

Химия биологически активных веществ

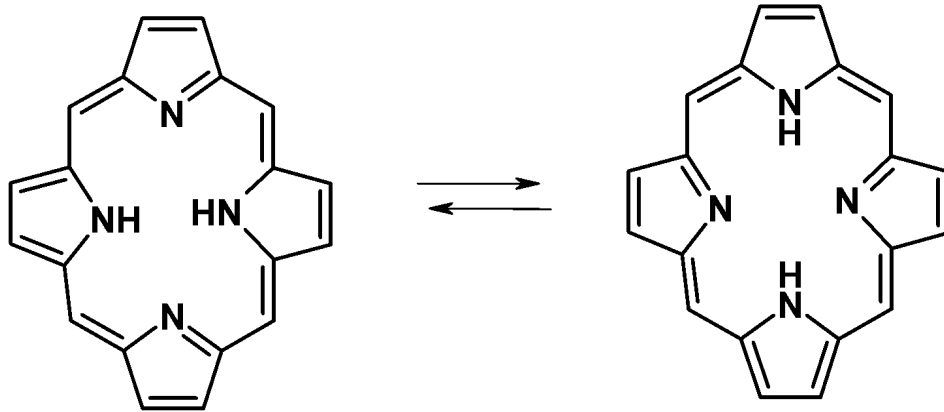
Лекция 14

Порфирины



ПОРФИРИНЫ – производные порфина

Порфин-тетрапиррольное макроциклическое соединение, в котором четыре остатка пиррола поочередно соединены с метиновыми мостиковыми группами.



Порфин является устойчивой ароматической системой. Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную систему из 26 π -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленных пары электронов атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

В 1929 году Фишер осуществил один из самых тонких своих экспериментов — синтезировал гемин (так называют порфириновый комплекс с трехвалентным железом в отличие от гема — комплекса с двухвалентным железом). За это выдающееся достижение он был удостоен **Нобелевской премии**.

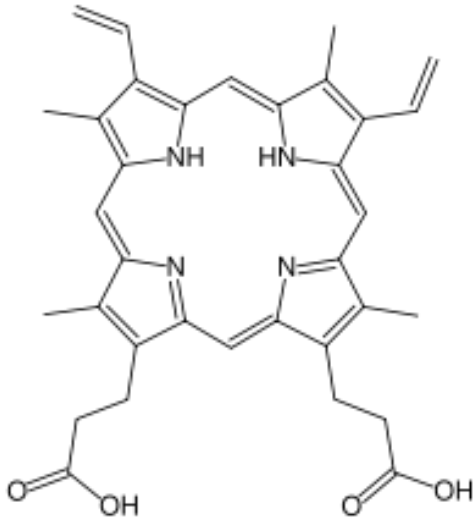
В зависимости от типа заместителей в боковых цепях порфирины подразделяются:

Этиопорфирины – имеют в качестве заместителей 4 метильные и 4 этильные группы

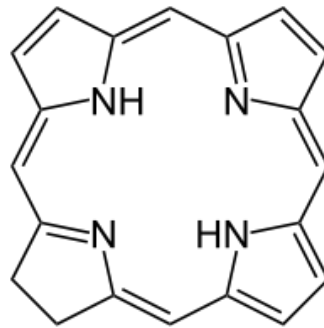
Мезопорфирины – 4 метильные, 2 этильные и 2 карбоксивинильные группы

Протопорфирины – 4 метильные, 2 винильные, 2 карбоксиэтильные группы

Копропорфирины – 4 метильные и 4 карбоксиэтильные группы

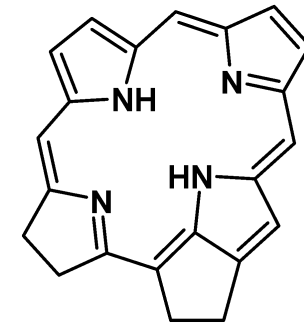


протопорфин



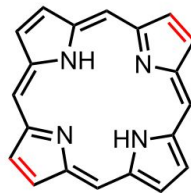
хлорин

3 пиррольных кольца,
1 пирролиновое кольцо

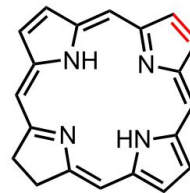


форбин

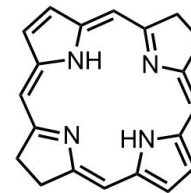
Хлорин и бактериохлорин



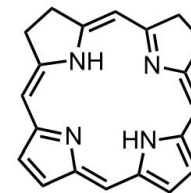
Porphyrin
22 π e-



Chlorin
20 π e-

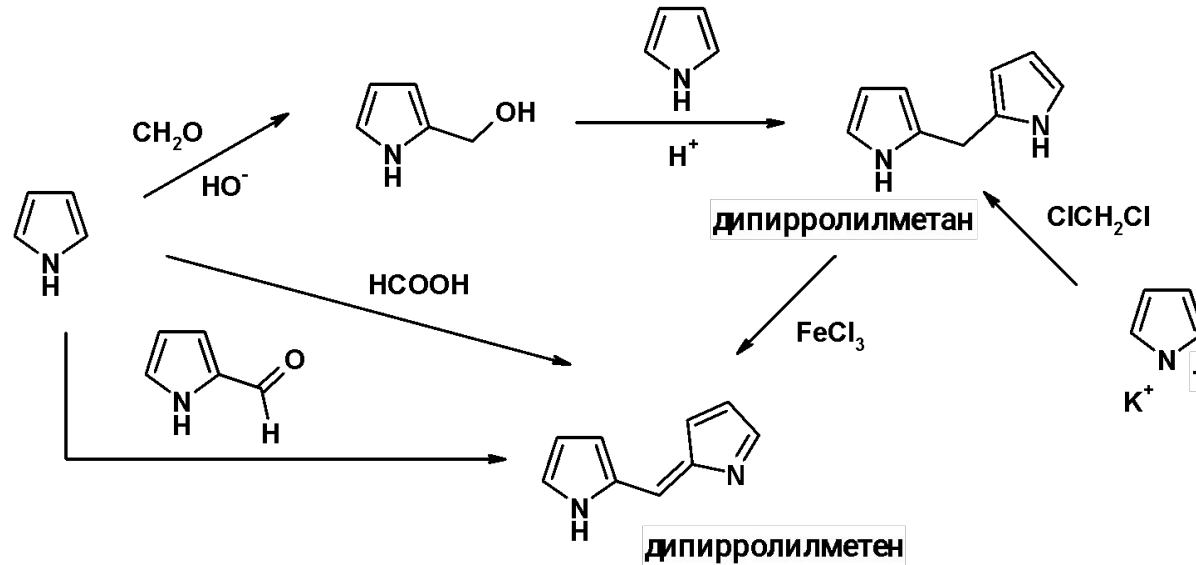


Bacteriochlorin
18 π e-

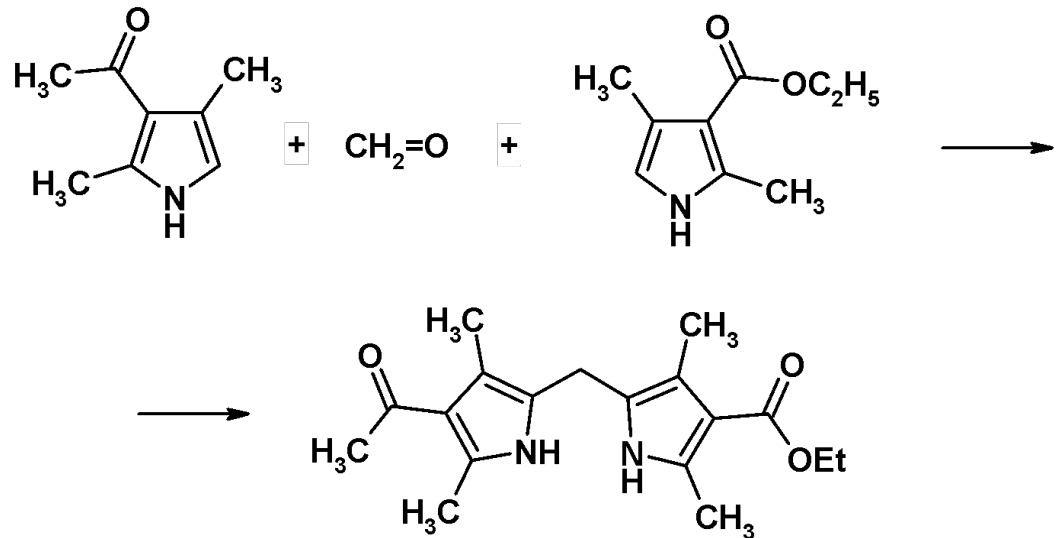


Isobacteriochlorin
18 π e-

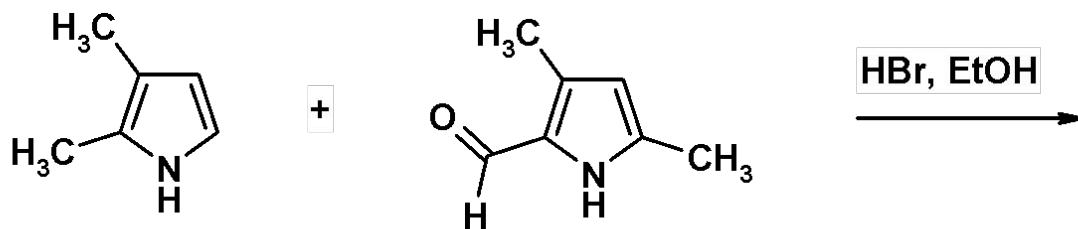
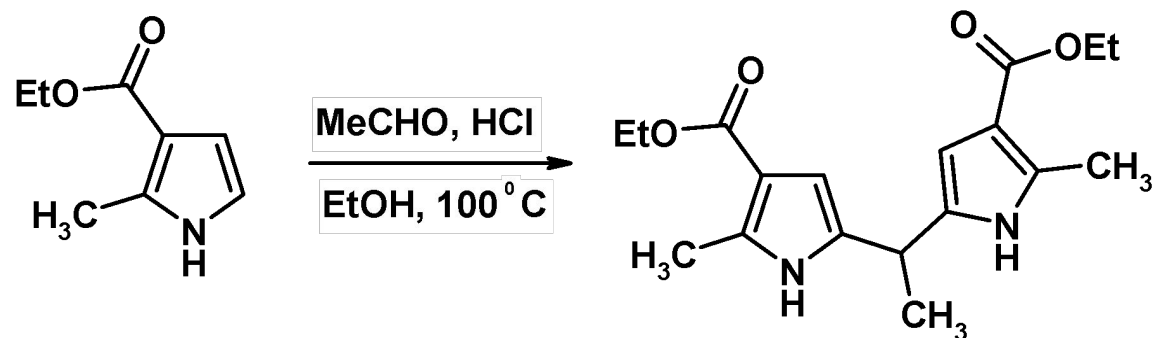
Дипирролилметановые и дипирролилметеновые системы



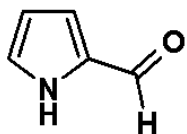
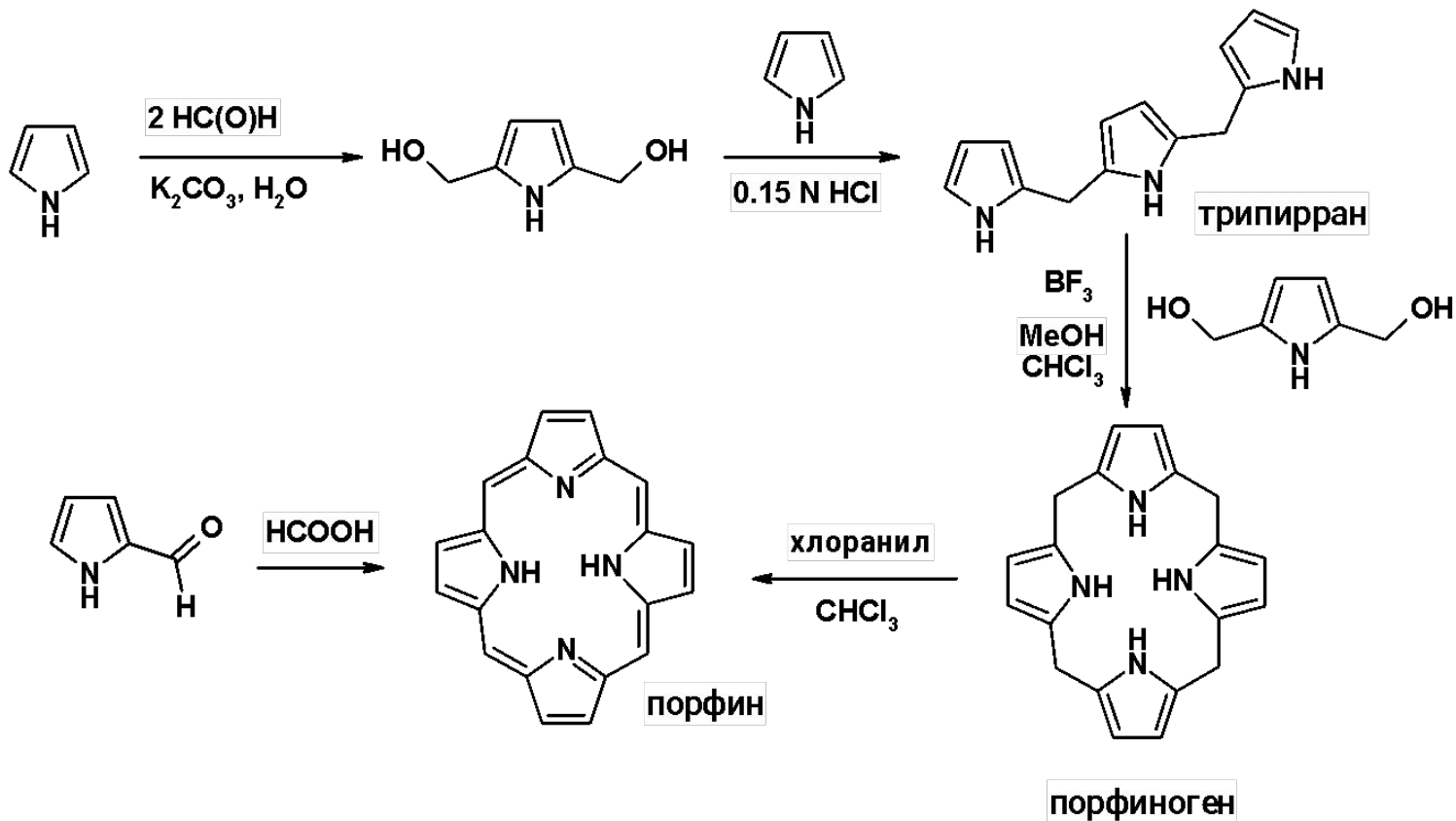
Образование
несимметричных
производных



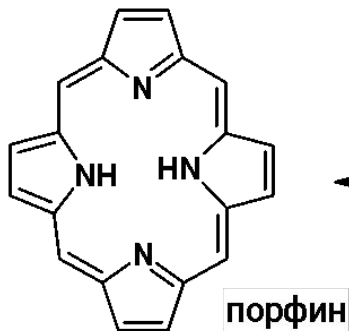
Реакция 2,3-дизамещенных пириролов с ацетальдегидом



Примеры синтезов простых порфиринов

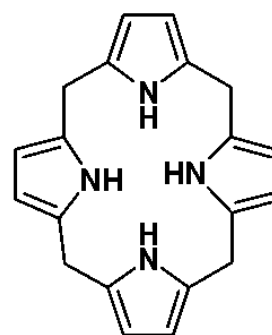


HCOOH



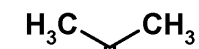
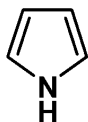
хлоранил

CHCl_3



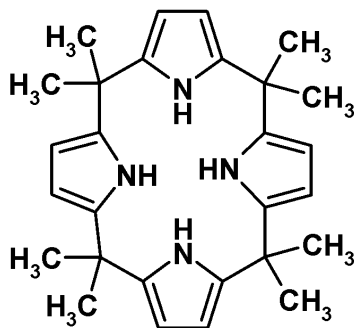
порфиноген

4

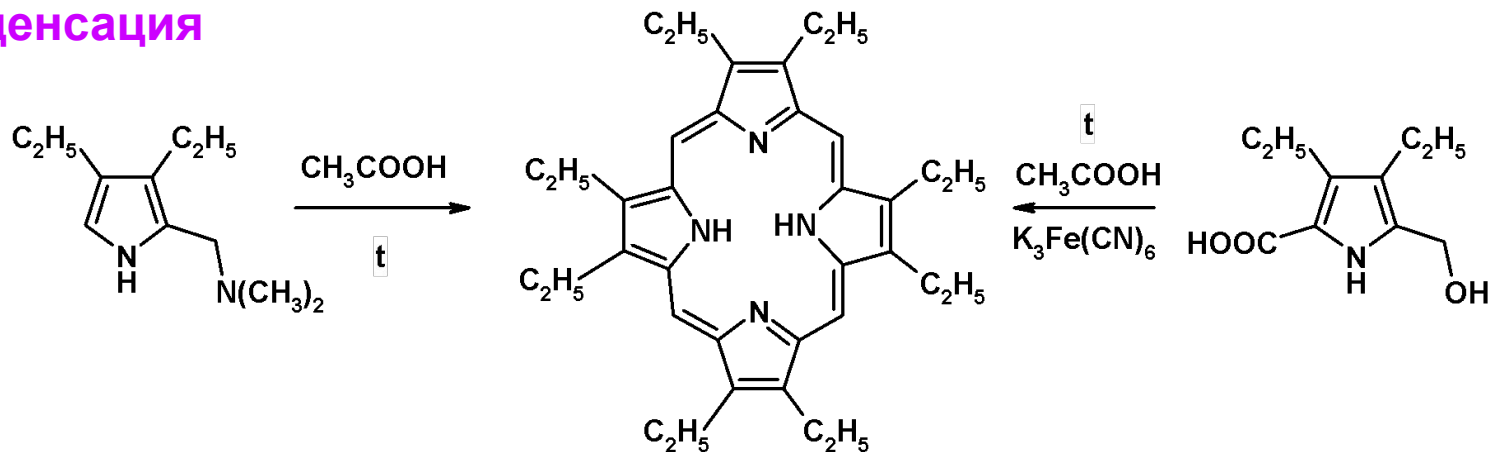


4

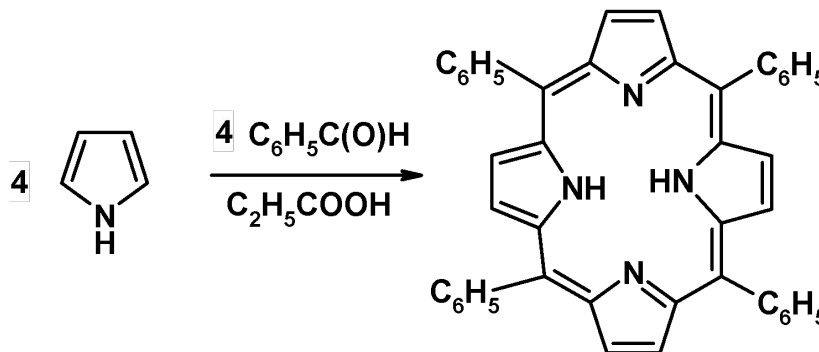
$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{H}_2\text{O}$



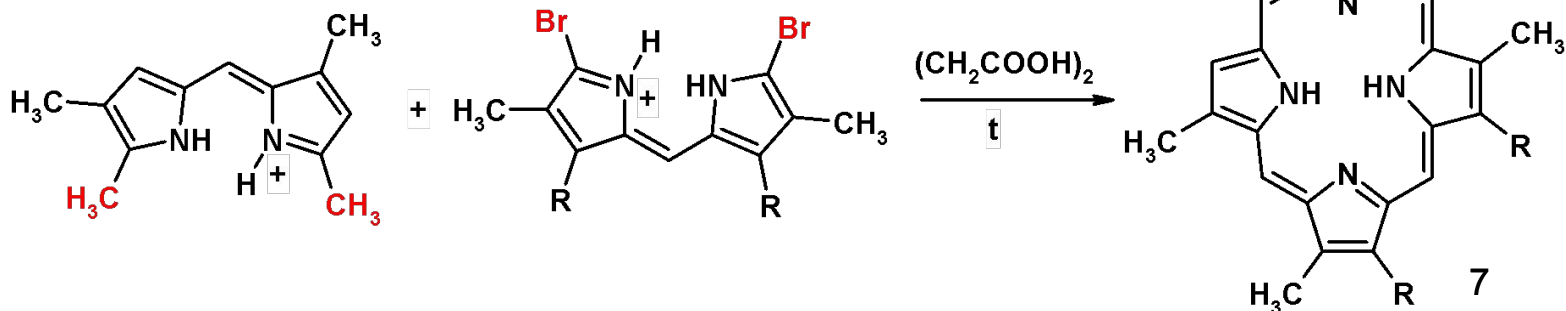
Самоконденсация



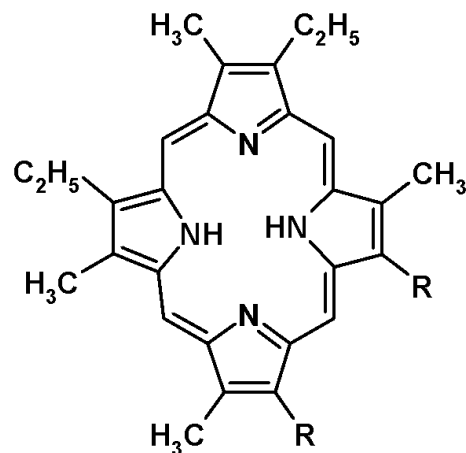
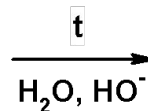
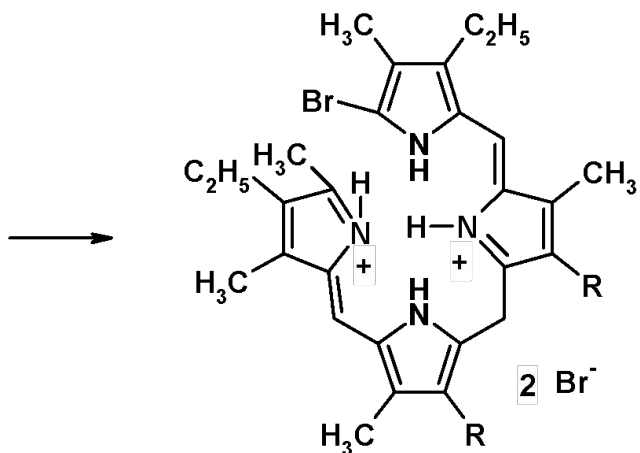
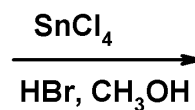
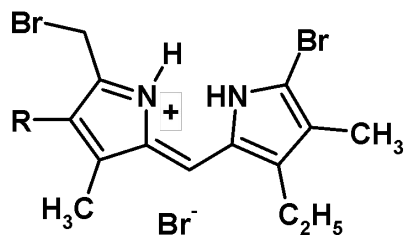
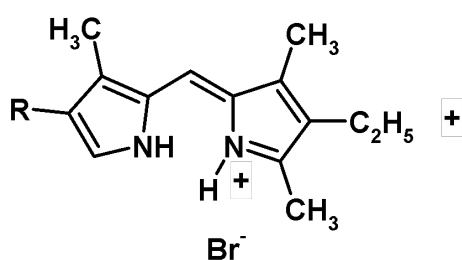
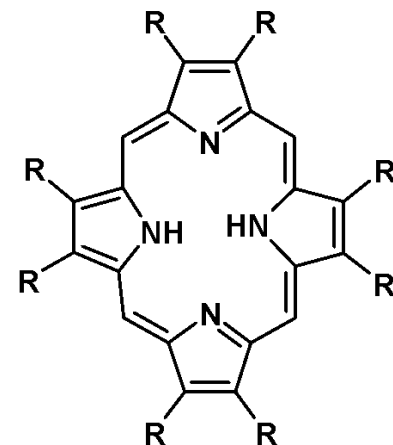
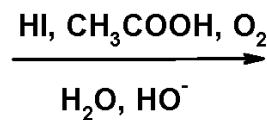
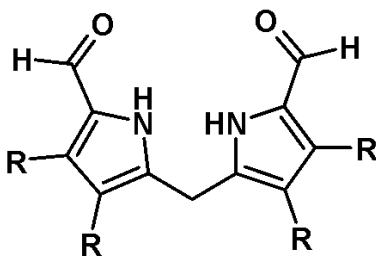
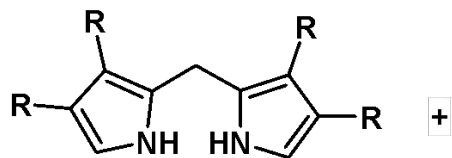
Тетрафенил-замещенные порфирины



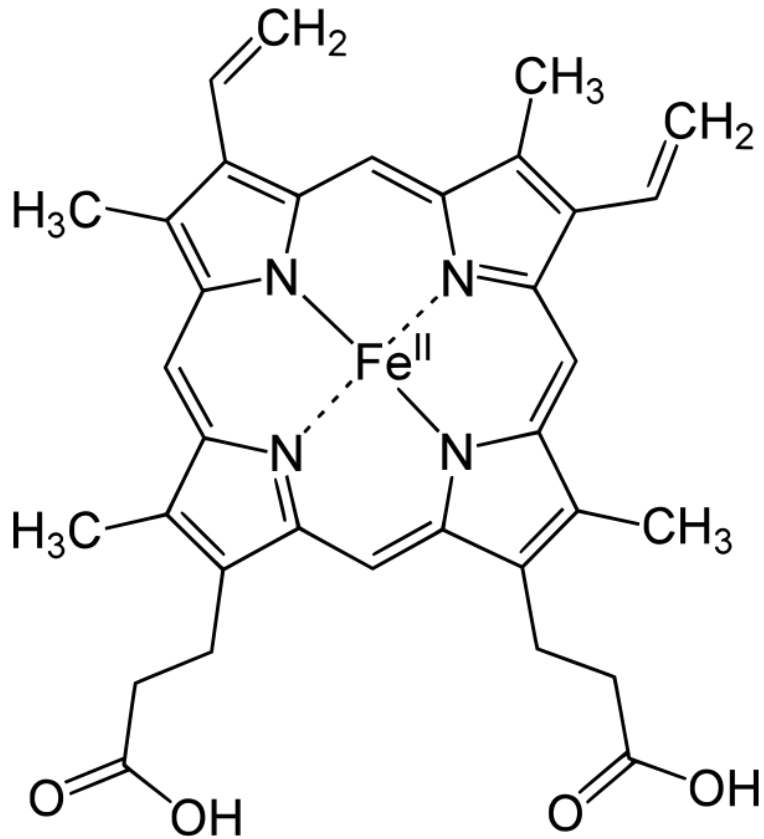
Конденсация дипиррилметеновых систем



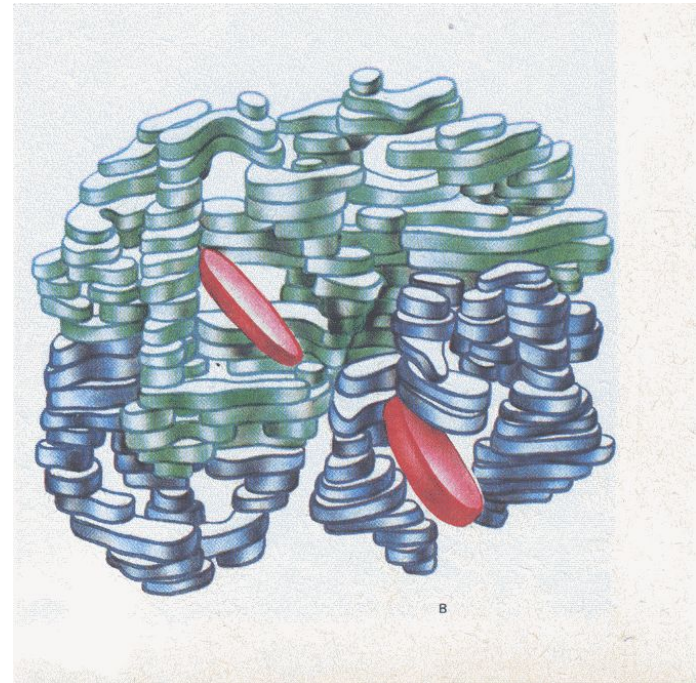
Конденсация дипиррилметановых систем



ГЕМ

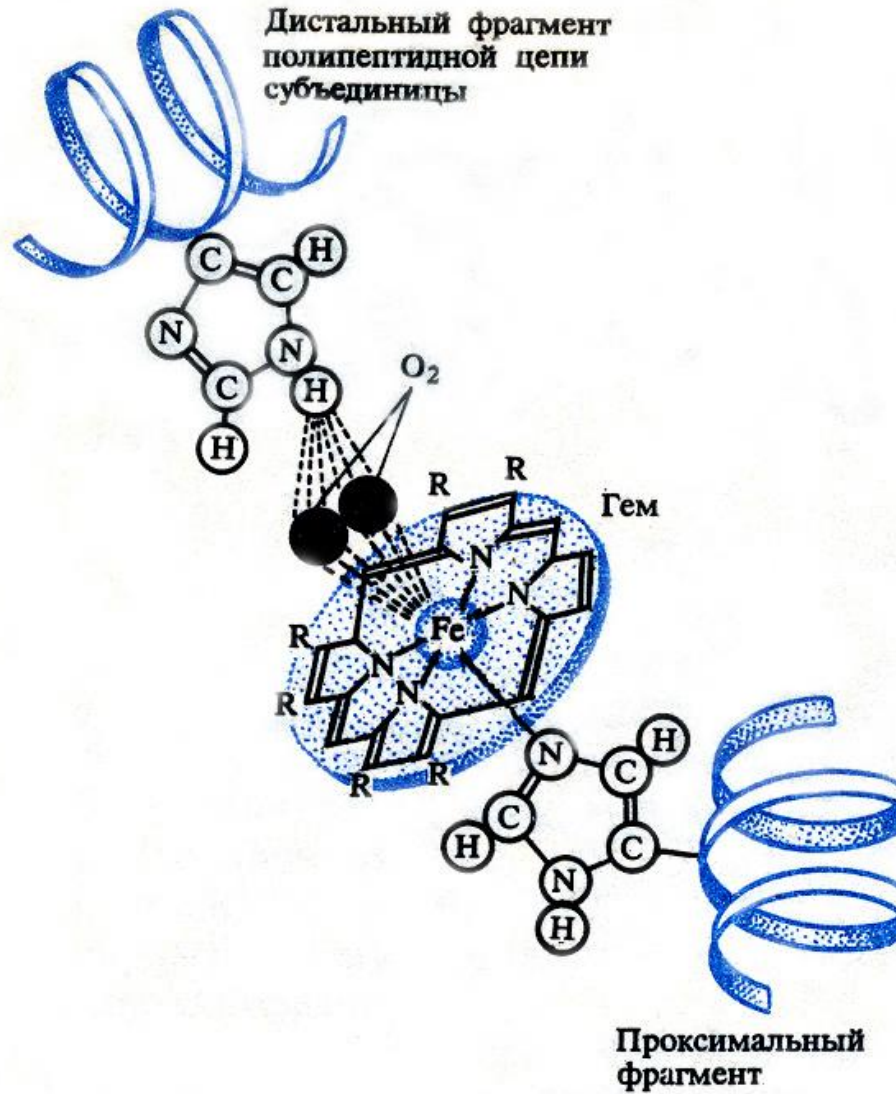


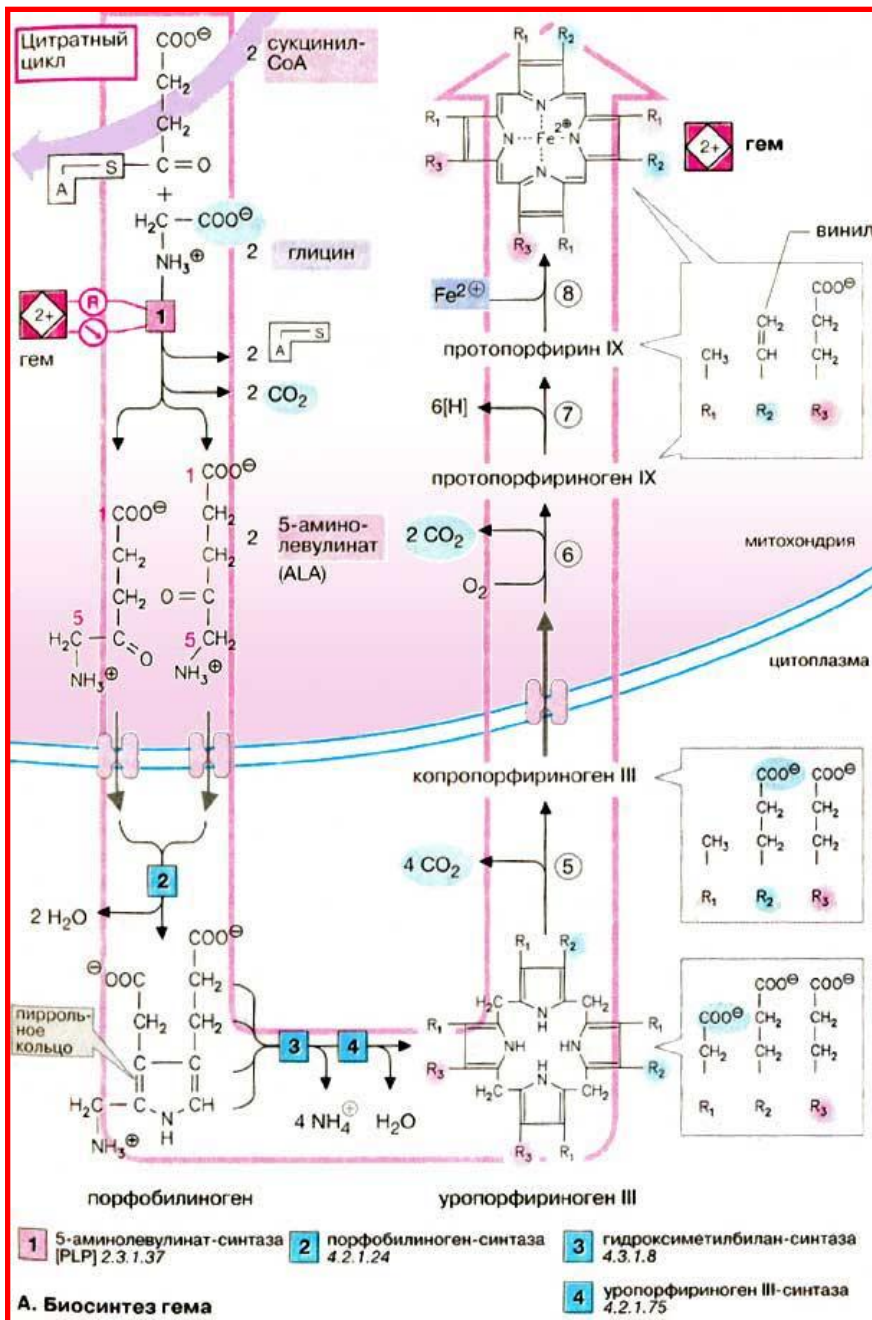
Гемы (от др.-греч. αίμα — «кровь») — комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, несущие один или два аксиальных лиганда. Гемы выступают в роли простетических групп (небелковых частей) белков — гемопротеинов (гемоглобинов, миоглобина, цитохромов и др.).



ГЕМОГЛОБИН

СВЯЗЫВАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА С КИСЛОРОДОМ

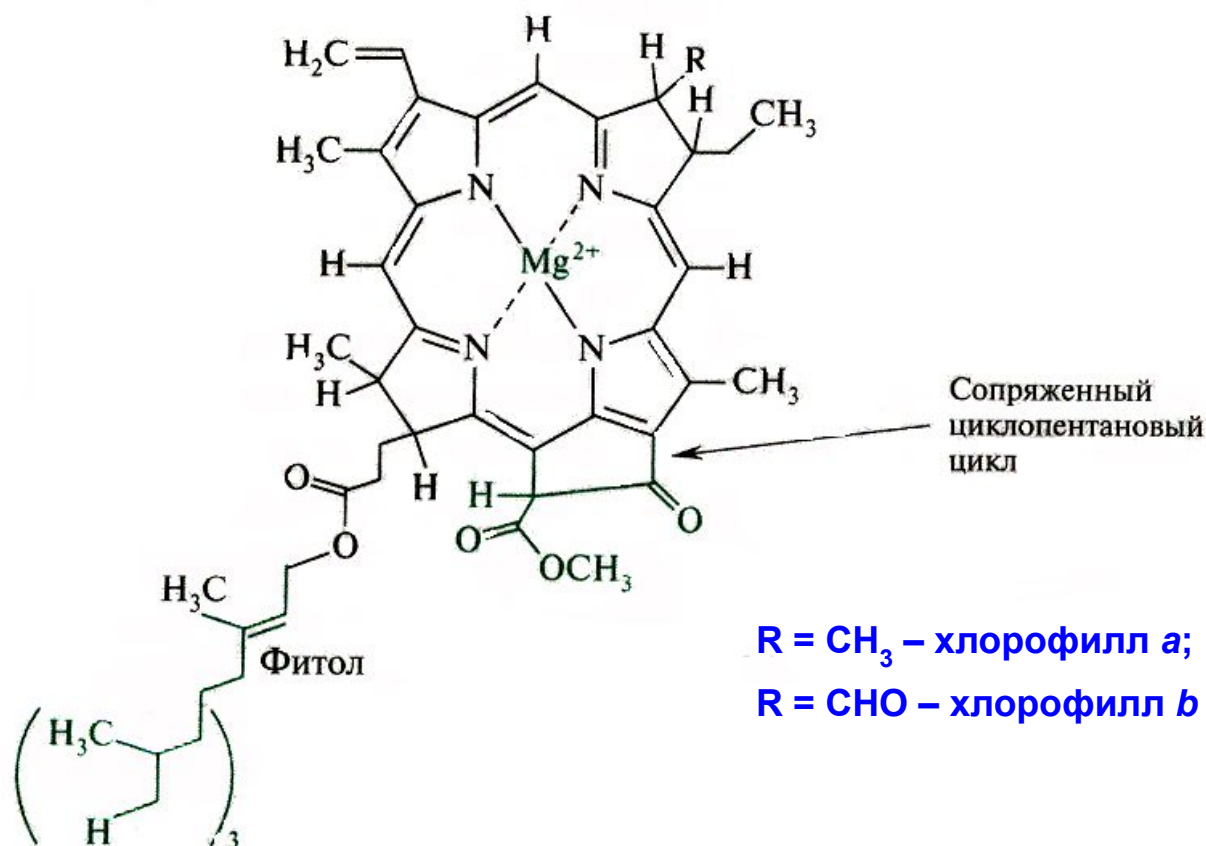




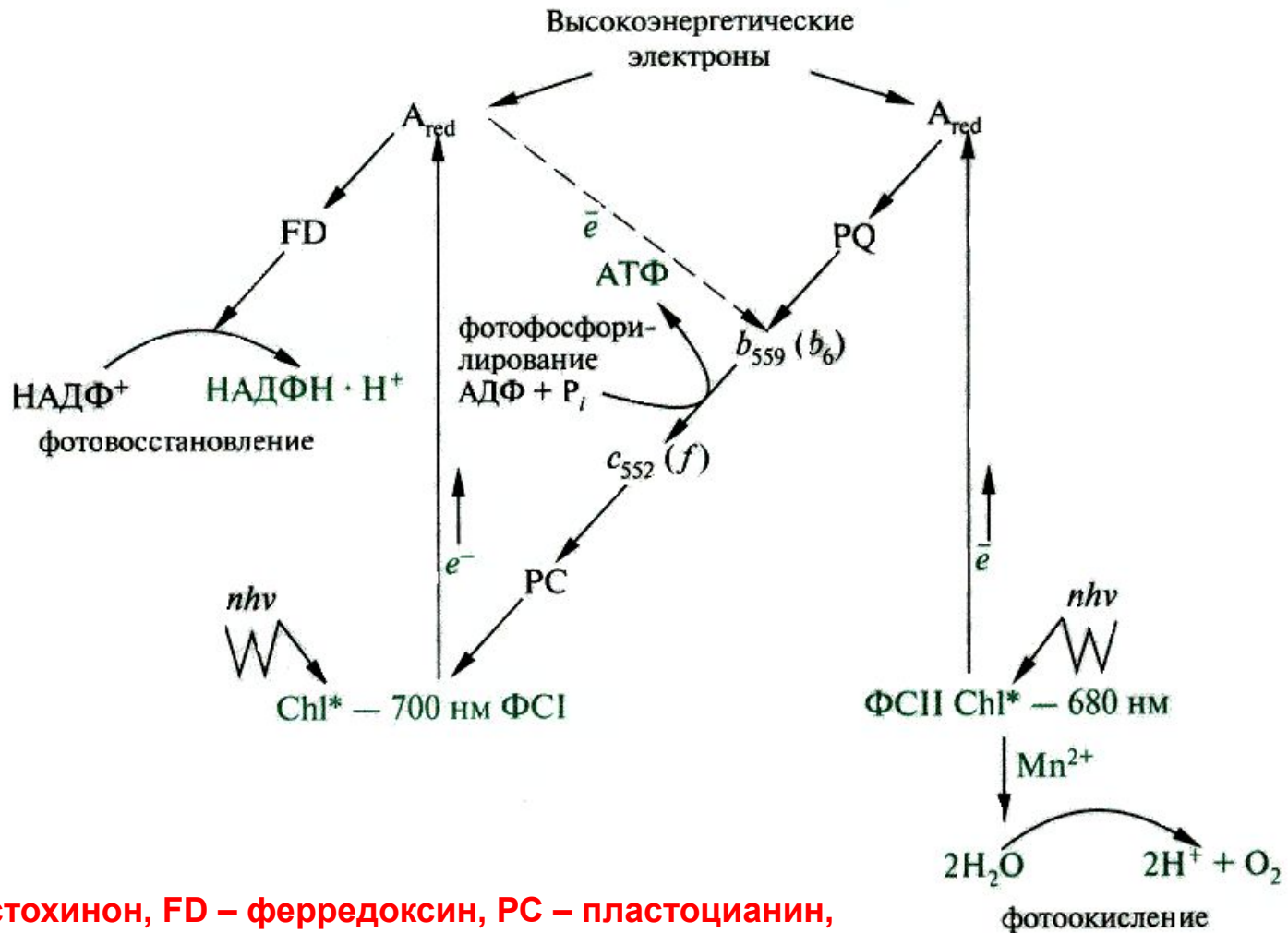
Известен ряд **заболеваний**, вызванных наследственными или приобретенными нарушениями порфиринового синтеза, так называемые **порфирии**; некоторые из них протекают очень тяжело. Многие из этих заболеваний приводят к выделению **предшественников гема** (копропорфиринов, уропорфиринов) с калом или **мочой**, которая вследствие этого может быть окрашена в темно-красный цвет. Также наблюдается отложение **порфиринов в коже**. При воздействии света это приводит к образованию трудноизлечимых волдырей. При порфириях часты также неврологические нарушения. Возможно, что в основе средневековых легенд о людях-вампирах (дракулах) лежит странное поведение больных порфириями (светобоязнь, необычные внешность и поведение, употребление **крови** в пищу, компенсирующее дефицит **гема** и зачастую улучшающее состояние при некоторых формах порфирий).

Хлорофилл

Хлорофилл (от греч. χλωρός, «зелёный» и φύλλον, «лист») — зелёный пигмент, окрашивающий хлоропласты растений в зелёный цвет. При его участии осуществляется процесс фотосинтеза. По химическому строению хлорофиллы — **магниевые комплексы** различных тетрапирролов. Хлорофиллы имеют порфириновое строение и структурно близки гему. Хлорофилл зарегистрирован в качестве пищевой добавки E140.

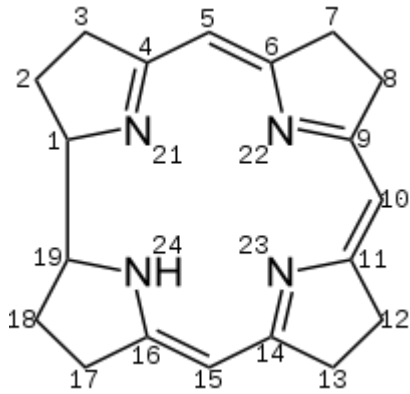


Зависимая от света фаза фотосинтеза



**PQ – пластохинон, FD – ферредоксин, PC – пластоцианин,
 $b_{559}(b_6)$ - и $c_{552}(f)$ – цитохромы,
 Chl* - электронно-возбужденный хлорофилл.**

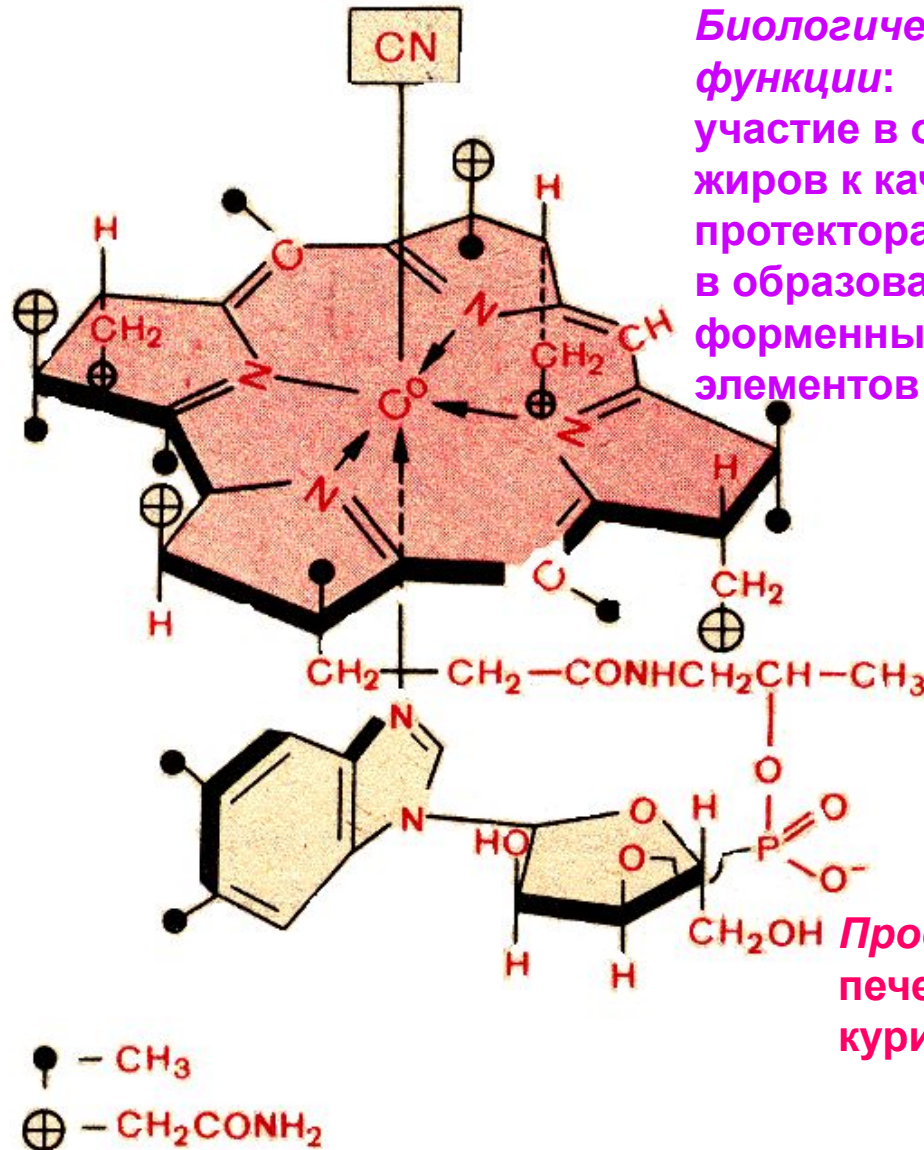
Витамин В₁₂ (цианокобаламин)



коррин

Корриноиды — это группа веществ, в основе которых лежит углеродный скелет коррина, циклическая структура, содержащей четыре пиррольных кольца, схожих с порфирином.

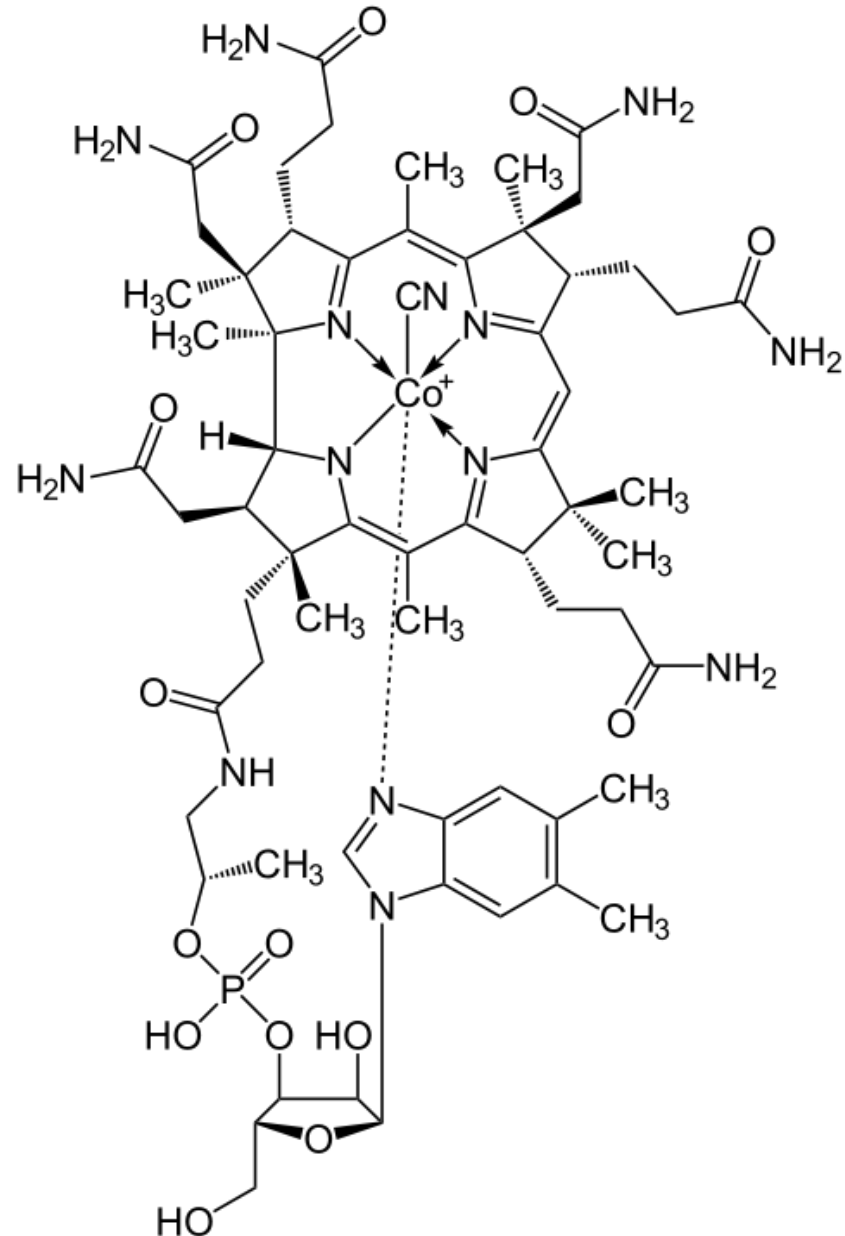
Витаминами В₁₂ называют группу кобальтсодержащих биологически активных веществ, называемых кобаламинами.



Биологические функции:
участие в обмене жиров к качестве протектора КоА, в образовании ферментных элементов крови.

Продукты:
печень, рыба, куриное яйцо

Строение цианкобаламина



Ковалентная связь С—Со кофермента V_{12} участвует в двух типах ферментативных реакций:

1. Реакции переноса атомов, при которых атом водорода переносится непосредственно с одной группы на другую, при этом замещение происходит по алкильной группе, спиртовому атому кислорода или аминогруппе.

2. Реакции переноса метильной группы ($—CH_3$) между двумя молекулами.

В организме человека есть только два фермента с коферментом V_{12} :

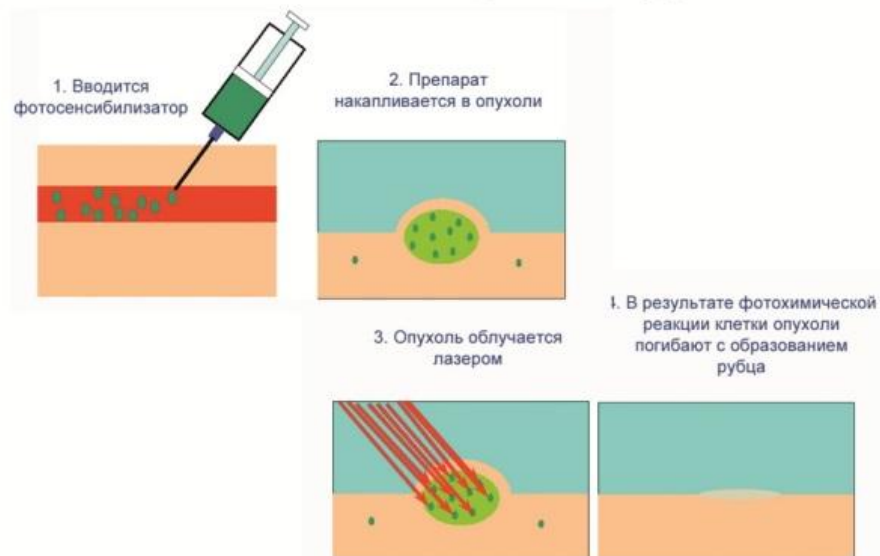
Метилмалонил-КоА-мутаза, фермент, использующий в качестве кофактора аденозилкобаламин и при помощи реакции, упомянутой выше в п. 1, катализирует перестановку атомов в углеродном скелете. В результате реакции из L-метилмалонил-КоА получается сукцинил-КоА. Эта реакция является важным звеном в цепи реакций биологического окисления белков и жиров.

5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза, фермент из группы метилтрансфераз, использующий в качестве кофактора метилкобаламин и при помощи реакции, упомянутой выше в п. 2, катализирует превращение аминокислоты гомоцистеина в аминокислоту метионин.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод лечения онкологических заболеваний, некоторых заболеваний кожи или инфекционных заболеваний, основанный на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (в том числе красителей), и, как правило, видимого света определённой длины волны.

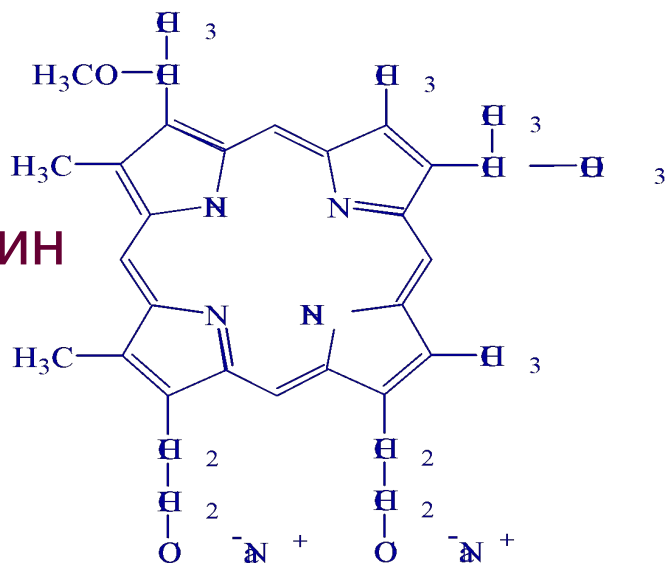
Сенсибилизатор вводится в организм чаще всего внутривенно, но может применяться аппликационно или перорально. Вещества для ФДТ обладают свойством избирательного накопления в опухоли или иных целевых тканях (клетках). Затем поражённые патологическим процессом ткани облучают светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения красителя. В качестве источника света в настоящее время используются лазерные установки, позволяющие излучать свет определённой длины волны и высокой интенсивности. Поглощение молекулами фотосенсибилизатора квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимической реакции, в результате которой молекулярный триплетный кислород превращается в синглетный, а также образуется большое количество высокоактивных радикалов. Синглетный кислород и радикалы вызывают в клетках опухоли некроз и апоптоз (два варианта гибели клеток). ФДТ также приводит к нарушению питания и гибели опухоли за счёт повреждения её микрососудов.

Процедура ФДТ



Лекарственные препараты для фотодинамической терапии

Димегин



Динатриевая соль 2,7,12,18-тетраметил-3,8-ди (1-метоксиэтил)-13,17-ди (2-оксикарбонил этил) порфирина

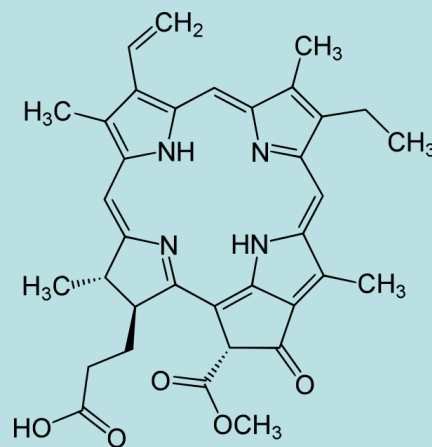
Фотодитазин



N-метил-ди-D-глюкаминная соль хлорида e₆

Сырьём для производства фотодитазина является зелёная микроводоросль *Spirulina Platensis*, культивируемая в асептическом биофотореакторе.

Феофорбид а — продукт распада хлорофилла. Используется в качестве фотосенсибилизатора. Хорошо зарекомендовал себя при использовании в фотодинамической терапии (ФДТ) карциномы плоского эпителия рта



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса
«Химия биологически активных веществ»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ
- Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической и биомолекулярной химии химико-технологического института УрФУ

Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов