

# Nukleosidy a nukleotidy

© Biochemický ústav LF MU (E.T.) 2013

# Pyrimidinové báze

cytosin

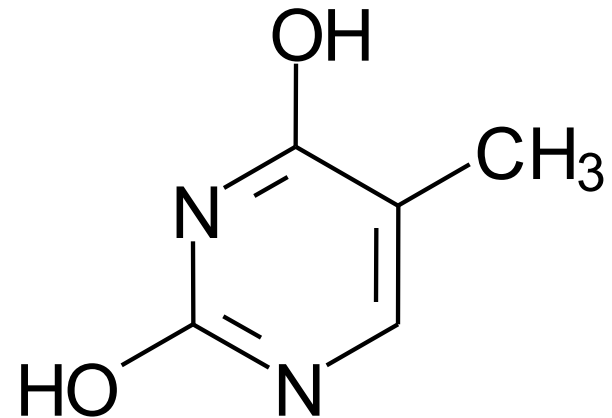
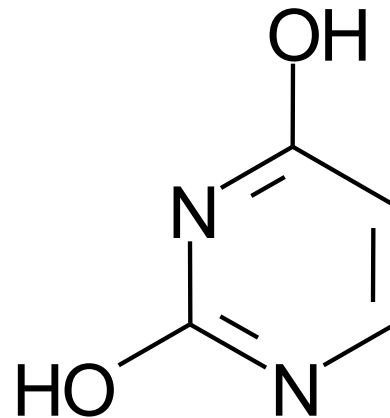
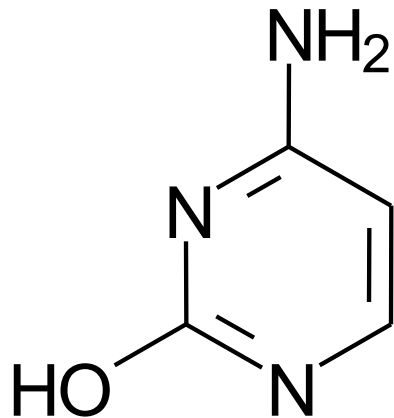
uracil

thymin

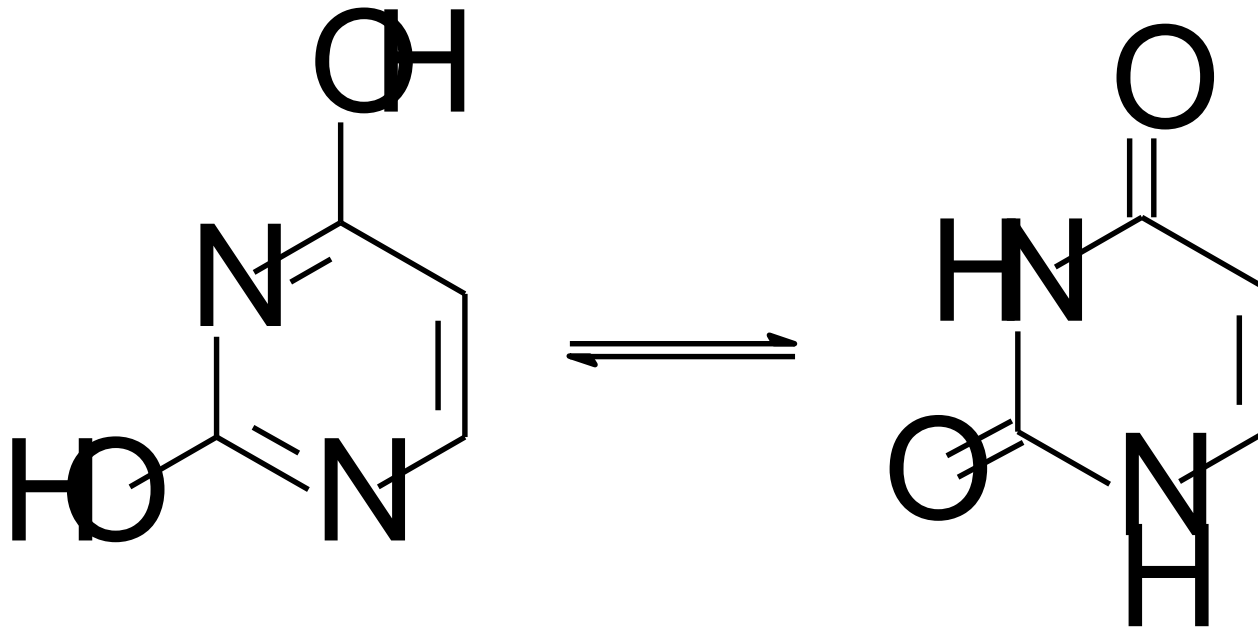
2-hydroxy-4-aminopyrimidin

2,4-dihydroxypyrimidin

2,4-dihydroxy-5-methylpyrimidin



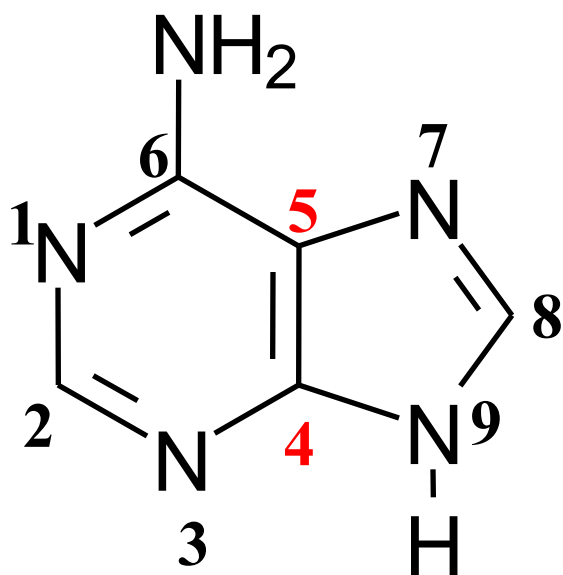
# Tautomerie pyrimidinových bází



**laktimová forma**      **laktamová**  
**(slabě kyselá)**      **(stabilnější)**

# Purinové báze

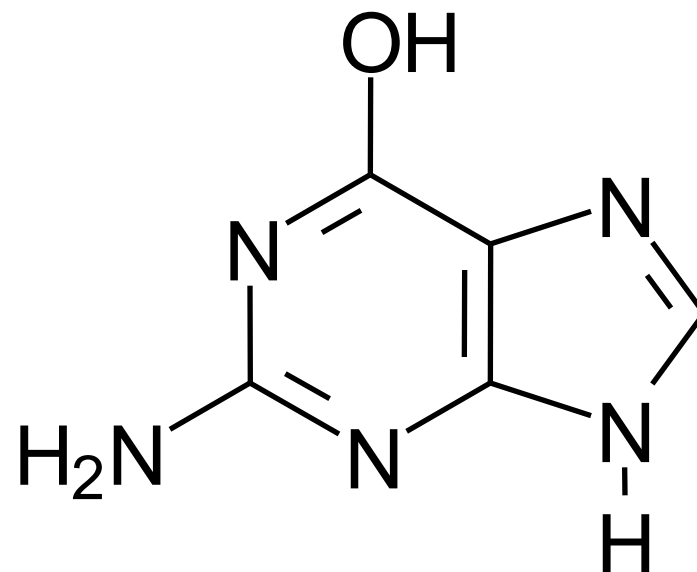
## adenin



## 6-aminopurin

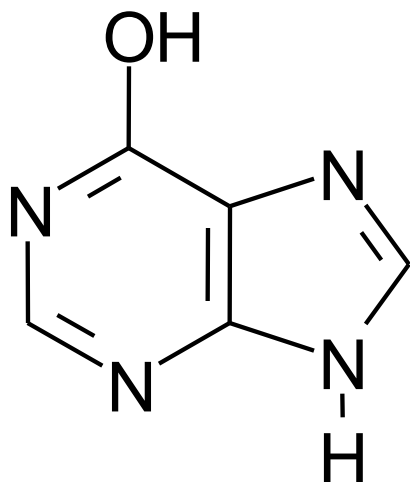
Purin má zvláštní číslování  
(číslijí se i kvartérní uhlíky)

## guanin



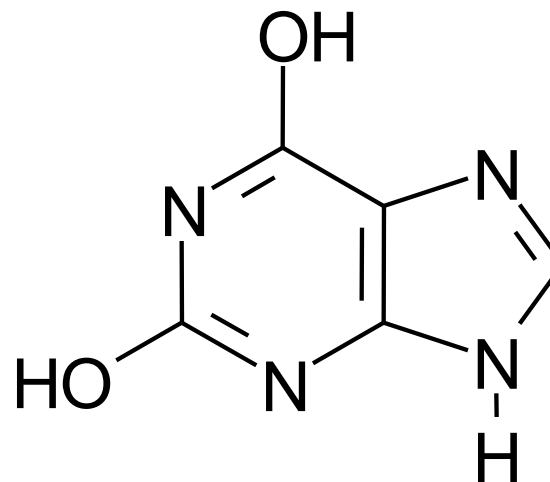
## 2-amino-6-hydroxypurin

## hypoxantin



6-hydroxypurin

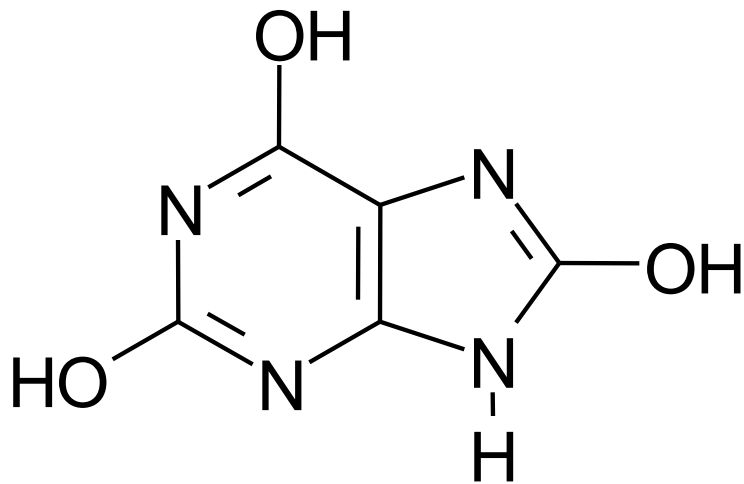
## xantin



2,6-dihydroxypurin

Vznikají při metabolismu purinových bází

# Kyselina močová (acidum uricum)

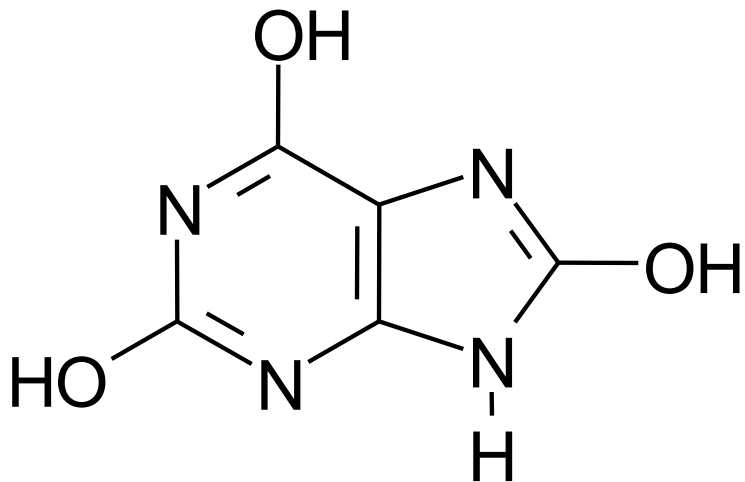


2,6,8-trihydroxypurin

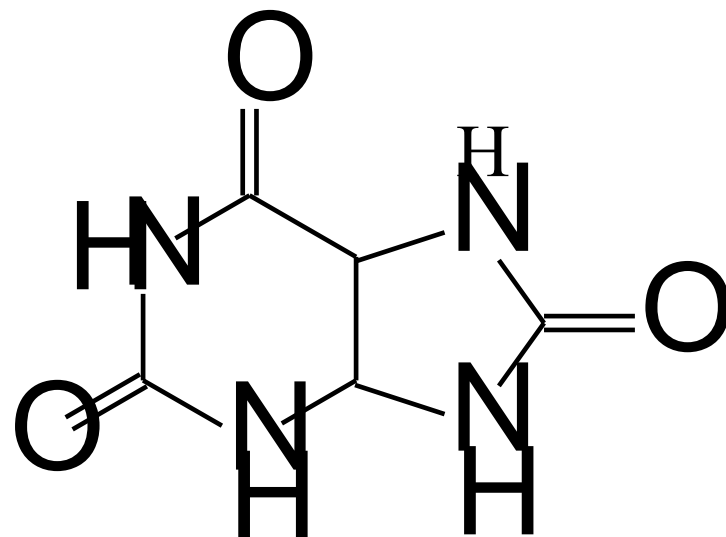
U savců: konečný metabolit purinových bází

U urikotelních organismů (většina plazů a ptáků): vzniká i z aminokyselin.

# Tautomerní formy kyseliny močové



laktim

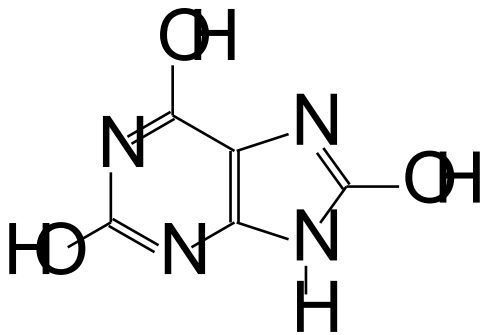


laktam

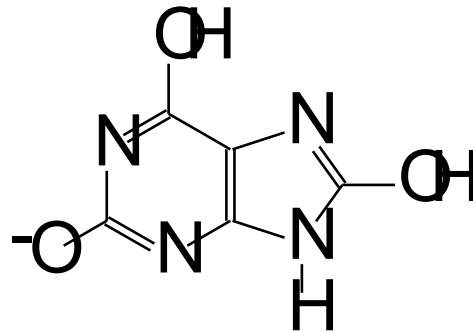
# Laktimová forma kys. močové je dvojsytná kyselina

$$pK_{A1} = 5,4$$

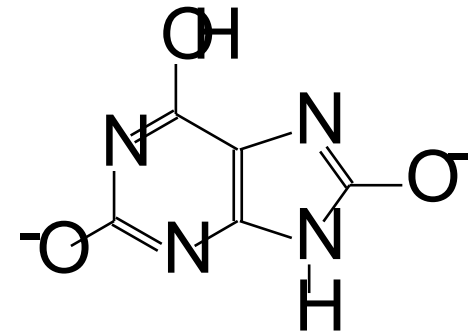
$$pK_{A2} = 10,3$$



kys. močová



hydrogenurát



urát

2,6,8-trihydroxypurin

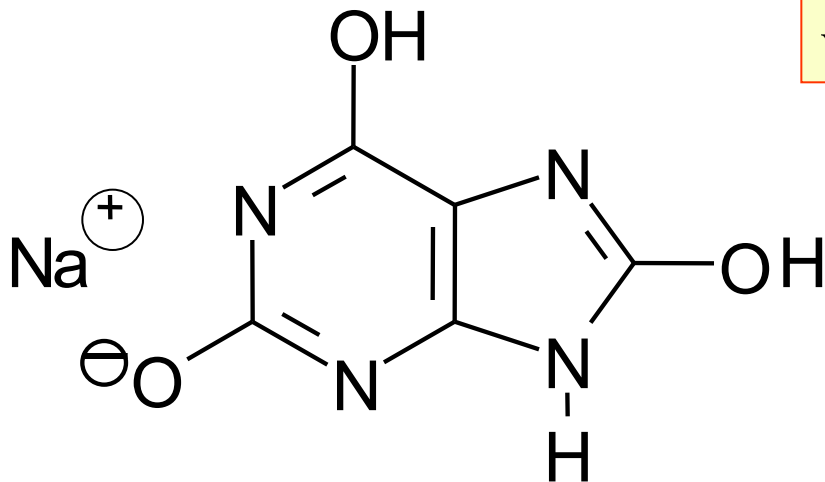


# Rozpustnost kyseliny močové

**Kyselina močová je velmi málo rozpustná v kyselém a neutrálním prostředí.**

**Rozpouští se v alkalickém prostředí za vzniku urátů a hydrogenurátů**

Při pH 7,0 je rozpustnost kyseliny močové více než desetinásobně vyšší než při pH 5,0.



hydrogenurát sodný

## Koncentrace kyseliny močové

v lidské plazmě:

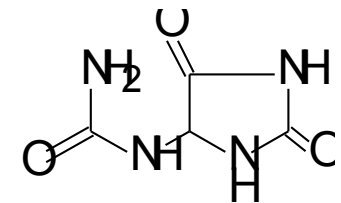
muži < 420  $\mu\text{mol/l}$

ženy < 340  $\mu\text{mol/l}$

je řádově vyšší než v plazmě většiny savců

Proč?

Chybí nám enzym oxidačně štěpící kyselinu močovou za vzniku rozpustnějšího allantoinu, *urát oxidáza* (= *urikáza*)



**Poznámka:**

Nález allantoinu v biologických tekutinách člověka je ukazatelem oxidačního stresu – vzniká z kyseliny močové působením volných radikálů

# Důsledky omezené rozpustnosti kys. močové za patologických stavů



- tvorba močových kamenů (kys.močová, urát amonný a sodný) ve vývodných močových cestách (**urátová urolitiáza**)
- při zvýšené tvorbě ukládání do kloubů a tkání, následná zánětlivá reakce (dna)
- akutní nefropatie kys.močové (srážení krystalů kys. močové v ledvinných tubulech při její nadprodukci (např. po chemoterapii))

## Dna (Arthritis uratica)

Hyperurikemie s následnou zánětlivou reakcí organismu na přítomnost krystalů urátu.

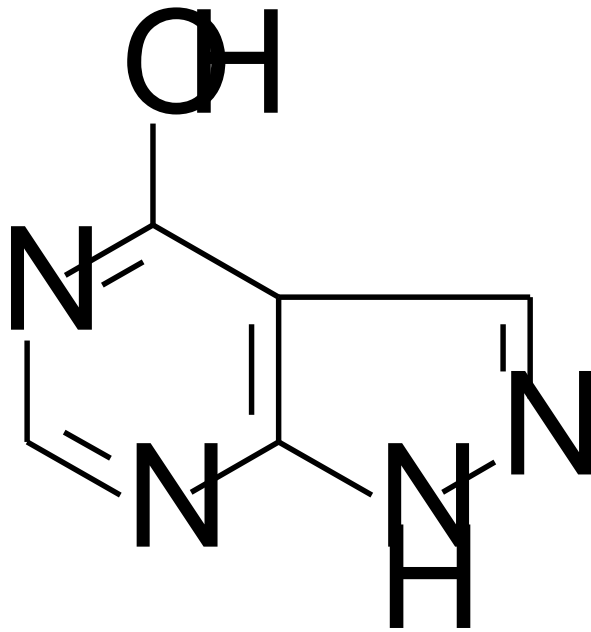


Při akutním záchvatu prudká, nesnesitelná, narůstající bolest v kloubu, vzniklá nejčastěji v noci. Kůže nad kloubem je horká, napjatá a lesklá. Po odeznění záchvatu se často olupuje. Nejčastěji je postižen kořenový kloub palce nohy.

## Dna – nemoc králů



# Allopurinol



**allopurinol**

- Užívá se při terapii dny.
- Je inhibítozem enzymu xantinoxidasa (inhibuje přeměnu xantinu a hypoxantinu na urát)

## Nízkopurinová dieta

Omezení potravin s vysokým obsahem purinů:

Vnitřnosti, maso, ryby, kořenící směsi a koncentráty (Maggi, sojová omáčka), luštěniny.

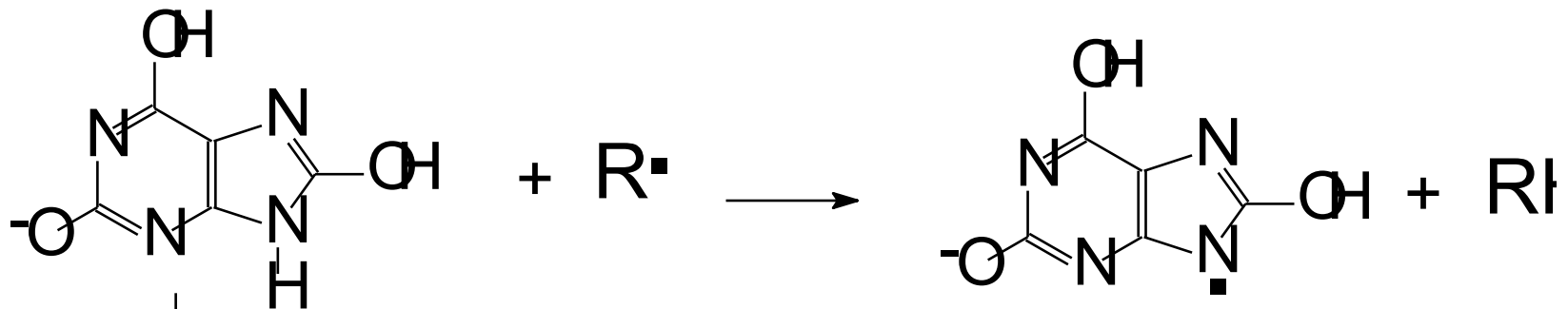
Omezení příjmu alkoholu.

## Obsah purinů v potravinách

| potravina    | mg/100 g | potravina     | mg/100 g |
|--------------|----------|---------------|----------|
| Játra        | 95       | Čočka         | 80       |
| Ledvinky     | 80       | Zel.hrášek    | 80       |
| Sardinky     | 120      | Fazole, hrách | 45       |
| Kapr         | 54       | Ovesné vločky | 30       |
| Vepřové maso | 48       | Šunka         | 24       |
| Zvěřina      | 35-39    | Špenát        | 23       |
| Kuřecí maso  | 40       | Brambory      | 6        |

# Kys. močová má redukční vlastnosti (endogenní antioxidant)

Až 30% podílu na celkové antioxidační kapacitě plazmy



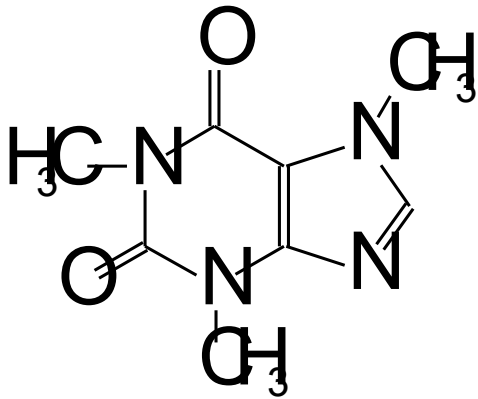
R· je např. ·OH, superoxid aj.

anion-radikál  
(oxidovaná forma)

Různé přeměny

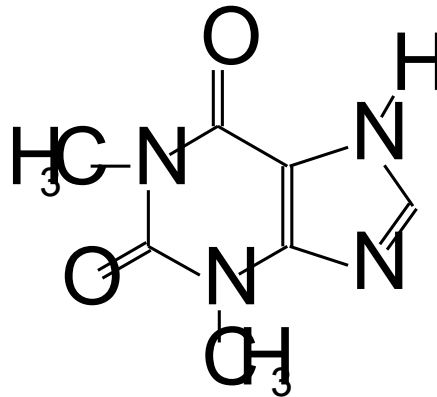


# Methylované xantiny



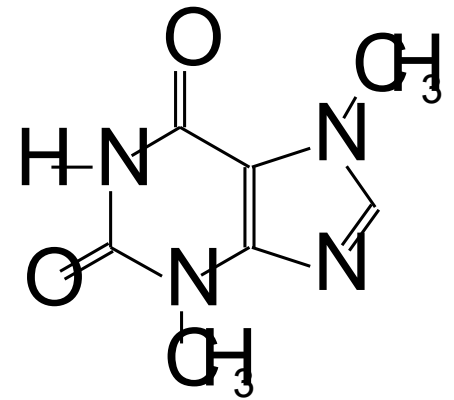
Kofein

(Káva, čaj)



Theofylin

(Kakaové boby,  
čaj, syntetický)



Theobromin

(kakaové boby)

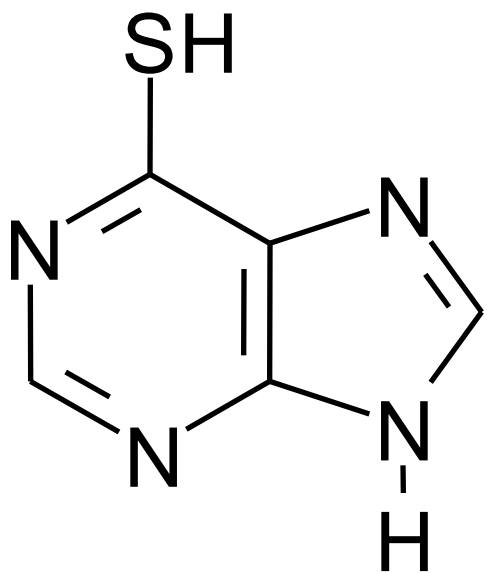
## Obsah kofeinu v nápojích

| Nápoj/objem |        | Obsah kofeinu |
|-------------|--------|---------------|
| Káva cca    | 200 ml | 150-200 mg    |
| Čaj         | 200 ml | 30-50 mg      |
| Kofola      | 330 ml | 50 mg         |
| Coca-cola   | 330 ml | 30 mg         |
| Red Bull    | 250 ml | 80 mg         |

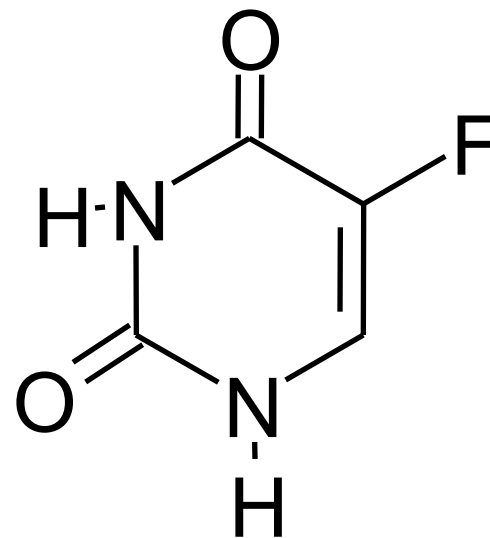
Denní dávka by neměla překročit 400 mg

Stimulační účinek kofeinu vyvolán vazbou na adenosinové receptory (antagonista adenosinu)

# Syntetické analogy bází a jejich deriváty jsou léky



**6-merkaptopurin**



**5-fluoruracil**

## Merkaptopurin

- purinový analog
- inhibuje syntézu purinů a tím i DNA
- léčba leukémie

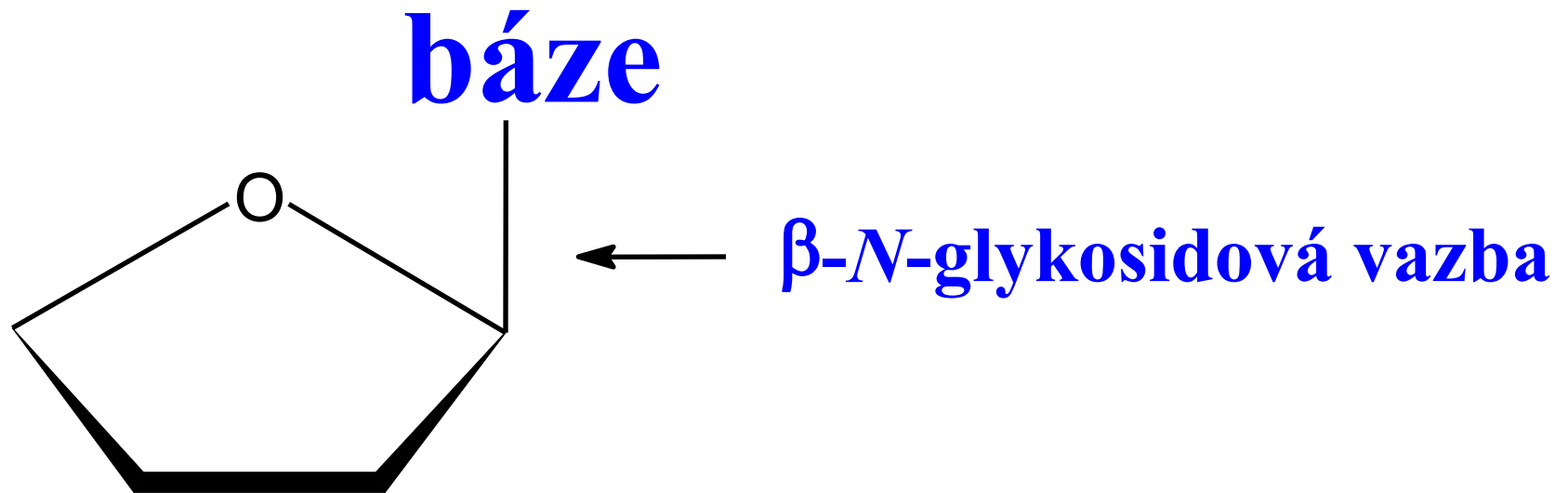
## 5-Fluoruracil

- pyrimidinový analog
- inhibuje syntézu pyrimidinů a tím i DNA
- některé karcinomy

# Nukleosidy

báze + ribosa

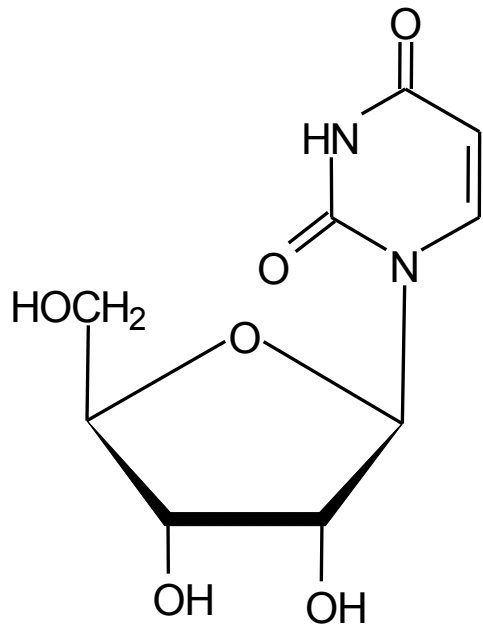
base + 2-deoxyribosa



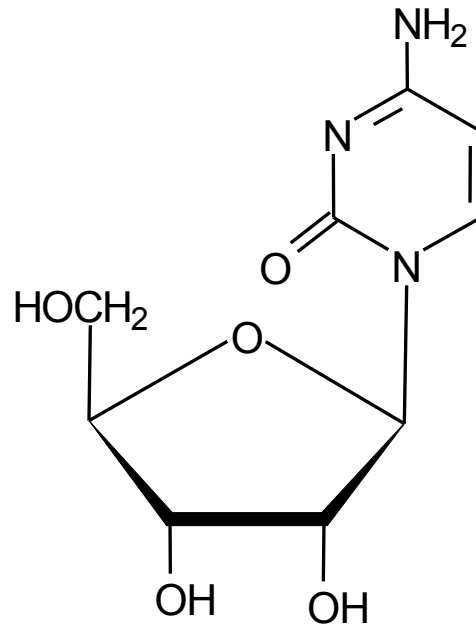
# Názvosloví nukleosidů

- triviální názvy
- odvozené z názvů bází
- přípona **-idin** (pyrimidinové nukleosidy)
- přípona **-osin** (purinové nukleosidy)
- předpona **deoxy-** (od deoxyribosy)

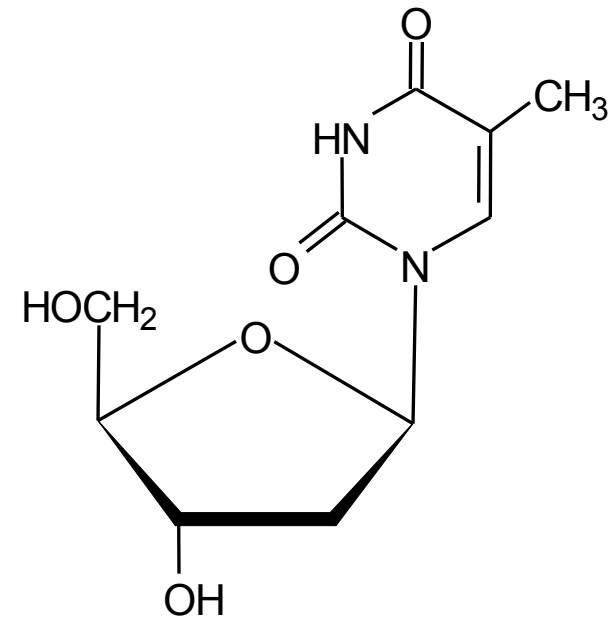
# Pyrimidinové nukleosidy



uridin

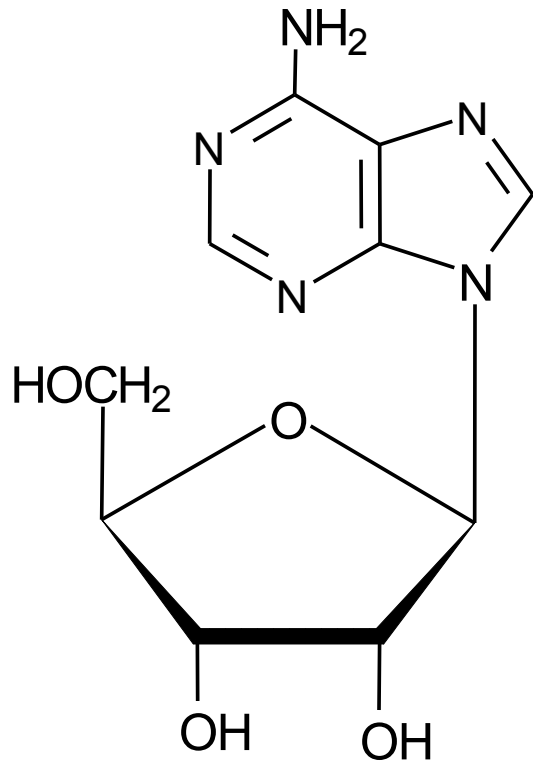


cytidin

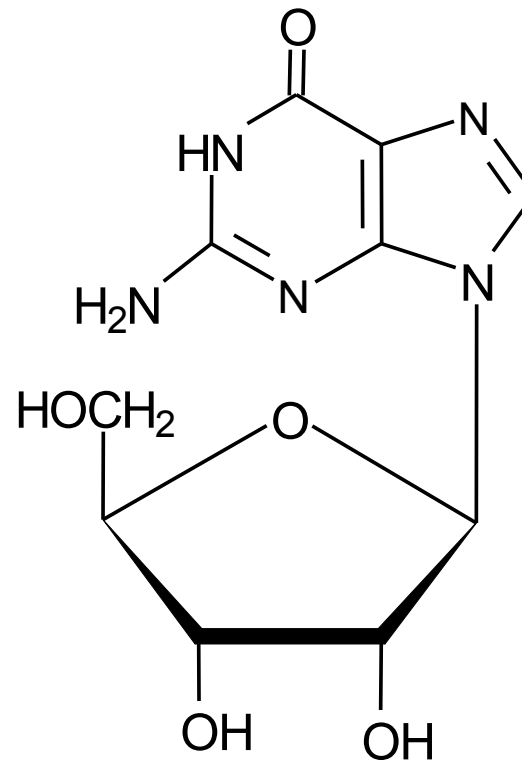


thymidin

# Purinové nukleosidy



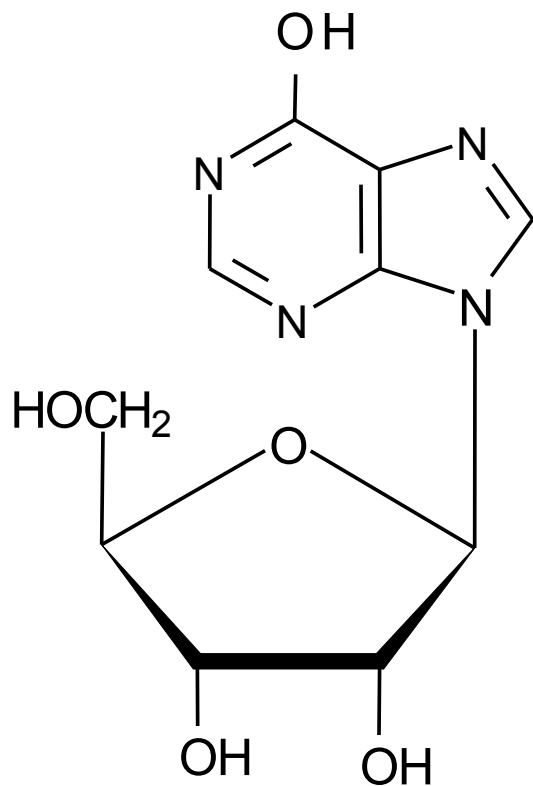
adenosin



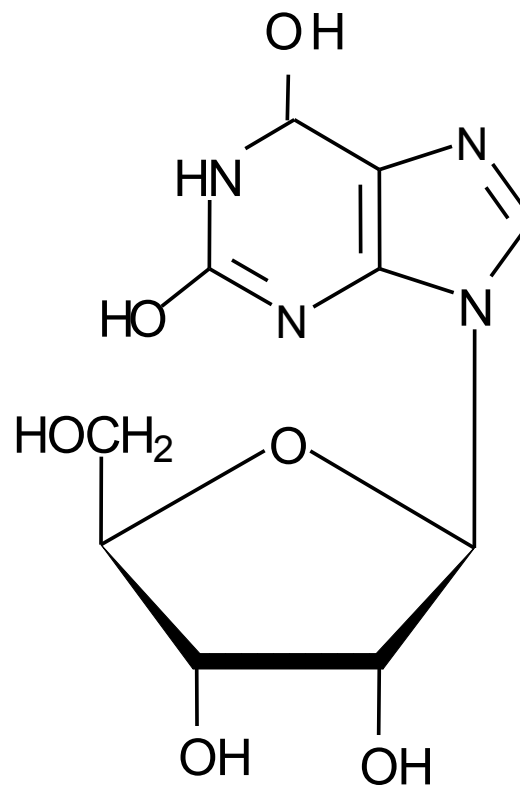
guanosin



# Purinové nukleosidy

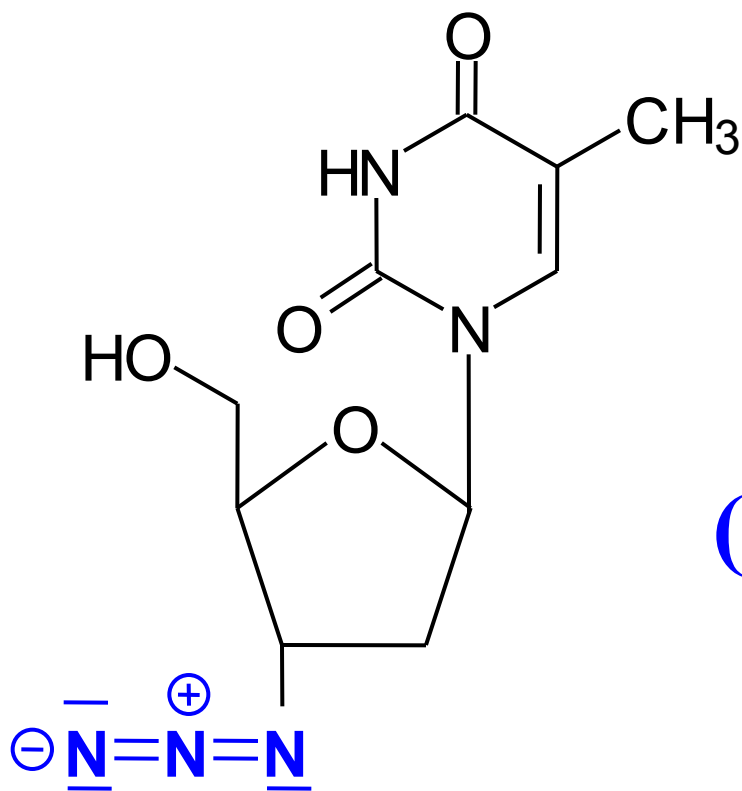


inosin



xantosin

## Syntetické analogy nukleosidů



**zidovudin**  
**(azidothymidin)**

# Zidovudin (AZT)

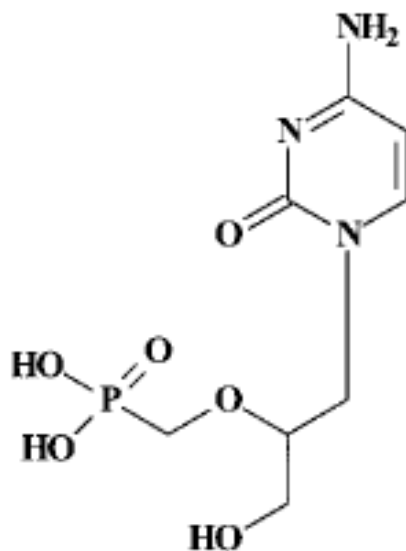
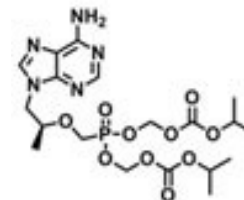
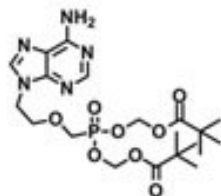
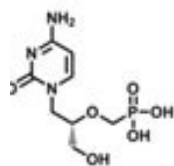
- Antivirotikum
- Terapie HIV
- působí jako falešný nukleosid, inhibuje reverzní transkriptasu HIV



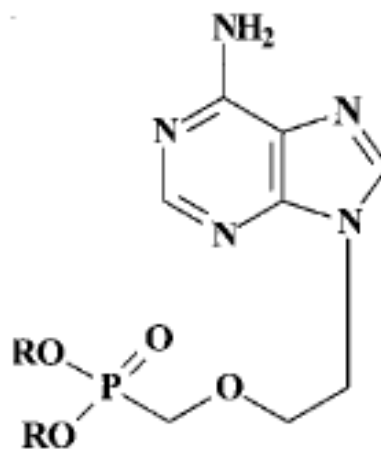
## Prof. RNDr. Antonín Holý - objevitel látek využívaných při léčbě HIV nebo hepatitidy B

Organický chemik Antonín Holý - jeden z nejúspěšnějších českých vědců poslední doby (†16. července 2012). K jeho nejznámějším objevům patří jeho léky pro pacienty trpící nemocí AIDS nebo virovou hepatitidou typu B. Na ÚOCHB se zabýval chemií analogů složek nukleových kyselin, přednášel na univerzitách a vysokých školách a na řadě zahraničních pracovišť. Je držitelem 60 patentů a spoluautorem 600 vědeckých prací. Počet citací jeho publikací přesahuje 10000, což ho řadí k nejúspěšnějším světovým chemikům. Jeho práce byla m.j. oceněna čestnými doktoráty Univerzity v Manchesteru, Univerzity Palackého v Olomouci či VŠCHT, Descartovou cenou Evropské Unie za vědecký výzkum, členstvím v Učené společnosti ČR atd. atd.

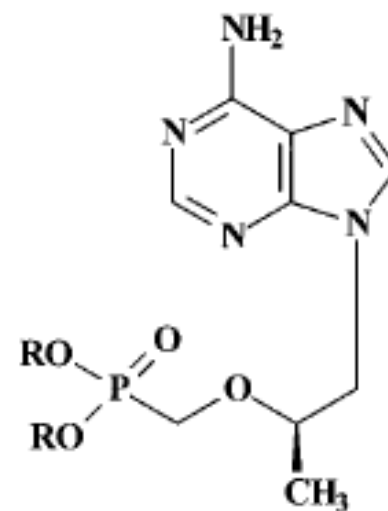
# Syntetické nukleosidy



Vistide



Hepsera

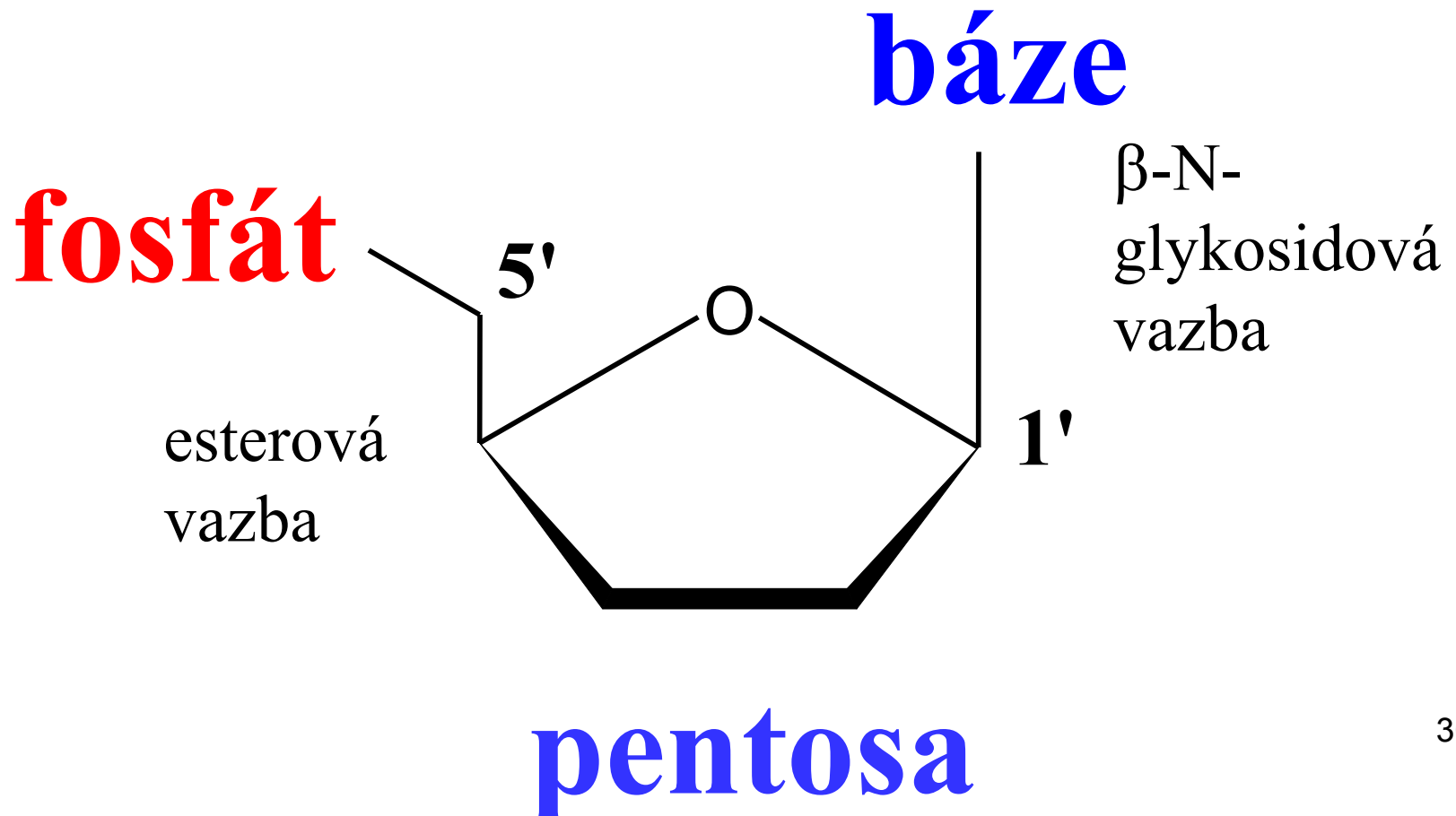


Viread

# Nukleotidy (Nukleosidfosfáty)

Nukleosid + kyselina fosforečná

esterově vázaná na: ribosu, deoxyribosu



## Názvosloví nukleotidů

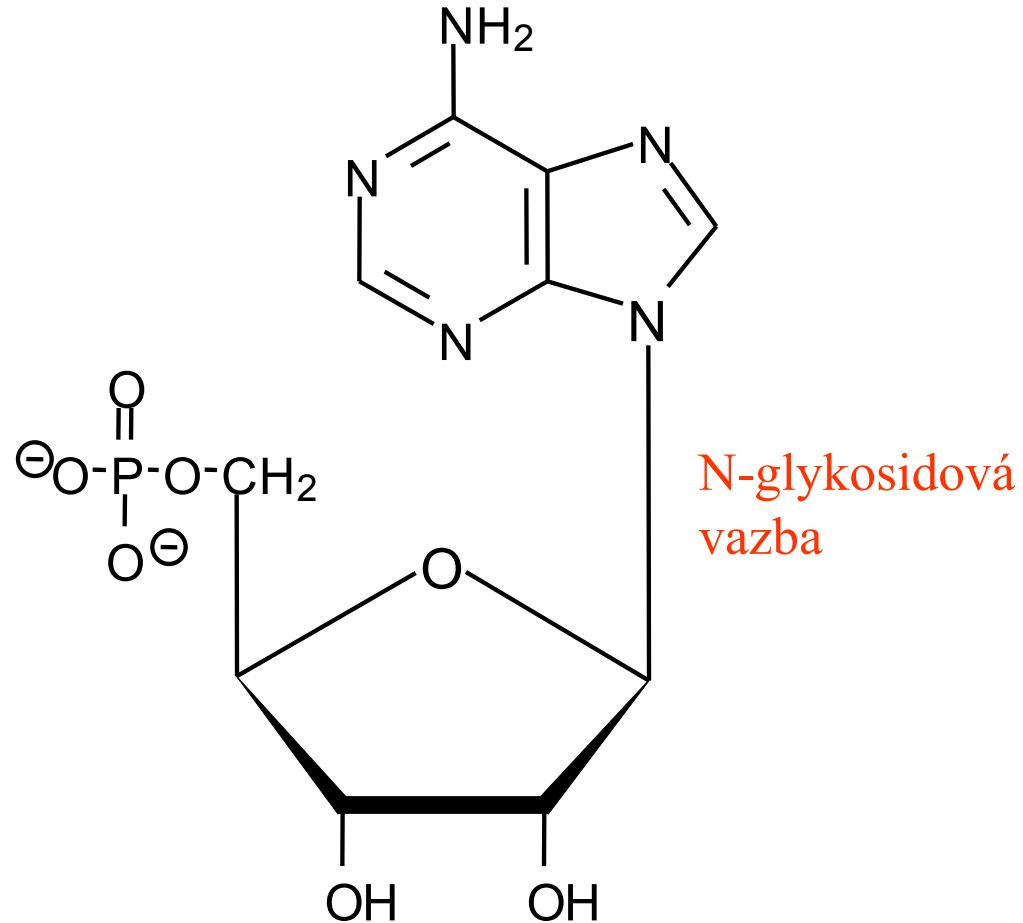
- nukleosid + 5'-mono(di, tri) + fosfát
- zkratky
- AMP, ADP, ATP .....

## Význam nukleotidů

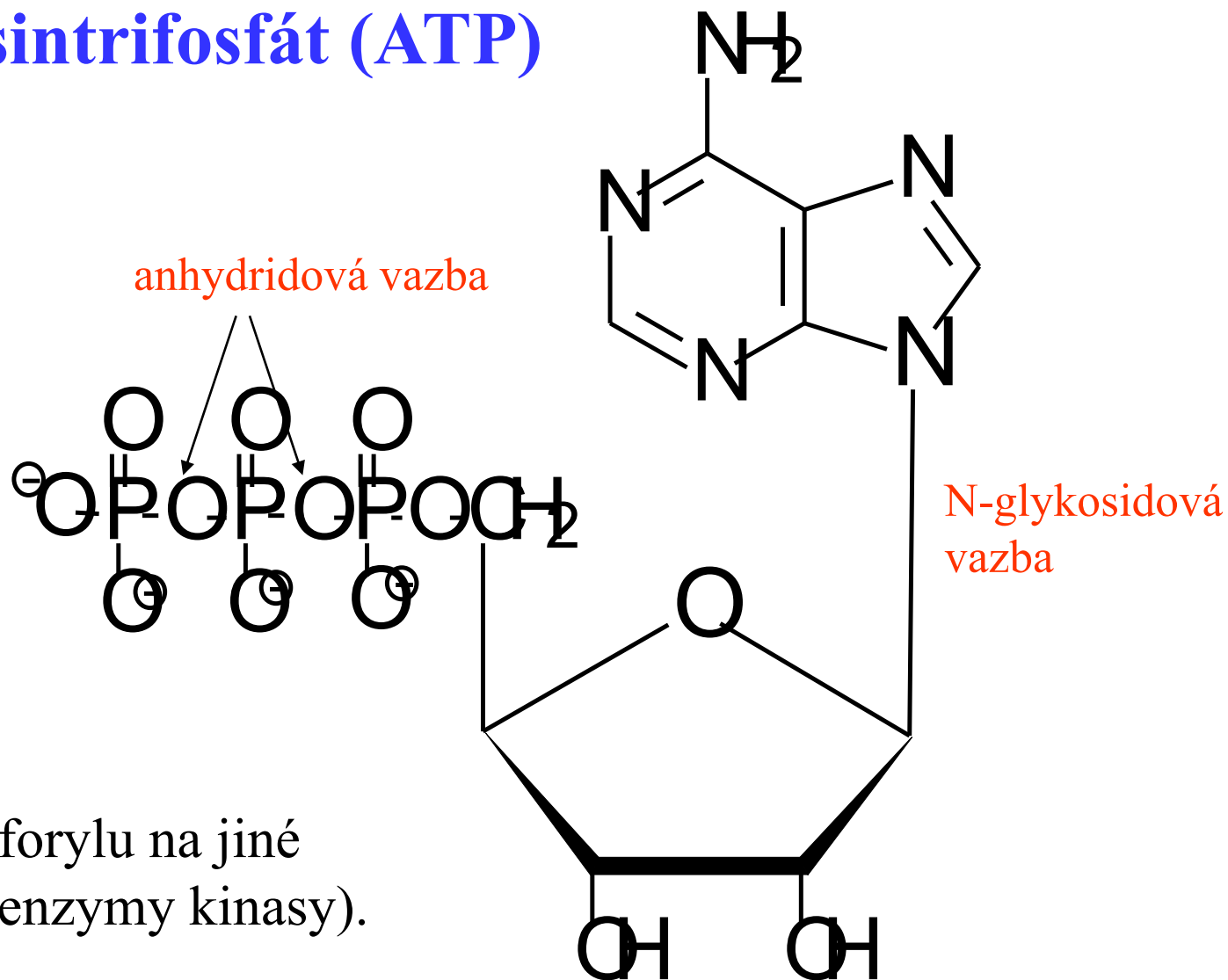
- stavební složky nukleových kyselin
- makroergní trifosfáty (ATP, CTP, UTP)
- druhý posel (cAMP, cGMP)
- kofaktory enzymů
- syntetické analogy - léčiva



# Adenosinmonofosfát (AMP)

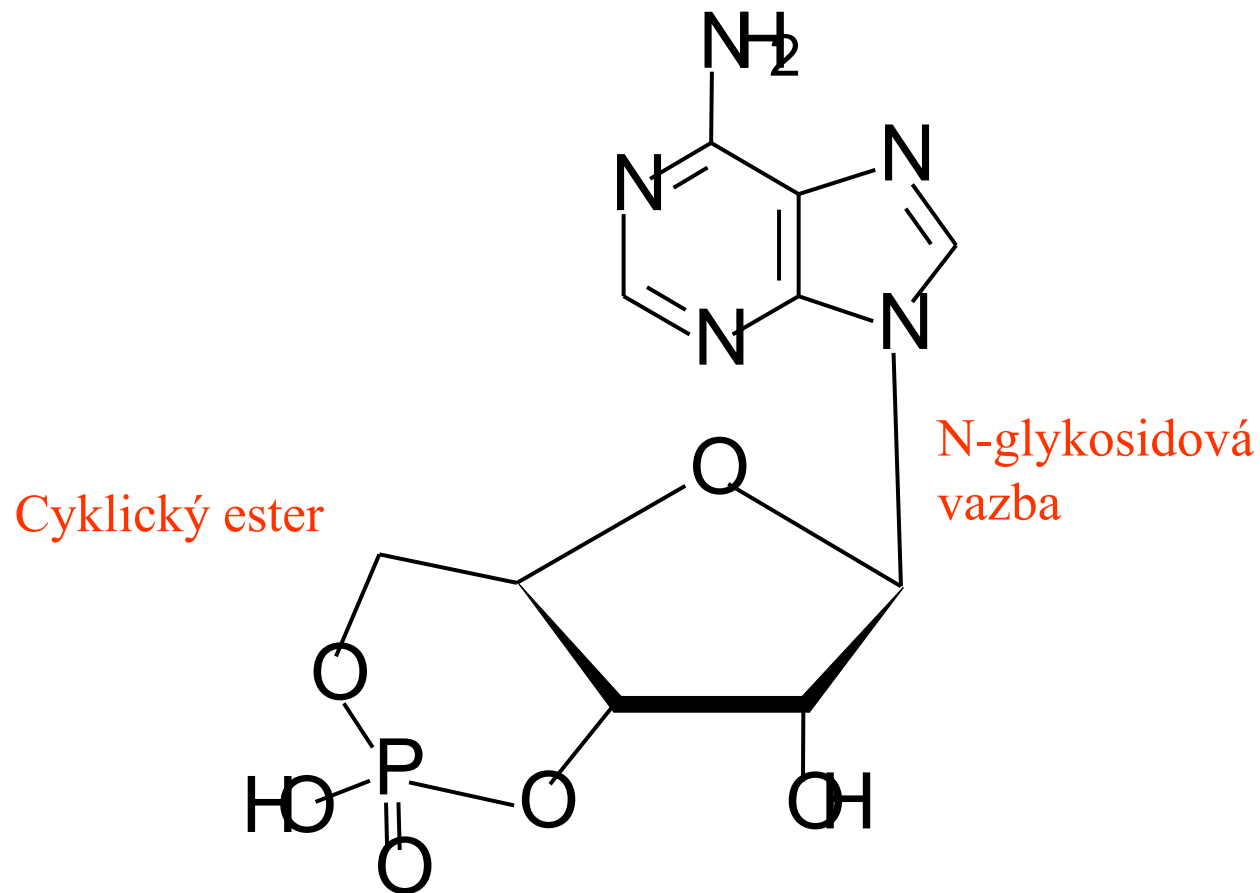


# Adenosin trifosfát (ATP)

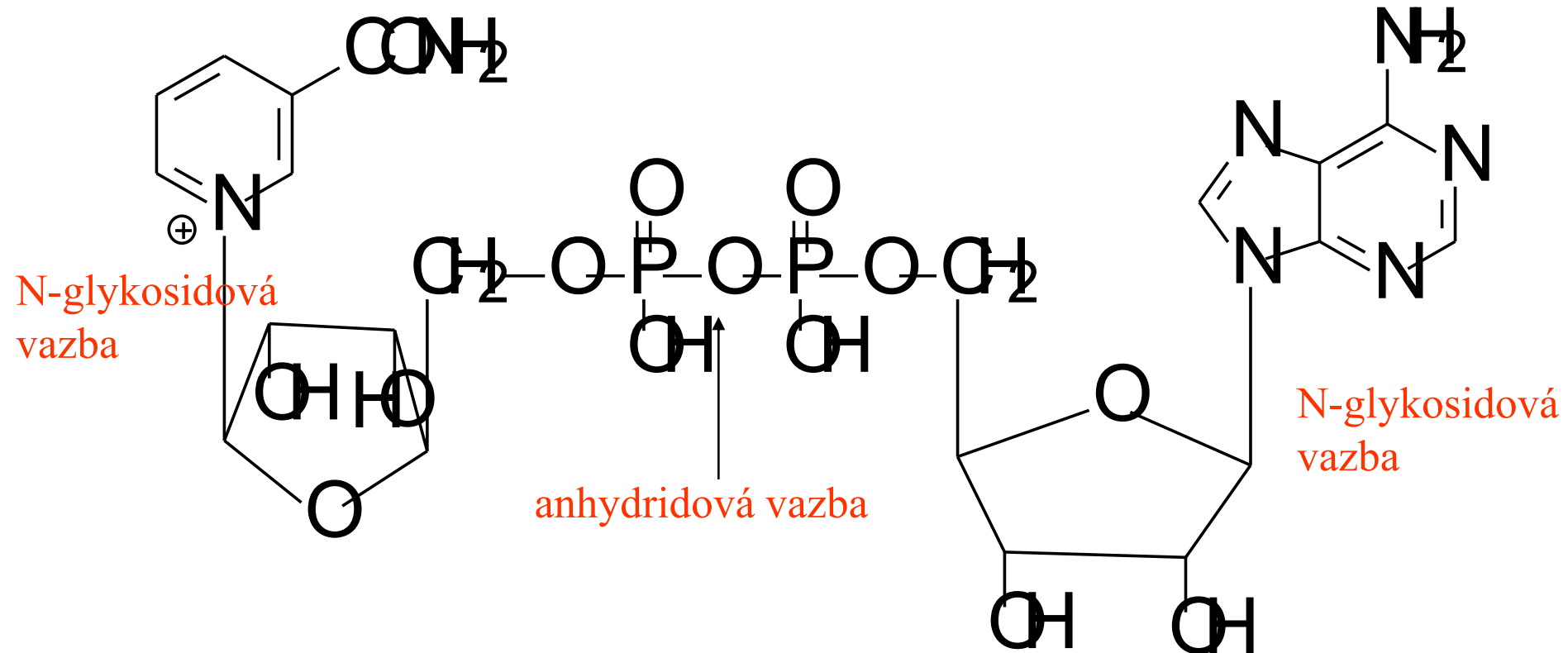


Přenos fosforýlu na jiné substráty (enzymy kinasy).

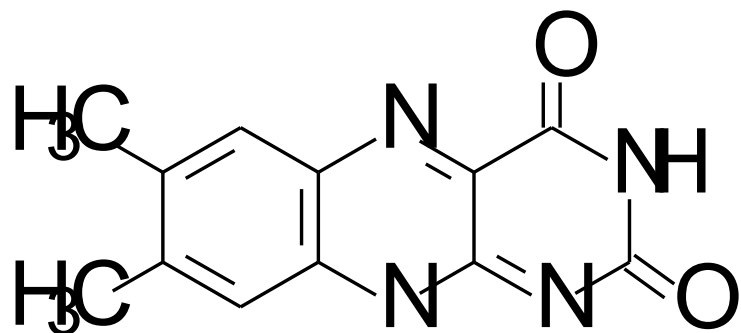
# cAMP - druhý posel



# NAD<sup>+</sup> je dinukleotid

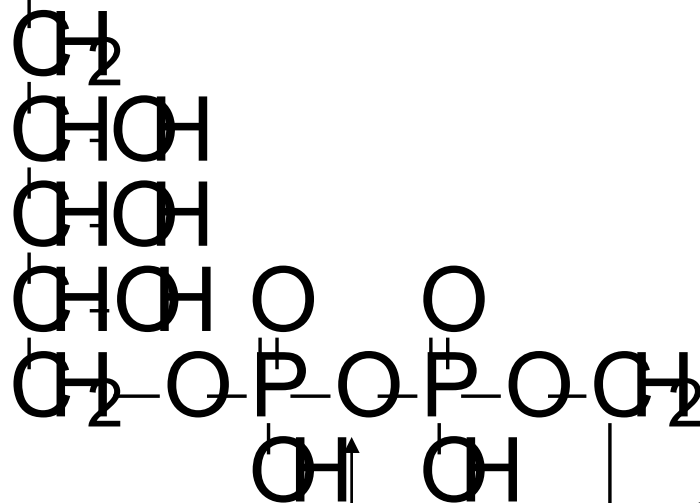


# Flavinadenininukleotid (FAD)

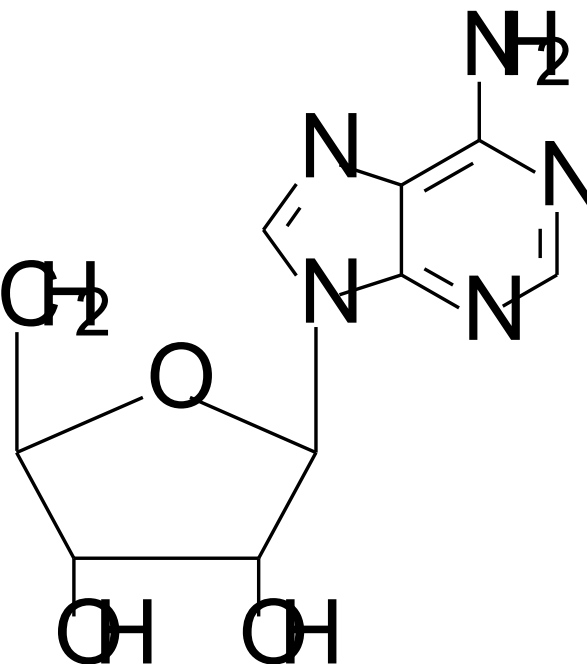


isoalloxazin

ribitol



anhydridová vazba



# Koenzym A je adeninový nukleotid

