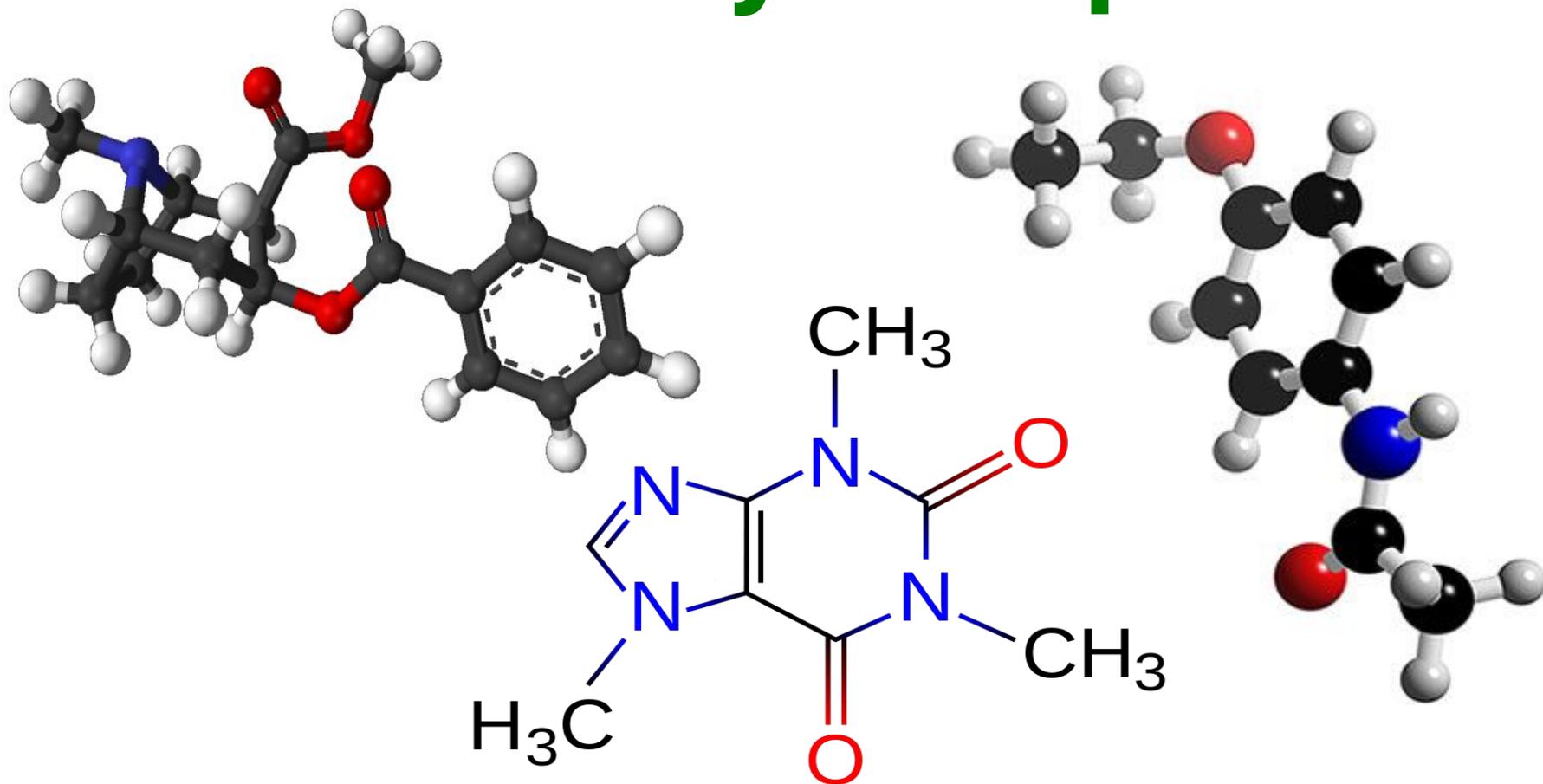


Низкомолекулярные биорегуляторы



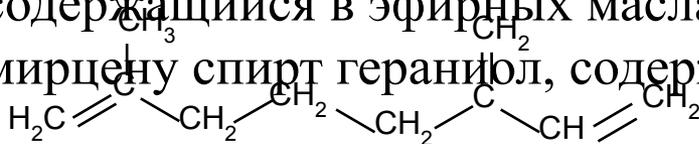
Низкомолекулярные биорегуляторы

- Вместе с омыляемыми липидами в липидных фракциях, извлекаемых из материала животного или растительного происхождения, содержатся в небольшом количестве вещества, обладающие высокой биологической активностью.
- К ним относятся:
 - стероиды,
 - терпены,
 - жирорастворимые витамины,
 - алкалоиды.

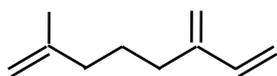
Все они объединяются под общим названием — низкомолекулярные биорегуляторы. Они относятся к классу неомыляемых липидов, так как эти соединения не подвергаются гидролизу с образованием кислоты и спирта.

Терпены и терпеноиды

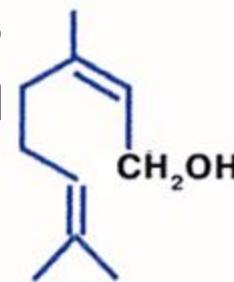
- Терпены и терпеноиды - углеводороды и их кислородсодержащие производные – спирты, альдегиды и кетоны, углеродный скелет которых построен из двух, трех и более звеньев изопрена. Терпенами богаты эфирные масла растений, смола хвойных деревьев и каучуконосов. К терпенам относят различные растительные пигменты и некоторые жирорастворимые витамины. Группировка терпенового типа (изопреноидная цепь) включена в структуру многих биологически активных соединений.
- Общая формула большинства терпеновых углеводородов – $(C_5H_8)_n$. Они могут иметь ациклическое и циклическое строение. Терпены, содержащие две изопреновые группировки, относят к монотерпенам, три – к сесквитерпенам, четыре, шесть и восемь – к ди-, три- и тетратерпенам соответственно.
- Примерами ациклических терпенов служат мирцен – монотерпен, содержащийся в эфирных маслах хмеля и благовонный мирцену спирт гераниол, содержащийся в эфирных маслах розы.



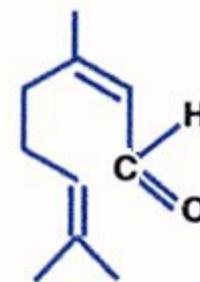
Мирцен (структурная формула)



Мирцен (схема)



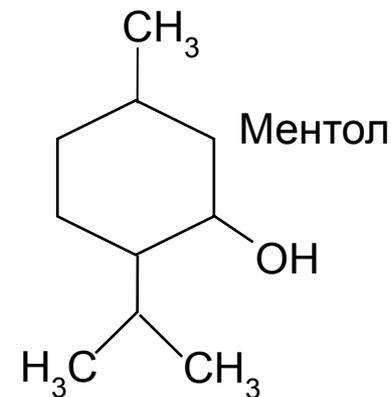
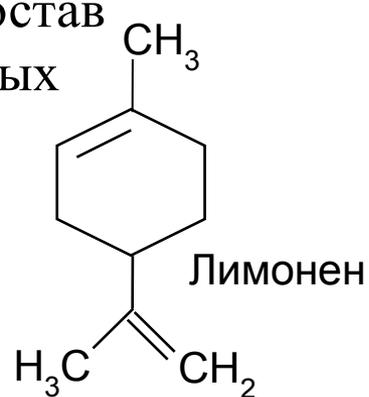
гераниол



цитраль

Циклические терпены

- Среди терпенов наиболее распространены моно- и бициклические терпены. Многие из них применяются в медицине или служат исходными продуктами для синтеза лекарственных средств.
- (-)-Лимонен – представитель моноциклических терпенов. Он содержится в лимонном масле и скипидаре. (+)-Лимонен входит в состав масла тмина.
- При восстановлении лимонена получается ментан, а при полной гидратации в кислой среде (в соответствии с правилом Марковникова) образуется двухатомный спирт терпин. Последний в виде гидрата применяется как отхаркивающее средство при хроническом бронхите.
- Замещенные дипентены (например, каннабидиол) — психоактивное начало гашиша (марихуаны).
- (-)-Ментол, как и лимонен, имеет скелет ментана, содержится в эфирном масле мяты. Оказывает антисептическое, успокаивающее и болеутоляющее (отвлекающее) действие, входит в состав валидола, а также мазей, применяемых при насморке.





- Особая группа терпенов – каротиноиды, растительные пигменты, относящиеся к тетратерпенам. Некоторые из них являются предшественниками витаминов, а также участвуют в фотосинтезе. Они окрашены, т.к. их молекулы содержат большое число сопряженных двойных связей, у природных каротиноидов – в транс-конфигурации.

- Каротин — растительный пигмент желто-красного цвета, содержащийся в моркови, томатах и сливочном масле. Известны три его изомера, называемые α-, β-, и γ-каротинами, различающиеся числом циклов и положением двойных связей. Все они предшественники витаминов группы А.



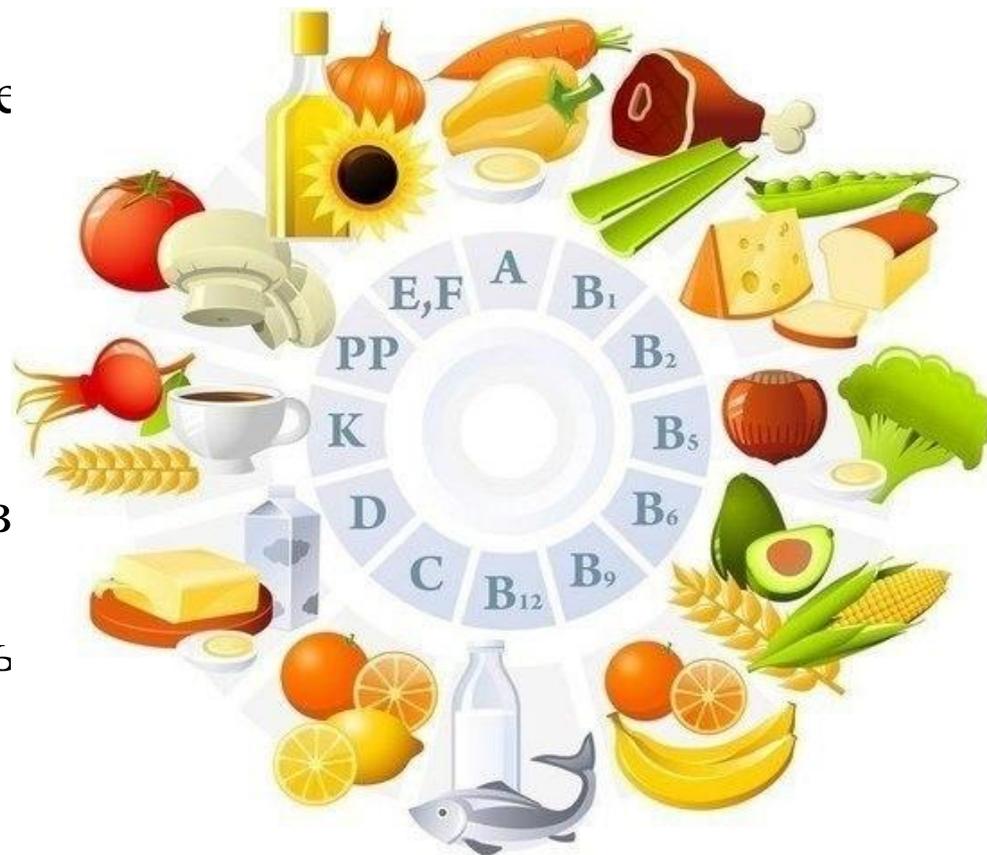
Витамины

Витамины – органические вещества, присутствие которых в небольшом количестве в пище человека и животных необходимо для их нормальной жизнедеятельности.

Термин «витамины», т. е. «амины жизни» (от лат. *vita* — жизнь), возник потому, что первые выделенные витамины принадлежали к классу аминов. Позднее выяснилось, что присутствие аминогруппы в витаминах необязательно.

Витамины делят на две большие
– **водорастворимые**
– **жирорастворимые**.

Кроме этих групп витаминов, выделяют витаминоподобные вещества, например холин, инозитовая, п-аминобензойная, линолевая, линоленовая кислота



Причины гипо- и авитаминозов

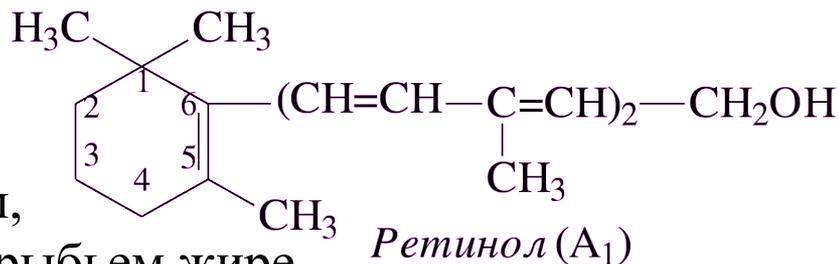
Экзогенные причины: недостаточное поступление витаминов или полное отсутствие их в пище.

Эндогенные причины:

- повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях (беременность, лактация, тиреотоксикоз);
- нарушение процесса всасывания витаминов при заболеваниях пищеварительного тракта;
- усиленный распад витаминов в кишечнике вследствие развития в нем микрофлоры;
- болезни печени, поджелудочной железы, сопровождающиеся нарушением всасывания жиров, жирных кислот и соответственно жирорастворимых витаминов.

Если авитаминоз (гиповитаминоз) развивается на экзогенной почве, то вводят недостающий витамин с пищей или чистый его препарат. Если причина эндогенная, то, помимо лечения основного заболевания, параллельно вводят витамин парентерально.

Жирорастворимые витамины



Витамин А (ретинол) имеет несколько вита-меров – А₁ и А₂. Относится к сесквитерпенам, содержится в масле, молоке, яичном желтке, рыбьем жире.

В организме ретинол окисляется ферментами до альдегида – ретиналя. Участвует в процессе светоощущения. Основной светочувствительный пигмент сетчатки глаза – сложный белок родопсин. Под действием света родопсин расщепляется на белок опсин и ретиналь. Ретиналь превращается из цис-формы в транс-форму. С этим превращением и связана трансформация световых лучей в зрительное ощущение. В темноте происходит обратный процесс – синтез родопсина.

Витамин А влияет на барьерную функцию кожи, слизистых оболочек, проницаемость клеточных мембран и биосинтез гликопротеинов. Двойные связи витамина А участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, образуя перекиси, которые повышают скорость окисления других соединений.

Авитаминоз: сумеречная или «куриная» слепота, поражение и воспаление эпителиальных тканей, в т.ч. роговицы глаза (ксерофтальмия); торможение роста, снижение массы и истощение организма

Источники витамина А: рыбий жир, печень, желток яйца, сливочное масло, зеленые части растений и красномякотные овощи (каротин).



Жирорастворимые витамины



Витамин D существует в виде нескольких витамеров.

Наиболее распространены витамины D_2 и D_3 . Класс стероид

При наличии холестерина в организме синтезируется под действием солнечных лучей (в коже, затем в печени и почках).

Активная форма (кальцитриол) выполняет гормональную функцию, участвуя в регуляции обмена Ca^{2+} и фосфатов. При низкой концентрации Ca^{2+} или

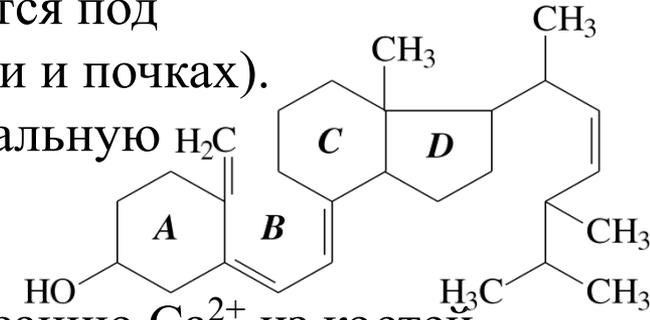
высокой концентрации D_3 он стимулирует мобилизацию Ca^{2+} из костей.

При недостатке витамина D у детей развивается рахит, характеризуется нарушением кальцификации растущих костей. Деформация скелета с характерными изменениям костей (X- или O- образная форма ног, «четки» на ребрах деформация костей черепа, задержка прорезывания зубов У взрослых - *остеопороз* с частыми переломами костей.

D- гипервитаминоз характеризуется избыточным отложением солей кальция в тканях легких, почек, сердца, стенках сосудов.

Наибольшее количество витамина D_3 содержится в продуктах животного происхождения: сливочном масле, желтке яиц, рыбьем жире

Витамина D_2 много в растительных маслах и дрожжах.



Жирорастворимые витамины

Группа витаминов К представлена двумя природными витаминами К₁ (филлохинон, растения) и К₂ (менахинон, в клетках кишечной флоры).

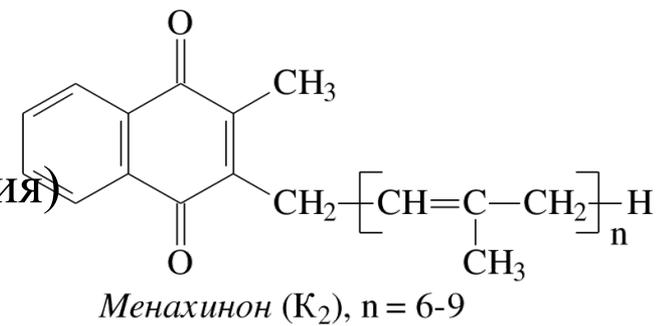
Являются производными 1,4-нафтохинона.

Биологическая функция связана с участием в процессе свертывания крови. Он активирует факторы свертывания крови, являясь коферментом в реакциях их карбоксилирования.

Основное проявление авитаминоза К – сильное кровотечение, часто приводящее к шоку и гибели организма. Для лечения и предупреждения гиповитаминоза К используют синтетические производные нафтохинона: менадион, викасол, синкавит.

Существуют соединения, оказывающие противоположное действию витамина К (антивитамины). Так, дикумарол и варфарин используют для лечения болезней, сопровождающихся повышенной свертываемостью крови, например, тромбозы.

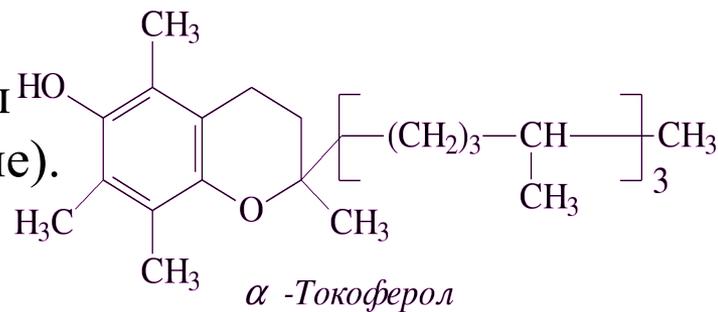
Источники витамина К – капуста, шпинат, корнеплоды, фрукты, печень. Он синтезируется микрофлорой кишечника. Обычно авитаминоз витамина развивается вследствие нарушения его всасывания в кишечнике, а не в результате его отсутствия в пище.



Жирорастворимые витамины

Витамеры витамина Е: α-, β- и γ- токоферолы (от греческого *tocos* – потомство, *fero* – несущие).

Наибольшую биологическую активность проявляет α-токоферол.



Является антиоксидантом. Он ингибирует свободнорадикальные реакции в клетках и препятствует развитию цепных реакций перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в липидах биологических мембран и окисление других молекул, например ДНК. Токоферол повышает биологическую активность витамина А, защищая его от окисления. Применяется при лечении нарушения процесса оплодотворения, некоторых форм мышечной слабости и дистрофии. Показано применение витамина Е для недоношенных детей и детей, находящихся на искусственном вскармливании, т. к. в коровьем молоке витамина Е в 10 раз меньше, чем в женском. Дефицит витамина Е проявляется развитием гемолитической анемии из-за разрушения мембран эритроцитов.

Витамин Е может откладываться в организме в мышцах, поджелудочной железе, жировой ткани, поэтому Е-авитаминоз наблюдается редко, даже если витамин Е длительно не поступает в организм.

Источники витамина Е: растительные масла, салат, капуста, семена злаков, яичный желток, цельные зёрна злаков.



Водорастворимые витамины. Витамин В1

В конце прошлого века тысячи японских моряков страдали, а многие и умирали мучительной смертью от таинственной болезни «бери-бери». Моряки на судах других стран этой болезнью не болели. В 1882 г. японский морской врач Канегиро Такаки в своей работе показал, что для борьбы с этой болезнью необходимо правильное питание. Он обнаружил, что замена очищенного риса, составлявшего в основном рацион питания японских моряков, неочищенным не только помогает излечиться от болезни, но и предотвращает ее появление. Такаки предположил, что в рисовой шелухе содержатся какие-то важные белки, которых не доставало в пище болевших матросов. Последующая работа показала, что такое предположение правильно лишь отчасти. В рисовой шелухе действительно находится существенно важный для правильного питания фактор, однако вещество это не является белком. Это небольшая органическая молекула, называемая тиамином, служит коферментом, т. е. действует вместе с ферментом (являющимся белком), катализируя специфические химические реакции.

- Витамин В1 содержится в дрожжах, ростках пшеницы, шпинате, капусте, моркови, бобах, в печени животных. Вырабатывается кишечной флорой



Водорастворимые витамины. Витамин В

В структуре витамина В₁ пиримидиновое и тиазоловое кольца, соединенные группой (-С-

В организме витамин В₁ содержится

преимущественно в виде дифосфорного эфира тиамина (тиаминдифосфат,

ТДФ), который обра-

зуется в печени, почках, мозге, сердечной мышце.

Витамин В₁ легко

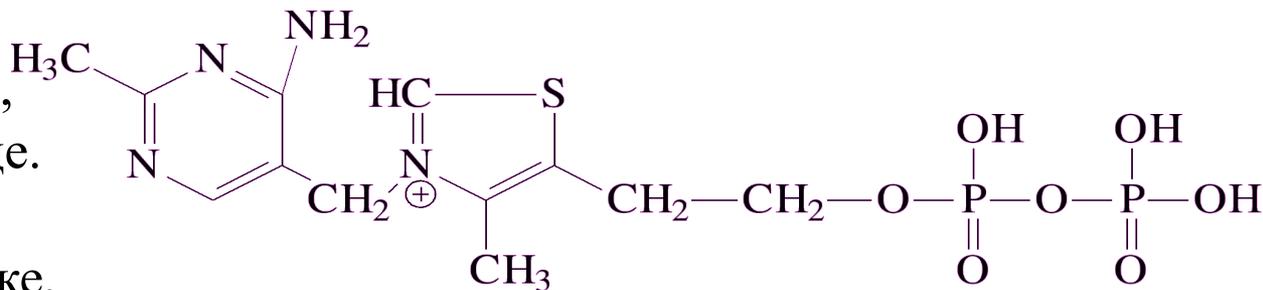
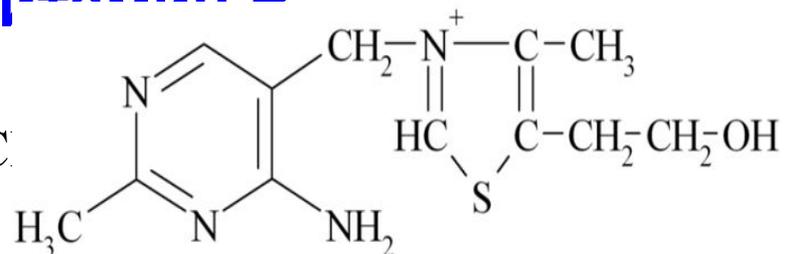
всасывается в кишечнике,

не накапливается в тканях; его избыток быстро выводится с мочой.

Биологическая роль: в виде ТДФ он входит в состав ферментов (декарбоксилаз) и ферментных комплексов.

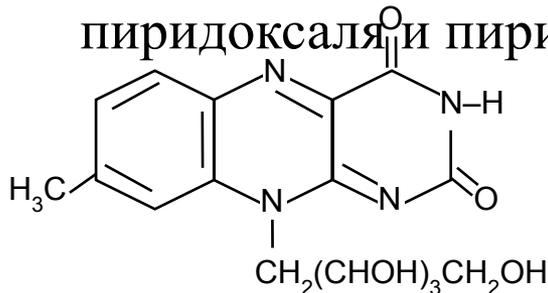
Наиболее характерный и специфический признак гиповитаминоза витамина В₁ – полиневрит (дегенеративные изменения нервов). Вначале развивается болезненность вдоль нервных стволов, затем – потеря кожной чувствительности и наступает паралич (бери-бери). Второй важнейший признак заболевания – нарушение сердечной деятельности.

В европейских странах недостаток витамина В₁ проявляется как симптом Вернике в виде энцефалопатии или как симптом Вейса в виде поражения сердечно - сосудистой системы.

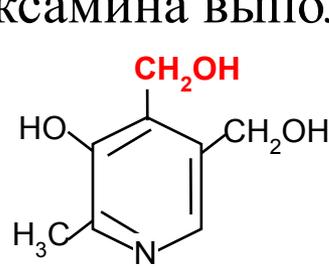


Водорастворимые витамины. Витамины В₂ и В₆

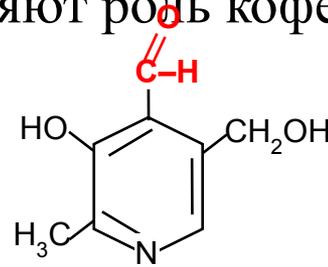
- Витамин В₂ (рибофлавин) – производное бензоптеридина, содержится в яйцах, молоке, печени. У травоядных животных вырабатывается микробами в пищеварительном тракте. Регулирует работу ферментов, участвует в процессах тканевого дыхания. При недостатке этого витамина замедляется рост, наблюдаются воспалительные процессы слизистой оболочки языка и губ, развивается общая мышечная слабость и слабость сердечной мышцы.
- Витамин В₆ представлен тремя формами – производными пиридина – пиридоксином (пиридоксолом), пиридоксалем и пиридоксамином. При недостатке его в организме задерживается рост молодняка (и особенно цыплят), развивается заболевание кожи у животных (вокруг глаз, рта и носа). У человека недостаточность витамина В₆ встречается реже, выражается в дерматитах. Фосфорилированные производные пиридоксала и пиридоксамина выполняют роль коферментов.



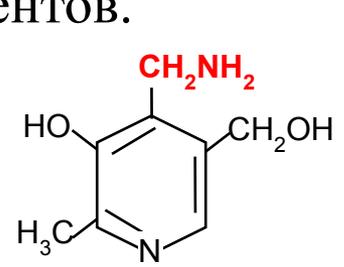
Витамин В₂(рибофлавин)



Пиридоксин



Пиридоксаль



Пиридоксамин

Водорастворимые витамины. Витамин В₁₂

Витамин В₁₂

(цианкобаламин) содержит плоскостную группу из четырех пиррольных колец с катионом кобальта в центре.

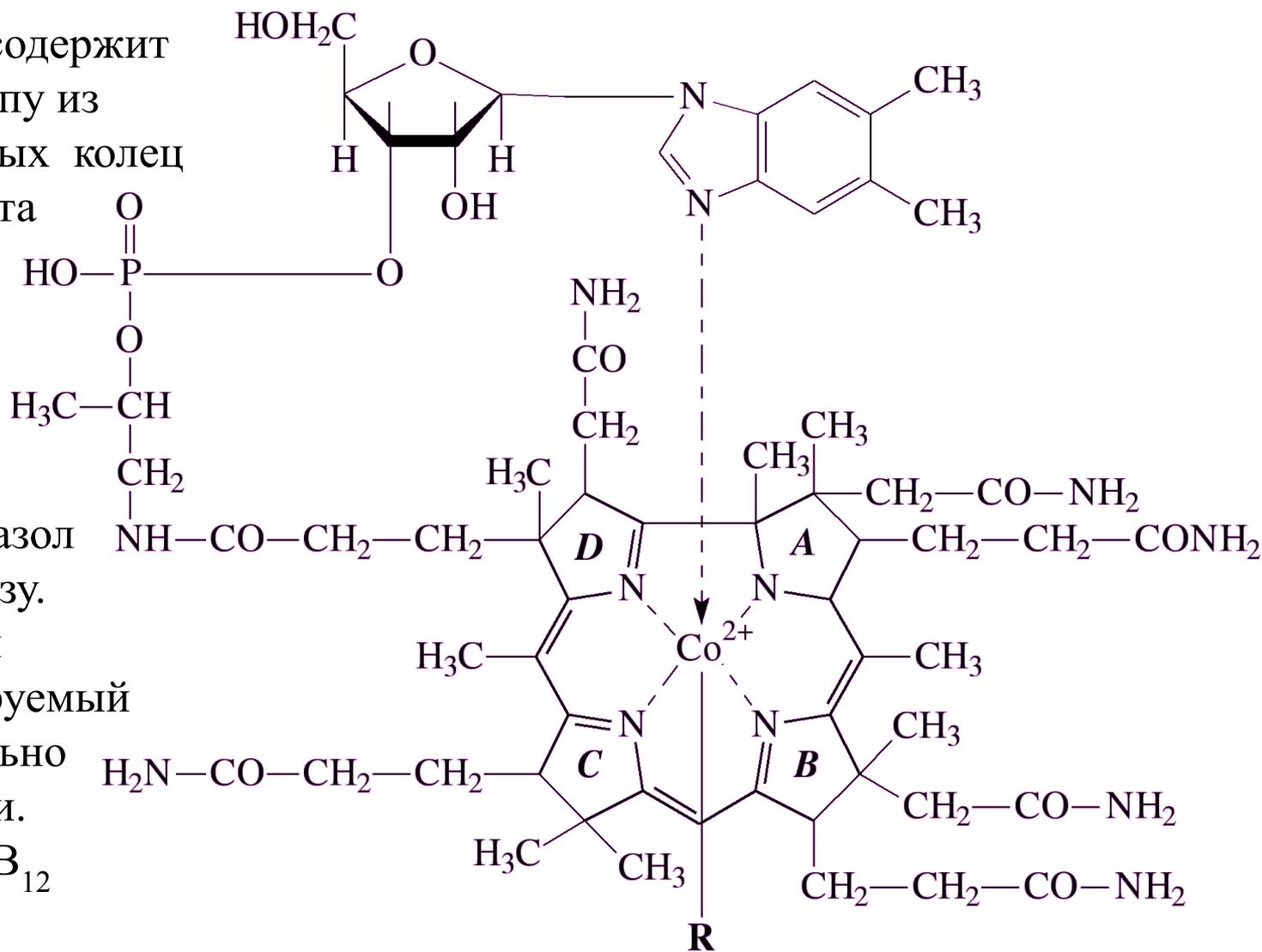
Перпендикулярно располагается нуклеотид,

включающий диметилбензимидазол и α -D-рибофуранозу.

Это единственный витамин, синтезируемый почти исключительно микроорганизмами.

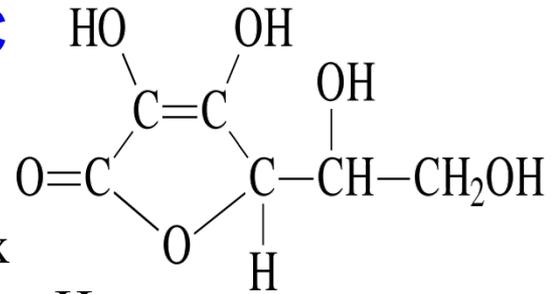
При авитаминозе В₁₂ развивается

макроцитарная (мегалобластная) анемия.



Водорастворимые витамины. Витамин С

Мореплаватели Ост-Индской компании для того, чтобы не заболеть цингой, сосали плоды цитрусовых. Отсюда кличка «лимонники», как называли в те дни английских матросов и до сих пор иногда называют англичан. Но легче вынести обидную кличку, чем последствия недостатка витамина С. При цинге десны кровоточат, происходят кровоизлияния под кожей и в суставах. Кожа становится дряблой, суставы распухают. Даже легкое касание может вызвать сильнейшую боль. Без приема витамина С неизбежно наступает смерть.



Витамин С участвует в окислительно - восстановительных процессах: при гидроксировании пролина и лизина (синтез коллагена), синтезе гормонов коры надпочечников, аминокислоты триптофан и др.

Средняя суточная потребность человека в витамине С составляет около 75 мг. Более высокие дозы (до 1 г) пока недостаточно обоснованы. Длительный прием высоких доз аскорбиновой кислоты приводит к нарушению гомеостаза витамина В₁₂; повышает концентрацию мочевой кислоты в моче; способствует образованию оксалатных камней в почках.

Источники витамина С - фрукты, овощи, зелень. Особенно много его в плодах шиповника, облепихи, черной смородины



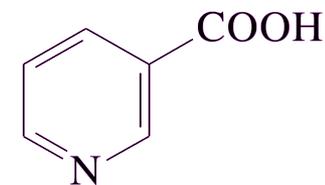
Водорастворимые витамины. Витамин РР

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид, ниацин, витамин В₅) антипелларгический.

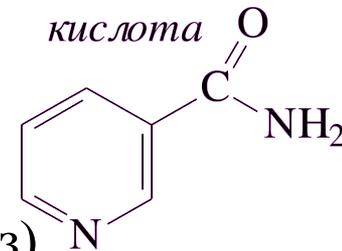
Никотинамид в организме входит в состав никотинамид-адениндинуклеотида (НАД⁺) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ⁺), выполняющих функции коферментов различных дегидрогеназ (подкласс оксидоредуктаз).

Недостаточность витамина РР приводит к пеллагре, для которой характерны три основных признака: дерматит, диарея, деменция («три Д»). Пеллагра проявляется в виде симметричного дерматита на участках кожи, доступных действию солнечных лучей, расстройства желудочно-кишечного тракта (диарея) и воспалительных поражений слизистых оболочек рта и языка. В тяжелых случаях пеллагры наблюдают расстройства центральной нервной системы (деменция): потеря памяти, галлюцинации и бред. Симптомы пеллагры особенно резко выражаются у больных с недостаточным белковым питанием, что связано с недостатком триптофана, из которого может синтезироваться никотинамид в тканях.

Витамин РР широко распространен в продуктах растительного происхождения, высоко его содержание в рисовых и пшеничных отрубях, дрожжах, в печени и почках крупного рогатого скота и свиней.



Никотиновая
кислота



Никотинамид

Алкалоиды

Алкалоиды – вещества растительного происхождения, содержат азотистый гетероцикл, обладают основными свойствами и специфическим действием на животный организм. Например, атропин расширяет зрачок, возбуждает нервную систему, морфин успокаивает ее, хинин действует на плазмодии малярии. Благодаря специфичности физиологического действия многие алкалоиды стали лекарственными веществами.

Различают шесть групп алкалоидов со следующими важнейшими представителями: пиридиновая (никотин), хинолиновая (хинин, стрихнин), изохинолиновая (папаверин, кураре), фенантреновая (кодеин, морфин), тропиновая (атропин) и пуриновая (кофеин).

Алкалоиды подразделяют на бескислородные (никотин, анабазин и др.) и кислородсодержащие (хинин, атропин и др.). Все алкалоиды горькие, вращают плоскость поляризации влево, плохо растворимы в воде, используются в виде солей (хлоридов или сульфатов), которые лучше растворимы.

Чаще всего алкалоиды встречаются у высших растений (маковых, бобовых, лютиковых) в различных органах: никотин – в листьях табака, хинин – в коре дерева. В растениях алкалоиды связаны (в виде солей лимонной, щавелевой и других кислот). Выделение их из растительного материала весьма затруднительно. Очищают выделенные алкалоиды перекристаллизацией, распознают с помощью цветных реакций.

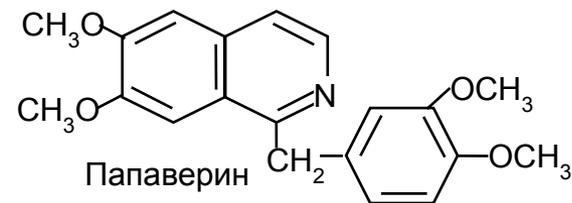
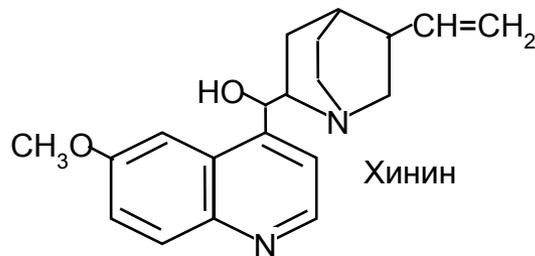
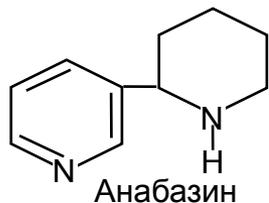
Алкалоиды

Никотин содержится в листьях и семенах табака (в виде соединений с яблочной и лимонной кислотами), это бесцветная маслянистая жидкость, кипящая при 247 °С, обладает левым вращением, ядовита, добывается из отходов табачной промышленности, применяется как инсектицид.

Изомер никотина – анабазин – бесцветное масло, кипящее при 276 °С, очень ядовит, применяется для борьбы с насекомыми (в виде сернокислой соли), чрезвычайно токсичен.

Хинин содержится в коре хинного дерева, кислородсодержащий алкалоид, кристаллизуется с тремя молекулами воды, плохо растворим в ней, обладает левым вращением, применяется как антималярийное лекарство (в виде хлористоводородной или сернокислой соли). Сернокислый хинин с бромной водой и водным аммиаком дает зеленое окрашивание. Синтезирован в 1945 г.

Примером алкалоида изохинолинового ряда является папаверин, применяющийся в качестве эффективного противосудорожного средства.



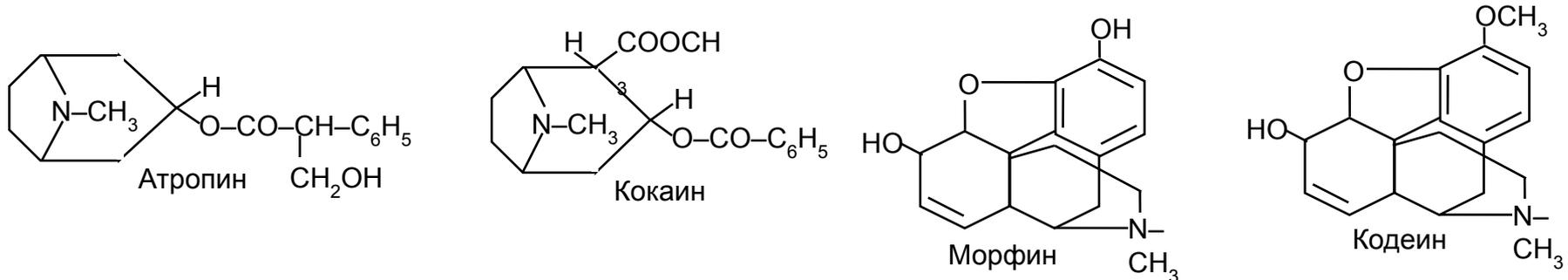
Алкалоиды

Атропин содержится в белладонне, семенах дурмана, белене. Это кристаллическое вещество, плавящееся при 115-116 °С, ядовит, вызывает расширение зрачка, несмотря на высокую токсичность, применяется при лечении глазных заболеваний.

Кокаин содержится в листьях кока, имеет вид бесцветных призм, плавящихся при 98 °С. Известен как одно из первых используемых в медицине местноанестезирующих и наркотических средств.

Морфин был первым алкалоидом, выделенным в чистом виде (1806 г). Он был назван по имени сына бога сна и сновидений Морфея, его применяют как снотворное и обезболивающее средство.

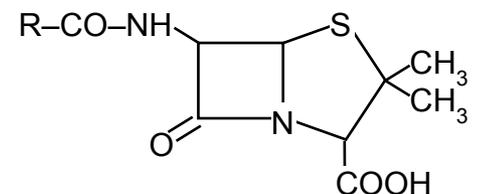
Кодеин – метиловый эфир морфина, используется против кашля и в качестве обезболивающего средства.



Антибиотики. Пенициллин

Антибиотики – природные и синтетические вещества, тормозящие размножение микроорганизмов. Применяются для лечения и предупреждения инфекционных заболеваний. Получены антибиотики, отличающиеся как по химическому строению, так и по силе противобактериального действия. Среди них есть и сравнительно простые вещества класса хинонов и сложные гетероциклические соединения, вещества углеводного и полипептидного строения. Наибольшее медицинское значение приобрели пенициллин, стрептомицин, грамицидин, синтомицин и биомицин.

А. Флеминг в 1929 г. впервые наблюдал противомикробную активность пенициллина. Культуры стафилококка, выращивавшиеся на обычной питательной среде, называемой агаром, случайно были заражены зеленой плесенью. Флеминг заметил, что по мере развития зеленой плесени стафилококковые палочки, находящиеся по соседству с плесенью, разрушались. Затем он обнаружил, что сама питательная среда, в которой развивалась плесень, не причиняла вреда лейкоцитам крови, и предположил, что содержащееся в плесени активное начало может быть использовано в качестве антисептика. Впоследствии было установлено, что плесень эта относится к виду *Penicillium notatum*. В 1940 г. Х. Флори и Е. Чейн выделили натриевую соль пенициллина, содержащую примеси. Им удалось показать, что полученное вещество обладает замечательной противостафилококковой активностью. В начале 1941 г. пенициллин был впервые опробован на человеке – им был заболевший оксфордский полицейский – и начался путь этого антибиотика к славе.



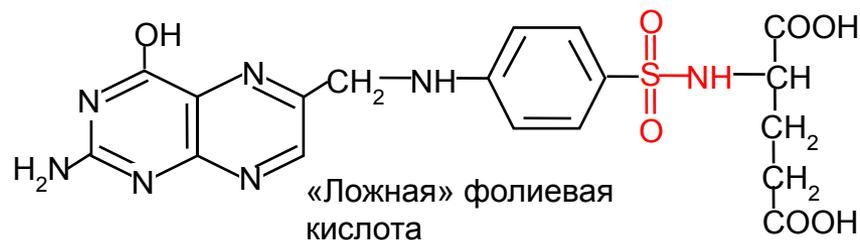
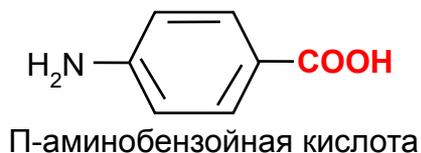
Общая структура пенициллинов

Антибактериальные препараты. Сульфаниламид

Эра синтетических лекарств началась лавинообразным увеличением числа исследований после опубликования в 1936 г. сообщения о том, что молекула сульфаниламида обладает почти сверхъестественной силой излечивать самые различные, часто смертельные инфекционные заболевания.

Сульфаниламид убивает бактерии, включаясь в синтез фолиевой кислоты. Синтез фолиевой кислоты чрезвычайно важен для жизнедеятельности бактерий. Сульфаниламид мешает биосинтезу фолиевой кислоты, конкурируя с п-аминобензойной кислотой за включение в молекулу фолиевой кислоты. Структура сульфаниламида близка к структуре п-аминобензойной кислоты, что позволяет молекуле сульфаниламида «ввести в заблуждение» ферменты, отвечающие за связывание всех трех частей молекулы.

Таким образом, сульфаниламид занимает место п-аминобензойной кислоты, давая «ложную» молекулу фолиевой кислоты, которая не способна выполнять жизненные функции «истинной» фолиевой кислоты внутри бактерии. В этом заключается механизм противобактериальной активности сульфаниламида.



Спасибо за внимание!

Курс биоорганической

химии, надеюсь,

усвоен.

Удачной

сессии!



Ещё увидимся, впереди –

биохимия...