

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біологічної та біоорганічної хімії

Слободяник Н.М.

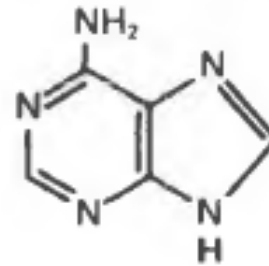
Обмін нуклеопротеїнів

Азотисті основи

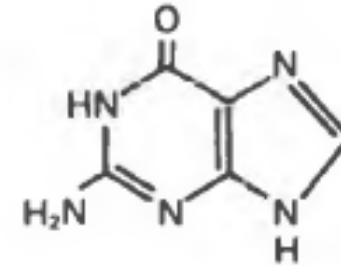
Азотисті основи – це гетероциклічні органічні сполуки, похідні пурину та піримідину, що входять до складу нуклеотидів та нуклеїнових кислот.

Похідні пурину – аденін та гуанін.

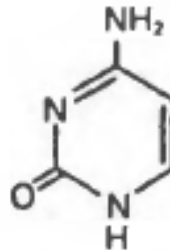
Похідні піримідину – цитозин, тимін, урацил.



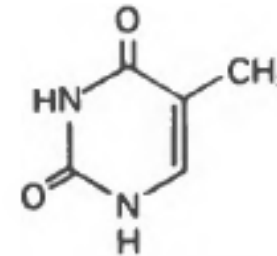
Аденін
(6-амінопурин)



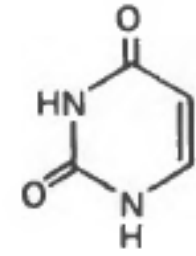
Гуанін
(2-аміно-6-оксипурин)



Цитозин
(2-окси-4-амінопіримидин)



Тимін
(2,4-діокси-5-метилпіримидин)

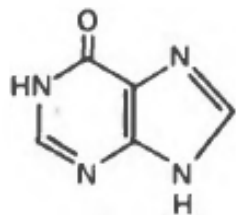


Урацил
(2,4-діоксипіримидин)

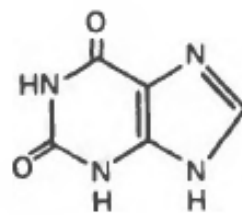
Міnorні азотисті основи

- Крім головних азотистих основ зустрічаються також і інші.

Ксантин і **гіпоксантин** є проміжними метаболітами у обміні аденіну і гуаніну, а сечова кислота – є кінцевим продуктом катаболізму пуринів.

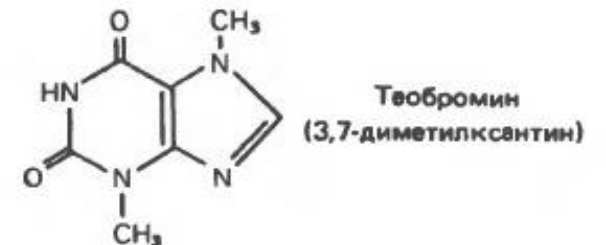
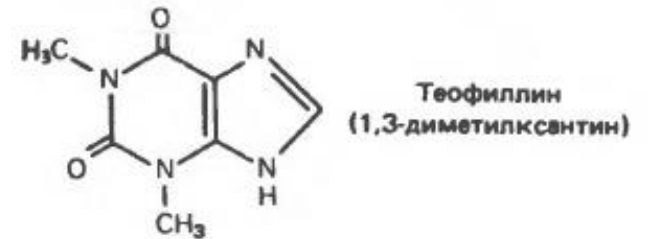
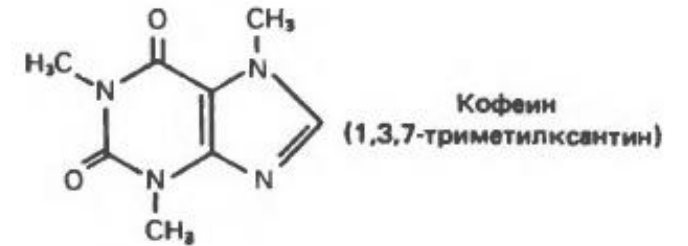


Гіпоксантин
(6-оксипурин)



Ксантин
(2,6-диоксипурин)

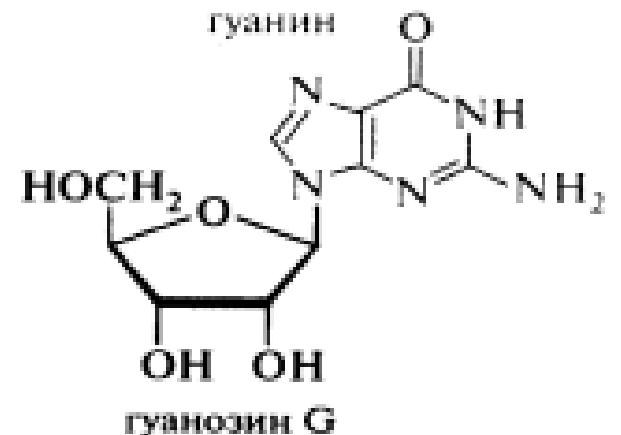
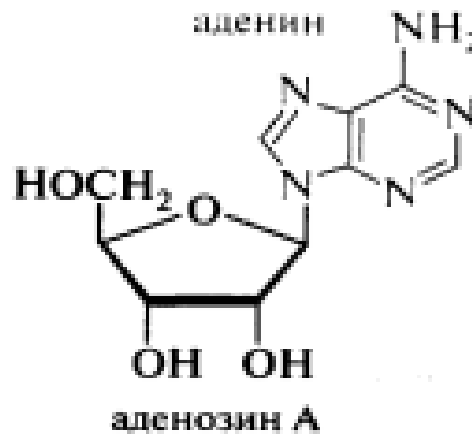
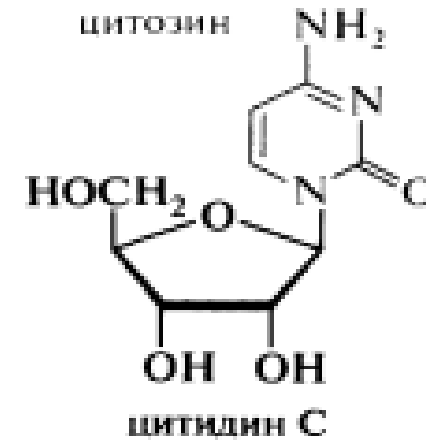
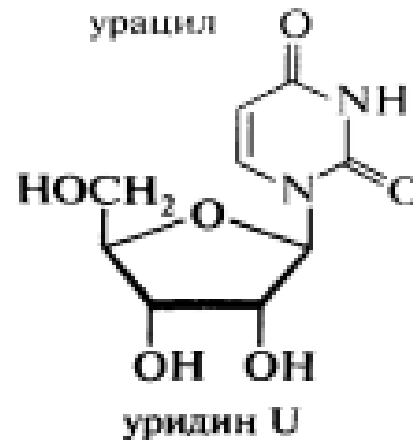
- Також відомі **мінорні азотисті основи**, що знаходяться у складі ДНК і РНК: 5-метилцитозин, N⁶-метиладенін, N⁷-метилгуанін та ін.
- У клітинах рослин є метильовані пуринові азотисті основи, що володіють фармакологічною активністю: у кавових зернах – **кофеїн**, у чайному листі – **теофілін**, у какао-бобах – **теобромін**.



Нуклеозиди

Нуклеозиди – це двокомпонентні сполуки, що містять у своєму складі азотисту основу (пуринового чи піримідинового ряду) і пентозу (рибозу чи дезоксирибозу), що зв'язані між собою N-глікозидним зв'язком.

N-глікозидний зв'язок формується між 1 атомом Нітрогену піримідинів (9 атомом Нітрогену пуринів) і 1' атомом Карбону пентози.



Нуклеозиди

Назва нуклеозидів залежить від будови.

У пуринів закінчення у назві азотистої основи змінюється на -озин, у піримідинів – на -ідин. При наявності дезоксирибози на початку назви з'являється префікс дезокси-.

Наприклад:

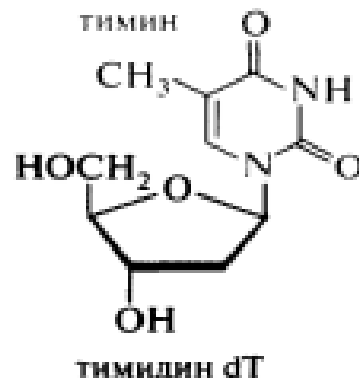
Аденін + рибоза = аденозин

Цитозин + Рибоза = цитидин

Тимін + дезоксирибоза = дезокситимідин (тимідин)

Гуанін + дезоксирибоза = дезоксигуанозин

Таким чином, коли ми лікуємо хворих на оротацидурію препаратом, що містить **уридин**, ми лікуємо їх нуклеозидом, який добре всмоктується у травному тракті і швидко включається у метаболізм. Уридин і **цитидин** також використовують для лікування неврологічних розладів, наслідків інсультів, невралгіях та ін.



Нуклеотиди

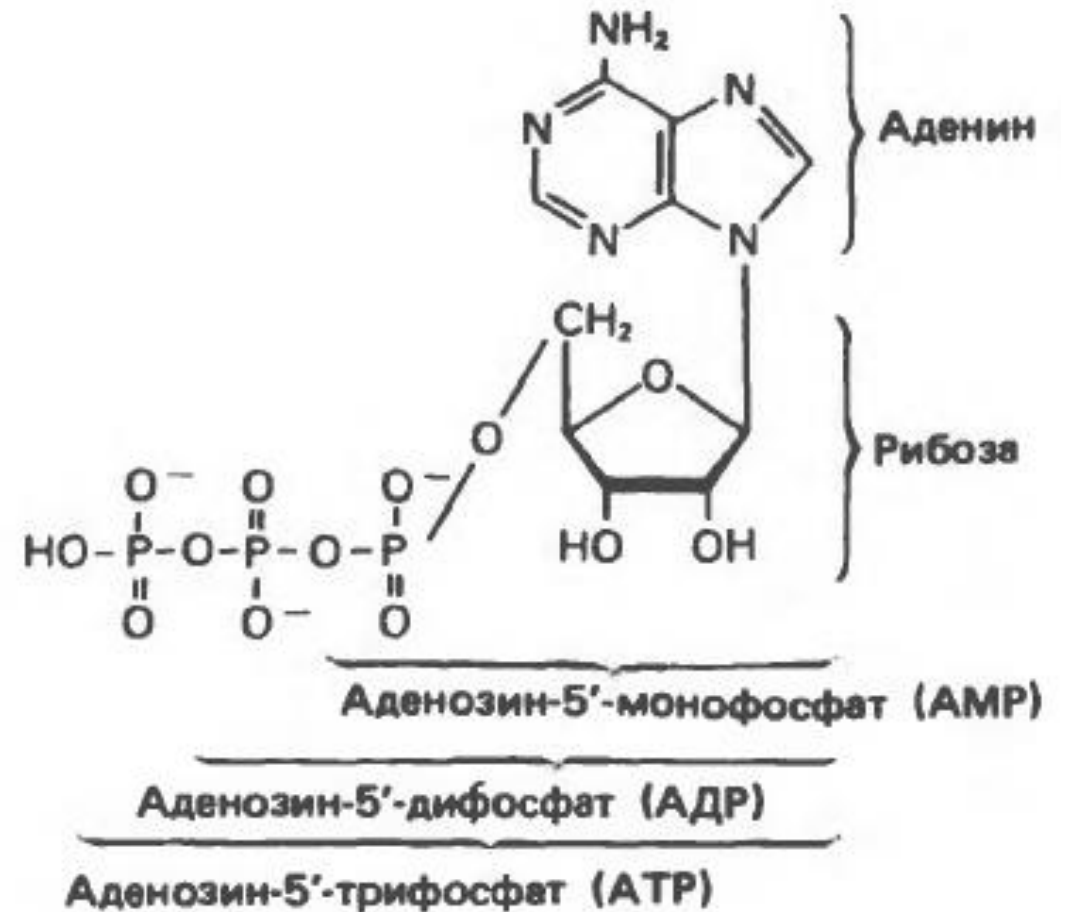
- **Нуклеотиди** – це трикомпонентні сполуки, що складаються з азотистої основи (пуринового чи піримідинового ряду), пентози – (рибози чи дезоксирибози) та залишків фосфорної кислоти (одного, двох, трьох).

Іншими словами – це фосфорильовані нуклеозиди.

Залишок фосфорної кислоти приєднується до пентози фосфоефірним зв'язком.

Фосфорилування може відбуватися у 2' (у рибози), 3' чи 5' положеннях, що відображається у назві.

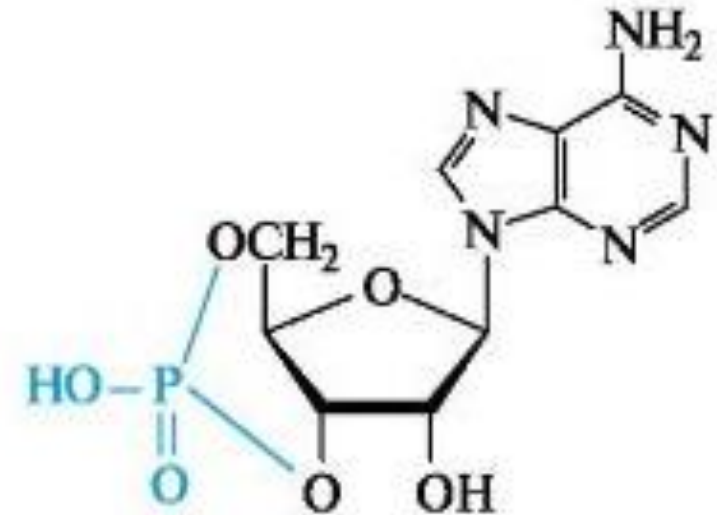
Назва нуклеотидів формується аналогічно нуклеозидам із додаванням номеру місця приєднання залишків фосфорної кислоти та кількості останніх.



Функції нуклеотидів

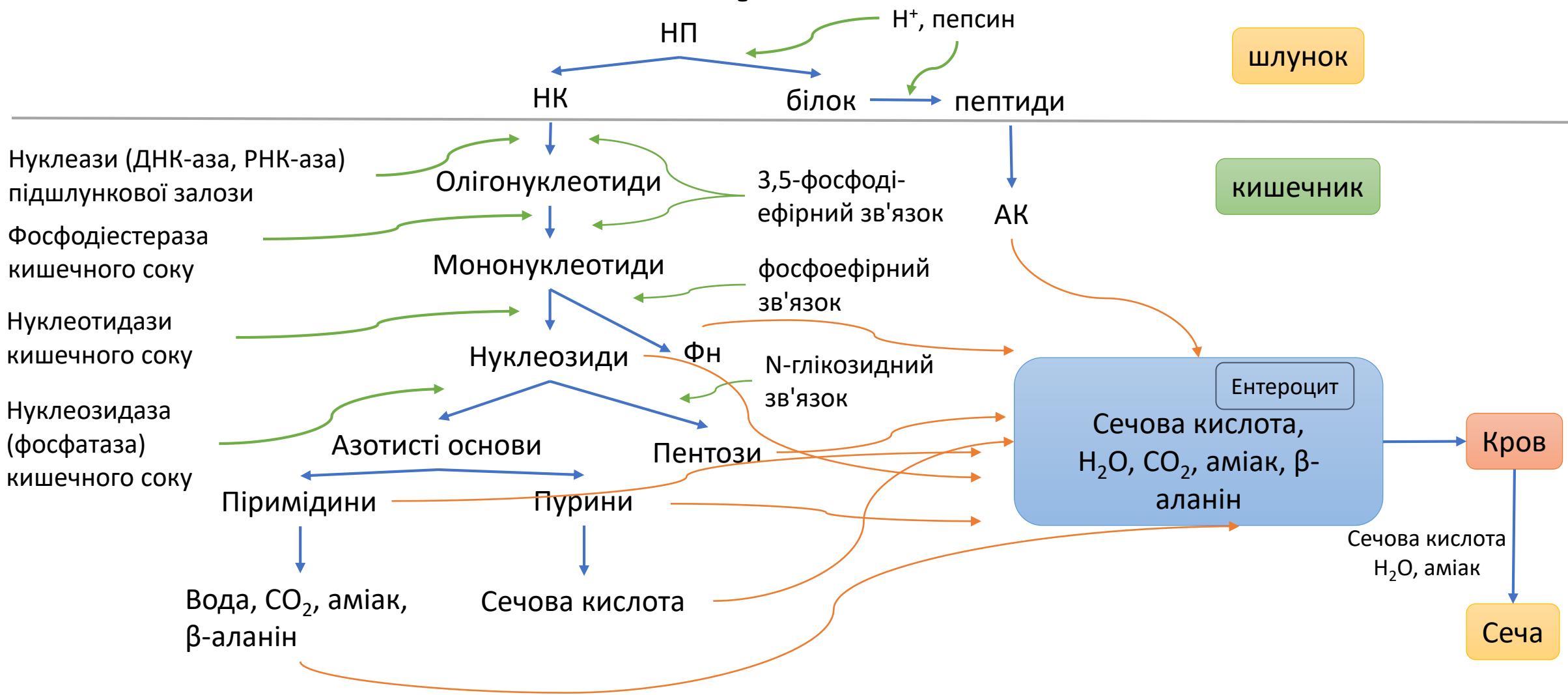
Нуклеотиди використовуються для синтезу нуклеїнових кислот ДНК і РНК, крім того, вільні нуклеотиди використовуються для виконання наступних функцій:

1. **Коферментна** (НАД⁺, НАДФ, ФАД, Ко-А)
2. **Енергетична** (універсальний макроерг - АТФ, синтез білків - ГТФ, обмін ліпідів - ЦТФ, обмін вуглеводів УТФ, синтез ДНК - ТТФ)
3. **Регуляторна** (ковалентна модифікація ферментів шляхом АДФ-рибозилування)
4. Виконують роль **вторинних месенджерів** (цАМФ, цГМФ)
5. Є донорами залишків **фосфорної кислоти** (АТФ)
6. Є переносниками **сульфатної групи** (ФАФС)
7. Слугують **переносниками метильних груп** в обміні амінокислот, синтезі креатину (S-аденозилметіонін).



аденозин-3',5'-фосфат (сАМФ)

Катаболізм нуклеопротеїнів у травному тракті



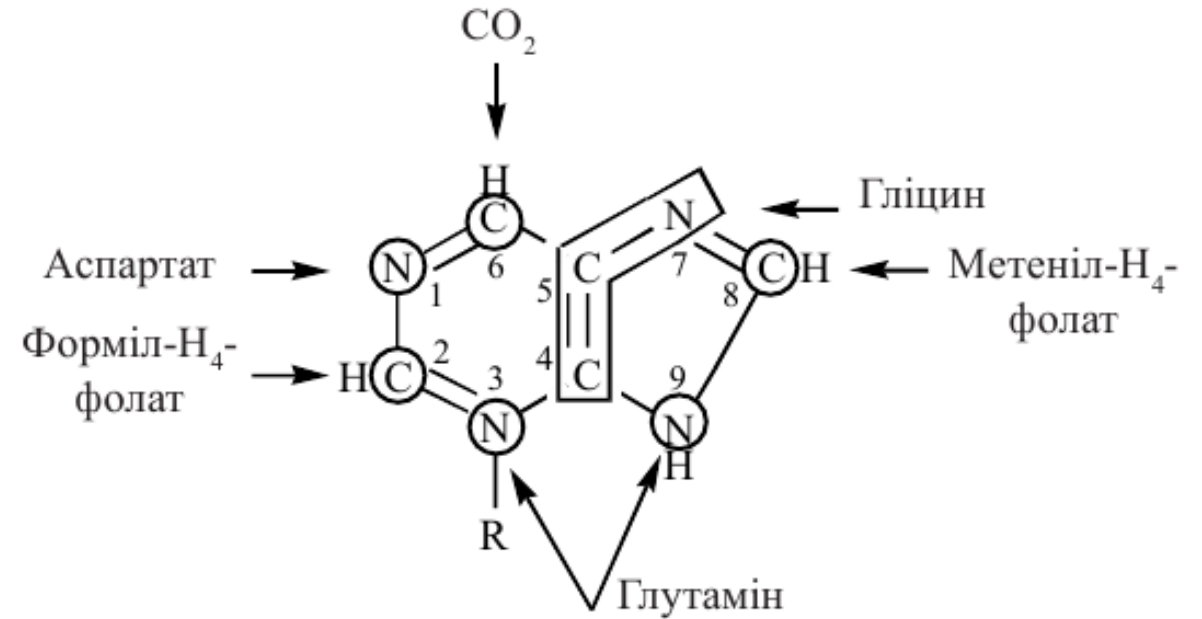
Синтез пуринових нуклеотидів de novo

Синтез пуринових нуклеотидів **de novo** – це синтез їх з низькомолекулярних попередників.

Відбувається, в основному, у печінці, звідки вже готові азотисті основи чи нуклеозиди транспортуються у інші органи і тканини, де їх синтез не може відбуватися взагалі (еритроцити, поліморфноядерні лейкоцити) або обмежений (мозок).

Субстрати для синтезу пуринових нуклеотидів:

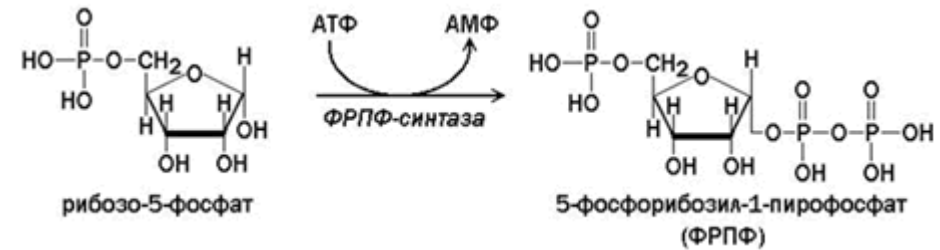
- Аспаратат
- Гліцин
- Глутамін
- ТГФК
- CO₂



Синтез пуринових нуклеотидів de novo

1 реакція.

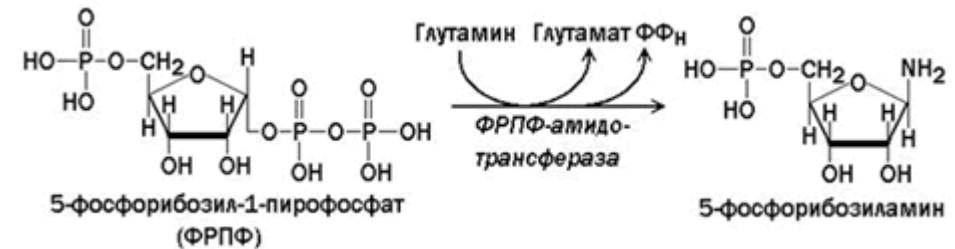
Із рибозо-5-фосфату за участю АТФ утворюється ФРПФ (5-фосфорибозил-1-пірофосфат), що використовується у синтезі пуринових, піримідинових нуклеотидів і коферментів (НАД⁺ і НАДФ). Фермент – **фосфорибозилпірофосфатсинтаза**.



2 реакція.

ФРПФ взаємодіє з глутаміном з утворенням 5-фосфорибозиламіну і глутамату. Фермент – **фосфорибозилпірофосфат-амідотрансфераза**.

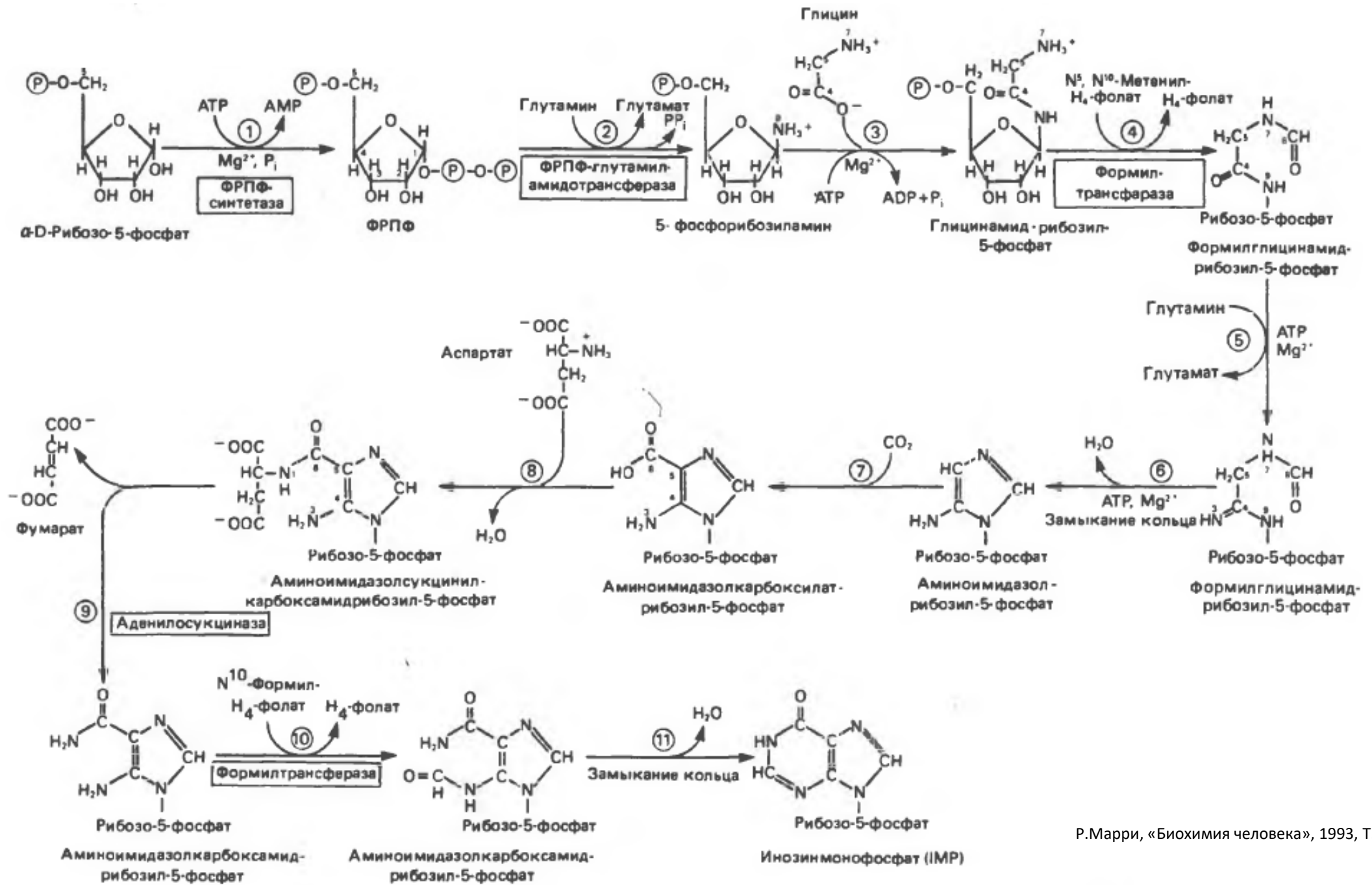
Ця реакція є **ключовою** у синтезі пуринових нуклеотидів. Відбувається вбудовування першого атому Нітрогену у майбутній пуриновий цикл.



Синтез пуринів суттєво відрізняється від синтезу піримідинів, оскільки у ньому відбувається поступове формування пуринового циклу на активній рибозі (ФРПФ). У піримідинів же одразу формується мінорна азотиста основа оротат, яка потім об'єднується з ФРПФ з утворенням мінорного нуклеотиду ОМФ.

Повний перелік реакцій синтезу пуринових нуклеотидів до загального попередника ІМФ подано у наступному слайді.

<https://dendrit.ru/page/show/mnemonic/obmen-hromo-i-nukleoproteinov/>



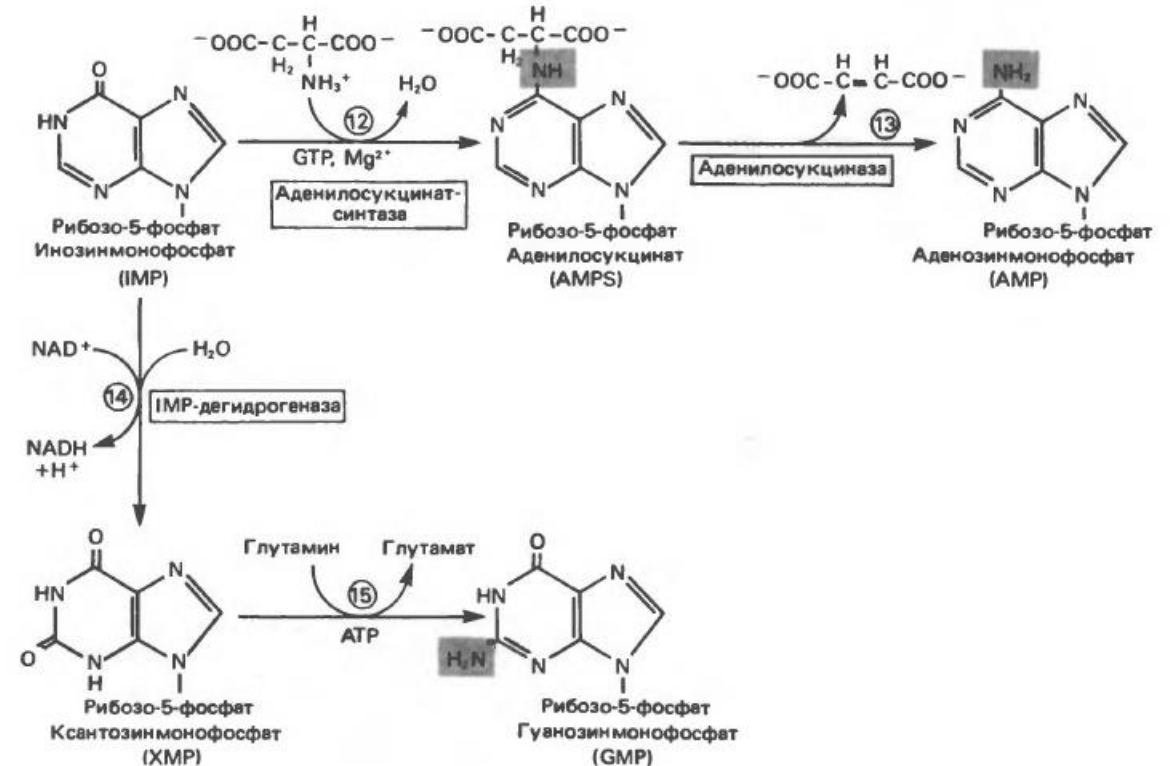
Утворення АМФ та ГМФ

Утворення АМФ відбувається у дві стадії:

1. ІМФ реагує з аспартатом за участю ГТФ з утворенням аденілосукцинату. Фермент – аденілосукцинатсинтаза.
2. Від аденілосукцинату відщеплюється фумарат з утворенням АМФ. Фермент – аденілосукциназа.

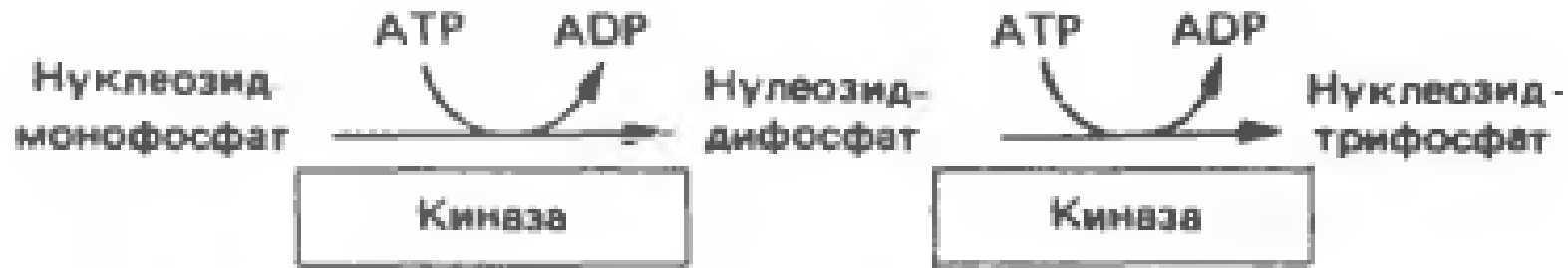
Утворення ГМФ також відбувається у дві стадії:

1. За участю NAD^+ і H_2O відбувається окислення ІМФ з утворенням ксантинмонофосфату. Фермент – ІМФ-ДГ.
2. Ксантинмонофосфат амінується амідогрупою глутаміну за участю АТФ.



Утворення пуринових нуклеозидтрифосфатів

- Утворення нуклеозиддифосфатів та нуклеозидтрифосфатів відбувається поетапно **шляхом фосфорилування нуклеозидмонофосфатів**. Джерелом залишків фосфорної кислоти виступає АТФ. Ферменти – нуклеозидмонофосфаткіназа та нуклеозиддифосфаткіназа.

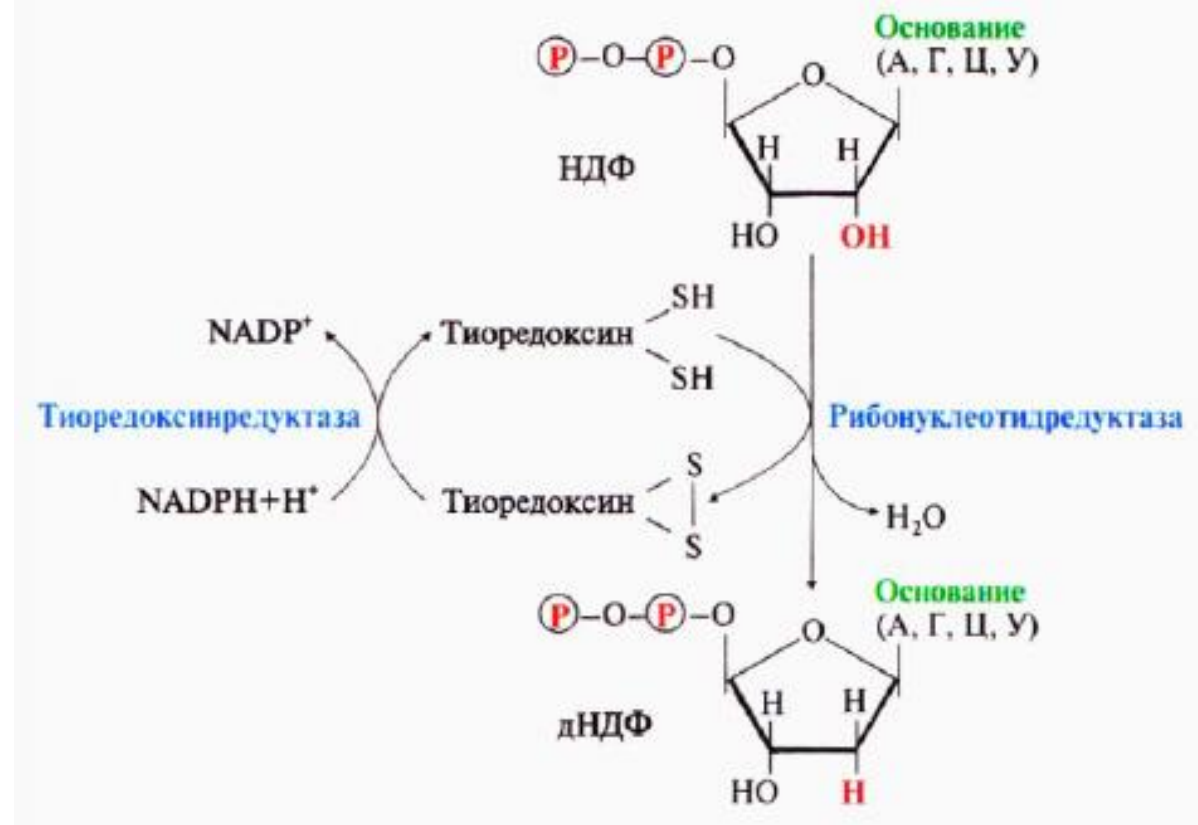


Синтез дезоксирибонуклеотидів

Утворення дезоксирибонуклеотидів пуринового та піримідинового ряду відбувається із нуклеотиддифосфатів **шляхом відновлення гідроксильної групи при 2' атомі Карбону рибози**. Донором гідрогену виступає НАДФН₂.

Каталізується ферментом **рибонуклеотидредуктазою** і вимагає наявності **тіоредоксину** (білковий кофактор), **тіоредоксинредуктази** (флавопротеїновий фермент) і НАДФН₂ (кофактор).

Безпосереднім донором електронів є тіоредоксин, що попередньо відновлюється за допомогою НАДФН. Зворотнє окисно-відновне перетворення тіоредоксину каталізується тіоредоксинредуктазою. Відновлення пентози каталізується рибонуклеозидредуктазою.



Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів

Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів відбувається на декількох рівнях.

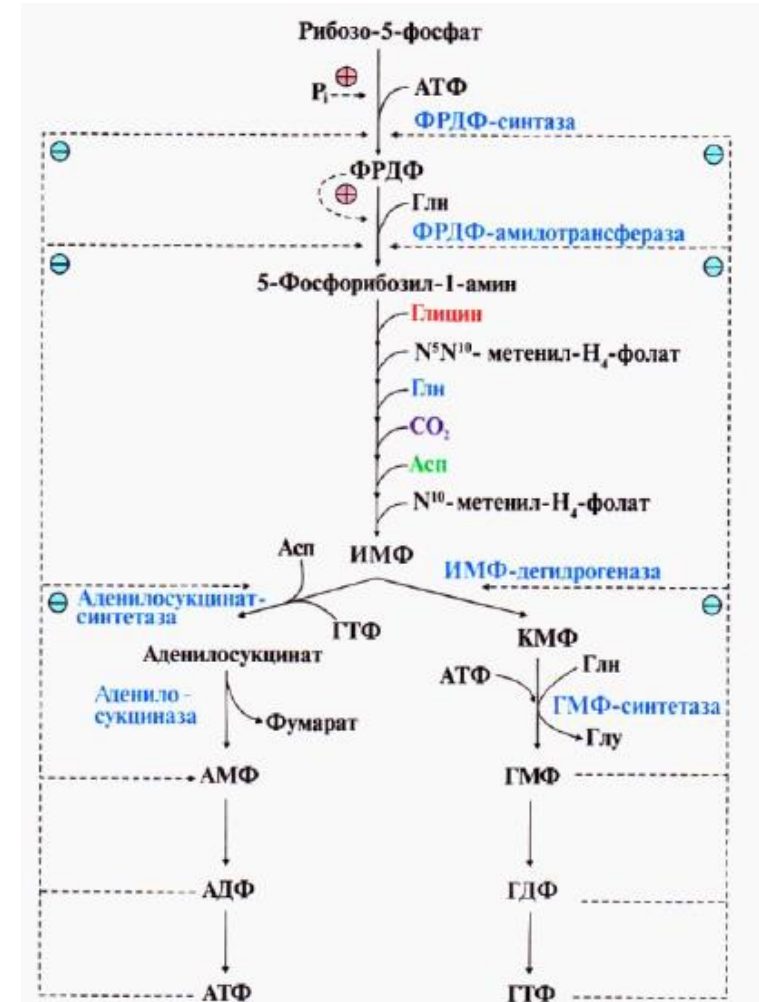
1. **ФРПФ-синтетаза** є алостеричним ферментом і регулюється за принципом негативного зворотнього зв'язку. Її інгібіторами виступають нуклеотиди.

2. **ФРПФ-амідотрансфераза** також є алостеричним ферментом, що регулюється ретроінгібуванням. Основними інгібіторами виступають АМФ та ГМФ

Також регуляція відбувається на етапі синтезу ГМФ та АМФ із ІМФ. Крім ретроінгібування тут працює перехресна регуляція, що дозволяє проводити синхронний контрольований синтез нуклеотидів.

3) **Аденілосукцинатсинтетаза** регулюється за принципом негативного зворотнього зв'язку, її інгібітором виступає АМФ. Також її активатором виступає ГТФ.

4) **ІМФ-ДГ** за принципом ретроінгібування гальмується за допомогою ГМФ. Активатором виступає АТФ.

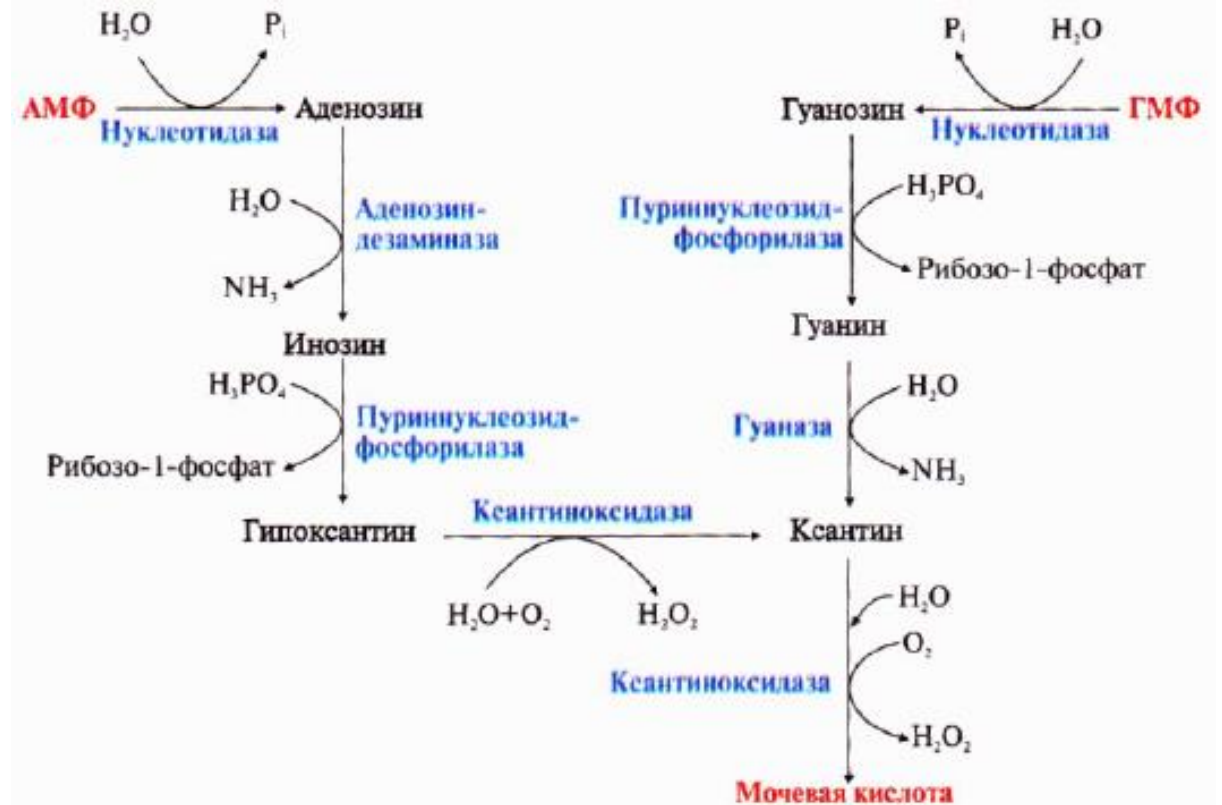


Катаболізм пуринових нуклеотидів

Катаболізм пуринових нуклеотидів відбувається за рахунок послідовного перетворення їх на нуклеозиди шляхом дефосфорилування, а потім останні розщеплюються з вивільненням азотистих основ. Розпад закінчується утворенням сечової кислоти.

- 1) Від **нуклеотидів** відщеплюється залишок фосфорної кислоти з утворенням **нуклеозидів** (аденозин і гуанозин).
- 2) Аденозин за участю аденозиндезамінази вступає в реакцію гідролітичного дезамінування з утворенням **інозину**.
- 3) Інозин та гуанозин за участю пурипнуклеозидфосфорилази підлягають фосфоролітичному розщепленню з утворенням азотистих основ (**гіпоксантин** та **гуанін**) та рибозо-1-фосфату.
- 4) Гіпоксантин за участю ксантиноксидази окислюється до **ксантину**. Гуанін також перетворюється на ксантан шляхом дезамінування за участю гуаніази.
- 5) Ксантин окислюється ксантиноксидазою до **сечової кислоти**.

Ксантиноксидаза – складний фермент, має кофермент (ФМН) та простетичну групу (молібден).

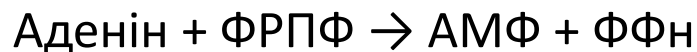


Шлях реутилізації пуринових нуклеотидів

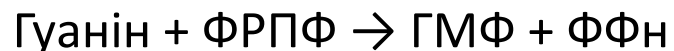
Розглянутий вище шлях синтезу de novo вимагає великих енергетичних затрат і відбувається у печінці. У інших органах і тканинах (еритроцити, лейкоцити, нейрони) синтез іде шляхом повторного використання азотистих основ, що вивільняються при катаболізмі нуклеотидів. Такий шлях синтезу називається «**шляхом реутилізації**» або «**шляхом до спасіння**».

Реутилізація відбувається шляхом фосфорибозилування пуринових азотистих основ:

1) **Аденін-фосфорибозилтрансфераза** переносить фосфорибозу з ФРПФ на аденін із утворенням АМФ.

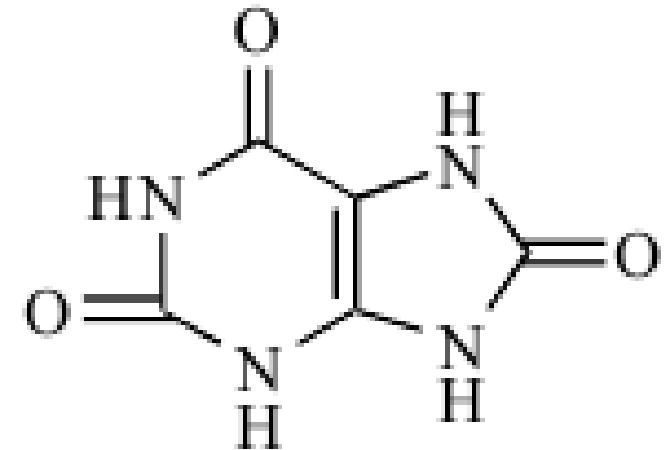


2) **Гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансфераза** – переносить фосфорибозу з ФРПФ на ксантин і гуанін з утворенням ІМФ та ГМФ відповідно. Цей процес має більше фізіологічне значення порівняно з дією аденін-фосфорибозилтрансферази.



Сечова кислота

- Здатність сечової кислоти до **розчинення зменшується при низьких температурах** (дистальні фаланги пальців) та у **кислому** середовищі (сеча). Це обумовлює основні симптоми подагри: артрит та сечокам'яну хворобу.
- У здорових людей загальний пул сечової кислоти складає 1200 мг. При подагрі – 2000-4000 мг, при важкій формі подагри – до 31000 мг.
- Швидкість оновлення сечової кислоти – 600 мг за добу.
- Виділяється з сечею, через кишечник та у складі жовчі.
- Сечова кислота може виконувати антиоксиданту функцію.
- За добу із сечею виділяється 400-600 мг сечової кислоти.
- **Нормальна концентрація у крові 0,15-0,47 ммоль/л**



Гіперурікемія.

Гіперурікемія – це зростання рівня сечової кислоти у крові.

Причини:

1. Вроджена (первинна):

- а) вроджений дефект гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (синдром Леша-Ніхана)
- б) знижена активність ГГФРТ та ФРПФ-синтази
- в) хвороба Гірке (дефіцит глюкозо-6-фосфатази)

2. Набута (вторинна):

- а) продукційна – при надмірному катаболізмі власних (цукровий діабет, синдром Іценко-Кушинга, гіпертиреоз, туберкульоз, важка інтоксикація, інфекційні захворювання, опікова хвороба) чи екзогенних нуклеопропротеїнів (надмірне вживання тваринної їжі, субпродуктів), а також при надмірному надходженні інших попередників сечової кислоти із продуктами харчування і ліками (томати, кава, чай, какао, Еуфілін)
- б) ретенційна
 - ниркова – при нирковій недостатності і порушеній азотвидільній функції нирок
 - позаниркова – при серцево-судинній недостатності, шоці, колапсі, коли знижується артеріальний тиск, спостерігається гіпоперфузія нирок і порушується фільтрація.
- в) геохімічна – розвивається у людей, що проживають на території, де у ґрунті збільшений вміст молібдену (один із кофакторів ксантинооксидази)

Подагра.

- За умов тривалої гіперурикемії розвивається **подагра**. Це захворювання, при якому сечова кислота та її солі (урати) починають кристалізуватися та відкладатися в суставних хрящах, зв'язках, м'яких тканинах з утворенням вузлів (**тофусів**). Урати відкладаються у суглобах, чим призводять до **артриту** (біль, запалення, почервоніння, порушення функції), а також у нирках, викликаючи **сечокам'яну хворобу**.
- Для лікування подагри використовують **алопуринол** – конкурентний інгібітор ксантиноксидази.



<https://rd2mgn74.ru/preparaty/tofusy-pri-podagre-foto-sposoby-lecheniya-i-udaleniya.html>



<https://compendium.com.ua/info/322762/allopurinol-kv/>

Синтез піримідинових нуклеотидів.

4 реакція.

Дигідрооротат окислюється НАД-залежним ферментом **дигідрооротат-ДГ** з утворенням **оротової кислоти**.

Утворена оротова кислота вже є мінорною азотистою основою, якої багато у складі РНК. Тому її препарати (**Оротат калію**) використовуються у клініці в якості нестероїдних анаболіків. Вони сприяють активізації анаболічних процесів, синтезу білків, загоєнню ран, переломів, пришвидшують ріст у дітей та підлітків.

5 реакція.

Оротат взаємодіє з ФРПФ з утворенням мінорного нуклеотиду **ОМФ**. Фермент – **оротатфосфорибозилтрансфераза**.

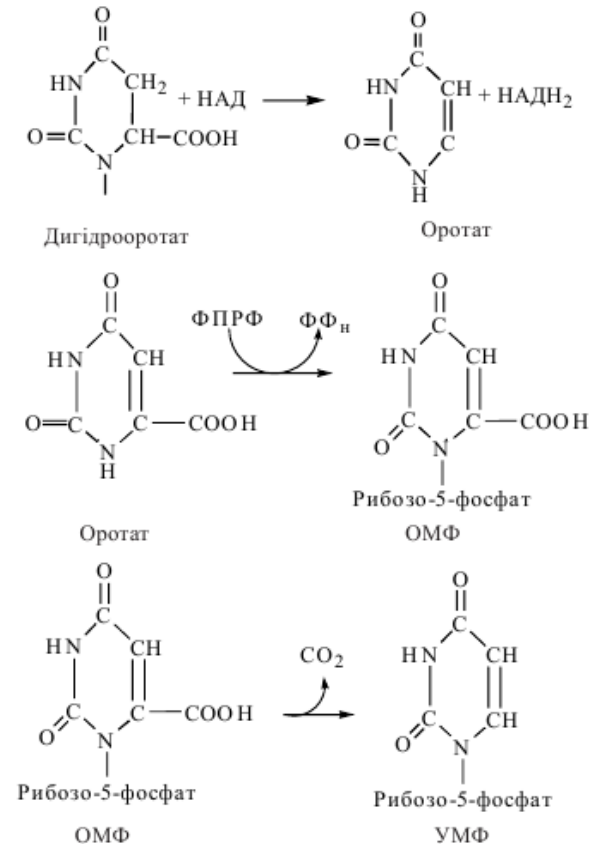
6 реакція.

Під впливом **ОМФ-декарбоксілази** з ОМФ утворюється **УМФ** шляхом декарбоксілювання.

Дигідрооротат-ДГ – мітохондріальний фермент, всі інші – цитозольні.

Утворення піримідинових **нуклеозиддифосфатів** і **трифосфатів**, а також утворення **2'-дезоксинуклеотиддифосфатів** відбувається аналогічно, як в обміні пуринів.

ЦТФ синтезується з УТФ шляхом амінування за участю глутаміну та АТФ. Фермент – ЦТФ-синтаза.



Синтез тимідилових нуклеотидів

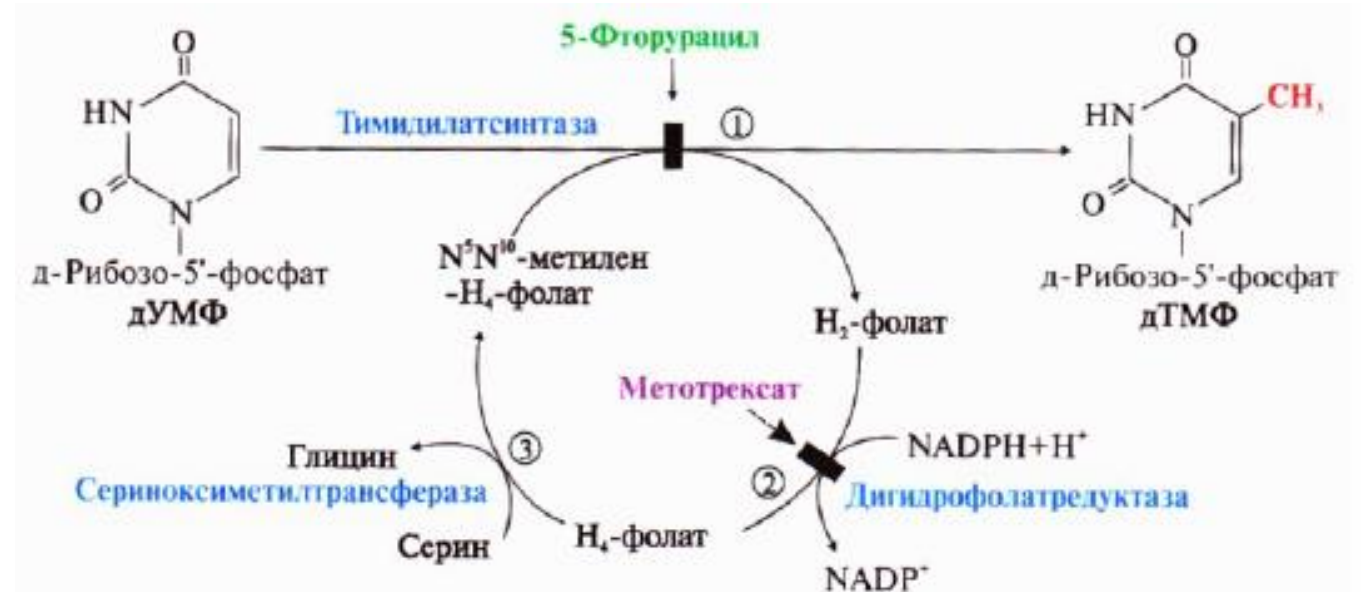
На синтез ТМФ використовується ТГФК в якості донора одновуглецевого фрагменту.

Синтез ТМФ відбувається з 2-дезоксиз-УМФ шляхом метилювання. Фермент тимідилатсинтаза.

Під час цієї реакції тетрагідрофолат окислюється до дигідрофолату. Його відновлення виконується ферментом дигідрофолатредуктазою.

5-фторурацил – інгібітор тимідилатсинтази, протипухлинний препарат, цитостатик.

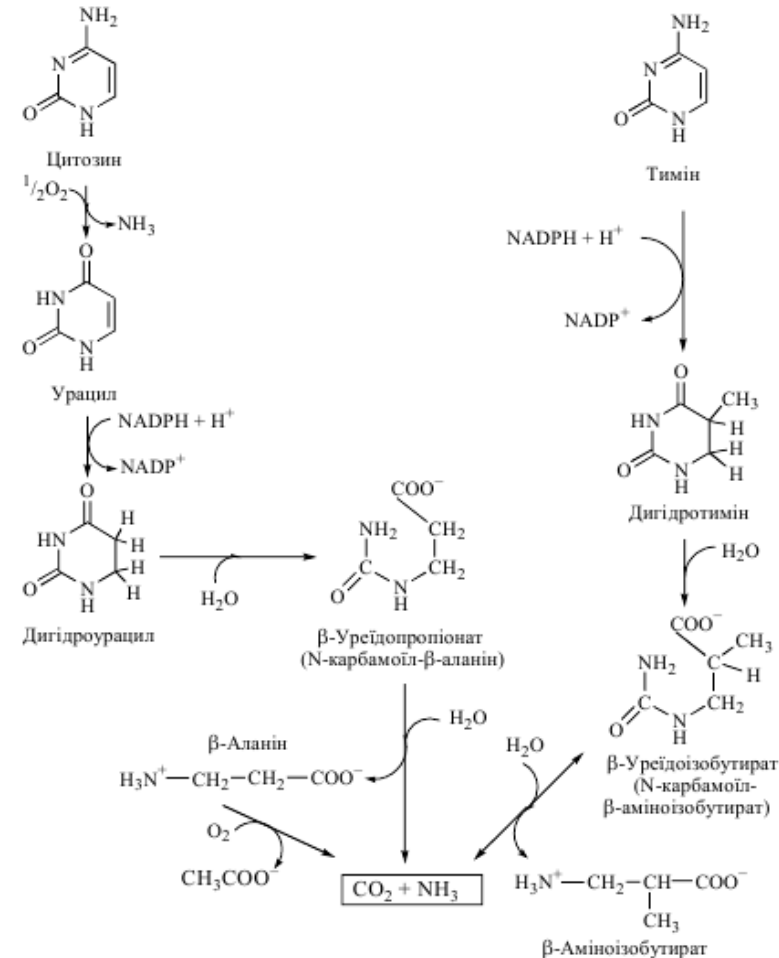
6-меркаптоптерин, метотрексат – інгібітор дигідрофолатредуктази – також пригнічує поділ клітин і застосовується у онкології.



Северин С.Е. «Биологическая химия», 2011

Катаболізм піримідинових нуклеотидів.

- Катаболізм піримідинових нуклеотидів відбувається, в основному, **у печінці**. При цьому утворюються кінцеві метаболіти, що добре розчиняються у воді, на відміну від метаболітів пуринового катаболізму.
- Першим руйнується N-глікозидний зв'язок і від нуклеотиду відщеплюється вуглевод-фосфатний фрагмент.
- В подальшому азотисті основи розпадаються до **CO₂**, **β-аланіну** та **β-аміноізобутирату**, що можуть також далі розпадатися до кінцевих продуктів метаболізму.



Регуляція біосинтезу піримідинів

Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів регулюється за механізмом ретроінгібування, а також деякі ферменти підпорядковуються координованій репресії-індукції.

Карбамоїлфосфатсинтаза. Інгібітори – УТФ, пуринові нуклеотиди. Активатор – ФРПФ.

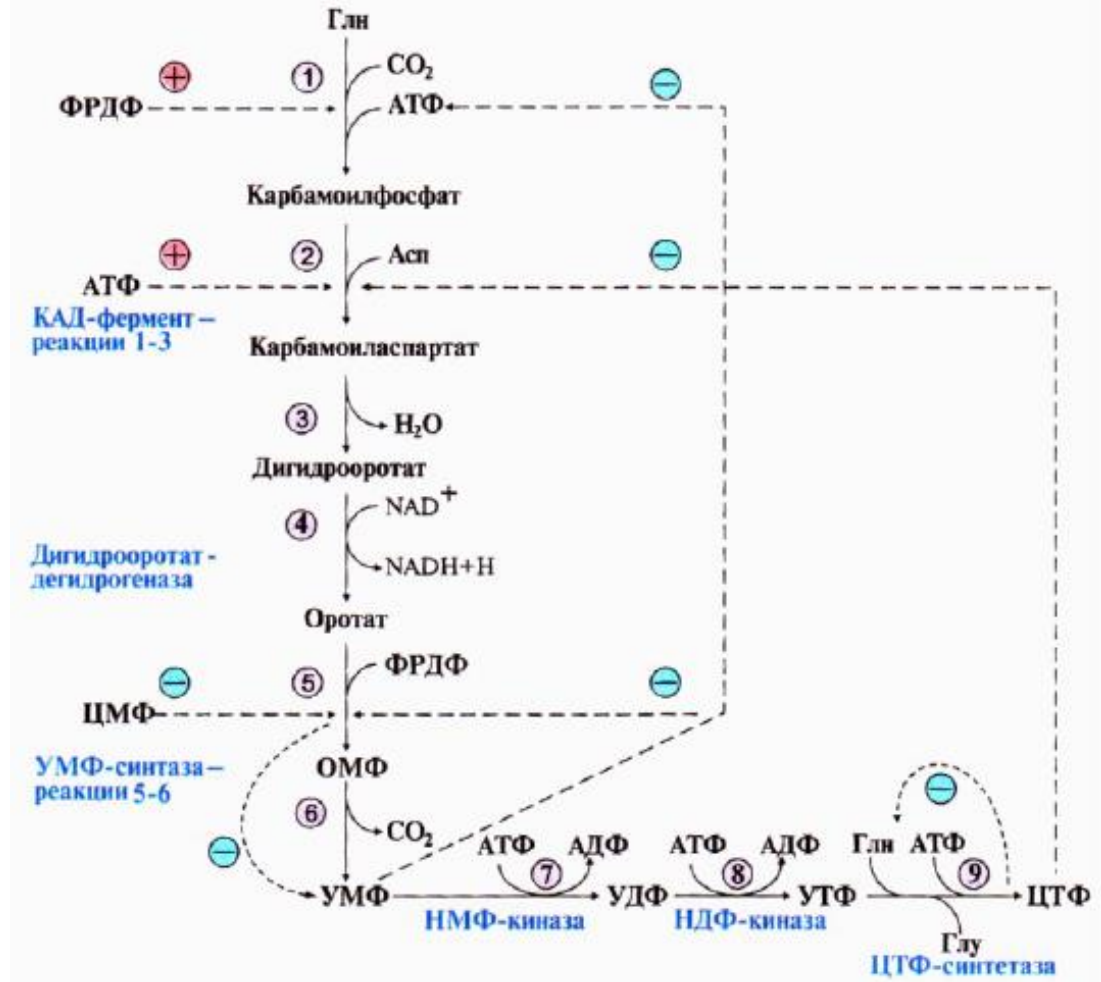
Аспартаттранскарбамоїлаза. Інгібітор – ЦТФ. Активатор – АТФ.

Швидкість біосинтезу піримідинів корелює із швидкістю синтезу пуринів, що вказує на їх координований синтез.

ФРПФ-синтаза – каталізує утворення попередника і пуринів, і піримідинів – інгібується за принципом зворотнього зв'язку нуклеотидами обох типів.

УМФ-синтаза. Інгібітори – УМФ і ЦМФ.

ЦТФ-синтаза. Інгібітор – ЦТФ.



Оротацидурія

Це захворювання, для якого характерним є виділення з сечею збільшеної кількості оротату (до 1,5 г, це у 1000 разів більше, ніж у нормі), звідки і пішла назва захворювання. Для лікування застосовують уридин, що гарно всмоктується в кишечнику і здатен метаболізувати далі в інші піримідинові нуклеотиди.

Причини оротацидурії:

1. **Первинна** (вроджена) – вроджений дефіцит ферментів синтезу піримідинових нуклеотидів.

а) Тип I – дефіцит оротатфосфорибозилтрансферази та оротидилдекарбоксилази (в сечі кристали оротату, мегалобластна анемія, відставання в розвитку, імунодефіцит).

б) Тип II – дефіцит оротидилдекарбоксилази (оротидинурія, оротацидурія, мегалобластна анемія).

2. **Вторинна** (набута):

а) Розвивається за умов прийому деяких лікарських препаратів (алопуринол, 6-азауридин).

б) При синдромі Рея (специфічне ураження мітохондрій печінки, при якому порушується утилізація карбамоїлфосфату).

Стан пацієнтів покращується за умов прийому **уридину**.

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
7. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 634 с.: ил.
8. Марри Р. Биохимия человека / Р.Марри, Д. Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. // В 2-х томах. Т.2. Пер. с англ: - М.: МИР, 1993. – 415 с., ил.