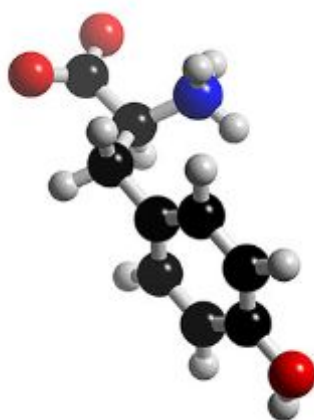


БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ



Содержание курса

Лекция 1

Биологически важные классы поли- и гетерофункциональных соединений.

Лекция 2

Витамины и коферменты.

Лекция 3

Азотсодержащие и гетероциклические соединения.
Низкомолекулярные биологически-активные соединения

Лекция 4

Азотистые основания. Нуклеотиды и нуклеозиды.
ДНК и РНК

Лекция 5

Липиды

Лекция 6

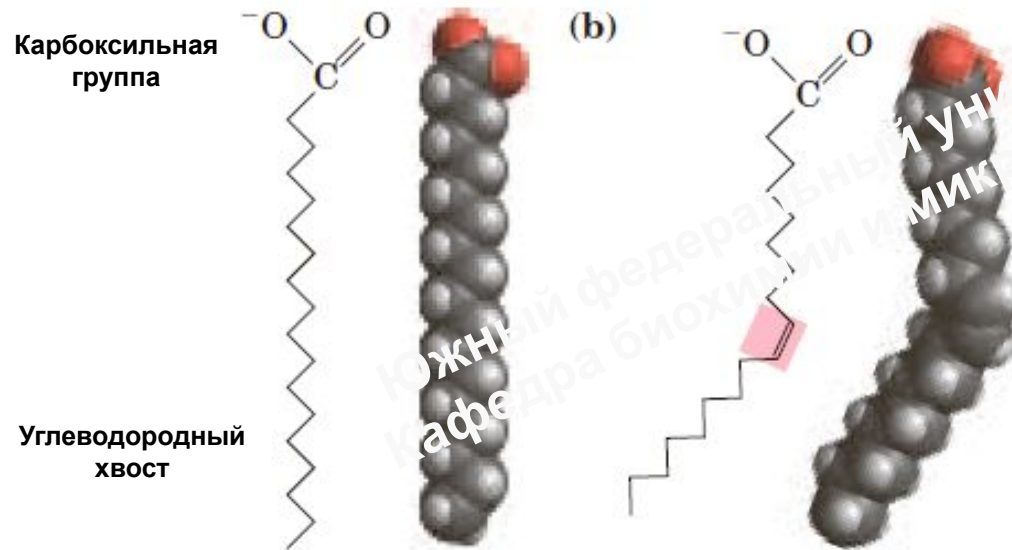
- ✓ Биологические липиды представляют собой химически разнородную группу соединений, общим и определяющим свойством является нерастворимость в воде.
- ✓ Липидомика занимается классификацией липидов и их функций. Была введена новая система номенклатуры липидов.

Категории	Код категории	Примеры
Жирные кислоты	FA	Олеиновая кислота, стероил-CoA
Глицеролипиды	GL	Ди- и триацилглицеролы
Глицерофосфолипиды	GP	Фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол
Сфинголипиды	SP	Сфингомиелин, Ганглиозид GM2
Липиды-стероиды	ST	Холестерин, прогестерон, жёлчные кислоты.
Липиды-пренолы	PR	Фарнезол, гераниол, ретинол, убихинон.
Сахаролипиды	SL	Липополисахариды
Поликетиды	PK	Тетрациклин, Афлатоксин B1

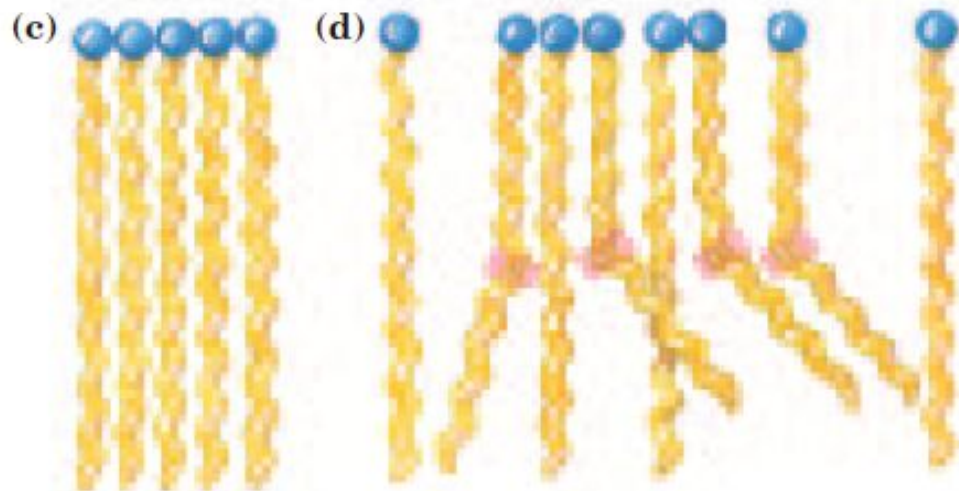
Жирные кислоты

Углеродный скелет	Структурная формула *	Систематическое название **	Тривиальное название (происхождение)	Температура плавления (°C)	Растворимость при 30 °C (мг/г растворителя)	
					Вода	Бензол
12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	n-Додекановая кислота	Лауриновая кислота (от лат. <i>Laurus</i> — лавр)	44,2	0,063	2600
14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	n-Тетрадекановая кислота	Миристиновая кислота (от лат. <i>Myristica</i> , вид мускатного ореха)	53,9	0,024	874
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	n-Гексадекановая кислота	Пальмитиновая кислота (от лат. <i>palma</i> — пальма)	63,1	0,0083	348
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	n-Октадекановая кислота	Стеариновая кислота (от греч. <i>stear</i> — тяжелый жир)	69,6	0,0034	124
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	n-Эйкозановая кислота	Арахидиновая кислота (от лат. <i>Arachis</i> , вид бобов)	76,5		
24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	n-Тетракозановая кислота	Лигноцериновая кислота (лат. <i>lignum</i> — дерево + <i>cera</i> — воск)	86,0		
16:1 (Δ^9)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	цис-9-Гексадеценная кислота	Альмиленовая кислота	1–0,5		
18:1 (Δ^9)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	цис-9-Октадеценная кислота	Олеиновая кислота (лат. <i>oleum</i> — масло)	13,4		
18:1 ($\Delta^{9,12}$)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	цис-цис-9,12-Октадекадиеновая кислота	Линолевая кислота (греч. <i>linon</i> — лен)	1–5		
18:3 ($\Delta^{9,12,15}$)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	цис-цис-цис-9,12,15-Октадекатриеновая кислота	α -Линоленовая кислота	–11		
20:4 ($\Delta^{5,8,11,14}$)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	цис-цис-цис-цис-5,8,11,14-Эйкозатетраеновая кислота	Арахидоновая кислота	–49,5		

ЖК – это карбоновые кислоты с углеводородными цепями длиной от 4 до 36 углеродных атомов

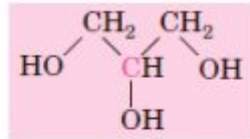


- ✓ Плотность упаковки зависит от степени насыщенности.
- ✓ Наличие цис-двойной связи в олеиновой кислоте ограничивает вращение и образует жёсткий изгиб в углеводородном хвосте.
- ✓ Полностью насыщенные жирные кислоты в вытянутой форме организуются в квазикристаллические матрицы, стабилизирующиеся гидрофобными взаимодействиями.
- ✓ Присутствие цис-двойных связей мешает образованию плотной упаковки и приводит к менее стабильным агрегатам.

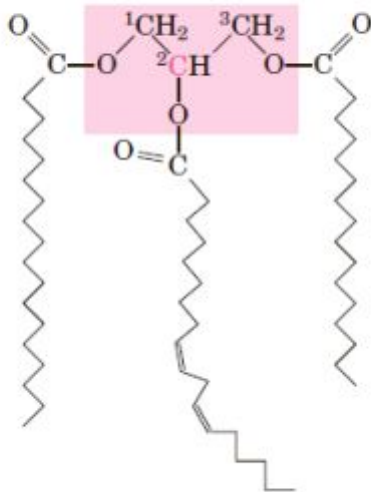


Насыщенные
жирные кислоты

Смесь насыщенных и ненасыщенных ЖК



Glycerol

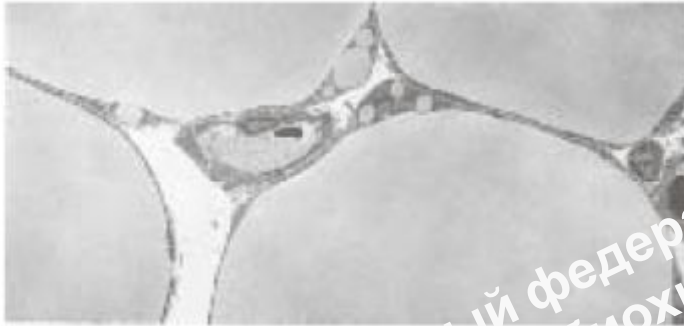


1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol, a mixed triacylglycerol

- ✓ Простейшими липидами, построенными из ЖК являются триацилглицериды, называемые также триглицеридами, жирами и нейтральными жирами.
- ✓ В состав триацилглицеринов входят три остатка ЖК
- ✓ Триацилглицериды представляют собой неполярные гидрофобные молекулы, практически нерастворимые в воде.

ФУНКЦИИ

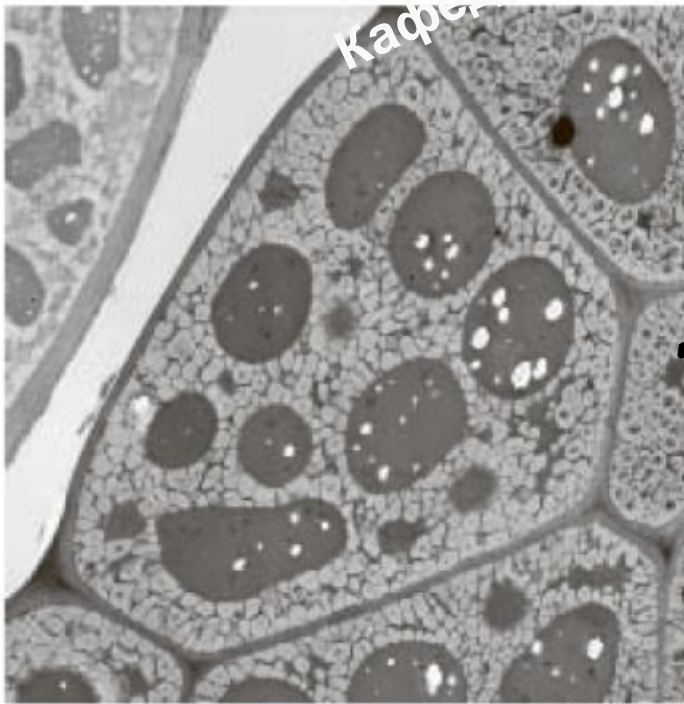
- ✓ В большинстве клеток эукариот триацилглицериды образуют особую фазу микроскопических масляных капелек в водном цитозоле, работая «хранилищем» метаболического топлива.
- ✓ Выполняют механическую функцию, предохраняя внутренние органы от вибрации.
- ✓ У некоторых животных триацилглицериды, находящиеся под кожей, служат для теплоизоляции при низких температурах.
- ✓ Участвуют в процессе изменения плавучести у кашалотов.



(a)

8 μm

Поперечный срез четырёх адипоцитов морской свинки.



(b)

3 μm

✓ Поперечный срез клетки семядоли из *Arabidopsis*

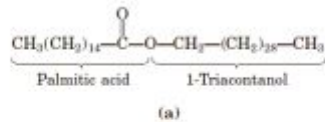


Жирнокислотный состав трех пищевых жиров.

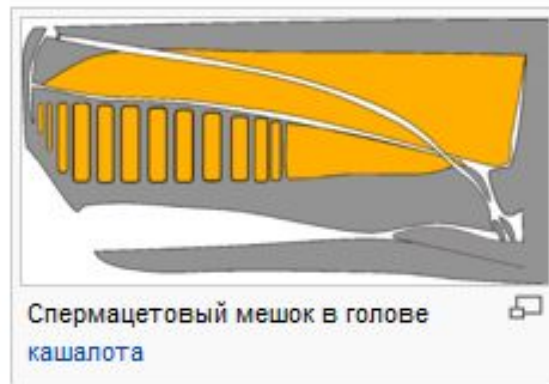
Оливковое масло, сливочное масло и говяжий жир состоят из смесей триацилглицеридов, различающихся по составу жирных кислот. Температура плавления этих жиров и, следовательно, их физическое состояние при комнатной температуре (25 °C) напрямую зависят от жирных кислот в их составе. Оливковое масло характеризуется высоким содержанием длинноцепочечных (С₁₆ и С₁₈) ненасыщенных жирных кислот, которые обеспечивают его жидкое состояние при 25 °C. Более высокое содержание длинноцепочечных (С₁₆ и С₁₈) насыщенных жирных кислот в сливочном масле повышает температуру плавления, так что при комнатной температуре масло бывает мягким. Говяжий жир с еще более высоким содержанием длинноцепочечных насыщенных жирных кислот совершенно твердый.

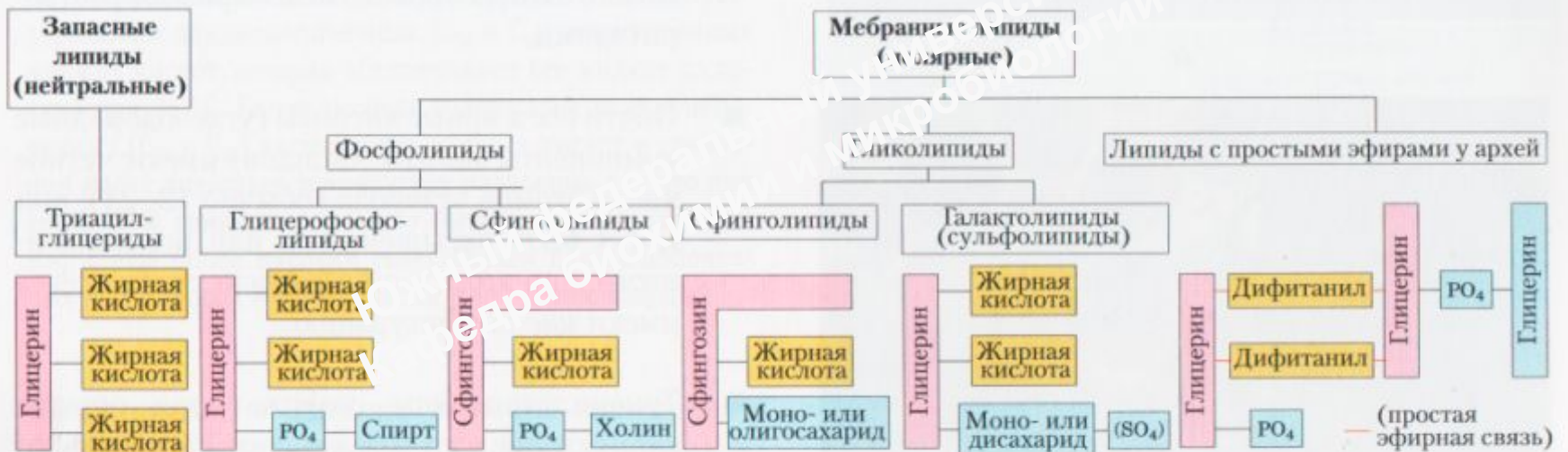
- ✓ Воска — распространённые в растительном и животном мире сложные эфиры высших жирных кислот и высших высокомолекулярных спиртов.
- ✓ Очень устойчивы, нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в бензине, хлороформе, эфире.
- ✓ По происхождению воски можно разделить на животные: пчелиный вырабатывается пчёлами; шерстяной (ланолин) предохраняет шерсть и кожу животных от влаги, засорения и высыхания; спермацет добывается из спермацетового масла кашалотов; растительные воски покрывают тонким слоем листья, стебли, плоды и защищают их от размачивания водой, высыхания, вредных микроорганизмов, иногда в качестве резервных липидов входят в состав семян (т. н. «масло» жожоба); ископаемый воск (озокерит) состоит главным образом из предельных углеводородов.

Пчелиный воск выделяется специальными железами медоносных пчёл, из него пчёлы строят соты.



(b)

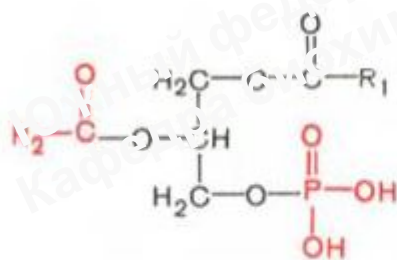




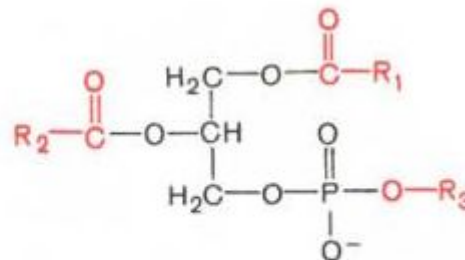
Некоторые широко распространенные типы запасных и мембранных липидов.

Все изображенные здесь липиды имеют в своем составе либо глицерин, либо сфингозин в качестве основы (скелета) (розовые полосы), с которыми связаны одна или более длинно-цепочечных алкильных групп (желтые) и полярные «головки» (голубые). В триацилглицеридах, глицерофосфолипидов, галактолипидов и сульфоллипидов алкильные цепи появляются от остатков жирных кислот, образующих сложноэфирную связь. Сфинголипиды содержат одну-единственную жирную кислоту, образующую амидную связь со сфингозиновым скелетом. Мембранные липиды архей содержат очень длинные разветвленные алкильные цепи, каждый конец которых образует простую эфирную связь с глицериновой частью. В фосфолипидов полярная «головка» присоединяется через фосфодиэфирную связь, в то время как в гликолипидов гликозидная связь напрямую соединяет сахар «головки» и глицерин.

- ✓ **Глицерофосфолипиды** являются производными фосфатидной кислоты.
- ✓ В их состав входят глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота и обычно азотсодержащие соединения.



Фосфатидная кислота

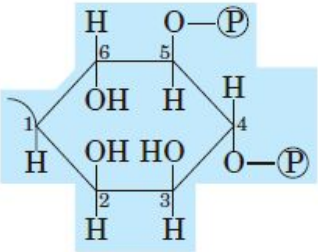
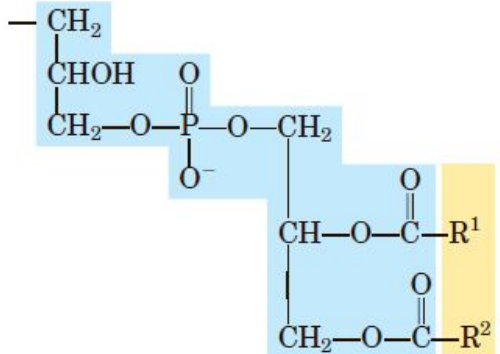


Глицерофосфолипид

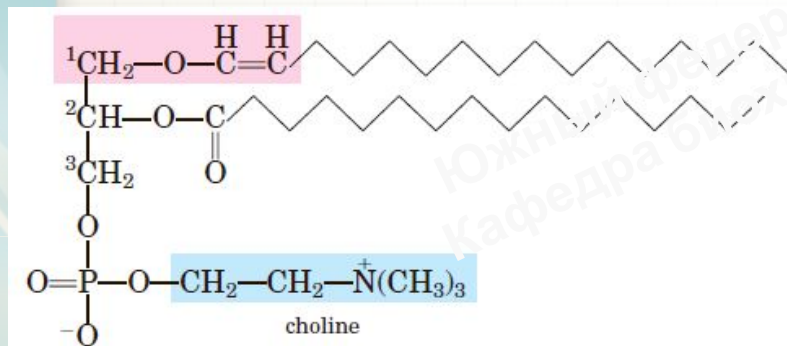
- ✓ Для всех глицерофосфолипидов характерно, что одна часть их молекул (радикалы R_1 и R_2) обнаруживает резко выраженную гидрофобность, тогда как другая часть гидрофильна благодаря отрицательному заряду фосфорной кислоты и положительному заряду радикала R_3 .
- ✓ Из всех липидов глицерофосфолипиды обладают наиболее выраженными полярными свойствами. При помещении глицерофосфолипидов в воду в истинный раствор переходит лишь небольшая их часть, основная же масса липидов находится в виде мицелл.

Глицерофосфолипиды

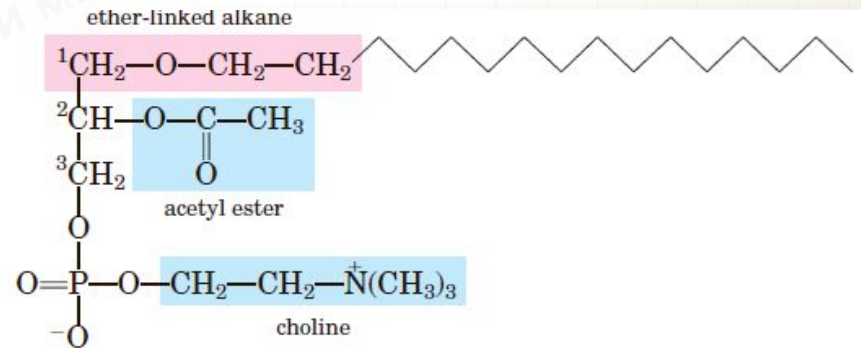
Оглавление

Фосфатидная кислота	—	— H	—1
Фосфатидилэтаноламин	Этаноламин	— CH ₂ —CH ₂ —NH ₃	0
Фосфатидилхолин	Холин	— CH ₂ —CH ₂ —N ⁺ (CH ₃) ₃	0
Фосфатидилсерин	Серин	— CH ₂ —CH—N ⁺ H ₃ COO ⁻	—1
Фосфатидилглицерол	Глицерол	— CH ₂ —CH—CH ₂ —OH OH	—1
Фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат	мио-Инозит-4,5-бифосфат		—4
Кардиолипин	Фосфатидил-глицерол		—2

- ✓ От глицеролипидов плазмалогены отличаются тем, что вместо одного остатка высшей жирной кислоты содержат остаток α, β -ненасыщенного спирта, который образует простую связь (в отличие от сложноэфирной связи, образуемой остатком жирной кислоты) : гидроксильной группой глицерина в положении C-1:

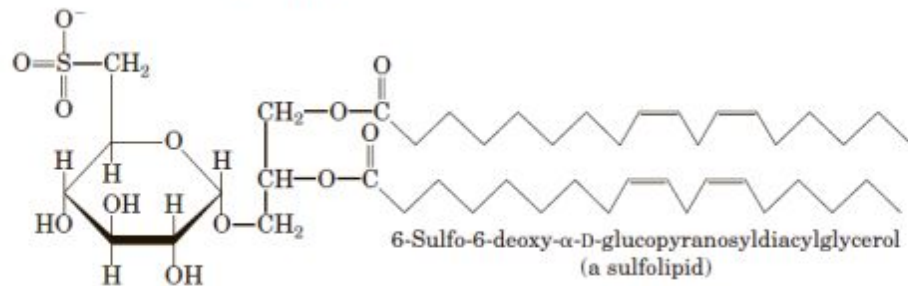
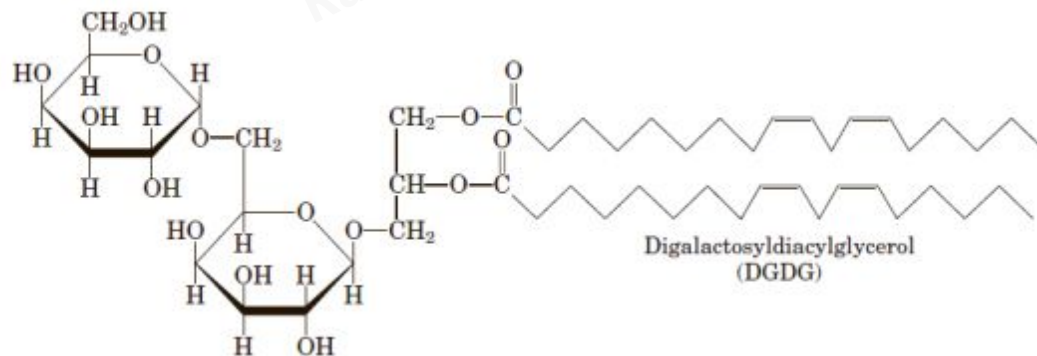
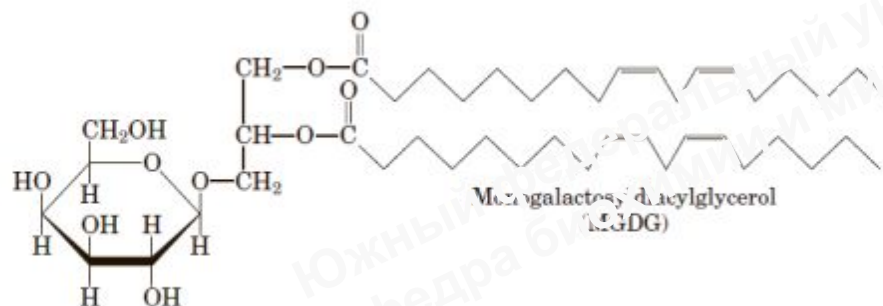


Плазмалоген

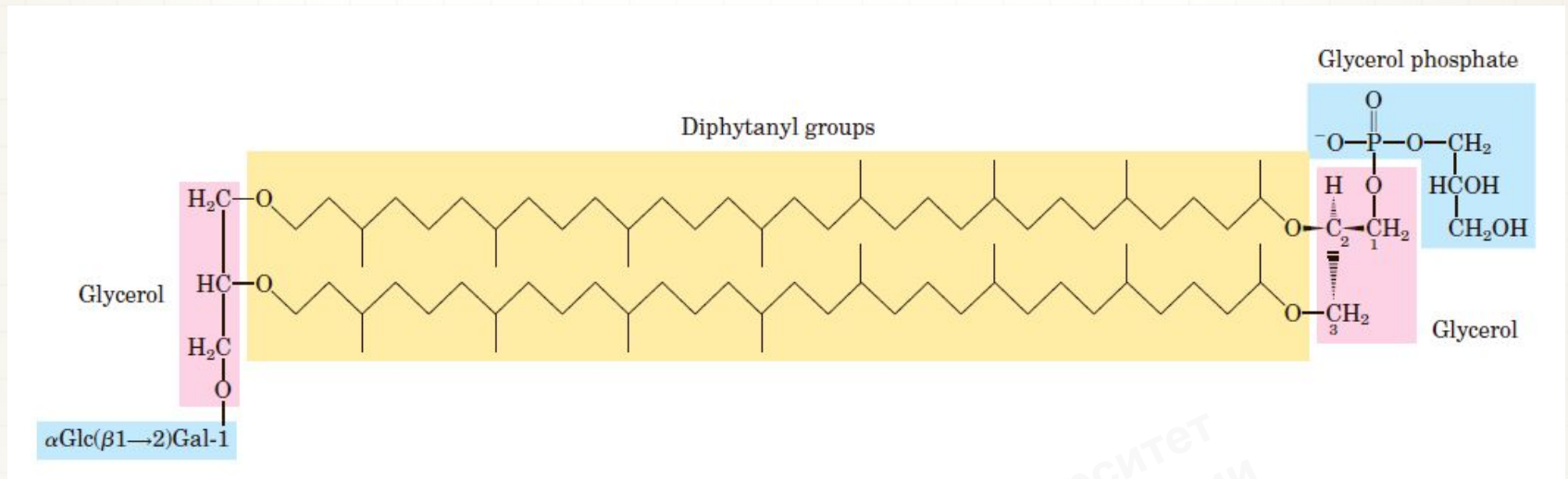


Фактор активации тромбоцитов

- ✓ Сердечная ткань позвоночных уникально богата липидами с простой эфирной связью , около половины сердечных липидов составляют плазмалогены.

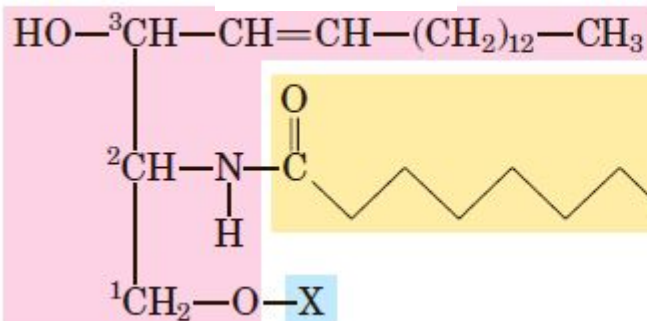


- ✓ Галактолипиды – липиды, преобладающие в растительных клетках.
- ✓ В них один или два остатка галактозы связаны с атомом C3 1,2-диацилглицерина гликозидной связью.
- ✓ Галактолипиды локализованы в тилакоидах мембраны хлоропластов, на их долю приходится 70-80% всех мембранных липидов сосудистых растений.



- ✓ Мембранные липиды архей содержат длинноцепочечные (32 атома углерода), разветвленные углеводороды, каждым концом соединенные с глицерином.
- ✓ В полностью вытянутом виде липиды архей простираются на всю ширину наружной мембраны.

Сфингозин



Жирная кислота

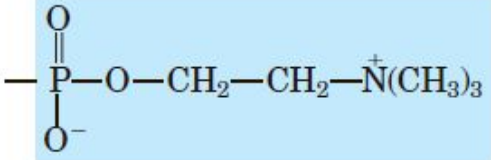
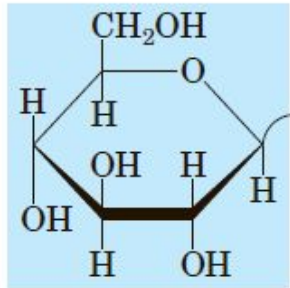
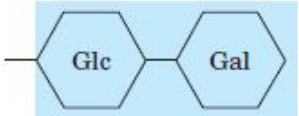
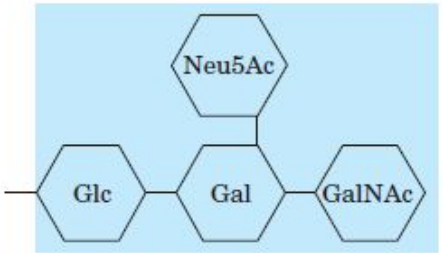


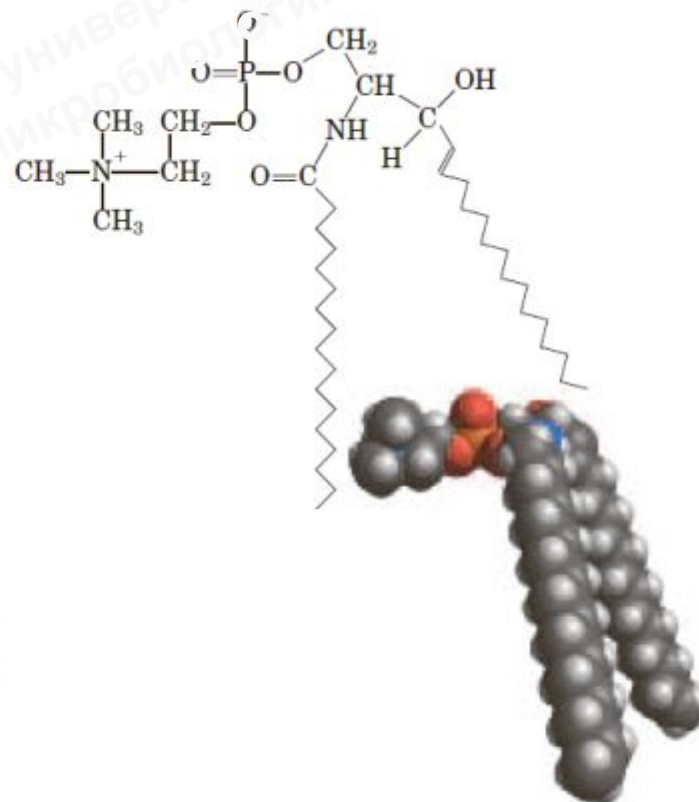
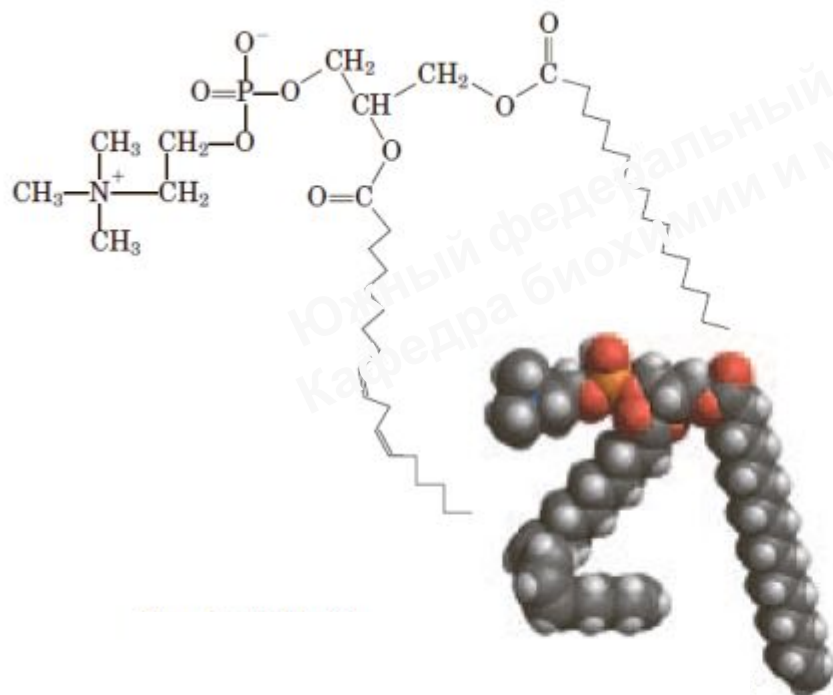
Сфинголипиды — это класс липидов, относящихся к производным алифатических аминоспиртов. Они играют важную роль передаче клеточного сигнала и в клеточном распознавании. Особенно богата сфинголипидами нервная ткань.

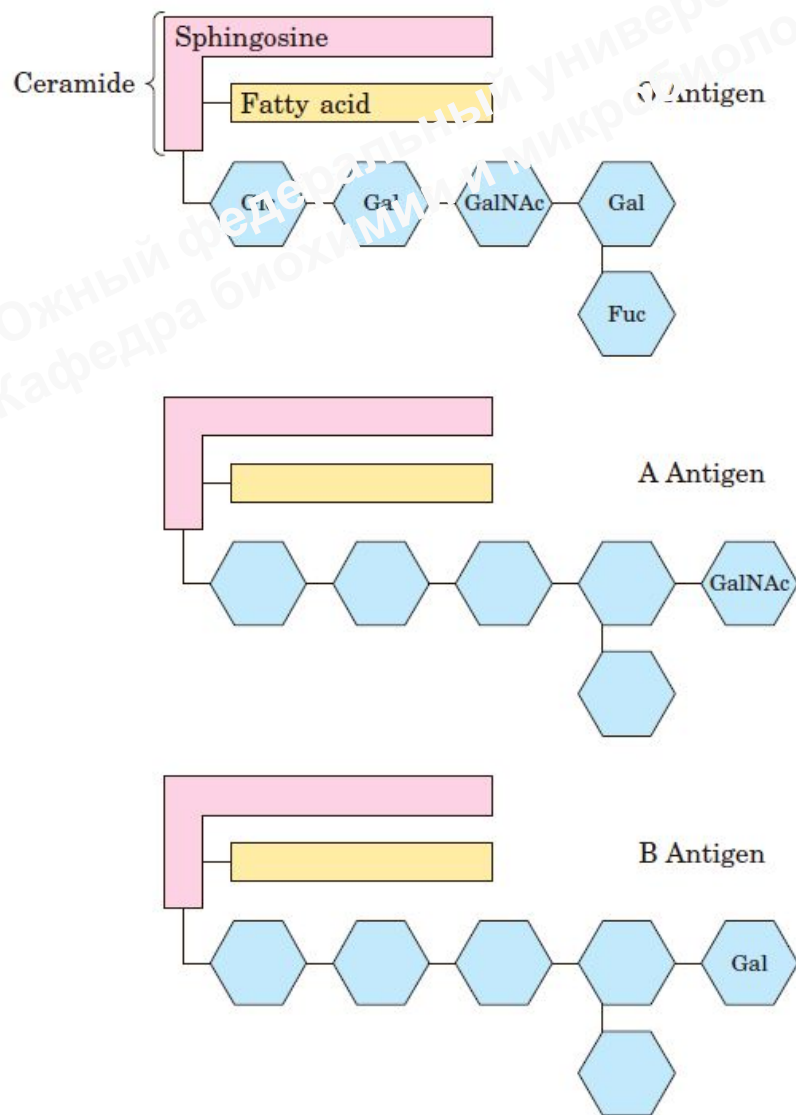
Основу сфинголипидов составляет **сфингозин**, связанный амидной связью с ацильной группой (например, с жирной кислотой). При этом несколько возможных радикалов связаны со сфингозином за счёт эфирной связи. Простейший представитель сфинголипидов — **церамид**.

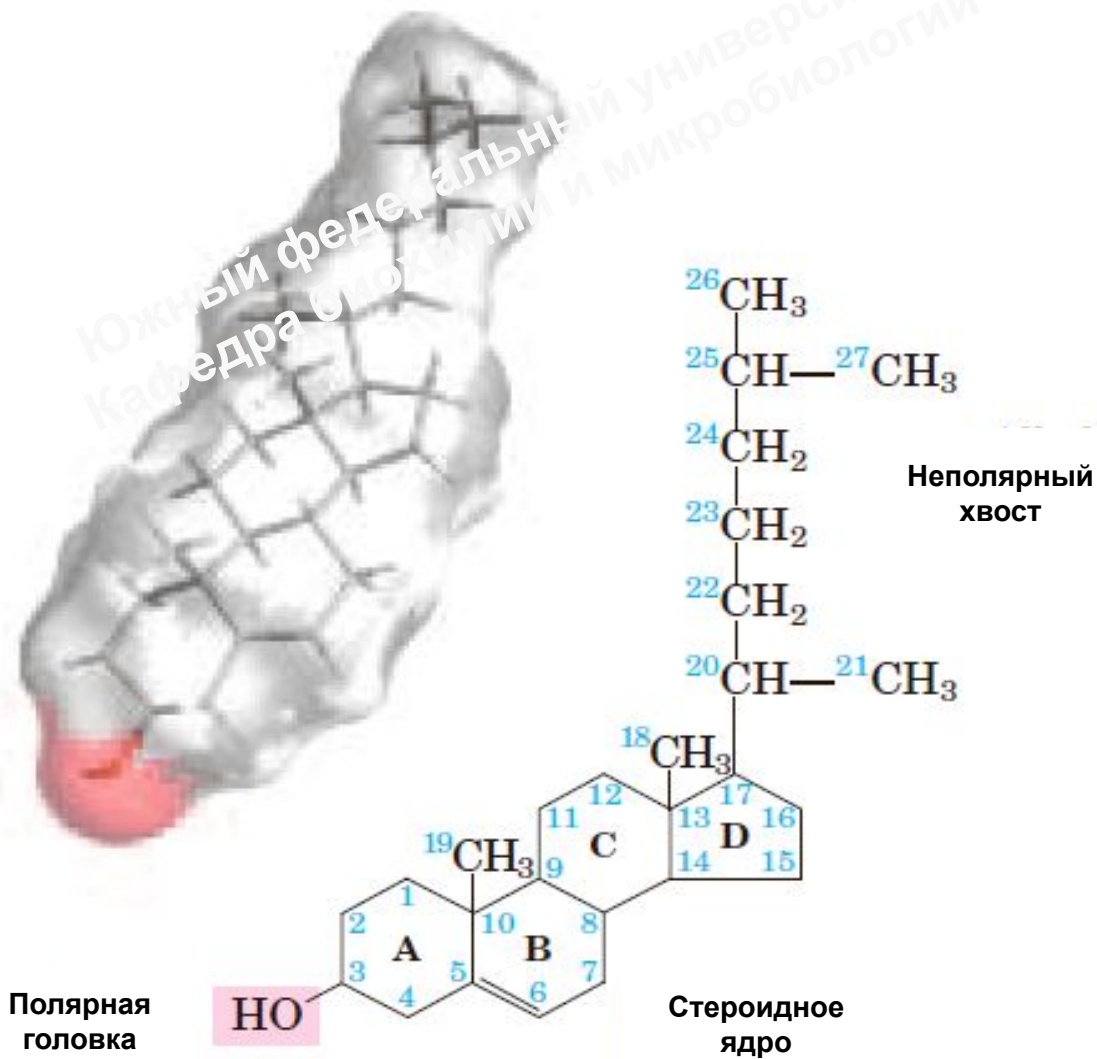
Классификация сфинголипидов

Оглавление

Name of sphingolipid	Name of X	Formula of X
Церамид	—	
Сфингомиелин	Фосфохолин	
Глюкоцереброзид	Глюкоза	
Лактозилцерамид	Ди, Три, тетрасахарид	
Ганглиозид GM-2	Комплекс олигосахаридов	

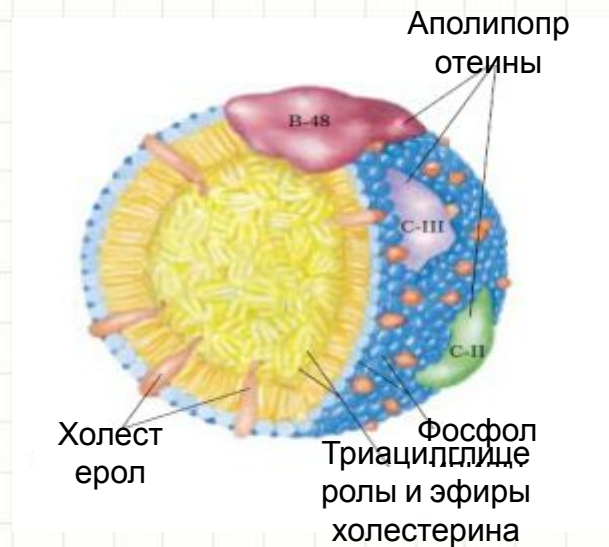






- ✓ Холестерин в составе клеточной плазматической мембраны играет роль **модификатора бислоя**, придавая ему определённую жёсткость за счёт увеличения плотности «упаковки» молекул фосфолипидов. Таким образом, холестерин — стабилизатор **текучести** плазматической мембраны.
- ✓ Холестерин открывает цепь биосинтеза **стероидных половых гормонов и кортикостероидов**.
- ✓ Холестерин служит основой для образования **жёлчных кислот** и **витаминов группы D**.
- ✓ Холестерин участвует в регулировании проницаемости клеток и предохраняет эритроциты крови от действия гемолитических ядов.

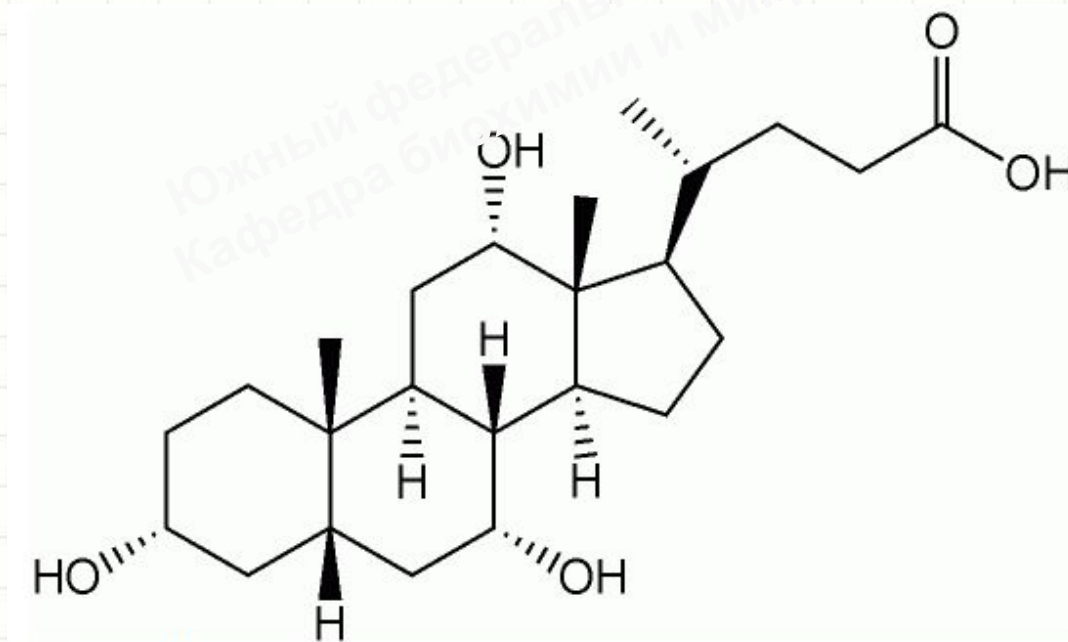
- ✓ Холестерин нерастворим в воде и в чистом виде не может доставляться к тканям организма при помощи основанной на воде крови. Вместо этого холестерин в крови находится в виде хорошо растворимых **комплексных соединений** с особыми белками-транспортёрами, так называемыми **аполипопротеинами**. Такие комплексные соединения называются **липопротеинами**.
- ✓ Существует несколько видов аполипопротеинов, различающихся молекулярной массой, степенью сродства к холестерину и степенью растворимости комплексного соединения с холестерином (склонностью к выпадению кристаллов холестерина в осадок и формированию атеросклеротических бляшек).
- ✓ Различают следующие группы: высокомолекулярные (HDL, ЛПВП, **липопротеины высокой плотности**) и низкомолекулярные (LDL, ЛПНП, **липопротеины низкой плотности**), а также очень низкомолекулярные (VLDL, ЛПОНП, **липопротеины очень низкой плотности**) и **хиломикрон**.
- ✓ К периферийным тканям холестерин транспортируется хиломикроном, ЛПОНП и ЛПНП. К печени, откуда затем холестерин удаляется из организма, его транспортируют аполипопротеины группы ЛПВП.



Фракция	Диаметр, нм	ρ	Скорость флотации	Белок, %	Триацил-глицерол, %	Фосфо-липид, %	Эфир ХС, %	ХС, %	СЖК, %
Хиломикроны	100-1000	<0.96	>400	1-2	88	8	3	1	0
Липопроотеины очень низкой плотности (ЛПОНП)	30-90	0,96-1,006	20-400	5-10	56	20	15	8	1
Липопроотеины средней плотности (ЛПСП)	25-30	1,006-1,019	12-20	11	29	26	34	9	1
Липопроотеины низкой плотности (ЛПНП)	20-25	1,019-1,063	2-12	21	13	28	48	10	1
Липопроотеины высокой плотности (ЛПВП)	10-20	1,063-1,125		33	16	43	31	10	0
Липопроотеины высокой плотности (ЛПВП ₂)	10-20	1,063-1,125		33	16	43	31	10	0
Липопроотеины высокой плотности (ЛПВП ₃)	7,5-10	1,125-1,210		57	13	46	29	6	0
Альбумин-Свободные жирные кислоты	<7,5	>1,281		99	0	0	0	0	100

Жёлчные кислоты — монокарбоновые гидроксикислоты из класса стероидов.

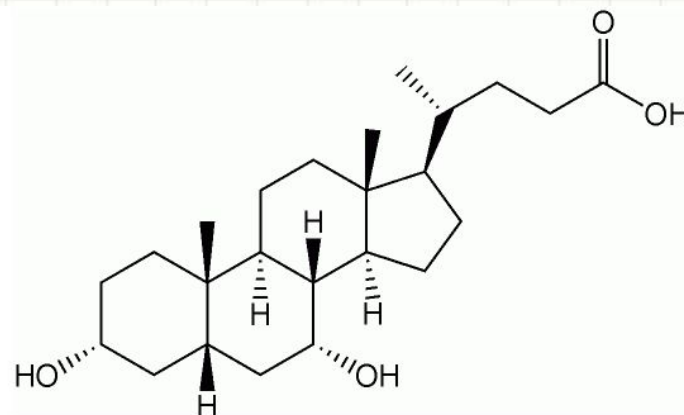
Желчные кислоты — производные **холановой кислоты** $C_{23}H_{39}COOH$, отличающиеся тем, что к её кольцевой структуре присоединены гидроксильные группы.



Основными типами желчных кислот, имеющимися в организме человека, являются так называемые **первичные желчные кислоты** (первично секретируемые печенью): **холевая кислота** и **хенодезоксихолевая кислота**, а также вторичные (образуются из первичных желчных кислот в толстой кишке под действием кишечной микрофлоры): **дезоксихолевая кислота** (3 α , 12 α -диоксид 5 β -холановая кислота), **литохолевая**, **аллохолевая** и **урсодезоксихолевая** кислоты. Из вторичных в кишечно-печёночной циркуляции во влияющем на физиологию количестве участвует только **дезоксихолевая кислота**, всасываемая в кровь и секретируемая затем печенью в составе желчи.



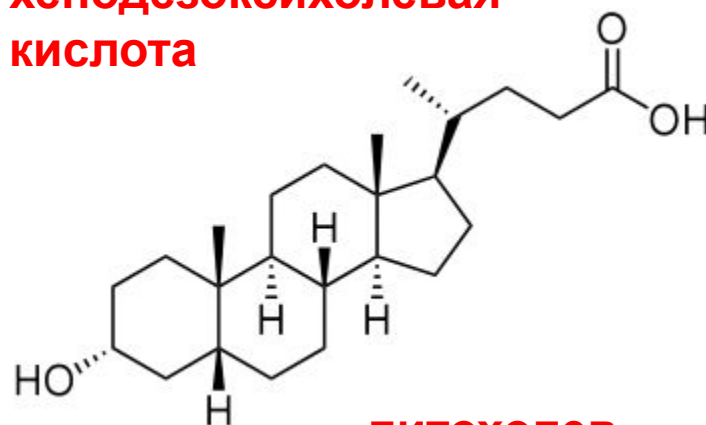
**холевая
кислота**



**хенодезоксихолевая
кислота**



дезоксихолевая



литохолев

Липиды как сигнальные вещества, кофакторы и пигменты

Фосфатидилинозиты и производные сфинголипидов работают как внутриклеточные сигналы

Летучие сигнальные вещества растений

Природные пигменты

Эйкозаноиды передают сигналы соседним клеткам

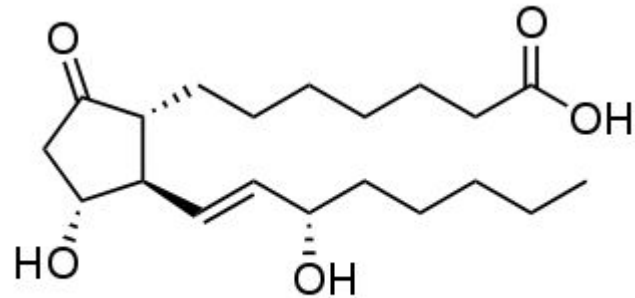
Половые гормоны и минералокортикоидные гормоны

Витамины A, D, E, K



Простагландины (Pg) — группа липидных физиологически активных веществ, образующиеся в организме ферментативным путём из некоторых **незаменимых жирных кислот** и содержащих 20-членную углеродную цепь.

- ✓ **Простагландины** являются медиаторами с выраженным физиологическим эффектом.
- ✓ Являются производными гипотетической протановой кислоты.
- ✓ Простагландины вместе с **тромбоксанами** и **простацikliнами** образуют подкласс **простаноидов**, которые в свою очередь входят в класс **эйкозаноидов**.



Простагландин E₁

Впервые простагландин был выделен в 1935 году шведским физиологом **Ульфом фон Ойлером** из **семенной жидкости**, поэтому термин «**простагландин**» происходит от латинского названия **предстательной железы** (лат. glandula prostatica). Позже оказалось, что простагландины синтезируются во многих тканях и органах.

В 1971 году **Джон Вейн** обнаружил, что **аспирин** является ингибитором синтеза простагландинов. За исследования простагландинов он и шведские биохимики **Суне Бергстрём** и **Бенгт Самуэльсон** получили в 1982 Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Ульф фон Ойлер

Ulf von Euler



Джон Вейн



Суне Бергстрём

швед. Karl Sune Detlof Bergström

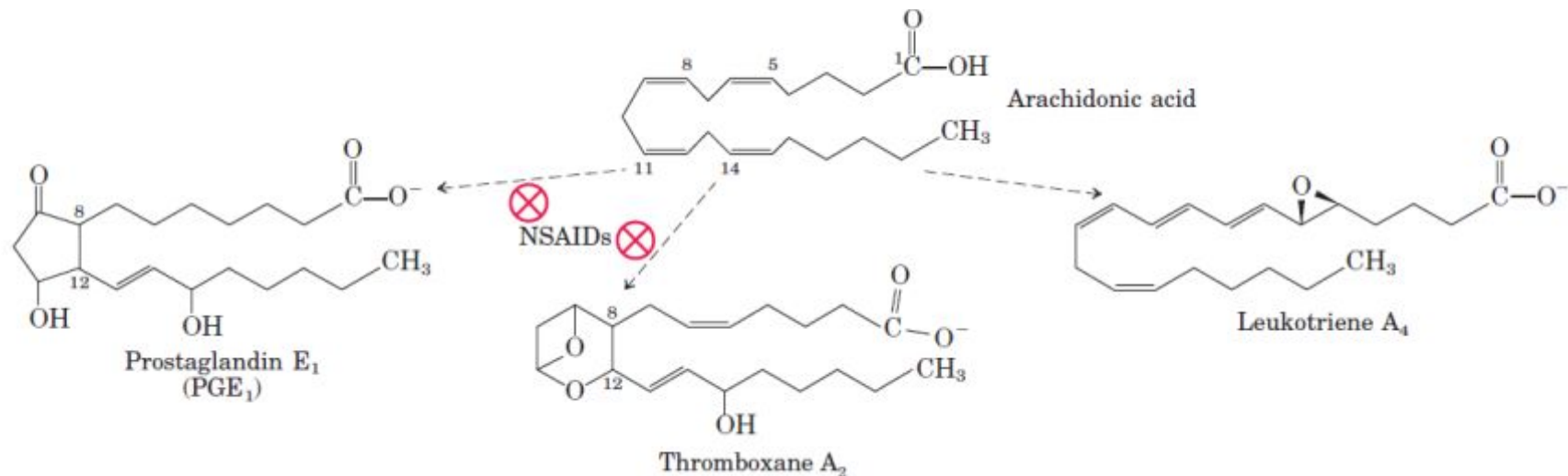


Бенгт Самуэльсон



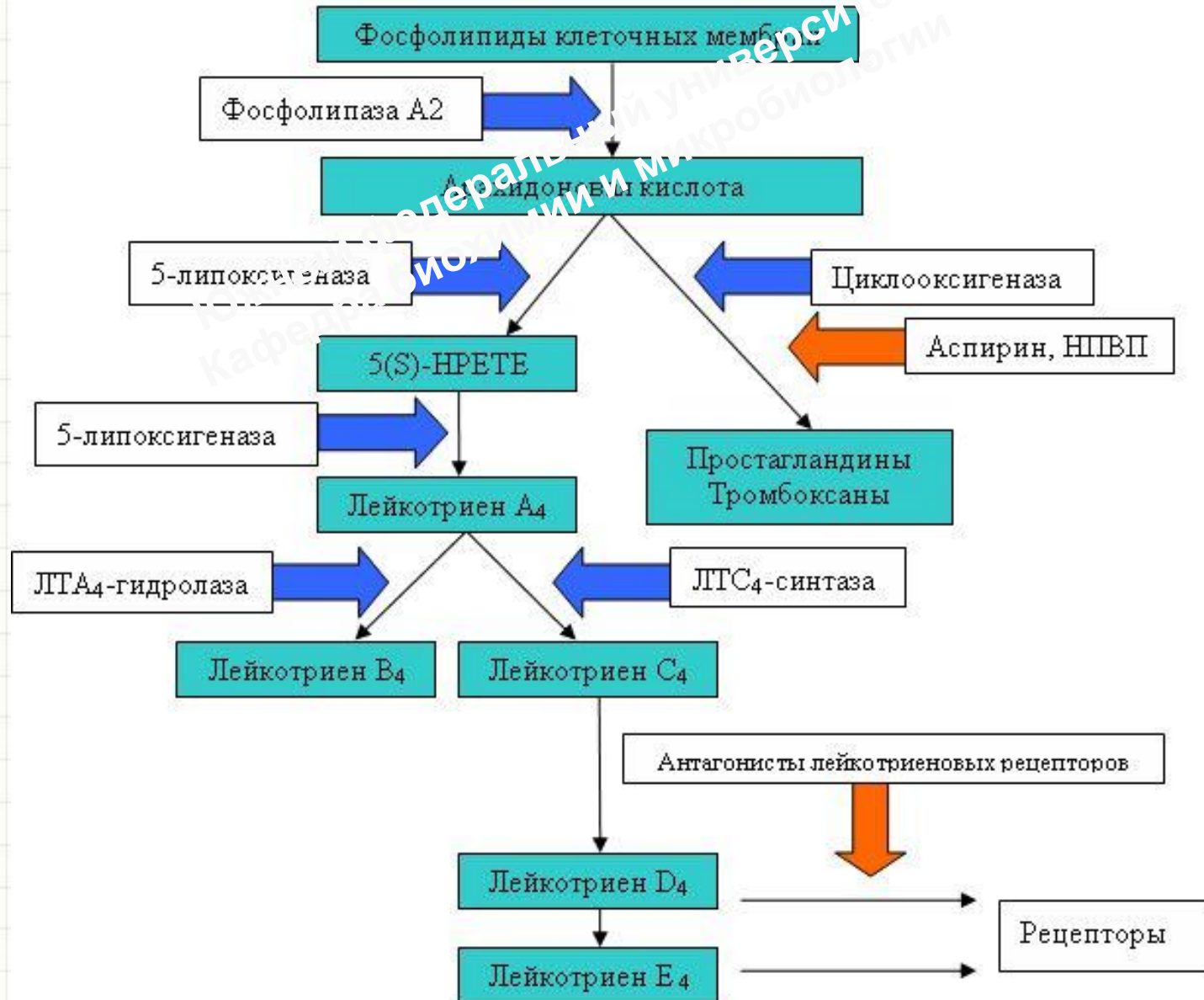
Простагландины находятся практически во всех тканях и органах. Они являются **аутокринными и паракринными липидными медиаторами**, которые воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки и другие клетки и органы. Простагландины синтезируются из незаменимых жирных кислот (НЖК).

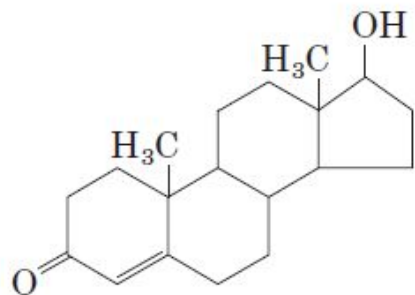
Жирная кислота	Тип НЖК	Тип
Гамма-линоленовая кислота (GLA) через ДГЛК	ω -6	Тип 1
Арахидоновая кислота (AA)	ω -6	Тип 2
Эйкозопентаеновая кислота (ЭПК)	ω -3	Тип 3



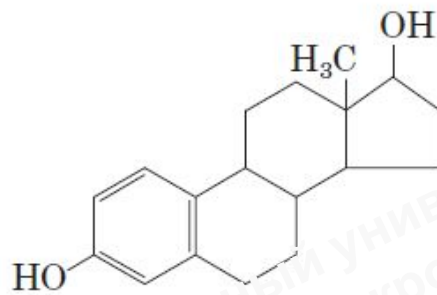
Промежуточный продукт образуется под действием **фосфолипазы A₂**, который затем преобразуется либо по **циклоксигеназному**, либо по **липоксигеназному** пути. Циклоксигеназный путь синтезирует **тромбоксаны, простаглицин и простагландины D, E и F**. Липоксигеназный путь синтеза, который активен в лейкоцитах и макрофагах, образует **лейкотриены**.

Тип	Рецептор	Функция
Простациклин	IP	• вазодилатация • ингибирование агрегации тромбоцитов • бронходилатация
Простагландин E ₂	EP ₁	• бронхоконстрикция • сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ
	EP ₂	• бронходилатация • расслабление гладкой мускулатуры ЖКТ • вазодилатация
	EP ₃	• снижение секреции кислоты желудком • повышение секреции слизи желудком • сокращение матки при беременности • сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ • ингибирование липолиза • ↑ автономных нейротрансмиттеров^[5] • ↑ ответа тромбоцитов к агонистам^[6] и тромбоза артерий <i>in vivo</i>^[7]
	неизвестен	• гиперальгезия^[5] • пирогенный эффект
Простагландин F _{2α}	FP	• сокращение матки • бронхоконстрикция

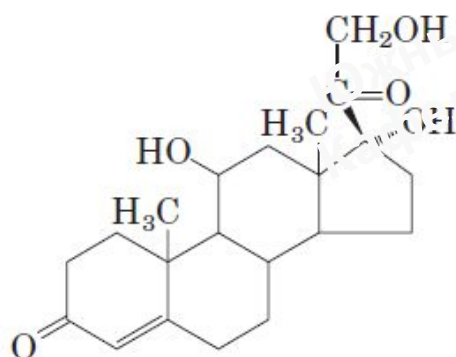




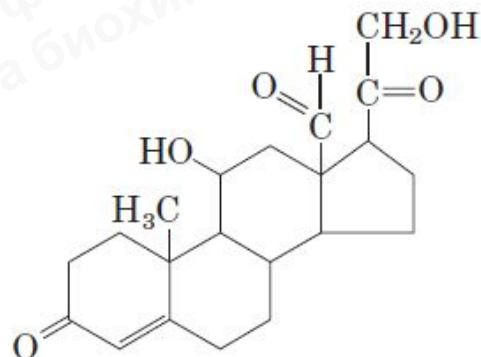
Testosterone



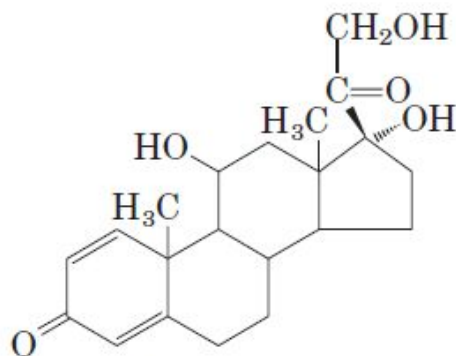
Estradiol



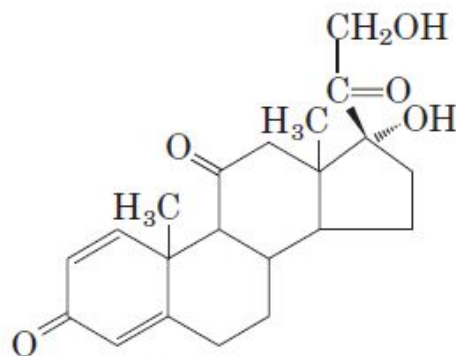
Cortisol



Aldosterone



Prednisolone



Prednisone

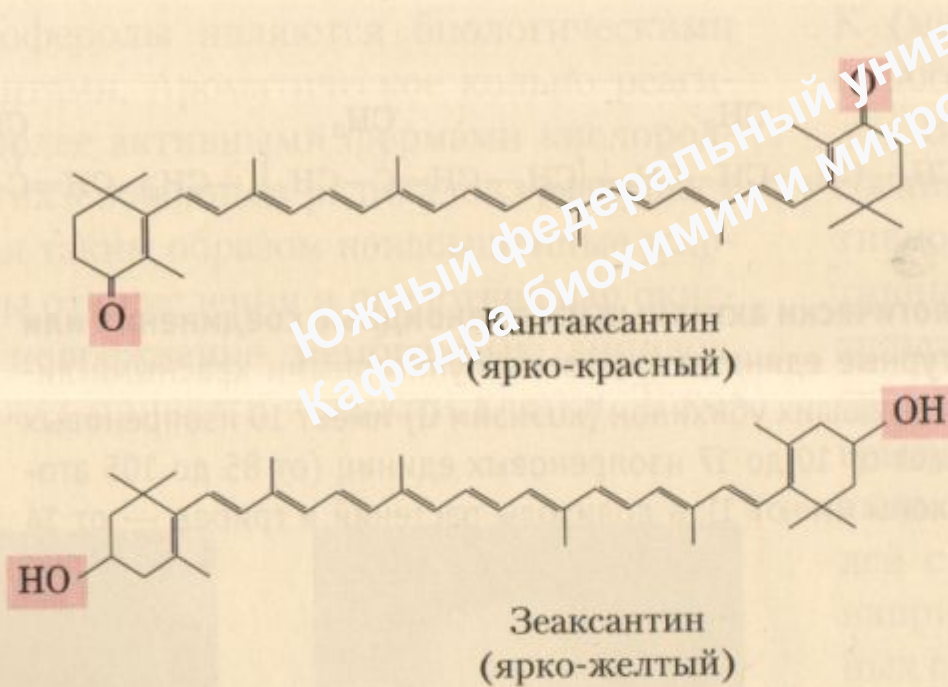


Рис. 10-23. Липиды в качестве пигментов в растениях и в птичьем оперении. Соединения с протяженными системами сопряженных связей поглощают свет в видимой области спектра. Именно эти вещества, несколько различающиеся по структуре, являются природными пигментами удивительно ярких и разнообразных цветов. Оперение птиц приобретает красную или желтую окраску, если птицы употребляют в пищу растения, содержащие пигменты каротиноиды, такие как кантаксантин и зеаксантин. Различие окраски самцов и самок у птиц объясняется различиями в усвояемости и метаболизме каротиноидов.