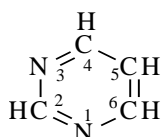


18. ZASADY AZOTOWE I NUKLEOTYDY

Iwona Żak

Zasady azotowe należą do dwóch grup związków heterocyklicznych, pirymidyn i puryn.

Pirymidyna jest przedstawicielem diazyn, czyli sześcioczłonowych aromatycznych heterocykli, które zawierają dwa atomy azotu w pierścieniu, zajmujące pozycje 1 i 3.



pirymidyna

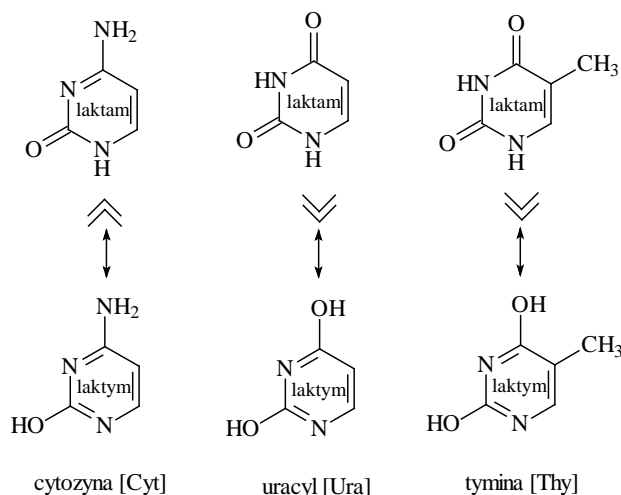
W pirymidynie każdy z czterech atomów węgla o hybrydyzacji sp^2 ma także niezhybrydowany orbital p , prostopadły do płaszczyzny pierścienia z jednym elektronem π . Każdy atom węgla dostarcza ten elektron do sekstetu elektronów π , który odpowiedzialny jest za aromatyczność pierścienia pirymidynowego. Podobnie, oba atomy azotu pirymidyny mają hybrydyzację sp^2 i każdy z nich oddaje do sekstetu elektronów π po jednym elektronie na orbitalu p . Wolna para elektronowa zajmująca zhybrydowany orbital sp^2 w obu atomach azotu usytuowana jest w płaszczyźnie pierścienia. Obie wolne pary elektronowe nie są zaangażowane w oddziaływanie z orbitalami p , lecz odpowiedzialne za charakter zasadowy pierścienia pirymidynowego.

Ważnymi pochodnymi pirymidyny są zasady azotowe występujące w kwasach nukleinowych, mianowicie cytozyna, tymina i uracyl.

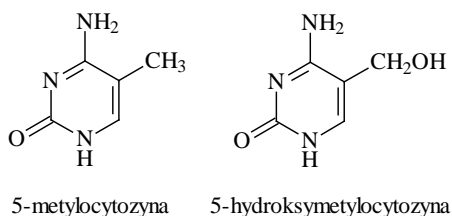
Tautomeria keto-enolowa, wynikająca z przemieszczania się protonów H, sprawia, że zasady pirymidynowe występują w różnych postaciach tautomerycznych, mianowicie w formie laktamu (postać ketonowa, =O) lub laktymu (postać enolowa, -OH).

W warunkach fizjologicznych dominującą ilościowo postacią tautomeryczną tyminy i uracylu jest laktam, natomiast cytozyny laktym.

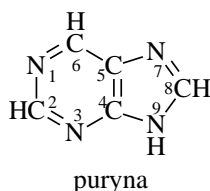
Mutageny efekt tautomerii zasad pirydynowych wynika z faktu, że laktam tyminy tworzy komplementarną parę z guaniną, a nie z adeniną.



Zmodyfikowane zasady pirymidynowe, np. metylowane, występują w kwasach nukleinowych zarówno u prokariota, jak i eukariota, w tym także u człowieka (np. 5-metylocytozyna), niektóre obecne są tylko u wirusów np. 5-hydroksymetylocytozyna.

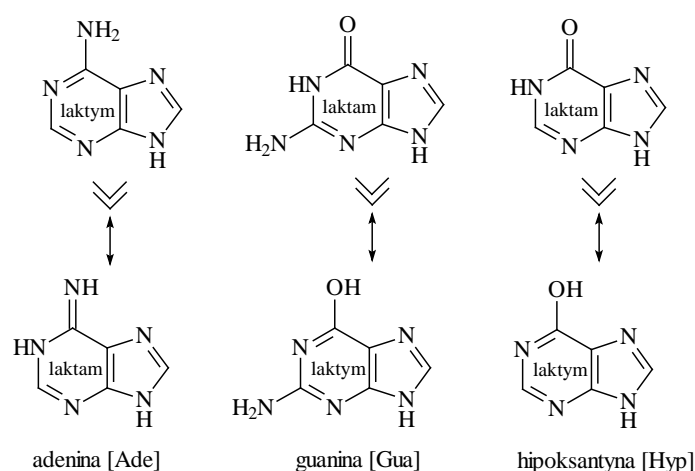


Puryny zawierają pierścień pirymidynowy skondensowany z pierścieniem imidazolowym. W pięcioczłonowym heterocyklicznym pierścieniu imidazolowym z dwoma atomami azotu, jeden z nich (N7) jest zasadowy ze względu na obecność wolnej pary elektronowej, która nie wchodzi do aromatycznego sekstetu elektronów π , ten atom azotu może być uprotonowany. Drugi atom azotu pierścienia imidazolowego (N9) nie jest zasadowy, ponieważ jego wolna para elektronowa wcho-



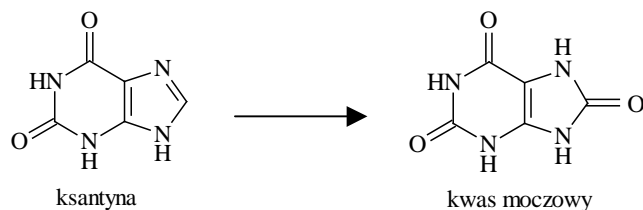
dzi w skład sekstetu elektronów π , podobnie jak atom azotu w pierścieniu pirolowym. W przyrodzie puryna nie występuje w wolnej postaci, lecz głównie w formie aminowych i ketonowych (lub hydroksylowych) pochodnych. Grupy aminowe przyłączone do aromatycznego pierścienia purynowego zachowują się podobnie jak grupy aminowe aminokwasów, mogą przechodzić w formę kationową po przyłączeniu jonu H^+ .

Najważniejsze główne zasady purynowe to adenina i guanina, które są obecne we wszystkich kwasach nukleinowych. W niektórych może występować również hipoksantyna, będąca jednocześnie metabolitem pośrednim przemian adeniny.

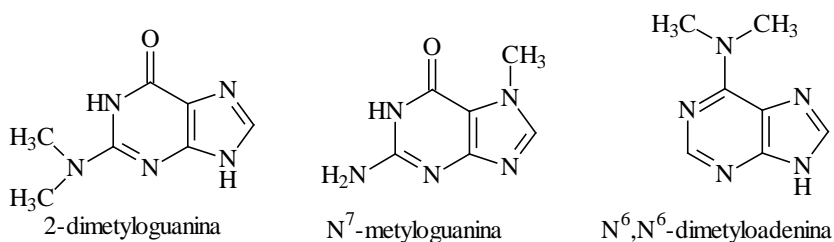


W warunkach fizjologicznych głównymi formami tautomerycznymi guaniny i hipoksantyny są tautomery laktamowe, natomiast dominującą formą adeniny jest laktym. Laktamowa forma tautomeryczna adeniny tworzy parę z cytozyną, co może leżeć u podłoża mutagenezy.

Ksantyna jest metabolitem pośrednim przemian guaniny oraz adeniny, powstaje z niej kwas moczowy, końcowy produkt katabolizmu puryn u człowieka. Jest on obecny w moczu człowieka i zwierząt mięsożernych. Kwas moczowy i ksantyna są bardzo trudno rozpuszczalne w wodzie, szczególnie w roztworach o niskich wartościach pH, jakie panują w moczu, dlatego związki te mogą być składnikami kamieni moczowych. W środowisku alkalicznym kwas moczowy tworzy moczany, czyli sole kwasu moczowego. Moczany sodowe są rozpuszczalne w roztworach wodnych, również o odczynie obojętnym, a podwyższone ich stężenie w pewnych stanach patologicznych (dna moczanova) prowadzi do odkładania ich w stawach i ścięgnach.

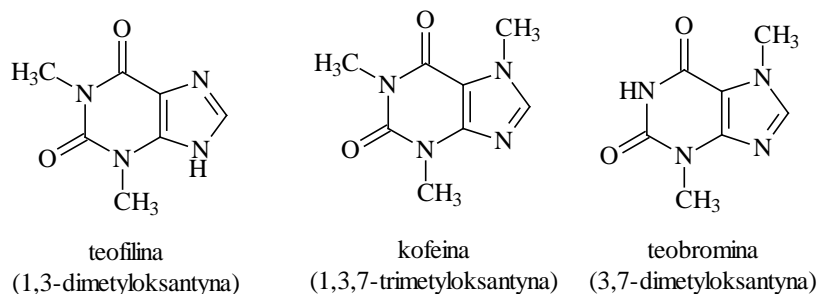


W kwasach nukleinowych, zarówno pochodzenia eukariotycznego, jak i prokariotycznego, występują zmodyfikowane zasady purynowe, głównie metylowane.



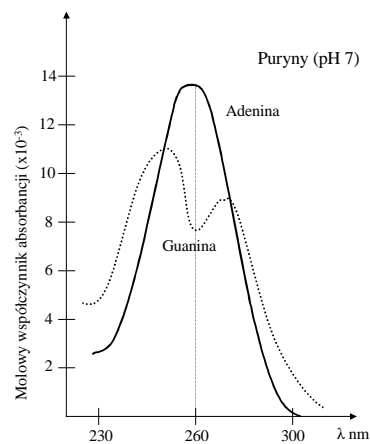
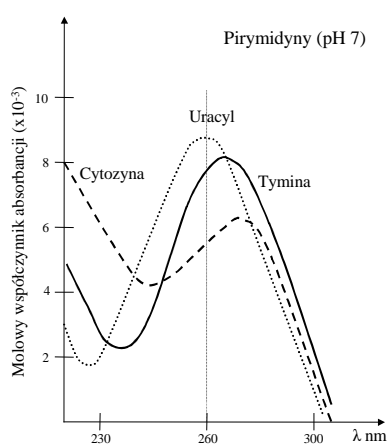
Reakcje metylowania zasad azotowych u prokariota są jednym z ważniejszych elementów systemu zabezpieczającego DNA przed negatywnymi skutkami działania endogennych enzymów restrykcyjnych.

Metylowane puryny są obecne u roślin, również poza kwasami nukleinowymi jako tzw. zasady roślinne (alkaloidy). Należą do nich między innymi kofeina, teofilina i teobromina. Kofeina, zwana też teiną, obficie występuje w ziarnach kawy, teofilina w liściach herbaty, teobromina w owocach kakaowych. Wszystkie mają zastosowanie farmakologiczne.



Heterocykliczne zasady azotowe, zarówno pirymidynowe, jak i purynowe, wykazują silną absorpcję promieniowania nadfioletowego, z maksimum pochłaniania przypadającym na około 260 nm. Fakt ten znalazł zastosowanie w analizie chemicznej. Właściwości absorpcyjne światła wynikają z obecności w zasadach azotowych wiązań podwójnych w pozycji sprzężonej oraz heteroatomów. Widma

absorpcyjne zasad azotowych są podobne, lecz puryny silniej pochłaniają światło od pirymidyn. W najwyższym stopniu pochłania światło adenina a w najniższym tymina i cytozyna. Widma absorpcyjne nukleozydów i nukleotydów są podobne, ponieważ na intensywność, a także charakter pochłaniania światła nie mają wpływu reszty monocukrowe oraz grupy fosforanowe.

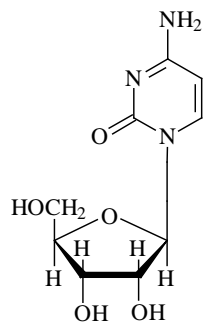


Nukleozydy

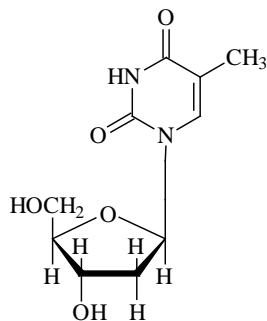
Nukleozydy są N-glikozydami, z wyjątkiem pseudouryny, która jest C-glikozydem. Składnikiem cukrowym jest albo β -D-rybofuranosa albo β -D-2-deoksyrybofuranosa. Atomy węgla w cząsteczkach monocukrów są oznaczane numerem z primem (np. 2'), dla odróżnienia pozycji atomu w obrębie reszty cukrowej od pozycji w zasadowym fragmencie cząsteczki.

Wiązanie β -N-glikozydowe w nukleozydach pirymidynowych łączy anemeryczny atom węgla (C1) rybozy lub deoksyrybozy z pierwszym atomem azotu (N1) zasady pirymidynowej.

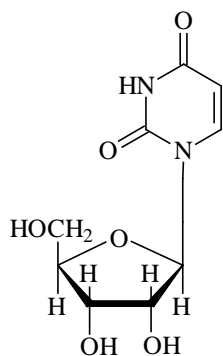
Zasada tworzenia nazw nukleozydów opiera się na rodzaju zasady azotowej, występującej w nukleozydzie. Mianowicie, nazwy nukleozydów pirymidynowych tworzy się, dodając do początkowego członu nazwy zasady, końcówkę „-dyna”, np. cyty-dyna, ury-dyna, tymi-dyna. Tymidyna zawiera deoksyrybozę i jest nukleozydem przede wszystkim charakterystycznym dla DNA. W niektórych kwasach rybonukleinowych (tRNA) może występować rybotymina, ale jest to nietypowy nukleozyd.



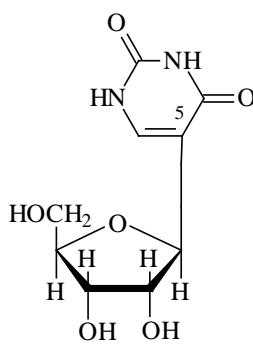
cytydyna (C)



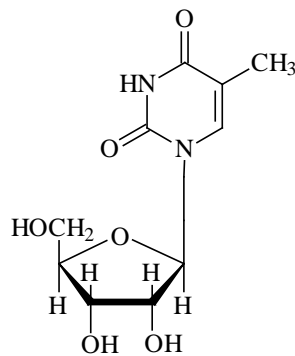
tymidyna (dT)



urydyna (U)



pseudourydyna



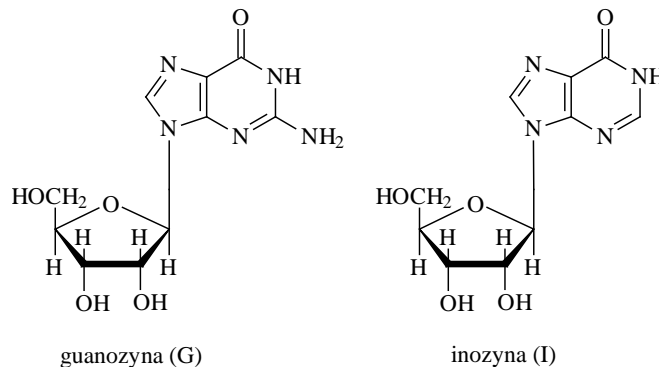
rybotymina

Inny nietypowy nukleozyd to pseudourydyna (oznaczana grecką literą ψ [psi]), która różni się od urydyny pozycją wiązania glikozydowego. W pseudourydynie wiązanie β -C-glikozydowe łączy anomeryczny atom węgla (C1) rybozy z piątym atomem węgla (C5) uracylu.

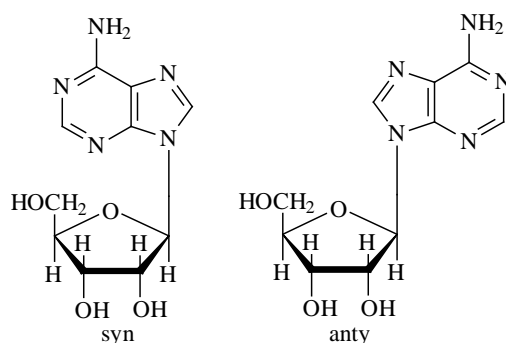
Nukleozyd cytydyna, obecny w DNA i RNA, występuje w dwóch formach, tj. 1-N- β -D-2-deoksyrybofuranocytozyny (dC) i 1-N- β -D-rybofuranocytozyny (C).

Wiązanie β -N-glikozydowe w nukleozydach purynowych łączy anomeryczny atom węgla (C1) rybozy lub deoksyrybozy z dziewiątym atomem azotu (N9) zasady purynowej.

Nazwy nukleozydów purynowych tworzy się, dodając do początkowego członu nazwy zasady, końcówkę „-zyna”, np. adeno-zyna, guano-zyna. Nukleozyd hipoksantyny nazywa się inozyna.



Wiązania β -N-glikozydowe w nukleozydach i nukleotydach mogą występować w dwóch konformacjach, syn i anty. W naturalnych nukleozydach dominuje konformacja anty, natomiast syn jest niekorzystna energetycznie.

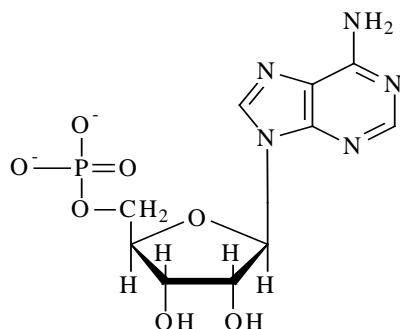


Konformacje syn i anty adenozyiny (A)

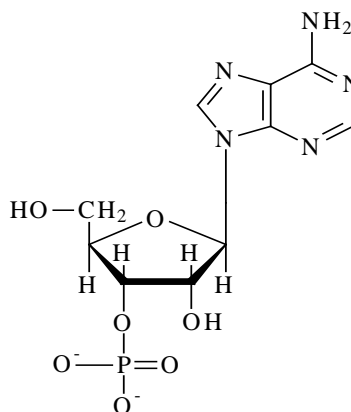
Nukleotydy

Nukleotydy są estrami fosforanowymi nukleozydów. Nazwy nukleotydów tworzy się od nazw nukleozydów, np. cytydynomonofosforan. Powszechnie stosowane skróty trójliterowe nukleotydów, np. CMP, pochodzą od nazw angielskich (np. *cytidine monophosphate*). W nazwie zazwyczaj zamieszczona jest cyfra wskazująca na pozycję związanej grupy fosforanowej.

Ortofosforan zastępuje przede wszystkim grupę $-OH$ przy piątym atomie węgla ($C5'$) rybozy lub deoksyrybozy. Tylko nukleozydo-5'-fosforany są wykorzystywane w organizmie do biosyntezy kwasów nukleinowych. Ortofosforan może zastępować również grupę $-OH$ przy trzecim atomie węgla ($C3'$) rybozy lub deoksyrybozy. Naturalne nukleozydo-3'-fosforany są produktami rozpadu kwasów nukleinowych w organizmie.

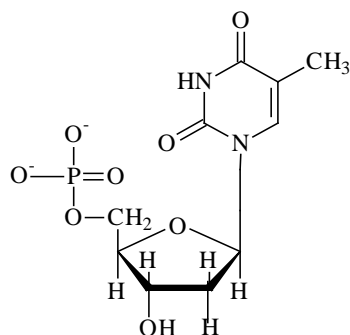


adenozyno-5'-monofosforan [AMP]

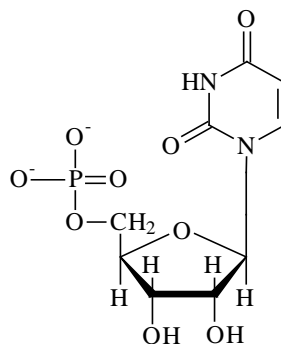


adenozyno-3'-monofosforan

Nukleotyd tyminowy występuje w formie 2'-deoksytymidyno-5'-monofosforanu (dTMP), ponieważ przede wszystkim jest składnikiem DNA, wyjątkowo natomiast w formie fosforybotyminy (TMP) w cząsteczce tRNA. Fosforybotymina powstaje dopiero posttranskrypcyjnie w wyniku reakcji metylacji urydynomonofosforanu.

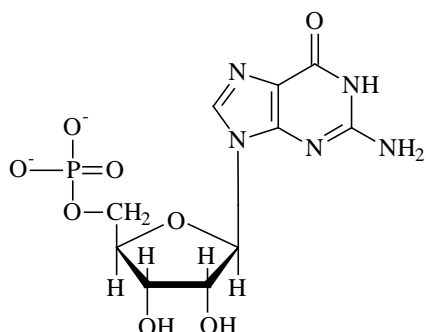


2'-deoksytymidyno-5'-monofosforan [dTMP]

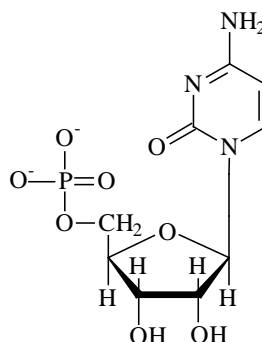


urydno-5'-monofosforan [UMP]

Nukleotyd uracylowy występuje wyłącznie w formie rybourydyno-5'-monofosforanu. Nukleotydy adeninowe, guaninowe i cytozynowe istnieją zarówno w formie rybonukleotydów, jak i deoksyrybonukleotydów.

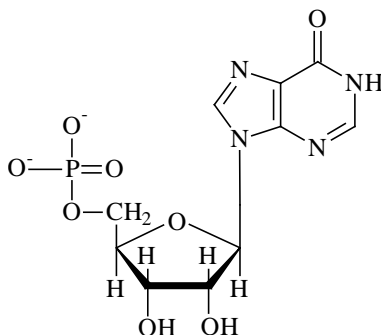


guanidyno-5'-monofosforan [GMP]



cytydino-5'-monofosforan [CMP]

Rzadkim nukleotydem jest inozyno-5'-monofosforan (IMP), będący nie tylko składnikiem kwasów rybonukleinowych, lecz także koenzymem.

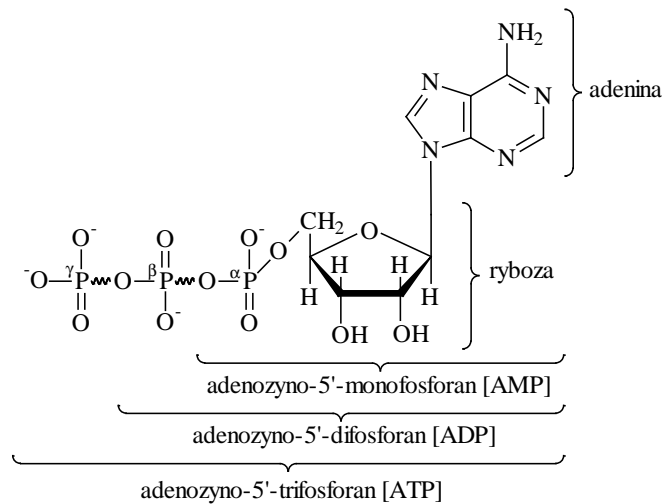


inozyno-5'-monofosforan [IMP]

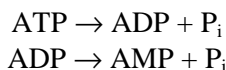
Grupy fosforanowe nukleotydów mają charakter kwasowy i w fizjologicznym pH około 7 występują w postaci dianionów. Wiązanie estrowe w nukleotydach może ulegać hydrolizie z uwolnieniem nukleozydu i nieorganicznego fosforanu HPO_4^{2-} , który oznacza się skrótem P_i .

Inne ważne biologicznie nukleotydy

Adenozyna może występować w kilku różnych formach fosforanowych, poza adenozyno-5'-monofosforanem, istnieje również jako adenozyno-5'-difosforan (ADP) i adenozyno-5'-trifosforan (ATP). W związkach tych zarówno β -ortofosforan, jak i γ -ortofosforan przyłączone są słabym wiązaniem bezwodnikowym, zwanym wiązaniem makroergicznym, które oznaczane jest linią falistą ~.

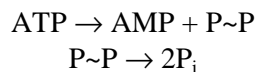


Wiązanie bezwodnikowe jest bogate w energię, ponieważ jego hydrolityczne rozszczepienie wyzwala znacznie większą ilość energii (około 30 kJ/mol) niż zwykle wiązanie fosfoestrowe (śr. 12 kJ/mol). Rozszczepienie wiązania bezwodnikowego przy atomie fosforu γ w ATP uwalnia fosforan nieorganiczny i adozynodifosforan. W organizmie ATP i ADP przekształcają się w siebie wzajemnie i stanowią ważny układ w reakcjach fosforylacji katalizowanych enzymatycznie. Adozynodifosforan może być dalej hydrolizowany do adozynomonofosforanu i nieorganicznego fosforanu z uwolnieniem energii.



ADP w reakcjach fosforylacji substratowej lub oksydacyjnej jest przekształcany w ATP.

Rozszczepienie wiązania bezwodnikowego przy atomie fosforu β w ATP uwalnia adozynomonofosforan i difosforan, a spadek entalpii swobodnej hydrolyzy jest rzędu -34,5 kJ/mol.



Difosforan jest również związkem makroergicznym, jego hydrolizie do dwóch nieorganicznych fosforanów towarzyszy spadek entalpii swobodnej reakcji rzędu -33,4 kJ/mol.

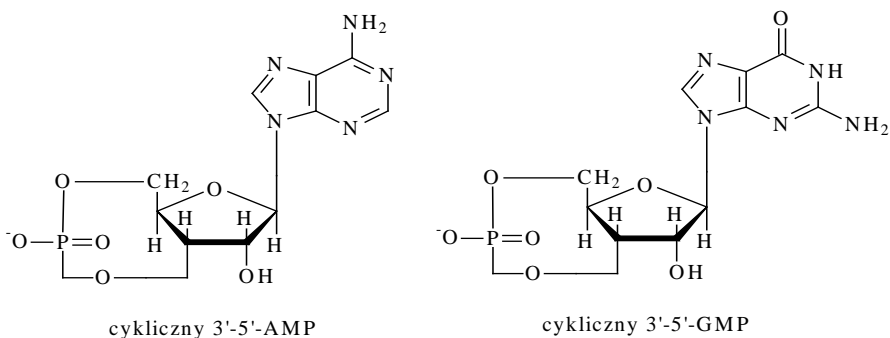
W żywej komórce silnie egzoergiczna hydroliza związków makroergiczych jest utrudniona, zazwyczaj grupa związana makroergicznie zostaje przeniesiona na cząsteczkę akceptora, np. glukozę, dlatego lepiej mówić o potencjale przenoszenia

grup. Adenozynotrifosforan charakteryzuje się wysokim potencjałem przenoszenia grup fosforanowych i jest zasadniczym przenośnikiem energii w wielu przemianach chemicznych, dzięki temu umożliwia przebieg reakcji endoergicznych w organizmie.

Pozostałe nukleozydy również występują w formie di- i trifosforanów, ponieważ tylko trifosforany nukleozydów mogą być bezpośrednimi aktywnymi substratami, albo mogą uaktywniać inne substraty w reakcjach przekształcających je w niezwykle reaktywne połączenia chemiczne, które są zdolne do bezpośredniego uczestnictwa w procesach biosyntezy biopolimerów, takich jak kwasy nukleinowe, białka, polisacharydy i inne. Trifosforany nukleozydów uczestniczą również w reakcjach przekształcających jedne związki w inne. Ogólnie, uczestniczą w reakcjach, w których tworzone są wiązania kowalencyjne.

Adenozyna występuje również w formie adenozyno-3'-5'-monofosforanu (cAMP), czyli cyklicznego nukleotydu, podobnie jak guanozyno-3'-5'-monofosforan (cGMP). Cykliczne nukleotydy (fosfodiestry) działają wewnątrz komórki jako regulatory niektórych procesów biochemicznych.

Cykliczny AMP jest wewnątrzkomórkowym wtórnym przekaźnikiem działania wielu hormonów poprzez receptory w błonie komórkowej. Hormon obecny w przestrzeni pozakomórkowej (np. adrenalina), oddziałując ze specyficznym receptorem błonowym stymuluje w komórce syntezę cAMP, dzięki aktywacji błonowej cyklicznej adenylanowej. cAMP aktywuje wielofunkcyjną kinazę białkową A, co powoduje zmiany w metabolizmie komórki.

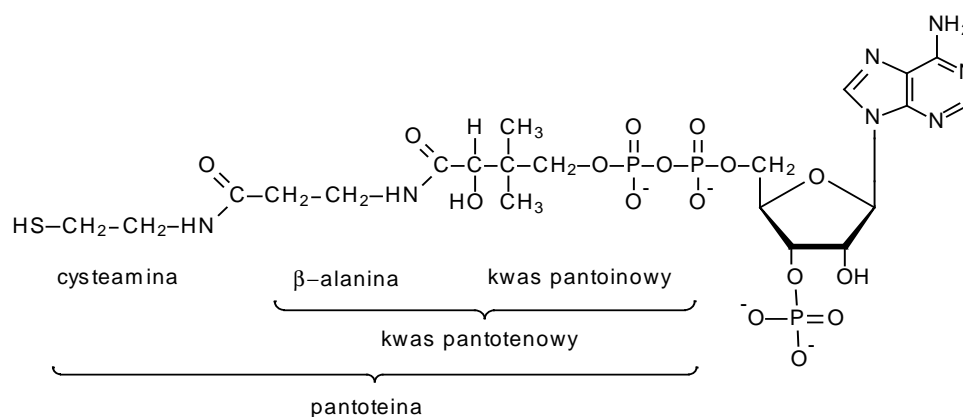


Cykliczny GMP jest pobudzającym informatorem w procesie widzenia. Część ta tworzona jest przez cyklazę guanylanową, a rozkładana przez specyficzną fosfodiesterazę. W komórkach pręcikowych siatkówki znajdują się błonowe kanały specyficzne wobec kationów, które są bramkowane przez cGMP. Związanie przynajmniej trzech cząsteczek cGMP otwiera pojedynczy kanał, co ma miejsce wówczas, gdy wzrasta stężenie cGMP w cytoplazmie (w ciemności). Zmniejszenie poziomu cGMP bezpośrednio zamyka kanały specyficzne wobec kationów w błonie komórkowej, co ma miejsce na świetle, dzięki działaniu specyficznej fosfodie-

sterazy. Istnieją również podobne kanały bramkowane przez cAMP, odgrywające kluczową rolę w powstawaniu wrażeń węchowych.

Nukleotydy współtworzą strukturę ważnych koenzymów, mianowicie: koenzymu A (CoA-SH), dinukleotydów nikotynamidoadeninowych (NAD lub NADP) oraz dinukleotydów flawinoadeninowych (FAD).

Koenzym A odgrywa podstawową rolę w aktywowaniu grup acylowych w komórkach. Jest on tiolem, którego cząsteczka składa się z difosforanu adenozyiny (ADP) i pantoteiny, zawierającej kwas pantotenowy i cysteaminę (czyli 2-aminoetanotiol). Grupa tiolowa cysteaminy jest odpowiedzialna za najważniejsze funkcje koenzymu A, ponieważ dzięki obecności tej grupy funkcjonalnej koenzym może być przekształcany w tioester, aktywny czynnik transferu acylowego w komórce.

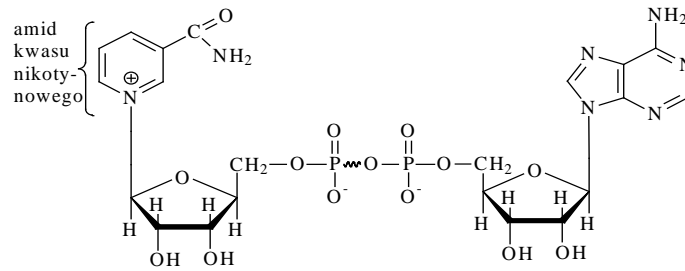


Kluczową pozycję w metabolizmie zajmuje acetylo~S-CoA, który reaguje z wieloma nukleofilami, przekazując im grupę acetylową, dlatego też jest najważniejszy wśród tioestrów koenzymu A. W metabolizmie tłuszczów ważne są też inne jego tioestry tj.: malonylo~S-CoA, acetoacetylo~S-CoA, bursztynylo~S-CoA, palmitoilo~S-CoA i inne. Grupy -SR tioestrów w nukleofilowej substytucji są zdecydowanie lepszymi grupami odchodzącymi niż grupy estrów -OR, dlatego tioestry są znacznie lepszymi czynnikami transferu acylowego niż typowe estry.

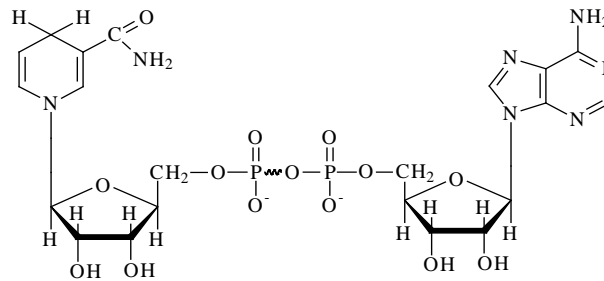
Dinukleotydy nikotynamidoadeninowe i flawinoadeninowe uczestniczą w wielu biologicznych procesach oksydacyjno-redukcyjnych. Dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (NAD) i jego ester fosforanowy (NADP) są koenzymami, uczestniczącymi w reakcjach odwodorowywania (utleniania) alkoholi do aldehydów lub ketonów, w wyniku których pierścień pirydynowy nukleotydu nikotynamidowego ulega redukcji do dihydropirydyny, przekształcając te dinukleotydy w formy zredukowane, mianowicie NADH + H⁺ lub NADPH + H⁺.

W komórce cykl Krebsa jest głównym dostarczycielem zredukowanych form koenzymu NADH + H⁺, będących bezpośrednimi dostarczycielami protonów i elektronów do łańcucha oddechowego. Łańcuch oddechowy stanowi zasadnicze

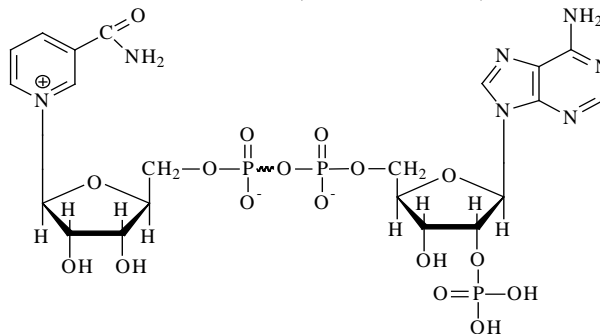
miejsce regeneracji utlenionych form tego koenzymu (NAD), tym samym dostarcza je enzymom cyklu Krebsa.



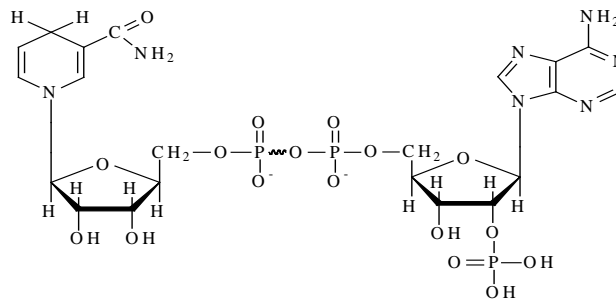
NAD (forma utleniona)



NADH + H⁺ (forma zredukowana)



NADP (forma utleniona)



NADPH + H⁺ (forma zredukowana)

Strukturalnie NADP różni się od NAD jedynie obecnością ortofosforanu przy drugim atomie węgla (C2) rybozy nukleotydu adeninowego.

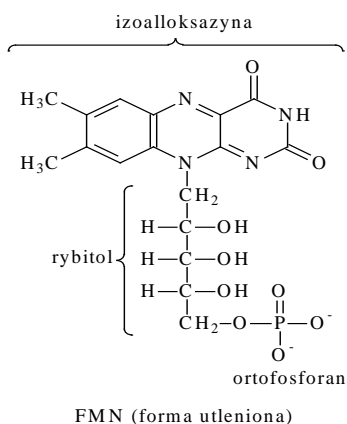
Formy zredukowane tych koenzymów uczestniczą w reakcjach redukcji związków karbonylowych do alkoholi. Zredukowane formy koenzymu $\text{NADPH} + \text{H}^+$ uczestniczą m.in. w procesie syntezy kwasów tłuszczowych w cytoplazmie komórki. Głównym dostarczycielem tych zredukowanych dinukleotydów w komórce jest cykl fosfopentozowy.

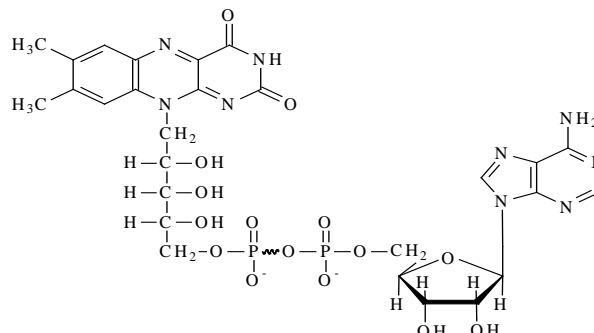
Wszystkie koenzymy nikotynamidoadeninowe w swej strukturze zawierają witaminę PP, mianowicie niacynę, czyli kwas nikotynowy, dlatego witamina ta potrzebna jest do ich syntezy. Brak witaminy PP wywołuje chorobę zwaną pelagrą.

Formy zredukowane dinukleotydów nikotynamidoadeninowych wykazują dodatkowe maksimum absorpcji przy 340 nm, poza absorpcją światła przy 260 nm, która jest charakterystyczna dla obu form, zredukowanej i utlenionej. Fakt ten wykorzystuje się do śledzenia procesu redukcji dinukleotydów nikotynamidoadeninowych metodami optycznymi.

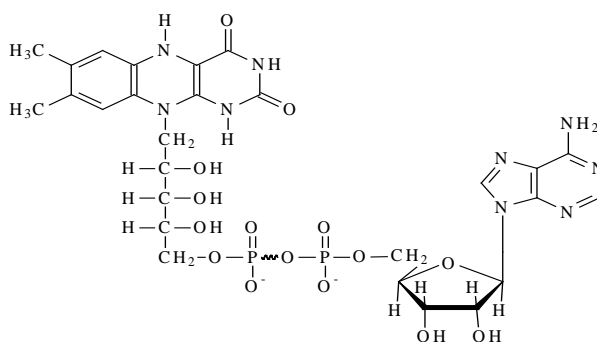
Nukleotydy flawinowe biorą udział w wielu biologicznych reakcjach utlenienia i redukcji. W ich strukturze występuje witamina B₂, czyli ryboflawina (nukleozyd), związek o barwie żółtej.

Fosforyboflawina (FMN) jest mononukleotydem, składającym się z zasady azotowej zwanej izoalloksazyną (policykliczny heterocykl) i z rybitolu, zestryfikowanego ortofosforanem. FMN jest grupą prostetyczną niektórych oksydoreduktaz, uczestniczących w reakcjach utlenienia biologicznego. Formy zredukowane nukleotydów flawinowych zawierają dwa protony i dwa elektrony, które przyłączone są do dwóch atomów azotu (N1 i N10) heterocyklicznych pierścieni izoalloksazyny. W wyniku redukcji stają się bezbarwne. Fakt zmiany barwy żółtej na bezbarwną może być wykorzystany do śledzenia redukcji flawin metodami optycznymi, szczególnie przy długości fali 450 nm, przy której zanika absorpcja światła przez zredukowane flawiny.





FAD (forma utleniona)

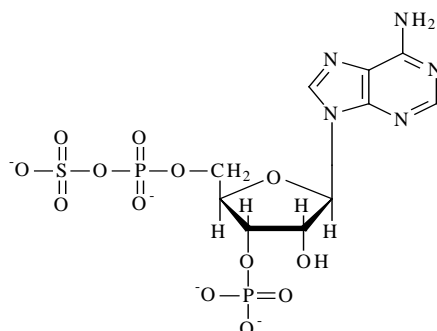


FADH₂ (forma zredukowana)

Dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD), poza fosforyboflawiną (FMN) składa się z nukleotydu adeninowego. Podobnie jak dinukleotyd nikotynamidoadeninowy przenosi protony i elektrony, dlatego występuje w dwóch formach utlenionej (FAD) i zredukowanej (FADH₂). Koenzym flawinowy może uczestniczyć w reakcjach utleniania bezpośredniego substratu, np. bursztynianu do fumaranu, redukując się do FADH₂. Zredukowany FADH₂ jest dostarczycielem protonów i elektronów na bezpośrednie akceptory, takie jak cytochromy. Może też dostarczać je na tlen cząsteczkowy, np. w reakcji katalizowanej przez oksydazę ksantynową, której produktem jest nadtlenek wodoru, poza kwasem moczowym. Koenzymy flawinowe (zarówno FMN lub FAD) mogą też pośredniczyć w przenoszeniu protonów i elektronów z koenzymów nikotynamidoadeninowych na akceptory. Koenzymy flawinowe tworzą stosunkowo silne połączenia nukleotydotyproteinowe z apoenzymem, dlatego są raczej grupami prostetycznymi, a nie typowymi koenzymami zdolnymi do oddysocjowywania od apoenzymu.

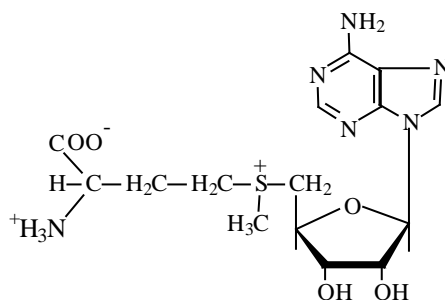
Adenozyno-3'-fosfo-5'-fosfosiarczan (PAPS) jest aktywnym donorem grup siarczanowych w reakcjach siarczanowania (sulfonowania) różnych akceptorów,

w tym endogennych np. heteroglikanów, lub egzogennych np. związków toksycznych lub hydrofobowych, w procesach detoksykacji wewnątrzkomórkowej.



adenozyno-3'-fosfo-5'-fosfosiarczan

Adenozylometionina jest nukleozydową formą aktywnego metylu wykorzystywaną w reakcjach metylacji różnorodnych substratów do ważnych biologicznie produktów, np. choliny, adrenaliny, kreatyny i in.



Syntetyczne analogi nukleozydów

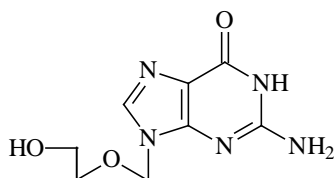
Syntetycznymi analogami są pochodne pirymidyn, puryn i ich nukleozydy, w których została zmieniona struktura heterocyklicznego pierścienia lub cząsteczki cukru w celu uzyskania zmiany działania biologicznego związku na inne, które może być wykorzystane terapeutycznie w medycynie doświadczalnej i klinicznej.

Zasadniczo, biologiczne działanie analogów nukleozydów w komórce można sprowadzić do 1) hamowania enzymów wykorzystujących ich fizjologiczne odpowiedniki jako substraty oraz 2) konsekwencji wbudowywania analogów nukleozydów w DNA lub RNA, wynikających z nieprawidłowego parowania zasad oraz wstrzymania replikacji lub transkrypcji.

Przykładem hamowania enzymów przez analogi zasad azotowych, np. allo-purynol (4-hydroksypirazolopirymidyna), jest oksydaza ksantynowa i enzymy szla-

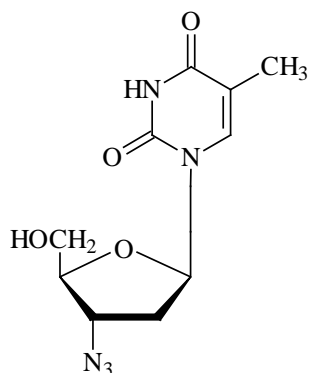
ku biosyntezy *de novo* puryn w organizmie. Fakt ten leży u podstaw terapeutycznego zastosowania allopurynolu w leczeniu hiperurykემii (wzrost we krwi stężenia kwasu moczowego) i dny moczanowej.

W ostatnich latach syntetyczne analogi nukleozydów wprowadza się do leczenia zakaźnych chorób wirusowych, w tym AIDS, które osiągnęło rozmiary światowej epidemii. Syntetycznym analogiem naturalnego nukleozydu 2'-deoksygwanozyny jest 9-(2-hydroksyetoksymetylo)guanina, określana skrótem ACV i znana pod nazwą acyklowir. Strukturalnie różni się od naturalnego odpowiednika tylko brakiem fragmentu cząsteczki monocukru, obejmującego dwa atomy węgla (C2' i C3') rybozy.



9-(2-hydroksyetoksymetylo)guanina
(ACV)

Od lat osiemdziesiątych ACV jest skutecznie stosowany klinicznie jako lek przeciw wirusowi opryszczki (*Herpes simplex*), szczególnie narządów płciowych. Należy on do wirusów typu DNA, dlatego jego powielanie w komórkach organizmu poddanego terapii ACV zatrzymuje się w momencie wbudowania leku do łańcucha DNA wirusa. ACV staje się elementem kończącym łańcuch polinukleotydowy replikującego DNA faga, ze względu na brak w ACV grupy 3'-hydroksylowej, dlatego niemożliwe jest przyłączenie następnego nukleotydu.



3'-azydo-2'-deoksytymidyna
AZT

Na tym samym mechanizmie opiera się działanie innego analogu nukleozydu 3'-azydo-2'-deoksytymidyny (AZT), zwanego również zidowudyną, który najdłużej stosowany jest w terapii osób zakażonych HIV.

Wirus ten należy do typu RNA ze stadium profaga typu DNA, dlatego w jego cyklu życiowym ma miejsce odwrotna transkrypcja katalizowana przez odwrotną transkryptazę. Podczas terapii zidowudyną, po wbudowaniu przez odwrotną transkryptazę AZT zamiast naturalnego fosforanu 2'-deoksytymidyny do *de novo* syntetyzowanego DNA, jego synteza zostaje zatrzymana, ponieważ analog ten ma grupę azydową zamiast grupy -OH w pozycji 3' deoksyrybozy i niemożliwe jest przyłączenie następnego nukleotydu. Ujemne działanie zidowudyny w organizmie polega na jego wysokiej toksyczności wobec szpiku kostnego.

Niekorzystną stroną stosowanych syntetycznych analogów nukleozydów w terapii antywirusowej jest szybkie nabywanie oporności na te leki przez wirusy. Duże nadzieje budzi chemioterapia złożona, polegająca przykładowo na zastosowaniu kombinacji analogów nukleozydów z syntetycznymi inhibitorami proteaz (mimetykami peptydów).

Mutageny efekt analogów zasad azotowych został przedstawiony w rozdziale 20.