

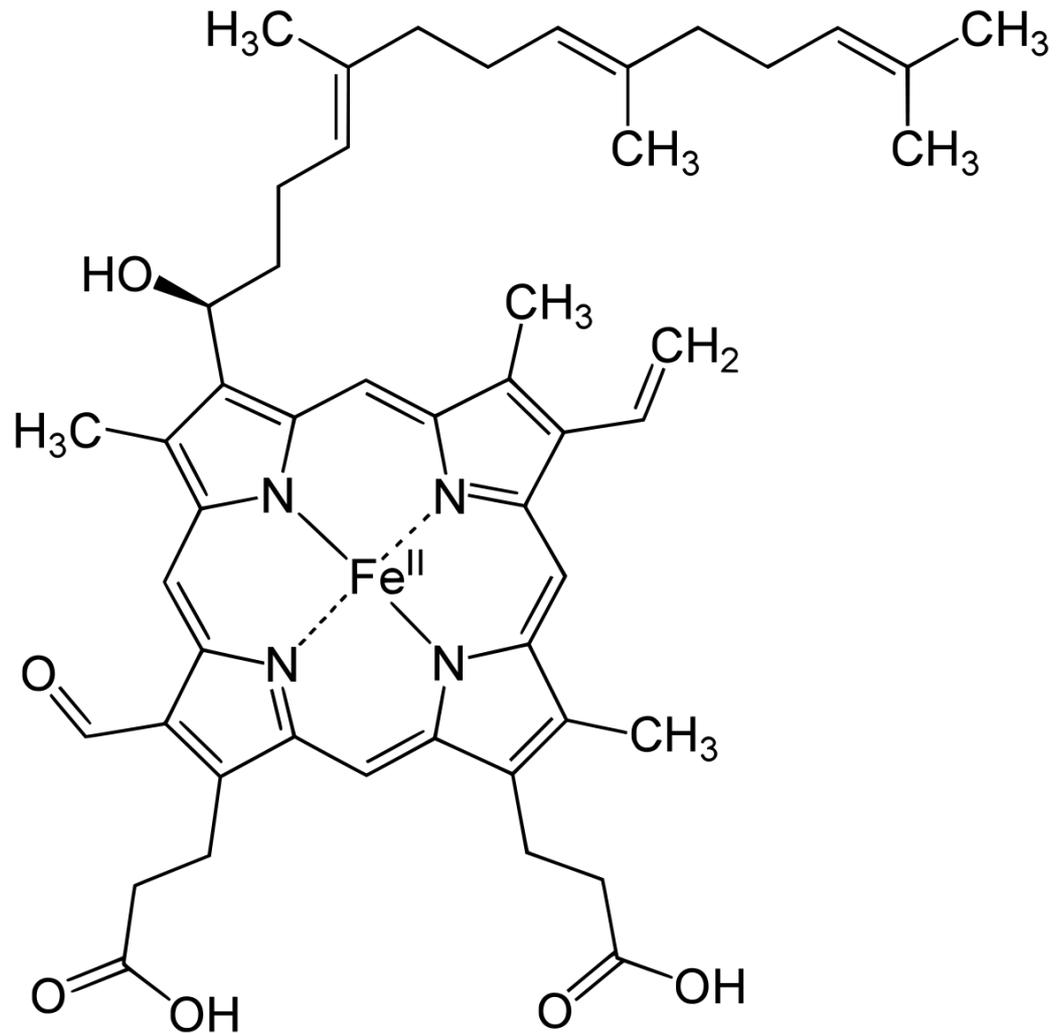


# Нарушения обмена гемпротеинов

- Гем, железосодержащий пигмент, является важным кофактором многих гемопротеинов. Практически всем клеткам человеческого тела требуется синтеза гема.
- Гем в основном синтезируется в костном мозге (эритроблантами и ретикулоцитами) и включается в структуру гемоглобина и других гемопротеинов.
- Печень является 2-м наиболее активным местом синтеза гема, который преимущественно включается в состав ферментов системы цитохрома P-450. Для синтеза гема требуется 8 ферментов.
- Эти ферменты образуют и модифицируют молекулы, называемые порфиринами (и их предшественниками). Накапливаясь, эти вещества вызывают клинические проявления порфирий.

# Нарушения обмена гемпротеинов

**Гем А**



# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Синтез гема – многостадийный линейный процесс, имеющий ответвления.
- Нарушение отдельного звена в этом процессе может привести к накоплению в организме промежуточных продуктов синтеза гема – порфиринов и их производных.
- Источником порфиринов может быть также нарушение синтеза других гемпротеинов – цитохромов, пероксидаз.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Порфирии - это редкие нарушения при которых аномалии метаболизма гемоглобина обусловлены генетической или приобретенной недостаточностью ферментов биосинтеза гема, что приводит к накоплению его токсичных предшественников.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Некоторые формы порфирий являются наследственными, другие – приобретенными. Было предложено несколько различных классификаций порфирий.
- Наследственные формы удобно разделить на три большие группы – эритропоэтические, печеночные и такие формы, при которых нарушения метаболизма наблюдаются одновременно в эритропоэтической и печеночной тканях.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Эти недостатки позволяют предшественникам гема накапливаться, вызывая токсические реакции. В основе разных порфирий лежит недостаточность разных ферментов.
- Двумя основными проявлениями порфирий являются невровисцеральные симптомы (при острых порфириях) и светочувствительность кожи (при кожных порфириях).

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- За исключением спорадического типа поздней кожной порфирии (ПКП), порфирии - это наследственные заболевания.
- Чаще всего они наследуются по аутосомно-доминантному типу.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Гомозиготные или комбинированные гетерозиготные (т.е. 2 отдельные гетерозиготные мутации, по одной в каждом аллели одного и того же гена, у одного больного) аутосомно доминантной порфирии могут быть несовместимы с жизнью, как правило, приводя к смерти плода.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Распространенность ПКП составляет около 1 случая на 10000 человек населения (1/10000).
- Распространенность генетической мутации, вызывающей ОПП, составляет около 1/1500, потому ее пенетрантность низкая, и распространенность клинических проявлений заболевания составляет около 1/10000. Распространенность ПКП и ОПП в различных регионах и этнических группах весьма различная.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Порфирии развиваются при недостаточности любого из последних 7 ферментов биосинтеза гема или из-за **повышенной** активности первого фермента этого процесса – АЛК-синтазы (ALAS 2).
- Дефицит ALAS 2 вызывает сидеробластную анемию, а не порфирию.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Порфирии развиваются при недостаточности любого из последних 7 ферментов биосинтеза гема или из-за **повышенной** активности первого фермента этого процесса – АЛК-синтазы (ALAS 2).
- Дефицит ALAS 2 вызывает сидеробластную анемию, а не порфирию.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Каждый фермент кодируется одним геном; изменить уровень и/или активность фермента может любая из огромного числа возможных мутаций.
- При недостаточности или дефектности фермента его субстрат и все другие предшественники накапливаются в костном мозге, печени, коже и других тканях, оказывая на них токсическое влияние.
- Избыток этих предшественников попадает в кровь и выводится с мочой, желчью или калом.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

Хотя порфирии точнее всего классифицировать в соответствии с недостаточностью конкретного фермента, на практике их обычно разделяют по основным клиническим проявлениям (т.е. **фенотипически**).

Таким образом, порфирии, как правило, разделяют на 2 класса:

- Острая
- Кожная

# Нарушения обмена гемпротеинов

Порфирия	Имеющиеся симптомы	Факторы, провоцирующие обострение	Важнейшие скрининговые тесты*	Лечение
Острая интермиттирующая порфирия	Нейровисцеральная (перемежающаяся, острая)	Лекарства (в основном индукторы цитохрома Р-450) Голодание Употребление алкоголя Органические растворители Инфекции Стресс	ПБГ в моче	Глюкоза Гем
Поздняя кожная порфирия	Поражения кожи с образованием волдырей (хронические)	Железо Употребление алкоголя Эстрогены Вирус гепатита С Галогенированные углеводороды	Порфирины в моче или плазме	Флеботомия Низкие дозы хлорохина или гидроксихлорохина

\*На стадии клинических проявлений.

ПБГ = порфобилиноген.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Острые порфирии проявляются перемежающимися приступами с абдоминальной, психической и неврологической симптоматикой.
- В типичных случаях такие приступы провоцируются медикаментозными препаратами, циклическими изменениями активности гормонов у молодых женщин и другими экзогенными факторами.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии

- Кожные порфирии обычно сопровождаются длительными, периодически меняющимися симптомами, включая повышенную светочувствительность кожи.
- При некоторых острых порфириях (наследственной копропорфирии, смешанной порфирии) также возможны кожные проявления.
- В силу вариабельной пенетрантности гетерозиготных порфирий их клиническая частота меньше генетической.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии: диагностики

- При подозрении на порфирию определяют содержание предшественников порфиринов – порфобилиногена (ПБГ) и дельта-аминолевулиновой кислоты (АЛК) - в крови и моче.
- Аномальные результаты таких определений служат поводом для дальнейших исследований.
- Подобным же образом обследуют и возможных носителей генетического дефекта, а также пациентов в период между приступами, т.е. в отсутствие симптомов заболевания.
- Если мутация известна, то самые точные результаты при обследовании членов семьи больного дает генетический анализ.

# Нарушения обмена гемпротеинов

## Порфирии: диагностики

Обследование	У пациентов с острыми нейровисцеральными симптомами	У пациентов с фоточувствительностью
Скрининг	ПБГ в моче (полуколичественный, в случайном образце мочи)	Порфирины в плазме*
Подтверждение (когда результаты скрининговых тестов значительно отклонены от нормы)	АЛК и ПБГ в моче † (количественный показатель ‡) Порфирины в кале и моче † ПБГ-деаминаза эритроцитов Порфирины в плазме*	Эритроцитарные порфирины АЛК, ПБГ и порфирины в моче ‡ (количественный) Порфирины в кале † Порфирины в плазме*

\* Предпочтительный метод - прямая флуоресцентная спектрофотометрия.

† В моче и кале порфирины разделяются на фракции только при увеличении их общего уровня.

‡ Результаты корректируют по уровню креатинина мочи.

АЛК = дельта-аминолевулиновая кислота; ПБГ = порфобилиноген.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Переваривание нуклеопротеинов и всасывание продуктов их распада осуществляется в желудочно-кишечном тракте.
- Под влиянием ферментов желудка, частично соляной кислоты, нуклеопротеины пищи распадаются на полипептиды и нуклеиновые кислоты; первые в кишечнике подвергаются расщеплению до аминокислот.
- Распад нуклеиновых кислот осуществляется в тонком кишечнике гидролитическим путем под действием панкреатических нуклеаз.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Рибонуклеаза гидролизует только РНК, освобождая моонуклеотиды и олигонуклеотиды.
- Дезоксирибонуклеаза работает в присутствии  $Mg^{2+}$  или  $Mn^{2+}$  и специфически гидролизует ДНК, в основном, до динуклеотидов, олигонуклеотидов и моонуклеотидов.
- Полный гидролиз нуклеиновых кислот до моонуклеотидов осуществляется, очевидно, под действием диэстераз, образующихся в слизистой оболочке кишечника.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

У человека основной продукт катаболизма пуриновых нуклеотидов - мочевая кислота.

Её образование идёт путём:

- гидролитического отщепления фосфатного остатка от нуклеотидов с помощью нуклеотидаз или фосфатаз;
- фосфоролиза N-гликозидной связи нуклеозидов пуриннуклеозидфосфорилазой;
- последующего дезаминирования и
- окисления азотистых оснований.

# Пуриновые рибонуклеотиды: катаболизм

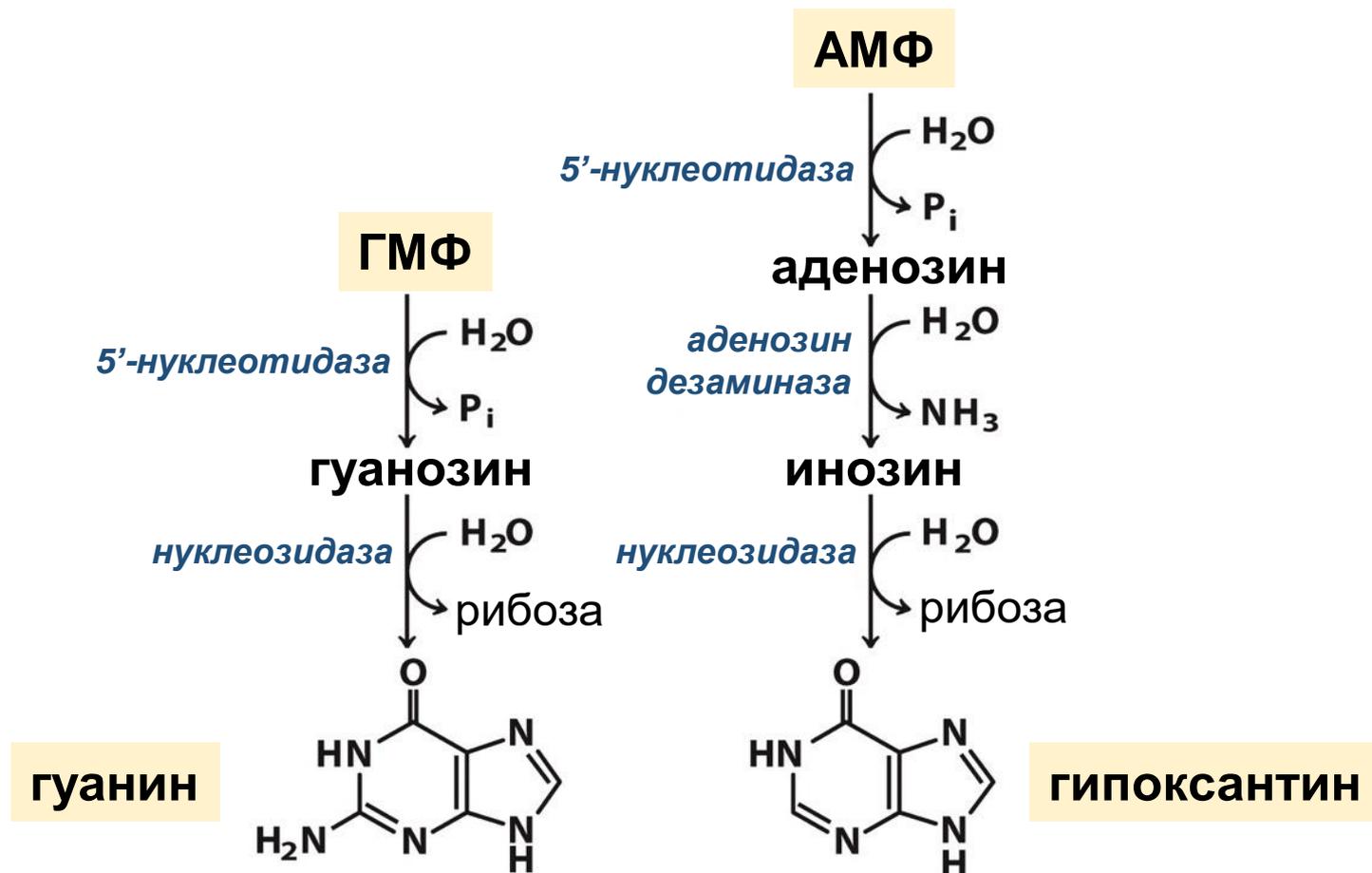


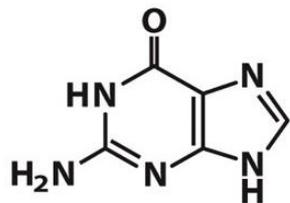
Figure 22-48 part 1

Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition

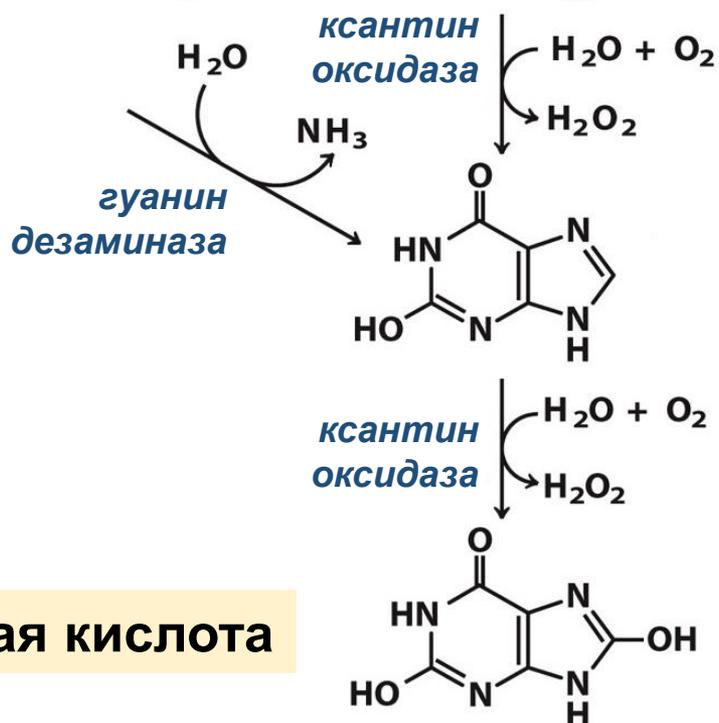
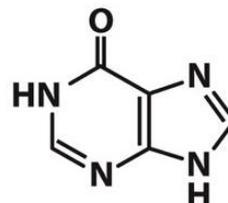
© 2013 W. H. Freeman and Company

# Пуриновые рибонуклеотиды: катаболизм

гуанин



гипоксантин



мочевая кислота

Figure 22-48 part 1

Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition

© 2013 W. H. Freeman and Company

# Пуриновые рибонуклеотиды: катаболизм

- Образование и экскреция мочевой кислоты у человека идут примерно с равными скоростями при отсутствии пуринов в пище.
- Таким образом, содержание мочевой кислоты в крови и моче отражает интенсивность расщепления нуклеиновых кислот в организме.
- Мочевая кислота – плохо растворимое в воде соединение, поэтому нормальные концентрации ее в жидких средах организма приближаются к пределу растворимости.
- Повышенное содержание ее в крови – гиперурикемия – вызывает отложение в виде кристаллов урата натрия в тканях, особенно в суставах, хрящах. Это приводит к заболеванию, названному подагрой.

# Пуриновые рибонуклеотиды: катаболизм

- Образование и экскреция мочевой кислоты у человека идут примерно с равными скоростями при отсутствии пуринов в пище.
- Таким образом, содержание мочевой кислоты в крови и моче отражает интенсивность расщепления нуклеиновых кислот в организме.
- Мочевая кислота – плохо растворимое в воде соединение, поэтому нормальные концентрации ее в жидких средах организма приближаются к пределу растворимости.
- Повышенное содержание ее в крови – гиперурикемия – вызывает отложение в виде кристаллов урата натрия в тканях, особенно в суставах, хрящах. Это приводит к заболеванию, названному подагрой.

# Пуриновые рибонуклеотиды: катаболизм

Подагра развивается вследствие накопления в организме мочевой кислоты и её солей – уратов:



# Нарушения обмена нуклеопротейдов

Чем больше длительность и тяжесть гиперурикемии, тем выше вероятность развития подагры.

Концентрация мочевой кислоты может быть повышена в результате:

- пониженной экскреции (наиболее частая причина);
- увеличения производства;
- повышенного потребления пуринов.

Почему не у всех лиц с повышенным содержанием мочевой кислоты в сыворотке развивается подагра, неизвестно.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Снижение почечной экскреции является наиболее частой причиной гиперурикемии.
- Она может быть наследственной, а также возникает у больных, длительно принимающих мочегонные средства, и при заболеваниях почек, приводящих к снижению скорости клубочковой фильтрации.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Этанол ускоряет катаболизм пуринов в печени и способствует образованию молочной кислоты, которая блокирует секрецию уратов в почечных канальцах, кроме того, этанол может индуцировать синтез уратов в печени.
- Отравление свинцом и циклоспорин, который в высоких дозах назначается больным, перенесшим трансплантацию органов, повреждают почечные канальцы, что приводит к задержке уратов в организме.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Повышение выработки уратов может быть обусловлено усилением метаболизма нуклеопротеинов при гематологических заболеваниях (например, лимфомах, лейкозах, гемолитической анемии), а также других заболеваниях, связанных с усилением пролиферации и гибели клеток (например, псориазе, цитотоксической терапии злокачественных опухолей, лучевой терапии).

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Повышение выработки уратов может возникать в виде первичной врожденной аномалии, а также при ожирении, поскольку выработка уратов коррелирует с площадью поверхности тела.
- Зачастую причина чрезмерной выработки уратов неясна, но в некоторых случаях ее связывают с ферментными нарушениями.
- Вероятными причинами могут служить дефицит фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозил трансферазы (отсутствие этого фермента вызывает развитие синдрома Леша–Нихана) и повышенная активность фермента фосфорибозил пиррофосфатсинтетазы.

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Повышенное употребление продуктов, богатых пуринами (например, почек, печени, анчоусов, аспарагуса, крепких мясных бульонов, подливок, селедки, грибов, мидий, сардин) приводит к увеличению количества мочевой кислоты в крови.
- Пиво в особенности содержит много гуанозина – пуринового нуклеозида.
- Диета со строгим ограничением пуринов способна снизить данный показатель лишь ненамного (примерно на 1 мг/дл).

# Нарушения обмена нуклеопротеидов

- Отложение игольчатых кристаллов моноурата натрия (МУН) происходит главным образом в бессосудистых (например, в хряще) и относительно слабо васкуляризованных структурах (сухожилия, сухожильные влагалища, связки, стенках синовиальных сумок), и в коже вокруг относительно холодных дистальных периферических суставов и тканей (например, в ушных раковинах).
- Тофусами называют отложения кристаллов моноурата натрия, которые наиболее часто возникают в суставах и под кожей. Они, как правило, окружены фиброзной тканью, которая предотвращает развитие острого воспаления.