

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут  
медичини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція  
на водному транспорті

**ВІСНИК**  
**МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ**

Науково-практичний журнал  
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних результатів  
дисертаційних робіт у галузі медичних наук  
(Бюлетень ВАК України від 9 червня 1997р. № 4)

Свідоцтво про державну реєстрацію  
Друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-77281П

**№ 3 (57)**  
(липень-вересень)

Олеся 2013

О. М. Павловська, К. М. Павловська

**БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ПРОЦЕСАХ БІОСИНТЕЗУ  
НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ ТА ПЕРЕДАЧІ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ**

Одеський Національний медичний університет

**Реферат.** О. Н. Павловская, Е. Н. Павловская **БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФОЛIEВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОЦЕССАХ БИОСИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ПЕРЕДАЧИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.** Фолиевая кислота, выступая в качестве акцептора/донора моноуглеродных частиц, является специфическим коферментом целого ряда внутриклеточных базовых метаболических реакций, формируя тем самым сложный многовекторный фолатный цикл. В частности, производные фолиевой кислоты принимают непосредственное участие в процессах биосинтеза пуриновых и тимидиновых азотистых основ, при дефиците и/или снижении функциональной активности которых, наблюдается нарушение процессов обновления нуклеиновых кислот, дисрегуляция обмена веществ, нарушения генетически детерминированных клеточных циклов с закономерным нарушением жизнеобеспечения клеток, замедления их роста, дифференцирования и репарации.

**Ключевые слова:** фолиевая кислота, нуклеиновые кислоты

**Реферат.** О. М. Павловська, К. М. Павловська **БІОЛОГІЧНА РОЛЬ ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ПРОЦЕСАХ БІОСИНТЕЗУ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ ТА ПЕРЕДАЧІ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ.** Фолієва кислота, виступаючи в якості акцептора/донора моноуглецевих часток, є специфічним коферментом цілої низки внутрішньоклітинних базових метаболічних реакцій, формуючи тим самим складний багатовекторний фолатний цикл. Зокрема, похідні фолієвої кислоти приймають безпосередню участь у процесах біосинтезу пуринових і тимідинових азотистих основ, при дефіциті та/або зниженні функціональної активності яких, спостерігається порушення процесів оновлення нуклеїнових кислот, дисрегуляція обміну речовин, порушення генетично детермінованих клітинних циклів з закономірним порушенням життєзабезпечення клітин, уповільнення їх росту, диференціювання та репарації.

**Ключові слова:** фолієва кислота, нуклеїнові кислоти

**Summary.** O. N. Pavlovskaya, Ye. N. Pavlovskaya **BIOLOGICAL ROLE OF FOLIC ACID IN THE PROCESS OF BIOLOGICAL SYNTHESIS OF NUCLEIC ACIDS AND TRANSFER OF GENETIC INFORMATION TRANSFER.** Folic acid (FA) is an acceptor/donor of monocarbonic particles and specific conferment of a great number of intracellular basic metabolic reactions. Due to it, FA forms a complex and variable folatic cycle. In particular, FA derivatives take part in purine and thiamine nitrogen basis biosynthesis, at deficiency and/or decrease of their functional activity they observe disturbance of nucleic acids renewing, metabolic disregulations, disturbance of genetically determined cellular cycles and as a result disturbance of a cell vital activity, slowing of their growth, differentiation and reparation.

**Key words:** folic acid, nucleic acid.

Жива клітина організму представляє собою відкриту систему з різноманітним хімічним реакцій, яка постійно реагує не тільки на зміни навколишнього середовища, але і на біологічну активність інших клітин.

При цьому зберігаються незмінними впорядкованість, тобто специфічність її внутрішнього обміну речовин, а також шляхи використання енергії, що досягається функціонуванням надзвичайно складної системи по зберіганню, передачі й переробці генетичної інформації, забезпечуючий цілеспрямованість життєдіяльності цілого організму та його розвиток на усіх етапах онтогенезу.

Ключову роль в реалізації цих процесів відіграють дезоксирибонуклеїнові (ДНК, DNA) і рибонуклеїнові кислоти (РНК, RNA) – складні високомолекулярні сполуки з визначеною лінійною послідовністю структурних одиниць, в ролі яких виступають мононуклеотиди. Кожен мононуклеотид являє собою органічну речовину, що містить 3 хімічних компоненти: гетероциклічні азотисті основи двох типів (рис. 1) - пуринові (аденін, гуанін) і піримідинові (в молекулі ДНК – цитозин, тимін, в молекулі РНК – цитозин, урацил), моносахарид (в молекулі ДНК – дезоксирибоза, в молекулі РНК – рибоза) та залишок фосфорної кислоти [1, 2, 3].

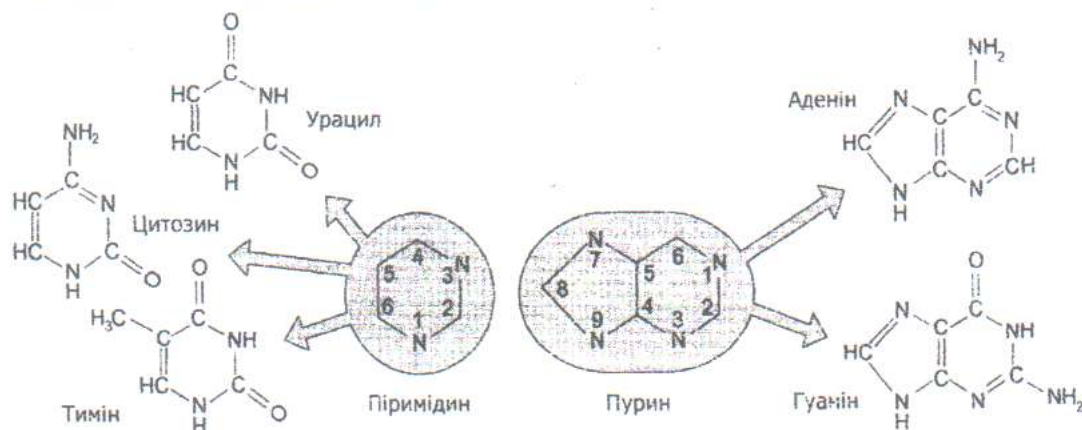


Рис. 1. Пуринові та піримідинові азотисті основи

Унікальність структури та функціональна «неповторність» ДНК та РНК забезпечують існування в організмі двох фундаментальних інформаційних потоків, які задовільняють постійну змінюваність фізіологічних потреб організму: 1) копіювання в процесі реплікації (подвоєння хромосом) під час S-фази клітинного циклу генетичної інформації, розташованій в молекулах ДНК, внаслідок чого дочірні клітини успадковують геном батьківської клітини з повним набором генів про склад РНК та усіх білків організму; 2) транскрипція («прочитування») генів у вигляді полінуклеотидних послідовностей мРНК та використання їх у якості матриці для синтезу специфічних ознак білків [2, 3].

Вивчення процесів біосинтезу нуклеїнових кислот та механізми їх регуляції до теперішнього часу є предметом активних наукових досліджень.

Відомо, що в організмі існує 2 шляхи поповнення нуклеїнових кислот - *de novo* та додатковий.

Синтез *de novo* є основним та напряму залежить від наявності складових частин. Так, фосфорна кислота в достатній кількості поступає з продуктами харчування рослинного й тваринного походження, але джерелом пентоз стають продукти перетворення глюкози в пентозофосфатному циклі окислення вуглеводів (поки не отримані докази істотності харчових пентоз в синтезі нуклеїнових кислот). Пуринові і піримідинові основи, що поступають з їжею (м'ясо, жирні сорти риби, консерви, копчення), також не включаються в біосинтез нуклеїнових кислот, а утворюються *de novo* (у ентероцитах виявлена висока активність ксантиноксидази – ферменту, який перетворює пурини на сечову кислоту, а піримідинові основи під впливом мікрофлори кишечника розщеплюються до  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\beta$ -аланина і  $\beta$ -аміноізобутирату) [3, 4]. Загалом, це має величезну біологічну доцільність – до складу ДНК входять лише речовини позбавлені мутагенних й канцерогенних властивостей.

Але при підвищенні потреб організму (активізація проліферативних, репараційних процесів, ембріогенез) ініціюється додатковий, «рятівний» біосинтез нуклеїнових кислот шляхом реутилізації азотистих основ, що вивільняються при деградації ДНК та РНК *in vivo* [3, 4].

Отже, важливим фактором реалізації винятково значущої біологічної функції, покладеною природою на нуклеїнові кислоти, є наявність в достатній кількості необхідних субстратів, перш за все азотистих основ.

Слід зазначити, що біосинтез пуринів досить складний, енергозатратний (використовується енергія гідролізу 6 макроергічних фосфодієфірних зв'язків АТФ) та реалізується за участю цілого ряду каталізаторів й донорів вуглецю й азоту (аспарагінова кислота, глутамін, гліцин,  $\text{HCO}_3^-$ , тетрагідрофолієва кислота) (рис. 2).

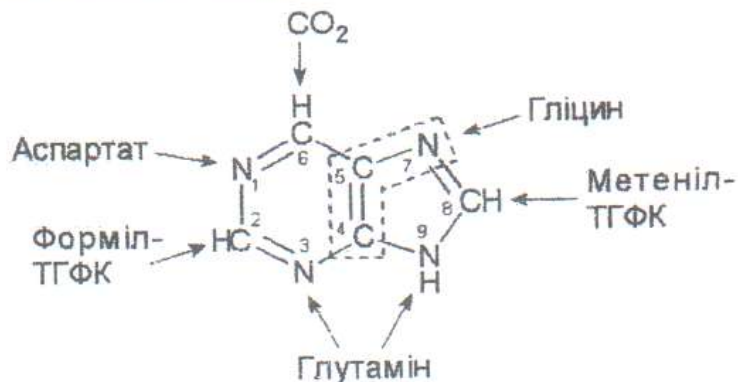


Рис. 2. Походження атомів С та N в пуриновому кільці

Формування пуринових гетероциклів складається з 11 хімічних реакцій та ініціюється утворенням фосфорибозилдифосфату (ФРДФ), або фосфорибозилпірофосфату (ФРПФ) шляхом перенесення  $\beta, \gamma$ -пірофосфатного залишку АТФ на рибозо-5-фосфат в реакції, що каталізує ФРДФ-синтетаза (1 реакція). Джерелом рибозо-5-фосфата можуть ставати пентозофосфатний шлях перетворення глюкози або продукти катаболізму нуклеозидів (під впливом нуклеозидфосфорилази спочатку утворюється рибозо-1-фосфат, а потім за допомогою відповідної мутази фосфатний залишок переноситься в 5-положення).

Потім ФРПФ за участю ФРПФ-глутаміл-амідотрансферази взаємодіє з глутаміном - донором  $\text{NH}_2$ -групи, з утворенням 5-фосфорибозиламіну та глутамату, при цьому амідна група включається в 9 положення молекули пурину (2 реакція).

3 реакція - 5-фосфорибозиламін вступає в реакцію з гліцином та АТФ з утворенням гліцинамід-рибозил-5-фосфату (гліцинамідориботид), при цьому гліцин виступає донором атомів вуглецю в положеннях 4 і 5 пуринового кільця (реакцію каталізує гліцинамідкіносинтетаза).

4 реакція - атом азоту  $\text{N}^7$  молекули гліцинамід-рибозил-5-фосфата формілізується  $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -метенілтетрагідрофолатом. В результаті моноуглецевий фрагмент займає 8 положення з утворенням формілгліцинамід-рибозил-5-фосфату (реакцію каталізує формілтрансфераза).

5 реакція - за участю глутаміну, якій знов виступає донором амідної групи, відбувається амідування по атому С-4 формілгліцинамід-рибозил-5-фосфата за участю формілгліцинамідин-рибозилфосфатсинтетази, при цьому приєднаний атом азоту займе в молекулі пурину 3 положення.

6 реакція - за участю амідоімідазолрибозилфосфатсинтетази замикається імідазольне кільце з утворенням аміноімідазол-рибозил-5-фосфату.

7 реакція - аміноімідазол-рибозил-5-фосфат акцептує молекулу  $\text{CO}_2$ , що утворюється в процесі дихання, та за участю аміноімідазолрибонуклеотид-карбоксилази утворюється аміноімідазолкарбоксилат-рибозил-5-фосфат.

8 реакція - утворення за участю аміноімідазолсукцинілкарбоксиламід-рибозилнуклеотидсинтетази аміноімідазол-сукцинілкарбоксамід-рибозил-5-фосфату.

9 реакція - утворення за участю аденілоімідазол-сукцинілкарбоксамід-рибозил-5-фосфату; у цих реакціях азот аспарагінової кислоти включається в 1 положення майбутнього пуринового ядра.

10 реакція - аміноімідазол-карбоксамід-рибозил-5-фосфат формілізується  $\text{N}^{10}$ -формілтетрагідрофолатом; реакція каталізується відповідною формілтрансферазою, при цьому знов приєднаний атом вуглецю, подібно до атома С-8, поступає з пулу

дноуглецевих фрагментів за участю тетрагідрофолата та займає в молекулі пурину 2 оложення.

II реакція - відщеплення молекули води за участю інозинікази призводить до змикання другого кільця з утворенням першого пуринового нуклеотиду – інозин-5'-онофосфату (ІМФ), який є попередником аденіну та гуаніну у складі нуклеїнових кислот.

Так, аденінові нуклеотиди (аденозинмонофосфат), утворюються через стадії риеднання аспартату до інозинової кислоти з утворенням за участю аденілосукцинатсинтази аденілосукцината та подальшого відщеплення аспарагінової кислоти у вигляді фумарату (реакцію каталізує аденілосукциназа). Гуанінові нуклеотиди (гуанозинмонофосфат) також утворюються в дві стадії спочатку шляхом окислення ІМФ з утворенням за участю ІМФ-дегідрогенази ксантинмонофосфату, а потім амінування мідогрупи глутаміну.

Структура піримідинового кільця простіша та формується з трьох компонентів: атома азоту  $N_1$  та вуглецю  $C_4-C_6$  даються аспартатом,  $C_2$  -  $HCO_3^-$ ,  $N_3$  - амідною групою глутаміна (рис. 3).

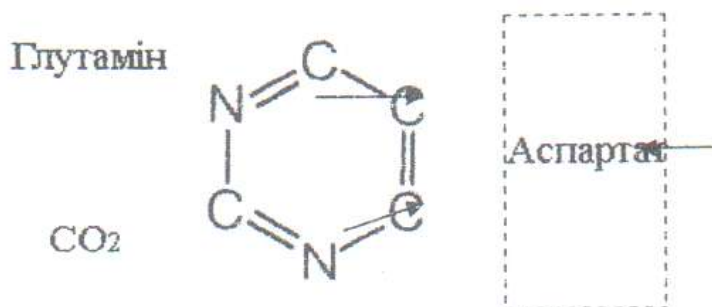


Рис. 3. Походження атомів С та N в піримідиновому кільці

На відміну від пуринів, піримідини спочатку синтезують свою основу, а потім на наступних етапах приєднують рибозофосфат.

Отже, синтез піримідинового нуклеотиду починається з утворення карбоамілофосфату з глутаміну, АТФ і  $CO_2$  в реакції, що каталізує в цитозолі карбоамілофосфатсинтаза (реакція 1). Далі синтезується карбоамілоаспартат в реакції конденсації карбоамілофосфата і аспартату за участю аспартаттранскарбоамілази (реакція 2) з формування кільцевої структури шляхом відщеплення  $H_2O$  за участю дігідрооротази (реакція 3). На наступному етапі під дією дігідрооротатдегідрогенази із залученням у якості кофактору НАД, утворюється оротовая кислота (реакція 4). У заключній реакції до оротової кислоти приєднується залишок рибозофосфата з утворенням оротидилата (оротидинмонофосфат). Перший піримідиновий рибонуклеотид – уридилат (уридинмонофосфат), утворюється шляхом декарбоксілювання оротидилату та стає попередником тимідин- і цитидилмонофосфату.

Так, після відновлення метилової групи  $N^5, N^{10}$ -метилентетрагідрофолату до етильної за участю тимидилатсинтази відбувається її приєднання до атому С-5 уридинмонофосфату з утворенням тимідинмонофосфату, а шляхом амінування відбувається синтез цитидилмонофосфату.

Синтез пуринових та піримідинових дезоксирибонуклеотидів відбувається шляхом прямого відновлення 2'-вуглецю рибозного залишку відповідного рибонуклеотиду тільки після перетворення основ на відповідні нуклеозиддифосфати. Відновлення рибонуклеозиддифосфатів в дезоксирибонуклеозиддифосфати каталізує рибонуклеотидредуктаза за участю тіоредоксину (білковий кофактор), тіоредоксинредуктази (флавопротеїновий фермент), НАДФ. Ця складна ферментна система функціонує в клітинах тільки в період активного синтезу ДНК і ділення.

Отже, в процесі біосинтезу усіх пуринових і тимідинових азотистих основ безпосередню участь приймає тетрагідрофоліева кислота – активна форма вітаміну  $B_9$ , яка, виступаючи у якості акцептора  $\beta$ -вуглецевого атому серину ( $\alpha$ -вуглецевого атома гліцину) бо 2-го вуглецевого атому імідазольного кільця гістидину через низку послідовних

перетворень коферментних форм обумовлює приєднання атомів вуглецю у 8 та 2 положення молекули майбутнього ІМФ та метильної групи до 5 атому вуглецю в піримідиновому кільці.

Враховуючи той факт, що пуринові нуклеотиди є складовою частиною нуклеїнових кислот, макроергічних сполук, низки коферментів, то пригнічення їх синтезу при дефіциті фолатних коферментів (аліментарна недостатність, порушення усмоктування фолієвої кислоти в кишечнику, дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, захворювання печінки, алкоголізм, тривалий прийом аспірину, бісептолу, метотрексату, протисудомних засобів, оральних контрацептивів) та/або зниженні їх активності за наявності низькофункціональних алелей генів фолатного циклу призводить до порушення процесів фізіологічного оновлення нуклеїнових кислот, дестабілізації генетично детермінованого білкового метаболізму з каскадною дисрегуляцією обміну речовин та енергетичним дисбалансом, що закономірно призводить до порушення життєзабезпечення клітин, уповільнення їх росту та диференціювання [5-8].

Стійкий дефіцит метильних груп обумовлює змінення конверсії уридинмонофосфату в тимідинмонофосфат з інкорпоруванням урацилу в молекулу ДНК замість тиміну, що призводить до структурних пошкоджень хромосом внаслідок вірзування «помилкових» нуклеотидних пар, розривів ланцюжків ДНК з ініціацією механізмів апоптозу, порушенню клітинних циклів, процесів розходження хромосом при формуванні гамет з підвищеним ризиком народження дітей з синдромом Дауна (трисомія 21 хромосоми) й Едварда (трисомія 18 хромосоми), проліферації та диференціювання ембріональних клітин з негативним впливом на гісто- та органогенез, тощо [9-13].

Таким чином, участь фолатних коферментів у реалізації ключових реакцій біосинтезу нуклеїнових кислот зумовлює винятково важливу роль фолієвої кислоти у процесах ембріогенезу, росту та розвитку організму, проліферації та репарації тканин.

#### *Література:*

1. Березов Т. Т., Коровин Б. Ф. Биологическая химия: Учебник/Под ред. акад. АМН СССР С. С. Дебова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., Медицина, 1990. – С. 77-92, 369-396.
2. Кальман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. – М.: Мир, 2000 – 469 с.
3. Биохимия: Учебник /Под ред. Е. С. Северина. – 2-е изд., испр. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2004. – С. 521 - 544.
4. Цыганенко А. Я., Жуков В. И., Мясоедов В. В., Завгородний И. В. Клиническая биохимия. – М.: Триада – X, 2002. – С. 404 - 412.
5. Фетисова И. Н., Добролюбов А. С., Липин М. А., Поляков А. В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека //Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X, № 1. – С. 3 - 9
6. Бицадзе В. О., Баймурадова С. М., Талалаева И. Н. Фолат-дефицитные состояния и уродства плода //Журнал РОАГ. – 2008. - № 2. – С. 42 - 48.
7. Стрижаков А. Н., Буданов П. В. Синергичная витаминотерапия – основа оптимизации предгравидарной подготовки и ведения беременных //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 75-80.
8. Mattson M. P., Shea T. B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders// Trends Neurosci. – 2003.- Vol. 26.- P. 137-146.
9. Hobbs C.A. et al Polymorphism in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome //Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67. – P. 623-630.
10. O'Leary V.B. et al MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? //Am. J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 107. – P. 151-155.
11. Hassold T.J., Burrage L.C., Chan E.R. Maternal folate polymorphisms and the etiology of human nondisjunction //Am. J. Med. Genet. – 2001. – Vol. 69. – P. 434-439.
12. Gibson R. S. Principles of nutrition assessment. - Oxford University Press, 1990.- 345 p.
13. Fell D., Selhub J. Disruption of thymidylate synthesis and glycine-serine interconversion by L-methionine and L-homocystine in Raji cells //Biochim Biophys Acta. – 1990. – Vol. 1033. – P. 80-84.

Поступила в редакцію 25.06.2012 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования