

Запорізький державний медичний університет



Кафедра клінічної лабораторної діагностики

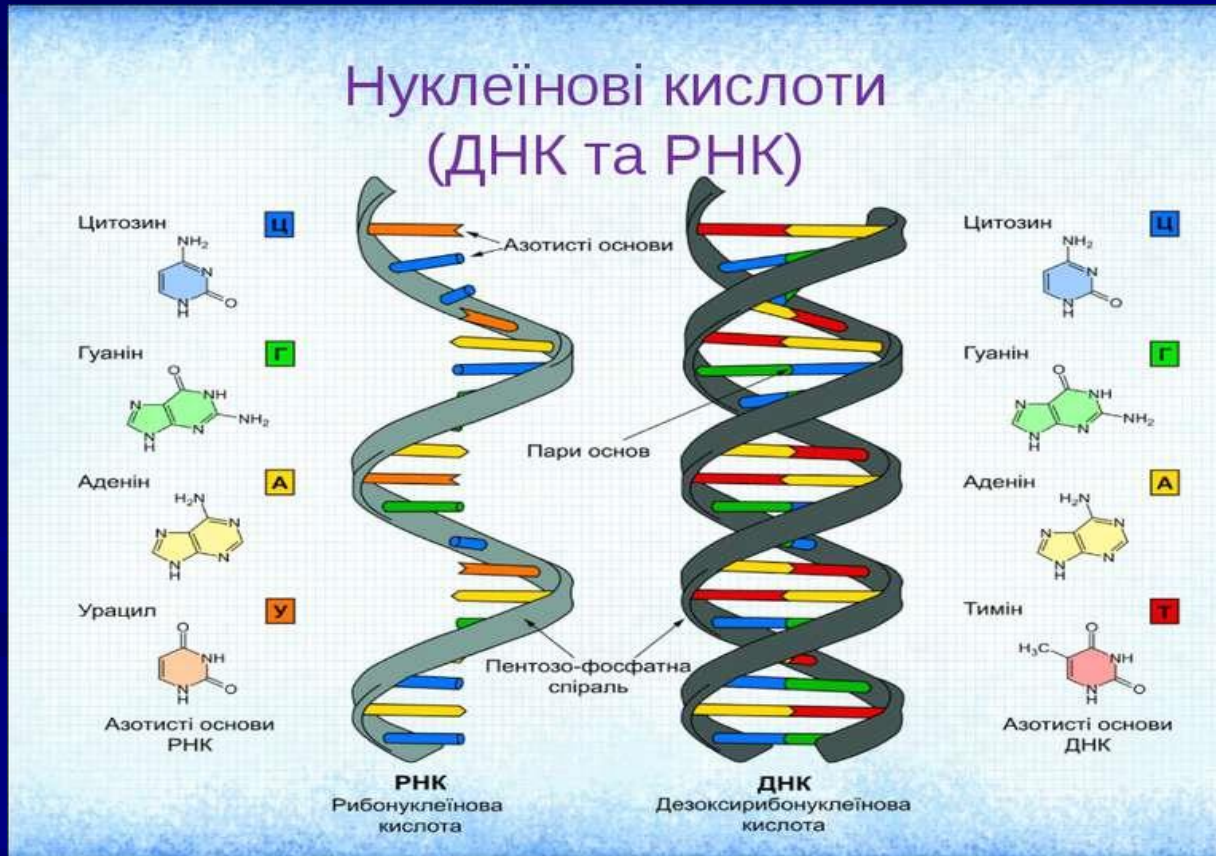
Обмін пуринових та піримідінових нуклеотидів і його порушення.

к.фарм.н. Євсєва Людмила Володимирівна

Обмін нуклеопротеїнів: будова, біологічне значення та метаболізм нуклеотидів

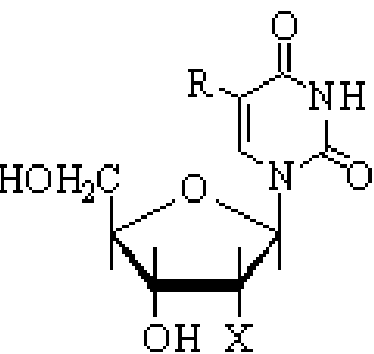
Нуклеїнові кислоти. Історія вивчення нуклеїнових кислот та розвитку молекулярної біології. Структура та номенклатура мононуклеотидів. Характеристика ДНК та різних видів РНК. Основні етапи передачі генетичної інформації. Перший та другий постулати молекулярної біології. Сутність робіт Уотсона і Кріка. Обмін нуклеопротеїнів: біосинтез та катаболізм пуринових та піримідинових нуклеотидів. Біосинтез дезоксирибонуклеотидів. Патологія пуринового обміну (гіперурикемія, подагра, оратацидурія, синдром Леша-Ніхана).

- **Нуклеїнові кислоти** – унікальний клас органічних сполук, основна функція представників якого полягає у забезпеченні зберігання, регуляції, реалізації генетичної інформації, а також її передачі між клітинними поколіннями, матеріальна основа спадковості

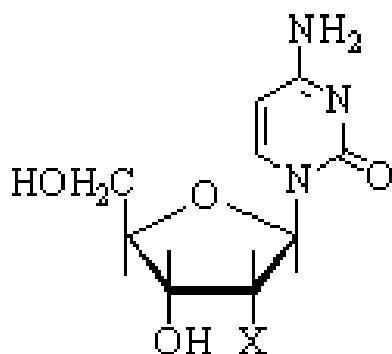


■ Хімічно нуклеїнові кислоти представляють собою складні багатомолекулярні полімери, що формуються з **нуклеозидів** (азотиста основа і вуглевод), поєднаних між собою фосфодіефірними зв'язками.

Пиримидиновые нуклеозиды

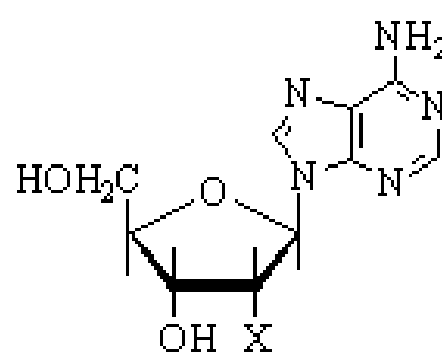


Уридин (R=H, X=OH)
Тимидин (R=CH₃, X=H)

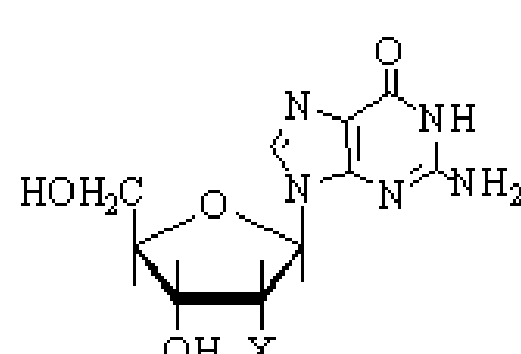


Цитидин (X=OH)
Дезоксицитидин (X=H)

Пуриновые нуклеозиды

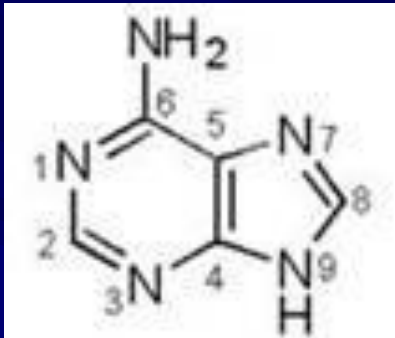


Аденозин (X=OH)
Дезоксиаденозин (X=H)

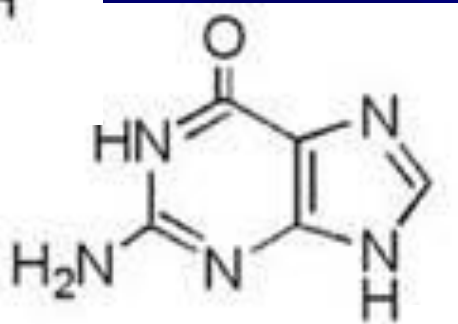


Гуанозин (X=OH)
Дезоксигуанозин (X=H)

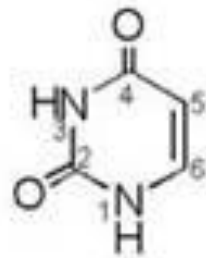
Головні азотисті основи – компоненти нуклеїнових кислот: пуринові – аденін (А) і гуанін (Г), піримідинові – урацил (У), цитозин (Ц), тимін (Т)



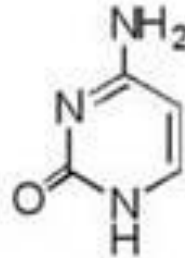
А



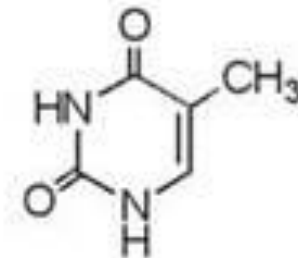
Г



У



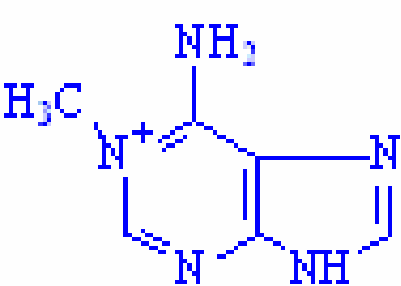
Ц



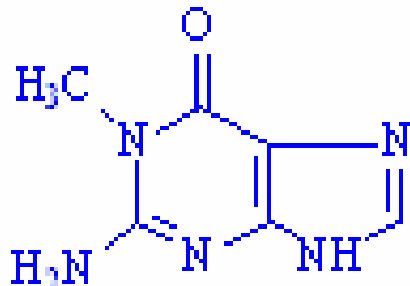
Т

- До складу деяких нуклеїнових кислот входять у відносно незначних кількостях додаткові (мінорні) азотисті основи та відповідні їм мінорні нуклеотиди. Найбільша кількість мінорних нуклеотидів зустрічається в молекулах транспортних РНК (тРНК) — до 5 % загального нуклеотидного складу.

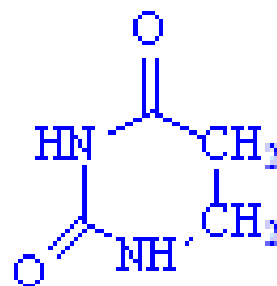
- До мінорних нуклеотидів належать метильовані похідні звичайних азотистих основ, зокрема, 1-метиладенін, 2-метиладенін, 6-диметиладенін, 1-метилгуанін, 7-метилгуанін, 1-метилурацил, 5-оксиметилурацил, 3-метилцитозин тощо. ДНК людини містять значну кількість 5-метилцитозину, інформаційні РНК — N-метильовані похідні аденіну та гуаніну.



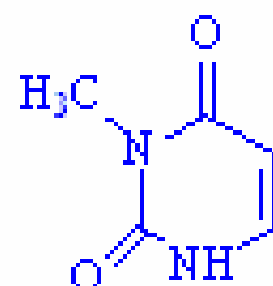
1-Метиладенін



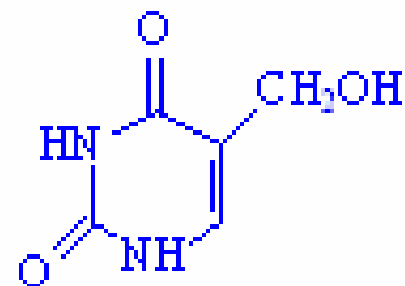
1-Метилгуанін



Дигідроурацил

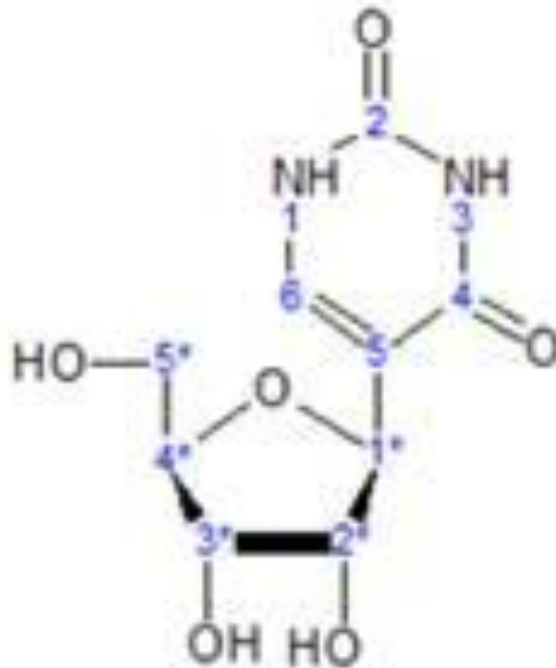


3-Метилурацил

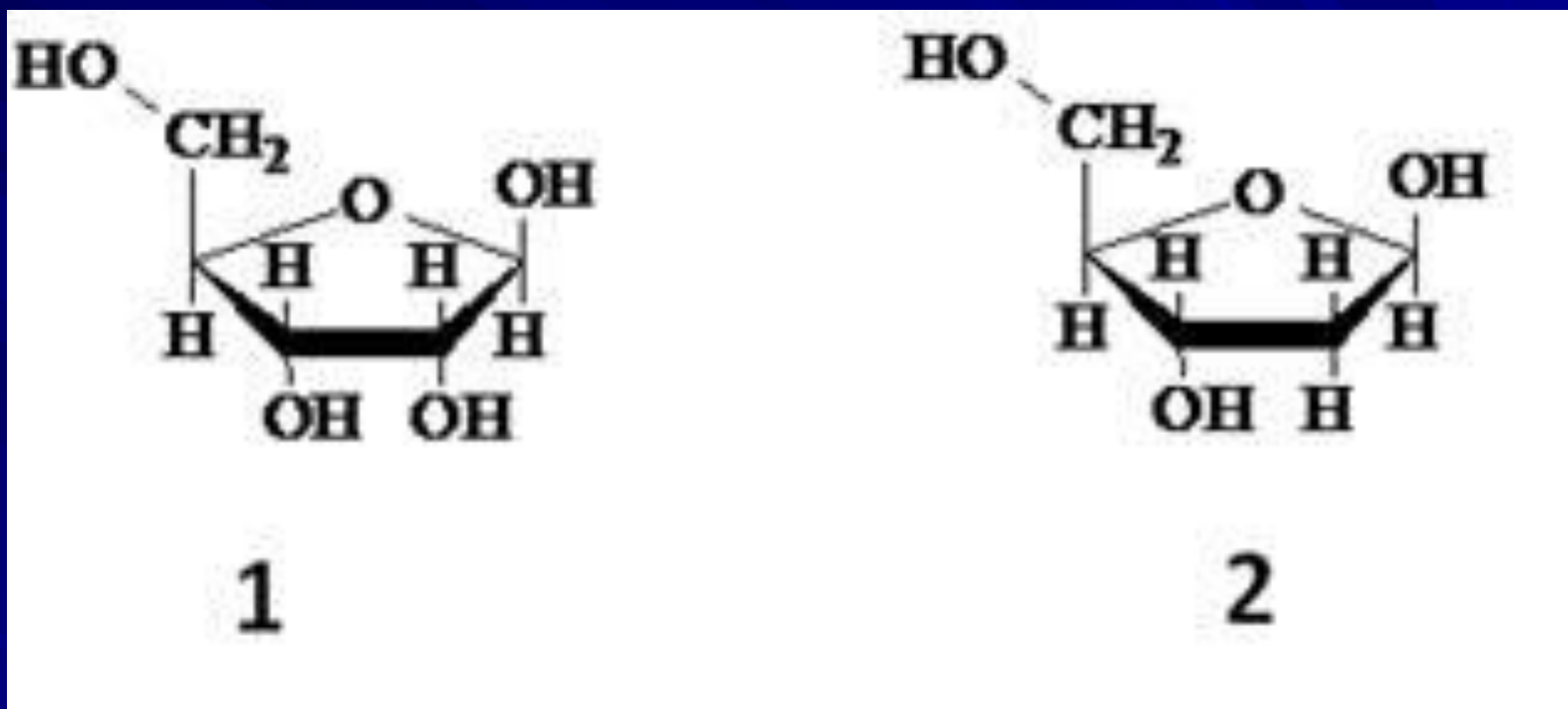


5-Гідроксиметилурацил

■ Нуклеотидом незвичайної структури, що входить до складу тРНК, є **псевдоуридин** — нуклеотид (рис. 3), в якому рибоза приєднана до урацилу в 5-му положенні, тобто не нітрогенкарбонувим, а карбон-карбонувим зв'язком.

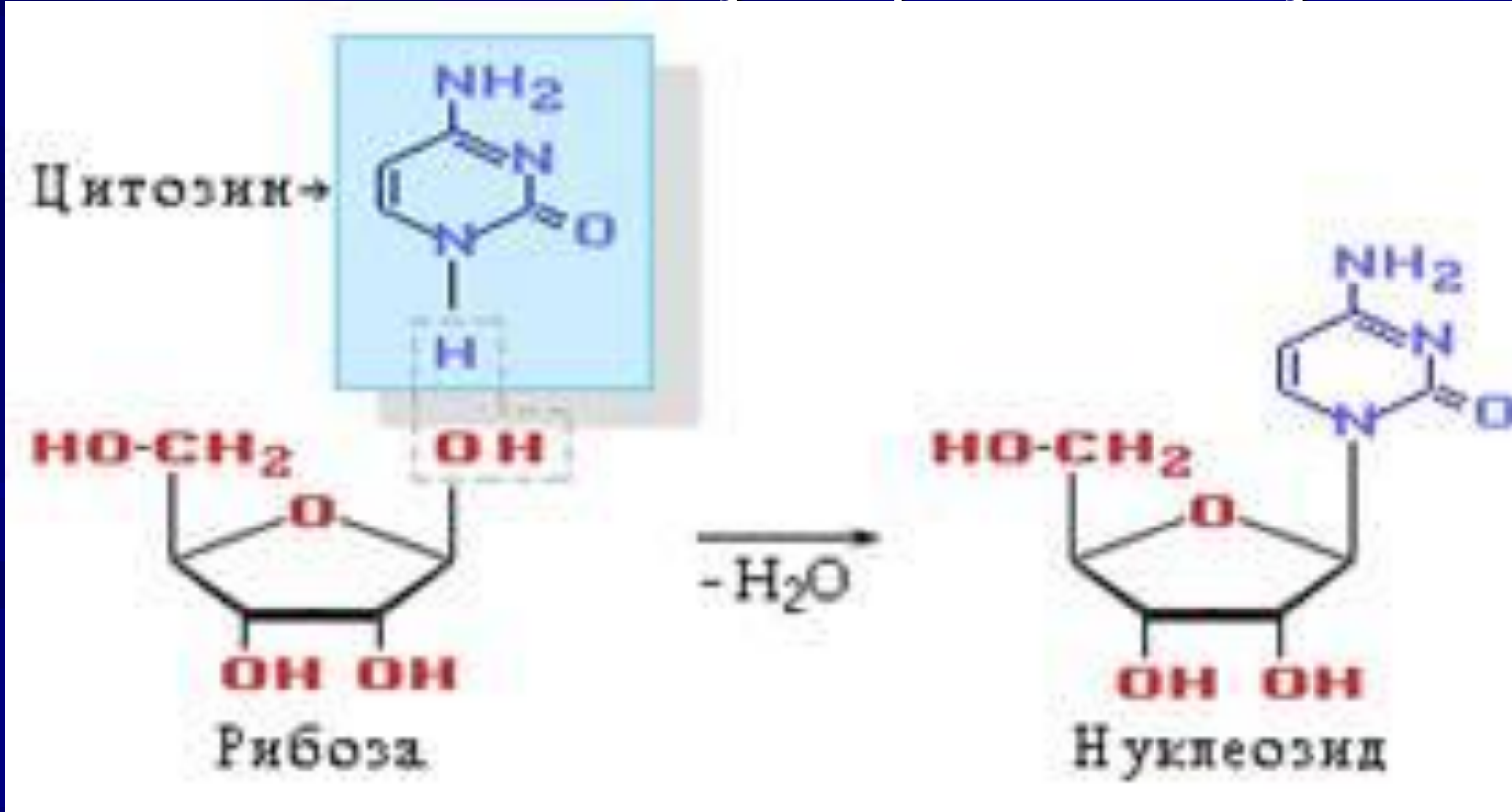


Нуклеотиди в складі ДНК містять вуглевод D-2-дезоксирибозу, а в РНК — D-рибозу . Обидві пентози знаходяться у Р-фуранозній формі:

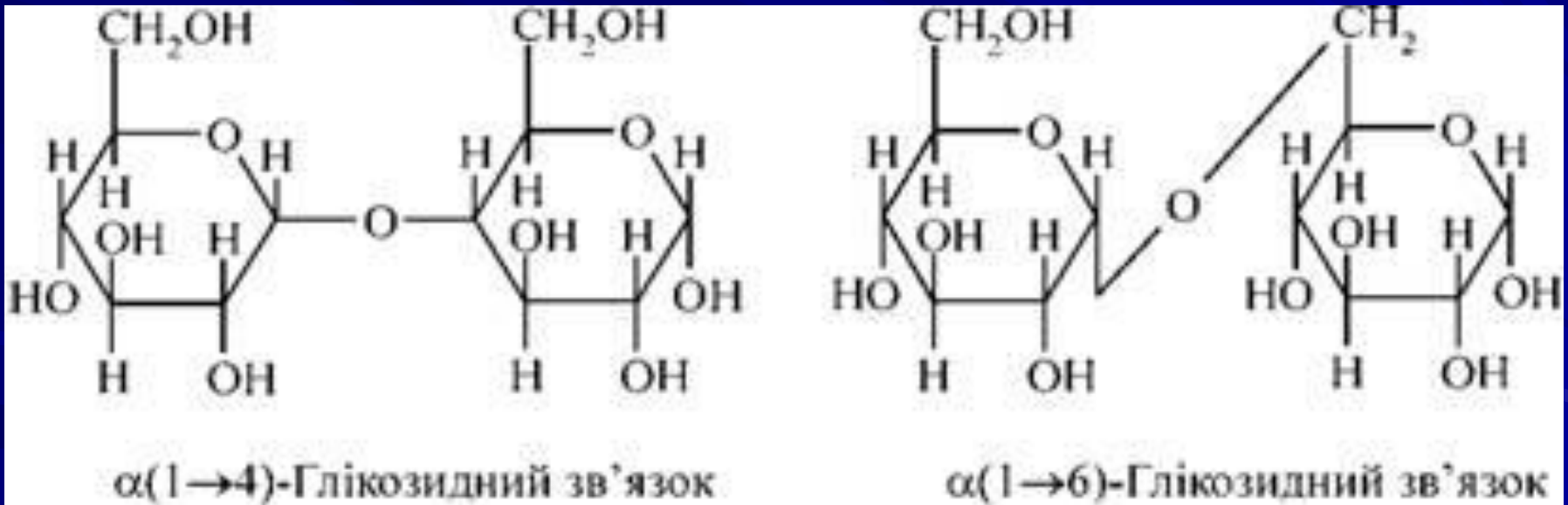


Будова пентоз : 1. D –пентоза , 2 D-2-дезоксирибоза

■ Атоми карбону в пентозах нумеруються цифрами зі штрихом, щоб відрізнити їх від атомів карбону в азотистих основах. При з'єднанні рибози чи дезоксирибози з азотистою основою утворюється нуклеозид.



■ Зв'язок між пентозою і азотистою основою йде від першого атома карбону пентози до першого атома нітрогену піримідину або дев'ятого атома нітрогену пурину. Зв'язок називається **глікозидним**.



- Нуклеотиди – це фосфорні ефіри нуклеозидів. Зв'язок утворюється за рахунок взаємодії фосфату з гідроксилом у положенні С-5' пентози. При гідролізі нуклеїнових кислот можуть утворюватися і нуклеозид-3'-монофосфати

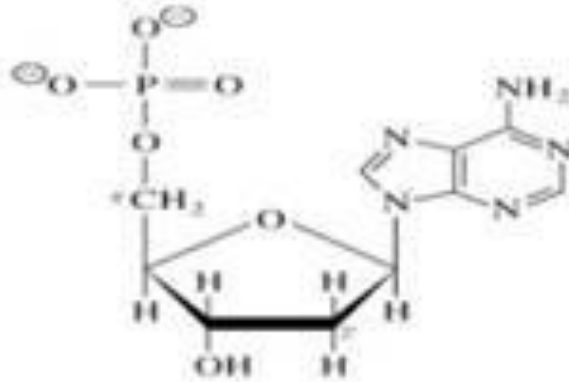


- Залежно від будови пентози, нуклеотиди поділяють на рибонуклеотиди і дезоксирибонуклеотиди. Наявність залишків фосфорної кислоти в складі нуклеотидів надає їм кислотних властивостей, тому їх вважають кислотами, як і полімери – нуклеїнові КИСЛОТИ.

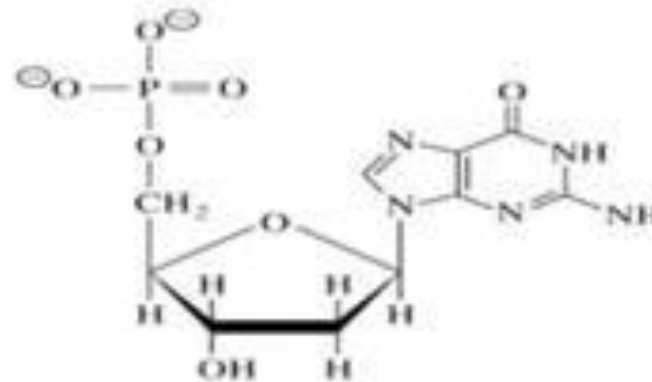
Таблиця 2. Номенклатура нуклеозидів та нуклеотидів

Основа	Нуклеозид	Нуклеотид	Скорочене позначення
Аденін	Аденозин	Аденілова кислота,	АМФ
	Дезоксиаденозин	аденозинмонофосфат Дезоксиаденілова кислота, дезоксиаденозинмонофосфат	дАМФ
Гуанін	Гуанозин	Гуанілова кислота,	ГМФ
	Дезоксигуанозин	гуанозинмонофосфат Дезоксигуанілова кислота, Дезоксигуанозинмонофосфат	дГМФ
Урацил	Уридин	Уридилова кислота, уридинмонофосфат	УМФ
Цитозин	Цитидин	Цитидилова кислота,	ЦМФ
	Дезоксицитидин	цитидинмонофосфат Дезоксицитидилова кислота, дезоксицитидинмонофосфат	дЦМФ
Тимін	Тимідин	Тимідилова кислота, тимідинмонофосфат	ТМФ

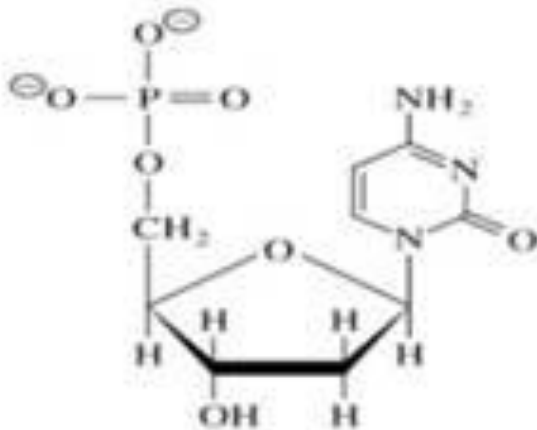
Головні дезоксирибонуклеотиди



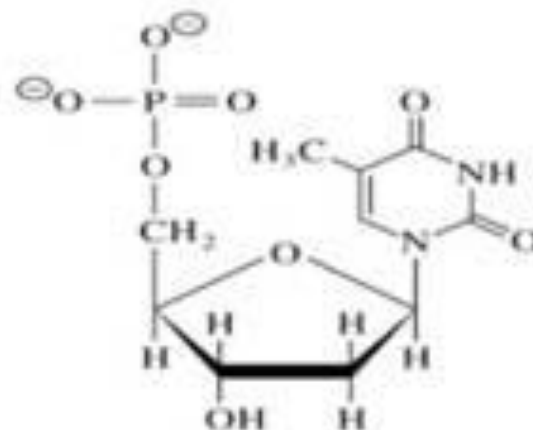
дАМФ



дГМФ

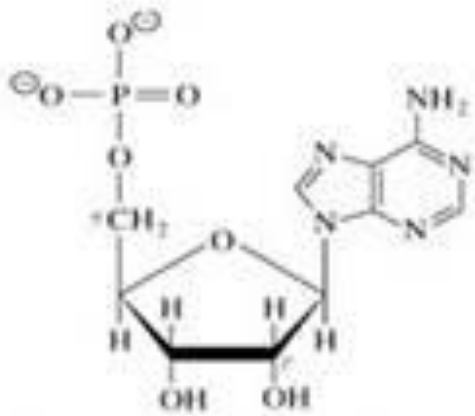


дТМФ

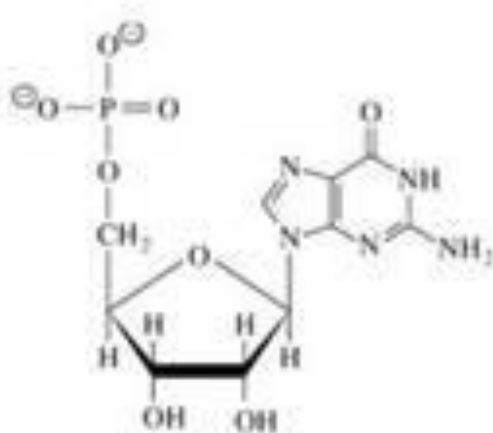


дУМФ

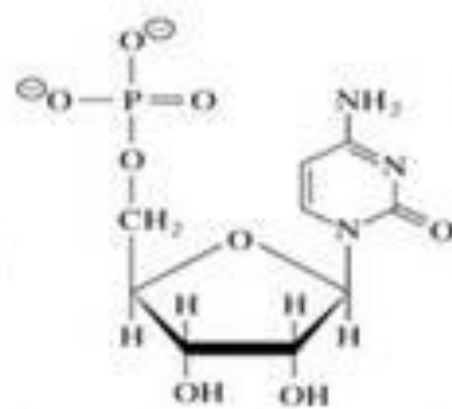
Головні рибонуклеотиди



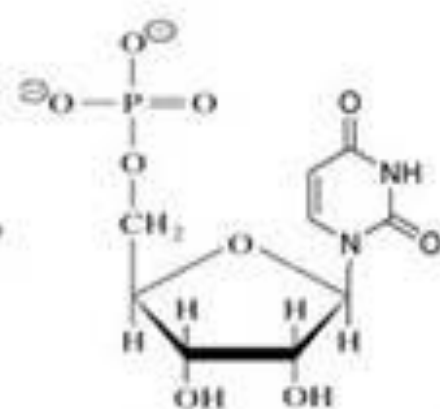
АМФ



ГМФ



ЦМФ



УМФ

Синтез нуклеотидів

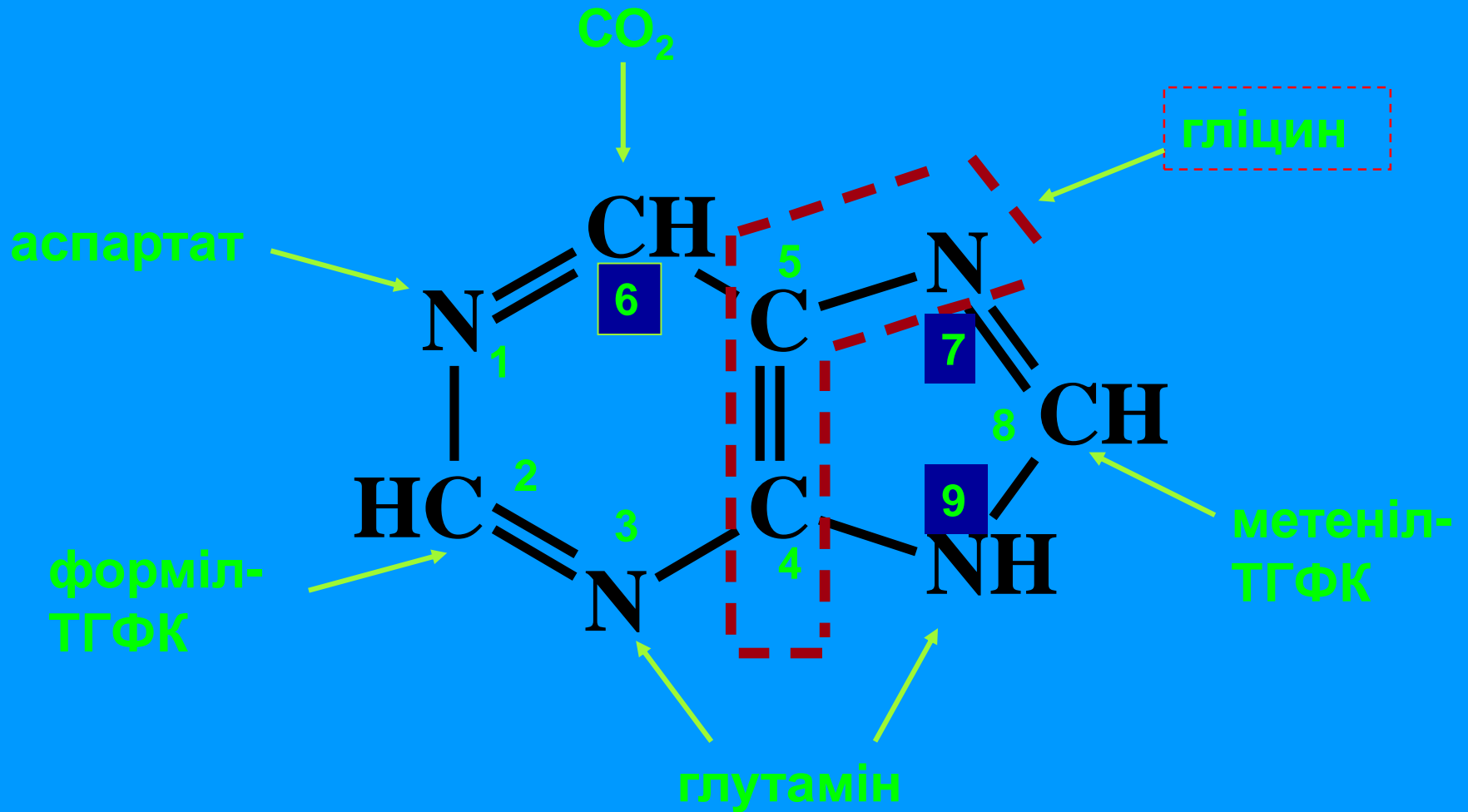
з ГОТОВИХ азотистих основ
та нуклеозидів –
шлях реутилізації

Клітини, що активно
розмножуються:
*регенеруючі, ембріональні,
епітеліальні, пухлинні,
лейкоцитарні*

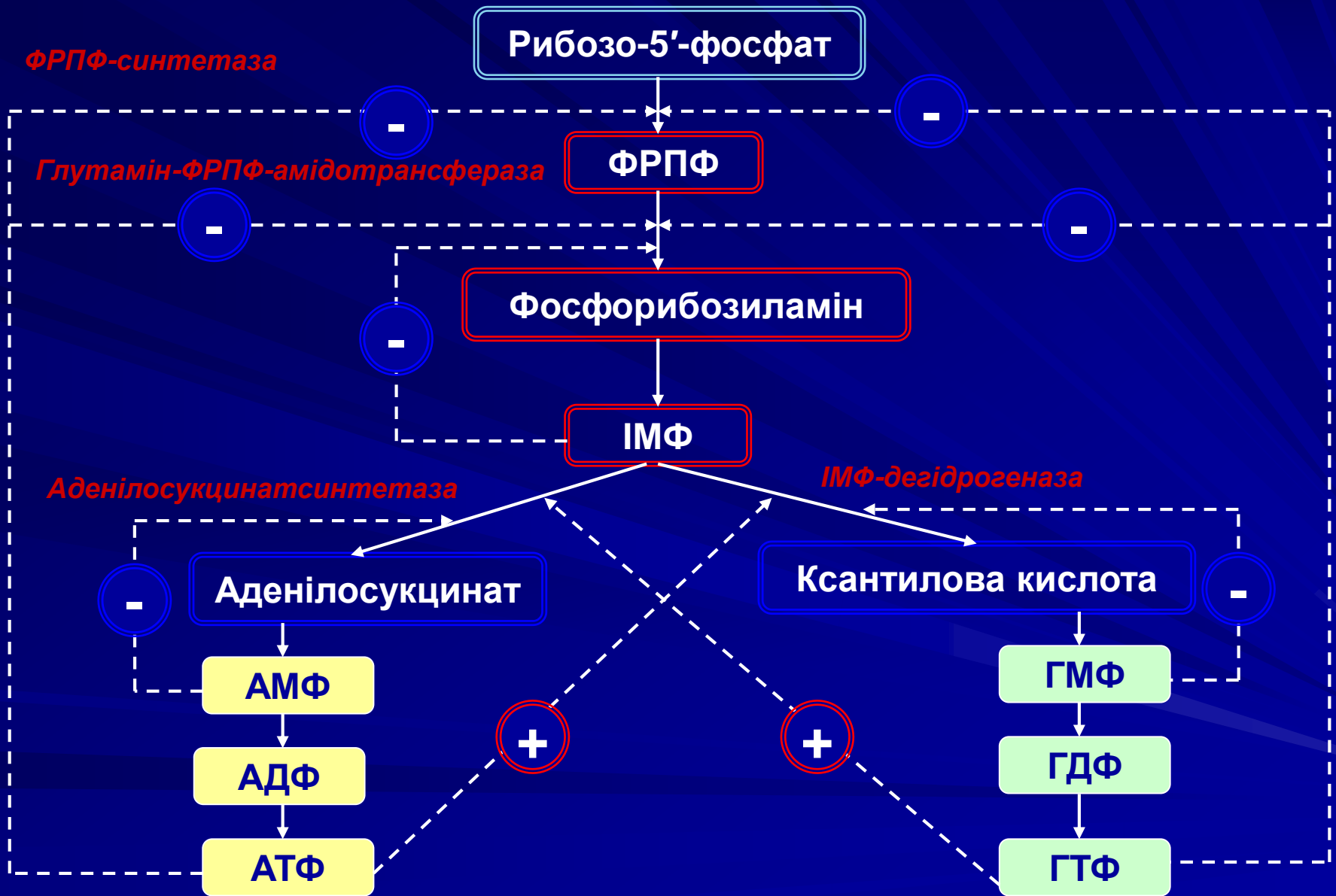
de novo
– з низькомолекулярних
попередників
80-90% пулу нуклеотидів

Гепатоцити та
багато інших клітин
**!!! Не проходить –
в еритроцитах,
поліморфноядерних
лейкоцитах**

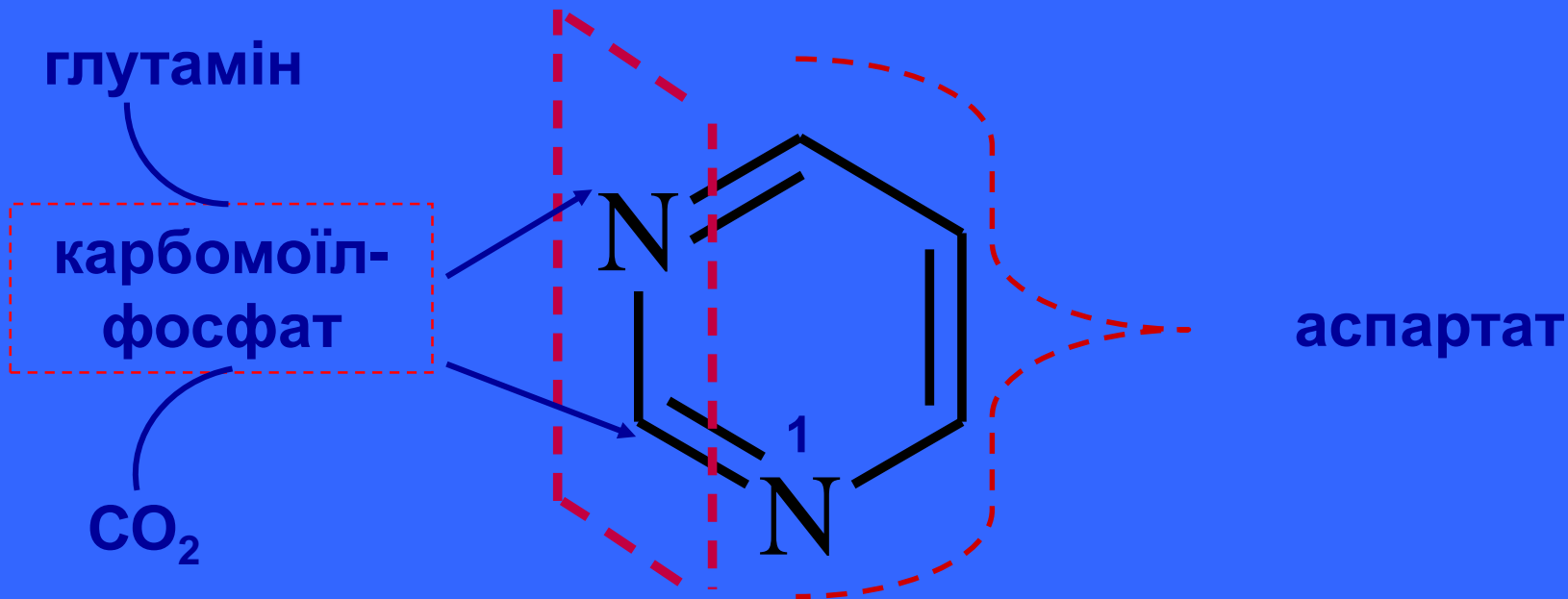
Джерела атомів пуринового ядра при синтезі de novo



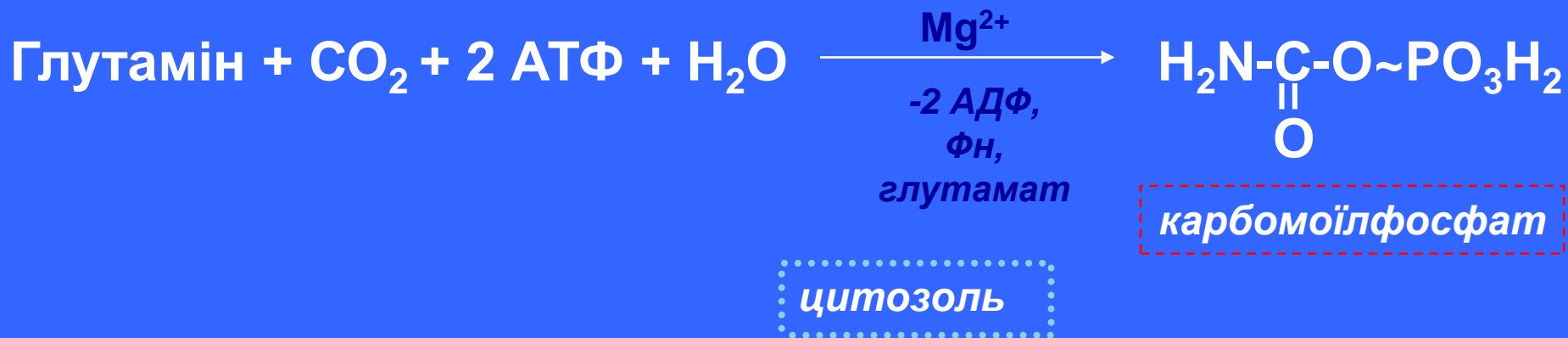
Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів



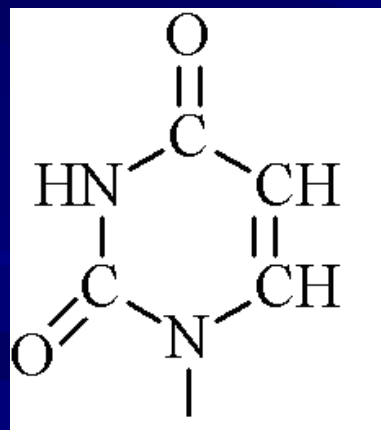
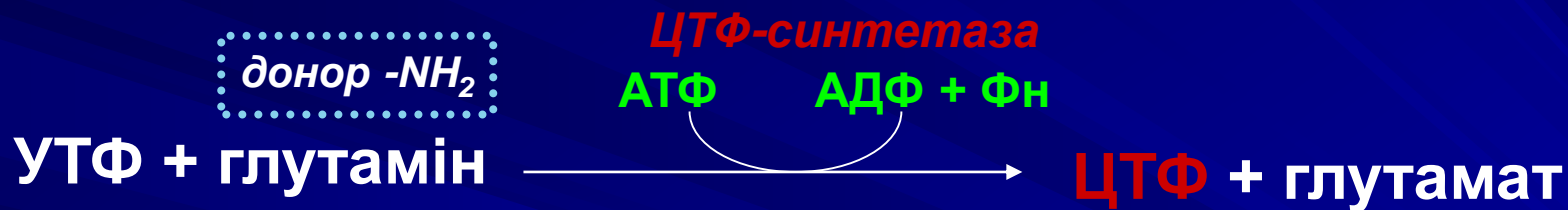
Джерела атомів піримідинового ядра при синтезі de novo



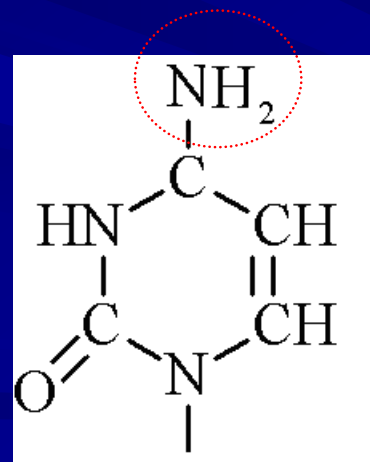
Карбомоїлфосфатсинтетаза II



Утворення УДФ, УТФ, ЦТФ

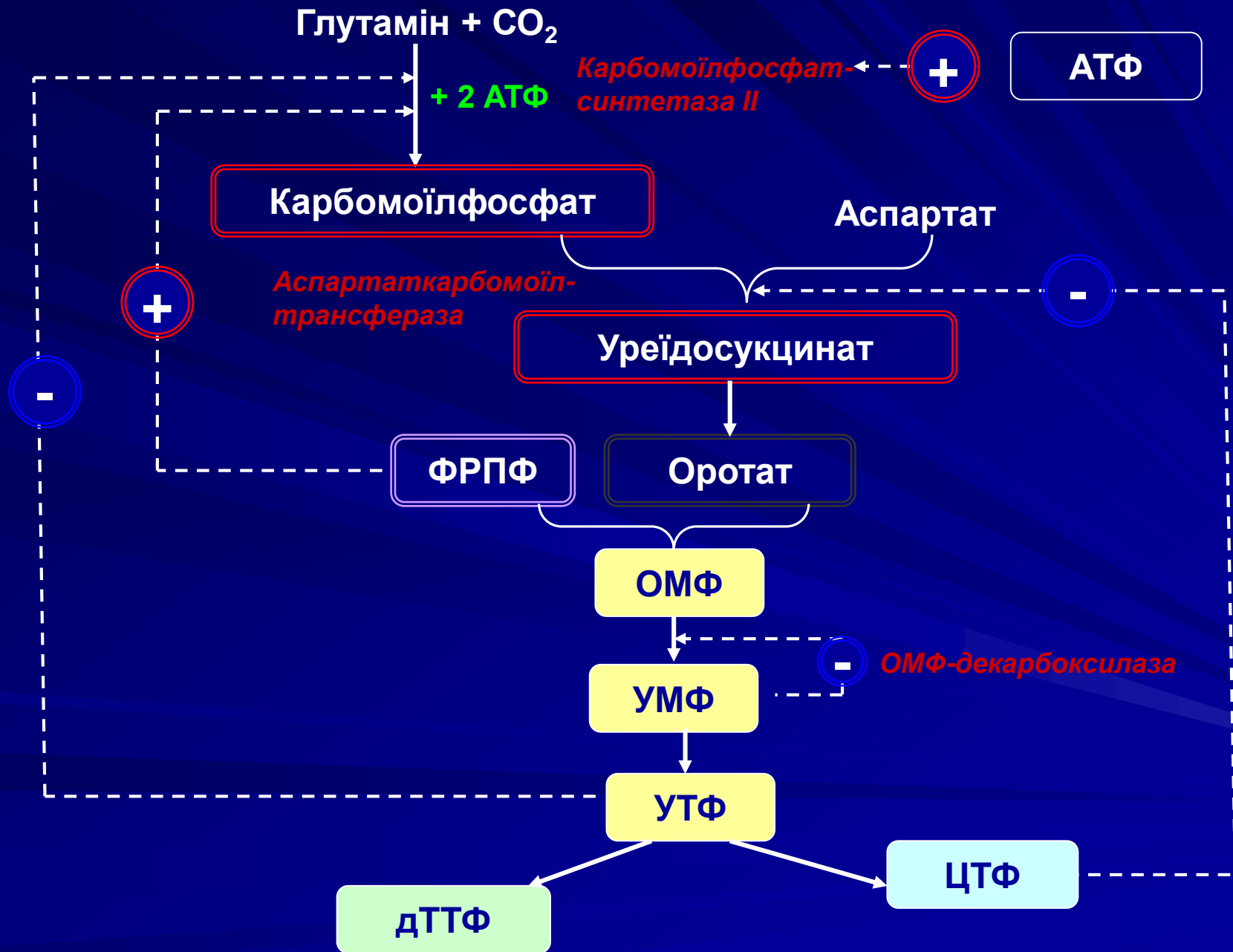


Рибозо - Р - Р - Р

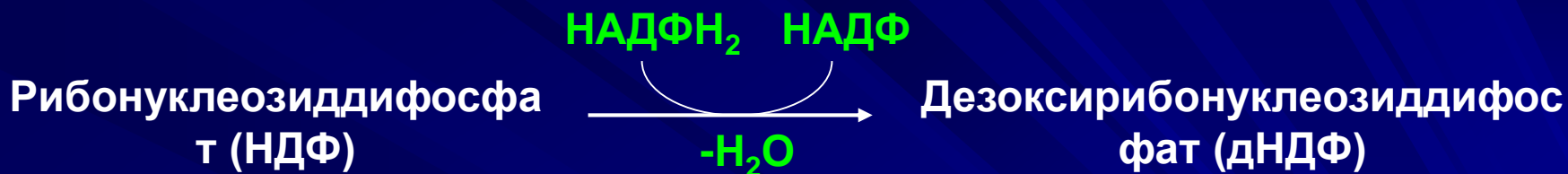


Рибозо - Р - Р - Р

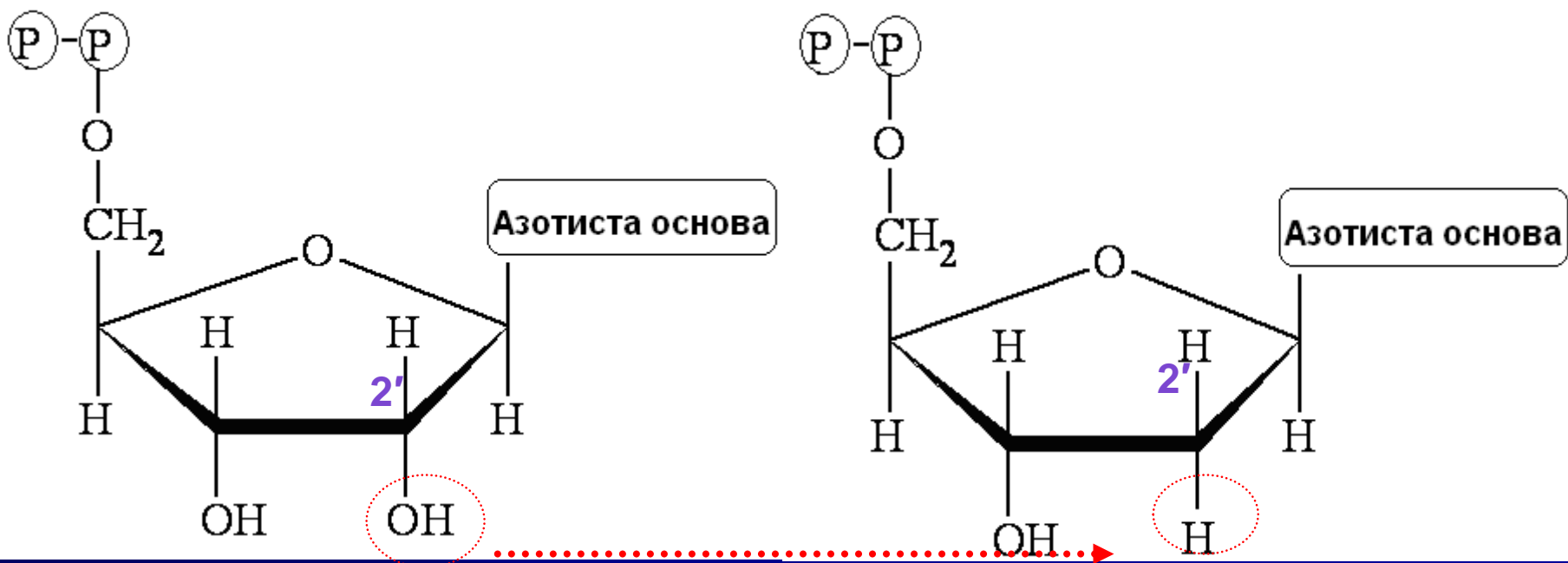
Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів



Синтез дезоксирибонуклеотидів



Рибонуклеотидредуктазний комплекс



ПФШ

Рибонуклеотидредуктазний комплекс

НАДФН₂

НАДФ

Тіоредоксинредуктаза
ФАД → ФАДН₂

Тіоредоксин

Тіоредоксин

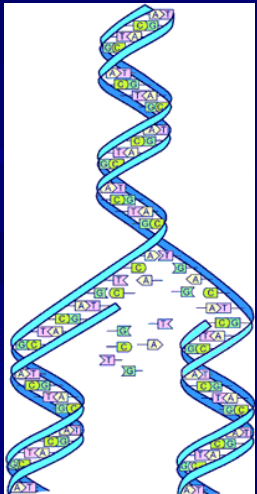
Рибонуклеотид-
редуктаза

Рибонуклеотид-
редуктаза

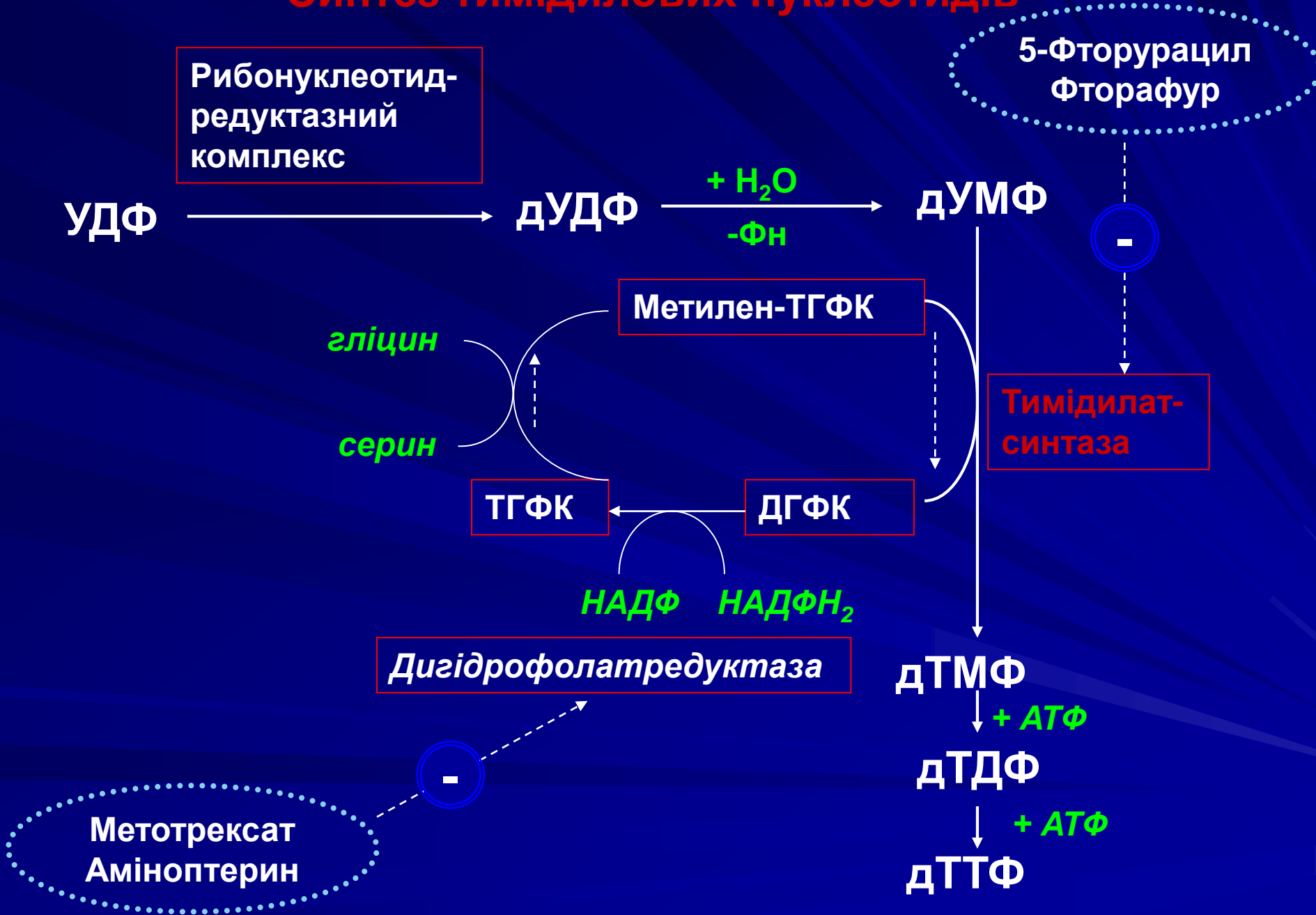
НДФ

дНДФ

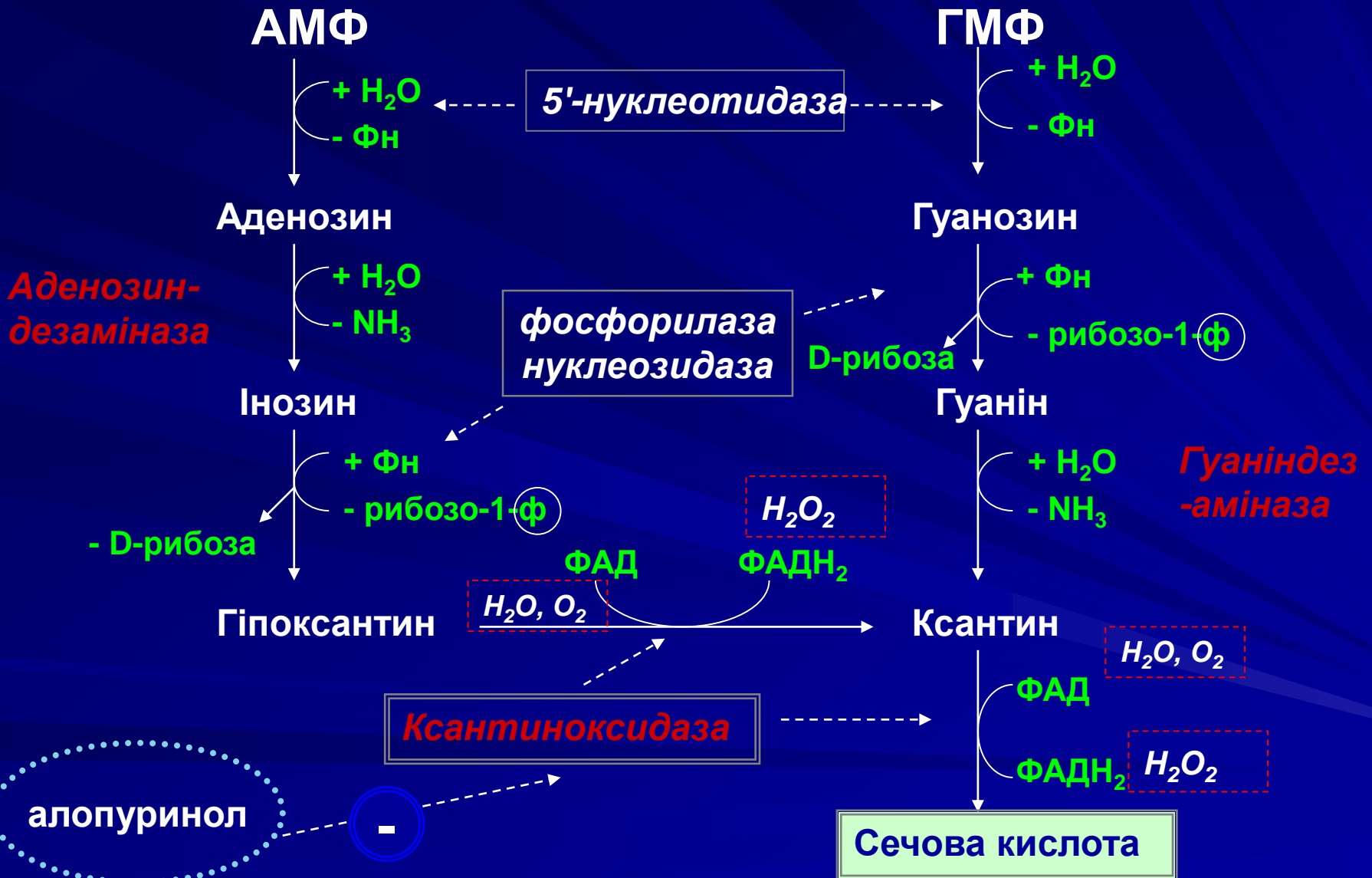
Рибонуклеотидредуктазний комплекс активується тільки на період реплікації ДНК (перед мітозом) !!!



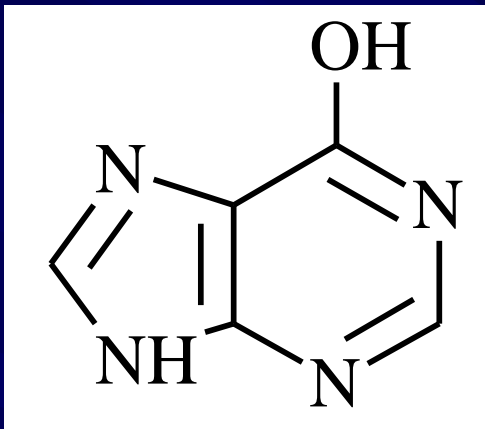
Синтез тимідилових нуклеотидів



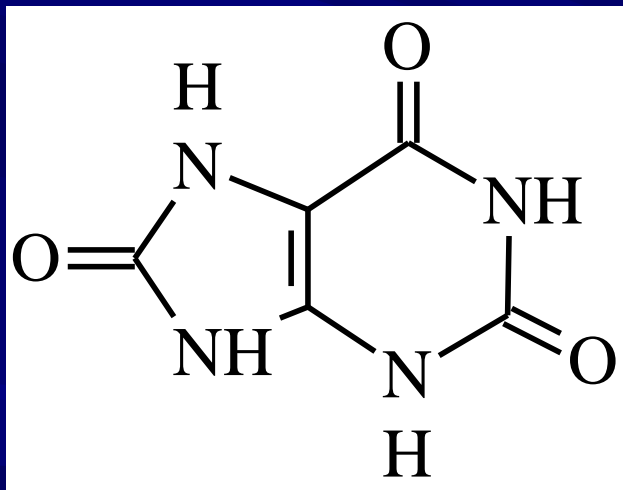
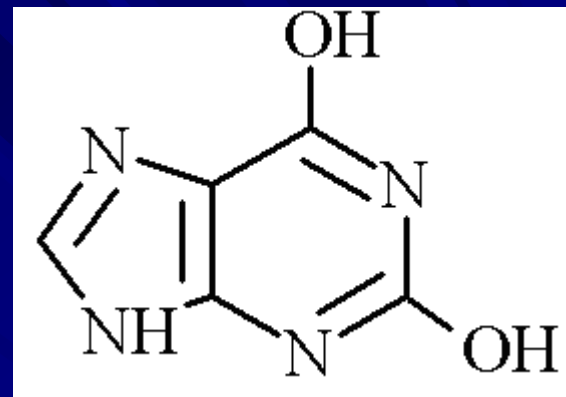
Катаболізм пуринових нуклеотидів



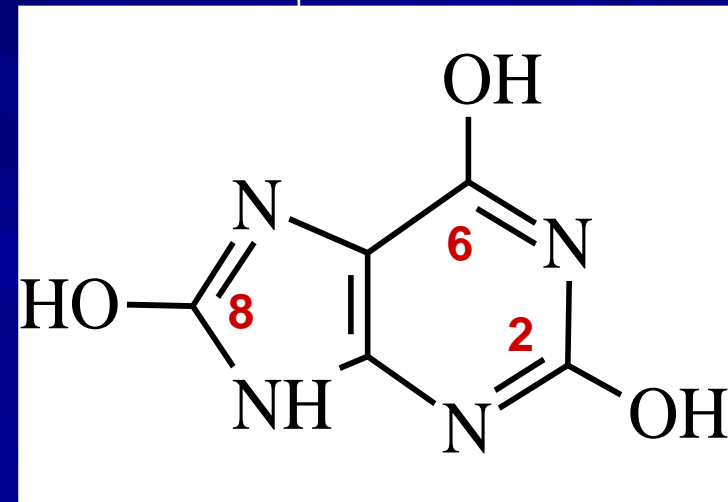
Гіпоксантин



Ксантин



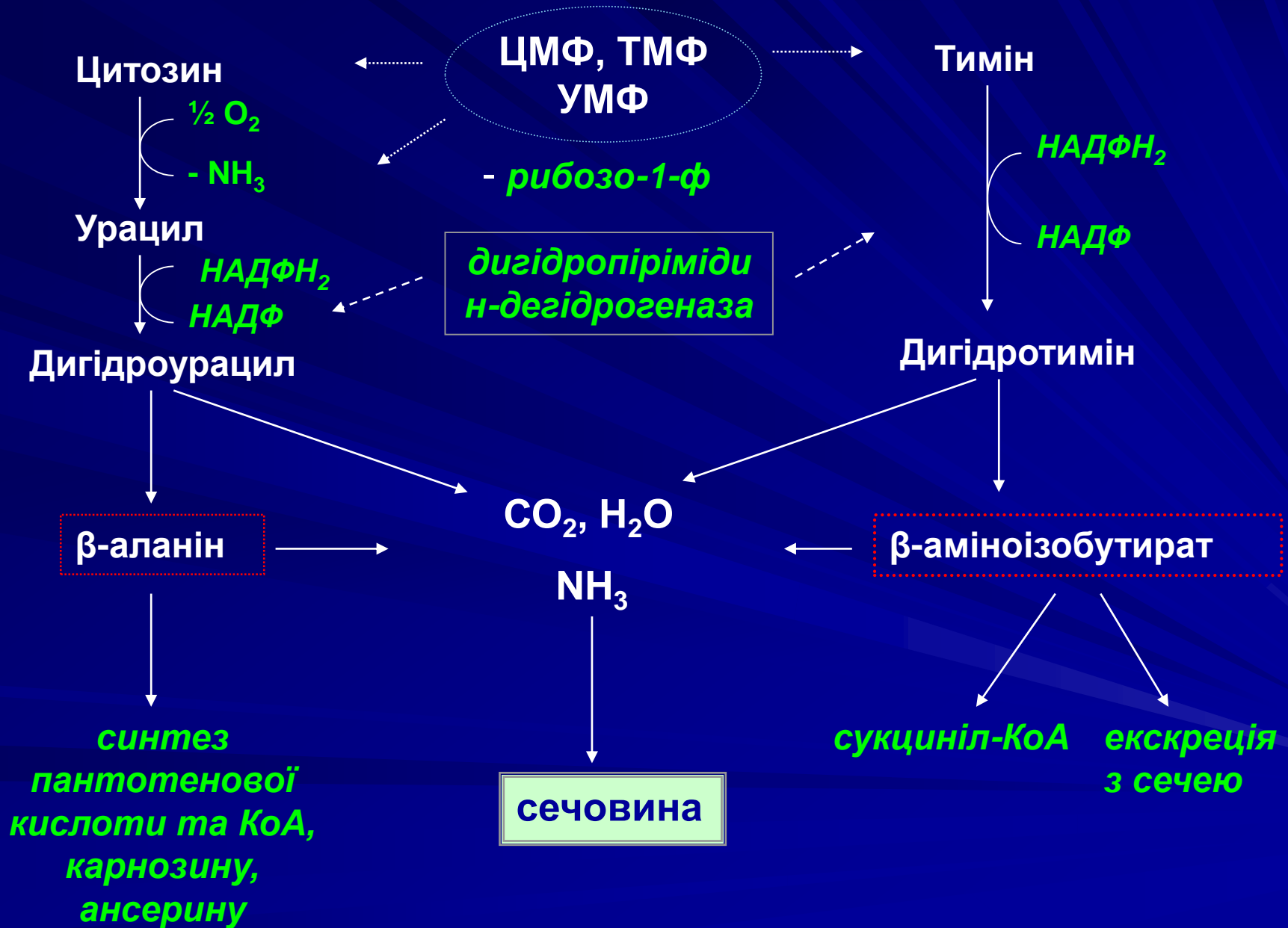
Кето форма



Енольна форма

Сечова кислота (2, 6, 8-триоксипурин)

Катаболізм піримідинових нуклеотидів

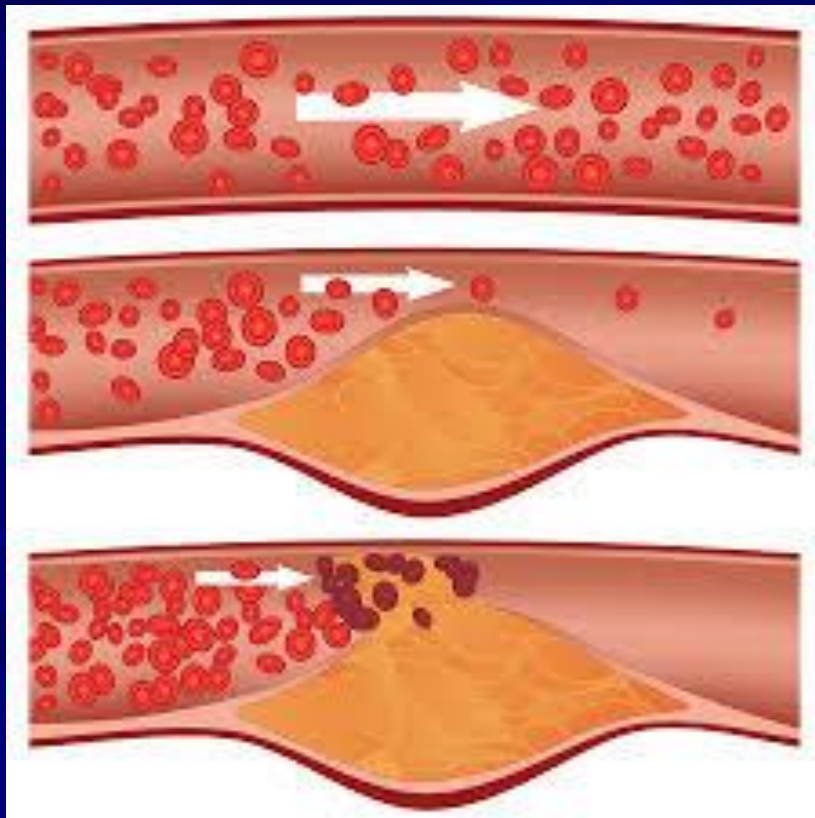


Порушення обміну складних білків — нуклеопротеїдів

Найхарактернішим порушенням пуринового обміну є подагра. При подагрі в суглобах, хрящах, сухожилкових піхвах і слизових сумках суглобів, іноді в шкірі, м'язах та нирках відкладаються у вигляді кристалів солі сечової кислоти — урати. Навколо кристалів утворюється вогнище запалення з наступним розростанням сполучної тканини. Процес, що почався, повторюється, генералізується. Відкладання сечової кислоти зумовлює утворення таких каменів у нирках, що призводить до їх ушкодження. Більша частина ниркових каменів складається з важкорозчинної сечової кислоти та її солей. Тільки у 5 % випадків подагру виявлено в жінок.



Це захворювання часто супроводжує гіпертонічну хворобу й атеросклероз. При подагрі спостерігають помітне підвищення концентрації сечової кислоти в крові (гіперурикемія). Проте кількість цієї кислоти в сечі в період нападу залишається в нормі. При подагрі призначають дієту без пуринів із обмеженим умістом жирів, значною кількістю вуглеводів і нормальною, але не надмірною кількістю білків. Зазвичай хворим не рекомендують споживати продукти, що містять багато нуклеопротеїдів і нуклеотидів (печінка, нирки).

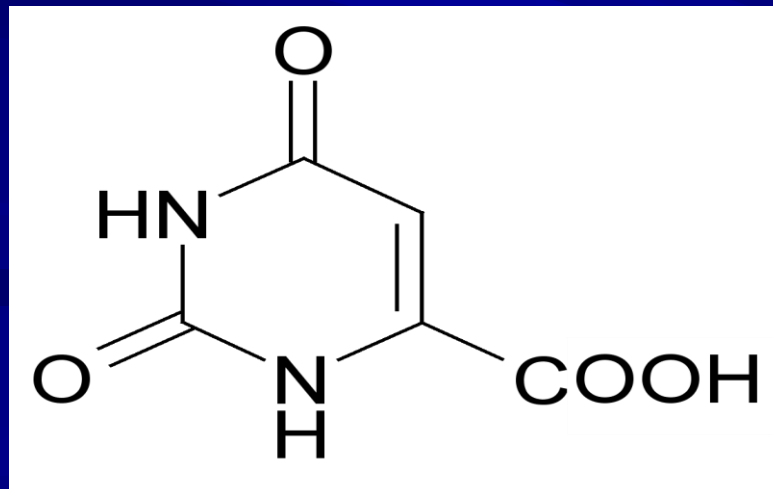


Алопуринол можна застосовувати для ослаблення подагричних симптомів у пацієнтів із синдромом Леша—Найхана. Ця патологія є зчепленою з Х-хромосомою спадковою формою гіперурикемії, що розвивається в дитячому віці (у хлопчиків) і крім симптомів, властивих подагрі, виявляється тяжкими нервовопсихічними порушеннями. Біохімічною основою ферментопатії є генетичний дефект синтезу гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази — ферменту, що забезпечує повторне використання в метаболічних реакціях вільних гіпоксантину та гуаніну.

Ці розлади супроводжуються надмірним утворенням пуринів, розумовою відсталістю, агресивною поведінкою, завданням собі ушкоджень, нирковою недостатністю, каменями в нирках і 3—6-разовим збільшенням продукування сечової кислоти. Недостатність ферменту виявляють в еритроцитах, лейкоцитах, шкірних фібробластах, тканинах нирок, мозку, печінки.



Спадкове порушення метаболізму піримідинових основ у людини відоме як *оротова ацидурія*, що характеризується накопиченням оротової кислоти та її виділенням із сечею. Діти з такими порушеннями відстають у рості та страждають на мегалобластну анемію. У такому випадку істотно знижена активність як фосфорибозилтрансфери, так і декарбоксилази, необхідних для утворення УМФ. Введення уридину або цитидину відновлює нормальний ріст, ліквідує анемію та зменшує виділення оротової кислоти.



Дякую за увагу!