

# 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

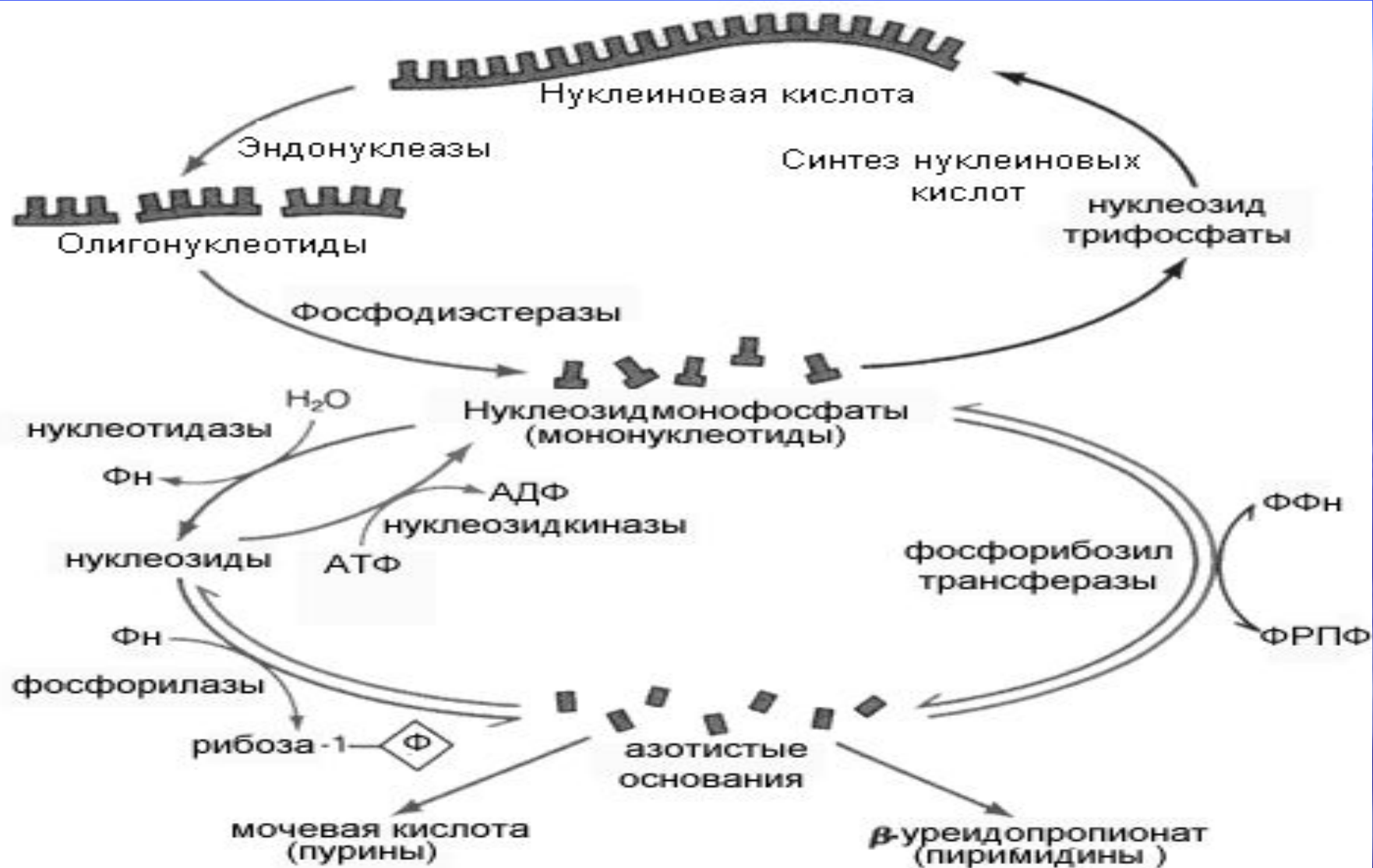
- Поступающие с пищей нуклеопротеины разрушаются панкреатическими ферментами, а нуклеопротеины ткани - лизосомальными ферментами. Вначале происходит диссоциация компонентов нуклеопротеинов на белки и нуклеиновые кислоты.

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

$\alpha$ -Глюкозидаза (3.2.1.20) — олигосахариды ⬇

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

$\beta$ -Галактозидаза (3.2.1.23) — лактоза

Сахароза- $\alpha$ -глюкозидаза (3.2.1.48) — сахароза

$\alpha, \alpha'$ -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<sup>+</sup>** ,  
**НАДФ<sup>+</sup>** , кофермента  
**А**).

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

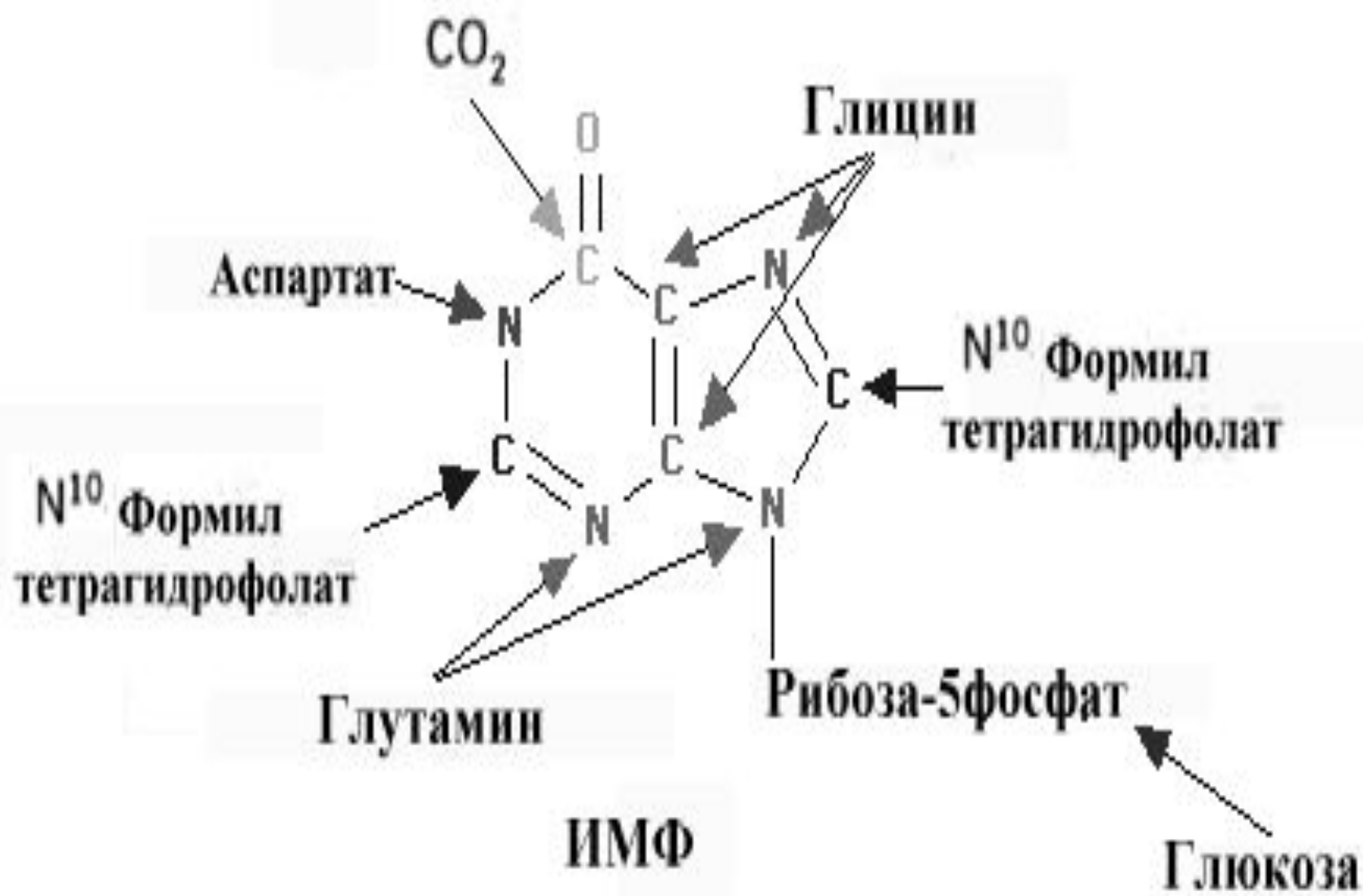


Большинство клеток способно синтезировать нуклеотиды для удовлетворения своей потребности в них, и поэтому поступления нуклеотидов, нуклеозидов, или азотистых оснований с пищей не требуются.

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.

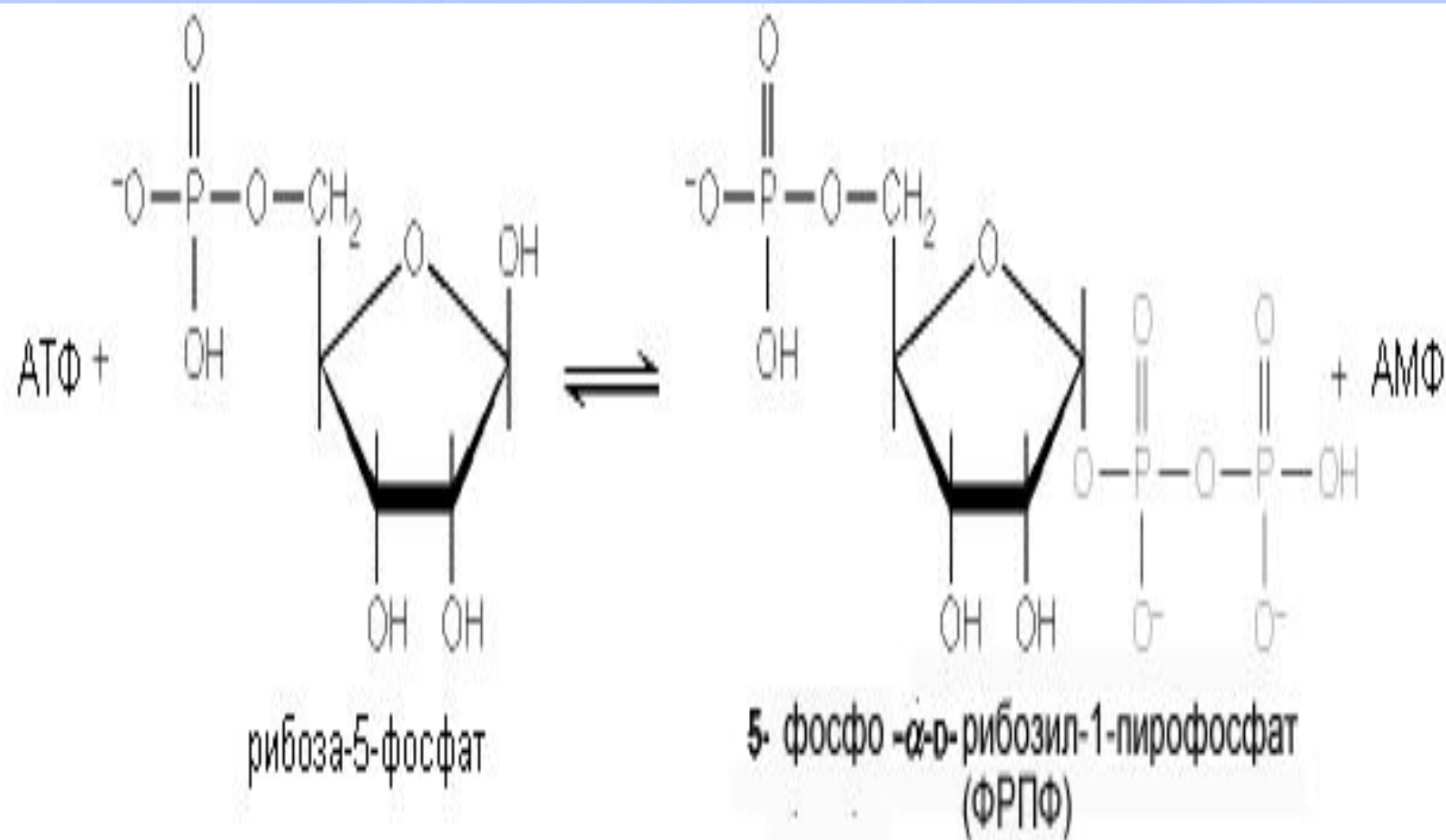
**Генетические дефекты  
некоторых ферментов  
этого пути проявляются в  
форме заболеваний  
нервной системы и  
суставов.**

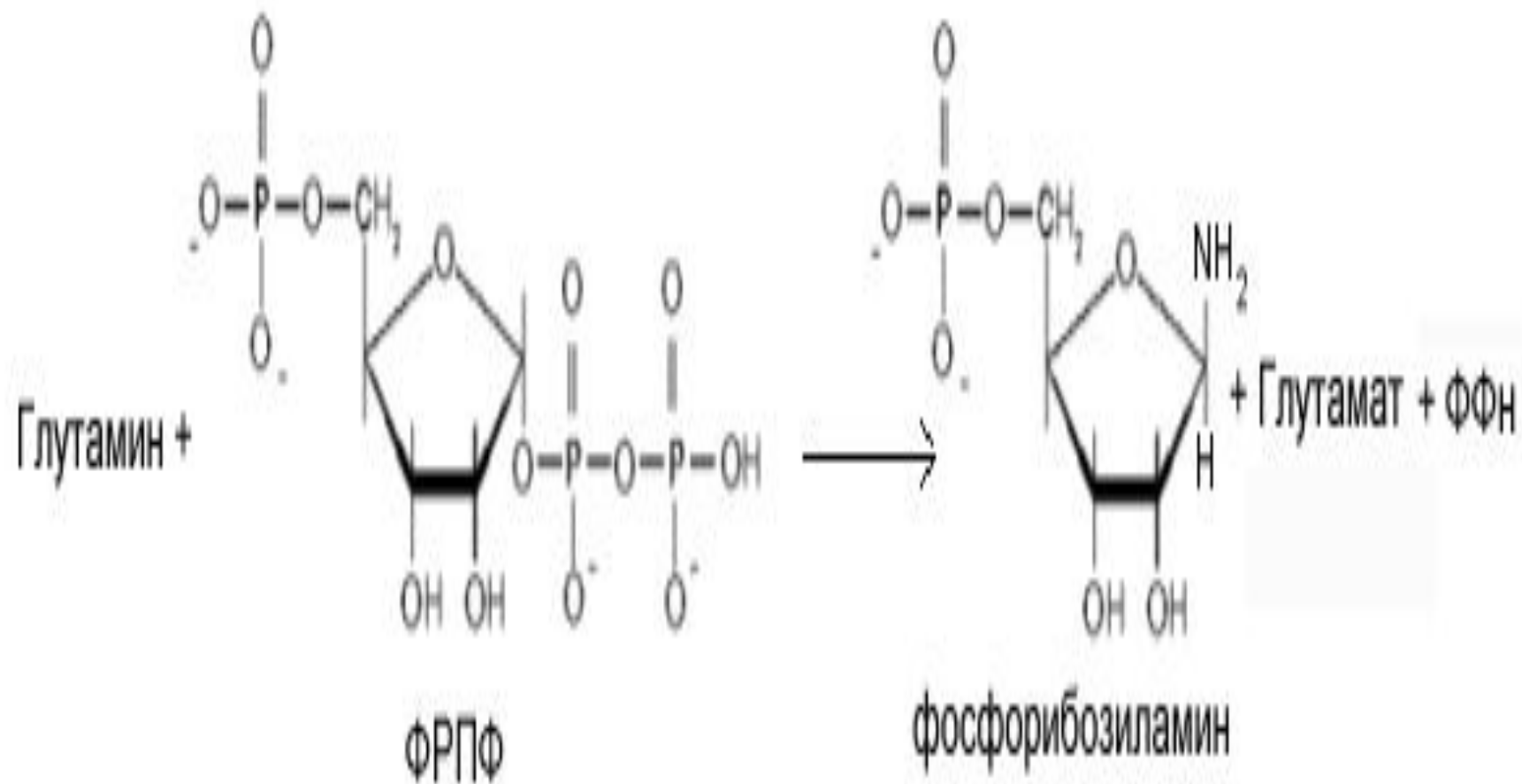
**Многие производные  
нуклеотидов нашли  
применение в  
медицинской практике для  
подавления роста  
опухолевых клеток,  
лечения СПИДа, подагры**



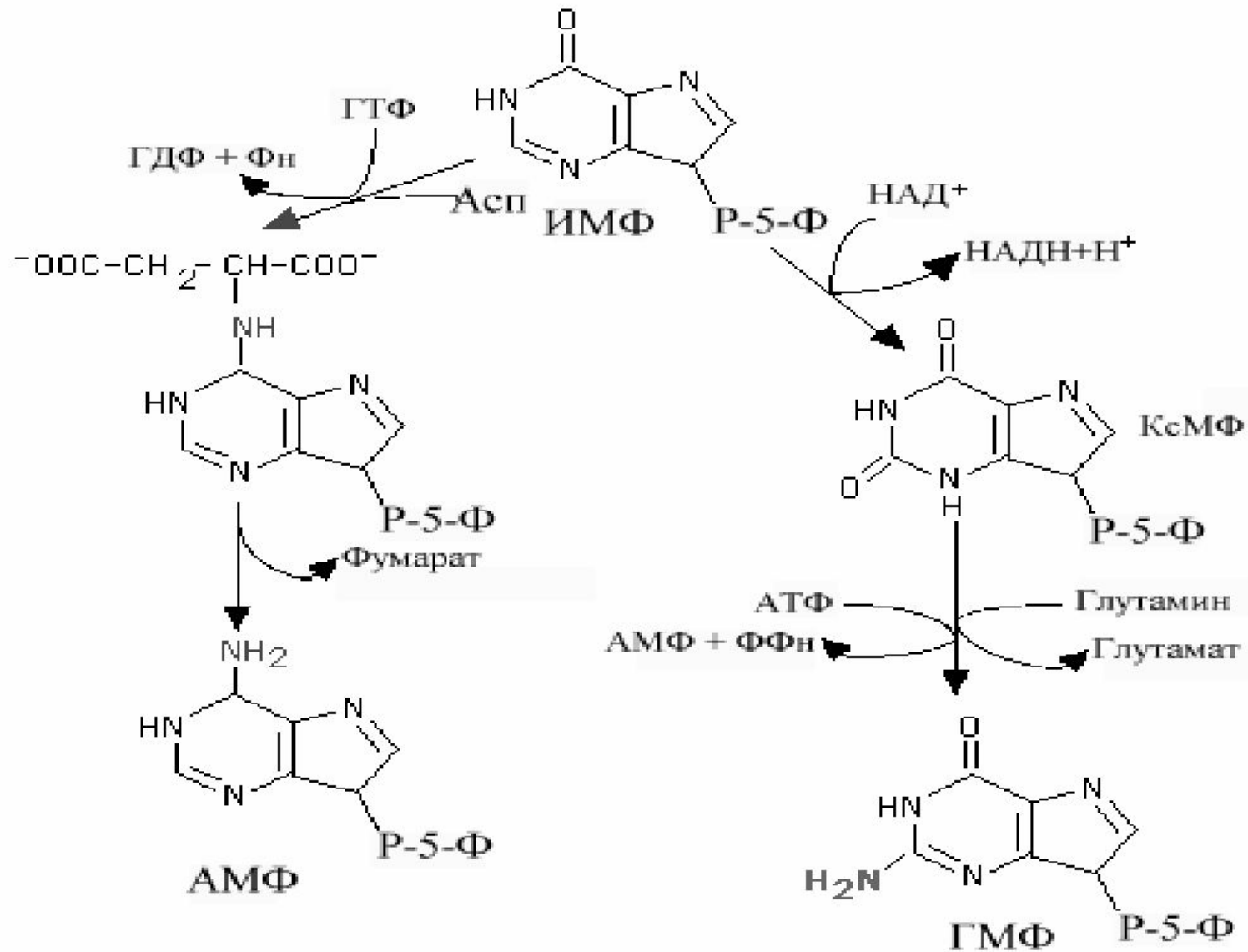


***De novo*** синтез пуриновых  
и пиримидиновых  
рибонуклеотидов

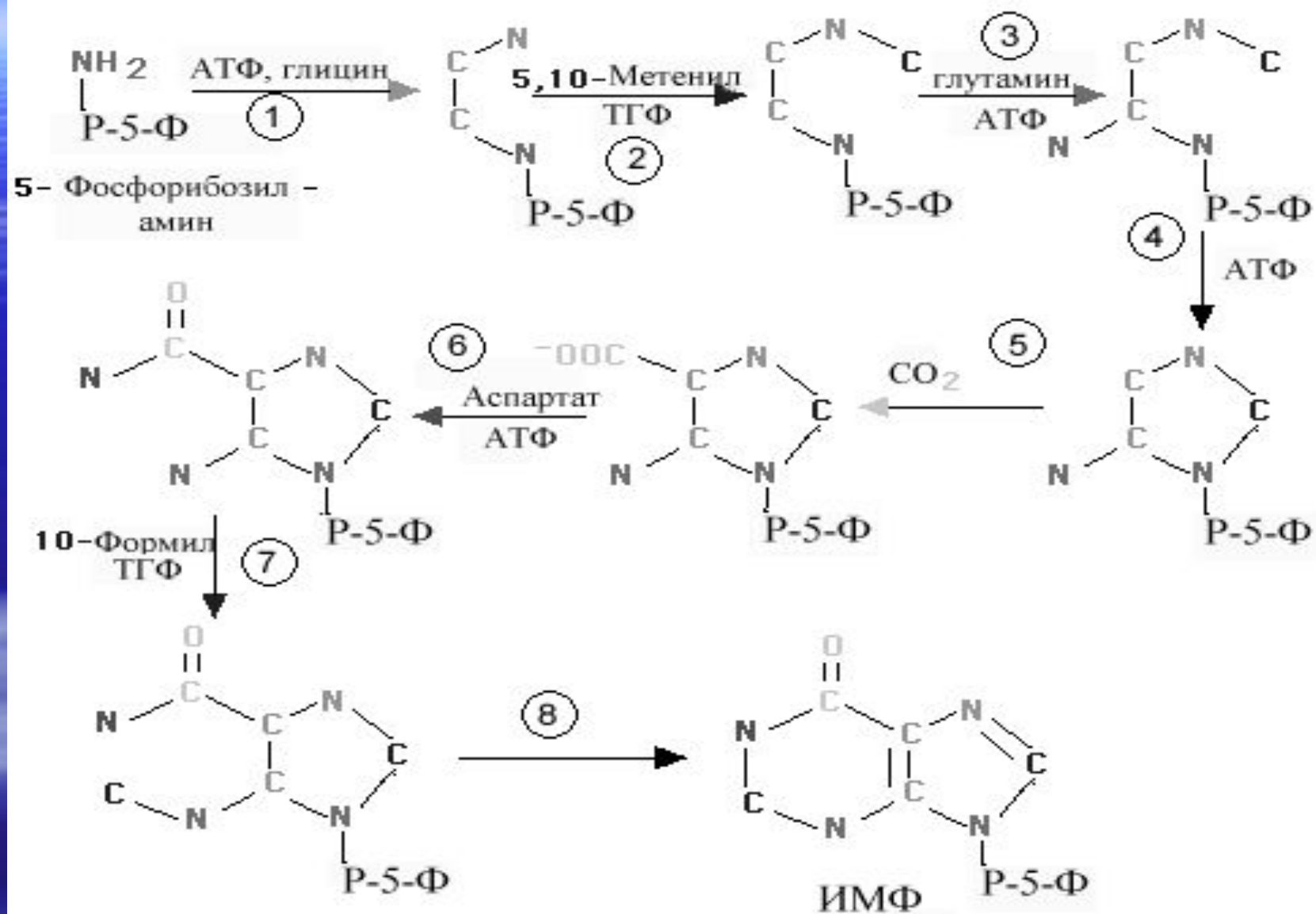




# От ИМФ к АМФ или ГМФ



## От фосфорибозиламина до ИМФ



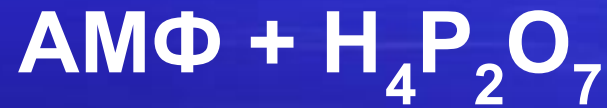


- **Нуклеотиды- это наиболее сложные метаболиты. Их биосинтез требует много времени и затрат энергии. Поэтому они могут разрушаться не полностью, и в основном снова участвуют в биосинтезе. Это относится к пуриновым основаниям-аденину и гуанину.**

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

# Путь « спасения»- повторное включение пуринов

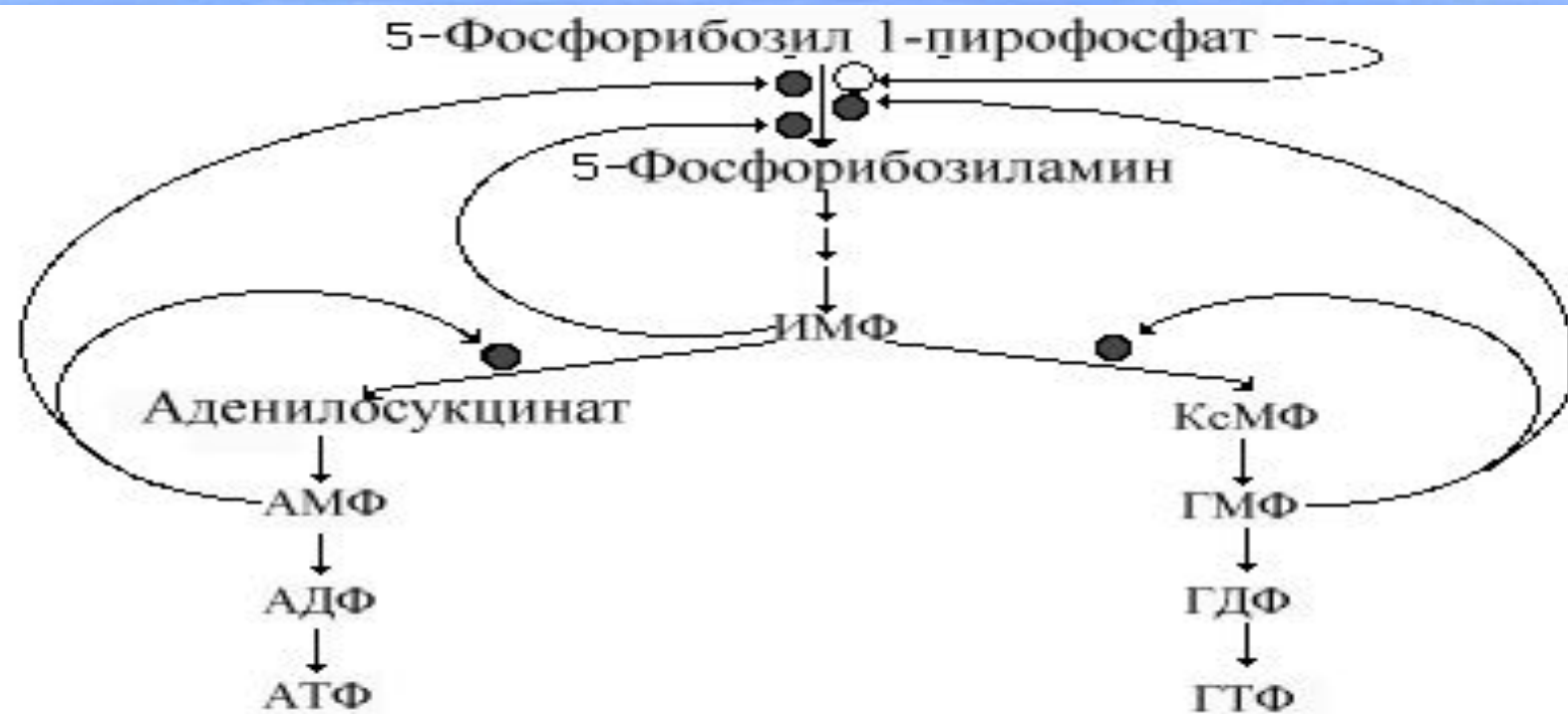
- Аденин + фосфорибозилдифосфат (ФРДФ)-----□



- 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







# Деградация пуринов

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

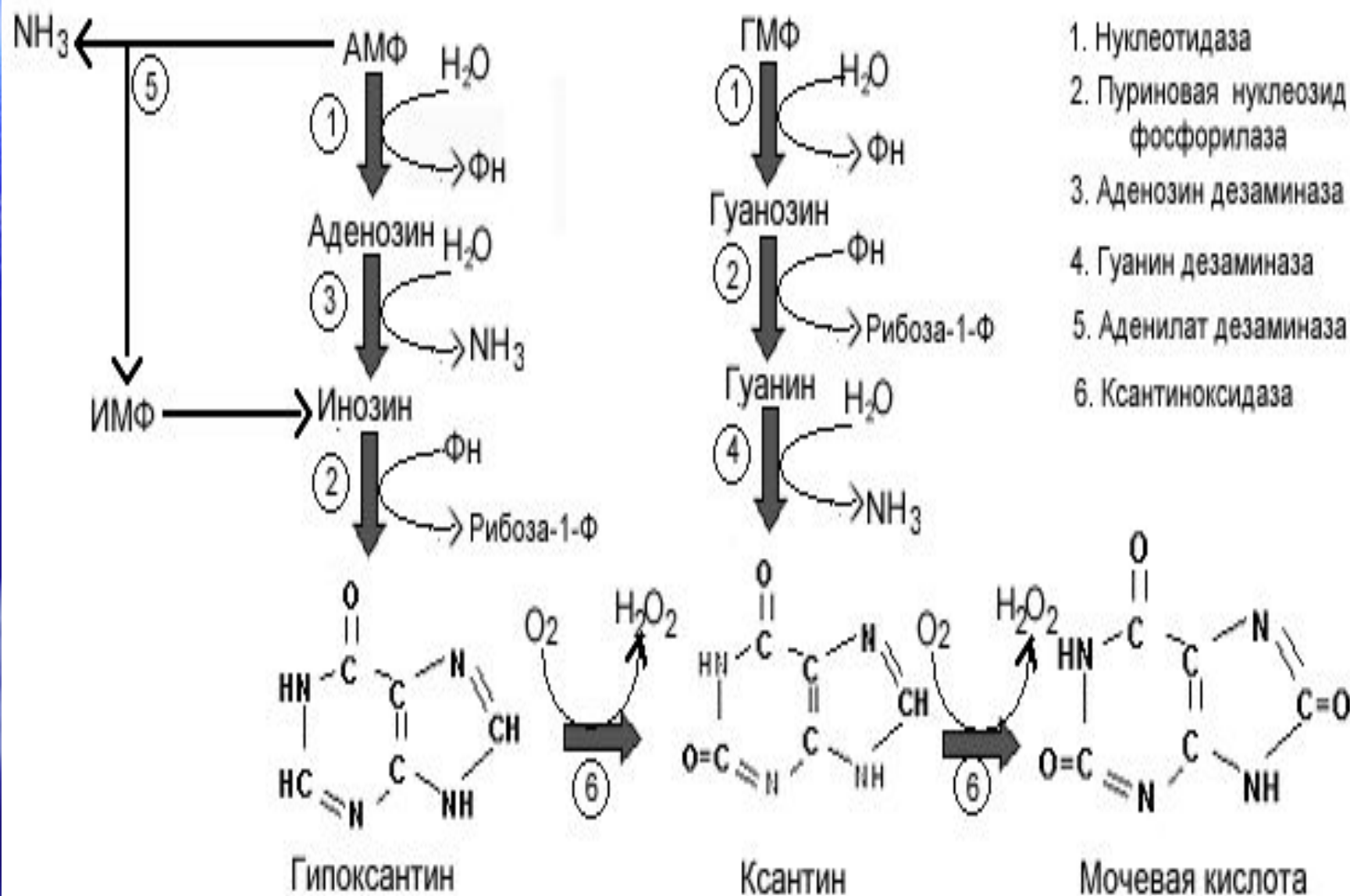
Пуриновое кольцо при этом остается незатронутым.

**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**

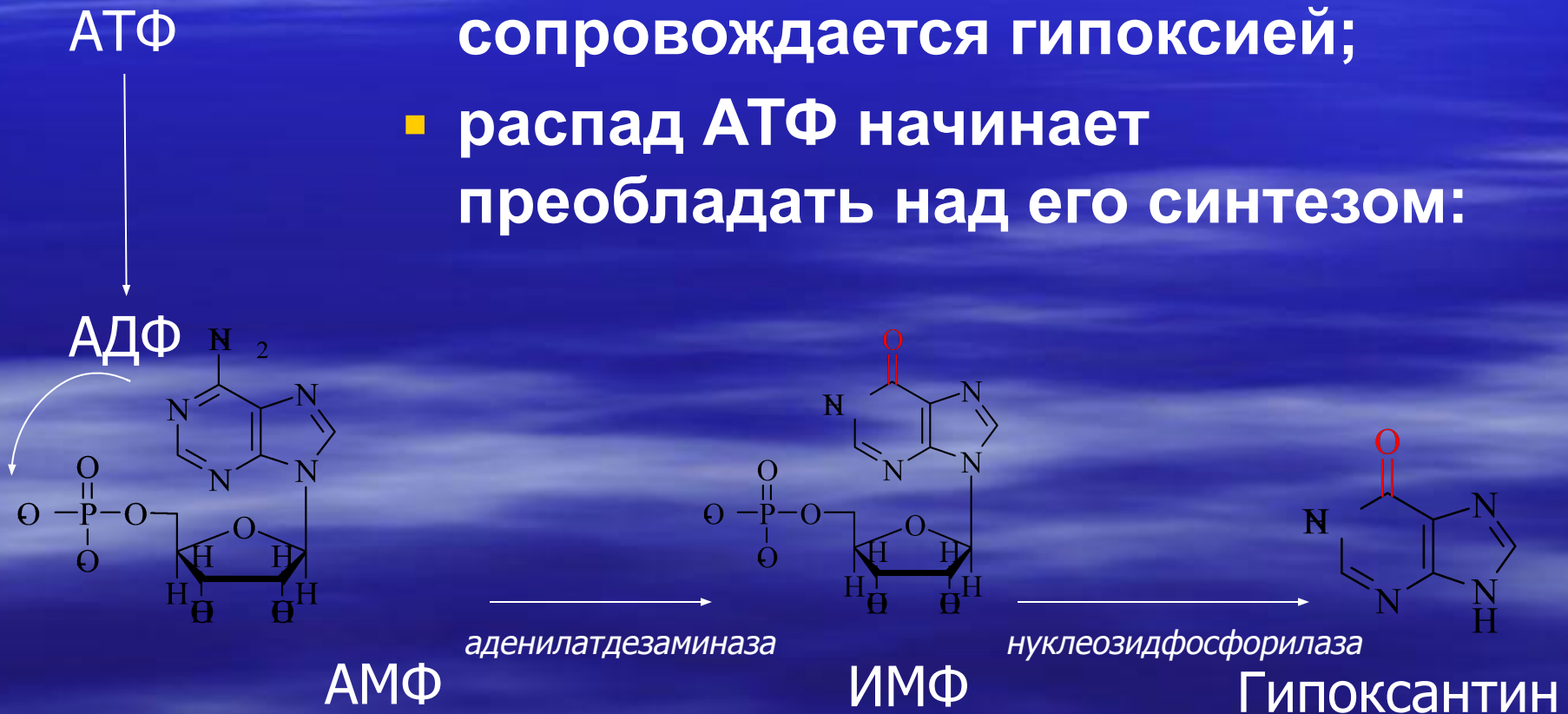
Распад пуринов и перекисные  
процессы

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

# Ишемия.

## Распад АТФ до гипоксантина

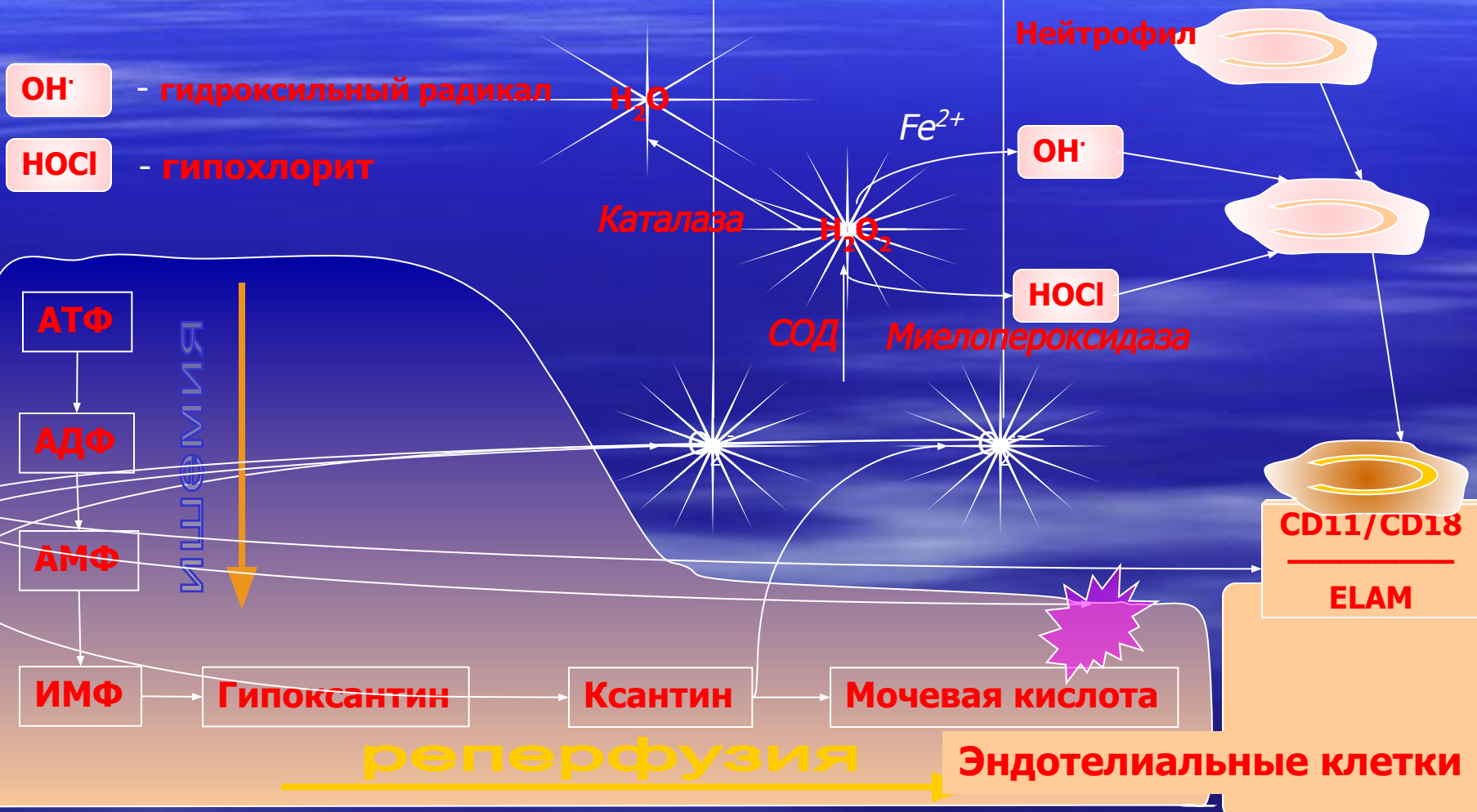
- прекращение кровотока (ишемия) сопровождается гипоксией;
- распад АТФ начинает преобладать над его синтезом:



# Повреждение тканей при ишемии-реперфузии

**OH<sup>·</sup>** - гидроксильный радикал

**HOCl** - гипохлорит





# Реперфузия. Окисление гипоксантина до мочевой кислоты

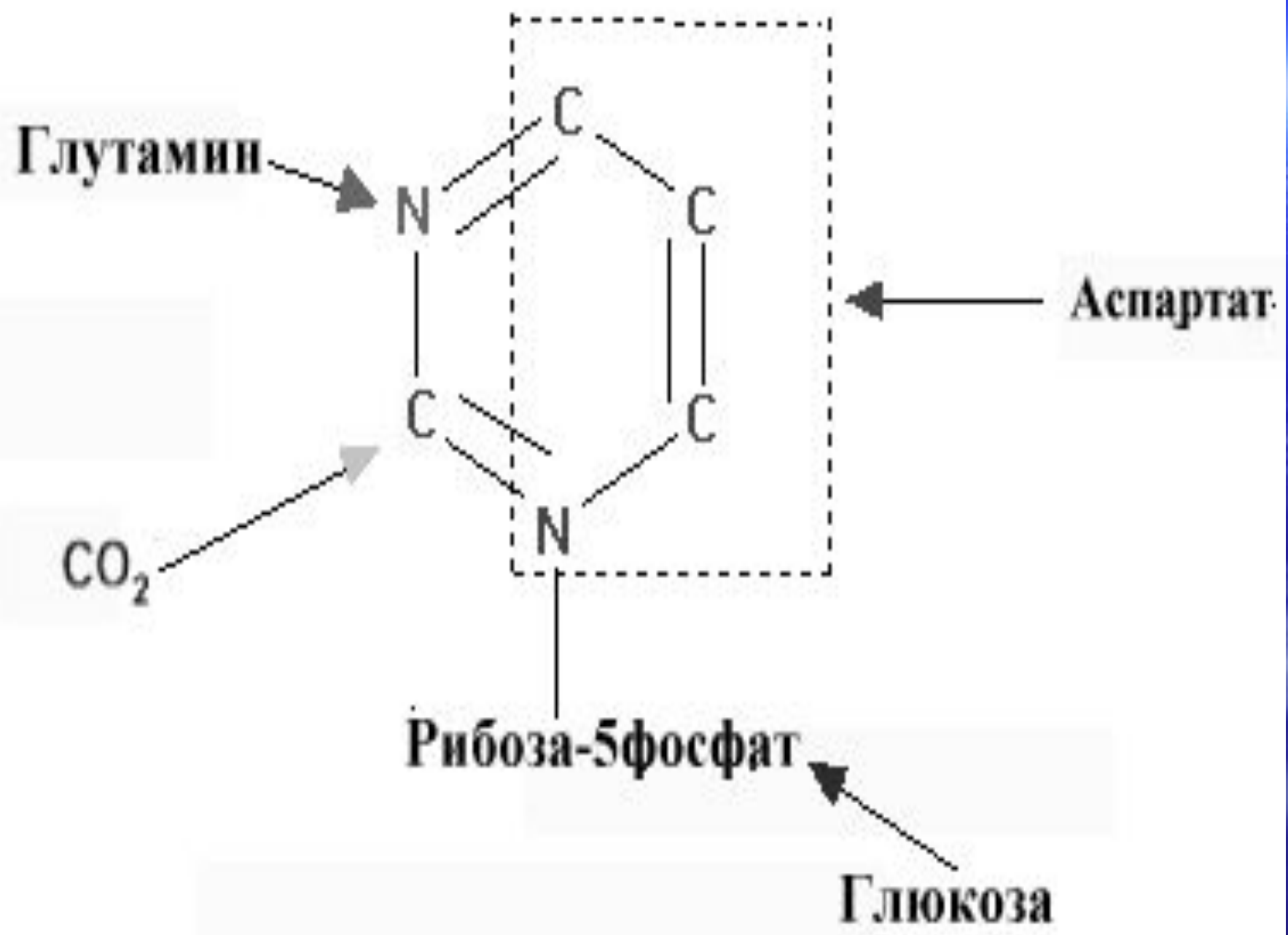
- После восстановления кровотока (реперфузия) в ткани начинает поступать кислород;
- окисление гипоксантина до мочевой кислоты сопровождается образованием активных форм кислорода:



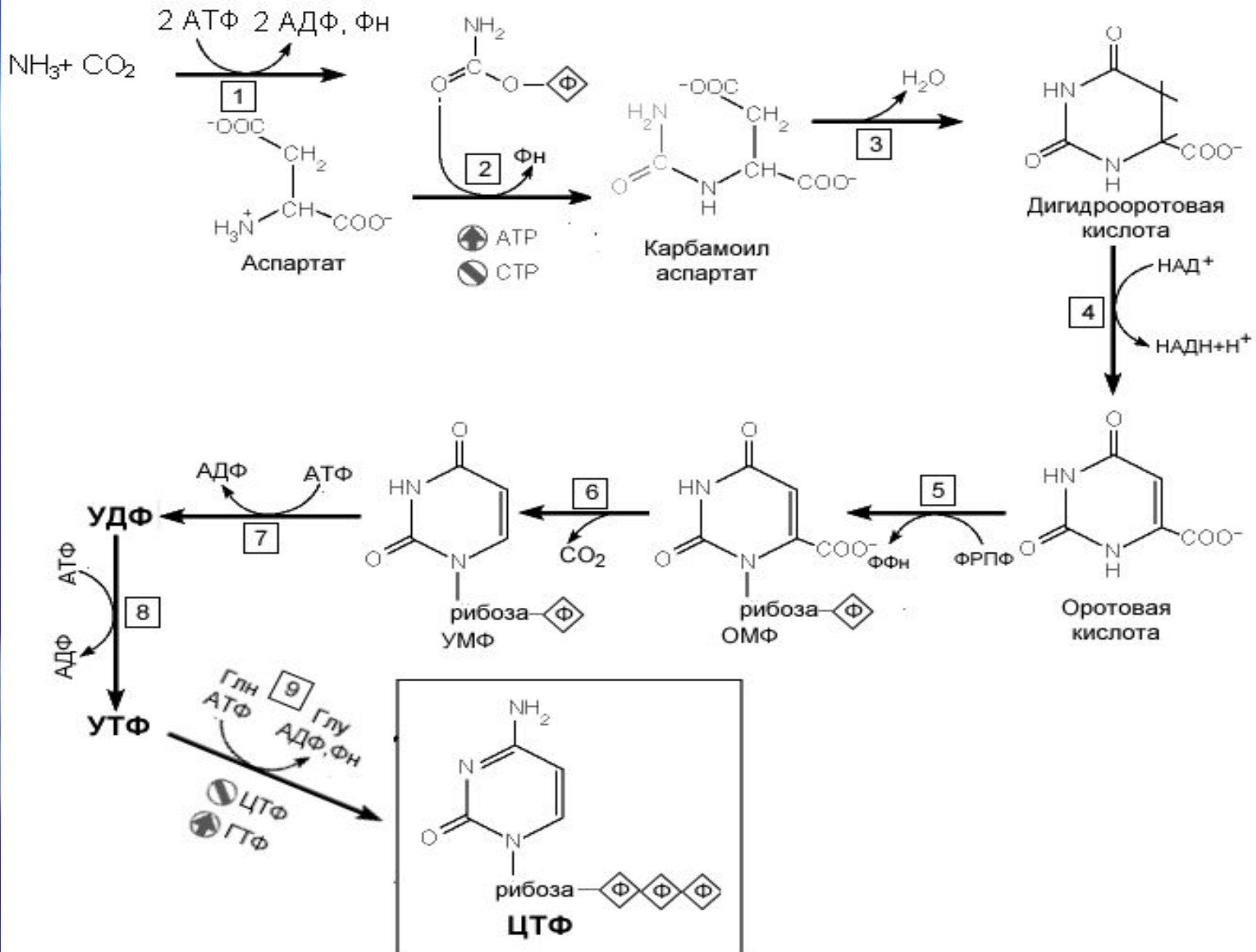
**Биосинтез  
пиримидиновых  
нуклеотидов**

- **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  $\text{HCO}_3^-$  и аспартата.**





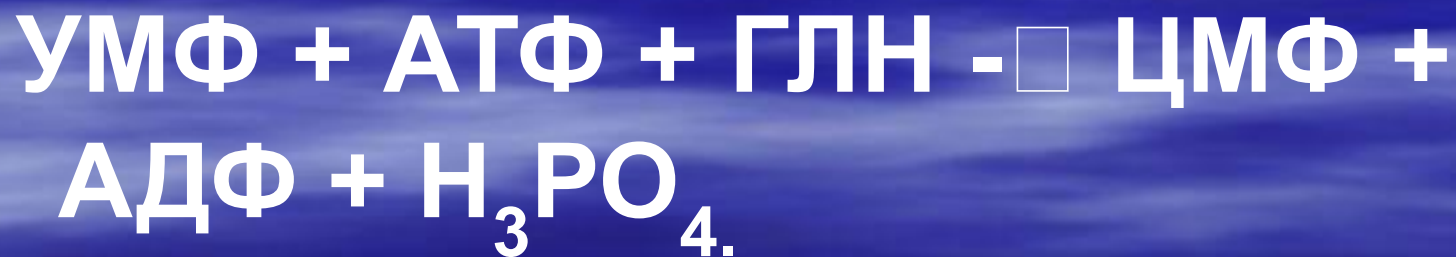


Реакции 1,2,3 протекают в цитоплазме и катализируются одним полифункциональным ферментом (имеющим 3 АЦ). На 4- стадии дигидрооротат окисляется FMN-зависимой дегидрогеназой в оротат, который связывается с ФРПФ (FRPF), образуя оротидиловую кислоту.

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

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

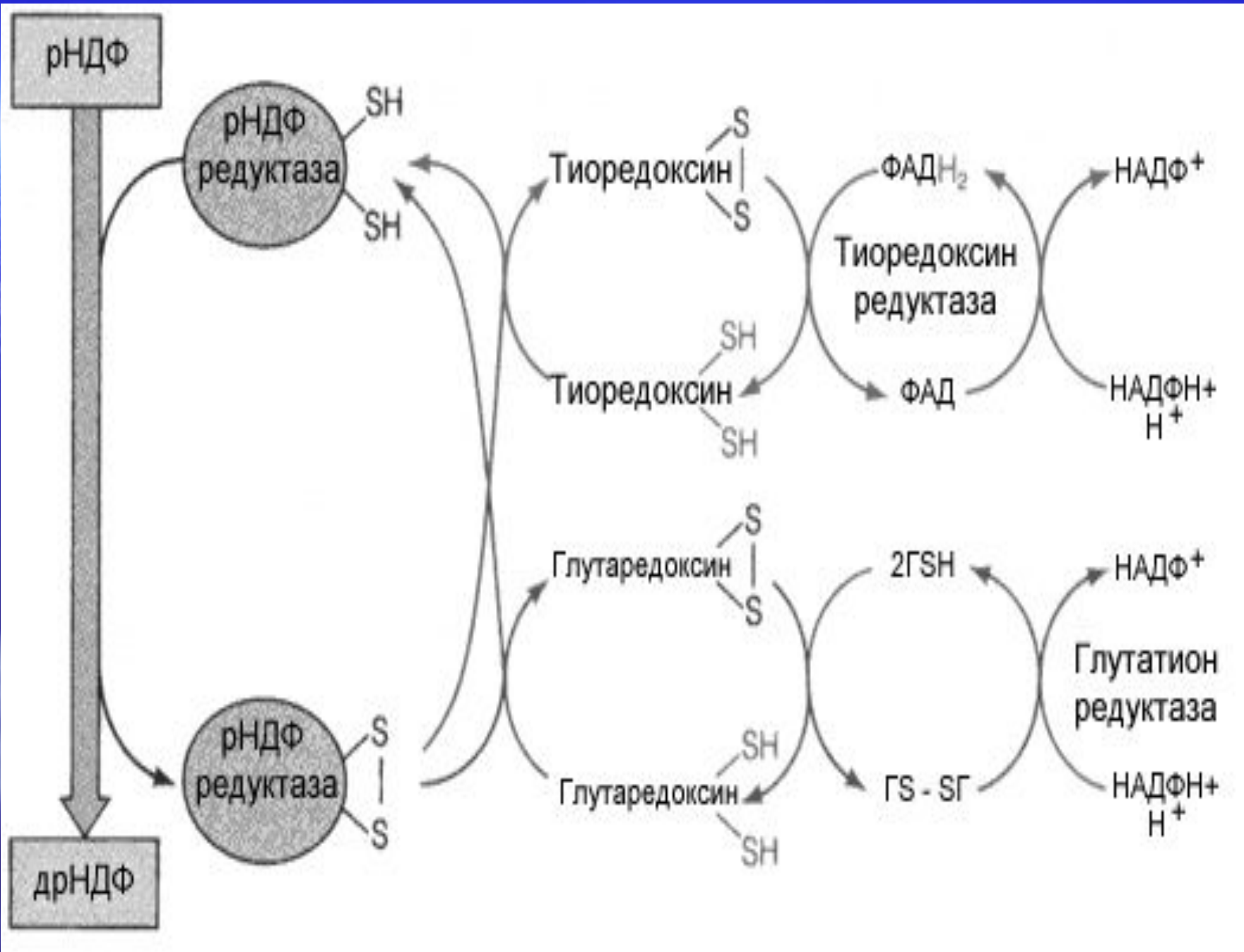
Биосинтез пиримидиновых оснований протекает сложнее, чем пуриновых оснований. На основе УМФ образуются другие пиримидиновые кольца.



# 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- $\text{H}_4$ -фолат ----



дТМФ+ $\text{H}_2$ -

фолат ( фермент-  
тимидилатсинтетаза)

- **Синтез дезоксирибонуклеотидов в покоеющихся 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**



