# Пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жам

Б.Гомбосүрэн[1]

[1]Их Засаг Олон Улсын Их Сургуулийн Анагаах Ухааны Сургууль
Цахим шуудан: gombosuren@mnums.edu.mn, Утас:88062611

**Түлхүүр үг:**
Шээсний хүчлийн натрийн давс
Нуклеотид
Шээсний хүчил
NLRP3-инфламмасом
Нейтрофил эсийн гаднах урхи

**Товч утга:**
**Удиртгал:** Тулай өвчин нь насанд хүрэгчдийн дунд хамгийн түгээмэл тохиолддог үений үрэвсэлт эмгэг бөгөөд гиперурикеми болон шээсний хүчлийн натрийн давсны (MSU) талстууд үений завсар болон эдэд удаан хугацаанд хуримтлагдсантай холбоотой үүсдэг. Гиперурикеми нь шээсний хүчлийн нийлэгжилт ихсэх эсвэл бөөр, гэдэсний замаар түүний ялгаралт буурах явцын үр дүнд үүсэх ба ихэнх хүмүүст уратын ялгаралтын алдагдал нь үндсэн шалтгаан болдог. Уратын тээвэрлэгч уургнуудад тохиолдох генетик өөрчлөлт нь цусан дахь уратын түвшингийн ялгаанд ихээхэн нөлөөлдөг хэдий ч гиперурикемитэй бүх хүмүүст MSU талст хуримтлагдах эсвэл тулай өвчнөөр өвдөхгүй байж болно. **Зорилго:** Пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жамыг судлан дүн шинжилгээ хийх. **Арга, аргачлал:** Бид Thomson Reuters, PubMed-central database, Cochrane Library, Medline, Web of Science, google scholar зэрэг олон улсын цахим эх сурвалжид нийтлэгдсэн пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жамын талаар судалсан бүтээлүүдийн тоймтой эх зохиол судлалын аргаар танилцаж дүгнэлт хийв. Бид нийт 670 гаруй бүтээлийг олж тогтоосон бөгөөд эдгээрээс пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жамын чиглэлээр хийгдсэн судалгааны голлох хамаарал бүхий нийт 31 эх бүтээлийг хамруулсан болно. **Үр дүн:** MSU талстуудын эсрэг үүсдэг үрэвслийн урвал нь голчлон NLRP3-инфламмасомын идэвхжилээр өдөөгдөж, энэ нь IL-1β (pro-IL-1β) ба IL-18 (pro-IL-18)-г идэвхтэй IL-1β ба IL-18 болгон хувиргаж, үрэвслийг бий болгодог. IL-1β ба IL-18 нь цаашлаад цитокин, хемокиний илрэлийг нэмэгдүүлж, нейтрофил болон бусад дархлааны эсүүдийг үрэвслийн голомт руу дайчилдаг. Нейтрофилүүд үрэвслийг эрчимжүүлэхээс гадна нейтрофил эсийн гаднах урхи (NETosis) үүсгэх замаар үрэвслийг намжаахад хувь нэмэр оруулах буюу үрэвслийн медиаторуудыг барьж задлах үүрэг гүйцэтгэдэг. Хүнд хэлбэрийн тулай өвчин нь зангилаа үүсэх, архаг үрэвсэл, үений бүтцийн гэмтэл зэргээр тодорхойлогдох бөгөөд зангилаа нь MSU талстуудын бөөгнөрөл, тэдгээрийг хүрээлсэн үрэвслийн эсүүд болон холбогч эдээс бүрдэх ба архаг үрэвсэл, эдийн гэмтэлтэй нягт холбоотой байдаг. **Дүгнэлт:** Аливаа өвчний эмгэг жамын шалтгаан-үр дагаврын логик дис дараалалтай зөв ойлголт нь оношлогоо, эмчилгээний нотолгоонд суурилсан шийдвэр гаргахад тусална.

**Удиртгал:** Пурин нь ДНХ, РНХ-ийн нийлэгжилт, энергийн солилцоо, эсийн дохио дамжуулалт зэрэг олон төрлийн биологийн үйл ажиллагаанд гол үүрэг гүйцэтгэдэг амин чухал азот агуулсан органик нэгдэл, ялангуяа генетик материалын үндсэн нэгж болох нуклеотидын нийлэгжилтэнд тулгуур суурь материал болдог. Пурины нийт хэрэгцээний 80% нь биед нийлэгжиж, 20%-ийг хоол хүнсээр дамжуулан авдаг, энэ харьцаа нь хүний бие махбод пурины хэрэгцээг үндсэндээ өөрөө хангаж чаддаг болохыг харуулж байна[1].

**Зорилго:** Пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жамыг судлан дүн шинжилгээ хийх.

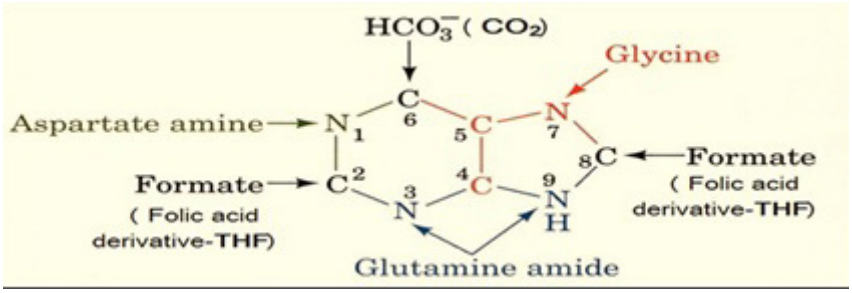
**Арга, аргачлал:** Бид Thomson Reuters, PubMed-central database, Cochrane Library, Medline, Web of Science, google scholar зэрэг олон улсын цахим эх сурвалжид нийтлэгдсэн пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жамын талаар судалсан бүтээлүүдийн тоймтой эх зохиол судлалын аргаар танилцаж дүгнэлт хийв.

Ингэхдээ холбогдох судалгааг дараах загварыг ашиглан тодорхойлсон болно: 1-р жагсаалтын нэг үгийг 2-р жагсаалтын үгтэй хослуулах хайлт хийв. Үүнд:

*Жагсаалт 1:* Шээсний хүчлийн натрийн давс (sodium urate), нуклеотид (nucleotide),

*Жагсаалт 2:* Шээсний хүчил (Uric acid), Пурин (Purine), Тулай (gout) Бид нийт 670 гаруй бүтээлийг олж тогтоосон бөгөөд эдгээрээс пурины хэвийн солилцоо, түүний алдагдлын үед үүсэх тулай өвчний эмгэг жамын чиглэлээр хийгдсэн судалгааны голлох хамаарал бүхий нийт 31 эх бүтээлийг хамруулсан болно.

**Үр дүн:** Пурин бол тус бүрдээ азотын хоёр атом агуулсан зургаан өнцөгт (N1-C2-N3-C4-C5-C6) пиримидин ба таван өнцөгт (N9-C4-C5-N7-C8) имидазол хоёрын нийлсэн цагирагаас бүрддэг, аденин (A), гуанин (G) гэсэн хоёр суурьтай гетероцикл бүтэцтэй нэгдэл, сууриуд нь нуклейн хүчлүүд (DNA, RNA), энергийн (ATP, GTP) ба дохионы молекулууд (cAMP, cGMP), коферментүүд (коэнзим A, NAD, FAD, NADP, аденозилкобаламин) зэргийн бүтэцэд болон бусад биологийн чухал нэгдлүүдийн нэг хэсэг болдог. Пурины цагирагийн атомуудын бионийлэгжилтийн үүсэлд C4, C5, N7 нь глицины нэг молекулаас гаралтай байдаг бол бусад атомууд нь тус бүр бие даасан өөр урьдал бодисоос, тухайлбал N1→аспартатаас, C2, C8→форматаас (THF-ийн оролцоотой), N3, N9→глутаминоос, N6→бикарбонатын ионоос ($HCO_3^-$) тус тус үүсдэг байна. (Зураг 1)




**Зураг. 1. Пурины цагираг дахь атомын эх үүсвэрүүд, THF- тетрагидрофолийн хүчил**

Амин хүчил (глицин, аспартат, глутамин), фолийн хүчлийн коэнзим хэлбэрийн уламжлал (формат), нүүрс хүчлийн хий ($O_2$) нь пурины нийлэгжилтийн бүтцийн суурь нь болж, үүсэхдээ 6 ATP молекулын энергийг шаарддаг байна.

Зарим ном хэвлэлд пурины цагираг (purine ring)-ийг пурины цөм (purine core) гэж нэрэлсэн байдаг, хоёулаа пурины молекулуудын үндсэн бүтцийг илэрхийлдэг учраас үндсэндээ ижил утгатай (synonym) ч цөм гэдэг нь ихэвчлэн илүү ерөнхий, "төрөлх" бүтцийг заадаг бол, цагираг гэдэг нь тухайн молекулын геометрийг илүү илэрхийлнэ.

Пурины солилцоо (Purine metabolism) нь амьд биетний эсийн дотор амин хүчлүүд, фолийн хүчлийн уламжлал, $CO_2$ зэрэг энгийн молекулуудаас пурины суурийг шинээр үүсгэн нийлэгжүүлэх (de novo synthesis) ба задарсан пурин буюу нуклейн хүчлийн задралаас гаргаж авсан суурийг дахин ашиглах (purine salvage pathway) гэсэн хоёр замаар явагдаж, эцэст нь пурины задрал (purine degradation)-аар шээсний хүчлийг үүсгэж дуусдаг нарийн төвөгтэй процес юм[2].

Пурины нуклеотидын de novo нийлэгжилт нь өндөр энергитэй пентоз фосфатын нэгдэл болох фосфорибозилпирофосфат (PRPP)-аас эхэлж, 11 үе шатыг дамжин анхны бүтээгдэхүүн болох IMP (инозины хүчил эсвэл инозин монофосфат) үүсэж, энэ нь аденин (AMP) болон гуанин (GMP)-ийн их суурь болдог[3]. Эдгээр 11 шатанд глицин, глутамин, аспартат, тетрагидрофолийн хүчил зэрэг молекулууд болон олон фермент оролцож, пурины цагираг бүтцийг бүрдүүлэх бөгөөд тэдгээрийн онцлогийг тус тусд нь авч үзэх ба товч хураангуйг хүснэгтээр үзүүлэв (**Хүснэгт 1**).

**Хүснэгт 1.Пурины нийлэгжилтийн 11 үе шатны товч хураангуй**

| Урвалын нэр | Фермент | Оролцогч бодис | Бүтээгдэхүүн |
|---|---|---|---|
| PRPP үүсэх | PRPP синтетаз | Рибоз-5-фосфат + ATP | PRPP + AMP |
| 5-Фосфорибозиламин үүсэх | Глутамин-PRPP амидотрансфераз | PRPP + Глутамин | 5-Фосфорибозиламин + Глутамат + PPi |
| GAR (Глицинамид рибонуклеотид) үүсэх | GAR синтетаз | 5-Фосфорибозиламин + Глицин + ATP | GAR + ADP + Pi |
| FGAR (Формилглицинамид рибонуклеотид) үүсэх | GAR трансформил-трансфераз | GAR + $N^{10}$-Формил-THF | FGAR + THF |
| FGAM (Формилглицинамидин рибонуклеотид) үүсэх | FGAR амидотрансфераз | FGAR + Глутамин + ATP | FGAM + Глутамат + ADP + Pi |
| AIR (Аминоимидазол рибонуклеотид) үүсэх | AIR синтетаз | FGAM + ATP | AIR + ADP + Pi |
| CAIR (Карбоксиламиноимидазол рибонуклеотид) үүсэх | AIR карбоксилаз | AIR + $CO_2$ | CAIR |
| SAICAR (Сукциниламиноимидазол карбоксамид рибонуклеотид) | SAICAR синтетаз | CAIR + Аспартат + ATP | SAICAR + ADP + Pi |
| AICAR (Аминоимидазол карбоксамид рибонуклеотид) үүсэх | Аденилосукцинат лиаз | SAICAR | AICAR + Фумарат |
| FAICAR (Формиламиноимидазол карбоксамид рибонуклеотид) | AICAR трансформилтранс-фераз | AICAR + $N^{10}$-Формил-THF | FAICAR + THF |
| IMP (Иносин монофосфат) үүсэх | IMP синтетаза | FAICAR | IMP (анхны пурины нуклеотид) |

*I шат:* Амин бүлэг шилжин рибоза-5-фосфат идэвхжиснээр PRPP үүсэх: Бионийлэгжилтийн энэ шатанд рибоза-5-фосфат пирофосфокиназа ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр (catalyze) пирофосфорилын бүлгийг АТФ-аас рибозын С-1 рүү шууд шилжүүлснээр α-D-рибоза-5-фосфат (R5P) идэвхжиж, 5-фосфорибозил-α-пирофосфат (PRPP) үүснэ. Тиймээс I шатны субстрат нь Ribose-5-phosphate + ATP; бүтээгдэхүүн нь 5-Phosphribosyl-1-phosphosphate (PRPP); фермент нь рибоза-5-фосфат пирофосфокиназа болж байна.

*II шат:* Азотын бүлэг шилжин пурины цагираг N9 атомтой болох: Энэ шатанд глутамин-фосфорибозилпирофосфат-амидотрансфераза (Glu: PRPP abidotransferase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр глутамины амидын азот (амин бүлэг-$NH_2$) нь PRPP-ын пирофосфатын бүлэгт зөөгдөн С1 байрлалд орон зайн байрлалыг өөрчлөснөөр β-5-фосфорибозиламин (PRA) үүснэ: Тиймээс II шатны субстрат нь PRPP+Glutamine; бүтээгдэхүүн нь 5-Phosphribosylamine (PRA)+Glutamine; фермент нь Glutamine-PRPP amidotransferase болж байна.

*III шат:* Пурины С4, С5 ба N7 атомуудыг холбох: Энэ шатанд глицинамидрибонуклеотид-синтетаза (GAR-synthatase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр глицины карбоксилийн бүлэг β-5-фосфорибозиламины (PRA) амин бүлэгтэй холбогдосноор глицинамидриботид (GAR) үүснэ. Тиймээс III шатны субстрат нь PRA+Glycine+ATP; бүтээгдэхүүн нь glycinamide ribonucleotide (GAR); фермент нь GAR synthatase болж байна.

*IV шат:* Формил бүлэг нэмж пурины С8 атомын байрлалыг бүрдүүлэх: Энэ шатанд GAR-трансформулаза (GAR-transformylase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр N10-формилтетрагидрофолатын формил бүлэг (-CHO) GAR-ийн чөлөөт амин бүлэгт шилжиж пурины С8 байрлалыг бүрдүүлснээр N-формилглицинамидрибонуклеотид (FGAR) үүснэ. Тиймээс IV шатны субстрат нь GAR+10-Formyl-tetrahydrofilate; бүтээгдэхүүн нь Formylglycinamide ribonucleotide (FGAR); фермент нь GAR transformylase болж байна.

*V шат:* Глутаминаас дахин нэг амин бүлэг (-$NH_2$) нэмж пурины N3 атомын байрлалыг бүрдүүлэх: Энэ шатанд FGAR амидотрансфераза (FGAM синтетаза гэж нэрэлдэг) (FGAR-amidotransferase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр глутамины амидын бүлгийг ATP-аас хамааралтайгаар FGAR-ийн С-4-карбонилд шилжүүлснээр формилглицинамидин рибонуклеотид (FGAM) үүснэ. Тиймээс V шатны субстрат нь FGAR+Glutamine+ATP; бүтээгдэхүүн нь Formyl-glycinamidine ribonucleotide (FGAM); фермент нь FGAR-amidotransferase болж байна.

*VI шат:* Пурины имидазолын цагираг үүсэх (хаагдах): Энэ шатанд *аминоимидазолрибонуклеотид* синтетаза (AIR synthetase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр имидазолын цагираг анх удаа үүсэх бөгөөд ATP нь формил бүлгийн хүчилтөрөгчийн атомыг фосфоржуулах замаар цагираг хаагдах дараагийн үе шатыг идэвхжүүлэж 5-а*миноимидазолрибонуклеотид* (AIR) үүснэ. Тиймээс VI шатны субстрат нь Formyl-glycinamidine ribonucleotide (FGAM); бүтээгдэхүүн нь 5-aminoimidazole ribonucleotide (AIR); фермент нь AIR synthetase болж байна.

*VII шат:* Карбоксил бүлэг нэмж пурины С6 атомын байрлалыг бүрдүүлэн CAIR *үүсгэх*: Энэ шатанд AIR-карбоксилаза (AIR carboxylase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр нүүрстөрөгчийн давхар ислийг имидазолын цагирагийн С-4 байрлалд ATP-аас хамааралтай урвалаар нэмхэд $CO_2$ нь пурины

цагирагийн С-6 болж карбоксиаминоимидазол рибонуклеотид (CAIR) үүснэ. Тиймээс VII шатны субстрат нь *аминоимидазолрибонуклеотид* (AIR); бүтээгдэхүүн нь carboxyaminoimidazole ribonucleotide (CAIR); фермент нь AIR carboxylase болж байна.

*VIII шат:* Аспартатай нэгдэж пурины N1 атомын байрлалыг бүрдүүлэн SAICAR *үүсгэх*: Энэ шатанд сукцинило-5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид синтетаза (SAICAR synthetase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр аспартатын амин-N нь CAIR-ийн С-6 карбоксил функцтэй холбогдож N-1-ийг бүрдүүлэх нь IMP молекулын гуанин ба адениний азотын бүрэлдхүүн хэсэг болж сукцинило-5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид (SAICAR) үүснэ. Тиймээс VIII шатны субстрат нь carboxyaminoimidazole ribonucleotide (CAIR); бүтээгдэхүүн нь succinyl-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (SAICAR); фермент нь SAICAR synthetase болж байна.

*IX шат:* Аспартатын хэсэг нь фумарат болж зайлуулагдан AICAR үүсэх: Энэ шатанд аденилосукциназа (adenylosuccinate lyase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр гидролитик бус задралд орсон аспиртатын дөрвөн нүүрстөрөгч нь фумарын хүчил хэлбэрээр зайлуулагдаж (SAICAR-аас салгаж) 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид (AICAR) үүснэ. Тиймээс IX шатны субстрат нь succinyl-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (SAICAR); бүтээгдэхүүн нь aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR); фермент нь adenylosuccinate lyase болж байна. Энэ фермент нь IMP-ээс AMP руу хүргэдэг пурины замын хэсэгт дахин үйлчилдэг учраас үйл ажиллагаатай холбоотойгоор аденилосукциназа гэж нэрлэх болсон.

*X шат:* Пурины хоёр дахь цагирагийн бүрдэл болох формил бүлэг нэмэгдэж пурины С2 атомын байрлалыг бүрдүүлэн FAICAR үүсэх: Энэ шатанд AICAR трансформилаза (AICAR transformylase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр N10-formyl-THF-ийн формил нүүрстөрөгчийг пурины цөм үүсгэхэд шаардлагатай ес дэх ба сүүлчийн атом болгон нэмэж N-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (FAICAR) үүснэ. Тиймээс X шатны субстрат нь aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR); бүтээгдэхүүн нь FAICAR (formyl- AICAR); фермент нь AICAR transformylase болж байна.

*XI шат:* Инозинмонофосфат үүсэх: Энэ шатанд инозинмонофосфат синтетаза (IMP циклогидролаза ба иноизиназа гэж нэрэлдэг) (inosine monophosphate-IMP synthetase) ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр усны молекулууд чөлөөлөгдөн FAICAR-ийн том цагирагийг АТР-ын оролцоогүйгээр (VI шатаас ялгагдах) ферментийн аргаар хааснаар IMP үүсэж пурины бионийлэгжилтийн эхний үе шатыг дуусгадаг. Тиймээс XI шатны субстрат нь formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (FAICAR); бүтээгдэхүүн нь inosine monophosphate-IMP; фермент нь inosine monophosphate-IMP synthetase болж байна.

Зургаас харахад рибоз-5-фосфатаас IMP хүртэлх пурины бионийлэгжилтийн замд зургаан АТР шаардлагатай байгаа нь 1, 3, 5, 6, 7, 8-р үе шатанд хэрэглэгддэг бол 4 ба 10-р үе шатанд пурины биосинтез нь фолийн хүчлийн нэгдлүүдээс хамааралтай байгаа нь фолийн хүчлийн бодисын солилцооны антагонистууд (жишээлбэл, метотрексат) нь пурин үүсэх, улмаар нуклейн хүчлийн нийлэгжилт, эсийн өсөлт ба хуваагдлыг шууд бусаар дарангуйлдаг гэсэн үг юм.

Пурины нуклеотидын бионийлэгжилтийн завсрын бүтээгдэхүүн болох IMP нь AMP, GMP-урьдал нэгдэл бөгөөд эсэд хуримтлагдахгүй богино хугацаанд аденин (AMP) ба гуанин (GMP) болж хувиран, AMP кето бүлэг амин бүлгээр солигддог бол GMP нь С2 байрлал дээрээ амин бүлэгтэй байдгаараа IMP-ээс тус тус ялгагдана.

**IMP-аас аденозинмонофосфат (AMP) нийлэгжих:** IMP нь ферментийн хоёр үе шатаар AMP болж хувирна (Хүснэгт 2).

*I шат:* Аденилсукцинат үүсэх: Энэ шатанд аденилсукцинат синтетаза ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр (catalyze) IMP-ийн 6-р байрлал дахь кетон бүлэг (С=О) нь аспартатын амин бүлэгтэй нэгдэж аденилсукцинат үүсэж, энерги нь GMP-аас хангагдана. Тэгэхлээр I шатны субстрат нь Inosine monophosphate (IMP); бүтээгдэхүүн нь adenylsuccinate); фермент нь аденилсукцинат синтетаза болж байна.

*II шат:* AMP үүсэх: Энэ шатанд аденилсукцинат лиаза ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр аспартатын карбон бүтэц (фумарат) тасран салж, үлдсэн хэсэг нь AMP болж хувирна. Тэгэхлээр II шатны субстрат нь adenylsuccinate; бүтээгдэхүүн нь AMP; фермент нь аденилсукцинат лиаза болж байна.

**Хүснэгт 2. IMP-аас аденозинмонофосфат (AMP) нийлэгжих үе шатны товч хураангуй**

| № | Субстрат | Фермент | Бүтээгдэхүүн | Оролцогч |
|---|---|---|---|---|
| 1 | IMP + Аспартит | Аденилсукцинат синтетаза | Аденилсукцинат | GMP→GDP |
| 2 | Аденилсукцинат | Аденилсукцинат лиаза | AMP | Фумарат салах |

**IMP-аас гуанозинмонофосфат (GMP) нийлэгжих:** IMP нь ферментийн хоёр үе шатаар GMP болж хувирна **(**Хүснэгт 3**)**:

*I шат:* Ксантин монофосфат (XMP) үүсэх: Энэ шатанд IMP дегидрогеназа ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр IMP-ийн 2-р байрлал дахь амин бүлэгтэй гипоксантин хэсгийг кетон болгон исэлдүүлснээр XMP үүсэх суурь тавигдана. Тиймээс I шатны субстрат нь Inosine monophosphate (IMP); бүтээгдэхүүн нь xanthine monophosphate XMP); фермент IMP dehydrogenesis нь болж байна;

*II шат:* GMP үүсэх: Энэ шатанд GMP синтетаза ферментийн оролцоо дэмжлэгтэйгээр XMP-ийн 2-р байрлал дахь кетон дээр амин бүлэг нэмэгдэн гуанины

цагираг үүсэхэд амин бүлгийг глутамин хангаж, энергээ ATP-ээс авч GMP үүснэ. Тиймээс II шатны субстрат нь XMP; бүтээгдэхүүн нь GMP; фермент нь XMP болж байна.

**Хүснэгт 3. IMP-аас гуанозинмонофосфат (GMP) нийлэгжих үе шатны товч хураангуй**

| Субстрат | Фермент | Бүтээгдэхүүн | Оролцогч |
|---|---|---|---|
| IMP | IMP дегидрогеназа | XMP | $NAD^+ \rightarrow$nadh |
| XMP | GMP синтетаза | GMP | Глутамин, ATP,+ PPi |

AMP vs GMP- нийлэгжих байдлын харьцуулалт ба зохицуулалтын онцлогийг хүснэгтээр үзүүлэв (**Хүснэгт 4**)

**Хүснэгт 4. AMP vs GMP- нийлэгжилтийн харьцуулалт**

| Шинжүүд | AMP-ийн нийлэгжилт | GMP-ийн нийлэгжилт |
|---|---|---|
| Эхэлдэг молекул | IMP | IMP |
| Орц (амин хүчил) | Аспартат | Глутамин |
| Энерги хэрэглээ | GTP | ATP |
| Завсрын бодис | Аденилсукцинат | XMP |
| Үр дүн | AMP | GTP |
| Зохицуулалт | AMP-ийн түвшин өндөр байвал глутамин, PRPP амидотрансферазагийн үйл ажиллагаа дарангуйлагдна (I шат) | GTP-ийн түвшин өндөр байвал IMP дегидрогеназа ферментийн үйл ажиллагаа дарангуйлагдна |

**Пурины salvage (дахин ашиглах) зам:** Salvage зам нь нуклеотидууд гидролизад орж задрах үед үүссэн пурины чөлөөт суурийг (аденин, гуанин, гипоксантин) GMP, IMP, AMP гэх мэт пурины нуклеотид болгон дахин ашигилдаг амин чухал бодисын солилцооны зам юм. Пурины азотын суурийн 10-20% нь энэ замаар дахин ашиглагддаг, de novo нийлэгжилтээс илүү хэмнэлттэй, энерги бага зарцуулдаг, AMP, GMP, IMP-ийн зохистой харьцааг хадгалах байдлаар нуклеотидын тэнцвэрийг зохицуулах, DNA, RNA-засвар сэргэлтэд оролцох, PRPP-ийг ашиглан de novo замд нөлөөлөх зэрэг нөөцийг хэмнэх боломжийг олгоно.

Salvage замаар гипоксантин-гуанинфосфорибозил-трансфераза (HGPRT) ба аденин-фосфорибозил-трансфераза (APRT)-ийн ферментүүдийн оролцоотойгоор гипоксантиныг IMP-д, гуанинийг GMP-д, аденинийг AMP-д хувирах боловч урвалд оролцож байгаа дан азотлог сууриудад нь рибозгүйгээр нуклеотидуудыг үүсгэх боломжгүй, энэ тохиолдолд рибозын хэсгээ PRPP-аас авна. Salvage замд оролцож байгаа PRPP нь de novo замаас биш, харин пентоз-фосфатын замд PRPP синтетаза ферментийн оролцоотойгоор үүсэж эсийн цитоплазмд HPRT ба APRT ферментүүдийн тусламжтайгаар азотлог сууриудтай нэгдэн IMP, GMP, AMP-ийг үүсгэдэг учраас тайлбар зургууд дээр их төлөв HPRT+PRPP: APRT+PRPP гэж бичигдсэн байдгийг анхаарах хэрэгтэй. Энэ урвалд гипоксантиныг IMP-д хувиргахад субстрат нь гипоксантин + PRPP, катализатор нь HGPRT, бүтээгдэхүүн нь IMP; гуанинийг IMP-д хувиргахад субстрат нь гуанин + PRPP, катализатор нь HGPRT, бүтээгдэхүүн нь GMP; аденинийг AMP-д хувиргахад субстрат нь аденин + PRPP, катализатор нь APRT, бүтээгдэхүүн нь AMP болно.

*Hypoxanthine+PRPP→IMP+PPi; Guanine+PRPP→GMP+PPi; Adenine+PRPP→AMP+PPi.*

Пурины нуклеотидууд нь пурины de novo бионийлэгжилтээр PRPP-ээс үүсэхээс гадна salvage замаар пурины сууриудаас үүсэж, урвалын катализатор болох HGPRT-ийн дутагдал Леш-Нихан (Lesch-Nyhan) хам шинжийн үед salvage зам ажиллахгүй, PRPP ихсэж улмаар de novo зам идэвхжиж шээсний хүчил ихсэх нь гиперурикеми, тулай зэрэг бодисын солилцооны эмгэгийг үүсгэдэг бол APRT дутагдлын үед аденин нь метаболизмд орж чадахгүй, 2,8-дихидроксиаденин (2,8-DHA) болон хувирч, энэ нь бөөрөнд хуримтлагдаж шээсний чулууг үүсгэж болно.

**AMP ба GMP-ын катаболизм:** Пурины нийлэгжилт (synthesis) нь de novo ба salvage замуудаар явагддаг бол түүний задрал (catabolism)-ын төгсгөлд пурины солилцооны эцсийн бүтээгдэхүүн болох шээсний хүчил үүсэх нь ямар шат дамжлагыг дамжлаг талаар авч үзэе. Пурины нуклеотидын задралын нэг хэсэг болох AMP, GMP-ын задралын төгсгөлд шээсний хүчил үүсэж биеэс гадагшлах ба эдгээр нуклеотидууд нь өөр өөрийн онцлогтой байдаг.

AMP-ын катаболизм (Зураг 2)

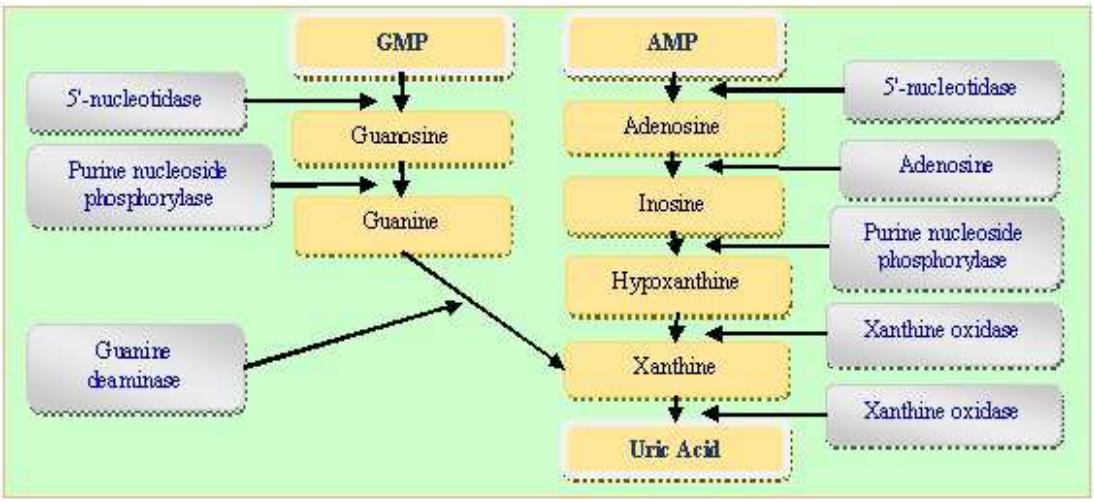
1. AMP бол нэг ширхэг фосфат агуулсан нуклеотид, тэгвэл урвалын катализатор болох 5'-нуклеотидаза нь фосфорын бүлгийг салгаснаар аденозин үүснэ ($AMP + H_2O \rightarrow$ Adenosine + Pi);
2. Аденин ба рибоз агуулсан нуклеозид аденозин нь аденозин диаминаза (ADA) ферментийн үйлчлэлээр амин бүлэг (-NH2)-сээ салж гипоксантин суурьтай инозин үүснэ (Adenosine + $H_2O \rightarrow$ Inosine + $NH_3$);
3. Пурины суурь ба рибоз сахар агуулсан нуклеозид инозин нь пурин-нуклеозид- фосфорилаза (PNP) ферментийн үйлчлэлээр инозиноос рибоз салж

зөвхөн гипоксантин үүснэ (Inosine + Pi→ Hypoxanthine + Ribose-1-phosphate);

4. Пурины суурь болох гипоксантин нь ксантин-оксидаза ферментийн буюу $O_2$-ийн оролцоотойгоор исэлдэж ксантин үүснэ (Hypoxanthine + $O_2$ + $H_2O$→ Xanthine + $H_2O_2$);
5. Пурин цагираг дээрээ хоёр оксо (═O) бүлэгтэй ксантин нь ксантин-оксидаза ферментийн буюу $O_2$-ийн оролцоотойгоор исэлдэж шээсний хүчил (UA) үүсэж бөөрөөр шээстэй хамт гадагшилна үүснэ (Xanthine + $O_2$ + $H_2O$→ UA+ $H_2O_2$).

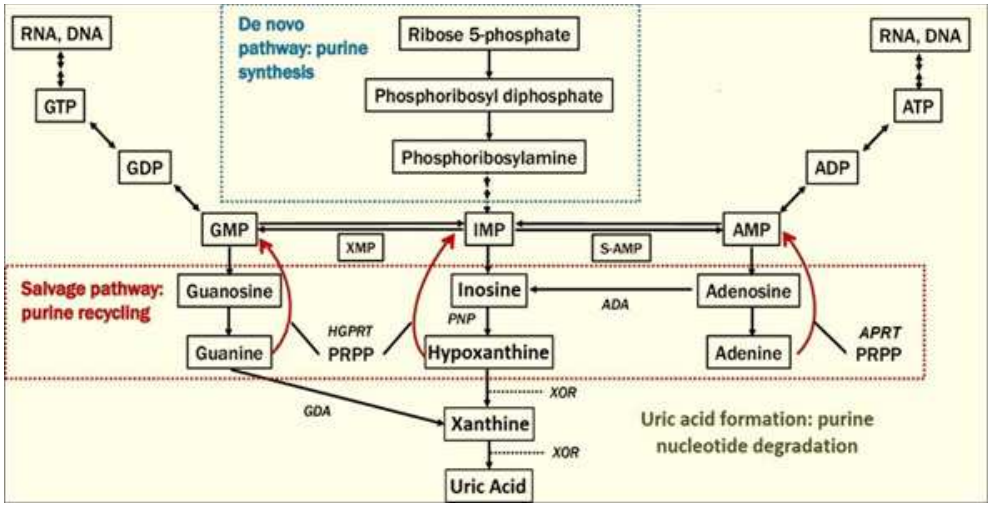
GMP-ын катаболизм (Зураг 2)

1. GMP бол гуанин суурьтай пурины нуклеотид, тэгвэл урвалын катализатор болох 5’-нуклеотидаза нь фосфорын бүлгийг салгаснаар гуанозин (аденин + рибоз) үүснэ (GMP + $H_2O$→ Guanosine + Pi);
2. Гуанин ба рибоз агуулсан нуклеозид гуанозин нь пурин-нуклеозид-фосфорилаза (PNP) ферментийн үйлчлэлээр рибозын хэсэг салж гуанин үүснэ (Guanosine + Pi→Guanune + Ribose-1-phosphate);
3. Азотлог суурь гуанин нь гуанин деаминаза (гуаназа) ферментийн үйлчлэлээр гуанины амин бүлэг (-$NH_2$) салж ксантин үүснэ (Guanune + $H_2O$→ Xanthine + $NH_3$).




**Зураг 2. AMP ба GMP-ын катаболизм**

Бид пурины солилцооны бие биенээсээ хамааралтай de novo ба salvage замуудын тухай авч үзлээ. De novo пурины нийлэгжилт нь их төлөв элэгний эсийн цитоплазмд явагдах бөгөөд энэ зам нь PRPP-**ээс** (phosphoribosyl pyrophosphate) эхэлж 11 ферментийн шат дамжлагаар дамжсаны эцэст пурины анхны нуклеотид болох инозин монофосфат (IMP)-ыг үүсгэдэг бол salvage зам нь аденин, гуанин, гипоксантин гэсэн пурины чөлөөт сууриудыг GMP, IMP, AMP болгож дахин ашиглах боломжийг бүрдүүлэн, төгсгөлд нь ксантин оксидаза ферментийн үйлчлэлээр пурины солилцооны эцсийн бүтээгдэхүүн болох шээсний хүчил үүсэж байна (Зураг 3).




**Зураг 3. Пурины хэвийн солилцоо.**

(пурины de novo нийлэгжилт, өмнө үүссэн пурины сууриг дахин ашиглах salvage зам, пурины нуклеотидын задралаар шээсний хүчил үүсэх)

GTP-гуанозинтрифосфат, GDP-гуанозиндифосфат, GMP-гуанозинмонофосфат, XMP 5’- xanthosine monophosphate, IMP-инозинмонофосфат, S-AMP-сукцинил аденозинмонофосфат, AMP-аденозинмонофосфат, ADP-аденозиндифосфат, ATP-аденозинтрифосфат, PPRP-фосфорибозилпирофосфат, PNP-пуриннуклеозидфосфорилаза, HGPRT-гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, XOR-ксантиноксидоредуктаза, GDA-гуаниндезаминаза, ADA-адениндезаминаза.

Метаболизмын бүдүүвч зургаас харахад анхны бөгөөд хурдыг хязгаарлагч шат болох 5'-фосфорибозил-1-пирофосфат (PRPP) амидтрансфераз ферментийн оролцоотой явагдах de novo нийлэгжилт, гипоксантин фосфорибозилтрансфераза (HPRT), аденин фосфорибозилтрансфераза (APRT) оролцдог salvage зам болон пурины задралаар нөхцөлдөх шээсний хүчлийн үүсэлт нь нуклеотид (AMP, GMP) → нуклеозид (аденозин, гуанозин) → пурины суурь (аденин, гуанин) → шээсний хүчил гэсэн дис дараалаар явагдаж байна.

**Шээсний хүчил:** Пурины солилцооны эцсийн бүтээгдэхүүн болох шээсний хүчлийн 80-90% нь катаболизмийн үр дүнд биед үүсэж, үлдсэн 10-20%-ийг хоолтой хамт авдаг, тэдгээрийн 60% нь бодисын солилцоонд дахин оролцож, 40% нь гадагш ялгардаг, түүний 2/3 нь бөөрөөр дамжин шээсээр, 1/3 нь гэдэсний микрофлорын тусламжтайгаар гэдэсний замаар гадагшилна[4]. Шээсний хүчлийн үүсэлт нь ялгаралтаас давамгайлсан тохиолдолд цусны сийвэнд агуулагдах хэмжээ нь нэмэгдэж (hyperurecemia-HU) талсжиснаас үе ба түүний орчмын эд, бөөр болон бусад эрхтэнд шээсний хүчлийн натрын давс (MSU) хуримтлагдан тулай, бөөрний чулуу болон бусад бодисын солилцооны эмгэгүүдийг (гиперурекемитэй холбоотой гэдсээр таргалах, АД ихсэх, гипергликеми) үүсгэж болно. Сүүлийн үеийн ном, хэвлэлд "таргалалт, чихрийн шижин, зүрх судасны өвчний дэлхий нийтийн симфоний магадлалтай ерөнхий удирдаач-шээсний хүчил" гэж түүний тухай үнэлж бичсэн байдаг.

Шээсний хүчил ($C_5H_4N_4O_3$) нь сул хүчил, физиологийн pH (≈7.4) орчинд ихэнхдээ шүлтлэг орчинд ионгүйлдсон хэлбэртэй байдаг, молекул бүтэц нь пурины суурийн 2, 6, 8-р байрлалд 3 ширхэг карбонил бүлэг (=O)-тэй, энэ нь хүчиллэг шинжийг үзүүлдэг учир урат ион хэлбэрээр амархан протон ($H^+$) алдаж, урат (urate, $C_5H_3N_4O_3^-$) анион болж хувиран хасах цэнэгтэй болж нэмэх цэнэгтэй натрийн ионтой ($Na^+$) электростатик холбоо үүсгэж шээсний хүчлийн натрын давс (MSU) үүснэ ($Na^+ + C_5H_3N_4O_3^- \rightarrow NaUrate$) үүсгэн талсжих боломжтой[5-7].

Ихэнх сүүн тэжээлтэн амьтад уриказа ферменттэй тул шээсний хүчлийг аллотоин гэдэг усанд уусдаг хоргүй нэгдэл болгон задалдаг бол хүний биед уриказа фермент (кодлогч ген нь мутацид орсон) байхгүй учраас шээсний хүчил цаашид задрахгүй тул биед хуримтлагдаж болно[8]. Цусанд агуулагдах шээсний хүчлийн хэмжээ нь хооллолт (хүнсний бүтээгдэхүүн), пурины нийлэгжилт, бөөрний шээс ялгаруулах үйл ажиллагаа зэргээр зохицуулагддаг. ШХ-ийн давс бөөрөөр ялгарахдаа түүдгэнцэрт шүүгдэх, ШХ-ийн 95 % нь эргэн шимэгдэх, алсын сувганцрын шүүрэл, ШХ-ийн 40-44 % нь дахиж эргэн шимэгдэх гэсэн 4 шатыг дамжсаны эцэст хоногт 400-600 мг орчим ШХ ялгарах ба шээс хөөх эм, архи, аспириныг бага тунгаар хэрэглэх, аминофиллин, седуксин, допамин, кофеин агуулсан бэлдмэл, витамин $B_{12}$, С, хар тугалаг зэрэг нь ШХ-ийн ялгаралтыг бууруулдаг[9,10].

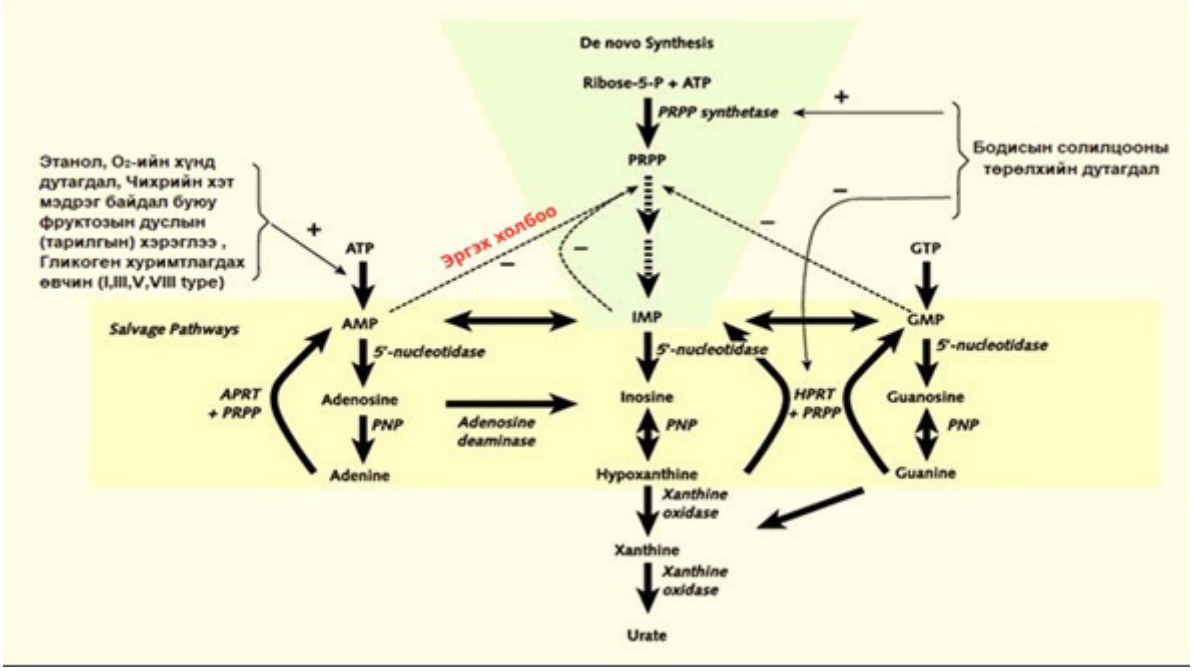
Шээсний хүчил нь электрон хандивлагч болж чөлөөт радикалыг саармагжуулаж чаддаг учраас антиоксидант шинж чанартай, тиймээс цусанд агуулагдах хэмжээ нь хэвийн ≤6мг/дл (360мкмоль/л) бол ашигтай ч ≤6мг/дл (400мкмоль/л) бол хортой буюу MSU тундасжиж эхэлдэг[11].

**Тулай өвчний эмгэг жам:** Пурины солилцооны эцсийн бүтээгдэхүүн болох шээсний хүчлийн цусанд агуулагдах хэмжээ нэмэгдэж үе ба түүний орчмын эд, бөөр болон бусад эрхтэнд шээсний хүчлийн натрын давсны талстууд (MSU, monosodium urate) хуримтлагдан үрэвслийг үүсгэдэг бодисын солилцооны эмгэгийг тулай гэнэ.

Дэлхий даяар тулай өвчний тархалт байнга нэмэгдэж, 2020 онд тулай өвчтэй хүмүүсийн тоо 55,8 сая болж, 1990 оноос хойш 150.6% нэмэгдсэн, 2050 он гэхэд өвчлөх хүмүүсийн тоо 95.8 сая хүрч, 2020 оноос 72.6%-иар нэмэгдэхээр урьдчилсан тооцоо гарсан байгаа нь хэн бүхний анхаарлыг татах асуудал болж байна[12, 13].

Тулай өвчний эмгэг жамын молекул механизм нь цусанд агуулагдах ШХ-ийн хэмжээ ихсэж (HU-hyperurecemia), улмаар шээсний хүчлийн натрын давсны талстууд (MSU crystals) хуримтлагдах, дархлааны хариу урвал өдөөгдөх, үрэвсэл (үений) гэсэн дис дараалаар явагдана.

Тулай өвчний үед пурины солилцооны хаана ямар доголдол гарснаар ШХ ихсээд байгаа юм бэ? гэвэл, өвчний шалтгааны хүчин зүйлүүдийн нөлөөгөөр пурины нуклеотид ба нуклеозидын коферментүүдийн бионийлэгжилтийн эхний түлхүүр болох PRPP-synthetase ферментийн идэвхжил ихэссэнээс de novo пурин их хэмжээгээр нийлэгжих; HGPRT ферментийн идэвхжил дарангуйлагдан salvage зам ажиллахгүй болсоноос гипоксантин ба гуанин нь нуклеотидуудын нийлэгжилтэнд дахин ашиглагдахгүй болж бүхэлдээ ШХ-д хувирах, PRPP-ийн хэрэглээ багассанаас ихээр хуримтлагдах гэсэн 2 механизмаар (PRPP-synthetase↑, HGPRT↓) цусанд агуулагдах ШХ-ийн хэмжээ нэмэгдэн талсжиж (urate) тулай өвчин үүсэх нөхцлийг бүрдүүлнэ (Зураг 4)



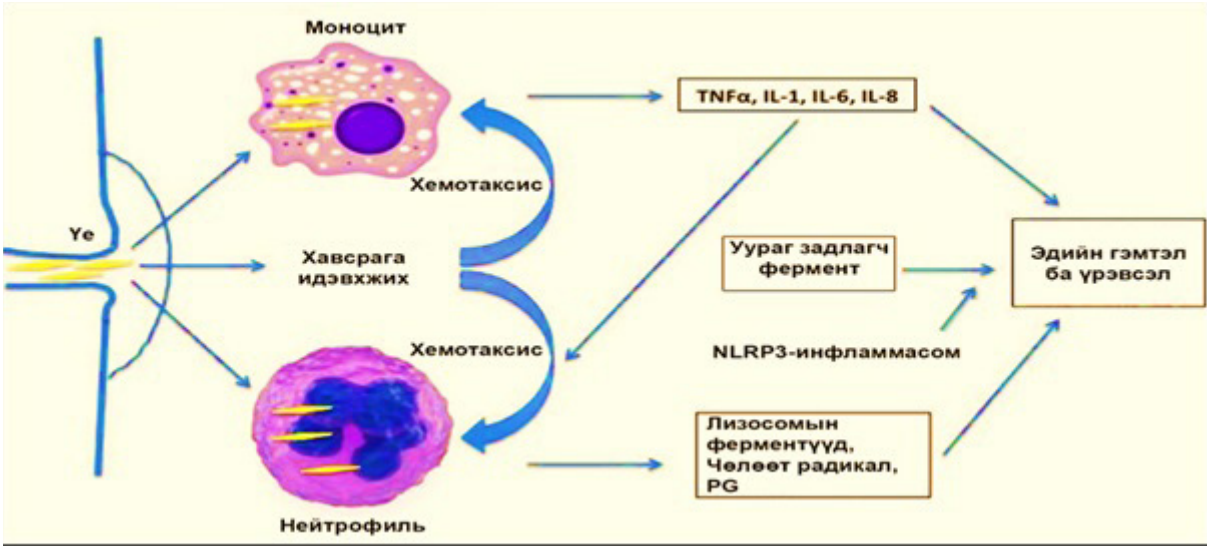

**Зураг 4. Тулай өвчний эмгэг жам. MSU үүсэх замууд**

**(**+ идэвхжүүлэх, **-** дарангуйлах)

(de novo хэт идэвхжин пурины нийлэгжилт ихсэх, salvage дарангуйлагдан катаболизм буурах, пурины задрал ихсэх; APRT-adenine phosphoribosyl transferase; PNP-purine nucleotide phosphorylase

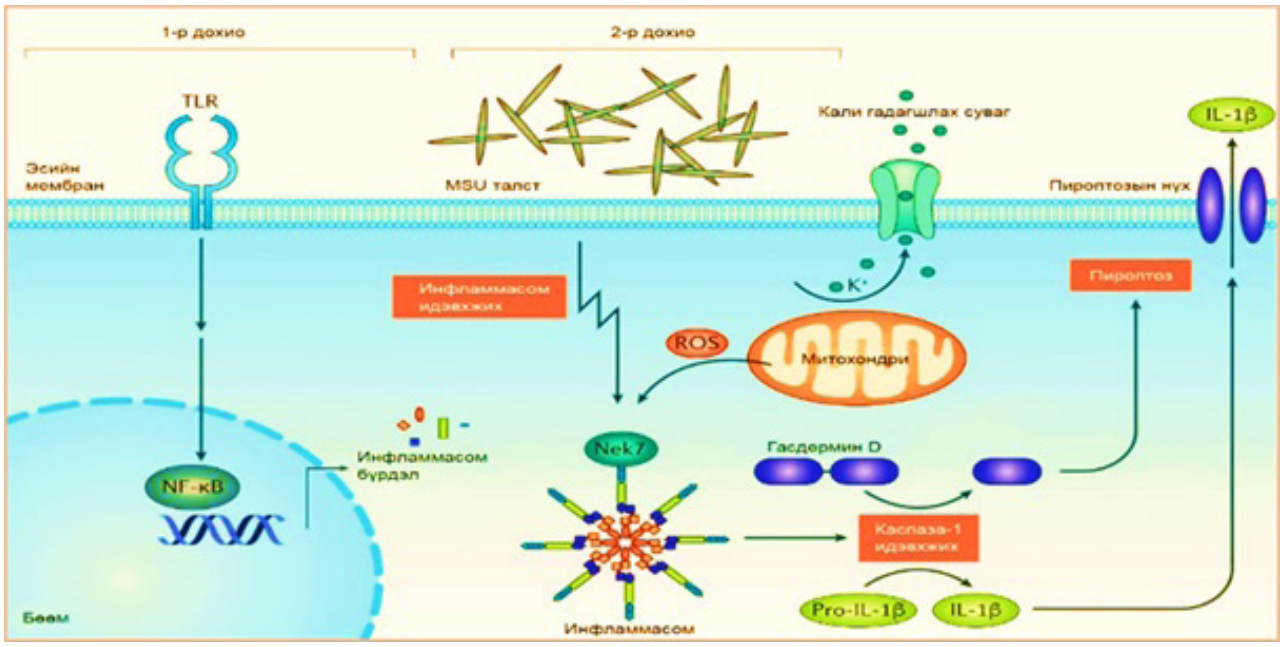
Зургаас харахад IMP, AMP, GMP нь өөрсдийн түвшин ихсэхэд сөрөг эргэх холбооны зарчмаар анхны PRPP нийлэгжилт болон дараагийн шатны ферментүүдийг дарангуйлснаар пурины de novo нийлэгжилтийг сааруулж, бие махбодод энерги хэмнэдэг байна. Мөн этанол (согтууруулах ундааны идэвхтэй хэсэг)-ийн хэрэглээ[14], $O_2$-ийн хүнд дутагдлын үед электрон зөөвөрлөгчийн гинжин урвал зогсож, ATP үүсгэгч эсийн гол зам хаагдан митохондрийн аэроб амьсгал саарч, улмаар зогсож болох, чихрийн хэт мэдрэг байдал буюу фруктозын дуслын (тарилгын) хэрэглээ[15], гликоген хуримтлагдах өвчин (I,III,V,VIII type) зэрэг нь ATP-ийн нийлэгжилтийг эрс бууруулснаар ADP/AMP-ийг ихэсгэж шээсний хүчлийг нэмэгдүүлдэг бол бодисын солилцооны төрөлхийн дутагдал буюу удамшлын шалтгаантай генийн гажигаас үүдэн HPRT-фермент дутагдаж, улмаар Леш-Ниханий хам шинж гэдэг удамшлын өвчин үүсэх боломжтой болох нь харагдаж байна.

Тулай өвчний үед эмгэгшүүлэх механизм идэвхжих нь сийвэнд агуулагдах ШХ-ийн хэмжээ ихсэж улмаар бие махбодод ШХ-ийн натрийн давс (MSU) хуримтлагдах, эдэд ШХ-ийн давс хуралдах, тулайн цочмог үрэвсэл гэсэн ерөнхий гурван үе шатыг дамжин явагдана. Хоёр үзүүртэй зүү мэт MSU-ны талстууд нь их төлөв судасгүй мөгөөрс, бага судасжилттай шөрмөс, холбоос, захын байрлалтай үе, хүйтэнд өртөж байдаг чихний дэлбээ, үрэлтэнд өртдөг тохойн үе ба өгзөгний товгор гэх мэт эрхтэнд эхэлж хуралдана. MSU-ны бичил талстууд нь үений хөндийд ороход иммуноглобулин-G ба хавсаргын тогтолцоо (C5a, C3a г.м) хүрээлэн авч опсониноор хучихад цусны судаснаас нейтрофиль, моноцит зэрэг залгиур эсүүд дайчлагдан ирж фагоцитоз эрчимтэй явагдах нөхцлийг хөнгөвчилж өгнө. Залгиур эсүүд идэвхжсэнээр үрэвслийг эрчимжүүлэх IL-1, IL-6, IL-8, TNFα гэх мэт цитокинууд, уураг задлагч ба лизосомын хүчилэг ферментүүд, лейкотреин-B4, простагландин, $O_2$-ийн идэвхтэй хэлбэрүүд ихээр үүсэж эд, эсийг гэмтээж үрэвслийг үүсгэнэ [16] (**Зураг** 5).




**Зураг 5. Тулайн цочмог үений үрэвслийн эмгэг жам**

Тулайн үед үүсэх MSU-ны талстаар өдөөгдсөн үрэвсэл үүсэхэд бие махбодын төрөлхийн дархлааны тогтолцоонд чухал үүрэг гүйцэтгэн үрэвслийн урвалд оролцдог нь NLRP3-инфламмасомтой буюу макрофаг, моноцит, нейтрофиль эсүүд гадны өдөөгч хүчин зүйлүүдтэй хавьтсанаас тэдгээрийн дотор үүсдэг олон хэмжээст уургийн иж бүрдэлтэй (inflammasome) холбоотой болох талаар олон мэдээлэл гарч байна [17, 18]. MSU-ны нөлөөгөөр өвөрмөц бус дархлааны тогтолцоо идэвхжин эмгэгтөрөгчтэй холбоотой молекул бүтэц (PAMPs-Pathogen-associated molecular patterns) эсийн гадна Toll-рецептор (Toll-like receptors)-2 буюу 4, дотор цитоплазмын NOD-рецептор (NLR-Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor)-той тус тус холбогдоно [17]. Эдгээр рецепторууд (TLR2,4, NLR) [ 19, 20 ] нь ХИХ-тэй хоршин NF-kB транскрипцийн хүчин зүйлийг идэвхжүүлэх *I дохионы* замаар идэвхгүй IL-1β (pro-IL-1β) ба IL-18 (pro-IL-18)-ыг нийлэгжүүлдэг[21,22-24] бол фагоцитозын үед MSU талстаар лизосом гэмтэж задарсанаас митохондрийн ХИХ (mROS) үүсэх, катепсин В цитозол руу ялгарах, эсийн гаднах АТФ нь, түүнээс хамааралтай катионы хоёр суваг (P2X) агуулсан пуринерги рецептор-7-той (P2X2) харилцан үйлчилж $K^+$-ийн ионы гадагшлах урсгалыг ихэсгэн эсийн доторх концентрацийг багасгах[25,26], II дохионы замаар инфламмасомыг идэвхжүүлнэ. Инфламмасом нь пирины 3 домен агуулсан NLR (NLRP3), идэвхгүй каспаза 1 (pro-caspase 1), апоптозтой холбоотой CARD (Caspase active and Recruitment Domains) домен агуулсан зохицуулгын уураг ASC (associated speck-like protein containing a CARD) гэсэн 3 хэсгээс бүрддэг, дохионы хоёр замаар идэвхждэг, өөртөө NLRP3 уураг агуулсан учраас NLRP3-инфламмасом гэж нэрлэгддэг байна[27]. NLRP3-инфламмасомын идэвхжлийн үр дүнд IL-1β IL-18 өөрийн рецептортой холбогдсоноор уураг задлах, үрэвслийг идэвхжүүлэх, пироптоз өдөөгдөх үйлчилгээ үзүүлдэг нь тулайн үед үрэвсэл байнгын, тогтвортой байхад нөлөөлдөг бололтой (Зураг 6).

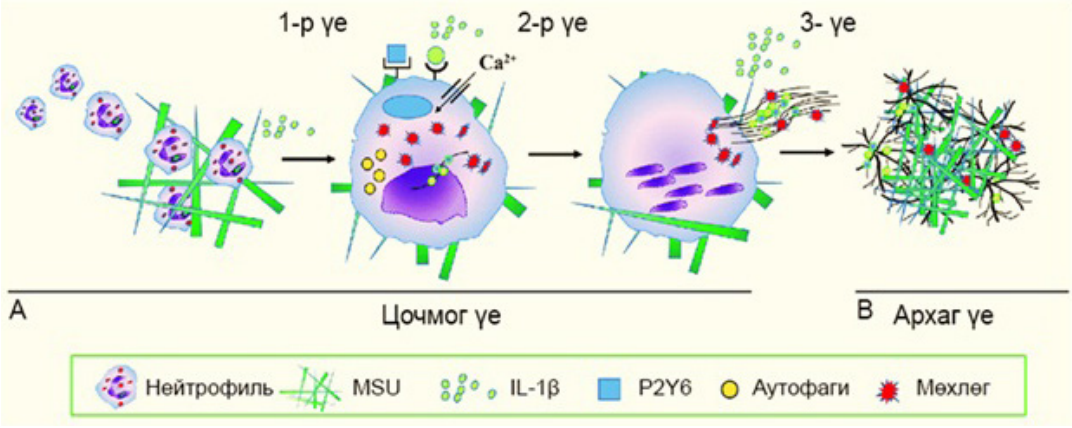



**Зураг 6. Тулай өвчний үед NLRP3-инфламмасом үүсч идэвхжин IL-1β IL-18 ялгарах бүдүүвч**

Зургаас харахад инфламмасомын өмнөх түвшинд TLR, NLR рецепторууд, инфламмасомын түвшинд каспаза-1 фермент тус тус идэвхждэг бол инфламмасомын дараах түвшинд IL-1β IL-18 үйлчлэлээр үрэвсэл ба пироптоз өдөөгддөг байна[30,31].

Пироптоз нь эсийн программчлагдсан үхлийн өвөрмөц хэлбэр бөгөөд каспаза-1 ферментийн үйлчлэлээр gasdermin D идэвхжин эсийн мембраны бүрэн бүтэн байдлыг алдагдуулан нүх үүсгэж, энэ нүхээр $H_2O$ эсийн дотор ороход эс хөөж задран доторх агууламж нь гадагшлах байдлаар эс үхнэ.

Тофусын дотор эсийн бөөмд (nucleus) байрладаг ДНХ, гистоны уургууд (chromatin) илэрдэг нь MSU талстуудыг залгисан нейтрофил эсүүд пурины цагирагийг задалж чадахгүйгээс эс үхэж нейтрофил эсийн гаднах урхи (NETosis) үүссэний илэрхийлэл юм. NETosis (neutrophil extracellular traps, osis-үйл явц, үзэгдлийг заасан дагавар), энэ тохиолдолд osis-эсийн үхлийг дагаад эсийн гаднах урхи үүсдгийг илэрхийлэх бөгөөд тулайн эмгэг жамд хоёрдмол үүрэгтэй болох нь тогтоогдсон. Өвчний эхний үед идэвхжсэн нейтрофил эсүүд IL-1β, TNF-α зэрэг цитокинууд ялгаруулж үрэвслийг үүсгэдэг бол өвчний хожуу үед ДНХ, гистоны уураг, ферментийн торлог бүтэц олшрон бөөгнөрч “нягтарсан” хэлбэр болох нейтрофиль эсийн гаднах торлог бүтцийн бөөгнөрөл (aggregated neutrophil extracellular traps-aggNETs) үүснэ. aggNETs нь цитокин, химокиныг задалж чадах NE (neutrophil elastase), MPO (myeloperoxidase) зэрэг фермент агуулсан учраас IL-1β, IL-6, TNF-α) болон MSU талстыг шингээж саармагжуулах байдлаар үрэвслийг хязгаарлаж, цочмог үрэвслийн төгсгөлд эдийн нөхөн төлжилтийг дэмжих үйлчилгээ үзүүлнэ [ 30 ]. Тиймээс нейтрофиль эсийн гаднах торлог бүтцийн бөөгнөрөл (aggNETs)-ийг үрэвслийг хязгаарлаж зогсоох буюу өөрийн дотоод зохицуулалтаар тодорхой хугацааны дараа аяндаа эдгэрэх “self-limiting” механизмын нэг гэж үздэг тал бий [31]. aggNETs-ийн NETs-оос ялгагдах онцлог нь үрэвслийг хязгаарлах, илүү тотвортой, үрэвслийн дараах орчинд элбэг тохиолддог бол NETs-ийн үед үрэвсэл өдөөгдөх, түр зуурын, үений хөндий болон MSU талстын эргэн тойронд байрладаг. MSU талстаар нейтрофиль эсийн гаднах урхи (NETs) болон бөөгнөрсөн NETs (aggNELs) үүсэх механизмыг тайлбартай зургаар үзүүлэв (Зураг 7).




**Зураг 7. Тулайн талстаар үүсэх нейтрофил эсийн гаднах урхи (NETs) болон бөөгнөрсөн NETs (aggNELs) үүсэх молекулын механизм.**

*А-цочмог, В архаг; 1-MSU-ны талстаар өдөөгдөх үе, 2-нейтрофиль идэвхжих үе, 3- тофус үүсэх үе, (А) Тулайны цочмог үе: 1-р үе шатанд MSU талстууд нь интерлейкин (IL)-1β, TNF, IL-6, IL-8 зэрэг цитокинууд болон химокинуудыг ялгаруулах мононуклеар фагоцитуудыг өдөөх ба IL-1β нь нэмэлт нейтрофилуудыг синовиаль үе рүү оруулдаг; 2-р үе шатанд нейтрофилууд нь MSU талстыг шингээж, ХИХ-ийг идэвхжүүлэх, аутофаги, RIPK1-RIPK3-MLKL дохио дамжуулалт, P2Y6 рецептор, кальцийн орох суваг, IL-1β, NET үүсэх зэргийг өдөөдөг. NET нь гистон, MPO (myeloperoxidase), NE (нейтрофил эластаза), цитокин, химокин зэрэг нейтрофилийн хортой бүтээгдэхүүнийг ялгаруулж, эд эсийг гэмтээж цочмог, өвдөлттэй үрэвслийг үүсгэдэг; (Б) Архаг зангилаат (tophi) тулай: 3-р үе шатанд нейтрофилийн нягтрал ихтэй нөхцөлд aggNELs үүсэж, химокин, цитокиныг задалж, талстаас үүдэлтэй үрэвслийг дарангуйлдаг*

MSU талстаар өдөөгдсөн тулай өвчний үрэвсэлд нейтрофил эсүүд татагдан орж NETosis үүсэн эд, эсийг гэмтээж өвчнийг тогтвортой болгодог бол хожуу үедээ aggNELs үүсэж, химокин, цитокиныг задлах замаар үрэвслийг дарангуйлдаг байна.

**Дүгнэлт:**

1. Пурины задралын бүтээгдэхүүн ихээр үүсэх (metabolic form) ба ШХ-ийн шээсээр ялгарах нь буурах (renal form), HGPRT ферментийн төрөлхийн дутагдал зэргээс болж цусанд агуулагдах ШХ-ийн хэмжээ ихсэх (hyperurecemia-HU);
2. ШХ нь усанд муу уусдаг, сийвэнгийн pH 7.4 орчим болох,температур багатай хэсэгт MSU болж талсжин ($MSU=Na^+ + C_5H_3N_4O_3^- \rightarrow C_5H_3N_4O_3Na$) үений синовиаль шингэн, зөөлөн эдэд хуримтлагдах;
3. MSU талстыг дархлааны эсүүд (макрофаг, нейтрофил) таньж фагоцитоз хийдэг ч пурины цагирагийг задалж чаддагүй учраас NLRP3 inflammasome үүсэж IL-1β, IL-18 цитокинуудыг ялгаруулаж үрэвслийг өдөөдөг бол тулайн үед хоёрдмол үүрэгтэй NETosis (aggNETosis) үүсэж, өвчний цочмог үед үрэвсэл үүсгэх, хожуу үед бөөгнөрсөн хэлбэрт (aggNETosis) шилжин үрэвслийг хязгаарлаж багасгах үйлчилгээ

үзүүлнэ.

4. MSU талстын хуримтлал удаан хугацаанд үргэжлэх юм бол төвдөө MSU талстууд, эргэн тойрондоо макрофаг, олон бөөмт аварга эсүүд, үрэвслийн болоод фиброзон эдээс тогтсон тулайн зангилаа (tophi) үүснэ.

**Ном зүй:**


1. *Joseph P. Dewulf et.al.Disorders of purine biosynthesis metabolism. Molecular Genetics and Metabolism. December 2021: 136 (5) DOI:10.1016/j.ymgme.2021.12.016*
2. *Nishino T, Okamoto K. Mechanistic insights into xanthine oxidoreductase from development studies of candidate drugs to treat hyperuricemia and gout. J Biol Inorg Chem 20: 195–207, 2015.*
3. *Traut, T (2014). "Nucleotide synthesis de novo," un Encyclopedua of life sciences (New York: John Wiley & Sons, Ltd*
4. *Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. Annu Rev Physiol. 2015;77: 323–45. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170343.*
5. *Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum. 1972;15: 189–92. doi: 10.1002/art.1780150209.*
6. *Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox WR. Factors affecting urate solubility in vitro. Ann Rheum Dis. 1974; 33:313–7. doi: 10.1136/ard.33.4.313.*
7. *Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 6:296. doi: 10.1186/s12891-015-0762-4.*
8. *Richette P, Bardin T. Gout. Lancet. 2010;375: 318–28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7*
9. *Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature. 2002;417: 447–52. doi: 10.1038/nature742.*
10. *Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. 2012;3: 764. doi: 10.1038/ncomms1756*
11. *Becker MA, Ruoff GE. What do I need to know about gout? J Fam Pract. 2010;59(6 Suppl):S1–S*
12. *Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nat Rev Rheumatol 2020; 16:380-90*
13. *Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nat Rev Rheumatol. 2020;16: 380–90.*
14. *Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet. 2004; 363:1277-81. [PMID: 15094272]*
15. *Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. Metabolism. 1972; 21:713-21. [PMID: 5047915]*
16. *S. Steiger, J.L. Harper. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. Curr Rheumatol Rep, 16 (1) (2014), p. 392*
17. *Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440:237–41. doi: 10.1038/nature04516.*
18. *Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum. 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.*
19. *Giamarellos-Bourboulis EJ, Mouktaroudi M, Bodar E, van der Ven J, Kullberg BJ, Netea MG, et al. Crystals of monosodium urate monohydrate enhance lipopolysaccharide-induced release of interleukin 1 beta by mononuclear cells through a caspase 1-mediated process. Ann Rheum Dis. 2009; 68:273–8. doi: 10.1136/ard.2007.082222.*
20. *Joosten LA, Netea MG, Mylona E, Koenders MI, Malireddi RK, Oosting M, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62:3237–48. doi: 10.1002/art.27667.*
21. *Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, Alnemri ES, MacDonald K, Speert D, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. J Immunol. 2009; 183:787–91. doi: 10.4049/jimmunol.0901363.*
22. *Franchi L, Eigenbrod T, Núñez G. Cutting edge: TNF-alpha mediates sensitization to ATP and silica via the NLRP3 inflammasome in the absence of microbial stimulation. J Immunol. 2009; 183:792–6. doi: 10.4049/jimmunol.0900173. [*
23. *Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. Sci Signal. 2010;3:cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1.*
24. *Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. Arthritis Rheum. 2005; 52:2936–46. doi: 10.1002/art.21238.*
25. *SoAK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13:639–47. doi: 10.1038/nrrheum.2017.155.*
26. *Kim SK. The mechanism of the NLRP3 inflammasome activation and pathogenic implication in the pathogenesis of gout. J Rheum Dis. 2022; 29:140–53. doi: 10.4078/jrd.2022.29.3.140.*
27. *Shi H, Wang Y, Li X, Zhan X, Tang M, Fina M, et al. NLRP3 activation and mitosis are mutually exclusive events coordinated by NEK7, a new inflammasome component. Nat Immunol. 2016; 17:250–8. doi: 10.1038/ni.3333.*
28. *Gross O, Thomas CJ, Guarda G, Tschopp J. The inflammasome: an integrated view. Immunol Rev. 2011; 243:136–51. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01046.*
29. *Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. Nature. 2015; 526: 660–5. doi: 10.1038/nature15514.*
30. *Schauer C, Janko C, Munoz LE, Zhao Y, Kienhöfer D, Frey B, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. Nat Med. 2014; 20:511–7. doi: 10.1038/nm.3547*
31. *C. Schauer et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. Nat Med. 2014 May;20(5):511-7. doi: 10.1038/nm.3547. Epub 2014 Apr 28.*

# Normal Purine Metabolism and Pathogenesis of Gout in Metabolic Disorders

*Gombosuren B*[1]

[1]*School of Medicine, Ikh Zasag International University*
*E-mail: gombosuren@mnums.edu.mn, Tel: +976-88062611*

**Abstract:**
**Background:** Gout is the most common inflammatory arthropathy among adults and develops due to hyperuricemia and the long-term deposition of monosodium urate (MSU) crystals in the joints and tissues. Hyperuricemia results either from increased production of uric acid or decreased renal and intestinal excretion, with impaired urate excretion being the predominant underlying cause in most individuals. Although genetic variations in urate transporters significantly influence serum urate levels, not all individuals with hyperuricemia develop MSU crystal deposition or gout.
**Aim:** To review and analyze the pathophysiology of gout arising from normal and disrupted purine metabolism.
**Materials and Methods:** Using a narrative literature review approach, we examined published research on purine metabolism and the pathophysiological mechanisms of gout. Sources included Thomson Reuters, PubMed Central, Cochrane Library, Medline, Web of Science, and Google Scholar. A total of more than 670 publications were screened, of which 31 key studies relevant to the pathophysiology of gout were included in the final analysis.
**Results:** The inflammatory response triggered by MSU crystals is primarily driven by activation of the NLRP3 inflammasome, which converts IL-1β (pro-IL-1β) and IL-18 (pro-IL-18) into their active forms, IL-1β and IL-18, thereby initiating inflammation. IL-1β and IL-18 further enhance cytokine and chemokine expression, recruiting neutrophils and other immune cells to the site of inflammation. Neutrophils not only amplify the inflammatory response but also contribute to its resolution through the formation of neutrophil extracellular traps (NETosis), which capture and degrade inflammatory mediators.
Severe gout is characterized by tophus formation, chronic inflammation, and structural joint damage. Tophaceous deposits consist of aggregated MSU crystals surrounded by inflammatory cells and connective tissue and are closely associated with persistent inflammation and tissue injury.
**Conclusion:** A clear, logically structured understanding of disease pathophysiology—including cause-and-effect mechanisms—is essential for making evidence-based decisions in diagnosis and treatment.

**Keywords:** Monosodium urate, Nucleotide, Uric acid, NLRP3 inflammasome, Neutrophil extracellular traps