

Метаболизм нуклеотидов

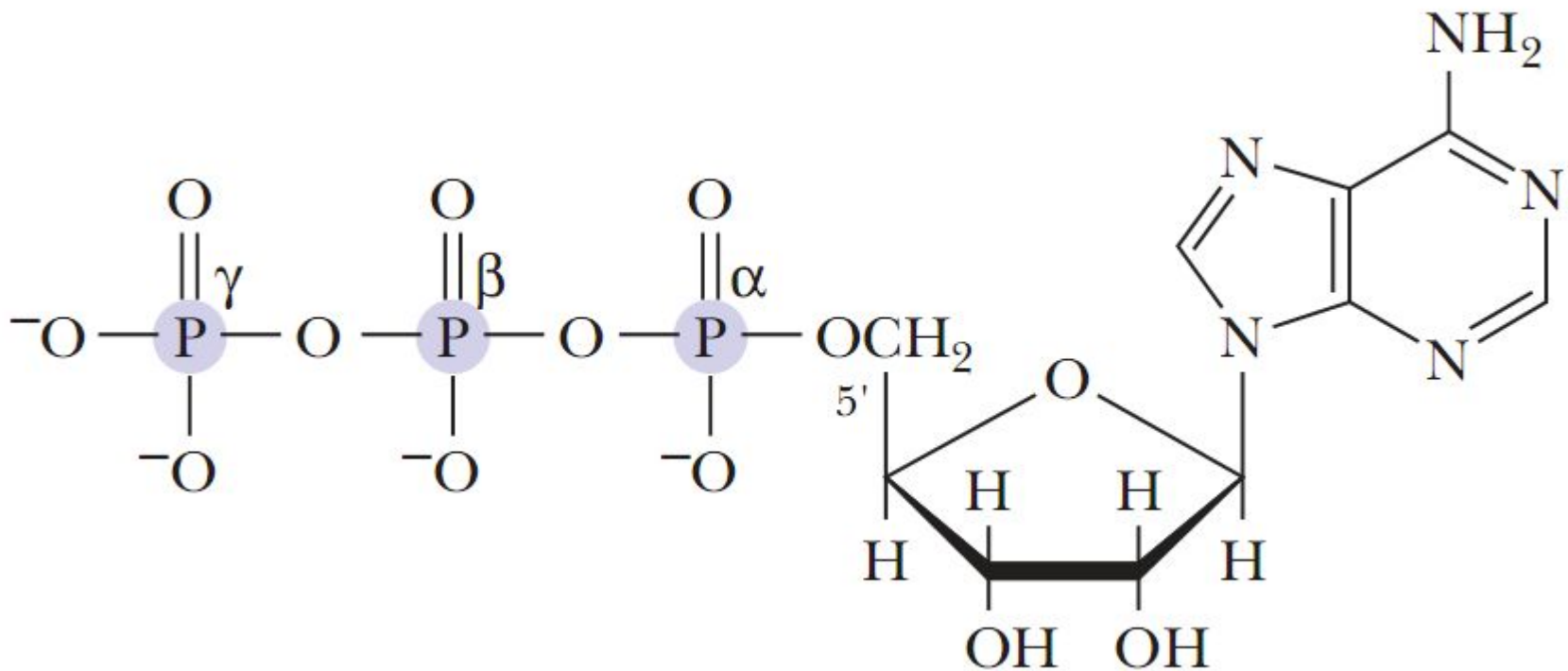
Вопросы из билетов по теме

1. Биосинтез и распад пиримидиновых нуклеотидов.
2. Источники атомов пуринового кольца.
Распад пуриновых нуклеотидов.
Гиперурикемия и подагра.

Структура темы

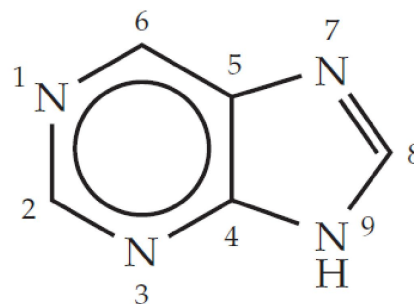
- Классификация нуклеотидов
- Пуриновые нуклеотиды
 - Синтез
 - Распад
 - Нарушения распада и синтеза: подагра
- Пиримидиновые нуклеотиды
 - Синтез
 - Распад
 - Нарушения синтеза
- Синтез дезоксирибонуклеотидов

Структура нуклеотида (АТФ)



Классификация азотистых оснований

- Пурины:
 - Аденин
 - Гуанин

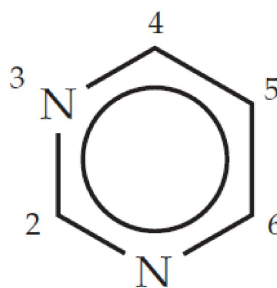


пури

Н

У пуринов 2
кольца:
6-членное
5- членное

- Пиримидины
 - Урацил
 - Цитозин
 - Тимин



пиримиди

Н

У пиримидинов 1
кольцо:
6-членное

Азотистые основания – гетероциклические соединения, содержащие азот, то есть у них в кольце есть атом, отличный от углерода.

Азотистые основания	Нуклеозиды (азотистое основание) + (рибоза или дезоксирибоза)	Нуклеотиды (азотистое основание) + (рибоза или дезоксирибоза) + (фосфат)
пурины		
Аденин	Аденозин Дезоксиаденозин	Аденозинмонофосфат Аденозиндифосфат Аденозинтрифосфат ДезоксиАденозинмонофосфат ДезоксиАденозиндифосфат ДезоксиАденозинтрифосфат
Гуанин	Гуанозин Дезоксигуанозин	Гуанозинмонофосфат Гуанозиндифосфат Гуанозинтрифосфат ДезоксиГуанозинмонофосфат ДезоксиГуанозиндифосфат ДезоксиГуанозинтрифосфат
пиримидины		
Урацил	Уридин Дезоксиуридин	Уридинмонофосфат Уридиндифосфат Уридинтрифосфат ДезоксиУридинмонофосфат ДезоксиУридиндифосфат ДезоксиУридинтрифосфат
Цитозин	Цитидин Дезоксицитидин	Цитидинмонофосфат Цитидиндифосфат Цитидинтрифосфат ДезоксиЦитидинмонофосфат ДезоксиЦитидиндифосфат ДезоксиЦитидинтрифосфат
Тимин	Тимидин Дезокситимидин	Тимидинмонофосфат Тимидиндифосфат Тимидинтрифосфат ДезоксиТимидинмонофосфат ДезоксиТимидиндифосфат ДезоксиТимидинтрифосфат

СИНТЕЗ ПУРИНОВ

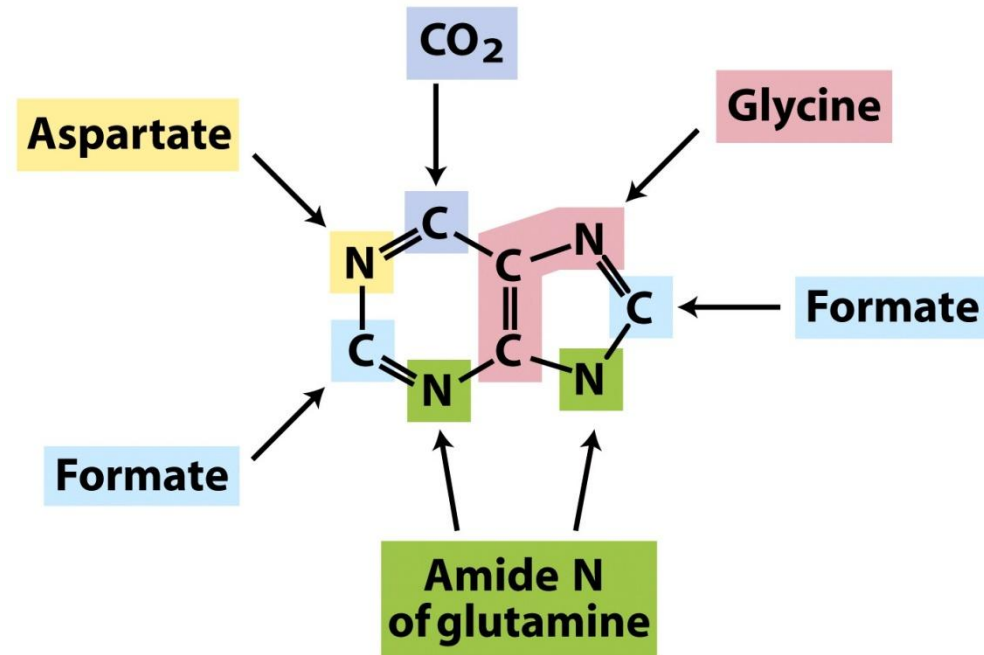
Два пути синтеза нуклеотидов

- de novo (с нуля):
 - из простых предшественников
- Запасной путь (путь спасения):
 - из ранее синтезированных азотистых оснований

СИНТЕЗ DE NOVO

Синтез de novo: источники атомов пуринового кольца

- Глутамин
(амидный азот)
- Глицин
- ТГФК
(одноуглеродный
фрагмент)
- Аспарат (азот
аминогруппы)
- CO₂



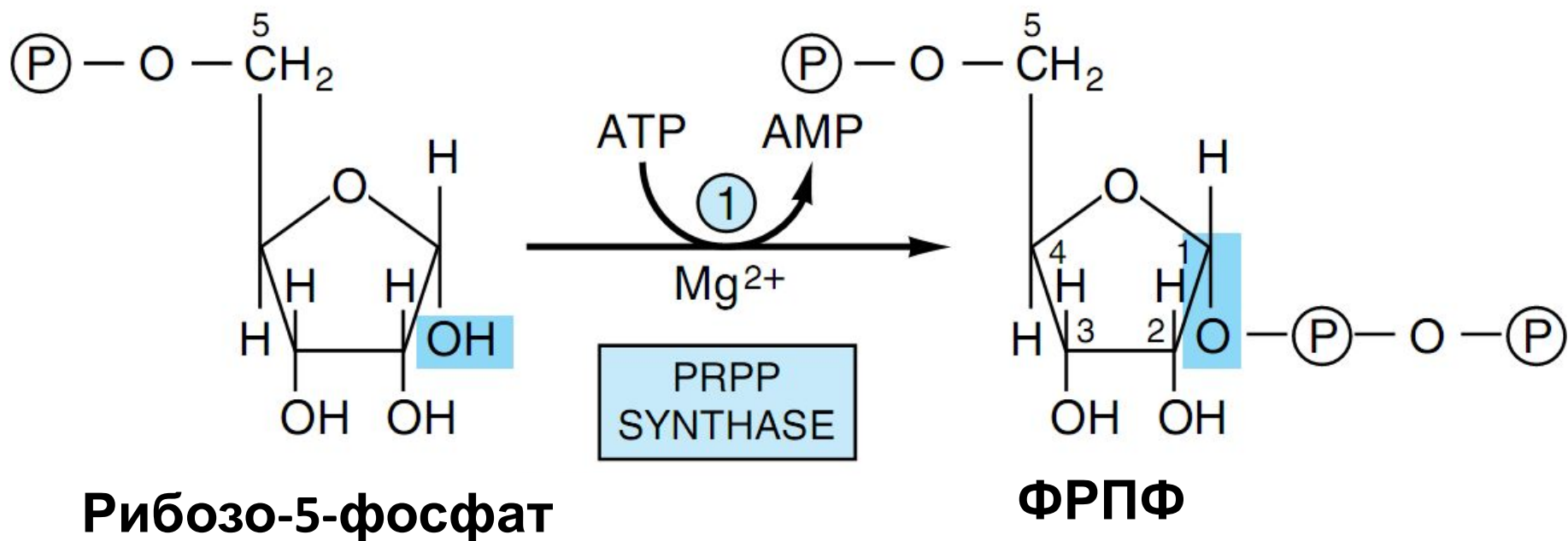
Особенности синтеза

- Пуриновое кольцо строится постепенным добавлением новых атомов в строго определенном порядке
- Пуриновое кольцо строится на рибозе (т.е. рибоза присутствует в структуре всех промежуточных веществ метаболического пути)
- Инозинмонофосфат (ИМФ) – предшественник всех пуринов, первый пуриновый нуклеотид (хотя он не встречается в ДНК и почти не встречается в РНК, минорный нуклеотид)
- АМФ и ГМФ образуются из ИМФ

Синтез

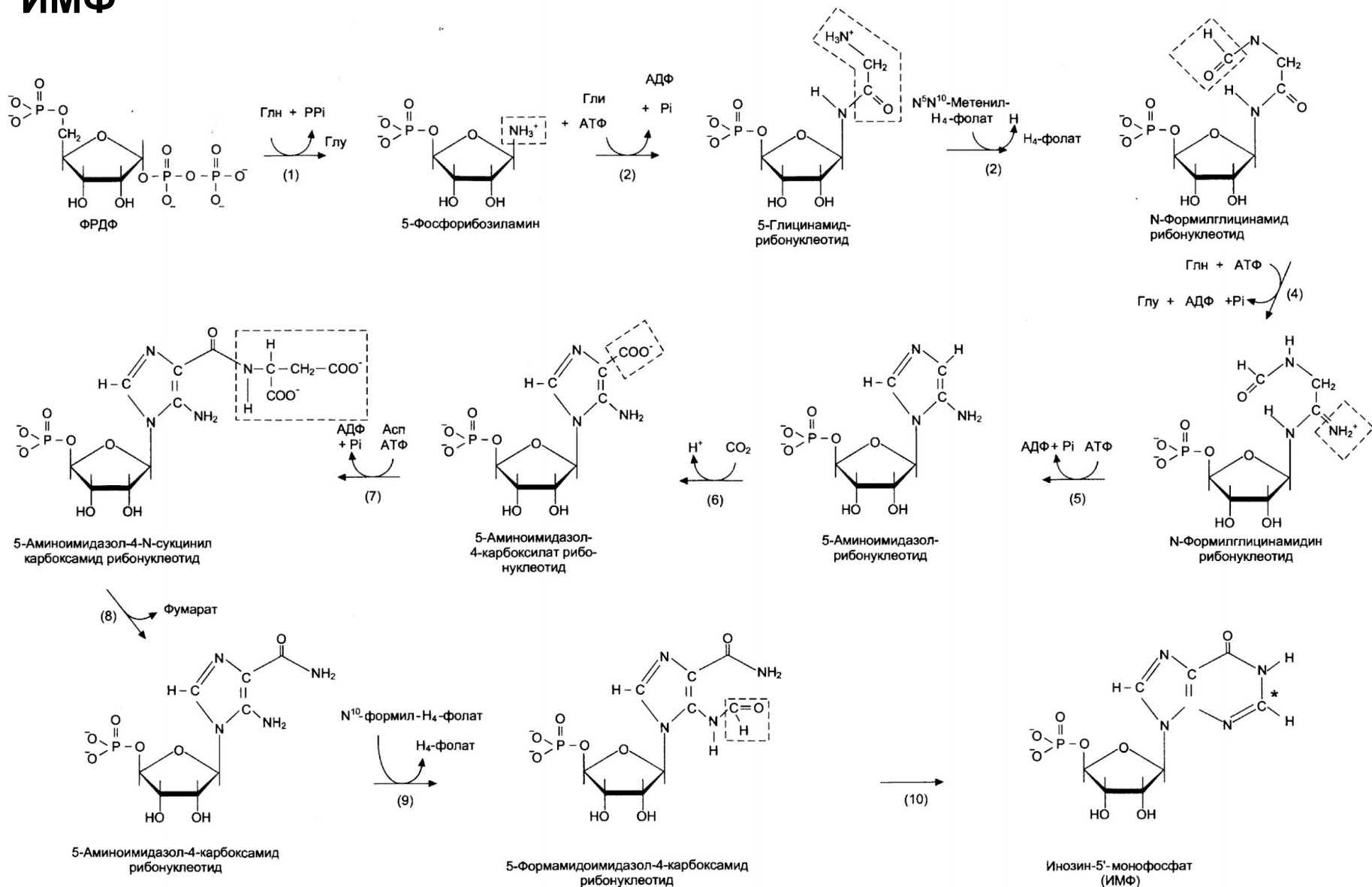
- 1-я реакция: образование ФРПФ (фосфорибозилпирофосфат) из рибозо-5-фосфата (см. пентозофосфатный путь) и АТФ.
- Фермент: ФРПФ-синтаза (регуляторный фермент)
- Далее путем последовательного добавления атомов кольца строится ИМФ (инозинмонофосфат)
- Для образования АМФ из ИМФ нужны:
 - ГТФ (источник энергии)
 - аспартат (источник N)
- Для образования ГМФ из ИМФ нужны:
 - АТФ (источник энергии)
 - Глутамин (источник N)
- АМФ и ГМФ затем фосфорилируются специальными киназами (с затратой АТФ) с образованием нуклеотидтрифосфатов (АТФ и ГТФ)

1-я реакция: образование фосфорибозилпирофосфата (ФРПФ = ФРДФ)

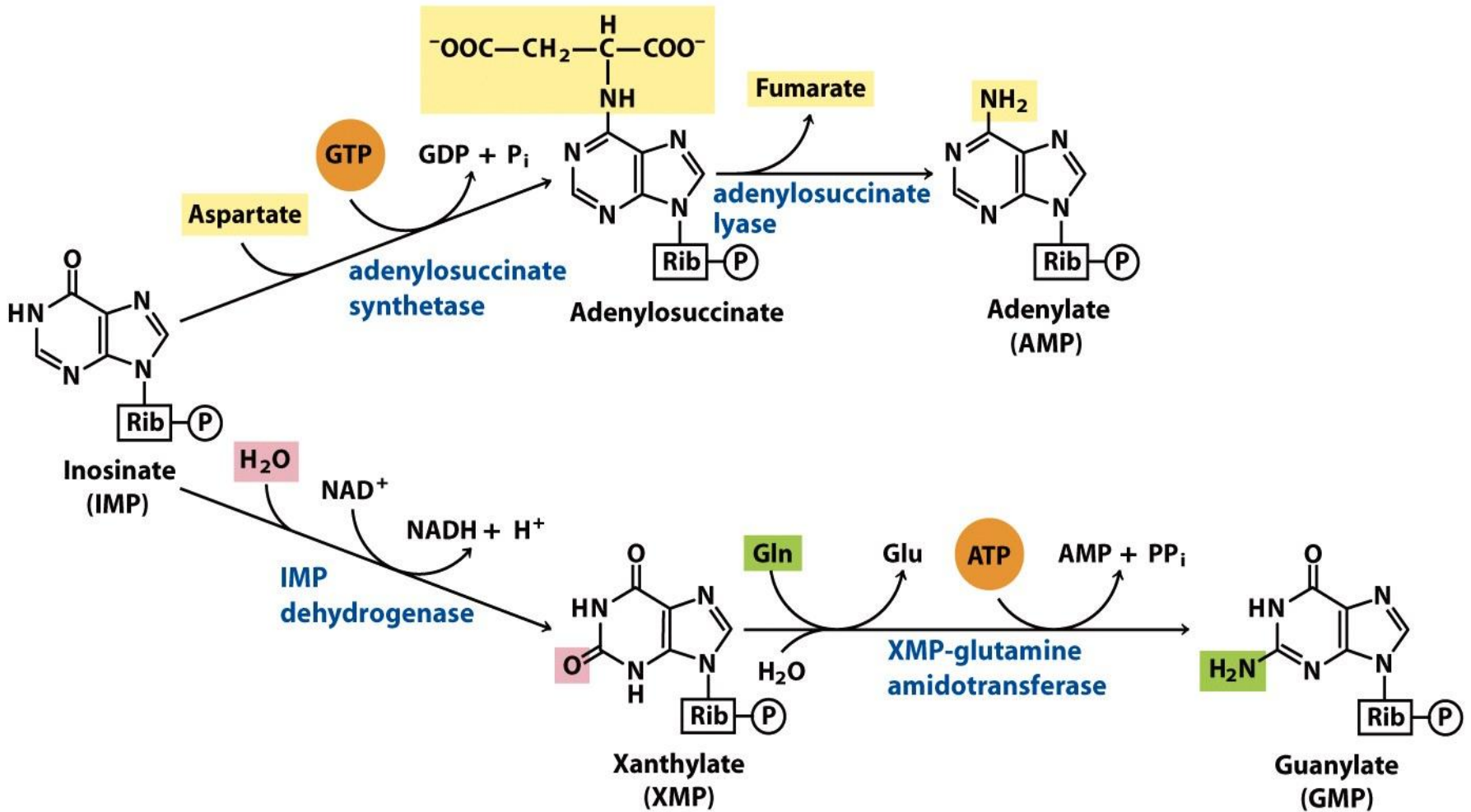


Фермент: фосфорибозилпирофосфатсинтетаза (ФРПФсинтаза)
Это регуляторный фермент синтеза пуриновых нуклеотидов

Дальнейшие стадии синтеза, до ИМФ



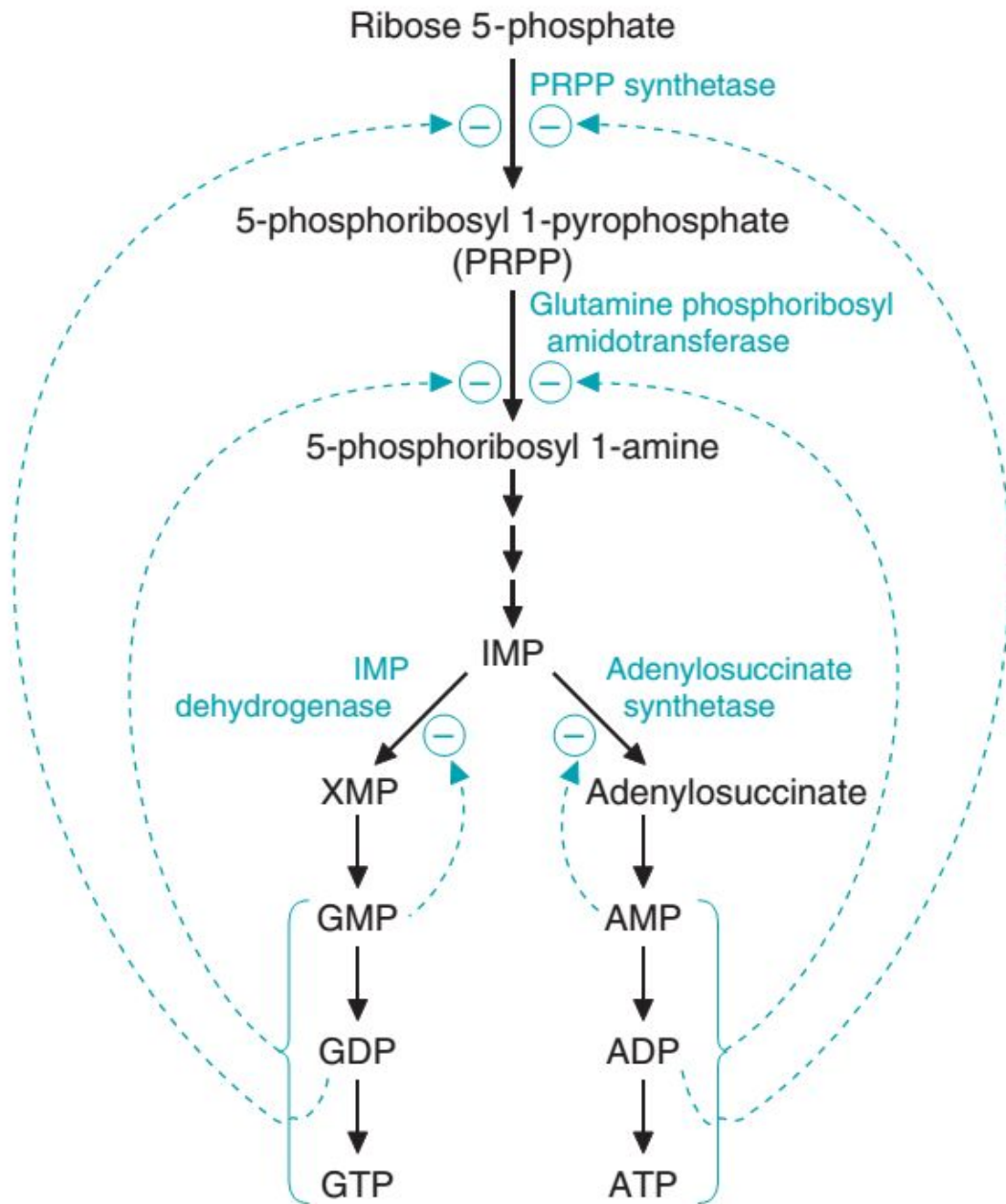
Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ



Регуляция синтеза de novo

- Основной регуляторный фермент: ФРПФ-синтетаза
- Другие регуляторные ферменты: глутамин-фосфорибозиламидотрансфераза, ИМФ-дегидрогеназа, аденилосукцинатсинтаза
- ФРПФ-синтетатаза ингибируется всеми пуриновыми нуклеотидами (АТФ, АДФ, АМФ, ГТФ, ГДФ, ГМФ)
- Это позволяет не производить нуклеотиды в избытке – принцип отрицательной обратной связи

Регуляторные ферменты

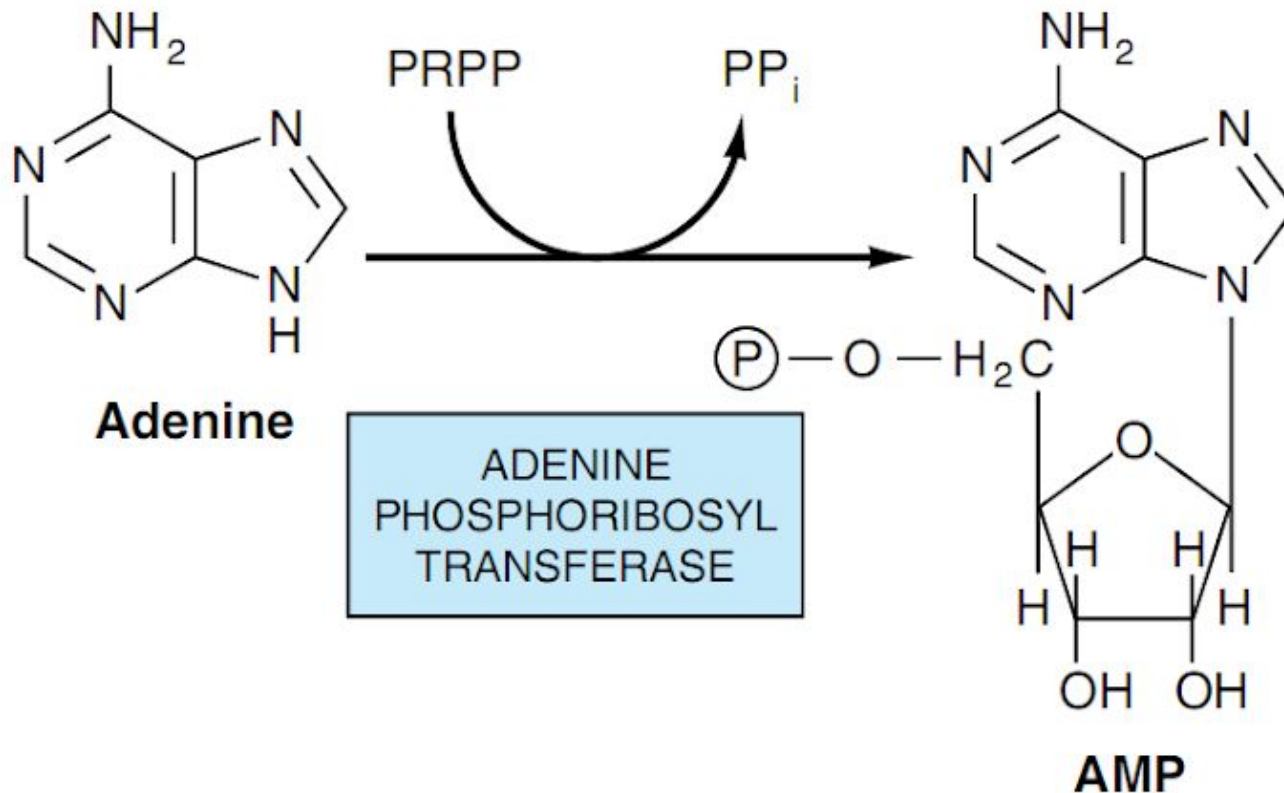


- ФРПФ-синтетаза
- амидотрансфераза
- ИМФ-дегидрогеназа
- Аденилосукцинатсинтаза

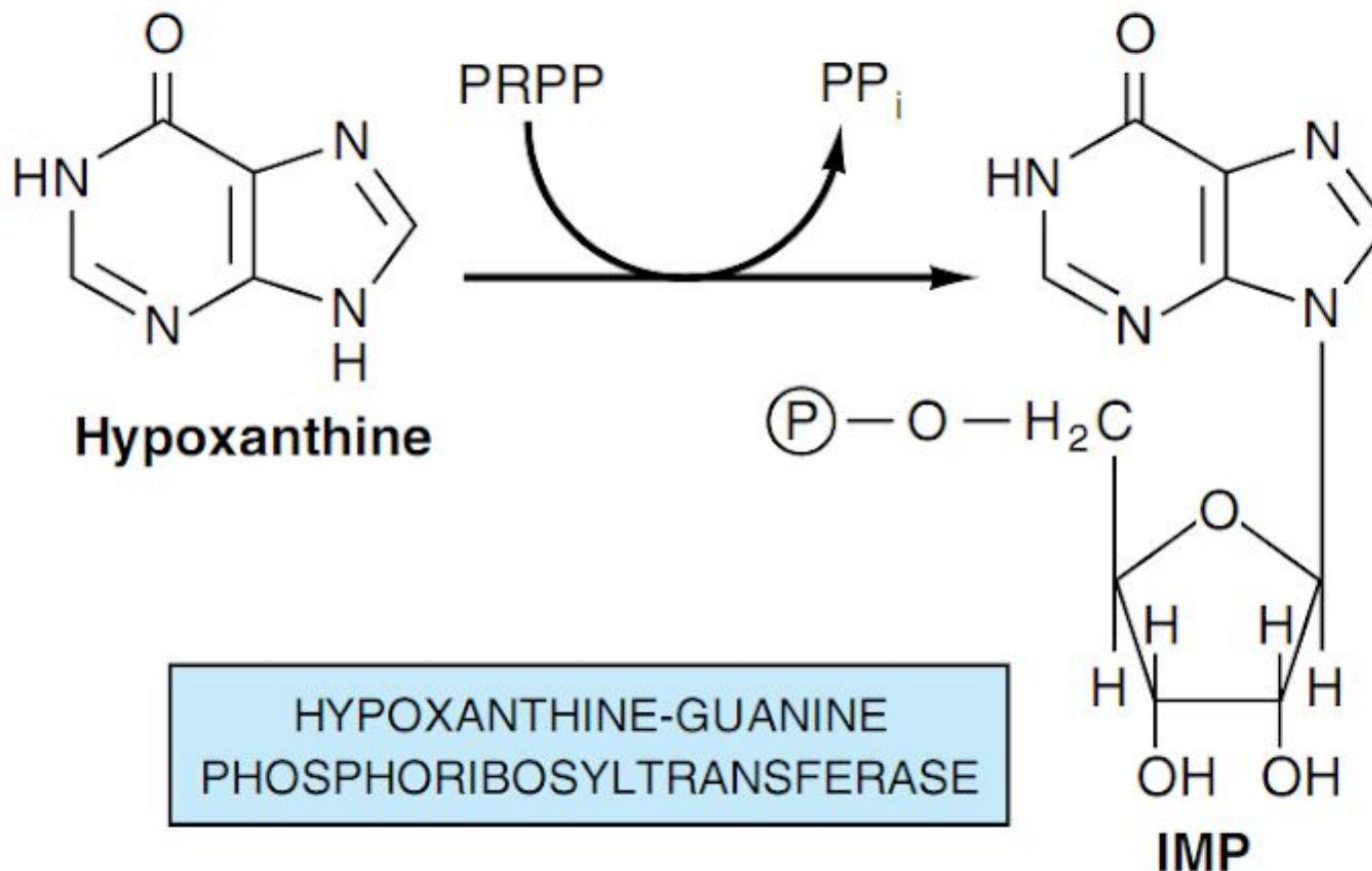
**ЗАПАСНОЙ ПУТЬ СИНТЕЗА
(ПУТЬ СПАСЕНИЯ)**

- Функция: использовать уже синтезированные азотистые основания и нуклеозиды
- Основные ферменты: ГГФРТ (гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза) и АФРТ (аденозинфосфорибозилтрансфераза)
- Действие ферментов основано на том, что они присоединяют пуриновое азотистое основание (аденин, гуанин или гипоксантин) к рибозе (из ФРПФ)

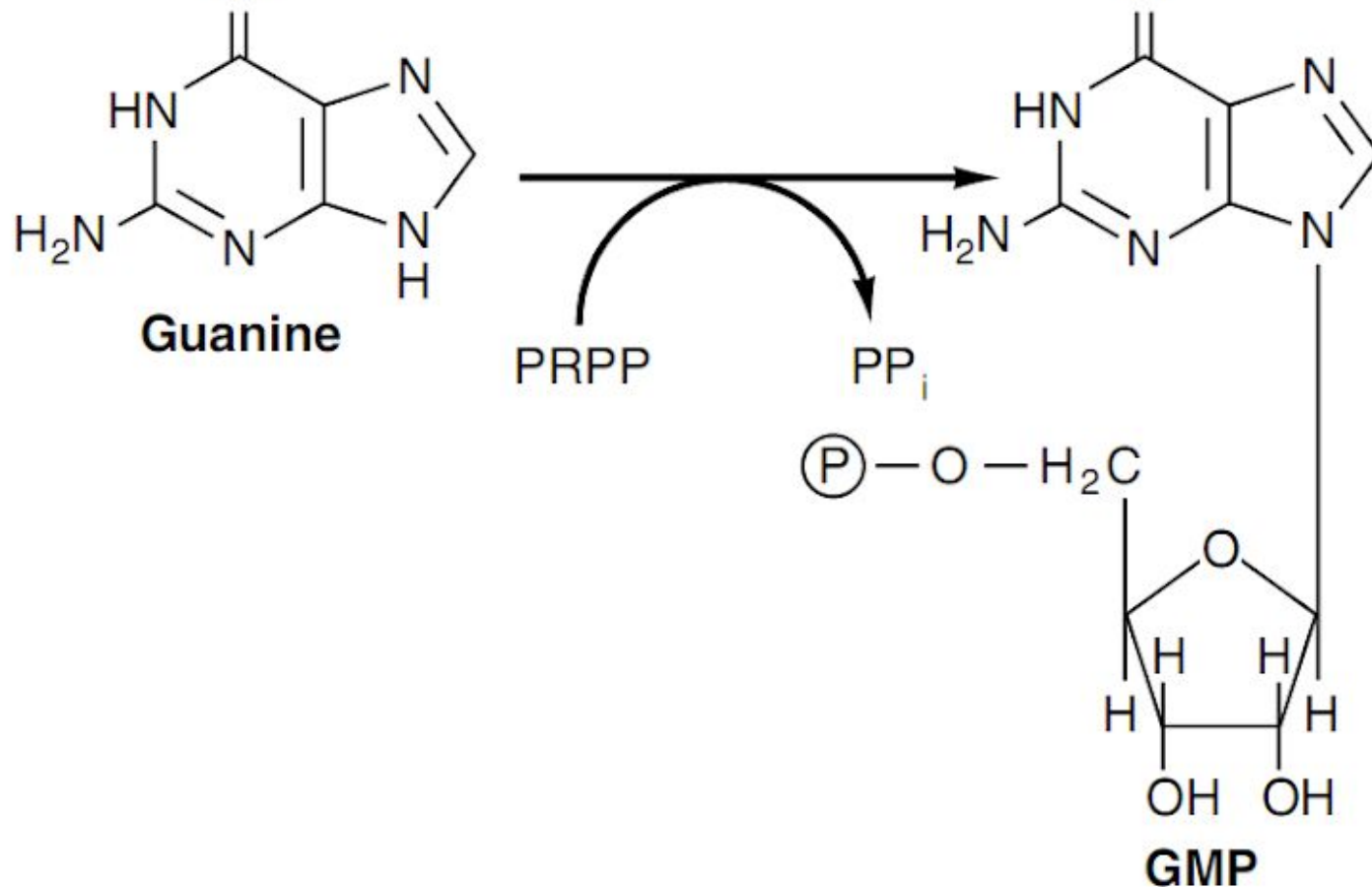
Реакция, катализируемая АФРТ (аденинфосфорибозилтрансфераза)



Первая реакция, катализируемая ГГФРТ
(гипоксантин-
гуанинфосфорибозилтрансфераза):
превращение гипоксантина в ИМФ



Вторая реакция, катализируемая ГГФРТ
(гипоксантин-
гуанинфосфорибозилтрансфераза):
превращение гуанина в ГМФ

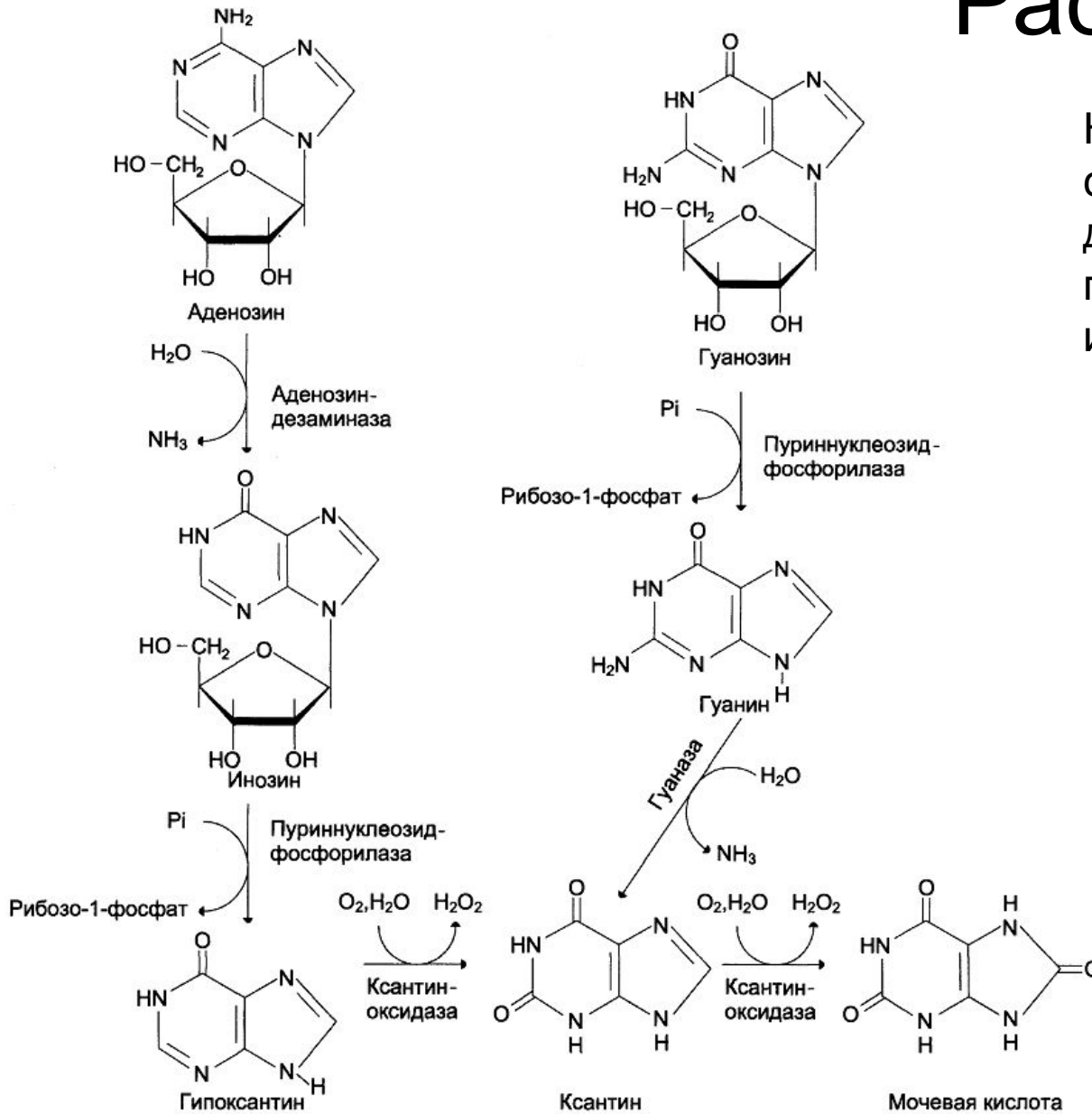


РАСПАД ПУРИНОВ

- Конечным продуктом распада является мочева́я кислота (содержит пуриновое кольцо, т.е. сама является пурином)
- При распаде АТФ и ГТФ
 - удаляются фосфаты и рибоза
 - Аденин превращается сначала в гипоксантин, потом в ксантин и мочевую кислоту
 - Гуанин сначала превращается в ксантин, потом мочевую кислоту
 - Превращение «гипоксантин → ксантин → мочева́я кислота» катализируется одним и тем же ферментом (ксантинооксидаза)

Распад пуринов

На схеме не показано, как сначала АТФ и ГТФ дефосфорилируются и превращаются в аденозин и гуанозин

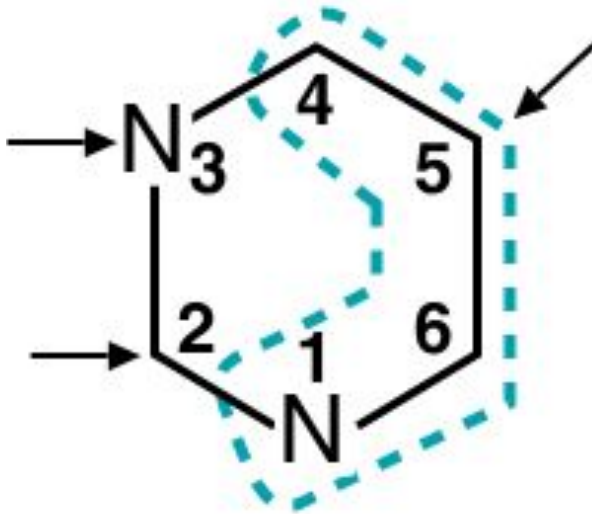


НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ

- Гиперурикемия: повышение содержания мочевой кислоты в крови
- Мочевая кислота плохо растворима в воде. Накапливаясь в синовиальной жидкости, она образует кристаллы и повреждает клетки, что приводит к воспалению сустава (подагра)
- Причина гиперурикемии: избыточный синтез пуринов, который приводит к их усиленному распаду с образованием мочевой кислоты
- Причина усиления синтеза пуринов:
 - недостаточность запасных путей синтеза (пути спасения) (синдром Леша-Нихона)
 - Дефектный ответ ФРПФ-синтетазы на ингибирование нуклеотидами или суперактивация ФРПФ-синтетазы
- Заболевания, при которых наблюдается гиперурикемия:
 - подагра (подагрический артрит)
 - синдром Леша-Нихона
- Для лечения подагры используется ингибитор ксантиноксидазы - аллопуринол

СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВ

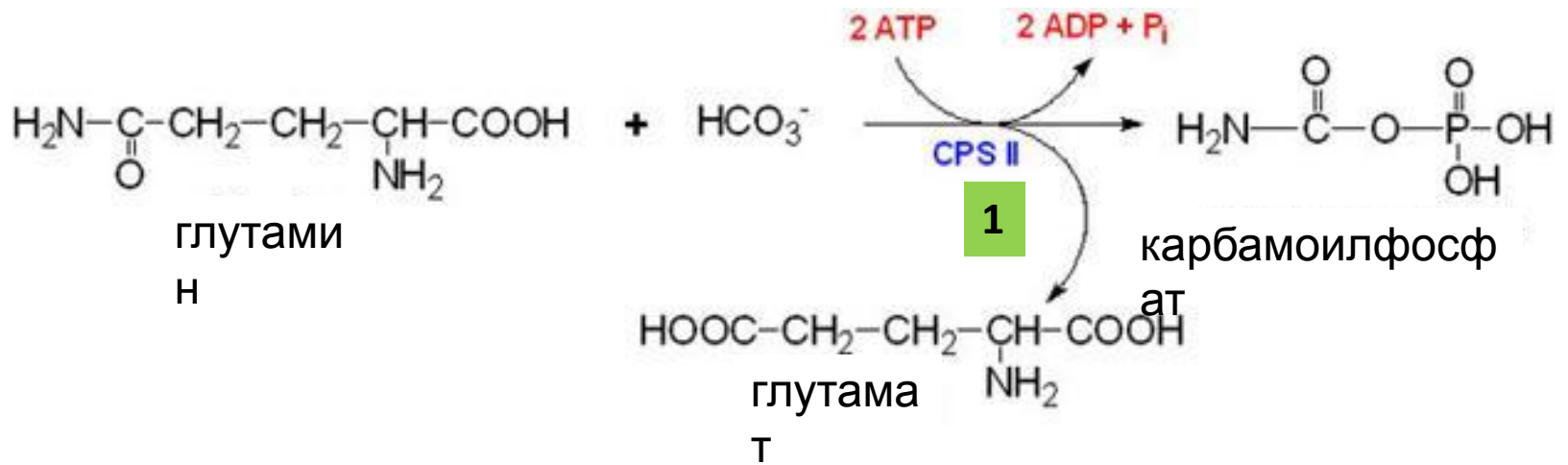
Источники атомов пиримидинового кольца:



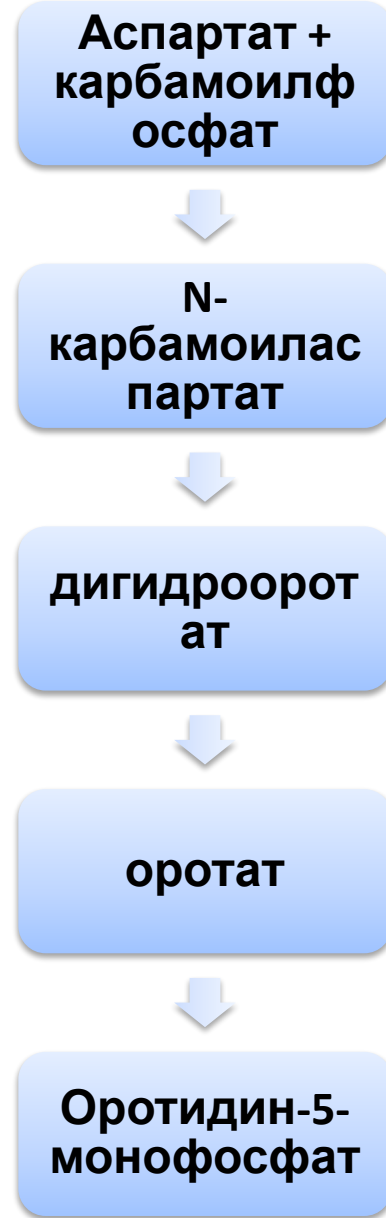
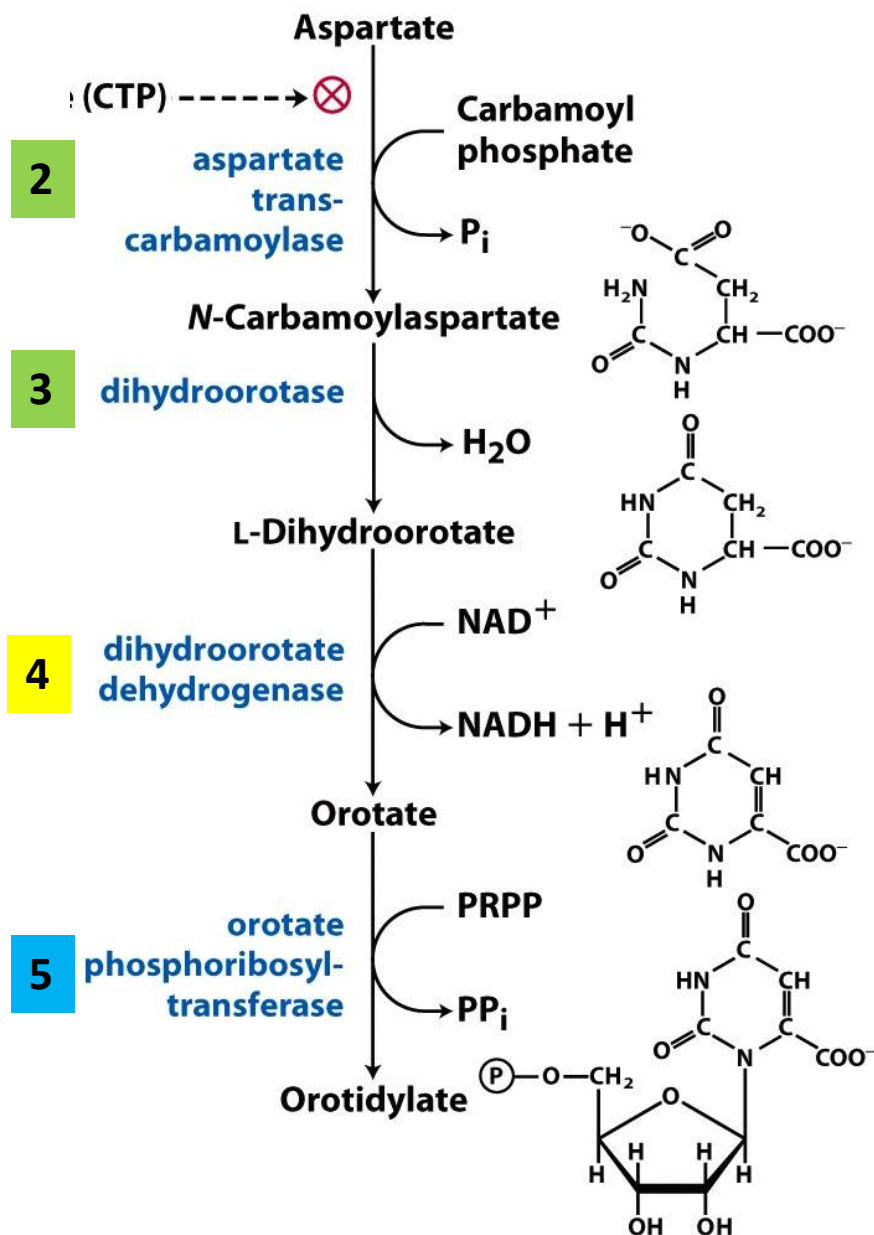
- Аспартат
- Карбамоилфосфат:
 - Глутамин (амидный азот)
 - CO₂

- Сначала синтезируется свободное азотистое основание, затем оно прикрепляется к рибозе
- первое азотистое основание – оротовая кислота (оротат), из него потом синтезируются УМФ и ЦМФ
- Ферменты синтеза являются полифункциональными – у них имеется несколько активных центров, которые катализируют последовательные реакции метаболического пути. Всего в метаболическом пути синтеза УМФ 6 реакций, но катализируют их 3 белка

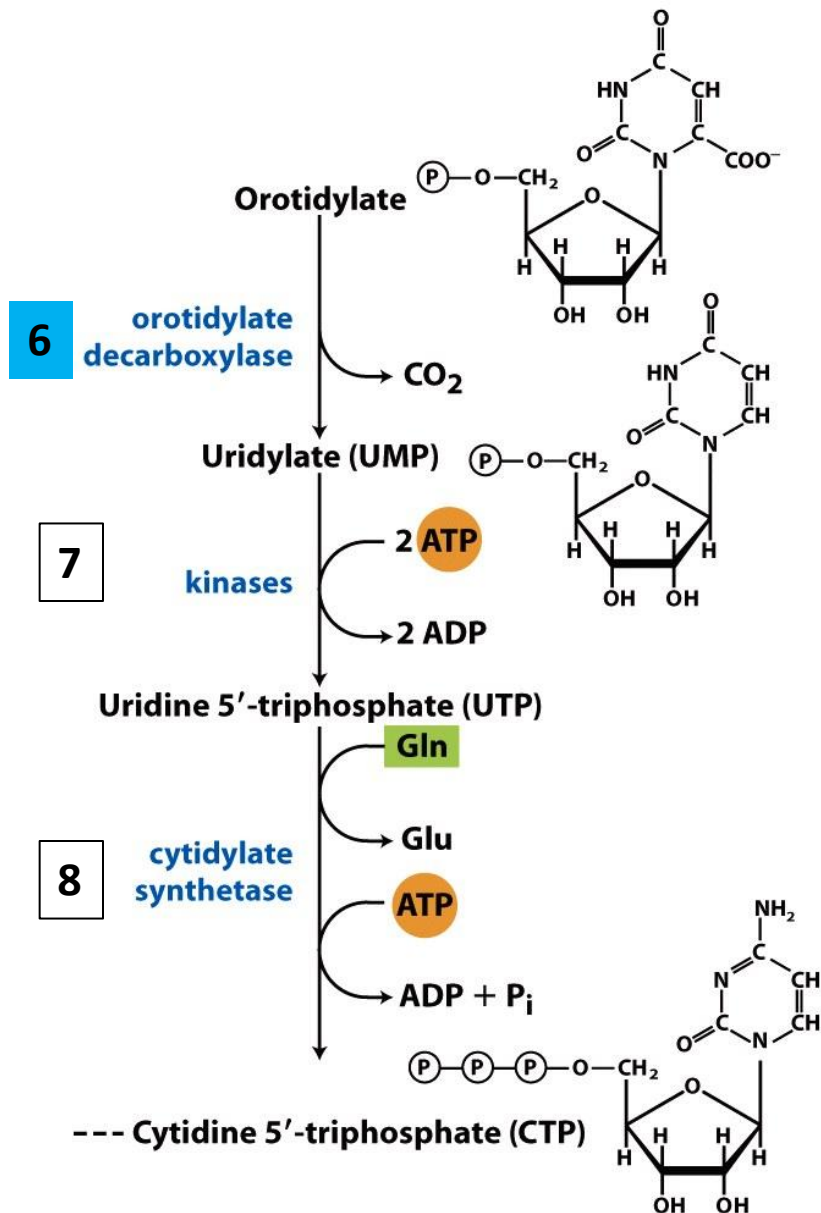
Начало синтеза пиримидинов: образование карбамоилфосфата



Синтез пиримидинов: продолжение



Синтез пиримидинов: окончание



Оротидин-5-
монофосфат



УМФ
(уридинмонофос
фат)



УТФ
(уридинтрифосф
ат)



ЦТФ
(цитидинтрифос
фат)

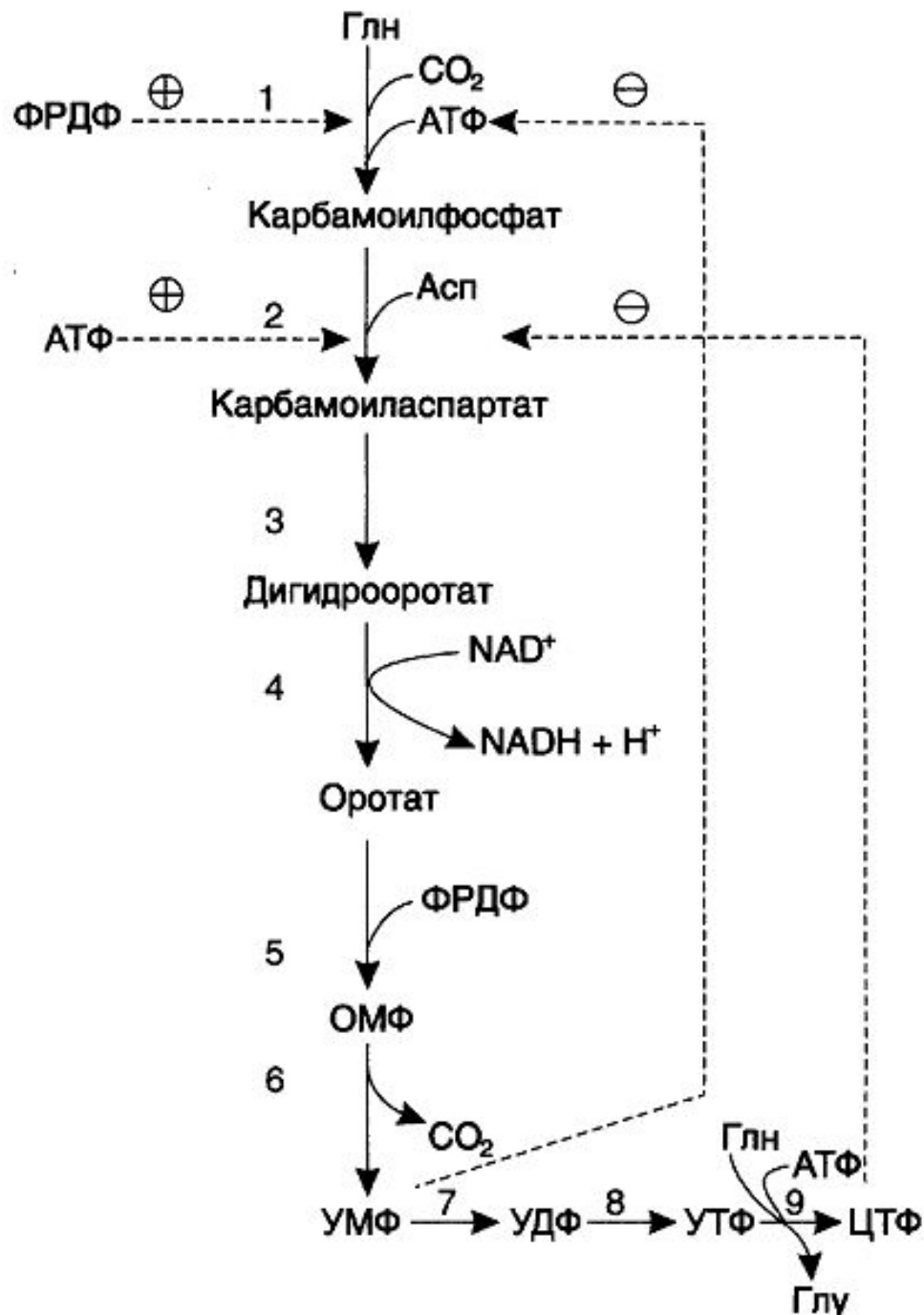
Полифункциональные ферменты синтеза пиримидинов

- Реакции 1, 2 и 3 катализируются одним ферментом, у которого есть 3 активных центра
- Реакции 5 и 6 катализируются одним ферментом, у которого есть 2 активных центра
- Таким образом, всего в синтезе пиримидинов принимают участие 2 полифункциональных фермента

Регуляция

- Регуляторный фермент:
карбамоилфосфатсинтетаза II (часть полифункционального фермента, катализирующего 3 первые реакции синтеза)
- Ингибируется УМФ и ЦТФ (по принципу отрицательной обратной связи)

Регуляция синтеза пиримидино В



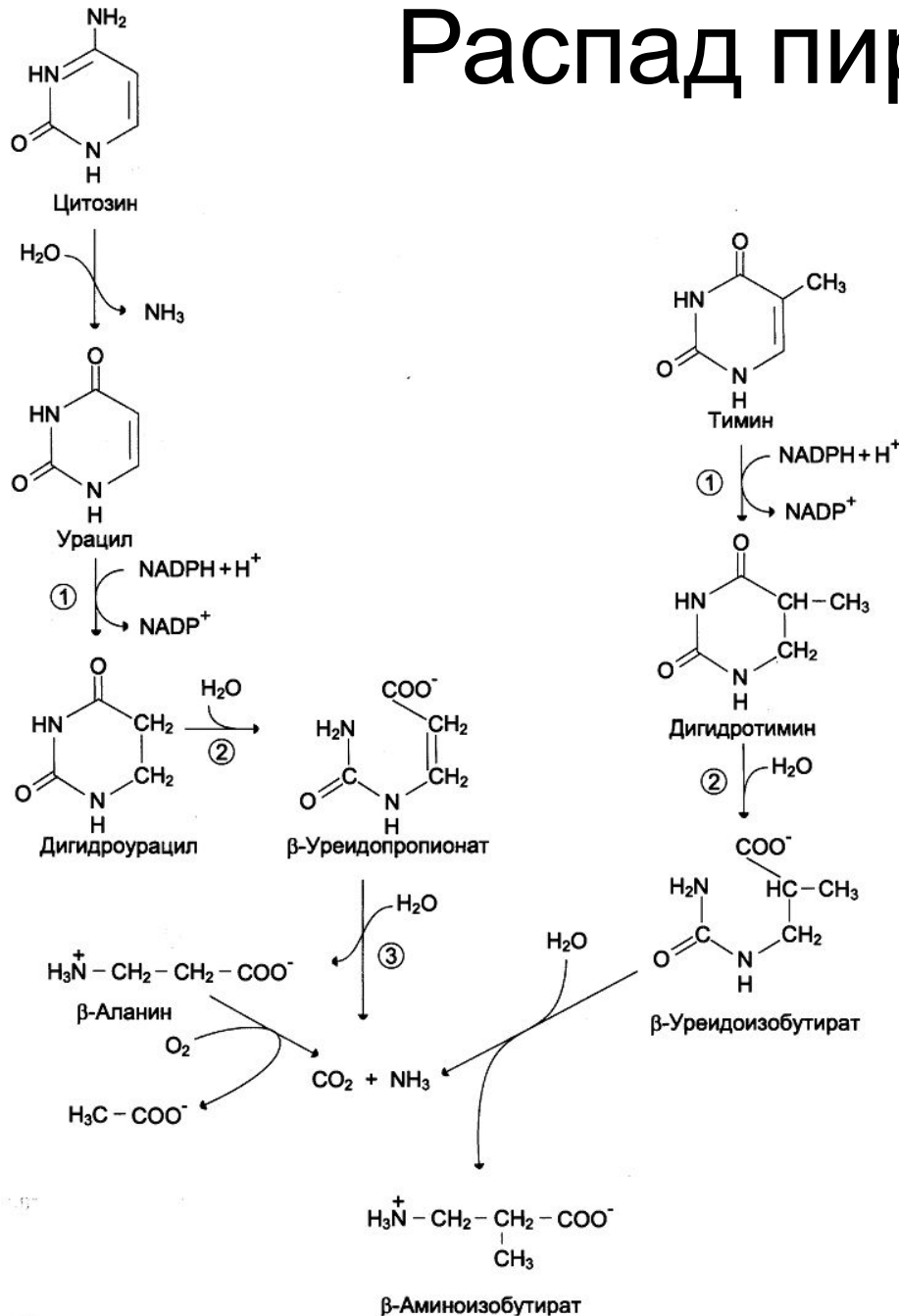
Нарушения: оротацидурия

- Причина: мутации в ферменте УМФ-синтаза
- Следствия:
 - гиперпродукция оротата
 - Мегалобластная анемия
 - Нарушения умственного развития, двигательной активности, работы сердца, ЖКТ, иммунитета
 - Образование камней
 - не синтезируются все пиримидиновые нуклеотиды
- Лечение: необходим прием уридина

РАСПАД ПИРИМИДИНОВ

- Конечные продукты распада УМФ и ЦМФ:
 - CO₂
 - Аммиак
 - β-аланин
- Конечные продукты распада дТМФ:
 - CO₂
 - Аммиак
 - β-аминоизомасляная кислота (β-аминоизобутират)
- β-аланин и β-аминоизомасляная кислота могут превращаться в малонил-КоА и сукцинил-КоА, соответственно
- β-аланин входит в состав дипептида карнозина и пантотеновой кислоты (вит. В3)

Распад пиримидинов



На схеме не показано, как от ЦТФ, УТФ и дТТФ отщепляются фосфаты и рибоза, в результате чего образуются свободные азотистые основания цитозин, урацил и ТИМИН

**СИНТЕЗ
ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДО
В**

Основные пути синтеза ведут к появлению только РИБОнуклеотидов (для РНК)

1. Путь синтеза пиримидинов *de novo* позволяет клетке синтезировать только рибонуклеотиды УТФ и ЦТФ.
2. Путь синтеза пуринов *de novo* позволяет клетке синтезировать только рибонуклеотиды АТФ и ГТФ.

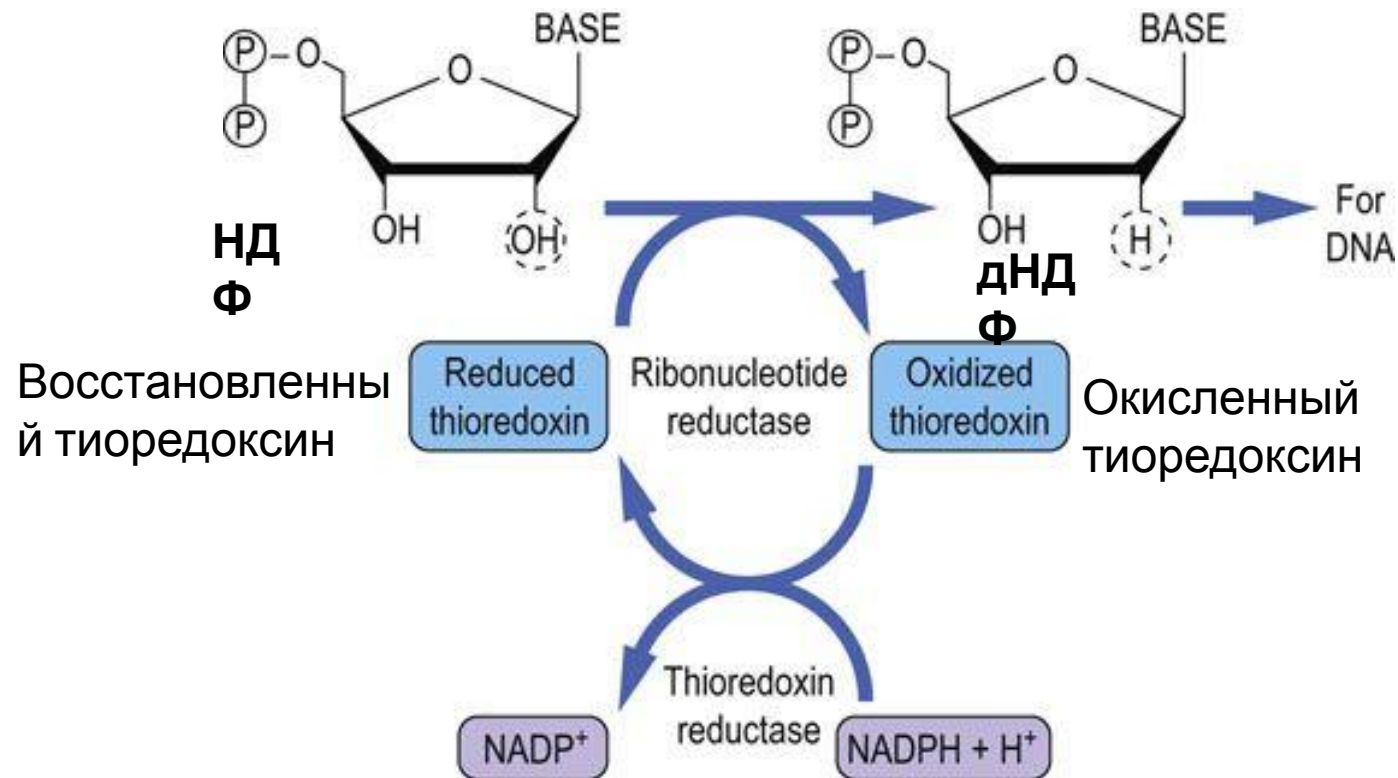
Поэтому только этих двух путей недостаточно для синтеза ДНК, так как:

- нужен Т
- Нужны дезоксирибонуклеотиды

Фермент рибонуклеотидредуктаза:

- Синтезирует дезоксирибонуклеотиды (дАДФ, дГДФ, дТДФ, дУДФ) из соответствующих рибонуклеотидов
- Для этого он катализирует превращение рибозы в дезоксирибозу в их составе (ОВР)
- В этой реакции в качестве кофермента используется тиоредоксин (белок)
- Для последующего восстановления тиоредоксина нужен НАДФН (из пентозофосфатного пути)
- Синтез дТМФ (ТМФ) происходит из дУДФ

Схема реакции, катализируемой рибонуклеотидредуктазой: НДФ (нуклеотиддифосфат) превращается в дНДФ (дезоксиинуклеотиддифосфат)



Синтез дТМФ

- Зелеными стрелками показано превращение дУМФ в дТМФ
- Красными стрелками показано использование ТГФК, загруженной одноуглеродным фрагментом (источник метильной группы) и ее последующая регенерация

