

Белки 4

**Обмен сложных белков.
Нуклеопротеиды**

Лекция 20

доцент Свергун В.Т.

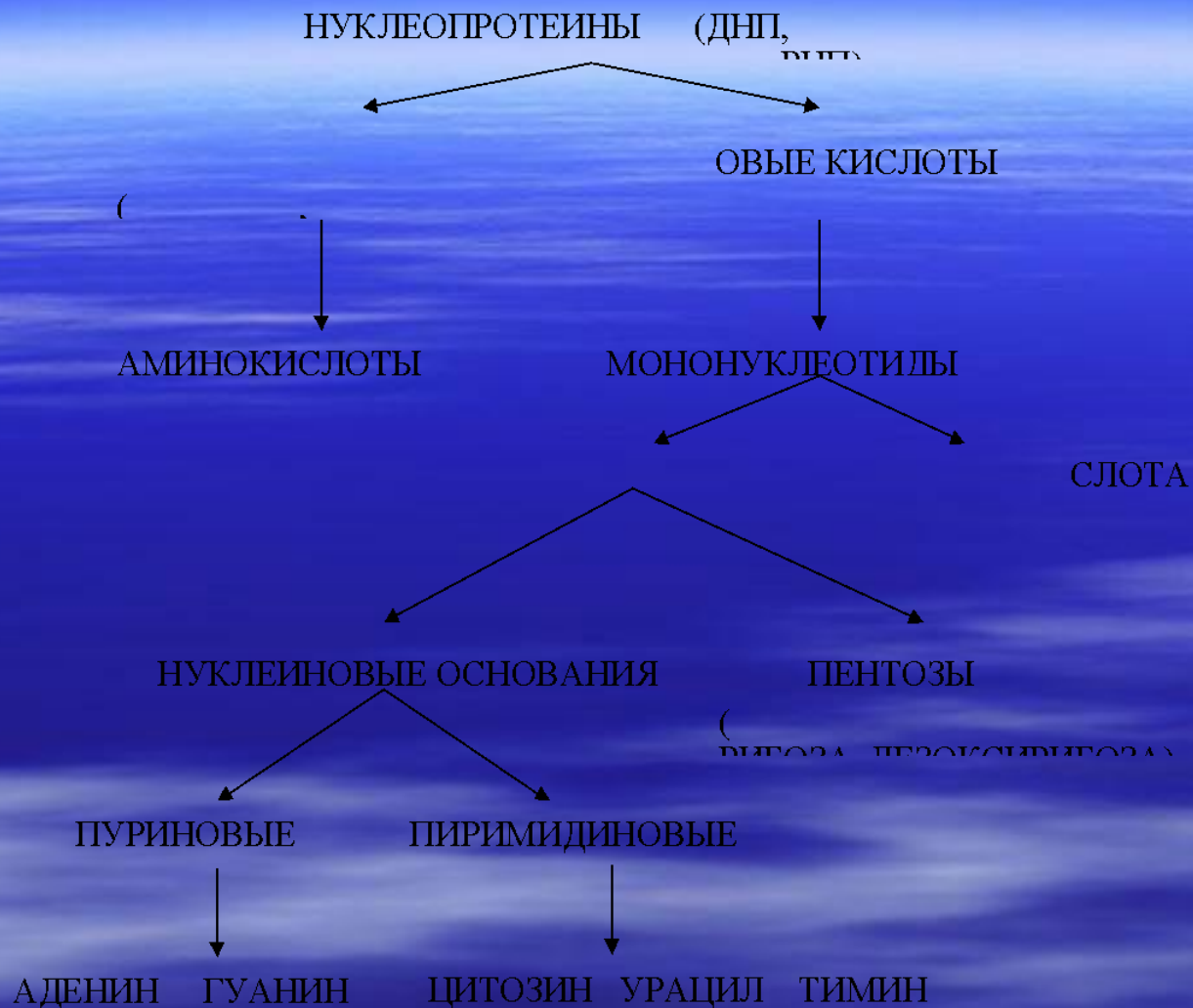
Содержание:

1. Переваривание и всасывание нуклеопротеидов
2. Метаболизм пуринов и пиримидинов
3. Репликация ДНК, стадии.
Альтернативный сплайсинг.
4. Регуляция экспрессии генов иммуноглобулинов.
5. Патология обмена азотистых оснований и НК

**Сложные белки-
нуклеопротеиды содержат в
своем составе нуклеиновые
кислоты и белок.**

**Рибонуклеопротеидами
являются рибосомы,
содержащие в своем составе
молекулу РНК и белок.**

Дезоксирибонуклеопротеид представляет собой хроматин, в котором молекула ДНК связывает между собой гистоны



Переваривание и всасывание нуклеопротеидов

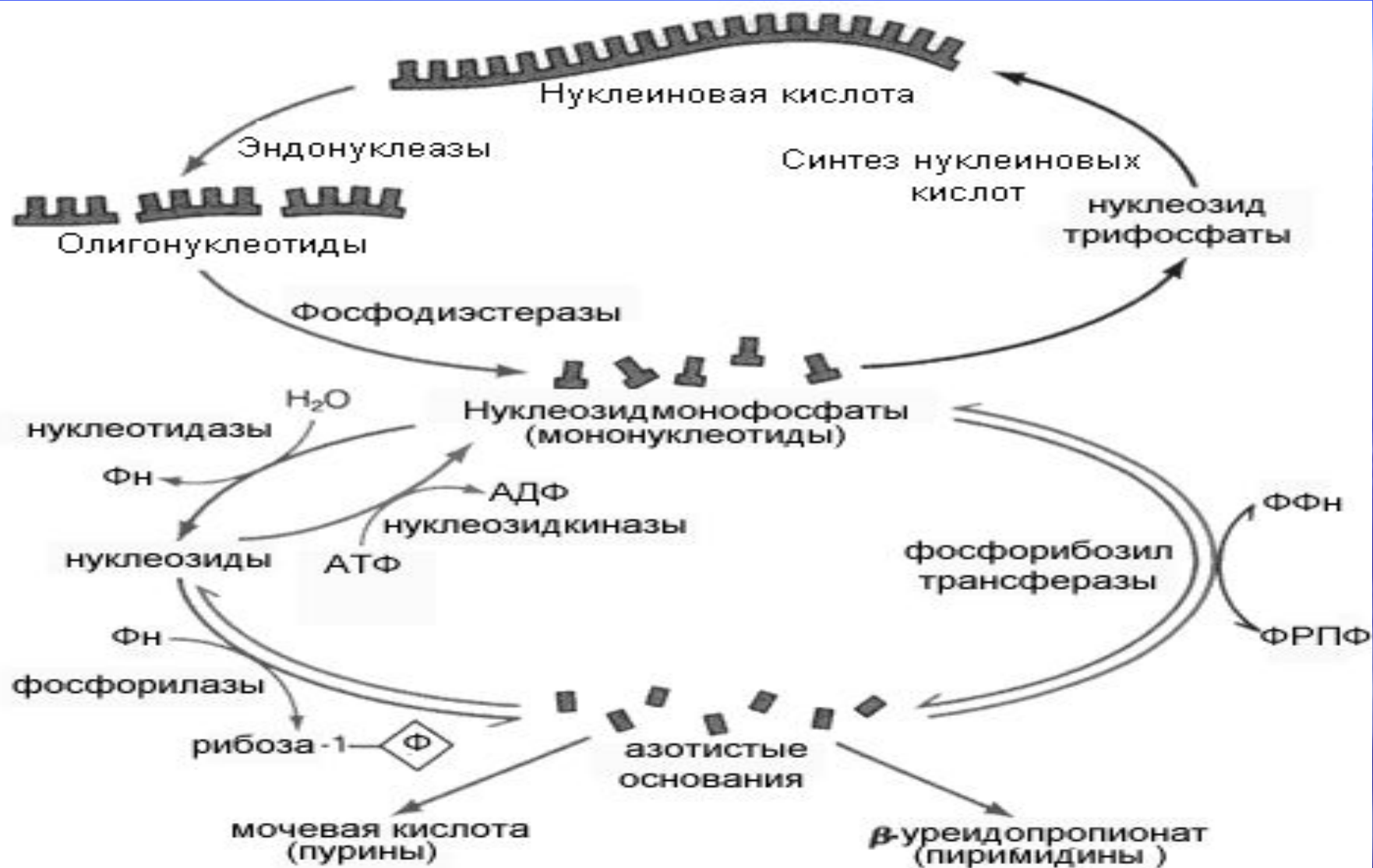
- Как известно, большая часть нуклеиновых кислот в клетке связана с белком в форме нуклеопротеиновых. КОМПОНЕНТОВ

- Поступающие с пищей нуклеопротеины разрушаются панкреатическими ферментами, а нуклеопротеины ткани - лизосомальными ферментами. Вначале происходит диссоциация компонентов нуклеопротеинов на белки и нуклеиновые кислоты.

Этому способствует кислая среда желудка. Белки затем включаются в обмен вместе с другими белками пищи, а **нуклеиновые кислоты** гидролизуются нуклеазами сока поджелудочной железы (РНКазами и ДНКазами), с образованием **смеси полинуклеотидов**. Далее в процесс включаются полинуклеотидазы и фосфодиэстеразы (**эндонуклеазы**) кишечника. Они довершают гидролиз нуклеиновых кислот до монопнуклеотидов.

- В кишечнике, как правило, образуются 3'-фосфат нуклеотиды, а под влиянием лизосомальных полинуклеотидаз образуются биологически важные 5'-фосфат нуклеотиды. **Нуклеотиды гидролизуются нуклеотидазами, с образованием нуклеозидов и ФН.**

**Нуклеозиды, которые
обычно рассматриваются
как конечный продукт
переваривания
нуклеиновых кислот в
кишечнике, всасываются.**



Рибонуклеаза (3.1.27.5) — РНК

Дезоксирибонуклеаза (3.1.21.1) — ДНК

Секрет тонкого кишечника

Суточная норма?

pH 6,5-7,8

Аминопептидазы (3.4.11.n) — пептиды - ◀

Дипептидазы (3.4.13.n) — дипептиды

α -Глюкозидаза (3.2.1.20) — олигосахариды ⬇

Олиго-1,6-глюкозидаза (3.2.1.10) — олигосахариды ⬇

β -Галактозидаза (3.2.1.23) — лактоза

Сахароза- α -глюкозидаза (3.2.1.48) — сахароза

α, α' -Трегалаза (3.2.1.28) — трегалоза

Щелочная фосфатаза (3.1.3.1) — эфиры фосфорной кислоты

Полинуклеотидазы (3.1.3.n) — нуклеиновые кислоты, нуклеотиды ⬇

Нуклеозидазы (3.2.2.n) — нуклеозиды - ◀

Фосфолипазы (3.1.n.n) — фосфолипиды



В клетках некоторых тканей, в том числе и клетках кишечника, нуклеозиды подвергаются фосфорилизу нуклеозид фосфорилазами, с образованием оснований и рибозы 1-Ф (или дезоксирибозы 1-Р).

Рибоза 1-Ф и рибоза 5-Ф в цитозоле находятся в равновесии и могут быть вновь использованы для синтеза нуклеотидов или вступают в неокислительную часть пентозофосфатного пути.

**Пуриновые и
пиримидиновые основания
также или распадаются
далее до конечных продуктов
или используются повторно
для синтеза нуклеотидов.**

**В клетке существует
интенсивно
обмениваемый пул
рибонуклеотидов и РНК.
Молекулы ДНК и пул
дезоксирибонуклеотидов
обменивается значительно
медленнее.**

Тканевые пурины и пиримидины, которые не попадают в пути повторного использования, обычно распадаются и продукты их распада выделяются.

- **Используется лишь очень небольшое количество пищевых пуринов, а основная масса поступивших с пищей пуринов распадается.**

Катаболизм пуринов и пиримидинов **не** сопровождается **значительным** высвобождением энергии **в** сравнении с обменом аминокислот, однако **некоторые** продукты распада выполняют определенные физиологические функции,

например, конечный продукт катаболизма пуринов у человека **МОЧЕВАЯ КИСЛОТА**, может служить **антиоксидантом**, продукт катаболизма пиримидина, **б– аланин** используется в

- синтезе активных пептидов мозга и мышц

Метаболизм пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов

Одно из важных направлений
использования
аминокислотного фонда
клеток - **синтез**
пиримидиновых и
пуриновых нуклеотидов.

**Нуклеотиды выполняют
ряд важных функций в
клетке.**

**Они являются источниками
энергии,**

- **АТР** - наиболее известный и обычно используемый источник энергии для многих процессов.

- **ГТФ** используется в синтезе белков, глюкозы, а также в некоторых других реакциях.

УТФ - источник энергии
для активирования
глюкозы и галактозы, а
ЦТФ - для реакций с
участием липидов.

АМФ - часть
структуры некоторых
коферментов (**НАД⁺** ,
НАДФ⁺ , кофермента
А).

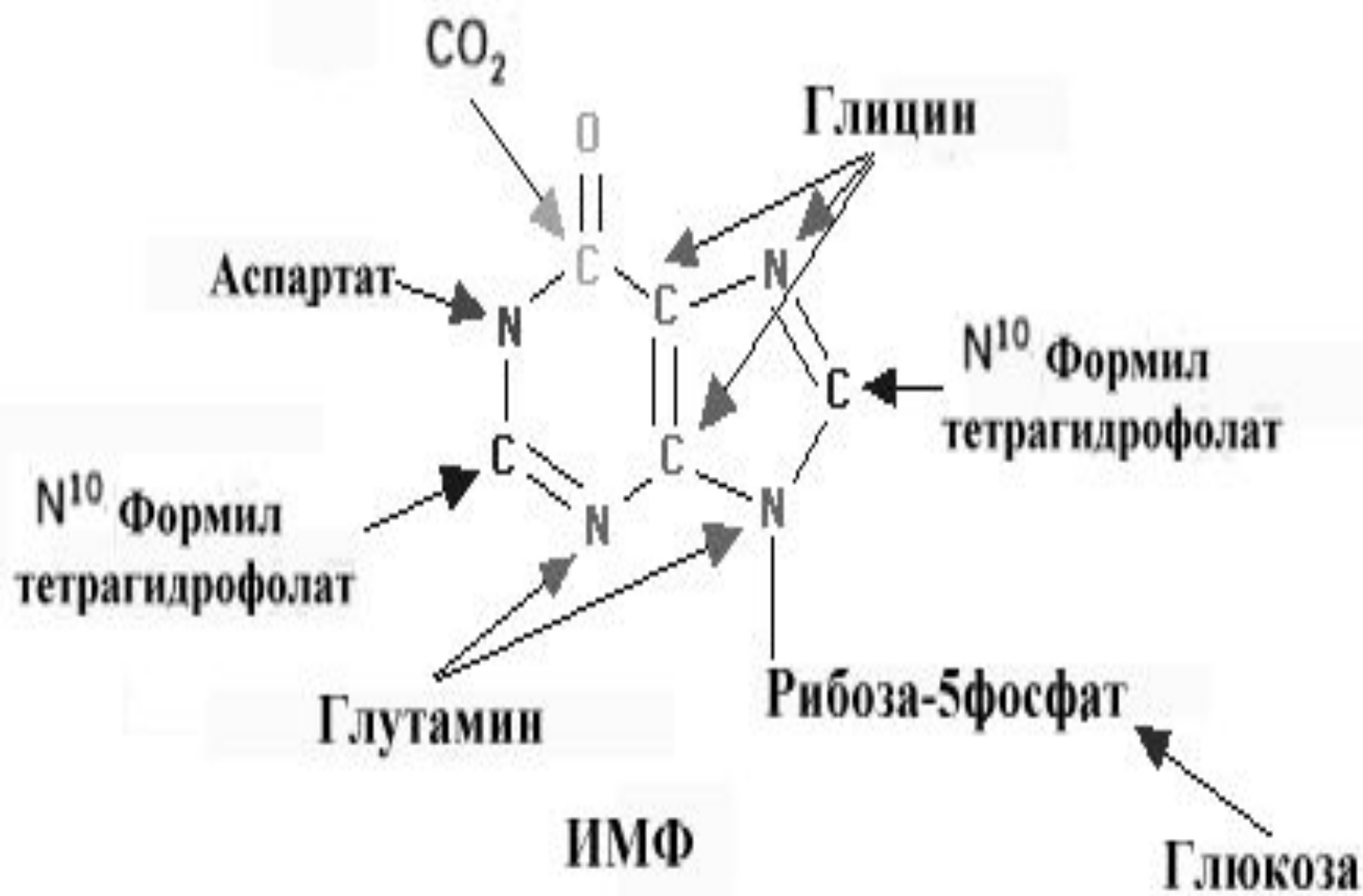
**И, конечно, нуклеотиды –
основные структурные
элементы нуклеиновых
кислот и субстраты для
синтеза.**

Большинство клеток способно синтезировать нуклеотиды для удовлетворения своей потребности в них, и поэтому поступления нуклеотидов, нуклеозидов, или азотистых оснований с пищей не требуются.

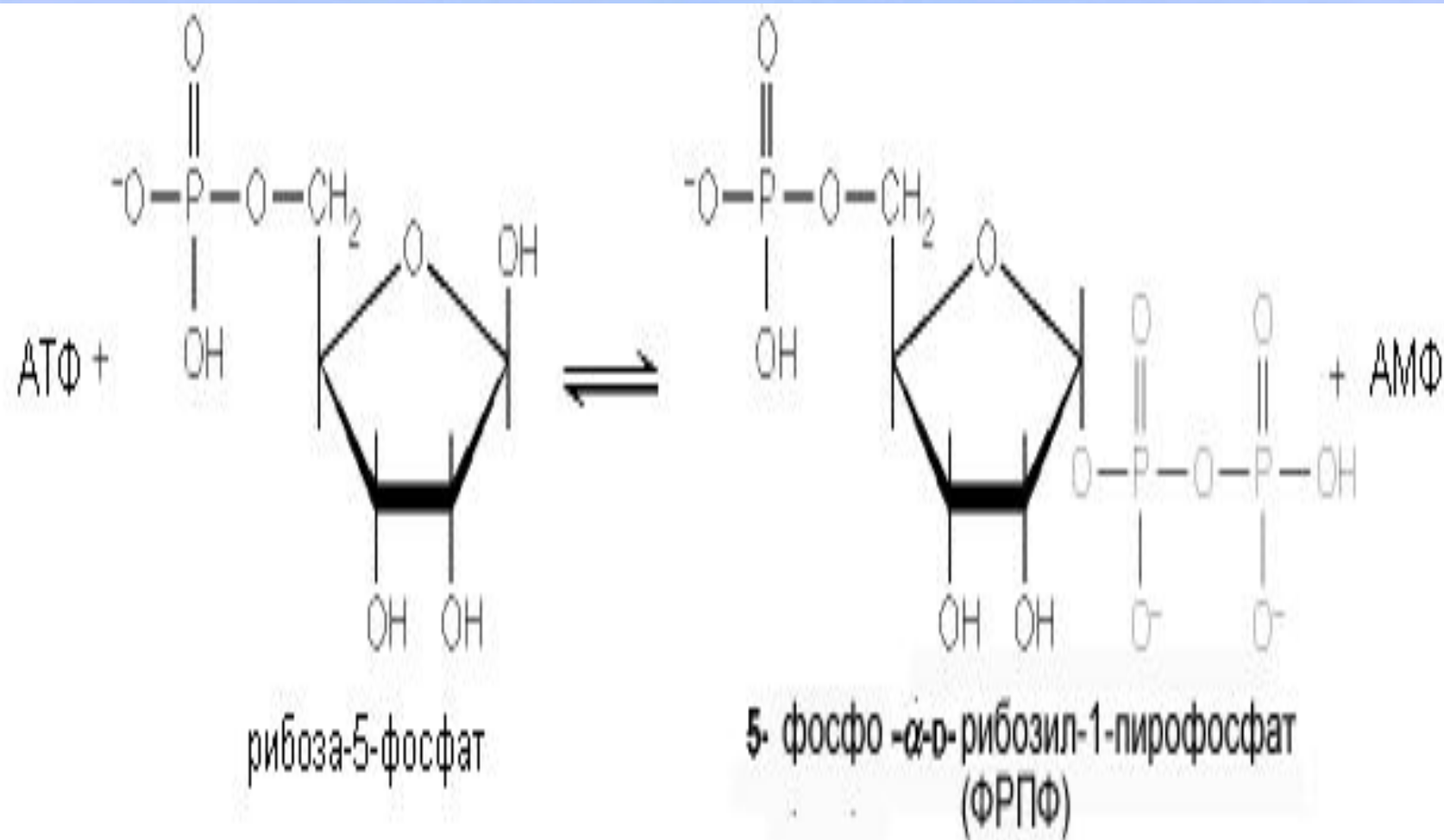
В дополнение к способности синтезировать нуклеотиды **de novo**, многие клетки обладают возможностями использования продуктов распада нуклеиновых кислот, таких как нуклеозиды или свободные основания для синтеза нуклеотидов.

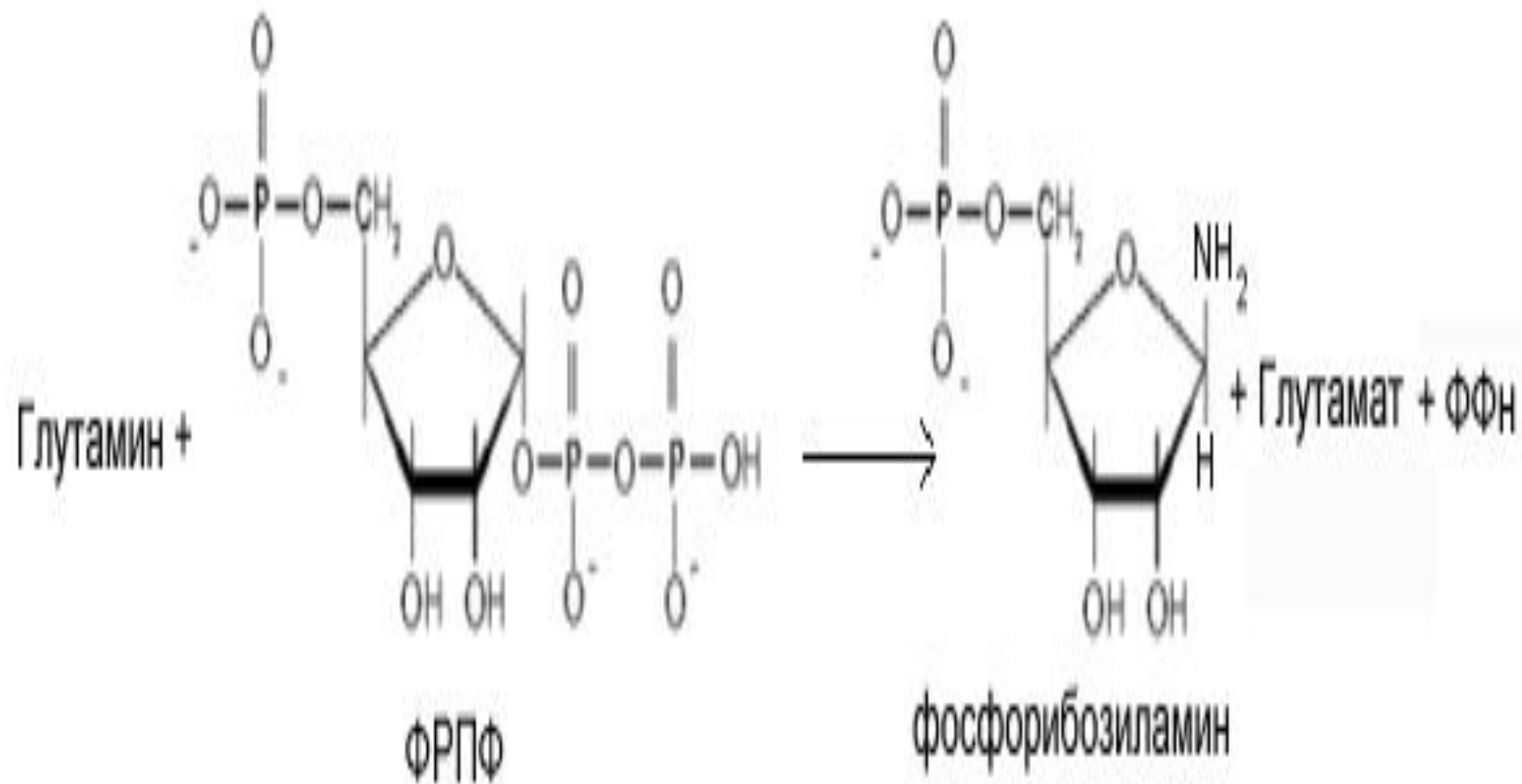
**Генетические дефекты
некоторых ферментов
этого пути проявляются в
форме заболеваний
нервной системы и
суставов.**

**Многие производные
нуклеотидов нашли
применение в
медицинской практике для
подавления роста
опухолевых клеток,
лечения СПИДа, подагры**

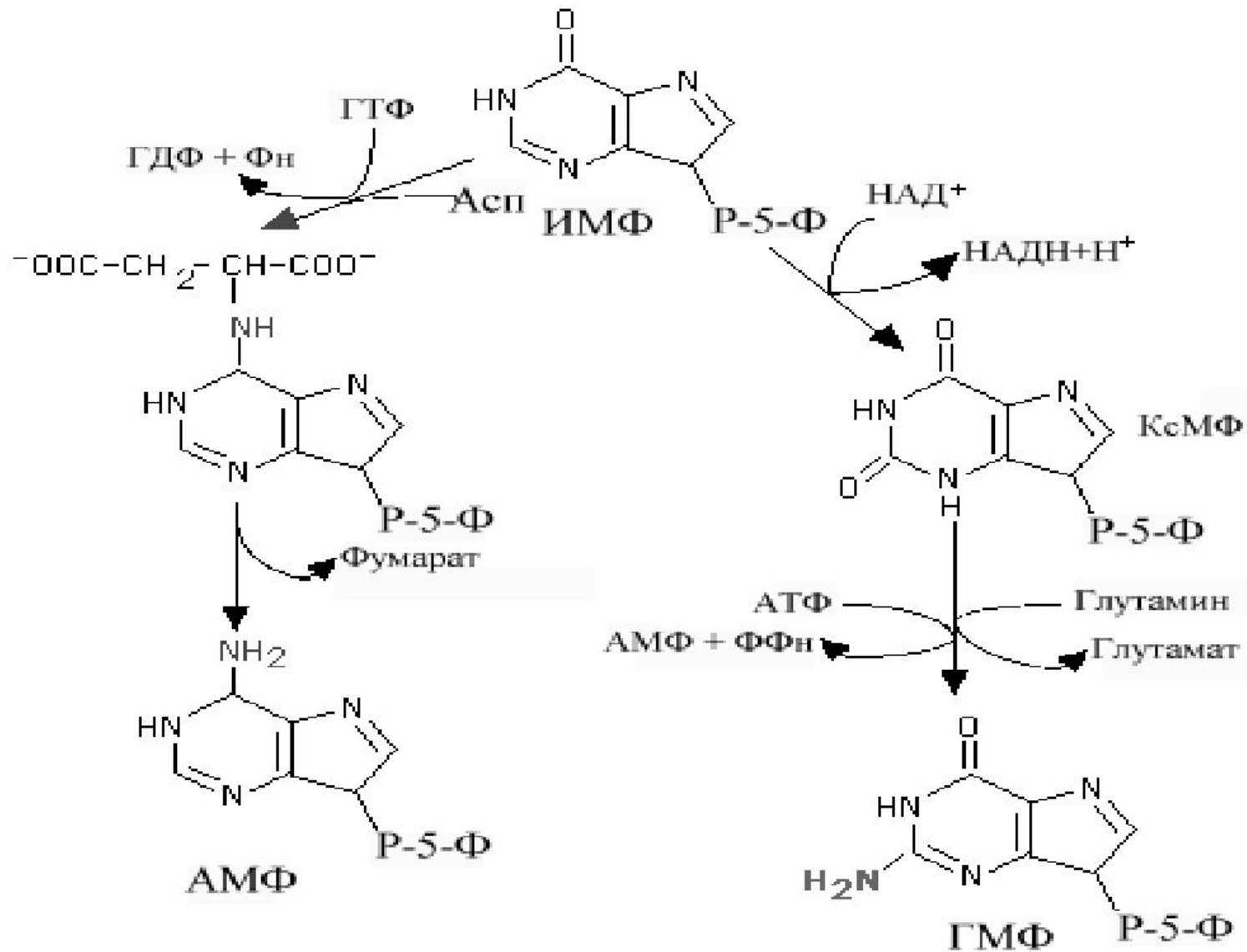


De novo синтез пуриновых
и пиримидиновых
рибонуклеотидов

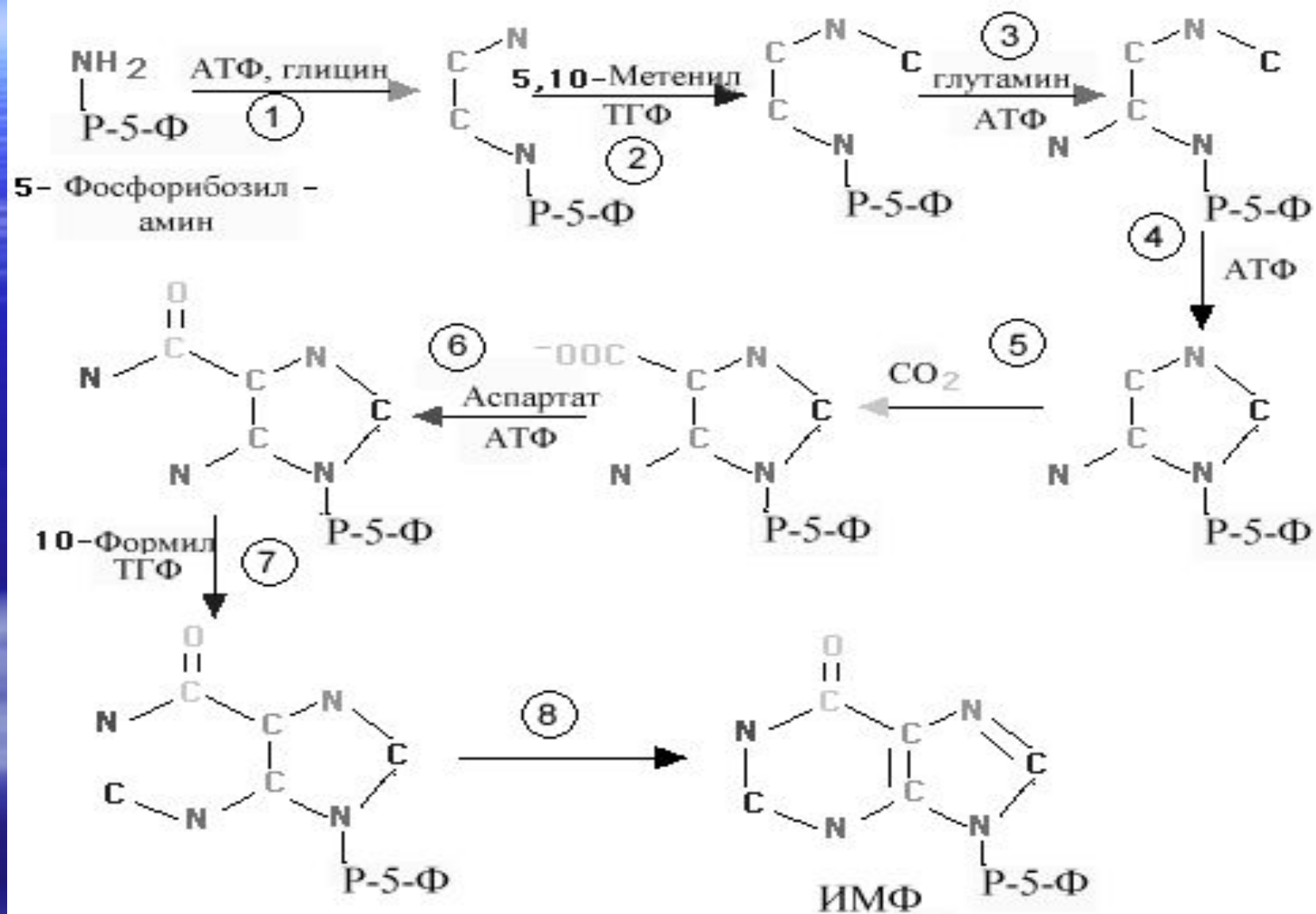




От ИМФ к АМФ или ГМФ



От фосфорибозиламина до ИМФ

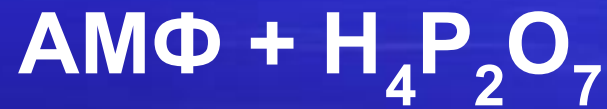


- **Нуклеотиды- это наиболее сложные метаболиты. Их биосинтез требует много времени и затрат энергии. Поэтому они могут разрушаться не полностью, и в основном снова участвуют в биосинтезе. Это относится к пуриновым основаниям-аденину и гуанину.**

- В организме человека около 90 % пуриновых оснований снова превращается в нуклеозидмонофосфаты, связываясь с Фосфорибозилдифосфатом (PRPF).

Путь « спасения»- повторное включение пуринов

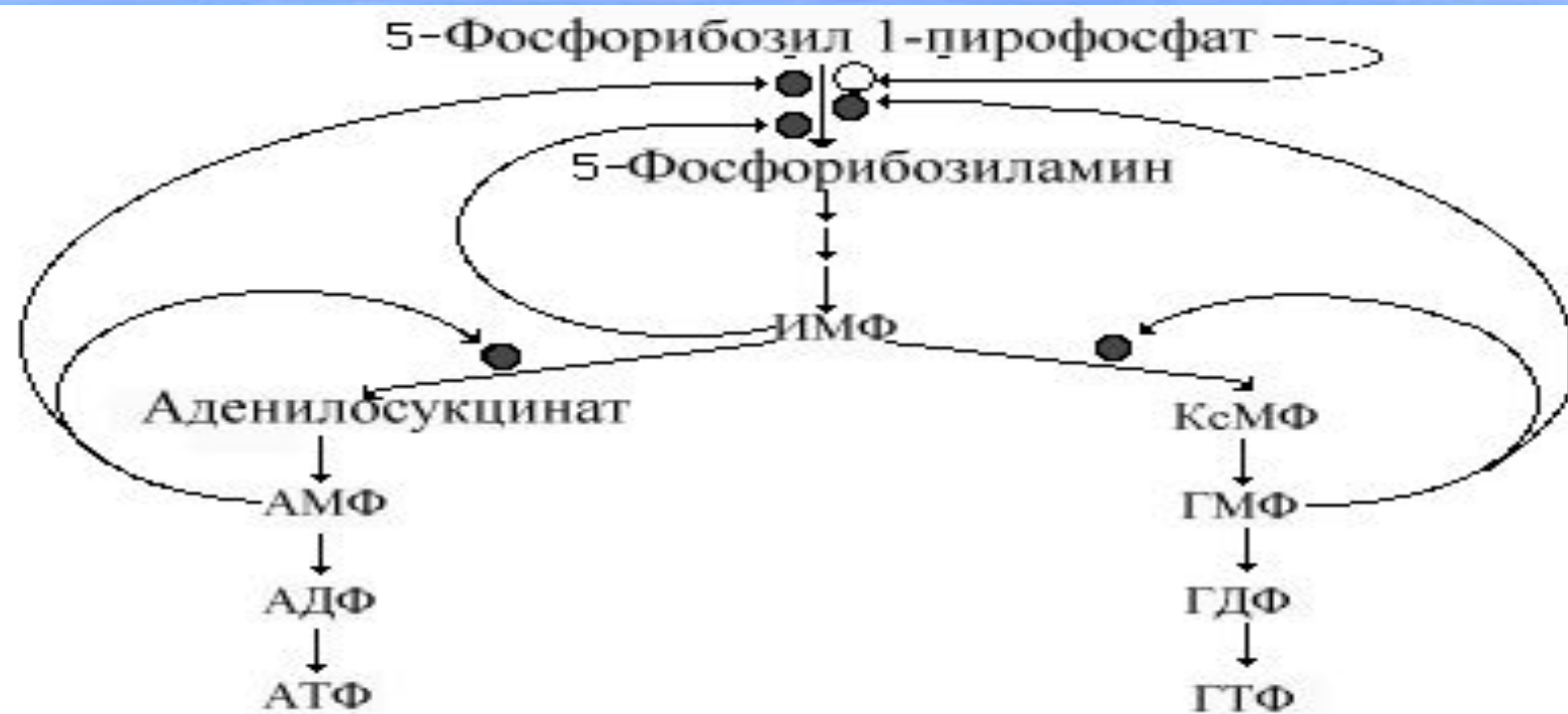
- Аденин + фосфорибозилдифосфат (ФРДФ)-----□



- Гуанин + ФРДФ--□ АМФ + $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$

Гипоксантин + ФРДФ---□





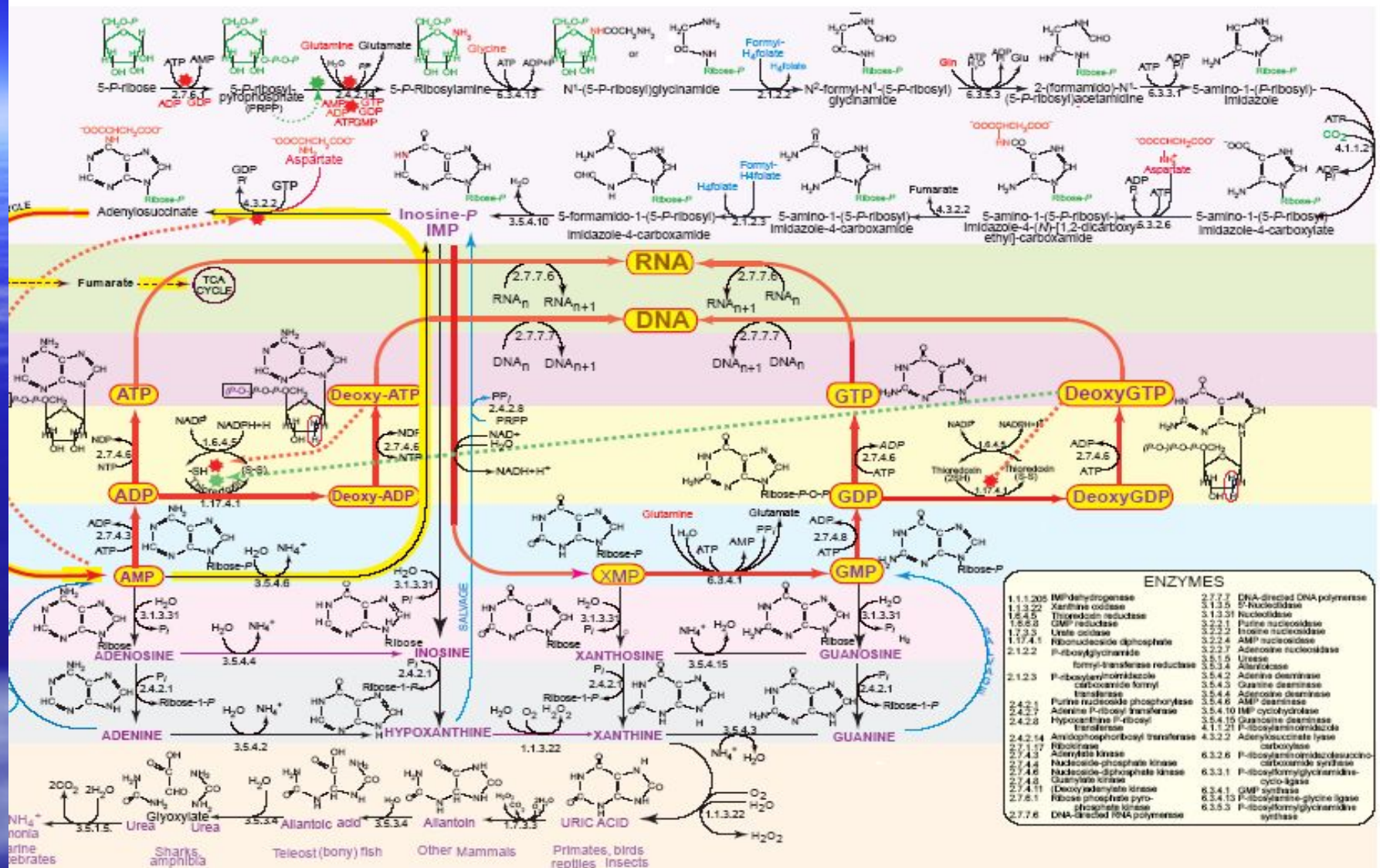
● Торможение

○ Активирование

ГТФ - источник энергии для синтеза АМФ

АТФ - источник энергии для синтеза ГМФ

PURINE METABOLISM



ENZYMES	
1.1.1.205	IMP dehydrogenase
1.1.3.22	Xanthine oxidase
1.6.4.5	Thioredoxin reductase
1.5.5.3	GMP reductase
1.7.3.3	Urate oxidase
1.17.4.1	Ribonucleoside diphosphate transferase
2.1.2.2	P-ribosylglycinamide formyl-transferase
2.1.2.3	P-ribosylformimidazole carboxamide formyl-transferase
2.4.2.1	Purine nucleoside phosphorylase
2.4.2.2	Adenylosuccinate transferase
2.4.2.3	Hypoxanthine P-ribosyl transferase
2.4.2.14	Adenylosuccinyl transferase
2.1.1.17	Ribosylase
2.7.4.3	Adenylosuccinate kinase
2.7.4.4	Nucleoside-phosphate kinase
2.7.4.6	Nucleoside-diphosphate kinase
2.7.4.8	Guanylate kinase
2.7.4.11	[Deoxy]adenylate kinase
2.7.8.1	Ribose phosphate pyrophosphorylase
2.7.7.6	DNA-directed DNA polymerase
3.1.3.5	5'-Nucleotidase
3.1.3.31	Nucleotidase
3.2.2.1	Purine nucleosidase
3.2.2.2	Inosine nucleosidase
3.2.2.4	AMP nucleosidase
3.2.2.7	Adenylosuccinase
3.5.1.5	Uratease
3.5.3.4	Allantoinase
3.5.4.2	Adenylosuccinate kinase
3.5.4.3	Guanine deaminase
3.5.4.4	Adenylosuccinate deaminase
3.5.4.6	AMP deaminase
3.5.4.10	IMP cyclohydrolase
3.5.4.15	Guanosine deaminase
4.1.1.21	P-ribosylformimidazole transferase
4.3.2.2	Adenylosuccinate lyase
6.3.2.6	P-ribosylformimidazolecarboxamide synthase
6.3.3.1	P-ribosylformimidazolecyclo-ligase
6.3.4.1	GMP synthase
6.3.4.15	P-ribosylamine-glycine ligase
6.3.5.3	P-ribosylglycinamide synthase

NH_4^+ nonia
 Sharks, amphibians
 Teleost (bony) fish
 Other Mammals
 Primates, birds, reptiles, insects

Деградация пуринов

В организме человека пурины распадаются до мочевой кислоты и в такой форме выводятся с мочой.

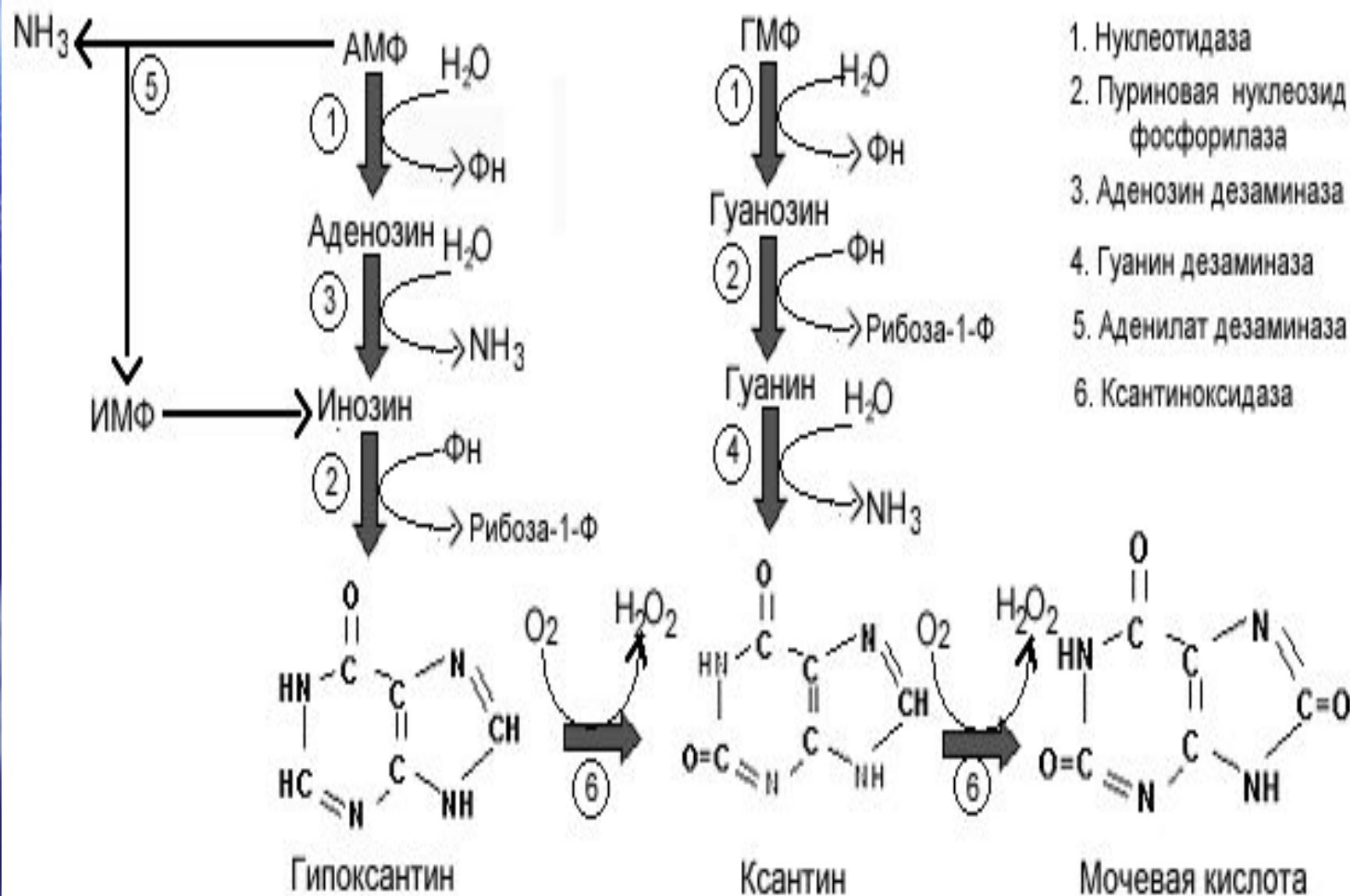
Пуриновое кольцо при этом остается незатронутым.

**ГМФ распадается в две
стадии до гуанозина, а
затем до гуанина.**

**Гуанин дезаминируется,
образуя другое
пуриновое кольцо -
ксантин**

АМФ дезаминируется, образуя ИМФ, далее гипоксантин. Один и тот же фермент- ксантинооксидаза, превращает гипоксантин в ксантин, а последний в мочевую кислоту.

На каждой стадии реакций в субстрат вводится оксогруппа окислением молекулярным кислородом. Другим продуктом реакций является токсичная перекись водорода, которая удаляется пероксидазами.



- **Расщепление пуринов у человека заканчивается на стадии образования мочевой кислоты. М.К. очень плохо растворима в воде.**

- При ее избыточных количествах или нарушении катаболизма, концентрация ее в крови увеличивается, и как следствие происходит отложение кристаллов кислоты в органах. Отложение м.к. в суставах является причиной сильных болей при подагре.

- В большинстве случаев гиперурикемия связана с нарушением **выведения** мочевой кислоты почками. Неблагоприятным фактором является **высокое** содержание пуринов в пище (мясная диета).



- Для лечения гиперурикемии применяют аллопуринол (структурный аналог м.к.) - ингибитор ксантинооксидазы.



Патохимия пуринового обмена

- Подагра-хроническое заболевание на фоне гиперурикемии и острых приступов артрита -частичная потеря активности фермента-GGFRТ-гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы.



- При синдроме Леха-Нихана - полная потеря активности GGFRТ.
- Комбинированный иммунодефицит (Т и В клетки), гипоурикемия, дезоксиаденозинурия - происходит потеря активности фермента - аденозиндезаминазы

**Дефект
аденозиндезаминазы
выявляется во многих
тканях, но
патологические
последствия
развиваются главным
образом в лимфоцитах.**

**Недоразвиты тимус и
лимфатические узлы.
Торможение р-ций
дезаминирования
увеличивает конц.
аденозина и
дезоксиаденозина**

- **Дефект аденозиндезаминазы выявляется во многих тканях, но патологические последствия развиваются главным образом в лимфоцитах.**

- Недоразвиты тимус и лимфатические узлы. Торможение р-ций дезаминирования увеличивает конц. аденозина и дезоксиаденозина.

- **Последний и особенно dATF токсичны для лимфоцитов, вызывают угнетение активности рибонуклеотидредуктазы и уменьшение синтеза dNTP и DNK**

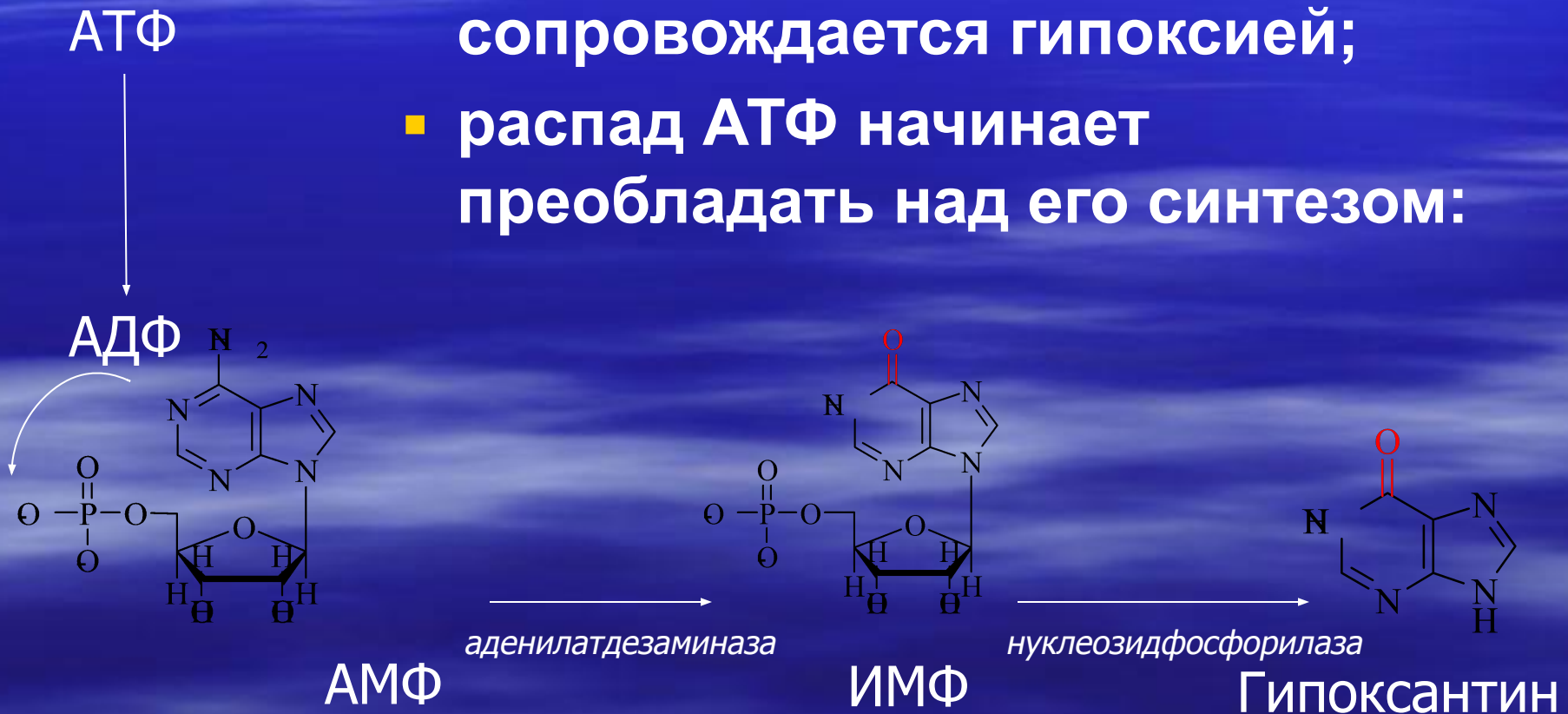
Распад пуринов и перекисные
процессы

**Генерация активных форм
кислорода при ишемии-
реперфузии**

Ишемия.

Распад АТФ до гипоксантина

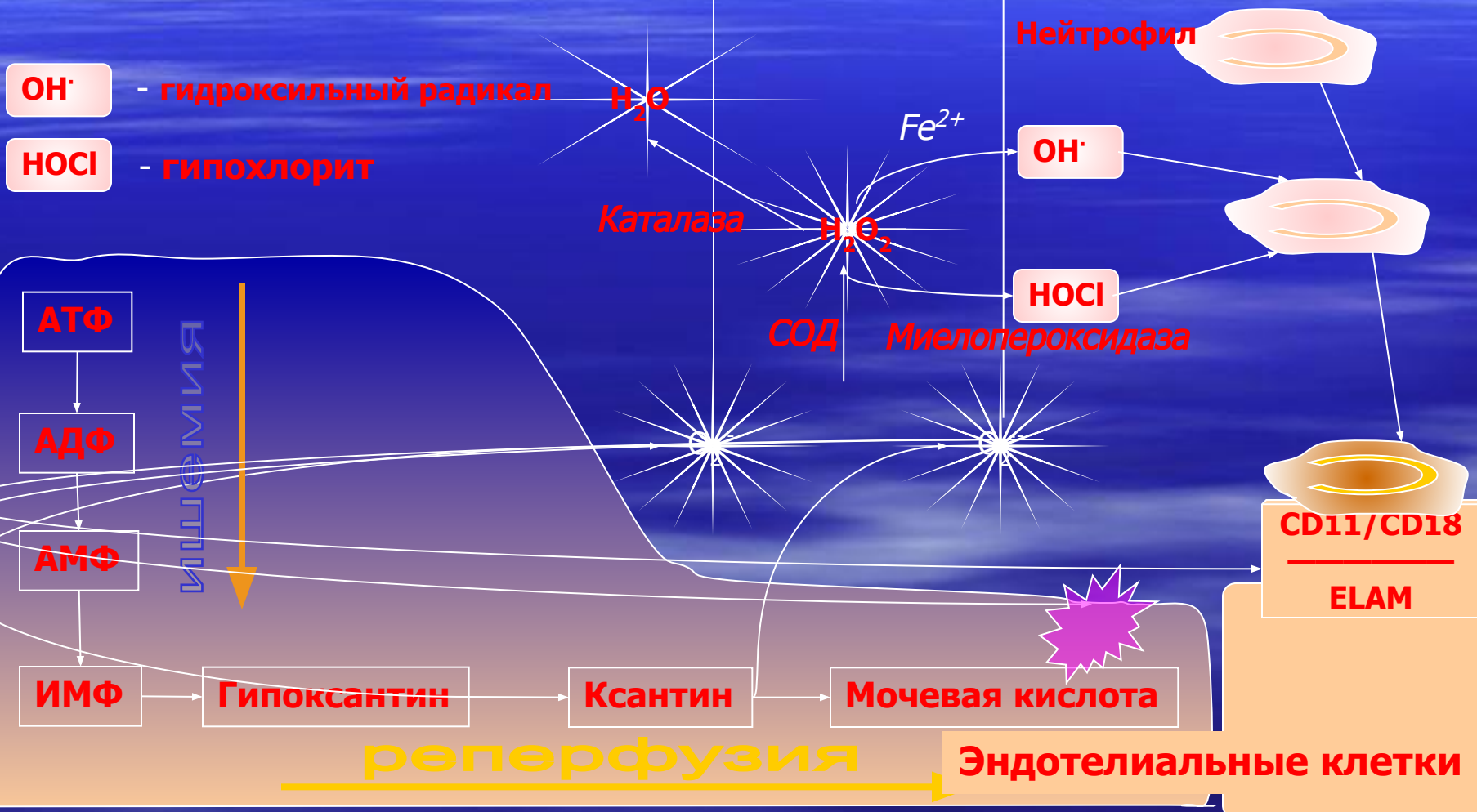
- прекращение кровотока (ишемия) сопровождается гипоксией;
- распад АТФ начинает преобладать над его синтезом:



Повреждение тканей при ишемии-реперфузии

OH[·] - гидроксильный радикал

HOCl - гипохлорит



Реперфузия. Окисление гипоксантина до мочевой кислоты

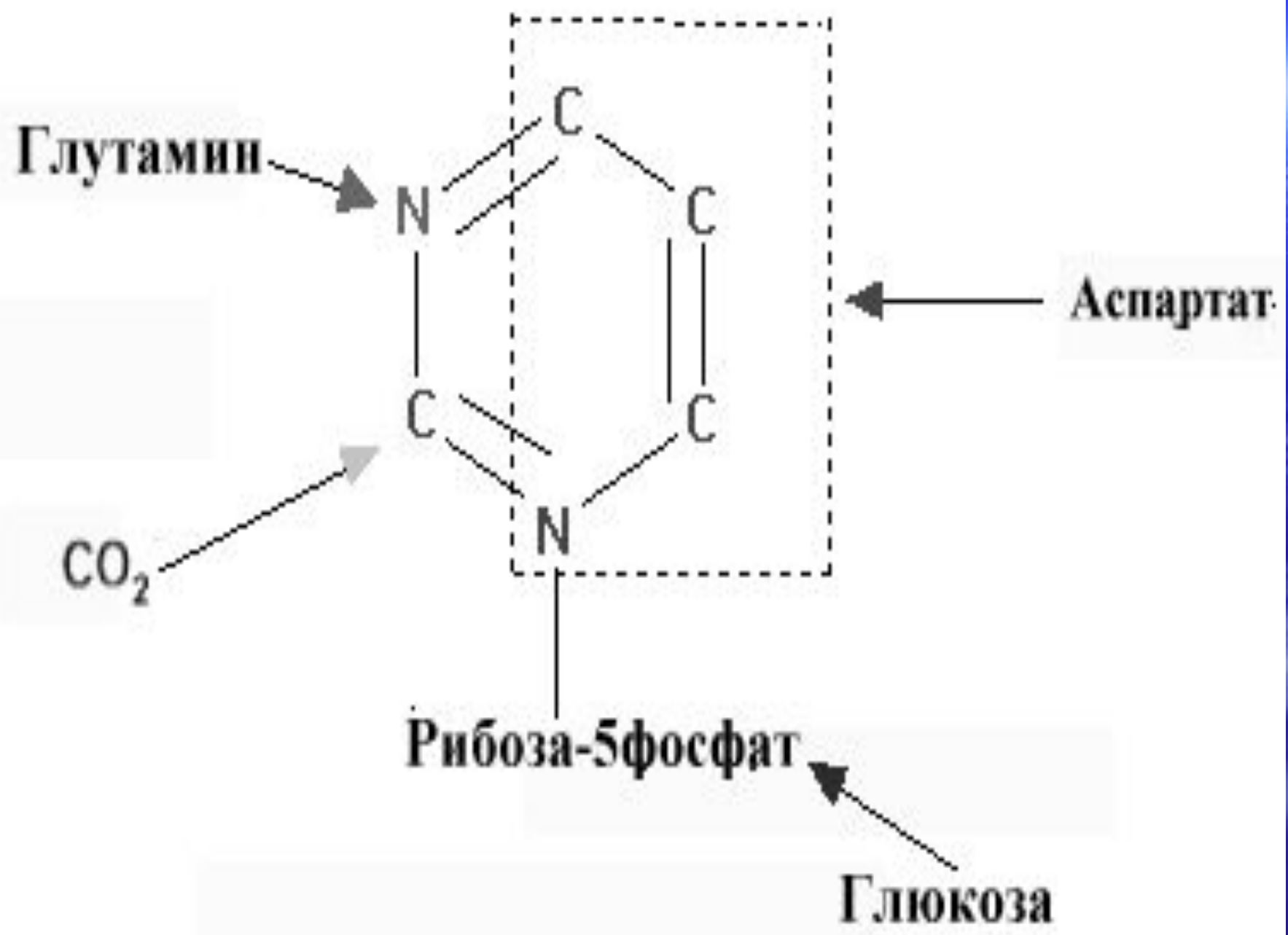
- После восстановления кровотока (реперфузия) в ткани начинает поступать кислород;
- окисление гипоксантина до мочевой кислоты сопровождается образованием активных форм кислорода:

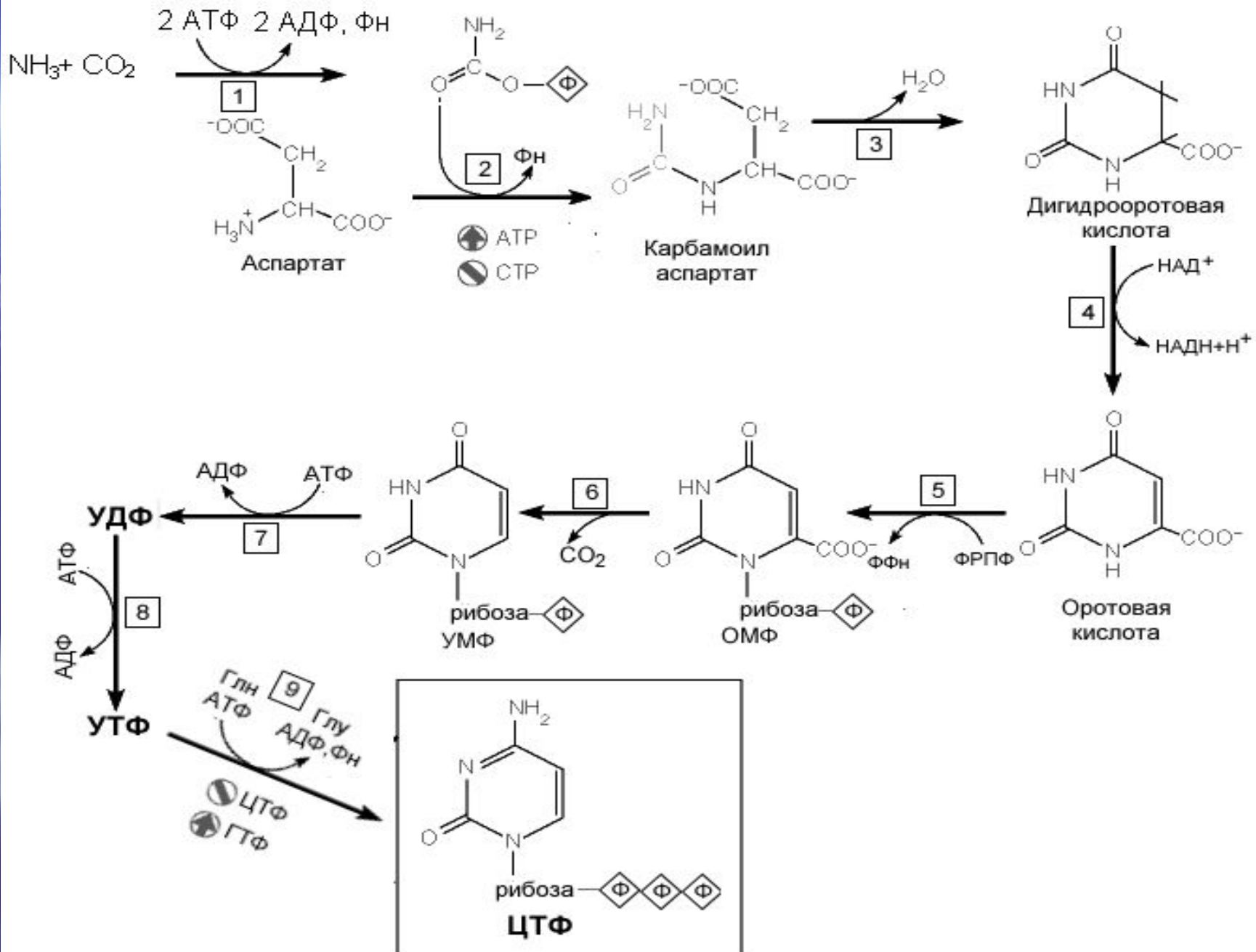


**Биосинтез
пиримидиновых
нуклеотидов**

- **Центральным промежуточным продуктом биосинтеза предшественников НК является моноклеотид уридинмонофосфат- УМФ.**
- **Путь синтеза пиримидиновых оснований отличается от пуриновых оснований**

- **Непосредственным предшественником при синтезе пиримидиновых колец является карбомоилфосфат, который образуется из Глу и HCO_3^- и аспартата.**



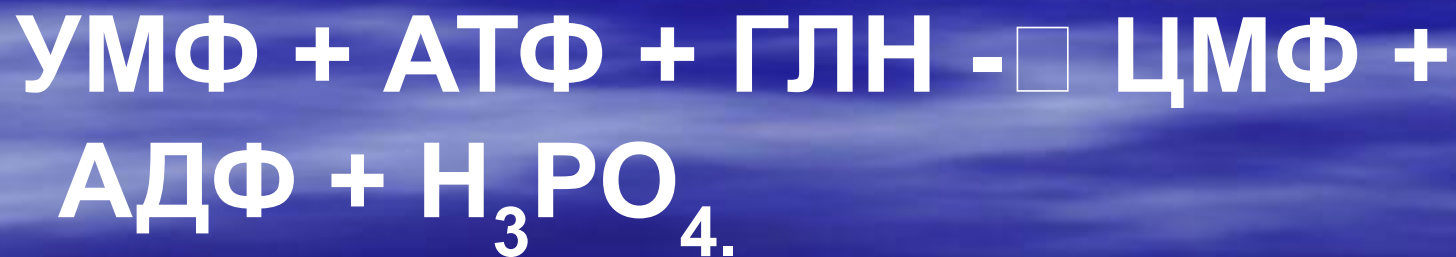


Реакции 1,2,3 протекают в цитоплазме и катализируются одним полифункциональным ферментом (имеющим 3 АЦ). На 4- стадии дигидрооротат окисляется FMN-зависимой дегидрогеназой в оротат, который связывается с ФРПФ (FRPF), образуя оротидиловую кислоту.

**Последняя
декарбоксилируется тем же
ферментом, образуя УМФ.**

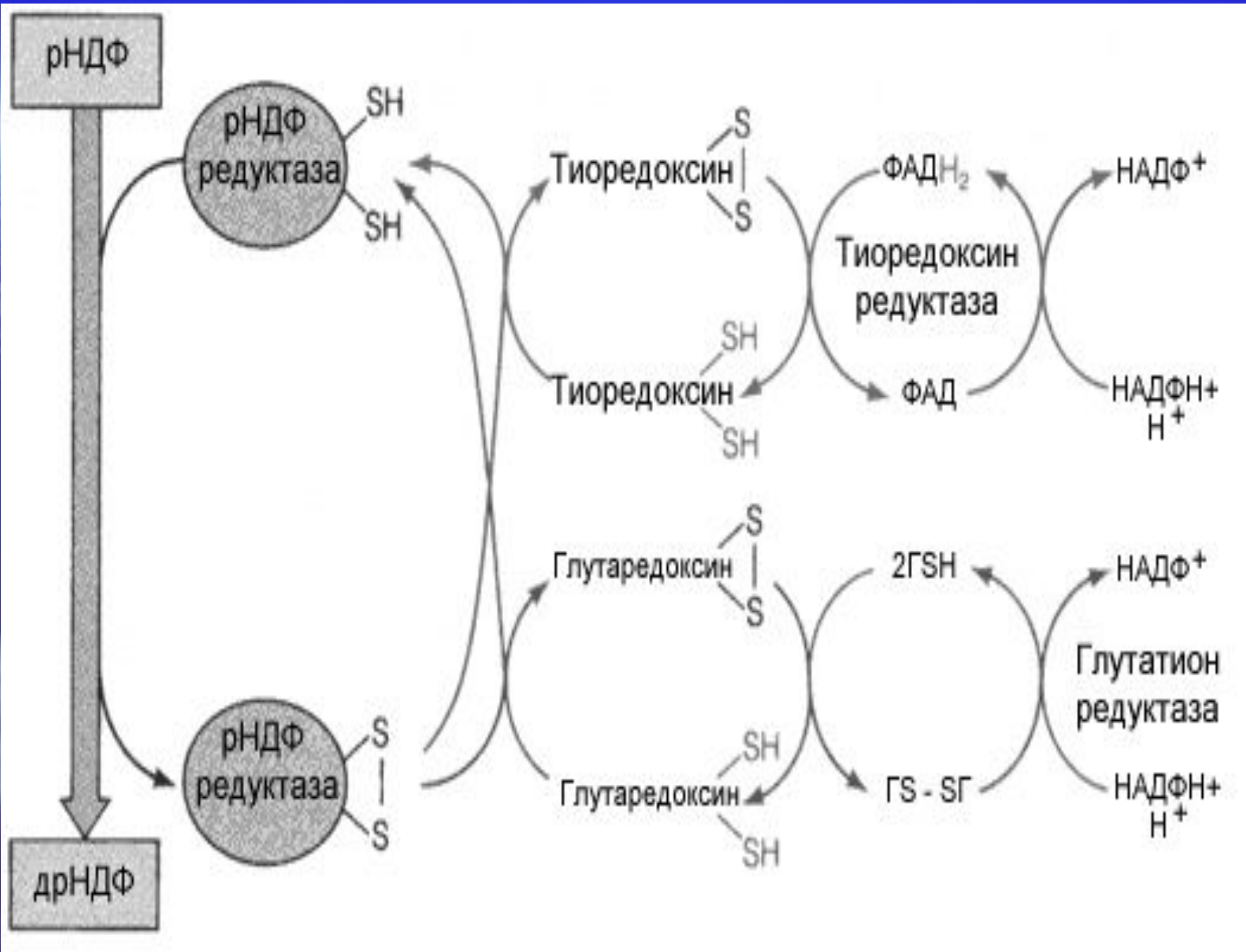
**Т.о. 6 катализирующих
активных центров
кодируются только тремя
структурными генами.**

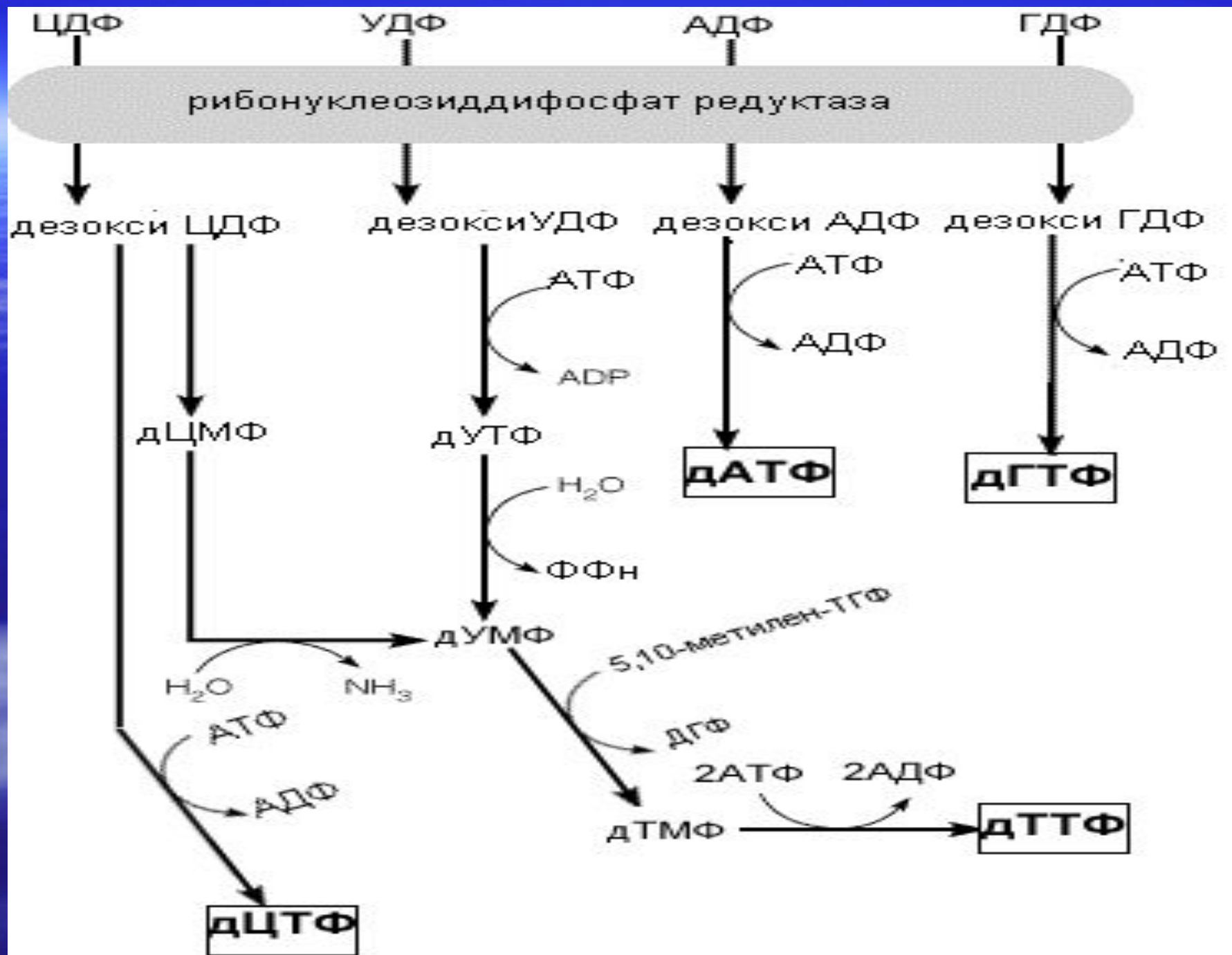
Биосинтез пиримидиновых оснований протекает сложнее, чем пуриновых оснований. На основе УМФ образуются другие пиримидиновые кольца.



Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

- 2'- дезоксирибоза –структурный элемент ДНК, не синтезируется в виде свободного сахара., а образуется на стадии дифосфата при восстановлении рибонуклеозиддифосфатов. Это сложный процесс в котором участвует несколько белков. Восстановительные эквиваленты поставляет NADPH, они проходят через ряд О/В реакций. Основные ферменты на этом пути-рибонуклеотидредуктаза и тиреоредоксинредуктаза, восстанавливающие сульфгидрильные группы, а также тимидилатсинтетаза.





■ дУМФ+ Метилен- H_4 -фолат ----



дТМФ+ H_2 -

фолат (фермент-
тимидилатсинтетаза)

- **Синтез дезоксирибонуклеотидов в покоящихся клетках практически не происходит и активируется на стадиях клеточного цикла, предшествующих делению.**

- Ингибиторы синтеза дезоксирибонуклеотидов делают невозможной репликацию ДНК и деление клетки: на этом основано применение ингибиторов РНК-нуклеотидредуктаза и тимидилатсинтетаза для лечения злокачественных опухолей.

- **5-фторурацил-
структурный аналог
тимидиловой кислоты,
ингибирует фермент и
блокирует биосинтез ДНК.**

- Однако на опухолевые ткани они действуют сильнее, поскольку раковые клетки отличаются значительно большей скоростью пролиферации, а значит и большей потребностью в дезоксирибонуклеотидах.

Схема синтеза рибонуклеотидов

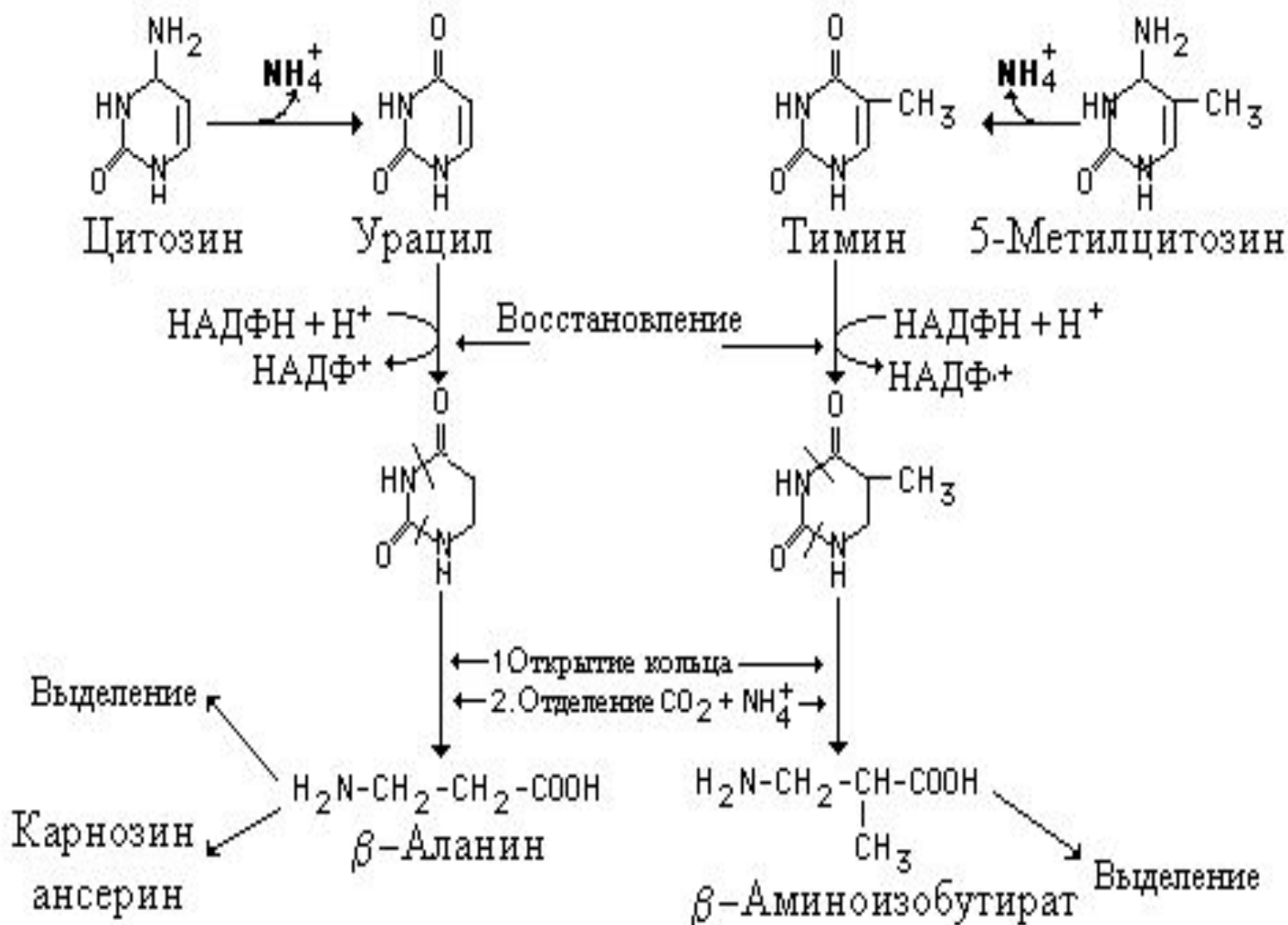
Рибоза-5-фосфат

↓ ФРПФ синтетаза

ФРПФ

5-Фосфорибозил -1-пирофосфат





PYRIMIDINE METABOLISM

