

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної хімії та лабораторної діагностики

А. В. Грекова, Я. Ф. Бурдіна,

Г. Ф. Степанов

**ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК
СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ
ЛІКІВ ТА НУКЛЕЇНОВИХ
КИСЛОТ**

Навчально-методичний посібник

Одеса

2022

УДК 577.113+547.7/.8(075.8)

Г442

Автори:

А. В. Грекова – кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри клінічної хімії та лабораторної діагностики Одеського національного медичного університету;

Я. Ф. Бурдіна – кандидат хімічних наук, доцент кафедри клінічної хімії та лабораторної діагностики Одеського національного медичного університету;

Г. Ф. Степанов – кандидат медичних наук, завідувач кафедри клінічної хімії та лабораторної діагностики Одеського національного медичного університету.

Рецензенти :

Р. С. Вастьянов – завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор;

Л. С. Годлевський – завідувач кафедри біофізики, інформатики та медичної апаратури, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор.

Друкується за рішенням предметної циклової комісії Одеського національного медичного університету (протокол № 4 від 12.01.2021).

Грекова А. В.

Гетероциклічні сполуки як структурні компоненти ліків та нуклеїнових кислот : навч.-метод. посіб. / А. В. Грекова, Я. Ф. Бурдіна, Г. Ф. Степанов – [2-ге вид.] – Одеса : Астропринт, 2022 – 52 с.

Даний посібник розрахован для підготовки студентів медичного та стоматологічного факультетів до практичних занять з біоорганічної хімії. Методичні вказівки конкретизують навчальну інформацію і дозволяють перевірити якість її засвоєння в процесі вирішення навчальних завдань.

УДК 577.113+547.7/.8(075.8)

© Грекова А. В.,

Бурдіна Я. Ф., Степанов Г. Ф., 2022

Тема №1

«Класифікація, будова, значення біологічно важливих п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук з одним і двома гетероатомами»

Актуальність теми

Хімія гетероциклів є однією з найбільш цікавих та важливих областей органічної хімії. *Гетероциклічними* називають циклічні, органічні сполуки, до складу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів (гетероатомів) – O, N, S. Вагоме значення гетероциклічних сполук полягає в тому, що вони є основою багатьох природних біологічно активних речовин і лікарських препаратів. Досить нагадати, що з найбільш відомих лікарських засобів природного та синтетичного походження більше 62% є гетероциклічними сполуками.

Алкілпохідні пірольних ядер є основою таких біологічно активних сполук як гему, хлорофілу, вітаміну B₁₂; β-лактамі антибіотики – пеніцилін і цефалоспорин – врятували мільйони людських життів. Слід пам'ятати про видатну роль гетероциклів в дихальному процесі та консервації енергії, фотосинтезі, виробництві пестицидів, барвників, термостійких полімерів, аналітичних реагентів і багатьох інших практично важливих матеріалів.

Серед шестичленних гетероциклів найбільш важливий є піридин. Перше застосування природних похідних піридину в якості пестицидів пов'язане з алкалоїдами нікотином і анабазіном, що містяться в тютюновому порошок, який здавна використовували для знищення шкідливих комах. Ера піридинових лікарських речовин почалася після відкриття і встановлення структури вітаміну B₅. Це стимулювало вчених до пошуку штучних лікарських речовин. Так був отриманий кордіамін, препарат для лікування порушень кровообігу, синтезовані модифікації піридинкарбонових кислот з

протитуберкульозними властивостями, піридинальдоксимні антидоти, а також створені серії нейролептиків, спазмолітиків, антигіпертензивних і антигістамінних препаратів на основі похідних піридину. β -Піридинкарбонова (нікотинова) кислота та її амід відомі, як дві форми вітаміну РР, які застосовуються при лікуванні пелагри. Нікотинамід є складовою частиною ферментних систем, відповідальних за окисно-відновні процеси в організмі.

Серед шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами особливе місце займають гідрокси- і амінопохідні піримідина – компоненти нуклеїнових кислот (урацил, тимін, цитозин), а також 2,4,6-тригідроксипіримідин – барбітурова кислота. Її похідні застосовують в якості снодійних і протисудомних засобів.

Вітамін В₁ містить піримідинове і тiazольне кільце, які пов'язані метиленовою групою. Він входить в структуру кофермента кокарбоксілази, що бере участь у декарбоксілюванні α -кетокислот і синтезу ацетилкоферменту А.

Серед найважливіших гідрокси- і амінопуринів, що беруть активну участь в процесах життєдіяльності, слід виділити нуклеїнові основи аденін і гуанін, а також 6-гідроксипурин (гіпоксантин), 2,6-дигідроксипурин (ксантин) і кінцевий продукт метаболізму пуринових сполук в організмі – сечову кислоту. Солі сечової кислоти (урати) при деяких порушеннях в організмі відкладаються в суглобах, наприклад, при подагрі, а також у вигляді ниркових каменів.

У природі досить широко поширені гідрокси- і аміноптеридини, що входять до складу, наприклад, фолієвої кислоти, яка відіграє важливу роль у метаболізмі нуклеїнових кислот і білків, а також присутні в найважливішому вітаміні – рибофлавіні – чиннику росту живих організмів (вітамін В₂).

З гетероциклами тісно пов'язана нова бурхливо прогресуюча галузь науки – супрамолекулярна хімія, яка досліджує закономірності самоорганізації молекул.

Мета заняття: сформувати знання про будову та особливості хімічної поведінки п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук, що мають біологічну активність.

Студент повинен знати та вміти:

1. Електронну будову атому нітрогену, сульфуру, кисню.
2. Реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення.
3. Типи хімічного зв'язку. Водневий зв'язок.
4. Кислотність і основність органічних сполук.
5. Явище таутомерії.

Контрольні питання:

1. Класифікація гетероциклів за розміром циклу, кількістю і виду гетероатомів.

2. Будова і властивості піролу, фурану, тіофену. Небензенові ароматичні системи. Біологічне значення тетрапірольних сполук: порфінів, порфіринів, гема.

3. Індол і його похідні, їх утворення. Тіофен як структурний компонент молекули біотину.

4. Піразол. Піразолон-5 та його похідні як ліки (анальгін, амідопірин, антипірин).

5. Імідазол і його похідні (гістидин та гістамін). П'ятичленні гетероцикли з двома різними гетероатомами: тіазол, оксазол. Тіазол як структурний компонент вітаміну В₁.

6. Піридин як ароматична система. Хімічні властивості. Похідні піридину як лікувальні засоби. Вітамін РР як складова частина окисно-відновних коферментів НАД та НАДФ.

7. Піримідин і його похідні (урацил, тимін, цитозин). Таутомерні форми піримідинових основ. Барбітурова кислота. Фенобарбітал і веронал як снодійні та протисудомні засоби.

8. Пурин та його амінопохідні (аденін, гуанін), їх таутомерні форми і біологічне значення. Гідроксипохідні пурину (гіпоксантин, ксантин, сечова кислота) та їх таутомерні форми.

Основний етап заняття

Різноманіття гетероциклічних сполук визначається кількістю і характером гетероатомів в молекулі, розміром циклу, мірою ненасиченості, яка визначає наявність або відсутність ароматичності, можливістю існування конденсованих структур.

Залежно від рН середовища гетероцикли утворюють аніони або катіони. Одні легко реагують з електрофілами, інші – з нуклеофілами; одні легко відновлюються, але важко окислюються, інші – навпаки. Амфотерні гетероциклічні системи проявляють одночасно усі перераховані властивості. Важливе біохімічне значення багатьох гетероциклів – це утворювати міцні комплекси з іонами металів. Усі ці властивості, так або інакше, пов'язані з розподілом електронної щільності в гетероциклічних молекулах.

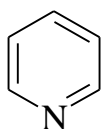
КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Можлива класифікація гетероциклічних сполук за наступними ознаками:

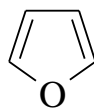
- за розміром циклу. Бувають три-, чотири-, п'яти-, шестичленними і т. п.;

- за типом гетеро атому, який входить до складу циклу.

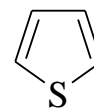
Діляться на нітроген-, сульфур-, оксигенвмісні сполуки:



Піридин

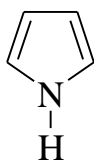


Фуран

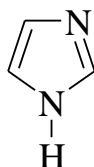


Тіофен

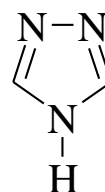
- за кількістю гетероатомів у циклі. Частіше це гетероцикли з одним і двома гетероатомами, рідше три і більше:



Пірол

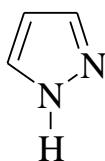


Імідазол

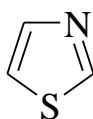


4H-1,2,4-триазол

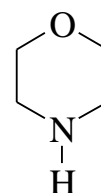
- за природою та взаємним розташуванням кількох гетероатомів. Можливі різноманітні комбінації, причому гетероатоми можуть займати різні положення один відносно одного:



Піразол

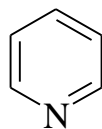


Тіазол

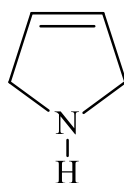


Тетрагідрооксазин-1,4

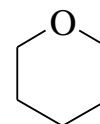
- за мірою насиченості. Можуть бути ароматичними, ненасиченими і насиченими:



ароматичний цикл

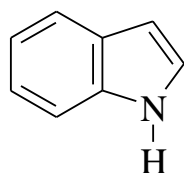


ненасичений
вторинний амін

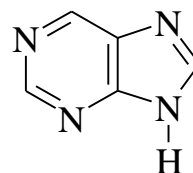


насичений етер

- за числом циклів. Розрізняють моноциклічні, поліциклічні (головним чином, конденсовані) системи. Число циклів та їх типи можуть бути найрізноманітнішими:



Індол



Пурин

Найбільш різноманітні і добре вивчені ароматичні нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки.

Концепція ароматичності Хюккеля

У 1931 році на основі уявлень квантової механіки Е. Хюккель дав визначення до ароматичних систем.

Правило Хюккеля: ароматичною є плоска, циклічна, супряжена система, що містить $(4n + 2) \cdot \pi$ – електронів (де $n = 0, 1, 2, \dots$).

Слід зазначити, що в утворенні супряженої системи електронів можуть брати участь не лише π -електрони, але і **неподілена електронна пара** або **порожня р-орбіталь**. Отже, ароматичними можуть бути не лише нейтральні сполуки, але і заряджені частки – катіони і аніони.

П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Пірол, фуран і тіофен відносяться до " π -надмірних" гетероциклів, тобто до сполук з підвищеною електронною щільністю усередині кільця, оскільки шестиелектронна хмара делокалізована в них на 5 атомах циклу. Ці гетероцикли відносяться до небензенових ароматичних систем.

Наприклад, в піролі від атома нітрогену в ароматичний секстет включається неподілена пара електронів, що знаходиться на негібридизованій р-орбіталі. Три електрони на sp^2 -гібридних орбіталях беруть участь в утворенні трьох σ -зв'язків. Атом нітрогену в такому електронному стані дістав назву пірольного.

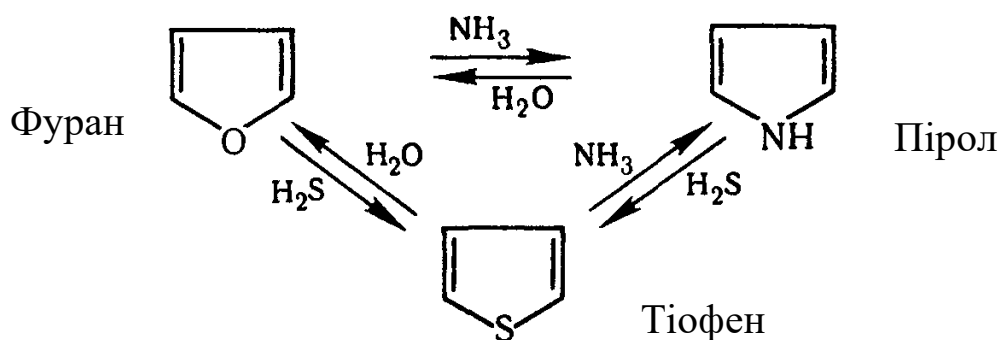
Оскільки пірол, фуран і тіофен мають схожу електронну будову, в їх хімічній поведінці є багато спільного.

Хімічні перетворення гетероциклів можна класифікувати таким чином:

- | | |
|--|-------------------------------|
| - реакції заміни гетероатома; | - реакції приєднання; |
| - кислотно-основні перетворення за участю гетероатома; | - реакції заміщення в кільці; |
| | - реакції розширення циклу. |

❖ Реакції заміщення гетероатома

У 1936 році Ю. К. Юр'єв виявив взаємні перетворення фурану, піролу і тіофену в каталітичних умовах (каталізатор – Al_2O_3) при 350-400 °С. Такі перетворення отримали назву **реакція Юр'єва або цикл Юр'єва**:



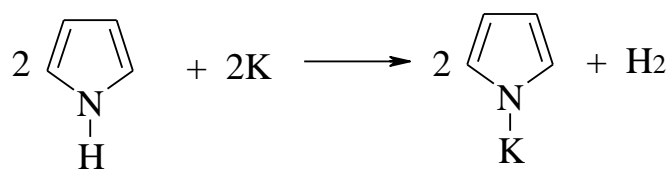
Пірол – безбарвна рідина ($T_{\text{кип}} = +131$ °С), практично не розчиняється у воді, але легко розчиняється в етанолі. Ароматичність піролу практично позбавляє його основних властивостей, але при взаємодії з натрієм, калієм, азидом натрію NH - група піролу проявляє кислотні властивості. Нестійкість піролу в сильноокислому середовищі називається ацидофобністю.

Тіофен – безбарвна рідина із запахом, добре розчинна у вуглеводнях і в ін. органічних розчинниках, та нерозчинна у воді.

Фуран – безбарвна рідина з характерним запахом, яка нагадує хлороформ. Родоначальник великої групи органічних сполук, які мають практичне значення, наприклад, фурфурол, тетрагідрофуран, α -метилфуран.

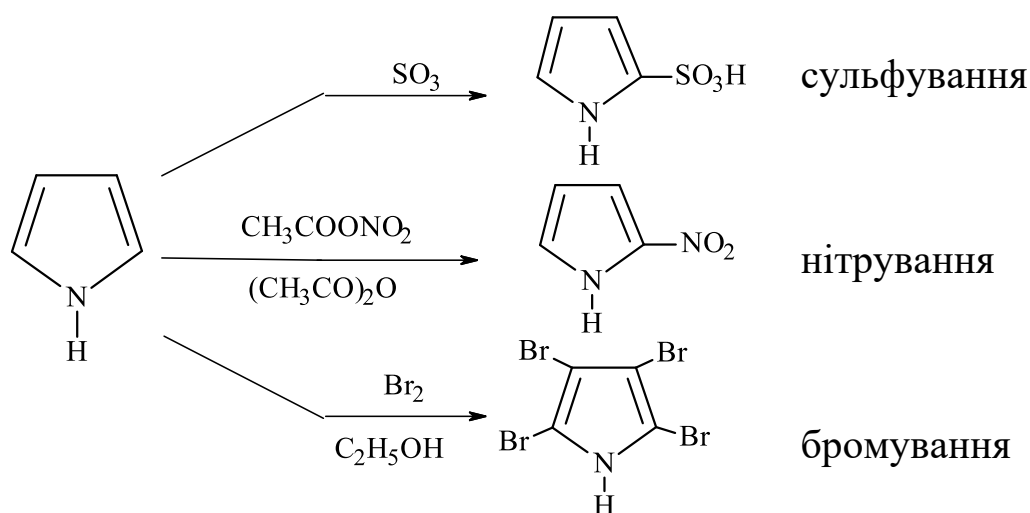
❖ Кисотно-основні властивості

Зв'язування неподіленої електронної пари атома нітрогену у систему супряження, призводить до різкого послаблення основних та прояву **кислотних властивостей**. Як слабка кислота пірол вступає в реакцію з металевим калієм, утворюючи сіль – пірол-калій:



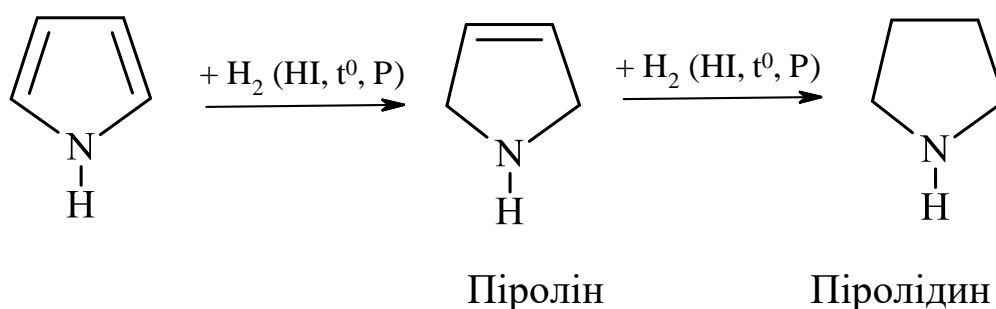
❖ Реакції електрофільного заміщення

Основу хімії піролу, тіофену і фурану визначають здатністю цих сполук легко вступати в реакції електрофільного заміщення, переважно у α -положення. Електрофільне заміщення у β -положення проходить важче, і, у тому випадку, якщо α -положення зайняте замісниками. Пірол є значно активнішим за бензен в реакціях електрофільного заміщення (+M-ефект).



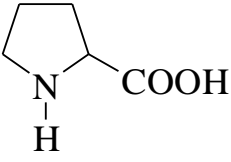
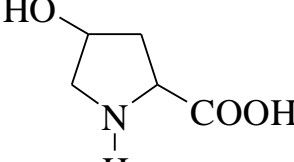

❖ Реакції відновлення

Важливою для синтезу біоорганічних сполук є реакція відновлення піролу з утворенням піролідину, який має властивості сильної основи. Пірол здатний до відновлення у присутності HI. Процес йде ступінчато:



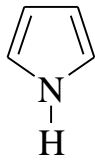
Піролідин (циклічний вторинний амін) входить до складу багатьох природних сполук з фізіологічною активністю, зокрема алкалоїдів: нікотину, атропіну, кокаїну та ін.

Найбільше біологічне значення мають такі амінокислоти як пролін, гідроксипролін, алкалоїд – нікотин (до 8 % міститься в тютюні).

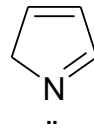
| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| Пролін | Гідроксипролін | Нікотин |
| Імінокислоти | | Алкалоїд |

L-пролін – входить до складу білків усіх організмів. Особливо багатий проліном білок сполучної тканини – колаген. У складі білків атом нітрогену в молекулі проліну не пов'язаний з атомом гідрогену, таким чином, пептидне угруповання X-Pro не може бути донором гідрогену при формуванні водневого зв'язку. Маючи конформаційно жорстку структуру, пролін сильно згинає пептидний ланцюг. У організмі він синтезується з глютамінової кислоти. У складі колагену пролін за участю аскорбінової кислоти окислюється у гідроксипролін. Залишки молекули проліну і гідроксипроліну, що чергуються, сприяють створенню стабільної трьохспіральної структури колагену, яка надає молекулі міцність. Пролін бере участь в синтезі колагену. Від його рівня залежить стан шкіри. Нестача проліну призводить до загальної слабкості, знесиленню, головних болей, появі вугрів на шкірі та до зниженню її тургора.

Велике біологічне значення мають тетрагідропірольні сполуки, до складу яких входять чотири пірольних кільця, причому два з них знаходяться в ізоформі:

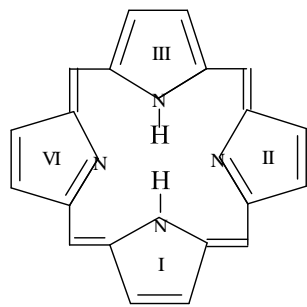


пірольне

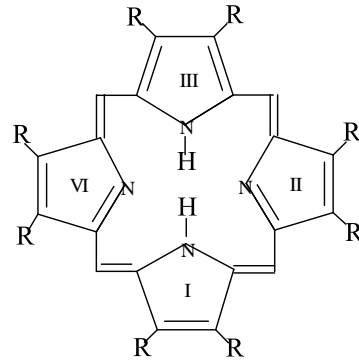


ізопірольне

Ці чотири кільця утворюють замкнуту систему, яку називають порфіном:



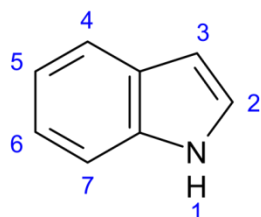
Порфін



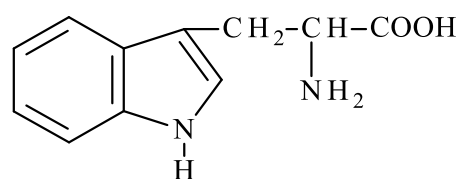
Порфірин

Порфін містить 26 делокалізованих електронів. Весь цикл знаходиться в одній площині і має значну стійкість (навіть при нагріванні до 350 °C). Порфін, що містить замісники в пірольних циклах, називається порфірином який у природі утворює комплекси з металами. Якщо комплексоутворювачем являється Fe^{2+} , тоді порфірин називається гемом і складає небілкову компоненту (простетичну групу) гемоглобіну.

Важливе біологічне значення має конденсована система з бензенового та пірольного циклів – індол. Він входить до складу незамінної амінокислоти – триптофану.

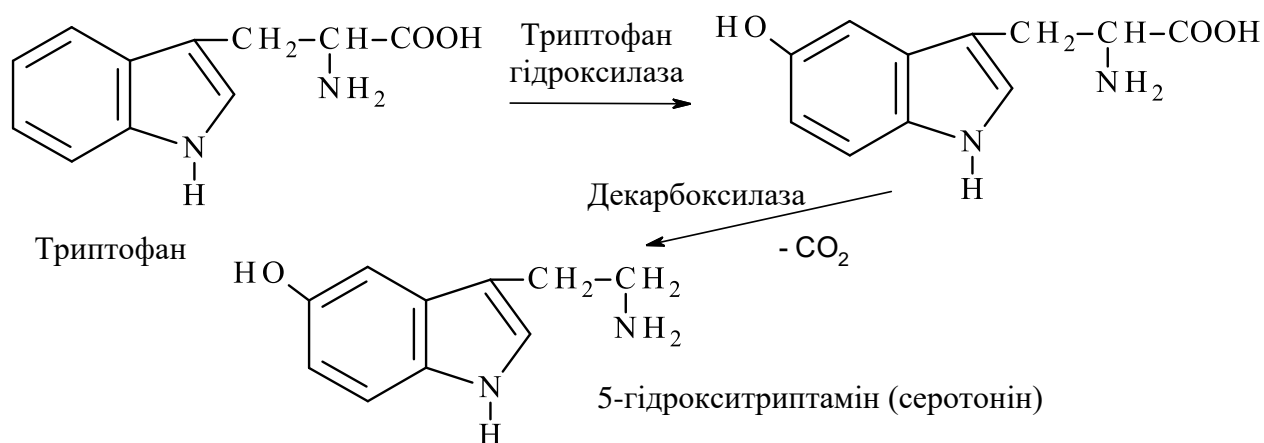


Індол



Триптофан

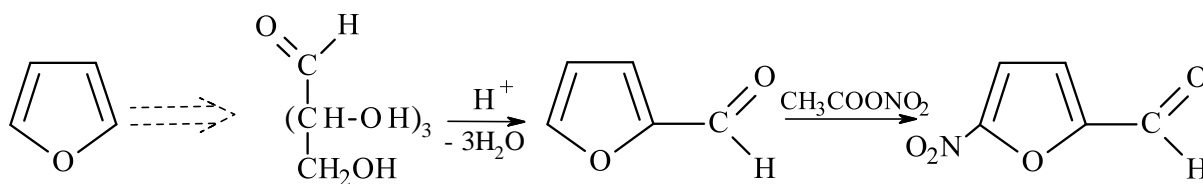
Перший шлях біохімічних перетворень триптофану – гідроксилювання з утворенням 5-гідрокситриптофану, який далі піддається декарбоксилюванню, з утворенням 5-гідрокситриптаміну (серотонін).



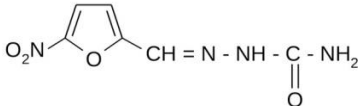
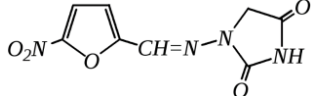
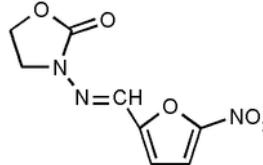
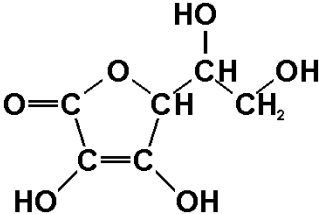
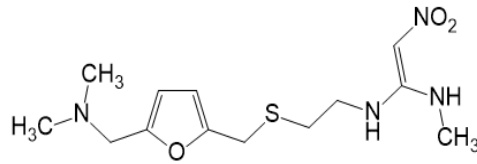
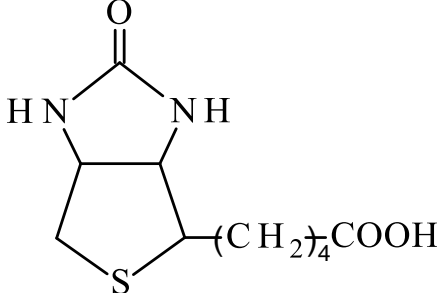
Фізіологічні функції серотоніна надзвичайно різноманітні. Він грає роль нейромедіатора в центральній нервовій системі, впливає на процес згортання крові, полегшує рухову активність. Серотонін часто називають "гормоном гарного настрою" і "гормоном щастя". Дефіцит або інгібування серотонінергічної передачі, наприклад, викликані зниженням рівня серотоніна в мозку, є одним з чинників формування депресивних станів, нав'язливих розладів і важких форм мігрені.

Фуран і його похідні нагадують сполуки пірольного ряду, вони легко вступають в реакції електрофільного заміщення – нітруються, сульфуються. Замісник при цьому вступає у β-положення. Фуран здатний до реакцій відновлення, окиснення.

У медичній практиці застосовуються похідні нітрофурана, серед яких виділяється група синтетичних похідних 5-нітрофурфуrolа:

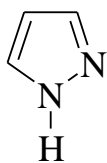


Лікарські засоби, що містять п'ятичленні гетероцикли

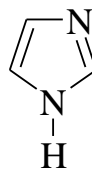
| | | |
|---|---|---|
| Фурацилін |  | Антисептичний засіб місцевої дії. Має протимікробну дію. |
| Фурадонін |  | Лікарський засіб з вираженою протимікробною дією. |
| Фуразолідон |  | Лікарський засіб з вираженою протимікробною дією. Інгібітор моноаміноксидази. |
| Аскорбінова кислота (вітамін С) |  | Незамінна в раціоні людини, потрібна для нормального функціонування сполучної і кісткової тканин, є антиоксидантом. У природі аскорбінова кислота міститься у багатьох фруктах і овочах. |
| Ранітидін |  | Противиразковий лікарський препарат, що відноситься до групи блокаторів H ₂ -гістамінових рецепторів, препарат другого покоління. |
| Біотін (кофермент R, вітамін H, вітамін B₇) |  | Водорозчинний вітамін групи В. Біотин є кофактором в метаболізмі жирних кислот, лейцину і в процесі глюконеогенезу. Входить до складу ферментів, що регулюють білковий і жировий баланс, має високу активність. Є джерелом сульфура, який бере участь в синтезі колагену. |

П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами носять загальну назву азолі. За взаємним розташуванням гетероатомів в циклі розрізняють 1,2- та 1,3-азолі (імідазол). Розглянемо найбільш важливі їх властивості.



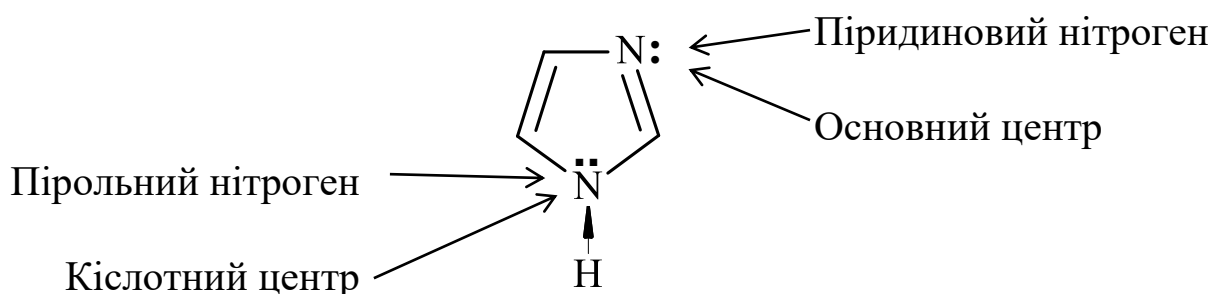
Піразол



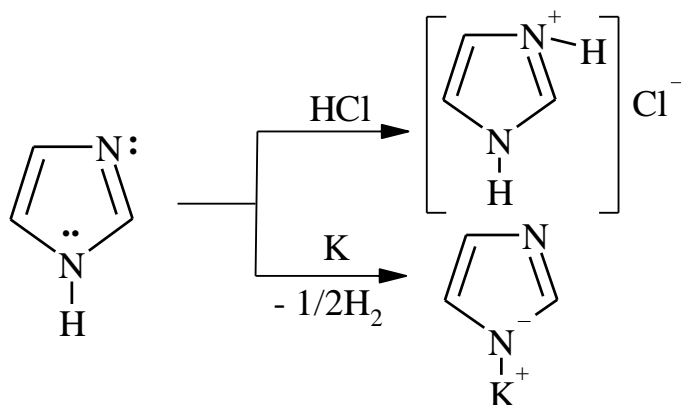
Імідазол

П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами стабільніші та менш активні в реакціях електрофільного заміщення, в порівнянні з п'ятичленими гетероциклами з одним гетероатомом. Вони мають схильність до таутомерних перетворень і до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.

У **імідазолі** один з атомів нітрогену аналогічний атому нітрогену в **піролі** і відповідальний за слабкокислотні властивості імідазолу, інший схожий на "**піридиновий**" атом нітрогену і обумовлює слабоосновні властивості. Таким чином, імідазол є амфотерною сполукою, він утворює солі з сильними кислотами і з лужними металами.



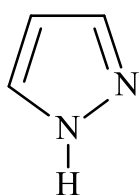
Кисотно-основні властивості імідазолу :



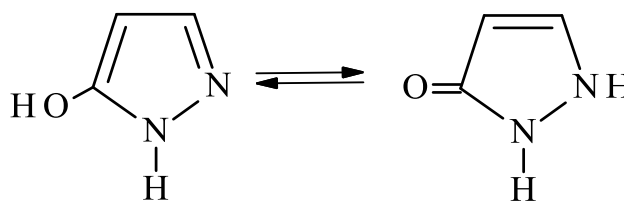
Для імідазолу та піразолу характерна прототропна таутомерія.

Гістамін розширює кровоносні судини, знижує тиск крові. Його концентрація різко зростає в міжклітинному просторі при розвитку запальних процесів, алергіях. Він бере участь в регуляції секреції соляної кислоти в шлунку, виконує роль нейромедіатору в гістамінергічних структурах нервової системи.

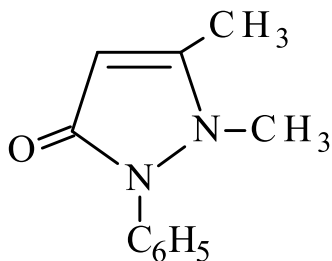
Похідні піразолу отримують тільки синтетичним шляхом. В природі сполуки цього ряду не зустрічаються. Широке застосування в медицині знайшли лікарські препарати на основі піразолону-5:



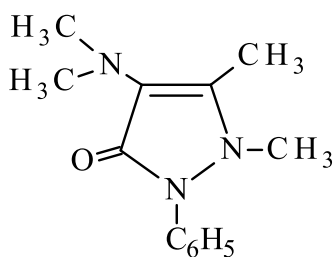
Піразол



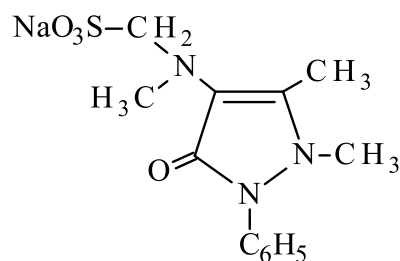
Піразолон-5



Антипірин

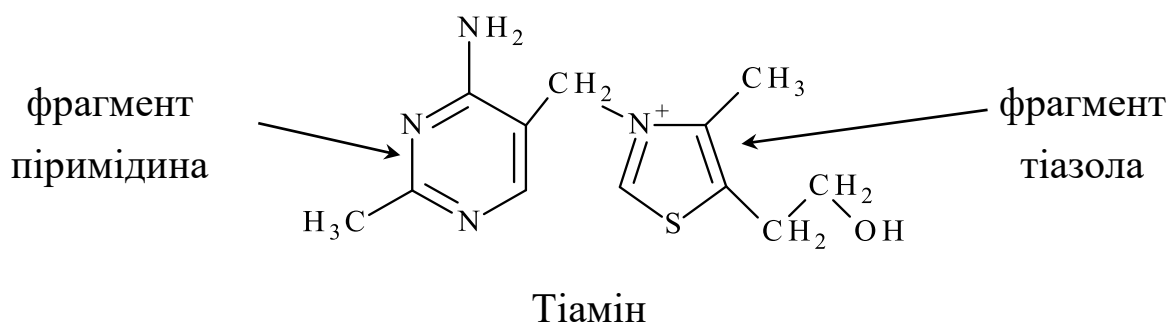


Амідопірин



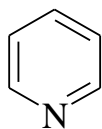
Анальгін

Тіамін (вітамін В₁) гетероциклічна похідна тіазолу, водорозчинний вітамін. Відіграє важливу роль в процесах метаболізму вуглеводів, жирів і білків. Тіамін переважно зосереджений в скелетних м'язах, в мозку, серці, печінці та нирках. Будучи водорозчинною сполукою, не накопичується в організмі та не має отруйних властивостей. Нестача тіаміну виникає при поганому харчуванні та надмірному вживанні алкоголю.

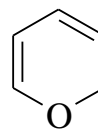


ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Представники цієї групи – сполуки, що мають атом нітрогену (піридин) або атом кисню (піран) в циклі.



Піридин



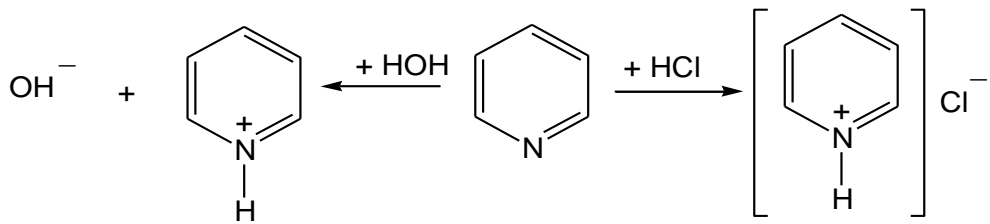
Піран

Будова і хімічні властивості піридину

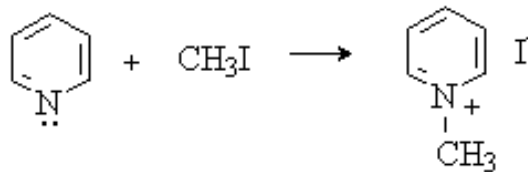
Піридин – шестичленний ароматичний гетероцикл з одним атомом N, безбарвна рідина з різким неприємним запахом; змішується з водою та органічними розчинниками. Піридин має основні властивості, оскільки неподілена пара електронів атома нітрогену не вступає в систему супряження в кільці та залишається вільною. Атом нітрогену з такою електронною будовою називають піридиновим. Піридиновий атом нітрогену знижує електронну густину на атомах карбону ароматичного ядра. Тому піридин значно важче, ніж бензен, вступає в реакції електрофільного заміщення, причому електрофіл займає β -положення відносно атома нітрогену. Він окислюється важче, але легше гідрується.

Основні властивості піридину

Водні розчини піридину забарвлюють лакмус в *синій колір* (*основні властивості*); при дії кислот утворюються кристалічні *солі піридинію*:

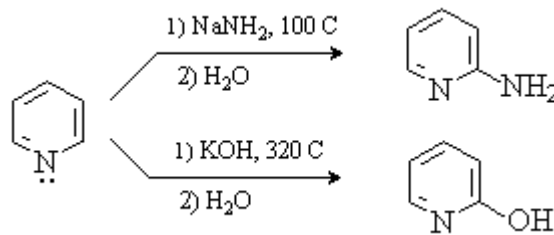


Атом нітрогену в піридині алкілується алкілгалогенідами з утворенням солей алкілпіридинію.



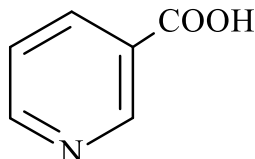
Нуклеофільні властивості піридину

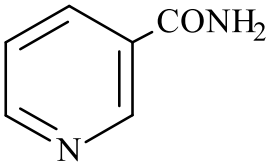
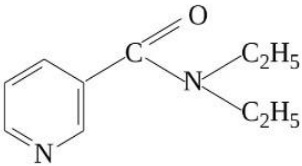
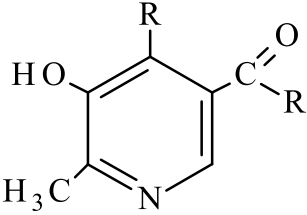
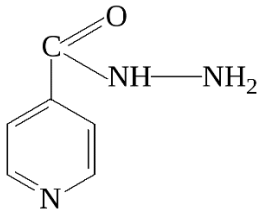
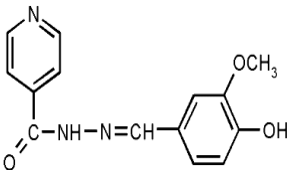
Найбільш характерними для піридину є реакції нуклеофільного заміщення, які йдуть в положення 2 і 4. Прикладами таких реакцій є взаємодія піридину з амідом натрію (реакція Чичибабіна) та з лугами:

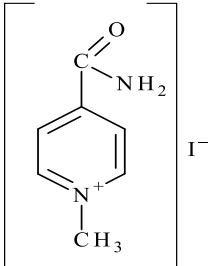


Реакції електрофільного заміщення йдуть дуже повільно. Це обумовлено π -дефіцитністю ядра і здатністю атома нітрогену утворювати солі з протонними кислотами.

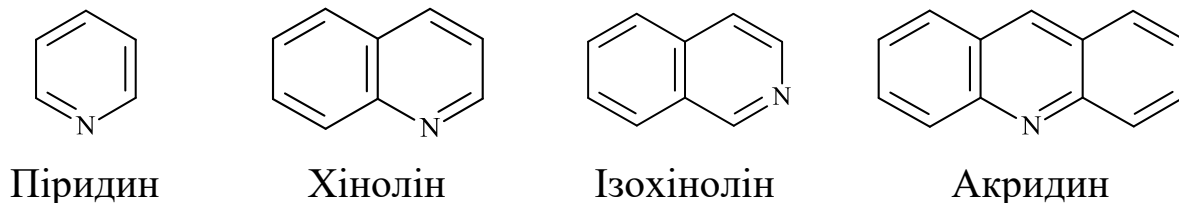
Лікарські засоби на основі піридину:

| | | |
|--|---|--|
| <p>Нікотинова кислота (вітамін PP, вітамін B₅)</p> |  | <p>Вітамінний, гіполіпідемічний і специфічний протипелагрічний засіб. У організмі нікотинова кислота перетворюється на нікотинамід, бере участь в метаболізмі жирів, білків, амінокислот, пуринів, тканинному диханні, глікогенолізі, процесах біосинтезу.</p> |
|--|---|--|

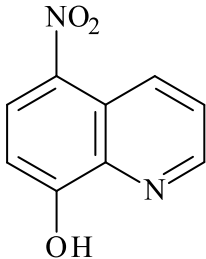
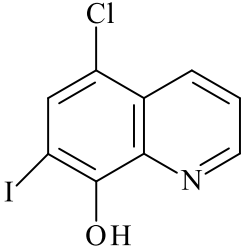
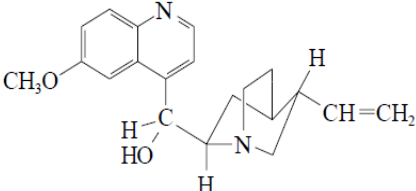
| | | |
|---|--|---|
| <p>Нікотинамід</p> |  | <p>Є складовою частиною ферментних систем дегідрогенази, відповідальної за окислювально-відновні процеси в організмі (НАД-нікотинамідаденін-динуклеотид).</p> |
| <p>Кордіамін</p> |  | <p>Використовується для стимуляції центральної нервової системи.</p> |
| <p>Вітамін В₆(збиральна назва похідних 3-гідрокси-2-метилпіридинів, що мають біологічну активність)</p> |  <p>Піридоксин (R = CH₂OH) Піридоксамін (R = CH₂NH₂) Піридоксаль (R = CHO)</p> | <p>Бере участь у багатьох аспектах метаболізму макроелементів, синтезі нейротрансмітерів (серотоніну, дофаміну, адреналіну, норадреналіну, ГАМК), гістаміну, синтезі та функції гемоглобіну, ліпідному синтезі, глікоконнеогенезі, експресії генів.</p> |
| <p>Тубазид</p> |  | <p>Протитуберкульозний препарат, який включений в перелік життєво необхідних і найважливіших лікарських засобів.</p> |
| <p>Фтивазид</p> |  | <p>Протитуберкульозний препарат. Має високу виборчу активність відносно мікобактерій туберкульоза. Викликає ушкодження мембрани мікобактерій, інгібує метаболічні та окислювальні процеси, пригніблює синтез нуклеїнових кислот, діє на мікобактерії як у середині клітини, так і поза нею.</p> |

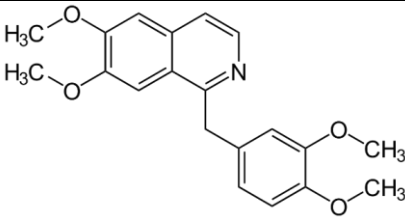
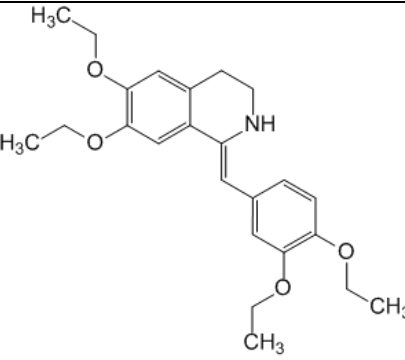
| | | |
|----------------------|---|--|
| <p>Амізон</p> |  | <p>Амізон створений в Інституті фармакології АМН України в якості противірусного, протизапального і жарознижуючого засобу.</p> |
|----------------------|---|--|

Група піридину з конденсованими циклами бензену :



Лікарські препарати на основі хіноліну :

| | | |
|---|---|--|
| <p>Нітроксо- лін (5-НОК)</p> |  | <p>Лікарський засіб, що має протимікробну дію.</p> |
| <p>Ентеросеп- тол</p> |  | <p>Застосовується при лікуванні кишкових інфекцій.</p> |
| <p>Хінін</p> |  | <p>Найважливіший алкалоїд, що містить хінолінове кільце. Він був виділений чеченцями з кори хінного дерева ще в XVI столітті та використовувався як лікарський засіб проти малярії чим зіграв історичну роль в житті людства. У невеликих кількостях хінін додають в тонік для надання йому гіркого смаку.</p> |

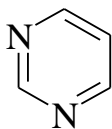
| | | |
|-------------------------|---|--|
| <p>Папаверин</p> |  | <p>Лікарський засіб спазмолітичної і гіпотензивної дії.</p> |
| <p>Но-шпа</p> |  | <p>Лікарський засіб, що має спазмолітичну, міотропну, судинорозширювальну, гіпотензивну дію.</p> |

ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

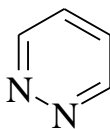
Діазини – шестичленні гетероцикли з двома атомами нітрогену.

Група піримідину.

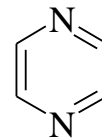
До цієї групи входять три ізомерні шестичленні гетероцикли з двома атомами нітрогену : піримідин, піридазин і піразин. Кожен з цих гетероциклів містить супряжену шестиелектронну систему.



Піримідин

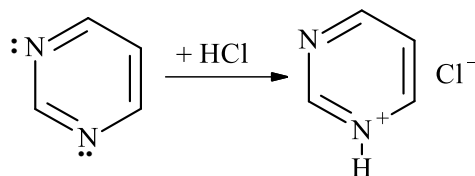


Піридазин



Піразин

Вони є дуже слабкими основами, утворюють солі з сильною кислотою:



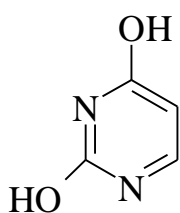
Піримідин

Піримідиній хлорид

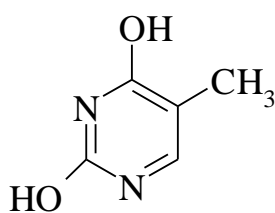
Піримідин – складова частина усіх живих організмів, входить до складу нуклеотидів, нуклеїнових кислот ДНК, РНК, вітамінів і

коферментів. Компонентами нуклеїнових кислот є нітрогенвмісні основи, похідні піримідину – урацил (У), тимін (Т) і цитозин (Ц).

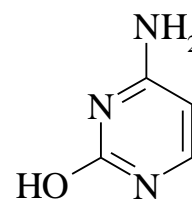
У, Т, Ц – тверді тугоплавкі речовини, розчинні у воді і нерозчинні в неполярних розчинниках. Для них характерна наявність міцних міжмолекулярних водневих зв'язків. Така асоціація має важливу роль у формуванні структури нуклеїнових кислот. У входить до складу тільки РНК, Т – тільки до складу ДНК, а Ц – і до складу РНК, і до складу ДНК у стійкій лактамній формі.



Урацил



Тимін



Цитозин

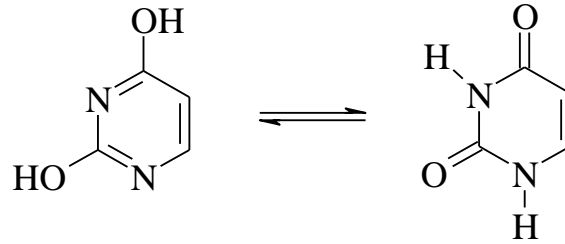
Піримідиновим основам властиво явище лактим-лактамної таутомерії. Цей вид таутомерії характерний для нітрогенвмісних гетероциклів з фрагментом $-N=CH-OH$. Взаємоперетворення таутомерних форм пов'язані з перенесенням протона від гідроксильної групи, до основного центру – піридинового атому нітрогену і навпаки. У більшості випадків в рівновазі переважає лактамна форма (оксоформа).

Для утворення комплементарних пар нітрогенвмісних основ : тимін, гуанін, цитозин – сполуки повинні мати лактамну будову.

Біологічна роль, лактим-лактамна таутомерія піримідинових основ

Урацил – піримідинова основа, яка міститься в усіх живих клітинах у складі РНК. Нуклеотиди урацила відіграють важливу роль в обміні вуглеводів; деякі похідні урацила використовують як лікарські засоби: калієва сіль урацил-6-карбонової кислоти служить стимулятором обмінних процесів.

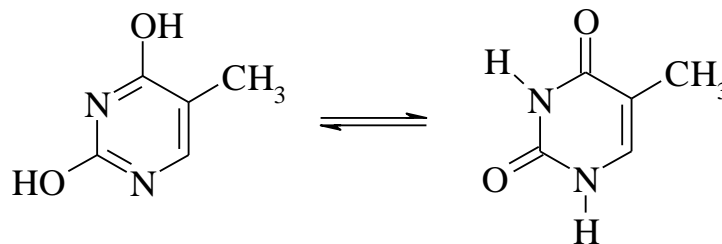
Лактим-лактамна таутомерія урацила



лактимна форма

лактамна форма

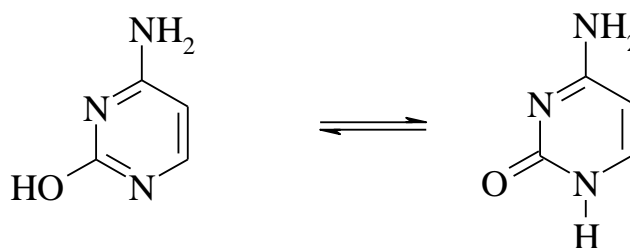
Тимін є присутнім в усіх живих організмах, де разом з дезоксирибозою входить до складу нуклеозида тимідину, який може фосфорилюватися 1-3 залишками фосфатної кислоти з утворенням нуклеотидів тимідин моно-, ди- або трифосфатної кислоти. Дезоксирибонуклеотиди тиміну входять до складу ДНК. Тимін комплементарен аденіну, утворюючи з ним два водневі зв'язки. Тимін також може брати участь в процесі лікування раку, який здійснюється за допомогою 5-флуорурацила. Заміна цих речовин гомологом пригнічує синтез ДНК, а, отже, і процес активного ділення клітин.



лактимна форма Т

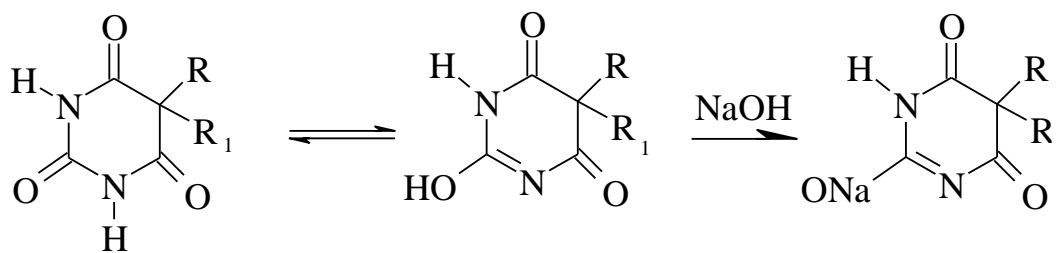
лактамна форма Т

Цитозин входить до складу ДНК і РНК. Під час реплікації і транскрипції за принципом комплементарності утворює три водневі зв'язки з гуаніном. Цитозинтрифосфат виступає кофактором для ферментів. Може переносити фосфатну групу на аденозиндифосфат з утворенням аденозинтрифосфату.



лактимна форма Ц

лактамна форма Ц

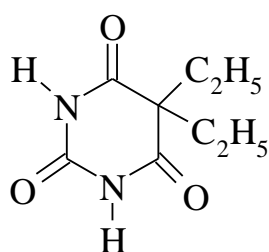


лактамна форма

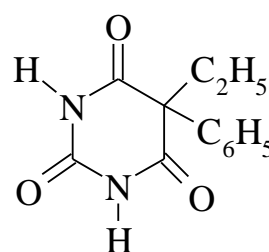
лактимна форма

натрієва сіль барбітурата

Прикладами барбітуратів є барбітал (веронал) і його натрієва сіль – барбітурат натрію, а також фенобарбітал (люмінал).



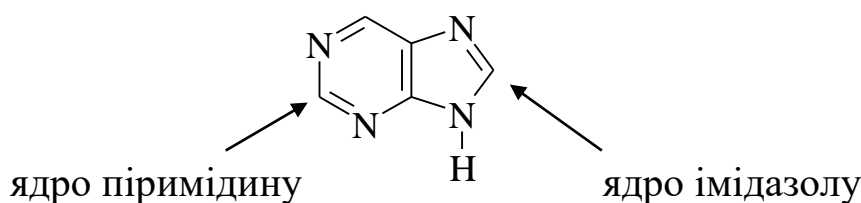
Барбітал (веронал, 5,5-диетил-барбітурова кислота)



Фенобарбітал (люмінал, 5-етил-5-фенілбарбітурова кислота)

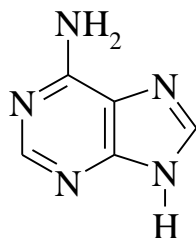
Пурин і його похідні

Найважливіша конденсована гетероциклічна система пурин складається з двох конденсованих кілець – імідазолу і піримідину. Пурин відноситься до ароматичних сполук: він має плоский скелет, його супряжена система складається з 10 π-електронів, відповідає правилу Хюккеля. Пурин проявляє амфотерні властивості, утворює солі не лише з сильними кислотами, але і (завдяки наявності NH-групи) з лужними металами.

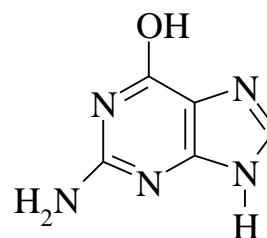


Пурин

Серед похідних пурину найбільше значення мають 6-амінопурин або аденін (А) і 2-аміно-6-гідроксипурин, або гуанін (Г), які є обов'язковими компонентами нуклеїнових кислот:



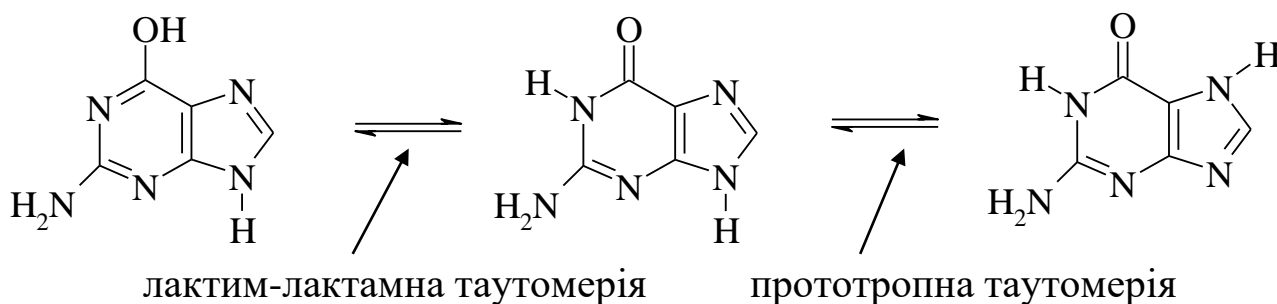
Аденін



Гуанін

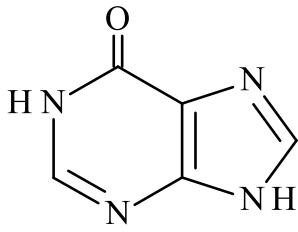
Аденіну властива лише прототропна таутомерія за рахунок міграції гідрогена між сьомим і дев'ятим атомами нітрогену. Входить до складу РНК и ДНК та деяких коферментів.

Таутомерні форми гуаніна. Для Г характерні два види таутомерії – лактим-лактамна і прототропна:

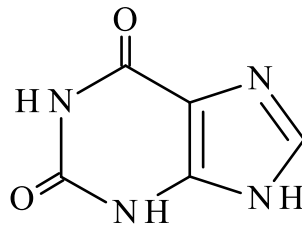


З двох таутомерних форм гуаніна стійкіша лактамна, за допомогою якої гуанін представлений в нуклеїнових кислотах (ДНК і РНК).

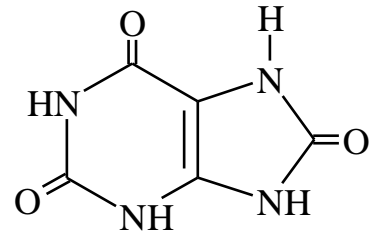
Найбільш важливі гідрокси- і амінопурини, що беруть активну участь в процесах життєдіяльності, це 6-гідроксипурин або **гіпоксантин**, 2,6-дигідроксипурин або **ксантин** і 2,6,8-тригідроксипурин або **сечова кислота**.



Гіпоксантин

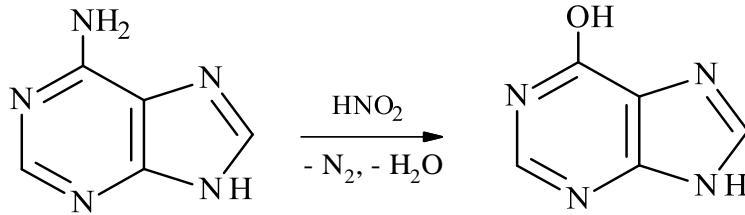


Ксантин



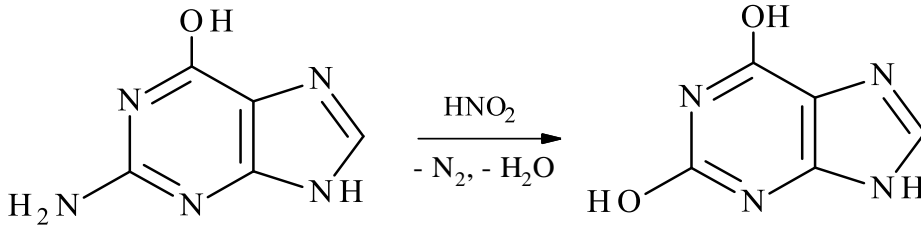
Сечова кислота

Утворюються гідроксипурини за рахунок реакції дезамінування А та Г.



Аденін

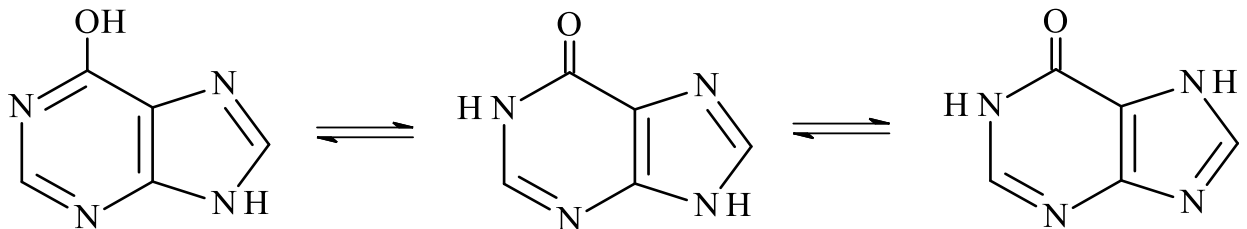
Гіпсоксантин



Гуанін

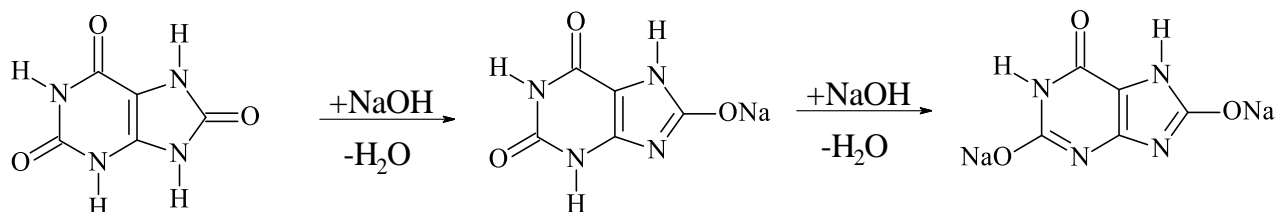
Ксантин

Лактим-лактамна та прототропна таутомерія на прикладі гіпоксантина:

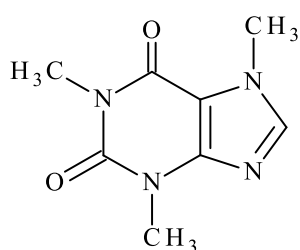


Сечова кислота – кінцевий продукт білкового обміну у риб і рептилій; кінцевий продукт метаболізму пуринових сполук в організмі людини. Всього в організмі людини при змішаному типі харчування за добу утворюється 0,5-1,0 г сечової кислоти, яка у

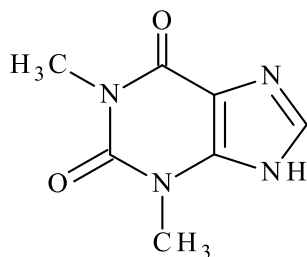
вигляді амонійних і натрієвих солей (уратів) виводиться нирками. При деяких порушеннях в організмі урати відкладаються в суглобах, наприклад, при подагрі, а також у вигляді ниркових каменів.



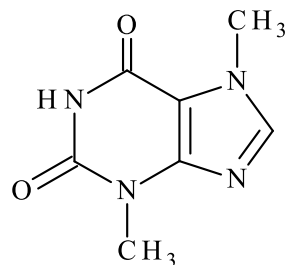
Ксантин і гіпоксантин за хімічними властивостями аналогічні сечовій кислоті. Вони амфотерні і утворюють солі з кислотами і лугами. N-метилзаміщені похідні ксантину є пуриновими алкалоїдами – **кофеїн, теофілін, теобромін** та ін. Кофеїн збуджує ЦНС, стимулює роботу серця, а теофілін і теобромін проявляють досить сильні сечогінні властивості (діуретики).



Кофеїн

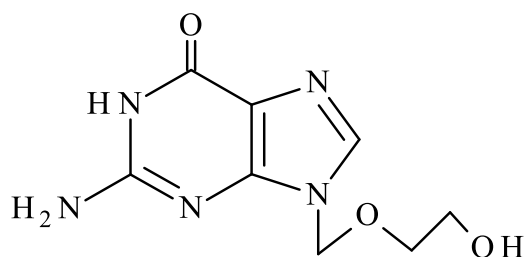


Теофілін

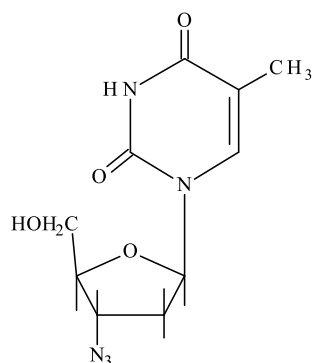


Теобромін

У 1988 році Г. Елліону і Дж. Хітчингсу була присуджена Нобелівська премія за створення **ацикловіра** – препарату проти герпесних вірусних інфекцій. Пізніше ці ж вчені впровадили в клінічну практику **азидотимідин**, який вживається як засіб проти СНІДУ. Обидва препарати відносяться до похідних пуринів і піримідинів.



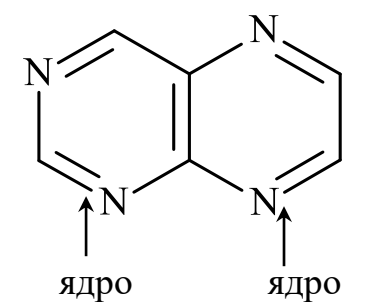
Ацикловір



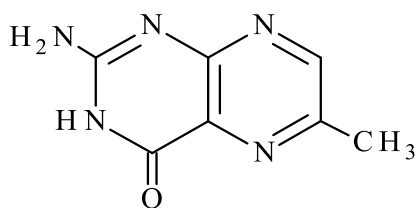
Азидотимідин

Група птеридина

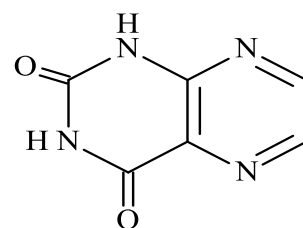
Птеридин – хімічна сполука, що складається з піримідинового і піразинового гетероциклічних кілець. Птеридинами також називають групу гетероциклічних сполук, похідних птеридина. Птерин і флавіни – це біологічно активні похідні птеридина.



ядро ядро
піримідина піразина
Птеридин

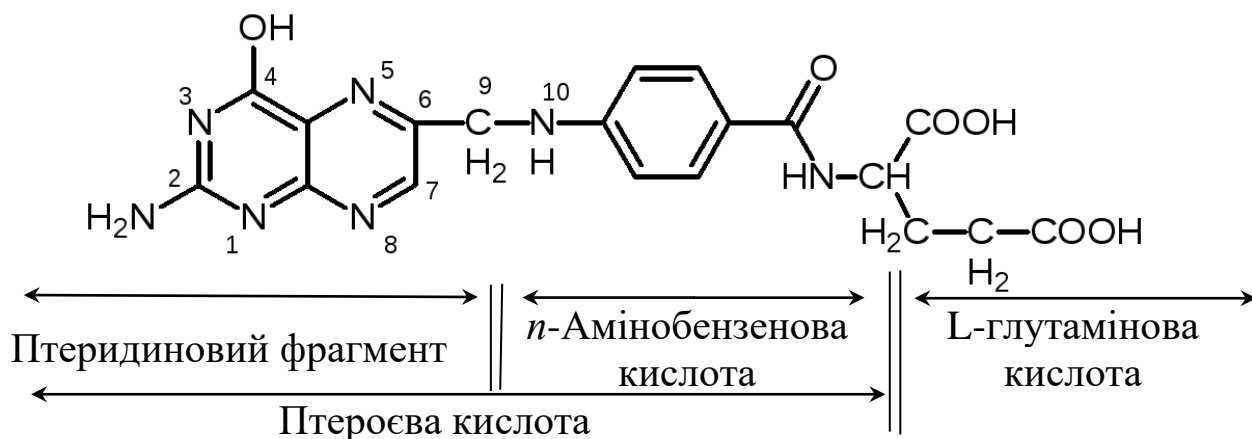


2-Аміно-6-метил-4-
оксоптеридин (фрагмент
фолієвої кислоти)



2,4-Діоксоптеридин
(фрагмент
рибофлавіна)

Фолієва кислота (вітамін В₉) – водорозчинний вітамін, необхідний для росту і розвитку кровоносної та імунної систем:



Рибофлавін (лактофлавін, вітамін В₂) – один з найбільш важливих водорозчинних вітамінів, кофермент багатьох біохімічних процесів.

Тема № 2

«Структура та біологічна роль нуклеозидів, нуклеотидів і нуклеїнових кислот»

Актуальність теми

Нуклеїнові кислоти – природні біополімери, мономерами яких є мононуклеотиди. До складу мононуклеотидів входять гетероциклічні основи піримідинового або пуринового ряду, пов'язані з вуглеводним фрагментом, естерифікованим ортофосфатною кислотою N-нуклеозидним зв'язком.

Нуклеїнові кислоти грають головну роль при передачі генетичної інформації та в управлінні процесом синтезу білка.

Вуглеводними компонентами служать альдопентози – D-рибоза і 2-дезоксид-рибоза. Основна частина ДНК знаходиться в ядрі клітини у складі хроматину, невелика кількість ДНК міститься в мітохондріях. РНК виявляється в усіх частинах клітини. Мононуклеотиди – входять до складу коферментів: А, НАД⁺, НАДФ⁺, ФАД, АТФ і ГТФ – це джерела енергії. Важливу роль в нашому організмі грає ц-АМФ – вторинний посередник у дії гормонів та інших фізіологічно активних сполук.

Мета заняття: сформувати та закріпити знання принципів будови, хімічних властивостей нуклеїнових кислот та їх мономерів – нуклеотидів для розуміння їх біосинтезу та біологічної ролі в організмі.

Студент повинен знати:

1. Особливості будови піримідинових і пуринових основ.
2. Цикло-оксо-таутомерія вуглеводів: D-рибози та 2-дезоксид-рибози.
3. Утворення глікозидного зв'язку.

4. Природу і властивості глікозидного та естерного зв'язків, відношення їх до реакції гідролізу.
5. Лактим-лактамна таутомерія гетероциклічних основ.

Контрольні питання:

1. Нуклеозиди і нуклеотиди як продукти неповного гідролізу нуклеїнових кислот. Нуклеозиди як лікувальні засоби.
2. Структура нуклеотидів – складових компонентів нуклеїнових кислот (АМФ, ГМФ, УМФ, ЦМФ, ТМФ). Будова і значення 3',5' – ц-АМФ, його роль у дії гормонів на клітини.
3. Фосфорильовані похідні нуклеотидів, біологічне значення АДФ і АТФ. Участь нуклеотидів у будові коферментів. Механізм дії кофермента НАД⁺.
4. Нуклеїнові кислоти – полінуклеотиди, біополімери, які зберігають, передають спадкову інформацію та беруть участь у біосинтезі білку.
5. Типи РНК: м-РНК, р-РНК, т-РНК, їх структурна організація і біологічна роль.
6. Будова і біохімічні функції ДНК. Відмінності у будові та функціях ДНК і РНК.

Основний етап заняття

Важливу групу біоорганічних речовин складають високомолекулярні сполуки (полімери), молекулярна маса яких в макромолекулах досягає декількох десятків тисяч і навіть мільйонів одиниць. Основними реакціями, які приводять до їх отримання, є реакції полімеризації та поліконденсації, в результаті яких відбувається з'єднання мономерів. Полімери можуть бути штучними, синтетичними і природними, такі біополімери як білки, вуглеводи, складні ліпіди і нуклеїнові кислоти.

Біополімери утворюються в процесі біосинтезу в клітинах і є важливими складовими частинами усіх живих організмів. Наприклад, змішані біополімери – глікопротеїни – відіграють важливу роль в створенні імунітету, беруть участь в процесі згортання крові і визначають їх групову приналежність.

Нуклеїнові кислоти входять до складу складних білків нуклеопротеїнів, які впливають не лише на синтез, структуру і властивості самого білку, але і зберігають спадкову інформацію організму, здійснюють обмін речовин, енергії і самовідтворення – тобто передачу спадкових ознак, безпосередньо беруть участь у механізмі реалізації цієї інформації шляхом програмування синтезу усіх клітинних білків. Ці загальні уявлення можуть бути виражені наступною схемою, яка відображає основну доктрину молекулярної біології:

ДНК → РНК → Білок → Клітина → Організм

Історія відкриття нуклеїнових кислот

У 1868 році швейцарський хімік Ф. Мішер, уперше з ядер лейкоцитів людини виділив сполуки нового типу, на той час невідомі, і дав їм назву нуклеїн (від лат. Nucleus – ядро). Потім нуклеїни були отримані з ядерного матеріалу багатьох організмів. Пізніше Ф. Мішер встановив, що нуклеїн є складною сполукою, яка включає кислий компонент з вмістом близько 10 % фосфору (він був названий нуклеїновою кислотою) і білкового компоненту.

Так були відкриті нуклеїнові кислоти і нова група складних білків – нуклеопротеїдів.

У середині 80-х років XIX ст. нуклеїни були знайдені у складі хромосом, в зв'язку з чим сформувалося перше уявлення про їх важливу роль в передачі спадкової інформації. І тільки в 50-х роках XX ст. були отримані експериментальні докази важливої ролі

нуклеїнових кислот (ДНК) у передачі спадковості в роботах О. Евері, К. Мак-Маклеода, М. Мак-Карті, Ф. Гріффітс, А. Херши, М. Чейз та ін. Так було доведено, що нуклеїнові кислоти містяться в клітинах усіх організмів і є матеріальними носіями генетичної інформації. За участю нуклеїнових кислот відбувається біосинтез білків, які є матеріальною основою усіх процесів життєдіяльності. Северо Очоа отримав Нобелівську премію в галузі медицини в 1959 році за відкриття механізму синтезу РНК.

КОМПОНЕНТИ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

Нуклеїнові кислоти – це природні полінуклеотиди, представники високомолекулярних сполук, мономерами яких є мононуклеотиди (трикомпонентні нуклеотиди), сполучені 3',5'-фосфодіестерними зв'язками в полінуклеотидні ланцюги. Їх молекулярна маса складає від 20000 до декількох мільйонів одиниць маси.

У природі виявлені два основні типи нуклеїнових кислот, що відрізняються один від одного за складом, розміром і фізико-хімічними властивостями – ДНК (дезоксирибонуклеїнова) і РНК (рибонуклеїнова).

Нуклеотиди складаються з гетероциклічної основи, сполученої з вуглеводним залишком, який естерифікований, у свою чергу, фосфатною кислотою.

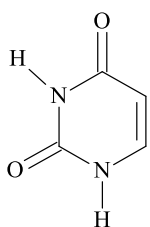
Структурні одиниці нуклеїнових кислот (нуклеотиди) виконують роль кофакторів (коферментів) у біосинтезі деяких ферментативних білків, беручи тим самим безпосередню участь в обміні речовин, а їх фосфорильовані похідні – також і в акумуляції, перенесенні та трансформації енергії.

1. Гетероциклічні основи

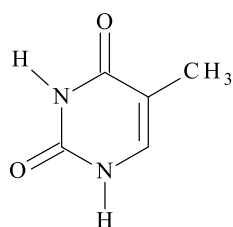
Ароматичні гетероциклічні сполуки – піримідин і пурин складають основу структури пуринових і піримідинових основ.

Однією з важливих властивостей вільних нітрогенвмісних основ є можливість їх існування в двох таутомерних формах в лактимній і лактамній, залежно від рН середовища. При рН~7,0 вони представлені в лактамній формі, при зниженні значення рН – в лактимній формі. Виявилось, що у складі природних нуклеїнових кислот усі оксигенпохідні пуринів і піримідинів знаходяться в лактамній формі.

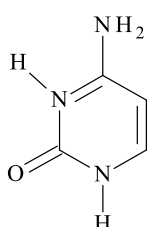
У складі нуклеїнових кислот зустрічаються три головні піримідинові основи: цитозин, урацил і тимін. Пуринові основи представлені у вигляді аденіна і гуаніна.



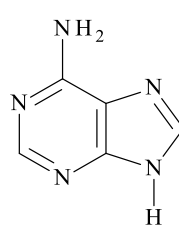
У



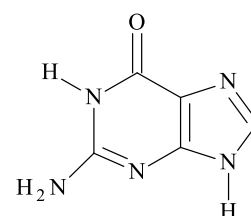
Т



Ц



А



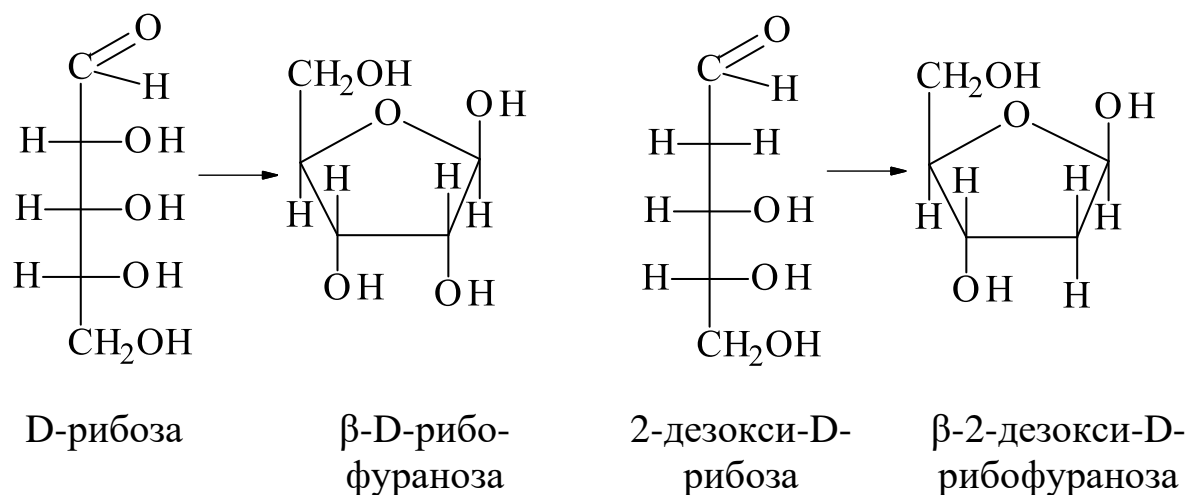
Г

До складу ДНК входять А, Г, Ц, Т; до складу РНК – А, Г, Ц, У. Окрім названих вище нітрогенвмісних основ, які називаються головними, в нуклеїнових кислотах в невеликих кількостях ще є мінорні основи.

2. Вуглеводи

У молекулі ДНК вуглевод представлений дезоксирибозою, а в молекулі РНК – рибозою, звідси їх назви: дезоксирибонуклеїнова (ДНК) і рибонуклеїнова (РНК) кислоти. Вуглеводи в молекулах РНК і ДНК знаходяться в β-D-рибофуранозній формі.

Доведено, що заміна у дезоксирибози при С-2' ОН-групи на протон зміцнює зв'язок між С-2' і С-3' атомами, що збільшує міцність молекули ДНК і сприяє компактності її просторової структури.



3. Ортофосфатна кислота

Третій компонент нуклеотиду ортофосфатна кислота (H_3PO_4). Вона містить три атоми гідрогену і може існувати в чотирьох різних формах залежно від рН розчину.

| Форма H_3PO_4 | | | |
|--|---|--|---|
| при низьких значеннях рН | при рН фізіологічних розчинів | | при високих значеннях рН |
| $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}^- \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ ^-\text{O}-\text{P}-\text{O}^- \\ \\ \text{O}^- \end{array}$ |

НУКЛЕОЗИДИ

Нуклеозиди як складова частина нуклеотидів

Взаємодія нітрогенвмісних основ з пентозою приводить до утворення нуклеозиду. Нуклеозиди, що містять рибозу, називаються рибонуклеозидами, а нуклеозиди, що містять 2-дезоксирибозу – дезоксирибонуклеозидами. Утворення нуклеозидов відбувається за рахунок відщеплення молекул води при взаємодії -ОН групи напівацетального гідроксила і атома гідрогену від атома нітрогену в 9 положенні пуринової основи або в 1 положенні піримідинової основи.

Приставка "дезоксид" вказує на наявність дезоксирибози у складі нуклеозиду: дезоксиаденозин, дезоксигуанозин і т. п.

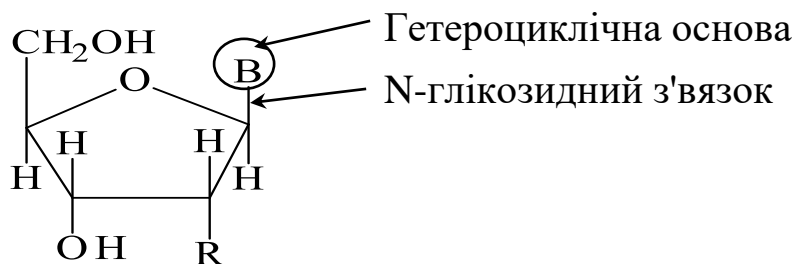
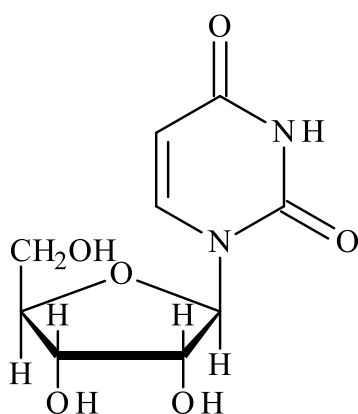
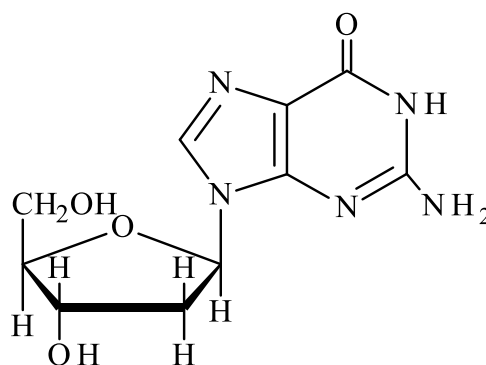


Рис. 1. Загальна структура нуклеозиду

R=OH – рибонуклеозид; R=H – дезоксирибонуклеозид



Уридин



Дезоксигуанозин

Номенклатура нуклеозидів

| <i>Нітрогенвісна основа</i> | <i>Нуклеозид – вуглевод – рибоза</i> | <i>Нуклеозид – вуглевод – дезоксирибоза</i> |
|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| урацил | уридин | дезоксиуридин |
| цитозин | цитидин | дезоксицитидин |
| тимін | тимідинрибозид | тимідин |
| аденін | аденозин | дезоксиаденозин |
| гуанін | гуанозин | дезоксигуанозин |

НУКЛЕОТИДИ

Нуклеотиди – компоненти нуклеїнових кислот. Нуклеотидами називають фосфатні естери нуклеозидів. До однієї молекули пентози може приєднуватися від одного до трьох залишків фосфатної кислоти

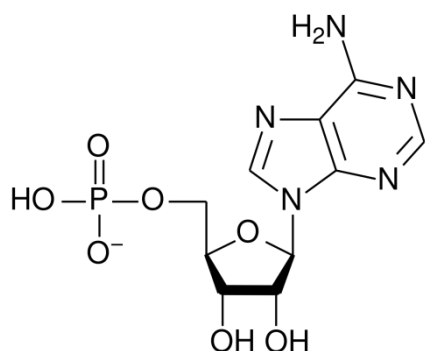
Класифікація нуклеотидів

Нуклеотиди, що складаються з однієї молекули гетероциклічної основи, пентози і фосфатної кислоти, називаються *мононуклеотидами*. Нуклеотиди можуть містити одну, дві або три молекули фосфатної кислоти сполучених між собою.

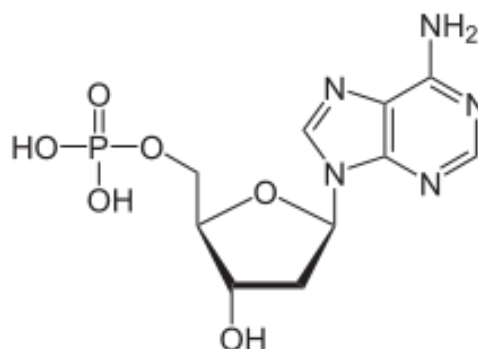
Комбінація з двох мононуклеотидів називається *дінуклеотидом*. У складі дінуклеотиду зазвичай присутніми є різні нітрогенвмісні основи. Особливу роль у біохімічних процесах грають циклічні мононуклеотиди.

Нуклеотиди, з одного боку, є естерами нуклеозидів (фосфати), з іншого – кислотами, завдяки наявності в їх складі залишку ортофосфатної кислоти.

Приклади рибонуклеотидів і дезоксирибонуклеотидів :



Аденозин-5'-монофосфат
(аденілова кислота, АМФ)



Дезоксиаденозин-5'-монофосфат
(дезоксиаденілова кислота, дАМФ)

Номенклатура нуклеотидів. Назва мононуклеотида складається з назви нуклеозида, вказівки місця приєднання і числа залишків фосфатної кислоти. Наприклад, якщо до аденозину приєднати один залишок фосфатної кислоти в положенні С-5', то такий мононуклеотид називатиметься аденозин-5'-монофосфат (АМФ). Якщо до АМФ приєднати ще один залишок фосфатної кислоти, то утворюється аденозин-5'-дифосфат (АДФ). І, нарешті, додавання третього залишку приведе до утворення аденозин-5'-трифосфата (АТФ).

Якщо один залишок фосфатної кислоти сполучений естерним зв'язком з С5'- атомом рибози, то нуклеотиди прийнято позначати АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, або з С5'- атомом дезоксирибози – дАМФ, дГМФ, дЦМФ, ТМФ. Якщо один залишок фосфатної кислоти сполучений естерним зв'язком з С3'-атомом пентози, то нуклеотиди означають: А-3'-МФ, дА-3'-МФ, і т. п.

У молекулах нуклеозиддифосфатів і нуклеозидтрифосфатів залишки фосфатної кислоти сполучені естерним зв'язком (позначається знаком “~” – тильда), який має великий запас енергії. Такі зв'язки називають макроергічними.

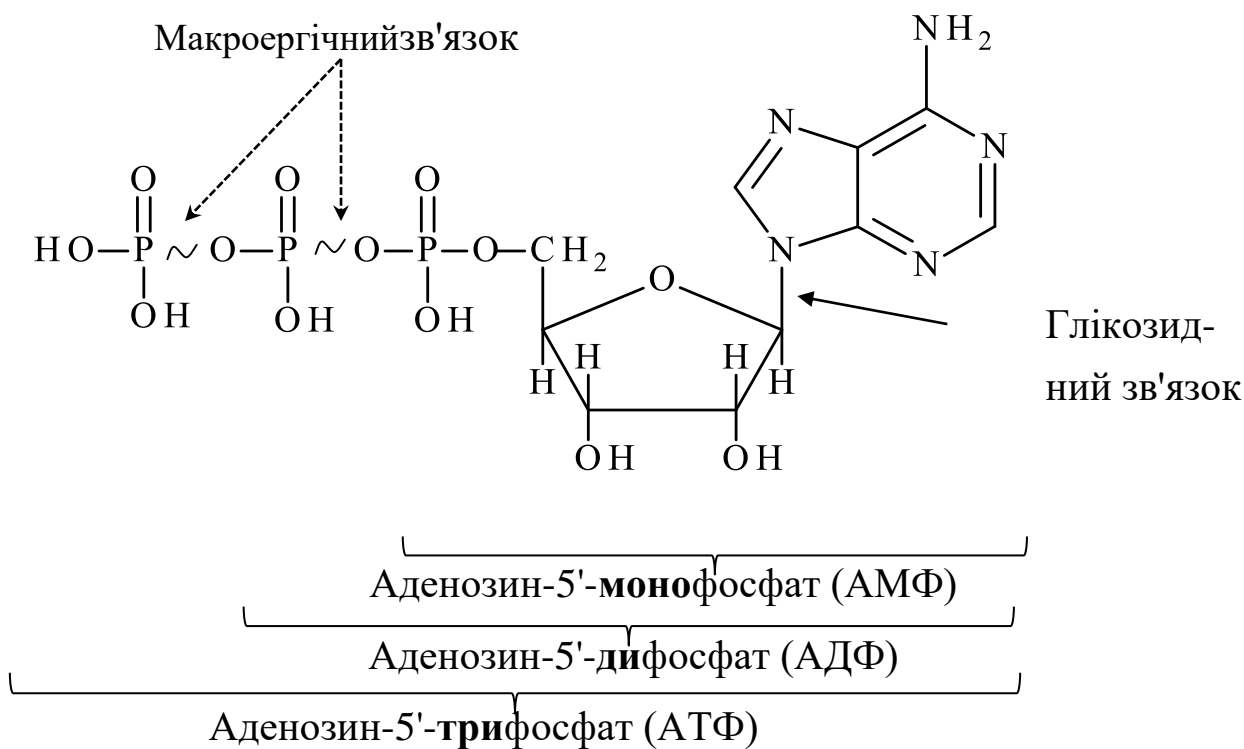
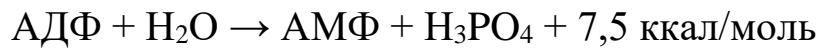
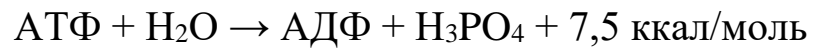


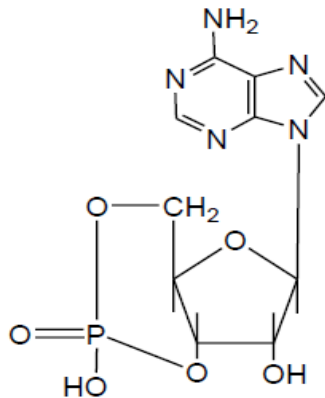
Рис. 2. Схема будови АТФ

АДФ і АТФ грають центральну роль в енергообміні усіх типів клітин, будучи субстратами і продуктами реакцій окислювального, субстратного і фотосинтетичного фосфорилування. Енергія, що звільняється при гідролізі АТФ, забезпечує виконання усіх видів біологічної роботи.

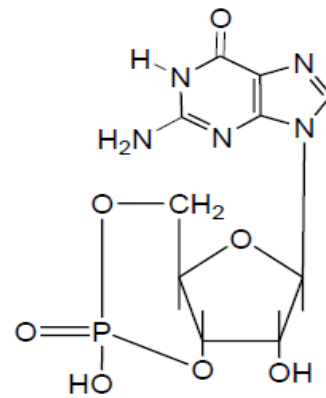


Циклічні нуклеотиди

Циклічні нуклеотиди утворюються в клітині за участю ферментів – циклаз і здійснюють регуляцію внутрішньоклітинного метаболізму. Так, циклічні нуклеотиди 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) і 3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ) є внутрішньоклітинними посередниками гормонів, нейромедіаторів. Інші циклічні сполуки – 2',3'-ц-АМФ і 2',3'-ц-ГМФ є проміжними продуктами розпаду нуклеїнових кислот.



Циклічний 3',5'-АМФ

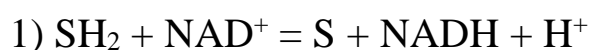


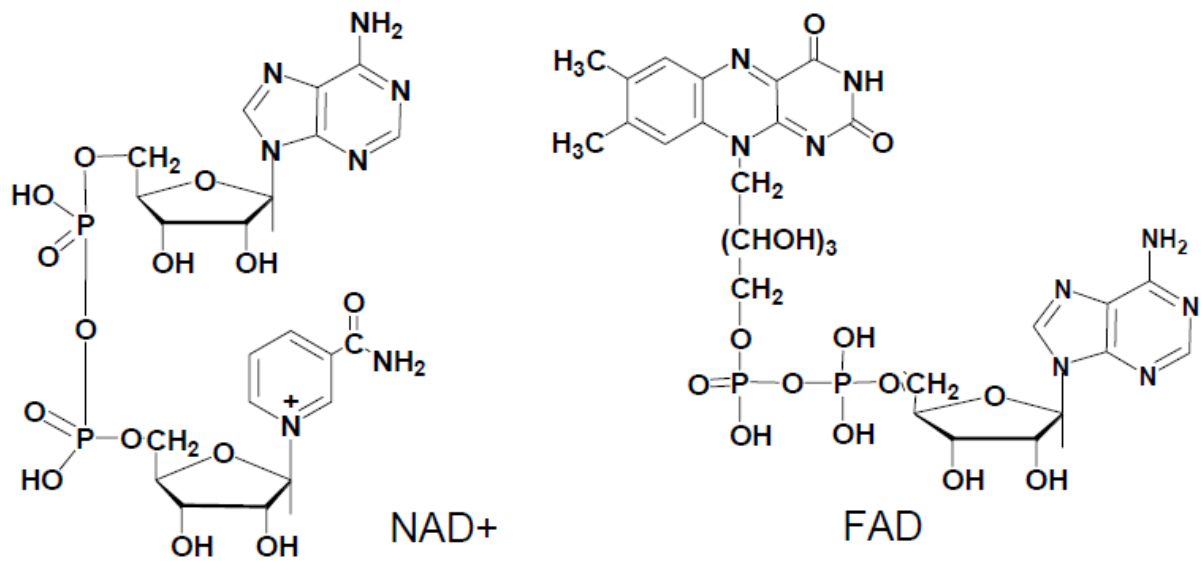
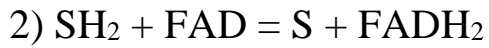
Циклічний 3',5'-ГМФ

Нуклеотиди у складі коферментів

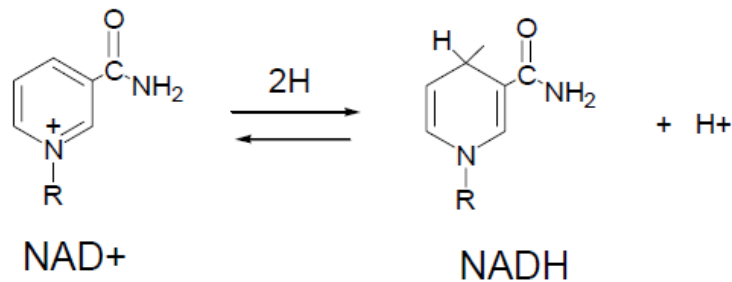
Нуклеотиди окрім того, що є структурними одиницями нуклеїнових кислот, самі по собі мають важливу біологічну роль і виконують наступні функції: NAD^+ (нікотинаденіндинуклеотид / НАД), NADP^+ (нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат НАДФ^+) и FAD (флавінаденіндинуклеотид / ФАД) – коферменти оксидоредуктаз – є переносниками відновних еквівалентів у клітинах (проміжними переносниками протонів і електронів).

Реакції окиснення органічного субстрату (SH_2) за участю цих нуклеотидів представлені рівняннями:





В результаті NAD^+ і FAD переходять у відновлені форми NADH і FADH_2 :



СТРУКТУРА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

Фосфатна група одного нуклеотиду взаємодіє з С-3'-ОН-групою іншого нуклеотиду з утворенням між ними фосфодіестерного зв'язку (рис. 3). Мононуклеотиди, об'єднуючись у кількості декількох сотень або тисяч в єдину молекулу, утворюють довгі нерозгалужені полінуклеотидні ланцюги. Молекулярна маса яких може досягати десятків мільйонів дальтон. На *початковому кінці* полінуклеотиду залишається вільна 5'-фосфатна група, тому він називається **5'-кінець**; другий – *термінальний 3'-кінець* закінчується вільною 3'-ОН-групою.

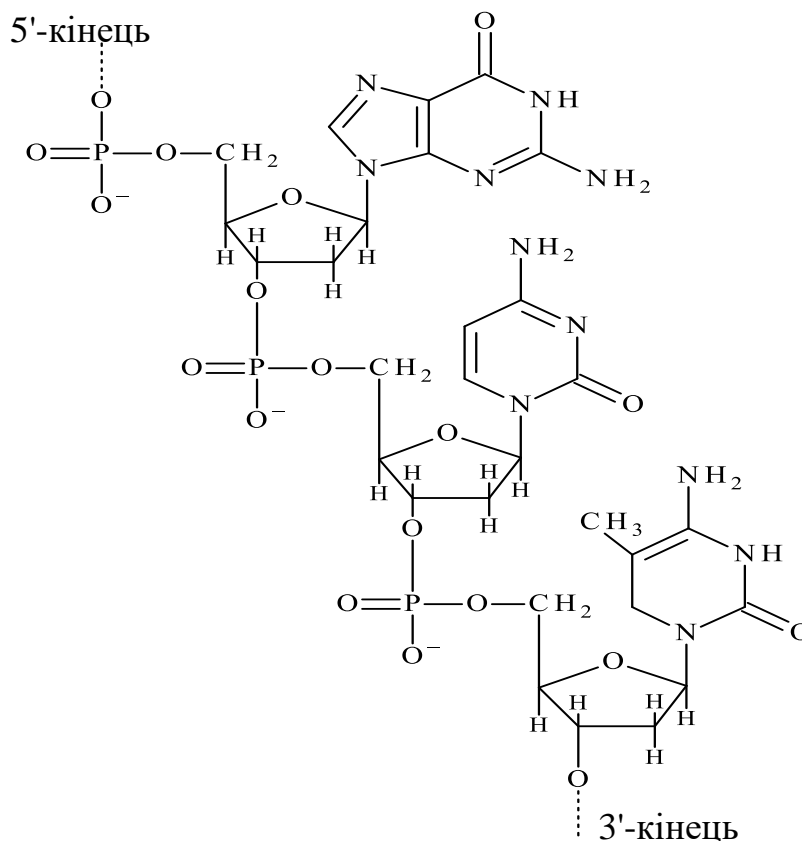
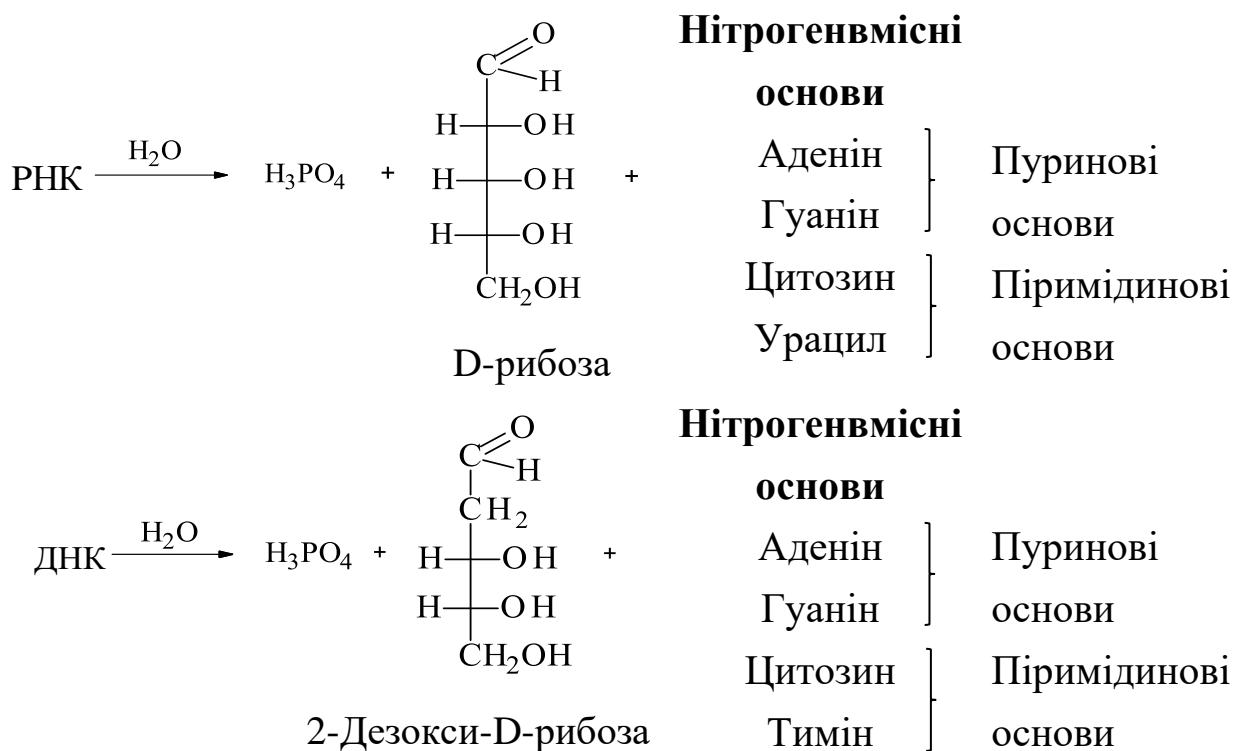


Рис. 3. Фрагмент одного полінуклеотидного ланцюга молекули ДНК

При повному гідролізі нуклеїнових кислот утворюються нітрогенвмісні основи, моноцукор пентоза і фосфатна кислота.



ФУНКЦІЇ ДНК

У послідовності нуклеотидів, в молекулах ДНК закодована генетична інформація. Основними функціями ДНК є забезпечення відтворення самої себе в ряду поколінь клітинних організмів і забезпечення синтезу білків.

Ці функції ДНК обумовлені тим, що молекули ДНК служать матрицею в першому випадку для реплікації, тобто копіювання інформації в дочірніх молекулах ДНК, в другому – для транскрипції, тобто для перекодування інформації в структуру РНК.

Подібно до білків, ДНК має первинну, вторинну і третинну структури.

Первинна структура нуклеїнових кислот

Під первинною структурою нуклеїнових кислот розуміють послідовність розташування мононуклеотидів в полінуклеотидному ланцюзі ДНК і РНК. Такий ланцюг стабілізується 3',5'-фосфодіестерними зв'язками.

Оскільки молекулярна маса нуклеїнових кислот коливається в широких межах (від $2 \cdot 10^4$ до 10^{11}), встановити первинну структуру усіх відомих РНК і особливо ДНК дуже складно. Проте, в усіх нуклеїнових кислотах (точніше, в одноланцюговій нуклеїновій кислоті) є один і той же тип зв'язку - 3',5'-фосфодіестерний зв'язок між сусідніми нуклеотидами. Цю загальну основу структури можна представити таким чином:



* P – залишок ортофосфатної кислоти.

Складність розкодування структури пов'язана з наявністю всього 4-х видів нуклеотидів при їх величезній кількості в молекулі.

Описати кількісне співвідношення між різними типами нітрогенвмісних основ в ДНК вдалося в групі біохіміка Ервіна Чаргаффа у 1949-1951 рр., де було встановлено, що усі чотири основи представлені у рівних пропорціях.

ПРАВИЛА ЧАРГАФФА:

1) сума пуринових основ в молекулі ДНК завжди дорівнює сумі піримідинових основ: $A + G = T + C$

2) кількість аденину дорівнює кількості тиміну, а гуанина – цитозину: $A=T, G=C$;

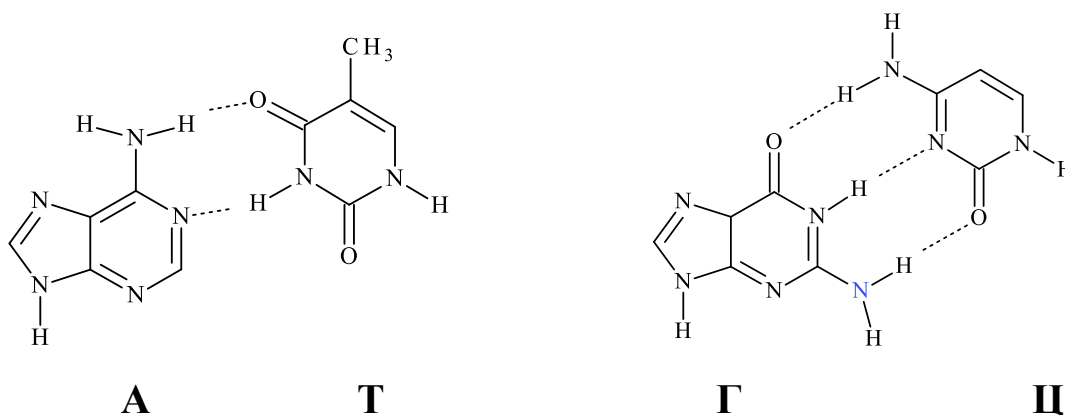
3) кількість основ з аміногрупами в положенні б дорівнює кількості основ з кетогрупами в положенні б: $A+C = T+G$. В той же час, співвідношення $A+T = G+C$ може бути різним у ДНК різних видів. У одних переважають пари АТ, в інших – ГЦ. Якщо $A+T > G+C$, то це АТ-тип.

Вторинна структура нуклеїнових кислот

Вторинна структура ДНК розкодована уперше в 1953 р. Уотсоном і Криком. Вона уявляє собою згорнуті в спіраль дві комплементарно взаємодіючі антипаралельні полінуклеотидні ланцюги. Дуже часто спостерігаються двониткові молекули ДНК замкнуті в кільце з ковалентно пов'язаними кінцями. Вони не мають розривів у кожному окремому полінуклеотидному ланцюгу. Подібні кільцеві ДНК, як правило, суперспіралізовані, тобто кільце додатково закручене в спіраль. Суперспіралізація – правило, а не виключення, за умови відсутності розривів у фосфодіестерних зв'язках полінуклеотидного ланцюга.

Комплементарність – це послідовність нуклеотидів в одному ланцюзі, автоматично визначає строго відповідаючу йому послідовність нуклеотидів в комплементарному їй ланцюгу. Так, нітрогенвмісна основа А, завжди взаємодіє тільки з комплементарною їй нітрогенвмісною основою комплементу Т в молекулах ДНК.

Одночасно нітрогенвмісні основи Г одного ланцюга взаємодіють тільки з комплементарними їм нітрогенвмісними основами Ц іншого ланцюга (як у ДНК, так і в РНК). Комплементарність основ забезпечується системою водневих зв'язків. У молекулах РНК, що мають, в основному, одниткову структуру, на окремих ділянках, нітрогенвмісні основи А взаємодіють з комплементарними їм нітрогенвмісними основами Т.



Аналогічно відбувається взаємодія в процесах транскрипції, коли на матриці ДНК синтезується молекула РНК (матрична, транспортна і так далі), і навпаки, коли за участю реверс-транскрипази відбувається синтез ДНК на матриці РНК.

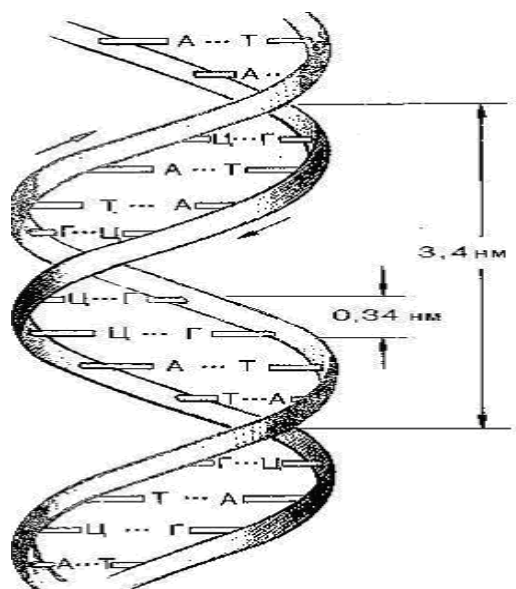


Рис. 4. Схема А-форми подвійної спіралі

Стейкінг-взаємодії — особливого роду (Ван-дер-Ваальсові) взаємодії між викладеними в стопку (як монети) одна над одною нітрогенвмісними основами.

Є А (рис. 4), В, С і Z-форми двониткових ділянок ДНК, що відрізняються нахилами площин нітрогенвмісних основ одна відносно одної (у А- 20°, В-0°, С- 50°, Z- особлива ламана форма).

Третинна структура нуклеїнових кислот

Молекули ДНК мають наступні форми: лінійна, кільцева, 2-х і одноланцюгова. Двухланцюгові ДНК з "ліпкими" кінцями можуть утворювати кільце, яке далі ковалентно зшивається по цукрофосфатному ланцюгу за допомогою ДНК-лігази (рис. 5).

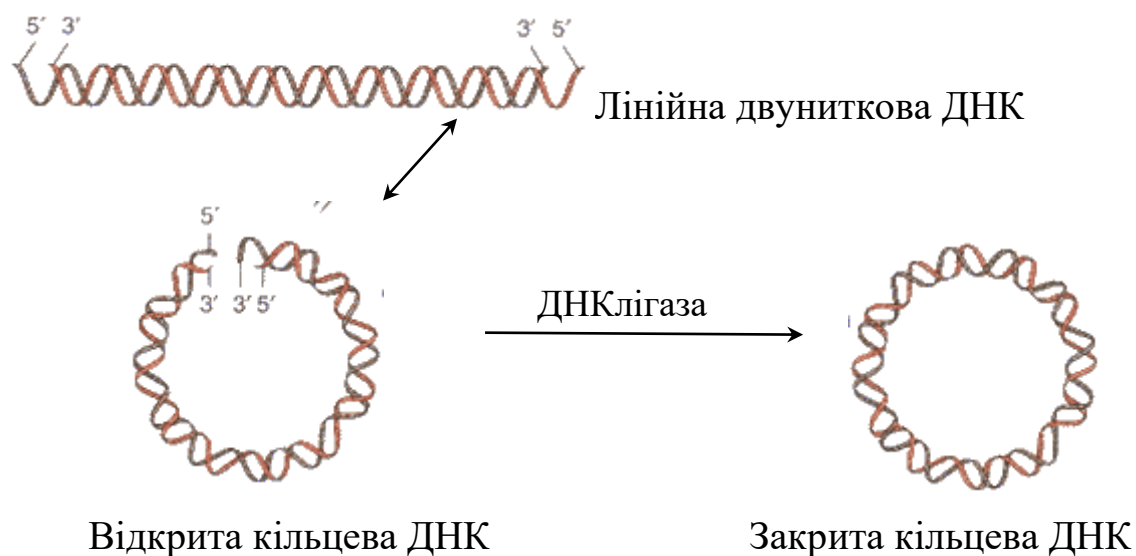


Рис. 5. Форми молекули ДНК

Третинна структура ДНК у еукаріотичних клітин відрізняється тим, що багатократна спіралізація ДНК супроводжується утворенням комплексів з білками.

Денатурація ДНК полягає в розриві Н-зв'язків і стекінг-взаємодій, що призводить до розплітання і розділення ланцюгів (без розриву ковалентних зв'язків!) під дією температури або рН.

Макромолекулярна структура рибонуклеїнових кислот

Вміщені в клітці РНК розрізняються складом, розміром, функціями і локалізацією. У цитоплазмі клітин містяться три основні функціональні види РНК:

- *матричні* РНК (мРНК), що виконують функції матриць білкового синтезу;

- *рибосомні* (рРНК), що виконують роль структурних компонентів рибосом;

- *транспортні* РНК (тРНК). Беруть участь у трансляції (перекладі) інформації мРНК у послідовності амінокислот у білку.

До теперішнього часу вдалося визначити первинну структуру більшості тРНК, рРНК і мРНК з різних видів живих організмів і виявити основні закономірності їх структурної організації.

Ситуаційні завдання для перевірки підсумкового рівня знань по темі:

«Гетероциклічні сполуки як структурні компоненти ліків та нуклеїнових кислот»:

1. Класифікація гетероциклічних сполук.
2. Наведіть приклади небензенових ароматичних систем. Правило ароматичності Хюккеля.
3. Приведіть схему взаємного перетворення п'ятичлених гетероциклів – Цикл Юр'єва.
4. Кислотно-основні властивості імідазолу. Приклади реакцій.
5. Дайте визначення прототропної таутомерії на прикладі імідазолу.
6. Напишіть реакцію декарбоксілювання гістидину з утворенням гістаміну.
7. Напишіть формули лікарських препаратів на основі фурану і піразолону-5.
8. Наведіть приклади реакцій, що характеризують властивості піридину.
9. Піримідин. Особливості будови.
10. Лактим-лактамна таутомерія на прикладі урацила, тиміна і цитозина.
11. Барбітурова кислота і лікарські препарати на її основі.
12. Наведіть приклади кето-енольної і лактим-лактамною таутомерій на прикладі барбітурової кислоти.

13. Пурин та його похідні – аденін і гуанін. Наведіть приклади їх таутомерних форм.

14. Гідроксипохідні пурину – ксантин і гіпоксантин. Напишіть реакції отримання і їх можливі таутомерні форми.

15. Сечова кислота. Таутомерія. Утворення уратів.

16. Охарактеризуйте нуклеозиди і нуклеотиди як структурні компоненти нуклеїнових кислот.

17. Дайте характеристику нуклеїновим кислотам як біополімерам: ДНК, РНК.

18. Написати структурні формули сполук, які беруть участь в реакціях:

А. Урацил + D-рибоза → уридин

Б. Аденін + D-рибоза → аденозин

В. Тимін + 2-дезоксид-рибоза → тимідин

Г. Гуанін + 2-дезоксид-рибоза → дезоксигуанозин

19. Написати схему отримання наступних нуклетотидів:

А. уридин-5'-монофосфат

В. дезоксигуанозин-3'-дифосфат

Б. дезоксицитидин-5'-трифосфат

Г. аденозин-3'-дифосфат.

20. Навести реакцію гідролізу ГТФ, УДФ і дТТФ. Назвати продукти і проміжні реагенти.

21. Записати структуру АМФ, ГДФ, ЦМФ, УТФ, ТМФ.

22. Привести схему отримання 3',5'-ц-АМФ та 3',5'-ц-ГМФ.

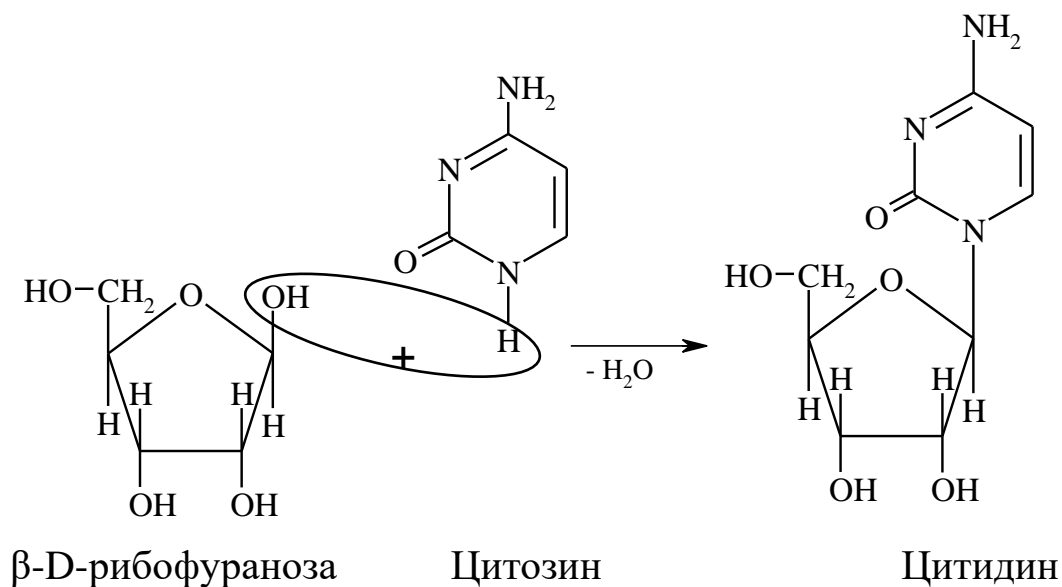
Будова та біологічна роль.

23. Рівні структур нуклеїнових кислот. Типи зв'язків.

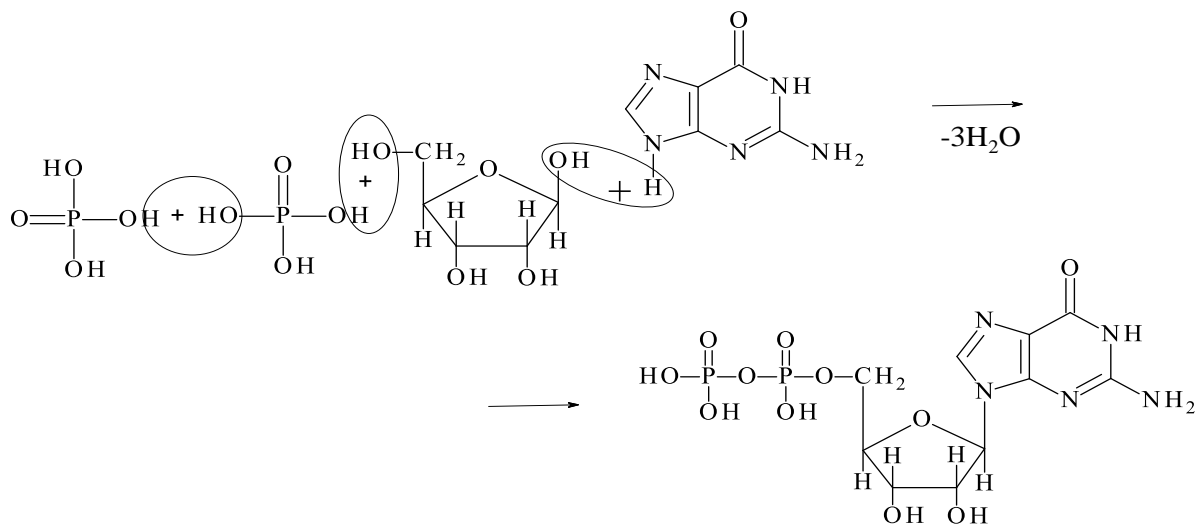
24. Комплементарність нітрогенвмісних основ. Відмінності у будові, властивостях і біологічній ролі між РНК та ДНК.

Ситуаційні завдання з рішенням

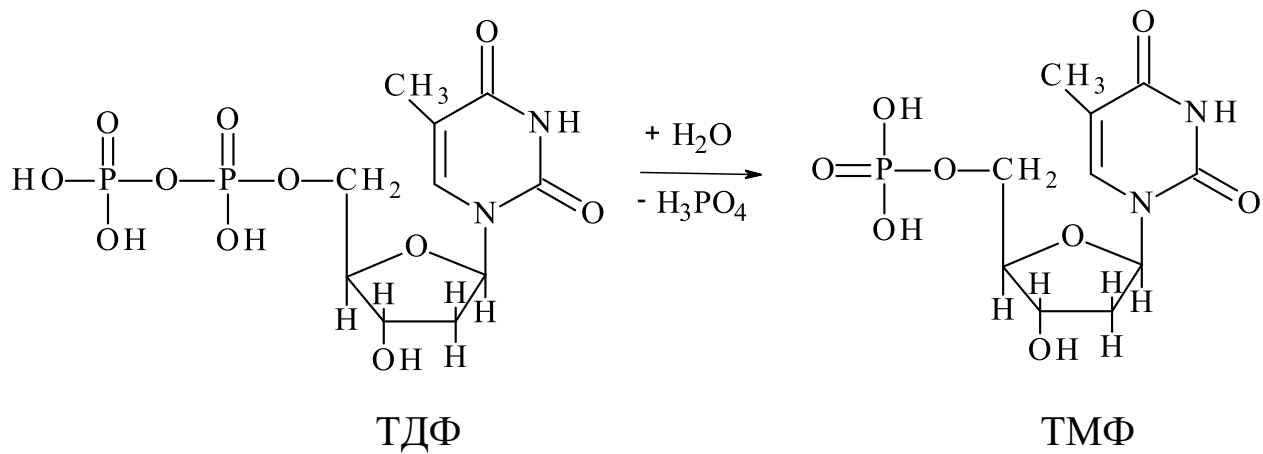
Завдання №1. Написати схему отримання цитидина.



Завдання № 2. Написати схему отримання гуанин-5'-дифосфату.



Завдання № 3. Привести реакцію гідролізу ТДФ. Дати назву продуктам реакції.



ЛІТЕРАТУРА

1. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия: учебник / Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков, С.Э.Зубарян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 416 с.
2. Губський Ю.І. Біоорганічна хімія. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 464 с.
3. Мардашко О. А., Миронович Л. М., Степанов Г. Ф. Біологічна і біоорганічна хімія: Навчальний посібник. – Київ: Каравела, 2008. – 244 с.
4. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. Органічна хімія. – Львів: Центр Європи, 2001. – 863 с.
5. Біологічна і біоорганічна хімія / за ред. проф. Б. С. Зіменковського, проф. В. І. Ніженковської – К.: «Медицина», 2014. – 272 с.
6. Біонеорганічна, фізколоїдна та біоорганічна хімія: Вибрані лекції / за ред. проф. ГоцулякаЛ.О. – Одеса, 1999. – 248 с.
5. Черных В.П. Органическая химия: Учебник для студ.вузов / В.П. Черных, Б.С. Зименковский, И.С. Гриценко // Под общ. ред. В.П.Черных.- 2-е изд. испр. и доп. – Х.: Из-во НфаУ; Оригинал, 2007. – 776 с.

Посібник призначений для підготовки студентів медичного та стоматологічного факультетів до практичних занять з біоорганічної хімії. Методичні вказівки конкретизують навчальну інформацію і дозволяють перевірити якість її засвоєння.

Навчальне видання

ГРЕКОВА Алла Василівна

БУРДІНА Яніна Федорівна

СТЕПАНОВ Геннадій Федорович

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ЯК СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ ЛІКІВ ТА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

Навчально-методичний посібник

Українською мовою

Надруковано в авторській редакції з готового оригінал макету