

А. И. Жусупова  
Г. Е. Жусупова

# БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени АЛЪ-ФАРАБИ

---

А. И. Жусупова

Г. Е. Жусупова

# БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Часть II

*Учебное пособие*

Алматы  
«Казак университеті»  
2017

УДК 577.1 (075.8)  
ББК 28.072 я 73  
Ж 93

*Рекомендовано к изданию Ученым советом  
факультета химии и химической технологии  
и РИСО КазНУ им. аль-Фараби  
(протокол №2 от 29.12.2016 г.)*

**Рецензенты:**

доктор химических наук, профессор **Б.Ж. Джиембаев**  
доктор химических наук, профессор **Г.А. Мун**

**Жусупова А.И.**

Ж 93 Биоорганическая химия: учеб. пособие: В 2-х ч. / А.И. Жусупова,  
Г.Е. Жусупова. – Алматы: Казак университеті, 2017. – 154 с.

**ISBN 978-601-04-2264-3 (общий)**

**ISBN 978-601-04-2238-4 (ч. II)**

В учебном пособии изложены теоретические основы строения и химические свойства основных биоорганических объектов, таких как аминокислоты, белки, ферменты, углеводы, коферменты, витамины, липиды, и других биологически активных веществ. Приведены их характеристики, обобщенные методы получения и данные по применению в медицине, вопросы экзамена.

Рекомендовано для студентов и магистрантов химического и биологического факультетов.

Библиогр. назв. 15. Рис. 54. Табл. 8.

Издается в авторской редакции.

**УДК 577.1 (075.8)**  
**ББК 28.072 я 73**

## СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. АМИНОКИСЛОТЫ, ИХ КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СОЗДАНИЕ ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ.....	6
1.1. Классификация аминокислот и их строение.....	6
1.2. Химические свойства .....	18
2. БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ. МЕТОДОЛОГИЯ УСТАНОВЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ БЕЛКА И ПЕПТИДОВ .....	28
2.1. Белки, пептиды. Классификация белков. Физиологическое значение белков и пептидов .....	28
2.2. Методология установления аминокислотной последовательности полипептидной цепи белка и пептидов .....	36
3. ФЕРМЕНТЫ И КОФЕРМЕНТЫ .....	45
4. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ И ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ .....	60
4.1. Водорастворимые витамины.....	61
4.2. Жирорастворимые витамины .....	68
5. УГЛЕВОДЫ. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.....	71
5.1. Классификация, установление абсолютной конфигурации, мутаротация моносахаридов. Их химические свойства .....	73
5.2. Олиго- и полисахариды .....	87
5.3. Метаболизм биомолекул. Гликолиз D-глюкозы .....	93
6. ЛИПИДЫ. КАТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ.....	97
6.1. Омыляемые липиды.....	98
6.2. Неомыляемые липиды .....	111
7. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ .....	115
7.1. Дезоксирибонуклеиновые кислоты .....	118
7.2. Рибонуклеиновые кислоты.....	122
ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ.....	129
ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ .....	133
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	153

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АДФ	– аденозиндифосфат
АТФ	– аденозинтрифосфат
БАВ	– биологически активные вещества
БУВ	– н-бутиловый спирт-уксусная кислота-вода
БХ	– бумажная хроматография
КоА	– кофермент А
МБС	– Международный биохимический союз
НАД	– никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотид фосфат
ТСХ	– тонкослойная хроматография
УФ-спектр	– ультрафиолетовый спектр
ФАД	– флавинадениндинуклеотид
ФМН	– флавинмононуклеотид

## ВВЕДЕНИЕ

Органические соединения играют важную роль в процессах жизнедеятельности и имеют большое значение для многих других сторон существования человека.

Количество органических соединений, встречаемых в природе, удивительно велико и многообразно, по мере усложнения вида усложняется и их структурная организация. Так, если в бактерии вида *E.coli* установлено наличие около 5 тыс. различных органических соединений, то в организме человека их более 5 млн.

Органическую химию и биоорганическую химию, в частности, определяют как науку, изучающую соединения углерода, и это определение основано на том, что число соединений, содержащих углерод, во много раз больше соединений, его не содержащих. Причин, объясняющих эту особенность углеродного атома, много, но основными из них являются три, и они *определяются способностью углеродного атома*:

- соединяться друг с другом и с другими атомами, образуя при этом прямые или разветвленные цепи и кольца с прочными ковалентными связями;
- образовывать гомологические и изологические ряды;
- образовывать различные типы изомерии.

В курсе «Биоорганическая химия. Часть II» проводится анализ строения, химических и биологических свойств различных биомолекул, таких как аминокислоты, белки, ферменты, коферменты, оксикислоты, витамины, углеводы, липиды, гетероциклы, нуклеиновые кислоты, что необходимо для понимания их физиологической роли и взаимосвязи процессов метаболизма в организме.

В результате изучения учебного курса должна быть достигнута теоретическая и практическая подготовка студентов относительно различных форм биомолекул, их основных представителей, генетической связи, реакционной способности, катаболических и анаболических превращений в организме.

Студент должен быть компетентным:

- в области биоорганической химии;
- в области своей выбранной профессиональной деятельности.

# 1

## АМИНОКИСЛОТЫ, ИХ КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, СОЗДАНИЕ ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

### 1.1. Классификация аминокислот и их строение

Аминокислоты относятся к бифункциональным органическим соединениям, содержащим в своем составе две функциональные группы – аминную группу ( $\text{NH}_2$ ) и карбоксильную группу ( $\text{COOH}$ ). В зависимости от расположения аминной и карбоксильной групп друг относительно друга различают  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислоты. В  $\alpha$ -аминокислотах аминная и карбоксильная группы находятся при одном углеродном атоме, в  $\beta$ -аминокислотах – они разделены одним углеродным атомом, в  $\gamma$ -аминокислотах между этими функциональными группами содержатся два углеродных атома.

Между собой  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -аминокислоты различают по их отношению к нагреванию и получаемым при этом продуктам реакции (рисунок 1).

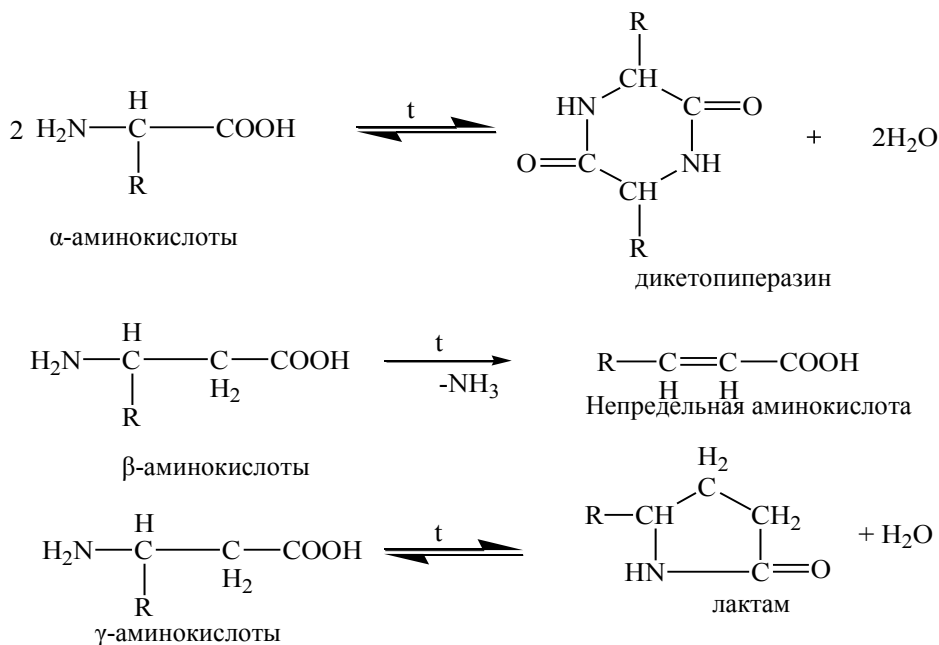
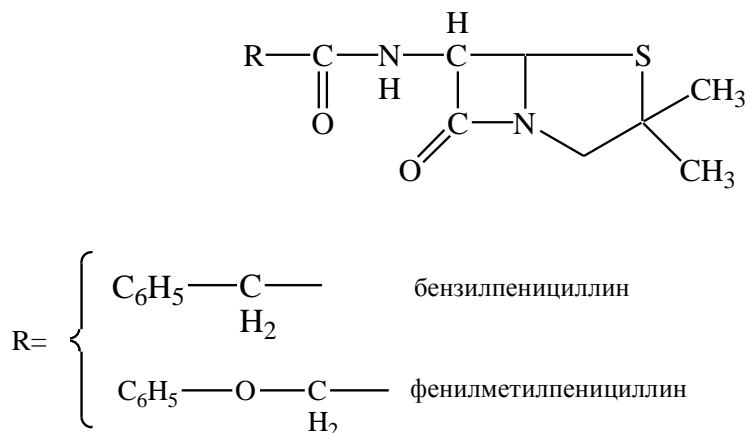


Рис. 1. Продукты реакции  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислот при нагревании

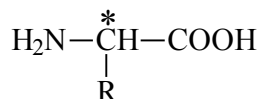
Как видно из рисунка 1, нагревание, т.е. подача тепловой энергии, может способствовать взаимодействию гетерофункций аминокислот между собой либо внутри одной молекулы (внутримолекулярно), либо между двумя молекулами (межмолекулярно). В  $\alpha$ -аминокислотах внутримолекулярное взаимодействие их гетерофункций невозможно из-за образования при этом термодинамически нестабильных трехчленных циклов, в которых из-за плоскостного расположения наблюдается максимальное напряжение (Байера). Поэтому при нагревании  $\alpha$ -аминокислот происходит межмолекулярное отщепление двух молекул воды с образованием циклических производных, называемых дикетопиперазинами. В случае  $\gamma$ -аминокислот также образуются циклические соединения в виде их лактамов. В обоих случаях образуемые циклические производные в кислой или щелочной средах гидролизуются с образованием исходных продуктов. В случае же  $\beta$ -аминокислот при их нагревании происходит не циклизация, а реакция элиминирования (отщепления) с выделением аммиака и образованием при этом  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельных кислот. Это становится возможным благодаря тому, что происходит увеличение подвижности водорода метиленовой группы (повышение СН-кислотности) из-за электронного влияния находящегося в соседнем положении, т.е. в  $\alpha$ -положении к ней электроноакцепторной карбоксильной группы  $\text{COOH}$ .

Внутримолекулярная циклизация  $\beta$ -аминокислоты должна была бы привести к образованию недостаточно устойчивых четырехчленных  $\beta$ -лактамов. Несмотря на свою лабильность, такие циклы все же встречаются в природных соединениях. Например,  $\beta$ -лактамное кольцо входит в состав пенициллинов. Именно в силу неустойчивости четырехчленного  $\beta$ -лактамного цикла пенициллины не могут быть стерилизованы в виде водных растворов, так как при этом легко протекает их гидролиз и происходит быстрое раскрытие цикла структуры, что приводит к потере биологической активности.





Постоянно встречаемые во всех белках 20 аминокислот, называемые протеиногенными, являются наиболее важными  $\alpha$ -аминокислотами. Они кодируются генетическим кодом и включаются в белки в процессе трансляции. Общая формула  $\alpha$ -аминокислот выглядит следующим образом:

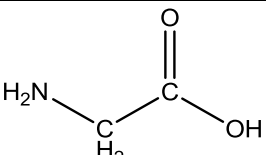
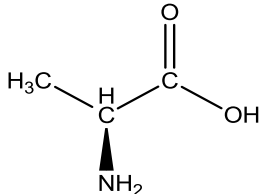
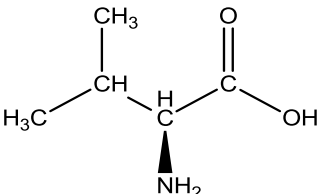
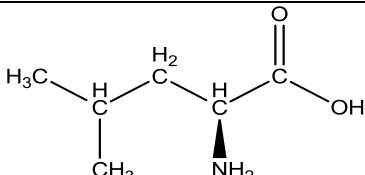


В представленной формуле атом углерода, изображенный как C\*, обозначает **асимметрический** или **хиральный** атом углерода, который отличается от других углеродных атомов тем, что он связан с четырьмя различными атомами или группами атомов, т.е. содержит четыре разных заместителя.

Классификация природных  $\alpha$ -аминокислот приведена в таблице 1.

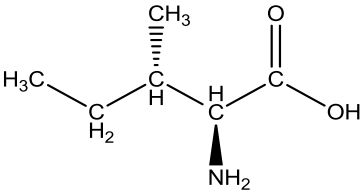
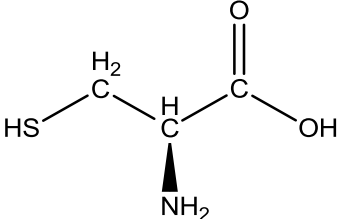
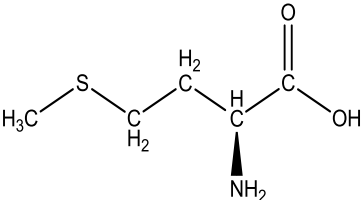
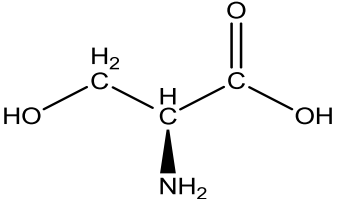
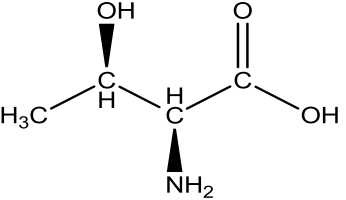
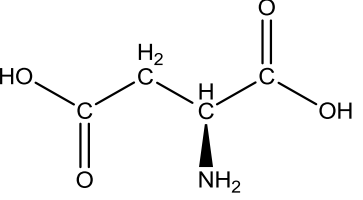
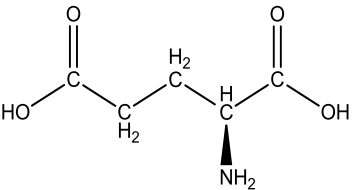
Таблица 1

Классификация аминокислот

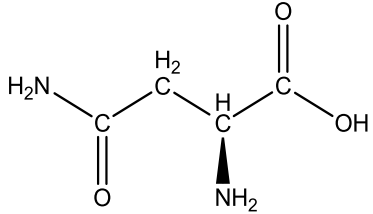
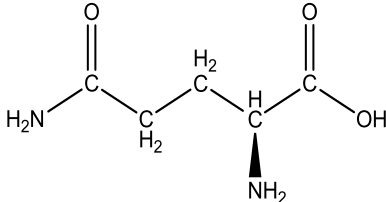
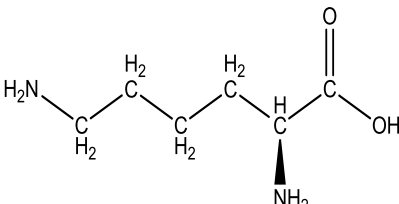
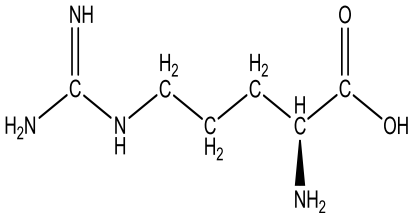
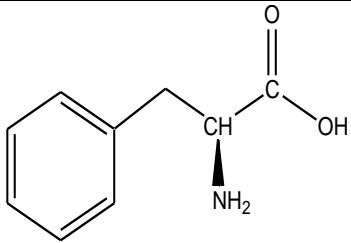
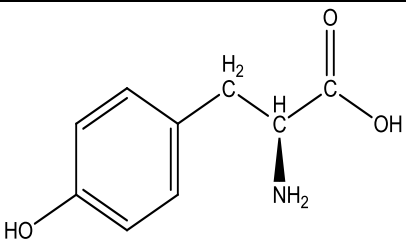
Структура аминокислот	Полное и сокращенное название аминокислоты	$pK_a \alpha\text{-CO}_2\text{H}$	$pK_a \alpha\text{-NH}_3^+$	$pI^*$
1	2	3	4	5
	Глицин (Gly)	2.3	9.8	6.1
	Аланин (Ala)	2.3	9.9	6.1
	Валин (Val)	2.3	9.7	6.0
	Лейцин (Leu)	2.3	9.7	6.0

1. Аминокислоты, их краткая характеристика, создание пептидной связи

Продолжение таблицы 1

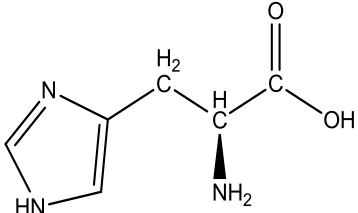
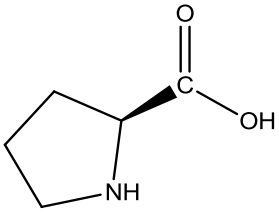
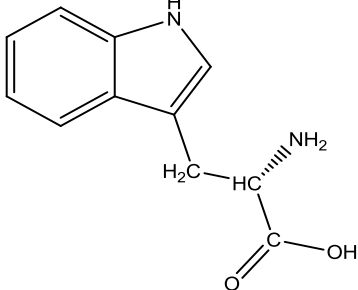
1	2	3	4	5
	Изолейцин (Ileu)	2.3	9.7	6.0
	Цистеин (Cys)	1.9	10.7	5.2
	Метионин (Met)	2.1	9.3	5.7
	Серин (Ser)	2.2	9.2	5.7
	Треонин (Thr)	2.1	9.1	5.6
	Аспарагиновая кислота (Asp)	2.0	9.9	3.0
	Глутаминовая кислота (Glu)	2.1	9.5	3.1

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
	Аспарагин (Asn)	2.1	8.7	5.4
	Глутамин (Gln)	2.2	9.1	5.7
	Лизин (Lys)	2.2	9.1	9.8
	Аргинин (Arg)	1.8	9.0	10.8
	Фенилаланин (Phe)	2.2	9.3	5.7
	Тирозин (Tyr)	2.2	9.2	5.7

1. Аминокислоты, их краткая характеристика, создание пептидной связи

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
	Гистидин (His)	1.8	9.3	7.6
	Пролин (Pro)	2.0	10.6	6.3
	Триптофан (Трп)	2.5	9.4	5.9

Примечание: \*pI – изоэлектрическая точка.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, все указанные в ней природные  $\alpha$ -аминокислоты различаются строением радикала R (боковые цепи), что обуславливает их различные физико-химические свойства.

В зависимости от строения и полярности боковых цепей  $\alpha$ -аминокислоты можно разделить на три группы, причем в указанных трех группах содержащиеся в них аминокислоты могут перекликаться:

- 1) аминокислоты жирного, ароматического и гетероциклического рядов;
- 2) аминокислоты нейтральные, основные и кислотные;
- 3) аминокислоты неполярные (гидрофобные) и полярные (гидрофильные).

Разберем более подробно каждую из вышеперечисленных групп аминокислот, представленных в таблице 1.

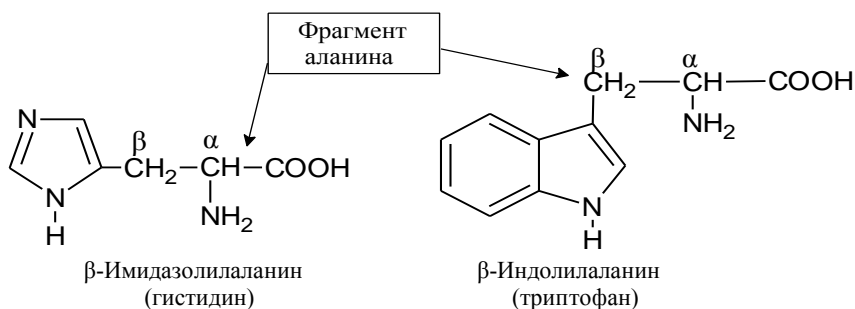
1)  $\alpha$ -Аминокислоты жирного, ароматического и гетероциклического рядов.

1.1. Для аминокислот жирного ряда природа радикала R в боковой цепи может представлять собой различные алкилы (в аминокислотах алифатического ряда) или содержать дополнительные функциональные группы, гетероатомы (N, O, S), циклические группировки. Например, для

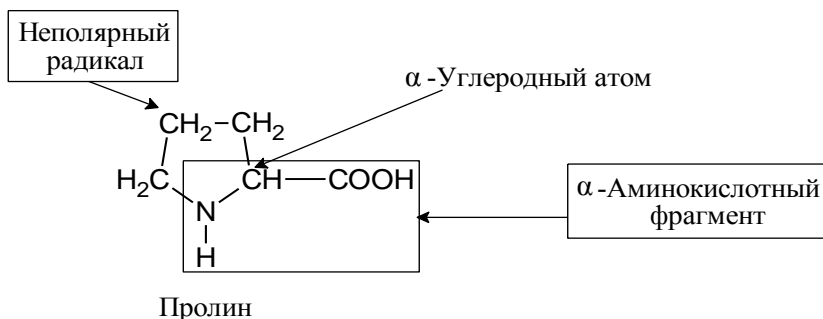
аминокислоты с тривиальным названием аланин радикал будет представлять собой метильную группу, для аминокислоты валин – это радикал изопропил, в аминокислоте лейцин радикал R представлен изобутилом, а в изолейцине – вторичным бутилом соответственно. Последние три радикала являются разветвленными. Эти аминокислоты отличаются выраженной низкой полярностью. Тиольная группа присутствует в *серусодержащих аминокислотах* – метионин и цистеин, причем цистеин существует лишь в недиссоциированном состоянии; в *гидроксилсодержащих аминокислотах* – в серине и треонине содержится гидроксильная группа; карбоксильная группа – в аспарагиновой и глутаминовой кислотах; аминогруппа в аргинине и лизине; амидная группа в аспарагине и глутамине.

1.2. К  $\alpha$ -аминокислотам ароматического ряда относятся фенилаланин (радикал R представлен бензилом) и тирозин (радикал R равен пара-гидроксибензильному радикалу).

1.3. К гетероциклическим  $\alpha$ -аминокислотам относятся гистидин и триптофан, а также пролин.  $\alpha$ -Аминокислоты ароматического и гетероциклического рядов (за исключением пролина) можно рассматривать как  $\beta$ -замещенные производные аланина. Метиленовая группа в указанных  $\alpha$ -аминокислотах делает возможным вращение плоских циклических систем и способствует их пространственному размещению.



В пролине  $\alpha$ -аминокислотный фрагмент включен в пирролидиновый цикл.



2) *α-Аминокислоты нейтральные, основные и кислотные.* α-Аминокислоты делятся на нейтральные, основные и кислотные (таблица 1). В основных аминокислотах в боковой цепи содержится дополнительная аминогруппа. К ним относятся аргинин и лизин. При наличии в боковой цепи аминокислот дополнительной карбоксильной группы образуются кислотные аминокислоты, к которым относятся аспарагиновая и глутаминовая аминокислоты. Все остальные аминокислоты относят к нейтральным аминокислотам.

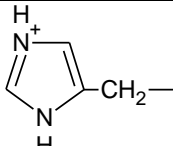
3) *Гидрофобные и гидрофильные α-аминокислоты.* α-Аминокислоты делятся на две группы: 1) неполярные или гидрофобные α-аминокислоты; 2) полярные или гидрофильные α-аминокислоты. К первой группе относятся α-аминокислоты, у которых в боковой цепи имеется алифатический или ароматический радикалы. К ним относятся аланин, валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин (таблица 1). Ко второй группе относятся α-аминокислоты, у которых радикал представлен полярными группами, среди которых различают ионогенные группы и неионогенные группы. Так, например, аминокислоты тирозин и серин в боковом радикале содержат гидроксильную группу (таблица 1). Однако необходимо обратить внимание на то, что природа этих гидроксильных групп разная. В случае тирозина гидроксильная группа связана с ароматическим ядром и называется *фенольной*, а в серине – гидроксильная группа является *спиртовой*. *Фенольная* гидроксильная группа отличается значительно большей кислотностью по сравнению со *спиртовой* гидроксильной группой. Большая подвижность протона фенольного гидроксила обусловлена положительным мезомерным эффектом (+M), возникающим в результате сопряжения или взаимодействия между неподеленной парой электронов его атома кислорода с p-электронами двойных связей бензольного кольца. Следовательно, в тирозине боковой радикал будет полярной ионогенной группой в отличие от серина, в котором он будет полярной неионогенной группой. К полярным неионогенным группам относятся спиртовые гидроксильные группы (α-аминокислоты серин и треонин) и амидные группы (α-аминокислоты аспарагин и глутамин).

Ионогенные группы α-аминокислот в определенных условиях несут положительные (лизин, аргинин, гистидин) или отрицательные (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, тирозин, цистеин) заряды (таблица 2).

*Исходя из биологического значения в организме, α-аминокислоты разделяют на незаменимые и заменимые* (таблица 1). Незаменимые аминокислоты не могут синтезироваться организмом из других присутствующих в нем соединений, поэтому они должны поступать в него с пищей. К незаменимым аминокислотам относятся *валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан и фенилаланин*. Физиологическая роль незаменимых аминокислот многолика и очень важна.

Таблица 2

**$\alpha$ -Аминокислоты, имеющие полярные ионогенные группы**

Название $\alpha$ -аминокислоты	Отрицательный заряд	Название $\alpha$ -аминокислоты	Положительный заряд
Аспарагиновая кислота	$^-\text{OOC}-\text{CH}_2-$	Аргинин	$\text{H}_2\text{N}^+=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$
Глутаминовая кислота	$^-\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	Лизин	$\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4-$
Тирозин	$^-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	Гистидин	
Цистеин	$^-\text{S}-\text{CH}_2-$		

Так, 2-амино-3-метилбутановая кислота или валин используется в организме для восстановления поврежденных тканей, осуществления метаболических процессов в мышцах при тяжелых нагрузках и для поддержания нормального обмена азота в организме; оказывает стимулирующее действие.

2-амино-4-метилпентановая кислота или лейцин наряду с валином и изолейцином защищает мышечные ткани, способствуя их восстановлению.

2-амино-3-метилпентановая кислота или изолейцин необходим для образования гемоглобина, восстанавливает мышечные ткани, поддерживает нормальный обмен азота в организме, стабилизирует уровень сахара в крови и стимулирует процесс выработки энергии.

2,6-диаминогексановая кислота или лизин, понижающая уровень нейтральных липидов в сыворотке крови и оказывающая противовирусное действие особенно в отношении вирусов, вызывающих герпес и острые респираторные инфекции, синергична по действию с витамином С и бифлавоноидами (витамины группы Р). Эти указанные витамины являются эффективными и известными природными антиоксидантами.

2-амино-4-метилтиобутановая кислота или метионин в организме переходит в цистеин (при обязательном присутствии витамина В<sub>6</sub>), являющийся предшественником глутатиона (вещество, оказывающее защитное действие на клетки печени и головного мозга от повреждения алкоголем, некоторых лекарственных препаратов и токсических веществ). Таким образом, синтез цистеина и таурина зависит от количества метионина в организме. В свою очередь, данная аминокислота обеспечивает дезинтоксикационные процессы, прежде всего по связыванию тяжелых металлов, эндогенных и экзогенных токсинов, оказывает выраженное антиоксидантное действие, так как является хорошим источником серы, инактивирую-

щей свободные радикалы, помогает метаболизму жиров, предотвращая их отложение в печени и на стенках артерий.

2-амино-3-гидроксипропановая кислота или треонин поддерживает липотропную функцию в печени совместно с метионином и аспартамом, играет важную роль в образовании коллагена и эластина, в повышении иммунитета, участвуя в производстве антител.

2-амино-3-индолилпропановая кислота или триптофан участвует в синтезе альбуминов и глобулинов, усиливает выделение гормона роста, снижает содержание жиров, образующих холестерин в крови, обладает гипотензивным свойством, расширяя кровеносные сосуды. Она необходима также для производства витамина В<sub>3</sub> (ниацина) и важнейшего нейромедиатора серотонина, передающего нервные импульсы в организме.

2-амино-3-фенилпропановая кислота или фенилаланин, как и все вышеуказанные незаменимые аминокислоты, является также многофункциональной в физиологическом плане. Она принимает активное участие в синтезе белков, повышает умственную активность и память, способствует улучшению секреторной функции поджелудочной железы и печени. Из фенилаланина биосинтезируется тирозин.

Промежуточное положение между незаменимыми и заменимыми аминокислотами занимают аргинин, тирозин и гистидин, которые образуются в организме, но в недостаточном количестве и поэтому частично в него должны также поступать с пищей. Все остальные аминокислоты (глицин, аланин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин, пролин, цистеин, серин) относятся к заменимым аминокислотам, синтезируемым в организме. Физиологическая роль полузаменимых и заменимых кислот также очень важна.

2-аминопропановая кислота или аланин нормализует метаболизм углеводов и является составной частью ацетилкофермента А.

2-амино-5-карбодиаминоимидпентановая кислота или аргинин за счет стимуляции иммунной системы замедляет рост опухолей, в том числе раковых и повышает активность вилочковой железы, вырабатывающей Т-лимфоциты. Его применяют при жировой дистрофии и циррозе печени, так как он способствует дезинтоксикационным процессам и поддержанию оптимального азотного баланса в организме, стимулирует выработку гормона роста и повышает половую активность у мужчин за счет восстановления эректильной функции и стимуляции сперматогенеза.

2-аминобутандиовая кислота или аспарагиновая кислота обладает иммуномодулирующим действием, повышает физическую выносливость, нормализует баланс возбуждения и торможения в ЦНС, играет важную роль в обмене азотистых веществ.

2-амино-3-имидазолилпропановая кислота или гистидин стимулирует образование гемоглобина и кроветворение в целом, усиливает секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке.



2-аминоэтановая кислота или глицин является центральным нейромедиатором, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, ослабляет влечение к алкоголю, оказывает положительное влияние при мышечных дистрофиях, уменьшает повышенную раздражительность, нормализует сон, оказывает седативное влияние.

2-аминопентандиовая кислота или глутаминовая кислота и ее амид глутамин оказывают уникальное действие на азотистый обмен, организуя синтез различных белков благодаря переносу азота или же связывая избыток азота, в том числе и аммиак, вызывающий нарушение работы различных органов, в первую очередь мозга и печени. Она является возбуждающим нейромедиатором в ЦНС, а также важной составляющей мышечной ткани, воздействует на гормон роста.

2-амино-3-(4-п-гидрокси)-фенилпропановая кислота или тирозин используется в организме для синтеза нейротрансмиттеров (передатчиков нервных импульсов), способствующих улучшению умственного восприятия, усиливающих выработку гормонов щитовидной железы и обладающих антидепрессантными свойствами. Симптомами дефицита тирозина также являются пониженное артериальное давление, низкая температура тела и синдром тревожных ног.

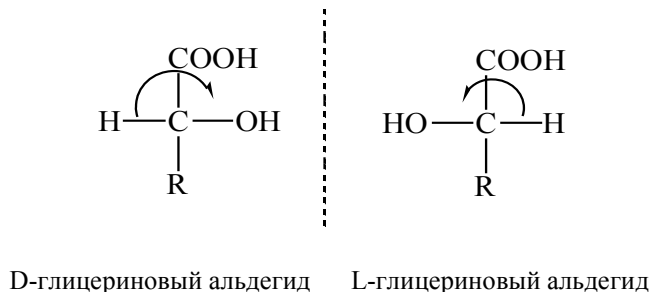
2-карбоксидигидропиррол или пролин участвует в синтезе коллагена, восстанавливает структуру соединительной ткани (в том числе опорно-двигательного аппарата, сердца, паренхиматозных органов).

2-амино-3-тиолпропановая кислота или цистеин является серусодержащей аминокислотой, играющей важную роль в процессах формирования тканей кожи, улучшения ее эластичности, входит в состав основного белка кожи, ногтей, волос и некоторых пищеварительных ферментов, помогает обезвреживать некоторые токсические вещества в организме и защищает его от повреждающего действия радиации, являясь одним из высокоэффективных антиоксидантов. Цистеин выполняет важную функцию стабилизации пространственной структуры белка благодаря образованию дисульфидных мостиков. Таким образом, необходимо отметить, что все  $\alpha$ -аминокислоты являются важными биологически активными веществами.

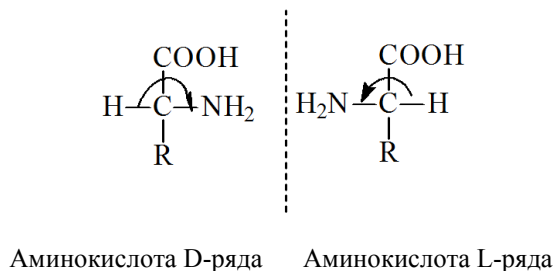
Все  $\alpha$ -аминокислоты, как было показано выше, содержат асимметрические или хиральные атомы углерода, поэтому являются оптически активными или оптически деятельными соединениями. Они образуют оптические изомеры, число которых определяется по формуле:  $2^n$ , где степень  $n$  равна числу асимметрических углеродов в соединении. Исключением из всех природных  $\alpha$ -аминокислот является глицин, в структуре которого нет асимметрического или хирального атома углерода. Изолейцин, треонин, оксилизин содержат по два хиральных атома углерода и, следовательно, теоретически для них могут существовать четыре оптических изомера. Так как известно, что все природные  $\alpha$ -аминокислоты по абсолют-

1. Аминокислоты, их краткая характеристика, создание пептидной связи

ной конфигурации относятся к L-ряду, то в этом случае для указанных выше аминокислот число изомеров уменьшается до двух изомеров соответственно. Аминокислота серин является эталоном при установлении абсолютной конфигурации аминокислот подобно глицериновому альдегиду, который принят эталоном (конфигурационный стандарт) при установлении конфигурации в ряду углеводов:



Конфигурации  $\alpha$ -аминокислот L- и D-рядов представлены ниже.



Бифункциональность  $\alpha$ -аминокислот, а именно наличие кислотной карбоксильной группы COOH, способной при диссоциации давать протон, и основной аминогруппы NH<sub>2</sub>, способной присоединить этот протон, приводит к их взаимодействию в растворах. Кислотно-основное взаимодействие этих групп в растворах дает солеобразную структуру, называемую цвиттер-ионом (от немецкого zwitter – гибрид) или биполярным-ионом, или внутримолекулярной солью (рис. 2).

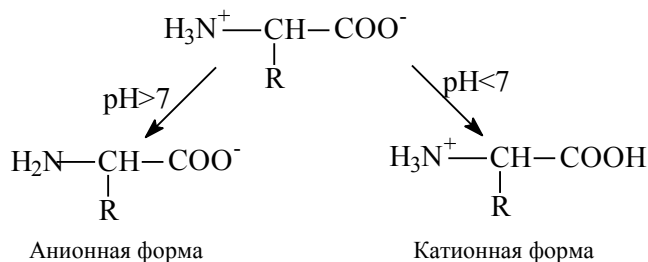


Рис. 2. Изображение  $\alpha$ -аминокислот в кислой и основной средах

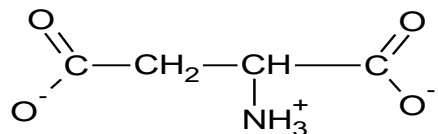
Именно поэтому аминокислоты представляют собой высокоплавкие твердые вещества, часто хорошо растворимые в воде, но не растворимые в гидрофобных растворителях, например в эфире или в бензоле.

Как видно из рисунка 2, в основной среде  $\alpha$ -аминокислота представляет собой анион, а в кислой среде она представляет собой катион. В растворе наблюдается равновесие между анионной и катионной формами  $\alpha$ -аминокислоты.

Так как на относительную силу кислотной и основной функций влияет природа радикала R (его электронодонорный или электроноакцепторный эффект), то pH, при котором раствор аминокислоты содержит равное число катионов и анионов, изменяется от соединения к соединению.

**Значение pH**, при котором аминокислота нейтральна, т.е. содержит равное количество положительных и отрицательных зарядов, называется ее **изоэлектрической точкой**, обозначается как **pI** и она является характерной величиной для каждой аминокислоты (таблица 1).

Сравним изоэлектрические точки разных аминокислот, например, глицина и аспарагиновой кислоты. Изоэлектрическая точка глицина равна 6.1, но при этом значении pH, равном 6.1, большая доля молекул аспарагиновой кислоты, содержащей в боковой цепи вторую карбоксильную группу, будет находиться в виде анионов (аспартат-анион):



Чтобы достигнуть изоэлектрической точки для этой  $\alpha$ -аминокислоты некоторые из этих анионов нужно протонировать, что возможно только при понижении pH до 3.0. Следовательно, изоэлектрическая точка аспарагиновой кислоты будет равной 3.0.

В основе разделения  $\alpha$ -аминокислот между собой лежит метод электрофореза, основанный на том, что при любом данном pH разные  $\alpha$ -аминокислоты имеют слегка различающиеся суммарные заряды и поэтому, если наложить электрическое поле, они будут двигаться к одному из электродов с разными скоростями.

В силу амфотерности аминокислот они способны нейтрализовать небольшие количества других кислот или оснований без значительного изменения pH раствора, т.е. действуют как буферы. Последний термин принят для растворов, в которых поддерживается постоянный pH.

## 1.2. Химические свойства

В данном разделе представлены реакции  $\alpha$ -аминокислот, имеющие практическое значение для их идентификации и анализа, а также реакции, используемые в химическом синтезе пептидов.

**Качественная реакция.** Для качественного обнаружения  $\alpha$ -аминокислот или их испытания на подлинность используют их общую цветную реакцию с нингидрином, которую осуществляют при температуре 100-110 °С. нингидрин, теряя при нагревании молекулу воды, превращается в индантрион-1,2,3. С  $\alpha$ -аминокислотой взаимодействуют 2 моля индантриона-1,2,3 с получением окрашенного продукта взаимодействия за счет образования в нем системы сопряженных связей (рисунок 3).

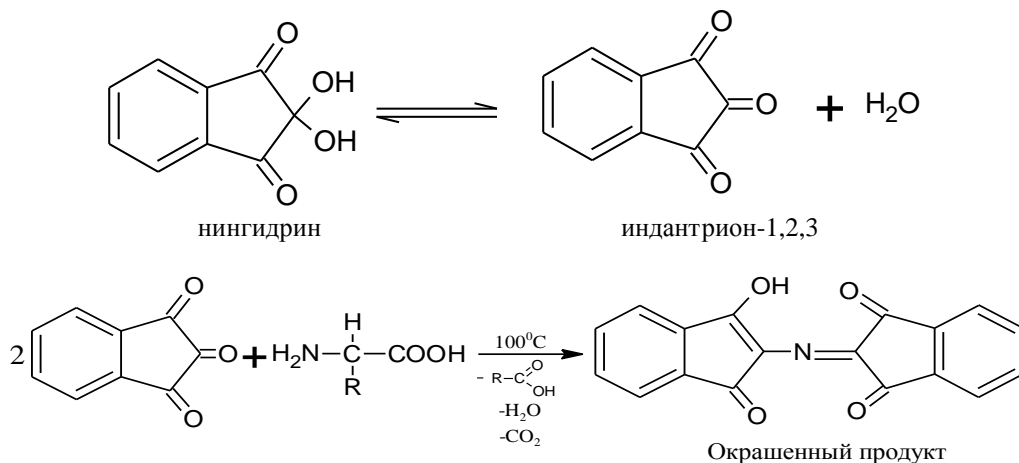
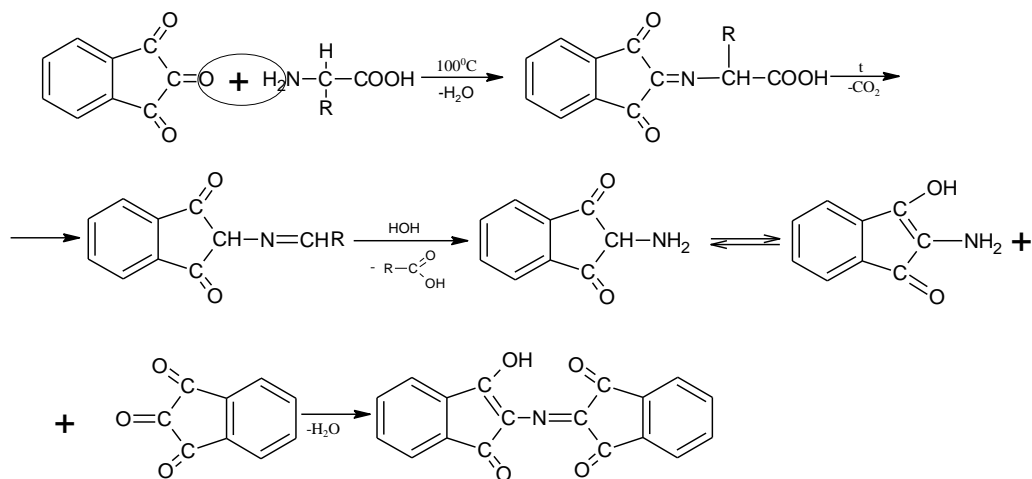


Рис. 3. Реакция  $\alpha$ -аминокислоты с нингидрином

Механизм реакции:



**Кислотно-основные свойства.**  $\alpha$ -Аминокислоты обладают амфотерными свойствами из-за наличия в них основной ( $\text{NH}_2$ ) и кислотной ( $\text{COOH}$ ) групп. Благодаря этому они дают соли как с кислотами, так и с

основаниями (рис. 4). Кисотно-основные свойства  $\alpha$ -аминокислот делает возможным их разделение и идентификацию методом ионнообменной хроматографии с помощью аминокислотного анализатора.

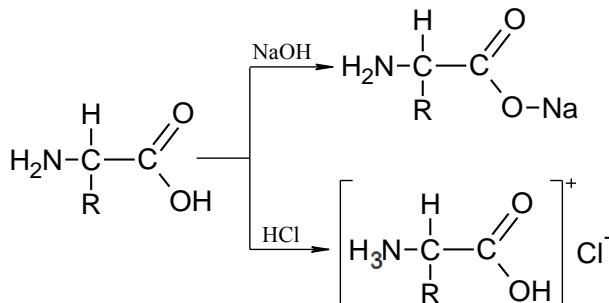


Рис. 4. Реакция  $\alpha$ -аминокислоты с основаниями и кислотами

**Алкилирование.** Алкилирование, в частности метилирование, аминогруппы  $\alpha$ -аминокислот с получением ее N-алкильного производного в организме происходит с участием фермента метилтрансферазы. В лабораторных же условиях в качестве метилирующего агента обычно используется наиболее реакционноспособный среди других алкилгалогенидов йодистый метил (рисунк 5).

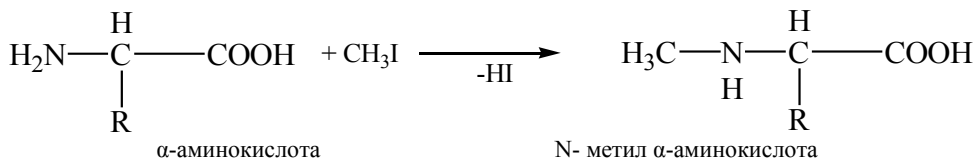


Рис. 5. Алкилирование  $\alpha$ -аминокислоты

**Ацилирование.** Реакция ацилирования  $\alpha$ -аминокислоты в лабораторной практике проводится действием галогенангидридов кислот или ангидридов кислот. Полученные продукты взаимодействия можно рассматривать либо как N-ацильные производные  $\alpha$ -аминокислот, либо как их N-замещенные амиды.

Реакция ацилирования широко используется для защиты аминогруппы при пептидном синтезе, так как N-ацильные производные  $\alpha$ -аминокислот легко гидролизуются с высвобождением исходного продукта. Однако при введении блокирующей или защитной группы необходим выбор нужного ацилирующего агента. Например, если применить в качестве ацилирующего агента галогенангидрид уксусной кислоты или ее ангидрид, то при удалении кислотным гидролизом введенной защитной ацетильной группы можно расщепить одновременно и пептидные связи, что приведет к нарушению целостности синтезируемого пептида. Поэтому для N-аци-

1. Аминокислоты, их краткая характеристика, создание пептидной связи

лирования выбирают *специфический ацилирующий реагент* в виде карбо-бензоксихлорида, который, после выполнения своего защитного или блокирующего предназначения, легко удаляется каталитическим восстановлением, например при действии водорода в присутствии палладиевого катализатора при обычной температуре (рисунок 6).

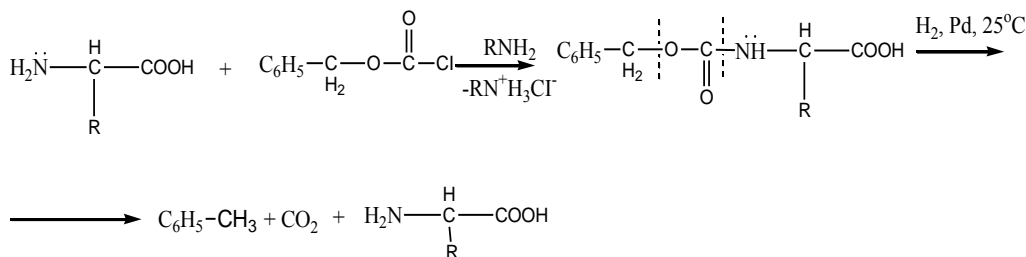
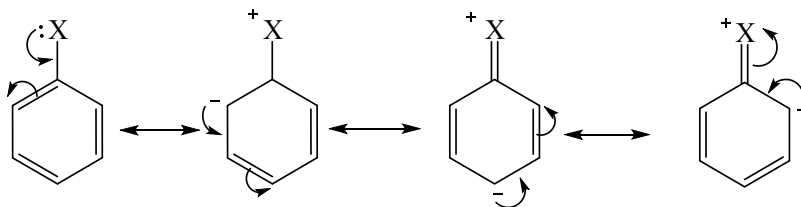


Рис. 6. Введение карбобензокси группы в α-аминокислоту и ее удаление

Как видно из рисунка 6, мягкие условия удаления карбобензокси защитной группы не затрагивает пептидных связей. Удаление этой защитной группы можно осуществить также действием смеси бромводородной и трифторуксусной кислот без нагревания.

**Взаимодействие α-аминокислот с 2,4-динитрофторбензолом (ДНФБ).** α-Аминокислоты образуют с 2,4-динитрофторбензолом динитрофенильные производные (ДНФ-производные), окрашенные в желтый цвет. ДНФ-производные α-аминокислот экстрагируются из реакционной смеси органическими растворителями и идентифицируются хроматографическими методами сравнением значений  $R_f$  с метчиками или стандартными образцами.  $R_f$  обозначает скорость продвижения веществ друг относительно друга при их хроматографировании. Идентификацию можно провести и сравнением УФ-спектров ДНФ-производных α-аминокислот. Значения  $R_f$  и УФ-спектров ДНФ-производных всех α-аминокислот известны.

Атом фтора, находящийся в ароматическом ядре, малоподвижен, так как его подвижности, обусловленной отрицательным индукционным эффектом (-I-эффект), препятствует возникающее сопряжение или взаимодействие (+ M-эффект) между неподеленными парами электронов хлора и π-электронами ароматического ядра. В результате происходит увеличение силы связи C-F (углерод-фтор), что делает ее трудноразрываемой.



Резонансные формулы, вносящие вклад в структуру фторбензола

Однако подвижность фтора, находящегося в ароматическом ядре, можно увеличить при введении в орто- и пара- положения по отношению к нему сильных электроноакцепторных групп (например,  $\text{NO}_2$ ), оттягивающих электронную плотность из бензола на себя и тем самым разрывающих связь  $\text{C-F}$  (углерод-фтор), что и наблюдается в случае 2,4-динитрофторбензола и делает возможным нуклеофильное замещение фтора в нем (рисунок 7).

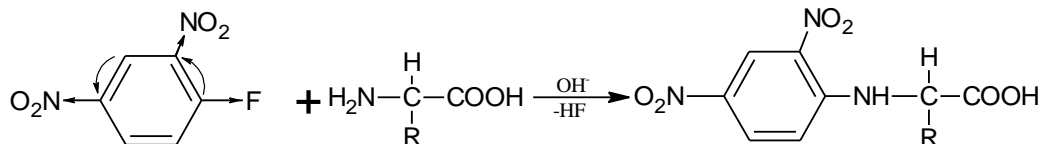


Рис. 7. Синтез ДНФ производных  $\alpha$ -аминокислот

**Образование фенилтиогидантоиновых производных  $\alpha$ -аминокислот (ФТГ-производных).** Реакция взаимодействия  $\alpha$ -аминокислот с фенилизотиоцианатом является именной реакцией – реакцией Эдмана и она широко используется при установлении строения пептидов и белков. Взаимодействие  $\alpha$ -аминокислот с фенилизотиоцианатом протекает по механизму нуклеофильного присоединения. В продукте реакции затем осуществляется внутримолекулярная реакция нуклеофильного замещения, приводящая к образованию циклического замещенного амида.

Циклические соединения получают с количественным выходом и представляют собой фенильные производные тиогидантоина, поэтому их называют фенилтиогидантоиновые производные  $\alpha$ -аминокислот (ФТГ-производные  $\alpha$ -аминокислот). ФТГ-производные  $\alpha$ -аминокислот отличаются строением радикала R (рисунок 8).

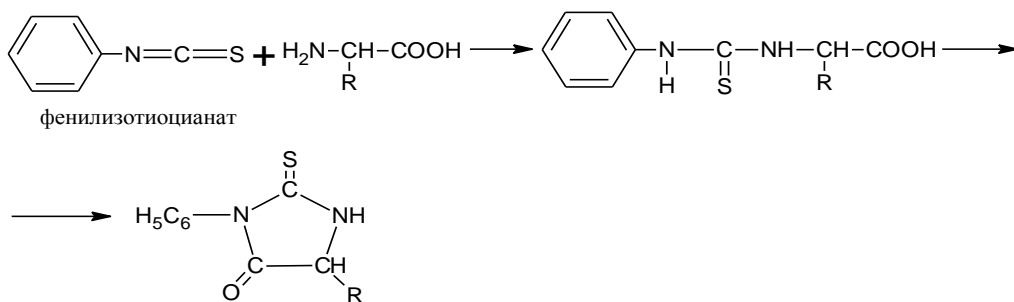


Рис. 8. Получение фенилтиогидантоиновых производных  $\alpha$ -аминокислот

**Образование галогенангидридов.** При действии на  $\alpha$ -аминокислоты с защищенной аминок группой тионилхлоридом  $\text{SOCl}_2$  образуются хлорангидриды защищенных  $\alpha$ -аминокислот (рисунок 9).

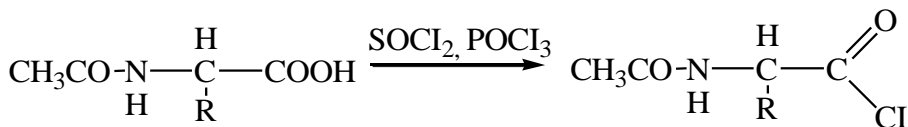


Рис. 9. Получение галогенангидридов защищенных α-аминокислот

**Декарбоксилирование аминокислот.** Для α-аминокислот характерно термическое декарбоксилирование в связи с тем, что с α-положения к карбоксильной группе находится электроноакцепторная аминогруппа, проявляющая отрицательный индукционный эффект (-I-эффект) в силу большей электроотрицательности. В лаборатории декарбоксилирование α-аминокислот осуществляют при их нагревании в присутствии поглотителя CO<sub>2</sub>, например Ba(OH)<sub>2</sub>.

С участием ферментов декарбоксилаз и кофермента пиридоксальфосфата в биологических системах протекают реакции декарбоксилирования α-аминокислот, что приводит к образованию биогенных аминов. Например, декарбоксилирование серина приводит к получению аминок спирта – коламина (2-амино-1-этанол). В серине имеется также индуктивное влияние OH-группы, дополнительно облегчающее декарбоксилирование (рис. 10).

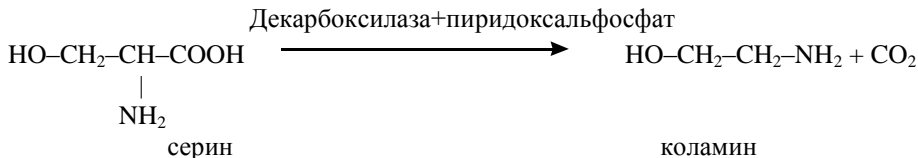


Рис. 10. Декарбоксилирование серина

Из коламина в организме синтезируются ряд производных, в числе которых холин и ацетилхолин. Коламин и холин относятся к биогенным аминам, входящим в состав фосфолипидов.

Декарбоксилирование гистидина, катализируемого гистидиндекарбоксилазой, приводит к получению биогенного амина, называемого гистамином, который является одним из эндогенных факторов (медиаторов), участвующих в регуляции жизненно важных функций организма и играющих важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.

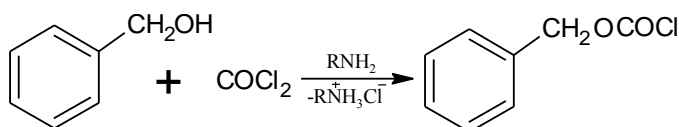
Катехоламины в виде дофамина, норадреналина и адреналина относятся к биогенным аминам и они образуются в организме из незаменимой аминокислоты фенилаланин.

**Создание пептидной связи.** Аминокислоты, присутствующие в пептидах, ферментах и белках, соединены между собой пептидными связями. Для создания пептидной связи, например, при образовании дипептида необходимо соблюдать следующие три этапа или три стадии:

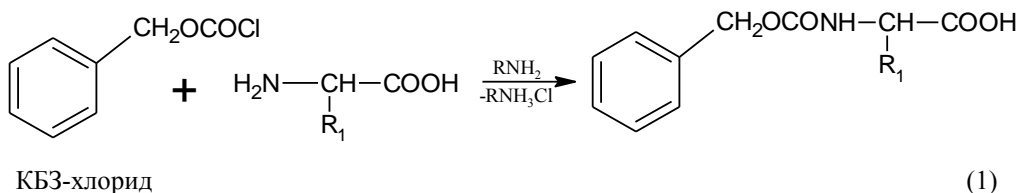


**1 стадия.** Защита или блокирование свободных аминогруппы и карбоксильной группы, которые не должны участвовать в образовании пептидной связи, т.е. ввести блокирующие или защитные группы (блок-группы) в аминогруппу первой аминокислоты и в карбоксильную группу второй аминокислоты, которые не участвуют в образовании пептидной связи.

1.1. Блокирование или защита аминогруппы первой аминокислоты осуществляется наиболее часто реакцией ее ацилирования с помощью карбобензоксихлорида (КБЗ-хлорид) молекулярной формулы  $C_6H_5CH_2COCl$ , который получают при взаимодействии бензилового спирта с фосгеном в присутствии каталитического количества амина:

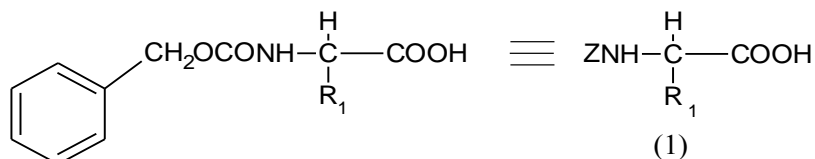


Карбобензоксихлорид при взаимодействии с аминокислотой образует ее карбобензоксипроизводное или КБЗ-аминокислоту (1), рисунок 11.

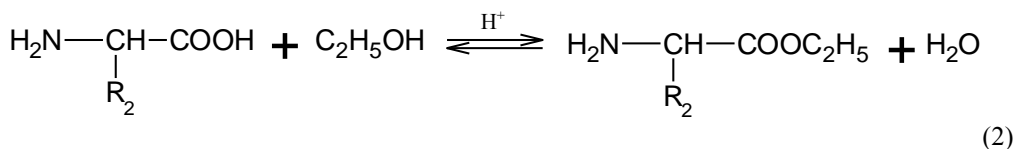


**Рис. 11.** Получение карбобензоксиаминокислоты (1)

Для простоты дальнейшего изображения реакции обозначим карбобензокси группу ( $C_6H_5CH_2CO$ ) через Z. При этом карбобензоксиаминокислота будет обозначена как Z-аминокислота:



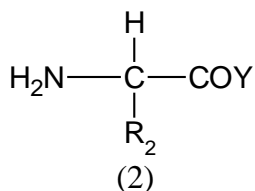
1.2. Защита карбоксильной группы второй аминокислоты осуществляется реакцией этерификации с получением ее этилового эфира (2), (рисунок 12).



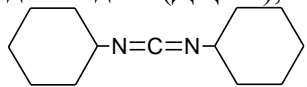
**Рис. 12.** Получение этоксиаминокислоты (2)

1. Аминокислоты, их краткая характеристика, создание пептидной связи

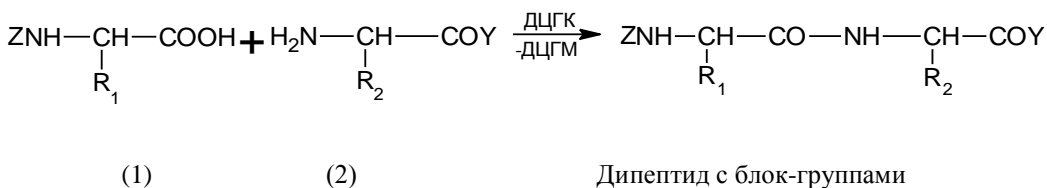
Для простоты дальнейшего изображения реакции обозначим этоксиоксигруппу ( $\text{OC}_2\text{H}_5$ ) через  $\text{Y}$  и этоксиаминокислота будет обозначена как



**2 стадия.** Синтез дипептида из двух аминокислот с защитными группами осуществляется по общей схеме с обязательным присутствием *конденсирующего агента*. Для создания пептидной связи можно пойти двумя путями: необходимо либо увеличить электрофильность атома углерода карбоксильной группы аминокислоты, либо увеличить основность ее аминогруппы. Известные четыре метода синтеза пептидной связи (дициклогексилкарбодиимидный, азидный, метод смешанных ангидридов и *о*- и *п*-нитрофениловых эфиров), направленных на увеличение электрофильности атома углерода карбоксильной группы аминокислоты. Рассмотрим создание пептидной связи по *дициклогексилкарбодиимидному методу* с использованием в качестве конденсирующего агента дициклогексилкарбодиимида (**ДЦГК**), имеющего формулу:  $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$  или

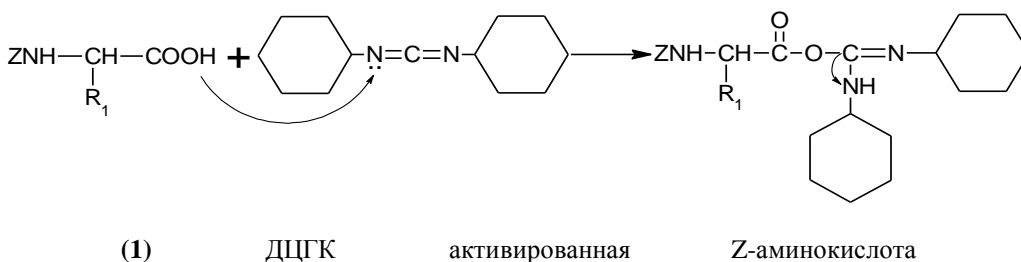


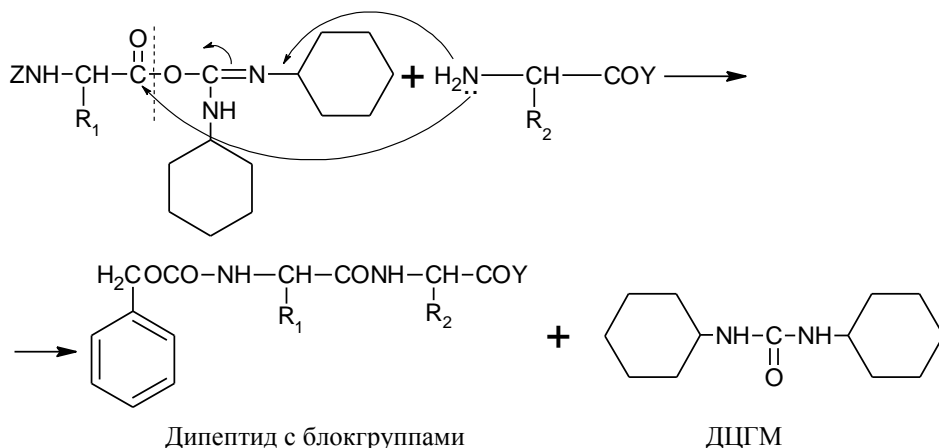
В общем виде схема синтеза дипептида (с блок-группами) дициклогексилкарбодиимидным методом представлена на рисунке 13.



**Рис. 13.** Общая схема синтеза дипептида методом ДЦГК

*Механизм реакции:*

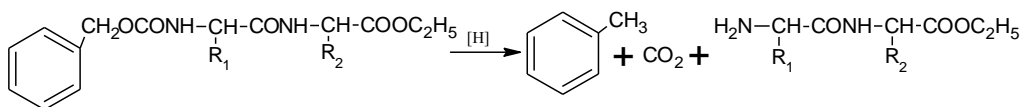




Дициклогексилкарбодиимид, взаимодействуя с карбоксильной группой первой Z-аминокислоты (1), способствует увеличению электрофильности ее атома углерода. К активированной таким образом Z-аминокислоте добавляется вторая аминокислота с блокированной карбоксильной группой (Y), так называемая этоксиаминокислота (2). В результате взаимодействия активированной дициклогексилкарбодиимидом Z-аминокислоты (1) и этоксиаминокислоты (2) в синтезируется дипептид с защитными или блок-группами. Выпадающая при этом в осадок дициклогексилмочевина (ДЦГМ) удаляется фильтрованием.

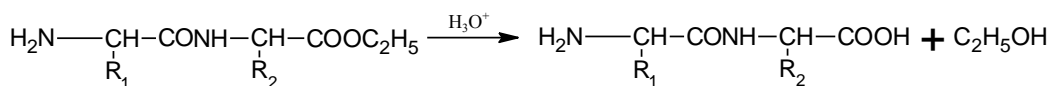
**3 стадия.** После синтеза дипептида с блокгруппами необходимо снять или удалить блокирующие или защитные группы для получения искомого дипептида.

**3.1. Снятие карбобензоксигруппы.** Раннее она была обозначена как Z, вернем ее структурное изображение. Снятие карбобензоксигруппы осуществляется восстановлением замещенного дипептида (рисунок 14).



**Рис. 14.** Снятие КБЗ-группы восстановлением

**3.2 Снятие этоксигруппы** (обозначенной ранее как Y) осуществляется кислотным гидролизом сложноэфирной связи замещенного дипептида с C-конца (рисунок 15).



**Рис. 15.** Гидролиз сложноэфирной связи

**Твердофазный синтез пептидной связи.** Мейерфильд разработал твердофазный синтез, достоинство которого заключается в том, что к настоящему времени с использованием данного метода возможно получение пептидов с 30-40 аминокислотными остатками.

Суть твердофазного синтеза заключается в следующем: берется полимер носитель, к которому привязывается якорная аминокислота. Затем с помощью карбодиимидного метода к ней насаждаются остальные аминокислотные остатки. Очистка в промежуточных стадиях синтеза осуществляется путем многократного промывания и фильтрации реакционной смеси. В конце синтеза пептид снимается с полимерной основы (Р-сополимер стирола с дивинилбензолом, катализатор  $\text{SnCl}_4$ ).

В завершении раздела по аминокислотам следует остановиться на  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислотах, которые являются лекарственными препаратами. Так  $\beta$ -аланин ( $\beta$ -аминопропионовая кислота) входит в состав пантотеновой кислоты, являющейся витамином группы В (витамин  $\text{B}_3$ ). Данное химическое вещество воздействует непосредственно на сосудистые центры периферического кровеносного русла. Данный препарат препятствует быстрому поступлению гистамина в кровеносное русло, однако по своей сути он не является антигистаминным блокатором, так как не оказывает непосредственного блокирующего воздействия на соответствующие рецепторы.

$\gamma$ -Аминомасляная кислота, образуемая при декарбоксилировании глутаминовой кислоты, известна как препарат «аминалон» (природный транквилизатор), является нейромедиатором. Восстанавливает процессы метаболизма в головном мозге, способствует утилизации глюкозы мозгом и удалению из него токсичных продуктов обмена. Повышает продуктивность мышления, улучшает память, благоприятно влияет на восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения, оказывает лёгкое психостимулирующее действие.

## 2

# БЕЛКИ, ПЕПТИДЫ. МЕТОДОЛОГИЯ УСТАНОВЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ БЕЛКА И ПЕПТИДОВ

### 2.1. Белки, пептиды. Классификация белков.

#### Физиологическое значение белков и пептидов

Встречающиеся в природе белки представляют собой полипептидные цепи, включающих в себя сотни или тысячи аминокислотных звеньев, связанных между собой пептидными связями, представляющими собой в повторяющиеся амидные связи:  $C(O)-NH$ , которых кислород оксогруппы и водород амидного азота находятся в транс положении к друг другу.

Пептиды отличаются от белков молекулярным весом. Все встречаемые в организме пептиды и белки представляют собой биологически активные вещества, несущими определенную физиологическую нагрузку. Например, трипептид глутатион участвует в окислительно-восстановительных процессах, оказывая, как было сказано выше, защитное действие на клетки печени и головного мозга от повреждения алкоголем, некоторых лекарственных препаратов и токсических веществ. Исключительно важную роль для женского организма играют гормоны вазопрессин и окситоцин. Эндорфины представляют собой пептиды, которые связываются с определенными рецепторами на нервных клетках и уменьшают боль.

Белки подразделяются на две большие группы: простые белки или протеины и сложные белки или протеиды. Простые белки построены только из аминокислот и при их гидролизе в кислом водном растворе, т.е. в кислотном гидролизате находятся только  $\alpha$ -аминокислоты.

Рассмотрим ряд примеров протеинов. Так, протеины альбумины встречаются в молоке, яичном белке и крови, они хорошо растворяются в воде. Глобулины в воде не растворяются, но растворимы в разбавленных растворах солей. К глобулинам принадлежат глобулины крови и мышечный белок миозин. Глутелины растворяются только в разбавленных растворах щелочей. Встречаются в растениях. Склеропротеины – нерастворимые белки. К склеропротеинам относятся кератины, белок кожи и соединительных тканей коллаген, белок натурального шелка фиброин.

Протеиды построены из протеинов, соединенных с молекулами другого типа (простетическими группами). Гидролиз протеидов кроме аминокислот дает и вещества небелковой природы, такие как углеводы, нуклеиновые кислоты, липиды и другие, т.е. сложные белки представляют собой сложные соединения белковых веществ с небелковыми веществами. Соответственно название сложных белков или протеидов образуются при сочетании двух их составных частей. Например, гликопротеиды содержат остатки углеводов, они входят в состав хрящей, рогов, слюны. Нуклеопротеиды состоят из протеина, связанного с нуклеиновыми кислотами. Они представляют собой очень важные с биологической точки зрения белки – составные части клеточных ядер. Нуклеопротеиды являются важнейшей составной частью вирусов – возбудителей многих болезней. Липопротеиды представляют собой сложные белки, состоящие из протеина, связанного с липидами. Фосфопротеиды содержат молекулы фосфорной кислоты, связанные в виде сложного эфира у гидроксильной группы аминокислоты серина белковой молекулы. К ним относится вителлин – белок, содержащийся в яичном желтке, белок молока казеин. Хромопротеиды содержат молекулу окрашенного вещества, обычно типа порфина. Самым важным хромопротеидом является гемоглобин – переносчик кислорода, окрашивающий красные кровяные тельца.

Белки входят в состав всех живых организмов, но особо важную роль они играют в животных организмах, которые состоят из тех или иных форм белков (структурная основа мышц, осуществляют мышечное сокращение, покровные ткани, внутренние органы, хрящи, кровь). Характерной особенностью белков является их многообразие, определяющееся количественным содержанием и последовательностью входящих в их состав аминокислот. Белки выполняют функции биокатализаторов – ферментов, регулирующих скорость и направление химических реакций в организме. В комплексе с нуклеиновыми кислотами они обеспечивают функции роста организма и передачи его наследственных признаков.

Таким образом, с белками связаны следующие свойства живого:

1. Высокий уровень структурной организации организма и его высокая упорядоченность.
2. Способность белков организма к воспроизведению себе подобных.
3. Сократимость и движение.
4. Обмен веществ, т.е. метаболизм (распад и обновление составных частей живого организма) с участием белков-ферментов.

Белки отличаются функциональным многообразием, которое можно в обобщенном виде представить следующим образом:

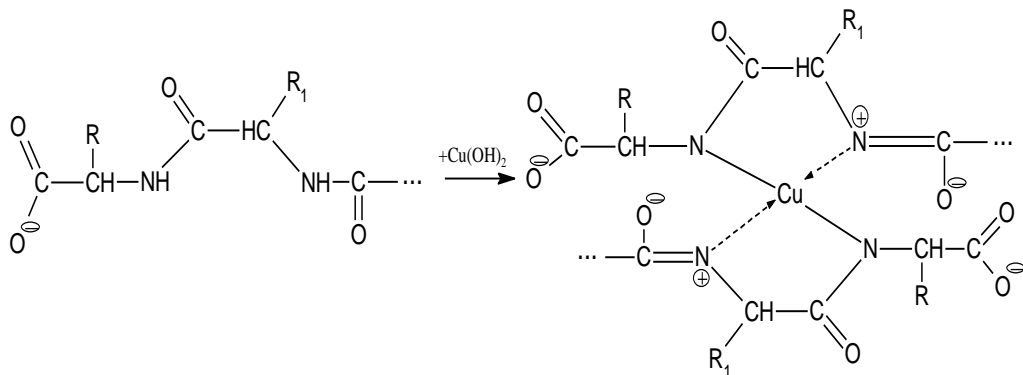
1. Каталитическая (ферментативная) функция. Все реакции, протекающие в организме, катализируются конкретным своим ферментом, также имеющим белковую природу.

2. Транспортная функция. В качестве примера можно привести гемоглобин, функция которого заключается в переносе кислорода от легких к тканям и  $\text{CO}_2$  от тканей к легким. В клеточных мембранах есть белки, переносящие глюкозу, аминокислоты внутрь клеток и т.д.
3. Пищевая и запасная, т.е. резервная функции. Например, яичный белок альбумин является источником питания, а казеин молока и глиадин пшеницы являются источниками аминокислот.
4. Рецепторная функция (например, белки биомембран).
5. Сократительная и двигательная функции. В качестве примера можно назвать белки мышечной ткани актин и миозин.
6. Структурная функции. Примерами являются белки: кератин волос и ногтей (соединительная ткань), эластин (сосуды), фосфолипиды относятся к сложным белкам биологических мембран.
7. Защитная функция. Например, антитела сыворотки крови, образующиеся в ответ на поступление в организм чужеродных веществ (антигенов).
8. Регуляторная функция. Например, инсулин регулирует содержание глюкозы в крови.
9. Когенетическая функция. Совместно с нуклеиновыми кислотами белки участвуют в хранении и передаче наследственной информации.
10. Белки сохраняют онкотическое давление в клетках крови, поддерживают физиологическое значение pH внутренней среды организма.

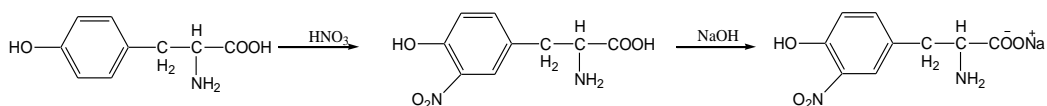
**Физико-химические свойства белков.** Белковые растворы представляют собой коллоидные растворы с разными свойствами. Различают белки кислые и основные. Кислые белки содержат в своем составе значительные количества глутаминовой и аспарагиновой кислот, которые отличаются наличием дополнительной карбоксильной группы в боковой цепи. В основных же белках, наоборот, имеется много основных аминокислот – лизина и аргинина, которые содержат в своей структуре дополнительную аминогруппу. Каждая молекула белка в водном растворе окружена гидратной оболочкой, так как у белков за счет входящих в них аминокислот содержатся много гидрофильных группировок, таких, например, как  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ . В водных растворах белковая молекула имеет заряд, который может меняться в зависимости от pH среды.

Для обнаружения белков в растворе применяются цветные реакции и реакции осаждения.

1) *Биуретовая реакция.* Данная реакция служит для обнаружения пептидных связей в пептидах и белках, которые в щелочной среде образуют с сульфатом меди (II) окрашенные медные солеобразные комплексы:



2) *Ксантопротеиновая реакция.* Данная реакция характеризуется появлением желтой окраски в результате действия на белок концентрированной азотной кислотой. Желтое окрашивание становится более интенсивным при нагревании, а при добавлении щелочи делается оранжевым в связи с ионизацией фенольной гидроксильной группы. Реакция связана с наличием в белке ароматических  $\alpha$ -аминокислот тирозина и фенилаланина, по боковым ароматическим кольцам которых идет нитрование с введением в их структуры нитрогрупп. Причем, для обнаружения фенилаланина в белке необходимо использовать вместо азотной кислоты более жесткую нитрующую смесь (смесь концентрированных серной и азотной кислот).



3) *Реакция Миллона.* При добавлении к раствору белка реактива Миллона, представляющего собой раствор  $\text{HgNO}_3$  и  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  в разбавленной азотной кислоте, содержащей примесь азотистой кислоты  $\text{HNO}_2$ , образуется белый осадок денатурированного белка. При стоянии, эффективнее при нагревании до  $50^\circ\text{C}$  осадок окрашивается сначала в розовый или желтый, а затем в пурпурно-красный цвет. Красное окрашивание обусловлено образованием ртутных солей нитрофенолов, благодаря присутствию в белке остатков тирозина.

4) *Реакция Эрлиха.* Присутствие в белке остатков триптофана обнаруживается действием на него п-диметиламинобензальдегидом в среде серной кислоты, что дает красно-фиолетовое окрашивание.

5) *Реакции осаждения.* У белков есть гидратная оболочка, заряд, препятствующий склеиванию. Для осаждения необходимо снять гидратную оболочку и заряд. Различают обратимое и необратимое осаждение. При обратимом осаждении снимается с белка только его гидратная оболочка. При такой обработке белок сохраняет все связи и все виды структур,



а также нативные свойства. Такие белки затем можно растворить и использовать вновь. К реагентам, вызывающим обратимое осаждение, относятся сульфат аммония  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , сульфат натрия  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и сульфат магния  $\text{MgSO}_4$ . Этанол и ацетон также обратимо коагулируют белки. В чистой воде этим способом коагулированные белки снова образуют коллоидный раствор. К необратимым процессам, т.е. к потере нативных свойств белков (необратимая коагуляция) приводит их осаждение солями меди, ртути, мышьяка, железа, концентрированных неорганических и органических кислот. Аналогичную денатурацию белка вызывает его кипячение, а также действие пикриновой кислоты и танина. Сильное нагревание вызывает не только денатурацию белков, но и их разложение их с выделением летучих продуктов, обладающих запахом жженных перьев. Во всех вышеназванных случаях при необратимом осаждении белка с него снимается его гидратная оболочка и заряд, соответственно нарушаются различные свойства в белке. При нагревании белков, в состав которых входят серосодержащие аминокислоты, в присутствии солей свинца в щелочной среде выпадает черный осадок. При щелочном гидролизе «слабосвязанная сера» в цистеине и цистине достаточно легко отщепляется с образованием сероводорода, который, реагируя со щелочью, дает сульфиды натрия или калия. При добавлении ацетата свинца(II) образуется осадок сульфида свинца(II) серо-черного цвета.

Методы выделения и очистки белков включают в себя ряд этапов:

- 1) Гомогенизация – клетки растираются до однородной массы;
- 2) экстракция белков водными или водно-солевыми растворами;
- 3) диализ;
- 4) высаливание
- 5) электрофорез;
- 6) хроматография, адсорбция, расщепление;
- 7) ультрацентрифугирование.

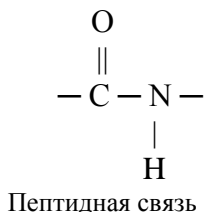
*Определение примерной молекулярной массы белка.* Для определения молекулярной массы белка используют методы ультрацентрифугирования или гель-фильтрации, а также другие методы, используемые для полимерных молекул. Гель-фильтрация применяется для фракционирования и очистки макромолекул, концентрирования их в растворах, обессоливания в биологических субстратах и определения молекулярной массы. Ультрацентрифугированием достигается осаждение белков в зависимости от их молекулярного веса (разделение их смесей белков без разрушения структуры).

**Структурная организация белков.** В структуре любого белка с одной полипептидной цепью существует несколько степеней организации (первичная, вторичная и третичная структуры).

За основу *первичной структуры* молекул белка взята аминокислотная последовательность его полипептидной цепи, аминокислоты в которой

связаны между собой пептидной связью (-CO-HN-). Первичную белковую структуру считают достаточно прочной, это обусловлено наличием сильных ковалентных взаимодействий в пептидных связях.

Таким образом, первичная структура белка – это специфическая последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Мономерной единицей пептидов, белков и ферментов являются  $\alpha$ -аминокислоты связанные между собой пептидными связями. Американскими учеными Л. Полинг и Р. Кори удалось выяснить точную трехмерную структуру пептидной связи:



Установлено, что ординарная C-N-связь, входящая в состав пептидной связи, более короткая, чем большинство других одинарных C-N-связей, имеет частично характер двойной связи и, следовательно, вращение вокруг нее должно быть заторможено. Четыре атома пептидной связи и два  $\alpha$ -углеродных атома лежат в одной плоскости; кислород карбонильной группы и водород -NH-группы находятся в *транс* – положении по отношению друг к другу. Такая конфигурация является результатом стабилизации за счет сопряжения системы связей, образующих пептидную группу. Образование последующих уровней происходит в зависимости от признаков, установленных на начальном этапе. Радикалы боковой цепочки в аминокислотах полипептидной цепи белка определяют его свойства в целом.

*Вторичная структура.* Л. Полинг и Р. Кори (1950 г) изучили с помощью точно построенных моделей возможные способы скручивания или свертывания пептидной цепи с учетом ограничений, налагаемых структурой пептидных связей и их специфическими размерами и пришли к выводу, что простейшей структурой пептидной цепи является  $\alpha$ -спираль. На один виток спирали приходится около 3,6 аминокислотного остатка. Каждая пептидная связь цепи принимает участие в образовании водородных связей, которые образуются между Н-атомом, связанным с электроотрицательным атомом азота одной пептидной связи, и атомом кислорода карбонильной группы четвертого по счету остатка (считая вдоль пептидной цепи назад). Можно предполагать, что пептидные цепи принимают  $\alpha$ -спиральную конфигурацию самопроизвольно, поскольку из всех возможных форм именно эта форма является наиболее стабильной, так как обладает наименьшей свободной энергией (при отсутствии затруднений со стороны R-групп или растворителя). Во всех изученных

нативных белках  $\alpha$ -спираль, состоящая из L-аминокислот, относится к более стабильному правому типу спирали. Аминокислоты отличаются друг от друга по способности участвовать в образовании  $\alpha$ -спиральных структур и в соответствии с этим они делятся на различные группы:

- 1) аминокислоты, способные участвовать в образовании стабильной  $\alpha$ -спирали (аланин, лейцин, фенилаланин, тирозин, триптофан, цистеин, метионин, гистидин, аспарагин, глутамин, валин);
- 2) аминокислоты, дестабилизирующие  $\alpha$ -спираль (серин, изолейцин, треонин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, лизин, аргинин, глицин);
- 3) аминокислоты, нарушающие  $\alpha$ -спираль (пролин, оксипролин).

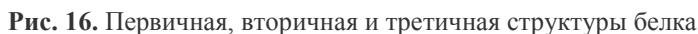
Таким образом, вторичная структура белка – пространственная структура белка. Обычно белковые цепи спирализованы не полностью, а лишь частично. В таких белках как миоглобин и гемоглобин содержатся довольно длинные  $\alpha$ -спиральные участки, например цепь миоглобина спирализована на 75 %. Во многих же других белках доля спиральных участков в цепи может быть небольшой. Другим видом вторичной структуры полипептидов и белков является  $\beta$ -структура, называемая складчатым листом или складчатым слоем. Итак, либо спираль, либо складчатость. Создаются водородные связи. Вторичная структура белка определяет способ скручивания полипептидной цепи в пространстве (за счет образования водородной связи между водородом амидной группы  $-NH-$  и кислородом карбонильной группы  $-CO-$ , которые разделены четырьмя аминокислотными фрагментами (рисунок 16).

Третичная структура белка – реальная трехмерная конфигурация закрученной спирали полипептидной цепи в пространстве (спираль, скрученная в спираль). Третичная структура белка обуславливает специфическую биологическую активность белковой молекулы (рисунок 16). Третичная структура белка стабилизируется и поддерживается за счет водородных связей, электростатических сил, гидрофобного взаимодействия, дисульфидных мостиков, образующихся за счет взаимодействия различных функциональных групп полипептидной цепи: дисульфидный мостик ( $-S-S-$ ) между атомами серы, сложноэфирный мостик – между карбоксильной группой ( $COO-$ ) и гидроксильной ( $-OH$ ), солевой мостик – между карбоксильной группой и аминной ( $COO-, NH_3^+$ ).

Все указанные выше эффекты, определяющие третичную структуру белка, обуславливаются его первичной структурой.

В зависимости от третичной структуры различают глобулярные и фибриллярные белки. К глобулярным белкам относятся все ферменты, в том числе, например, гемоглобин и миоглобин. К фибриллярным белкам относятся коллаген, миозин, актин.

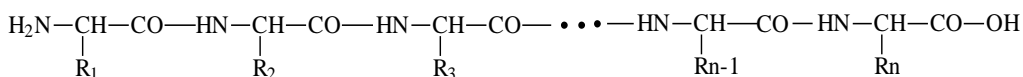
Каждая полипептидная цепь имеет свою первичную, вторичную и третичную структуры, их называют протомерами.



Таким образом, способ укладки или расположения двух и более полипептидных цепей или протомеров друг относительно друга и образует четвертичную структуру белков.

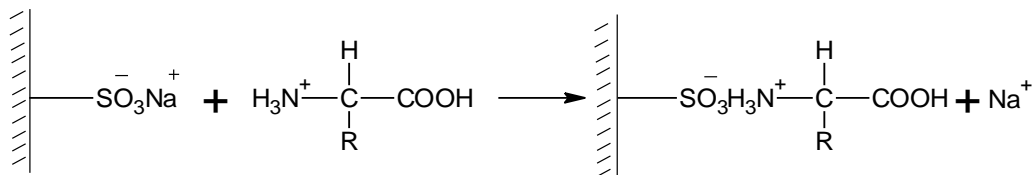
## 2.2. Методология установления аминокислотной последовательности полипептидной цепи белка и пептидов

Первичная структура белка или пептида представляет собой порядок чередования аминокислот, т.е. последовательность соединенных между собой пептидными связями аминокислот:



В полипептидной цепи белка различают *N-* и *C-концевые аминокислоты*. *N-* концевая аминокислота начинает полипептидную цепь и всегда расположена слева цепи, а *C-*концевая аминокислота находится в ее конце и обозначается справа цепи соответственно. Таким образом, полипептидная цепь в начале цепи находится аминогруппа, а в конце цепи – карбоксильная группа. Методология определения аминокислотной последовательности белка включает в себя следующие последовательные стадии:

– *Определение количественного и качественного аминокислотного состава белка.* Для этого требуется образец чистого белка, для получения которого обычно применяют комбинацию методов, таких, как электрофорез, ионообменная хроматография и центрифугирование по градиенту плотности. В результате применения этих методов белок становится однородным, проявляет максимум биологической активности, т.е. является чистым. Его гидролизуют 6*N* кислотой хлороводородной с получением суммы аминокислот в виде катионов (рисунок 17), разделение которых достигается ионнообменным хроматографированием на аминокислотном анализаторе при замене катионов натрия в его ионогенных группах на катионы аминокислот.



**Рис. 17.** Разделение аминокислот ионообменным хроматографированием

На основе установленных относительного содержания аминокислот и примерной молекулярной массы белка устанавливают абсолютное число аминокислотных остатков в нем. Используют реакцию с нингидрином (рисунок 3).

Следующая стадия определения структуры белка состоит в выяснении последовательности, в которой аминокислоты связаны между собой,

т.е. его *первичную структуру*. При этом используют различные подходы, но их можно суммировать следующим образом:

1. Установление N- и C-концевых аминокислот белка.

1.1. Определение N-концевой аминокислоты осуществляют несколькими методами: либо ферментативно (метод а), либо ее алкилированием или ацилированием с последующим отщеплением от остальной части белка (метод б, метод Зангера). Кроме того, используют достаточно широко метод Эдмана (метод в).

*Метод а).* N-концевую аминокислоту исследуемого образца определяют с помощью фермента аминопептидазы, специфически отщепляющей N-концевую аминокислоту. Выделенную отщепившуюся аминокислоту идентифицируют и процесс повторяют действием фермента аминопептидазы на оставшийся белок, определяют следующую N-концевую аминокислоту и т.д. Эту схему можно повторять многократно до определения всей последовательности аминокислот в белке с N-конца.

*Метод б).* Действие динитрофторбензола (ДНФБ) на нуклеофильную  $\text{NH}_2$  группу N-концевой аминокислоты белка (метод Зангера). После взаимодействия с динитрофторбензолом проводят кислотный гидролиз полученного модифицированного таким образом белка. При кислотном гидролизе все пептидные связи белка расщепляются с получением в гидролизате суммы аминокислот за исключением N-концевой аминокислоты, которая в виде динитрофенильного производного (1) выпадает в осадок (рисунок 18).

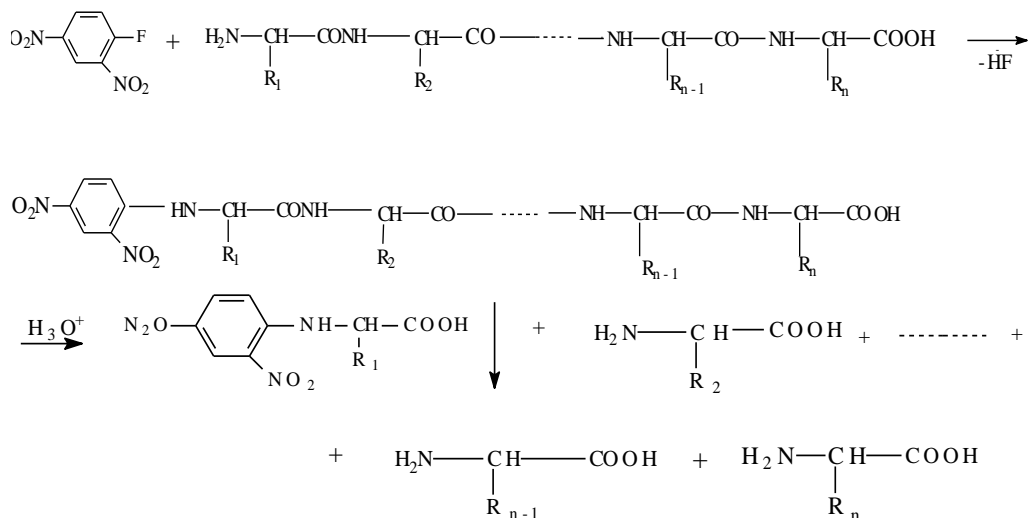


Рис. 18. Определение N-концевой аминокислоты ДНФБ-методом

Идентификация N-концевой аминокислоты белка в виде динитрофенильного производного проводится либо:

- сравнительным ее хроматографированием на бумаге со стандартными образцами (так называемыми метчиками или аутентичными образцами) динитрофенильных производных всех известных  $\alpha$ -аминокислот;
- сравнительными данными УФ-спектров со стандартными образцами динитрофенильных производных всех известных  $\alpha$ -аминокислот или определением их температур плавления.

По числу образовавшихся динитрофенильных производных N-концевых аминокислот устанавливают количество полипептидных цепей в исходном белке. Например, если в осадке идентифицированы две ДНФ-аминокислоты, следовательно, в исходном белке содержатся две полипептидные цепи; если же будут идентифицированы три ДНФ-аминокислоты, следовательно, в исходном белке содержатся три полипептидные цепи и т.д.

Недостатком ДНФБ-метода является полное разрушение полипептидной цепи белка до суммы исходных аминокислот, находящихся в гидролизате. При кислотном гидролизе N-концевая аминокислота в виде ее динитрофенильного производного выпадает в осадок.

Полипептидные цепи в белке связаны между собой дисульфидными мостиками аминокислоты цистин. Для расщепления дисульфидных мостиков можно использовать два метода: окисление или восстановление. При окислении полипептидных цепей с использованием надмуравьиной кислоты ( $\text{H-COOH}$ ) происходит расщепление дисульфидного мостика и окисление атома серы до устойчивой сульфогруппы, в случае же восстановления используют меркаптоэтанол ( $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). Возникающие при этом тиольные группы, как известно, очень реакционноспособны и их непременно сразу необходимо блокировать для предотвращения повторного образования дисульфидных мостиков. Блокирование образовавшихся сульфгидрильных групп осуществляют действием акрилонитрила ( $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$ ) (рисунок 19).

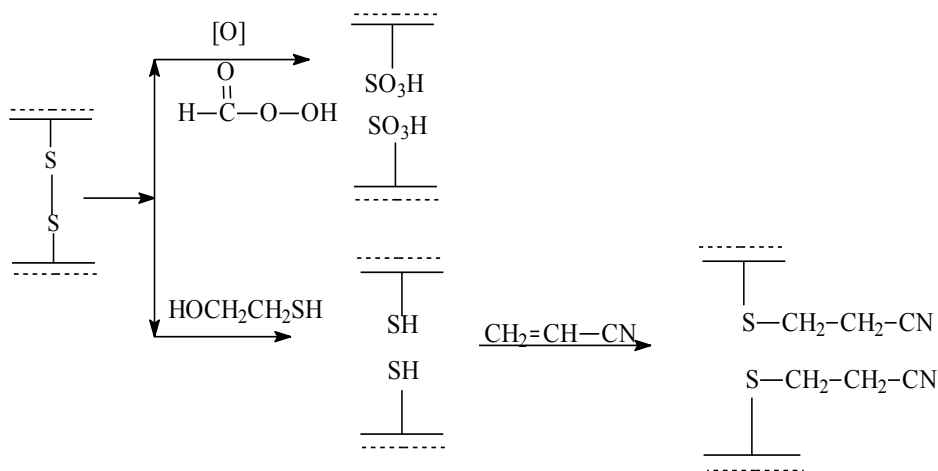
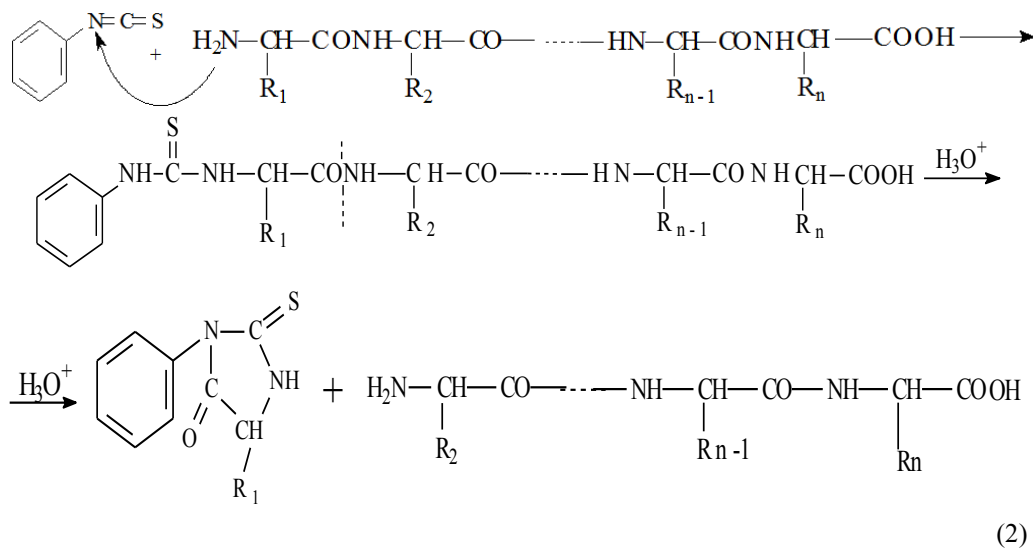


Рис. 19. Расщепление дисульфидных мостиков окислением и восстановлением

*Метод в).* Следующим методом, используемым для определения N-концевой аминокислоты белка или его фрагментов, является метод Эдмана. В соответствии с этим методом на нуклеофильную  $\text{NH}_2$  группу N-концевой аминокислоты белка действуют фенилизотиоцианатом. Последний взаимодействует с его N-концевой аминокислотой и при последующем мягком кислотном гидролизе она отщепляется от полипептидной цепи белка в виде фенилтиогидантоинового производного (ФТГ-производное), (2) с сохранением при этом всех остальных пептидных связей в исследуемом образце (рисунок 20).

Очищенное полученное тиогидантоиновое производное N-концевой аминокислоты (2) идентифицируется методом газовой хроматографии. Главное достоинство метода Эдмана заключается в конечном результате проведенного превращения, а именно в сохранении всей оставшейся полипептидной последовательности белка или пептида, взятого для исследования.

Весь процесс можно повторить на оставшемся и возвращенном в цикл белке после его очистки и осаждения. Таким образом, при многократном повторении метода Эдмана можно получить с N-конца полную аминокислотную последовательность исследуемого образца.



**Рис. 20.** Определение N-концевой аминокислоты по методу Эдмана

Однако необходимо помнить о том, что любое химическое превращение на практике не осуществляется нацело, т.е. на все 100 %. Образующиеся при этом побочные продукты реакции и продукты осмоления позволяют определить с достаточной четкостью только от 10 до 20 аминокислотных остатков белковой цепи с N-конца.

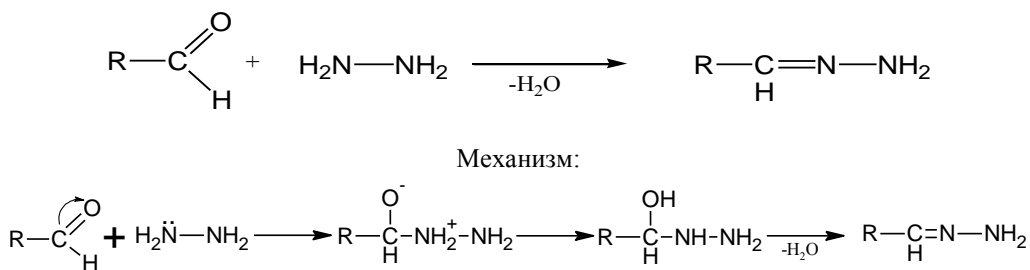


1.2. *Определение С-концевой аминокислоты* включает в себя два метода: либо ферментативно (метод а), либо действием на исследуемый образец гидразином с последующим гидролизом модифицированной молекулы (метод б).

*Метод а).* С помощью фермента карбоксипептидазы, специфически действующей на С-концевую аминокислоту полипептидной цепи белка или пептида. Выделенную отщепившуюся С-концевую аминокислоту идентифицируют и процесс повторяют действием фермента карбоксипептидазы на оставшийся белок, определяют следующую С-концевую аминокислоту и т.д. Эту схему можно повторять многократно до определения всей последовательности аминокислот в белке с С-конца.

*Метод б).* Гидразинолиз. С гидразином идет взаимодействие карбонильных групп всех пептидных связей полипептидной цепи исследуемого объекта за исключением таковой, входящей в состав карбоксильной группы С-концевой аминокислоты (рисунок 21).

Для понимания взаимодействия между карбонильной группой пептидных связей молекулы белка с гидразином, представленной на рисунке 22, необходимо проследить реакцию карбонилсодержащих соединений, например альдегида (общая формула), с гидразином (рисунок 21) и механизм этого взаимодействия. При этом происходит нуклеофильное замещение кислорода карбонильной группы на азотсодержащий остаток с выделением молекулы воды.



**Рис. 21.** Пример взаимодействия альдегида с гидразином и его механизм

Как видно из рисунка 21, при нуклеофильном присоединении гидразина к углероду оксогруппы альдегида происходит разрыв двойной связи и образуется биполярный ион (а), который изомеризуется в соединение (б). Однако соединение, в котором атом углерода связан с двумя и более электроакцепторными атомами, является нестабильным и оно переходит в более устойчивое состояние (с) при отщеплении молекулы воды с образованием гидразона соответствующего альдегида.

Необходимо обратить также внимание на то, что карбонильная группа С-концевой аминокислоты, входящая в состав ее карбоксильной группы, не активна и она не взаимодействует с гидразином.

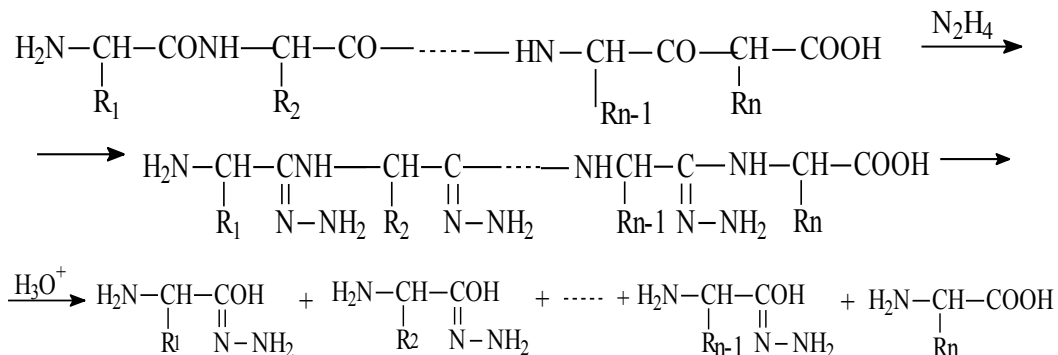
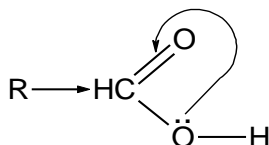


Рис. 22. Определение С-концевой аминокислоты

Данный факт связан с тем, что карбонильная группа, входящая в состав карбоксильной группы, не активна из-за уменьшения величины положительного заряда на углероде оксогруппы в результате сопряжения между неподелёнными парами электронов атома кислорода гидроксильной группы и р-электронами двойной связи оксогруппы (+М эффект).



Именно поэтому карбоксильная группа С-концевой аминокислоты не взаимодействует с гидразином и после гидролиза в гидролизате идентифицируется известными методами только С-концевая аминокислота.

Таким образом, как протекает взаимодействие карбонильной группы с гидразином определено и представлено на полипептидной цепи белка (рисунок 22). При кислотном гидролизе продуктов гидразинолиза все аминокислоты в гидролизате находятся в модифицированном состоянии, а С-концевая аминокислота в неизменном виде и она идентифицируется хроматографическими или спектральными методами.

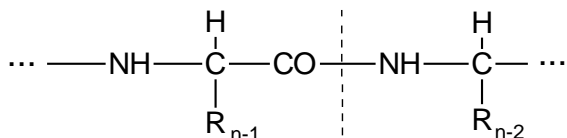
В принципе фенилизотиоцианатный и карбоксипептидазный методы при многократном их использовании могут дать последовательность аминокислот во всем белке. Но на практике, используя эти методы, можно установить последовательность цепей только с 10-20 аминокислотными остатками. Поэтому белок, взятый для установления его первичной структуры, вначале подвергают частичному гидролизу, действуя на него различными ферментами, расщепляющими специфически пептидную связь около какой-то определенной аминокислоты.

**Ферментативное расщепление полипептидной цепи.** При специфическом расщеплении полипептидной цепи белка с использованием раз-

личных ферментов (трипсин, химитрипсин, пепсин) получают определенные фрагменты:

- трипсин гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильной группой двух основных аминокислот – аргинина (Arg) и лизина (Lys);
- химотрипсин гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильной группой трех аминокислот: фенилаланина (Phe), триптофана (Trp) и тирозина (Tyr);
- пепсин гидролизует пептидные связи, образованные аминогруппами следующих аминокислот: фенилаланина (Phe), триптофана (Trp), тирозина (Tyr), аспарагина (Asn), глутаминовой кислоты (Glu) и лейцина (Leu).

В общем виде схему действия всех трех вышеописанных ферментов можно изобразить следующим образом:



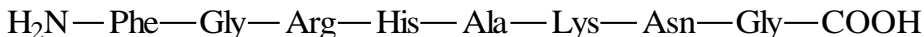
где:

- 1) при действии трипсина разрывается пептидная связь в случае, если боковая цепь ( $\text{R}_{n-1}$ ) будет принадлежать аминокислотам аргинин (Arg) и лизин (Lys).
- 2) при действии химотрипсина разрывается пептидная связь в случае, если боковая цепь ( $\text{R}_{n-1}$ ) будет принадлежать аминокислотам фенилаланин (Phe), триптофан (Trp) и тирозин (Tyr).
- 3) при действии пепсина разрывается пептидная связь в случае, если боковая цепь ( $\text{R}_{n-2}$ ) будет принадлежать аминокислотам фенилаланин (Phe), триптофан (Trp), тирозин (Tyr), аспарагину (Asn), глутаминовой кислоте (Glu) и лейцину (Leu).

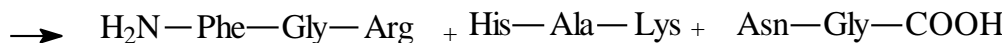
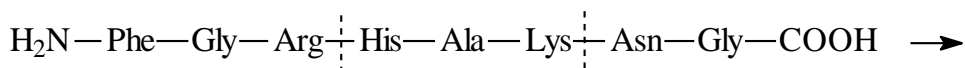
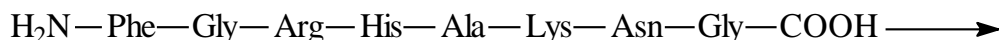
Как видно из приведенной выше схемы специфического ферментативного расщепления пептидных связей при действии трипсина боковой радикал аминокислот в белке, представленный в виде  $\text{R}_{n-1}$  должен принадлежать двум основным аминокислотам, а именно аргинину и лизину. При действии же химотрипсина боковой радикал аминокислот в белке, представленный в виде  $\text{R}_{n-1}$  должен принадлежать следующим аминокислотам: фенилаланину, триптофану и тирозину. В случае действия на исследуемый образец ферментом пепсином боковой радикал аминокислот в белке, представленный в виде  $\text{R}_{n-2}$  должен принадлежать следующим аминокислотам: фенилаланину, триптофану, тирозину, аспарагину, глутаминовой кислоте и лейцину.

Рассмотрим действие ферментов на конкретном примере.

*Пример.* На нижеследующий октапептид подействовать необходимыми ферментами для установления его полной аминокислотной последовательности:

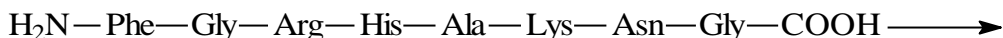


1. При действии трипсина на исследуемый октапептид получают три пептидных фрагмента, так как в нем имеются две аминокислоты – аргинин и лизин, пептидные связи которых он расщепляет:



Каждый из этих фрагментов, кроме пептида, расположенного на карбоксильном конце белка, будут кончаться аргинином или лизином. Полученные фрагменты разделяют между собой хроматографическими методами, выделяют каждый из них в индивидуальном виде, устанавливают их качественный и количественный аминокислотный состав, затем N- и C-концевые аминокислоты и далее применяют вышеописанный метод Эдмана до полного установления всей аминокислотной последовательности всех полученных трех фрагментов. Но для определения, как эти три фрагмента связаны между собой, необходимо обработать новую порцию исходного октапептида другим ферментом, например, химотрипсином для получения перекрывающейся карты, так как при этом получится новый набор фрагментов, отличный от предыдущего. Сопоставительный анализ полученных наборов фрагментов позволит ответить на поставленный вопрос относительно их взаимосвязи.

2. Химотрипсин действует на пептидные связи, образованные карбоксильными группами ароматических и других больших неполярных аминокислотных остатков, а именно фенилаланина, триптофана и тирозина. Из названных трех аминокислот в исследуемом октапептиде присутствует фенилаланин, поэтому при действии химотрипсином на октапептид в гидролизате будут присутствовать аминокислота фенилаланин и гептапептид:



Для гептапептида также устанавливают качественный и количественный аминокислотный состав, затем N- и C- концевые аминокислоты и далее применяют вышеописанный метод Эдмана до полного установления всей его аминокислотной последовательности.

Сопоставлением аминокислотных последовательностей всех пептидных фрагментов, полученных при действии трипсина и химотрипсина, можно составить первичную структуру для исследуемого октапептида.

При установлении аминокислотной последовательности полипептидных цепей белков можно также использовать пепсин, который разрывает пептидные связи, образованные аминокислотами фенилаланина, триптофана, тирозина, лейцина, аспарагина и глутаминовой кислоты.

Установлено также, что реагент бромциан гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильной группой аминокислоты метионин, т.е. при известном количестве этой аминокислоты в полипептидной цепи можно судить о количестве получаемых при этом фрагментов.

### 3

## ФЕРМЕНТЫ И КОФЕРМЕНТЫ

Упорядоченные и согласованные последовательности химических реакций, так называемые метаболические пути, протекающие с высокой продуктивностью, возможны только благодаря присутствию в каждой клетке организма собственного генетически заданного набора ферментов.

Ферменты или энзимы относятся к веществам белковой природы, в составе которых более ста аминокислотных остатков. Они являются специфическими биологическими катализаторами жизненных процессов растительного и животного организмов. Упорядоченные и согласованные химические реакции, протекающие в каждой клетке организма, обусловлены наличием в ней генетически заданного набора ферментов. Ферменты входят в состав всех клеток и тканей и обуславливают способность живых организмов осуществлять множество разнообразных химических процессов, связанных с обменом веществ. Они делятся на однокомпонентные и двухкомпонентные. Однокомпонентные ферменты относятся к простым белкам – протеинам; двухкомпонентные, состоящие из белкового и небелкового компонентов, относятся к сложным белкам – протеидам. Большинство гидролитических ферментов относится к простым белкам. Ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные процессы, принадлежат к сложным белкам. В молекулу этих ферментов в качестве небелкового компонента часто входят витамины. Синтез ферментов и их конечная концентрация находится под генетическим контролем гормонов, которые, в свою очередь сами являются субстратами и синтезируются с помощью ферментов.

Особенности, отличающие ферменты от обычных катализаторов, заключаются в широком круге их действия, ускорении скорости реакции от  $10^8$  до  $10^{11}$  раз, при этом они не сдвигают равновесие химической реакции, а значительно уменьшают энергию переходного состояния, то есть, взаимодействуя с субстратом, меняют механизм реакции. Ферменты отличаются избирательной специфичностью как по отношению к субстрату, так и к типу катализируемой реакции. Все ферментативные реакции идут без побочных продуктов, со 100 % выходом. Активность ферментов зависит от реакции среды, температуры, физико-химического состояния субстрата, некоторых специфически действующих на ферменты веществ (ак-

тиваторов и парализаторов) и от других факторов. Каждый фермент имеет свой температурный и pH-оптимум, при котором он проявляет максимальную активность. Химический состав ферментов, так же как и белков, еще не изучен полностью, а поэтому определить их количественно очень трудно. Об активности ферментов судят по силе их действия на субстраты. Количество продуктов распада или синтеза, образующихся при действии фермента на субстрат, служит критерием для определения степени его активности.

При сравнительном определении степени активности тех или иных ферментов пользуются строго определенной методикой, так как незначительные отклонения от нее сопровождаются большими расхождениями в результатах. Данные, определяющие степень активности фермента, выражают в относительных единицах. Они зависят от принятого времени инкубации, реакции среды, температурных условий, характера субстрата, на который действует фермент, и от ряда других факторов.

В соответствии с рекомендациями комиссии по ферментам Международного биохимического союза (МБС) каждый фермент имеет шифр, состоящий из четырех цифр и они включены в каталог ферментов. Первая цифра означает класс ферментов, вторая подкласс в этом классе, третья – подподкласс, четвертый – номер фермента в данном подподклассе.

Различают шесть классов ферментов:

*1 класс.* Оксидоредуктазы (участвуют в окислительно-восстановительных реакциях).

1.1 – действуют на спиртовую группу

1.2 – действуют на оксогруппу

1.3 – действуют на этиленовую группу и т.д.

*2 класс.* Трансферазы (катализируют перенос определенных групп – различных органических остатков и целых атомных группировок).

2.1 – перенос одноуглеродных остатков

2.2 – перенос альдегидных и кетонных групп

2.3 – перенос ацильных групп и т.д.

*3 класс.* Гидролазы (катализируют расщепление различных органических веществ при участии воды, т.е. катализируют реакции гидролиза)

3.1 – катализируют гидролиз сложноэфирной связи

3.2 – катализируют гидролиз гликозидной связи

3.3 – катализируют гидролиз пептидных связей

*4 класс.* Лиазы (ответственны за присоединение определенных групп к двойной связи или же за отщепление определенных групп с образованием двойной связи).

4.1 –  $C=C$  - лиазы

4.2 –  $C=O$  – лиазы

*5 класс.* Изомеразы (катализируют превращение одного изомера в другой, т.е. реакции).

### 3. Ферменты и коферменты

6 класс. Лигазы или синтетазы (катализируют реакции конденсации двух молекул с поглощением тепловой энергии, образующейся вследствие разрыва богатых энергией макроэргических связей АТФ).

6.1 – образование (C-O) – связи

6.2 – образование (C-S) – связи

Пример некоторых шифров из каталога для оксидоредуктаз приведен в таблице 3.

Модель Михаэлиса-Ментен объясняет характерную гиперболическую зависимость активности фермента от концентрации субстрата и позволяет получать константы, которые количественно характеризуют эффективность фермента. Фермент-субстратный комплекс либо превращается далее в продукт (P) реакции, либо диссоциирует на E и S:



Таблица 3

**Шифры некоторых оксидоредуктаз**

Номер (шифр)	Систематическое название	Тривиальное название	Реакция
	1.1. Действуют на СН-ОН группу доноров 1.1.1. Акцептором служит НАД или НАДФ		
1.1.1.1	Алкоголь:НАД-оксидоредуктаза	Алкоголь-дегидрогеназа	Алкоголь+НАД= альдегид или кетон +восстановленный НАД (НАДН+Н <sup>+</sup> )
1.1.1.27	L-лактат:НАД-оксидоредуктаза	Лактат-дегидрогеназа	L-лактат+НАД=пируват+ восстановленный НАД (НАДН+Н <sup>+</sup> )
	1.1.3. Акцептором служит кислород		
1.1.3.4	β-D-глюкоза:кислород-оксидоредуктаза	Глюкозаоксидаза	β-D-глюкоза+O <sub>2</sub> →D-глюконо-δ-лактон + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

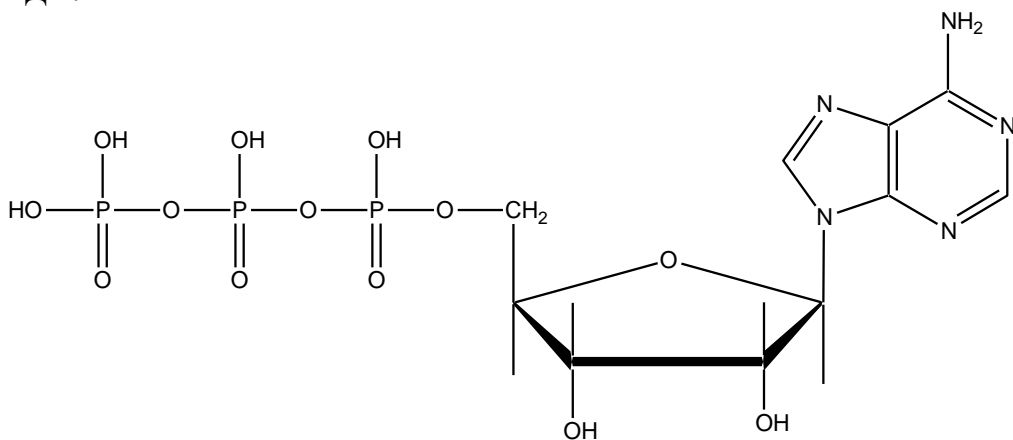
При образовании фермент-субстратного комплекса лишь незначительная часть пептидных связей и боковых цепей аминокислот оказываются в непосредственной связи с молекулой субстрата, что породило понятие об «активном центре фермента». Активный центр фермента образуют те боковые цепи и те пептидные связи, которые находятся в прямом физическом контакте с молекулой субстрата «как ключ к замку», а также боковые цепи или пептидные связи, которые, не вступая в прямой контакт с субстратом, принимают участие в каталитическом акте. Таким образом, активный центр фермента представляет собой трехмерную структуру, в формировании которой участвуют группы, принадлежащие разным частям линейной последовательности аминокислот. Например, в ферменте лизоцин, который расщепляет полипептидный компонент клеточных стенок бактерий, аминокислоты 35, 52, 62, 63 и 101 положений в



линейной последовательности из 129 аминокислот входят в его активный центр. В ферментативных реакциях необходимо наличие кофермента.

**Коферменты** – это простетические группы небелковой природы, обеспечивающие работу фермента. Многие коферменты содержат в качестве активных компонентов вещества, присутствующие в организме в следовых количествах, например, никотинамид, рибофлавин, тиамин, пантотеновая кислота; все эти вещества абсолютно необходимы для нормальной жизнедеятельности клеток. Для ряда организмов они являются витаминами, т.е. организм должен получать их в готовом виде с пищей. Наиболее важными коферментами, участвующими в различных ферментативных реакциях являются: АТФ, АДФ, НАД, НАДФ, ФАД, порфирины, гем, КоА.

**Аденозинтрифосфат (АТФ).** Число индивидуальных ферментов, для которых необходим АТФ (как субстрат или источник энергии), огромно. АТФ – зависимые реакции можно разделить на два больших класса: первый из них включает реакции, связанные с переносом части молекулы АТФ на подходящую акцепторную молекулу, при этом АТФ переходит в АДФ.



АТФ

АДФ объединяет реакции, при которых расщепление АТФ служит движущей силой для других, энергетически невыгодных реакций. В обычной клетке молекула АТФ расходуется в течение одной минуты после её образования, т.е. оборот АТФ очень высок. Например, человек в покое расходует около 40 кг АТФ за 24 часа.

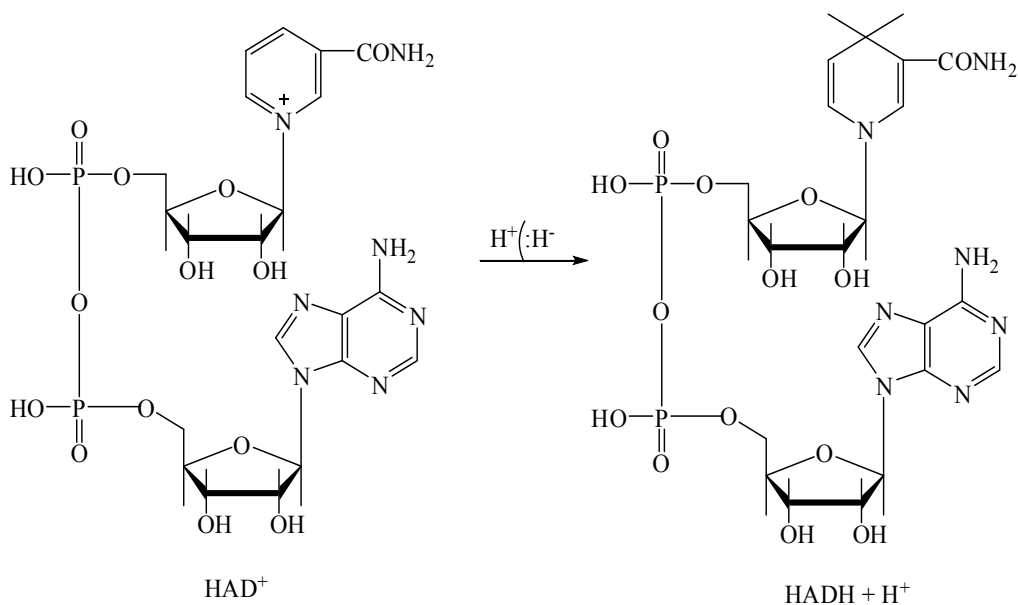
**Никотинамидадениндинуклеотид.** Окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида, обозначаемая как НАД<sup>+</sup>, может служить переносчиком протонов и электронов, окислять соответствующий субстрат, восстанавливаясь при этом и давая восстановленную форму НАДН+Н<sup>+</sup> (таблица 2).

### 3. Ферменты и коферменты

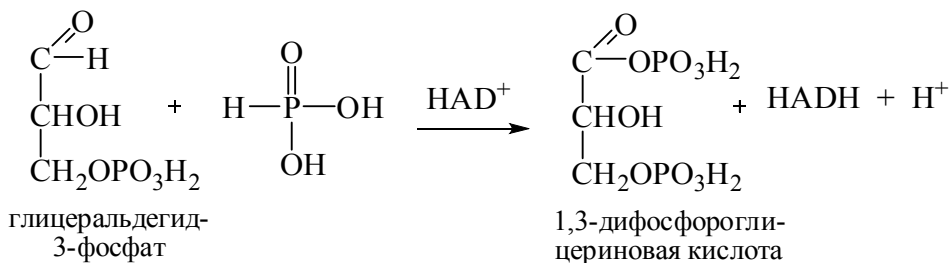
НАД<sup>+</sup> является главным акцептором электронов при окислении топливных молекул. Приведем примеры взаимных переходов двух форм никотинамидадениндинуклеотида на примере фермента дегидрогеназы.

Так, при окислении лактата (молочная кислота) в пируват (пировиноградная кислота) фермент дегидрогеназа отщепляет молекулу водорода, которую передает НАД<sup>+</sup>, тем самым восстанавливая его до НАДН+Н<sup>+</sup>.

Восстановление окисленного НАД<sup>+</sup> до НАДН+Н<sup>+</sup> происходит за счет восстановления никотинамидного кольца в положениях 1,4 с потерей ароматичности пиридинового цикла, т.е. происходит переход от термодинамически более устойчивого окисленного никотинамидадениндинуклеотида в виде НАД<sup>+</sup> к менее устойчивой его восстановленной форме в виде НАДН+Н<sup>+</sup>, но с более высокой потенциальной энергией. Восстановление окисленного НАД<sup>+</sup> до НАДН+Н<sup>+</sup> представлено на (рисунке 23).



**Рис. 23.** Переход окисленной формы никотинамидадениндинуклеотида НАД<sup>+</sup> в восстановленную форму НАДН+Н<sup>+</sup>

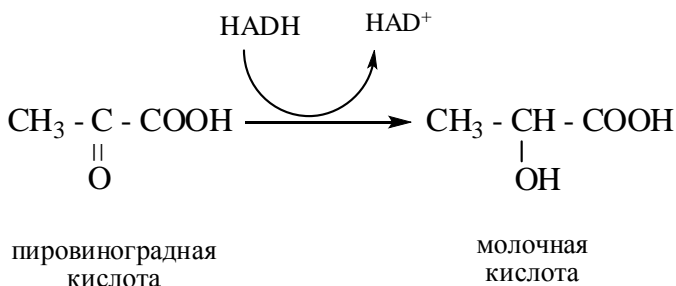


**Рис. 24.** Пример биохимического окисления карбонильного соединения

В качестве примера применения  $\text{НАД}^+$  для окисления карбонильных соединений можно рассмотреть превращение глицеральдегид-3-фосфата в глицериновую кислоту-1,3-дифосфат в присутствии неорганического фосфата. При этом применяемый в качестве окисляющего агента  $\text{НАД}^+$  восстанавливается до  $\text{НАДН}+\text{H}^+$  (рисунок 24).

Как видно из рисунка 24, вначале глицеральдегид-3-фосфат окисляется под влиянием  $\text{НАД}^+$  до глицериновой кислоты-3-фосфата, затем образовавшаяся карбоксильная группа и имеющаяся фосфорная дают смешанный ангидрид с получением глицериновой кислоты-1,3-дифосфата.

Такие реакции обратимы, восстановленная форма кофермента никотинамидадениндинуклеотида может восстанавливать окисленный субстрат, при этом сама окисляясь. Например, при восстановлении пировиноградной кислоты в молочную восстанавливающий агент  $\text{НАДН}+\text{H}^+$  окисляется до  $\text{НАД}^+$  (рисунок 25).

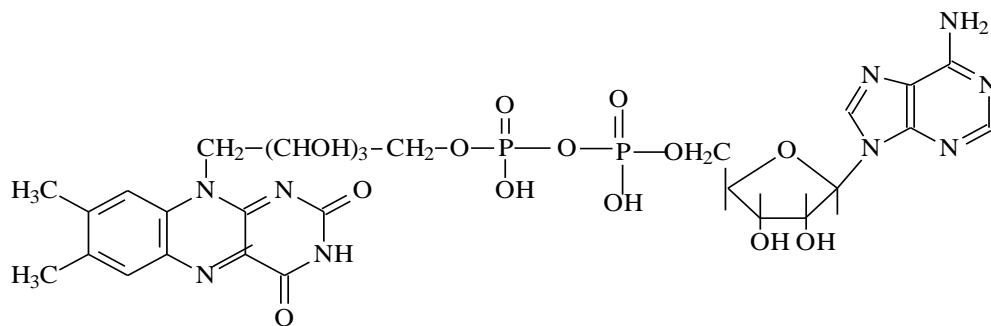


**Рис. 25.** Пример биохимического восстановления пировиноградной кислоты до молочной кислоты

Таким образом, исходя из вышесказанного, окисленная и восстановленная формы кофермента никотинамидадениндинуклеотида ( $\text{НАД}^+$  и  $\text{НАДН}+\text{H}^+$ ) являются необходимыми соединениями для осуществления ферментативных реакций, катализируемых ферментами дегидрогеназой и гидрогеназой соответственно.

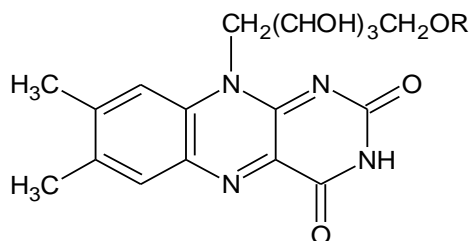
– *Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)*. НАДФН отличается от НАДН наличием фосфатной группы, связанной эфирной связью с гидроксильной группой второго положения аденозина. Окисленная форма НАДФН обозначается как  $\text{НАДФ}^+$ . Наличие дополнительной фосфатной группы в НАДФН приводит к фундаментальному различию между ролью НАДФН и НАДН в большинстве химических реакциях. Если НАДФН используется почти исключительно в процессах восстановительного биосинтеза, то НАДН – преимущественно для генерирования АТФ при окислении дыхательной цепи.

– *Флавинадениндинуклеотид (ФАД – окисленная форма,  $\text{ФАД}^*\text{H}_2$  – восстановленная форма)*. ФАД представляет собой эфир, образованный рибофлавином (витамин  $\text{B}_2$ ) и АДФ.



ФАД

Физиологическое действие флавинадениндинуклеотида осуществляется за счет присутствующего в его составе витамина рибофлавина, в основе которого лежит изоаллоксазиновое кольцо:



где R= H, рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>)

R= PO<sub>3</sub>H, флавиномононуклеотид (ФМН)

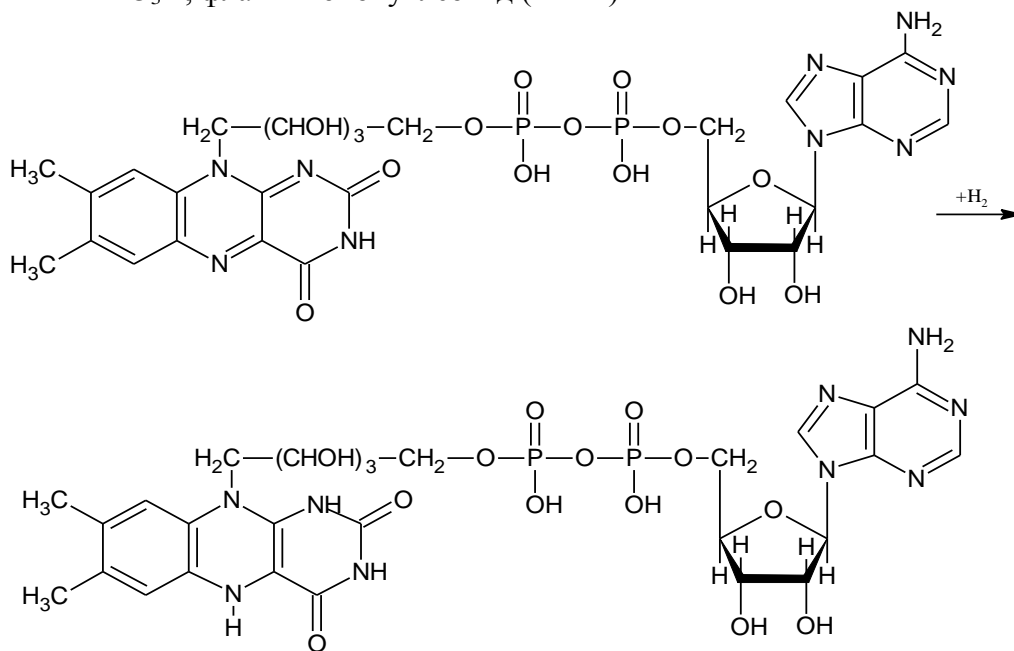
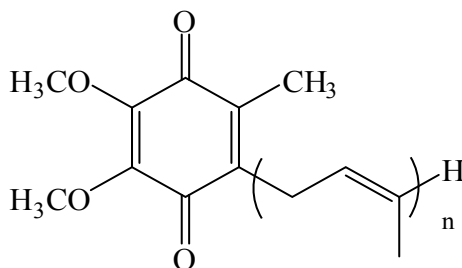


Рис. 26. Пример биохимического восстановления ФАД до ФАД\*H<sub>2</sub>

Эти флавиновые коферменты участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, при этом два атома водорода обратимо присоединяются к рибофлавиновой части молекулы. Эти реакции происходят, например, в цепи дыхания.

ФАД, подобно окисленному  $\text{НАД}^+$ , присоединяет два электрона. Однако ФАД в отличие от  $\text{НАД}^+$  присоединяет оба теряемых субстратом атома водорода с получением восстановленной формы в виде  $\text{ФАДН}_2$  (рис. 26).

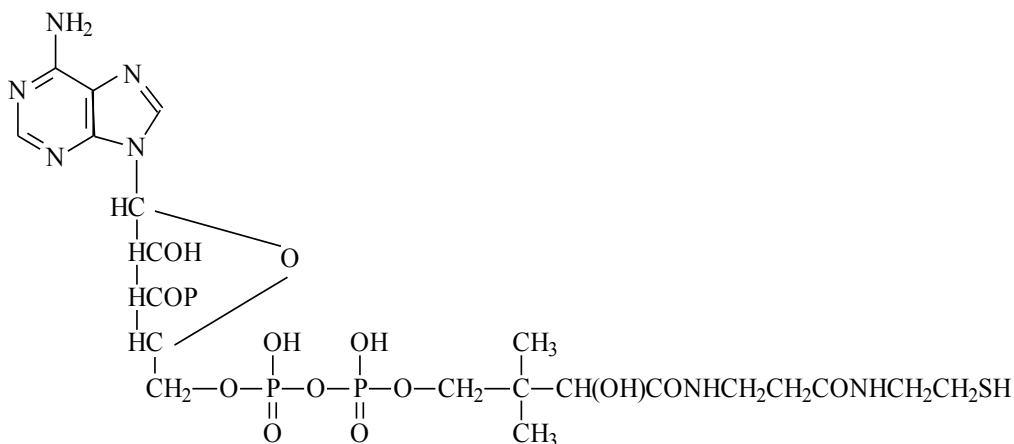
*Кофермент Q.* Группа хинонов – убихиноны, часто объединяемая названием кофермент Q, участвует в реакциях переноса электрона в цепи дыхания, т.е. является переносчиком восстановительного эквивалента в дыхательной цепи.



$n = 6-10$

Кофермент Q (убихиноны)

*Кофермент A* (A означает ацетилирование) занимает центральное место в метаболизме.

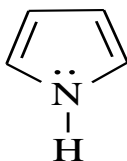


Кофермент A

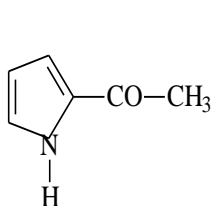
### 3. Ферменты и коферменты

Реакционноспособной частью этого кофермента является концевая сульфгидрильная группа (SH), к которой тиоэфирной связью присоединяются ацильные группы, чаще всего ацетильные. Ацил-КоА представляет собой активированную форму карбоновой кислоты, так как образующий её ацильный участок может легко переноситься на другую молекулу. В состав кофермента А входит пантотеновая кислота, относящаяся к водорастворимым витаминам группы В и синтезирующаяся в организме кишечными бактериями.

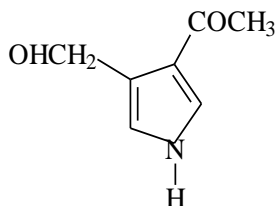
**Порфирины.** Этот класс соединений включает в себя такие представители как гемоглобин, миоглобин, хлорофилл, билирубин и другие, которые формируются только за счет одного пятичленного гетероцикла – пиррола, который относят к ароматическим системам. Известно, что соединение обладает *ароматичностью*, если оно имеет плоский замкнутый цикл с  $sp^2$ -гибридизованными атомами и единую сопряженную  $\pi$ -электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую  $4n+2$   $\pi$ -электронов (правило Хюккеля), где  $n$  – ряд целых чисел 1,2,3... и т.д., равный числу циклов. В пирроле неподеленная пара электронов атома азота занимает  $p_z$ -орбиталь и может взаимодействовать с четырьмя  $p_z$ -электронами атомов углерода, образуя общую шести- $\pi$ -электронную систему, поэтому пиррол также ароматичен. Энергия резонанса пиррола составляет 89 кДж/моль. Шестиэлектронное  $\pi$ -облако принадлежит пятицентровой системе и поэтому *пиррол относят к  $\pi$ -избыточной или суперароматической системе*:



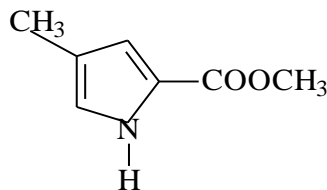
Азот в таком электронном состоянии называется пиррольным. При конденсации молекул пиррола через метиновый мостик могут образовываться как линейные, так и циклические тетрапиррольные соединения. Кроме того, линейные соединения такого качественного состава могут содержать и меньшее количество пиррольных фрагментов.



2-ацетилпиррол



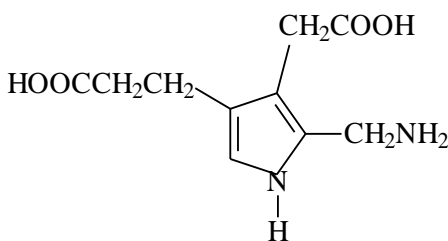
Верукарин-Е



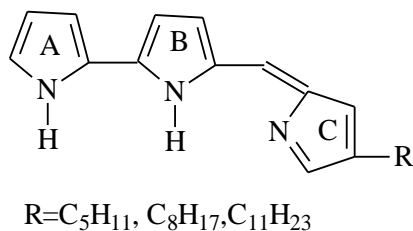
Метиловый эфир 4-метилпиррол  
-2-карбоновой кислоты

Поэтому, в какой-то мере, здесь уместна речь вообще о природных производных пиррола как самостоятельной ветви природных азотистых гетероциклов.

Монопиррольные соединения широко распространены в природных источниках, но обычно содержатся в следовых количествах. Они найдены в микроорганизмах, растениях и высших организмах, многие из них обладают свойствами антибиотиков, некоторые являются феромонами. Например, 2-ацетилпиррол найден в листьях табака и чая, в бобах кофе и какао и т.д. Самым важным природным монопирролом считается порфобилиноген – биосинтетический предшественник класса порфиринов и родственных им соединений. Впервые выделен в 1952 году из мочи больного острой порфирией.



Порфобилиноген

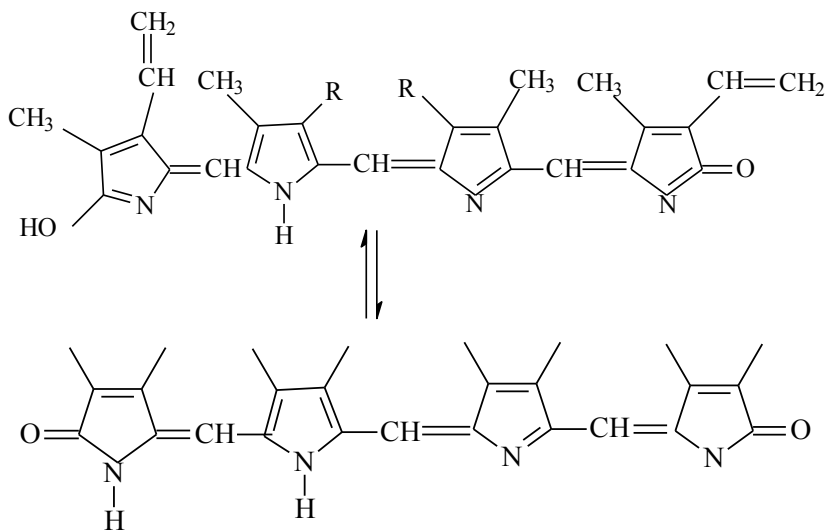


Значимой является группа соединений под общим названием продигиозинов – соединений оранжево-красной окраски с пиррол-дипиррилметеновым скелетом, обладающих антибактериальной и противогрибковой активностью. Большинство найденных в природе продигиозинов различаются между собой лишь одним радикалом в пиррольном ядре С. Имеются и некоторые другие вариации с положением и количеством заместителей. Тетрапирролы с открытой цепью всегда образуются в организме человека, но при этом остаются балластными веществами, тогда как в жизнедеятельности некоторых низших животных, водорослей и растений они играют важную роль. Характерным свойством этих соединений является их окраска. По этому признаку (и, соответственно, по структуре) их можно разделить на две группы: соединения с полностью сопряженной системой биливердина и соединения с частично сопряженной системой билирубина.

Поскольку биливердин имеет большую, чем билирубин 71-систему сопряжения, он и окрашен глубже – это сине-зеленый пигмент водорослей, где он участвует в процессе фотосинтеза. В организме здорового человека биливердин не содержится, но при некоторых заболеваниях печени и почек он регулярно сопутствует билирубину. Билирубин имеет вдвое меньшую  $\pi$ -сопряженную систему, в связи с чем имеет желто-оранжевую окраску, соответствующую более коротковолновому электронному пере-

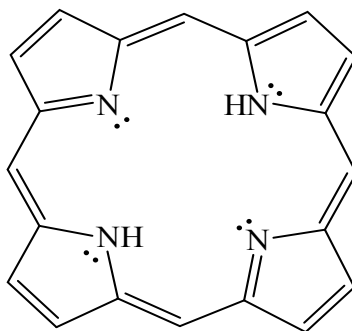
3. Ферменты и коферменты

ходу. Он образуется в организме человека при расщеплении гема белка гемоглобина и является пигментом желчи – содержится в желчных камнях. При некоторых заболеваниях количество билирубина возрастает и он, накапливаясь, вызывает пожелтение кожи и белков глаз (желтуха).



Биливердин

Венцом тетрапиррольной природной химии является система *порфина*. Ядро молекулярной структуры этого класса соединений построено из четырех пиррольных циклов, связанных между собой метиновыми мостиками, образуя, таким образом, единую макроциклическую систему. Порфин имеет единое  $\pi$ -электронное облако, содержащее 26  $\pi$ -электронов, из них 22 электрона одиннадцати сопряженных двойных связей и две неподеленные пары электронов атома азота. Он отличается высокой термодинамической устойчивостью, энергия сопряжения в порфине равна 840 кДж/моль.



Структура порфина



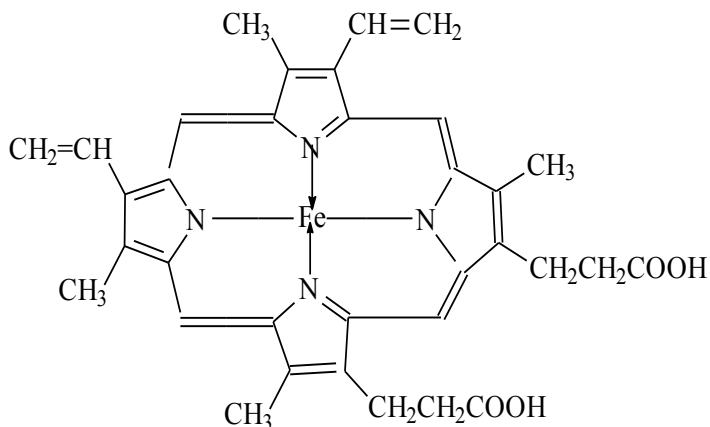
Порфиновый цикл с различными заместителями (метил-, винил-, карбоксил-) и некоторыми вариациями в строении самого макроцикла (частичное гидрирование пиррольных фрагментов) под общим названием порфирины, комплексуясь с ионами некоторых металлов, лежит в основе таких важных физиологически активных соединений, как гемоглобины и хлорофиллы.

Квантово-химическими и фотоэлектронными исследованиями показано, что электроны верхних занятых уровней (два вырожденных) располагаются по «внутреннему» циклу порфириновой системы. Кстати, если учитывать делокализацию электронов только по этому «внутреннему» циклу, то обнаруживается его независимая ароматичность по Хюккелю (этот цикл имеет 18  $\pi$ -электронов), что особенно важно для частично гидрированных порфириновых систем некоторых хлорофиллов.

Развитая  $\pi$ -система и наличие в ней гетероатомов делает молекулы порфиринов склонными к различным по энергии электронным переходам, они поглощают ультрафиолетовый и видимый свет, другими словами – это окрашенные вещества. Свободные порфирины обычно имеют ярко-красный цвет, их электронный спектр поглощения содержит наибольшее по интенсивности поглощение на границе видимого и ультрафиолетового излучения ( $\lambda = 400$  нм) – так называемая полоса Сорета и серию более слабых полос в видимой области спектра ( $\lambda = 500-650$  нм) – сателлитные полосы. Вторая структурная особенность порфиринов обусловлена характером расположения атомов азота гетероциклических фрагментов: четыре атома азота расположены в одной плоскости (внутри макроцикла), образуя как бы полость, внутри которой могут осуществляться химические реакции. А реакции, которые могут проходить в этой полости, определяются валентным состоянием атомов азота, два из которых образуют N-H-кислотные фрагменты, а два других имеют пиридиновую конфигурацию, т.е. центры оснований. В связи с этим, кислые пиррольные атомы водорода могут замещаться на атомы металлов, что особенно выгодно в случае металлов-комплексобразователей, образующих в дополнение к ионным связям донорно-акцепторные за счет взаимодействия своих вакантных орбиталей с неподеленными электронными парами пиридиновых азотов. Такие комплексы под названием металлопорфиринов входят в состав гемоглобина, миоглобина и цитохромов (железо-порфирины), а также образуют хлорофиллы (магний-порфирины).

Группа гема является окислительно-восстановительным кофактором в дыхательной цепи (гемоглобин и миоглобин), фотосинтезе, монооксигеназах и пероксидазах. Гем соединяется с белковой частью – глобином через аминокислоту гистидин.

Гемоглобин и миоглобин – комплексы железопорфиринов с белками, выполняющие функцию фиксации и транспорта молекулярного кислорода в организмах животных.



Гем гемоглобина

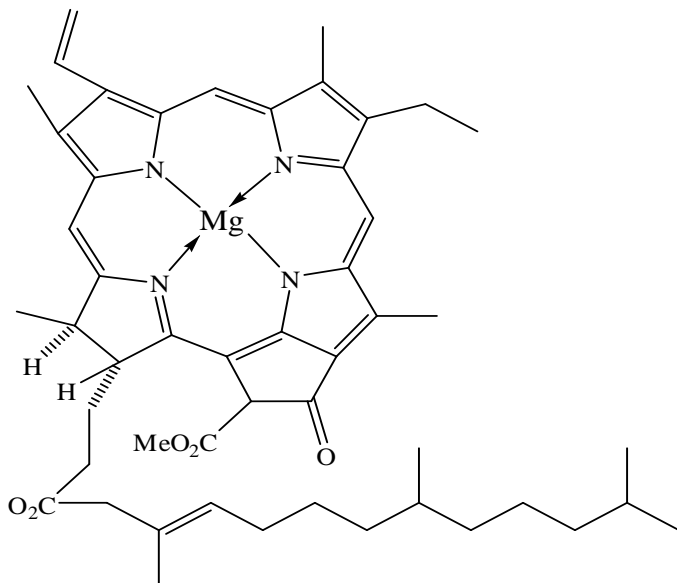
Важной химической особенностью металло-порфириновых комплексов является их способность к повышению координационного числа атома железа. Богатая электронно-орбитальными вакансиями валентная оболочка атома железа позволяет ему, в дополнение к четырем связям с атомами азота плоско-квадратной конфигурации, образовать еще две в направлении оси, перпендикулярной к плоскости порфириновой системы, образуя таким образом бипирамидальный комплекс. Этими дополнительными лигандами обычно бывают фрагменты полипептидных цепочек (чаще – имидазольный цикл гистидина, иногда – сульфидная сера метионина) с одной стороны и малые молекулы нуклеофильного характера ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{N}_3^-$  и др.) с другой стороны плоско-квадратного фрагмента.

Если гемоглобин и миоглобин – это единичные представители, участвующие в процессе  $\text{O}_2$ -поглощения, то цитохромы и хлорофиллы представлены несколькими десятками соединений каждой группы. Цитохромы варьируются в незначительной степени от строения порфиринового цикла и в большей степени – от полипептидного окружения (от их количества, строения и способа связывания с гемом – ковалентное или нековалентное).

Цитохромы найдены у всех животных, растений и микроорганизмов. Они выполняют роль переносчиков электронов в схемах фотосинтеза, дыхания, окислительного фосфорилирования и в других окислительно-восстановительных реакциях.

Хлорофиллы – главные участники процессов фотосинтеза – содержатся в высших растениях, водорослях и фотосинтезирующих бактериях. Они различаются между собой степенью гидрирования порфиринового цикла и набором заместителей при нем. В хлорофилле сохраняется ароматическая система, образованная восемнадцатью  $\pi$ -электронами. Важным

природным магниорганическим соединением является хлорофилл а – главный хлорофилл зеленых растений и водорослей, в котором тетрапиррольный фрагмент (хлорин) связан с атомом магния. Структурное изображение молекулы хлорофилла а:

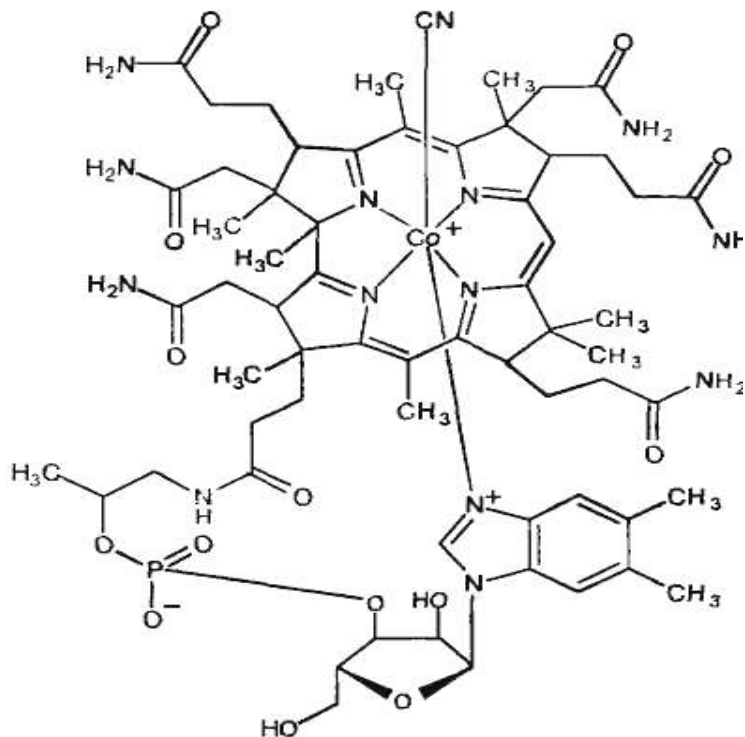


Очень близки к порфиринам по структуре гетероцикла природные соединения *коррины* (коррииноиды). В отличие от порфирина, корриновый цикл имеет на одно метиновое звено меньше, что довольно существенно отражается на его 71-электронной структуре: в молекуле отсутствует циклическая делокализация – следовательно, она уже не ароматична. Но корриновый цикл сохраняет способность атомов азота образовывать хелатные комплексы металлов (с d-элементами), очень сходные с металлопорфиринами, которые также способны переходить из плоско-квадратных в бипирамидальные. Ярким примером последних является витамин В<sub>12</sub>, в молекуле которого катион  $\text{Co}^{2+}$  внедрен внутрь корринового цикла, а по вершинам бипирамиды он координирован на атом азота бензимидазольного фрагмента и нуклеофильную подвижную группу, которая достаточно подвижна и легко обменивается на другие, ей подобные.

Витамеры В<sub>12</sub> (их три главных) в качестве основных структурных элементов имеют тетрапиррольный цикл, сходный с порфириновым, ион кобальта ( $\text{Co}^{3+}$ ) внутри этого макроцикла, связанный с его четырьмя атомами азота, бензимидазольный гетероцикл, ковалентно связанный с одним из пиррольных циклов и донорно-акцепторной связью с ионом кобальта; группировку X, ковалентно связанную с атомом кобальта. Кроме этого, в различных положениях макроцикла находятся алкильные, амидные и другие функции. Три основные формы витамина В<sub>12</sub> различаются

### 3. Ферменты и коферменты

между собой только группировкой X, которая в природных источниках находится в виде HO- (оксикобаламин) и CH<sub>3</sub>- (метилкобаламин). Синтетический витамин B<sub>12</sub> имеет X=CN.



Из многочисленных химических свойств кобаламинов отметим лишь узловую их реакцию, связанную с обменом группировки X на различные другие. Так, оксикобаламин, являясь основной природной формой витамина B<sub>12</sub>, легко обменивает свой гидроксил, например, на метильную группу, а в такой форме коферментно связанный метилкобаламин выполняет функцию донора метильных групп в некоторых биосинтезах.

# 4

## ВОДОРАСТВОРИМЫЕ И ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамины представляют собой группу органических соединений, незаменимых для организма человека и животных и обладающих очень высокой биологической активностью. Некоторые из них представлены ниже (таблица 4).

Таблица 4

**Представители водо- и жирорастворимых витаминов**

Обозначение		Название	Источник питания	Последствия недостатка витамина
1		2	3	4
Витамины группы В	B <sub>1</sub>	Тиамин	Ростки пшеницы, яйца, печень, горох, фасоль, орехи, арахис	Болезнь бери-бери
	B <sub>2</sub>	Рибофлавин	Молоко, печень, дрожжи, зеленые овощи	Язвы во рту, кожная сыпь
	B <sub>5</sub>	никотинамид	Печень, дрожжи, молоко, овощи, неочищенный рис	Пеллагра
	B <sub>6</sub>	Пиридоксин	Печень, дрожжи, злаки	Малокровие
	B <sub>9</sub>	Фолиевая кислота	Печень, дрожжи, зеленые овощи	Малокровие
	B <sub>12</sub>	Цианкобаламин	Мясо, молоко, яйца	Злокачественное малокровие
С		Аскорбиновая кислота	Цитрусовые, черная смородина, шиповник, многие овощи	Цинга
А		Ретинол	Обычные продукты, печень, рыбий жир, морковь	Постепенная потеря зрения, особенно в темноте
Н		Биотин	Дрожжи, молоко, яичный желток, печень	Дерматиты, потеря веса, избыточное выделение NH <sub>3</sub>
D		Кальциферол	Обычные продукты, жир	Рахит у детей
Е		Токоферол	Соевые бобы, ростки пшеницы, зеленые овощи	Бесплодие

4. Водорастворимые и жирорастворимые витамины

1	2	3	4
К	Витамин К	Зеленые листья	Медленное свертывание крови
Р	Полифенолы, флавоноиды	Ягоды, овощи, плоды	Воспалительные процессы

Как видно из данных представленных в таблице 4, витамины имеют огромное значение для метаболизма веществ и жизнедеятельности организма, так как из-за их отсутствия или недостатка в организме развивается ряд заболеваний. Причинами болезней, возникающих из-за недостатка витаминов, могут быть пища, бедная витаминами, или консервированные продукты. Витамины, подобно незаменимым аминокислотам, не могут синтезироваться животными и человеком и должны содержаться в качественной и полноценной пище. В отличие от аминокислот ежедневная в них потребность составляет величину порядка миллиграммов, а не граммов. Многие из водорастворимых витаминов являются, как было показано выше, действующим или активным началом различных коферментов, без участия которых, в свою очередь, невозможно протекание ферментативных реакций в организме (раздел 3).

#### 4.1. Водорастворимые витамины

К витаминам группы В относятся следующие: В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. Необходимо отметить, что витамины группы В сгруппированы вместе по чисто историческим причинам, поскольку они встречаются вместе с водорастворимой фракцией, выделяемой из молока. Потребление больших количеств водорастворимых витаминов не вызывает проблем в организме, так как они из него быстро выводятся.

1. Витамин В<sub>1</sub> или тиамин представляет собой два гетероциклических цикла – пиримидина и тиазола, соединенных между собой в молекуле метиленовой группой. Тиамин поэтому относят к пиримидинотиазоловым или пиримидилметилтиазолиевым витаминам. Из многочисленных вариантов синтеза тиамина представляет интерес метод, состоящий из трех этапов: синтеза пиримидиновой части молекулы, синтеза тиазолового цикла и связывания их между собой. Последний этап схемы взаимодействия двух гетероциклов представлен на рисунке 27.

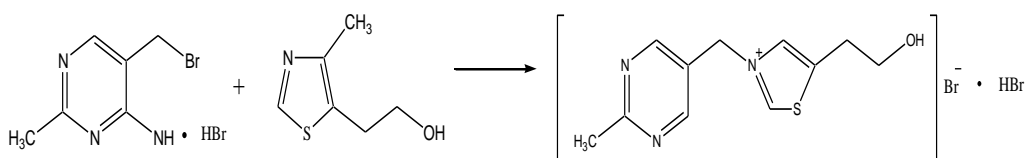
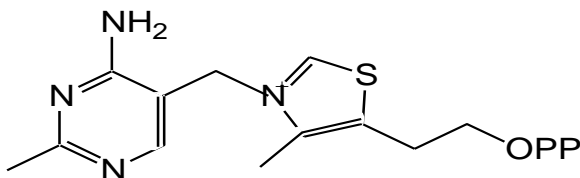
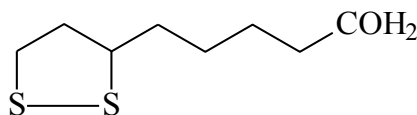


Рис. 27. Схема синтеза тиамина бромид

Тиамин в виде фосфата наряду с липоидной кислотой участвует в организме в декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот, например, пировиноградной кислоты ( $\text{CH}_3\text{COCOON}$ ) в цикле Кребса, что необходимо для образования ацетилкофермента А, который имеет первостепенное значение в биохимическом окислении жиров и углеводов и в биосинтезе многих природных продуктов.

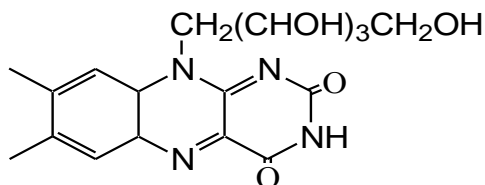


Тиаминпирофосфат ( $\text{B}_1$ )



Липоидная кислота

2. Рибофлавин (витамин  $\text{B}_2$ ) входит в состав коферментов флавинонуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД). Последний представляет собой эфир рибофлавина и АДФ. Эти флавиновые коферменты обычно являются простетическими группами белков и они участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, в которых два атома водорода обратимо присоединяются к рибофлавиновой части молекулы. Таким образом, физиологическую роль флавиновых коферментов (раздел 3, рисунок 17) выполняет входящий в их состав витамин рибофлавин ( $\text{B}_2$ ).



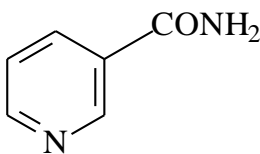
Рибофлавин ( $\text{B}_2$ )

3. Пантотеновая кислота (витамин  $\text{B}_3$ ). Иногда к витаминам группы В относят и пантотеновую кислоту, хотя она и не является существенной частью пищи, поскольку синтезируется в организме кишечными бактериями. Пантотеновая кислота входит в состав кофермента А.



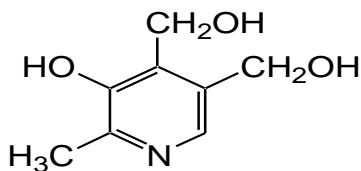
Пантотеновая кислота

4. Никотиновую кислоту и ее амид (никотинамид) называют витамин В<sub>5</sub> и их относят также к витаминам группы РР. Никотинамид является действующей частью окислительно-восстановительных коферментов НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях организма.

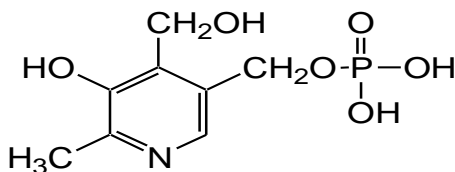


Никотинамид

5. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) in vivo превращается в пиридоксаль-5-фосфат, который участвует в дезаминировании и переаминировании аминокислот:



Пиридоксин



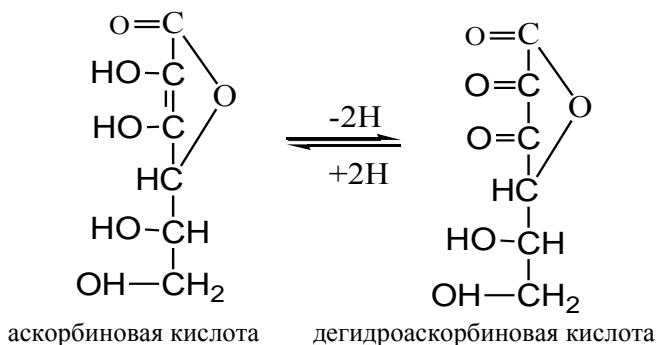
пиридоксаль-5-фосфат

6. Цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>) в организме превращается в кофермент В<sub>12</sub>. Это группа соединений корринового ряда весьма сложной структуры, участвует в биохимических процессах в коферментных формах. За установление его структуры методом дифракции рентгеновских лучей Дороти Крауфут Ходжкин была удостоена Нобелевской премии по химии (1964 г.). Лабораторный синтез витамина В<sub>12</sub>, осуществленный Р. Вудвардом и А. Эшенмозером, представляет собой одно из достижений органического синтеза.

Продуцируются эти витаминеры, в основном, микроорганизмами (актиномицинами) и сине-зелеными водорослями. В организме человека за это производство ответственна микрофлора кишечника. Пищевым его источником является рыба, печень, мясо, молочные продукты (таблица 4).

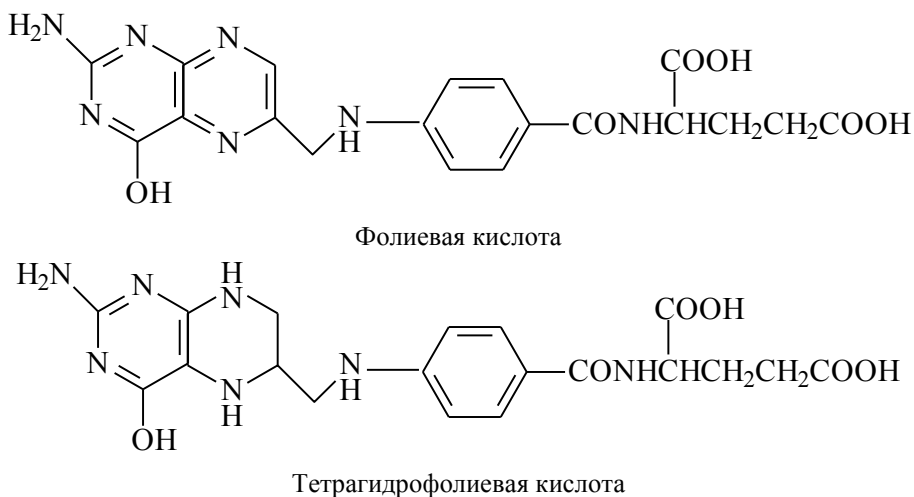


7. Аскорбиновая кислота или витамин С – хороший восстанавливающий агент, она легко превращается в дегидроаскорбиновую кислоту. Реакция является обратимой и переход от дегидроаскорбиновой кислоты к аскорбиновой осуществляется при действии мягких восстанавливающих агентов (рисунок 28). Биохимическая роль витамина С, несомненно, связана с его восстановительными свойствами. Легкость гидролиза  $\gamma$ -лактонового цикла аскорбиновой кислоты приводит к тому, что в вареных овощах его содержание меньше, чем в сырых.



**Рис. 28.** Аскорбиновая кислота как восстанавливающий агент

8. Тетрагидропроизводное фолиевой кислоты играет важную роль в переносе одноуглеродных остатков ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  или  $-\text{CHO}$ ) к другим молекулам, например, при биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот.



9. Витамин Н или биотин участвует во введении диоксида углерода в органические молекулы, например в превращении ацетилкофермента А в

малонилкофермент А. В организмах высших животных он участвует в удалении аммиака, образующегося при дезаминировании аминокислот. Диоксид углерода, переносимый биотином (рисунок 29), соединяется с аммиаком и в несколько стадий превращается в мочевины, которая выделяется из организма.

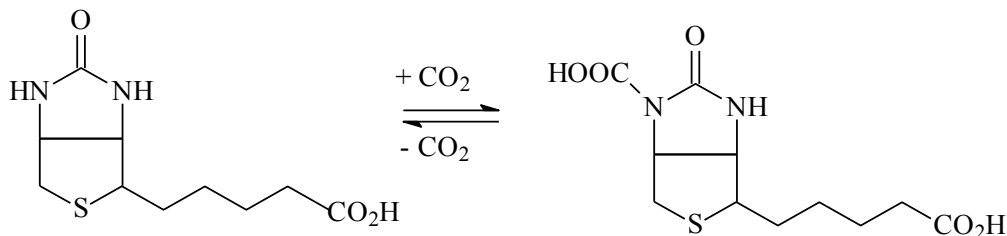
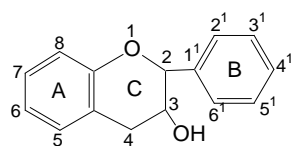


Рис. 29. Обратимое присоединение диоксида углерода к биотину

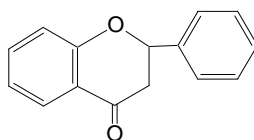
10. К витаминам группы Р относят обширную группу природных соединений, принадлежащих к полифенолам (рисунок 30), в частности к окисленным и восстановленным формам флавоноидов. В настоящее время известно более 6000 природных флавоноидов различной структуры. Флавоноиды содержатся в растениях в виде гликозидов и в свободном состоянии (агликоны), в структуре которых в качестве заместителей могут быть алкильные, ацильные или другие функциональные группы. В чистом виде они представляют собой кристаллические или аморфные вещества, бесцветные или окрашенные, растворимые в воде и спиртах. В клетках растений фенольные соединения накапливаются главным образом в вакуолях эпидермических тканей цветков, фруктов, листьев, стеблей и корней.

Флавоноиды чрезвычайно обширная и разнообразная группа органических соединений, весьма неоднородная по химическому строению. Они представляют производные 2,3-дигидро бенз-γ-пирана (флаван-3-олы или катехины, флаван-3,4-диолы или лейкоантоцианидины, антоцианидины) и бенз-γ-пирана (флаваноны или дигидрофлавоны, флаванон-3-олы или дигидрофлаван-3-олы, флавоны, флаван-3-олы, халконы, дигидрохалконы, ауруны), которые отличаются между собой по степени окисленности гетероциклического кольца С (рисунок 30).

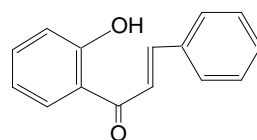
Многообразие флавоноидов обусловлено не только структурными изменениями гетероциклического кольца С, но и наличием различных радикалов в ароматической части молекул – кольцах А и В, степенью гликозидирования, местом присоединения углеводных остатков, их природой и количеством, величиной окисных циклов сахаров, конфигурацией гликозидных связей, характером сочленения гликозидной части с агликоном, а также степенью полимеризации мономерных единиц.



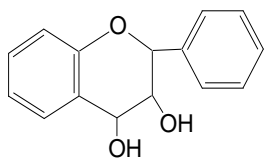
Катехины (флаван-3-олы)



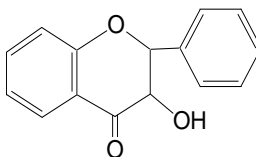
Флаваноны  
(дигидрофлавоны)



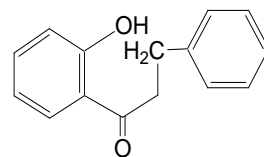
Халконы



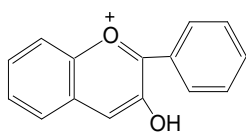
Лейкоантоцианидины  
(флаван-3,4-диолы)



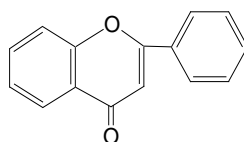
Флаванон-3-олы  
(дигидрофлаван-3-олы)



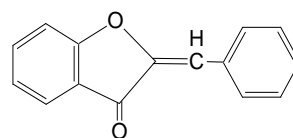
Дигидрохалконы



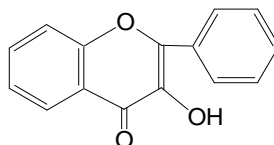
Антоцианидины



Флавоны

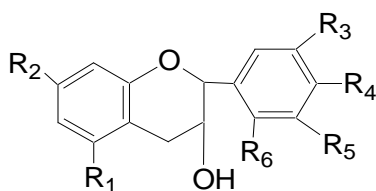


Ауруны



Флаван-3-олы

Рис.30. Классификация флавоноидов



$R_1=R_2=R_3=R_4=OH, R_5=R_6=H$   
 $R_1=R_2=R_3=R_4=OH, R_5=OH, R_6=H$   
 $R_1=R_2=R_4=OH, R_3=R_5=R_6=H$   
 $R_2=R_3=R_4=OH, R_1=R_5=R_6=H$   
 $R_2=R_3=R_4=R_5=OH, R_1=R_6=H$   
 $R_2=R_4=OH, R_1=R_3=R_5=R_6=H$   
 $R_1=R_2=R_5=OH, R_3=R_4=R_6=H$   
 $R_1=R_2=R_3=R_5=OH, R_4=R_6=H$   
 $R_1=R_2=R_3=R_4=R_6=OH, R_5=H$

катехин, эпикатехин  
 галлокатехин, эпигаллокатехин  
 Афцелехин  
 физетинидол  
 робинетинидол  
 гуибууртинидол  
 3,5,7,2',5'-пентагидроксифлаван  
 3,5,7,3',5'-пентагидроксифлаван  
 3,5,7,3',4',6'-гексагидроксифлаван

Рис. 31. Природные флаван-3-олы

4. Водорастворимые и жирорастворимые витамины

Мономерные флаван-3-олы или катехины относятся к классу флавоноидов с дифенилпропановым скелетом  $C_6-C_3-C_6$  и являются их наиболее восстановленными формами. Среди флаван-3-олов, отличающихся по степени гидроксирования ароматических колец А и В (рисунок 31) наиболее распространены стереоизомеры 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавана {(+)-катехин и (-)-эпикатехин}.

Различные формы флаван-3-олов определяют при их взаимодействии с ванилиновым альдегидом (рисунок 32).

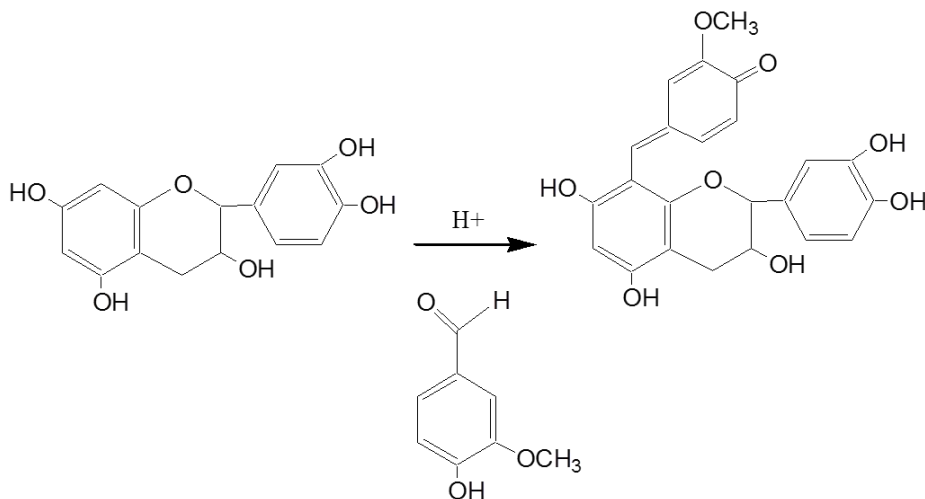


Рис. 32. Взаимодействие флаван-3-ола с ванилиновым альдегидом

Окисленные формы флавоноидов при восстановлении дают красное или оранжевое окрашивание, обусловленное образованием антоцианидинов (рисунок 33).

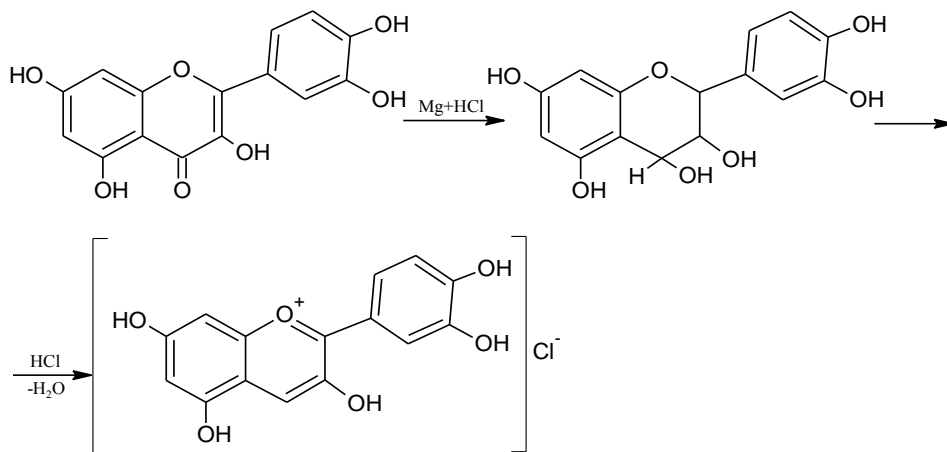


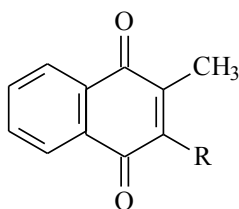
Рис. 33. Цианидиновая проба или проба Шинода

## 4.2. Жирорастворимые витамины

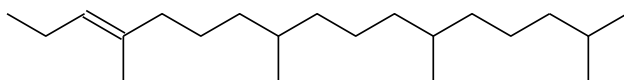
Жирорастворимые витамины, как и водорастворимые витамины, имеют огромное значение для нормального обмена веществ и жизнедеятельности организма. С другой стороны, неумеренный прием этих витаминов может привести к их накоплению в жире организма иногда до токсичных концентраций. Данные об источнике питания и последствий недостатка приема жирорастворимых витаминов приведены в таблице 1.

*Витамин К* существует в двух видах – витамин  $K_1$  (филлохинон) и  $K_2$  (менахинон), отличающиеся по размеру изопреновой боковой цепи, которая не играет роли в физиологической активности витамина, так как в качестве его синтетического заменителя используется 2-метил-1,4-нафтохинон.

Витамин К найден в различных объектах (капуста, крапива, рябина, шпинат, тыква, арахисовое масло, печень) и он играет жизненно важную роль, регулируя свертываемость крови. Витамин К относится к хинонам, имеющим большое значение в биоорганической химии, так как они широко распространены в природе как продукты растительного и животного метаболизма.

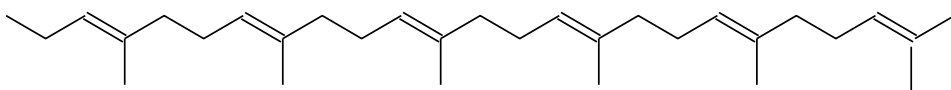


R=



Витамин  $K_1$

R=



Витамин  $K_2$

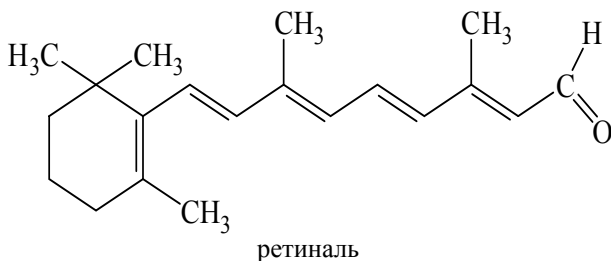
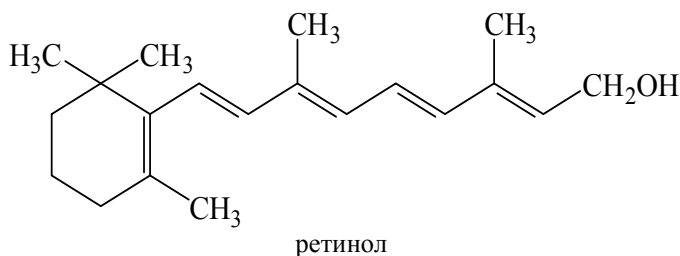
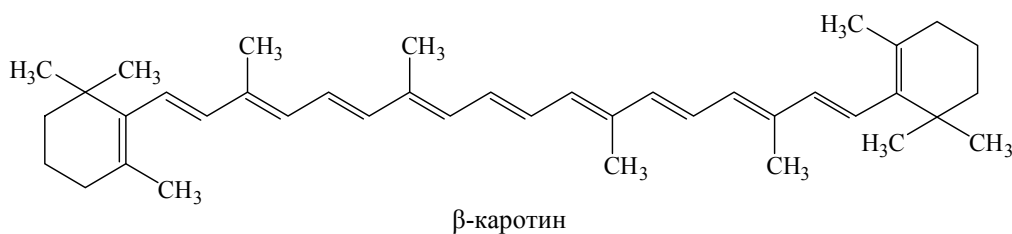
R=H (2-метил-1,4-нафтохинон)

Как видно из приведенных структур, витамины  $K_1$  и  $K_2$  отличаются структурой изопреновых боковых цепей, однако последние не влияют на их роль в качестве витамина.

**Витамин А (ретинол, аксерофтол).** Каротины – одна из основных групп каротиноидов, которые по своей природе являются тетратерпенами  $C_{40}H_{64}$ . Каротин в растениях может быть в форме трех изомеров:  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -каротинов, но среди них основным, т.е. наиболее широко распространенным является  $\beta$ -изомер и на его долю приходится обычно большая часть в сумме содержащихся каротинов. В организме происходит гидро-

#### 4. Водорастворимые и жирорастворимые витамины

литическое расщепление молекулы  $\beta$ -каротина на две симметричные половины, в результате чего образуются две молекулы витамина А. Это превращение происходит в печени и в стенках кишечника под влиянием гипотетического фермента каротиказы. Из  $\alpha$ - и  $\gamma$ -каротинов образуется только по одной молекуле витамина А, так как в отличие от  $\beta$ -каротина они содержат одно  $\beta$ -иононовое кольцо. Отсутствие витаминов группы А вызывает нарушение роста организма, понижение стойкости к заболеваниям и куриную слепоту. Ретиналь представляет собой альдегидную форму витамин А, является компонентом светочувствительного вещества родопсина, которое обнаружено в сетчатке глаза и является ответственным за поглощение света в зрительном процессе.



$\beta$ -каротин, ретинол (витамин А), ретиналь являются сопряженными системами с открытой цепью, чем и объясняется их более высокая термодинамическая устойчивость по сравнению с полиенами с изолированными двойными связями.

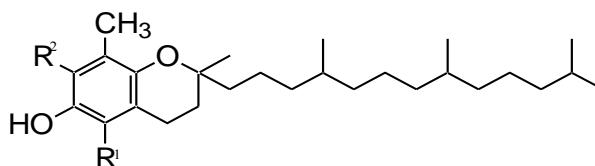
Сопряжение – это перераспределение электронной плотности в системе  $\pi$ -связей, приводящее к стабилизации молекулы. В результате делокализации  $\pi$ -электронов выделяется энергия, поэтому сопряженная система всегда имеет более низкое содержание энергии (более низкий энерги-

ческий уровень), чем система с изолированными кратными связями, другими словами, более термодинамически устойчива.

Из этих вышеуказанных трёх соединений самой термодинамически устойчивой будет полиеновая цепочка  $\beta$ -каротина, сопряженная цепь которого является самой длинной, содержащей 11 сопряженных двойных связей, и, следовательно, является самой устойчивой. Далее следует рети-наль (6 сопряженных двойных связей) и затем ретинол – витамин А, со-держащий 5 сопряженных двойных связей.

Ретиноевая кислота стимулирует экспрессию генов многих рецепто-ров к факторам роста, т.е. повышает чувствительность клеток к ростовым стимулам. Благодаря этому она регулирует нормальный рост и дифферен-цировку клеток эмбриона и молодого организма; регулирует деление и дифференцировку быстро делящихся тканей (хряща, костной ткани, спер-матогенного эпителия, плаценты, эпителия кожи, слизистых, иммунной системы).

**Витамин Е (токоферол).** Витамин Е представляет собой смесь  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ - токоферолов



$R^1 = R^2 = CH_3$  ( $\alpha$ -токоферол)

$R^1 = CH_3, R^2 = H$  ( $\beta$ -токоферол)

$R^1 = H, R^2 = CH_3$  ( $\gamma$ -токоферол)

Витамин Е, встраиваясь в фосфолипидный бислой мембран, выпол-няет антиоксидантную функцию, иными словами препятствует развитию перекисного окисления липидов в организме, укрепляет стенки кровенос-ных сосудов, предотвращает образование тромбов и способствует их рас-сасыванию, укрепляет миокард.

# 5

## УГЛЕВОДЫ

Химия углеводов занимает одно из ведущих мест в истории развития органической химии. В результате фундаментальных исследований Э. Фишера (немецкий химик, лауреат Нобелевской премии по химии 1902 г.) в конце XIX века была выяснена химическая структура простейших углеводов. В 20-е годы XX века были заложены основы структурной химии полисахаридов работами английского исследователя У. Хеуорса.

Со второй половины прошлого столетия происходит стремительное развитие химии и биохимии углеводов, обусловленное их важным биологическим значением, так как углеводы наряду с белками и липидами являются представителями одного из трех основных классов природных веществ, входящих в состав живых организмов.

Центральное место углеводы занимают в метаболизме зеленых растений и других фотосинтезирующих организмов, которые утилизируют солнечную энергию для синтеза углеводов из  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Образующиеся в результате фотосинтеза огромные количества крахмала и других углеводов являются главными источниками энергии и углерода для клеток животных, растений и микроорганизмов, неспособных к фотосинтезу. Углеводы (рибоза, дезоксирибоза) используются для синтеза нуклеиновых кислот, они являются составными компонентами нуклеотидных коферментов, играющих исключительно важную роль в метаболизме живых существ. В последнее время все большее внимание к себе привлекают смешанные биополимеры, содержащие углеводы: гликопептиды и гликопротеины, гликолипиды и липополисахариды, гликолипопротеины и т.д. Эти вышеуказанные биополимеры, являясь структурными элементами клеточных мембран, претерпевают существенные изменения в процессах трансформации нормальных клеток и, возможно, играют важную роль в процессах межклеточного узнавания и контактного торможения при росте и размножении клеток.

У человека и животных углеводы выполняют ряд важных функций:

1. Энергетическая функция углеводов (главный вид клеточного топлива и основной энергетический субстрат мозга). В качестве основного энергетического источника в организме используется свободная глюкоза или гликоген. Энергия, высвобождаемая в организме, при распаде углево-



дов аккумулируется в молекулах АТФ или рассеивается в виде тепла. Углеводы обеспечивают около 50-60 % суточного энергопотребления организма, а при мышечной деятельности на выносливость – до 70 %. При окислении 1 г углеводов выделяется 17 кДж энергии (4,1 ккал).

2. Структурная функция углеводов (обязательный компонент большинства внутриклеточных структур).

3. Защитная функция углеводов заключается в участии углеводных компонентов иммуноглобулинов в поддержании иммунитета; защиты органов от проникновения бактерий и вирусов, а также от механических повреждений.

4. Пластическая функция углеводов. Углеводы (рибоза, дезоксирибоза) используются для построения АТФ, АДФ, коферментов, нуклеозидов, нуклеотидов, а также нуклеиновых кислот. Они входят в состав некоторых ферментов. Отдельные углеводы являются структурными компонентами клеточных мембран. Продукты превращения глюкозы (глюкуроновая кислота, глюкозамин и др.) входят в состав полисахаридов и сложных белков хрящевой и других тканей.

5. Специфическая функция углеводов. Отдельные углеводы участвуют в обеспечении специфичности групп крови, исполняют роль антикоагулянтов (вызывающие свертывание), являясь рецепторами цепочки гормонов или фармакологических веществ, оказывая противоопухолевое действие.

6. Регуляторная функция углеводов. Клетчатка пищи не поддается процессу расщепления в кишечнике, однако активирует перистальтику кишечного тракта, ферменты, использующиеся в пищеварительном тракте, улучшают пищеварение и усвоение питательных веществ.

С нарушением обмена углеводов тесно связан ряд заболеваний таких как сахарный диабет, галактоземия, нарушение в системе депо гликогена, нетолерантность к молоку и т.д.

В растительных организмах за счет целлюлозы на долю углеводов приходится до 80 % от сухой массы, поэтому в целом в биосфере углеводов больше, чем всех других органических соединений вместе взятых. Объясняется это главным образом повсеместным распространением в больших количествах двух полимеров D-глюкозы, а именно целлюлозы и крахмала. Целлюлоза – главный внеклеточный структурный компонент волокнистых и одревесневших растительных тканей. Крахмал тоже содержится в растениях в чрезвычайно больших количествах; он служит той главной формой, в которой запасается клеточное топливо.

Углеводы являются полигидроксиальдегидами или полигидроксикетонами либо образуют эти вещества в результате гидролиза, с общей формулой  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , а также производные этих соединений, которые содержат также атомы азота, фосфора или серы.

Согласно принятой в настоящее время классификации, углеводы в зависимости от числа содержащихся в них остатков моносахаридов подразделяются на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды.

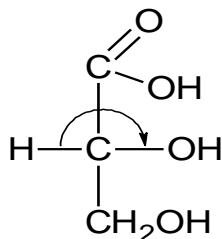
### 5.1. Классификация, установление абсолютной конфигурации, мутаротация моносахаридов. Их химические свойства

Моносахариды можно рассматривать как полигидроксиальдегиды или полигидроксикетоны и классифицировать как альдозы или кетозы в зависимости от того, содержат они альдегидную или кетонную группу в своей структуре. В альдозах карбонильная группа находится вначале углеродной цепи, в кетозах внутри цепи. Для альдоз генетический ряд начинается с глицеринового альдегида, а для кетоз – с диоксиацетона (схемы 1 и 2). Среди альдоз наиболее распространены такие моносахариды как рибоза, ксилоза, арабиноза, глюкоза, манноза, галактоза, а среди кетоз – фруктоза.

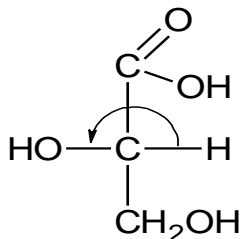
Моносахариды представляют собой бесцветные, твердые кристаллические вещества, которые легко растворяются в воде, но нерастворимы в неполярных растворителях.

Все углеводы являются оптически деятельными веществами (оптические изомеры), так как в своей структуре содержат ассиметрические или хиральные атомы углерода. Число *оптических изомеров (диастереоизомеров)* определяется как  $2^n$ , где  $n$  - число хиральных атомов углерода. Для определения абсолютной конфигурации углеводов D или L ряда в качестве эталона служат D- и L-глицериновый альдегиды. Их конфигурация установлена рентгеноструктурным анализом и поэтому они получили название конфигурационных стандартов.

D- глицериновый и L-глицериновый альдегиды являются *зеркальными отображениями друг друга*. Такие диастереоизомеры называются *энантиомерами*:



D-глицериновый альдегид



L-глицериновый альдегид



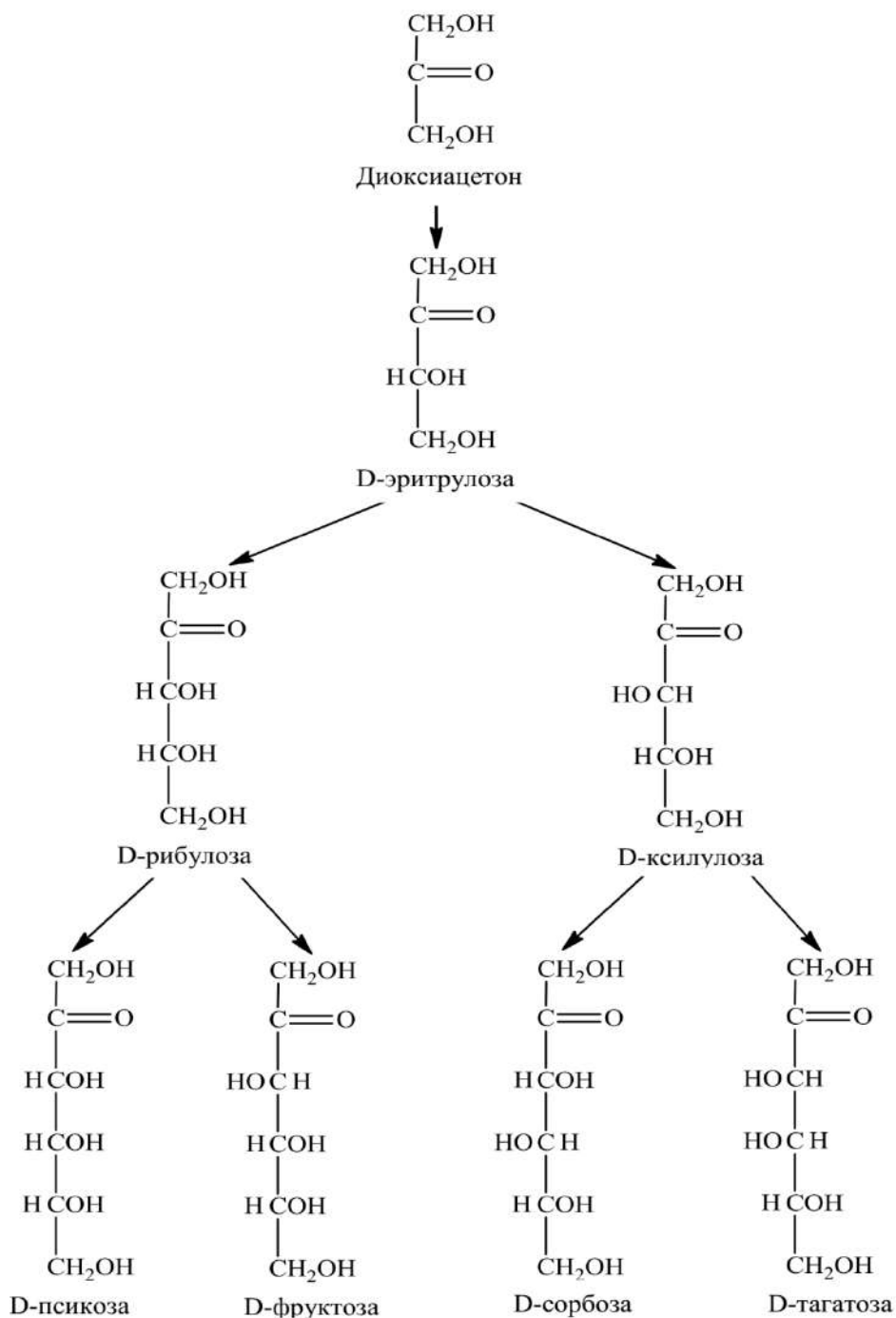


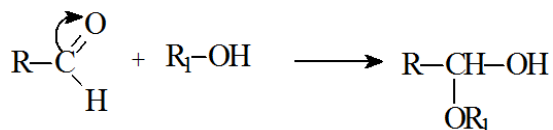
Схема 2. Генетический ряд кетоз D-ряда

Принадлежность моносахаридов к D- ряду или L-ряду определяется сопоставлением конфигурации с наибольшим порядковым номером их ассиметрического атома углерода и конфигурации ассиметрического атома углерода глицеринового альдегида.

Если конфигурация ассиметрического атома углерода моносахарида с наибольшим порядковым номером такая же как в D-глицериновом альдегиде, то моносахарид принадлежит к D-ряду и наоборот: если конфигурация ассиметрического атома углерода моносахарида с наибольшим порядковым номером такая же как в L-глицериновом альдегиде, то моносахарид принадлежит к L-ряду. Для рибозы, например, при трех хиральных атомах углерода известно 8 изомеров: 4 изомера D-ряда и 4 изомера L-ряда.

Все известные природные моносахариды относятся к D-ряду.

Было установлено, что качественная реакция на карбонильную группу, содержащуюся в моносахаридах, с бисульфитом натрия дает отрицательную реакцию, т.е. при этом бисульфитное производное не образуется. Этот факт связан с тем, что при растворении моносахаридов в воде концентрация их открытой формы с карбонильной группой незначительна, преобладают циклические формы, которые образуются при взаимодействии между собой карбонильной группы с наиболее удаленной от нее спиртовой группой по типу образования полуацетала:



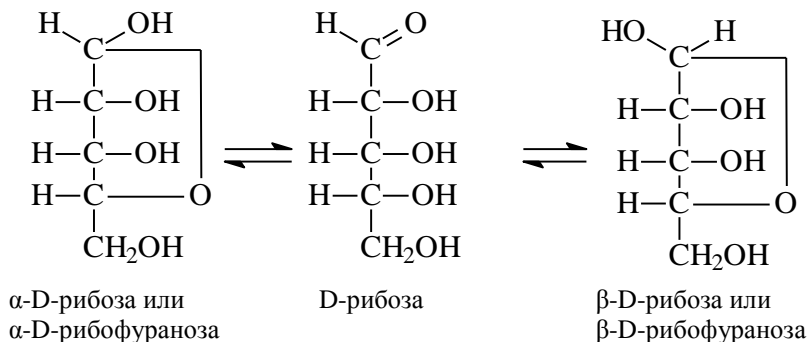
Открытая и циклические формы начинают взаимопревращаться в друг друга до установления динамического равновесия между ними во времени.

Процесс взаимопревращения открытой и циклических форм углеводов друг в друга с установлением динамического равновесия и определенного значения величины удельного вращения называется **мутаротацией**. Причем, в момент равновесия в растворе в основном содержатся циклические формы (в сумме более 99 %) и лишь незначительная часть принадлежит открытой форме.

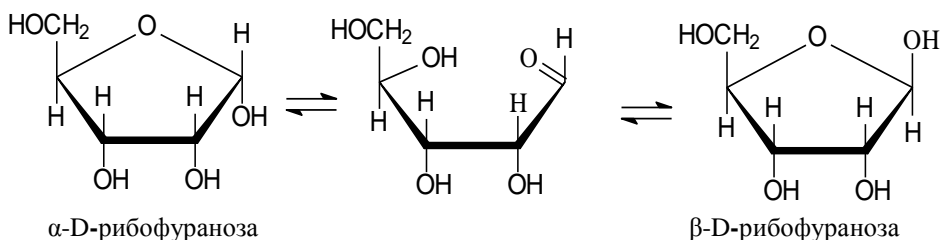
Приведем примеры мутаротации D-рибозы, D-глюкозы и D-фруктозы в проекциях Фишера и Хеуорса. В проекции Фишера (проекционная формула Фишера, формула Фишера) углеродный скелет изображают вертикально, при этом сверху находится атом углерода, с которого начинается нумерация скелета (например, альдегидный C-атом для альдоз). Проекция Фишера представляет собой способ изображения трёхмерной молекулы в виде проекции, в которой вертикальные связи удаляются за проекционную плоскость (удалены от наблюдателя), а горизонтальные связи

выступают перед этой плоскостью (направлены в сторону наблюдателя). *Проекция Хеурса* (в честь английского химика Уолтера Нормана Хеурса) – распространенный способ изображения циклической структуры моносахаридов в простой трехмерной перспективе.

Проекция Фишера:

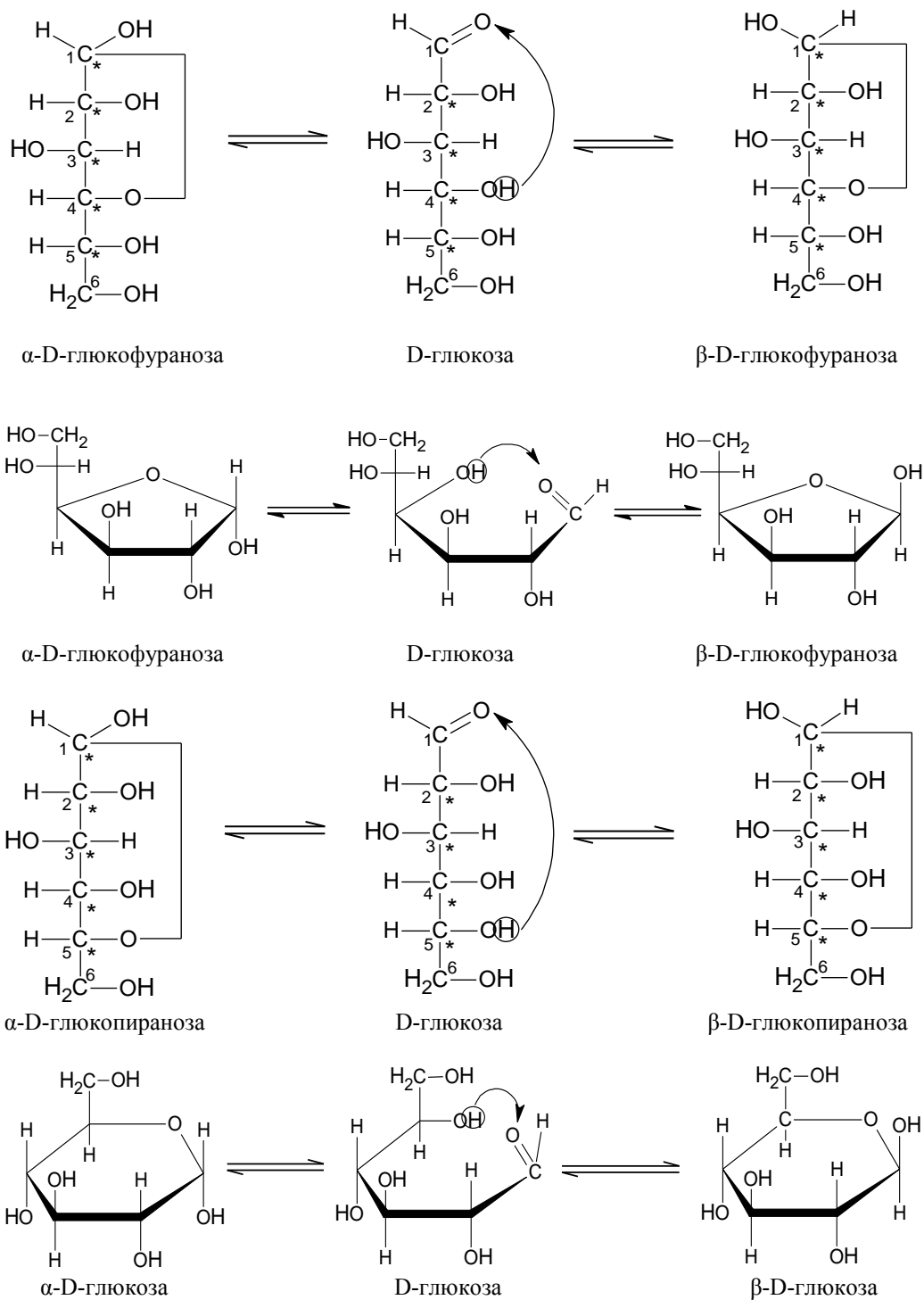


Проекция Хеурса:

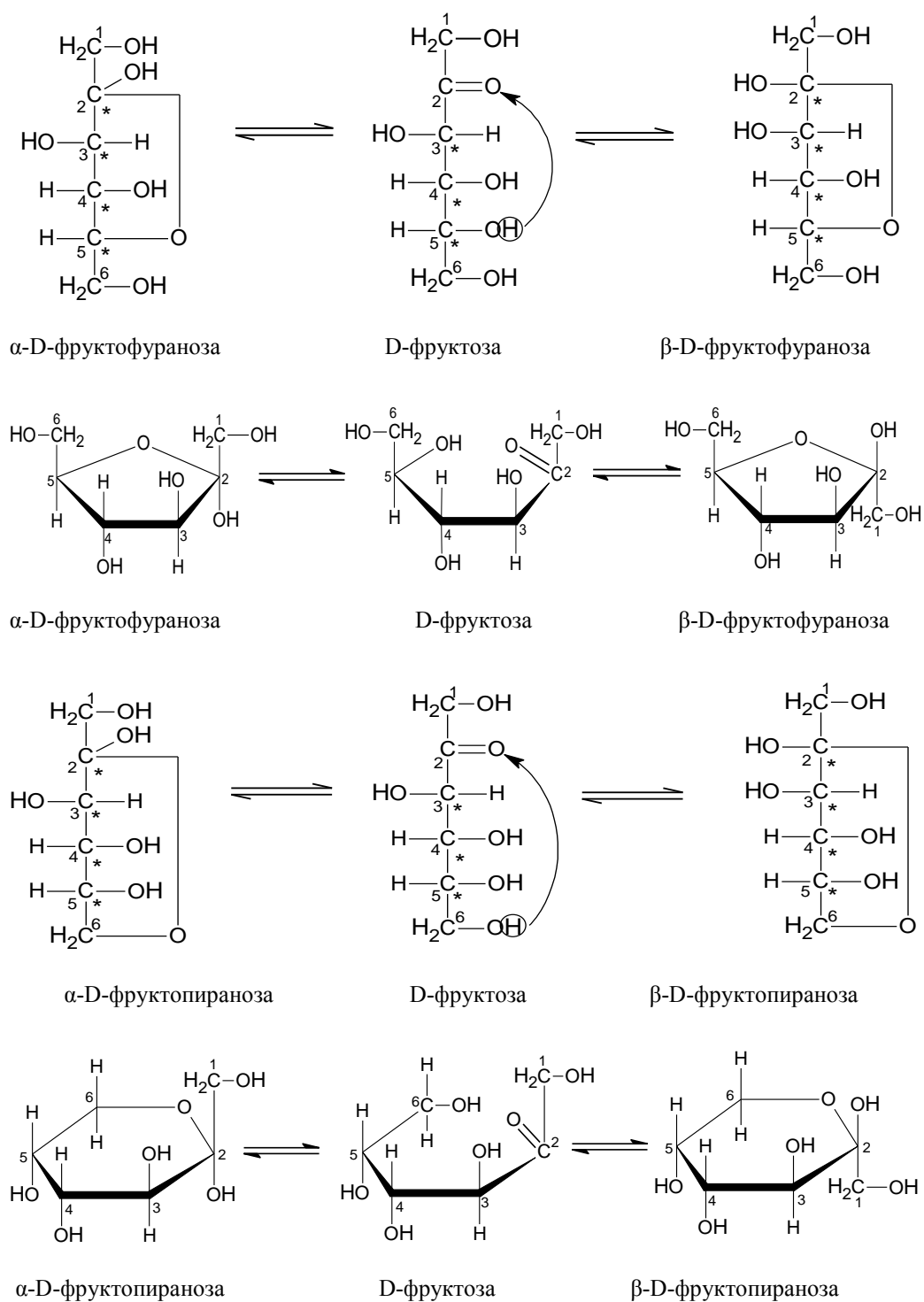


**Рис. 27.** Мутаротация D-рибофуранозы

Как видно из представленных примеров (рисунки 27-29) при мутаротации моносахаридов (D-рибозы, D-глюкозы и D-фруктозы), возникают пятичленные (фуранозные) и шестичленные (пиранозные) циклические формы. Название циклов соответствуют названиям гетероциклов фурану (пятичленный гетероцикл) и пирану (шестичленный гетероцикл). При циклизации моносахаридов возникает новый асимметрический или хиральный атом углерода (его называют аномерным) и новый гидроксил, который имеет три названия: полуацетальный, или гликозидный, или аномерный. Возникающие циклические формы моносахаридов представляют собой два новых оптических изомера, которые называются  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерами и они отличаются между собой только расположением вновь образованной гликозидной гидроксильной группы относительно образуемого цикла. Гликозидная гидроксильная группа может находиться в одной плоскости с циклом или же в противоположных плоскостях. Исходя из этого, необходимо определиться с их обозначениями в проекциях Фишера и Хеурса.



**Рис. 28.** Мутаротация D-глюкозы с образованием ее фуранозных и пиранозных форм в проекциях Фишера и Хеуорса



**Рис. 29.** Мутаротация D-фруктозы с образованием фуранозных и пиранозных форм в проекциях Фишера и Хеуорса



*В проекции Фишера:*

в  $\alpha$ -аномере гликозидный гидроксил и цикл находятся в одной плоскости (*цис-расположение*); в  $\beta$ -аномере – наоборот, гликозидный гидроксил и цикл находятся в разных плоскостях (*транс-расположение*).

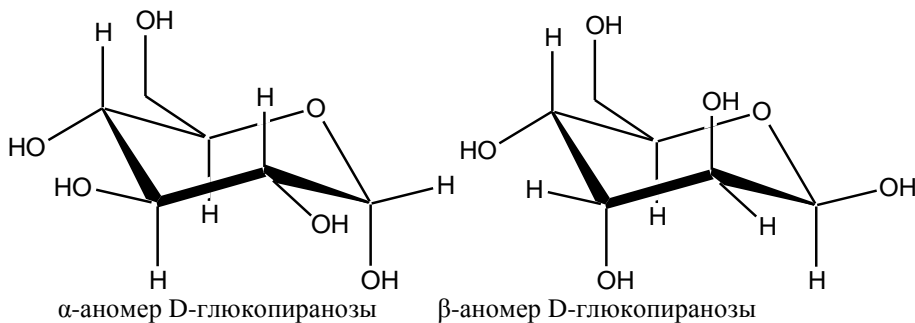
*В проекции Хеурса:*

В  $\alpha$ -аномере гликозидный гидроксил находится под плоскостью кольца моносахарида, в  $\beta$ -аномере он расположен над плоскостью кольца.

При мутаротации в случае D-глюкозы преобладают пиранозные формы, а для D-фруктозы преимущественны фуранозные формы.

В зависимости от того, из какого растворителя была перекристаллизована D-глюкоза, она получается либо в виде  $\alpha$ -D-глюкопиранозы, либо в виде  $\beta$ -D-глюкопиранозы. При кристаллизации из спирта или воды получают  $\alpha$ -D-глюкопиранозу, из пиридина –  $\beta$ -D-глюкопиранозу. Обе эти формы отличаются по растворимости в воде,  $\beta$ -D-глюкопираноза более растворима нежели  $\alpha$ -D-глюкопираноза. Величина удельного вращения для  $\alpha$ -D-глюкопиранозы составляет  $+113^\circ$ , для  $\beta$ -D-глюкопиранозы она равна  $+19^\circ$ . Если любой из этих индивидуальных аномеров растворить, то у каждого из свежеприготовленных растворов будет наблюдаться постепенное изменение величины удельного вращения, которое в процессе мутаротации и установления динамического равновесия становится равным  $+52,5^\circ$ . Это значение постоянно и одинаково как для одного, так и для второго растворов.

В водном растворе при мутаротации углеводов сумма их циклических форм является доминирующей, однако количество таутомеров может различаться. Например, при мутаротации D-глюкозы количество  $\beta$ -аномера – более 60 %,  $\alpha$ -аномера составляет более 30 % и открытой формы около 0,02 %. Таким образом, при динамическом равновесии, устанавливаемом при мутаротации, содержание  $\beta$ -аномера практически в два раза выше, чем  $\alpha$ -аномера. Такое различие в их содержании связано с тем, что в  $\beta$ -аномере гликозидный гидроксил занимает энергетически выгодное экваториальное расположение в отличие от  $\alpha$ -аномера, в котором гликозидный гидроксил аксиален (аксиальное расположение), как представлено на рисунке 30. Необходимо отметить, что  $\beta$ -D-глюкопираноза является уникальным моносахаридом с полным экваториальным расположением заместителей:



**Рис. 30.** Конформации  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров D-глюкопиранозы

Рибоза входит в состав нуклеиновых кислот, а в виде восстановленного спирта входит в состав биологически активных соединений таких как витамины и коферменты. Дезоксирибоза входит в состав дезоксирибонуклеиновых кислот и соответствующих им нуклеотидов и нуклеозидов. Арабиноза широко распространена в гемицеллюлозах и пектиновых веществах. Ксилоза – древесный сахар. Восстановленный спирт на основе ксилозы в виде ксилита применяют больные сахарным диабетом. Самым распространенным моносахаридом является гексоза – глюкоза (виноградный сахар), который содержится во всех фруктах, ягодах и меде. В крови человека содержание глюкозы составляет 0,08-0,12 %. Глюкоза служит главным видом клеточного топлива у большинства организмов и выступает в роли строительных блоков или предшественников наиболее распространенных полисахаридов. Она входит в состав сахарозы, крахмала, гликогена, целлюлозы и т. д. Фруктоза является плодовым сахаром, встречается обычно вместе с глюкозой. В свободном виде находится в плодах, нектаре и меде. В связанном виде входит в состав сахарозы, полисахарида – инулина, который содержится в растениях. Галактоза в свободном виде не встречается, входит в состав дисахаридов – лактозы и мелибиозы, а также цереброзидов и ганглиозидов. Манноза образует сложные природные углеводы – маннаны, входит в состав гликопротеидов. Встречается в растениях, в составе слизи, гемицеллюлоз, содержится в ячмене и корках апельсина.

**Химические свойства моносахаридов.** Моносахариды представляют собой бифункциональные органические соединения, содержащие в своем составе карбонильную и гидроксильные группы. Известно, что при изолированности функциональных групп для них характерен ряд специфических реакций, проводимых для их идентификации или с целью дизайна. Так, для карбонильной группы характерны реакции нуклеофильного присоединения, нуклеофильного замещения, окисление, реакции конденсации; по гидроксильной группе – протекание реакций алкилирования, ацилирования, окисление и другие. Однако в процессе мутаротации и изомеризации у моносахаридов, являющихся бифункциональными соединениями и содержащими карбонильную группу и несколько гидроксильных групп появляются ряд особенностей в силу их взаимодействия в процессе мутаротации в растворе.

Например, используемая в карбонилсодержащих органических соединениях качественная реакция с бисульфитом натрия для открытия и идентификации в них карбонильной группы, в моносахаридах не происходит из-за их мутаротации в растворе и незначительного содержания при этом открытой формы и доминирования, как показано выше, циклических форм (рис. 27-30).

Следующий пример касается специфической качественной реакции, так называемой реакции «серебряного зеркала», которая позволяет отли-

чить альдегиды от кетонов. Альдегиды, как более реакционноспособные карбонилсодержащие соединения, окисляются в мягких условиях даже ионами серебра в отличие от кетонов, которые окисляются в более жестких условиях. Однако эта реакция не может быть использована для отличия альдоз и кетоз, так как она характерна для каждого из них в силу того, что они могут взаимопревращаться друг в друга. Кетозы являются α-оксикетонами и в основных условиях они быстро через енольную форму взаимопревращаются с изомерными альдозами (рис. 31).



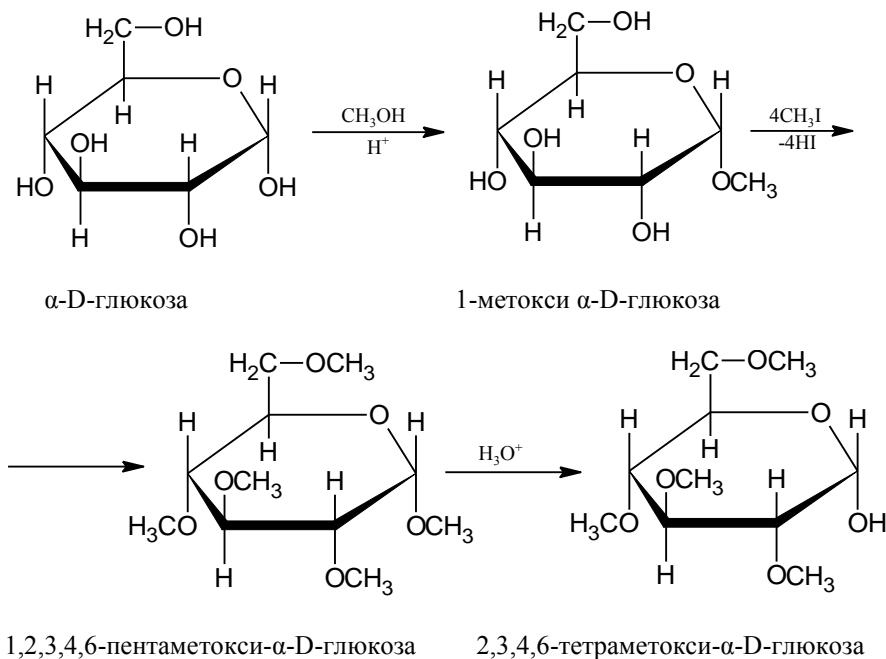
Рис. 31. Кетозо-альдозная изомеризация в основной среде

**Алкилирование.** Гликозидный гидроксил отличается по свойствам от остальных спиртовых гидроксильных групп моносахаридов в силу своего происхождения; он является более реакционноспособным и алкилируется, а затем и гидролизуется в более мягких условиях по сравнению с другими гидроксильными группами, присутствующими в моносахаридах. Например, при алкилировании α-D-глюкопиранозы метанолом в хлороводородной кислоте (HCl) получают 1-метокси-α-D-глюкопиранозу (метил-α-D-глюкопиранозид), при последующем его алкилировании йодистым метилом образуется полностью метилированное производное в виде 1,2,3,4,6-пентаметокси-α-D-глюкопиранозы, кислотный гидролиз которой приводит к 2,3,4,6-тетраметокси-α-D-глюкопиранозе (рис. 32).

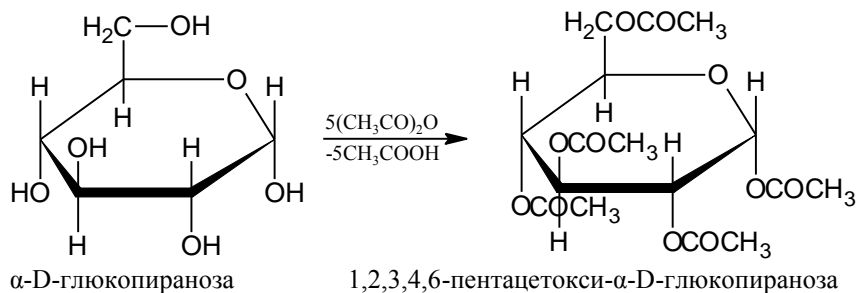
Полностью метилированные производные моносахаридов называются их перметильными производными. В случае α-D-глюкопиранозы соответственно получают перметильное производное α-D-глюкопиранозы.

Метил-α-D-глюкопиранозид относится к гликозидам, в котором метильная группа, присоединенная к углеводной части, называется агликоном, т.е. в каждом гликозиде различают агликон и углеводный компонент. В природе распространены O-, C-, N-гликозиды. Гликозиды, образованные с OH-содержащими агликонами, называют O-гликозидами, с N-содержащими соединениями (например N-гетероциклами), называют N-гликозидами. К ним принадлежат нуклеозиды, играющие важную роль в химии нуклеиновых кислот.

**Ацетилирование.** При полном ацетилировании D-глюкозы образуется его сложный эфир, так называемое *перацетильное* производное (1,2,3,4,6-пентацетокси-α-D-глюкоза), представленное на рисунке 33.



**Рис. 32.** Образование и мягкий кислотный гидролиз перметильного производного  $\alpha\text{-D-глюкопиранозы}$



**Рис. 33.** Получение перацетильного производного  $\alpha\text{-D-глюкопиранозы}$

*Восстановление.* Отличие альдоз от кетоз устанавливается реакцией восстановления по продуктам реакции, так как восстановление альдоз дает один продукт в виде соответствующего спирта, при восстановлении же кетоз возникают два диастереомера, поскольку образуется новый асимметрический центр (рисунок 34).

Восстановление моносахаридов проводят водородом в присутствии палладия и никеля.

При восстановлении ксилозы образуется ксилит, рибозы – рибит, галактозы – дульцит, маннозы – маннит, глюкозы – глюцит (сорбит). Восстановление глюкозы в сорбит является одной из стадий промышленного синтеза аскорбиновой кислоты.

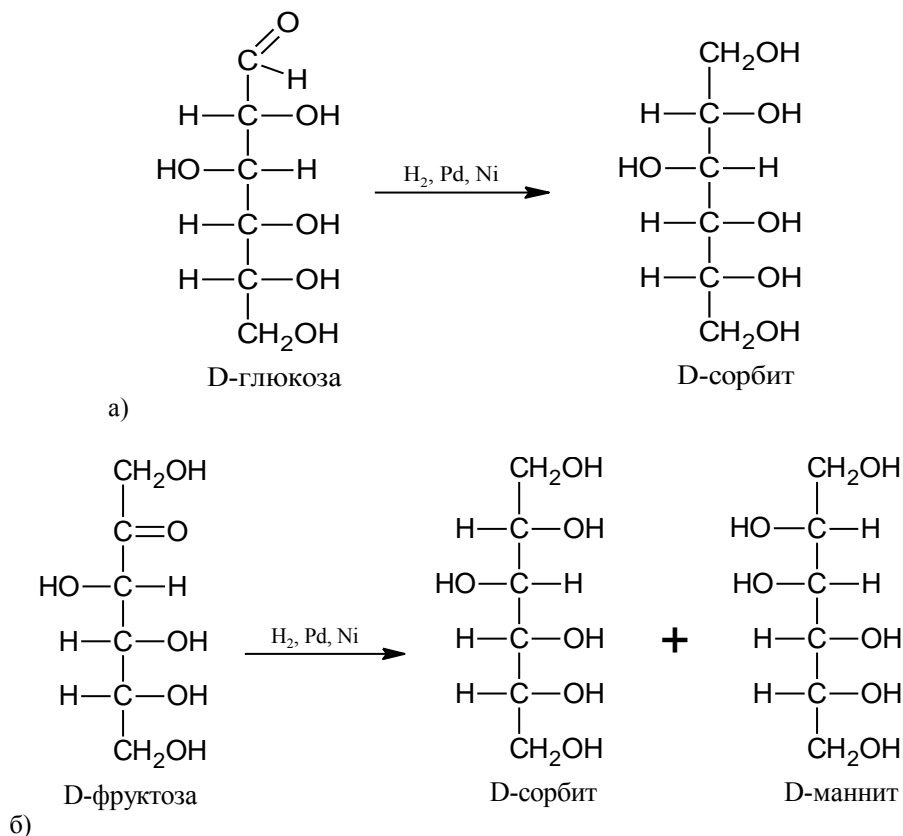


Рис. 34. Восстановление D-глюкозы (а) и D-фруктозы (б)

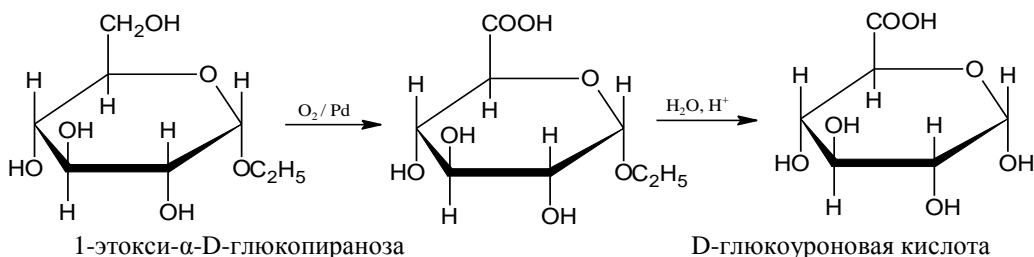
**Окисление.** Реакции окисления используют в структурных исследованиях и биохимических анализах для обнаружения моносахаридов в биологических жидкостях – моче и крови. При окислении альдозы в мягких условиях с использованием бромной воды образуется монокарбоновая кислота. Например, в случае D-глюкозы получают D-глюконовую кислоту, которая представлена на рисунке 35. Окислением D-глюконовой кислоты в более жестких условиях, например с применением азотной кислоты получают дикарбоновую кислоту. В случае D-глюкозы по этой реакции получают дикарбоновую D-глюконовую кислоту (рис. 35). Кетозы реагируют с бромной водой менее охотно и поэтому с помощью этой реакции можно отличить альдозы от кетоз.

В медицине широкое применение получил глюконат кальция как общеукрепляющее средство.

При окислении только первичной спиртовой группы альдозы без затрагивания легко окисляющейся альдегидной группы получают гликуроновые (уроновые) кислоты, синтез которых представляет собой сложную задачу. При проведении синтеза необходимо предварительно «защитить» гликозидный гидроксил (рисунок 36), т.е. окислению подвергают

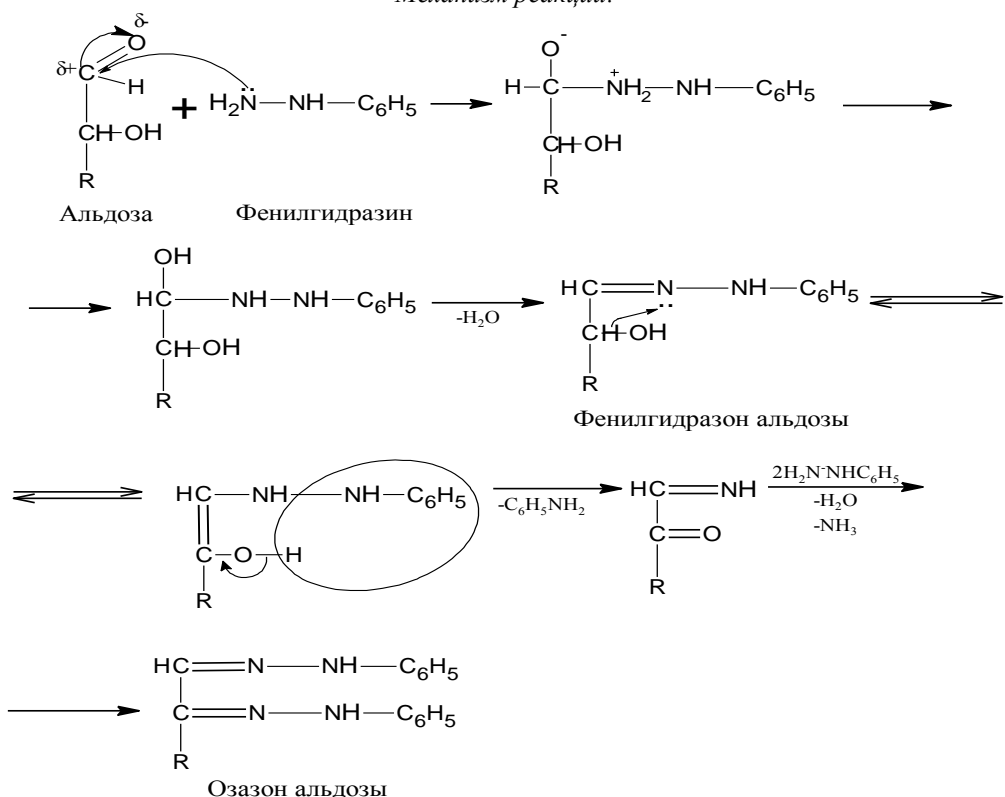
$$\begin{array}{ccccc}
 \begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array} & \xrightarrow[\text{-2HBr}]{\text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O}} & \begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OH} \end{array} & \xrightarrow[\text{-4NO}_2, \text{-3H}_2\text{O}]{\text{4HNO}_3} & \begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{C}-\text{OH} \end{array} \\
 \text{D-глюкоза} & & \text{D-глюконовая кислота} & & \text{D-глюкаровая кислота}
 \end{array}$$

Уроновые кислоты легко образуют лактоны.

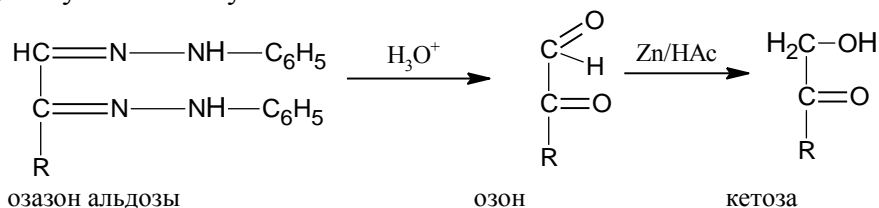

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} &
 \begin{array}{c} \text{H}-\text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} &
 \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} \\
 \text{D-манноза} & \text{D-глюкоза} & \text{D-фруктоза}
 \end{array}
 \xrightarrow{3\text{H}_2\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_5}
 \begin{array}{c} \text{HC}=\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{C}=\text{N}-\text{NHC}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{R} \end{array}$$

85

Механизм реакции:



При кислотном гидролизе озона и последующем восстановлении продукта гидролиза водородом в мягких условиях (цинк в уксусной кислоте) получают кетозу.



Расщепление йодноватой кислотой.

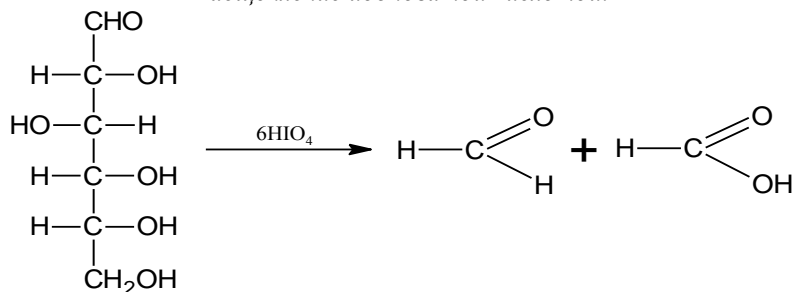


Рис. 38. Идентификация Д-глюкозы йодноватой кислотой

Оксинитрильный синтез.

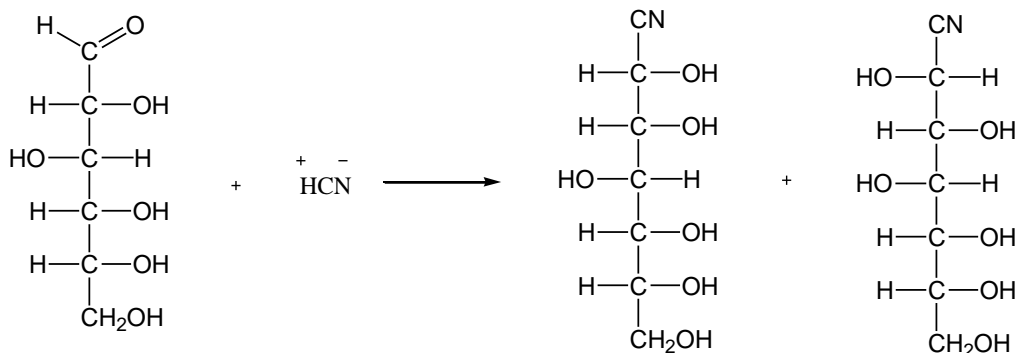
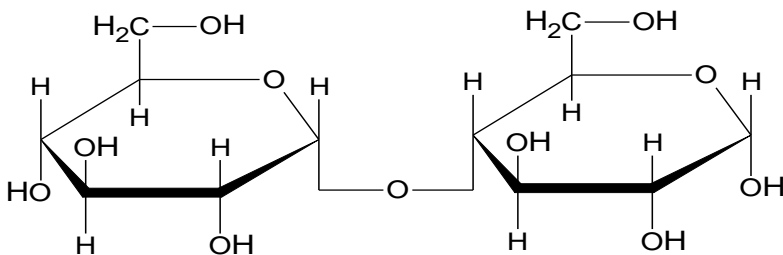


Рис. 39. Взаимодействие моносахаридов с цианистым водородом

## 5.2. Олиго- и полисахариды

Олигосахариды включают в себя от двух до 10 моносахаридных остатков. Все олигосахариды делятся на две группы: восстанавливающие и невосстанавливающие. Классификация олигосахаридов начинается с дисахаридов, представляющих собой два моносахаридных остатка, связанных гликозидной связью, которая образуется в результате отщепления молекулы воды между ними. Среди дисахаридов особенно широко известны мальтоза, лактоза и сахароза. Из них мальтоза и лактоза относятся к восстанавливающим дисахарам, сахароза – к невосстанавливающим дисахарам соответственно.

**Восстанавливающие дисахара.** *Мальтоза*, образующаяся в качестве промежуточного продукта при действии фермента амилазы на крахмал, содержит два остатка D-глюкозы. Она представляет собой смешанный ацеталь аномерного углеродного атома D-глюкозы, соединенных гликозидной связью между первым атомом углерода (аномерным углеродом) одного остатка глюкозы и четвертым атомом углерода второго остатка, а конфигурация гликозидной связи, в образовании которой участвует аномерный атом углерода, относится к α-типу. Эта связь обозначается как α (1→4):



4-(α-D-глюкопиранозил)-α-D-глюкоза или мальтоза



Если в образовании гликозидной связи участвует гликозидный гидроксил первого моносахарида и спиртовый гидроксил второго моносахарида, то такие дисахара относятся к восстанавливающему типу.

В мальтозе свободный гликозидный гидроксил моносахарида глюкозы, не участвующий в образовании гликозидной связи, способен в процессе мутаротации дать открытую форму, в которой альдегидная группа может быть восстановлена до спиртовой гидроксильной группы или окислена до карбоксильной группы (рисунок 40). Следовательно, мальтоза является восстанавливающим дисахаридом.

Восстановление альдегидной группы до спиртовой гидроксильной группы осуществляют действием на нее литийалюминийгидридом ( $\text{LiAlH}_4$ ) или боргидридом натрия ( $\text{NaBH}_4$ ).

Окисление альдегидной группы до карбоксильной группы проводят ионами серебра в аммиачном растворе. При растворении  $\text{Ag}_2\text{O}$  в  $\text{NH}_3$  образуется комплекс  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ , называемый реактивом Толленса.

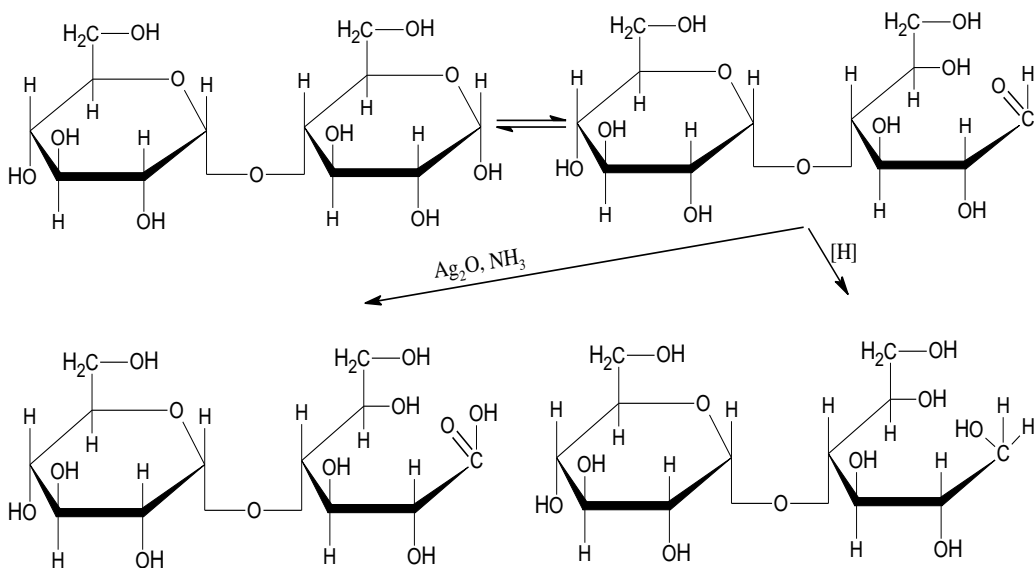
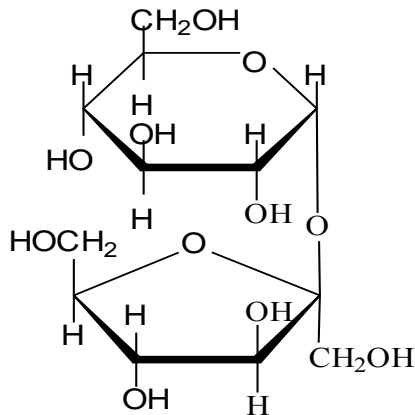


Рис. 40. Окисление и восстановление мальтозы

Дисахарид *лактоза* (молочный сахар) содержится только в молоке (4-5 %), больше она в природе нигде не обнаружена. Получается в сыроваренной промышленности из молочной сыворотки после отделения творога. При кислотном гидролизе лактозы в гидролизате идентифицируют два моносахарида в виде галактозы и глюкозы. Лактоза построена из остатков D-галактопиранозы и D-глюкопиранозы, связанных (1→4)-гликозидной связью. Участвующий в образовании этой связи аномерный атом углерода D-галактопиранозы имеет  $\beta$ -конфигурацию. Поскольку в молекуле лактозы имеется свободный аномерный атом углерода (в остат-

ке глюкозы), она также принадлежит к числу восстанавливающих (редуцирующих) дисахаридов. Этот дисахарид широко распространен в природе, является преобладающей компонентой в молоке, также известен как фармацевтический препарат, является фармакопейным компонентом и широко используется как дегидратирующее средство, в особенности при получении лекарственных растительных субстанций, выделяемых из растений в виде сухих экстрактов. Растительные лекарственные субстанции, представляющие собой комплекс основных групп природных биологически активных соединений, отличаются, как правило, высокой гигроскопичностью и лактоза как фармакопейный компонент широко используется в технологии их производства для придания им устойчивости.

**Невосстанавливающие дисахара.** В невосстанавливающих дисахарах гликозидная связь образуется за счет двух гликозидных гидроксильных соответствующих моносахаридов. Таким образом, если в образовании гликозидной связи дисахарида участвуют два гликозидных гидроксильных обоих моносахаридов, то возникают невосстанавливающиеся дисахара. Примером невосстанавливающего сахара может быть сахароза, в которой образование гликозидной связи осуществлено с участием гликозидных гидроксильных  $\alpha$ -D-глюкозы и  $\beta$ -D-фруктозы соответственно:



**Общая схема установление строения дисахаров:**

1. В результате кислотного гидролиза и последующего хроматографирования гидролизата определяют моносахаридные остатки, входящие в состав дисахарида.

2. Действием реактива Толленса  $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  на дисахарид и последующим восстановлением продукта реакции определяют, является ли исследуемый дисахарид восстанавливающим или невосстанавливающим.

3. Действием фермента определяют природу гликозидных связей ( $\alpha$ - или  $\beta$ -) моносахаридных остатков:  $\alpha$ -гликозидную связь расщепляет

фермент  $\alpha$ -глюкозидазой (мальтазой),  $\beta$ -гликозидную связь – фермент  $\beta$ -эмульсин.

4) Для установления местоположения гликозидной связи в дисахариде вначале получают его перметильное производное и для него снимают ПМР-спектр, затем его гидролизуют и снимают ПМР-спектр полученного продукта. Сопоставлением ПМР-спектров перметильного производного и продуктов его гидролиза отмечают, какие гидроксильные группы остались свободными, так как они участвовали в образовании гликозидной связи.

Разберем установление строения дисахарида на примере D-лактозы (молочный сахар). Последовательность этапов исследования при установлении строения лактозы следующая:

1. Гидролиз D-лактозы до моносахаридов и идентификация в гидролизате методом БХ составляющих ее компонентов D-глюкозы и D-галактозы (рис. 41).

Олигосахариды, как и моносахариды, являются бесцветными веществами, следовательно, для их качественного обнаружения необходимо использовать специфический реагент, например о-толуидин.

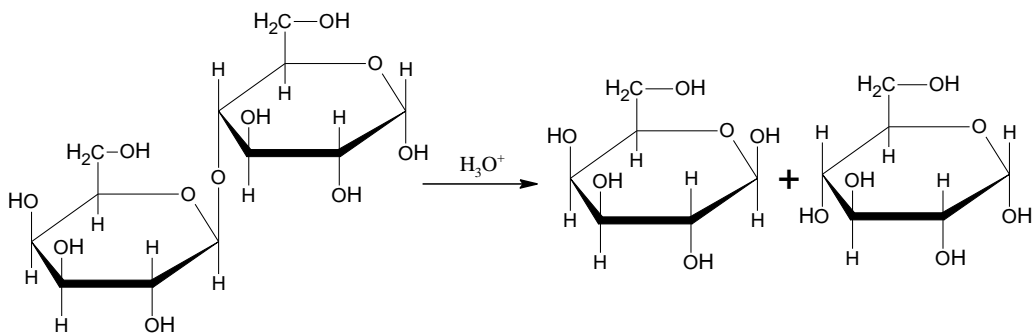


Рис. 41. Схема гидролиза D-лактозы

В случае лактозы после ее кислотного гидролиза гидролизат вместе со стандартными образцами наносятся на стартовую линию хроматографической бумаги, которую затем помещают в камеру для хроматографирования с системой растворителей. После прохождения системы растворителей по хроматограмме до фронта растворителя ее вынимают, сушат и затем обрабатывают о-толуидином, который при взаимодействии с моносахаридами при температуре 100 °С дает окрашенные соединения в результате создания системы сопряженных связей. На рисунке 42 представлено взаимодействие D-глюкозы с о-толуидином.

2. Действием реактива Толленса или восстановлением необходимо установить является ли лактоза восстанавливающим или невосстанавливающим дисахаридом (рисунок 43). Как видно из рисунка 43, получив целе-

вые продукты по указанным реакциям и проведя их идентификацию, можно убедиться в том, что действительно лактоза является восстанавливающим дисахаридом.

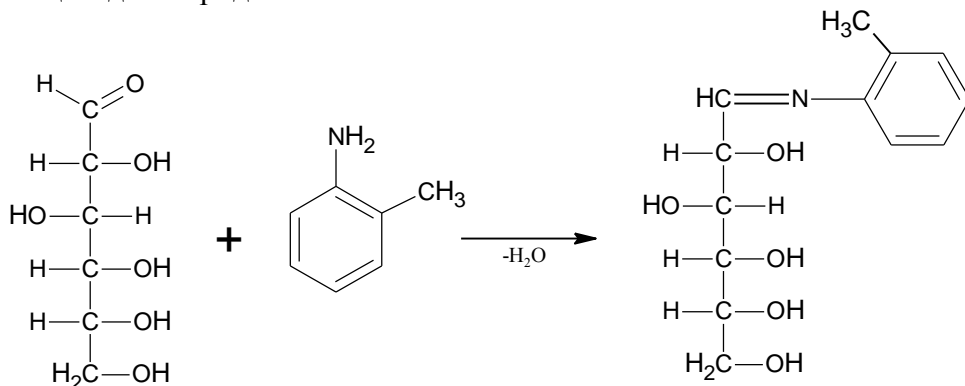


Рис. 42. Взаимодействие D-глюкозы с о-толуидином

3. Используя фермент  $\alpha$ -глюкозидазу, можно установить  $\alpha$ -конфигурацию гликозидной связи в лактозе.

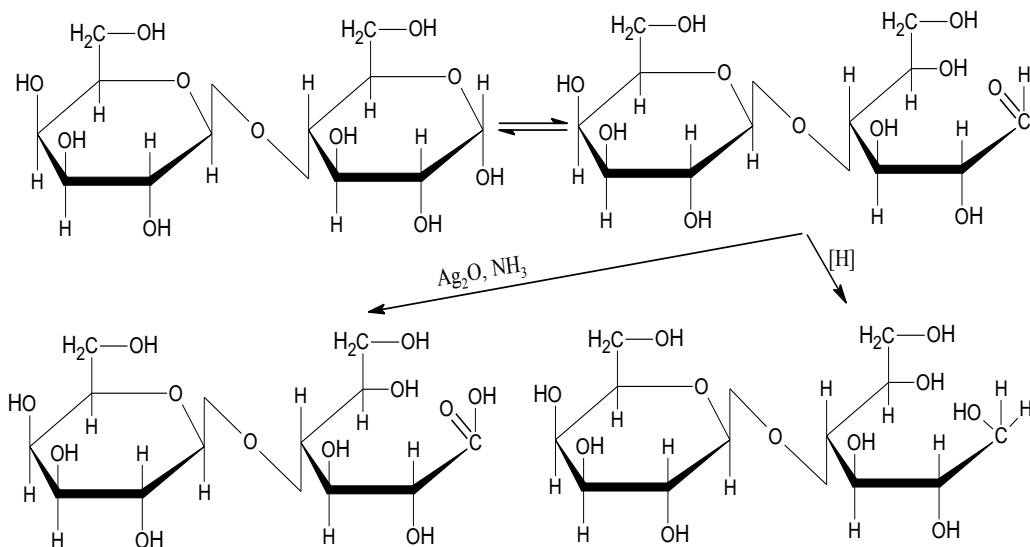


Рис. 43. Окисление и восстановление лактозы

4. Далее следует получить перметильное производное лактозы, снять его  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр, затем провести гидролиз перметильного производного, разделить, выделить продукты гидролиза последнего и записать для каждого из них  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр для установления местоположения гликозидной связи по расположению сигналов соответствующих гидроксильных групп, образующихся при кислотном гидролизе (рисунок 44).

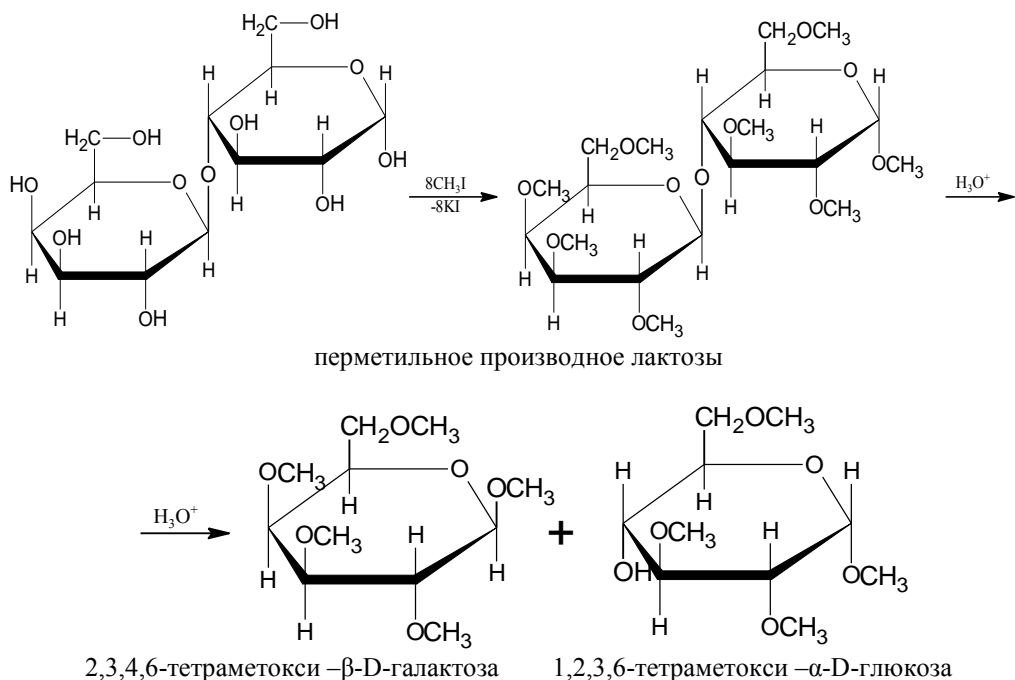


Рис. 44. Получение перметильного производного лактозы и его гидролиз

**Полисахариды.** Большинство углеводов, встречающихся в природе, существует в форме высокомолекулярных полисахаридов. Им присущ характерный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Полисахариды (называемые также *гликанами*) отличаются друг от друга природой повторяющихся моносакхаридных единиц, длиной цепи и степенью ее ветвления.

Различают *гомополисахариды*, состоящие из моносакхаридных единиц только одного типа, и *гетерополисахариды*, содержащие моносакхаридные единицы двух или нескольких типов цепей. Главными резервными полисахаридами растений и животных являются соответственно крахмал и гликоген, которые откладываются в цитоплазме.

*Строение и физиологическая роль крахмала* (рисунок 45). Крахмал представляет собой смесь двух полисахаридов и состоит из амилозы (10-20 %) и амилопектина (80-90 %). Амилоза является неразветвленным полисахаридом, включает от 200 до 1000 глюкозных остатков, молекулярная масса 160 000. В амилозе D-глюкопиранозные остатки соединены между собой α (1→4) гликозидной связью. Амилопектин является разветвленным полисахаридом. В цепи D-глюкопиранозные остатки соединены α (1→4) гликозидными связями, а в точках разветвления они связаны α (1→6) гликозидными связями. Между точками разветвления располагаются 20-25 глюкозных остатков. Молекулярная масса амилопектина достигает от 1 до 6 млн.

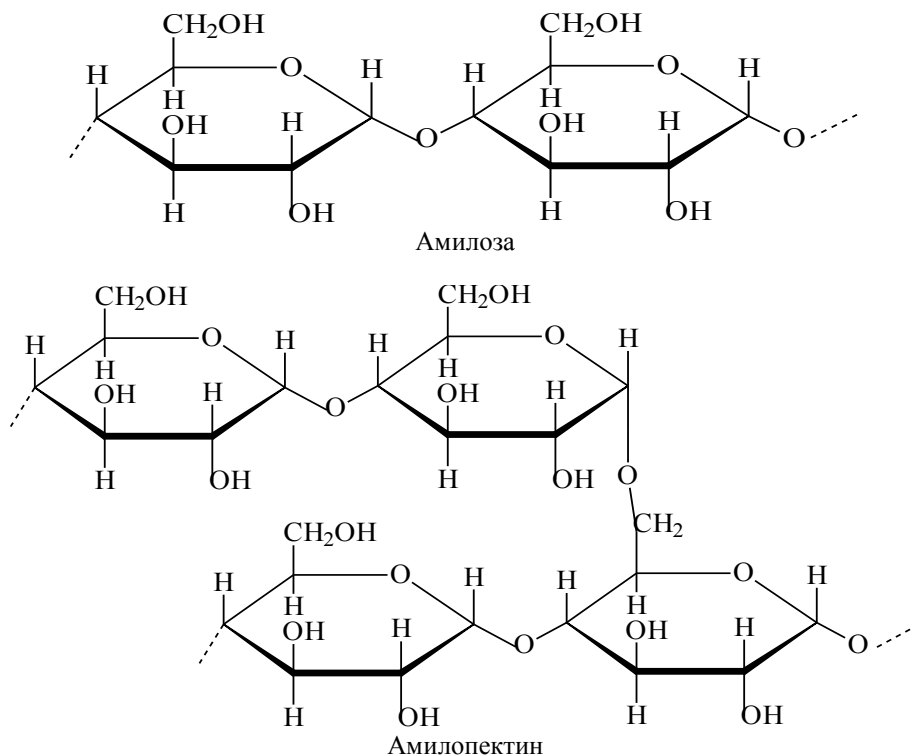


Рис.45. Структура крахмала

В состав **целлюлозы** (клетчатки) входит более 50% всего органического углерода биосферы. Целлюлоза – простейший и наиболее широко распространенный структурный полисахарид растительного мира. Целлюлоза является линейным, неразветвленным гомополисахаридом, состоящим из 10000 и более остатков D-глюкозы, связанных друг с другом  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4) гликозидной связью (рисунок 46).

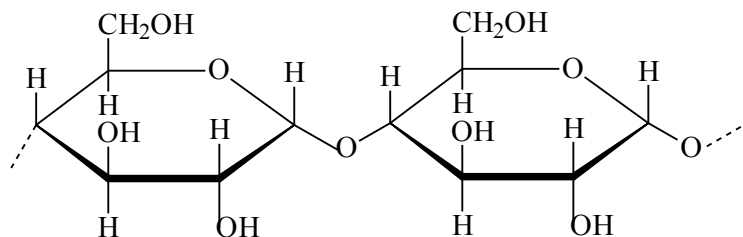


Рис. 46. Структура целлюлозы

### 5.3. Метаболизм биомолекул. Гликолиз D-глюкозы

Метаболизм биомолекул в организме состоит из процессов синтеза (анаболизм) и расщепления (катаболизм), которые взаимосвязаны между

собой. Схема взаимоотношения между путями метаболизма биомолекул представлена на рисунке 46.

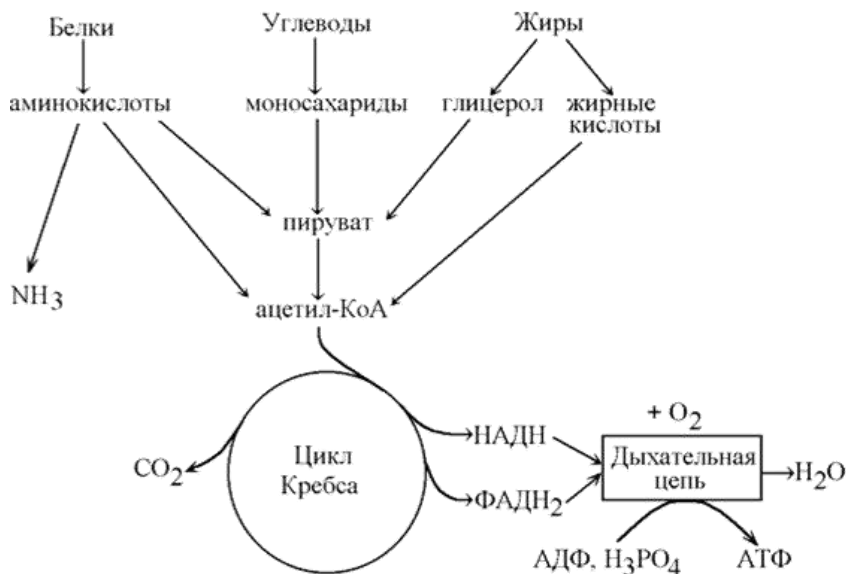
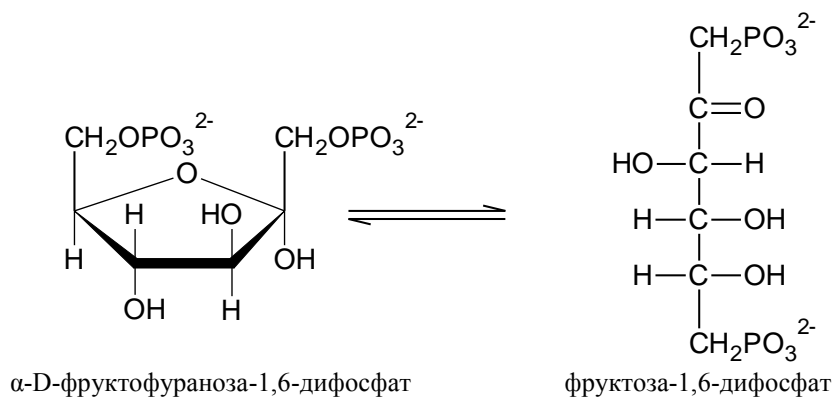
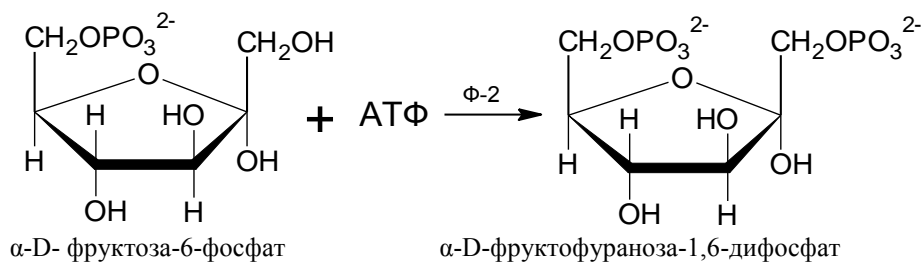
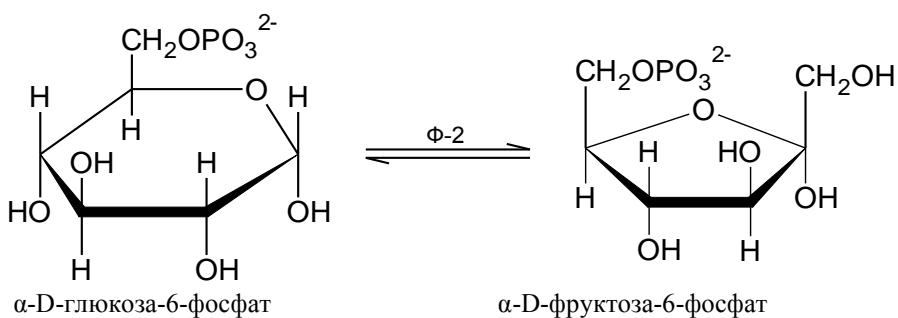
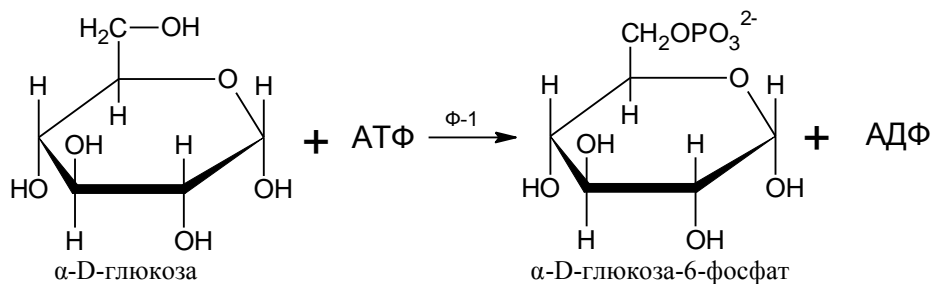


Рис. 46. Схема путей метаболизма биомолекул в организме

**Гликолиз D-глюкозы.** Крахмал под действием фермента амилазы превращается в мальтозу, которая попадает в желудок, затем в кишечник (расщепляется до глюкозы), и там начинается процесс гликолиза. При первой стадии гликолиза из одной молекулы глюкозы получают две молекулы глицеральдегидфосфата.

Вторая стадия направлена на генерирование АТФ, т.е. энергия, заключающаяся в глюкозе, должна аккумулироваться в АТФ. При окислении глицеральдегидтрифосфата до 1,3-дифосфоглицерата альдегидная группа окисляется до карбоксильной. Свободная карбоксильная группа образует смешанный ангидрид между фосфорной и карбоновой кислотами. Образующийся при этом 1,3-дифосфоглицерат очень высокоэнергетическое вещество. Варбург с сотрудниками показали, что это вещество вступает в реакцию с АДФ с переносом фосфатной группы из 1-положения на АДФ и образованием при этом 3-фосфоглицерата и АТФ. Фермент в этой реакции – фосфоглицераткиназа. Превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат происходит под влиянием фермента фосфоглицеромутазы. Дальнейший процесс гликолиза начинается с отщепления молекулы воды из 2-фосфоглицерата с образованием фосфоенолпирувата под действием фермента – фосфопируватгидратазы. Затем происходит перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата на АДФ под влиянием фермента АДФ пируваткиназы с образованием пирувата. При восстановлении пируват НАДН образуется лактат. Пируват при декарбоксилировании образует

ацетильную группу, которая с коферментом А в виде ацетилкофермента А затем включается в цикл Кребса.





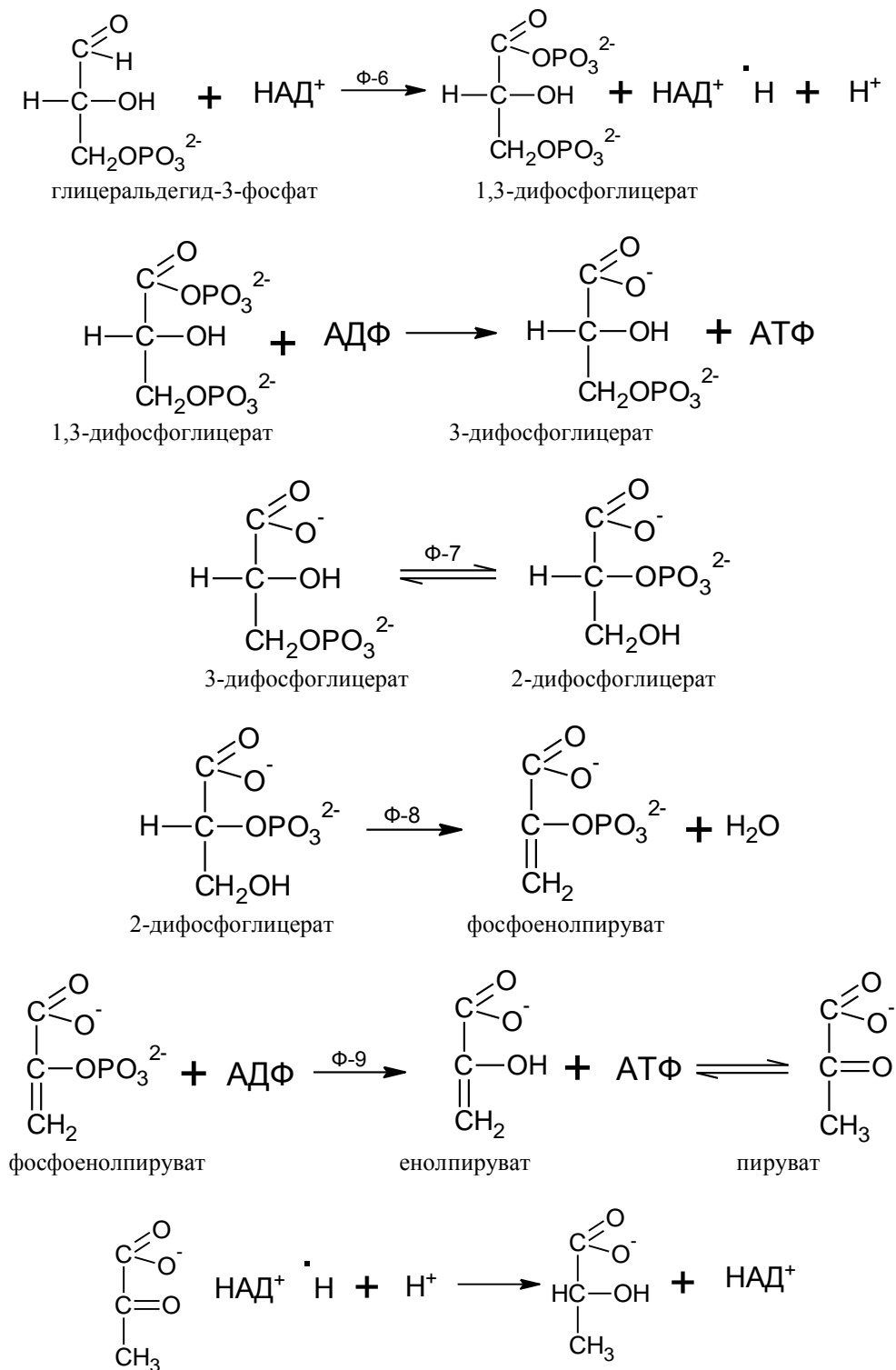


Рис. 47. Гликолиз D-глюкозы

## 6

### ЛИПИДЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРОЕНИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. КАТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

Липиды (от др. – греч. λίπος – жир) представляют собой нерастворимые в воде маслянистые или жирные вещества, которые могут быть экстрагированы из клеток неполярными растворителями, такими, как эфир, дихлорметан или хлороформ. Содержатся во всех живых клетках; однако, содержание в них жира различается: от 5-15 до 90 % от сухой массы.

Биологические функции липидов в организме:

1. Структурная (структурные блоки). Будучи одним из основных компонентов биологических мембран, фосфолипиды в сочетании с белками влияют на проницаемость клеток и активность многих ферментов, участвуют в передаче нервного импульса, в мышечном сокращении, создании межклеточных контактов, в иммунохимических процессах.

2. Энергетическая (макроэргические вещества). В процессе окисления жиров происходит высвобождение большого количества (при полном расщеплении и окислении 1 г жира выделяется 38,9 кДж) энергии, именно она и идёт на образование АТФ. Большая часть энергетических запасов организма хранится именно в форме липидов, а расходуется в случае недостатка питательных веществ. Когда животные впадают в зимнюю спячку на поддержание их жизнедеятельности идут предварительно накопленные жиры и масла. Содержание липидов в растениях зависит не только от их индивидуальных особенностей, но и от сорта, места и условий произрастания. Благодаря высокому содержанию липидов в семенах растений развивается зародыш и проросток до тех самых пор, пока не будет самостоятельно питаться. Семена таких растений, как кокосовая пальма, клещевина, подсолнечник, соя, рапс являются сырьём, из которого промышленным способом производится растительное масло.

3. Теплоизоляционная и защитная (изолирующий материал). Откладывается в подкожной клетчатке и вокруг таких органов, как кишечник и почки, в частности, у человека запасы нейтральных жиров-триглицеридов составляют 10-20 % массы его тела. Образующийся слой жира защищает организм животного и его органы от механических повреждений. Поскольку подкожный жир обладает низкой теплопроводимостью, он прекрасно сохраняет тепло, что позволяет животным жить в условиях холодного климата, а у китов также способствует их плавучести. Может также играть электроизоляционную роль: миелин, выделяемый клетками Шван-

на, изолирует некоторые нейроны, что во много раз ускоряет передачу нервных импульсов, а нарушение обмена жиров в жаркое время года может иметь последствия для психики.

4. Смазывающая и водоотталкивающая. На коже, шерсти и перьях есть слой воска, который оставляет их эластичными и защищает от влаги. Такой слой воска есть и на листьях и плодах различных растений. Воск используется пчелами в строительстве сот.

5. Регуляторная. Половые гормоны, тестостерон, прогестерон и кортикостероиды, витамин Д и ряд других веществ являются производными холестерина. Так, витамин Д играет важную роль в обмене кальция и фосфора, желчные кислоты участвуют в пищеварении (эмульгирование жиров), а также и всасывания высших карбоновых кислот. Липиды также являются источником образования метаболической воды (при окислении 100 грамм жира образуется примерно 105 грамм воды). В частности, у верблюдов, которым приходится обходиться без воды на протяжении 10-12 суток, такой жир откладывается в горбе и расходуется с целью получения воды.

Липиды подразделяются на омыляемые и неомыляемые.

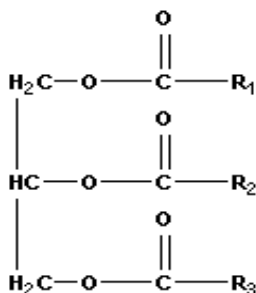
**Омыляемые липиды** включают 3 группы веществ: *сложные эфиры* (нейтральные жиры, воски, эфиры стероидов); *фосфолипиды* (фосфатидовые кислоты, фосфатиды, сфинголипиды); *гликолипиды* (цереброзиды и ганглиозиды).

**Неомыляемые липиды** включают: *предельные углеводороды и каротиноиды*; *спирты* (с длинной алифатической цепью, циклические стероиды, например, холестерин, стероиды: половые гормоны и др.), *жирные кислоты и эйкозаноиды*.

## 6.1. Омыляемые липиды

### 1. Сложные эфиры

**1.1. Классификация, химические свойства и особенности строения нейтральных жиров.** Нейтральные липиды являются продуктами этерификации трехатомного спирта глицерина (1,2,3-тригидроксипропана) с тремя молекулами высших карбоновых кислот жирного ряда. Их называют триглицеридами или триацилглицеролами и к ним относятся жиры и масла, имеющие общую формулу:



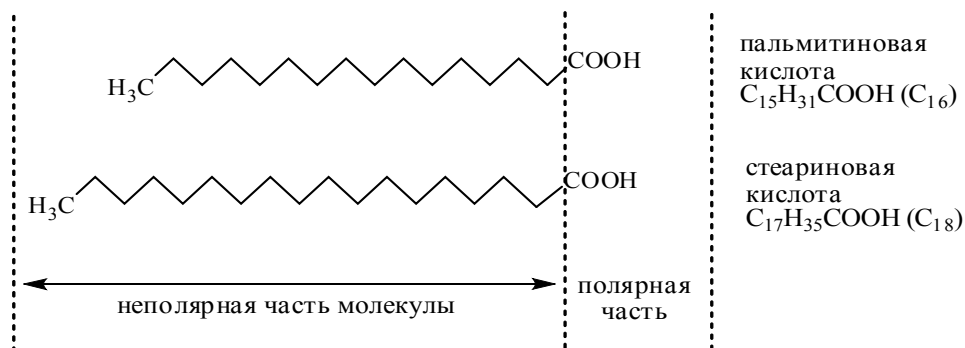
Высшие жирные кислоты, входящие в состав триацилглицеролов, представляют собой монокарбоновые (одноосновные) неразветвленные карбоновые кислоты с четным числом атомов углерода. В углеводородной цепи природных жирных кислот в основном содержатся от  $C_{12}$  до  $C_{20}$  атомов. Наиболее распространенными из них являются три жирные кислоты, содержащие в себе  $C_{16}$ ,  $C_{18}$ ,  $C_{20}$  углеводородные цепи. Радикалы  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  могут быть по структуре одинаковыми или разными и включать в себя насыщенные или ненасыщенные (алкановые или алкеновые) углеводородные единицы жирного ряда. Жиры животного происхождения обычно твердые и содержат преимущественно насыщенные жирные кислоты, например пальмитиновую кислоту ( $C_{15}H_{31}COOH$ ) и стеариновую кислоту ( $C_{17}H_{35}COOH$ ). В маслах Физические свойства высших жирных кислот жирного ряда приведены в сопоставительном контексте с рядом типичных карбоновых кислот этого ряда (табл. 5). Муравьиная, уксусная и пропионовая кислоты в липиды не входят.

Таблица 5

**Физические свойства некоторых насыщенных карбоновых кислот жирного ряда**

Кислота	Структура	Раствори-мость г/100 г $H_2O$	Т пл., °C	Т кип., °C	$K_A (H_2O)$ при 25°C
Муравьиная	$HCO_2H$	$\infty$	8,4	100,7	$1,77 \cdot 10^{-4}$
Уксусная	$CH_3CO_2H$	$\infty$	16,6	118,1	$1,75 \cdot 10^{-5}$
Пропионовая	$CH_3CH_2CO_2H$	$\infty$	-22	141,1	$1,3 \cdot 10^{-5}$
Масляная	$CH_3CH_2CH_2CO_2H$	$\infty$	-8	163,5	$1,5 \cdot 10^{-5}$
Изомасляная	$(CH_3)_2CHCO_2H$	20 <sup>20</sup>	-47	154,5	$1,4 \cdot 10^{-5}$
Валериановая	$CH_3CH_2CH_2CH_2CO_2H$	3,3 <sup>16</sup>	-34,5	187	$1,6 \cdot 10^{-5}$
Пальмитиновая	$CH_3 (CH_2)_{14}CO_2H$	Нераствор.	64	390	
Стеариновая	$CH_3 (CH_2)_{16}CO_2H$	0,034 <sup>25</sup>	69,4	360 (разл.)	
Хлоруксусная	$ClCH_2CO_2H$	Раствор.	63	189	$1,4 \cdot 10^{-3}$
Дихлоруксусная	$Cl_2CHCO_2H$	8,63	5-6	194	$5 \cdot 10^{-2}$
Трихлоруксусная	$Cl_3CCO_2H$	120 <sup>25</sup>	58	195,5	$1 \cdot 10^{-1}$
Трифторуксусная	$F_3CCO_2H$	$\infty$	-15	72,4	Сильная <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Термин «сильная кислота» означает полную диссоциацию в водном растворе



**Рис. 48.** Строение пальмитиновой и стеариновой кислот

Длинноцепочечный радикал наиболее встречаемых высших жирных кислот в виде пальмитиновой и стеариновой кислот имеют зигзагообразную конформацию (рисунок 48).

В растительных же маслах преимущественно содержатся ненасыщенные высшие карбоновые кислоты (полиеновые кислоты) жирного ряда. Важнейшие ненасыщенные высшие жирные кислоты приведены в таблице 6.

Таблица 6

**Природные высшие жирные кислоты (ненасыщенные)**

Назва кислоты и ее общая формула	Структурная формула	Располо- жение двойной связи	Тем- пера- тура плавле- ния
Олеиновая $C_{17}H_{33}COOH$		$\Delta^9$	+16°
Линолевая $C_{17}H_{31}COOH$		$\Delta^{9,12}$	-5°С
Линоленовая $C_{17}H_{29}COOH$		$\Delta^{9,12,15}$	-11°С
Арахидоновая $C_{19}H_{31}COOH$		$\Delta^{5,8,11,14}$	-49,5°
$\Delta$ (дельта) – обозначение наличия двойной связи, а цифрой справа сверху – ее начало			

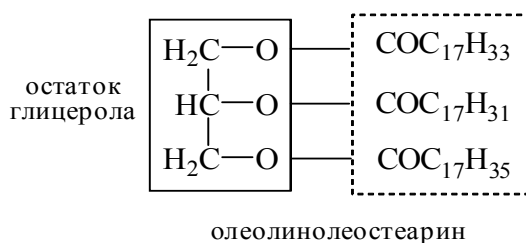
Как видно из данных представленных в таблице 6, двойные связи в этих кислотах не сопряжены, поскольку они разделены метиленовыми ( $-CH_2-$ ) звеньями, поэтому их иногда называют «метиленразделенные кислоты». Ненасыщенные высшие кислоты всегда – цис-изомеры, так называемые ол-цис-изомеры (*от англ. all – все*). Температура плавления кислот понижается с увеличением числа атомов углерода в углеводородной цепи, а также при переходе от насыщенных кислот к ненасыщенным. В ненасыщенных кислотах содержатся цис-двойные связи, которые создают «петли» в углеводородных цепях и тем самым нарушают упаковку молекул. Чем выше степень ненасыщенности, тем ниже точка плавления. Например, в оливковом масле содержатся в основном ненасыщенные кислоты: олеиновая (84 %), линолевая (4 %), а также в небольшом количестве стеариновая (2 %).

Арахидоновая кислота особенно интересна тем, что она является предшественником простагландинов, обладающих гормональной активностью, которые образуются при окислении и замыкании пятичленного цикла в середине ее цепи. Простагландины принимают участие в деятельности различных звеньев репродуктивной системы, играют важную роль в регуляции деятельности почек, оказывают влияние на различные эндокринные железы. Они снижают выделение желудочного сока и уменьшают

его кислотность. Простагландины известны также как медиаторы, сенсibiliзирующие ноцицептивные рецепторы к медиаторам боли, которыми являются гистамин и брадикинин. Это те самые вещества, которые в частности связаны с появлением болезненных ощущений при родах и спазматических менструальных болях.

Нестероидные противовоспалительные средства, в особенности ацетилсалициловая кислота, блокируя фермент циклооксигеназу, снижают выработку простагландинов, препятствуя развитию воспалительного процесса, либо понижению болевых ощущений.

Статистическая общая формула триацилглицерина, входящего в состав оливкового масла, может иметь следующий вид:



По консистенции такой триацилглицерин будет жидким, так как в нем преобладают ненасыщенные кислоты, имеющие более низкие температуры плавления, чем насыщенные. Масло печени трески содержит также большое количество других ненасыщенных кислот ( $\text{C}_{20}$  и выше), не перечисленных в таблице 7.

Таблица 7

**Жирнокислотный состав некоторых природных жиров и масел**

Жир или масло	ниже $\text{C}_{14}$	Миристи- новая	Пальми- тиновая	Стеари- новая	Олеино- вая	Линоле- вая	Линоле- новая
Сливочное масло	13	10	25	12	35	5	0
Жир человека	8	3	25	8	46	10	0
Оливковое масло	0	0	10	2	84	4	0
Кукурузное масло	0	2	10	3	34	51	0
Льняное масло	0	0	5	3	5	62	25
Масло печени трески	0	4	11	1	28		

Как также видно из данных таблицы 7, в состав сливочного масла и жира человека входит значительное количество жирных кислот с короткой цепью (низших кислот), содержащих до 4 атомов углерода, тогда как большинство растительных масел содержит мало кислот с короткой цепью.

Таким образом, консистенция нейтральных липидов (жиры и масла) зависит от соотношения насыщенных и ненасыщенных кислот.

Если преобладают кислоты ненасыщенные, то жиры (масла) жидкие (имеют более низкую температуру плавления), если преобладают насыщенные кислоты, то жиры – твердые (с более высокой температурой плавления).

Доказательством непердельности жирных кислот является обесцвечивание бромной воды, вызываемое присоединением брома по месту разрыва двойной связи их углеводородной цепи (рисунок 49).

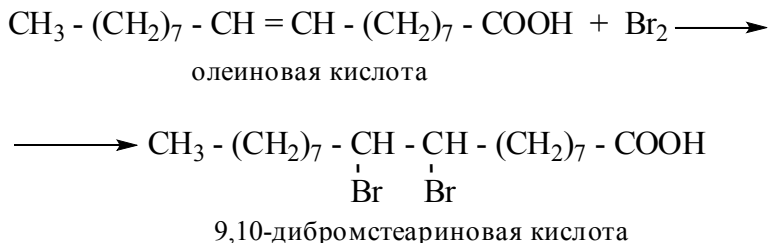


Рис. 49. Качественная реакция на непердельность жирных кислот

Гидрированием из ненасыщенных жирных кислот получают насыщенные, поэтому при гидрировании растительных масел получают маргарин. Гидролизом триглицеридов в щелочной среде получают натриевые и калиевые соли высших карбоновых кислот, которые называются мылами (рисунок 50). Свободные жирные кислоты выделяют из мыла при действии на него концентрированным раствором  $2\text{n H}_2\text{SO}_4$ .

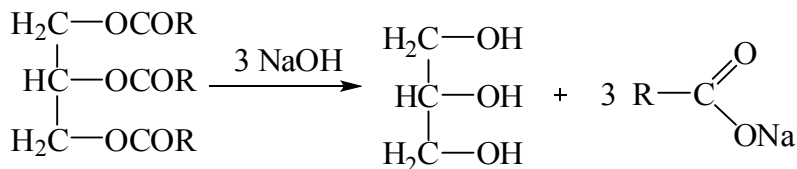


Рис. 50. Получение мыла

Информацию о степени ненасыщенности и средней длине цепи можно получить, используя методы титрования. Йод присоединяется к углерод-углерод двойным связям так же, как и бром. Вес йода в граммах, поглощаемый 100 г жира, называется йодным числом. Чем выше йодное число, тем больше степень ненасыщенности. На практике известную навеску жира оставляют реагировать с известной навеской (избытком) йода и непрорегировавший йод затем титруют стандартным раствором тиосульфата. В зависимости от йодного числа могут меняться свойства получаемого мыла, ведь чем больше ненасыщенных жирных кислот, тем больше возможных связей и, как более понятный нам результат – студенистое, долго не застывающее мыло.

Число омыления (или число Кэттстерфера) также является одним из показателей подлинности жиров и масел, равно сумме кислотного и эфирного чисел, определяется количеством миллиграммов КОН, необходимого для нейтрализации 1 г жира после полного гидролиза. Для животных жиров равно 170-260, для растительных масел 170-200, для пчелиного воска 88-103. При более высоком содержании кислотных остатков с короткой цепью молекулярная масса ниже, и поэтому на единицу массы приходится больше кислотных остатков, т.е. чем выше число омыления, тем больше относительное содержание кислотных остатков с короткой цепью. Йодные числа и числа омыления для ряда жиров и масел приведены в таблице 8.

Таблица 8

Данные йодного числа и числа омыления некоторых жиров и масел

Жир или масло	Йодное число	Число омыления
Сливочное масло	27	220
Рапсовое масло	118	200
Кукурузное масло	121	192
Подсолнечное масло	136	194
Льняное масло	190	192

Как видно из данных, представленных в таблице 8, у льняного масла значение йодного числа является наиболее высоким, так как оно содержит преимущественно полиеновые кислоты в виде линолевой и линоленовой кислот, что показано в таблице 7. Достаточно высокое йодное число рапсового масла объясняется тем, что до 25% его приходится на долю эруковой или омега-9-мононенасыщенной жирной кислоты, которая также входит в состав семян желтофиоли и горчичных зёрен.

У сливочного масла, содержащего значительное количество кислотных остатков с короткой цепью, значение показателя «Число омыления» наиболее высокое.

Таким образом, чем выше йодное число, тем больше в исследуемом образце (жир или масло) ненасыщенных жирных кислот; чем ниже число омыления, тем меньше в них жирных кислот с короткой углеводородной цепью.

**1.2. Воски.** Воски представляют собой сложные эфиры, образуемые длинноцепочечными жирными кислотами и длинноцепочечными спиртами (с числом углеродных атомов в цепи от 16 до 36). Все воски представляют собой твердые вещества разнообразной окраски, устойчивые к действию света, окислителей, нагреванию. Температура их плавления – от 30 °С до 90 °С.

Воски широко распространены в природе. Восковое покрытие листьев и плодов растений защищает их от механических повреждений,



уменьшает потери влаги, препятствует возникновению инфекции. У позвоночных воски, секретлируемые кожными железами, выполняют функцию защитного покрытия, смазывающего и смягчающего кожу и предохраняющего ее от воды. Перья птиц и шкура животных также имеют восковое покрытие, придающее им водоотталкивающие свойства. Воски являются нормальными метаболитами некоторых микроорганизмов; примечателен тот факт, что чем больше в ней восков, тем более патогенная бактерия, в частности лепрозин бациллы Хансена.

До 5% воска входит в состав шеллака, природной смолы экскретируемой самками ряда родов насекомых-червецов, паразитирующих на некоторых тропических и субтропических деревьях в Индии и странах Юго-Восточной Азии, которая широко используется для изготовления лаков, изоляционных материалов и в фотографии.

Природные воски наряду со сложными эфирами высших жирных кислот и высших спиртов содержат некоторое количество свободных жирных кислот, спиртов, а также углеводов с нечетным числом атомов углерода (21-35), красящих и душистых веществ.

Карнаубский воск покрывает листья некоторых пальмовых, формула  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{24}-\text{COO}(\text{CH}_2)_{29}\text{CH}_3$ , температура плавления 80-90 °С, применяют там, где нужно жесткое покрытие – автомобили и для полированных полов.

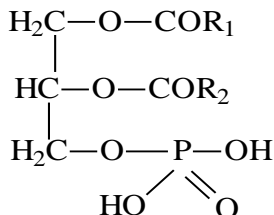
Воск, вырабатываемый пчелами, служит строительным материалом сот, формула  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COO}(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_3$ , температура плавления 60-65 °С, применяется в свечах и обувных кремах, менее хрупкий.

Спермацетовый воск формула  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COO}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$ , температура плавления 40-50 °С, применяют в качестве основы для косметических средств.

Ланолин (различают безводный, гидратный, ацетилованный, гидрогенизированный, оксиэтилованный) представляет собой животный воск, получаемый при вываривании шерсти овец, фармакопейный компонент. Отличается от других восков высоким содержанием стерина (в частности, холестерина). Ценнейшим свойством сложного эфира ланолина с общей формулой  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{32}-\text{COO}(\text{CH}_2)_{35}\text{CH}_3$  является его способность эмульгировать до 180-200 % (от собственной массы) воды, до 140% глицерина и около 40% этанола (70 % концентрации) с образованием эмульсий типа вода/масло. Добавление небольшого количества ланолина к жирам и углеводам резко увеличивают их способность смешиваться с водой и водными растворами, что обусловило его широкое применение в составе липофильно-гидрофильной основы. Плавится при температуре 36-42 °С. Хорошо впитывается в кожу и обладает смягчающим действием. Применяют в медицине и косметологии для изготовления мазей, кремов, пластырей и клейких повязок.

**2. Фосфолипиды.** Содержатся почти во всех клетках и являются составной частью клеточных мембран.

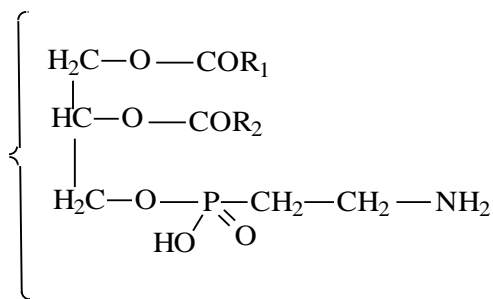
**2.1. Фосфатидовые кислоты.** Структурной основой фосфолипидов является **фосфатидная кислота**, в которой две гидроксильные группы глицерола этерифицированы жирными кислотами, а третья первично-спиртовая – фосфорной кислотой:



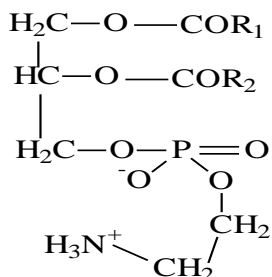
**2.2. Фосфатиды.** Фосфатиды делятся на **кефалины** и **лецитины** и они возникают в случае, если фосфорный остаток фосфатидовой кислоты проэтерифицировать каким-либо гидроксилсодержащим соединением, например, аминоспиртами или биогенными аминами, то получают сложноэфирные производные, называемые фосфатидами.

Фосфатиды, содержащие в своем составе аминоспирт коламин ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) называют **фосфатидилколаминами** или **кефалинами**.

Если проэтерифицировать фосфатную группу фосфатидной кислоты этаноламином (коламином), то полученный фосфатадилколамин будет иметь строение:

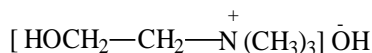
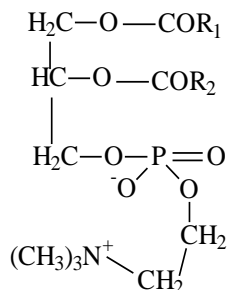


В данной молекуле содержатся кислотный и основной центры (азот способен принять протон за счет свободной пары электронов). Поэтому фосфатадилколамины или кефалины существует в виде внутренней соли:



Во множественном числе их называют потому, что строение и соотношение высших жирных кислот в молекуле может быть самым различным. Чаще встречаются фосфатиды, имеющие остатки одной насыщенной и одной ненасыщенной кислоты.

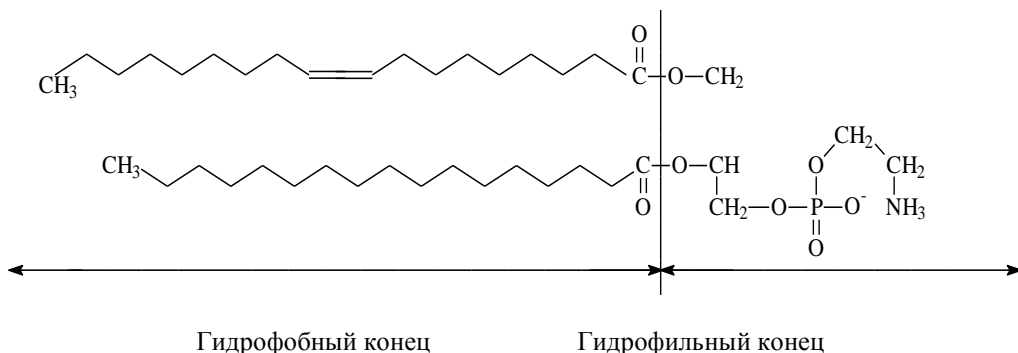
Фосфатиды, содержащие в своем составе холин  $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+\text{OH}^-$ , называются **фосфатидилхолинами** или **лецитинами**. Аналогично кефалинам лецитины существует также в виде внутренней соли:



Холин, гидроксид-2-гидрокси-этилтриметиламмония

Кефалины обычно встречаются вместе с лецитинами, принимают участие в образовании внутриклеточных мембран и процессах, протекающих в нервной ткани.

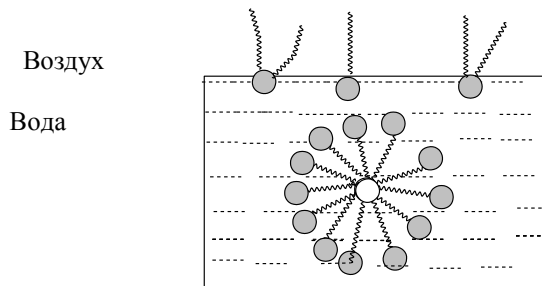
Биологическая роль фосфатидов, как веществ, действующих на границе раздела фаз, обусловлена наличием как гидрофильных, так и гидрофобных групп в молекуле:



Гидрофильный конец молекулы или «голова» обычно состоит из глицерола, фосфорной кислоты, аминок спирта. Гидрофобный конец молекулы или «хвост» образован алифатической цепью жирных кислот.

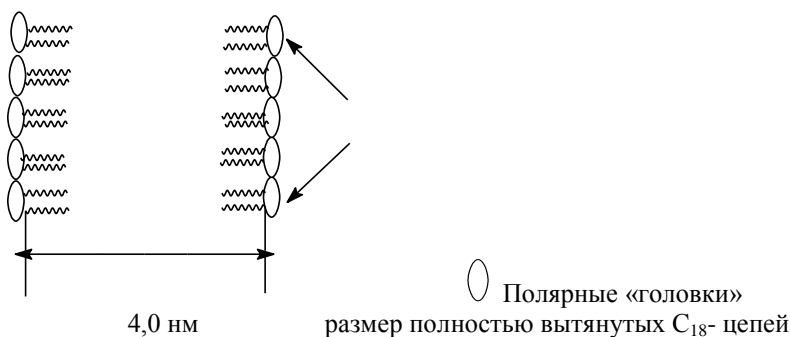
В водной среде фосфолипиды образуют мицеллы, в которых гидрофобные концы молекул определенным образом ориентированы относительно друг друга и образуют гидрофобное ядро, которое отделено от

водной фазы «покрывалом» из гидрофильных голов. Такая ориентация порождает двуслойность мицеллы:



Фосфатиды участвуют в обеспечении избирательной проницаемости мембран и транспорта через них, участвуют в окислительных процессах. Они способны связывать полярные группы других молекул, таких как протеины, диполи молекул воды.

Если представить внутреннюю часть мембраны, образованную двуслойными полярными фосфолипидами, то она будет выглядеть следующим образом:



Кефалины легко гидролизуются как в кислой, так и в щелочной среде, так как они содержат четыре сложноэфирные связи (рисунок 51).

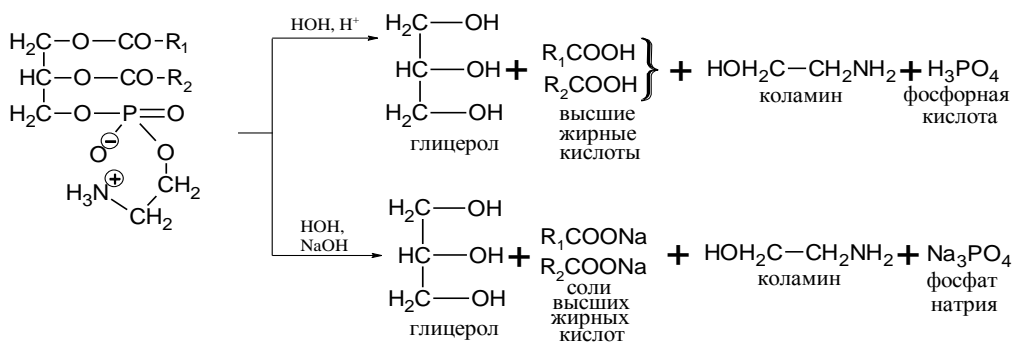


Рис. 51. Гидролиз кефалинов

Лецитины, как и кефалины, легко гидролизуются по схеме, представленной на рисунке 52.

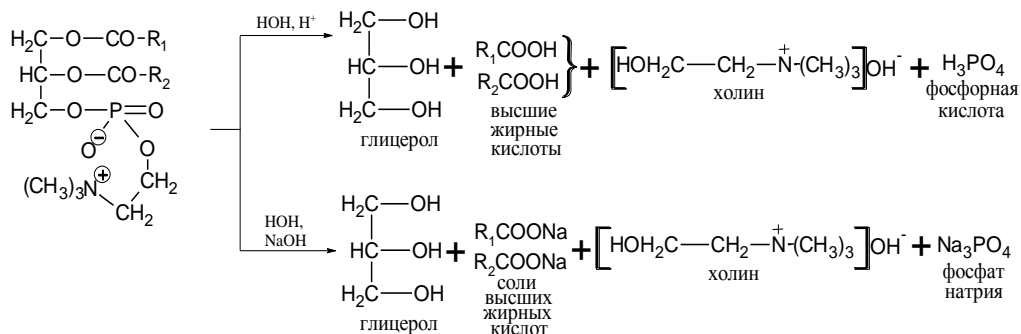
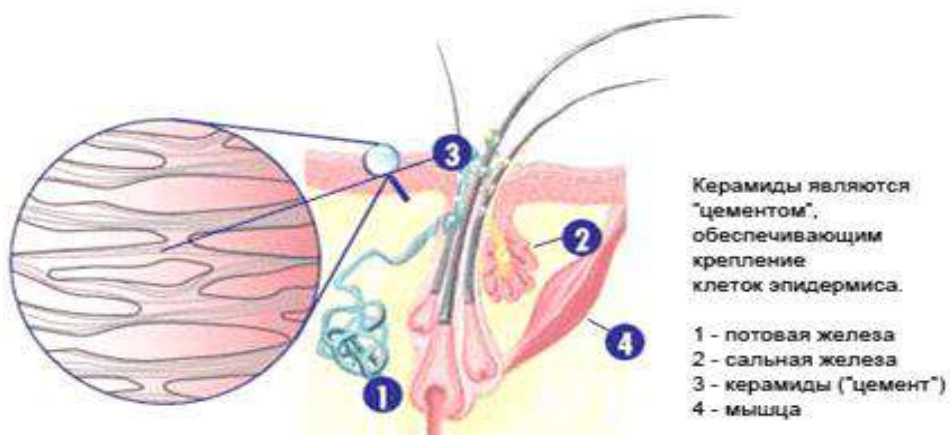


Рис. 52. Гидролиз лецитинов

**2.3 Сфинголипиды.** Сфинголипиды вместо трехатомного спирта глицерола содержат двухатомный непредельный аминокспирт – сфингозин (2-амино-4-октадецен-1,3-диол). Его биосинтез в клетках осуществляется из аминокислоты серина и пальмитиновой кислоты с участием кофермент А. Он обладает антикоагулянтным действием (тормозит превращение протромбина в тромбин).

К сфинголипидам относятся церамиды и сфингомиелины. В церамидах (от лат. *cerebrum* – мозг, впервые выделены из мозговой ткани, также известны как керамиды), которые являются важным липидным компонентом клеточной мембраны и участвуют в таких клеточных процессах как клеточная дифференцировка, клеточная пролиферация и апоптоз, аминогруппа в сфингозине ацилирована высшими жирными кислотами.



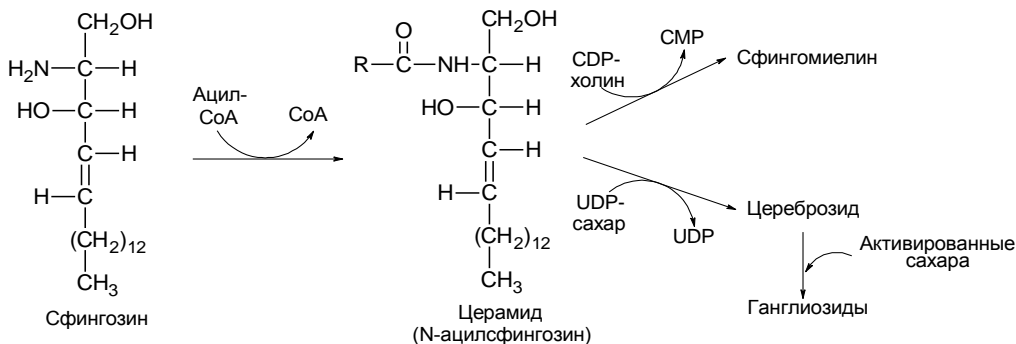
За счет линолевой кислоты входящей в их состав церамиды способствуют обеспечению защитной функции кожи и поддержанию ею влаги.

Показано возможное использование церамидов в составе липосом в противоопухолевой терапии (Naakenson J.K., 2015).

В сфингомиелинах (единственный фосфолипид человека, основа которого не включает глицериновый остаток) сфингозин (реже дигидросфингозин или др. сфингозиновое основание) этерифицирован по аминогруппе высшими жирными кислотами (стеариновой, лигноцериновой, нервоновой), в его состав также входят холин и остаток фосфорной кислоты.

Богаты сфингомиелинами серое и белое вещество мозга, миелиновая оболочка аксонов периферической нервной системы, они также встречаются в печени, почках, лёгких. У беспозвоночных отсутствуют, в ЦНС низших позвоночных составляют 1-4% от суммы липидов, у высших позвоночных 10-12%. Нарушение обмена в результате падения ферментативной активности сфингомиелиназы приводит к болезни ниманна-Пика.

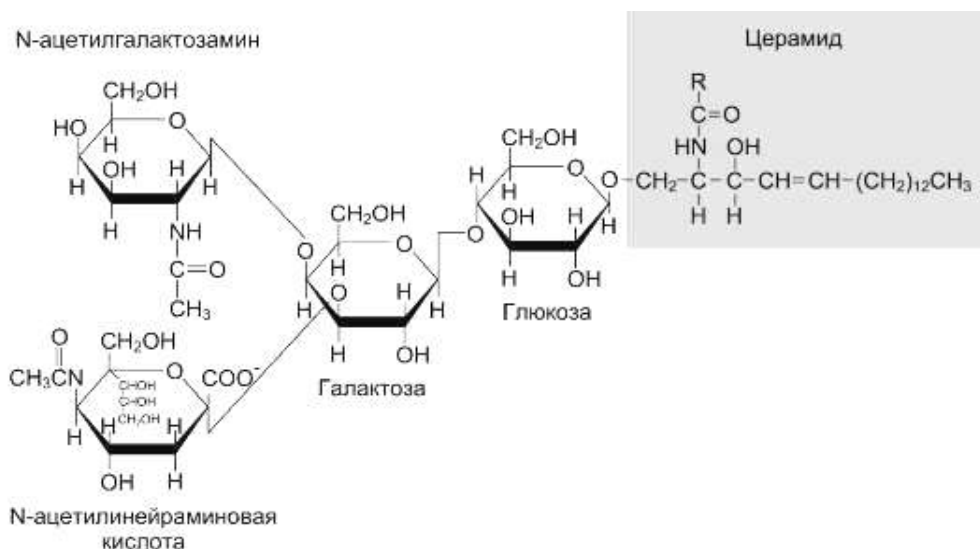
**3 Гликолипиды.** Гликолипиды принимают участие в транспортировке ионов через мембрану, выполняют в организме структурную функцию, участвуют в межклеточном узнавании, формировании антигенных химических маркеров клетки, регуляции нормального роста клетки и делятся на две группы: 1) цереброзиды; 2) ганглиозиды.



Цереброзиды, в особенности галактоцереброзиды, а также их эфиры, входят в состав оболочек нервных клеток (мозг млекопитающих содержит 13-22 мг цереброзидов на 1 г ткани).

В ганглиозидах углеводным компонентом являются олигосахариды. Они не содержат остатков фосфорной кислоты и связанных с ней азотистых оснований.

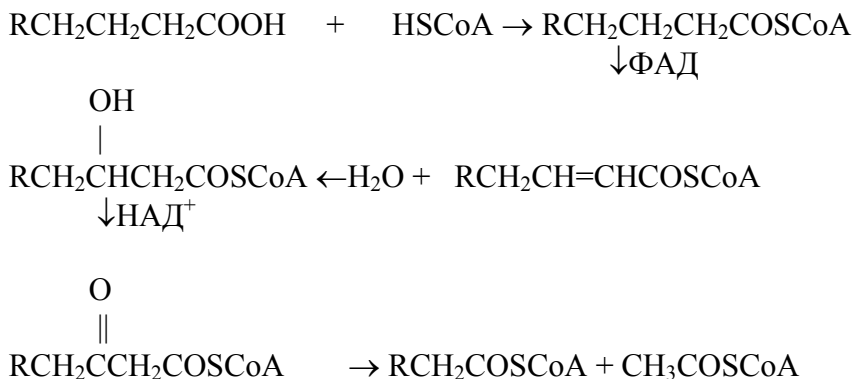
Ганглиозиды содержатся в плазматических мембранах, особенно в большом количестве у нейронов, и участвуют в процессах ионного транспорта. Динамические процессы на поверхности мембран, их скорость и интенсивность влияют на проведение нервных импульсов, образование синаптических контактов, сортировку, передачу и хранение информации. Генетически обусловленная недостаточность ферментов катаболизма ганглиозидов может привести к лизосомным болезням накопления, таким как Тея-Сакса.



**Катаболизм нейтральных жиров.** При катаболизме жиров, являющихся важной частью пищи животных, легко высвобождается значительная энергия. Жиры также имеют важную функцию создания запаса энергии, поскольку пища, съеденная в количестве большем, чем требуется в данный момент, может отлагаться в виде жира.

Первая стадия метаболизма потреблённых жиров – катализируемый ферментами их гидролиз до глицерина и жирных кислот. Глицерин фосфорилируется и окисляется до глицеральдегид-3-фосфата, который может подвергаться гликолизу.

Распад жирных кислот включает реакции, обратные конденсации Кляйзена, в которых кофермент А замещает ацетилкофермент А, и образуется жирная кислота, содержащая на 2 атома углерода меньше исходной. Схема катаболизма жирной кислоты осуществляется по схеме, изложенной на рис. 53.

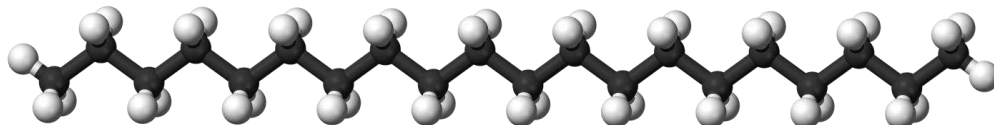


**Рис. 53.** Катаболизм нейтральных жиров

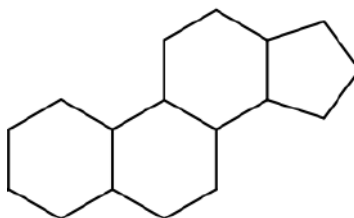
Поскольку большинство природных жирных кислот содержит чётное число углеродных атомов углерода, процесс, показанный выше повторяется до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетилкофермент А ( $\text{CH}_3\text{COSCoA}$ ).

## 6.2. Неомыляемые липиды

В растениях часто встречается из насыщенных углеводов жирного ряда эйкозан и докозан с молекулярными формулами  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}$  и  $\text{C}_{22}\text{H}_{46}$ . Они являются гидрофобными веществами. В силу их липофильного характера разделение этих углеводов проводят на силикагеле с использованием в качестве элюентов петролейного эфира и смеси петролейный эфир-хлороформ с постепенным увеличением содержания последнего. В их  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах идентифицируются триплетные сигналы интенсивностью в 6 протонов в области 0,84 м.д., соответствующие их  $\text{CH}_3$ -концевым группам, и синглеты в области 1,24 м.д. интенсивностью в 36 и 40 протонов, принадлежащие их метиленовым группам. Пики молекулярных ионов, равные 306  $m/z$  и 310  $m/z$  соответствуют вышеуказанным брутто-формулам.



Стероиды (также называемые стеринами) являются одним из обширных классов природных соединений и представляют собой производные стероидов в основе которых лежит полициклический насыщенный углеводород холестерин, построенный из четырех конденсированных углеродных колец с боковой углеродной цепью.



Холестерин – основа всех стероидов

Стерины имеют решающее значение для так называемой текучести клеточных мембран, а в составе растений вещества из класса стеролов



защищают их от теплового шока. В окаменелостях, возраст которых превышает 2,5 миллиарда лет, ученые нашли стераны (органическое вещество, служащее основой для стероидов). Этот факт позволил исследователям сделать вывод, что стерины сыграли роль в эволюционном развитии. Выявление стероидных и тритерпеновых углеводов, свидетельствует о фотосинтезе кислорода в те древние времена. Увеличение концентрации атмосферного кислорода способствовало эволюции самих стеринов, а те в свою очередь, помогли зарождению эукариот.

В организмах высших животных и человека стерины содержатся в печени, надпочечниках, нервных тканях, крови, подкожной жировой ткани. Главным животным стеринном является холестерин. Его синтез в организме в условиях сбалансированного питания в печени составляет не менее 80%. В обмене холестерина важную роль играют витамины: аскорбиновая кислота, витамин B<sub>6</sub>, витамин B<sub>12</sub>, фолиевая кислота и флавоноиды.

**Холестерин для вашего организма:**

В 100 граммах

Суточная норма: Средний возраст 250-300мг/дл, пожилые люди 220 мг/дл

**Eda+ edaplus.info**

**Мозги**  
2000 мг

**Печень**  
500 мг

**Икра рыбная**  
300 мг

**Яйца**  
212 мг

**Баранина**  
100 мг

**Кролик**  
90 мг

**Кальмары**  
87 мг

**Говядина**  
85 мг

**Масло сливочн.**  
180 мг

**Креветки**  
150 мг

**Твердый сыр**  
120 мг

**Свинина**  
110 мг

**Плюсы (+):**

- необходим для укрепления стенок клеточных мембран
- является строительным материалом для клеток
- играет роль «скорой помощи» при повреждениях стенок сосудов и эритроцитов
- необходим для выработки кортикостероидов
- участвует в обмене веществ
- взаимодействует с желчными кислотами, витамином Д и животным белком

**Минусы (-):**

**Нехватка холестерина:**

- частые депрессии
- снижение иммунитета
- повышенная утомляемость
- высокая чувствительность к болевым ощущениям
- возможны кровотечения и нарушения структуры крови
- снижение полового влечения
- ухудшение репродуктивной функции.

**Избыток холестерина:**

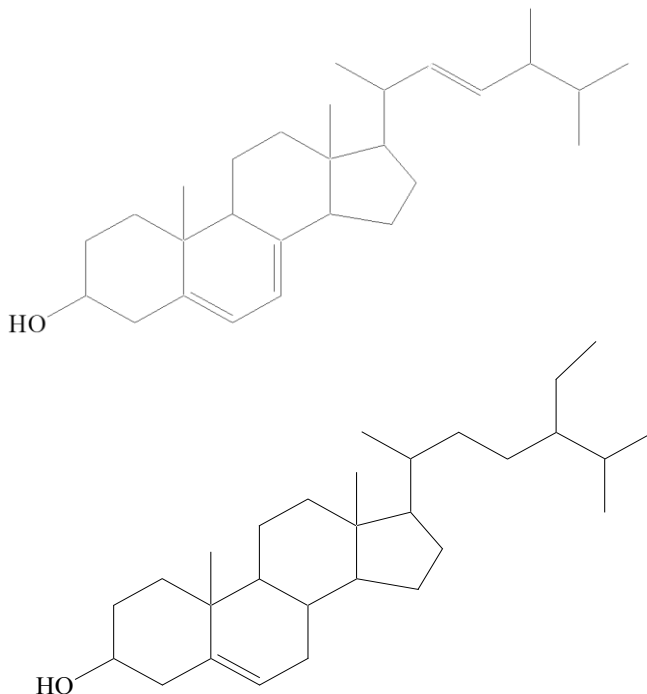
- холестериновые бляшки в сосудах
- замедление обменных процессов в организме
- увеличение массы тела

Большую диетическую опасность для человека представляет группа оксипроизводных стериннов, играющих одну из ключевых ролей в патогенезе атеросклероза. Другими известными представителями стериннов являются: эргостерин (микостерин), играющий ключевую роль в жизненном цикле грибов, стигмастерол и ситостерин, содержащиеся в растениях.

В архебактериях также встречаются суррогаты стеролов. Качественной реакцией для стероидов в целом является темно-бордовое их окрашивание с сульфатом церия при нагревании до 90-100°C. В УФ-свете они дают голубое свечение.

Из корней кермека Гмелина были выделены **эргостерол** и **β-ситостерол**, структуры которых были идентифицированы на основе комплекса физико-химических методов ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, масс-спектры).

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре эргостерола прописываются сигналы протонов двух ангулярных метильных групп в виде синглетов в области 0,66 м.д. ( $\text{CH}_3$ -18) и 1,00 м.д. ( $\text{CH}_3$ -19), четырех метильных групп, находящихся в боковой цепи стероидной молекулы, ( $\text{CH}_3$ -26,  $\text{CH}_3$ -27,  $\text{CH}_3$ -28,  $\text{CH}_3$ -21) в виде дублетных сигналов в области 0,80; 0,83; 0,87 и 0,91 м.д. Олефиновые протоны 6-Н, 7-Н и 22-Н прописываются в виде дублетных и триплетных сигналов в областях 5,35 м.д., 5,29 м.д. и 4,57 м.д. соответственно. Протон третичного атома углерода в положении 3 прописывается в виде однопротонного триплета в области 4,03 м.д.  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр показал наличие в веществе трех двойных связей (142,54; 118,03, 139,61; 122,48 и 136,11; 131,91 м.д.), а также гидроксильной группы (70,55 м.д.).  $M/z$  396 и осколочные ионы с  $m/z$  363, 253, 157, 143, 81, 69, 67 характерны для фрагментации эргостерола.



Другим известным представителем данного класса является **β-ситостерол**, в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре которого содержатся сигналы двух ангулярных

метильных групп, резонирующих в области 0,66 м.д. (CH<sub>3</sub>-18) и 0,99 м.д. (CH<sub>3</sub>-19), а также 4 метильных групп (CH<sub>3</sub>-21, CH<sub>3</sub>-26, CH<sub>3</sub>-27, CH<sub>3</sub>-29) в области 0,78-0,89 м.д., протона (6-H) в виде мультиплета в области 5,33 м.д., мультиплетных сигналов протонов метиленовых групп в области 1,39-2,29 м.д., метинового протона у третьего углеродного атома в области 3,5 м.д. Пик молекулярного иона с  $m/z$  414 соответствует массе вещества и брутто-формуле C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O с характеристичными осколочными ионами ( $m/z$  396, 381, 329, 303, 255, 213, 145, 107, 81, 55, 43).

# 7

## НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Открытие нуклеиновых кислот (1869 г.) принадлежит Ф.Мишеру, изучавшему ядра лейкоцитов, входящих в состав гноя. Выделенную им смесь нуклеиновых кислот он назвал нуклеином (лат. *nucleus* – ядро).

Впоследствии нуклеиновые кислоты были обнаружены во всех растительных и животных клетках, бактериях и вирусах. Однако химическое строение нуклеиновых кислот и их основных компонентов устанавливалось с трудом. С момента открытия нуклеиновых кислот ученые разных стран интенсивно изучали строение и свойства этого биоорганического соединения. Был накоплен огромный фактический материал, послуживший основой, как для последующего исследования нуклеиновых кислот, так и для практического применения результатов полученных при их изучении.

В 1908 г. А. Гаррод впервые проследил на практике связь между материальным носителем наследственной информации – нуклеиновой кислотой, являющейся структурной основой гена, и ферментом, кодируемым этим геном. На основании статистического анализа собственных наблюдений и клинического материала, накопленного к тому времени другими учеными, он сформулировал концепцию о врожденных болезнях, связанных с нарушением обмена веществ.

В 1909 г. в результате гидролиза нуклеиновых кислот были выделены входящие в их состав сахара: рибоза и дезоксирибоза, которые дали названия существующим в природе дезоксирибонуклеиновой (ДНК; дезоксирибоза) и рибонуклеиновой (РНК; рибоза) кислотам.

В 1936 г. советский ученый А.Н. Белозерский впервые обнаружил ДНК в клетках растений. Это открытие имело принципиальное значение – ДНК стали рассматривать как универсальный биологический материал.

В 1900-1930 гг. проводятся работы по созданию хромосомной теории наследственности (основоположник Т. Морган) о генах как элементарных единицах наследственности и изменчивости.

В конце 20-х – начале 30-х гг. Н.П. Дубинин, А.С. Серебровский с сотрудниками, используя данные Г.А. Надсона и Т.С. Филиппова и результаты собственных экспериментов, доказали сложное строение гена.

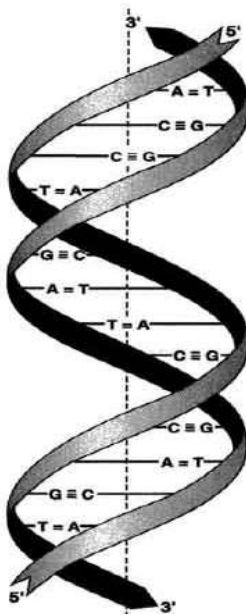
В 1928 г. советский биолог К. Кольцов высказал предположение о матричном синтезе (то, что в настоящее время понимают под механизмом репликации и транскрипции).

В 1950-1953 гг. Э. Чаргафф с сотрудниками, обследовав огромное количество разных организмов, органов и тканей опубликовал сенсационную серию работ по химической структуре нуклеиновых кислот. Проведенные исследования показали, что в состав ДНК, выделенной из ядер клеток человека, входят по 30 % аденина и тимина и по 20 % гуанина и цитозина. У бактерий, в частности *Sarcina lutea*, их соотношение составляет 13, 37, 37 и 13%. Эти и другие наблюдения позволили сделать вывод, что в состав ДНК разных организмов входит неодинаковое количество азотистых оснований. Но для одного и того же организма соотношение между нуклеотидами сохраняется постоянным, из каких бы клеток ни выделяли ДНК. Это значит, что во всех клетках, например, человека, ядерная ДНК будет содержать 30 % аденина. И какой бы штамм бактерий *Sarcina lutea* ни был взят, в какие сроки и в каких бы то условиях ни проводились эксперименты, содержание в них аденина будет всегда равным 13 %, тимина – 13% и т.д. («правило Чаргаффа»). На основании проведенных исследований было высказано предположение, что такая закономерность обусловлена наличием генетического кода, заключенного в структуре ДНК.

В этот же период было сделано еще одно уникальное открытие, указавшее на важную роль нуклеиновых кислот в передаче наследственной информации. Брали клетки совершенно различных, удаленных друг от друга органов и тканей. Исследования показали, что ядро любой клетки, кроме половых, где содержание ДНК в два раза меньше, содержит примерно  $6,6 \times 10^{-12}$  г ДНК.

В 1950 г. Л. Полинг показал, что полипептидные цепи имеют  $\alpha$ -спиральную конфигурацию, на основании чего он высказал предположение, что и молекула ДНК, по-видимому, имеет спиральную структуру, закрепленную водородными связями. Это послужило еще одним косвенным подтверждением существовавшего предположения о винтообразной структуре ДНК. Было показано, что возможно существование нескольких устойчивых различных конфигураций последовательности аминокислотных остатков в полипептидной цепи, одной из которых является  $\alpha$ -спираль, одна из наиболее распространенных структур пептидной цепи. Именно такая структура дает возможность образования водородных связей между аминокислотами, находящимися рядом на смежных витках цепи. Поэтому естественно было предположить, что аналогичный механизм свойственен и для нуклеиновых кислот, так как по протяженности и числу составных элементов – в данном случае мононуклеотидов – они вполне соответствовали полипептидным цепям.

В 1953 г. на основании данных Э. Чаргаффа и М. Уилкинса, а также рентгеноструктурограммы Р. Франклин, Дж. Уотсон и Ф. Крик обосновали существование двойной спирали ДНК.



Они также выделили два основных ее структурных свойства: двуспиральность и комплементарность, т.е. соответствие цепей ДНК друг другу. От этих двух свойств зависит репликация генетического материала. В процессе репликации двойная спираль раскручивается и на каждой из цепей, как на матрице, строится комплементарная ей дочерняя цепь. Фактически был открыт способ записи и воспроизведения генетической информации на молекулярном уровне.

1953 г. считается датой рождения новой биологической науки – молекулярной биологии (название дисциплины предложено английским кристаллографом У."Астбери). Открытие в 1953 г. структуры и механизма функционирования ДНК в качестве носителя наследственной информации является началом современного этапа в изучении нуклеиновых кислот. Расшифровка строения нуклеиновых кислот, понимание их функции способствовали значительному прогрессу в изучении белкового синтеза.

Далее в опытах с модельными системами было доказано, что местом синтеза белка в клетке являются рибосомы. В это же время была открыта транспортная РНК и установлена вся последовательность этапов биосинтеза белковых молекул. На основании исследований, проведенных в различных разделах биологии, была сформулирована концепция о том, что гены являются участками молекулы ДНК, в которых наследственная информация закодирована чередованием пар нуклеотидов. Был создан новый раздел генетики – молекулярная генетика. Р. Холли, Г. Цахау, А.А. Баев и другие разработали принцип определения последовательности нуклеотидов в РНК, который лег в основу изучения структурно-функциональной организации отдельных РНК. В 1961 г. Ф. Крик сформу-

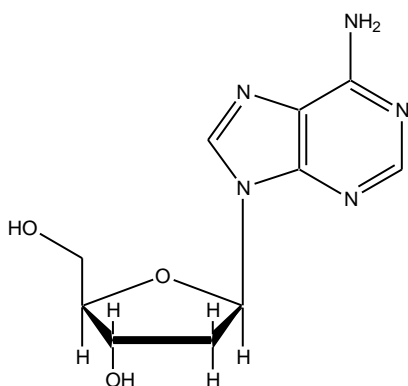
лировал основные свойства генетического код. В этом же году Ф. Жакоб и Д. Моно установили общий принцип работы оперона – группы генов, определяющих синтез функционально связанных ферментов. Эта модель явилась мощным стимулом в разработке практического использования знаний о нуклеиновых кислотах, включая и развитие генной инженерии.

### 7.1. Дезоксирибонуклеиновые кислоты

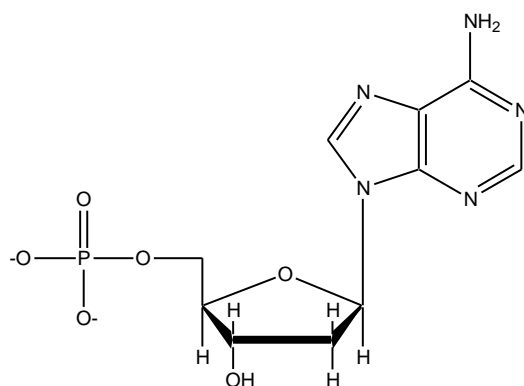
Молекулы ДНК, выделенные из ядер клеток, в электронном микроскопе представлены в виде длинных нитей, состоящих из большого числа дезоксирибонуклеотидов. нити ДНК толще и длиннее, чем нити белков. Длина молекулы ДНК достигает сотен тысяч нанометров. Это несравнимо больше самой крупной белковой молекулы, которая в развернутом виде достигает в длину не более 100-200 нм. Молекула ДНК по массе достигает  $6 \times 10^{-12}$  грамма.

Генетическая информация, заключенная в ДНК, состоит из последовательности нуклеотидов. ДНК состоит в основном из четырех нуклеотидов, которые соответствуют четырем азотистым основаниям: аденину, гуанину (гетероциклические основания пуринового типа), тимину и цитозину (гетероциклические основания пиримидинового типа).

Нуклеотиды представляют собой фосфорилированные нуклеозиды. Нуклеозид состоит из гетероциклических оснований, связанных с углеводным компонентом в виде 2-дезоксид-β-D-рибозы. Например, в нуклеозиде дезоксиаденозин гетероциклическое основание пуринового типа аденин связано с 2-дезоксид-β-D-рибозой. Название соответствующего нуклеотида будет дезоксиаденозин-5'-фосфат.

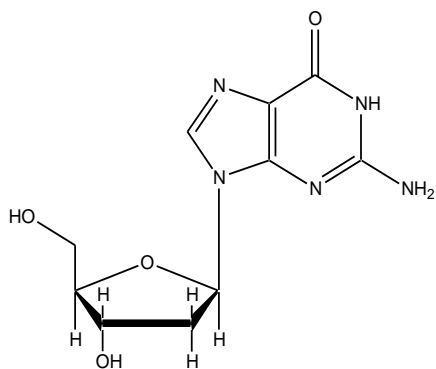


Дезоксиаденозин

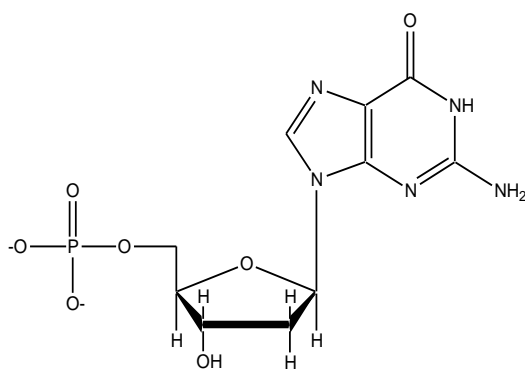


Дезоксиаденозин-5'-фосфат

В нуклеозиде дезоксигуанозин гетероциклическое основание гуанин связано с 2-дезоксид-β-D-рибозой. Название соответствующего нуклеотида будет дезоксигуанозин-5'-фосфат.

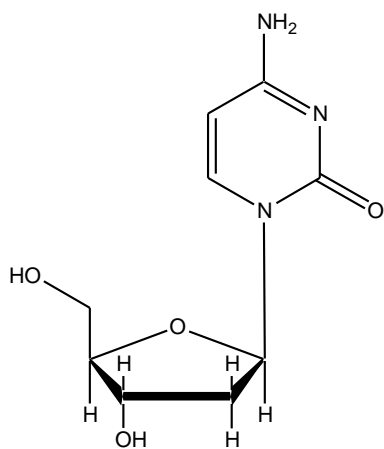


Дезоксигуанозин

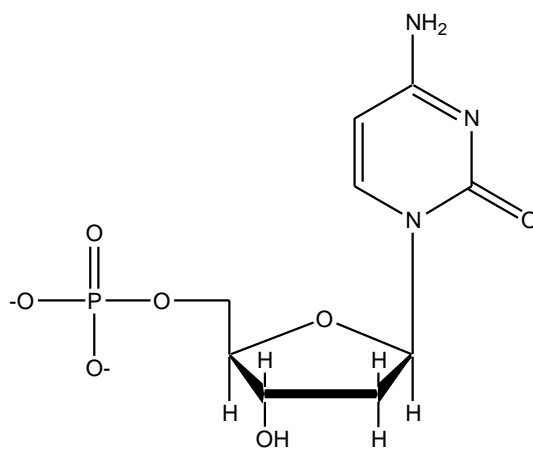


Дезоксигуанозин-5'-фосфат

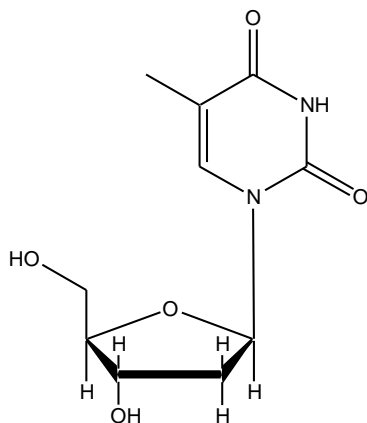
Соответственно при наличии гетероциклических оснований пиримидинового типа в виде цитозина и тимина нуклеозиды имеют название дезоксицитидин и дезокситимидин, нуклеотиды – дезоксицитидин-5'-фосфат и дезокситимидин-5'-фосфат соответственно.



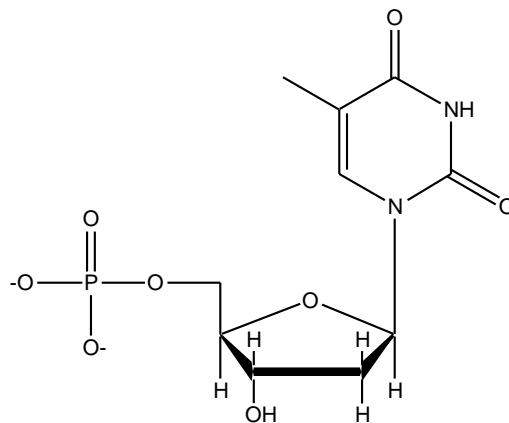
Дезоксицитидин



Дезоксицитидин-5'-фосфат



Дезокситимидин

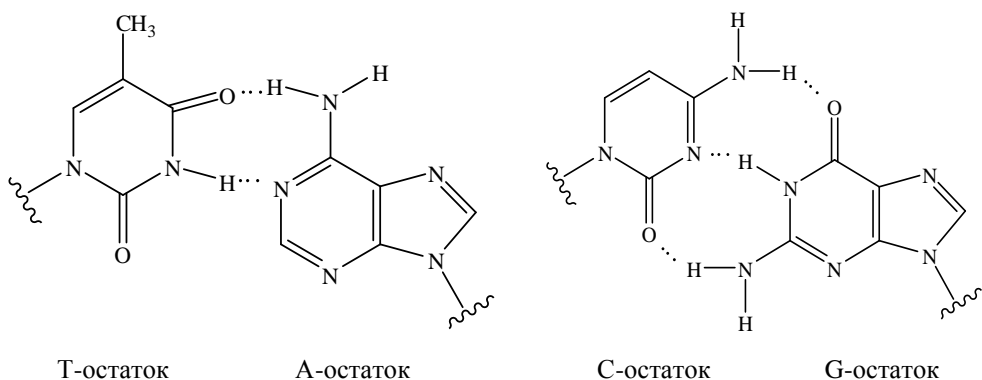


Дезокситимидин-5'-фосфат



Основную структурную цепь молекулы ДНК образуют последовательно соединенные друг с другом молекулы пентозы и ортофосфорной кислоты. Цепь ДНК представляет углеводнофосфатную последовательность, с которой соединены азотистые основания. Углеводные и фосфатные группы выполняют только структурную функцию. Молекулы ортофосфорной кислоты соединяют между собой молекулы дезоксирибозы за счет образования химических связей. При взаимодействии гидроксильной группы 3-го атома углерода одной молекулы пентозы с гидроксильной группой 5-го углеродного атома другой молекулы пентозы отщепляется молекула воды. Тогда у остатков ортофосфорной кислоты сохраняется еще по одной гидроксильной группе, способной диссоциировать. Это обуславливает кислотные свойства всей макромолекулы ДНК.

Одной из причин фактора устойчивости в молекуле ДНК двух полинуклеотидных цепей друг относительно друга является наличие двух водородных связей между нуклеотидными основаниями в паре тимин-аденин (Т-А) и трех водородных связей в паре цитозин-гуанин (С-Г) (рисунок 54).



**Рис. 54.** Водородные связи в парах тимин-аденин и цитозин-гуанин

При этом азотистые основания располагаются внутри спирали. Водородные связи образуются между любым электроотрицательным атомом, например кислородом тимина или азотом аденина и атомом водорода, ковалентно связанным с другим электроотрицательным атомом. Эти связи играют очень важную роль в поддержании вторичной структуры ДНК.

Дополнение аденина тиминном и гуанина цитозином, иначе называемое комплементарностью, обеспечивает одинаковое по всей длине двойной спирали расстояние между цепями и образование между противоположными основаниями максимального числа водородных связей, что придает молекуле одновременно устойчивость и подвижность. Последовательность оснований в одной цепи ДНК строго соответствует последовательности оснований в другой цепи. Это является необходимым условием

функционирования ДНК и передачи наследственной информации. При необходимости двойная спираль ДНК легко рвется под действием фермента дезоксирибонуклеазы.

Молекула ДНК в ядре клетки не существует изолированно сама по себе. Она окружена связанными с ней белками. Но белки не принимают участия в передаче наследственной информации.

Основными белками, локализованными в ядре клеток и связанными с ДНК, являются специальные белки, называемые гистонами. Гистоны обладают основными (щелочными) свойствами благодаря высокому содержанию в них основных аминокислот. По-видимому, их действие компенсирует в некоторой степени кислотные свойства нуклеиновых кислот. По преобладающему содержанию аминокислот выделяют пять важнейших гистонов: гистон Н1 имеет высокое содержание лизина, гистон Н2b лизина содержит меньше, чем предшествующий гистон, гистон Н2a имеет высокое содержание лизина и аргинина, гистон Н3 содержит большое количество аргинина, гистон Н4 богат аргинином и глицином.

Помимо ядерной ДНК, эукариотические клетки содержат небольшое количество цитоплазматической ДНК, т.е. ДНК, которая располагается в цитоплазме, за пределами ядра. Эта ДНК называется внеядерной. На долю внеядерной ДНК приходится около 0,1-0,2 всей клеточной ДНК. Внеядерная ДНК отличается от ядерной составом азотистых оснований и молекулярной массой. Она находится в митохондриях – постоянно присутствующих внутриклеточных органоидах, участвующих в преобразовании энергии в клетке.

Небольшое количество ДНК содержат некоторые пластиды растительных клеток, в частности хлоропласты, – пластиды, имеющие хлорофилл и участвующие в процессе фотосинтеза.

**Физико-химические свойства дезоксирибонуклеиновой кислоты.** При нагревании ДНК денатурирует, т. е. разрушается. Денатурация двух цепочек ДНК происходит при температуре выше 90 °С, а инаktivация (частичное разрушение) начинается при температуре 85 °С.

При нагревании раствора ДНК и одновременном регистрировании оптической плотности раствора при длине волны 260 нм при определенной температуре произойдет резкое увеличение поглощения света раствором. Наблюдается так называемый гиперхромный эффект. Температура, при которой наблюдается гиперхромный эффект, называется температурой плавления. Гиперхромный эффект при температуре плавления связан с тем, что происходит разрыв водородных связей и нарушается упорядоченность молекулы ДНК. Понятие температуры плавления в отношении ДНК связывают с кристаллическим состоянием молекулы ДНК до соответствующей температуры и нарушением упорядоченной структуры при нагревании выше температуры плавления. Характер дифракции рентгеновских лучей также указывает на кристаллическое строение дезоксирибонуклеиновой кислоты.

## 7.2. Рибонуклеиновые кислоты

Рибонуклеиновые кислоты повсеместно распространены в живой природе. Они находятся во всех микроорганизмах, растительных и животных клетках и являются носителями наследственной информации во многих вирусах. Биологическая функция РНК обусловлена тем, что они обеспечивают реализацию в клетке наследственной информации, которая передается с помощью ДНК.

В клетке существует три главных типа РНК: информационная РНК (иРНК), рибосомная РНК (рРНК) и транспортная РНК (тРНК). Рибосомная РНК составляет около 80-82 % от содержания суммарной клеточной РНК, тРНК – 15-16 % и иРНК – 2-10 %. В некоторых клетках содержание иРНК относительно общей массы РНК составляет тысячные доли процента.

В отличие от ДНК молекулы всех трех типов РНК одноцепочечные, что является одной из важных особенностей РНК. Содержание РНК в клетке в пересчете на массу в 5-10 раз выше, чем ДНК. Каждый из типов РНК характеризуется определенным нуклеотидным составом, что определяет их свойства. Они имеют также различную молекулярную массу.

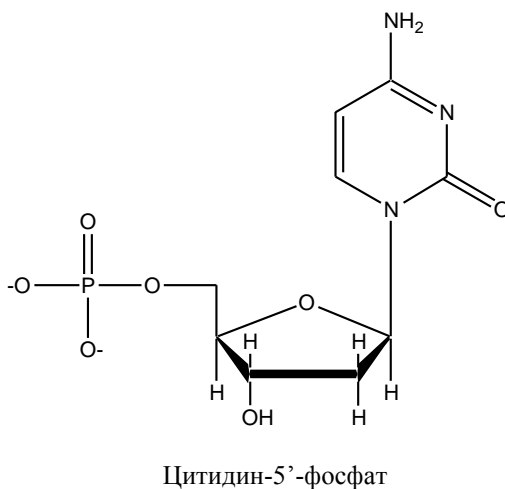
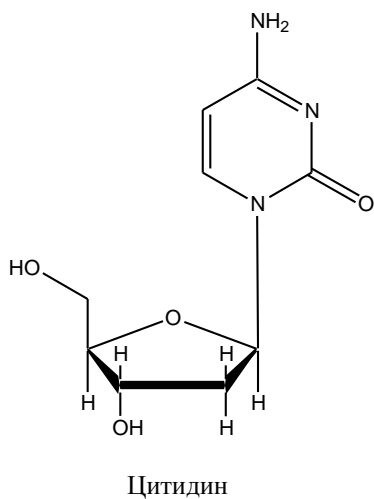
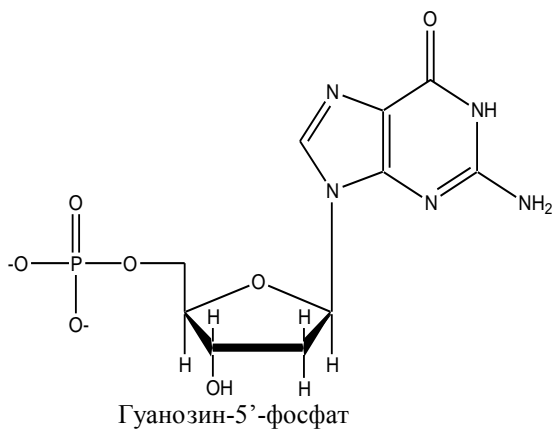
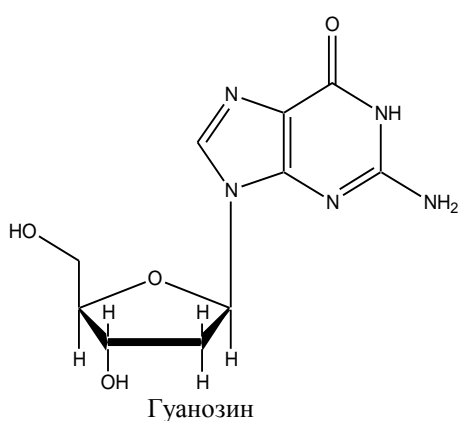
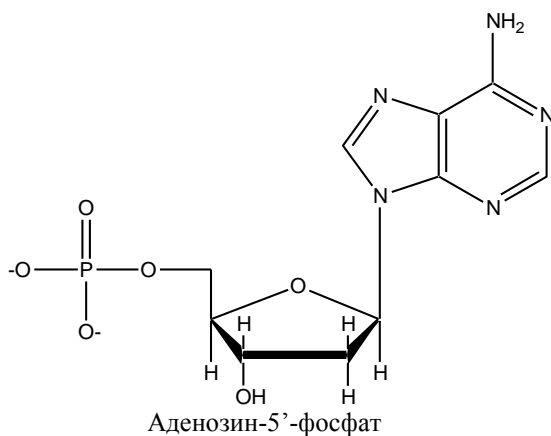
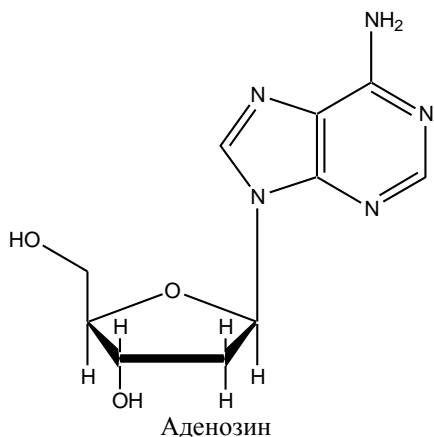
В бактериальной клетке почти вся РНК расположена в цитоплазме. В клетках высших организмов часть РНК находится в различных органеллах.

РНК входит в состав всех вирусов растений, в частности вируса табачной мозаики, некоторых вирусов бактерий, например бактериофаг кишечной палочки, и некоторых вирусов животных, например, вируса полиомиелита.

**Структура рибонуклеиновых кислот.** нить РНК – это последовательность рибонуклеотидов, соединенных в одну цепь. РНК имеет линейную структуру молекулы с огромным числом входящих в нее составляющих элементов. Углеводный компонент РНК представлен рибозой. Так как рибоза относится к классу пентоз, то с этим было связано и первоначальное название РНК – пентозонуклеиновые кислоты. Но такое название не закрепилось в терминологии, так как пентозы – это широкий класс соединений, а рибоза является всего лишь их частным случаем, т.е. в РНК из всего класса пентоз содержится только рибоза. Гетероциклические основания пуринового типа одинаковы как для РНК, так и для ДНК. В случае же пиримидиновых оснований цитозин содержится в обоих видах нуклеиновых кислот, вторым основанием пиримидинового типа для РНК является урацил, а в ДНК таковым является тимин.

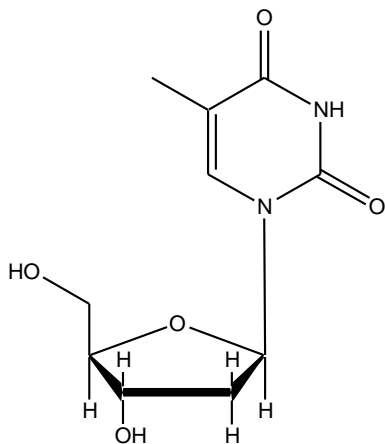
Таким образом, в РНК азотистые основания пуринового типа представлены аденином и гуанином, а из класса пиримидиновых оснований таковыми являются цитозин и урацил. Азотистые основания, связанные с рибозой, являются нуклеозидами. Нуклеотиды представляют собой фосфорилированные нуклеозиды.

Например, в нуклеозиде аденозин гетероциклическое основание пуринового типа аденин связано с  $\beta$ -D-рибозой. Название соответствующего нуклеотида будет аденозин-5'-фосфат.

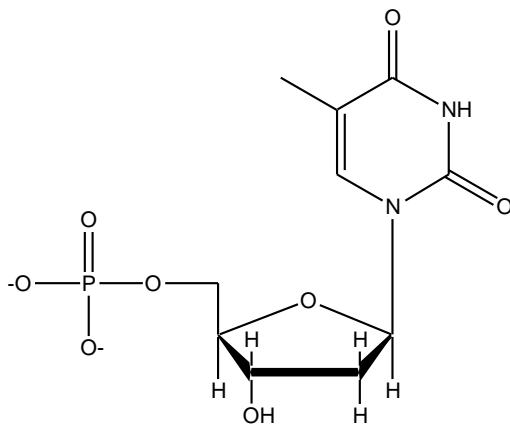


В нуклеозиде гуанозин гетероциклическое основание гуанин связано с  $\beta$ -D-рибозой. Название соответствующего нуклеотида будет гуанозин-5'-фосфат.

Соответственно при наличии гетероциклических оснований пиридинового типа в виде цитозина и урацила нуклеозиды имеют название цитидин и уридин, а соответствующие им нуклеотиды – цитидин-5'-фосфат и уридин-5'-фосфат соответственно.



Уридин

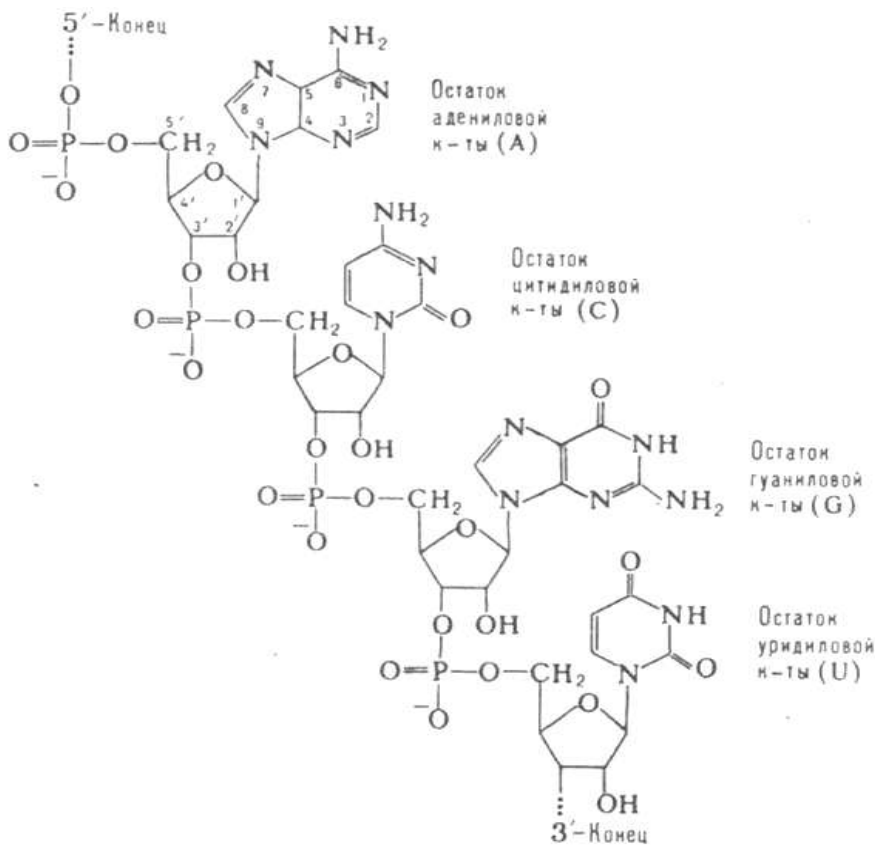


Уридин-5'-фосфат

Отличительной особенностью РНК от ДНК является то, что для нее не характерно устойчивое спиральное строение. Структура РНК определяется последовательностью рибонуклеотидов (первичной структурой РНК). Первичная структура строго специфична и уникальна для каждого вида РНК. Рибонуклеотиды в РНК соединены через 3',5'-дифосфорные связи, образуя неразветвленную одноцепочечную нить большой длины. Изобразим схематично фрагмент молекулы РНК в виде тринуклеотидной последовательности.

Первичная структура РНК представляет собой своеобразную запись биологической информации, закодированную в РНК определенным набором рибонуклеотидов, и определяет вторичную структуру, которая проявляется в закручивании нити РНК в спираль. Третичная структура также определяется первичной структурой и представляет собой пространственное расположение всей молекулы РНК. Третичная структура включает вторичную структуру и те фрагменты полинуклеотидной цепи, которые соединяют один участок вторичной структуры с другим. Это взаиморасположение и связь фрагментов РНК. Вторичная и третичная структуры РНК формируются преимущественно за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий между азотистыми рибонуклеиновыми основаниями. Термин «гидрофобный» означает, что данное вещество или группа

элементов в одном из участков молекулы отталкивает воду. Термин «гидрофильный» применяют по отношению к веществу или группе элементов, притягивающих воду. Молекулы гидрофобного вещества воздействуют силами электронного притяжения на молекулы углеводов. От количества и расположения водородных связей и контактов гидрофобного взаимодействия зависит пространственное расположение (конфигурация) всей молекулы рибонуклеиновой кислоты.



**Информационная рибонуклеиновая кислота.** Информационная РНК программирует синтез белков клетки. Несмотря на относительно низкое процентное содержание в общей массе РНК клетки, иРНК по значению стоит на первом месте. Информационная РНК осуществляет непосредственную передачу кода ДНК для синтеза клеточных белков.

Соответственно тому, что молекулы иРНК используются для синтеза разных белков, они представлены многими видами, которые, естественно, отличаются по своей последовательности нуклеотидов и молекулярной массе. Каждый белок клетки кодируется специфической иРНК или специфическим участком этой молекулы. Каждый белок требует соответствующую ему иРНК. Поэтому иРНК характеризуются значительной разнород-

ностью. Эта группа разных по размеру молекул, масса которых может колебаться от 104 до  $2 \cdot 10^6$ .

Биосинтез иРНК осуществляется в ядре в процессе транскрипции. В ходе транскрипции строится нуклеотидная последовательность иРНК, соответствующая нуклеотидной последовательности одной из цепей ДНК хромосомы. Транскрипция осуществляется ферментативным путем. По сути дела, транскрипцию можно представить как перевод генетической информации, заключенной в последовательности нуклеотидов ДНК, в последовательность нуклеотидов иРНК. Отличие от биосинтеза ДНК здесь заключается в том, что строится одиночная нить иРНК. Азотистые основания иРНК комплементарны азотистым основаниям соответствующего участка, с которого происходит переписывание генетической информации. После окончания транскрипции иРНК переходит на рибосомы, где с нее происходит считывание информации в последовательность аминокислот растущей полипептидной цепи. Последовательность триплетов иРНК определяет последовательность аминокислот в растущей цепи белка. Если вначале матрицей для синтеза иРНК служила ДНК, то теперь иРНК сама служит матрицей для построения белковой цепи. Поэтому существует еще одно название иРНК – матричная РНК.

Отличительной особенностью иРНК от рРНК и тРНК является то, что иРНК обладает низкой устойчивостью в процессе обмена веществ – иРНК является относительно маложивущей молекулой. Еще одной характерной особенностью иРНК является наличие в ней участка полиадениловой кислоты, состоящей из десятков и даже сотен рибонуклеотидов, в составе которых находится одно и то же азотистое основание – аденин.

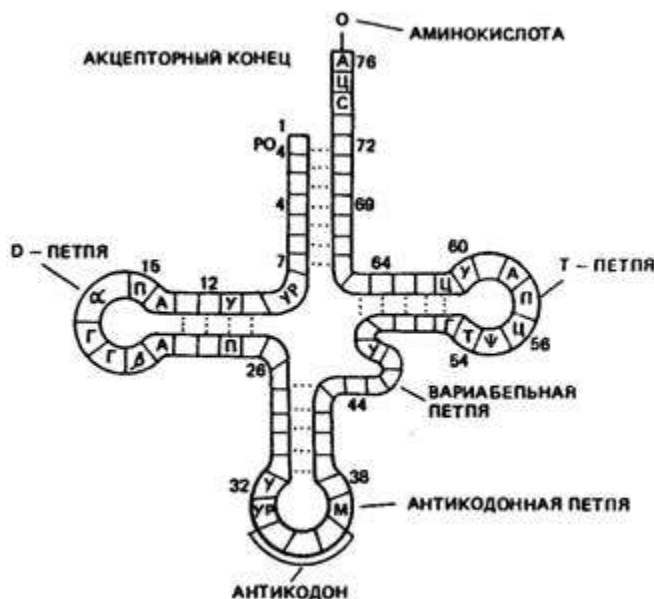
**Транспортная рибонуклеиновая кислота.** Транспортная РНК относится к низкомолекулярным типам РНК, молекулярная масса которых колеблется от 23000 до 30000, так как в составе тРНК находится от 75 до 90 рибонуклеотидов. Другие типы РНК имеют гораздо большие размеры. В связи с небольшой молекулярной массой тРНК легко отделяются от других типов РНК с помощью различных методов фракционирования. Удобство выделения и относительно простая структура (состоит из небольшого числа рибонуклеотидов) привели к тому, что тРНК является наиболее изученной молекулой белоксинтезирующей системы.

Основной функцией тРНК является транспорт аминокислоты на соответствующий участок иРНК в полисомах.

Первой отличительной особенностью тРНК является то, что в их состав входит значительное количество минорных оснований. Содержание минорных оснований доходит до 10 % от общего числа оснований тРНК.

Второй отличительной особенностью тРНК является то, что в их структуру входят необычные мононуклеотиды, например псевдоуридиловая или риботимидиловая кислоты.

Третьей характерной особенностью тРНК является то, что все они на одном конце имеют последним нуклеотидом остаток гуаниловой кислоты, которая содержит добавочную фосфатную группу. Эта группа находится при 5'-гидроксильной группе. На другом конце полинуклеотидной цепочки тРНК находятся три нуклеотида: цитозин-цитозин-аденин. Общая структура тРНК представлена в виде последовательности гуанин-цитозин-цитозин-аденин-ОН.



Как обнаружили тРНК и доказали ее функцию? Особо тонко измельченные клетки печени – гомогенаты разделили на четыре части (фракции): ядерную, митохондриальную, микросомную, и растворимую (цитозоль). Оказалось, что микросомы содержат рибосомы, на которых осуществляется синтез белка. Но сами по себе одни рибосомы синтезировать белок не могут. Для его синтеза нужно обязательное присутствие дополнительных факторов, таких, как аминокислоты, АТФ, а также цитозоль – жидкая составляющая цитоплазмы вместе с растворенными в ней веществами. Что же находится в цитоплазме, что делает возможным синтез белка при наличии всех остальных компонентов?

При тщательном изучении оказалось, что в цитоплазме присутствует тРНК, которая осуществляет перенос аминокислот, транспорт их из жидкой среды на рибосомы, в место непосредственного синтеза белка.

**Рибосомная рибонуклеиновая кислота.** Рибосомная РНК, так же как и иРНК, имеет большую молекулярную массу, но в отличие от последней характеризуется относительной метаболической стабильностью. После синтеза они существуют в клетке более продолжительное время,



чем иРНК. Рибосомную РНК выделяют из смеси с тРНК, получившейся после соответствующей обработки гомогенатов тканей. Чистые препараты рРНК получают из очищенных рибосом или из составных частей рибосом – субъединиц

Рибосомную РНК экстрагируют из рибосом с помощью фенола. Так, например, после экстракции рРНК из рибосом кишечной палочки рРНК получена в виде линейных одноцепочечных молекул трех видов. Рибосомная РНК содержит четыре главных азотистых основания: аденин, гуанин, цитозин и урацил. Следует отметить, что в рРНК, как и в тРНК, некоторые нуклеотиды метилированы, т.е. метилированы их основания. Существует несколько предположений о функциях, которые выполняет рРНК.

Структурная функция рРНК является основной, но не исчерпывающей. Установлено, что рРНК выступает в роли своеобразного якоря, за который цепляется иРНК. По крайней мере в молекуле иРНК и в молекуле рРНК имеются специфические комплементарные участки. За счет этих участков осуществляется первоначальное связывание иРНК и рибосомы.

Еще одной функцией рРНК является формирование активного центра рибосомы. В активном центре происходит образование пептидных связей между молекулами аминокислот в процессе синтеза белка.

Синтезируется рРНК в ядре клеток, а точнее, в ядрышке. Синтез рРНК осуществляется с помощью специфического фермента, который называется РНК-полимеразой. Синтез рРНК осуществляется на определенных участках нити ДНК, каждый из которых кодирует соответствующую рРНК. В ДНК клетки содержится большое число копий генов, кодирующих молекулы рРНК. Рибосомные гены в зависимости от вида организма могут быть сгруппированы в одной хромосоме или расположены в нескольких хромосомах.

## ЭКЗАМЕНАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ

1. Пространственное строение органических биомолекул. Понятие о строении, конфигурации, конформации биомолекул на примере ментола.
2. Особенности атома углерода. Классификация биомолекул. Основные представители.
3. Сравнительные кислотные свойства природных структур на примере коламина, нарколана и 2,3-димеркаптопропанола-1.
4. Сравнительные основные свойства природных органических соединений на примере диэтилового эфира, диэтилсульфида и метиламина.
5. Сравнительные основные свойства природных органических соединений на примере адреналина, норадреналина и анилина.
6. Взаимное влияние атомов в органических биомолекулах. Электронные эффекты (индукционный эффект).
7. Взаимное влияние атомов в органических биомолекулах. Электронные эффекты (мезомерный эффект).
8. Согласованная и несогласованная ориентация электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре.
9. Классификация аминокислот ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -). Их строение, номенклатура, химические свойства.
10. Особенности строения  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -аминокислот. Сходство и различие в их строении и химических свойствах.
11.  $\alpha$ -аминокислоты жирного, ароматического и гетероциклического рядов: а) нейтральные, кислотные, основные б) незаменимые, заменимые. Структура, стереоизомерия и химические свойства.
12.  $\alpha$ -Аминокислоты как основная структурная единица белков. Их строение, номенклатура, классификация по химической природе радикала, числу карбоксильных и аминогрупп, заменимые и незаменимые.
13. Аминокислоты как основная структурная единица пептидов. Строение  $\alpha$ -аминокислот, классификация и химические свойства.
14.  $\alpha$ -аминокислоты как основная структурная единица ферментов. Хиральность природных  $\alpha$ -аминокислот. Особенности строения, классификация по химической природе радикала, числу карбоксильных и аминогрупп, заменимые и незаменимые аминокислоты.
15. Биологическая роль аминокислот в организме. Их выделение, хроматографическое разделение. Изoeлектрическая точка аминокислот.
16. Кислотно-основные свойства аминокислот, биполярная структура. Изoeлектрическая точка.
17. Выделение аминокислот из природных источников, их хроматографическое разделение и идентификация.
18. Дизайн природных пептидов с сохранением их оптической активности. Синтез пептидной связи на примере дипептида глицил-глицин.

19. Электронное и пространственное строение пептидной группы. Синтез дипептида аланил-аланин карбодиимидным методом.
20. Создание пептидной связи на примере дипептида: аланил-глицин.
21. Понятие о сложных и простых белках. Уровни пространственной организации белков. Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры. Окисление и восстановление дисульфидных мостиков.
22. Методология установления аминокислотной последовательности в полипептидной цепи пептидов и белков.
23. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке октапептида Гли-Ала-Арг-Гли-Ала-Лиз-Сер-Гли вначале трипсином, затем 2,4-динитрофторбензолом.
24. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке гексапептида Ала-Ала-Лиз-Фен-Гли-Арг вначале химотрипсином, затем 2,4-динитрофторбензолом.
25. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке гексапептида Ала-Гли-Мет-Арг-Лиз-Гли вначале бромцианом, затем 2,4-динитрофторбензолом.
26. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке гептапептида Ала-Ала-Лиз-Фен-Гли-Арг-Гли вначале трипсином, затем 2,4-динитрофторбензолом.
27. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке гептапептида Ала-Фен-Гли-Лиз-Тир-Арг-Гли вначале химотрипсином, затем 2,4-динитрофторбензолом.
28. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке гептапептида Лиз-Гли-Ала-Мет-Лиз-Арг-Гли вначале бромцианом, затем 2,4-динитрофторбензолом.
29. Назовите 2,4-динитрофениламино кислоты, полученные при последовательной обработке октапептида Ала-Гли-Лиз-Фен-Гли-Мет-Тир-Ала трипсином, бромцианом, затем 2,4-динитрофторбензолом.
30. Установление N- и C- концевых аминокислот полипептидной цепи.
31. Установление аминокислотной последовательности в пептидах и белках методом Эдмунда.
32. Ферменты. Их классификация и механизм действия.
33. Ферменты и их ключевая роль в метаболизме веществ в растениях.
34. Коферменты: окисленные и восстановленные формы ( $\text{НАД}^+$ ,  $\text{НАД}^*\text{Н}$ ). Физиологическая роль.
35. Коферменты: окисленные и восстановленные формы ( $\text{НАДФ}^+$ ,  $\text{НАДФ}^*\text{Н}$ ). Физиологическая роль.
36. Коферменты: окисленные и восстановленные формы (порфины, гем). Физиологическая роль.
37. Коферменты: окисленные и восстановленные формы ( $\text{ФАД}$ ,  $\text{ФАД}^*\text{Н}_2$ ). Физиологическая роль.
38. Коферменты: окисленные и восстановленные формы (кофермент А, ацетилкофермент А). Физиологическая роль.
39. никотиновая кислота и ее амид как структурная единица коферментов НАД и НАДФ.
40. Проявление ароматичности в пирроле и пиридине (в сравнительном аспекте).
41. Проявление ароматичности в пирроле и пиримидине (в сравнительном аспекте).
42. Биологические активные гетероциклические соединения.
43. Пиррол – кислотно-основные свойства, понятие о строении порфирина, гема.
44. Окислительное и неокислительное дезаминирование аминокислот. Их биотехнологическое получение.

45. Пиримидиновые основания – урацил, тимин, цитозин (ароматичность и основность в сравнительном аспекте). Лактам-лактимная таутомерия.
46. Аминосахара (глюкозамин, галактоамин). Строение, химические свойства, биологическая роль.
47. Углеводы. Строение, классификация, биологическое значение.
48. Генетическая связь углеводов. Абсолютная конфигурация моносахаридов, их оптические и биологические свойства.
49. Альдозы и кетозы. Установление абсолютной конфигурации моносахаридов.
50. Сходство и различие в химических свойствах альдоз и кетоз.
51. Особенности гликозидного гидроксила.
52. Катаболизм углеводов. Олиго- и полимерные формы моносахаридов, получаемые на основе альдоз и кетоз.
53. Восстанавливающие и невосстанавливающие сахара.
54. Гликолиз моносахаридов.
55. Перметильные и перацетильные производные углеводов, используемые для их идентификации.
56. Доказательство строения, получение полисахаридов в промышленности.
57. Доказательство строения восстанавливающего дисахарида – лактозы. Ее биологическая роль в организме и фармации.
58. Физиологическая роль мальтозы. Доказательство ее строения.
59. Полисахариды: крахмал, целлюлоза и гликоген. Строение их гликозидных связей, выделение и физиологическое значение.
60. Генетическая связь альдоз и кетоз
61. Мутаротация D-глюкозы, химические свойства, физиологическое значение
62. Мутаротация D-галактозы, реакционная способность, физиологическое действие
63. Мутаротация D-лактозы, ее восстанавливающие свойства
64. Мутаротация D-фруктозы, химические свойства, физиологическое значение
65. Восстанавливающие дисахара. Доказательство строения мальтозы.
66. Невосстанавливающие дисахара на примере сахарозы. Идентификация сахарозы.
67. Восстанавливающие дисахара на примере лактозы. Доказательство строения лактозы.
68. Химические свойства, взаимопревращения альдоз и кетоз, стереоизомерия.
69. Отличительные химические свойства альдоз и кетоз.
70. Гомополисахариды: крахмал, клетчатка, пектиновые вещества.
71. Полисахариды: целлюлоза, инулин, гликоген. Технологическая схема их производства.
72. Витамины. Классификация. Биотехнологическое их получение, физиологическая роль.
73. Водорастворимые витамины группы В. Структура, идентификация.
74. Витамин С. Структура, идентификация, физиологическая роль.
75. Жирорастворимые витамины. Структура, идентификация, физиологическая роль.
76. Липиды. Классификация, химические свойства нейтральных липидов.
77. Биологическая роль нейтральных липидов. Йодное, кислотное число. Число омыления.
78. Основные природные высшие жирные кислоты насыщенного ряда, входящие в состав липидов.
79. Основные природные высшие жирные кислоты ненасыщенного ряда, входящие в состав липидов.
80. Биотехнологическое получение коферментов.
81. Биотехнологическое получение липидов.

82. Биотехнологическое получение липидов.
83. Пурин, пуриновые основания (ароматичность, основные свойства), лактам-лактимная таутомерия.
84. Взаимосвязь метаболических путей аминокислот, белков, углеводов, липидов и полифенолов.
85. Биологически активные гетероциклические соединения. Взаимодействие алкилпиридиниевого иона с гидрид-ионом как химическая основа действия кофермента А, НАД в организме.
86. Биотехнологическое получение полисахаридов.
87. Строение и физиологическая роль коферментов. Биотехнологическое их получение.
88. Биотехнологическое производство сахаров.
89. Процессы катаболизма и анаболизма биомолекул, их взаимосвязь.
90. Катаболизм моносахаридов в организме. Гликолиз
91. Получение липидов в промышленности. Физиологическая роль в организме.
92. Фосфолипиды. Их классификация, особенности строения, химические свойства.
93. Вещества первичного и вторичного биосинтеза, извлекаемые из растений. Взаимосвязь путей их катаболизма и анаболизма.
94. Нейтральные липиды, фосфолипиды (кефалины и лецитины). Особенности строения, химические свойства, биологическая роль, процессы катаболизма.
95. Водорастворимые витамины. Их строение и физиологическая роль в организме в качестве действующего начала в ряде коферментов.
96. Биологически активные гетероциклические соединения, их сопоставительный анализ в ароматических и основных свойствах.
97. Проявление ароматичности в пирроле, пиридине, пиримидине (в сравнительном аспекте).
98. Витамины. Строение и биологическая роль витаминов А, Д, Е.
99. Витамины. Строение и биологическая роль витаминов К, Р, Н.
100. Биологически активные гетероциклические соединения. Пиррол – ароматические, кислотные и основные свойства, понятие о строении порфирина
101. Таутомерные формы пуриновых и пиримидиновых оснований, их физиологическая роль.
102. Катаболизм высших жирных кислот, биологическое значение цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса).
103. Уроновые кислоты, их биологическая роль.
104. Взаимосвязь метаболических путей аминокислот, белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и полифенолов.

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

### *Аминокислоты, белки*

1. Какая из указанных аминокислот является полярной:  
1) **серин**, 2) глицин, 3) изолейцин, 4) валин, 5) лейцин.
2. Какая из указанных аминокислот является неполярной:  
1) лизин, 2) серин, 3) аргинин, 4) **глицин**, 5) глутаминовая кислота
3. Укажите из представленных аминокислот иминокислоту:  
1) триптофан, 2) фенилаланин, 3) **пролин**, 4) серин, 5) тирозин
4. Какая из указанных аминокислот является ароматической:  
1) лизин, 2) **фенилаланин**, 3) цистин, 4) аспарагиновая кислота, 5) гистидин
5. Какая из указанных аминокислот является гетероциклической:  
1) **гистидин**, 2) аспарагиновая кислота, 3) аргинин, 4) глицин,  
5) глутаминовая кислота
6. Какая аминокислота проявляет основные свойства:  
1) **лизин**, 2) аспаргиновая кислота, 3) лейцин, 4) фенилаланин, 5) серин
7. Укажите цвитер-ион аминокислоты:  
1)  $\text{NH}_3^+ \text{-CH(R)-COO}^-$ , 2)  $\text{NH}_2 \text{-CH(R)-COO}^-$ , 3)  $\text{NH}_3^+ \text{-CH(R)-COOH}$ ,  
4)  $\text{NH}_2 \text{-CH(R)-COOH}$ , 5)  $\text{NH}_3^+ \text{-CH(R)-COOH}$
8. Какая связь относится к пептидной:  
1)  $\text{-CH}_2 \text{-CH}_2 \text{-}$ , 2)  $\text{-CH}_2 \text{-CO-}$ , 3)  $\text{-CH}_2 \text{-NH-}$ , 4)  **$\text{-NH-CO-}$** , 5)  $\text{-CH-SH}$
9. Аминокислота, в молекуле которой нет асимметрического атома углерода:  
1) тирозин, 2) лейцин, 3) **глицин**, 4) фенилаланин, 5) пролин
10. В состав какой аминокислоты входит сера:  
1) аргинин, 2) триптофан, 3) гистидин, 4) **цистеин**, 5) глицин
11. Аминокислота, в молекуле которой нет свободной аминогруппы:  
1) **пролин**, 2) цистеин, 3) глутаминовая кислота, 4) триптофан, 5) фенилаланин
12. Если pH раствора аминокислоты равен значению изоэлектрической точки, тогда:  
1) молекула аминокислоты заряжена отрицательно,  
2) молекула аминокислоты заряжена положительно,

- 3) **молекула аминокислоты нейтральна**,  
4) аминокислота хорошо растворима в воде,  
5) молекула аминокислоты легко разрушается
13. Если pH раствора аминокислоты равен значению изоэлектрической точки, тогда:  
1) молекула аминокислоты в виде биполярного иона,  
2) молекула аминокислоты в виде аниона,  
3) молекула аминокислоты в виде катиона,  
4) **молекула аминокислоты не заряжена**,  
5) молекула аминокислоты разрушается
14. В составе молекулы не встречаются:  
1) **креатинфосфат**, 2) глутамин, 3) лейцин, 4) гистидин, 5) тирозин
15.  $pK_1$  глицина = 2,4,  $pK_2$  глицина = 9,7, изоэлектрическая точка глицина равна:  
1) 2,46, 2) 7,3, 3) 12,1, 4) **6,05**, 5) 9,7
16. В состав молекулы белка входит:  
1) карбоновая кислота, 2) D-β-аминокислоты, 3) D-α-аминокислоты,  
4) L-β-аминокислоты, 3) **L-α-аминокислоты**
17. Аминокислота, которая не встречается в составе молекулы белка:  
1) триптофан, 2) аспаргиновая кислота, 3) пролин, 4) **орнитин**, 5) гистидин
18. К заменимым аминокислотам не относится  
1) глицин, 2) аланин, 3) глутаминовая кислота, 4) **триптофан**, 5) серин
19. К незаменимым аминокислотам не относится:  
1) лизин, 2) фенилаланин, 3) валин, 4) **пролин**, 5) треонин
20. К заменимым аминокислотам относится:  
1) лейцин, 2) изолейцин, 3) **аспарагиновая кислота**, 4) метион, 5) цистеин
21. К незаменимым аминокислотам относится:  
1) **лизин**, 2) глутаминовая кислота, 3) глицин, 4) аспаргин, 5) цистеин
22. Нингидриновая кислота – качественная реакция на:  
1) **свободные аминокислоты**, 2) свободные карбоксильные группы,  
3) для определения гидроксильных групп, 4) для определения SH-групп,  
5) для определения ароматических аминокислот
23. Реакция Сакагучи используется для определения:  
1) свободных аминокислот, 2) **гуанидиновой группы аргинина**,  
3) имидазольной группы имидазола, 4) ароматических аминокислот,  
5) SH-группы цистеина
24. Для определения белка в растворе используют:  
1) реакция Селиванова, 2) **биуретовую реакцию**, 3) реакцию Сакагучи,  
4) нитропруссидную реакцию, 5) реакцию Миллона
25. Реакция Миллона используется для определения:  
1) **остатков тирозина в молекуле белка**, 2) гуанидиновой группы аргинина,

Тестовые вопросы

---

- 3) имидазольной группы гистидина, 4) ароматических аминокислот,  
5) SH-группы цистеина
26. Какая аминокислота дикарбоновая:  
1) тирозин, 2) **глутаминовая** кислота, 3) глицин, 4) триптофан, 5) валин
27. Аминокислота, которая препятствует образованию  $\alpha$ -спирали в полипептидной цепи молекулы белка:  
1) тирозин, 2) **глицин**, 3) аланин, 4) лейцин, 5) валин
28. Аминокислота, которая активно участвует в образовании  $\alpha$ -спирали в полипептидной цепи молекулы белка:  
1) **аланин**, 2) глицин, 3) тирозин, 4) гистидин, 5) метионин
29. Аминокислота, которая препятствует образованию  $\beta$ -складчатого слоя в полипептидной цепи молекулы белка:  
1) лизин, 2) фенилаланин, 3) **метионин**, 4) лейцин, 5) валин
30. Какая аминокислота изменяет вторичную структуру молекулы белка:  
1) аланин, 2) гистидин, 3) **пролин**, 4) лейцин, 5) триптофан
31. В составе молекулы гемоглобина:  
1) 1 субъединица, 2) 3 субъединицы, 3) 6 субъединиц, 4) **4 субъединицы**,  
5) 2 субъединицы
32. Сколько субъединиц в молекуле альбумина:  
1) 4, 2) 2, 3) 6, 4) 3, **5) 1**
33. Если pH раствора белка выше значения изоэлектрической точки молекулы белка, тогда:  
1) **молекула белка заряжена отрицательно**,  
2) молекула белка заряжена положительно,  
3) молекула белка не заряжена,  
4) молекула белка денатурирована,  
5) белок нерастворим
34. К глобулярным белкам не относится:  
1) трипсин, 2) гемоглобин, 3) **кератин**, 4) альбумин, 5) миоглобин
35. К фибриллярным белкам не относится:  
1) коллаген, 2) **инсулин**, 3) кератин, 4) миозин, 5) эластин
36. В состав гликопротеидов входят:  
1) фосфаты, 2) **углеводы**, 3) липиды, 4) РНК, 5) ионы металлов
37. Молекула белка в изоэлектрической точке:  
1) заряжена отрицательно, 2) заряжена положительно, 3) **общий заряд равен нулю**,  
4) денатурирована, 5) растворима в растворе
38. Для ферментативной активации аминокислот требуется:  
1) ГТФ, 2) УТФ, 3) УДФ, 4) **АТФ**, 5) ЦТФ



39. В состав гемоглобина входит:  
1) марганец, 2) молибден, 3) магний, 4) цинк, 5) **железо**
40. Простетическая группа, миоглобина – это:  
1) **гем**, 2) молибден, 3) ионы магния, 4) ионы меди, 5) тиаминпирофосфат
41. В формировании третичной структуры молекулы белка участвуют связи, за исключением:  
1) ковалентных связей, 2) водородных связей, 3) гидрофобных взаимодействий, 4) ионных взаимодействий, 5) **координационных связей**
42. Белок, у которого имеется четвертичная структура:  
1) **гемоглобин**, 2) рибонуклеаза, 3) альбумин, 4) миоглобин, 5) инсулин
43. Переносчик молекулярного кислорода в организме:  
1) амилаза, 2) альбумин, 3) гемоглобин, 4) пепсин, 5) коллаген
44. В состав фосфопротеидов входят:  
1) липиды, 2) **фосфаты**, 3) углеводы, 4) РНК, 5) ионы металлов
45. Защитную функцию в организме выполняют:  
1) **иммуноглобулины**, 2) альбумин, 3) гистоны, 4) фосфаты, 5) киназы
46. Функция, которую белки не выполняют в организме:  
1) транспортная, 2) защитная, 3) регуляторная, 4) **запасной фонд химической энергии**, 5) структурная
47. Липопротеидом является белок, содержащий в своем составе:  
1) гем, 2) ионы металлов, 3) углеводы, 4) **липиды**, 5) фосфаты
48. Нуклеопротеиды – это:  
1) сложные белки, в состав которых входят липиды,  
2) **комплексы нуклеиновых кислот с белками**,  
3) сложные белки, в состав которых входят углеводы,  
4) сложные белки, в состав которых входят фосфаты  
5) сложные белки, в состав которых входят ионы металлов
49. Для активности пепсина:  
1) **рН среды должно быть равно рН 1,5-3,0**,  
2) среда должна быть нейтральной,  
3) среда должна быть щелочной,  
4) в среде должны присутствовать ионы металлов,  
5) в среде должны присутствовать свободные аминокислоты
50. Белок крови, связывающий жирные кислоты:  
1) гемоглобин, 2) **альбумин**, 3) орозомукоид, 4) гаптоглобин, 5) иммуноглобулин
51. Качественной реакцией на аминокислоты, содержащие слабосвязанную серу, является:  
1) реакция Адамкевича, 2) реакция Милона, 3) ксантопротеиновая реакция,  
4) нингидриновая реакция, 5) **реакция Фоля**

Тестовые вопросы

---

52. Качественной реакцией на триптофан является:  
1) нингидриновая реакция, 2) реакция Милона, 3) **реакция Адамкевича**,  
4) реакция Фоля, 5) биуретовая реакция
53. На первой стадии катаболизма аминокислоты подвергаются реакции:  
1) переаминирования, 2) гидролиза, 3) преметилирования,  
4) гидрирования, 5) восстановления
54. В процессе реакции переаминирования аминокислот образуются:  
1)  **$\alpha$ -кетокислоты**, 2) альдегиды, 3) спирты,  
4) непредельные углеводороды, 5) оксикислоты
55. Буферные свойства аминокислот обусловлены:  
1) наличием карбоксильной группы, 2) наличием аминогруппы,  
3) хорошей растворимостью, 4) характером радикала,  
5) **присутствием в молекуле одновременно карбоксильной и аминогруппы**
56. Тирозин образуется в печени из:  
1) триптофана, 2) **фенилаланина**, 3) лизина, 4) гистидина, 5) аргинина
57. Аминокислоты используются в организме:  
1) **для синтеза белков**, 2) для синтеза гормонов, 3) для образования  $\alpha$ -кетокислот,  
4) как источник азота для синтеза азотистых соединений неаминокислотной природы,  
5) во всех указанных случаях
58. Метаболизм изолейцина завершается образованием:  
1) **ацетил-СоА и пропионил-СоА**, 2) только ацетил СоА, 3) только пропионил-СоА,  
4) сукцинил-СоА, 5) ацетоуксусной кислоты
59. Мочевина образуется в результате метаболизма:  
1) лизина, 2) изолейцина, 3) гистидина, 4) **аргинина**, 5) триптофана
60. В реакции переаминирования участвуют аминокислоты, кроме:  
1) лейцина, 2) фенилаланина, 3) **лизина**, 4) глутаминовой кислоты, 5) аспаргина

### Ферменты

1. В организме ферменты:  
1) **катализируют скорость химической** реакции,  
2) выполняют структурную функцию,  
3) запасной фонд химической энергии для анаболических реакций,  
4) выполняют защитную функцию,  
5) регулируют осмотическое давление
2. Окислительно – восстановительные реакции катализируют:  
1) **оксидоредуктазы**, 2) лиазы, 3) гидролазы, 4) трансферазы, 5) лигазы
3. Ферменты, катализирующие перенос атомов и атомных групп:  
1) лигазы, 2) **трансферазы**, 3) оксидоредуктазы, 4) гидролазы, 5) лиазы

4. Ферменты, катализирующие гидролиз химических связей:  
1) оксидоредуктазы, 2) трансферазы, 3) лигазы, 4) **гидролазы**, 5) лиазы
5. Ферменты, катализирующие реакции изомеризации:  
1) оксидоредуктазы, 2) трансферазы, 3) **изомеразы**, 4) гидролазы, 5) лиазы
6. Ферменты, катализирующие реакции образования новой связи:  
1) **лигазы**, 2) гидролазы, 3) трансферазы, 4) изомеразы, 5) оксидоредуктазы
7. Ферменты, катализирующие реакции негидролитического расщепления и образование двойной связи:  
1) гидролазы, 2) трансферазы, 3) изомеразы, 4) оксидоредуктазы, 5) **лиазы**
8. К классу гидролаз относятся:  
1) эстеразы, 2) протеиназы, 3) гликозидазы, 4) липазы,  
5) **все указанные классы ферментов**
9. К оксидоредуктазам не относятся:  
1) лактатдегидрогеназа, 2) алкогольдегидрогеназа, 3) пероксидаза,  
4) цитохромоксидаза, 5) **рибонуклеаза**
10. Апофермент – это:  
1) простетическая группа, 2) **белок, связанный с простетической группой**,  
3) белковая часть фермента, активная форма которого содержит кофермент,  
4) органические коферменты фермента, 5) простой белок
11. Никотинамидадениндинуклеотид – кофермент, который переносит:  
1) метильные группы, 2) алкильные группы, 3) ацильные группы,  
4) аминные группы, 5) **атомы водорода**
12. К коферментам не относится:  
1) флавиномононуклеотид, 2) пиридоксальфосфат, 3) **тироксин**,  
4) никотинамидадениндинуклеотид, 5) фолиевая кислота
13. Кофермент, который переносит ацильные группы:  
1) никотинамидадениндинуклеотид, 2) пиридоксальфосфат,  
3) флавиномононуклеотид, 4) **кофермент А**, 5) фолиевая кислота
14. Коферментом у ферментов, катализирующих реакции трансаминирования, является:  
1) флавиномононуклеотид, 2) кофермент А, 3) тиаминпирофосфат,  
4) **пиридоксальфосфат**, 5) никотинамидадениндинуклеотид
15. К свойствам ферментов не относится:  
1) **не снижает энергию активации химических реакций**,  
2) эффективность действия, 3) высокая специфичность по отношению к субстрату,  
4) снижает энергию активации химической реакции,  
5) специфичность действия относительно типа химической реакции
16. Гидролиз сложных эфиров катализируют:  
1) **эстеразы**, 2) гликозидазы, 3) гидролазы, 4) протеиназы, 5) синтетазы

Тестовые вопросы

---

17. К коферментам относится:

- 1) тетрагидрофолиевая кислота, 2) тиаминпирофосфат,
- 3) флавинадениндинуклеотид, 4) липоамид, 5) **все указанные соединения**

18. Фермент, в составе которого нет кофермента:

- 1) **трипсин**, 2) каталаза, 3) аминокадениндинуклеотид, 4) супероксиддисматоза,
- 5) пероксидаза

19. К общим свойствам активного центра ферментов не относится:

- 1) активный центр имеет трехмерную структуру,
- 2) активный центр составляет небольшую часть молекулы фермента,
- 3) **активный центр состоит из одной аминокислоты**,
- 4) специфичность связывания фермента с субстратом зависит от определенного расположения функциональных групп аминокислот, входящих в активный центр
- 5) активный центр фермента представляет собой узкую щель или глубокую выемку

20. Не относится к механизмам действия ферментов:

- 1) эффект сближения, 2) дестабилизация ковалентной связи,
- 3) согласованный кислотно-основной катализ, 4) ковалентный катализ,
- 5) **необратимое, прочное связывание с субстратом**

21. На скорость ферментативной реакции влияет:

- 1) концентрация субстрата, 2) концентрация фермента, 3) pH раствора,
- 4) температура, 5) **все указанные факторы**

22. Не относится к протеолитическим ферментам:

- 1) трипсин, 2) **липаза**, 3) пепсин, 4) эластаза, 5) химотрипсин

23. Протеолитические ферменты катализируют:

- 1) **гидролиз пептидной связи**, 2) гидролиз гликозидной связи,
- 3) гидролиз сложноэфирной связи, 4) гидролиз фосфоэфирной связи,
- 5) гидролиз простой эфирной связи

24. Трипсин катализирует гидролиз пептидной связи, образованной:

- 1) карбоксильной группой гистидина, 2) карбоксильной группой аланина,
- 3) аминокислотной группой глутаминовой кислоты, 4) аминокислотной группой аргинина,
- 5) **карбоксильной группой лизина и аргинина**

25. Ферменты – это:

- 1) **биологические катализаторы, ускоряющие химические реакции**,
- 2) основной строительный материал клеточных мембран,
- 3) обеспечивают детоксикацию организма,
- 4) ингибиторы химических реакций,
- 5) регулирующие влияние липидов

26. Конкурентные ингибиторы:

- 1) связываются с субстратами, 2) **связываются с активным центром фермента**,
- 3) не связываются с фермент – субстратным комплексом,
- 4) не связываются с активным центром фермента, связываются с другим участком фермента,
- 5) связываются с аллостерическим центром фермента необратимо

27. Константа Михаэлиса-Ментена ( $K_m$ ):
- 1) зависит от концентрации фермента,
  - 2) **зависит от природы субстрата,**
  - 3) не зависит от температуры среды,
  - 4) не зависит от температуры ионной силы раствора
  - 5) не зависит от природы субстрата
28. Неконкурентные ингибиторы:
- 1) подобны по своей структуре субстрату,
  - 2) **отличаются по своей структуре от субстрата,**
  - 3) связываются с активным центром фермента,
  - 4) связываются с ферментом необратимо,
  - 5) связываются с субстратом
29. Протеолитический фермент пепсин:
- 1) **функционирует в желудочном соке при pH 1,5-3,0,**
  - 2) функционирует в желудочном соке при pH 9,0-10,
  - 3) входит в состав слизистой оболочки кишечника,
  - 4) функционирует в тонком кишечнике,
  - 5) обеспечивает гидролиз триацилглицеридов в жировой ткани
30. Константа Михаэлиса-Ментена ( $K_m$ ):
- 1) **связанная с одним субстратом характеристика фермента,**
  - 2) связанная с несколькими субстратами характеристика фермента,
  - 3) не связанная с только определенным одним субстратом характеристика фермента, характеристика фермент – субстратного комплекса,
  - 4) характеристика фермент – ингибиторного комплекса
31. Трипсин синтезируется в виде предшественника в:
- 1) печени,
  - 2) **поджелудочной железе,**
  - 3) тонком кишечнике,
  - 4) жировой ткани,
  - 5) слизистой желудке
32. Убихинон – Q кофермент:
- 1) **переносит в дыхательной цепи электроны от флавопротеидов цитохромов,**
  - 2) переносит атомы водорода,
  - 3) переносит ацильные группы,
  - 4) переносит аминокислоты, 5) переносит метильные группы
33. К характеристикам действия фермента относится:
- 1) ферменты функционируют в очень малых количествах,
  - 2) ферменты не сдвигают равновесия реакции,
  - 3) в процессе реакции не изменяется структура фермента,
  - 4) ферменты повышают скорость химической реакции в результате снижения энергии активации,
  - 5) **все указанные характеристики**
34. Активность ферментов связана с:
- 1) температурой среды,
  - 2) pH среды,
  - 3) присутствием в среде различных химических соединений,
  - 4) природы субстрата,
  - 5) **со всеми указанными условиями**

35. Механизм действия химотрипсина:

- 1) эффект сближения, 2) **дестабилизация ковалентной связи**,
- 3) ковалентный катализ, 4) согласованный кислотно – основной катализ,
- 5) ни один из указанных механизмов

36. При неконкурентном ингибировании не изменяется:

- 1) **начальная скорость реакции**, 2) максимальная скорость реакции ( $V_{max}$ ),
- 3) концентрация E S-комплекса, 4) удельная активность фермента,
- 5) константа Михаэлиса ( $K_m$ )

37. При конкурентном ингибировании не изменяется:

- 1) **максимальная скорость реакции ( $V_{max}$ )**, 2) константа Михаэлиса ( $K_m$ ),
- 3) начальная скорость реакции, 4) концентрация E S-комплекса,
- 5) удельная активность фермента

38. Для фермента не характерно:

- 1) эффективность биологического катализа,
- 2) специфичность действия,
- 3) ускорение химической реакции,
- 4) **смещение химического равновесия реакции**,
- 5) аллостерическое регулирование

39. Ингибитор, на эффективность действия которого влияет изменение концентрации субстрата, называется:

- 1) неконкурентным, 2) бесконкурентным, 3) **конкурентным**, 4) аллостерическим,
- 5) специфическим

40. Ферменты ускоряют протекание химических реакций, так как:

- 1) **снижают энергию активации химической реакции**,
- 2) увеличивают энергию активации реакции,
- 3) снижают концентрацию продукта реакции,
- 4) изменяют структуру субстрата,
- 5) изменяют концентрацию исходных веществ

## Витамины

1. К жирорастворимым витаминам относятся:

- 1) тиамин, 2) витамин B<sub>2</sub>, 3) ниацин, 4) **ретинол**, 5) пиридоксин

2. К водорастворимым витаминам относятся:

- 1) аскорбиновая кислота, 2) рибофлавин, 3) никотинамид, 4) тиамин бромид,
- 5) **все указанные витамины**

3. Витамин D – это производное:

- 1) **углеводов**, 2) аминокислот, 3) терпенов, 4) стероидов, 5) нуклеотидов

4. К жирорастворимым витаминам не относится:

- 1) ретинол, 2) токоферол, 3) **рибофлавин**, 4) витамин K, 5) кальциферол

5. Кофермент аминотрансфераз, катализирующий реакцию переаминирования:

- 1) **пиридоксальфосфат**, 2) тиамин, 3) никотинамид, 4) рибофлавин, 5) витамин K

6. Кофермент, в состав которого входит витамин B<sub>2</sub>:  
1) биотин, 2) **флавинадениндинуклеотид**, 3) никотинамидадениндинуклеотид,  
4) тиаминпирофосфат, 5) пиридоксальфосфат
7. Витамин А производное:  
1) **каротиноида**, 2) эргостерина, 3) холестерина, 4) гераниола, 5) никотина.
8. Окислительное разрушение витамина А в природных жирах тормозит:  
1) витамин B<sub>2</sub>, 2) **витамин Е**, 3) витамин К, 4) витамин D, 5) витамин B<sub>6</sub>.
9. Выделение атома железа из ферритина ускоряет:  
1) **витамин С**, 2) витамин А, 3) витамин B<sub>2</sub>, 4) витамин D, 5) витамин B<sub>6</sub>
10. В организме человека и животных метаболизм кальция регулирует:  
1) витамин А, 2) витамин С, 3) витамин B<sub>2</sub>, 4) **витамин D**, 5) витамин B<sub>6</sub>
11. Необходим для нормального функционирования фермента, принимающего участие в синтезе протромбина – белка системы свертывания крови:  
1) витамин B<sub>2</sub>, 2) **витамин К**, 3) витамин С, 4) витамин А, 5) витамин РР.
12. Кофермент кокарбоксилаза – это:  
1) **тиаминпирофосфат**, 2) ниацин, 3) рибофлавин, 4) пиридоксальфосфат,  
5) пиридоксамин.
13. Компонентом коферментов НАД и НАДФ является:  
1) **никотинамид**, 2) витамин А, 3) пантотеновая кислота, 4) аскорбиновая кислота,  
5) пиридоксамин.
14. Реакция декарбоксирования пировиноградной кислоты требует участия:  
1) пиридоксина, 2) **тиамина**, 3) ниацина, 4) рибофлавина, 5) пантотеновой кислоты.

### Углеводы

1. Моносахариды – это:  
1) мальтоза, 2) сахароза, 3) **глюкоза**, 4) целлюлоза, 5) гликоген
2. Глюкоза является:  
1) кетогексозой, 2) альдопентозой, 3) **альдогексозой**,  
4) кетопентозой, 5) дисахаридом
3. Компонент нуклеиновой кислоты:  
1) D-глюкоза, 2) D-галактоза, 3) **D-рибоза**, 4) D-фруктоза, 5) D-рибулоза
4. Асимметрический атом – это атом углерода, связанный с:  
1) **4 разными группами**, 2) 4 атомами водорода,  
3) 1 атомом кислорода и 2 атомами углерода,  
4) 2 разных типа боковых радикалов, 5) атомом углерода двойной связью
5. В циклической форме молекулы гексозы число асимметрических атомов равно:  
1) 4, 2) 2, 3) 3, 4) **5**, 5) 6

Тестовые вопросы

---

6. Фруктоза – это: 1) альдогексоза, 2) кетопентозой, 3) альдопентозой, 4) полиоксикислота, 5) **кетогексозой**
7. Дисахаридом является:  
1) арабиноза, 2) галактоза, 3) **лактоза**, 4) рибоза, 5) гликоген
8. Структурный компонент крахмала:  
1) глюкоза и галактоза, 2) **только глюкоза**, 3) только манноза, 4) глюкоза и манноза, 5) только галактоза
9. Органическое соединение оптически активно, если:  
1) в молекуле имеются элементы симметрии, 2) в молекуле имеются двойные связи, 3) **в молекуле имеется асимметрический атом углерода**, 4) молекула является длинной углеродной цепью, 5) не окисляется
10. При полном гидролизе сахарозы образуется:  
1) только глюкоза, 2) глюкоза и манноза, 3) только манноза, 4) глюкоза и галактоза, 5) **глюкоза** и фруктоза
11. К производным углеводов не относится:  
1) аскорбиновая кислота, 2) глюкаровая кислота, 3) **ацетилнейраминовая кислота**, 4) сорбит, 5) рибоза
12. При гидролизе лактозы образуется:  
1) **глюкоза и галактоза**, 2) галактоза и фруктоза, 3) глюкоза и манноза, 4) глюкоза и фруктоза, 5) только галактоза
13. Дисахариды в молекуле дисахарида связаны:  
1) двойными "C=C" связями, 2) водородными связями, 3) гидрофобными связями, 4) **гликозидными** связями, 5) ионными связями
14. Углеводы не выполняют в организме функцию:  
**1) ферментную**,  
2) защитную,  
3) источник атомов углерода для биосинтетических реакций,  
4) источник химической энергии для анаболических процессов,  
5) структурное
15. К восстанавливающим дисахаридам не относится:  
1) лактоза, 2) мальтоза, 3) сахароза, 4) **целобиоза**, 5) изомальтоза
16. При полном гидролизе мальтозы образуется:  
1) глюкоза и фруктоза, 2) только галактоза, 3) глюкоза и манноза, 4) галактоза и фруктоза, 5) **только глюкоза**
17. Мальтоза образуется:  
1) **при гидролизе крахмала**, 2) при окислении глюкозы,  
3) при гидролизе лактозы, 4) при гидролизе инулина, 5) при гидролизе целлюлозы
18. Галактоза эпимер:  
1) глюкозы, 2) арабинозы, 3) ксилозы, 4) рибозы, 5) фруктозы



19. Фермент гидролизующий крахмал:

- 1) **амилаза**, 2) трипсин, 3) пепсин, 4) липаза, 5) рибонуклеаза

20. Качественная реакция на моносахариды:

- 1) **реакция Селиванова**, 2) реакция Сакагучи,  
3) реакция взаимодействия с анилином, 4) нингидринная реакция,  
5) биуретовая кислота

21. Глюкуроновая кислота образуется:

- 1) **при окислении в моносахариде** первичной спиртовой группы,  
2) при окислении в моносахариде альдегидной группы,  
3) при окислении в моносахариде первичной спиртовой и альдегидной группы,  
4) при замене одной гидроксильной группы на атом водорода,  
5) при восстановлении в моносахариде альдегидной группы

22. К полисахаридам не относится:

- 1) крахмал, 2) гликоген, 3) инулин, 4) флеан, 5) **рибонуклеаза**

23. Амилоза и амилопектин:

- 1) **две формы** крахмала, 2) представители моносахаридов, 3) две формы целлюлозы  
4) продукты, образующиеся при ферментативном гидролизе гликогена,  
5) представители дисахаридов

24. К запасным полисахаридам не относится:

- 1) **крахмал**, 2) гликоген, 3) целлюлоза, 4) инулин, 5) флеан

25. Структурным полисахаридом является:

- 1) **целлюлоза**, 2) гликоген, 3) декстран, 4) инулин, 5) амилоза

26. При катаболизме глюкозы образующийся первый промежуточный продукт:

- 1) **глюкозо-6-фосфат**, 2) пируват, 3) глюкозо-1-фосфат, 4) лактат, 5) ацетил-СоА

27. Катаболизм глюкозы в клетках мышц стимулирует:

- 1) **адреналин**, 2) инсулин, 3) кортизол, 4) соматотропин, 5) тироксин

28. Гликогеногенез – это:

- 1) катаболизм гликогена, 2) **синтез гликогена**, 3) расщепление глюкозы,  
5) катаболизм целлюлозы, 5) синтез целлюлозы

29. Глюконеогенез протекает в: **1) печени**, 2) сердце, 3) мышцах, 4) мозге, 5) почках

30. Глюкоза не образуется из:

- 1) глицина, 2) молочной кислоты, 3) глицерина, 4) аланина, 5) **жирных кислот**

31. Гликогенолиз – это:

- 1) катаболизм крахмала, 2) **катаболизм гликогена**, 3) синтез глюкозы,  
4) катаболизм целлюлозы, 5) синтез гликогена

32.  $\alpha$ -Амилаза катализирует гидролиз:

- 1)  **$\alpha(1\rightarrow4)$  связи**, 2)  $\alpha(1\rightarrow6)$  связи, 3)  $\beta(1\rightarrow4)$  связи, 4)  $\beta(1\rightarrow6)$  связи,  $\alpha(1\rightarrow2)$  связи

Тестовые вопросы

---

33. В молекуле целлюлозы остатки глюкозы связаны:  
1)  $\beta(1\rightarrow6)$  связи, 2)  **$\beta(1\rightarrow4)$  связи**, 3)  $\alpha(1\rightarrow4)$  связи, 4)  $\alpha(1\rightarrow6)$  связи 5)  $\alpha(1\rightarrow2)$  связи
34. Молекула гликогена – это полисахарид:  
1) неразветвленный, остатки глюкозы  $\beta(1\rightarrow6)$  связями,  
2) неразветвленный, остатки глюкозы связаны  $\beta(1\rightarrow4)$  связи,  
3) **разветвленный, остатки глюкозы связаны  $\alpha(1\rightarrow4)$  связи и  $\alpha(1\rightarrow6)$  связи**  
4) разветвленный, остатки глюкозы связаны  $\alpha(1\rightarrow6)$  связи  
5) неразветвленный, остатки глюкозы связаны  $\alpha(1\rightarrow6)$  связи
35. Глюконовая кислота образуется:  
1) **при окислении в моносахариде альдегидной группы**,  
2) при окислении в моносахариде первичной спиртовой группы,  
3) при окислении в моносахариде первичной спиртовой и альдегидной групп,  
4) при восстановлении в моносахариде альдегидной группы,  
5) при замене одной гидроксильной группы на атом водорода
36. При катаболизме глюкозы не образуется:  
1) пируват, 2) молочная кислота, 3)  $\text{CO}_2$ , 4) глюкозо-1- $\alpha$ -фосфат, 5) **аминокислота**
37. Лактоза, молочный сахар, гидролизует при действии:  
1) **лактазы**, 2) сахарозы, 3) липазы, 4) фосфатазы, 5) гексокиназы
38. Синтез гликогена стимулируется:  
1) **инсулин**, 2) адреналин, 3) глюкагон, 4) ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , 5) кортизол
39. В процессе детоксикации организма участвует:  
1) глюкаровая кислота, 2) **глюкуроновая кислота**, 3) глюконовая кислота,  
4) аминсахара, 5) сорбит
40. Хитин – это:  
1) **структурный полисахарид**, 2) запасной полисахарид, 3) дисахарид,  
4) моносахарид, 5) производное моносахарида

### Липиды

1. Липиды:  
1) не растворяются в бензоле, 2) в воде растворяются, 3) **в бензоле растворяются**,  
4) растворяются в кислоте, 5) не растворяются в бутиловом спирте
2. Не относятся к омыляемым липидам:  
1) фосфолипиды, 2) сфинголипиды, 3) **стероиды**, 4) триацилглицериды, 5) воска
3. Структурными компонентами омыляемых липидов не являются:  
1) глицерин, 2) сфингозин, 3) жирные кислоты, 4) углеводы, 5) **нуклеотиды**
4. Структурными компонентами омыляемых липидов не являются:  
1) холин, 2) **уксусная кислота**, 3) инозит, 4) этаноламин, 5) ортофосфорная кислота
5. Триацилглицерины – это:  
1) **сложный эфир**, образованный глицерином и жирной кислотой,

- 2) простой эфир глицерина и спирта,
  - 3) сложный эфир жирной кислоты и спирта,
  - 4) эфир, образованный глицерином и фосфорной кислотой,
  - 5) производное жирной кислоты
6. Нейтральные жиры – это:
- 1) **сложный эфир, образованный** глицерином и жирной кислотой,
  - 2) простой эфир глицерина и спирта,
  - 3) эфир, образованный глицерином и фосфорной кислотой,
  - 4) сфинголипиды,
  - 5) гликолипиды
7. К свойствам жирных кислот, входящих в состав нейтральных жиров, не относятся:
- 1) двойные связи не сопряженные, 2) число атомов углерода четное,
  - 3) двойные связи в цис – конфигурации, 4) **двойные связи сопряженные**,
  - 5) не растворяются в воде
8. К ненасыщенным жирным кислотам не относится:
- 1) линоленовая кислота, 2) олеиновая кислота, 3) линолевая кислота,
  - 4) **стеариновая кислота**, 5) арахидоновая кислота
9. К неомыляемым липидам относится:
- 1) сфинголипиды, 2) гликолипиды, 3) **терпены**, 4) триацилглицерины, 5) цереброзиды
10. К воскам относятся:
- 1) сфингомиелин, 2) лецитин, 3) **ланолин**, 4) церамид, 5) кефалин
11. Насыщенная жирная кислота, входящая в состав природных липидов:
- 1) олеиновая кислота, 2) **стеариновая кислота**, 3) линолевая кислота,
  - 4) арахидоновая кислота, 5) линолевая кислота
12. К фосфолипидам относится:
- 1) ланолин, 2) **кефалин**, 3) пальмитохолестерин, 4) цереброзид, 5) сфингомиелин
13. К терпенам не относится:
- 1) гераниол, 2) фарнезол, 3)  $\beta$ -каротин, 4) **холестерин**, 5) фитол
14. В состав хлорофилла входит:
- 1) **фитол**, 2) гераниол, 3) фарнезол, 4)  $\beta$ -каротин, 5) сквален
15. Холестерин является представителем:
- 1) желчных кислот, 2) гормонов коры надпочечников, 3) **стероидов**,
  - 4) моносахаридов, 5) половых гормонов
16. В состав ланолина не входит:
- 1) холестерол, 2) пальмитиновая кислота, 3) олеиновая кислота,
  - 4) миристиновая кислота, 5) **таурохолевая кислота**
17. К желчным кислотам не относится:
- 1) холевая кислота, 2) дезоксихолевая кислота, 3) хеноксихолевая кислота,
  - 4) литохолевая кислота, 5) **ацетоуксусная кислота**

18. К функциям липидов не относится:

- 1) источник химической энергии для анаболических реакций,
- 2) важный компонент клеточной мембраны,
- 3) источник атомов углерода для анаболических процессов,
- 4) защитная функция,
- 5) **катализ химических реакций**

19. При щелочном гидролизе триацилглицеридов образуется:

- 1) только глицерин, 2) **глицерин и натриевые соли жирных кислот**,
- 3) жирные кислоты, 4) соли жирных кислот, 5)  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$

20. Глицерофосфолипиды являются производными:

- 1) **L-фосфатидной кислоты**, 2) пальмитиновой кислоты,
- 3) сфингозина, 4) сфинголипидов, 5) терпенов

21. Температура плавления жирных кислот связаны:

- 1) **длиной углеродной цепи и степенью ее ненасыщенности**,
- 2) длиной углеродной цепи, 3) степенью ненасыщенности углеродной цепи,
- 4) расположением двойных цепи, 5) число карбоксильных групп в молекуле

22. К стеролам не относятся:

- 1) желчные кислоты, 2) половые гормоны, 3) стерины,
- 4) гормоны коры надпочечников, 5) **глицерофосфолипиды**

23. Ассоциаты образуют:

- 1) **липиды**, 2) производные углеводов, 3) белки, 4) нуклеиновые кислоты,
- 5) углеводы

24. Функция желчных кислот:

- 1) **эмульгирование липидов**, 2) исходные вещества для синтеза холестерина,
- 2) способствуют связыванию холестерина с альбумином,
- 4) кофермент фосфолипазы, 5) переносчик жирных кислот через мембрану клетки

25. При  $\beta$ -окислении жирных кислот с четным числом атомов углерода образуются:

- 1) **ацетил-CoA**, 2) ацетил-CoA и пропионил-CoA, 3) пропионил-CoA,
- 4) сукцинил-CoA, 5)  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$

26. При  $\beta$ -окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода образуются:

- 1) **сукцинил-CoA**, 2) ацетил-CoA и сукцинил-CoA, 3) пропионил-CoA,
- 4) ацетил-CoA, 5) ацетил-CoA и пропионил-CoA

27. Исходное вещество для синтеза жирных кислот:

- 1) **ацетил-CoA**, 2) пропионил-CoA, 3) сукцинил-CoA,
- 4) кетонные тела, 5) ацетоуксусная кислота

28. Исходное вещество при окислении жирных кислот:

- 1) **CoA производные** жирных кислот, 2) свободные жирные кислот,
- 3) сложные эфиры жирных кислот и глицерина,
- 4) эфиры, образованные жирными кислотами,
- 5) комплекс жирных кислот с карнитином

29. Гидролиз липидов в клетках катализируется:

- 1) каталазой,
- 2) **фосфолипазой**,
- 3) трипсином,
- 4) сукцинатдегидрогеназой,
- 5) химотрипсином

30. Исходное вещество для синтеза холестерина:

- 1) **ацетил-СoA**,
- 2) свободная жирная кислота,
- 3) сфингозин,
- 4) глицерин,
- 5) химотрипсин

31. Холестерин, синтезированный в печени, не используется:

- 1) для синтеза желчных кислот,
- 2) для синтеза гормонов коры надпочечников,
- 3) для синтеза прогестерона,
- 4) для синтеза эстрогенов,
- 5) **для синтеза триацилглицеринов**

32. Жирные кислоты через мембрану клетки:

- 1) **переносятся с помощью карнитина**,
- 2) не переносятся,
- 3) переносятся путем активной диффузии,
- 4) переносятся в свободном виде,
- 5) переносятся путем пассивной диффузии

33. При  $\beta$ -окислении жирных кислот не осуществляются реакции:

- 1) дегидрирование ацил-СoA,
- 2) гидратация транс-ненасыщенных ацил-СoA,
- 3) дегидрирование  $\beta$ -гидроксиацил-СoA,
- 4) взаимодействие  $\beta$ -кетоацил-СoA с СoA,
- 5) **синтез мевалоновой кислоты из ацетил-СoA**

34. Жирные кислоты переносятся кровью:

- 1) в свободном виде,
- 2) **в виде комплексов с альбумином**,
- 3) в виде комплексов с углеводами,
- 4) в виде комплексов с аминокислотами,
- 5) в виде комплексов с карнитином

35. У млекопитающих мононенасыщенные жирные кислоты синтезируются из:

- 1) олеиновой кислоты,
- 2) **пальмитиновой кислоты**,
- 3) арахидовой кислоты,
- 4) каприловой кислоты,
- 5) линоленовой кислоты

36. Кетонные тела образуются из:

- 1) **холестерина**,
- 2) сфингозина,
- 3) мевалоновой кислоты,
- 4) ацетоацетил-СoA,
- 5) глицерина

37. Основное место катаболизма жирных кислот:

- 1) клетки мышц,
- 2) **печень**,
- 3) почки,
- 4) желудок,
- 5) тонкий желудок

38. Основные липиды в составе мембраны клетки:

- 1) триацилглицерины,
- 2) **фосфолипиды**,
- 3) желчные кислоты,
- 4) холестерин,
- 5) плазмогены

39. Кетонные тела образуются:

- 1) **при катаболизме жирных кислот**,
- 2) при катаболизме моносахаридов,
- 3) при катаболизме желчных кислот,
- 4) при катаболизме алифатических спиртов,
- 5) при катаболизме нуклеотидов

40. Липолиз это:

- 1) **катаболизм нейтральных жиров**,
- 2) катаболизм углеводов,
- 3) синтез нейтральных жиров,
- 4) активация жирных кислот,
- 5) синтез фосфолипидов

### Нуклеиновые кислоты

1. В состав нуклеотидов не входит:

- 1) остаток фосфорной кислоты, 2) пиримидиновые основания,  
2) пуриновые основания, 4) дезоксирибоза, 5) **глюкоза**

2. В состав рибонуклеозидов входит:

- 1) остаток фосфорной кислоты и азотистое основание,  
2) **азотистое основание и рибоза**,  
3) азотистое основание и дезоксирибоза,  
4) остаток фосфорной кислоты и дезоксирибоза,  
5) остаток фосфорной кислоты и рибоза

3. В состав ДНК не входит:

- 1) аденин, 2) **урацил**, 3) тимин, 4) гуанин, 5) цитозин

4. В состав РНК не входит:

- 1) **2-Д-дезоксирiboфураноза**, 2) глюкопираноза, 3) Д-рибофураноза,  
3) фруктофураноза, 5) арабиноза

5. Нуклеотидом является:

- 1) аденозин, 2) гуанин, 3) **адениловая кислота**, 4) уридин, 5) цитозин

6. В состав дезоксирибонуклеотидов входит:

- 1) остаток фосфорной кислоты и азотистое основание,  
2) азотистое основание и рибоза,  
3) азотистое основание и дезоксирибоза,  
4) остаток фосфорной кислоты и дезоксирибоза,  
5) **остаток фосфорной кислоты, дезоксирибоза и азотистое основание**

7. Азотистое основание, которое не входит в состав РНК:

- 1) аденин, 2) урацил, 3) **тимин**, 4) гуанин, 5) цитозин

8. В составе ДНК содержится:

- 1) **галактопираноза**, 2) глюкопираноза, 3) Д-рибофураноза,  
4) фруктофураноза, 5) 2-Д-дехоксирибофураноза

9. Нуклеозидом не является:

- 1) гуанозин, 2) **рибозо-5-фосфат**, 3) аденозин, 4) уридин, 5) цитидин

10. Мономерными единицами нуклеиновых кислот являются:

- 1) **нуклеотиды**, 2) азотистые основания, 3) аминокислоты,  
4) рибозофосфаты, 5) моносахариды

11. В молекулах нуклеиновых кислот нуклеотиды связаны:

- 1) дисульфидными связями, 2) пептидными связями,  
2) 2'-5'-фосфодиэфирными связями, 4) водородными связями,  
5) **3'-5'-фосфодиэфирными связями**

12. Ядерная ДНК человека и животных:

- 1) **двойная спираль**, 2) циклический полинуклеотид,

- 3) состоит из одной полинуклеотидной цепи,
  - 4) состоит из двух циклических полинуклеотидов,
  - 5) состоит из трех полинуклеотидов
13. Водородные связи в молекуле ДНК образуются:
- 1) **межу А-Т и Г-Ц**, 2) только между А-Т, 3) только между Г-Ц,
  - 3) только между Г-5-метилцитозином, 5) между Г-А
14. Тип РНК, которые выполняет функцию переносчика активных аминокислот к месту синтеза:
- 1) информационная РНК, 2) ядерная РНК, 3) рибосомная РНК,
  - 4) **транспортная РНК**, 5) комплекс РНК и белка
15. Информация о **структуре белка от ДНК к рибосомам передается через:**
- 1) **информационную РНК**, 2) рибосомную РНК, 3) ядерную РНК,
  - 4) транспортную РНК, 5) все указанные РНК
16. Рибосома построена из:
- 1) **2-х субъединиц**, 2) 4-х субъединиц, 3) 1-ой субъединицы,
  - 4) 3-х субъединиц, 5) комплекса РНК и углеводов
17. В состав рибосомы входит:
- 1) **рибосомная РНК**, 2) ядерная РНК, 3) транспортная РНК,
  - 5) информационная РНК, 5) РНК и ДНК
18. Синтез белка начинается на рибосоме, состоящей:
- 1) только из рибосомной РНК, 2) рибосомной РНК и белков,
  - 3) **рибосомной РНК, информационной РНК и белков**,
  - 4) информационной РНК и белков, 5) ДНК и белков
19. Типы РНК, которые функционируют в клетках животных:
- 1) информационная РНК, 2) рибосомная РНК, 3) транспортная РНК,
  - 4) ядерная РНК, 5) **все указанные типы РНК**
20. К правилам Чаргаффа не относится:
- 1)  $A=T$ , 2)  $G=C$ , 3)  **$G+T=A+C$** , 4)  $G+C=A+T$ ,
  - 5) количество пуриновых оснований = количеству пиримидиновых оснований
21. Синтез информационной РНК на матрице ДНК называется:
- 1) **транскрипция**, 2) трансляция, 3) процессинг, 4) репликация, 5) инициация
22. Синтез ДНК называется:
- 1) инициация, 2) процессинг, 3) трансляция, 4) **репликация**, 5) транскрипция
23. Наследственная информация передается через:
- 1) **ДНК**, 2) РНК, 3) белки, 4) углеводы, 5) липиды
24. Молекула ДНК:
- 1) находится в цитозоле клеток, 2) **входит в состав ядра клеток**,
  - 3) связана с мембраной клеток, 4) связана с эндоплазматическим ретикулом,
  - 5) связана с рибосомами

25. Структура клеверного листа – это:

- 1) вторичная структура молекулы ДНК,
- 2) вторичная структура иРНК,
- 3) **вторичная структура молекулы тРНК,**
- 4) вторичная структура молекулы рРНК,
- 5) вторичная структура молекулы вирусной РНК

26. При синтезе белка каждая –аминокислота:

- 1) связывается со специфической тРНК,
- 2) связывается со специфической иРНК,
- 3) имеет специфическую рРНК,
- 4) **связывается с тРНК, со специфической вторичной структурой,**
- 5) связывается с тРНК со специфичной третичной структурой

27. Участок в молекуле тРНК, с которым связывается аминокислота:

- 1) псевдоуридиловая петля, 2) акцепторный участок, 3) антикодонавая петля,
- 4) варибельная петля, 5) дигидроуридиловая петля

28. тРНК связывается с рибосомой через:

- 1) псевдоуридиловая петля, 2) **акцепторный участок,** 3) антикодонавая петля,
- 4) варибельная петля, 5) дигидроуридиловая петля

29. Комплекс генов в хромосоме организма называется:

- 1) **геномом,** 2) геном, 3) кодоном, 4) опероном, 5) цистроном

30. Трансляция – это:

- 1) синтез и РНК, 2) **синтез белка,** 3) синтез ДНК, 4) синтез тРНК, 5) синтез рРНК

31. Генетическая информация в клетке передается по цепи:

- 1) ДНК →белок, 2) ДНК →иРНК →белок, 3) ДНК →тРНК →белок,
- 4) **ДНК →и РНК → т РНК →белок,** 5) ДНК →рРНК →белок,

32. Кодон – это:

- 1) **кодирующий аминокислоту участок и РНК, состоящий из 3-х нуклеотидов,**
- 2) участок иРНК, регулирующий синтез белка,
- 3) участок иРНК, участвующий в связывании иРНК с рибосомой,
- 4) участок иРНК, инициирующий синтез белка,
- 5) участок иРНК, не участвующий в синтезе белка

33. Генетический код не бывает:

- 1) триплетным, 2) вырожденным, 3) универсальным,
- 4) однозначным, 5) **неоднозначным**

34. ДНК в клеточном ядре:

- 1) находятся в свободном виде,
- 2) связаны со специфическими основными белками, 3) связаны с углеводами,
- 4) **связаны с кислыми белками,** 5) связаны с липидами

35. Синтез белка в клетке после инициации протекает, если имеются следующие компоненты:

- 1) ДНК, рибосомы, связанные с иРНК, полный пул α-аминокислот, ферменты,



- 2) **тРНК, рибосомы, связанные с и РНК, полный пул  $\alpha$ -аминокислот, ферменты,**
- 3) ДНК, т РНК, рибосомы, связанные с и РНК, полный пул  $\alpha$ -аминокислот,
- 4) ДНК, тРНК, свободные рибосомы, связанные с иРНК, полный пул  $\alpha$ -аминокислот,
- 5) ДНК, тРНК, рибосомы, связанные с иРНК, ферменты

36. В процессе биосинтеза белка аминокислота переводится в активированную форму под действием:

- 1) **аминоацил-тРНК-синтазы,** 2) ДНК-полимеразы,
- 3) аминотрансферазы, 4) РНК-полимеразы, 5) ДНК-гликазы

37. Синтез белка у прокариот на рибосоме начинается с:

- 1) аланина, 2) цистеина, 3) тирозина, 4) **формилметионина,** 5) глицина

38. Перевод последовательности нуклеотидов м РНК в последовательность аминокислот:

- 1) **основан на комплементарном спаривании кодонов м РНК и антикодона т РНК,**
- 2) основан на специфичности тРНК,
- 3) определяется активностью аминоксил - тРНК - синтазы,
- 4) определяется активностью ДНК-полимеразы,
- 5) определяется структурой тРНК

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Овчинников Ю.А. Биорганическая химия. – М., 1986.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биорганическая химия. – М., 1986.
3. Робертс Дж., Кассерио М. Основы органической химии. – М.: Мир, 1968. – Ч. 1. Ч. 2.
4. Ленинджер А. Основы биохимии. – М.: Мир, 1986. – Т.Т. 1-3.
5. Страйер Л. Биохимия: В 3-х томах. – М.: Мир, 1984 (1), 1985 (2-3).
6. Химия биологически активных соединений. Под ред. А.Н. Преображенского. – М.: Химия: В 2-х томах: 1968 (1), 1976 (2).
7. Степаненко Б.Н. Химия и биохимия углеводов. – М.: Высшая школа, 1978.
8. Шабарова З.А. Химия нуклеиновых кислот. – М.: МГУ, 1979.
9. Малер Г., Кордес Ю. Основы биологической химии. – М.: Мир, 1970.
10. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. – М.: Мир, 2000.
11. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. – М.: Мир, 2000.
12. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Высшая школа, 1985. – Ч. 1. Ч. 2.
13. Травень В.Ф. Органическая химия. – М.: Академкнига, 2004. – 1, 2 том.
14. Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство. – М.: Мир, 2001.

Учебное издание

Жусупова Галия Евентаевна  
Жусупова Айжан Избасаровна

**БИООРГАНИЧЕСКАЯ  
ХИМИЯ**

Часть II

*Учебное пособие*

Компьютерная верстка  
и дизайн обложки *Г. Калиевой*

**ИБ №10534**

Подписано в печать 01.03.2017. Формат 70х100 <sup>1</sup>/<sub>12</sub>. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Объем 12,83 п.л. Тираж 100 экз. Заказ №601.

Издательский дом «Қазақ университеті»

Казахского национального университета им. аль-Фараби.

050040, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71.

Отпечатано в типографии издательского дома «Қазақ университеті».