

# Биологически активные гетероциклические соединения

## План

1. Классификация.
2. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом.
3. Шестичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомами.
4. Пяти- и шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота.

**Гетероциклическими** называют соединения, молекулы которых содержат циклы, включающие наряду с атомами углерода один или несколько гетероатомов. Гетероциклы – самый многочисленный класс органических соединений, включающий около 2/3 всех известных природных и синтетических органических веществ. К гетероциклам относятся многие алкалоиды, витамины, природные пигменты. Они являются структурными фрагментами молекул нуклеиновых кислот и белков. Более 60% наиболее известных и широко употребляемых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями.

## *1. Классификация*

Гетероциклы классифицируют по следующим основным признакам:

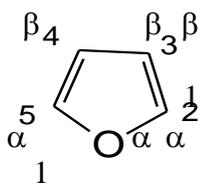
- по природе и числу гетероатомов;
- по размеру цикла;
- по степени ненасыщенности.

Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, а также кислород и серу.

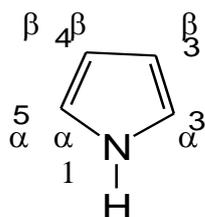
По степени ненасыщенности различают насыщенные, ненасыщенные и ароматические гетероциклы. Гетероциклы неароматического характера по своим свойствам сходны с соответствующими ациклическими соединениями (аминами, амидами, простыми и сложными эфирами и т.д.). 5- и 6-членные гетероциклы, замкнутая сопряженная система которых включает  $(4n + 2)$  электрона, обладают ароматическим характером. Такие соединения по свойствам родственны бензолу и относятся к ароматическим гетероциклическим соединениям. Для них, как и для бензоидных систем, наиболее характерны реакции замещения. При этом гетероатом выполняет роль “внутренней” функции, определяющей скорость и направление реакций замещения.

Наиболее распространенными являются пяти- и шестичленные гетероциклы с одним или двумя гетероатомами, отличающиеся сравнительно большой прочностью.

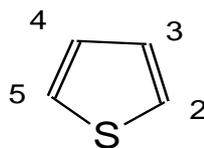
К представителям пятичленных ароматических гетероциклов относятся следующие важнейшие соединения:



Фуран

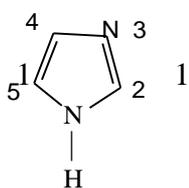


Пиррол

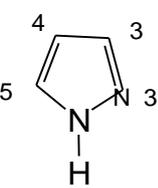


Тиофен

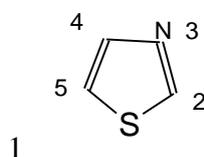
Примерами пятичленных ароматических гетероциклов с двумя гетероатомами могут служить:



Имидазол

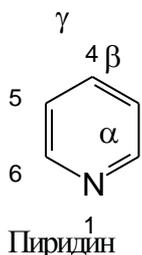


Пиразол

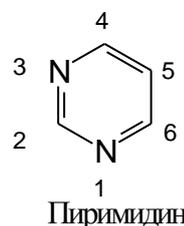


Тиазол

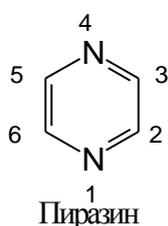
Важнейшими представителями шестичленных ароматических гетероциклов с одним и двумя гетероатомами являются:



Пиридин

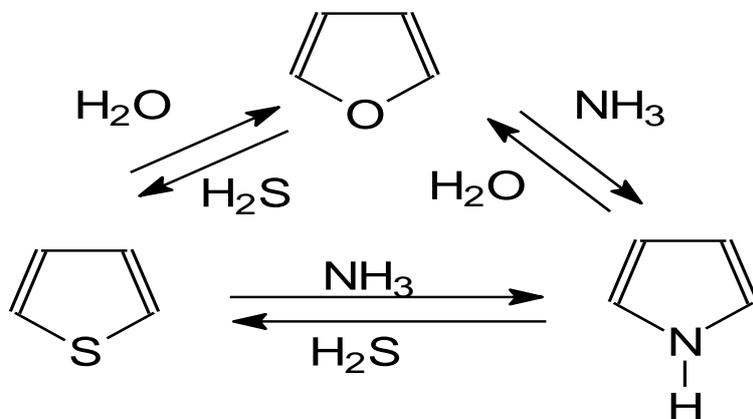


Пиримидин



Пиразин

Так, например, пятичленные ароматические гетероциклы – пиррол, фуран и тиофен – генетически связаны между собой и взаимопревращаются при нагревании ( $400^{\circ}\text{C}$ ) в присутствии катализатора ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Эти превращения известны как цикл Юрьева:

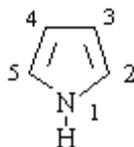


Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе. Далее будут рассмотрены азотсодержащие ароматические гетероциклы.

## 2. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом

### Пиррол

Пиррол – 5-членный ароматический гетероцикл с одним атомом азота.



Ароматическая система пиррола включает 6  $\pi$ -электронов: четыре  $\pi$ -электрона от двойных связей и два – от гетероатома.



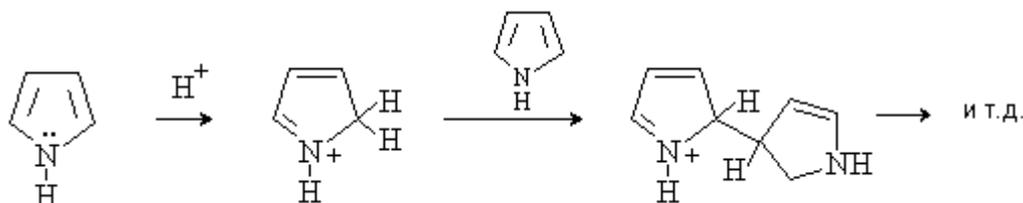
Атом азота с неподделенной парой электронов действует как донор, повышая электронную плотность на атомах углерода цикла. Поэтому **пиррол** относят к  **$\pi$ -ИЗБЫТОЧНЫМ гетероциклам**.

#### Химические свойства

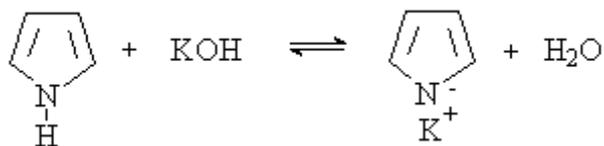
Химические свойства пиррола определяются наличием ароматической системы и полярной связи N-H.

#### Кисотно-основные свойства

Неподделенная пара электронов азота является частью ароматического секстета электронов, поэтому пиррол практически лишен основных свойств. Сила пиррола как основания не может быть точно определена, так как он является ацидофобным соединением и полимеризуется под действием кислот.

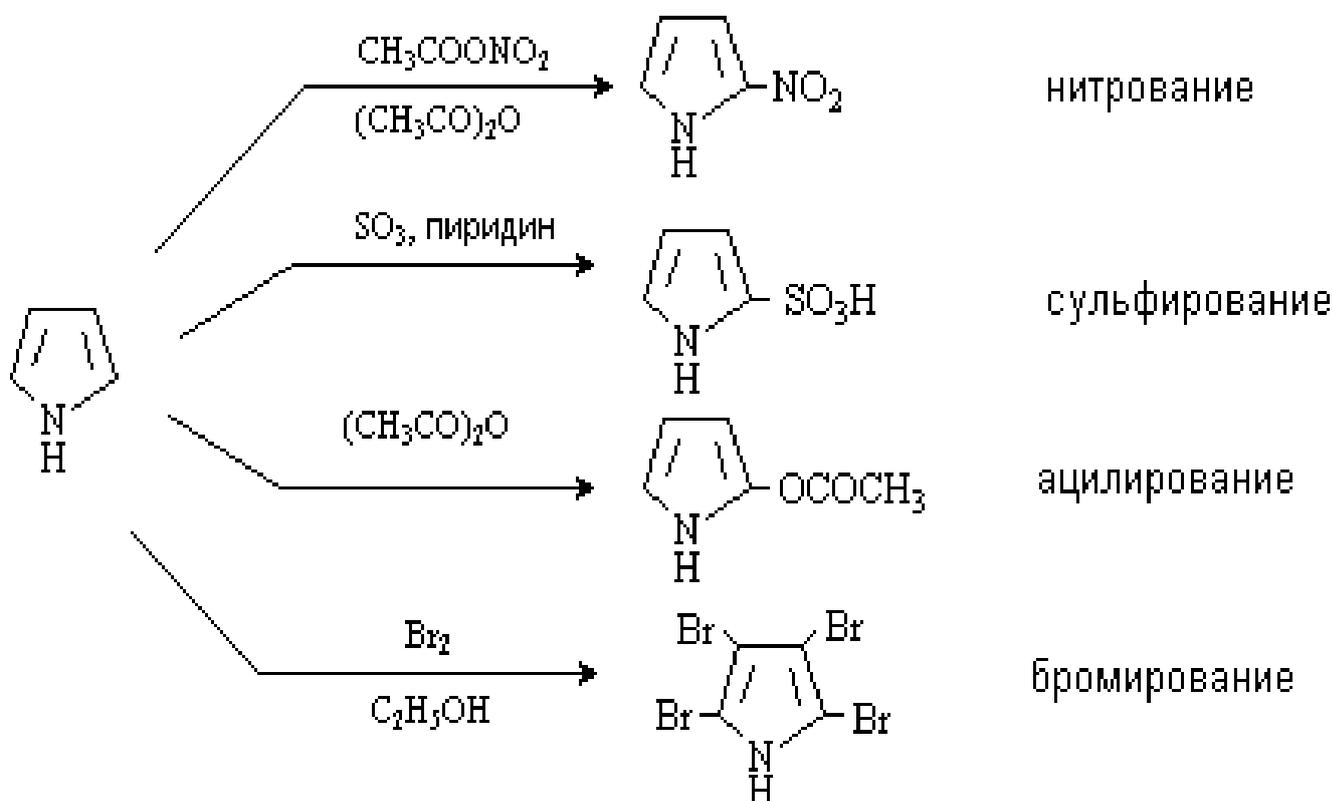


В то же время, наличие полярной связи N-H обуславливает слабые кислотные свойства пиррола ( $pK_a=16,5$ ).



Реакции электрофильного замещения

**Пиррол**, как  $\pi$ -избыточный гетероцикл, легко вступает в реакции электрофильного замещения. Активность пиррола по отношению к электрофилам выше, чем у бензола, и близка к активности анилина и фенола. Электрофильное замещение направляется преимущественно в положение 2. Из-за ацидофобности пиррола  $S_E$ -реакции проводятся в отсутствие кислот.

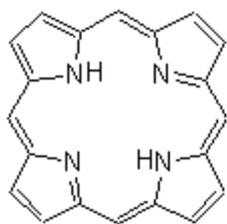


### Биологически активные производные пиррола.

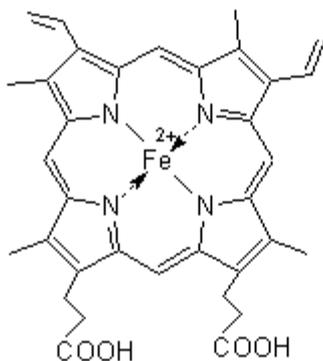
Тетрапиррольные соединения содержат ароматический макроцикл *порфин*, включающий четыре пиррольных кольца.

Замещенные порфины называют *порфиринами*. В виде комплексов с металлами порфирины и частично гидрированные порфирины входят в состав важных природных соединений — *гема*

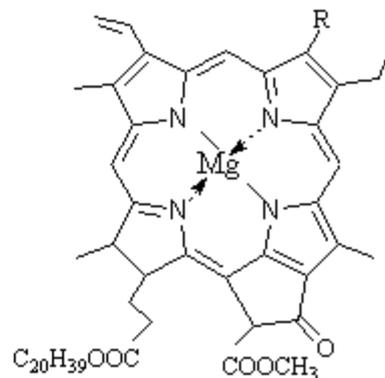
(простетической группы гемоглобина – содержащегося в эритроцитах основного белка дыхательного цикла, переносчика кислорода от органов дыхания к тканям), зеленого пигмента растений *хлорофилла*, *витамина B<sub>12</sub>*.



Порфин



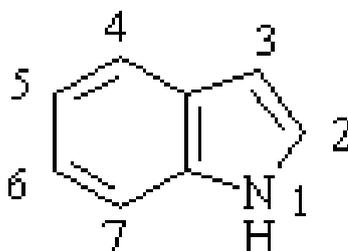
Гем



Хлорофиллы *a* (R=CH<sub>3</sub>) и *b* (R=CHO)

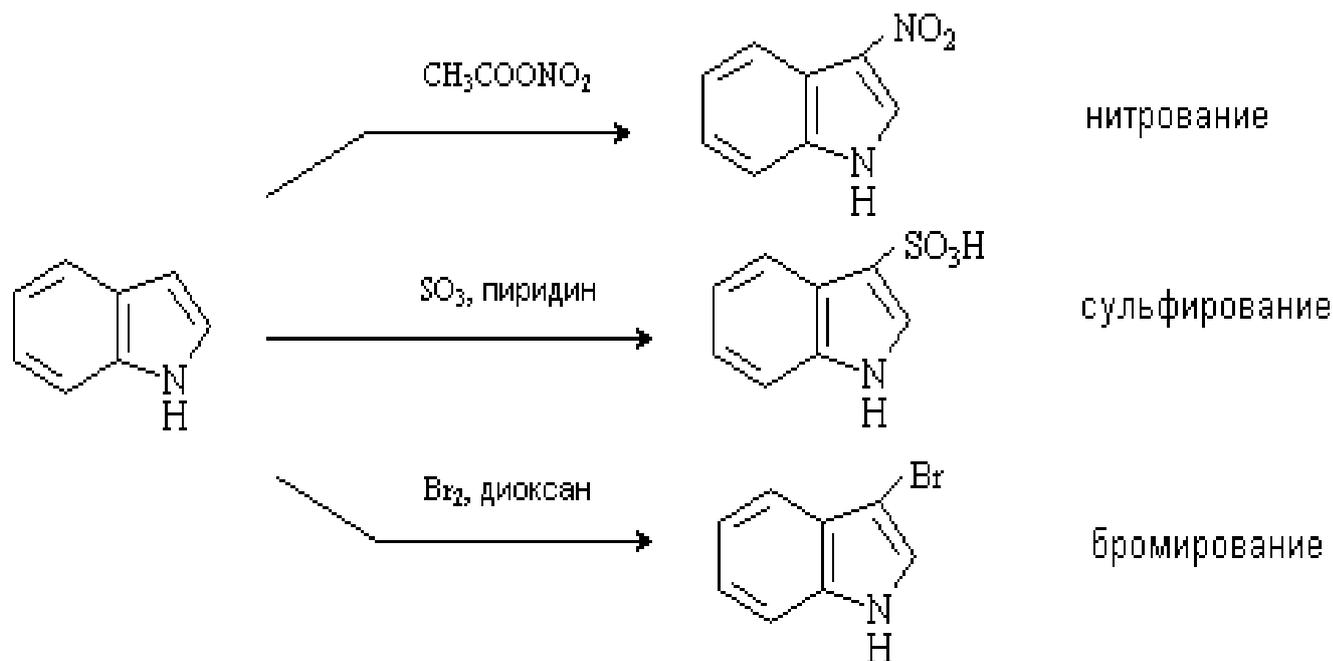
## Индол

Индол – ароматическое гетероциклическое соединение, содержащее конденсированные бензольный и пиррольный циклы.



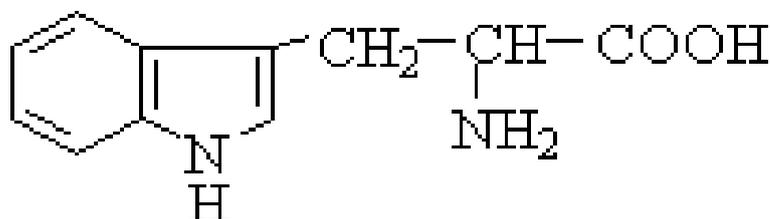
### Химические свойства

Химические свойства индола аналогичны свойствам пиррола. Он практически не обладает основными свойствами, ацидофобен, является слабой NH-кислотой. Активно вступает в реакции электрофильного замещения, при этом заместитель вступает в положение 3 пиррольного кольца.

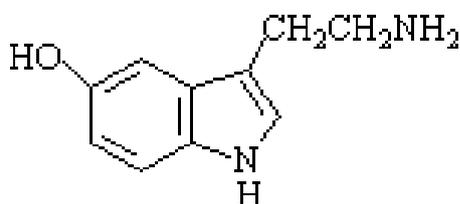


### **Биологически активные производные индола.**

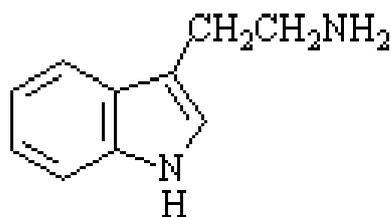
**Триптофан** – незаменимая (не синтезируется в организме человека) аминокислота, входящая в состав животных и растительных белков.



**Серотонин** – биогенный амин, продукт метаболизма триптофана. Обладает высокой биологической активностью, является нейромедиатором головного мозга.



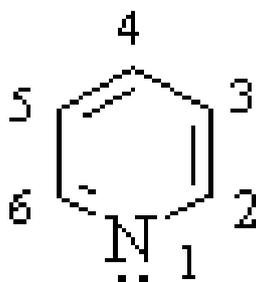
**Триптамин** – токсичный биогенный амин, продукт декарбоксилирования триптофана.



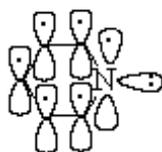
### **3. Шестичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомами.**

#### **Пиридин**

Пиридин – 6-членный ароматический гетероцикл с одним атомом азота.



Ароматическая система пиридина включает 6  $\pi$ -электронов и подобна ароматической системе бензола: каждый атом цикла подает в ароматический секстет один  $p$ -электрон. Неподделенная пара электронов азота в силу своей пространственной ориентации в сопряжении не участвует



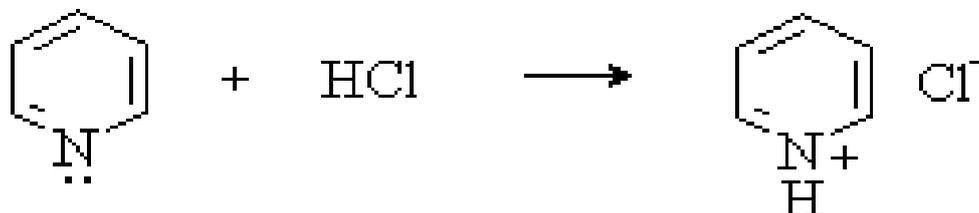
Атом азота действует как акцептор, понижая электронную плотность на атомах углерода цикла. **Поэтому пиридин относят к  $\pi$ -дефицитным гетероциклам.**

#### **Химические свойства**

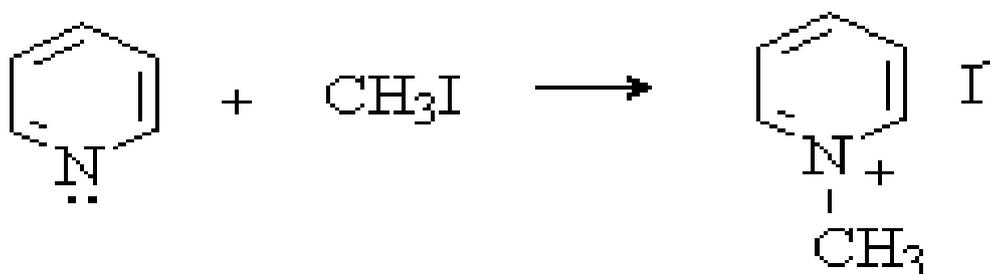
Химические свойства пиридина определяются наличием ароматической системы и основного атома азота.

## Основные и нуклеофильные свойства.

Пиридин проявляет слабые основные свойства ( $pK_{\text{BH}^+} = 5,23$ ) за счет неподеленной пары электронов азота и с кислотами образует соли пиридиния.



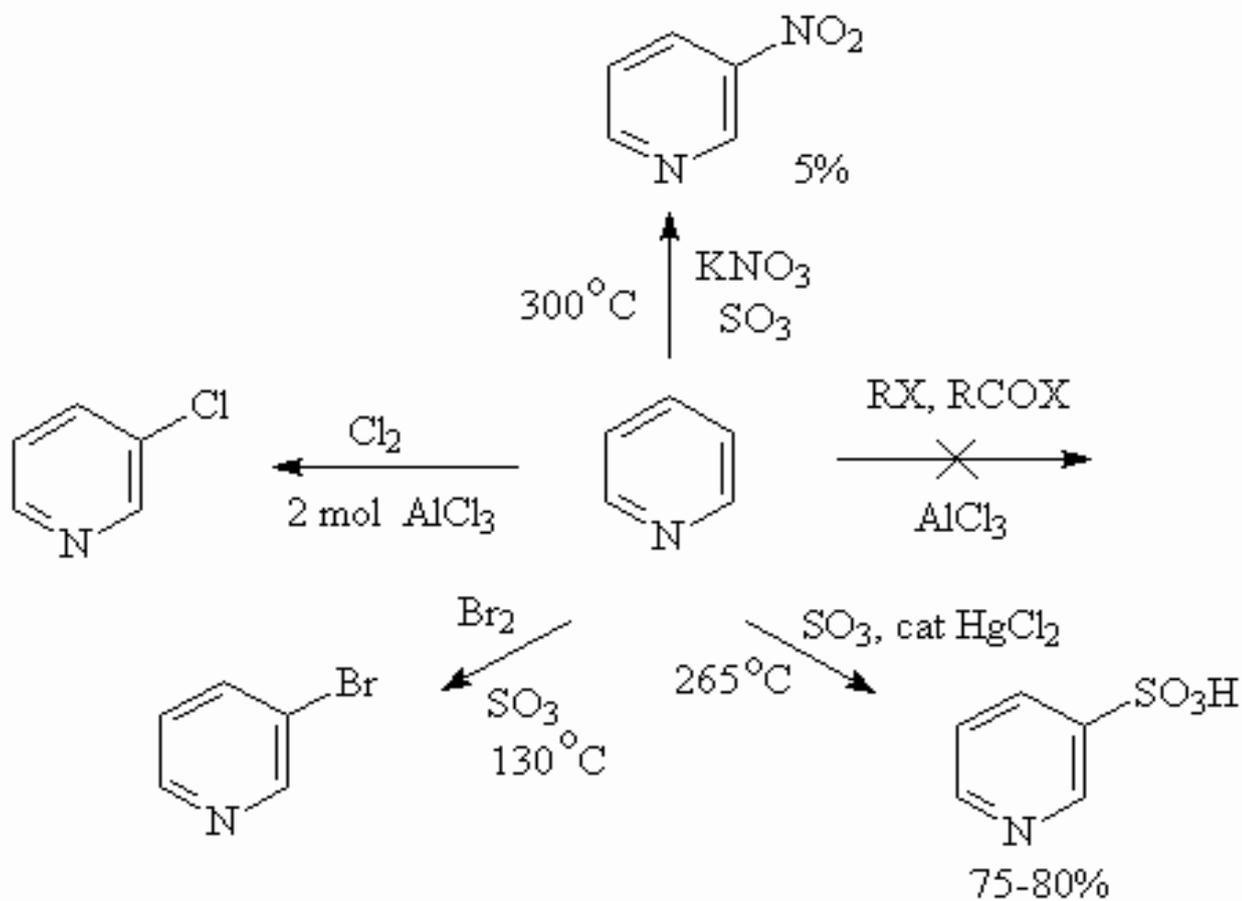
Атом азота пиридина проявляет также нуклеофильные свойства и алкилируется алкилгалогенидами с образованием солей алкилпиридиния.



Соли алкилпиридиния легко взаимодействуют с нуклеофильными реагентами, в том числе с комплексными гидридами металлов (NaBH<sub>4</sub>), с образованием продуктов присоединения. Подобные процессы лежат в основе механизма действия кофермента НАД<sup>+</sup>

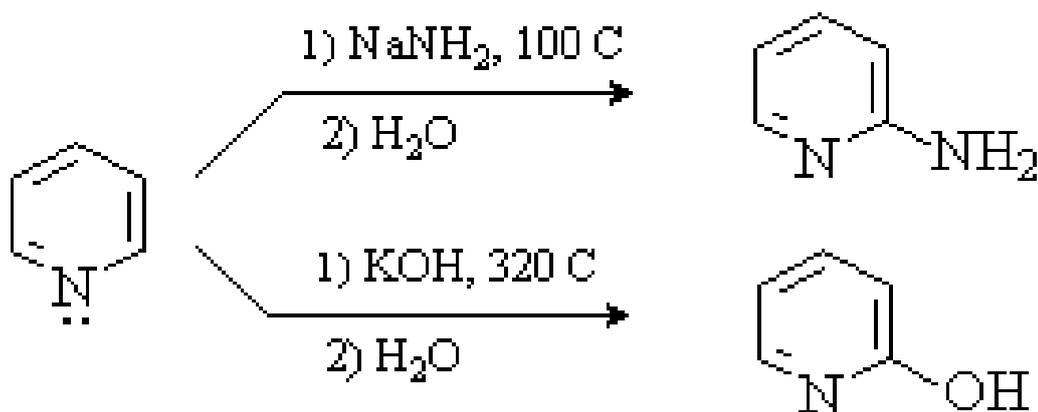
## Реакции электрофильного замещения

Реакции электрофильного замещения для пиридина идут с большим трудом, что обусловлено  $\pi$ -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать соли с протонными кислотами и комплексы с кислотами Льюиса, что еще больше уменьшает нуклеофильность ядра. По способности к электрофильному замещению пиридин напоминает нитробензол. Атака электрофилами идет по положению 3.



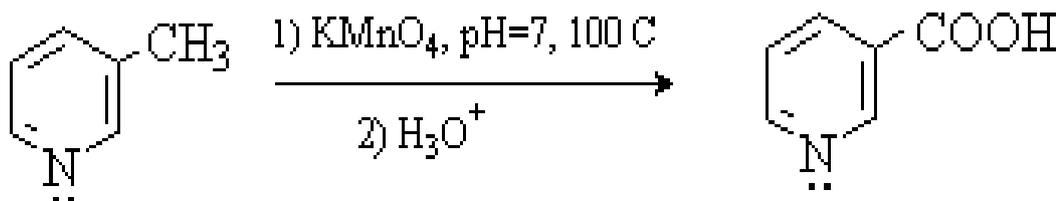
## Реакции нуклеофильного замещения

Наиболее характерными для пиридина являются реакции нуклеофильного замещения, которые идут по положениям 2 и 4. Примерами таких реакций является взаимодействие пиридина с амидом натрия (реакция Чичибабина) и со щелочами.



## Окисление и восстановление

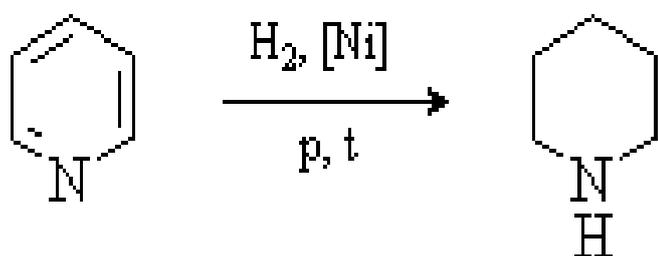
Цикл пиридина устойчив к действию окислителей. Алкилпиридины окисляются с образованием пиридинкарбоновых кислот.



3-метилпиридин  
(β-пиколин)

3-пиридинкарбоновая  
(никотиновая) кислота

Пиридин гидрируется в жестких условиях с образованием насыщенного гетероцикла – пиперидина.



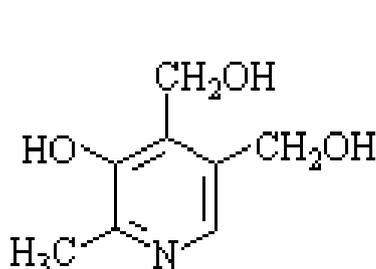
Соли алкилпиридиния легко восстанавливаются комплексными гидридами металлов

### **Биологически активные производные пиридина.**

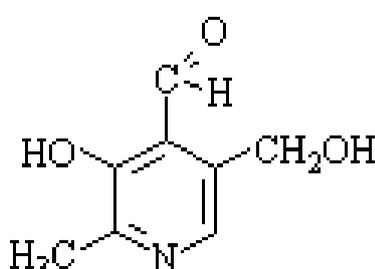
**Никотиновая кислота** и ее амид - **никотинамид** - две формы витамина PP.

Никотинамид является составной частью ферментативных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме. Диэтиламид никотиновой кислоты – **кордиамин** – эффективный стимулятор центральной нервной системы.

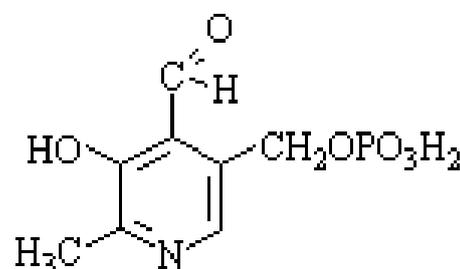
**Пиридоксин** и **пиридоксаль** – различные формы витамина B<sub>6</sub>, предшественники кофермента **пиридоксальфосфата**, участвующего в процессах синтеза аминокислот из кетокислот путем трансаминирования



пиридоксин



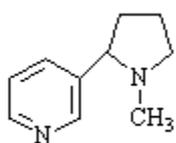
пиридоксаль



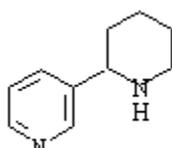
пиридоксальфосфат

**Никотинамиадениндинуклеотид** – кофермент, участвующий в процессах окисления и восстановления, связанных с переносом гидрид-аниона

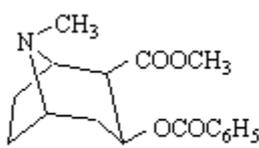
**Пиридиновые алкалоиды.** Ядро пиридина и пиперидина входит в состав многих алкалоидов – никотина и анабазина (алкалоиды, содержащиеся в листьях табака; чрезвычайно токсичны, используются как инсектициды), атропина (содержится в растениях семейства пасленовых; высокотоксичен; применяется в медицине как средство, вызывающее расширение зрачка), кокаина (содержится в листьях коки; стимулирует и возбуждает нервную систему, известен как одно из первых местноанестезирующих и наркотических средств).



никотин



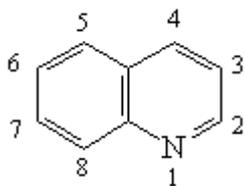
анабазин



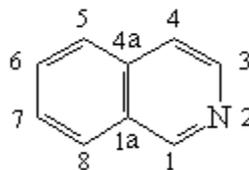
кокаин

## Хинолин и изохинолин

**Хинолин и изохинолин** – ароматические гетероциклические соединения, содержащие конденсированные бензольный и пиридиновый циклы.



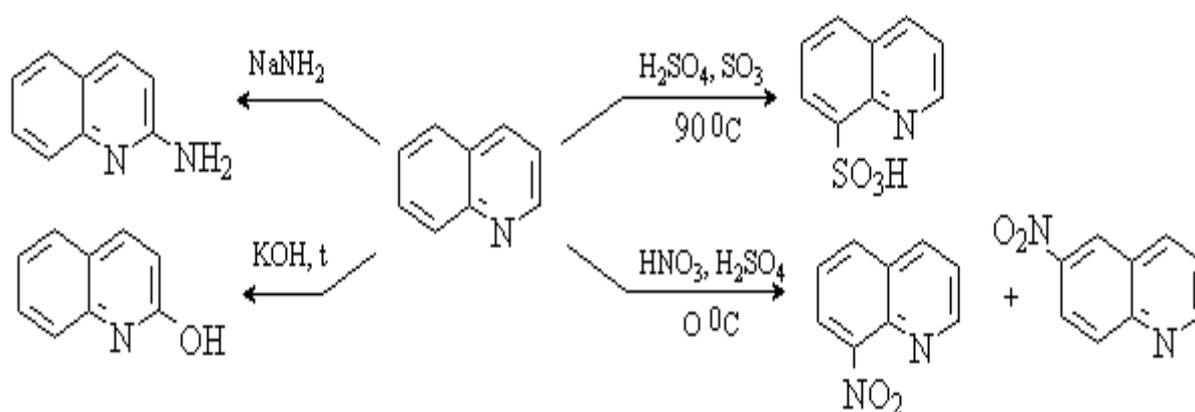
ХИНОЛИН



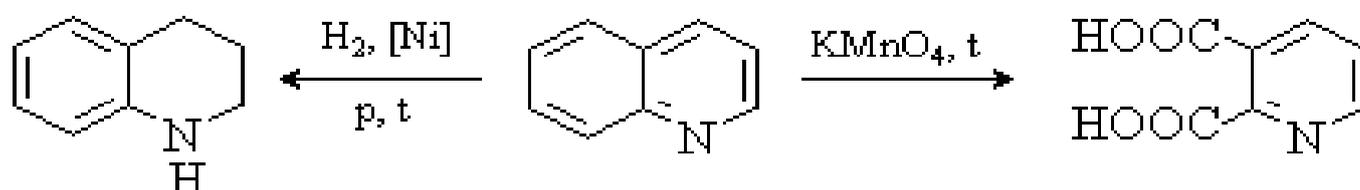
ИЗОХИНОЛИН

## Химические свойства

Химические свойства хинолина и изохинолина аналогичны свойствам пиридина. Они обладают основными и нуклеофильными свойствами и образуют соли при протонировании сильными кислотами и при алкилировании алкилгалогенидами. Реакции электрофильного замещения протекают по наименее электронодефицитному бензольному кольцу и направляются в хинолине в положения 6 и 8. Нуклеофильные реагенты атакуют пиридиновый цикл хинолина в положение 2.

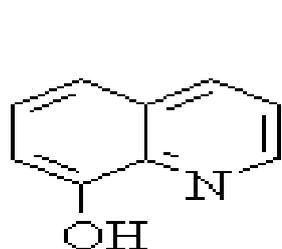


При каталитическом гидрировании хинолина в первую очередь затрагивается пиридиновый цикл. При окислении разрушается бензольный цикл и образуется 2,3- пиридиндикарбоновая кислота.

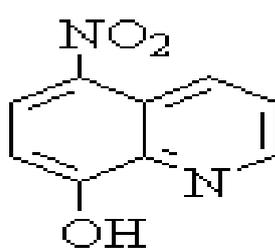


### **Биологически активные производные хинолина и изохинолина.**

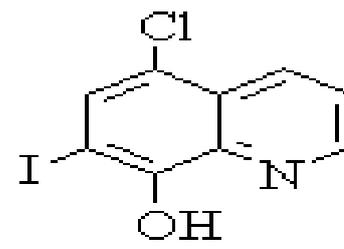
8-Гидроксихинолин и его производные – 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК) и 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин (энтеросептол) – обладают сильным бактерицидным действием и используются как противовоспалительные и антисептические средства.



8-гидроксихинолин

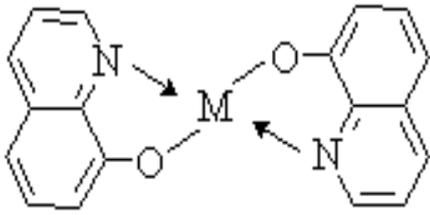


5-НОК



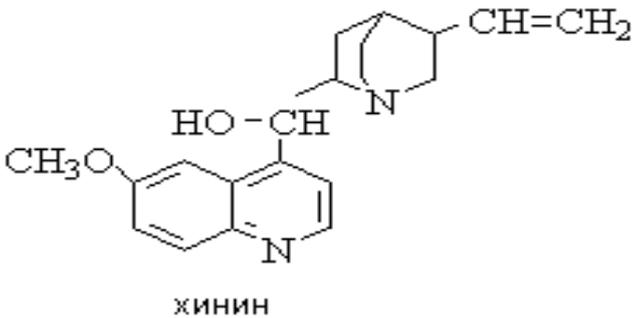
энтеросептол

Действие этих препаратов основано на образовании прочных хелатных комплексов с ионами металлов. Таким образом происходит связывание микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности бактерий.



**Хинин** - алкалоид коры хинного дерева, эффективное противомаларийное средство.

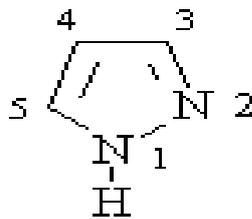
**Алкалоиды опия: морфин** - сильнейшее болеутоляющее средство, наркотик; **папаверин** - спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.



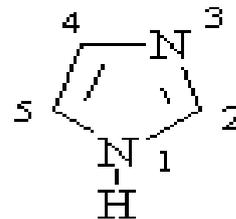
#### 4. Пяти- и шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота.

##### Имидазол. Пиразол.

Имидазол и пиразол – 5-членные ароматические гетероциклы, содержащие два атома азота.



Пиразол

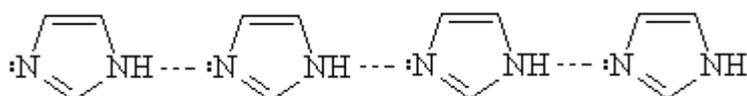


Имидазол

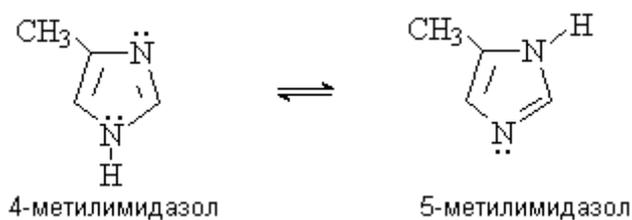
Ароматические системы имидазола и пиразола включают по 6  $\pi$ -электронов. При этом один из атомов азота цикла подает в ароматическую систему один р-электрон (*пиридиниевый* атом азота), другой атом азота – неподеленную пару электронов (*пиррольный* атом азота).

Имидазол и пиразол содержат в молекуле кислотный центр (связь N-H) и основной центр (пиридиниевый атом азота) и являются амфотерными соединениями. При этом основные свойства преобладают над кислотными.

В результате присутствия в молекуле одновременно кислотного и основного центров имидазол и пиразол ассоциированы за счет образования межмолекулярных водородных связей.

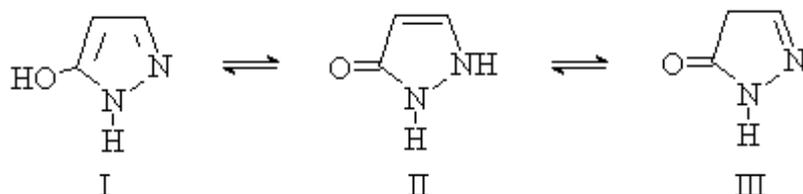


Следствием такой ассоциации являются высокие температуры кипения и быстрый водородный межмолекулярный обмен между пиррольным и пиридиниевым атомами азота, который в случае замещенных гетероциклов приводит к существованию таутомеров.



Таутомерные формы быстро превращаются друг в друга и не могут быть выделены в индивидуальном состоянии.

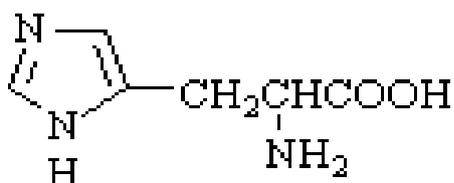
Особый вид таутомерии характерен для 5-гидроксипиразолов (пиразолонов-5). В растворе они существуют в виде равновесной смеси гидроки-(I) и оксо-(II,III) таутомерных форм.



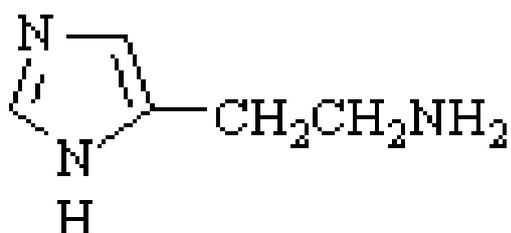
В кристаллическом состоянии наиболее устойчива форма II.

### **Биологически активные производные имидазола и пиразола.**

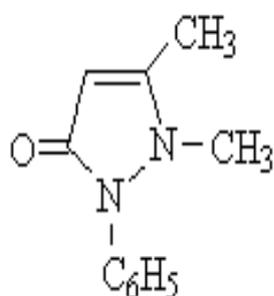
**ГИСТИДИН** - α -аминокислота, входящая в состав многих белков, в том числе гемоглобина; в составе ферментов осуществляет кислотный и основной катализ за счет амфотерных свойств имидазольного цикла.



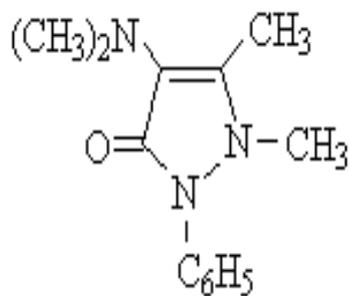
**Гистамин** – биогенный амин, продукт декарбоксилирования гистидина; обеспечивает аллергические реакции организма.



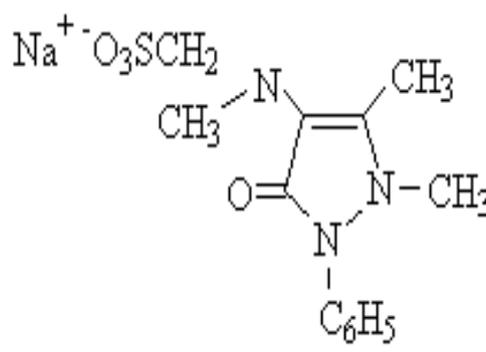
Производные пиразолона-5 - **антипирин**, **амидопирин**, **анальгин** – ненаркотические анальгетики, жаропонижающие и противовоспалительные средства.



Антипирин



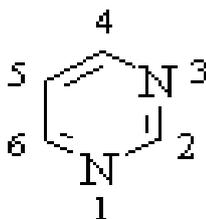
Амидопирин



Анальгин

## Пиримидин

Пиримидин – 6-членный ароматический гетероцикл с двумя атомами азота.



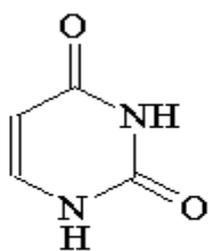
Ароматическая система пиримидина включает 6  $\pi$ -электронов и подобна ароматической системе пиридина: каждый атом цикла, в том числе и оба атома азота, подают в ароматический секстет один р-электрон.

Химические свойства пиримидина подобны свойствам пиридина. Пиримидин является более слабым основанием, чем пиридин, за счет

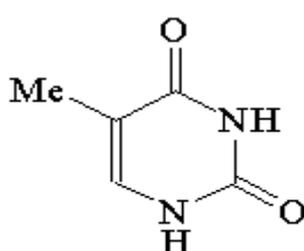
электроноакцепторного влияния второго атома азота ( $pK_{BH^+} = 1,3$ ). Снижение, по сравнению с пиридином, электронной плотности на атомах углерода кольца приводит к инертности пиримидина по отношению к электрофильным реагентам и окислителям. Реакции нуклеофильного замещения и восстановления в ядре пиримидина, напротив, протекают легче, чем в пиридине.

### **Биологически активные производные пиримидина.**

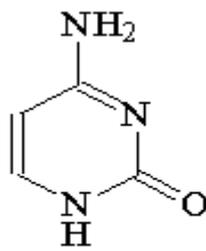
Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пиримидина.



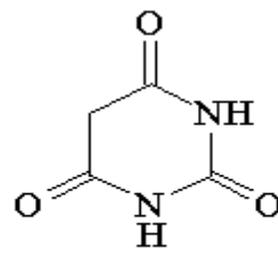
урацил



тимин

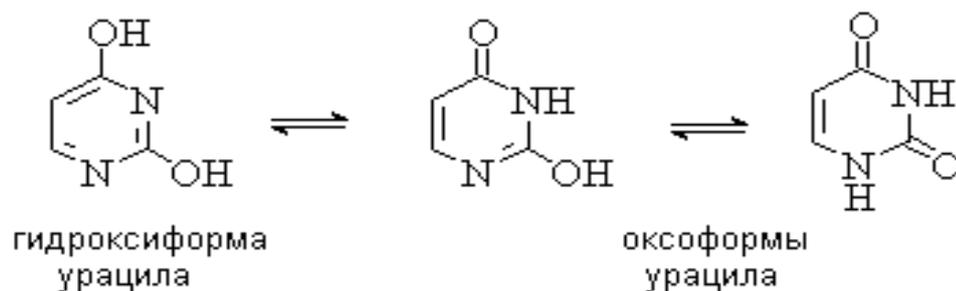


цитозин



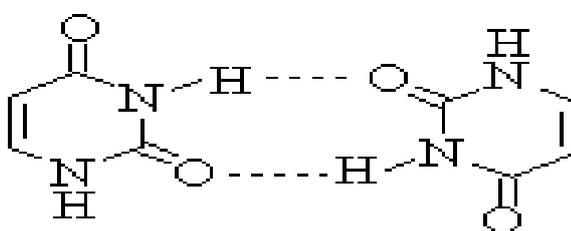
барбитуровая кислота

**Урацил, тимин и цитозин** – нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Существуют в таутомерных оксо- и гидроксиформах, переходы между которыми осуществляются за счет миграции протона между кислородом и азотом кольца.



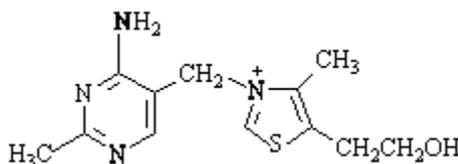
Наиболее стабильными являются оксо-форма для цитозина и диоксо-формы для урацила и тимина.

Оксо-формы нуклеиновых оснований образуют прочные межмолекулярные водородные связи.



Ассоциация такого типа играет важную роль в формировании структуры ДНК.

**Барбитуровая кислота** и ее производные – **барбитураты** (веронал, люминал) – снотворные и противосудорожные средства.

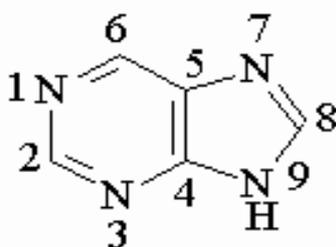


**Тиамин (витамин B<sub>1</sub>)** содержит два гетероцикла – пиримидин и тиазол.

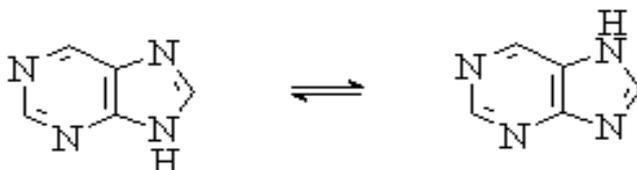
Тиамин является предшественником кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетокислот и синтезе кофермента А.

## Пурин

**Пурин** – ароматическое гетероциклическое соединение, содержащее конденсированные пиримидиновый и имидазольный циклы.



Пурин, подобно имидазолу, существует в виде двух таутомерных форм. Более стабильной является форма с атомом водорода в положении 7.

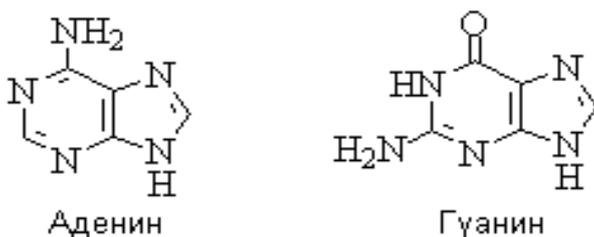


Пурин является амфотерным соединением и образует соли с сильными кислотами (по атому азота имидазольного цикла) и щелочными металлами (по NH-группе). При действии алкилирующих реагентов (метилюидид, диметилсульфат) дает 9-N-алкилпроизводные. Реакции замещения у атомов углерода ароматического кольца характерны только для замещенных пуринов.

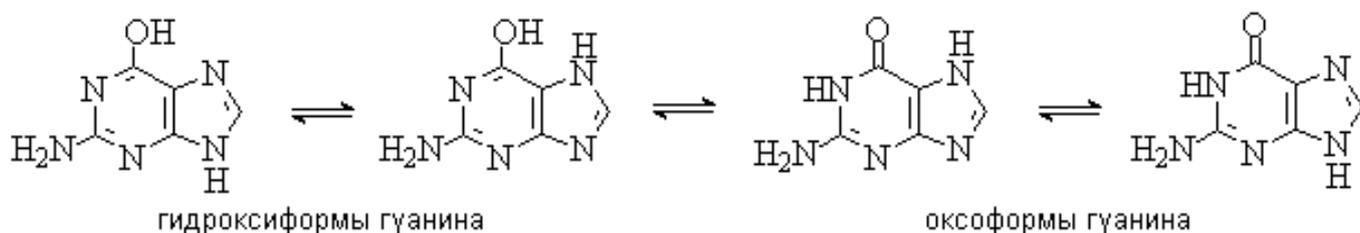
### **Биологически активные производные пурина.**

Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пурина.

**Аденин и гуанин** - нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, в том числе нуклеотидных коферментов, нуклеиновых кислот.

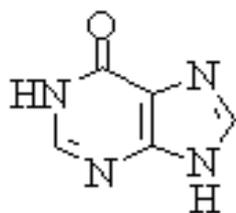


Для аденина известны две таутомерные формы, являющиеся результатом миграции протона между атомами азота имидазольного цикла. У гуанина, кроме того, существуют таутомерные гидрокси- и оксоформы.

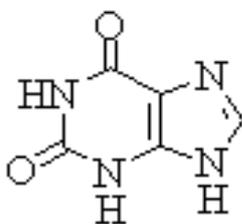


Стабильными таутомерными формами гуанина являются оксо-формы.

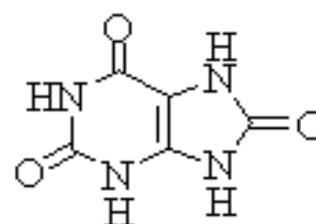
Гидроксипурины – гипоксантин, ксантин, мочевая кислота – продукты метаболизма пуриновых оснований.



Гипоксантин



Ксантин

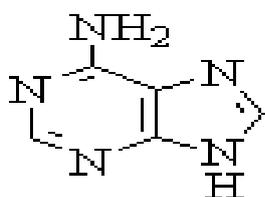


Мочевая кислота

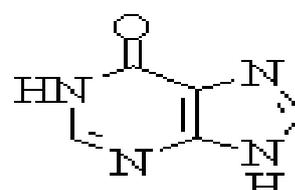
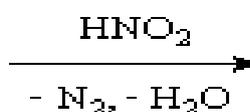
Для них, как и для гуанина, характерны таутомерные превращения между гидрокси- и оксо-формами. Наиболее стабильными являются оксо-формы.

Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой. Соли мочевой кислоты – *ураты* – откладываются в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

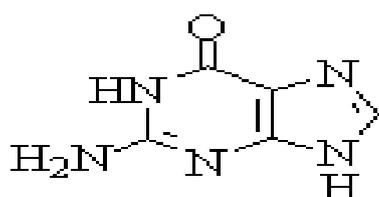
In vitro аденин и гуанин могут быть превращены соответственно в гипоксантин и ксантин дезаминированием под действием азотистой кислоты.



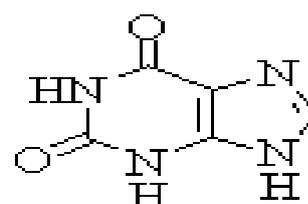
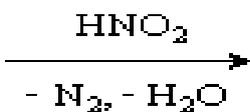
Аденин



Гипоксантин



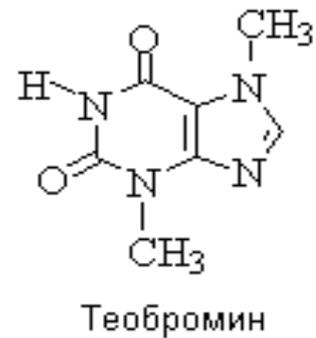
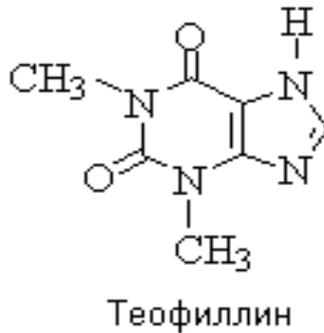
Гуанин



Ксантин

Такие превращения пуриновых оснований в составе нуклеиновых кислот приводят к мутациям.

Пуриновые алкалоиды – кофеин, теofilлин, теобромин – метилированные по азоту производные ксантина; содержатся в чае, кофе, какао-бобах.



Кофеин – эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца. Теофиллин и теобромин менее эффективны, однако обладают сильными мочегонными свойствами.

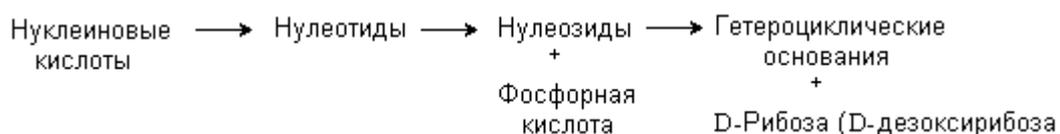
## НУКЛЕОЗИДЫ. НУКЛЕОТИДЫ. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

### План

1. Нуклеиновые основания.
2. Нуклеозиды.
3. Нуклеотиды.
4. Нуклеотидные коферменты.
5. Нуклеиновые кислоты.

Нуклеиновые кислоты – присутствующие в клетках всех живых организмов биополимеры, которые выполняют важнейшие функции по хранению и передаче генетической информации и участвуют в механизмах ее реализации в процессе синтеза клеточных белков.

Установление состава нуклеиновых кислот путем их последовательного гидролитического расщепления позволяет выделить следующие структурные компоненты.



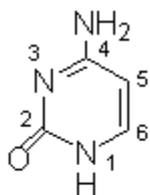
Рассмотрим структурные компоненты нуклеиновых кислот в порядке усложнения их строения.

### 1. Нуклеиновые основания.

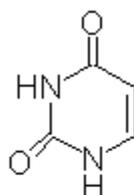
Гетероциклические основания, входящие в состав нуклеиновых кислот (нуклеиновые основания), - это гидрокси- и аминопроизводные

пиримидина и пурина. Нуклеиновые кислоты содержат три гетероциклических основания с пиримидиновым циклом (*пиримидиновые основания*) и два - с пуриновым циклом (*пуриновые основания*). Нуклеиновые основания имеют тривиальные названия и соответствующие однобуквенные обозначения.

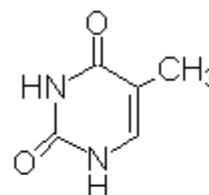
#### Пиримидиновые основания



Цитозин (Ц)  
(4-амино-2-оксопиримидин)

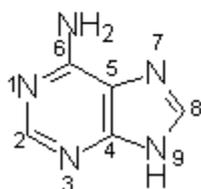


Урацил (У)  
(2,4-диоксопиримидин)

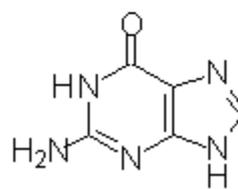


Тимин (Т)  
(5-метил-2,4-диоксопиримидин)

#### Пуриновые основания



Аденин (А)  
(6-аминопурин)

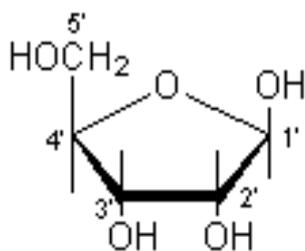


Гуанин (Г)  
(2-амино-6-оксопурин)

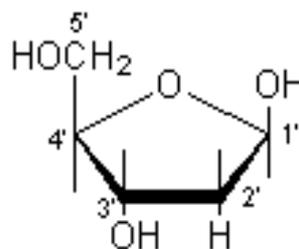
В составе нуклеиновых кислот гетероциклические основания находятся в термодинамически стабильной оксоформе.

Кроме этих групп нуклеиновых оснований, называемых *основными*, в нуклеиновых кислотах в небольших количествах встречаются *минорные* основания: 6-оксопурин (гипоксантин), 3-N-метилурацил, 1-N-метилгуанин и др.

Нуклеиновые кислоты включают остатки моносахаридов – D-рибозы и 2-дезоксид-рибозы. Оба моносахарида присутствуют в нуклеиновых кислотах в β - фуранозной форме.



β-D-Рибофураноза



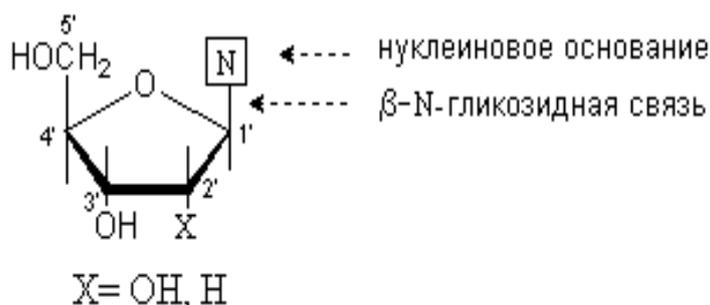
2-Дезокси-β-D-рибофураноз

## 2. Нуклеозиды.

### 3.

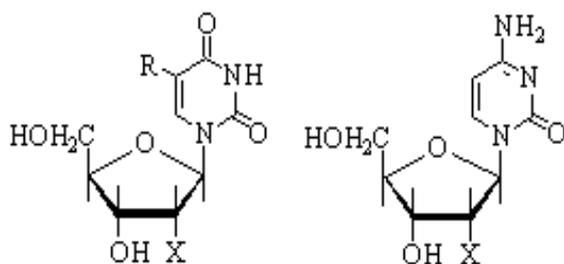
Нуклеозиды – это N-гликозиды, образованные нуклеиновыми основаниями и рибозой или дезоксирибозой.

Между аномерным атомом углерода моносахарида и атомом азота в положении 1 пиримидинового цикла или атомом азота в положении 9 пуринового цикла образуется  $\beta$ -гликозидная связь.



В зависимости от природы моносахаридного остатка нуклеозиды делят на *рибонуклеозиды* (содержат остаток рибозы) и *дезоксирибонуклеозиды* (содержат остаток дезоксирибозы). Названия нуклеозидов строят на основе тривиальных названий нуклеиновых оснований, добавляя окончание *-идин* для производных пиримидина и *-озин* для производных пурина. К названиям дезоксирибонуклеозидов добавляют приставку *дезокси-*. Исключение составляет нуклеозид, образованный тиминем и дезоксирибозой, к которому приставка *дезокси-* не добавляется, так как тимин образует нуклеозиды с рибозой лишь в очень редких случаях.

Пиримидиновые нуклеозиды



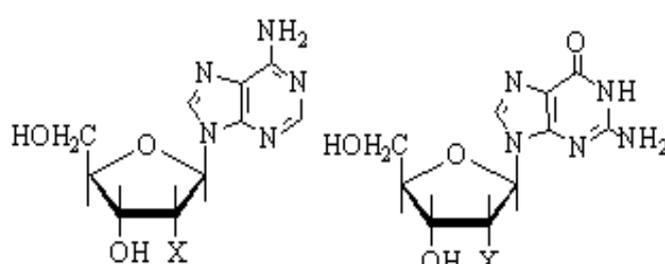
Уридин (R=H, X=OH)

Тимидин (R=CH<sub>3</sub>, X=H)

Цитидин (X=OH)

Дезоксицитидин (X=H)

Пуриновые нуклеозиды



Аденозин (X=OH)

Дезоксиаденозин (X=H)

Гуанозин (X=OH)

Дезоксигуанозин (X=H)

Для обозначения нуклеозидов используются однобуквенные обозначения, входящих в их состав нуклеиновых оснований. К обозначениям дезоксирибонуклеозидов (за исключением тимидина) добавляется буква "д".

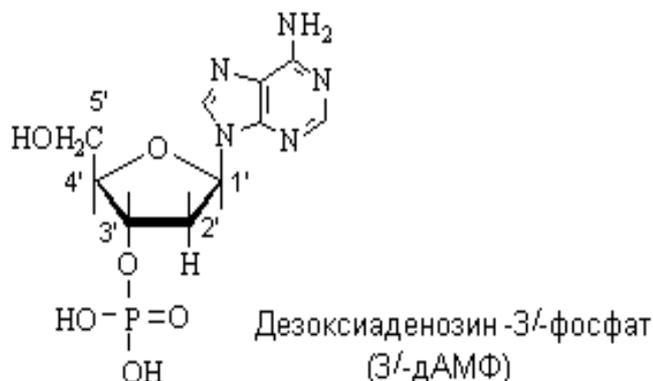
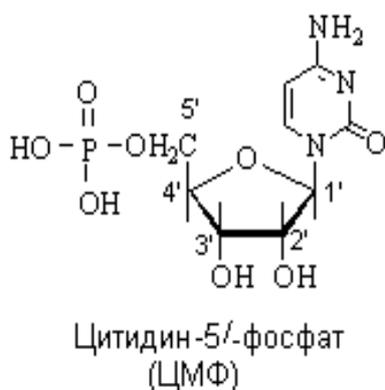
Наряду с представленными на схеме основными нуклеозидами в составе нуклеиновых кислот встречаются минорные нуклеозиды, содержащие модифицированные нуклеиновые основания (см. выше).

В природе нуклеозиды встречаются также в свободном состоянии, преимущественно в виде нуклеозидных антибиотиков, которые проявляют противоопухолевую активность. Нуклеозиды-антибиотики имеют некоторые отличия от обычных нуклеозидов в строении либо углеводной части, либо гетероциклического основания, что позволяет им выступать в качестве антиметаболитов, чем и объясняется их антибиотическая активность.

Как N-гликозиды, нуклеозиды устойчивы к действию щелочей, но расщепляются под действием кислот с образованием свободного моносахарида и нуклеинового основания. Пуриновые нуклеозиды гидролизуются значительно легче пиримидиновых.

## 3. Нуклеотиды

**Нуклеотиды – это эфиры нуклеозидов и фосфорной кислоты (нуклеозидфосфаты). Сложноэфирную связь с фосфорной кислотой образует OH группа в положении 5' или 3' моносахарида.** В зависимости от природы моносахаридного остатка нуклеотиды делят на *рибонуклеотиды* (структурные элементы РНК) и *дезоксирибонуклеотиды* (структурные элементы ДНК). Названия нуклеотидов включают название нуклеозида с указанием положения в нем остатка фосфорной кислоты. Сокращенные обозначения нуклеозидов содержат обозначение нуклеозида, остатка моно-, ди- или трифосфорной кислоты, для 3'-производных указывается также положение фосфатной группы.



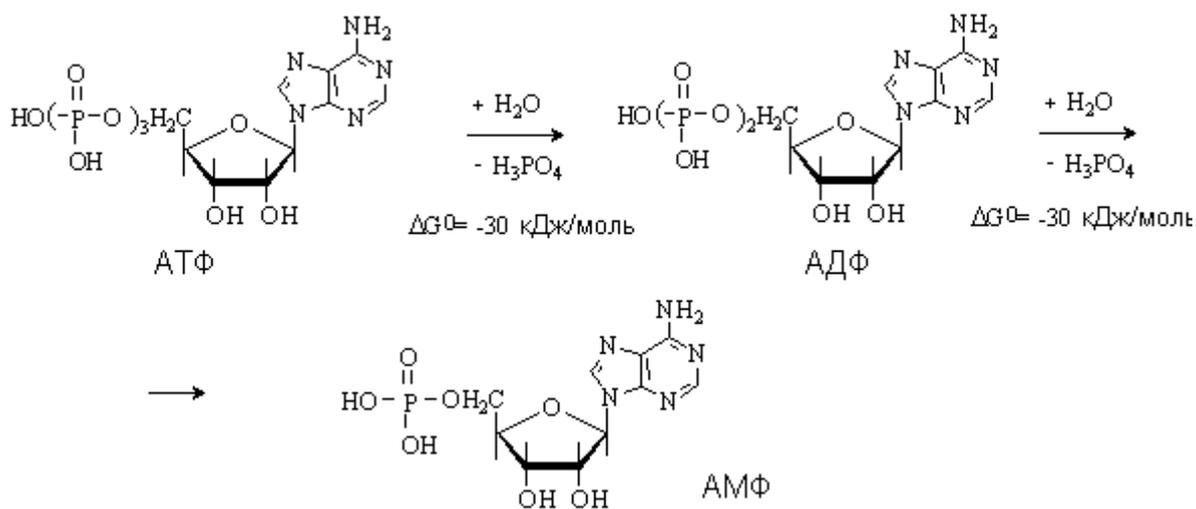
Нуклеотиды являются мономерными звеньями, из которых построены полимерные цепи нуклеиновых кислот. Некоторые нуклеотиды выполняют роль коферментов и участвуют в обмене веществ.

## 4. Нуклеотидные коферменты

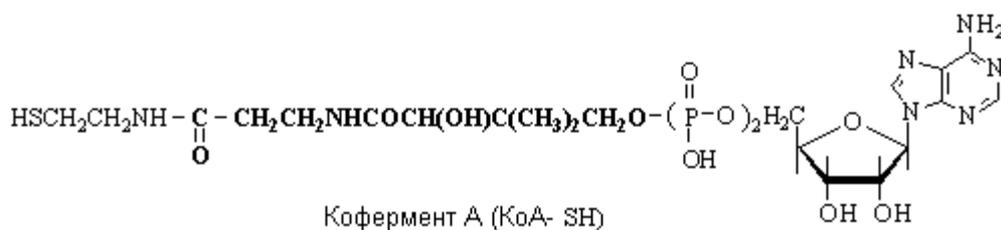
*Коферменты – это органические соединения небелковой природы, которые необходимы для осуществления каталитического действия ферментов.*

Коферменты относятся к разным классам органических соединений. Важную группу коферментов составляют *нуклеозидполифосфаты*.

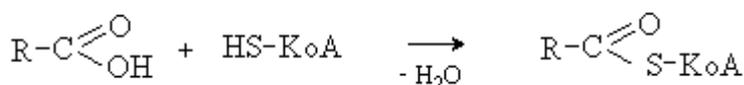
**Аденозинфосфаты** – производные аденозина, содержащие остатки моно-, ди- и трифосфорных кислот. Особое место занимают аденозин-5'-моно-, ди- и трифосфаты - АМФ, АДФ и АТФ - *макроэргические* вещества, которые обладают большими запасами свободной энергии в подвижной форме. Молекула АТФ содержит макроэргические связи Р-О, которые легко расщепляются в результате гидролиза. Выделяющаяся при этом свободная энергия обеспечивает протекание сопряженных с гидролизом АТФ термодинамически невыгодных анаболических процессов, например, биосинтез белка.



**Кофермент А.** Молекула этого кофермента состоит из трех структурных компонентов: пантотеновой кислоты, 2-аминоэантиола и АДФ.

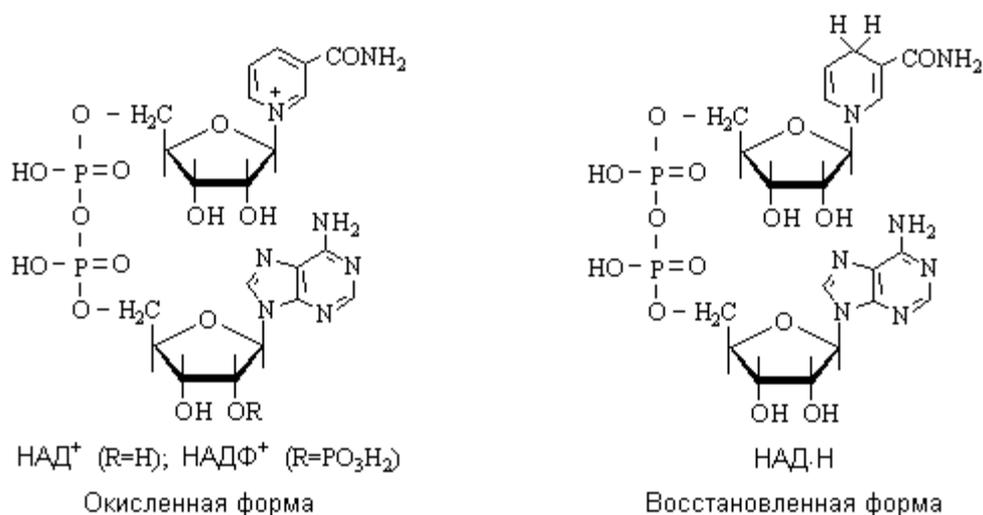


Кофермент А участвует в процессах ферментативного ацилирования, активируя карбоновые кислоты путем превращения их в реакционноспособные сложные эфиры тиолов.

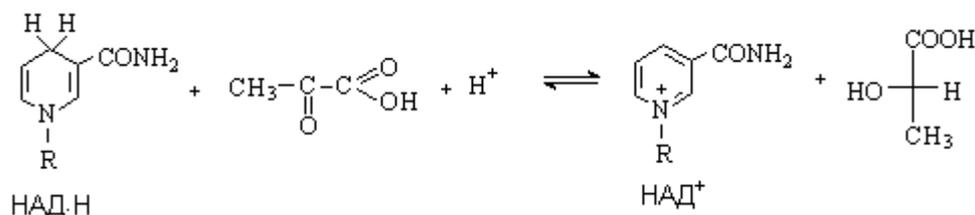


**Никотинамидадениндинуклеотидные коферменты.** Никотинамидадениндинуклеотид (*НАД<sup>+</sup>*) и его фосфат (*НАДФ<sup>+</sup>*) содержат в своем составе катион пиридиния в виде никотинамидного фрагмента. Пиридиновый катион в составе этих коферментов

способен обратимо присоединять гидрид-анион с образованием восстановленной формы кофермента - НАД·Н.

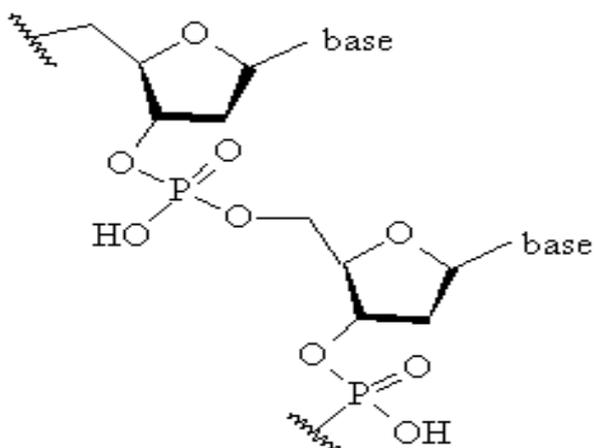


Таким образом никотинамидадениндинуклеотидные коферменты участвуют в окислительно-восстановительных процессах, связанных с переносом гидрид-аниона, например, окислении спиртовых групп в альдегидные (превращение ретинола в ретиналь), восстановительном аминировании кетокислот, восстановлении кетокислот в гидроксикислоты. В ходе этих процессов субстрат теряет (окисление) или присоединяет (восстановление) два атома водорода в виде  $\text{H}^+$  и  $\text{H}^-$ . Кофермент служит при этом акцептором ( $\text{НАД}^+$ ) или донором ( $\text{НАД}\cdot\text{H}$ ) гидрид-иона. Все процессы с участием коферментов являются стереоселективными. Так, при восстановлении пировиноградной кислоты образуется исключительно L-молочная кислота.



## 5. Нуклеиновые кислоты.

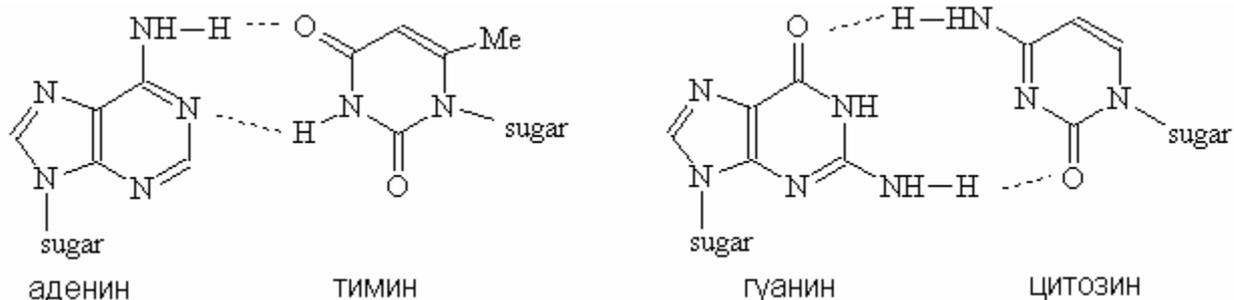
**Первичная структура** нуклеиновых кислот представляет собой линейную полимерную цепь, построенную из мономеров – нуклеотидов, которые связаны между собой 3'-5'-фосфодиэфирными связями. Полинуклеотидная цепь имеет 5'-конец и 3'-конец. На 5'-конце находится остаток фосфорной кислоты, а на 3'-конце – свободная гидроксильная группа. Нуклеотидную цепь принято записывать, начиная с 5'-конца.



В зависимости от природы моносахаридных остатков в нуклеотиде различают дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) и рибонуклеиновые кислоты (РНК). ДНК и РНК различаются также по природе входящих в их состав нуклеиновых оснований: урацил входит только в состав РНК, тимин – только в состав ДНК.

РНК	ДНК
<i>Урацил</i>	<i>Тимин</i>
Цитозин, аденин, гуанин	Цитозин, аденин, гуанин

**Вторичная структура ДНК** представляет собой комплекс двух полинуклеотидных цепей, закрученных вправо вокруг общей оси так, что углевод-фосфатные цепи находятся снаружи, а нуклеиновые основания направлены внутрь (*двойная спираль Уотсона-Крика*). Шаг спирали - 3.4 нм, на 1 виток приходится 10 пар нуклеотидов. Полинуклеотидные цепи антипараллельны, т.е. напротив 3'-конца одной цепи находится 5'-конец другой цепи. Две цепи ДНК неодинаковы по своему составу, но они *комплементарны*. Это выражается в том, что напротив аденина (А) в одной цепи всегда находится тимин (Т) в другой цепи, а напротив гуанина (Г) всегда находится цитозин (Ц). Комплементарное спаривание А с Т и Г с Ц осуществляется за счет водородных связей. Между А и Т образуется две водородные связи, между Г и Ц – три.



Комплементарность цепей ДНК составляет химическую основу важнейшей функции ДНК – хранения и передачи генетической информации.

**Типы РНК.** Известны три основных вида клеточных РНК: транспортные РНК (тРНК), матричные РНК (мРНК) и рибосомные РНК (рРНК). Они различаются по месторасположению в клетке, составу и размерами, а также функциями. РНК состоят, как правило, из одной полинуклеотидной цепи, которая в пространстве складывается таким образом, что ее отдельные участки становятся комплементарными друг другу (“слипаются”) и образуют короткие двуспиральные участки молекулы, в то время как другие участки остаются однотяжевыми.

*Матричные РНК* выполняют функцию матрицы белкового синтеза в рибосомах.

*Рибосомные РНК* выполняют роль структурных компонентов рибосом.

*Транспортные РНК* участвуют в транспортировке  $\alpha$ -аминокислот из цитоплазмы в рибосому и в переводе информации нуклеотидной последовательности мРНК в последовательность аминокислот в белках.

**Механизм передачи генетической информации.** Генетическая информация закодирована в нуклеотидной последовательности ДНК. Механизм передачи этой информации включает три основных этапа.

Первый этап – *репликация* – копирование материнской ДНК с образованием двух дочерних молекул ДНК, нуклеотидная последовательность которых комплементарна последовательности материнской ДНК и однозначно определяется ею. Репликация осуществляется путем синтеза новой молекулы ДНК на материнской, которая играет роль матрицы. Двойная спираль материнской ДНК раскручивается и на каждой из двух цепей происходит синтез новой (дочерней) цепи ДНК с учетом принципа комплементарности. Процесс осуществляется под действием фермента ДНК-полимеразы. Таким образом из одной материнской ДНК образуются две дочерних, каждая из которых содержит в своем составе одну материнскую и одну вновь синтезированную полинуклеотидную цепь.

Второй этап – *транскрипция* – процесс, в ходе которого часть генетической информации переписывается с ДНК в форме мРНК. Матричная РНК синтезируется на участке деспирализованной цепи ДНК как на матрице под действием фермента РНК-полимеразы. В полинуклеотидной цепи мРНК рибонуклеотиды, несущие определенные нуклеиновые основания, выстраиваются в последовательности, определяемой комплементарными взаимодействиями с нуклеиновыми основаниями цепи ДНК. При этом *адениновому* основанию в ДНК будет соответствовать *урациловое* основание в РНК. Генетическая информация о синтезе белка закодирована в ДНК с помощью *триплетного* кода. Одна аминокислота кодируется последовательностью из трех нуклеотидов, которую называют *кодоном*. Участок ДНК, кодирующий одну полипептидную цепь, называется *геном*. Каждому кодону ДНК соответствует комплементарный кодон в мРНК. В целом молекула мРНК комплементарна определенной части цепи ДНК – гену.

Процессы репликации и транскрипции происходят в ядре клетки. Синтез белка осуществляется в рибосомах. Синтезированная мРНК мигрирует из ядра в цитоплазму к рибосомам, перенося генетическую информацию к месту синтеза белка.

Третий этап – *трансляция* – процесс реализации генетической информации, которую несет мРНК в виде последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот в синтезируемом белке.  $\alpha$ -Аминокислоты, необходимые для синтеза белка транспортируются к рибосомам посредством тРНК, с которыми они связываются путем ацилирования 3'-ОН группы на конце цепи тРНК.



тРНК имеет антикодонную ветвь, содержащую тринуклеотид – *антикодон*, который соответствует переносимой ею аминокислоте. На рибосоме тРНК прикрепляются антикодонными участками к соответствующим кодонам мРНК. Специфичность стыковки кодона и антикодона обеспечивается их комплементарностью. Между сближенными аминокислотами образуется пептидная связь. Таким образом реализуется строго определенная последовательность соединения аминокислот в белки, закодированная в генах.

- [Лекция № 15. Биологически активные гетероциклические соединения](#)
- [Шпаргалки по химии](#)
- [Лекция № 14. Гидроксиды и оксокислоты](#)
- [Лекция № 16. Аминокислоты. Пептиды](#)
- [Лекция № 17. Углеводы](#)