

Гіперурикемія і подагра

Найбільш частим порушенням катаболізму пуринових нуклеотидів є підвищена концентрація сечової кислоти в крові (гіперурикемія). При цьому рівень сечової кислоти у сечі може залишатися в нормі, а може підвищуватися. У результаті гіперурикемії може розвиватися подагра. У нормі загальний фонд сироваткових уратів складає у чоловіків - 1,2 гр, у жінок - 0,6 гр. У разі важкої форми подагри кількість уратів може зростати до 30 гр. Під час подагри кристали сечової кислоти й уратів можуть відкладатися в суглобових хрящах, синовіальній оболонці, підшкірній клітковині, утворюючи подагричні вузли, або тофи.

У разі прогресу захворювання виникає запалення суглобів, що приводить до артриту. Підвищення утворення сечової кислоти може призвести до її накопичення в сечовивідних шляхах, зумовлюючи сечокам'яну хворобу. Артрит та сечокам'яна хвороба - ознаки подагри.

Відомі метаболічні причини подагри:

1. Зміна активності 5-фосфорибозиламідотрансферази, яка втрачає можливість регуляції за типом зворотного зв'язку. Це приводить до накопичення пуринових нуклеотидів;
2. Фермент ФРПФ-синтетаза не реагує на алостеричну регуляцію і рівень ФРПФ різко зростає;
3. Часткова нестача ферментів «запасного» шляху синтезу, зокрема, гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази. Порушується синтез пуринів за цим шляхом, порушується регуляція за типом зворотного зв'язку, посилюється катаболізм пуринів;
4. Нестача глюкозо-6-фосфатази. Глюкозо-6-фосфат не може перетворитися на глюкозу (хвороба Гірке). Більше глюкозо-6-фосфату надходить в ПФЦ і підвищується рівень рибозо-5-фосфату, який може бути використаний для синтезу ФРПФ;

5. Збільшення активності глутатіон-редуктази. Збільшується рівень НАДФН(H^+), а отже, й інтенсивність ПФЦ, що приводить до збільшення рівня рибозо-1-фосфату і ФРПФ.

Під час лікування подагри використовується алопуринол - конкурентний інгібітор ксантиноксидази. При цьому накопичується гіпоксантин, але він добре розчинний у воді і виводиться із сечею.

Синдром Леша-Ніхана

У 1964 р. М. Леш і В. Ніхан описали захворювання, викликане порушенням «запасного» шляху синтезу пуринових нуклеотидів. Зустрічається в однієї на 10000 осіб. Спостерігається повна втрата активності гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфери, що каталізує перетворення гуаніну і гіпоксантину на відповідні нуклеотиди по «запасному» шляху. При цьому зменшується повторне використання пуринових основ і вони послідовно перетворюються на сечову кислоту. ФРПФ, що залишився, використовується в синтезі пуринових нуклеотидів *de novo*, збільшуючи пул АМФ і ГМФ, надлишок яких активно руйнується, поставляючи сечову кислоту.

У дітей у ранньому віці спостерігається артрит, сечокам'яна хвороба, порушення мови, церебральний параліч, серйозні неврологічні порушення, розумова відсталість, агресія по відношенню до себе й оточуючих.

Важкий комбінований імунodefіцит у дітей

У 1968 р. встановлено, що причиною важкого комбінованого імунodefіциту у дітей є втрата активності аденозиндезамінази в лімфоцитах. Аденозин, що накопичується при цьому, приводить до порушення функціональної активності Т- і В-лімфоцитів.

Лікарські препарати - інгібітори біосинтезу пуринових нуклеотидів

У синтезі пуринових нуклеотидів бере активну участь кофермент фолієвої кислоти - ТГФК, у складі якої міститься параамінобензойна кислота

(ПАБК). Аналоги ПАБК, сульфаніламід, є конкурентними інгібіторами синтезу пуринів.

Метотрексат- аналог фолієвої кислоти, інгібує відновлення ДГФК в ТГФК, отже, інгібує синтез пуринових нуклеотидів і ДНК у цілому. З середини минулого століття метотрексат використовується в клінічній онкології.

6-Меркаптопурин інгібує перетворення ІМФ в АМФ і ГМФ.

Азасерін – виступає як антагоніст глютаміну, інгібує реакції, у яких використовується глютамін (першу та четверту).

Порушення обміну піримідинових нуклеотидів

Кінцеві продукти розпаду піримідинових нуклеотидів добре розчинні у воді, тому можливе накопичення не приводить до тяжких клінічних проявів.

Звичайно гіперурикемія пов'язана зі збільшеним утворенням ФРПФ та супроводжується збільшенням синтезу піримідинових нуклеотидів та збільшенням кінцевого продукту - β -аланіну.

У синтезі ТМФ велику роль відіграють кофермент фолієвої кислоти N_5 , N_{10} -метілен-ТГФК і вітаміну B_{12} . Недостатність цих вітамінів в організмі призводить до нестачі ТМФ, а отже, до порушення синтезу ДНК.

У разі порушення синтезу карбамоїлфосфату в мітохондріях різко збільшується синтез піримідинових нуклеотидів у цитозолі, що може призвести до синдрому Рейє або оротацидурії.

Виявлена оротацидурія 2-х типів

Тип I - недостатність одночасно двох ферментів: оротатфосфорибозилтрансферази й оротидилатдекарбоксилази (5- і 6-а реакції синтезу). У результаті накопичується оротова кислота, що перешкоджає нормальному розвитку і виявляється мегалобластичною анемією.

Тип II оротацидурії викликаний дефіцитом одного ферменту оротидилатдекарбоксилази. При цьому накопичується оротова кислота, яка

виводиться із сечею. Спостерігається мегалобластична анемія та порушення загального розвитку. В обох випадках під час лікування захворювання використовуються високі дози уридину протягом усього життя, що робить уридин незамінним фактором їжі. Уридин за «запасним» шляхом перетворюється на УМФ.