УМФ-синтазы;**
- ЦТФ служит ингибитором аллостерического фермента аспартаткарбамоилтрансферазы.**

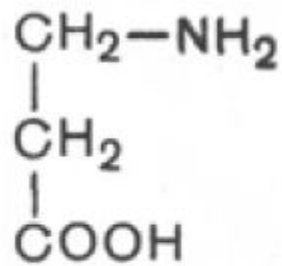
Распад пиримидиновых нуклеозидов



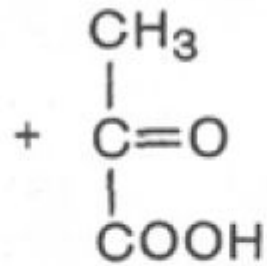
Начальные этапы **реакции распада пиримидиновых нуклеотидов** катализируются специфическими ферментами. **Конечными продуктами реакции являются CO₂, NH₃, мочевины, β-аланин и β-аминоизомасляная кислота.**

Следует указать, что гидролитический путь распада пиримидинов является, очевидно, главным путем образования **β-аланина**, который может служить источником для синтеза **ансерина и карнозина, а также для образования КоА.**

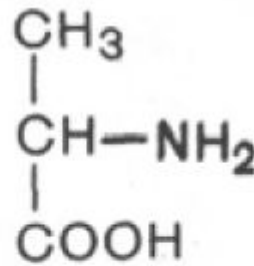
В тканях животных открыта специфическая аминотрансфераза, катализирующая трансаминирование между β -аланином и пировиноградной кислотой. В процессе этой обратимой реакции синтезируются α -аланин и формилацетат :



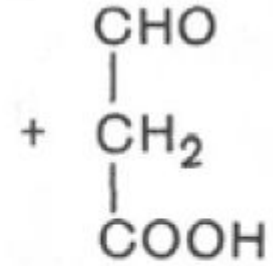
β -Аланин



ПВК



α -Аланин



Формилацетат