

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

# **ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Томск  
Сибирский государственный медицинский университет  
2011

УДК 577.1(075.8)  
ББК ЕО72я7  
Х 465

Х 465 Филимонова И.Л., Жолобова Г.А., Галактионова А.С., Юсубов М.С.  
Химия биологически активных соединений. Учебное пособие.  
– Томск: СибГМУ, 2011. – 162 с.

Одной из главных проблем химии биологически активных соединений является установление взаимосвязи структуры соединений с их биологической функцией.

В пособии «Химия биологически активных соединений» содержится материал, отражающий современные представления о строении и реакционной способности биологически важных соединений, а так же биополимеров, биорегуляторов, лежащих в основе процессов жизнедеятельности.

Учебное пособие составлено в соответствии с Федеральным Государственным стандартом по химии биологически активных соединений для студентов, обучающихся по специальностям: лечебное дело, педиатрия, медико-профилактическое дело.

**Рецензенты:**

О.А. Ерофеева – канд. хим. наук, доцент кафедры химии Сибирского государственного медицинского университета

Утверждено и рекомендовано к печати учебно-методической комиссией лечебного факультета (протокол № 37 от 17 ноября 2010г.) и центральным методическим советом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол № 4 от 24 декабря 2010г.)

## ВВЕДЕНИЕ

**Биологически активные соединения (БАС)** – это важные и необходимые соединения, обеспечивающие процессы жизнедеятельности организма. К ним относят большое количество веществ разнообразной химической природы и широкого спектра биологического действия. Весь арсенал биологически активных соединений можно разделить на две группы – биополимеры и биорегуляторы.

**Биополимеры** – это высокомолекулярные природные соединения, являющиеся структурной основой всех живых организмов. К ним относятся липиды, углеводы, нуклеиновые кислоты.

**Биорегуляторы** – это соединения, регулирующие обмен веществ. К ним относятся витамины, гормоны, лекарственные вещества.

БАС являются предметом изучения биоорганической химии, первостепенная задача которой состоит в установлении взаимосвязи структуры соединения и его функции.

Биологическая активность, как основное свойство биологически важных соединений, зависит от многих факторов, в том числе и от их строения. Тесная взаимосвязь биологической активности соединений и их пространственной структуры проявляется у большинства веществ различной химической природы. Ярким примером такой стереоспецифичности является то, что все организмы, входящие в биосферу, состоят преимущественно из L-аминокислот и D-углеводов. Без знаний строения и свойств биополимеров и биорегуляторов невозможно познание сущности биологических процессов.

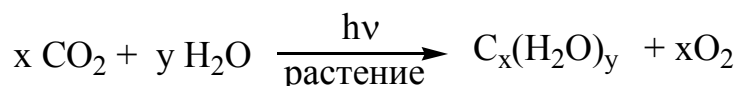
Изучение природных, синтез синтетических БАС, прогнозирование биологической активности и установление механизмов действия биологически важных соединений на организм являются актуальными задачами современной науки.

## ГЛАВА 1. УГЛЕВОДЫ

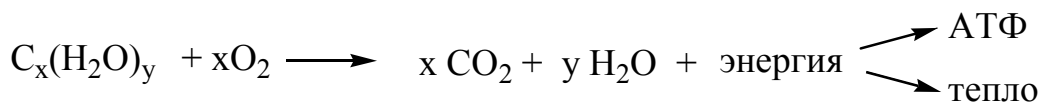
Для углеводов существует несколько определений.

**Углеводами** называют гетерофункциональные производные альдегидов и кетонов. **Углеводы** – природные соединения, близкие по свойствам к полигидроксикарбонильным соединениям.

Образование углеводов происходит в растениях в результате взаимодействия двух простых веществ – воды и углекислого газа под действием хлорофилла (ловушка квантов лучистой энергии) и при освещении (источник энергии). Благодаря этому чрезвычайно сложному комплексу реакций, называемых фотосинтезом, происходит преобразование световой (электромагнитной) энергии в химическую.

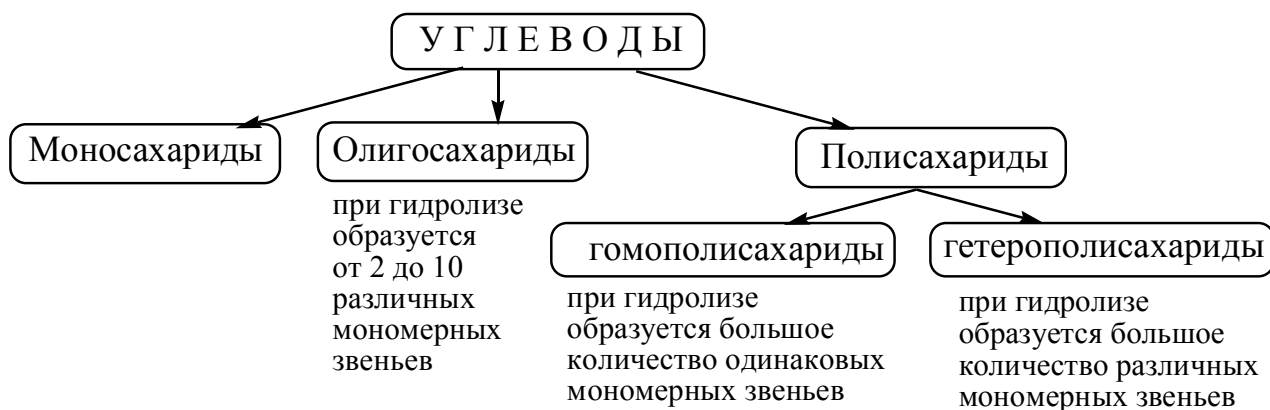


Животный организм не способен начинать синтез, исходя из таких простых соединений. В организме происходит расщепление углеводов (метаболизм):



Углеводы являются источниками энергии. Они играют особую роль в биологических процессах, так как являются основой для построения всех «кирпичиков» организма. Из них синтезируются азот-, серу- и фосфорсодержащие соединения.

### Классификация



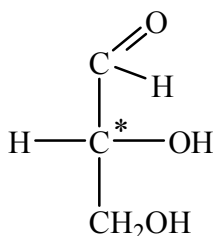
## 1.1. МОНОСАХАРИДЫ

Тривиальные названия моносахаридов (моноз) имеют окончание «оза». Обязательным является содержание альдегидной или кетонной группы и нескольких гидроксильных групп. Углеводы, содержащие альдегидную группу называются *альдозами*, а кетонную – *кетозами*. В зависимости от числа атомов углерода монозы можно называть триозой, тетрозой, пентозой, гексозой.

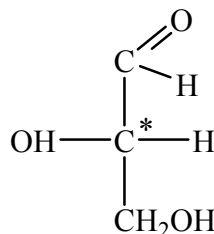
### 1.1.1. СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Углеводы, как и многие биологически важные соединения, обладают оптической активностью. Оптическая активность определяется наличием асимметрического атома углерода, обозначается С\*. Это атом углерода в  $sp^3$ -гибридизации, связанный с четырьмя различными заместителями. Асимметрический атом углерода часто называют «хиральным» центром молекулы (от греческого *cheir* – рука), родственные слова – хирург, хиромант.

Углеводы подразделяют на D- и L- стереохимические ряды. Принадлежность к ряду определяется конфигурацией последнего асимметрического атома углерода. Эталонном сравнения является глицериновый альдегид, предложенный М.А. Розановым. Так, углеводы D-ряда генетически связаны с правовращающим D-глицериновым альдегидом.



D-глицериновый альдегид



L-глицериновый альдегид

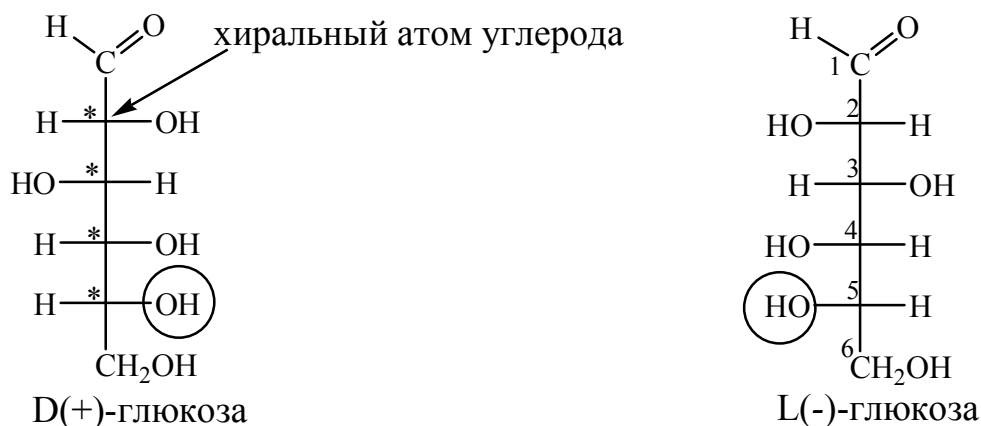
Подавляющее большинство моноз принадлежит к D-ряду. В молекулах открытых форм пентоз и гексоз содержится от двух до четырех хиральных атомов углерода, вокруг каждого из них возможно различное расположение водорода и гидроксильных групп. Структуры открытых форм моносахаридов

записывают в виде проекционных формул Фишера. Углеродная цепь записывается вертикально. В альдозах наверху размещается альдегидная группа, в кетозах – первичноспиртовая, расположенная рядом с кетонной, с них и начинается нумерация углеродной цепи.

Количество возможных стереоизомеров (N) определяют по формуле:

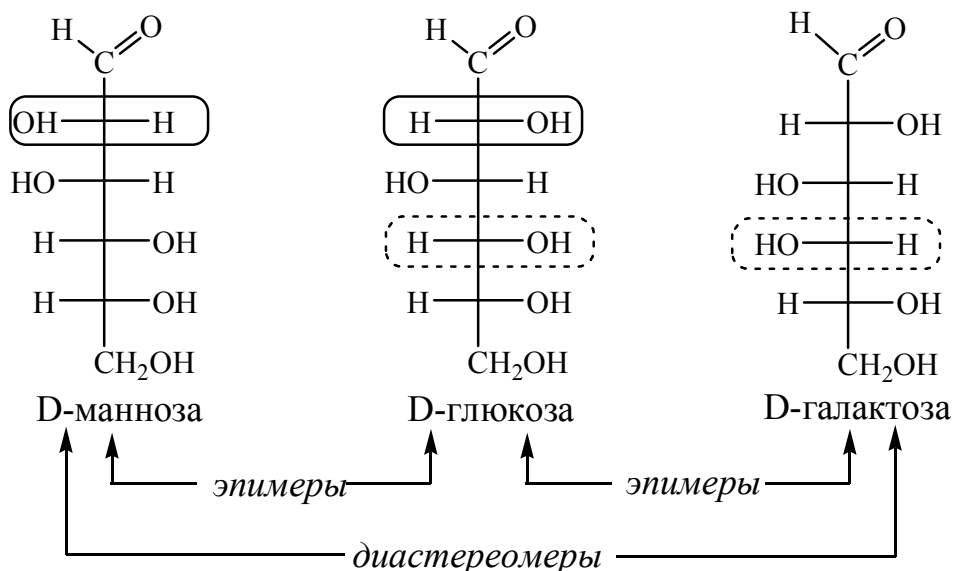
$N = 2^n$ , где n – число хиральных атомов углерода.

Глюкоза имеет 16 изомерных гексоз.



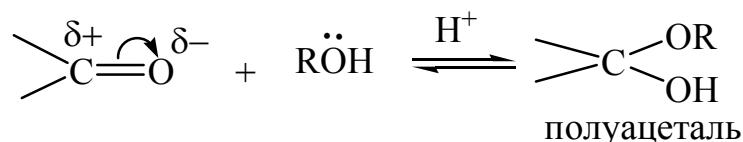
Знак оптического вращения (+) и (-) не имеет отношения к D- и L- рядам и определяется экспериментально.

**Диастереомеры** – это стереоизомеры, не являющиеся зеркальным отражением друг друга. Диастереомеры различающиеся конфигурацией одного хирального атома, называются **эпимерами**. Например, D-глюкоза и D-манноза отличаются друг от друга только конфигурацией атома C-2, т.е. являются эпимерами по C-2. Аналогично D-глюкоза и D-галактоза – эпимеры по C-4.

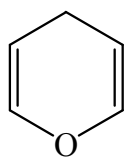


### 1.1.2. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

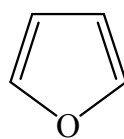
Циклическая (таутомерная) форма углеводов по сути полуацетальная форма, которая образуется в результате внутримолекулярной реакции карбонильной группы с гидроксилом при хиральном атоме. Образование полуацетального гидроксила (в химии углеводов называют гликозидным) протекает по механизму нуклеофильного присоединения.



Циклическая форма может быть представлена устойчивыми либо шестичленным либо пятичленным циклами. Шестичленное кислородсодержащее гетероциклическое соединение называется пираном, а пятичленное – фураном, соответственно, таутомерную форму моноз с шестичленным циклом называют пиранозой, а пятичленным – фуранозой.



пиран

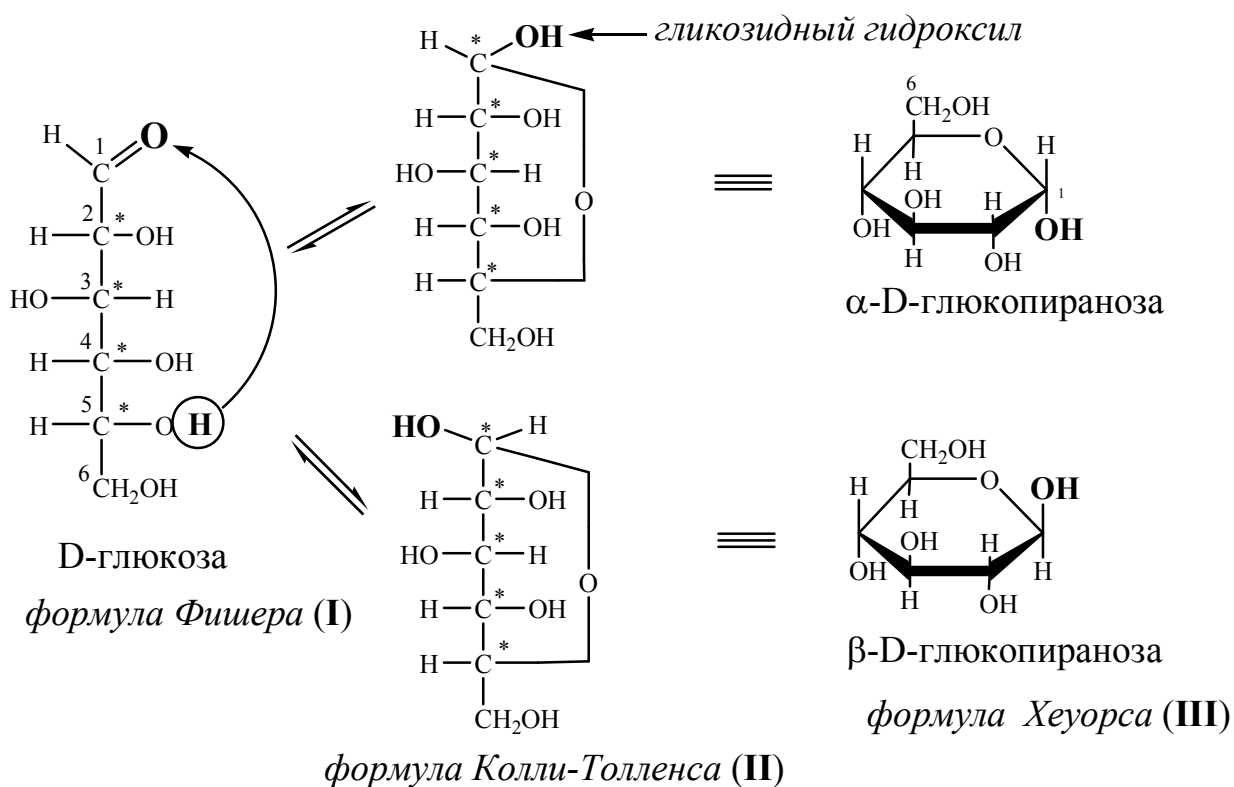


фуран

Для более наглядного изображения молекул углеводов пользуются перспективными формулами Хеуорса.

Для перехода от проекционной формулы Фишера (I) к формуле Хеуорса (III) существует несколько правил:

1. Атомы и группы атомов, расположенные в формуле (I) слева, следует изображать наверху, а расположенные справа – внизу кольца.
2. Для D-углеводов первичноспиртовую группу при последнем атоме углерода изображают над плоскостью.
3. Расположение атома кислорода в цикле строго определено. В пиранозном цикле – правый верхний угол и верхний угол в фуранозном.
4. Нумерация атомов углерода в циклах проводится по часовой стрелке.



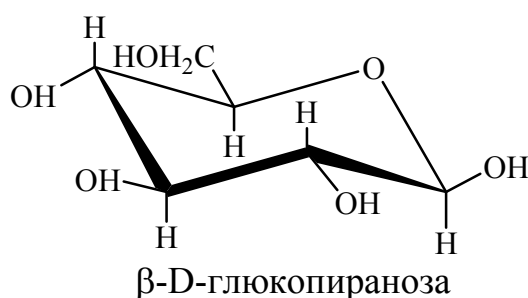
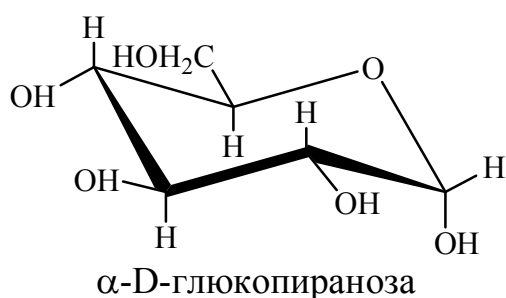
При образовании циклической структуры (II) появляется еще один хиральный атом углерода и следовательно количество изомерных гексоз увеличивается и становится равным 32 ( $N = 2^5$ ): каждый из 8 изомеров D-ряда и 8 изомеров L-ряда будет иметь еще по два изомера –  $\alpha$  и  $\beta$ -формы.

В кристаллическом виде моносахариды существуют в циклической форме. Их свежеприготовленные растворы в воде с течением времени меняют угол вращения плоскости поляризованного света. Такое явление называется *мутаротацией*. Мутаротация объясняется легкостью раскрытия и замыкания полуацетального кольца, т.е. способностью к таутомерии. В водных растворах моносахаров устанавливается подвижное равновесие между открытой и циклическими формами. Такое явление называется оксо-гидрокси или цикло-цепная таутомерией. В равновесной смеси удельное вращение становится постоянным, и угол вращения не изменяется. Всего в растворе существует 5 форм (2 пиранозных, 2 фуранозных цикла и открытая форма). В растворах D-глюкоза существует преимущественно в пиранозных формах. На долю линейной формы приходится менее 1 %.



### 1.1.3. КОНФОРМАЦИЯ

D-(+)-глюкоза существует в виде пиранозного цикла. Поскольку угол связи C–O–C составляет  $111^\circ$  (и почти равен тетраэдрическому  $109^\circ 28'$ ), то пиранозное кольцо похоже на циклогексановое. Оно не плоское и существует предпочтительно в **конформации кресла**, а не ванны, ввиду минимального торсионного (нахождение в заторможенной конформации) и ван-дер-ваальсового (пространственного) напряжений. Это заключение подтверждено рентгеноструктурным анализом. Более устойчивой конформацией будет считаться та, в которой все объемные заместители ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OH}$ ) занимают незатрудненное **экваториальное** положение. Из всех D-альдогексоз только  $\beta$ -D-(+)-глюкопираноза может принимать конформацию, в которой все объемные группы находятся в экваториальном положении.



Такое пространственное строение объясняет наибольшую распространенность в природе именно  $\beta$ -изомера глюкозы.

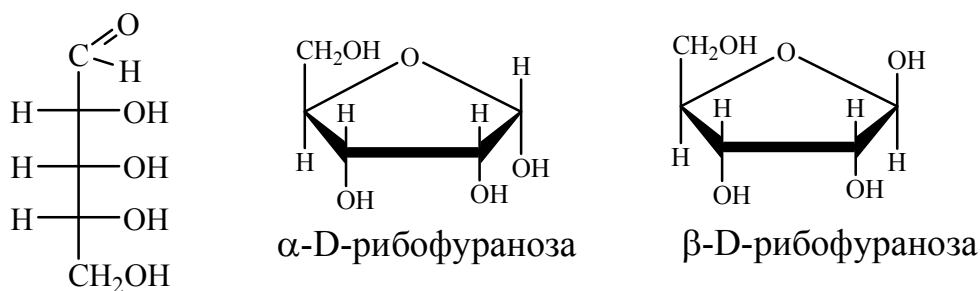
### 1.1.4. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Моносахариды – бесцветные твердые вещества, легко растворимые в воде, нерастворимые в эфире и плохо растворимые в спиртах. Многие моносахариды гигроскопичны. Водные растворы имеют нейтральную реакцию на лакмус.

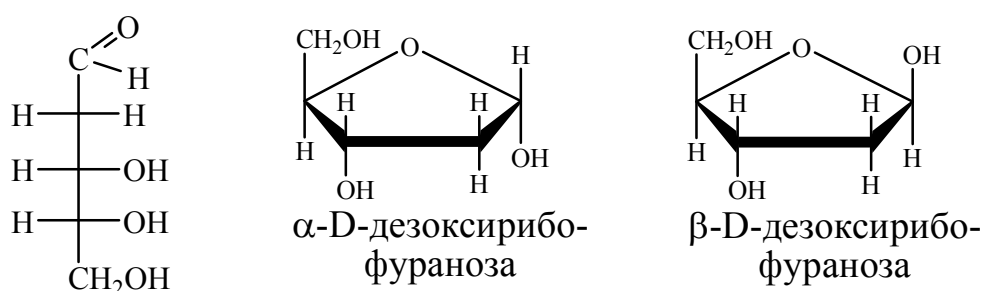
Все моносахариды и их производные являются оптически активными веществами, и это свойство используют в целях идентификации.

Большинство моносахаров сладкие на вкус.

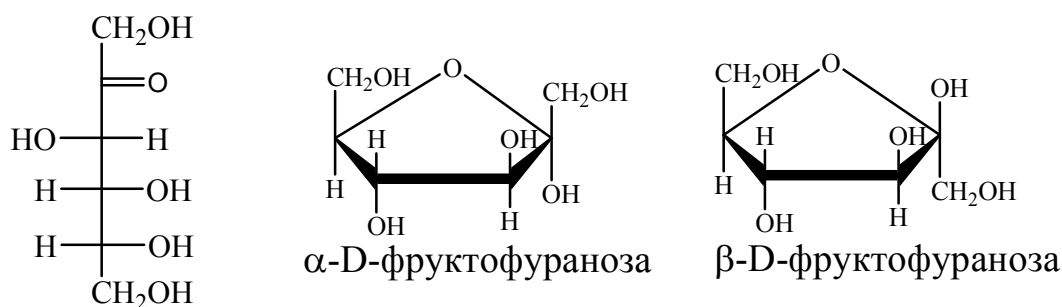
**D-рибоза** – альдопентоза. Входит в состав рибонуклеиновой кислоты (РНК).



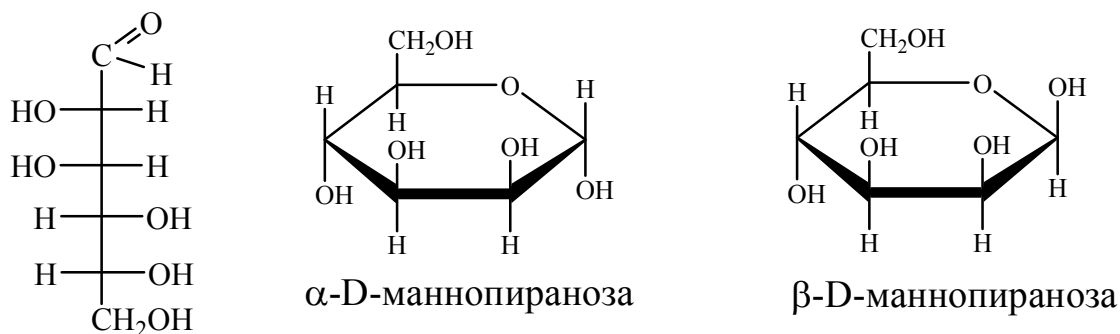
**D-дезоксирибоза** – альдопентоза. У второго атома углерода отсутствует группа –ОН. Входит в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).



**D-фруктоза** – кетогексоза. Входит в состав дисахарида сахарозы.

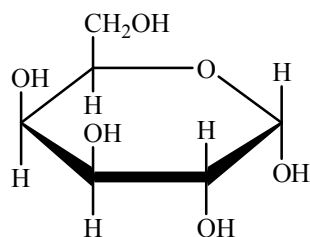
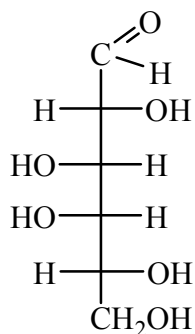


**D-манноза** – альдогексоза. Содержится в корке апельсина, ячмене. При восстановлении образует спирт маннит. D-маннит содержится в маслинах, грибах.

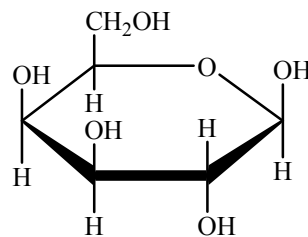


**D-галактоза** – альдогексоза. При окислении образует слизевую кислоту.

Входит в состав молочного сахара.

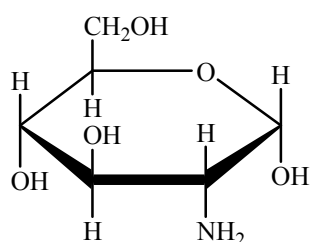
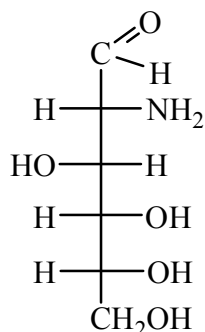


$\alpha$ -D-галактопираноза

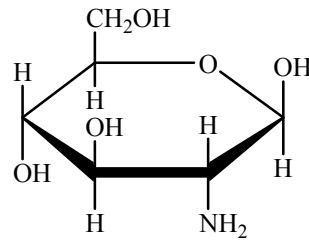


$\beta$ -D-галактопираноза

**D-глюкозамин** – альдогексоза. Структурный фрагмент гликопротеидов, гепарина, некоторых олигосахаридов молока и полисахаридов бактерий.



2-амино-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопираноза



2-амино-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопираноза

### 1.1.5. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

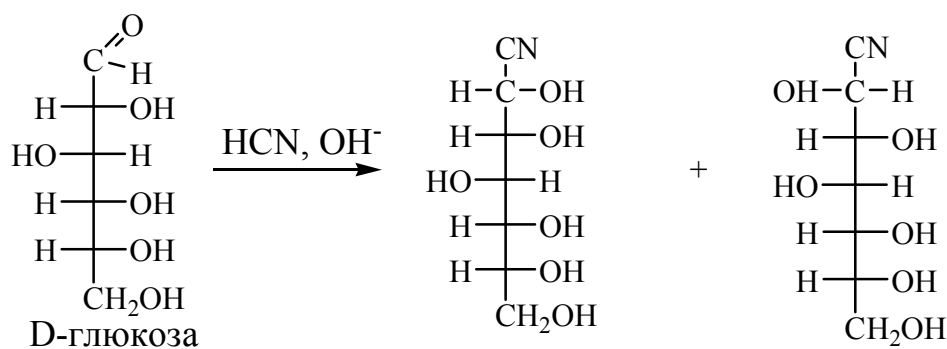
Моносахариды проявляют химические свойства, характерные для карбонильных соединений, спиртов и полуацеталей. Рассмотрим соответствующие реакции на примере D-глюкозы.

#### Реакции, протекающие в открытых формах

#### 1. Реакции нуклеофильного присоединения A<sub>N</sub>

##### 1.1. Образование гидросинитрилов

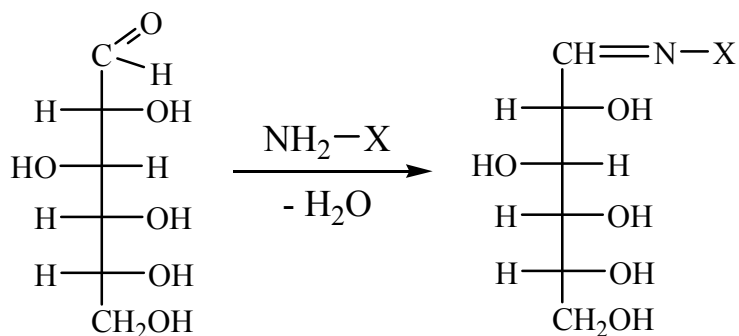
При взаимодействии моноз с циановодородной кислотой происходит образование двух диастереоизомерных гидросинитрилов, которые отличаются конфигурацией первого хирального атома углерода.



Синтезы с использованием HCN позволяют получать высшие сахара из низших.

## 1.2. Реакции присоединения аминов и их производных

Амины и другие азотсодержащие соединения общего вида  $\text{NH}_2\text{X}$  реагируют с альдозами и кетозами с образованием разнообразных соединений.



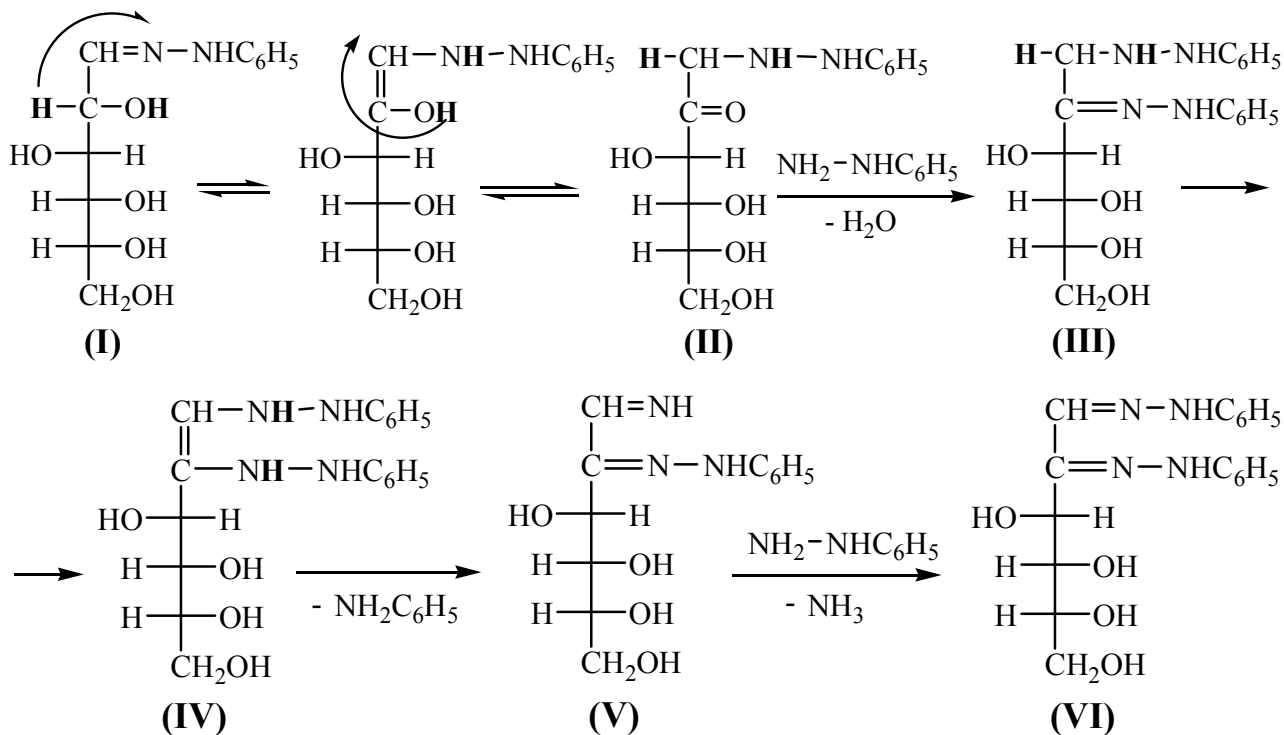
где  $\text{X} = -\text{NH}_2; -\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5; -\text{OH}; -\text{R}$ (алкил)

Монозы, реагируя с фенилгидразином ( $\text{NH}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ), образуют фенилгидразоны. При использовании избытка фенилгидразина и при нагревании происходит дальнейшее превращение фенилгидразонов до озазонов. Озазоны – кристаллические вещества, содержащие в своей структуре два остатка фенилгидразина. Данной реакцией пользуются для выделения сахаров из смесей.

Рассмотрим схему образования озазона из фенилгидразона D-глюкозы.

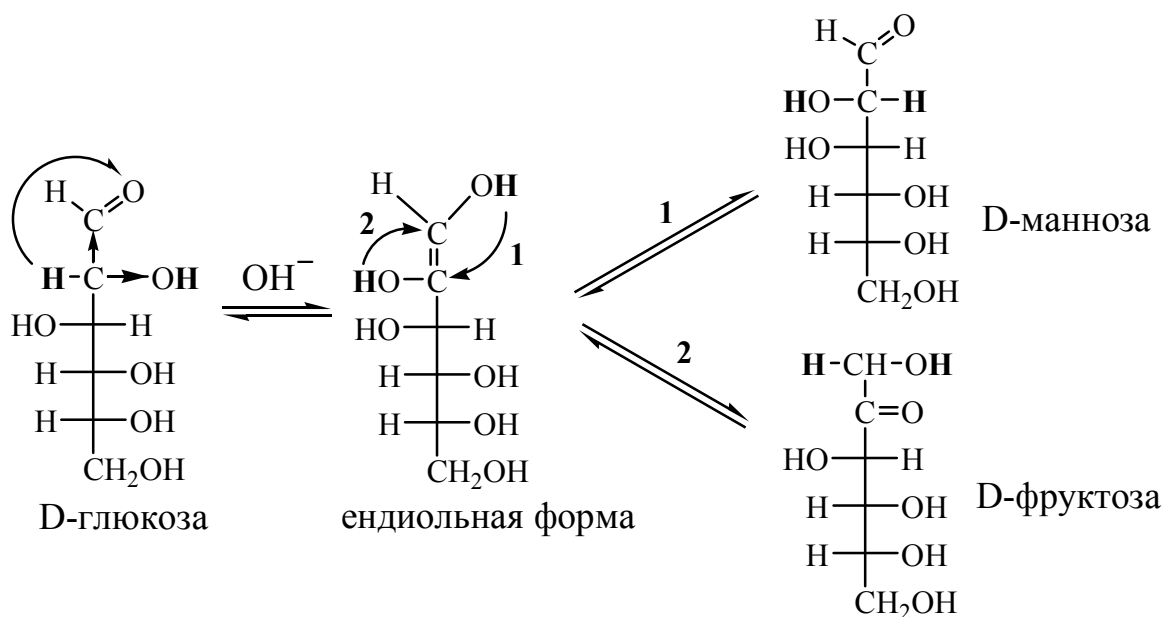
В фенилгидразоне D-глюкозы (**I**) происходит миграция двух атомов водорода от вторичной спиртовой группы к двойной связи  $\text{C}=\text{N}$  с образованием соединения (**II**). Далее полученный кетон реагирует с молекулой фенилгидразина, образуя соединение (**III**), которое в результате перегруппировки превращается в (**IV**). В результате процесса элиминирования

анилина из структуры соединения (IV) получается кетоимин (V). В свою очередь соединение (V) под действием фенилгидразина превращается в конечный продукт озон (VI) и аммиак. Данный механизм реакции был установлен Вейгандом и М.М. Шемякиным.



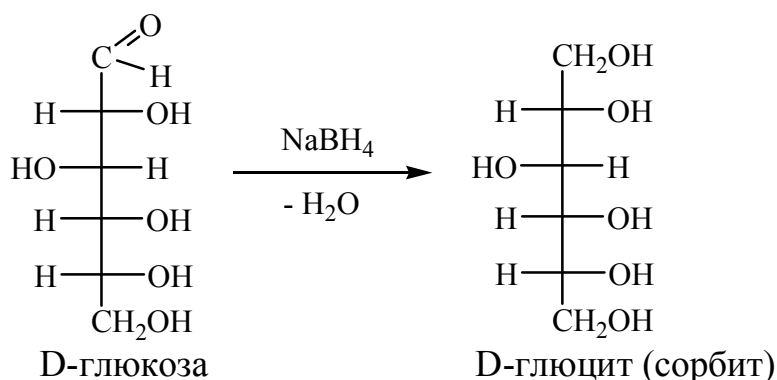
## 2. Действие щелочей (эпимеризация моносахаров)

Щелочная среда способствует кето-енольным превращениям моноз в ендиольную форму.



### 3. Восстановление

Восстановление углеводов приводит к многоатомным спиртам. Продукты восстановления называют **глицитами**.



В качестве восстановителя используют водород в присутствии никеля или платины, алюмогидрид лития ( $\text{LiAlH}_4$ ), боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ) и др.

Сахарные спирты представляют собой бесцветные, сладкие на вкус вещества, плохо растворимые в спирте и легко растворимые в воде. Сорбит является исходным продуктом в синтезе витамина С, используется в качестве заменителя сахара.

### 4. Окисление

#### 4.1. Окисление бромной водой ( $\text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O}$ )

Окисляются только альдозы, но не кетозы. Реакция не вызывает изомеризацию молекулы, поскольку это кислый реагент. С помощью этой реакции отличают кетозы от альдоз. В этом случае происходит мягкое окисление до гликоновых кислот. D-глюкоза окисляется в D-глюконовую кислоту.

#### 4.2. Окисление реактивом Фелинга или Б. Толленса

*Реактив Фелинга:* раствор  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  в присутствии натриевой и калиевой соли винной кислоты.

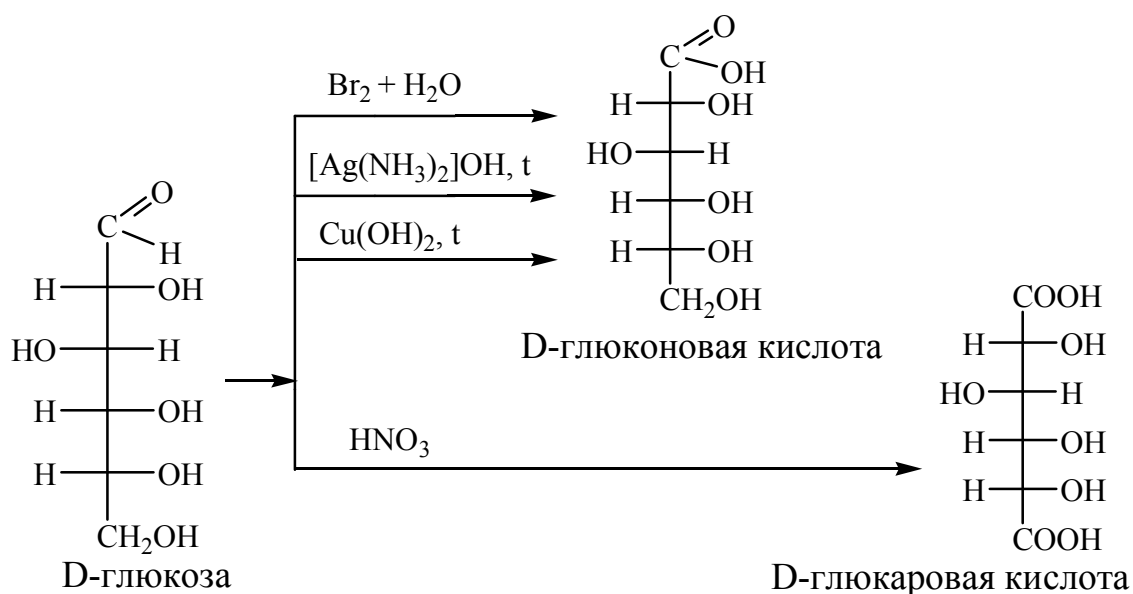
*Реактив Толленса:* аммиачный раствор гидроксида серебра –  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  (или  $\text{Ag}_2\text{O}$  в  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).

Альдозы восстанавливают реактив Толленса и реактив Фелинга. Следует отметить, что вышеперечисленные реактивы являются щелочными и могут

вызвать изомеризацию (эпимеризацию) сахаров (см. действие щелочей). Следовательно, с помощью этих реакций нельзя отличить альдозы от кетоз.

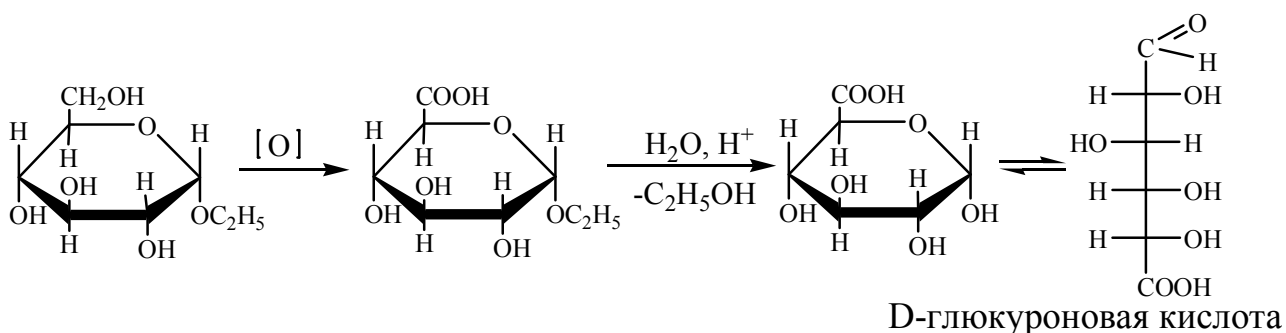
### 4.3. Окисление азотной кислотой

$\text{HNO}_3$  является более сильным окислителем и вызывает окисление не только альдегидной группы, но также и первичноспиртовой, образуя дикарбоновую (сахарную кислоту). Возникающие кислоты называют гликарбовыми. Нередко реакции проводят в присутствии небольших количеств основания. При окислении D-глюкозы образуется D-глюкарвовая кислота.



### 4.4. Окисление до гликуроновых (уроновых) кислот

Это соединения, в которых концевая первичноспиртовая группа моносахарида окислена до карбоксильной, в то время как карбонильная группа не претерпела никаких изменений. В лаборатории их синтез довольно проблематичен, хотя они распространены в природных условиях, особенно D-глюкуроновая кислота, возникающая *in vivo* при ферментативном окислении сложной молекулы уридинфосфат- $\alpha$ -D-глюкозы.



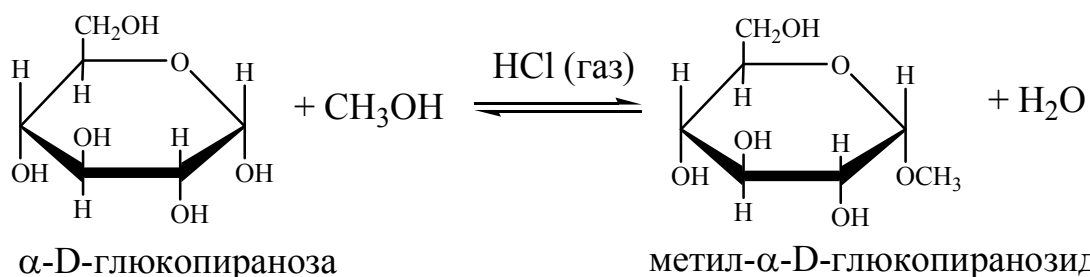
Окислению подвергают моносахарид с уже защищенной альдегидной группой, например в виде гликозида. В этом случае D-глюкоза окисляется до D-глюкуроновой кислоты.

Важная биологическая роль D-глюкуроновой кислоты состоит в том, что многие токсичные вещества выделяются с мочой в виде производных этой кислоты – глюкуронидов.

## Реакции, протекающие в циклических формах

### 1. Образование ацеталей

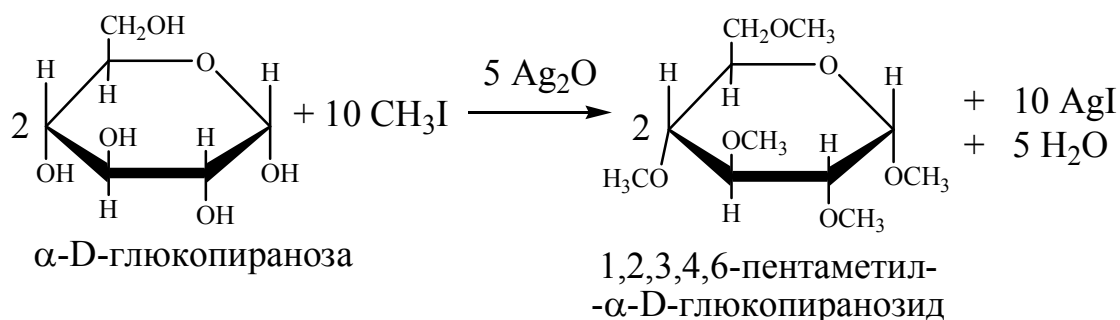
При взаимодействии моносахаридов со спиртами в присутствии газообразного хлористого водорода происходит замещение гликозидного гидроксила на алкильную группу с образованием D-гликозидов (ацеталей).



Гидролиз гликозидов в кислой среде приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам.

### 2. Образование простых эфиров (реакция алкилирования)

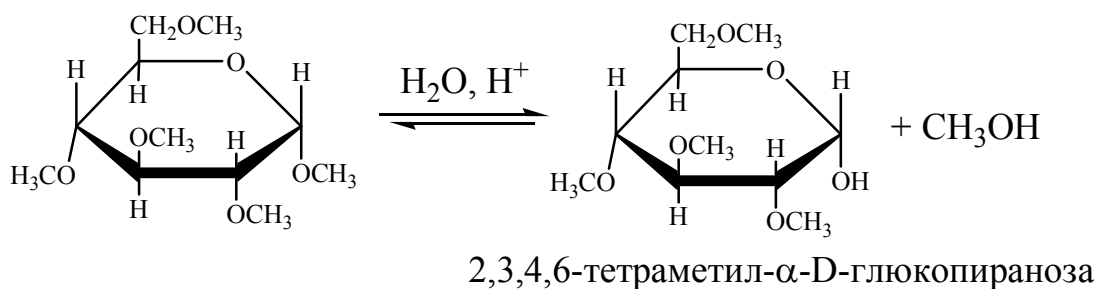
В качестве алкилирующих агентов используют диалкилсульфаты или йодистые алкилы, при этом происходит замещение всех гидроксильных групп моносахарида.





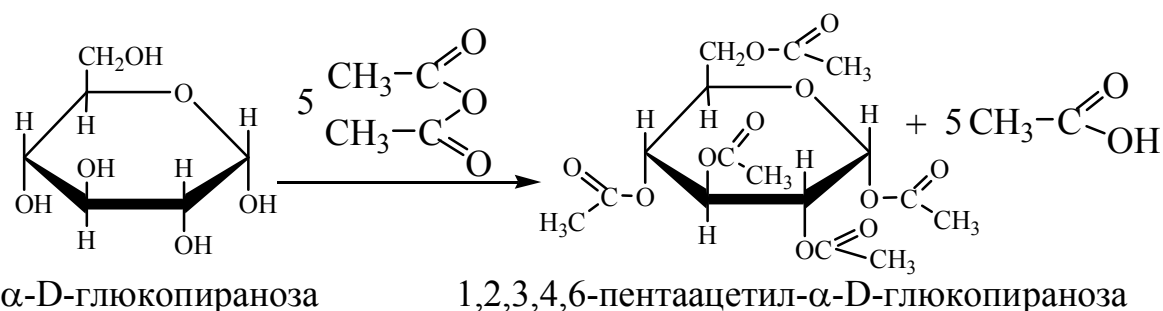
Гликозиды не мутаротируют, не восстанавливают реактивы Фелинга и Толленса, инертны по отношению к реагентам на карбонильную группу.

Они устойчивы к действию оснований, но легко гидролизуются в кислой среде. Кислотному гидролизу подвергается только гликозидная связь, в то время как другие четыре, являющиеся простыми эфирными связями, не гидролизуются.

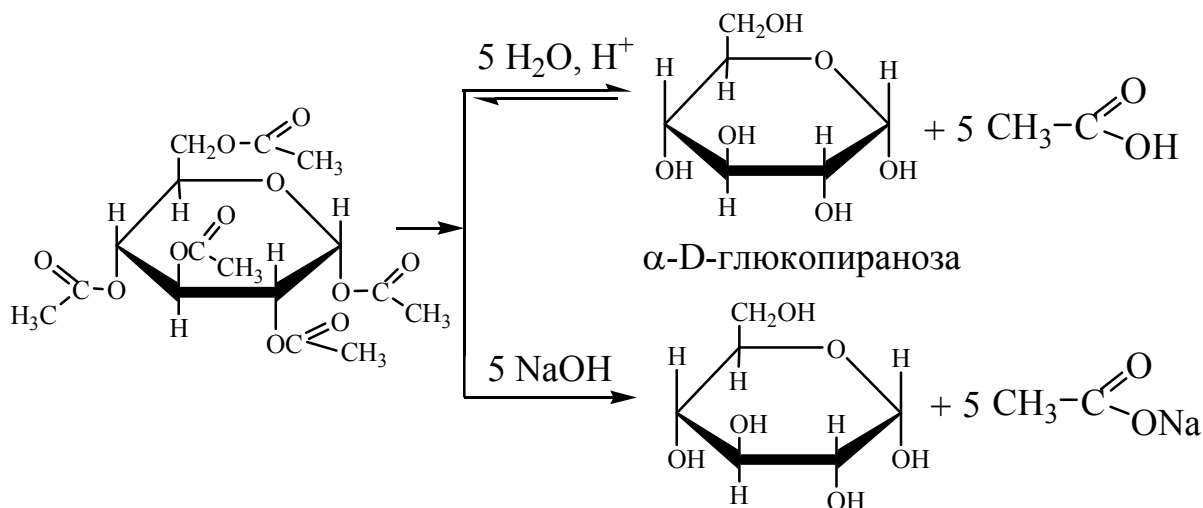


### 3. Образование сложных эфиров (реакция ацилирования)

Моносахара легко ацилируются ангидридами или галогенангидридами кислот.



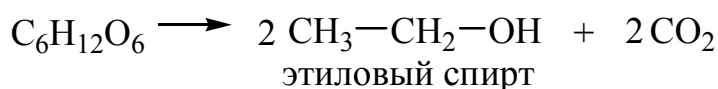
Сложные эфиры моносахаридов, подобно всем сложным эфирам, гидролизуются как в кислой, так и щелочной средах.



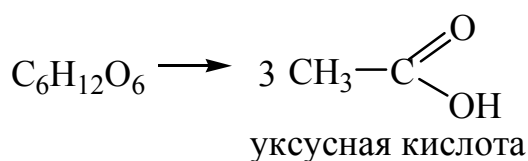
## Процессы брожения

Брожением называется расщепление молекул углеводов под воздействием ферментов (энзимов). Брожению подвергаются монозы с числом углеродных атомов, кратным трем.

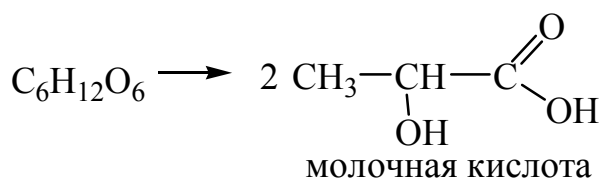
### 1. Спиртовое брожение



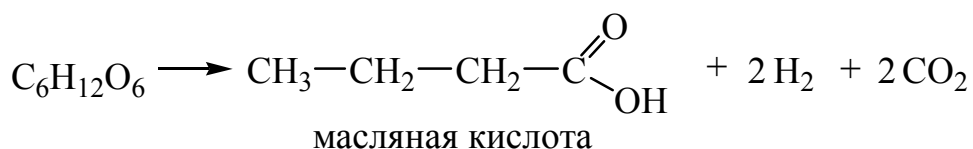
### 2. Уксуснокислое брожение



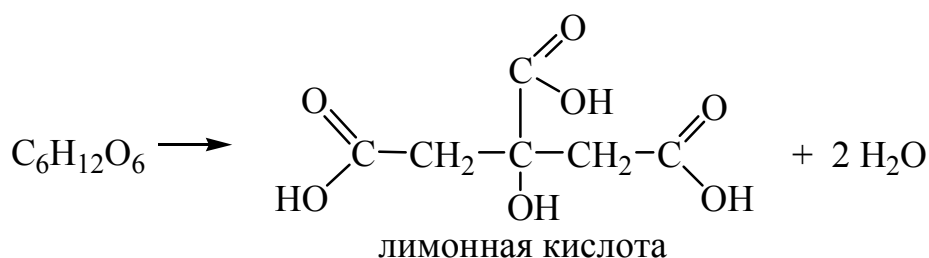
### 3. Молочнокислое брожение



### 4. Маслянокислое брожение



### 5. Лимоннокислое брожение

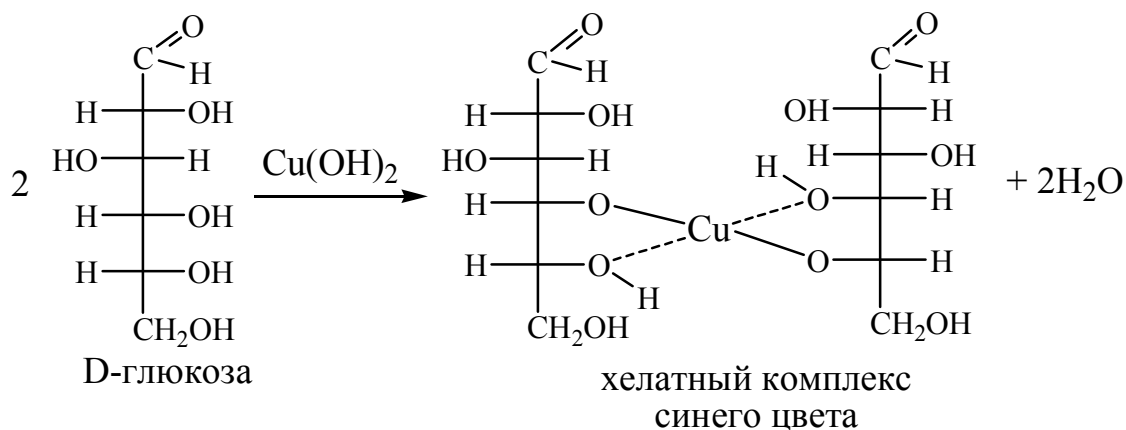


Перечисленные виды брожения, вызываемые микроорганизмами, имеют широкий диапазон применения. Например, молочнокислое – для получения молочной кислоты и кисломолочных продуктов, спиртовое – для получения этилового спирта в виноделии, пивоварении.

## Качественные реакции

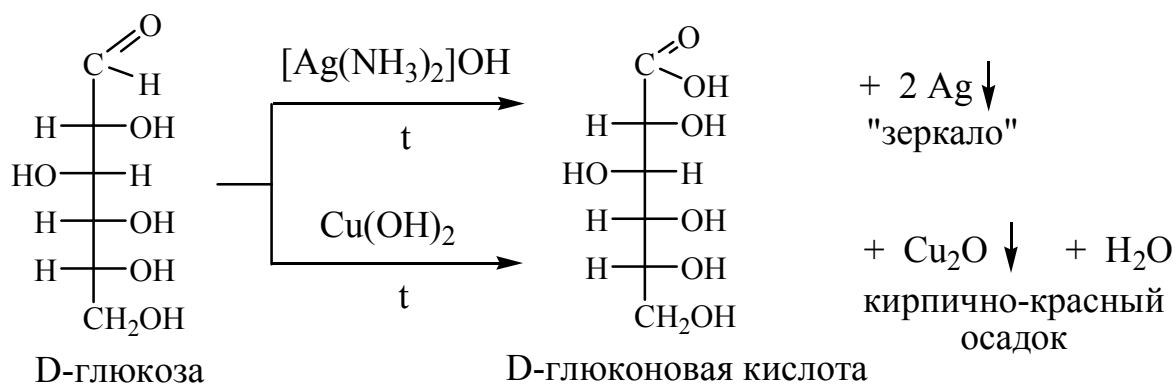
### 1. Реакция на многоатомный спирт

Монозы с гидроксидом меди (II) при комнатной температуре дают хелатный комплекс синего цвета.



### 2. Реакция на альдегидную группу

При действии на альдозы реактива Б. Толленса наблюдают выделение металлического серебра (налет в виде «зеркала»), а реактива Фелинга – исчезновение синего окрашивания и выпадение осадка оксида меди (I) (кирпично-красного цвета).



Благодаря способности восстанавливать ионы  $\text{Ag}^+$  или  $\text{Cu}^{2+}$  углеводы, содержащие альдегидную группу, называют **восстанавливающими**.

## 1.2. ОЛИГОСАХАРИДЫ

**Олигосахариды** – углеводы, содержащие в своей молекуле от двух до десяти остатков моносахаридов, связанных между собой гликозидными связями. В зависимости от количества мономерных звеньев в молекуле углевода различают дисахариды, трисахариды, тетрасахариды и т.д.

**Дисахариды** представляют собой углеводы, состоящие из двух моносахаридных остатков, соединенных гликозидной связью. Моносахаридные остатки могут быть одинаковыми или разными.

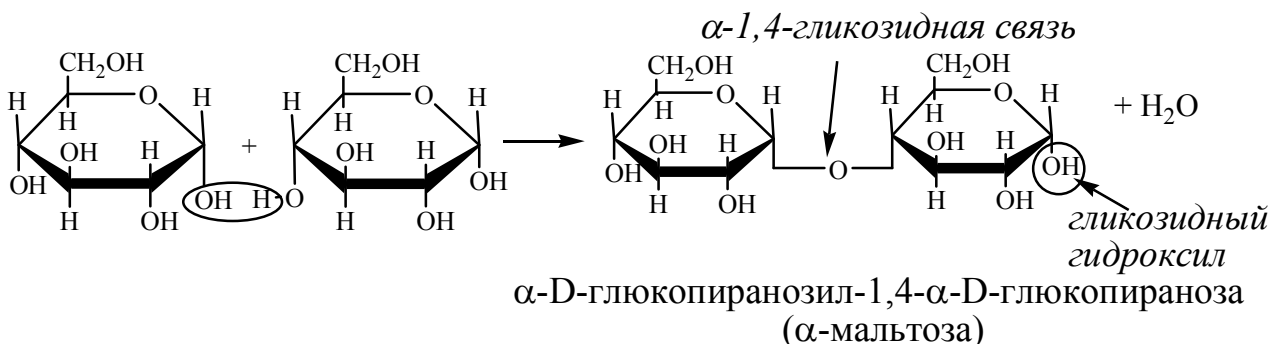
### 1.2.1. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ

Дисахариды – кристаллические вещества, сладкие на вкус, по растворимости похожи на моносахариды.

Дисахариды подразделяются на две группы: *восстанавливающие* и *невосстанавливающие*.

#### Восстанавливающие дисахариды

**Мальтоза (солодовый сахар)** содержится в солоде. Является основным продуктом гидролиза крахмала под действием амилазы – фермента, выделяемого слюнной железой.

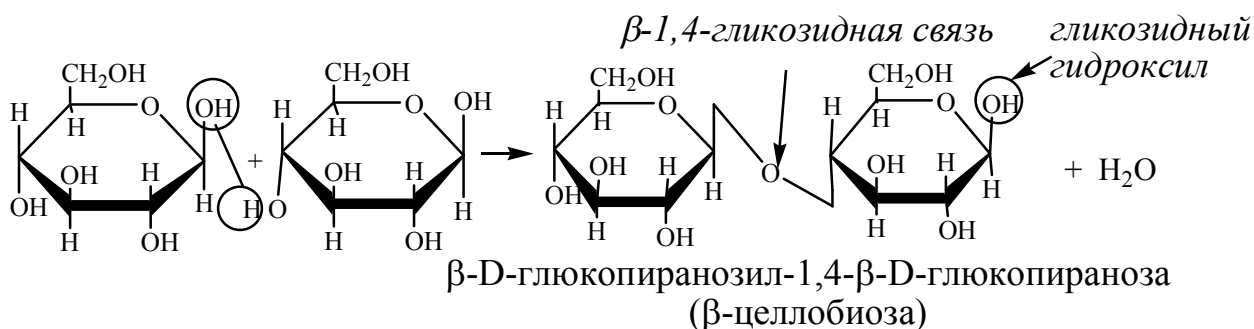


Мальтоза состоит из двух остатков D-глюкопиранозы, связанных  $\alpha$ -1,4-гликозидной связью. В образовании связи участвуют гликозидный гидроксил одной молекулы и спиртовой гидроксил при четвертом атоме

углерода другой молекулы моносахарида. Как и монозы, мальтоза встречается в  $\alpha$ - и  $\beta$ -формах, которые отличаются конфигурацией полуацетального гидроксила. Поскольку мальтоза имеет свободный гликозидный гидроксил, то способна переходить в открытую форму (т.е. для нее характерно явление таутомерии) и вступать в реакции по карбонильной группе.

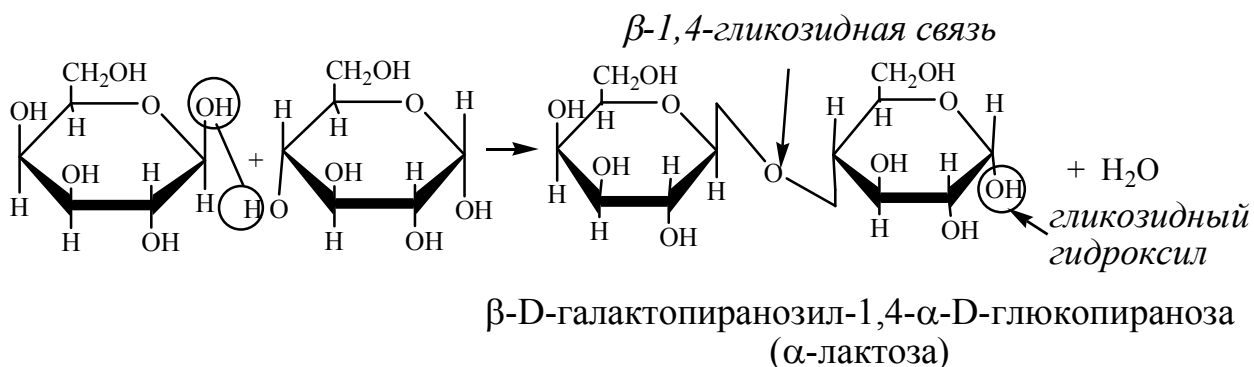
При окислении мальтозы образуется мальтобионовая кислота. При гидролизе дает D-глюкозу.

**Целлобиоза** может быть получена при частичном гидролизе целлюлозы. Целлобиоза состоит из двух остатков D-глюкопиранозы, соединенных между собой  $\beta$ -1,4-гликозидной связью.



Дисахарид существует в виде  $\alpha$ - или  $\beta$ -изомеров, подвергающихся мутаротации. При окислении целлобиозы образуется целлобионовая кислота. При гидролизе дает D-глюкозу.

**Лактоза (молочный сахар)** образуется в молочных железах. Содержание в молоке составляет примерно 5%. В промышленных масштабах лактозу получают при производстве сыра как побочный продукт.

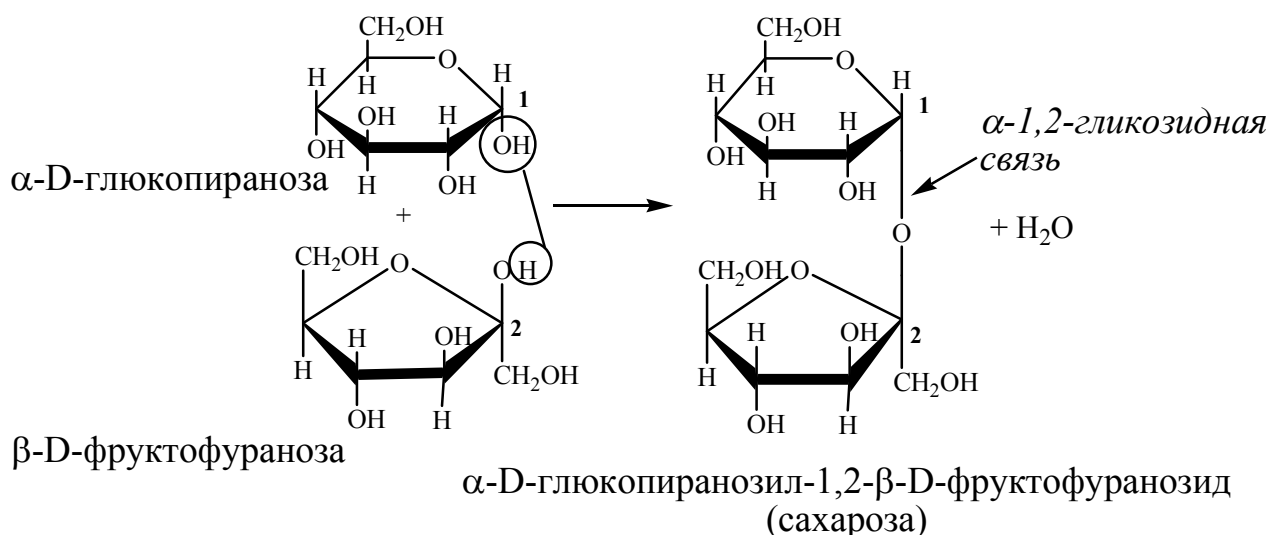


Лактоза состоит из  $\beta$ -D-галактопиранозы и  $\alpha$ - или  $\beta$ -D-глюкопиранозы, связанных между собой  $\beta$ -1,4-гликозидной связью. Лактоза существует в виде  $\alpha$ - или  $\beta$ -изомеров, окисляется до лактобионовой кислоты. При гидролизе дает D-галактозу и D-глюкозу.

### Невосстанавливающие дисахариды

**Сахароза (тростниковый или свекловичный сахар)** содержится в сахарной свекле и сахарном тростнике. Состоит из  $\alpha$ -D-глюкопиранозы и  $\beta$ -D-фруктофуранозы, соединенных  $\alpha$ -1,2 гликозидной связью.

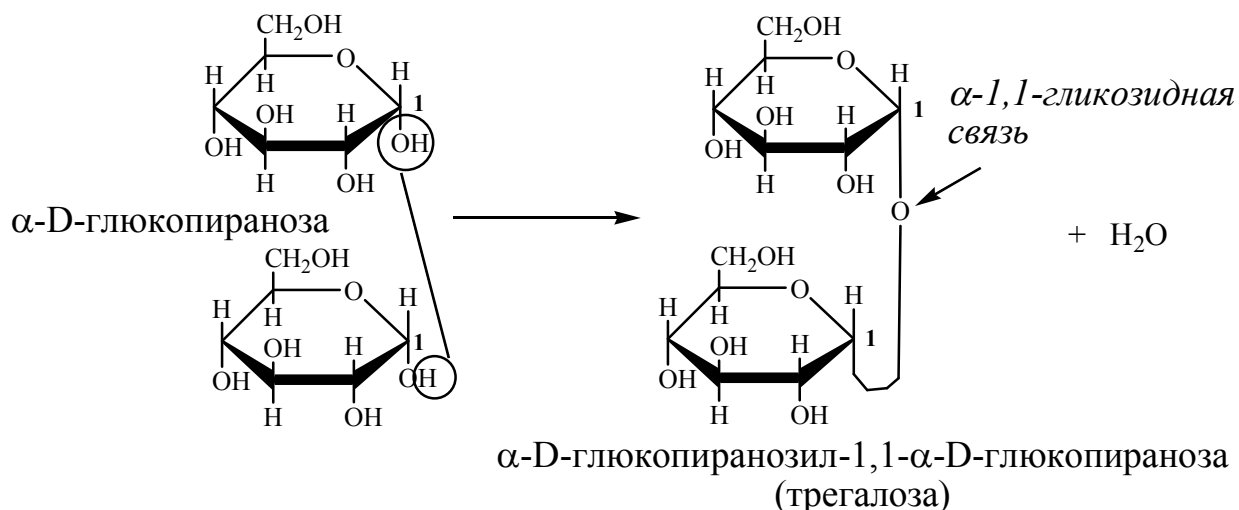
Поскольку в образовании ацетальной (гликозидной) связи участвуют оба гликозидных гидроксила, то сахароза относится к невосстанавливающим сахарам.



Сахароза не реагирует с реактивами Толленса и Фелинга. Для нее не характерны таутомерные превращения и мутаротация. При кислотном гидролизе (+)-сахарозы или действием фермента инвертазы (из дрожжей) происходит образование равных количеств D-(+)-глюкозы и D-(-)-фруктофуранозы. При этом происходит изменение знака вращения с положительного на отрицательный (фруктоза сильнее вращает влево, чем глюкоза вправо). Этот процесс называют инверсией, а сахар инвертированным. Например, мед в основном состоит из инвертированного сахара.

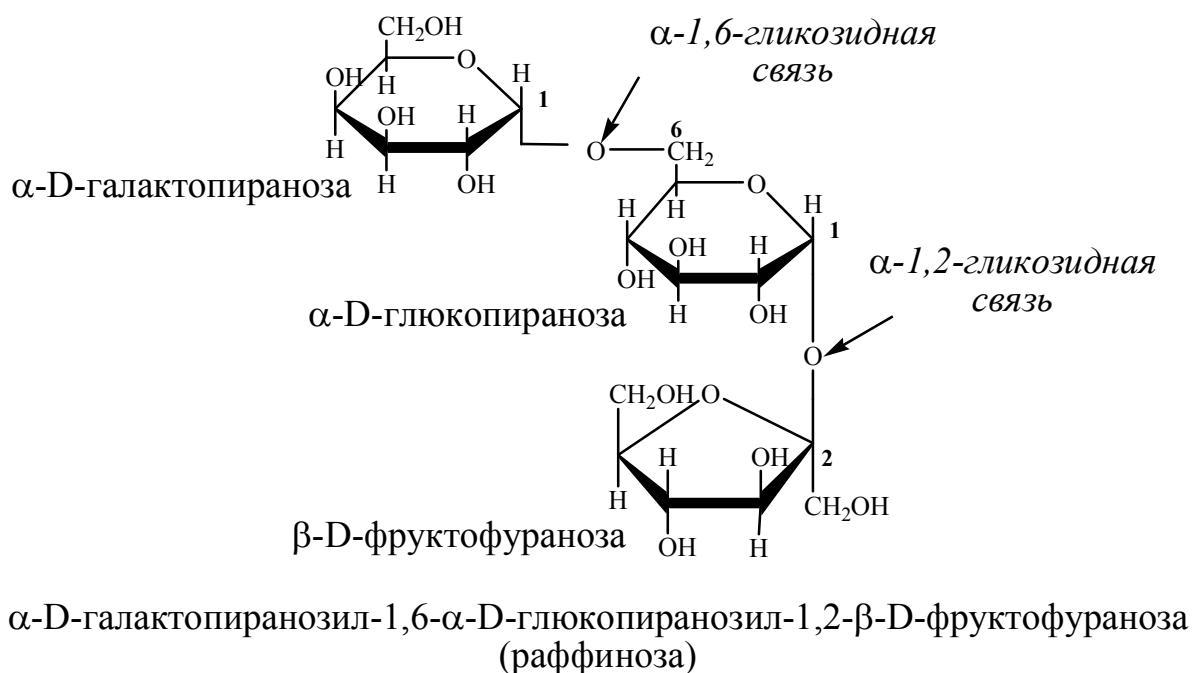
**Трегалоза (грибной сахар)** содержится в грибах, бактериях.

Состоит из двух остатков  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, соединенных  $\alpha$ -1,1 гликозидной связью. Эта связь образована с участием обоих гликозидных гидроксильных групп. При гидролизе дает глюкозу.



Олигосахариды, содержащие в своей структуре от 3 до 8 остатков моносахаров, в природе практически не встречаются. Их можно обнаружить в очень незначительных количествах в клетке в качестве полупродуктов синтеза амилозы.

В грибах встречается невосстанавливающий трисахарид **раффиноза** (C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>16</sub>).



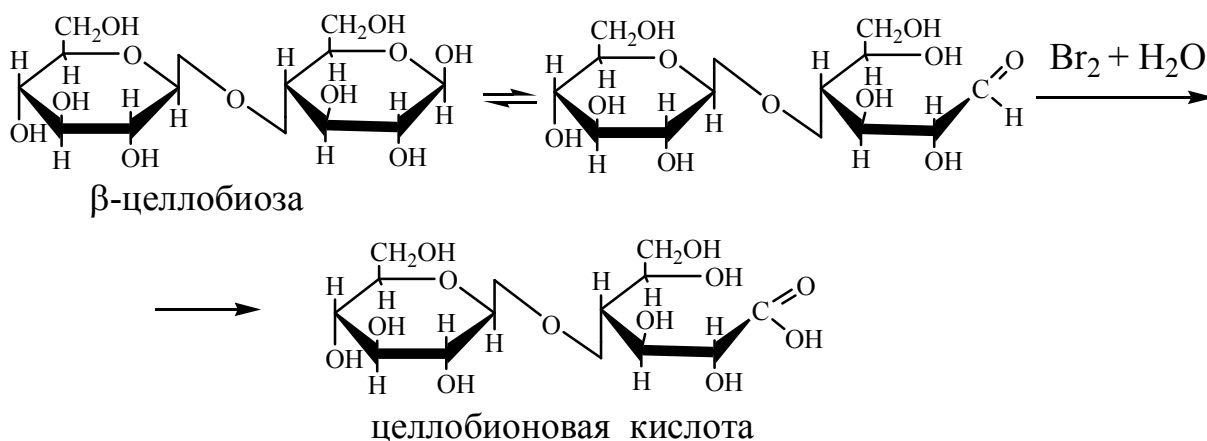
## 1.2.2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Восстанавливающие дисахариды

Основные химические свойства восстанавливающих дисахаридов рассмотрим на примере целлобиозы.

#### 1. Окисление

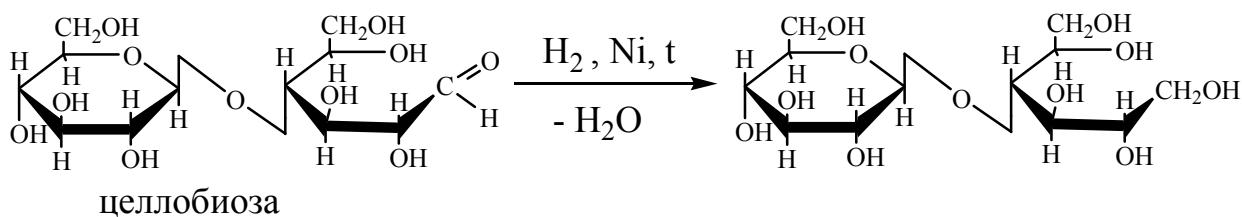
При окислении целлобиозы бромной водой происходит мягкое окисление до целлобионной кислоты.



При действии реактива Толленса и реактива Фелинга также происходит окисление до целлобионовой кислоты.

#### 2. Восстановление

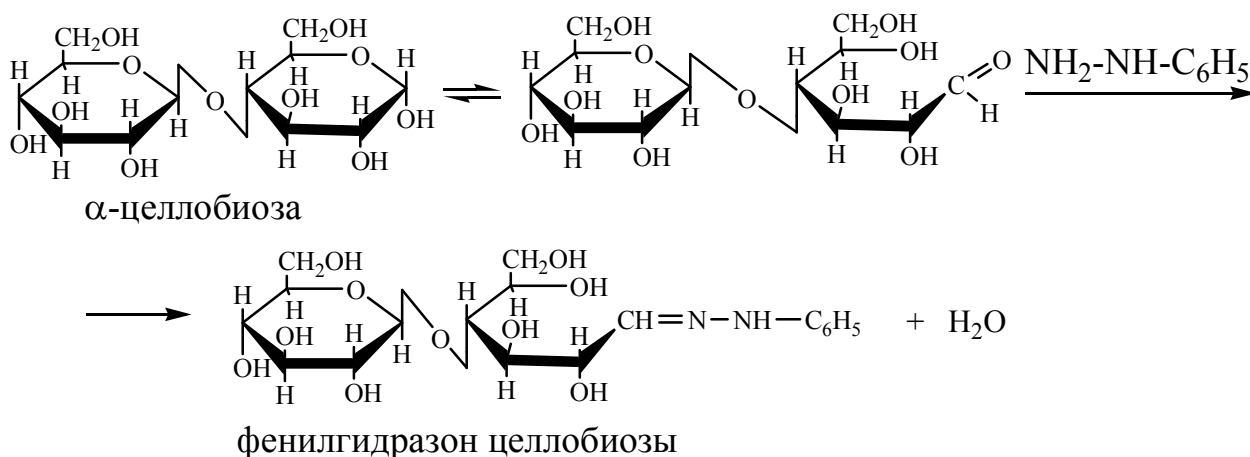
Мальтоза, целлобиоза и лактоза при действии восстанавливающих реагентов восстанавливаются в соответствующие многоатомные спирты. В качестве восстановителя используют водород в присутствии никеля или платины, алюмогидрид лития ( $\text{LiAlH}_4$ ), боргидрид натрия ( $\text{NaBH}_4$ ) и др.





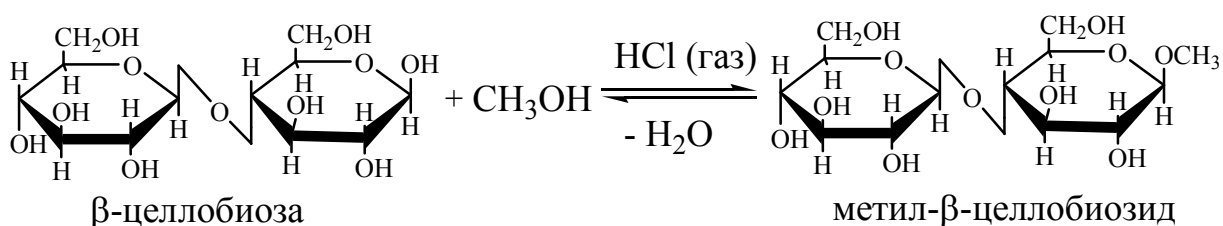
### 3. Образование гидразонов

При воздействии на дисахариды фенилгидразина образуются соответствующие фенилгидразоны.



### 4. Образование ацеталей

Дисахариды при взаимодействии со спиртами в присутствии газообразного хлористого водорода образуют ацетали. Например, при взаимодействии  $\alpha$ -целлобиозы, с метиловым спиртом в кислой среде, происходит замещение гликозидного гидроксила на метильную группу с образованием метил- $\alpha$ -D-целлобиозида.

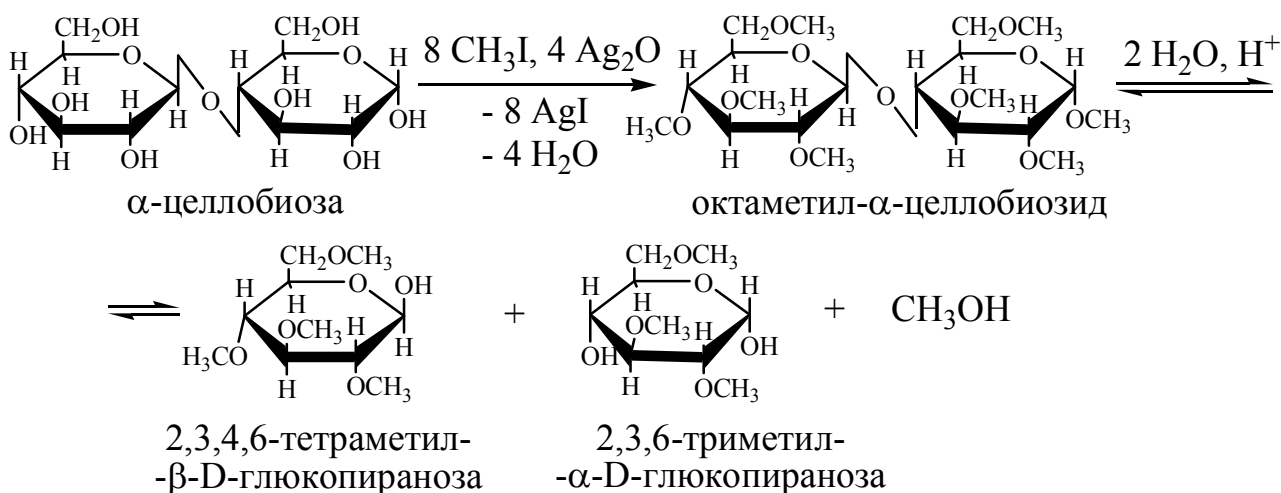


Гидролиз ацеталей в кислой среде приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам.

### 5. Образование простых эфиров (реакция алкилирования)

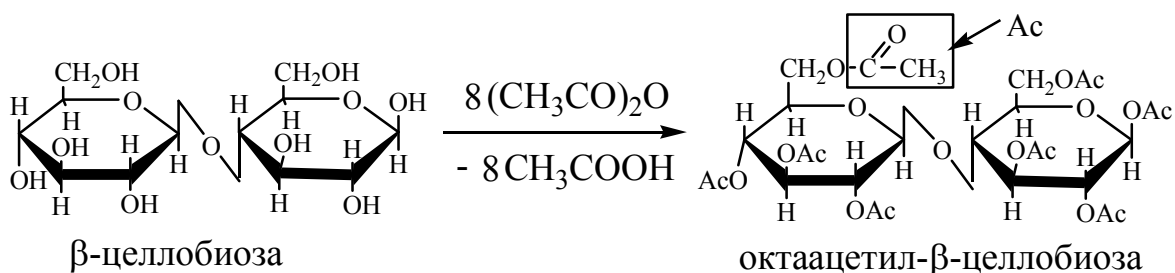
В качестве алкилирующих агентов используют диалкилсульфаты или йодистые алкилы, при этом происходит замещение всех гидроксильных групп дисахаридов. Целлобиоза при взаимодействии, например, с метилиодидом образует октаметилцеллобиозид.

При проведении гидролитического расщепления октаметилцеллобиозида в кислой среде гликозидные связи легко гидролизуются, в то время как простые эфирные связи не подвергаются гидролизу.

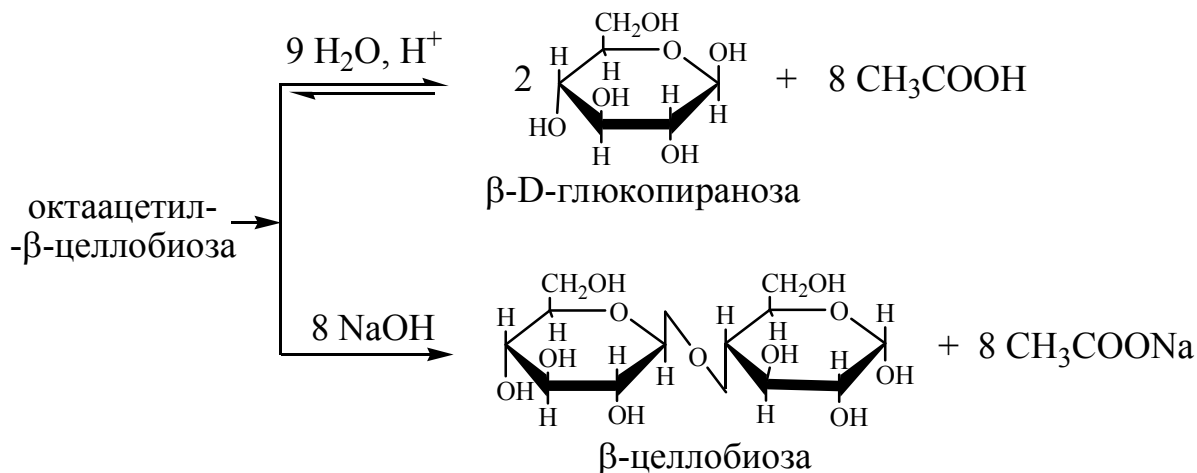


## 6. Образование сложных эфиров (реакция ацилирования)

Гидроксильные группы дисахаридов легко ацилируются ангидридами кислот, образуя сложные эфиры.



Сложные эфиры дисахаридов гидролизуются как в кислой, так и в щелочной средах.

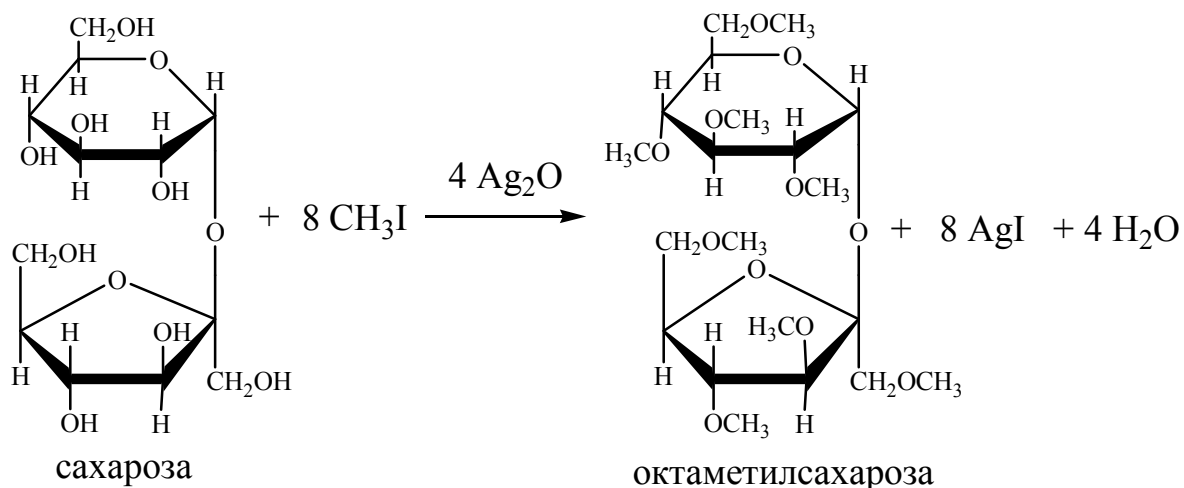


## Невосстанавливающие дисахариды

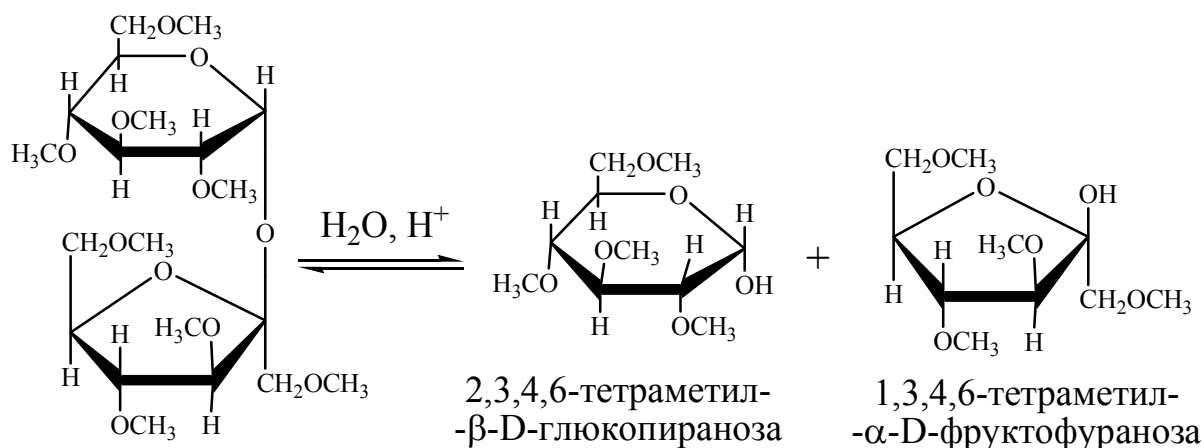
Химические свойства невосстанавливающих дисахаридов рассмотрим на примере сахарозы. Так как молекула сахарозы не содержит в своей структуре свободный гликозидный гидроксил и, следовательно, не способна к мутаротации, то для нее не характерны реакции, протекающие по карбонильной группе и свойства полуацеталей.

### 1. Образование простых эфиров (реакция алкилирования)

Гидроксильные группы сахарозы вступают в реакции алкилирования только с сильными алкилирующими реагентами, образуя октаметилсахарозу.

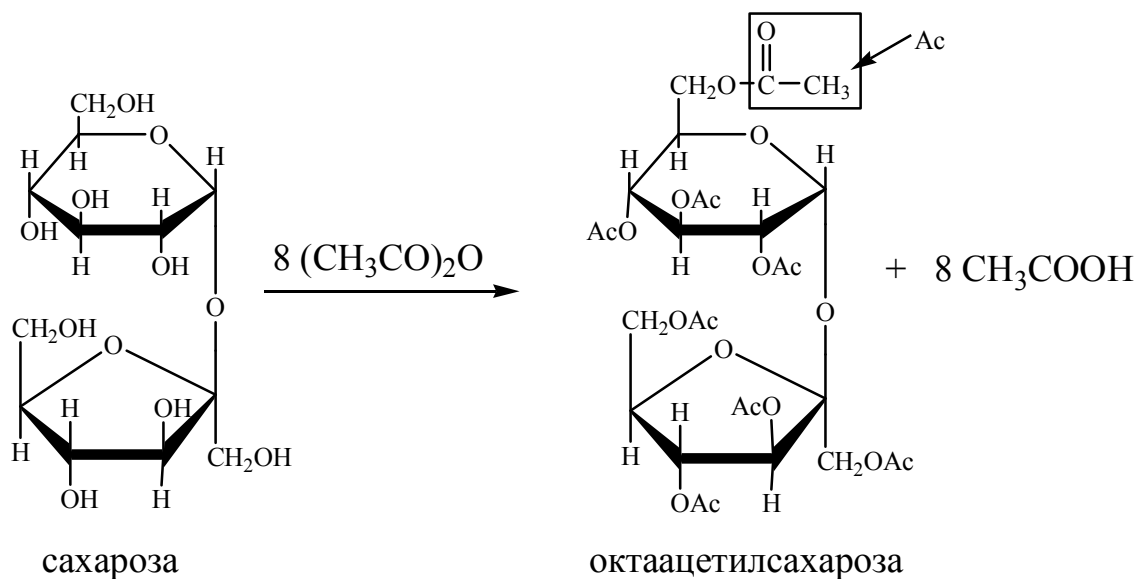


При проведении гидролитического расщепления октаметилсахарозы в кислой среде гликозидная связь легко гидролизуется, в то время как простые эфирные связи не подвергаются гидролизу.

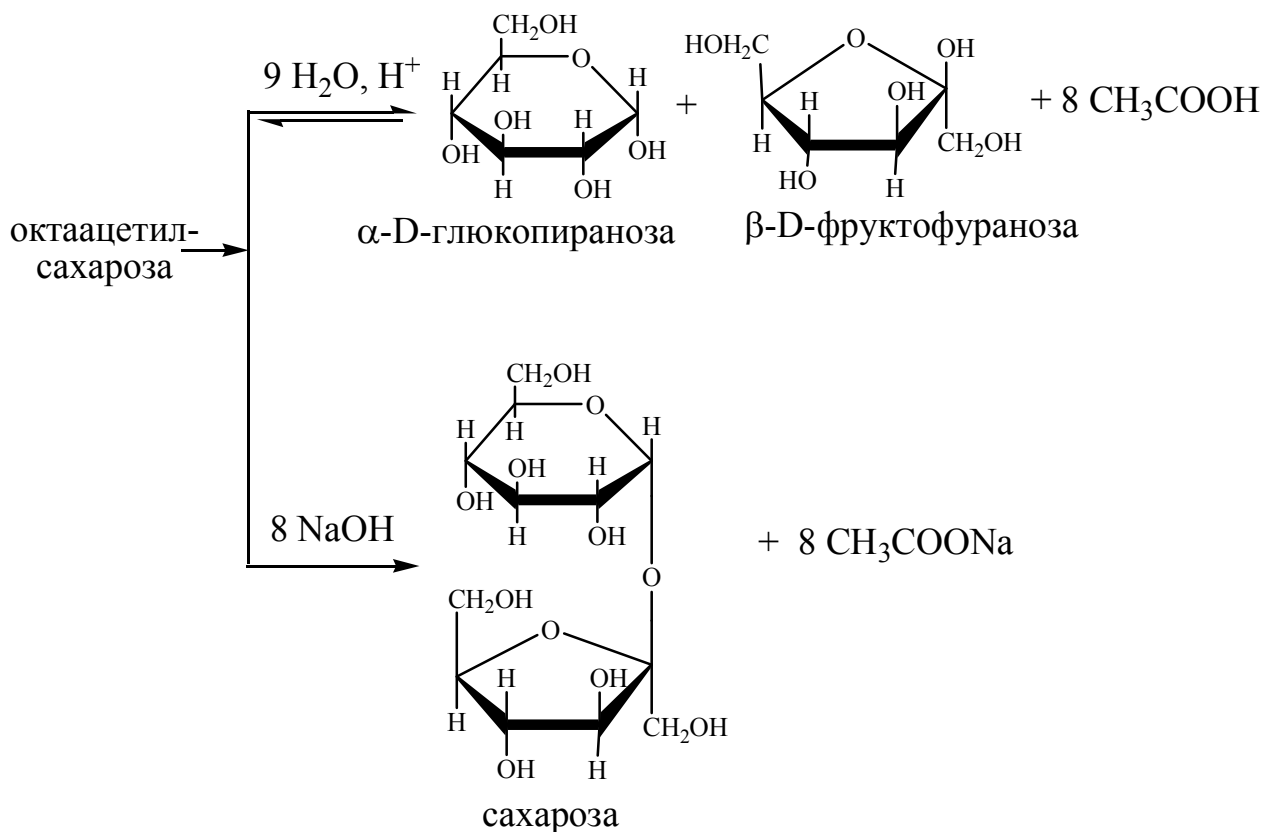


## 2. Образование сложных эфиров (реакция ацилирования)

Гидроксильные группы сахарозы легко ацилируются ангидридами кислот, образуя октаацетилсахарозу.



Сложноэфирные связи продукта реакции гидролизуются как в кислой, так и в щелочной средах.



### 1.3. ПОЛИСАХАРИДЫ

**Полисахариды** – это природные полимеры, которые можно рассматривать как продукты поликонденсации альдоз или кетоз. В состав одной молекулы полисахарида могут входить сотни и даже тысячи моносахаридных звеньев и их производных, которые связаны между собой гликозидными связями. Полисахариды можно разделить на два основных класса: *гомополисахариды*, построенные из остатков одного и того же моносахарида, и *гетерополисахариды*, в состав которых входят различные моносахариды. Полисахариды вырабатываются растениями (крахмал, целлюлоза), бактериями (декстраны) и в организмах животных (гликоген, хитин). Полисахариды являются природным строительным материалом и источником энергии.

Растения и животные запасают полисахариды в основном в виде гомополисахаридов. Полисахариды, придающие прочность тканям растений включают как гомополисахариды, так и гетерополисахариды. У животных такие полисахариды, как правило, представлены гетерополисахаридами.

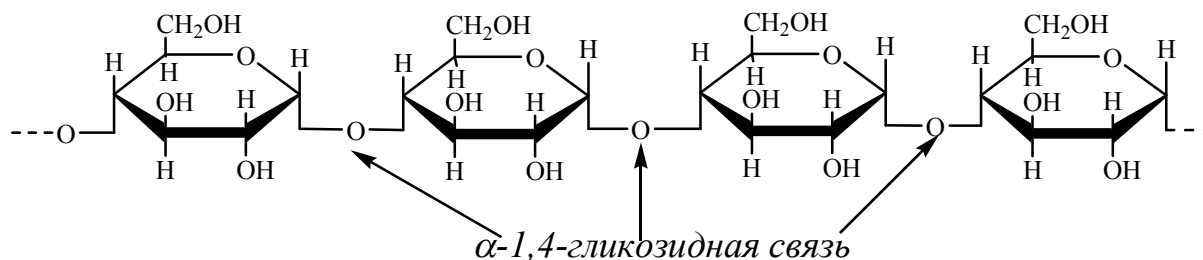
#### 1.3.1. ГОМОПОЛИСАХАРИДЫ

##### **Крахмал**

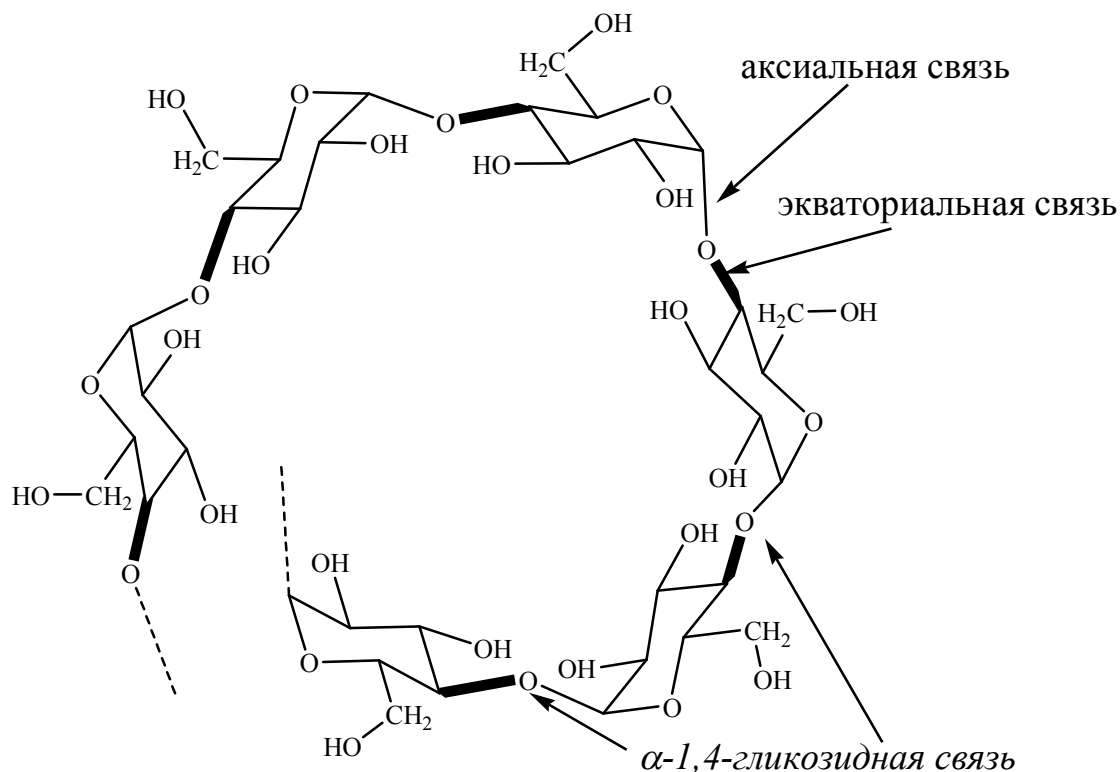
Крахмал является основным источником резервной энергии в растительных клетках. Содержится в злаковых (50-70 %) и в картофеле (15 %). Под действием фермента амилазы он подвергается частичному гидролизу до мальтозы, а при действии минеральных кислот – полному гидролизу до глюкозы. Это белый порошок, нерастворимый в холодной воде, в горячей – образует коллоидные растворы.

Крахмал – полимер, состоящий из двух фракций (частей): около 20 % растворимой в воде, называемой *амилозой*, и 80 % нерастворимой в воде, называемой *амилопектином*.

**Амилоза** представляет собой линейный полимер, состоящий из большого количества  $\alpha$ -D-глюкопиранозных звеньев, связанных  $\alpha$ -1,4-гликозидной связью.

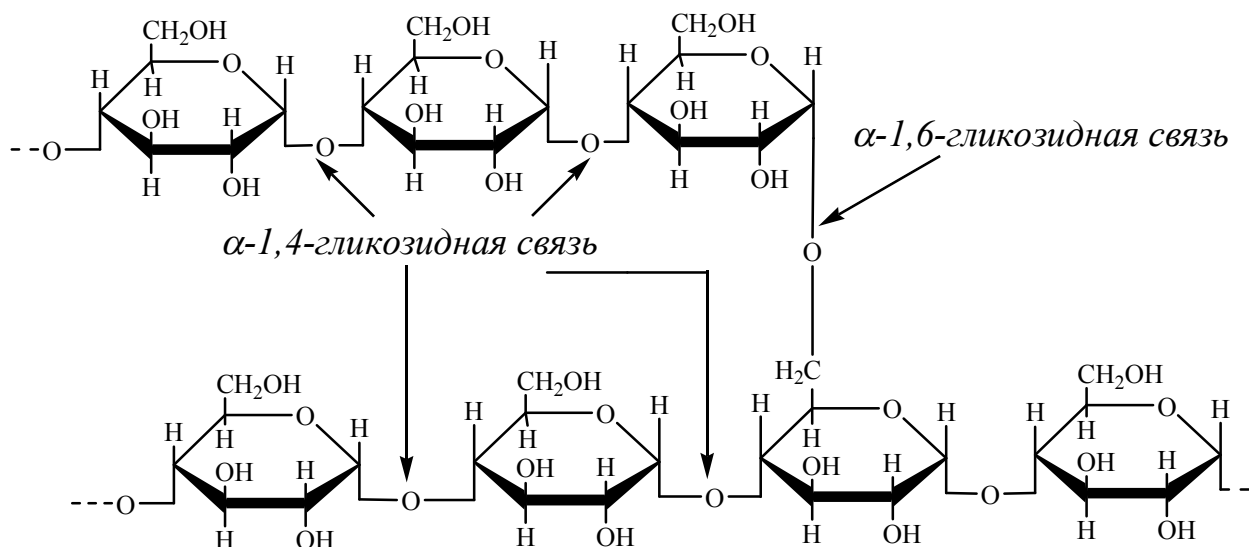


Молекулярная масса амилозы, определенная физическими методами, колеблется от 40 тыс. до 160 тыс. В состав этого полимера входит свыше 200 моносахаридных звеньев. По данным рентгеноструктурного анализа цепи амилозы закручены в виде спирали. На каждый виток спирали приходится шесть моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например молекула иода.



**Амилопектин**, подобно амилозе, состоит из  $\alpha$ -D-глюкопиранозных звеньев, но имеет разветвленную структуру. В основной цепи эти остатки соединены  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями и через 20-25 звеньев  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями.

Молекулярная масса амилопектина достигает нескольких миллионов.



Частичный гидролиз амилопектина приводит к довольно крупным молекулам, называемым декстринами (липкое клейкое вещество).

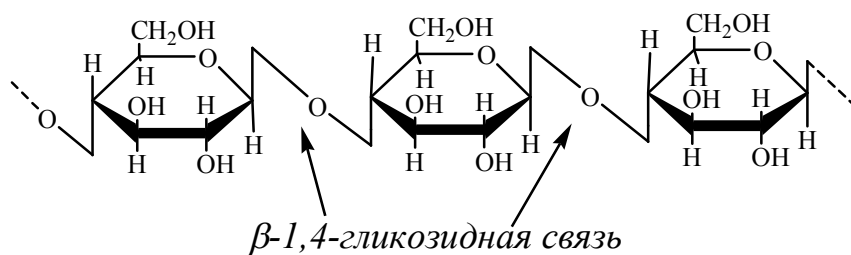
## Гликоген

Гликоген представляет собой резервный углевод животных организмов, в основном он содержится в печени и мышцах. Это структурный и функциональный аналог растительного крахмала. Гликоген снабжает организм животных глюкозой при повышенных физических нагрузках, а также в промежутках между приемами пищи. Этот полисахарид имеет структуру, очень близкую структуре амилопектина с той разницей, что в молекуле гликогена разветвления  $\alpha$ -1,6 чаще, примерно через 10-12 глюкозных остатков.

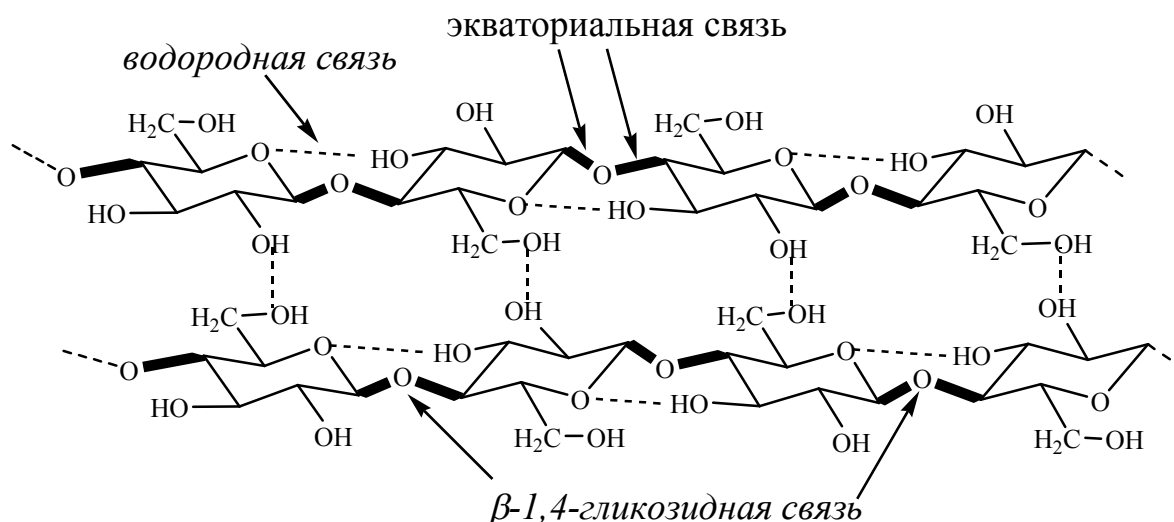
Гликоген гидролизуется под действием амилазы только на 55-60 %. Молекулярная масса гликогена велика и достигает 100 млн.

## Целлюлоза (клетчатка)

Целлюлоза является главным компонентом древесины и растительного волокна. Хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу. Волокна льна и конопли состоят преимущественно из клетчатки. Она нерастворима в воде, не имеет вкуса. Целлюлоза состоит из остатков  $\beta$ -D-глюкопиранозы, соединенных  $\beta$ -1,4-гликозидной связью. Разветвлений нет.



Различие в конфигурации  $\alpha$ - и  $\beta$ -связей приводит к тому, что гигантские молекулы крахмала спиралевидно свертываются (см. крахмал), в то время как молекулы целлюлозы довольно жестко лентовидно вытянуты. Линейному строению способствует образование водородных связей как внутри полимерной цепи, так и между соседними полимерными цепями, что обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость и нерастворимость целлюлозы в воде, эфире, спирте. Целлюлоза выполняет функцию опорного материала растений.



Молекулярная масса целлюлозы колеблется от 400 тыс. до 2 млн., количество  $\beta$ -D-глюкопиранозных звеньев от 2500 до 12000.

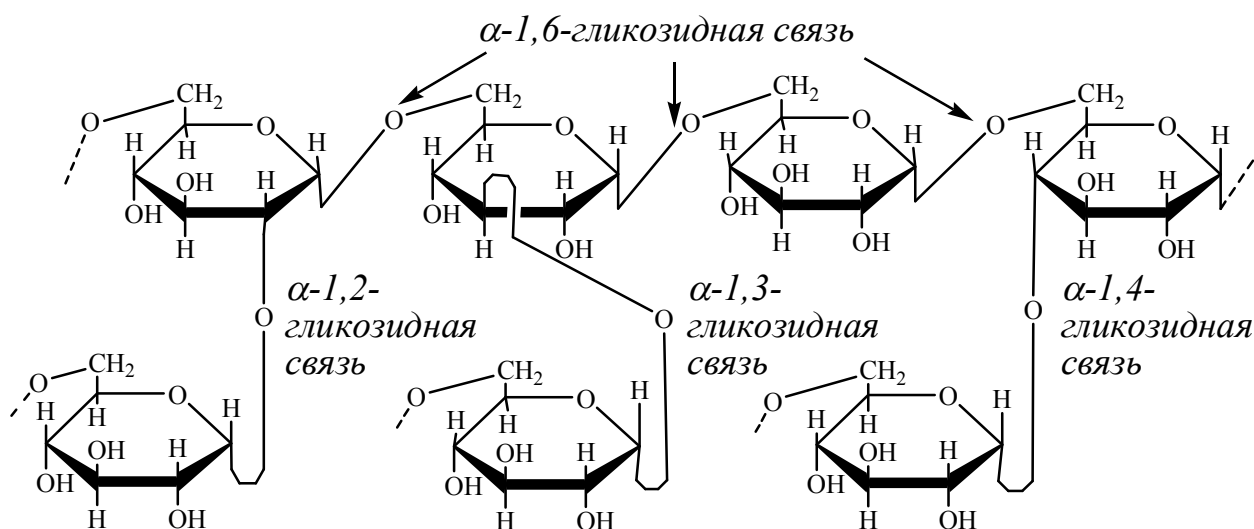
Человек, а также плотоядные животные не способны усваивать клетчатку, так как их организм не содержит ферментов, способных гидролизовать  $\beta$ -гликозидную связь, но целлюлоза необходима для нормального пищеварения как балластное вещество.

Многие микроорганизмы, простейшие, улитки, термиты могут разрушать целлюлозу. Переваривание клетчатки жвачными животными обусловлено присутствием специальных микроорганизмов в их кишечном тракте, поэтому они могут использовать целлюлозу как компонент пищи.



## Декстраны (полисахариды бактериального происхождения)

Декстраны образуются при росте специальных бактерий на растворах сахарозы и часто затрудняют получение сахара вследствие образования слизи. Декстраны построены из  $\alpha$ -D-глюкопиранозных звеньев, соединенных  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью, а в местах разветвлений –  $\alpha$ -1,4-,  $\alpha$ -1,3-, и реже  $\alpha$ -1,2-гликозидными связями. Молекулярная масса природных декстранов достигает нескольких миллионов. Декстраны получают в промышленном масштабе и применяют в медицине в качестве заменителя плазмы крови. Для инъекционных растворов молекулярную массу декстранов снижают до 50–100 тыс. с помощью кислотного гидролиза или ультразвука и получают препарат *полиглюкин*.

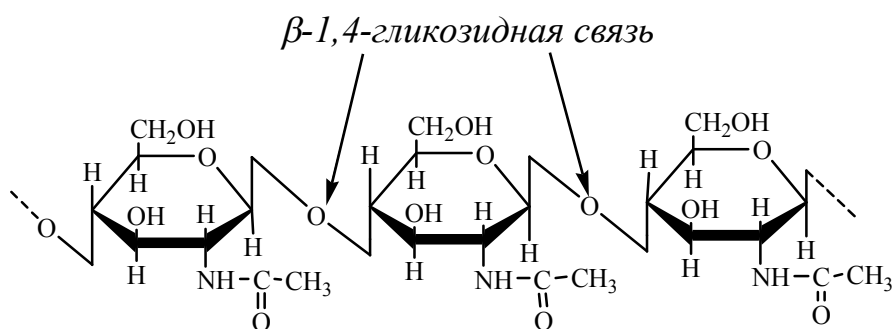


Декстраны, синтезируемые обитающими на поверхности зубов бактериями, являются компонентами налета на зубах.

## Хитин

Полисахарид построен из остатков N-ацетил-D-глюкозамина, связанных между собой  $\beta$ -1,4-гликозидными связями. Разветвлений нет.

Хитин представляет собой полисахарид, образующий твердые панцири насекомых и ракообразных. Хитин выполняет не только опорные функции, но и играет роль кожицы, регулирующей поступление или потерю воды.

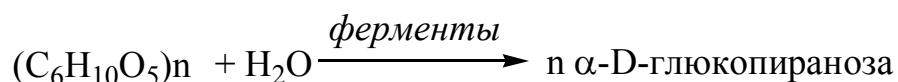


Хитин является линейным полимером, сходным по устойчивости с целлюлозой.

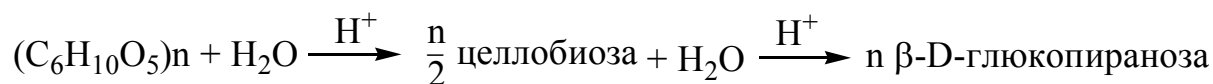
### 1.3.2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 1. Гидролиз

Процесс гидролиза протекает ступенчато. Продуктом гидролиза крахмала, декстранов и гликогена, содержащих в своей структуре только α-гликозидные связи, является α-D-глюкопираноза.



В целлюлозе β-гликозидные связи разрываются в более жестких условиях. Гидролиз протекает при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием β-D-глюкопиранозы.

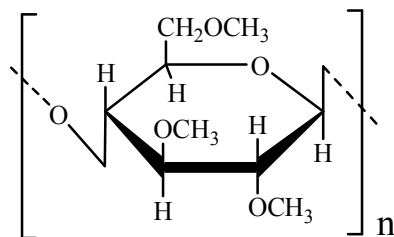


При полном кислотном гидролизе хитина в жестких условиях образуется уксусная кислота и D-глюкозамин (2-амино-2-дезоксид-D-глюкоза).

#### 2. Образование простых эфиров (реакция алкилирования)

Реакции алкилирования проводят либо под действием диалкилсульфатов, либо алкилхлоридов в присутствии щелочи. При этом происходит деструкция длинных цепей полисахаридов. Продукты алкилирования полисахаридов находят огромное применение. Например, метиловый, этиловый и бензиловый

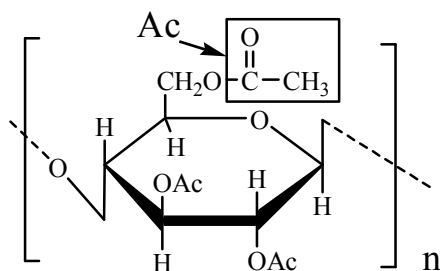
эфиры целлюлозы применяются в производстве текстильных материалов, пленок и т.д.



метиловый эфир целлюлозы

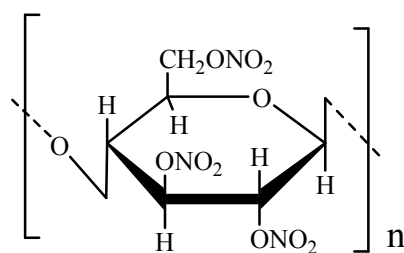
### 3. Образование сложных эфиров (реакция ацилирования)

Полисахариды, являясь многоатомными спиртами, способны образовывать сложные эфиры. Например, целлюлоза подвергается реакции ацилирования при воздействии на нее смеси уксусного ангидрида, уксусной кислоты и каталитического количества серной кислоты с образованием ацетата целлюлозы:



ацетат целлюлозы

При проведении частичного гидролиза полученного продукта происходит его расщепление на фрагменты меньшего размера (200-300 звеньев в каждом). Ацетат целлюлозы используют при изготовлении фотографической пленки, лаков, а при продавливании раствора ацетата целлюлозы в ацетоне через маленькие отверстия (диаметр меньше 0,1 мм) специального сита с последующим испарением растворителя образуются волокна, нити которых известны как ацетатный шелк. При действии на целлюлозу смеси минеральных кислот, таких как концентрированная азотная и серная, происходит образование тринитрата целлюлозы (тринитроцеллюлоза). Полностью нитрованная целлюлоза (пироксилин) является взрывчатым веществом и используется для изготовления бездымного пороха.



тринитрат целлюлозы (пироксилин)

При горении пироксилин образует очень токсичные окислы азота. При проведении менее глубокого процесса нитрования целлюлозы образуется коллоксилин, который используется при изготовлении нитролаков, пластмасс.

#### 4. Качественные реакции

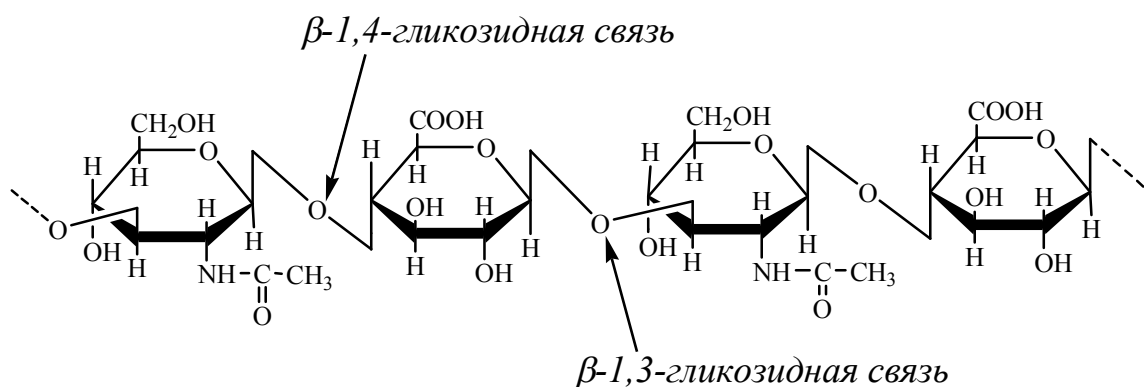
Раствор амилозы дает с йодом интенсивное синее окрашивание. Амилопектин под действием йода дает различный спектр цветов – от фиолетового до красно-фиолетового. Такое окрашивание появляется, если на срез картофеля или ломтик белого хлеба поместить каплю раствора йода.

Гликоген с йодом дает окраску от коричневого цвета до фиолетового.

### 1.3.3. ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ

#### Гиалуроновая кислота

Представляет собой полимер, состоящий из остатков N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, связанных между собой β-1,4-гликозидной связью. D-глюкуроновая кислота, в свою очередь, связана с аминсахаром β-1,3-гликозидной связью.

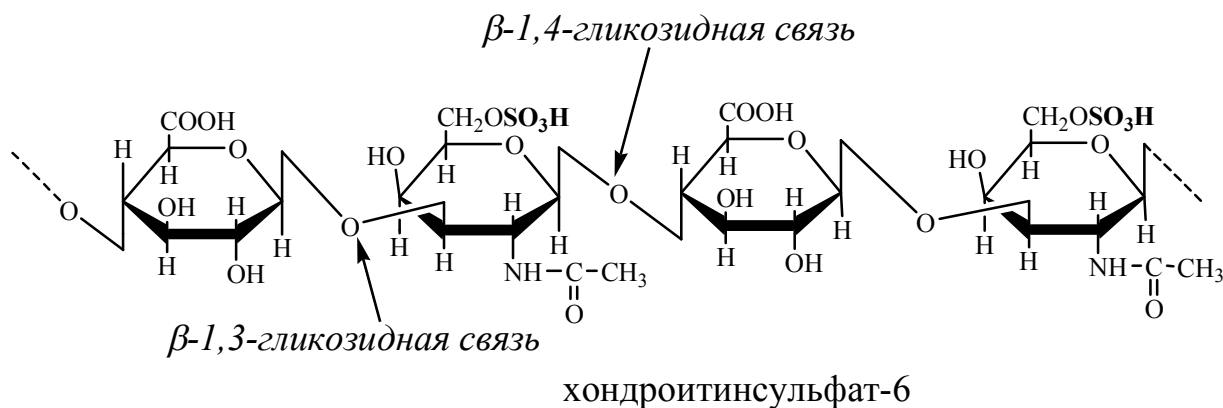
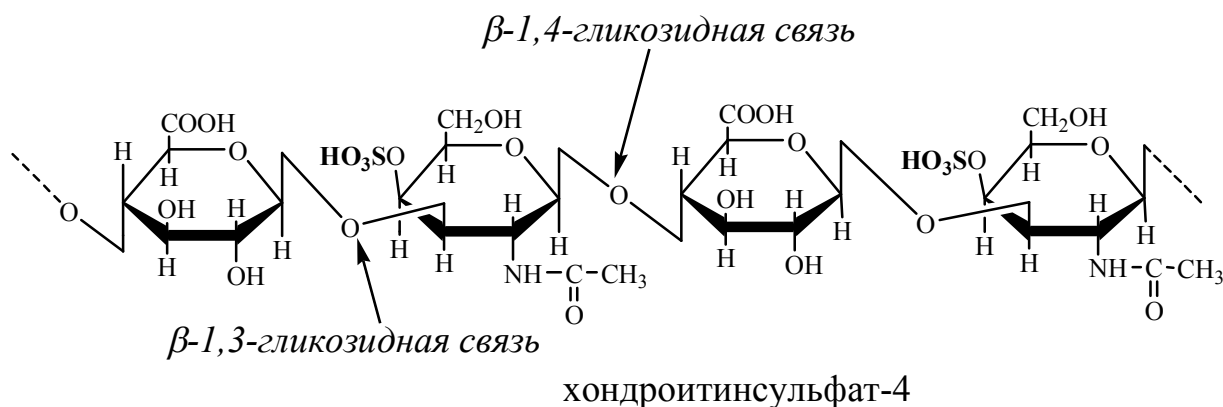


Гиалуроновая кислота содержится в стекловидном теле глаза, хрящах, пуповине, коже, суставной жидкости и др. Растворы гиалуроновой кислоты очень вязкие и выполняют в организме функцию смазочного материала, а также обеспечивают непроницаемость соединительной ткани для болезнетворных бактерий. Широко используется в косметологии.

## Хондроитинсульфаты

Хондроитинсульфаты не встречаются в свободном состоянии, они связаны с белками и присутствуют в скелетных тканях, в частности в хрящах. Полисахарид состоит из D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, связанных между собой  $\beta$ -1,3-гликозидной связью. N-ацетил-D-галактозамин связан с D-глюкуроновой кислотой  $\beta$ -1,4-гликозидной связью.

Бывают хондроитинсульфат-4, в котором D-галактозамин просульфирован по гидроксильной группе при C-4, и хондроитинсульфат-6 – просульфированный при C-6.



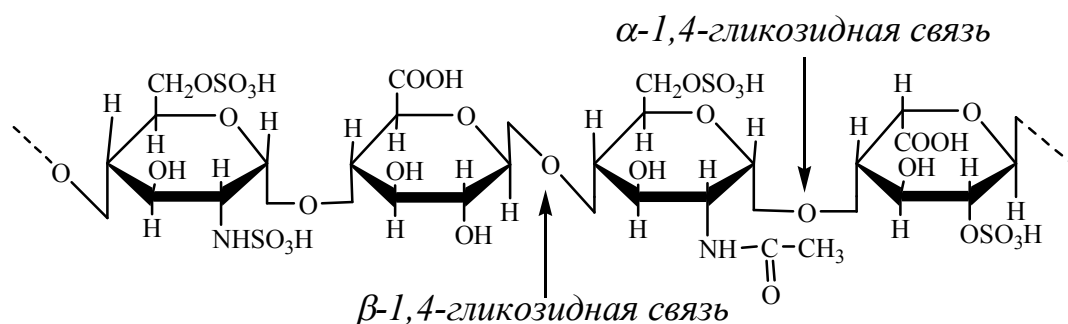
Молекулярная масса хондроитинсульфатов составляет 10 000–60 000.

Хондроитинсульфат кожи подобен хондроитинсульфату, выделенному из хрящевой ткани с той разницей, что в нем остаток D-глюкуроновой кислоты заменен на остаток L-идуроновой.

## Гепарин

Гетерополисахарид построен из дисахаридных остатков, в состав которых входят D-глюкозамин и уроновые кислоты. Найдено, что в структуре гепарина имеются две уроновые кислоты – D-глюкуроновая и L-идуроновая, последняя является преобладающей. Внутри дисахаридного фрагмента связь  $\alpha$ -1,4-гликозидная, а между дисахаридными фрагментами  $\beta$ -1,4-гликозидная связь, в случае, когда фрагмент оканчивается D-глюкуроновой кислотой, и  $\alpha$ -1,4- связь – когда фрагмент завершается L-идуроновой кислотой. В большинстве своем остаток D-глюкозамина просульфирован как по аминогруппе, так и по первичноспиртовой группе (при C-6), а L-идуроновая кислота просульфирована по гидроксильной группе при C-2. Помимо этого, встречаются фрагменты и с ацетилированным остатком D-глюкозамина.

Молекулярная масса гепарина составляет 16 000 – 20 000.



Гепарин препятствует свертыванию крови в кровеносных сосудах (антикоагулянтные свойства), участвует в регулировании обмена жиров и холестерина. Гепарин присутствует во многих тканях и органах, например, мышцах, легких т.д. Полисахариды соединительной ткани называют кислыми мукополисахаридами (от латинского *mucus* – слизь), поскольку они содержат карбоксильные и сульфогруппы, обуславливающие их анионное состояние.

## ГЛАВА 2. ЛИПИДЫ

К **липидам** относят большую группу природных соединений растительного и животного происхождения, не растворимых в воде, но хорошо растворимых в малополярных органических растворителях (гексане, бензоле, петролейном эфире, диэтиловом эфире). Одной из особенностей растительных и животных организмов является возможность возобновлять собственные запасы липидов. Они являются основными структурными компонентами клеточных мембран, играют защитную роль (например, в коже), служат формой, в виде которой запасается и транспортируется энергетическое «топливо».

В зависимости от способности к гидролизу липиды подразделяют на омыляемые и неомыляемые.

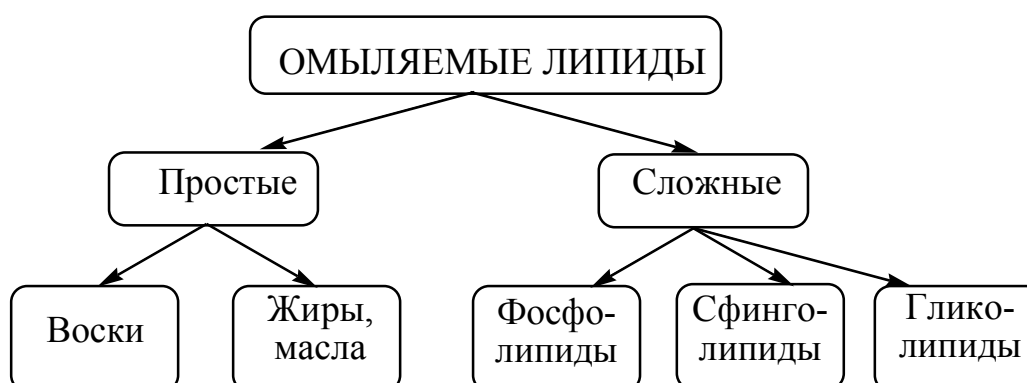
### 2.1. ОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ

Омыляемые липиды делят на простые и сложные.

**Простые липиды** (двухкомпонентные) при гидролизе образуют спирты и высшие карбоновые кислоты (ВКК). К ним относятся жиры (масла) и воска.

**Сложные липиды** (многокомпонентные) при гидролизе образуют три и более компонента: спирты, ВКК, аминоспирты, фосфорную кислоту, углеводы и т.п. К ним относят фосфолипиды, гликолипиды и сфинголипиды.

#### *Классификация*



## 2.1.1. ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ

При всем разнообразии строения для большинства липидов характерно наличие в их составе двух обязательных компонентов – высших карбоновых кислот и спиртов.

### ВЫСШИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ (ВКК)

Из различных тканей и клеток в настоящее время выделено несколько сотен высших карбоновых кислот. Почти все они содержат четное число атомов углерода от 14 до 22 и не имеют разветвлений в углеводородном радикале. Наиболее часто встречаются кислоты с 16 и 18 атомами углерода в цепи. Ненасыщенные кислоты распространены больше, чем насыщенные.

Наиболее важные из них:

#### **Насыщенные (предельные)**

$C_{15}H_{31}COOH$  – пальмитиновая кислота

$C_{17}H_{35}COOH$  – стеариновая кислота

#### **Ненасыщенные (непредельные)**

$C_{17}H_{33}COOH$  – олеиновая, содержит одну двойную связь после девятого атома углерода ( $\Delta 9$ ).

$C_{17}H_{31}COOH$  – линолевая, две двойные связи –  $\Delta 9, 12$

$C_{17}H_{29}COOH$  – линоленовая, три двойные связи –  $\Delta 9, 12, 15$

$C_{19}H_{31}COOH$  – арахидоновая, четыре двойных связи –  $\Delta 5, 8, 11, 14$

Двойная связь в ненасыщенных ВКК находится в цис-конфигурации, краткое обозначение:



Цис-конфигурация двойных связей повышает жесткость углеродных цепей и приводит к их изгибу.

Предельные высшие карбоновые кислоты имеют твердую консистенцию, непредельные – жидкую.



Высшие карбоновые кислоты входят в состав жиров, при гидролизе которых их и получают. Насыщенные ВКК могут синтезироваться в организме ферментативным путем, в то время как ненасыщенные ВКК поступают в организм с пищей (незаменимые кислоты). Так, например, сливочное масло содержит 20-30% олеиновой кислоты.

Линолевая и арахидоновая кислоты являются биогенными предшественниками простагландинов, которые участвуют в липидном обмене, регуляции артериального давления, почечного кровотока.

## СПИРТЫ

В состав природных восков входят остатки высших (длинноцепочечных) одноатомных спиртов в основном с четным числом атомов углерода и неразветвленной углеродной цепью. Наиболее встречающимися являются:

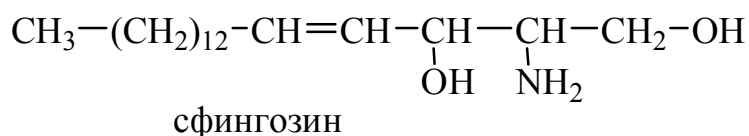
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OH}$  – цетиловый спирт

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{29}\text{CH}_2\text{OH}$  – мирициловый спирт

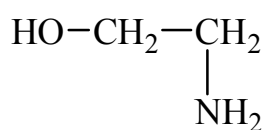
Более половины природных липидов (жиров) являются производными трехатомного спирта – глицерина. В составе липидов встречаются и другие многоатомные спирты – этиленгликоль, пропандиолы, изомерные бутандиолы.

В состав большой группы липидов входят аминоспирты, различающиеся длиной и строением углеродной цепи, наличием или отсутствием двойных связей и числом гидроксильных групп.

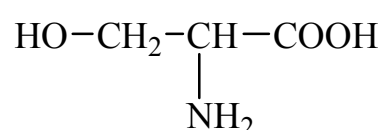
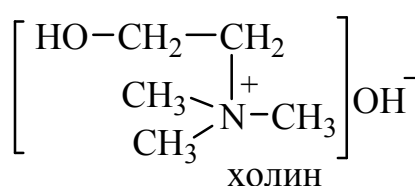
Важнейшим представителем таких спиртов является сфингозин.



В состав фосфолипидов входят аминоспирты – коламин (2-аминоэтанол), холин и относящийся к α-аминокислотам – серин.



коламин



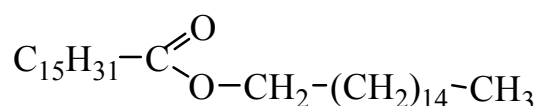
серин

## 2.1.2. ПРОСТЫЕ ЛИПИДЫ

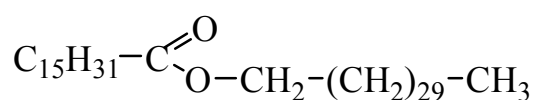
**ВОСКИ** – это сложные эфиры одноатомных высших спиртов и высших карбоновых кислот. Причем и спирты и кислоты, как правило, насыщенные и содержат четное число углеродных атомов ( $C_{16} - C_{36}$ ). Воски нерастворимы в воде, но растворимы в органических растворителях,  $t_{пл.} = 40-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Растительные воски** помимо сложных эфиров с большой молекулярной массой содержат и насыщенные углеводороды. Покрывая листья, стебли и плоды растений они защищают их от пыли, вредителей и потери влаги.

**Животные воски** образуют смазку на коже человека и животных. Примером служит цетиловый эфир пальмитиновой кислоты (цетилпальмитат, цетин) – главный компонент *спермацета*.



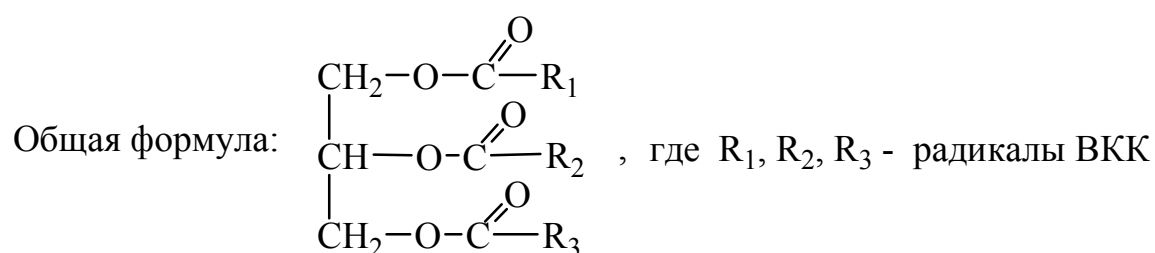
*Пчелиный воск* – его основным компонентом является мирициловый эфир пальмитиновой кислоты (мирицилпальмитат).



*Ланолин (шерстяной воск)* – смесь различных восков, в отличие от других восков, образует устойчивые эмульсии с водой.

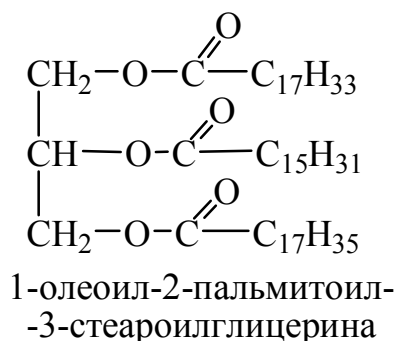
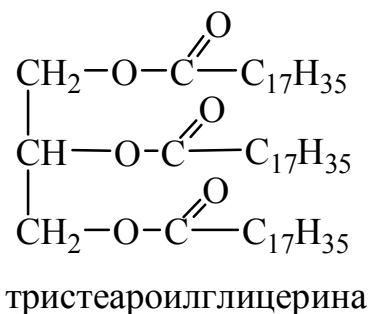
Растительные и животные воски используют в фармакологии и косметологии, для приготовления различных кремов и мазей.

**ЖИРЫ (триглицериды, триацилглицериды)** – это сложные эфиры глицерина и высших карбоновых кислот (ВКК).



Радикалы могут быть одинаковыми или разными.

Простые триацилглицериды содержат остатки одинаковых кислот, смешанные – различных.



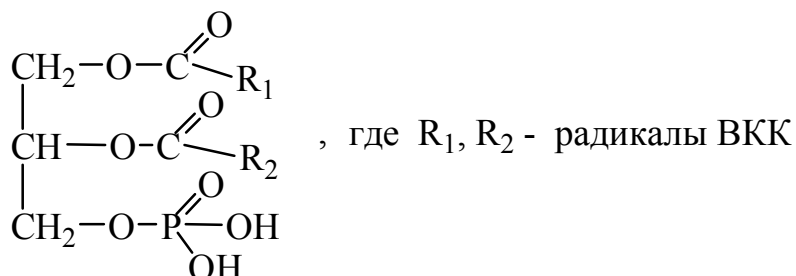
Природные жиры бывают твердые и жидкие (масла). В твердых жирах преобладают остатки насыщенных ВКК, в маслах – остатки ненасыщенных ВКК. Липиды животного происхождения (жиры) имеют твердую консистенцию, за редким исключением – жидкую (рыбий жир). Растительные липиды (масла) обычно жидкие, хотя некоторые масла имеют твердую (масло какао, пальмовое масло и др.) консистенцию. В жире человека, плавящемся при 15<sup>0</sup>С (в организме он жидкий), содержатся в основном кислоты: пальмитиновая (25 %), стеариновая (8 %), олеиновая (50 %) и линолевая (10 %). Однако жиры, выделенные из разных органов человек, имеют разный состав. Так, в подкожной жировой клетчатке больше остатков насыщенных кислот, а в жирах печени – ненасыщенных кислот.

Жиры практически нерастворимы в воде, однако в присутствии поверхностно-активных веществ (желчные кислоты, белки, мыла, шампуни), они образуют устойчивые эмульсии: масло в воде. На этом основано усвоение жиров в организме. При окислении жиров в организме выделяется большое количество энергии (≈40 кДж на 1 грамм жира), что более чем в 2 раза превосходит тепловой эффект окисления углеводов и белков. Жиры являются основным источником энергии для животного организма (энергетическая функция). Другая важная особенность окисления жиров заключается в способности образовывать большое количество эндогенной воды. Окисление 100 г жира является источником 107 г воды. Для сравнения, при окислении 100 г углеводов – 55 г, 100 г белка – 41 г эндогенной воды.

### 2.1.3. СЛОЖНЫЕ ЛИПИДЫ

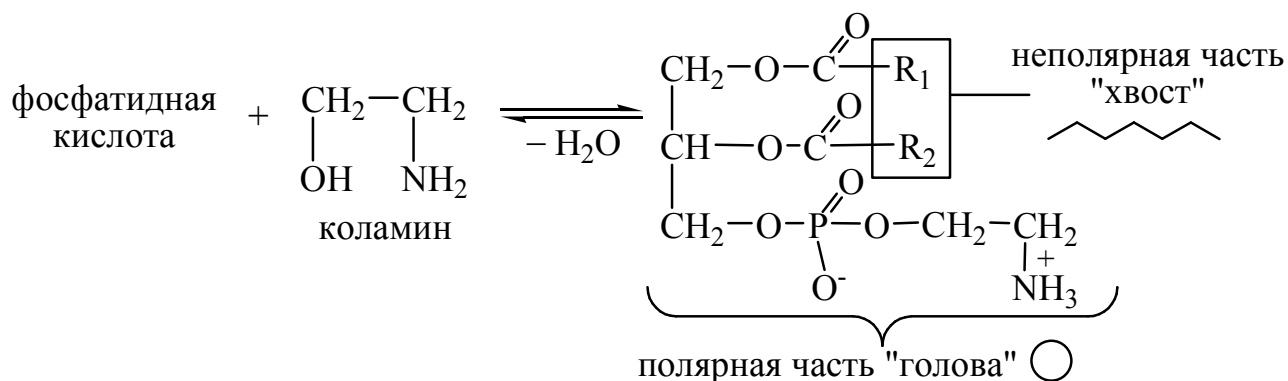
**ФОСФОЛИПИДЫ** – это сложные эфиры глицерина, высших карбоновых кислот (ВКК), фосфорной кислоты, аминокспиртов или многоатомных спиртов.

Структурной основой фосфолипидов являются фосфатидные кислоты:

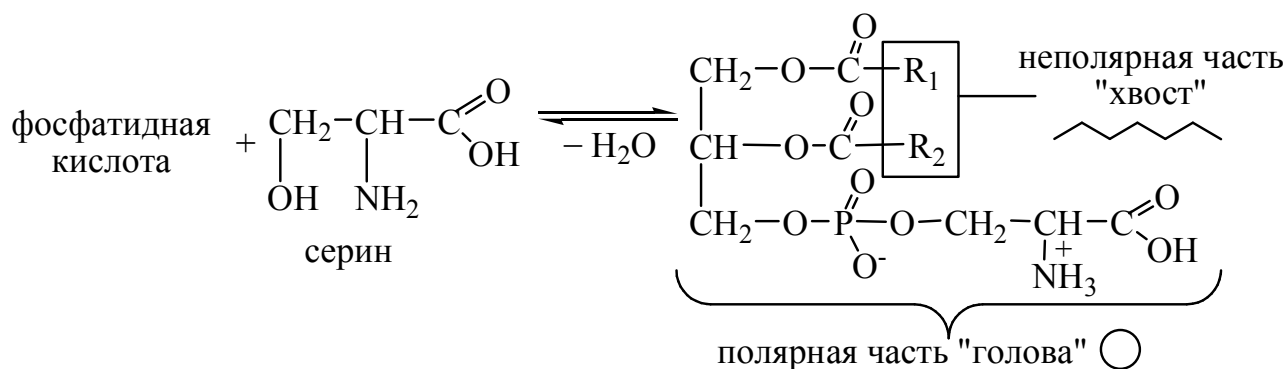


Как правило, в природных фосфолипидах  $\text{R}_1$  – остаток насыщенной, а  $\text{R}_2$  – ненасыщенной кислоты. Один из гидроксидов фосфатидной кислоты этерифицирован аминокспиртом (коламин, холин) или многоатомным спиртом (инозин, глицерин).

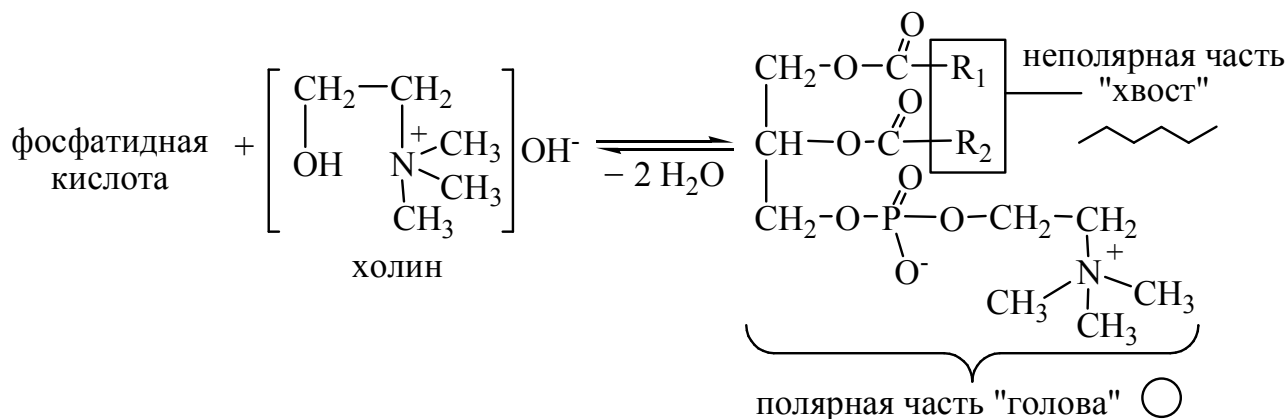
**Фосфатидилколонины (кефалины)**, этерифицирующий агент – колонин (2-аминоэтанол):



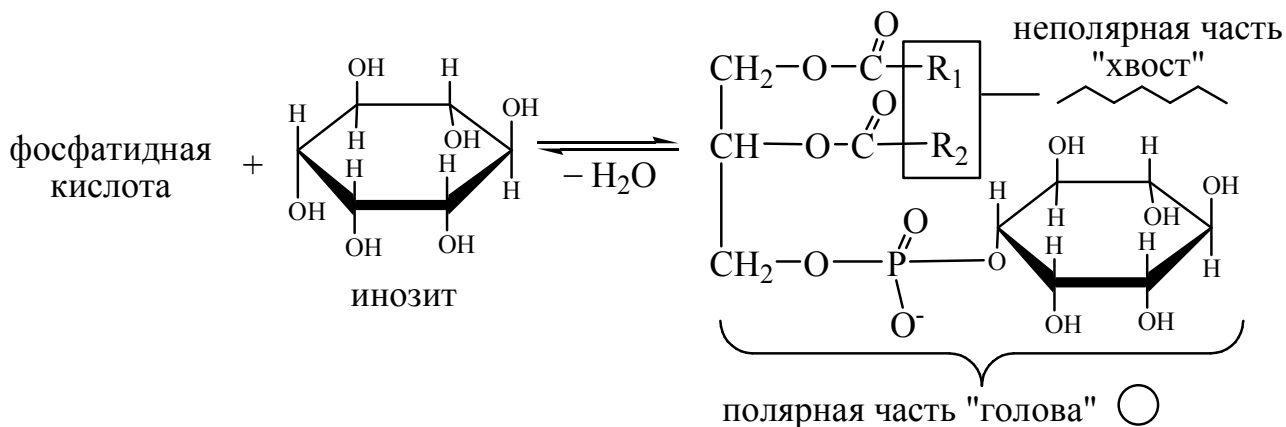
**Фосфатидилсеринины**, этерифицирующий агент гидроксисодержащая  $\alpha$ -аминокислота – серин (2-амино-3-гидроксипропановая кислота):



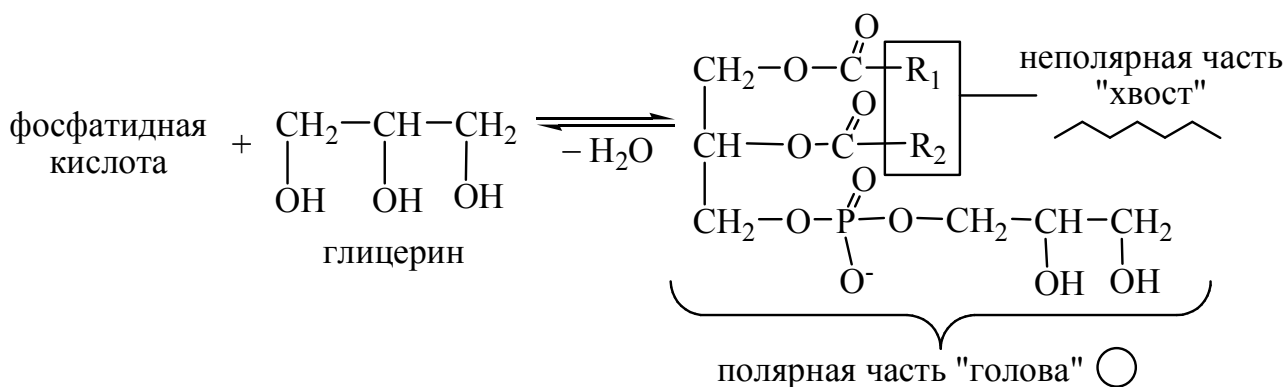
**Фосфатидилхолины (лецитины)**, этерифицирующий агент – холин:



**Фосфатидилинозиты** содержат остаток многоатомного циклического спирта – инозита:



**Фосфатидилглицерины** этерифицирован еще одним остатком многоатомного спирта – глицерина:

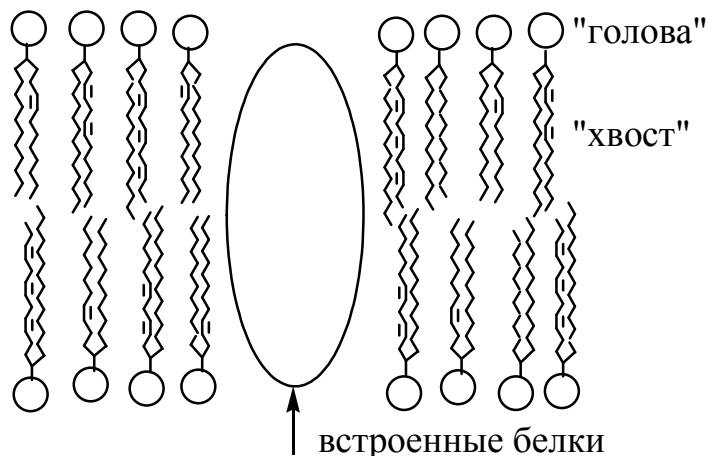


Фосфолипиды входят в состав ряда лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний нервной системы, печени.

Фосфолипиды составляют основу в построении и функционировании биологических клеточных мембран.

В водной среде бифильные фосфолипиды образуют мицеллы, внутренняя часть которых состоит из гидрофобных остатков ВКК («хвост»), а полярные гидрофильные группы («голова») расположены на внешней поверхности мембраны.

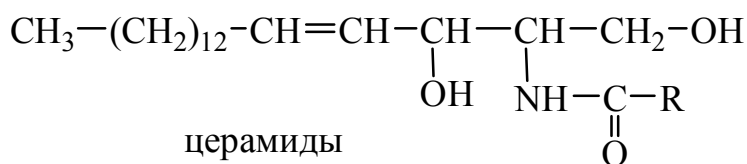
Схематично это может быть представлено следующим образом:



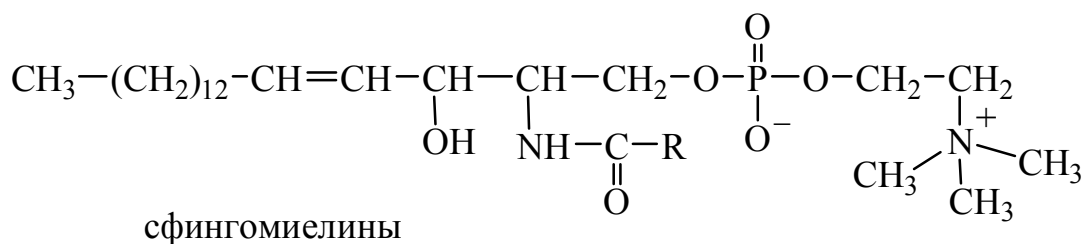
**СФИНГОЛИПИДЫ** – это сложные эфиры, содержащие в роли спиртового компонента – сфингозин (ненасыщенный двухатомный аминспирт).

Наиболее распространенными являются *церамиды* и *сфингомиелины*.

В церамидах аминогруппа сфингозина ацилирована ВКК:



*Сфингомиелины* – это производные церамидов, этерифицированные по гидроксилу при первом атоме углерода фосфорилхолином:

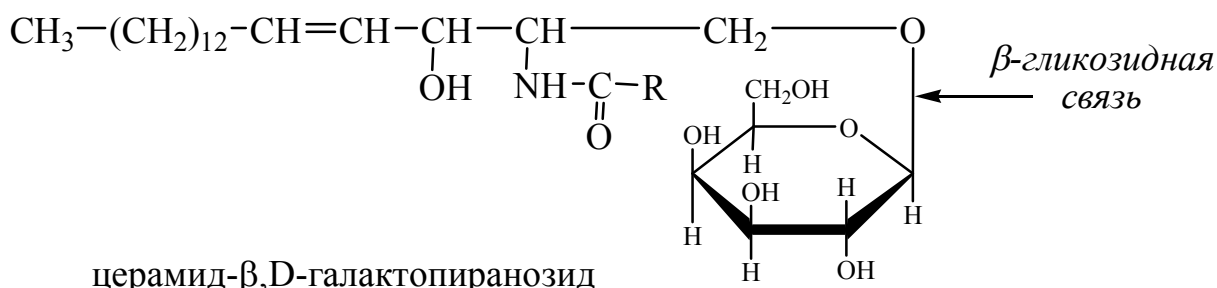


Сфинголипиды обладают большей устойчивостью к действию окислителей, содержатся в большинстве мембран животных клеток.

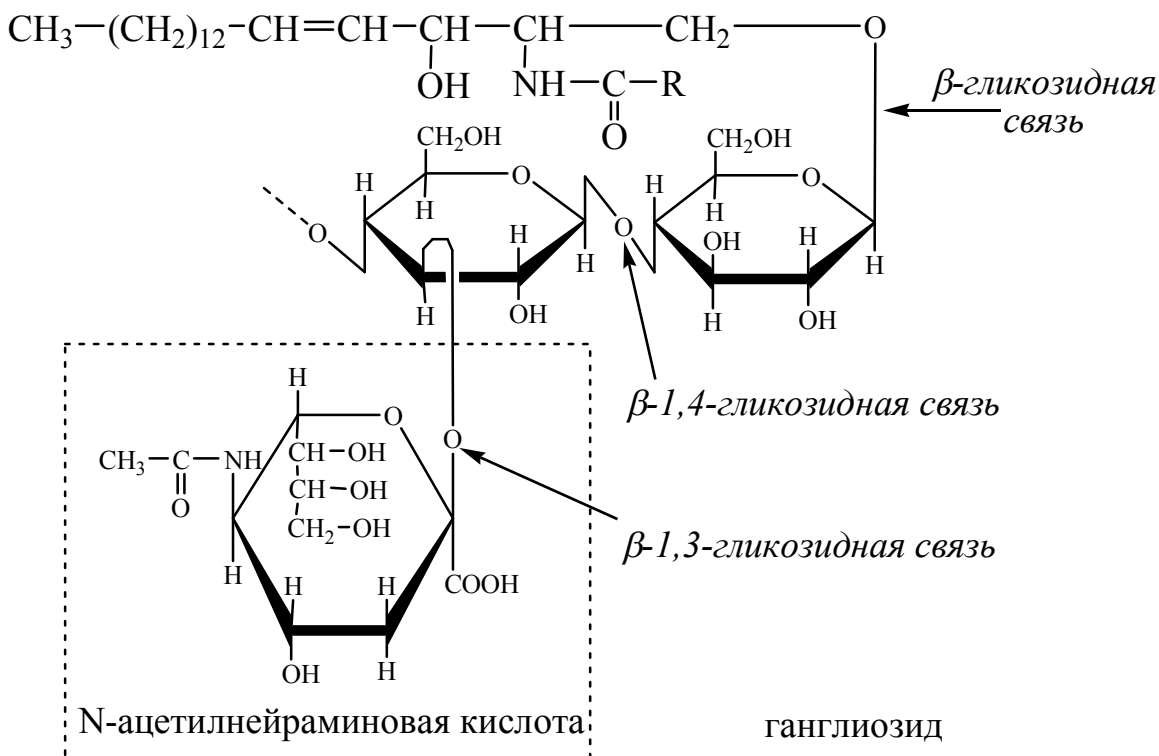
**ГЛИКОЛИПИДЫ** – это сложные липиды, содержащие в своем составе спирт сфингозин (ацилированный ВКК) и остатки углеводов (глюкозы, галактозы и олигосахаридов). Гликолипиды впервые были выделены из серого вещества мозга. Они входят в состав плазматических мембран клеток, регулируют рост клеток, формируют иммунные свойства клеток. Типичные представители гликолипидов – цереброзиды и ганглиозиды.

В *цереброзиде* остаток церамида связан  $\beta$ -гликозидной связью с  $\beta$ ,D-галактопиранозой или  $\beta$ ,D-глюкопиранозой.

В больших количествах цереброзиды содержатся в нервной ткани.



*Ганглиозиды* являются церамидолигосахаридами. Отличаются от цереброзидов тем, что содержат вместо моносахаридного остатка сложный олигосахарид, в состав которого входит N-ацетилнейраминовая кислота. Молекулы ганглиозидов имеют большую молекулярную массу (до 3000).



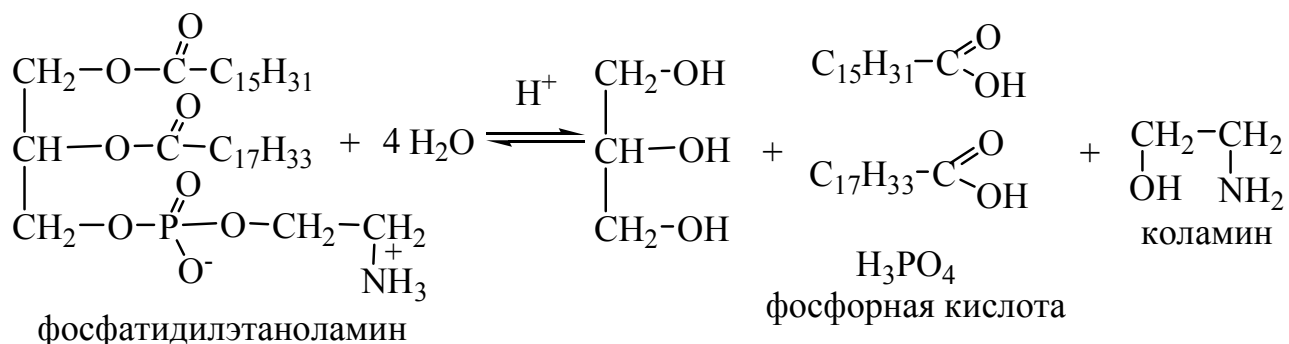
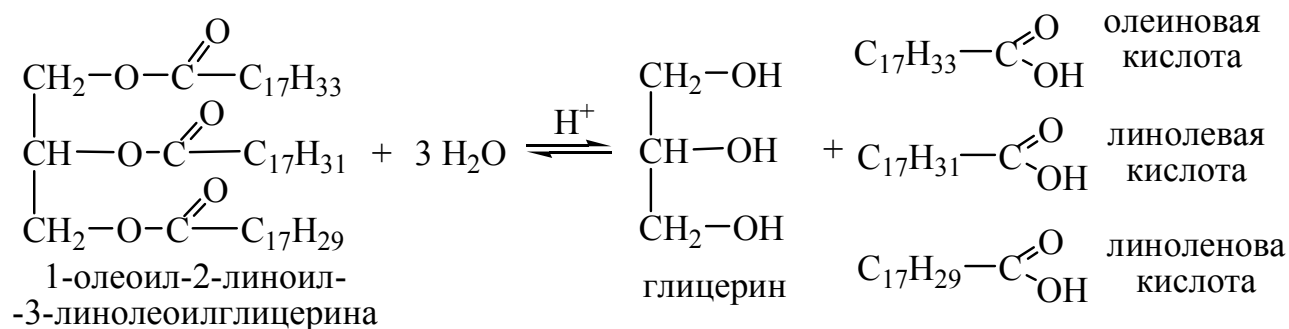
## 2.1.4. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Среди реакций омыляемых липидов особое значение имеет гидролиз. С его помощью получают ценные продукты: глицерин, высшие карбоновые кислоты, их соли (мыла), а так же устанавливают состав жиров. Гидролиз – первая химическая стадия метаболизма пищевых жиров в организме.

### 1. Гидролиз

Гидролиз жиров является реакцией нуклеофильного замещения, осуществляемой при их нагревании с водой в присутствии минеральных кислот или щелочей. Щелочной гидролиз называют омылением, так как в пробирке (*in vitro*) приводит к образованию натриевых или калиевых солей ВКК – мыл. В организме (*in vivo*) гидролиз происходит под действием ферментов – *липаз*.

В кислой среде происходит обратимый гидролиз.

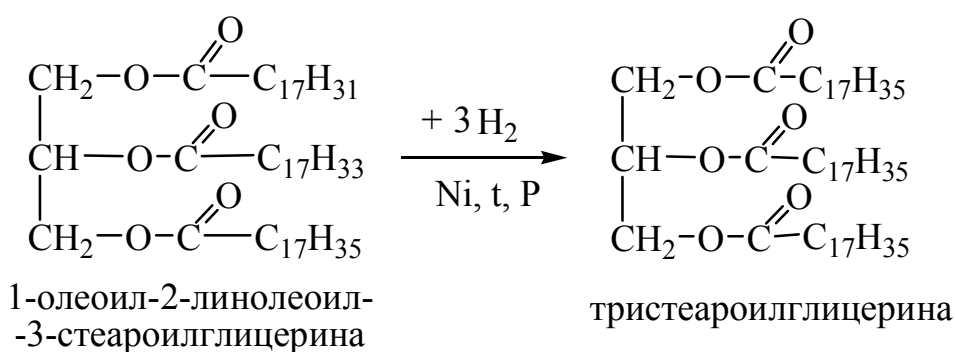






Масло	Иодное число
Сливочное	~ 36
Оливковое	~ 81
Кукурузное	~ 123
Подсолнечное	~ 145

Большие количества растительных масел, например, подсолнечного, соевого, кукурузного перерабатывают в твердые пищевые жиры (маргарин) по реакции каталитического гидрирования. Процесс гидрирования (гидрогенизации) проводят в присутствии никелевых и медно-никелевых катализаторов, при температуре 170-240 °С и давлении водорода 2-15 атм. В зависимости от количества водорода получают мягкий или твердый маргарин.



### 3. Реакции окисления

Жиры и масла окисляются кислородом по месту двойных связей. Этот процесс называется перекисным окислением и вызывается активными формами кислорода, такими как  $\text{O}_2$ ,  $\text{HO}^\cdot$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , с образованием в качестве конечных продуктов спиртов, альдегидов, кетонов и карбоновых кислот.

При прогоркании жиров, особенно при повышенной температуре, влажности, на свету, происходит накопление альдегидов и карбоновых кислот с содержанием атомов углерода  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ , наличие которых обуславливает неприятный вкус и запах, и оказывает вредное воздействие на организм. Для замедления процесса окисления жиров добавляют различные антиоксиданты, которые, являясь восстановителями, служат ловушками для радикалов активных форм кислорода.

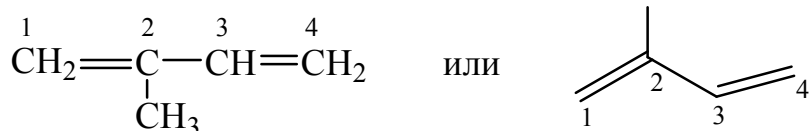
## 2.2. НЕОМЫЛЯЕМЫЕ ЛИПИДЫ

**Неомыляемые липиды** не гидролизуются в кислой или щелочной средах. К ним относят **терпеноиды** и **стероиды**. Стероиды преобладают в липидах животного происхождения, терпеноиды – в липидах растений. Между ними имеется много общего – они построены из одинаковых изопреновых фрагментов, а их биосинтез включает одни и те же исходные и промежуточные соединения.

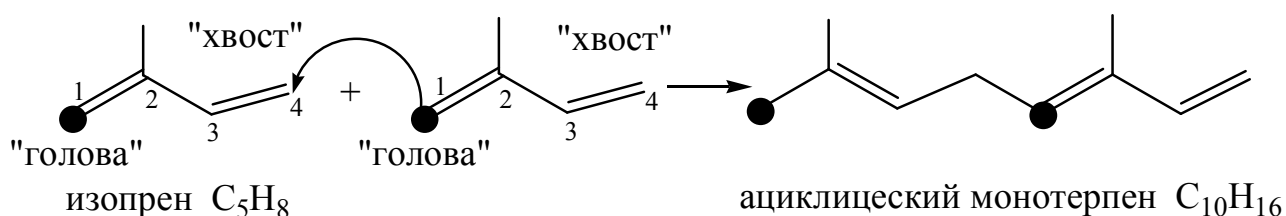
### 2.2.1. ТЕРПЕНОИДЫ

**ТЕРПЕНОИДЫ** представляют собой широкий класс природных ненасыщенных соединений, молекулы которых построены из двух-, трех- и более звеньев изопрена (2-метилбутадиена-1,3).

**Общая формула класса  $(C_5H_8)_n$**



Еще в начале XX века было обнаружено, что терпеноиды образуются в результате регулируемой полимеризации изопрена. В 1920 г. Л. Ружечка сформулировал «изопреновое правило»: *первый атом углерода одной молекулы изопрена («голова») соединяется с четвертым атомом углерода («хвост») другого изопренового остатка:*



При этом необходимо учесть, что положение двойных связей может быть иным и это зависит от природы терпеноида.

## ***Классификация***

Терпеноиды в зависимости от структуры классифицируются на следующие группы:

- Монотерпеноиды (C<sub>10</sub>) – два изопреновых звена
- Сесквитерпеноиды (C<sub>15</sub>) – три изопреновых звена
- Дитерпеноиды (C<sub>20</sub>) – четыре изопреновых звена
- Тритерпеноиды (C<sub>30</sub>) – шесть изопреновых звеньев
- Тетратерпеноиды (C<sub>40</sub>) – восемь изопреновых звеньев

Алифатические низшие терпеноиды легко циклизируются. Большинство терпеноидов изомеризируются под действием кислот и температуры. Их химические свойства зависят от наличия функциональных групп, и особенно, от строения углеродного скелета.

В класс терпеноидов входят ряд соединений имеющих, практическую значимость (камфора, природный каучук, ментол, каротины), некоторые (например, витамин А), незаменимы для нормального функционирования организмов млекопитающих.

Многие терпеноиды выполняют функции гормонов в организмах растений и насекомых. Так, например, изопреноидом оказался ювенильный гормон, который наряду со стероидным гормоном экдизоном является важнейшим регулятором метаморфоза насекомых, т.е. превращения личинок во взрослую особь. Терпеноиды других типов, такие, как гиббереллины или абсцизовая кислота, служат гормональными регуляторами жизнедеятельности растений.

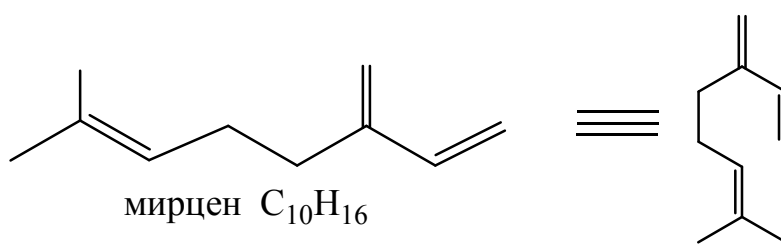
Большое число соединений этого типа работает на совершенно другом уровне – на уровне взаимоотношения между индивидуальными организмами. Появился термин «гормоны среды» (экзогормоны) или «феромоны» – вещества, выполняющие роль химических сигналов, переносчиков информации от одного организма к другому. Так, у насекомых с помощью феромонов передается информация о наличии особей того же вида (*сигналы узнавания и группировки*), о близости самца или самки (*половые аттрактанты*), о приближении врага (*феромоны тревоги*), о ближайшем пути к источнику пищи (*метчики следа*) и о

многом другом. Для общественных насекомых (муравьи, термиты, пчелы) назначение феромонов состоит еще в поддержании строгой социальной иерархии (*кастовые феромоны*). Например, нормально функционирующая матка (*царица*) пчелы выделяет изопреноиды, не только привлекающие самца, но и препятствующие развитию яичников у других самок и подавляющих строительство других «царских ячеек».

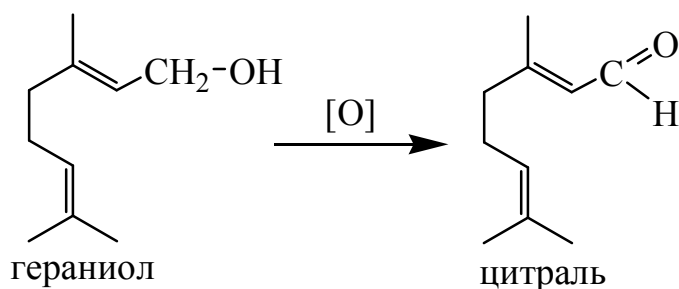
Терпеноиды представляют собой либо маслянистые жидкости, обладающие высокой летучестью, либо твердые кристаллические вещества. Терпеноидами богаты эфирные масла растений, смола хвойных деревьев и каучуконосцев. К терпеноидам относятся пигменты и жирорастворимые витамины. На основании структурного скелета терпеноидов построены многие биологически активные вещества и в настоящее время химическая модификация терпеноидов является одним из стремительно развивающихся направлений органического синтеза.

### МОНОТЕРПЕНОИДЫ

Ациклические монотерпеноиды являются одним из основных компонентов эфирных масел растений, имеют приятный запах, благодаря чему используются в парфюмерии.



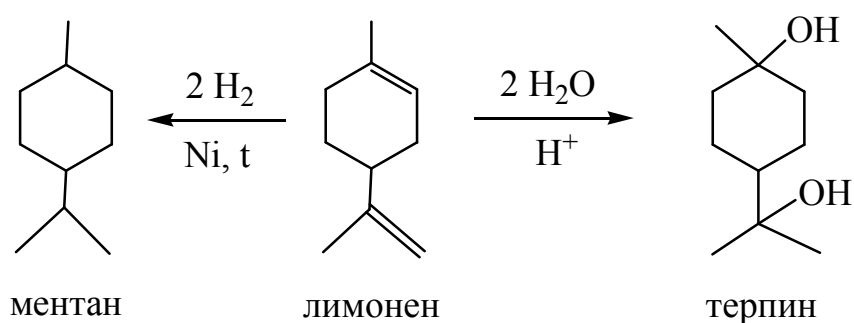
Мирцен содержится в эфирных маслах хмеля и благородного лавра, а также в скипидаре. Широко применяется в синтезе многих душистых веществ, таких как линалоола, гераниола, мирценаля.



Гераниол входит в состав эфирных масел, в особенности герани и розы, используется в синтезе других душистых веществ, таких как цитренеллола (изомера гераниола). Продуктом окисления гераниола является цитраль.

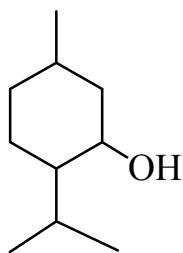
Цитраль – маслянистая жидкость, нерастворимая в воде, имеет приятный лимонный запах. Содержится в эфирных маслах – лимонном, эвкалиптовом, лемонграссовом. Используется в пищевой и парфюмерной промышленности, а также в качестве сырья для синтеза ретинола (Витамин А). Обладает противовоспалительным и антисептическим действием. Применяется в стоматологии для полоскания рта; в глазной практике при кератитах и конъюнктивитах в виде водно-спиртового раствора.

Наиболее распространены моно- и бициклические терпеноиды. Многие из них применяются в медицине или являются исходными продуктами в синтезе лекарственных средств. Соответствующие моно- и бициклическим терпеноидам предельные циклические углеводороды носят названия ментан, пинан и боран.

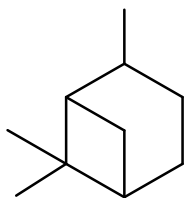


Лимонен относится к моноциклическим монотерпеноидам. Является оптически активным соединением. Левовращающий (–) лимонен содержится в лимонном соке и скипидаре. Правовращающий (+) лимонен входит в состав масла тмина, сельдерея, мяты, еловых игл. При полном восстановлении лимонена получается циклический углеводород ментан, а при полной гидратации в кислой среде (по правилу В.В. Марковникова) образуется двухатомный спирт терпин.

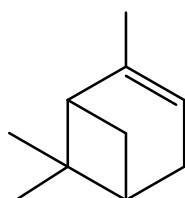
Терпин в виде гидрата применяется как отхаркивающее средство при хроническом бронхите.



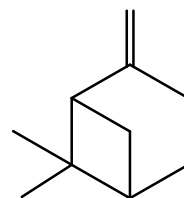
**Ментол** (одноатомный спирт) – бесцветное кристаллическое вещество с запахом мяты. Оказывает антисептическое, успокаивающее действие, входит в состав валидола, а так же мазей, применяющихся при насморке.



пинан



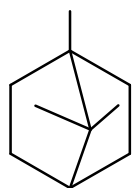
$\alpha$ -пинен



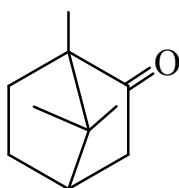
$\beta$ -пинен

$\alpha$ -Пинен и его структурный изомер  $\beta$ -пинен являются представителями бициклических терпеноидов группы пинана.

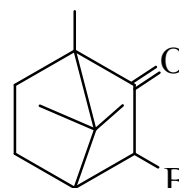
$\beta$ -Пинен – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 155-160^{\circ}\text{C}$ ) с запахом хвои. Содержится в скипидаре и эфирных маслах (в хвойных деревьях до 75 %). Используется как растворитель лаков и красок, служит сырьем для получения камфоры, терпениола, терпенгидрата, а так же инсектицидов.



борнан



камфора



бромкамфора

**Камфора** (борнанон-2) представляет собой бициклический кетон. Это белое кристаллическое вещество, обладает сильным характерным запахом. Мало растворима в воде, легко растворяется в спирте, эфире, хлороформе, эфирных маслах. Камфора используется в медицине как стимулятор нервной системы и сердечной деятельности, а также при лечении пневмонии и других инфекционных заболеваниях.

При бромировании камфоры получают **бромкамфору** (3-бромборнанон-2), которая используется в медицине как успокаивающее средство, действующее на центральную нервную систему, улучшает деятельность сердца.

## КАРОТИНОИДЫ

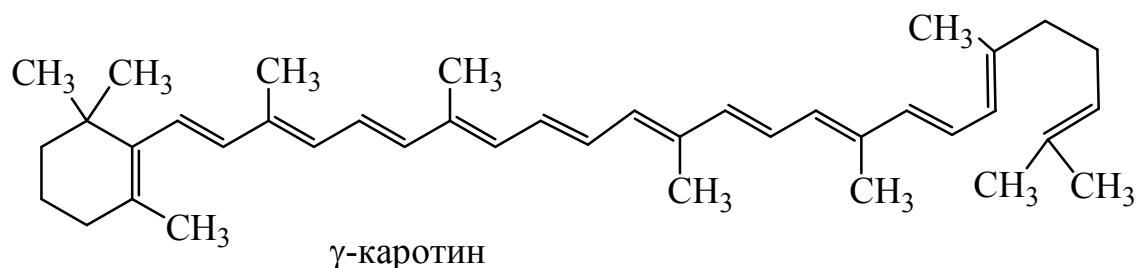
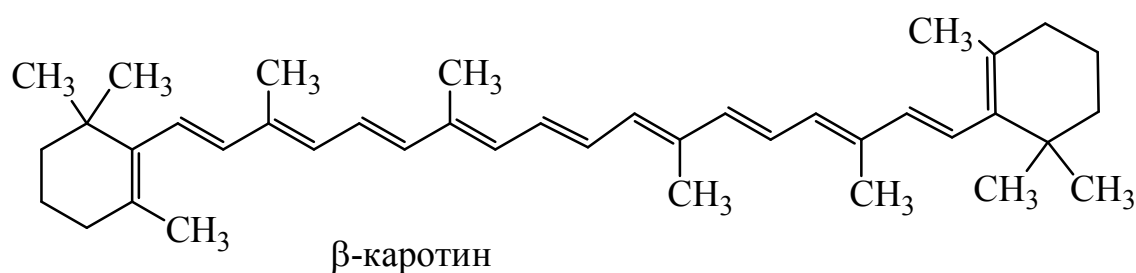
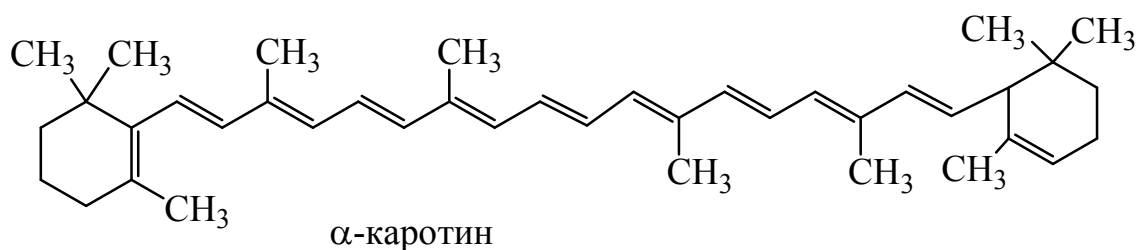
**Каротиноиды** – растительные пигменты, некоторые из них играют роль витаминов или предшественников витаминов, а также участвуют в фотосинтезе. Большинство каротиноидов относится к тетратерпеноидам.

**Каротины** – это природные пигменты с общей формулой  $C_{40}H_{56}$ , представляют собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета.

Ликопин обуславливает окраску томатов.

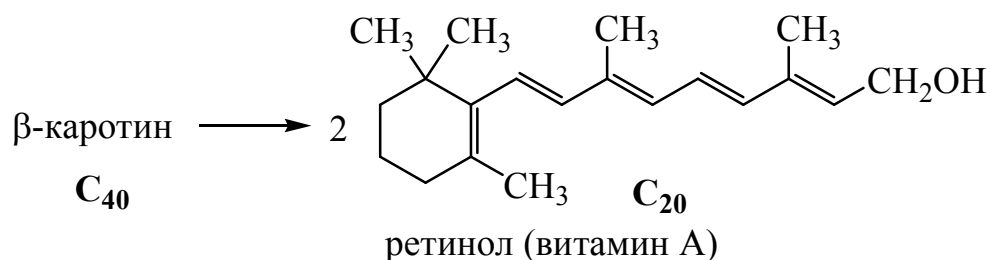


**Каротин** – обеспечивает окраску моркови и листьев, существует в виде нескольких изомеров –  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Все они являются предшественниками витаминов группы А.



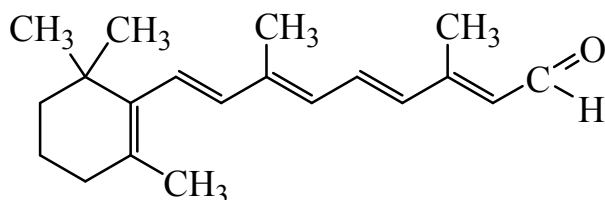


Более распространен в природе  $\beta$ -каротин, превращающийся в организме в витамин А.



Провитаминная активность  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -каротинов различна, активность  $\beta$ -каротина в организме принимают за 100 %,  $\alpha$ -каротина – 53,3 %,  $\gamma$ -каротина 57 %.

Витамин А – непредельный спирт, оптически неактивен, растворим в большинстве органических растворителей, нестойк к действию кислорода воздуха, чувствителен к свету и нагреванию. Относится к жирорастворимым витаминам. Витамин А является фактором роста, недостаток в организме приводит к исхуданию, высыханию роговицы глаза (куриная слепота), понижает сопротивляемость организма к инфекциям. При окислении в организме превращается в альдегид – ретиналь (витамин А – альдегид).

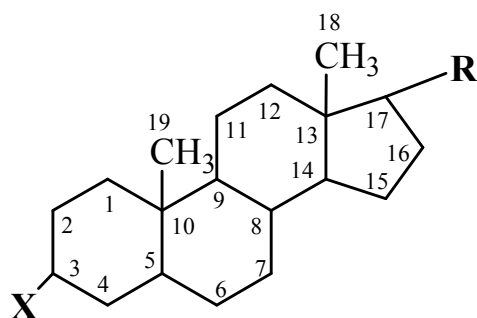
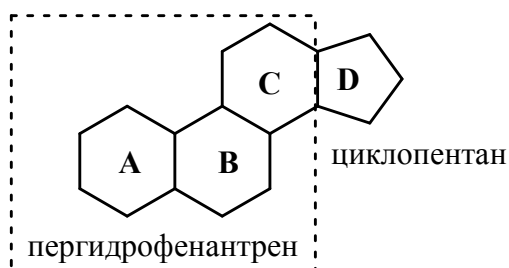


В организме возможно дальнейшее окисление альдегида в ретиновую кислоту.

Ретинол содержится в продуктах животного происхождения, сливочном масле, яичном желтке. Особенно много витамина А содержится в печени тресковых рыб и морских животных. В растительных пищевых продуктах витамин А не встречается. Многие из них – морковь, шпинат, салат, петрушка, зеленый лук, щавель, красный перец, черная смородина, черника и др. содержат каротин, являющийся провитамином А. Суточная потребность взрослого человека в витамине А в среднем составляет 2,7 мг или 205 мг  $\beta$ -каротина.

## 2.2.2. СТЕРОИДЫ

**СТЕРОИДЫ** – это большая группа органических соединений, образующихся в растительных и животных организмах и выполняющие разнообразные функции. В настоящее время известно около 20 000 стероидов, более 100 из них применяются в медицине.



Структурной основой всех стероидов является циклический углеводород – циклопентанпергидрофенантрен (гонан, стеран), состоящий из конденсированной карбоциклической системы – трех насыщенных шестичленных (циклогексановых) колец **A**, **B**, **C** и одного пятичленного (циклопентанового) кольца **D**.

Характерной особенностью большинства природных стероидов является наличие кислородсодержащего заместителя у  $C_3$  атома  $X = -OH, -OR, C_3=O$ , метильных радикалов  $C_{18}$  и  $C_{19}$  и алифатического заместителя  $-R$  у  $C_{17}$ , по величине углеродной цепи этого заместителя стероиды делятся на группы:

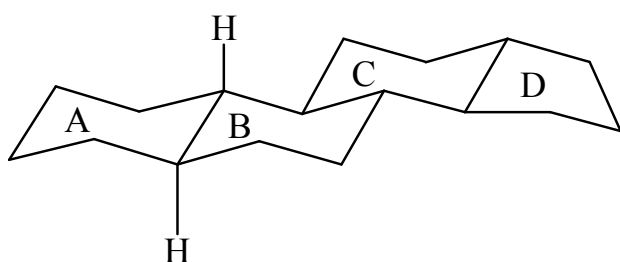
$-R$	Название углеводорода, лежащего в основе стероидов	Группа стероидов
$-H$	Андростан	Мужские половые гормоны
$-H$ ( $C_{19}$ – отсутствует)	Эстран	Женские половые гормоны
$-CH_2-CH_3$	Прегнан	Гестагены и кортикостероиды
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$	Холан	Желчные кислоты
$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$	Холестан	Стерины
	Генин	Сердечные гликозиды

## СТЕРЕОХИМИЯ

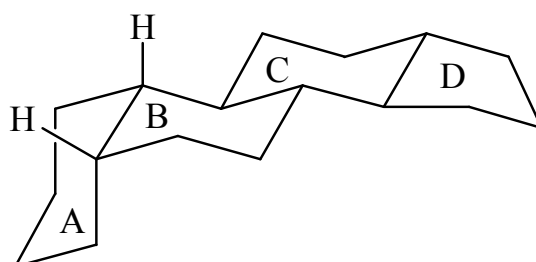
Незамещенный гонан имеет 64 стереоизомера. Однако благодаря высокой стереоселективности биосинтетических реакций, в живой природе встречаются только некоторые из возможных стереоизомерных форм.

Все циклогексановые кольца находятся в конформации “кресла”. Сочленение колец **A** и **B**, **B** и **C**, **C** и **D** может быть цис- или транс-.

В природных стероидах кольца **B** и **C** всегда, а кольца **C** и **D** почти всегда имеют транс- сочленение, в то время как кольца **A** и **B** могут иметь как транс- так и цис- сочленение.



транс-гонан

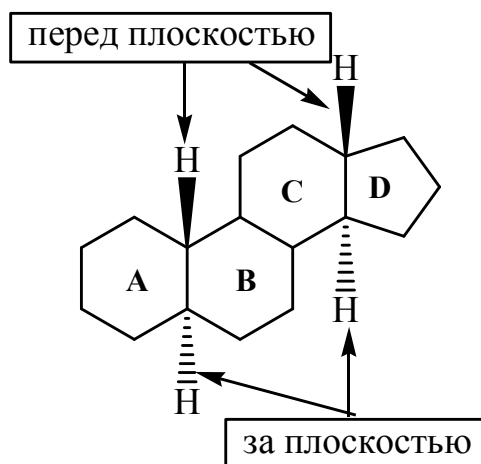


цис-гонан

Как транс-, так и цис-гонаны представляют собой жесткие каркасные структуры, в которых не происходят конформационные превращения.

Положения водорода в гонане и заместителей в стероидах обозначаются геометрическими приемами.

При этом связи, располагающиеся в пространстве перед плоскостью гонана, изображают утолщенными (клиновидными) линиями, а связи, располагающиеся за плоскостью гонана – штриховыми линиями.



## СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Стероидные гормоны охватывают обширную группу веществ, выделяемых железами внутренней секреции и регулирующих различные функции организма.

Стероидные гормоны образуются в организмах всех позвоночных и некоторых беспозвоночных животных и бактерий, также встречаются в растительном мире.

Стероидные гормоны регулируют процессы роста, размножения, беременности, лактации, обмена углеводов и солей, они оказывают первостепенное влияние на созревание организма, его работоспособность, сопротивляемость и препятствуют преждевременному увяданию.

На ранней стадии изучения стероидных гормонов их обыкновенно делили на мужские и женские. Такая классификация оказалась неприемлемой после того, как выяснилось, что и мужские, и женские гормоны вырабатываются как в женском, так и в мужском организме и в одинаковой степени необходимы для его нормальной деятельности.

Часто гормоны классифицируют в зависимости от тех органов, которые их вырабатывают. Так, например, говорят о гормонах яичников, семенников, надпочечников и т.д. Такая классификация также мало пригодна, так как отдельные железы способны выделять самые различные гормоны.

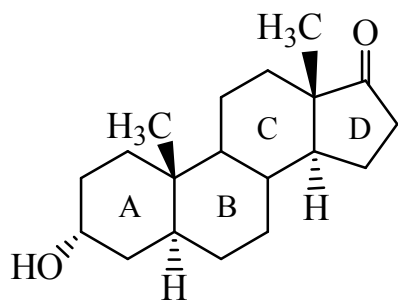
Наиболее целесообразно классифицировать стероидные гормоны по их биологическому действию, а поскольку биологическое действие соединений зависит от их химического строения, такое деление совпадает и с химической классификацией.

**В связи с этим гормоны классифицируют:**

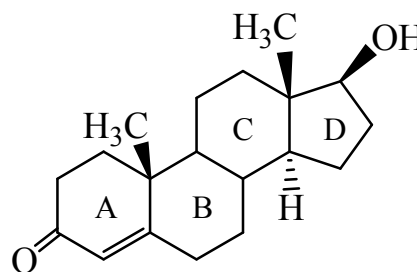
1. Андрогенные гормоны (андрогены);
2. Эстрогенные гормоны (эстрогены);
3. Гестагенные гормоны (гестагены) и кортикостероиды.

## АНДРОГЕНЫ

**Андрогены** стимулируют развитие вторичных мужских половых признаков. В основе структуры лежит углеводород *андростан*.



андростерон



тестостерон

В терапевтической практике из андрогенных гормонов используют главным образом **тестостерон** и **метилтестостерон**. Их применяют при мужской климактерии и связанных с ним нервных и вазомоторных расстройствах, при импотенции. Молекулы тестостерона индуцируют удерживание азота в организме и способствуют усиленному синтезу белков (анаболизму), что ведет к развитию мускулатуры. У женщин андрогенные гормоны применяют при различных климактерических расстройствах, в том числе и нервных. В последнее время андрогены находят применение не только при эндокринных и опухолевых процессах, но и при стенокардии, коронарной недостаточности, гипертонии, гипотонии и др.

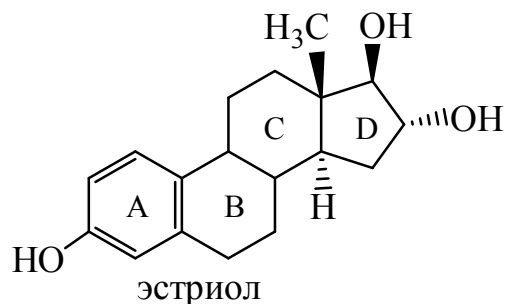
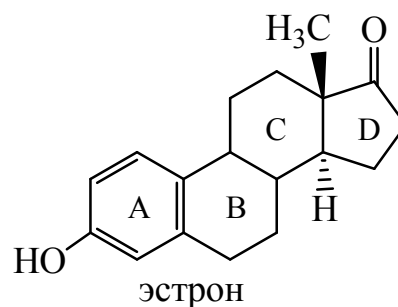
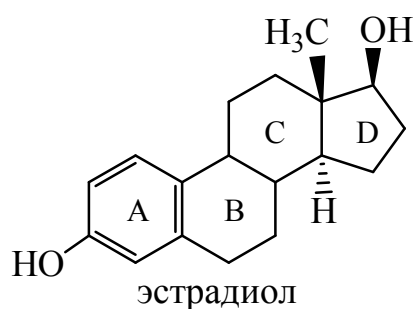
Тестостерон обычно вводят в виде пропионата, так как сложные эфиры обладают значительно более продолжительным действием, чем свободный гормон.

## ЭСТРОГЕНЫ

**Эстрогены** – контролируют менструальный цикл у женщин, являются производными углеводорода *эстрана*.

Отличительный признак их структуры – наличие ароматического кольца **A**, отсутствие боковой цепи у  $C_{17}$  и метильной группы у  $C_{10}$ , а также наличие фенольной гидроксильной группы у  $C_3$ .

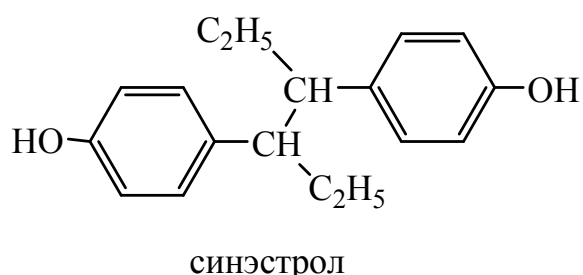
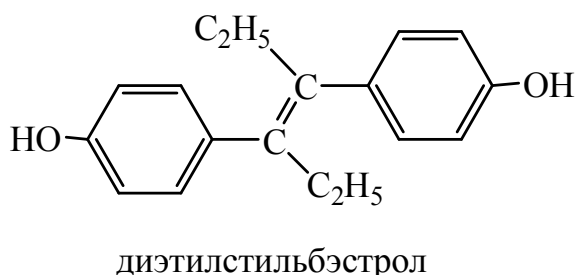
Наиболее важны – эстрон, эстрадиол, эстриол.



Эстрон и эстрадиол в организме превращаются друг в друга в результате окислительно-восстановительных реакций.

Эстрогены применяют при заболевании женской половой сферы. В последнее время эстрогены успешно применяют при лечении рака предстательной железы, показаны положительные результаты при лечении язвенной болезни.

Широкий поиск синтетических эстрогенов привел к получению соединений, обладающих хорошей эстрогенной активностью. К таким препаратам относятся нестероидные гормоны диэтилстильбэстрол и продукт его гидрирования синэстрол.

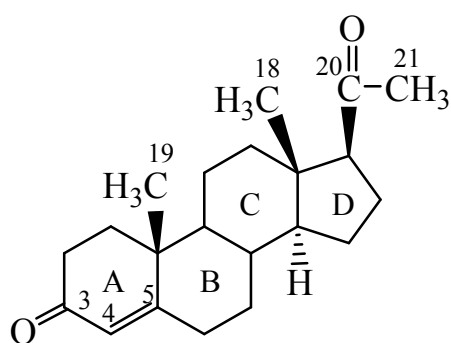


Диэтилстильбэстрол (транс-3,4-ди-(*para*-гидроксифенил)-гексен-3) успешно применяют при лечении различных видов ангин.

Синэстрол (3,4-ди-(*para*-гидроксифенил)-гексан) применяют при заболевании предстательной железы, а также в ветеринарной практике.

## ГЕСТАГЕНЫ И КОРТИКОСТЕРОИДЫ

В основе этой группы стероидов лежит углеводород *прегнан*.

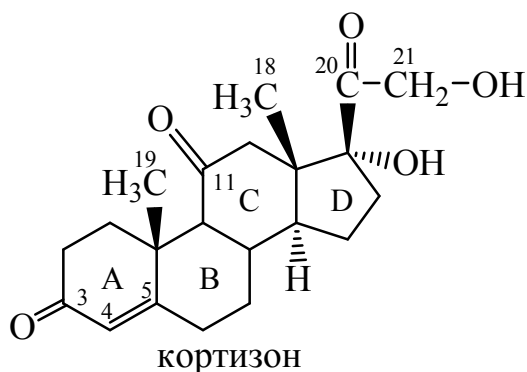


прогестерон

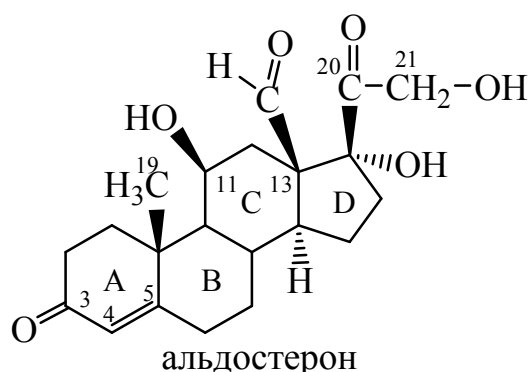
**Гестагены** или гормоны беременности, образуются в желтом теле яичников.

Наибольшей активностью обладает прогестерон, для медицинского применения получают синтетическим путем. Применяют при аменорее, кровотечениях, бесплодии.

**Кортикостероиды** – гормоны коркового вещества надпочечников, регулируют углеводный и солевой обмен. Общее число всех стероидов, которые синтезируются в надпочечниках многих животных, приближается к 100. Однако биологической активностью обладают не все выделенные из коры надпочечников кортикостероиды. В зависимости от характера оказываемого биологического эффекта гормоны надпочечников условно делятся на *глюкокортикоиды* (кортикостероиды оказывающие влияние на обмен углеводов, белков, жиров и нуклеиновых кислот) и *минералокортикоиды* (кортикостероиды, оказывающие влияние на обмен солей и воды). К первому относятся кортизон, кортикостерон и др. Ко второму – альдостерон, дезоксикортикостерон и др.



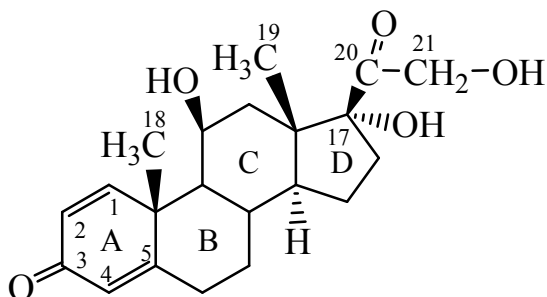
кортизон



альдостерон

Гормоны коры надпочечников необходимы для жизни человека и животных. Острая недостаточность надпочечников сопровождается сгущением крови, понижением артериального давления, астенией, желудочно-кишечными расстройствами и т.д.

Для гормонов коры надпочечников общим свойством строения оказалось наличие 21 углеродного атома, наличие двойной связи между 4-м и 5-м углеродными атомами, наличие кетонной группы у 3-го и 20-го атомов углерода.



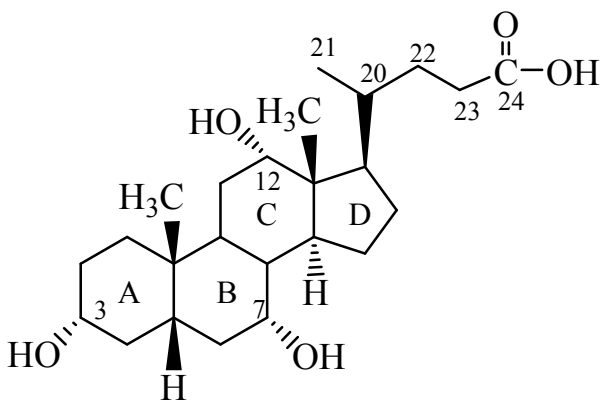
преднизолон

Преднизолон – синтетический кортикостероид, по терапевтическому действию превосходящий свои природные аналоги. Применяется при лечении ревматизма, бронхиальной астмы, воспалительных процессов кожи. В

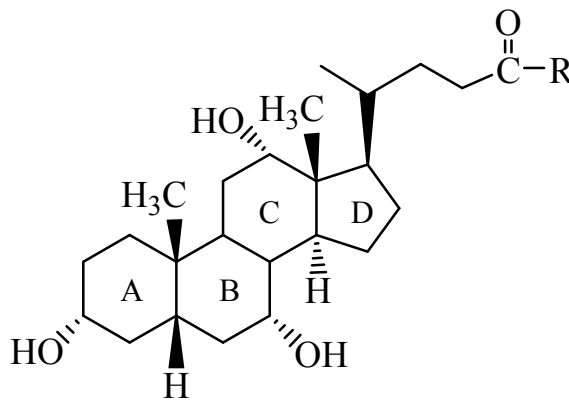
последнее время появились данные об успешном применении преднизолона в глазной практике. В настоящее время синтетические кортикостероиды рассматриваются как крупнейшее достижение биоорганической химии и ставятся в один ряд с такими препаратами, как сульфаниламиды и антибиотики.

### ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

Относятся к производным углеводорода *холана*. Это органические кислоты, являющиеся специфическими компонентами желчи и играющие важную роль в переваривании и всасывании жиров. Желчные кислоты представляют собой конечный продукт обмена холестерина. Из желчи человека выделены четыре кислоты, которые получили название **ХОЛЕВЫХ КИСЛОТ**.



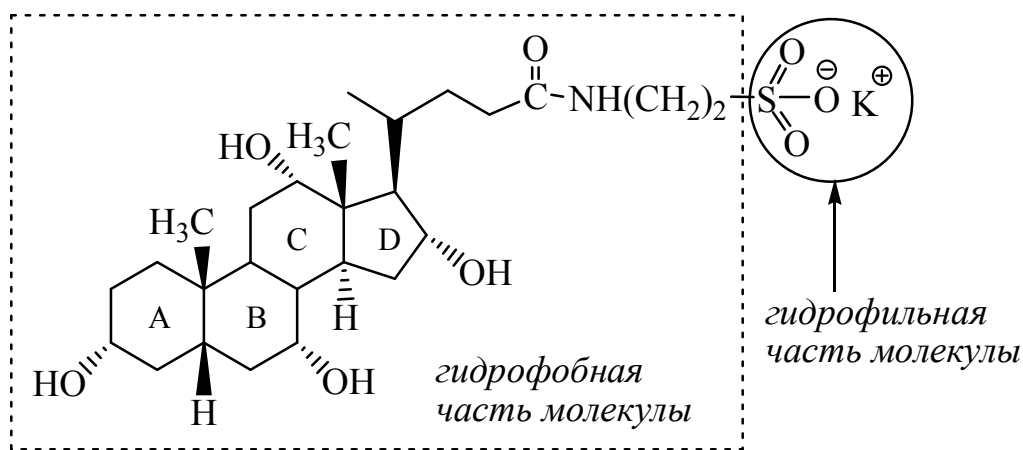
холевая кислота



R= -NH-CH<sub>2</sub>-COOH (гликохолевая кислота)

R= -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H (таурохолевая кислота)



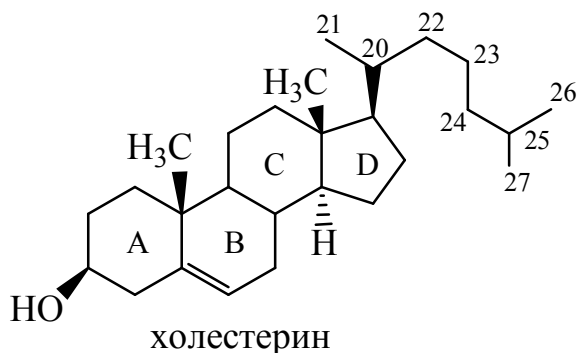


калиявая соль таурохолевой кислоты

Наиболее распространенная среди них – холевая кислота. Кислоты отличаются друг от друга отсутствием одной или двух гидроксильных групп у C<sub>7</sub> и C<sub>12</sub> атомов холана. В организме желчные кислоты находятся обычно в виде амидов, чаще всего аминокислотой является глицин (гликохолевая кислота) и 2-аминоэтансульфо кислота (таурин). Натриевые и калиевые соли холевых кислот обладают поверхностно-активными свойствами, эмульгируя жиры пищи, они улучшают их усвоение, а также активизируют фермент липазу, катализирующий гидролиз жиров.

## СТЕРИНЫ

В основе структуры стерина лежит углеводород *холестан*. Структурными особенностями стерина являются : наличие разветвленного алкильного радикала в положении C<sub>17</sub> и гидроксильной группы у C<sub>3</sub>.



Наиболее распространенный представитель стерина – холестерин, присутствует практически во всех животных липидах, крови и желчи. Холестерин участвует в построении клеточных мембран. Это белое кристаллическое вещество ( $t_{пл.} = 150^{\circ}C$ ),

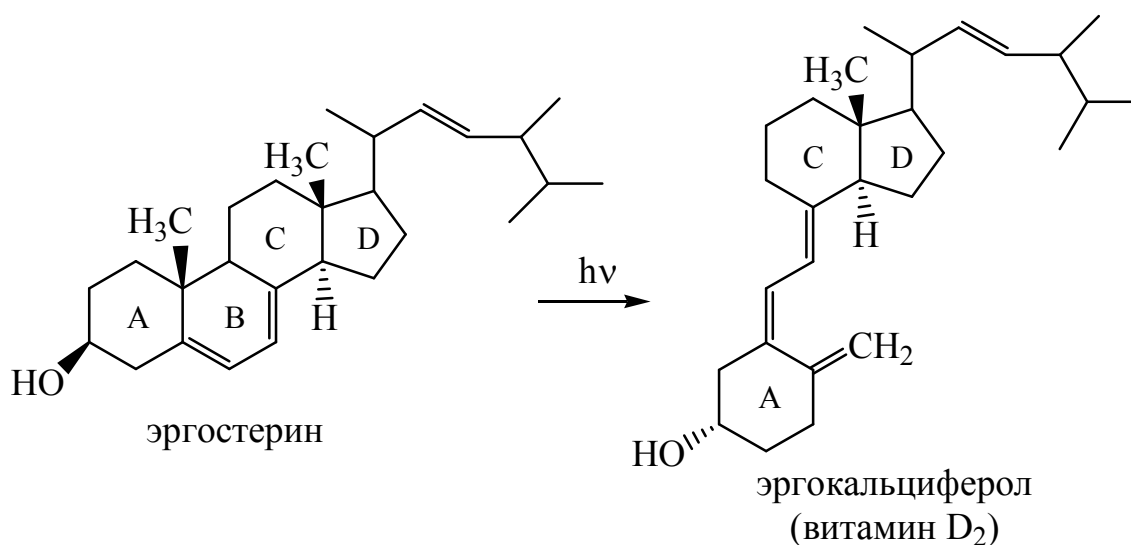
не растворим в воде, хорошо растворяется в органических растворителях, оптически активен. В организме синтезируется из уксусной кислоты, примерно

20 % его поступает с пищей. При ряде патологических заболеваний содержание холестерина в крови может резко меняться в ту или иную сторону, нарушение обмена холестерина приводит к его отложению на стенках артерий, и как следствие, уменьшению эластичности сосудов (атеросклерозу), ожирению печени и др. заболеваниям.

Одно из важнейших химических свойств холестерина – образование сложных эфиров с высшими жирными кислотами, это, как правило, окрашенные соединения.

Эргостерин – белое кристаллическое вещество ( $t_{пл.} = 165^{\circ}C$ ), растворяется в жирах и органических растворителях. Превращение эргостерина в витамин  $D_2$  может быть вызвано ионизирующим излучением, токами высокой частоты и другими видами энергии. Изомеризация провитаминов  $D$  происходит в коже человека под действием солнечных лучей в несколько стадий, причем каждая из них инициируется светом определенной длины волны.

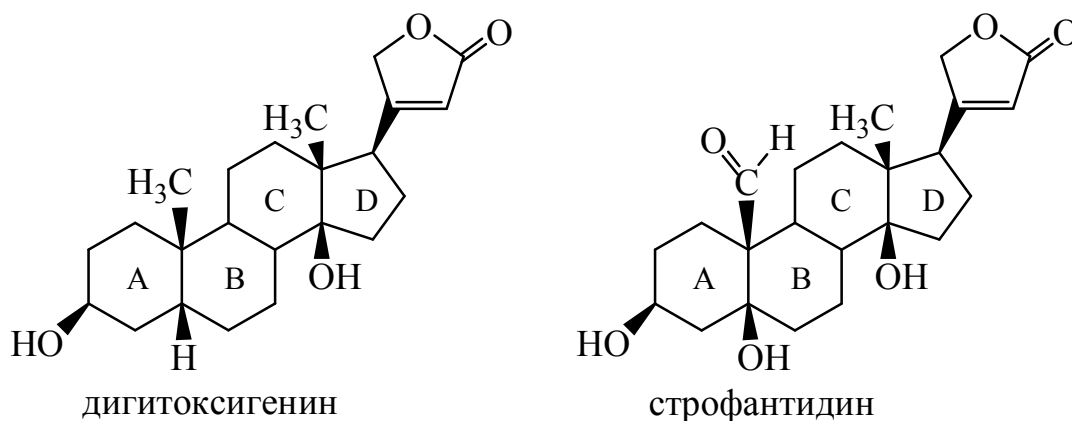
Эргокальциферол (Витамин  $D_2$ ) – белое кристаллическое вещество ( $t_{пл.} = 120-121^{\circ}C$ ). Витамины группы  $D$  регулируют фосфорно-кальциевый обмен. При недостатке витамина  $D_2$  у детей нарушается усвоение кальция и его включение в костную ткань, что является причиной возникновения рахита. Избыточные дозы витамина обладают токсическими действиями, что приводит к отложению кальция в почках, на стенках кровеносных сосудов. Витамин  $D_2$  содержится в яичном желтке, молоке, сливочном масле, рыбьем жире.



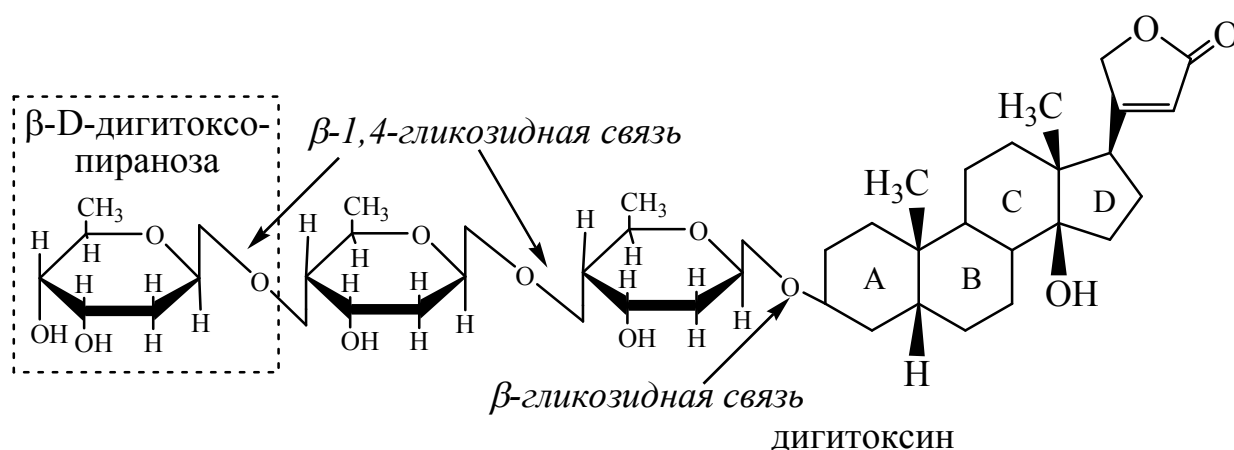
## СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

В основе структуры сердечных гликозидов лежат углеводороды – *генины*, соединенные за счет гидроксильной группы у  $C_3$  атома с углеводной частью.

К генинам сердечных гликозидов относятся вещества растительного происхождения – дигитоксигенин и строфантиндин.



Углеводная часть сердечных гликозидов представляет собой олигосахаридный или реже, моносахаридный остаток. В состав олигосахаридов в основном входят специфические 2,6-дидезоксигексозы, реже встречаются L-рамноза и D-глюкоза, соединенные  $\beta$ -гликозидной связью по гидроксильной группе у атома  $C_3$ . Примером сердечного гликозида служит ДИГИТОКСИН – его используют при лечении сердечной недостаточности.



Сердечные гликозиды обладают выраженным кардиотоническим действием и широко используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в больших же дозах являются сердечными ядами. Выделяют эти соединения из наперстянки, ландыша, горицвета и др. растений.

## ГЛАВА 3. ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

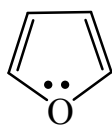
Гетероциклическими (гетероциклами) называют соединения, в образовании циклов которых помимо атомов углерода участвуют и другие атомы (гетероатомы), чаще всего это N, O и S.

По количеству атомов, образующих цикл, гетероциклы бывают трёх-, четырёх-, пяти- и шестичленные. Наибольшее значение имеют пяти- и шестичленные. В гетероцикле может быть один или несколько гетероатомов, одинаковых или разных.

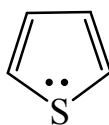
Гетероциклы входят в состав многих веществ природного происхождения, таких как нуклеиновые кислоты, хлорофилл, гемм крови, алкалоиды, многие витамины. Гетероциклические соединения играют важную роль в процессах метаболизма, обладают высокой биологической активностью. Значительная часть современных лекарственных средств в своей структуре содержит гетероциклы.

### 3.1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

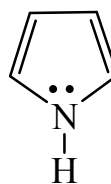
*Важнейшие из них:*



фуран



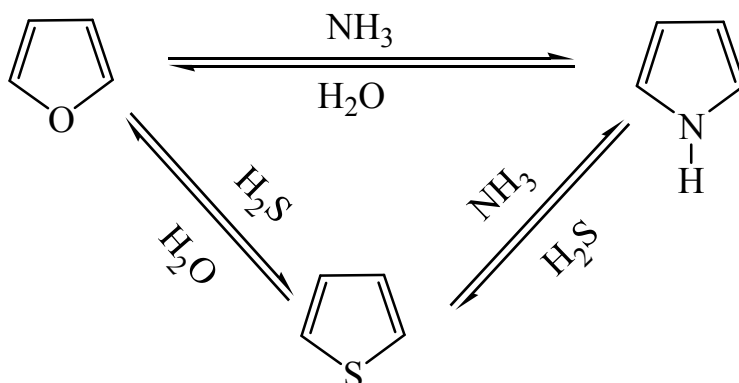
тиофен



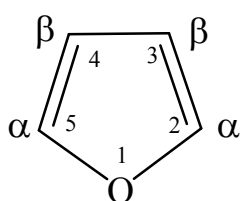
пиррол

Фуран, тиофен и пиррол содержат сопряженные двойные связи и гетероатом с неподеленной электронной парой. В результате образуется единое шестизлектронное облако (состоящее из четырёх  $\pi$  и двух  $p$  – электронов) отвечающее критериям ароматичности. Эти гетероциклы относятся к так называемым  **$\pi$ -избыточным**, т.е. соединениям с повышенной электронной плотностью в кольце.

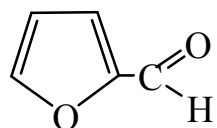
Все эти гетероциклы генетически связаны между собой. Как показал Ю.К. Юрьев, они переходят друг в друга в присутствии катализатора оксида алюминия и  $t \approx 400^{\circ}\text{C}$ .



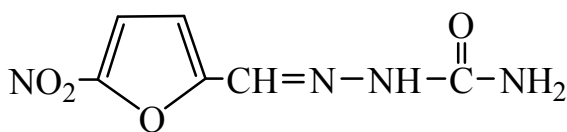
### ФУРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



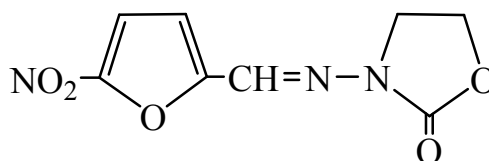
**Фуран** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 32^{\circ}\text{C}$ ) с запахом хлороформа, мало растворим в воде. Фуран ацидофобен, при действии сильных кислот полимеризуется, что сопровождается раскрытием цикла и осмолением.



**Фурфурол** получают в промышленности при переработке сырья, содержащего полисахариды. Из фурфурола получают нитропроизводные, обладающие сильным бактерицидным свойством.

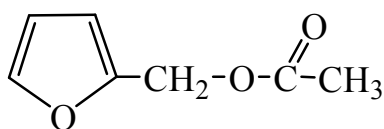


фурацилин

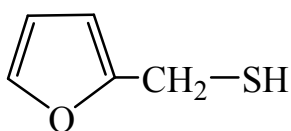


фуразолидон

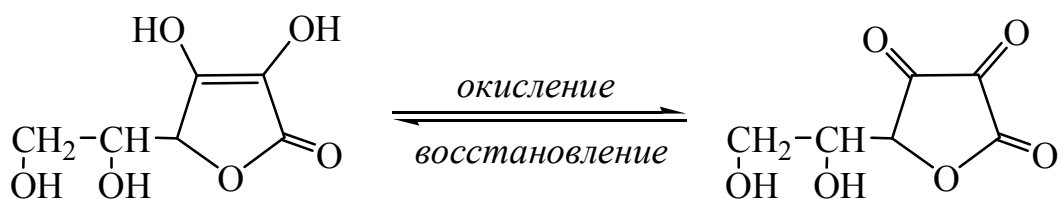
**Фурацилин** и **фуразолидон** – противомикробные средства, они эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерии, брюшном тифе).



**$\alpha$ -Фурфурилацетат** – душистое вещество с запахом малины, используется в пищевой промышленности.



$\alpha$ -Фурфурилмеркаптан обуславливает запах жареного кофе, компонент искусственных кофейных смесей.



аскорбиновая кислота

дегидроаскорбиновая кислота

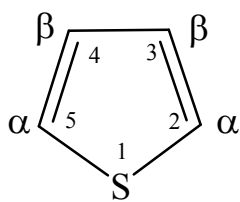
**Аскорбиновая кислота (Витамин С).** Оказывает влияние на окислительно-восстановительные процессы, участвует в окислении  $\alpha$ -аминокислот (тирозина и фенилаланина) и стимулирует образование ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты). Играет важную роль в поддержании нормального состояния стенок капилляров и сохранении их эластичности, так как образование коллагена в стенках кровеносных сосудов под воздействием аскорбиновой кислоты происходит более эффективно. Влияет на холестериновый обмен, что учитывается в профилактике и лечении атеросклероза. Участвует в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников и в обмене тироксина, способствует выработке антител, увеличивая сопротивляемость организма к различным заболеваниям, воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды.

При недостатке аскорбиновой кислоты в организме появляются общая слабость, быстрая утомляемость, бледность и сухость кожных покровов, отмечается повышенная ломкость капилляров и склонность к кровоизлияниям. Потребность составляет 70-120 мг в сутки (увеличивается при многих болезнях), что значительно больше потребности в остальных витаминах.

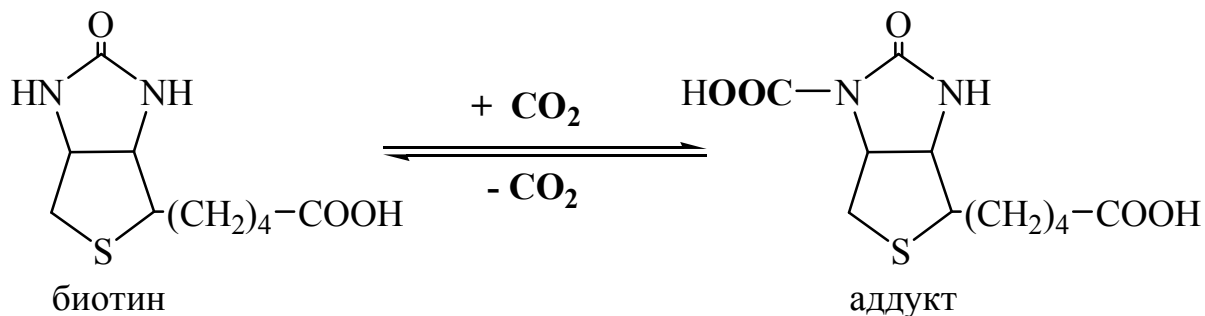
Содержится в овощах, фруктах, ягодах. Много ее в черной смородине, шиповнике, цитрусовых, клубнике, капусте, зеленом луке, помидорах.

Аскорбиновая кислота неустойчива к воздействию высокой температуры, света, разрушается при длительном хранении.

## ТИОФЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

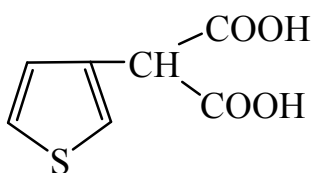


**Тиофен** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 84^{\circ}\text{C}$ ), нерастворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях. По сравнению с фураном, тиофен более стоек к действию минеральных кислот. Содержится в каменноугольной смоле.



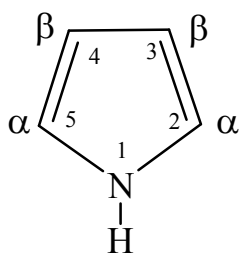
Биотин (Витамин Н или В<sub>7</sub>), отсутствие его в пище нарушает обмен белков и жиров в организме и ведет к кожным заболеваниям, выпадению волос. Богаты биотином печень, почки, бобы и горох. Входит в состав активного центра ферментов, катализирующих карбоксилирование: N-ацетил-КоА-карбоксилазы и N-пируват-карбоксилазы.

Биотин участвует во введении диоксида углерода в органические молекулы, через образование аддукта с CO<sub>2</sub>. В организме высших животных данный аддукт участвует в связывании аммиака и выведении последнего в виде мочевины.

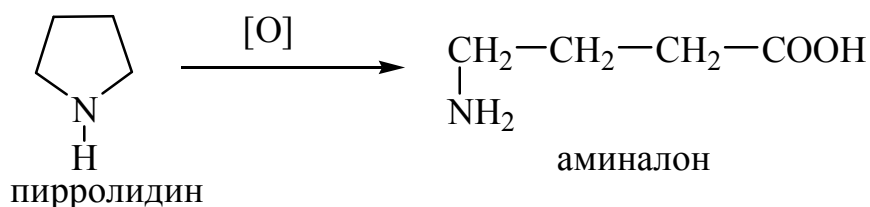


3-Тиенилмалоновая кислота является промежуточным продуктом в синтезе полусинтетического пенициллина.

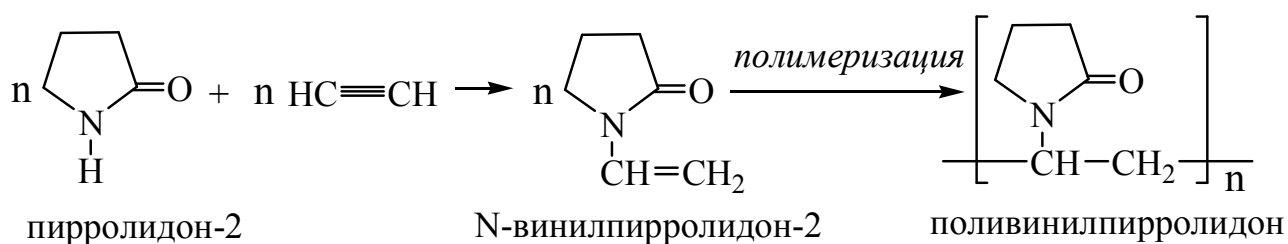
## ПИРРОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



**Пиррол** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 130^{\circ}\text{C}$ ), со сладковатым запахом, мало растворим в воде. Ацидофобен, обработка пиррола минеральными кислотами приводит к его осмолению. Восстанавливается водородом (Ni, t) до насыщенного гетероцикла – пирролидина.

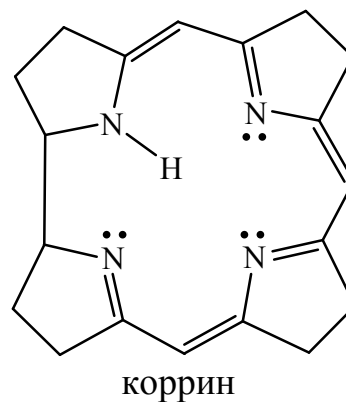
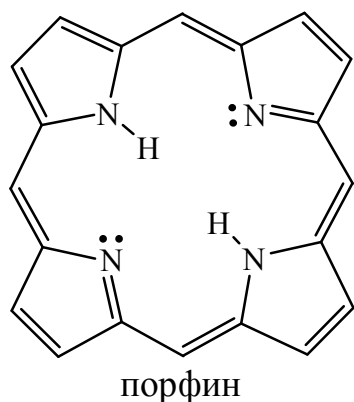


Пирролидин является вторичным амином и обладает сильными основными свойствами. Его окислением получают препарат **аминалон** (4-аминобутановая кислота), применяемый при лечении нервно-психических заболеваний.



Поливинилпирролидон входит в состав кровезаменителя «Гемодеза», а также используется как связывающее средство в производстве таблеток.

Многие жизненно важные природные соединения содержат фрагменты из четырех связанных вместе пиррольных колец и называются **тетрапирролами**. Важнейшими представителями тетрапирролов являются плоские структуры **порфина** и **коррина**.

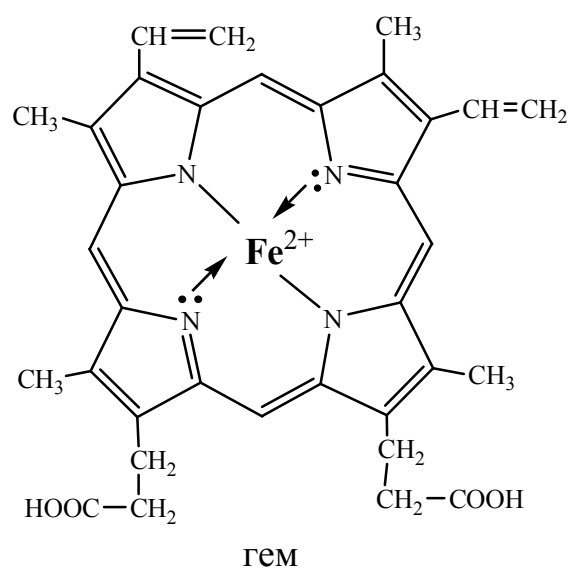
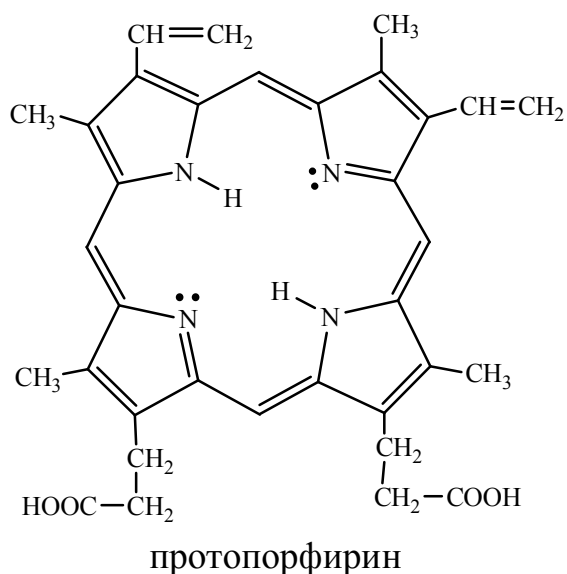


Порфины частично или полностью замещенные в пиррольных циклах, называются **порфиринами**. Порфирины в природе находятся в виде комплексов с ионами металлов. Так, комплексы порфирина с катионом железа являются основой гемоглобина и цитохромов, с катионом магния – хлорофилла.

Примером порфирина может служить входящий в состав **гемоглобина** крови **протопорфирин** (от греческого *porphyros* – пурпур).

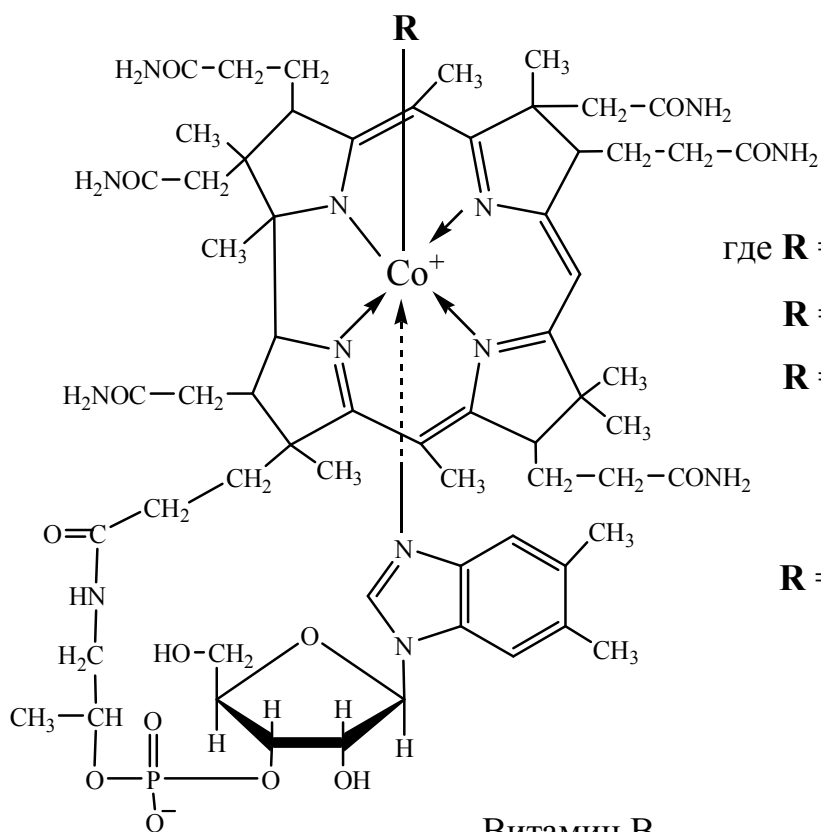


Ион железа гемоглобина предоставляет шесть свободных атомных орбиталей. Из них четырьмя связями ион  $\text{Fe}^{2+}$  связан с атомами азота порфиринового лиганда (образуется **гем**), пятая связь занята лигандом *глобином* (белок), а шестая – молекулой воды. В организме гемоглобин является переносчиком кислорода от легких к тканям за счет замещения молекулы  $\text{H}_2\text{O}$  на молекулу  $\text{O}_2$ , приводящее к образованию оксигемоглобина.

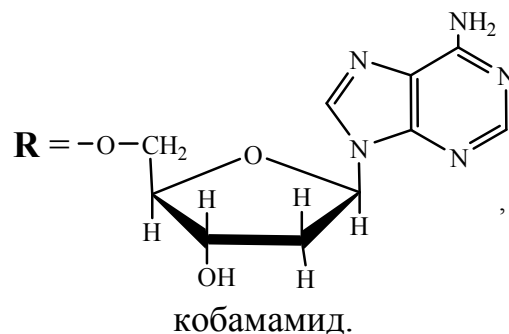


В **цитохроме С**, как и в гемоглобине, в центре порфиринового кольца находится ион  $\text{Fe}^{2+}$ , а пятым лигандом служат атом азота аминокислоты *гистидина*, шестым лигандом атом серы аминокислоты *метионина*, входящих в состав полипептидной цепи белковой части цитохрома. Цитохромы выполняют функции переносчиков электронов от окисляемого субстрата к кислороду.

В **цианкобаламине** – наиболее доступной форме **витамина В<sub>12</sub>** – атом кобальта связан с четырьмя атомами азота, лежащими в одной плоскости и входящими в состав корринового ядра. Перпендикулярно к тетрапиррольной системе расположены пятая связь с цианид-ионом и шестая связь с нуклеотидным лигандом, состоящим из 5,6-диметилбензимидазола и  $\beta$ -D-рибофуранозы с остатком фосфорной кислоты у 3'-го атома углерода. В других формах витамина В<sub>12</sub> цианид-ион может быть замещен другими анионами, например: гидроксигруппой (оксикобаламин), метильной группой (метилкобаламин), остатком нуклеозида – 5'-дезоксиаденозина (кобамамиде). Витамин В<sub>12</sub> необходим для нормального кроветворения.



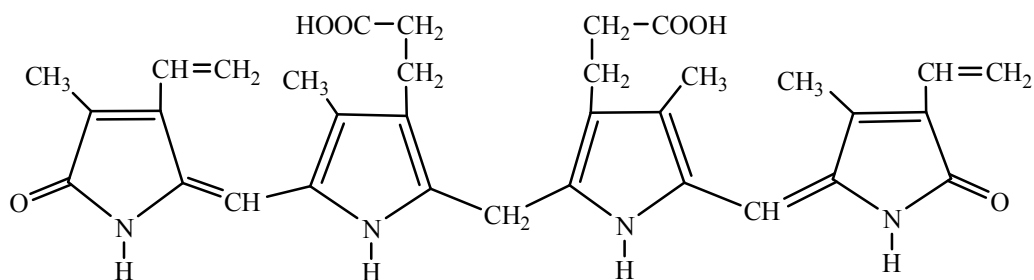
где  $\mathbf{R} = -\text{CN}$ , цианкобаламин;  
 $\mathbf{R} = -\text{OH}$ , оксикобаламин;  
 $\mathbf{R} = -\text{CH}_3$ , метилкобаламин;



Витамин В<sub>12</sub>

При биологическом окислении гемоглобина и других гемсодержащих белков образуются окрашенные вещества, называемые *билирубиноидами*. Их наиболее важный представитель – билирубин, имеет оранжевую окраску, частично выделяется с мочой, придавая ей характерный желтый оттенок.

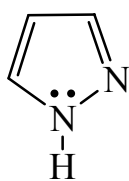
С тетрапиррольными соединениями связаны две болезни: желтуха и острая порфирия. При желтухе в крови постепенно накапливаются пигменты желчи (билирубиноиды), которые образуются вследствие неправильного метаболизма *гемма*, что сопровождается пожелтением кожи. При острой порфирии цвет мочи становится глубоко красным при ее стоянии на воздухе и на свету как результат превращений бесцветных соединений желчи в окрашенные.



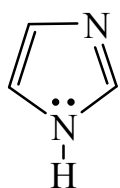
билирубин

## 3.2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

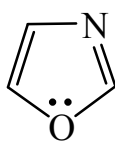
*Важнейшие из них:*



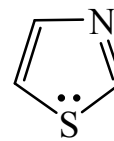
пиразол



имидазол



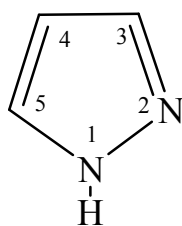
оксазол



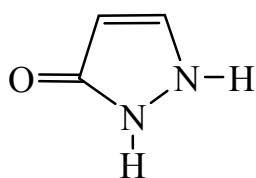
тиазол

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами более стабильны, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Они менее активны в реакциях электрофильного замещения. Для них характерны таутомерные превращения.

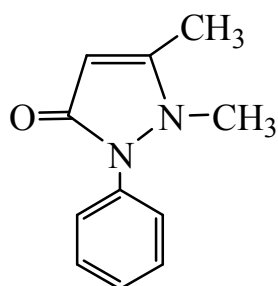
### ПИРАЗОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



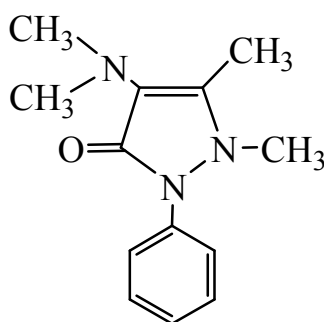
**Пиразол** – бесцветные кристаллы ( $t_{пл.} = 70^{\circ}C$ ), хорошо растворяется в воде, этаноле, диэтиловом эфире, хуже в бензоле и циклогексане. Обладает слабыми основными свойствами, амфотерен.



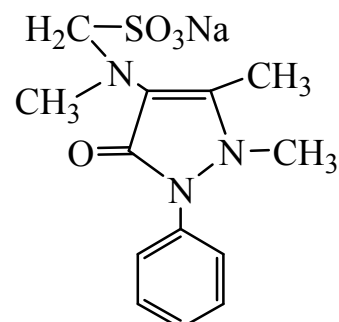
**Пиразолон-5** – бесцветные кристаллы ( $t_{пл.} = 165^{\circ}C$ ), хорошо растворяется в воде и этаноле. Является основой ряда лекарственных соединений.



антипирин



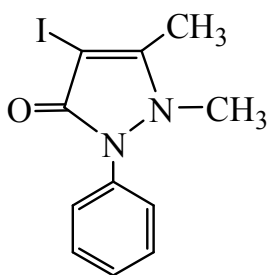
амидопирин



анальгин

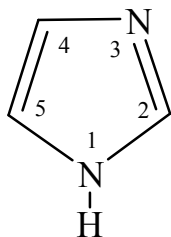
Антипирин (2,3-диметил-1-фенилпиразолон-5) и амидопирин (2,3-диметил-4-диметиламино-1-фенилпиразолон-5) – жаропонижающие, болеутоляющие и успокаивающие лекарственные средства.

Анальгин (сульфопроизводное амидопирина) по активности и скорости действия превосходит антипирин и амидопирин.

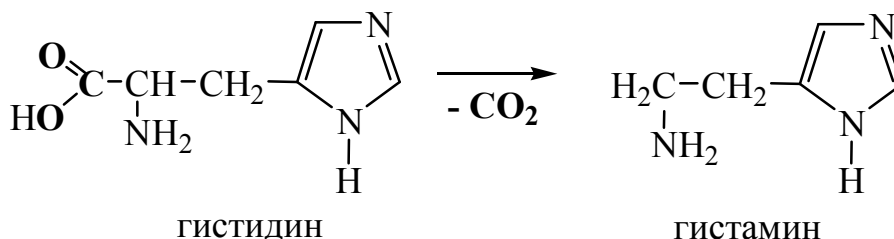


**Йодантипирин** (4-йод-2,3-диметил-1-фенил-пиразолон-5) противовирусный препарат – обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим и интерферогенным действиями. Особенно эффективен при заболевании клещевым энцефалитом.

### ИМИДАЗОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



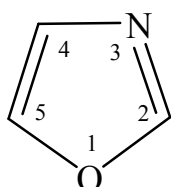
**Имидазол** – бесцветные кристаллы ( $t_{пл.} = 90^{\circ}C$ ) – хорошо растворяется в воде и этаноле, умеренно в диэтиловом эфире и бензоле, плохо в углеводородах. Амфотерен. Устойчив к действию большинства окислителей и восстановителей.



**Гистидин** –  $\alpha$ -аминокислота, входящая в состав белков, в том числе и гемоглобина, где за счет пиридинового атома имидазола связывается с ионом железа *гема*.

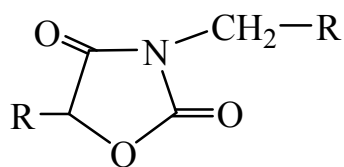
**Гистамин** входит в состав активного центра ферментов, которые расщепляют пептидные связи в белках. Гистамин понижает кровяное давление, отвечает за проявление аллергических реакций.

### ОКСАЗОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



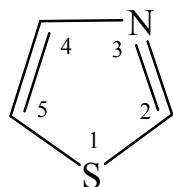
**Оксазол** – бесцветная жидкость ( $t_{кип.} = 69^{\circ}C$ ) – растворяется в воде и многих органических растворителях.

Оксазол и его производные находят пока небольшое практическое применение. Некоторые производные оксазола представляют интерес для иммунохимических реакций при аллергических заболеваниях.



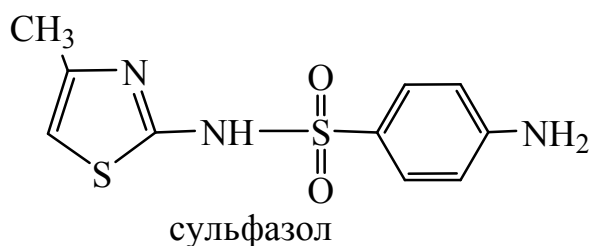
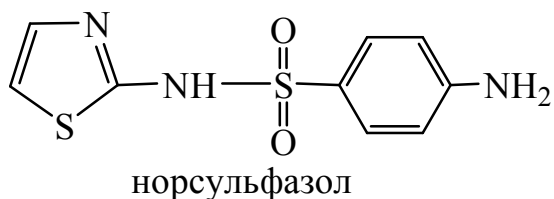
Оксазолидиндионы-2,4 общего строения, являются хорошими спотворными и антиконвульсивными препаратами.

## ТИАЗОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

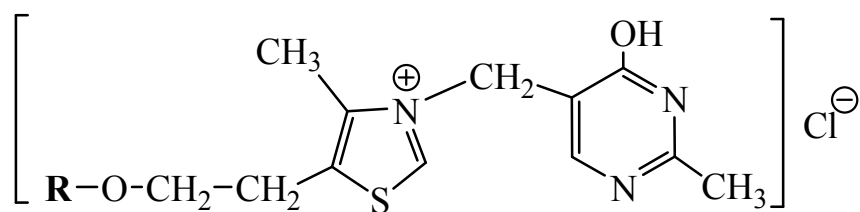


**Тиазол** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 117^{\circ}\text{C}$ ) – имеет неприятный запах, хорошо растворяется в воде и органических растворителях. Гидрированное кольцо тиазола входит в структуру пенициллинов.

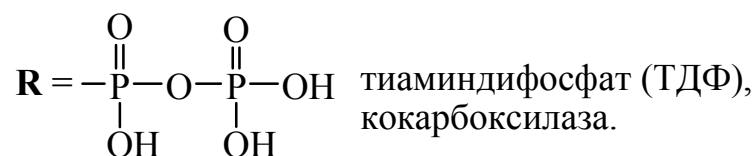
На основе тиазола и сульфаниловой кислоты получены лекарственные препараты под общим названием сульфаниламидные, обладающие высокой антибактериальной активностью, например:



Тиазольный цикл входит в состав тиамина (Витамин В<sub>1</sub>), кофермента кокарбоксилазы, пенициллина и других природных веществ.



где  $\mathbf{R} = -\text{H}$ , тиамин (Витамин В<sub>1</sub>);

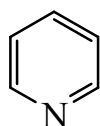


Тиамин (Витамин В<sub>1</sub>) содержит два гетероциклических кольца: тиазольное и пиридиноное, связанные метиленовой группой. При нагревании в нейтральной и еще легче в щелочной среде тиамин быстро разрушается.

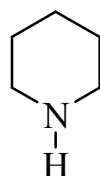
Витамин В<sub>1</sub> физиологически активен в виде тиаминдифосфата (ТДФ). ТДФ наряду с липоевой кислотой (витамин N) участвует в декарбоксилировании α-кетокислот, например, пировиноградной кислоты. Это важно для образования ацетилкофермента А, который имеет первостепенное значение в биохимическом окислении жиров и углеводов и в биосинтезе многих природных продуктов. При недостатке тиамина нарушается углеводный обмен, развивается болезнь *бери-бери*. Содержится в ростках пшеницы, в горохе, фасоли, в дрожжах, яйцах, печени.

### 3.3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

*Важнейшие из них:*



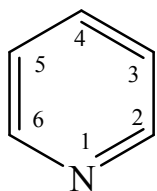
пиридин



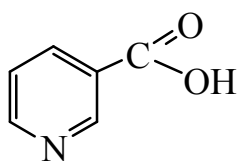
пиперидин

Пиридин является представителем ароматических гетероциклов. Пиридин и его производные обладают пониженной активностью в реакциях электрофильного замещения и одновременно большей активностью в реакциях нуклеофильного замещения. Полным гидрированием пиридина получают циклический вторичный амин пиперидин.

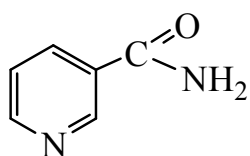
#### ПИРИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



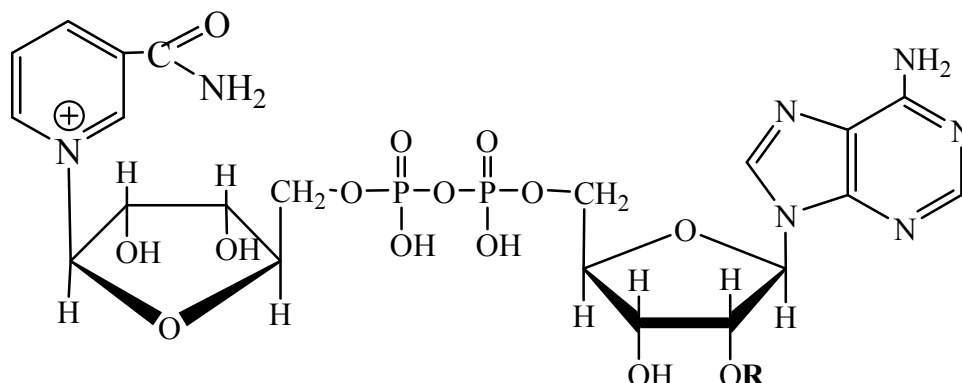
**Пиридин** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 115^{\circ}\text{C}$ ), с характерным неприятным запахом, ядовит. Хорошо смешивается с водой и органическими растворителями. Содержится в каменноугольной смоле.



Никотиновая кислота и никотинамид известны как две формы Витамин РР или В<sub>5</sub>, применяющегося в медицине для лечения пеллагры.



Никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме.

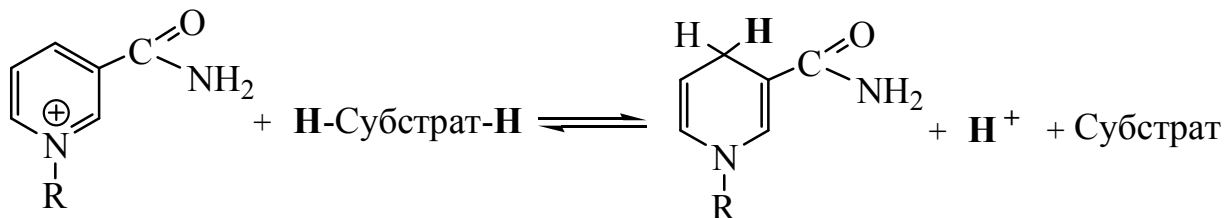


где  $\mathbf{R} = -\text{H}$ , никотинамидадениндинуклеотид ( $\text{НАД}^+$ );

$\mathbf{R} = -\text{PO}_3\text{H}_2$ , никотинамидадениндинуклеотидфосфат ( $\text{НАДФ}^+$ ).

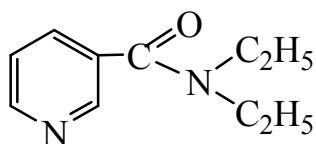
Никотинамидадениндинуклеотиды могут существовать как в окисленной ( $\text{НАД}^+$ ,  $\text{НАДФ}^+$ ), так и в восстановленной ( $\text{НАДН}$ ,  $\text{НАДФН}$ ) формах.

$\text{НАД}^+$  и  $\text{НАДФ}^+$  восстанавливаясь присоединяют от органического субстрата два электрона и один протон к атому углерода пиридинового цикла.

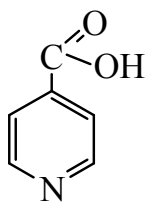


четвертичная соль никотинамида  
окисленная форма  
 $\text{НАД}^+$  или  $\text{НАДФ}^+$

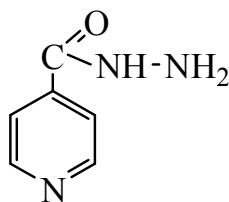
1,4-дигидропиридиновый цикл  
восстановленная форма  
 $\text{НАДН}$  или  $\text{НАДФН}$



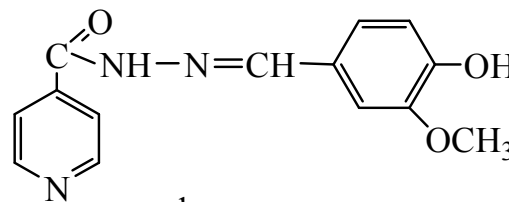
Кордиамин (диэтиламид никотиновой кислоты) – эффективный стимулятор центральной нервной системы.



изоникотиновая кислота

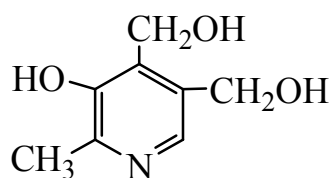


тубазид

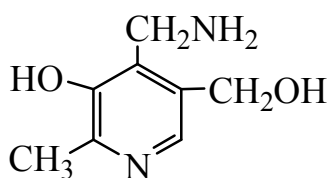


фтивазид

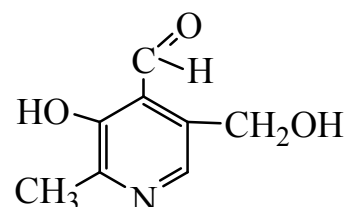
Тубазид (гидразин изоникотиновой кислоты) и его производное фтивазид – противотуберкулезные средства.



пиридоксол

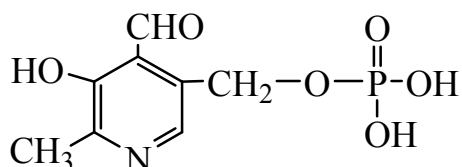


пиридоксамин



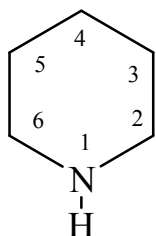
пиридоксаль

Сочетание трех индивидуальных веществ: пиридоксола, пиридоксамина и пиридоксаля – рассматривают как пиридоксин (Витамин В<sub>6</sub>), так как в организме они все способны превращаться в пиридоксальфосфат. Пиридоксальфосфат – участник реакции переаминирования, регулирующей содержание α-аминокислот в клетках. Пиридоксин, пиридоксальфосфат широко применяются в медицине для лечения неврологических заболеваний и заболеваний печени. Витамин В<sub>6</sub> содержится в злаках, молоке, рыбе, мясе.

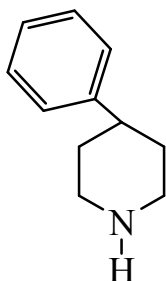


пиридоксальфосфат

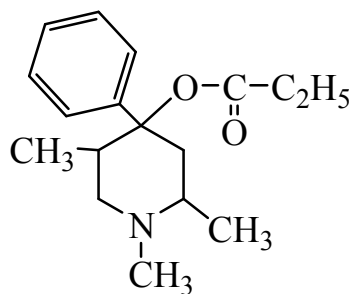
## ПИПЕРИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



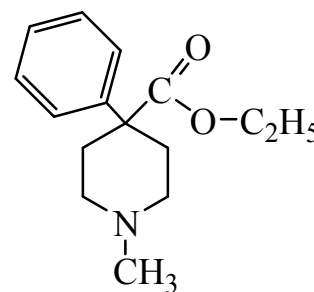
**Пиперидин** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 106^{\circ}\text{C}$ ) с резким аминным запахом. Смешивается во всех соотношениях с водой и большинством органических растворителей. Легко образует соли с кислотами и алкилируется по атому азота.



4-фенилпиперидин



промедол



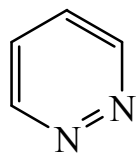
лидол

Производные 4-фенилпиперидина – синтетические заменители морфина. Промедол – эффективный анестетик. По обезболивающему действию они уступают морфину: промедол – в 2-4 раза, лидол в 10 раз.

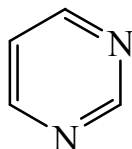


### 3.4. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

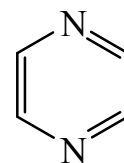
*Важнейшие из них:*



пиридазин



пиримидин

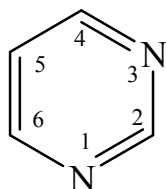


пиразин

Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота имеют общее название – **диазины** и различаются расположением атомов азота. Каждый из этих гетероциклов содержит сопряженную шестиэлектронную систему.

Диазины содержат по два атома азота пиридинового типа, обладают основными свойствами. Поскольку второй атом азота выступает в роли электроноакцептора по отношению к первому, то основные свойства пиридазина, пиримидина, пиразина значительно ниже, чем у пиридина. В реакции протонирования под действием сильных кислот участвует только один атом азота.

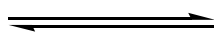
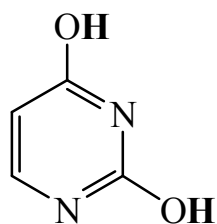
#### ПИРИМИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



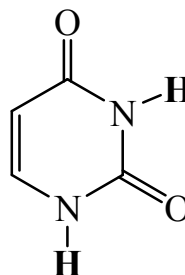
**Пиримидин** – бесцветная жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 124^{\circ}\text{C}$ ). Легко растворяется в воде, спирте, диэтиловом эфире, хлороформе и бензоле, плохо – в углеводородах.

Наибольшее значение имеют гидрокси- и аминопроизводные пиримидина – **урацил** (2,4-дигидроксипиримидин), **тимин** (5-метилурацил, 2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин), **цитозин** (4-амино-2-гидроксипиримидин).

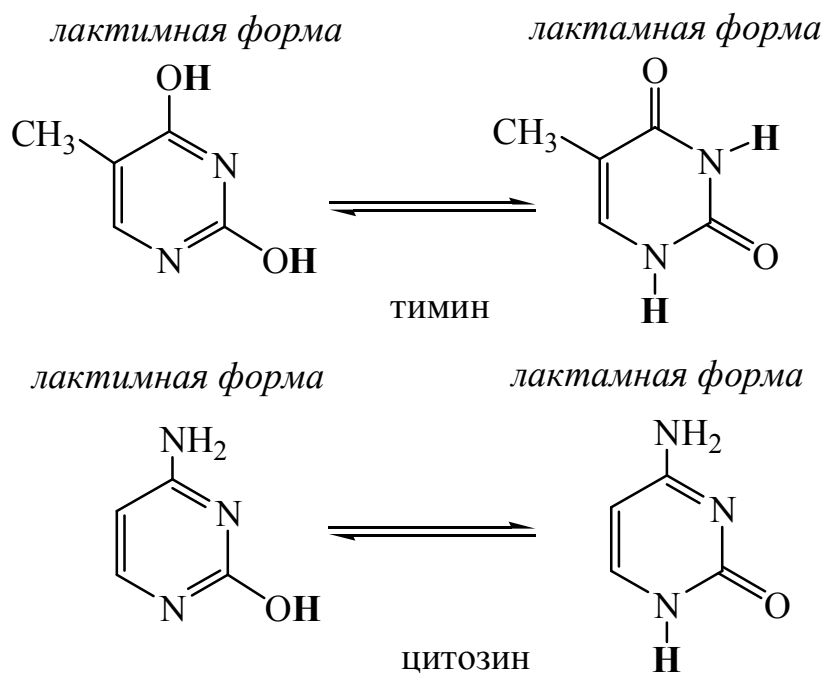
*лактимная форма*



*лактамная форма*



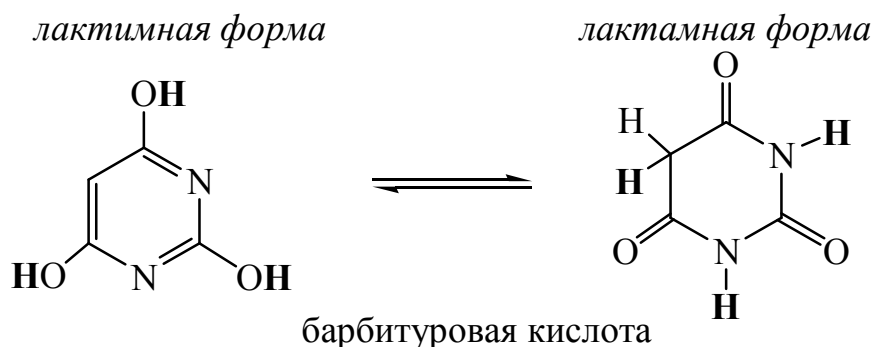
урацил



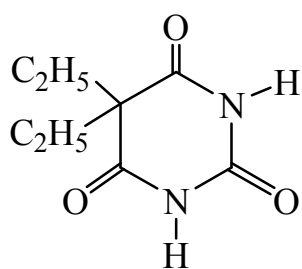
Урацил, тимин, цитозин – твердые высокоплавкие вещества, растворимые в воде. Входят в состав нуклеиновых кислот в лактамной форме. Для них характерно образование прочных межмолекулярных водородных связей, что играет важную роль в формировании вторичной структуры нуклеиновых кислот.

Пиримидиновое кольцо с различными заместителями является структурным элементом многочисленных лекарственных средств.

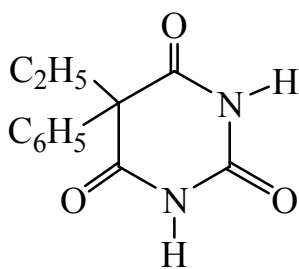
Присутствие гидроксильных групп придает соответствующим производным пиримидина кислотные свойства. Особенно сильные кислотные свойства проявляет 2,4,6,-тригидроксипиримидин – барбитуровая кислота.



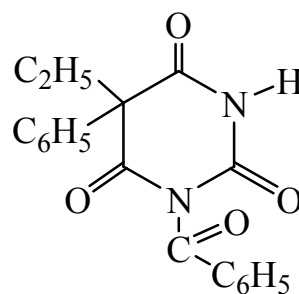
Большое значение имеют производные барбитуровой кислоты, называемые барбитуратами, получаемые при замещении водородов в 5-м положении на различные радикалы.



барбитал (веронал)



фенобарбитал (люминал)



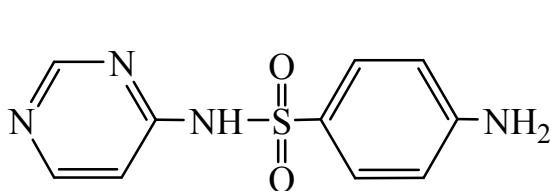
бензонал

Барбитал (5,5-диэтилбарбитуровая кислота) применяется как снотворное средство, обладает наркотическим действием.

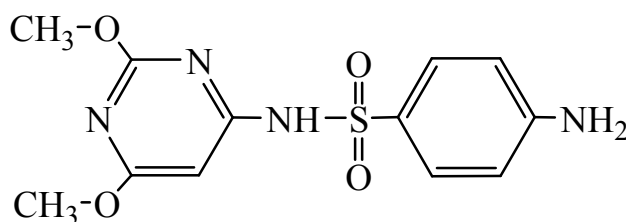
Фенобарбитал (5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота) применяется как успокаивающее, снотворное и противосудорожное средство.

Бензонал (1-бензоил-5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота) практически не обладает снотворным действием, но обладает сильным противосудорожным действием, применяется при лечении эпилепсии.

Производные пиридина входят в состав ряда сульфаниламидных препаратов, обладающих высокой антибактериальной активностью, например:

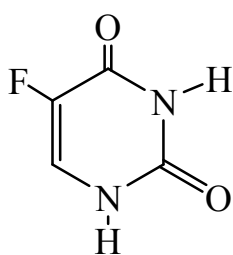


сульфазин

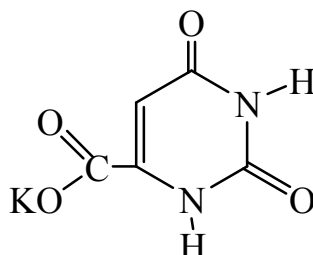


сульфадиметоксин

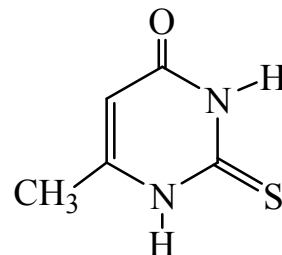
Широко используются в медицинской практике производные урацила:



фторурацил



оротат калия



метилтиоурацил

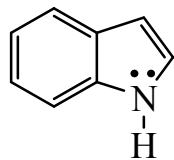
Фторурацил (5-фторурацил) применяется в качестве средства, обладающего активностью против некоторых опухолевых заболеваний.

Оротат калия – стимулятор обменных процессов.

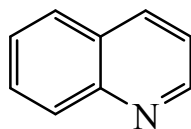
Метилтиоурацил применяется при заболеваниях, связанных с нарушением функции щитовидной железы.

### 3.5. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

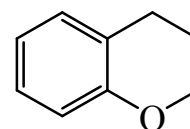
*Важнейшие из них:*



индол



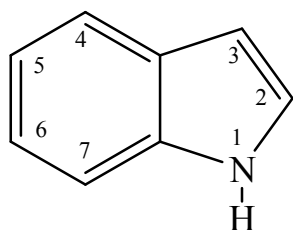
хинолин



хроман

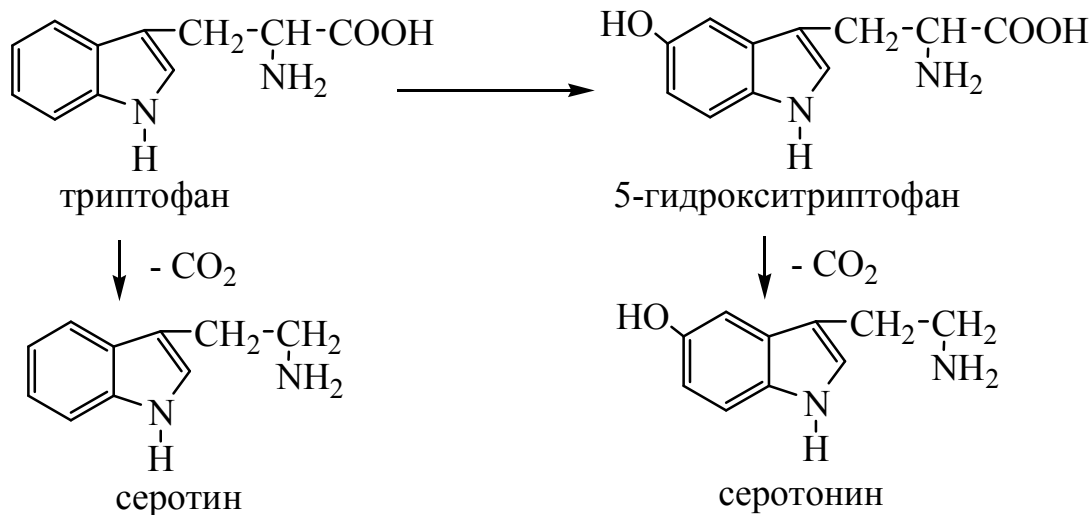
Индол и хинолин содержат сопряженную десятиэлектронную систему и являются ароматическими гетероциклами. Хроман – соединение, в структуре которого имеется насыщенный гетероцикл (гидрированный пиран).

#### ИНДОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



**Индол** – бесцветные кристаллы ( $t_{пл.}=52,5^0C$ ), растворим в органических растворителях и горячей воде. Обладает приятным запахом в небольших концентрациях.

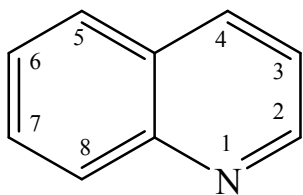
В состав индола входят бензольное кольцо и пиррол.



Триптофан и 5-гидрокситриптофан, как аминокислоты, входят в состав полипептидов растительных и животных организмов.

Серотин и серотонин играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Они являются одними из нейромедиаторов головного мозга, нарушение их нормального обмена в организме ведет к шизофрении.

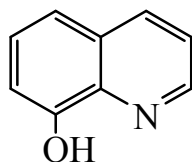
## ХИНОЛИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



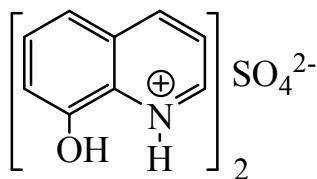
**Хинолин** – гигроскопичная высококипящая жидкость ( $t_{\text{кип.}} = 237^{\circ}\text{C}$ ), со слабым запахом пиридина, мало растворим в воде, хорошо в этаноле и диэтиловом эфире.

В состав хинолина входят бензольное кольцо и пиридин.

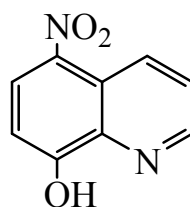
В медицинской практике широко используются производные хинолина.



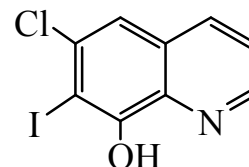
оксин



хинозол



5-НОК



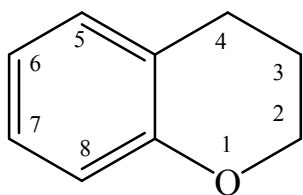
энтеросептол

При сульфировании хинолина получают 8-хинолинсульфовую кислоту, которую путем сплавления со щелочью переводят в оксин (8-гидроксихинолин). В виде хинозола (8-гидроксихинолиний сульфата) его применяют как антисептическое средство.

5-НОК (8-гидрокси-5-нитрохинолин) активно действует на микроорганизмы, вызывающие инфекции.

Энтеросептол (8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин) эффективное средство при инфекционных кишечных заболеваниях.

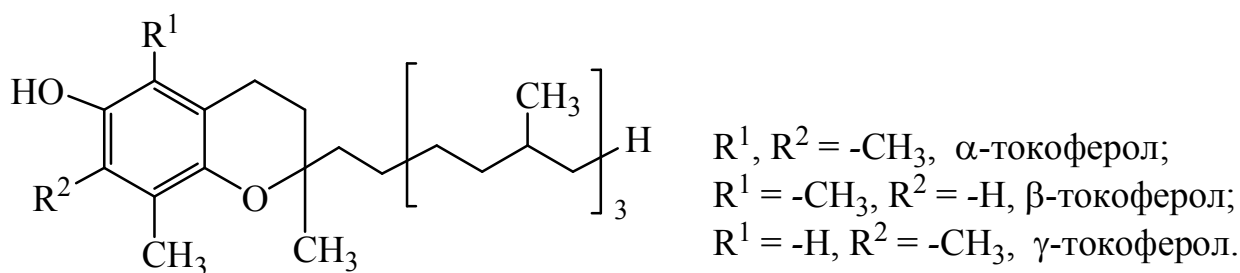
## ХРОМАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



**Хроман** – бесцветные кристаллы ( $t_{\text{пл.}} = 59^{\circ}\text{C}$ ). Лежит в составе токоферолов (от греческих слов *tokos* – роды, потомство и *phero* – несу).

В состав хромана входят бензольное кольцо и гидрированный пиран.

К соединениям группы производных токоферолов относится **Витамин Е**, представляющий собой смесь нескольких близко родственных соединений, а именно  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -токоферолов. Биологическая активность  $\alpha$ -токоферола превышает активность  $\beta$ - и  $\gamma$ -токоферолов соответственно в 5 и 10 раз.

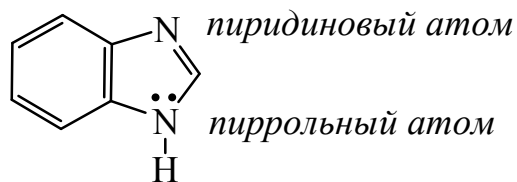


Витамин Е является природным антиоксидантом. В его присутствии тормозится процесс свободно-радикального автоокисления ненасыщенных липидов клеточных и субклеточных мембран, состоящих из остатков ненасыщенных жирных кислот. При недостатке токоферолов в рационе питания возникают бесплодие, мышечная дистрофия, некроз печени.

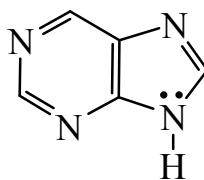
$\alpha$ -Токоферол присутствует в зернах пшеницы и риса и во многих растительных маслах.

### 3.6. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С НЕСКОЛЬКИМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

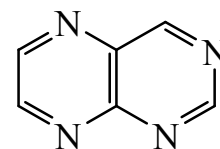
*Важнейшие из них:*



бензимидазол



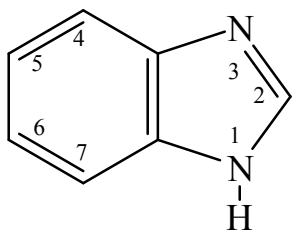
пурин



птеридин

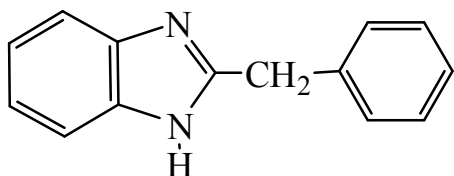
Конденсированные гетероциклы с несколькими гетероатомами относятся к ароматическим соединениям. Их сопряженные системы включают десять электронов. Сопряженная система бензимидазола содержит по одному электрону от семи атомов углерода и атома азота пиридинового типа и два электрона азота пиррольного типа. В пурине по одному электрону от пяти атомов углерода и трёх пиридиновых атомов азота и два электрона пиррольного азота. В птеридине по одному электрону от шести атомов углерода и четырёх пиридиновых атомов азота.

## БЕНЗИМИДАЗОЛ ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



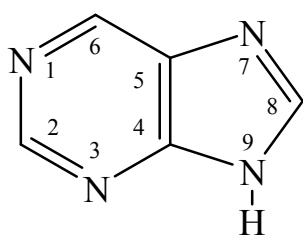
**Бензимидазол** – бесцветные кристаллы ( $t_{пл.}=172^{\circ}\text{C}$ ), растворим в воде и спиртах. Входит в состав ряда природных веществ, в частности витамина В<sub>12</sub>.

В состав бензимидазола входят бензол и имидазол.



**Дибазол (2-бензилбензимидазол)** понижает артериальное давление.

## ПУРИН ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

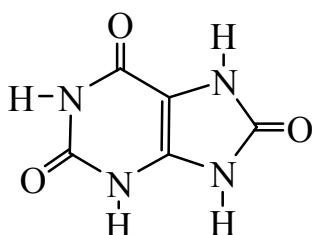


**Пурин** – бесцветные кристаллы ( $t_{пл.}=216^{\circ}\text{C}$ ), хорошо растворим в воде, горячем этаноле, бензоле, толуоле. Амфотерен. Устойчив к действию окислителей.

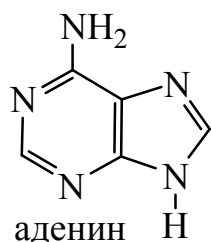
В состав пурина входят пиримидин и имидазол.

Нумерация атомов в молекуле пурина, была предложена Э.Фишером еще в конце XIX века, и не соответствует современным правилам, однако признана как исключение.

Наиболее важны гидрокси- и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

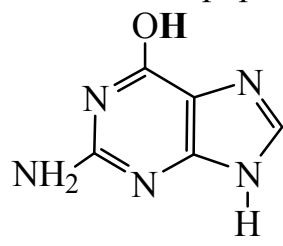


**Мочевая кислота (2,6,8-тригидроксипурин)** является двухосновной кислотой (соли ураты), плохо растворима в воде, но легко в щелочах. Конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме, выделяется с мочой.



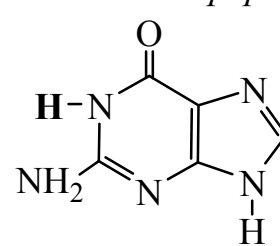
аденин

*лактимная форма*



гуанин

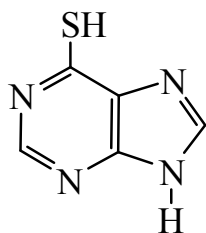
*лактаминная форма*



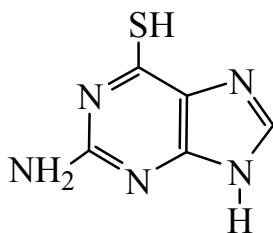
**Аденин (6-аминопурин)** и **гуанин (2-амино-6-гидроксипурин)** являются обязательными компонентами нуклеиновых кислот.

Аденин входит в состав нуклеозидфосфатов, основные функции которых заключаются в хранении биологической энергии (аденозинфосфаты – АТФ, АДФ, АМФ) и коферментов в окислительно-восстановительных реакциях (никотинамидадениндинуклеотиды и их фосфаты – НАД<sup>+</sup>, НАДН, НАДФ<sup>+</sup>, НАДФН; флавинадениндинуклеотиды – ФАД, ФАДН<sub>2</sub>).

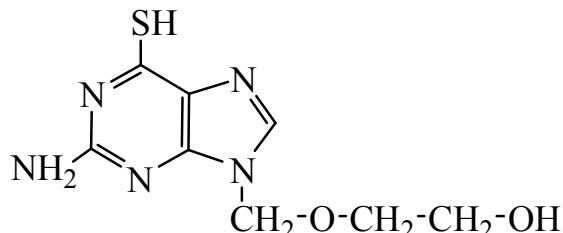
Структурные аналоги аденина и гаунина, действующие по принципу антиболитов этих нуклеиновых оснований, используются в медицине.



6-меркаптопурин



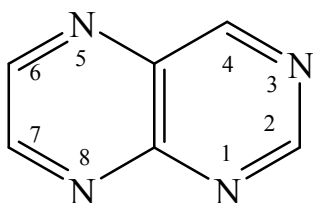
тиогуанин



ацикловир (зовиракс)

6-меркаптопурин и тиогуанин (2-амино-6-меркаптопурин) подавляют рост опухолевых клеток. Ацикловир – антигерпесный препарат.

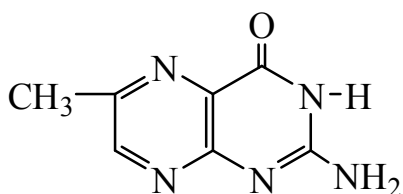
### ПТЕРИДИН ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ



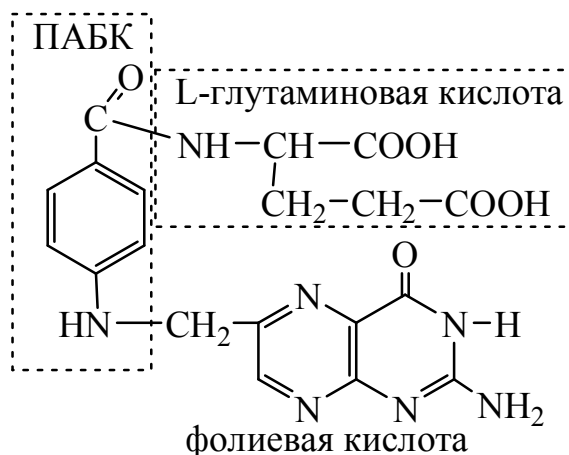
**Птеридин** – светло-желтые кристаллы ( $t_{пл.}=140^{\circ}\text{C}$ ), растворим в этаноле и воде, устойчив к действию окислителей, проявляет основные свойства.

В состав птеридина входят пиазин и пиримидин.

В природе широко распространены оксо- и аминоптеридины. Остаток 2-амино-6-метил-4-оксоптеридина входит в состав фолиевой кислоты, а фрагмент 2,4-диоксоптеридина присутствует в рибофлавине.

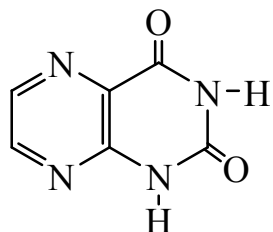


2-амино-6-метил-  
-4-оксоптеридин

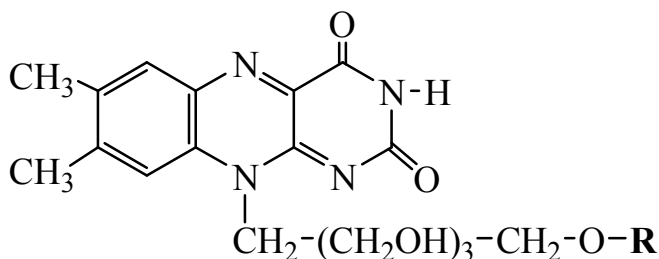




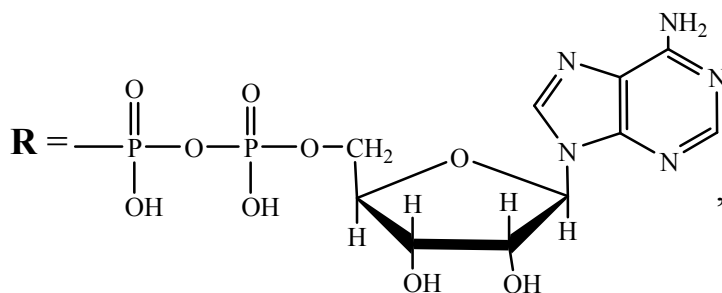
Фолиевая кислота (Витамин В<sub>9</sub>) включает три структурных фрагмента – ядро птеридина, *para*-аминобензойную (ПАБК) и L-глутаминовую кислоты. Фолиевая кислота играет важную роль в метаболизме нуклеиновых кислот и белков, в организме человека не синтезируется.



2,4-диоксоптеридин

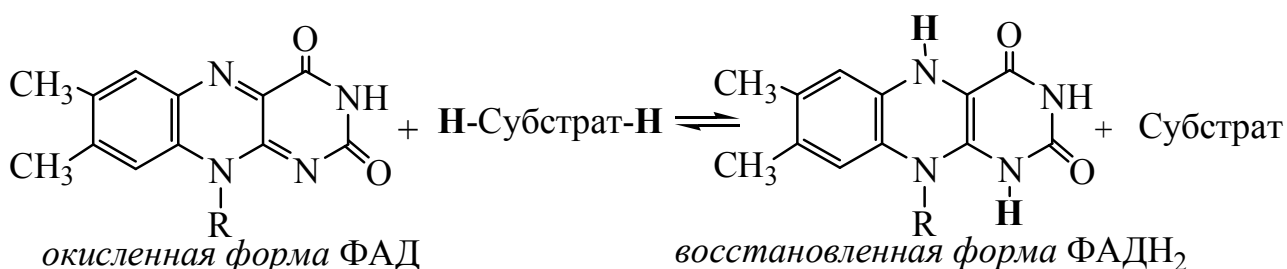


где **R** = -H, рибофлавин (Витамин В<sub>2</sub>);  
**R** = -PO<sub>3</sub>H, флавиномононуклетид (ФМН);



флавинадениндинуклеотид (ФАД).

Рибофлавин (Витамин В<sub>2</sub>) входит в состав флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД). Последний представляет собой эфир рибофлавина и АДФ. Эти флавиновые коферменты обычно являются простетическими группами белков. Они участвуют в окислительно-восстановительных реакциях. Эти реакции происходят в цепи дыхания.



Восстановленный кофермент ФАДН<sub>2</sub> окисляется далее кислородом с образованием пероксида водорода и регенерацией кофермента ФАД.

## ГЛАВА 4. $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ

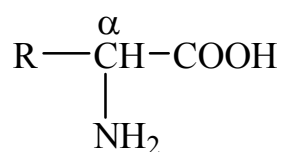
Белки (протеины) получили свое название от греческого *proteios* – первичный, так как эти вещества встречаются во всех формах живой материи. Белки служат главным опорным материалом живых организмов, регулируют обмен веществ (гормоны, ферменты), способствуют переносу кислорода (гемоглобин, миоглобин), выполняют защитные функции (иммуноглобулины) играют важную роль в функционировании нервной системы, являются механической основой мышечного сокращения и т.д.

В зависимости от молекулярной массы различают пептиды и белки. Все белки и пептиды построены из  $\alpha$ -аминокислот. Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100, а белки – свыше 100  $\alpha$ -аминокислотных остатков.

### 4.1. $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТЫ

**$\alpha$ -Аминокислоты** – гетерофункциональные соединения, молекулы которых содержат амино- и карбокси- группы.

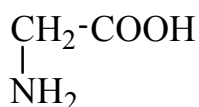
**Общая формула:**



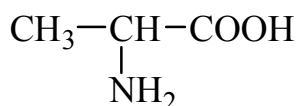
#### **Классификация**

##### **1. По строению радикала:**

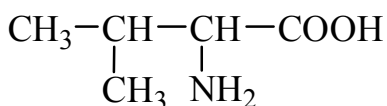
- алифатические:



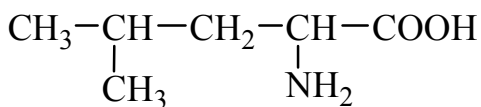
**глицин (Gly)**  
2-аминоэтановая кислота  
 $\alpha$ -аминоуксусная кислота



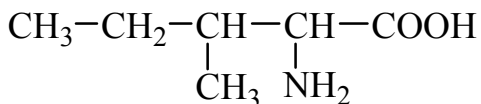
**аланин (Ala)**  
2-аминопропановая кислота



**валин (Val)**  
2-амино-3-метилбутановая кислота



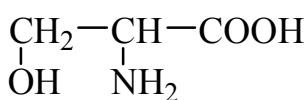
**лейцин (Leu)**  
2-амино-4-метилпентановая кислота



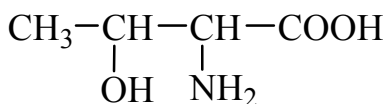
**изолейцин (Ile)**  
2-амино-3-метилпентановая кислота

Алифатические радикалы могут содержать другие функциональные группы, в связи с этим α-аминокислоты классифицируют:

- кислородсодержащие:

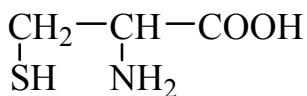


**серин (Ser)**  
2-амино-3-гидроксипропановая кислота

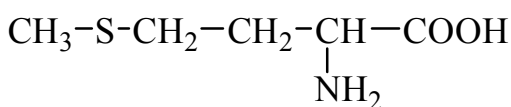


**треонин (Thr)**  
2-амино-3-гидроксибутановая кислота

- серосодержащие:

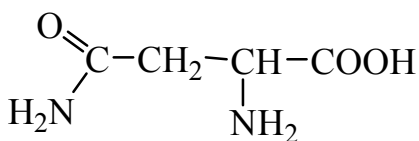


**цистеин (Cys)**  
2-амино-3-меркаптопропановая кислота

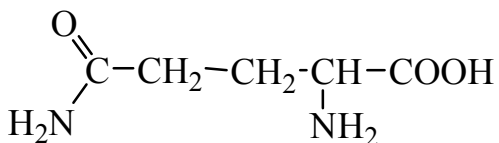


**метионин (Met)**  
2-амино-3-метилтиобутановая кислота

- содержащие амидную группу:

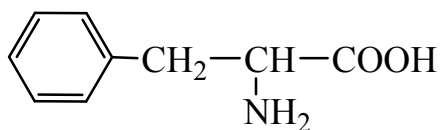


**аспарагин (Asn)**  
2-амино-3-карбамоилпропановая кислота

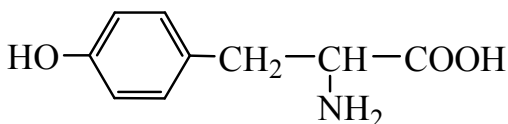


**глутамин (Gln)**  
2-амино-4-карбамоилбутановая кислота

- ароматические:

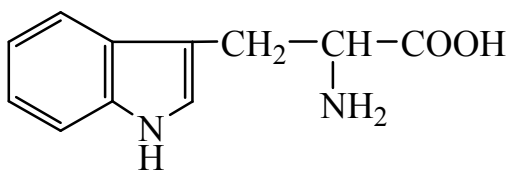


**фенилаланин (Phe)**  
2-амино-3-фенилпропановая кислота



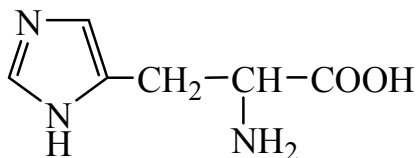
**тирозин (Tyr)**  
2-амино-3-(4'-гидроксифенил)пропановая кислота

- гетероциклические:



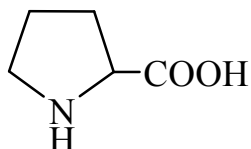
**триптофан (Trp)**

2-амино-3-индолилпропановая кислота



**гистидин (His)**

2-амино-3-имидазолилпропановая кислота



**пролин (Pro)**

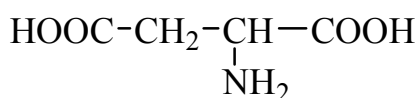
2-пирролидинкарбоновая кислота

## 2. По количеству карбокси- и аминогрупп различают:

- моноамино-монокарбоновые (нейтральные аминокислоты),

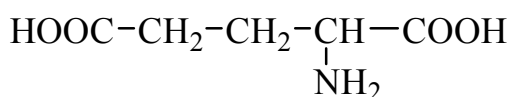
например: глицин, аланин, валин, лейцин, и другие.

- моноамино-дикарбоновые (кислые аминокислоты):



**аспарагиновая кислота (Asp)**

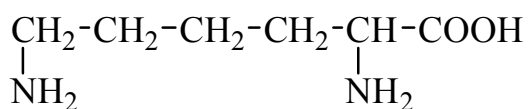
2-аминобутандиовая кислота



**глутаминовая кислота (Glu)**

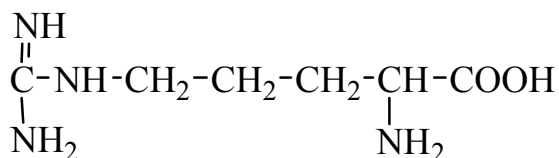
2-аминопентандиовая кислота

- диамино-монокарбоновые (основные аминокислоты):



**лизин (Lys)**

2,6-диаминогексановая кислота



**аргинин (Arg)**

2-амино-5-гуанидилпентановая кислота

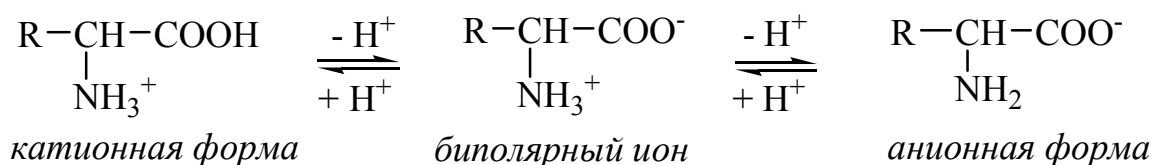
## 3. По биологическому значению:

- *незаменимые* – не синтезируются в организме и поступают в организм с пищей, основным источником их являются белки животного происхождения, например: валин, лейцин, изолейцин, треонин, лизин, метионин, фенилаланин, триптофан.

- *полузаменимые* – образуются в организме, но в недостаточном количестве, например: тирозин, аргинин, гистидин.
- *заменимые* – синтезируются в организме человека в достаточном количестве, например: цистеин, серин.

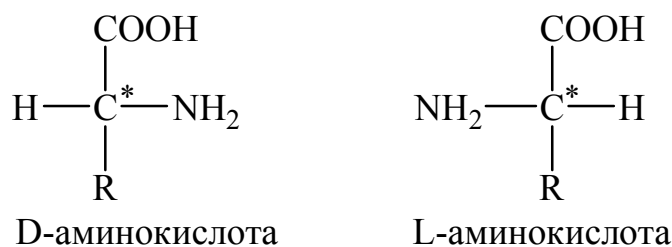
#### 4.1.1. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

$\alpha$ -Аминокислоты – кристаллические вещества хорошо растворимые в воде. Растворимость в спирте ниже, чем в воде, а в хлороформе, эфире и других органических растворителях практически не растворяются. В твердом состоянии и в среде, близкой к нейтральной,  $\alpha$ -аминокислоты существуют в виде биполярных ионов:



Все природные аминокислоты, за исключением глицина, обладают оптической активностью, т.е. способны вращать плоскость поляризованного света. Наличие оптической активности обеспечивается содержанием асимметрического атома углерода (хиральный центр) C\*.

Оптически активные соединения условно делятся на стереохимические ряды (D и L). Все  $\alpha$ -аминокислоты, входящие в состав белков человеческого организма, являются L-изомерами.

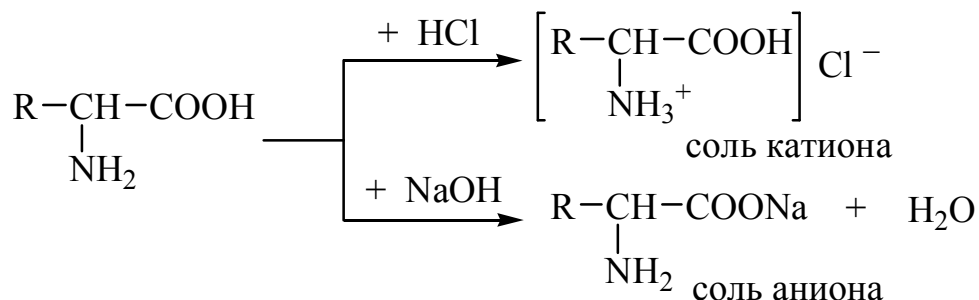


$\alpha$ -Аминокислоты, относящиеся к разным стереохимическим рядам, различаются по вкусу. Так, D-изомеры валина, лейцина, треонина, метионина, тирозина, триптофана, гистидина имеют сладкий вкус, в то время как их энантиомеры либо безвкусны, либо обладают горьким вкусом.

## 4.1.2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

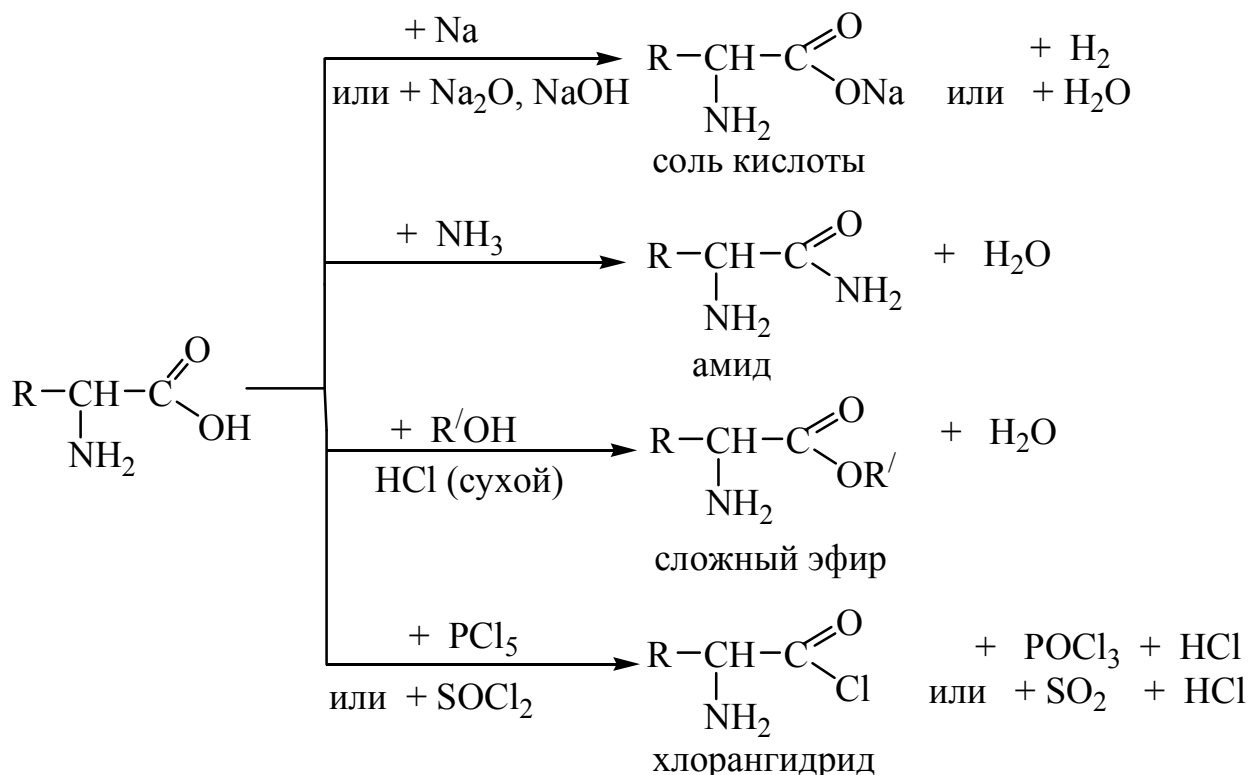
### 1. Кислотно-основные свойства

Являясь амфотерными соединениями, аминокислоты образуют соли с кислотами и основаниями:



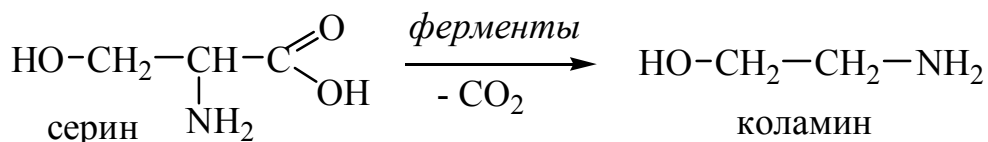
Амфотерные свойства аминокислот позволяют их разделять и идентифицировать. Для каждой аминокислоты существует определенное значение рН-среды, при котором заряд аминокислоты равен нулю, называется **изоэлектрической точкой** (обозначается рI). Изоэлектрическая точка отражает кислотно-основные свойства разных групп в аминокислотах и является одной из важных констант, характеризующих аминокислоту.

### 2. Реакции по карбоксильной группе

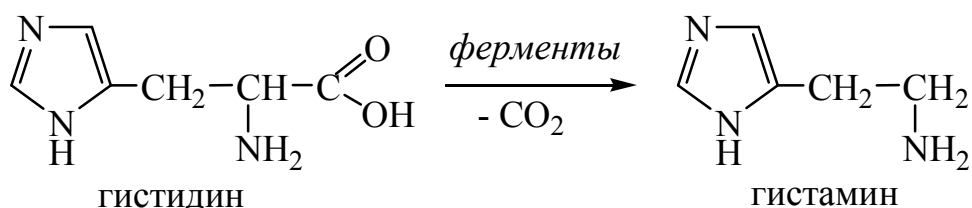


Образование сложных эфиров используется в синтезе пептидов как «защита» карбоксигруппы, а получение галогенангидридов – как «активация».

Реакция декарбоксилирования *in vivo* протекает с участием ферментов – декарбоксилаз и кофермента пиридоксальфосфата, образуя биогенные амины: коламин, дофамин, триптамин, гистамин:



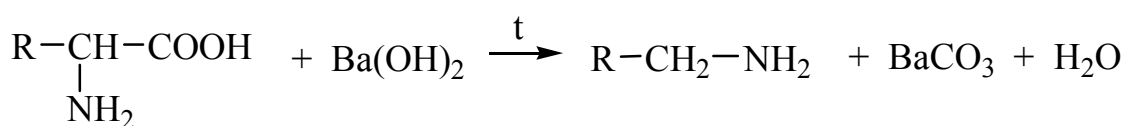
Коламин входит в состав клеточных мембран.



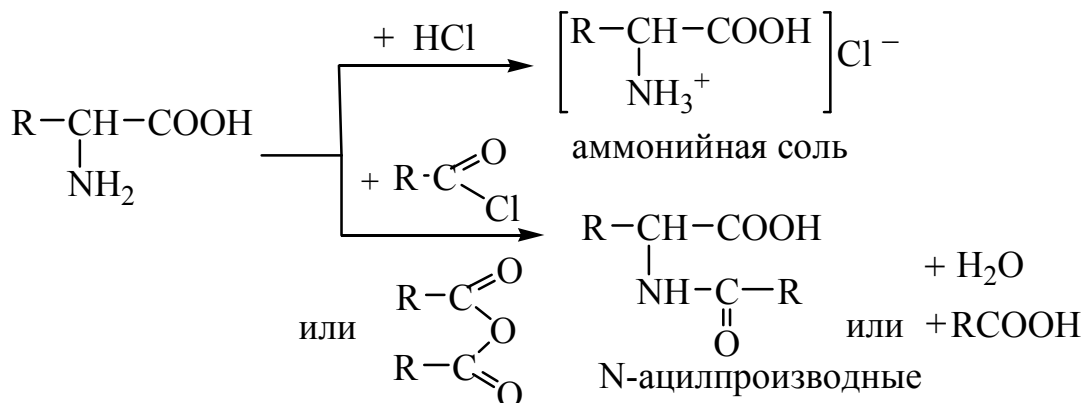
Гистамин расширяет кровеносные сосуды, повышает проницаемость клеточных мембран, является медиатором парасимпатической нервной системы.

Декарбоксилирование аминокислот происходит довольно легко в тканях животных, растений, а также в микроорганизмах.

В лабораторных условиях декарбоксилирование протекает при нагревании аминокислот в присутствии Ba(OH)<sub>2</sub>.



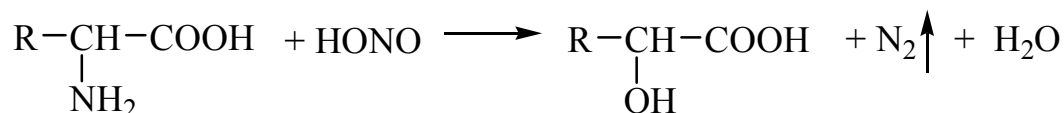
### 3. Реакции по аминогруппе



N-ацилирование часто служит способом «защиты» аминогруппы.

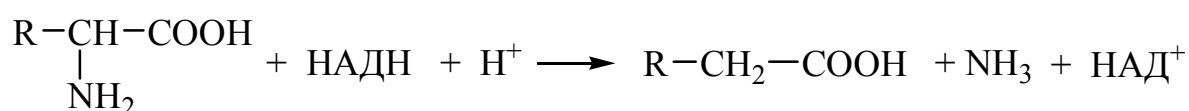
### 3.1. Реакции дезаминирования

а) В лабораторных условиях дезаминирование проводят азотистой кислотой, эта реакция используется в количественном анализе аминокислот по объему выделившегося азота (метод Ван Слайка):

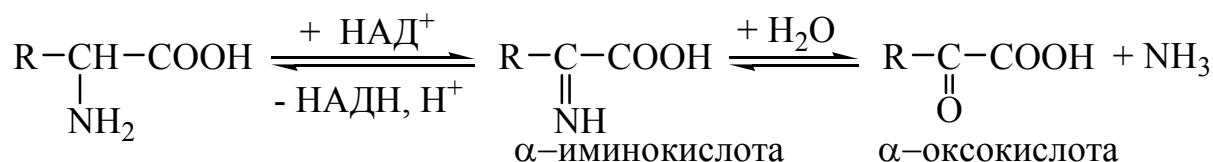


б) *in vivo* дезаминирование протекает под действием ферментов, при этом возможно неокислительное и окислительное дезаминирование:

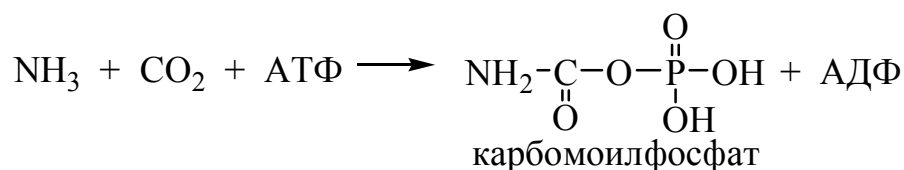
*неокислительное дезаминирование*



*окислительное дезаминирование*

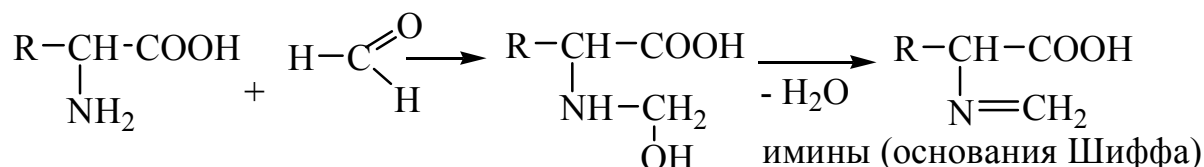


Для животных, растительных тканей и микроорганизмов преимущественным является окислительное дезаминирование, выделяющийся при этом аммиак включается в цикл мочевины. Цикл мочевины способствует выводу аммиака из организма:



### 3.2. Реакция с формальдегидом

Аминокислоты легко вступают в реакции нуклеофильного присоединения с формальдегидом:



Эта реакция используется для количественного определения аминокислот методом формального титрования.

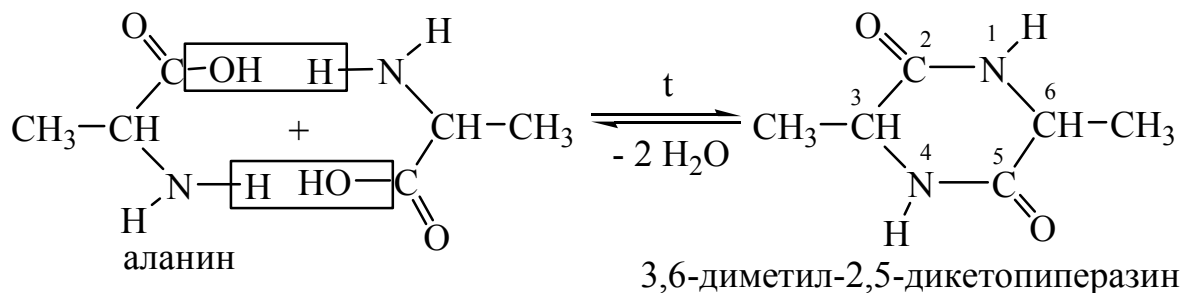


Образование иминов происходит в ряде биохимических реакций, на одной из стадий зрительного цикла. Легкость аминокислот реагировать с формальдегидом приводит к необратимой денатурации белков.

#### 4. Реакции с участием карбокси- и амино- групп

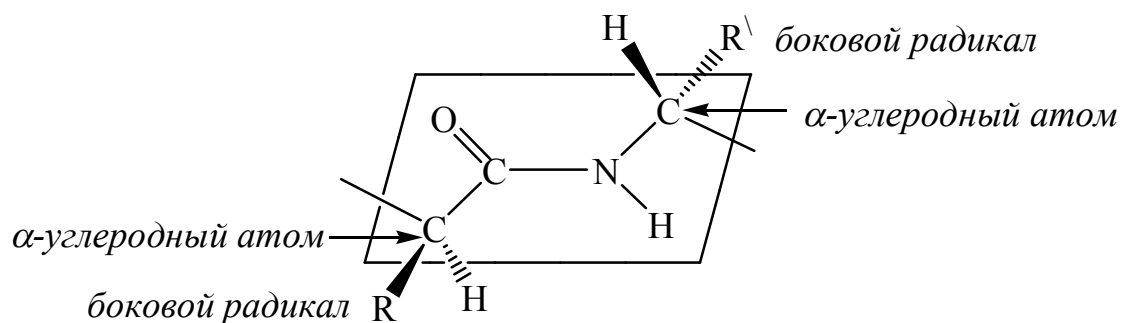
##### 4.1. Образование дикетопиперазинов

При нагревании  $\alpha$ -аминокислоты реагируют межмолекулярно, с образованием циклических амидов.



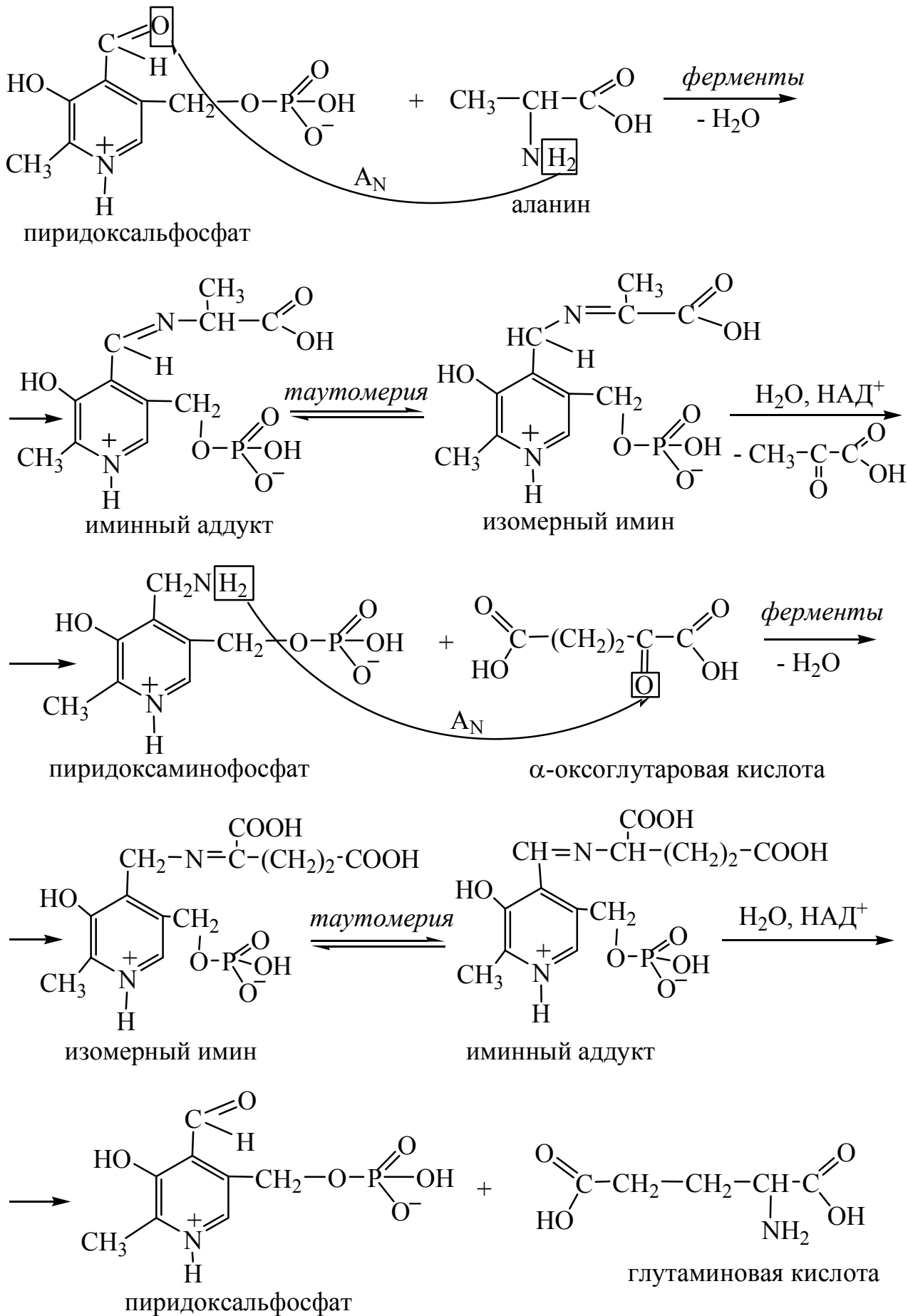
##### 4.2. Образование пептидов

Пептиды – продукты поликонденсации  $\alpha$ -аминокислот, в которых они соединены между собой пептидными (амидными) связями. В пептидной группе  $-\text{CONH}-$  атом углерода находится в  $sp^2$ -гибридизации. Неподеленная пара электронов, локализованная на  $p$ -орбитали атома азота вступает в сопряжение с  $\pi$ -электронами  $\text{C}=\text{O}$  связи ( $p, \pi$ -сопряжение). В результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей. Двойная связь  $\text{C}=\text{O}$  удлиняется до 0,124 нм против обычной длины 0,121 нм, а связь  $\text{C}-\text{N}$  становится короче – 0,132 нм по сравнению с 0,147 нм в обычном случае. Наличие плоской сопряженной системы затрудняет вращение вокруг  $\text{C}-\text{N}$  связи, что определяет плоскую структуру пептидной связи. Для нее характерна более выгодная транс-конфигурация: боковые радикалы  $\text{R}$  и  $\text{R}'$  аминокислотных остатков в этом случае наиболее удалены друг от друга.





Переаминирование регулирует содержание  $\alpha$ -аминокислот в клетках.



## 4.2. БЕЛКИ

**Белки** – это высокомолекулярные вещества, состоящие из остатков  $\alpha$ -аминокислот, связанных между собой пептидными связями.

Мономерами белков являются  $\alpha$ -аминокислоты L-ряда. Аминокислотный состав белков определяется назначением белка, его биологической функцией.

Образование молекулы белка происходит за счет взаимодействия карбоксильной группы одной  $\alpha$ -аминокислоты с аминогруппой другой кислоты с образованием пептидной связи (см. 4.1.2).

Белковые молекулы содержат от 100 до 1500 аминокислотных остатков (более короткие цепи называют пептидами).

### *Классификация*

#### **1. По степени сложности строения:**

- **простые (протеины)** состоят только из белковой части и при гидролизе дают аминокислоты;
- **сложные (протеиды)** в состав входят добавочные группы небелковой природы (простетическая группа): в нуклеопротеидах – нуклеиновые кислоты, в фосфопротеидах –  $H_3PO_4$ , в гликопротеидах – углеводы, в липопротеидах какой-либо липид, в хромопротеидах – окрашенные соединения (гем) и др.

#### **2. По форме белковой молекулы:**

- **фибрилярные (волокнистые)** нерастворимы в воде. Молекулы нитевидны, способны группироваться в пучки, образуя волокна. Фибриллярные белки являются главными компонентами наружного слоя кожи, волос, ногтей (кератин), участвуют в образовании соединительной ткани (коллаген, миозин);
- **глобулярные (корпускулярные)** растворимы в воде, в растворах кислот, оснований, солей. Молекулы имеют округлую форму. Большинство белков относится к этой группе. Выполняют разнообразные функции.

### 3. По биологическим и физиологическим функциям:

- *ферменты* (каталитически активные белки) являются биологическими катализаторами с регулируемой активностью;
- *гормоны* регулируют обмен веществ, например: инсулин, тироглобулин;
- *транспортные белки* осуществляют связывание и транспорт веществ между тканями и через мембраны клеток, например: гемоглобин;
- *структурные* являются строительным материалом тканей, например: кератин, коллаген;
- *рецепторы* избирательно связывают различные регуляторы на поверхности клеточных мембран;
- *ингибиторы ферментов* регулируют активность ферментов;
- *сократительные* обеспечивают механический процесс сокращения с использованием химической энергии;
- *антитела* защищают организм от воздействия чужеродных соединений, бактерий, вирусов;
- *токсичные белки* выделяются змеями, пчелами, микроорганизмами и являются ядами для других животных организмов.

#### 4.2.1. СТРУКТУРА

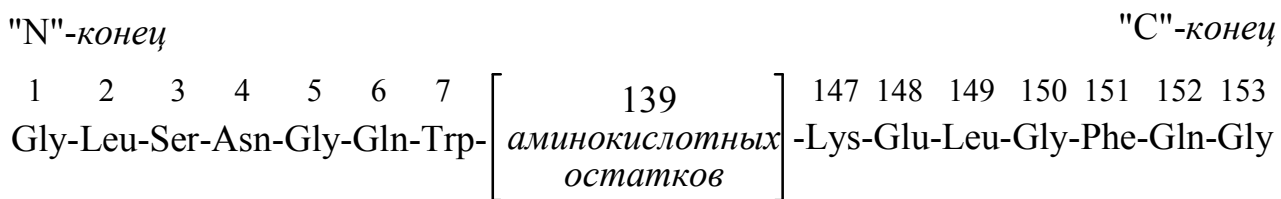
Выделяют 4 уровня структурной организации белка – первичная, вторичная, третичная и четвертичная структура. Структура большинства белков состоит из трех уровней.

##### 1. Первичная структура (низший уровень)

Это определенный состав и последовательность  $\alpha$ -аминокислот в полипептидной цепи.

В природных белках широко варьируются длина и состав цепи, в настоящее время расшифрованы первичные структуры для нескольких тысяч белков из различных организмов.

Запись первичной структуры белков в виде развернутых структурных формул громоздка и ненаглядна. Поэтому используется сокращенная трехбуквенная форма записи, начиная с “N”-конца цепи.



фрагмент первичной структуры миоглобина

Объединение аминокислот в полимерную цепь происходит в живом организме под управлением нуклеиновых кислот, именно они обеспечивают строгий порядок сборки и регулируют фиксированную длину полимерной молекулы.

## 2. Вторичная структура

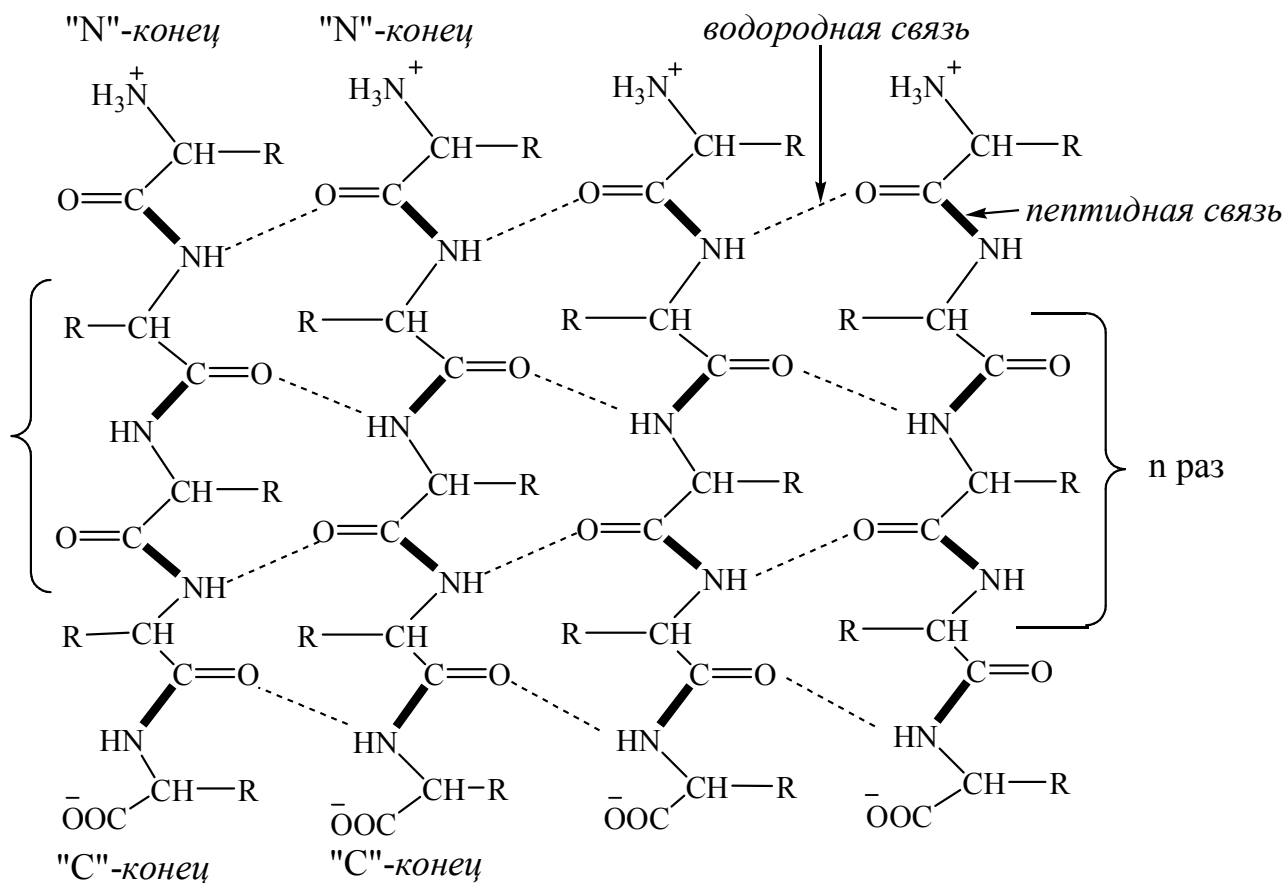
Определяется способом укладки полипептидной цепи в пространстве. Первые исследования по изучению вторичной структуры белка были начаты в 1939 году Л. Полингом и Р. Кори. Позднее Полинг доказал существование двух типов стабильных структур:  $\alpha$ -спираль и  $\beta$ -складчатая структура ( $\beta$ -складчатый слой).

Конфигурацию вторичной структуры белка определяет первичная. Аланин, лизин, глутаминовая кислота, глутамин, гистидин сформируют на данном участке  $\alpha$ -спираль. Наличие валина, изолейцина, фенилаланина, треонина в структуре способствует образованию  $\beta$ -складчатой структуры.

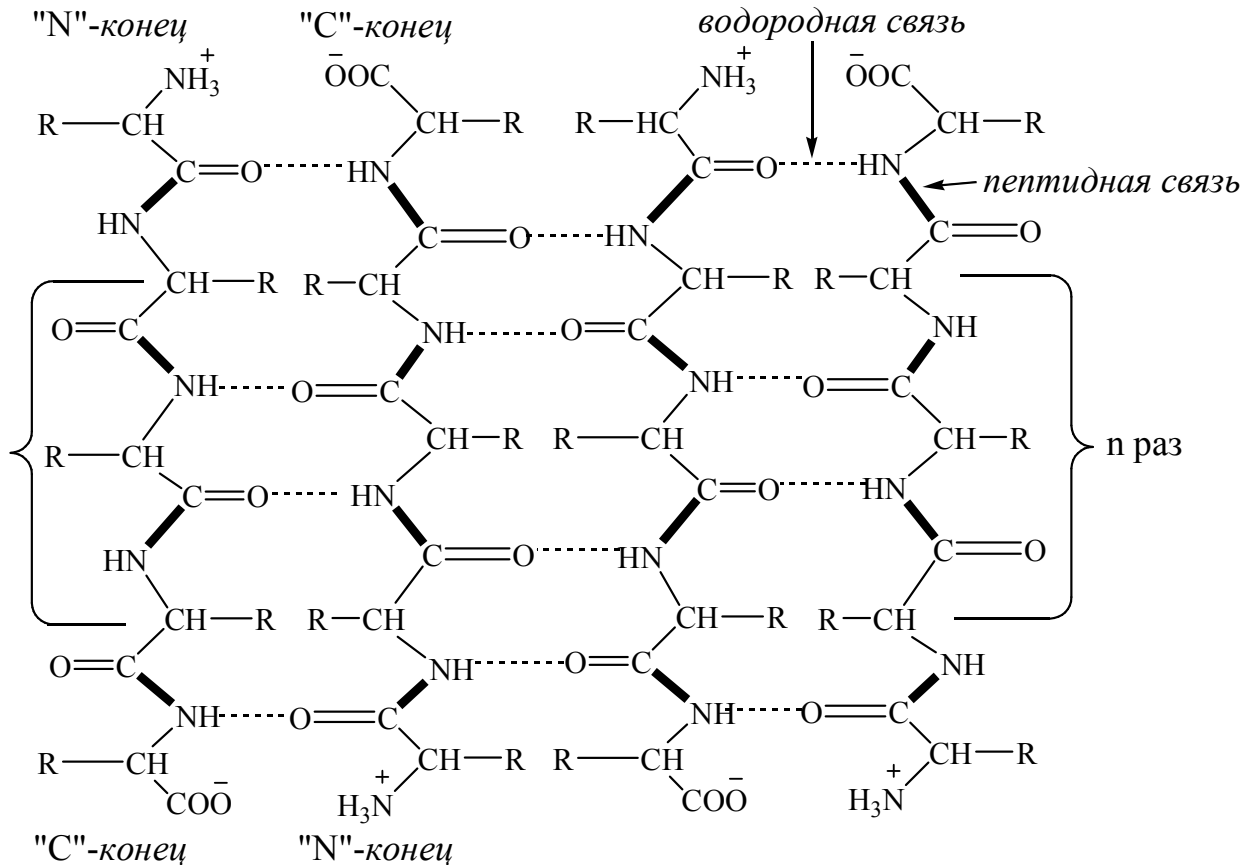
**$\alpha$ -Спираль.** Полипептидная цепь сворачивается в спираль за счет водородных связей между атомом кислорода карбонильной группы  $-C=O$  с каждым пятым атомом азота амидной группы  $-NH-$ . В  $\alpha$ -спирали на одном витке укладываются 3,6 аминокислотных остатков. Радикалы аминокислотных остатков находятся снаружи спирали и не участвуют в поддержании данной конфигурации. В природе существуют только правозакрученные  $\alpha$ -спирали, так как они построены из L-стереоизомеров  $\alpha$ -аминокислот.



### ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ



### АНТИПАРАЛЛЕЛЬНАЯ

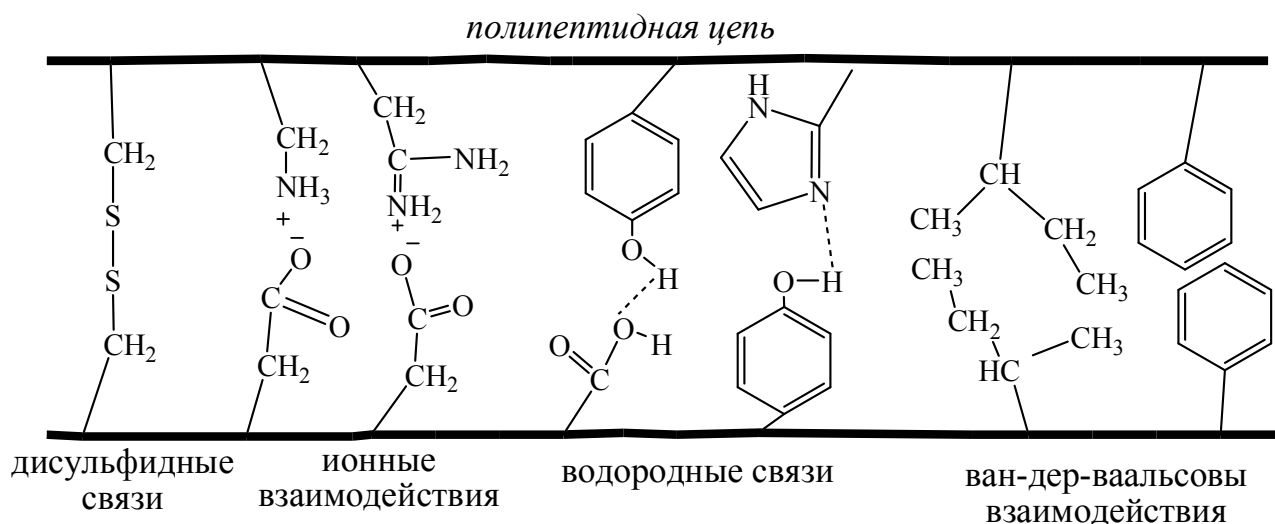


β-складчатые структуры



### 3. Третичная структура

Это трехмерная конфигурация  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -структур в пространстве или способ укладки полипептидной цепи в определенном объеме. Наиболее организованная структура, в стабилизации которой участвуют боковые радикалы  $\alpha$ -аминокислотных остатков, которые сближаются в пространстве за счет изгибов полипептидной цепи. В стабилизации пространственной структуры белка участвуют ковалентные связи – пептидные и дисульфидные (между атомами серы в цистеине), и нековалентные связи – ионные взаимодействия между противоположно заряженными группами, водородные связи, межмолекулярные ван-дер-ваальсовы взаимодействия между неполярными радикалами (гидрофобные взаимодействия) и т.д.



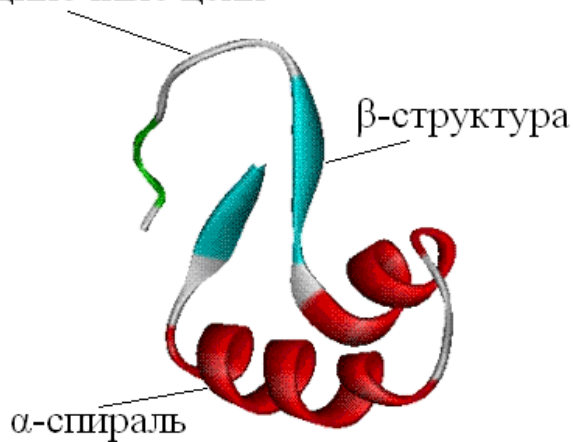
Третичная структура белка, возникает автоматически и полностью предопределяется первичной и вторичной структурами. Основной движущей силой в возникновении трехмерной структуры являются взаимодействия радикалов  $\alpha$ -аминокислот с молекулами воды, при этом неполярные (гидрофобные) радикалы вталкиваются внутрь белковой молекулы, образуя там сухие зоны, в то время как полярные (гидрофильные) радикалы ориентируются в сторону воды. В какой-то момент возникает термодинамически наиболее выгодная конформация молекулы в целом, и она стабилизируется. В такой форме белковая молекула характеризуется минимальной свободной энергией.

В результате вышперечисленных взаимодействий белковая молекула приобретает форму компактного клубка – глобулярные белки (от латинского *globules* – шарик), либо нитевидную – фибриллярные белки (от латинского *fibra* – волокно).

Структурные формулы белков сложны, громоздки и трудны для восприятия, поэтому используют упрощенные структурные формулы – без символов химических элементов. Формулу при этом представляют не в плоском, а в пространственном изображении, что соответствует реальной структуре молекулы.

Основная задача при изображении третичной структуры – показать пространственное расположение и чередование вторичных структур. Американский биофизик Джейн Ричардсон предложил изображать  $\alpha$ -структуры в виде спирально закрученных лент,  $\beta$ -структуры – в виде плоских волнистых лент, а соединяющие их одиночные цепи – в форме тонких жгутов.

ОДИНОЧНЫЕ ЦЕПИ

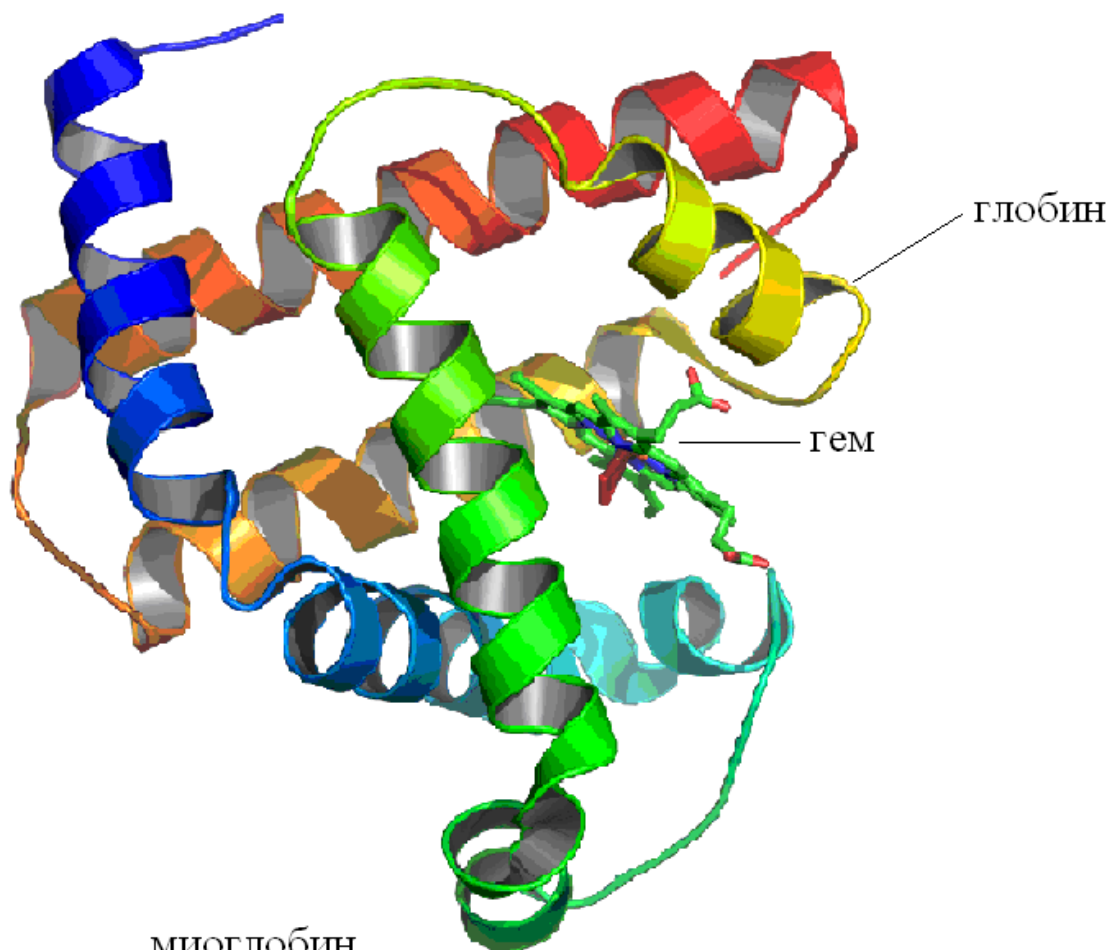


фрагмент структуры  
белка кератина



структура фермента гликолиза  
углеводов - триозофосфатиомеразы

Все биологические свойства белков (каталитические, гормональные, антигенные и др.) связаны с сохранностью их третичной структуры, которую принято называть **нативной конформацией**. Любые воздействия (термические, физико-химические), приводящие к нарушению этой конформации молекулы, сопровождаются частичной или полной потерей белком его биологических свойств.



Миоглобин – хромопротеид, осуществляющий в мышцах запасание молекулярного кислорода и передачу его окислительным системам клеток.

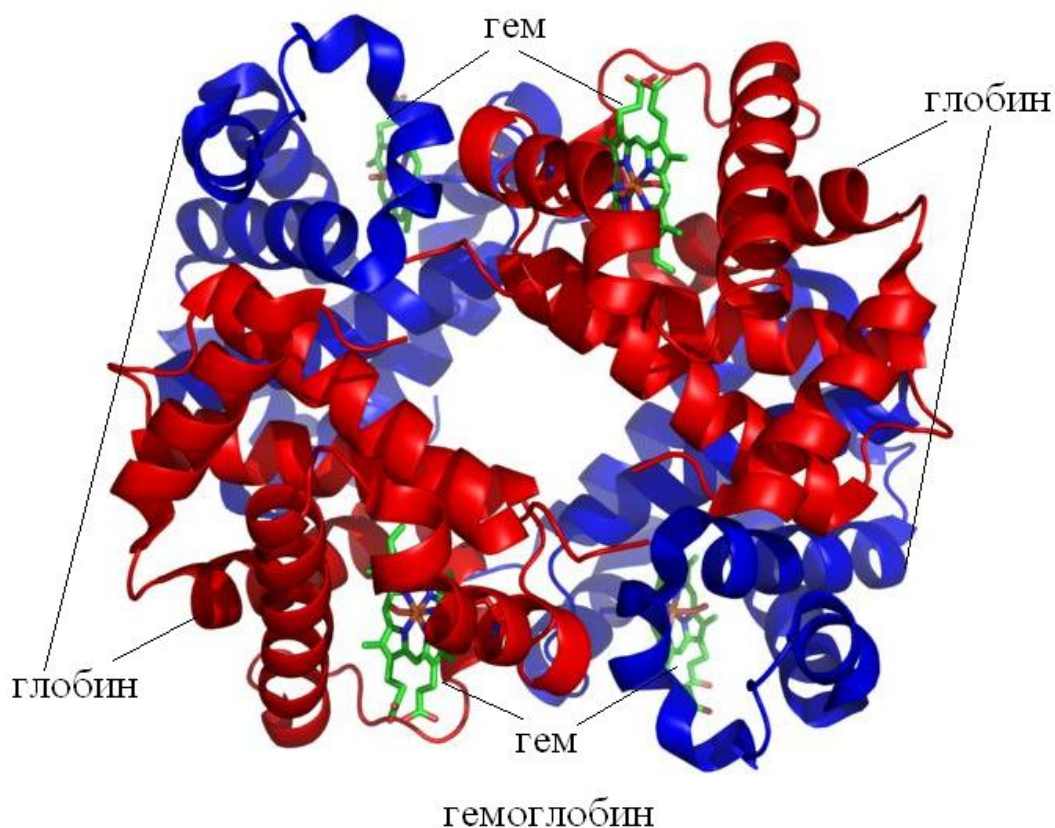
Молекула миоглобина образована одной полипептидной цепью (глобин), на 75 % состоящей из  $\alpha$ -спиралей, соединенных между собой одиночными цепями, и образующей внутреннюю полость (гидрофильный карман), в которой помещается гем (см. 3.1.). Ион  $Fe^{2+}$ , входящий в состав гема миоглобина, связывает часть кислорода, поступающего в ткани, путём замещения молекулы  $H_2O$  на молекулу  $O_2$ , образуя оксимиоглобин. Высвобождение из оксимиоглобина кислорода, необходимого работающей мышце происходит в момент сокращения последней. Белок выполняет роль водорастворимого носителя гема и предохраняет ион  $Fe^{2+}$  от окисления при взаимодействии с кислородом.

В мышцах млекопитающих содержится около 2 % миоглобина на сухую массу ткани; в мышцах морских животных (тюлень, кит, дельфин и др.), способных длительно находиться под водой, до 20 %.

#### 4. Четвертичная структура

Несколько отдельных полипептидных цепей (сохраняющих третичную структуру) способны соединяться нековалентными связями (ионные взаимодействия, водородные связи, межмолекулярные ван-дер-ваальсовы взаимодействия и т.д.) и образовывать более сложные макромолекулы.

Каждую отдельную цепь называют мономером или субъединицей, а образовавшуюся макромолекулу – олигомером. Олигомерные белки чаще построены из четного числа мономеров (2, 4 реже 6, 8 и т.д.) и обладают биологической активностью, не свойственной отдельно взятым субъединицам.



Молекула гемоглобина состоит из 4 субъединиц, состоящих из белка глобина и железопорфирина – гема (см. 3.1.). Субъединицы рыхло связаны между собой нековалентными связями и легко диссоциируют под влиянием амидов, повышенной концентрации солей и т.д. Пространственные структуры глобин во многом аналогичны, они образуют «гидрофильные карманы», в которых размещены молекулы гема.

По форме гемоглобин соответствует глобулярным белкам и представляет собой объемистую упаковку для переноса сразу четырех молекул кислорода.

#### 4.2.2. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В состав белка входят сотни и даже тысячи аминокислотных остатков, объединенных в макромолекулярную структуру. Молекулярные массы белков варьируются в очень широких пределах: от 10 000 до 1 000 000 (и выше), зависят от количества отдельных полипептидных цепей в составе единой молекулярной структуры белка.

Белковые вещества разнообразны по своему агрегатному состоянию. Часто это кристаллические вещества в виде белых порошков. Белки шерсти (кератин) и шелка (фиброин) – прочные волокна. Многие белки имеют консистенцию вязких жидкостей или студней.

Растворимость белков зависит от свойств аминокислотных остатков, особенностей организации молекулы и от природы растворителя. При растворении в воде молекула белка (заряженная частица), притягивает к себе диполи воды, которые располагаются вокруг белковой молекулы и образуют гидратную оболочку. Эта оболочка предохраняет молекулы белка от склеивания, выпадения в осадок и способствует образованию коллоидных растворов.

Белки в водном растворе проявляют гидрофильные свойства: набухают, их масса и объем увеличиваются. Водные растворы белков оптически активны (вращают плоскость поляризованного света), способны рассеивать свет (опалесценция) и имеют низкое осмотическое давление.

Имеются белки совершенно не растворимые в воде. Все белки не растворимы в органических растворителях.

Белки способны адсорбировать на своей поверхности (а иногда и захватывать внутрь) некоторые низкомолекулярные вещества и ионы (гормоны, витамины, железо, медь), которые либо плохо растворимы в воде, либо являются токсичными (билирубин, свободные жирные кислоты). Белки транспортируют их по крови к местам дальнейших превращений или обезвреживания.



В желудочном соке находится фермент пепсин (от греческого *pepsis* – пищеварение). Он быстро гидролизует в белках пептидные связи, образованные ароматическими  $\alpha$ -аминокислотами (фенилаланин, тирозин, триптофан), и медленнее пептидные связи образованные лейцином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами.

Протеолиз в кишечнике обеспечивает ряд ферментов: трипсин (от греческого *thrypsis* – разжижение), химотрипсин и другие. Аминокислоты, образуемые в результате гидролиза белков пищи, уже через 15 минут обнаруживаются в крови. Максимальная концентрация аминокислот достигается через 30-35 минут после приёма белка с пищей.

Всасывание аминокислот происходит, главным образом, в тонком кишечнике, где функционируют специфические системы транспорта аминокислот. Кровотоком аминокислоты транспортируются во все ткани и органы.

### 3. Денатурация

Под действием температуры, сильных кислот и оснований, органических растворителей, облучение УФ и рентгеновскими лучами, и даже при сильном механическом перемешивании растворов может происходить процесс разрушения пространственной (нативной) конформации белка – *денатурация*.

Денатурация, как правило, затрагивает четвертичную, третичную и частично вторичную структуры белковой молекулы и не сопровождается какими-либо изменениями первичной структуры. При определенных условиях денатурированный белок можно частично или полностью вернуть к исходному состоянию – *ренатурация*. Денатурация необратима при нарушении первичной структуры белка (свертывание яичного альбумина при варке яиц).

В результате денатурации меняется форма белковой макромолекулы, снижается растворимость, способность к гидратации, теряется биологическая активность.

### 4.3. КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Цветные реакции на белки и  $\alpha$ -аминокислоты являются качественными реакциями и обусловлены специфическими группами в радикале. Некоторые из таких реакций широко используются в биохимической практике для изучения структуры и  $\alpha$ -аминокислотного состава белков, их количественного определения.

Существует два типа цветных реакций:

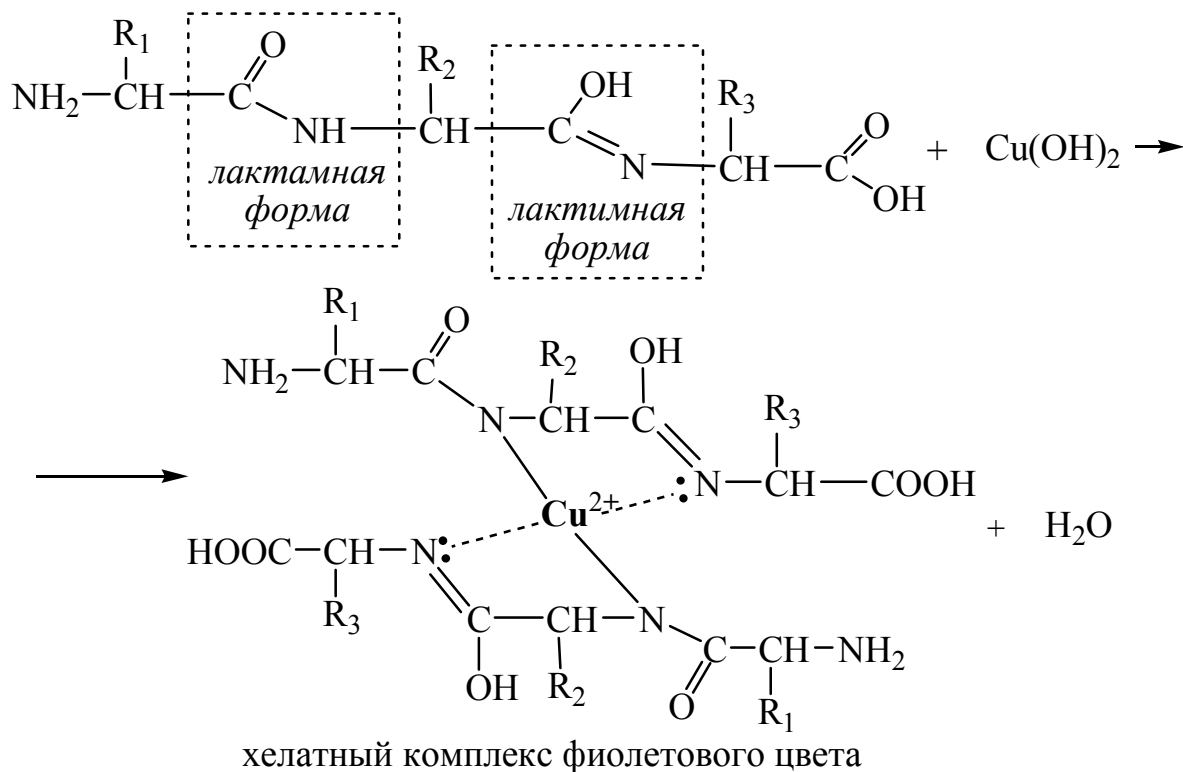
1. Универсальные – на все  $\alpha$ -аминокислоты и белки.
2. Специфические – только на определенные  $\alpha$ -аминокислоты.

#### 1. Универсальные

##### 1.1. Биуретовая реакция

Биуретовая реакция обнаружения пептидных связей в белках.

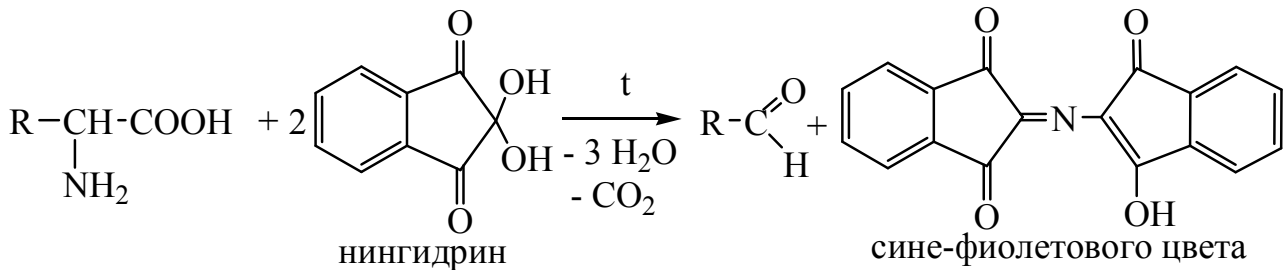
В реакцию вступают все вещества, содержащие в молекуле не менее двух пептидных связей, так как для нее возможна лактам-лактимная таутомерия. При взаимодействии белка со свежеприготовленным раствором гидроксида меди (II) образуется хелатный комплекс фиолетового цвета:





## 1.2. Нингидриновая реакция

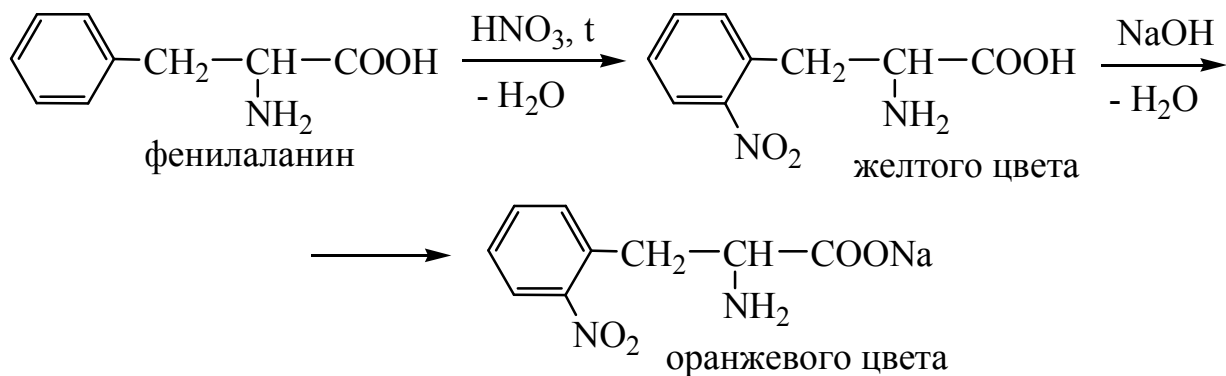
Это общая качественная реакция на аминогруппу в  $\alpha$ -аминокислотах. При нагревании  $\alpha$ -аминокислот с избытком нингидрина происходит дезаминирование, декарбоксилирование и превращение её в альдегид. Выделившийся аммиак конденсируется с двумя молекулами нингидрина.



## 2. Специфические

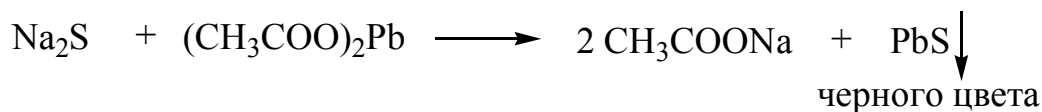
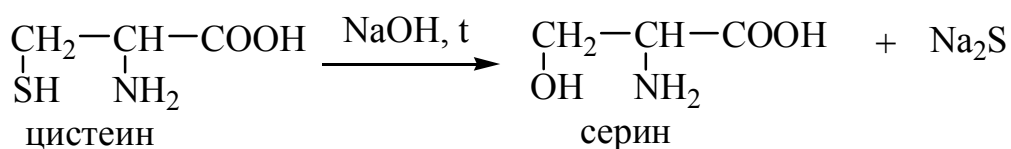
### 2.1. Ксантопротеиновая реакция

Используется для обнаружения ароматических и гетероциклических  $\alpha$ -аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан, гистидин). При нагревании белка с концентрированной азотной кислотой образуются нитропроизводные, окрашенные в желтый цвет. При добавлении к ним водной щелочи окраска становится оранжевой.



### 2.2. Реакция Фолья

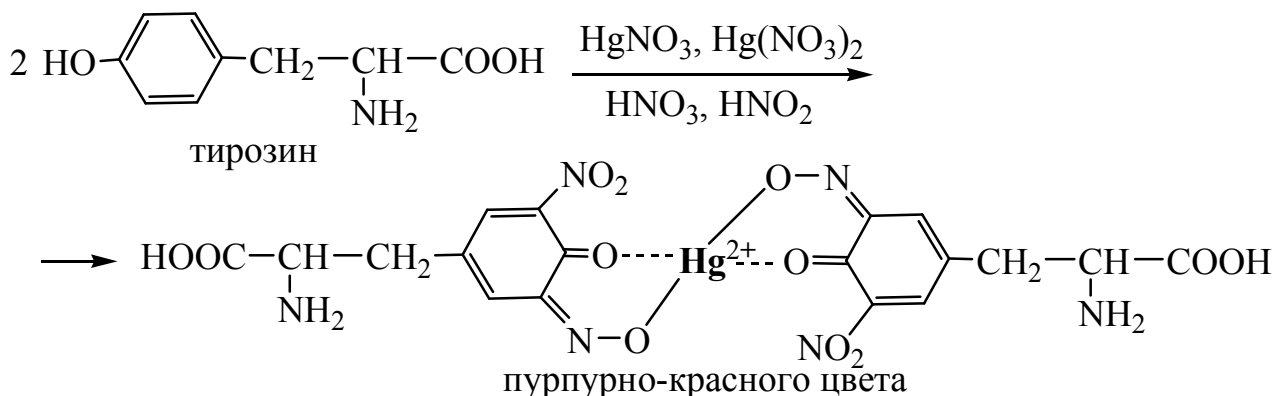
Реакция подтверждает присутствие в белках серосодержащих  $\alpha$ -аминокислот (цистеина, цистина, метионина). При кипячении белка со щелочью от цистеина легко отщепляется сера с образованием сульфида натрия  $\text{Na}_2\text{S}$ . Последний, взаимодействуя с ацетатом свинца  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ , образует осадок сульфида свинца  $\text{PbS}$  черного цвета.



Существуют качественные реакции, позволяющие обнаружить отдельные  $\alpha$ -аминокислоты.

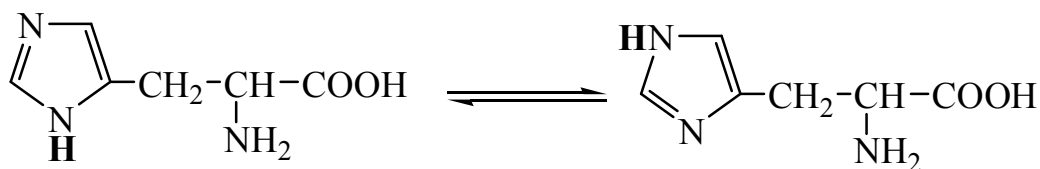
### 2.3. Реакция Милона

Используется для обнаружения тирозина, в составе которого имеется фенольный гидроксил. При добавлении к раствору белка реактива Миллона (раствор  $\text{HgNO}_3$  и  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  в разбавленной  $\text{HNO}_3$ , содержащей примесь  $\text{HNO}_2$ ) образуется осадок, сначала окрашенный в розовый, а затем в пурпурно-красный цвет. Нагревание до  $50^\circ\text{C}$  ускоряет эту реакцию.

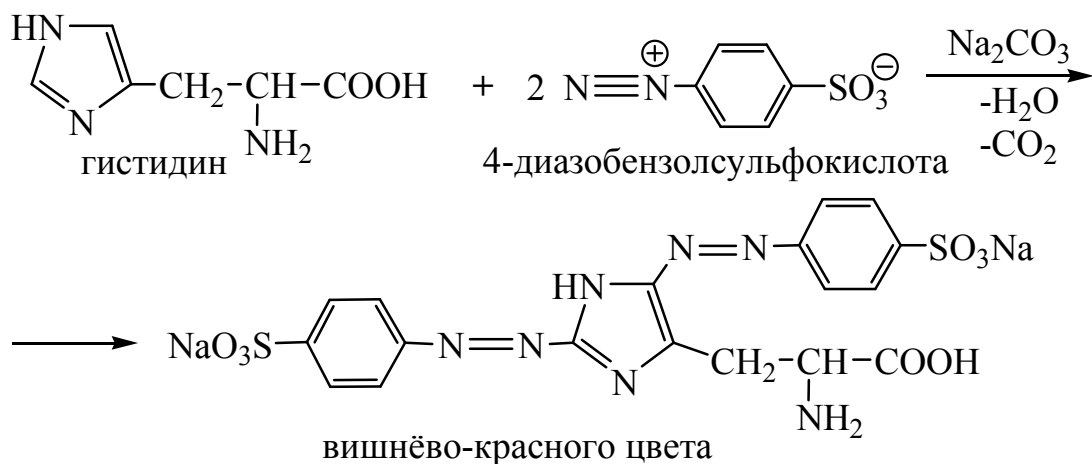


### 2.4. Реакция Паули

Используется для определения имидазольного кольца (гистидин, гистамин). В имидазоле возможна таутомерия азолов, связанная с переходом атома водорода между атомами азота.

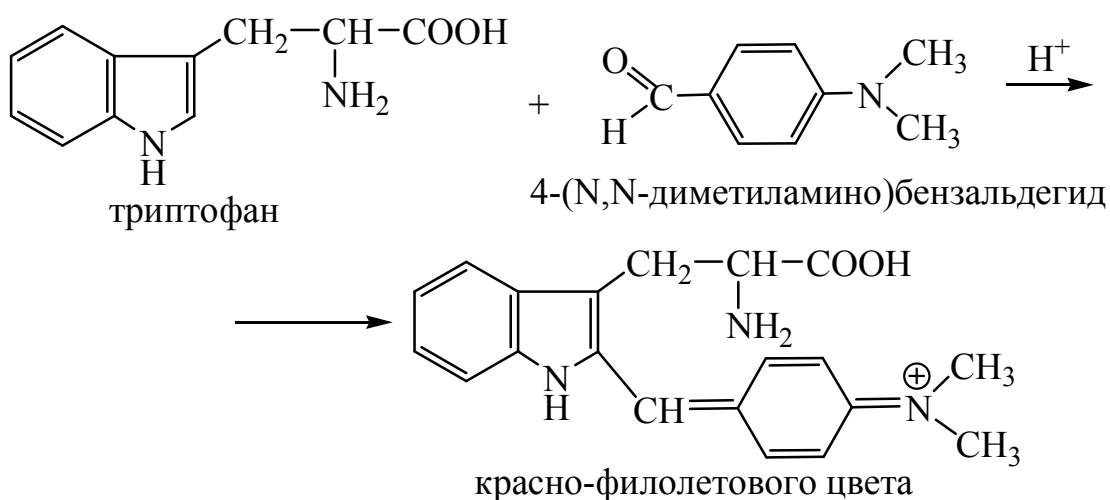


При смешении раствора белка со свежеприготовленным раствором 4-дiazобензолсульфокислоты в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  получают вишнёво-красное окрашивание, в результате реакции азосочетания.



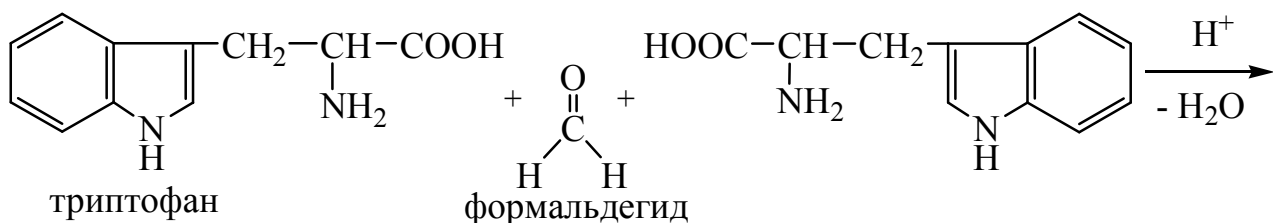
## 2.5. Реакция Эрлиха

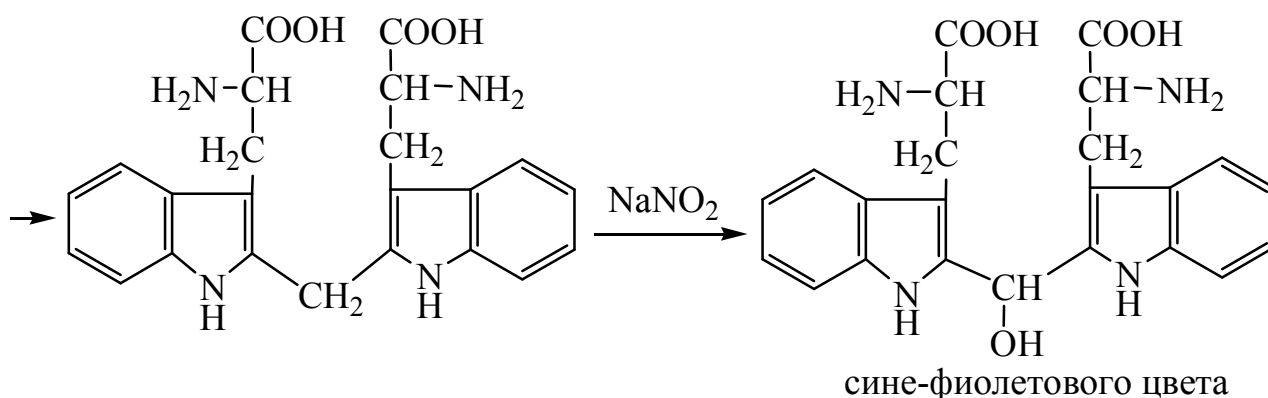
При взаимодействии белка с 4-(N,N-диметиламино)бензальдегидом (реактив Эрлиха) в кислой среде определяют наличие триптофана. Это цветная реакция на индол.



## 2.6. Реакция Ваузене

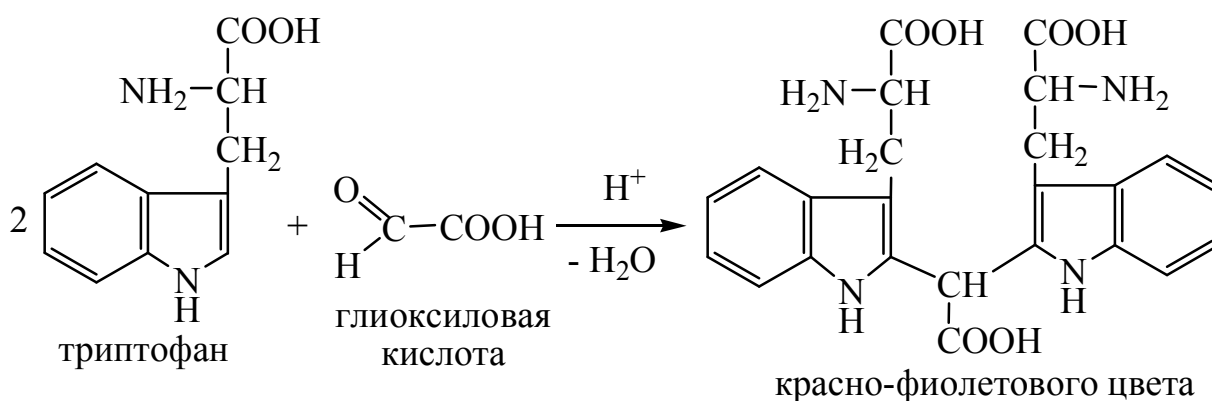
Триптофан, содержащийся в белке, конденсируется с формальдегидом, а затем окисляется нитритом натрия до соединения, которое в присутствии минеральных кислот образует соли сине-фиолетового цвета.





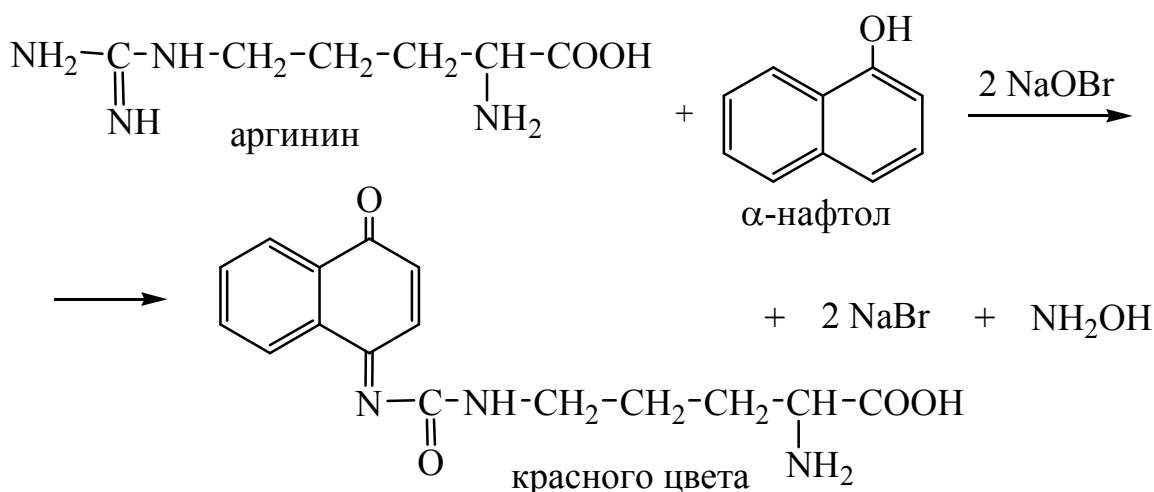
## 2.7. Реакция Адамкевича

Реакция так же используется для обнаружения триптофана в белках. Индольное кольцо триптофана взаимодействует в кислой среде с альдегидной группой глиоксиловой кислоты (являющейся примесью в ледяной уксусной кислоте) с образованием продуктов конденсации красно-фиолетового цвета.



## 2.8. Реакция Сакагучи

Реакцию используют для определения аргинина в белке. Гуанидиновая группа аргинина сначала окисляется NaOBr, и уже окисленный аргинин при взаимодействии с  $\alpha$ -нафтолом образует продукт конденсации красного цвета.

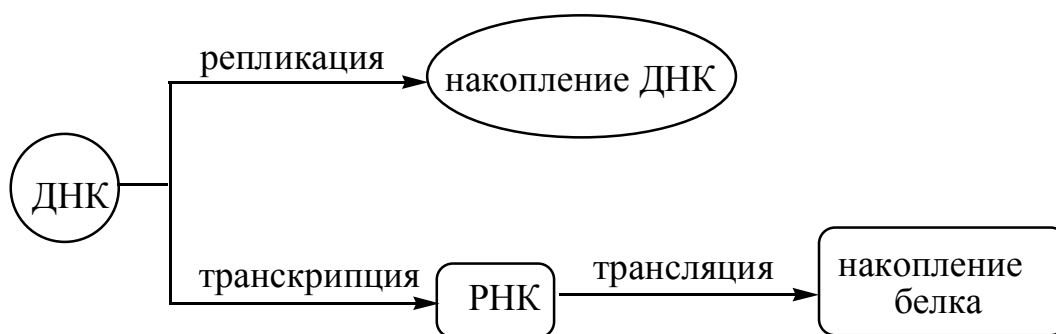


## ГЛАВА 5. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

**Нуклеиновые кислоты (НК)** играют главную роль в передаче и хранении генетической информации.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) – полимерная молекула, осуществляющая как хранение, так и передачу генетической информации. Полимер, действующий как переносчик определенного генетического кода, – рибонуклеиновая кислота (РНК).

В роли мономерных единиц при хранении генетической информации выступают азотистые основания. Носитель наследственной информации – молекула ДНК – организована в клетке в структурные единицы – гены, они в свою очередь локализованы в особых структурах – хромосомах, которые находятся в ядре животных или растительных клеток. Именно ген содержит информацию, определяющую специфический признак: цвет глаз и волос, рост, пол и т.д. Процесс передачи генетической информации можно представить схемой:



Нуклеиновые кислоты были впервые выделены в 1869 г. швейцарским химиком Ф. Мишером из ядер клеток, чем и объясняется их название (от латинского *nucleus* – ядро). Изучение химического состава, строения и биологических функций НК необходимо для развития биохимии, молекулярной биологии, биотехнологии, методов получения лекарственных препаратов, диагностики и многих других областей медицины.

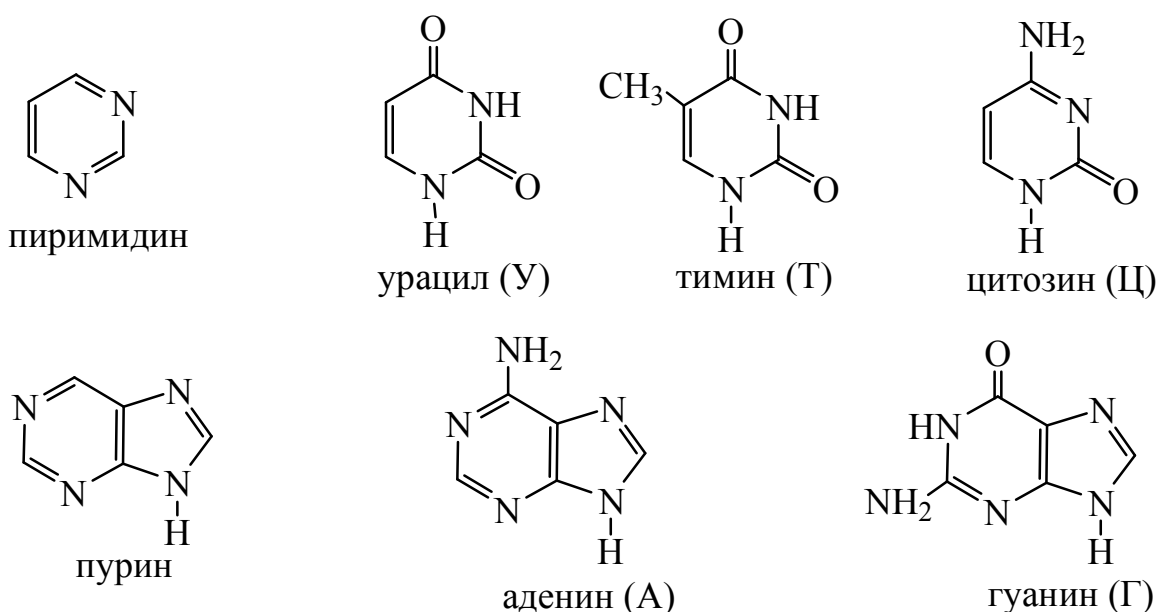
Важнейшую роль в выяснении строения нуклеиновых кислот сыграл гидролиз.

## 5.1. НУКЛЕОЗИДЫ

**Нуклеозиды** – это природные N-гликозиды гетероциклических азотистых оснований, связанных N-гликозидной связью с углеводами.

### Гетероциклические азотистые основания

Важнейшими гетероциклическими азотистыми (нуклеиновыми) основаниями являются гидрокси- и аминопроизводные пириимидина – урацил, тимин, цитозин и пурина – аденин, гуанин.

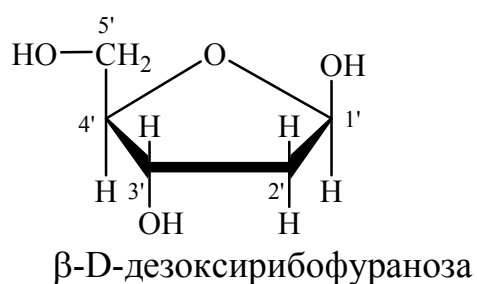
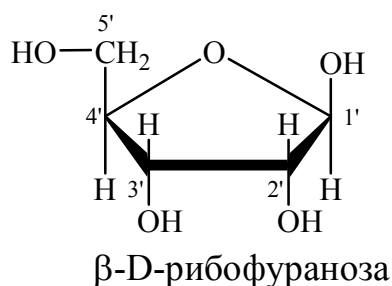


Для азотистых гетероциклов, содержащих гидроксильную группу у атома углерода, соседнего с пиридиновым атомом азота (У, Т, Ц, Г) характерна лактам-лактимная таутомерия (см. 3.4., 3.6.), которая обусловлена миграцией протона между атомом азота и ОН-группой. В лактамной форме, нуклеиновые основания сохраняют плоское строение и, следовательно, ароматичность. В состав НК гетероциклические основания входят только в лактамной форме.

### Углеводы

В состав нуклеозидов входят  $\beta$ -изомеры D-рибозы и D-дезоксирибозы.

В нуклеотидах нумерацию атомов углерода в фуранозных циклах принято проводить цифрой со штрихом.

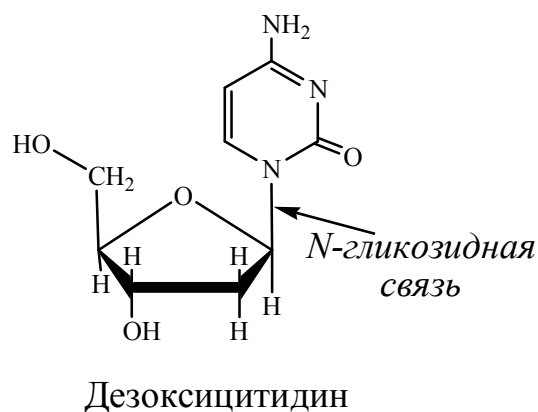
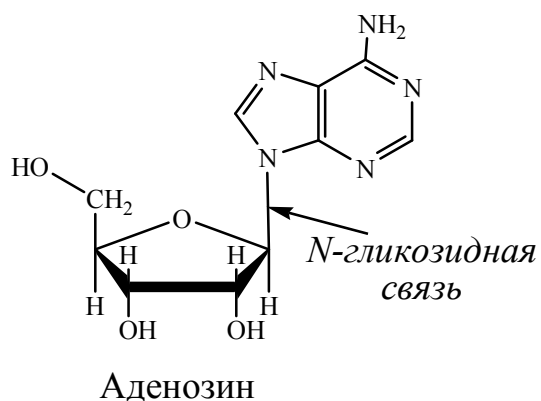


Название нуклеозидов производится от тривиального названия соответствующего гетероциклического основания с суффиксами **-идин** у пиримидиновых и **-озин** у пуриновых нуклеозидов.

Исключением из этого правила является «тимидин» (а не дезокситимидин), так как этот гетероцикл входит в состав только ДНК.

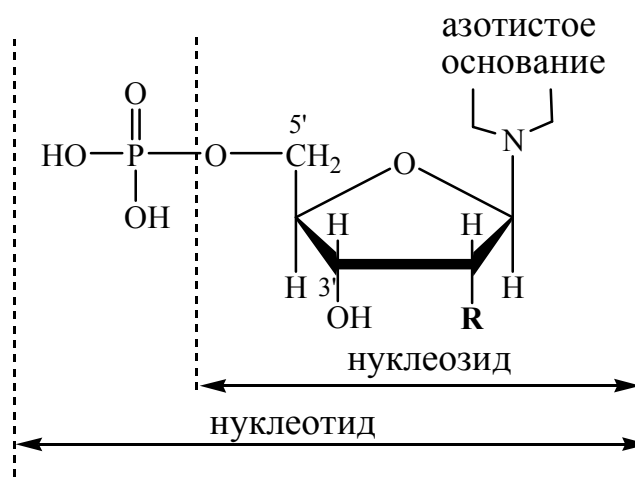
Компоненты нуклеозидов	Название нуклеозида
Аденин + рибоза	Аденозин
Гуанин + рибоза	Гуанозин
Цитозин + рибоза	Цитидин
Урацил + рибоза	Уридин
Аденин + дезоксирибоза	Дезоксиаденозин
Гуанин + дезоксирибоза	Дезоксигуанозин
Цитозин + дезоксирибоза	Дезоксицитидин
Тимин + дезоксирибоза	Тимидин

N-гликозидная связь в нуклеозидах устойчива к гидролизу в щелочной среде, но легко гидролизуется при нагревании в присутствии кислот.



## 5.2. НУКЛЕОТИДЫ

**Нуклеотиды** – это сложные эфиры нуклеозидов и фосфорной кислоты, которая обычно этерифицирует гидроксигруппы при 5'-м или 3'-м атоме углерода в углеводе.



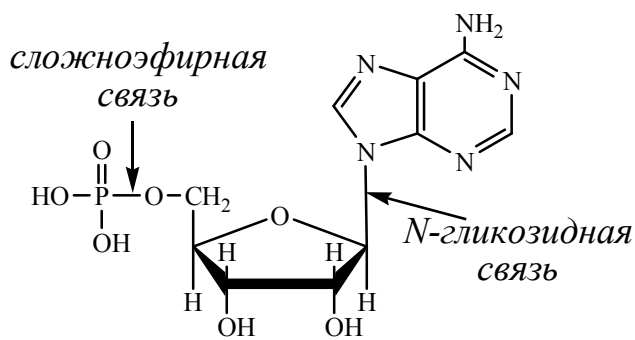
где **R** = -ОН, рибонуклеозиды,  
рибонуклеотиды;  
**R** = -Н, дезоксирибонуклеозиды,  
дезоксирибонуклеотиды.

Нуклеотиды называют как соответствующие кислоты, или как соли – монофосфаты с указанием в обоих случаях положения фосфатного остатка:

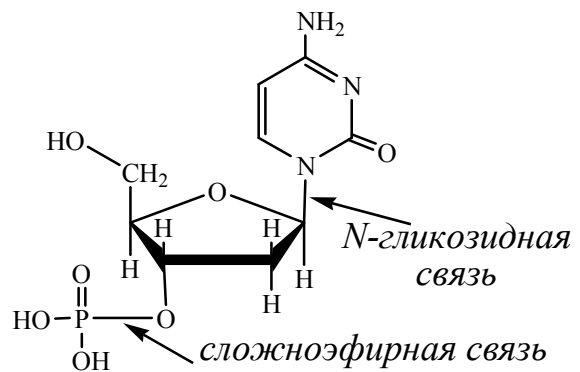
Название нуклеотида	
как кислоты	как монофосфаты
5'-Адениловая кислота	Аденозин-5'-фосфат
5'-Гуаниловая кислота	Гуанозин-5'-фосфат
5'-Цитидиловая кислота	Цитидин-5'-фосфат
5'-Уридиловая кислота	Уридин-5'-фосфат
3'-Дезоксиадениловая кислота	Дезоксиаденозин-3'-фосфат
3'-Дезоксигуаниловая кислота	Дезоксигуанозин-3'-фосфат
3'-Дезоксицитидиловая кислота	Дезоксицитидин-3'-фосфат
3'-Тимидиловая кислота	Тимидин-3'-фосфат

В молекуле нуклеотида фосфорная кислота с нуклеозидом связывается сложноэфирной связью, которая подвергается кислотному и щелочному гидролизу.



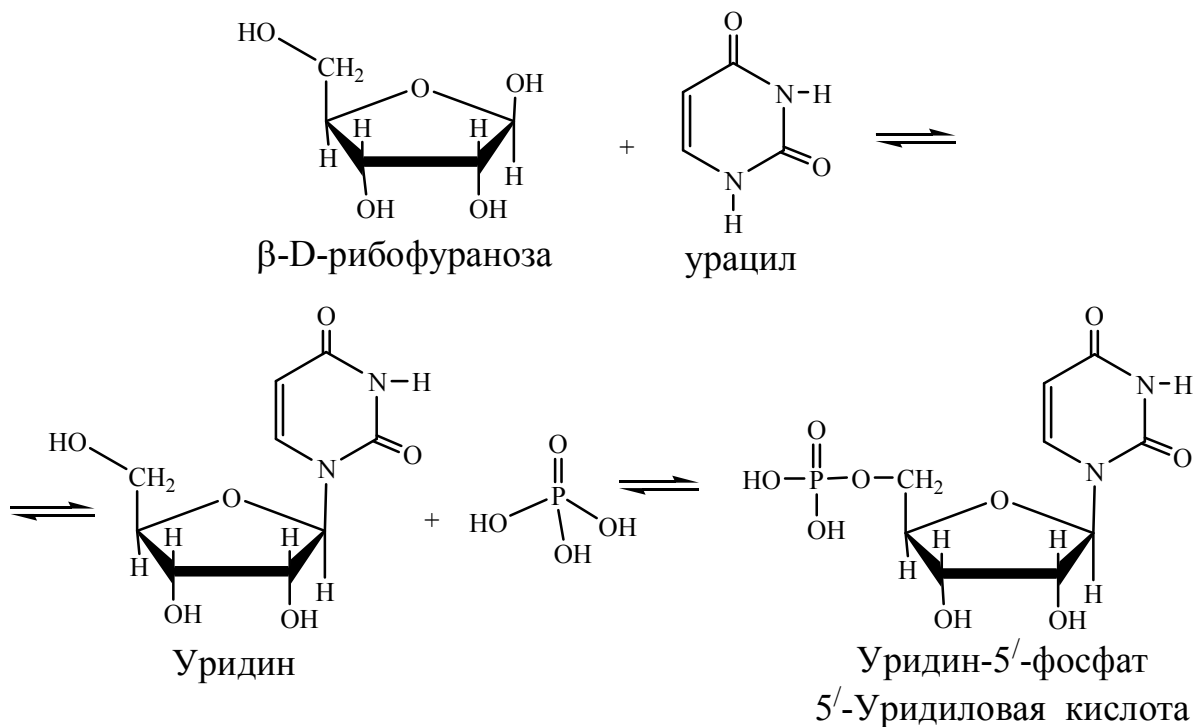


Аденозин-5'-фосфат  
5'-Адениловая кислота



Дезоксицитидин-3'-фосфат  
3'-Дезоксицитидиловая кислота

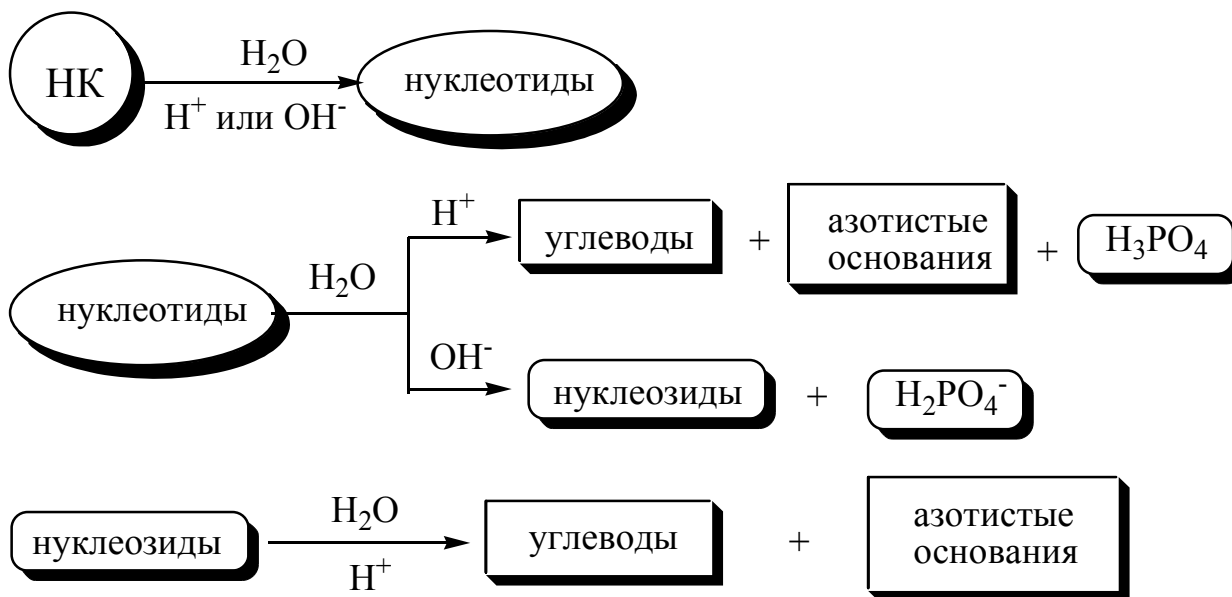
### СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ НУКЛЕОТИДА



### 5.3. СТРОЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

**Нуклеиновые кислоты (полинуклеотиды)** представляют собой высокомолекулярные соединения, построенные из мономерных единиц – нуклеотидов. Фосфатная группа соединяет гидроксигруппу при 5' атоме углерода одного нуклеотида с гидроксигруппой при 3' атоме углерода другого остатка нуклеотида.

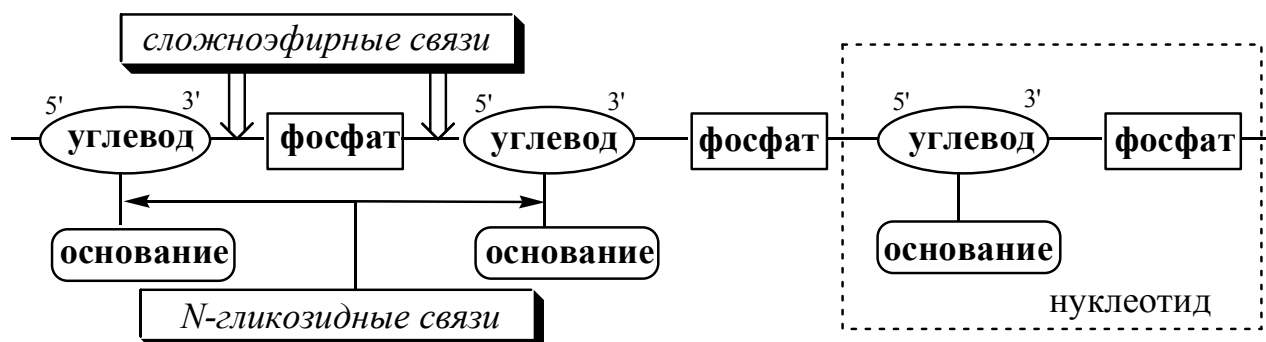
Состав ДНК и РНК установили, идентифицируя продукты гидролиза этих нуклеиновых кислот, который можно представить по следующей схеме:

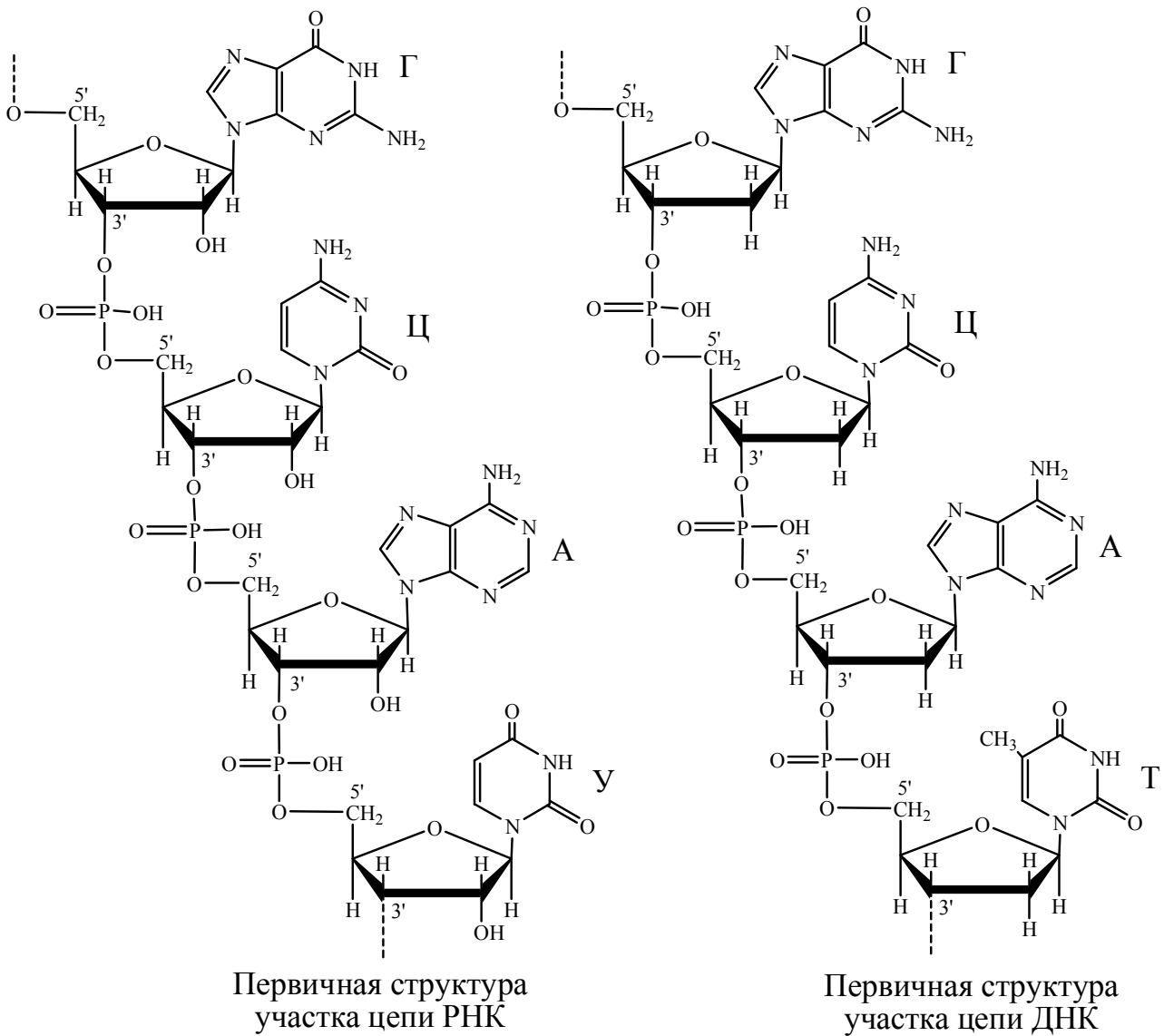


### СОСТАВ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

	Рибонуклеиновые кислоты РНК	Дезоксирибонуклеиновые кислоты ДНК
Азотистые основания	Урацил (У) Цитозин (Ц) Аденин (А) Гуанин (Г)	Тимин (Т) Цитозин (Ц) Аденин (А) Гуанин (Г)
Углевод	$\beta$ -D-рибофураноза	$\beta$ -D-дезоксирибофураноза
	Ортофосфорная кислота	

**Первичная структура НК** – это линейная цепь нуклеотидов. Молекулярная масса колеблется от 200 тыс. до 20 млн.



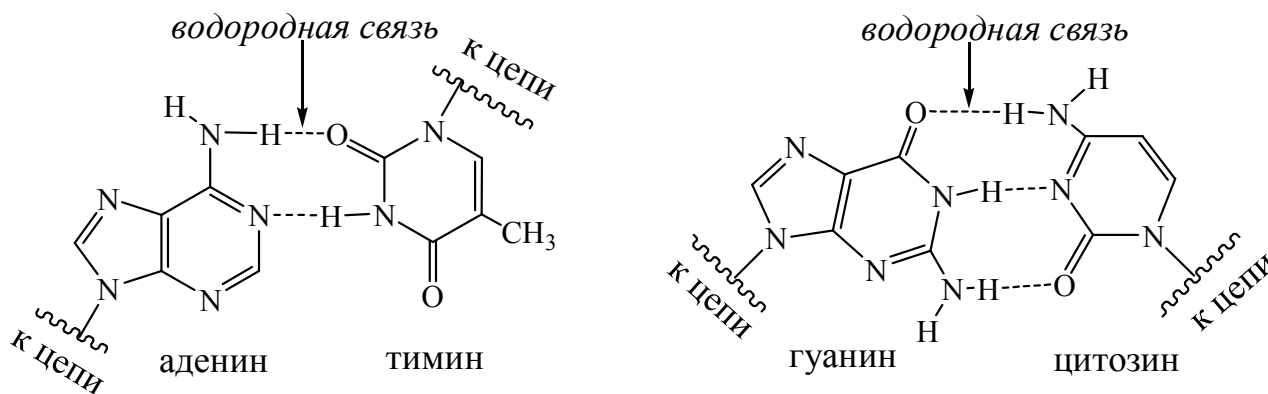


**Вторичная структура ДНК** была установлена Д. Уотсоном и Ф. Криком в 1953 г. на основании работ Чаргаффа и Уилкинса. Чаргафф обнаружил, что для любой ДНК – соотношение Аденин : Тимин и Гуанин : Цитозин равно 1.

Вторичная структура ДНК представляет собой  $\alpha$ -спираль, состоящую из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных одна вокруг другой и вокруг общей для обеих оси. Гетероциклические азотистые основания обращены внутрь двойной спирали и их плоскости почти перпендикулярны её оси.

Цепи связаны водородными связями между молекулами пиримидиновых и пуриновых оснований. На один виток спирали приходится десять оснований. Причем установлено, что прочные связи образуются лишь между

специфическими парами: аденин-тимин и гуанин-цитозин. Такое соответствие между парами азотистых оснований называют их **комплементарностью**.



Две цепи ДНК, образующие двойную спираль, не идентичны, но комплементарны между собой.

Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК – хранения и передачи наследственных признаков. Однако нуклеотидная последовательность ДНК под воздействием различных факторов может подвергаться изменениям, которые называются мутациями.

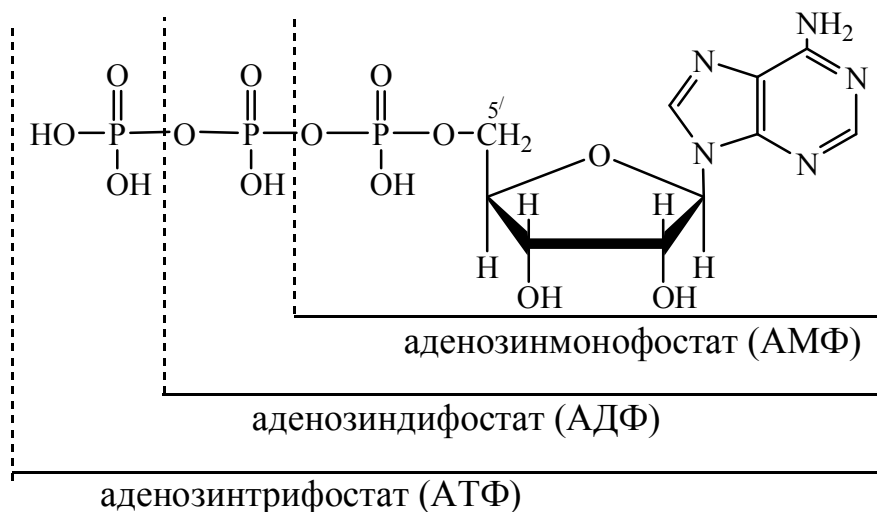
Молекула РНК не образует двойной спирали, однако вторичные структуры также формируются за счет комплементарности азотистых оснований Аденин : Урацил и Гуанин : Цитозин. РНК содержатся в основном в рибосомах и протоплазме клеток. В клетке существуют три вида РНК:

- а) *информационные* (и-РНК), несущие информацию о том, какой именно белок должен синтезироваться в конкретной клетке;
- б) *рибосомальные* (р-РНК), осуществляющие в рибосомах синтез белка;
- в) *транспортные* (т-РНК), осуществляющие перенос отдельных аминокислот в рибосомы для использования их в синтезе белка.

Хотя т-РНК содержит значительное количество двуспиральных участков, структура ее существенно отличается от структуры двуспиральной ДНК или гибрида ДНК-РНК. Молекулярная масса т-РНК (около 25000) значительно ниже, чем у других полинуклеотидов; она обладает структурой «клеверного листа».

## 5.4. НУКЛЕОЗИДПОЛИФОСФАТЫ

Во всех тканях организма в свободном состоянии содержатся моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидов. Особенно широко представлены производные аденозина. Они участвуют в биохимических процессах в роли коферментов.



Нуклеотиды, фосфорилированные в разной степени, способны к взаимопревращениям путем наращивания или отщепления фосфатной группы.

В физиологических условиях при  $\text{pH} \approx 7$  фосфатные группы находятся почти полностью в ионизированном состоянии и в биохимической литературе приводятся в виде анионов.

**Аденозинтрифосфат (АТФ)** выполняет роль хранилища биологической энергии, обеспечивая синтез ряда биохимически важных соединений.

При полном окислении 1 моля глюкозы выделяется 2814 кДж энергии. Часть этой энергии (около 32 кДж) используется для синтеза АТФ из аденозиндифосфата (АДФ):

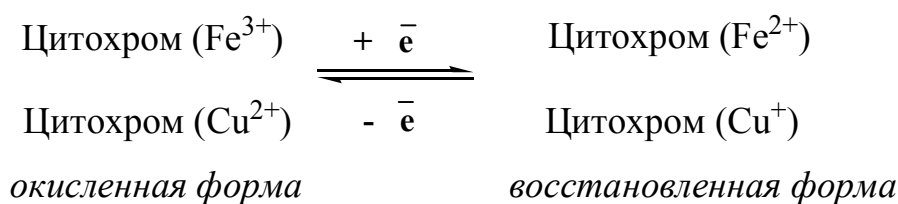


Ангидридная структура трифосфатной цепи обуславливает высокое содержание энергии, а нуклеозидная часть молекулы служит для узнавания и связывания с различными ферментами. АТФ очень реакционноспособен и осуществляет фосфорилирование многих соединений в организме. В процессе фосфорилирования эти соединения становятся более реакционноспособными и легче вступают в реакции, в которые они ранее не могли вступать.

Многие окислительно-восстановительные процессы в организме протекают под действием ферментов **оксидоредуктаз**.

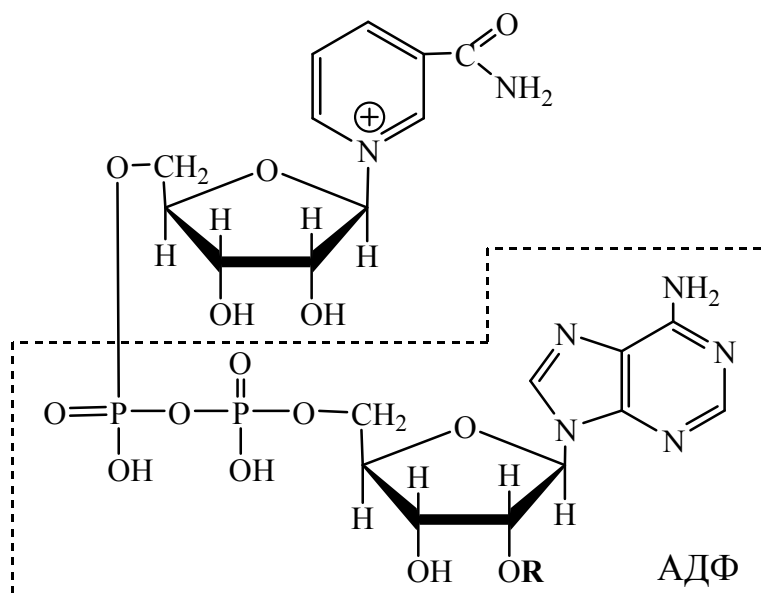
Различают оксидоредуктазы с кофакторами (различные цитохромы, железосеропротеины и др.), а так же оксидоредуктазы с коферментами (НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, и др.)

Роль **кофактора** выполняет катион переходного металла (железо, медь реже марганец и молибден), принимающий или отдающий электроны. В результате происходит переход оксидоредуктазы из окисленной формы в восстановленную и наоборот:



В роли **коферментов** в биохимических процессах могут выступать различные замещенные нуклеотиды.

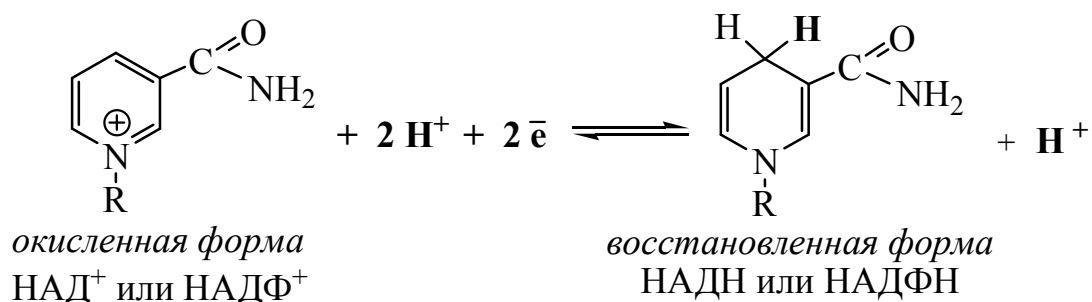
**Никотинамиднуклеотиды** выполняют роль коферментов большого числа ферментов оксидоредуктаз и, следовательно, являются участниками окислительно-восстановительных реакций.



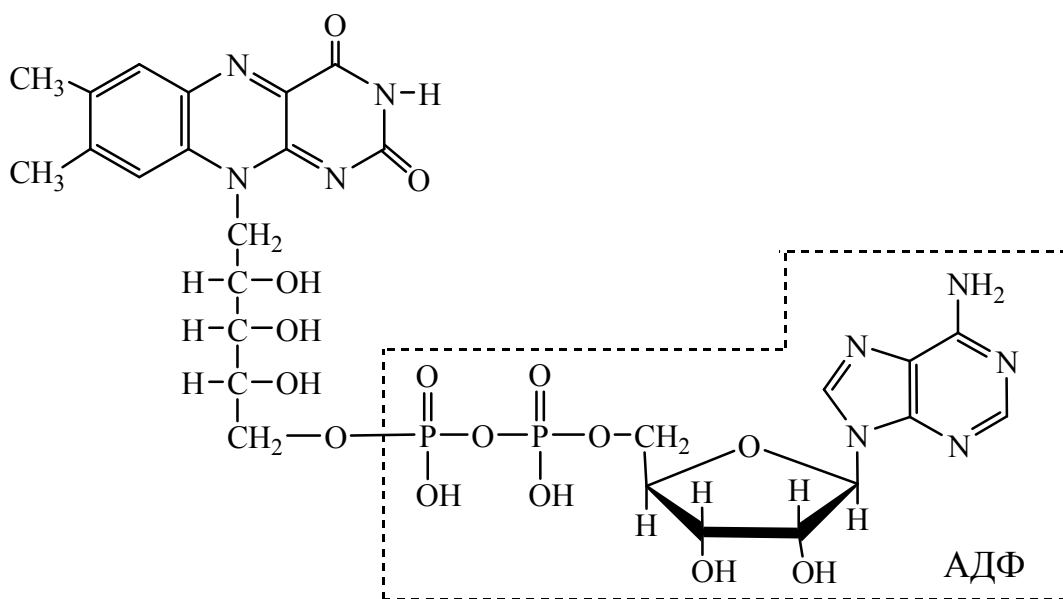
где **R** = -H, никотинамидадениндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>);

**R** = -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ<sup>+</sup>).

**Никотинамидадениндинуклеотид (НАД<sup>+</sup>)** и его **фосфат (НАДФ<sup>+</sup>)**, являются одними из наиболее общих окисляющих агентов в природных системах. Восстанавливающие агенты **НАДН**, **НАДФН** (см. 3.3.).



В ходе биологического окисления субстрат теряет два протона и два электрона ( $2\text{H}^+$  и  $2\bar{e}$ ). Ароматический пиридиновый цикл НАД<sup>+</sup> (или НАДФ<sup>+</sup>) присоединяет один протон и два электрона и переходит в неароматический 1,4-дигидропиридиновый цикл НАДН (или НАДФН). Таким образом, НАДН (или НАДФН) запасает энергию, которая затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

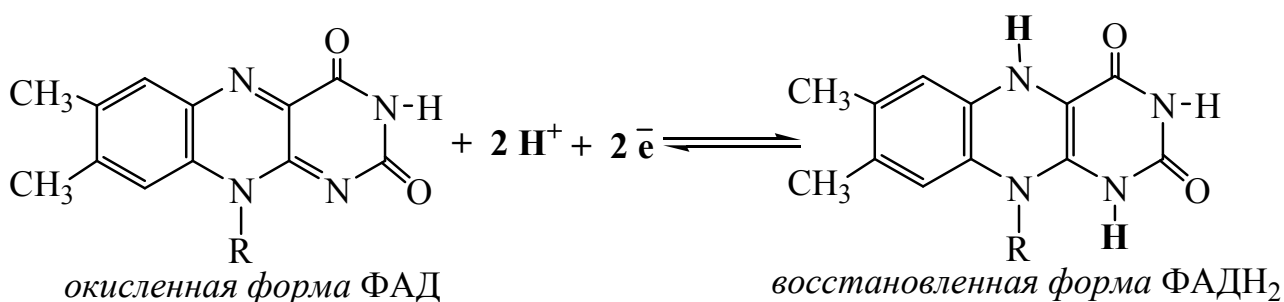


флавинадениндинуклеотид (ФАД)

**Флавинадениндинуклеотид (ФАД)** содержит гетероциклическую систему изоаллоксазина (включающая фрагмент 2,4-диоксоптеридина, см. 3.6.), остаток углевода D-рибита и аденозиндифосфат (АДФ).

ФАД является биологически активной формой рибофлавина (Витамин В<sub>2</sub>).

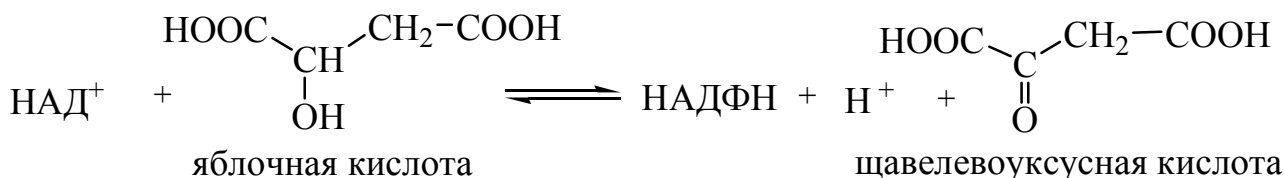
Ответственной за окислительно-восстановительный процесс является изоаллоксазиновая система, способная присоединять от субстрата одновременно два протона и два электрона.



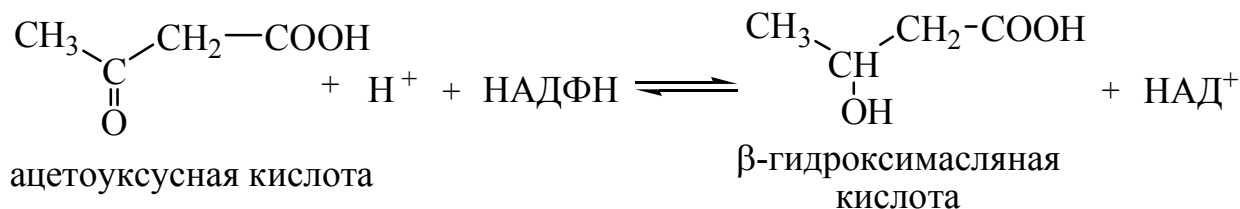
Окисленная форма кофермента (НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД), выступает акцептором электронов и протонов, переходит в сопряженную восстановленную форму (НАДН, НАДФН, ФАДН<sub>2</sub>). Так как коферменты могут быть переносчиками электронов, поэтому они также являются компонентами электронотранспортных цепей клетки.

### Примеры биохимических реакций с участием коферментов

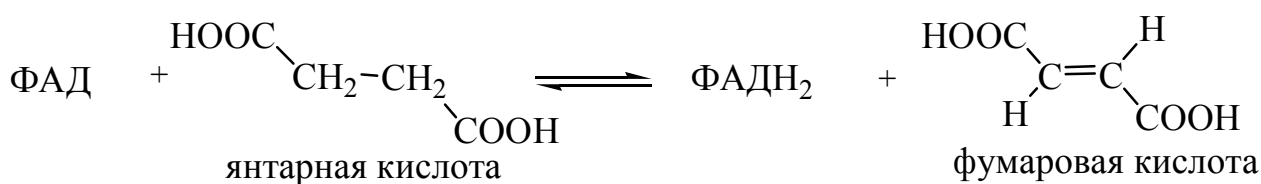
**НАД<sup>+</sup>** – окисление спиртовых групп в карбонильные.



**НАДН** – восстановление карбонильных групп в спиртовые.



**ФАД** – дегидрование.





## ГЛАВА 6. АЛКАЛОИДЫ

**Алкалоиды** – гетероциклические азотсодержащие органические соединения природного происхождения, обладающие выраженным физиологическим действием. В большинстве своем алкалоиды синтезируются в растениях, реже в морских организмах.

Свое название алкалоиды получили от латинского *alkali* – щелочь и греческого *eidos* – вид. Сходство со щелочами связано с тем, что эти соединения являются азотистыми основаниями и ведут себя подобно щелочи.

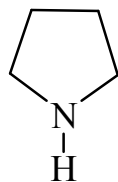
Примерно 10 % из всей мировой флоры растений содержат алкалоиды, наиболее часто они встречаются в растениях семейства пасленовых, мареновых, барбарисовых, астровых, лютиковых, бобовых. В основном алкалоиды локализируются в корнях и семенах, реже в листьях растений и содержатся в виде солей органических и минеральных кислот (лимонной, яблочной, щавелевой и т.п.).

К настоящему времени известно более 10 000 алкалоидов, выделенных из природных источников. Многие алкалоиды обладают сильным физиологическим действием; в малых дозах они применяются как лекарственные средства, а в больших часто являются ядами. С глубокой древности растительное сырье, содержащее алкалоиды, использовалось для лечения различных заболеваний. В настоящее время природные алкалоиды служат моделями для создания новых лекарственных препаратов.

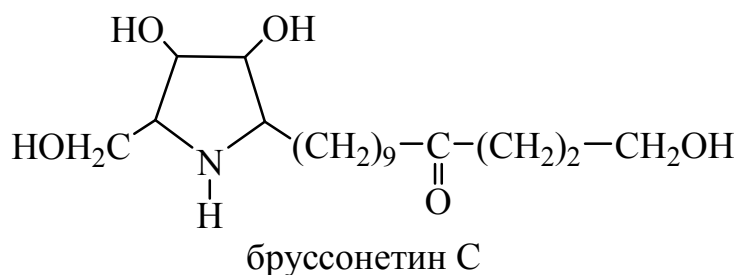
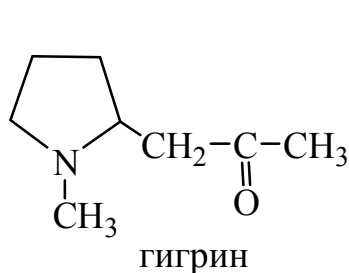
Ранее широко применялась классификация алкалоидов по ботаническому признаку, т.е. по группам растений, из которых они выделены (алкалоиды спорыньи, снотворного мака, хинной коры, чистотела и т.д.).

В настоящее время классификация основывается на строении гетероциклов, входящих в состав алкалоида (алкалоиды пиридина, пиперидина, хинолина, изохинолина, индола, пурина и т.д.). Однако найдены алкалоиды, у которых атом азота не включен в гетероциклическую систему (эфедрин).

## 6.1. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПИРРОЛИДИНА



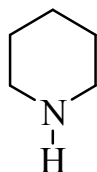
Группа алкалоидов пирролидинового ряда невелика, но обладает достаточно интересной биологической активностью: антихолинергической, мидриатической, антиспазмолитической, анестезирующей и т.д.



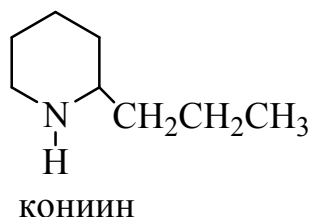
Гигрин выделен из листьев южноамериканского кокаинового куста (*Erythroxylon coca* L.), оказывает общее стимулирующее действие.

Бруссонетин С выделен из лекарственного растения бруссонетия казиноки (*Broussonetia Kazinoki* Sieb. Moraceae), ингибитор  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -маннозидазы (ферментов катализирующих гидролиз гликозидных связей в молекулах углеводов).

## 6.2. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПИПЕРИДИНА



Алкалоиды группы пиперидина выделены из растений семейств зонтичных (*Umbelliferae*), колокольчиковых (*Campanulaceae*), молочайных (*Euphorbiaceae*), гранатовых (*Punicaceae*), пальмовых (*Areceae*).

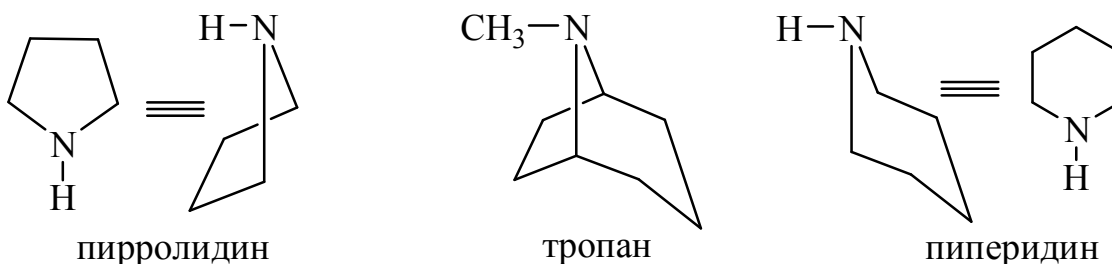


Кониин и его производные выделены из семян болиголова крапчатого (*Conium maculatum* L. и *Umbelliferae*), пахнут мышами, жгучие на вкус. Эти алкалоиды являются очень ядовитыми, парализуют окончания двигательных и чувствительных нервов, участвуют в иннервации кожи (вызывает паралич).

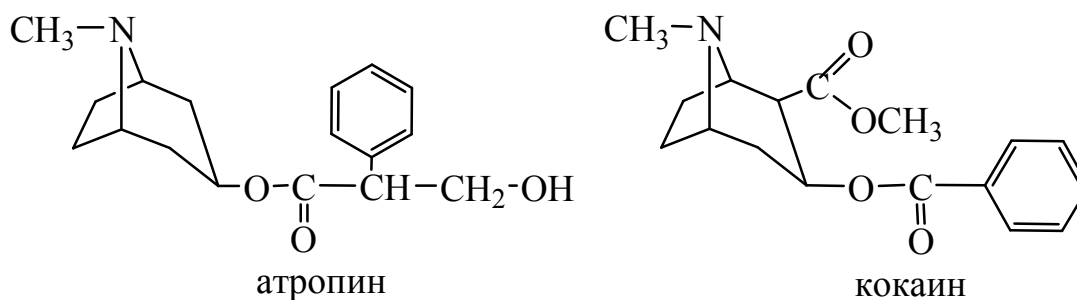


Лобелин и родственные алкалоиды обнаружены в североамериканском растении лобелия (*Lobelia inflata* L.). Они близки по структуре и используются в медицине в виде гидрохлоридов в качестве эффективных analeptических средств (стимулирующих дыхание).

### 6.3. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ТРОПАНА



Алкалоиды этой группы содержат в своей основе конденсированную бициклическую структуру – тропан, в состав, которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца. Содержатся в растениях семейства пасленовых (*Solanaceae*). Проявляют антиспазмолитическую активность.

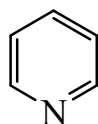


Атропин выделен из красавки (*Atropa belladonna* L.), белены (*Hyoscyamus niger* L.), скополии (*Scopolia carniolica* Jacq.) и дурмана (*Datura stramonium* L.) и представляет собой кристаллическое вещество горького вкуса, растворим в

этаноле, хлороформе и воде. Атропин применяют: как спазмолитическое средство, в глазной практике для расширения зрачков, как антидот при отравлениях веществами ацетилхолинэстеразного действия (например, мускарином, пилокарпином, диизопропилфторфосфатом (ДФФ), наркотиками).

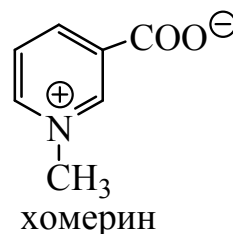
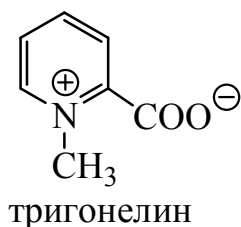
Кокаин содержится в листьях кустарника кока (*Erythroxylon Coca L.*) – представляет собой бесцветное кристаллическое вещество горького вкуса, хорошо растворим в воде и этаноле. Кокаин является эффективным местно-анестезирующим веществом, благодаря чему его гидрохлорид долгое время использовался в хирургической и зубоврачебной практике. Из-за высокой токсичности и возникновения болезненного привыкания (наркозависимости) применение кокаина в медицинской практике в настоящее время ограничено.

#### 6.4. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПИРИДИНА



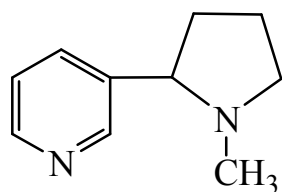
Пиридиновые алкалоиды разделены на три подгруппы:

- 1) содержащие только пиридиновый гетероциклический фрагмент;
- 2) содержащие еще дополнительно ковалентно-связанный с пиридином гетероциклический фрагмент;
- 3) содержащие конденсированный с пиридиновым кольцом алициклический фрагмент.

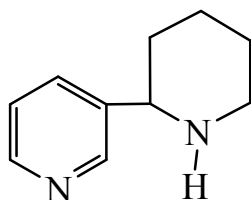


К первой подгруппе относятся тригонелин и хомерин.

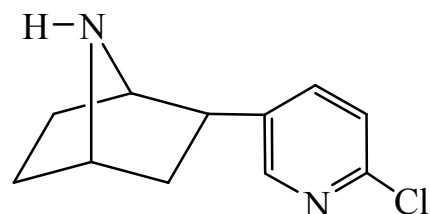
Тригонелин содержится в семенах пажитника (*Trigonella L.*) и в кофейных зернах (*Coffea L.*). Хомерин относится к алкалоидам животного происхождения, он выделен из морских ежей.



никотин



анабазин



эпибатидин

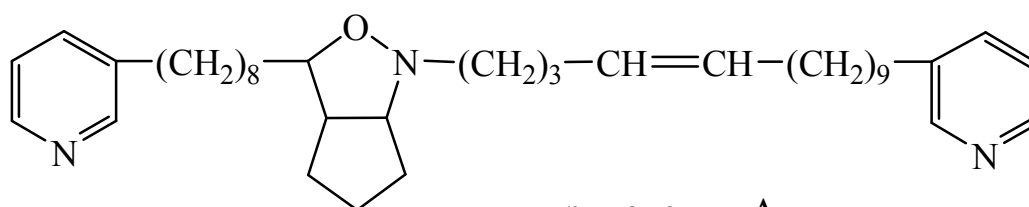
Наибольшее значение имеют алкалоиды второй подгруппы.

**Никотин** содержится в листьях различных видов табака и махорки (*Nicotiana tabacum* L., *Nicotiana Rustica* L.), в меньших количествах в томатах, картофеле, баклажанах, зелёных болгарских перцах. Представляет собой гигроскопическую маслянистую жидкость с неприятным табачным запахом и жгучим вкусом. Никотин легко смешивается с водой, проникает через кожу. В малых концентрациях никотин сначала возбуждает вегетативные нервные ганглии, а затем блокирует их так, что они не реагируют ни на какие возбуждения. Это и является одним из основных факторов, отвечающих за формирование зависимости курения табака. Токсичен (смертельная доза 40 мг/кг), является мутагеном и ератогеном для некоторых низших насекомых. Никотин используется как инсектицид.

**Анабазин** содержится так же в растениях семейства табака (*Nicotiana* L.) и в ежовнике безлистном (*Anabasis aphylla* L.), из которого его выделяют в промышленности. Анабазин представляет собой бесцветную жидкость, по фармакологическому действию похож на никотин. Используется как средство, облегчающее отвыкание от курения табака. Сульфат анабазина применяется как инсектицид для опрыскивания плодовых и овощных культур.

При окислении никотина и анабазина образуется никотиновая кислота.

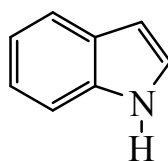
**Эпибатидин** представитель алкалоидов, которые являются ядами животных. Этот алкалоид был выделен из кожи ядовитой эквадорской жабы (*Epipeleobates tricolor* Dendrobatidae). Неопиоидный анальгетик, в 200 раз более эффективен, чем морфин. Эпибатидин получен синтетически и является перспективным объектом для создания мощных анальгетиков, не приводящих к наркотическому привыканию.



пиринодемин А

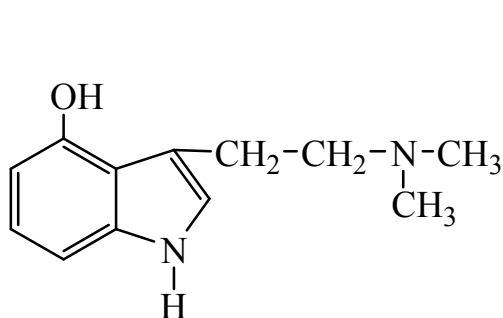
К третьей группе относится пиринодемин А, выделенный из морских губок (*Amphimedon sp*). Пиринодемин А обладает мощной цитотоксической активностью против лейкемии.

## 6.5. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ИНДОЛА

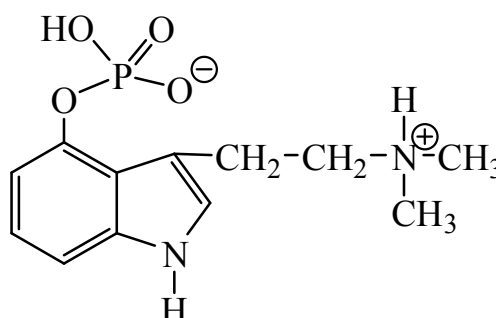


Самая многочисленная группа алкалоидов. Ими богаты, в первую очередь, растения семейства мареновых (*Rubiaceae*), крутовых (*Aprocynaceae*), логаниевых (*Loganiaceae*).

Основной биологической активностью является стимулирование центральной нервной системы (ЦНС), антиаритмическое, антигипертензивное, сосудорасширяющее, транквилизирующее действие и др.

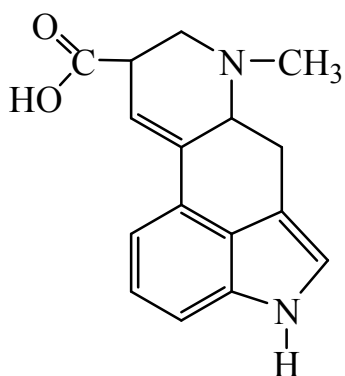


псилоцин

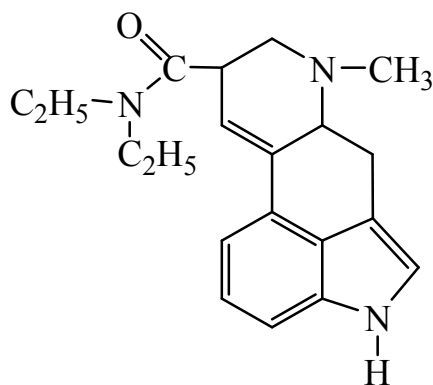


псилоцибин

Псилоцин, псилоцибин обнаруживается в большинстве галлюциногенных грибов (*Psilocybe semilanceata* и *P. mexicana*). Псилоцибин дефосфорилируется в кишечнике в псилоцин, который непосредственно оказывает психоактивное действие. Действие псилоцибина сравнимо с непродолжительным эффектом ЛСД. Псилоцибин находится под международным запретом.



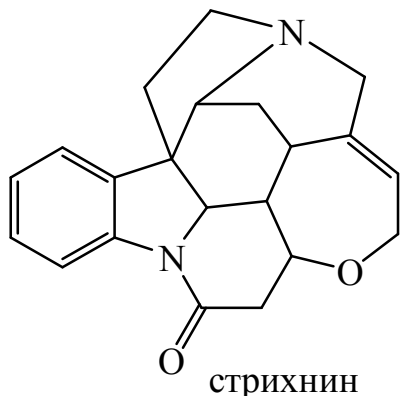
лизергиновая кислота



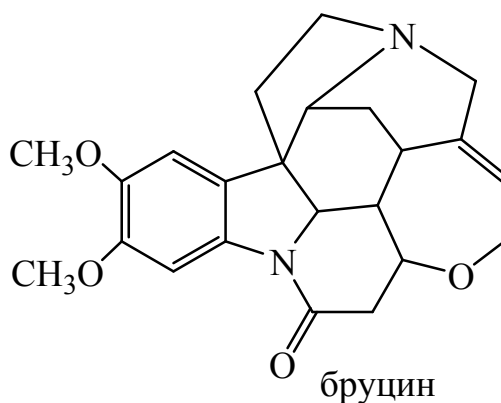
ЛСД

Лизергиновая кислота и ее замещенные амиды содержатся в спорынье (*Claviceps purpurea* Tulane) – грибе, паразитирующем на некоторых злаках, в том числе, на ржи и пшенице. «Антониев огонь», болезнь известная с давних времен, наблюдается при отравлении алкалоидами спорыньи. Алкалоиды спорыньи, их синтетические аналоги действуют на центральную и периферическую нервную системы, они широко применяются в медицине.

Синтетическим производным лизергиновой кислоты является диэтиламид (ДЛК или ЛСД). ЛСД является самым сильным галлюциногеном, достаточно всего 0,002–0,01 мг/кг, чтобы вызвать психические расстройства, нарушить баланс серотонина в мозге в течение 24 ч. Летальная доза 0,2 мг/кг.



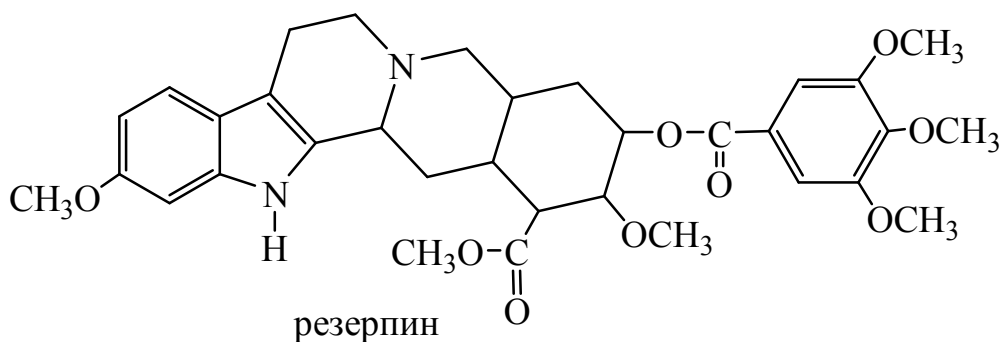
стрихнин



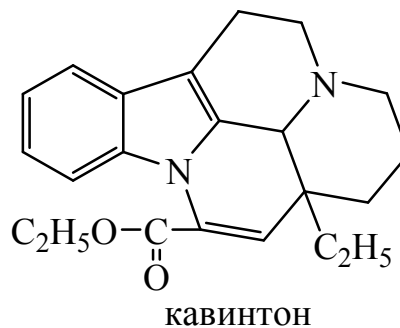
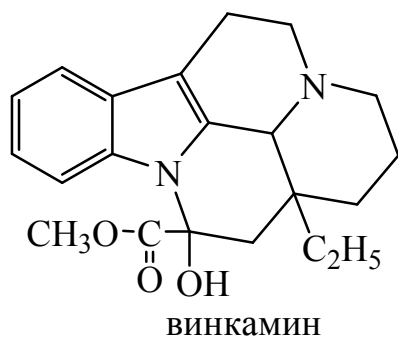
бруцин

Стрихнин и бруцин содержатся в чилибухе (*Strychnos nux-vomica* L.). Нитрат стрихнина применяется как стимулирующее ЦНС средство.

Бруцин возбуждает центральную нервную систему, вызывает судороги двигательной мускулатуры конечностей, шеи и лица, которые усиливаются при действии звука и света. По фармакологическому действию бруцин напоминает стрихнин, но менее ядовит.

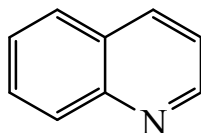


Резерпин является главным алкалоидом индийского растения раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth.). Он обладает сильным гипотензивным и транквилизирующим действием, имея при этом низкую токсичность, благодаря чему используется при лечении гипертонии.



Винкамин (девинкан), содержится в наземной части барвинков малого и прямого (*Vinca minor* L. и *Vinca erecta* Regel et Schmalh), улучшает мозговое кровообращение, расширяет сосуды, стимулирует метаболизм в ЦНС. Обладает гипотензивным, спазмолитическим и седативным действием. Повышает умственную работоспособность, облегчает процесс запоминания. Его синтетический аналог кавинтон (винпоцетин) обладает аналогичным действием.

## 6.6. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ХИНОЛИНА

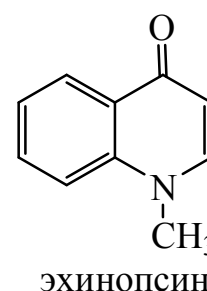
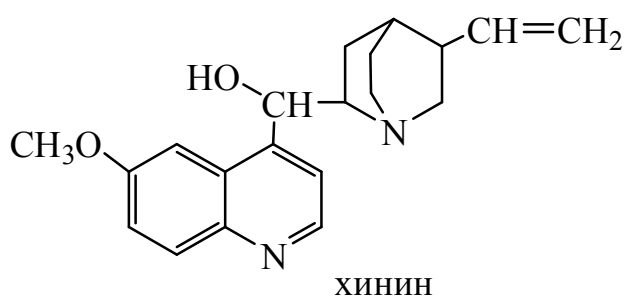


Данная группа алкалоидов (около 300 представителей) встречается в 14 семействах растений, в некоторых микроорганизмах и животных. Наиболее богаты ими растения семейства рутовых (*Rutaceae*), мареновых (*Rubiaceae*),



парнолистниковых (*Zygophyllaceae*) и сложноцветных (*Compositae*). Большое число алкалоидов выделено из хинной коры – коры южно-американских растений рода цинхона (*Cinchona succirubra* Pavon, *C. officinalis* L., *C. ledgeriana* Moens ex Trimen и др.).

Алкалоиды данной группы угнетают центральную нервную систему и терморегулирующие центры, понижают возбудимость сердечной мышцы, возбуждают мускулатуру матки. Обладают высокой противомаларийной активностью.

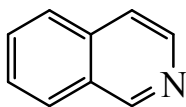


Хинин – наиболее важный алкалоид этой группы (был открыт в 1820 г.), бесцветные кристаллы очень горького вкуса, плохо растворимые в воде. Хинин снижает возбудимость ЦНС и оказывает умеренное успокаивающее действие, обладает жаропонижающим и обезболивающим действием. Хинин – первое лекарство, которым стали лечить малярию. Противомаларийное свойство связано с тем, что хинин оказывает сильно токсичное действие на протоплазму низших организмов, особенно переносчиков малярии. Хинин быстро выводится из организма. Соли хинина используют в акушерской практике для возбуждения и усиления родовой деятельности

Эхинопсин содержится в семенах мордовника обыкновенного и шароголового (*Echinops ritro* L. и *E. sphaerocephalus* L.), в малых дозах оказывает возбуждающее действие на животных, в больших – вызывает судороги с последующим общим угнетением.

Нитрат эхинопсина – стимулятор центральной и периферической нервной системы, по фармакологическому действию близок к стрихнину, но гораздо менее токсичен.

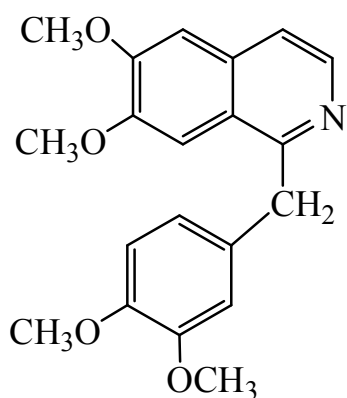
## 6.7. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ИЗОХИНОЛИНА



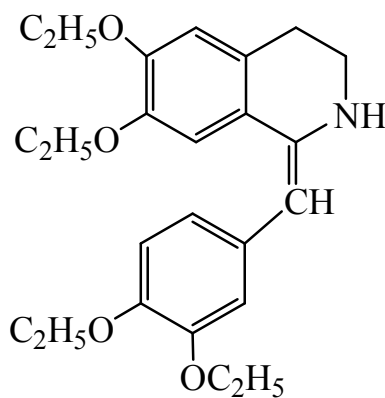
Одни из широко встречающихся алкалоидов. Всего насчитывается более 1000 представителей, содержащихся в 30 семействах. Ими богаты растения семейства анновых (*Annonaceae*), барбарисовых (*Berberidaceae*), лавровых (*Lauraceae*), магнолиевых (*Magnoliaceae*), маковых (*Papaveraceae*), лютиковых (*Ranunculaceae*) и др.

Данная группа обладает широким спектром биологической активности: противомикробной, спазмолитической, гипотензивной, желчегонной, анестезирующей, противокашлевой и противовоспалительным действием. Но в тоже время губительной особенностью большинства данных алкалоидов является сильное привыкание, ведущее к наркомании.

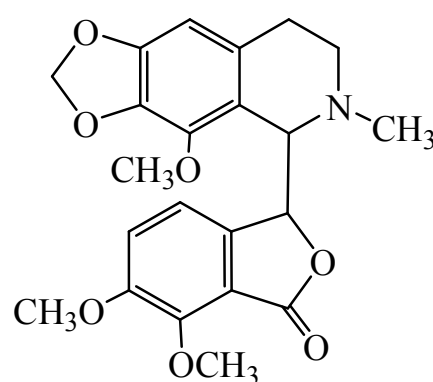
Из широкого разнообразия данных алкалоидов можно выделить следующие структурные группы: бензилизохинолиновые (папаверин), фенантренизохинолиновые (морфин), диизохинолиновые (берберин).



папаверин



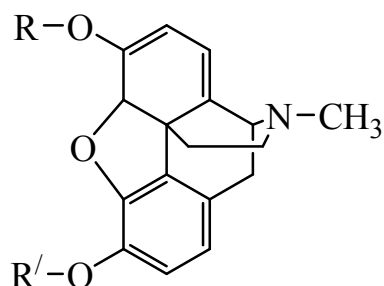
но-шпа



наркотин

Папаверин и наркотин содержатся в высушенном млечном соке опийного мака (*Papaver somniferum* L.). Папаверин нерастворим в воде, растворим в горячем спирте и хлороформе, оказывает сосудорасширяющее действие, применяется в качестве эффективного противосудорожного средства. Наркотин по фармакологическому действию сходен с морфином, но значительно менее активен.

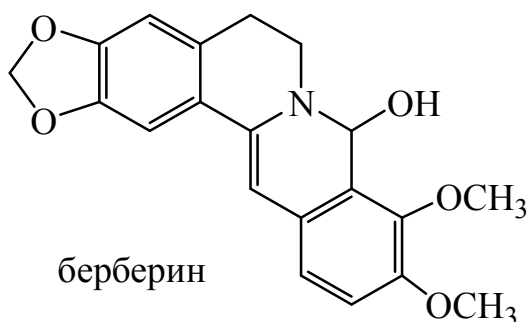
Синтетический аналог папаверина **но-шпа** имеет явное структурное сходство с прототипом. **Но-шпа** – эффективный препарат при спазмах гладкой мускулатуры как нервной, так и мышечной этиологии.



R = R' = -H, морфин;  
 R = -CH<sub>3</sub>, R' = -H, кодеин;  
 R = R' = -CH<sub>3</sub>, тебаин;  
 R = R' = -COCH<sub>3</sub>, героин.

Морфин, кодеин и тебаин содержатся в высушенном соке опийного мака (*Papaver somniferum* L.). Морфин плохо растворим в воде и в спирте, хорошо в щелочах. Морфин применяется как сильное обезболивающее средство. Кодеин наряду с терпингидратом входит в состав микстуры от кашля. Тебаин наркотическим действием не обладает, но токсичен и в медицине не применяется. Морфин, его производные и синтетические аналоги, относящиеся к классу наркотических анальгетиков, называют *опиатами*.

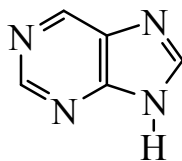
Героин (диацетат морфина) полусинтетический опиоидный наркотик, в несколько раз токсичнее морфина, вызывает очень сильное привыкание. В медицинской практике героин запрещен.



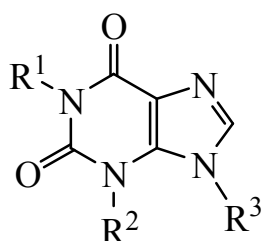
Изохинолиновые алкалоиды содержатся в корне барбариса обыкновенного (*Berberis vulgaris* L.), важнейшим из которых является берберин.

Берберин понижает артериальное давление, замедляет сердечную деятельность, вызывает сокращение матки, усиливает отделение желчи; применялся ранее для лечения лейшманиоза и малярии. Сульфат берберина применяют в качестве желчегонного средства при хроническом гепатите, холецистите, желчнокаменной болезни.

## 6.8. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ПУРИНА



Немногочисленная группа алкалоидов растительного и животного происхождения, всего известно 30 представителей. Наиболее важными являются кофеин, теofilлин и теобромин. Основными источниками являются растения семейства чайных (*Theaceae*), мареновых (*Rubiaceae*) и стеркуловых (*Sterculiaceae*).

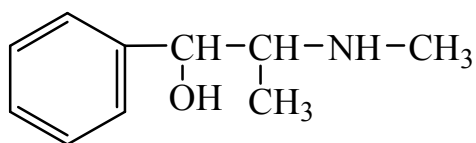


$R^1=R^2=R^3 = -\text{CH}_3$ , кофеин;  
 $R^1=R^2 = -\text{CH}_3$ ,  $R^3 = -\text{H}$ , теofilлин;  
 $R^1 = -\text{H}$ ,  $R^2=R^3 = -\text{CH}_3$ , теобромин.

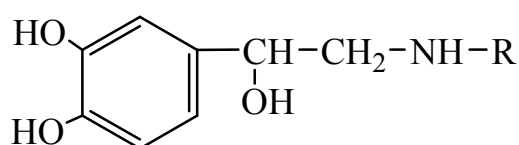
**Кофеин** – эффективное средство, возбуждающее ЦНС и стимулирующее работу сердца, приводит к повышению умственной и физической работоспособности. Большие дозы могут, приводить к истощению нервных клеток. Используется при отравлениях наркотиками, при спазмах сосудов головного мозга. Теofilлин и теобромин обладают сильным мочегонным свойством, являются диуретиками. Пуриновые алкалоиды извлекают из отходов переработки чая или низкосортного кофе, однако большую часть получают синтетически из доступной и дешевой мочевой кислоты.

## 6.9. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ ФЕНЭТИЛАМИНА

Алкалоиды группы фенэтиламина не имеют в основе своего скелета гетероциклов. Алкалоиды этой группы обладают высокой физиологической активностью.



эфедрин



где  $R = -\text{H}$ , норадrenalин;  
 $R = -\text{CH}_3$ , адrenalин.

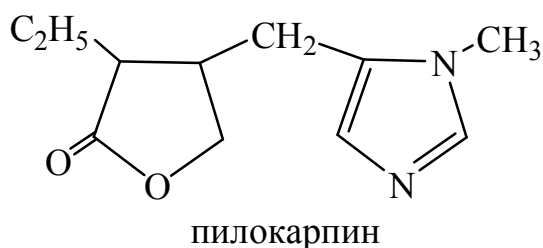
Эфедрин получают из травы эфедры хвощевой (*Ephedra equisetina* Bunge). По своему строению и по фармакологическому действию эфедрин близок к адреналину и норадреналину. Адреналин – катехоламиновый гормон мозгового вещества надпочечников, а норадреналин – его предшественник. Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, обмена углеводов. При физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»).



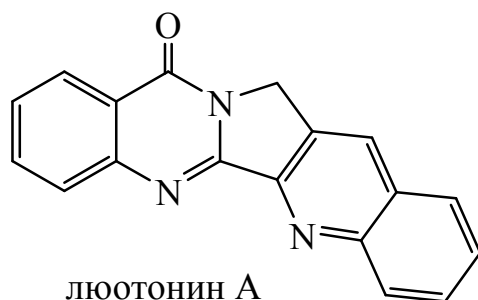
Мескалин в небольших количествах содержится в кактусах лофофора (*Lophophora williamsii*) и трихоцереусовых (*Trichocereae Cactoideae*). Психоделик, энтеоген обладает галлюциногенным свойством, синтезируется искусственным путём. В большинстве стран производство и распространение мескалина запрещено законом.

## 6.10. ПРОЧИЕ ГРУППЫ АЛКАЛОИДОВ

В этом разделе приводятся алкалоиды разных групп, каждый из которых представляет интерес с точки зрения медицинского применения.

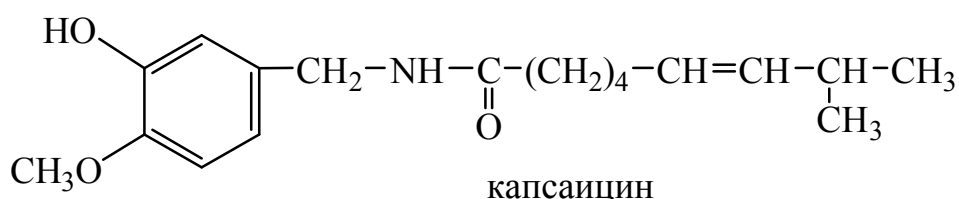


Пилокарпин выделен из листьев растений рода пилокарпус (*Pilocarpus* Vahl), представляет собой вязкую жидкость. Содержит в молекуле насыщенное пятичленное лактонное кольцо и остаток имидазола. Пилокарпин вызывает усиление секреции пищеварительных и бронхиальных желез, сужение зрачка с одновременным уменьшением внутриглазного давления. Применяется при глаукоме и других заболеваниях глаз.



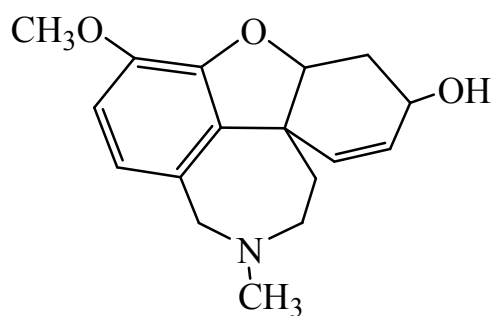
люотонин А

Люотонин А извлекают из лекарственного растения северо-западного Китая гармалы чернушкообразной (*Peganum nigellastrum*). В настоящее время считается одним из перспективных противоопухолевых алкалоидов и находится на стадии клинических испытаний.



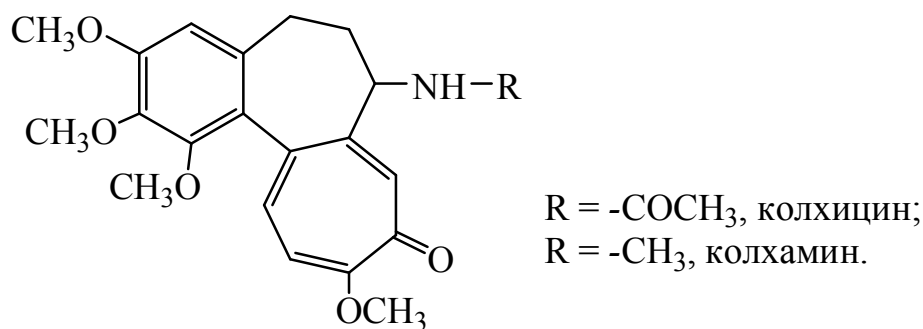
капсаицин

Капсаицин содержится в различных видах стручкового перца (*Capsicum*), бесцветное кристаллическое вещество со жгучим вкусом, практически не растворим в водных растворах щелочей, но легко растворяется в органических растворителях, этиловом спирте и жирах. Капсаицин раздражает верхние дыхательные пути и кожу. Является компонентом спиртовой настойки и медицинского пластыря, используемых как отвлекающее и обезболивающее средство, а также входит в состав мази от обморожения.

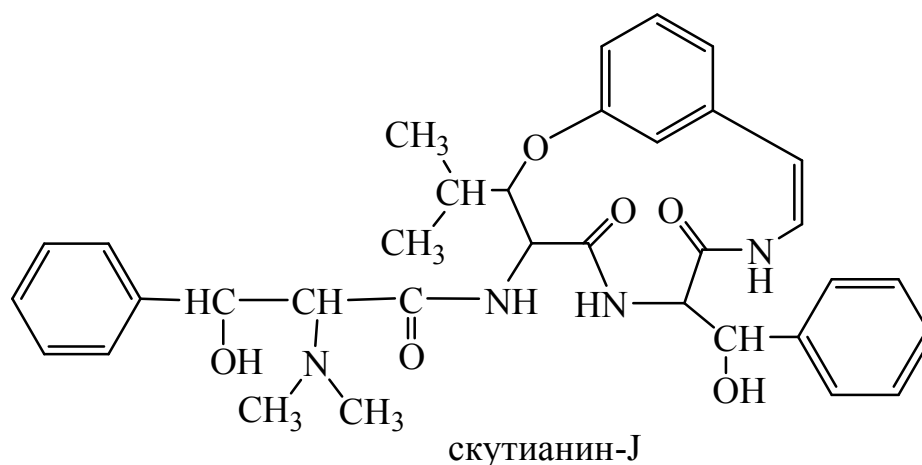


галантамин

Галантамин выделен из амариллисовых (*Amaryllidaceae*) растений. В структуре галантамина включено семичленное гетероциклическое кольцо. Этот алкалоид является сильным селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы и используется для лечения болезни Альцгеймера.



Колхицин и колхамин выделены из безвременника великолепного (*Colchicum speciosum* Stev.). Колхицин вызывает удвоение хромосом у растений, благодаря чему используется в селекции растений. Колхамин используется при лечении некоторых онкологических заболеваний.



Скутианин-Ј – представитель новой группы алкалоидов, содержащих в своей структуре полипептидные фрагменты в виде макроцикла (13-15 членные циклы). Данный алкалоид был выделен из коры карибского железного дерева (*Scutia buxifolia* Rhamnaceae) и обладает антибактериальной активностью, полностью ингибирует развитие грамположительной, спорообразующей аэробной почвенной бактерии (*Bacillus subtilis*).

## ГЛАВА 7. ВИТАМИНЫ

**Витамины** (от латинского *vita* – жизнь) – это низкомолекулярные органические вещества разнообразной химической природы, необходимые в незначительных количествах для нормальной жизнедеятельности организма.

Витамины участвуют в обмене веществ, являются биологическими катализаторами химических реакций, протекающих в клетке, повышают устойчивость к инфекциям. Они не являются для организма энергетическим и строительным материалом. Источником витаминов служат пища и кишечные бактерии, последние сами синтезируют многие витамины в организме человека.

Для каждого витамина существуют буквенное обозначение, химическое и физиологическое названия, например: **Витамин В<sub>1</sub>** (тиамин, *антиневритный*). Группу близких по химической структуре соединений называют *витамерами* и обозначают одной буквой латинского алфавита.

Современная классификация витаминов основана на физико-химических свойствах или на химической природе витаминов. В зависимости от растворимости в воде и неполярных растворителях различают **жирорастворимые** – А, D, Е, F, К, Q и **водорастворимые** – все остальные.

Соединения, которые могут служить предшественниками для образования витаминов в организме, называют *провитаминами* (от греческого *pro* – перед). К ним относятся, например: каротины (расщепляются в организме с образованием Витамина А), некоторые стерины (под действием ультрафиолета превращаются в Витамин D).

Выделяют группы химических веществ, частично синтезируемых в организме, но обладающих свойствами витаминов – *витаминоподобные вещества*. К ним относятся убихиноны; холин; инозит; L-карнитин; S-метилметионинсульфоний хлорид; кислоты – высшие ненасыщенные карбоновые, *пара*-аминобензойная, липоевая, пангамовая, оротоновая.

Недостаточное поступление того или иного витамина в организм с пищей, усиленный распад или нарушение его всасывания в кишечнике приводит к



изменению биохимических и физиологических процессов и развитию трех патологических состояний: **авитаминоз** – отсутствие витамина; **гиповитаминоз** – недостаток витамина; **гипервитаминоз** – избыточное накопление витамина в тканях. На практике более часто встречаются **полиавитаминозы** и **полигиповитаминозы**, при которых организм испытывает недостаток нескольких витаминов.

В связи с тем, что водорастворимые витамины не накапливаются в существенных количествах и при избытке выводятся из организма, довольно часто встречаются полигиповитаминозы водорастворимых витаминов. Гипервитаминоз характерен для жирорастворимых витаминов, которые способны накапливаться в жировой ткани и печени.

**Антивитамины** – соединения, близкие к витаминам по химическому строению, но обладающие противоположным биологическим действием. Они способны занимать место витамина в структуре фермента, однако не способны выполнять коферментную функцию. К антивитаминам относятся также вещества, связывающие или разрушающие витамины, например: белок яйца авицин связывает витамин В<sub>7</sub> (биотин). Это может привести к развитию авито- или гиповитаминозов, даже в тех случаях, когда соответствующий витамин поступает с пищей в достаточном количестве или образуется в самом организме. Антивитамины известны почти для всех витаминов.

Так как большинство витаминов не синтезируются в организме человека, поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде витаминно-минеральных комплексов.

Следует помнить, что высушивание, замораживание, пастеризация, длительное хранение снижают содержание витаминов в исходных продуктах. Термическая обработка пищи почти полностью разрушает витамин С, наполовину – витамины Е и В. Хранение на свету губительно для витаминов Е и А (они окисляются), контакт с кислородом не приемлем для витамина В<sub>6</sub>.

## 7.1. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ

**Витамин А (антиксерофтальмический)** – ряд близких по структуре соединений: ретинол (витамин А<sub>1</sub> – спирт), ретиналь (витамин А<sub>1</sub> – альдегид), ретиноевая кислота (витамин А<sub>2</sub>) и эфиры этих веществ (см. 2.2.1 с. 57). Обеспечивает нормальную работу сетчатки глаза, повышает сопротивляемость организма инфекциям, необходим для правильного развития эмбриона, участвует в преобразовании стволовых клеток организма.

Цинк способствует превращению витамина А в активную форму. Витамин Е, предохраняет витамин А от окисления, улучшает его усвоение.

При недостатке витамина А появляется сухость кожи, ломкость ногтей, поражения роговица глаза, возможны задержка в росте.

Витамин А запасается в печени в виде эфиров жирных кислот. Длительный прием больших доз витамина А приводит к побочным явлениям: бессоннице, бессилию, тошноте, рвоте, сыпи, боли в костях, выпадению волос, головным болям и увеличению печени.

**Витамин D (антирахитический)** – группа биологически активных веществ, образующихся в тканях животных (коже) под действием ультрафиолетовых лучей из стероидов (см. 2.2.2 с. 66). Практическое значение имеют эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) и холикальциферол (витамин D<sub>3</sub>). Витамины группы D регулируют усвоение минералов Са и Р, уровень содержания их в крови и поступление их в костную ткань и зубы, вместе с витамином А и кальцием или фосфором защищает организм от простуды, диабета, глазных и кожных заболеваний. Он также способствует предотвращению зубного кариеса и патологий дёсен, помогает бороться с остеопорозом и ускоряет заживление переломов, необходим для нормального функционирования почек. При совместном приеме с витаминами А и С помогает в профилактике простудных заболеваний. Обмен витамина D в печени нарушается при дефиците витамина Е в организме.

Витамин D может накапливаться в организме, поэтому его передозировка приводит к отложению кальция и образованию атеросклеротических бляшек. Этот процесс ускоряется при дефиците магния в организме.

**Витамин Е (антистерильный)** – объединяет ряд ненасыщенных спиртов – токоферолов (см. 3.5 с. 85). Он необходим для нормального функционирования иммунной системы, борется со свободными радикалами (антиоксидант), участвует в биосинтезе гормонов, гемма и обмене селена. Витамин Е препятствует окислению жиров, серосодержащих аминокислот, витаминов А и С. Оказывает омолаживающее действие, снижает утомляемость, ускоряет заживление ожогов. Витамин Е в организме человека не образуется и в отличие от других жирорастворимых витаминов сохраняется в организме сравнительно короткое время. Ион  $Fe^{3+}$  разрушает витамин Е.

Первым признаком недостаточного поступления с пищей витамина Е, является мышечная дистрофия. При дефиците токоферолов, также страдает сердечная мышца и репродуктивные функции, что в конечном счете может приводить к стерильности.

**Витамин F** – комплекс из ненасыщенных высших карбоновых кислот (см. 2.1.1. с. 40). Выделяют два семейства ненасыщенных ВКК:

омега-3 – линоленовая и другие кислоты;

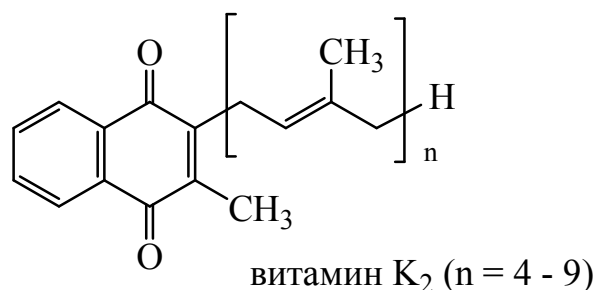
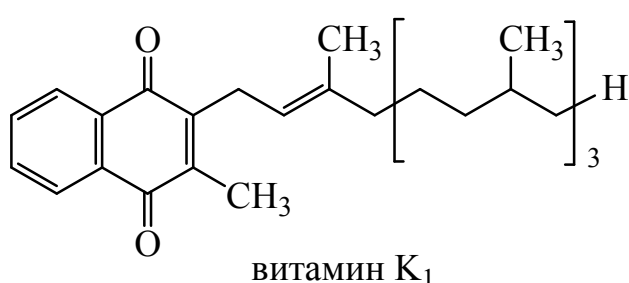
омега-6 – линолевая, арахидоновая и другие кислоты.

Если линолевой кислоты в организме достаточно, то другие кислоты могут быть синтезированы. В основном эти кислоты необходимы для синтеза фосфолипидов, основы биологических клеточных мембран. Витамин F важен для сердечно-сосудистой системы, предупреждает отложение холестерина, обеспечивает здоровое состояние кожи и волос, влияет на активность желез внутренней секреции, помогает снизить вес (сжигая насыщенные жиры), уменьшает воспалительные процессы в организме и улучшает питание тканей. Для сохранения активности Витамина F требуется Витамин Е.

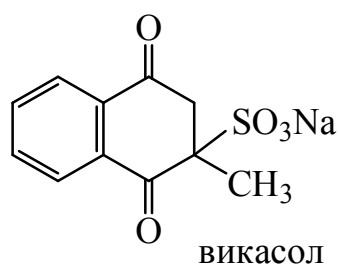
**Витамин К (антигеморрагический)** – групповое название для ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, сходного строения и близкой функции в организме. Обычно они имеют в положении 3 боковую цепь с переменным числом звеньев изопрена (2-метилбутадиена-1,3).

Витамин К<sub>1</sub> (филлохинон) синтезируется в растениях, содержит в 3-м положении 4 звена, только одно из которых является ненасыщенным.

Витамин К<sub>2</sub> (менахинон) преимущественно синтезируется в организме человека микроорганизмами (сапрофитными бактериями) в тонком отделе кишечника, и его боковая цепь может состоять от 4 до 9 изопреноидных остатков.



Кроме природных витаминов К в настоящее время синтезирован аналог без боковой цепи в 3-м положении, **менадион** (2-метил-1,4-нафтохинон). Иногда менадион называют Витамином К<sub>3</sub>, фактически он является провитамином. Поскольку менадион нерастворим в воде, в медицинской практике применяют синтетический водорастворимый аналог витаминов группы К, **викасол** (2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия), повышающий способность крови к свертыванию.



Витамины группы К обеспечивают нормальное свертывание крови (влияют на скорость заживления ран), повышают прочность сосудистых стенок, входят в состав клеточных мембран, участвуют в регуляции окислительно-



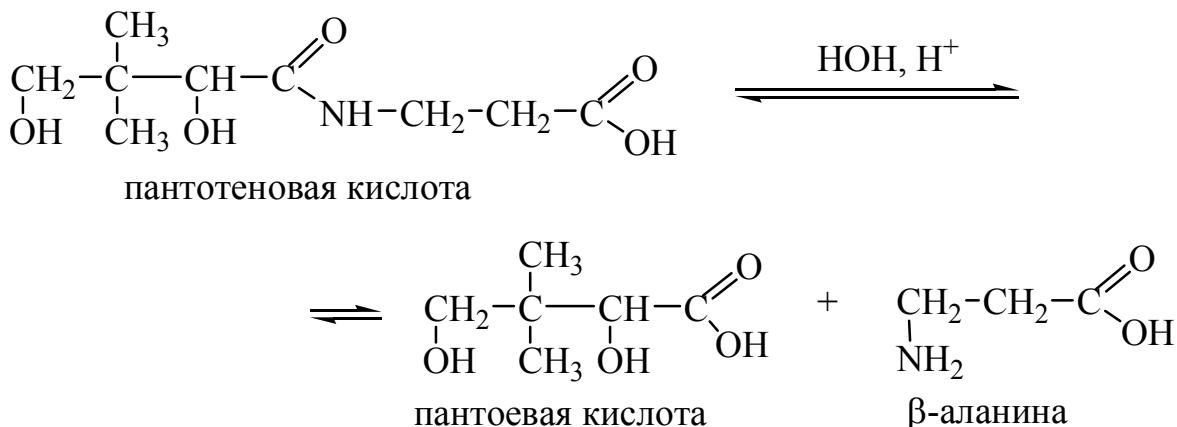
**Витамин В<sub>1</sub> (тиамин; антинеуритический)** – входит в состав множества ферментов, которые в основном используются для получения энергии из белков, жиров, и углеводов (см. 3.2. с. 77). Тиамин влияет на обмен веществ, участвующих в передаче нервного импульса, необходим для роста и обновления тканей. Сохраняет здоровыми кожу, волосы, ногти.

Нехватка тиамина проявляется нарушениями работы сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем. Витамин В<sub>6</sub> тормозит переход витамина В<sub>1</sub> в биологически активную форму, а витамины В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub> разрушают его.

**Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин; витамин роста)** – антиоксидант, участвует в работе каждой клетки организма, необходим для нормального обмена белков, жиров и углеводов (см. 3.6 с. 89). Рибофлавин (от латинского *flavius* – желтый) необходим для нормального развития плода и в синтезе гемоглобина, в комплексе с витамином А участвует в обеспечении цветового и светового зрения, необходим для активации витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub> и К.

У человека рибофлавин может синтезироваться кишечной микрофлорой. Его недостаток приводит к мышечной гипотонии, слабости сердечной мышцы, воспалительными изменениями слизистых оболочек языка, губ.

**Витамин В<sub>3</sub> (пантотеновая кислота; антидерматитный)** – входит в состав коэнзима А (КоА) – кофермента ряда ферментов, катализирующих активирование или перенос ацетильного радикала и другие кислотные остатки. Этот витамин участвует в передаче нервных импульсов, в выработке эритроцитов, гормонов коры надпочечников, холестерина, витамина D и способствует выведению из организма избыточной воды.



Пантотеновая кислота (от греческого *panthos* – вездесущий) состоит из пантоевой (2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутановой) кислоты и β-аланина (3-аминопропановой кислоты). Витамин В<sub>3</sub> малоустойчив и легко гидролизуется по месту пептидной связи. Как лекарственное средство применяют кальциевую соль пантотеновой кислоты (кальция пантотенат).

При недостатке этого витамина поражаются кожные покровы и слизистые оболочки внутренних органов. Витамин В<sub>3</sub> необходим для нормального усвоения и обмена витаминов В<sub>7</sub>, В<sub>9</sub> и С.

**Витамин В<sub>4</sub> (холин)** – из него в организме синтезируется передатчик нервного импульса ацетилхолин (см. 2.1.1. с. 41). Холин входит в состав фосфолипидов (лецитина, сфингомиелина), в комплексе с лецитином способствует транспорту и обмену жиров в печени. Холин влияет на углеводный обмен, регулирует уровень инсулина в организме.

Симптомы холиновой недостаточности развиваются при дефиците белка в пище – отложение жира в печени, поражение почек и кровотечения.

**Витамин В<sub>5</sub> или РР (никотиновая кислота, никотинамид; антипелларгический)** – входит в состав множества окислительно-восстановительных ферментов, участвует в биосинтезе гормонов, в процессах клеточного дыхания, выделения энергии из углеводов и жиров, а также в метаболизме белков (см. 3.2 с. 78). Витамин В<sub>5</sub> улучшает кровообращение и обмен веществ в коже и подкожных тканях.

Никотиновая кислота отвечает за хорошее настроение и её недостаток может приводить к бессоннице, подавленности, нервозности, депрессии и раздражительности. Длительный дефицит витамина В<sub>5</sub> может приводить к пеллагре (от итальянского *pelle agra* – шершавая кожа), проявляющаяся в виде синдрома «3 Д» – дерматит, диарея, деменция (слабоумие).

**Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин; антидерматитный)** – участвует в процессах углеводного обмена, синтезе серотонина («гормон счастья»), гемоглобина, нуклеиновых кислот, высших карбоновых кислот (см. 3.2 с. 80). Пиридоксин регулирует воздействие на организм половых гормонов

(прогестерона, эстрогена и тестостерона), может частично восполнять недостаток витамина В<sub>5</sub> в организме.

Недостаток витамина В<sub>6</sub> ведет к нарушению обмена железа, развитию анемии, отеков, дерматозов, дистрофических изменений в клетках различных органов, изменений со стороны нервной системы.

**Витамин В<sub>7</sub> или Н (биотин; антисеборрейный)** необходим для получения энергии из поступающих с пищей белков, жиров и углеводов (см. 3.1 с. 71). Биотин участвует в синтезе жирных кислот, усвоении глюкозы клетками, переносе в организме углекислого газа.

При его недостатке наступает быстрая утомляемость, мышечные боли, потеря аппетита и тошнота, сонливость, депрессия.

**Витамин В<sub>8</sub> (инозит)** – синтезируется из глюкозы в тканях и органах, например в сердце, печени, почках (см. 2.1.3. с. 45). С кровью он попадает во все клетки, причем в особо высокой концентрации – в клетки мозга, где накапливается в защитной мембране. Обладает мембранопротекторным, липотропным, дерматотропным, антиатеросклеротическим действиями, нормализует сон. Инозит особенно хорошо усваивается с витамином Е.

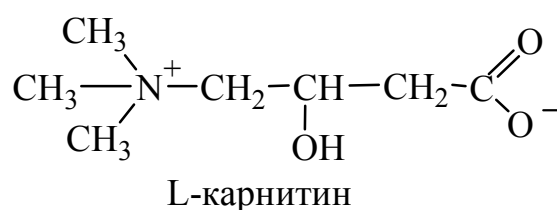
**Витамин В<sub>9</sub> (фолиевая кислота; антианемический)** способствует образованию нуклеиновых кислот, аминокислот, белков, эритроцитов (см. 3.6 с. 88). Фолиевая кислота необходима кишечнику для защиты от пищевых отравлений и паразитов, а так же беременным женщинам для нормального развития плода. Витамин С способствует сохранению витамина В<sub>9</sub> в тканях. Комплекс витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>3</sub> замедляет поседение волос.

При нехватке витамина В<sub>9</sub> развивается анемия и наблюдается упадок сил. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени нарушается обмен фолиевой кислоты.

**Витамин В<sub>10</sub> (пара-аминобензойная кислота, ПАБК)** – является структурным фрагментом фолиевой кислоты. Она необходима для нормального процесса пигментации волос, шерсти, перьев и кожи. Сложные эфиры витамина В<sub>10</sub> обладают местноанестезирующим действием.



**Витамин В<sub>11</sub> (L-карнитин)** – аминокислота, переносит высшие карбоновые кислоты через внутреннюю мембрану митохондрий, в которых происходит их окисление до кофермента ацетил-КоА с последующей его утилизацией. Витамин В<sub>11</sub> нормализует белковый и жировой обмен, восстанавливает щелочной резерв крови, способствует экономному расходованию гликогена и увеличению его запасов в печени и мышцах, повышает работоспособность при длительных физических нагрузках, снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в скелетной мускулатуре.



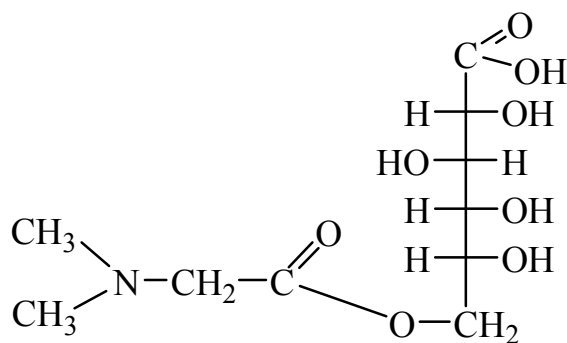
В организме человека и животных L-карнитин (от латинского *caro* – мясо) синтезируется в печени и почках, из которых транспортируется в другие ткани и органы. Для синтеза требует участия витаминов С, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>; железа; незаменимых α-аминокислот лизина и метионина; а также ряд ферментов. При дефиците хотя бы одного вещества может развиваться недостаточность L-карнитина.

**Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин; антианемический)** – единственный витамин, содержащим в своей структуре металл – ион кобальта (см. 3.1 с. 73). В природе существует в нескольких формах, некоторые из них являются коферментами. Витамин В<sub>12</sub> участвует в регуляции процессов синтеза белков и нуклеиновых кислот, способствует росту и регенерации тканей, необходим для нормального функционирования нервной системы и синтеза гемоглобина.

Синтез витамина В<sub>12</sub> осуществляется исключительно микроорганизмами. Цианокобаламин накапливается в основном в печени и почках животных. Дефицит цианокобаламина приводит к нарушению кроветворения в костном мозге, что приводит к возникновению анемии, спутанности сознания, склерозу.

**Витамин В<sub>13</sub> (оротоновая кислота)** в пище находится в виде солей оротатов – кальция, магния, калия (см. 3.4. с. 83). Оротоновая кислота является компонентом всех живых клеток, улучшает репродуктивное здоровье, благоприятно влияет на развитие плода при беременности. Оротоновая кислота принимает участие в обменных процессах, в превращениях фолиевой и пантотеновой кислот, в метаболизме витамина В<sub>12</sub>, в синтезе аминокислоты метионина, снижает риск развития ожирения печени, является предшественником в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов – уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата. Синтезируется в организме, как правило, в достаточном количестве.

**Витамин В<sub>15</sub> (пангамовая кислота)** – сложный эфир N,N-диметилглицина и D-глюконовой кислоты. Служит источником свободных метильных групп, активизирует процесс переноса кислорода в тканях, улучшает липидный обмен, снижает уровень холестерина в крови, защищает печень от циррозов, стимулирует синтез белков и иммунные реакции. Эффективность возрастает при приеме вместе с витаминами А и Е. В медицине применяют кальциевую соль пангамовой кислоты – пангамат кальция.



пангамовая кислота

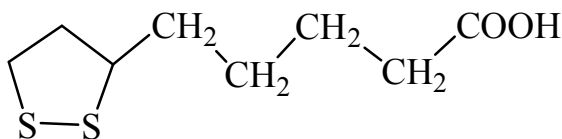
При недостатке пангамовой кислоты в организме могут отмечаться нервные расстройства, нарушения работы желез, недостаточность снабжения тканей организма кислородом и заболевания сердечно-сосудистой системы (следует учитывать, что исследования были ограничены). Возможно развитие повышенной утомляемости.

**Витамин С (аскорбиновая кислота; антицинготный)** – является сильным антиоксидантом (см. 3.1. с. 70). Витамин С играет важную роль в биосинтезе L-карнитина, коллагена (структурный компонент стенок сосудов, сухожилий, связок, костей), норадреналина (гормон влияющий на настроение). Витамин С помогает при простудных заболеваниях, способствует усвоению организмом железа, уменьшает вероятность тромбообразования.

Витамин А предохраняет витамин С от окисления. У жителей городов большая потребность в витамине С, так как он разрушается угарным газом.

При его недостатке понижается биохимическая активность ряда ферментных систем, повышается проницаемость капилляров, ухудшается заживление ран. Явная недостаточность витамина С проявляется воспалениями слизистой оболочки рта, кровоточивостью десен, расшатыванием зубов (цинга).

**Витамин N (липоевая кислота)** – обладает антиоксидантными свойствами, в качестве кофермента участвует в окислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -оксокислот, например, пировиноградной кислоты. Липоевая кислота участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, играет большую роль в энергетических процессах организма.

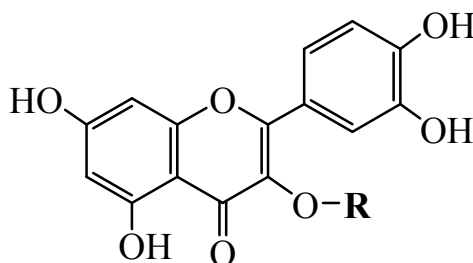
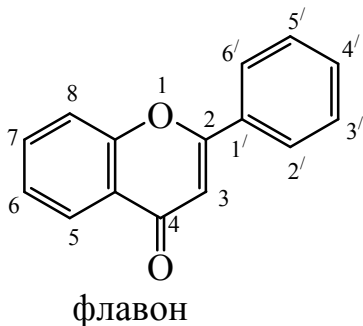


липоевая кислота

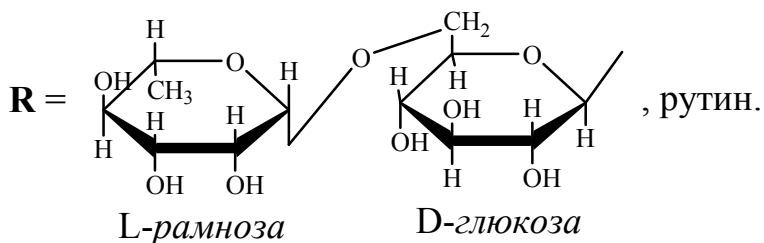
В организме липоевая кислота связана с белком, особенно тесно с аминокислотой – лизином, образующийся комплекс является наиболее активной формой витамина N. При попадании в организм ядовитых солей тяжёлых металлов (ртути, свинца и др.), Витамин N образует прочные водорастворимые комплексы, которые затем легко выводятся из организма.

Липоевая кислота препятствует окислению Витаминов С и Е, наиболее эффективно действует вместе с витаминами группы В.

**Витамин Р (флавоноиды; витамин проницаемости)** – группа веществ, являющихся производными гетероциклов флавона или хромона. В настоящее время известно несколько тысяч флавоноидов, обладающих Р-витаминной активностью.



где **R** = — H, кверцетин;

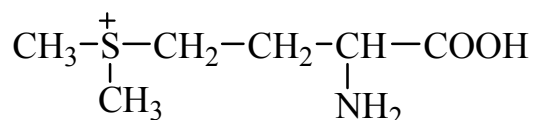


В качестве лекарственных средств практическое применение имеют кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонон) и рутин (5,7,3',4'-тетрагидрокси-3-(β-D-глюкопиранозил-6,1-α-L-рамнопиранозил)-флавонон).

Основные функции витамина Р (от английского *permeability* – проницаемость) – укрепление капилляров и снижение проницаемости сосудистой стенки. Кроме этого, витамин Р активизирует окислительные процессы в тканях, влияет на работу эндокринных желез, повышает устойчивость к инфекциям. Витамин Р усиливает действие аскорбиновой кислоты, поэтому все добавки витамина С рекомендуется сочетать с флавоноидами. Витамин Р блокирует действие тяжелых металлов.

При недостатке флавоноидов наблюдается общая слабость, сердцебиение, одышка, поражаются кровеносные сосуды – наблюдается кровоточивость десен, повышается проницаемость сосудов, приводящая к повреждениям зубов, костей, нарушениям синтеза коллагена.

**Витамин U (S-метилметионинсульфоний хлорид)** – участвует в процессах метилирования различных соединений. Например, метилируя гистамин превращает его в неактивную форму, а это способствует уменьшению желудочной секреции. Таким образом, витамин U оказывает противовоспалительное действие, защищает организм от болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, а также обеспечивает их быстрое заживление с оказанием болеутоляющего действия.



S-метилметионинсульфоний хлорид

Витамин U ( $\alpha$ -аминокислота) обладает антигистаминным действием и защищает печень от жирового перерождения.

При длительной нехватке витамина U повышается агрессивность желудочного сока, что может спровоцировать возникновение гастрита, эрозий слизистых поверхностей органов желудочно-кишечного тракта, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

## ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ

<b>Витамины групп</b>	<b>Продукты растительного происхождения</b>	<b>Продукты животного происхождения</b>
<b>A</b>	морковь, цитрусовые, сладкий перец	сливочное масло, сыр, яйца, печень, рыбий жир
<b>D</b>	хвощ, крапива, петрушка, грибы	сливочное масло, молоко, сыр, яйца, рыбий жир, печень трески, жирные сорта рыбы, икра
<b>E</b>	подсолнечное, кукурузное, оливковое масла; горох, орехи, крупы, облепиха	
<b>F</b>	подсолнечное, льняное, арахисовое масла; грецкие орехи, миндаль	жирные и полужирные сорта рыбы, моллюски
<b>K</b>	зеленые овощи, брюссельская, белокочанная и цветная капуста, кабачки; крупы из цельного зерна; оливковое масло	мясо, молоко, молочные продукты, яйца, соя
<b>Q</b>		морепродукты
<b>B</b>	темно-зеленые овощи, морковь, картофель, капуста белокочанная, сухофрукты, крупы (пшеничная, овсяная, гречневая), хлеб (ржаной и цельнозерновой), бобовые, орехи, дрожжи	нежирная свинина, печень, почки, сердце, устрицы, яичный желток, сыр,
<b>C</b>	цитрусовые, ягоды, фрукты, зеленые овощи, помидоры, цветная капуста, картофель, шиповник, сладкий перец, петрушка, укроп, хрен	
<b>N</b>	шпинат, грибы, дрожжи, некоторые овощи	говядина, молоко, сердце, печень, почечь
<b>P</b>	цитрусовые, абрикосы, гречиха, ежевика, черешня, шиповник, черная смородина, черноплодная рябина, петрушка, чай, кофе, пиво	
<b>U</b>	капуста белокочанная, свекла, перец, лук, морковь, бананы	непастеризованное молоко, сырые желтки, печень

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### ОСНОВНАЯ

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. Биоорганическая химия: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

2. Слесарев В.И. Химия: Основы химии живого: учебник для вузов. – 5-е изд., испр. – СПб.: Химиздат, 2009. – 784 с.
3. Филимонова И.Л., Жолобова Г.А., Дьякова А.С., Юсубов М.С. Биоорганическая химия с элементами биохимии. Учебное пособие. – Томск: Оптимум, 2010. – 220 с. (УМО-854 от 29.11.2007 г.)
4. Филимонова И.Л., Галактионова А.С. Тестируемые задания по органической и биоорганической химии. Учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2009. – 138 с.
5. Биохимия: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Е.С. Северин. – 5-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 784 с.
6. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия: учебник для вузов. – 3-е изд., стереотип, – М.: Дрофа, 2008. – 638 с.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. Углеводы .....	4
1.1. Моносахариды .....	5
1.1.1. Стереоизомерия .....	5
1.1.2. Циклические формы .....	7
1.1.3. Конформация .....	9
1.1.4. Отдельные представители .....	9
1.1.5. Химические свойства .....	11
1.2. Олигосахариды .....	20
1.2.1. Отдельные представители .....	20
1.2.2. Химические свойства .....	24
1.3. Полисахариды .....	29
1.3.1. Гомополисахариды .....	29
1.3.2. Химические свойства .....	34
1.3.3. Гетерополисахариды .....	36
ГЛАВА 2. Липиды .....	39
2.1. Омыляемые липиды .....	39
2.1.1. Основные структурные компоненты .....	40
2.1.2. Простые липиды .....	42
2.1.3. Сложные липиды .....	44
2.1.4. Химические свойства .....	48
2.2. Неомыляемые липиды .....	51
2.2.1. Терпеноиды .....	51
2.2.2. Стероиды .....	58
ГЛАВА 3. Гетероциклические соединения .....	68
3.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом .....	68
3.2. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами .....	75
3.3. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом .....	78
3.4. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами .....	81
3.5. Конденсированные гетероциклы с одним гетероатомом .....	84
3.6. Конденсированные гетероциклы с несколькими гетероатомами .....	86



ГЛАВА 4. $\alpha$ -Аминокислоты, пептиды и белки .....	90
4.1. $\alpha$ -Аминокислоты.....	90
4.1.1. Физические свойства .....	93
4.1.2. Химические свойства .....	94
4.2. Белки .....	100
4.2.1. Структура .....	101
4.2.2. Физические свойства .....	109
4.2.3. Химические свойства .....	110
4.3. Качественные реакции .....	112
ГЛАВА 5. Нуклеиновые кислоты .....	117
5.1. Нуклеозиды.....	118
5.2. Нуклеотиды.....	120
5.3. Строение нуклеиновых кислот .....	121
5.4. Нуклеозидполифосфаты.....	125
ГЛАВА 6. Алкалоиды .....	129
6.1. Алкалоиды группы пирролидина .....	130
6.2. Алкалоиды группы пиперидина .....	130
6.3. Алкалоиды группы тропана .....	131
6.4. Алкалоиды группы пиридина .....	132
6.5. Алкалоиды группы индола .....	134
6.6. Алкалоиды группы хинолина .....	136
6.7. Алкалоиды группы изохинолина.....	138
6.8. Алкалоиды группы пурина .....	140
6.9. Алкалоиды группы фенэтиламина .....	140
6.10. Прочие группы алкалоидов.....	141
ГЛАВА 7. Витамины.....	144
7.1. Жирорастворимые .....	146
7.2. Водорастворимые .....	149
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА .....	159

Учебное издание

**Авторы:**

кандидат химических наук, доцент

**ФИЛИМОНОВА ИРИНА ЛЕОНИДОВНА**

кандидат химических наук, доцент

**ЖОЛОВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

старший преподаватель

**ГАЛАКТИОНОВА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА**

доктор химических наук, профессор

**ЮСУБОВ МЕХМАН СУЛЕЙМАНОВИЧ**

**ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Отпечатано в авторской редакции

Редакционно-издательский отдел СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел. 8(382-2) 51-41-53  
факс. 8(382-2) 51-53-15  
E-mail: [bulletin@bulletin.tomsk.ru](mailto:bulletin@bulletin.tomsk.ru)

---

Подписано в печать 10.03.2011 г.  
Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Бумага офсетная.  
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 10,12  
Тираж 100 экз. Заказ №

---

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2