

Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан
Министерство здравоохранения Республики Казахстан
НАО “Казахский национальный университет имени аль-Фараби”

Кашаганова К.Т.

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
В МЕДИЦИНЕ**

Учебное пособие

Алматы, 2026

УДК 547
ББК 24.2
К31

Рецензенты:

1. Жилкибаев О.Т. – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и химии природных соединений химического факультета Казахского национального университета имени аль-Фараби.
2. Карлова Э.К. – кандидат химических наук, ассоциированный профессор Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.
3. Акимбаева Н.О. – кандидат химических наук, доцент кафедры химии Казахского национального женского педагогического университета.

Автор: Кашаганова Куляш Тугелбаевна – кандидат химических наук, ассистент профессора кафедры фундаментальной медицины Казахского национального университета имени аль-Фараби

К31 Органическая химия в медицине: Учебное пособие / К.Т. Кашаганова. – Алматы: КазНУ имени аль-Фараби, 2026. – 102 с.

ISBN 978-601-04-7562-5

Учебное пособие «Органическая химия в медицине» разработано для студентов медицинских, педиатрических и стоматологических факультетов и ориентировано на практическое освоение углеводов и их производных, а также изучение их значения в медицине и живых организмах. В учебном пособии представлены краткие теоретические сведения, контрольные вопросы и задания для самостоятельной работы. Содержание пособия адаптировано к образовательным потребностям студентов нехимических направлений подготовки. Особое внимание уделяется взаимосвязи химических свойств органических соединений с их биологической активностью и фармакологическим действием. Пособие способствует формированию у будущих специалистов химического мышления, необходимого для понимания биохимических процессов, механизмов действия лекарственных веществ и основ патогенеза заболеваний. Материал адаптирован согласно задачам изучения органической химии, студентами нехимических специальности.

УДК 547
ББК 24.2

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» МЗ РК (№634 от 28 августа 2026 г.).

Рекомендовано к использованию в организациях высшего и (или) послевузовского образования Республики Казахстан в качестве учебника (учебного пособия) для обучающихся по направлению подготовки кадров «Здравоохранение». Протокол заседания Учебно-методического объединения на базе _____ № _____ от _____.

© Кашаганова К.Т., 2026

© КазНУ имени аль-Фараби, 2026

Оглавление

ГЛОССАРИЙ.....	4
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	9
1.1. Химическая связь и строение молекулы.....	9
1.2. Пространственное строение молекул	13
<i>Контрольные вопросы.....</i>	16
2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ И СОЕДИНЕНИЯ	17
2.1. Реакции органических соединений.....	17
2.2. Типы органических соединений и их характерные группы.....	18
<i>Контрольные вопросы.....</i>	19
3. ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	19
3.1. Углеводы и их производные.....	19
3.2. Спирты, фенолы, тиолы и эфиры.....	21
3.3. Альдегиды и кетоны	25
3.4. Карбоновые кислоты и их производные.....	27
<i>Контрольные вопросы.....</i>	32
4. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	32
4.1. Гидроксикислоты.....	32
4.2. Аминокислоты	37
<i>Контрольные вопросы.....</i>	45
5. БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ МОНОМЕРЫ.....	46
5.1. Углеводы.....	46
5.2. Липиды.....	57
5.3. Пептиды и белки.....	72
5.4. Нуклеиновые кислоты	77
<i>Контрольные вопросы:</i>	86
6. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	86
6.1. Гетероциклические соединения	86
6.2. Витамины и коферменты.....	88
6.3. Основы биохимии лекарственных средств	97
<i>Контрольные вопросы.....</i>	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	101

ГЛОССАРИЙ

Авитаминоз — заболевание, вызванное хроническим дефицитом витамина или нарушением его метаболизма.

Аномер — один из двух диастереомеров, отличающихся конфигурацией аномерного центра (C1) в циклических формах сахаров (α - и β -аномеры).

Гибридизация — смешение атомных орбиталей с образованием равноценных гибридных орбиталей, определяющих геометрию молекулы.

Гликозидная связь — ковалентная связь, образованная аномерным ОН сахара с ОН (или NH) другой молекулы; соединяет мономеры в ди- и полисахаридах.

Денатурация — разрушение нативной структуры белка (вторичной, третичной, четвертичной) без разрыва пептидных связей.

Изоэлектрическая точка (ИЭТ, pI) — значение pH, при котором суммарный электрический заряд молекулы аминокислоты (или белка) равен нулю.

Кофермент — небелковое органическое соединение, необходимое для активности фермента; нередко является производным витамина.

Комплементарность — свойство взаимного соответствия молекул (оснований ДНК/РНК, субстрата и фермента) по форме и химическим группам.

Лактам-лактимная таутомерия — равновесная взаимопревращаемость кето- (лактамой) и енол- (лактимной) форм пуриновых и пиримидиновых оснований.

Мезомерный эффект — перераспределение электронной плотности через π -связи в сопряжённых системах; не ослабевает быстро с расстоянием.

Нуклеотид — мономер нуклеиновых кислот: азотистое основание + сахар + один (или несколько) фосфатов.

Пептидная связь — амидная связь $-\text{CO}-\text{NH}-$ между α -карбоксилком одной аминокислоты и α -амино-группой другой; основа первичной структуры белков.

Продруг (пролекарство) — фармакологически малоактивное вещество, превращаемое в активную форму в результате метаболизма (фаза I) в организме.

Стереоизомерия — явление, при котором молекулы с одинаковым составом и связностью различаются пространственным расположением атомов.

Фармакофор — минимальный набор структурных элементов молекулы, обеспечивающих её специфическое взаимодействие с биологической мишенью.

Хиральность — свойство молекулы, не совмещаемой со своим зеркальным отражением; обусловлена хиральным центром (атом C* с 4 различными заместителями).

Цвиттерион — молекула, одновременно несущая положительный ($-\text{NH}_3^+$) и отрицательный ($-\text{COO}^-$) заряды; форма существования аминокислот при $\text{pH} \approx \text{ИЭТ}$.

Цикл Кребса — цикл трикарбоновых кислот; центральный метаболический путь окислительного расщепления ацетил-КоА с генерацией НАДН, ФАДН₂ и ГТФ.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АК — аминокислота (аминокислоты).

АЛТ — аланинаминотрансфераза.

АСТ — аспартатаминотрансфераза.

АТФ — аденозинтрифосфат.

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

ГТФ — гуанозинтрифосфат.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ЖК — жирные кислоты.

ИЭТ — изоэлектрическая точка.

НАД(Н) — никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺ — окисленная, НАДН — восстановленная форма).

НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

ПЛФ — пиридоксаль-5'-фосфат.

ПЦР — полимеразная цепная реакция.

РНК — рибонуклеиновая кислота.

ТАГ — триацилглицерины (триглицериды).

ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота.

ТПФ — тиаминпирофосфат (тиаминдифосфат).

ТУП — типовой учебный план.

УДФ — уридиндифосфат.

УТФ — уридинтрифосфат.

ФАД — флавинадениндинуклеотид.

ФКУ — фенилкетонурия.

ФМН — флавинмононуклеотид.

ЦТФ — цитидинтрифосфат.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебное пособие «Органическая химия в медицине» адресовано студентам первого курса медицинских, педиатрических и стоматологических факультетов, обучающимся по образовательным программам «Медицина», «Педиатрия» и «Стоматология». Дисциплина «Химия» входит в перечень базовых обязательных дисциплин типового учебного плана (ТУП) медицинских специальностей Республики Казахстан и является фундаментом для последующего изучения биохимии, фармакологии, патологической физиологии и клинических дисциплин.

Пособие написано в соответствии с требованиями государственного общеобязательного стандарта образования (ГОСО РК) и типового учебного плана (ТУП) по специальностям медицинского профиля. Структура и содержание разделов соответствуют дескрипторам уровня квалификации NQF и результатам обучения, сформулированным в ТУП.

Методическая концепция пособия строится на принципе «от структуры — к функции — к клинике»: каждый раздел начинается с навигатора темы (ключевые слова, цели обучения по ТУП, алгоритм достижения цели), что помогает студенту осознанно выстроить путь освоения материала. Контрольные вопросы в конце каждого раздела позволяют проверить и закрепить знания.

Особое внимание уделено медицинским аспектам органической химии: стереоизомерии и фармакологической активности, структурным основам действия лекарств, химии биополимеров, витаминологии и биохимии метаболизма.

Автор выражает искреннюю признательность рецензентам — доктору химических наук О.Т. Жилкибаеву, кандидатам химических наук Э.К. Карловой и Н.О. Акимбаевой — за ценные замечания и рекомендации, способствовавшие улучшению пособия.

Отзывы и предложения просьба направлять по адресу: kashaganova.kulyash@med-kaznu.com или на страницу Instagram: [@med_chemist.kk](#)

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская химия — увлекательная и быстро развивающаяся область, находящаяся на стыке химии, биологии и медицины. Она объединяет принципы фармацевтики, биологии и медицины для создания, оптимизации и изучения лекарств и биологически активных соединений. Медицинская химия занимается открытием, разработкой и созданием новых лекарственных препаратов, а также усовершенствованием уже существующих, изучением их свойств, метаболизма в организме, а также установлением зависимости «структура–активность» [1].

Химия и биохимия на медицинских факультетах являются неотъемлемой частью базовых теоретических знаний современного медика-выпускника [2]. Учебное пособие «Органическая химия в медицине» предназначено для студентов, обучающихся по образовательным программам медицины, педиатрии и стоматологии по дисциплине «Химия».

Учебное пособие состоит из 6 глав, охватывающих следующие темы: теоретические основы строения органических соединений, биологически важные реакции, основные классы биологически важных соединений, гетерофункциональные соединения, биополимеры, биологически активные низкомолекулярные соединения.

Каждая глава даёт доступное объяснение основ биоорганических, химических и биохимических взаимосвязей, действующих в живых системах. Каждый параграф снабжён навигатором темы: ключевыми словами, целями обучения согласно ТУП и алгоритмом достижения цели. Контрольные вопросы размещены после каждого раздела.

Учебное пособие для студентов-медиков даёт студентам удовлетворительную основу для эффективного изучения биохимии и других смежных дисциплин (биохимия, клеточная и молекулярная биология, иммунология, фармакология, физиология, патофизиология) [3].

Цель учебного пособия:

Сформировать у студентов медицинских, педиатрических и стоматологических специальностей систематизированные знания об основных классах органических соединений, их строении, реакционной способности и биологической роли, а также развить умение применять эти знания для понимания биохимических процессов, лежащих в основе структуры и функции лекарственных веществ и биомолекул.

Задачи:

1. Сформировать представления о теории строения органических соединений, видах изомерии, электронных эффектах и их влиянии на реакционную способность;
2. Изучить основные типы биологически важных реакций органических соединений и механизмы их протекания;
3. Изучить классификацию, номенклатуру и химические свойства основных классов биологически важных органических соединений;
4. Рассмотреть строение и свойства гетерофункциональных соединений, значимых для метаболизма (гидрокси-, оксо-, аминокислоты и др.);

5. Сформировать знания о строении и функциях биополимеров — углеводов, липидов, аминокислот и белков, нуклеиновых кислот — в норме и патологии;

6. Изучить строение и биологическую роль биологически активных низкомолекулярных соединений (гетероциклы, витамины, коферменты) и заложить основы понимания связи «структура-активность»;

7. Развить навыки решения ситуационных задач и самостоятельного анализа химических превращений, лежащих в основе биохимических процессов.

1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Органическая химия – это химия соединений углерода. В органических соединениях атомы углерода ковалентно связаны друг с другом и с атомами других неметаллов, таких как водород, кислород, азот, сера и галогены. Все остальные соединения являются неорганическими.

Углерод играет центральную роль на молекулярном уровне жизни, поскольку его атомы составляют большую часть состава молекул (за исключением воды), находящихся в живых клетках. Основные компоненты живой материи: *углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты, ферменты, белки, гормоны, клеточные мембраны* — являются органическими соединениями.

Изначально органическая химия изучала только вещества, получаемые из живой материи. Долгие годы учёные считали, что органические соединения могут образовываться только в живых системах. Однако в 1828 году немецкий химик Фридрих Вёлер получил мочевины в лаборатории, нагревая неорганическое соединение цианат аммония — без необходимости использования живых организмов [4, с. 25].

1.1. Химическая связь и строение молекулы

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ ковалентная связь	1. Объяснять типы химических связей в органических молекулах	1. Изучить типы хим. связей (σ , π , ионная, водородная)
✓ σ -связь		
✓ π -связь	2. Различать σ - и π -связи по механизму образования	2. Сравнить по таблице 1.1 свойства связей
✓ гибридизация		
✓ электроотрицательность	3. Применять знания о связях для прогнозирования свойств соединений	3. Объяснить механизм образования каждого типа
✓ водородная связь		4. Привести медицинские примеры
		5. Ответить на контрольные вопросы

Атом углерода находится в 14-й группе периодической системы элементов. С четырьмя валентными электронами валентная оболочка углерода заполнена наполовину. Атом углерода не имеет ни сильной тенденции терять все свои электроны, ни сильной тенденции приобретать четыре электрона. Вместо этого он обычно образует ковалентные связи с другими атомами, делясь электронами [4, с. 45].

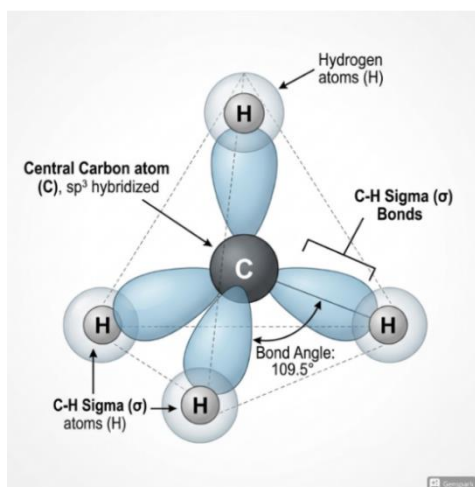
1.1.1. Типы химических связей в органических соединениях

Углерод существует в двух формах. В основном состоянии его электронная конфигурация выражается как $1s^2 2s^2 2p^1 2p^1$, из чего следует, что атом углерода двухвалентен. В возбуждённом состоянии электрон «перескакивает» с s-орбитали на p-орбиталь, и атом углерода становится четырёхвалентным (рис. 1.1) [4, с. 46].

Ковалентная связь — главный тип в органической химии. Атомы делят пары электронов:

σ-связь (одинарная) — осевое перекрывание орбиталей, самая прочная, допускает свободное вращение вокруг оси. Есть в любой органической молекуле.

π-связь (в двойной и тройной) — боковое перекрывание, менее прочная, определяет реакционную способность алкенов и алкинов (реакции присоединения).



Ионная связь встречается редко — в органических солях (ацетаты, оксалаты) [4, с. 50].

Водородная связь — межмолекулярное взаимодействие $O-H \cdots O$ или $N-H \cdots O$. Критически важна: объясняет высокие температуры кипения спиртов и карбоновых кислот, а также вторичную структуру белков [5, с. 112].

Ван-дер-Ваальса — слабые дисперсионные взаимодействия. Чем длиннее углеродная цепь и больше молекула, тем сильнее эти силы и выше температура кипения.

Рис. 1.1. Молекула метана: тетраэдрическая геометрия sp^3 -гибридного атома углерода [5, с. 33]
(рисунок сгенерирован через ИИ "Genspark")

Таблица 1.1 - Типы химических связей в органических соединениях (адаптировано по данным Тюкавкина Н.А., 2004)

Ковалентная связь (основной тип)		
Одинарная (σ) C-C, C-H, C-O	Двойная ($\sigma + \pi$) C=C, C=O, C=N	Тройная ($\sigma + 2\pi$) C≡C, C≡N
Свободное вращение Самая прочная Пример: этан CH_3-CH_3	Вращение ограничено π слабее σ Пример: этилен $CH_2=CH_2$	Линейная геометрия Наиболее реакционноспособная Пример: ацетилен $CH \equiv CH$
Ионная связь		Водородная связь
Перенос электронов Редко в органической химии Пример: соли карбоновых кислот		$O-H \cdots O$, $N-H \cdots O$ Межмолекулярная/внутримолекулярные Пример: спирты, кислоты
Донорно-акцепторная		Ван-дер-Ваальса
Оба электрона от донора Пример: амины, координация		Слабые межмолекулярные Важны для t кипения

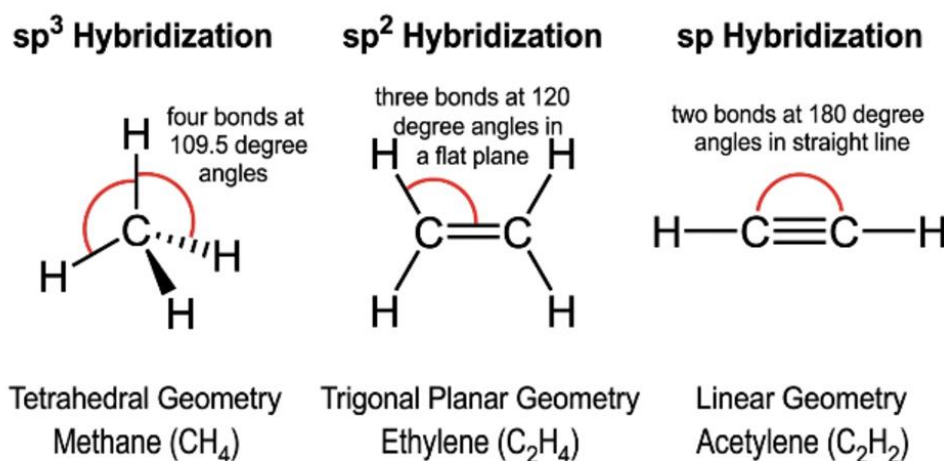
1.1.2. Гибридизация атома углерода (sp^3 , sp^2 , sp)

Гибридизация — это смешение атомных орбиталей с образованием новых, одинаковых по форме и энергии. Именно она определяет геометрию молекулы (рис. 1.2) [5, с. 33].

sp³-гибридизация — атом углерода смешивает одну 2s и три 2p орбитали. Получаются четыре равноценные гибридные орбитали, направленные к вершинам тетраэдра. Угол между ними — 109,5°. Характерно для алканов, циклоалканов, спиртов, аминов.

sp²-гибридизация — смешиваются одна 2s и две 2p орбитали. Три гибридные орбитали лежат в одной плоскости под углом 120°. Незагибридизованная p-орбиталь участвует в π-связи. Характерно для алкенов, карбонильной группы (C=O), ароматических колец.

sp-гибридизация — смешиваются одна 2s и одна 2p. Две гибридные орбитали направлены под углом 180° (линейная молекула). Две незагибридизованные p-орбитали образуют тройную связь. Характерно для алкинов (—C≡C—) и нитрилов (—C≡N) [5, с. 35].



(рисунок сгенерирован через ИИ "Genspark")

Рис. 1.2. Типы гибридизации атома углерода:
sp³, sp², sp и соответствующие геометрии молекул [5, с. 33]

1.1.3. Электронные эффекты: индуктивный и мезомерный

Электронные эффекты — это способы перераспределения электронной плотности в молекулах, которые существенно влияют на их реакционную способность, кислотно-основные свойства и устойчивость [6, с. 78].

Индуктивный (I-эффект) — смещение электронной плотности вдоль σ-связей под влиянием различий в электроотрицательности атомов. Быстро ослабевает с расстоянием, не требует сопряжения.

–I-эффект (электроноакцепторный): группы –NO₂, –CN, –COOH, –F, –Cl — увеличивают кислотность, стабилизируют анионы.

+I-эффект (электронодонорный): алкильные группы –CH₃, –C₂H₅ — снижают кислотность, стабилизируют катионы.

Мезомерный (М-эффект) — перераспределение электронной плотности за счёт делокализации π-электронов в сопряжённых системах. Передаётся через

π -связи, требует сопряжённой системы, не ослабевает быстро [6, с. 81]. В таблице 1.2 представлено сравнение мезомерного и индуктивного эффектов.

Таблица 1.2 - Сравнение индуктивного и мезомерного эффектов (адаптировано по данным Попкова В.А и др., 2019)

Характеристика	Индуктивный эффект	Мезомерный эффект
Тип связи	σ	π
Дальность действия	Короткая	Длинная
Требуется сопряжения	Нет	Да
Скорость ослабления	Быстро	Медленно

Например, в молекуле фенола (C_6H_5OH) гидроксильная группа ($-OH$) проявляет $+M$ -эффект (донор через π -связи) и слабый $-I$ -эффект (из-за электроотрицательного $-O$). В итоге мезомерный эффект сильнее чем индуктивный, поэтому бензольное кольцо активируется. I -эффект — действует через σ -связи и зависит от электроотрицательности, а M -эффект — связан с резонансом и делокализацией π -электронов. В молекуле оба эффекта могут конкурировать, но обычно один доминирует.

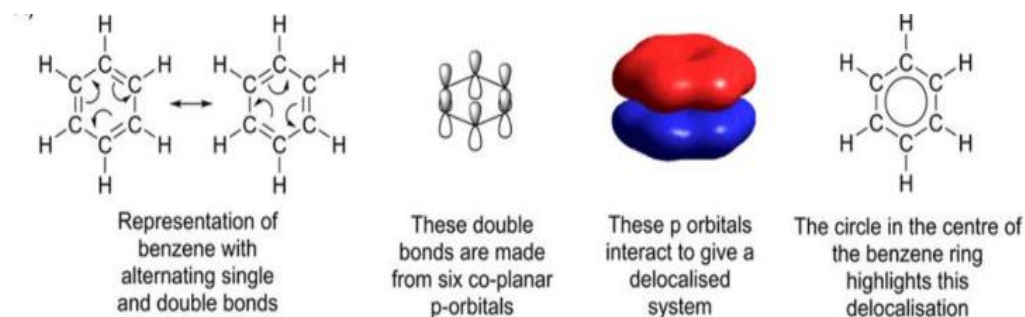
1.1.4. Сопряжение и ароматичность

Эти два понятия тесно связаны и играют ключевую роль в понимании устойчивости и реакционной способности органических соединений.

Сопряжение — это перекрывание p -орбиталей соседних атомов, приводящее к делокализации π -электронов по всей системе. Необходимые условия: чередование двойных и одинарных связей, все атомы в sp^2 -гибридизации, плоская структура молекулы [6, с. 95].

Значение сопряжения: повышает устойчивость молекулы, вызывает делокализацию зарядов, влияет на цвет (в хромофорах), определяет направление реакций.

Ароматичность — особый случай сопряжения (рис. 1.3). По правилу Хюккеля $(4n+2)\pi$ система должна быть циклической, плоской, с непрерывным сопряжением и содержать $(4n+2)$ π -электронов, где n — это целое неотрицательное число ($n = 0, 1, 2, 3...$), которое не имеет самостоятельного физического смысла, а служит *порядковым номером ароматического ряда* [7, с. 99]. Например, Бензол (6π , $n=1$), нафталин (10π , $n=2$) — ароматические; циклобутadiен (4π) — антиароматический, нестабилен.



(рисунок сгенерирован через ИИ "Genspark")

Полностью сопряжённые кольца большего размера, чем бензольное кольцо, также являются ароматическими, если они плоские и имеют $4n + 2\pi$ -электрона. Углеводороды, содержащие одно кольцо с чередующимися двойными и одинарными связями, называются аннуленами.

1.2. Пространственное строение молекул

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ стереоизомерия	1. Различать виды	1. Изучить понятия конформации и конфигурации
✓ конформация	стереоизомерии	конфигурации
✓ конфигурация	2. Определять хиральные	2. Рассмотреть цис-транс и
✓ хиральность	центры в молекулах	оптическую изомерию
✓ энантиомер	3. Объяснять биологическое	3. Разобрать конформации алканов и
✓ диастереомер	значение стереоизомерии	циклогексана
✓ R/S-номенклатура	4. Связывать стереохимию с фармакологической активностью	4. Изучить биологические следствия стереохимии на примере талидомида
		5. Ответить на контрольные вопросы

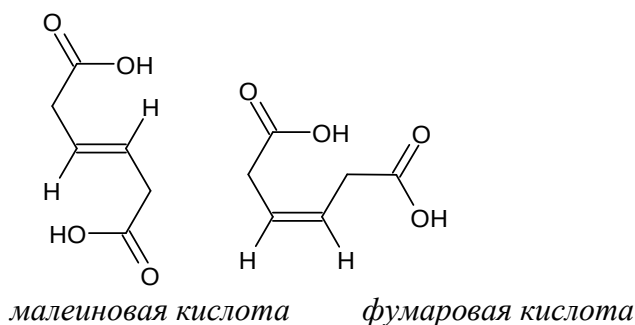
Молекулы с одинаковой молекулярной формулой, но разным расположением атомов, называются *изомерами* [4, с. 115]. Существует два типа изомеров: *конституционные* и *стереоизомеры*. Оба типа играют ключевую роль в селективности биологических процессов.

1.2.1. Конформации и конфигурации

Конфигурация описывает взаимную ориентацию атомов стереоизомера в пространстве, не зависящую от вращения вокруг одинарной связи.

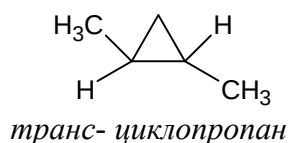
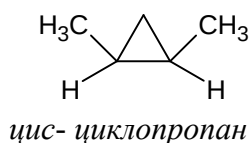
а) Геометрические (цис-транс) изомеры — обусловлены ограниченным вращением вокруг двойной связи или в цикле. Пример: малеиновая кислота (цис) и фумаровая кислота (транс) — биохимически важный компонент цикла Кребса [5, с. 230].

Примерами геометрических изомеров соединений с двойными связями являются цис- и транс-2-бутен или цис- и транс-бутендиовая кислота:



Геометрическая изомерия обуславливает различные свойства обоих изомеров. Фумаровая кислота является биохимически важным компонентом цитратного цикла, в то время как малеиновая кислота малотоксична. Цис-транс-

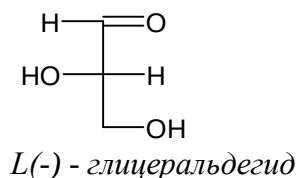
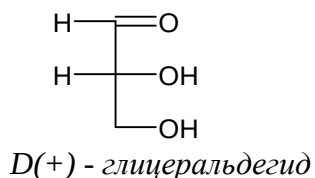
изомерия важна для ряда биологических процессов, одним из которых является зрение. В этом процессе играет роль изомеризация высоко ненасыщенного альдегида цис-ретиная в транс-ретиная. Ретиная образуется путём окисления спирта, -ОН-группы витамина А, до альдегидной группы.



б) энантиомеры, или оптические изомеры.

Энантиомеры — зеркальные несовмещаемые изомеры. Обусловлены наличием хирального центра (С*, связанного с четырьмя различными группами) Два энантиомера вращают плоскость поляризованного света в противоположные стороны. *Энантиомеры* – это изомеры, которые являются несовмещаемыми зеркальными отражениями друг друга. Две молекулы являются зеркальными отражениями, если каждая из них может видеть другую как своё зеркальное отражение. Две молекулы не совмещаемы, если они не становятся идентичными. Молекула, не совмещаемая со своей зеркальной молекулой, называется *хиральной* или обладающей хиральностью. Молекулы, не обладающие хиральностью, называются *ахиральными*.

Энантиомеры имеют *конфигурацию D- или L-*. Хиральные соединения проявляют оптическую активность и называются оптически активными. Энантиомеры энантиомерной пары идентичны по всем своим физическим свойствам (например, температуре кипения, растворимости), за исключением оптической активности. *Оптическая активность* — это способность соединения вращать плоскость поляризованного света. Конфигурация (D- или L-) определяется методом рентгеновской кристаллографии. Общей связи между конфигурацией и направлением оптического вращения не существует. Некоторые D-энантиомеры являются правовращающими (например, D-(+)-глицеральдегид), другие – левовращающими (например, D-(-)-фруктоза или L-(+)-молочная кислота).



Эквимольная смесь (1:1) обоих энантиомеров обозначается как D,L- (*рацемат*) и не обладает оптической активностью. Энантиомеры энантиомерной пары обладают различной биологической активностью. Ферменты метаболизма сахаридов катализируют реакции только D(+)-сахаридов. Ферменты млекопитающих катализируют только реакции L-аминокислот.

Лактатдегидрогеназа окисляет только L(+)-молочную кислоту и не может окислять D(-)-молочную кислоту. Один энантиомер из пары энантиомеров может быть активным лекарственным средством (например, (-)-адреналин), в то

время как другой неактивен ((+)-адреналин). Один может быть токсичным, а другой — нет.

Простая связь между любыми двумя атомами обладает свободным вращением, то есть атомы в связи могут свободно вращаться относительно друг друга на 360° , причём непрерывно. Энергия вращения вокруг одинарных связей практически отсутствует. Благодаря свободному вращению молекула может иметь различные конформации (рис. 1.4) [4, с. 127].

Конформация — расположение заданной конфигурации в пространстве вследствие вращения вокруг σ -связей. Для циклогексана наиболее устойчива *конформация кресла* (все углы C–C–C = $109,5^\circ$, атомы водорода расположены в шахматном порядке) [4, с. 138].

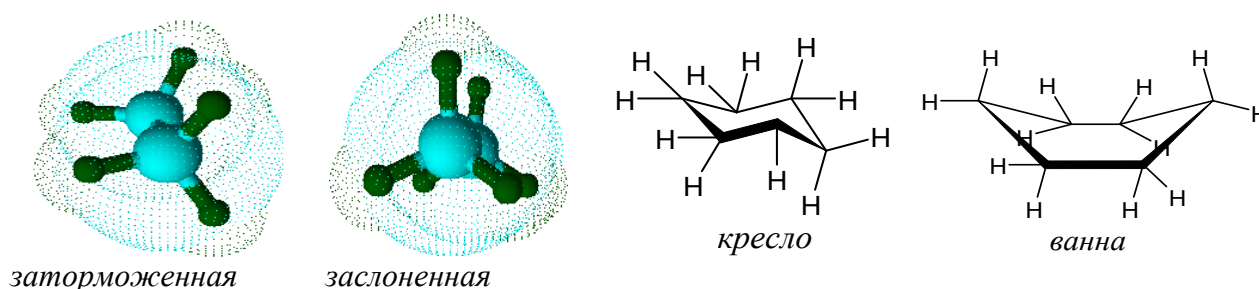


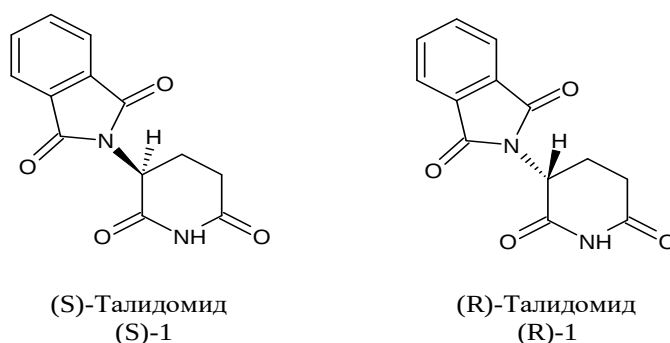
Рис. 1.4. Конформации этана (заторможенная и заслонённая) и циклогексана (кресло и ванна) [4, с. 21]

1.2.2. Биологическое значение стереоизомерии

Сtereoизомерия задаёт саму архитектуру жизни. Ферменты, рецепторы, антитела — асимметричные макромолекулы, для которых пространственная конфигурация субстрата так же важна, как и его химический состав [1, с. 89].

Все протеиногенные аминокислоты имеют L-конфигурацию; D-глюкоза является основным энергетическим субстратом клетки, тогда как L-глюкоза не метаболизируется. Ферменты гликолиза строго стереоспецифичны [5, с. 198].

Трагический пример — талидомид (1950–60-е гг.): препарат от токсикоза беременных выпускался как рацемическая смесь. R-энантиомер был безвреден, а S-энантиомер оказался тератогенным — вызывал пороки развития у тысяч детей [1, с. 93]. Это стало поворотным моментом для требований к хиральной чистоте лекарственных препаратов.



Практические следствия: хиральные препараты (ибупрофен, омепразол) выпускаются как чистые энантиомеры (enantiopure); (S)-ибупрофен в 100 раз активнее R-формы [1, с. 105].

Практические выводы для биохимии:

Сtereoизомерия задаёт саму архитектуру жизни. L-аминокислоты и D-сахара были «выбраны» эволюцией, и все метаболические пути согласованы именно под эти конфигурации. Понимание стереохимии необходимо в синтезе лекарств, разработке ферментов и изучении молекулярных механизмов болезней (табл. 1.3).

Таблица 1.3 - Ключевые аспекты биологического значения стереоизомерии (адаптировано по данным Тюкавкина Н.А., 2004)

1	Хиральность - ключ к биологическому распознаванию		
	L -аминокислота природная форма входит в состав белков распознаётся ферментам	D-аминокислота зеркальный энантиомер не входит в белки не распознаётся ферментами	Принцип «ключ-замок» рецептор и фермент комплементарны лишь одному энантиомеру из двух возможных
2	Фармакологические последствия		
	Активный энантиомер связывается с мишенью оказывает лечебный эффект	Неактивный энантиомер балласт или токсичен пример: талидомид	Хиральные препараты ибупрофен, омепразол выпускаются как чистые энантиомеры (enantiopure)
3	Углеводы D-глюкоза — энергетический субстрат клетки. L-глюкоза — не метаболизируется Ферменты гликолиза стереоспецифичны D и L — различные биологические роли даже при одинаковом химическом составе	Нуклеиновые кислоты ДНК содержит D-дезоксирибозу правозакрученная спираль (B-форма) сахара не формируют двойную спираль стереохимия определяет хранение генетической информации	
4	Восприятие запаха и вкуса R-лимонен — запах апельсина, S-лимонен — запах лимона, одна молекула, два аромата L-аспарагин — горький, D-аспарагин — сладкий, рецепторы различают зеркальные изомеры		

Контрольные вопросы

1. Какие типы химических связей встречаются в органических соединениях? Охарактеризуйте каждый из них.
2. Объясните, почему водородная связь важна для структуры белков и ДНК.
3. Чем sp^3 -, sp^2 - и sp -гибридные атомы углерода отличаются по геометрии и реакционной способности?
4. Что такое индуктивный и мезомерный эффекты? Приведите примеры электроноакцепторных и электронодонорных заместителей.

5. Сформулируйте правило Хюккеля. Является ли циклобутадиен ароматическим? Обоснуйте ответ.
6. Чем отличаются конформационные и конфигурационные изомеры?
7. Какова биологическая роль хиральности молекул? Приведите пример фармацевтически важного хирального соединения.
8. Почему приём «чистого» R-энантиомера талидомида всё равно привёл бы к трагедии?

2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВАЖНЫЕ РЕАКЦИИ И СОЕДИНЕНИЯ

2.1. Реакции органических соединений

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ нуклеофил	1. Классифицировать реакции по механизму разрыва связи	1. Изучить классификацию реагентов (гомолитические, гетеролитические)
✓ электрофил		2. Разобрать реакции по характеру разрыва связи
✓ свободный радикал	2. Различать нуклеофильные и электрофильные реагенты	3. Рассмотреть примеры каждого типа
✓ замещение		4. Составить сравнительную таблицу
✓ присоединение	3. Приводить примеры биохимических реакций каждого типа	5. Ответить на контрольные вопросы
✓ элиминирование		
✓ перегруппировка		

Реагенты в органической химии — это низкомолекулярные соединения (молекулы, ионы, радикалы), реагирующие с субстратом [6, с. 130].

а) Гомолитические реагенты — свободные радикалы — частицы с одним или несколькими неспаренными электронами ($\text{H}\cdot$, $\text{Cl}\cdot$).

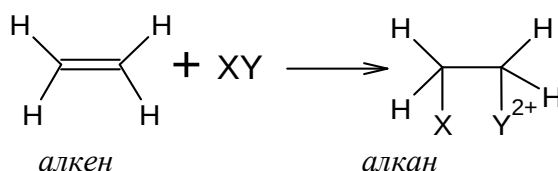
б) Гетеролитические реагенты — ионы или полярные молекулы:

— нуклеофильные (донор электронной пары): OH^- , X^- , H_2O , NH_2^- ;

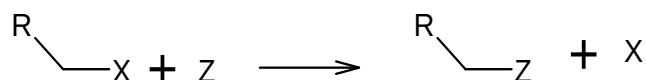
— электрофильные (акцептор электронной пары): H^+ , R^+ , AlCl_3 .

Классификация реакций по структурному изменению субстрата:

а) присоединение — переход двойной или тройной связи в более простую [6, с. 135];

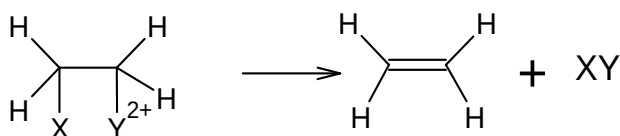


б) замещение — в молекуле субстрата (исходного соединения) атом или группа атомов замещаются другим атомом или группой атомов соответственно.



в) элиминирование (обратность присоединения) — из субстрата отщепляется простая молекула (вода, водород, аммиак, галоген,

галогеноводород) с образованием продукта с кратной связью;



г) *молекулярные перегруппировки* – перестановка атомов или групп атомов из одного места в молекуле субстрата в другое с образованием более стабильного продукта (например, изомеризация цианата аммония в мочевины при нагревании) [4, с. 25].

2.2. Типы органических соединений и их характерные группы

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ функциональная группа	1. Называть функциональные группы и соответствующие классы соединений	1. Изучить таблицу 2.1 функциональных групп
✓ карбонил		2. Связать каждую группу с классом соединений
✓ гидроксил	2. Предсказывать химические свойства соединений по его функциональным группам	3. Привести биологические примеры
✓ амино		4. Решить задачи на идентификацию групп
✓ карбоксил		
✓ тиол		
✓ сложный эфир		

Функциональная группа — это группа атомов, которая обладает характерным химическим поведением в каждой молекуле, где она встречается. Хотя, известно более 15 миллионов органических соединений, существует лишь несколько типов функциональных групп, каждая из которых определяет семейство органических соединений (табл. 2.1). Эти группы атомов придают характер всей молекуле и вместе с ее скелетом определяют ее физические свойства, реакционную способность и тип потенциальных реакций [4, с. 55].

Таблица 2.1 - Основные функциональные группы органических соединений и их классификация (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Соединения	Характеристическая группа	Префикс	Суффикс
Галогенные соединения	- F, -Cl, -Br, -I	Фторо-, хлоро-, бром-, йодо	
Нитросоединения	- NO ₂	Нитро-	
Нитрозосоединения	- NO	Нитрозо-	
Альдегиды		Формил-	- аль
кетоны		Оксо-	- он
Карбоновые кислоты		Карбоновая кислота	- овая кислота
Спирты	- OH	Гидрокси-	- ол
Тиолы	- SH	Меркапто - (тио-)	- тиол
Эфиры	-O - R	Окси-	

Сульфиды	-S - R	Тио-	
Дисульфиды	- S - S-		
Сульфоновые кислоты	- SO ₃ H	Сульфо-	
Амины	- NH ₂	Амино-	- амин
Имины	= NH	Имино-	- имин
Оксимы	= N - OH	Гидроксиламино -	- оксим
Нитрилы	- C $\equiv$ N	Циано -	- нитрил

Контрольные вопросы

1. Чем гомолитический разрыв связи отличается от гетеролитического?
2. Приведите примеры нуклеофилов и электрофилов. Каковы их роли в органических реакциях?
3. Перечислите основные типы органических реакций. Приведите биологический пример каждого типа.
4. Какие функциональные группы характерны для аминокислот? Для жирных кислот? Для сахаров?
5. Почему функциональные группы определяют химические свойства органических молекул?

3. ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1. Углеводороды и их производные

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ алкан	1. Называть	1. Изучить строение и номенклатуру алканов, алкенов, алкинов
✓ алкен	классифицировать	
✓ алкин	углеводороды	2. Сравнить реакционные способности
✓ циклоалкан	2. Предсказывать типы	3. Рассмотреть галогенирование алканов
✓ ароматический углеводород	реакций алканов, алкенов, алкинов	
✓ галогенпроизводное	3. Объяснять	4. Изучить механизм реакций присоединения
✓ степень ненасыщенности	медицинское значение углеводородов	5. Привести примеры медицинских применений

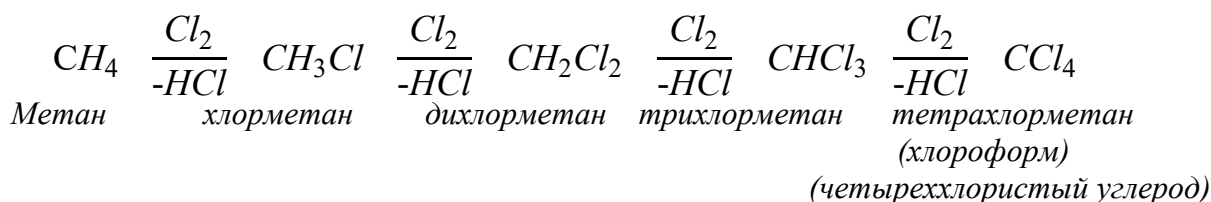
Углеводороды — это соединения, содержащие только атомы углерода и водорода [4, с. 60]. Все алканы соответствуют общей молекулярной формуле C_nH_{2n+2} , где n — число атомов углерода.

Углеводороды нерастворимы в воде (молекулы неполярны) и растворимы в неполярных растворителях. Это объясняет, почему холестерин (углеводородоподобная молекула с одной –ОН группой) плохо растворим в крови и может образовывать атеросклеротические бляшки [2, с. 198].

3.1.1. Алканы, алкены, алкины: строение и свойства

Алканы — насыщенные углеводороды (C_nH_{2n+2}), содержащие только σ -связи. Четыре связи атома углерода образуют угол $109,28^\circ$ (тетраэдрическое расположение). Относительно инертны, участвуют в реакциях *радикального замещения* (галогенирование, сульфохлорирование) [4, с. 63].

Хлорирование метана:

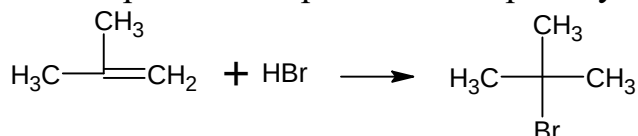


Хлороформ (CHCl₃) и четырёххлористый углерод (CCl₄) использовались в медицине как анестетики, однако токсичность ограничила их применение [2, с. 204].

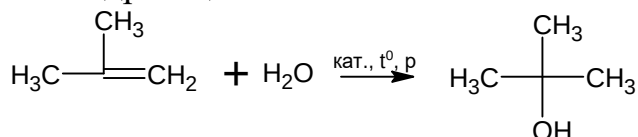
Алкены — ненасыщенные углеводороды с одной или несколькими двойными связями (C_nH_{2n}). Атомы sp²-гибридного углерода лежат в одной плоскости. Характерные реакции:

электрофильное присоединение

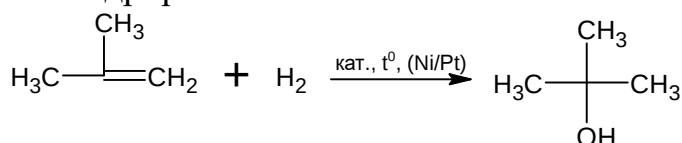
1. Гидрогалогенирование по правилу Марковникова



2. Гидратация

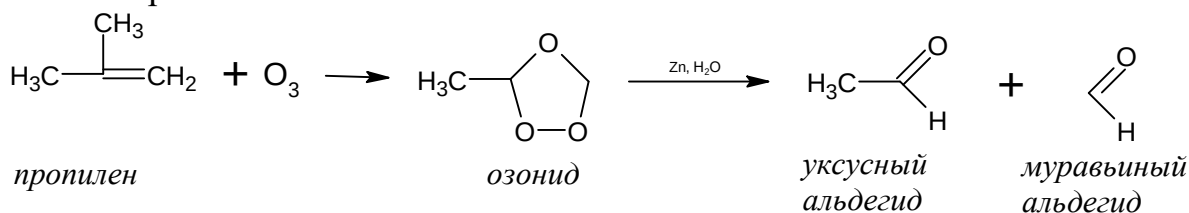


3. Гидрирование

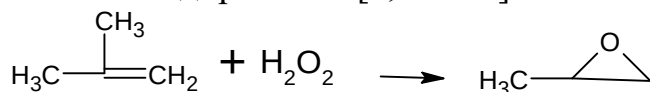


окисление

1. Озонирование



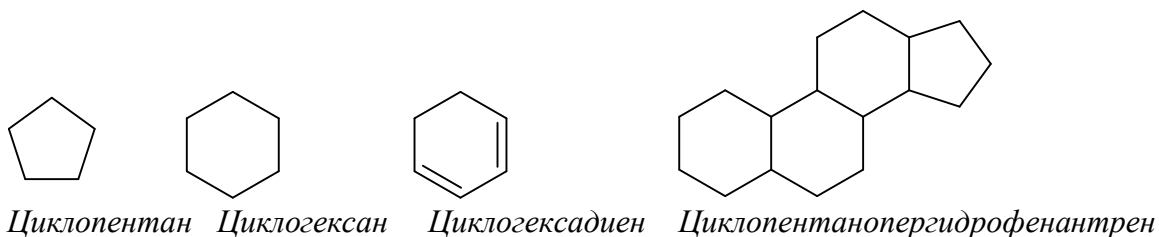
2. Эпоксидирование [6, с. 156]



Алкины — углеводороды с тройной связью (C_nH_{2n-2}). Линейная геометрия (sp-гибридизация). Реакции: присоединение (водорода, галогенов, воды), тримеризация [6, с. 162].

3.1.2. Циклические соединения

Циклические углеводороды — карбоциклические соединения, образующие замкнутые кольца. Циклоалканы (C_nH_{2n}) по химическим свойствам схожи с алканами. Наиболее устойчивы пяти- и шестичленные циклы (минимальное угловое напряжение) [4, с. 145].



Ароматические соединения (бензол и его производные) обладают исключительной термодинамической стабильностью вследствие делокализации π -электронов. Склонны к реакциям электрофильного ароматического замещения, а не присоединения [6, с. 175].

3.1.3. Галогенпроизводные: механизмы реакций замещения и элиминирования

Галогенпроизводные органических соединений — важнейший класс для медицины и фармацевтики. Атом галогена, обладая высокой электроотрицательностью, поляризует связь $C-X$, делая углерод электрофильным центром [6, с. 190].

SN2-реакция (бимолекулярное нуклеофильное замещение): нуклеофил атакует с тыльной стороны, происходит инверсия конфигурации («механизм Вальдена»). Характерна для первичных алкилгалогенидов.

SN1-реакция (мономолекулярное): стадиеобразование карбокатиона как интермедиата, рацемизация. Характерна для третичных алкилгалогенидов.

E2-реакция (элиминирование): одновременный разрыв связей $C-H$ и $C-X$, образование алкена. Конкурирует с SN2 [6, с. 195].

Медицинские примеры: хлороформ (анестетик), галотан (фторсодержащий анестетик), иодоформ (антисептик), хлорамфеникол (антибиотик) [1, с. 215].

Хлороформ и четыреххлористый углерод считаются канцерогенами. CCl_4 с водой разлагается до токсичного фосгена ($COCl_2$). *Йодоформ* (CH_3I) (желтый порошок), обладающий дезинфицирующим действием, используется как антисептик.

Бромформ ($CHBr_3$) содержит некоторые противокашлевые средства.

Наиболее важными полигалогенированными метанами и этанами являются хлорфторуглероды – фреоны (например, дихлордифторметан, CF_2Cl_2).

3.2. Спирты, фенолы, тиолы и эфиры

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ гидроксильная группа	1. Объяснять свойства спиртов и фенолов на основе строения	1. Изучить строение и физические свойства спиртов
✓ фенол	2. Сравнивать кислотность спиртов, фенолов и карбоновых кислот	2. Сравнить кислотность OH -содержащих соединений
✓ тиол		3. Рассмотреть реакции окисления и этерификации
✓ простой эфир		
✓ сложный эфир		
✓ кислотность		
✓ антисептик		

3. Приводить биологически важные представители класса
4. Разобрать медицинское значение этанола и фенолов

Спирты — производные углеводородов, содержащие одну или несколько гидроксильных групп ($-\text{OH}$). Водородная связь $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ обуславливает высокие температуры кипения спиртов по сравнению с алканами [4, с. 215].

Метанол (CH_3OH) — высокотоксичен; окисляется в организме до формальдегида и муравьиной кислоты, вызывая слепоту и смерть [2, с. 218]. Этанол — растворитель в фармацевтике, дезинфектант (70% раствор); в высоких дозах гепатотоксичен (рис. 3.1).

Фенолы (ArOH) — более сильные кислоты, чем спирты ($\text{pK}_a \sim 10$ против $\sim 16-18$), вследствие стабилизации феноксид-аниона резонансом с ароматическим кольцом [6, с. 230]. Фенол (карболовая кислота) — первый хирургический антисептик Листера (1865).

Тиолы ($\text{R}-\text{SH}$) — серусодержащие аналоги спиртов; более кислые ($\text{pK}_a \sim 10$). Образуют дисульфидные мостики ($\text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}$), критически важные для структуры белков и ферментов [5, с. 265].

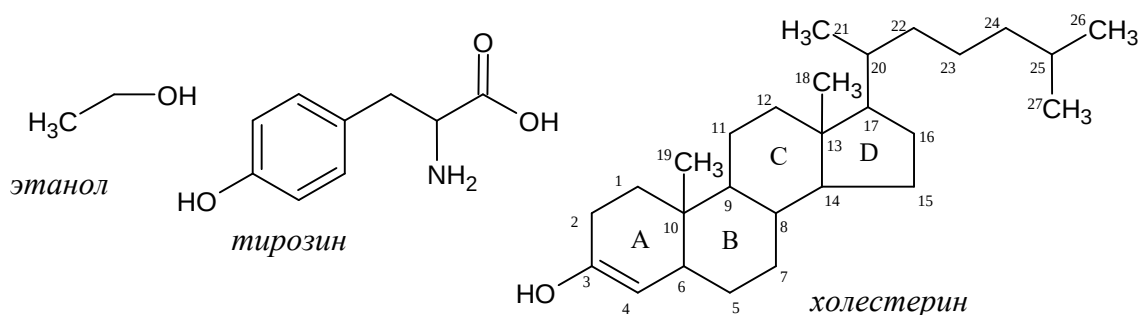


Рис. 3.1. Структуры биологически важных спиртов и фенолов [7, с. 114, 164]

3.2.1. Химические свойства и реакционная способность

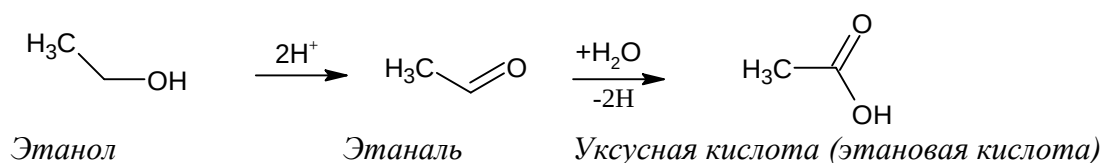
Спирты проявляют **амфотерные** свойства: кислотные (взаимодействие с металлами, образование алкоголятов) и основные (взаимодействие с HBr , HI).

Реакции спиртов:

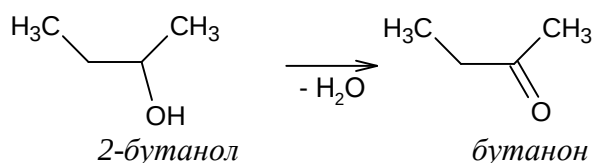
а) окисление (дегидрирование)

Спирты, содержащие хотя бы один атом водорода, связанный с гидроксильным атомом углерода, могут окисляться до карбонильных соединений. Окисление — это потеря двух атомов H или присоединение атома O молекулой.

Первичные спирты дают **альдегиды**, которые могут далее окисляться до **карбоновых кислот**:



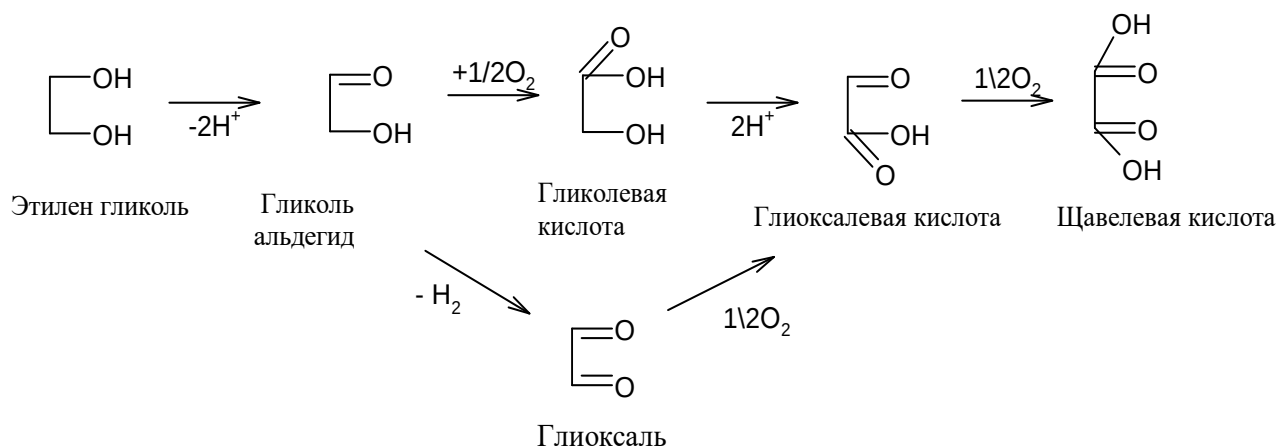
Вторичные спирты дают **кетоны**:



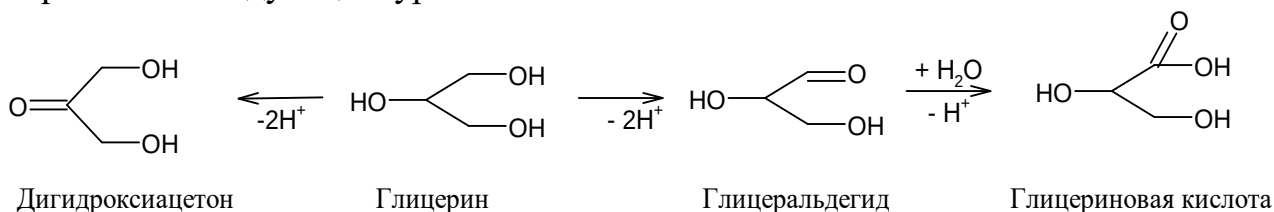
Третичные спирты не подвергаются этому типу окисления.

Спирт с более чем одной гидроксильной группой:

Окисление диолов – гликолей, соединений с двумя соседними спиртовыми группами, выражается следующим уравнением:



Окисление триолов, соединений с тремя гидроксильными группами, выражается следующим уравнением:

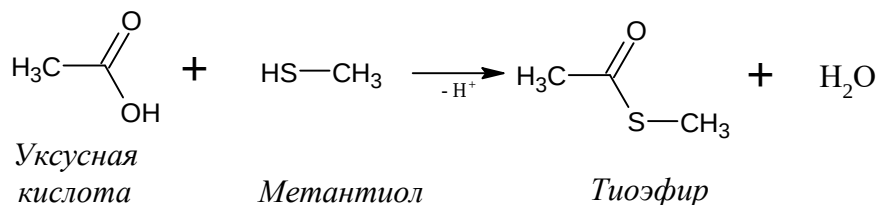
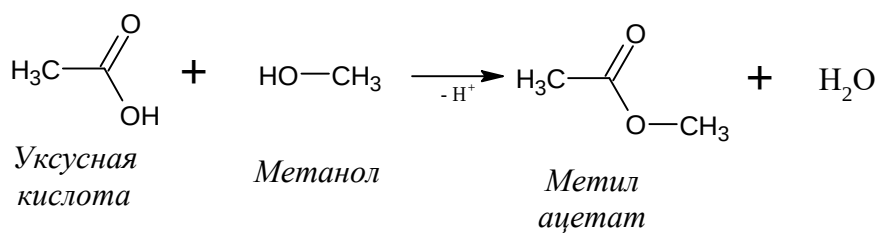


б) Этерификация

Этерификация – это реакция органических или неорганических кислот со спиртом.

При нагревании карбоновой кислоты и спирта в присутствии кислотного катализатора (обычно HCl) устанавливается равновесие со сложным эфиром и водой: группа –ОН карбоксильной группы заменяется группой –OR (например, метоксигруппой –OCH₃).

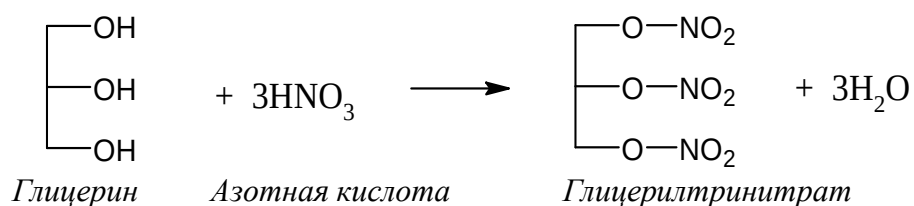
При избытке спирта действует принцип Ле Шателье, и равновесие смещается вправо настолько, что это хороший метод получения эфира. Поскольку этерификация обратима, можно гидролизовать эфир до соответствующей кислоты и спирта, используя кислотный катализатор и большой избыток воды. Обратным процессом кислотной этерификации является гидролиз эфира [9, с. 215].



Этерификация спирта неорганическими кислотами

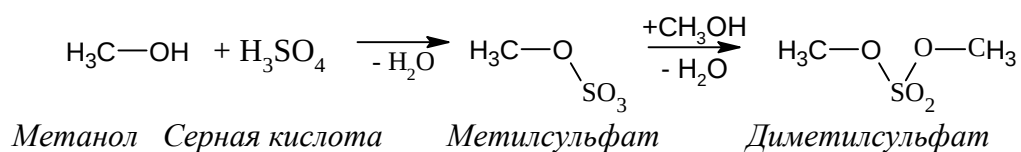
Неорганические сложные эфиры – это соединения, в которых протон кислоты замещен органическим остатком (R–).

а) Реакцией спирта с азотной кислотой HNO_3 можно получить алкилнитраты:

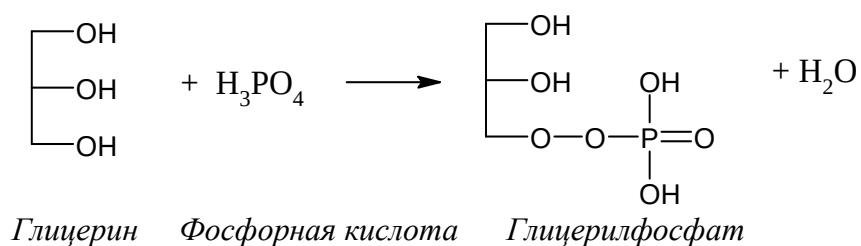


Глицерилтринитрат взрывоопасен и используется в медицине как вазодилатор, для предотвращения сердечных приступов у пациентов, страдающих стенокардией.

б) Реакцией спирта с серной кислотой H_2SO_4 получают алкилсульфаты:

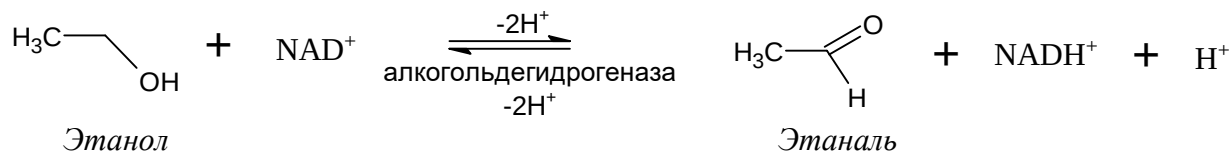


в) Реакцией спирта с фосфорной кислотой H_3PO_4 получают алкилфосфаты:



Глицерилфосфат является структурным компонентом сложных липидов [4, с. 225].

В организме аналогичные реакции окисления осуществляются ферментами совместно с коферментом, никотинамидадениндинуклеотидом, НАД⁺ дегидрогенизирует спирт до альдегида (или кетона). Эта реакция происходит в печени. Это ключевой этап в попытке организма избавиться от потребленного алкоголя:



Образующийся ацетальдегид, также токсичный, далее окисляется до уксусной кислоты и, в конечном итоге, до углекислого газа и воды. Образование метаболитов окисления обуславливает токсичность спиртов [5, с. 310].

3.2.2. Биологически важные представители

Инозитол (C₆H₁₂O₆) (рис. 5.13) — компонент фосфолипидов, участвует в клеточной сигнализации [5, с. 290].

Глицерин (1,2,3-пропантриол) — структурная основа триацилглицеринов и фосфолипидов.

Холестерин (рис. 3.1) — стероидный спирт (3β-ОН группа), синтезируется в печени, предшественник стероидных гормонов, витамина D, желчных кислот. Основной компонент клеточных мембран, регулятор их текучести [5, с. 295].

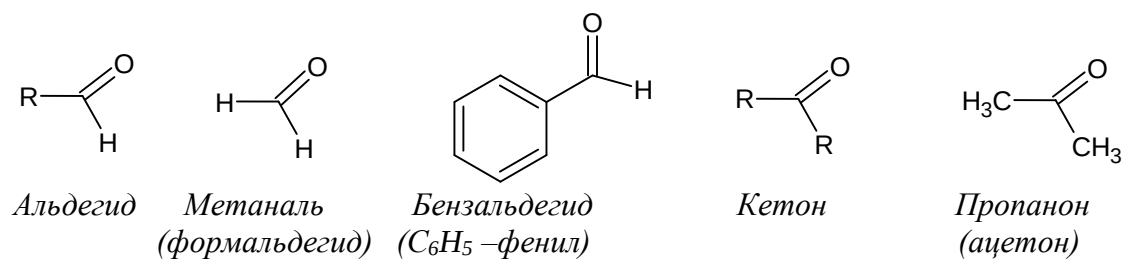
3.3. Альдегиды и кетоны

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ карбонильная группа	1. Объяснять строение карбонильной группы	1. Изучить строение C=O группы
✓ нуклеофильное присоединение	2. Записывать механизм нуклеофильного присоединения к C=O	2. Разобрать механизм AdN
✓ полуацеталь	3. Приводить биологически важные альдегиды и кетоны	3. Рассмотреть реакции альдегидов с реактивом Толленса и Фелинга
✓ ацеталь		4. Изучить образование полуацеталей (на примере глюкозы)
✓ таутомерия		5. Ответить на контрольные вопросы
✓ альдоза		
✓ кетоза		

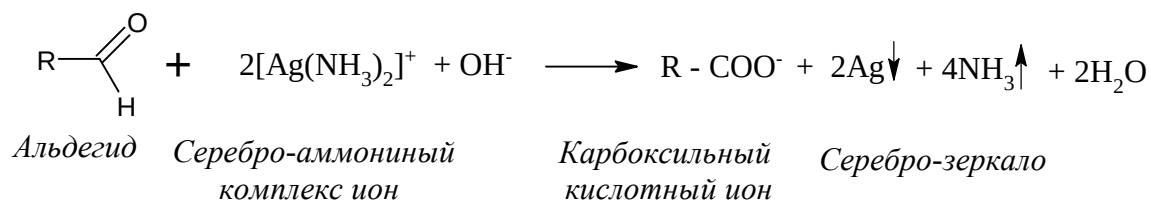
Альдегиды и кетоны содержат карбонильную группу C=O (sp²-гибридный углерод). Карбонильный углерод — мощный электрофильный центр вследствие поляризации связи C=O (углерод δ⁺, кислород δ[−]). Карбонильная группа –C=O присутствует в альдегидах и кетонах. Эти соединения играют важную роль во многих биологических процессах [4, с. 250].

3.3.1. Строение карбонильной группы

Карбонил (C=O) содержит одну σ- и одну π-связь. Атом углерода в sp²-гибридизации, лежит в одной плоскости с тремя заместителями (угол 120°). Кислород электроотрицательнее углерода (EN 3,5 vs 2,5), поэтому связь C=O сильно поляризована [6, с. 235].



Альдегидная группа легко окисляется до карбоксильной. Окисление альдегида даёт кислоту с таким же числом атомов углерода, но кетонная система трудноокисляется. Альдегиды обладают восстановительными свойствами, они могут восстанавливать, например, реактивы Фелинга или Толлена:



Кетоны устойчивы к окислению. Глюкоза — альдоза (альдегидная группа в открытой форме), фруктоза — кетоза [5, с. 345].

3.3.2. Реакции нуклеофильного присоединения

Присоединение спиртов. Образование полуацеталей и ацеталей.

Спирты являются кислородсодержащими нуклеофилами. Они могут атаковать карбонильный углерод альдегидов или кетонов, что приводит к присоединению по связи C=O. Поскольку спирты являются слабыми нуклеофилами, используется кислотный катализатор. Продуктом реакции является полуацеталь, содержащий как эфирную, так и спиртовую функциональные группы у одного и того же атома углерода. Альдегиды и кетоны реагируют со спиртами с образованием сначала полуацеталей (присоединение спирта), а при избытке спирта – ацеталей (1,1-диэфиров) (рис. 3.2).

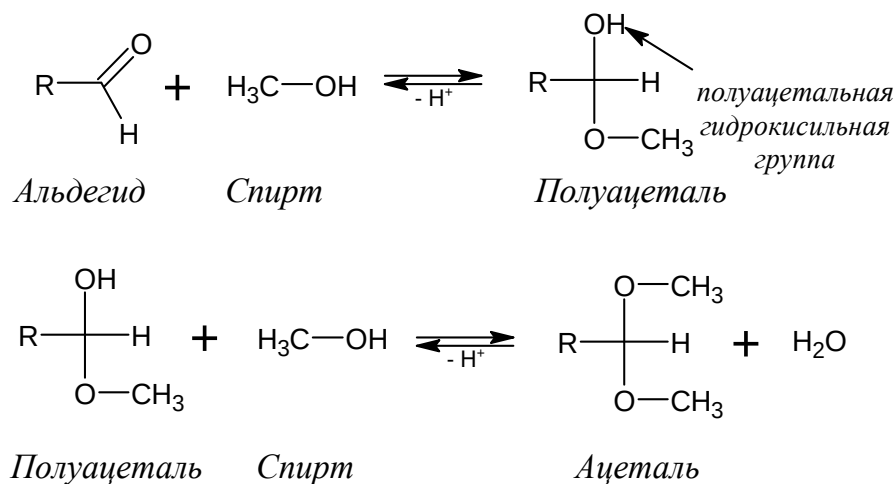


Рис. 3.2. Механизм нуклеофильного присоединения к карбонильной группе и образование полуацетала [5, с. 188]

Гидроксильная группа полуацетала замещена алкоксильной группой. Ацетали имеют две эфирные функциональные группы при одном и том же атоме углерода. Каждая стадия обратима. Полуацетали нестабильны, легко расщепляются на карбонильное соединение и спирт. Относительно стабильны циклические полуацетальные формы сахаридов (промежуточные продукты образования ацеталей сахаридов – гликозидов [5, с. 350].

3.4. Карбоновые кислоты и их производные

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ карбоксильная группа	1. Объяснять кислотные свойства карбоновых кислот	1. Изучить строение COOH -группы и кислотность
✓ кислотность	2. Записывать реакции этерификации и омыления	2. Сравнить реакционную способность производных
✓ этерификация	3. Различать функциональные производные карбоновых кислот	3. Разобрать реакции этерификации, гидролиза, декарбоксилирования
✓ омыление	4. Приводить биохимическую роль ацил-КоА	4. Связать с биохимией: синтез жиров, белков, ацетил-КоА
✓ ангидрид		
✓ амид		
✓ сложный эфир		
✓ ацил-КоА		

Карбоновые кислоты содержат карбоксильную группу ($-\text{COOH}$). Кислотность (pK_a 4–5) обусловлена делокализацией отрицательного заряда в карбоксилат-анионе по двум атомам кислорода [4, с. 270].

3.4.1. Монокарбоновые и дикарбоновые кислоты

Жирные кислоты (C_{12} – C_{20}) — ключевые компоненты липидов. Насыщенные (табл. 3.1.) (пальмитиновая $\text{C}_{16}:0$, стеариновая $\text{C}_{18}:0$) и ненасыщенные (олеиновая $\text{C}_{18}:1$, линолевая $\text{C}_{18}:2$). Дикарбоновые кислоты: янтарная, фумаровая, малоновая, щавелевоуксусная — участники цикла Кребса [5, с. 360].

Щавелевая кислота токсична (осаждают Ca^{2+} , образует почечные камни). Лимонная кислота — первый продукт цикла Кребса, широко используется как консервант (Е330) [5, с. 362].

Таблица 3.1 - Примеры насыщенных моно- и дикарбоновых кислот (адаптировано по данным Тюкавкина Н.А., 2004)

Монокарбоновые кислоты			Дикарбоновые кислоты		
Формулы	Название		Формулы	Название	
	Замещение	Общее		Замещение	Общее
HCOOH	Метановая	Муравьиная	-	-	-
CH_3COOH	Этановая	Уксусная	$\text{HOOC}-\text{COOH}$	Этандиовая	Щавелевая

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	Пропановая	Пропионовая	$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Пропандиовая	Малоновая
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Бутановая	Масляная	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	Бутандиовая	Янтарная
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Пентановая	Валериановая	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$	Пентандиовая	Глутаровая
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	Гексановая	Капроновая	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$	Гександиовая	Адипиновая

3.4.2. Функциональные производные: сложные эфиры, амиды, ангидриды

Функциональные производные карбоновых кислот (табл. 3.2. и 3.3.) – это соединения, в которых гидроксильная часть ($-\text{OH}$) карбоксильной группы ($-\text{COOH}$) замещена другими группами (рис. 3.3.).

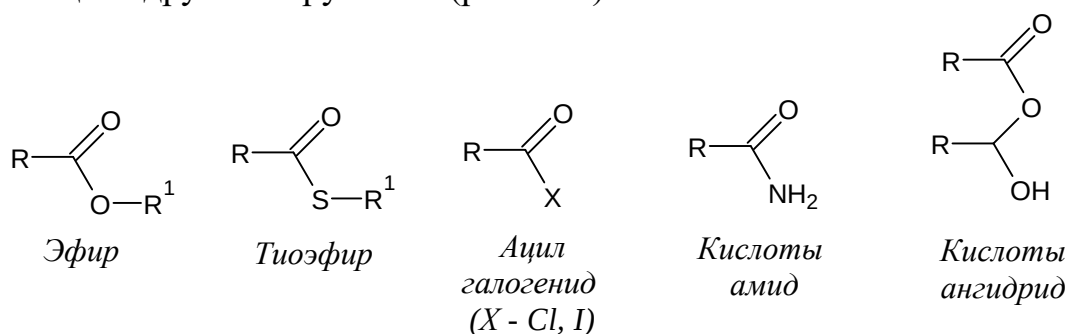


Рис. 3.3. Структуры функциональных производных карбоновых кислот [7, с. 128]

Сложные эфиры

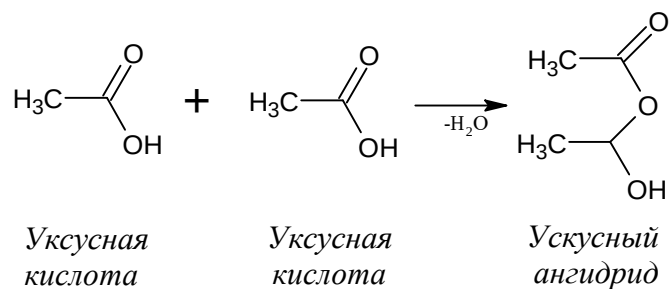
Сложные эфиры получают из кислот путём замены группы $-\text{OH}$ на группу $-\text{OR}$. Сложные эфиры называются аналогично солям (например, метилацетат, этилацетат, этилбензоат). Сложные эфиры получают путём этерификации карбоновых кислот или, что ещё лучше, их функциональных производных, поскольку они более реакционноспособны, чем кислоты.

Многие сложные эфиры – довольно приятно пахнущие вещества со вкусом и ароматом многих фруктов и цветов.

Смеси сложных эфиров используются в качестве духов и искусственных ароматизаторов. Сложные эфиры высших карбоновых кислот (жирных кислот) – это жиры, цериды и сложные липиды. Сложные эфиры и амиды широко распространены в природе, а ацилгалогениды – это исключительно продукты лабораторного синтеза. (Наиболее важными амидами являются белки, содержащие амидную связь $-\text{CO}-\text{NH}-$) [1, с. 236].

Ангидриды кислот

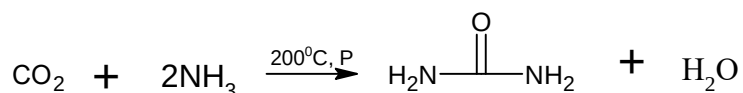
Ангидриды кислот получают из кислот путём удаления воды из двух карбоксильных групп и соединения фрагментов. Например, ангидрид уксусной кислоты [10, с. 380]:



Амиды

Амиды карбоновых кислот образуются путём замены группы $-\text{OH}$ на группу $-\text{NH}_2$. Наиболее важными амидами являются белки, содержащие амидную связь $-\text{CO}-\text{NH}-$. Особым амидом, диамидом угольной кислоты (H_2CO_3 , неорганическая кислота), является *мочевина*.

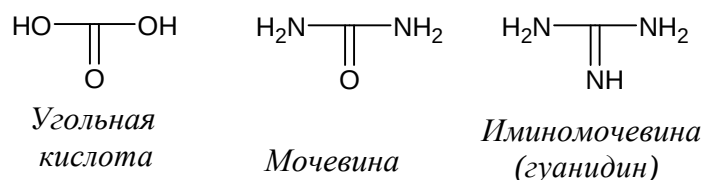
Мочевина производится реакцией аммиака с углекислым газом, в основном для использования в качестве удобрения, а также в качестве сырья для производства некоторых лекарственных препаратов и пластмасс:

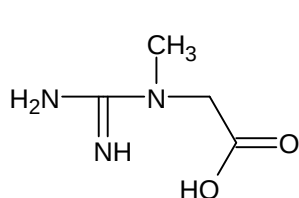


У млекопитающих *мочевина* является конечным продуктом метаболизма белков. Она образуется в печени в ходе метаболического пути, известного как цикл мочевины, анаболический процесс. Отдельные атомы, составляющие молекулу мочевины, образуются из углекислого газа, воды, аспартата и аммиака. У человека мочевина растворяется в крови (в концентрации 2,5–7,5 ммоль/л) и выводится почками в составе мочи. Кроме того, небольшое количество мочевины выводится (вместе с хлоридом натрия и водой) с потом. В среднем взрослый человек выделяет около 30 г мочевины с мочой в сутки. При поражении почек выведение мочевины снижается и возникает уремия.

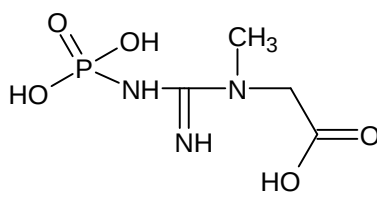
Обратная реакция – гидролиз мочевины – катализируется в организме уреазой и приводит к образованию свободного аммиака.

Гуанидин является производным мочевины, а биохимическими производными гуанидина являются креатин и креатинин. Креатинфосфат играет важную роль в работе мышц, а креатинин (ангидрид креатина) образуется из креатина путем отщепления воды.

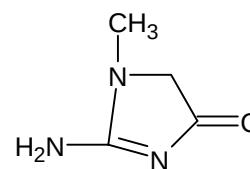




Креатин



*Креатин
фосфат*

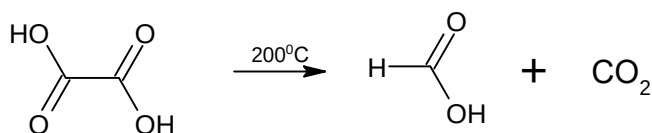


Креатинин

Ацил-КоА — тиоэфир кофермента А; «активный ацетат» (ацетил-КоА) — точка входа в цикл Кребса и субстрат для синтеза жирных кислот, холестерина, кетоновых тел [10, с. 385].

3.4.3. Реакции карбоновых кислот в биохимических процессах

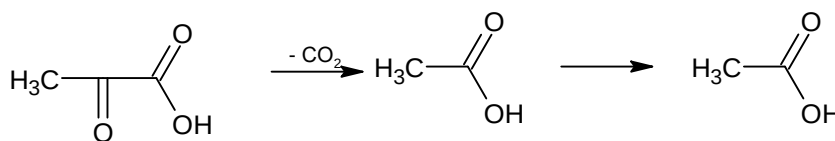
Декарбоксилирование — отщепление CO_2 от карбоксильной группы; характерно для β -кето кислот и α -оксо кислот.



Щавелевая кислота Муравьиная кислота

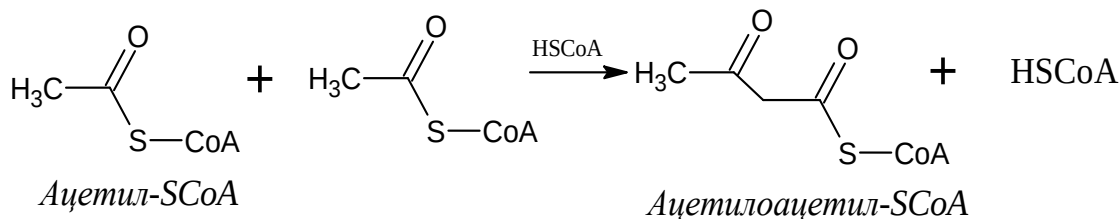
В организме декарбоксилирование часто происходит как часть окислительного декарбоксилирования, при котором обычно оксокислота декарбоксилируется до альдегида, который затем может окисляться до карбоновой кислоты. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты протекает следующим образом:

Декарбоксилирование – важная реакция в метаболизме аминокислот, где могут образовываться, например, биогенные амины [5, с. 392]



Пировиноградная кислота Ацетальдегид Уксусная кислота

В живых клетках реакция, в которой реагируют тиоэфиры (вместо кислородных эфиров), играет важную роль в метаболизме жиров при биосинтезе жирных кислот [5, с. 395]:



Ацетил-S-CoA

Ацетилоацетил-S-CoA

Таблица 3.2 - Обзор важных кислот, их кислородсодержащих производных и их анионов (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

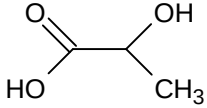
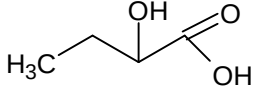
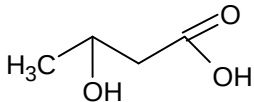
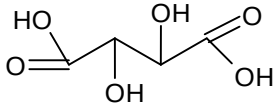
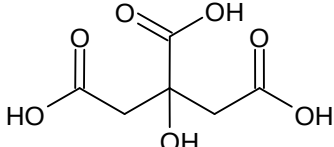
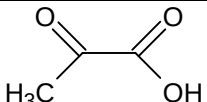
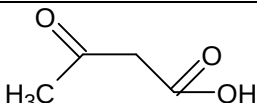
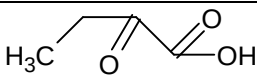
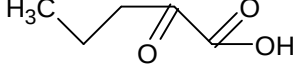
Формула	Название кислоты		Название соли
R-COOH	замещающий	тривиальный	R-COOH
НСООН	метановая	муравьиная	формиат
CH ₃ COOH	уксусная	уксусная	ацетат
HOOC-COOH	щавелевая	щавелевая	оксалат
HOOC-CH ₂ -COOH	пропандиовая	малоновая	малонат
HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH	бутандиовая	бутандиовая	сукцинат
HOOC-(CH ₂) ₃ -COOH	пентандиовая	глутаровая	глутарат
HOOC-CH=CH-COOH	бутендиовая	фумаровая (транс) малеиновая (цис)	фумарат
	2-гидроксипропановая	молочная кислота	лактат
	3-гидроксипропановая	3-гидроксипропановая 3-гидроксимасляная	3-гидроксипропанат 4-β-гидроксипропанат
	2-гидроксипропановая	яблочная кислота	малат
	2,3-дигидроксипропановая	винная кислота	тарtrat
	2-гидроксипропановая-1,2,3-трикарбоновая	лимонная кислота	цитрат
	2-оксипропановая	пировиноградная кислота	пируват
	3-оксипропановая	ацетоуксусная кислота	ацетоацетат
	2-оксипропановая (2-оксоянтарная)	щавелевоуксусная	оксалоацетат
	2-оксопентандиовая	2-оксоглутаровая α-кетоглутаровая	2-оксоглутарат α-кетоглутарат

Таблица 3.3. - Реакции производных кислот с некоторыми нуклеофилами (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Производное кислоты	+ нуклеофил		
	НОН (гидролиз)	R ¹ -ОН (алкоголиз)	NH ₃ (аммонолиз)

$R-CO-Cl$ Галогенид кислоты	$R-COOH + HCl$	$R-CO-OR^1 + HCl$	$R-CO-NH_2 + NH_4Cl$
$R-CO-O-CO-R$ Ангидрид кислоты	$2R-COOH$	$R-CO-OR^1 + R-COOH$	$R-CO-NH_2 + R-COOH$
$R-CO-OR^2$ Сложный эфир	$R-COOH + R^2-OH$	$R-CO-OR^1 + R^2-OH$	$R-CO-NH_2 + R^2-OH$
$R-CO-NH_2$ Амид	$R-COOH + NH_3$	$R-CO-OR^1 + NH_3$	
<i>Продукт реакции</i>	<i>кислоты</i>	<i>эфир</i>	<i>амид</i>

Контрольные вопросы

1. Почему алканы участвуют в реакциях радикального замещения, а алкены — нуклеофильного присоединения?
2. Объясните, почему холестерин плохо растворим в крови. Как это связано с атеросклерозом?
3. В чём разница между SN1 и SN2 механизмами нуклеофильного замещения?
4. Почему фенолы более кислотны, чем спирты?
5. Охарактеризуйте реакцию «серебряного зеркала». Для какой функциональной группы она характерна?
6. Что такое ацетил-КоА и какова его роль в метаболизме?
7. Напишите реакцию этерификации. Приведите биологический пример сложного эфира.
8. Чем объясняется высокая реакционная способность ангидридов кислот?

4. ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

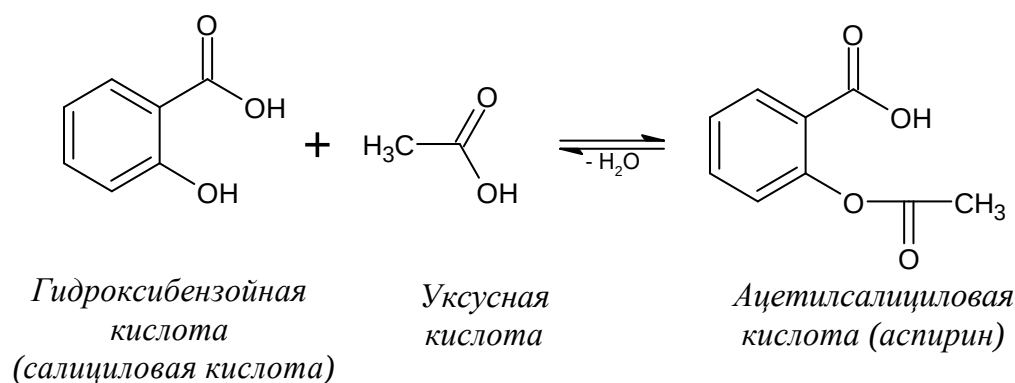
Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ молочная кислота	1. Называть важнейшие	1. Изучить структуры молочной,
✓ пировиноградная кислота	гидрокси- и оксокислоты	пировиноградной, лимонной кислот
✓ лимонная кислота	2. Описывать их роль в	2. Рассмотреть их место в цикле
✓ декарбоксилирование	цикле Кребса	Кребса
✓ окисление	3. Объяснять реакции	3. Разобрать реакции
✓ цикл Кребса	декарбоксилирования и окисления	декарбоксилирования α-оксокислот
		4. Ответить на контрольные вопросы

4.1. Гидроксикислоты

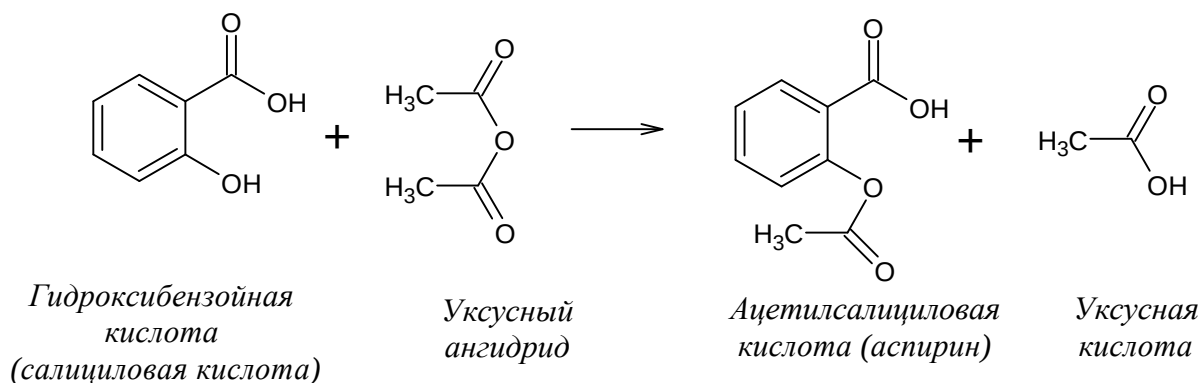
Гидроксикислоты — гетерофункциональные соединения, содержащие как карбоксильную, так и гидроксильную или оксо- группу. Являются ключевыми метаболитами [5, с. 400].

Гидроксикислоты образуются из карбоновых кислот путем замещения атома водорода боковой цепи на группу $-OH$. Многие гидроксикислоты встречаются в природе и имеют биологическое значение. Кислоты, карбокси- и

гидроксигруппы которых связаны с одним и тем же атомом углерода, называются α-гидроксикислотами (например, α-гидроксипропионовая кислота, молочная кислота). Из β-гидроксикислот β-гидроксимасляная (ацетоуксусная) является важным промежуточным продуктом в жировом обмене. К биохимически важным гидроксикислотам относятся гликолевая, молочная, яблочная, лимонная и 3-гидроксимасляная кислоты. Наиболее важной ароматической гидроксикислотой является 2-гидроксibenзойная кислота – салициловая кислота. Основное применение салициловой кислоты – производство аспирина – **ацетилсалициловой кислоты**. **Аспирин** широко используется в качестве анальгетика. Он является продуктом этерификации – OH-группы салициловой кислоты уксусной кислотой [5, с. 132]:



Получение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) лабораторным и промышленным способами путём взаимодействия салициловой кислоты и уксусного ангидрида.



В лаборатории используют небольшое количество чистых реагентов, добавляют серную кислоту в качестве катализатора и проводят реакцию при умеренном нагревании. В промышленности требуются масштабные объёмы, непрерывные технологические линии, а также обязательные последующие этапы очистки готового медицинского порошка и его измельчения для лучшего растворения.

4.1.1. Молочная, пировиноградная кислоты

Молочная кислота (2-гидроксипропановая) – важный промежуточный продукт углеводного обмена, нормальный компонент крови и мочи. Молочная кислота образуется при мышечной активности. При повышенной мышечной

активности, дефиците кислорода (например, инфаркте миокарда, пневмонии, анемии) или диабете её концентрация в крови повышается. Оптический изомер, L(+)-молочная кислота, является нормальным промежуточным продуктом анаэробного обмена углеводов. D, L- (молочная) кислота образуется в результате молочнокислого брожения сахаров (рис. 4.1) [5, с. 402]; [5, с. 131].

Биохимически важные оксокислоты, например: **Пировиноградная кислота** (пировиноградная, 2-оксопропановая) **и** **ацетоуксусная кислота**.

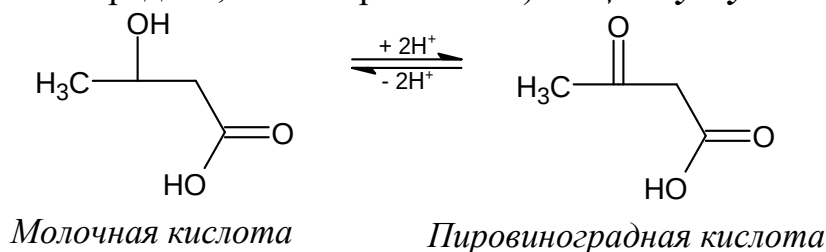
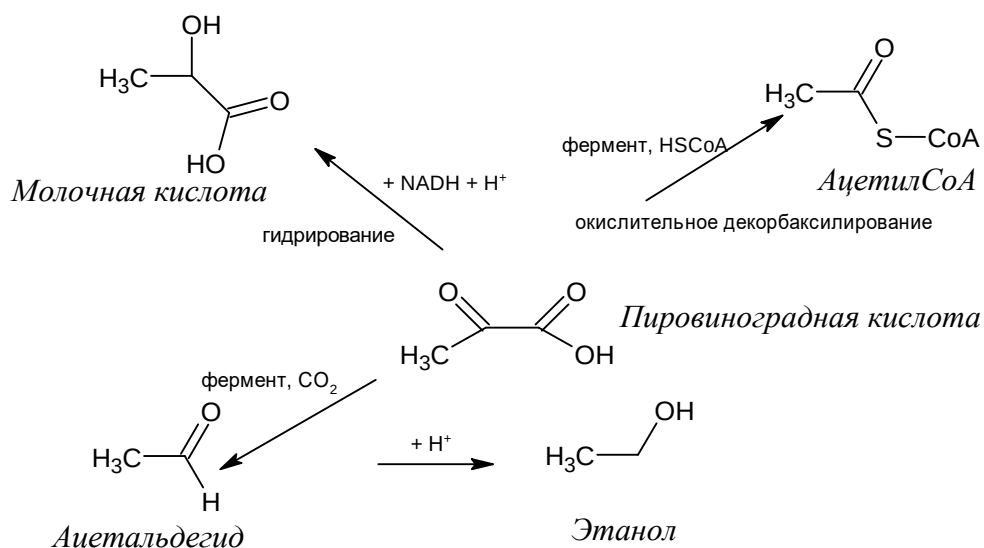


Рис. 4.1. Структуры молочной, пировиноградной кислот [5, с. 261]

Наиболее известной ***α-кетокислотой*** является **пировиноградная кислота**, играющая важную роль в углеводном обмене. Она является источником ацетильной группы для ацетилкофермента А. В мышечной ткани пировиноградная кислота ферментативно восстанавливается до молочной кислоты. Пировиноградная кислота также является ключевым промежуточным продуктом в ферментации глюкозы в этанол. Она превращается в этанол путем ферментативного декарбоксилирования и восстановления. Эти биохимические функции **пировиноградной кислоты** суммированы на следующей схеме:



Лимонная кислота — важный участник метаболизма (цикла Кребса) в организме человека, необходимый для выработки энергии, улучшения обмена веществ и поддержания кислотно-щелочного баланса. Она обладает бактерицидными, антиоксидантными свойствами, стимулирует иммунитет, выводит токсины и способствует укреплению сосудов. Трикарбоновая оксикислота. Регулирует активность ключевых ферментов гликолиза (ингибирует фосфофруктокиназу) [5, с. 408].

4.1.2. Реакции декарбоксилирования и окисления

Химические реакции гидроксикислот:

Декарбоксилирование α -оксокислот катализируется мультиэнзимными комплексами (пируватдегидрогеназный комплекс) с участием коферментов: ТТФ (B_1), липоевая кислота, НАД⁺, ФАД, КоА-SH [5, с. 412].

Пируват $\rightarrow$ ацетил-КоА + CO₂ + НАДН — ключевой «шлюз» между гликолизом и циклом Кребса. Нарушение этого процесса при дефиците тиамина (болезнь бери-бери) ведёт к накоплению пирувата и лактата [5, с. 414].

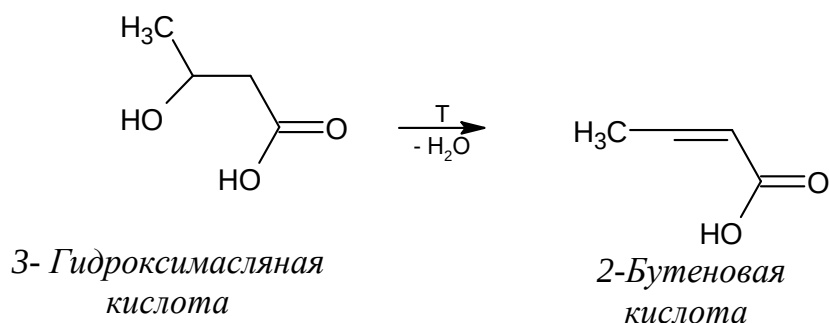
а) образование сложных эфиров (поведение гидроксикислот при нагревании)

Гидроксикислоты содержат как группы –COOH, так и –ОН. Эти две функциональные группы реагируют с образованием сложных эфиров.

Реакция зависит от их взаимного расположения и расстояния между группами:

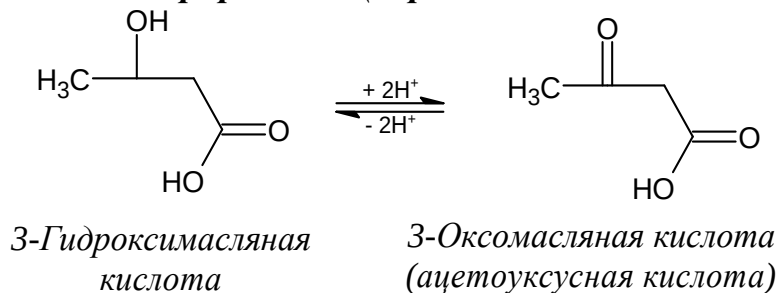
α -гидроксикислоты реагируют межмолекулярно, образуя циклические диэфиры, называемые лактидами.

β -гидроксикислоты при нагревании дегидратируются с образованием ненасыщенных кислот:



γ - и δ -гидроксикислоты, кислоты, в которых обе группы –COOH и –ОН разделены тремя или четырьмя атомами углерода, реагируют внутримолекулярно с образованием циклических эфиров, называемых лактонами. Они играют важную роль в химии сахаридов, например, аскорбиновая кислота синтезируется дегидрированием γ -лактона L-гулоновой кислоты, катализируемым L-гулонолактондегидрогеназой. В процессе эволюции ген этого фермента выродился у человека, что является причиной того, что человек не может синтезировать аскорбиновую кислоту.

б) окисление – дегидрирование (образования оксокислот)



в) окислительное декарбоксилирование

- реакция, в ходе которой декарбоксилирование сопряжено с окислением (дегидрированием). Примером окислительного декарбоксилирования является превращение пирувата в ацетил-КоА, а также две реакции в цикле Кребса [5, с. 414].

Кетокислоты, особенно те, у которых кетогруппа находится в α- или β-положении относительно карбоксильной группы, являются важными промежуточными продуктами в биологических процессах окисления и восстановления. Они являются важными промежуточными продуктами метаболизма сахаридов, жиров и белков.

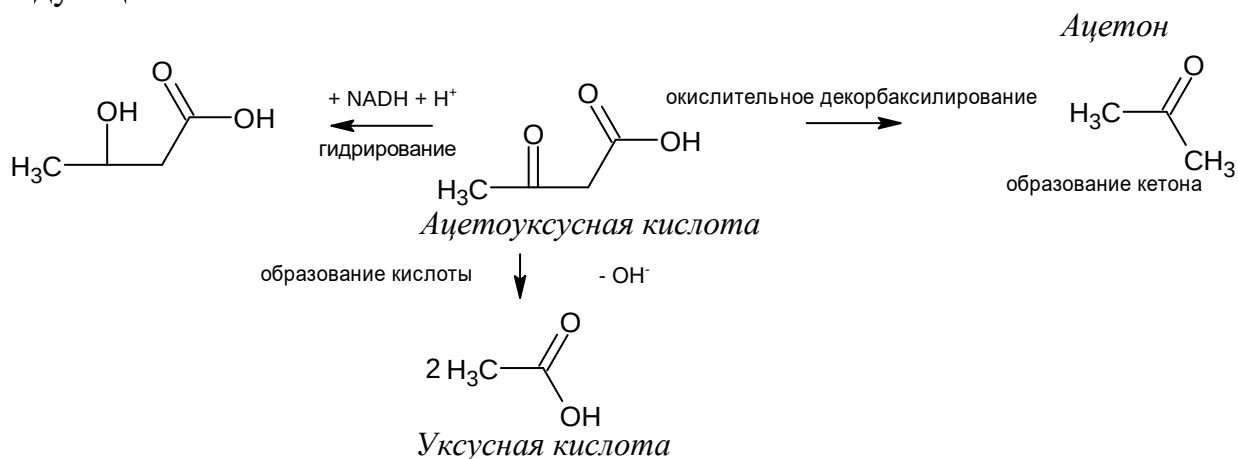
Химические реакции оксокислот:

а) окислительно-восстановительные: гидрирование, окислительное декарбоксилирование (2-оксокислоты) – активация до тиоэфиров

б) расщепление с образованием кислот или кетонов (3-оксокислоты)

в) конденсация Кляйзена (тиоэфиры 3-оксокислот), а также обратная реакция – биодеградация, так называемое β-окисление жирных кислот.

β-Кетокислоты являются важными промежуточными продуктами жирового обмена. **Ацетоуксусная кислота** нестабильна, она декарбоксилируется до ацетона или гидрируется до β-гидроксимасляной кислоты. Биохимические функции ацетоуксусной кислоты представлены в следующей схеме:



Ацетоуксусная кислота (ацетоацетат), β-гидроксимасляная кислота (β-гидроксибутират) и ацетон называются **кетоновыми телами**. Ацетон образуется из ацетоацетата путём декарбоксилирования (отщепления карбоксильной группы). β-гидроксимасляная кислота (β-гидроксибутират) образуется при восстановлении кетогруппы ацетоацетата НАДН (гидрогенизации).

Кетонные тела являются нормальными компонентами крови, и при отсутствии других источников энергии ацетоацетат и 3-гидроксибутират могут использоваться в скелетных мышцах, сердечной мышце, а также в мозге для получения энергии. Когда они синтезируются со скоростью, превышающей возможности буферной системы крови или тканей, развивается кетоацидоз.

В норме уровень ацетоацетата и 3-гидроксибутирата в крови составляет менее 0,4 ммоль/л. В условиях длительного голодания или нелеченого диабета

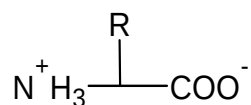
эти значения могут увеличиваться до 30 раз. Состояние повышенного уровня кетоновых тел в крови называется *кетонемией*. Поскольку ацетон летуч, большая его часть выводится из организма через легкие, что может вызывать ацетоновый запах изо рта. Сочетание кетонемии, кетонурии и ацетонового дыхания называется *кетозом* [5, с. 134].

4.2. Аминокислоты

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ α-аминокислота	1. Классифицировать аминокислоты по строению и полярности	1. Изучить строение α-аминокислот
✓ изоэлектрическая точка	2. Объяснять кислотно-основные свойства аминокислот	2. Рассмотреть классификацию по боковым цепям
✓ цвиттерион	3. Описывать химические реакции аминокислот	3. Разобрать понятие ИЭТ и цвиттерион
✓ незаменимые аминокислоты	4. Называть незаменимые аминокислоты и их значение	4. Изучить реакции аминокислот
✓ трансаминирование		5. Запомнить 9 незаменимых аминокислот
✓ декарбоксилирование		
✓ пептидная связь		

Аминокислоты (АК) - это органические соединения, и с химической точки зрения они являются *производными, замещающими карбоновые кислоты*. В протеиногенных АК они имеют одну группу $-NH_2$, связанную с α-углеродом (C-2), и в исключительных случаях – с β-углеродом (в некоторых пептидах — карнозине, ансерине), а также одну группу $-COOH$. Помимо этих основных функциональных групп, в молекуле может присутствовать еще одна группа $-NH_2$ (или другая группа основного характера) и вторая карбоксильная группа. АК имеют оптически активный углерод (за исключением глицина) и могут существовать в двух оптических изомерных формах: L- и D-. Протеиногенные АК в организме человека присутствуют в L-изомерной форме. Аминокислоты в природе представляют собой бесцветные кристаллические соединения, хорошо растворимые в воде; многие из них (L-АК) сладкие, а некоторые безвкусные [11, с. 18], [12, с. 562].

В организме большинство аминокислот встречаются в составе *пептидов и белков в качестве строительных блоков* и присутствуют исключительно L-аминокислоты. В природных источниках было обнаружено около 250 аминокислот, но *только 21* из них встречается в белках (*протеиногенные аминокислоты*). В растворе аминокислоты существуют только в виде цвиттерионов (амфотерных ионов). Это частица с нулевым суммарным зарядом, даже несмотря на то, что в этих условиях она содержит две почти полностью ионизированные группы [5, с. 420].



4.2.1. Классификация и строение протеиногенных аминокислот

По химической природе боковой цепи (R) аминокислоты делятся на (табл.4.1):

✓ **Неполярные, гидрофобные:** глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, триптофан, метионин. Образуют гидрофобное ядро глобулярных белков [5, с. 422].

✓ **Полярные, незаряженные:** серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин. Участвуют в водородных связях и ферментативном катализе.

✓ **Положительно заряженные** (при pH 7): лизин ($-\text{NH}_3^+$), аргинин (гуанидиниевая группа), гистидин ($\text{pK}_a \sim 6$ — «молекулярный выключатель» ферментов).

✓ **Отрицательно заряженные:** аспарагиновая и глутаминовая кислоты ($-\text{COO}^-$).

4.2.2. Кислотно-основные свойства, изоэлектрическая точка

Аминокислоты в водном растворе существуют преимущественно в виде *цвиттериона* (биполярного иона): $-\text{NH}_3^+ + -\text{COO}^-$ [5, с. 430]. Изоэлектрическая точка (ИЭТ, pI) — pH, при котором суммарный заряд молекулы = 0; для нейтральных аминокислот $\text{pI} \approx 5-6$.

При $\text{pH} < \text{pI}$ аминокислота несёт положительный заряд (катион) и движется к катоду при электрофорезе. При $\text{pH} > \text{pI}$ — отрицательный заряд (анион) (рис. 4.2). Это используется в аналитической биохимии (изоэлектрофокусирование) [5, с. 433].

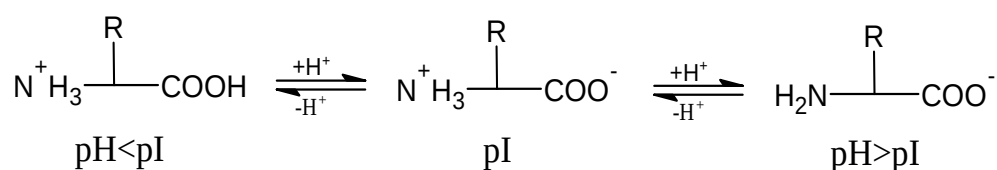


Рис. 4.2. Уравнение ионизации аминокислоты в зависимости от pH [7, с. 179]

Таблица 4.1 - Строение протеиногенных аминокислот с классификацией по боковым цепям (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}^+ \text{H}_3 - \text{C} - \text{COO}^- \end{array} $			
R -	Название аминокислоты (сокращение)	R -	Название аминокислоты (сокращение)
H -	Глицин (Gly)	HO - CH ₂ -	Серин (Ser)
CH ₃ -	Аланин (Ala)	$ \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{CH} - \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} $	Треонин (Thr)
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} - \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} $	Валин (Val)	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{CH}_2 - \end{array} $	Аспарагин (Asn)

$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	Лейцин (Leu)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	Глутамин (Gln)
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \end{array}$	Изолейцин (Ile)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{CH}_2 - \end{array}$	Аспарагиновая кислота (Asp)
$\text{HS} - \text{CH}_2 -$	Цистеин (Cys)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \end{array}$	Глутаминовая кислота (Glu)
$\text{H}_3\text{C} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	Метионин (Met)	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{NH} \end{array}$	Гистидин (His)
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 -$	Фенилаланин (Phe)	$\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	Лизин (Lys)
$\text{HO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 -$	Тирозин (Tyr)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \\ \\ \text{NH} \end{array}$	Аргинин (Arg)
$\text{C}_8\text{H}_7 - \text{CH}_2 -$	Триптофан (Trp)	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_7 - \text{COOH} \end{array}$	Пролин (Pro) (полная структура)

4.2.3. Химические реакции аминокислот

Реакции по amino-группе:

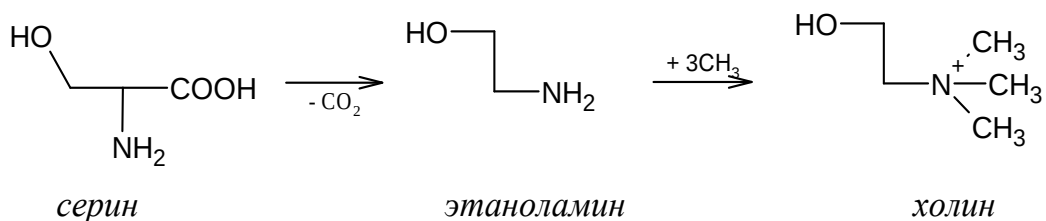
Декарбоксилирование ($\rightarrow$ биогенные амины: гистамин из гистидина, серотонин из триптофана, ГАМК из глутамата)

Продуктом декарбоксилирования аминокислот является первичный амин,

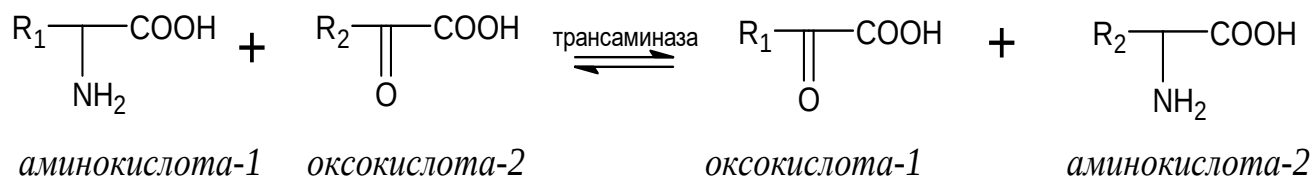
выделяется CO_2 : Реакция катализируется декарбоксилазой, коферментом которой является пиридоксальфосфат (он содержит карбонильную функциональную группу). Основой механизма реакции является образование основания Шиффа между аминогруппой аминокислоты и карбонильной группой кофермента.

Процесс декарбоксилирования очень важен, поскольку он производит очень эффективные соединения – *биогенные амины*. Многие из них обладают значительным фармакологическим действием, могут действовать как гормоны или их предшественники, другие являются компонентами коферментов и других биологически важных веществ.

При полном метилировании аминогруппы образуются *бетаины*. Это четвертичные аммониевые основания, встречающиеся в растениях, а также в организме в печени и почках. Декарбоксилирование и последующее метилирование серина приводит к образованию *холина* [13, с. 512].



Трансаминирование (перенос $-\text{NH}_2$ на α -кетокислоту, кофермент ПЛФ — В₆) — это реакция, в которой аминокислота (донор азота), реагирующая с оксокислотой (акцептор азота), превращается в эквивалентную оксокислоту. Одновременно аминогруппа, принимающая оксокислоту, превращается в эквивалентную аминокислоту. Этот тип реакции катализируется ферментом **трансаминазой** (аминотрансферазой), в качестве кофермента которой используется пиридоксальфосфат. Это означает, что механизм трансаминирования также протекает через образование оснований Шиффа. Трансаминазы — это ферменты, специфичные только для одной пары α -аминокислоты и α -оксокислоты.



В реакциях трансаминирования основную функцию выполняют глутаминовая и 2-оксоглутаровая кислоты, которые чаще всего встречаются в реакциях трансаминирования в качестве донора или акцептора азота соответственно [5, с. 440].

Среди большого числа трансаминаз в клинико-биохимической практике выделяют два очень важных фермента: *L*-аланин-2-оксоглутарат-аминотрансфераза (АЛТ) (рис. 4.3.) и *L*-аспартат-2-оксоглутарат-аминотрансфераза (АСТ). Повышенная концентрация АЛТ в крови может наблюдаться при повреждении гепатоцитов (клеток печени), а концентрация АСТ в крови повышается при повреждении клеток миокарда (например, при инфаркте миокарда) [5, с. 182]

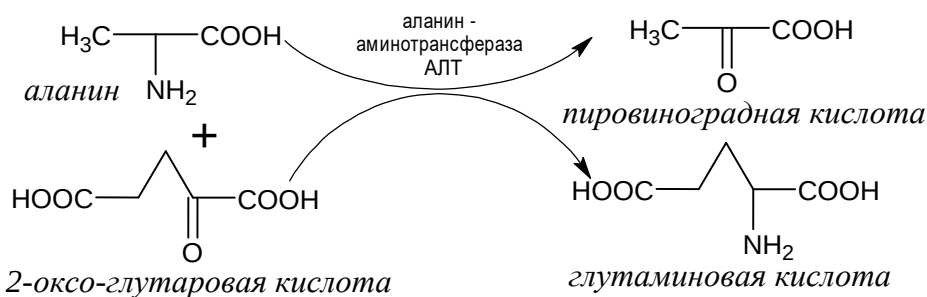
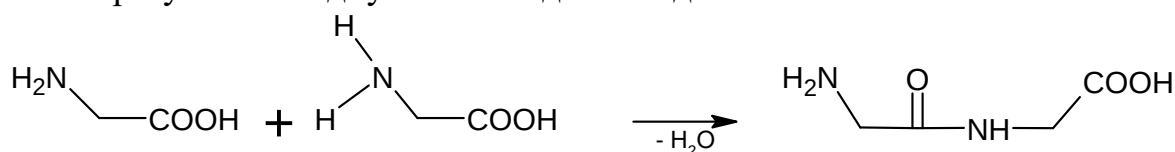


Рис. 4.3. Реакция трансаминирования, катализируемая АЛТ [7, с. 182]

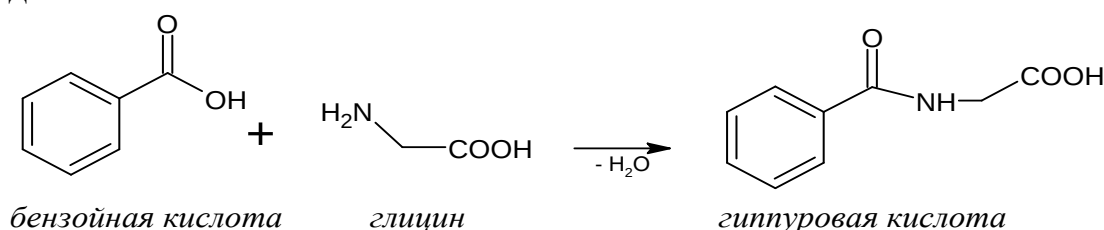
Реакции ацилирования

В реакциях ацилирования водород в аминогруппе одной аминокислоты замещается радикалом (ацил) другой кислоты (например, аминокислоты), образуя

пептидную связь или ацильные производные. Две молекулы глицина таким образом образуют пептидную связь в дипептиде:



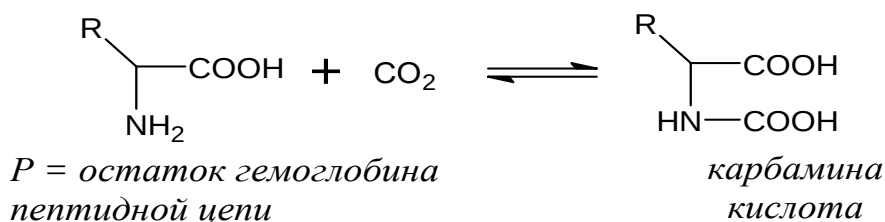
Реакция ацилирования также является основой некоторых механизмов детоксикации в организме, например, образование гиппуровой кислоты (бензоилглицин), которая выводится с мочой как продукт детоксикации ароматических карбоновых кислот, главным образом растительного происхождения.



Это реакция используется в тесте на функцию печени. Бензоат назначается пациенту, и измеряется количество гиппуровой кислоты, выделяемой с мочой

Образование карбаминовых кислот

Важной реакцией является образование карбаминовых кислот. Аминокислоты обладают способностью обратимо связывать CO_2 с группой NH_2 , образуя карбаминовые кислоты. В организме эта реакция участвует в транспорте CO_2 из тканей в легкие, связывая его с гемоглобином, и его высвобождении в легких [7, с. 183].



Реакции по карбоксильной группе: образование **пептидной связи** (амидная связь $-\text{CO}-\text{NH}-$), этерификация, декарбоксилирование.

Специфические реакции: дисульфидный мостик (2 цистеина $\rightarrow$ цистин: $\text{R}-\text{SH} + \text{HS}-\text{R} \rightarrow \text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R} + 2\text{H}$), реакция Нингидрина (качественная реакция на α -аминокислоты: синее окрашивание) [5, с. 445].

4.2.4. Незаменимые аминокислоты и их значение

Незаменимые (эссенциальные) (табл. 4.2.) аминокислоты не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей [5, с. 450]. Их 9: **валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, гистидин**.

Незаменимые (эссенциальные) аминокислоты — это 9 аминокислот, которые организм не может синтезировать самостоятельно и должен получать с пищей. Они делятся на несколько функциональных групп:

ВСАА (аминокислоты с разветвлённой цепью) — лейцин, изолейцин, валин — особенно важны для спортсменов. Они напрямую метаболизируются в мышцах, а не в печени, и составляют около 35% незаменимых аминокислот мышечной ткани.

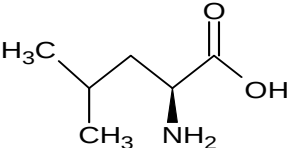
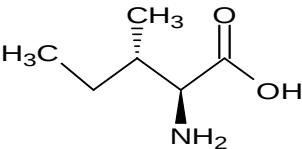
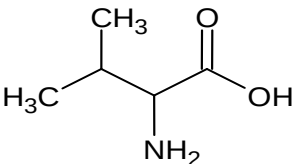
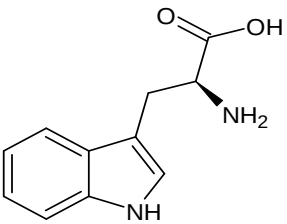
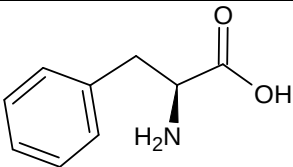
Предшественники нейромедиаторов — триптофан (серотонин, мелатонин) и фенилаланин (дофамин, норадреналин) — напрямую влияют на настроение, сон и концентрацию.

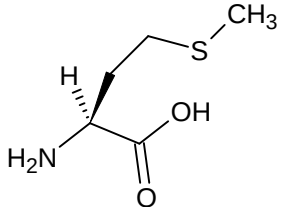
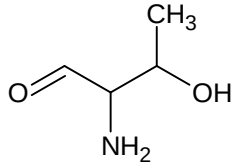
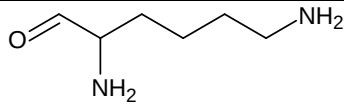
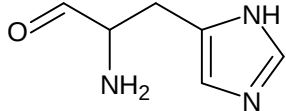
Для иммунитета и соединительной ткани — лизин и треонин критически важны для выработки коллагена, антител и поддержания кишечного барьера.

Продукты, содержащие все 9 незаменимых аминокислот в нужных пропорциях, называются источниками полноценного белка: яйца, мясо, рыба, молочные продукты, соя, киноа, гречка. Растительные источники чаще неполноценны, поэтому веганам важно комбинировать бобовые с зерновыми (например, рис + фасоль).

Дефицит. Недостаток любой незаменимой аминокислоты нарушает синтез белка в целом — даже если остальные в избытке. Это называют «законом минимума» для белков.

Таблица 4.2 - Незаменимые аминокислоты и их значение (адаптировано по данным Тюкавкина Н.А., 2004)

№	Аминокислота	формула	Функция	В организме	источники
1	Лейцин Leucine (Leu) 2-амино-4-метилпентановая кислота		Ключевой активатор синтеза белка в мышцах (mTOR). Незаменим для роста и восстановления мышечной ткани.	Мышцы и рост	мясо, яйца, молоко, соя
2	Изолейцин Isoleucine (Ile) 2-амино-3-метилпентановая кислота		Участвует в энергообеспечении мышц, регуляции уровня сахара в крови и синтезе гемоглобина.	Мышцы и рост	рыба, мясо, орехи, бобовые
3	Валин Valine (Val) 2-амино-3-метилбутановая кислота		ВСАА-аминокислота. Поддерживает мышечный метаболизм, координацию и когнитивные функции.	Мышцы и рост	молочные продукты, мясо, грибы
4	Триптофан Tryptophan (Trp) 2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропановая кислота		Предшественник серотонина и мелатонина. Регулирует сон, настроение и аппетит.	Настроение/сон	индейка, овёс, бананы, семена
5	Фенилаланин Phenylalanine (Phe) (2S)-2-амино-3-фенилпропановая кислота		Предшественник тирозина, дофамина и норадреналина. Влияет на концентрацию и мотивацию.	Нервная система	мясо, рыба, молоко, соя

6	Метионин Methionine (Met) 2-амино-4-(метилтио)бутановая кислота		Участвует в метилировании ДНК, синтезе глутатиона и детоксикации печени. Источник серы.	Обмен веществ	яйца, кунжут, бразильский орех
7	Треонин Threonine (Thr) (2S,3R)-2-амино-3-гидроксибутановая кислота		Нужен для синтеза иммуноглобулинов, коллагена и поддержания слизистых оболочек ЖКТ.	иммунитет	мясо, яйца, творог, чечевица
8	Лизин Lysine (Lys) 2,6-диаминогексановая кислота		Ключевой для синтеза коллагена, усвоения кальция и противовирусного иммунитета.	иммунитет	мясо, рыба, бобовые, киноа
9	Гистидин Histidine (His) 2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановая кислота		Предшественник гистамина. Участвует в иммунном ответе, нейротрансмиссии и защите нервных оболочек.	Нервная система	мясо, рыба, молочные, рис

Контрольные вопросы

1. Какая из биогенных аминокислот может создавать связь между углеводным и белковым компонентами гликопротеинов посредством О-гликозидной связи?
2. Напишите уравнение ионизации цистеина в щелочной среде.
3. Напишите уравнение ионизации лизина в кислой среде.
4. Напишите общую реакцию образования карбаминовой кислоты. Каково биологическое значение этой реакции?
5. Напишите уравнение окислительного дезаминирования и последующего декарбоксилирования аланина. Назовите продукты.
6. Напишите уравнение реакции трансаминирования аспарагиновой кислоты и 2-оксоглутаровой кислоты и назовите продукты.
7. Напишите реакцию образования дипептида карнозина и укажите его биологическую функцию.
8. Опишите состав и биологическую роль наиболее важного трипептида.
9. Какая аминокислота участвует в стабилизации третичной структуры посредством дисульфидной связи? Выразите структурно образование такой связи.
10. Объясните концепцию аллостерического белка, приведите пример.
11. Укажите структурные и функциональные различия между миоглобином и гемоглобином.
12. Назовите наиболее известные фибриллярные белки, их структуру и биологическое значение.
13. Какой кофермент содержит в своей структуре биогенный амин, который образуется в результате декарбоксилирования аспарагиновой кислоты?
14. Реакции аминокислот — качественные пробы

Заполните соответствия:

- Нингидриновая реакция все _____ → фиолетовое окрашивание
Реакция Ксантопротеиновая _____ → жёлтое, в _____ → оранжевое
Реакция Сакагучи _____ → красное окрашивание
Реакция Миллона _____ → красный осадок
Реакция с нитропруссидом _____ → красно-фиолетовое
Биуретовая реакция _____ → фиолетовое

Задание: объясните механизм нингидриновой реакции и укажите её диагностическое значение (нингидриновый тест мочи при аминоацидуриях).

15. Новорождённый, 3 недели жизни. Мать обратила внимание на «мышинный» запах мочи. При скрининге обнаружено повышение фенилаланина в крови до 25 мг/дл (норма <2 мг/дл).

- a) Какой фермент дефектен при фенилкетонурии (ФКУ)?
- b) Какие метаболиты накапливаются и почему они токсичны для ЦНС?
- c) Объясните принцип диетотерапии: почему ограничивают именно фенилаланин, а не тирозин?
- d) Тирозин при ФКУ становится незаменимой аминокислотой — почему?

5. БИОПОЛИМЕРЫ И ИХ МОНОМЕРЫ

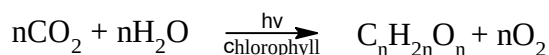
5.1. Углеводы

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ моносахарид	1. Классифицировать углеводы по числу мономеров и строению	1. Изучить классификацию углеводов
✓ диастереомер		2. Разобрать стереохимию D/L-сахаров
✓ аномер	2. Описывать цикло-оксотаутомерию глюкозы	3. Рассмотреть α/β-аномеры и гликозидную связь
✓ гликозидная связь	3. Объяснять химические реакции моносахаридов	4. Сравнить целлюлозу и гликоген
✓ полисахарид	4. Различать строение и функции ди- и полисахаридов	5. Ответить на контрольные вопросы
✓ целлюлоза		
✓ гликоген		
✓ гликозилирование		

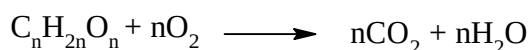
Углеводы (сахариды) — органические соединения состава $(\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O})_n$. Выполняют энергетическую, структурную, информационную и защитную функции [5, с. 460]. Классификация: моносахариды, дисахариды, олигосахариды, полисахариды.

Химической точки зрения сахариды можно определить как *полигидроксиальдегиды* или *полигидроксикетоны*, или вещества, образующие их при гидролизе. Сахариды — наиболее распространённые органические соединения в природе.

Они производятся зелёными растениями и бактериями в процессе фотосинтеза:



Организм может получать энергию, образующуюся в растениях, посредством окислительно-метаболических реакций:



Сахариды являются постоянными компонентами всех клеток живых организмов. Они являются *основным источником энергии* — 50–60% от общей потребности (преимущественно глюкоза). Крахмал и гликоген являются *запасными энергетическими молекулами*. В то же время сахариды представляют собой резервные соединения, которые могут метаболизироваться в другие необходимые молекулы. Целлюлоза и хитин относятся к *строительным компонентам* клеток и тканей растений. Гетерополисахариды как *компоненты протеогликанов* являются основной частью соединительных тканей, в *составе гликопротеинов*, они представляют собой функционально важную часть молекул с разнообразными эффектами (ферменты, группы крови, гликопротеины, мембранные рецепторы, транспортные белки и другие). Помимо упомянутого, некоторые сахариды обладают *специфическими эффектами* (например, гепарин обладает антикоагулянтным действием).

По числу мономерных звеньев сахариды можно разделить на три основные группы: *моносахариды* с одним звеном, *олигосахариды* с 2–

10 мономерными звеньями (дисахариды, трисахариды, ...декасахариды) и *полисахариды* с большим числом звеньев (гомогликаны, гетерогликаны). По числу атомов углерода моносахариды делятся на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы и нозы [7, с. 136].

5.1.1. Моносахариды: классификация, стереохимия, цикло-оксо-таутомерия

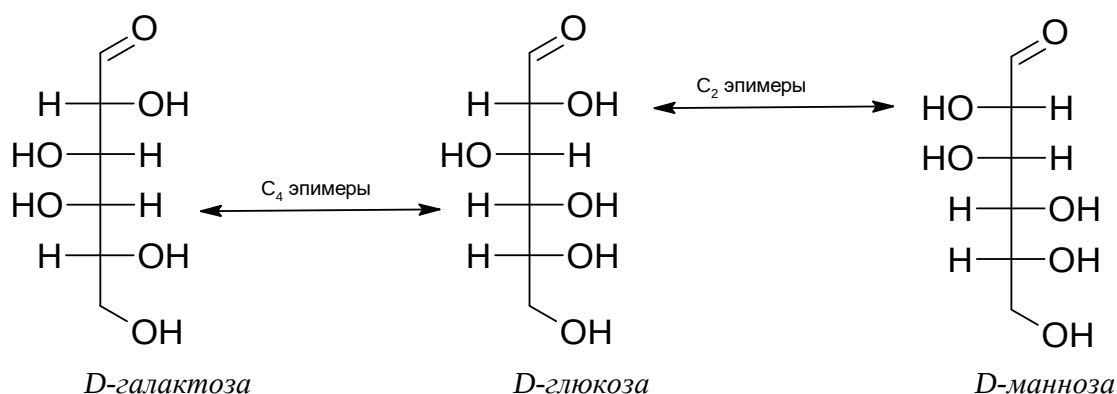
Моносахариды — альдозы (альдегидная группа: глюкоза, галактоза, рибоза) и кетозы (кетогруппа: фруктоза, рибулоза). По числу углеродов: триозы (C3), пентозы (C5), гексозы (C6) [5, с. 462].

Главным моносахаридом, важным для природы и живых организмов, является глюкоза. Глюкоза – наиболее распространенный органический мономер в природе. Она является строительной единицей целлюлозы, полисахарида, который составляет приблизительно 10% всех листьев деревьев в мире, около 50% древесных частей растений и почти 100% хлопка. Кроме того, это мономер крахмала – полисахарида, присутствующего во многих продуктах питания, например, в злаках и клубнях. В организме человека глюкоза является основным физиологическим моносахаридом. Физиологическая концентрация глюкозы в крови (гликемия) составляет 3,3–5,6 ммоль/л. В медицинской практике чистый раствор глюкозы вводят пациентам в виде инфузий или при определении гликемической кривой (пероральный тест на толерантность к глюкозе) [10, с. 478], [14, с. 451].

D/L-стереоизомерия определяется по конфигурации последнего хирального центра относительно D-глицеральдегида. Все протеиногенные сахара — D-ряда [5, с. 464].

Основной и простейший моносахарид, из структуры которого образуются другие моносахариды, называется *глицериновым альдегидом*. Он может существовать в D- или L-изоформе (обычно выделяют два ряда моносахаридов) и содержит один асимметрический атом углерода. D- и L-формы одного и того же моносахарида называются энантиомерами. Физиологически моносахариды присутствуют *в живых системах в D-изомерной форме* [15, с. 143].

D- и L-изомеры подобны предмету и изображению в зеркале. Все вторичные –ОН-группы у них находятся на противоположной стороне. Обозначение изомера моносахарида как D-формы или его зеркального отражения как L-формы определяется положением группы –ОН на последнем оптически активном атоме углерода, а также её пространственным расположением относительно исходного соединения углеводов глицеральдегида. Ориентация групп –Н и –ОН вокруг атома углерода, примыкающего к концевому атому углерода первичного спирта (углерод 5 в глюкозе), определяет, принадлежит ли сахарид к D- или L-ряду. Если группа –ОН на этом атоме углерода (последнем оптически активном атоме углерода) находится справа, сахарид является D-изомером; если она находится слева, то это L-изомер [7, с. 137].



Эпимеры – это изомеры моносахаридов, которые различаются положением/конфигурацией только одной вторичной группы –ОН. Для глюкозы наиболее важными эпимерами являются манноза (эпимер C_2) и галактоза (эпимер C_4):

Моносахариды (начиная с тетроз) преимущественно существуют в циклической форме, поскольку карбонильные и гидроксильные группы склонны взаимодействовать друг с другом во внутримолекулярной реакции с образованием циклических полуацеталей. На рис. 5.1а показано пространственное расположение цепи D-глюкозы, при котором гидроксильная группа при атоме углерода C-5 сближается с карбонильным углеродом C-1 на реакционном расстоянии. Циклизация фруктозы иллюстрируется рис. 5.1б.

В ходе циклизации моносахарида с образованием полуацетальной структуры двойная связь карбонильного углерода разрушается, и этот углерод приобретает асимметрию — то есть возникает новый хиральный центр, называемый аномерным углеродом. В зависимости от конфигурации нового хирального центра образуются две возможные полуацетальные структуры. Два моносахарида, различающиеся только конфигурацией аномерного углерода, называются аномерами; их различие определяется положением полуацетальной гидроксильной группы. Аномеры обозначаются как α - (полуацетальная группа —ОН расположена по ту же сторону, что и полуацетальное кольцо в проекционной формуле Толленса) и β - (полуацетальная группа —ОН расположена на противоположной стороне от полуацетального кольца).

α - и β -аномеры различаются по физико-химическим свойствам, в частности по значению оптического вращения. Изменение оптического вращения раствора моносахарида после его растворения называется *мутаротацией* (рис. 5.1). Мутаротация характерна для всех моносахаридов, существующих в форме α - и β -аномеров, и обусловлена смещением равновесия между этими двумя формами. Равновесная смесь раствора глюкозы в воде содержит 35 % α -аномера, 64 % β -аномера и лишь 0,003 % ациклической формы.

В организме человека большая часть глюкозы находится в циклической форме.

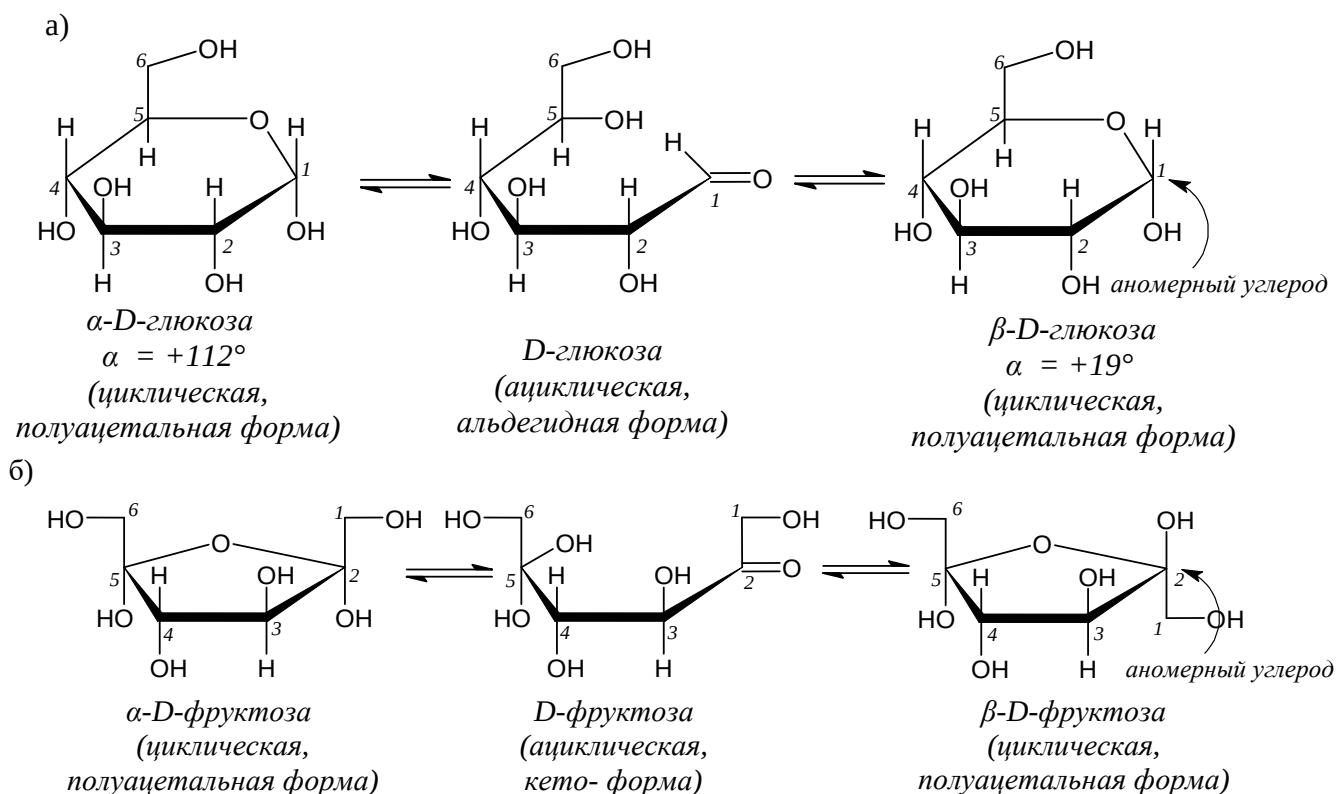


Рис. 5.1. Мутаротация глюкозы (а) и фруктозы (б) [7, с. 138]

Е- Строение сахаридов может быть выражено формулами нескольких типов – Фишера (ациклическими). Толленс и Хаворт (циклический); Структуры глюкозы показаны на рис. 5.2 [7, с. 138].

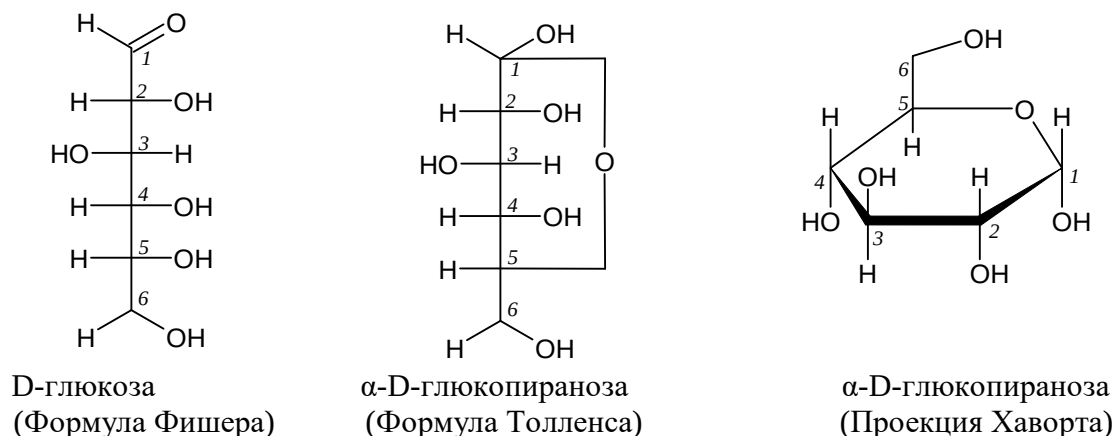


Рис. 5.2. Ациклические и циклические структуры глюкозы [7, с. 139]

5.1.2. Физические свойства и реакции моносахаридов (окисление, восстановление, гликозилирование)

Моносахариды — кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде (множество ОН-групп $\rightarrow$ водородные связи). Сладкие на вкус.

Химические свойства сахаридов обусловлены наличием в молекуле сахара функциональных групп (гидроксил. альдегидные, оксогруппы). Многие характерные реакции моносахаридов обусловлены исключительно их

ациклическими формами, поскольку именно свободные карбонильные группы определяют реакционную способность этих соединений. Тем не менее с физиологической точки зрения данные реакции не имеют существенного значения, так как в условиях организма ациклическая форма моносахаридов присутствует в ничтожно малых количествах. В случае увеличения ациклической формы концентрации (например, глюкозы в крови при сахарном диабете) реакционная способность карбонильной группы глюкозы принимает патофизиологическое значение.

Восстанавливающие сахара (глюкоза, мальтоза, лактоза) — реагируют с Cu^{2+} . Определение глюкозы в крови и моче при сахарном диабете [5, с. 472].

Альдегидная группа ациклической формы альдоз легко **окисляется** (реакция Толленса — «серебряное зеркало»; реактив Фелинга — красный осадок Cu_2O) до карбоксильной, что приводит к образованию *альдоновых кислот*. Более сильные окисляющие реагенты (HNO_3) окисляют альдегидные и первичные $-\text{OH}$ -группы с образованием *альдаровых* (дикарбоновых) *кислот*. Если альдегидная группа (полуацетальная $-\text{OH}$ -группа) защищена перед окислением, окисляется только первичная $-\text{OH}$ -группа у 6-го атома углерода с образованием *уроновых кислот*. Схема реакций окисления глюкозы (для упрощения в ациклической форме) представлена на рис. 5.3 [7, с. 141].

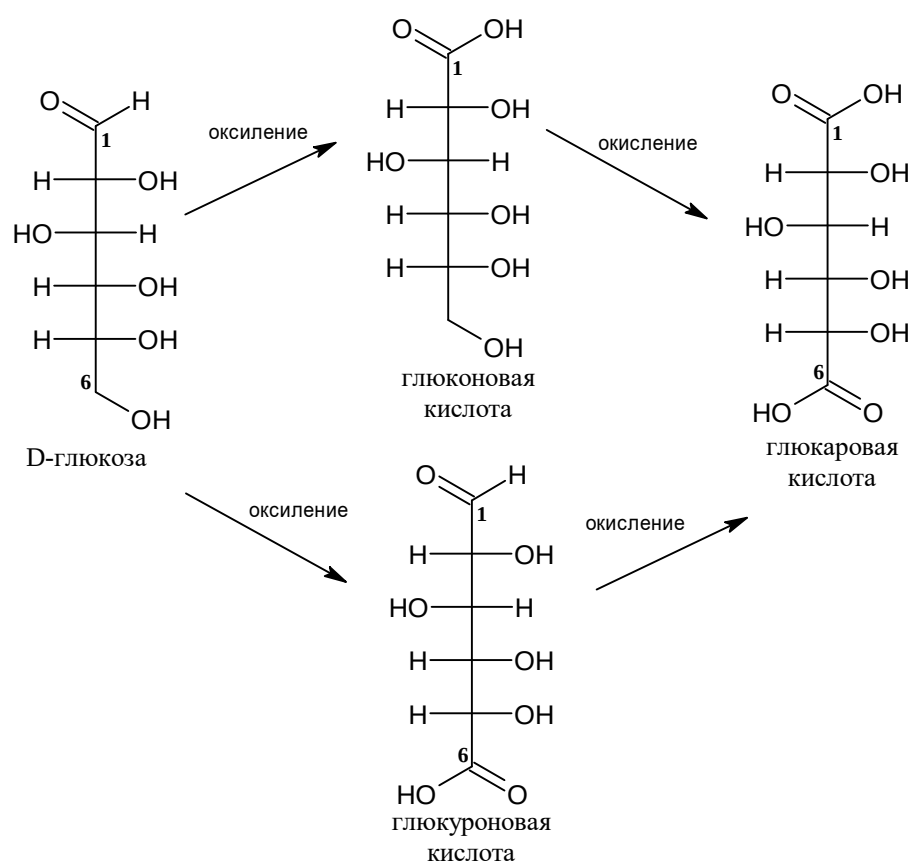


Рис. 5.3. Схема реакции окисления глюкозы [7, с. 141]

Примером важной уроновой кислоты является *глюкуроновая кислота*. Глюкуроновая кислота (в ионизированной форме с COO^- Обозначается как глюкуронат) входит в состав полисахаридов (например, гиалуроновой кислоты,

хондроитинсульфата) и является предшественником биосинтеза аскорбиновой кислоты. Она выполняет детоксикационную функцию, поскольку связывает токсичные экзогенные и эндогенные соединения (ксенобиотики, лекарственные препараты ароматического характера, стероидные гормоны, билирубин) в виде гликозидов, которые выводятся с мочой.

Глюкуроновая кислота образуется в организме путём окисления уридиндифосфатглюкозы (УДФ-глюкозы) до УДФ-глюкуроновой кислоты (рис. 5.4). Уридиндифосфатглюкуронат (анион УДФ-глюкуроновой кислоты) является активной формой глюкуроната, которая конъюгирует с детоксицируемым соединением (субстратом, содержащим в своей молекуле группы $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ или COOH), образуя β -глюкозидуронаты. Реакция детоксикации преимущественно протекает в печени и катализируется *УДФ-глюкозидуронататрансферазой* (*УДФ-глюкуронозилтрансферазой*). На рис. 5.5 представлена реакция детоксикации фенола [7, с. 142].

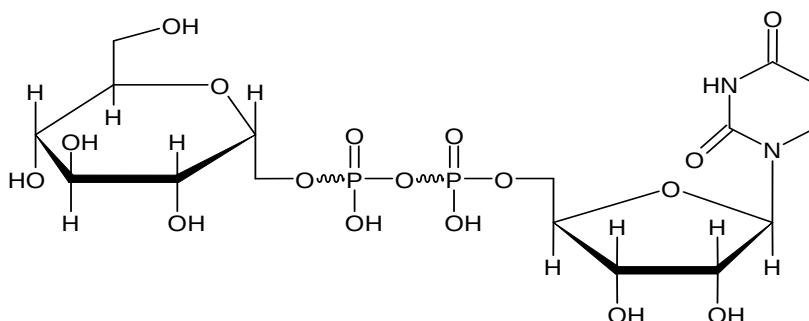


Рис. 5.4. Строение УДФ-глюкуроновой кислоты [7, с. 142]

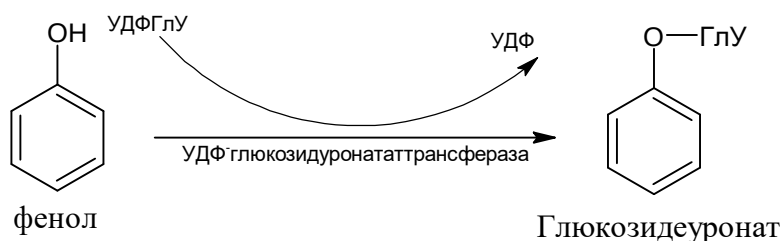


Рис. 5.5. Реакция детоксикации фенола через образование О-гликозида с УДФ-глюкуроновой кислотой [7, с. 142]

Восстановление оксогрупп альдоз и кетоз приводит к образованию *полигидроксиуглеводородов* в качестве продуктов. Альдозы восстанавливаются только до одного продукта, а кетозы – до смеси двух из-за образования нового центра асимметрии (отмеченного * на рис. 5.6). Таким образом, глюкоза восстанавливается до *глюцитола*, а фруктоза – до *глюцитола* и *маннита*. D-глюцит (сорбит) используется в качестве искусственного подсластителя, не влияющего на гликемию (концентрацию глюкозы в крови) – он широко используется в диете больных диабетом. Глюкоза $\rightarrow$ сорбитол (применяется в диабетологии и косметологии).

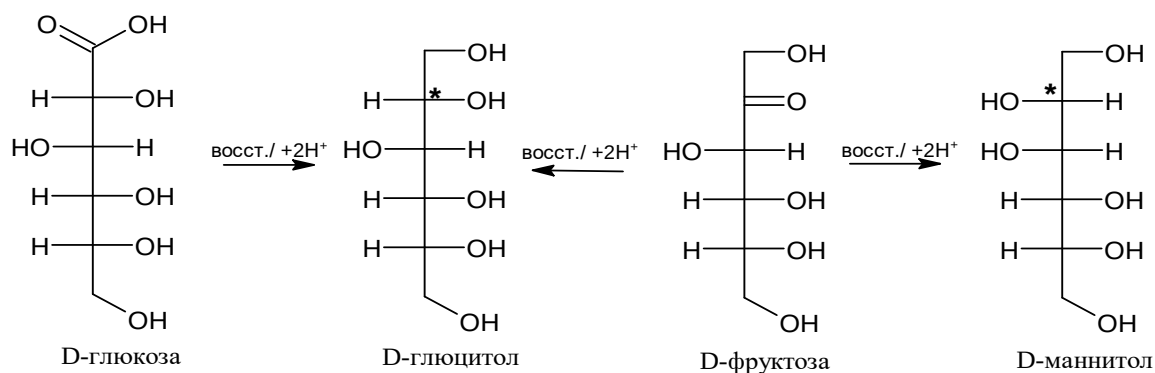


Рис. 5.6. Реакции восстановления глюкозы и фруктозы [7, с. 143]

Гликозилирование: реакция OH у C1 аномерного центра с OH (или NH) другого сахара/агликона $\rightarrow$ гликозидная связь. Основа построения олиго- и полисахаридов [5, с. 476].

Гликозиды — это соединения, образующиеся путем конденсации гидроксильной группы аномерного атома углерода моносахарида (или остатка моносахарида) и гидроксильной группы другого соединения, которое также является (или не является) моносахаридом (рис. 5.7.).

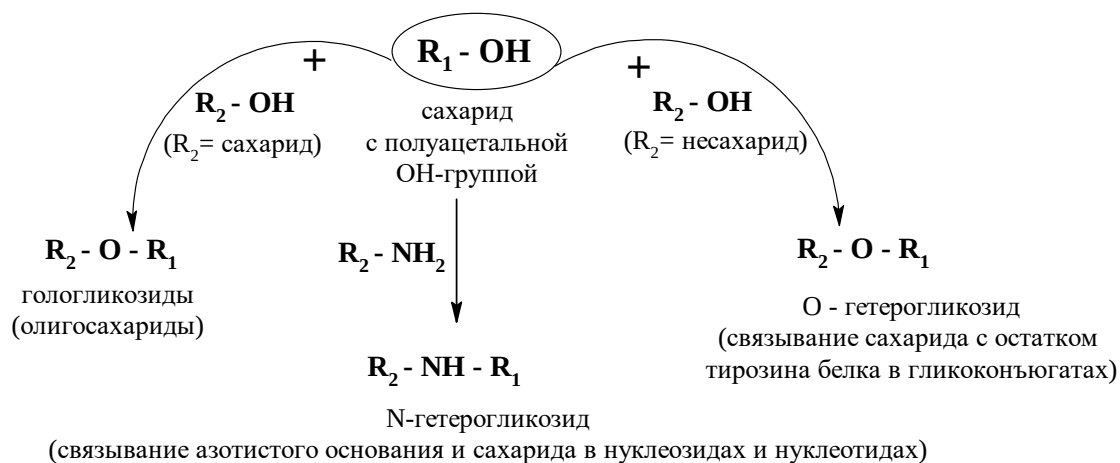


Рис. 5.7. Виды гликозидов [7, с. 144]

Если несакхаридная молекула образует с сахаридом гликозидную связь, эта молекула называется *агликоном*, и продуктом реакции является *гетерогликозид*.

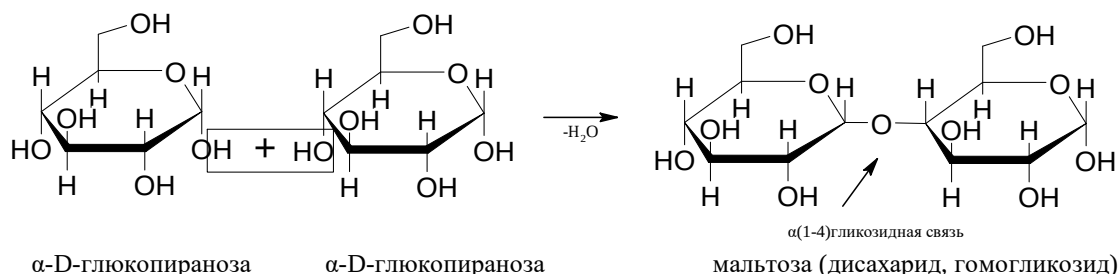
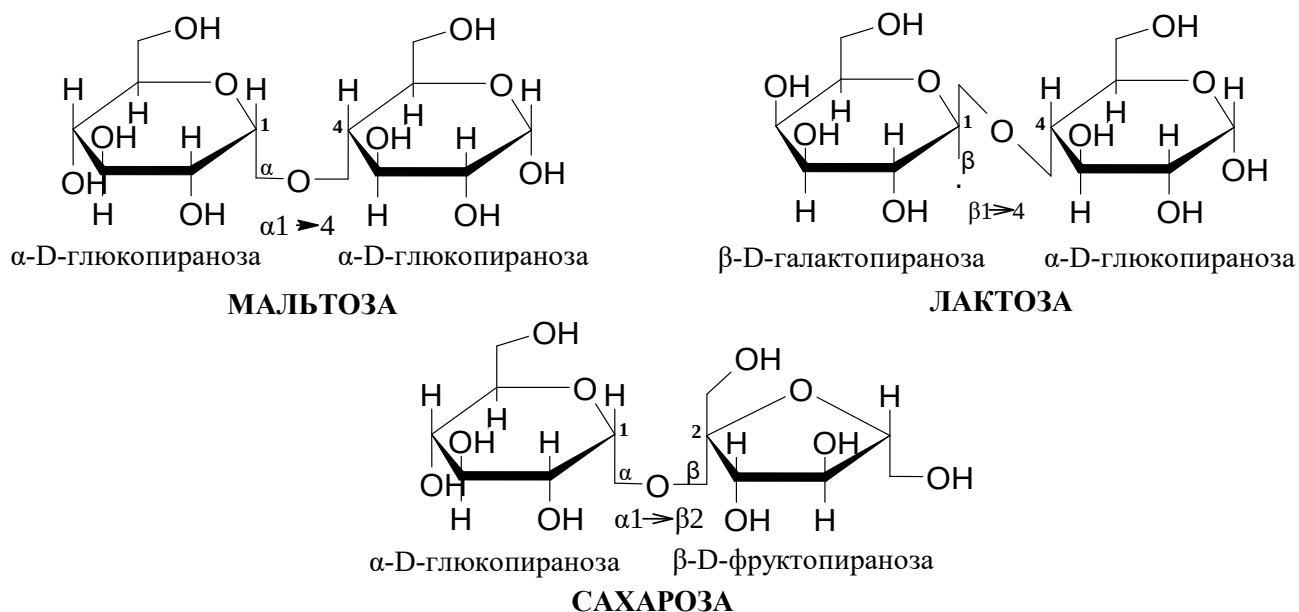


Рис. 5.8. Образование гликозидной связи между двумя молекулами α-D-глюкопиранозы [7, с. 144]

В качестве агликона может быть, например, метанол, глицерин, сфингозин, стерин, фенол или азотистое основание, например, аденин. Гологогликозид – это гликозид, образованный двумя молекулами сахаридов. Гологогликозидная связь образуется при образовании олигосахаридов или полисахаридов между моносахаридными единицами (рис. 5.8).

5.1.3. Дисахариды: мальтоза, лактоза, сахароза



Важнейшими в питательном отношении дисахаридами являются мальтоза, лактоза и сахароза (рис. 5.9.).

Лактоза («молочный сахар») состоит из молекул *галактозы* и *глюкозы*. Это основной сахар молока млекопитающих (4–6% в коровьем молоке, 5–8% в материнском молоке). Галактоземия – это заболевание, характеризующееся отсутствием фермента, катализирующего изомеризацию галактозы в глюкозу, и

исключение молока из рациона питания является профилактикой симптомов заболевания (вызванных накоплением галактозы).

Сахароза состоит из молекул *глюкозы* и *фруктозы* и обычно ее получают из сахарного тростника или белой свеклы.

Дисахариды, в которых одно моносахаридное звено сохраняет свою свободную полуацетальную гидроксигруппу, могут раскрывать цикл этого моносахарида и снова циклизовать его. Это означает, что альдегидная группа может быть окислена через ациклическую форму, и таким образом может быть восстановлена другая молекула. Такой дисахарид называется восстанавливающим дисахаридом [7, с. 146], [5, с. 480].

5.1.4. Гомо- и гетерополисахариды

Гомополисахариды (гомогликаны) – это сахаридные полимеры, состоящие из более чем 10 моносахаридных единиц одного типа. Эти единицы связаны друг с другом α - или β -гликозидными связями.

Гомополисахариды: **крахмал** (рис. 5.10) (амилоза (15-20%) - $\alpha 1 \rightarrow 4$ линейный, амилопектин (80-85%) — $\alpha 1 \rightarrow 4$, разветвление $\alpha 1 \rightarrow 6$), конечным продуктом гидролиза является дисахарид мальтоза; **гликоген** (разветвлённый $\alpha 1 \rightarrow 4/\alpha 1 \rightarrow 6$, «животный крахмал», главный резерв глюкозы в печени и мышцах), гликоген структурно подобен амилопектину, но имеет более выраженное разветвление (от 8 до 10 гликозидных связей $1 \rightarrow 4$ на одну связь $1 \rightarrow 6$). Организм может расщеплять гликоген ферментативно, получая глюкозу, например, в условиях гипогликемии (снижения концентрации глюкозы в крови); **целлюлоза** - наиболее распространённый в природе сахарид. Организм человека не способен расщеплять $\beta(1 \rightarrow 4)$ гликозидные связи с помощью пищеварительных ферментов (α -амилазы) ($\beta 1 \rightarrow 4$ - не переваривается человеком, структурный полисахарид клеточных стенок растений) [5, с. 485].

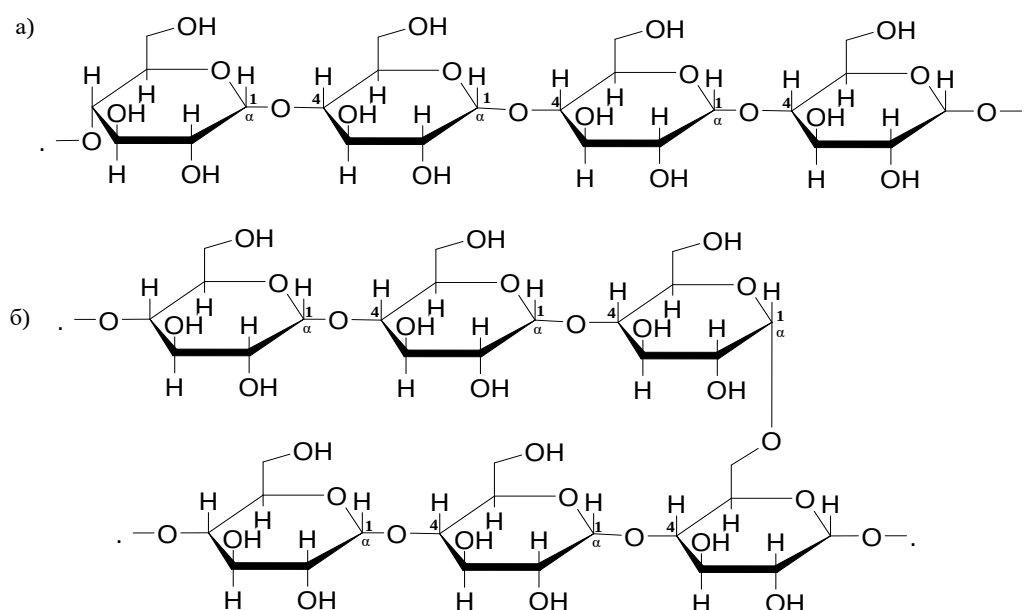


Рис. 5.10. Строение крахмала: а) амилоза б) амилопектин [7, с. 147]

Инулин – это фруктан (мономером которого является D-фруктофураноза), содержащий $\alpha(2\rightarrow1)$ гликозидные связи, и встречается, например, в цикории. Инулин используется для определения функции почек, поскольку он выводится из организма только путём клубочковой фильтрации в почках [7, с. 146].

Агар и пектины являются примерами гомогликанов, состоящих из галактозы в качестве мономера (они же *галактаны*). Агар выделяют из морской травы и используют в качестве среды культивирования в виде геля. Пектины (полигалактуроновые кислоты) являются компонентами мякоти фруктов и овощей.

Маннаны представляют собой гомополисахариды, состоящие из остатков маннозы, которые встречаются в дрожжах, протеогликанах, гликопротеинах, гликопептидных гормонах (тиреотропных – ТТГ) и в различных ферментах гликопротеиновой характера.

Важным гомополисахаридом является *хитин*, мономером которого является производное глюкозы – *N-ацетилглюкозамин*. Это структурный (строительный) полисахарид грибов, насекомых и моллюсков. Линейная структура обеспечивается $\beta(1\rightarrow4)$ гликозидными связями между субъединицами.

Гетерополисахариды (табл. 5.1. и табл. 5.2.): гепарин (антикоагулянт, содержит сульфогруппы), гиалуроновая кислота (компонент суставной жидкости и соединительной ткани), хондроитинсульфат (хрящи) [5, с. 490] – это полисахариды, которые образуются, как минимум, из двух типов моносахаридов (часто из их производных – в основном аминсахаридов и уроновых кислот) (рис. 5.11). Многие гетерополисахариды содержат дисахарид, состоящий из аминсахарида и уроновой кислоты, в качестве строительной единицы, и содержат повышенное количество серы в виде групп $-\text{SO}_2\text{H}$, связанных эфирной связью с сахаридной единицей. Примером является *гепарин* с антикоагулянтными свойствами, *хондроитинсульфат* и *кератансульфат* в хрящевой ткани. Гетерополисахарид часто связан с несахаридным компонентом, образуя гликоконъюгаты. В зависимости от характера и количества несахаридного компонента различают протеогликаны, гликопротеины, гликопептиды и гликолипиды [7, с. 147].

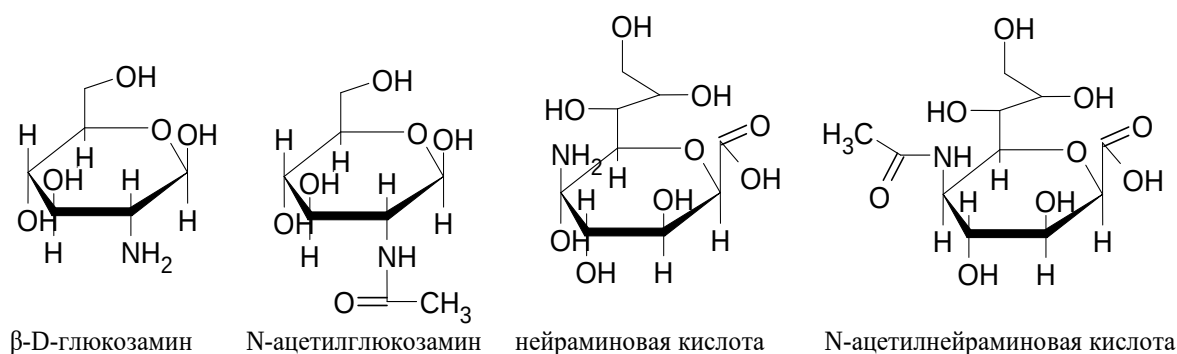
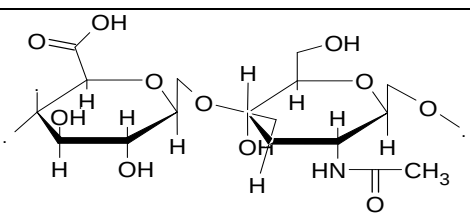
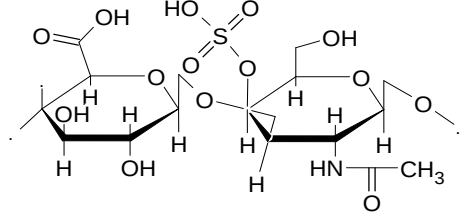
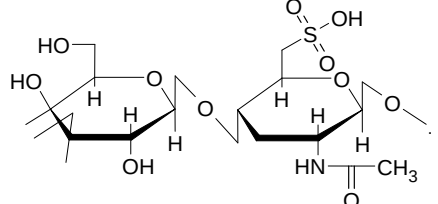


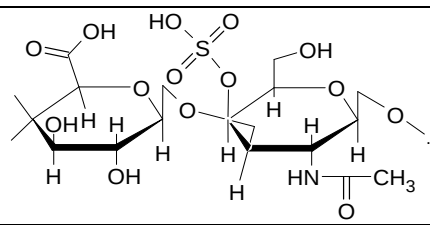
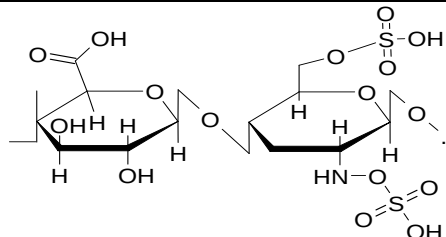
Рис. 5.11. Примеры аминпроизводных глюкозы, встречающихся в структуре гетерополисахаридов [7, с. 147]

Таблица 5.1 - Гетерополисахариды и их локализация в организме (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

ГАГ	Локализация	Примечание
Гиалуронат	синовиальная жидкость	крупные полимеры, снижающие внутреннее трение в суставах и защищающие хрящ от повреждений
Хондроитинсульфат	хрящ, кости, сердечные клапаны	наиболее встречающийся ГАГ
Гепарин	печень, кожа, компонент внутриклеточных гранул в тучных клетках, выстилающих легочные артерии	более сульфатирован, чем гепарансульфаты
Гепарансульфат	базальные мембраны, компонент клеточных поверхностей	более высокое содержание ацетилированного глюкозамина чем гепарин
Кератансульфат	роговица, кости, хрящ – агрегатирует с хондроитинсульфатами	-
Дерматансульфат	кожа, кровеносные сосуды, сердечные клапаны	-

Таблица 5.2 - Структура выбранных гетерополисахаридов (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Гетерополисахарид (название мономера)	Дисахаридная единица гетерополисахарида
Гиалуроновая кислота D-глюкуроновая кислота $\beta(1\rightarrow3)$ N-ацетил-D-глюкозамин	
Хондроитинсульфат D-глюкурниновая кислота $\beta(1\rightarrow3)$ N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	
Кератансульфат D-галактоза $\beta(1\rightarrow4)$ N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат	

Дерматансульфат L-идуроновая кислота $\alpha(1\rightarrow3)$ N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	
Гепарин, гепарансульфат L-идуронат-2-сульфат $\alpha(1\rightarrow4)$ N-сульфо-D-глюкозамин-6-сульфат	

5.2. Липиды

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм цели	достижения
✓ моносахарид ✓ диастереомер ✓ аномер ✓ гликозидная связь ✓ полисахарид ✓ целлюлоза ✓ гликоген ✓ гликозилирование	1. Классифицировать углеводы по числу мономеров и строению 2. Описывать цикло-оксо-таутомерию глюкозы 3. Объяснять химические реакции моносахаридов 4. Различать строение и функции ди- и полисахаридов	1. Изучить классификацию углеводов 2. Разобрать стереохимию D/L-сахаров 3. Рассмотреть α/β-аномеры и гликозидную связь 4. Сравнить целлюлозу и гликоген 5. Ответить на контрольные вопросы	

Липиды — разнородный класс гидрофобных органических соединений. Объединяющий признак — нерастворимость в воде и растворимость в органических растворителях [5, с. 500]. Функции: энергетическая (ТАГ), структурная (фосфолипиды мембран), сигнальная (стероидные гормоны, простагландины), транспортная.

Пища, которую мы едим, делится на три основные группы: углеводы, белки и **липиды**. Из этих трех типов пищевых продуктов два классифицируются по функциональным группам. Углеводы — это полигидроксиальдегиды или полигидроксикетоны. Белки — это полиамиды. Липиды не являются полисоединениями. Многие из них — это сложные эфиры или амиды, но это не то, что делает липид липидом. Липид определяется его **растворимостью**. Вода является основным растворителем в живых системах, и большинство реакций, имеющих физиологическое значение, происходят в водных растворах. Таким образом, нерастворимость в воде является важным свойством биологически значимых молекул.

Липиды (от греческого слова *lipos* — жир) — это структурно очень разнообразные группы природных веществ растительного, животного и микробного происхождения.

Липиды — это биомолекулы, которые более растворимы в относительно неполярных органических растворителях, чем в воде. Липиды значительно различаются по своим функциям:

- ✓ Важный источник энергии (в основном триацилглицеролы – жиры) (38 кДж/г жира).
- ✓ Запас энергии, хранящийся в жировой ткани животных и масличных плодов растений.
- ✓ Источник незаменимых жирных кислот.
- ✓ Растворитель жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), необходимых для различных физиологических функций, стероидных гормонов и других нерастворимых в воде соединений (лекарственных препаратов и т. д.).
- ✓ Глицерофосфолипиды, сфинголипиды и холестерин (вместе с белками) являются основными структурными компонентами мембран, окружающих все клетки и органеллы.
- ✓ Часть внутриклеточных регуляторных механизмов.
- ✓ Липопотеины являются важной структурной частью клетки, обеспечивая транспорт практически всех липидов в организме.
- ✓ Обволакивают органы, защищая их от механических повреждений.
- ✓ Липиды подкожной жировой ткани обеспечивают теплоизоляцию у животных.
- ✓ Стероидные гормоны, включая половые гормоны, и другие гормоноподобные липиды (эйкозаноиды) действуют как химические мессенджеры, инициируя или изменяя активность в определенных клетках-мишенях.
- ✓ Желчные соли необходимы для переваривания липидов в кишечном тракте.

Липиды можно классифицировать с разных точек зрения. **В зависимости от способности к гидролитическому расщеплению** они классифицируются как гидролизуемые (омыляемые) или негидролизуемые (неомыляемые).

✓ *Негидролизуемые (неомыляемые) липиды* не подвергаются гидролитическому расщеплению на значительно более мелкие соединения (высшие углеводороды, высшие карбоновые кислоты, высшие спирты, стероиды, эйкозаноиды, терпены, жирорастворимые витамины).

✓ *Гидролизуемые (омыляемые) липиды* подвергаются гидролитическому расщеплению на два или более значительно меньших соединения в присутствии кислоты, основания или пищеварительных ферментов (триацилглицеролы, воски, стериды, фосфолипиды, гликолипиды).

Другой способ классификации липидов — по их химической структуре:

1. **Простые (неполярные) липиды** — эта группа включает свободные высшие спирты, свободные жирные кислоты (ЖК) и соединения, в которых они связаны сложнэфирной связью. Они делятся на:

- ✓ Высшие спирты

- ✓ Триацилглицеролы
- ✓ Воски
- ✓ Стериды (эферы стеролов)

2. **Сложные липиды** относятся к гидролизуемым липидам. Помимо спиртов (глицерина и сфингозина) и жирных кислот, они содержат другие, часто очень полярные, части, по которым их можно далее разделить на:

✓ Фосфолипиды содержат спирт, жирные кислоты, фосфорную кислоту и некоторые аминоспирты или углеводные спирты, в том числе инозитол. К ним относятся глицерофосфолипиды, плазмалогены (эферы), инозитолфосфатиды и сфингофосфолипиды.

✓ Гликолипиды содержат в молекуле спирт, жирные кислоты и углеводный компонент (например, цереброзиды и ганглиозиды), иногда содержат остаток серной кислоты (сульфолипиды).

3. **Производные липиды (неомыляемые)** – в эту группу включены все остальные соединения липидного характера с общими физико-химическими свойствами, которые не могут быть включены в предыдущие группы, а основным строительным блоком является изопрен (например, терпены, стероиды и каротиноиды) [7, с. 153].

5.2.1. Жирные кислоты: насыщенные и ненасыщенные

Жирные кислоты — длинноцепочечные монокарбоновые кислоты (C12–C20). Насыщенные (пальмитиновая C16:0, стеариновая C18:0) — прямые цепи, высокие температуры плавления, твёрдые при комнатной температуре. Ненасыщенные (олеиновая C18:1 Δ9-цис, линолевая C18:2, арахидоновая C20:4 — предшественник простагландинов) — цис-двойные связи создают изломы в цепи, снижают температуру плавления [5, с. 502].

ω-3 жирные кислоты (EPA, DHA из рыбьего жира) — кардиопротекторное действие, снижают триглицериды в крови [1, с. 312]. Транс-жирные кислоты (маргарин) — повышают ЛПНП, снижают ЛПВП → атерогенный риск.

Все гидролизуемые липиды содержат одну или несколько высших карбоновых кислот. Если они являются компонентами липидов, то называются **жирными кислотами** (ЖК).

Жирные кислоты — это длинноцепочечные алифатические монокарбоновые кислоты, почти все из которых содержат четное число атомов углерода от 4 до 36, но наиболее распространены кислоты с 16 и 18 атомами углерода. Некоторые из них содержат гидроксильную группу (например, рицинолеиновая кислота [18:1 (9), 12-OH], 2-гидроксилигноцериновая кислота [24:0, α-OH], 2-гидроксинервоновая кислота [24:1 (15), α-OH]. В зависимости от длины углеродной цепи они обычно делятся на:

✓ *Низшие карбоновые кислоты* - содержащие 4-10 атомов углерода на молекулу (цепочки из 4-6 атомов углерода называются короткими, а из 8-10 атомов углерода - средней длины). Эти жирные кислоты реже встречаются в липидах.

✓ *Высшие карбоновые кислоты* - содержащие 12 и более атомов углерода.

Жирные кислоты могут быть *насыщенными* (табл. 5.3.) или *ненасыщенными* (табл. 5.4.) в зависимости от количества двойных связей. Ненасыщенные жирные кислоты содержат одну или более двойных связей $C=C$ в *цис-конфигурации*.

Высшие насыщенные карбоновые кислоты содержатся в основном в животных жирах, таких как сливочное масло или свиной жир. Ненасыщенные жирные кислоты содержатся преимущественно в растительных маслах, например, оливковом, подсолнечном, соевом, а также в рыбьем жире. Другие источники включают некоторые сельскохозяйственные культуры, главным образом миндаль, грецкие орехи, семена подсолнечника, а также сухие масличные плоды и зародыши злаков.

Наличие двойной связи в жирной кислоте позволяет осуществлять пространственную изомерию, поэтому такая жирная кислота может существовать в двух изомерных формах: *цис*- и *транс*-. Жирная кислота [18:1(9)] находится в *цис-конфигурации*, известной как олеиновая кислота, и в *транс-конфигурации*, известной как элаидиновая кислота (рис. 5.12.). Пространственное расположение *цис*-формы приводит к изгибу углеродной цепи в зависимости от количества двойных связей, что влияет на физические и химические свойства липида. Увеличение ненасыщенности жирных кислот в липидах повышает их текучесть и снижает температуру замерзания триацилглицеролов. Двойные связи полиненасыщенных жирных кислот почти никогда не сопряжены (разделены по меньшей мере одной метиленовой группой $-CH_2-$) и почти все находятся в *цис-конфигурации*.

Жирные кислоты с *транс*-конфигурацией двойных связей обладают физическими свойствами, гораздо больше похожими на свойства насыщенных жирных кислот, чем на свойства *цис*-ненасыщенных жирных кислот.

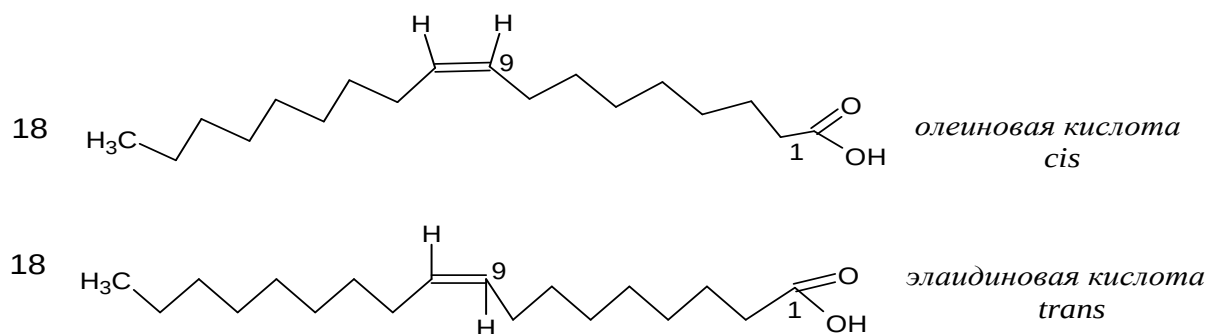


Рис. 5.12. Структура олеиновой элаидиновой кислот [7, с. 155]

Систематические названия жирных кислот (ЖК) происходят от названия углеводорода с тем же числом атомов углерода. Для часто встречающихся жирных кислот широко используются тривиальные названия. Сокращённое обозначение структуры ЖК включает число атомов углерода, а число двойных связей указывается после двоеточия (табл. 5.3). Положение двойных связей выражается в соответствии с правилами органической номенклатуры числовым кодом атома углерода, от которого начинается двойная связь. Положение двойной связи, ближайшей к метильной группе в ненасыщенных жирных кислотах, часто

обозначается **числом омега** или **числом n (ω- или n-)**. Атом углерода ω-1 — это атом углерода метильной группы в цепи жирной кислоты; то есть, атом углерода, наиболее удаленный от карбоксильной группы. Число омега жирной кислоты ничего не говорит о количестве двойных связей в молекуле, но это число атомов углерода первой двойной связи, считая от числа атомов углерода ω- или n- (табл. 5.4) [7, с. 155].

Таблица 5.3 - Сокращённое обозначение кислот (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Кислоты	Обозначение ¹	Структура	Рациональная формула
Масляная	4:0	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -COOH	C ₃ H ₇ COOH
Каприновая	10:0	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -COOH	C ₉ H ₁₉ COOH
Лауриновая	12:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -COOH	C ₁₁ H ₂₃ COOH
Миристиновая	14:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH	C ₁₃ H ₂₇ COOH
Пальмитиновая	16:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH	C ₁₅ H ₃₁ COOH
Стеариновая	18:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH	C ₁₇ H ₃₅ COOH
Арахидовая	20:0	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -COOH	C ₁₉ H ₃₉ COOH
Бегенная	22:0	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -COOH	C ₂₁ H ₄₃ COOH
Лигноцериновая	24:0	CH ₃ -(CH ₂) ₂₂ -COOH	C ₂₃ H ₄₇ COOH
Церотовая	26:0	CH ₃ -(CH ₂) ₂₄ -COOH	C ₂₅ H ₅₁ COOH

1) См. пояснение в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Избранные моно- и полиненасыщенные карбоновые кислоты (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Кислоты	Обозначение ¹	Структура	Рациональная формула
Пальмитолеиновая кислота	16:1 (9), ω-7	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH	C ₁₅ H ₂₉ COOH
Олеиновая кислота	18:1 (9), ω-9		C ₁₇ H ₃₃ COOH
Линолевая кислота	18:2 (9,12), ω-6	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH	C ₁₇ H ₃₁ COOH
Линоленовая кислота	18:3 (9,12,15), ω-3	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₂ -(CH ₂) ₇ -COOH	C ₁₇ H ₂₉ COOH
Арахидоновая кислота	20:4 (5,8,11,14), ω-6	CH ₃ -CH ₂ -(CH=CH-CH ₂) ₃ -(CH ₂) ₆ -COOH	C ₁₉ H ₃₁ COOH
Эйкозапентаеновая кислота	20:5 (5,8,11,14,17), ω-3	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -(CH ₂ -CH=CH) ₄ -(CH ₂) ₃ -COOH	C ₁₉ H ₂₉ COOH
Докозагексаеновая кислота	22:6 (4,7,10,13,16,19), ω-3	CH ₃ -CH ₂ -(CH=CH-CH ₂) ₅ -(CH ₂) ₂ -COOH	C ₂₁ H ₃₁ COOH
Нервоновая кислота	24:1 (15), ω-9	CH ₃ -CH ₂ -(CH=CH-CH ₂) ₆ -CH ₂ -COOH	C ₂₃ H ₄₅ COOH
		CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₁₃ -COOH	

1) В сокращённом обозначении первое число обозначает количество атомов углерода, а второе — количество двойных связей. В скобках указаны номера атомов углерода, лежащих в основе двойных связей. После скобок указан тип ω-жирной кислоты.

В литературе можно встретить термин омега (ω) жирная кислота (или n-жирная кислота), в частности, омега-3 и омега-6 (n-3 или n-6) жирные кислоты.

Число 3 в ω -3 обозначает положение первой двойной связи от омега-конца жирной кислоты. Арахидоновая кислота [C 20: 4 (5, 8, 11, 14)] является, следовательно, омега-6 (n -6) жирной кислотой: первая двойная связь находится на шестом атоме углерода от омега-конца. Важность включения ω -3 или ω -6 жирных кислот в рацион питания для профилактики, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, пока не ясна [7, с. 155].

С одной стороны, полиненасыщенные жирные кислоты являются подходящими субстратами для процессов липопероксидации, а с другой стороны, литература предоставляет информацию о том, что высокий уровень омега-3 жирных кислот в маслах обеспечивает защиту от сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. Принято считать, что лечение омега-жирными кислотами не вредно при достаточном уровне антиоксидантов.

Таблица 5.5 - Тривиальные и систематические названия некоторых карбоновых кислот (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Тривиальное название насыщенной жирной кислоты	Систематическое название насыщенной жирной кислоты	Тривиальное название ненасыщенной жирной кислоты	Систематическое название ненасыщенной жирной кислоты
масляная кислота	бутановая кислота	пальмитолеиновая кислота	9-гексадеценовая кислота
капроновая кислота	гексановая кислота	олеиновая кислота	9-октадеценовая кислота
лауриновая кислота	додекановая кислота	линолевая кислота	9,12-октадекадиеновая кислота
миристиновая кислота	тетрадекановая кислота	α -линоленовая кислота	9,12,15-октадекатриеновая кислота
пальмитиновая кислота	гексадекановая кислота	γ -линоленовая кислота	6,9,12-октадекатриеновая кислота
стеариновая кислота	октадекановая кислота	арахидоновая кислота	5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота
арахидоновая кислота	эйкозановая кислота	ЭПК	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая кислота
бегеновая кислота	докозановая кислота	ДГК	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая кислота
лигноцериновая кислота	тетракозановая кислота	нервониковая кислота	15-тетракозеновая кисло

Жирные кислоты (табл. 5.5.) обладают рядом *характерных свойств*. По своей природе они преимущественно неполярны: нерастворимы в воде и полярных растворителях (например, этаноле), однако хорошо растворимы в неполярных

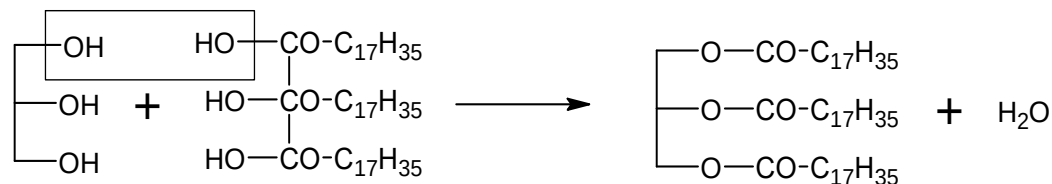
растворителях — эфире, хлороформе. Жирные кислоты бесцветны, не имеют вкуса и запаха, легче воды и характеризуются высоким поверхностным натяжением.

Температура плавления высших карбоновых кислот, а также содержащих их липидов закономерно повышается с увеличением числа атомов углерода и снижается с увеличением числа двойных связей. Наличие двойных связей также повышает реакционную способность жирных кислот по отношению к свободным радикалам.

5.2.2. Триацилглицерины: строение, гидролиз, омыление

Триацилглицерины производные (1,2,3-пропантриола), (ТАГ, нейтральные жиры) (старое название – триглицериды) — сложные эфиры глицерина с тремя молекулами жирных кислот. Аполярны, служат основным энергетическим депо (9 ккал/г) [5, с. 510]. Все *животные жиры*, такие как говяжий, сливочный, свиной и птичий жир, а также все *растительные масла* (жидкие жиры называются маслами), такие как кукурузное, оливковое, арахисовое и соевое масла, являются триглицеридами. Они представляют собой сложные эфиры (фактически – триэфиры) глицерина.

По количеству этерифицированных ОН-групп глицерина можно идентифицировать *моно*-, *ди*- и *триглицериды*. Если все жирные кислоты одинаковы, жир является *простым триглицеридом*. Большинство встречающихся в природе жиров содержат различные жирнокислотные единицы в одной молекуле. Эти жиры называются *смешанными триацилглицеролами*:

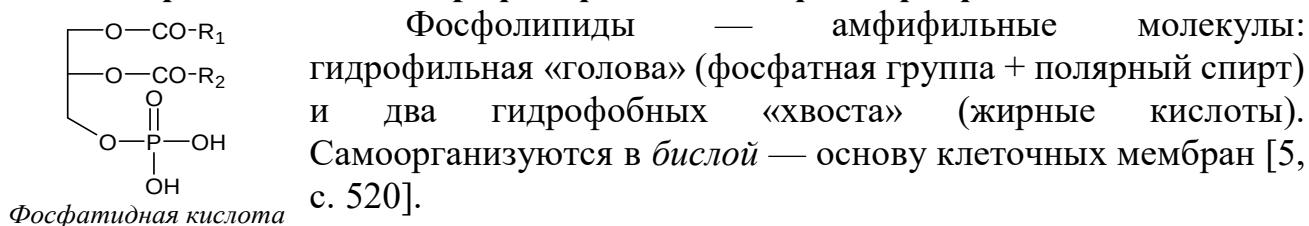


Глицерин Жирные кислоты 1-стеароил-2-олеоил-3-пальмитоилглицерол

Животные жиры обычно содержат как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты. При комнатной температуре животные жиры обычно находятся в твердом состоянии. Однако при температуре тела теплокровных животных эти жиры склонны находиться в жидком состоянии. Растения, напротив, не являются теплокровными. Они поддерживают свои жиры в жидком состоянии, добавляя большую долю ненасыщенных кислотных звеньев. Человеческий жир похож на сало. Он имеет желтый цвет и содержит в основном пальмитиновую, стеариновую, олеиновую кислоты и небольшое количество линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот. Желтая окраска указывает на наличие каротинов. Свойства и температура плавления человеческого жира изменяются в зависимости от его среды обитания в организме, а также от питания.

Химические свойства триацилглицеролов определяются свойствами связанных жирных кислот, особенно ненасыщенных (перекисное окисление липидов, гидрирование и прогоркание жиров), или общими характеристиками сложных эфиров (гидролитическое расщепление) [7, с. 158].

5.2.3. Фосфолипиды: глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды



Фосфолипиды представляют собой сложные эфиры глицерина или амиды сфингозина с высшими карбоновыми кислотами. В молекуле содержится связанный остаток фосфорной кислоты. В зависимости от основного спирта в их структуре они классифицируются на *глицерофосфолипиды* и *сфингофосфолипиды*.

Фосфатидная кислота — это соединение, образующееся, если две гидроксильные группы глицерина (первый и второй атомы углерода) этерифицированы карбоновыми кислотами (С-1 обычно насыщенная, С-2 обычно ненасыщенная), а одна гидроксильная группа — фосфорной кислотой.

При физиологическом pH фосфатидная кислота существует в ионизированной форме фосфатидата. Фосфатидные кислоты этерифицируются с небольшой молекулой спирта с образованием сложных эфиров, называемых фосфатидами (фосфодиэфирами). Фосфатиды содержат спирт холин, этаноламин или инозитол, или аминокислоту серин (рис. 5.13.).

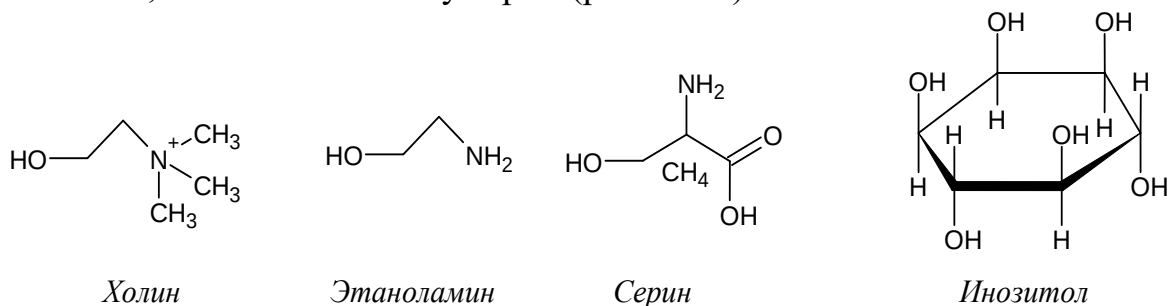
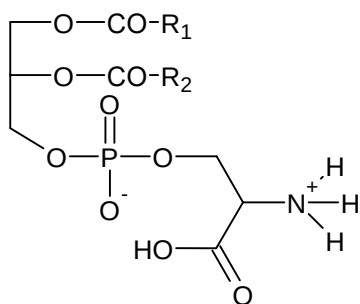
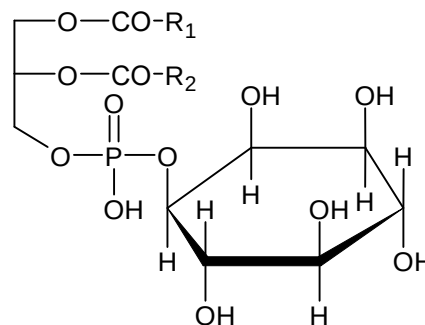


Рис. 5.13. Спирты, связанные с фосфатидной кислотой [7, с. 160]





Фосфатидилсерин



Фосфатидилинозитол

Глицерофосфолипиды называются как производные исходного соединения фосфатидной кислоты, в соответствии с полярным спиртом в головной группе: *фосфатидилхолин* (лецитин - компонент миелиновой оболочки нейронов), *фосфатидилэтаноламин* (цефалин), *фосфатидилсерин*, *фосфатидилинозитол* (предшественник вторичных мессенджеров (ИТФ, ДАГ)) В *кардиолипине* две фосфатидные кислоты имеют общую глицериновую группу [5, с. 524].

Лизолецитины — это соединения, образующиеся из лецитинов под действием фосфолипазы А. Жирная кислота (ЖК) связана с одним атомом углерода (С-1 или С-2) глицерина сложноэфирной связью, в то время как гидроксильная группа в другом положении свободна (действие фосфолипазы заключается в отщеплении ЖК). По этой причине можно выделить 1-лизолецитин, образующийся под действием фосфолипазы А₁ (отщепление ЖК на первом атоме углерода глицерина), и 2-лизолецитины, образующиеся под действием фосфолипазы А₂ (отщепление ЖК на втором атоме углерода глицерина). Лизолецитины образуются в липидном метаболизме в очень низких концентрациях, но при образовании в больших количествах вызывают лизис эритроцитов.

Большинство клеток постоянно расщепляют и заменяют липиды своей мембраны. Для каждой гидролизуемой связи в глицерофосфолипиде в лизосоме существует специфический гидролитический фермент. Они классифицируются в зависимости от сложноэфирной связи в молекуле, которая расщепляется:

✓ *Фосфолипаза А₁* - гидролизует сложноэфирные связи интактных глицерофосфолипидов у атома С-1 глицерина, образуя 1-лизолецитины и ацильный остаток жирной кислоты,

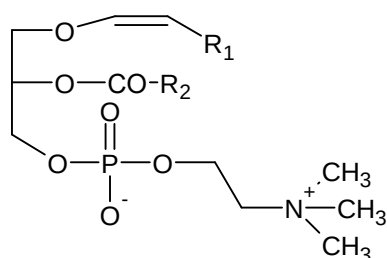
✓ *Фосфолипаза А₂* - гидролизует сложноэфирные связи интактных глицерофосфолипидов у атома С-2 глицерина, образуя 2-лизолецитины и ацильный остаток жирной кислоты. Когда одна жирная кислота удаляется фосфолипазой А, вторая жирная кислота отщепляется лизофосфолипазой (фосфолипазой В),

✓ *Фосфолипаза С* - расщепляет остаток диацилглицерола,

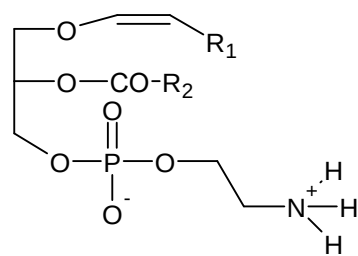
✓ *Фосфолипаза D* - расщепляет остаток фосфатидата.

Некоторые *фосфолипазы* действуют только на один глицерофосфолипид, например, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат или фосфатидилхолин; другие менее специфичны.

Фосфолипаза A₂ присутствует в яде индийской кобры и гремучей змеи. После укуса змеи уровень фермента в крови повышается и вызывает образование 2-лизолецитина, что приводит к обширному гемолизу, который может представлять опасность для жизни человека.



Плазменилхолин



Плазменилэтаноламин

Плазмалогены составляют еще одно семейство глицерофосфолипидов. Они широко распространены в сердечной ткани позвоночных, мембранах нервных и мышечных клеток. Они отличаются от фосфатидов наличием ненасыщенной эфирной группы вместо ацильной группы на одном конце глицеринового звена, связанной *виниловой эфирной связью*.

Полученная структура называется плазменной кислотой. Холин, этаноламин или серин образуют сложноэфирную связь с фосфорной кислотой в молекуле, в результате чего образуются плазменилхолин, плазменилэтаноламин или плазменилсерин. Молекулы плазмалогенов, как и фосфатиды, также содержат электрически заряженные атомы, а также длинные углеводородные цепи. К этой группе можно отнести и липидный фактор активации тромбоцитов (PAF), который образуется из холинергического плазмалогена. PAF является мощным медиатором воспаления, аллергической реакции, шока и свертывания крови.

Свойства глицерофосфолипидов

Фосфолипиды, выделенные из биологического материала, не образуют гомогенной фракции с полностью идентичной структурой. Каждый тип фосфолипидов представляет собой смесь очень похожих веществ, различающихся по составу жирных кислот.

Физико-химические свойства фосфолипидов определяются наличием двух различных частей молекулы. Фосфолипиды обладают амфифильными или *амфипатическими* свойствами. Одна часть каждой молекулы фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина является очень полярной, поскольку несет полные электрические заряды (*полярные участки называются гидрофильными группами*). Эти заряды частично ответственны за то, что фосфатиды несколько более растворимы в воде, чем триацилглицеролы. Остальная часть молекулы фосфатида является неполярной и имеет углеводородоподобную структуру. Неполярные углеводородные участки называются гидрофобными группами. Именно поэтому фосфолипиды образуют ламеллярные или мицеллярные структуры в воде: они располагаются в липидных бислоях таким образом, что полярные части находятся на внешней и внутренней сторонах бислоя, а неполярные части (гидрофобные цепи жирных кислот) —

внутри бислоя. Образование бислоя из молекул фосфолипидов имеет важное значение для формирования биологических мембран.

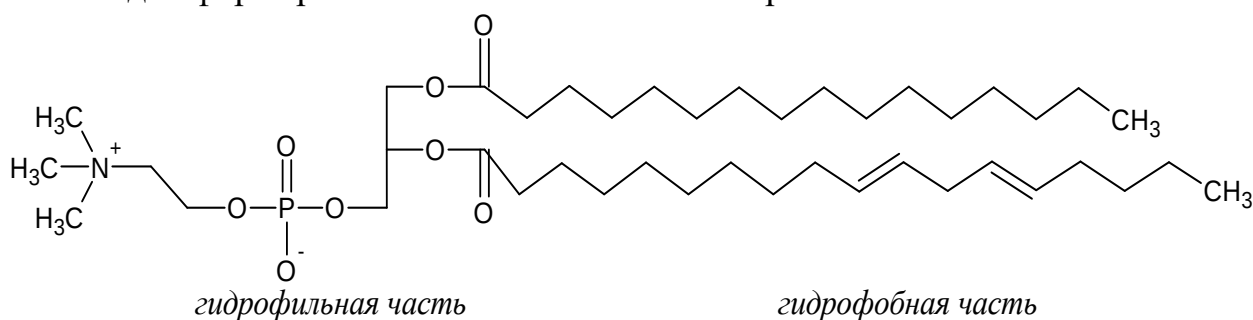
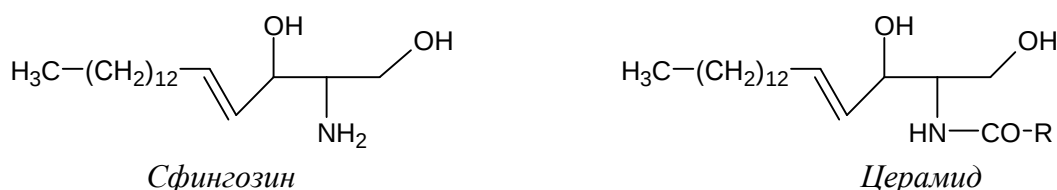


Рис. 5.14. Структура лецитина [7, с. 162]

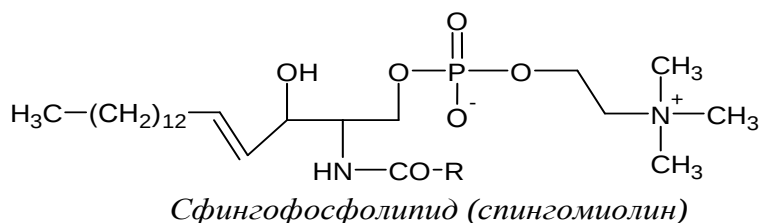
Наличие гидрофильных и гидрофобных частей, например, в молекуле лецитина, является основой его важных свойств как клеточного эмульгатора и поверхностно-активного вещества (жидкость, вырабатываемая клетками легких, рис. 5.14).

Сфингофосфолипиды — это второй по величине класс мембранных липидов. Они содержат длинноцепочечный ненасыщенный аминоспирт, называемый *сфингозином* (1,3-дигидрокси-2-амино-4-октадецен).



Атомы углерода C-1, C-2 и C-3 молекулы сфингозина структурно аналогичны трем атомам углерода глицерина в глицерофосфолипидах. Превращение аминогруппы —NH_2 сфингозина (C-2) в *амид* с жирной кислотой приводит к образованию *церамида*. Церамид является структурным предшественником всех сфинголипидов. Этерификация первичной спиртовой группы (C-1) церамида фосфорной кислотой и холином (или этаноламином) приводит к образованию *сфингофосфолипида* (*сфингомиелина*) [7, с. 162]

:



5.2.4. Стероиды: холестерин, желчные кислоты, стероидные гормоны

Стероиды содержат тетрациклический углеродный скелет (система ABCD-колец). Холестерин ($3\beta\text{—OH}$ группа) — основной стерол животных клеток: регулятор текучести мембран, предшественник всех стероидов [5, с. 530].

Стероиды — это тетрациклические органические соединения, содержащие *стероидную кольцевую структуру*, состоящую из четырех соединенных колец:

трех шестичленных колец (А, В, С) и одного пятичленного кольца (D). Каждое кольцо нумеруется по стандартной системе. Они встречаются в растительном и животном мирах.

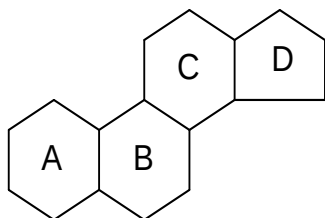


Рис. 5.15. Стероидное ядро (стеран) [7, с. 165]

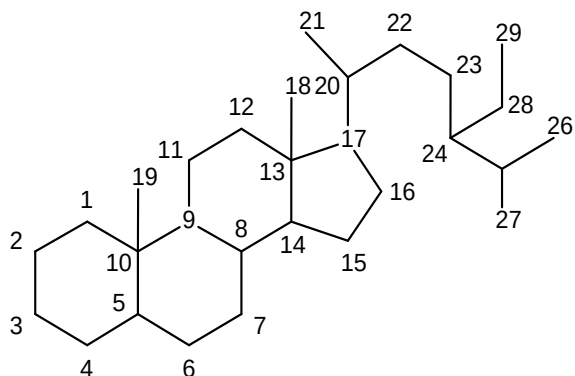


Рис. 5.16. Нумерация атомов углерода в стероидах [7, с. 165]

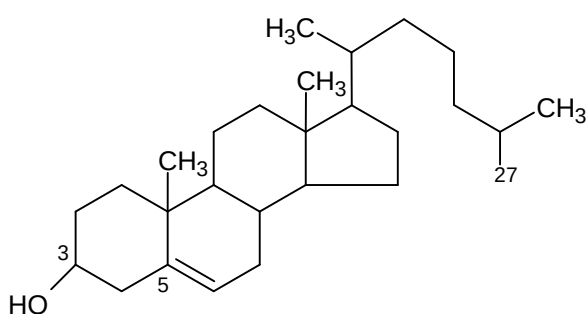
Стероиды содержат множество функциональных групп, таких как гидроксильные, карбонильные, карбоксильные и углерод-углеродные двойные связи. Комбинация циклов стероидного остова расширяет возможности образования стереоизомеров. Во всех узлах остова присутствуют асимметричные (хиральные) атомы углерода. Стероиды также различаются по длине и структуре боковой цепи у атома углерода C-17. Нумерация атомов углерода природных стероидов приведена на рис. 5.15, 5.16.

Номенклатура отдельных стероидных групп происходит от названий основных насыщенных углеводородов, полученных из циклопентанопергидрофенантрена (стерана). Основными насыщенными углеводородами, из которых получают стероиды, являются: *эстран* (C-18), *андростан* (C-19), *прегнан* (C-21), *холан* (C-24), *холестан* (C-27), *эргостан* (C-28) и *стигмастан* (C-29).

Классификация стероидов по *функциональному значению*: стеролы (стероидные спирты), желчные кислоты, половые гормоны и гормоны коры надпочечников, кардиотонические стероиды, стероидные сапонины, стероидные алкалоиды, провитамины D (витамины D имеют расщепленное кольцо В).

Классификация стероидов по *количеству атомов углерода*: C-18 стероиды (женские половые гормоны эстрогены), C-19 стероиды (мужские половые гормоны андрогены), C-21 стероиды (гормоны желтого тела – гестагены, женские половые гормоны и гормоны коры надпочечников – кортикоиды), C-23 стероиды

(агликоны кардиотонических стероидов), C-24 стероиды (желчные кислоты), C-27 стероиды (животные стеролы, сапогенины стероидов), C-28 и C-29 стероиды (стеролы, преимущественно растительного происхождения)



Холестерин (5-холестен-3β-ол)

Холестерин (5-холестен-3β-ол) - хорошо известный животный стероид. Он содержится в количествах до 25 % в

клеточных мембранах животных, 10 % в мозге, в плазме человека (в свободном или этерифицированном виде). В кровотоке он транспортируется в виде холестерилловых эфиров в липопротеиновых частицах. Организм получает холестерилловые эфиры с пищей, но до 800 мг в день может быть нормально синтезировано в печени. Холестерин имеет решающее значение для многих физиологических функций. Он является субстратом для синтеза всех стероидных гормонов, включая половые гормоны и кортикоиды, желчные кислоты (соли), витамин D и другие.

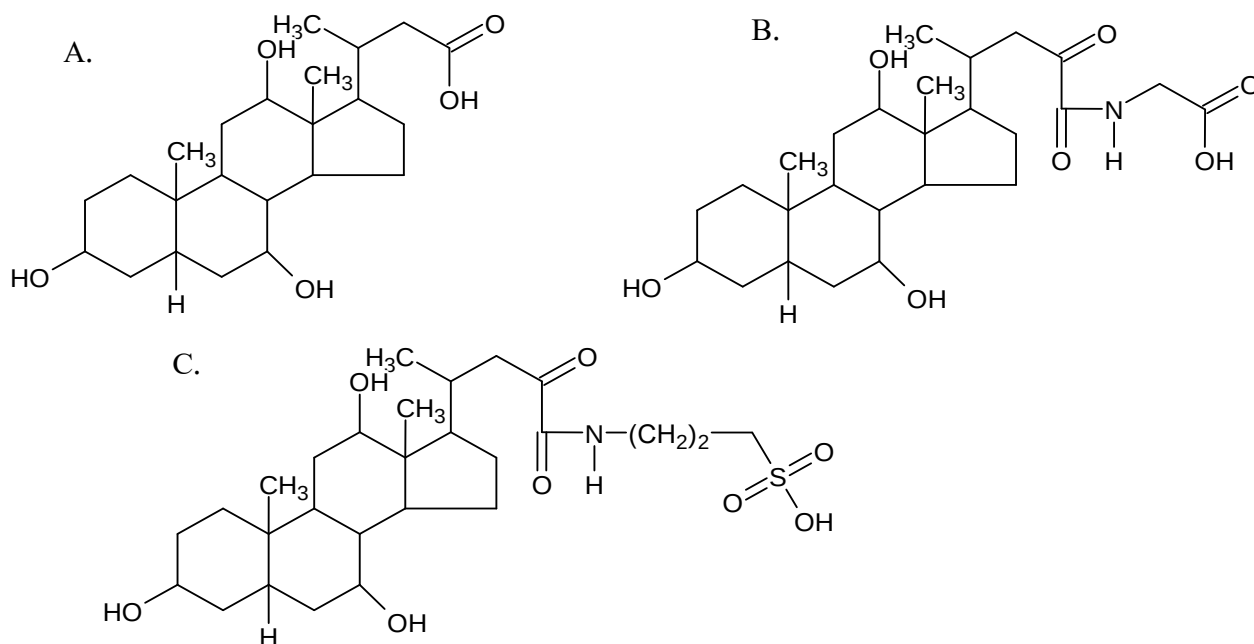
Хотя это вещество необходимо для жизни, оно также может действовать противоречиво. Если уровень холестерина в крови повышен, он имеет тенденцию откладываться в стенках артерий, что приводит к их повреждению и, следовательно, к уменьшению их диаметра и пропускной способности, вызывая состояние, известное как атеросклероз. Высокий уровень холестерина увеличивает риск инфаркта миокарда, артериального тромбоза и недостаточного кровоснабжения конечностей. Кроме того, холестерин является основным компонентом некоторых типов желчных камней [7, с. 166].

Фитостеролы — это растительные стеролы. *Эргостерол* (C-28) - это провитамин эргокальциферола (витамина D₂).

Желчные кислоты являются производными *холана* (C-24). Основной желчной кислотой является *холевая кислота*, которая конъюгирует с глицином или таурином, образуя *гликохолевую* или *таурохолевую* кислоты, из которых образуются соли желчных кислот (*гликохолат натрия* и *таурохолат натрия*). Желчные кислоты синтезируются из холестерина в печени и хранятся в желчном пузыре в виде раствора, называемого *желчью*, которая представляет собой смесь солей желчи, холестерина и пигментов, образующихся при распаде эритроцитов. Они играют решающую роль в переваривании липидов, в всасывании жиров в кишечнике, где они функционируют как внеклеточные эмульгаторы. Синтез желчных кислот также является основным путем выведения холестерина из организма.

Желчь выделяется в тонкий кишечник после приема жирной пищи и участвует в переваривании гидролизуемых липидов. Пищевые липиды попадают в кишечник в виде нерастворимых липидных глобул. Гидролиз липазами может происходить только на поверхности глобул. Чем больше глобулы, тем меньше общая площадь поверхности липидов, доступных для переваривания, и тем медленнее скорость переваривания липазами. Желчные соли содержат большую гидрофобную часть (стероидное кольцо) и небольшую гидрофильную часть (карбоксилат). Желчные соли расщепляют крупные липидные глобулы на гораздо более мелкие, значительно увеличивая площадь поверхности, доступную для липаз, что повышает скорость пищеварения.

Желчные соли также необходимы для эффективного всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) в кишечнике.



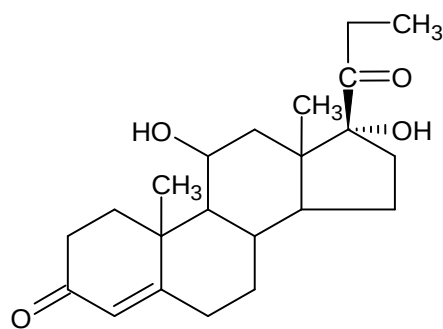
А. Холевая кислота; В. Гликохолевая кислота; В. Таурохолевая кислота

Стероидные гормоны — это лишь одна группа гормонов, веществ, синтезируемых в эндокринных железах, из которых они выводятся, а затем транспортируются в кровотоке к целевым тканям, где регулируют множество клеточных функций. Гормоны часто называют химическими посредниками, потому что они передают сообщения между различными частями тела. Они эффективны при очень низкой концентрации. Основные группы стероидных гормонов — это гормоны, вырабатываемые корой надпочечников, а также мужские и женские половые гормоны.

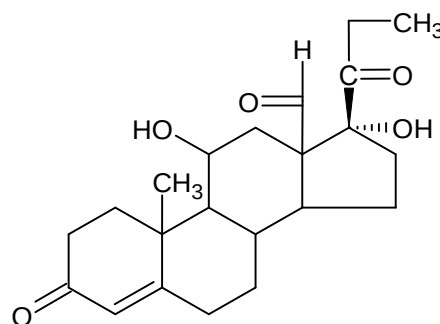
Стероиды, вырабатываемые корой надпочечников, называются **кортикостероидами** (C-21). Кортикостероиды бывают двух типов: **глюкокортикоиды** и **минералокортикоиды**.

Глюкокортикоиды, наряду с инсулином, участвуют в контроле баланса глюкозы в организме, они влияют на метаболизм липидов и белков. **Кортизол** — наиболее известный из кортикостероидов благодаря его применению в медицине. Поскольку глюкоза в крови необходима для функционирования мозга, кортизол стимулирует другие клетки к снижению использования глюкозы и, вместо этого, к метаболизму жиров и белков для получения энергии. Кортизол также блокирует иммунную систему, поскольку стрессовая ситуация — не время для плохого самочувствия или аллергической реакции. Он является эффективным противовоспалительным и противоаллергическим средством.

Минералокортикоиды влияют на электролитный баланс жидкостей организма и, следовательно, на водный баланс. **Альдостерон**, вырабатываемый корой надпочечников, является наиболее активным из минералокортикоидов. Этот гормон заставляет почечные каналцы реабсорбировать Na^+ , Cl^- и HCO_3^- . Водный баланс организма в основном контролируется этим гормоном.



Кортизол



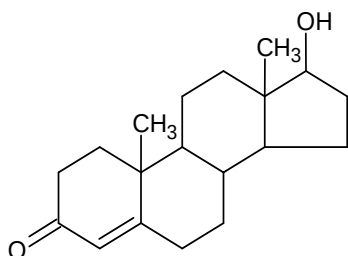
Альдостерон

Половые гормоны

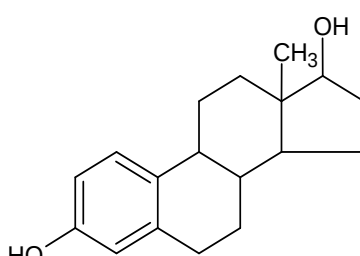
Яички у мужчин и яичники у женщин вырабатывают стероидные половые гормоны, которые контролируют рост и развитие репродуктивных органов, развитие вторичных половых признаков и репродуктивный цикл.

Мужские половые гормоны — это *андрогены* (C-19), которые вырабатываются в основном в яичках и в меньшем количестве в коре надпочечников. *Тестостерон*, наиболее важный андроген, стимулирует выработку сперматозоидов яичками и способствует росту мужских половых органов. Тестостерон также отвечает за развитие мышц. Мужские половые стероиды также отвечают за вторичные половые признаки у мужчин, такие как низкий голос и борода. Анаболические стероиды — это синтетические вещества, родственные тестостерону, которые используются некоторыми спортсменами для стимуляции развития мышц. Их использование запрещено большинством спортивных союзов.

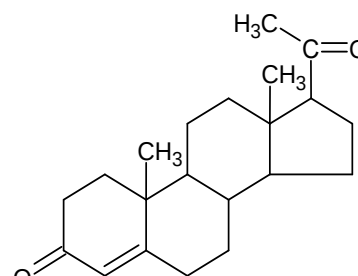
Существует два вида женских половых гормонов: *эстрогены* (C-18) и *гестагены* (прогестины) (C-21). В основном яичники вырабатывают эстрогены, такие как *эстрадиол* и *эстрон*. Эстрогены — это гормоны желтого тела, например, *прогестерон*. Прогестерон вместе с эстрадиолом регулирует менструальный цикл. Эстрогены вызывают рост тканей в женских половых органах. Хотя эстрогены вырабатываются в детстве, скорость их секреции увеличивается в 20 раз после полового созревания. Фаллопиевы трубы, матка и влагалище увеличиваются в размерах. Эстрогены также инициируют рост груди и молочной железы, а также развитие ее протоковой системы, вырабатывающей молоко.



Тестостерон



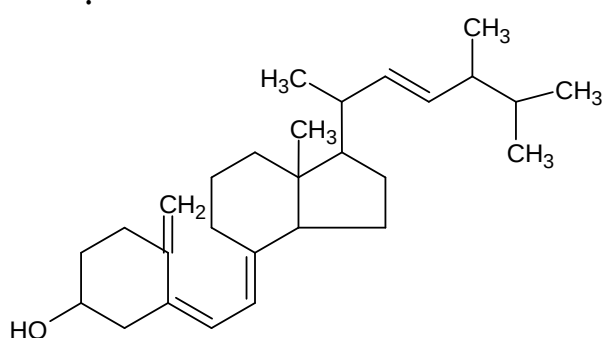
Эстрадиол



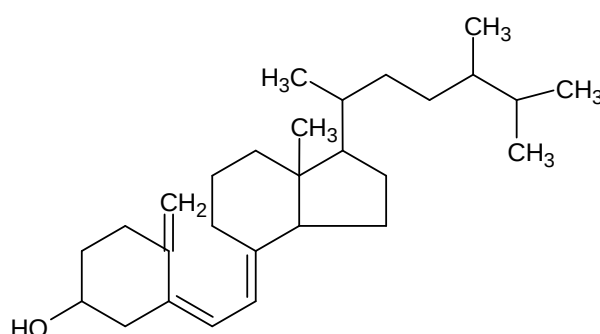
Прогестерон

Витамин D (Табл. 6.2.) существует в нескольких формах. *Витамин D₂*, также называемый *эргокальциферолом*, и витамин *D₃*, также называемый *холекальциферолом*, чаще всего являются природными формами витамина D. Витамины D образуются под действием ультрафиолетового излучения на 5,7-

ненасыщенные стеролы (провитамины, которые относятся к стероидам), что приводит к расщеплению кольца В, в результате чего витамин теряет стероидный характер. Витамин D₂ образуется из эргостерола (С-28) дрожжей и грибов, а витамин D₃ образуется в коже из 7-дегидрохолестерола (С-27) в фотохимической реакции, вызванной ультрафиолетовым излучением солнечного света. Эти два витамина одинаково полезны для человека, и любой из них может быть преобразован в организме в слабоокисленные формы, действующие как гормоны, стимулирующие усвоение и использование ионов кальция и фосфата. Недостаток витамина D приводит к дефицитному заболеванию, известному как рахит, — заболеванию костей. Яйца, сливочное масло, жирная рыба и рыбий жир, например, масло печени трески, являются хорошими природными источниками предшественников витамина D [7, с. 168].



Эргокальциферол (витамин D₂)



Холекальциферол (витамин D₃)

5.3. Пептиды и белки

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ пептидная связь	1. Описывать строение пептидной связи	1. Изучить строение пептидной связи
✓ первичная структура	2. Характеризовать уровни структурной организации белков	2. Рассмотреть 4 уровня структуры белка
✓ вторичная структура	3. Объяснять связь между структурой и функцией белка	3. Разобрать α-спираль и β-складчатый лист
✓ α-спираль	4. Называть методы изучения структуры белков	4. Изучить методы анализа структуры
✓ β-слой		5. Ответить на контрольные вопросы
✓ третичная структура		
✓ денатурация		

Пептиды — линейные полимеры аминокислот, соединённых пептидными связями (—CO—NH—). Белки — полипептиды с молекулярной массой > 10 кДа [5, с. 540].

С химической точки зрения пептиды состоят из *остатков аминокислот, соединённых пептидной связью*.

Белки присутствуют в каждой клетке и составляют почти половину массы тела. Они придают прочность и эластичность коже и кровеносным сосудам. Другие белки выполняют защитные функции (антитела) или служат переносчиками некоторых молекул (липидов, кислорода и т. д.) на большие расстояния. Почти все ферменты, некоторые гормоны и рецепторы клеточных мембран — это белки, которые

контролируют репарацию, построение, коммуникацию и преобразование энергии в организме. Ни один другой класс соединений не обладает столь разнообразными функциями, необходимыми для жизни.

Классификация белков

Белки могут образовываться только из полипептидных цепей. В этом случае они обозначаются как *голопротеины*. В *гетеропротеинах* небелковая часть связана с полипептидной цепью. Белки — это макромолекулы с широким спектром свойств, структур и функций, и именно поэтому они классифицируются по различным критериям:

- а) по структуре на *фибриллярные, глобулярные и мембранные*;
- б) по растворимости на *альбумины, глобулины, глютелины, глиадины (проламины), гистоны и протамины*;
- в) по небелковой части на *простые (голопротеины)* (без небелкового компонента) и *сложные; (гетеропротеины)* (нуклеопротеины, гликопротеины, фосфопротеины, хромопротеины, липопротеины, металлопротеины);
- г) по состоянию на *природные (нативные)* (обладают полной биологической активностью), *денатурированные* (с измененной или полностью разрушенной прежней активностью) и *модифицированные* (имеют химически связанные, обычно низкомолекулярные соединения);
- д) по биологической функции на *структурные, каталитические* (ферменты), *транспортные, двигательные, защита* (антитела), *хранение, питание, сенсорическая функция и регуляция*.

В настоящее время наиболее часто используемая классификация белков основана на преобладающей внешней форме: фиброзная (фиброзная), глобулярная и мембранная. Граница раздела иногда не совсем четкая, например, некоторые глобулярные белки образуют фиброзные агрегаты, а некоторые фиброзные белки могут иметь довольно обширный глобулярный домен.

Глобулярные белки — это очень большая группа белков с различными биологическими функциями. Обычно они растворимы в воде (в отличие от фибриллярных белков) и в растворе существуют в виде свободных, независимых молекул. Они имеют округлую или сферическую форму. Основная полипептидная цепь и большинство неполярных боковых цепей расположены в компактном ядре, тогда как на поверхности молекулы, контактирующей с водой, присутствуют в основном полярные цепи. Конформация глобулярных белков или их доменов обычно создается относительно небольшим количеством строительных элементов. Белковые домены — это участки белка с характерной первичной, вторичной и третичной структурой, которые определяют специфическую функцию сегмента белка. Взаимодействие между доменами молекулы белка лежит в основе ее биологической функции.

В зависимости от преобладающих доменов белки можно классифицировать на структурные классы:

- *α -белки* — в них преобладают α -спирали. Их доля в общей конформации очень различна и не обязательно высока. Например, в миоглобине и гемоглобине 75% всех аминокислотных остатков участвуют в образовании восьми α -спиралей, в лизоциме — 30%, а в цитохроме — всего 10%.

β -белки имеют значительную долю ассоциированных β -структур. К этой группе относится, например, карбоангидраза. Ассоциированные β -цепи также обнаруживаются в доменах иммуноглобулинов или в кислых и сериновых протеазах, присутствующих в пищеварительной системе (*пепсин, трипсин и химотрипсин*).

- α/β -белки — в своей конформации значительно присутствуют структуры, которые образуются ассоциацией α -спиралей и β -цепей. К этой группе относится множество ферментов (*карбоксипептидаза, киназа, альдолаза*).

- $(\alpha+\beta)$ -белки содержат в своих молекулах как α -спирали, так и сегменты β -цепей, но они не взаимодействуют друг с другом. К ним относятся, например, *лизоцим, рибонуклеазы, инсулин* или каталитический домен НАД⁺ зависимых дегидрогеназ.

Волокнистые белки — это группа белков, образующих микроскопические волокна (фибриллы). Они составляют основу внутренней структуры клеток и цитоскелета, обеспечивают соединительной ткани сцепление, прочность на разрыв или гибкость.

Они придают сопротивление поверхности тела и являются компонентами сократительных элементов. Обычно они нерастворимы в воде, некоторые из них обладают чрезвычайно высокой химической стойкостью. Структура фибриллярных белков очень гетерогенна: в некоторых преобладает α -спиральная структура (кератин, тропомиозин, миозин), для коллагена типична тройная спираль (состоящая из цепей со вторичной структурой α -спирали), а в других белках преобладает β -структура (фиброин).

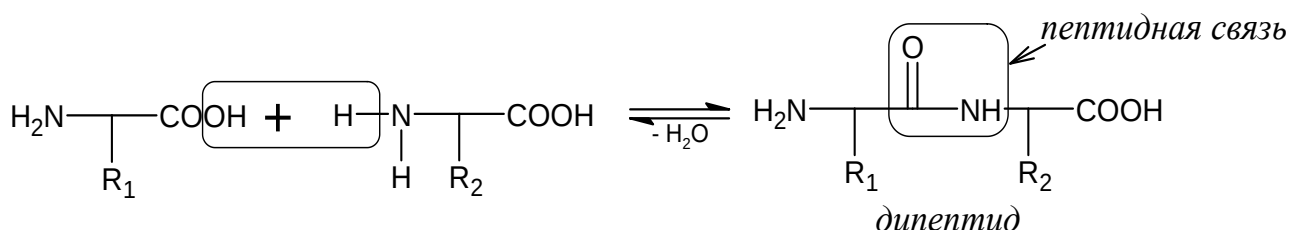
Типичным представителем α -спирального фибриллярного белка является *α -кератин*, который является основным компонентом ороговевшего поверхностного слоя кожи млекопитающих и производных кожи (волосы, шерсть на теле, ногти, рога и копыта). α -кератины слабоосновны или нейтральны и образуют правостороннюю спиральную структуру. Основой их структуры являются α -спиральные димеры, которые сворачиваются в двухцепочечные спирали. Пары спиралей образуют волокнистые структуры — протофибриллы, — и несколько протофибрилл образуют микрофибриллы. Цепи α -кератина богаты остатками цистеина, которые соединены с соседними полипептидными цепями дисульфидными связями.

Коллаген — наиболее распространенный внеклеточный водонерастворимый белок, являющийся основным строительным материалом опорных тканей (рыхлых связующих веществ, сухожилий, хрящей и костей, поскольку он обладает высокой прочностью на разрыв). У млекопитающих он составляет 25-30% всех белков. В виде волокон коллаген является наиболее важным компонентом внеклеточного матрикса. В настоящее время известно по меньшей мере 27 различных типов коллагена, обозначаемых как I–XXVII. Высокое содержание остатков пролина и глицина создает характерную вторичную структуру спирали, которая стабилизируется водородными мостиками между тремя цепями, образуятропоколлагеновые единицы. Каждая субъединица содержит 1050 аминокислот, и когда цепь свернута, спираль имеет длину около 300 нм. Тропоколлагеновые единицы (трехцепочечная левозакрученная спираль) связаны, образуя микрофибриллы. В микрофибриллах соседние тропоколлагеновые звенья смещены на четверть своей длины (64 нм) (в электронной микроскопии видны поперечные полосы) [7, с. 191].

5.3.1. Пептидная связь: строение и свойства

Пептидная связь — амидная связь между α -карбоксильной группой одной аминокислоты и α -аминогруппой другой. Атомы C–CO–N–C α лежат в одной плоскости — планарность обусловлена резонансом (частичный двойной характер C–N) [5, с. 542].

Пептидная связь образуется в результате реакции аминогруппы одной аминокислоты и карбоксильной группы другой аминокислоты. Таким образом, в каждом пептиде остаётся один аминокислотный остаток со свободной группой — COOH (C-концевая аминокислота) и один аминокислотный остаток со свободной группой —NH₂ (N-концевая аминокислота). Пептидная связь может быть расщеплена химическим путём или ферментативно.



Следствия планарности: ограниченное вращение вокруг C–N; чаще встречается *транс*-конформация; свободное вращение вокруг N–C α и C α –CO. Пептидная связь стабильна к гидролизу при нейтральном pH — протеазы используют кислотно-основной/ковалентный катализ [5, с. 545].

В организме существует несколько типов пептидов с важными биологическими эффектами — гормональные, антибиотические, токсические и другие.

5.3.2. Уровни структурной организации белков

Белки — это макромолекулы, состоящие, по меньшей мере, из одной пептидной цепи, образованной путем полимеризации 100 и более аминокислотных единиц, соединенных пептидными связями.

Человеческий организм не способен синтезировать белки из основных субстратов (неорганических азотсодержащих соединений, CO₂, H₂O), в отличие от некоторых микроорганизмов и растений. Поэтому человеку неизбежно приходится получать белки из внешних источников — растительные и животные белки. Они проходят процесс пищеварения, в ходе которого расщепляются на аминокислоты, которые используются для биосинтеза специфических белков собственного организма.

Первичная структура — последовательность аминокислот (кодируется ДНК). Изменение одного остатка может приводить к болезни (серповидно-клеточная анемия: Glu→Val в 6-й позиции β -глобина) [5, с. 548].

Вторичная структура — регулярные элементы пространственной укладки: α -спираль (3,6 остатков/виток, водородные связи N–H $\cdots$ O между *i* и *i*+4 остатками), β -складчатый лист (параллельный и антипараллельный), β -повороты, петли [5, с. 551].

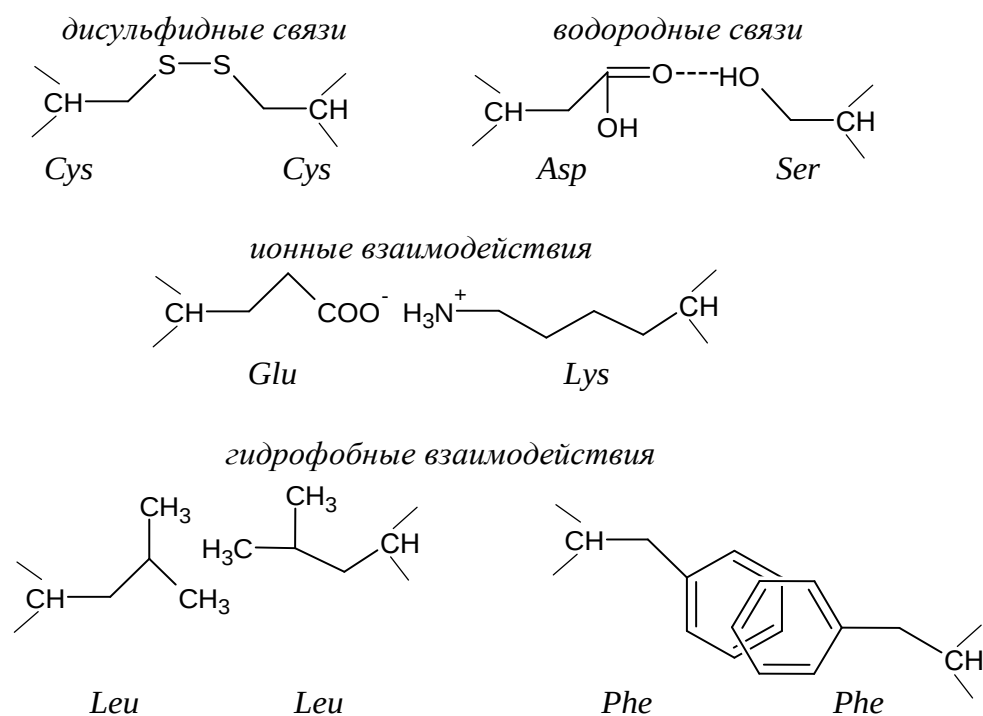


Рис. 5.17. Типы связей, стабилизирующих третичную структуру белков [7, с. 188]

Третичная структура — уникальная 3D-укладка всей полипептидной цепи. Стабилизируется: водородными связями, гидрофобными взаимодействиями, ионными связями, дисульфидными мостиками. Коллаген (тройная спираль) — самый распространённый белок тела [10, с. 555].

Третичная структура — это пространственное расположение полипептидной цепи белковой молекулы и взаимное пространственное расположение всех цепей в молекуле. Третичная структура стабилизируется различными типами связей между функциональными группами боковых цепей аминокислот: дисульфидными связями, водородными связями, ионными взаимодействиями и гидрофобными взаимодействиями (рис. 5.17).

Конечная пространственная форма полипептидной цепи очень важна для биологической активности белка.

Согласно третичной структуре, белки можно разделить на два основных класса:

а) *глобулярные*, имеющие пептидную цепь, свернутую в глобулярную (сфероидальную) форму, напоминающую клубок (например, ферменты); представители этого класса играют регуляторную, поддерживающую и каталитическую роль в живых организмах. К ним относятся гормоны, антитела и ферменты. Эти белки, как правило, более чувствительны к изменению температуры и pH, чем их фибриллярные аналоги.

б) *фибриллярные*, выровненные вдоль оси, имеющие повторяющиеся элементы и тесно связанные друг с другом водородными связями (например, коллаген, кератин, эластин). Как следует из названия, эти вещества имеют волокнистую структуру и служат основным структурным материалом в различных

тканях. В соответствии с этой структурной функцией они относительно нерастворимы в воде и не подвержены влиянию умеренных изменений температуры и pH.

В эту категорию входят следующие подгруппы:

✓ коллагены и эластины — белки соединительной ткани, сухожилий и связок.

✓ кератины — белки, являющиеся основными компонентами кожи, волос, перьев и рогов.

✓ фибрин — белок, образующийся при свертывании крови.

Четвертичная структура — ассоциация нескольких полипептидных цепей (субъединиц). Гемоглобин: $2\alpha + 2\beta$ субъединицы; кооперативность связывания O_2 [5, с. 558].

5.3.3. Методы изучения структуры белков

Структуру белков изучают на нескольких уровнях — от первичной последовательности до четвертичной организации. Методы делятся на *экспериментальные* (дают реальные данные о конкретной молекуле) и *вычислительные* (предсказывают или моделируют структуру).

Выбор метода определяется прежде всего нужным разрешением и типом вопроса:

Для атомных деталей активных центров - *Рентгеноструктурный анализ* (XRD): разрешение до 1–2 Å, требует кристаллизации белка. Открытие структуры ДНК (Уотсон, Крик, 1953) основано на рентгенограмме (Франклин) [1, с. 45] или *Криоэлектронная микроскопия (cryo-EM)*, совершила революцию, именно за её развитие была присуждена Нобелевская премия 2017 года; изучение крупных комплексов (рибосомы, вирусные белки) в нативном состоянии [1, с. 47]. Для белков в растворе и изучения их движений - *ЯМР-спектроскопия*: изучение белков в растворе, до ~50 кДа. *Масс-спектрометрия*: определение молекулярной массы, идентификация посттрансляционных модификаций. Для быстрого предсказания структуры неизученного белка — AlphaFold.

Банк данных PDB. Все экспериментально определённые структуры белков хранятся в Protein Data Bank (rcsb.org) — открытой базе с более чем 220 000 структур. Структуры AlphaFold доступны в отдельной базе EBI, покрывающей свыше 200 миллионов белков.

5.4. Нуклеиновые кислоты

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ азотистые основания	1. Называть азотистые основания ДНК и РНК	1. Изучить пуриновые и пиримидиновые основания
✓ нуклеозид	2. Описывать строение нуклеотидов и нуклеиновых кислот	2. Разобрать строение нуклеозида и нуклеотида
✓ нуклеотид	3. Объяснять принцип комплементарности	3. Рассмотреть структуру ДНК (правило Чаргаффа)
✓ фосфодиэфирная связь		4. Изучить виды РНК и их функции
✓ комплементарность		5. Ответить на контрольные вопросы
✓ двойная спираль		
✓ репликация		

✓ транскрипция

4. Характеризовать
структуру ДНК и РНК

Нуклеиновые кислоты — ДНК и РНК — биологические полимеры, мономерами которых служат нуклеотиды. Хранят и реализуют генетическую информацию [5, с. 560].

За размножение живых клеток отвечают биополимерные соединения - нуклеиновые кислоты.

В организме нуклеиновые кислоты встречаются преимущественно в виде комплексов с белками – *нуклеопротеинов*.

На молекулярном уровне рост и размножение организмов направляются и осуществляются двумя типами нуклеиновых кислот – *рибонуклеиновыми кислотами (РНК)* и *дезоксирибонуклеиновыми кислотами (ДНК)*. Хромосомы содержат молекулы ДНК. Каждый ген – это лишь часть молекулы ДНК. ДНК содержит наследственную информацию и управляет собственным размножением и синтезом РНК. Молекулы РНК покидают ядро клетки и регулируют синтез белков в рибосомах – органеллах цитозоля. Цитозоль – это область клетки, расположенная за пределами всех органелл клетки.

Нуклеиновые кислоты — это полимерные молекулы, основной единицей которых является нуклеотид [7, с. 200].

5.4.1. Азотистые основания: пуриновые и пиримидиновые

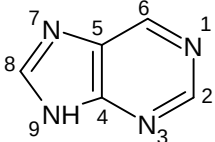
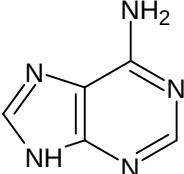
Пуриновые основания (бициклические): **аденин (А)**, **гуанин (G)** — входят в ДНК и РНК.

Пиримидиновые (моноциклические): **цитозин (С)** — в ДНК и РНК; **тимин (Т)** — только в ДНК; **урацил (U)** — только в РНК (заменяет тимин) [5, с. 562].

Основания существуют в лактамной (кето) и лактимной (енол) формах — *лактам-лактимная таутомерия*. Для образования нормальных пар Уотсона–Крика необходима лактамная форма [5, с. 564].

Полный перечень пуриновых и пиримидиновых оснований, их структура и названия представлены в табл. 5.6 и табл. 5.7.

Таблица 5.6 - Азотистые основания и нуклеозиды, производные пурина (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Основание		Формула	Нуклеозид	Символ
Пурин				
Аденин (6-аминопурин)	Основы		Аденозин	А

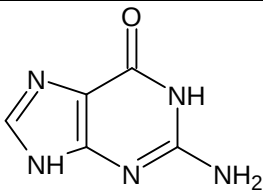
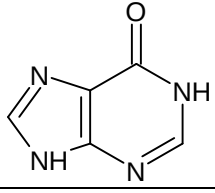
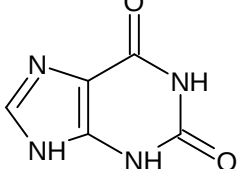
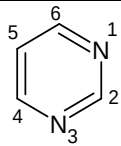
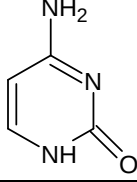
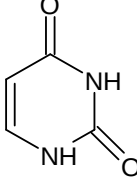
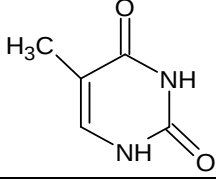
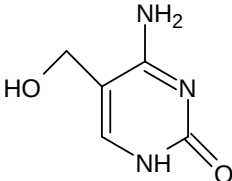
Гуанин (2-амино-6-оксопурин)			Гуанозин	G
Гипоксантин (6-оксопурин)	Минорное основание		Инозин	I
Ксантин (2,6-диоксопурин)			Ксантозин	X

Таблица 5.7 - Азотистые основания и нуклеозиды, производные пиримидинов (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

Основание		Формула	Нуклеозид	Символ
Пиримидин				
Цитозин (2-оксо-4-аминопиримидин)	Основы		Цитидин	C
Урацил (2,4-диоксопиримидин)			Уридин	U
Тимин (2,4-диоксо-5-метил пиримидин)	Минорное основание		Тимидин	T
5-метилцитозин (2-оксо-4-амино-5-метилпиримидин)			5-метилцитидин	McC mC
5-гидроксиметилцитозин (ГМЦ)			5-гидроксиметилцитидин	hMcC hmC

Согласно новейшей номенклатуре, для азотистых оснований рекомендуется использовать трёхбуквенные сокращения (аналогично аминокислотам):

Пурины

Ade - Аденин

Gua - Гуанин

Xan - Ксантин

Hyp - Гипоксантин

Пиримидины

Thy - Тимин

Cyt - Цитозин

Ura - Урацил

Oro - Оротат

Свободные пуриновые и пиримидиновые основания обладают очень схожими свойствами. Лишь немногие из них растворимы в воде, и большинство из них способны образовывать таутомерные формы – лактамную (оксо-форму) и лактимную (енольную). Только аденин, не содержащий кислорода, не обладает этой особенностью, но проявляет amino-иминную таутомерию (рис. 5.18). В нейтральной среде преобладает лактамная форма. Такая организация очень важна для образования водородных связей между так называемыми комплементарными основаниями, что приводит к формированию вторичной структуры.

Атомы азота, входящие в структуру гетероциклов, обладают слабыми основными свойствами. Структура их практически плоская и обуславливает поглощение УФ-света с максимумом поглощения при 260 нм. Это свойство используется для спектрофотометрического определения нуклеиновых кислот [7, с. 202].

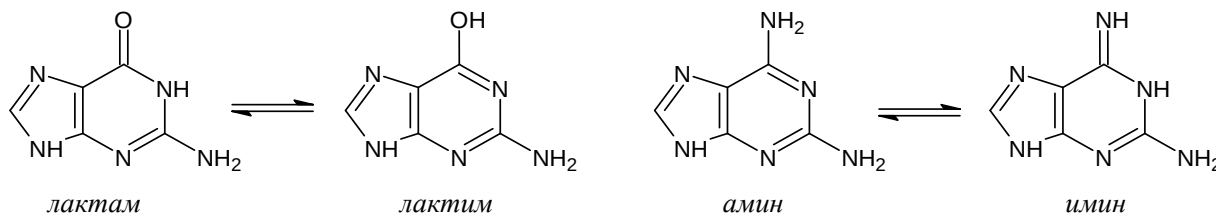


Рис. 5.18. Таутомерные формы гуанина и аденина [7, с. 202]

5.4.2. Нуклеозиды и нуклеотиды

Нуклеозид = азотистое основание + сахар (N-гликозидная связь C1 сахара — N9 пурина или N1 пиримидина). Сахар: D-рибоза в РНК, D-2-дезоксирибоза в ДНК [5, с. 566].

Они образуются в результате реакции дегидратации между сахаридным звеном (рибозой, дезоксирибозой) и гетероциклическим основанием при образовании β-N-гликозидной связи (рис. 5.19).

Свободные азотистые основания и нуклеозиды присутствуют в клетках лишь в «минимальных» концентрациях. Нуклеозиды образуются на втором этапе деградации нуклеиновых кислот, когда нуклеотидазы расщепляют нуклеотиды (например, тимин) на нуклеозиды (например, тимин) и фосфат. Нуклеозиды, в свою очередь, расщепляются в просвете пищеварительной системы нуклеозидазами на азотистые основания и рибозу (или дезоксирибозу), а внутри клетки нуклеозидфосфорилазами на азотистые основания и рибозо-1-фосфат (или дезоксирибозо-1-фосфат). Азотистые гетероциклические основания являются плоскими и ориентированы перпендикулярно фуранозному кольцу дезоксирибозы. Эти основания не могут свободно вращаться вокруг гликозидной связи из-за дезоксирибозы. Из-за стерических барьеров нуклеозиды пурина и пиримидина могут существовать только в двух определенных стабильных конформациях: *син*

и *анти* (рис. 5.19), в соответствии с которыми основание повернуто над плоским кольцом дезоксирибозы или на противоположную сторону. Пиримидины обычно находятся в анти-конформации из-за стерических препятствий между углеводом и азотом на С-2 пиримидина. В природной двухцепочечной ДНК преобладает анти-конформация пуринов, а также пиримидинов (син-конформация присутствует только в Z-ДНК).

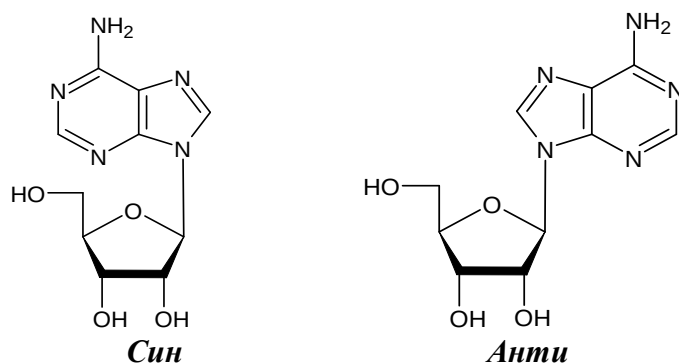


Рис. 5.19. Аденозин в син- и анти-конформациях [7, с. 204]

Нуклеотиды являются сложными эфирами нуклеозидов (выступающими в роли спирта) с фосфорной кислотой. Фосфорная кислота связана сложноэфирной связью с гидроксильными группами рибозы (рис. 5.20). Нуклеозид-5'-трифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ) — субстраты для синтеза нуклеиновых кислот и источники энергии (АТФ) (рис. 5.20). [5, с. 568]. НАД⁺, ФАД — производные нуклеотидов (коферменты).

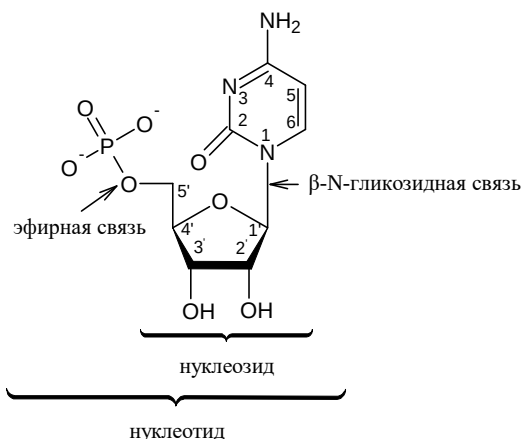


Рис. 5.20. Связи в нуклеотидах [7, с. 204]

В отличие от нуклеозидов, свободные нуклеотиды присутствуют в клетках в относительно высоких концентрациях. Это *внутриклеточный пул* свободных нуклеотидов. В процессах биосинтеза наиболее важную роль играют 5'-нуклеотиды; в процессах деградации часто присутствуют 3'-нуклеотиды. Два протона монофосфатного эфира ионизируются при физиологическом рН, и эфир существует в растворе в виде иона с зарядом -2.

Синтез нуклеотидов — сложный процесс, требующий метаболической энергии. Реакции синтеза включают две реакции дегидратации между тремя компонентами: дегидратацию между фосфорной кислотой и пентозным сахаридом

и реакцию между пентозным сахаридом и гетероциклическим основанием. Эта реакция протекает следующим образом (рис. 5.21) [7, с. 204].

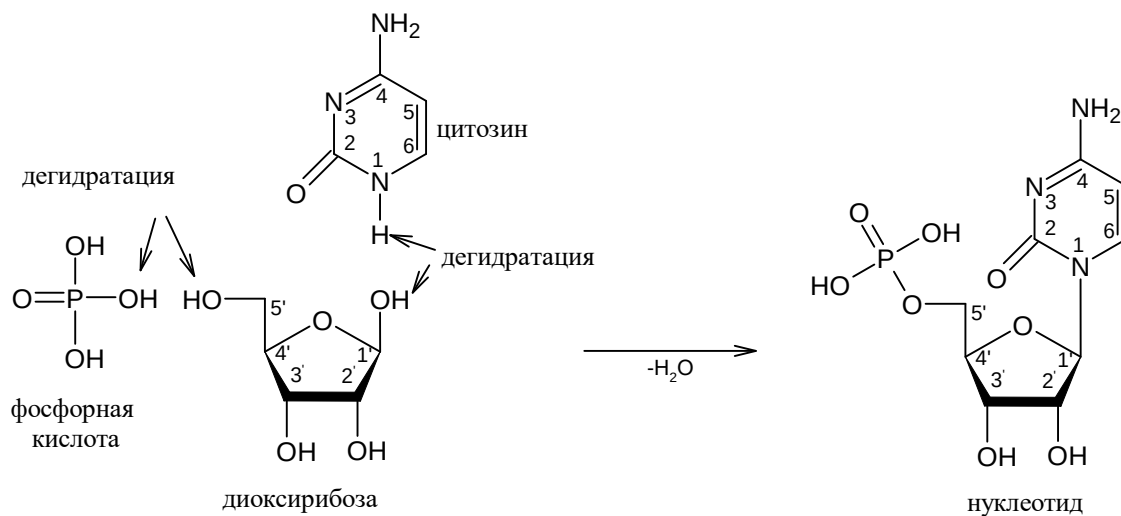


Рис. 5.21. Синтез нуклеотидов [7, с. 205]

Нуклеотиды называются в соответствии с нуклеозидным основанием и количеством связанных фосфатных групп.

Например:

- ✓ Аденин, связанный с рибозой, образует нуклеозид аденозин.
- ✓ Аденозин, связанный с фосфатной группой, образует аденозинмонофосфат (АМФ).
- ✓ При добавлении фосфатных групп образуются аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат (АТФ) в следующей последовательности (рис. 5.22).

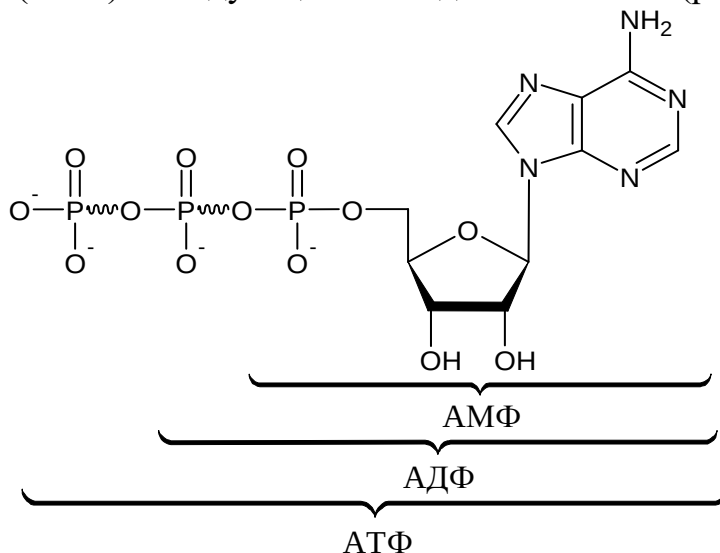


Рис. 5.22. Аденозин-5'-трифосфат [7, с. 205]

Названия нуклеотидов обычно сокращаются. Например, префикс дезокси- сокращается до d-, за которым следует однобуквенный символ основания (А, Г, С,

Т и U) и МР для 5'-монофосфата. Таким образом, нуклеотид, содержащий дезоксирибозу и цитозин называется дезоксицитидин-5'-монофосфатом или dCMP.

Число «-5'-» в названии указывает положение того атома углерода в пентозе, от которого отходит сложноэфирная связь с фосфорной кислотой. В случае связывания фосфорной кислоты с пятым атомом углерода пентозы обозначение положения не указывается в сокращении (например, AMP, CMP, dGMP, dTMP). Напротив, если сложноэфирная связь с фосфорной кислотой находится в другом положении пентозы, то положение сложноэфирной связи указывается в сокращении (например, A-3'-MP, C-3'-MP) [7, с. 205].

5.4.3. Структура ДНК и РНК

Дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК — правозакрученная двойная спираль (В-форма). Диаметр 2 нм, шаг 3,4 нм (10 пар оснований на виток). Цепи антипараллельны (5'→3' и 3'→5'). Комплементарные пары: А=Т (2 водородные связи), G≡C (3 водородные связи) — правило Чаргаффа: А=Т, G=C [5, с. 570] (рис. 5.23).

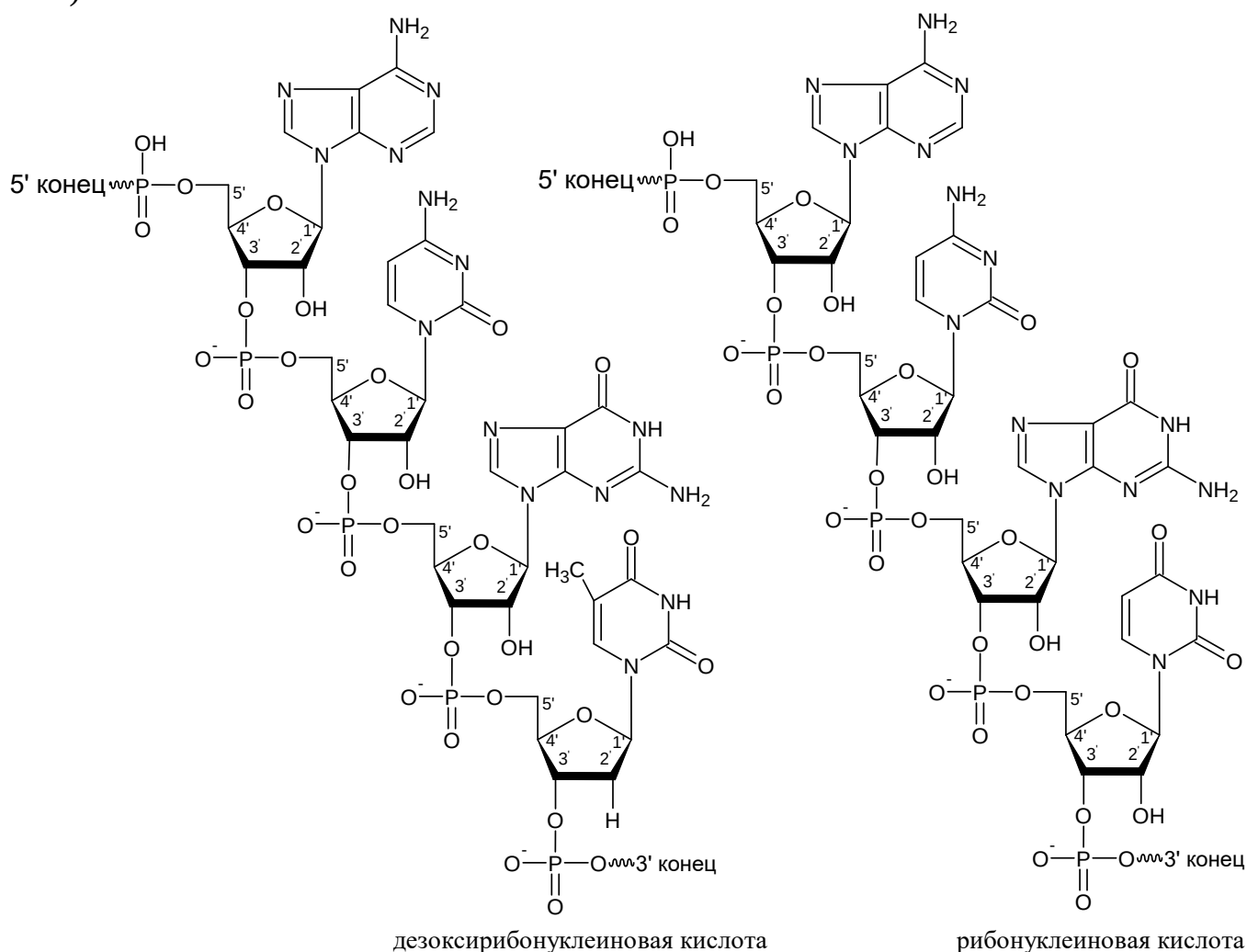


Рис. 5.23. Схема первичной структуры одной нити ДНК и РНК [7, с. 210]

Сопоставление оснований посредством водородных связей называется *комплементарным спариванием оснований*. Таким образом, две полинуклеотидные

цепи соединяются, свернутые вдоль общей оси, образуя двойную нить (спираль), которая считается вторичной структурой ДНК. Пиримидин всегда соединён с пурином, и длинные длины обеих пар одинаковы (1,085 нм). Для каждого нуклеотида С в одной нити ДНК существует комплементарное основание Г во второй нити молекулы ДНК, а также для каждого нуклеотида А существует комплементарное основание Т:

аденин – тимин (соединение двумя водородными связями),

гуанин – цитозин (соединение тремя водородными связями) (рис. 5.24.).

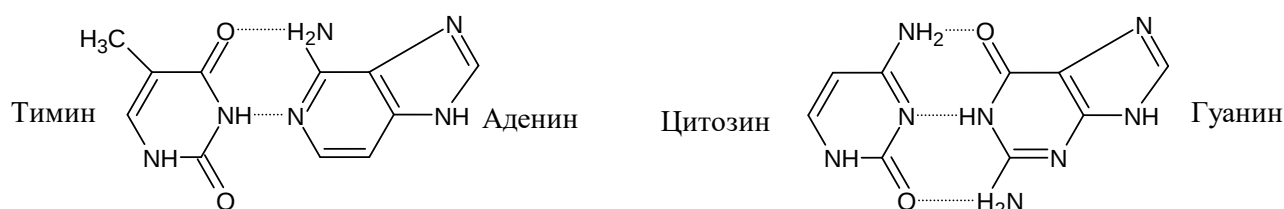


Рис. 5.24. Образование водородной связи [7, с. 211]

Физические свойства ДНК. Двухцепочечная структура ДНК может быть разделена на две составляющие цепи в растворе путем повышения температуры или снижения концентрации соли. Цепи данной молекулы ДНК разделяются в определенном диапазоне температур. Временное повреждение вторичной структуры ДНК называется *денатурацией нуклеиновой кислоты*. Середина этого диапазона называется *температурой плавления*, или T_m . Температура плавления (T_m) зависит от состава оснований ДНК, их возможных модификаций и концентрации соли в растворе. ДНК, богатая парами G–C, имеющими три водородные связи, плавится при более высокой температуре, чем ДНК, богатая парами A–T, имеющими две водородные связи.

Одновременно с денатурацией молекулы ДНК происходит увеличение оптического поглощения (ДНК имеет характерный спектр поглощения с максимумом при 260 нм) пуриновых и пиримидиновых оснований – явление, называемое гиперхромным эффектом денатурации, и оно является индикатором повреждения водородных связей между парами оснований [7, с. 214].

Рибонуклеиновая кислота или **РНК** — одноцепочечная, рибоза, урацил вместо тимина. Виды: мРНК (матрица для трансляции), тРНК (транспортёр аминокислот, антикодонавая петля), рРНК (компонент рибосомы), мяРНК, миРНК (регуляция экспрессии генов) [5, с. 575].

РНК может выполнять следующие биологические функции:

- ✓ РНК может составлять генетический материал (вирусная РНК),
- ✓ опосредует передачу информации от ДНК к РНК (мессенджерная РНК),
- ✓ в процессе протеосинтеза опосредует перенос аминокислоты к рибосоме (транспортная РНК), является частью рибосом (рРНК).

РНК очень похожа на ДНК, но отличается несколькими важными структурными деталями: нуклеотиды РНК содержат рибозу, сахараиды, тогда как ДНК содержит дезоксирибозу, фосфатный остаток и четыре различных основания: аденин, гуанин, цитозин и урацил.

Наиболее важной структурной особенностью РНК, по сути, единственным устойчивым различием между двумя нуклеиновыми кислотами, отличающим её от ДНК, является наличие гидроксильной группы в 2'-положении рибозного сахара (рис. 5.23.)

Наличие этой функциональной группы приводит к тому, что спираль принимает геометрию *A-формы*, а не *B-формы*, наиболее часто наблюдаемой в ДНК. Это приводит к образованию очень глубокой и узкой большой бороздки и мелкой и широкой малой бороздки.

Второе следствие наличия 2'-гидроксильной группы заключается в том, что в конформационно гибких областях молекулы РНК (то есть, не участвующих в образовании двойной спирали) она может химически атаковать соседнюю фосфодиэстерную связь, расщепляя остаток.

5.4.4. Комплементарность и биологическая роль

Принцип комплементарности — фундамент молекулярной биологии: репликация ДНК (ДНК-полимераза синтезирует дочернюю цепь по матрице), транскрипция (РНК-полимераза синтезирует мРНК), трансляция (рибосома читает кодоны мРНК, тРНК приносит аминокислоты) и физико-химическое явление: основания подходят друг другу по форме и способны образовывать водородные связи только в строго определённых парах. Это не просто правило, а следствие молекулярной геометрии. Именно благодаря комплементарности ДНК может точно копироваться при делении клетки и точно «читаться» при синтезе РНК [5, с. 580].

Комплементарность — Пары: А–Т (2 связи), G–C (3 связи), А–U в РНК.

ДНК — архив. Она хранится в ядре, практически никогда не покидает его и содержит всю генетическую программу организма в виде последовательности нуклеотидов. Двойная спираль — это одновременно рабочая копия и резервная: если одна цепь повреждена, вторая служит матрицей для восстановления.

РНК — рабочий инструмент. Три главных вида:

- ✓ мРНК (матричная) — временная копия одного гена, которую рибосома считывает для синтеза белка. Существует минуты или часы, затем разрушается.
- ✓ тРНК (транспортная) — «переводчик», доставляющий нужную аминокислоту к рибосоме по кодону мРНК.
- ✓ рРНК (рибосомная) — структурная и каталитическая основа самой рибосомы.

Малые РНК (миРНК, siRNA) регулируют, какие гены активны — это целый слой управления экспрессией генома.

Центральная догма (ДНК → РНК → белок) имеет важное исключение: ретровирусы, например ВИЧ, несут фермент обратную транскриптазу и записывают свою РНК обратно в ДНК клетки-хозяина. На этом и основано действие антиретровирусных препаратов.

Клиническое значение: ПЦР (полимеразная цепная реакция) использует денатурацию и отжиг ДНК — основа ДНК-диагностики инфекций. Ингибиторы обратной транскриптазы (азидотимидин, AZT) — антиретровирусные препараты против ВИЧ [1, с. 380].

Контрольные вопросы:

1. Проиллюстрируйте мутаротацию рибозы, отметьте образующиеся аномеры.
2. Запишите уравнение реакции маннозы с: а) реактивом Фелинга б) CH_3OH (H^+)
3. Запишите формулу Хауорта для:
а) метил- α -D-глюкопиранозы б) γ -лактона глюконовой кислоты
4. Проиллюстрируйте равновесие между α - и β -формами:
а) лактозы б) мальтозы
5. Запишите уравнение гидролиза лактозы.
6. Запишите уравнение реакции глюкозы с:
а) реактивом Толленса б) H_3PO_4 в) ArNH_2 (Ar = арил)
7. Запишите уравнение реакции кислотного гидролиза:
а) мальтозы б) сахарозы
8. Запишите формулу Толленса для D-глюкозы и L-глюкозы.
9. Запишите формулу Хауорта для глюкуроновой кислоты и объясните её биологическое значение.
10. Дайте базовую классификацию липидов.
11. Напишите как минимум три формулы спиртов, которые встречаются в липидах.
12. Какие жирные кислоты называются витамином F? Напишите их структуру.
13. Объясните, что такое омега-жирные кислоты.
14. Напишите реакцию и условия гидролитического расщепления триацилглицерола.
15. Объясните действие змеиного яда на гемолиз эритроцитов.
16. Объясните термин «обратный транспорт холестерина».
17. Разделите стероиды на основные группы углеводов в соответствии с числом атомов углерода в молекуле и приведите примеры соединений, которые к ним относятся.
18. Объясните, почему азотистые основания могут отсутствовать в нуклеиновых кислотах в лактимидной форме.
19. Укажите, какие основания являются комплементарными:
A - U mA - T mG - C mA - R mI - mC A - G I - C
20. Как метод ПЦР использует принцип комплементарности ДНК?

6. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

6.1. Гетероциклические соединения

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ гетероцикл	1. Называть	и 1. Изучить 5-членные гетероциклы
✓ пиррол	классифицировать	(фуран, пиррол, имидазол,
✓ имидазол	основные гетероциклы	тиофен)
✓ пиримидин	2. Описывать медицинское	2. Рассмотреть 6-членные (пиридин,
✓ пурин	значение	пиримидин, пиразин)
✓ порфирин	гетероциклических	
✓ гем	соединений	

- | | | | |
|---------------------|----------|---------------------------------|-------------------|
| 3. Связывать | строение | 3. Изучить | конденсированные |
| гетероциклов | со | гетероциклы | (пурин, птеридин, |
| свойствами лекарств | | индол) | |
| | | 4. Привести примеры лекарств на | |
| | | основе гетероциклов | |

Гетероциклические соединения – это циклические соединения, в которых по крайней мере один атом в кольце должен быть гетероатомом, не углеродом. Обычные гетероатомы – это кислород, азот и сера, но известно также множество гетероциклов с другими элементами. В таких кольцах может присутствовать более одного гетероатома, и в этом случае гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Гетероциклические кольца бывают разных размеров, могут содержать кратные связи, могут иметь углеродные цепи или циклы, присоединённые к ним, и, короче говоря, могут иметь большое разнообразие структур. Наиболее важными являются пяти- и шестичленные с одним или несколькими гетероатомами. Более одного кольца содержат конденсированные гетероциклы. Гетероциклы являются компонентами белков, нуклеиновых кислот, витаминов и коферментов. Гетероциклы присутствуют во многих природных продуктах, которые оказывают важное физиологическое воздействие на человека или играют ключевую роль в некоторых биологических процессах [1, с. 400].

6.1.1. Пяти- и шестичленные гетероциклы

Многие гетероциклические соединения являются ароматическими (рис. 6.1.). Один или несколько атомов углерода ароматического кольца заменяются гетероатомами, и система сохраняет свои ароматические свойства. За исключением пирролидина и пирана, все гетероциклы являются ароматическими. Пиррол, фуран и тиофен также являются ароматическими, поскольку неподелённая электронная пара на гетероатоме (азот, кислород и сера) делокализована как часть шести π -электронного ароматического кольца.

Наиболее важными гетероциклами являются следующие:

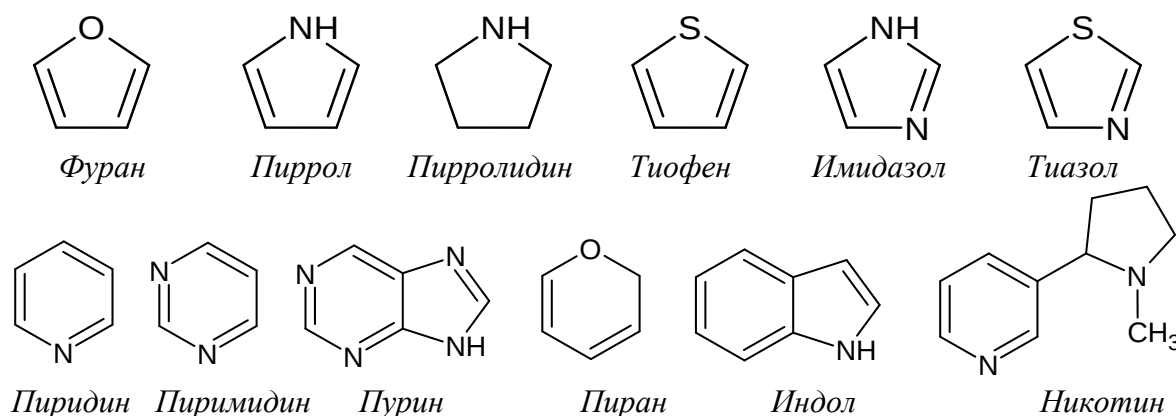


Рис. 6.1. Структура основных гетероциклических систем [7, с. 111]

5-членные:

Фуран (О-гетероцикл) — ароматический (6 π); тетрагидрофуран — растворитель. Пиррол (N-гетероцикл) — неподелённая пара N участвует в

ароматической системе. Порфирины — тетрапирроловый макроцикл; гем (Fe^{2+} -протопорфирин IX) — протестическая группа гемоглобина и миоглобина [1, с. 405].

Имидазол — амфотерный ($\text{pK}_a \sim 7$); гистидин (боковая цепь — имидазол) — «молекулярный выключатель» активного центра ферментов. Тиофен — S-гетероцикл, ароматический; биоизостер бензольного кольца в лекарствах.

6-членные:

Пиридин (1N) — слабое основание, ароматический (6 π). НАД⁺ содержит пиридиновое кольцо никотинамида [5, с. 310]. Пиримидин (2N) — скелет ЦТФ, ТТФ, УТФ. Пурин = пиримидин+имидазол (конденсированный) — скелет АТФ, ГТФ, нуклеиновых оснований А и Г [5, с. 562].

Различная основность азотсодержащих гетероциклических соединений отражает их структурные различия. Например, пиррол является очень слабоосновным ($K_b = 4 \cdot 10^{-19}$) и является ароматическим соединением, неподелённая электронная пара на атоме азота делокализована как часть шести π -электронного ароматического кольца но пирролидин является обычным аминным основанием ($K_b = 1 \cdot 3 \cdot 10^{-3}$) и представляет собой обычный вторичный амин с неподелённой электронной парой, локализованной на атоме азота.

Пиррольные кольца являются строительными блоками нескольких биологически важных пигментов. *Порфин* содержит четыре пиррольных кольца, соединённых одноуглеродными мостиками. Молекула плоская и имеет сопряжённую систему, состоящую из 18 π электронов. Его производные — *порфирины* — образуют комплексы с ионами металлов. Сам порфин не встречается в природе, но несколько металлопорфиринов играют ключевую роль в жизненных процессах. Например, *гем*, железо-порфириновый комплекс, присутствующий в красном кровяном пигменте гемоглобине, отвечает за транспорт кислорода.

Индольное кольцо содержит аминокислоту *триптофан*. Декарбоксилирование триптофана даёт триптамин. Многие соединения с таким скелетом оказывают глубокое влияние на мозг и нервную систему. Одним из примеров является серотонин (5-гидрокситриптамин), нейромедиатор и вазоконстриктор, действующий в центральной нервной системе. Витамины B_3 и B_6 являются относительно простыми производными пиридина. Их имидазольный скелет присутствует в аминокислоте *гистидин*. Пиримидиновые и пуриновые кольца присутствуют в основаниях ДНК и РНК. *Барбитураты*, применение которых варьируется от лёгких седативных до снотворных и анестетиков, являются производными пиримидина. Пиримидиновые и тиазольные кольца содержат *тиамин* (витамин B_1) Примерами хорошо известных *пуринов* являются *мочевая кислота* (конечный продукт азотистого обмена птиц и рептилий), *кофеин* (содержится в кофе, чае) и *теобромин* (содержится в какао) [1, с. 405].

6.2. Витамины и коферменты

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ витамин	1. Классифицировать	1. Изучить водорастворимые
✓ кофермент	витамины	по витаминам (таблица 6.1)
✓ авитаминоз	растворимости	

- | | | |
|----------------------------|--|--|
| ✓ водорастворимые витамины | 2. Описывать коферментные формы витаминов группы В | 2. Изучить жирорастворимые витамины (таблица 6.2) |
| ✓ жирорастворимые витамины | 3. Объяснять механизм действия жирорастворимых витаминов | 3. Разобрать химические механизмы действия коферментов |
| ✓ НАД | 4. Называть клинические проявления авитаминозов | 4. Связать дефицит витаминов с клиническими синдромами |
| ✓ ФАД | | 5. Ответить на контрольные вопросы |
| ✓ ТПФ | | |

История медицины признает определенные заболевания, которые можно предотвратить с помощью некоторых продуктов питания. Почему и как некоторые пищевые вещества помогают поддерживать здоровье организма? В 1912 году биохимик Казимир Функ (1884-1967), родившийся в Варшаве, в Институте Листера в Лондоне выделил вещество, предотвращающее воспаление нервов (неврит) у цыплят, выращенных на диете с дефицитом этого вещества. Он назвал это вещество «витамином» (от «жизненно важные амины» *"vitamin" from „vital amines“*), потому что считал его необходимым для жизни и химическим амином. Буквы (А, В, С и так далее) были присвоены витаминам в порядке их открытия. Единственным исключением был витамин К, которому присвоили букву «К» в честь датского исследователя Хенрика Дама, известного как «Коагуляция» [7, с. 224].

Витамины - это органические соединения, которые не могут вырабатываться организмом (есть несколько исключений, таких как витамин Н, В₁₂, фолиевая кислота, синтезируемые микрофлорой кишечника) и должны поступать с пищей или добавками. Живым организмам они необходимы в относительно небольших количествах для поддержания нормального здоровья. Они синтезируются в растениях и микроорганизмах.

Классификация витаминов

Витамины можно разделить на две группы:

1. *Жирорастворимые витамины* – А, D, Е, К, F

2. *Водорастворимые витамины* – витамины группы В и аскорбиновая кислота

Жирорастворимые витамины могут накапливаться в организме в течение нескольких месяцев. Водорастворимые витамины также не требуют ежедневного приема. Их запасы могут сохраняться несколько дней, а в некоторых случаях – несколько месяцев или даже лет. Для усвоения жирорастворимых витаминов необходимы здоровая печень, желчный пузырь, здоровое пищеварение и усвоение жиров, в то время как водорастворимые витамины могут всасываться в кровь из кишечника напрямую или с помощью некоторых ферментов или транспортных систем. Избыток водорастворимых витаминов организм может в некоторой степени компенсировать путем выведения (избыток витаминов В и С также может быть вредным), жирорастворимые витамины могут накапливаться в организме и становиться опасными – при появлении признаков токсического гипервитаминоза [16, с. 185].

Функции витаминов

Витамины необходимы для нормального обмена веществ у животных, но либо не синтезируются в организме, либо синтезируются в недостаточном количестве. *Водорастворимые* витамины работают вместе с ферментами в качестве так

называемых *коферментов* (веществ, которые помогают ферментам). Коферменты соединяются с белком, образуя ферменты, которые способствуют высвобождению и использованию энергии. *Жирорастворимые* витамины действуют как регуляторы специфической метаболической активности. Каждый витамин имеет специфические функции. Если уровень определенного витамина недостаточен, возникает заболевание, вызванное дефицитом.

Витамины *необходимы* для жизни. Вещество, которое препятствует проявлению витамином его типичных метаболических эффектов, называется *антивитамин*ом. Каждый витамин имеет один или несколько антивитамин

Антивитамины используются в медицинской практике, особенно в химиотерапии различных инфекционных заболеваний.

Авитаминоз — это любое заболевание, вызванное хроническим или длительным дефицитом витаминов или дефектом в метаболизме, например, превращении триптофана в ниацин. Они обозначаются той же буквой, что и витамин.

К авитаминозам относятся:

- ✓ дефицит **витамина А**, вызывающий **ксерофтальмию** или **ночную слепоту**;
- ✓ дефицит **тиамина** (витамина В₁), вызывающий **бери-бери**;
- ✓ дефицит **ниацина** (витамина В₃), вызывающий **пеллагру**;
- ✓ дефицит **витамина В₁₂**, приводящий к **пернициозной анемии**;
- ✓ дефицит **витамина С**, приводящий к **цинге**;
- ✓ дефицит **витамина D**, вызывающий **рахит**;
- ✓ дефицит **витамина К**, вызывающий **кровотечение**.

Однако наиболее распространенным является **гиповитаминоз**, вызванный относительным дефицитом одного или нескольких витаминов в результате нездорового питания. Напротив, **гипервитаминоз** вызван избыточным накоплением жирорастворимых витаминов в организме.

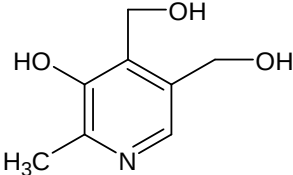
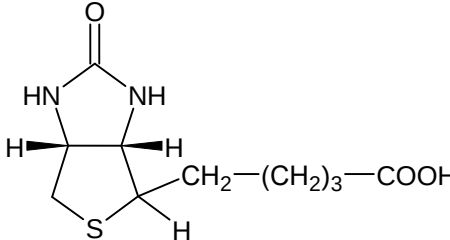
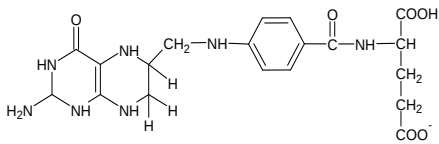
Установлены стандарты и рекомендации по оценке количества витаминов, которое человек должен получать в день. **Рекомендуемые суточные нормы потребления** (РСНП) содержат наиболее полную научную информацию о потребностях в витаминах [7, с. 225].

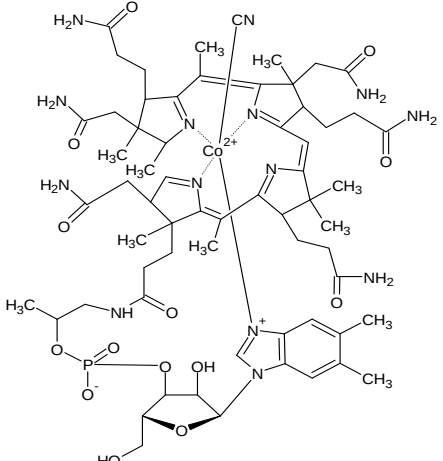
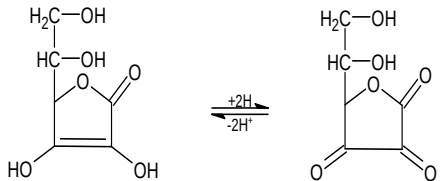
6.2.1. Водорастворимые витамины и их коферментные формы

К водорастворимым витаминам (табл. 6.1.) относятся аскорбиновая кислота и восемь хорошо известных членов комплекса витаминов группы В: тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин, витамин В₁₂ и фолиевая кислота.

Таблица 6.1 - Структуры и характеристика ключевых водорастворимых витаминов и их коферментных форм (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

№	Витамины	Структурная формула	Функция	Дефицит	Источники
1	Тиамин (аневрин) витамин В ₁	-	ТТФ активнует мембранные ионные каналы, играет роль в проведении нервных импульсов и произвольном мышечном сокращении.	Болезнь-бери-бери. Патология сердечно-сосудистых, нервных, мышечных и желудочно-кишечных систем.	Цельнозерновые злаки, бобы, чечевица, орехи, постная свинина и дрожжи
2	Ниацин Витамин В ₃	-	Транспорт водорода в промежуточном метаболизме. Образует ядро нуклеотида в коферменте НАД ⁺ и его фосфате коферменте НАДФ ⁺ . НАД ⁺ (но не НАДФ ⁺)	Пеллагра, основные последствия пеллагры легко запомнить как «четыре Д»: диарея, дерматит, деменция и смерть (the four D's": diarrhea, dermatitis, dementia, and death.).	Дрожжи, печень, почки, сердце и зеленые овощи
3	Рибофлавин Витамин В ₂	-	флавинадениндинуклеотида (ФАД) или в форме флавинмонокнуклеотида (ФМН). Он функционирует как кофермент для многих оксидаз и редуктаз	Поражение кожи (себорейный дерматит), слизистые рта (заеды, глоссит), глаз (конъюнктивит) и неврологические нарушения.	Молоко, печень, почки, сердце, дрожжи, зерновые, арахис, соя и яйца
4	Витамин В ₅ пантотеновая кислота	-	Только правовращающий (D) изомер пантотеновой кислоты обладает биологической активностью. Левовращающая (L) форма может антагонизировать действие правовращающего изомера. Пантотеновая кислота используется в синтезе кофермента А. Кофермент А может выступать в качестве	Усталость, «ожжение стоп», бессонница, дерматитам и проблемы с ЖКТ	Цельнозерновые злаки, яйца, мясо

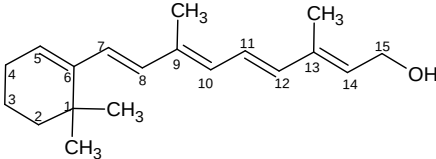
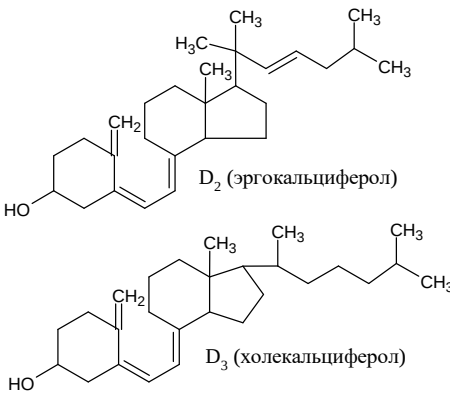
			переносчика ацильной группы для образования ацетил-КоА и других родственных соединений		
5	Пиридоксин - В ₆		Пиридоксальфосфат является коферментом декарбоксилаз, участвующих в декарбоксилировании аминокислот. Он также является кофактором 22 различных трансаминаз, присутствующих в тканях животных.	Раздражительность, нервозность и бессонница, общая слабость, изменения кожи, такие как дерматит и акне, астма и аллергия.	Цельные злаки, дрожжи, яичный желток, печень и железистые ткани
6	Биотин - Витамин Р или Витамин В ₇		Биотин является кофактором, ответственным за перенос углекислого газа в нескольких ферментах карбоксилазы. Он входит в состав кофермента нескольких карбоксилирующих ферментов, фиксирующих CO ₂ .	Сухость кожи, дерматит, грибковые инфекции, сыпь, тонкие и ломкие волосы, выпадение волос. Без лечения могут развиваться неврологические симптомы, включая: легкую депрессию, изменения психического состояния, генерализованные мышечные боли	Печень, почки, дрожжи, молочные продукты и яичные желтки
7	Фолиевая кислота - Витамин В ₉ (фолиновая кислота, фолацин)		Активные формы фолиевой кислоты действуют как коферменты в ряде реакций переноса одного атома углерода. Они помогают превратить витамин В ₁₂ в одну из его коферментных форм и способствуют синтезу ДНК, необходимой для всех быстрорастущих клеток. Адекватное потребление фолиевой кислоты в периконцепционный период, то есть непосредственно перед и сразу после наступления беременности, помогает защитить от ряда врожденных пороков развития, включая дефекты нервной трубки.	Дефицит фолиевой кислоты препятствует синтезу ДНК и делению клеток, наиболее клинически влияя на костный мозг, место быстрого обновления клеток. Образуются крупные эритроциты, называемые мегалобластами, что приводит к мегалобластной анемии. Дефицит фолиевой кислоты четко связан с повышенным уровнем гомоцистеина, серосодержащей аминокислоты. Высокий уровень гомоцистеина, в свою очередь, связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями.	Зеленые листовые овощи, фрукты, сушеные бобы, горох, семена подсолнечника, печень и орехи.

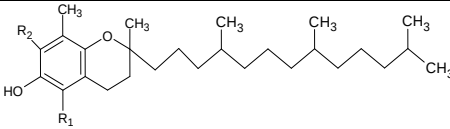
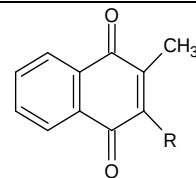
8	Кобаламин, цианокобаламин - Витамин В ₁₂		Метилкобаламин и 5-дезоксадеозилкобаламин являются активными формами витамина В ₁₂ . Витамин В ₁₂ участвует в синтезе ДНК и красных кровяных клеток и имеет жизненно важное значение для поддержания здоровья миелиновой оболочки, окружающей нервные клетки.	Низкий уровень витамина В ₁₂ также связывают с астмой, депрессией, СПИДом, рассеянным склерозом, шумом в ушах, диабетической нейропатией и низким количеством сперматозоидов. Тяжелый дефицит может привести к пернициозной анемии.	Печень, особенно баранья печень, почки. Яйца, сыр и некоторые виды рыбы
9	Аскорбиновая кислота - Витамин С		Высокоэффективный антиоксидант, кофактор ферментов для биосинтеза биохимических веществ. Витамин С действует как донор электронов для восьми различных ферментов. Из этих восьми ферментов три участвуют в гидроксировании коллагена. Два других зависимых от витамина С фермента необходимы для синтеза карнитина. Карнитин необходим для транспорта жирных кислот в митохондрии для генерации АТФ. Остальные три зависимых от витамина С фермента выполняют следующие функции: один участвует в биосинтезе норадреналина из дофамина, один добавляет амидные группы к пептидным гормонам, и один модулирует метаболизм тирозина.	Цинга — авитаминоз, из-за недостатка витамина С, без этого витамина синтезированный коллаген слишком нестабилен. Цинга приводит к образованию печеночных пятен на коже, губчатости десен и кровотечению из всех слизистых оболочек. Пятна наиболее многочисленны на бедрах и ногах. В запущенной стадии цинги наблюдаются открытые, гнойные раны, потеря зубов и, в конечном итоге, смерть. Человеческий организм не может накапливать витамин С, поэтому он быстро истощается, если свежие запасы не поступают через пищеварительную систему.	Фрукты и овощи.

6.2.2. Жирорастворимые витамины

Жирорастворимые витамины (табл. 6.2.) (А, D, Е, К) — это жизненно важные микронутриенты, которые растворяются в жирах, усваиваются в кишечнике вместе с липидами и способны накапливаться в печени и жировой ткани. Они необходимы для зрения, здоровья костей, иммунитета, свертываемости крови и обмена веществ, однако их переизбыток токсичен (рис. 6.2).

Таблица 6.2 - Структуры и характеристика жирорастворимых витаминов А, D, Е, К (адаптировано по данным Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.], 2018)

№	Витамины	Структурная формула	Функции	Дефицит/Избыток	Источники
1	А (ретинол) Кофермент: 11-цис-ретиаль, ретиноевая кислота		Активные метаболиты: ретиная, который играет критическую роль в зрении, и ретиновой кислоты которая служит внутриклеточным мессенджером, влияющим на транскрипцию ряда генов. Ретинол, ретиная, ретиновая кислота и родственные соединения известны как ретиноиды.	Куриная слепота, ксерофтальмия, нарушение иммунитета	Животные источники (молоко и яйца) содержат ретиноловые эфиры, тогда как растения (морковь, шпинат) содержат провитамин А-каротиноиды.
2	D (кальциферол) Кофермент: 1,25 (ОН)₂ D₃ (кальцитриол)		Витамин D₂ (или эргокальциферол) и витамин D₃ (или холекальциферол) - витамин D не является истинным витамином, поскольку людям, активный витамин D действует как гормон, поскольку посылает сигнал кишечнику, чтобы увеличить усвоение кальция и фосфора. Витамин D регулирует уровень кальция и фосфора в крови, способствуя их всасыванию из пищи в кишечнике и реабсорбции кальция в почках.	Рахит (дети), остеопороз. Избыток приводит к кальцинозу сердца и легких. Токсичность витамина D гораздо чаще возникает при высоком потреблении витамина D в виде добавок.	Молочные продукты (сыр, масло, сливки), жирная рыба (рыбий жир, лосось, скумбрия, тунец, сардины), яйца, говяжья печень.

3	Е (токоферол) Кофермент: Прямой антиоксидант	 <table><tr><td></td><td>R₁</td><td>R₂</td></tr><tr><td>α-токоферол</td><td>CH₃</td><td>CH₃</td></tr><tr><td>β-токоферол</td><td>CH₃</td><td>H</td></tr><tr><td>γ-токоферол</td><td>H</td><td>CH₃</td></tr><tr><td>δ-токоферол</td><td>H</td><td>H</td></tr></table>		R₁	R₂	α-токоферол	CH ₃	CH ₃	β-токоферол	CH ₃	H	γ-токоферол	H	CH ₃	δ-токоферол	H	H	Жирорастворимый витамин альфа-токоферол для перехвата свободных радикалов и предотвращения цепной реакции разрушения липидов, альфа-токоферол защищает жиры от окисления . Важен для образования красных кровяных клеток и помогает организму использовать витамин К.	Нарушение координации (атаксии), повреждению чувствительных нервов (периферической нейропатии), мышечной слабости (миопатии) и повреждению сетчатки глаза (пигментной ретинопатии).	Растительные масла (оливковое, подсолнечное), орехи, цельнозерновые продукты и зеленые листовые овощи.
	R₁	R₂																		
α-токоферол	CH ₃	CH ₃																		
β-токоферол	CH ₃	H																		
γ-токоферол	H	CH ₃																		
δ-токоферол	H	H																		
4	К (филлохинон) Кофермент: Субстрат γ-карбоксилазы	 а) K₁ - филлохинон б) K₂ - менахинон в) K₃ - менадион а) R - -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)-(CH₂)₃-CH(CH₃)-H б) R - (-CH₂-CH₂-CH=CH-CH(CH₃)-)_n-H в) R - H	Единственная известная биологическая роль витамина К заключается в том, что он является необходимым коферментом для витамин К-зависимой карбоксилазы , которая катализирует карбоксилирование аминокислоты глутаминовой кислоты, в результате чего она превращается в гамма-карбоксиглутаминовую кислоту (Gla). Gla-остатки обычно участвуют в связывании кальция. В настоящее время обнаружено 14 человеческих Gla-белков, которые играют ключевую роль в регуляции трех физиологических процессов: ✓ свертывания крови (протромбин (фактор II), факторы VII, IX, X, белок С, белок S и белок Z) ✓ метаболизма костной ткани (остеокальцин, также называемый костным Gla-белком и матричным Gla-белком) ✓ сосудистой биологии – он помогает предотвратить сосудистый тромбоз.	Геморрагический синдром; антагонист — варфарин. Дефицит витамина К редко встречается у здоровых взрослых потому что широко распространен в продуктах питания, К группе риска по дефициту витамина К относятся взрослые, принимающие антикоагулянты-антагонисты витамина К, Новорожденные , подвержены повышенному риску дефицита витамина К по следующим причинам: 1) грудное молоко содержит относительно мало витамина К по сравнению с молочными смесями, 2) кишечник новорожденного еще не заселен бактериями, синтезирующими менахиноны	Витамин К содержится в зеленых листовых овощах, таких как шпинат и салат; листья люцерны являются одними из лучших источников витамина К; овощи, такие как капуста кале, белокочанная капуста, цветная капуста, брокколи и брюссельская капуста, злаки, некоторые фрукты, такие как киви, мясо, коровье молоко и другие молочные продукты, яйца, соевые бобы и другие соевые продукты.															

6.2.3. Химические основы биологического действия витаминов и коферментов

Центральная идея: витамин — прекурсор, кофермент — инструмент [5, с. 628]. Сам витамин, как правило, биологически малоактивен. Действует его производное — кофермент, образующийся после ряда химических превращений в клетке. Например, рибофлавин (B_2) превращается в ФМН и ФАД, никотинамид (B_3) — в $НАД^+$ и $НАДФ^+$. Именно специфическая структура коферментной формы определяет, какой тип химической реакции он катализирует.

Четыре главных химических функции коферментов:

✓ Перенос электронов и протонов. ФАД/ФАДН₂ и $НАД^+$ /НАДН — ключевые редокс-переносчики метаболизма. Изоаллоксазиновое кольцо ФАД способно принимать по одному электрону (семихинон-радикал как интермедиат), что незаменимо в дыхательной цепи. Никотинамидное кольцо $НАД^+$ принимает гидрид-ион ($H^- = 2e^- + H^+$) целиком — это двухэлектронный перенос, специфичный для субстратных дегидрогеназ.

✓ Перенос одноуглеродных фрагментов. Тетрагидрофолат (из витамина B_9) несёт C1-единицы в разных степенях окисления - от формила ($-CHO$) до метила ($-CH_3$) - на атомах N5 и N10 пиперидинового кольца. Метилкобаламин (B_{12}) работает в паре с ТГФК: передаёт метильную группу на гомоцистеин, регенерируя метионин и «размораживая» захваченный B_9 [5, с. 630].

✓ Активация ацильных и карбоксильных групп. Тиольная группа кофермента А образует высокоэнергетическую тиоэфирную связь с карбоновыми кислотами. Ацетил-КоА — «активный ацетат», вход в цикл Кребса и субстрат для синтеза жирных кислот, холестерина, кетонных тел. -

✓ Катализ через шиффовы основания (ПЛФ). Пиридоксаль-5-фосфат (B_6) работает принципиально иначе: альдегидная группа C4' конденсируется с ϵ -аминогруппой лизина апофермента, образуя альдимин. При связывании субстрата (α -аминокислоты) происходит трансальдиминизация — субстратный альдимин стабилизирует карбанионный интермедиат. В зависимости от ориентации связи C—C α , C—N α или C(=O)—C α относительно плоскости пиридинового кольца фермент направляет реакцию по пути трансаминирования, декарбоксилирования или рацемизации [5, с. 632].

Жирорастворимые витамины: другая логика

Витамины А, D, Е, К не образуют коферментов в классическом смысле. Их механизмы действия делятся на два типа. Витамины А и D функционируют как лиганды ядерных рецепторов (RAR/RXR и VDR соответственно) — после связывания рецептор-лигандный комплекс садится на ДНК и меняет транскрипцию сотен генов. Это гормон-подобное действие, а не коферментное. Витамин К участвует в посттрансляционной модификации - γ -карбоксилировании остатков глутамата в факторах свёртывания: нафтохиноновое кольцо циклически окисляется и восстанавливается, каждый цикл обеспечивая карбоксилирование одного Glu. Витамин Е — липофильный антиоксидант, не требующий ферментативной активации: фенольный гидроксид хроманольного кольца напрямую отдаёт водородный радикал пероксильным

радикалам, обрывая цепную реакцию перекисного окисления липидов в мембранах.

Понимание коферментной химии объясняет механизм действия ряда важных лекарств. Метотрексат и триметоприм ингибируют дигидрофолатредуктазу - фермент, восстанавливающий ТГФК, - тем самым блокируя синтез ДНК в опухолевых клетках и бактериях. Изониазид (противотуберкулёзный) ковалентно инактивирует фермент синтеза миколиновых кислот, требующий НАД⁺. Варфарин блокирует витамин К-эпоксидредуктазу, прерывая цикл регенерации витамина К и снижая синтез γ -карбоксилированных факторов свёртывания [1, с. 420].

6.3. Основы биохимии лекарственных средств

Ключевые слова	Цели обучения (ТУП)	Алгоритм достижения цели
✓ фармакофор	1. Объяснять связь	1. Изучить основные
✓ структура-активность	«структура–биологическая активность»	фармакофорные группы
✓ logP	2. Называть основные	2. Разобрать правило пяти
✓ правило Липинского	фармакофорные группы	Липинского
✓ фаза I метаболизма	3. Описывать реакции I и II	3. Рассмотреть реакции I
✓ фаза II метаболизма	фазы метаболизма лекарств	фазы (CYP450)
✓ цитохром P450	4. Приводить примеры	4. Изучить реакции II фазы
✓ продрут	продругов	(конъюгация)
		5. Разобрать концепцию
		продругов

6.3.1. Связь «структура — биологическая активность»

Биологическая активность лекарства определяется пространственным расположением атомов. Ключевые принципы [1, с. 430]:

Биологическая активность лекарства определяется не только наличием «нужных» атомов, но и их пространственным расположением. Ключевые принципы [1, с. 430]:

Стереохимия — классический пример: (S)-ибупрофен в 100 раз активнее R-энантиомера. Хиральные центры создают молекулы, которые «подходят» к рецептору только с одной стороны — как ключ к замку.

Полярность (logP) — показатель липофильности. Слишком гидрофильное вещество не пройдёт через клеточные мембраны, слишком гидрофобное — не растворится в крови. Оптимальный logP для большинства лекарств: от 0 до 5.

Правило пяти Липинского — эмпирический фильтр для предсказания пероральной биодоступности: молекулярная масса ≤ 500 Да, $\log P \leq 5$, не более 5 доноров и 10 акцепторов водородной связи [1, с. 435].

6.3.2. Основные фармакофорные группы

Фармакофор — минимальный набор структурных элементов, обеспечивающих взаимодействие с мишенью. Каждая группа вносит конкретный вклад [1, с. 440]:

✓ ОН (гидроксил) — универсальный донор и акцептор водородных связей; повышает водорастворимость; характерен для морфина, парацетамола, стероидов.

✓ NH₂ (амино) — протонируется при физиологическом pH, образует ионные мосты с анионными сайтами рецепторов (адренорецепторы, ацетилхолиновые рецепторы).

✓ COOH (карбоксил) — кислотный центр; в ионизированной форме хорошо растворим в воде; ключевой фармакофор НПВС (ибупрофен, аспирин).

Ароматическое кольцо — участвует в π - π стэкинге с ароматическими остатками белков; повышает липофильность.

✓ C=O (карбонил) — акцептор водородной связи; входит в состав амидных и пептидных связей — важен для ингибиторов протеаз.

✓ SH (тиол) — ковалентно связывает атомы металлов (ингибиторы АПФ - каптоприл) или активные цистеины ферментов [1, с. 445].

6.3.3. Метаболизм лекарств: реакции I и II фазы

Печень превращает липофильные ксенобиотики в более полярные соединения для экскреции — в два этапа [1, с. 450].

Фаза I (функционализация): вводит или обнажает полярные группы. Главный инструмент — цитохромы P450 (CYP3A4 обрабатывает ~50% всех лекарств). Реакции: окисление (гидроксилирование), восстановление, гидролиз. Продукты могут быть активными метаболитами (кодеин → морфин) или токсичными (ацетаминофен → N-ацетил-п-бензохинонимин при передозировке) [1, с. 455].

Фаза II (конъюгация): присоединение крупных эндогенных молекул - глюкуроновой кислоты (UGT), сульфата (SULT), ацетила (NAT). Результат - высокополярный конъюгат, быстро выводимый с мочой или желчью [1, с. 460].

Продруги (pro-drugs):— это обратная логика: вещество специально синтезируют неактивным, чтобы метаболизм фазы I его активировал. Например, эналаприл (пероральный) гидролизует до активного эналаприлата. Эналаприл (пероральный) гидролизует до активного эналаприлата уже в организме; кодеин → морфин (CYP2D6) [1, с. 465].

Контрольные вопросы

1. Как классифицируются витамины по их растворимости?
2. Чрезмерное кровотечение вызвано дефицитом какого витамина?
3. Для усвоения какого витамина необходим специфический гликопротеин, так называемый внутренний фактор (ВФ-фактор)?
4. Какие витамины входят в состав NAD⁺, FAD, FMN, биотина?
5. Во время зрительного цикла витамин А:
 - а) фосфорилируется – дефосфорилируется
 - б) отщепляется его боковая цепь
 - в) меняет свою конформацию с цис на транс
6. Какой витамин увеличивает всасывание кальция в кишечнике?
7. Какова активная форма витамина D₃ у человека?

8. Какие из следующих витаминов необходимы для 1) активности алкогольдегидрогеназы 2) синтеза коллагена и 3) трансаминирования аланина и α -кетоглутаровой кислоты?
- а) аскорбиновая кислота; б) пиридоксин; в) ниацин; г) рибофлавин; д) витамин В₁₂
9. Напишите формулу соединения, из которого у большинства позвоночных синтезируется витамин С.
10. Назовите витамины с антиоксидантной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учебное пособие «Органическая химия в медицине» ориентировано на формирование у студентов-медиков прочного фундамента химических знаний, необходимых для понимания биохимических процессов и молекулярных основ действия лекарственных средств.

Изучив материал шести глав пособия, студент должен:

- ✓ понимать типы химических связей, гибридизацию, электронные эффекты и стереохимию как основу строения биологически активных молекул;
- ✓ применять знания о функциональных группах для предсказания химических и биологических свойств соединений;
- ✓ объяснять молекулярные механизмы биохимических реакций (окисление–восстановление, нуклеофильное присоединение, пептидообразование, гликозилирование);
- ✓ описывать структурную организацию биополимеров (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды) и связывать её с биологическими функциями;
- ✓ характеризовать роль витаминов и коферментов в ферментативном катализе;
- ✓ применять принципы связи «структура–активность» к анализу лекарственных молекул.

Глубокое понимание органической химии открывает путь к изучению биохимии, фармакологии, клинической лабораторной диагностики и молекулярной медицины. В эпоху стремительного развития персонализированной медицины, таргетной терапии, геномных технологий и биофармацевтики, именно химическое мышление позволяет врачу глубже понимать логику создания и применения инновационных лекарственных средств. Освоение данного курса формирует у будущих специалистов не просто набор теоретических фактов, а клинико-химическое мышление. Это фундамент для грамотной интерпретации лабораторных анализов, понимания метаболизма лекарств в организме пациента и предотвращения их нежелательных взаимодействий в будущей врачебной практике. Химия — не вспомогательная дисциплина, а язык, на котором написана жизнь.

Автор надеется, что пособие станет надёжным помощником в освоении фундаментальных дисциплин и пробудит интерес к молекулярному миру живой природы и заложит прочную основу для будущей успешной клинической практики. Успешное освоение этого материала - лишь первая ступень в огромной мир медицинской науки. Автор желает студентам исследовательской смелости, критического мышления и непреходящего стремления к познанию тайн живой материи на молекулярном уровне. Вдохновения и успехов вам на этом пути.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patrick, G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry / G. L. Patrick. – 7th ed. – Oxford : Oxford University Press, 2023. – 960 p.
2. Химия в медицине : учеб. пособие / под ред. В. А. Попкова. – Москва : Юрайт, 2019. – 403 с.
3. Медицинская химия : метод. указания для иностранных студентов / под ред. С. В. Харченко. – Полтава, 2018. – 196 с.
4. Артеменко, А. И. Органическая химия / А. И. Артеменко. – Москва : КноРус, 2018. – 536 с.
5. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина. – Москва : Дрофа, 2004. – 544 с.
6. Захарова, Т. Н. Органическая химия / Т. Н. Захарова, Н. А. Головлева. – Москва : Академия, 2012. – 400 с.
7. Textbook of Medical Chemistry / Z. Országhová, I. Žitňanová [et al.]. – Bratislava : Comenius University, 2018. – 303 p.
8. Марч, Дж. Органическая химия: в 4 т. Т. 1 / Дж. Марч ; пер. с англ. — М. : Мир, 1987. — 381 с.
9. Реутов, О. А. Органическая химия : в 4 т. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2005. – Т. 1, 2. — 1100 с.
10. Глинка, Н. Л. Общая химия : учеб. пособие для вузов / Н. Л. Глинка ; под ред. В. А. Рабиновича. – Москва : Интеграл-Пресс, 2006. – 740 с.
11. Биологическая химия : учебник / под ред. Е. С. Северина. — 3-е изд. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 784 с.
12. Грандберг, И. И. Органическая химия / И. И. Грандберг. – Москва : Дрофа, 2001. – 672 с.
13. Иванов, А. Г. Органическая химия / А. Г. Иванов, В. А. Горленко, О. Р. Гева. – Москва : Академия, 2003. – 624 с.
14. Петров, А. А. Органическая химия / А. А. Петров, Х. В. Бальян, А. Т. Трощенко. – Санкт-Петербург : Иван Фёдоров, 2002. – 624 с.
15. Тюкавкина, Н. А. Органическая химия / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян [и др.]. – Москва : Дрофа, 2004. – Т. 1, 2. — 1232 с.
16. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия : учеб. для хим., биол. и мед. специальностей вузов / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва : Высшая школа, 2002. — 479 с.

СПИСОК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Электронные ресурсы и базы данных

17. PubChem : база данных химических соединений Национальной библиотеки медицины США [Электронный ресурс]. – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения: 17.06.2026).
18. ACD/ChemSketch [Электронный ресурс]. – Version 2021.2.0. – Toronto : Advanced Chemistry Development, Inc., 2021. – URL: <https://www.acdlabs.com> (дата обращения: 17.06.2026).

19. ChemSpider : база данных химических структур [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.chemspider.com> (дата обращения: 17.06.2026).
20. KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) : база метаболических путей [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.genome.jp/kegg> (дата обращения: 17.06.2026).
21. UniProt : база данных белковых последовательностей и функций [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.uniprot.org> (дата обращения: 17.06.2026).
22. PDB (Protein Data Bank) : банк структур биологических макромолекул [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.rcsb.org> (дата обращения: 17.06.2026).
23. Lehninger, A. L. Lehninger Principles of Biochemistry / A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox. – 8th ed. – New York : W. H. Freeman, 2021. – 1264 p.
24. Stryer, L. Biochemistry / L. Stryer, J. M. Berg, J. L. Tymoczko. – 9th ed. – New York : W. H. Freeman, 2019. – 1120 p.
25. Clayden, J. Organic Chemistry / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. – 2nd ed. – Oxford : Oxford University Press, 2012. – 1264 p.
26. Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action / R. B. Silverman, M. W. Holladay. – 3rd ed. – Waltham : Academic Press, 2014. – 554 p.
27. McMurry, J. Organic Chemistry / J. McMurry. – 10th ed. – Boston : Cengage Learning, 2019. – 1296 p.
28. Оразбаева, Р. С. Органикалық химия : медициналық жоғары оқу орындары студенттеріне арналған оқулық / Р. С. Оразбаева. – Алматы, 2015. – 384 б.
29. Мусабеков, Қ. Б. Физикалық және коллоидтық химия / Қ. Б. Мусабеков, Б. А. Жубанов. – Алматы : Қазақ университеті, 2012. – 456 б.
30. Николаев, Л. А. Теоретические основы биологической химии / Л. А. Николаев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 480 с.
31. Биохимия : учебник для вузов / В. Г. Щербаков, В. Г. Лобанов [и др.]. – Санкт-Петербург : ГИОРД, 2012. – 472 с.
32. Органическая химия : учебник для вузов / В. Л. Белобородов [и др.]. – Москва : Дрофа, 2008. – 640 с.