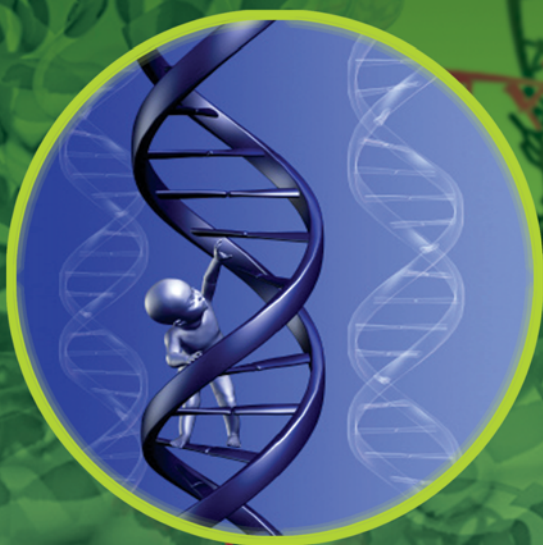


УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

Л. В. Коваленко

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ



ЛАБОРАТОРИЯ

ПИЛОТ

Л. В. Коваленко

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

4-е издание

Допущено

Учебно-методическим объединением по образованию  
в области химической технологии и биотехнологии  
в качестве учебного пособия  
для студентов высших учебных заведений,  
обучающихся по специальности  
«Химическая технология синтетических  
биологически активных веществ»



Москва  
Лаборатория знаний

УДК 577  
ББК 28.072я73  
К56

*Серия основана в 2009 г.*

Рецензенты:

проф. кафедры биотехнологии  
РХТУ им. Д. И. Менделеева, д. б. н. Н. Б. Градова;  
проф. зав. лабораторией геномики и липидомики ГУ НИИ  
общей патологии и патофизиологии РАМН,  
д. х. н. Р. И. Жданов

**Коваленко Л. В.**

**К56** Биохимические основы Химии биологически активных веществ : учебное пособие / Л. В. Коваленко. — 4-е изд. — М. : Лаборатория знаний, 2017. — 229 с. : ил. — (Учебник для высшей школы).

ISBN 978-5-00101-036-4

Рассмотрены основные биополимеры и их составляющие, принципы главных катаболических и анаболических превращений, пути их регуляции, механизмы взаимодействия некоторых биологически активных соединений с биохимическими мишенями, различные направления метаболизма ксенобиотиков и роль активного кислорода в живых системах.

Для студентов, аспирантов, преподавателей и научных работников химических, биохимических и химико-фармацевтических специальностей.

УДК 577  
ББК 28.072я73

---

*Учебное издание*

Серия: «Учебник для высшей школы»

**Коваленко Леонид Владимирович**

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИИ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**Учебное пособие**

Ведущий редактор канд. хим. наук *Д. К. Новикова*  
Художник *С. Инфантэ*

Компьютерная верстка: *С. А. Янковая*

Подписано в печать 30.09.16. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 14,5. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272, e-mail: info@pilotLZ.ru,

<http://www.pilotLZ.ru>

---

ISBN 978-5-00101-036-4

© Лаборатория знаний, 2017

# Оглавление

<b>Предисловие</b> .....	<b>5</b>
<b>Список сокращений</b> .....	<b>7</b>
<b>Введение</b> .....	<b>9</b>
<b>Глава 1. Углеводы</b> .....	<b>23</b>
1.1. Строение углеводов .....	24
1.2. Химические свойства углеводов .....	27
1.3. Производные углеводов .....	36
<b>Глава 2. Нуклеиновые кислоты</b> .....	<b>43</b>
<b>Глава 3. Липиды и клеточные мембраны</b> .....	<b>57</b>
3.1. Эфиры жирных кислот и глицерина .....	58
3.2. Липидные компоненты клеточных мембран .....	61
3.3. Клеточные мембраны .....	65
<b>Глава 4. Аминокислоты, пептиды и белки</b> .....	<b>70</b>
4.1. Аминокислоты .....	70
4.2. Пептиды и белки .....	81
<b>Глава 5. Ферменты</b> .....	<b>87</b>
5.1. Индуцированное соответствие .....	100
5.2. Эффект сближения реагирующих групп .....	101
5.3. Дестабилизация связей .....	103
5.4. Согласованный кислотно-основной катализ .....	103
5.5. Ингибирование ферментов .....	104
<b>Глава 6. Метаболизм</b> .....	<b>109</b>
<b>Глава 7. Катаболические превращения</b> .....	<b>118</b>
7.1. Гликолиз .....	118
7.2. Окислительное декарбоксилирование пирувата .....	122
7.3. Цикл Кребса .....	124
7.4. Катаболизм жирных кислот .....	128
7.5. Катаболические превращения аминокислот .....	131

---

<b>Глава 8. Окислительное фосфорилирование</b> . . . . .	<b>140</b>
<b>Глава 9. Фотосинтез</b> . . . . .	<b>149</b>
<b>Глава 10. Основные анаболические процессы</b> . . . . .	<b>161</b>
10.1. Глюконеогенез . . . . .	161
10.2. Биосинтез жирных кислот . . . . .	164
10.3. Биосинтез терпеноидов . . . . .	167
10.4. Биосинтез аминокислот . . . . .	170
10.5. Биосинтез пептидов и белков . . . . .	174
10.6. Образование азотистых оснований и нуклеиновых кислот . . . . .	180
<b>Глава 11. Нейрогуморальная регуляция</b> . . . . .	<b>185</b>
<b>Глава 12. Метаболизм ксенобиотиков</b> . . . . .	<b>199</b>
<b>Глава 13. Клетки и активный кислород</b> . . . . .	<b>214</b>
<b>Заключение</b> . . . . .	<b>222</b>
<b>Предметный указатель</b> . . . . .	<b>224</b>
<b>Литература</b> . . . . .	<b>229</b>

## Предисловие

Развитие промышленного производства в России предполагает значительное увеличение капиталовложений в химическую промышленность, положение которой в общем объеме национального продукта в настоящее время не соответствует оптимальному балансу производственных отношений. Доля химической промышленности в ВВП составляет всего лишь 5–6%, а в мировой химической и нефтехимической промышленности мы занимаем двадцатое место. Правда, экспорт продукции химических предприятий пока превышает импорт, но основное место в поставляемом на внешние рынки ассортименте по-прежнему занимают удобрения, полуфабрикаты полимеров и продукты первичной переработки природного сырья. Наиболее значительное отставание наблюдается в производстве биологически активных веществ, используемых в качестве действующих начал агрохимических препаратов и субстанций лекарственных средств.

Именно в этой сфере химических производств реализуются высокие технологии, использующие специальные производственные аппараты и аналитические приборы, а также эффективные способы реализации многостадийных химических процессов. Высокие технологии востребованы как при получении уже известных соединений, так и при организации производства новых разрабатываемых лекарств и других средств воздействия на живую природу.

Наша страна нуждается в опережающих темпах развития тонкого органического синтеза с внедрением высокотехнологичных производств не только биологически активных веществ, но и высокоэффективных катализаторов, красителей, пигментов, добавок самого разного назначения. Однако все эти вещества обязательно будут воздействовать на окружающую среду, на людей, занятых в их производстве, и на потребителей этой продукции. Именно поэтому разработчики новых технологических процессов и занятые в синтезе новых соединений исследователи должны иметь достаточно объективные представления о функционировании живых систем на молекулярном уровне и о возможных механизмах включения целевых и побочных продуктов химических производств в биохимические превращения.

Уже сейчас ощущается острая потребность в квалифицированных специалистах в области тонкого органического синтеза и анализа химических соединений для работы в исследовательских институтах РАН и на передовых предприятиях, работающих в сфере здравоохранения. В ближайшее время систему высшего образования ожидают глубокие реформы, которые должны привести в соответствие уровень подготовки выпускников высших учебных заведений и постоянно растущие требования науки и производства к приобретаемому багажу знаний и умений специалистов, которые должны легко и эффективно адаптироваться к поставленным перед ними задачам. В условиях современной организации технологических процессов и научных исследований важную роль приобретает готовность персонала к изменениям в производственной и научной деятельности. Это обуславливает необходимость организации учебного процесса в высшей школе в соответствии с новыми стандартами, учитывающими современные тенденции в кадровой политике руководителей предприятий и научно-исследовательских коллективов.

Для химиков, которые занимаются разработкой новых биологически активных веществ и организацией их производства, становится обязательным изучение таких дисциплин, как, например, биохимия, медицинская химия, молекулярная патофизиология, супрамолекулярная химия. Эти знания требуются для эффективной работы в составе комплексных коллективов, в работе которых принимают участие биологи самой разной специализации и медики. В новых учебных планах высших учебных заведений серьезное внимание уделяется организации самостоятельной работы студентов, однако учебники и специализированные учебные пособия по этим предметам или отсутствуют совсем, или же сильно устарели. В соответствии с изложенным издание данного учебного пособия удачно дополняет существующие материалы по биохимии, предназначенные в первую очередь для студентов биологических специальностей.

## Список сокращений

СОХ	—	циклооксигеназа
СоА	—	кофермент А
FAD	—	флавинадениндинуклеотид
FMN	—	флаavinмононуклеотид
Hb	—	гемоглобин
metHb	—	метгемоглобин
NADH	—	никотинамидадениндинуклеотид
IF	—	белковый фактор инициации
NADPH	—	никотинамидадениндинуклеотид фосфат в восстановленной форме
QSAR	—	теория о количественных зависимостях активности веществ от их строения (Quantitative Structure-Activity Relationship)
$P_i$ и $PP_i$	—	анионы фосфорной и пирогосфорной кислот ( $i$ — inorganic)
АДФ, ADP	—	аденозиндифосфат
АПБ	—	ацилпереносящий белок
АКТГ	—	адренортикотропный гормон
АМФ, AMP	—	аденозинмонофосфат
АТФ, ATP	—	аденозинтрифосфат
БАВ	—	биологически активное вещество
ГЛБ, HLB	—	гидрофильно-липофильный баланс
ГМФ	—	гуанозинмонофосфат
ГДФ	—	гуанозиндифосфат
ГТФ, GTP	—	гуанозинтрифосфат
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
МКЦ	—	микрористаллическая целлюлоза
мяРНК	—	малая ядерная РНК



ПАСК	—	<i>n</i> -аминосалициловая кислота
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
мРНК	—	матричная РНК
ПАВ	—	поверхностно-активное вещество
рРНК	—	рибосомальная рибонуклеиновая кислота
ТПП, ТРР	—	тиаминпирофосфат
тРНК	—	транспортная РНК
тРНК <sup>Met</sup>	—	транспортная РНК, предназначенная для связывания с метионином
цАМФ, сАМР	—	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	—	центральная нервная система
Фп	—	фосфопантетеил

# Введение

Я состою из действующей силы и телесной материи. Ни одно из них не обращается в ничто, так как они не возникают из ничего. Каждая часть моего существа через превращение входит в какую-нибудь часть мира, и эта, в свою очередь, опять в другую часть его, и так бесконечно совершаются его превращения. В силу подобных превращений, возник и я, как и мои родители, и так назад до бесконечности.

*Марк Аврелий Антонин, 121–180 гг.*

Биохимия, или химия живого, представляет собой самостоятельную естественнонаучную дисциплину, которая включается в учебные планы не только для подготовки специалистов в области молекулярной биологии или других биологических наук, но и для подготовки химиков самых разных направлений, поскольку любые их разработки так или иначе будут взаимодействовать с живой природой. При этом понятно, что освоение всего материала, накопленного за многие годы развития этой области естествознания, даже для специалистов в области химии и технологии биологически активных веществ не представляется возможным. Задача предлагаемого курса состоит в том, чтобы в рамках целостного курса биохимии создать основы для понимания механизмов действия и биотрансформации лекарственных средств, агрохимических препаратов и других ксенобиотиков, тем более что классификация биологически активных веществ все чаще и чаще основывается на механизмах их биологической активности.

В одном из номеров журнала «Химия и жизнь» было предложено оценить возможность проявления токсических свойств у ряда химических соединений, представленных только их химическими формулами. Хорошо зная неорганическую химию, можно было на основании различия в химических свойствах тетрафторида серы и гексафторида серы предположить безвредность второго и высо-

кую токсичность первого, но думаю, что ни один читатель этого журнала, даже из тех, кто подробно изучил обычные учебники по биохимии, не сможет правильно оценить токсичность химически инертного 2,3,4,6-тетрахлордibenздиоксина, если, конечно, он не занимался проблемой метаболизма ксенобиотиков специально.

Курс биохимии, преподаваемый будущим специалистам в области синтеза и применения биологически активных веществ (БАВ), во-первых, дает полное представление об этой области естественных наук, а во-вторых, закладывает основы, необходимые для изучения курсов медицинской химии (Medicinal chemistry), токсикологии, химии агрохимических препаратов и молекулярной патофизиологии (Medical chemistry). В 1997 г. Комиссия ИЮПАК дала определение медицинской химии: «Медицинская химия является химической дисциплиной, включающей также аспекты биологии, медицины и фармацевтики. Она заключается в изобретении, открытии, дизайне, идентификации и получении БАВ, в изучении их метаболизма и интерпретации их механизма действия на молекулярном уровне, а также в установлении взаимосвязей структура-активность». Из этого определения следует, что медицинская химия представляет собой область знаний, которая непосредственно контактирует с органической химией и с биохимией.

Возможны два подхода к проблеме направленного поиска новых биологически активных веществ и изучения отклика объектов живой природы на химические соединения естественного или искусственного происхождения — статистический и биорациональный. Первый из них представлен накоплением информации о биологической активности в отдельных классах органических соединений и предсказанием свойств новых веществ на основании анализа зависимости активности от строения для известных соединений. Для этого в определенном классе веществ синтезируют несколько десятков структурных аналогов и проводят детальное изучение их биологической активности и физико-химических характеристик. Затем соединения разбивают на две группы, составляющие обучающую и проверяющую матрицы. Основная задача состоит в том, чтобы представить строение молекулы и ее свойства в виде числовых характеристик — дескрипторов. Потом на соединениях, входящих в обучающую матрицу, составляют математическое описание зависимости свойств веществ от их строения, и валидность этого описания проверяют на второй контрольной группе соединений (10–20% от общего числа). Если математическое описание верно (валидно), то

его можно использовать для предсказания свойств аналогичных соединений на основании их структурных формул.

Первые закономерности, соответствующие современным представлениям о количественных зависимостях активности веществ от их строения (Quantitative Structure-Activity Relationship — QSAR), были получены еще в середине XIX в., когда было показано, что с увеличением молекулярной массы токсичность простейших алифатических спиртов сначала возрастает до определенного максимального значения по мере уменьшения их растворимостей в воде и затем снова снижается. В 30-е гг. XX в. Л. Гаммет в США предложил известное уравнение, которое связывает электронные свойства ароматических соединений с их реакционной способностью, и разработал концепцию линейных зависимостей свободных энергий, с помощью которых химические свойства веществ могут быть представлены аддитивными комбинациями корреляционных факторов. Следующим этапом в развитии техники QSAR стали стерические параметры Р. Тафта, распространившего идеи Л. Гаммета на алифатические соединения. Но основоположником современной техники QSAR стал калифорниец А. Р. Ханш (Ганч, Hansch), дополнивший электронные параметры Гаммета и стерические параметры Тафта показателями растворимости веществ в полярных и неполярных средах, поскольку гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ, HLB) вещества характеризует его транспорт в многоклеточных организмах.

Сейчас в уравнениях QSAR используются топологические дескрипторы, описывающие связанность атомов в молекуле, ее разветвленность, электронные дескрипторы, включающие константы Гаммета, дипольные моменты, значения  $pK_a$ , молекулярные рефракции, потенциалы ионизации, а также коэффициент распределения в системе октанол—вода (показатель ГЛБ), показатели стерических эффектов, константы Тафта, ван-дер-ваальсовы радиусы, общую поверхность молекулы и т. д. Несмотря на то, что сам Ханш оценивает современное состояние техники QSAR очень критично («Мне кажется, что даже начало еще не положено»), этот подход уже широко используется в исследовательской практике.

Особенность *статистического подхода* к проблеме биологической активности состоит в том, что при этом живая система остается «черным ящиком» — молекулярные механизмы взаимодействия биохимических систем с изучаемым классом соединений в этом случае не рассматриваются. При всех достоинствах техники QSAR ее недостатки очевидны: такой подход к оценке биологи-

ческой активности применим только для соединений, входящих в большой ряд тщательно изученных и охарактеризованных по многим параметрам (число дескрипторов может быть более тысячи) структурных аналогов. В таких рядах с помощью методологии QSAR можно, не синтезируя соединение, по его химической формуле оценить токсичность, выбрать структуру, которая обеспечит максимальную фотостабильность, или получить другую информацию о свойствах вещества. У известных соединений можно выявить структурные элементы, отвечающие за тот или иной вид биологической активности. И все же поиск новых классов БАВ с помощью техники QSAR пока невозможен, поскольку статистические методы анализа, соединяющие экспериментальные физико-химические и биологические параметры, анализируют структуры только в определенной узкой группе близких по строению соединений. В будущем, когда удастся преодолеть ограниченность современных приемов QSAR, области применения этой методологии, конечно, расширятся.

Чисто *химический подход* к синтезу новых биологически активных соединений сейчас стал малопродуктивным, хотя использование комбинаторного синтеза значительно расширило возможности получения большого числа микроколичеств новых веществ, направляемых на выявление у них биологической активности. Если в начале 1950-х гг. до практического использования доводилось одно из 8–10 тысяч полученных новых соединений, то сейчас из-за ужесточения требований к эффективности и безопасности, а также из-за широкого внедрения комбинаторного синтеза эту цифру даже трудно оценить. Абсурдность чисто химического подхода к поиску новых БАВ легко продемонстрировать таким примером: число всех возможных соединений с молекулярной массой до 800 Да превышает  $10^{180}$ , но число атомов в видимой Вселенной менее  $10^{100}$  (это самое большое число — гугол). Это означает, что для синтеза всех возможных веществ с такими молекулярными массами даже всего лишь по одной молекуле не хватит атомов во Вселенной. Ограничившись синтезом структурных аналогов уже известных биологически активных соединений, надо будет синтезировать  $10^{80}$  образцов. Это, конечно, меньше чем гугол, но тогда можно привести еще одно ограничение: масса видимой Вселенной равна  $10^{53}$  мг.

Наработанный за многие десятилетия экспериментальный материал позволяет более разумно подходить к поиску новых биологически активных веществ, особенно, если при этом у экспериментатора есть четкие представления о протекании метаболических и

регуляторных процессов в живых организмах. До 40% веществ, претендующих на роль лекарств, отбраковываются на основании плохих фармако-кинетических характеристик, то есть эти соединения не проходят по таким показателям, как абсорбция, распределение в тканях организма, метаболические превращения и выведение их из организма (Absorbtion, Distribution, Metabolism, Excretion — ADME). Еще до 11% оказываются токсичными в опытах на животных. Однако самые большие проблемы представляют вещества, у которых токсичность выявляется уже после их выпуска на рынок лекарственных средств. Не менее катастрофична и ошибка при отбраковке препаратов, поскольку она может свести на нет многолетний труд больших исследовательских коллективов.

В рамках совершенствования *биорационального* подхода к синтезу новых БАВ большое внимание уделяется изучению механизмов взаимодействия природных и синтетических соединений с биологическими мишенями, а также исследованию путей трансформации ксенобиотиков в живой природе. В 80-е гг. XX в. благодаря прогрессу в технике рентгеноструктурного анализа, в вычислительной технике и в компьютерной графике в исследовательских центрах стали использовать методику компьютерного молекулярного моделирования (Computer Assisted Molecular Modeling — САММ), которую по праву можно отнести к самым современным методам изучения и конструирования биоактивных соединений. В рамках техники САММ постоянно совершенствующиеся программы, основанные на точном знании строения рецепторных участков и активных центров биомолекул, позволяют проводить проверку гипотетических структур на совместимость с белками-мишенями. Только биорациональный подход, дополняемый техникой САММ, позволяет направленно модифицировать первоначальные структуры с перспективной биологической активностью, значительно сокращая усилия по синтезу и многофакторным биологическим испытаниям новых соединений.

Изучаемые биохимией механизмы функционирования клеток на молекулярном уровне уже послужили отправной точкой при поиске новых средств воздействия на живую природу, но возможности использования синтетиками представляемых биохимией знаний неисчерпаемы.

Что же является объектом изучения биохимии, история которой насчитывает уже более 100 лет? Традиционно изучение химии живого (термин «биохимия» используется с 1903 г.) начинается с простейших структурных элементов биомолекул — углеводов, амино-

кислот, простейших липидов. Большой вклад в эту область биохимии внес немецкий исследователь Э. Фишер классическими работами по химии сахаров. Им были также разработаны способы выделения аминокислот из продуктов гидролиза белков. Работы по поиску новых простых биомолекул продолжаются до сих пор, в ходе изучения обмена веществ (метаболизма) и его регуляции постоянно открывают новые соединения, которые могут лечь в основу направленного синтеза новых БАВ. Многие регуляторные соединения и продукты метаболизма встречаются в самых разных видах живого, то есть существует качественное сходство на клеточном уровне, и часто речь идет лишь о количественных расхождениях.

Важнейший вопрос биохимии — как построены макромолекулы живой природы? В опытах по изучению молекулярного состава клеток первые биохимики обнаруживали высокомолекулярные вещества: полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты, сложные липиды. Их качественный состав был установлен достаточно быстро, но казалось, что последовательность соединения сотен аминокислотных составляющих в белковых молекулах или тысяч нуклеозидов в нуклеиновых кислотах не удастся установить никогда. Однако современные методы выделения и анализа макромолекул биологического происхождения позволили определить не только первичное строение, но и пространственное расположение свернутых в компактные образования биополимеров.

В 1800 г. Французская академия предлагала премию в 1 кг золота тому, кто сможет вразумительно ответить на вопрос о различии между ферментом и субстратом. Еще в XIX в. считалось, что дрожжи (первый объект биохимии) представляют собой неживые образования, а сама биохимия начиналась с работ по сбраживанию глюкозы бесклеточными гомолизатами дрожжей. Отсюда и появился термин «энзим» (от греч. *en zimes* — в дрожжах), используемый иногда для обозначения ферментов, действующих вне клетки. Ответ на вопрос о принципах функционирования этих избирательных и эффективных биокатализаторов имеет значение не только для биохимии, но и для теории и практики органической химии.

Что требуется для существования живого организма? На этот вопрос уже можно ответить достаточно однозначно как на уровне всего организма, так и на уровне отдельной клетки. Нарушения обмена веществ, связанные с отсутствием незаменимых компонент пищи, легли в основу расшифровки основных метаболических путей.

Что обеспечивает превращение молекул в необходимые клеткам организма вещества? Растения поглощают только воду, минеральные соли и диоксид углерода, синтезируя из них огромное богатство органических соединений. Взрослый человек ежедневно потребляет около 400 г пищевых продуктов, их компоненты меняются день ото дня, но в норме тело человека сохраняет постоянный состав и вес.

Как потенциальная энергия поступающих с пищей веществ используется живыми организмами? Тепловые машины работают на разнице температур, тогда как живые клетки изотермичны. И в то же время потенциальная энергия, заключенная в пище, утилизируется живыми организмами гораздо эффективнее, чем в тепловых машинах, а использование энергии света для синтеза всего разнообразия веществ, участвующих в развитии растений, вообще не имеет аналогий в неживой природе. В живых клетках все энергетические процессы так или иначе протекают через аденозинтрифосфат АТФ (в уравнениях реакций далее будет использоваться сокращение АТР, соответствующее его названию в латинской транскрипции) — универсальный источник свободной химической энергии, используемый клетками для генерирования теплоты, биосинтеза, совершения механической работы, создания градиентов концентраций и для других энергозатратных процессов.

Важнейший объект изучения биохимии — синхронизация биохимических превращений. Клетки нуждаются в определенных количествах источника свободной химической энергии АТФ и строительные блоки, и их всегда ровно столько, сколько требуется. Регуляция обменных процессов и ее принципы — одна из ключевых проблем биохимии. На уровне многоклеточных организмов объектом изучения становится и согласованная работа различных органов, регулируемая нервной системой с помощью таких веществ, как гормоны, нейромедиаторы и цитокины.

И, наконец, биохимия изучает взаимодействие биомолекул с ксенобиотиками, необратимую и обратимую блокировку ферментов и рецепторных белков, ферментативные превращения ксенобиотиков, реакции продуктов превращений ксенобиотиков.

Еще до формирования биохимии как самостоятельной науки произошло разделение химии на органическую и неорганическую. Некоторое время существовала теория «жизненной силы», сторонники которой считали, что синтез органических соединений из неорганических может проходить только с участием живых организмов, а уделом химиков остается лишь изучение превращений органических веществ, выделенных из живой природы. Несостоятельность



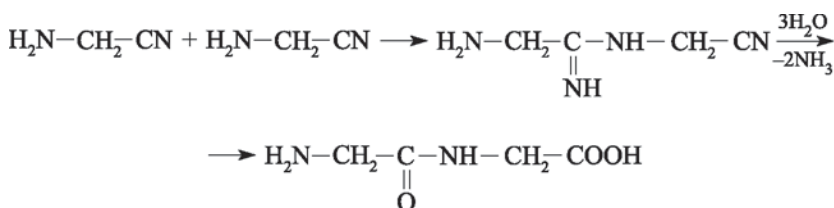
виталистов достаточно быстро была показана в многочисленных экспериментах, но углубление философского спора о происхождении органической материи и живой природы имеет принципиальное значение. Ограниченный фактический материал по клеточному строению живых организмов и глубокий анализ данных палеонтологии позволили Ч. Дарвину сформулировать концепцию *непрерывной биологической эволюции*. После этого осталось решить основной вопрос о возникновении простейших форм жизни.

Первичный состав земной атмосферы и климатические условия могут быть смоделированы на основе данных, полученных при изучении других планет Солнечной системы и космогонических теорий. Воздействия жесткой радиации, искровых и тлеющих разрядов на искусственные смеси воды, метана, аммиака и водорода (а именно такой и представляется первичная атмосфера Земли) приводят к образованию широкого спектра органических соединений, среди которых есть аминокислоты, углеводы, гетероциклические соединения и другие вещества, являющиеся простейшими строительными элементами живой природы.

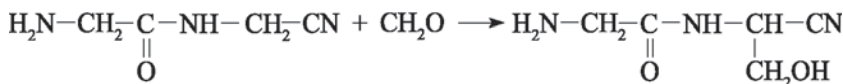
Вот примеры химизма таких превращений: из метана и воды, а также из метана и аммиака в условиях ионизирующего излучения образуются формальдегид и циановодород. Аммиак, синильная кислота и формальдегид реагируют по реакции Штрекера с образованием аминокетонитрила:



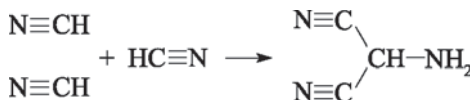
Аминокетонитрил — это нитрил простейшей аминокислоты глицина. Его гидролиз приводит к образованию глицина, а в аналогичных превращениях других альдегидов могут быть получены и более сложные по строению аминокислоты (например, по цепочке: этан → ацетальдегид → аланин). Интересно, что на основе аминокетонитрилов могут быть получены и пептиды: аминокетонитрилы реагируют с нитрильными функциями с образованием амидинов, которые гидролизуются в мягких условиях до амидов (пептидов):



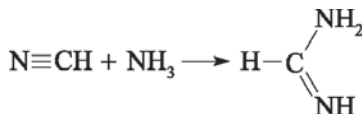
При конденсации с формальдегидом производные глицина в пептидных цепях могут быть преобразованы в производные другой аминокислоты — серина:



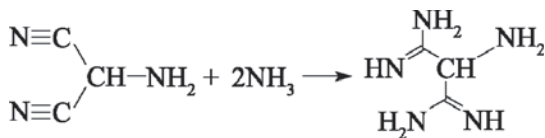
Важнейшим структурным элементом нуклеиновых кислот и многих ферментных систем является гетероциклическое соединение 6-аминопурин, или аденин, который также может быть получен в абиотических условиях. Например, в газовой фазе циановодород тримеризуется в динитрил аминмалоновой кислоты:



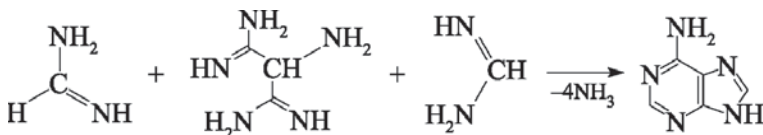
Циановодород реагирует с аммиаком с образованием формамида:



Точно также реагируют с аммиаком и нитрильные группы тримера циановодорода:



Образующийся при этом диамидин аминмалоновой кислоты может реагировать с двумя молекулами формамида с образованием аденина:



[ . . . ]

# Глава 1

## Углеводы

Этот класс природных соединений носит такое название потому, что первым изученным его представителям соответствовала общая формула  $C_n(H_2O)_m$ , то есть формально их можно было рассматривать как гидраты углерода. Позже были найдены близкие по свойствам и по роли в живой природе соединения, также относящиеся к углеводам, но такой простой общей формуле уже не соответствующие — это аминсахара и ациламиносахара, дезоксисахара, продукты окисления сахаров и другие их производные.

В живых клетках углеводы выполняют важные функции: полисахариды используются в качестве источников свободной химической энергии, они являются структурными элементами растительных и животных клеток, углеводы участвуют в построении более сложных молекул — различных гликозидов, гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов (в том числе антигенных ганглиозидов) и нуклеиновых кислот. Из углеводов образуется витамин С, фактор роста бактерий инозит и так называемые *заменяемые белковые аминокислоты*. Важнейшую функцию выполняют углеводы в биоэнергетических процессах, поставляя клеткам энергию, как в анаэробных, так и в окислительных превращениях, и поэтому продукты поликонденсации самого распространенного углевода *глюкозы* (крахмал, гликоген) используются всеми видами живого как запас легко мобилизуемой энергии и строительного материала для других молекул. Углеводные остатки входят в состав многих ферментов. С участием сахара с пятью атомами углерода — рибозы — построены молекулы рибонуклеиновых кислот, а дезоксирибоза входит в состав вещества наследственности — дезоксирибонуклеиновой кислоты. Гликопротеины (белки с углеводными составляющими) обеспечивают смазку в суставах и покрывают стенки кровеносных сосудов. В заключение можно сказать, что основная масса органических соединений на Земле представлена углеводами.

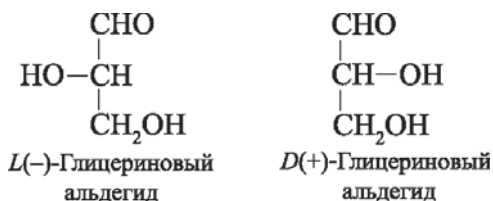
## 1.1. Строение углеводов

Кристаллические, растворимые в воде и имеющие чаще всего сладкий вкус низкомолекулярные углеводы называют *сахарами*. Высокомолекулярные углеводы в воде нерастворимы. Строение сахаров изучалось многими исследователями XIX в., например, А. Байер установил, что функциональные группы сахаров представлены одной карбонильной группой и несколькими гидроксильными. Но наибольший вклад в эту область химии внес Э. Фишер. Им, в частности, была разработана методика установления пространственного строения этих соединений, поскольку одной только изомерией положений функциональных групп нельзя было объяснить разнообразие углеводов, полученных синтетическим путем и выделенных из живой природы.

Для сахаров, содержащих одну неразветвленную и неразделенную гетероатомами цепочку атомов углерода (такие сахара называют моносахаридами), общая формула  $C_n(H_2O)_m$  может быть уточнена, так как при  $n > 9$  их молекулы разлагаются на моносахариды с меньшим числом атомов углерода по реакции, обратной реакции альдольной конденсации. Соответствующий брутто-формуле  $C_2H_4O_2$  гликолевый альдегид  $HOCH_2CHO$  не имеет асимметрического атома углерода и к углеводам не относится. В последние годы перестали относить к углеводам и называвшиеся ранее триозами глицериновый альдегид с диоксиацетоном ( $n = 3$ ), поскольку у диоксиацетона нет асимметрического центра и, кроме того, эти соединения не образуют циклических внутренних полуацеталей, которые определяют биохимическую специфику углеводов. В соответствии с этим в общей формуле углеводов  $n$  для моносахаридов принимает значения от 4 до 9.

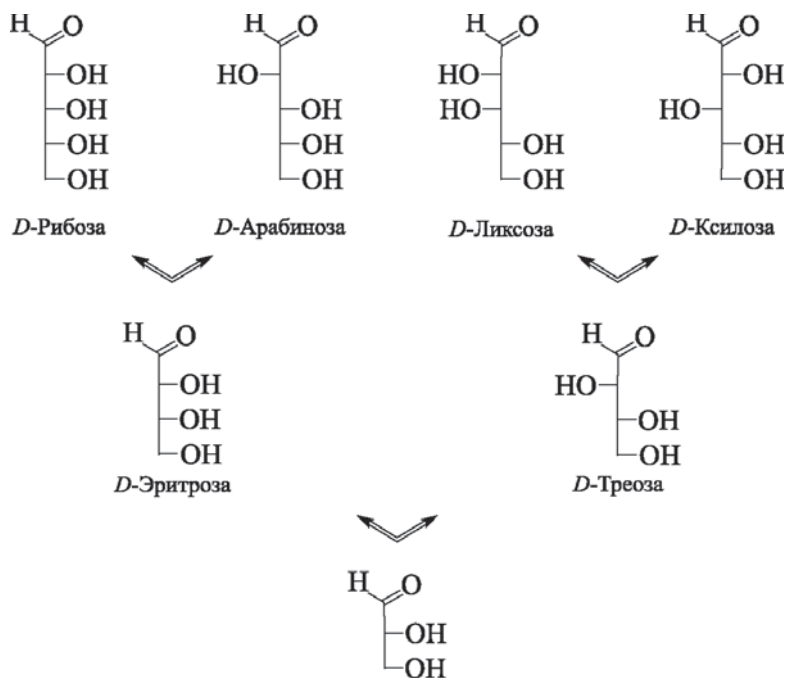
Тем не менее, асимметрический атом углерода глицеринового альдегида, из которого могут быть получены все другие сахара, используется в качестве отправной точки при установлении пространственного строения всех моносахаридов. В проекциях Фишера молекулы сахаров изображают на плоскости с гидроксильными группами справа или слева от атомов углерода. Фишер предложил считать, что у левовращающего

глицеринового альдегида при его изображении с карбонильной группой вверху молекулы гидроксильная группа направлена влево (*L* от *laevo*) у левовращающего и вправо (*D* от *dextro*) у правовращающего:

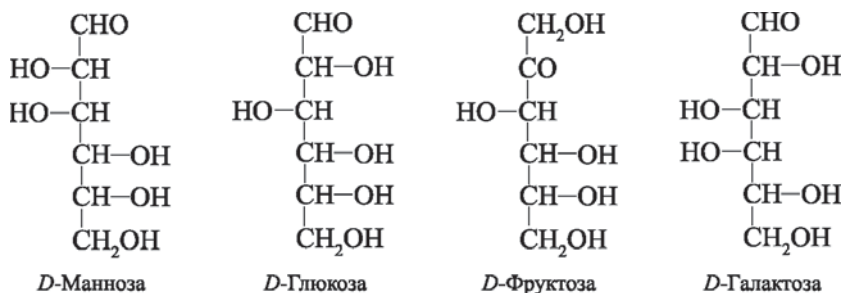


В более сложных сахарах с несколькими асимметрическими атомами углерода обозначение *L* или *D* не говорит о направлении вращения плоскости поляризованного света их растворами, а только об абсолютной конфигурации наиболее удаленного от карбонильной группы асимметрического атома углерода с гидроксильной группой. Если в названии сахара надо отразить и показатель оптической активности, то его дополняют значками (-) для левовращающих и (+) для правовращающих веществ. Оказалось, что практически все природные сахара могут быть получены из *D*-глицеринового альдегида и поэтому они относятся к *D*-ряду. Реакции наращивания цепи, начинающиеся с альдегидной группы *D*-глицеринового альдегида, не затрагивают гидроксильную группу у асимметрического атома углерода, поэтому и было принято брать за основу систематизации конфигурацию у наиболее удаленного от карбонильной группы атома углерода. Кроме того, именно эта гидроксильная группа чаще всего участвует в образовании циклических полуацеталей и определяет их истинное пространственное строение.

Нумерация атомов углерода у сахаров начинается с альдегидной функции у альдоз или с наиболее близкого к карбонильному углероду концевому атому углерода у кетоз. Тогда генеалогическое древо альдоз будет выглядеть следующим образом:



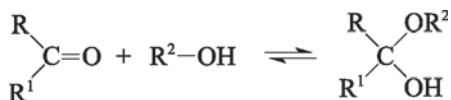
Наиболее распространенные природные гексозы в таком упрощенном варианте представления формул выглядят следующим образом:



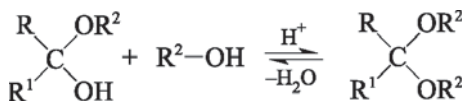
## 1.2. Химические свойства углеводов

Проекция Фишера удобна для формального рассмотрения и классификации сахаров, но она не отражает истинное строение этих веществ. Глюкоза не образует бисульфитное соединение и не дает цветной реакции с фуксинсернистой кислотой, которая характерна для функциональных групп  $-\text{CHO}$ , но она взаимодействует с производными гидразина и с некоторыми другими реагентами подобно альдегидам более простого строения. При растворении глюкозы в воде образуется раствор с удельным вращением  $[\alpha]_D^{22} = +122^\circ$ , однако со временем его удельное вращение снижается до  $+53^\circ$ . Это явление, называемое *мутаротацией*, свидетельствует о том, что кристаллизовавшаяся из воды *D*-глюкоза после растворения переходит в другую форму с меньшим удельным вращением. В обычных условиях из воды кристаллизуется форма с меньшей растворимостью и с большим удельным вращением, получившая обозначение  $\alpha$ , но кристаллизацией из пиридина удалось получить в чистом виде и  $\beta$ -*D*-глюкозу, удельное вращение которой оказалось равным  $+18,7^\circ$ ; при растворении ее в воде удельное вращение раствора растет до того же значения  $+53^\circ$ .

В основе мутаротации лежит реакция гидроксильных групп с карбонильными функциональными группами, протекающая с образованием полуацеталей из альдегидов ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) и полукеталей из кетонов по схеме:



При нагревании с избытком спирта в присутствии кислоты с удалением из реакционной массы воды могут быть получены и полные ацетали (кетали):



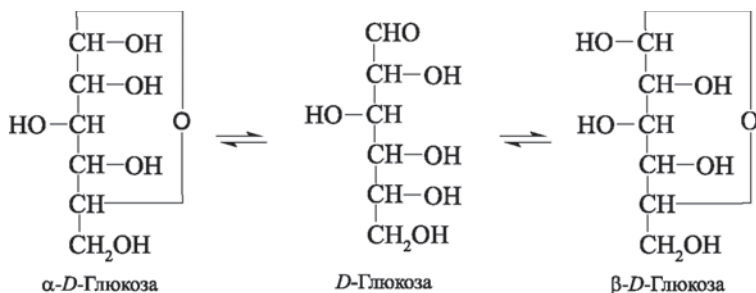
Экспериментально показано, что в молекуле глюкозы есть пять гидроксильных групп, однако одна из них заметно отличается по реакционной способности от четырех остальных. Так, например, при нагревании с метиловым спиртом в присутствии кислоты



образуется монометилловый эфир глюкозы, тогда как остальные четыре гидроксильные группы метилируются только метилиодидом в присутствии оксида серебра.

Пентаметилглюкоза гидролизуется водным раствором кислоты по одной эфирной группе, а остальные четыре метоксильных группы устойчивы к гидролизу. Кроме того, полученная гидролизом пентаметилглюкозы в кислой среде тетраметилглюкоза мутаротирует, то есть при растворении ее кристаллов в воде удельное вращение плоскости поляризованного света изменяется во времени, выходя на равновесное значение.

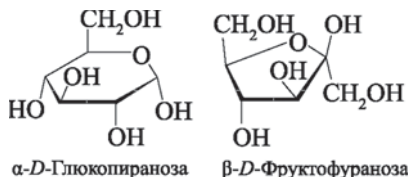
Для всего этого есть только одно объяснение: молекулы углеводов имеют как карбонильную, так и спиртовые функции, и поэтому они легко образуют стабильные циклические внутримолекулярные полуацетали, представляемые в проекциях Фишера следующим образом:



С переходом атома углерода карбонильной группы из  $sp^2$ - в  $sp^3$ -гибридизованное состояние появляется новый асимметрический центр, а два соответствующих оптических изомера Фишер предложил обозначать символами  $\alpha$  и  $\beta$ :  $\alpha$  — в том случае, когда новая гидроксильная группа расположена с той же стороны, что и кислород гетероцикла,  $\beta$  — если она на другой от него стороне, правда, так просто это выглядит только в плоской проекции.

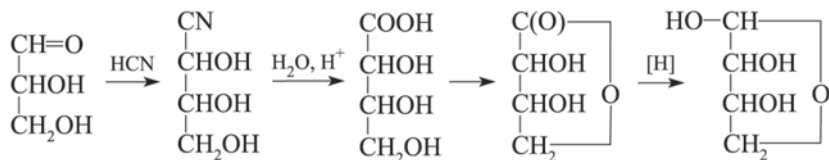
Полуацетальная (аномерная) гидроксильная группа значительно отличается по реакционной способности от других гидроксильных групп сахаров, и при замещении ее на другие функции образуются производные, называемые в общем случае гликозидами (глюкозиды, фруктозиды, галактозиды, рибозиды и т. д.). Так, при нагревании глюкозы с метанолом в присутствии кислоты образуются метил- $\alpha$ -D-глюкозид и метил- $\beta$ -D-глюкозид.

У глюкозы образование внутреннего полуацетала протекает с участием гидроксильной группы у пятого атома углерода и поэтому ее можно рассматривать как производное шестичленного гетероцикла тетрагидропирана. Часто также реализуется пятичленный цикл, и тогда сахар является производным тетрагидрофурана. В более приближенных к реальным структурам формулах Хэйуорта глюкоза и фруктоза, например, изображаются так:



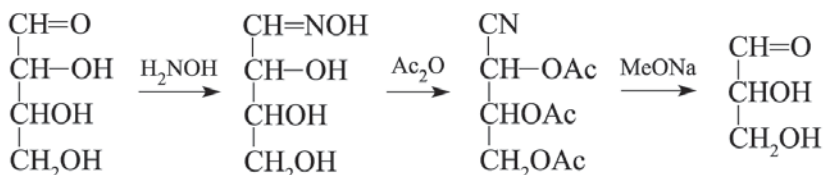
Такие циклические полуацетальные структуры могут образовываться только из сахаров с числом атомов углерода больше трех. Поскольку глицериновый альдегид такие структуры не образует, его, как отмечалось выше, сейчас исключают из числа сахаров, хотя в биохимии диоксиацетон и глицериновый альдегид достаточно значимы.

Уже говорилось о том, что сахара могут быть получены из глицеринового альдегида. Для этого используется реакция карбонильных групп с синильной кислотой, протекающая с образованием циангидрина. После омыления нитрильной группы образуется лактон, который легко восстанавливается амальгамой натрия в спирте до полуацетальной формы соответствующего сахара, число атомов углерода в молекуле которого увеличилось до четырех:

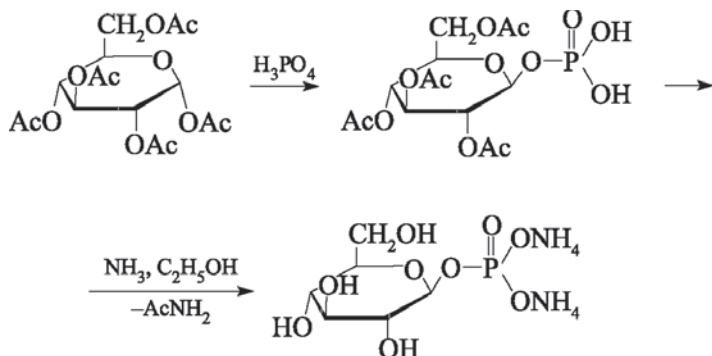


Представленная схема увеличения длины углеродной цепочки рассматривает образование и превращения только одного из двух возможных пространственных изомеров циангидрина глицеринового альдегида, приводящие к эритрозе; с другим изомером образуется треоза. Есть и обратный путь, по которому из сахара получают

оксим, затем действием ацетангирида в присутствии пиридина превращают оксимную группу в нитрильную и ацетилируют гидроксильные группы. После этого действием основания укорачивают цепочку на один атом углерода, отщепляя синильную кислоту, и снимают ацетатные группы в результате реакции переэтерификации:

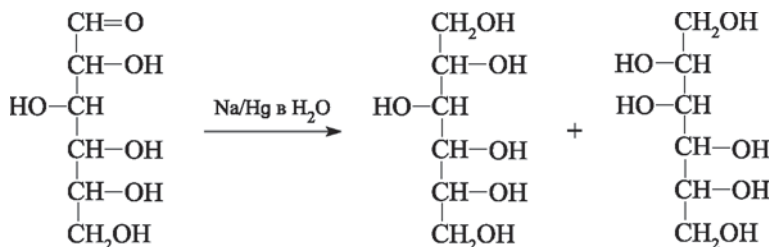


Аномерная гидроксильная группа легче чем спиртовая вступает в различные реакции замещения. Так, например, именно по этой группе идет реакция глюкозы с метанолом в присутствии сильной кислоты с образованием метилглюкозида, а нагревание пентаацетата глюкозы с концентрированной фосфорной кислотой приводит к образованию тетраацетата  $\alpha$ -D-глюкозо-1-фосфата, из которого  $\alpha$ -D-глюкозо-1-фосфат получают действием раствора аммиака в абсолютном спирте; эфирная связь неполных эфиров фосфорной кислоты устойчива в щелочных средах:

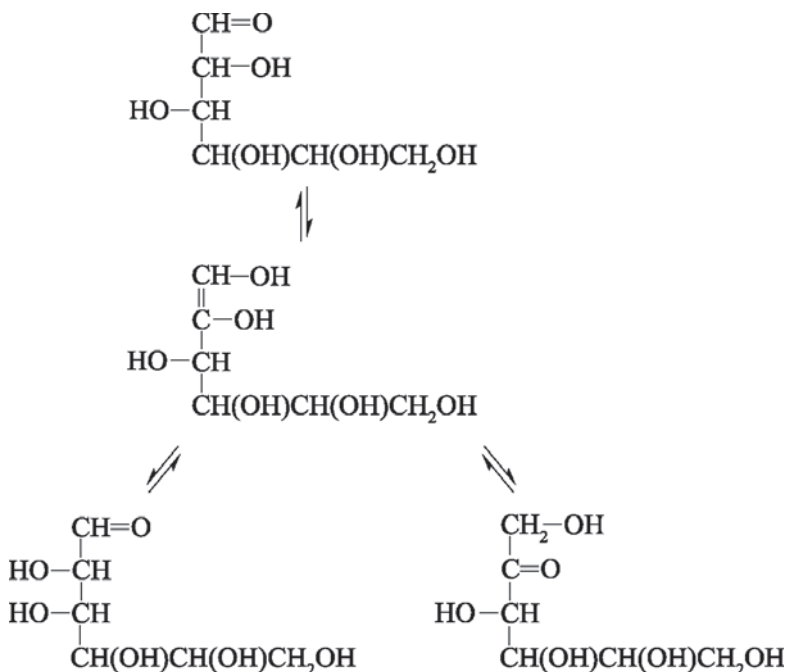


В присутствии концентрированных щелочей из сахаров образуются окрашенные в коричневый цвет продукты поликонденсации. Очевидно, что это связано с превращениями по типу альдольной и кротоновой конденсации. Однако разбавленные щелочи и гидроксиды щелочно-земельных металлов вызывают перегруппировку Лобри-де-Брюйна—ван-Экенштейна, затрагивающую асимметрический атом углерода. Впервые с таким превращением встретился

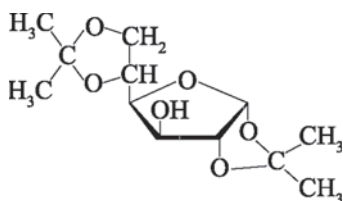
Фишер, обнаруживший, что при восстановлении глюкозы амальгамой натрия в воде наряду с сорбитом образуется также маннит:



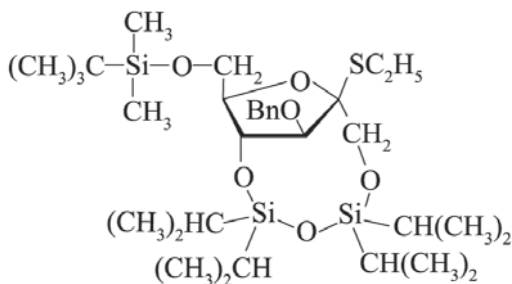
Не найдя объяснения этому экспериментальному факту, Фишер только отметил его в своей публикации (1889 г.), посвященной реакциям восстановления сахаров. Позже было установлено, что в присутствии оснований идет взаимное превращение сахаров, связанное с образованием енолов. Так, из глюкозы образуется енольная форма, которая может снова превратиться как в глюкозу, так и в маннозу или фруктозу (на схемах этих превращений сахара показаны в формулах Фишера для более наглядного представления химизма превращений):



Живая природа использует молекулы сахаров для получения растворимых в воде производных, которые участвуют в обменных процессах, переносятся жидкими средами в многоклеточных организмах или выводятся из организма. Биосинтетические пути получения таких соединений основаны на высокоизбирательных ферментативных реакциях. Химический синтез соединений, в состав которых входят молекулы сахаров, основан на использовании ряда защитных групп, позволяющих проводить избирательные превращения по отдельным функциональным группам в их молекулах. Так, например, в водном растворе не удастся обнаружить фуранозные формы глюкозы, но при нагревании ее с ацетоном в присутствии кислоты образуется 1,2,5,6-диизопропилиден-*D*-глюкофураноза со свободной гидроксильной группой в 3-положении:

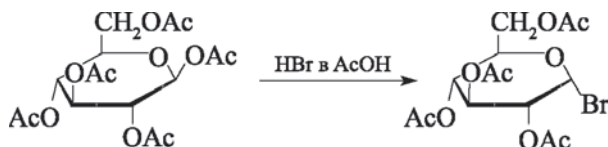


Сахароза легко образуется в растениях в результате ферментативной конденсации глюкозы и фруктозы, тогда как для ее синтеза приходится использовать различные защитные группы. В одной из самых успешных методик используют реакцию пентабензил- $\alpha$ -глюкозы с защищенным тиопроизводным фруктозы формулы ( $\text{Bn} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ):

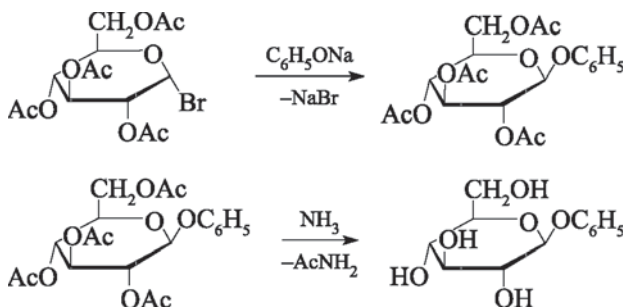


При нагревании глюкозы с уксусным ангидридом при катализе хлоридом цинка образуется пентаацетил- $\alpha$ -глюкоза, а при действии на это соединение раствора бромистого водорода в ледяной

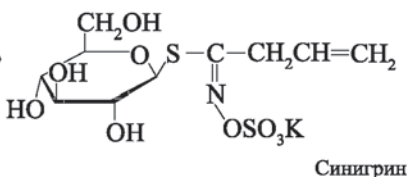
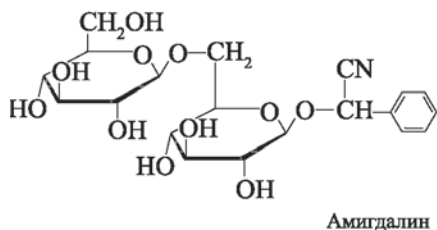
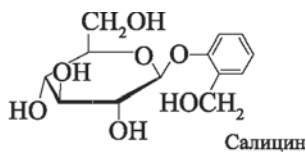
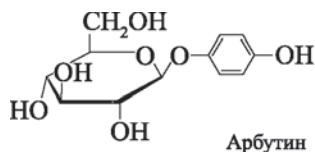
уксусной кислоте ацетоксигруппа аномерного атома углерода заменяется на атом брома:



Это соединение, отличающееся высокой реакционной способностью по атому брома, используют для синтеза глюкозидов. Например, фенолглюкозид получают при взаимодействии этого вещества с фенолятом натрия с последующим снятием ацетильных защитных групп омылением в присутствии оснований (гликозидная связь в этих условиях устойчива) или действием спиртового раствора аммиака:

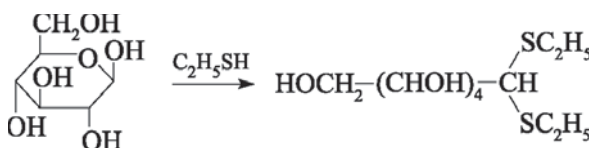


В качестве примеров некоторых природных глюкозидов можно привести арбутин, салицин, синигрин и содержащий два сахаридных остатка амигдалин из плодов косточковых (вишня, горький миндаль):



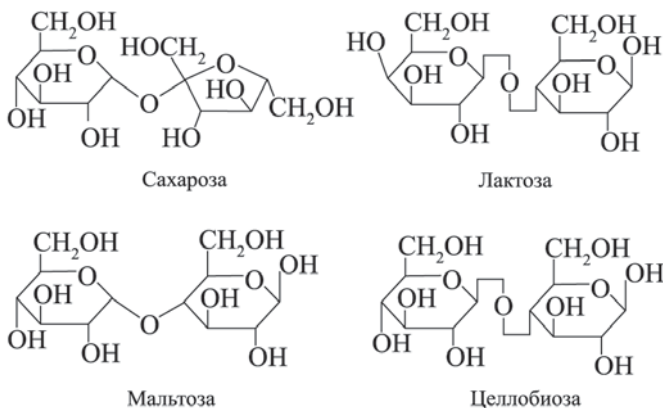
Связанные с сахарами несахаридные фрагменты гликозидов называют агликонами. В соответствии с этим, агликоном арбутина является гидрохинон, агликоном салицина — салициловый спирт, агликоном амигдалина — циангидрин бензальдегида. Синигрин, представляющий собой тиоглюкозид, в присутствии фермента миросиназы разлагается с образованием аллилизотиоцианата (хрен, горчица, лук).

При действии на альдозы меркаптанов очень легко образуются тиоацетали, например:



Продуктом этой реакции является полный тиоацеталь, что подразумевает возможность участия в реакции альдегидной формы глюкозы, содержание которой в водном растворе глюкозы оценивается в 0,0026%.

При образовании гликозидных связей между молекулами моносахаридов образуются дисахариды, трисахариды, олигосахариды и полисахариды. Именно эти соединения оправдывают общий вид формулы углеводов  $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$ , поскольку, как отмечалось выше, для моносахаридов  $n$  принимает значения от 4 до 9. Самые известные дисахариды — это сахароза, лактоза и мальтоза, а также целлобиоза, образующаяся при частичном гидролизе целлюлозы:



[ . . . ]



В этом учебном пособии основное внимание уделяется метаболическим и регуляторным процессам, которые лежат в основе биорационального подхода к поиску новых активных составляющих лекарственных средств и агрохимических препаратов. В отличие от случайного поиска биологически активных соединений в биорациональном синтезе в качестве отправной точки используют представления о биологических мишенях, на которые направлено действие известных природных и синтетических веществ. При этом знание молекулярных механизмов таких взаимодействий позволяет находить пути повышения активности синтезируемых соединений, устранять побочные эффекты и выходить на новые виды биоактивности.

**Коваленко Леонид Владимирович** – профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии биомедицинских препаратов в Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева. Область научных интересов – синтез фосфорных аналогов биогенных карбоновых кислот и гетероциклических соединений.