

Dusíkaté heterocykly

Vitaminy ~ Kofaktory ~ Alkaloidy ~ Drogy

© Biochemický ústav LF MU (J.D.) 2008

Přehled základních heterocyklů

Pětičlenné:

pyrrol, pyrrolidin, imidazol, tiofen,
thiolan, thiazol, furan,
tetrahydrofuran

Šestičlenné:

pyridin, pyrimidin, pyrazin,
pyran, tetrahydropyran

Kondezované:

indol, purin, pteridin, chroman



Nutno
dobře znát
!!!

Vitaminy a kofaktory

Většina ve vodě rozpustných vitaminů B-komplexu je součástí kofaktorů enzymů

Vitaminy

- přijímáme v potravě
- strukturně jednodušší

Kofaktory

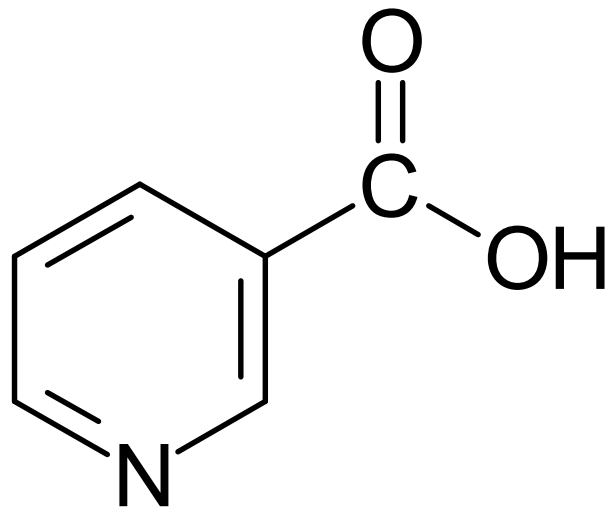
- vznikají v těle z vitaminů
- strukturně složitější

Zjednodušený přehled vitaminů a kofaktorů

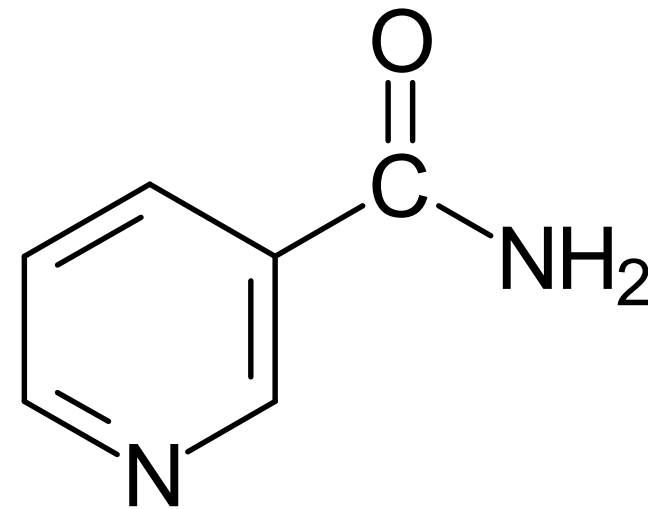
Vitamin	Kofaktor enzymu	Funkce kofaktoru
Nikotinamid*	NAD ⁺	dehydrogenace
Pyridoxin	pyridoxalfosfát	transaminace
Riboflavin	FAD	dehydrogenace
Listová kys.	tetrahydrofolát	přenos 1C skupin
-----	tetrahydrobiopterin	donor 2H (hydroxylace)
Biotin*	karboxybiotin	karboxylace
Thiamin	thiamindifosfát	oxid. dekarboxylace
Kyanokobalamin	methylokobalamin	přenos methyly

* Částečně vzniká v těle.

Nikotinamid (niacin, vitamin B₃)



nikotinová kyselina
(pyridin-3-karboxylová)



nikotinamid

játra, maso, kvasnice,
částečně vzniká z tryptofanu

NAD⁺ je kofaktor dehydrogenas

- nikotiamid adenin dinukleotid
- oxidační činidlo - odnímá **2H** ze substrátu
- jeden H se jako **hydridový anion (H⁻)** aduje do *para*-polohy pyridiniového kationtu
- druhý H se jako **proton (H⁺)** uvolňuje do prostředí
- příklady reakcí: viz předchozí přednáška

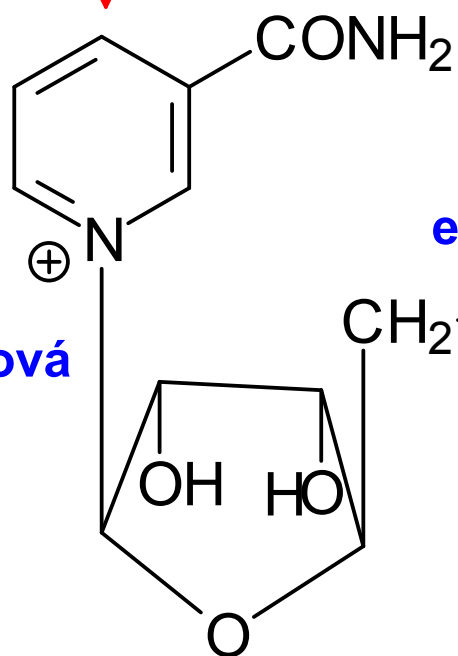


Struktura NAD⁺

adice hydridového aniontu



pyridinium



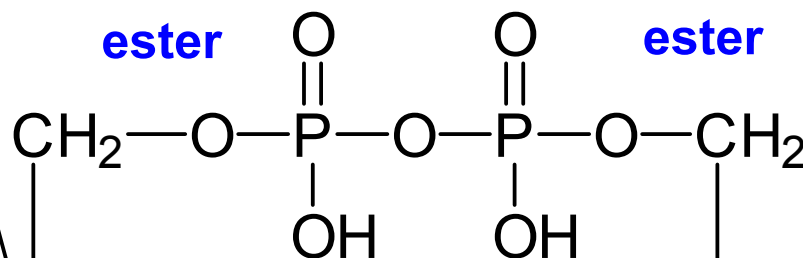
N-glykosidová
vazba

ribosa

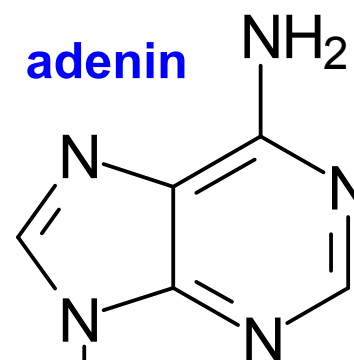
anhydrid

ester

ester



difosforečná kys.

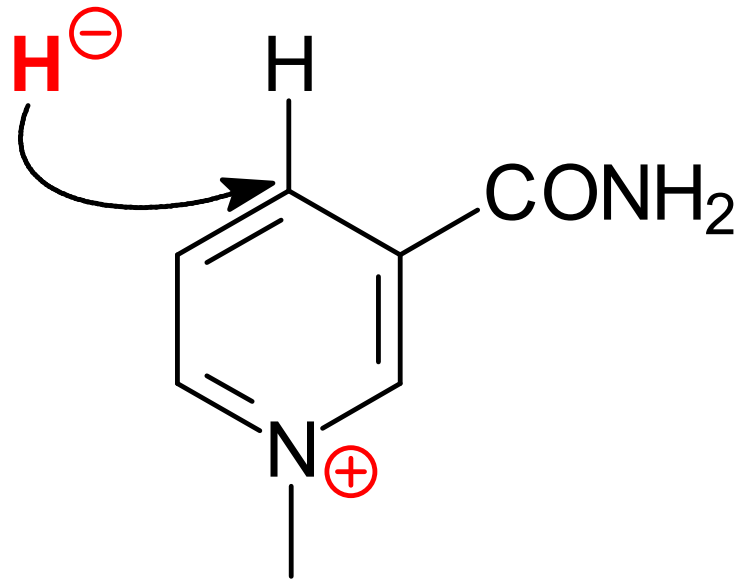


adenin

N-glykosidová
vazba

ribosa

Redoxní pár kofaktoru

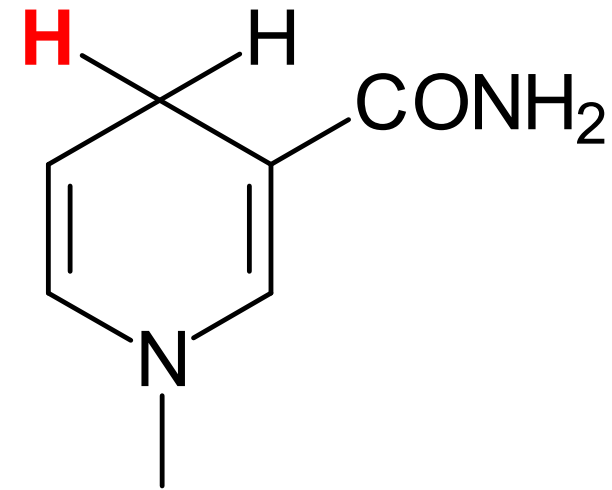


oxidovaná forma NAD⁺

aromatický kruh

čtyřvazný dusík

kladný náboj na dusíku



redukována forma NADH

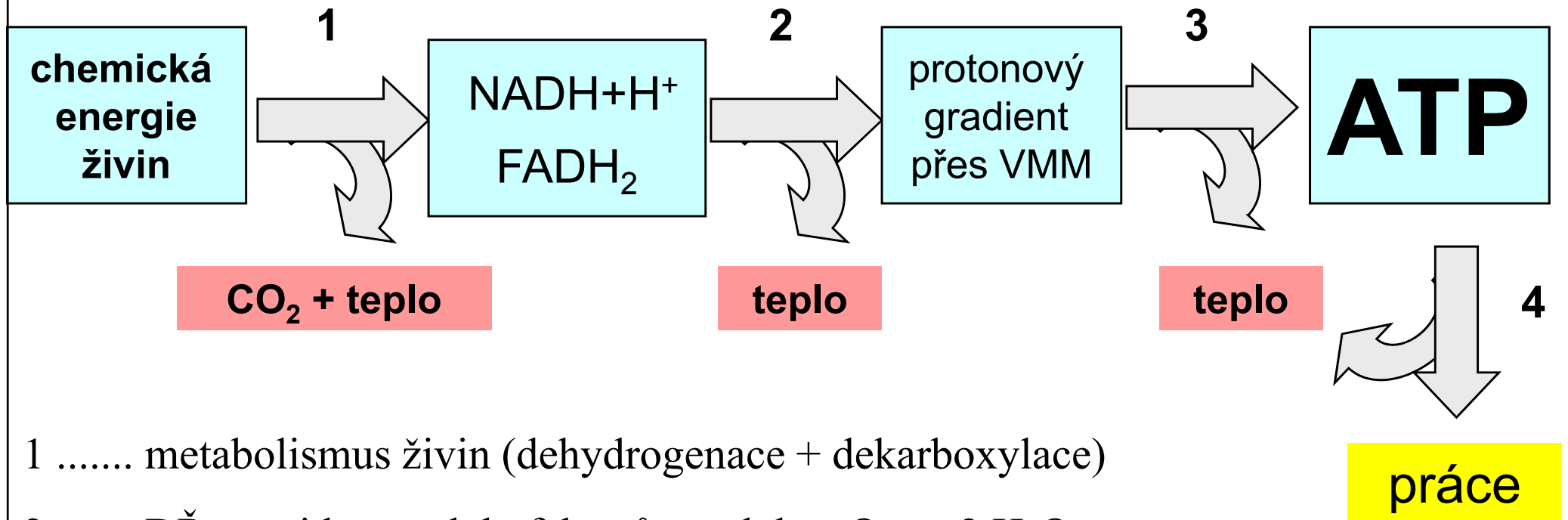
aromaticita porušena

trojvazný dusík

neutrální sloučenina

vysoký obsah energie

Transformace energie v organismu



1 metabolismus živin (dehydrogenace + dekarboxylace)

2 DŘ = oxidace red. kofaktorů a redukce O₂ na 2 H₂O

3 aerobní fosforylace (ADP + P_i + energie H⁺ gradientu → ATP)

4 přeměna chemické energie ATP na užitečnou práci (+ teplo)

Pyridoxin (vitamin B₆)

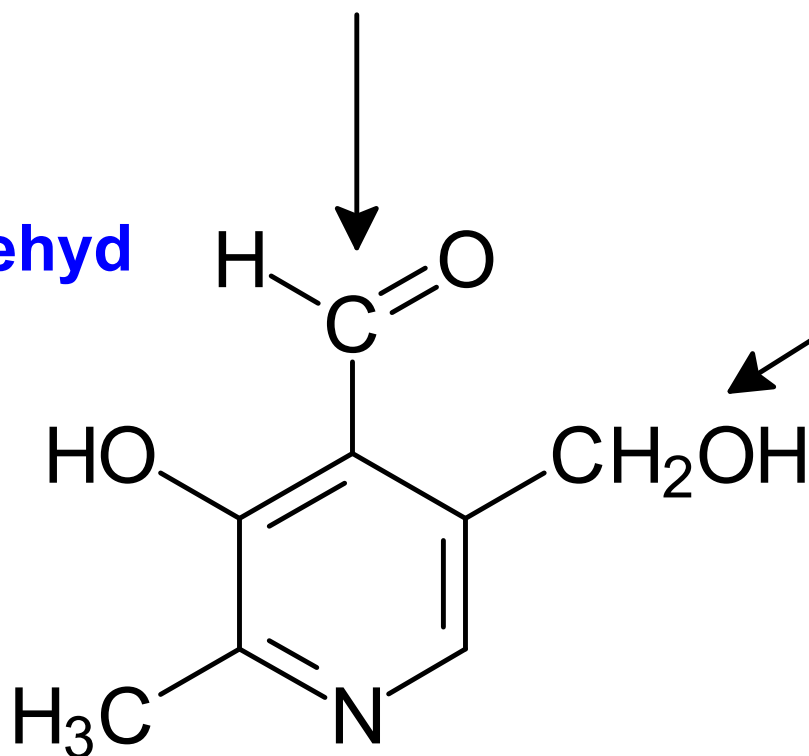
- souhrnný název pro tři formy
- liší se skupinou v *para*-poloze pyridinu
- pyridoxal (-CH=O) - aldehydová skupina
- pyridoxin (pyridoxol) (-CH₂OH) - hydroxymethyl
- pyridoxamin (-CH₂NH₂) - aminomethyl

játra, maso, kvasnice

Pyridoxal je aldehydová forma vitamínu

reaktivní skupina

aldehyd



pyridin

váže se kys. fosforečná
(fosfát)

hydroxymethyl

Pyridoxalfosfát je kofaktor transaminací

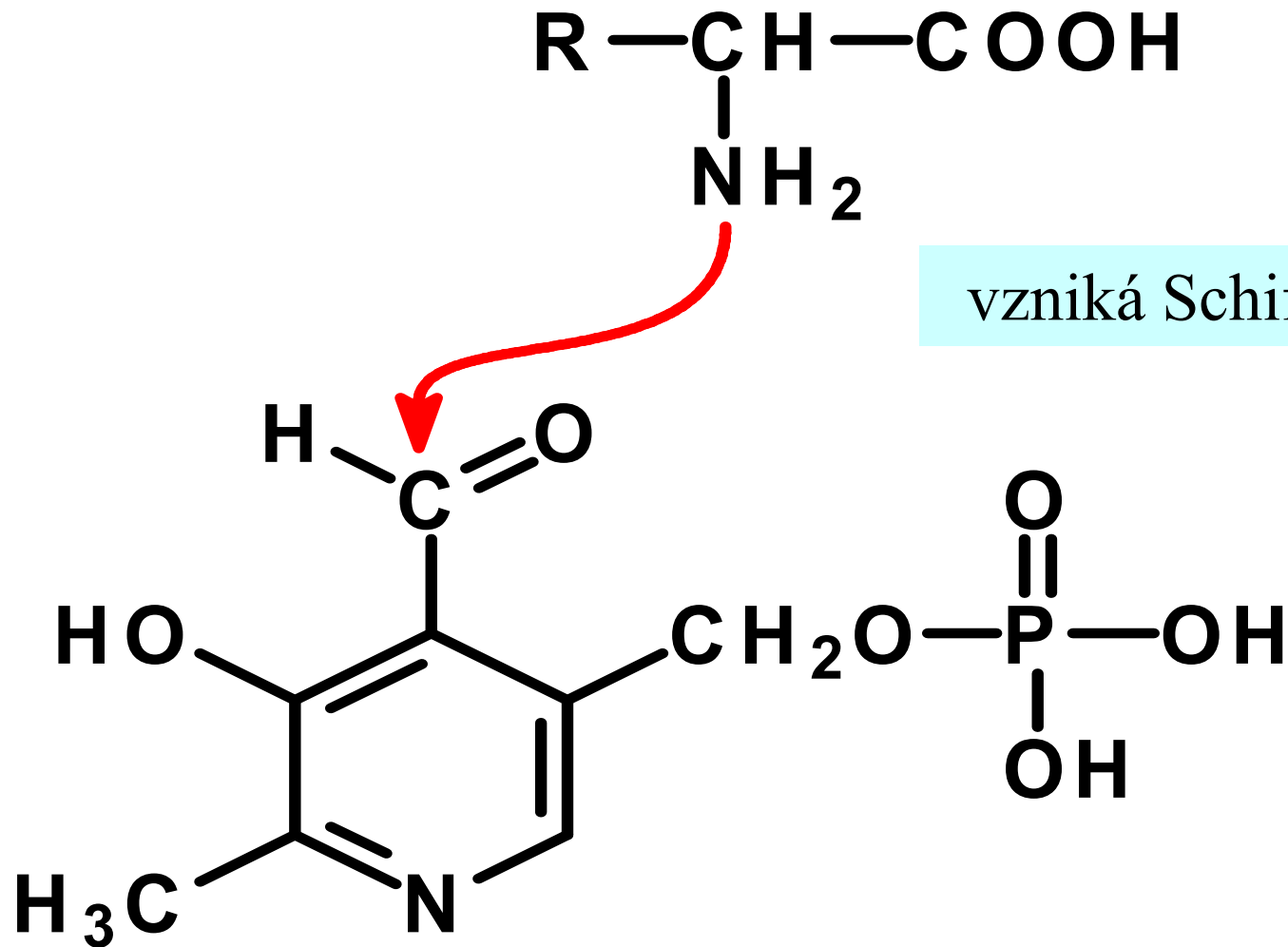
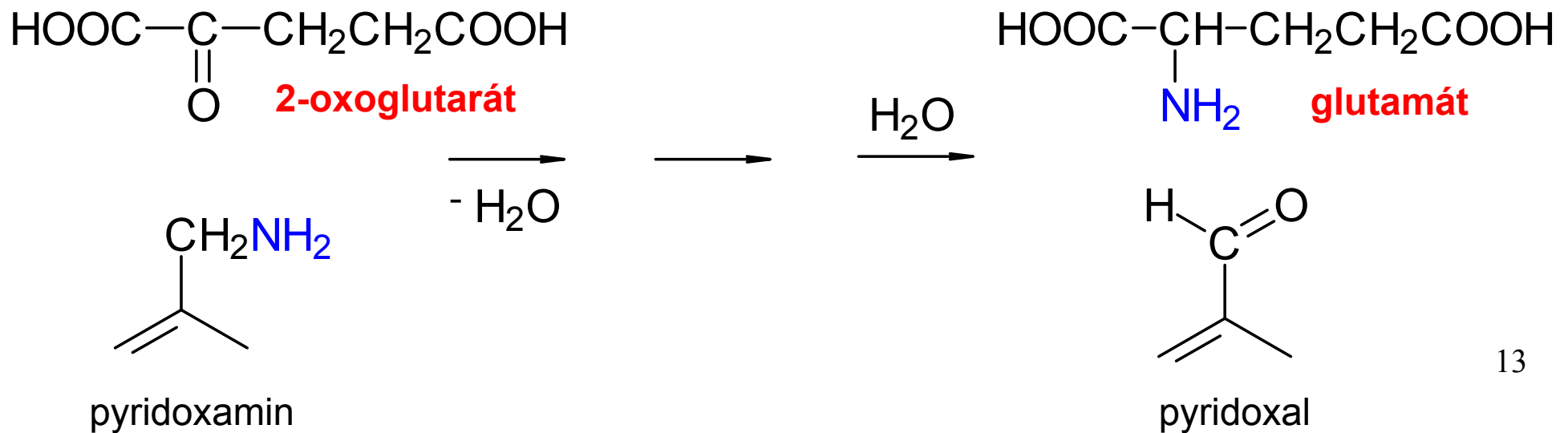
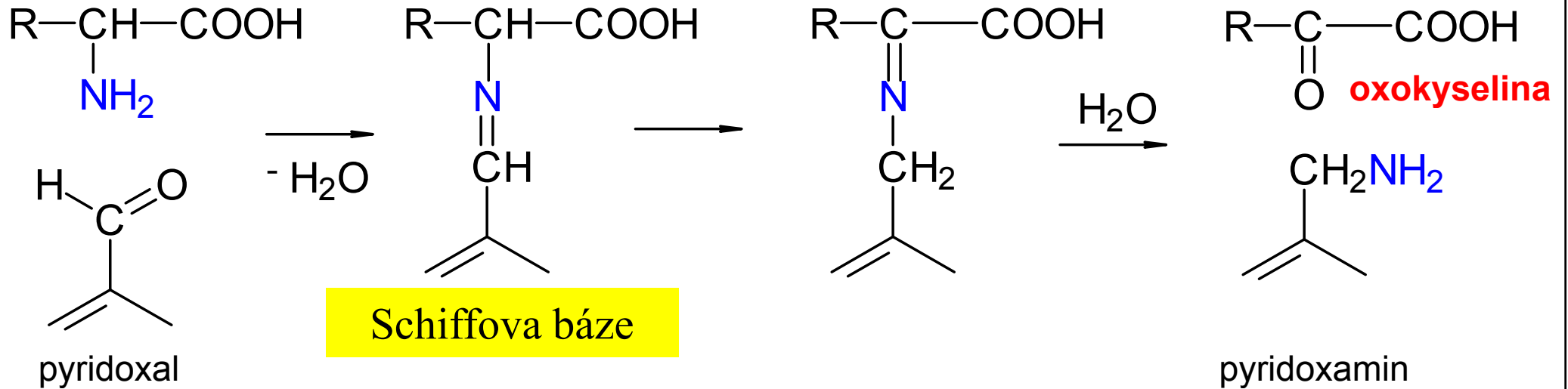


Schéma dvou fází transaminace

(modrá barva ukazuje pohyb atomu dusíku)

aminokyselina



Riboflavin (vitamin B₂) je žlutý

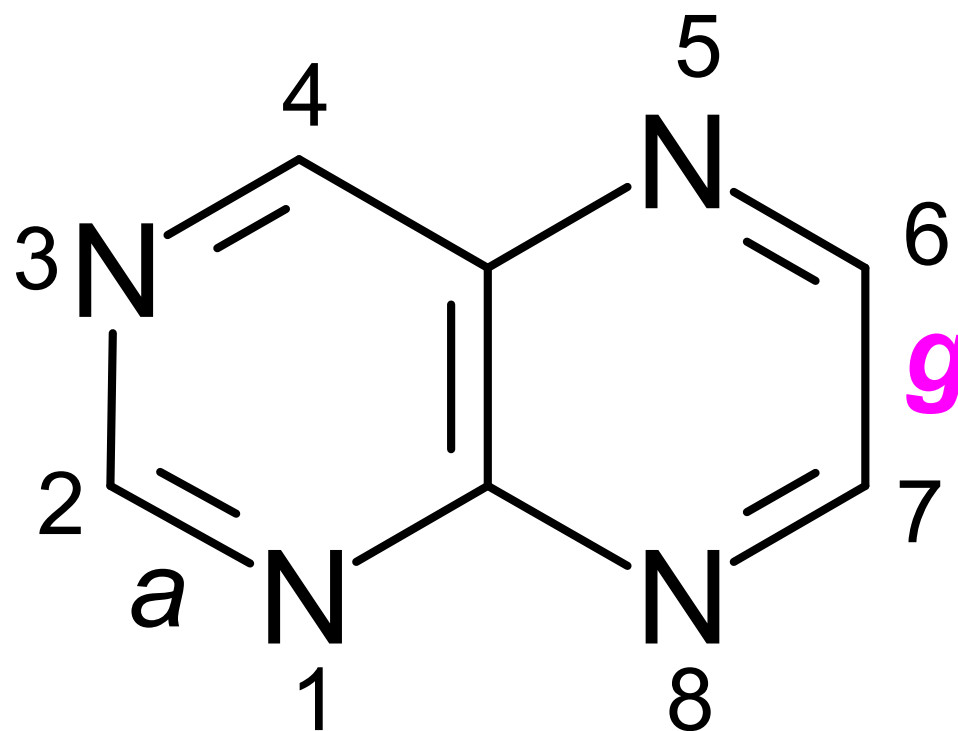
- derivát pteridinu + ribitol
- má jasně žlutou barvu
- součást flavinových kofaktorů FAD, FMN

mléko, syrovátka,
vejce, maso, kvasnice



Pteridin je kondenzovaný systém

pyrimidin

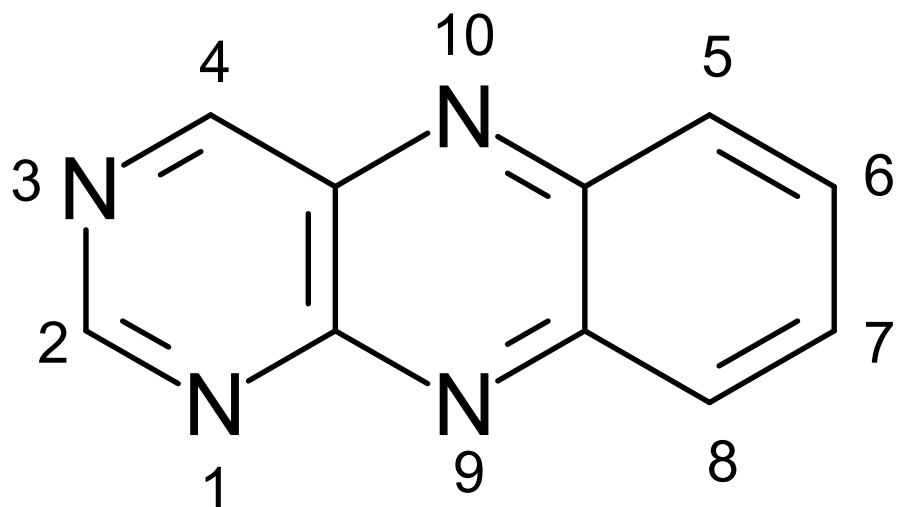


pyrazin

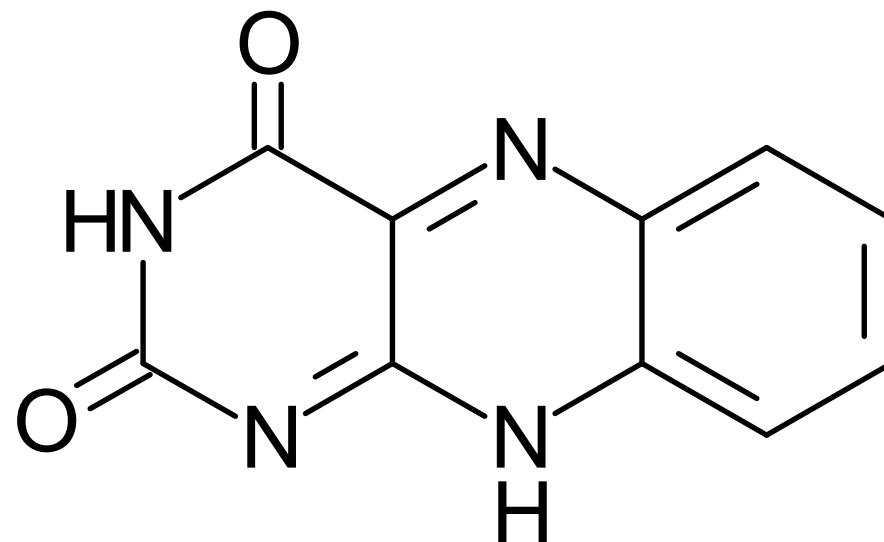
kromě číslování atomů se označují také vazby písmeny

Heterocyklus riboflavinu je žlutý

lat. *flavus, a, um* žlutý

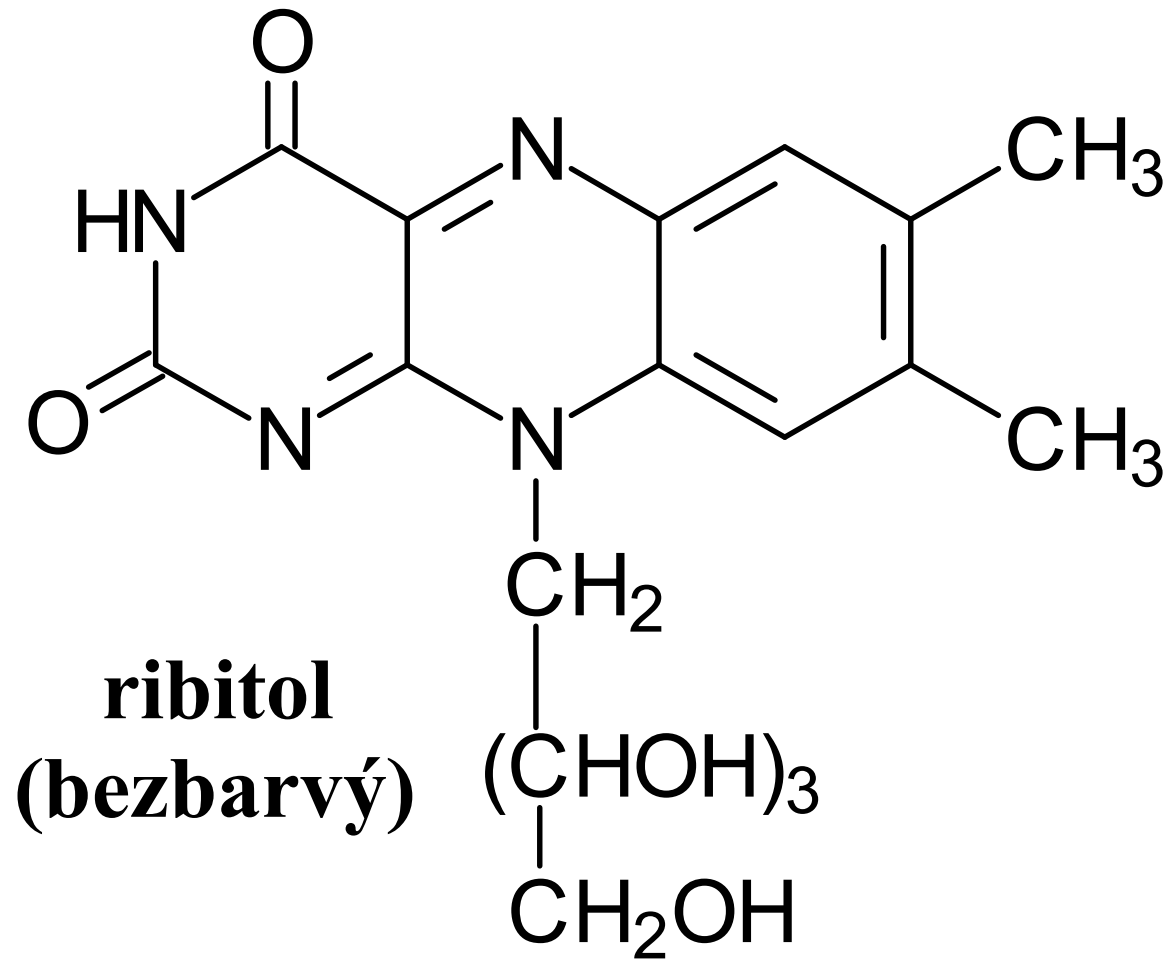


benzo[g]pteridin



isoalloxazin

Riboflavin obsahuje ribitol navázaný na dimethylisoalloxazin

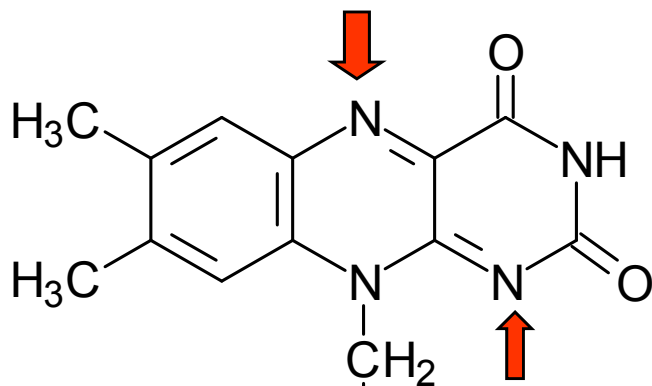


FAD je kofaktor dehydrogenas

- flavin adenin dinukleotid
- dehydrogenace $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ skupiny
- **dva** atomy H se vážou na **dva** dusíky riboflavinu
(N-1 a N-10)
- příklady reakcí: viz předchozí přednáška

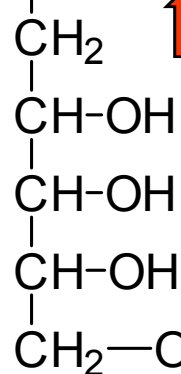
Struktura FAD

dimethylisoalloxazin

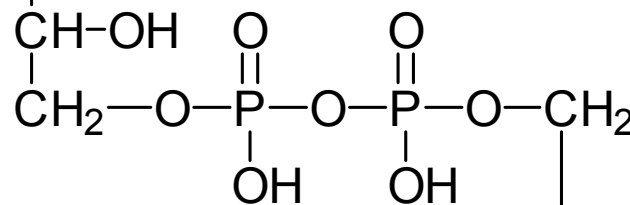


vazba 2H

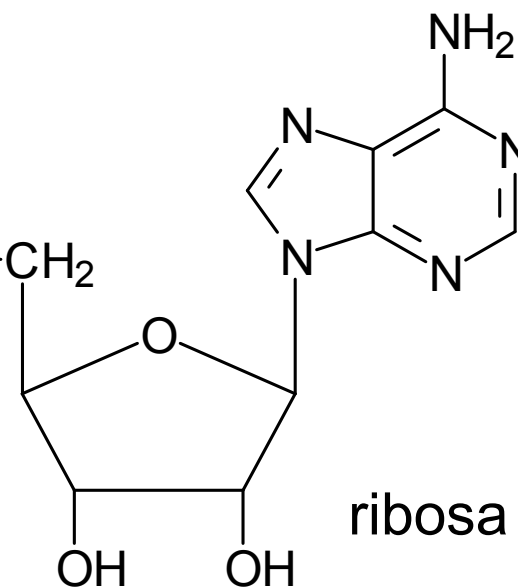
ribitol



difosfát

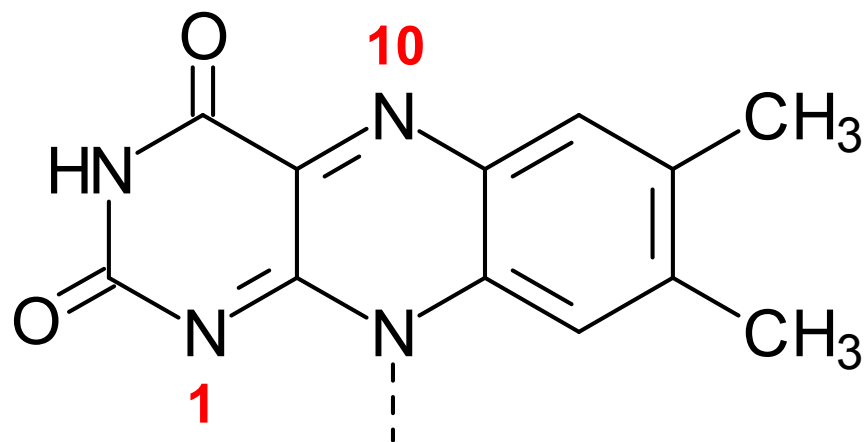


adenin



ribosa

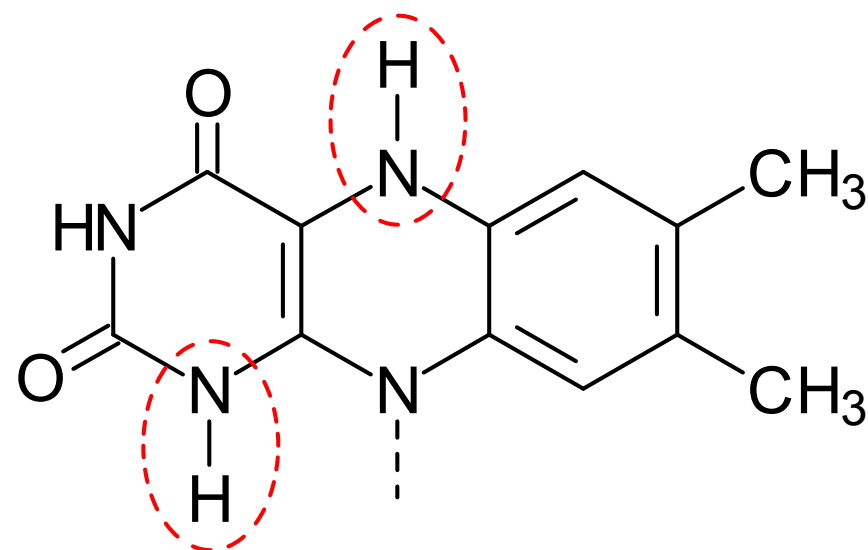
Redoxní pár kofaktoru



oxidovaná forma FAD

aromatický systém

neutrální sloučenina



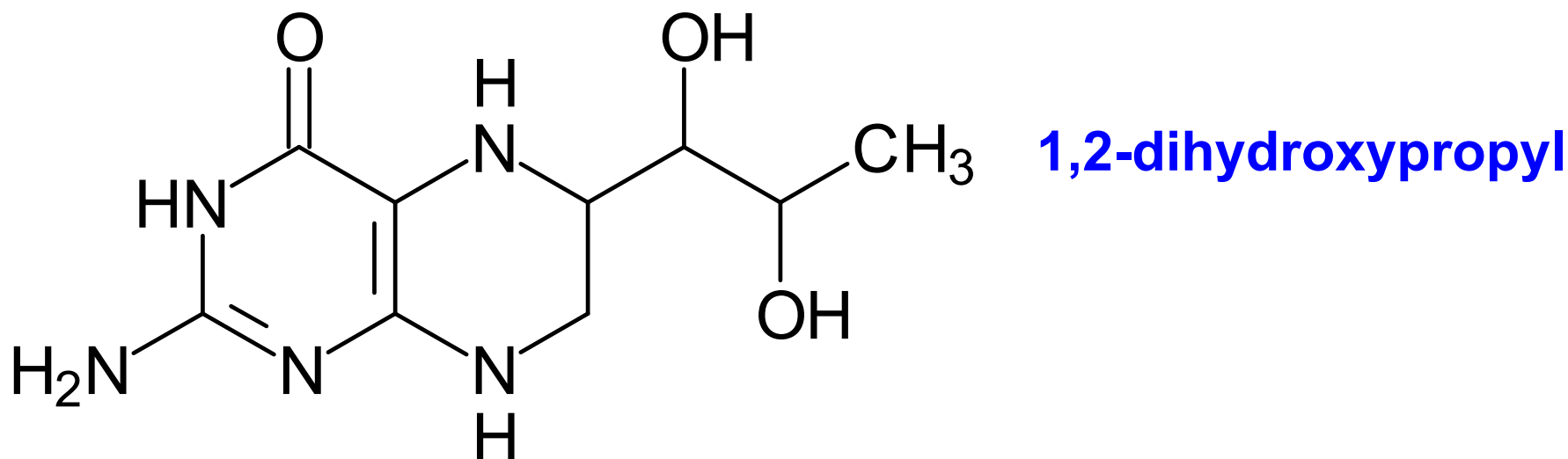
redukována forma FADH₂

aromaticita porušena

neutrální sloučenina

vysoký obsah energie

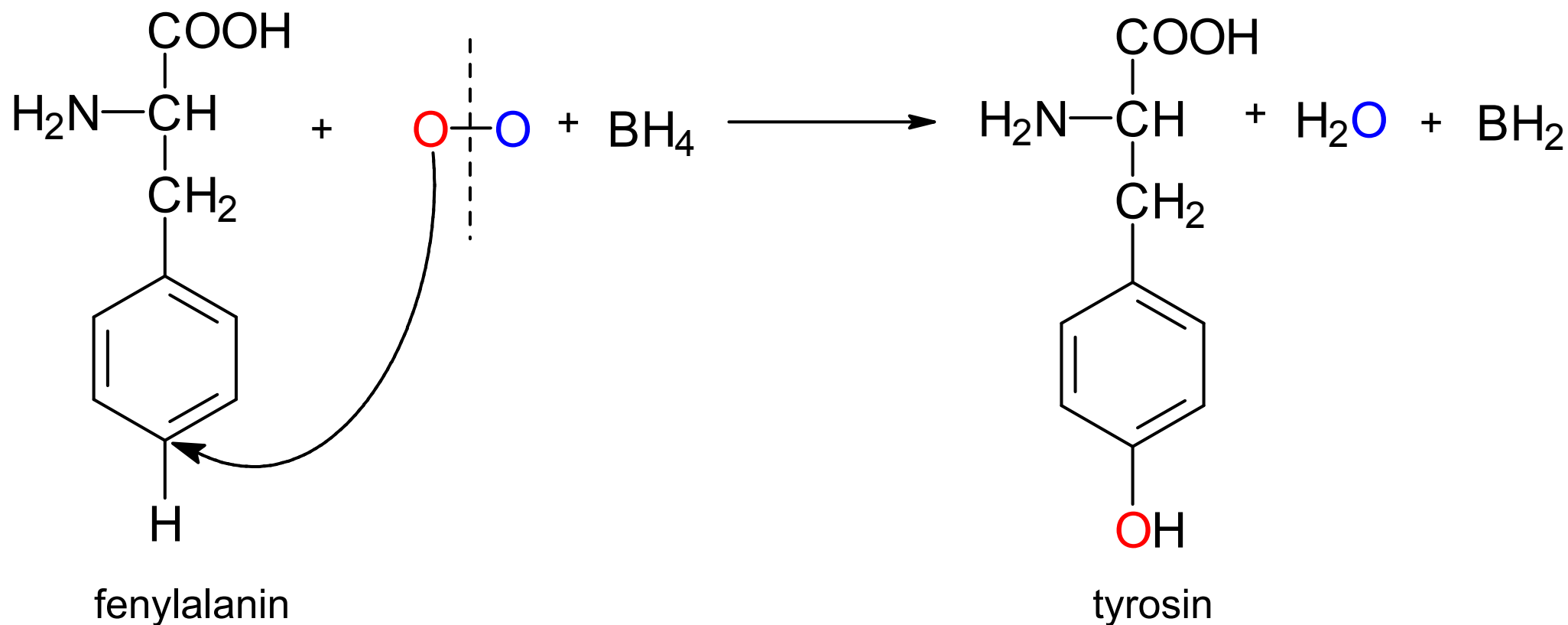
Tetrahydrobiopterin (BH₄) je kofaktor hydroxylací



tetrahydropteridin

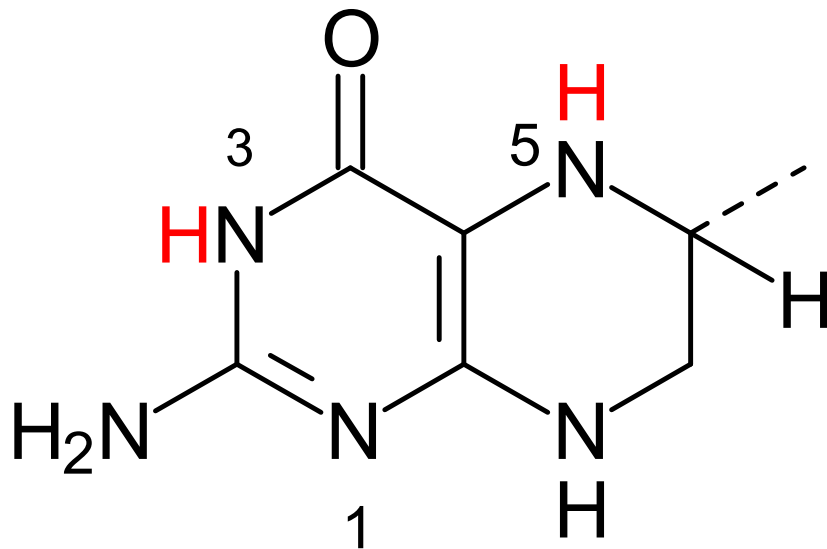
- **není vitamin** - vzniká v těle z GTP
- **poskytuje 2H** ze dvou atomů dusíku na atom O za vzniku vody
- oxiduje se na dihydrobiopterin

Hydroxylace fenylalaninu



Podrobný komentář: viz předchozí přednáška

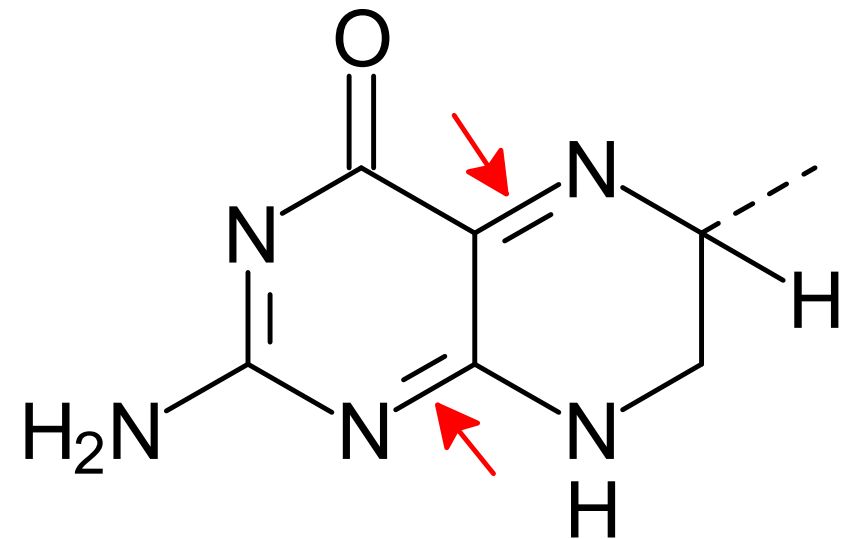
Redoxní pár kofaktoru



tetrahydrobiopterin



redukována forma

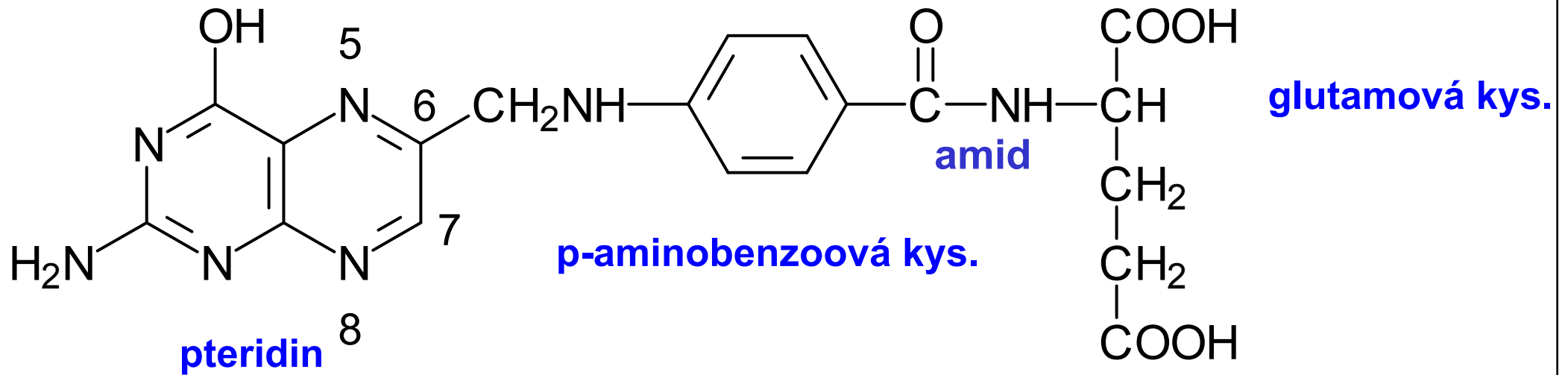


dihydrobiopterin



oxidovaná forma

Listová kyselina (folát)

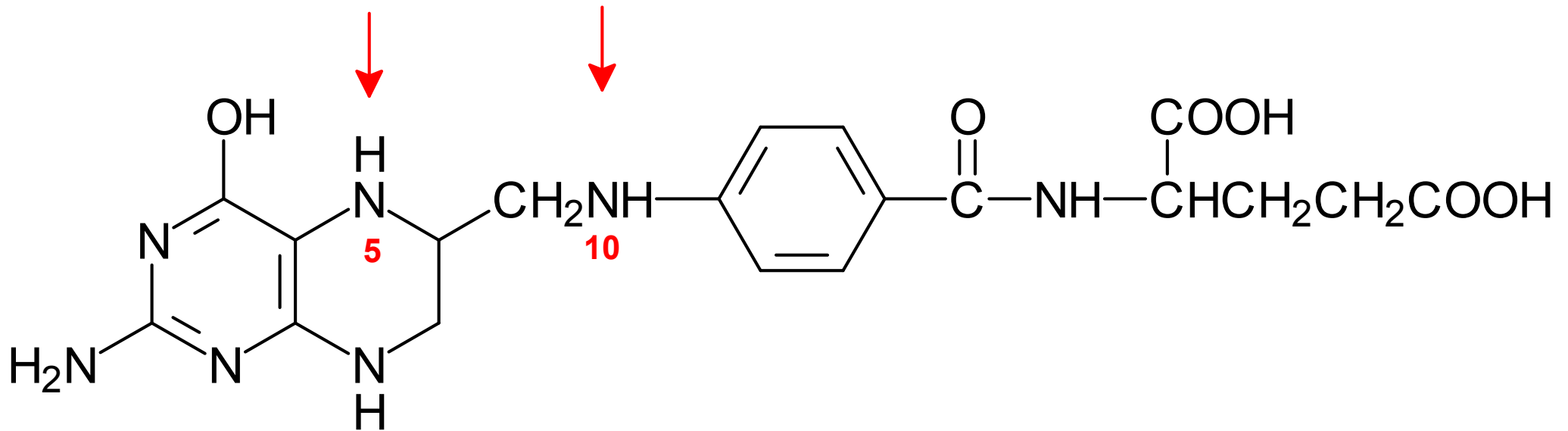


listová zelenina,
luštěniny, játra

V těle se folát hydrogenuje na 5,6,7,8-tetrahydrofolát

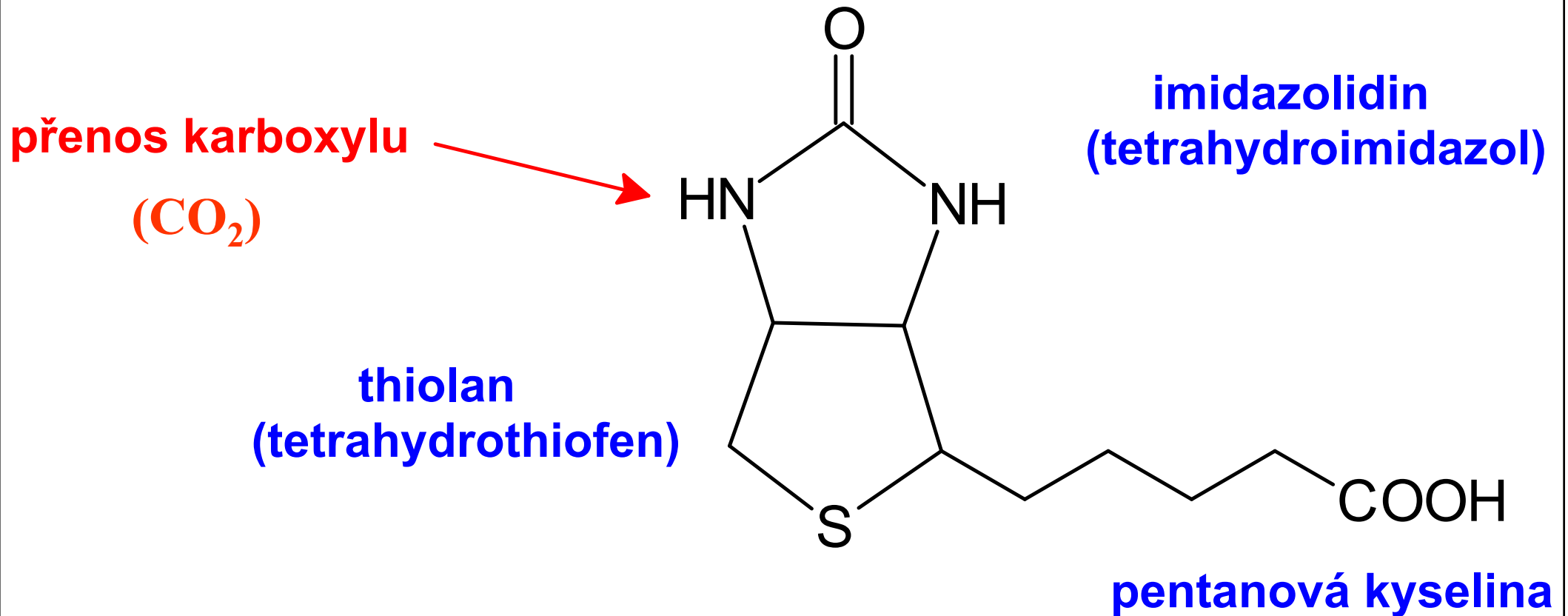
Tetrahydrofolát je kofaktor přenášející 1C skupiny

přenos jednouhlíkatých skupin



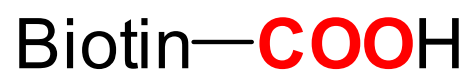
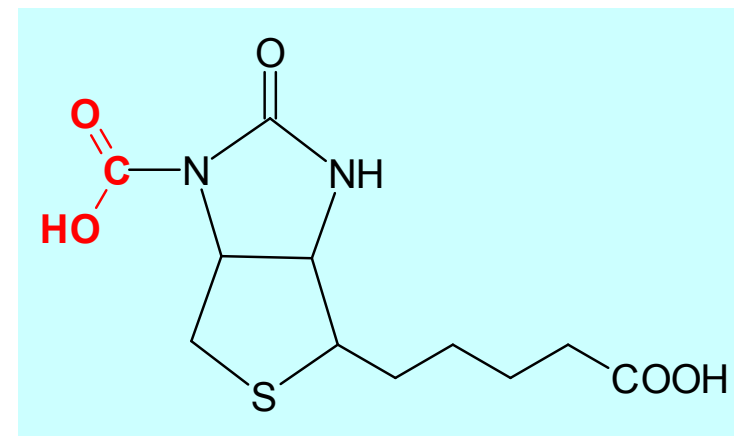
- methyl (CH_3-), formyl ($-\text{CH}=\text{O}$), methylen ($-\text{CH}_2-$)
- vážou se na atomy N-5 a/nebo N-10
- biosyntéza purinů, methylace uracilu, homocysteinu

Biotin (vitamin H)



většina potravin,
částečně tvořen střevní florou

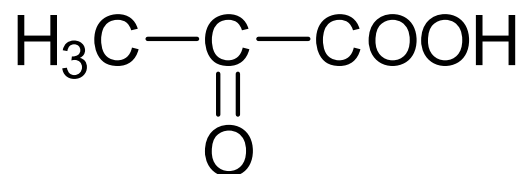
Karboxybiotin je kofaktor karboxylačních reakcí



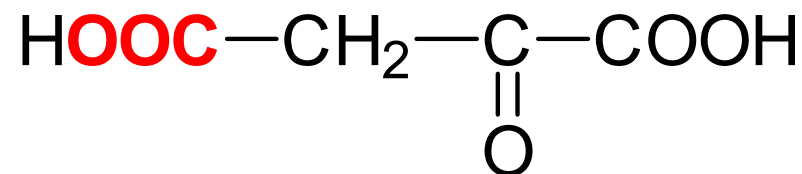
pyruvátkarboxylasa



+

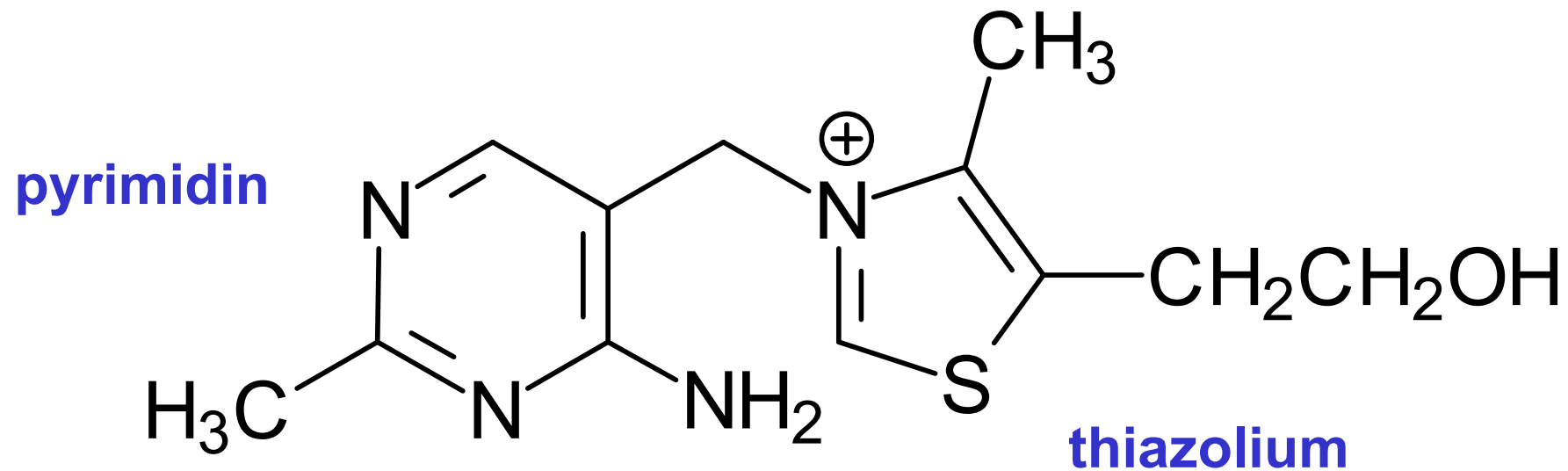


pyruvát



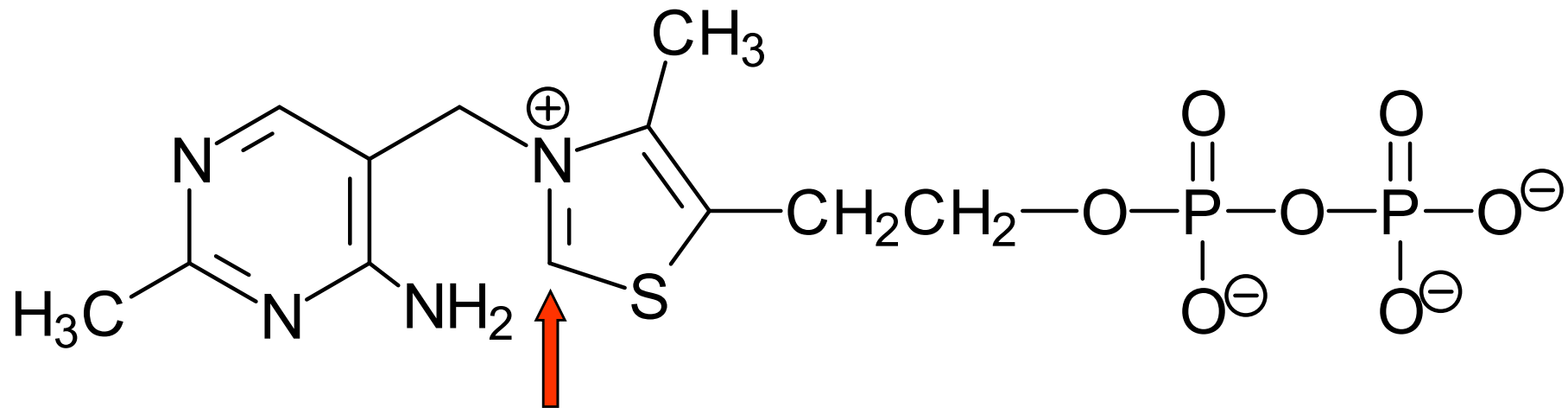
oxalacetát

Thiamin (vitamin B₁)



celozrnné pečivo, maso, vejce, kvasnice

Thiamindifosfát (TDP) je kofaktorem oxidační dekarboxylace pyruvátu

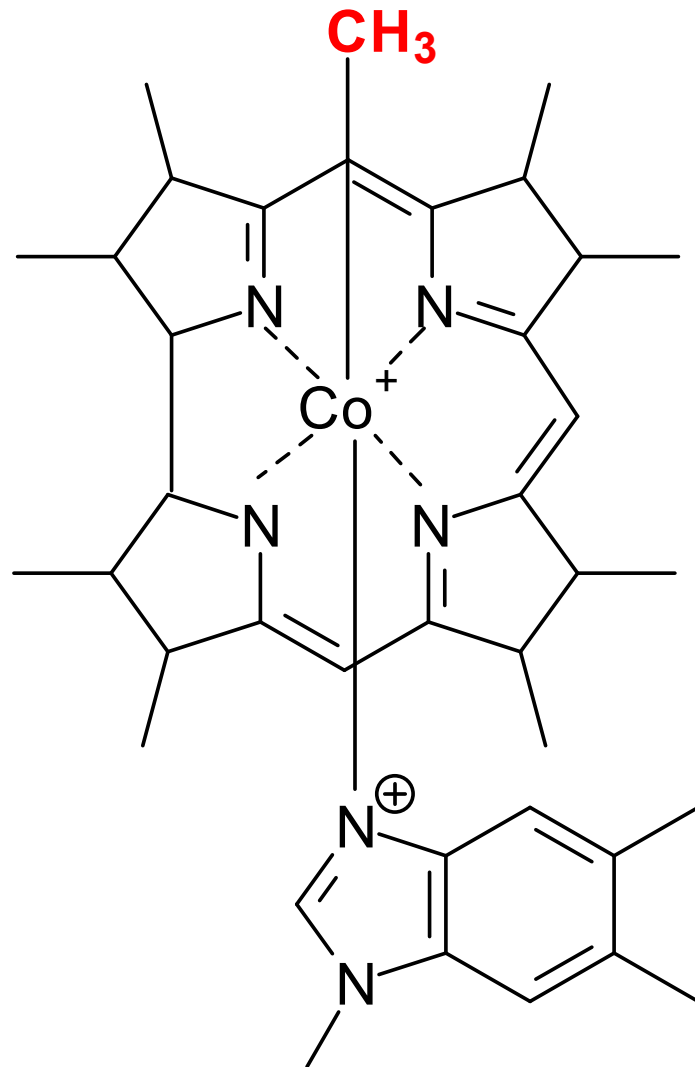


vazba pyruvátu a jeho dekarboxylace

glukosa → pyruvát **TDP** → acetyl-CoA

↓
CC

Methylkobalamin je kofaktorem methylačních reakcí



remethylace homocysteinu
na methionin

Pět vitaminů vzniká v těle, ale jen čtyři se využijí

Vitamin	Kde a jak vzniká
Niacin	ve tkáních, katabolismus tryptofanu
Biotin	tlusté střevo (bakterie)
Fylochinon	tlusté střevo (bakterie)
Kalciol	kůže, z cholesterolu (UV záření)
Kobalamin	tlusté střevo (bakterie) - nevstřebává se !!!

**Většina alkaloidů
je bazická**

al kaloid

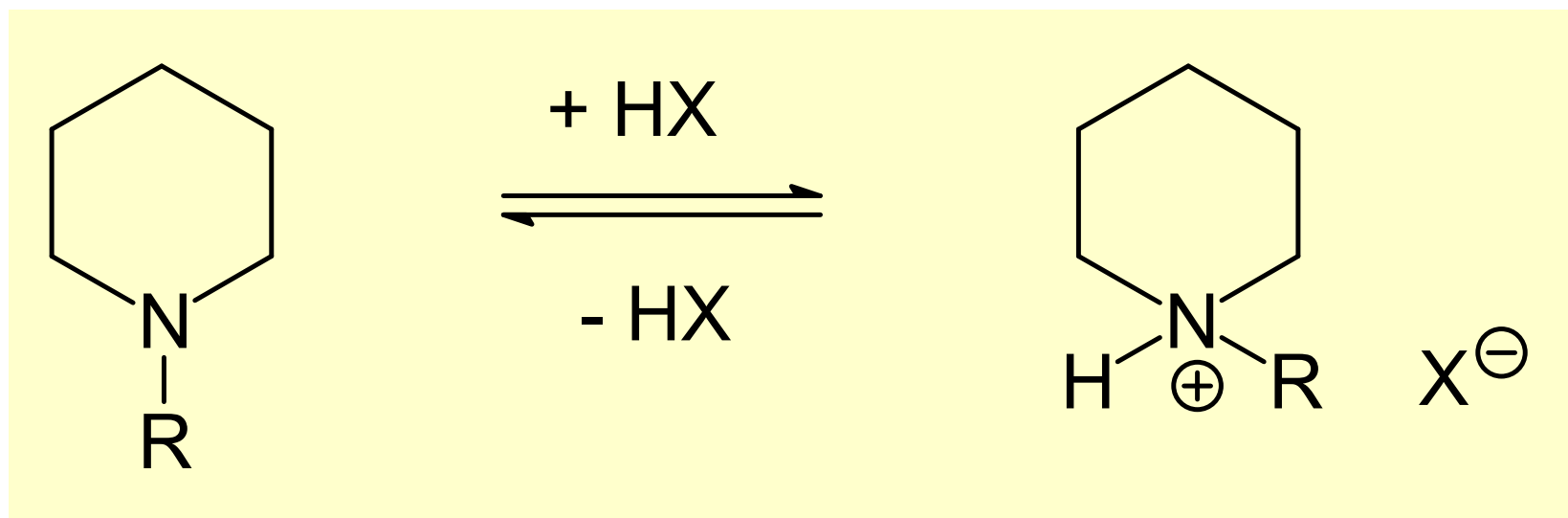
„zásadě podobný“

Alkaloid	pK_B	Alkaloid	pK_B
Atropin	4,35	Nikotin	6,16; 10,96
Efedrin	4,64	Morfin	6,13
Chinin	5,07; 9,70	Papaverin	8,00
Kokain	5,59	Kofein	13,40

Pro srovnání: amoniak (NH_3) $pK_B = 4,75$

Dvě formy alkaloidů

obecné schéma acidobazické konverze



báze

sůl

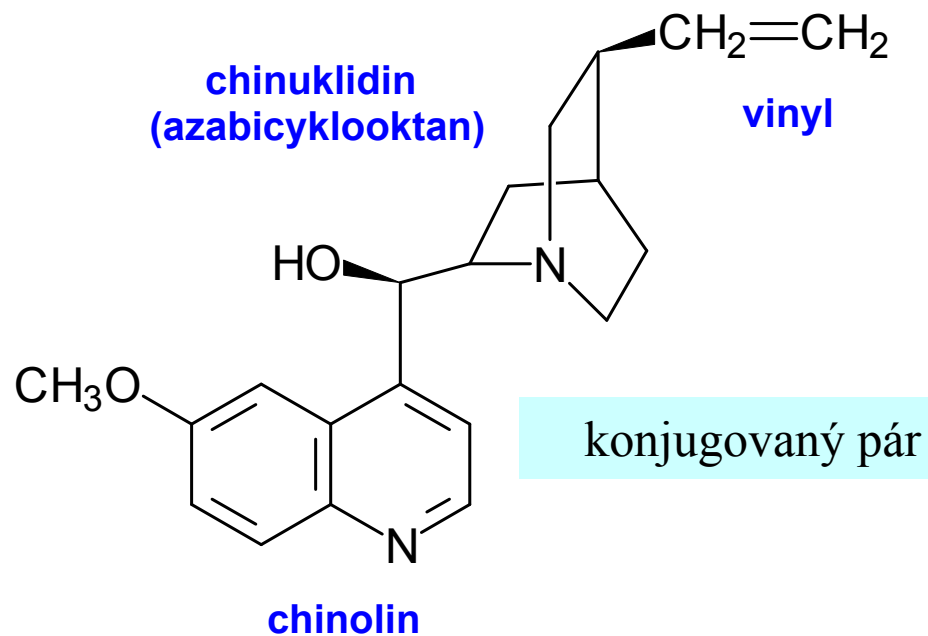
Dvě formy alkaloidů

Charakteristika	Sůl	Báze
Vaznost atomu N	4	3
Kladný náboj na N	ano	ne
Rozp. ve vodě*	ano	ne
Rozp. v benzenu*	ne	ano
Teplota tání	vyšší	nižší
Výskyt v rostlinách	ano	ne
Lékařská aplikace	ano	ne

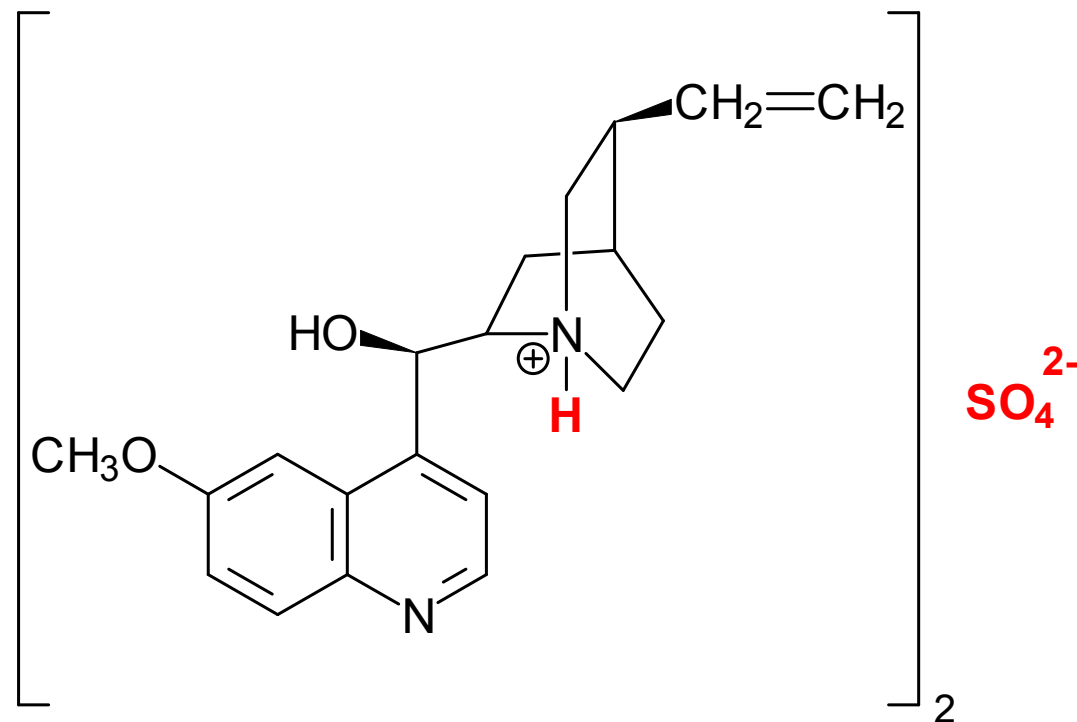
* Similia similibus solvuntur

Alkaloid	Účinky
Atropin	anticholinergikum
Emetin	emetikum, expektorans
Fyzostigmin	inhibitor acetylcholinesterasy
Galantamin	inhibitor acetylcholinesterasy
Chinin	antimalarikum
Chinidin	antiarytmikum
Kamptotecin	protinádorové
Morfin	analgetikum
Kolchicin	terapie dny
Taxol a taxoidy	protinádorové
Tubokurarin	svalové relaxans
Vinblastin, vinkristin	protinádorové
Pilokarpin	cholinergikum

Chinin

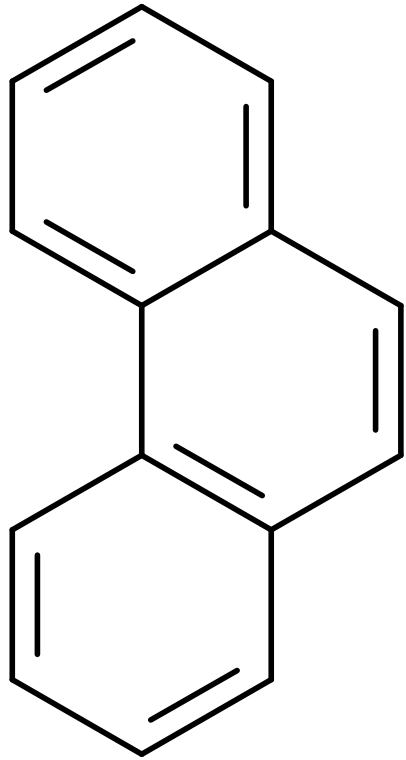


Sulfát chininu

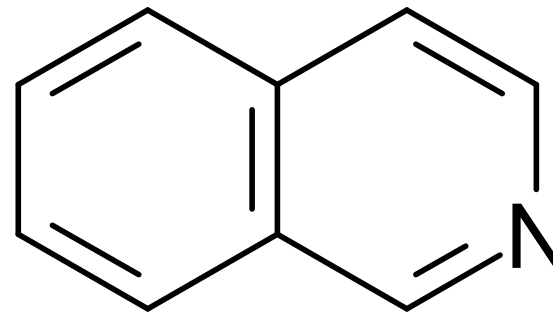


- **antimalarikum**
- extrémně hořký
- přidává se do nápojů (Tonic)

Opiové alkaloidy jsou deriváty dvou cyklických systémů

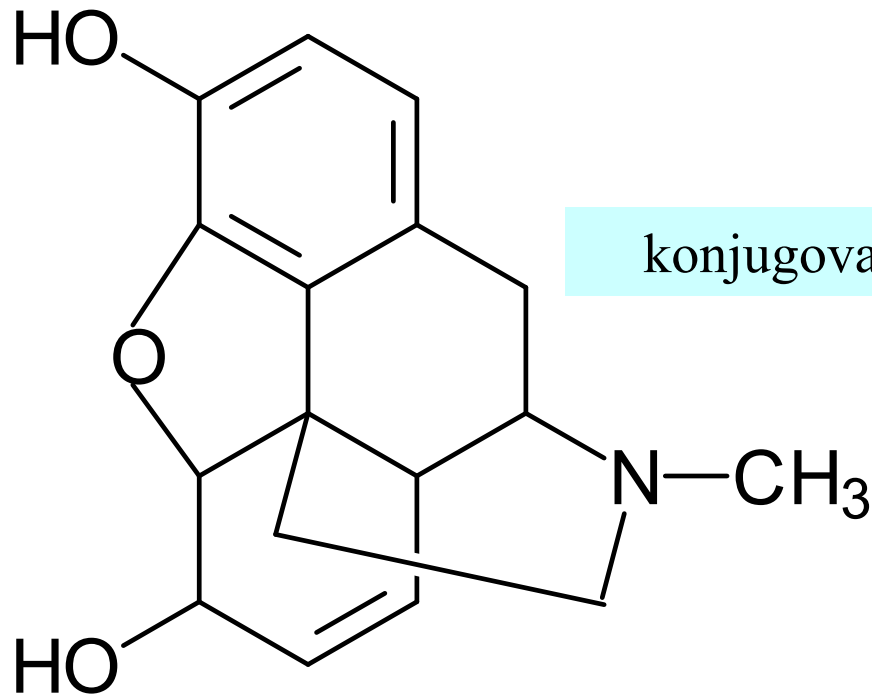


fenanthren



isochinolin

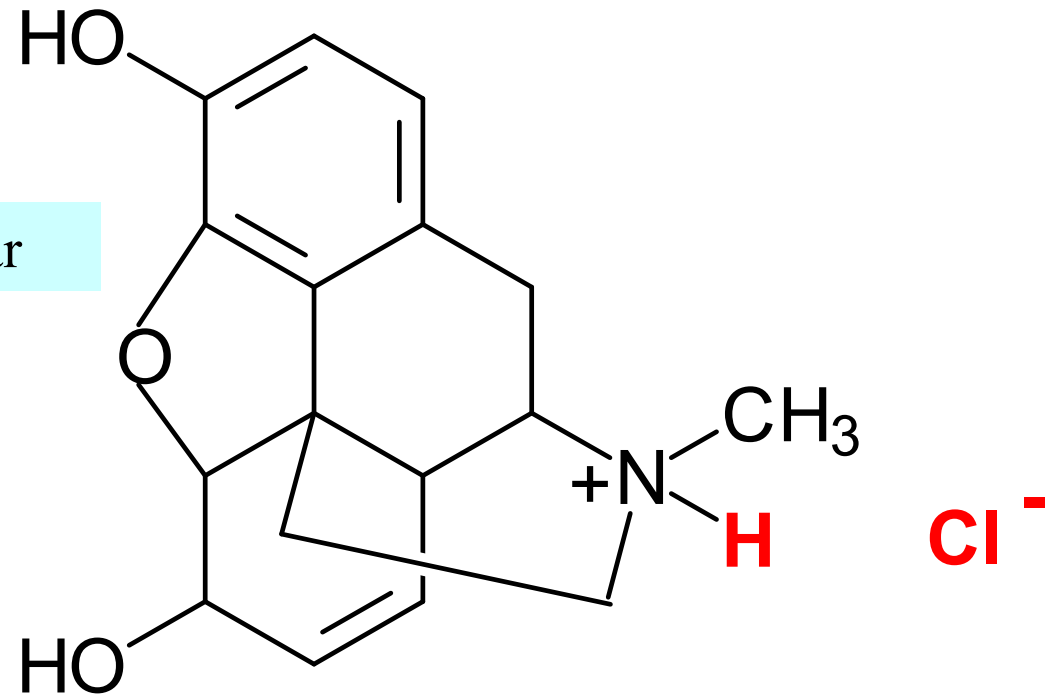
Morfin



konjugovaný pár

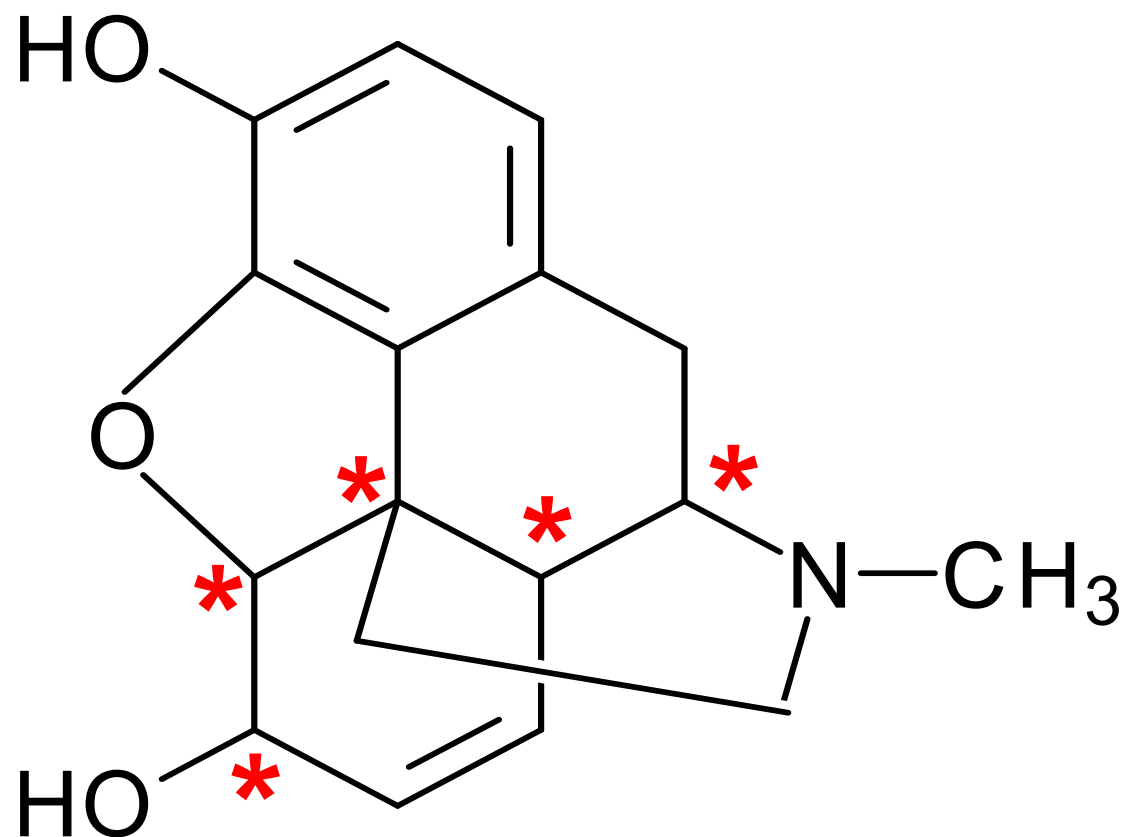
Morfinium-chlorid

(morphini hydrochloridum)



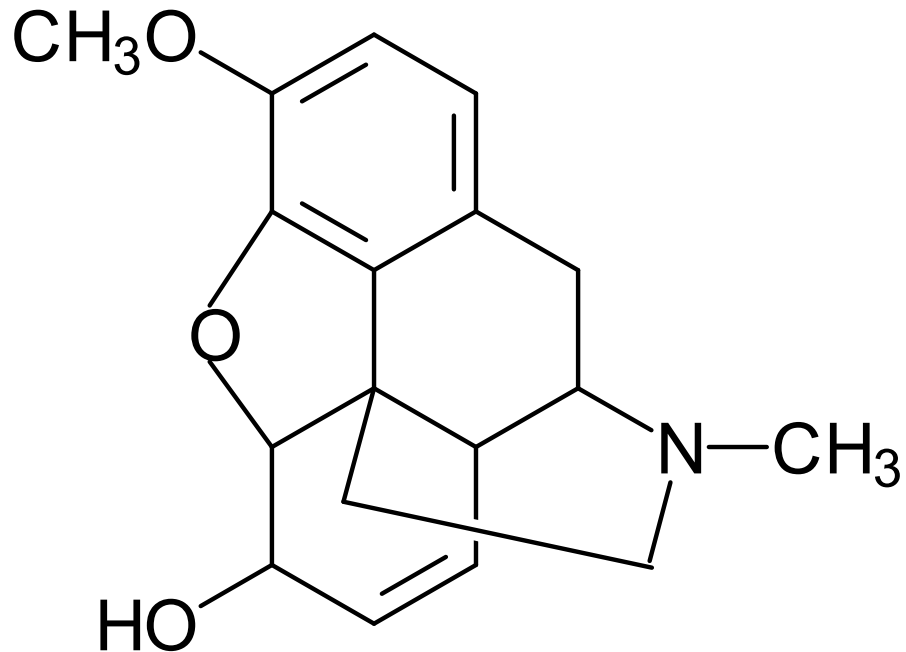
- **silné analgetikum**
- vyvolává závislost, tlumí dechové centrum

Kolik asymetrických uhlíků je v molekule morfinu?

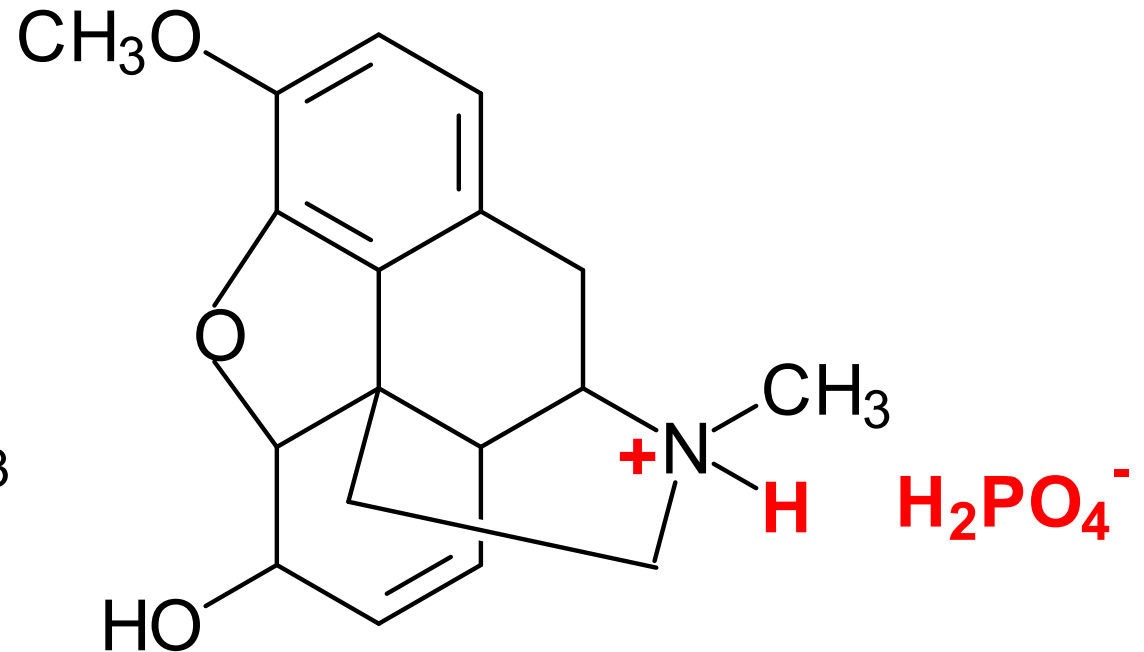


Kodein

Dihydrogenfosfát kodeinu

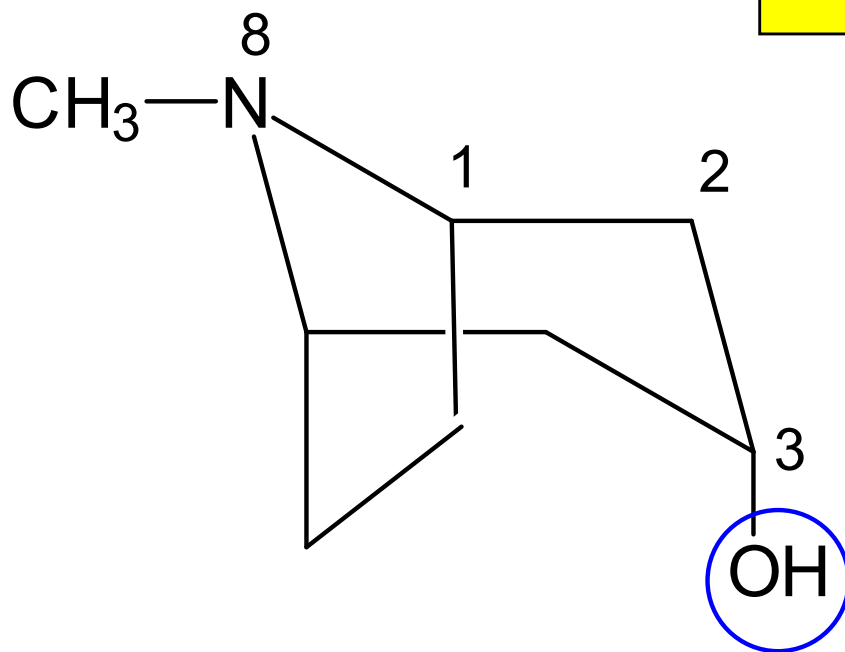


3-*O*-methylnorfin



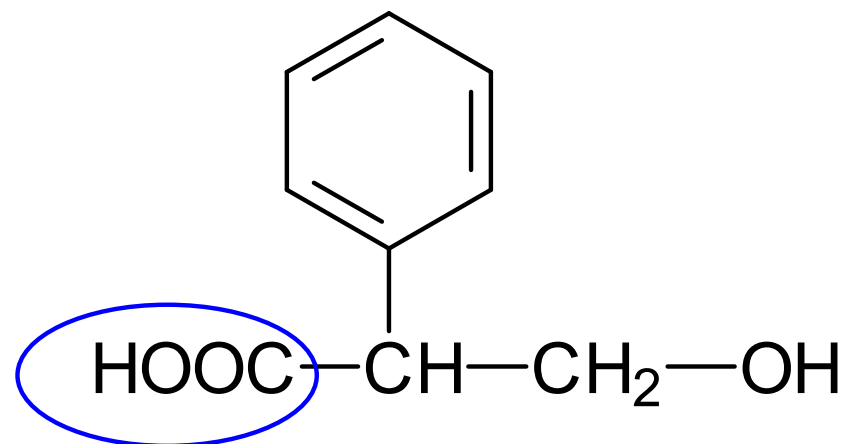
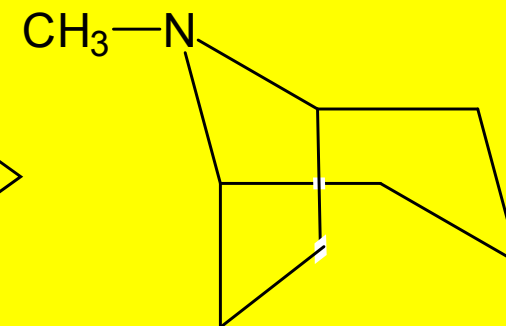
- **antitusikum**
- slabší analgetikum, vyvolává závislost

Atropin je ester tropinu a tropové kyseliny



tropin (tropan-3-ol)

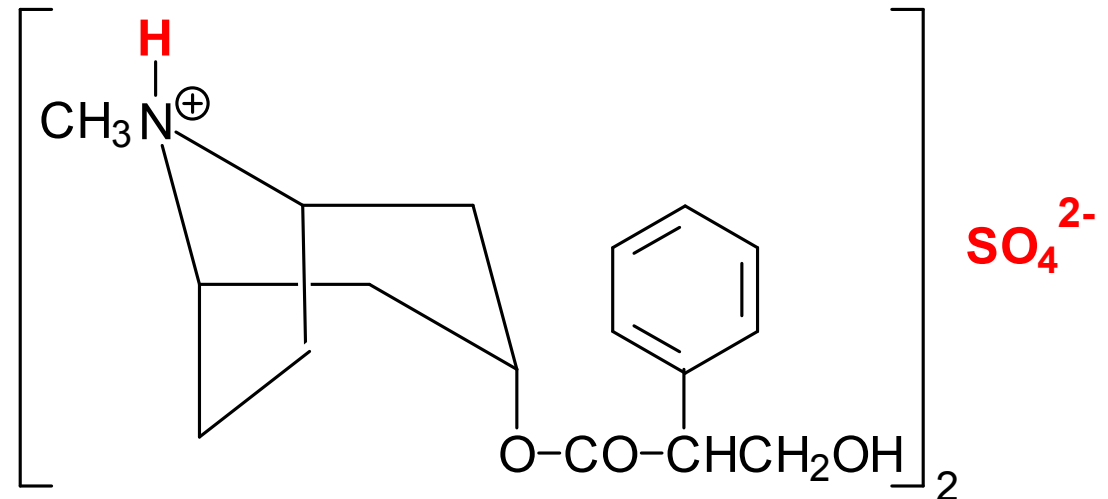
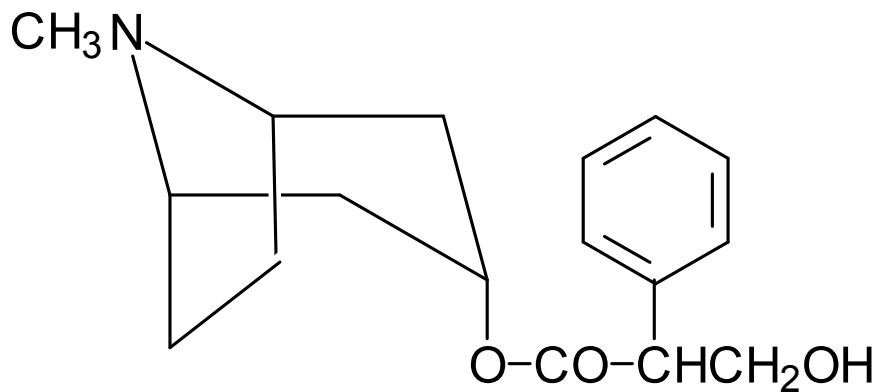
základní skelet je tropan



tropová kyselina

Atropin

Atropinium-sulfát

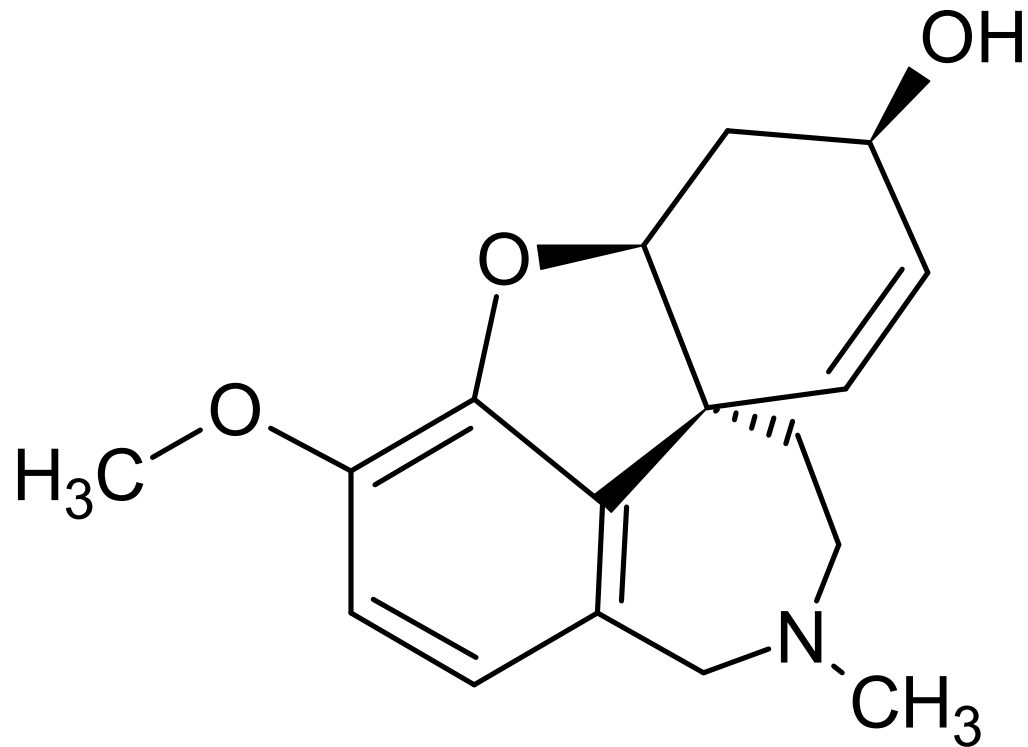


- **blokuje účinky acetylcholinu a muskarinu na receptorech**
- anesteziologie, kardiologie
- antidotum při otravách organofosfáty a muskarinovými houbami

Galantamin

poprvé izolován 1950 z *Galanthus nivalis*

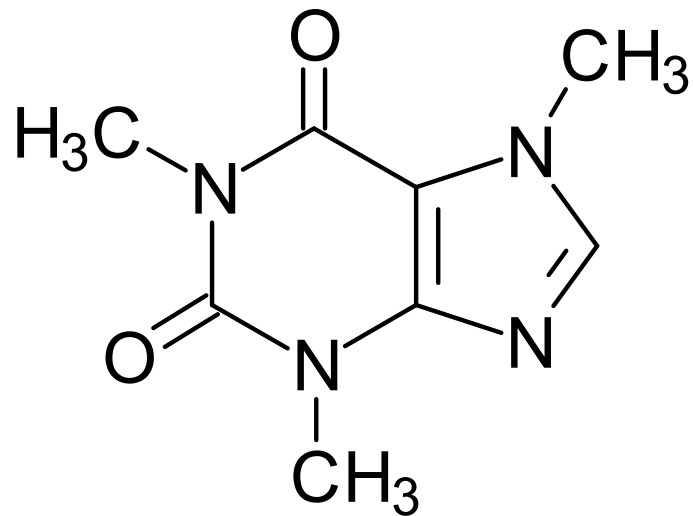
léčba Alzheimerovy choroby (inhibitor acetylcholinesterasy)



Existují i nebazické alkaloidy, které netvoří soli

- často obsahují amidovou (laktamovou) skupinu (-CO-NH-)
- **kolchicin** (léčba dny)
- **paklitaxel** (Taxol, cytostatikum)
- **piperin** (pálivá chuť pepře)
- **kapsaicin** (pálivá paprika, chilli, feferonky)
v lékárně: kapsaicinová náplast (capsaicini emplastrum)
- **kofein** (1,3,7-trimethylxanthin)

Kofein je nebazický alkaloid



1,3,7-trimethylxanthin

- CNS stimulant
- diuretikum
- zvyšuje sekreci HCl
- potencuje analgetika

Káva (*Coffea arabica*)

Čaj (*Camelia sinensis*)

Kola (*Cola acuminata*)

Maté (*Ilex paraguariensis*)

Guarana (*Paullinia cupana*)

Drogy

Tabák

Opiáty

Stimulační drogy

Tlumivé látky

Halucinogeny

Konopné drogy

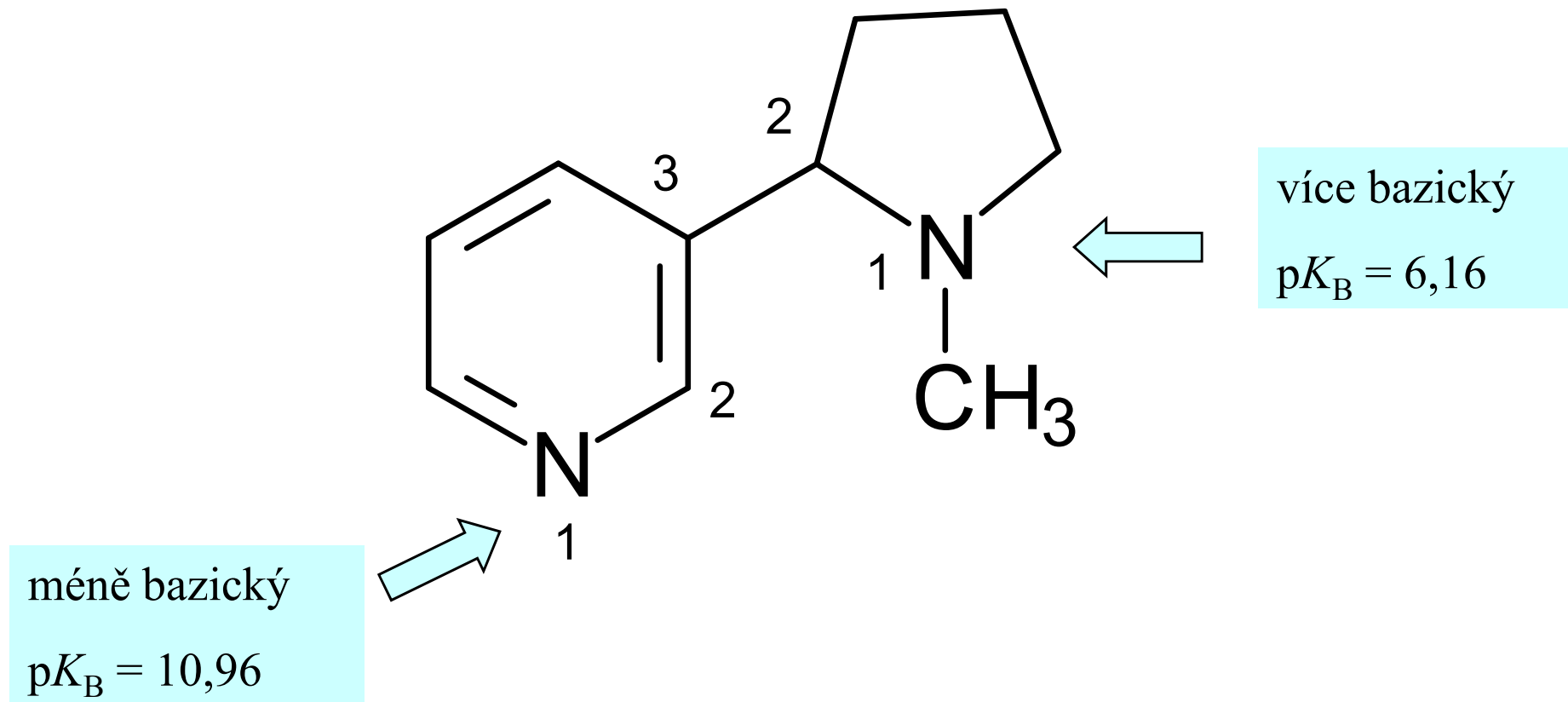
Těkavé látky

Alkohol

Tabák

Látky	nikotin, produkty nedokonalého spalování
Účinky	euforie, psychická relaxace, zvýšení tepové frekvence, vazokonstrikce, stimuluje sekreci adrenalinu („tichý stres“), zvyšuje sekreci slin a žaludeční šťávy, zesiluje střevní peristaltiku (defekační účinek první ranní cigarety)
Příznaky užívání	typický zápach, zažloutlé prsty a zuby
Rizika	plicní choroby (CHOPN, nádory), infarkt, vředová choroba žaludku, poruchy potence, předčasné vrásky

Nikotin je hlavní alkaloid tabáku



3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)pyridin

Co se děje při hoření cigarety?

- teplota kolem 900 °C
- sušený tabák podléhá nedokonalému spalování, vzniká velmi složitá směs produktů
- nikotin částečně destiluje a přechází do kouře (aerosolu), částečně se pyrolyticky rozkládá

Cigaretový kouř obsahuje

- **volný nikotin (bázi)** - váže se na receptory v mozku
- **CO** - váže se na hemoglobin, vzniká karbonylhemoglobin – ischemie tkání
- **oxidy dusíku** - mohou generovat volné radikály
- **polykondenzované aromatické uhlovodíky (PAU)** (pyren, chrysen ...), hlavní složky dehtu, atakují a poškozují DNA, karcinogeny
- další látky (N_2 , CO_2 , HCN, CH_4 , terpeny, estery ...)

Karboxylhemoglobin v krvi

(% z celkového hemoglobinu)


Subjekt / Situace	CO-Hb (%)	
Novorozenec	0,4	} Endogenní CO
Dospělý (venkov)	1-2	
Dospělý (město)	4-5	
Kuřák	10-12	} Exogenní CO
Dopravní policista	12-15	
Otrava	20-50	
Smrt	55-60	

Na krabičce cigaret

Nikotin: 0.9 mg/cig.

Dehet: 11 mg/cig.

závisí na
pH tabáku



Jak odhalit kuřáka?

1. test se slinami

kuřákovy sliny obsahují mnohonásobně více thiokyanatanu než sliny nekuřáka, poločas 6 dní, thiokyanatan vzniká biotransformací $\text{CN}^- \rightarrow \text{SCN}^-$ reakcí s Fe^{3+} ionty \rightarrow červený komplex

2. nikotin v moči

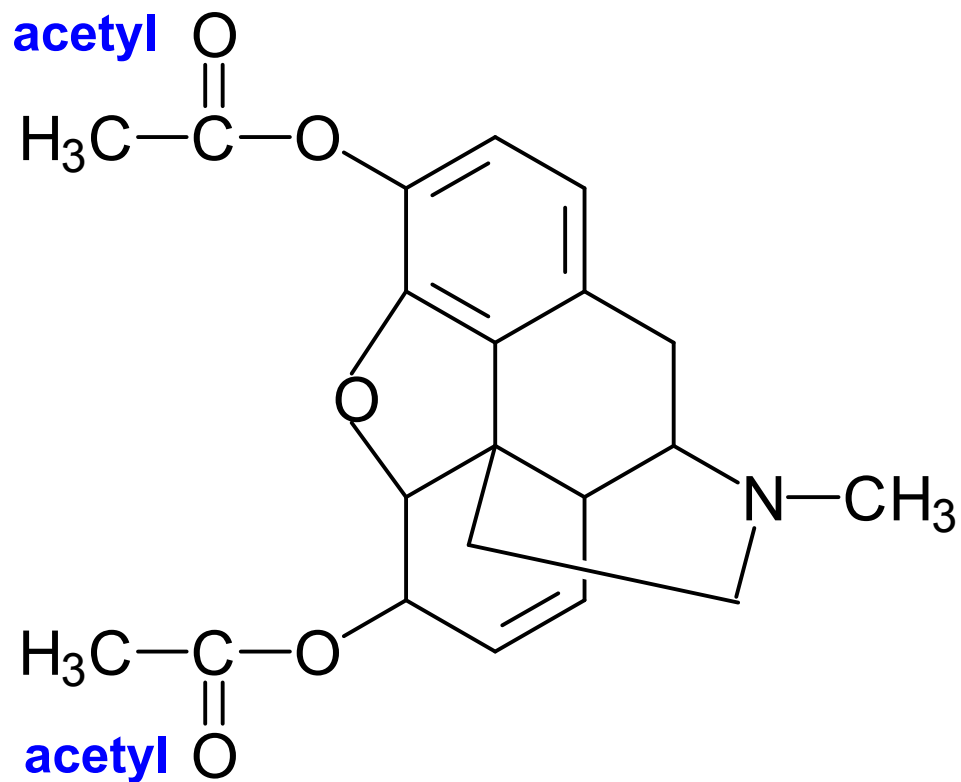
3. minoritní tabákové alkaloidy v moči

(kotlinin, nornikotin, anatabin, anabasin)

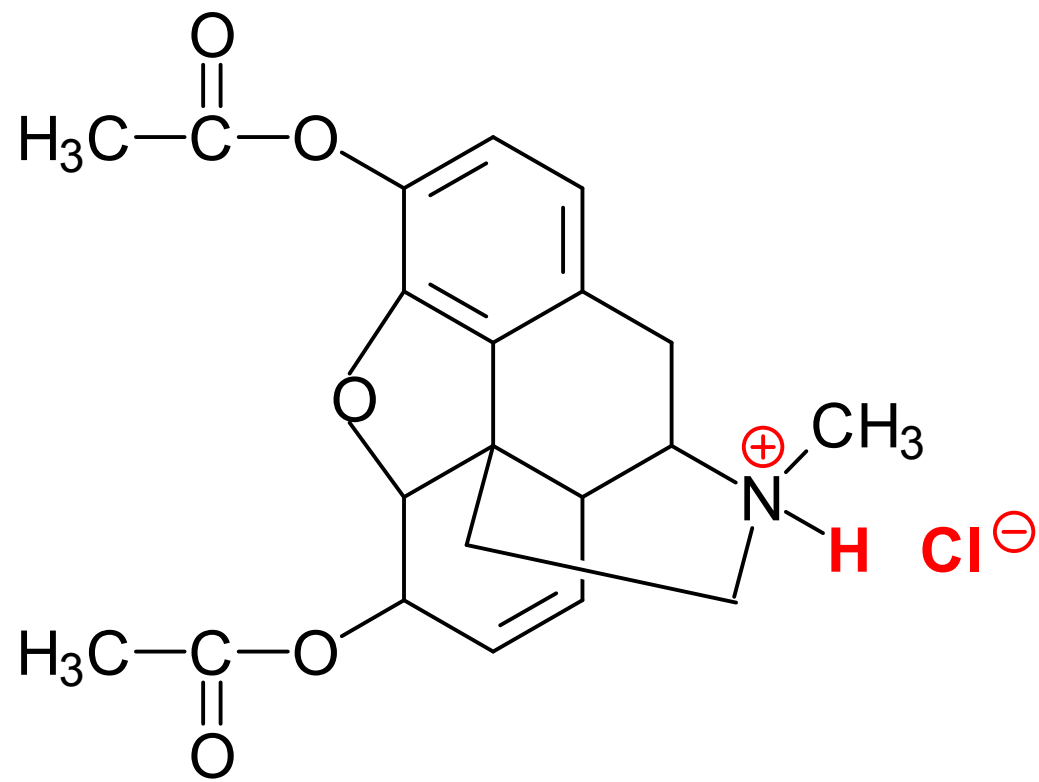
Opiáty

Látky	Opium, heroin, kodein, hydrokodon (braun), morfin
Účinky	Celkový duševní a tělesný útlum, letargie, ospalost, uvolnění, euforie, snížení bolesti, zpomalené dýchání
Příznaky užívání	zpomalené reakce, zúžení zornic, lhostejnost k problémům, lepkavá kůže, nález nádobíčka: stříkačka, opálená lžička, lahvička s kyselinou
Rizika	Otrava (smrt) z předávkování, rychlý rozvoj závislosti, kruté abstinenční příznaky, vyhublost, podvýživa

Heroin (diacetylmorfin)



volná báze



sůl

Na černém trhu je vždy ředěný (soda, paracetamol, kofein, křída, omítka)

Dvě chemické formy heroínu

Charakteristika	Volná báze	Sůl (Chlorid)
Synonymum	hnědý heroin	bílý heroin
Polarita	nepolární	polární
Rozpustnost v H ₂ O ^a	ne	ano
Teplota tání ^b	170 °C	243-244 °C
Těkavost ^c	těkavý	netěkavý
Způsob aplikace	kouření	injekce

^a Similia similibus solvuntur ^b $\Delta \approx 74$ °C

^c Rozdíl je způsoben jiným charakterem mezimolekulárních interakcí

Tzv. hnědý heroin (brown sugar) je volná báze

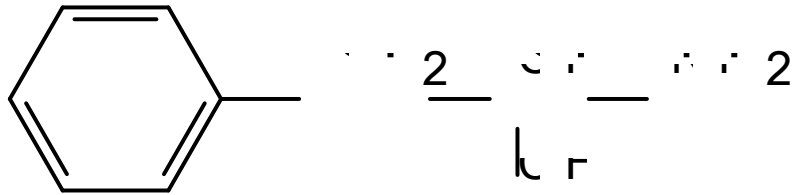


slabá kyselina (askorbová, citronová) převádí nerozpustnou bázi na rozpustnou sůl

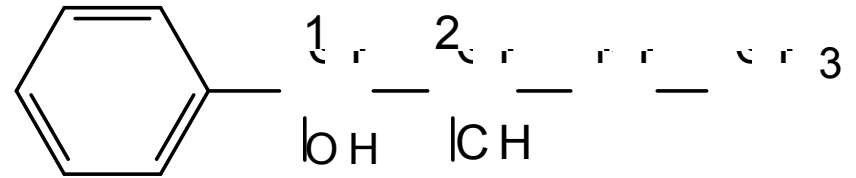
Stimulační drogy

Látky	Amfetamin, efedrin, metamfetamin (pervitin), MDMA (extáze), fenmetrazin, katinon, kokain
Účinky	Tělesná a duševní stimulace, euforie, zvýšení bdělosti, pocit úžasné výkonnosti, odstranění únavy, neklid, nespavost, vztahovačnost, náladovost, agresivita
Příznaky užívání	Pocení, rozstřesenost, neklid, rozšířené zornice, chronická rýma s výtokem, krvácení z nosu, hubnutí, bledá kůže, pokles tělesné teploty
Rizika	Srdeční selhání, zvýšený krevní tlak, toxická psychóza, paranoia, snížení imunity, dehydratace, trestná činnost

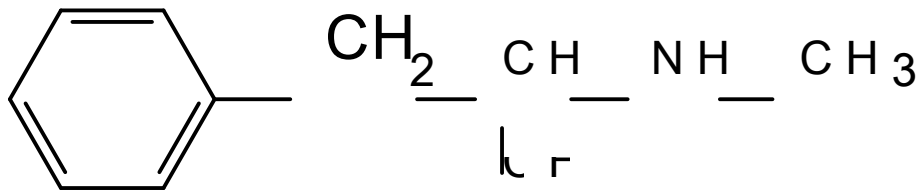
Fenethylaminy



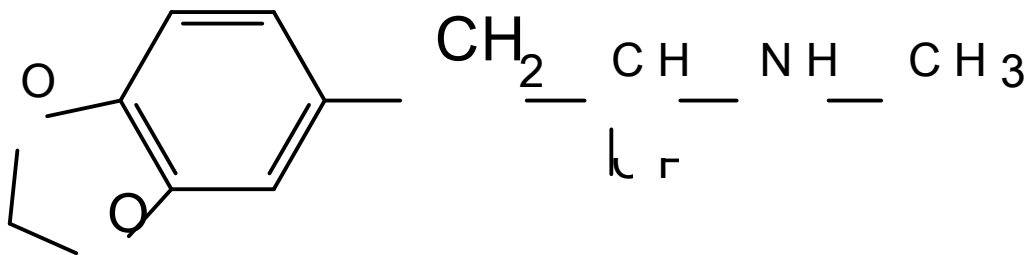
amfetamin



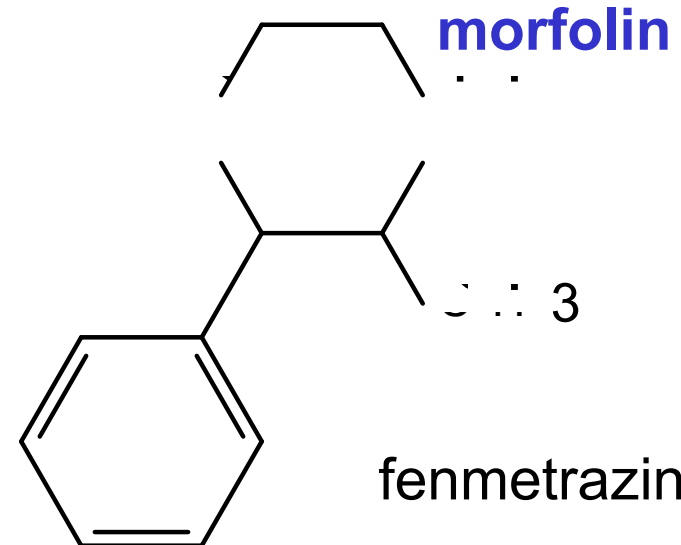
efedrin



metamfetamin (pervitin)

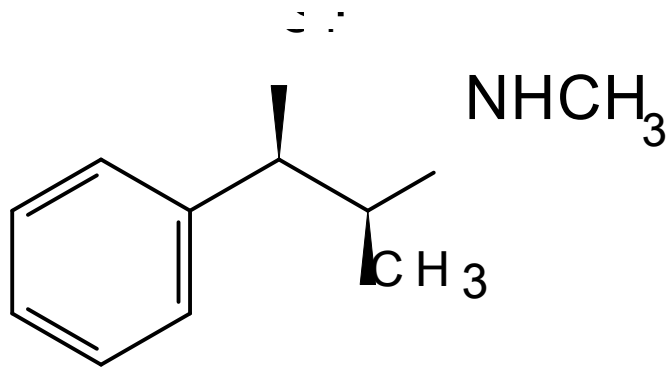


methylenedioxyamfetamin
(MDMA, extáze)

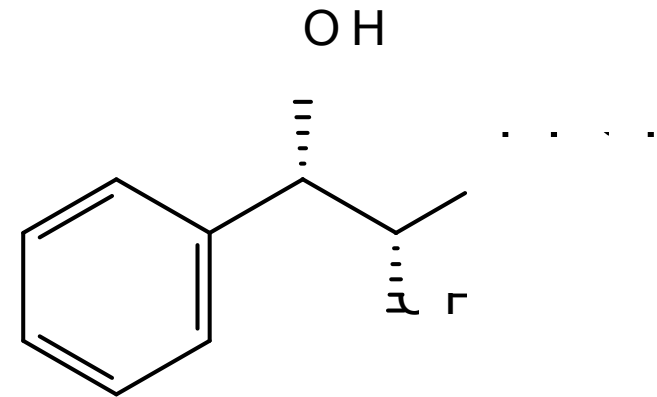


fenmetrazin

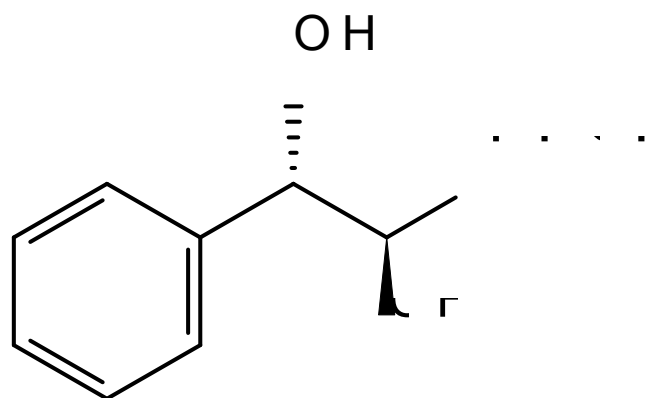
Čtyři izomery efedrinu



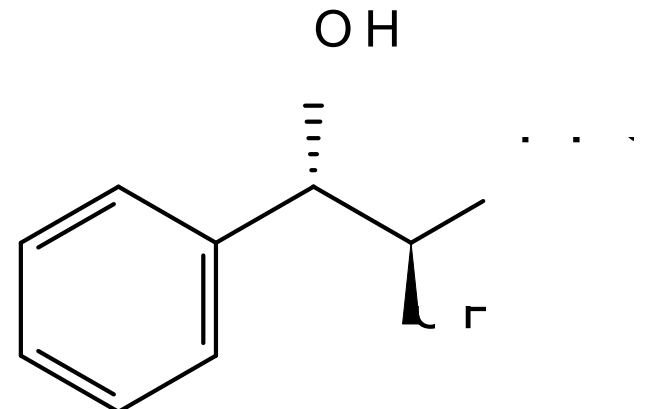
1R,2S-efedrin



1S,2R-efedrin

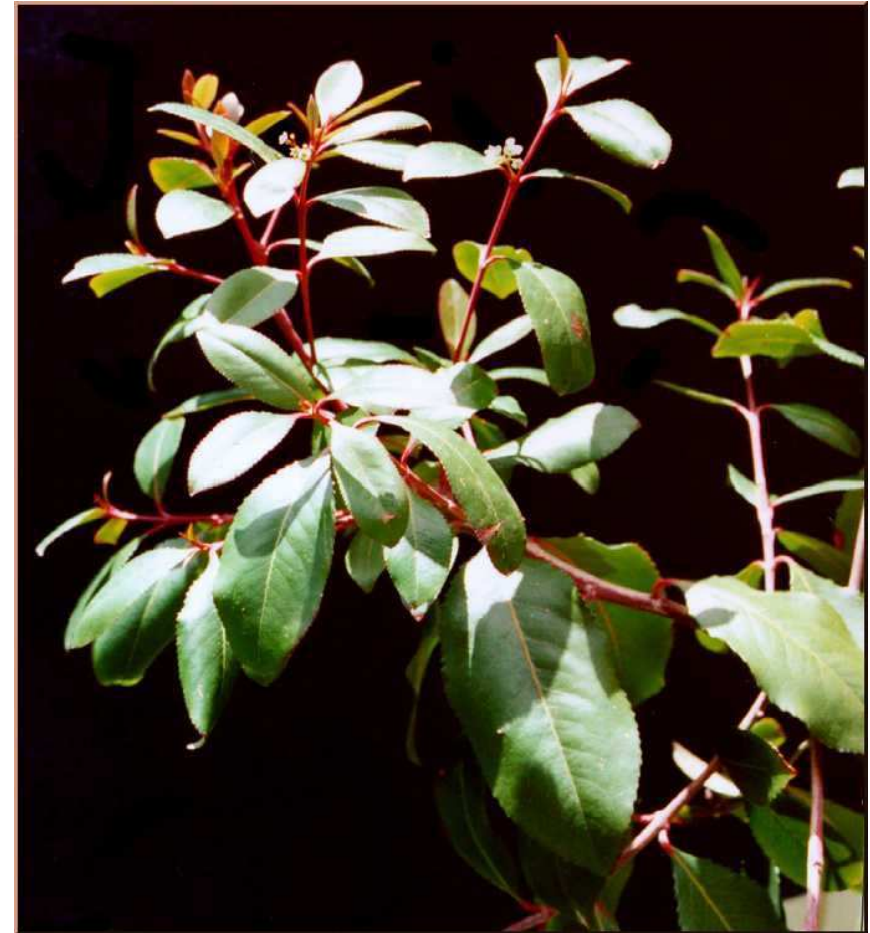
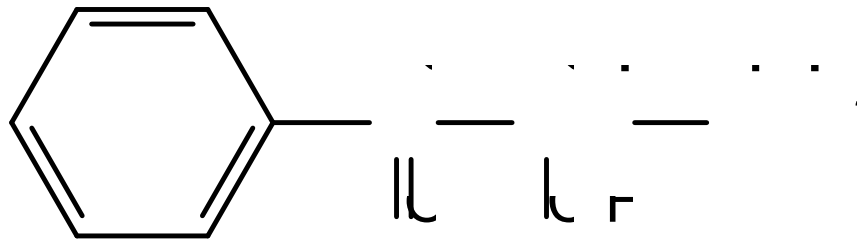


1R,2R-pseudoefedrin



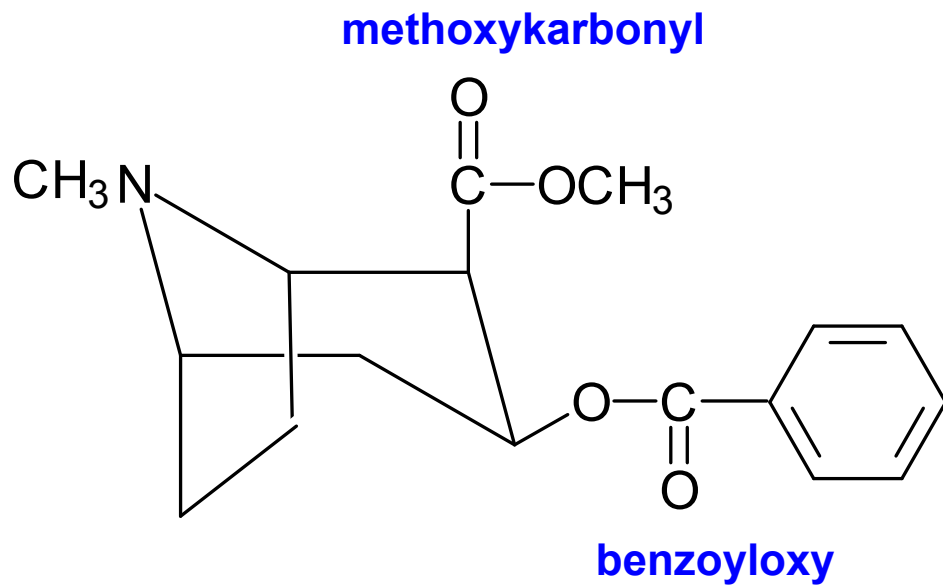
1S,2S-pseudoefedrin

Kathinon je “rostlinný amfetamin”

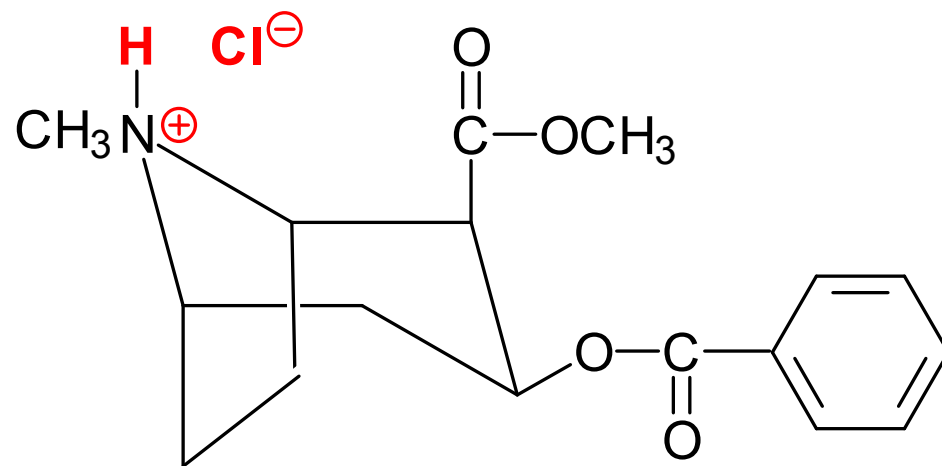


Catha edulis

Kokain



báze (crack)



sůl (chlorid)

Dvě formy kokainu

Charakteristika	Volná báze	Sůl (Chlorid)
Synonymum	crack	kokain
Polarita	nepolární	polární
Rozpustnost v H ₂ O ^a	ne	ano
Teplota tání ^b	95-98 °C	195-202 °C
Těkavost ^c	těkavý	netěkavý
Způsob aplikace	kouření	šňupání, injekce

^a Similia similibus solvuntur ^b $\Delta \approx 105 \text{ °C}$

^c Rozdíl je způsoben jiným charakterem mezimolekulárních interakcí

Coca-Cola: stručná historie

1880 lékař John Pemberton patentoval v Atlantě tonizující nápoj (*Pemberton's French Wine Coca*), který obsahoval:

- víno
- extrakt z listů koky (*Erythroxylon coca*)
- extrakt ze semen koly (*Cola acuminata*)

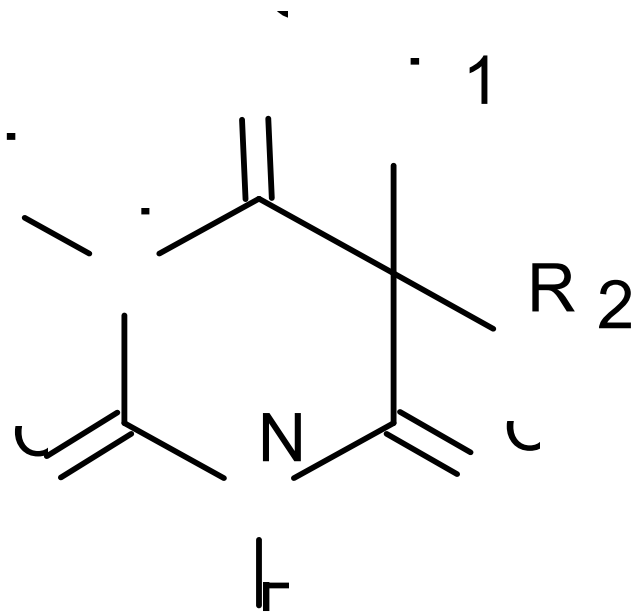
1886 prohibice, zákaz alkoholu, víno nahrazeno cukerným sirupem, nový název *Coca-Cola*

1904 extrakt z koky zakázán, ostatní složky i název zachovány dodnes (včetně kyseliny fosforečné)

Tlumivé látky (sedativa)

Látky	benzodiazepiny (Diazepam, Rohypnol), barbituráty (Fenobarbital, Allobarbital), GHB
Účinky	Relaxace, uvolnění, při vyšších dávkách útlum
Příznaky užívání	Zpomalené myšlení, setřelá řeč, apatie, ospalost, otupělost, opilé vzezření, desorientace, povrchní dýchání, lepkavá kůže, rozšířené zornice
Rizika	Otrava, zpomalení reakcí, riziko úrazů, dopravních nehod

Barbituráty



Fenobarbital:

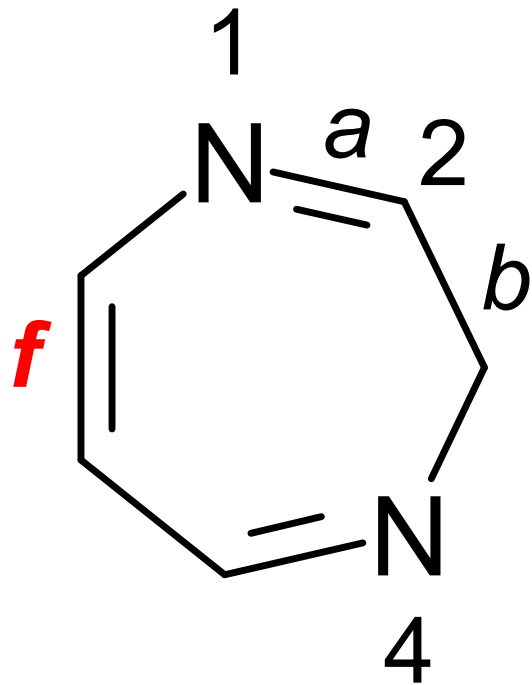
$R_1 = -\text{CH}_2-\text{CH}_3$ $R_2 = \text{fenyl}$

Allobarbital:

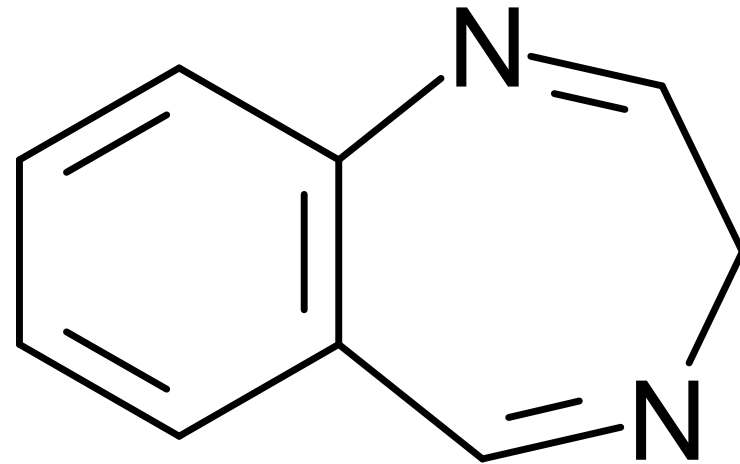
$R_1 = R_2 = -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

deriváty 2,4,6-trioxoperhydropyrimidinu

Diazepin



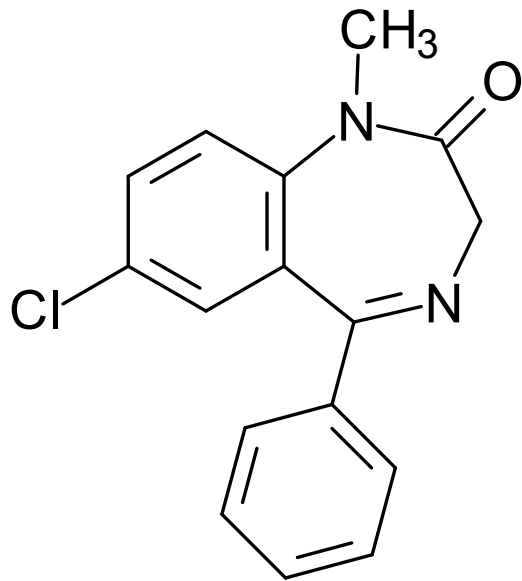
Benzo[f]diazepin



- benzodiazepiny - velká skupina derivátů
- **psychofarmaka - anxiolytika**
- tlumení patologického strachu a úzkosti
- riziko vzniku závislosti

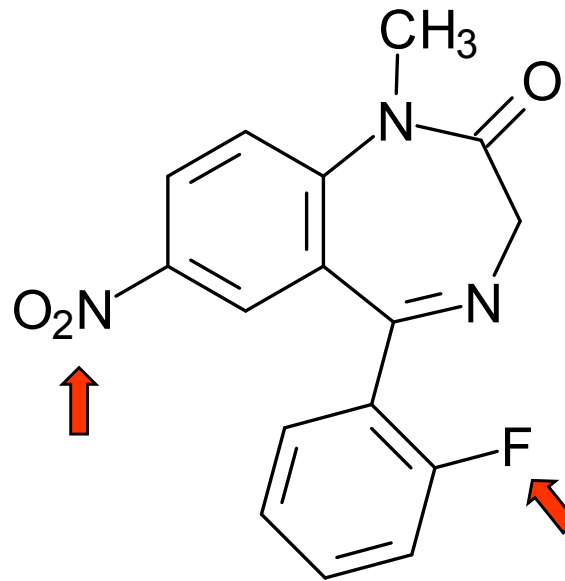
Benzodiazepiny

modifikace struktury vede k odlišným farmakologickým účinkům



diazepam

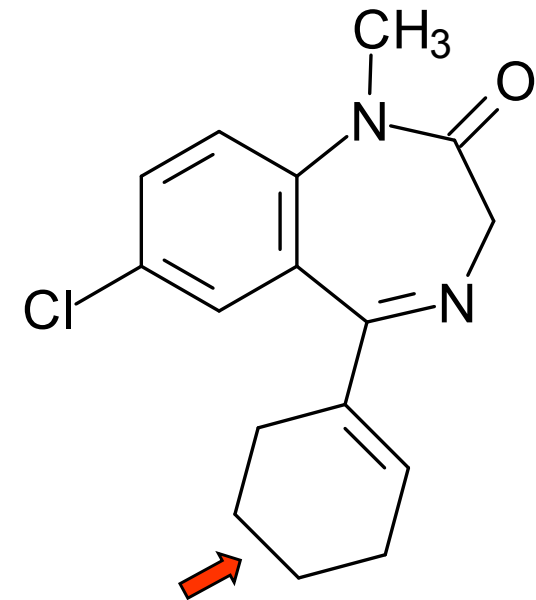
anxiolytikum, sedativum



flunitrazepam

(Rohypnol)

hypnotikum

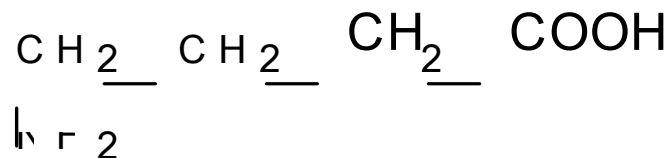


tetrazepam

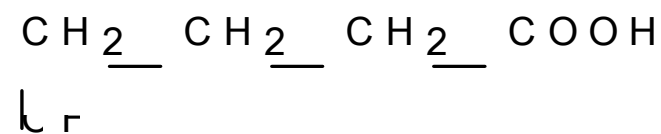
myorelaxant

Srovnajte: GABA vs. GHB

<p>GABA</p>	<p>γ-aminomáselná kys., gamma-aminobutyric acid, inhibiční neurotransmitter v CNS, vzniká dekarboxylací glutamátu</p>
<p>GHB</p>	<p>gama-hydroxybutyrate, synt. droga, liquid ecstasy, patří mezi „date rape drugs“, euforie, sedace, útlum CNS</p>



GABA

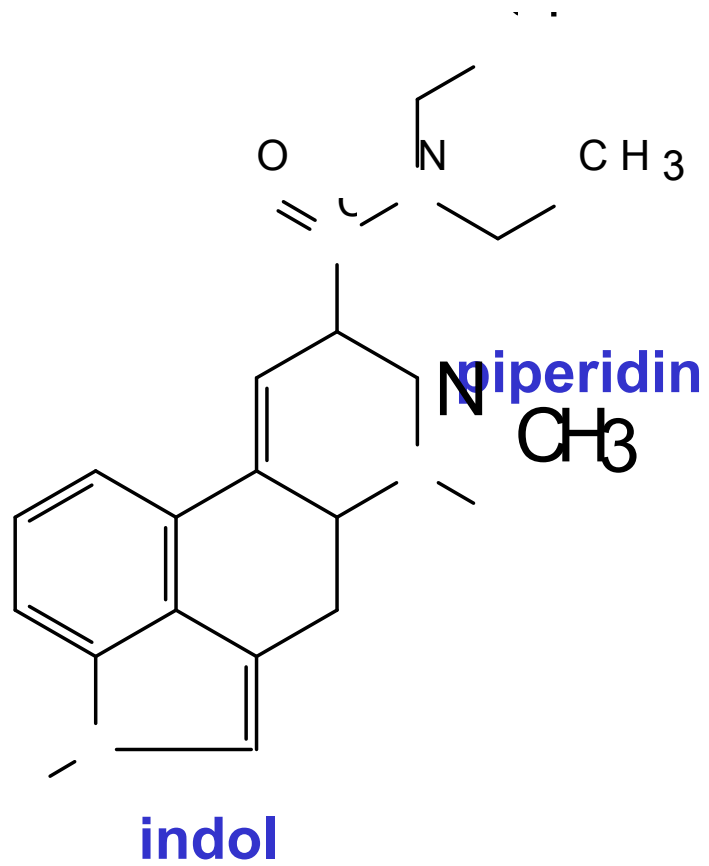


GHB

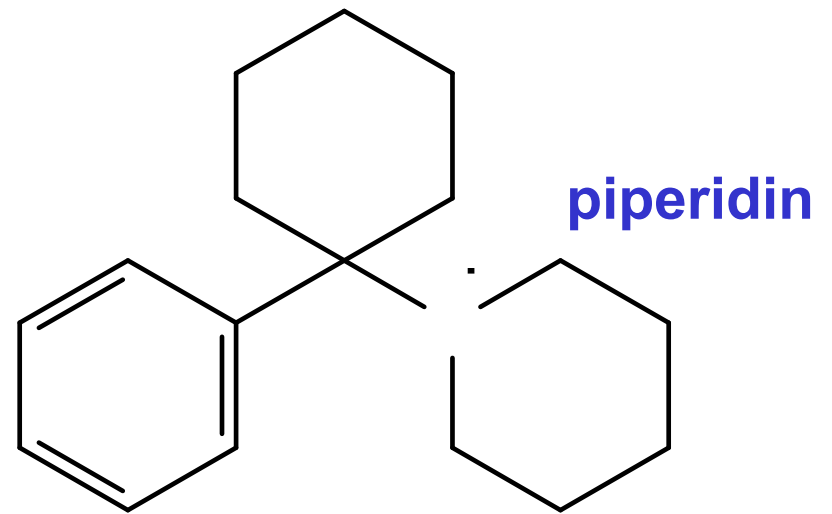
Halucinogeny

Látky	LSD (trip), lysohlávky, muchomůrka červená, mezkalin, durman, fencyklidin (PCP)
Účinky	Poruchy vnímání různých smyslů, halucinace, přeludy, změněné vnímání času a prostoru
Příznaky užívání	Abnormální chování, rozšířené zornice, zrychlený puls, zrudnutí v obličeji, stav podobný transu, neklid
Rizika	Nebezpečnost sobě i druhým, deprese, sebevraždy, flashbacky, pocity pronásledování

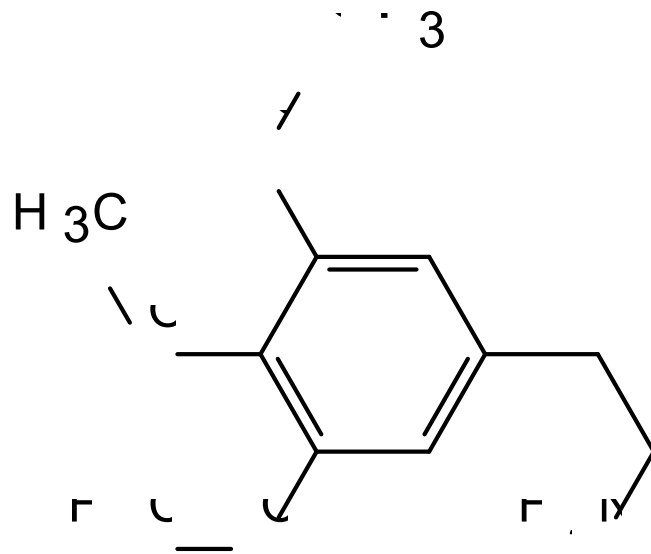
LSD



PCP



**Mezkalin strukturně patří mezi fenethylaminy.
Není stimulant, ale halucinogen**



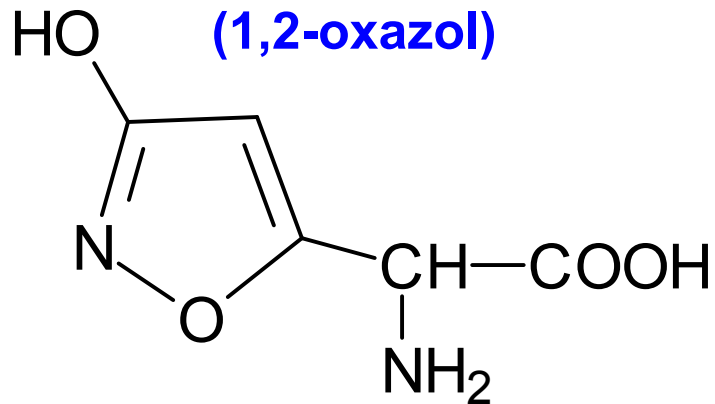
Lophophora williamsi

Toxiny muchomůrky červené

(*Amanita muscaria*)



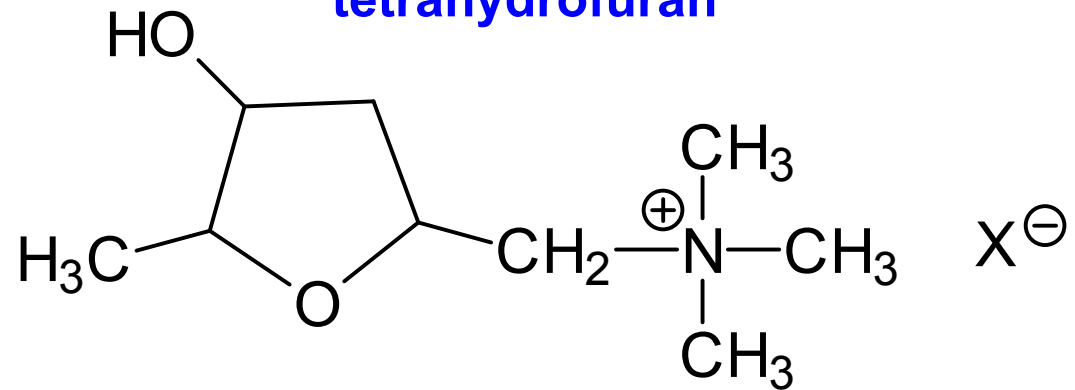
isoxazol
(1,2-oxazol)



ibotenová kyselina

halucinogen

tetrahydrofuran



muskarin

Muskarin

- kvartérní amoniová sůl
- muskarinové účinky:
pocení, slzení, slinění,
zvracení, průjem
- protijed atropin
- **muskarinové houby**
strmělky a vláknice
- *A. muscaria* obsahuje
velmi málo muskarinu



vláknice načervenalá

Toxiny v našich houbách

(viz Semináře, str. 51, ot. 43)

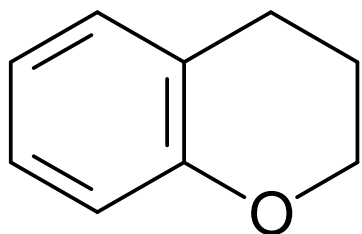
Houba	Hlavní toxin	Hlavní účinky
Muchomůrka červená	kyselina ibotenová	halucinogen
Lysohlávka česká	psilocybin	halucinogen
Muchomůrka zelená	amanitin, faloidin	hepatotoxické peptidy
Vláknice zemní	muskarin	aktivace parasymptatiku

Konopné drogy

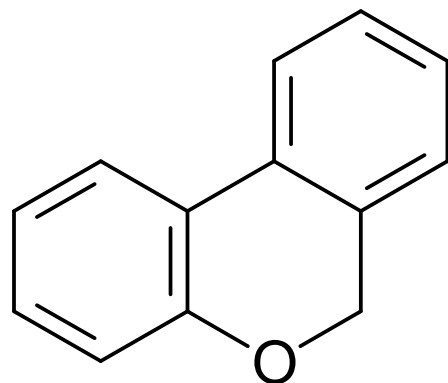
Látky	THC, konopí, marihuana (listy), hašiš (pryskyřice)
Účinky	Velmi rozdílné dle typu drogy a obsahu THC, od euforie až po halucinace
Příznaky užívání	Euforie, nepřiměřená veselost, uvolnění zábran, zmatenost, rozšířené zornice, zarudlé oči, páchnoucí pot
Rizika	Poruchy paměti, úzkostné stavy, poruchy vnímání, flashbacky, paranoia, nádory v ORL oblasti, choroby plic

Tetrahydrokannabinol (THC)

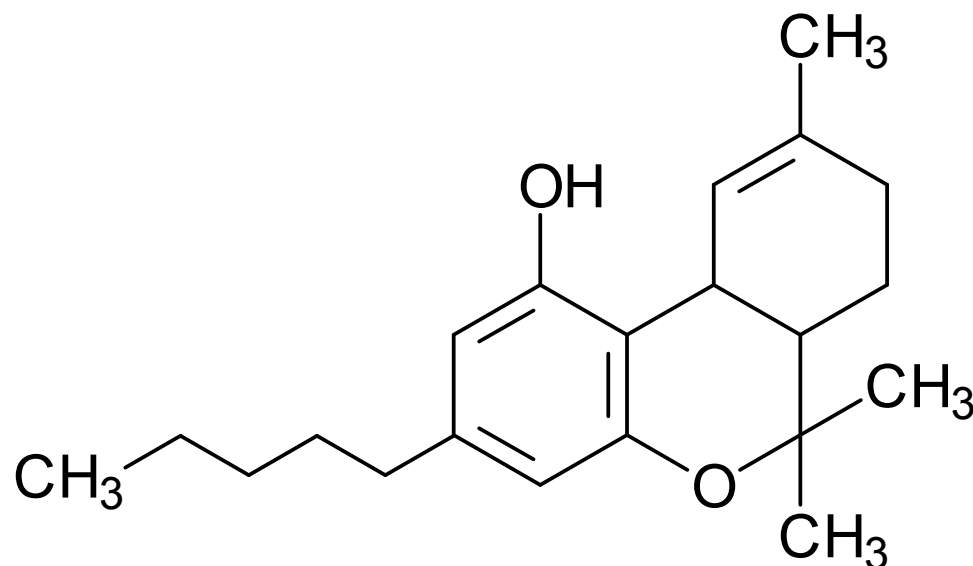
je derivát dibenzopyranu



chroman



dibenzopyran

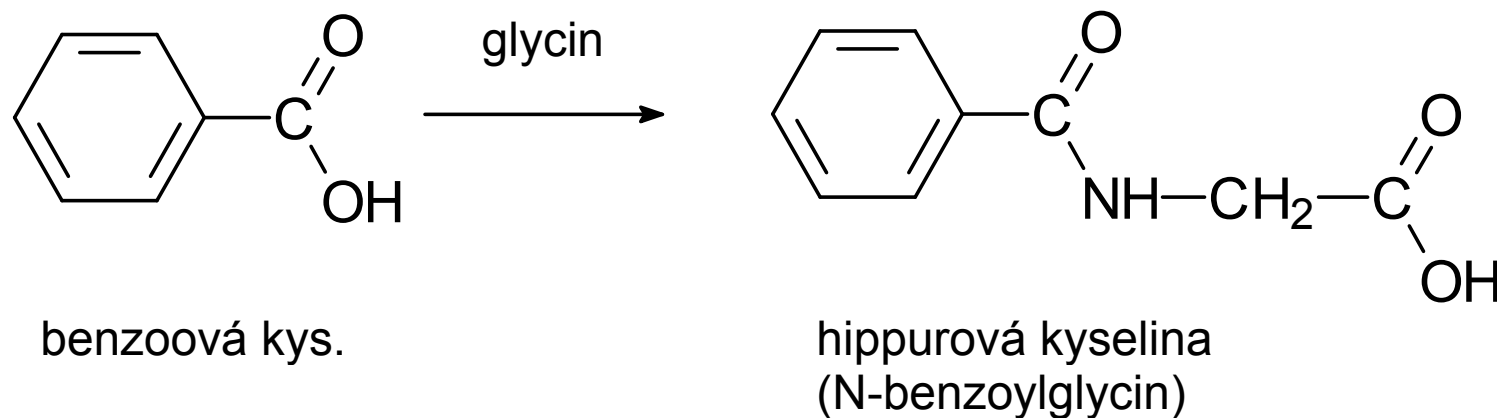
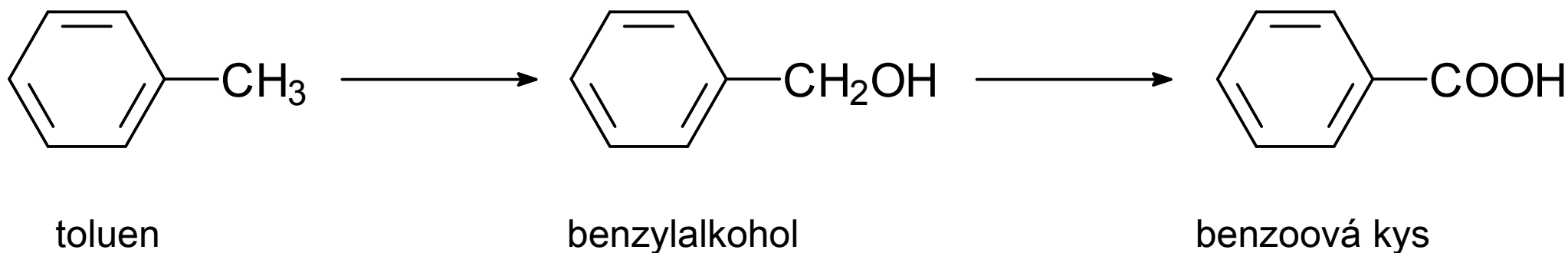


THC

Těkavé látky

Látky	Ředidla, rozpouštědla (toluen), lepidla, čisticí prostředky, barvy apod.
Účinky	Psychický útlum, otupělost, obluzenost, spavost, poruchy vnímání
Příznaky užívání	Chemický zápach z úst, dechu, šatů, opilý vzhled, rozšířené zornice, zarudlé oči, ekzém v okolí úst a nosu
Rizika	Smrtelná otrava z předávkování, choroby jater a krvetvorby, poruchy paměti, chronické rýmy, poruchy intelektu, degradace osobnosti

Jak odhalit čičače toluenu?



test na hippurát v moči

Alkohol

Látky	ethanol
Účinky	ovlivnění funkční aktivity mozku, narušení rozlišovacích schopností, zpomalení reakčního času, diuretický účinek
Příznaky užívání	Podle hladiny: zlepšení nálady, ztráta zábran, hovornost, narušení svalové souhry, střídání nálad, deprese, agresivita, útlum, spánek, bezvědomí
Rizika	Úrazy, dopravní nehody, nemoci jater, nádory ORL oblasti, duševní choroby, oslabení imunity, udušení se zvratky, celkové chátrání

**Hladina alkoholu v krvi se vypočte z poměru
hmotností čistého alkoholu a celkové tělesné vody
(viz Praktická cvičení, str. 30)**

$$\text{alkohol v krvi (\text{‰})} = \frac{m_{\text{alkohol}} (\text{g})}{m_t (\text{kg}) \times f}$$

Metabolismus alkoholu:

viz minulá přednáška

podrobněji Biochemie II (4. semestr)

0,67 (muži)

0,55 (ženy)