

*Кафедра органічної хімії Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна*

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

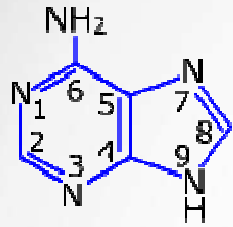
НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ ЯК МІШЕНІ ДЛЯ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон

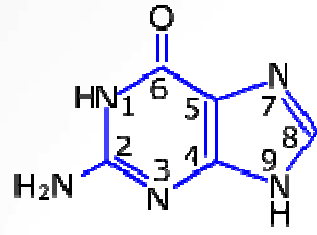


Харків - 2020

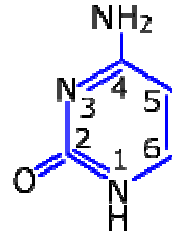
# БУДОВА НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ



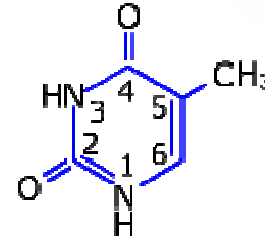
аденін



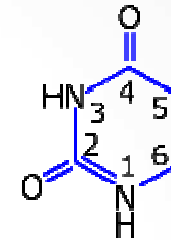
гуанін



цитозин

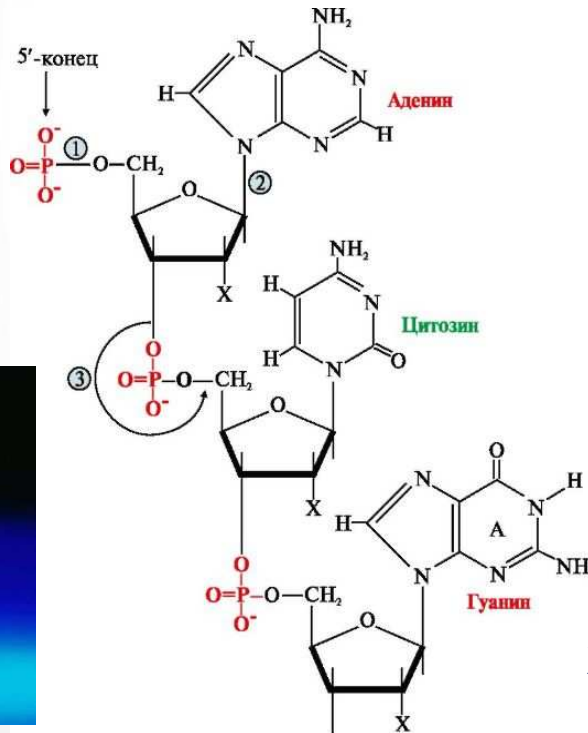
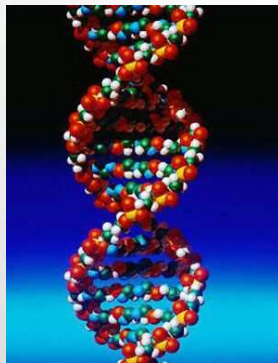


тимін

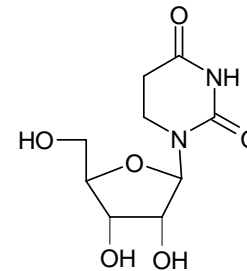


урацил

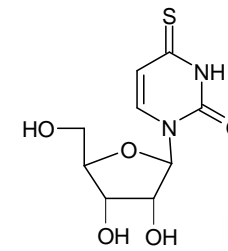
## Первинна структура НК



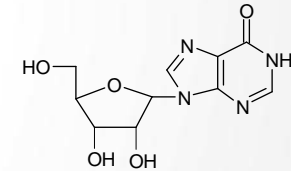
## Міnorні нуклеозиди



дигідроуридин



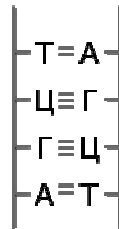
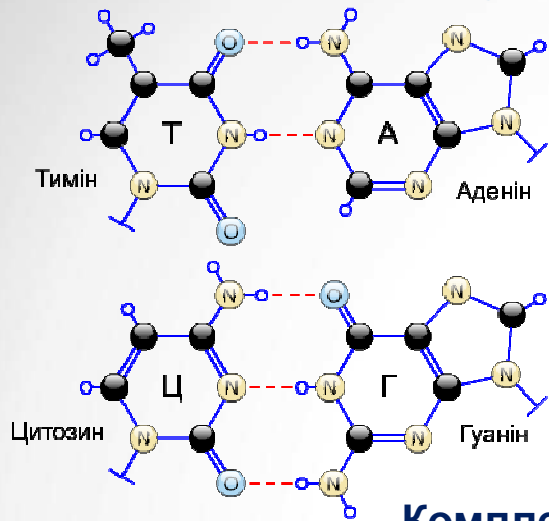
4-тіоуридин



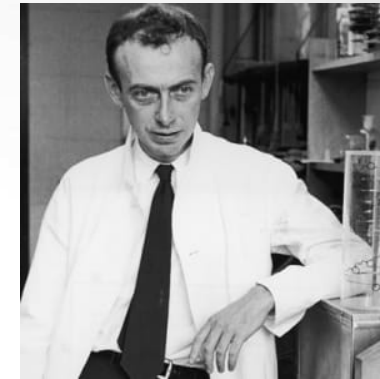
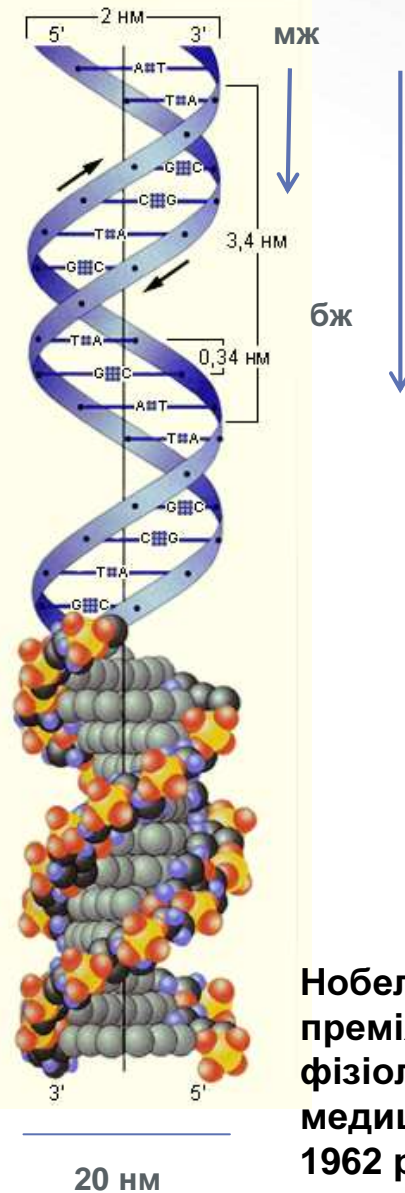
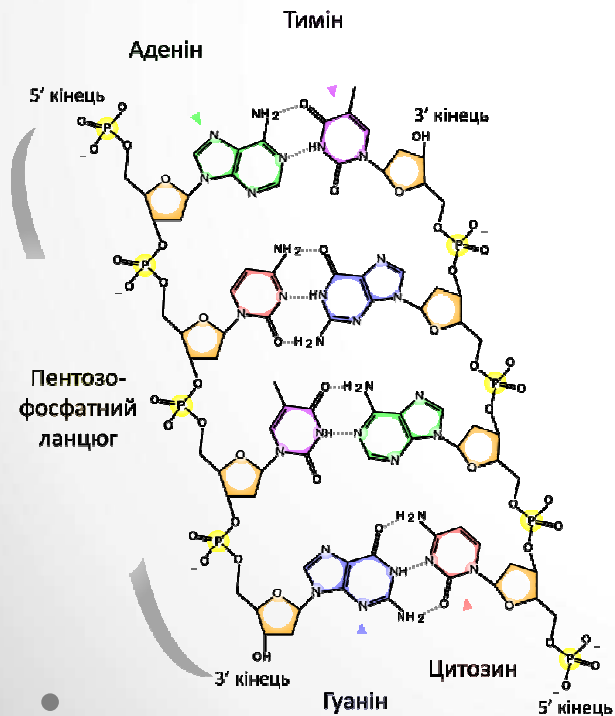
інозин

X = H у ДНК; X = OH у РНК;  
 1 – фосфоестерний зв'язок; 2 – N-глікозидний зв'язок; 3 – фосфодіестерний зв'язок

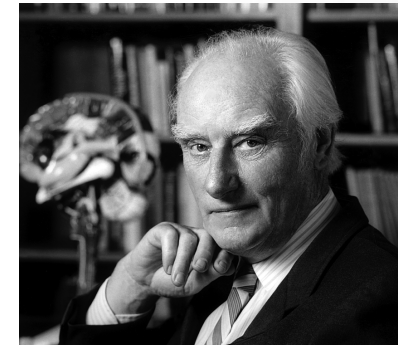
# Будова ДНК



# Комплементарність

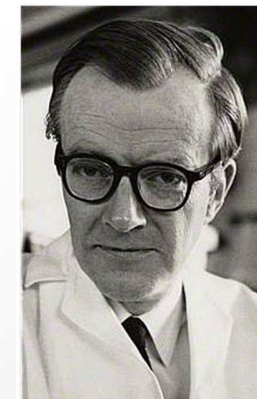


Джеймс Д. Вотсон (1928)



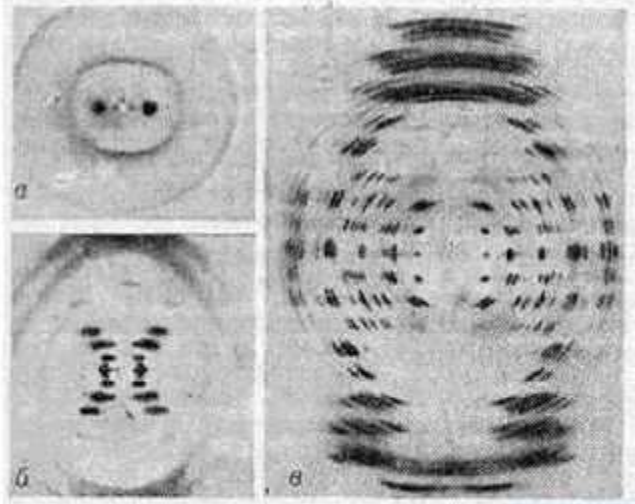
Ф. Крик (1916-2004)

Нобелівська премія з фізіології і медицини 1962 р.

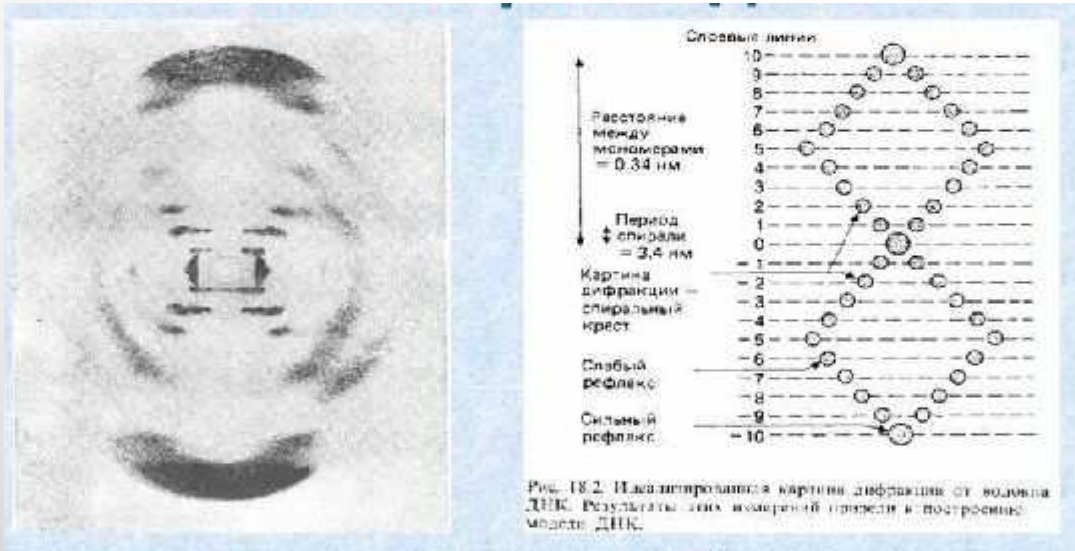


М. Х. Ф. Вілкінс (1916-2004)

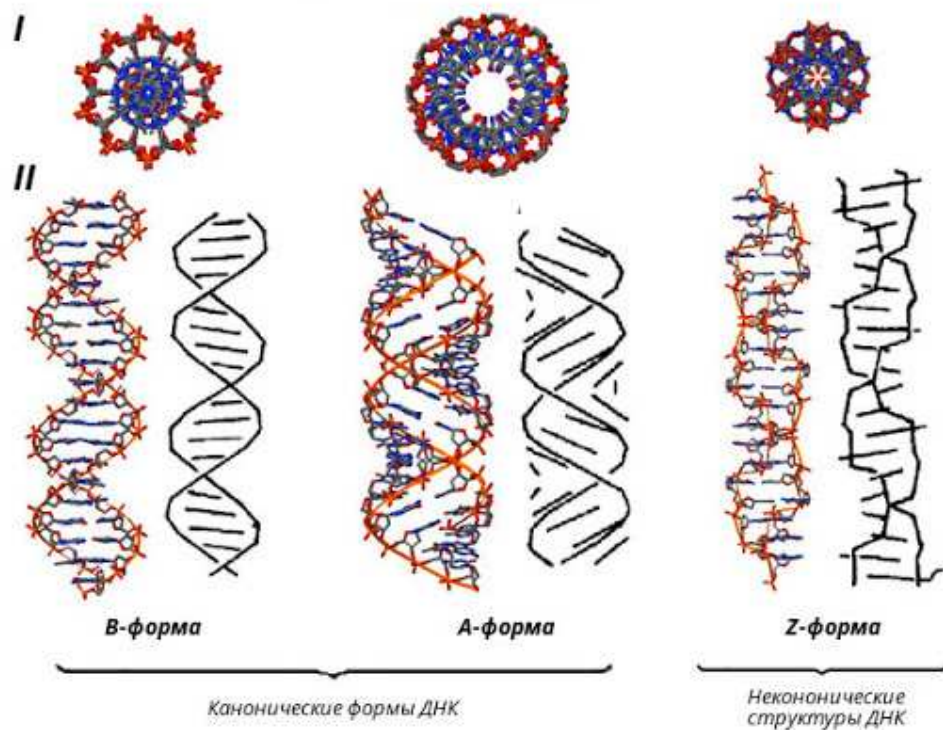
# Розшифровка структури ДНК



**Знаменита світлина № 51,  
яку одержала Р. Френклін**



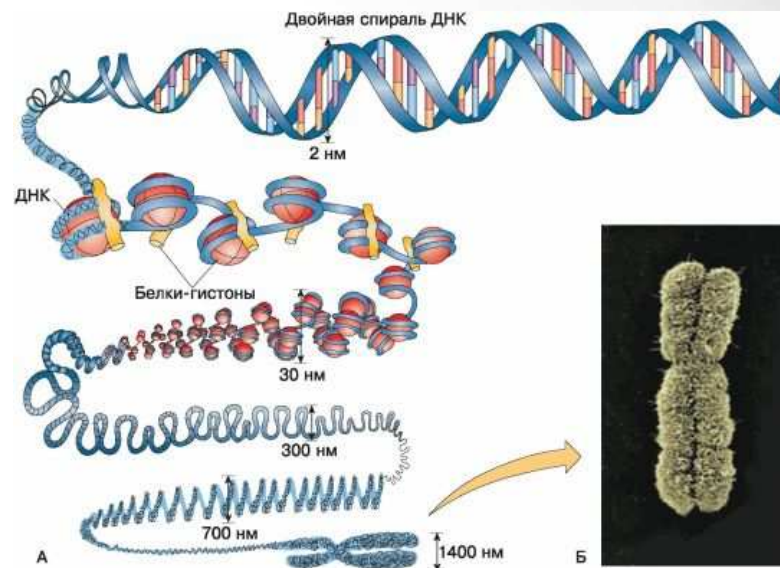
## Формы спирали ДНК



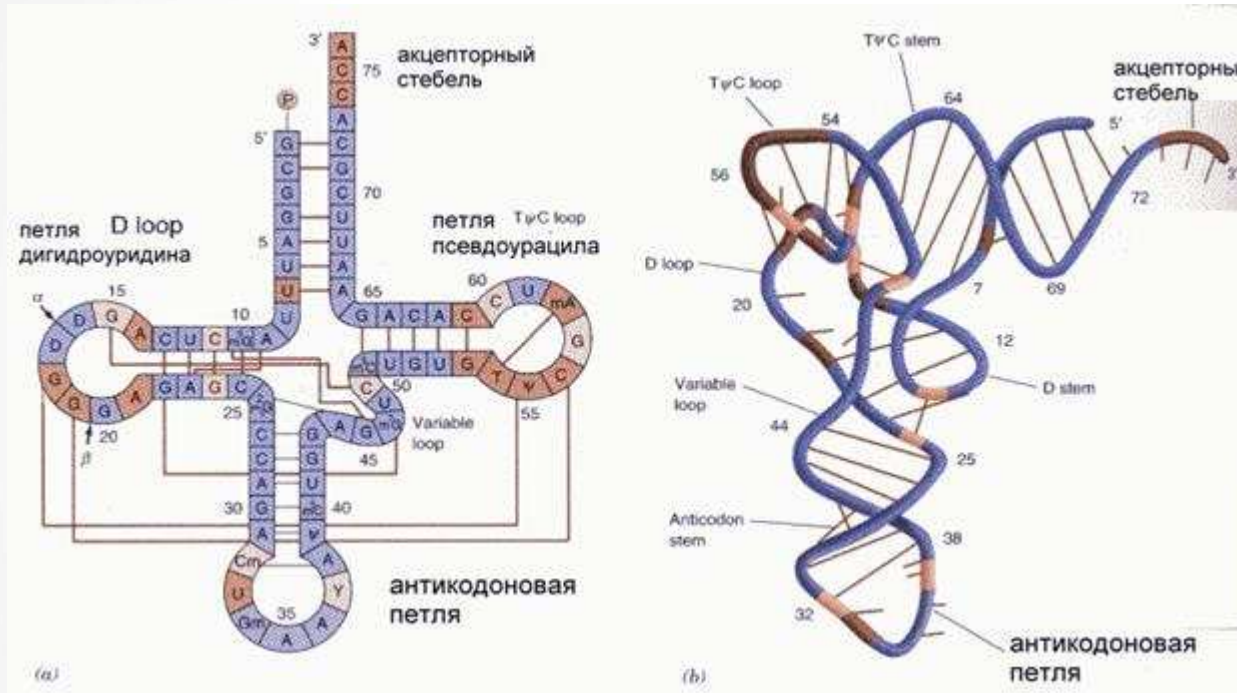
**Рис. 4. Формы организации двухцепочечной ДНК.**

*I - вид с торца, II - вид сбоку, черно-белая спираль - упрощенная схема*

## Упаковка ДНК

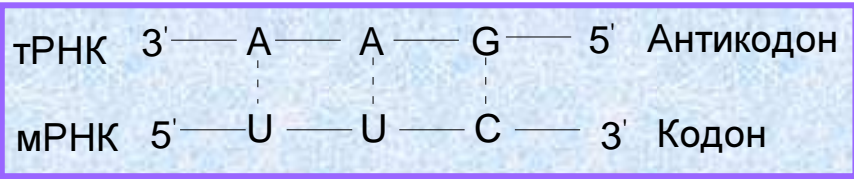


## Структура фенілаланінової тРНК дріжджів

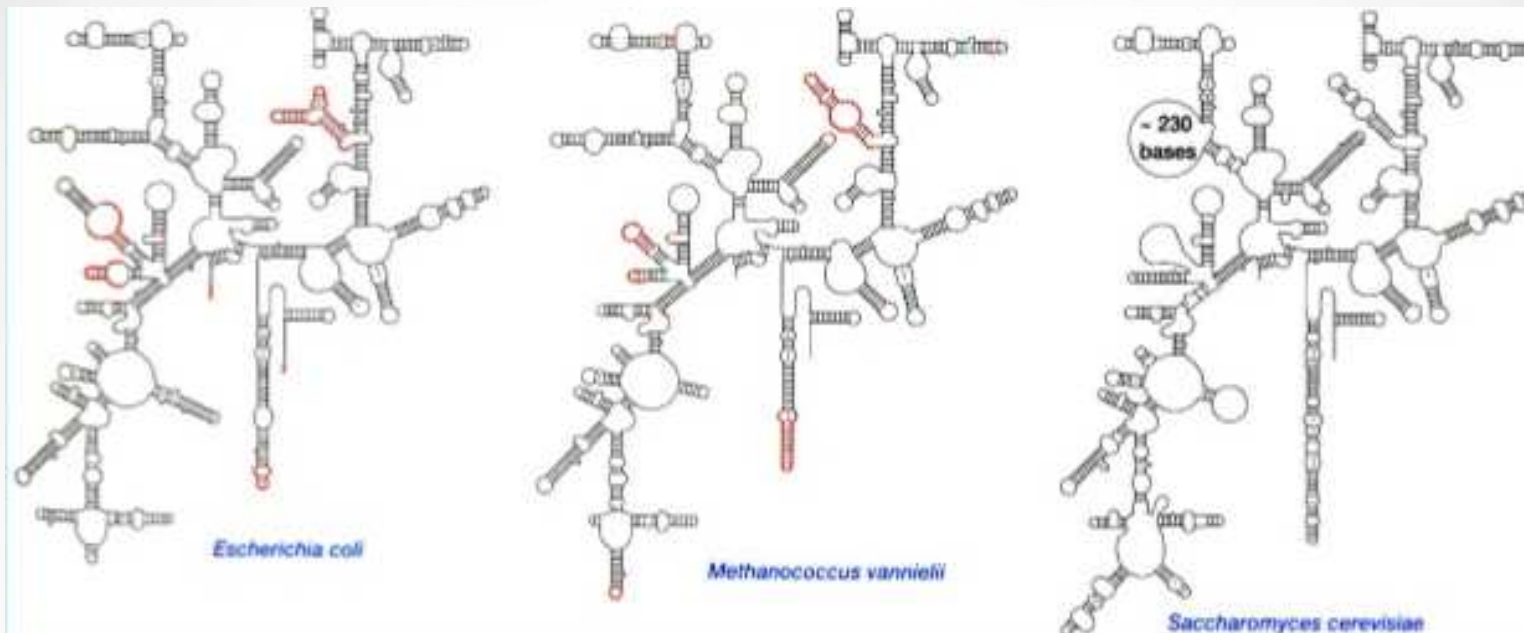


Вторинна структура тРНК

Третинна структура тРНК

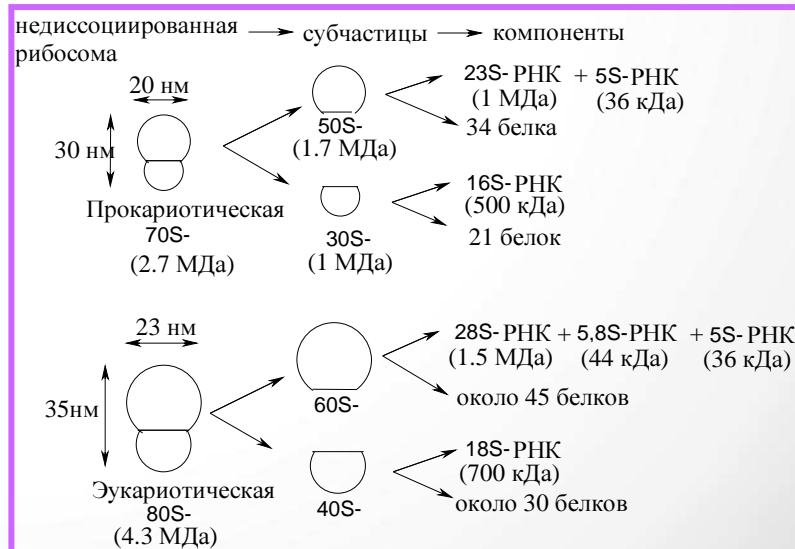
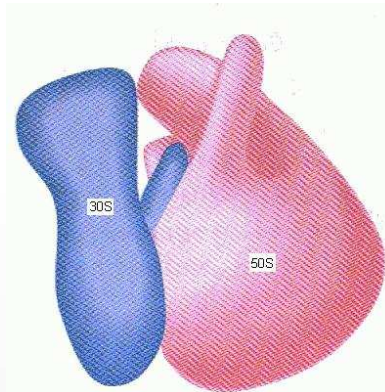


# БУДОВА рРНК



Найбільша з усіх РНК - 2-3 тисячі нуклеотидів

## Структура рибосом



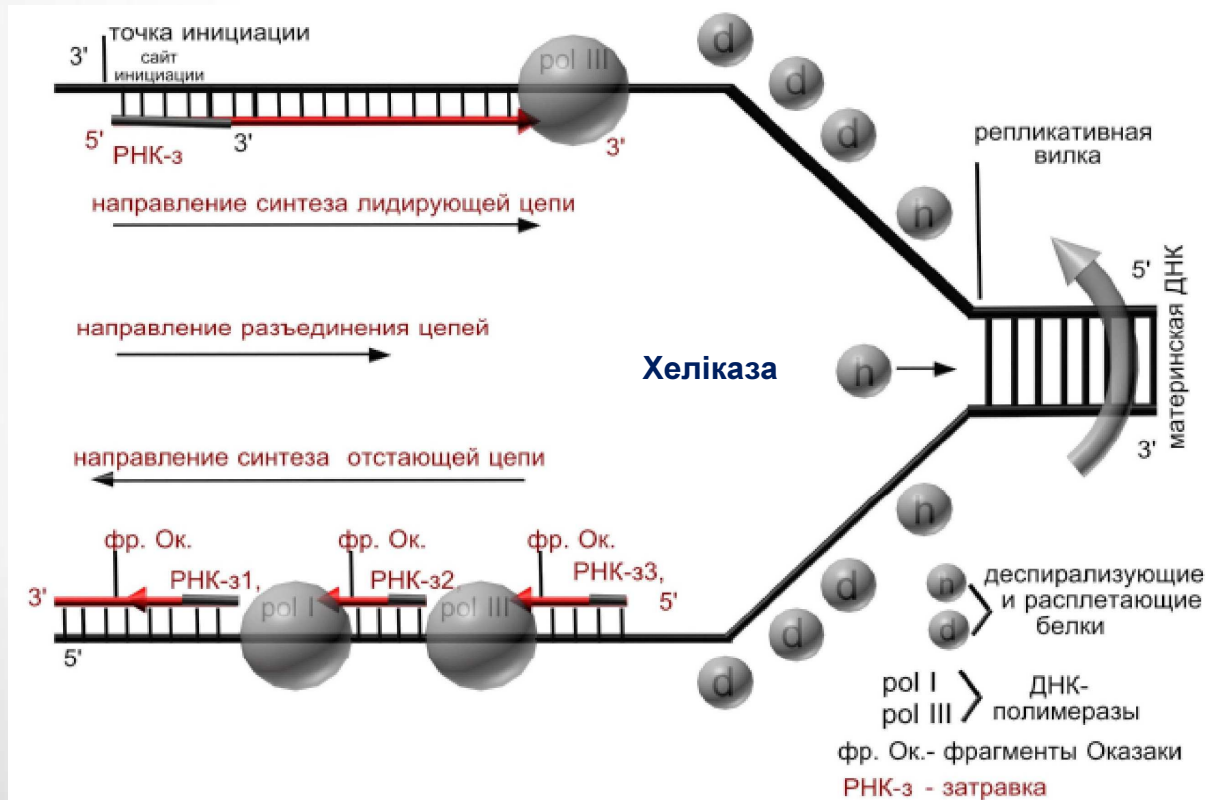
# БІОСИНТЕЗ НК ТА БІЛКІВ

Реплікація  
Транскрипція  
Трансляція

Ініціація  
Елонгація  
Термінація

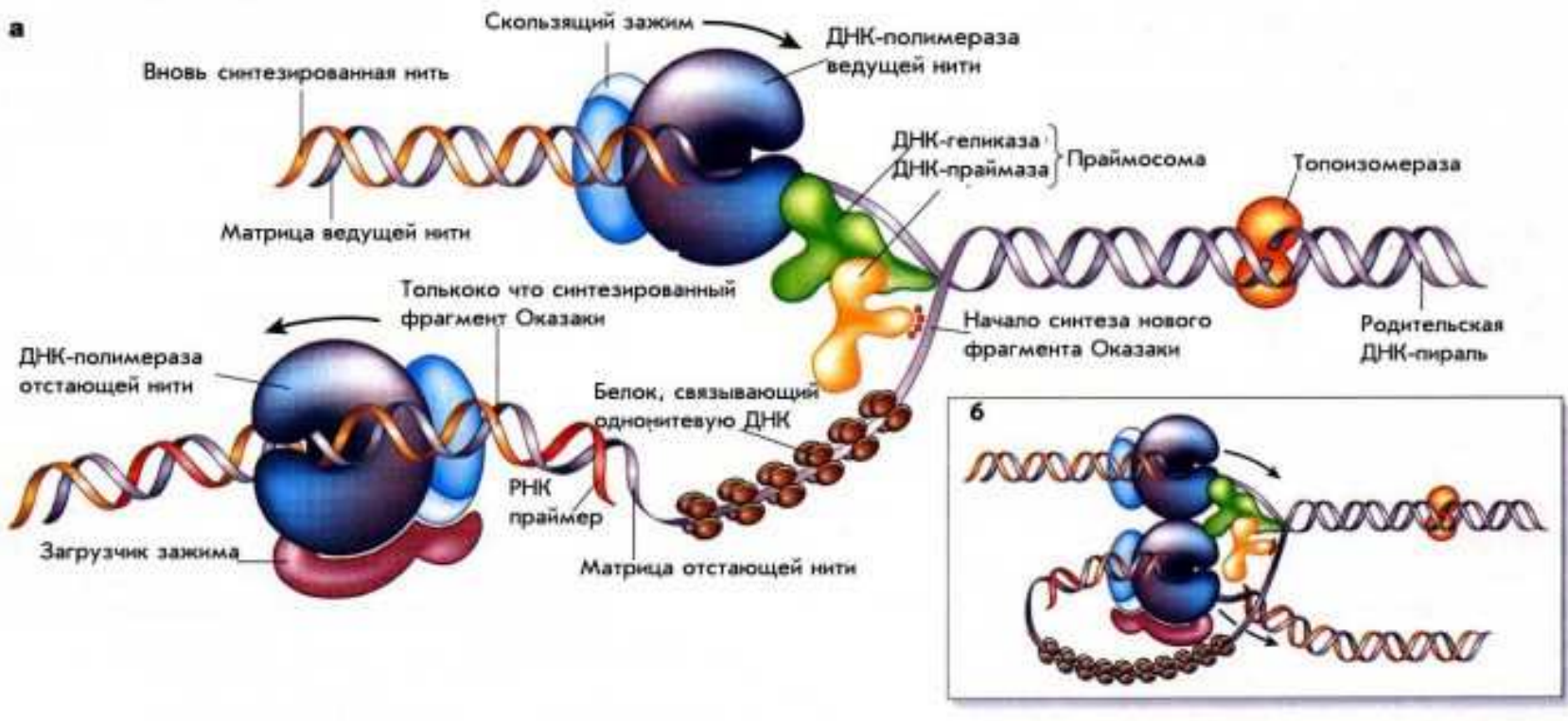
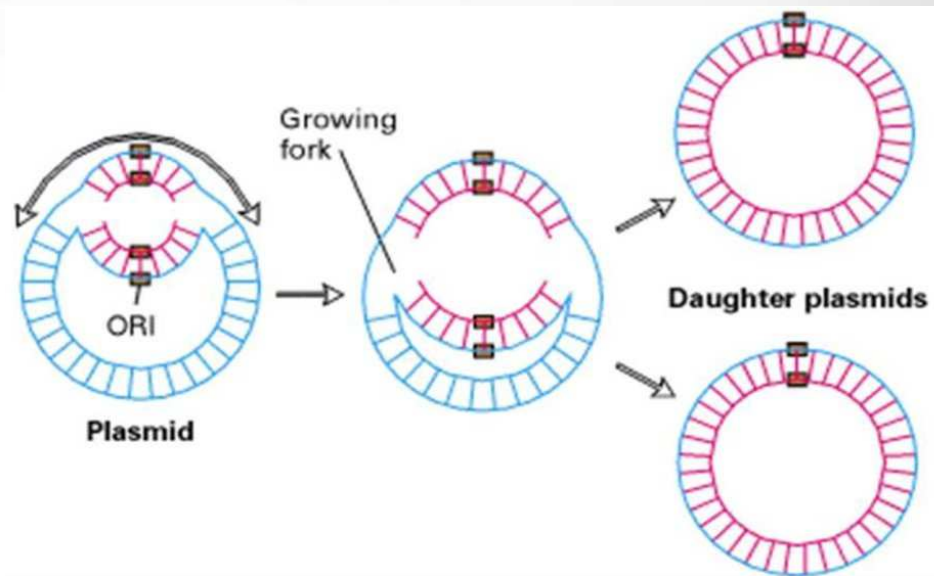


## Матричний синтез ДНК - реплікація



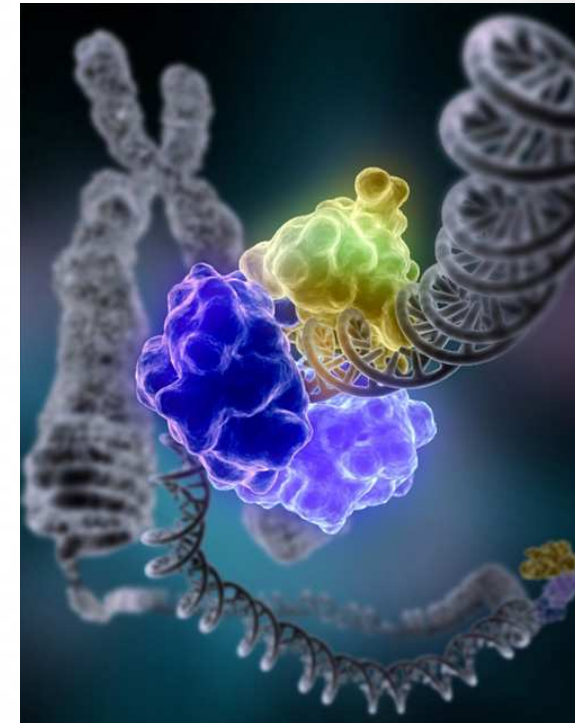
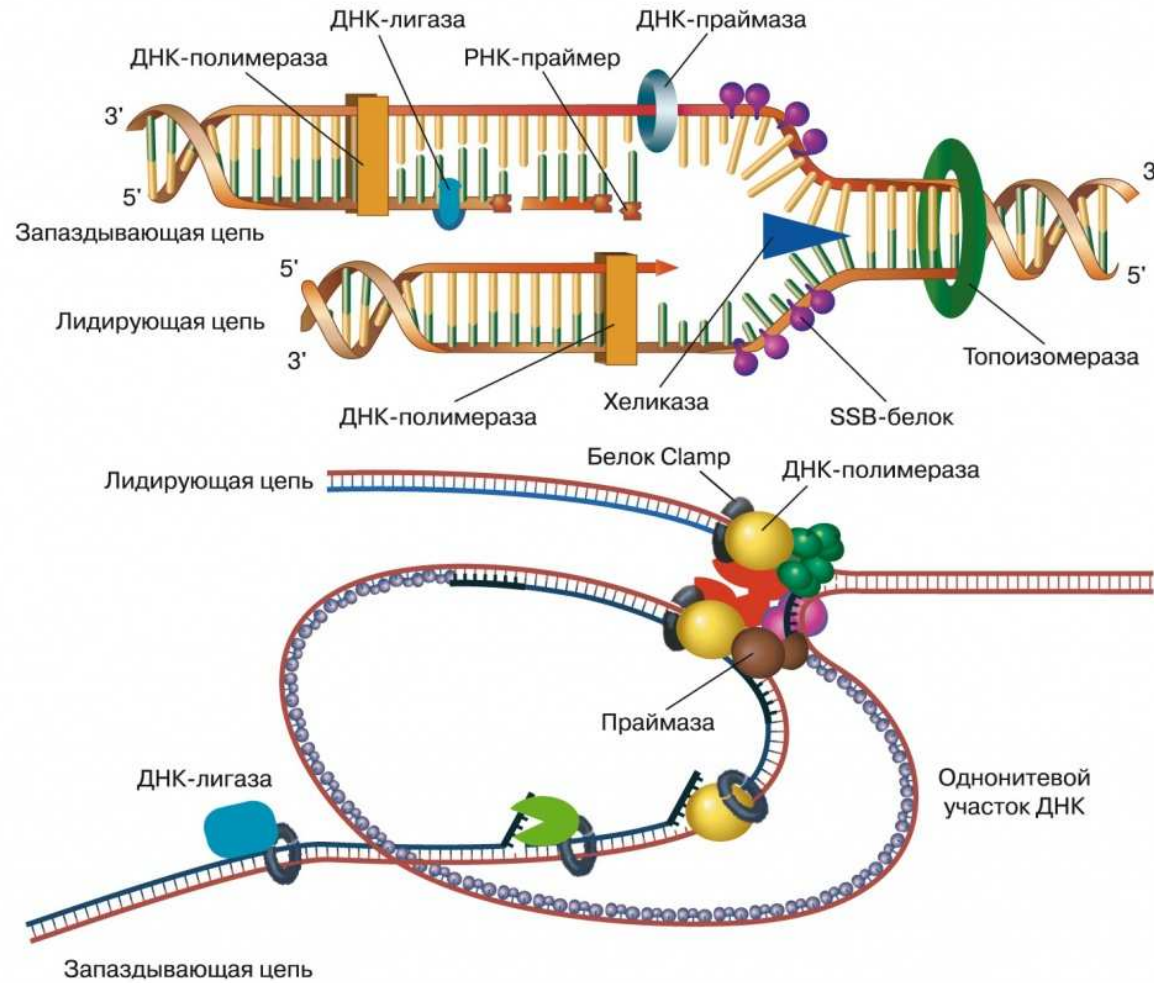


# РЕПЛИКАЦІЯ ДНК *E. coli*



# РЕПЛІКАЦІЯ ДНК

10



ДНК-полімераза 1

## Репарація ДНК

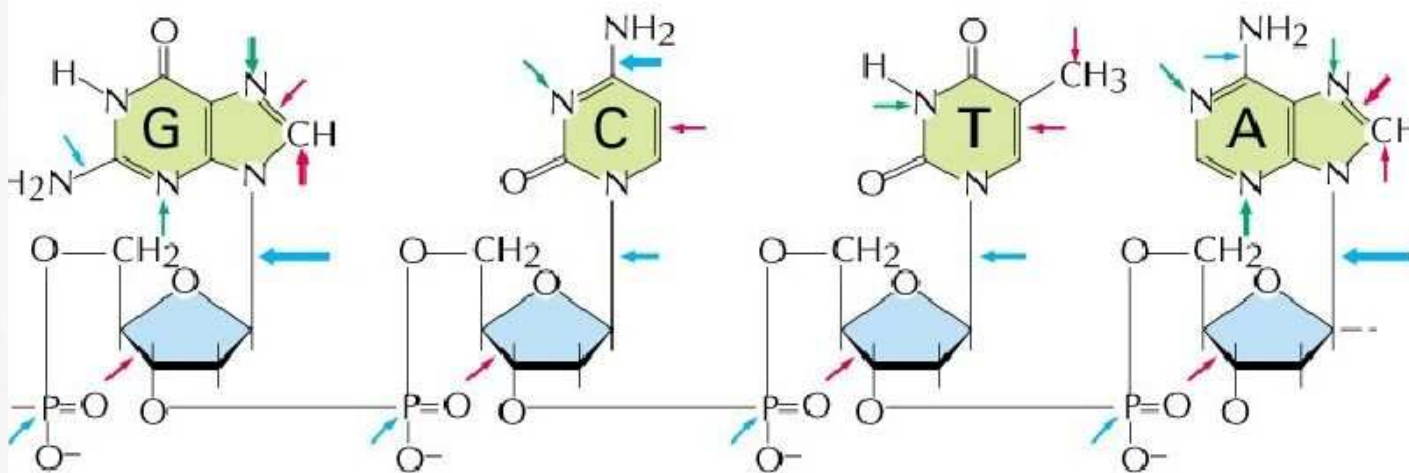
### Джерела пошкоджень ДНК

- ✓ УФ-випромінювання
- ✓ Радіація
- ✓ Хімічні речовини
- ✓ Помилки реплікації ДНК
- ✓ Апуринізація - відщеплення азотистих основ від сахарофосфатного остову
- ✓ Дезамінування - відщеплення аміногрупи від азотистої основи

### Основні типи пошкоджень ДНК

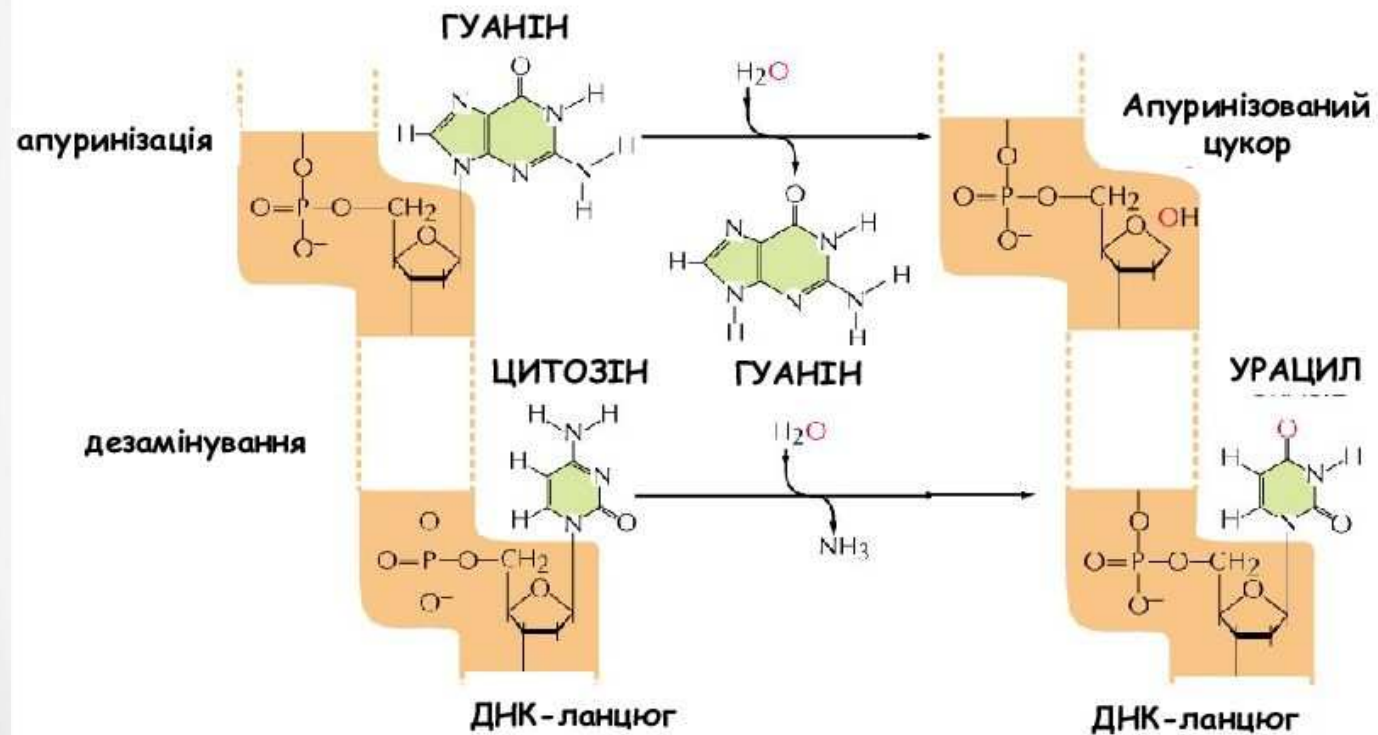
- ✓ Пошкодження одиночних нуклеотидів
- ✓ Пошкодження пари нуклеотидів
- ✓ Розрив ланцюга ДНК
- ✓ Утворення поперечних зшивок між основами одного ланцюга або різних ланцюгів ДНК

## Спонтанні зміни в нуклеотидах

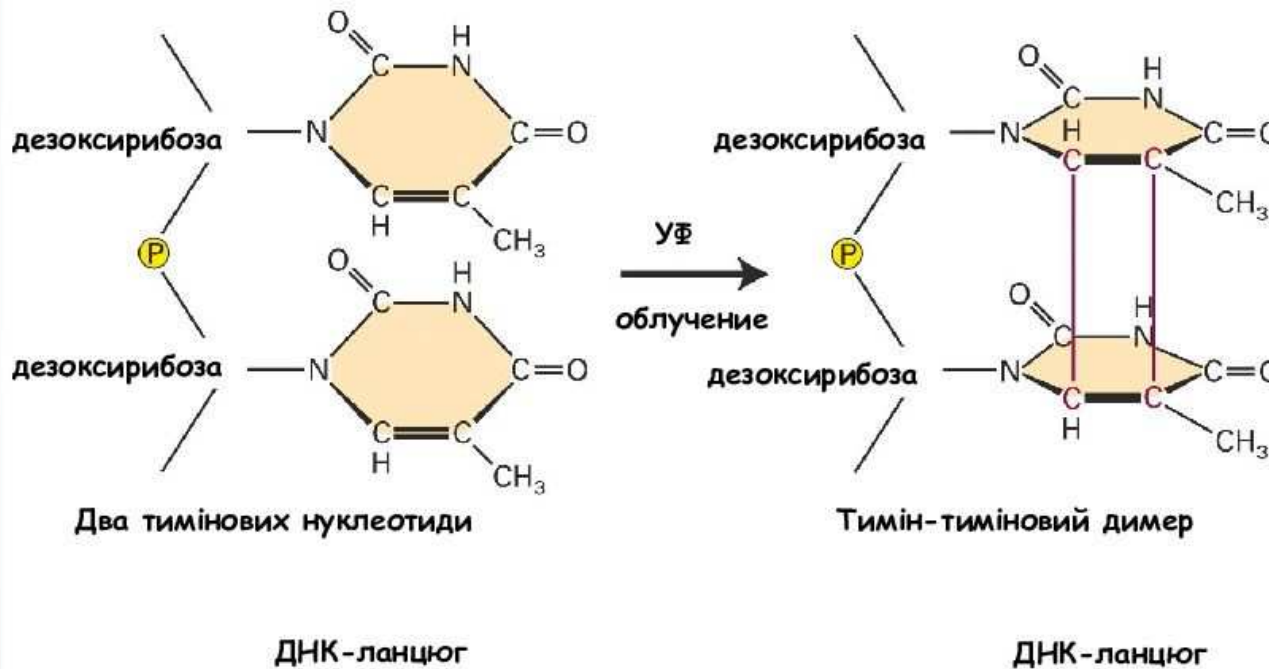


→ окиснення      → гідроліз      → метилювання

## Апуринізація та дезамінування

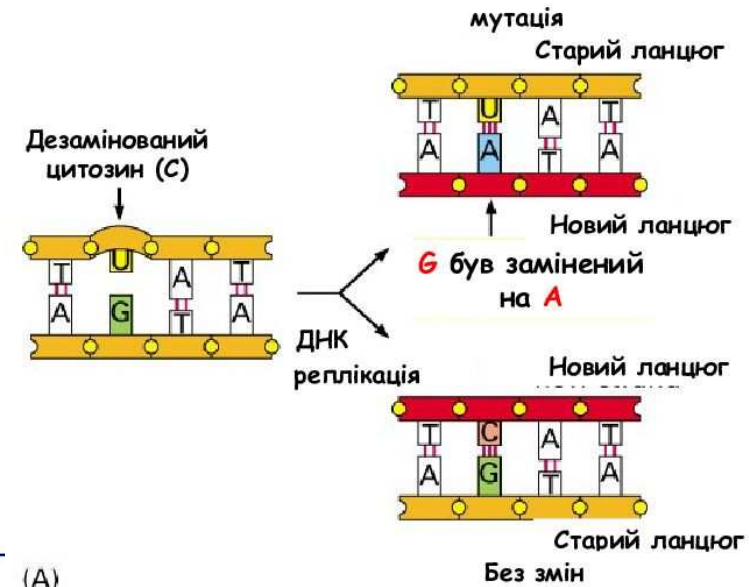


## Утворення тимінового димеру

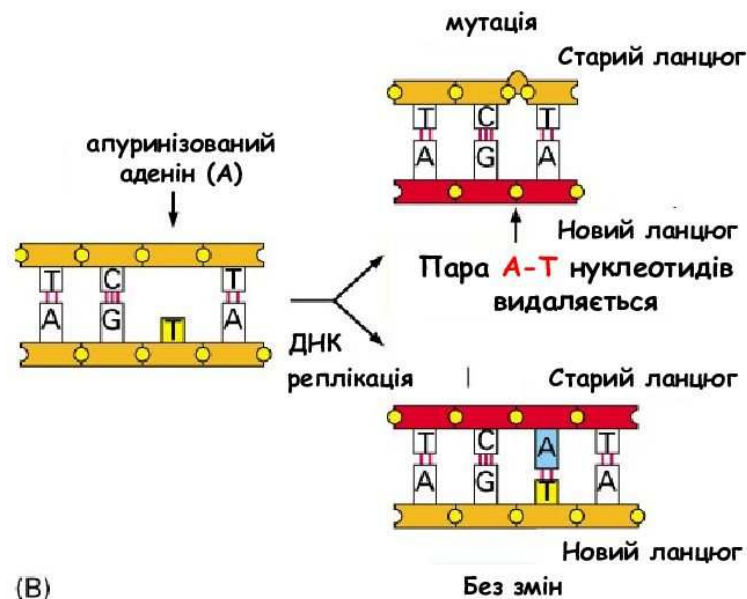


## Передача мутації дочірнім молекулам ДНК

15



## Передача мутації дочірнім молекулам ДНК



(A)

(B)

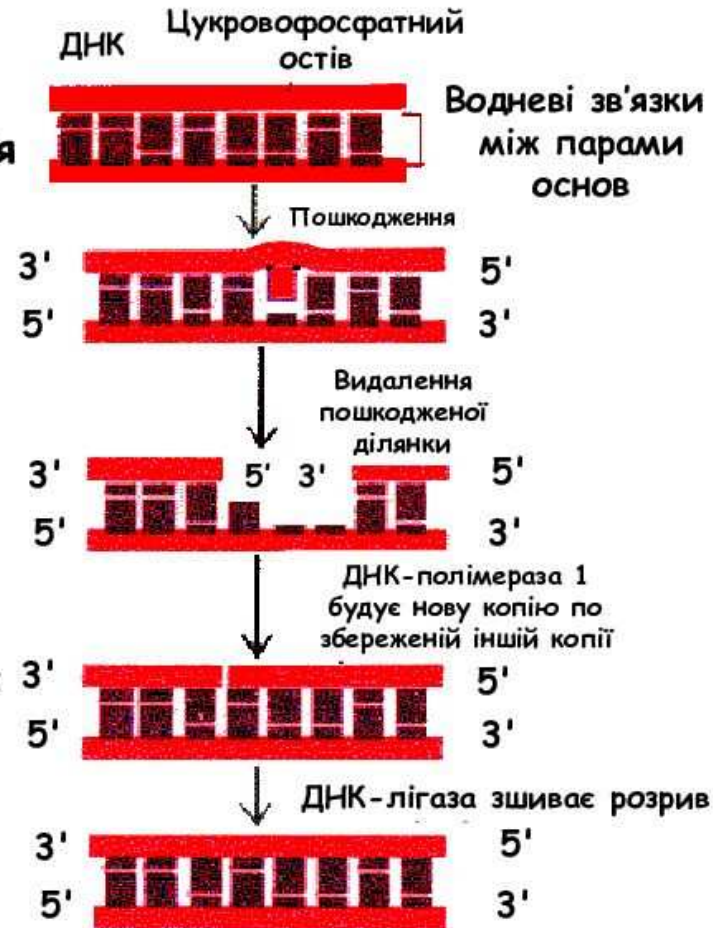
# Етапи репарації ДНК

16

1) розпізнавання місця пошкодження та видалення його ДНК-репаруючими нуклеазами (гідролізують фосфодіестерні зв'язки між пошкодженими нуклеотидами та рештою частиною ДНК)

2) ДНК-полімераза 1 пов'язується з 3'-кінцем пошкодженої ДНК і комплементарно приєднує нуклеотиди по другому ланцюгу.

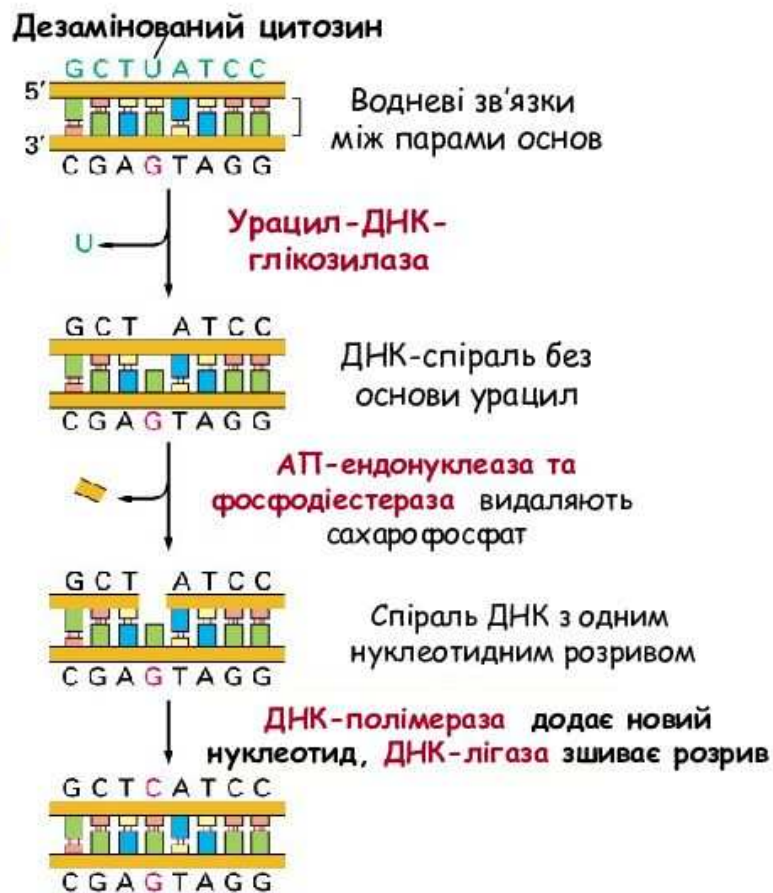
3) ДНК-лігаза зшиває ДНК.





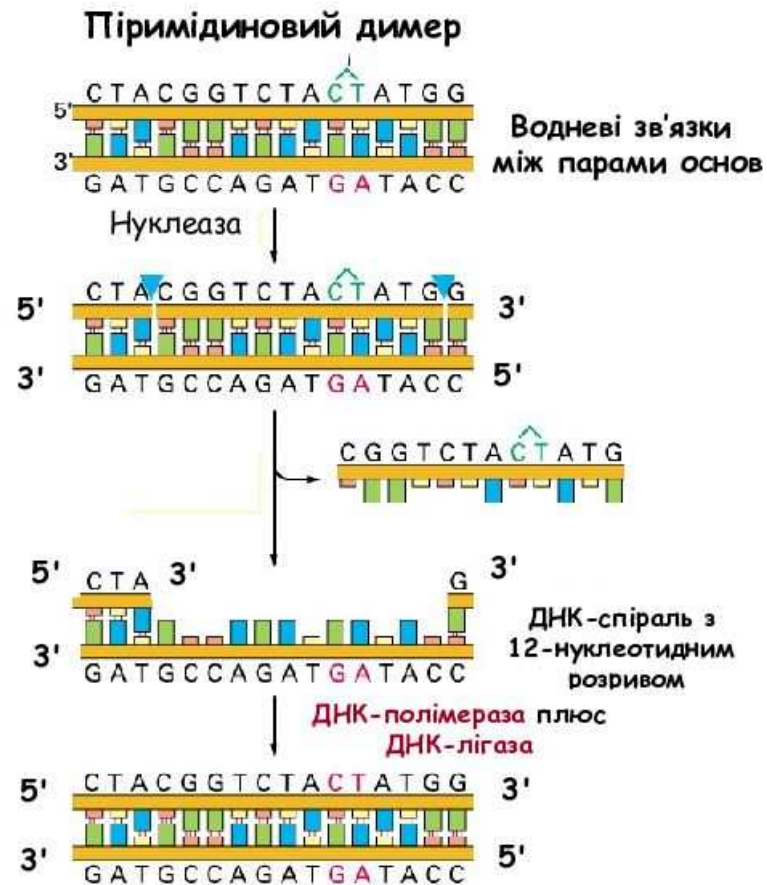
# Репарація ДНК

## Азотистоосновна ексцизійна репарація

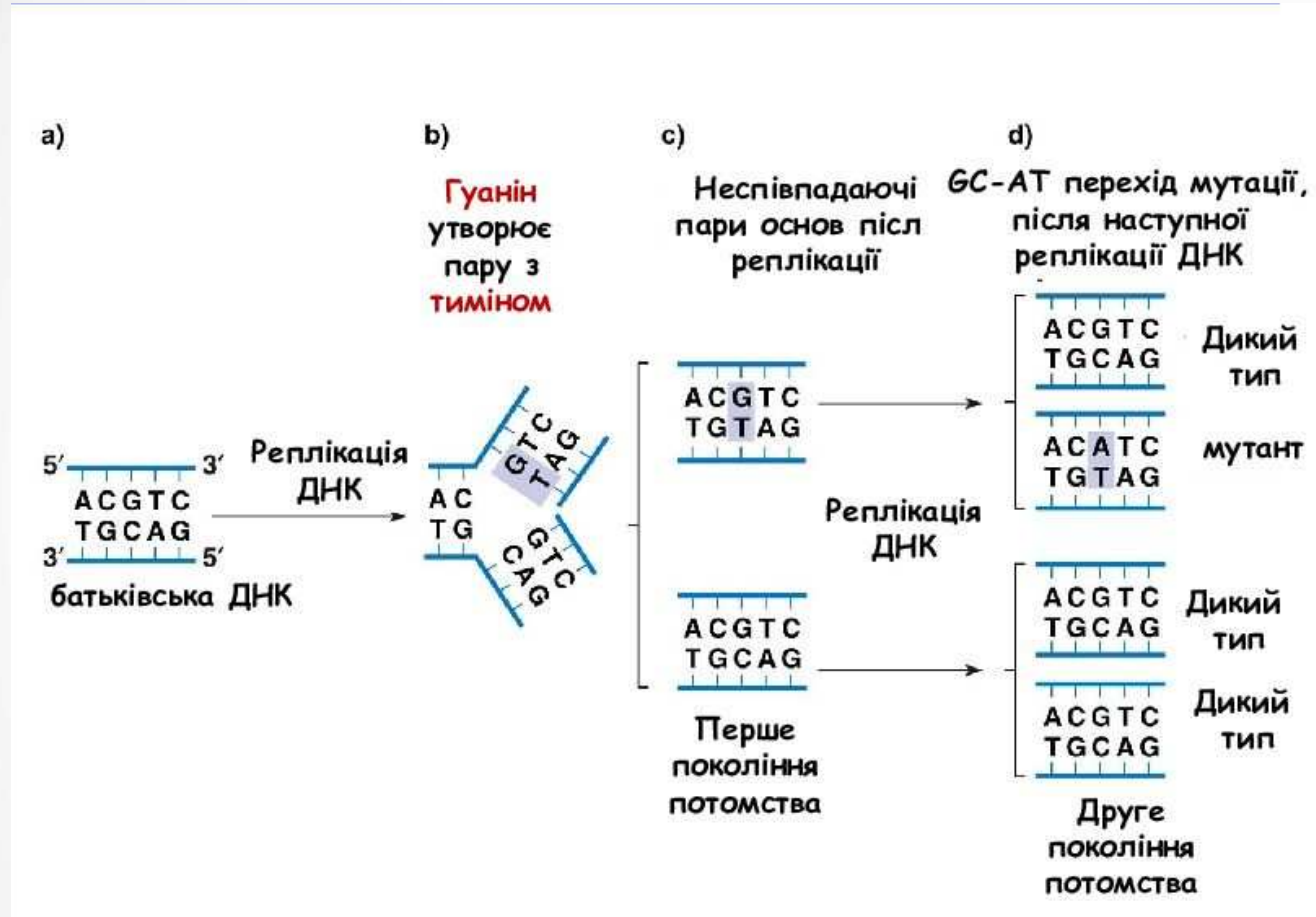


# Репарація ДНК

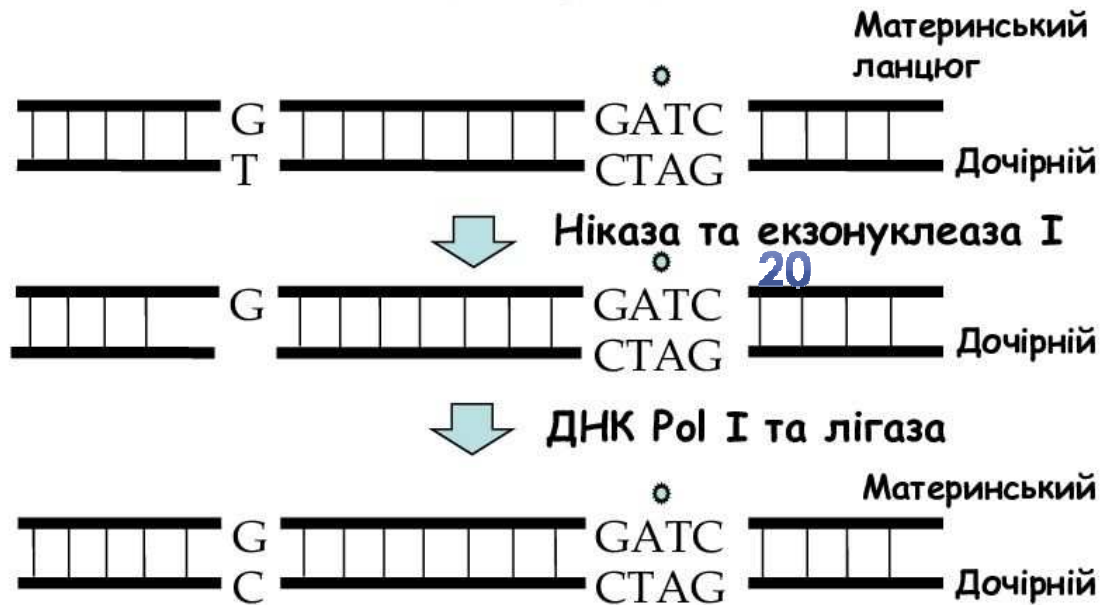
## Нуклеотидна ексцизійна репарація



# Система виникнення хибного спарювання

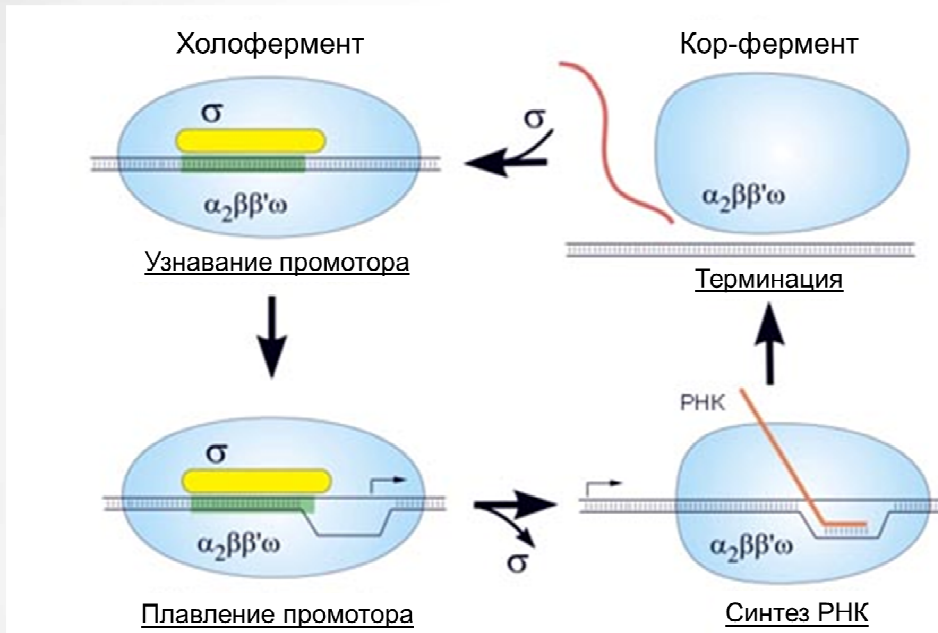


## Репарація дочірнього ланцюга

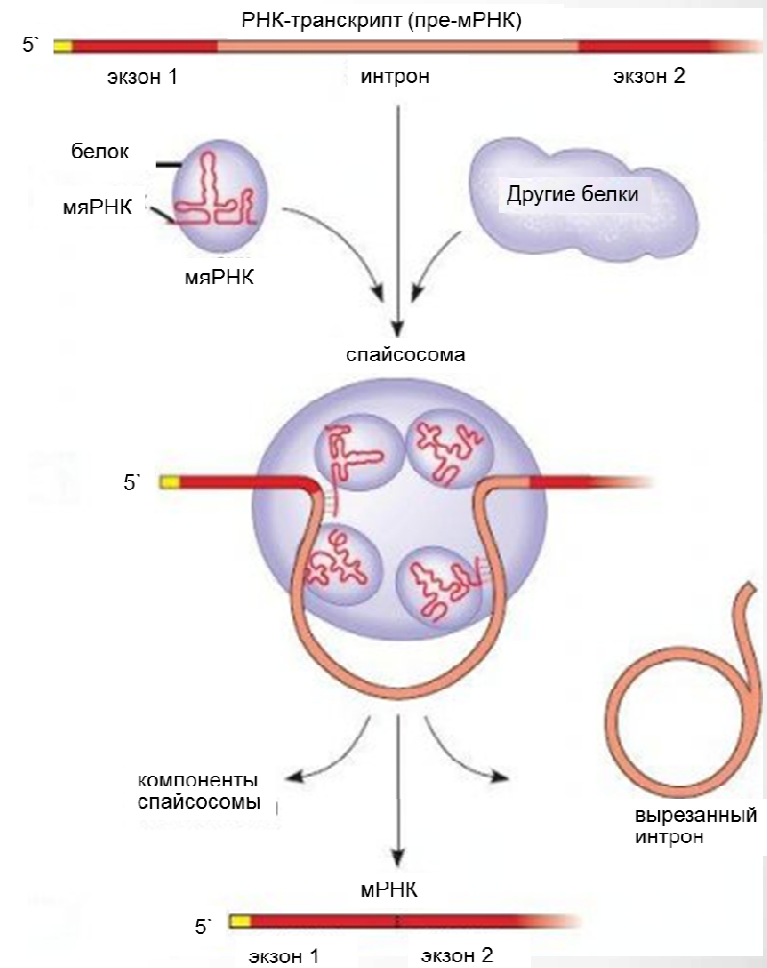


# Матричний синтез РНК - транскрипція

## Схема транскрипційного циклу

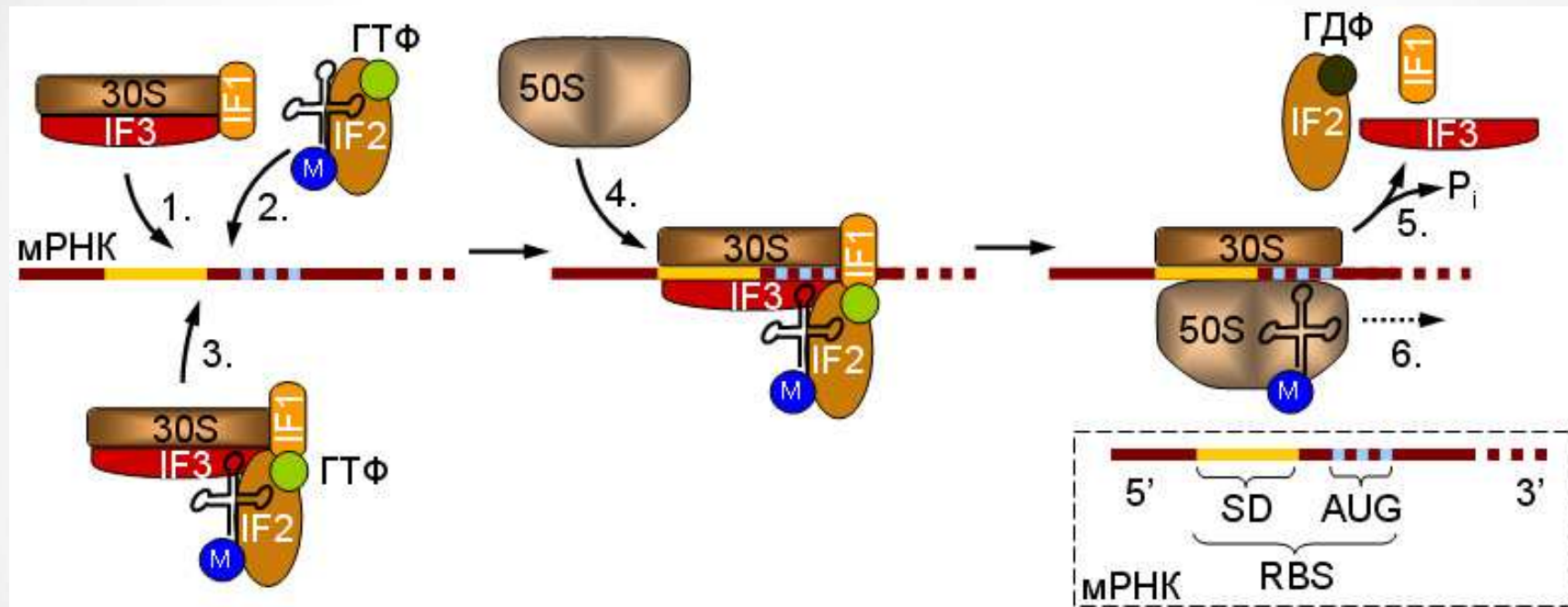


## Утворення зрілої мРНК



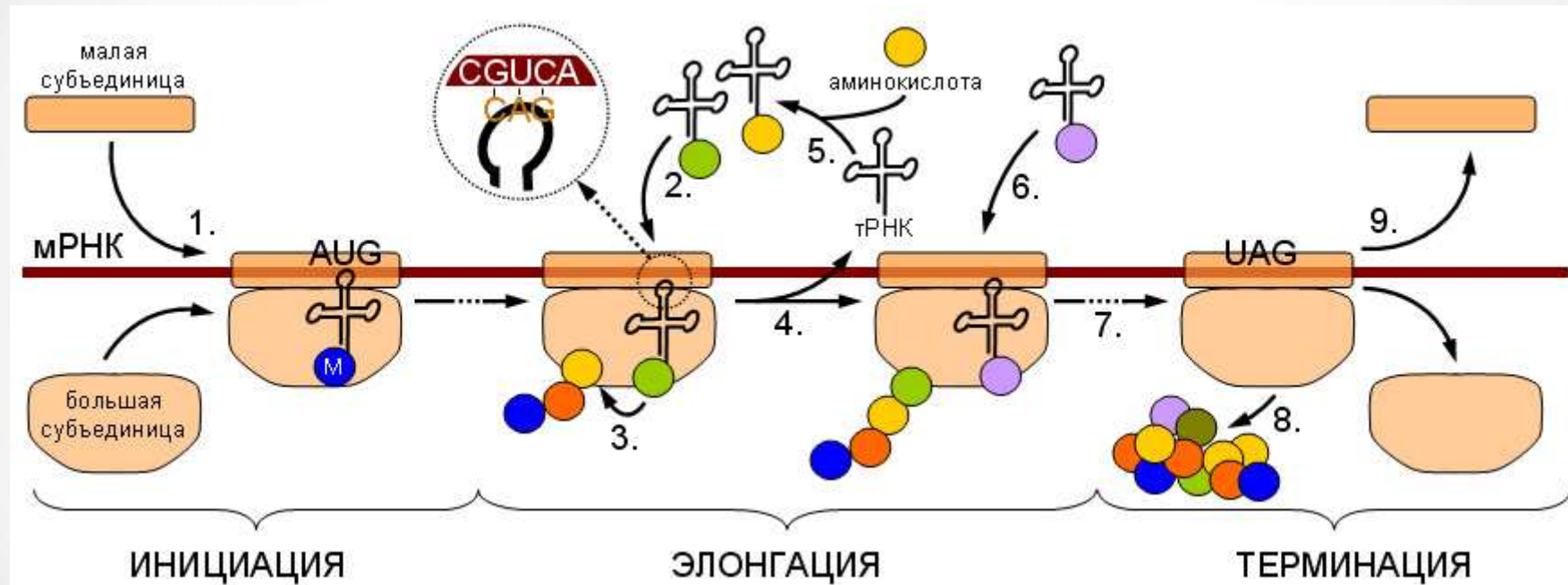
# Біосинтез білку - трансляція

## Ініціація трансляції у прокариот

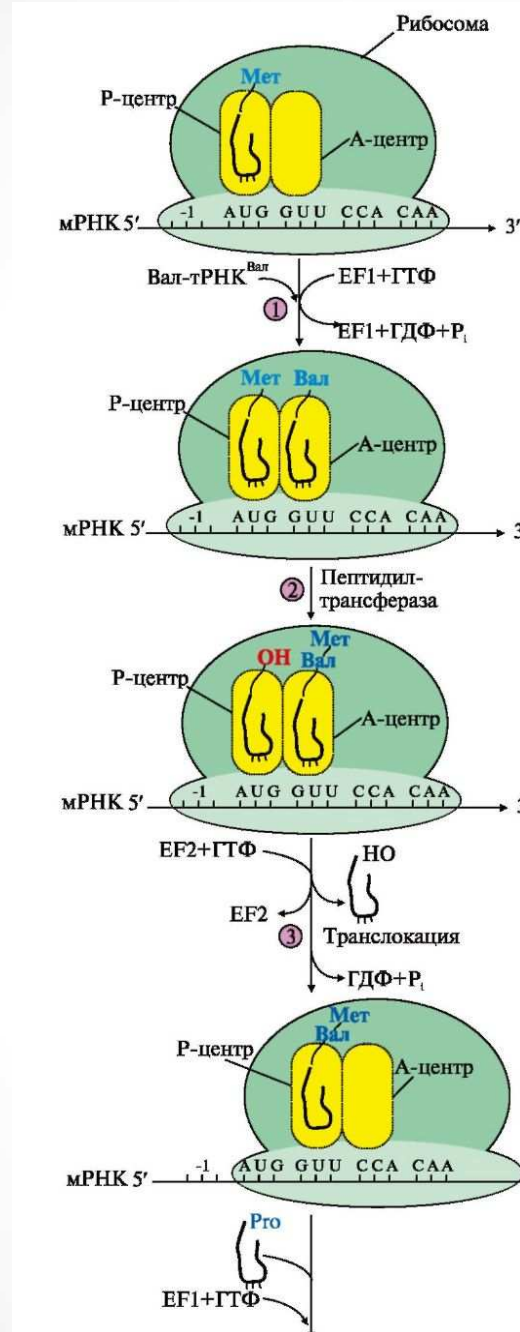


# Трансляція

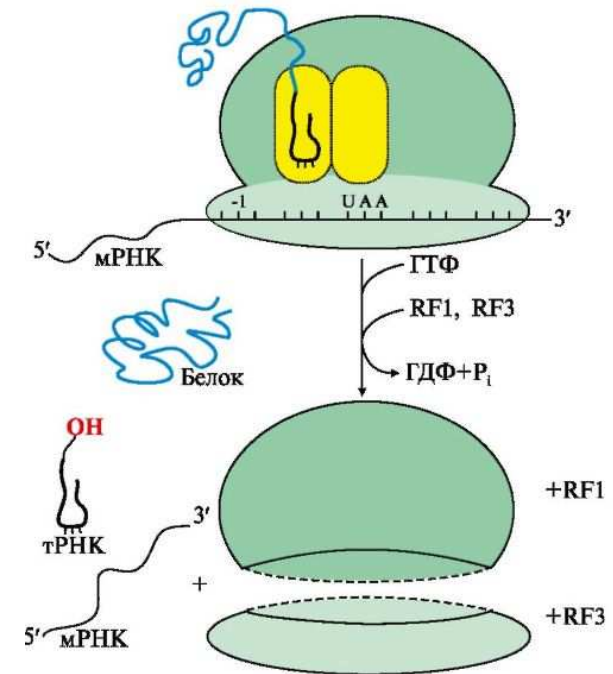
## Загальна схема трансляції



## Елонгація трансляції у прокаріот



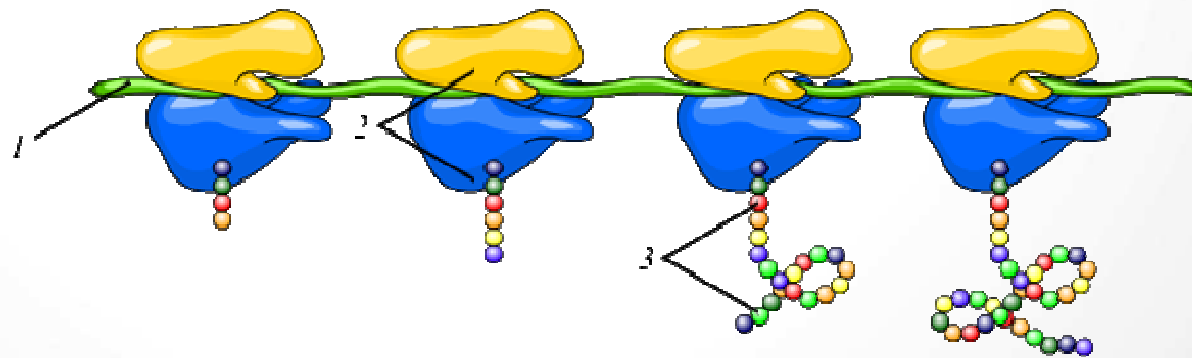
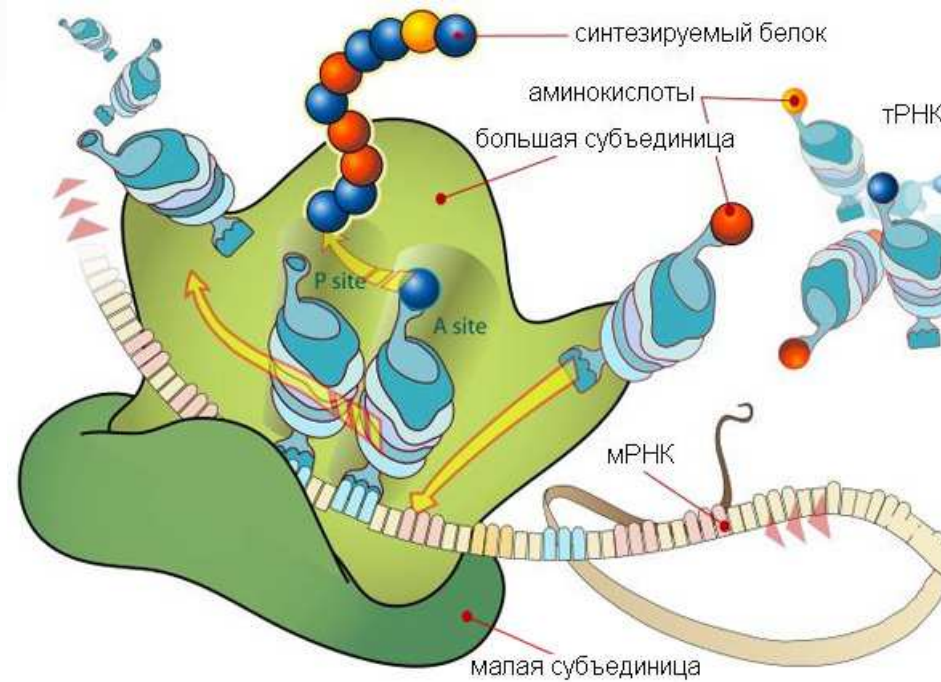
## Термінація трансляції у прокаріот





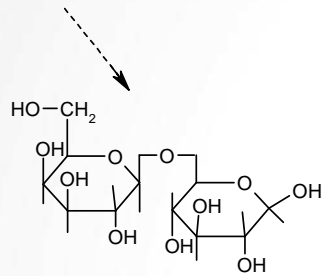
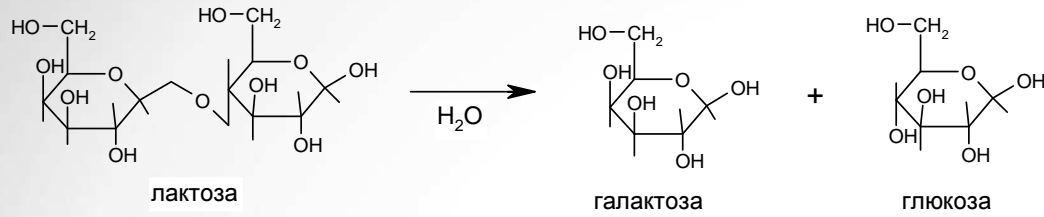
# Трансляція

25



Полісома: 1 — іРНК, 2 — рибосома, 3 — поліпептид

# Регуляція експресії генів у прокаріот



**Ф. Жакоб**  
(1920-2013)



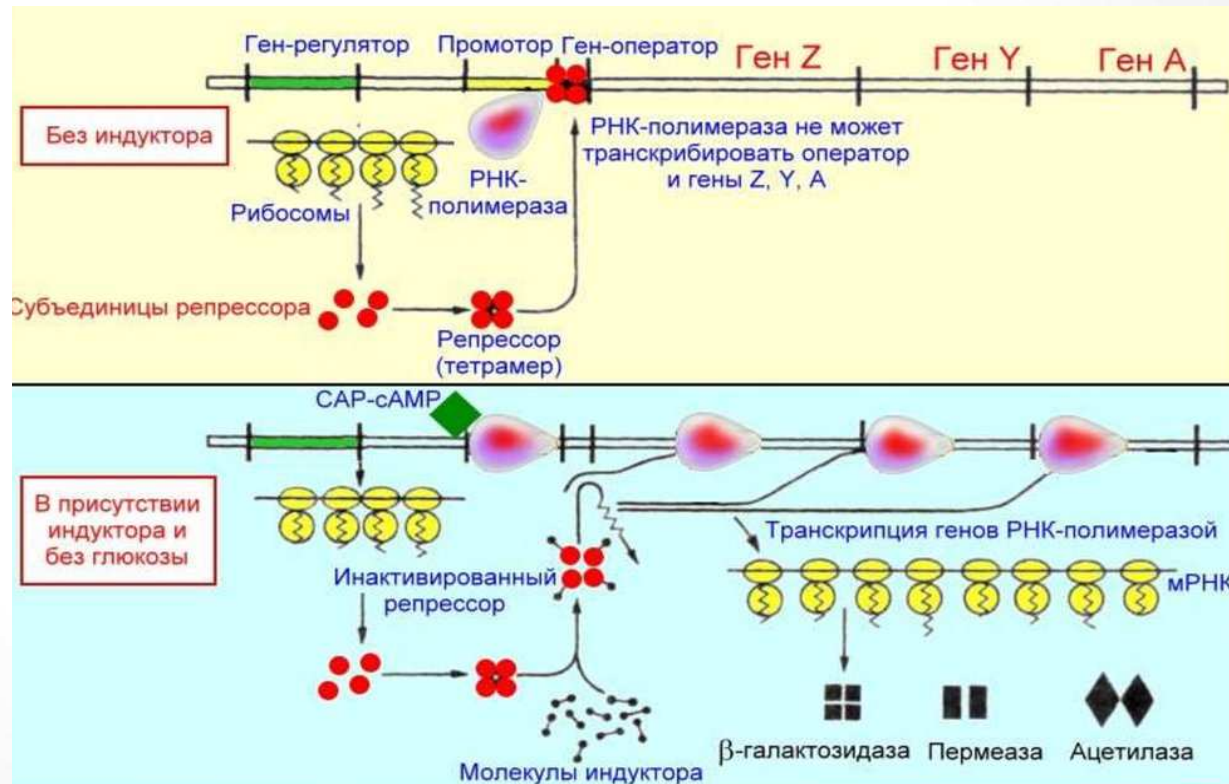
**Ж. Моно**  
(1910-1976)

## Структура і робота *lac*-оперону



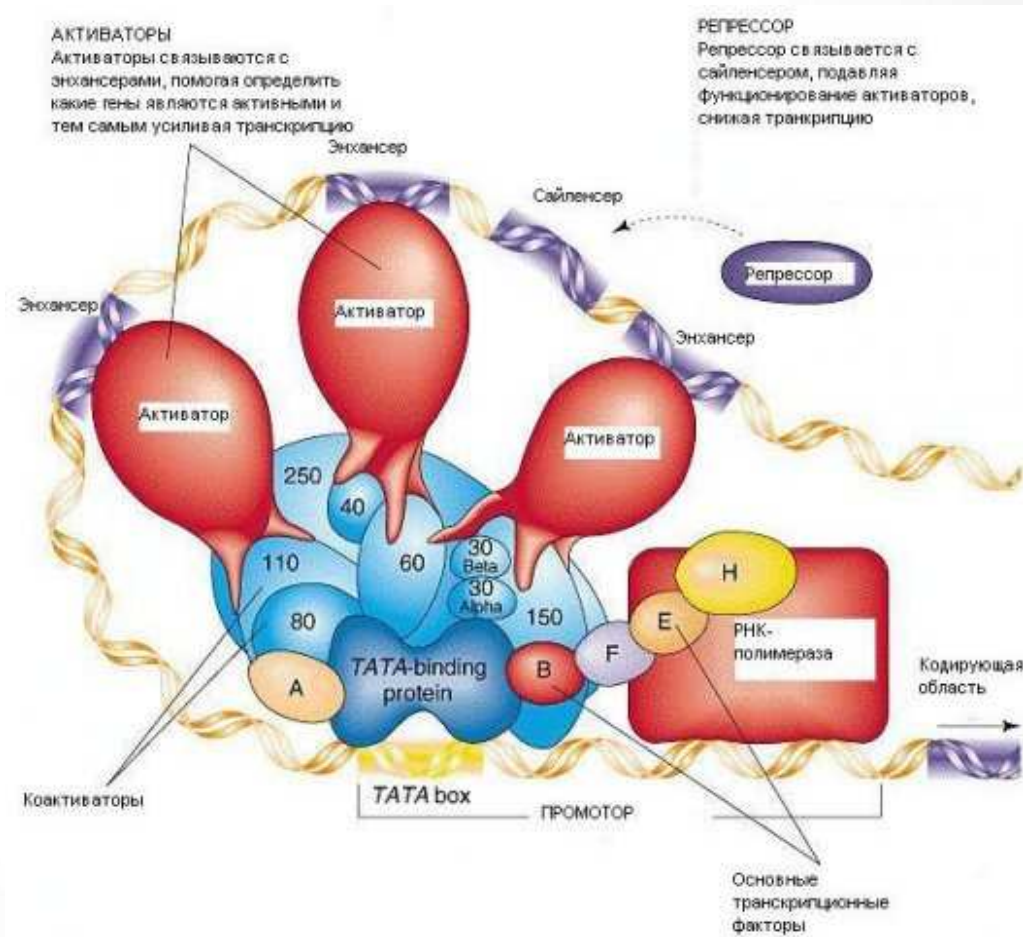
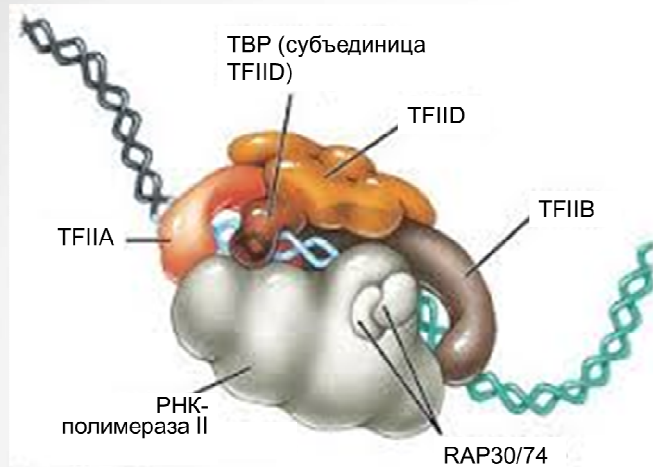
**А. Львов**  
(1902-1994)

Нобелівська премія з фізіології та медицини 1965 р.



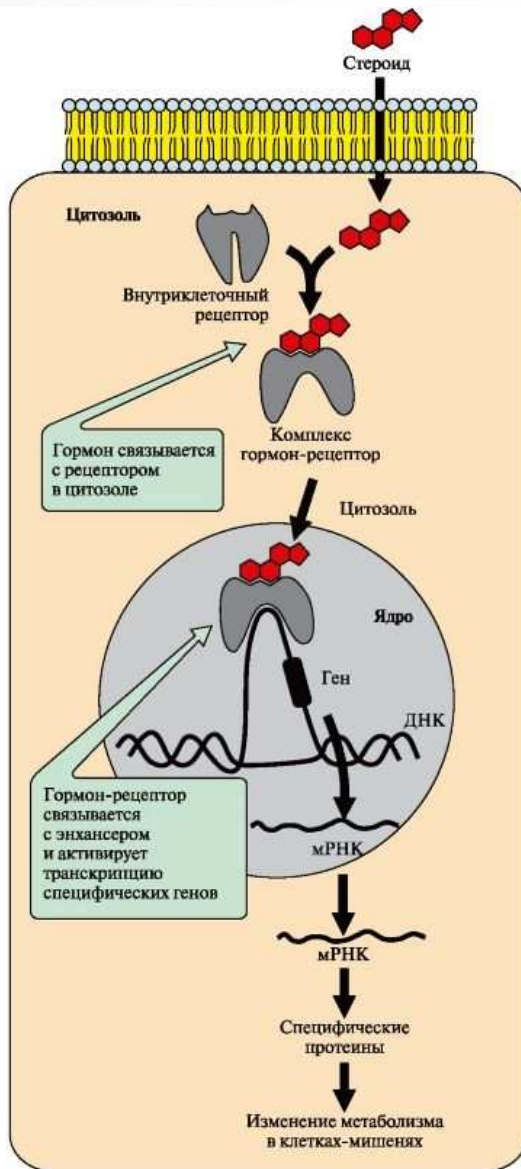
# Регуляція експресії генів у еукаріот

## Основний ініціаторний комплекс РНК-полімерази II

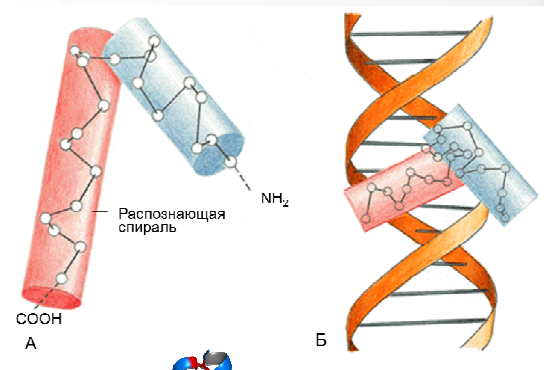


*Схема зв'язування енхансерного (активаторного) білка з ділянкою ДНК, віддаленої від місця ініціації шляхом утворення петлі*

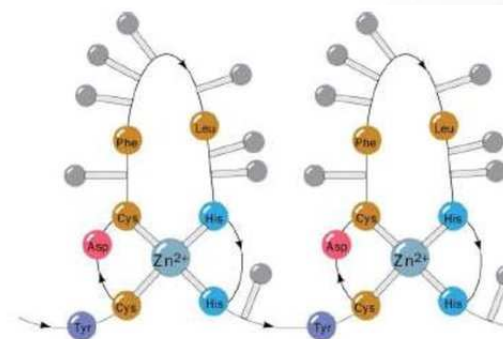
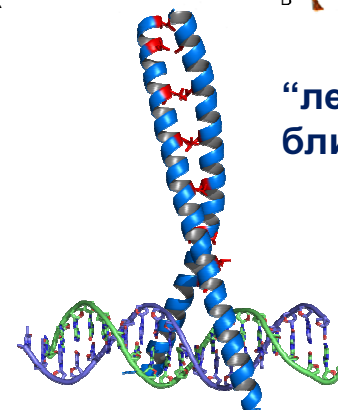
# Схема активації транскрипції генів стероїдними гормонами



## “Спираль-поворот-спираль”

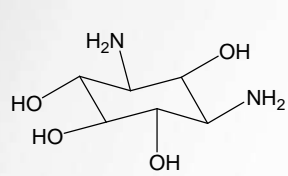


## “лейцинова блискавка”

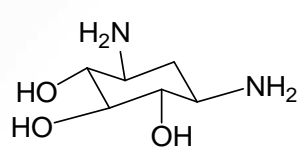


## “цинкові пальці”

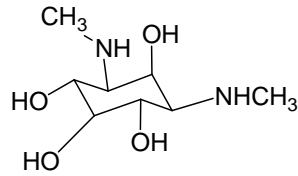
## Антибактеріальні засоби. Антибіотики



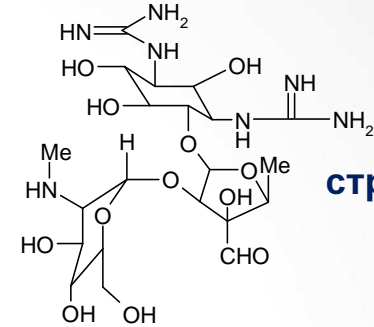
стрептамін



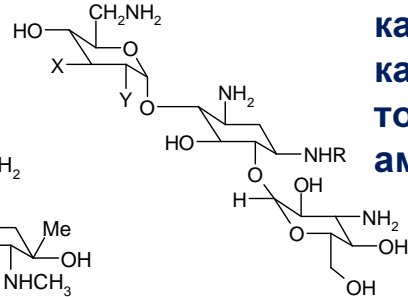
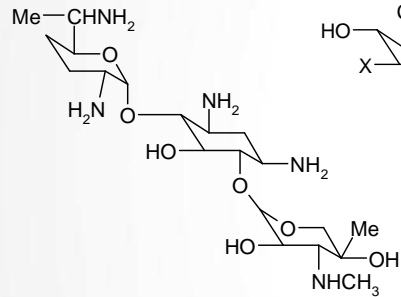
2-дезоксистрептамін



спектинамін



стрептоміцин



канаміцин А, X=Y=OH, R=H

канаміцин В, X=OH, Y=NH<sub>2</sub>, R=H

торбаміцин, X=R=H, Y=NH<sub>2</sub>

амікацин, X=Y=OH, R=COCH(OH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (L)



арбекацин

плазоміцин

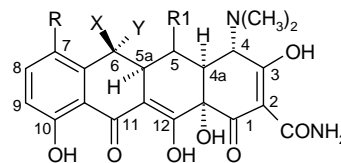


D10161

# Тетраценові антибіотики

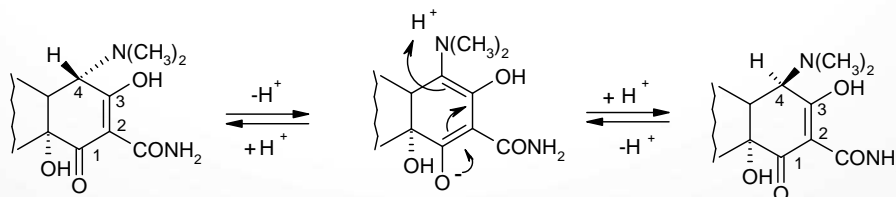
30

## Тетрациклінові антибіотики

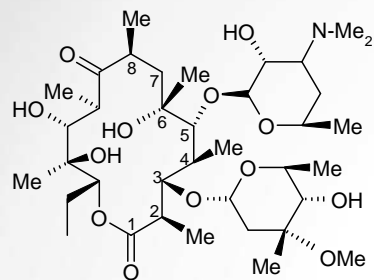


Назва	Замісники			
	R	R <sup>1</sup>	X	Y
Тетрациклін	H	H	OH	CH <sub>3</sub>
Хлортетрациклін	Cl	H	OH	CH <sub>3</sub>
Демехлорциклін	Cl	H	OH	H
Бромтетрациклін	Br	H	OH	CH <sub>3</sub>
Міноциклін	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
Санциклін	H	H	H	H
Окситетрациклін	H	OH	OH	CH <sub>3</sub>
Метациклін	H	OH	=CH <sub>2</sub>	-
Доксициклін	H	OH	H	CH <sub>3</sub>

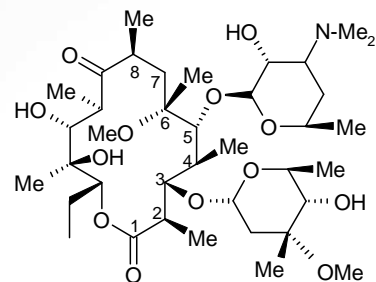
## Епімеризація тетрациклінів



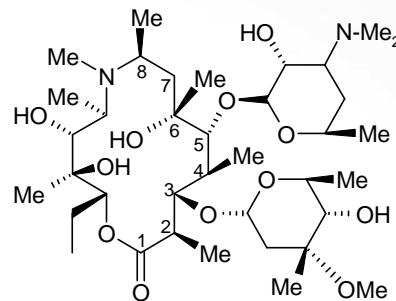
**Макроліди**



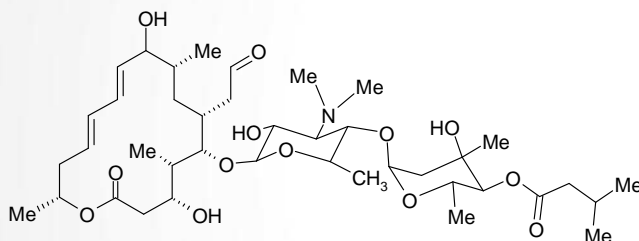
**еритроміцин**



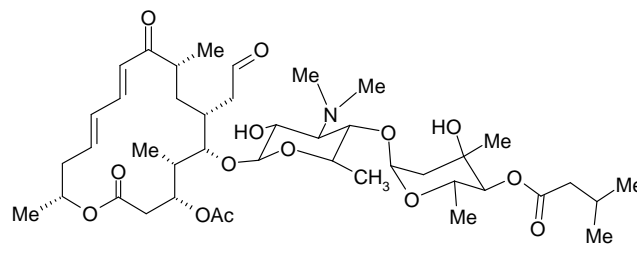
**кларитроміцин**



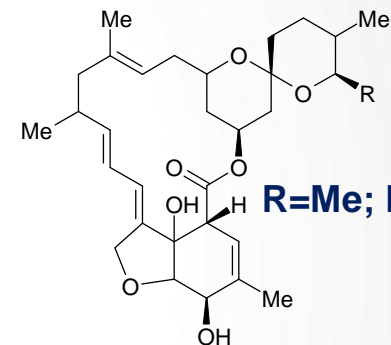
**азитроміцин**



**лейкоміцин**

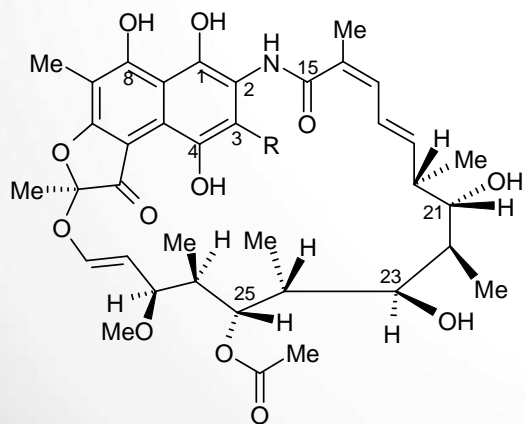


**карбоміцин**



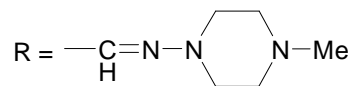
**мільбеміцин**

**R=Me; Et; i-Pr**

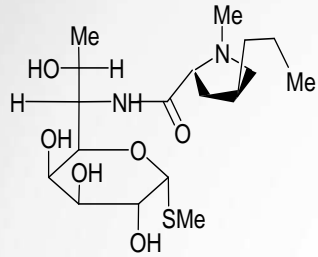


**рифаміцин В, R=H**

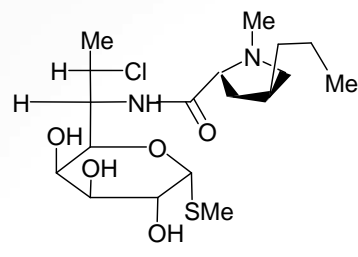
**рифампіцин**



## Лінкозаміди

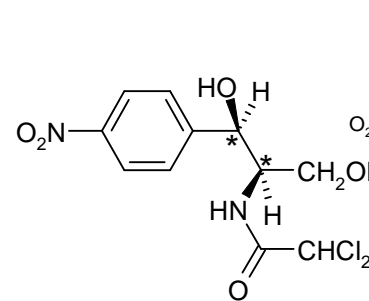


лінкоміцин

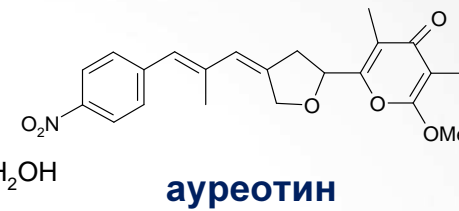


кліндаміцин

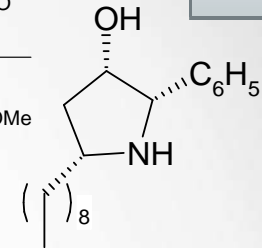
## Різні антибіотики



хлорамфінікол



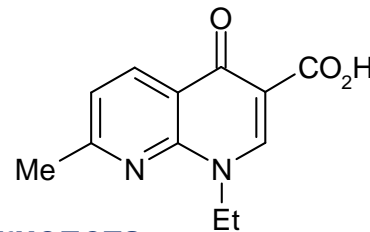
ауреотин



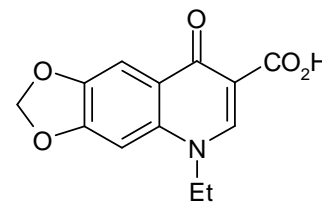
преусин

## Антибактеріальні засоби – похідні хінолонкарбонових кислот

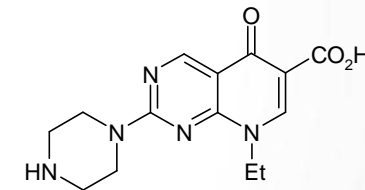
### Засоби I покоління



налідиксова кислота

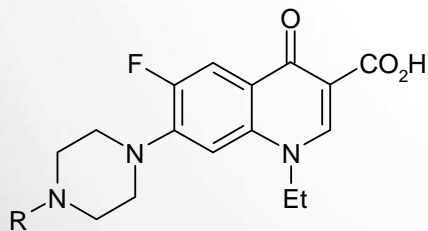


оксолінієва кислота



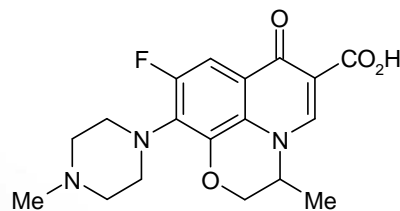
піпемідієва кислота

### Засоби II покоління

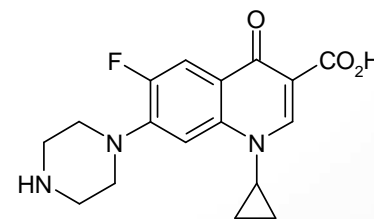


R = H, норфлксацин

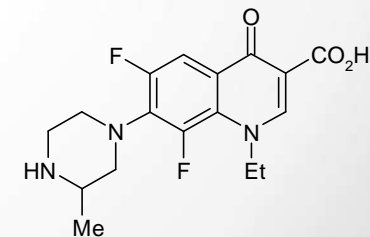
R = Me, пефлксацин



офлксацин



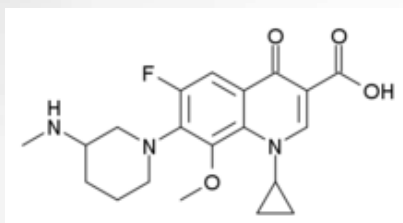
ципрофлксацин



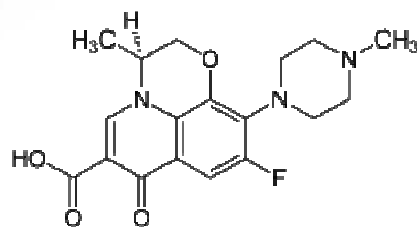
ломефлксацин



### Засоби III покоління

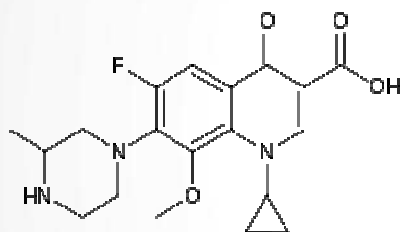


балофлоксацин

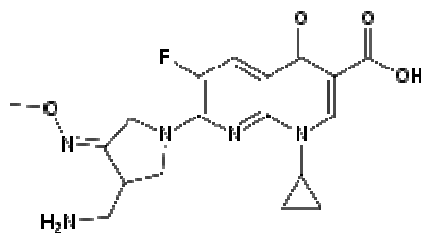


левофлоксацин

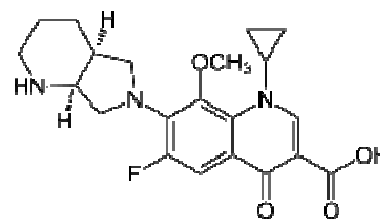
### Засоби IV покоління



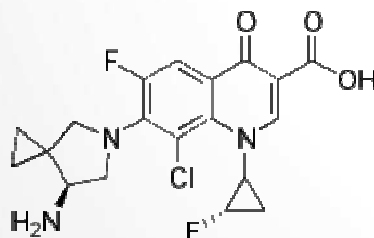
гатіфлоксацин



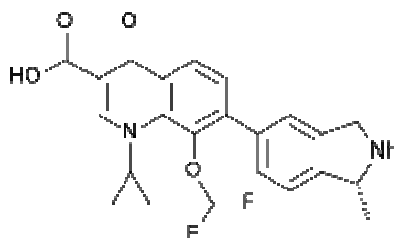
геміфлоксацин



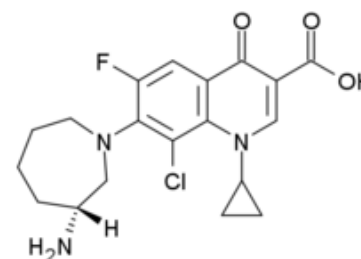
моксифлоксацин



сітафлоксацин



гареноксацин



бесифлоксацин

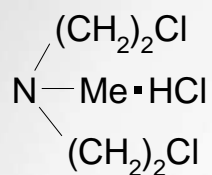
## ПРОТИПУХЛИННІ ЗАСОБИ

34

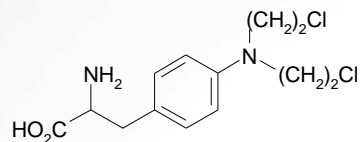
- Алкілюючі речовини – біс-( $\beta$ -хлоретил)аміни, етиленаміни, алкілсульфонати, нітрососечовини, похідні метилгідразину, триазени;
- антиметаболіти – аналоги фолієвої кислоти, аналоги пуринів і піримідинів;
- речовини природного походження та їх напівсинтетичні похідні – антибіотики, алкалоїди, фенольні сполуки, таксани, ретиноїди;
- гормональні та гормоноподібні засоби (андрогени, естрогени, прогестіни) і антигормони (ципротерон, фінастерид, тамоксифен, естрамустин та ін.), інгібітори синтезу або секреції кортизолу (хлодитан, аміноглютетимід);
- ферменти (*L*-аспарагіназа), інгібітори ферментів (тирозинкіназ, гістонових деацетилаз та ін.);
- препарати різних хімічних груп – гідроксисечовина, антрацендіони, сполуки платини та ін.;
- моноклональні антитіла, імуномодулятори

## Алкілюючі хімотерапевтичні засоби

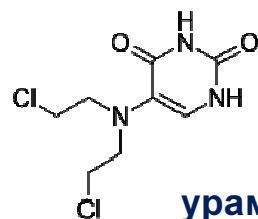
35



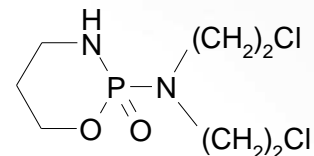
ембіхін



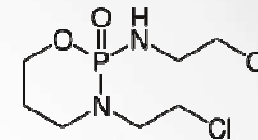
сарколізин



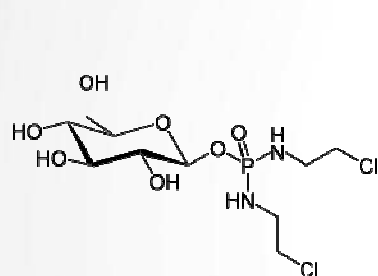
урамустін



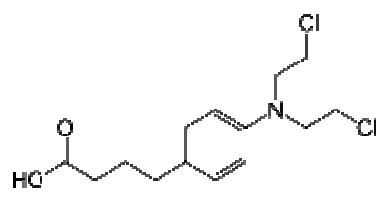
циклофосфамід



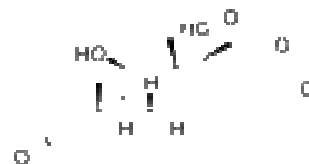
іфосфамід



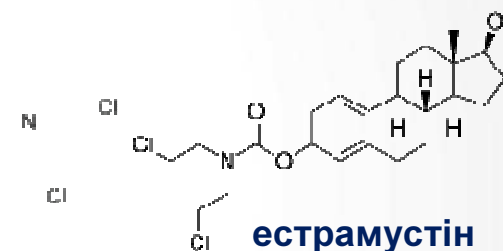
глюфосфамід



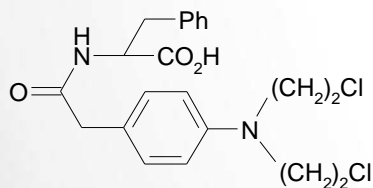
хлорамбуцил



преднімустін



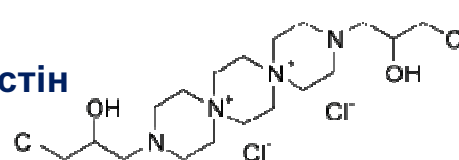
естрамустін



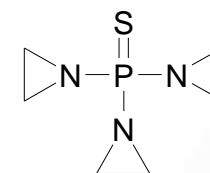
лофенал



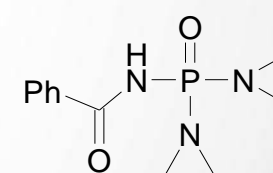
бендамустін



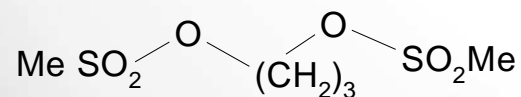
проспідин



тіофосфамід

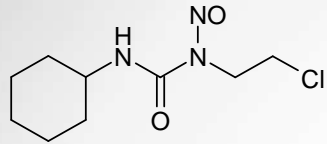


бензотеф

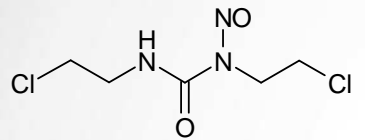


міелосан

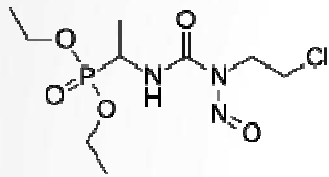
**Активні електрофіли**



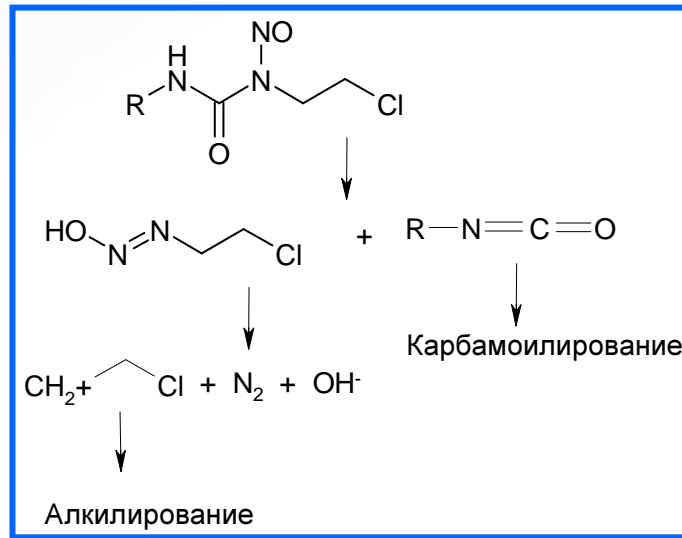
**ломустін**



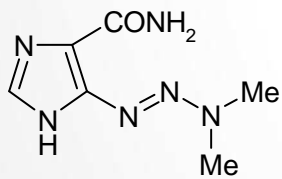
**кармустін**



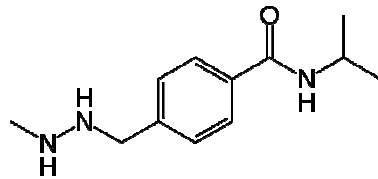
**фотемустін**



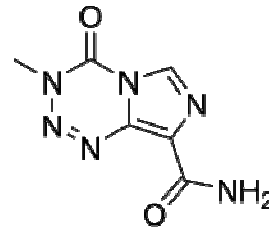
**Некласичні алкілюючі засоби**



**дакарбазин**



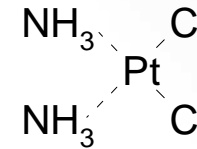
**прокарбазин**



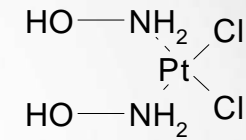
**темозоломід**

**електрофіл  $\text{CH}_3\text{N}^{2+}$**

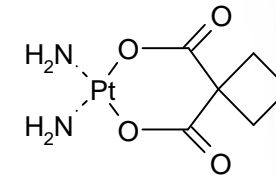
**Препарати Pt**



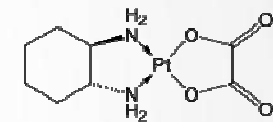
**цисплатин**



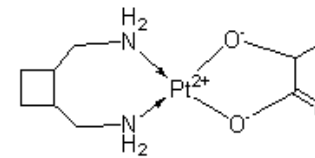
**платин**



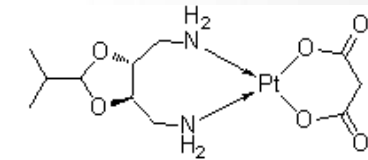
**карбоплатин**



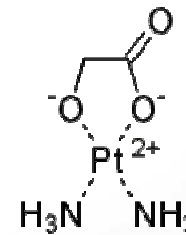
**оксаліплатин**



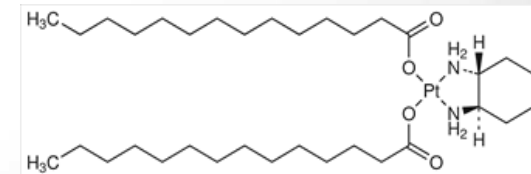
**лобаплатин**



**гептаплатин**

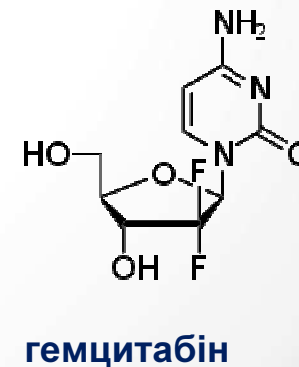
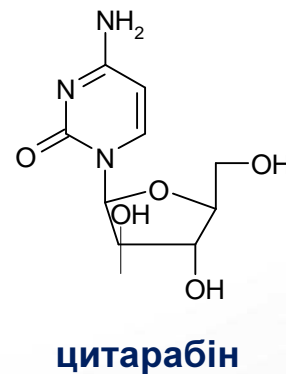
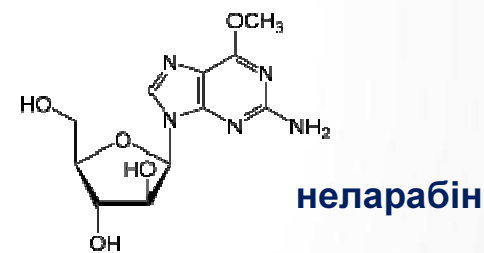
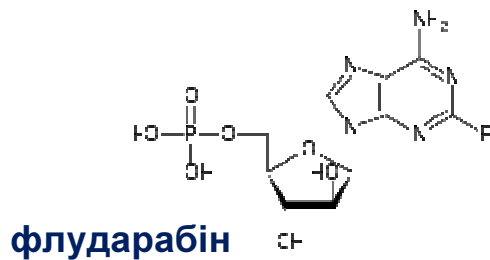
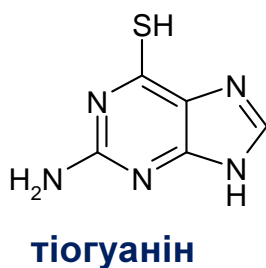
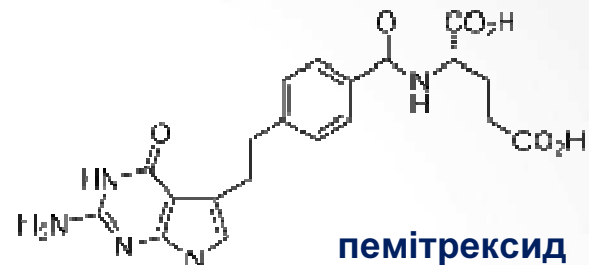
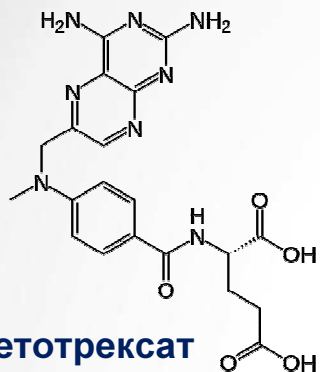


**недаплатин**

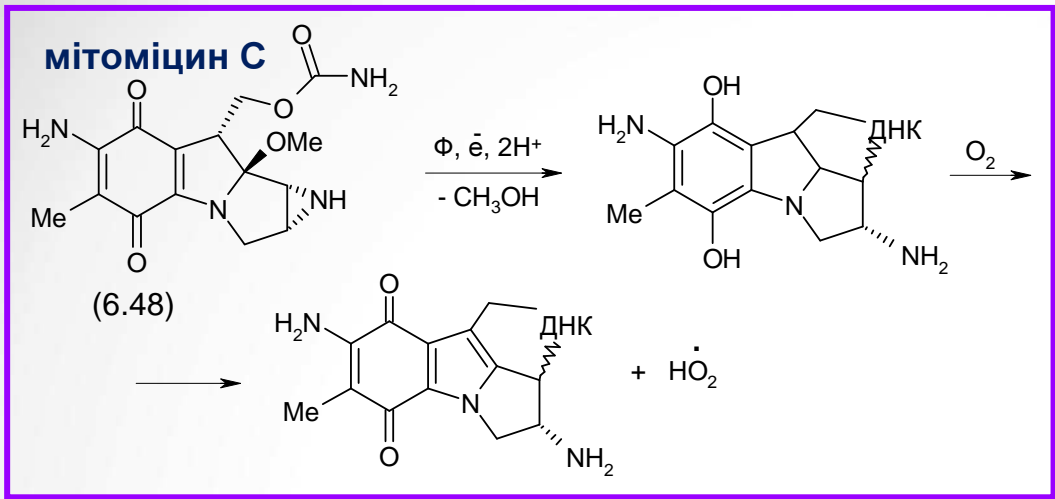


**міріплатин**

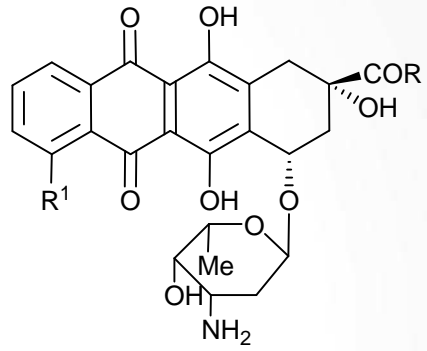
# Антиметаболіти



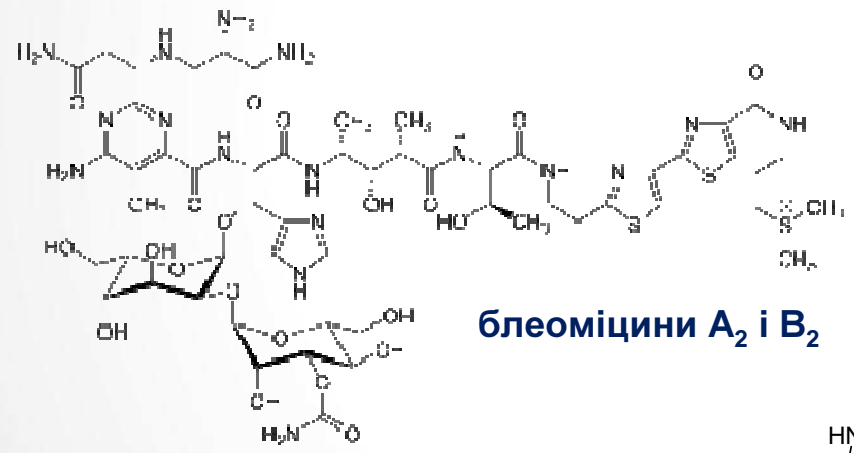
# Протипухлинні антибіотики



**брунеоміцин**

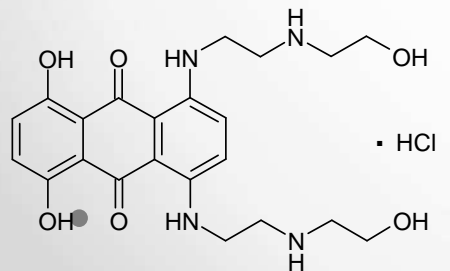


**даунорубіцин**  $R = CH_3, R^1 = OCH_3$   
**доксорубіцин**  $R = CH_2OH, R^1 = OCH_3$   
**ідарубіцин**  $R = CH_3, R^1 = H$

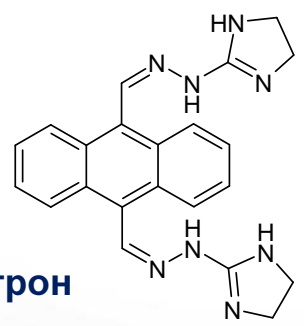


**блеоміцини A<sub>2</sub> і B<sub>2</sub>**

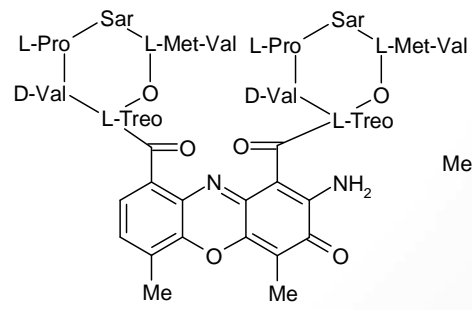
## Синтетичні антрацени



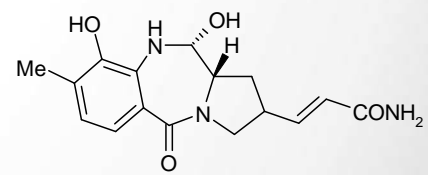
**мітоксантрон**



**бісантрен**



**актіноміцин D**

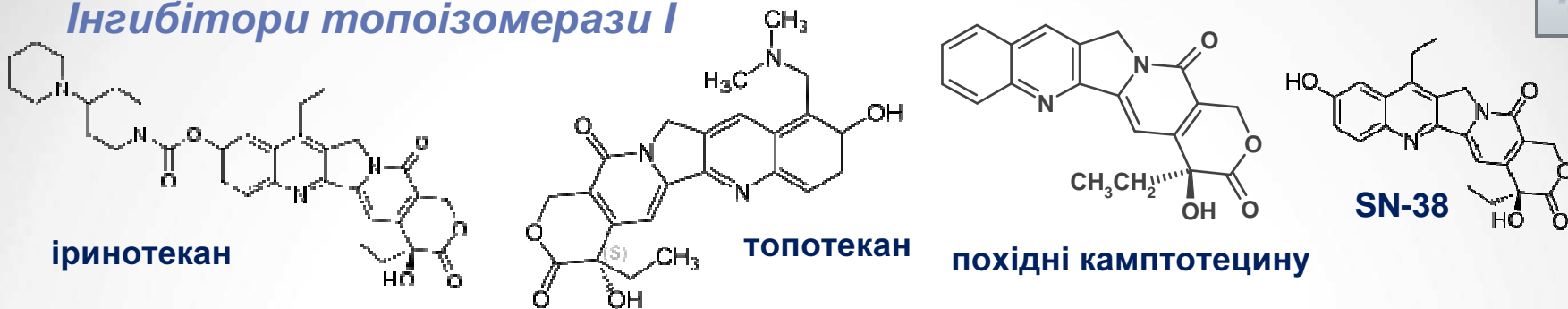


**антраміцин**

## Інгібітори топоізомераз ДНК

39

### Інгібітори топоізомераз I



### Інгібітори топоізомераз II



*Podophyllum peltatum*

### Інгібітори гістонових деацетилаз

