

# Раздел 4

## Обмен сложных белков

### Глава 9

#### Обмен нуклеопротеинов

- 9.1. переваривание и всасывание нуклеопротеинов
- 9.2. тканевой распад нуклеиновых кислот
- 9.3. Обмен пуриновых нуклеотидов (АМФ и ГМФ)
  - 9.3.1. Катаболизм пуриновых нуклеотидов
  - 9.3.2. Биосинтез пуриновых нуклеотидов
  - 9.3.3. Нарушение обмена пуриновых нуклеотидов
- 9.4. Обмен пиримидиновых нуклеотидов
  - 9.4.1. Катаболизм пиримидиновых нуклеотидов
  - 9.4.2. Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов
    - 9.4.2.1. Биосинтез УМФ и ЦМФ
    - 9.4.2.2. Биосинтез дезоксирибонуклеотидов
  - 9.4.3. Регуляция биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов
  - 9.4.4. Ингибиторы биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов
- 9.5. Витамины, участвующие в обмене нуклеотидов
  - 9.5.1. Фолиевая кислота
  - 9.5.2. Витамин В<sub>12</sub>

Контрольные вопросы

**Нуклеопротеины - это сложные белки, состоящие из белковой части и протетической группы, представленной нуклеиновыми кислотами (ДНК или РНК).**

### 9.1. переваривание и всасывание нуклеопротеинов

**Основным источником нуклеопротеинов являются продукты животного происхождения, главным образом, мясо и субпродукты.**

В желудке под действием соляной кислоты и пепсина происходит распад нуклеопротеинов до нуклеиновых кислот и белка, который затем при участии желудочно-кишечных протеаз гидролизует до аминокислот.

В кишечнике нуклеиновые кислоты под действием панкреатических нуклеаз (ДНК-азы и РНК-азы) распадаются до олигонуклеотидов. Олигонуклеотиды расщепляются фосфодиэстеразой слизистой оболочки кишечника до мононуклеотидов, которые под действием фосфатаз гидролизуются с образованием нуклеозидов и фосфорной кислоты. Это происходит частично в просвете кишечника и частично внутри энтероцитов после всасывания в них мононуклеотидов (рис.1). Нуклеозиды по воротной вене доставляются в печень, где распадаются аналогично нуклеозидам, образуя в ходе распада тканевых нуклеиновых кислот.

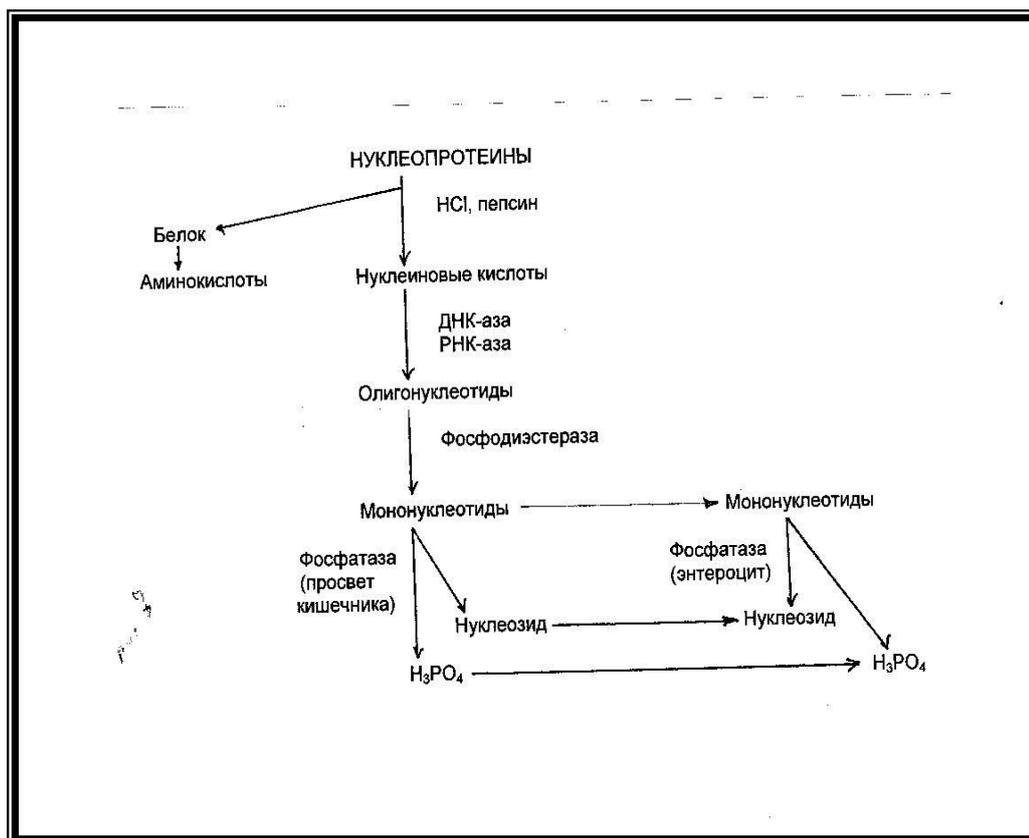


Рис. 1. Распад нуклеопротеинов в желудочно-кишечном тракте

## 9.2. Тканевой распад нуклеиновых кислот

**Нуклеиновые кислоты расщепляются в тканях преимущественно гидролитическим путём при участии нуклеаз.**

Различают: эндонуклеазы (ДНК-аза I, ДНК-аза II, РНК-аза) и экзонуклеазы (3'-нуклеаза и 5-нуклеаза).

ДНК-аза I катализирует разрыв внутренних фосфодиэфирных связей в одной из двух цепей молекулы ДНК с образованием низкомолекулярных олигодезоксирибонуклеотидов.

ДНК-аза II вызывает парные разрывы фосфодиэфирных связей обеих цепей ДНК с образованием более крупных олигодезоксирибонуклеотидов.

РНК-аза расщепляет РНК до олигорибонуклеотидов.

Эксонуклеазы катализируют гидролитическое отщепление концевых нуклеотидов (с 3- или 5-конца) от ДНК и РНК или от олигонуклеотидов. Эти ферменты функционируют преимущественно у микроорганизмов.

**В результате последовательного действия эндо- и экзонуклеаз нуклеиновые кислоты распадаются до пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов**

Наряду с этим существуют ферменты, осуществляющие распад нуклеиновых кислот негидролитическим путём, в частности

- полинуклеотидфосфорилаза, переносящая нуклеотидный остаток с РНК на неорганический фосфат

-  $\text{РНК}_n + \text{H}_3\text{PO}_4 \longrightarrow \text{РНК}_{n-1} + \text{РДФ}$  (рибонуклеотиддифосфат)

- ДНК-гликозидазы, отщепляющие модифицированные азотистые основания и участвующие в репарации ДНК.

### 9.3.Обмен пуриновых нуклеотидов

#### 9.3.1.Катаболизм пуриновых нуклеотидов (АМФ и ГМФ)

**При участии нуклеотидаз от нуклеотидов отщепляется остаток фосфорной кислоты с образованием нуклеозидов – аденозина и гуанозина, которые в ходе дальнейших превращений распадаются до мочевой кислоты – конечного продукта пуринового обмена у человека.**

Аденозин подвергается гидролитическому дезаминированию и превращается в инозин (гипоксантин + рибоза).

Инозин под действием нуклеозидфосфорилазы и  $\text{H}_3\text{PO}_4$  расщепляется до гипоксантина и рибозо-1-фосфата. Рибозо-1-фосфат изомеризуется в рибозо-5-фосфат, который затем превращается в фосфорибозил-пирофосфат (ФРПФ), необходимый для синтеза нуклеиновых кислот

Гипоксантин под действием ксантиноксидазы окисляется до ксантина, который затем превращается в мочевую кислоту.

Ксантиноксидаза относится к классу оксидоредуктаз и содержит в составе простетической группы ФАД, железосерные белки и ионы молибдена. В обеих реакциях, катализируемых ксантиноксидазой, используется кислород и  $\text{H}_2\text{O}$  (рис.2).

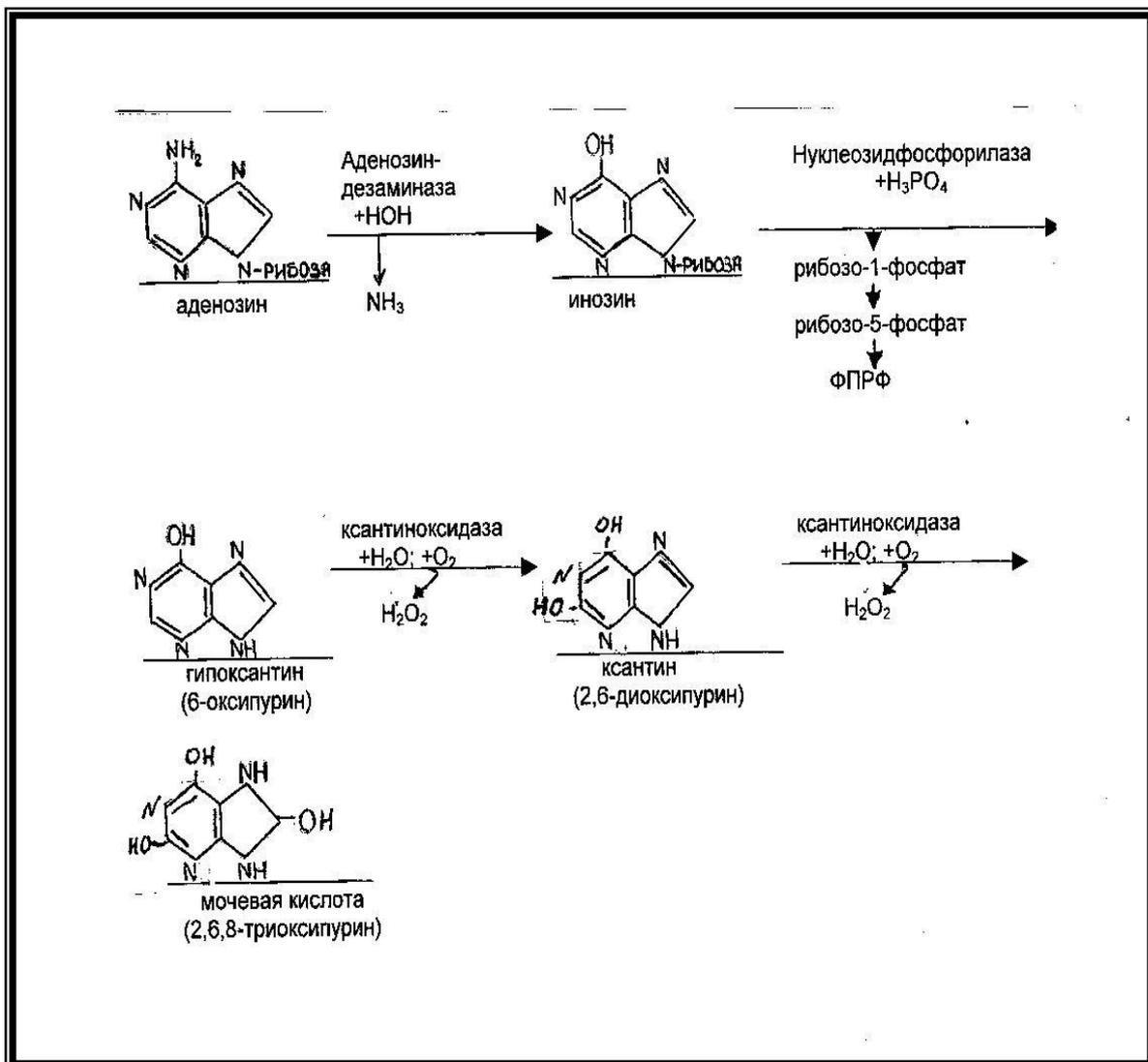


Рис.2. Схема распада аденозина

**Гуанозин** под действием нуклеозидфосфорилазы фосфоролитическим путём расщепляется до гуанина и рибозо-1-фосфата. Гуанин подвергается гидролитическому дезаминированию и превращается в ксантин, который окисляется ксантиноксидазой до мочевой кислоты.

Образование мочевой кислоты происходит, главным образом, в печени (0,5-1,0 г в сутки), откуда она поступает в кровь, где её содержание составляет 0,15 - 0,5 ммоль/л, а затем полностью выводится через почки.

### 9.3.2. Биосинтез пуриновых нуклеотидов

Биосинтез пуриновых нуклеотидов протекает практически во всех клетках организма по двум путям:

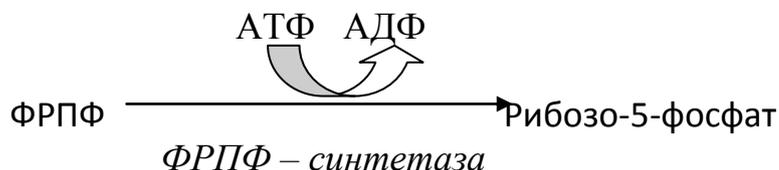
de novo (заново), являющимся основным для большинства органов и тканей, при котором пуриновое кольцо образуется из фрагментов различных соединений.

«пути спасения», наиболее интенсивно протекающем в головном мозге и быстро растущих тканях (эмбриональной, регенерирующей, опухолевой); является резервным путём, в котором для синтеза новых нуклеотидов повторно используются пуриновые основания, образовавшиеся в ходе их распада

### **9.3.2.1. Биосинтез пуриновых нуклеотидов de novo**

Основным местом синтеза пуриновых нуклеотидов является печень, которая снабжает ими клетки, не способные к их образованию: эритроциты, полиморфно-ядерные лейкоциты и частично головной мозг.

Этот путь начинается с образования фосфорибозилпирофосфата (ФРПФ) из рибозо-5-фосфата под действием ключевого фермента ФРПФ-синтетазы с участием АТФ.



Затем на молекуле ФРПФ формируется пуриновое кольцо. Источниками атомов азота и углерода для его образования являются (рис.3):

- глутамин
- аспартат
- глицин
- CO<sub>2</sub>
- производные тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК): метенил-ТГФК и формил-ТГФК.

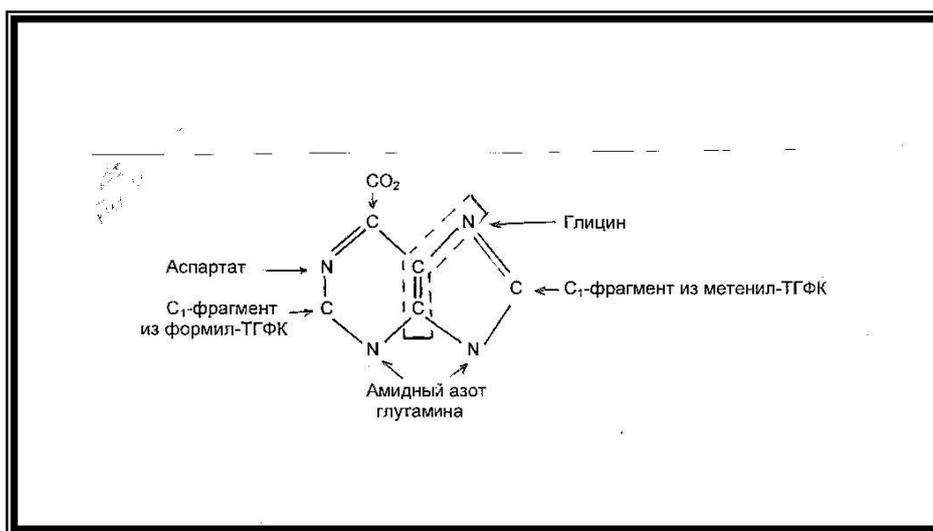


Рис.3. Источники атомов углерода и азота в пуриновом кольце

Вначале с молекулой ФРПФ соединяется глутамин и при участии ФРПФ-амидотрансферазы образуется фосфорибозиламин, который затем в результате ряда последующих 10 реакций превращается в первый нуклеотид - инозиновую кислоту (ИМФ), содержащую в качестве азотистого основания гипоксантин. ИМФ является предшественником АМФ и ГМФ.

АМФ синтезируется из ИМФ при участии аспартата, служащего донором NH<sub>2</sub>-группы, и ГТФ в качестве источника энергии.

ГМФ образуется за счёт глутамина и АТФ.

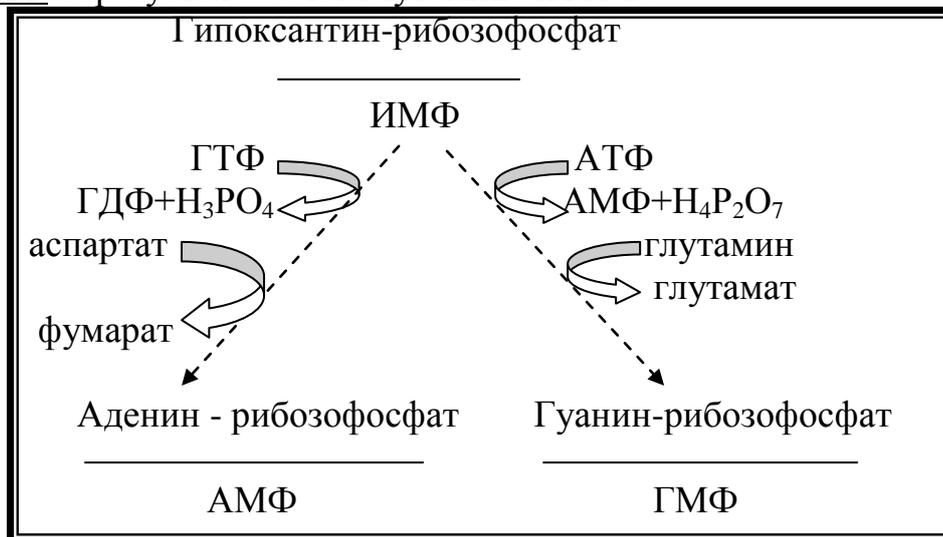


Рис.4. Схема синтеза адениловых и гуаниловых нуклеотидов

Регуляция биосинтеза пуриновых нуклеотидов осуществляется по принципу обратной связи (ретроингибирования):

- АМФ и ГМФ ингибируют регуляторные ферменты - ФРПФ-синтетазу (E<sub>1</sub>) и ФРПФ-амидотрансферазу (E<sub>2</sub>);
- превращение инозиновой кислоты в АМФ или в ГМФ подавляется высокой концентрацией соответствующего нуклеотида

### 9.3.2.2. «Путь спасения»

В отличие от синтеза пуриновых нуклеотидов de novo для «пути спасения» используются азотистые основания, образовавшиеся при распаде пуриновых нуклеотидов: аденин, гуанин и гипоксантин. Они присоединяются к ФРПФ с участием ферментов – аденинфосфорибозилтрансферазы (E<sub>1</sub>) и гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (E<sub>2</sub>). (рис.5).

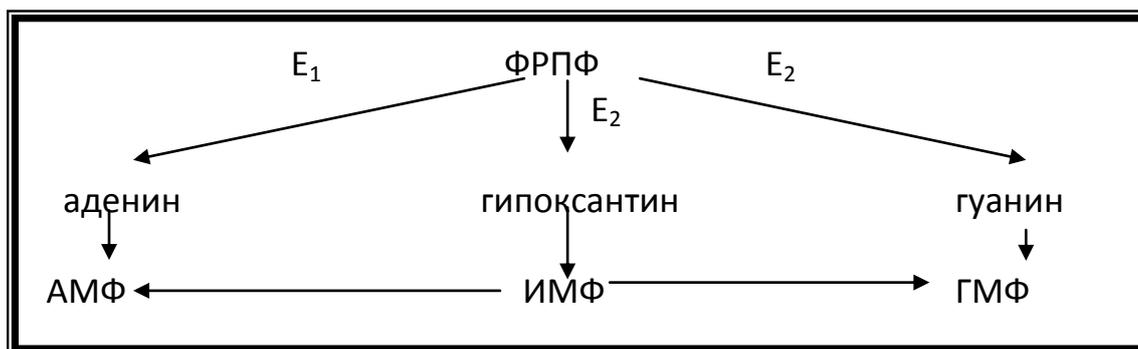


Рис. 5. Схема образования АМФ и ГМФ по «пути спасения»

Этот путь синтеза имеет вспомогательное значение и протекает тогда, когда возникает большая потребность в пуриновых нуклеотидах.

### **9.3.3. Нарушения обмена пуриновых нуклеотидов**

**Повышение содержания мочевой кислоты в крови – гиперурикемия - является следствием либо повышения синтеза пуриновых оснований *de novo*, либо снижения интенсивности «пути спасения».**

Известны два генетически обусловленных ферментативных дефекта, сопровождающихся гиперурикемией:

Аномально высокая активность ФРПФ-синтетазы, приводящая к увеличению синтеза пуриновых нуклеотидов, последующий распад которых приводит к гиперурикемии.

Частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы, сопровождающаяся уменьшением образования пуриновых нуклеотидов по «пути спасения». В этом случае азотистые основания не используются на повторный синтез нуклеотидов и распадаются до мочевой кислоты.

Мочевая кислота плохо растворима в воде и даже небольшое повышение её концентрации в крови и тканях сопровождается появлением кристаллов её натриевой соли - уратов натрия, отложение которых в тканях приводит к возникновению подагры. Это заболевание диагностируется в 20 раз чаще у мужчин, чем у женщин.

Подагра характеризуется рядом проявлений:

- Наиболее часто поражаются мелкие суставы (рис. 6).

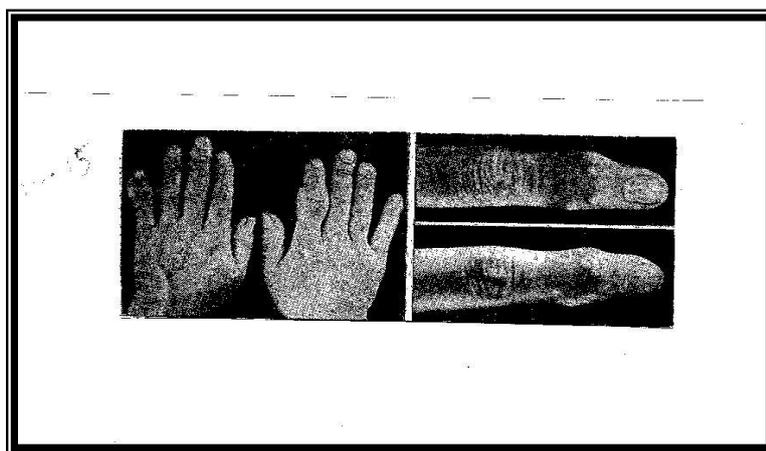


Рис.6. Подагрические узлы в области суставов пальцев рук

Отложение кристаллов уратов натрия вызывает их воспаление. Обычно (в  $\frac{3}{4}$  случаев) болезнь начинается с поражения первого плюснефалангового сустава большого пальца ноги. Повреждаются мембраны лизосом лейкоцитов, фагоцитирующих кристаллы уратов, и лизосомальные ферменты выходят в цитоплазму, разрушают клетки. При этом возникает сильные боли. Приступы продолжаются часами и неоднократно

повторяются с перерывами в несколько месяцев. В результате отложения уратов в суставах, сухожилиях, хрящах и коже возникают подагрические узлы (тофусы).

- Отложение кристаллов уратов натрия в почечных канальцах приводит к развитию почечной недостаточности, в почечных лоханках - к образованию почечных камней.

Другой тяжёлой наследственной формой гиперурикемии является **синдром Леша – Нихана**, который возникает только у мальчиков в возрасте от полугода до 16 лет вследствие уменьшения в тысячи раз активности гипоксантин–гуанин-фосфорибозилтрансферазы. У детей помимо симптомов, характерных для подагры, наблюдаются тяжелые неврологические расстройства: церебральные параличи, нарушение интеллекта, членовредительство (укусы пальцев, губ). Без назначения лечения больные погибают из-за нарушения функции почек.

**Лечение и профилактика** подагры включает следующие мероприятия:

- соблюдение диеты, так как нуклеопротеины пищи поставляют около 1/3 уратов натрия. Наибольшее количество нуклеопротеинов содержится в мясе и особенно субпродуктах;

- отказ от алкоголя. Сухие красные вина содержат соли виннокаменной кислоты, которые способствуют кристаллизации мочевой кислоты. Помимо этого приём алкоголя приводит к ацидозу, который нарушает выведение уратов из организма;

- применение солей лития для образования уратов лития, более растворимых, чем ураты натрия;

- приём аллопуринола – структурного аналога гипоксантина.

Аллопуринол является конкурентным ингибитором ксантиноксидазы и приводит к уменьшению образования мочевой кислоты. Содержание гипоксантина и ксантина при этом, наоборот, повышается, однако они в 10 раз лучше растворяются в крови и моче. Помимо этого аллопуринол взаимодействует с ФРПФ, что уменьшает образование фосфорибозиламина, и следовательно, синтез пуриновых нуклеотидов de novo. Таким образом, аллопуринол ингибирует как распад, так и синтез пуриновых нуклеотидов, что приводит к уменьшению образования мочевой кислоты.

## **9.4. Обмен пиримидиновых нуклеотидов**

### **9.4.1. Распад пиримидиновых нуклеотидов (ЦМФ, УМФ, ТМФ)**

<p><b>Пиримидиновые нуклеотиды под действием нуклеотидаз превращаются в соответствующие нуклеозиды: цитидин, уридин и тимидин.</b></p>
--

**Цитидин** подвергается гидролитическому дезаминированию и превращается в уридин.

В ходе последующих реакций уридин распадается до конечных продуктов:  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$  и  $\beta$ -аланина, а тимидин – до  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$  и  $\beta$ -аминоизомасляной кислоты (рис.7)

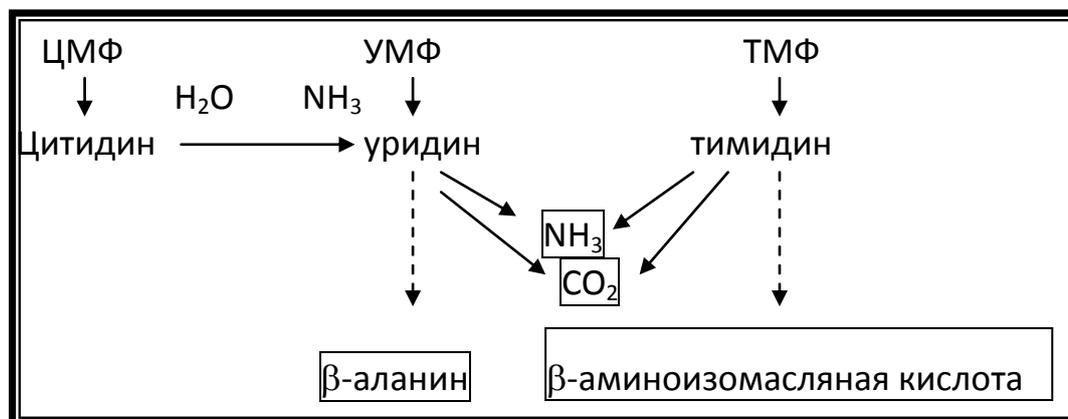


Рис.7. Общая схема распада пиримидиновых нуклеотидов

Утилизация конечных продуктов распада пиримидиновых нуклеотидов осуществляется по следующим направлениям:

- $\text{NH}_3$  и  $\text{CO}_2$  утилизируются на синтез мочевины;
- $\beta$ -аланин используется при синтезе пантотеновой кислоты, которая входит в состав коэнзима А. Помимо этого  $\beta$ -аланин включается в состав мышечных дипептидов - карнозина и ансерина, а также может переаминироваться с пировиноградной кислотой с образованием  $\alpha$ -аланина.
- $\beta$ -аминоизомасляная кислота превращается в метилмалонил-СоА, а затем в сукцинил-СоА.

#### 9.4.2. Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов

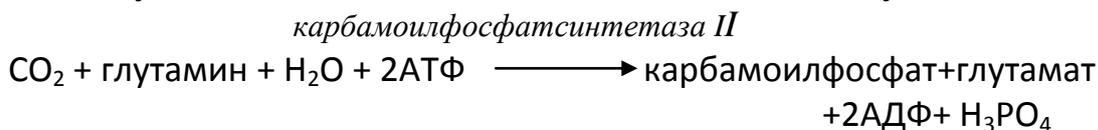
**В отличие от синтеза пуриновых нуклеотидов вначале формируется пиримидиновое ядро, которое затем присоединяется к ФРПФ с образованием оротидиловой кислоты (ОМФ), являющейся предшественником уридилловых, цитидиловых и тимидиловых нуклеотидов.**

##### 9.4.2.1. Биосинтез УМФ и ЦМФ

Биосинтез уридилловой кислоты происходит постоянно в цитоплазме всех клеток организма.

Первой реакцией биосинтеза является образование карбамоилфосфата из  $\text{CO}_2$  и амидной группы глутамина при участии карбамоилфосфатсинтетазы II (КФС-II).

В отличие от карбамоилфосфатсинтетазы 1, которая участвует в синтезе мочевины и находится в митохондриях, КФС-II локализована в цитоплазме и использует в качестве источника азота не аммиак, а глутамин.

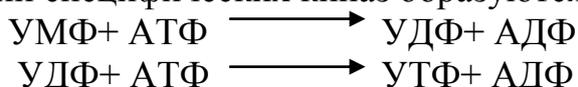


Далее карбамоилфосфат взаимодействует с аспаратом с образованием карбамоиласпартата, который дегидратируется до дигидрооротата. Последний подвергается дегидрированию и превращается в оротат (рис.8). Оротат взаимодействует с ФРПФ с образованием оротидиловой кислоты, которая декарбоксилируется до уридилевой кислоты.



Рис.8. Схема синтеза уридилевой кислоты

Из УМФ при действии специфических киназ образуются УДФ и УТФ.

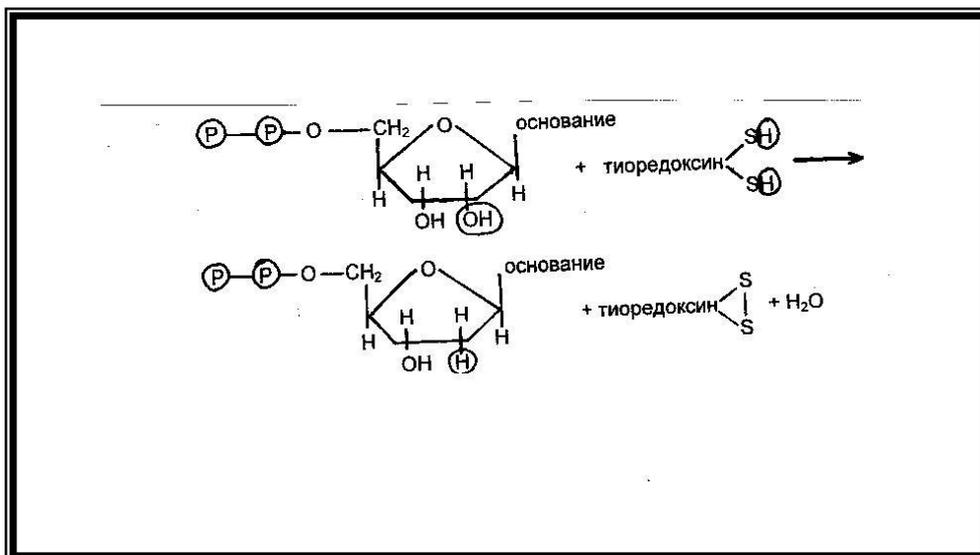


УТФ аминируется за счёт амидной группы глутаминна с образованием ЦТФ.

#### 9.4.2.2. Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

**Биосинтез дезоксирибонуклеотидов активируется только на стадиях клеточного цикла, предшествующих клеточному делению.**

Они образуются из рибонуклеотидов (рибонуклеозиддифосфатов) путём восстановления рибозы в дезоксирибозу при участии тиоредоксина, содержащего 2 SH-группы, водород которых восстанавливает кислород гидроксильной группы рибозы у второго углеродного атома до молекулы воды с образованием дезоксирибозы; при этом тиоредоксин переходит в окисленную форму.



Окисленный тиоредоксин вновь восстанавливается при участии тиоредоксинредуктазы за счёт НАДФН<sub>2</sub> в присутствии витамина В<sub>12</sub>.

Образовавшиеся дезоксирибонуклеозиддифосфаты при участии киназ превращаются в дезоксирибонуклеозидтрифосфаты.

Таким образом, с участием рибонуклеозидредуктазы и киназ образуются три нуклеотида - dATФ, dГТФ и dЦТФ.

Четвертый нуклеотид – dТТФ - синтезируется более сложным путём из УМФ. УМФ по вышеописанной схеме превращается в dУМФ, который под действием тимидилатсинтазы метилируется с образованием dТМФ. Донором метильной группы в этой реакции является метилентетрагидрофолиевая кислота, которая превращается в дигидрофолиевую кислоту.

Образовавшаяся дигидрофолиевая кислота восстанавливается при участии дигидрофолатредуктазы и НАДФН<sub>2</sub> в тетрагидрофолиевую кислоту.

### 9.4.3. Регуляция биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов

Регуляция биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов осуществляется по механизму обратной связи - УТФ является аллостерическим ингибитором карбамоилфосфатсинтетазы II. Этот механизм предотвращает избыточный синтез всех пиримидиновых нуклеотидов, так как они образуются из УМФ.

### 9.4.4. Ингибиторы биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов

**Ингибиторы биосинтеза дезоксирибонуклеотидов широко используются в химиотерапии злокачественных опухолей, так как при этом становится невозможной репликация ДНК и деление клетки.**

Наиболее часто с этой целью применяют ингибиторы тимидилатсинтазы и дигидрофолатредуктазы, блокирующие синтез дТМФ.

Ингибитором тимидилатсинтазы является 5-фторурацил (5-фтордезоксипуридин), являющийся структурным аналогом тимина и отличающийся от него наличием фтора в пятом положении вместо метильной группы.

В клетках 5-фтордезоксипуридин превращается в 5-фтордезоксипуридинмонофосфат (F-dУМФ) – структурный аналог тимидиловой кислоты, который конкурентно ингибирует тимидилатсинтазу.

Ингибиторами дигидрофолатредуктазы служат структурные аналоги фолиевой кислоты - аминоптерин и метотрексат. В результате конкурентного ингибирования дигидрофолатредуктазы ДГФК не восстанавливается в ТГФК и, следовательно, не образуется метилен-ТГФК – донатор метильной группы в тимидилатсинтазной реакции. Следует отметить, что ингибиторы синтеза дезоксирибонуклеотидов являются токсичными не только для опухолевых клеток, но и для всего организма, поскольку они блокируют синтез ДНК и в здоровых тканях. Однако на опухолевые клетки они действуют сильнее, так как последние быстро пролиферируют и поэтому нуждаются в значительно большем количестве ДНК, чем обычные клетки.

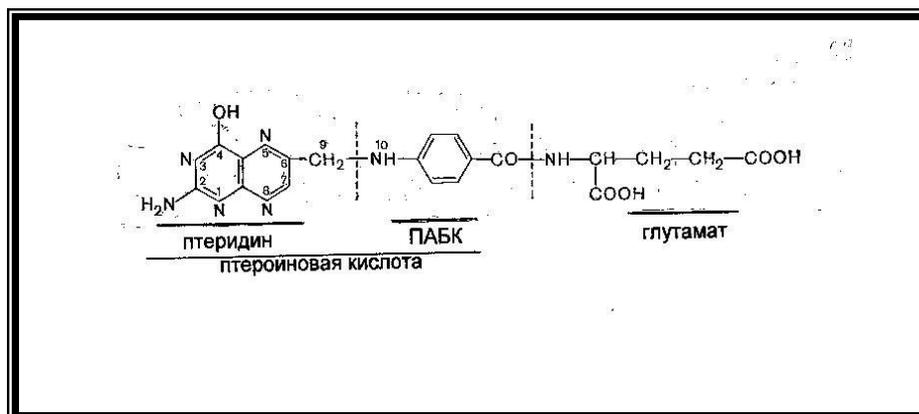
## 9.5. Витамины, участвующие в синтезе нуклеотидов

### 9.5.1. Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота (витамин В<sub>9</sub>, М)

Фолиевая кислота была выделена в 1941 году из зелёных листьев растений, в связи с чем получила своё название (folium – лист). Ранее в эксперименте на цыплятах и обезьянах были обнаружены факторы, предупреждающие и устраняющие у них развитие анемии. Эти факторы получили название витамина В<sub>9</sub> (chicken – цыплёнок) или витамина М (monkey – обезьяна), которые оказались идентичными фолиевой кислоте, выделенной из листьев.

**Фолиевая кислота состоит из трех структурных единиц:**

- Птеридина,
- Парааминобензойной кислоты (ПАБК),
- Глутаминовой кислоты.



Фолиевая кислота – порошок жёлтого цвета без запаха и вкуса, слабо растворимый в воде и нерастворимый в органических растворителях. Устойчивость фолиевой кислоты к переработке пищевых продуктов невелика - при варке овощей её потери достигают 70 – 90%, при жарении мяса- 95%.

Источниками фолиевой кислоты являются продукты растительного и животного происхождения: зелёные листья, свежие овощи, мясо, печень, почки. Помимо этого, она синтезируется микрофлорой кишечника.

Суточная потребность в фолиевой кислоте для взрослого человека составляет 200 мкг.

#### Превращения в организме.

Фолиевая кислота (ФК) частично в энтероцитах, но преимущественно в печени восстанавливается за счёт НАДФН<sub>2</sub> и фолатредуктазы в дигидрофолиевую кислоту (ДГФК), которая затем при участии дигидрофолатредуктазы и витамина В<sub>12</sub> превращается в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК).



ТГФК является активной формой витамина и в таком виде депонируется в печени.

#### Биологическая роль.

**Участие фолиевой кислоты в биохимических процессах реализуется через её активную форму - ТГФК (тетрагидрофолиевую или фолиновую кислоту), которая является коферментом трансфераз, осуществляющих перенос различных одноуглеродных групп.**

К одноуглеродным группам, переносимым этими ферментами, относятся:

- О
- формильная -С-Н
- метильная -СН<sub>3</sub>
- метиленовая =СН<sub>2</sub>
- метенильная =СН-
- оксиметильная -СН<sub>2</sub>ОН
- формиминовая -СНNH

Производные ТГФК обеспечивают образование пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, а, следовательно, синтез нуклеиновых кислот и белков, участвуют в синтезе холина и креатина, обмене аминокислот и др. Наиболее изучены и важны для организма реакции с участием формил-, метенил- и метилен-ТГФК.

Формил-ТГФК и метенил-ТГФК являются источниками углеродных атомов при формировании пуринового кольца АМФ и ГМФ. Помимо этого формил-ТГФК принимает участие в образовании формилметионина – аминокислоты, с которой начинается сборка полипептидных цепей в процессе трансляции.

Метилен-ТГФК поставляет метильную группу для биосинтеза тимидиловых нуклеотидов (тимидилатсинтазная реакция), холина и креатина, а также участвует в синтезе и распаде глицина и серина.

### **Причины и проявления недостаточности.**

**Недостаточность фолиевой кислоты встречается редко, так как помимо поступления с пищевыми продуктами она синтезируется микрофлорой кишечника в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей организма.**

Причинами недостаточности могут быть алиментарный дефицит, энтериты, приём сульфаниламидных препаратов (структурных аналогов ПАБК), подавляющих жизнедеятельность микрофлоры кишечника, а также заболевания печени, при которых нарушается превращение витамина в его активную форму – ТГФК.

Потребность в фолиевой кислоте возрастает во время беременности и составляет 600 мкг вместо обычной дозы - 200 мкг.

Основные проявления недостаточности фолиевой кислоты обусловлены нарушением синтеза нуклеиновых кислот и белков. Вследствие этого в наибольшей степени страдают быстро делящиеся клетки кроветворной ткани и желудочно-кишечного тракта.

**Основным клиническим проявлением недостаточности фолиевой кислоты является мегалобластическая (макроцитарная) гиперхромная анемия.**

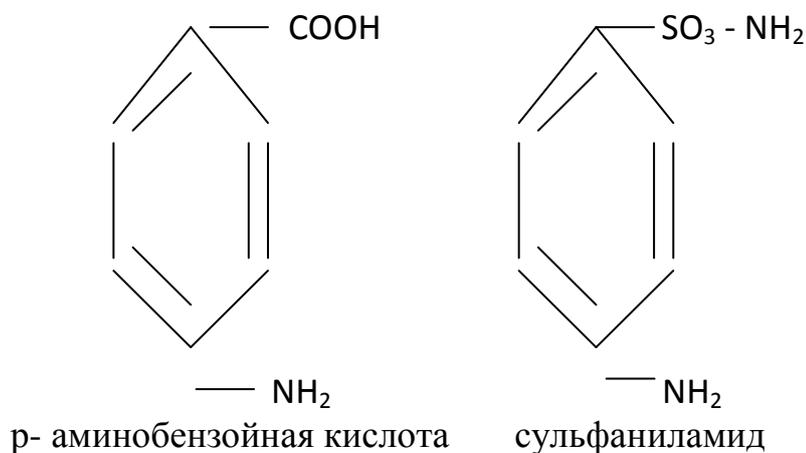
В клетках костного мозга нарушается тимидилатсинтазная реакция и синтез ДНК, а следовательно и эритропоэз. В крови появляются незрелые клетки – мегалобласты, имеющие большие размеры и повышенное содержание гемоглобина. Значительная часть клеток-предшественников эритроцитов разрушается в костном мозге и в крови содержание эритроцитов резко снижается.

Помимо этого могут развиваться стоматиты, гастриты, энтериты.

### **Антивитамины фолиевой кислоты (антифолаты).**

**К антифолатам относятся структурные аналоги фолиевой кислоты – сульфаниламидные препараты, аминоптерин, метотрексат**

Сульфаниламидные лекарственные препараты являются производными сульфаниламида (белого стрептоцида) - структурного аналога парааминобензойной кислоты, входящей в состав фолиевой кислоты.



Они используются как бактериостатическое средство для лечения разнообразных инфекционных болезней. Клетки болезнетворных бактерий используют ПАБК для синтеза фолиевой кислоты и соответствующих коферментов, обеспечивающих их жизнедеятельность. При поступлении в бактериальные клетки сульфаниламиды конкурентно ингибируют ферменты, участвующие в синтезе фолиевой кислоты из ПАБК. Помимо этого эти ферменты могут использовать в качестве псевдосубстрата сульфаниламиды, в результате чего образуется аналог фолиевой кислоты, содержащий вместо ПАБК сульфаниламидный компонент. Полученное соединение не способно входить в состав коферментов и обеспечивать жизнедеятельность бактерий.

На организм человека сульфаниламиды не оказывают такого действия, так как он получает готовую фолиевую кислоту. Однако при приеме сульфаниламидов следует учитывать возможность подавления ими жизнедеятельности микрофлоры кишечника.

Аминоптерин и метотрексат являются структурными аналогами фолиевой кислоты. Аминоптерин в четвертом положении вместо карбонильной группы содержит аминогруппу, а метотрексат представляет собой 10-метиламиноптерин.

Эти соединения конкурентно ингибируют дигидрофолатредуктазу и блокируют синтез дТМФ, а, следовательно, ДНК и белка. Они используются в химиотерапии онкологических заболеваний.

### **9.5.2. Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин, антианемический витамин)**

Химическая структура. Витамин В<sub>12</sub> является одним из самых сложных по структуре витамином. Его эмпирическая формула - C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>N<sub>14</sub>O<sub>14</sub>PCo.

**Молекула витамина состоит из трёх частей:**

- **хромофорной (кобаламиновой)**
- **нуклеотидной**
- **анионной.**

**Хромофорная часть** представлена ядром коррина, построенным из четырех пиррольных колец, и атомом кобальта розового цвета. Кобальт соединяется 2-мя ковалентными связями с атомами азота пиррольных колец коррина, образуя кобаламин, а двумя координационными - с нуклеотидной и анионной частями.

**Нуклеотидная часть** расположена перпендикулярно по отношению к хромофорной и состоит из:

- азотистого основания – диметилбензимидазола, рибозы и фосфата.

**Анионная часть** может быть представлена различными лигандами, несущими отрицательный заряд, в зависимости от которого различают несколько производных витамина  $B_{12}$ :

- оксикобаламин (OH),
- хлоркобаламин (Cl),
- цианкобаламин (CN),
- нитриткобаламин ( $NO_3$ ).

В продуктах питания содержится оксикобаламин, который является транспортной и депонированной формой витамина (рис.15). Остальные возникают в процессе выделения витамина из естественных источников.

#### **Физико- химические свойства.**

Витамин  $B_{12}$  - кристаллическое вещество темно-красного цвета, растворимое в воде и нерастворимое в органических растворителях. Растворы витамина устойчивы к нагреванию в кислой среде, но быстро разрушаются в щелочной среде, под воздействием света, окислителей и восстановителей.

#### **Источники и потребность в витамине $B_{12}$ .**

**Витамин  $B_{12}$  является единственным витамином, который синтезируется только микроорганизмами: бактериями желудочно-кишечного тракта жвачных животных, микроорганизмами почвы, навоза, синезелёными водорослями и др.**

Растения и животные не способны синтезировать этот витамин. Основным источником витамина  $B_{12}$  для человека являются продукты животного происхождения - печень, мясо, рыба, молоко, яйца.

Суточная потребность для взрослого человека составляет 2,5-5 мкг в сутки.

## Превращения в организме.

В свободном виде витамин В<sub>12</sub> не всасывается стенкой кишечника. В 1929 году В.Касл обнаружил, что витамин усваивается только после соединения с веществом белковой природы, выделяемым слизистой оболочкой желудка. Это вещество получило название «внутреннего фактора Касла». В настоящее время доказано, что этот фактор является гастромукопротеином, который синтезируется главными клетками желудка и секретируется в желудочный сок. Гастромукопротеин в желудке избирательно связывает витамин В<sub>12</sub> и этот комплекс в кишечнике присоединяется к специфическим рецепторам мембран энтероцитов.

После прохождения комплекса витамин В<sub>12</sub>-гастромукопротеин через кишечную стенку витамин освобождается, поступает в кровь и транспортируется в депо (печень) и к тканям при помощи специфического белка.

**Внутри клеток образуются две коферментные формы витамина В<sub>12</sub> (кобамидные коферменты):**

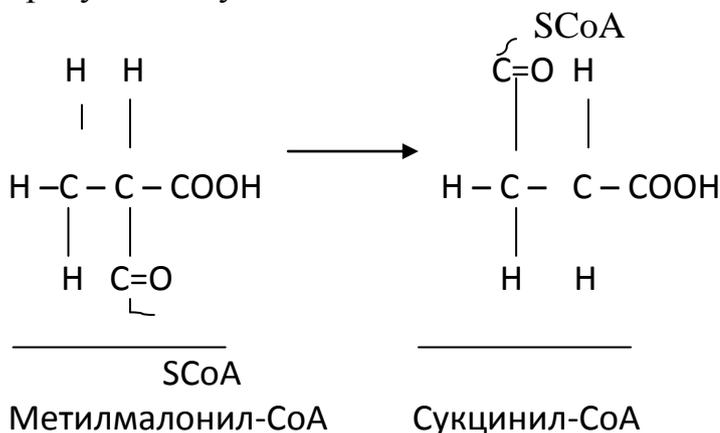
- в цитоплазме – метилкобаламин,
  - в митохондриях - 5-дезоксаденозилкобаламин (5-ДОАК).
- Соединяясь со специфическими белками, эти производные витамина образуют кобамидные ферменты.**

## Биологическая роль.

Метилкобаламиновые ферменты вместе с ТГФК осуществляют перенос метильных групп и участвуют в синтезе ТМФ, холина и креатина.

5-ДОАК-зависимые ферменты осуществляют внутри- и межмолекулярный перенос атомов водорода.

Внутримолекулярный перенос атомов водорода осуществляется в метилмалонилмутазной реакции, в ходе которой метилмалонил-СоА изомеризуется в сукцинил-СоА.



При этом токсичный метилмалонил-СоА, образующийся при распаде жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и аминокислот с разветвленной цепью, а также тимидина, превращается в сукцинил-СоА, который включается в ЦТК или используется на синтез гема.

Межмолекулярный перенос атомов водорода происходит при:

- восстановлении окисленного тиоредоксина, необходимого для превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды;
- образовании коферментной формы фолиевой кислоты (ТГФК), участвующей в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.

Причины и проявления недостаточности.

Наиболее часто дефицит витамина возникает из-за отсутствия в желудочном соке «внутреннего фактора Касла» (гастромукопротеина), без которого витамин, содержащийся в пище, не всасывается и выводится с калом. Это возможно при атрофии слизистой желудка или после тотальной его резекции.

Алиментарный дефицит наблюдается у вегетарианцев, так как витамин В<sub>12</sub> отсутствует в продуктах растительного происхождения.

Недостаточность может быть обусловлена и патологией печени из-за нарушения депонирования витамина.

**Проявлением недостаточности витамина В<sub>12</sub> является, как и при дефиците фолиевой кислоты, мегалобластическая (макроцитарная) гиперхромная анемия вследствие нарушения синтеза ДНК в кроветворной ткани. Помимо этого возникают полиневриты, обусловленные токсическим действием метилмалонил-СоА на нервную ткань, приводящим к дегенерации заднебоковых столбов спинного мозга.**

## Контрольные вопросы

Из предложенных ответов выберите один правильный

1. В желудочно-кишечном тракте гидролиз пищевых ДНК и РНК осуществляют:

- а) ДНК-аза, РНК-аза, фосфодиэстераза, фосфатаза;
- б) ДНК-аза, фосфодиэстераза, фосфатаза;
- в) ДНК-аза, фосфолипаза, фосфатаза;
- г) РНК-аза, фосфодиэстераза, фосфатаза;
- д) ДНК-аза, фосфорилаза, фосфатаза.

2. В ходе синтеза пуриновых нуклеотидов формирование пуринового кольца начинается на:

- а) фосфорибозилпирофосфате;
- б) ИМФ;
- в) ОМФ;

- г) рибозо - 5 – фосфате
- д) рибозо - 1 – фосфате.

**3. Источниками атомов углерода при синтезе пуриновых оснований являются:**

- а) производные фолиевой кислоты, CO<sub>2</sub>, глицин;
- б) производные фолиевой кислоты, аспартат, глицин;
- в) глутамин, глицин, CO<sub>2</sub>;
- г) производные фолиевой кислоты, глутамин, глицин;
- д) глутамат, аспартат, CO<sub>2</sub>.

**4. Причиной, приводящей к гиперурикемии и развитию подагры, является:**

- а) наследственная недостаточность синтеза гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы;
- б) аномально высокая активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы;
- в) аномально высокая активность аденин-фосфорибозилтрансферазы
- г) наследственная недостаточность синтеза ФРПФ-синтетазы;
- д) наследственная недостаточность синтеза ФРПФ амидотрансферазы.

**5. Аллопуринол является структурным аналогом и конкурентным ингибитором:**

- а) гипоксантина, ксантиноксидазы;
- б) мочевой кислоты, ксантиноксидазы;
- в) аденина, ксантиноксидазы;
- г) гуанина, ФРПФ-синтетазы;
- д) оротата, ФРПФ-амидотрансферазы.

**6. Укажите последовательность реакций распада аденозина:**

- а) аденозин - инозин - гипоксантин - ксантин - мочевая кислота;
- б) аденозин - гуанозин - гипоксантин - ксантин - мочевая кислота;
- в) аденозин - гипоксантин - ксантин - мочевая кислота;
- г) аденозин - оротат - гипоксантин - ксантин - мочевая кислота;
- д) аденозин - ксантин - гипоксантин - мочевая кислота.

**7. Лечение подагры аллопуринолом приводит к увеличению образования:**

- а) пуриновых нуклеотидов;
- б) пиримидиновых нуклеотидов;
- в) ксантина и мочевой кислоты;
- г) ксантина и гипоксантина;
- д) ксантина и молочной кислоты.

**8. Кобамидные коферменты принимают участие:**

- а) в реакциях переаминирования и трансметилирования;
- б) в реакциях дезаминирования и изомеризации;
- в) в реакциях трансметилирования и изомеризации;
- г) во всех перечисленных реакциях;
- д) ни в одной из перечисленных реакций.

**9. Синдром Леша-Нихана возникает вследствие:**

- а) отсутствия фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы;
- б) отсутствия фермента фосфорибозилпирофосфатсинтетазы;
- в) нарушения образования мочевой кислоты;
- г) нарушения выведения ксантина и гипоксантина;
- д) нарушения синтеза оротата.

**10. Инозиновая кислота является:**

- а) предшественником АМФ, ГМФ;
- б) одним из нуклеотидов в НАД;
- в) одним из нуклеотидов в ФАД;
- г) одним из нуклеотидов в НАДФ;
- д) одним из нуклеотидов в ТДФ.

**11. Какие компоненты образуются при полном гидролизе ДНК-протеинов?**

- а) аденин, гуанин, цитозин, тимин, дезоксирибоза, фосфорная кислота, аминокислоты;
- б) аденин, гуанин, цитозин, тимин, дезоксирибоза, фосфорная кислота;
- в) аденин, гуанин, цитозин, тимин, рибоза, фосфорная кислота, аминокислоты;
- г) аденин, гуанин, цитозин, урацил, дезоксирибоза, фосфорная кислота, аминокислоты;
- д) аденин, гуанин, урацил, цитозин, рибоза, фосфорная кислота.

**12. Фолиевая кислота состоит из трех структурных единиц:**

- а) птеридина, парааминобензойной кислоты, глутаминовой кислоты;
- б) птеридина, парааминобензойной кислоты, глутамината;
- в) птеридина, парадиоксибензола, глутаминовой кислоты;
- г) индола, парааминобензола, глутаминовой кислоты;
- д) птеридина, парааминобензойной кислоты, гистидина

**13. При синтезе пиримидиновых нуклеотидов вначале образуется**

- а) оротат;
- б) фосфорибозиламин;
- в) рибозо - 1- фосфат;
- г) ИМФ;

д) гипоксантин.

**14. Источниками атомов азота при синтезе пуриновых оснований являются:**

- а) глицин, аспартат, глутамин;
- б) глицин, аланин, глутамин;
- в) глицин, аспартат, аланин;
- г) глицин, глутамин, производные фолиевой кислоты;
- д) глутамин, аспартат, производные фолиевой кислоты.

**15. Субстратами и ферментами, осуществляющими "путь спасения" являются:**

- а) гипоксантин, оротат, аденинфосфорибозилтрансфераза;
- б) гипоксантин, гуанин, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза;
- в) аденин, гуанин, фосфорибозилпирофосфатамидотрансфераза;
- г) аденин, гуанин, гипоксантин, фосфорибозилпирофосфатсинтетаза;
- д) гуанин, оротат, аденинфосфорибозилтрансфераза

**16. Аллостерическая регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов осуществляется на стадии образования:**

- а) фосфорибозиламина и фосфорибозилпирофосфата;
- б) только фосфорибозиламина;
- в) только фосфорибозилпирофосфата;
- г) фосфорибозиламина и рибозо-5-фосфата;
- д) фосфорибозилпирофосфата и рибозо-5-фосфата.

**17. Дезоксиаденозилкобаламин является коферментом метилмалонилмутазы и участвует в образовании:**

- а) сукцинил-КоА, используемым для синтеза гема и в ЦТК;
- б) ацетил-КоА, утилизируемым в ЦТК, на синтез холестерина, кетонных тел, жирных кислот;
- в) креатина, являющимся конечным продуктом обмена аминокислот;
- г) сукцината, включающимся в ЦТК;
- д) креатинина, являющимся конечным продуктом обмена креатина.

**18. Синтез УМФ регулируется по механизму отрицательной обратной связи, так как он является аллостерическим ингибитором:**

- а) карбамоилфосфатсинтетазы II;
- б) дегидрогеназы дигидрооротовой кислоты;
- в) ОМФ-декарбоксилазы;
- г) карбамоилфосфатсинтетазы I;

**Эталонные ответы:**

1а, 2а, 3а, 4а, 5а, 6а, 7г, 8в, 9а, 10а, 11а, 12а, 13а, 14а, 15б, 16а, 17а, 18а



