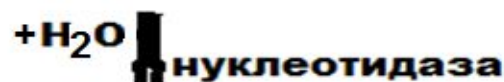
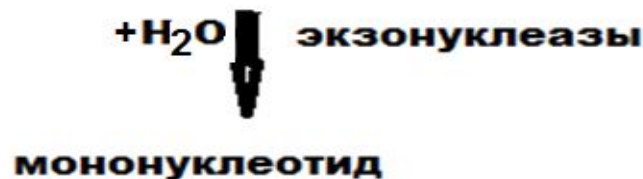
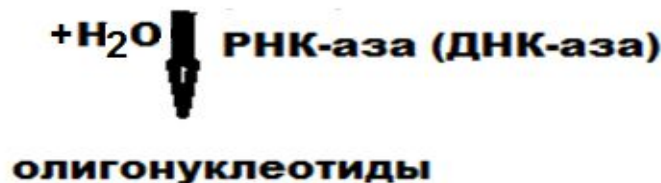


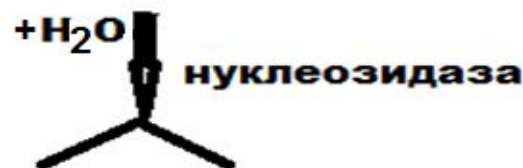


ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ

Переваривание нуклеопротеинов пищи



нуклеозид остаток фосфорной кислоты

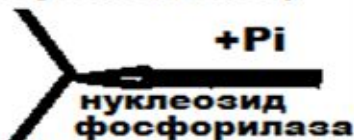


азотистое основание
(пурины, пиримидины)

пентоза

КИШЕЧНИК

азотистое основание
(пурины, пиримидины)



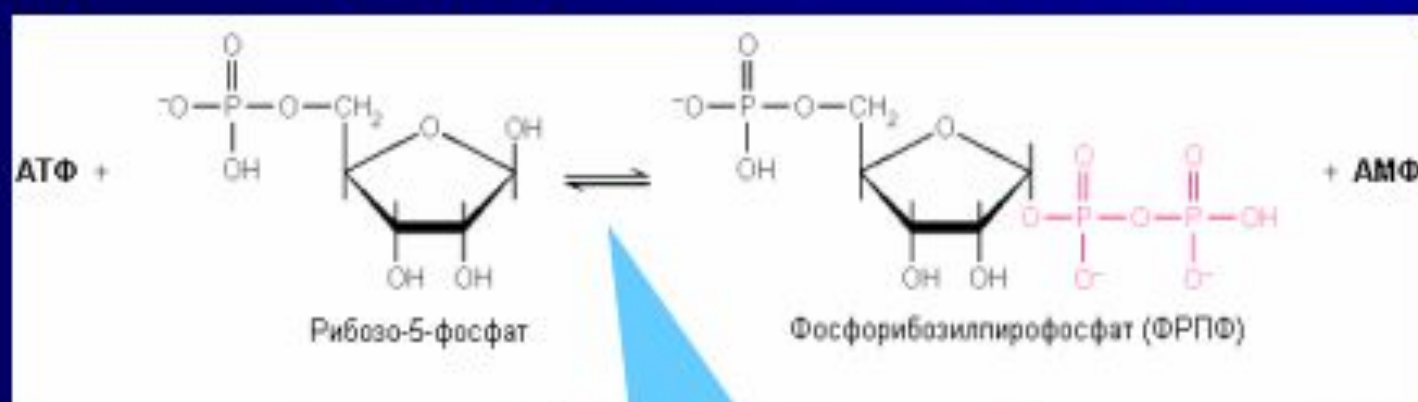
фосфорилированная
пентоза

ТКАНИ

Синтез нуклеотидов

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА НУКЛЕОТИДОВ

- 2 пути (способа):
 - Основной – синтез *de novo* (80 – 90%)
 - Запасной – повторное использование (реутилизация) азотистых оснований и нуклеозидов (10 – 15%)
- Синтезируются готовые нуклеотиды, а не отдельные компоненты их структуры
- Ведущее место в реакциях обоих путей занимает **фосфорибозилпирофосфат** (ФРПФ, активная форма рибозо-5-фосфата):



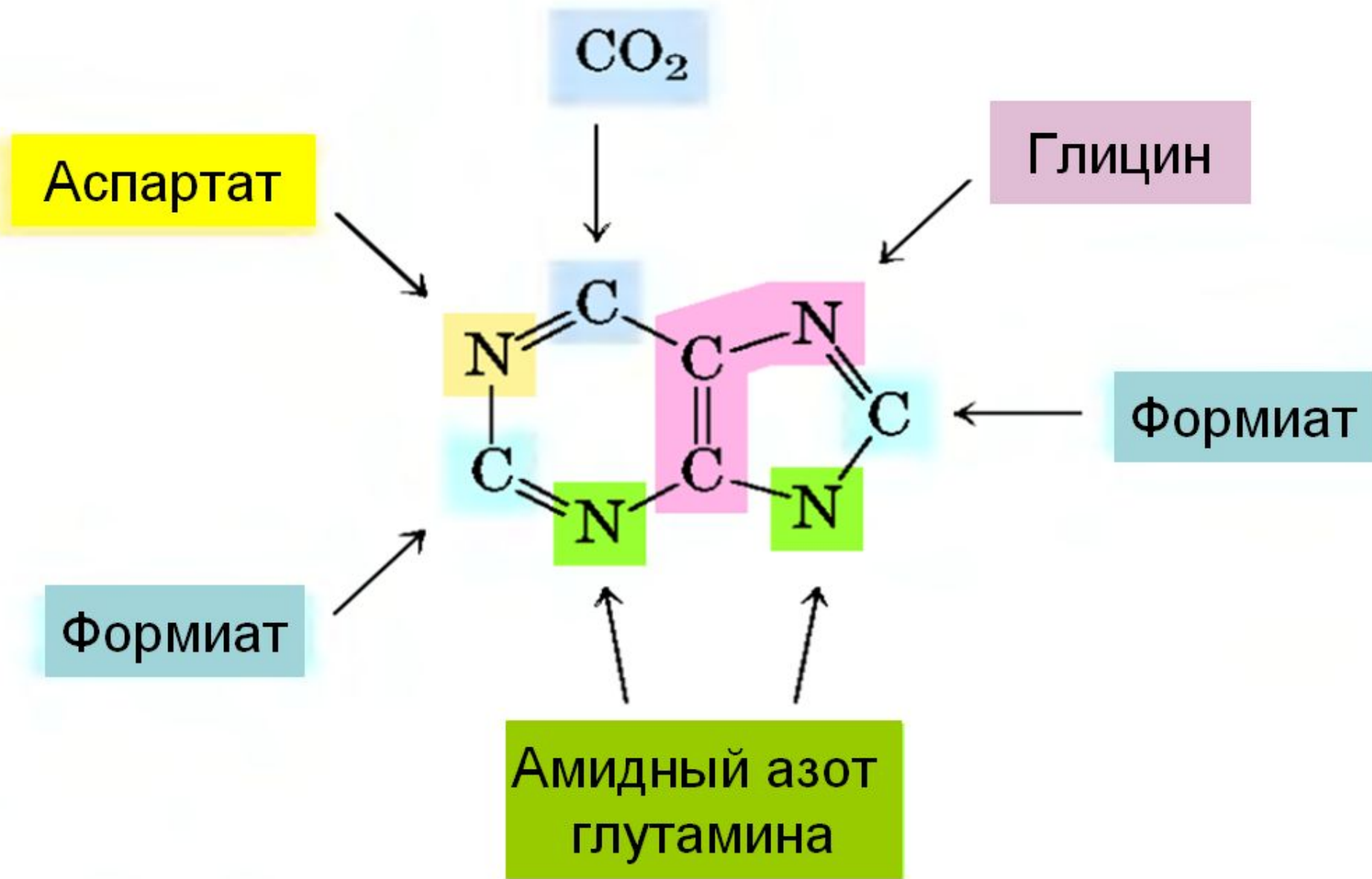
ФРПФ-синтетаза

РАЗЛИЧИЯ В СИНТЕЗЕ ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ МОНОНУКЛЕОТИДОВ:

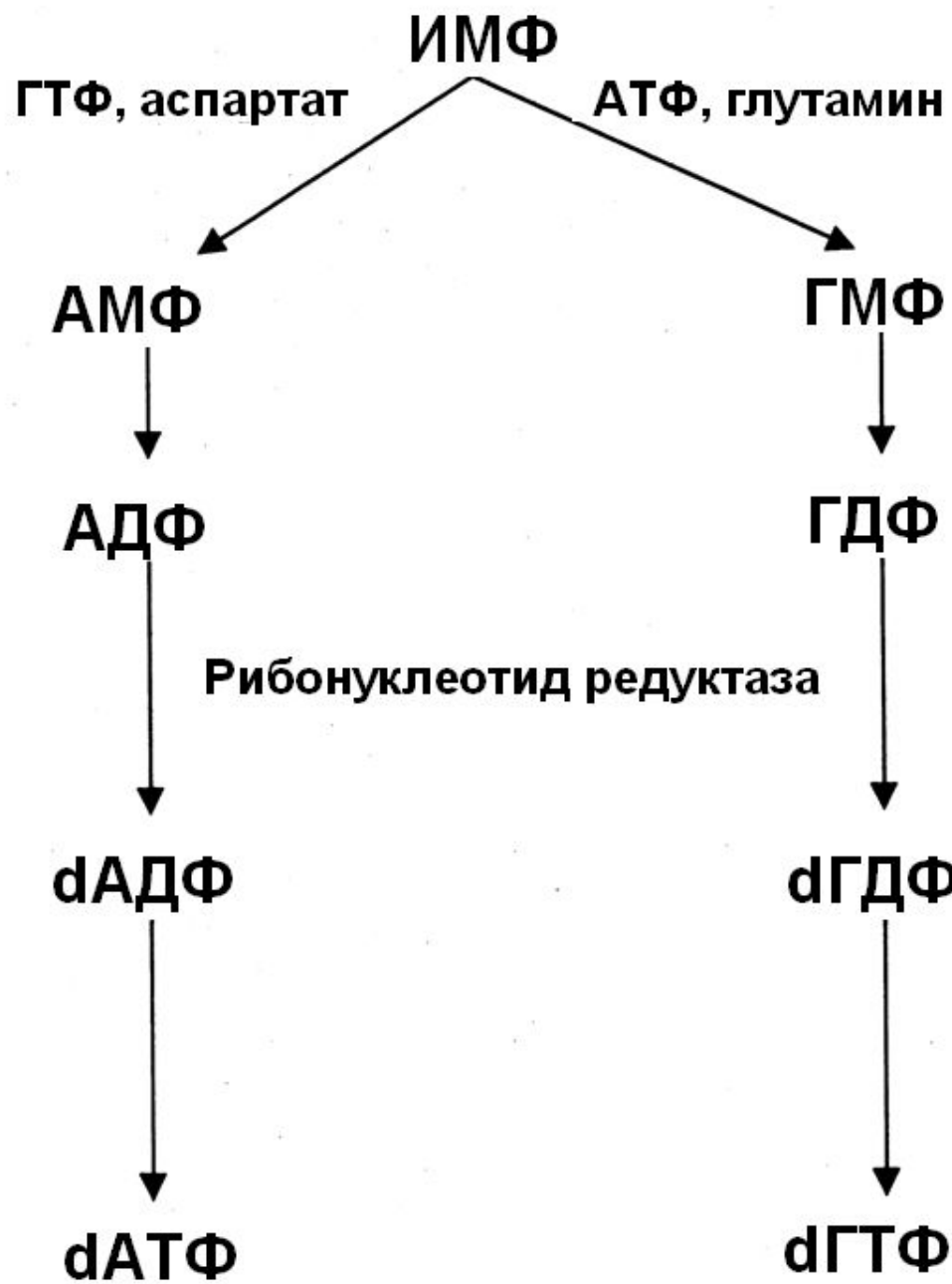
Особенность синтеза пуриновых нуклеотидов- циклическая структура пуринового азотистого основания постепенно достраивается как на матрице на активной форме рибозо-**5**-фосфата.

При синтезе пиримидиновых монопнуклеотидов сначала образуется циклическая структура пиримидинового азотистого основания, которая в готовом виде переносится на рибозу – на место пирофосфата.

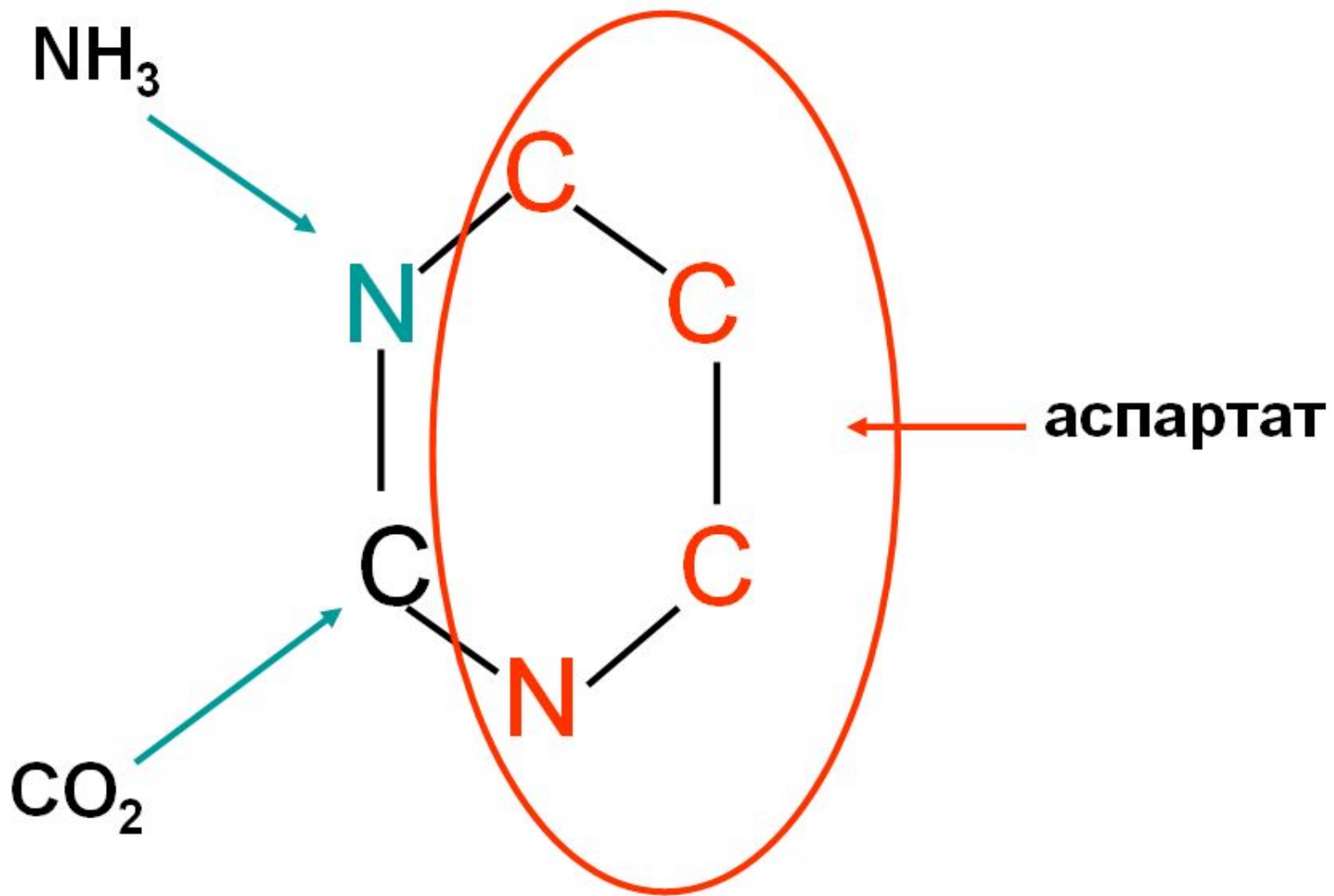
Синтез пуриновых нуклеотидов



Источники атомов пуринового кольца

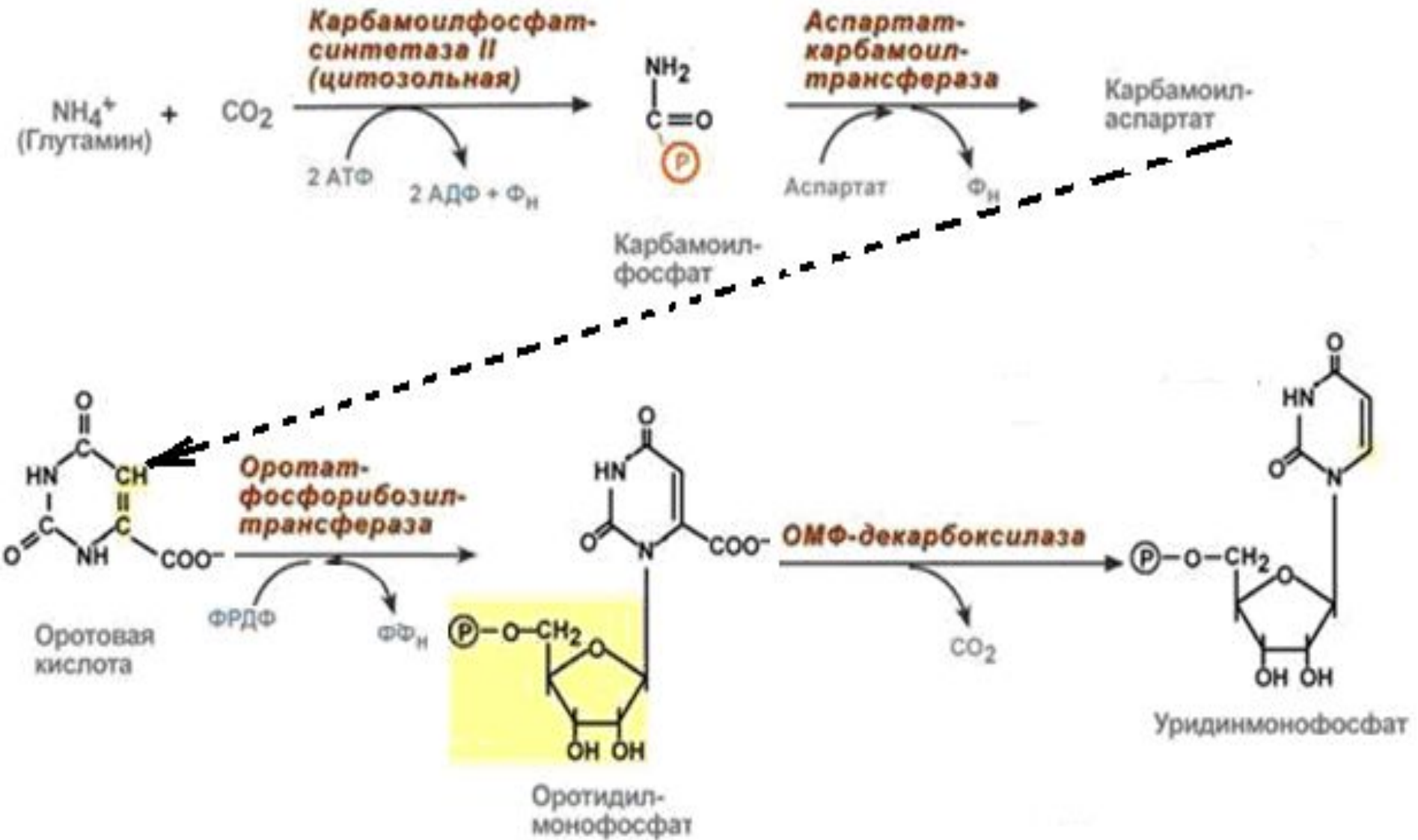


Синтез пиримидиновых нуклеотидов

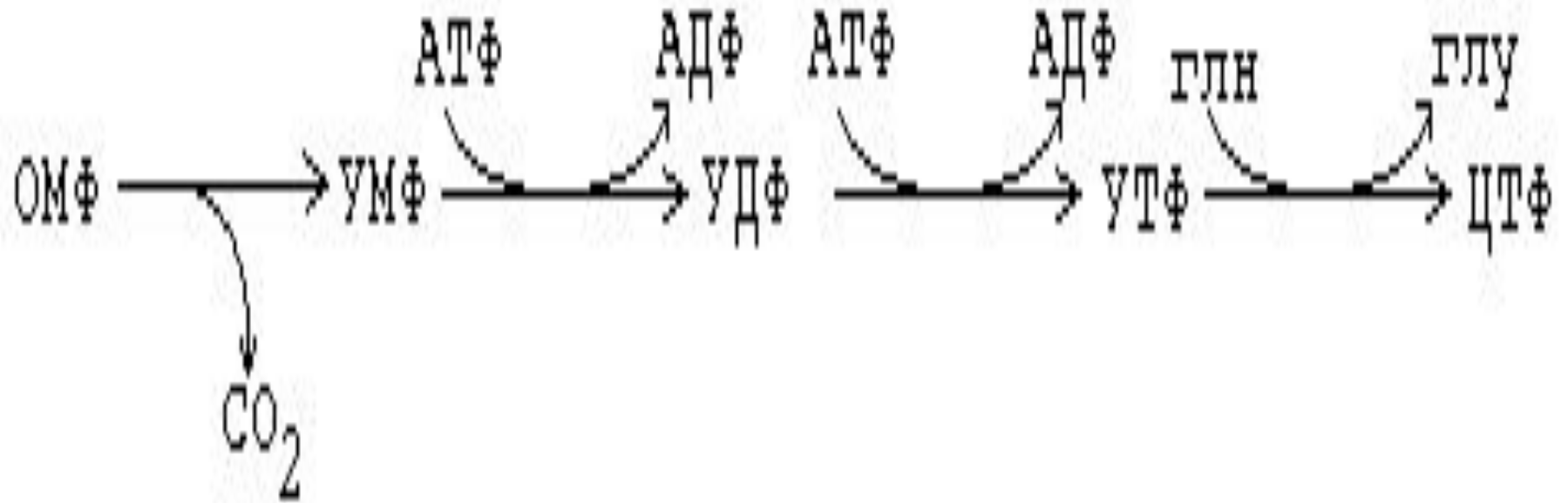


Источники атомов пиримидинового кольца

СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



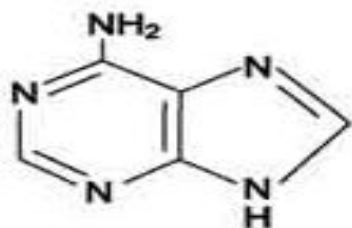
Реутилизация пуриновых оснований («путь спасения»)

Особенно актуален в быстрорастущих тканях
(эмбриональная, регенерирующая, опухолевая)



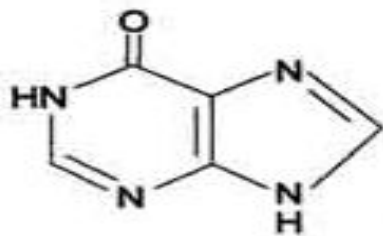
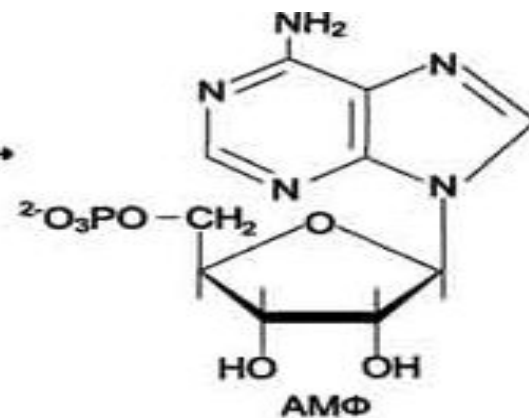
В ходе этого запасного пути пуриновые азотистое основание превращаются в мононуклеотиды с использованием ФРДФ как донора остатка фосфорибозы.

Реутилизация азотистых оснований

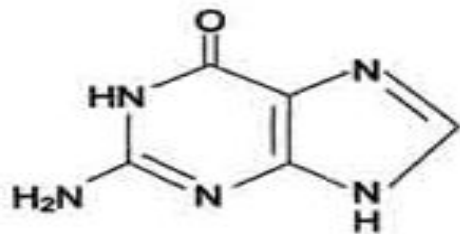


Аденин

Фосфорибозилирование аденина в АМФ.

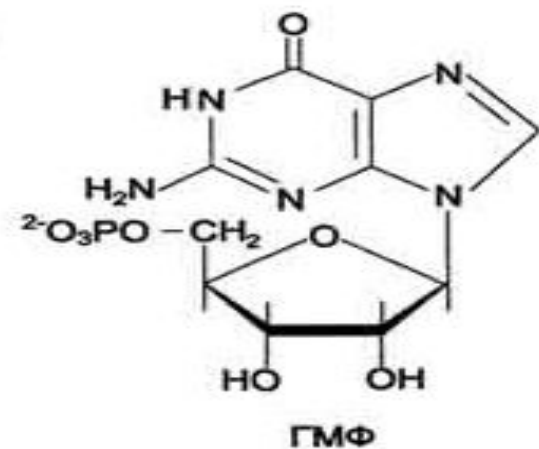
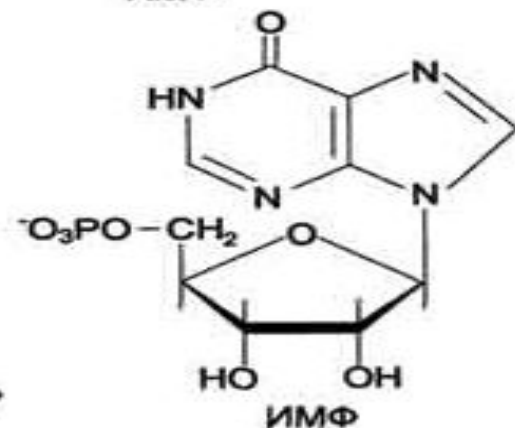


Гипоксантин

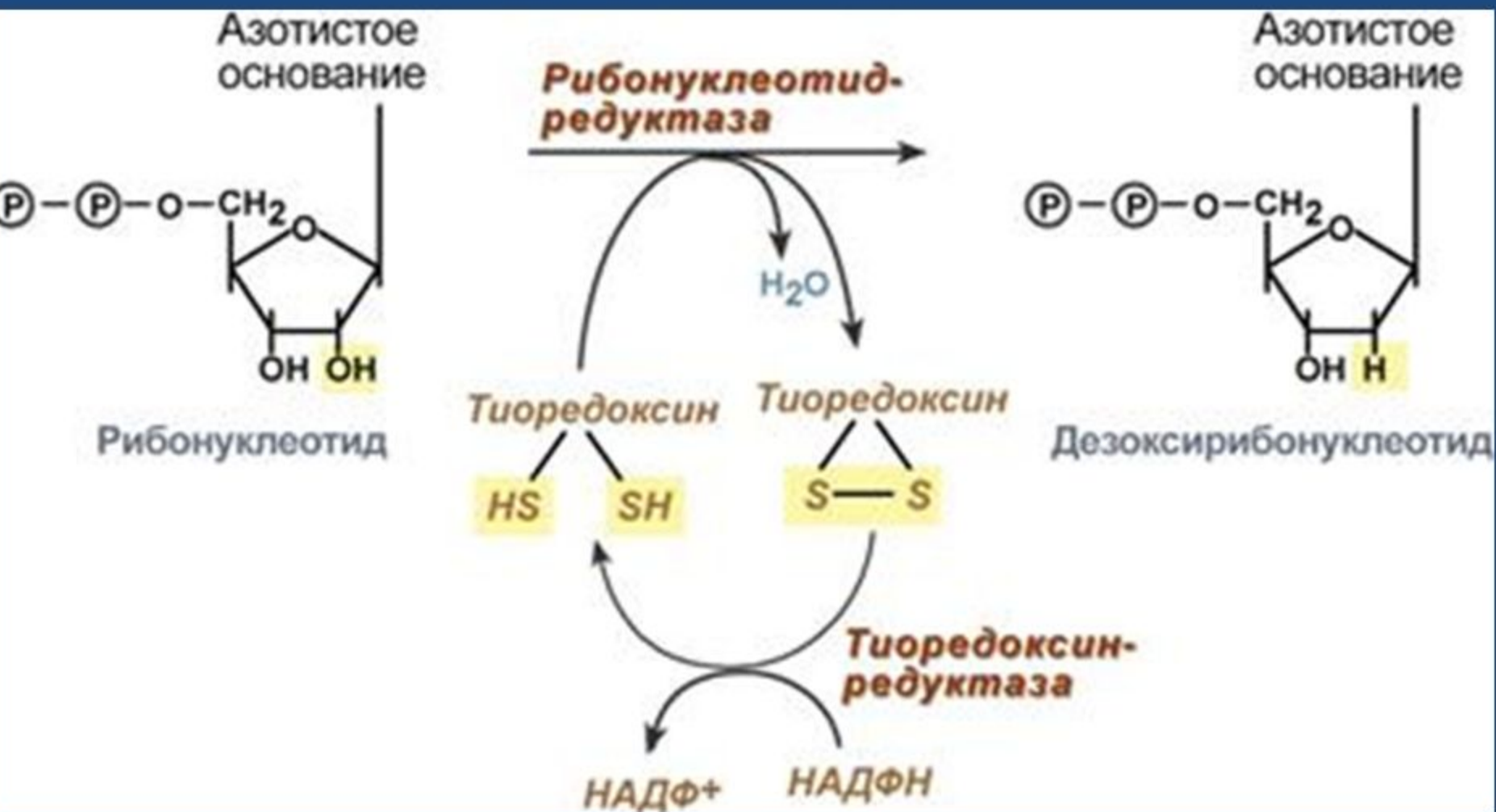


Гуанин

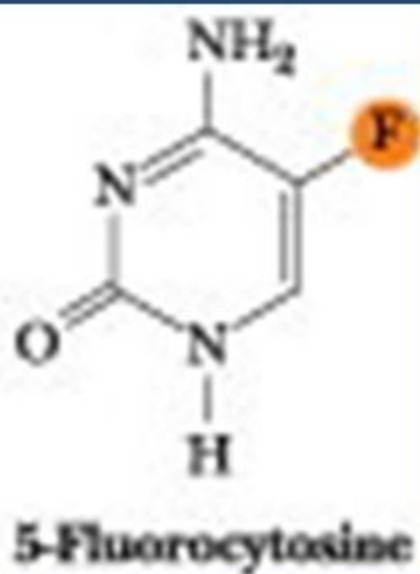
Фосфорибозилирование гипоксантина и гуаннина с образованием ИМФ и ГМФ.



Синтез дезоксирибонуклеотидов

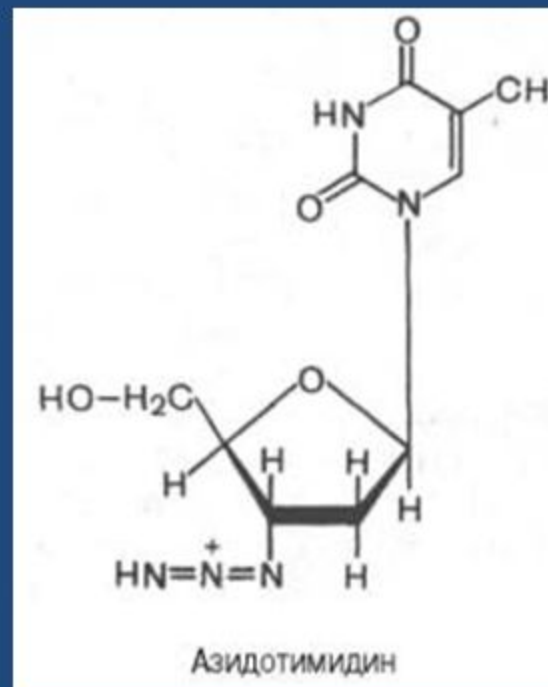


Противовирусные и противоопухолевые препараты – ингибиторы синтеза нуклеотидов

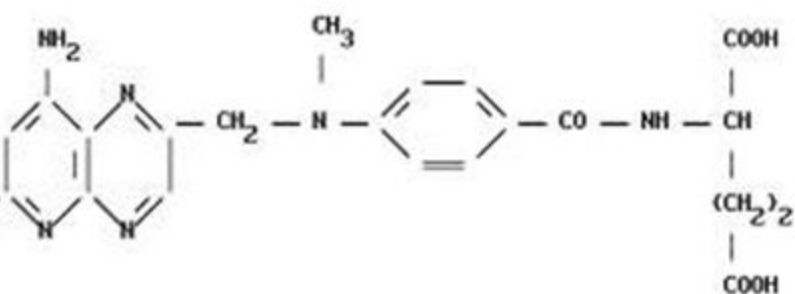


5-фторурацил

рак молочной железы,
ЖКТ



Азидотимидин
противовирусный препарат



Метотрексат,

(аналог фолиевой кислоты)
-лимфомы, лейкозы

Синтез дТМФ



Дальнейшая судьба пищевых азотистых оснований и нуклеозидов

~ 10 %

Реутилизация

(использование для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот в тканях)

~ 90 %

Распад до конечных продуктов

Конечные продукты распада пиримидинов:

β -аланин и β -аминоизобутират, NH_4^+ , CO_2

Конечный продукт распада пуринов:

мочевая кислота

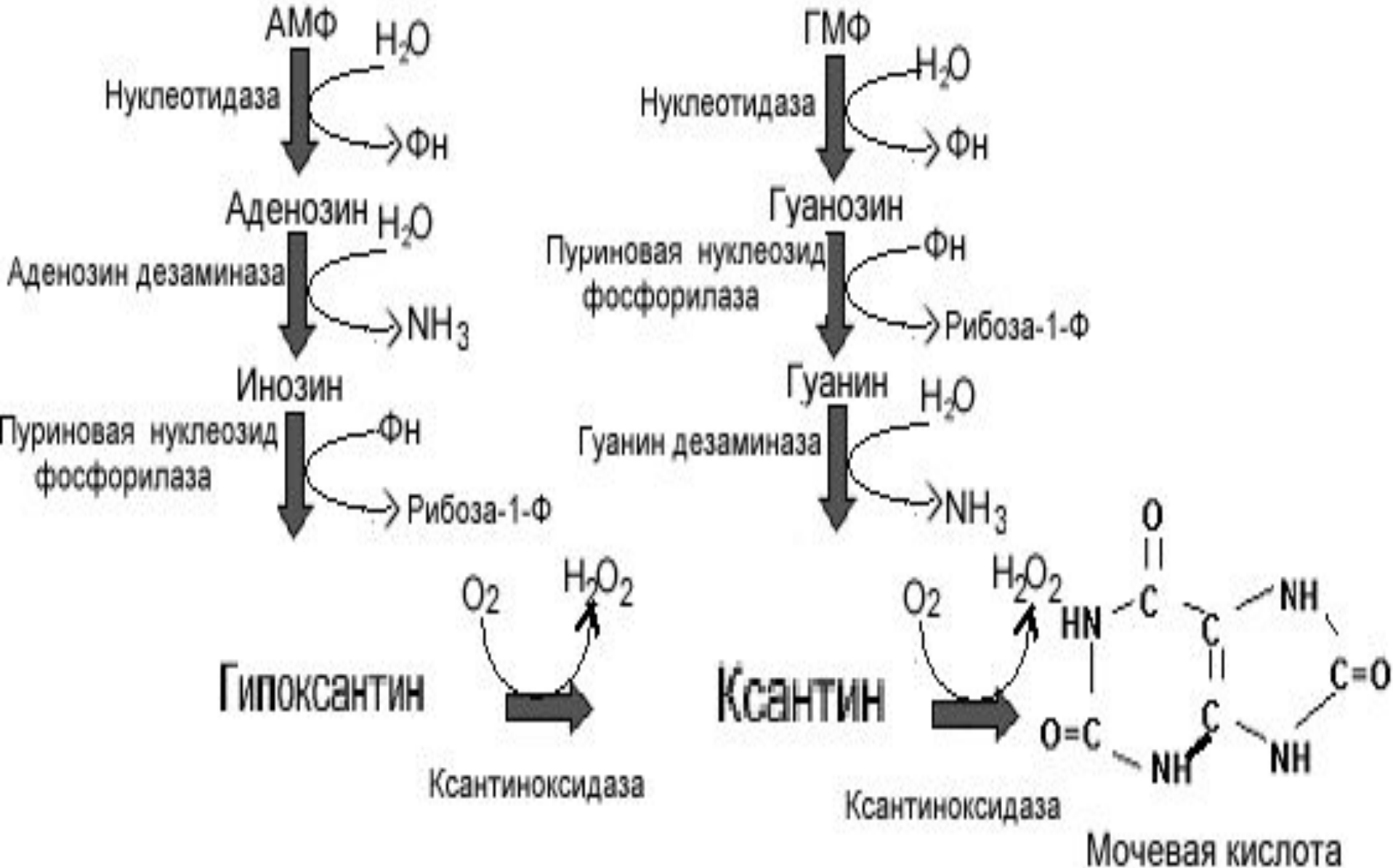
Различия в катаболизме пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований

Пиримидиновые азотистые основания подвергаются тотальному разрушению до CO_2 , H_2O и **NH_3** .

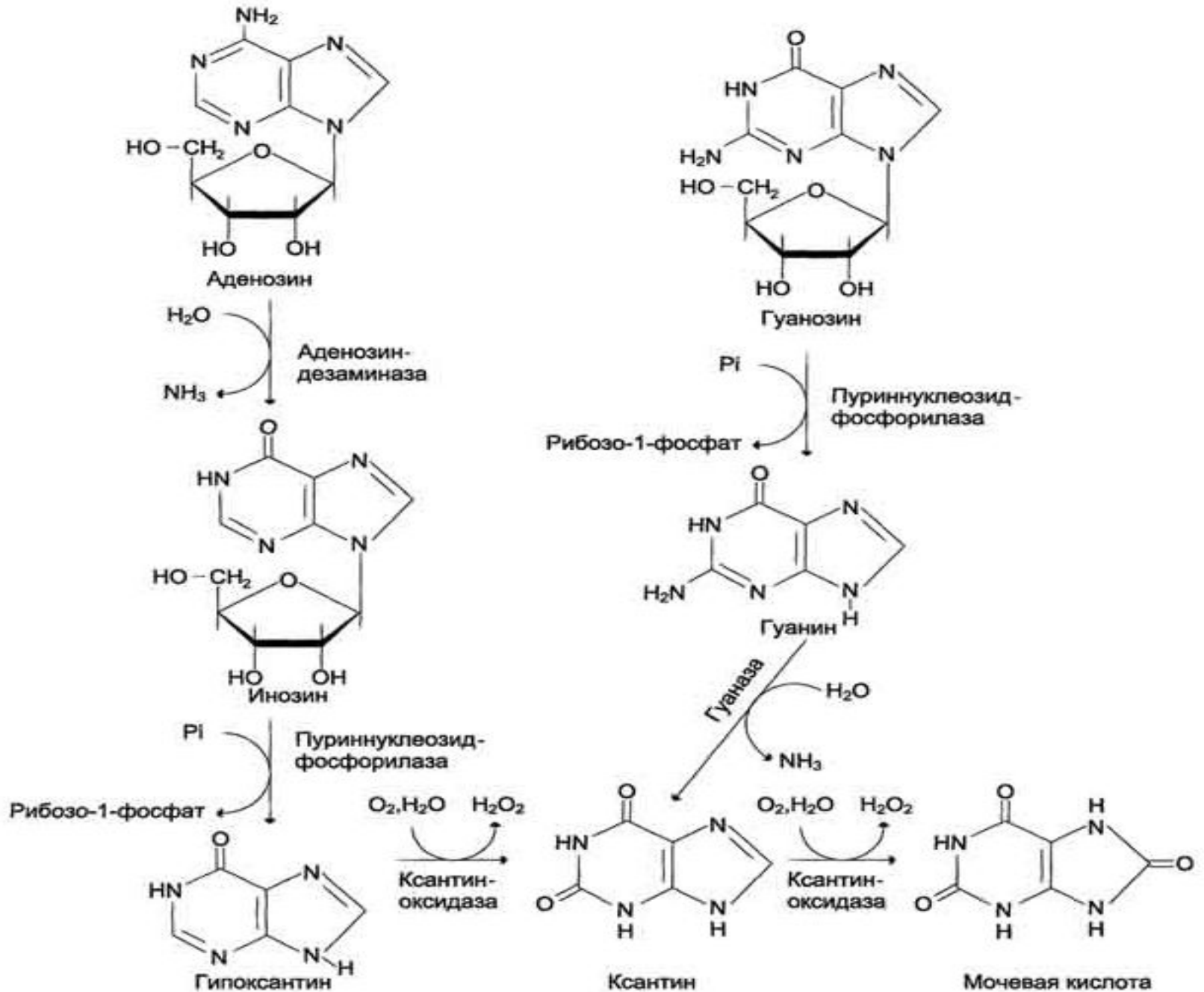
Пуриновые азотистые основания сохраняют циклическую структуру пурина. Конечный продукт: мочевая кислота - вещество пуриновой природы.

***Распад нуклеопротеинов
в тканях***

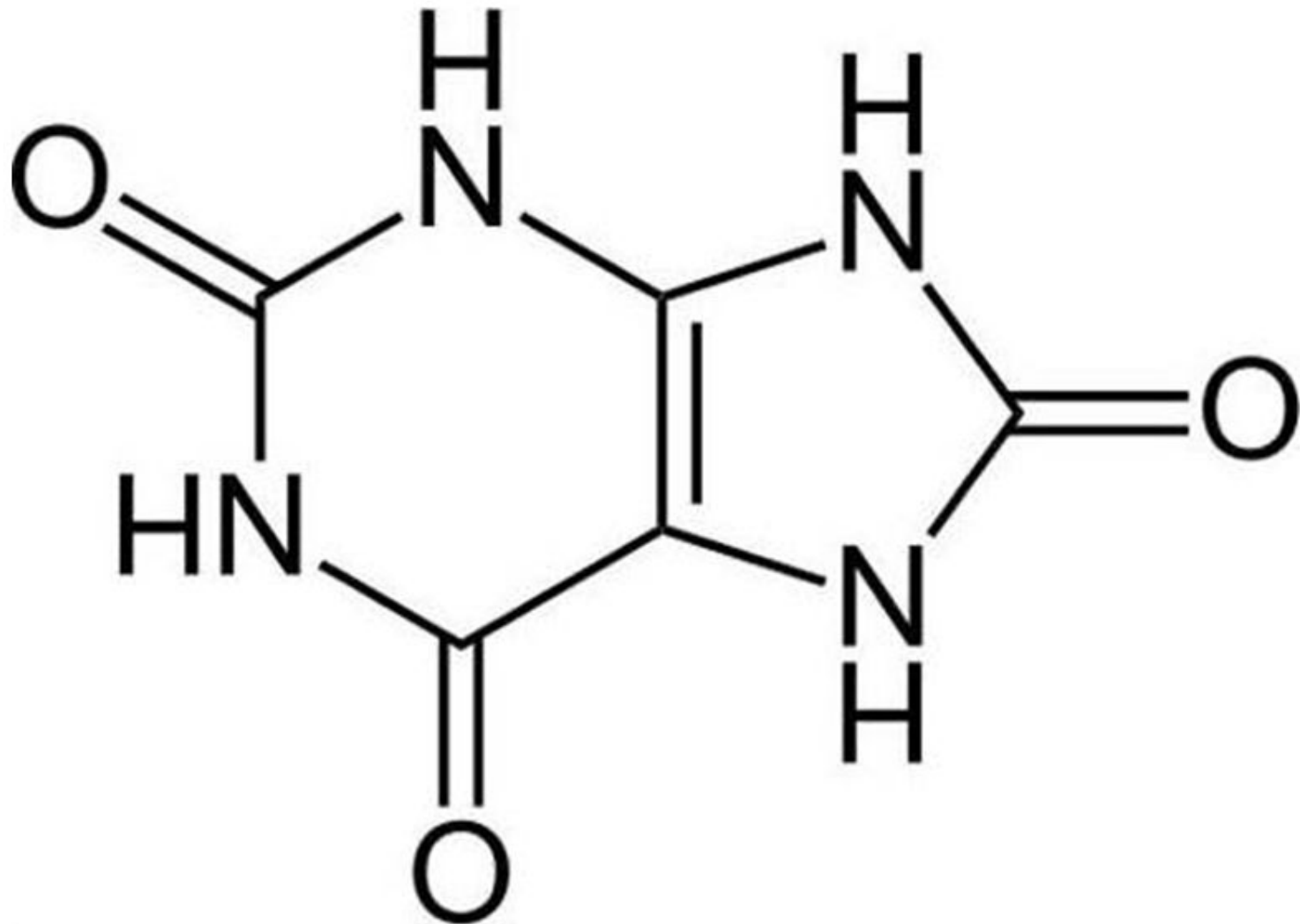
РАСПАД ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



РАСПАД ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



Мочевая кислота – конечный продукт обмена пуриновых нуклеотидов



Подагра



Подагра- «болезнь гурманов»

греч. *podlos* – нога, *agra* – захват, дословно – "нога в капкане").

- ▣ Подагрой страдает 0,3-1,7% взрослого населения земного шара, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 20 : 1.

Причины подагры:

увеличение активности ФРДФ-синтетазы - приводит к избыточному синтезу пуринов;

уменьшение активности

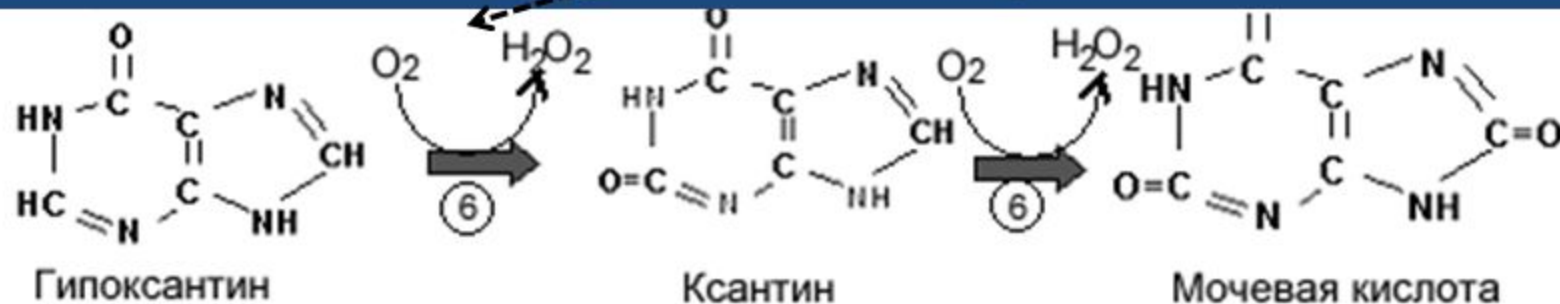
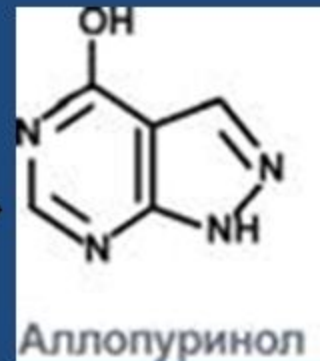
гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы - снижение скорости реутилизации пуринов

Основы лечения подагры



- ▣ **Диета** – снижение поступления предшественников мочевой кислоты с пищей (пиво, кофе, чай, шоколад, мясные продукты, икра, печень, красное вино).
Предпочтение вегетарианской диете с количеством чистой воды не менее 2 л в сутки.

- ▣ **Препарат- аллопуринол**, конкурентный ингибитор ксантиноксидазы



Синдром Леша-Нихана

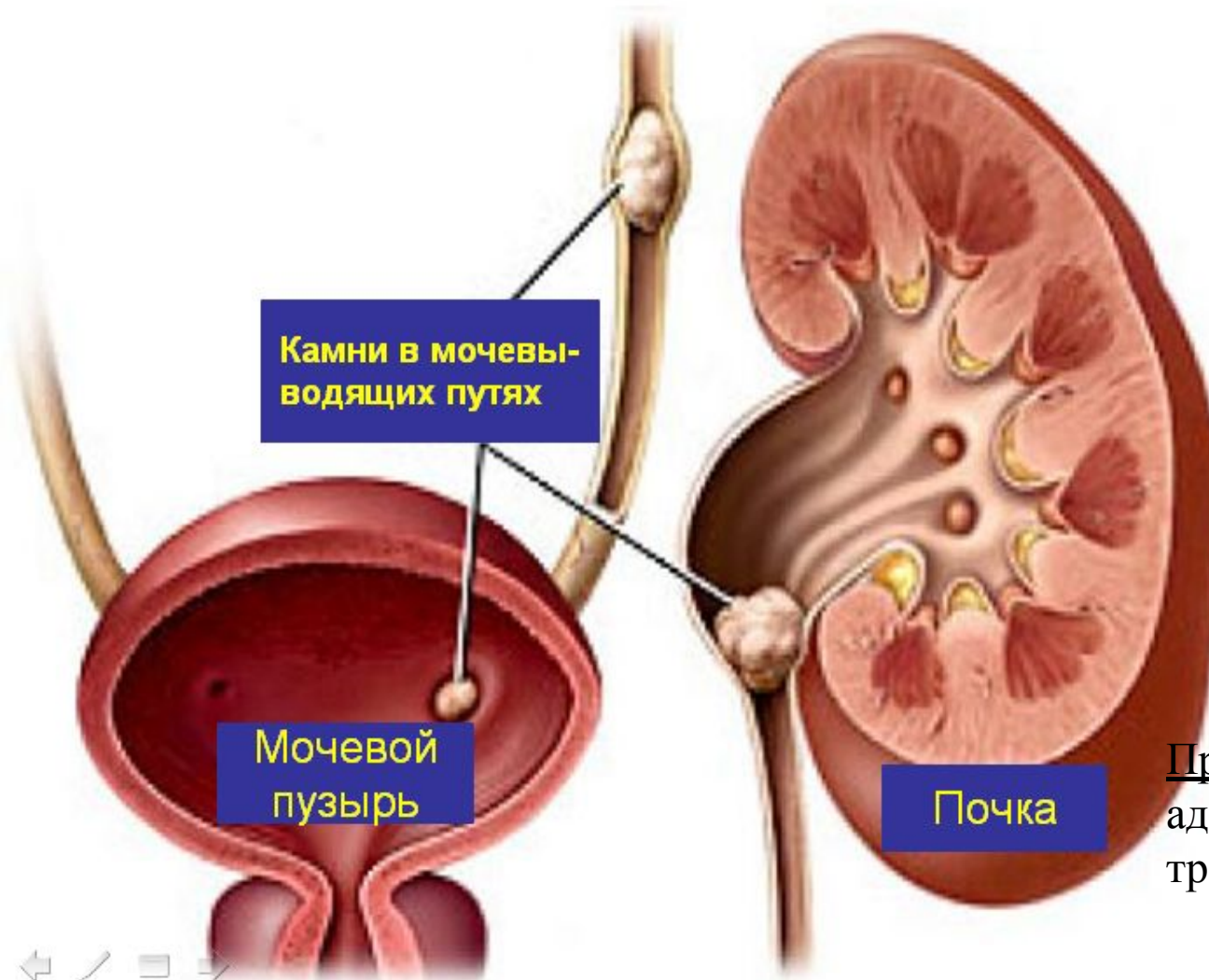
- это полное врожденное отсутствие активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы, фермента, отвечающего за реутилизацию пуриновых оснований. Признак рецессивный и сцеплен с X-хромосомой. Впервые его описали в 1964 г в США студент-медик Майкл Леш и педиатр Уильям Нихан.

в раннем возрасте появляются:

- тофусы,
- уратные камни в моче-выводящих путях
- неврологические отклонения (нарушение речи, церебральные параличи, снижение интеллекта, нанесение себе увечий)

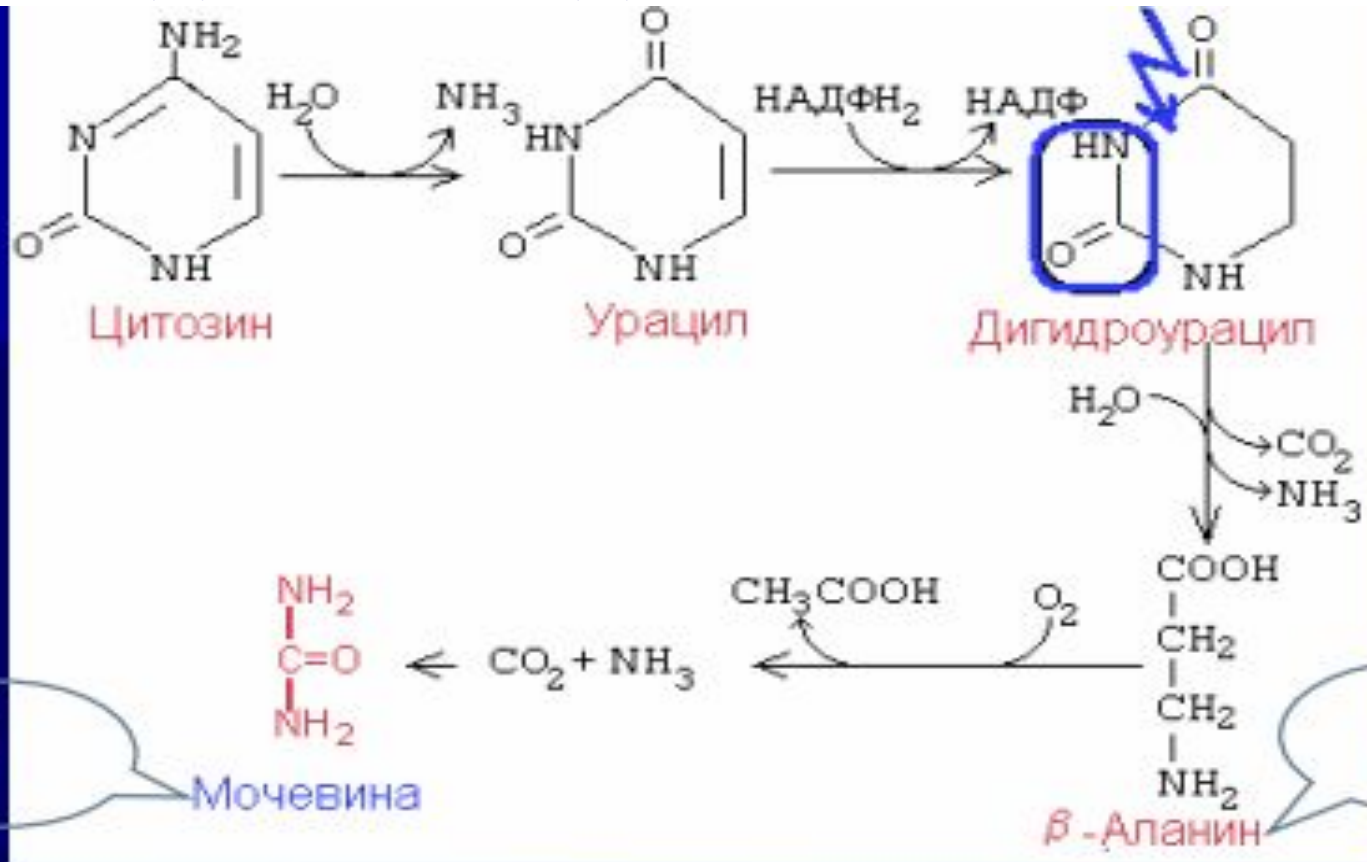


Почечнокаменная болезнь (уролитиаз)



Причины: потеря активности аденинфосфорибозил трансферазы

РАСПАД ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ



Антибиотики - ингибиторы репликации

Антибиотики, ингибиторы репликации	Механизм действия
Дауномицин Доксорубицин	Внедряются между парами оснований ДНК и нарушают репликацию и транскрипцию
Мелфалан	Алкилирует ДНК и нарушает репликацию
Номермицин Новобиоцин	Ингибируют ДНК-топоизомеразу, ответственную за суперспирализацию ДНК

Антибиотики - ингибиторы транскрипции

Антибиотики	Механизм действия
Ингибиторы транскрипции	
Рифамицины	Связываются с бактериальной РНК-полимеразой и препятствуют началу транскрипции

Антибиотики - ингибиторы трансляции

Антибиотики	Механизм действия
Ингибиторы трансляции	
Тетрациклины	Ингибируют элонгацию: связываются с 30S субъединицей рибосомы и блокируют присоединение aa-тРНК в А-центр
Левомецетин	Присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазную активность
Эритромицин	Присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует транслокацию
Стрептомицин	Ингибирует инициацию трансляции. Связывается с 30S субъединицей рибосомы, вызывает ошибки в прочтении информации, закодированной в мРНК