



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

**Іншина Н. М.**

**Курс лекцій з біохімії**

Розділ

**«МЕТАБОЛІЗМ НУКЛЕОТИДІВ»**

**Навчальний посібник**

Суми  
СумДУ  
2018

УДК: 577.113.3(075.8)

**Іншина Н.М.**

Курс лекцій з біохімії. Розділ «Метаболізм нуклеотидів»: Навчальний посібник. - Суми: СумДУ, 2018. - 41 с.

Викладено сучасні уявлення про будову та біологічні функції нуклеотидів. Описано метаболічні шляхи біосинтезу та катаболізму пуринових і піримідинових нуклеотидів. Розглянуто порушення метаболізму нуклеотидів.

Для студентів медичних та біологічних факультетів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації.

УДК: 577.113.3(075.8)

© Н. М Іншина 2018

## Зміст

<b>Вступ</b> .....	4
<b>1. Структура та біологічні функції нуклеотидів</b> ..	5
<b>2. Катаболізм нуклеотидів</b> .....	12
2.1. Розщеплення нуклеотидів у шлунково-кишковому тракті .....	12
2.2. Катаболізм пуринів .....	13
2.3. Катаболізм піримідинів .....	15
<b>3. Біосинтез нуклеотидів</b> .....	18
3.1. Біосинтез пуринів .....	18
3.2. Біосинтез піримідинів .....	24
3.3. Реутилізація азотистих основ .....	28
3.4. Біосинтез дезоксирибонуклеотидів .....	29
3.5. Ферменти біосинтезу нуклеотидів як мішені дії протипухлинних препаратів .....	31
<b>4. Порушення метаболізму нуклеотидів</b> .....	35
<b>Список використаної літератури</b> .....	41

## Вступ

Нуклеотиди в якості структурних компонентів нуклеїнових кислот забезпечують процеси зберігання, реалізації та передачі спадкової інформації. Крім того, деякі нуклеотиди виконують роль коферментів в метаболічних реакціях. Циклічні нуклеотиди беруть участь в механізмах сигнальної трансдукції, оскільки є медіаторами дії гормонів. Таким чином, нуклеотиди виконують широкий спектр біологічних функцій в організмі людини.

Метою даного навчального посібника є висвітлення особливостей будови та біологічних функцій нуклеотидів, пояснення процесів їх катаболізму та біосинтезу. Засвоєння даного матеріалу студентами вкрай необхідно для розуміння метаболічних порушень, що лежать в основі розвитку таких захворювань, як подагра, синдром Леша-Ніхана та ін.

На основі досліджень процесів біосинтезу пуринів та піримідинів створені лікарські засоби проти онкологічних захворювань. Компоненти протипухлинних препаратів є інгібіторами ферментів, що каталізують реакції біосинтезу нуклеотидів.

Автор сподівається, що теоретичний матеріал, викладений у посібнику, стане у нагоді студентам при підготовці до практичних занять з біохімії і сприятиме формуванню професійних компетентностей майбутніх лікарів.

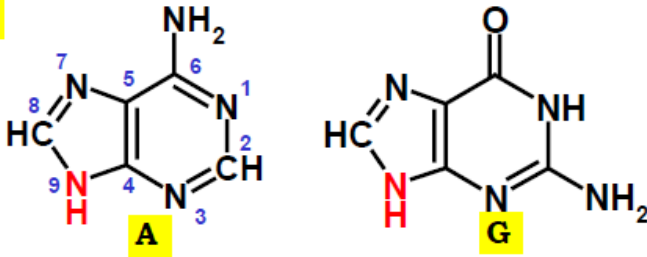
# 1. Структура та біологічні функції нуклеотидів

**Нуклеотиди** - це трикомпонентні сполуки, що складаються з азотистої основи, пентози та фосфатного залишку.

Залежно від хімічної будови азотисті основи поділяють на 2 класи:

- 1) пуринові – аденін (А), гуанін (Г);
  - 2) піримідинові – цитозин (Ц), тимін (Т), урацил (У)
- (рис.1.1).

## Пурини



## Піримідини

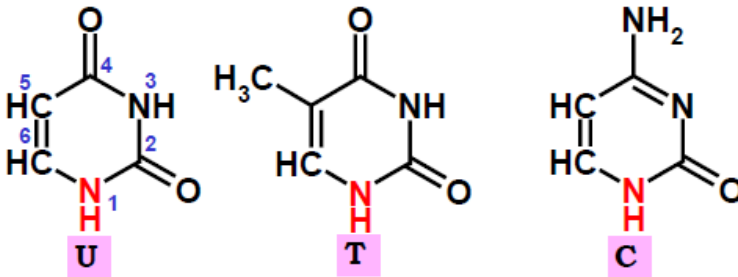


Рисунок 1.1 - Структурні формули азотистих основ [7]

Для азотистих основ властива ізомерія (рис. 1.2). Азотисті основи, що містять аміногрупу, можуть перебувати у аміно- або іміно- таутомерних формах.

Азотисті основи, до складу яких входить кетогрупа, можуть мати кето- або енольні таутомерні форми.

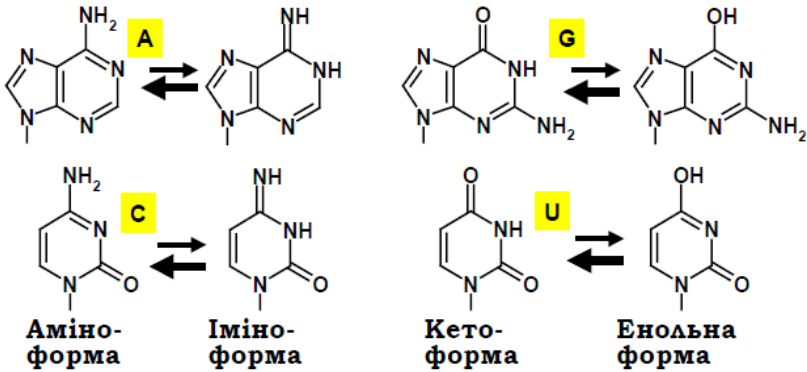


Рисунок 1.2 - Таутомерні форми азотистих основ [7]

При з'єднанні азотистої основи з пентозою утворюється **нуклеозид** (рис.1.3).

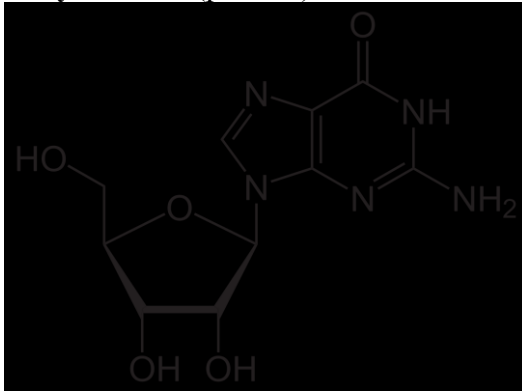


Рисунок 1.3 - Структурна формула нуклеозиду

Структурні компоненти нуклеозиду сполучаються між собою за рахунок утворення глікозидного хімічного зв'язку.

До складу рибонуклеозидів входить рибоза, до складу дезоксирибонуклеозидів – дезоксирибоза (рис.1.4).

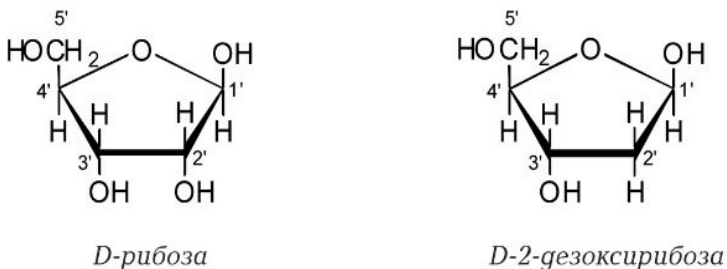


Рисунок 1.4 - Структурні формули пентоз

Назви нуклеозидів утворюються із назв відповідних азотистих основ. Рибоза утворює наступні нуклеозиди: аденозин, гуанозин, цитидин, тимідин, уридин.

У назві нуклеозидів, до складу яких входить дезоксирибоза, з'являється префікс дезокси-, що позначається літерою d.

Внаслідок приєднання до складу нуклеозиду залишку фосфатної кислоти утворюються нуклеотиди (рис.1.5).

**Нуклеотиди** - це фосфатні ефіри нуклеозидів.

Розрізняють нуклеотиди, що містять 1, 2 або 3 залишки фосфатної кислоти.

Назва нуклеотиду формується з назви відповідного нуклеозиду та інформації про кількість фосфатних залишків у його складі. Наприклад, АТФ – аденозинтрифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат.

### **Біохімічні функції нуклеотидів:**

- 1) структурні компоненти нуклеїнових кислот;
- 2) макроергічні сполуки (АТФ, АДФ, ГТФ, ГДФ);
- 3) специфічні сигнальні молекули (цАМФ, цГМФ);
- 4) коферменти в метаболічних реакціях:

- біологічного окиснення (НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, ФМН);
- біосинтезу глікогену (УТФ, УДФ);
- біосинтезу гліцерофосфоліпідів (ЦТФ, ЦДФ);

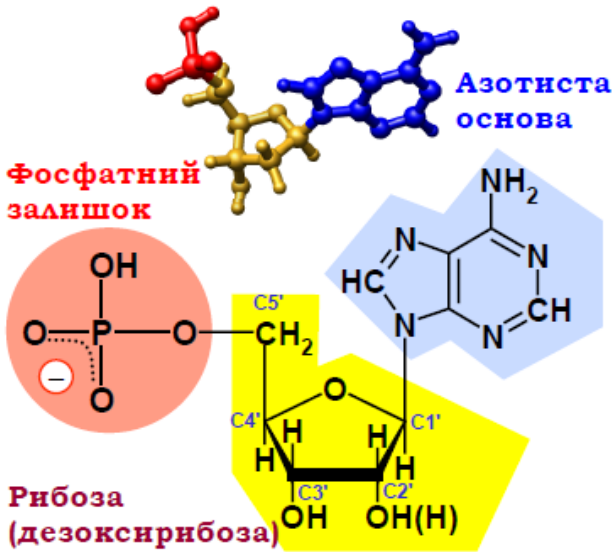


Рисунок 1. 5 - Структурна формула АМФ [7]

**Структурна функція нуклеотидів** полягає в тому, що вони є мономерами нуклеїнових кислот. До складу РНК входять АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, до складу ДНК – dАМФ, dГМФ, dЦМФ, dТМФ. В молекулах нуклеїнових кислот нуклеозидмонофосфати з'єднуються між собою за допомогою 3'-5'-фосфодієфірних зв'язків (рис.1.6).



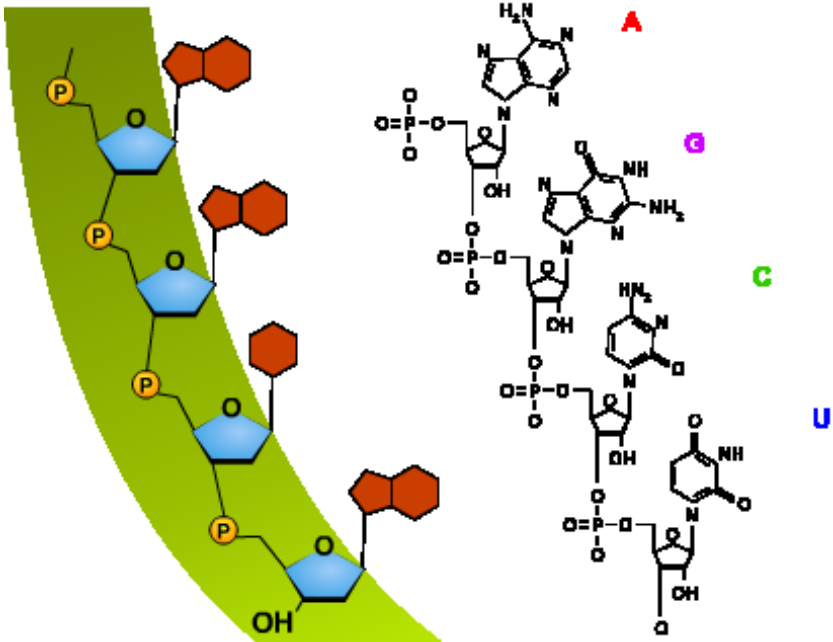
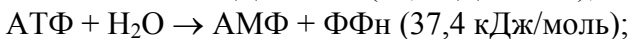
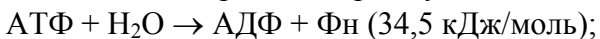


Рисунок 1. 6 - Полінуклеотидний ланцюг

Нуклеозидтрифосфати (АТФ, ГТФ) і нуклеозиддифосфати (АДФ, ГДФ) є **макроергічними сполуками**. Енергія гідролізу макроергів використовується для реакцій анаболізму, скорочення м'язів, генерації та проведення нервових імпульсів, активного транспорту та ін.

Молекула АТФ містить 2 макроергічні зв'язки (рис. 1.7). При розриві макроергічного зв'язку виділяється більше 21 кДж/моль вільної енергії.

Можливі два варіанти гідролізу АТФ:



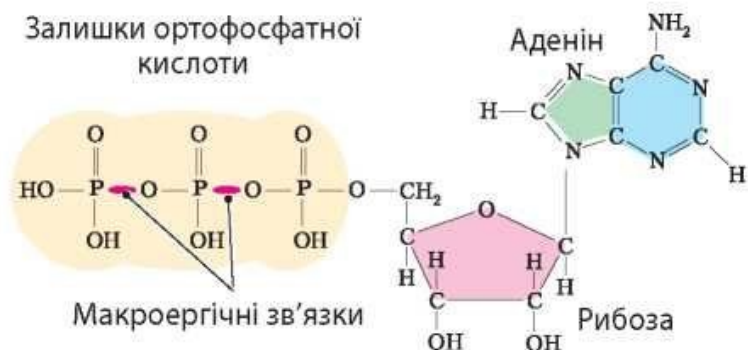


Рисунок 1. 7 - Структурна формула АТФ

**Регуляторну функцію** виконують циклічні нуклеотиди – цАМФ і цГМФ (рис. 1.8). Вони є вторинними посередниками дії гормонів.

цАМФ є медіатором дії адреналіну, глюкагону, вазопресину, АКТГ, ТТГ, гонадотропінів, кальцитоніну та ін.

цГМФ забезпечує механізм сигнальної трансдукції при дії натрійуретичного гормону передсердь.

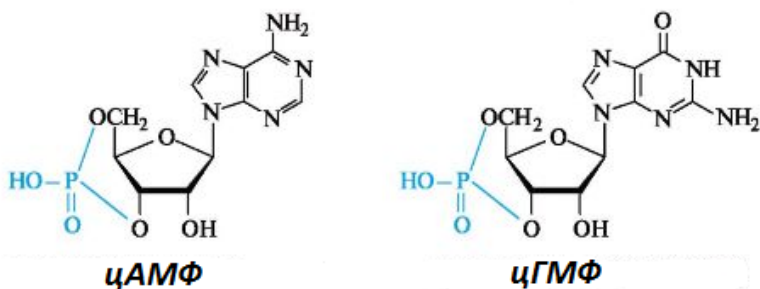
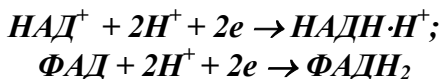


Рисунок 1. 8 - Структурні формули цАМФ та цГМФ

**Коферментну функцію** виконують наступні нуклеотиди: НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, ФМН, HS-КоА, УТФ, УДФ, ЦТФ, ЦДФ [1].

Коферменти НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, ФМН беруть участь у реакціях біологічного окиснення, вони здатні приєднувати атоми гідрогену:



HS-КоА є головним коферментом клітини, оскільки бере участь в реакціях вуглеводного, ліпідного та білкового обміну. За участю HS-КоА здійснюється цикл Кребса, окиснення та біосинтез ВЖК, біосинтез холестеролу, кетонівих тіл, гему та ін.

Нуклеотиди УТФ та УДФ виконують роль коферментів в реакціях біосинтезу глікогену, ЦТФ та ЦДФ – в реакціях біосинтезу гліцерофосфоліпідів [3].

Таким чином, нуклеотиди є не лише структурними компонентами нуклеїнових кислот, а й біологічно активними сполуками, що забезпечують протікання реакцій метаболізму та їх регуляцію.

## 2. Катаболізм нуклеотидів

### 2.1. Розщеплення нуклеотидів у шлунково-кишковому тракті

Перетравлення нуклеїнових кислот розпочинається у дванадцятипалій кишці під дією ферментів підшлункової залози - нуклеаз. Нуклеази поділяють на 2 класи:

- дезоксирибонуклеази (ДНКази) – ферменти, що гідролізують ДНК;
- рибонуклеази (РНКази) – ферменти, що гідролізують РНК.

Продуктами гідролізу нуклеїнових кислот є нуклеотиди. Під дією кишкових фосфатаз (нуклеотидаз) від нуклеотидів відщеплюється залишок фосфатної кислоти. Утворені нуклеозиди абсорбуються і в клітинах стінки кишечника розщеплюються в до вільних азотистих основ і пентоз (рис.2.1.)

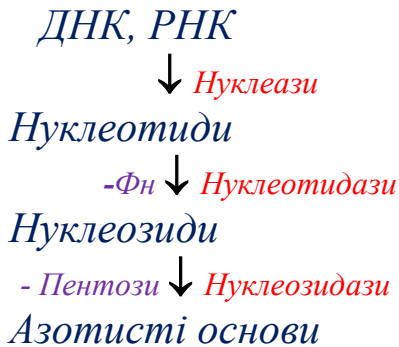


Рисунок 2.1 – Схема перетравлення нуклеїнових кислот

## 2.2. Катаболізм пуринів

В організмі людини кінцевим продуктом катаболізму пуринів є сечова кислота (рис.2.2). Метаболічний шлях утворення сечової кислоти дослідив український вчений І. Я. Горбачевський. Він вперше здійснив хімічний синтез сечової кислоти та відкрив ксантиноксидазу – фермент катаболізму пуринів [3].

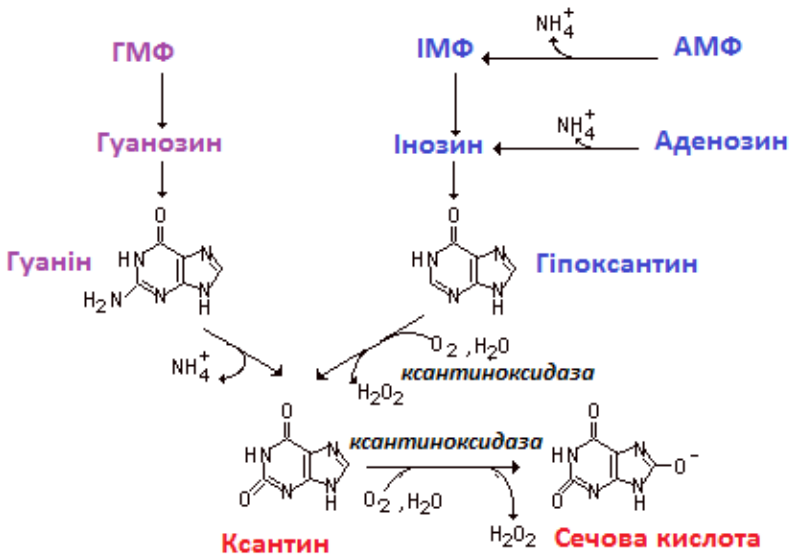


Рисунок 2.2 – Схема катаболізму пуринів

У деяких живих організмів присутні ферменти, що каталізують окиснення сечової кислоти до сечовини та гліоксилевої кислоти, яка в подальшому розщеплюється до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  (рис.2.3).

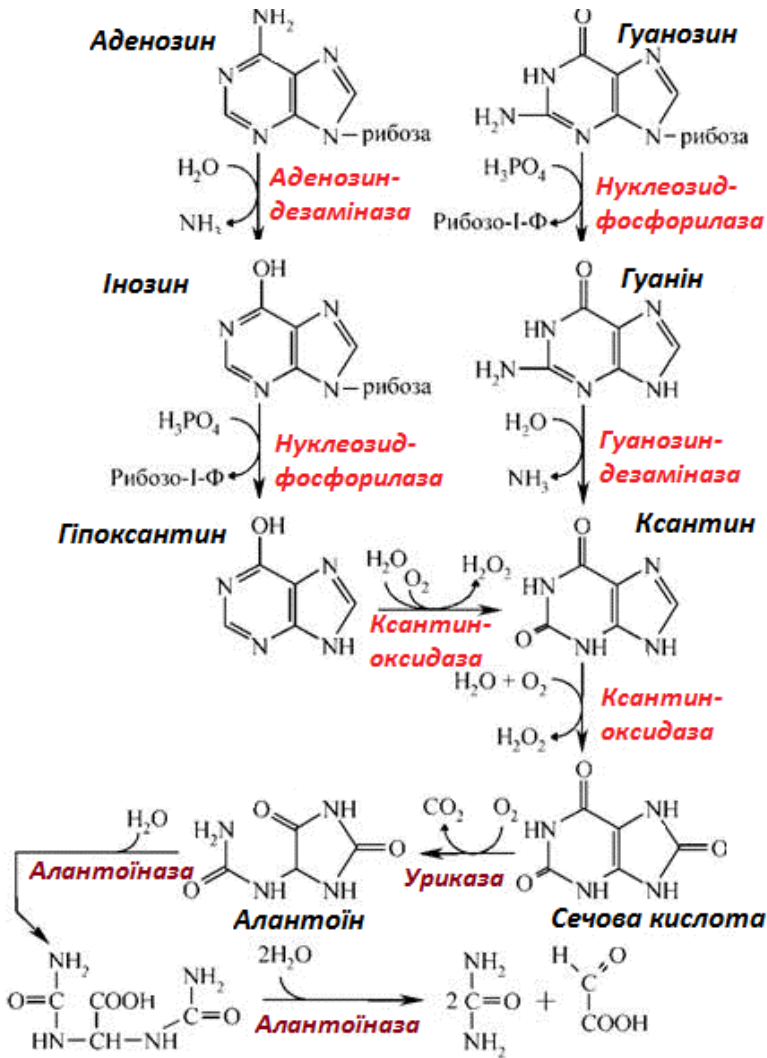


Рисунок 2.3 – Реакції катаболізму пуринів

У риб та амфібій кінцевим продуктом катаболізму пуринів є сечовина. У ракоподібних та морських безхребетних під дією уреазі сечовина гідролізується до

CO<sub>2</sub> і NH<sub>3</sub>. У водних організмів NH<sub>3</sub> вимивається водою і тому не здійснює токсичну дію. Наземні організми втратили ферменти катаболізму сечової кислоти, оскільки накопичення NH<sub>3</sub> призводить до отруєння.

Головним ферментом катаболізму пуринів є **ксантиноксидаза**, що каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину з подальшим утворенням сечової кислоти. В реакціях, каталізованих ксантиноксидазою, електрони переносяться від субстрату безпосередньо на O<sub>2</sub> з утворенням H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Найвищий вміст ксантиноксидази виявлений у клітинах печінки та слизової оболонки кишечника.

За добу в організмі людини утворюється 0,5 - 1 г сечової кислоти. Щоденно у складі сечі виводиться 0,4 – 0,6 г сечової кислоти.

В нормі концентрація сечової кислоти в плазмі крові становить 0,15 – 0,42 ммоль/л [2].

Підвищений вміст сечової кислоти у крові – **гіперурикемія**.

Сечова кислота має низьку розчинність у воді. При гіперурикемії вміст сечової кислоти в крові перевищує рівень її розчинності, внаслідок чого відбувається кристалізація натрієвих солей сечової кислоти (уратів) в тканинах організму. Урати накопичуються переважно у дрібних суглобах кистей і стоп, а також у нирках. Це призводить до розвитку запального процесу – подагри [3].

### 2.3. Катаболізм піримідинів

Кінцевими продуктами катаболізму піримідинів є NH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub> і β-амінокислоти (рис.2.4). В подальшому аміак утилізується в орнітиновому циклі, перетворюючись на сечовину.

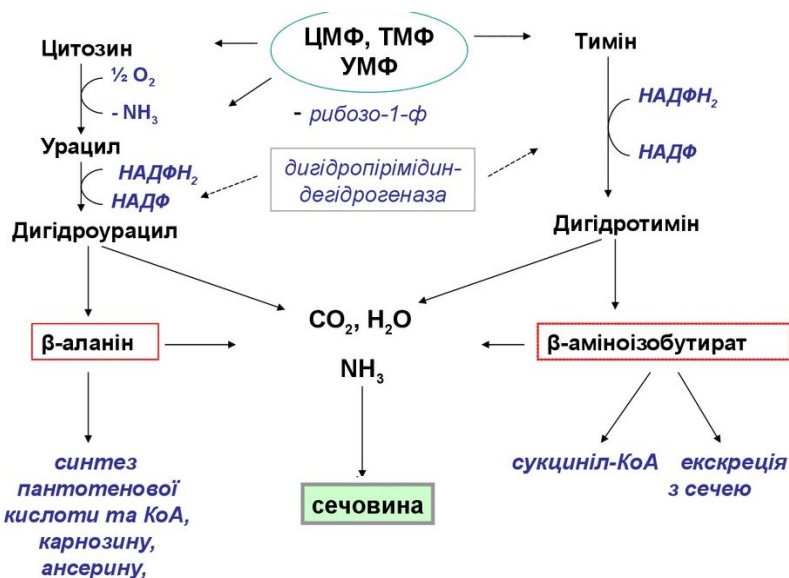


Рисунок 2.4 – Схема катаболізму піримідинів [5]

Першою реакцією катаболізму піримідинових азотистих основ є дезамінування (рис.2.5). Фермент *цитозиндезаміназа* каталізує перетворення цитозину на урацил. Під дією *дигідроурацилдегідрогенази* урацил відновлюється до дигідроурацилу. Коферментом в даній реакції є  $NADPH \cdot H^+$ .

Наступні перетворення здійснюється шляхом гідролізу. Дигідроурацил гідролізується до N-карбамоїлпропіонової кислоти (уреїдопропіонату), що в подальшому розпадається на  $\beta$ -аланін,  $CO_2$  і  $NH_3$ .

Процес катаболізму тиміну є подібним. Тимін відновлюється до дигідротиміну, що в подальшому гідролізується до N-карбамоїлізобутирату (уреїдоізобутирату). Останній розпадається на  $\beta$ -аміноізобутират,  $CO_2$  і  $NH_3$ .



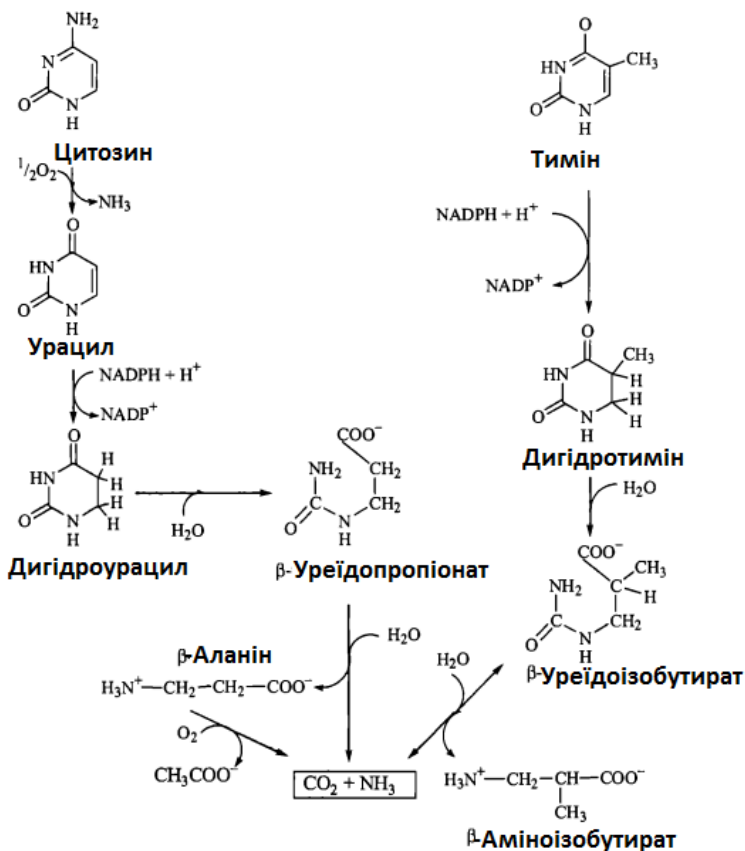


Рисунок 2.5 – Реакції катаболізму піримідинів

Продукти катаболізму піримідинів є інтермедіатами інших метаболічних шляхів. Так,  $\beta$ -аланін перетворюється на ацетил-КоА,  $\beta$ -аміноізобутират - на сукциніл-КоА - метаболіти циклу Кребса. Крім того,  $\beta$ -аланін використовується для утворення м'язових пептидів – карнозину і ансерину. У бактерій  $\beta$ -аланін використовується для біосинтезу пантотенової кислоти – попередника коферменту А [1].

### 3. Біосинтез нуклеотидів

#### 3.1. Біосинтез пуринів

Існують два шляхи біосинтезу нуклеотидів: синтез *de novo* та реутилізація (рис.3.1). Синтез *de novo* забезпечує утворення 80 – 90 % пулу нуклеотидів. Найбільш інтенсивно синтез нуклеотидів відбувається у печінці.



Рисунок 3.1 – Шляхи біосинтезу нуклеотидів [5]

У 50-х роках минулого сторіччя Джон Бученен та Роберт Грінберг дослідили процес біосинтезу пуринових нуклеотидів. В експериментах з використанням мічених ізотопів було з'ясовано походження атомів С та N у складі пуринів (рис.3.2).

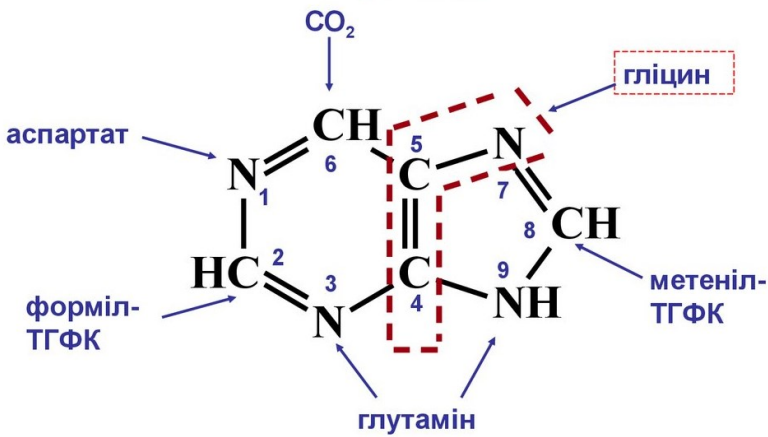


Рисунок 3.2 – Джерела атомів пуринового ядра при синтезі *de novo* [5]

Субстратами біосинтезу пуринів є:

- рибозо-5-фосфат – продукт пентозо-фосфатного шляху;
- амінокислоти (гліцин, аспарат, глутамін);
- CO<sub>2</sub>;
- похідні тетрагідрофолієвої кислоти (ТГФК): форміл-ТГФК та метеніл-ТГФК.

Синтез ТГФК з фолієвої кислоти здійснюється у дві стадії за участю дигідрофолатредуктази:



Утворення метеніл-ТГФК каталізує серингідроксиметилаза:

метеніл-ТГФК

каталізує



Таким чином, серингідроксиметилаза і дигідрофолатредуктаза забезпечують утворення коферментів, необхідних для біосинтезу пуринів.

Біосинтез пуринів налічує 11 реакцій, кінцевим продуктом яких є ІМФ – інозинмонофосфат (рис.3.3). Пуринове ядро формується на залишку рибозо-5-фосфату. Першою реакцією в синтезі пуринів є утворення 5-фосфорибозил-1-пірофосфату (ФРПФ). Дану реакцію каталізує ФРПФ-синтетаза:



Друга реакція біосинтезу пуринів полягає у перенесенні амідної групи глутаміну на ФРПФ з утворенням 5-фосфорибозил-1-аміну. Реакцію каталізує глутамін-ФРПФ-амідотрансфераза:



Перші дві реакції біосинтезу пуринів є регуляторними. Внаслідок наступних реакцій синтезується ІМФ – спільний попередник АМФ та ГМФ (рис.3.4).

Синтез пуринів є достатньо енерговитратним процесом. Для біосинтезу однієї молекули ІМФ використовується 5 молекул АТФ.

Реакції перетворення нуклеозидмонофосфатів на нуклеозиддифосфатази і нуклеозидтрифосфати каталізують кінази:

- аденілаткіназа ( $\text{АМФ} + \text{АТФ} \rightarrow 2 \text{АДФ}$ );
- гуанілаткіназа ( $\text{ГМФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{ГДФ} + \text{АДФ}$ );
- нуклеозиддифосфокіназа ( $\text{ГДФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{ГТФ} + \text{АДФ}$ ).

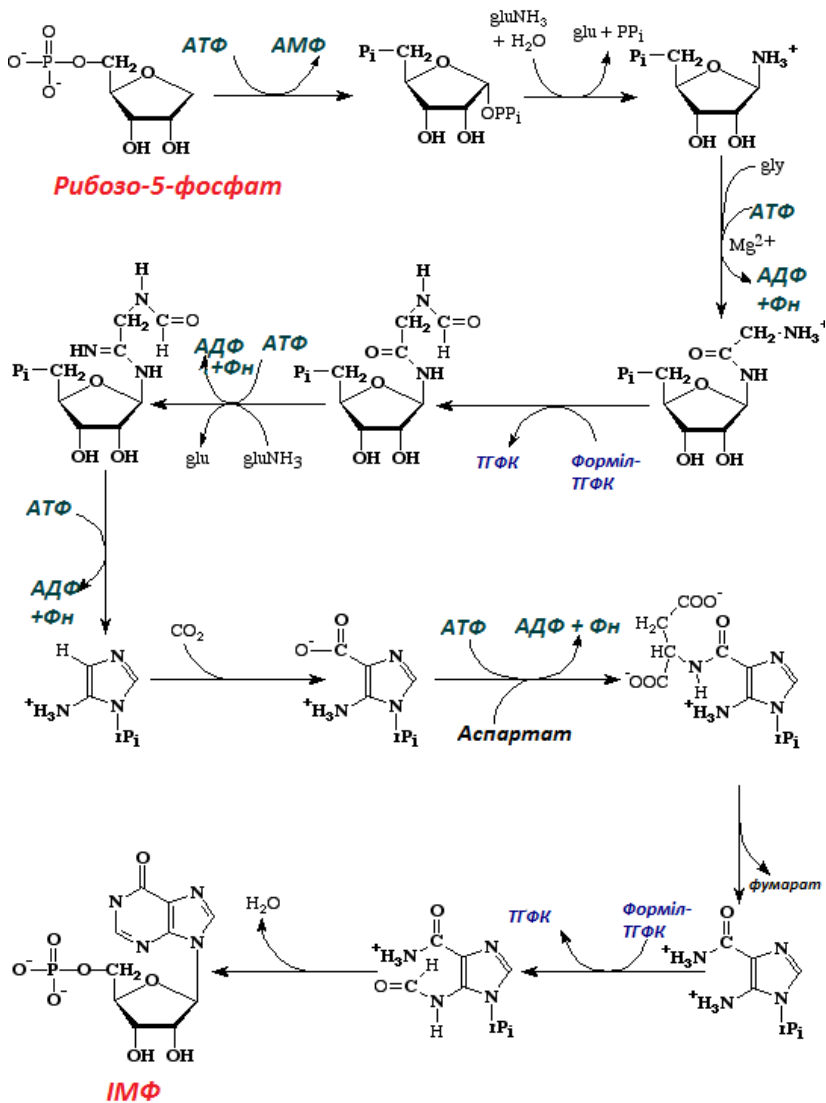


Рисунок 3. 3 – Реакції біосинтезу ІМФ

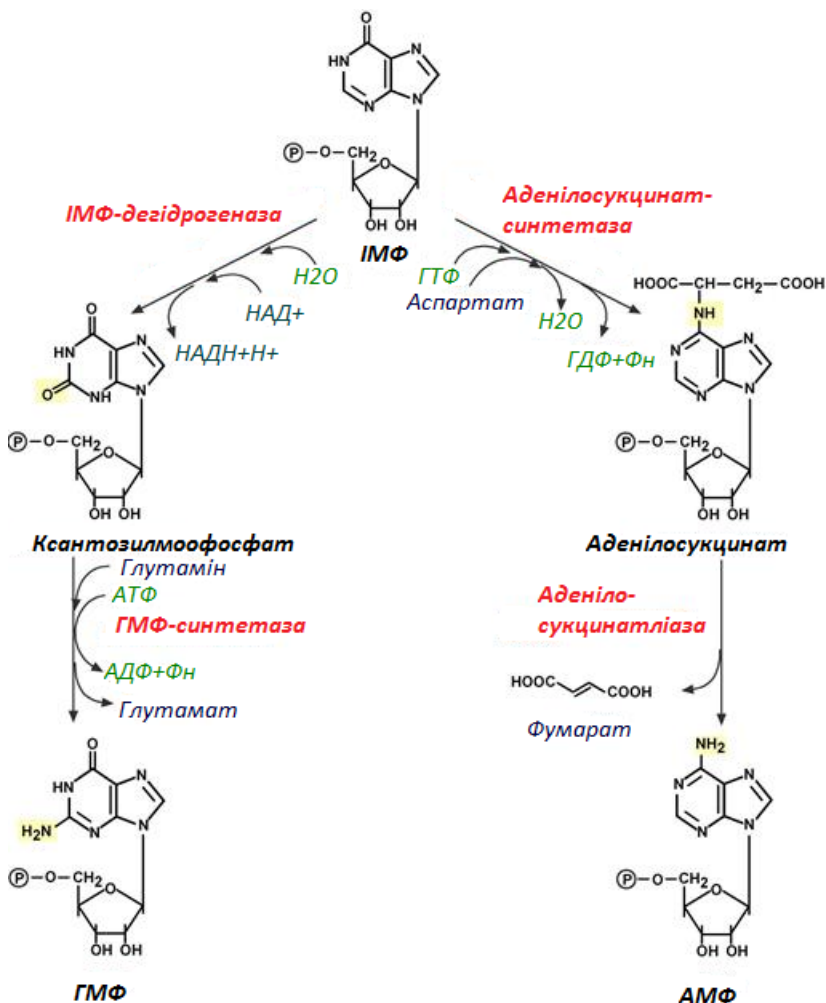


Рисунок 3. 4 – Біосинтез АМФ та ГМФ з ІМФ

**Регуляція синтезу пуринів** здійснюється шляхом ретроінгібування. Продукти метаболічного шляху інгібують активність регуляторних ферментів за принципом зворотного негативного зв'язку (рис.3.5).

В синтезі ІМФ регуляторними ферментами є ФРПФ-синтетаза і глутамін-ФРПФ-амідотрансфераза. АТФ і ГТФ інгібують активність регуляторних ферментів. Крім того, алостеричним інгібітором глутамін-ФРПФ-амідотрансферази є ІМФ.

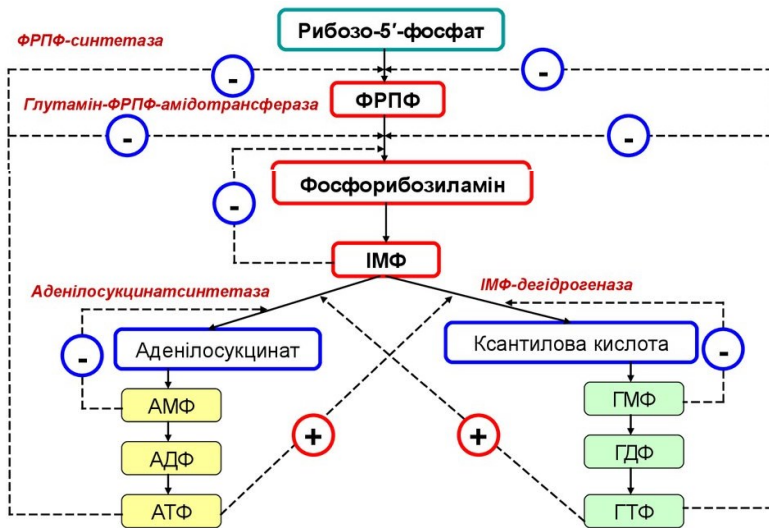


Рисунок 3.5 – Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів [5]

Стадії перетворення ІМФ на АМФ і ГМФ також є об'єктом ретроінгібування. АМФ є інгібітором аденілоукцинатсинтетази, ГМФ – ІМФ-дегідрогенази. АТФ активує ІМФ-дегідрогеназу, оскільки бере участь в реакціях перетворення ІМФ на ГМФ. ГТФ є активатором аденілоукцинатсинтетази.

Перехресна регуляція між шляхами використання ІМФ має на меті забезпечення однакових кількостей пуринових нуклеотидів у клітині [2].

### 3.2. Біосинтез піримідинів

Вихідними речовинами для біосинтезу піримідинів є аспартат, карбоамілфосфат та  $\text{CO}_2$  (рис. 3.6). Метаболічний шлях біосинтезу піримідинів налічує 6 реакцій, в результаті яких утворюється УМФ – спільний попередник ЦМФ і ТМФ (рис. 3.7).

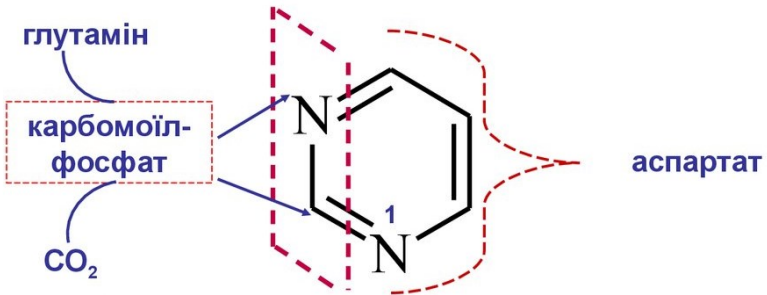
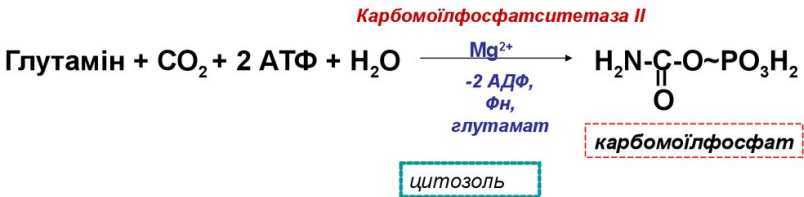


Рисунок 3.6 – Джерела атомів піримідинового ядра при синтезі *de novo* [5]

Першою реакцією біосинтезу піримідинів є утворення карбоамілфосфату:



Синтез карбоамілфосфату каталізує карбоамілфосфатсинтетаза II, локалізована у цитоплазмі. У мітохондріях функціонує карбоамілфосфатсинтетаза I, що забезпечує утворення карбоамілфосфату для орнітинового циклу.



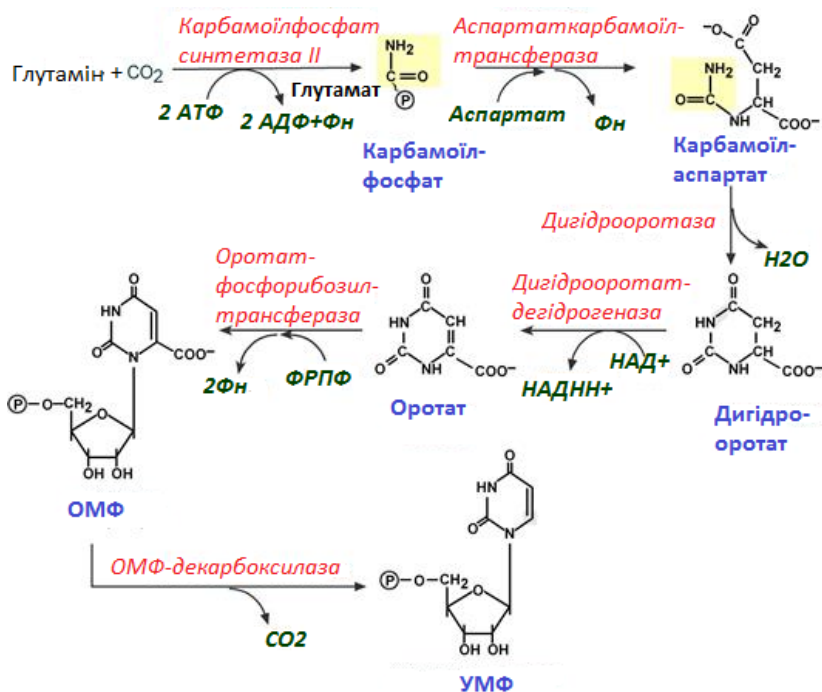
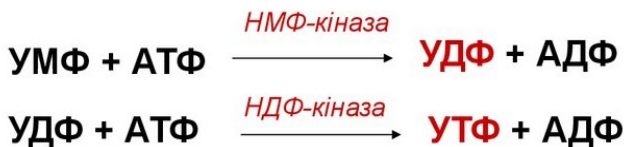


Рисунок 3.7 – Реакції синтезу УМФ

Біосинтез УМФ каталізують три ферменти, два з яких є поліфункціональними:

- перший поліфункціональний фермент каталізує перші три реакції біосинтезу піримідинів. Він містить домени, що мають активність *карбамоїлфосфатсинтетази II*, *аспартаттранскарбамоїлази* і *дигідрооротази*;
- мітохондріальна НАД-залежна *дигідрооротат-дегідрогеназа* окиснює дигідрооротат до оротату;
- другий поліфункціональний фермент каталізує перетворення оротату в нуклеотид і його подальше декарбоксилювання з утворенням УМФ; він виявляє *оротатфосфорибозилтрансферазну* і *оротат-декарбоксилазну* каталітичні активності [2].

Синтез УДФ та УТФ з УМФ каталізують нуклеозидмонофосфаткіназа (НМФ-кіназа) та нуклеозиддифосфаткіназа (НДФ-кіназа):



ЦТФ-синтаза перетворює УТФ на ЦТФ шляхом амінування піримідинового кільця, при цьому використовується енергія АТФ (рис.3.8).

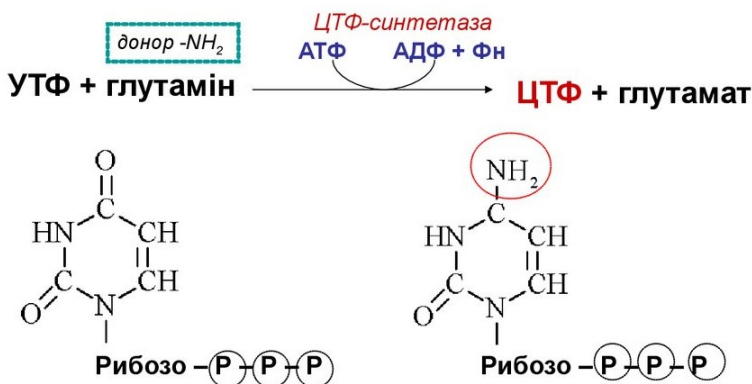


Рисунок 3.8 – Синтез ЦТФ з УТФ [5]

**Регуляція біосинтезу піримідинів** здійснюється алостерично (рис.3.9). Регуляторними ферментами біосинтезу піримідинових нуклеотидів є карбамоїлфосфатсинтетаза II та аспартаттранс-карбамоїлаза, що каталізують перші дві реакції даного метаболічного шляху.

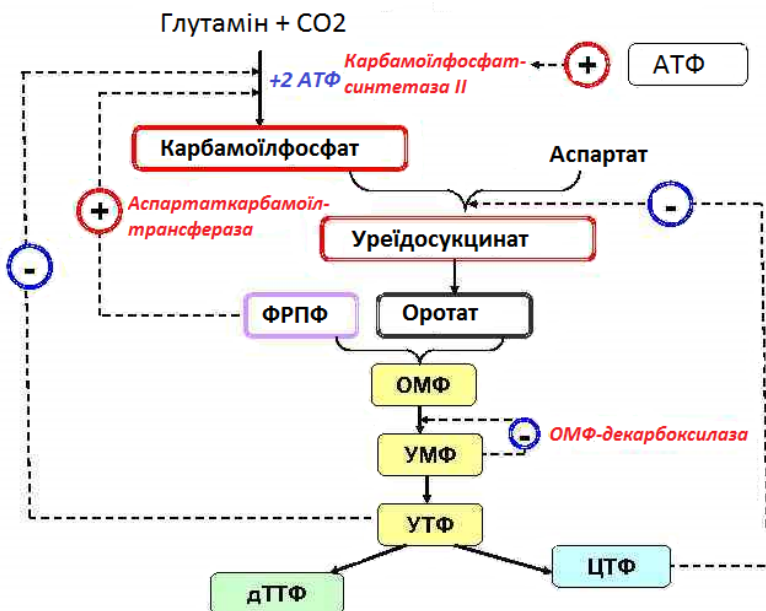


Рисунок 3.9 – Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів [5]

Інгібітором карбамоїлфосфатсинтетази II є УТФ, активатором – ФРПФ. ФРПФ є спільним метаболітом в реакціях біосинтезу пуринів і піримідинів.

Інгібітором аспартаттранскарбамоїлази є ЦТФ, активатором - АТФ [2]. Таким чином, продукти метаболічного шляху виконують роль інгібіторів, а субстрати – активаторів регуляторних ферментів.

Кількість обох регуляторних ферментів біосинтезу піримідинів в клітині регулюється також на генетичному рівні шляхом репресії або дерепресії.

### 3.3. Реутилізація азотистих основ

Азотисті основи, що надійшли в організм з їжею, можуть реутилізуватися (повторно використовуватися) для біосинтезу нуклеотидів. Даний метаболічний шлях забезпечує утворення 10 – 20 % пулу нуклеотидів.

Реакції реутилізації здійснюються шляхом приєднання до азотистої основи рибози і фосфатного залишку, донором яких є ФРПФ.

Фермент *аденінфосфорибозилтрансфераза* каталізує перетворення аденіну на АМФ:



Фермент *гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансфераза* каталізує перетворення гіпоксантину на ІМФ та гуаніну на ГМФ:

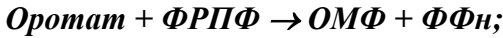


Реутилізація пуринових азотистих основ знижує синтез пуринових нуклеотидів *de novo*:

- за рахунок зниженням вмісту в клітинах ФРПФ і, як наслідок, уповільнення синтезу пуринів;
- за рахунок інгібуючого впливу АМФ і ГМФ на активність регуляторних ферментів біосинтезу пуринів [9].

Порушення процесів реутилізації пуринів призводить до гіперурикемії. Спадковий дефіцит ферменту гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази є молекулярною причиною **синдрому Леша-Ніхана**.

Піримідинові азотисті основи реутилізуються за допомогою оротатфосфорибозилтрансферази. Даний фермент каталізує перетворення оротату на ОМФ:



Оротатфосфорибозилтрансфераза може перетворювати на піримідинові нуклеотиди і інші, окрім оротату, піримідини [8].

Реутилізація азотистих основ призводить до економії енергії клітин, оскільки синтез нуклеотидів *de novo* потребує значних витрат АТФ.

### 3.4. Біосинтез дезоксирибонуклеотидів

Утворення дезоксирибонуклеотидів відбувається шляхом відновлення рибонуклеотидів за участю рибонуклеотидредуктазного комплексу.

Компонентами рибонуклеотидредуктазного комплексу є: рибонуклеотидредуктаза, білковий кофактор тиоредоксин, тиоредоксинредуктаза і НАДФН·Н<sup>+</sup> [2]. Безпосереднім відновником рибонуклеотидів є тиоредоксин, сульфгідрильні групи якого окиснюються в ході реакції (рис.3.10).

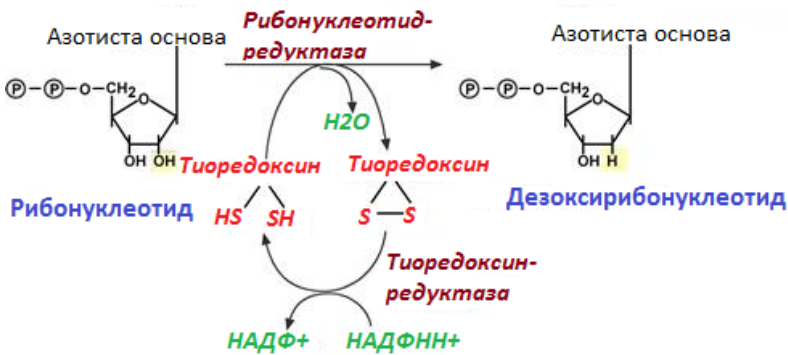


Рисунок 3. 10 – Синтез дезоксирибонуклеотидів

Активність рибонуклеотидредуктази регулюється алостерично. dATФ інгібує відновлення всіх рибонуклеотидів.

dУМФ використовується для біосинтезу тимідилових нуклеотидів. Утворення dУМФ здійснюється двома шляхами:

- за рахунок дефосфорилування dУДФ;
- за рахунок дефосфорилування dЦДФ з подальшим гідролітичним дезамінуванням dЦМФ до dУМФ за участю dЦМФ дезамінази.

В організмі людини переважає другий шлях утворення dУМФ [9].

Синтез dТМФ з dУМФ каталізує тимідилатсинтаза, коферментом якої є метилен-ТГФК (рис.3.11).

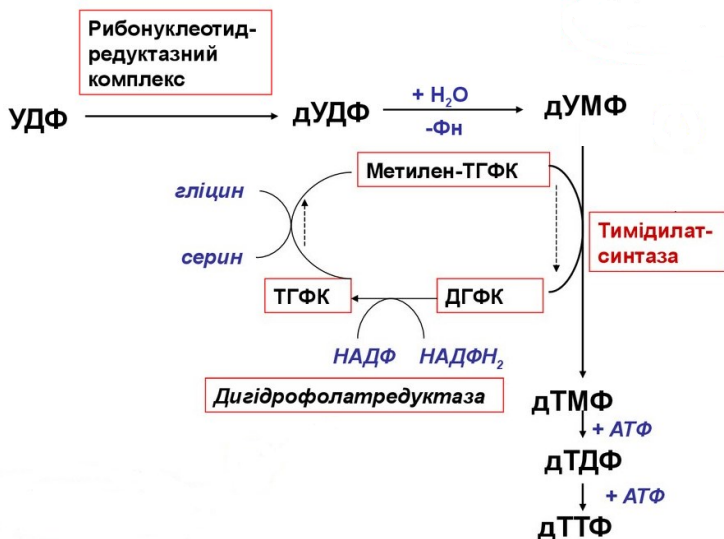


Рисунок 3. 11 – Синтез тимідилових нуклеотидів [5]

Метилен-ТГФК є донором метильної групи при біосинтезі dТМФ. Таким чином, метилен-ТГФК виконує роль не лише кофермента трансферазної реакції, а також і

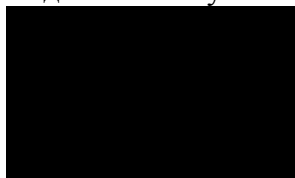
відновлюючого агента. У процесі перенесення метильної групи на dУМФ метилен-ТГФК окиснюється до ДГФК. Швидкість синтезу dТМФ залежить від швидкості відновлення ДГФК до ТГФК під дією дигідрофолатредуктази.

Кількість ферментів рибонуклеотидредуктази і тимідилатсинтази регулюється на генетичному рівні за механізмом індукції і залежить від швидкості синтезу ДНК [2]. Максимальна активність рибонуклеотидредуктази і тимідилатсинтази спостерігається під час реплікації ДНК.

### **3.5. Ферменти біосинтезу нуклеотидів як мішені дії протипухлинних препаратів**

Ферменти біосинтезу нуклеотидів є мішенями дії протипухлинних препаратів. Як відомо, клітини пухлини володіють високою теломеразною активністю, що обумовлює їх швидкий поділ. Перед поділом клітини відбувається реплікація – процес подвоєння ДНК. Для біосинтезу ДНК необхідні дезоксирибонуклеозидтрифосфати. За рахунок інгібування ферментів біосинтезу нуклеотидів можна уповільнити процеси поділу клітин і росту пухлини.

Інгібітором рибонуклеотидредуктази, що каталізує утворення дезоксирибонуклеотидів, є **гідроксисечовина**. Зниження синтезу дезоксирибонуклеотидів уповільнює реплікацію і поділ клітин пухлини.



**Гідроксисечовина**

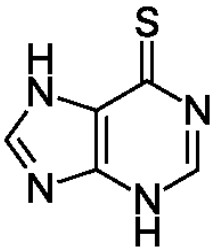
*Рисунок 3.12 – Структурна формула гідроксисечовини*

Гідроксисечовину використовують як компонент хіміотерапії.

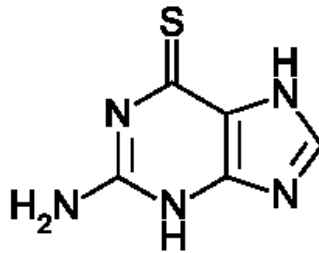
В медицині і наукових дослідженнях використовують структурні аналоги пуринів і піримідинів, що мають два механізми дії:

- інгібують ферменти синтезу нуклеотидів;
- вбудовуються в РНК або ДНК і порушують комплементарну взаємодію азотистих основ і синтез полінуклеотидних ланцюгів [2].

Аналоги пуринів – **6-меркаптопурин і тіогуанін** - застосовують при лікуванні різних видів лейкозів (рис.3.13).



*6-Меркаптопурин*



*Тіогуанін*

*Рисунок 3.13 – Структурні формули 6-меркаптопурину та тіогуаніну*

В організмі людини дані сполуки перетворюються на рибонуклеотиди та інгібують синтез пуринів двома шляхами:

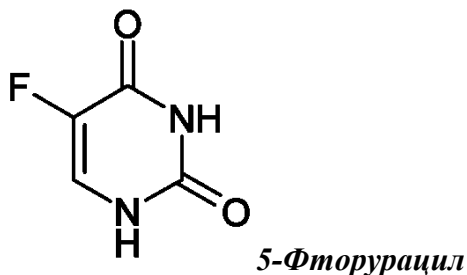
- за рахунок інгібування ФРПФ-амідотрансферази за принципом зворотного негативного зв'язку;
- за рахунок інгібування перетворення ІМФ на ГМФ та АМФ.

До аналогів піримідинів належать 5-фторурацил (рис.3.14), метотрексат і аміноптерин (рис.3.15).

**5-Фторурацил** перетворюється на рибо- і дезоксирибонуклеотиди.



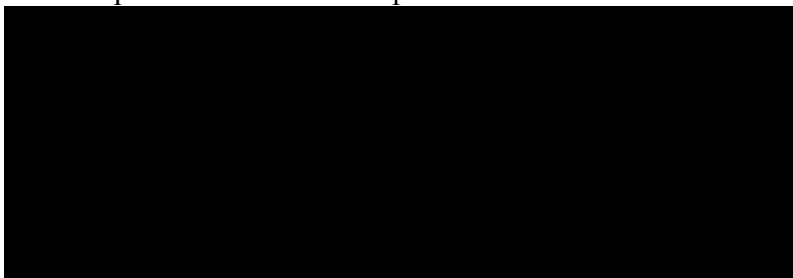
В якості аналога 2'-дУМФ 5-фторурацил інгібує тимідилатсинтазу та піримідинмонофосфаткіназу, що каталізує перетворення УМФ на УДФ. Крім того, відомо, що 5-фторурацил порушує процесинг мРНК [2].



*Рисунок 3.14 – Структурна формула 5-фторурацилу*

5-Фторурацил застосовують при лікуванні пухлин шлунку, прямої кишки, молочної залози та ін.

**Метотрексат і аміноптерин** є аналогами фолату, вони інгібують дигідрофолатредуктазу і знижують синтез пуринових нуклеотидів та дТМФ (рис.3.16). Метотрексат і аміноптерин називають антифолатами.



*Метотрексат*

*Рисунок 3.14 – Структурна формула метотрексату*

Метотрексат і аміноптерин застосовують для лікування різних форм раку [2].

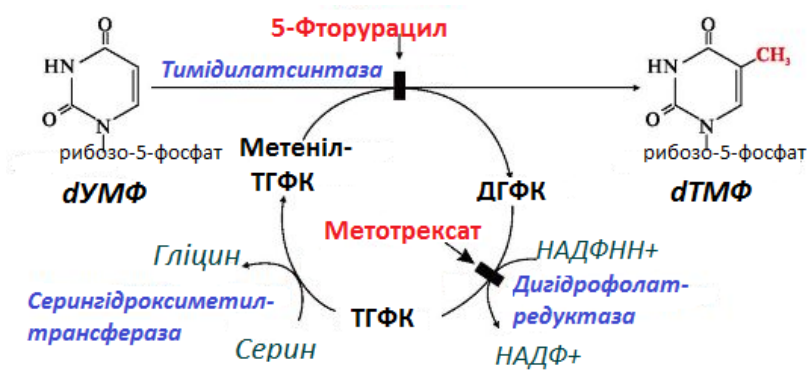


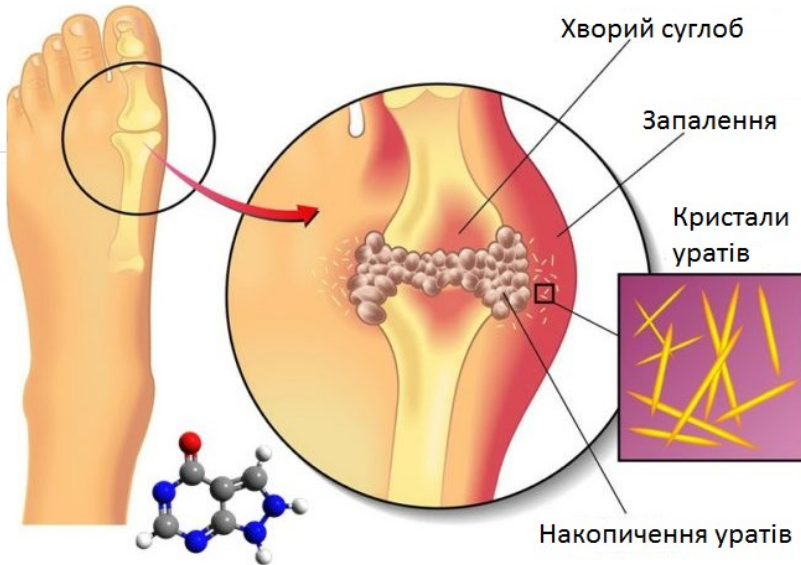
Рисунок 3.16 – Інгибування синтезу тимідилових нуклеотидів при дії 5-фторурацилу та метотрексату

Таким чином, протипухлинні препарати є інгібіторами ферментів, що каталізують реакції біосинтезу нуклеотидів. Дослідження процесів біосинтезу пуринів та піримідинів дозволяє створювати нові лікарські засоби проти онкологічних захворювань.

## 4. Порухення метаболізму нуклеотидів

### Подагра

Подагра є найхарактернішим порушенням пуринового обміну [6]. При подагрі в суглобах, хрящах іноді в шкірі, м'язах та нирках відкладаються кристали уратів, що спричиняють запалення (рис.4.1). Підвищення вмісту сечової кислоти в крові при подагрі є наслідком її посиленого утворення або порушення виведення з організму.



*Рисунок 4.1 – Відкладання кристалів уратів у суглобах при подагрі*

Подагра уражає чоловіків у 20 разів частіше, ніж жінок. Подагра часто супроводжує гіпертонічну хворобу та атеросклероз [6].

Вперше подагру описав Гіпократ у 460 р. до н.е. У 1679 р. Антоні ван Левенгук дослідив кристали сечової

кислоти за допомогою мікроскопа. У 1848 р. англійський лікар Альфред Берінг Гарод встановив, що причиною подагри є гіперурикемія.

Гіперурикемія при подагрі може бути спричинена недостатньою екскрецією уратів нирками (90 % випадків) або надмірним синтезом сечової кислоти (10 % випадків). Відомо, що перед нападами подагри виділення сечової кислоти з організму зменшується, а після нападу – збільшується [6]. У деяких хворих спостерігається підвищена активність ФРПФ-синтетази – метаболіта синтезу пуринів. Крім того, гіперурикемія може бути обумовлена генетичною схильністю або режимом харчування. З давніх часів подагру називали «хворобою багатих людей», оскільки було відомо, що вживання м'яса і алкоголю підвищує ризик подагри.

Інша назва подагри - «хвороба геніїв». Хворими на подагру були: Ахілл, Олександр Македонський, Іван Грозний, Петро I, Колумб, Стендаль, Ньютон, Дарвін, Мікеланджело, Рубенс, Пушкін, Тургенєв та ін. Взаємозв'язок між подагрою і досягненнями геніїв пояснюється тим, що за хімічною будовою сечова кислота подібна до кофеїну і теоброміну – стимуляторів діяльності мозку людини (рис.4.2). Таким чином, гіперурикемія активізує роботу мозку.

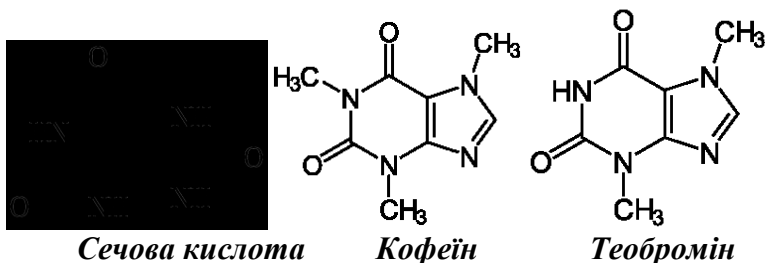


Рисунок 4.2 – Структурні формули сечової кислоти, кофеїну і теоброміну

За даними науковців, поширеність подагри становить від 0,06 до 3 % дорослого населення; поширеність гіперурикемії — від 2 до 20 %. Для лікування подагри застосовують **алопуринол** – синтетичний ізомер гіпоксантину (рис. 4.3).

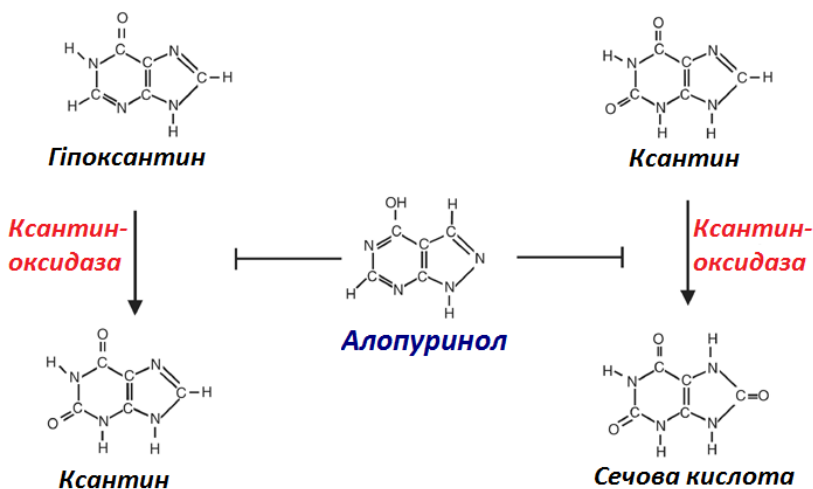


Рисунок 4.3 – Механізм дії алопуринолу

У клітинах алопуринол перетворюється на алоксантин – конкурентний інгібітор ксантинооксидази. Інгибування ксантинооксидази призводить до накопичення ксантину і гіпоксантину, які краще розчиняються у воді, ніж сечова кислота, і тому легко екскретуються з організму. Таким чином, алопуринол зменшує утворення сечової кислоти в організмі.

## Синдром Леша-Ніхана

Синдром Леша-Ніхана – спадкова форма гіперурикемії. Крім симптомів, властивих подагрі, синдром Леша-Ніхана виявляється тяжкими нервово-психічними порушеннями.

Майкл Леш та Уільям Ніхан вперше описали дану патологію у 1964 р.

Синдром Леша-Ніхана належить до Х-рецесивних спадкових порушень, тому хворіють переважно хлопчики. Частота захворювання становить 1:300 000.

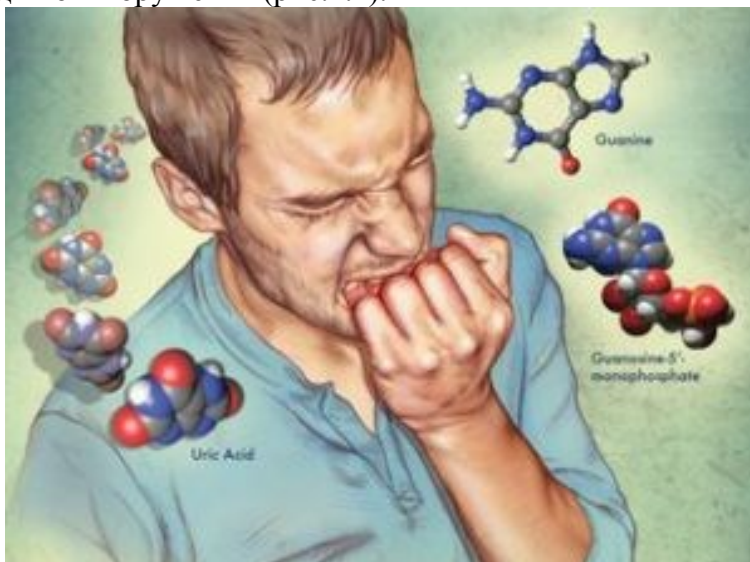
Молекулярною причиною синдрому Леша-Ніхана є спадковий **дефіцит гіпоксантингуанінфосфорибозил-трансферази**. Даний фермент каталізує реакції реутилізації пуринових азотистих основ. Недостатність ферменту виявляють в еритроцитах, лейкоцитах, тканинах нирок, мозку, печінки [6]. На сьогодні виявлено більше 400 мутацій гена гіпоксантингуанінфосфорибозил-трансферази. В одних випадках в організмі хворих фермент відсутній, в інших – проявляє дуже низьку активність.

Синдром Леша-Ніхана характеризується 3-6-кратним збільшенням синтезу сечової кислоти [6].

Симптомами даного захворювання є гіперурикемія, відкладання уратів у суглобах і нирках, порушення координації руху, неврологічні розлади та самоагресія, що проявляється у пошкодженні власного тіла. Хворі рідко доживають до дорослого віку через численні травми, яких завдають собі. Уже на першому році життя хворі діти обкусують собі нігті, пальці, передпліччя (можлива самоампутація). Інші порушення поведінки включають удари головою і підборіддям, які призводять до ушкоджень вух і носа, а також агресивну поведінку по відношенню до інших людей. У хворих спостерігається затримка росту і розумового розвитку, середній показник

IQ = 60. Помірна затримка моторного розвитку і гіпотонія стають помітними приблизно з 4-6-місячного віку. Середній вік прояву для аутоагресії з пошкодженнями становить приблизно 2 роки.

Діагноз синдрому Леша-Ніхана ставиться за трьома основними клінічними симптомами: підвищений синтез сечової кислоти, неврологічна дисфункція, когнітивні та поведінкові порушення (рис.4.4).

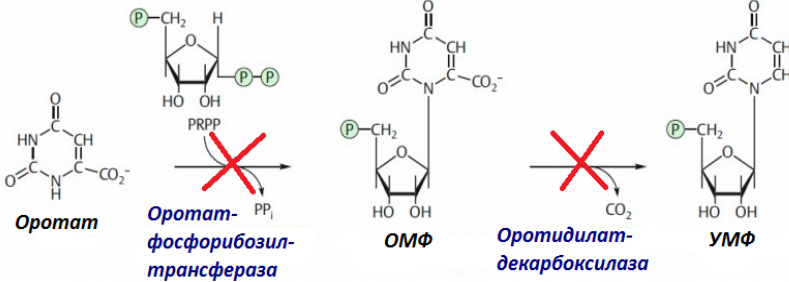


*Рисунок 4.4 – Пошкодження власного тіла – один із симптомів синдрому Леша-Ніхана*

Нейрохімічні дослідження свідчать про гіпосекрецію дофаміну у хворих на синдром Леша-Ніхана. Очевидно, це є причиною аномальної поведінки хворих. Проте механізм появи порушень мозку внаслідок гіперурикемії при синдромі Леша-Ніхана залишається до кінця не з'ясованим. Тяжкі наслідки дисфункції вказують на те, що у деяких клітинах шлях реутилізації пуринів є не просто засобом збереження енергії, а, можливо, виконує й інші важливі функції.

## Оротатацидурия

Оротатацидурия – спадкове порушення біосинтезу піримідинових азотистих основ. Молекулярною причиною захворювання є спадковий **дефіцит ферментів оротатфосфорибозилтрансферази та/або оротидин-5-фосфатдекарбоксілази**, необхідних для утворення УМФ:



Захворювання характеризується накопиченням оротової кислоти та її виділенням із сечею. У сечі виявляють кристали оротової кислоти оранжевого кольору - оранжева кристалурія.

Щоденно із сечею виводиться до 1,5 г оротату, що в 1000 разів перевищує норму. Це призводить до дефіциту піримідинових нуклеотидів в організмі.

У дітей хворих на оротатацидурію спостерігається затримка росту, фізичного та психічного розвитку, мегалобластична анемія.

Для лікування оротатацидурії використовують уридин або цитидин в дозах 0,5 - 1 г за добу.

За допомогою нуклеотидкінази уридин і цитидин перетворюються на УТФ і ЦТФ в обхід порушеної реакції [2]. УТФ і ЦТФ інгібують регуляторні ферментисинтезу піримідинів і знижують виведення оротату у складі сечі.

Введення уридину або цитидину відновлює нормальний ріст, ліквідує анемію та зменшує виділення оротової кислоти [6].



## Список використаної літератури

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: учебник – М.: Медицина, 2004 – 704 с.
2. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами / Под ред. Е.С. Северина, А.Я. Николаева – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 448 с.
3. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. — Кн. 2: Біологічна хімія / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — К.: Медицина, 2017. — 544 с.
4. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. Біохімія людини: підручник – Тернопіль: Укрмедкнига, 2017. – 732 с.
5. Заїчко Н.В. Обмін нуклеопротейнів: будова, біологічне значення та метаболізм нуклеотидів – Вінниця, ВНМУ ім. М. І. Пирогова, 2017. – <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/2158>.
6. Клінічна біохімія: Підручник / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків та ін.: За ред. О.Я. Склярова. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.
7. Молекулярна біологія : підручник / А.В. Сиволоб – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. - 384 с.
8. Остапченко Л. І., Гребіник Д. М. Біохімія нуклеїнових кислот: навч. посіб. - К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2013. – 290 с.
9. Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. – 446 с.