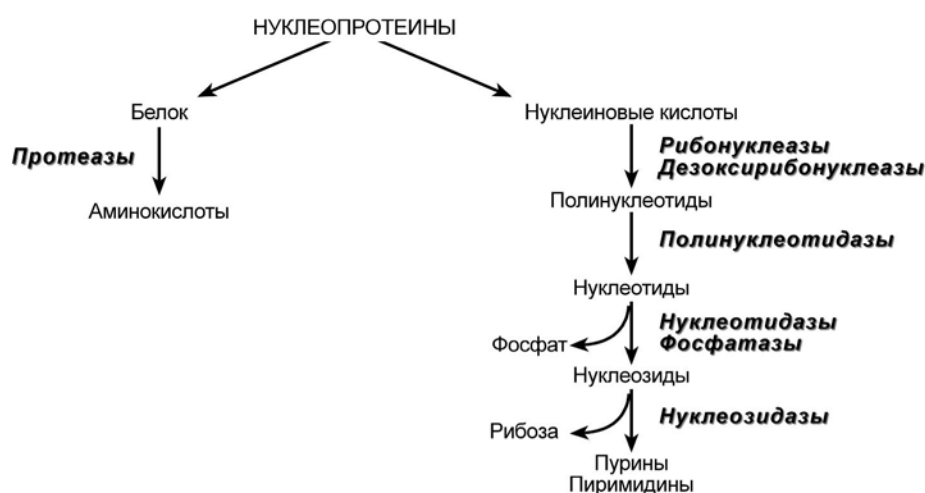


# СТРОЕНИЕ И ОБМЕН НУКЛЕОТИДОВ

## ВНЕШНИЙ ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ

Нуклеотиды поступают в организм с пищей, главным образом, в составе нуклеопротеинов. После воздействия протеолитических ферментов желудка и кишечника из них освобождаются нуклеиновые кислоты и белковая часть. Белки перевариваются обычным порядком, нуклеиновые кислоты с помощью дополнительных ферментов. Панкреатический сок содержит **рибонуклеазы** и **дезоксирибонуклеазы**, гидролизующие нуклеиновые кислоты до полинуклеотидов.



Реакции расщепления нуклеиновых кислот в желудочно-кишечном тракте

После действия панкреатических нуклеаз **полинуклеотидазы** (или **фосфодиэстеразы**) кишечника гидролизуют нуклеиновые кислоты до моонуклеотидов. Далее, под действием **нуклеотидаз** и **фосфатаз** происходит гидролиз нуклеотидов до нуклеозидов, которые либо всасываются, либо под действием **нуклеозидаз** слизистой кишечника деградируют до пуриновых и пиримидиновых оснований.

В просвете кишечника пуриновые основания могут подвергаться окислению до мочевой кислоты, которая всасывается и затем выделяется с мочой. Большая часть тех пуринов, что всосались, в энтероцитах также превращается в мочевую кислоту, при этом не происходит их включения во вновь образующиеся молекулы нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Как и пурины, свободные пиримидины в основном катаболизируют и выделяются без их использования в организме.

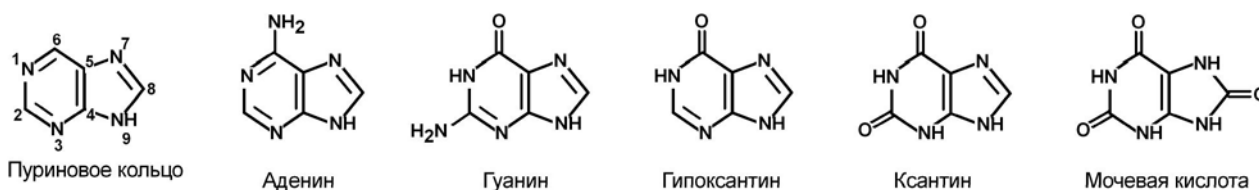
Таким образом, нуклеиновые кислоты пищи не поступают из кишечника в кровоток и не выступают в роли поставщика непосредственных предшественников ДНК и РНК клеток организма. И хотя млекопитающие потребляют значительные количества нуклеиновых кислот и нуклеотидов, их жизнедеятельность не зависит от всасывания этих веществ или соответствующих продуктов распада.

**Н.В.** Прежде, чем перейти непосредственно к процессам метаболизма пуриновых и пиримидиновых оснований необходимо **твердо запомнить** их основных представителей. В противном случае из-за громоздких формул практически невозможно следить за превращениями нуклеотидов. Здесь очень уместно выражение: "за деревьями не видно леса".

## ПУРИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ

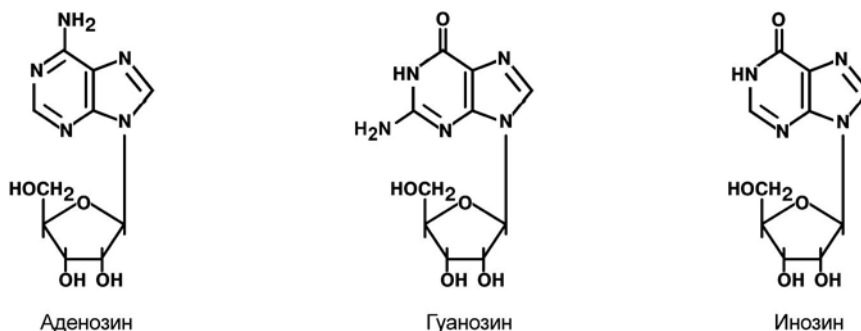
### СТРОЕНИЕ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

К пуриновым азотистым основаниям относят аденин и гуанин. Гипоксантин, ксантин и мочевая кислота являются конечными продуктами обмена пуринов в организме человека и большинства млекопитающих и птиц.



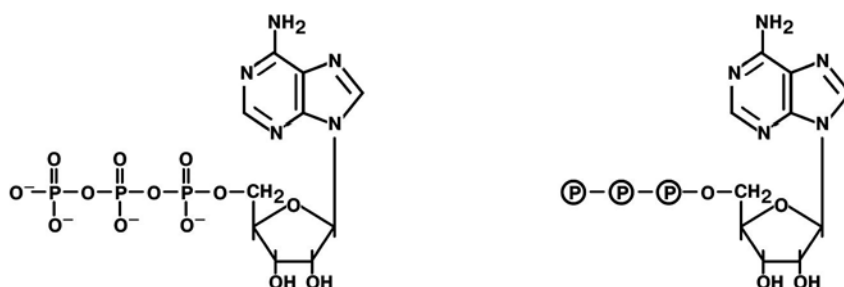
Строение основных представителей пуринов

На основе азотистых оснований синтезируются нуклеозиды, представляющие собой комбинацию азотистого основания и рибозы (или дезоксирибозы).



Строение основных представителей пуриновых нуклеозидов

Присоединением одного, двух или трех остатков фосфорной кислоты к нуклеозиду достигается образование соответственно нуклеозид(моно-, ди-, три)фосфатов.



Строение пуриновых нуклеотидов на примере аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Показаны два варианта написания структуры.

## СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

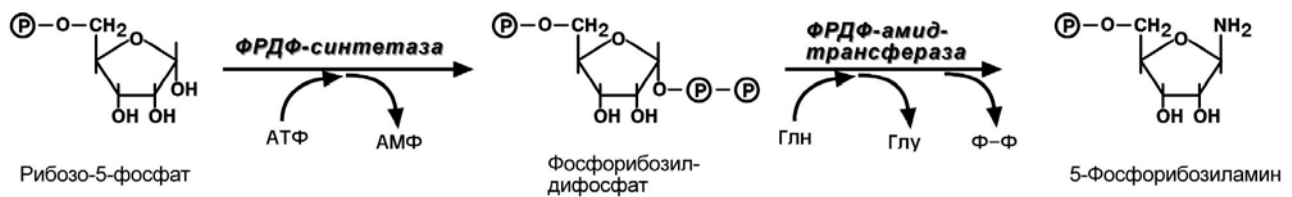
Синтез пуриновых оснований происходит во всех клетках организма, главным образом в печени. Исключение составляют эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты.

Условно все реакции синтеза можно разделить на 4 этапа:

### 1. Синтез 5'-фосфорибозиламина.

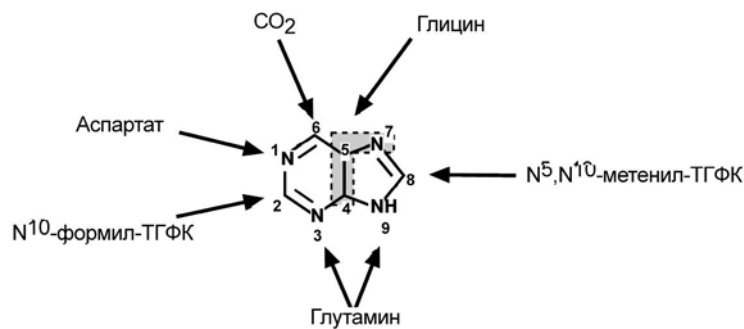
Рибозо-5-фосфат является тем якорем, на основе которого синтезируется сложный пуриновый цикл. Первая реакция синтеза пуринов заключается в активации углерода в первом положении рибозо-5-фосфата, это достигается синтезом 5-фосфорибозил-1-дифосфата (ФРДФ).

Вторая реакция – это перенос  $\text{NH}_2$ -группы глутамина на активированный атом  $\text{C}_1$  рибозо-5-фосфата с образованием 5-фосфорибозиламина. Указанная  $\text{NH}_2$ -группа фосфорибозиламина уже принадлежит будущему пуриновому кольцу и ее азот будет атомом номер 9.



Синтез 5-фосфорибозиламина

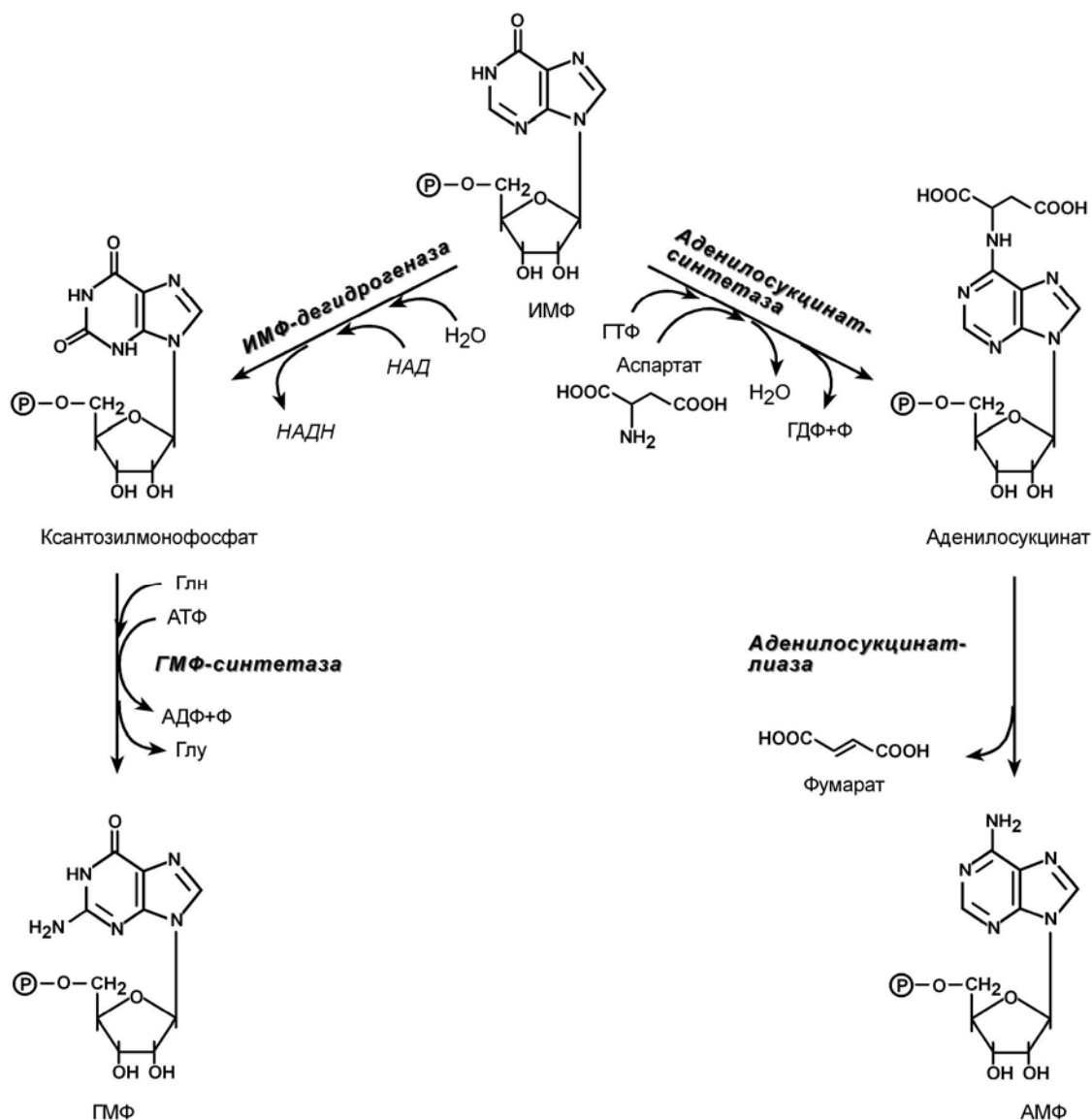
2. Синтез инозинмонофосфата (ИМФ). 5-фосфорибозиламин вовлекается в девять реакций, и в результате образуется первый пуриновый нуклеотид – инозинмонофосфорная кислота (ИМФ). В этих реакциях источниками атомов пуринового кольца являются глицин, аспартат, еще одна молекула глутамина, углекислый газ и производные ТГФК. В целом на синтез пуринового кольца затрачивается энергия 6 молекул АТФ.



Источники атомов пуринового кольца

### 3. Синтез аденозинмонофосфата (АМФ) и гуанозинмонофосфата (ГМФ).

ГМФ образуется в двух реакциях – сначала он окисляется **ИМФ-дегидрогеназой** до ксантозилмонофосфата, источником кислорода является вода, акцептором водорода – НАД. После этого работает **ГМФ-синтетаза**, она использует универсальный клеточный донор  $\text{NH}_2$ -групп – глутамин, источником энергии для реакции служит АТФ.

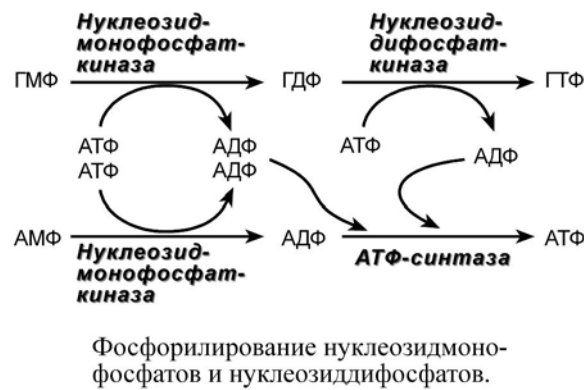


Превращение ИМФ в ГМФ и АМФ

АМФ также образуется в двух реакциях, но в качестве донора  $\text{NH}_2$ -группы выступает аспарагиновая кислота. В первой, **аденилосукцинат-синтетазной**, реакции на присоединение аспартата используется энергия распада ГТФ, во второй реакции **аденилосукцинат-лиаза** производит удаление части аспарагиновой кислоты в виде фумарата.

#### 4. Образование нуклеозидтрифосфатов АТФ и ГТФ.

Синтез ГТФ осуществляется в 2 стадии посредством переноса макроэргических фосфатных групп от АТФ.



Синтез АТФ происходит несколько иначе. АДФ из АМФ образуется также за счет макроэргических связей АТФ. Для синтеза же АТФ из АДФ в митохондриях есть фермент АТФ-синтаза, образующий АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования.

## РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

### Внутриклеточная регуляция

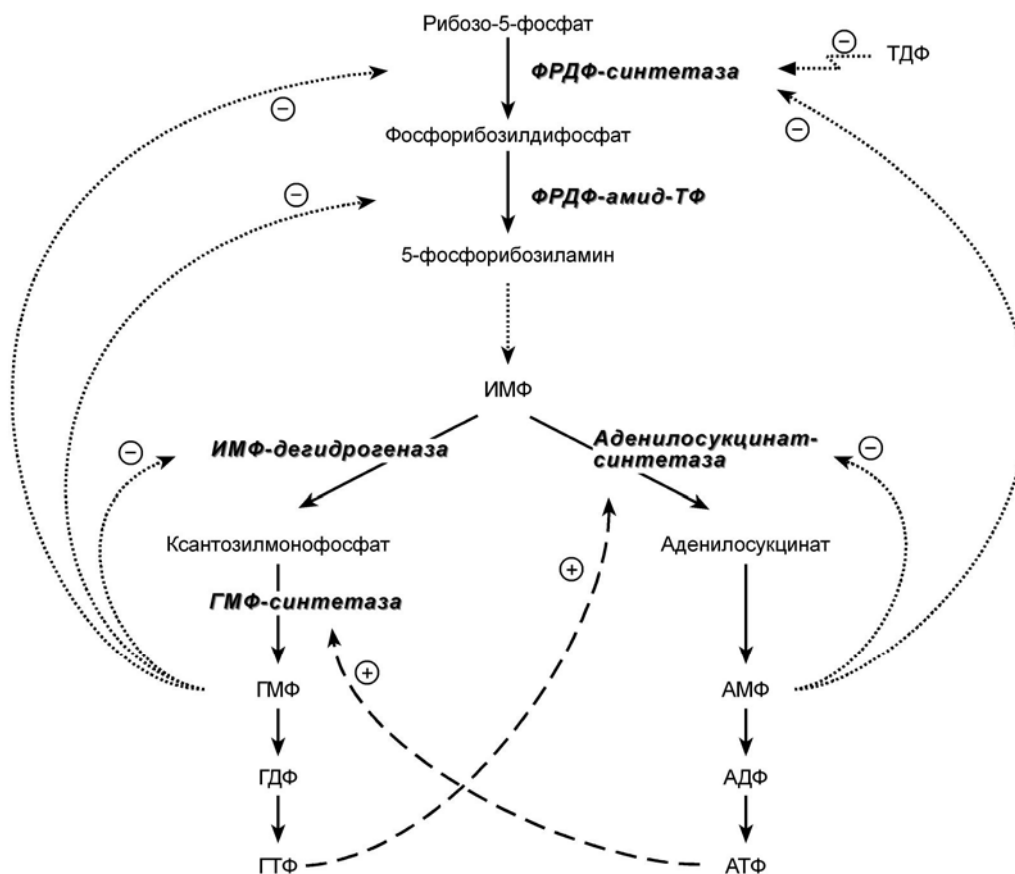
Регуляция синтеза пуринов происходит по механизму **обратной отрицательной** связи, т.е. продукт реакции (или совокупности реакций) ингибирует начальные этапы процесса. Для синтеза пуринов такими ингибиторами являются АМФ и ГМФ. ГМФ блокирует первые две реакции синтеза ИМФ, а также ИМФ-дегидрогеназную реакцию. АМФ блокирует первую реакцию синтеза ИМФ и аденилосукцинатсинтетазную реакцию.

Кроме этого, имеется **положительная перекрестная** регуляция со стороны АТФ и ГТФ, а именно – как участник реакций каждый из них оказывает стимулирующее влияние на синтез другого нуклеотида. Это заключается в том, что АТФ, принимая участие в ГМФ-синтетазной реакции, облегчает синтез ГМФ; в свою очередь, ГТФ является донором энергии для синтеза АМФ, участвуя в аденилосукцинат-синтетазной реакции.

Пиримидиновый нуклеотид тимидиндифосфат (ТДФ) также блокирует фермент **ФРДФ-синтазу**, что снижает синтез ФРДФ, который используется при синтезе пуринов и пиримидинов.

### Лекарственная регуляция

При разработке новых противоопухолевых средств были предложены ингибиторы таких ферментов как ФРДФ-амидтрансфераза (**азосерин, diaзонорлейцин**), ИМФ-дегидрогеназа (**микофеноловая кислота, 6-меркаптопурин**), аденилосукцинатлиаза (**6-меркаптопурин**).

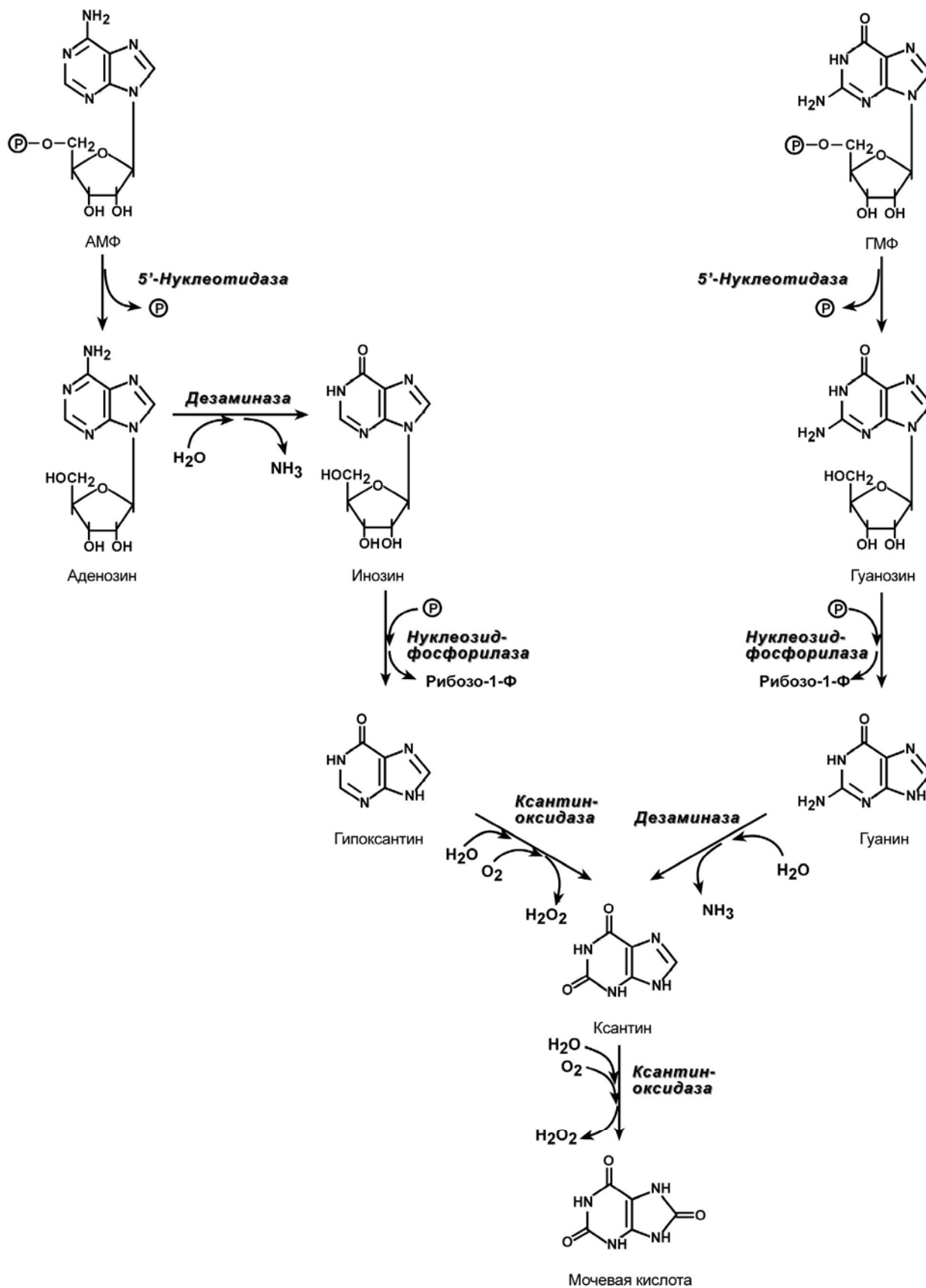


Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов

## РАСПАД ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Наиболее активно катаболизм пуринов идет в печени, тонком кишечнике (пищевые пурины) и почках. Реакции распада пуринов можно условно разделить на 5 стадий:

1. Дефосфорилирование АМФ и ГМФ – фермент **5'-нуклеотидаза**.
2. Окисление  $C_6$  в аденозине с одновременным его дезаминированием – фермент **дезаминаза**. Образуется инозин.
3. Удаление рибозы от инозина (с образованием гипоксантина) и гуанозина (с образованием гуанина) с ее одновременным фосфорилированием – фермент **нуклеозидфосфорилаза**.
4. Окисление  $C_2$  пуринового кольца: гипоксантин при этом окисляется до ксантина (фермент **ксантиноксидаза**), гуанин дезаминируется до ксантина – фермент **дезаминаза**.
5. Окисление  $C_8$  в ксантине с образованием мочевой кислоты – фермент **ксантиноксидаза**.



Катаболизм пуриновых нуклеотидов и пуриновых оснований

Около 20% мочевой кислоты удаляется с желчью через кишечник, где она разрушается микрофлорой до  $\text{CO}_2$  и воды. Остальная часть удаляется через почки.

## РЕУТИЛИЗАЦИЯ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Реутилизация пуриновых оснований – это процесс повторного их использования. Он особенно актуален в быстрорастущих тканях (эмбриональная, регенерирующая, опухолевая), когда активно идет процесс синтеза нуклеиновых кислот и недопустима потеря их предшественников.

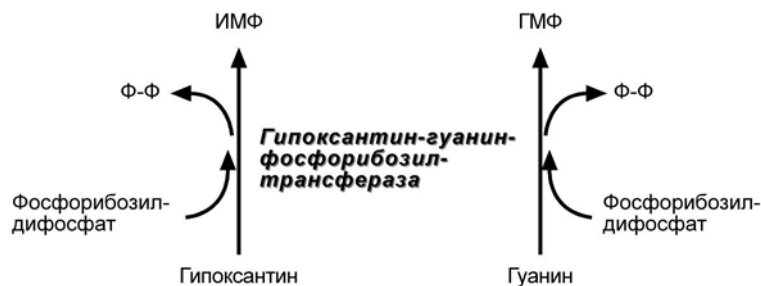


Схема реутилизации гуанина и гипоксантина

Сущность реутилизации заключается в присоединении к аденину, гуанину или гипоксантину рибозо-5-фосфата и образовании АМФ, ГМФ или ИМФ. Эту реакцию осуществляют соответствующие трансферазы. Наиболее характерным примером является реутилизация гипоксантина и гуанина под влиянием фермента **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы**. В качестве источника рибозо-5-фосфата используется фосфорибозилдифосфат.

## НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Самым частым нарушением обмена пуринов является повышенное образование мочевой кислоты с развитием **гиперурикемии**. В зависимости от длительности и тяжести гиперурикемия проявляется:

1. Появление тофусов – отложение кристаллов мочевой кислоты в мелких суставах ног и рук, в сухожилиях, хрящах, коже.
2. Нефропатии с поражением почечных канальцев и мочекаменная болезнь.
3. Подагра.

### ПОДАГРА

Когда гиперурикемия принимает хронический характер, говорят о развитии **подагры** (греч. *podlos* – нога, *agra* – захват, дословно – "нога в капкане").

В крови мочевая кислота находится в форме ее солей – уратов натрия. Растворимость уратов в плазме крови невелика и при превышении порога растворимости в плазме (около 0,7 ммоль/л) они кристаллизуются в периферических зонах с пониженной температурой, образуя **тофусы** (греч. *torhus* – пористый камень, туф). Накапливающиеся в межклеточном веществе ураты некоторое время фагоцитируются, но фагоциты не способны разрушить пуриновое кольцо. В результате это приводит к гибели самих фагоцитов, к выходу лизосомальных ферментов, активации свободнорадикального окисления и развитию острой воспалительной реакции – развивается **подагрический артрит**. В 50-75% случаев первым признаком заболевания является мучительная ночная боль в больших пальцах ног.



Длительное время подагру считали "болезнью гурманов", однако затем внимание исследователей переместилось к наследственному изменению активности ферментов метаболизма пуринов:

- увеличение активности **ФРДФ-синтетазы** – приводит к избыточному синтезу пуринов,
- уменьшение активности **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы** – из-за этого ФРДФ не используется для реутилизации пуриновых оснований, а участвует в первой реакции их синтеза. В результате возрастает количество разрушающихся пуринов и одновременно повышается их образование.

Оба ферментативных нарушения рецессивны и сцеплены с X-хромосомой. Подагрой страдает 0,3-1,7% взрослого населения земного шара, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 20 : 1.

### Основы лечения

**Диета** – снижение поступления предшественников мочевой кислоты с пищей и уменьшение ее образования в организме. Для этого из рациона исключаются продукты, содержащих много пуриновых оснований – кофе, чай, шоколад, мясные продукты, печень, красное вино, пиво. Предпочтение отдается вегетарианской диете с количеством чистой воды не менее 2 л в сутки.

К **лекарственным средствам** лечения подагры относят **аллопуринол**, по структуре схожий с гипоксантином. Ксантиноксидаза окисляет аллопуринол в аллоксантин, а последний остается прочно связанным с ферментом и подавляет его активность. Происходит, образно говоря, *самоубийственный катализ*. Как следствие, ксантин не превращается в мочевую кислоту, и поскольку гипоксантин и ксантин лучше растворимы в воде, то они более легко выводятся из организма с мочой.



### МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Мочекаменная болезнь заключается в образовании кристаллов (камней) в мочевыводящих путях.

Мочекислые камни в мочевыводящих путях откладываются примерно у **половины** больных подагрой. Наиболее часто они представлены в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Причиной отложения кристаллов мочевой кислоты является гиперурикемия и повышенное выведение уратов натрия с мочой. Главным провоцирующим фактором кристаллизации является усиление кислотности мочи. При пониженном pH мочи ураты переходят в менее растворимую форму (кетоформу) и кристаллизуются в почечных канальцах. Возрастает образование уратных камней при закислении мочи из-за избыточного питания мясopодуктами, которые содержат большое количество нуклеиновых кислот. Наличие аминокислот и неорганических кислот делает такую пищу "кислой" и усугубляет процесс.

## Основы лечения

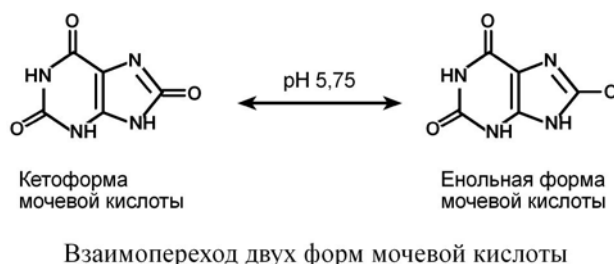
Так же, как при подагре, лечение сводится к беспуриновой диете и использованию **аллопуринола**. В дополнение рекомендуется **растительная диета**, приводящая к защелачиванию мочи, что увеличивает в первичной моче долю более растворимых в воде солей мочевой кислоты – уратов. Вместе с этим, уже имеющиеся кристаллы мочевой кислоты (а также оксалатов) способны растворяться при подщелачивании мочи.

Лекарственное лечение непременно должно сопровождаться соблюдением беспуриновой диеты с большим количеством **воды**, в противном случае неизбежно появление ксантиновых кристаллов в тканях и ксантиновых камней в почках.

## Синдром Леша-Нихана

Болезнь Леша-Нихана – это полное врожденное отсутствие активности **гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы**, фермента, отвечающего за реутилизацию пуриновых оснований. Признак рецессивный и сцеплен с X-хромосомой. Впервые его описали в 1964 г в США студент-медик Майкл Леш и педиатр Уильям Нихан.

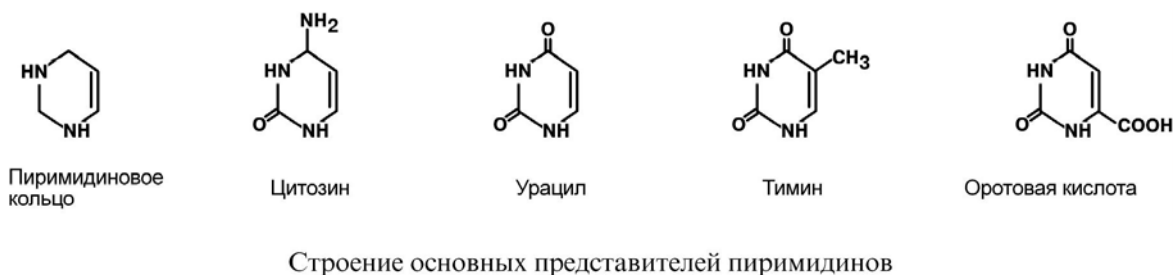
Дети рождаются клинически нормальными, только к 4-6 месяцу обнаруживаются отклонения в развитии, а именно – отставание физического развития (с трудом держит голову), повышенная возбудимость, рвота, периодическое повышение температуры. Выделение мочевой кислоты можно обнаружить еще раньше по оранжевой окраске пеленок. К концу первого года жизни симптомы драматически нарастают, развивается нарушение координации движений, хореоатетоз, корковый паралич, спазм мышц ног. Наиболее характерный признак заболевания проявляется на 2-3-м году жизни – **аутоагрессия** или самокалечение – неодолимое стремление детей кусать себе губы, язык, суставы пальцев на руках и ногах.



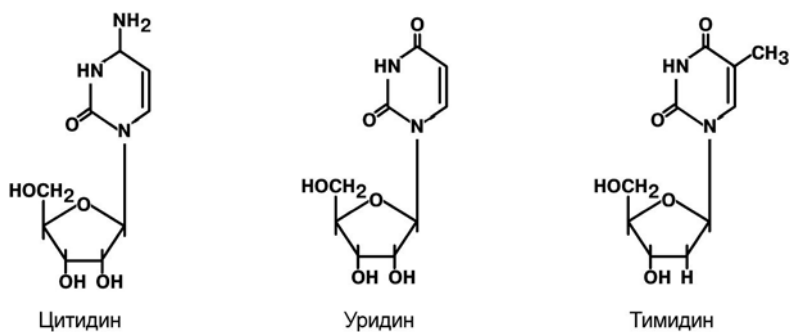
## ПИРИМИДИНОВЫЕ НУКЛЕОТИДЫ

### СТРОЕНИЕ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

К пириимидиновым азотистым основаниям относят тимин, цитозин и урацил.

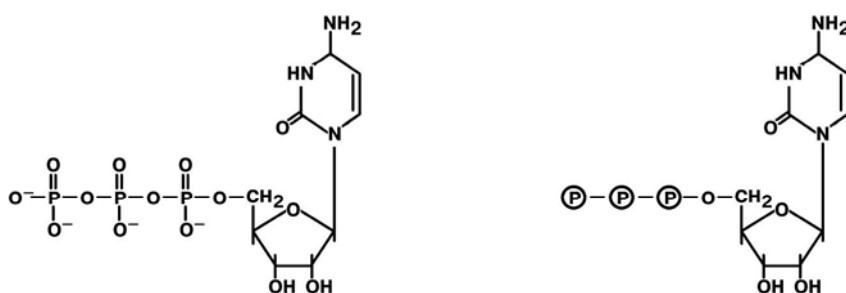


На основе азотистых оснований синтезируются нуклеозиды, представляющие собой комбинацию азотистого основания и рибозы (или дезоксирибозы).



Строение основных пириимидиновых нуклеозидов

Присоединением одного, двух или трех остатков фосфорной кислоты к нуклеозиду достигается образование соответственно нуклеозид(моно-, ди-, три)фосфатов.



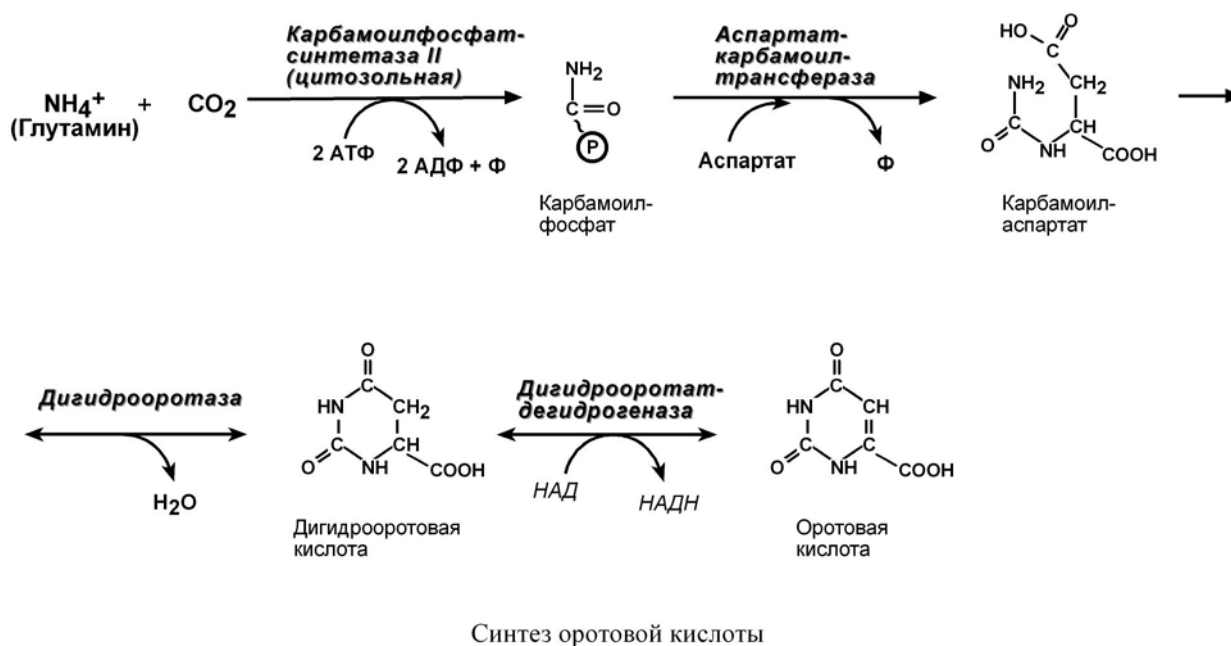
Строение пириимидиновых нуклеотидов на примере цитидинтрифосфорной кислоты (ЦТФ). Показаны два варианта написания структуры.

## СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ И НУКЛЕОТИДОВ

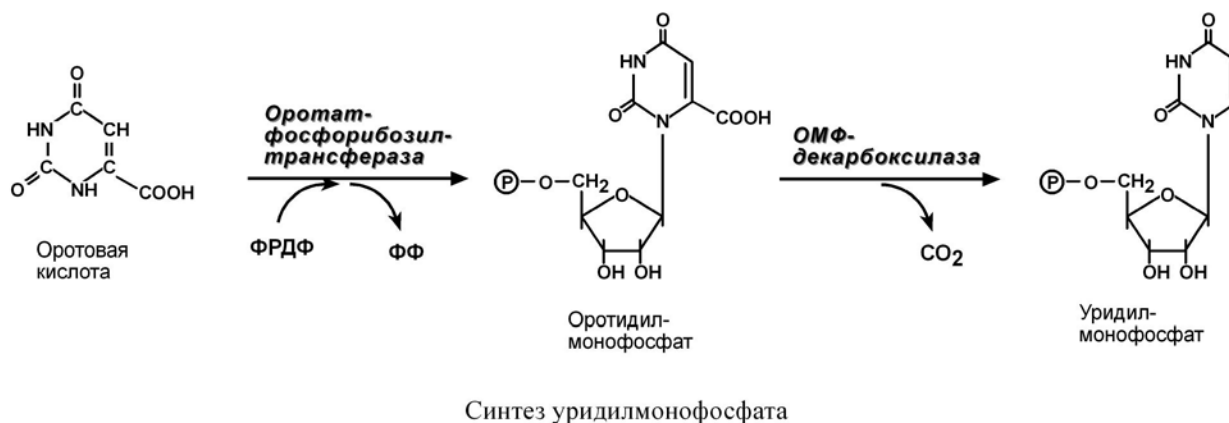
Синтез пириимидиновых оснований происходит во всех клетках организма. В реакциях синтеза участвует глутамин,  $\text{CO}_2$ , аспартат, затрачивается 2 молекулы АТФ.

Условно можно выделить этапы синтеза:

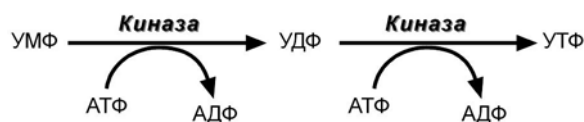
1. **Образование карбамоилфосфата**, но в отличие от синтеза мочевины эта реакция идет в цитозоле.
2. **Образование пириимидинового кольца** после присоединения аспарагиновой кислоты и реакции дегидратации. Первым пириимидиновым основанием является оротовая кислота.



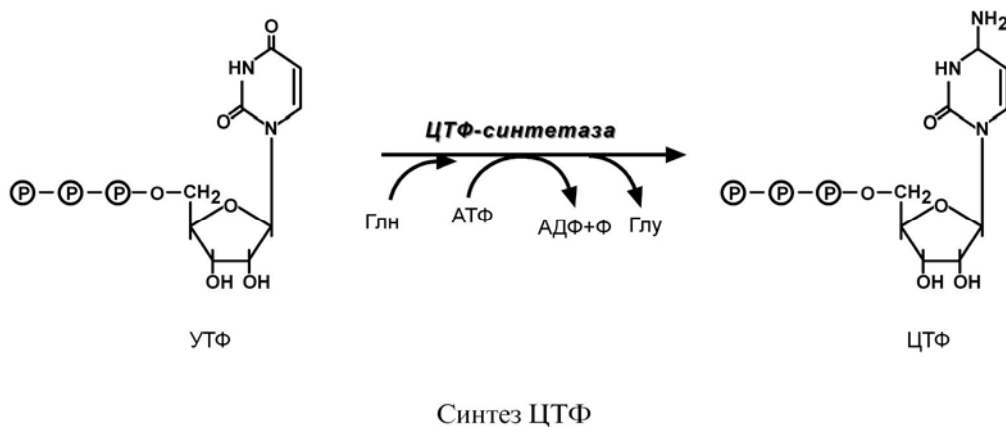
3. **Синтез оротидилмонофосфата и уридинмонофосфорной кислоты (УМФ).** В реакции с фосфорибозилдифосфатом (ФРДФ) к оротовой кислоте присоединяется рибозо-5-фосфат и образуется оротидилмонофосфат, непосредственный предшественник УМФ.



4. **Синтез УТФ** осуществляется в 2 стадии посредством переноса макроэргических фосфатных групп от АТФ.



5. **Синтез ЦТФ** происходит из УТФ с затратой энергии АТФ при участии глутамина, являющегося источником  $\text{NH}_2$ -группы.



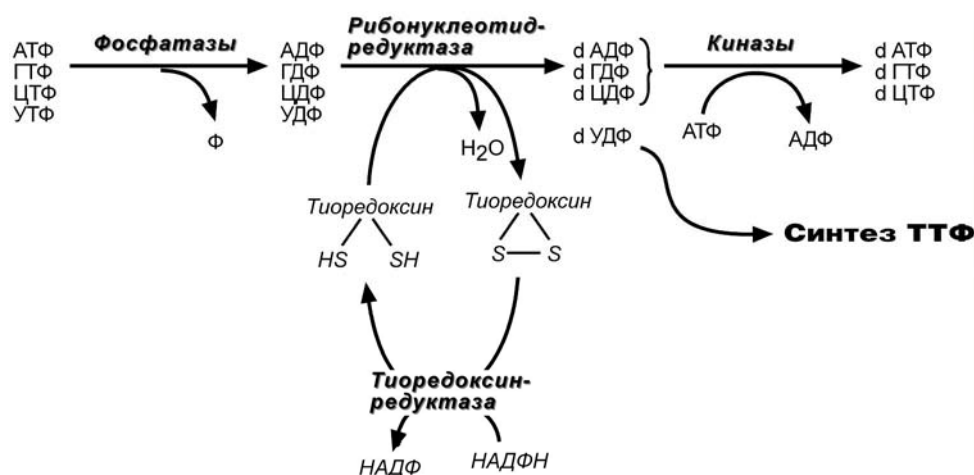
## СИНТЕЗ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ

Особенностью обмена пуринов и пиримидинов является то, что они могут образовывать не только рибонуклеотиды, но и дезоксирибонуклеотиды. Дезоксирибонуклеотидтрифосфаты необходимы клетке для синтеза ДНК. Их образование протекает в три реакции:

1. В начале процесса происходит дефосфорилирование рибонуклеозидтрифосфатов с образованием АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ.

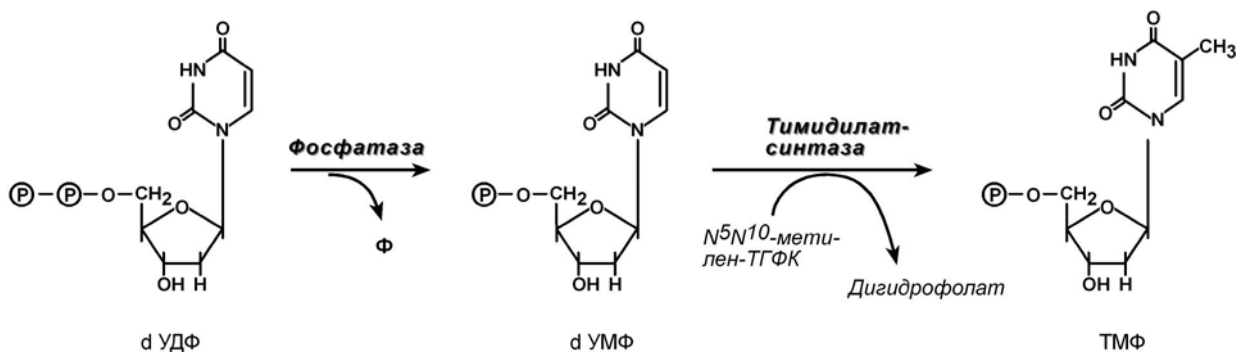
2. Далее фермент **рибонуклеозид-редуктаза** восстанавливает АДФ, ГДФ, ЦДФ, УДФ до дезоксирибонуклеозиддифосфатов dАДФ, dГДФ, dЦДФ, dУДФ. Донором водорода для восстановления рибозы является белок **тиоредоксин**, его SH-группы окисляются кислородом рибозы и образуется вода. Последующее восстановление тиоредоксина в рабочее состояние обеспечивается за счет НАДФН.

3. После образования dАДФ, dГДФ, dЦДФ фосфорилируются, а dУДФ используется для синтеза тимидилового нуклеотида.



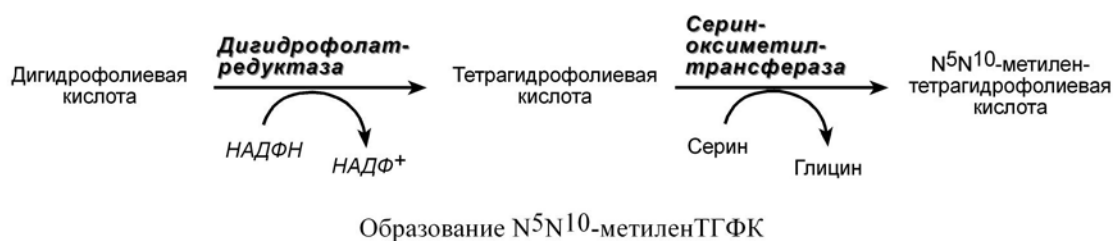
## СИНТЕЗ ТИМИДИЛТРИФОСФАТА

Три дезоксинуклеотида – dATФ, dГТФ, dЦТФ сразу после синтеза используются для синтеза ДНК. Однако известно, что в составе ДНК нет уридиловых нуклеотидов, поэтому dУДФ не превращается в dУТФ, а идет на образование тимидилового нуклеотида. Участие в этом принимает фермент **тимидилатсинтаза**. Донором метильной группы является  $N^5,N^{10}$ -метилен-ТГФК.



Синтез ТМФ

Восстановление дигидрофолиевой кислоты до  $N^5,N^{10}$ -метилен-ТГФК происходит при участии двух ферментов – **дигидрофолатредуктазы** и **сериноксиметилтрансферазы** (см "Пути использования серина и глицина").



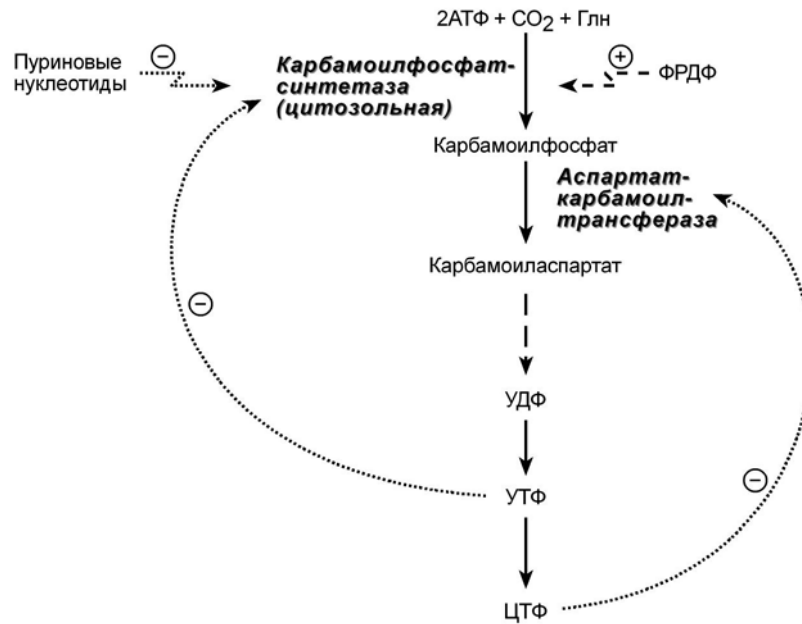
Образование  $N^5,N^{10}$ -метилентГТФК

## РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ПИРИМИДИНОВ

### Физиологическая регуляция

Регуляция синтеза пиримидинов происходит по механизму обратной отрицательной связи, т.е. продукт реакции (совокупности реакций) ингибирует начальные этапы процесса. Для синтеза пиримидинов такими ингибиторами являются УТФ и ЦТФ. ЦТФ ингибирует аспартаткарбамоилтрансферазу, УТФ – карбамоилфосфатсинтазу.

Синтез пиримидинов отрицательно регулируется также пуриновыми нуклеотидами АМФ и ГМФ.



Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов

Тимидилатдифосфат (ТДФ), в свою очередь, блокирует синтез ФРДФ ферментом **ФРДФ-синтетазой** (см "Синтез пуриновых оснований и нуклеотидов"), который используется как при синтезе пиримидинов, так и при синтезе пуринов.

### Лекарственная регуляция

Исключительная роль **тимидилатсинтазы** в синтезе ТМФ обусловила поиск и использование ее ингибиторов для прекращения синтеза тимидилового нуклеотида и, как следствие, блока синтеза ДНК, что нашло применение в противоопухолевой терапии ("бестиминовая смерть").

**Фторурацил** – противоопухолевое (цитостатическое) средство, механизм его действия определяется превращением в 5-фтор-дезоксифосфат (5-FdУМФ) и 5-фторуридинтрифосфат (5-FУТФ). 5-FdУМФ – конкурентный ингибитор фермента **тимидилатсинтазы**, что ведет к блокированию синтеза ДНК.

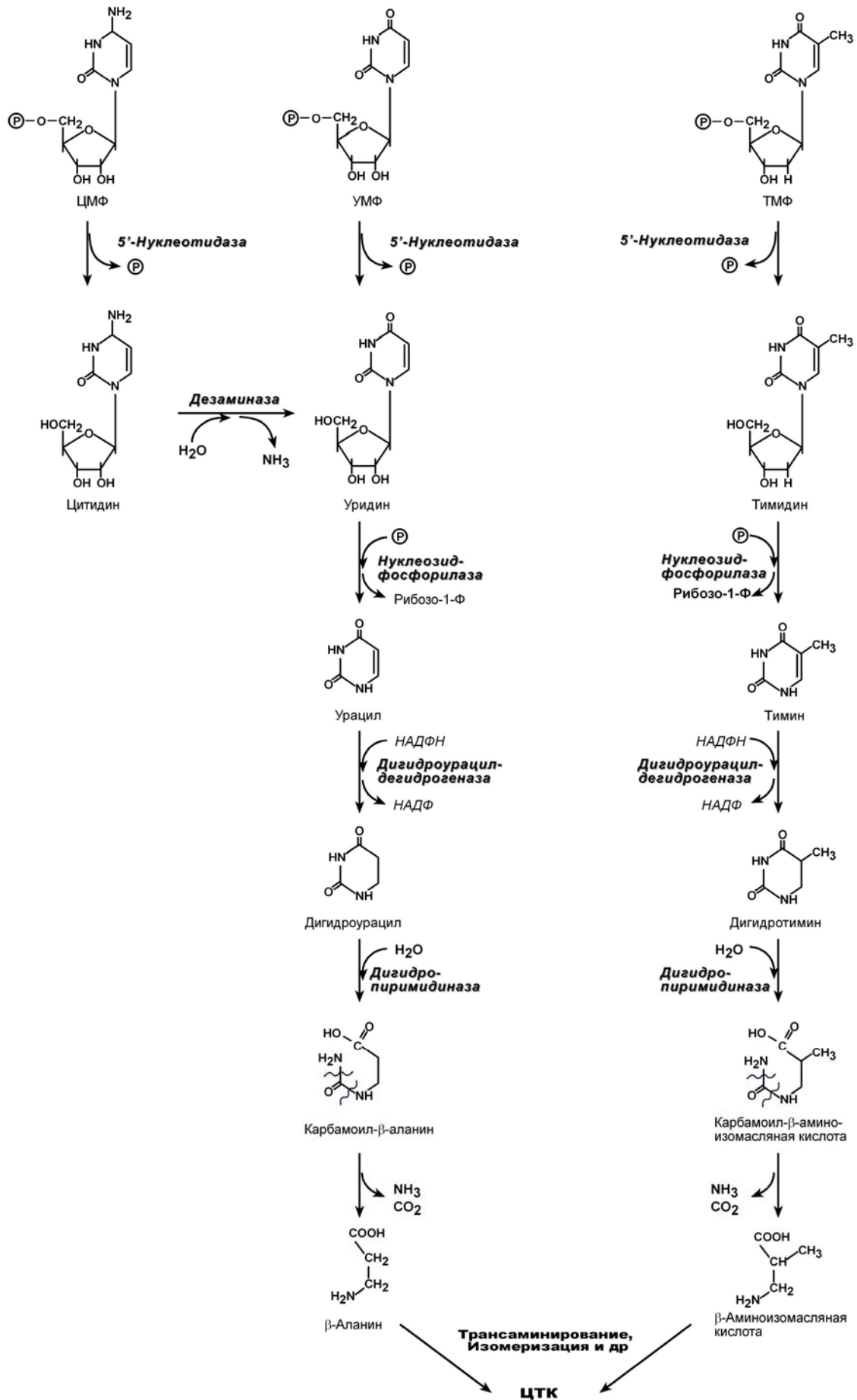
**Метотрексат, аминоптерин, триметоприм** являются ингибиторами **дигидрофолат-редуктазы**, что препятствует ресинтезу ТГФК и лишает реакцию кофермента.

**Азидотимидин** (зидовудин) при синтезе ДНК на матрице ретровирусной РНК встраивается вместо dТТФ, т.к. вирусная ДНК-полимераза ("обратная транскриптаза") обладает большим сродством к нему, чем к естественному субстрату dТТФ.

## РАСПАД ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Распад пиримидиновых нуклеотидов происходит в ряде реакций:

1. Отщепление 5'-фосфатной группы от ЦМФ, УМФ и ТМФ фермент **5'-нуклеотидаза**.
2. Окислительное дезаминирование цитидина – **аденозин-дезаминаза**.
3. Дерибозилирование уридина и тимидина – **нуклеозид-фосфорилаза**.
4. Восстановление урацила и тимина – **дегидрогеназа**.
5. Гидролитическое расщепление пиримидинового кольца **дигидропиримидиназой**.
6. Отщепление аммиака и углекислого газа.
7. Вовлечение β-аминокислот в реакции трансаминирования, изомеризации и далее в ЦТК.





## РЕУТИЛИЗАЦИЯ ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

Реутилизация пиримидиновых оснований сводится к повторному использованию пиримидиновых нуклеозидов. Свободные основания реутилизироваться не способны. Источником фосфатной группы является АТФ.



Реутилизация пиримидиновых оснований

## НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

### ***β-АМИНОИЗБУТИРАТАЦИДУРИЯ***

Так как продукты катаболизма пиримидинов хорошо растворимы, то они хорошо выводятся с мочой и клинические симптомы патологий слабо выражены.

Примером подобного нарушения является **β-аминоизобутиратацидурия**, при котором имеется дефект соответствующей трансаминазы. Заболевание протекает бессимптомно и встречается, в основном, у японцев и китайцев (около 25%).

### **ОРОТАТАЦИДУРИЯ**

Оротатацидурия (или оранжевая кристаллоурия) может быть наследственной и приобретенной.

#### **Наследственная форма**

Наследственная форма оротатацидурии весьма редка (описано не более 20 случаев) связана с одновременным дефектом **оротатфосфорибозилтрансферазы** и **оротидилдекарбоксилазы**, так как эти ферменты являются двумя активными центрами одного белка. Заболевание проявляется на втором полугодии жизни гипохромной мегалобластической анемией, лейкопенией, отставанием умственного и физического развития. Диагноз ставится при обнаружении в охлажденной моче оранжевых игольчатых кристаллов оротовой кислоты. Болезнь осложняется тем, что при недостатке УТФ и ЦТФ активируются первые реакции синтеза оротовой кислоты. При отсутствии лечения гибель наступает в первые годы жизни. Однако, так как первопричиной заболевания является "пиримидиновый голод", его можно достаточно успешно корректировать с помощью приема уридина, при этом серьезно не опасаясь передозировки.

#### **Приобретенная форма**

Эта более частая форма оротатацидурии может наблюдаться:

- при дефекте каких-либо ферментов синтеза мочевины, кроме карбамоилфосфат-синтетазы. При этом карбамоилфосфат митохондрий (в норме используемый для образования мочевины) выходит из них и используется для избыточного синтеза оротовой кислоты. Заболевание обычно сопровождается гипераммониемией.
- при лечении подагры аллопуринолом, который превращается в оксипуринолмоноклеотид, являющийся ингибитором оротатдекарбоксилазы, что опять же ведет к накоплению оротата.

---

## НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

---

Азотистое основание **аллопуринол** используется при лечении подагры, при мочекаменной болезни и синдроме Леша-Нихана.

Лечебный эффект ряда **антивирусных препаратов** основан на их строении – они являются производными азотистых оснований и нуклеозидов. Механизм действия различных нуклеозидов основан на их фосфорилировании в зараженных вирусом клетках с превращением в нуклеотиды, конкуренции с обычными нуклеотидами за встраивание в вирусную нуклеиновую кислоты, что останавливает размножение вируса.