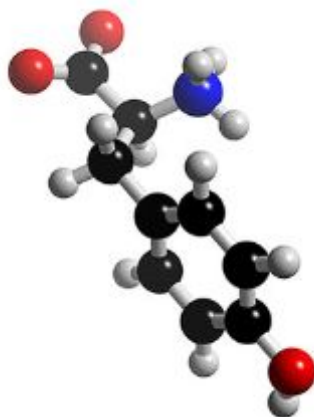
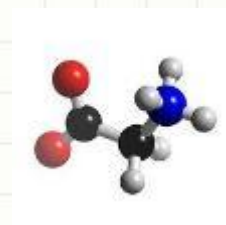


БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ



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 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$ | <i>n</i> -Додекановая кислота | Лауриновая кислота (от лат. <i>Laurus</i> – лавр) | 44,2 | 0,063 | 2600 |
| 14:0 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$ | <i>n</i> -Тетрадекановая кислота | Миристиновая кислота (от лат. <i>Myristica</i> , вид мускатного ореха) | 53,9 | 0,024 | 874 |
| 16:0 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ | <i>n</i> -Гексадекановая кислота | Пальмитиновая кислота (от лат. <i>palma</i> – пальма) | 63,1 | 0,0083 | 348 |
| 18:0 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ | <i>n</i> -Октадекановая кислота | Стеариновая кислота (от греч. <i>stear</i> – тяжелый жир) | 69,6 | 0,0034 | 124 |
| 20:0 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$ | <i>n</i> -Эйкозановая кислота | Арахидиновая кислота (от лат. <i>Arachis</i> , вид бобов) | 76,5 | | |
| 24:0 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$ | <i>n</i> -Тетракозановая кислота | Лигноцериновая кислота (лат. <i>lignum</i> – дерево + <i>cera</i> – воск) | 86,0 | | |
| 16:1 (Δ^9) | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ | <i>цис</i> -9-Гексадеценая кислота | Альминоленовая кислота | 1–0,5 | | |
| 18:1 (Δ^9) | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ | <i>цис</i> -9-Октадеценая кислота | Олеиновая кислота (лат. <i>oleum</i> – масло) | 13,4 | | |
| 18:1 ($\Delta^{9,12}$) | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ | <i>цис</i> -, <i>цис</i> -9,12-Октадекадиеновая кислота | Линолевая кислота (греч. <i>linon</i> – лен) | 1–5 | | |
| 18:3 ($\Delta^{9,12,15}$) | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ | <i>цис</i> -, <i>цис</i> -, <i>цис</i> -9,12,15-Октадекатриеновая кислота | α -Линоленовая кислота | –11 | | |
| 20:4 ($\Delta^{5,8,11,14}$) | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ | <i>цис</i> -, <i>цис</i> -, <i>цис</i> -, <i>цис</i> -5,8,11,14-Эйкозатетраеновая кислота | Арахидоновая кислота | –49,5 | | |

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

Карбоксильная группа



Углеводородный хвост



(b)

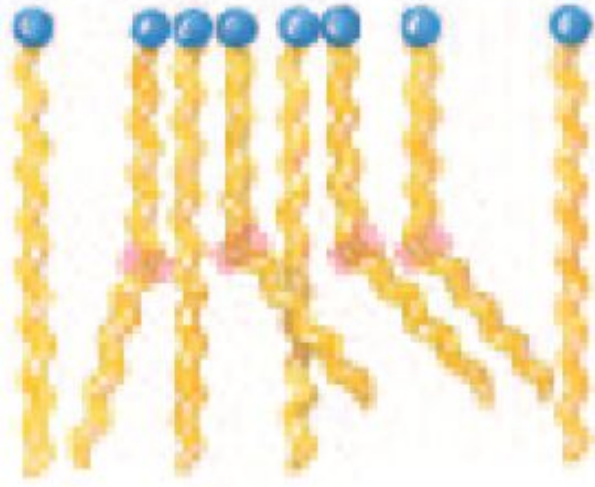


(c)



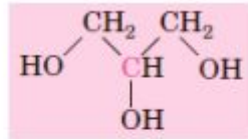
Насыщенные жирные кислоты

(d)

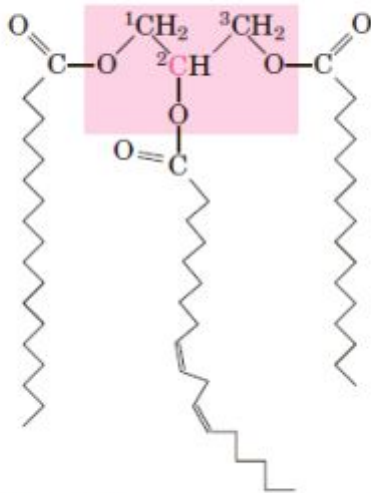


Смесь насыщенных и ненасыщенных ЖК

- ✓ 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.



Glycerol

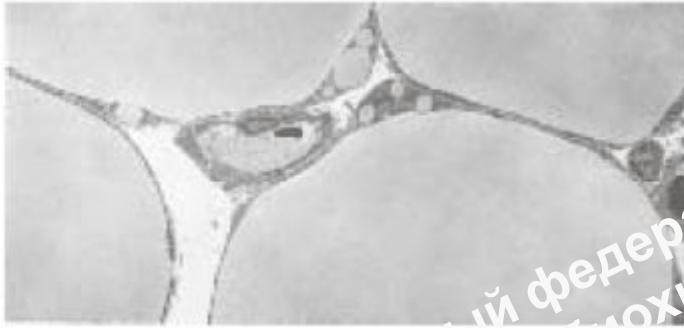


1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol, a mixed triacylglycerol

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

ФУНКЦИИ

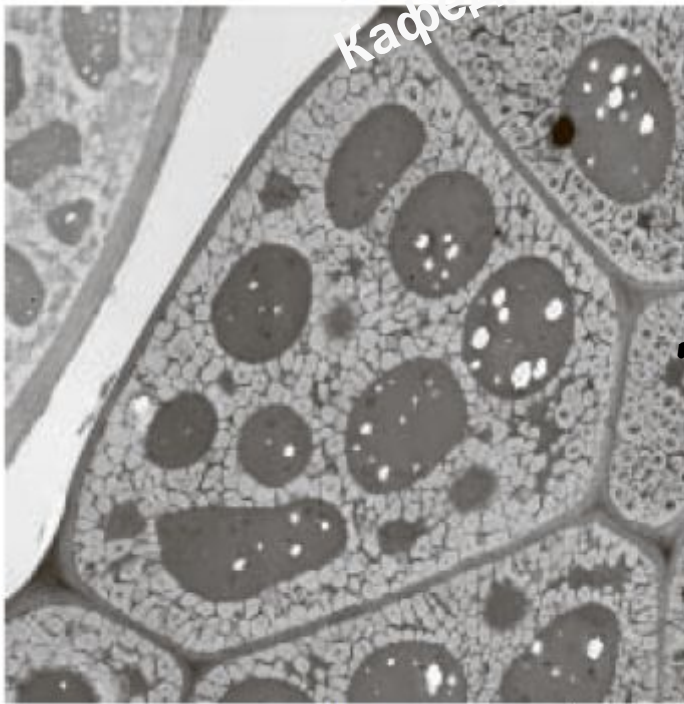
- ✓ В большинстве клеток эукариот триацилглицериды образуют особую фазу микроскопических масляных капелек в водном цитозоле, работая «хранилищем» метаболического топлива.
- ✓ Выполняют механическую функцию, предохраняя внутренние органы от вибрации.
- ✓ У некоторых животных триацилглицериды, находящиеся 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*

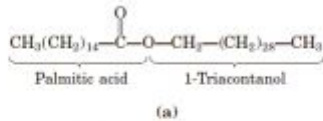


Жирнокислотный состав трех пищевых жиров.

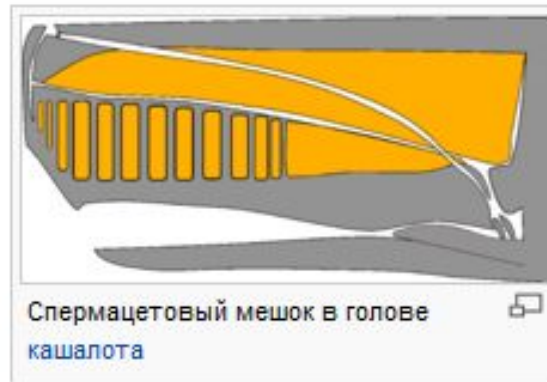
Оливковое масло, сливочное масло и говяжий жир состоят из смесей триацилглицеридов, различающихся по составу жирных кислот. Температура плавления этих жиров и, следовательно, их физическое состояние при комнатной температуре (25 °С) напрямую зависят от жирных кислот в их составе. Оливковое масло характеризуется высоким содержанием длинноцепочечных (С₁₆ и С₁₈) ненасыщенных жирных кислот, которые обеспечивают его жидкое состояние при 25 °С. 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.

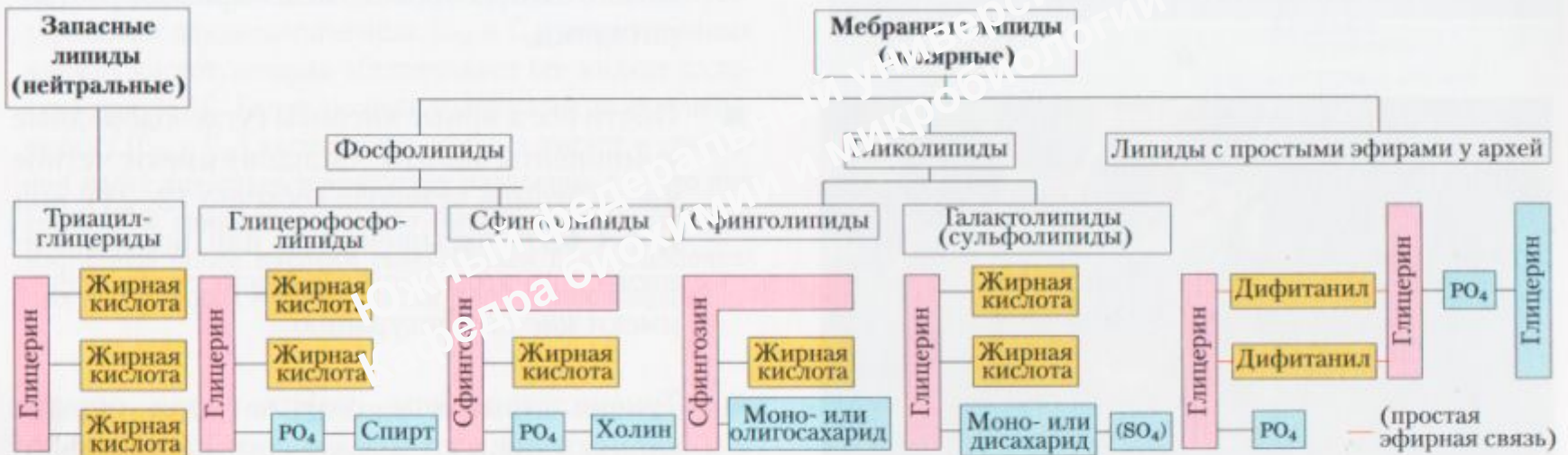
- ✓ Воска — распространённые в растительном и животном мире сложные эфиры высших жирных кислот и высших высокомолекулярных спиртов.
- ✓ Очень устойчивы, нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в бензине, хлороформе, эфире.
- ✓ По происхождению воски можно разделить на животные: пчелиный вырабатывается 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)

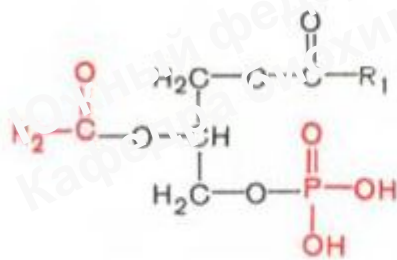




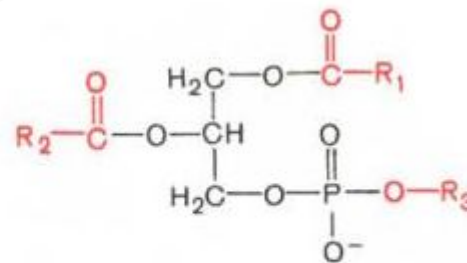
Некоторые широко распространенные типы запасных и мембранных липидов.

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, глицерофосфолипиде, галактолипиде и сульфолипиде алкильные цепи появляются от остатков жирных кислот, образующих сложноэфирную связь. Сфинголипиды содержат 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 фосфолипиде полярная «головка» присоединяется через фосфодиэфирную связь, в то время как в гликолипиде 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.



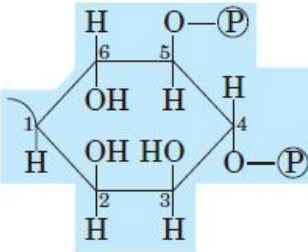
Фосфатидная кислота



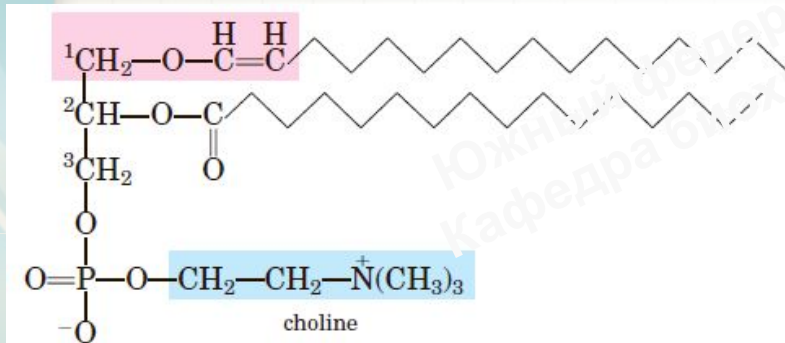
Глицерофосфолипид

- ✓ Для всех глицерофосфолипидов характерно, что одна часть их молекул (радикалы R1 и R2) обнаруживает резко выраженную гидрофобность, тогда как другая часть гидрофильна благодаря отрицательному заряду фосфорной кислоты и положительному заряду радикала R3.
- ✓ 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.

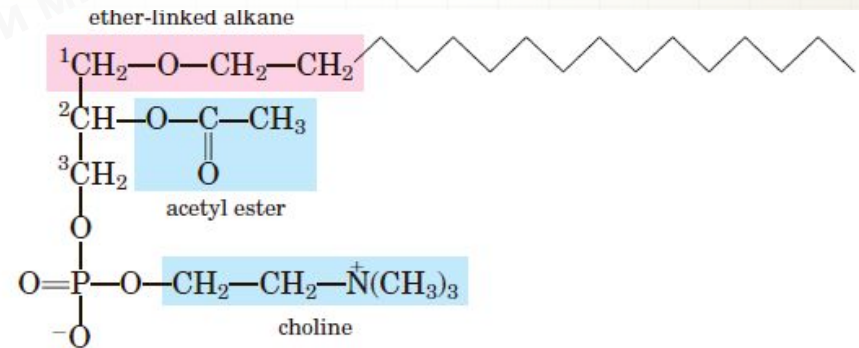
Глицерофосфолипиды

| | | | |
|---------------------------------|-------------------------|--|----|
| Фосфатидная кислота | — | $-\text{H}$ | -1 |
| Фосфатидилэтаноламин | Этаноламин | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3$ | 0 |
| Фосфатидилхолин | Холин | $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$ | 0 |
| Фосфатидилсерин | Серин | $-\text{CH}_2-\underset{\text{COO}^-}{\text{CH}}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$ | -1 |
| Фосфатидилглицерол | Глицерол | $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{OH}$ | -1 |
| Фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат | мио-Инозит-4,5-бифосфат |  | -4 |
| Кардиолипин | Фосфатидил-глицерол | $-\text{CH}_2-\underset{\text{CHOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}^-}{\text{P}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}-\text{C}-\text{R}^1}{\text{CH}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}^2$ | -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:

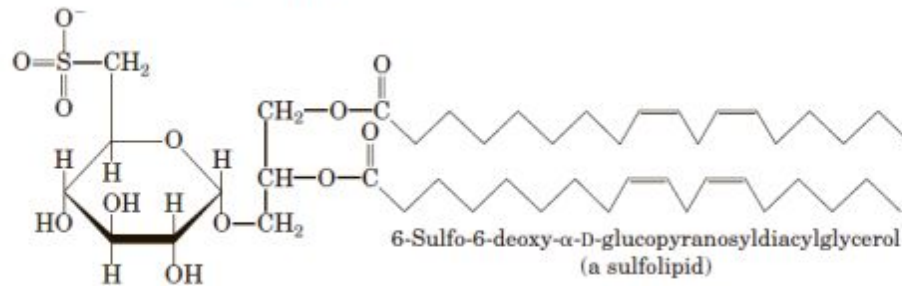
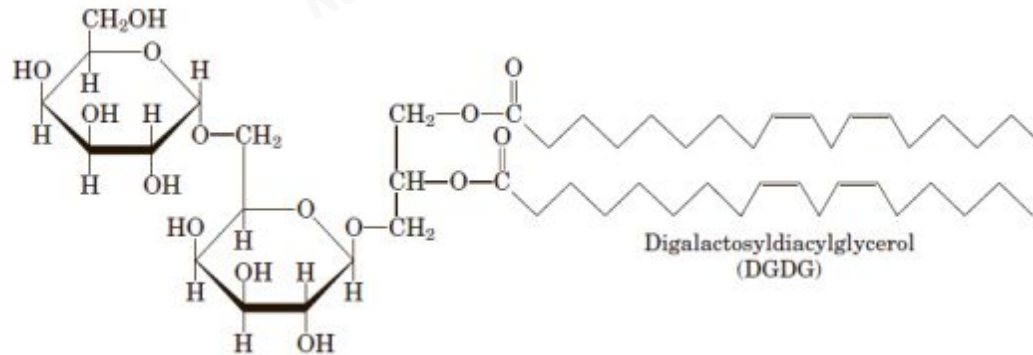
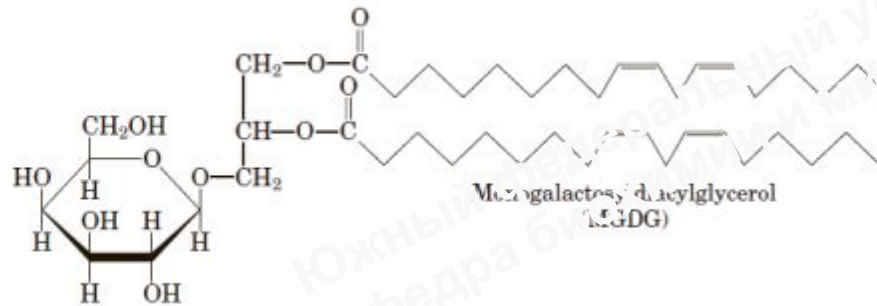


Плазмалоген

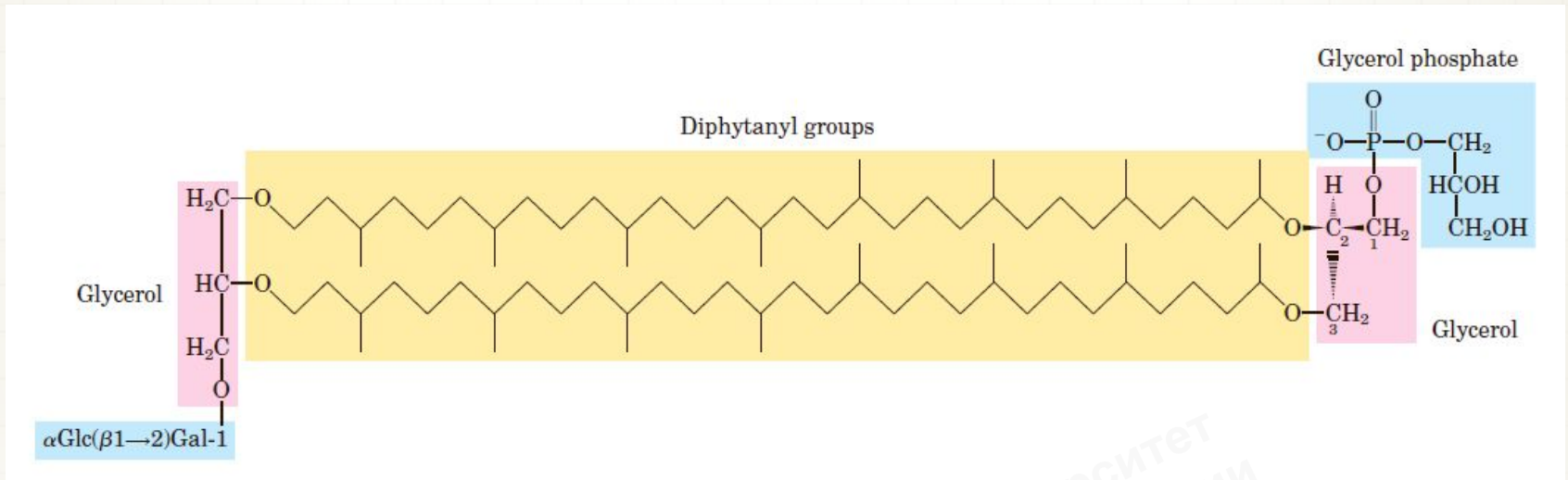


Фактор активации тромбоцитов

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



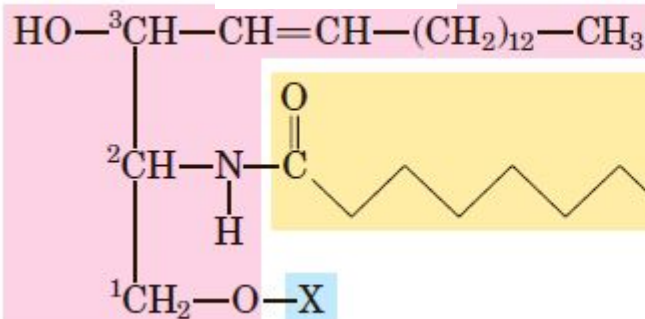
- ✓ Галактолипиды – липиды, преобладающие в растительных клетках.
- ✓ В них один или два остатка галактозы связаны с атомом С3 1,2-диацилглицерина гликозидной связью.
- ✓ Галактолипиды локализованы в тилакоидах мембраны хлоропластов, на их долю приходится 70-80% всех мембранных липидов сосудистых растений.



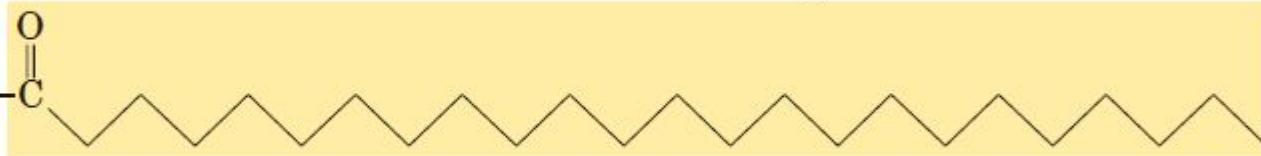
- ✓ Мембранные липиды архей содержат длинноцепочечные (32 атома углерода), разветвленные углеводороды, каждым концом соединенные с глицерином.
- ✓ В полностью вытянутом виде липиды архей простираются на всю ширину наружной мембраны.

Южный федеральный университет
Кафедра биохимии и микробиологии

Сфингозин



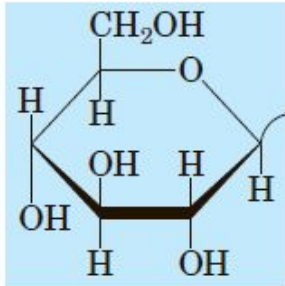

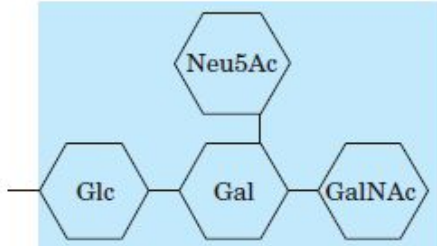
Жирная кислота



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

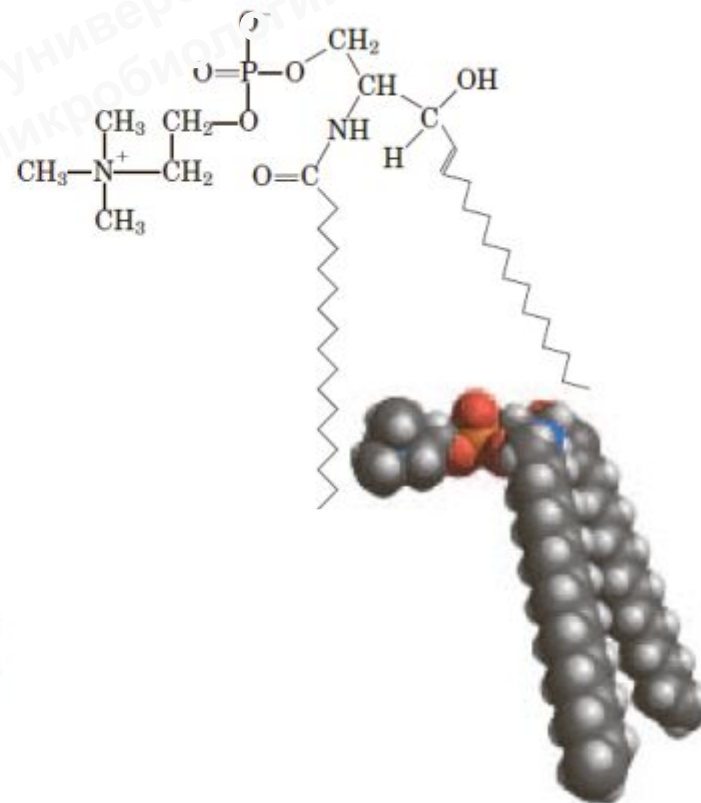
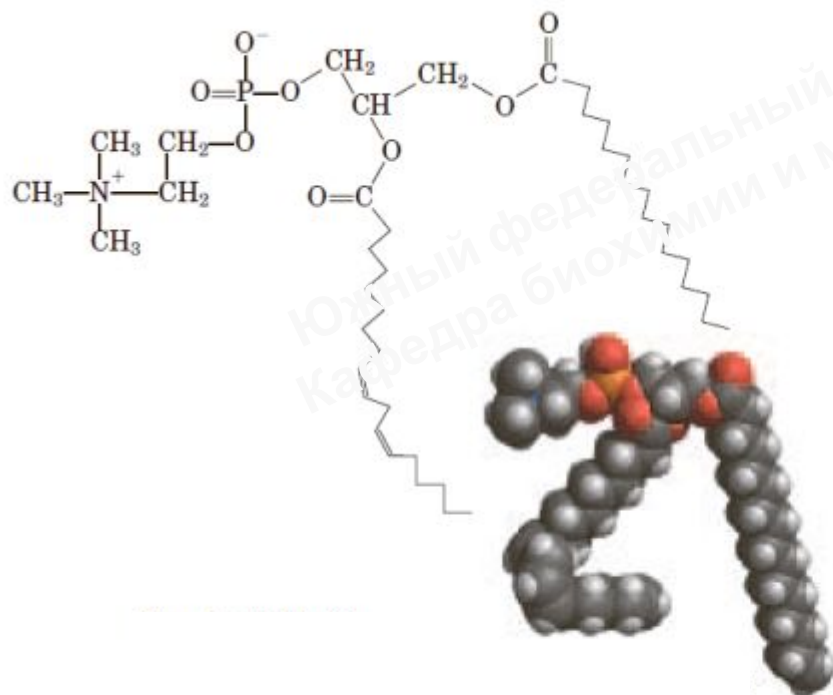
Основу сфинголипидов составляет **сфингозин**, связанный амидной связью с ацильной группой (например, с жирной кислотой). При этом несколько возможных радикалов связаны со сфингозином за счёт эфирной связи. Простейший представитель сфинголипидов — **церамид**.

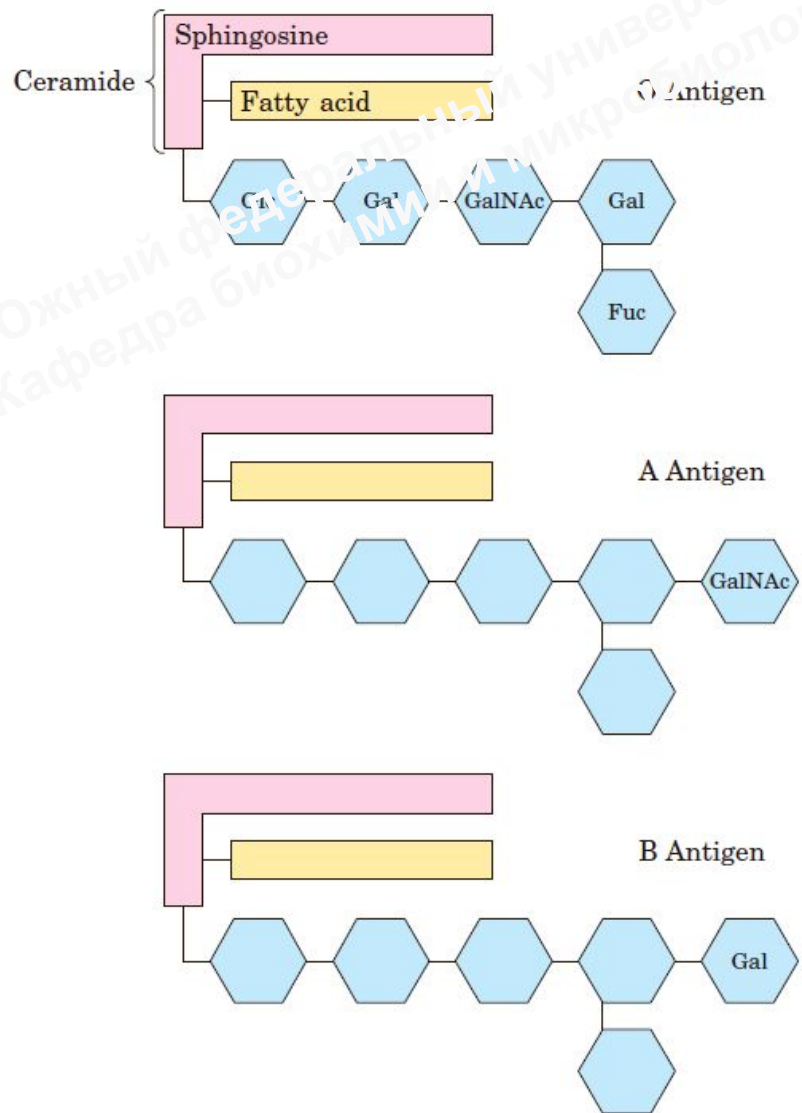
Классификация сфинголипидов

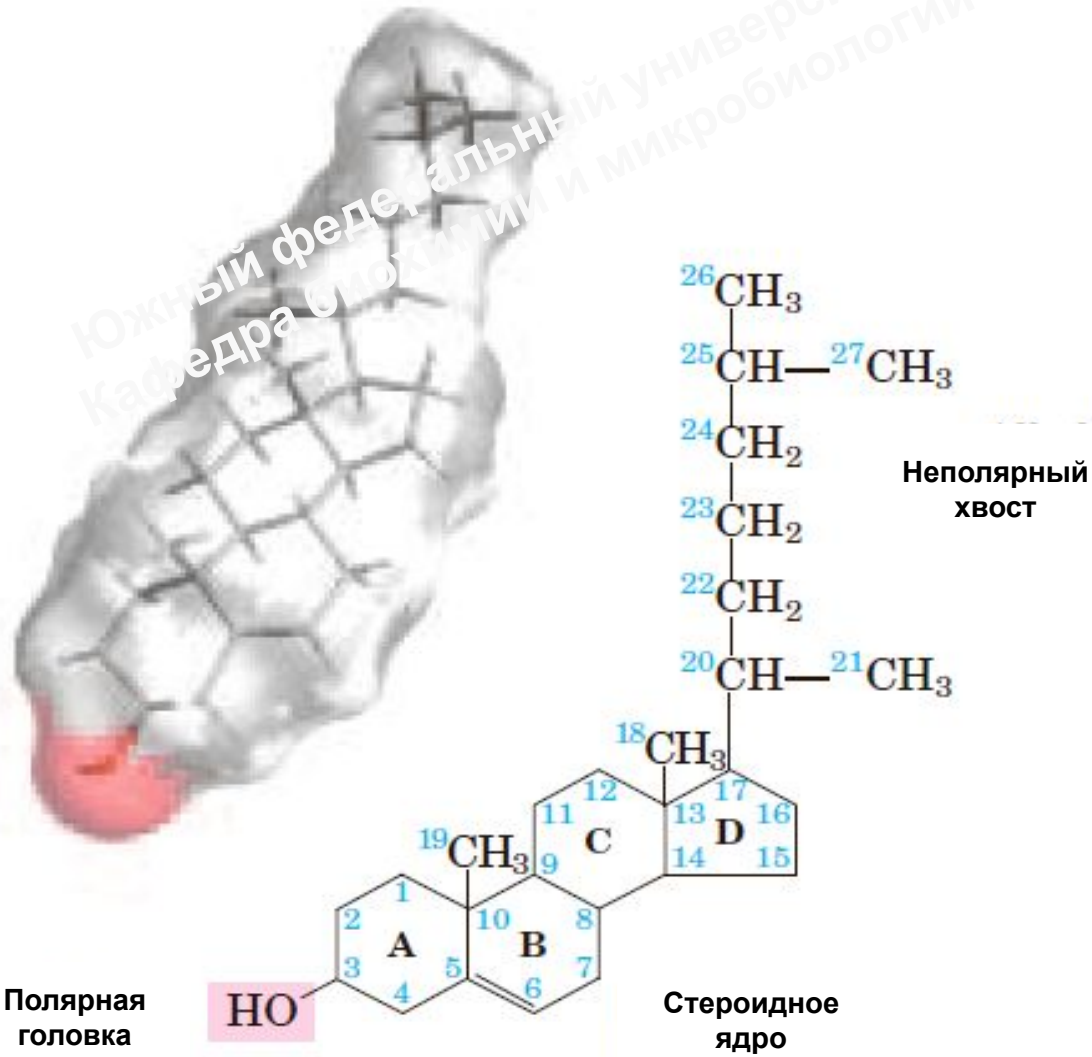
| Name of sphingolipid | Name of X | Formula of X |
|----------------------|-------------------------|---|
| Церамид | — | —H |
| Сфингомиелин | Фосфохолин | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—P—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{O}^- \end{array}$ |
| Глюкоцереброзид | Глюкоза |  |
| Лактозилцерамид | Ди, Три, тетрасахарид |  |
| Ганглиозид GM-2 | Комплекс олигосахаридов |  |

Классификация сфинголипидов

Оглавление





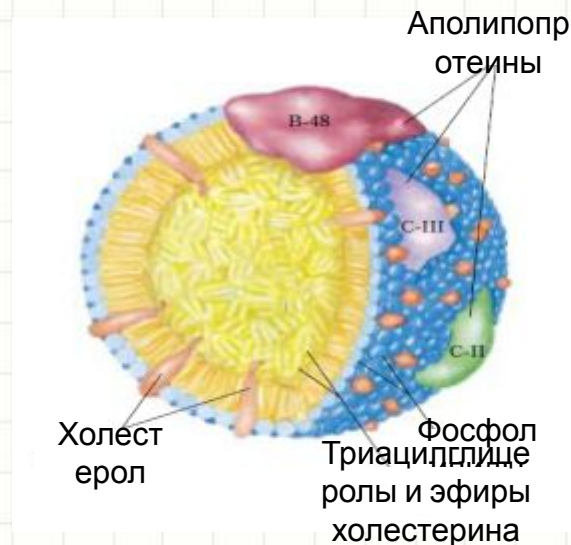


- ✓ Холестерин в составе клеточной плазматической мембраны играет роль **модификатора бислоя**, придавая ему определённую жёсткость за счёт увеличения плотности «упаковки» молекул фосфолипидов. Таким образом, холестерин — стабилизатор **текучести** плазматической мембраны.
- ✓ Холестерин открывает цепь 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.

Структура хиломикрона

Оглавление

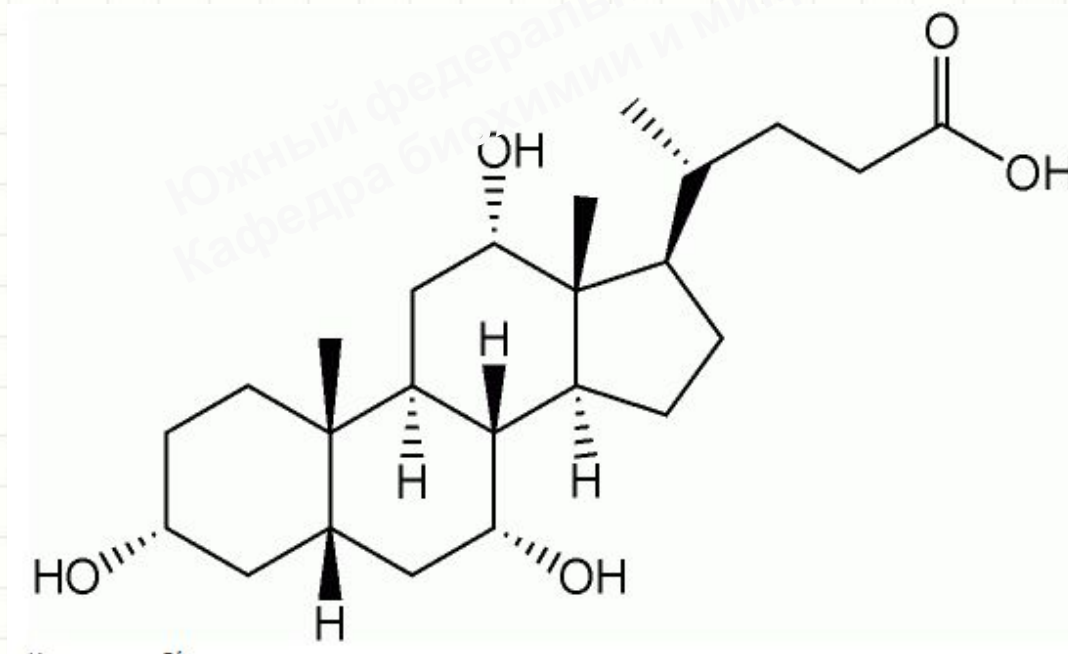
- ✓ Холестерин нерастворим в воде и в чистом виде не может доставляться к тканям организма при помощи основанной на воде крови. Вместо этого холестерин в крови находится в виде хорошо растворимых **комплексных соединений** с особыми белками-транспортёрами, так называемыми **аполипопротеинами**. Такие 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 сосуды 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.



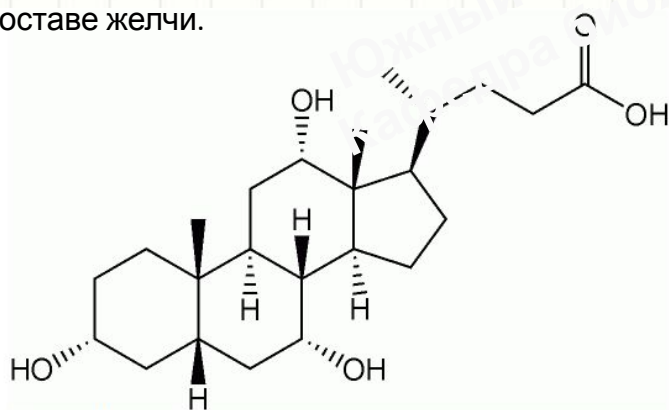
| Фракция | Диаметр, нм | ρ | Скорость флотации | Белок, % | Триацил-глицерол, % | Фосфо-липид, % | Эфир ХС, % | ХС, % | СЖК, % |
|---|-------------|-------------|-------------------|----------|---------------------|----------------|------------|-------|--------|
| Хиломикроны | 100-1000 | <0.96 | >400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

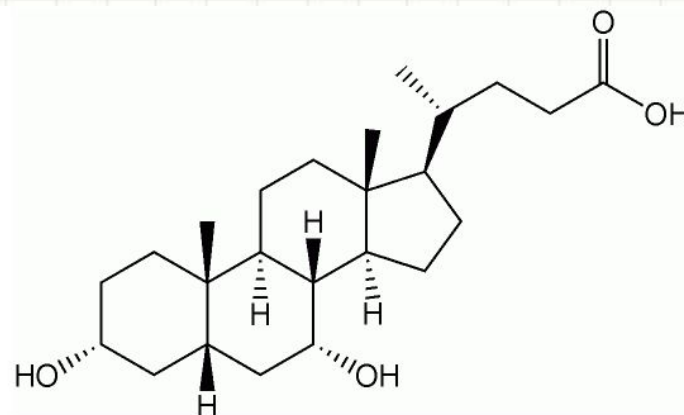
Желчные кислоты — производные **холановой кислоты** $C_{23}H_{39}COOH$, отличающиеся тем, что к её кольцевой структуре присоединены гидроксильные группы.



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 -диоксим-5 β -холановая кислота), **литохоловая**, **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.



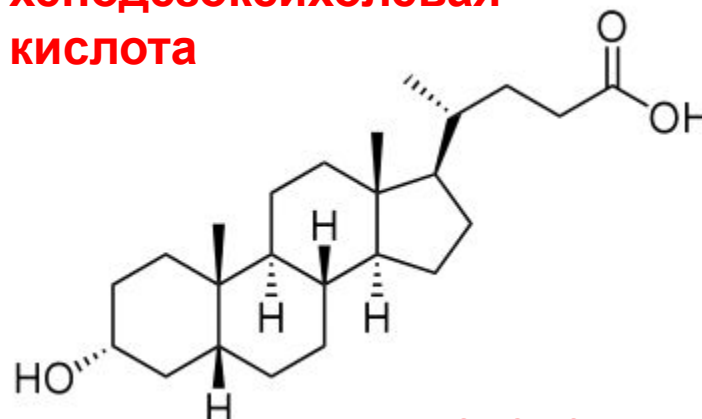
холевая кислота



хенодезоксихолевая кислота



дезоксихолевая



литохолев

Липиды как сигнальные вещества, кофакторы и пигменты

Фосфатидилинозиты и производные сфинголина работают как внутриклеточные сигналы

Летучие сигнальные вещества растений

Природные пигменты

Эйкозаноиды передают сигналы соседним клеткам

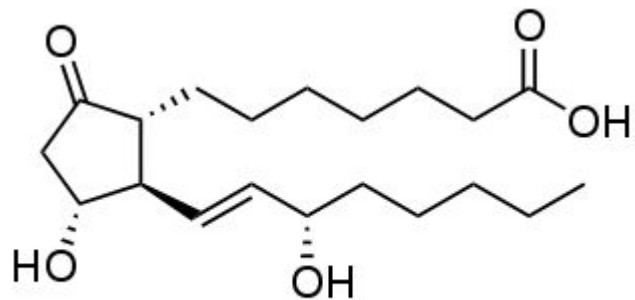
Половые гормоны и минералокортикоидные гормоны

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 гекзетической простановой 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

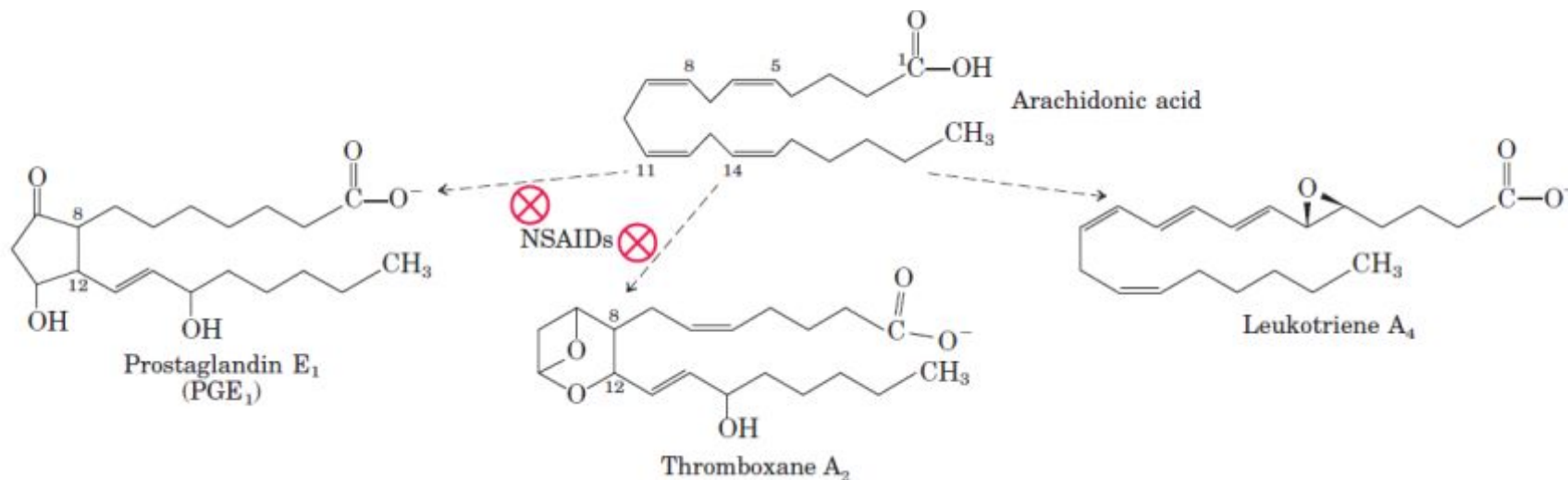


Бенгт Самуэльсон



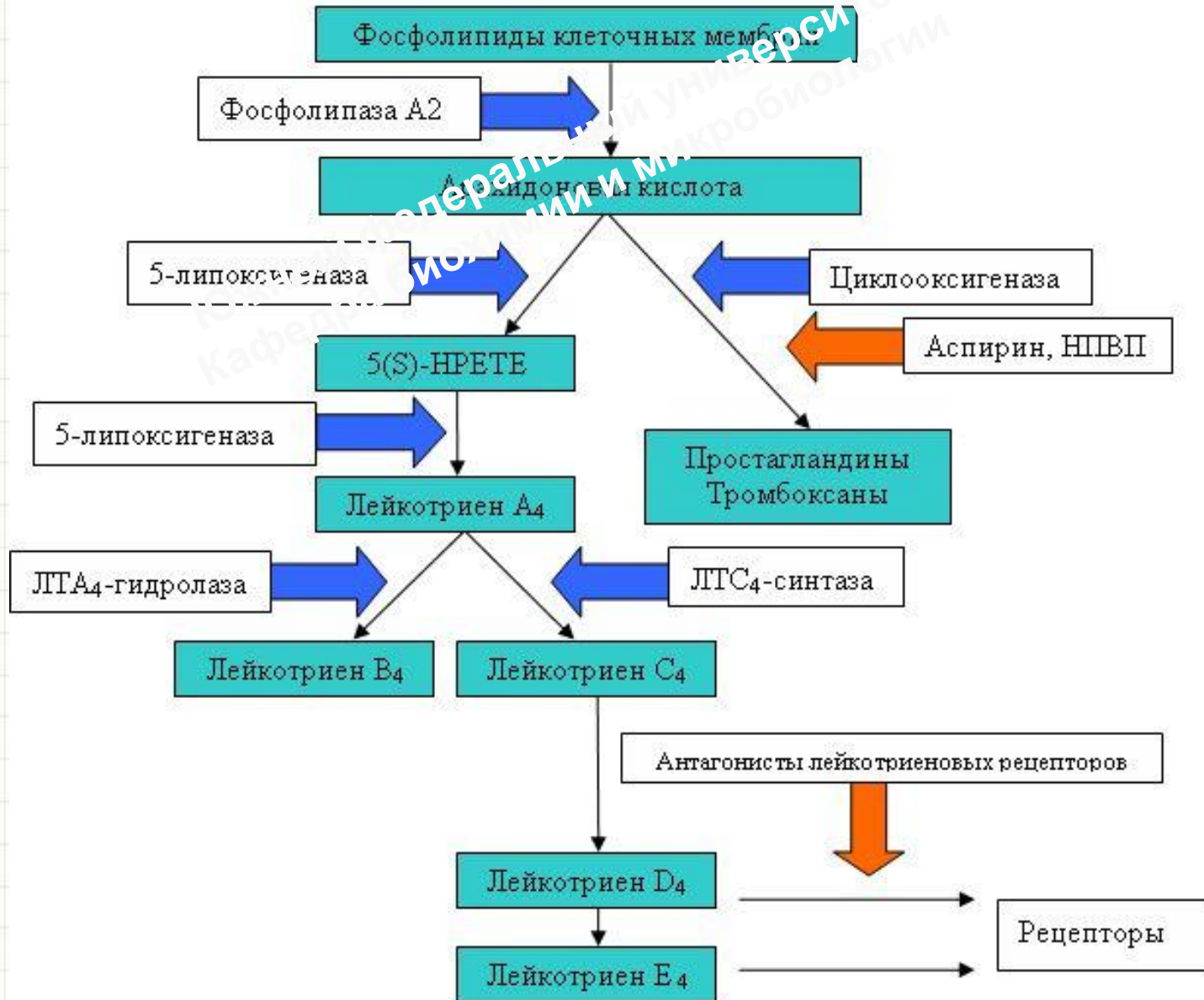
Простагландины находятся практически во всех тканях и органах. Они являются **аутокринными** и **паракринными липидными медиаторами**, которые воздействуют на тромбоциты, эндотелий, матку, тучные клетки и другие клетки и органы. Простагландины синтезируются из незаменимых жирных кислот (НЖК).

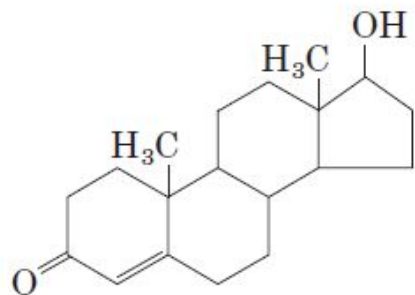
| Жирная кислота | Тип НЖК | Тип |
|--|-------------|-------|
| Гамма-линоленовая кислота (GLA) через ДГПК | ω -6 | Тип 1 |
| Арахидоновая кислота (AA) | ω -6 | Тип 2 |
| Эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) | ω -3 | Тип 3 |



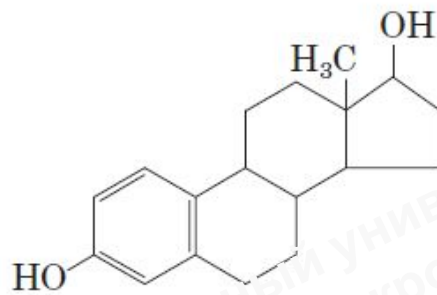
Промежуточный продукт образуется под действием **фосфолипазы A₂**, который затем преобразуется либо по **циклоксигеназному**, либо по **липоксигеназному** пути. Циклоксигеназный путь синтезирует **тромбоксаны**, **простаглицлин** и **простагландины D, E и F**. Липоксигеназный путь синтеза, который активен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

| Тип | Рецептор | Функция |
|-------------------------------|-----------------|---|
| Простациклин | IP | <ul style="list-style-type: none"> • вазодилатация • ингибирование агрегации тромбоцитов • бронходилатация |
| Простагландин E ₂ | EP ₁ | <ul style="list-style-type: none"> • бронхоконстрикция • сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ |
| | EP ₂ | <ul style="list-style-type: none"> • бронходилатация • расслабление гладкой мускулатуры ЖКТ • вазодилатация |
| | EP ₃ | <ul style="list-style-type: none"> • 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 | <ul style="list-style-type: none"> • гиперальгезия^[5] • пирогенный эффект |
| Простагландин F _{2α} | FP | <ul style="list-style-type: none"> • сокращение матки • бронхоконстрикция |

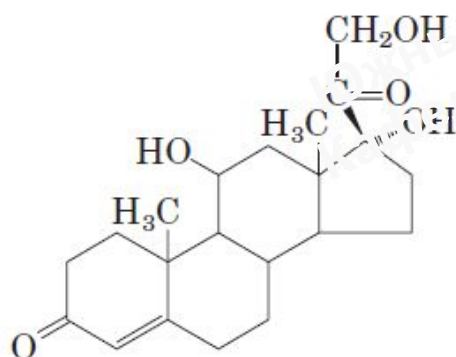




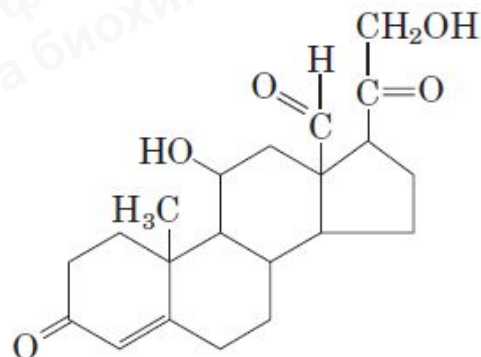
Testosterone



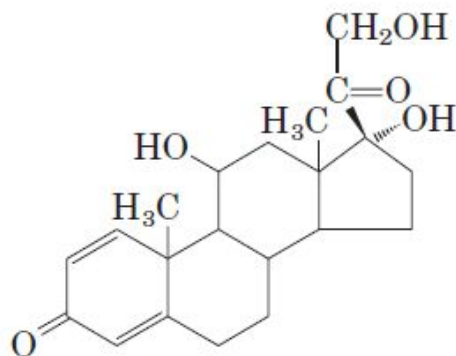
Estradiol



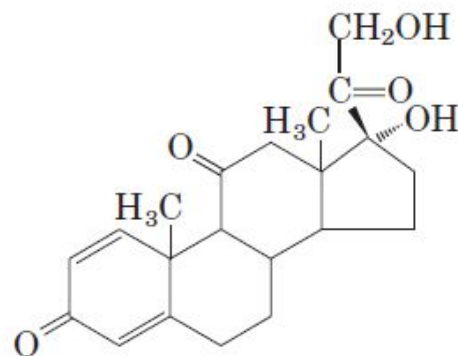
Cortisol



Aldosterone



Prednisolone



Prednisone

