



До Редакцията на списание "Praemedicus"

РЕЦЕНЗИЯ

върху ръкописа „Uric acid: structural forms and intramolecular interactions in uratic calculi”  
с автори М. Милев, М. Иванова и Ив. Георгиев,  
представен за публикуване в сп. *Praemedicus*

Уважаеми господо,

Представеният ми за рецензия ръкопис „Uric acid: structural forms and intramolecular interactions in uratic calculi” с автори М. Милев, М. Иванова и Ив. Георгиев се отнася до квантовохимично молекулно моделиране на пикочна киселина и тълкуване на някои свойства на това съединение във връзка с образуването на бъбречни конкременти (камъни). Направен е опит за интерпретация на молекулните характеристики от гледна точка на разтворимостта на пикочната киселина и нейните тавтомерни форми, както и възможностите за образуване на водоразтворими соли.

Избраната област е интересна, но за съжаление авторите изглежда не са забелязали, че в химическата литература пикочната киселина много често е обект на разностранни изследвания. Следните литературни източници например, нито един от които не е цитиран в ръкописа на Иванова и съавт., разглеждат различни страни от свойствата на пикочната киселина и значението ѝ за биологичните системи:

1. Pietronigro, D. D.; Jones, W. B. G.; Kalty, K.; Demopoulos, H. B. *Nature* 1977, 267.
2. Fridovich, I. *Science*, 1978, 201, 875.
3. Tolmasoff, J. M.; Ono, T.; Culter, R. G. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, 77, 2777.
4. Totter, J. R. *Proc Natl Sci USA* 1980, 77, 1763.
5. Harman, D. *Proc Natl Sci USA* 1981, 78, 7124.
6. Ames, B. N.; Cathcart, R.; Schwiers, E.; Hochstein, P. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981, 78, 6858.
7. Stryer, L. *Biochemistry*, W. H. Freeman: New York, 1995; p 757.
8. Meadows, J.; Smith, R. C. *Arch Biochem Biophys* 1986, 246, 838.
9. Ames, B. N. *Science* 1983, 221, 1256.
10. Simic, G. M.; Jovanovic, S. V. *J Am Chem Soc* 1989, 111, 5778.
11. Soriani, M.; Pietraforte, D.; Minetti, M. *Arch Biochem Biophys* 1994, 312, 180.
12. Togashi, H.; Shizawa, H.; Yong, H.; Takahashi, T.; Noda, N.; Oikawa, K.; Kamada, H. *Arch Biochem Biophys* 1994, 308, 1.
13. Koyama, K.; Takatsuki, K.; Inoue, M. *Arch Biochem Biophys* 1994, 309, 323.
14. Hicks, M.; Wong, L. S.; Day, R. O. *Free Rad Res Comms* 1993, 18, 337.
15. Sevanian, A.; Davies, K. J. A.; Hochstein, P. J. *Free Rad Biol Med* 1985, 1, 117.
16. Davies, K. J. A.; Sevanian, A.; Muakkassah-Kelly S. F.; Hochstein, P. *Biochem J* 1986, 235, 747.
17. Cohen, A. M.; Aberdroth, R. E.; Hochstien, P. *FEBS Lett* 1984, 174, 147.
18. Smith, R. C.; Lawing, L. *Arch Biochem Biophys* 1983, 223, 166.
19. Matsushita, S.; Ibuki, F.; Aoki, A. *Arch Biochem Biophys* 1963, 102, 446.
20. Yü, T-F. In *Uric Acid, Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 51; Kelly, W. N., Weiner, I. M., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1978; p 398.
21. Klotz, I. M. *J Chem Educ* 1994, 71, 1015.
22. Ringertz, H. *Acta Crys* 1966, 20, 397.
23. Bergmann, F.; Dikstein, S. *J Am Chem Soc* 1955, 77, 691.
24. Shukla, M. K.; Mishra, P. C. *J Mol Struc* 1996, 337, 247.
25. Kahn, K.; Serfozo, P.; Tipton, P. A. *J Am Chem Soc* 1997, 119, 5435.

Изследване, близко по тематика до представения ръкопис, но многократно по-задълбочено и на несравнимо по-високо научно-теоретично равнище, е публикувано от американски учени през 2004 г.:

**REESHAM N. ALLEN, M. K. SHUKLA, JERZY LESZCZYNSKI, "A Theoretical Study of the Structure and Properties of Uric Acid: A Potent Antioxidant", *Int. J. Quantum Chem.*, Vol. 100, 801–809 (2004).**

Ето кратко резюме на съдържанието на тази фундаментална публикация:

A detailed study of tautomeric properties of uric acid, its different anions, and radical species was performed at the DFT level, employing B3LYP functional and the 6-311\_\_G(d,p) basis set. Single-point energy calculations were also performed at the MP2 level using B3LYP/6-311\_\_G(d,p) optimized geometries and the cc-pVTZ and 6-311\_\_G(d,p) basis sets. The effect of aqueous solvation on the relative stability of the neutral and anionic species was investigated using Tomasi's polarized continuum model. The keto form of the molecule was found to be the most stable in the gas phase and in aqueous medium. The proton transfer barrier height was also computed. The gas-phase barrier height is high; however, the inclusion of a water molecule in the proton transfer reaction path reduces the barrier significantly. Among monoanions of uric acid, the species obtained by the deprotonation of the N<sub>3</sub> site is the most stable, whereas among dianions, the anion obtained by deprotonation of both N<sub>3</sub> and N<sub>9</sub> sites is the most stable both in the gas phase and in aqueous medium. It appears that both forms of radicals UAN<sub>3</sub>• and UAN<sub>9</sub>• would exist. Among radical anions, the species obtained by the dehydrogenation of the N<sub>3</sub> site of the N<sub>7</sub> anion (the N<sub>7</sub> anion was obtained by deprotonation of the N<sub>7</sub> site of uric acid) is the most stable in the gas phase and in aqueous solution. The molecular electrostatic potential, ionization potential, and electron affinity are also reported.

Освен това представеният материал съдържа редица неточни или погрешни термини и представи. Пикочната киселина например участва в равновесие с повече от една енолна тавтомерна форма. Не са взети предвид анионните форми, както и ролята на водните молекули при осъществяването на тавтомерното равновесие. Интерпретацията на данните от квантовохимичните пресмятания е твърде спекулативна и – бих казал – произволна. Едва ли може да се търси някаква пряка корелация между молекулните параметри от квантовохимичните изчисления и образуването на бъбречни конкременти. Строежът на пикочната киселина в кристално състояние е бил определен още през 1966 г. чрез рентгеноструктурен анализ и отдавна е известно, че е изцяло в триоксо-тавтомерната форма.

Като имам предвид посочените дотук съображения, считам, че публикуването на ръкописа – дори в преработена форма – е безпредметно, тъй като не съдържа приноси и резултати, които да са по-стойностни и по-достоверни от познатите в литературата.

04.10.2005 г.

**Рецензент:**

(проф. И. Иванов, д.х.н.)