



**KAPITAŁ LUDZKI**  
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

**UNIA EUROPEJSKA**  
EUROPEJSKI  
FUNDUSZ SPOŁECZNY



## **Nukleozydy, Nukleotydy i Kwasy Nukleinowe**

Materiały pomocnicze do wykładu Kwasy Nukleinowe

dla studentów kierunku Chemia, specjalność: Chemia Bioorganiczna:

Opracował: Krzysztof Walczak

Gliwice 2011

Materiały zostały wykonane w ramach realizowanego na Politechnice Śląskiej projektu nr UDA-POKL.04.01.01-00-114/09-01 pt.: „Unowocześnienie i rozszerzenie oferty edukacyjnej na kierunku Chemia na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej – otwarcie specjalności Chemia Bioorganiczna” współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.



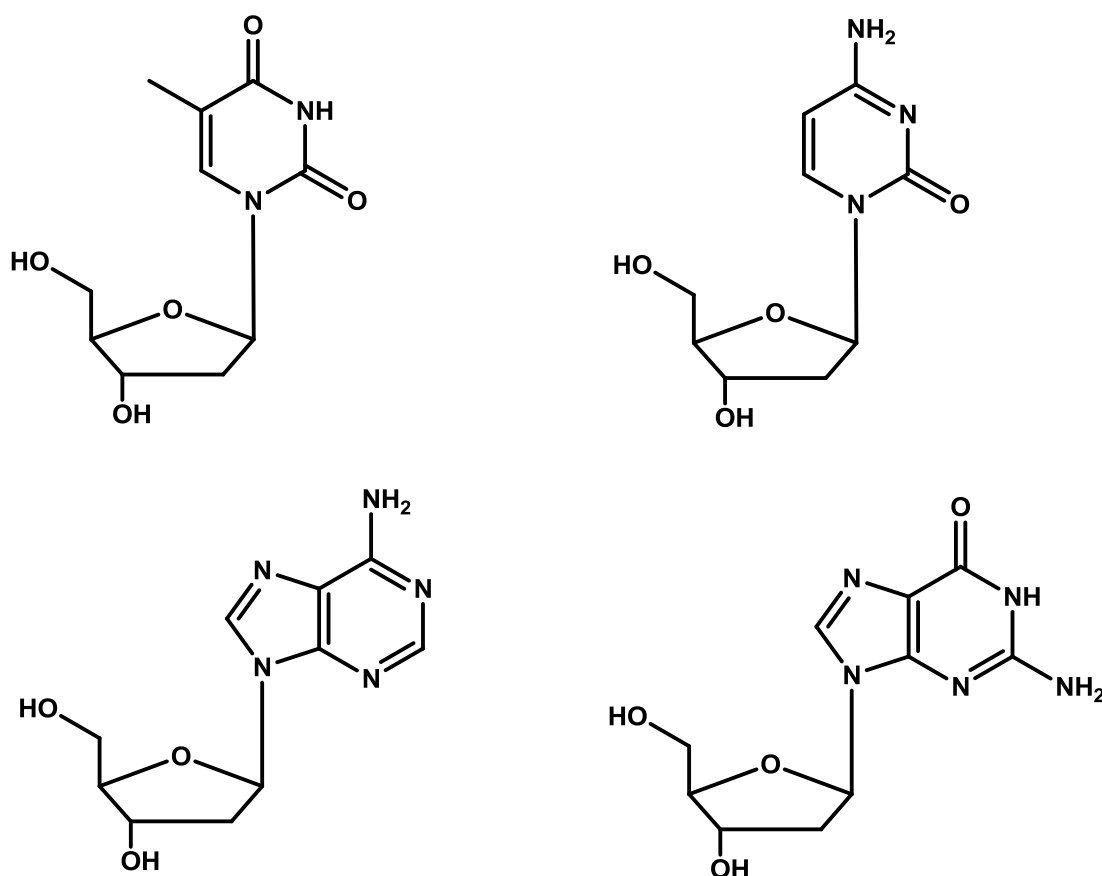
## Wprowadzenie

Zainteresowanie nukleozydami wynika z ich znaczenia w komórkach różnych organizmów. Trifosforan adenozy (ATP) jest podstawowym źródłem grup fosforanowych w komórce i jako taki może być traktowany jako czynnik fosforylujący. Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy ( $\text{NAD}^+$ , NADH) i dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD,  $\text{FADH}_2$ ) stanowią ważne koenzymy oksydoreduktaz. Natomiast Koenzym A odgrywa kluczową rolę w metabolizmie glukozy, utleniając pirogronian w cyklu kwasu cytrynowego, uczestniczy także w syntezie i utlenianiu kwasów tłuszczowych. Ponieważ nukleozydy stanowią bloki budulcowe kwasów nukleinowych, stanowią ważny element w terapii chorób nowotworowych i wirusowych, tzw. antymetabolity. Ich główny mechanizm działania polega na inhibitowaniu enzymów zaangażowanych w procesach elongacji łańcucha kwasu nukleinowego, blokowaniu wzrostu łańcucha lub blokowaniu procesów metylowania. Z tego względu liczne analogii nukleozasad lub nukleozydów naturalnych stanowią ważną grupę aktualnie stosowanych leków.



## Nukleozydy; rodzaje i budowa

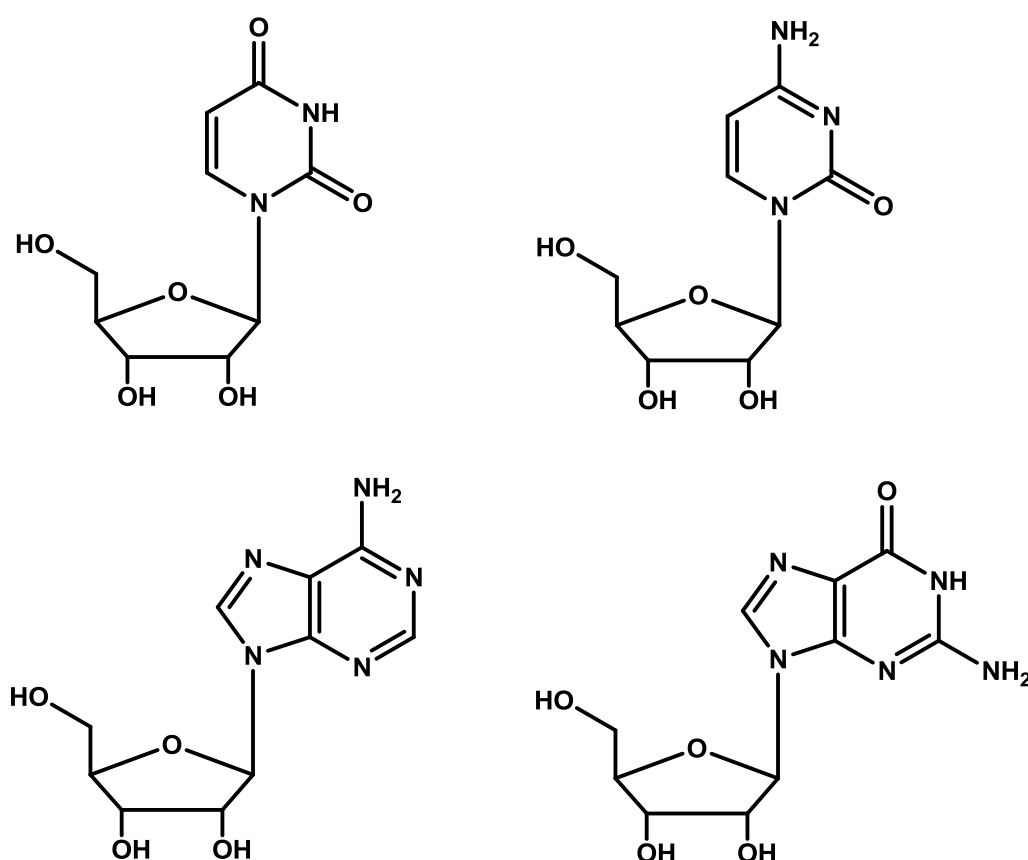
Ze względu na budowę chemiczną nukleozydy są *N*-glikozydami. Nukleozydy składają się z dwóch zasadniczych fragmentów: pierścienia cukrowego i fragmentu heterocyklicznego nazywanego nukleozasadą. Rozróżnia się dwa podstawowe typy nukleozydów. Pierwszy to nukleozydy kwasu dezoksyrybonukleinowego. W tego typu nukleozydach fragment cukrowy stanowi 2-deoksy-D-rybofuranosa, natomiast nukleozasadami są: tymina, cytozyna, adenina i guanina (rys. 1a). Drugi typ to nukleozydy kwasów rybonukleinowych, w których fragmentem cukrowym jest D-rybofuranosa a nukleozasadami są: uracyl, cytozyna, adenina i guanina (rys. 1b). Oba fragmenty, cukrowy i heterocykliczny połączone są wiązaniem o konfiguracji  $\beta$  pomiędzy azotem typu pirolowego nukleozasady a węglem anomerycznym pierścienia cukrowego. Odrębną grupę stanowią C-nukleozydy. W C-nukleozydach analogiczne wiązanie utworzone jest pomiędzy atomem węgla heterozasady (np. węglem C5 uracylu) a węglem anomerycznym pierścienia cukrowego.



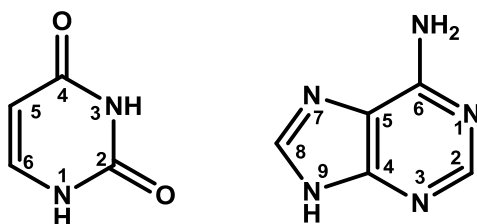
Rys. 1a. Nukleozydy kwasu dezoksyrybonukleinowego



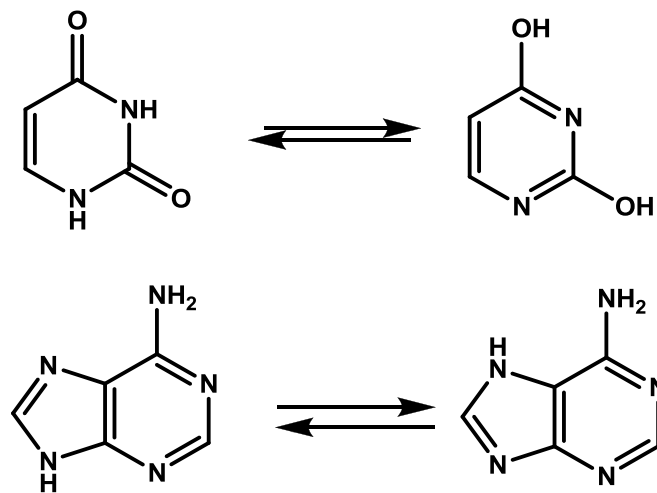
W nukleozydach naturalnych w przypadku pirymidyn azot pirolowy ma numer 1, natomiast w purynach jest to atom numer 9. Zasadę numeracji atomów w poszczególnych nukleozasach przedstawia rys. 2. W obu typach nukleozasach występuje zjawisko tautomerii (rys. 3). W pirymidynach równowaga przesunięta jest w kierunku odmiany laktamowej (karbonylowej), jednak w specyficznych warunkach (np. silylowanie) można otrzymać pochodne 2,4-bis(trimetylosililoksy)pirymidyny. W purynach atom wodoru może być połączony z atomem azotu N7 lub N9, w konsekwencji może otrzymać oba możliwe regioizomeryczne glikozydy. Wiązanie glikozydowe umożliwia swobodną rotację wokół wiązania pojedynczego. W nukleozydach pirymidynowych przeważa rotamer anti, natomiast w purynach rotamer syn (rys. 4).



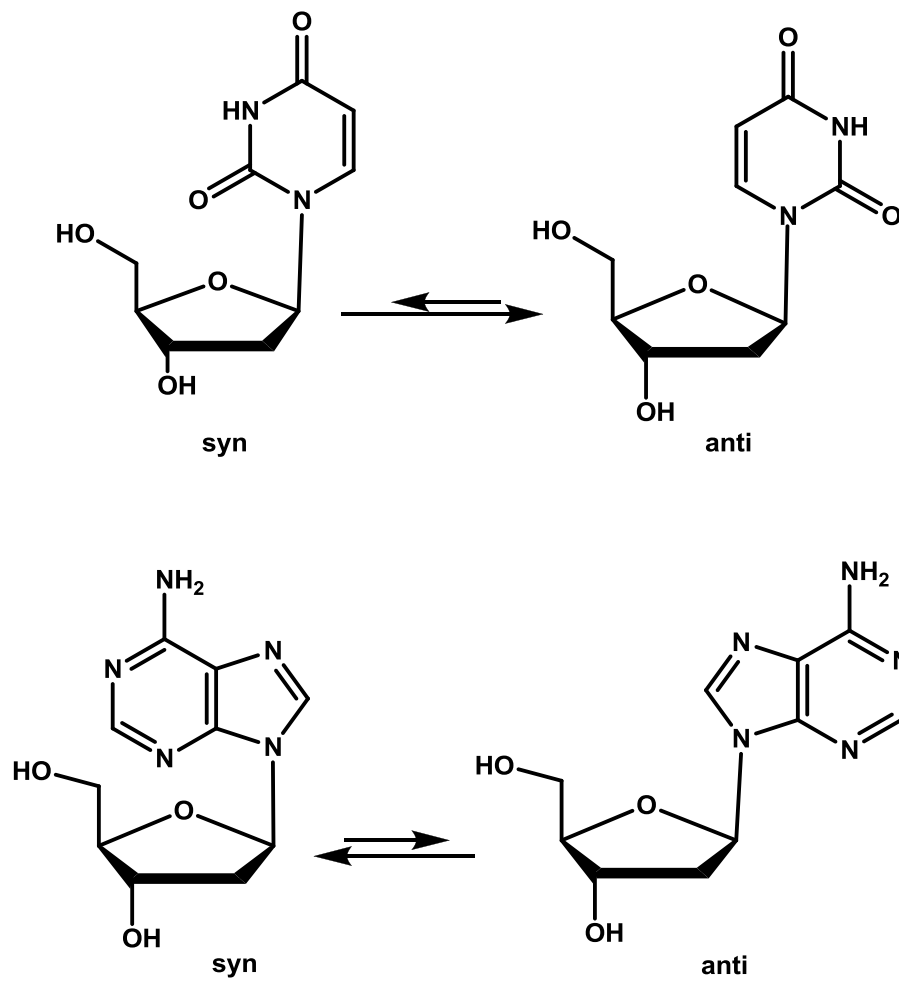
Rys. 1b. Nukleozydy kwasów rybonukleinowych



Rys. 2. Numeracja atomów w nukleozasach



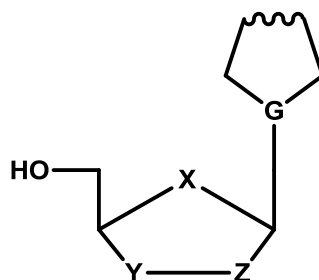
Rys. 3 Tautomeria w nukleozasadach pirymidynowych i purynowych



Rys. 4. Rotamery nukleozydów naturalnych



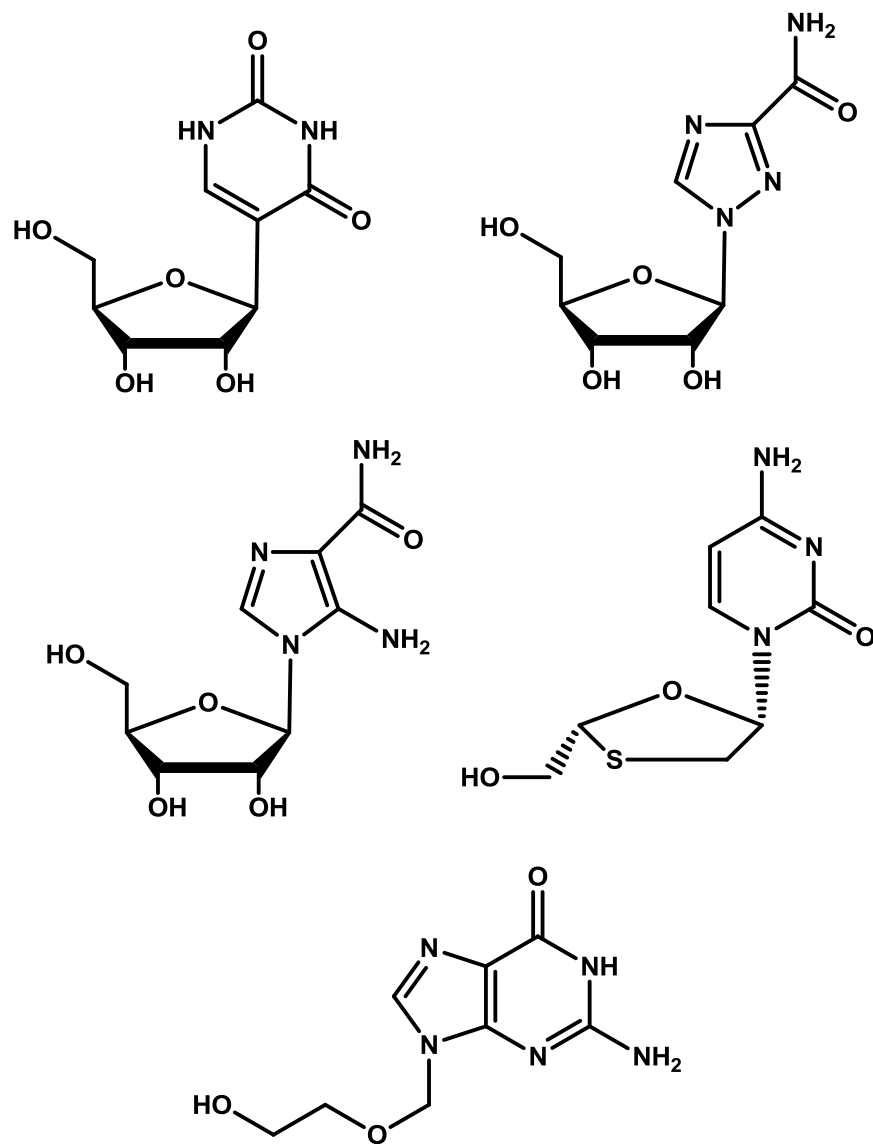
Obecnie opisano setki analogów nukleozydów naturalnych. Znane są nukleozydy zawierające inny fragment cukrowy, w którym grupy hydroksylowe mają inną konfigurację od D-rybo czy 2-dezoksy-D-rybo, zamiast grupy hydroksylowej mają inne podstawniki w tym i atom wodoru, lub zamiast pierścienia cukrowego występuje inny układ heterocykliczny. Podobnie, klasyczne nukleozasady zostały zastąpione innymi układami heterocyklicznymi. Główne typy analogów nukleozydów przedstawia rys. 5 i 6 oraz tabela 1. Na rys. 6 przedstawiono również przykład tzw. nukleozydu acyklicznego. Są to *N*-alkilowe pochodne, w których fragment alkilowy może zawierać elementy naśladujące część pierścienia cukrowego (atom tlenu i grupa 5'-hydroksylowa) ale nie jest konieczna obecność wszystkich tych elementów.



Rys. 5. Ogólny wzór analogów nukleozydów zawierających modyfikacje w pierścieniu cukrowym

Tabela 1. Popularne analogi nukleozydów

Typ nukleozydu	X	Y	Z	G
Naturalne	O	CHOH	CHOH, CH <sub>2</sub>	N
	O	CHOH	CHOH	C
Analogi naturalnych	O	CHN <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH=	CHNH <sub>2</sub> , CHF, CH=	N
Karbocykliczne	CH <sub>2</sub>	CHOH, CH <sub>2</sub> , CH=	CHOH, CH <sub>2</sub> , CH=	N
Dioksolanowe	O	CH <sub>2</sub> lub O	CH <sub>2</sub> lub O	N
Aza nukleozydy	NR	CHOH, CH <sub>2</sub> , CH=	CHOH, CH <sub>2</sub> , CH=	N
Tioanalogii	S	CHOH, CH <sub>2</sub> , CH=	CHOH, CH <sub>2</sub> , CH=	N lub C
Oksotiolanylowe	O	S CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> S	N



Rys. 6. Przykłady modyfikowanych nukleozydów